



جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة كربلاء
كلية التربية للعلوم الصرفة - قسم علوم الحياة

دراسة مقارنة لتأثير المستخلص المائي لمادتي *Commiphora molmol* L. و *Boswellia serrata* L. على بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية في ذكور الجرذان النرويجية البيض المستحث بها الفشل الكلوي

أطروحة مقدمة إلى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في علوم الحياة/علم الحيوان

من قبل الطالب

أحمد نعمة عيسى الموسوي

بكالوريوس علوم الحياة/كلية التربية للعلوم الصرفة- ابن الهيثم/

جامعة بغداد 2004

ماجستير علوم حياة/كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة كربلاء

2014

بإشراف

أ.د. ستار جاسم حتروش

كانون الأول 2019 م

ربيع الثاني 1441 هـ

الإهداء

إلى منجي البشرية بالهدى والفرقان
إلى حامل لوائه والعروة الوثقى
إلى أهل البيت الذين أذهب الله عنهم الرجس وطهرهم تطهيرا
إلى الراحل الذي ما رأته العين...
إلى من كنت أتمنى وجوده معي في هذه اللحظة ...
إلى روح الغائب عني لكن ذكره تكراه تعيش معي..
إلى عزي وفخري ...
والدي الشهيد (رحمه الله تعالى)
إلى من أسهرت عينها في تربيتنا وصارعت مكابد الحياة من أجلنا...
إلى من أغرقتني بحنانها والدتي العزيزة
إلى رمز الأمان وكنز الزمان...أخي العزيز.....
إلى كل من يحبني ويسعده نجاحي
إلى زوجتي واطفالي الأعزاء
إلى كل من له حق عليّ
أهدي هذا الجهد المتواضع

الباحث

أحمد....

بسم الله الرحمن الرحيم الشكر والتقدير

الحمد لله على ما أنعم، وله الشكر على ما ألهم، من عموم نعم ابتدأها، وسبوغ آلاء أسداها، وتمام منن والاهاء، جَمَّ عن الإحصاء عددها، ونأى عن الجزاء أمدتها، وتفاوت عن الإدراك أبدها، والصلاة والسلام على خير الأنام، وكاشف الظلام، وعلى إله الهداة إلى الأنام، وسلّم تسليماً كثيراً.
أوجه شكري وتقديري إلى رئاسة جامعة كربلاء وعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئاسة قسم علوم الحياة للجهود المبذولة في تذليل كثير من العقبات خلال مسيرة البحث، وبعد أقدم خالص شكري ووافر امتناني إلى الأستاذ الفاضل الدكتور ستار جاسم حتروش كلية الزراعة/ جامعة كربلاء لاقتراحه مشروع البحث وإشرافه المباشر عليه وتوجيهاته العلمية السديدة وعرفاناً مني بالجميل، ولا أنسى بالذكر أستاذي ومشرفي المرحوم المغفور له الأستاذ الدكتور عبد الأمير عودة إسماعيل (رحمه الله تعالى) كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء لجهده المميز وتوجيهاته القيمة.

ويطيب لي أن أشكر الدكتور نزار جبار مسؤول وحدة الفحص النسيجي في مستشفى الحسين التعليمي لمساندته الجادة ومشورته العلمية، وأشكر الأستاذ الدكتور ابراهيم صالح من كلية الصيدلة/ جامعة المستنصرية والدكتورة هنادي سليم من كلية التربية للعلوم الصرفة- ابن الهيثم/ جامعة بغداد لما أبدوا من مساعدة ورعاية.

ويسرني أن أتقدم بوافر الشكر والاحترام إلى الدكتور مازن حامد من كلية الصيدلة جامعة كربلاء والأستاذ الدكتور صادق حسن من كلية الصيدلة جامعة الكوفة لما قدماه لي من عون وإرشاد علمي سديد خلال مسيرة البحث.

وأود أن أعبّر عن امتناني ووفائي للدكتور حسين سعيد المبرجى كلية التمريض/ جامعة وارث الأنبياء الذي طالما تفانى في تقديم النصيحة والدعم والإرشاد جزاه الله عني خير الجزاء.

وأجد لزاماً عليّ أن أتقدم بالشكر إلى الأخ والصديق العزيز السيد نبراس الحسيني في الدراسات العليا. والاعتزاز والتقدير للأخوة الأعزاء لاسيما رئيس قسم علوم الحياة الدكتور نصير مرزا، والاعتزاز والتقدير للأخوة الأعزاء زملائي وزميلاتي طلبة الدراسات العليا.

وأخيراً أوجه شكري وامتناني إلى الأكف البيض التي طالما دفعتني للسير قدماً في طريق العلم وزرعا في نفسي روح المجاهدة وصولاً إلى تحقيق الهدف المنشود، وإلى من كانوا سندي في الحياة وافر محبتي واعتزازي... لعائلتي.

وبكل امتنان أشكر كل من مد يد العون والمساعدة بقولٍ أو فعلٍ لإنجاز هذا البحث.

الباحث

أحمد

إقرار المشرف على الأطروحة

أشهد بان إعداد هذه الأطروحة الموسومة (دراسة مقارنة لتأثير المستخلص المائي لمادتي *Boswellia serrata L.* و *Commiphora molmol L.* على بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية في ذكور الجرذان النرويجية البيض المستحث بها الفشل الكلوي) قد جرى تحت إشرافي في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في علوم الحياة / علم الحيوان

التوقيع:

الاسم: أ.د ستار جاسم حتروش

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: كلية الزراعة - جامعة كربلاء

التاريخ: / / 2019

توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف، أحيل هذه الأطروحة إلى لجنة المناقشة لدراساتها وبيان الرأي فيها.

التوقيع:

الاسم: أ.م. د. نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ: / / 2019

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الاطروحة الموسومة بـ (دراسة مقارنة لتأثير المستخلص المائي لمادتي *Boswellia serrata* L. و *Commiphora molmol* L. على بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية في ذكور الجرذان النرويجية البيض المستحث بها الفشل الكلوي) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الاطروحة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع:

الاسم: أ.م. د. مسلم مالك الاسدي

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

الكلية والجامعة: كلية العلوم الإسلامية- جامعة كربلاء

التاريخ: / / 2019

الخلاصة

هدفت هذه الدراسة إلى معرفة تأثير المستخلص المائي لمادتي صمغ المر *Commiphora molmol* L. وصمغ الكندر *Boswellia serrata* L. على بعض معايير الدم الكيموحيوية والنسجية للكلى في ذكور الجرذان النرويجية البيض المستحث بها الفشل الكلوي.

أجريت هذه الدراسة في البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء، وتمت خلال الفترة من تشرين الثاني 2017 إلى تشرين الأول 2018، استعملت في هذه الدراسة ذكور الجرذان المختبرية من النوع النرويجي الأبيض *Rattus norvegicus*، وتم الحصول عليها من البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة / كلية العلوم / جامعة ذي قار، وتراوحت أعمارها ما بين (8-10) أسابيع ومعدل أوزانها ما بين (200-240) غرام، وقسمت هذه الحيوانات الى 8 مجاميع عوملت 7 مجاميع بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ ، وبتركيز 0.6 mg / kg من وزن الجسم ولكل يوم ولمدة ستة أسابيع لاستحثاث الفشل الكلوي المزمن (Chronic Renal Failure (CRF) ومجموعة واحدة بقيت بدون معاملة باعتبارها مجموعة سيطرة سالبة.

استعملت في التجربة 120 جرذاً ذكراً بالغاً قسمت الحيوانات عشوائياً الى 8 مجاميع متساوية العدد، وضمت كل مجموعة 15 جرذ، وبواقع 5 حيوانات لكل مجموعة عوملت كل مجموعة بأحد تراكيز احدي النباتات علماً إن المجموعة الواحدة تم تقسيمها الى ثلاث مجاميع فرعية بموجب مدة التجريع (أسبوع، أسبوعين، ثلاثة أسابيع) بعد استحثاث المرض جرعت الحيوانات بالمستخلصات المائية لنباتي صمغ المر، وصمغ الكندر، وبالتراكيز (10و20و30) ملغم/ كغم من وزن الجسم بالإضافة الى مجموعة السيطرة السالبة، والموجبة.

اشارت نتائج الكشف عن المركبات الفعالة في المستخلص المائي لصمغي المر والكندر إلى تواجد عدد من المركبات الفعالة وذلك باستعمال الكواشف الكيميائية المختلفة، إذ أظهرت الكشوفات النوعية أن المستخلصين يحتويان عدداً من المركبات الفعالة مثل: التانينات، والصابونينات، والكلايكوسيدات، والتربينات، والستيرويدات والفلافونيدات، وأظهرت تقنية (High Performance Liquid (HPLC) Chromatography للكشف عن المركبات الفعالة الفينولية والفلافونويد والراتنجية للمستخلص المائي لصمغي المر والكندر.

جمعت عينات الدم واستنصل الكلية من المجاميع السيطرة والمعاملة بكلوريد الكاديوم والمجاميع المعالجة بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر بعد استحثاث الفشل الكلوي المزمن ، لدراسة بعض المعايير الكيموحيوية والتي شملت قياس مستوى كل من: الجزيئة الجارحة للكلى 1- Kidney Injury

Summary

Molecule-1(KIM-1)، والسيستاتين C (Cys-C) Cystatin C، ومعدل الترشيح الكبيبي Neutrophil Glomerular Filtration Rate (GFR)، وعدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوكالين Gelatinase-associated Lipocalin (NAGL)، والكرياتينين، واليوريا، ونايتروجين يوريا الدم Blood Urea Nitrogen (BUN)، وبروتين الألبومين Protein albumin، ودراسة التغيرات النسجية المرضية للكلية بالمجهر الضوئي والمجهر الإلكتروني النافذ لمجاميع الجرعة المؤثرة.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية إلى إن استحثاث الفشل الكلوي المزمن بمادة كلوريد الكادميوم أدى وظيفياً ونسجياً إلى وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مستوى وGFR، وارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الكرياتينين، واليوريا، ونايتروجين يوريا الدم، والألبومين، وKIM-1، وCys-C، وNGAL لجميع التراكيز والفترات مقارنة مع مجموعتي السيطرة والمعاملة، كما اشارت النتائج إن تجريع المجاميع المعاملة بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر أدى إلى حصول ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى وGFR، وانخفاض غير معنوي ($P > 0.05$) في مستوى الكرياتينين، واليوريا، ونايتروجين يوريا الدم، والألبومين، وKIM-1، وCys-C، وNGAL مقارنة مع مجموعتي السيطرة السالبة والموجبة.

إن استحثاث الفشل الكلوي المزمن أدى إلى حصول تغيرات نسجية في كلى الحيوانات المعاملة مقارنة مع مجموعة السيطرة إذ ظهرت تغيرات في نسيج الكلية حصل بها احتقان دموي Blood Congestion، والتهاب الكبيبية Glomerulonephritis، وتخرس Necrosis، وتنكس النبيبات الكلوية Renal Tubular Degeneration، وارتشاح الخلايا الالتهابية، ووجود المواد البروتينية في النبيبات الكلوية، وتوسع محفظة بومان، وزيادة خلوية بالكبيبية، فيما بينت نتائج الفحص بالمجهر الإلكتروني ان تراكم كلوريد الكادميوم أتلف النبيبات الكلوية، وانحسار Regression وتنكس Degeneration السايوبلازم وتدمير Destroyed النواة، وتكتل Agglomeration الكروماتين، وذمة Edema المايكوتونديريا، والاختلاف في أحجامها وأشكالها، وبعضها مدمرة Destroyed، وانحسار Regression بطانة الأعراف Endothelium Cristae فيها.

يمكن الاستنتاج من النتائج أعلاه أن المعاملة بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر تأثيراً إيجابياً في إصلاح ما سببه التسمم بالكادميوم من أضرار على العديد من المعايير الكيويحيوية والنسجية والعضيات الخلوية وحماية الكلية من التأثيرات الضارة ووجود تحسن واضح لنسيج الكلية عن طريق اختزال التغيرات التنكسية والكبيبية ذات قطر قريب من الطبيعي، وتحسن في عضيات الخلية وكذلك زيادة القدرة على عملها كعوامل مضادة للأكسدة، ومحفزة للمناعة، وكذلك كعوامل مضادة للالتهاب.

الفصل الاول

المقدمة

Chapter One

Introduction

الفصل الثاني

استعراض المراجع

Chapter Two Literature Review

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Chapter Three Materials and Methods

الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

Chapter Four

**Results and
Discussion**

الاستنتاجات والتوصيات

**Conclusions and
Recommendations**

A decorative scroll graphic with a white body and a grey shadow, set against a blue border. The scroll is partially unrolled, with the top and bottom edges curving inward. The text is centered within the scroll's body.

المصادر

References

1-1 المقدمة Introduction :

تحتوي النباتات الطبية مواداً فعالة تستعمل لأغراض علاجية أو كمواد أولية لتصنيع الأدوية ومعالجة مختلف الأمراض، إذ استعملت هذه النباتات من قبل المجتمعات المختلفة للأغراض الطبية، ووجد هناك أكثر من 5000 نوع منها ولكن القليل منها تم دراسته ووصفه، ويمكن أن تعد المنتجات الطبيعية لهذه النباتات مصدراً فعالاً آخرًا لاكتشاف الفعالية الحيوية كمضادات للسرطان Anticancer والأوكسدة Antioxidant (Adebayo *et al.*, 2010).

وقد استعملت في علاج العديد من الأمراض وخاصة الفشل الكلوي (Renal Failure (RF) والتي تكون الكلية فيها غير قادرة على إزالة النواتج الأيضية النهائية من الدم وتنظيم السوائل والإلكتروليتات والتوازن الحامضي في السوائل خارج الخلية (Ricci *et al.*, 2012)، وتعد مضاعفات الفشل الكلوي المزمن خطراً رئيساً في أمراض القلب الوعائية كانسداد الشرايين يكون ذا تأثير سلبي على الكلية فيؤدي إلى زيادة تدهور وظيفة الكلية (Hsu Jung *et al.*, 2014)، ويعد الفشل الكلوي المزمن من الأمراض الواسعة الانتشار في العالم حسب ما اشارت اليه منظمة الصحة العالمية إذ تتراوح نسبة الإصابة بالفشل الكلوي المزمن في العراق بحوالي (100-130) حالة جديدة لكل مليون شخص (الحبال، 2002).

يسبب الكاديوم (Cd) أضراراً عديدة للبيئة والانسان ويؤثر على عدة أعضاء مثل الكلى والرئتين والعظام، وتعد الكلى العضو الرئيسي المستهدف لعمله، ويتداخل العنصر عند التعرض المزمن وشبه المزمن في عملية التمثيل الغذائي عن طريق القشرة الكلوية مما يؤدي إلى خلل في الكلى (Siddiqui, 2010). الكاديوم هو ملوث صناعي وبيئي مهم يمكن أن يلحق الضرر بالعديد من الأجهزة بما في ذلك الرئة والكبد والكلى والعظام (ATSDR, 2008; Jarup and Akesson, 2009)، فضلاً عن ذلك، يمكن أن يسبب اضطرابات الغدد الصماء وهي مسببة للسرطان (Byrne *et al.*, 2009)، ومع أنماط التعرض المزمن المنخفض المستوى الشائع لدى الإنسان، تعد الكلية الهدف الرئيس للسمية، إذ يتراكم في الخلايا الظهارية للنبيب الملتوي القريب؛ مما يؤدي إلى خلل وظيفي عام يتميز بغزارة البول والوزن الجزيئي المنخفض للبروتين البولي (Jarup and Akesson, 2009; Prozialeck and Edwards, 2010)، وتشير الأدلة إلى أن إصابة الكلى التي يسببها الكاديوم يمكن أن تؤدي إلى تغييرات (إما زيادة أو نقصان) في وظيفة الكبيبية على المدى الطويل مسبباً فشل كلوي مزمن (Weaver *et al.*, 2011)، ويكون لسمغي المر والكندر العديد من الآثار المفيدة في العلاجات التقليدية للعديد من الأمراض المختلفة.

هناك أسباب مختلفة قد تؤدي إلى الفشل الكلوي، وأمراض جهازية، والعيوب البولية غير المرتبطة بالكلية (Loh and Cohen, 2009) ينتج الفشل الكلوي المزمن عن فقدان التدريجي الذي لا رجعة فيه لأعداد كبيرة من النفرونات العاملة ولا تحدث الأعراض السريرية الخطيرة غالباً حتى ينخفض عدد النفرونات الوظيفي إلى ما بين 70 إلى 75 في المائة على الأقل عن المعدل الطبيعي (Ali et al., 2013).

يعد نبات صمغ المر (*Myrrh*) *Commiphora molmol* هو نبات يفرز مادة صمغية راتنجية زيتية مأخوذة من ساق أنواع مختلفة من جنس *Commiphora* من عائلة *Burseraceae* الذي ينمو في الشمال الشرقي لأفريقيا والجزيرة العربية، ويحتوي الصمغ على سكريات متعددة وبروتينات، بينما الزيت الطيار مكون من الستيرويدات والستروولات والتربينات ذات رائحة مميزة ومستخلصة من تربينات الفريون (Evans et al., 2002) يكون ذو فعالية مضادة للالتهابات ومضادة للحمى (Qureshi et al., 1993).

أما نبات صمغ الكندر *Boswellia serrata* هي شجرة من عائلة *Burseraceae*، تنمو في مناطق صحراوية شبه استوائية جافة في الهند وشمال إفريقيا والشرق الأوسط (Siddiqui, 2011)، واستعمل راتنج الصمغ *B. serrata* كعلاج فعال للصداع (Dalla Libera et al., 2014) والتهاب القولون (Gupta et al., 2001) والتهاب المفاصل (Ammon, 2006 ; Nusier et al., 2007).

أشارت الدراسات العلمية الحديثة إلى قدرة *B. serrata* كمضاد قوي للأكسدة (Kokkiripati et al., 2017; 2011; Beghelli et al., 2017) ومضاد للالتهابات (Ammon, 2006 ; Siddiqui, 2011) كعامل ومُعدّل للجهاز المناعي (Ammon, 2010). كما أنه فعال في الحد من وذمة الدماغ (Winking et al., 2000)، وتُعزى الآثار الدوائية لمستخلص راتنج *B. serrata* أساساً إلى أحماض البوسوليك، لا سيما حامض 11-كيتو-بوسوليك (Keto-β-Boswellic Acid-11 (KBA) وحامض الأسيتيل 11-كيتو-بوسوليك (Acetyl-11-Keto-β-Boswellic Acid (AKBA) (Abdel-Tawab et al., 2011).

Boswellia serrata (Kundur) يتميز بكونه مضاد للالتهابات من خلال انخفاض مستويات تفاعلات البروتينات في إعادة نقص التروية الكلوية بعد الإصابة الإقفارية Ischemic (قلة تجهيز الدم) للكلية الذي يؤدي إلى انخفاض مستويات نتروجين يوريا الدم Bun واليوريا والكرياتينين (Patel et al., 2004)، ويستعمل صمغ الكندر في الطب اليوناني لمعالجة الاضطرابات الكلوية فضلاً عن استعمال الزيت الراتنجي لمعالجة امراض مختلفة مثل الاسهال وسوء الهضم وامراض الرئة والتهاب المفاصل والاضطرابات البولية وتقرح القرنية، وأيضاً مكون من صيغة كيميائية مركبة (Khare, 2007 ; Prajapati et al., 2009).

1-2 الهدف من الدراسة Aim of the Study:

أشارت الأبحاث في السنين الأخيرة ازدياد امراض الفشل الكلوي نتيجة العوامل المختلفة كالتلوث البيئي وغيرها وعدم كفاءة الأدوية المستعملة في معالجة أو تقليل الأضرار الناتجة عن ذلك فكان لابد من البحث عن مواد أكثر فعالية للحد من هذا المرض ومنها الأعشاب الطبية، لذا هدفت الدراسة الحالية الى بيان الدور الوقائي والعلاجي للمستخلص المائي لمادتي *Boswellia serrata* و *Commiphora molmol* وبجرع مختلفة في الحيوانات المستحث فيها الفشل الكلوي باستعمال كلوريد الكادميوم على بعض المعايير الكيموحيوية والنسجية، الناتجة من استحثاث الفشل الكلوي، ونظراً لقلّة الأدوية في مجال معالجة الفشل الكلوي والمساهمة في إيجاد علاج نباتي آمن للفشل الكلوي والذي يؤدي الى تجنب استعمال الأدوية والمواد الكيميائية التي من المحتمل ان يكون لها تأثيرات جانبية شديدة، وذلك من خلال دراسة تأثير استحثاث الفشل الكلوي في الجرذان والمعاملة بالمستخلص المائي لمادتي *Boswellia* و *Commiphora molmol* L. وشمّلت الدراسة:

أولاً: قياس بعض المعايير الكيموحيوية والتي تشمل:

1- قياس مستوى اليوريا والكرياتينين Creatinine and Urea.

2- قياس مستوى نتروجين يوريا الدم (BUN) Blood urea nitrogen .

3- قياس مستوى بروتين الألبومين Protein Albumin.

4- قياس مستوى الجزيئة الجارحة للكلية -1 (KIM-1) Kidney Injury Molecule-1.

5- قياس مستوى عدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NGAL).

6- قياس مستوى السيستاتين C (Cys-C) Cystatin C.

7- قياس معدل الترشيح الكبيبي (GFR) Glomerular Filtration Rate.

ثانياً: دراسة التغيرات النسجية المرضية للكلية بالمجهر الضوئي وإضافة المجهر الإلكتروني لمجاميع الجرع المؤثرة.

2- استعراض المراجع : Literatures review**1-2 النباتات الطبية : Medical plants**

تعد النباتات الطبية مصدراً وافراً لمستخلصات كيميائية Chemical extracts وتمتلك العديد منها نشاطاً مهماً، بوصفها عوامل مضادة للأكسدة (Smith and Winder, 1996)، وأن لاستعمالها في علاج الأمراض له جذور عميقة في تاريخ الإنسان إذ استعملت منذ القدم في علاج الحروق والفطريات الجلدية Dermatophyte، والإصابات المرضية والالتهابات (Shahidi, 2004)، وهذا شائع حتى نهاية القرن التاسع عشر إذ تم استعمالها لعلاج العديد من الأمراض والاضطرابات الصحية منذ العصور القديمة إذ تمثلت النباتات وأجزائها والأوراق والأزهار والجذور في الحضارات القديمة مكانة مهمة لأغراض التغذية والصحة بما في ذلك الأمراض المختلفة مثل الحمى والأوجاع والالتهابات والعقم وغيرها (Alaribe et al., 2011)، واستعملت النباتات أيضاً كمواد منكهة ولحفظ الأغذية بجانب أهميتها كمصدر للتغذية (Hassan, 2012).

توارثت المجتمعات البشرية استعمال النباتات الطبية للسيطرة على الأمراض أو الوقاية منها على مدى قرون عديدة، فقد كان البابليون والسومريون والأكاديون أول من سجل استعمال النباتات علاجاً للعديد من الأمراض في حوالي عام 2600 قبل الميلاد (Kaur et al., 2011)، ويحدث هذا؛ بسبب الخصائص العلاجية والنشاط الدوائي، وبالتالي يطلق عليها النباتات الطبية (Silva and Junior, 2010)، وإن استعمال أجزاء النبات (البذور أو السيقان أو الجذور أو الأوراق أو اللحاء أو الأزهار) لأغراض علاجية وبيولوجية تُعرف باسم طب بديل أو الطب النباتي (Steven and Ehrlich, 2011)، ويعتمد حوالي 70٪ من المجتمعات البشرية على استعمال النباتات للرعاية الصحية الأولية على الرغم من أن الاستعمال البشري للنباتات الطبية قد زاد في العالم إلا أن المعرفة في هذا المجال قليلة ولاسيما في آلية العلاج وايض النباتات (Mamedov, 2012) وكشفت الدراسات الاستقصائية الدوائية الحديثة أن حوالي 250 نباتاً استعملت في العالم العربي كدواء لعدد من الأمراض المختلفة (Azaizeh et al., 2008).

يستعمل الطب الشعبي النباتات الطبية والبكتيريا والحيوانات والفطريات كمصادر للمنتجات الطبيعية التي لها تأثير صيدلاني، والتي تستعمل لعلاج العديد من الأمراض، ويعد استعمال المستخلصات مهماً جداً في العلاجات التي تُستعمل في العديد من الوظائف (Seenivasan et al., 2006)، وتعد النباتات من المصادر القيمة لرعاية الافراد (Gislene et al., 2000)؛ بسبب وجود نسبة عالية من المركبات الكيميائية النباتية التي يمكن عزلها والتي تستعمل كمركبات نقية أو مستخلصات (Mariassyova, 2006).

(Akinmoladun *et al.*, 2007)، والتي تظهر دوراً محتملاً كبيراً في علم الأمراض السريري وهي مفيدة في علاج العديد من الأمراض (Chandrasekharnath *et al.*, 2013).

تعمل النباتات الطبية كمصدراً غذائياً من جهة ودوائياً ضد الأمراض المختلفة من جهة أخرى نظراً لما يحتويه بعض اجزائها النباتية من مركبات كيميائية ذات فائدة وأهمية كبرى لتأثيرها الوظيفي ونشاطها العلاجي للإنسان والحيوان، فضلاً عن ذلك تحتوي النباتات الطبية على العديد من المكونات التي تعزز تطور وتخليق العديد من الأدوية ومحتوى مكوناتها التي لها نشاط علاجي لتوليفها بشكل طبيعي وتراكمها في جسم النباتات، وهذا ما يسمى الأيض الأولي والثانوي (Honcock and Greger, 2012)، وتستعمل معظمها كمحفزات للنمو (Cabuk *et al.*, 2003)، ومضادات للبكتريا والفطريات، وكذلك كمضادات للأوكسدة (Saeid and Tariq, 2007)، وكذلك لتحفيز وظائف الجهاز الهضمي من خلال زيادة إنتاج الأنزيمات الهاضمة وتعزيز فعالية الكبد والبنكرياس والأمعاء الدقيقة (Rahman and low, 2006).

يبدو أن البلدان التي لا تمتلك صناعات كيميائية متطورة هي التي تبحث عن علاج يعطي نتيجة من مصادر نباتاتها الطبيعية (Hanefi *et al.*, 2004)، ويأخذ جسم الإنسان التأثير العلاجي المفيد من النباتات الطبية إما من خلال العادات الغذائية أو باستعمالها كعقاقير، وبالتالي تدخل النباتات في تصنيع الأدوية المليئة للأمعاء والعقاقير المخففة للدم والعديد من الأدوية الأخرى (Iqbal *et al.*, 2011).

كما أن التوجه نحو العلاج بالنباتات الطبية له ما يبرره، إذ تبين أن تعاطي الأدوية المصنعة كيميائياً له تأثيرات جانبية خطيرة، ربما تظهر بمرور الوقت وبصورة تراكمية، وبالمقابل فإن استعمال النباتات ومستخلصاتها عبر مئات السنين لم يظهر إلا القليل من التأثيرات الجانبية (Saibara *et al.*, 2003).

تعد العقاقير المصنعة من مستخلصات نباتية مثل مركبات الستيرويد أكثر رواجاً من نظيراتها المصنعة كيميائياً، فضلاً عن كون النباتات الطبية لها تأثيرات متعددة بعكس العقاقير المصنعة كيميائياً التي لها تأثير في الغالب، ناهيك عن الحاجة الى اضافة عقاقير أخرى مثل الفيتامينات لمنع التأثيرات الجانبية للأدوية المصنعة (Aboolenein, 1982).

2-2 وصف مركبات النباتات الطبية Description compounds of medicinal**:plant**

تعد المواد الأيضية مثل الكربوهيدرات، والأحماض العضوية والأحماض الأمينية، والفيتامينات، والهرمونات، والفلافونويد، والفينولات، والكلوكوسينولات glucosinolates ضرورية لنمو النبات وتطويره والتكيف مع الإجهاد والدفاع إلى جانب أهمية النبات نفسه وتحدد هذه المواد الأيضية الجودة الغذائية للطعام، مثل اللون، الذوق، الرائحة، مضادات الأكسدة، مضاد للسرطان، خافض ضغط الدم، مضادات الالتهاب، مضادات الميكروبات، محفز للمناعة، وخفض الكوليسترول (Irchhaiya et al., 2015).

تتكون المواد الأيضية الثانوية من جزيئات عضوية تنتجها النباتات وعمليات النمو الطبيعية ولا تشارك في تطور الكائن الحي، ولها وظيفة فعالة في عملية التمثيل الضوئي والتنفس، فإن عدم وجود أبيض ثانوي لا يؤدي إلى موت النبات، لكن يثبت بأضرار على المدى الطويل يضعف بقاء الكائن الحي، وغالباً ما يلعب دوراً مهماً في الدفاع عن النباتات، وهذه المركبات هي مجموعة متنوعة للغاية من المنتجات الطبيعية التي يتم تخليقها من قبل النباتات والفطريات والبكتيريا والطحالب والحيوانات، ويصنف معظم الأيض الثانوي، مثل التربينات، والمركبات الفينولية والقلويدات على أساس الأصل الحيوي، وقد يتم بناء الأيض الثانوي عن طريق التركيبات الصناعية المعدلة لمسارات الأيض الرئيس (Roze et al., 2011)، ويمكن تقسيم الأيض الثانوي النباتي استناداً إلى أصولها الحيوية إلى ثلاث مجموعات رئيسة (Mahmoud and Croteau, 2002):

1. مركبات التربينويد (التربينات) Terpenoid compounds (terpenes).
2. المركبات الفينولية (الفينولات) Phenolic compounds (phenolics).
3. القلويدات الحاوية على النيتروجين Nitrogen-containing alkaloids.

ينتشر 8000 مركب فينولي أو ما يزيد عنها على نطاق واسع في جميع أنحاء المملكة النباتية، وتتنوع الفينولات من مركبات بسيطة ذات وزن جزيئي منخفض، أو مركبة ذات حلقة عطرية واحدة إلى التانينات الكبيرة والمعقدة والبوليفينول المشتق، ويمكن تصنيفها بناءً على عدد وترتيب ذرات الكربون الخاصة بها، وعادة ما تتواجد مقترنة بالسكريات والأحماض العضوية، وتصنف الفينولات في مجموعتين: الفلافونيدات واللافلونيدات (Strack, 1997)، وتعرف القلويدات على أنها مركبات أساسية يتم توليفها بواسطة كائنات حية تحتوي على ذرة النيتروجين غير المتجانسة أو أكثر مشتقة من الأحماض الأمينية (مع بعض الاستثناءات)

وفعالة دوائياً، ويرتبط اسم الفصل مباشرة بحقيقة أن جميع الفلويديات تقريباً هي مركبات أساسية (قلوية)، وتشكل الفلويديات مجموعة كبيرة جداً من المستقلبات الثانوية، مع أكثر من 12000 مادة معزولة، وهناك مجموعة كبيرة من الصيغ الهيكلية التي تأتي من مسارات مختلفة للتنوع الحيوي وتقدم فعالية دوائية متنوعة للغاية وهي سمة مميزة للمجموعة (Briemann *et al.*, 2006).

3-2 شجرة نبات المر (*Commiphora molmol* (myrrha):

ينتمي هذا النبات إلى عائلة Burseraceae (Kulloli and Kumar, 2013) ويعد أفراد هذه العائلة ذات قيمة عالية لما لها من خصائص عطرية (Kaviratna and Sharma, 2009)، وتزود بعض المجتمعات في العالم بالعديد من المواد الكيميائية النباتية التي يمكن استعمالها في الطقوس الدينية والطب الشعبي (Lemeniha *et al.*, 2003).

استعمل المصريون القدماء صمغ المر في سوائل عملية التحنيط وكانت الصين القديمة تستعمل صمغ المر كعامل طبي وكذلك في الأطعمة والمشروبات كتوابل، وفي العطور ومستحضرات التجميل الأخرى كرائحة (Marshall, 2004)، وينتج البخور من قبل اثنين من أجناس هذه العائلة *Boswellia* و *C. myrrha* التي توزعت في جنوب الجزيرة العربية والمناطق المجاورة (Langenheim, 2003)، وصنف نبات صمغ المر *C. myrrha* اعتماداً على (Soni *et al.*, 2013):

Kingdom: Plantae

Phylum: Tracheophyta

Class: Magnoliopsida

Order: Sapindales

Family: Burseraceae

Genus: *Commiphora*

Species: *molmol*

Botanical name: *C. molmol* (myrrha)

يعود لهذا الجنس حوالي 200 نوعاً واسعاً منتشراً في أفريقيا (يُسمى المر الأفريقي) وجنوب الجزيرة العربية (يُسمى بالمر العربية واليمينية) والهند خاصةً وفي المناطق المدارية وشبه الاستوائية (Blumenthal *et al.*, 1998 ; Adam and Selim, 2013). نبات صمغ المر هو شجرة تقليدي

معروف جيداً والذي يمكن تعريفه بأنه نبات يحتوي على راتنج ذو علكة صفراء ذات رائحة عبقة يتم الحصول عليها من سيقان وأفرع أنواع *Commiphora* (Steyn, 2003; Brendler et al., 2010) الصمغ الطبيعي والراتنجات الطبيعية مهمة جداً في البلدان التي توجد فيها؛ لأنها تساهم في إدارة وتنمية الأراضي الجافة فضلاً عن دورها في الأمن الغذائي والتجهيز الصناعي وتحسن البيئة (Tadesse et al., 2007 ; DeCarlo and Ali, 2014).

يشترك مصطلح المر من الكلمة الآرامية المر أو مورا التي بمعنى الحدة في حين أن الاسم العام، *Commiphora* يأتي من الكلمة اليونانية *kommi* تعني صمغ و *phoros* التي تعني حامل (Al Ashry et al., 2003).

2-3-1 الوصف النباتي Plant description :

يوجد هذا النبات على نطاق واسع في المناطق الحارة الجافة كما في جنوب غرب آسيا وخاصة في المملكة العربية السعودية واليمن وعمان وكذلك في شرق وجنوب أفريقيا على وجه التحديد إثيوبيا والصومال وكينيا (Vollensen, 1985; Omer et al., 2011)، وهي شجرة صغيرة أو شجيرة تمتلك أوراق مسننة بلا زوائد مع ازهار حمراء مصفرة وثمار بنية صغيرة يبلغ طولها 9 أقدام، وجذعها سميك قصير مفتوح يحتوي على تجاويف انشطارية *schizogenous* (Shuaib et al., 2013)، يكون الفرع الرئيس متشابك ذو عقد مع غصين مدبب حاد، تظهر الشجرة بشكل ضئيل الحجم؛ بسبب الجذع الشوكي المتفرع الذي يتصل بالعديد من القنوات الراتنجية (المادة الصمغية) في الأدمة المحيطة والتي تقطر الراتنج عندما تقطع (David Crow, 2013).

يعتني الطب الشعبي بالصمغ والراتنجات الطبيعية من النباتات المر واستعماله في النكهة ومستحضرات التجميل والصابون والمنظفات والبخور والكريمات والعطور والدهانات والمواد اللاصقة والأصباغ الصناعية (Tilahun, 1997 ; Taddese, 2012)، وتعد السموم النباتية لصمغ *C. myrrha* مواد خام آمنة تستعمل في المستحضرات الصيدلانية والصناعات الغذائية (Rao et al., 2001)، لكنه يشكل خطراً خلال فترة الحمل؛ بسبب فعاليته المدرة للطمث (Al-Harbi et al., 1994) شكل (2-1) يوضح شجرة صمغ المر وصمغ الراتنج.



(B)

(A)

شكل (1-2) صمغ الراتنج (A) وشجرة صمغ المر (B) *Commiphora myrrha*.

2-3-2 المكونات الفعالة لصمغ المر واستعمالاتها: Active constituents of

:*Commiphora molmol* (myrrha) and their uses

أشارت العديد من الدراسات إلى أن نبات صمغ المر يمتلك مركبات كيميائية نباتية مختلفة بما في ذلك التربينات، الستيرويدات، الفلافونويدات، الكلايكوسيدات، الفلويديات والليكنينات (Hanu *et al.*, 2005 ; Su *et al.*, 2009). وقد يحتوي علكة الراتنج الزيتي oleo-gum-resin على مركبات أفضية ثانوية متنوعة تشمل الزيت المتطاير (7-17%) الذي يبلغ ما يقارب 8% من الزيوت الأساسية والراتنج (25-40%) و الصمغ (57-61%)، و 25% قواعد ذات مذاق لاذع (Kokate *et al.*, 2005; Shen and Lou, 2008) تمتلك مركبات الأيض الثانوية عند عزلها فعالية علاجية وبيولوجية متنوعة (Lukas *et al.*, 2007; Nomicos, 2005; Abdul-Ghani *et al.*, 2009) وأمراض الجهاز الهضمي، والتهاب المفاصل، والجروح، والتهاب اللثة، والأمراض الصدرية الطفيلية، وارتفاع التأثير المحتمل المضاد للجراثيم (Termentzi *et al.*, 2011; Rapper *et al.*, 2009).

(Drago *et al.*, 2002; 2012; Al-Abdalall, 2013) منها تأثيرها ضد عدوى المسالك البولية (Sheir *et al.*, 2001)، وقد استعملت Rahman *et al.*, 2008) وداء البلهارسيا والجذام والزهري (Ali, 2007; Mohammed, 2014; Alhussaini *et al.*, 2015)، ولا تأتي الفعالية الزيوت الأساسية لصبغ المر في علاج التهاب الشعب الهوائية الحاد والمزمن والتهاب الجيوب الأنفية الحاد (Federspil *et al.*, 1997)، ويظهر الصمغ المر العديد من الفوائد بما في ذلك خصائص مضادة للفطريات ومطهر ومقشع (Paraskeva *et al.*, 2008). المضاد للميكروبات لصبغ المر من الصمغ فقط؛ لأن المستخلص من أوراق هذا النبات له تأثير محتمل مضاد للميكروبات على العديد من الكائنات الحية (Paraskeva *et al.*, 2008).

كشفت دراسة (Al-Daihan *et al.*, 2013) وجود إشارة مختلفة للنوعين *C. molmol* و *C. longa* التي يمكن أن تمنع نمو عدد من البكتيريا مثل *Escherichia coli* و *Streptococcus pyogenes* وغيرها من البكتيريا فضلاً عن ذلك، فإن صمغ المر يعد مصدراً جيداً للتانينات المستعملة كمدرر للبول ومضاد للسكري، وكما يحتوي على المواد الكيميائية النباتية المستعملة في الحد من الكوليسترول والدهون الثلاثية وخفض السكر في الدم (Salama *et al.*, 2014)، وكذلك له فعالية وقائية ضد سمية الكلية باستعمال المادة المطفرة (Methotrexate (MTX)، فقد تم التأكد من فعاليته ضد الجذور الحرة في المختبر لمستخلص راتنج *C. molmol* وقدرته على حماية الكلى من الإجهاد التأكسدي الناتج عن MTX والالتهابات وموت الخلايا المبرمج مشيراً إلى دور إشارات العوامل /Antioxidant Response Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) Element (ARE) المضادة للأكسدة، وأظهر الفحص التجريبي الجذري في المختبر Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) فعالية مستخلص راتنج *C. molmol* في تفكيك الجذور الحرة في الآونة الأخيرة (Mahboubi and Kazempour, 2016).

أظهرت دراسة Ghaith وجماعته (2015) أن جرعة LD₅₀ عن طريق الفم مرتفعة إلى حد ما قيمتها أكثر من 15000 ملغم / كغم في الفئران، وبينت الدراسة السمية الحادة في الجرذان التي جرعت مستخلص صمغ المر 5000 ملغم / كغم فيما يتعلق بالجرعة العلاجية المعتادة عند الشعوب لصبغ المر (10 ملغم / كغم / يوم) أو (600 ملغم / يوم)، وبالتالي يمكن استعمال مؤشره العلاجي العالي عن طريق الفم كمؤشر تقريبي لحد واسع بين الجرعات الفعالة والسامة (Massoud *et al.*, 2001; Abo-Madyan *et al.*, 2004; Soliman *et al.*, 2004; Barakat *et al.*, 2005).

4-2 شجرة نبات الكندر (*Boswellia serrata*):

يعرف نبات *Boswellia serrata* باسم الكندر (kundur)، والذي يفرز من ساق نبات يحتوي غدد افرازية، ينتمي إلى عائلة Burseraceae والتي تضم 17 جنساً و600 نوعاً (Sultana et al., 2013). ويستعمل بشكل شائع في الطب الهندي على مدى قرون عدة في علاج الأمراض المختلفة وخاصة الروماتيزم والأمراض الجلدية، وقد تم عزل العديد من المكونات الكيميائية الفعالة دوائياً منه (Singh et al., 2007; Shah et al., 2008)، ويعد مضاداً للفطريات (Sultana et al., 2013)، ويمتلك فعالية مضادة للسرطان (Huang et al., 2000)، وقد أشارت بعض الأبحاث إلى أن صمغ الكندر له خواص وفعاليت عديدة منها خواص مناعية (Pungle et al., 2003)، مفيدة في الربو القصبي (Gupta et al., 1998)، والتهاب القولون (Gupta et al., 2001) ومرض كرون (متلازمة ايبضية وراثية التهاب مزمن يصيب القناة الهضمية) (Gerhard et al., 2001) ومضاد لفيروس التهاب الكبد الوبائي (Hussein et al., 2000)، ومضاد للالتهابات لاسيما التهاب المفاصل (Alam et al., 2012)، وكذلك يمتلك فعالية مضادة للاكتئاب (Adake et al., 2013)، وكما يمتلك فعالية لحماية الكبد (Ibrahim et al., 2011)، وحماية الكلى (Alam et al., 2011)، فضلاً على دوره كمضاد للميكروبات (Rajendra et al., 2013) وعلاج لداء السكري (Haleem and Azezi, 2009) وغازرة البول (Ibrahim, 2007; IbnSina, 2007).

1.1 Plant Scientific Classification: (Anjum et al., 2019)

Kingdom: Plantae

Phylum: Tracheophyte

Class: Magnoliopsida

Order: Sapindales

Family: Burseraceae

Genus: *Boswellia*

Species: *Boswellia serrata*

Binomial name: *Boswellia serrata*

2-4-1 الوصف النباتي: Plant description

هناك ما لا يقل عن 29 من أفراد عائلة Burseraceae، ومنها *Boswellia serrata* وتمتاز هذه النباتات بامتلاكها ساق ذات ارتفاع متوسط، ويغطي الجذع بطبقة رقيقة من اللحاء ذات لون رمادي مخضر، وله أوراق مركبة متبادلة وأزهار على شكل نجمة، وهي شجرة متوسطة الحجم، يصل ارتفاعها إلى 2-3

Review

متراً (Thorn, 2008)، وصمغ الكندر منتج راتنجي لشجرة شائكة، ويزرع على نطاق واسع في الهند وعمان واليمن، ويكون الصنف الهندي بلون بني ذهبي، ونصفه صلب في البداية، وفي وقت لاحق يتصلب جميعه، وطعمه مر المذاق (Rashan et al., 2019).

ذكر Shaik ur Rayees أن الكندر الهندي الطازج أخضر اللون ويصبح أحمر أو أبيضاً في بعض الأحيان عندما ينضج، وتصنع بشكل جيد، والكندر المغشوش براتنج الصنوبر (sanober) والصمغ (Babool)، حيث يتم التعامل معه بشكل مصنع، وهو سهل التمييز عندما يوضع في النار ولا يشتعل، ويتبخر الراتنج من الدخان لكن الكندر يتجمد ورائحته تثبت نفسها والشكل (2-2) يوضح شجرة صمغ الكندر والشكل (3-2) يوضح صمغ الراتنج الجاف والطري (Anjum et al., 2019).



شكل (2-2) شجرة صمغ الكندر (Kundur (*Boswellia serrata*) (Rashan et al., 2019).



الراتنج الطري (B)

الراتنج الجاف (A)

شكل (2-3) أنواع الراتنج لنبات صمغ الكندر (*Boswellia serrata*) (Anjum et al., 2019)
 2-4-2 المكونات الفعالة لصمغ الكندر واستعمالاتها
:*Boswellia serrata* and their uses

المكونات الفعالة لأنواع *Boswellia* يحتوي الراتنج على حوالي 60-80 ٪ من راتنج قابل للذوبان في الكحول، و15-20 ٪ من الصمغ القابلة للذوبان في الماء و5-7 ٪ من الزيوت الأساسية، وكذلك جزء من السكريات والمواد البوليمرية موجودة أيضًا في نطاق محدود، وهناك العديد من المركبات النباتية الفعالة الموجودة في أنواع *Boswellia*، تتغير كمية ونوعية هذا المركب من عائلة إلى أخرى تجعل الأنواع مختلفة عن بعضها البعض، ترتبط الأسباب وراء هذه الاختلافات بالمناخ ووقت الحصاد والحالة الجغرافية (Ammon, 2011). يتم وصف المكونات الفعالة المختلفة لمستخلصات راتنج الصمغ في المكونات الفعالة الموضحة في الجدول (1-2) (Rashan et al., 2019).

جدول (1-2): المكونات الفعالة للكندر *Boswellia* وخصائصها الطبية

S.No.	Active components of <i>Boswellia</i>	Medicinal Properties
1	E-beta ocimene	Antimicrobial and antioxidant
2	Cembrene	Antimicrobial and antioxidant
3	Alpha Cubebene	Antimicrobial
4	Sabinene	Antimicrobial, antioxidant, antitumor, Larvicidal
5	Beta clemene	Anti cancer, wound healing
6	Allo aromandendrene	Antibacterial, antifungal
7	Alpha Thujene	Antimicrobial and antioxidant
8	Alpha pinene	Anticancer, antidiabetic, antioxidant, antimicrobial, analgesic
9	Lupeolic acid	Anticancer, anti-inflammatory

2-5 عنصر الكاديوم Cadmium :

يعد الكاديوم من العناصر الثقيلة التي تلعب دوراً مهماً في التلوث البيئي إذ تشكل خطراً على صحة الانسان والحيوان (Tartre,1992)، وهي عناصر غير ضرورية من الناحية الحيوية، وتوجد في البيئة بتراكيز نزره أو قليلة ولها سمية عالية (Klaassen *et al.*, 1986)، وقد أكتشف هذا العنصر عام 1871 ويؤلف حوالي 1-2 جزء بالمليون من قشرة الأرض (Public Health Goal, 1999)، ويوجد الكاديوم في البيئة على هيئة كلوريد الكاديوم ($CdCl_2$) وأوكسيد الكاديوم (CdO) وكبريتيد الكاديوم (CdS) وكاربونات الكاديوم ($CdCO_3$) وكبريتات الكاديوم ($CdSO_4$) (SCAN, 2003) ، وهو ينتمي إلى مجموعة العناصر الثقيلة شديدة السمية التي تسبب أضراراً صحية خطيرة من خلال امتصاصه عن طريق القناة الهضمية أو من خلال الجهاز التنفسي وكذلك قدرته على اختراق المشيمة أثناء الحمل مسبباً أضراراً للأغشية والحمض النووي DNA (Kan and Meijer, 2007)، فضلا عن ذلك يؤدي امتصاصه عن طريق الجهاز الهضمي الى تمزق الغشاء المخاطي للأمعاء مما يسبب الإسهال الدموي والقيء (Nordberg, 2009)، وكذلك يُحدث مجموعة واسعة من الاختلالات الوظيفية البيوكيميائية والفسولوجية (Bernard and Lauwerys, 1990 ; AL-Taee, 2014)؛ ويسبب تغيرات نسجية للأعضاء مثل الكلية، والجهاز العصبي المركزي (BoWang and YanliDu, 2013)، وله تأثيرات على الجهاز التناسلي الذكري، إذ يدخل الأنابيب المنوية من خلال خرق حاجز الدم في الخصية؛ ويسبب تنخر الخصية وضمورها مع ما يتبع ذلك من انخفاض في أعداد الخلايا الجرثومية مما يؤدي إلى العقم (Alaee *et al.*, 2014).

يدخل الكاديوم في الكثير من الصناعات مثل صناعة الإطارات، والبضائع المطاطية، والبلاستيك، والأصباغ، والسيراميك، وفي صناعة الزجاج، والأسمدة العضوية، وغير العضوية، والنيتروجينية، والفسفاتية، ومبيدات الفطريات (Wanda et al., 2002; Hamilton et al., 2003)، وينتقل الكاديوم من مصادره الى الهواء والتربة والمياه، في حين بالنسبة للنباتات وبعض الحيوانات فتكون التربة أولاً ثم الماء، إذ يؤدي زيادة تركيزه في التربة إلى زيادة تركيزه في النباتات، وبذلك تصبح المحاصيل الزراعية (الحبوب والفواكه والخضروات) إحدى مصادر تعرض الإنسان والحيوان للكاديوم مسبباً بذلك خطراً كبيراً على صحة الإنسان وبقية الكائنات الحية، ويكون الإنسان أكثر عرضة لخطره وذلك لقدرة العناصر الثقيلة على التراكم في الأنسجة الحية والذي تنتقل اليه بصورة مباشرة من خلال الهواء أو غير مباشرة من خلال الاعتماد في غذائه على النبات والحيوان الذي تراكمت فيه هذه العناصر (جانكيز، 2009).

أدى التقدم الصناعي والتكنولوجي الى استعمال مئات المركبات الكيميائية في شتى المنتجات الصناعية التي يعتمد عليها بشكل كبير في الحياة اليومية، مثل المنظفات الكيماوية، والمعقمات، ومستحضرات التجميل، والمواد الحافظة، والأصباغ، والمنتجات البلاستيكية وملطفات الجو، ومبيدات الحشرات، وغيرها من المنتجات التي أصبحت عنواناً للحضارة والتقدم والرقي والرفاهية، وكثير من هذه المنتجات تحتوي على مجموعة كبيرة من المركبات والعناصر الكيميائية التي قد يشكل بعضها خطراً كبيراً على صحة الإنسان والحيوان لاسيما وإن كثيراً منها تمتلك خواصاً سمية وتراكمية تؤثر على أجهزة جسم الإنسان خلال مدة زمنية طويلة (EPA, 2002).

