

## التأثيرات المرضية النسجية لعقار الدوكسوروبيسين على البنكرياس في ذكور الجرذان البيض

إلهام عبدالله علي<sup>١</sup>، حمد جنداري جمعة<sup>١</sup> و هناء خليل إسماعيل<sup>١</sup>

<sup>١</sup> قسم علوم الحياة، كلية العلوم،<sup>٢</sup> فرع الامراض وأمراض الدواجن، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل، الموصل، العراق

(الاستلام ٢٢ نيسان ٢٠١٤؛ القبول ١٨ أيار ٢٠١٤)

### الخلاصة

هدفت الدراسة الحالية الى تقصي التأثيرات الجانبية المرضية لعقار الدوكسوروبيسين Doxorubicin في نسيج البنكرياس في ذكور الجرذان البيض *Rattus norvegicus*. استخدم في هذه الدراسة ٥٥ جرذاً بالغاً بعمر (٣-٥-٢-٥) شهر. قسمت الجرذان الى مجموعتين، المجموعة الاولى ضمت (٣٥) جرذاً، المجموعة الثانية ضمت (٢٠) جرذاً. أظهرت الدراسة النسجية للبنكرياس، الوذمة في النسيج العنببي، تضخم في الخلايا المبطنة للعنبات، ظهور التليف الكيسي، تحول النسيج العنببي الى الصماوي، والتشخن في جدران الاوعية الدموية، الخثراء، الاحتقان في الاوعية الدموية. نستنتج ان الدوكسوروبيسين تأثيرات نسجية مرضية في البنكرياس في الجرح تحت الحادة أكثر من الجرع المزمنة.

### Histopathological effects of Doxorubicin on pancreas in male Albino rats

I.A. Ali<sup>١</sup>, H.J. Jumaa<sup>١</sup> and H.Kh. Ismael<sup>٢</sup>

<sup>١</sup> Department of Biology, College of Science, <sup>٢</sup> Department of Pathology and Poultry Diseases, College of Veterinary Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq

### Abstract

The aim of this study was to investigate the histopathological side effects of doxorubicin on pancreas tissue in male albino rats *Rattus norvegicus*. This study were used 55 adult rats (2.5-3.5) month of age. The rats divided into two groups, the first group include (35) rats. The second group were (20) rats. Microscopial examination of pancreas lesion demonstrated oedema around the acini, swelling of the epithelial cells of acini, occurrence of cystic fibrosis (mucoviscidosis) at the concentration of (4,5) mg/kg of body weight ,occurrence of small islets that form of few cells and exocrine-endocrine transformation. There were thickness in the walls of blood vessels, thrombus, congestion of blood vessels, we conclude, that doxorubicin had histopathological effect on pancreas in sub-acute doses more than chronic doses.

Available online at <http://www.vetmedmosul.org/ijvs>

يؤثر عقار الدوكسوروبيسين على كثير من التراكيب والمتغيرات الخلوية، فنجد الفحص بالمجهر الالكتروني لقلب الجرذان المعاملة بعقار الدوكسوروبيسين بجرعة ٣ ملغم/كغم من وزن الجسم يومياً لمدة ٤ أيام في الخلب، لوحظ فيها تغيرات تتكيسية degenerative changes للمايتوكوندريا وكانت واضحة، اذ حدثت زيادة في عدد وحجم المايتوكوندريا وكذلك هناك زيادة في كثافة الملاط وتعدد في أشكال المايتوكوندريا ووجود عدد هائل من المايتوكوندريا العملاقة giant mitochondria (٢)، كما يؤثر عقار الدوكسوروبيسين وظيفياً على القلب، اذ يؤدي الى

### المقدمة

يعد الدوكسوروبيسين أحد المضادات الحياتية المستخدمة في علاج انواع من السرطان ومنها ابيضاض الدم الحاد Acute leukemia، ورم الأرومة العصبية Neuroblastoma sarcomas، سرطان الثدي، المبيض، المثانة والعقد اللمفاوية Carcinoma of the breast, ovary, bladder and lymph nodes .(١) Wilms

Unterach, Austeria وهي النوعية المجهزة الى مستشفى الطب الذري والصيدليات في محافظة نينوى. يعبأ العقار بعبوة زجاجية 50mg/25ml of doxorubicin, Vial وتعطى للجرذان بالحقن بالخلب Intraperitoneal.