يتميز مركب كلوريد الكاديوم بانحلالية كبيرة في الماء، ولبلوراته خاصية استرطاب عالية، فهي تسيل عند التماس الرطوبة، ويوجد المركب على شكل بلورات أو على شكل مائي (Alexander, 1999)، وعندما تتواجد هذه العناصر في البيئة بتراكيز عالية فإنها تكون محددة للحياة عادة لذلك تصبح هناك حاجة ملحة لتقليل التلوث بهذه العناصر حتى يتم اختزال التأثيرات المباشرة على صحة الكائنات الحية (EPA, 2002) (SCAN, 2003)؛ ، و الجرعة القاتلة لنصف عدد أنثى الجرذان LD₅₀ فقد لوحظت التأثيرات السمية لكلوريد الكاديوم CdCl₂ والتي تمثلت بفقدان الشهية Cessation of appetite ، وانتصاب الشعر Piloerection، وفقدان التنسيق Coordination ، وصعوبة أو توقف الحركة في الأطراف الخلفية، وتزداد هذه الأعراض حدة مع زيادة الجرعة إذ وصلت أقصاها عند الجرعة 140 ملغم CdCl₂ / كغم من وزن الجسم، مما أدى الى نفوق بعض الحيوانات وكان تركيز 100 ملغم CdCl₂ / كغم من وزن الجسم هي الجرعة الفموية القاتلة لنصف عدد أنثى الجرذان (الشبلي، 2009)، وكان التركيز 88 ملغم CdCl₂ / كغم من وزن الجسم هي الجرعة الفموية القاتلة للنصف لعدد ذكور الجرذان (Siddiqui, 2010) LD₅₀

(Onwuka *et al.*, 2010; Morya and Vachhrajani, 2014) ، وإن قيمة جرعة كلوريد الكاديوم الفموية القاتلة للنصف للجرذ والفأر وخنزير غينيا والإنسان هي (88 ، 60 ، 63 ، 3000) ملغم $CdCl_2$ /كغم من وزن الجسم على التوالي، وقيمة LD_{50} للحقن داخل البريتون هي (1.8 و 9.3) ملغم $CdCl_2$ /كغم من وزن الجسم للجرذ والفأر على التوالي، وقيمتها في الحقن تحت الجلد للجرذ 15 ملغم $CdCl_2$ /كغم من وزن الجسم (MSDS, 2007).

2-6 التسمم الكلوي Renal toxicity

تُعد الكلية عضواً مهماً جداً في جسم الإنسان والكائنات الحية الأخرى من خلال دورها الأساسي في عملية التوازن الداخلي Homeostasis، فهي تحافظ على موازنة البيئة الداخلية للكائن الحي، لذا تتأثر سلباً بالعناصر الثقيلة ذات السمية العالية سواء أخذت عن طريق الفم أو الاستنشاق (Jungwirth *et al.*, 1990).

يعمل الكاديوم على إحداث خلل وظيفي في الكلية عن طريق حدوث ضرر Damage في عمل النبيبات الكلوية وتغيرات نسجية وفشل في عملية الامتصاص الطبيعي للمواد ويقلل من امتصاص النبيبات الكلوية للفوسفات (OEHHA, 2001).

يعتمد معدل انتقال الكاديوم الذي يكون بهيئة معقد كاديوم-الميتالوثايونين Cd-MT من الكبد الى الكلية على الوقت اللازم لتصنيع الميتالوثايونين Metallothionein (سامي, 2001)، وعند وصول المعقد الى النبيبات الكلوية يتم تحليل المعقد بواسطة الأجسام الحالة Lysosomes التي تحتوي على أنزيمات هاضمة تعمل على تحرير الكاديوم وهذا بدوره يؤدي إلى تصنيع الميتالوثايونين الكلوي الذي يعمل على تراكمه بالكلية بمستويات أعلى مما في الكبد (العبيدي, 2008). إن مدة بقاءه في الكلية حراً تكون مدة طويلة قد تصل الى 18 شهر مقارنة مع معدل نصف العمر المعقد Cd-MT الذي يصل الى (3-4) أيام فقط (Liu *et al.*, 1998)، يعد المسار الرئيس لطرح الكاديوم في الانسان هو الإدرار ويكون لطرحة مع الإدرار، في الحيوانات محدوداً، ويزداد طرحة في الإدرار عند حدوث اختلال لوظيفة الكلية محدثاً نقصاً في تركيزه في كل من الكبد والكلية، بينما يعد الإبراز المعوي هو المسار الرئيس لطرح الكاديوم في الثدييات ويتم طرحة بكميات قليلة أو غير ملحوظة عن طريق حليب الرضاعة (جانكيز، 2009).

يعد بلوغ تركيز الكاديوم في القشرة الكلوية 200 مايكروغرام / غم من وزن الكلية مؤشراً خطيراً لكونه يؤدي الى تلف النبيبات الكلوية (Anke *et al.*, 2004) فإن حقن 0.4 ملغم من $CdCl_2$ / كغم من وزن الجسم تحت الجلد لمجموعة من الجرذان أدت الى زيادة في تركيزه في القشرة الكلوية التي بلغت 200 مايكروغرام /غم من وزن الكلية بعد ثلاث ساعات من الحقن ولوحظ تنخر في النبيبات الكلوية بعد 6 ساعات

من المعاملة (Sabolic *et al.*, 2002)، وفي دراسة مماثلة على حيوان الجرذ تمت بحقن 0.3 ملغم $CdCl_2$ /كغم من وزن الجسم داخل البريتون Intrapretonial وصل 51 % منها الى الكلية بعد 6 ساعات من الحقن أدى الى خروج البروتينات مع الإدرار (Tang and Shaikh, 2001)، وقد أوضح Murakami وآخرون (1974) وجود انحلال في ظهارة النبيبات القريبة Proximal tubules بعد تجريب مجموعة من الجرذان 50 ملغم $CdCl_2$ / لتر في ماء الشرب لمدة 8 أشهر وبين Brzoska وجماعته (2003) حدوث تتخرات في النبيبات القريبة والكبيبة Glomeruli في كلى الجرذان المجرعة 5 ملغم $CdCl_2$ / لتر في ماء الشرب ولمدة ستة أشهر.

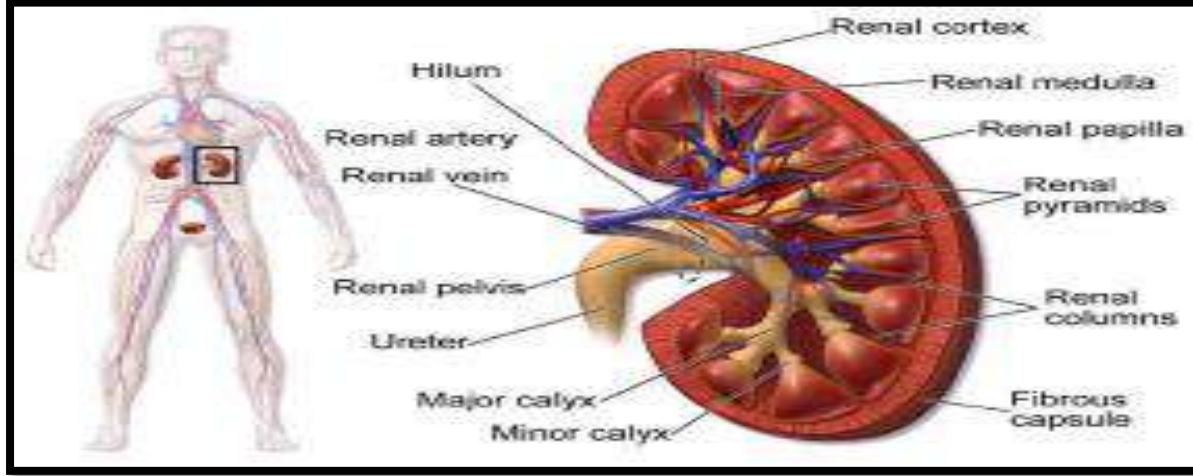
أوضحت الدراسات التي اجريت على الإنسان وجود علاقة طردية بين انخفاض معدل الترشيح الكبيبي وانخفاض إعادة الامتصاص النبيبي في الأشخاص العاملين في صناعة البطاريات (Ewers, 1989) وان الخلل الوظيفي في الكلية لا يزول عند توقف تعرض الأشخاص الى الكاديوم؛ وذلك لطول نصف عمره وتراكماته العالية وطرحه البطيء من الكلية، Curry and David, (1995).

1-6-2 تشريح ووظائف الأعضاء في الجهاز البولي Anatomy and physiology of the renal system

يتكون الجهاز البولي من الكلى والحالب والمثانة فضلا عن الإحليل، تقع الكلى في جانبي الجسم في منطقة خلف البريتون وتتكون الكلية من طبقتين هما: القشرة Cortex التي هي الطبقة الخارجية التي تحتوي على أجزاء النفرون Nephron الكبيبات Glomeruli، والنبيبات الملتوية القريبة Proximal convoluted tubule، الأجزاء القشرية لعروات هنلي Loop of Henle، النبيبات الملتوية البعيدة Distal convoluted tubule، والقنوات الجامعة للبول Collecting duct القشرية الشكل (2-4)، (Lynelle and Carima, 2011)، واللّب Medulla الذي هو الطبقة الداخلية التي تشمل الأهرامات الكلوية ويحتوي اللّب على عروات هنلي والقنوات الجامعة للبول، وتوجد في الأهرامات الكلوية Renal Pyramids، الكؤوس صغيرة ويتكون الكأس الصغير Minor calyx من خلال دمج العديد من الأهرامات، والكأس الكبير Major calyx مكون من اندماج عدة كؤوس صغيرة والكؤوس الكبيرة ملتحمة وتدخل تجويف الحوض الكلوي Renal Pelvis (شكل قمع) الذي يجمع البول ويوجهه إلى الحالب Ureter (Clapp, 2009; Lynelle and Carima, 2011)، النفرون هو الوحدة الوظيفية والتركيبية للكلية، وهو يتكون من الكبيبة، ومحفظة بومان، والنبيب الملتوي القريب أو الداني، وعروة

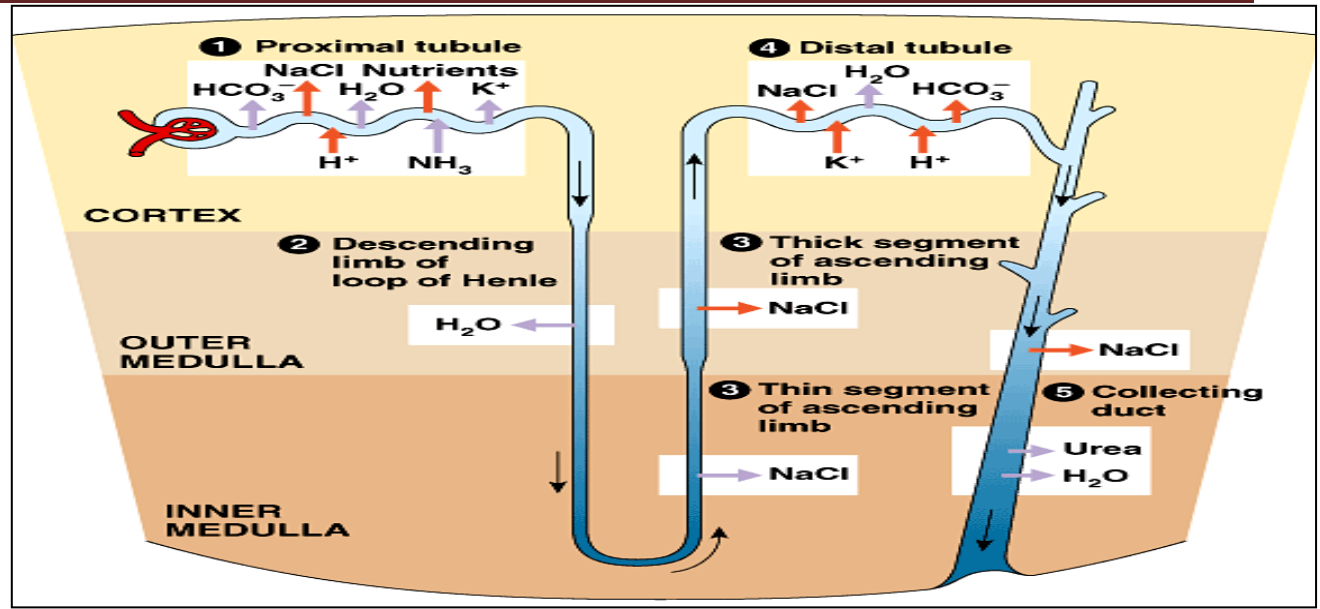
Review

هنلي، والنبيب الملتوي البعيد أو القاصي، والقنوات الجامعة للبول (الشكل 2-5) (Martin and Bartholomew, 2010).



شكل 2-4) مقطع طولي للكلى المظهر الخارجي والتركيب الداخلي.

يصنف النرون وفقاً لموقعه داخل كتلة الكلى إلى نوعين: النرون القشري (نرون العروة القصيرة) له الكبيبات الموجودة في القشرة الخارجية، والنرون جانب اللب (نرون العروة الطويلة) ضمن القشرة، بالقرب من اللب (Jennette *et al.*, 2007)، وتشكل النرونات القشرية 85% من النرونات ووظيفتها إخراجية وتنظيمية، بينما تشكل 15% الباقية نرونات جانب اللب (juxtamedullary) ووظيفتها هي تركيز وتخفيف البول (Lynelle and Carima, 2011).



شكل (5-2) مقطع لتركيبة ووظيفة النفرون (Guyton and Hall, 2011)



2-6-2 وظائف الجهاز البولي Renal system functions

وظائف الجهاز البولي تشمل وفقاً لما جاء في بعض الأبحاث

(Eaton and Pooler, 2009; Niemczyk, et al., 2012; Sahay, et al., 2012) ما يأتي:

1. تنظيم إلكتروليتات الدم مثل الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والمغنيسيوم والكلوريد وبيكربونات والفسفات.
2. تنظيم أزموزية البلازما؛ بسبب سيطرتها المباشرة على كمية الماء والأيونات التي تطرح أي تأثيرها على حجم الدم الكلي والتي لها تأثير على ضغط الدم.
3. تنظيم الرقم الهيدروجيني pH مع الرنتين.
4. ترشيح الدم من المنتجات الأيضية والمواد الغريبة مثل الفضلات النيتروجينية.
5. إفراز انزين الرنين Renin الذي يعمل كمحفز لهرمون الألدوستيرون Aldosterone من القشرة في الغدة الكظرية، هذا الهرمون يعزز إعادة امتصاص الصوديوم في الكلى.
6. إفراز هرمون الإرتروپويتين Erythropoietin المسؤول عن إنتاج كريات الدم الحمر في نخاع العظم وفيتامين D₃ الفعال.

7-2 الفشل الكلوي Renal failure

يصلح على الحالة التي تكون فيها الكلى غير قادرة على إزالة وتركيز المنتجات الأيضية النهائية من الدم، وتنظيم السوائل، والإلكتروليات، وتنظيم الرقم الهيدروجيني في السوائل خارج الخلية بالفشل الكلوي، وهناك أسباب مختلفة قد تؤدي إلى أمراض الكلى، وأمراض الجهاز البولي، أو عيوب المسالك البولية التي لا تتعلق بالكلية (Kasper et al., 2005)، وتؤدي الكلية دوراً مهماً ورئيساً في طرح العديد من المواد الكيميائية والأدوية، وبالتالي قد يؤدي الفشل الكلوي إلى خزن هذه المركبات التي قد تتراكم تدريجياً إلى مستويات سامة (Finn and Porter, 2003; Ferguson et al., 2007).

يعد الفشل الكلوي والتغيير في وظائف الكلى أكثر المظاهر شيوعاً لمرض المجاري البولية، والذي ينعكس في التحكم الفسيولوجي والبيوكيميائي الروتيني في وظائف الكلى عن طريق قياس إنتاج البول وفحوصات الدم المختبرية للمرضى ذوي الحالات الحرجة (Hawkins, 2011).

ويعد هذا المرض من الأمراض واسعة الانتشار في العالم لاسيما في السنوات الأخيرة ومن المتوقع أن تكون نسبة الإصابة به ما يقارب 2.2 مليون شخص بحلول عام 2030 في الولايات المتحدة الأمريكية (Siamopoulos and Kalaitzidis, 2010). ويقسم الفشل الكلوي طبياً إلى نوعين هما:

1-7-2 الفشل الكلوي المزمن (CRF) Chronic Renal Failure

يقصد بالفشل الكلوي بأنه متلازمة سريرية تتطور تدريجياً إلى اضطراب في وظائف الكلى ويمكن أن ينتج أما من أمراض الكلى الأولية أو بشكل ثانوي؛ بسبب إصابة الكلى بمجموعة متنوعة من الأمراض الجهازية بما في ذلك مرض السكري وارتفاع ضغط الدم أو أمراض الأنسجة الكولاجينية (Yu, 2003)، ويمكن أن يتميز الفشل الكلوي المزمن بأن معدل الترشيح الكبيبي GFR فيه يكون غير طبيعي، ويتضمن ذلك عملية تدريجية لتطور المرض تبدأ بأسباب مختلفة، تؤدي عادة إلى الضرر مع اختلاف شدة تضرر الكلى (Pascaul and Liano, 1995)، وكما أن تقدم المرض الفسلجي مع أسباب مختلفة مثل مرض السكري، وارتفاع ضغط الدم، التهاب كبيبات الكلى، ومرض الكلى المتعدد الأكياس، ومعظم المرضى الذين يعانون من مرض الكلى المتعدد الأكياس لديهم تاريخ عائلي للمرض، والتي تؤدي إلى استنزاف قوي في عدد ووظيفة النفرونات ثم يؤدي إلى ضرر لا رجعة في وظيفة الكلى (Gonzalez, 1989; Verrelli, 2006)، وعادة ما تظهر علامات وأعراض الفشل الكلوي تدريجياً ولا تصبح واضحة حتى تقدم المرض، ويرجع ذلك إلى تضرر نسيج الكلى والنفرونات المتبقية تعاني من تضخم وظيفي ونسيجي، وان الزيادة في وظيفتها تعود لتعويض عن تلك التي تضررت أو فقدت (Bostrom and Freedman, 2010)، وتصبح مظاهر الفشل الكلوي واضحة عندما يتم تدمير النفرونات المتبقية، وبغض النظر عن السبب، ينتج عنه اختلالاً تدريجياً في

Review

الترشيح الكبيبي، وسعة إعادة امتصاص النبيب، ووظائف الغدد الصماء الكلوية، ويتم تشخيص جميع أنواع الفشل الكلوي من خلال نقصان في GFR، والذي بدوره يعكس انخفاضاً متماثلاً في عدد النفرونات الوظيفي (Mak et al., 2011).

جدول (2-2): الأسباب الثانوية الشائعة للإصابة بالفشل الكلوي المزمن CRF (Davidson, 2006).

Disease	ratio of End Stage RF
Congenital and inherited	5%
Renal artery stenosis	5%
Hypertension	5-25%
Glomerular diseases	10-20%
Interstitial diseases	5-15%
inflammatory Systemic diseases	5%
Diabetes mellitus	20-40%
Unknown	5-20%

1-1-7-2 مراحل تطور الفشل الكلوي المزمن: (CRF) Stages of development of

يكون CRF على خمسة مراحل، والتي ترتبط باستعمال GFR للمريض:
 المرحلة 1 CRF هو انخفاض طفيف في وظيفة الكلى، مع علامات مميزة قليلة.
 تتطلب المرحلتان 2 و3 زيادة في مستويات الرعاية الداعمة من المشرف الطبي لتقليل ومعالجة اختلال وظائفهما الكلوية، ويحتاج المرضى في المراحل 4 و5 دائماً إلى التخطيط للعلاج الفعال للبقاء على قيد الحياة.
 المرحلة 5 CRF هو مرض شديد وتحتاج إلى عدة أنواع من العلاج ببدائل الكلى (غسيل الكلى) أو زرع الكلى كلما كان ذلك ممكناً (Rule and Larson, 2008) الجدول (2-2) خمس مراحل من المرض الكلوي المزمن CRD تقدمية كما وصفت من قبل (Baumgarten and Gehr, 2011).

Stage	Renal Damage	GFR (ml / min/ 1.73m ²)
1	Normal or highly GFR	(≥ 90)

Review

2	Mild decreased in GFR	(60-89)
3	Moderate decreased in GFR	(30-59)
4	Severe decreased in GFR	(15-29)
5	Renal failure	< 15 (treatment by dialysis)

جدول (2-3): تصنيف مراحل (CKD)

2-1-7-2 نماذج الفشل الكلوي المزمن Models of CRF:

تتألف نماذج الفشل الكلوي المزمن CRF من أنواع مختلفة مثل الجراحة الجزئية لاستئصال الكلية وتجريب الأدوية أو عناصر كيميائية سامة، ونماذج الفشل الكلوي الحاد ARF وهي في الغالب بسبب السموم، والإنتان (تجرثم الدم) أو نقص التروية (Wichterman *et al.*, 1980; Heyman *et al.*, 2000 and Wan *et al.*, 2003)، ويؤدي تجريب الأدوية الفموية للأدينين في الجرذان إلى تكوين 2,8-dihydroxyadenine، الذي يترسب وينتج بلورات نيبية تؤدي بدورها إلى إصابة الكلى (Koeda *et al.*, 1988).

2-7-2 الفشل الكلوي الحاد (ARF) Acute Renal Failure:

الفشل الكلوي الحاد (ARF) هو انخفاض في اعداد نفرونات الكلى والذي يؤدي الى ضرر مستمر في نفرونات الكلية وبالتالي ينتج عنه قلة خروج البول او انعدامه، وله تأثيرات عديدة على الجسم ارتفاع ضغط الدم Hypertension، تجمع السوائل في الدم والتجاويف الجسمية، المواد الضارة والالكتروليات الناتجة من العمليات الايضية Metabolic Processes، وكذلك زيادة تركيز ايون البوتاسيوم، ان فقدان وظيفة الكلية يكون سريعا وعكسيا في حالة الفشل الكلوي الحاد (Damjanor, 2009). ان الفشل الكلوي الحاد يمكن ان ينتج بواسطة مسببات عديدة مثل الحوادث Accidents، الاصابات Injuries، العلاجات الكيميائية Chemotherapeutics، والمضاعفات الناتجة من العمليات الجراحية (Mehta *et al.*, 2007).

3-7-2 المرحلة النهائية للمرض الكلوي End-Stage Renal Disease :

يستخدم مصطلح على فقدان الوظيفة التامة للكلى المرض الكلوي في المرحلة النهائية End Stage Renal Disease (ESRD) في هذه الحالة إما يحصل غسل الكلى أو زرع الكلى للبقاء على قيد الحياة، وعلى عكس الفشل الكلوي المزمن يتطور الفشل الكلوي الحاد بسرعة لعدة أيام أو أسابيع، ويتم تطويره دائماً كرد فعل على الخلل الذي فقد يكون له تأثير مباشر على تجهيز الدم من الكلى أو إخراج البول (Rose and Rennke, 1994).

تمثل ESRD هي المرحلة النهائية من الفشل الكلوي حيث يوجد تلف تدريجي لا رجعة فيه في وظائف الكلى حيث يفشل الجسم في الحفاظ على توازن السوائل والالكتروليونات، مما يؤدي إلى غزارة البول، وكما يتميز انخفاض GFR وعندما يكون المؤشر النسيجي أقل من وظيفة النفرون المتبقية 10% nephron function (Michael and Gabreil, 2004)، ويواجه المرضى الذين يعانون من الداء الكلوي بمراحله الأخيرة أعراضاً يومية من جراء الإجهاد الشديد، والقيود الغذائية (Clarkson and Robinson, 2010).

هناك ثلاث طرق للعلاج المتاحة لتسيير End Stage Renal Disease (ESRD): العلاج ببدائل الكلى (Renal Replacement Therapy (RRT) تحتوي على غسيل الكلى الدموي (HD) Hemodialysis غسيل الكلى البريتوني (PD) وأخيراً زرع الكلى؛ بسبب وجود عدد محدود من الكلى المانحة التي وجدت للزرع، ويميل غسيل الكلى (PD و HD) إلى أن يكون الطريقة الأكثر شيوعاً للعلاج (USRDS, 2002).

إن علاج استبدال الكلى هو القدرة على استبدال وظيفة الكلى عن طريق الأجهزة الاصطناعية فمن الممكن لمدة 40 عاماً، ومع ذلك فإن غسيل الكلى يستخدم الكلى الاصطناعية التي لديها القدرة على استبدال جزء من وظيفة الإخراج، من ناحية أخرى لا يمكن استعادة وظيفة الكلى الأخرى الإفراز والأبيض، ومع ذلك يمكن أن تحل محل زرع جميع وظائف الكلى (Stevens and Lowe, 2000).

8-2 اختبارات وظيفية في الكلى kidney functional tests

1-8-2 مؤشرات وظيفة الكلى في المصل والبلازما Indicators of kidney function : in serum and plasma

تاريخياً كانت اليوريا أول واسم استعمل لتقدير وظيفة الكلى، وهي الشكل الرئيس للفضلات النيتروجينية في الجسم، وهي ناتج أيض البروتين والأحماض الأمينية التي يتم طرحها بشكل كامل تقريباً في البول، وفي عام 1827 بين رينشارد برايت ترافق تراكم اليوريا في الدم وانخفاضها في البول لدى الأفراد المصابين بالكلى المريضة، وأدخل مصطلح نيتروجين يوريا الدم (Blood Urea Nitrogen (BUN) إلى الطب

السريري كاختبار تشخيصي بداية القرن العشرين، وعلى الرغم من أن تقدير BUN يبقى مقياساً مستعملاً بكثرة لتقدير وظيفة الكلية، فإنه يعد الآن عموماً كمؤشر دون المستوى الأمثل لهذه الغاية، حيث يمكن أن تلاحظ تراكيز مرتفعة لنتروجين يوريا الدم BUN في عدد من الحالات التي لا ترتبط بشكل مباشر مع تبدلات GFR، فعلى سبيل المثال يعاد امتصاص اليوريا تلقائياً من قبل النبيبات، وخاصةً خلال نفاذ الحجم؛ ويسبب ذلك زيادةً في التراكيز البلازمية، بينما يكون مستوى GFR ثابتاً، فضلاً عن ذلك يمكن مشاهدة تراكيز مرتفعة من BUN مع زيادة تناول البروتينات في الغذاء، وزيادة الأيض، واستعمال الستيرويدات القشرية، أو مع النزف المعوي المعدي؛ لذلك ينبغي تفسير تراكيز لنتروجين يوريا الدم BUN بحذر وضمن السياق السريري، ولقد استعُض عن BUN بكرياتينين المصل لتقدير وظيفة الكلية في منتصف القرن العشرين وهو الاختبار الأكثر استخداماً لتقدير GFR (Ferguson and Waikar, 2012).

2-1-8-2 الكرياتينين Creatinine

يشق الكرياتينين من تحلل منتج الكرياتين (الأحماض الأمينية) في العضلات بطريقة غير أنزيمية إذ يلعب الكبد دوراً مهماً في تكوين الكرياتينين عن طريق ميثيل حمض الغانيددين الأميني (Amin *et al.*, 2014)، وهو حمض عضوي نتروجيني يحدث عادة في الفقرات ويعد مصدر طاقة لخلية العضلات، ويعد سلفاً للكرياتينين في الجسم، ويستمد الكرياتين من الكلايسين glycine، والأرجنين L-arginine والمثيونين L-methionine بشكل أولي في الكبد والكلية، ثم يتم نقله في الدم للاستفادة من خلايا العضلات (Sapna *et al.*, 2013).

ينتشر الكرياتينين من خلال الماء الكلي للجسم، ويتم التخلص منه من الدم من خلال النيفرون بعد خروجه عن طريق البول دون إعادة امتصاصه بواسطة خلايا الأنابيب (Methven and Shona, 2012)، ويرتبط مستوى الكرياتينين في البلازما ارتباطاً مباشراً بكتلة العضلات وترتبط بشكل غير مباشر بمعدل الترشيح الكبيبي GFR، لذا فإن أي فشل في GFR سيؤدي إلى زيادة مستوى الكرياتينين في البلازما (Perirea *et al.*, 2005, Burtis *et al.*, 2008).

2-1-8-2 نيتروجين يوريا الدم (BUN) Blood Urea Nitrogen

اليوريا هي مركبات نيتروجينية غير بروتينية (NPN) تكون اليوريا في خلايا الكبد من غاز الأمونيا والتي تنتج عن أيض الأحماض الأمينية (Marshall and Bangert, 2008)، وتعد اليوريا مركبات ثانوية رئيسة ناتجة عن التمثيل الغذائي والتي تطرح بواسطة البول (Burtis *et al.*, 2008).

يتم ترشيح اليوريا في الكبيبات، ومن ثم امتصاص 50% من اليوريا المُخزّنة في النبيبات الكلوية، وبالتالي لا يمكن اعتبار مستوى اليوريا في الدم من المعايير الرئيسية في حساب وظيفة الكلية، في حين أن الكرياتينين الذي يتم إفرازه بدون إعادة الامتصاص يمكن أن يعتمد في حساب وظيفة الكلى (Perirea et al., 2005)، ويزداد تركيز اليوريا عندما يزداد الإنتاج مع تناول كميات كبيرة من البروتين، أو تلف الأنسجة، أو الصدمة، أو النزف على الجانب الآخر من اليوريا، وتنخفض عندما يقل الإنتاج مع هبوط استهلاك البروتين والفشل الكبدى (Arici, 2014).

3-1-8-2 الألبومين Albumin

يعد الألبومين من أكثر البروتينات وجوداً في بلازما الدم، فهو يشكل حوالي 50% من مجموع البروتين، إذ يتألف من نوع واحد من سلسلة متعدد الببتيد ويحتوي على 580 حامض أميني ويمتلك وزناً جزيئياً 66 K Da كيلو دالتون (Quinlan et al., 2005).

تعد الخلايا الكبدية الموقع الرئيس لتخليق الألبومين الذي تطلقه مباشرة إلى مجرى الدم دون خزنه بالكبد، ويتوزع بتراكيز مختلفة في سوائل الجسم، فمثلاً يوجد في الصفراء، وسائل النخاع الشوكي، والإفرازات البنكرياسية، والدموع، ومصل الدم (Quinlan et al., 2005; Bernardi et al., 2012).

يحتوي مصل الدم على العديد من البروتينات المختلفة في الأصل والوظيفة والتي تنتج من قبل الكبد، وإن الوظيفة الرئيسية لهذه البروتينات هي الاستجابة الى العديد من الحالات مثل الالتهاب Inflammation، ومراقبة توزيع السوائل خارج الخلايا Extracellular Fluid، ومصدر التغذية للأنسجة (Farhan, 2013).

يقوم الألبومين بحمل المواد الغير الذائبة مثل الاحماض الدهنية Fatty Acids، والهرمونات، والعناصر، والأدوية خلال البلازما، وكذلك يلعب الالبومين دوراً مهماً في الحفاظ على الضغط الأزموزي والتوازن المائي Water Balance (Bernardi et al., 2012)، وإن المستوى الطبيعي للألبومين هو (50-35g/dl) ولكن هذا المستوى يتأثر بإفراز الألبومين، وحجم التوزيع، والتحلل (Bashardoust et al., 2015)، و يشير مصطلح Hypoalbuminemia الى قلة انتاج الألبومين والذي يكون مترافق مع حالات عديدة مثل أمراض الكلى، وسوء التغذية، أما مصطلح Hyperalbuminemia فهو يشير إلى زيادة انتاج الألبومين والذي يكون مترافقاً مع الجفاف الحاد (Acute dehydration) (Al-Lami et al., 2013)، وإن المستويات المختلفة من البروتين الكلي تكون مترافقة مع اختلاف الألبومين؛ وذلك بسبب العديد من

الحالات منها زيادة خروج الألبومين أثناء التبول في حالة العجز الكلوي المزمن (Ferguson *et al.*, 2007).

2-8-2 المؤشرات الحيوية في إصابة الكلى Biomarkers in kidney injury

لا زالت الدراسات الحديثة تكتشف العديد من المؤشرات الحيوية الجديدة التي تحدد أمراض الكلى، وفهم شدة وتطور الفشل الكلوي عند فحصها في البول والدم ومنها السيستاتين C (Cystatin C (Cys C)، الجزيئة الجارحة للكلية Kidney injury molecule-1 (KIM-1)، وعدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوبكالين Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) والبروتين المرتبط بالحامض الدهني من النمط الكبدي Liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) للكشف المبكر عن اعتلال الكلى، وأيضا عدد من تلك البروتينات التي تدور في الدم وتتراكم في حالة الفشل الكلوي، وتستعمل كمؤشرات حيوية للكشف عن تقدم حالة الفشل الكلوي المزمن CRF، مثل Asymmetric Adiponectin، dimethyl-arginine (ADMA)، Apolipoprotein A-IV (apoA-IV)، عامل نمو الأرومة الليفية Fibroblast growth factor-23 (FGF23)، وبيبتيدات الناتريوتريك (Devarajan, 2011; Cullen *et al.*, 2012; Mueller, 2014) Natriuretic peptides.

1-2-8-2 الجزيئة الجارحة للكلية-1 (KIM-1) Kidney injury molecule -1:

تعد الجزيئة الجارحة للكلية نوعاً من البروتين السكري عبر غشائي الذي لا يوجد في الكلى الطبيعية، ووجدت مستويات عالية منه على خلايا النيبب الملثوي القريب خاصة على الغشاء القمي بعد الإصابة الكلوية أو نقص التروية الإقفاري (Guo *et al.*, 2012) Ischemic.

الجزيئة الجارحة للكلية-1 (KIM-1) هو بروتين غشائي من النوع الأول (Shao *et al.*, 2014)، في عام 1998 تم عزل ووصف KIM-1، (Ichimura *et al.*, 1998)، وقد لوحظ أن KIM-1 كان غير قابل للكشف في الكلية الطبيعية (Hojs *et al.*, 2015)، ولكن وجوده بغزارة في الخلايا النيببية القريبة بعد إصابة إقفارية Ischemic (قلة تجهيز الدم) وسمية كلوية (Perico *et al.*, 2009; Devarajan, 2011)، في حين أن دوره لا يزال غير واضح، فهو يتكون من بروتين عبر غشائي يتم إلقائه ectodomain في البول وبذلك يمكن قياسه (Vaidya *et al.*, 2008; Vaidya *et al.*, 2006)، ويحدث في الفئران على نطاق واسع في النيببات بعد إصابة إقفارية ischemic أو سامة (Ichimura *et al.*, 1998; Ichimura *et al.*,

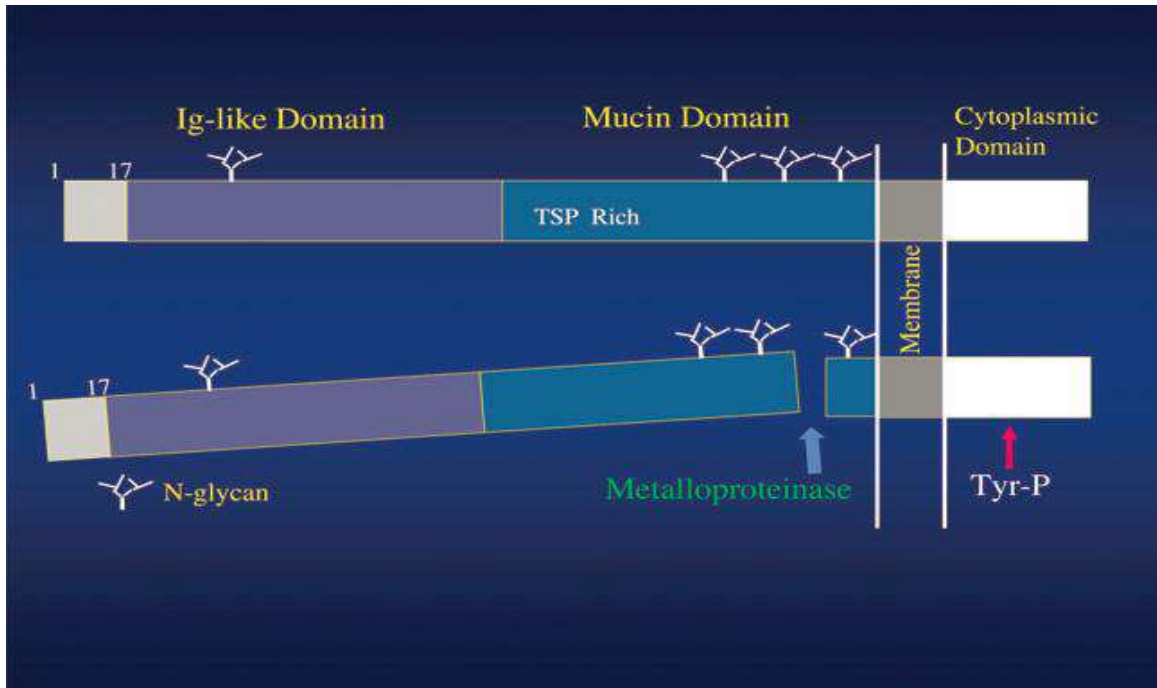
(2004)، وعثر عليه في الأصل كجزئية ملصقة بخلية ظهارية مفترضة يحتوي على مجال كلوبيولين مناعي جديد، (Waanders *et al.*, 2010; Huang and Don-Wauchope, 2011). الشكل (2-6).

أثبتت في دراسات خاصة بالجرذ أن Kim-1 كمؤشر بايولوجي للكشف عن إصابة الكلى أفضل من الكرياتينين في المصل للتنبؤ بإصابة النبيب الملتوي القريب (Ichimura *et al.*, 1998)، وأفادت الدراسات أن KIM-1 كان مؤشراً حيويًا بولياً غير مألوف في تشخيص الفشل الكلوي الحاد ARF خلال 24 ساعة بعد الإصابة الكلوية (Coca *et al.*, 2008; Huang and Don-Wauchope, 2011)، سمي KIM-1 أيضاً TIM-1 (الغلوبولين المناعي للخلايا T ونطاق mucin المحتوي على البروتين 1-1) (Zhang *et al.*, 2008; Schiffli and Lang, 2012; Charlton *et al.*, 2014).

لقد اعتبر KIM-1 وفقاً للمنظمة الدولية للغذاء والدواء Food and Drug Administration (FDA) والوكالة الأوروبية للأدوية European Medicines Agency (EMA) كمؤشر حيوي فعال للكشف عن إصابة الكلى الناجمة عن المخدرات، وفي الدراسات الأولية المرتبطة بسمية الكلى في الجرذان، والتي تعد الخطوة الأساس لتفسير تأثير العقاقير السامة على الكلية لأول مرة في الدراسات البشرية (Bonventre *et al.*, 2010)، وأظهر اتحاد اختبار السلامة الوقائية التابع لمؤسسة المسار الحرج Critical Path أن الجزئية الجارحة للكلية-1 (Kim-1 أو KIM-1) في الإنسان يعد كمؤشر بايولوجي مبكر للتنبؤ في تقييم السمية النيبية الحادة للكلى في الدراسات الأولية، كما تم تعزيز FDA وEMA والذان استعمالاً لتقييم السلامة على أساس كل حالة على حدة في التجارب السريرية (FDA, 2008; Vaidya *et al.*, 2006; Vaidya *et al.*, 2008)، وأشارت دراسة تجريبية أولية للسمية في الفئران أن Kim-1 البولي ليس فقط أفضل من المعايير الشائعة مثل BUN، والكرياتينين S.C.R وNAGL البولي للكشف عن إصابة الكلى، وكان KIM-1 المؤشر الحيوي العالي لأداء جميع تلك التي تم اختبارها في الدراسة (Vaidya *et al.*, 2010)، ووجد في خلية واضحة للمرضى الذين يعانون من سرطان الخلايا الكلوية من نوع Renal Cell Carcinoma (RCC)، أن KIM-1 في مستويات عالية (Han *et al.*, 2005). RCC، تشبه إصابة النبيب الملتوي القريب في الكلية، ويرتبط مع عدم التمييز من خلية النبيب القريب، ويعطي KIM-1 القدرة إلى الخلايا الظهارية لتحديد وبلعمة الخلايا الميتة التي توجد إلى الداخل بعد الإصابة الإقفارية للكلية ومشاركتها في إتلاف التجويف للنبيب الذي يميز ARF ويحدث بسبب KIM-1 ومستقبل الفوسفاتيديل سيرين phosphatidylserine ويحدد موت الخلايا التي توجهها إلى الاجسام الحالة Lysosomes، وكما يعمل KIM-1 كمستقبل للبروتينات الدهنية المؤكسدة، وهو جيد في التعرف على إشارات موت الخلية (Savill and Fadok, 2000; Ichimura *et al.*, 2008)، ولديها القدرة على

تسهيل إزالة البقايا من التجويف النببي، ولجزء KIM-1 دور فعال في تقييد استجابة المناعة الذاتية للإصابة؛ لأنه معروف في العديد من الأنظمة أنه البلعمة للأجسام الميتة، ومع ذلك لا تقسر بالضرورة الاستجابات الوقائية الحادة إلى التأثيرات المزمنة للتعبير عن KIM-1، وهي قضية ذات صلة سريرية (Vaidya *et al.*, 2008) وغيرها.

أظهر Van Timmeren وجماعته (2007) أن العديد من حالات الفشل الكلوي المزمن تطلق البروتين KIM-1 في النبيبات القريبة.



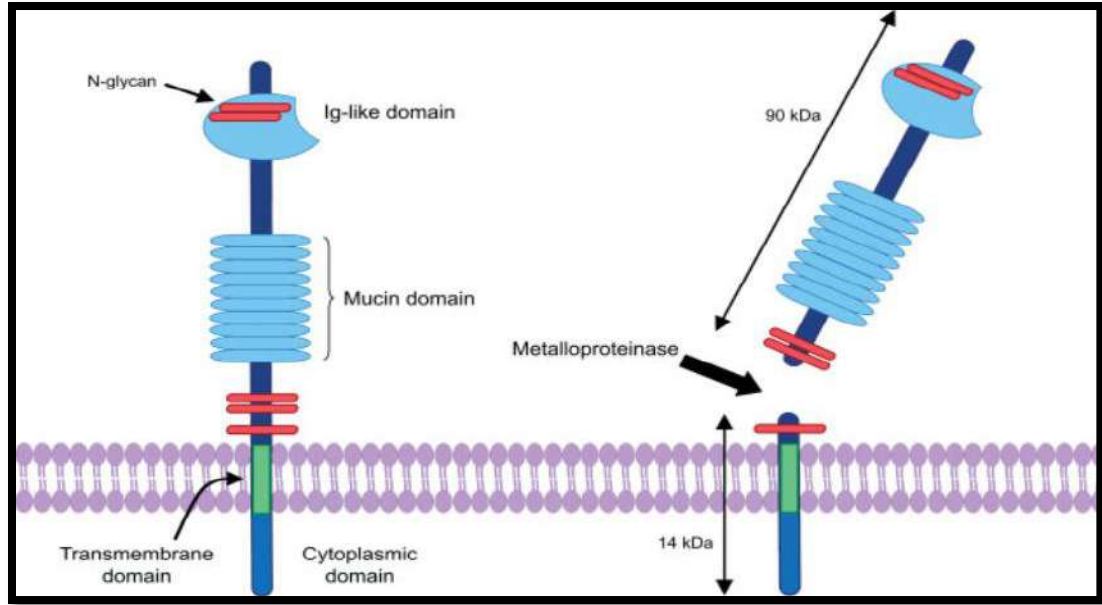
الشكل: (2-6) تكوين المجال المناعي KIM-1.six-cysteine، واثنين من مواقع N-glycosylation وخصائص مجال T / SP الغنية من البروتينات mucin-like O-glycosylated mucin، وهناك مجال واحد عبر الغشائي ومجال داخل الخلايا قصير مع Tyrosine phosphorylation تيروسين فسفوري نموذج مكرر موجود في الشكل الكلوي (KIM-1b) (Bailly *et al.*, 2002).

1-1-2-8-2 تركيب الجزيئة الجارحة للكلية-1 (KIM-1) Structure

الجزيئة الجارحة للكلية (KIM-1) كما هو موضح في الشكل (2-7) هو بروتين عبر غشائي، وهو عبارة عن نطاق خارج الخلية يتكون من بيتيد إشارة، مجال IGG و mucin (Waikar *et al.*, 2016) أيضا، وهناك مجال واحد عبر الغشاء ومجال قصير داخل الخلايا مع مجال واحد على الأقل من فسفرة التيروسين

Review

الهامة، ويمكن ترشيح البروتين بواسطة بروتين معدني، وبعد ذلك تظهر ectodomain (90 كيلو دالتون) في البول تاركاً جزءاً من الغشاء ذو 14 كيلو دالتون وهو فوسفوريل (Tyr-P) (Waanders *et al.*, 2010).



الشكل (7-2): تركيب الجزيئة الجارحة للكلية 1- (Waanders *et al.*, 2010).

2-1-2-8-2 الجزيئة الجارحة للكلية 1- كمؤشر حيوي 1- Kidney injury molecule -1 as : Biomarkers

توجد عدد من الخصائص للجزيئة الجارحة للكلية KIM-1 التي تقودنا إلى الاعتقاد بأن البروتين قد يجعله مؤشر حيوي مثالي لإصابة الكلى، وغياب KIM-1 تعبير في الكلى الطبيعي الذي يتسم بالتنظيم العالي الإدخال بشكل ملحوظ في الغشاء القمي للخلية النبيبية القريبة، وثباته في الخلية الظهارية حتى تتعافى الخلية تماماً، وهناك حاجة ملحة لمؤشرات حيوية أفضل للإصابة الكلوية الحادة AKI لتشخيصها في الوقت المناسب، وللتنبؤ بالحدة والنتيجة ولرصد إصابات النيبب القريب في AKI وكذلك في المرض الكلوي المزمن CKD (Bonventre, 2009)، مما يعكس هذا المؤشر الحيوي بالمقارنة مع مستوى الكرياتينين في المصل، وإصابة نسيج الكلى بدلاً من معدل الترشيح الكبيبي في الكلى؛ ولذلك فإنها توفر إمكانية الكشف المبكر عن إصابة الكلى (Huang and Craig Don-Wauchope, 2011)، وتشير دراسة إلى أن KIM-1 هو مؤشر حساس ومحدد لإصابة الكلى (Vijayasimha *et al.*, 2014).

تتضمن الطرائق التقليدية لتقييم وظائف الكلى قياس نيتروجين اليوريا والكرياتينين في الدم والمؤشرات الحيوية غير الحساسة وغير النوعية خاصة في حالة AKI، ومن المهم أيضاً إدراك أن التغيرات في تركيز نيتروجين يوريا الدم تعكس أولاً التغيرات الوظيفية في قدرة الترشيح وليست علامة إصابات حقيقية (Bonventre, 2009)، وقد تراجعت الزيادة في الحقل الخارجي ectodomain من الخلايا إلى البول بعد فترة وجيزة من الإصابة الكلوية للنبيب الملتوي القريب يسمح للجزيئة الجارحة للكلى KIM-1 بالعمل كمؤشر حيوي بولي في وقت مبكر حساس في الكشف عن إصابة الكلية (Huang and Craig Don- (Wauchope, 2011)، ويمكن من خلال قياس المؤشرات الحيوية في البول تحدد خطر الإصابة مبكراً بالضرر الكلوي، والتميز بين الأنواع المختلفة من الإصابة الكلوية، والتنبؤ بنتائج أمراض الكلى المتعددة، بما في ذلك AKI، CKD ورفض الزرع (Van de Vrie et al., 2014)، والمستويات البولية للجزيئة الجارحة للكلى KIM-1 كمؤشرات حيوية ذات صلة سريرية بالإصابات النيبية الحادة؛ لأنها ترتفع بسرعة أكبر وهي أكثر تحديداً للضرر النيبية من نسبة الألبومين أو الكرياتينين البولي أو انخفاض تقييم معدل الترشيح الكبيبي eGFR، وترتبط مستويات الجزيئة الجارحة للكلى KIM-1 البولية بمخاطر أعلى للوفيات في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى أو عجز القلب، إذ أن هنالك ارتباط بين KIM-1 وأمراض القلب والأوعية الدموية في المجتمع (Carlsson et al., 2014)، ومن ثم فإن KIM-1، المؤشر الحيوي الجديد لإصابة الكلى والترشيح الكبيبي، وتدل بتحسّن كبير في النهج التشخيصي لإصابة الكلى الحادة (Chaturvedi et al., 2009)، ومع ذلك هناك بحث محدود للغاية لدراسة KIM-1 في المجتمع لمرضى القلب الذين يتعرضون لبيئة متباينة Contrast Media (CM) (حقن اليود بالوريد لغرض التشخيص والعلاج بالقسطرة) (Akdeniz et al., 2015).

2-2-8-2 عدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين Neutrophil Gelatinase

:Associated Lipocalin (NGAL)

تعد عدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين، بروتين صغير (25 KDa) كيلو دالتون ومتعلق بعائلة بروتين lipopolin، والذي ينتج في الخلايا الظهارية والعدلات في معظم الأنسجة، وهو مؤشر على الإصابة النيبية للكلية (Cowland et al., 2003)، ويدعى أيضاً NGAL، lipocalin-2 osteopontin (بروتين الفوسفور العظمي)، الموجود في العدلات النشطة، وينسق مع وظيفته كعامل فطري أو أصيل مضاد للبكتيريا عن طريق التدخل في امتصاص الحديد البكتيري (Zhao et al., 2010)، NGAL باعتبارها كمؤشر حيوي مناسب للتنبؤ AKI حتى في المرضى الذين يعانون من مرض متلازمة متعددة ومع نقطة زمنية غير

معروفة من بدء إصابة الكلى (Prabhu *et al.*, 2010) قد يكون لعدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوكالين NGAL دوراً مهماً في التنبؤ بالفشل الكلوي الحاد، ولكن أيضاً الفشل الكلوي المزمن (Bolignano *et al.*, 2008).

عُرفت NGAL لأول من قبل Allen and Venge في عام 1989 كجزء معزول عن الخلايا العذلة البشرية تحديداً من حبيبات ثانوية (Xu *et al.*, 1994; Lim and Tesch, 2012)، ووجد Mishra وجماعته (2003) أن NGAL يمكن تحديده في بداية إخراج البول بعد نقص التروية، في كل من نماذج الفئران والجرذان للفشل الكلوي الحاد، ووجد Mori وجماعته (2005) إنه يتجمع NGAL في النبيبات القشرية للكلى البشرية وفي البول والدم بعد الإصابة الكلوية (Mori *et al.*, 2005)، وبعد ذلك العام أظهرت الدراسات استعمال NGAL كمؤشر حيوي للفشل الكلوي الحاد والمزمن.

وقد بينت دراستان (Feldkamp *et al.*, 2011; Cullen *et al.*, 2012) أن (NGAL) قد زاد بشكل كبير في البلازما والبول في المرضى الذين يعانون من الإصابة الكلوية الحادة (Nielsen *et al.*, AKI (2012; Clerico *et al.*, 2011)؛ وقد يحدث إنزيم NGAL خلال المدة 24-48 ساعة قبل ارتفاع الكرياتينين Cr في مصل الدم (Rostami and Lessan-Pezeshki, 2010; Devarajan, 2010a). (NGAL) والذي يتحرر بكميات كبيرة في الإصابة الكلوية الاقارية في نماذج حيوانية (Mishra *et al.*, 2004a) وقد أثبتت الدراسات أن NGAL هو مؤشر له حساسية عالية ونوعية للتنبؤ بالفشل الكلوي الحاد (ARF) (Eisenberg *et al.*, 1981; Hou *et al.*, 1983; Muratoglu *et al.*, 2016). وفي الآونة الأخيرة كان NGAL علامة جيدة للإصابة الكلوية الحادة الناجمة عن المخدرات (Phillips *et al.*, 2016). ومع ذلك، فقد ثبت أيضاً أن NGAL مرتفع في الحالات المزمنة، مثل CKD (Bolignano *et al.*, 2009; Poniatowski *et al.*, 2008a)؛ وأيضاً في حالة قصور القلب المزمن Chronic Heart Failure (CHF) (Jungbauer *et al.*, 2011)، مما يفترض أنه يعكس تلف مزمن للخلايا النبيبية، بغض النظر عن معدل الترشيح الكبيبي (Damman *et al.*, 2011; Maisel *et al.*, 2011)، وقد تعكس مستويات NGAL أيض الحديد أيضاً نظراً؛ لأن مسار NGAL يعمل كبديل لمسار توصيل الحديد بوساطة transferrin-mediated عن طريق توصيل الحديد السائتوبلازمي في الخلايا المستهدفة (Yang *et al.*, 2002).

تشير دراستان في الآونة الأخيرة إلى أن انخفاض مستويات NGAL لدى مرضى غسيل الكلى يعكس نقصاً في توافر الحديد، وانخفاض مستويات ferritin وارتفاع مستويات hepcidin (Malyszko *et al.*, 2010; Malyszko *et al.*, 2010a) وهكذا، قد تعكس مستويات NGAL التهاب وتلف نبيبي أو انخفاض

توافر الحديد أو نقص الحديد له دور حاسم أو خطير في الفسيولوجيا المرضية للفشل الكلوي المزمن Chronic Renal Failure (CRF) ولعجز القلب المزمن Chronic Heart Failure (CHF) (Okonko *et al.*, 2011). تم الكشف عن دورها المحدد من قبل Paragas وجماعته (2011)، ووجد الباحثون أن العلاقة بين توقيت كثافة mRNA والبروتين كانت تعتمد على درجة ضرر الكلى في نموذج تجريبي من الفئران، أن طرح NGAL قد عثر عليه في النبيبات الملتوية البعيدة والقناة الجامعة بينما النبيب الملتوي القريب كان يشارك في إعادة الامتصاص NGAL فقط.

3-2-8-2 السيستاتين C Cystatin C

السيستاتين C هو بروتين وزنه الجزيئي منخفض 13 كيلو دالتون، وينتج من جميع الخلايا ذات الأنوية يتم ترشيحه بواسطة الكبيبات الكلوية ويعاد امتصاصه في النبيب الملتوي القريب، ولا يتأثر بالعمر أو كتلة العضلات في الشخص السليم وإن ازدياد البول سيستاتين C يعد كمؤشر للاختلال الوظيفي النبيبي الكلوي (Kim *et al.*, 2013).

يمتلك Cystatin C وظيفة حيوية متعددة بما في ذلك تعديل نظام المناعة والتحكم في التحلل البروتيني خارج الخلايا، وتتم إعادة امتصاصه بواسطة الخلايا الطلائية النبيبية القريبة وتتم إعادة امتصاصه إلى الدورة الدموية (Waheed, 2015)، ويعد سيستاتين C فرعاً من ثلاثة مجاميع النوع الأول يسمى: Stefins والذي هو بروتين داخل الخلايا موجود في معظم الخلايا (Cystatin A and B)، النوع الثاني: Cystatins والذي هو بروتينات سرية وجدت في معظم سوائل الجسم، والنوع الثالث: Cystatin المشار إليها باسم Kininogens (Mori *et al.*, 2016)، ويرتبط سيستاتين C بدرجة عالية مع تقييم معدل الترشيح الكبيبي eGFR ولا يتأثر بالحالات الالتهابية، وكتلة العضلات، والعمر، وتكوين الجسم، والجنس، وترتبط زيادة Cystatin C بزيادة خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية وتصلب الشرايين في مرضى السكري والأطفال الذين يعانون من السمّة المفرطة (Marketou *et al.*, 2015)، ولا يتم الكشف عن سيستاتين C عادة في البول بينما يوجد في البول لدى المرضى الذين يعانون من مرض نبيبي مما يوحي بدوره كمؤشر على الضرر النبيبي الكلوي (Oh *et al.*, 2014)، ويكون وفير في المصل وأقل اعتماداً على عامل الكلى الإضافي مقارنةً بالكرياتينين وأكثر حساسية لإيجاد الخلل الكلوي المعتدل حتى في الأفراد الأصحاء مقارنةً بالمؤشر الكلوي التقليدي (Fiseha, 2015).

استعملت مستويات سيستاتين C الأكثر شيوعاً لتقييم وظيفة الكلى، ويمثل مصل الكرياتينين ومصل سيستاتين C مؤشرات داخلية لوظيفة الكلى، وترتبط مستويات الكرياتينين في الدم بشكل إيجابي مع كتلة

العضلات الكبيرة والمقدار الممتص من اللحوم الغذائية، في حين أن مستوى السيستاتين C في المصل أقل حساسية للاختلافات بين الأشخاص في كتلة العضلات، ومستويات هذه المؤشرات تزداد في الشخص مع ارتفاع مؤشر كتلة الجسم، والالتهاب، ومرض السكري (Bhavsar *et al.*, 2011). كما يعتقد أن سيستاتين C مؤشراً على الخلل النسيبي والكبيبي لاعتلال الكلية السكري المبكر ومستواه في البول أعلى في بيلة البول albuminuria القليلة في مريض السكري مقارنة مع albuminuria الطبيعي (Fiseha, 2015).

2-3-2-8-2 الوظيفة البيولوجية للسيستاتين C Biological function of cystatin C

يعد سيستاتين C مقياساً لوظيفة الكلى لسنوات عديدة (Shlipak *et al.*, 2013)، وهو مؤشر جيد لمعدل الترشيح الكبيبي الذي تكون دقته قابلة للمقارنة مع الكرياتينين في البلازما، وقد ثبت ذلك في العديد من الظروف السريرية (Vaidya *et al.*, 2008)، وهو مؤشر حيوي أفضل للتنبؤ بأمراض القلب والأوعية الدموية والمرحلة النهائية لأمراض الكلى والوفاة، مقارنة بالكرياتينين (O'Seaghdha *et al.*, 2014)، فهناك عدد من الطرائق المختلفة لقياسه ويكون له أهمية تحليل التباين بين بعض فحوصات الأداء والأفضل لتشخيص إصابة الكلى الحاد AKI وأمراض الكلية المزمنة CKD، وإن الميزة الرئيسية للسيستاتين C على مستوى الكرياتينين لا تتأثر بالتغيرات في كتلة العضلات، لذلك فإن تقييم معدلات GFR المقدر أكثر دقة عبر المدى من أشكال الجسم، بما في ذلك الرضع وكبار السن (McMahon and Waikar, 2013)، وقد يكون للسيستاتين C مدة نصف عمر أقصر (1.5 ساعة) بالمقارنة مع الكرياتينين (Levey *et al.*, 2010)، ويتم توزيعه في الجسم خارج الخلية، في حين يتم توزيع الكرياتينين S.Cr في إجمالي ماء الجسم، وهو حجم أكبر بثلاث مرات؛ ولذلك، فإن نصف العمر من الكرياتينين مقارنة مع سيستاتين C سيكون 3 مرات أطول، وسوف يزيد الوقت لتحقيق حالة مستقرة جديدة بشكل متناسب، مما يعني أن الكرياتينين S.Cr سوف ترتفع ببطء (Briguori *et al.*, 2010)، لذلك، يمكن التنبؤ بأن ارتفاع مستويات سيستاتين C بشكل متناسب أسرع من الكرياتينين بعد انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي GFR (Levey *et al.*, 2010).

2-3-2-8-2 السيستاتين C كمؤشر لمعدل الترشيح الكبيبي Cystatin C as an

Indicator of Glomerular Filtration Rate

تعد تقديرات معدل الترشيح الكبيبي GFR ضرورية للتقييم السريري لوظائف الكلى وتسهيل عملية الكشف والتقييم والتدبير، ومراقبة تقدمها، واتخاذ قرارات العلاج (Pavkov and Nelson, 2014);

(Stevens *et al.*, 2010)، وتلعب الكلى دوراً حيوياً في تحلل البروتينات الصغيرة ومستويات المصل قد تعكس التغييرات في GFR، إذ يتم ترشيح البروتينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض بحرية عبر الكبيبات وإعادة امتصاصها بالكامل في النبيب القريب ثم يتم تحللها أخيراً، وقد تم اقتراح بروتين صغير مثل سيستاتين C كمؤشر لعملية الترشيح الكبيبي (Artunc *et al.*, 2005)، ويعتبر السيستاتين C بديلاً عن الكرياتينين لتقدير GFR.

أثبتت الدراسات الخاصة بالتشخيص، أن السيستاتين C دائماً أفضل مؤشر من الكرياتينين المستند إلى علامة داخلية لتقدير GFR و Cys-C ويمكن استعمالها كاختبار تأكيدى للتنبؤ السلبي في المرضى (Zahran *et al.*, 2007)؛ لأنه يبدو أقل تأثيراً بكتلة العضلات، ومع ذلك فقد أظهرت البحوث تغييراً كبيراً في العلاقة بين GFR و Cys-C بين المرضى مما يوحي بأنه قد يكون هناك اختلافات في التصنيع، وإعادة الامتصاص النبيبي، أو الإخراج الكلوي الإضافي، وهذه الاختلافات يمكن أن تؤثر على تفسير تقديرات GFR على أساس السيستاتين C (Stevens *et al.*, 2009)، وقد استعملت قيمة السيستاتين C كمقياس لمعدل الترشيح الكبيبي المقترح في عام 1985 (Dharnidharka *et al.*, 2002).

السيستاتين C القائم على تقييم eGFR مع الكرياتينين أو بدون الكرياتينين، حيث أنه جيد التنبؤ بالمخاطر لمضاعفات أمراض الكلى بواسطة الكرياتينين على أساس تقييم eGFR وحدها (Rule *et al.*, 2013)، وقد تكون تقديرات GFR المستندة إلى Cys-C أكثر حساسة ومحددة من eGFR المستندة إلى الكرياتينين لاكتشاف التغييرات المبكرة في وظائف الكلى (Pavkov and Nelson, 2014; Zhao *et al.*, 2016)، ولقد مكنت التغييرات فيه الباحثين من اكتشاف التغييرات السابقة في GFR عن الكرياتينين بعد إعطاء Contrast media (CM) وسط تفريقي مستند على اليود يستعمل في القسطرة القلبية (Ribichini *et al.*, 2012)، وفي دراسة أجريت على صحة القلب والأوعية الدموية، وقد تتنبأ حدوث ارتفاعات بسيطة في تركيز Cys-C ليس فقط بالإمراضية القلبية الوعائية فحسب، بل أيضاً بالوفيات القلبية الوعائية وغير القلبية الوعائية وجميع الأسباب (Angeli *et al.*, 2014)، ويكون مفيداً للكشف السريع عن العديد من التغييرات عند مرضى الكلى (Melo *et al.*, 2015).

4-2-8-2 معدل الترشيح الكبيبي Glomerular filtration rate

يقاس معدل الترشيح الكبيبي بإزالة أو ترشيح البول أو البلازما كمؤشر للترشيح المثالي (Stevens *et al.*, 2006)، ويتميز AKI و CRF بالهبوط المفاجئ في GFR والذي يتم تقديره عادة باستعمال المؤشرات الخارجية أو الذاتية المنشأ، وهي الطريقة التي تستعمل مؤشرات خارجية للوظيفة الكلوية مثل إزالة

الأنبولين، وهناك قيود مهمة على الأساليب التي تستعمل مؤشرات داخلية المنشأ، مثل الكرياتينين أو اليوريا (Royackers, 2014)، ومن الصعب قياس GFR في الممارسة السريرية، ويقدر معظم الأطباء GFR من تركيز الكرياتينين، ومع ذلك فإن دقة هذا التقدير محدودة؛ لأن تركيز الكرياتينين يتأثر بعوامل أخرى غير ترشيح الكرياتينين (Levey *et al.*, 1999)، ولا يزال الكرياتينين يعاني عدداً من أوجه القصور بما في ذلك تداخل الفحوصات، وتغيير الأيض من الكرياتينين في AKI و CRF، والتخفيف خلال الحمل الزائد في الحجم، والتحويلات في التخليص من بعض الأدوية (السيميتيدين، الجزيئات العضوية)، وتتعلق مشكلات إضافية بحقيقة أن مصطلح الكرياتينين وهي انعكاس متأخر وغير مباشر للضرر الكلوي (Charlton *et al.*, 2014)، ويعد تحديد GFR مهماً في الكشف عن أمراض الكلى، ومراقبة تحسنها، واتخاذ قرارات العلاج (Pavkov and Nelson, 2014)، إذ تبلغ القيم الطبيعية لمعدل الترشيح الكبيبي حوالي 130 مل لكل دقيقة لكل 1.73 متر مربع لدى الشباب و120 مل في الدقيقة لكل 1.73 متر مربع للنساء الشابات (Stevens *et al.*, 2006).

1-4-2-8-2 قياس معدل الترشيح الكبيبي Measurement of Glomerular filtration rate

يعد معدل الترشيح الكبيبي GFR أفضل مؤشر شامل لوظائف الكلى في مجال الصحة (Levey *et al.*, 2009)، وهو مهم للكشف عن مرض الكلى المزمن (Chronic Kidney Disease (CKD) وتنظيمه، وتحديد جرعات الدواء، ومخاطر التطابق (التوافق النسيجي عند زرع الكلى) (Earley *et al.*, 2012)، ولا يمكن قياس GFR بسهولة في الممارسة السريرية، بل يتم تقديرها من خلال المعادلات باستعمال مستوى الكرياتينين والعمر والعرق والجنس وحجم الجسم (Levey *et al.*, 2009)، وهذه المعادلات، Cockcroft-Gault وتعديل التمثيل الغذائي لمرض الكلى هي عملية مقارنة مع الطرائق التقليدية لقياس GFR، والتي تتطلب جمع البول في الوقت المناسب، إذ تتطلب هذه المعادلات فقط الكرياتينين وعدد قليل من المؤشرات الأخرى المتاحة بسهولة، أي خطأ في قياس الكرياتينين سوف يترجم إلى أخطاء في تقييم eGFR عندما يتم تحويل قيم الكرياتينين إلى المستويات المقدرة من GFR باستعمال معادلة تقدير التمثيل الغذائي لمرضى الكلى أو غيرها من المعادلات، وهذا لن يؤدي فقط إلى سوء التصنيف لوظيفة الكلى للأفراد، ولكن في أخطاء تقدير انتشار مرض الكلى المزمن CKD عند مرضى المجتمع في الدراسات الوبائية (Joffe *et al.*, 2010)، وتؤدي المعادلات التي تعتمد على مستوى الكرياتينين والعمر والجنس وغيرهما من المتغيرات

إلى تحقيق نتائج أفضل بكثير في تقدير GFR من مستوى الكرياتينين وحده (Coresh *et al.*, 2002)، وقد تكون تقديرات GFR المستندة إلى الكرياتينين غير دقيقة في الأشخاص الأصحاء الذين يتناولون كميات كبيرة أو منخفضة من اللحوم ، وبناء العضلات وفي المرضى الذين يعانون من أمراض معقدة بسبب سوء التغذية (Stevens *et al.*, 2009).

تعد مستويات معدل الترشيح الكبيبي المقدر Estimated GFR (eGFR) المتغير الأكثر أهمية عند فحص المرضى ممن لديهم داء كلوي معروف أو مشكوك به، ويجري تقييم eGFR بالميلي لتر في الدقيقة بشكل نمطي ويصح نسبةً إلى مساحة سطح الجسم المعياري {مل X دقيقة⁻¹ X (1.73 م²)⁻¹}، وعادةً ما تتوافق مستويات GFR المتناقصة بشكل ثابت أو مزمن مع انخفاض في المؤشرات الوظيفية الأخرى للكلى، وينتج عن ذلك تبدالاً في توازن الجسم والالكتروليجات، وانخفاضاً في إنتاج خلايا الكريات الحمر، وارتفاعاً في الضغط، وتبدالاً في أيض العناصر المكونة للعظام، ونتيجة لذلك عادةً ما يتم قبول تقديرات eGFR بوصفها أفضل مقياس للوظيفة العامة للكلى ويسمح التقدير الدقيق لمعدل الترشيح الكبيبي GFR بالتحديد الملائم للإنذار ومراقبة المرضى المصابين بأمراض الكلى المزمنة Chronic Kidney Disease (CKD) عبر الزمن (Ferguson and Waikar, 2012).

1-3 المواد والأجهزة المستعملة: Materials and Devices

استعملت العديد من المواد من ضمنها الحيوانات المختبرية والمواد الكيميائية والعدة التشخيصية (جدول 1-3) والأجهزة والأدوات المستعملة (جدول 2-3) المجهزة من شركات مختلفة ذات منشأ مختلف.

1-1-3 المواد الكيميائية المستعملة: Chemicals with their Origin and company

جدول (1-3) المواد الكيميائية المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ.

المنشأ Origin	الشركة Company	المواد Materials	ت
Spain	Scharlau	Ethanol % 96 ايثانول	.1
Spain	Scharlau	Xylene زايلين	.2
Italy	Histo-Line Lab,OWax	Paraffin Wax شمع البارافين	.3
England	BDH	صبغة الهيماتوكسلين والايوسين Hemotoxyline & Eosin	.4
China	Elabscience Biotechnology	عدة فحص Kidney injury molecule -1 Rat (KIM-1) ELISA Kit	.5
China	Elabscience Biotechnology	عدة فحص Neutrophil Gelatinase associated Lipocalin Rat (NGAL) ELISA Kit	.6
China	Elabscience Biotechnology	عدة فحص Cystatin C Rat (Cys-C) ELISA Kit	.7
Ireland	Beckman	عدة فحص الالبومين Albumin kit	.8
German	Spectrum	عدة فحص الكرياتينين Creatinine kit	.9
Spain	Biosystems	عدة فحص اليوريا Urea Kit BUN/	.10
Iraq	Iraqi co.	فورمالدهيد Formaldehyde	.11
USA	TEDIA	فورمالين 10% Formalin 10%	.12

Spain	Scharlau	كحول مطلق	.13
Spain	Scharlau	كلوروفورم Chloroform	.14
India	Himedia Laboratories Chemicals	كلوريد الكاديوم CdCl ₂	.15
India	Himedia Lab. Put. Ltd	مادة DPX	.16

3-1-2 الأدوات المستعملة : Equipment's and instruments

جدول (2-3) الأدوات المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ.

Origin المنشأ	الشركة Company	الأدوات Tools	ت
China	Acon Laboratories. Inc	Eppendorf tubes انابيب ابندروف	.1
Pakistan	S.I.E.	أواني تلوين زجاجية	.2
England	Volac	زجاجيات مختلفة الاحجام Pyrex	.3
Pakistan	S.I.E.	سيت تشريح Dissecting Set	.4
China	China MHECO	شرائح زجاجية وأغطيتها	.5
Jordan	Gold star	قناني بلاستيكية خالية من EDTA	.6
Japan	Canon	Digital Camera كاميرا رقمية	.7
S.A.R.	Medical ject	محاقن طبية نبيذة Disposable syringe	.8
S.A.R.	Medical ject	شاش طبي وورق ترشيح	.9
USA		أداة تجريع feeding needle curved	.10
Denmark	Nucleon	أدوات بلاستيكية مختلفة الاحجام	.11
USA	Gold star	أنابيب غير حاوية على مادة مانعة للتخثر	.12
USA	bio KIT	ELISA reader	.13
USA	bio KIT	ELISA washer	.14
Germany	Albeit	Gel tubes انابيب جل	.15
Germany	Albeit	Micropipette 100-1000 µl	.16

Germany	Albeit	Micropipette 1-100 µl	.17
---------	--------	-----------------------	-----

3-1-3 الأجهزة المستعملة:

جدول (3-3) الأجهزة المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ.

المنشأ Origin	الشركة Company	الأجهزة Devices	ت
India	Glassco	Blender خلاط	.1
Germany	Heraeus Christ	Centrifuge جهاز الطرد المركزي	.2
Japan	Shimadzu	FT-IR جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء	.3
Japan	Apple 203	Spectrophotometer جهاز المطياف الضوئي	.4
Germany	Shimazou	HPLC جهاز	.5
Italy	Histo-Line Lab. Mod. MRS 3500	Rotary microtome المشراح الدوار	.6
United Kingdom	Clever scientific	UV جهاز قياس التآلق بالأشعة فوق البنفسجية	.7
France	Concord	Refrigerator ثلاجه	.8
Germany	Hermile	Transmission مجهر الكتروني نافذ Electron Microscope	.9
USA	Chicago Surgical & Electrical co.	Digital water bath حمام مائي	.10
Korea	DaihanLabtech	Digital incubator حاضنه	.11
India	Lassco	Hot Plate صفيحة ساخنه	.12
England	Gallenkamp	Oven فرن كهربائي	.13
Germany	Human scope	Microscope مجهر ضوئي	.14
Japan	MEIJI	Microscope مجهر ذو كاميرا	.15
Germany	Sartorius	Balance Electric ميزان كهربائي	.16
Germany	Sartorius	Balance Sensitive ميزان حساس	.17
Canada	Bio Basic	Micropipette ماصة	.18
Italy	Rom	Vortex مازج	.19

Germany	Hermile	ماكينة طحن الاعشاب الطبية Herbal medicine Grinding machine	.20
Germany	GFL	هزازة افقية Horizontal Shaker	.21

2-3 طرائق العمل :Methods

1-2-3 الحيوانات المختبرية :Laboratory Animals

أجريت هذه الدراسة في البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وتمت خلال المدة من شهر تشرين الثاني 2017 إلى شهر تشرين الاول 2018، ووضعت الجرذان في البيت الحيواني للتأقلم مع ظروف المختبر قبل استعمالها إذ استعملت في هذه الدراسة ذكور الجرذان المختبرية من النوع النرويجي الأبيض *Rattus norvegicus* وكان عددها 120 ذكراً تم الحصول عليها من البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة / كلية العلوم / جامعة ذي قار، تراوحت أعمارها ما بين (8-10) أسابيع ومعدل أوزانها ما بين (200-240) غرام، ثم وضعت الجرذان في أقفاص بلاستيكية وبواقع 5 جرذان لكل قفص، ولكل قفص غطاء معدني مشبك مزود بقنينة للماء ومكان لوضع الغذاء، وقد فرشنت أرضية الأقفاص بنشارة الخشب التي كانت تستبدل أسبوعياً للمحافظة على نظافة الجرذان مع تعقيمها بين الحين والآخر بالمعقمات، واستعملت العليقة المركزة عالية البروتين في تغذية الجرذان وبشكل حر *ad libitum*، وخضعت الحيوانات لظروف مختبرية مسيطر عليها من ماء وتهوية مناسبة ومدة اضاءة 12 ساعة ضوء و12 ساعة ظلام وتحت درجة حرارة (26±2) م° طول مدة التجربة (El-Missilry and El-Gindy, 2000).

1-1-2-3 تصنيف الحيوانات المختبرية: Classification of laboratory animals

استعملت ذكور الجرذان البيض من النوع النرويجي *Rattus norvegicus* وحسب ما جاء في (Pascal et al., 2005) :

Kingdom: Animalia

Phylum: Chordata

Class: Mammalia

Order: Rodentia

Family: Muridae

Genus: Rattus

Species: *Rattus norvegicus*

Common name: Norway rat

2-1-2-3 تصميم التجربة Experiment Design:

استعمل 120 جرذاً ذكراً بالغاً، تم توزيعها عشوائياً إلى 8 مجاميع متساوية العدد، إذ ضمت كل مجموعة 15 جرذاً ذكراً، وتم عزل 15 جرذ كمجموعة سيطرة سالبة، وتم عزل 15 جرذ كمجموعة سيطرة موجبة، حيث استعمل 5 منها في كل مرحلة من مراحل التجربة الثلاث ولكل تركيز (10، 20، 30) ملغم/ كغم من وزن الجسم تم اجراء التجريع ولمدة (أسبوع، اسبوعين، وثلاثة أسابيع) لكل مجموعة تجريبية وبضمنها مجموعتي السيطرة السالبة غير معاملة بأي مادة والموجبة معاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ ، ثم حضر المحلول القياسي بإضافة 12 mg من كلوريد الكاديوم في 2 لتر من الماء المقطر، والمجاميع التجريبية المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم بتركيز 0.6 mg /kg من وزن الجسم اعطيت بمقدار 40 مل من المحلول القياسي بقناني الماء مع ماء الشرب الاعتيادي ولكل يوم ولمدة ستة أسابيع لاستحثاث الفشل الكلوي المزمن (Siddiqui, 2010) Chronic Renal Failure (CRF)، ومجموعة واحدة بقيت بدون معاملة باعتبارها مجموعة سيطرة سالبة.

3-1-2-3 مجاميع حيوانات التجربة Experiment Animals Groups:

تمت إزالة كليتي الفئران التي تم التضحية بها بعناية، بعد معاملة مجاميع الحيوانات الثمان على النحو الآتي:

1- مجموعة السيطرة السالبة (C) Negative control: أعطيت الغذاء وماء الشرب الاعتيادي طيلة مدة التجربة (عددها 15 حيوان) بواقع 5 حيوانات (لمدة اسبوع ولمدة اسبوعين ولمدة ثلاثة أسابيع).

2- مجموعة السيطرة الموجبة Positive control: المستحث بها الفشل الكلوي (عددها 15 حيوان) بواقع 5 حيوانات (لمدة اسبوع ولمدة اسبوعين ولمدة ثلاثة أسابيع).

3- مجموعة العلاج الاولى (T₁): مجموعة الحيوانات المستحث بها الفشل الكلوي والمعاملة بالمستخلص المائي لصبغ المر بالجرعة 10 ملغم/ كغم من وزن الجسم (عددها 15 حيوان) بواقع 5 حيوانات (لمدة اسبوع ولمدة اسبوعين ولمدة ثلاثة أسابيع).

4- مجموعة العلاج الثانية (T₂): مجموعة الحيوانات المستحث بها الفشل الكلوي والمعاملة بالمستخلص المائي لصبغ المر بالجرعة 20 ملغم/ كغم من وزن الجسم (عددها 15 حيوان) بواقع 5 حيوانات (لمدة اسبوع ولمدة اسبوعين ولمدة ثلاثة أسابيع).

5- مجموعة العلاج الثالثة (T₃): مجموعة الحيوانات المستحث بها الفشل الكلوي والمعاملة بالمستخلص المائي لصبغ المر بالجرعة 30 ملغم/ كغم من وزن الجسم (عددها 15 حيوان) بواقع 5 حيوانات (لمدة اسبوع ولمدة اسبوعين ولمدة ثلاثة أسابيع).

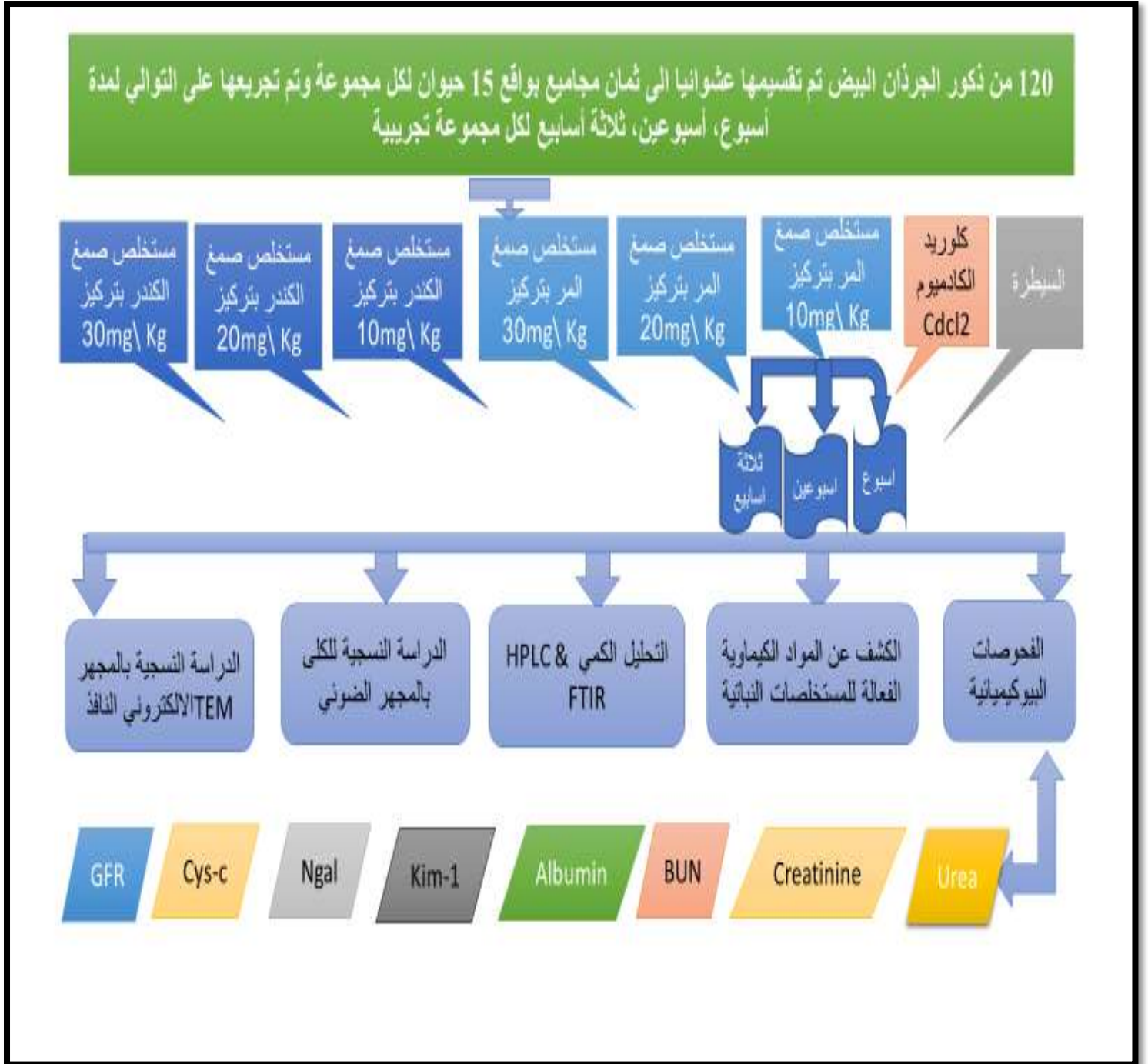
6- مجموعة العلاج الرابعة (T₄): مجموعة الحيوانات المستحث بها الفشل الكلوي والمعاملة بالمستخلص المائي لصبغ الكندر بالجرعة 10 ملغم/ كغم من وزن الجسم (عددها 15 حيوان) بواقع 5 حيوانات (لمدة اسبوع ولمدة اسبوعين ولمدة ثلاثة أسابيع).

7- مجموعة العلاج الخامسة (T₅): مجموعة الحيوانات المستحث بها الفشل الكلوي والمعاملة بالمستخلص المائي لصبغ الكندر بالجرعة 20 ملغم/ كغم من وزن الجسم (عددها 15 حيوان) بواقع 5 حيوانات (لمدة اسبوع ولمدة اسبوعين ولمدة ثلاثة أسابيع).

8- مجموعة العلاج السادسة (T₆): مجموعة الحيوانات المستحث بها الفشل الكلوي والمعاملة بالمستخلص المائي لصبغ الكندر بالجرعة 30 ملغم/ كغم من وزن الجسم (عددها 15 حيوان) بواقع 5 حيوانات (لمدة اسبوع ولمدة اسبوعين ولمدة ثلاثة أسابيع).

Research Experience Design 4-1-2-3 مخطط تصميم تجربة البحث

Study chart: لقد صممت تجربة البحث على النحو الاتي كما في شكل (1-3):



شكل (1-3) مخطط يوضح تصميم التجربة

5-1-2-3 قتل الحيوانات وسحب الدم Killing animals and drawing blood

بعد انتهاء كل مرحلة من مراحل التجربة تم التضحية بالحيوانات بواسطة التخدير بالايثر أوتحت التخدير بالكلوروفورم Chloroform بعد منع الحيوانات من الأكل لمدة 12 ساعة، ثم جمعت عينات الدم (5) مل لكل حيوان من خلال سحبه من القلب مباشرة بطريقة طعنة القلب Cardiac Puncture باستعمال محقنة طبية معقمة نبيذه سعة 5 مل، ووضع الدم في أنابيب بلاستيكية خالية من المادة المانعة للتخثر بغية الحصول على الكمية الكافية من المصل لفصله فيما بعد في جهاز الطرد المركزي Centrifuge بسرعة 3000 دورة في الدقيقة لمدة 15 دقيقة، ثم فصل المصل الخالي من كريات الدم الحمر بواسطة الماصة الدقيقة micropipette وقسم في عدة أنابيب نظيفة ومعقمة وحفظ في حالة التجميد عند درجة حرارة (-20) درجة مئوية لغرض اجراء التحاليل الكيموحيوية عليه، وتم فتح التجويف البطني واستئصال الكلى وتم ازالة الأجزاء الدهنية المحيطة بها، ووضعت العينات في عبوات بلاستيكية جافة ونظيفة بعد تعليمها وحفظت بمادة الفور مالين 10 % لمدة 48 ساعة لحين إجراء التقطيع النسجي عليها.

2-3-3 المواد النباتية المستعملة Uses Plants Materials

تم الحصول على مادتي الصمغ (صمغ المر *Commiphora molmol* وصمغ الكندر *Boswellia serrata* من مركز الرازي للطب البديل - بغداد - العراق، وتم تحديد نباتات مادتي الصمغ من قبل المعشب الوطني في أبو غريب، بغداد.

1-2-3-3 تحضير المستخلصين المائيين Preparation the aqueous extracts

رُطب كل مسحوق من مستخلصي مادتي الصمغ (المر والكندر) بالماء بنسبة 1: 5 (تم خلط 50 g من المسحوق مع 250 ml من الماء المقطر)، واستعملت هزازة أفقية (Horizontal Shaker) نوع GFL 3015 Module ، لمدة 30 دقيقة، وتركت العينة ثابتة، ثم رُشحت باستعمال ورق الترشيح 3 مرات بعد ذلك ثم استعمل الطرد المركزي centrifuge (3000 دورة في الدقيقة) لمدة 15 دقيقة، وتم تركيز المستخلص باستعمال المبخر الدوار، وجفف في 45 درجة مئوية بالفرن، وكان المستخلص مائي لمادتي صمغ المر والكندر مستعملاً في دراسة الحيوانات.

3-3-2-2 الكشف عن المجاميع الفعالة والتحليل الكيميائي الاستدلالي للمركبات
الداخلة في تكوين المستخلصات النباتية
**Detection of effective groups
and inferential chemical analysis of the compounds involved
: in the formation of plant extracts**

شخصت المجاميع الفعالة كيميائياً والموجودة في المستخلصات النباتية واستعمل، Fourier transform infrared spectrophotometer (FTIR) وحلل في مختبرات كلية العلوم – جامعة كربلاء.

3-3-2-3 تحليل مكونات المادة الراتنجية لمسحوق صمغ المر وصمغ الكندر في جهاز
**Analysis of rsin (methanolic Myrrh) extract in HPLC
: Commiphora molmol and Boswellia serrata**

أذيب 5 g من مسحوق العينة في 20 ml من الهكسان لإزالة الدهون، ثم أضيف إليه 100ml من (ماء: ميثانول) 80:20 ، وعرض المستخلص إلى الموجات فوق الصوتية (Branson sonifier,USA) في دورات بسرعة 60% لمدة 15 دقيقة في 25 درجة مئوية ووضع في الطرد المركزي عند 7500 دورة في الدقيقة لمدة 15 دقيقة؛ لإخضاع المادة الطافية supernatant الواضحة لكل عينة للتبخير تحت ظروف مفرغة من الهواء (Buchi Rotavapor Re Type)، وتم إعادة عالق العينات المجففة في 1.0 ml من ميثانول صنف HPLC بواسطة vortexing ، ثم مرّر الخليط من خلال 2.5um مرشح (فلتر) قابل للتصفية، وخزنت في 4 درجة مئوية لمزيد من التحليل، ثم حقن 20 ul من العينة في جهاز HPLC وفقاً للظروف المثلى (Roa et al., 2001).

3-3-2-4 تحليل الفلافونيدات والفينولات في صمغ المر والكندر في جهاز HPLC
**Analysis of flavonoid and (Myrrh) extract in Commiphora
: molmol and Boswellia serrata**

3-3-2-4-1 استخراج أحماض الفينول
Extraction of phenol acids

سحق 1.0 g من العينات الرطبة الى قطع صغيرة لخلط العجينة يليها عالق العينة المسحوقة في 5 ml من ماء الإيثانول (80:20، v / v) في أنابيب زجاجية، وعرض العالق إلى الموجات فوق الصوتية (Branson sonifier,USA) في دورات بسرعة 60% لمدة 25 دقيقة عند 25 درجة مئوية ثم الطرد المركزي عند 7500 دورة في الدقيقة لمدة 15 دقيقة، وبعدها عرضت المادة الطافية supernatant الواضحة لكل عينة إلى معالجة الفحم لإزالة الصبغات قبل التبخير تحت ظروف

مفرغة من الهواء (Buchi Rotavapor Re Type)، وتم إعادة عالق العينات المجففة في ml 1.0 من ميثانول صنف HPLC بواسطة vortexing، ثم مرّر الخليط خلال 2.5 um مرشح (فلتر) قابل للتصفية، وتخزينها في C 4 لمزيد من التحليل، ثم حقن 20 ul من العينة في جهاز HPLC وفقاً للظروف المثلى (Suares et al., 2005; Mauricio et al., 2007).

حساب تركيز العينة Calculation of concentration of sample

Concentration Area of sample
of sample ug/ml = ----- x Conc. of standard x dilution Factor
Area of standard

حيث إن Concentration of sample: تركيز العينة

Area of sample: مساحة حزمة النموذج او العينة

Area of standard: مساحة حزمة القياس

Conc. of standard: تركيز القياس

dilution Factor: عامل التخفيف

5-2-3-3 الكشف النوعية عن المركبات الفعالة بالمستخلصات المائية Specific

:Detection of active compounds with water extracts

أجريت مجموعة من الكشوفات النوعية؛ وذلك للتعرف على المكونات الكيميائية الأساسية أو المركبات الفعالة الموجودة في المستخلص المؤثرة وكانت الكشوفات كالاتي:

6-2-3-3 الكشف عن القلويدات Detection of Alkaloids

تم الكشف عن القلويدات باستعمال الكشف الآتي (Harborne,1984) .:

:Mayer reagent كاشف ماير

حضر هذا الكاشف على النحو الآتي:

1- اضافة 1.36 غم من كلوريد الزئبقوز $HgCl_2$ في 60 مل من الماء المقطر.

2- أذيب 5 غم من يوديد البوتاسيوم في 10 مل من الماء المقطر.

تم مزج المحلول (1) و (2) وأكمل الحجم الى 100 مل باستعمال الماء المقطر، إذ تم ملاحظة راسب أبيض أو عكوره عند اضافة قطرات من هذا الكاشف الى المحلول الحاوي على القلويدات.

3-3-2-7 الكشف عن التانينات :Detection of Tannins

كشف خلات الرصاص :Lead acetate test

حضر المحلول باذابة 1 غم من خلات الرصاص في 100 مل من الماء المقطر، ثم أضيفت عدة قطرات منه الى أنبوبة اختبار تحوي 0.5 مل من المستخلص، فكان ظهور راسب أبيض هلامي القوام دليلاً على وجود التانينات (Ahmed *et al.*,1989).

3-3-2-8 الكشف عن الصابونينات :Detection of Saponins

الرغوة الكثيفة:

حضر محلول مائي لمسحوق مستخلص البذور الجافة ووضعت في أنبوبة اختبار ورجت بشدة، فإذا ظهرت رغوة كثيفة تبقى لمدة طويلة دل على وجود الصابونينات (Harborne,1984)

3-3-2-9 الكشف عن الكلايكوسيدات :Detection of Glycosides

كاشف موليش :Molish reagent

إن طريقة عمل هذا الكاشف تتم بأخذ 2 مل من المستخلص المراد اختباره وأضيف اليه قطرتان من محلول α -naphthol ورج المحلول جيداً، ثم تمسك الأنبوبة بشكل مائل وأضيف 2 مل من حامض الكبريتيك المركز بشكل قطرات على جدار الأنبوبة لحين ظهور طبقتين، طبقة الحامض هي السفلى، ويفصل بين الطبقتين حلقة بنفسجية اللون عند وجود المواد الكلايكوسيدية بحسب ما ذكره الشيلخي وجماعته (1993).

3-3-2-10 الكشف عن الفلافونيدات :Detection of Flavonoids

كشف عن الفلافونيدات في ضوء الكشف الآتي (Al- Khazragi,1991):

كشف حامض الكبريتيك المركز:

أذيب 1 مل من المستخلص في 1 مل من حامض الكبريتيك المركز، فكان ظهور اللون الأصفر الداكن دليلاً على وجود الفلافونيد والفلافونول.

3-3-2-11 الكشف عن الستيرويدات :Detection of steroids

أضيف 1 مل من حامض الكبريتيك المركز الى 1 مل من محلول الكلوروفورم، ثم أضيف الناتج الى 2 مل من المستخلص، فإذا ظهر اللون الأزرق الغامق دل على وجود الستيرويدات (Harborne,1984).

3-3-3 تقدير اختبارات وظائف الكلى البيوكيميائية

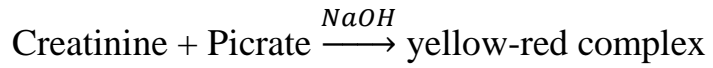
Estimation of Biochemical Renal Function Tests

1-3-3-3 قياس مستوى الكرياتينين Creatinine في مصل الدم Measuring :creatinine level in serum

تم قياس مستوى الكرياتينين حسب طريقة (Tietz,1986).
وهي طريقة لونية مع ترسيب البروتين.

مبدأ التجربة:

يتفاعل الكرياتينين مع حامض البكريك في محلول قاعدي ليكون معقد ملون.



الكواشف:

- الكرياتينين القياسي 2 ملغم \ ديسي لتر او 177 ملي مول \ لتر.
- الكاشف الاول (R1) حامض البكريك 38 mmol/ L.
- الكاشف الثاني (R2) هيدروكسيد الصوديوم 1.6 mmol/ L.

الكواشف الإضافية:

حامض الخليك ثلاثي الكلور (TCA) 1.2mol/L.

طريقة العمل:

العينة	القياسي	الكاشف	المحاليل
		ml0.5	ماء مقطر
	ml0.5		القياسي
	ml0.5	ml0.5	TCA
ml1.0			الراشح
ml1.0	ml1.0	ml1.0	خليط التفاعل

1- أضيف 0.5 مل TCA الى أنابيب الطرد المركزي.

- 2- أضيف 0.5 مل من مصّل الدم إلى الأنابيب.
- 3- تخلط جيداً لنشر الراسب بقضيب زجاجي.
- 4-نفصل الراشح بجهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة بالدقيقة لمدة 10 دقائق.
- 5- أخذ 1.0 مل من الراشح ووضع في أنبوبة اختبار نظيفة ويهمل الراسب.
- 6- أخذ 1.0 مل لكل من R1 و R2 وتمّ خلطهما معاً لعمل الخليط ثم أخذ 1.0 مل من الخليط وأضيف إلى أنابيب العينات ثم خلط جيداً وترك لمدة 20 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة ويتم بعد ذلك قياس الامتصاصية بجهاز المطياف الضوئي على طول موجي 546 نانومتر.

الحسابات: تم حساب مستوى الكرياتينين وفقاً للمعادلة التالية:

$$\text{مستوى الكرياتينين (ملغم/ديسيلتر)} = \frac{\text{امتصاصية العينة}}{\text{امتصاصية الـStandard}} \times 2$$

3-3-3-2 قياس مستوى اليوريا Urea و نيتروجين – يوريا الدم BUN في مصّل

Measurement of Urea and Nitrogen-Urea level (BUN) in الدم

:serum

تم القياس في عينتي اليوريا و نيتروجين اليوريا في مصّل الدم، عن طريق التفاعل المزدوج الذي يؤدي إلى تشكيل معقد لوني والذي يمكن قياسه عن طريق القياس الطيفي باستعمال العدة المنتجة من قبل شركة BioSystems SA (إسبانيا، COD 11536) حسب الطريقة المذكورة في عدة التقدير (Searcy et al.,1967; Tabacco et al.,1979) وكما يأتي:

طريقة العمل:

انبوبة الكفؤ Blank	انبوبة المحلول القياسي Standard	انبوبة العينة Sample	المحلول
-	10	-	المحلول القياسي Standard
-	-	10	العينة Sample
1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml	المحلول الدارئ Reagent R1
رجت الانابيب جيدا ثم تركت لمدة 5 دقائق في درجة حرارة الغرفة ثم اضيف لكل من هذه الانابيب			
200	200	200	محلول هابوكلوريد R2

ملاحظة. جميع الحجوم محسوبة (بالملي لتر).

رجت الأنابيب جيداً ثم تركت 10 دقائق في درجة حرارة الغرفة ثم قرأت الامتصاصية بجهاز المطياف ضوئي spectrophotometer على طول موجي 600 nm.

الحسابات:

ثم قيس مستوى اليوريا حسب المعادلة الآتية:

$$C \text{ sample (mg/dl)} = \frac{A \text{ sample}}{A \text{ standard}} \times C \text{ standard (48.38)}$$

إذ يمثل كل من:

C = التركيز (للعينة ، للمحلول القياسي).

A = الامتصاص الضوئي (للعينة ، للمحلول القياسي).

3-3-3-3 قياس مستوى الألبومين Albumin في مصل الدم Measure the level of Albumin in the serum

قدر ألبومين المصل عن طريق قدرة اتحاده بصبغة Bromo Crexsol Green BCG (بدرجة حموضة 4 pH) باستعمال جهاز Beckman Albumin Analyzer 2 وباستعمال مجموعة كواشف مجهزة من الشركة ومنها (بيكمان الأيرلندية) وقد تمت عملية قياس تركيز الألبومين عند طول موجي قدره 620 نانوميتر وأخذت القراءة من لوح العداد الرقمي بالغرام لكل 100 مل من الدم (Gendler and Kaplan, 1984).

طريقة العمل:

عند ارتباط الألبومين بصبغة BCG تعتمد زيادة اللون الأزرق والأخضر عند قياسه تحت 630 نانومتر حيث إن شدة اللون تتناسب مع تركيز الألبومين في العينة.

الكواشف:

0.15 Bromocresol Green (BCG) غم / لتر ، المحلول الفسلجي ، درجة الحموضة 4.66 ± 0.1 ، والسطح surfactant ، والمكونات غير الفعالة ومثبتات.

الإجراء:

- 1- أنابيب اختبار، العينة.
 - 2- ماصة 1.0 مل من كاشف في كل أنبوب*.
 - 3- نقل 0.01 (10ul) من العينة إلى الأنابيب المعنية وتخلط.
 - 4- حضن جميع الأنابيب في درجة حرارة الغرفة لمدة دقيقة واحدة.
 - 5- الصفر طيفي مع فارغة في 630 نانومتر.
 - 6- قراءة وتسجيل الامتصاصية لجميع الأنابيب.
- * بالنسبة للمقاييس الطيفية التي تتطلب قراءة أكبر من 1.0 مل، يجب استعمال 3.0 مل من الكاشف و20 مايكروليتر من المصل.