### حيوانات التجربة

استخدم في الدراسة ٥٥ من ذكور الجرذان البيض *Rattus norvegicus* بعمر ٣,٥-٢,٥ شهر وبأوزان ٢٢٥-٢٠٠ غرام. اخذت من بيت الحيوانات في كلية الطب البيطري وربت في اقسام بلاستيكية وباحجام مناسبة لضمان حرية الحركة وفرشت الاقسام بنشرة الخشب وكانت الاقسام تتضمن مرتين اسبوعيا لضمان نظافة الجرذان وسلامتها من الامراض، ووفرت الظروف المناسبة من حيث درجة الحرارة ٢٥-٢٠°C والاضاءة وتوفير التهوية الجيدة واعطت العلبة القياسية.

استخدمت تراكيز مختلفة من العقار، حيث استخدم الترکیز ١ ملغم/كغم (١٥) وكذلك استخدم الترکیز ٢ ملغم/كغم (١٦) وأستخدم كذلك الترکیز ٣ ملغم/كغم بالحقن في الخلب (١٧)، فيما حقنت حيوانات السيطرة بحجم مناسب من المحلول الملحي الفسلجي (١٨)، وقد حقنت الحيوانات بهذه الجرعة مرتين في الاسبوع أي كل ٨٤ ساعة (١٩).

وقد قسمت الحيوانات الى مجموعتين رئيسيتين: المجموعة الرئيسية الاولى عمّلت بالعقار بالجرعة تحت الحادة، استخدم فيها ٣٥ ذكر من الجرذان وقد حقن بـ ٦ جرعة مرتين في الاسبوع لمدة ثلاثة اسابيع. المجموعة الاولى: اعتبرت مجموعة سيطرة حقن بحجم مناسب بمقدار ١,٥ مل/كغم من وزن الجسم من المحلول الملحي الفسلجي. المجموعة الثانية: حقنت بعقار الدوكسوروبيسين بجرعة ١ ملغم/كغم من وزن الجسم. المجموعة الثالثة: حقنت بعقار الدوكسوروبيسين بجرعة ٢ ملغم/كغم من وزن الجسم. المجموعة الرابعة: حقنت بعقار الدوكسوروبيسين بجرعة ٣ ملغم/كغم من وزن الجسم. المجموعة الخامسة: حقنت بعقار الدوكسوروبيسين بجرعة ٤ ملغم/كغم من وزن الجسم. المجموعة السادسة: حقنت بعقار الدوكسوروبيسين بجرعة ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم. المجموعة السابعة: حقنت بعقار الدوكسوروبيسين بجرعة ٦ ملغم/كغم من وزن الجسم. المجموعة الرئيسية الثانية عمّلت بالعقار بالجرعة المزمنة؛ استخدم فيها ٢٠ ذكر من الجرذان وقد حقن بـ ١٢ جرعة خلال ٦ اسابيع وبمعدل مرتين في الاسبوع. المجموعة الاولى: اعتبرت مجموعة سيطرة حقن بحجم مناسب بمقدار ١ مل/كغم من وزن الجسم من المحلول الملحي الفسلجي. المجموعة الثانية: حقنت بعقار الدوكسوروبيسين بجرعة ١ ملغم/كغم من وزن الجسم. المجموعة الثالثة: حقنت بعقار الدوكسوروبيسين بجرعة ٢ ملغم/كغم من وزن الجسم. المجموعة الرابعة: حقنت بعقار الدوكسوروبيسين بجرعة ٣ ملغم/كغم من وزن الجسم.

بعد ٤ ساعة من آخر حقن (١٧) خدر الحيوان بمادة الايثر diethyl ether وبعد اجراء الصفة التشريحية له تم استئصال