الحسابات: يتم حساب تركيز الألبومين حسب المعادلة الآتية:-

$$\text{Albumin Conc.} = \frac{\text{O.D sample}}{\text{O.D Standard}} \times n$$

g/dl: n = 5

**Method Estimation Glomerular filtration : طريقة تقدير: 4-3-3-3
rate (eGFR)**

استعملت المعادلة الآتية لتقدير قيمة GFR

*Cockcroft–Gault formula by Cockcroft and Gault, (1976)

$$(140-\text{age}) \times \text{weight (Kg)}$$

$$\text{eGFR} = \frac{\text{weight (Kg)}}{72 \times \text{s.cr}}$$

* s.cr= serum creatinine clearance

age=Weeks

weight= (Kg)

3-3-3-5 طريقة قياس تركيز الجزيئة الجارحة للكلى-1 وعدادات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين والسيستاتين-C بتقنية الاليزا

Measurement of Kidney injury molecule-1 (Kim-1),

**Neutrophil gelatinase associated lipocalin (Ngal) and
Cystatin-C (Cys-C) levels by ELISA**

مبدأ الاختبار Test principle:

تعتمد عدة الاختبار للتحري عن تركيز (للجزيئة الجارحة للكلى-1) Rat (Kim-1)، وعدادات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين (Rat (Ngal)، والسيستاتين-C (Rat (Cys-C) تستعمل مبدأ تقنية الاليزا ELISA Enzyme Linked Immunosorbent Assay على طريقة شطيرة الاليزا Sandwich-ELISA، وتزود كل عدة قياس بصفيحة دقيقة plate micro-ELISA تحوي كل صفيحة على حفر wells كل حفرة تحوي على جسم مضاد أولي specific pre-antibody للجزيئة الجارحة للكلى-1) Rat (Kim-1) وعدادات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين (Rat (Ngal) والسيستاتين-C (Rat (Cys-C)، وعندما تضاف العينات samples أو المحاليل القياسية standers في الحفر المناسبة للصفيحة، سوف ترتبط المستضدات الموجودة في مصل العينة مع الجسم المضاد الأولي المتخصص، ثم يضاف الجسم المضاد للبيروكسيديز الكاشف biotinylated detection antibody والمتخصص للجزيئة الجارحة للكلى-1) Rat (Kim-1) وعدادات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين (Rat (Ngal) والسيستاتين-C (Rat (Cys-C) مع المحلول الرابط Avidin-Horseradish Conjugate

Peroxidase (HRP) داخل الحفر وتحضن في الحاضنة، وتزال المكونات الحرة غير المرتبطة عن طريق الغسل بعد ذلك يضاف المحلول الأساس Substrate solution لكل حفرة داخل الصفيحة سوف يظهر اللون الأزرق في الحفر الحاوية فقط على الجزيئة الجارحة للكلى-1 Rat (Kim-1) ولعدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوبكالين Rat (Ngal) والسيستاتين-C Rat (Cys-C)، الأجسام المضادة للكشف عن biotinylated وAvidin-HRP conjugate ستظهر باللون الأزرق الجسم المضاد الكاشف biotinylated detection antibody والمحلول الرابط Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) Conjugate، وأضيف محلول التوقف Stop solution والذي ينهي التفاعل وهو بدوره محلول مكون من حامض الكبريتيك الذي يحول الحفر من اللون الأزرق الى اللون الأصفر تقاس الكثافة الضوئية optical density (OD) طيفياً عند الطول الموجي 450 نانومتر وإن قيمة الكثافة الضوئية هي مقياس لتركيز (الجزيئة الجارحة للكلى-1 Rat (Kim-1) ولعدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوبكالين Rat (Ngal) والسيستاتين-C Rat (Cys-C). ويحتسب تركيز للمعايير الثلاثة (الجزيئة الجارحة للكلى-1 Rat (Kim-1) ولعدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوبكالين (Ngal) Rat والسيستاتين-C Rat (Cys-C) للعينات من خلال مقارنة قيمة الكثافة الضوئية OD للعينات مع المنحني القياسي standard curve.

تحضير الكاشف Reagent preparation:

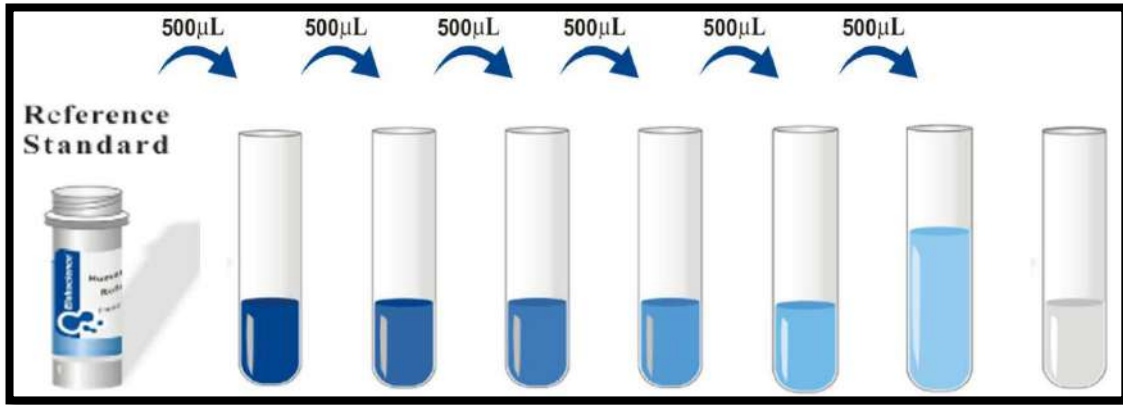
- 1- حضرت جميع الكواشف بدرجة حرارة الغرفة (18 ~ 25 °C) قبل الاستعمال، وأتبع دليل قارئ الصفيحة الصغيرة Microplate لإعداده وتسخينه لمدة 15 دقيقة قبل قياس OD.
 - 2- محلول الغسل Wash Buffer: خفف 30 مل من محلول الغسل المركز مع 720 مل من الماء منزوع الأيونات أو الماء المقطر لتحضير 750 مل من محلول الغسل.
 - 3- المحلول القياسي: جهاز الطرد المركزي القياسي عند 10,000 × g لمدة 1 دقيقة، وأضيف 1.0 مل من المعيار القياسي وعينة التخفيف، اتركه يتوقف لمدة 10 دقائق واقلبه بلطف عدة مرات وبعد أن يذوب بشكل كامل، امزجه جيداً بواسطة ماصة.
- إجريت التخفيفات التسلسلية حسب الحاجة، وكانت سلسلة التخفيف الموصى بها للمعايير الثلاثة على النحو الآتي وهي:

I. طريقة التخفيف في معيار KIM-1: أخذت سبعة أنابيب، وأضيف إليها 500 ميكروليتر من المعيار القياسي لعينة التخفيف إلى كل أنبوب باستعمال الماصة 500 ميكروليتر من

المحلول القياسي للحصول على 2000 بيكوغرام/ مل في الأنبوب الأول وخففت لإنتاج محلول 1000 بيكوغرام / مل للوصول الى التدرج الموصى به هو كما يأتي: 2000، 1000، 500، 250، 125، 62.5، 31.25، 0 بيكو غرام / مل.

.II **طريقة التخفيف في معيار NGAL:** أخذت سبعة أنابيب، وأضيف إليها 500ميكروليتر من المعيار القياسي لعينة التخفيف إلى كل أنبوب باستعمال الماصة 500 مايكروليتر من المحلول القياسي للحصول على 4000 بيكوغرام/ مل في الأنبوب الأول، وتخفف لإنتاج محلول 2000 بيكوغرام / مل للوصول الى التدرج الموصى به هو كما يأتي: 4000، 2000، 1000، 500، 250، 125، 62.5، 0 بيكو غرام / مل.

.III **طريقة التخفيف في معيار Cystatin-C:** أخذت سبعة أنابيب، وأضيف إليها 500ميكروليتر من المعيار القياسي لعينة التخفيف إلى كل أنبوب باستعمال الماصة 500 مايكروليتر من المحلول القياسي للحصول على 10 نانوغرام/ مل في الأنبوب الأول وخففت لإنتاج محلول 5 نانوغرام / مل للوصول الى التدرج الموصى به هو كما يأتي: 5، 2.5، 1.25، 0.63، 0.31، 0.16، 0 نانوغرام / مل والشكل التوضيحي أدناه يمكن الرجوع إليه خلال عمل التخفيف للمعايير الثلاثة NGAL, KIM-1 Cystatin-C.



شكل (2-3) يوضح عمل التخفيف للمعايير الثلاثة NGAL, KIM-1 Cystatin-C

4- المحلول الكاشف **Biotinylated Detection Ab**: حساب الكمية المطلوبة قبل التجربة (100 مايكروليتر / حفرة) في التحضير، إذ ينبغي أن تحضر كمية أكثر بقليل من الكمية المحسوبة، وإجراء الطرد المركزي للأنبوب المخزون قبل الاستعمال، يخفف 100 × المحلول الكاشف المركز **Biotinylated Detection Ab** إلى 1 × محلول العمل مع المحلول الكاشف المخفف **Biotinylated Detection Ab Diluent**.

5- المحلول الرابط **HRP Conjugate**: حساب الكمية المطلوب قبل التجربة (100 مايكرو لتر / حفرة). في التحضير، وينبغي تحضير كمية أكثر بقليل من الكمية المحسوبة، يخفف 100 × تركيز HRP المرتبط إلى 1 × محلول الرابط مع المخفف Concentrated HRP Conjugate Diluent.

إجراء عملية الفحص Assay procedure

وحسب خطوات شركة Elabscience المصنعة:

1- إضافة العينة **Add sample**: أضيف 100 مايكرو لتر من المحلول القياسي standard ، blank أو العينة لكل حفرة، وأضيف blank مع المحلول القياسي الأساسي References standard solution والعينة المخففة diluted sample اذ أضيفت جميع المحاليل أسفل الحفرة للصفحة plate الخاصة بعدة القياس لتقنية الاليزا Kit مع تجنب ملامسة جدران الحفر لتجنب حدوث الرغوة داخلها بعد ذلك غطيت الصفحة بسدادة sealer بلاستيكية شفافة مرفقة مع العدة الخاصة بالقياس Kit وحضنت لمدة 90 دقيقة وعند درجة حرارة 37°C .

2- إضافة محلول البيروكسيد الكاشف **Biotinylated Detection**: أزيل السائل من كل حفر الصفحة دون غسل مباشرة وأضيف 100 مايكرو لتر من محلول البيروكسيد الكاشف Biotinylated Detection لكل حفرة ثم غطيت بسدادة Sealer بلاستيكية شفافة وحضنت لمدة ساعة عند درجة حرارة 37°C .

3- **الغسل Wash**: فرغت محتويات الحفر وغسلت ثلاث مرات وذلك بإضافة محلول الغسل (حوالي 350 مايكرو لتر) إلى كل حفرة، وتعد أزاله السائل بشكل تام من الحفر خطوة ضرورية جداً، وبعد آخر عملية غسل يجب أزاله محلول الغسل المتبقي في الحفر بشكل كامل عن طريق النضح أو الطرح من خلال قلب الصفحة وطرقها على ورق نشاف نضيف وجاف مثبت على سطح صلب.

4- إضافة المحلول الرابط **HRP Conjugate**: أضيف 100 مايكرو لتر من المحلول الرابط HRP Conjugate لكل حفرة ثم غطيت الصفحة بالسدادة وحُضنت لمدة 30 دقيقة تحت درجة حرارة 37°C .

5- **الغسل Wash**: أُعيدت عملية الغسل كما في الخطوة الثالثة مع تكرار عملية الغسل 5 مرات.

6- إضافة المحلول الأساس **Substrate**: أضيفت 90 مايكروليتر من إضافة المحلول الأساس **Substrate** لكل حفرة وهنا غطيت الصفيحة بسدادة جديدة وحضنت لمدة 15 ثانية تحت درجة حرارة 37°C وتمت حمايته من الضوء، ويمكن أن يزداد وقت التفاعل تبعاً الى الوقت ودرجة حرارة الحضان شرط ألا يزداد الوقت عن 30 دقيقة وعندما يظهر ميل التدرج أي التغير في اللون في الحفر القياسية يمكن ن يستعمل كدليل لنهاية التفاعل إذ يبدوا اللون في الحفر أزرق إذ تختلف شدة اللون باختلاف التركيز.

7- إضافة محلول التوقف **Stop solution**: تم إضافة 50 مايكروليتر من محلول التوقف لكل حفرة ولوحظ توقف التفاعل من خلال تغير اللون إلى الأصفر مباشرة.

8- القياس: **OD Measurement** حددت الكثافة الضوئية لكل حفرة وتمت القراءة باستعمال الطول الموجي 450 نانومتر لقياس تركيز المعايير الثلاثة NGAL, KIM-1 Cystatin-C ، باستعمال جهاز Micro-plate reader وطبعت النتائج.

3-3-4 التحضيرات النسجية **Histological preparations**:

حفظت العينة في البداية بعد استئصالها من الحيوان في محلول الفور مالين بتركيز 10% واستخرجت بعد 48 ساعة من الفور مالين وغسلت عدة مرات بالكحول الأيثلي بتركيز 70% بعدها أجريت عليها سلسلة من العمليات اعتماداً على الطريقة الموصوفة في (Suvarna *et al.*, 2013).

3-3-4-1 الإنكاز والترويق **Dehydration and Clearing**:

تم سحب الماء من النسيج بتمرير النماذج في سلسلة تراكيز تصاعدية من الكحول الأيثلي (70%، 80%، 90%، 100%) ولمدة ساعتين في كل تركيز بعدها روقت النماذج بوضعها في الزايلين لمدة عشرة دقائق.

3-3-4-2 التشريب **Infiltration**:

نقلت النماذج بعد الانتهاء من عملية الترويق إلى قناني حاوية على خليط من شمع البرافين Paraffin wax ذي درجة انصهار 57-60 م° المنصهر والمرشح والزايلين بنسبة 1:1 لمدة نصف ساعة داخل فرن كهربائي درجة حرارته 60 م° ؛ وذلك لإبقاء الشمع منصهراً ولضمان تمام عملية التشريب الكامل للنماذج بالشمع نقلت الى قناني أخرى حاوية على شمع البرافين داخل الفرن أيضاً لمدة ساعتين ثم نقلت مرة أخرى إلى قناني أخرى حاوية على شمع البرافين لمدة ساعتين أيضاً.

3-4-3-3 Embedding الطمر

تم عمل قوالب من الشمع حاوية على نماذج العينات، وذلك بصب الشمع في قوالب بلاستيكية خاصة طمرت فيها النماذج وتركت في درجة حرارة المختبر لتتصلب، ثم فصلت عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها.

3-4-3-3 Sectioning التقطيع

استعمل جهاز المشراح اليدوي Rotary Microtome لتقطيع النماذج وبسمك 5 مايكرومتر، ثم حملت اشربة المقاطع على شرائح زجاجية Slides نظيفة بعد إن وضعت في حمام مائي درجة حرارته 45-50 م° لمدة دقيقة- دقيقتين لضمان فرش المقاطع بعدها تركت على صفيحة ساخنة Hot Plate لتجف بدرجة حرارة 37 م°.

3-4-3-3 Staining and Mounting التصبغ والتحميل

صبغت المقاطع النسجية جميعها باستعمال صبغة هيماتوكسلين- أيوسين Haematoxylin-Eosin stain إذ وضعت الشرائح في الزايلين لمدة 5 دقائق للتخلص من الشمع ثم مررت بسلسلة تراكيز تنازلية من الكحول الأثيلي (100%، 100%، 90%، 80%)، 70%، 50%) لمدة دقيقتين في كل تركيز، بعدها صبغت بصبغة الهيماتوكسلين لمدة 4 دقائق، واحدة ثم غسلت بالماء الجاري من الحنفية لمدة 10 دقائق، بعدها غطست بالكحول الحامضي لمرتين أو ثلاث مرات؛ لإزالة الصبغة الزائدة، ثم صبغت بصبغة الأيوسين لمدة 7 دقائق، وبعدها غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين ونقلت بعدها إلى سلسلة تصاعدية من الكحول الأثيلي (70%، 80%، 90%، 95%، 100%، 100%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ما عدا التركيز الأخير وضعت فيه لمدة 5 دقائق، ثم روقت بالزايلين بمرحلتين في كل مرحلة لمدة 10 دقائق، وبعدها أجريت عليها عملية التحميل باستعمال بلسم كندا Canada Balsam لتثبيت غطاء الشريحة ثم تركت على صفيحة ساخنة لتجف لمدة 8 ساعات لتكون جاهزة للفحص .

3-4-3-3 Microphotography التصوير المجهرى

صورت المقاطع النسجية باستعمال مجهر ضوئي نوع MEIJI light microscope مزود بكاميرا مجهر Digital Camera نوع Canon عالية الدقة، وبعدها تمت ملاحظة التغيرات النسجية في الكلى.

3-3-5: المحاليل المستعملة في تحضير العينات للفحص بالمجهر الإلكتروني النافذ

**Solutions used in Preparation Samples for Examination by
the Transmission Electron Microscope (TEM)**

1- محلول دارئ الفوسفات **Phosphate Buffer Solution** يتكون من مزيج محلولين وكما يأتي:

أ- المحلول الأول: حُضِر بإذابة (2.76) غرام من فوسفات الصوديوم أحادي القاعدة $\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ في (100) مليلتر ماء مقطر.

ب- المحلول الثاني: حُضِر بإذابة (5.66) غرام من فوسفات الصوديوم ثنائي القاعدة $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-7H}_2\text{O}$ في (100) مليلتر ماء مقطر، ثم أخذ (19) مليلتر من المحلول الأول مع (81) مليلتر من المحلول الثاني لتحضير الدارئ ذو الأس الهيدروجيني (7.4) (Hayat,1986).

2- المحلول المثبت كلوترالديهيد **Glutaraldehyde (2.5%)** :

حُضِر بمزج (2.5) مليلتر من محلول كلوترالديهيد ذي تركيز (25%) وأضيف إليه (22.5) مليلتر من محلول دارئ الفوسفات ذي أس هيدروجيني (7.4).

3- محلول رابع كلوريد الأزميوم **Osmium Tetra oxide** :

حُضِر بإذابة (1) غرام من أوكسيد الأزميوم في (100) مليلتر ماء مقطر.

4- صبغة المثيل الأزرق **Methylene Blue** :

حُضِرَت الصبغة بإذابة (1) غرام من صبغة المثيل الأزرق في (100) مليلتر ماء مقطر وأضيف إليه (1) غرام من البوركس (Borax) (Hayat,1986).

5- صبغة خلات اليورانيل **Uranyl Acetate** :

حُضِرَت الصبغة بإذابة (3) غرام من خلات اليورانيل في (100) مليلتر كحول تركيزه (70%) إذ يتكون محلول مشبع من خلات اليورانيل.

6- صبغة سترات الرصاص **Lead Citrate** :

حُضِرَت بإذابة (1.3) غرام من نترات الرصاص و (1.76) غرام من سترات الصوديوم في (30) مليلتر من الماء المقطر ووضعها في قنينة حجمية سعة (50) مليلتر ثم وضعت في جهاز الهزاز (Shaker) لمدة نصف ساعة، بعد ذلك أُضيفت قطرات من (1%) هيدروكسيد الصوديوم إلى أن أصبح اللون رائقاً ثم أُكْمِل الحجم إلى (50) مليلتر وحُفِظ في الثلاجة لحين الاستعمال (Hayat,1986).

Preparation 1-5-3-3 تحضير العينات للفحص بالمجهر الإلكتروني النافذ : samples for examination by (TEM)

1- التثبيت والتجفيف والطرير :Fixation ,Dehydration and Embedding

أُخذت الكلى من الجرذان المشرحة و قطع بحجم 2×2×2 مليلتر ووضعت مباشرة في المثبت كلوترالديهيد (2.5%) المخفف بمحلول (1%) بالمحلول الدائري الفوسفات Phosphate buffer وكان الأس الهيدروجيني يعادل (pH=4.7) ثم غسل النسيج بالدائري عدة مرات وترك فيه لمدة (12) ساعة تقريباً، بعدها ثبت النسيج أيضاً بـ (1%) رابع اوكسيد الأوزميوم Osmium tetra oxide لمدة ساعة، وغسل بعدها بالماء المقطر لمدة خمس دقائق، و جفف بإمراره بسلسلة متصاعدة من تراكيز الكحول الأيثلي (30% ، 50%، 70% ، 80%، 90% ، 95%) و(100%) مرتين لغرض سحب الماء من النماذج، (dehydration) ثم وضعت النماذج في أوكسيد البروبلين Propylene oxide مرتين لمدة ربع ساعة لكل مرة ثم مررت بعدها بمزيج من أوكسيد البروبلين ومادة الطمر الأرالدايت Araldite لمدة ساعة، تركت بعدها بمادة الطمر لمدة 12 ساعة وبدرجة حرارة المختبر، ثم نظفت النماذج في اليوم التالي من الأرالدايت المعلقة بها بورق النشاف ووضعت في محافظ بلاستيكية Plastic capsule وملئت بمادة الطمر ووضعت لمدة 48 ساعة في فرن درجة حرارته (60° م) (Bancroft and Steven,1977)، وتركت بعدها ليومين بدرجة حرارة الغرفة لغرض التقطيع والتلوين (القيسي، 1995).

2- التقطيع والتلوين :Sectioning and Staining

صُنعت السكاكين الزجاجية بتقطيع قضيب زجاجي خاص بجهاز صانع السكاكين Knife maker نوع LKB، وقطعت القوالب الحاوية على العينات بهذه السكاكين باستعمال جهاز القطع المستدق Ultra-microtome من نوع Reichert, Jung، ولتحديد المنطقة المراد دراستها أخذت مقاطع سميكة نسبياً Semi thick section (0.5-1 مايكرومتر) باستعمال جهاز القطع المستدق نفسه، وثبتت المقاطع على شريحة زجاجية ولونت بـ (1%) من المثل الأزرق Methylene blue بإضافة بضع قطرات على العينة، وبعدها وضعت العينات على صفيحة ساخنة Hot-plate بدرجة حرارة (60°C) ولمدة (30) ثانية، ثم غسلت مباشرة بالماء المقطر وتركت لتجف استعداداً لفحصها بالمجهر الضوئي وقطعت مقاطع السمك المستدق Ultra-section ذات اللون الفضي الرمادي التي يكون سمكها (60-90) نانوميتر بجهاز القطع المستدق أيضاً وبعد الحصول على النماذج تم تحميلها على مشبك نحاسي (Grid) خاص

بالمجهر الإلكتروني، وبعدها لونت بمحلول مشبع من خلات اليورانيل Uranyl acetate المحضر في (70%) كحول أثيلي لمدة ساعة ونصف، وغسلت جيداً بطريقة لغسل النفاذ Jet wash بكحول اثيلي (70%) ثم لونت بسترات الرصاص لمدة (20) دقيقة وغسلت مرة أخرى بالماء المقطر ثم جففت بورق النشاف وفحصت بالمجهر الإلكتروني النفاذ من نوع Philips CM 10 باستعمال فولتية عالية (60) كيلو فولت، والتقطت الصور على فلم خاص وحمّضت الأفلام وطبعت الصور في مختبرات المجهر الإلكتروني في كلية الصيدلة- جامعة البصرة.

6-3-3 التحليل الاحصائي Statistical Analysis:

اجري التحليل الإحصائي باستعمال برنامج (Statistical Package for the Social Science) (SPSS) إصدار 25 وبرامج Excel 2019، وتم التعبير عن النتائج بدلالة المتوسط والانحراف المعياري ($mean \pm SD$) ، وإجراء تحليل البيانات للجداول باستعمال اختبار t ، وتحليل التباين (ANOVA) وكذلك اختبار أقل فرق معنوي Least Significant Difference (L.S.D.) على مستوى احتمالية $P \leq 0.05$ (Levesque, 2007).

4- النتائج والمناقشة Results and Discussion

1-4 التحليل الكيميائي للكشف الاستدلالي للمركبات الداخلة في مستخلصي صمغ المر والكندر

Chemical analysis for inferential detection of compounds included : in the extracts of myrrh gum and kundur

أشارت النتائج الواردة في شكل رقم (1-4) و(2-4) ان مطيافية الأشعة تحت الحمراء بتقنية (FTIR) أظهرت امتصاصات عدة مميزة ومن خلال الاستدلال على المواقع والمجاميع الفعالة الموجودة في مستخلصي صمغ المر والكندر أتضح إن أهم تلك المجاميع الفعالة التي ظهرت في المستخلصين كالآتي:

1- **الكشف الاستدلالي لمستخلص صمغ المر:** أظهرت حزمة مط (O-H) حرة عند التردد 3743 كذلك أظهرت حزمة مط (O-H) للحامض الكاربوكسيلي (حزمة عريضة) عند التردد (3500-2500) وكذلك أظهرت حزمة مط (N-H) عند القمة (3417) كما أظهرت حزمة مط (C-H) الألفاتية عند التردد 2933 وكذلك أظهرت حزمتي مط (C=O) عند الترددين 1739 و 1678 كما أظهرت حزمة مط (C=N) عند التردد 1645 أما حزمتي مط (C=C) الأروماتية ظهرت عند الترددين 1550 و 1516 كذلك وجدت ثلاث قمم في المواقع 1425 و 1340 و 1251 تعود لانحناء أصرة (C-H) وكذلك أظهرت حزمتي مط (C-O) عند الترددين 1157 و 1076، وكذلك وجدت قمتين عند الترددين 891 و 744 تعود لمط (C-H) خارج مستوى الحلقة الأروماتية وأظهرت منطقة طبع الأصابع عند الحزم الآتية 696 و 640 و 594 و 482، وقد توافقت النتائج مع دراسة (Al – Salamy, 2016) ودراسة (Shuiab, 2013; 2014).

2- **الكشف الاستدلالي لمستخلص صمغ الكندر:** أظهرت حزمة مط (O-H) (حزمة عريضة) عند المدى (2500-3700) كما أظهرت حزمة مط متماثلة (N-H) عند القمة 3416، وكذلك أظهرت حزمة مط غير متماثلة (N-H) عند القمة 3470 ووجدت قمة عند التردد 2931 تعود لمط (C-H) الألفاتية ووجدت حزمة امتصاص عند التردد 1710 تعود لمط الأصرة (C=O) الكيتونية وكذلك أظهرت حزمة امتصاص عند التردد 1643 تعود لمط الأصرة (C=O) الأميدية وأظهرت حزمة مط (C=N) عند التردد 1616 ووجدت حزمة مط (C=C) الأروماتية عند التردد 1514 ووجدت ثلاث حزم عند القمم 1452 و 1427 و 1377 تعود لانحناء أصرة (C-H) ووجدت قمتان مط (C-O) عند الترددين 1078 و 1047 ووجدت ثلاث قمم مط (C-H) خارج مستوى الحلقة الأروماتية عند الترددات 900 و 777 و 630، وكما أظهرت منطقة طبع الأصابع عند الترددات 555 و 509 و 478 و 443.

شكل (1-4) الكشف الاستدلالي لمستخلص صمغ المر بجهاز FT-IR .

شكل (2-4) الكشف الاستدلالي لمستخلص صمغ الكندر بجهاز FT-IR .

1-1-4 الكشوفات النوعية للمستخلصين المائيين لصبغي المر والكندر Qualitative

:statements of the aqueous extracts of the myrrh and kundur gums

جرى التحري عن محتوى المستخلص المائي لصبغي المر والكندر من المركبات الفعالة وذلك باستعمال الكواشف الكيميائية المختلفة، إذ أظهرت الكشوفات النوعية أن المستخلصين يحويان عدداً من المكونات الفعالة مثل: التانينات، والصابونينات، والكلايكوسيدات، والتربينات، والستيرويدات، والفلافونيدات وغيرها، ويوضح الجدول (1-4) أن المستخلصين المائيين احتويا على المركبات جميعها التي ذكرت ماعدا القلويدات.

الجدول (1-4): الكشوفات النوعية للمستخلصين المائيين لصبغي المر والكندر.

نتيجة الكشف		المؤشر	الكواشف المستعملة	المركبات الكيميائية
صبغ المر	صبغ الكندر			
-ve	-ve	جوزي	Wagner's	القلويدات
-ve	-ve	ابيض	Mayers	
-ve	-ve	برتقالي	Drangendroffs	
+ve	+ve	ازرق مخضر	Lead acetate	التانينات
+ve	+ve	رغوة	Shaking	الصابونينات
+ve	+ve	ابيض	Ferric chloride	
+ve	+ve	احمر	Fehling	الكلايكوسيدات
+ve	+ve	جوزي	Sulphur acid	التربينات
+ve	+ve	ازرق	Sulphur acid	الستيرويدات
+ve	+ve	مظلم	Ammonia	
+ve	+ve	اصفر	Potassium hydroxide	الفلافونيدات

وجود الأحماض الأمينية والفينولات تتفق مع الدراسات السابقة (Singh *et al.*, 2008 ; Tewari *et al.*, 2015) ، في حين أن وجود الكلايكوسيدات والفلافونيدات يتفق مع دراسة (Isah, 2015)، وكشفت النتائج أيضاً عن وجود التانينات وهذه النتائج تتفق مع (Kuar *et al.*, 2012; Sofowora *et al.*, 2013; El-Beltagi *et al.*, 2015) بينما ظهرت القلويدات في بعض الدراسات (Al – Salamy, 2016) ويمكن أن يعزى ذلك لكونه مستخلصاً كحولياً.

يُعرف راتينج Oleo-gum الخاص بـ *Commiphora molmol* (Burseraceae) باسم المر ويعرف المستخلص التجاري باسم (MRZ) *Mirazid®* في الصيدليات المصرية، ويتم جمع صمغ المر من الأشجار في الصومال وشبه الجزيرة العرب (Green and Gold,1993)، ويحتوي على 2-8% زيوت طيارة volatile oils، تربين terpenes، sesquiterpenes، والألدهيد الكموني cuminic aldehyde 2-8%

(Chevallier,1986)، وحالياً، يستعمل MRZ لعلاج العديد من الطفيليات، وعلى سبيل المثال يستعمل لعلاج fascioliasis ودواء مضاد للشيستوسومال antischistosomal منذ عام 2001 (Abo-Madyan et al., 2004)، ويستعمل MZR أيضاً لعلاج الكوكسيديا coccidiosis الكبدي في الأرانب المحلية وعدوى الجيارديا لامبليا *Giardia lamblia* في الفئران (Baghdadi and Al-Mathal, 2010)، ويمتلك مستخلص نبات المر تأثيراً خافضاً للحرارة ومضاداً للهيستامين ومضاداً للالتهابات (Tariq et al.,1985)، ومخفض للكوليسترول hypocholesteremic، ومضادات تصلب الشرايين antiatherosclerotic (Tariq et al.,1985)، ومضاداً لقرحة المعدة، و تأثيراً لحماية الخلية (Al-Harbi et al.,1997) علاوة على ذلك، أظهر مستخلص المر تأثيراً خافضاً للشحوم (Malhotra et al.,1977) مع خفض الكوليسترول والدهون الثلاثية (Michie and Cooper,1991).

أظهرت الدراسات المثيرة للجدل أن مستخلص المر ليس له فعالية ضد الورم، بينما أظهر آخرون له فعالية مضادة للأورام (EL-Naggar, 2011) وتأثيراً مضاداً للالتهاب الرئوي في الأونة الأخيرة (Duwiejua et al.,1993)، وتم وصف MRZ كعامل مخفض لسكر الدم ومضادات الأكسدة من خلال تعزيز فعالية مضادات الأكسدة لدى مرض السكري (Salama et al., 2014).

أكد Gaby (1999) إن الفعالية العلاجية للمستخلص المائي *B. Papyrifera* والذي قد يكون بسبب المكون الكيميائي النباتي لصمغ الكندر *Boswellia* والفلافونويدات الموجودة في مستخلص لحاء الساق لها القدرة على أن تكون معدلات استجابة بيولوجية مثل فعالية مضادة للحساسية، وللتهابات، وللميكروبات، وللسرطان، وقد تكون المكونات الكيميائية النباتية للمستخلص المائي لحاء ساق الكندر *Boswellia* مثل الفلويديات والتانينات والفلافونويدات والصابونين والكلايكوسيدات (Abdulmumin et al., 2014)، ومسؤولة عن التأثير الكلوي للمستخلص المائي للنبات؛ ولذلك فهي مضادات للأكسدة القوية وممانعة لتكوين أو توليد الجذور الحرة التي تمنع تلف الخلايا المؤكسدة ولها فعالية قوية لمكافحة السرطان وتحمي من جميع مراحل المواد المسببة للسرطان، ومن المعروف أن الفلافونويدات الموجودة في الجسم تقلل من خطر

الإصابة بأمراض القلب (Urquiaga and Leighton, 2000)، وفيما يتعلق بالفعالية المضادة للسرطان، فإنها تمنع بدء الأورام ونموها وتطورها (Urquiaga and Leighton, 2000; Okwu, 2004). ان الخاصية المضادة للأكسدة في *Boswellia papyrifera*، ربما تعود من خلال تعزيز فعالية الانزيمات المضادة للأكسدة سوبراوكسايد ديسموتيز superoxide dismutase وفعالية الكلوتاثيون بيروكسيديز glutathione peroxidase أو حتى زيادة محتوى الكاتاليز catalase في أنسجة الكلى (Hirano et al.,1991; Kavutcu et al., 1996; Ozturk et al.,1997).

2-4 تقنية HPLC للكشف عن المركبات الفعالة HPLC technology to detect :effective compounds

تعد هذه التقنية بجهاز HPLC-MS تقنية فعالة للكشف عن المركبات المتوسطة والعالية القطبية، وبالتالي هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات مع التركيز على هذه التقنيات لبناء فهم أكثر شمولاً لملف التمثيل الغذائي الكامل لراتينج المر والكندر، وعلاوة على ذلك فإن التقنيات الطيفية الجماعية غير قادرة عموماً على التمييز بين الأيزومرات الهيكلية، وهناك حاجة إلى مزيد من الدراسات باستعمال مجموعة واسعة من التقنيات لتأكيد هوية المركبات المحددة بشكل كما موضح في جدول (2-4) و (3-4).

جدول (2-4): تحليل المكونات الفينولية والفلافونويد للمستخلص المائي لصمغ المر *C.molmol* بجهاز HPLC.

Seq	Subjects	Retention time minute	Area μ volet	Concentration μ g/ml
1	Gallic acid	2.0	160113	952.2
2	Quarcetin	2.82	180968	293.25
3	Cianidanol	4.25	189289	505.55
4	Luteolin	5.34	183663	186.18
5	Kaempferol	6.31	164199	433.25
6	Aleo-emodin	7.42	115547	732.18

7	11-Keto- β -boswellic acid	8.27	127140	Not detected in C.molmol
---	----------------------------------	------	--------	--------------------------

جدول (3-4): تحليل المكونات الفينولية والفلافونويد للمستخلص المائي لصمغ الكندر *B.serrata* بجهاز HPLC.

Seq	Subjects	Retention time minute	Area μ volt	Concentration μ g/ml
1	Gallic acid	2.0	160113	198.07
2	Quarctetin	2.82	180968	129.20
3	Cianidanol	4.25	189289	55.61
4	Luteolin	5.34	183663	327.57
5	Kaempferol	6.31	164199	297.52
6	Aleo-emodin	7.42	115547	399.71
7	11-Keto- β -boswellic acid	8.27	127140	490.71

أظهرت النتائج كما موضحة في الجدولين (4-2) و (4-3) إن كلا المستخلصين يحتويان عدد من المركبات وهذا ما أكده الباحث (Biggs et al., 2016). وكما يأتي:

1. **حامض الغاليك Gallic acid** (3,4,5 حمض ثلاثي هيدروكسي بنزويك): هو من مركبات الأيض الثانوي موجود في معظم النباتات، ومن المعروف أن هذا المركب يعرض مجموعة من الفعاليات الحيوية بما في ذلك مضادات الأكسدة والميكروبات وللتهابات وللسرطان (Wang et al., 2014; Choubey et al., 2015; Shao et al., 2015) وهناك العديد من الطرق لتحليل حامض الغاليك بما في ذلك القياس الطيفي، واللوني، والكهربائية، وغيرها، وقد تم تطويرها لتحديد وقياس هذا العنصر الفعال في معظم المكونات الحيوية (Fernandes and Salgado, 2016).

2. **الكويرستين Quercetin** (3,3,4,5,7-pentahydroxyl-flavone): هو فلافونول ينتمي إلى فئة مركبات الأيض الثانوي للنبات المعروفة باسم الفلافونويد، موجود في النظام الغذائي اليومي للإنسان،

معروف بالفعاليات الحيوية مثل مضادات الأكسدة والفيروسات والأورام والميكروبات وللتهابات وغيرها الكثير، ولها إمكانات لتطوير عقاقير لعلاج الأمراض الناجمة عن الإجهاد التأكسدي والفيروسات المميتة (Maalik et al., 2014; Smith et al., 2016)، وهو أيضاً صبغة نباتية يوجد بكثرة في العديد من النباتات العشبية وخاصة البصل والشاي، (Manach et al., 2005; Baghel et al., 2012). Quercetin كويرستين، وله أهمية في علم الأدوية الشعبي مثل استعماله كمضاد للأكسدة وإزالة الجذور الحرة ومضاد للسرطان وحماية الأعصاب (Ferry et al., 1996; Dajas, 2012)، وتشير الأبحاث في التجارب السريرية (المرحلة الأولى)، أن الكويرستين له تأثير مثبت على التيروزين كيناز الذي يشير إلى أن لديه إمكانات علاجية مضادة للأورام (Jan et al., 2010).

3. سيانيدانول **Cianidanol** (+) - 2 - (3،4) - ثنائي هيدروكسي فينيل) - 3.5،7 - كرومانترول :
هو عبارة عن فلافونويد مرتبط بتحلل الدم المناعي الشديد بآليات غير واضحة بعد (Salama and Mueller-Eckhardt, 1987).

4. اللوتولين **luteolin** (3,4,5,7- tetrahydroxy flavone): هو فلافونويد طبيعي موجود في العديد من النباتات ويعد من الكلايكوسيدات glycosides وأكثر أنواع الفلافونويد شيوعاً الموجودة في النباتات الصالحة للأكل، وتشمل: الخضروات، والفواكه الغنية، باللوتولين الجزر، والقرنبيط، وأوراق البصل، والبقدونس، والكرفس، والفلفل الحلو، وزهور الأقحوان، وكما يوجد في النباتات المستعملة في الطب التقليدي لعلاج مجموعة واسعة من الأمراض (Chen et al., 2012b; Lim et al., 2013)، وان فهم الخصائص الوقائية والعلاجية للنباتات التي تحتوي على اللوتولين تساهم في تطوير هذا الفلافونويد كعامل للوقاية والعلاج من بعض الأمراض، وتشير الأبحاث إلى أن اللوتولين لديه إمكانات وقائية وعلاجية للسرطان، من خلال امتلاكه الخصائص المضادة للسرطان ويتميز الفلافونويد لديه مجموعة متنوعة من الفعاليات الدوائية بما في ذلك الفعاليات المضادة للأكسدة والالتهابات والميكروبات، كما يمتلك اللوتولين قدرة على تثبيط الأوعية الدموية، للحث على موت الخلايا المبرمج، لمنع التسرطن في النماذج الحيوانية للحد من نمو الورم في الجسم الحي وتنحس الخلايا السرطانية للتأثيرات السامة لبعض الأدوية المضادة للسرطان، وتشير إلى أن هذا الفلافونويد لديه إمكانات الوقاية الكيماوية والعلاج الكيماوي (López-Lázaro, 2009; Tuorkey, 2016).

5. كيمبفيرول **Kaempferol** (3،5،7) - ثلاثي هيدروكسي - 2 - (4-هيدروكسي فينيل) - 4H-
(3,5,7-trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) -4H- 1- benzopyran-4-one)

(1-benzopyran-4-one) : عبارة عن فلافونويد موجود في العديد من النباتات الصالحة للأكل مثل: الشاي والبروكلي والكرنب والفاصوليا والكرات والطماطم والفراولة والعنب) و كذلك في النباتات أو المنتجات النباتية شائعة الاستعمال في الطب التقليدي مثل (*Ginkgo biloba, Tilia spp, Equisetum spp, Moringa oleifera, Sophora japonica and propolis*). لقد وجدت بعض الدراسات الوبائية وجود علاقة إيجابية بين استهلاك الأطعمة التي تحتوي على كيمبفيرول وتقليل خطر الإصابة بعدة اضطرابات مثل السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية، وقد أظهرت العديد من الدراسات قبل السريرية أن كيمبفيرول له مجموعة واسعة من الأنشطة أو الفعالية الدوائية، بما في ذلك مضادات للأكسدة، وللتهابات، وللميكروبات، وللسرطان، وحماية القلب، والاعصاب، ومضاد لمرض السكر، ومضاد لهشاشة العظام، وهرمون الاستروجين، ومضادات الأستروجين، ومزيل القلق، ومسكن للألام، ومضاد للحساسية (Calderón-Montaña *et al.*, 2011; Rho *et al.*, 2011).

6. **اليوايمودين Aloe-emodin**: هو هيدروكسيانثراكينون موجود في أوراق نبات الصبار وله خصائص مضاد للورم الخبيث (antitumor) (Lee *et al.*, 2006)، ونظراً لخصائصه الحيوية المختلفة بما في ذلك الخصائص المضادة للفيروسات ومضادات الميكروبات وبسبب آثاره الوقائية على الكبد، (Eshun and He, 2004)، كما أن Aloe-emodin له تأثير مضاد للسرطان على أورام الجلد وخلايا سرطان الكبد والرئة (Pecere *et al.*, 2000 ; Kuo *et al.*, 2002)، ويمنع Aloe-emodin نمو وتكاثر كلا النوعين من الدبق العصبي والأورام الدبقية في المرحلة S من دورة الخلية (Macevedo-Duncan *et al.*, 2005 ; Mijatovic *et al.*, 2004)، ويؤدي إلى إتلاف الحمض النووي DNA عن طريق إنتاج الجذور الحرة Reactive Oxygen Species ROS (أنواع جذور الأكسجين التفاعلية) في خلايا سرطان الرئة (Lee *et al.*, 2006)، وتعد المنتجات الطبيعية مصدراً مهماً للأدوية ضد الأمراض البشرية المختلفة بما في ذلك السرطانات (Mijatovic *et al.*, 2005 ; Chen *et al.*, 2007؛ Fakhari *et al.*, 2014) ومع العلم بأن ما يقرب من نصف الأدوية التي يتم تطويرها من النباتات ولكن لاتزال هناك حاجة إلى اكتشاف المزيد من الأدوية الجديدة ذات الكفاءة العالية والسمية المنخفضة (Sakorafas *et al.*, 2002).

7. **حامض الأسيتيل-11-كيتو-β-بوسويليك (AKBA) 3-O-acetyl-11-keto-β-boswellic acid** : يستعمل هذا الحامض المعزول من راتنج في *Boswellia serrata* و *Boswellia carteri* على نطاق واسع في إفريقيا والهند والصين (Siddiqui, 2011) لعلاج الأمراض الالتهابية بما في ذلك التهاب المفاصل

(Sabina, 2012)، والتهاب القولون (Sarkate and Dhaneshwar, 2017)، ومرض كرون Crohn's disease (التهاب مزمن يصيب القناة الهضمية) (Ammon, 2016) والربو (Liu Zhou et al., 2015 ; et al., 2015) ، وكذلك بعض الأمراض الأخرى (Roy et al., 2016 ; Hamidpour et al., 2013) ، ويمتلك حامض Boswellic تأثيراً علاجياً مضاداً للالتهابات من خلال التفاعل المباشر مع كيناز IκB ، ويثبط العامل النووي-KB- لتنظيم التعبير الجيني (Syrovets et al., 2005)، بالإضافة إلى ذلك إن عن حامض البوزويليك boswellic acid يمنع إنزيم 5-lipoxygenase (Safayhi et al., 2006) ، ويثبط العامل النووي-KB- لتنظيم التعبير الجيني (Takada et al., 2006). (Poeckel and Werz, 2006) topoisomerase ، et al., 1995; Bishnoi et al., 2006) leukocyte elastase (Lefemine,1977). وأشارت دراسة Li وجماعته (2018) إلى أن AKBA (الوزن الجزيئي، 512.7K Da) قد يكون دواءً كعلاج من أصل طبيعي واعد في علاج ورم أرومي دبقي (Glioblastoma (GBM)، الا إن الية AKBA لمنع نمو خلايا الورم الأرومي الدبقي لا تزال غير واضحة (Li et al., 2018) .

يشير الجدول (4-4) و (5-4) تحليل المكونات الراتنجية للمستخلص المائي لصمغي (الكندر) *Boswellia* و (المر) *Commiphora molmol* راتنجات تستعمل تقليدياً لتنشيط النمو البكتيري المرتبط بأمراض الجلد، والتهابات المسالك البولية، والتهابات الجهاز التنفسي، وألتئام الجروح، وأمراض الأسنان، وأمراض الجهاز الهضمي (Zhang et al., 2016) .

جدول (4-4): تحليل المكونات الراتنجية للمستخلص المائي لصمغ المر *C. molmol* بجهاز HPLC .

Seq	Subjects	Retention time minute	Area μ volt	Concentration μg/ml
1	Cinole	1.46	219724	107.05
2	Sabinol	2.71	158498	344.53
3	α-Terpinol	3.95	197888	258.92
4	Myrtenol	4.88	77790	259.68
5	Verbenone	5.81	163532	201.14
6	γ-Elemene	6.55	186987	328.18
7	β-Longipinene	7.49	158875	260.95
8	Iso-spathulenol	8.24	147544	300.31

9	γ -Eudesmol	9.32	153211	77.57
10	α -Candinol acetate	10.08	172210	265.04

جدول (4-5): تحليل المكونات الراتنجية للمستخلص المائي لصبغ الكندر *B. serrata* بجهاز HPLC.

Seq	Subjects	Retention time minute	Area μ volt	Concentration μ g/ml
1	Cinole	1.46	219724	11.37
2	Sabinol	2.71	158498	401.96
3	α -Terpinol	3.95	197888	246.82
4	Myrtenol	4.88	77790	384.45
5	Verbenone	5.81	163532	121.96
6	γ -Elemene	6.55	186987	357.29
7	β -Longipinene	7.49	158875	184.35
8	Iso-spathulenol	8.24	147544	162.95
9	γ -Eudesmol	9.32	153211	186.47
10	α -Candinol acetate	10.08	172210	110.61

1- Cineole 1،8-سينول ،(3،3،1-تريميثيل 2- أوكسابيسيكلو [2.2.2] أوكتان) ،

Eucalyptol (Trimethyl-2-Oxabicyclo[2.2.2]Octane 1,3,3) والمعروف أيضاً باسم الأوكالبتول

: هو Monoterpene ثنائي الحلقات (Yalcin *et al.*, 2007) وهو تربيين يتميز بأنه مكون رئيس يوجد

في الزيوت الأساسية للعديد من النباتات العطرية، ويستعمل على نطاق واسع في صناعة المستحضرات

الصيدلانية، كمادة مضافة للغذاء ولأغراض الطهي (Jalilzadeh-Amin and Maham, 2015). أن

cineole-1.8، يُطلق عليه أيضاً Eucalyptol إذ إن له فعالية مضادة للالتهابات وللميكروبات وللأكسدة

وأثبتت عدة تجارب سريرية بأن له فعالية قوية مضادة للالتهابات لـ 1.8 سينول، مما قد يوحى باستعماله

كعلاج أولي أو على الأقل علاج مساعد لعوامل مضادة للالتهابات الشائعة، أن استعمال cineole-1.8

كعامل مضاد للالتهابات يحتاج إلى مزيد من الدراسة في أمراض أخرى ذات التهاب مزمن بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية وتصلب الشرايين، وداء السكري من النوع الثاني، ومضاعفات التهاب المفاصل (Brown et al., 2017).

والتربين Terpene يتم تصنيعه وجميع أعضاء عائلته باستعمال وحدات متعددة من الأيزوبرين (الصيغة الجزيئية لـ C₅H₈) (Miyazawa et al., 1989).

2- **Terpineols التربينات:** هي كحولات ثلاثية أحادية التربين أحادي الحلقة والتي توجد بشكل طبيعي في الأنواع النباتية، وتوجد خمسة إيزومرات شائعة من التربينول، ألفا، بيتا، كاما، دلتا و-terpinen-4-ol، منها ألفا تيربينول isomer terpinen-4-ol هما الأكثر شيوعاً الموجودة في الطبيعة، ويلعب ألفا تيربينول دوراً مهماً في المجال الصناعي، وله رائحة لطيفة مماثلة لرائحة الأزهار الأرجوانية، وهو عنصر شائع في صناعة العطور ومستحضرات التجميل والروائح العطرية، فضلاً عن ذلك يلفت α -terpineol اهتماماً كبيراً؛ لأنه يحتوي على مجموعة واسعة من التطبيقات الحيوية كمضاد للأوكسدة وللسرطان وللآلام، وللقرحة، ولارتفاع الضغط، وللإختلاج (حركة العضو لإرادياً بشكل سريع ومتكرر مثل نوبات الصرع)، وكما أنها تستعمل لتعزيز نفاذية الجلد، ولها أيضاً خصائص مبيدات الحشرات (Khaleel et al., 2018) ويلعب استعمال α -terpineol في الطب وفي الصناعات الدوائية دوراً مهماً في التطبيقات العلاجية.

3- هناك عدة مركبات تربينية بما في ذلك **γ -Elemene, Verbenone, Myrtenol** تم الكشف عنها أيضاً في مستخلص صمغ المر الميثانولي (Biggs et al., 2016 ; Zhang et al., 2016) ، وأشارت الدراسات أن له فعالية مثبتة للنمو البكتيري للعديد من السيستيريبينويدات بما في ذلك الكادينول ومشتقاته (Claeson et al., 1992)، كاريوفيلين (Huang et al., 2012)، كوباين، إبيكوبينول وكوبينين (Cane and Ke, 2000).

3-4 تحليل الدم لتحديد المؤشرات البيولوجية لدى الجرذان المستحث فيها الفشل الكلوي
المزمن بكلوريد الكاديوم Blood analysis to determine biological indicators

in rats induced chronic renal failure of cadmium chloride

1-3-4 مستويات الكرياتينين في مصل الدم لذكور الجرذان
Creatinine levels in serum for male rats

أظهرت النتائج في الجدول (4-6) بأن استحثاث الفشل الكلوي المزمن التجريبي في حيوانات التجربة بواسطة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ قد أدى الى ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى الكرياتينين في مصل الدم لذكور الجرذان في المجموعة المعاملة بكلوريد الكاديوم مقارنة بمستواه مع مجموعة السيطرة، وأشارت النتائج الى إن معاملة الحيوانات المصابة بالفشل الكلوي المزمن بالمستخلص المائي لصمغ المر و الكندر وبجرع 10، 20، 30 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) أدى إلى وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات الكرياتينين مقارنة مع مجموعة كلوريد الكاديوم. كما بين الجدول أن لمدة التجريع تأثيراً معنوياً ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى الكرياتينين في مصل الدم لذكور الجرذان حيث كان الانخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) بعد (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) في مستوى الكرياتينين مقارنة مع مجموعة السيطرة والمعاملة بكلوريد الكاديوم، ولوحظ من خلال النتائج المتحصل عليها أن لصمغ المر كفاءة أعلى نسبياً من صمغ الكندر في تقليل الأثر الناجم عن المعاملة بكلوريد الكاديوم. جدول (4-6): تأثير المستخلص المائي لصمغ المر *C.molmol* والكندر *B.serrata* على معدل مستوى الكرياتينين mg/dl Creatinine في مصل الدم لذكور الجرذان مقارنة مع السيطرة (المعدل+الانحراف المعياري).

Mean± S.D. Creatinine mg/dl						المجاميع التجريبية
LSD للمجاميع	30mg/kg	20mg/kg	10mg/kg	كلوريد الكاديوم	السيطرة	المدة الزمنية
0.47	2.64±0.31	2.84±0.54	3.26±0.39	3.82±0.41	0.70±0.13	اسبوع
0.51	2.18±0.31	2.29±0.46	3.01±0.49	3.89±0.55	0.71±0.10	اسبوعين
0.47	1.88±0.39	2.25±0.42	2.69±0.59	4.13±0.19	0.73±0.10	ثلاثة اسابيع
	2.23±0.45	2.46±0.52	2.99±0.52	3.94±0.40	0.71±0.10	متوسط المدة الزمنية
	0.42	0.59	0.62	0.51	0.14	LSD المدة الزمنية
0.57	2.74±0.36	3.06±0.56	3.57±0.64	اسبوع		مستخلص المر
0.63	2.37±0.61	2.76±0.54	3.23±0.56	اسبوعين		
0.52	2.06±0.37	2.54±0.69	2.87±0.47	ثلاثة اسابيع		
	2.39±0.52	2.78±0.60	3.22±0.60	متوسط المدة الزمنية		
	0.57	0.74	0.7	LSD المدة الزمنية		
	0.00	0.00	0.00	p.valu المستخلصات لكل تركيز		
0.45						LSD للمستخلصات

أظهرت نتائج جدول (4-6) إن هذا الارتفاع في تركيز الكرياتينين في المصل وهو مؤشر حيوي لتلف الكلى، إذ إن معدل مستوى تركيز الكرياتينين في مجموعة كلوريد الكادميوم المصابة أعلى بشكل ملحوظ ($P \leq 0.05$) في مدد زمنية مختلفة من بقية المجاميع التجريبية، وهذه النتائج تتفق مع ما اشارت اليه الدراسات (Wang *et al.*, 2010; Aslam, 2012; Ibrahim, 2014).

وتتفق النتيجة الحالية مع دراسة Xuan وجماعته (2015) والتي وجدت أن هناك ارتفاعاً معنوياً في تركيز الكرياتينين في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، وتتفق الدراسة الحالية أيضاً مع دراسة (Yang *et al.*, 2015) الذين وجدوا أن هناك ارتفاعاً في كرياتينين المصل لمجموعة الفشل الكلوي المزمن CRF المستحثة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة، وأن الزيوت الأساسية في *Kundur (B. serrata)* أظهرت نشاطاً مضاداً للأكسدة يمكن مقارنته بالتوكوفيرول (فيتامين E) و البيوتيليتد هيدروكسيل تولوين (Butylated Hydroxyl Toluene (BHT) (Baratta *et al.*, 1998)، وقد يعزى النشاط المكرر عمله بواسطة *Kundur* وجزء الميثانول القابل للذوبان (MS) *Methanol soluble* ضد السمية الكلوية للجنتاميسين *Gentamicine* خلال الدراسة إلى المكونات الكيميائية للكندر *Kundur* التي لها إمكانية مضادة للأكسدة، وتجدر الإشارة إلى أن جزء الميثانول غير القابل للذوبان (MINS) *Methanol in soluble* يقلل أيضاً من مستوى الكرياتينين في الدم مما يشير إلى نشاطه الكلوي خلال التجربة الحالية نستنتج أن صمغ الكندر لديه تأثير إعادة الحماية، وهناك مزيد من الدراسات لاستكشاف آلية عملها.

وتتفق هذه النتائج مع دراسة (Ali *et al.*, 2013 and La *et al.*, 2018) التي أجريت على الفئران، والتي وجدت زيادة معنوية ($P \leq 0.05$) في تركيز الكرياتينين في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، وتتفق الدراسة الحالية أيضاً مع دراسة (Imarah, 2017 and ALqutub, 2019) التي وجدت ارتفاعاً في الكرياتينين في المصل لمجموعة الفشل الكلوي المزمن CRD المستحث بالادينين في الجرذان. وقد أشار بعض الباحثين الى أن التغيرات في كرياتينين مصل الدم ومستويات اليوريا، يمكن أن تكون ثانوية للتغيرات التنخرية في نسيج الكلية (Pier, 1987; Fung and Clark, 2004)، ومن ناحية أخرى أظهرت الفئران المستحث بها الفشل الكلوي بواسطة *Methotrexate (MTX)* والتي تمت معالجتها مسبقاً باستعمال مستخلص راتنج صمغ المر *C. molmol* 125 أو 250 ملغم / كغم انخفاضاً كبيراً ($P < 0.001$) في مستويات الكرياتينين في المصل، كانت مستويات اليوريا فيها زيادة معنوية ($P < 0.001$) في الفئران المستحثة بواسطة *MTX* بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، وأنتجت المعالجة المسبقة للفئران المستحث بها

الفشل الكلوي بواسطة MTX لمدة 15 يوماً باستعمال مستخلص راتنج *C. molmol* تحسناً ملحوظاً في مستويات اليوريا في المصل (Mahmoud et al., 2018).

Urea levels in serum for 2-3-4 مستويات اليوريا في مصل الدم لذكور الجرذان :male rats

أوضحت نتائج استحداث الفشل الكلوي المزمن التجريبي في الحيوانات المختبرية بواسطة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ والموضحة في الجدول (4-7) بوجود ارتفاع معنوي عند مستوى ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى اليوريا في مصل الدم لذكور الجرذان في المجموعة المعاملة بكلوريد الكاديوم مقارنة مع مجموعة السيطرة، وأن معاملة الحيوانات المستحث فيها الفشل الكلوي المزمن بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر وجرع 10، 20، 30 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) سببت انخفاضاً معنوياً عند قيمة ($P \leq 0.05$) في مستويات اليوريا في مصل الدم مقارنة مع مجموعة كلوريد الكاديوم.

كما تبين من الجدول أن لمدة التجريع تأثيراً معنوياً ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى اليوريا في مصل الدم لذكور الجرذان حيث كان الانخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى اليوريا مقارنة مع مجموعة كلوريد الكاديوم بعد (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) من التجريع بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر بعد ستة أسابيع من استحداث الفشل الكلوي المزمن.

جدول (4-7): تأثير المستخلص المائي لصمغي المر *C.molmol* والكندر *B.serrata* على معدل مستوى اليوريا Urea mg/dl في مصل الدم لذكور الجرذان مقارنة مع السيطرة (المعدل \pm الانحراف المعياري).

Mean± S.D. Urea mg/dl						المجاميع التجريبية
LSD للمجاميع	30 mg/kg	20 mg/kg	10 mg/kg	كلوريد الكاديوم	السيطرة	المدة الزمنية
3.26	41.16±1.64	57.16±3.62	62.36±2.53	97.51±1.73	23.08±3.05	اسبوع
2.9	38.20±1.14	56.62±1.58	62.29±4.34	95.54±2.02	26.56±0.88	اسبوعين
3.07	38.27±1.03	51.91±4.27	62.08±2.77	96.65±1.84	22.10±0.63	ثلاثة اسابيع
	39.21±1.87	55.23±3.95	62.24±3.07	96.57±1.92	23.91±2.63	متوسط المدة الزمنية
	1.61	4.16	4.1	2.31	2.31	المدة LSD الزمنية
6.16	47.94±9.11	50.80±5.01	77.65±1.72	اسبوع		مستخلص المر
2.73	45.44±3.35	51.57±1.74	74.16±2.26	اسبوعين		

2.83	38.78±1.46	50.85±4.40	72.07±0.93	ثلاثة اسابيع
	44.05±6.60	51.07±3.70	74.63±2.87	متوسط المدة الزمنية
	7.03	4.93	2.14	المدة الزمنية LSD
	0.00	0.00	0.00	p.value المستخلصات لكل تركيز
0.53				LSD للمستخلصات

أجريت العديد من الدراسات حول الآثار الفسيولوجية والنسجية للكاميوم على الإنسان (Ortega *et al.*, 1998) وعلى الحيوانات المختبرية (Gumuslu *et al.*, 1997)، (Shaikh *et al.*, 1999)، (Pourahmed and O Brien, 2000)، أوضحت النتائج أن التعرض لكوريد الكادميوم أدى إلى خلل في الكلى يتمثل بزيادة كبيرة في تراكيز مستويات الكرياتينين واليوريا في المجاميع التي عوملت بكوريد الكادميوم في الأسبوعين الأول والثاني مقارنة مع مجموعة السيطرة وتتفق هذه النتائج مع النتائج التي حصل عليها عدد من الباحثين مثل دراسة (EL-Abaid, 1997)، ودراسة (Moawad and Adel- Ibrahim, 1998)، ودراسة (Mohamed, 2011)، ودراسة (Maret *et al.*, 2013) ودراسة (Dayem, 2014)، وجدت انخفاض معالجة المجاميع المعاملة بكوريد الكادميوم بالصمغ العربي AG بشكل ملحوظ مستويات اليوريا والكرياتينين المرتفعة لتكون ضمن مستويات السيطرة، وتتفق هذه النتائج مع دراسة (Ali, 2004)، ودراسة (Ali *et al.*, 2010) الذين استحثوا الفشل الكلوي المزمن (CRF) بواسطة الأدينين في نموذج حيواني واختبار تأثير الصمغ العربي AG، ووجدوا أن الصمغ العربي AG يخفف من الآثار الضارة للفشل الكلوي المزمن في الحيوان، وتتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة Zhang وجماعته (2015) و Ali وجماعته (2015) إذ وجدوا تركيز اليوريا مرتفعاً بشكل ملحوظ في مجموعة الأدينين وارتفاع تركيز اليوريا في مجموعة الفشل الكلوي المزمن CRF المستحث مقارنة مع مجموعة السيطرة، ويتم إيقاف إفراز المركبات النيتروجينية في مجموعة الفئران المعاملة بالأدينين عن طريق انسداد النبيب في الكلية الناتج عن تكوين بلورات 2,8-ديهيدروكسي ادنين 2,8-dihydroxyadenine، والتي تؤدي إلى تراكم مركبات Guanidino المختلفة مثل: ميثيل كوانيديدين Methylguanidine، وحامض الكايدنيوريك Gaunidinosuric acid، واليوريا (Alia *et al.*, 2014).

يمكن أن تؤدي المستويات المرتفعة لليوريا خلافاً في وظيفة النقل للخلايا الظهارية في النبيبات الجامعة والضعف المنتشر في وظائف النبيبات الملئوية القريبة (Gowda and Ledoux, 2008)، وارتفاع تركيز اليوريا في المجموعة التي يسببها مرض الكلى المزمن CRD بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وتتفق هذه

الدراسة مع العديد من الدراسات (Al Za'abi *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015 ; Imarah, 2017; ALqutub, 2019) ، وتوقف إفراز المركبات النيتروجينية في الفئران المعاملة بالأدينين بواسطة انسداد النيبب الكلوي بسبب تكوين بلورات 2،8-ديهيدروكسي أدينين مما يؤدي إلى تراكم مركبات كوانيدينو مختلفة مثل: حمض الكايدينوسوريك وميثيل الكوانيدين في الدم (Ali *et al.*, 2014; Imarah, 2017 and ALqutub, 2019) ، وما يؤكد ذلك بعض الدراسات التي أجريت على الفئران بحقنها بجرعة واحدة داخل البريتون بمادة الميثوتريكسيت (Methotrexate (MTX) ، وظهرت زيادة كبيرة ($P < 0.001$) في مستويات الكرياتينين في المصل بالمقارنة مع جرذان السيطرة، ومن ناحية أخرى، أظهرت الفئران المستحث بها المرض بواسطة MTX والتي تمت معالجتها مسبقاً باستعمال مستخلص راتينج *C. molmol* 125 أو 250 ملغم / كغم انخفاضاً كبيراً ($P < 0.001$) في مستويات الكرياتينين في المصل، وكانت مستويات اليوريا فيها زيادة بشكل ملحوظ ($P < 0.001$) في الفئران المستحث بها المرض بواسطة MTX بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، وأنتجت المعاملة المسبقة للفئران المستحث بها المرض بواسطة MTX لمدة 15 يوماً باستعمال مستخلص راتينج *C. molmol* تحسناً ملحوظاً في مستويات اليوريا في المصل (Mahmoud *et al.*, 2018) ، وتبين إمكانات وجود مادة الراتينج *C. molmol* والتي تعد من مضادات الأكسدة للعلاج التي تعاني من فرط بوتاسيوم الدم (Mahmoud *et al.*, 2017b) ، وتسرطن الكبد (Mahmoud *et al.*, 2017a) وتسمم الكبد الناتج عن الإيثانول (Ashry *et al.*, 2010) والتهاب القولون التقرحي (Fatani *et al.*, 2016) ، وإن مكملات راتينج *C. molmol* تقلل من نسبة أكسدة الدهون، وكانت هذه النتائج في الجسم الحي في علاقة إيجابية مع فعالية مضادات الأكسدة في المختبر وفعالية جذرية لمستخلص راتينج *C. molmol* ، ويمكن تفسير إمكانات مضادات الأكسدة لراتينج *C. molmol* من حيث مكوناته الفعالة، مثل: الأوجينول، والتربينين، والتيربينويدات، والأحماض Commiphoric، والليمونين، والميكريسول ، والفورانوسيسكويربين (Chevallier,1996; Su *et al.*, 2009) والفينوليك (Mahboubi *et al.*, 2016) ، ويمتلك مستخلص صمغ الكندر *Boswellia* تأثيراً مضاداً للالتهابات إذ يقلل من مستويات C-reactive protein (CRP) في الدم، وتشير النتائج الكيموحيوية إلى أن *Boswellia* له تأثيراً مفيداً في الحماية ضد الفشل الكلوي المزمن CRF، وقد يكون التأثير المضاد للالتهابات *Boswellia* بسبب keto-β-3-O- acetyl-11-boswellic acid وهو المكون الأكثر فاعلية في مستخلص الكندر *Boswellia*، وقد ثبت أنه مثبط قوي لـ 5 ليبوكسي جينيز 5-Lipoxygenase (5-LOX) وهو إنزيم رئيسي في التخليق

الحيوي (LTs) Leukotrienes من حامض الأراكيدونيك Arachidonic acid في سلسلة الالتهابات الخلوية (Sailer et al., 1996).

بينت دراسة أن إعطاء المستخلص المائي *Boswellia carteri* عن طريق الفم لمدة 7 أيام قبل عملية نقص تروية الكلى الإقفاري (قلة تجهيز الدم) Renal ischemia-reperfusion (RIR) لاستحثاث الفشل الكلوي تسبب في تحسن كبير في وظائف الكلى ومن خلال انخفاض في معدل مستوى الكرياتينين، واليوريا وBUN في الدم (Mahmoud et al., 2012).

3-3-4 مستويات نetroجين يوريا الدم BUN في مصل الدم لذكور الجرذان BUN levels :in serum for male rats

أظهرت النتائج المتحصل عليها من استحثاث الفشل الكلوي المزمن التجريبي في الحيوانات المختبرية بواسطة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ والموضحة في الجدول (4-8) بوجود ارتفاع معنوي عند مستوى (0.05) $P \leq$ في معدل مستوى BUN في مصل الدم لذكور الجرذان في المجموعة المعاملة بكلوريد الكاديوم مقارنة مع مجموعة السيطرة، وتبين أن معاملة الحيوانات المستحث فيها الفشل الكلوي المزمن بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر وجرع 10، 20، 30 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) سببت انخفاضاً معنوياً عند قيمة ($P \leq 0.05$) في مستوى BUN في مصل الدم مقارنة مع مجموعة كلوريد الكاديوم.

كما بين الجدول أن لمدة التجريع تأثيراً معنوياً عند قيمة ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى BUN في مصل الدم لذكور الجرذان حيث كان الانخفاض معنوياً عند قيمة ($P \leq 0.05$) بعد (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) من التجريع بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر بعد ستة اسابيع من استحثاث الفشل الكلوي المزمن.

جدول (4-8): تأثير المستخلص المائي لصمغي المر *C.molmol* والكندر *B.serrata* على معدل مستوى نetroجين يوريا الدم BUN mg/dl في مصل الدم لذكور الجرذان مقارنة مع السيطرة (المعدل±الانحراف المعياري).

Mean± S.D. BUN mg/dl						المجاميع التجريبية	
LSD للمجاميع	30mg/kg	20mg/kg	10 mg/kg	كلوريد الكاديوم	السيطرة	المدة الزمنية	مستخلص
1.52	19.22±0.77	26.69±1.69	29.12±1.18	45.54±0.81	10.78±1.42	اسبوع	
1.35	17.84±0.53	26.44±0.74	29.09±2.02	44.62±0.94	12.40±0.41	اسبوعين	
1.44	17.87±0.48	24.24±1.99	28.99±1.29	45.13±0.86	10.36±0.34	ثلاثة اسابيع	

	18.31±0.87	25.79±1.84	29.07±1.43	45.10±0.89	11.18±1.22	متوسط المدة الزمنية	مستخلص الكندر
	0.75	1.94	1.92	1.08	1.09	LSD المدة الزمنية	
2.88	22.39±4.25	23.73±2.34	36.26±0.80	اسبوع			
1.27	21.22±1.57	24.08±0.81	34.63±1.05	اسبوعين			
1.32	18.07±0.66	23.74±2.05	33.66±0.44	ثلاثة اسابيع			
	20.56±3.09	23.85±1.73	34.85±1.34	متوسط المدة الزمنية			
	3.28	1.04	1.0	LSD المدة الزمنية			
	0.00	0.00	0.00	p.value المستخلصات لكل تركيز			
	0.53					LSD للمستخلصات	

إن ارتفاعاً كبيراً في تركيز نيتروجين يوريا الدم BUN في مجموعة كلوريد الكاديوم عند المقارنة مع مجموعة السيطرة، وتتفق النتائج الحالية مع الدراسة التي أجراها Lian وجماعته (2014) والتي تؤكد وجود ارتفاعاً كبيراً في تركيز BUN في مجموعة الاديئين مقارنة مع مجموعة السيطرة. وتتفق النتائج الحالية مع الدراسة التي أجراها، Shobeiri (2009) ; Tani وجماعته (2017) إذ وجد أن هناك ارتفاعاً في تركيز BUN في المجموعة المستحث بها الفشل الكلوي المزمن CRF عندما تم مقارنتها مع مجموعة السيطرة وتتفق نتائج المجاميع المعالجة مع الدراسة التي أجراها Sarwar وجماعته (2007) والتي وجدت أن هناك انخفاضاً كبيراً في تركيز BUN في المجموعة المعالجة بخلصة زيت بذور الجرجير *E.sativa* بالمقارنة مع مجموعة المستحث بها CRF، ومحتوى مضادات الأكسدة في مستخلص زيت أوراق الجرجير *E.ativa* بجرعة 1000 ملغم / كغم كان كافياً لحماية الكلية لذلك كان مستوى تركيز BUN في المجموعة المعالجة بمستخلص الزيت 1000 ملغم / كغم منخفض مقارنة بالجرعات الأخرى وتتفق الدراسة الحالية مع الدراسة التي أجراها (Alam et al., 2007; Imarah, 2017).

قد تكون المكملات الغذائية مع الصمغ العربي AG بديلاً لعلاج تبديل الكلى Renal Replacement Therapy (RRT) لتحسن حالتهم الصحية وتقليل الحاجة إلى غسيل الكلى في الأطفال الذين يعانون من مرض الكلى في المرحلة النهائية (ESRD) في بعض البلدان النامية (Almosawi, 2004; Charles, 2005) ، ويعتمد ذلك على زيادة معدل النمو البكتيري ونشاطه في القناة الهضمية.

أظهرت دراسة أكثر تقدماً أن AG يتم تخميره بواسطة البكتيريا المعوية إلى بروبونات الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة وتدعى البكتيريا التي تكون مسؤولة عن التخمر هي بريفوتيللا رومينيولا (*Prevotella ruminicola*) (Kishiimoto et al., 2006)، وتنتج بكتيريا القولون أنزيم urease الذي يُحلل اليوريا إلى الأمونيا وثاني أكسيد الكربون، ويمكن بعد ذلك دمج الأمونيا الناتجة في البروتينات البكتيرية التي تفرز لاحقاً في جزء الكتلة البكتيرية من البراز، والنتيجة الصافية هي زيادة إفراز النيتروجين في البراز (Bliss et al., 1996).

جُرب الصمغ العربي (AG) Arabic Gum سريراً في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي المزمن، إذ أنه يقلل من تراكيز اليوريا وبلازما الكرياتينين ويقلل من الحاجة إلى غسيل الكلى من (2-3) مرات في الأسبوع (Suliman et al., 2000)، ويستعمل AG في دول الشرق الأوسط في العلاج التقليدي للمرضى الذين يعانون من مرض الكلى المزمن ومرض نهاية الفشل الكلوي؛ ذلك لأنه يزيد إفراز النيتروجين البرازي، وانخفاض تركيز نيتروجين يوريا الدم في المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي المزمن، ويقلل من إنتاج جذور الأوكسجين الحرة (Al-Majed et al., 2002)، ويؤدي تخمير AG المعوي إلى تكوين العديد من منتجات التحلل بما في ذلك الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة (Bliss, 2004)، ووفقاً لذلك قد يعزز علاج AG تراكيز مصل الأحماض الدهنية Butyrate التي لها تأثيرات مفيدة محتملة في مرض الكلى من خلال إزالة كل من السيتوكينات القاعدية والمحفزة للتليف التي تحول عامل النمو Transforming Growth Factor-beta1 (TGF-beta1) بواسطة الخلايا الطلائية الكلوية (Matsumoto et al., 2006) في الأمعاء، وقد يعدل الصمغ العربي AG وظيفة إعادة الامتصاص للخلايا الظهارية (Nasir et al., 2008).

تم زيادة كتلة البكتيريا البرازي ومحتوى النيتروجين البرازي بشكل ملحوظ أثناء المكملات مع الصمغ العربي AG مقارنة مع نظام غذائي منخفض البروتين أساساً (LPD) low protein diet أو مكملات مع البكتين، وانخفض نيتروجين اليوريا في المصل بشكل ملحوظ أثناء المكملات مع الصمغ العربي مقارنة مع نظام غذائي منخفض البروتين أساساً LPD أو مكملات مع البكتين، وكان لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن (CRF) الذين يستهلكون غذاء منخفض البروتين LPD مضافاً إليه 50 غراماً من الصمغ العربي لكل يوم كتل بكتيرية برازية كبيرة، وطرح براز نيتروجيني أكثر، ونيروجين اليوريا في المصل أقل من أولئك الذين يستهلكون LPD بمفرده أو مضاف إليه 1 غرام من البكتين لكل يوم؛ لأن التراكيز المرتفعة لنيروجين اليوريا في الدم قد ارتبطت بأعراض سريرية ضارة في الفشل الكلوي المزمن CRF، والنتائج تشير إلى أن

الصمغ العربي قد يكون مساعداً مفيداً للغذاء منخفض البروتين LPD لزيادة إفراز الفضلات النيتروجينية في البراز (Bliss et al., 1996)، وأجريت دراسة أخرى على نماذج الفئران من الفشل الكلوي الحاد قد أظهرت أن الصمغ العربي قد يحسن أيضاً وظائف الكلى بشكل مستقل عن فعاليته في أيض الأمونيا البكتيري البرازي، ويعزى تأثيره إلى انخفاض في تكوين جذور الأوكسجين الحرة (Ali et al., 2003).

يعد الصمغ العربي (AG) Arabic Gum من الناحية الدوائية بأنه مضاد للأكسدة ومضاد لسمية الكبد والكلية والقلب في الفئران، ولهذا استعمل AG لتخفيف الآثار الضارة للفشل الكلوي المزمن في الإنسان، وتتنوع الأبحاث حول تأثيرات الصمغ العربي AG على أيض الدهون في الإنسان والجرذان، لكن في الغالب تشير إلى أن تناول AG يمكن أن يقلل من تراكيز الكوليسترول في البلازما لدى الفئران ويمتلك الصمغ العربي AG خاصية امتصاص السوائل ويمكن استعماله في حالات الإسهال، وقد اقترحت الدراسات السابقة وجود علاقة بينت من خلال المقدار الممتص من الألياف وتقليل مخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية وكشفت دراسات قليلة جدا لاحقة التداخل العلاجي عن طريق مكملات الصمغ العربي في النظام الغذائي (Baker, 2012).

أظهرت دراسة أن صمغ الكندر *Boswellia* له تأثيراً مضاداً للالتهاب عن طريق خفض مستويات C-reactive protein (CRP) في المصل بعملية ضرر الإقفار الكلوي لاستحاث الفشل الكلوي Renal ischemia-reperfusion (RIR)، وهذا قد يعطي تفسيراً لخفض كبير في مستويات الكرياتينين في الدم، واليوريا، وBUN، وقد توافقت نتائج الدراسة مع دراسة (Patel et al., 2004) الذين أفادوا (Zileuton a potent 5-LOX inhibitor similar in mechanism of action to Boswellia) (مثبط 5-LOX قوي مشابه في آلية العمل مع *Boswellia*) يحد أو يخفف كثيراً الاختلال الوظيفي الكلوي والإصابة الناجمة عن RIR في الجسم الحي للفئران، ويمكن أن يعزى الانخفاض في مستويات CRP في الدم إلى أحماض البوزويليك (BAs) Boswellic acids التي تمتلك خصائص دوائية متنوعة، بما في ذلك مضادات التكاثر antiproliferative، proapoptotic و pro-differenting، والآثار المضادة للالتهابات، لمستخلصات أنواع الكندر *Boswellia* (Poeckel et al., 2006).

4-3-4 مستويات الألبومين في مصل الدم لذكور الجرذان Albumin levels in serum :for male rats

أوضحت النتائج المتحصل عليها من استحاثات الفشل الكلوي المزمن التجريبي في الحيوانات المختبرية بواسطة كلوريد الكاديوم CdCl₂ والموضحة في الجدول (4-9) بوجود ارتفاع معنوي عند مستوى (0.05)

($P \leq$) في معدل مستوى الألبومين في مصل الدم لذكور الجرذان في المجموعة المعاملة بكلوريد الكاديوم مقارنة مع مجموعة السيطرة، وتبين أن معاملة الحيوانات المستحث فيها الفشل الكلوي المزمن بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر وبجرع 10، 20، 30 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) سببت انخفاضاً معنوياً عند قيمة ($P \leq 0.05$) في مستويات الألبومين في مصل الدم مقارنة مع مجموعة كلوريد الكاديوم .

كما بين الجدول ان لمدة التجريع تأثيراً معنوياً عند قيمة ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى الألبومين في مصل الدم لذكور الجرذان حيث كان الانخفاض معنوي عند قيمة ($P \leq 0.05$) بعد (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) من التجريع بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر بعد ستة اسابيع من استحثات الفشل الكلوي المزمن.

جدول (4-9): تأثير المستخلص المائي لصمغي المر *C.molmol* والكندر *B.serrata* على معدل مستوى الألبومين g/dl في مصل الدم لذكور الجرذان مقارنة مع السيطرة (المعدل±الانحراف المعياري).

Mean± S.D. Albumin g/dl						المجاميع التجريبية	
LSD للمجاميع	30mg/kg	20mg/kg	10 mg/kg	كلوريد الكاديوم	السيطرة	المدة الزمنية	مستخلص المر
0.83	5.04±0.49	5.91±0.73	6.28±0.64	6.10±0.87	2.85±0.58	اسبوع	
0.82	4.83±0.31	5.56±0.70	5.83±1.02	6.28±0.70	2.62±0.30	اسبوعين	
0.68	4.47±0.35	5.21±0.30	5.81±0.65	6.52±0.90	2.67±0.26	ثلاثة اسابيع	
	4.78±0.44	5.56±0.63	5.97±0.76	6.30±0.79	2.72±0.39	متوسط المدة الزمنية	
	0.48	0.75	0.98	1.03	0.5	LSD المدة الزمنية	
0.77	5.02±0.49	5.75±0.62	6.27±0.47	اسبوع		مستخلص الكندر	
0.76	4.87±0.45	5.64±0.84	6.25±0.60	اسبوعين			
0.89	4.73±0.43	5.42±1.01	6.02±0.71	ثلاثة اسابيع			
	4.87±0.44	5.60±0.79	6.18±0.57	متوسط المدة الزمنية			
	0.56	1.04	0.74	LSD المدة الزمنية			
	0.00	0.00	0.00	P.value المستخلصات لكل تركيز			

0.77

LSD
للمستخلصات

يعد وجود الألبومين كمؤشر تحذير لأمراض الكلى والقلب والأوعية الدموية في المرضى الذين يعانون من داء السكري من النوع الثاني، كما أنها تعد أول إشارة على اعتلال الكلية السكري وترتبط بتلف الكبيبية الكبير (Khalaf, 2015).

تشير الدراسات إلى أن تركيز الألبومين لا يعكس بالضرورة ضعف الكلى، فضلاً عن ذلك أن التلف المبكر للبنية في كل من تركيب النيبب والكبيبية قد يكون موجوداً في الألبومين الطبيعي (Papadopoulou *et al.*, 2015)، لذلك هناك حاجة لإيجاد مؤشرات حيوية جديدة تساعد في تحديد مخاطر الإصابة بالمرض للمرضى ومتابعة الآثار الوقائية والعلاجية، وتتوافق النتائج المتحصل عليها مع دراسة Alam-Eldeen وجماعته (2016) إذ سجل ارتفاع معنوي في مستويات الألبومين وتغيرات نسجية واضحة في أنسجة الكلى المعاملة برابع كلوريد الكربون CCl_4 وكانت قيمتها 2.4g/dl وظهرت بشكل مناطق متنخرة وارتشاح خلوي وضمور بالكبيبات وانحلال بطانة النبيبات الكلوية فضلاً عن توسع في حوض الكلية، كما إن هذه التغيرات يمكن أن تؤدي إلى حدوث السرطان (Rood *et al.*, 2001)، ولوحظ عند المعاملة بالمستخلص المائي لصمغ المر انحراف قليل لبعض المعايير المقاسة ومن ضمنها الألبومين مقارنة مع مجموعة السيطرة وتتوافق هذه النتيجة مع العديد من الدراسات التجريبية والسرييرية على مستخلص المر التي تبرهن على استعماله بكونه آمن (Salama *et al.*, 2014).

4-3-5 مستويات الجزيئة الجارحة للكلى-1 KIM-1 في مصل الدم لذكور الجرذان KIM-1 :levels in serum for male rats

أظهرت النتائج المتحصل عليها من استحداث الفشل الكلوي المزمن التجريبي في الحيوانات المختبرية بواسطة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ والموضحة في الجدول (4-10) بوجود ارتفاع معنوي عند مستوى (0.05) $P \leq$ في معدل مستوى KIM-1 في مصل الدم لذكور الجرذان في المجموعة المعاملة بكلوريد الكاديوم مقارنة مع مجموعة السيطرة، وتبين أن معاملة الحيوانات المستحث فيها الفشل الكلوي المزمن بالمستخلص المائي لصمغ المر والكندر وبجرع 10، 20، 30 ملغم/كغم بمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) قد سببت انخفاضاً معنوياً عند قيمة ($P \leq 0.05$) في مستويات KIM-1 في مصل الدم مقارنة مع مجموعة كلوريد الكاديوم.

كما بين الجدول أن لمدة التجريع تأثيراً معنوياً عند قيمة ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى KIM-1 في
مصل الدم لذكور الجرذان إذ كان الانخفاض معنوي عند قيمة ($P \leq 0.05$) بعد (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة
اسبوع) من التجريع بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر بعد ستة أسابيع من استحداث الفشل الكلوي
المزمن.

جدول (4-10): تأثير المستخلص المائي لصمغي المر *C.molmol* والكندر *B.serrata* على معدل
مستوى KIM-1 pg/ml في مص الدم لذكور الجرذان مقارنة مع السيطرة (المعدل±الانحراف
المعياري).

Mean± S.D. KIM-1 pg/ml						المجاميع التجريبية	
LSD للمجاميع	30mg/kg	20mg/kg	10 mg/kg	كلوريد الكاديوم	السيطرة	المدة الزمنية	
73.88	304.20±28.47	341.60±105.37	407.60±55.27	806.20±51.84	113.60±10.24	اسبوع	
67.8	276.80±35.93	324.00±41.85	390.40±78.02	808.40±74.77	111.40±7.30	اسبوعين	
53.6	247.80±23.13	267.40±74.24	315.60±52.26	812.80±23.32	108.80±5.17	ثلاثة اسابيع	
	276.27±36.35	311.00±79.51	371.20±71.42	809.13±50.28	111.27±7.54	متوسط المدة الزمنية	
	36.75	96.99	77.99	67.22	9.73	LSD المدة الزمنية	
78.78	310.00±72.40	345.20±54.86	433.20±95.67	اسبوع		مستخلص المر	
71.84	290.20±60.07	326.20±73.58	389.40±46.12	اسبوعين			
76.64	255.20±85.46	281.60±63.07	342.80±85.20	ثلاثة اسابيع			
	285.13±71.87	317.67±65.61	388.47±82.20	متوسط المدة الزمنية			
	90.96	79.7	97.44	LSD المدة الزمنية			

0.00	0.00	0.00	p.value المستخلصات لكل تركيز
0.87			LSD للمستخلصات

يقصد بالجزئية الجارحة للكلى 1- (KIM-1) أنه عبارة عن ترشيح البروتين عبر الغشاء في الخلايا الظهارية الكلوية التالفة في النبيتات المتوية القريبة (Huo *et al.*, 2010)، و KIM-1 غير موجود في البول في الحالة الطبيعية (Ichimura *et al.*, 1998)، لكنه يرتفع استجابة للتلف النببي (Bonventre, 2009)، ويمثل علامة مهمة على تلف الكلى النببي الكلوي الحاد (Liangos *et al.*, 2007).

تتفق هذه الدراسة مع دراسة Aguiar وجماعته (2015)، ودراسة (Imarah, 2017) الذين وجدوا ارتفاعاً في تركيز KIM-1 في استحثاث الفشل الكلوي المزمن (CRF) في ذكور الفئران، وأيضاً وجدت دراسة كل من (Jungbauer *et al.*, 2011; Damman *et al.*, 2013; O'Seaghdha *et al.*, 2013 and Driver *et al.*, 2014) زيادة KIM-1 في حالات الفشل الكلوي المزمن CRF في الانسان بالمقارنة مع مجاميع السيطرة، فقدان القطبية مما تسبب في إطلاق KIM-1 مباشرة داخل نسيج بيني او خلالي interstitium حيث يمكن أن يتسرب إلى الدورة الدموية (Sabbisetti *et al.*, 2014)، وقد يكون التفسير الآخر هو أن الإجهاد الفسلجي لخلل وظيفي كلوي، يؤدي إلى خلايا محيطة بالكلية غير كلوية، KIM-1 يعبر عن انسلاخ هذا الجزيء في الدورة الدموية، والاحتمال الآخر هو أنه مع تدهور أو تراجع الكلية فإن KIM-1 يكون أقل فعالية في التخلص من الدورة الدموية، في المرضى الذين يعانون من معدل ترشيح كبيبي قليل eGFR لديهم أعلى تراكيز KIM-1 في البلازما (Miao *et al.*, 2017).

الدراسة الحالية تتفق أيضاً مع دراسة (ALqutub 2019) على مسحوق الطماطم إذ تبين ان له تأثير مضاد للأكسدة وبالتالي فقد يكون السبب في حماية الخلايا من الإجهاد التأكسدي وإصلاح الضرر الذي يؤدي إلى انخفاض في إطلاق KIM-1، وأخيراً ينخفض مستوى KIM-1 في الدورة الدموية.

ارتفاع تركيز KIM-1 في مجموعة كلوريد الكاديوم ومقارنته مع مجموعة السيطرة كما هو مبين في الجدول (4-10)، وتتفق الدراسة الحالية مع دراسة Aguiar وجماعته (2015) الذين وجدوا ارتفاعاً في تركيز KIM-1 في CRF المستحث، وكما تتفق الدراسة الحالية مع دراسة Kramer وجماعته (2009) ودراسة Sabbisetti وجماعته (2014)، الذين وجدوا زيادة تركيز KIM-1 في حالات الفشل الكلوي المزمن CRF بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، وانخفض تركيز KIM-1 بعد العلاج بمستخلص الزيت بجرعة 1000، 750 و500 ملغم / كغم لا حظوا انخفاض كبير بتركيز KIM-1 مقارنةً بمجموعة الاديئين، وتعود زيادة تركيز KIM-1 إلى تلف في الكلى وخاصة الخلايا الظهارية النببية نتيجة الإجهاد التأكسدي مما يؤدي

إلى إتلاف هذه الخلايا وفقدان المحتوى للأنسجة الخلالية أو البينية وبالتالي تسربه إلى الدورة الدموية لذا يعد KIM-1 مؤشراً حيوياً لتشخيص تلف الكلى، وفي دراسة أجراها Imarah (2017) على الجرذان بإعطائها مستخلص زيت أوراق نبات الجرجير *E.sativa* قد ادى إلى إصلاح الضرر الموجود في الكلية من خلال انخفاض تركيز KIM-1 في الدم والذي يرجع الى وجود مضادات للأكسدة لهذا النبات ودوره في حماية الخلايا من الإجهاد التأكسدي، وأشارت دراسة Park وجماعته (2013) إلى فعالية مضادات الأكسدة حيث أن جرعة 1000 ملغم / كغم من مستخلص الزيت تحتوي على نسبة عالية من مضادات الأكسدة لذلك تعطي نتيجة جيدة بالمقارنة مع جرعة 750 و 500 ملغم / كغم.

4-3-6 مستويات عدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليبوكالين NGAL في مصل الدم لذكور

الجرذان NGAL levels in serum :

بينت النتائج المتحصل عليها من استحثاث الفشل الكلوي المزمن التجريبي في الحيوانات المختبرية بواسطة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ والموضحة في الجدول (4-11) بوجود ارتفاع معنوي عند مستوى (0.05) $P \leq$ في معدل مستوى NGAL في مصل الدم لذكور الجرذان في المجموعة المعاملة بكلوريد الكاديوم مقارنة مع مجموعة السيطرة، وتبين أن معاملة الحيوانات المستحث فيها الفشل الكلوي المزمن بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر وجرع 10، 20، 30 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) سببت انخفاضاً معنوياً عند قيمة ($P \leq 0.05$) في مستويات NGAL في مصل الدم مقارنة مع مجموعة كلوريد الكاديوم.

كما بين الجدول أن لمدة التجريع تأثيراً معنوياً عند قيمة ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى NGAL في مصل الدم لذكور الجرذان حيث كان الانخفاض معنوي عند قيمة ($P \leq 0.05$) بعد (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) من التجريع بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر بعد ستة اسابيع من استحثاث الفشل الكلوي المزمن.

جدول (4-11) تأثير المستخلص المائي لصمغي المر *C.molmol* و الكندر *B.serrata* على معدل مستوى NGAL pg/ml في مصل الدم لذكور الجرذان مقارنة مع السيطرة (المعدل \pm الانحراف المعياري).

Mean \pm S.D. NGAL pg/ml

المجاميع التجريبية

LSD للمجاميع	30mg/kg	20mg/kg	10 mg/kg	كلوريد الكاديوم	السيطرة	المدة الزمنية	
140.37	1190.6 \pm 56.4	1207.0 \pm 37.6	1406.6 \pm 131.3	1964.7 \pm 98.8	1100.6 \pm 180.4	اسبوع	١

109.95	1178.1±66.5	1188.1±67.9	1375.7±114.9	1984.6±69.4	1039.9±110.8	اسبوعين	مستخلص الكندر
113.79	1185.4±49.8	1176.8±49.6	1327.5±73.1	2046.6±134.7	1026.4±117.0	ثلاثة اسابيع	
	1184.7±53.9	1190.6±144.6	1370.0±106.6	1998.7±103.2	1055.6±133.5	متوسط المدة الزمنية	
	71.85	65.93	135.38	129.48	173.12	LSD المدة الزمنية	
134.45	1182.2±58.1	1222.7±103.6	1415.6±49.1	اسبوع			
129.99	1171.6±113.0	1190.9±153.9	1396.8±38.0	اسبوعين			
107.6	1117.0±41.2	1178.6±15.9	1358.4±62.3	ثلاثة اسابيع			
	1156.9±77.3	1197.4±101.4	1390.3±53.1	متوسط المدة الزمنية			
	95.61	133.26	62.93	LSD المدة الزمنية			
	0.00	0.00	0.00	p.value المستخلصات لكل تركيز			
0.99				LSD للمستخلصات			

أشارت دراسة Gila وجماعته (2016) الى إمكانية استعمال عدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوكالين NAGL كمؤشر حيوي لتشخيص الفشل الكلوي المزمن CRF بسبب ارتفاع تركيزها نتيجة استحداث CRF بالادنين بشكل ملحوظ مقارنةً مع مجموعة السيطرة، وكانت هذه النتائج مماثلة للدراسة الحالية، كما تتفق الدراسة الحالية مع دراسة اخرى التي تشير إلى ارتفاع NAGL التي تعكس حالة الكلى وهناك زيادة مرتبطة بإصابة الكلى (Bolignano *et al.*, 2008)، في حين يتم التعبير عن NGAL بدرجة عالية من البروتين في الإصابة الإقفارية الكلوية المرتبطة بالمادة السمية في النماذج الحيوانية التجريبية (Mishra *et al.*, 2004) وفي الإنسان (Mishra *et al.*, 2005)، ووضح Mitsnefes وجماعته (2007) أن تركيز NGAL في المصل يعد بمثابة مؤشر حيوي حساس ومحدد للتشخيص وعلامة حيوية جديدة لـ CKD، ومن خلال معرفة فعالية إنزيمات مضادات الأكسدة داخلية المنشأ والإجهاد التأكسدي في البلازما والأنسجة الكلوية، وطرح البول البروتيني النبيبي والتي تعد كمرشح للمؤشرات الحيوية المبكرة للإصابة النبيبية، (Arellano-Buend'ia *et al.*, 2014).

7-3-4 مستويات السيستاتين C Cystatin C في مصل الدم لذكور الجرذان Cystatin C :levels in serum for male rats

أظهرت النتائج المتحصل عليها من استحثاث الفشل الكلوي المزمن التجريبي في الحيوانات المختبرية بواسطة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ والموضحة في الجدول (4-12) بوجود ارتفاع معنوي عند مستوى (0.05) $P \leq$ في معدل مستوى Cystatin C في مصل الدم لذكور الجرذان في المجموعة المعاملة بكلوريد الكاديوم مقارنة مع مجموعة السيطرة، وتبين أن معاملة الحيوانات المستحث فيها الفشل الكلوي المزمن بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر وبجرع 10، 20، 30 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) سببت انخفاضاً معنوياً عند قيمة (0.05) $P \leq$ في مستويات Cystatin C في مصل الدم مقارنة مع مجموعة كلوريد الكاديوم.

بينت النتائج أن لمدة التجريع تأثيراً معنوياً عند قيمة (0.05) $P \leq$ في معدل مستوى Cystatin C في مصل الدم لذكور الجرذان حيث كان الانخفاض معنوي عند قيمة (0.05) $P \leq$ بعد (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) من التجريع بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر بعد ستة اسابيع من استحثاث الفشل الكلوي المزمن.

جدول (4-12): تأثير المستخلص المائي لصمغي المر *C.molmol* والكندر *B.serrata* على معدل مستوى Cystatin C pg/ml في مصل الدم لذكور الجرذان مقارنة مع السيطرة (المعدل \pm الانحراف المعياري).

Mean \pm S.D. Cystatin C pg/ml						المجاميع التجريبية	
LSD للمجاميع	30mg/kg	20mg/kg	10 mg/kg	كلوريد الكاديوم	السيطرة	المدة الزمنية	
15.7	141.30 \pm 11.51	141.85 \pm 10.09	152.09 \pm 17.25	195.34 \pm 14.22	87.44 \pm 8.26	اسبوع	
17.14	139.78 \pm 20.12	137.80 \pm 16.01	144.30 \pm 6.22	193.52 \pm 12.19	89.77 \pm 10.36	اسبوعين	
12.54	138.53 \pm 10.89	140.52 \pm 11.74	135.31 \pm 7.24	201.64 \pm 11.65	91.30 \pm 8.22	ثلاثة اسابيع	
	139.87 \pm 13.74	140.06 \pm 12.03	143.90 \pm 12.71	196.83 \pm 12.33	89.50 \pm 8.49	متوسط المدة الزمنية	
	18.32	15.94	14.11	15.79	11.16	LSD المدة الزمنية	
14.95	143.15 \pm 13.23	142.41 \pm 14.75	156.28 \pm 8.04	اسبوع		مستخلص المر	
14.16	135.93 \pm 10.68	140.77 \pm 14.55	144.40 \pm 8.40	اسبوعين			
12.45	138.36 \pm 10.27	142.33 \pm 9.94	147.75 \pm 9.85	ثلاثة اسابيع			
	139.15 \pm 11.06	141.84 \pm 12.31	149.48 \pm 9.65	متوسط المدة الزمنية			
	14.22	16.44	10.9	LSD المدة الزمنية			
						مستخلص الكندر	

	0.00	0.00	0.28	p.value المستخلصات لكل تركيز
	0.82			LSD للمستخلصات

يعد السيستاتين C Cystatin C هو مثبط بروتينز سيستئين cysteine protease 13 كيلو دالتون الذي تنتجه الخلايا في جميع أنحاء الجسم، و Cystatin C غزير في المصل / البلازما ويتم ترشيحه بسهولة في الكبيبة، وتم اقتراح مستويات مصل السيستاتين C كمؤشر مفيد لتقدير معدل الترشيح الكبيبي من قبل (Filler *et al.*, 2005; Parikh and Devarajan, 2008; Vaidya *et al.*, 2008; Parikh *et al.*, 2010; Peralta *et al.*, 2011; Ghys *et al.* 2014) ، على عكس الكرياتينين لا يفرز Cystatin C بواسطة النبيب الملتنوي القريب بدلاً عن ذلك يدخل Cystatin C المرشح من خلال عملية تعتمد على الميغالين Megalin ومن ثم يهدم تماماً في الخلايا الظهارية للنبيب الملتنوي القريب (Ghys *et al.* 2014)، وتكون مستويات مصل السيستاتين C أقل عرضة للتأثر بعوامل الجنس أو الحالات المرضية مقارنة بمستويات الكرياتينين (Parikh and Devarajan, 2008; Vaidya *et al.*, 2008; Ozer *et al.*, 2010; Parikh *et al.*, 2010; Parikh *et al.*, 2011; Ghys *et al.*, 2014).

يمثل السيستاتين C مؤشر ناشئ على إصابة الكلى الإقفارية Ischemic (قلة تجهيز الدم) والسمية (Ghys *et al.* 2014)، ويعد مستوى مصل السيستاتين C كبديل للمعايير التقليدية مثل BUN والكرياتينين لتقدير معدل الترشيح الكبيبي (Ghys *et al.*, 2014)، وفي الوقت نفسه تم اقتراح زيادة طرح البول للسيستاتين C كمؤشر حساس لإصابة النبيب الملتنوي القريب (Togashi *et al.*, 2013; Ghys *et al.*, 2014; Wallin *et al.*, 2014).

إن قبول السيستاتين C Cystatin C بسرعة كمقياس لوظيفة الكلى في العيادة يجعل من المهم للغاية فهم التأثيرات التي تسببها عوامل سمية كلوية معينة مثل: الكاديوم Cd على مستويات المصل والبول من Cystatin C، واخذت الفائدة المحتملة للسيستاتين C Cystatin C كمؤشر محتمل لسمية الكلية في الإنسان المعرض للكاديوم Cd، وركزت الدراسات على قياس مستويات المصل من السيستاتين C وأظهرت نتائج مختلفة (Poreba *et al.*, 2011; Weaver *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2012; Shelley *et al.*, 2012; Harisa *et al.*, 2014; Wallin *et al.*, 2014).

تشير نتائج الدراسات التي استعملت نموذجاً جيداً من التعرض تحت المزمّن للكاديوم في الجرذان إلى أن الزيادة في طرح البول للسيستاتين C هو مؤشر مبكر جداً وحساس لإصابة النبيب الملتنوي القريب الناجمة

عن الكاديوم Cd، وأظهرت دراسة مستويات مرتفعة بشكل ملحوظ من السيستاتين C في البول بعد 3-6 أسابيع من المعاملة بالكاديوم Cd، في حين أن البولي يوريا والبولي بروتينات الظاهرة هما مؤشرات كلاسيكية على إصابة النيبب الملثوي القريب الناتج عن الكاديوم Cd، ولم تصبح واضحة حتى 9-12 أسبوعاً من المعاملة بالكاديوم، وأظهرت دراسات الاستجابة للجرعة أن كمية الزيادة في طرح البول من السيستاتين C كان مرتبطاً بشكل مباشر بجرعة الكاديوم التي تعرضت لها الحيوانات.

من أجل تحديد ما إذا كانت تأثيرات الكاديوم Cd على السيستاتين C قد تتعلق بتغيرات في وظيفة الكبيبات، وتم قياس مستويات المصل من السيستاتين C، وكما لوحظ سابقاً ترشيح السيستاتين C في المصل عادة في الكبيبة ثم يدخل بواسطة النبيبات الملثوية القريبة، ومن الناحية النظرية يمكن أن تؤدي التغيرات في ترشيح الكبيبات للسيستاتين C إلى تغيرات في مستويات مصل السيستاتين C، وتجدر الإشارة إلى أن مستويات مصل السيستاتين C تتفق مع الدراسات الأخرى الواردة في الأبحاث (Dieterle *et al.*, 2010; Togashi *et al.*, 2013; Ghys *et al.*, 2014).