تمدد القلب وزيادة في حجم الاذنين والبطينين وتضخم القلب Hypertrophy عند حقن الجرذان بالعقار بتركيز ٢,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم بمقدار ٦ جرعة لمدة أسبوعين (٣)، ويؤدي العقار الى نقصان ملحوظ في النتاج القلبي cardiac out put (٤) كما ان حقن الجرذان بالعقار يؤدي الى هبوط في الـ fractional shortenings وتنخن في دار البطين الايسر مقارنة بمجموعة السيطرة (٥). ويتأثر التروبوبين القلبي I (cTnI) وكذلك التروبوبين القلبي (cTnT) بالدوكسوروبيسين وهي علامة حيوية لتشخيص احتشاء عضلة القلب الحاد acute myocardial infarction عند حقن الجرذان (٦)، اذ لوحظت زيادة معنوية في الـ I troponin (٧)، عند حقن الجرذان بجرعة مفردة بمقدار ٣ ملغم/كغم (٧)، ولوحظ الارتفاع المعنوي في الـ T (cTnT) عند حقن الجرذان بالدوكسوروبيسين بتركيز ٧ ملغم/كغم من وزن الجسم (٨)، ويؤثر العقار على التعبير الجيني لكثير من البروتينات المتواجدة في الخلايا القلبية الوليدة myocytes، اذ لوحظت زيادة في التعبير الجيني لجينات موت الخلية المبرمج (P53, CD95) عند حقن الجرذان بمقدار ٣ ملغم/كغم من وزن الجسم كل يوم وآخر للوصول الى جرعة تراكمية ١٨ ملغم/كغم من وزن الجسم (٩)، كما لوحظ ان مستوى التعبير الجيني للـ metallothioneine (١٠)، وهو مركب يعطي حماية ضد العقار من تلف القلب، وكانت الزيادة بمقدار (١٠-١٣) مرة اعلى من الطبيعي (١٠). كما يؤثر العقار جانبيا على بعض المتغيرات الكيمohيوجينية في الكلية، في دراسات اجريت تم فيها حقن الجرذان بتركيزات مختلفة من العقار لوحظ فيها انخفاض في مستوى الصوديوم وارتفاع في البوتاسيوم والليوريا بالмصل (١١, ١٢).

كما لوحظ حدوث ارتفاع في مستوى الكرياتينين والليوريا بالمصل (١١-١٣)، وحدوث ارتفاع في مستوى الفسفور غير العضوي (١٢) ولوحظت البيلة البروتينية وكثرة الزلال بالبول proteinuria and albuminuria وزيادة الدهون بالدم hypoalbuminaemia (١٣, ١٤).

ولتأثيرات العقار الكيمohيوجينية والنسجية المرضية على بعض الاعضاء ولقلة البحث التي تتناول التأثيرات المرضية النسجية للعقار على البنكرياس، لذا أرتأينا في هذه الدراسة تسلیط الضوء على الآثار الجانبية للعقار على البنكرياس في الجرذان.

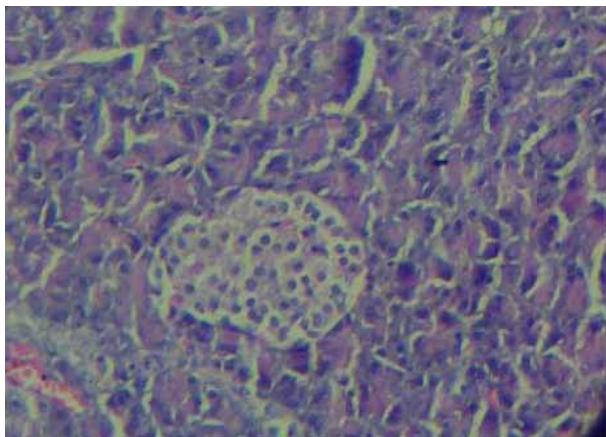
### المواد وطرائق العمل

#### العقار المستخدم

استخدم في الدراسة الحالية عقار الدوكسوروبيسين والذي يعد من المضادات الحياتية المستخلصة من مزارع الـ *caesieus* *Streptomyces peucetius* var doxorubicin. الاسم العلمي للعقار hydrochloride HCl شركة Ebewe pharma, Ges.m.b.H.Nfg.KG, A-4866