تجدر الإشارة إلى أنه في الوقت الذي يتركز فيه النقاش حول الدور المحتمل للميغالين megalin في امتصاص السيستاتين C، هناك أدلة تشير إلى أن الميغالين يشترك أيضاً في امتصاص المؤشرات الحيوية الأخرى للكاديوم Cd مثل: B2-microglobulin و ميتالوثيونين metallothionein، وهذا يشير إمكانية مثيرة للاهتمام إلى أن الكاديوم Cd قد يؤثر على إفراز الكلى لجميع هذه المؤشرات عن طريق تعطيل النقل بواسطة الميغالين megalin.

ذكرت نتائج الدراسات إلى أن الدورات الزمنية للظهور البولي للسيستاتين C و Cystatin C و B2-microglobulin متشابهة إلى حد كبير وتشير إلى أنها قد تنطوي في الواقع على آلية مشتركة، ومع ذلك فإن الدراسات السابقة (Prozialeck *et al.*, 2007; Prozialeck *et al.*, 2009) أظهرت أن ميتالوثيونين يعد ركيزة أخرى للنقل (Klassen *et al.*, 2004)، ولا يظهر الميغالين عادة في البول إلا في حوالي 6 إلى 9 أسابيع من التعرض، يظهر بعد حوالي 3 أسابيع للسيستاتين C و B2-microglobulin.

يفترض أن مثل هذه الاختلافات في الدورة الزمنية لظهور megalin في البول يمكن أن تكون مرتبطة بالاختلافات في المستويات الفعلية لجزيئات المؤشر الحركية من نقلها بواسطة megalin أو التعامل معها من قبل الخلايا الظهارية للنبيب الملثوي القريب، ومن الجدير بالذكر أن (Thevenod and Wolff (2015) قد قدما مؤخراً دليلاً على أن metallothionein لم يتم وجوده في النبيبات الملثوية القريبة عبر megalin؛ لأن تركيز metallothionein في الترشيح الأساسي منخفض جداً بحيث يتعذر عليه ربط megalin، ومن

الممكن أيضاً أن تحدث بعض التغييرات في وجود جزيئات مثل ميغالين والسيستاتين C بشكل ثانوي لتعطل التصاق الخلايا والاضطرابات التركيبية الخلوية التي تحدث أثناء المراحل المبكرة من إصابة النبيبات المتلوية القريبة بالكاديوم Cd (Prozialeck and Edwards, 2012).

تجدر الإشارة إلى أنه على الرغم من أن B2-microglobulin هو علامة مبكرة على تلف النبيبات المتلوية القريبة، ويمكن أيضاً تغيير مستويات Cystatin C في البول عن طريق الباثولوجيا والتغيرات المرتبطة بالعمر في الأعضاء غير الكلية (Bokenkamp *et al.*, 2001; Prozialeck and Edwards, 2010)، ومن ناحية أخرى يتم إنتاج السيستاتين C بواسطة الأنسجة في جميع أنحاء الجسم بمعدل ثابت بغض النظر عن تلف الأنسجة أو الحالة الأيضية (Filler *et al.*, 2005; Sharma *et al.*, 2009) مما يحتمل أن يجعل Cystatin C أكثر دقة لوظيفة النبيب المتلوي القريب من B2-microglobulin، وتوجد فائدة محتملة أخرى من Cystatin C كمؤشر حيوي للإصابة الكلوية المستحثة بالكاديوم Cd وهو مؤشر على الإصابة الكلوية في مجموعة متنوعة من الأنواع (Ghys *et al.*, 2014)، وإن توفر مؤشرات قياسية أخرى تحجب عبر الأنواع يمكن أن يسهل إلى حد كبير استقراء نتائج الدراسات على الحيوانات إلى نتائج الدراسات التي أجريت على المجموعات البشرية والعكس، وتتمثل إحدى النقاط المهمة التي يجب مراعاتها مع جميع المؤشرات الحيوية التي تمت مناقشتها (Cystatin C و B2-microglobulin و Kim-1) في أنها حساسة للغاية، ولكنها أيضاً مؤشرات عامة لإصابة الكلى على الرغم من أنها مؤشرات حساسة للإصابة، فإن أياً من المعايير هي مؤشرات محددة لسمية الكاديوم Cd في حد ذاتها، وبالتالي حتى مع استعمال هذه المؤشرات الحيوية للكشف عن إصابة الكلى، فإن تاريخ المريض والتحليلات المباشرة للكاديوم في الأنسجة والسوائل لا تزال ضرورية للتشخيص المناسب لإصابة الكلى الناجمة عن الكاديوم (Prozialeck and Edwards, 2010, 2012)، ومع ذلك فإن توفر مؤشرات حساسة مثل Cystatin C قد يسمح بإجراء فحص أكثر فاعلية، وربما خيارات علاج أكثر فعالية ونتائج سريرية أدق.

4-3-8 مستويات معدل الترشيح الكبيبي (GFR) في

ذكور الجرذان :GFR levels in male rats

تبين النتائج المتحصل عليها من استحداث الفشل الكلوي المزمن التجريبي في الحيوانات المختبرية بواسطة كلوريد الكاديوم CdCl₂ والموضحة في الجدول (4-13) بوجود انخفاض معنوي عند مستوى (P≤0.05) في معدل مستوى GFR لذكور الجرذان في المجموعة المعاملة بكلوريد الكاديوم مقارنة مع مجموعة السيطرة، وكما اشارت النتائج الى إن معاملة الحيوانات المستحث فيها الفشل الكلوي المزمن

بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر وبجرع 10، 20، 30 ملغم/كغم وبمعدل مرة واحدة في اليوم ولمدة (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) الى وجود ارتفاع معنوي عند قيمة ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى GFR في مصل الدم مقارنة مع مجموعة كلوريد الكاديوم.

يبين الجدول (4-13) أن لمدة التجريب تأثيراً معنوياً عند قيمة ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى GFR لذكور الجرذان إذ كان الارتفاع معنوي عند قيمة ($P \leq 0.05$) بعد (اسبوع، اسبوعين، وثلاثة اسابيع) من التجريب بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر بعد ستة أسابيع من استحداث الفشل الكلوي المزمن.

جدول (4-13): تأثير المستخلص المائي لصمغي المر *C.molmol* و الكندر *B.serrata* على معدل مستوى GFR ml/min في ذكور الجرذان مقارنة مع السيطرة (المعدل \pm الانحراف المعياري).

Mean \pm S.D. GFR ml/min						المجاميع التجريبية	
LSD للمجاميع	30mg/kg	20mg/kg	10 mg/kg	كلوريد الكاديوم	السيطرة	المدة الزمنية	مستخلص المر
0.29	2.44 \pm 0.23	2.49 \pm 0.12	2.45 \pm 0.29	2.12 \pm 0.19	4.51 \pm 0.31	اسبوع	
0.33	2.52 \pm 0.33	2.92 \pm 0.28	2.56 \pm 0.22	1.85 \pm 0.21	4.48 \pm 0.29	اسبوعين	
0.29	3.20 \pm 0.11	3.05 \pm 0.16	2.95 \pm 0.34	1.65 \pm 0.22	4.43 \pm 0.28	ثلاثة اسابيع	
	2.72 \pm 0.42	2.82 \pm 0.31	2.65 \pm 0.35	1.87 \pm 0.28	4.47 \pm 0.27	متوسط المدة الزمنية	
	0.30	0.24	0.36	0.26	0.36	LSD المدة الزمنية	
0.31	2.59 \pm 0.32	2.83 \pm 0.25	2.50 \pm 0.13	اسبوع			مستخلص الكندر
0.42	2.92 \pm 0.40	3.26 \pm 0.43	2.59 \pm 0.35	اسبوعين			
0.35	3.50 \pm 0.30	3.26 \pm 0.39	2.77 \pm 0.17	ثلاثة اسابيع			
	3.00 \pm 0.50	3.12 \pm 0.40	2.62 \pm 0.25	متوسط المدة الزمنية			

	0.43	0.45	0.29	LSD المدة الزمنية
	0.00	0.00	0.03	p.value المستخلصات لكل تركيز
	0.47			LSD للمستخلصات

يعد معدل الترشيح الكبيبي GFR المقياس الأكثر استعمالاً للتقييم النوعي والكمي لقدرة إفراز أو طرح الكلية ويتم الحصول عليه بشكل أكثر دقة في الممارسة السريرية من ترشيح الكرياتينين استناداً إلى عينة البول التي جمعت خلال 24 ساعة (El-Minshawy *et al.*, 2010)، وتسبب العديد من أمراض الكلى انخفاضاً دائماً وأحياناً تدريجياً في GFR عن طريق تحليل تركيز وإفراز البلازما (إزالة الكلى) من Inulin الذي هو جزيء يتم ترشيحه بحرية من خلال الكبيبة ولا يتم امتصاصه أو إفرازه في النبيبات، ومع ذلك فإن الطريقة مرهقة للأداء، وبالتالي في أماكن العملية كما هو الحال في المستشفيات وفي معظم الدراسات البحثية يتم إجراء تقدير لتقدير معدل الترشيح الكبيبي (eGFR) GFR باستعمال معادلة تشمل الكرياتينين في الدم أو مصل Cystatin C (Wijkstrom, 2017).

4-4 الدراسة النسجية Histopathological study :

1-4-4 دراسة المجهر الضوئي Study the light microscope :

بينت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (3-4) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض لمجموعة السيطرة لوحظ فيها وجود اعداد من النفرونات الاعتيادية التي تحتوي على كرية مالبيجي التي تتكون من محفظة بومان والكبيبة ولوحظ في المقطع العرضي للكلية النبيبات البولية الملتوية القريبة والبعيدة مبطنة بخلايا ظهارية مكعبة.

أظهرت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-4) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض من المجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم CdCl₂ بعد أسبوع من الإصابة لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية، وعدم وجود التهاب، ووجود بعض التغيرات النسجية المرضية كما في معظم التغيرات التنكسية Degeneration البؤرية في النبيبات الكلوية واحتقان Congestion متوسط بالأوعية الدموية إذ لوحظ تنخر Necrosis في خلايا جدران النبيبات الكلوية مقارنة بمجموعة السيطرة.

كشفت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-5) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض من المجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد أسبوعين من الإصابة لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة منكمشة وعدم وجود التهاب، ووجود بعض التغيرات النسجية المرضية كما في معظم التغيرات التنكسية البؤرية في النبيبات الكلوية واحتقان معتدل بالأوعية الدموية وتنخر في خلايا جدران النبيبات الكلوية مقارنة بمجموعة السيطرة.

بينت نتائج المقاطع النسجية المستعرضة للدراسة الحالية في الصورة (4-6) للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد ثلاثة أسابيع من الإصابة لوحظ توسع الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة مع ضمور أحيانا لبعض منها واحتقان شديد بالكبيبة الوعائية الشعرية فيها وفسحة محفظة بومان كبيرة الحجم Bowman space، وتنكس أكثر شدة في الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية وتنخر شديد necrosis فضلاً عن انسلاخها إلى التجويف وكانت منطقة اللب طبيعية، وكذلك لوحظ ارتشاح الخلايا الالتهابية inflammation مقارنة بمجموعة السيطرة.

أوضحت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-7) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصبغ المر بتركيز (10ملغم/كغم) لمدة أسبوع لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة منكمشة وعدم وجود التهاب، ووجود بعض التغيرات النسجية المرضية كما في معظم التغيرات التنكسية في النبيبات الكلوية واحتقان بالأوعية الدموية، إذ لوحظ تنخر في خلايا جدران النبيبات الكلوية مقارنة بالمجموعة المصابة.

أظهرت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-8) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصبغ المر بتركيز (10ملغم/كغم) لمدة أسبوعين لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية، وعدم وجود التهاب ووجود بعض التغيرات النسجية المرضية كما في معظم التغيرات التنكسية في النبيبات الكلوية واحتقان بالأوعية الدموية إذ لوحظ تنخر في خلايا جدران النبيبات الكلوية مقارنة بالمجموعة المصابة.

أما نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-9) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص

المائي لصمغ المر بتركيز (10 ملغم/كغم) لمدة ثلاثة أسابيع لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية، وعدم وجود التهاب ووجود بعض التغيرات النسجية المرضية كما في معظم التغيرات التنكسية المتوسطة في النبيبات الكلوية، وعدم وجود احتقان بالأوعية الدموية إذ لوحظ تنخر متوسط في خلايا جدران النبيبات الكلوية مقارنة بالمجموعة المصابة.

أوضحت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-10) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ المر بتركيز (20 ملغم/كغم) لمدة أسبوع لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية، ووجود التهاب متوسط، ووجود بعض التغيرات النسجية المرضية كما في معظم التغيرات التنكسية في النبيبات الكلوية وعدم وجود احتقان بالأوعية الدموية، وعدم وجود تنخر في خلايا جدران النبيبات الكلوية أحياناً لوحظ وجود المواد البروتينية Casts في النبيبات الكلوية المتوسعة مقارنة بالمجموعة المصابة.

كشفت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-11) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ المر بتركيز (20 ملغم/كغم) لمدة أسبوعين لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية، وعدم وجود التهاب، ووجود بعض التغيرات النسجية المرضية كما في معظم التغيرات التنكسية في النبيبات الكلوية، ووجود احتقان متوسط بالأوعية الدموية، وعدم وجود تنخر في خلايا جدران النبيبات الكلوية أحياناً لوحظ وجود المواد البروتينية Casts في النبيبات الكلوية المتوسعة مقارنة بالمجموعة المصابة.

بينت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-12) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ المر بتركيز (20 ملغم/كغم) لمدة ثلاثة أسابيع لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية وعدم وجود التهاب وعدم وجود التغيرات التنكسية في النبيبات الكلوية، ووجود احتقان بالأوعية الدموية ووجود تنخر في خلايا جدران النبيبات الكلوية مقارنة بالمجموعة المصابة.

أوضحت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-13) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج

بالمستخلص المائي لصمغ المر بتركيز (30ملغم/كغم) لمدة أسبوع لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة الطبيعية، وعدم وجود التهاب ووجود التغيرات التنكسية البؤرية في النبيبات الكلوية، ووجود احتقان متوسط بالأوعية الدموية مقارنة بالمجموعة المصابة.

كشفت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-14) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ المر بتركيز (30ملغم/كغم) لمدة أسبوعين لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة الطبيعية وعدم وجود التهاب، وكذلك عدم وجود التغيرات التنكسية البؤرية في النبيبات الكلوية ووجود احتقان متوسط بالأوعية الدموية فقط مقارنة بالمجموعة المصابة.

أوضحت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-15) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ المر بتركيز (30ملغم/كغم) لمدة ثلاثة أسابيع لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة الطبيعية وعدم وجود التهاب، وكذلك عدم وجود التغيرات التنكسية البؤرية في النبيبات الكلوية، وعدم وجود احتقان متوسط بالأوعية الدموية، ولوحظ وجود المواد البروتينية Casts نسبياً طبيعية في النبيبات الكلوية المتوسعة مقارنة بالمجموعة المصابة.

بينت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-16) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ الكندر بتركيز (10ملغم/كغم) لمدة أسبوع لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة الطبيعية ووجود التهاب مزمن متوسط، ووجود التغيرات التنكسية البؤرية في النبيبات الكلوية، ووجود احتقان بالأوعية الدموية ووجود تنخر في خلايا جدران النبيبات الكلوية مقارنة بالمجموعة المصابة.

أظهرت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-17) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ الكندر بتركيز (10ملغم/كغم)، لمدة أسبوعين لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة الطبيعية، وعدم وجود التهاب، ووجود التغيرات التنكسية البؤرية في النبيبات الكلوية، وعدم وجود احتقان بالأوعية الدموية ووجود تنخر في خلايا جدران النبيبات الكلوية مقارنة بالمجموعة المصابة.

كشفت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-18) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ الكندر بتركيز (10 ملغم/كغم) لمدة ثلاثة أسابيع لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية، وعدم وجود التهاب، وكذلك عدم وجود التغيرات التنكسية البؤرية في النبيبات الكلوية، وعدم وجود احتقان بالأوعية الدموية ووجود المواد البروتينية Casts في النبيبات الكلوية المتوسعة مقارنة بالمجموعة المصابة.

بينت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-19) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ الكندر بتركيز (20 ملغم/كغم) لمدة أسبوع لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية، وعدم وجود التهاب ووجود التغيرات التنكسية الخلوية الحادة في النبيبات الكلوية، وكذلك وجود احتقان بالأوعية الدموية في الخلايا الطلائية للنبيبات الكلوية مقارنة بالمجموعة المصابة.

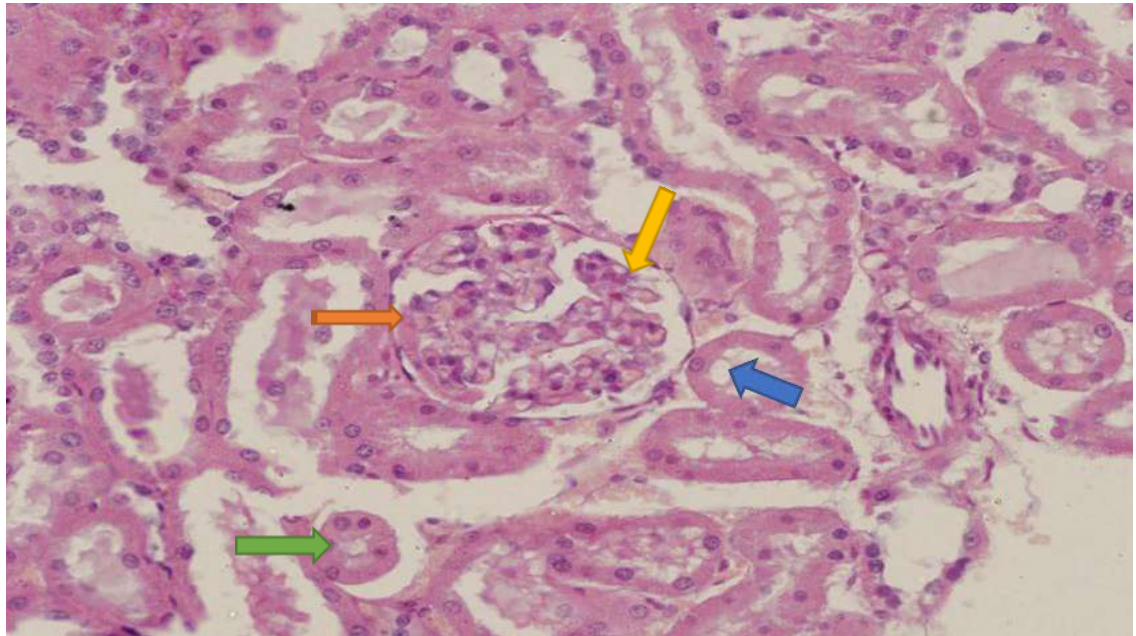
أظهرت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-20) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ الكندر بتركيز (20 ملغم/كغم) لمدة أسبوعين، ولوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية وعدم وجود التهاب، ولا يوجد ضرر واضح مقارنة بالمجموعة المصابة.

بينت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-21) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ الكندر بتركيز (20 ملغم/كغم) لمدة ثلاثة أسابيع، ولوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية، وعدم وجود التهاب ولا يوجد ضرر واضح مقارنة بالمجموعة المصابة.

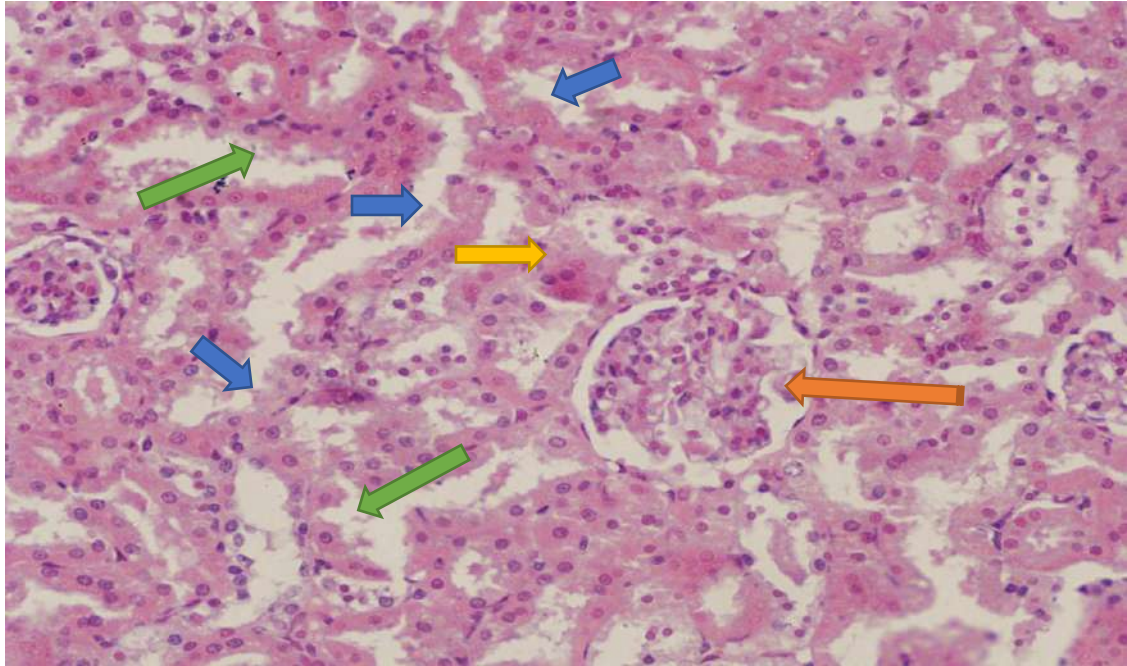
كشفت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-22) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ الكندر بتركيز (30 ملغم/كغم) لمدة أسبوع لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية، وعدم وجود التهاب وعدم وجود التغيرات التنكسية البؤرية في النبيبات الكلوية، ووجود احتقان متوسط بالأوعية الدموية فقط مقارنة بالمجموعة المصابة.

بينت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-23) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ الكندر بتركيز (30 ملغم/كغم) لمدة أسبوعين لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية وعدم وجود التهاب ووجود التغيرات التنكسية في النبيبات الكلوية فقط مقارنة بالمجموعة المصابة.

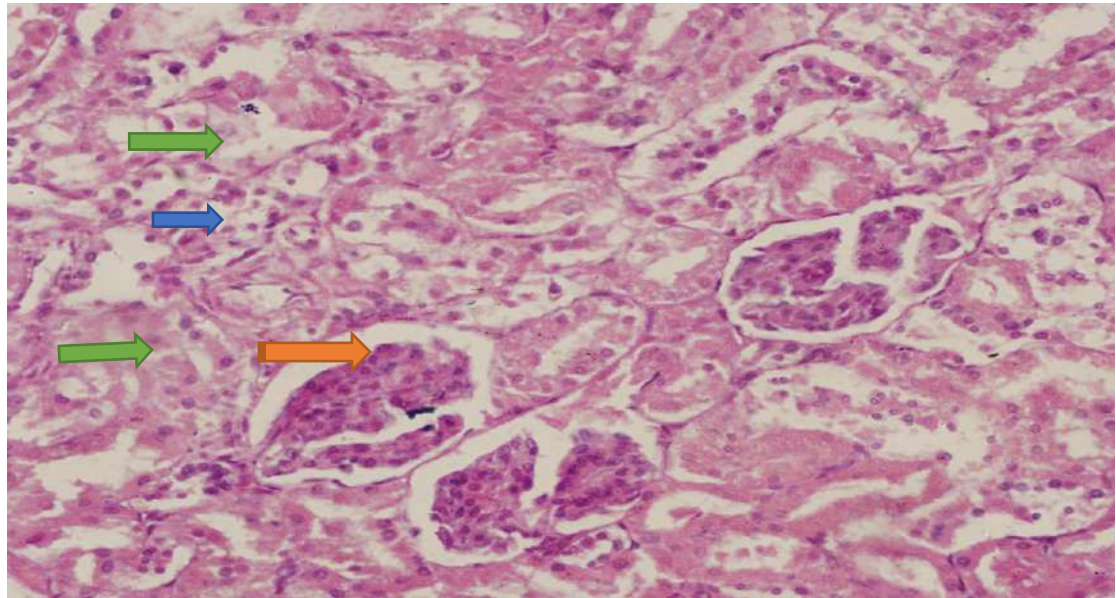
أظهرت نتائج الفحص النسجي في الدراسة الحالية في الصورة (4-24) مقطعاً نسيجياً مستعرضاً لكلية ذكور الجرذ الأبيض للمجموعة المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ بعد العلاج بالمستخلص المائي لصمغ الكندر بتركيز (30 ملغم/كغم) لمدة ثلاثة أسابيع، لوحظ الكبيبات الكلوية في منطقة القشرة طبيعية وعدم وجود التهاب، ولا يوجد ضرر واضح مقارنة بالمجموعة المصابة.



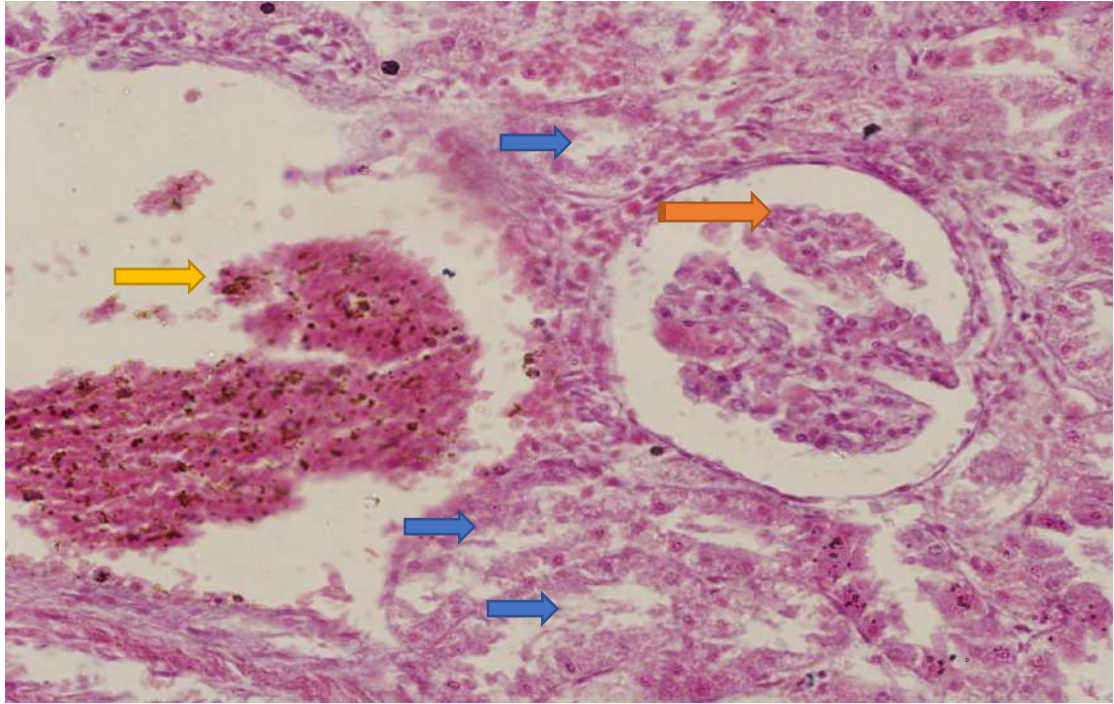
صورة (4-3): مقطع في نسيج الكلية لجرذ في مجموعة السيطرة يظهر كبيبات طبيعية، النبيبات البولية القريبة طبيعية مبطنة بخلايا ظهارية مكعبة، النبيبات البولية البعيدة، محفظة بومان ، (400X) H&E



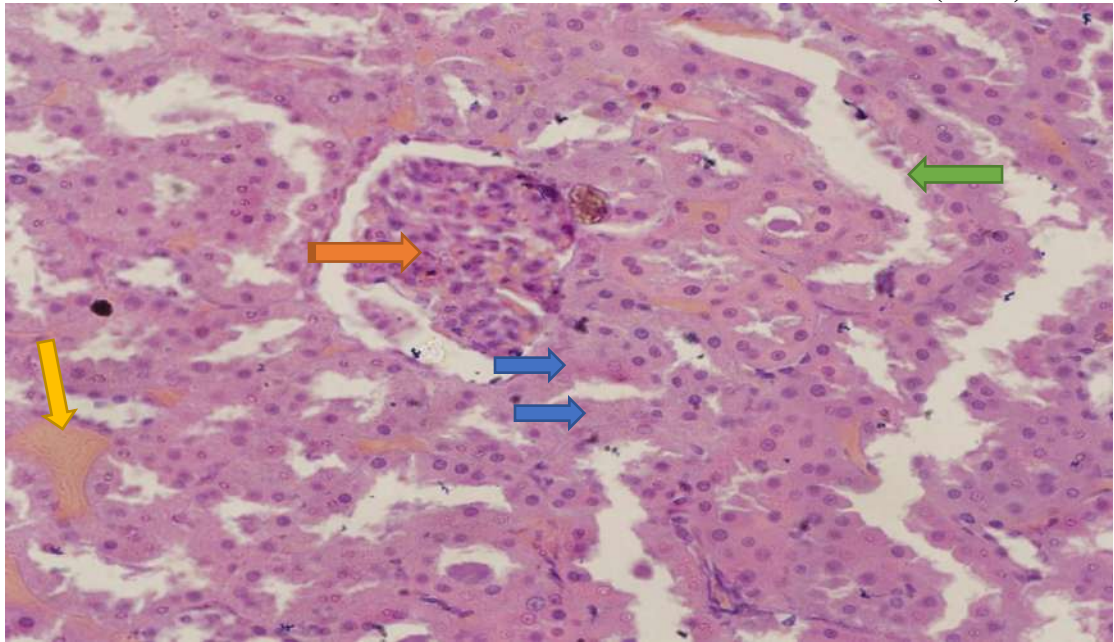
صورة (4-4): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكاديوم بعد أسبوع من الإصابة
{ تنخر necrosis → تنكس degeneration → الكبيبة طبيعية normal glomerular → احتقان congestion → } H&E (400X) .



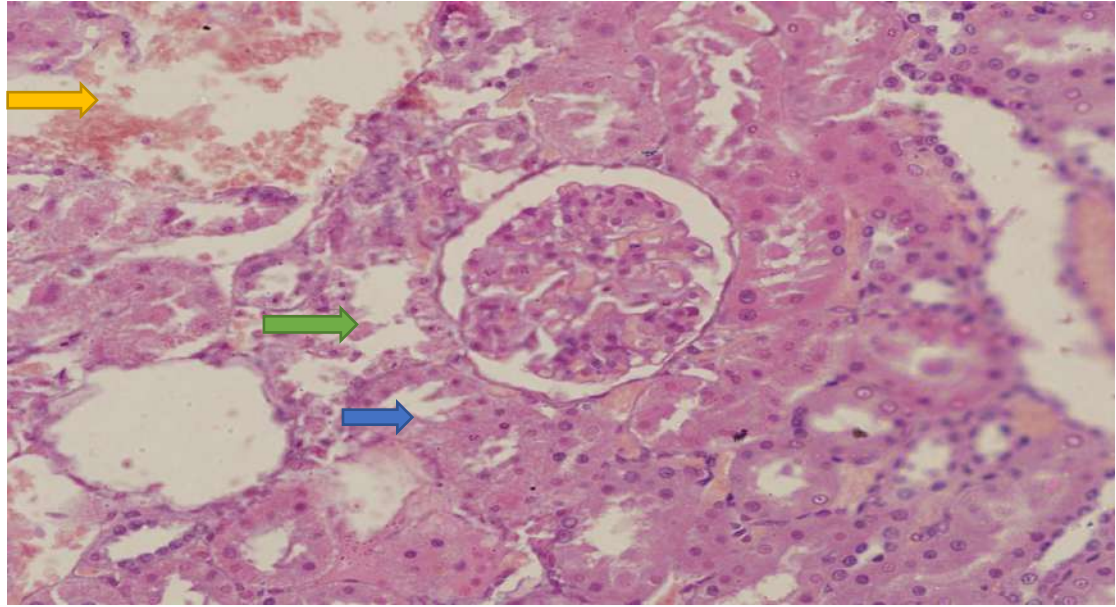
صورة (4-5): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكاديوم بعد أسبوعين من الإصابة
{ تنخر necrosis → تنكس degeneration → ضمور الكبيبة ومنكمشة shrinkage → } H&E (400X) .



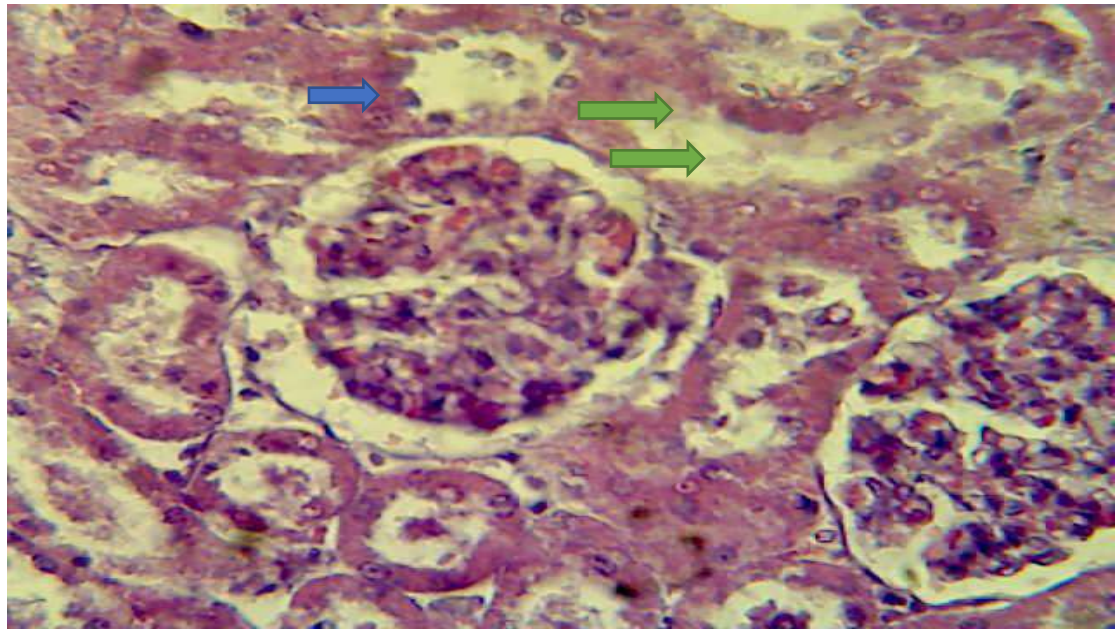
صورة (4-6): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد ثلاثة أسابيع من الإصابة {تنخرس → necrosis → احتقان → congestion → كيبية منكمشة → shrinkage glomerular}. (400X) H&E .



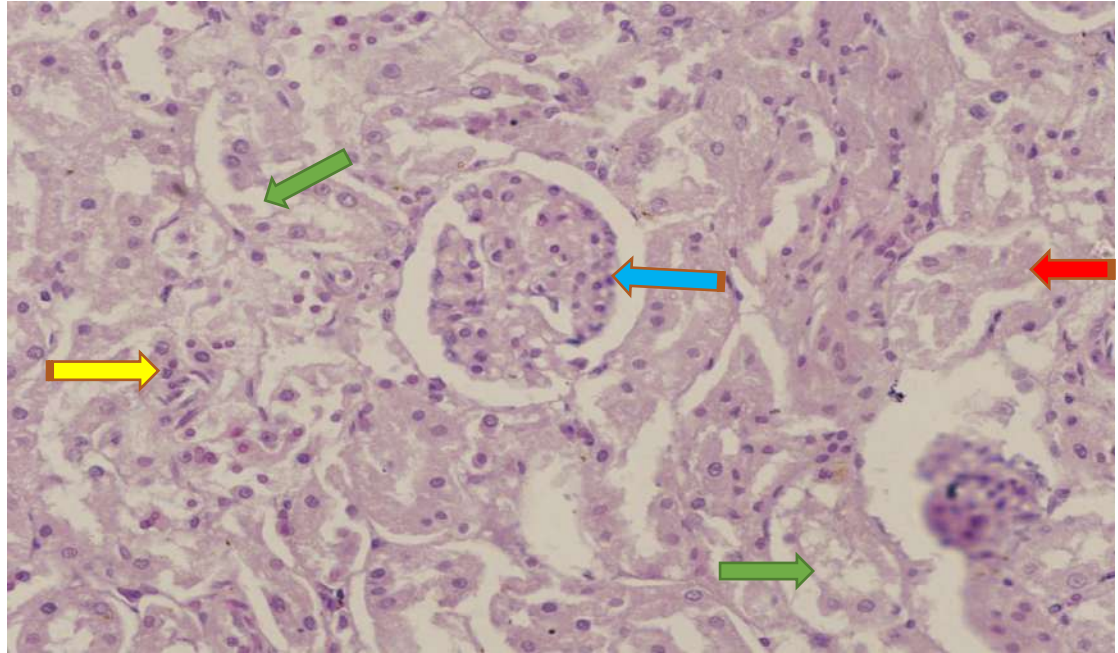
صورة (4-7): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد العلاج بـ 10 ملغم/كغم من مستخلص صمغ المر لمدة أسبوعين {تنخرس → necrosis → تنكس → degeneration → احتقان → congestion → كيبية منكمشة → shrinkage glomerular}. (400X) H& E .



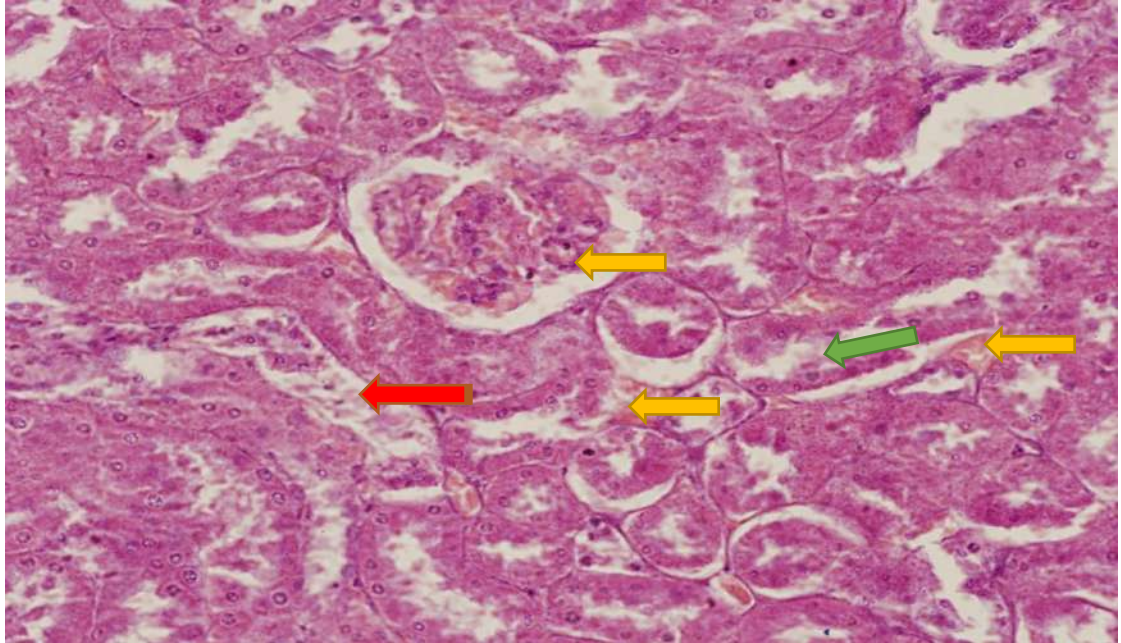
صورة (4-8): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكاديوم بعد العلاج بـ 10 ملغم/كغم من مستخلص صمغ المر لمدة أسبوعين { تنخر متوسط } ، تنكس ، de-tenation (400X) H&E { احتقان congestion



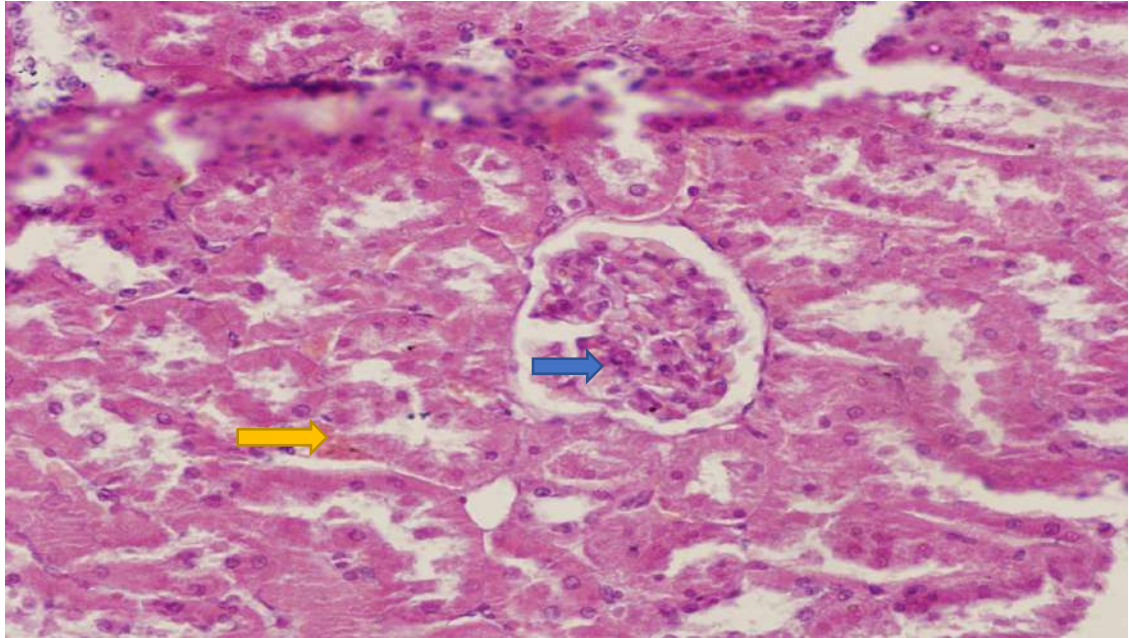
صورة (4-9): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكاديوم بعد العلاج بـ 10 ملغم/كغم من مستخلص صمغ المر لمدة ثلاثة أسابيع { تنخر متوسط } ، ecrosis ، تنكس mild degeneration متوسط ، لا أهمية للالتهاب والاحتقان (400X) H&E { no significant congestion and inflammation



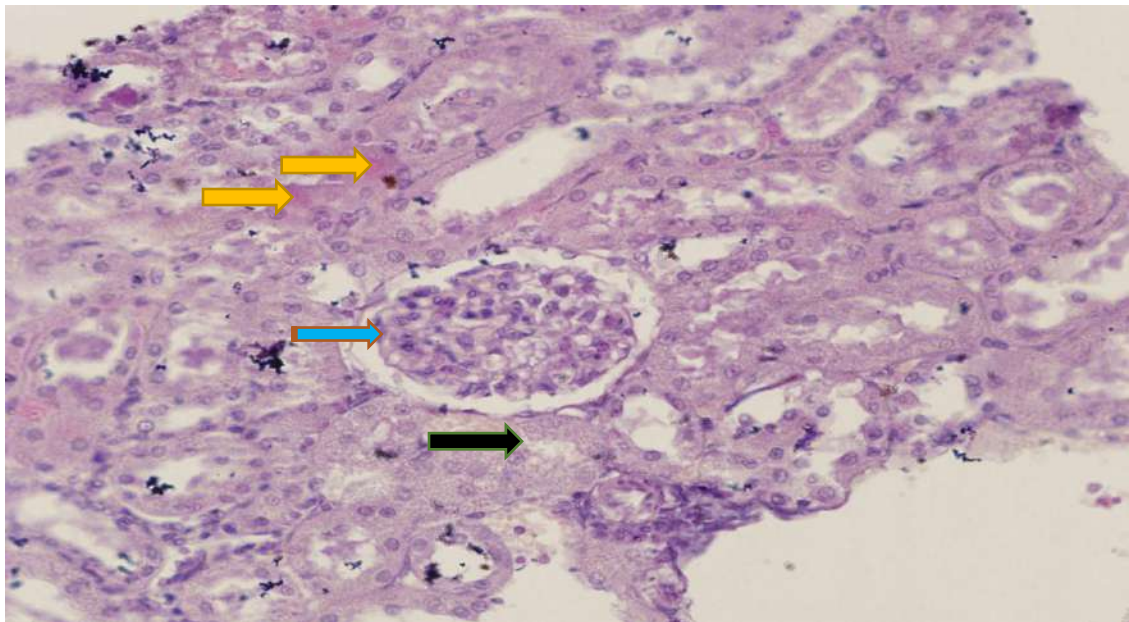
صورة (4-10): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد العلاج بـ 20 ملغم/كغم من مستخلص صمغ المر لمدة أسبوع } تنكس degeneration ، التهاب متوسط mild التهابات إفرازات secretion ، إفرازات طبيعية طبيعية glomerular (400X) H&E .



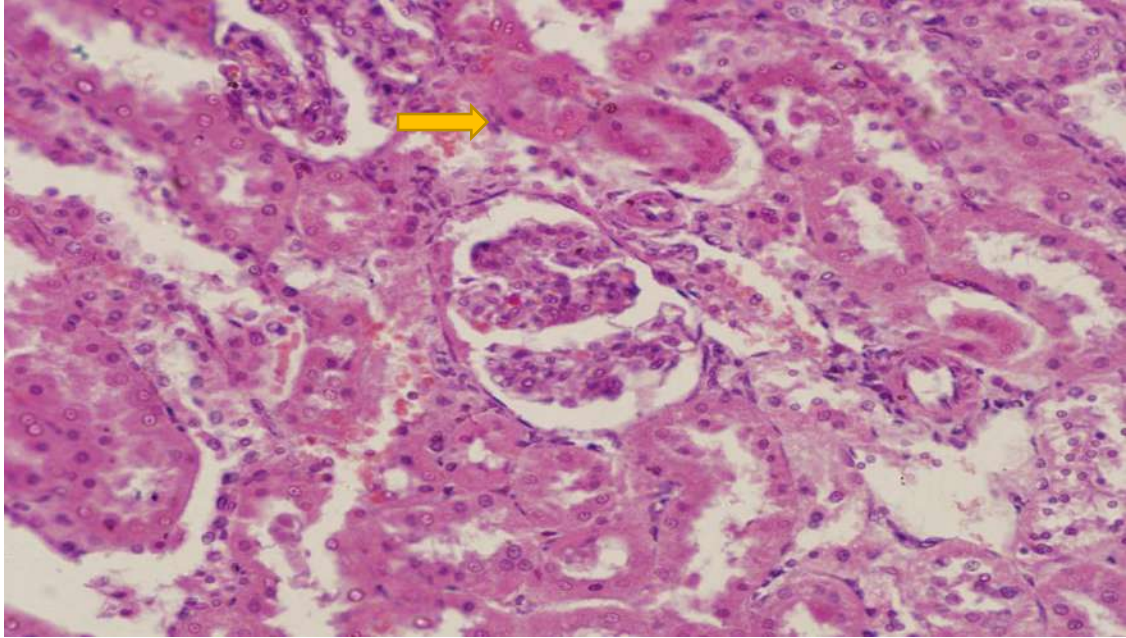
صورة (4-11): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد العلاج بـ 20 ملغم/كغم من مستخلص صمغ المر لمدة أسبوعين } تنكس degeneration ، احتقان متوسط mild احتقان إفرازات secretion ، إفرازات طبيعية طبيعية (400X) H&E .



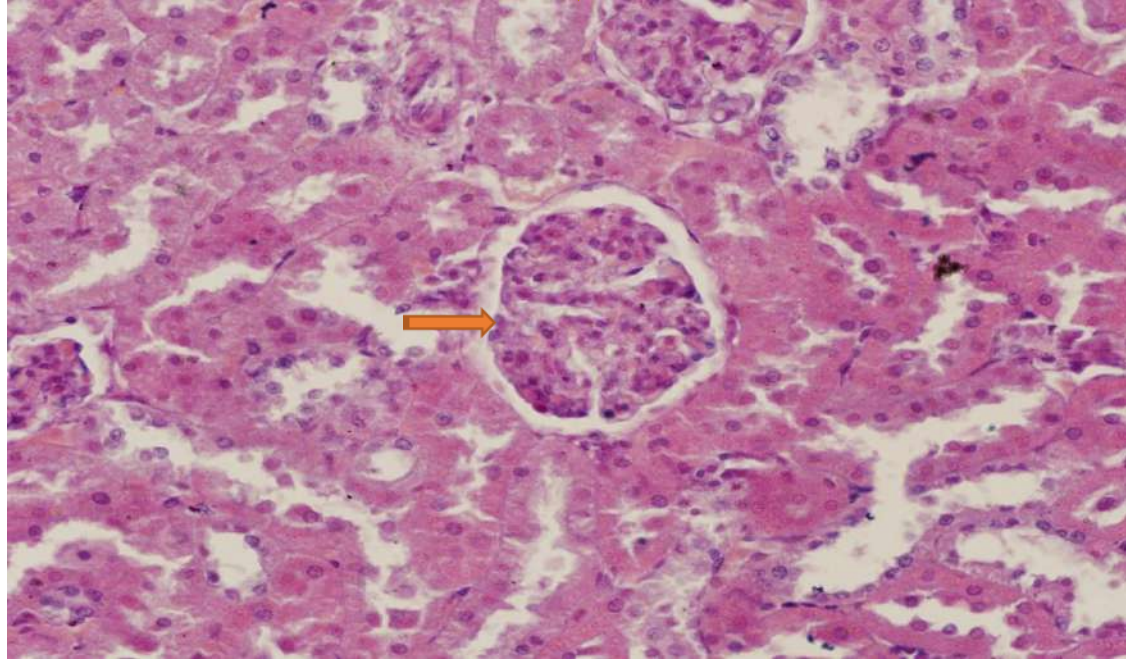
صورة (4-12): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة الكادميوم كلورايد بعد العلاج بـ 20 ملغم/كغم من مستخلص صمغ المر لمدة ثلاثة أسابيع { تنخر necrosis → احتقان congestion } (400X)H&E.