### الفحص النسجي للبنكرياس

أظهرت نتائج الفحص النسجي للبنكرياس لمجموعة السيطرة ظهور الشكل السوي للفصيقات البنكرياسية وجزر لانكرهانز، الشكل (١). وعند معاملة الجرذان بالعقار بتركيز ١ ملغم/كغم من وزن الجسم ولمدة ثلاثة أسابيع لم تظهر تغيرات نسجية على النسيج العنبلي أو جزيرات لانكرهانز، وعند المعاملة بالعقار بتركيز ٢ ملغم/كغم من وزن الجسم مرتين بالاسبوع لمدة ثلاثة أسابيع، ظهر نخر في الخلايا المكونة لجزيرات لانكرهانز، الاحتقان في الاوعية الدموية والتثخن في جدران بعض الاوعية الدموية، كما ظهر التضخم في الخلايا المبطنة للعنابات السنخية، الشكل (٢). كما لوحظت نفس التغيرات عند معاملة الحيوانات بالعقار بتركيز ٣ ملغم/كغم من وزن الجسم مرتين بالاسبوع ولمدة ثلاثة أسابيع، وعند الحقن بتركيز ٤ ملغم/كغم من وزن الجسم مرتين بالاسبوع لمدة ثلاثة أسابيع، أشار الفحص المجهرى الى ظهور الوذمة بين العنابات، الخثرة الاحتقان في الوعاء الدموي، كما ظهر التليف الكيسي (mucoviscidosis) *cystic fibrosis*، الشكل (٣)، كما أظهر الفحص النسجي للبنكرياس بعد المعاملة بالعقار بتركيز ٥ ملغم/كغم الى نخر خلايا الصماوية، الخثرة والوذمة الشكل (٤ و ٥) كما أشار الفحص النسجي للبنكرياس بعد معاملة الحيوانات بالعقار بتركيز ١ ملغم/كغم لمدة ستة أسابيع الى ظهور الوذمة، ضمور في الخلايا المبطنة للعنابات كما ظهر التكيس والاحتقان. وعند المعاملة بتركيز ٢ ملغم/كغم من وزن الجسم ظهرت تغيرات مشابهة للتغيرات الحاصلة في التركيز السابق، كما أشار الفحص النسجي للبنكرياس الى ظهور تثخن في جدار الوعاء الدموي، الوذمة، تحول النسيج العنبلي الى الصماوي وتكون جزيرات صغيرة الحجم، الشكل (٦) عند معاملة الحيوانات بالعقار بتركيز ٣ ملغم/كغم من وزن الجسم مرتين بالاسبوع لمدة ثلاثة أسابيع.



الشكل ١: مقطع مستعرض في بنكرياس جرذ يعود لمجموعة السيطرة، يوضح التركيب السوي للبنكرياس الذي يتكون من العنابات وجزيرات لانكرهانز. ملون 350X. H.&E.

البنكرياس ووضع مباشرة في محلول الفورمالين الداريء المتعادل ١٠٪ لغرض أجراء الفحوصات النسجية.

### الدراسة النسجية

بعد تثبيت البنكرياس في محلول الفورمالين الداريء المتعادل ١٠٪ أستخرجت الأعضاء ثم غسلت بماء الحنفية لمدة ١٥ دقيقة ثم مررت بسلسلة من الكحولات التصاعدية من الكحول الأثيلي في عملية الانكاز ٥٠٪، ٧٠٪، ٩٠٪، ١٠٠٪، لمدة ساعتين لكل تركيز لغرض سحب الماء، وأستبدل الكحول ١٠٠٪ مرة أخرى ثم روقت clearing العينات باستعمال الزايلين *xylene*، اذ مررت بمتغيرين وبمعدل ربع ساعة لكل متغير. بعد ذلك شربت impregnated العينات بالشمع + الزايلين بنسبة ١:١ في فرن وبدرجة انصهار (٦٠-٥٦)°م، ثم نقلت الى الشمع ١٠٠٪ ثم أجريت عملية الصب على النماذج وقطعت الى شرائح وبسمك ٤-٥ ميكرون.

عند التلوين استعمل الملون الهيماتوكسيلين - هارس وملون الايوسين *harris haematoxylin and eosin stain*، تم تحضير ملون الهيماتوكسيلين وفق ما جاء به (٢٤). وتم فحص المقاطع النسجية باستخدام مجهر ضوئي مركب، كما تم التصوير باستخدام مجهر ضوئي نوع B-350 مع كاميرا digital HD optica Italy.

### النتائج

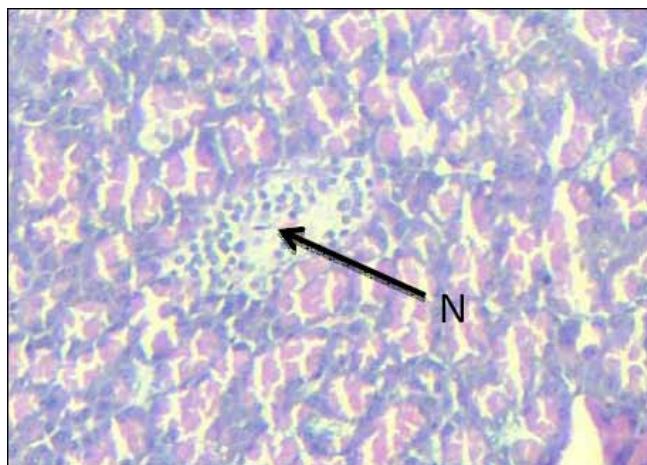
**الملاحظات العامة للجرذان المعاملة**  
بينت النتائج الحالية بعد المراقبة العيانية للجرذان وخلال ١٥ دقيقة الاولى بعد حقن الجرذان مباشرة أصابتها بالتهيج والحركة السريعة غير الطبيعية وفي جميع التراكيز ازداد التهيج بزيادة التركيز.

أما التغيرات السلوكية للحيوانات المحقونة بتركيز ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم، فقد لوحظ الخمول والانزواء وفقدان الشهية والاكتفاء بتناول الماء بعد الحقن بالجرعة الرابعة من هذه الجرعة.

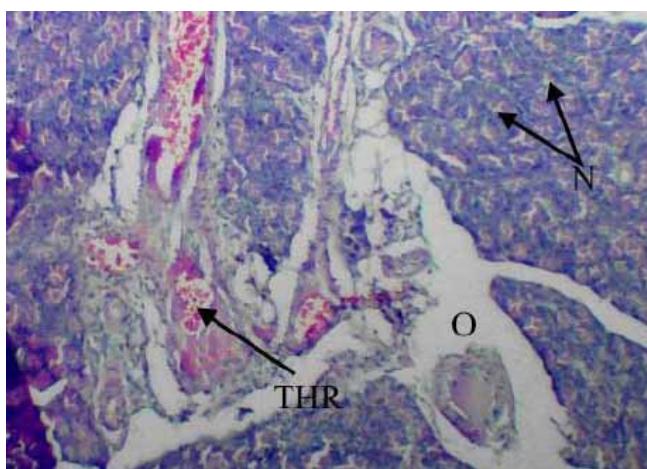
وعند الحقن بالتركيز ٦ ملغم/كغم من وزن الجسم، فقد أدى الى نفوق جرذ واحد من خمسة جرذان بعد الجرعة الرابعة ونفقت بقية الجرذان بعد الجرعة الخامسة.

### التغيرات المرضية العيانية للجرذان

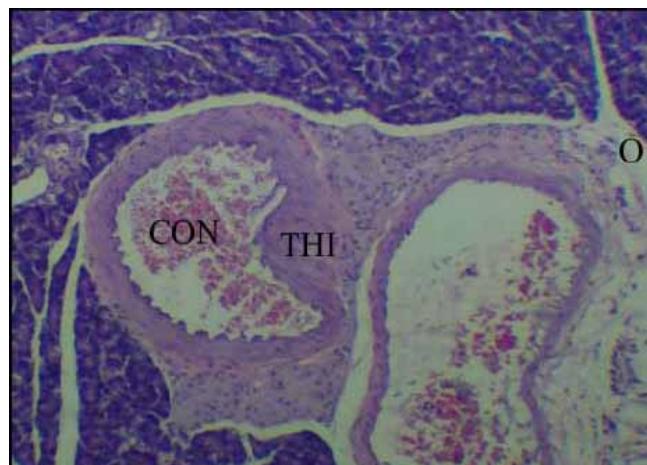
لوحظ عند المعاملة بتركيز ٤ و ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم الافرازات اللعابية واضحة على فم الحيوان وخروج اللعاب الى الخارج حول الفم، ونضوج أحمر Red exudate للعين والاسهال المائي ذي لون اصفر وفقدان الوزن، كما لوحظ تثخن في غشاء الخلب حول البنكرياس، و يظهر البنكرياس في حالة التصاق مع الكبد.



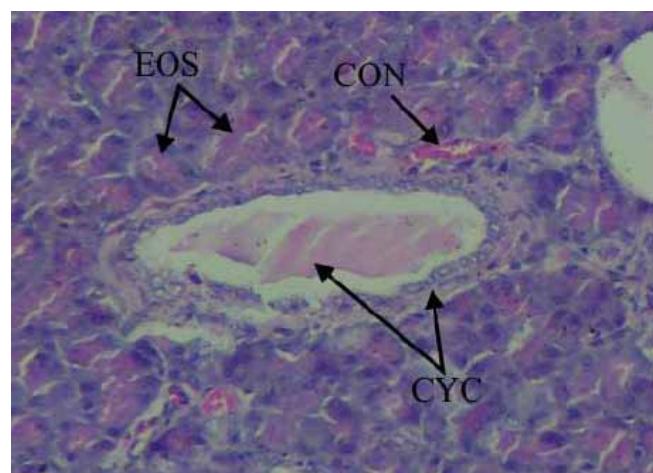
الشكل ٤: مقطع مستعرض في بنكرياس جرذ معامل بالدوكسوروبسين بتركيز ٥ ملغم/كغم مرتين بالاسبوع لمدة ثلاثة أسابيع يلاحظ فيه نخر الخلايا (N)، ملون H.&E. 350X.