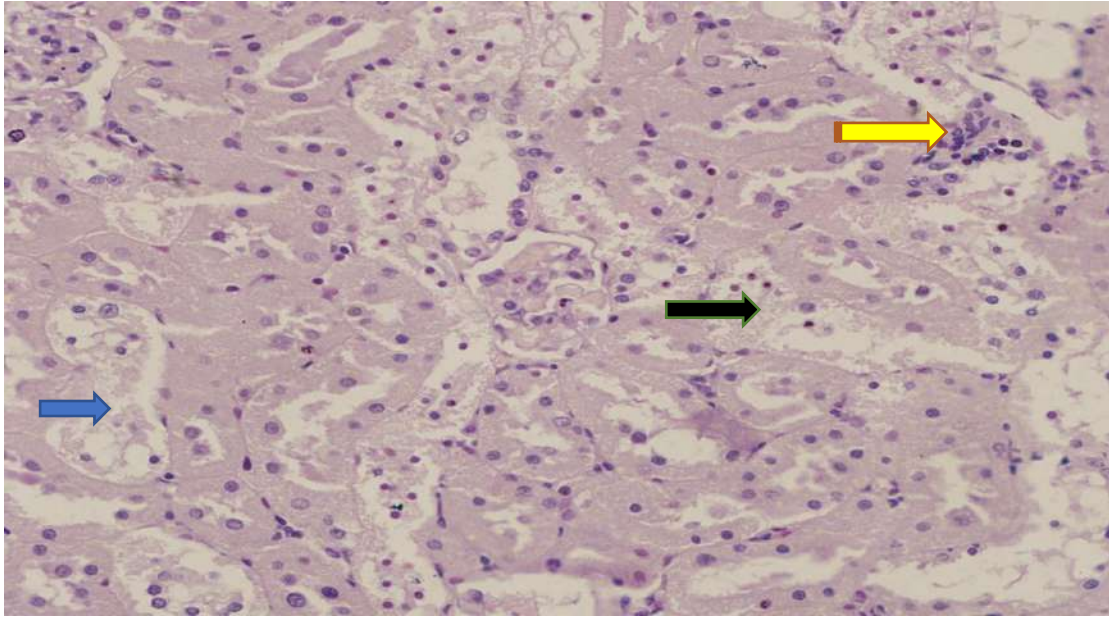
صورة (4-13): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد العلاج بـ 30 ملغم/كغم من مستخلص صمغ المر لمدة أسبوع { احتقان متوسط mild congestion → } تنكس نبيبي بؤري focal tubular degeneration → كبيبة طبيعية normal glomerular (400X) H&E.



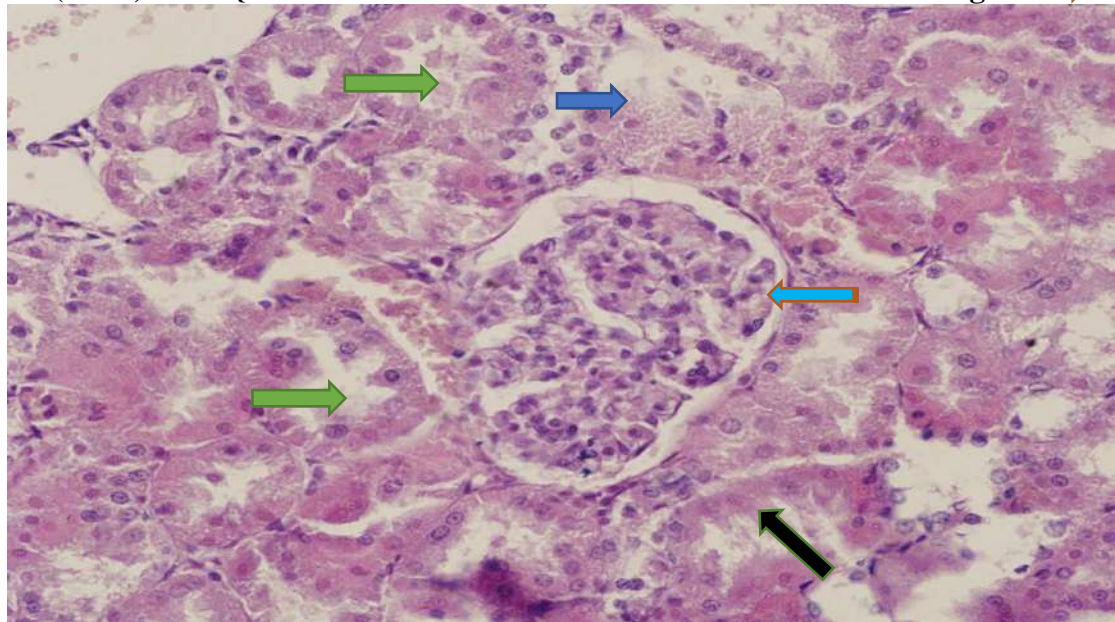
صورة (4-14): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد العلاج بـ 30 ملغم/كغم من مستخلص صمغ المر لمدة أسبوعين { احتقان متوسط } → H&E (400X).



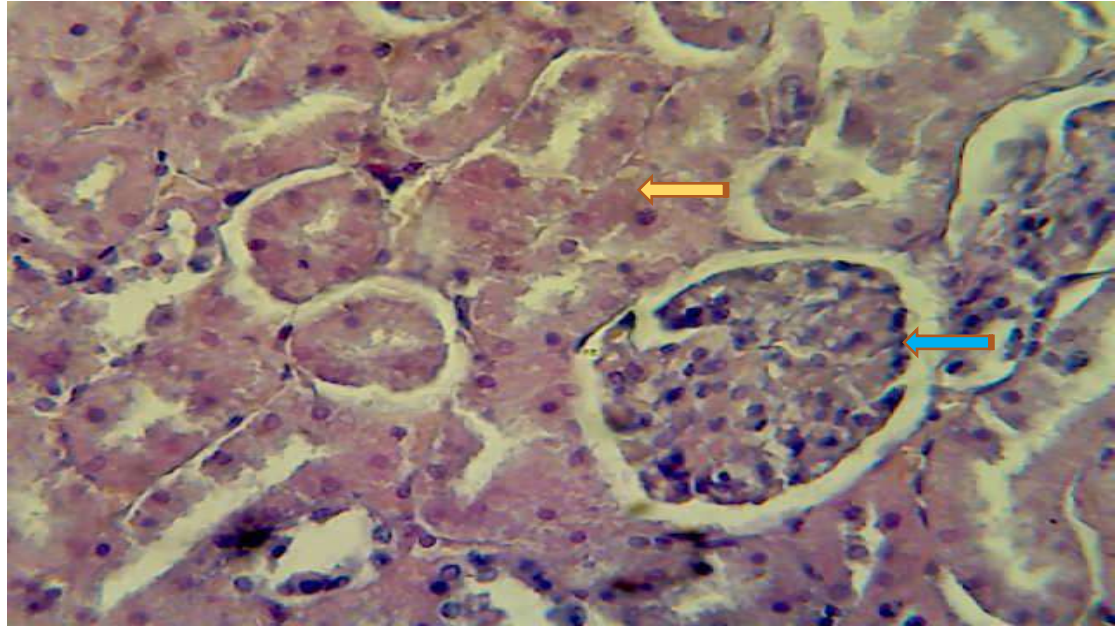
صورة (4-15): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد العلاج بـ 30 ملغم/كغم من مستخلص صمغ المر لمدة ثلاثة أسابيع { افرازات طبيعية نسبيا relatively normal secretion، لا يوجد التهاب no inflammation، لا أهمية للالتهاب والاحتقان significant congestion inflammation } → H&E (400X). كبيبة طبيعية والنسيج أقرب للطبيعي.



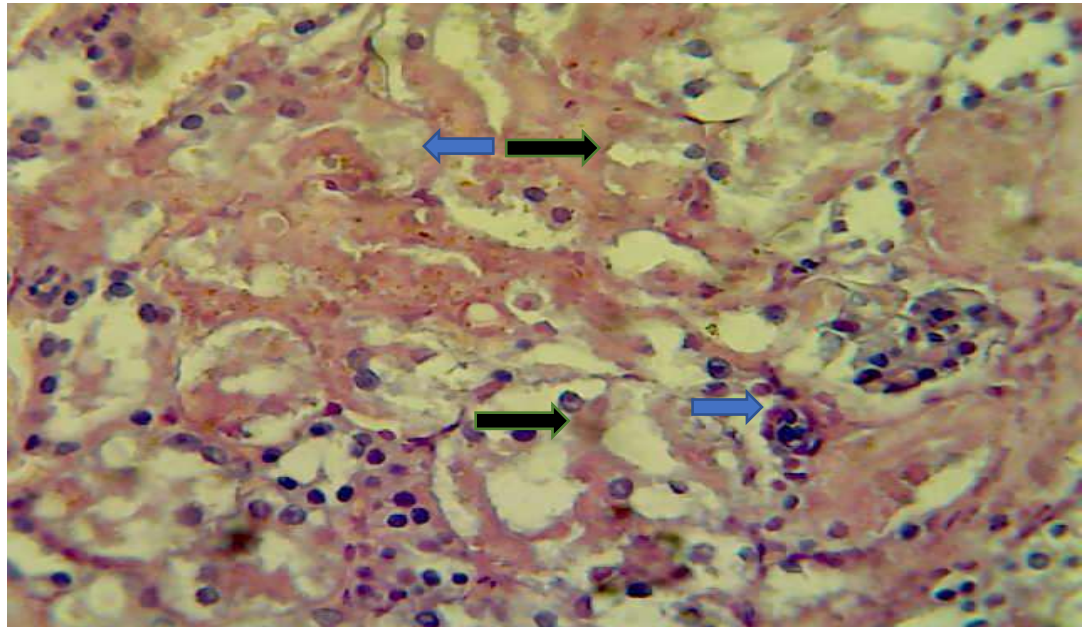
صورة (4-16): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد العلاج بـ 10 ملغم/كغم من مستخلص صمغ الكندر لمدة أسبوع → تنخر (necrosis) → تنكس بؤري (foci) ، التهاب متوسط (mild chronic inflammation) { H&E (400X). → degeneration



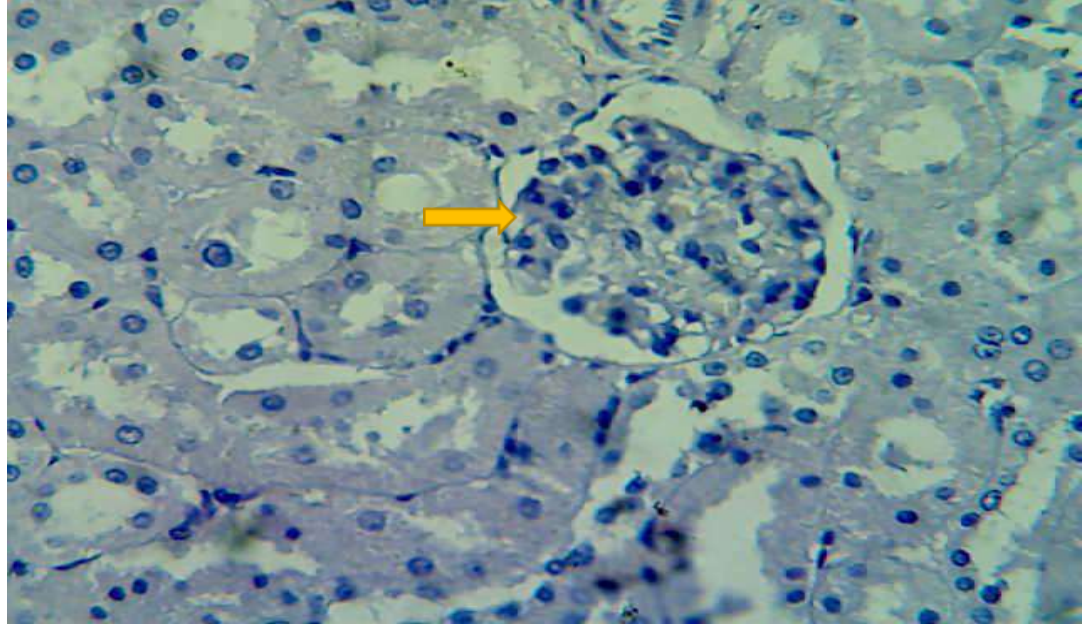
صورة (4-17): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد العلاج بـ 10 ملغم/كغم من مستخلص صمغ الكندر لمدة أسبوعين { تنخر (necrosis) → تنكس (degeneration) ، تنكس نبيبي بؤري (focal tubular degeneration) → كبيبة طبيعية (normal glomerular) } H&E (400X).



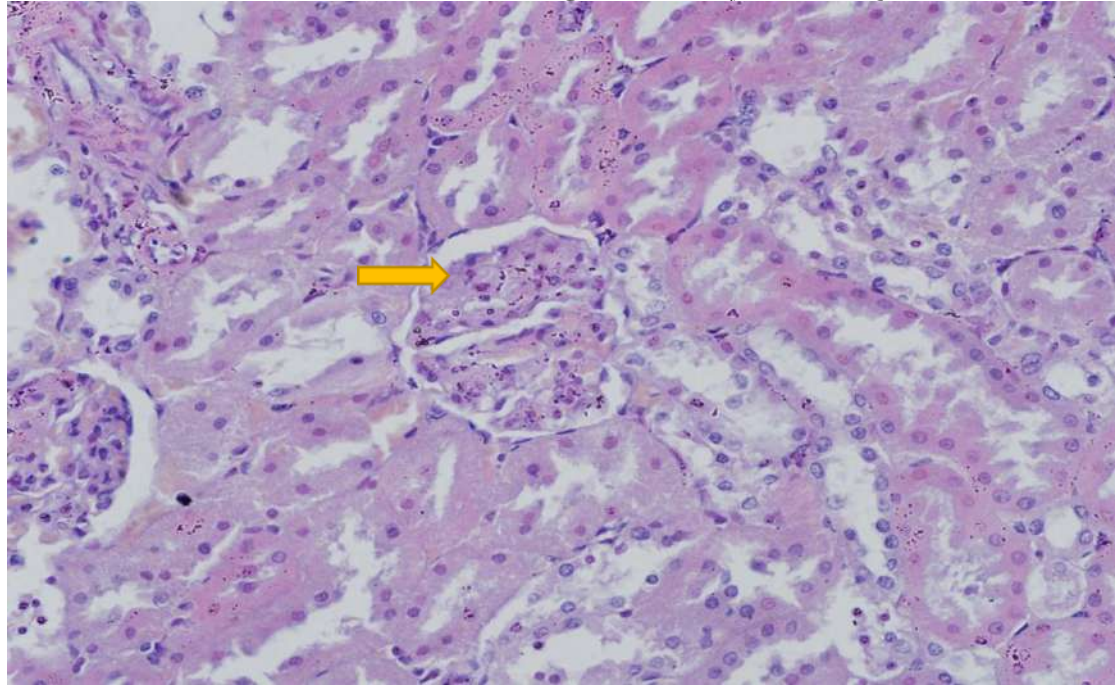
صورة (4-18): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد العلاج بـ 10 ملغم/كغم من مستخلص صمغ الكندر لمدة ثلاثة أسابيع } → النبيب abular ← كبيبة طبيعية والنسيج أقرب للطبيعي { normal glomerular H&E (400X).



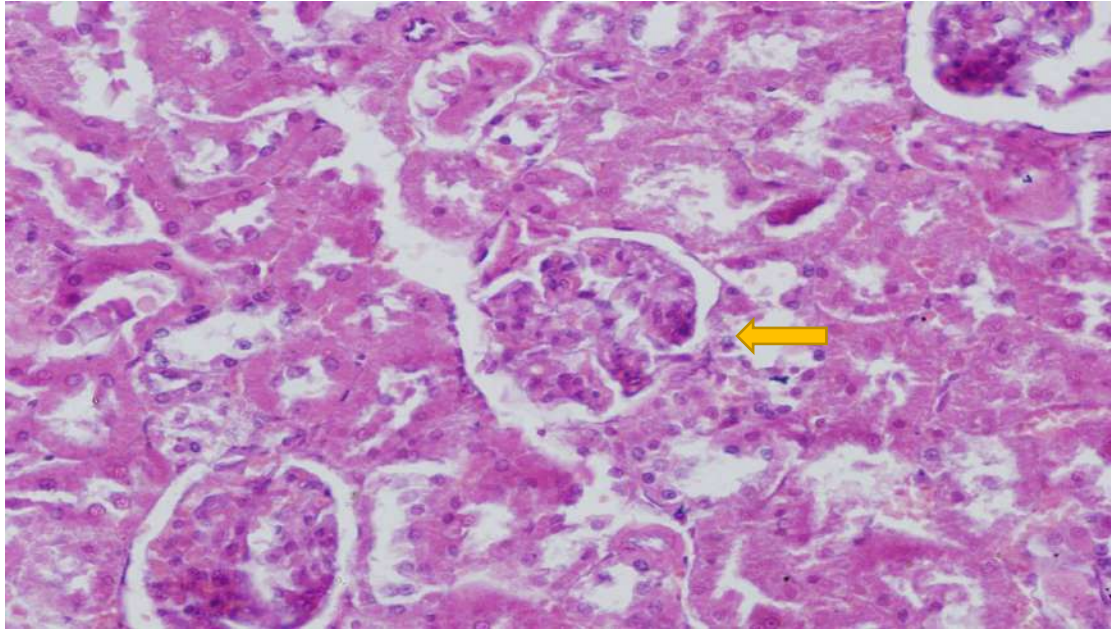
صورة (4-19): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد العلاج بـ 20 ملغم/كغم من مستخلص صمغ الكندر لمدة أسبوع } → تنخر خلوي حاد في الخلايا الطلانية للنبيبات الكلوية cellular acute necrosis of epithelial cells of renal tubules ← تنكس خلوي حاد في الخلايا الطلانية للنبيبات الكلوية { acute cellular necrosis of epithelial cells of renal tubules H&E (400X).



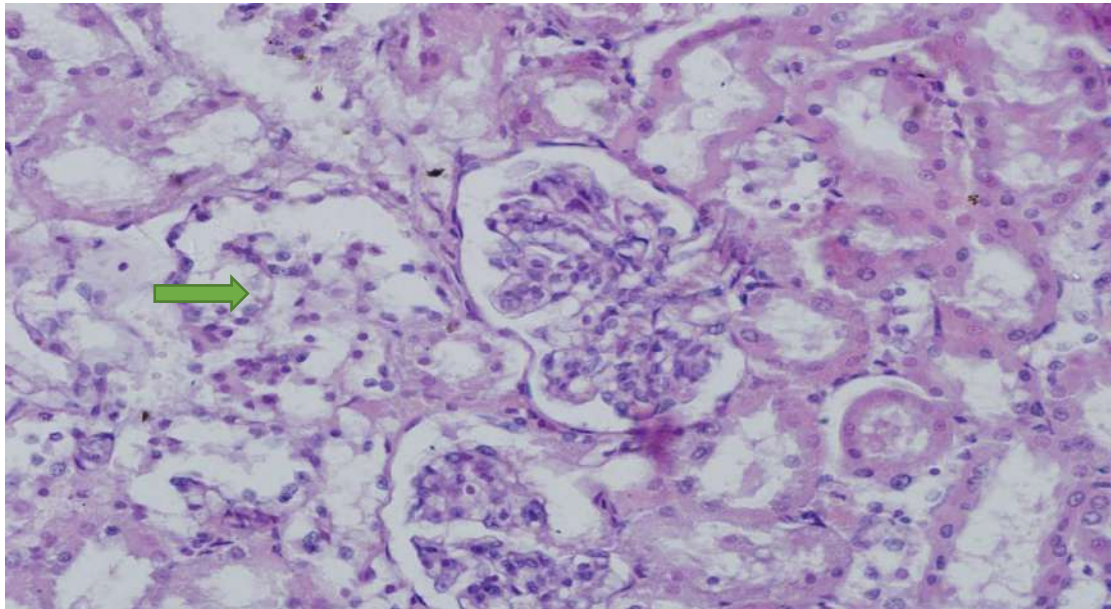
صورة (4-20): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد العلاج بـ 20 ملغم/كغم من مستخلص صمغ الكندر لمدة أسبوعين { لا يوجد ضرر واضح no clear lesions الكبيبة والنسيج أقرب للطبيعي normal glomerular } H&E (400X) .



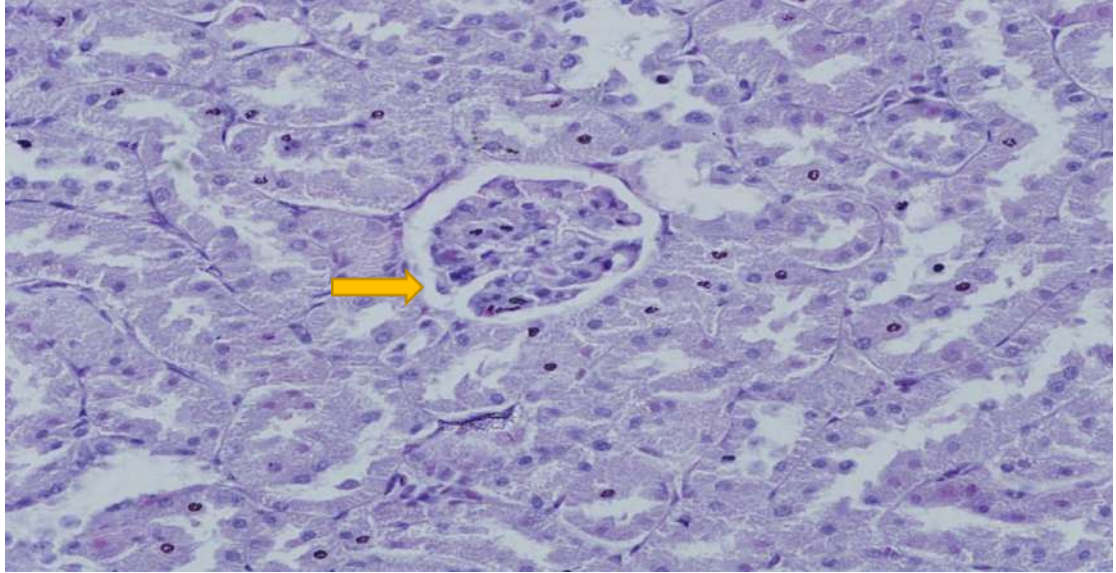
صورة (4-21): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكادميوم بعد العلاج بـ 20 ملغم/كغم من مستخلص صمغ الكندر لمدة ثلاثة أسابيع { لا يوجد ضرر واضح no clear lesions الكبيبة والنسيج أقرب للطبيعي normal glomerular } H&E (400X) .



صورة (4-22): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكاديوم بعد العلاج بـ 30 ملغم/كغم من مستخلص صمغ الكندر لمدة اسبوع { احتقان متوسط mild congestion } (400X) H&E .



صورة (4-23): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكاديوم بعد العلاج بـ 30 ملغم/كغم من مستخلص صمغ الكندر لمدة أسبوعين { تنكس متوسط mild degeneration } (400X) H&E .



صورة (4-24): مقطع في نسيج الكلية لجرذ مصاب بالفشل الكلوي المزمن بواسطة كلوريد الكاديوم بعد العلاج بـ 30 ملغم/كغم من مستخلص صمغ الكندر لمدة ثلاثة أسابيع { لا يوجد ضرر واضح no clear lesions الكبيبة والنسيج أقرب للطبيعي (400X) H&E } .

بينت نتائج الدراسة الحالية أن المعاملة بمادة كلوريد الكاديوم $CdCl_2$ لذكور الجرذ الأبيض قد أدت إلى حدوث تغيرات في نسيج كلى هذه الحيوانات مقارنة مع مجموعة السيطرة، وأن سبب هذه التغيرات في نسيج الكلية قد يكون ناتجاً عن وصول الكاديوم إلى الكلية عن طريق المجرى الدموي؛ لأن الكلية هي العضو المستهدف الثاني لسمية هذه العناصر لأنها العضو المهم في تخليص الجسم من المواد السامة لكون هذه العناصر تسبب تلفاً كبيراً في الكلية سواء أكانت في القشرة أم في النبيبات البولية ومحافظ بومان وقد سبب الكاديوم أضراراً أخرى كالنزف الدموي والتورم القيحي للخلايا الظهارية المبطننة للنبيبات الكلوية وانسلاخها داخل التجويف، وارتشاح الخلايا الالتهابية وهذه متففة مع ما جاء به (العبيدي، 2008، و(الشجيري، 2016، Anderson, 1980)، وأوضحت الدراسة الحالية أن أكثر المناطق النسجية تضرراً في الكلية هي القشرة والكبيبات إذ تبدو كأنها فارغة وضامرة ومنكمشة، وإن أول خلل يحصل في الكلية يكون في النبيبات الكلوية القريبة من القشرة (العبيدي، 2008)، ويسبب الكاديوم تلف النبيبات الكلوية ولاسيما الجزء القريب مسبباً درجات مختلفة من التهاب الكلى وبالتالي يؤثر على معدل الامتصاص الكلوي مع تغيرات نسجية في الخلايا البطانية للنبيبات الكلوية، كما يعمل داخل الخلايا على أكسدة دهون الأغشية الخلوية، مما يؤدي إلى تلف أغشيتها وتدميرها (Bull, 2000).

قد تباينت نتائج الضرر النسجي للكلية بين متوسط الشدة أو تصل إلى حالات شديدة في التركيز الأعلى عند أقصى مدة تعرض للكاديوم، وتتفق هذه النتائج مع نتائج دراسات أخرى Anghey et al., 1984

(Panemongalore,1986; Puri and Saha, 2003 and Brzoska *et al.*,2003) في أن التغييرات النسجية الناجمة عن التعرض الفموي لكوريد الكاديوم تختلف أو تتباين في مدى سميتها للأنسجة اعتماداً على مقدار الجرعة ومدة وطريقة التعرض ونوع الحيوان المستعمل في الدراسة، وهناك عوامل أخرى فضلاً عما تقدم تؤثر في درجة السمية مثل العوامل المحيطة من درجة الحرارة والرطوبة والإضاءة ونوع التغذية، وكذلك الفروقات الفردية بين حيوانات التجربة (Kjellstrom,1986; DEFRA and EA, 2000) .

أظهرت نتائج التجريع الفموي لكوريد الكاديوم بعد امتصاصه من قبل الأمعاء وارتباطه بصورة أولية مع الألبومين على شكل Cd-Albumin في بلازما الدم وتوزعه على الكبد وبقية الأعضاء الأخرى في الجسم، إن المعاملة بتراكيز عالية تعمل على تركزه أولاً في الكبد وكميات قليلة منه تذهب إلى الكلية، ومع زيادة مدة التعرض يزداد تركيزه في الكلية، ويعزي Nordberg وجماعته (1997) و Sabolic وجماعته (2002) ذلك إلى إعادة توزيعه من قبل الكبد فهو يعمل في الساعات الأولى من وجوده في الكبد على حث تصنيع بروتين الميتالوثيونين MT الذي يرتبط مع الجزء الرئيس من الكاديوم (Sato and Takizawa.,1982)، وبعد مرور 12 ساعة من التعرض له يكون قد أصبح على شكل Cd-MT (Gary et al.,1999; OEHHA, 2001) ، وقد أوضح Piscator وجماعته (1981) انه وبعد انتقاله إلى الكلية على شكل Cd-MT يتراكم في القشرة الكلوية التي تعد الموقع الحساس لهذا العنصر مسبباً ضرراً كلياً، إذ لوحظ تضرر الكبيبات والنيبيبات الكلوية في القشرة الكلوية بصورة كبيرة مقارنة مع اللب في التجريعين الحاد وتحت المزمن.

يبدأ الضرر بالقشرة بعد وصول تركيز الكاديوم إلى الحد الحرج في القشرة الكلوية أي 200 مايكروغرام /غم من الوزن الطري للكلية (Anke *et al.*, 2004)؛ ويعزى ذلك إلى تحول الميتالوثيونين المرتبط بالكاديوم إلى الشكل السام عند هذا التركيز أو عدم بقاء الكاديوم مرتبط بشكل كلي بالميتالوثيونين أو قد يبقى الكاديوم حراً غير مرتبط لأسباب من أهمها عدم القدرة على إنتاج الميتالوثيونين فوق هذا الحد أو انشغال المواقع لهذا البروتين بالكاديوم (Decataldo *et al.*, 2004; Goyer, 1996; 1996; Tohyama *et al.*,) ، و يترشح عبر الكبيبة إلى النبيبات الكلوية نتيجة لصغر الوزن الجزيئي له، ثم يعاد امتصاصه في النبيبات القريبة إذ تعمل الأجسام الحالة على تحريره من خلال هضم الميتالوثيونين و الكاديوم الذي يعود حراً إلى الكلية (Friberg *et al.*,1992; EOH,2000) ، وأن مدة بقائه في الكلية قد تصل إلى 8 أشهر في حين إن نصف عمر Cd-MT في القشرة تصل 3-4 أيام وهكذا عند انتقاله عبر

البالزما إلى الكلية يسبب تلف النبيبات الكلوية حيث يوضح من خلال ظهور بروتينات واطئة الوزن الجزيئي مثل B₂-Microglobulin (Piscator *et al.*, 1981;WHO, 2006).

أتضح من نتائج الدراسة الحالية إن الكلية هي العضو الهدف لأضرار سمية الكادميوم وعُزي ذلك إلى تراكم الكادميوم الحر فيها وهو المسؤول عن التنخر النببي وتدمير وموت الخلايا الظهارية والذي يعد من الأسباب الأكثر شيوعاً في حدوث الفشل الكلوي (Renal failure) (Dawborn,1986)، إذ يؤثر على الترشيح الكبيبي مع احتمال التأثير السمي المباشر على الخلايا داخل النبيبات، وأكسدة دهون الأغشية الخلوية (Bull, 2000) علماً إن الضرر الكلوي الحاد ممكن اصلاحه وعودة النسيج الى طبيعته على الخلف من الضرر الكلوي المزمن الذي لا يمكن في ذلك الحين أن يؤدي النسيج وظائفه بصورة طبيعية (Bastarache, 2003) ، ويسبق الضرر النببي في الكلى تغيرات كبيبية تدريجية لا رجعة فيها وقد يفسر ضعف الترشيح الكلوي وإعادة الامتصاص (Jarup *et al.*, 2000)، وقد تتركز الأضرار النسجية الكلوية الملاحظة بشكل رئيس في جزء إعادة الامتصاص (النبيبات الملتوية القريبة) وفي جزء الترشيح (الكبيبات) من النيفرون، وتشمل التغييرات في النبيبات الملتوية القريبة التفجي أو التحوصل vacuolization، وفقدان الحافة الفرشائية، وتنخر في أماكن قليلة، وعلى الرغم من أن الآليات الدقيقة للتسمم الكلوي الناجم عن الكادميوم لا تزال غير مفهومة تماماً، إلا أن هناك بعض الأدلة على أنها تتوسط في الإجهاد التأكسدي واختلال وظيفي في المايتوكوندريا وإجهاد شبكة الإندوبلازم.

يدخل الكادميوم غير القابل للتحلل الحيوي إلى جانب الكلوريد في النظام الحيوي ويتراكم خلال دورانه النشط من خلال السلسلة الغذائية التي تؤثر على عمل الكلى (Merian,1991; Appleton *et al.*, 2000)، ويؤدي الكادميوم إلى تلف الكلى والعظام والرتنين بشكل أساسي (Domino,1994)، وتشير الأبحاث المتوفرة عن سمية كلوريد الكادميوم CdCl₂ وكذلك فترات التعرض تحت المزمن والمزمن له، يؤدي المعدن المتراكم في القشرة الكلوية إلى اضطراب الأداء الطبيعي للكلى (Kjellstrom *et al.*, 1984).

تختلف الدراسة التي يظهر فيها الضرر في الكلى بسبب المقدار الممتص عن طريق الفم (في مياه الشرب) من كلوريد الكادميوم CdCl₂ الاختلاف في اختيار الجرعة (0.6 ملغم / كغم من وزن الجرذان في اليوم) وكذلك مدة تغذية الجرذان في اليوم، وتم عرض الأضرار الناجمة عن المقدار الممتص من كلوريد الكادميوم CdCl₂ بمياه الشرب لمدة 24 شهراً في كليتي الجرذان (1.1 ملغم / كغم / يوم للجرذان) (Kotsonis,1978).

وقد أشارت دراسات عديدة مثل (Kjellstrom *et al.*,1984; Domino,1994; Sabolic *et al.*, 2001; Damek-Poprawa and Sawicka-Kapusta, 2003) عن كمية الكاديوم الممتص وقد توافقت الدراسة الحالية مع نتائج هذه الدراسات على الرغم من كون الدراسة الحالية استغرقت مدة أطول في الوقت الحاضر وكما ذكر سابقاً بأن الكاديوم يسبب في إلحاق أضرار خطيرة بالكلى وأنواع خلاياها، ولا سيما النتائج التي توصل إليها هي مؤشر واضح على الضرر في القشرة الكلوية، وغشاء النيببات القريبة، وغشاء النيببات البعيدة، ونوى الخلايا والأوعية الدموية في كلى الجرذان المعاملة بالكاديوم، ولوحظ وجود أجسام خلوية وتورم في الكبيبات أيضاً عند قوة التكبير العالي نسبياً على الرغم من أن مدى الضرر الموضح هنا أعلى قليلاً من بعض الدراسات (Kjellstrom,1984; Sabolic *et al.*, 2001; Damek-Poprawa and Sawicka-Kapusta, 2003) والذي قد يكون بسبب التباين في اختيار الجرعة أو الوقت المختار لإطعام الجرذان بكلوريد الكاديوم $CdCl_2$.

أشارت الدراسات إلى أن الكاديوم يؤدي أيضاً إلى زيادة إفراز البروتينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض والعالي بسبب الخلل في إعادة امتصاص البروتين من خلال النيببات الملتوية القريبة (Dorian *et al.*, 1995; Sabolic *et al.*, 2000; Sabolic *et al.*, 2001).

أظهرت النتائج أن الجرذان المعاملة بكلوريد الكاديوم $CdCl_2$ تصيبغاً غامقاً للنيببات القريبة في منطقة القشرة الكلوية التي قد تشير إلى أن الجرعة والوقت المحدد في هذه الحالة كافيان للحث على إفراز البروتينات وكذلك لإحداث خلل في عملية إعادة الامتصاص للجرذان على الرغم من أن الجرعة المختارة منه تسببت في سمية كلوية في الجرذان التي عوملت لمدة 30 يوماً إلا أنه يبدو أنها غير كافية لإحداث تلف في الجسم الحي بالكلى، ولذلك قد يعزى ذلك إلى عدم توفر النواتج الوسيطة التي تدخل الآلية الأيضية في وقت استجابة الذرة لكلوريد الكاديوم $CdCl_2$ في الجرذان النرويجية *Rattus rattus* والتي قد تم تصنيعها وتجنبها عند امتصاص كمية كاديوم أقل، وهذا ما أكدته الدراسة التي ناقشت الجرعة وكسر الكروموسومات المعتمدة على الزمن والتي سببت تلف الحامض النووي في خلايا نخاع العظم من *Rattus norvegicus* بسبب حامض الكلورو أسيتيك، وكما يدعم الكلورو بنزين فائدة النواتج الوسيطة في وقت العمل (استجابة الذرة) للمركبات المذكورة أعلاه (Siddiqui *et al.*, 2006)، ومن ثم يُنصح بإجراء مزيد من التجارب لإثبات دور هذه النواتج الوسيطة التي تدخل في آلية التمثيل الغذائي في الجرذان النرويجية *R. rattus* وتسبب التسمم الكلوي.

أظهر العلاج بصمغ المر Myrrh (MRZ) [®] Mirazid تأثيراً يقلل من سمية الكبد والكلية وينشطهما الناجم عن إعطاء رابع كلوريد الكربون CCl₄ للفئران أن المعاملة باستعمال رابع كلوريد الكربون أظهر تغييرات كبيرة في البيليروبين، واليوريا، والكرياتينين، والبروتين الكلي والألبومين، وأدى حقن رابع كلوريد الكربون إلى ارتفاع مستويات الكوليسترول الكلي والدهون الثلاثية، فضلاً على ذلك تم تشخيص تغييرات نسجية مثيرة في أنسجة الكلية والكبد مثل ظهور مناطق متخررة، وارتشاح خلوي، وضمور الكبيبات الكلوية وتتكس بطانة النبيب الكلوي مع اتساع التجاويف الكلوية وظهور مادة الأيوسين الحمراء Eosinophilic، وقد أفاد أيضاً أن التعرض المزمّن لرابع كلوريد الكربون CCl₄ يولد جذور حرة تعمل على حدوث نتائج متسلسلة تؤدي إلى ظهور التليف على الجانب الآخر (Obi et al.,1998)، ووجد أنه ليس الكبد فقط يتأثر بتسمم رابع كلوريد الكربون، ولكن الكلية أيضاً تتضرر وهذا يمكن أن يؤدي إلى السرطان (Rood et al., 2001)، وتكون الكلية حساسة الى رابع كلوريد الكربون CCl₄ (Liu et al.,1993; Rood et al., 2001)، لذلك يمكن تكوين كمية أقل من البول مما يؤدي إلى تراكم الماء ونواتج الفضلات في الجسم والدم، وفضلاً عن ذلك وجود زيادة في تكوين جذور حرة لأنواع الأوكسجين التفاعلية Reactive Oxygen Species والإجهاد التأكسدي وانخفاضاً كبيراً في الإنزيمات المضادة للأكسدة بعد حقن رابع كلوريد الكربون (Gadgoli and Mishra,1999; Weber and Boll, 2003)، فضلاً عن ذلك وجدت زيادة ملحوظة في بيروكسيد الدهون الذي يسبب تلفاً في غشاء الخلية يؤدي إلى تغييرات مرضية في الإصابات الكلوية الحادة والمزمنة (Gadgoli and Mishra,1999; Weber and Boll, 2003)، وأظهر العلاج باستعمال صمغ المر MRZ (Myrrh) انحرافات صغيرة في بعض المعايير المقاسة مقارنة مع مجموعة فئران السيطرة، وتتفق النتائج الحالية مع العديد من الدراسات التجريبية الأولية السريرية على المر التي أثبتت سلامتها في الاستعمال (Salama et al., 2014)، وقد تم فحص سلامة إعطاء هذا المستخلص المر MRZ الى ذكور الفئران البيض البالغة، ويمكن المستخلص المر MRZ بعد اعطاء رابع كلوريد الكربون في هذه الدراسة سجل ضعف بنية الكلية والوظيفة الكلوية، كما يتضح من مستويات الكرياتينين في الدم واليوريا بعد علاجه بالمستخلص المر MRZ، ويمكن تفسير التحسن في المعايير السابقة التي تم تسجيلها بقدرة مستخلص المر MRZ على العمل كعامل مضاد للأكسدة ومحفز للمناعة ومضاد للالتهابات (Tariq et al.,1985).

تتفق النتائج مع دراسة (Malhotra et al.,1977) التي أظهرت قدرة هذا المستخلص على العمل كعامل مساعد مخفض للدهون، وقد أثبتت أن هذا المستخلص يمكن أن يقلل من ارتفاع مستويات الكوليسترول

والدهون الثلاثية (Michie and Cooper,1991) ، ويحتوي مستخلص المر على مجاميع البوليفينوليك التي تؤدي إلى تأثير وقائي ضد الأكسدة (Reactive Oxygen Species (ROS) (Salama et al., 2014)، وكان لصمغ المر *Commiphora molmol* تأثير وقائي على قرحة المعدة بسبب إزالته للجذور الحرة (Al-Harbi et al.,1997)، ويعد المر Myrrh من مضادات الأكسدة القوية التي تمارس فعاليتها من خلال زيادة الفعالية المضادة للأكسدة في المصل والأنسجة (Salama et al., 2014).

عند تقييم فائدة مختلف المؤشرات الحيوية للتسمم الكلوي المزمن مثل: Cystatin C و Kim-1، فمن المهم ملاحظة أن كل من هذه الجزيئات مشتقة من مصادر مختلفة وأن ظهورها في البول يدل على أحداث مختلفة في الفسيولوجيا المرضية لإصابة الكلى (Prozialeck and Edwards, 2010; Thevenod and Lee, 2015). إن استمرار التعرض المزمن لمستويات الكادميوم يؤدي إلى تراكمه في خلايا النبيبات الملتوية القريبة وصولاً إلى الأنسجة (Roels et al., 1979; Jarup, 2002)، وتصبح وظيفة الخلية عرضة للإصابة ويمكن أن تؤدي إلى حدوث البلعمة الذاتية أو موت الخلايا التتخري أو موت الخلايا المبرمج (Shaikh et al., 1999; Prozialeck and Edwards, 2012; Thevenod and Lee, 2015) وهذا إلى جانب التسبب في حدوث تغيرات في وظيفة النبيبات الملتوية القريبة تؤدي إصابة الخلية إلى تدفق أو طرح الخلايا المصابة ومحتوياتها الخلوية في البول ويؤدي تدفق أو طرح الخلايا الميتة أو المصابة إلى عملية إصلاح تقوم فيها الخلايا المجاورة غير المصابة وغير المتميزة، وتهاجر إلى المنطقة الملتوية من الغشاء القاعدي وتتكاثر لتحل محل الخلايا المصابة (Prozialeck and Edwards, 2012; Thevenod and Lee, 2015)، وفيما يتعلق بالمؤشرات الحيوية، يتم التعبير عن Kim-1 بشكل أساس كجزء من عملية إصلاح الأنسجة عندما تفرز الخلايا المصابة من النبيبات الملتوية القريبة وتنتقل الخلايا الباقية إلى المناطق الملتوية من الغشاء القاعدي لإصلاح الحاجز الظهاري (Bailly et al., 2002; Ichimura et al., 2008)، وعلى النقيض من ذلك، يُعتقد أن الزيادة في طرح البول هي مؤشرات البروتين منخفض الوزن الجزيئي المشتقة من مصل الدم مثل: B2-microglobulin و Cystatin C يُعتقد أنهما يعكسان بشكل مباشر الخلل الوظيفي التعويضي الذي ينتج عن إصابة الكادميوم الناجم عن الإصابة المستحثة للخلايا الظهارية النبيبية القريبة، وقد يشترك بروتين النقل للنبيب القريب megalin في عمليات الاستعادة (Klassen et al., 2004; Wolff et al., 2006; Kaseda et al., 2007; Christensen et al., 2009) ،

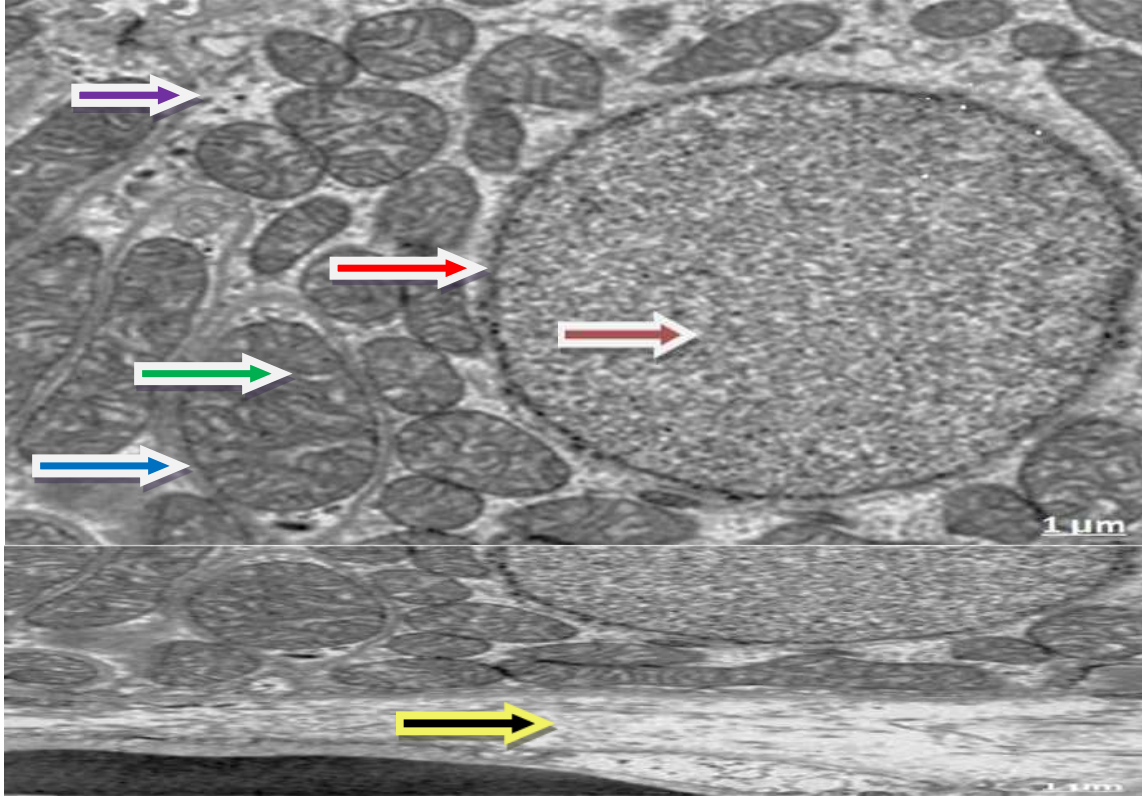
تحدث التأثيرات السامة الكلوية مع ارتفاع مستويات التعرض بشكل أسرع من مستويات التعرض الأقل، وتوجد علاقة خطية عكسية مباشرة بين جرعة الكادميوم ووقت التعرض الذي يسبب ظهور إصابة النبيبات المتلوية القريبة (Prozialeck *et al.*, 2007)، ومع ذلك يمكن أن تسبب جرعات أعلى من الكادميوم إصابة أعضاء أخرى غير الكلية خاصة الكبد والغدد التناسلية، وتضمنت إحدى أكثر الطرائق المفيدة لأبحاث السمية الكلوية الإعطاء تحت الجلد للجرعات المعتدلة من الكادميوم (0.3-1.2 ملغم / كغم / يوم) لمدد تتراوح بين 3 إلى 12 أسبوعاً، ويمكن التحكم بدقة في جرعات الحيوانات وإنتاج الطيف الكامل للآثار السمية الكلوية التي تتراوح من خفيفة إلى شديدة، فضلاً على ذلك فإن أنماط توزيع الكادميوم والسمية مع هذا النموذج قابلة للمقارنة مع أنماط التعرض المزمن عن طريق الفم (Prozialeck and Edwards, 2010).

أظهرت الدراسة النسجية المرضية للكلية بعد أربعة أسابيع من إعطاء المستخلص المائي للحاء ساق نبات الكندر نشاطاً كلوياً ضد العجز الكلوي الناجم عن الأسيتامينوفين لا تظهر أي أعراض كبيرة، والكلية طبيعية مع القشرة التي تحتوي على الكبيبة واللب يحتوي على النبيبات الكلوية، وهذا يتفق مع النتائج النسجية التي تم الحصول عليها، قد يعزى ذلك إلى المحتوى الكيميائي لمستخلص لحاء الساق للنبات (Abdulmumin *et al.*, 2014).