الشكل ٥: مقطع مستعرض في بنكرياس جرذ معامل بالدوكسوروبسين بتركيز ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم مرتين بالاسبوع لمدة ثلاثة اسابيع، يلاحظ فيه نخر خلايا العنفات (N)، بداية تكون الخثرة (THR)، الوذمة (O). ملون H.&E. 350X.



الشكل ٢: مقطع مستعرض في بنكرياس جرذ معامل بالدوكسوروبسين بتركيز ١ ملغم/كغم من وزن الجسم مرتين بالاسبوع لمدة ثلاثة أسابيع، يوضح فيه الاحتقان (CON)، تثخن في جدار الوعاء الدموي (THI)، الوذمة (O). ملون H.&E. 142X.



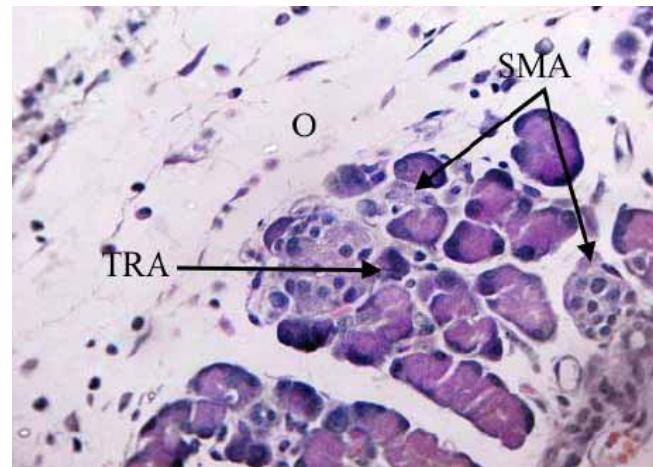
الشكل ٣: مقطع مستعرض في بنكرياس معامل بالدوكسوروبسين بتركيز ٤ ملغم/كغم مرتين بالاسبوع لمدة ثلاثة أسابيع، يلاحظ فيه ترسب مادة حامضية في النسج العنبية (EOS)، تكون التليف الكيسي (CON)، الاحتقان (CYC). ملون H.&E. 350X.

تجويفها فإنه مملوء بأفرازات حامضية غامقة dense eosinophilic secretion والتي تأخذ صبغة الايوسين عند الاصطباخ بالهيموتووكسيلين والايوسين (٢٢)، وهذا ما لوحظ في نتائج الصور النسجية المجهرية الاشكال (٩) و (١٠)، وقد لوحظت الأفرازات اللعابية وخروج اللعاب من الفم عند معاملة الجرذان بالدوكسوروبسين بتركيز ٤ و ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم، أن زيادة الأفرازات اللعابية تعود إلى حدوث الـ mucoviscidosis والتي حدثت عند هذين التركيزين، حيث تؤدي إلى تغيرات في الغدد اللعابية (٢٣)، ويؤدي إلى mucoviscidosis (٢٤) أيضاً إلى سوء الامتصاص malabsorption syndrome وهذا ما أثبتته نتائج الدراسة عند المعاملة بتركيز ٤ و ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم، حيث ظهر الاسهال، وتكون الجزيئات فيه غير محطمة ولكن السكري قد يظهر ولم تعرف الآلية لحد الان (٢٥). لقد أوضحت دراسة (٢٦) أن الجزيئات أما أن تكون متضخمة، ف تكون منتظمة الشكل، والخلايا متضخمة والنواة غير منتظمة الشكل، أو أن تظهر عليها علامات الضمور، وهي عدم انتظام شكل الجزيئات، ضمور الخلايا وكثافة نواتها، وعند زيادة الطلب على الانسولين يتحول النسيج العنبلي إلى النسيج الصماوي وظهور استمرارية بين النسيج العنبلي والنسيج الصماوي، وأعتبرت هذه الجزيئات أكثر نشاطاً من الجزيئات المتضخمة، وقد لاحظ (٢٧) أن هذه الخلايا شبيهة بالخلايا ذات الأفراز الخارجى في جزيئات الفئران المسنة المصابة بالسمنة.

كما يلاحظ ظهور جزيئات صغيرة جداً عند ضمور الجزيئات الكبيرة بسبب زيادة الطلب على الانسولين، ففي دراسات أجريت لوحظ فيها تكون جزيئات تتكون من بعض خلايا في اليوم العشرين من حمل الجرذان مع وجود الجزيئات الكبيرة التي تعانى الضمور نتيجة نشاطها (٢٨، ٢٩). وقد أظهرت نتائج الدراسة الحالية حدوث النخر الشديد، إذ لوحظ عند المعاملة بالعقار بتركيز ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم، الشكل (٤)، وقد تطابقت نتائج الدراسة مع نتائج دراسات أجريت على الارانب حقن بـ الدوكسوروبسين لمدة عشرة أسابيع، لوحظ فيها فقدان النسيج البنكرياس البؤري مع التليف (٣٠).

### المصادر

- Roach S. Pharmacology for health professionals. Philadelphia: Lippcott, William and Wilkins, Awolters Kluwer company, 2005:pp.476- 478.
- Balli E, Mete UO, Tuli A, Tap O, Kaya M. Effect of melatonin on the cardiotoxicity of doxorubicin. Histo Histopathol. 2004;19:1101-1108.
- Swamy AV, Gulliaya S, Thippeswamy A, Koti BC, Manjula DV. Cardioprotective effect of curcumin against doxorubicin- induced myocardial toxicity in albino rats. Indian J Pharmacol. 2012;44:73-77.
- Chen M, Hein S, Le DQ, Feng W, Foss M, Kjems J, Besenbacher F, Zou X, Bunger C. Free radicals generated by tantalum implants antagonize the cytotoxic effect of doxorubicin. Int J Pharm. 2013;448:214-220.
- Hydock DS, Lein CY, Hayward R. Anandamide preserves cardiac function and geometry in an acute doxorubicin cardiotoxicity rat model. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2009;14:59-67.



الشكل ٦: مقطع مستعرض في بنكرياس جرذ معامل بالدوكسوروبسين بتركيز ٣ ملغم/كغم من وزن الجسم مرتين بالأسبوع لمدة ستة أسابيع، يوضح فيه الوذمة (O)، تحول النسيج العنبلي إلى النسيج الصماوي (TRA)، تكون جزيئات صغيرة (SMA). H.&E. 420X. ملون ٤٢٠X.

### المناقشة

أظهرت نتائج الدراسة حدوث نضج ممزوج بالدم حول العينين عند المعاملة بالعقار بجرعة ٤ و ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم مرتين بالأسبوع لمدة ثلاثة أسابيع، وجاءت هذه النتيجة مطابقة إلى نتائج دراسة أخرى، كما لوحظ حدوث الاسهال، وقد تطابقت النتائج مع نتائج دراسة أخرى (٣). كما أظهر البحث حدوث نفوق عند الحقن بتركيز ٦ ملغم/كغم من وزن الجسم لمدة ثلاثة أسابيع، حيث أدى الحقن إلى نفوق جرذ واحد بعد الجرعة الرابعة ونفقت بقية الجرذان بعد الجرعة الخامسة.

وقد جاءت نتائج الدراسة مطابقة إلى نتائج دراسة أخرى، إذ أشارت هذه الدراسة إلى أنه عند الحقن بالدوكسوروبسين بجرعة مفردة بمقدار ٣٠ ملغم/كغم من وزن الجسم أدت إلى موت ٢ من ٨ جرذان بعد يوم واحد من الحقن. إن سمية الدوكسوروبسين تعتبر ناتجة عن الاعتلال لعضلة القلب cardiomyopathy والنephropathy والذي يساهم في نسبة الهمات بعد المعاملة بهذا العقار (٢٠).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية التخن في جدران الأوعية الدموية في نسيج البنكرياس. أن وتشخن طبقة البطانة الداخلية للأوعية الدموية للبنكرياس المصابة بالسكري يعود إلى نشاط الخلايا البطانية فيها والتي قد تؤدي في بعض الحالات إلى حدوث الانسداد الجلجي أو الكلي، (٢١).

وعند التركيز ٤ و ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم، لوحظ حدوث التليف الكيسي إذ تلاحظ قنوات الغدد والاسناخ ضامرة ومبطن بطبقة من خلايا مكعبية صغيرة ذات نواة صغيرة قاعدية، أما

- ameliorated during antioxidant L-carnitine supplementation. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3:428-433.
19. Bozcali E, Suzer O, Gursoy HN, Atukeren P, Gumustas KM. Effect of erucic acid supplemented feeding on chronic doxorubicin doxorubicin toxicity in rats. *Int J Clin Exp Med*. 2009;2:337-347.
  20. Bancroft JD, Stevens A. Theory and Practice of Histological Techniques. 2<sup>nd</sup> ed. Churchill: Livingstone, 1982:pp.110,111,188,190,371.
  21. Herman EH, Zhang J, Chadwick DP, Ferrans, V. Comparison of the protective effects of amifostine and dextrazoxine against to toxic of doxorubicin in spontaneously hypertensive rats. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;45:329- 334.
  22. Volk BV, Willman KF. Hemochromatosis and diabetes. In: The diabetics pancreas. New York: Plenum Press, 1977:pp.315-325.
  23. Montgomery GL. Textbook of Pathology. Volum 1. E & S. Edinburgh and London: Livingstone Ltd., 1965:p.318.
  24. Curran RC, Crocker J. Curran's Atlas of Histopathology. 4<sup>th</sup> ed. New York: Harvey Miller Publishers, Oxford University Press, Inc., 2008:pp.177,181.
  25. MacSween RNM, Whaley K. Muir's Textbook of Pathology. 13<sup>th</sup> ed. Arnold. New York: Oxford University Press, Inc., 1997:pp.364,744-809.
  26. Lecompte PM, Gepts W. The pathology of Juvenile diabetes. In: The diabetic pancreas. Volk BW, Wellman KJ. New York: Plenum Press, 1977:pp.231-287.
  27. Atkins W, Matty AJ. The effect of age on same aspects of obese (ob/ob) mouse pancreatic islet morphology and metabolism. *J Endoc*. 1973;58:XVII.
  28. السليم، الهام عبدالله. تأثير الحمل على الكبد البنكرياس الصمامي وقشرة الغدة الكظرية في الفئران. رسالة ماجستير، كلية العلوم الجامعية المستنصرية، بغداد ١٩٩٨.
  29. Aerts A, Vercruyss I, Van Assche FA. The endocrine pancreas in virgin and pregnant offspring of diabetic pregnant rats. *Diabetes Res Clin Pract*. 1997;38:9-19.
  30. Van Vleet TJ, Greenwood L, Ferrans VJ, Rebar AH. Effect of selenium-vitamin E on Adriamycin induced cardiomyopathy in rabbit. *Am J Vet Res*. 1978;39:997-1010.
  6. Adams JE, Schechtman KB, Landt Y, Landenson JH, Jaffe AS. Comparable detection of acute myochardial infarction by creatin kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem*. 1994;40:1291-1295.
  7. Assiri AMA, Abdel-Wahab AFI. Carosine protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Saudi Pharmaceut J*. 2003;11:23-31.
  8. Herman EH, Lipshultz SE, Rifai N, Zhang J, Papoian T, Yu ZX, Takeda K, Ferrans VJ. Use of cardiac troponin T levels as an indicator of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cancer Res*. 1998;58:195-197.
  9. Sayed-Ahmed MM, AL-Shabanah OA, Hafez MM, Aleisa AM, AL-Rejaie SS. Inhibition of gene expression of heart fatty acid binding protein and organic cation/carnitine transporter in doxorubicin cardiomyopathy rat model. *Eur J Pharmacol*. 2010;640:143-149.
  10. Kang YJ, Chen Y, Yu A, Voss-McCowan M, Epstein P. Over expression of methionine in the heart of transgenic mice suppresses doxorubicin cardiotoxicity. *J Clin Invest*. 1997;100:1501-1506.
  11. Abou Seif HS. Protective effects of rutin and hesperidine against doxorubicin-induced nephrotoxicity. *Beni-suef Univ J App Sci*. 2012;1:1-18.
  12. Aly NH. Reno-Protective efficiency of coenzyme Q10 on Adriamycin-Induced nephrotoxicity in rats. *J Appl Sci Res*. 2012;8:589-597.
  13. Okuda S, Oh Y, Tsuruda H, Onyama K, Fujimi S. Adriamycin-induced nephropathy as a model of chronic progressive glomerular disease. *Kidney Internat*. 1986;29:502-510.
  14. Venkatesan N, Punithavathi D, Arumugam V. Curicium prevents Adriamycin nephrotoxicity in rats. *Br J Pharmacol*. 2000;129:231-234.
  15. EL-Sayyad HI, Ismail MF, Gaur RL, Fernando A, Raj MH, Ouhtit A. Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-fluorouracil (5-fu) on liver of male albino rats. *Int Biol Sci*. 2009;5:466-473.
  16. Powis G, Kooistra KL. Doxorubicin induced hair loss in the Angora rabbit: a study of treatment to protect against the hair loss. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1987;20:291-296.
  17. Patil L, Balaraman R. Effect of melatonin on doxorubicin induced testicular damage in rats. *Int J Pharma Tech Res*. 2009;1:879-884.
  18. AL-Shabanah OA, Hafez MM, AL-Harbi MM, Hassan ZK, AL-Rejaie SS, Asiri YA, Sayed-Ahmed MM. Doxorubicin toxicity can be