4-4-2 دراسة المجهر الإلكتروني Study the electron microscope :

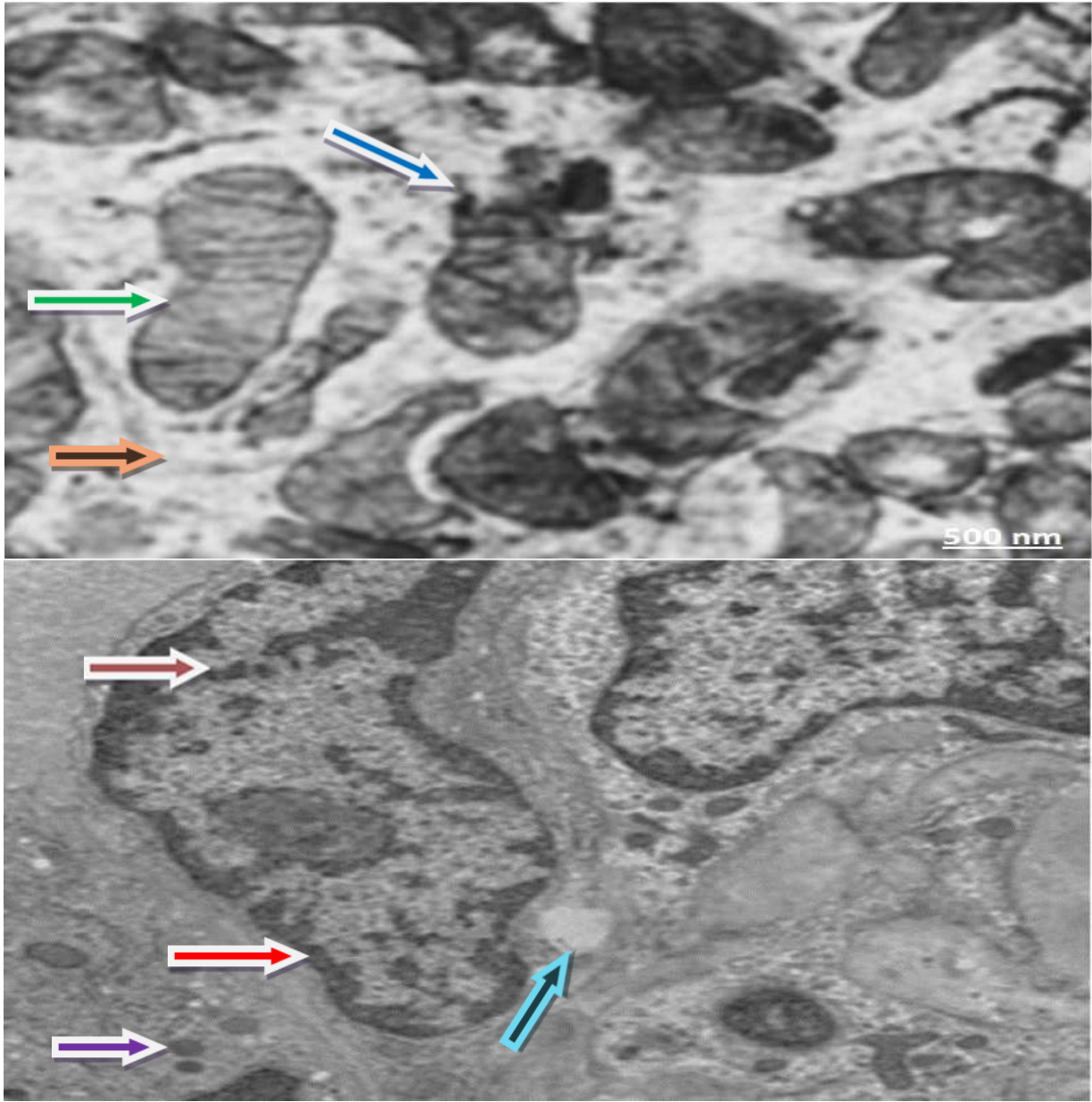
قطعت كلية واحدة من كل حيوان من المجاميع المستحث بها الفشل الكلوي المزمن CRF ومجموعة السيطرة إلى أقسام طولية في سمك (2-4 ملم) والاحتفاظ بها في الكلوترالدهيد (Gluteraldehyde)، وفحصت العينات تحت المجهر الإلكتروني لتحديد التغيرات في تركيب بنية خلايا النسيج والتقطت صورة مجهرية من كل عينة للكلية لمجموعة السيطرة والمعاملة بكلوريد الكادميوم ولمجموعة واحدة لكل مستخلص لصمغي المر والكندر من مجاميع الجرع المؤثرة بتركيز (30 ملغم/كغم) ولمدة ثلاثة أسابيع. أظهرت نتائج الفحص بالمجهر الإلكتروني النافذ (TEM) كما في الصورة (4-25) تعود لخلية للنبيب المتلوي القريب للبروكسيمال كونفولوتد (PCT) التي ظهرت بالمظهر الطبيعي للنواة مع التوزيع الطبيعي للكروماتين، ووجد العديد من المايوتوكونديريا الطبيعية الشكل غير المنقوصة مع بطانة الأعراف، والأجسام الحالة (اللايسوسوم)، والصفحة القاعدية المتكاملة. أما الصورة (4-26) وضحت خلية معاملة بكلوريد الكادميوم بأنها أظهرت تلفاً حاداً في المايوتوكونديريا مع تراجع في بطانة الأعراف ووجود غير طبيعي فيها، وقلة الساييتوبلازم، والنواة غير متجانسة ومتطاولة ومشوهة وانحسار كمية الساييتوبلازم، بعد ثلاثة أسابيع من استحداث المرض. بينما الصورة (4-27) كشفت خلية معالجة بصمغ المر بجرعة (30 ملغم / كغم) ولمدة

ثلاث أسابيع بعد استحاثات المرض ظهرت فيها الكبيبة وخلية من النبيب ملتوي القريب متطولة مع خلية مكعبة الشكل. وكذلك الصورة (4-28) بينت خلية معالجة بصمغ الكندر بجرعة (30 ملغم/كغم) ولمدة ثلاث أسابيع بعد استحاثات المرض لبعض المايكوكونديريا بشكل قريب من الطبيعي مع بطانة الأعراف، والبعض تكون متفجئة ومدمرة، وتفجى السايوبلازم، وتضخم الشبكة الإندوبلازمية، ووجود الكثير من الاجسام الحالة (اللايسوسومات).



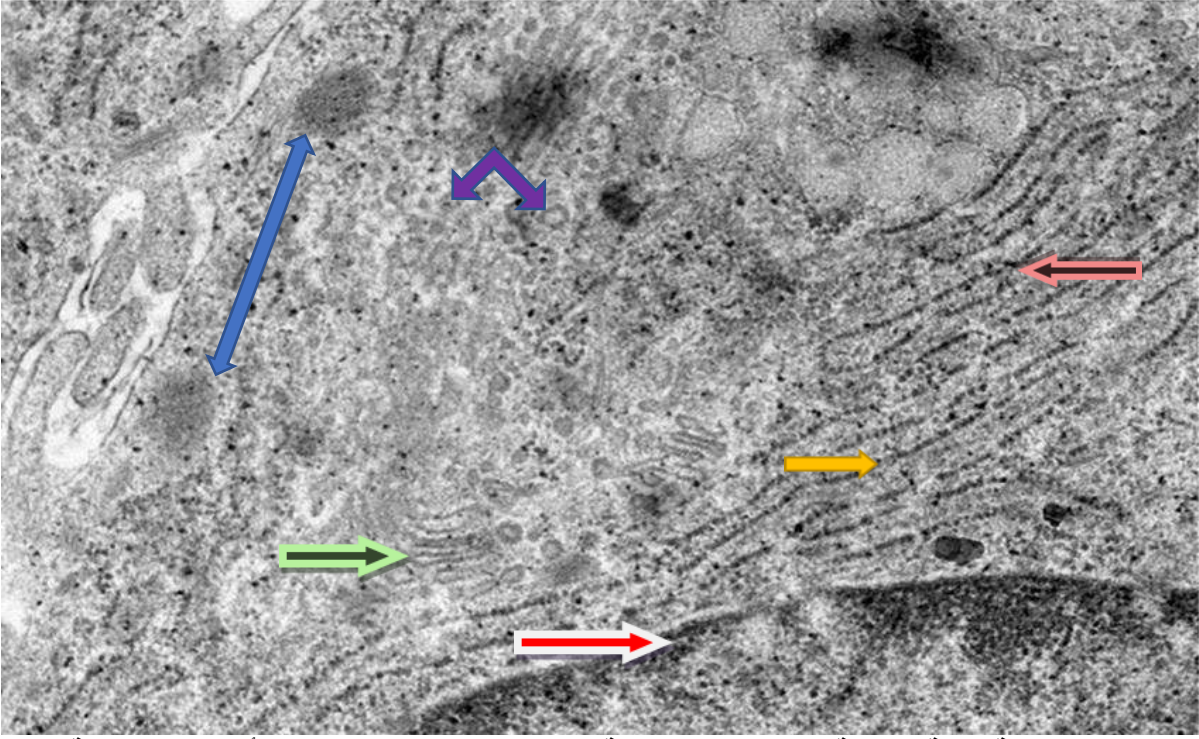
صورة (4-25) خلية لعينة السيطرة من النبيب الملتوي القريب التي أظهرت بالمظهر الطبيعي → التوزيع الطبيعي للكروماتين → المايكوكونديريا غير → بطانة الأعراف → الاجسام → والصفحة القاعدية مت → وبقوة تكبير (1μm).

Normal Proximal Convoluted Tubule (PCT) cell showing normal appearance of Nucleus with normal distribution of Chromatin, many intact Mitochondria with lining Cristae, apical Lysosome, and integral Basal lamina.



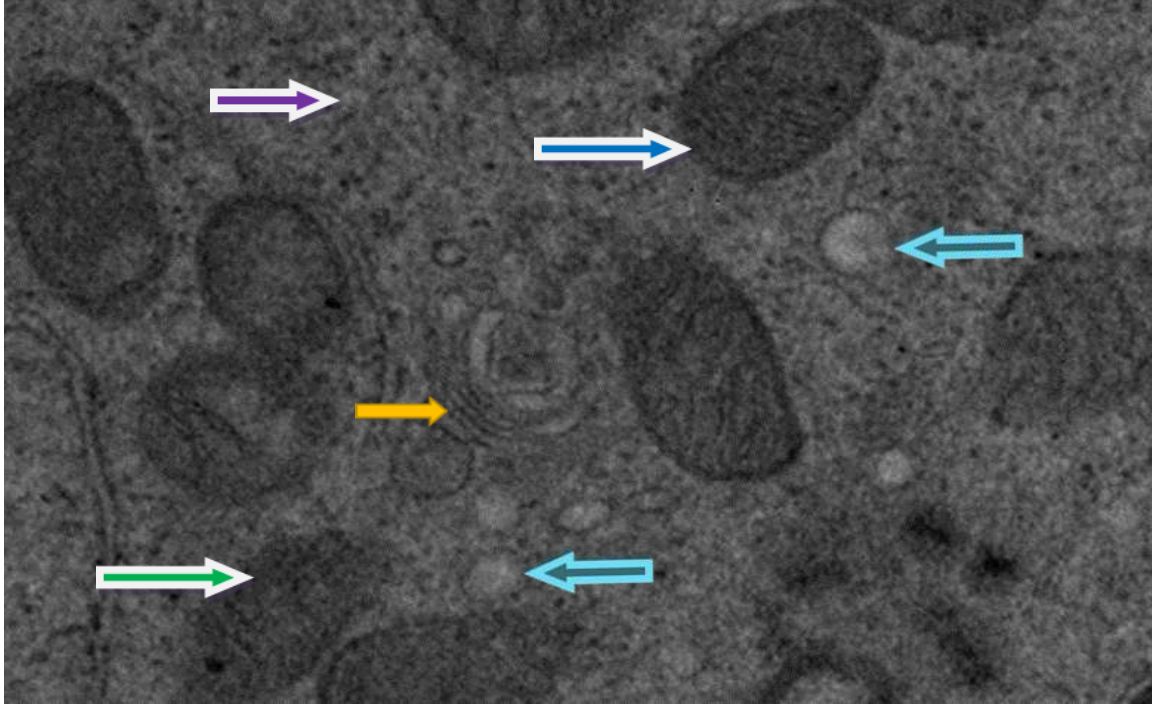
صورة (4-26) خلية لعينة مصابة أظهرت تلف المايكوندريا الحاد ، تراجع في بطانة الأعراف ووجود غير طبيعي فيها ، وتنكس السايوبلازم وتظهر نواة غير متجانسة متطاولة ومشوّهة ، وانحسار كمية السايوبلازم ، الاجسام المـ ، تشوه الخلية، بعد ثلاثة أسابيع من استحداث المرض بكلوريد الكادميوم، وبقوة تكبير (500nm).

Showing sever Mitochondria deterioration with regression of their Cristae and unmoral presence, deterioration of Cytoplasm, Showing elongated Heterochromatic Nucleus.



صورة (4-27) خلية لعينة معالجة بصمغ المر بجرعة (30 ملغم /كغم) ولمدة ثلاث أسابيع من خلية للنبيب الملتوي القريب مع خلية مكعبة، أظهرت الكبيبة ← ، الاجسام الكعالة ، الشبكة الأندوبلازمية ← ، الأنتنة ← ، جهاز ← ، الرايبو ← ، ، وبقوة تكبير (200nm).

Showing Glomerulus, Lysosomes, Rough endoplasmic reticulum, Nucleus, Golgi apparatus, Ribosomes, Longitudinal Proximal Convoluted Tubule (PCT) with cuboidal cell.



صورة (4-28) خلية لعينة من النبيب الملتنوي القريب معالجة بصمغ الكندر بجرعة (30 ملغم /كغم) ولمدة ثلاث أسابيع تظهر الشكل الطبيعي لبعض الماييتوكوندريا والبعض الآخر تكون متفجبة ومدمرة ، الأعراف ، وتفجى الساييتوبلازم ، تضخم الشبكة الإندوبلازمية ، كثرة الاجسام الحالة (الايوسوسو) ، و بقوة تكبير(200nm).

Some normal presence of Mitochondria with Cristae, however other vacuolated and destroyed Cristae, vacuolization of Cytoplasm, swollen Endoplasmic reticulum, many Lysosomes.

إن الكلى هي العضو الأساس المستهدف لتراكم الكادميوم والتعرض لمدة طويلة يتلف النبيبات الكلوية عن طريق التسبب في نزيف موضعي كبير، واحتقان في الأوعية الدموية، وتنخر بؤري، وتدمير النواة، والاختلاف في أحجام وأشكال وذمة الماييتوكوندريا في الأنسجة الكلوية (Obianime and Roberts, 2009; Wiostowski *et al.*, 2010)، وهذا التلف ناتج عن تكوين الجذور الحرة؛ لأنها كاتيونات ثنائية التكافؤ ترتبط بسهولة بالأوكسجين لتكوين تفاعل انعكاسي للجذور الحرة لأنواع الأوكسجين التفاعلية Reactive Oxygen Species (ROS)، وتزيد المعادن السامة من إنتاج الجذور الحرة وتقلل من وجود احتياطات مضادات الأكسدة للاستجابة للأضرار الناتجة (Salinska *et al.*, 2012).

اتفقت نتائج الدراسة التي تناولت سمية الرصاص والكادميوم والتي لوحظت فيها تغييرات في البنية التركيبية في النبيبات الكلوية وتلف الماييتوكوندريا مع دراسة (Wang *et al.*, 2010; Besirovic *et al.*,

(2010; Reyes *et al.*, 2013)، وتتضمن الآثار السامة في الدرجة الأولى اضطراب وفقدان أعراف الماييتوكونديريا مع تورمها والذي قد يكون بسبب تكوين الجذور الحرة (Wang *et al.*, 2009). أظهر الفحص النسجي أن تأثيرات الكادميوم طالت بدرجة التلف الذي لحق بالميتوكونديريا (نقصان في عددها) وتضخم الشبكة الإندوبلازمية، فيما يتعلق بتركيب الماييتوكونديريا، ولوحظت أضرار شديدة في المجاميع المفحوصة، وهذا ما أكدته الفحص المجهر الإلكتروني. يؤدي التعرض إلى الكادميوم إلحاق ضرر بالميتوكونديريا في قشرة الكلى مما يؤدي إلى انخفاض تخليق ATP وإزالة الفسفرة التأكسدية بسبب تكوين تفاعل انعكاسي للجذور الحرة لأنواع الأوكسجين التفاعلية Reactive Oxygen Species (ROS) (Foster *et al.*, 2006)، وظهرت دراسة Kaplan وجماعته (2008) بوجود تحسن للتغيرات النسجية في الأنسجة الكلوية بشكل ملحوظ في المجاميع المعاملة N-acetyl-L-cysteine (NAC).

يعد مركب N-acetyl-L-cysteine (NAC) (ماسك) مخلباً ممتازاً لإزالة العناصر الثقيلة من الدم، وإزالة الجذور الحرة (Clement *et al.*, 2007)، وبالتالي سيقلل تركيز هذه العناصر في الأنسجة الكلوية. أشارت دراسة Yokozawa وجماعته (1982) إلى أن إعطاء الأدينين عن طريق الفم تسبب في اختلال وظيفي في الكلى تمثل في زيادة مستويات الكرياتينين واليوريا ونتروجين اليوريا BUN في الدم، وكشف الفحص بالمجهر الإلكتروني للنبيبات الملتنوية الكلوية أن الأدينين تسبب في فقدان الأوعية الدقيقة للنبيب الملتنوي القريب وظهور الساييتوبلازم بشكل قليل الكثافة للغاية مع وجود عدد قليل من الماييتوكونديريا في بعض الخلايا، ويشير هذا إلى انخفاض في مساحة السطح الخلوية للنبيب القريب وتدمير مضخة الصوديوم البوتاسيوم أدينوسين ثلاثي الفوسفاتيز (Na/K -ATPase) بسبب انخفاض أعداد الماييتوكونديريا إن تضخم الكلى المعاملة بالأدينين بشكل ملحوظ بلون رمادي باهت مع تكوين ورم حبيبي للأجسام الغريبة في الصفيحة النسيجية والبنية الكلوية.

تم تطوير نموذج الفشل الكلوي المزمن CRF الناجم عن الأدينين بواسطة Yokozawa وجماعته (1986) والتي بينت إلى أن تغذية الفئران لمدة طويلة على الأدينين أدى إلى حدوث تشوهات أيضية تشبه الفشل الكلوي المزمن CRF في الإنسان في عملية التمثيل الغذائي للتدبيبات، ويصبح الأدينين ركيزة مهمة لانزيم الزانثين ديهيدروجينيز، والذي يمكن أن يؤكسد الأدينين إلى 2،8- ديهيدروكسي أدينين (Stockelman *et al.*, 1998) Dihydroxyadenine (DHA)، لكنه قابل للذوبان بشكل ضئيل في درجة الحموضة البولية الفسيولوجية، وإن الطبيعة القابلة للذوبان بشكل ضئيل للـ2،8- ديهيدروكسي أدينين DHA

تؤدي إلى إفراز بلورات DHA في البول وفي كثير من الأحيان ترسب الحصى في الكلى؛ لأن الأدينين وDHA لديهم قابلية ذوبان منخفضة للغاية، فإنها تترسب في نبيبات الكلية (Peck et al., 1977).

وأشارت دراسة Mahmoud وجماعته (2012) إلى أن تناول الزنجبيل عن طريق الفم إلى جانب الأدينين في حدوث تحسن كبير في وظائف الكلى، ويمثل ذلك انخفاضاً كبيراً في كرياتينين المصل واليوريا وBUN، وكما أنه يقلل من مستويات إنزيم Lactate Dehydrogenase (LDH) في الدم ويخفف من التغيرات في البنية التركيبية، وأظهر الفحص المجهر الإلكتروني للنبيبات القريبة طبيعية نسبياً.

أوضحت دراسة Al-Majed وجماعته (2002) إن الصمغ العربي AG يخفف من الاختلال الوظيفي الكلوي الناجم عن الأدينين والذي ثبت من خلال انخفاض كبير في مستويات الكرياتينين، واليوريا، وBUN في الدم، وأظهر الفحص المجهر الإلكتروني للنبيبات الكلوية تحسناً للخلايا الظهارية للنبيب، وتتفق هذه الدراسة مع ما أشار إليه Gillbert وجماعته (1989) أن إعطاء الصمغ العربي AG عن طريق الفم كان له إجراء وقائي ضد السمية الكلوية الناتجة عن الجنتاميسين.

وأشارت دراسة إلى دور الصمغ العربي AG بأنه يوفر الحماية ضد بيروكسيد الدهون والالتهابات وتلف الخلايا الكلوية والذي تم كشفه عن طريق انخفاض مستويات المصل، و(C-Reactive Protein (CRP)، وLDH، وله تأثير مضاد للالتهابات (Gamal El-din et al., 2003).

يعد نبات الكندر *Boswellia herb* وزيت السمك مصدراً طبيعياً مثبطاً لإنزيم 5-Lipoxygenase لـ 5 ليبوكسي جينيز، وكان للكندر *Boswellia* تأثيراً مضاداً للالتهابات إذ يقلل من مستويات C-Reactive Protein (CRP) في المصل، وأشارت النتائج الكيموحيوية إلى أن *Boswellia* ليس لها تأثيراً مفيداً في الحماية ضد الفشل الكلوي المزمن CRF، وأظهر الفحص بالمجهر الإلكتروني للكلى القليل من الحبيبات الكثيفة ونواة غير منتظمة الشكل في بعض الخلايا ولا يوجد تحسن في الخلايا الكلوية النسيجية، وقد يكون التأثير المضاد للالتهابات *Boswellia*؛ يعود بسبب 3-Oacetyl-11-keto- β -boswellic acid حامض الأسيتيل 3-كيتو 11-بيتا بوسيليك، وهو المكون الأكثر فاعلية في مستخلص الكندر *Boswellia* وقد ثبت أنه مثبط قوي لـ 5 ليبوكسي جينيز 5-Lipoxygenase (5-LOX) وهو إنزيم رئيس في التخليق الحيوي لليكوترين leukotrienes (LTs) من حامض الأراكيدونيك في سلسلة الالتهابات الخلوية Sailer et al., 1996).

الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and recommendations

الاستنتاجات: من خلال نتائج هذه الدراسة تم استنتاج ما يلي:

- 1- تعد بعض المعايير الكيموحيوية KIM-1 NAGL و Cys-C كمؤشرات حيوية جيدة للتنبؤ بالفشل الكلوي المستحث بكلوريد الكادميوم بشكل مبكر بدلاً عن المؤشرات الشائعة (اليوريا والكرياتينين).
 - 2- احتواء نباتات صمغي المر والكندر على مواد فينولية، والراتنجات، والكلايكوسيدات، والفلافونيدات، والتانينات، والتربينات، والكربوهيدرات والفيوكيومارينات، والصابونينات، ولا تحتوي على القلويدات.
 - 3- أدى استحثاث الفشل الكلوي المزمن بكلوريد الكادميوم $CdCl_2$ في ذكور الجرذان الى انخفاض في مستوى معدل الترشيح الكبيبي، وارتفاع في اليوريا، والكرياتينين، ونتروجين يوريا الدم، والألبومين والجزئية الجارحة للكلية، وعدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوكالين، والسيستاتين C، في حين أدت المعاملة بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر ارتفاع في مستوى معدل الترشيح الكبيبي، وانخفاض في مستوى اليوريا، والكرياتينين، ونتروجين يوريا الدم، والألبومين، والجزئية الجارحة للكلية، وعدلات الجيلاتيناز المرتبطة بالليوكالين، والسيستاتين C.
 - 4- سبب الفشل الكلوي المزمن ضرراً في نسيج كلية الحيوانات التجريبية، تسبب بنزيف موضعي كبير، واحتقان في الأوعية الدموية، وتنخر بؤري في حين أدت المعاملة بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر الى تحسن في نسيج الكلية وللكندر كفاءة اعلى نسبياً من المر لحماية وتحسن نسيج الكلية.
 - 5- سبب الكادميوم ضرراً بالغاً وتضمن احتقان دموي، وتورم قيحي للخلايا الظهارية المبطنة للنيبيات الكلوية وانسلاخها داخل التجويف، وتتكس النيبيات الكلوية، وارتشاح الخلايا الالتهابية، وأوضحت الدراسة الحالية أكثر المناطق النسجية تأثراً في الكلية هي القشرة والكبيبات اذ تبدو ضامرة ومنكمشة، والتهاب الكبيبية، وتوسع محفظة بومان، وأول خلل حصل في النيبيات الكلوية القريبة من القشرة.
 - 6- بينت نتائج المجهر الالكتروني ان تراكم الكادميوم والتعرض لمدة طويلة أتلّف النيبيات الكلوية، وانحسار وتتكس الساييتوبلازم، وتدمير النواة، وتكتل الكروماتين، والاختلاف في أحجام وأشكال المايٹوكونديريا، ووذمة المايٹوكونديريا وبعضها مدمرة، وانحسار بطانة الأعراف فيها في حين أدت المعاملة بالمستخلص المائي لصمغي المر والكندر الى تحسن في عضيات الخلية، ولصمغ المر كفاءة اعلى نسبياً من الكندر في تقليل تأثير المعاملة بكلوريد الكادميوم $CdCl_2$.
- توصلنا في هذه الدراسة الى ان استعمال المستخلص المائي لصمغي المر والكندر يعمل على تقليل حدوث التغيرات الكيموحيوية والنسجية التي سببها الفشل الكلوي المزمن.

الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and recommendations

التوصيات:

- 1- إجراء المزيد من الدراسات على المركبات الفعالة بصورة منفردة لنباتي صمغ المر والكندر لبيان فعاليتها العلاجية في الحيوانات المختبرية.
- 2- دراسة تأثير الفعالية البيولوجية للمواد الفعالة المستخلصة من صمغي المر والكندر في خصوبة الحيوانات المختبرية.
- 3- دراسة تأثير المستخلصات المائية والكحولية لصمغي المر والكندر في بعض معايير الدم الوظيفية والكيموحيوية في الحيوانات المختبرية المستحث بها الفشل الكلوي.
- 4- دراسة تأثير المستخلصات المائية والكحولية لصمغي المر والكندر على بعض مضادات الأكسدة كالكلوتاثيون Glutathione، والبيليبروبين Bilirubin، والميلاتونين Melatonin وعلى بعض أجهزة الجسم كالجهاز التنفسي والهضمي وعلى بعض هرمونات الغدد الدرقية والكظرية والنخامية.
- 5- إجراء دراسة مقارنة بين المستخلص المائي البارد والمغلي لنباتي صمغ المر والكندر.
- 6- إجراء عزل Fraction للمركبات الرئيسية الفعالة في كل من المستخلصين لمعرفة المجموعة الأكثر فاعلية في التأثير على مرض الفشل الكلوي.

المصادر العربية

- ❖ الحبال، محمد جميل عبد الستار (2002). العجز الكلوي المزمن (متلازمة اليوريميا). مجلة. آفاق طبية، المجلس الطبي العراقي، العدد العاشر، ص 66 – 70.
- ❖ الشبلي، كرار سليم زايد. (2009). دراسة بعض التأثيرات الوراثية الخلوية والنسجية والكيموحيوية لكلوريد الكادميوم في الجرذ الامهق. رسالة ماجستير. كلية العلوم. جامعة الكوفة.
- ❖ الشجيري، آيات حازم عجيل عبد. (2016). تأثير المستخلص المائي للزبيب الاسود (*Vitis vinifera* L.) على بعض المعايير الفسلجية والنسجية لذكور الجرذ الأبيض المعاملة بكلوريد الكادميوم. رسالة ماجستير. كلية التربية للعلوم الصرفة. جامعة كربلاء.
- ❖ الشيلخي، محمد عبد الستار وعبد الجليل، فريال حسن والعزاوي، حسن فياض (1993). الكيمياء الحياتية العملي، الجامعة المستنصرية.
- ❖ العبيدي، شذى حسين كاظم. (2008). تأثير كلوريد الكادميوم والليثيوم في بعض معايير الدموية والدلائل الكيموحيوية لذكور الارانب النيوزلندية. رسالة ماجستير. كلية التربية. جامعة كربلاء.
- ❖ القيسي، كوكب سليم نجم (1995). التغيرات في خلايا الغدة الصعترية المرافقة للحقن بالهايبروكورتيزون والانترولوكين –2 في الفئران. اطروحة دكتوراه – كلية العلوم – جامعة بغداد.
- ❖ جاتكيز، منى حسين، (2009). دراسة تأثير الكادميوم في بعض مكونات الدم والمتغيرات الكيموحيوية لذكور الفئران البيض السويسرية. رسالة ماجستير. كلية التربية. جامعة الموصل.
- ❖ سامي، لبنى ليث. (2001). دراسة فسلجيه ونسجية لتأثير كلوريد الليثيوم والكادميوم في الأرانب المحلية. رسالة ماجستير. كلية العلوم. جامعة البصرة.

References

- ❖ **Abdel-Tawab**, M; Werz, O; and Schubert-Zsilavec, M. (2011). *Boswellia serrata*: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. *Clin Pharmacokinet*, 50: 349-369.
- ❖ **Abdul-Ghani**, R.A.; Loutfy, N. and Hassan, A. (2009). Myrrh and trematodes' in Egypt: an overview of safety, efficacy and effectiveness profiles *Parasitol. Inter.* 58: 210 - 214.
- ❖ **Abdulmumin**, Y.; Matazu, K.; Wudil, A. M.; Alhassan, A. J.; Imam, A. A. (2014). Phytochemical screening and toxicological studies of aqueous stem bark extract of *Boswellia papyrifera* (Del.) in rats. *Ife J. of Science* 16, 3.
- ❖ **Abo-Madyan**, A. A.; Morsy, T. A. and Motawea, S. M. (2004). Efficacy of Myrrh in the treatment of schistosomiasis (haematobium and mansoni) in Ezbet El-Bakly, Tamyia Center, El-Fayoum Governate, *Egypt. J Egypt Soc Parasitol.*; 34(2): 423-446.
- ❖ **Aboolenein**, A.A. (1982). Back to medicinal plants therapy. *Hamdard*; (1-4):40.
- ❖ **Adake**, P.; Chandrashekar, R. and Rao, S.N. (2013). Evaluation of the antidepressant activity of *Boswellia Serrata* in swiss albino mice by forced swim test. *Int. J. of universal Pharmacy and Biosciences.*; 2(3):417-424.
- ❖ **Adam**, M. E. and Selim, S. A. (2013). Antimicrobial activity of essential oil and methanol extract from *Commiphora molmol* (Engl.) resin. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 2(12): 1-6.
- ❖ **Adebayo**, A. H. ; Abolaji, A. O. ; Opata ,T. K. and Adegbenro, I. K. (2010). Effects of ethanolic leaf extract of *Chrysophyllum albidum* G. on biochemical and hematological parameters of albino Wistar rats. *African J. of Biotechnol* 9(14): 2145-2150.
- ❖ **Aguiar**, C. F.; Naffah-de-Souza, C.; Castoldi, A.; Corrêa-Costa, M.; Braga, T. T.; Naka, É. L.; Amano, M. T.; Cenedeze, M. A.; Câmara, N.O.S., and e Silva Filho, A. P. (2015). Administration of α -galactosylceramide improves adenine-induced renal injury. *Molecular Medicine*, 21(1), 553.
- ❖ **Ahmed**, M.; Nazil, S. and Anwar, M. (1989). Studies on tannins from bark of *Pinus Roxburghe*. *J. Chem. Soc. Pakistan.* 11: 213-217.
- ❖ **Akdeniz**, D., Celik, H.T., Kazanci, F., Yilmaz, H., Yalcin, S., Bilgic, M.A. (2015). Is Kidney Injury Molecule 1 a Valuable Tool for the Early Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy. *J. of Investigative Medicine*, 63(8), :930-934.

- ❖ **Akinmoladun, A.C.;** Ibukun, E.O.; Afor , E. ; Obuotor , E.M. and Farombi , E.O. (2007). Phytochemical constituents and antioxidant activity of extract from the leaves of the *Ocimum gratissimum*. *Sci. Res. Essay. 2*: 163-166.
- ❖ **Al Ashry, E.S.;** Rashed, N.; Salama, O.M. and Saleh, A. (2003). Components, therapeutic value and uses of myrrh. *Pharmazie, 58(3)*:163- 168.
- ❖ **Al- khazraji, S.M.** (1991). Biopharmacological study of *Artemisia herba-lba*. M.Sc. Thesis, College of Pharmacy. University of Baghdad.
- ❖ **Al Mosawi, A.J.** (2004). *Pediatr. Nephrol.*, 19, 1156-1159.
- ❖ **Al Za'abi, M.;** Al Busaidi, M.; Yasin, J.; Schupp, N.; Nemmar, A., and Ali, B. H. (2015). Development of a new model for the induction of chronic kidney disease via intraperitoneal adenine administration, and the effect of treatment with gum acacia thereon. *American. J. of trans.res, 7(1)*, 28.
- ❖ **Al-Abdalall, A.H.A.** (2013). Antibacterial properties and phytochemical analysis of aqueous extract of oleo-gum resins of *C. myrrha* and *Commiphora molmol*. *Canadian J. of Pure and Applied Sciences. 7(2)*: 2315-2323.
- ❖ **Alaee ,S.,** Talaiekhosani, A., Rezaei, S., Alaee, K., Yousefian, E.(2014). Cadmium and male infertility. *2(2)* : 62-69.
- ❖ **Alam, M.;** Javed, K. and Jafri, M.A. (2011). Effect of oleo-gum-resin of *Boswellia serrata* (Kundur) on renal functions in Albino rats. *Indian J. of Traditional Knowledge.10(4)*:736-740.
- ❖ **Alam, M. S.;** Kaur, G.; Jabbar, Z.; Javed, K. and Athar, M. (2007). *Eruca sativa* seeds possess antioxidant activity and exert a protective effect on mercuric chloride induced renal toxicity. *Food Chem. Toxicol.:* 45(6): 910-920.
- ❖ **Alam, M.;** Khan, H.; Samiullah, L. and Siddique, K.M. (2012). A review on phytochemical and pharmacological studies of Kundur (*Boswellia serrata* Roxb ex Colebr.)- An Unani drug. *J. of Applied Pharma. Scie.:*2(3):148-56.
- ❖ **Alaribe, C.S.;** Shode, F.; Coker, H.A.B.; Ayoola, G.; Sunday, A.; Singh, N. and Lwuanyanwu, S. (2011). Antimicrobial Activities of Hexane Extract and Decussatin from Stembark Extract of *Ficus congensis*. *Int. J. Mol. Sci. 12*: 2750-2756.
- ❖ **Al-Daihan, S.;** Al-Faham, M.; Al-shawi, N.; Almayman, R.; Brnawi, A.; Zargar,S. and Bhat, R.S.(2013). Antibacterial activity and phytochemical screening of some medicinal plants commonly used in Saudi Arabia against selected pathogenic microorganisms. *J. of King Saud University – Science. 25*: 115–120.
- ❖ **Alexander, R.;** Alexander, E. and Hawes. (1999). Electronics Industry Fraud: Cancer and Birth Defects. A public report. San Francisco and San Jose.:1-52.

- ❖ **Al-Harbi**, M.M.; Qureshi, S.; Raza, M.; Ahmed, M.M.; Afzal, M. and Shah, A. (1997). Gastric anti-ulcer and cytoprotective effect of *Commiphora molmol* in rats. *J Ethnopharmacol*; 55: 141-150.
- ❖ **Al-Harbi**, M.M.; Qureshi, S.; Raza, M.; Ahmed, M.M.; Gian Greco, A.B. and Shah, A.H (1994). Anticarcinogenic effect of *Commiphora molmol* on solid tumors induced by Ehrlich Carcinoma cells in mice. *Chemotherapy*. 40: 337-347.
- ❖ **Alhussaini**, M.S.; Saadabi, A.M.; Alghonaim, M.I and Ibrahim, K.E. (2015). An Evaluation of the Antimicrobial Activity of *C. myrrha* Nees (Engl.) Oleo-gum Resins from Saudi Arabia. *J. Med. Sci.* 15(4): 198-203.
- ❖ **Ali**, B.H. (2004). Does gum Arabic have an antioxidant action in rat kidney Renal Fail.;26(1):1-3.
- ❖ **Ali**, B. H.; Al-Salam, S.; Al Za'abi, M.; Waly, M. I.; Ramkumar, A.; Beegam, S., Al-Lawati,I.; Adham, S.A., and Nemmar, A. (2013). New model for adenine-induced chronic renal failure in mice, and the effect of gum acacia treatment thereon: comparison with rats. *J. of pharmacol and toxicol methods*, 68(3), 384-393.
- ❖ **Ali**, B. H.; Al Za'abi, M.; Ramkumar, A.; Yasin, J., and Nemmar, A. (2014). Anemia in adenine-induced chronic renal failure and the influence of treatment with gum acacia thereon. *Physiol. research*, 63(3).
- ❖ **Ali**, B.H., Al-Qarawi, A.A., Haroun, E.M. and Mousa, H.M. (2003), *Renal Failure*, 25(1), 15-20.
- ❖ **Ali**, B.H., Al-Salam, S., Al Husseni, I., Kayed, R.R., Al-Masroori, N., Al- arthi, T., Al Zaabi, M. and Nemmar, A. (2010). *Exp Biol Med* (Maywood), 235(3), 373-382.
- ❖ **Ali**, B.H.; Al Balush, K.; Al-Husseini, I.; Mandel, P.; Nemmar, A.; Schupp, N. and Ribeiro, D.A. (2015). Gum acacia mitigates genetic damage in adenine-induced chronic renal failure in rats; *Eur. J. Clin. Inves.* 45 (12): 1221-1227.
- ❖ **Ali**, B.Z. (2007). Evaluation of myrrh (*commiphora molmol*) essential oil activity against some storage fungi. *Journal of Al-Nahrain University. Science.* 10(2):107-111.
- ❖ **Al-Lami**, A.A.; Alwachi, S.N. and AL-Saedi, A. J. (2013). Effect of Erythropoietin on Haematological and Biochemical Indices in Patient with Chronic Kidney Disease. M.Sc.Thesis. College of Science / University of Baghdad.
- ❖ **Al-Majed**, A. A; Mostafa, A. M; Al-Rikabi, A. C; and Al-Shabanah, O. A. (2002). Protective effects of oral Arabic gum administration on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Pharmacol Res.*;46(5):445-451.

- ❖ **Alm-Eldeen**, A. A.; El-Naggar, S. A.; El-Boray, K. F.; Elgebaly, H. A. and Osman, I. H. (2016). "Protective role of commiphora molmol extract against liver and kidney toxicity induced by carbon tetrachloride in mice," *Trop. J. of Pharmac Res*, 15. (1), : 65–72.
- ❖ **AL-Qutub**, A. H. A. (2019). Evaluate some coagulation factors in rats with induced-chronic renal failure and possible protective role of tomato powder. MSc. Thesis University of Kerbala College of Veterinary Medicine.
- ❖ **Al-Salamy**, M.A.A. (2016). Detection of some active compounds in alcoholic extract from *Curcuma longa* L. rhizomes, *Commiphora myrrha* L. gum and Ginkgo biloba L. leaves (tablets) and study their biological activity. PhD thesis Faculty of Science Department of Biology /University of Kufa.
- ❖ **AL-Taee**, N.H, (2014). Ameliorated effect of green tea extract on cadmium toxicity in liver and kidney of rats.22(1):1750-1751.
- ❖ **Amin**, N., Mahmood, R. T., Asad, M. J., Zafar, M. And Raja, A. M. (2014). Evaluating urea and creatinine levels in chronic renal failure pre and post dialysis. *J. of cardiovascular disease*.2 (2) 2330-4596.
- ❖ **Ammon**, H.P. (2006). Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta Med*, 72: 1100-1116
- ❖ **Ammon**, H.P. (2010). Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids. *Phytomedicine*, 17: 862-867.
- ❖ **Ammon**, H.P. (2016) Boswellic acids and their role in chronic inflammatory diseases. *Adv Exp Med Biol.*; 928:291–327.
- ❖ **Ammon**, H.P. (2011) .Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids. *Phytomedicine*,18(4):334.
- ❖ **Anderson**, J.R. (1980). Muir's textbook of pathology. Edward Arnold(ed.). London. (11):652.
- ❖ **Angeli**, F.; Verdecchia, P.; Savonitto, S.; Arraiz, G.; Zaninotto, M. and Broccatelli, A. (2014). Cystatin C and risk of mortality among patients undergoing percutaneous coronary intervention.
- ❖ **Anghey**, E.; Fell, G.; Scott, R. and Black M. (1984). Histopathology of early effect of oral cadmium in the rat kidney. *Environ. Health Perspectives*. 54:153-161.
- ❖ **Anjum**, A. A.; Tabassum, K.; Siddiqui. (2019). Kundur (*Boswellia serrata* Roxb)- A boon of nature in the world of Unani system of medicine. *Int. J. of Advance Research and Development*. 4, (2; 10-14).

- ❖ **Anke, M.**; Merian, M.; Inhat, M. and Stoepple, M. (2004). Essential and toxic effects of macro, trace and ultra-trace elements in the nutrition of animals. In: Elements and their compounds in the environment. 2nd edition. Wiley – VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Weinheim. Germany.: 305-341.
- ❖ **Appleton, J.**; Lee, K.M.; Sawicka-Kapusta, K.; Damek, M. and Cook, M. (2000). The heavy metal content of the teeth of the bank vole (*Clethrionomys glareolus*) as an exposure marker of environmental pollution in Poland. *Environ Poll*; 110: 441-449.
- ❖ **Arellano-Buendía, A.S.**; García-Arroyo, F. E.; Cristóbal-García, M.; Loredó-Mendoza, M. L.; Tapia-Rodríguez, E.; Sánchez-Lozada, L. G., and Osorio-Alonso, H. (2014). Urinary Excretion of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Diabetic Rats; *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*, 11.
- ❖ **Arici, M.** (2014). Clinical Assessment of a Patient with Chronic Kidney Disease. *Management of Chronic Kidney Disease*, 15-28.
- ❖ **Artunc, F.H.**; Fischer, I.U.; Risler, T. and Erley, C.M. (2005). Improved estimation of GFR by serum cystatin C in patients undergoing cardiac catheterization. *Inter. J. of cardiol.*, 102 (2) :173-178.
- ❖ **Ashry, K.M.**; El-Sayed, Y.S.; Khamiss, R.M. and El-Ashmawy, I.M. (2010). Oxidative stress and immunotoxic effects of lead and their amelioration with myrrh (*Commiphora molmol*) emulsion, *Food Chem. Toxicol.* 48 (1): 236–241.
- ❖ **Aslam, M.**; Ahmad, S. T.; Dayal, R.; Javid, K.; Umar, S.; Asiaf, A.; Nafees, S.; Bhat, J. U.; Wani, A.; Samim, M. and Singh, S. (2012). Nephroprotective action of peucedanum grande against cadmium chloride induced renal toxicity in wistar rats. *EXCLI J.*, 11:444-452.
- ❖ **ATSDR**, (2008). Toxicol profile for cadmium. US Department of Health and Human Services, Atlanta.
- ❖ **Azaizeh, H.**; Saad, B.; Cooper, E. and Said, O. (2008). Traditional Arabic and Islamic medicine, are-emerging health aid. *Evid Based Complement Alternat Med.* 7(4):419-424.
- ❖ **Baghdadi, H.B.** and Al-Mathal, E.M. (2010). Anti-coccidial effect of *Commiphora molmol* in the domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus domesticus* L.). *J. Egypt Soc Parasitol*; 40: 653-668.
- ❖ **Baghel, S. S.**; Shrivastava, N.; Baghel, R. S.; Agrawal, P. and Rajput, S. (2012). A review of quercetin Antioxidant and anticancer properties *World J. of Pharmacy and Pharm. Sci.* 1, Is 1, 146-160.

- ❖ **Bailly, V.;** Zhang, Z.; Meier, W.; Cate, R.; Sanicola, M. and Bonventre, J.V. (2002). Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem* 277:39739–39748.
- ❖ **Baker, T.** (2012), Georgia Healthy Science University, Augusta, GA.
- ❖ **Bancroft, J.P.** and Steven, A, A. (1977). Theory and Practices of Histological Technique. Churchill. Livingstone. Edinburg. London and New York. :326-370.
- ❖ **Barakat, R.;** Elmorshedy, H. and Fenwick, A. (2005). Efficacy of myrrh in the treatment of human Schistosomiasis mansoni. *American J. Trop. Med. Hyg.*; 73:365-367.
- ❖ **Baratta, M. T.;** Dorman, H. J. D.; Deans, S. G.; Figueiredo, A. C.; Barroso, J. G. and Ruberto, G. (1998). Antimicrobial and antioxidant properties of some commercial essential oils, *Flavour Fragrance J.* 13(4) 235-240.
- ❖ **Bashardoust, B.;** Gavami, M. and Maleki, N. (2015). Mortality and Nutritional Status in Patients Undergoing Hemodialysis. *Shiraz E-Med J.* 16(2). 22-33.
- ❖ **Bastarache, E.** (2003). Cadmium: Prevention / screening strategy. *Occupat. and Environ. Med.*:1-3.
- ❖ **Baumgarten, M.** and Gehr, T. (2011). Chronic kidney disease: detection and evaluation. *American Fam. Physician.*; 84:1138–1148.
- ❖ **Beghelli, D.;** Isani, G.; Roncada, P.; Andreani, G.; Bistoni, O.; Bertocchi, M.; Lupidi, G. and Alunno, A. (2017). Antioxidant and *Ex vivo* immune system regulatory properties of *Boswellia serrata* extracts. *Oxid. Med. Cell Longev.*; 7468064.
- ❖ **Bernard, A.** and Lauwerys, R. (1990). Early markers of cadmium Nephrotoxicity: biological significance and predictive value. *Toxicol. Environ. Chem.*, 27: 65-72.
- ❖ **Bernardi, M.;** Maggioli, C.; and Zaccherini, G. (2012). Human albumin in the management of complications of liver cirrhosis. *Critical Care.* 211.: 1-7.
- ❖ **Besirovic, H.;** Alic, A.; Prasovic, S.; Drommer, W. (2010) Histopathol Effects of Chronic Exposure to Cadmium and Zinc on Kidneys and Gills of Brown Trout (*Salmo trutta m. fario*). *Turk. J. Fish. Aqu. Sci.*, 10: 255-262.
- ❖ **Bhavsar, N.A.;** Appel, L.J.; Kusek, J.W.; Contreras, G.; Bakris, G.; and Coresh; J. (2011). Study Group, Comparison of measured GFR, serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein to predict ESRD in African Americans with hypertensive CKD. *American J. of Kidney Dise.*, 58(6): 886-893.

- ❖ **Biggs, I.**; Sirdarta, J.; White, A.; and Cock, I. (2016). GC-MS Analysis of *Commiphora molmol* Oleo-Resin Extracts which Inhibit the growth of Bacterial Triggers of Selected Autoimmune Diseases. *Pharm. J.*,8,3.
- ❖ **Bishnoi, M.**; Patil, C.; Kumar, A. and Kulkarni S. (2006). Potentiation of antinociceptive effect of NSAIDs by a specific lipooxygenase inhibitor, acetyl 11-keto-beta boswellic acid. *Indian J. Exp. Biol.*; 44:128–32.
- ❖ **Bliss, D.Z.** *Pediatr. Nephrol.* (2004), 19, 1069-1070.
- ❖ **Bliss, D.Z.**; Stein, T.P.; Schleifer, C.R. and Settle, R.G. (1996), *American J. Clin. Nutr.*, 63, 392-398.
- ❖ **Blumenthal, M.**; Busse, W.R.; and Gold, A. (1998). The complete German Commission E monographs: Therapeutic Guide to *Herbal Med, 1st ed.* Austin,TX: American Botanical Council.: 173-174.
- ❖ **Bokenkamp, A.**; Dieterich, C.; Dressler, F.; Muhlhaus, K.; Gembruch, U.; Bald, R.; and Kirschstein, M. (2001). Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *Am J Obstet Gynecol* 185:468–475.
- ❖ **Bolignano, D.**; Donato, V.; Coppolino, G.; Campo, S.; Buemi, A.; Lacquaniti, A.; and Buemi, M. (2008). Neutrophil gelatinase–associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage. *American J. Kidney Dis.*; 52:595-605.
- ❖ **Bolignano, D.**; Lacquaniti, A.; Coppolino, G.; Campo, S.; Arena, A.; and Bue, mi. (2008a). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* ;31(4):255-258.
- ❖ **Bonventre, J. V.**; Vaidya, V. S.; Schmouder, R.; Feig, P.; and Dieterle, F. (2010). Next-generation biomarkers for detecting kidney toxicity. *Nat. Biotechnol.*28: 436–440.
- ❖ **Bonventre, J.V.** (2009). Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dialysis Transplantation*, 24(11),.3265-3268.
- ❖ **Bostrom, M. A.**, and Freedman, B. I. (2010). "The Spectrum of MYH9-Associated Nephropathy". *Cli. J. American SoC. Nephrol.* 5 (6): 1107–1113.
- ❖ **BoWang, and Yanli, D.u.** (2013). Cadmium and Its Neurotoxic Effects,2(1):1-3.
- ❖ **Brendler, T.**; Eloff, J.N.; Gurib-Fakim, A. and Phillips, L.D. (2010). C. myrrha. In: *African Herbal Pharmacopoeia*. Port Louis, Mauritius: Association of African Med Plant Standards. :88-93.

- ❖ **Brielmann**, H.R.; Setzer, W.N.; Kaufman, P.B.; Kirakosyan, A. and Cseke, L.J. (2006). Phytochemicals: The Chemical Components of Plants, In: Natural Products from Plants (2nd ed), L.J. Cseke, A. Kirakosyan, P.B. Kaufman, S.L. Warber, J.A. Dule and H.R. Brielmann.: 1-50.
- ❖ **Briguori**, C.; Visconti, G.; Rivera, N.V.; Focaccio, A.; Golia, B. and Giannone, R. (2010). Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*, 121(19):2117-2122.
- ❖ **Brown**, S. K.; Garver, W. S. and Orlando, R. A. (2017). 1,8-cineole: An Underappreciated Anti-inflammatory Therapeutic. *J. Biomol. Res. Ther* 6: 154.
- ❖ **Brzoska**, M.; Kamiski M. and Supernak – Babko D. (2003). Changes in the structure and function of the kidney of rats chronically exposed to cadmium. I. Biochemical and histopathol studies. *Arch. Toxicol. Bull.*49:453-457.
- ❖ **Bull**, W. (2000). Cadmium – induced changes in hematol and 2,3 DPG levels in rat. *Environ. Contamin. Toxicol.* 64:93-99.
- ❖ **Burtis**, C., Ashwood, E. and Bruns, D. (2008). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry, 6th Edition, 6rd ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- ❖ **Byrne**, C.; Divekar, S.D.; Storchan, G.B.; Parodi, D.A. and Martin, M.B. (2009). Cadmium—a metallo hormone, *Toxicol Appl Pharmacol* 238:266–271
- ❖ **Cabuk**, M.; Alcicek, A.; Bozkurt, M. and Imre, N. (2003). Antimicrobial properties of the essential oils isolated from aromatic plants and using possibility as alternative feed additives. II. *Nat Animal Nutrition Congress*. 18-20, Konya, Turkey, 184-187.
- ❖ **Calderón-Montaño**, J.M.; Burgos-Morón. E.; Pérez-Guerrero. C. and López-Lázaro. M. (2011). A Review on the Dietary Flavonoid Kaempferol. *Mini-Reviews in Medl Chem.*, 11, 298-344.
- ❖ **Cane**, D.E. and Ke. N. (2000) Epicubenol synthase. Origin of the oxygen atom of a bacterial sesquiterpene alcohol. *Bioorganic and Med Chem Letters.*; 10(2):105-107.
- ❖ **Carlsson**, A.C., Larsson, A., Helmersson-Karlqvist, J., Lind, L., Ingelsson, E., Larsson, T.E. (2014). Urinary kidney injury molecule-1 and the risk of cardiovascular mortality in elderly men. *Clinical J. of the American Society of Nephrol.*; CJN-11901113.
- ❖ **Chandrasekharnath**, N.; Mahlakshmi, Y.V.; Jayalakshmi, L.; Venkanna, B. and Uma, A. (2013). Screening and isolation of bioactive factors from *C. myrrha* and evaluation of their antimicrobial activity. *IJERA*. 3(2):1291-1294.
- ❖ **Charles**, O., Cecil. (2005): Saudi Aramco World, 56, 2.

- ❖ **Charlton, J.R.**, Portilla, D. and Okusa, M.D. (2014). A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association—European Renal Association. Nephrol Dial Transplant* 29(7): 1301–1311.
- ❖ **Chaturvedi, S.**; Farmer, T. and Kapke, G.F. (2009). Assay validation for KIM-1: human urinary renal dysfunction biomarker. *Inter. J. of biological sci*, 5(2),.128.
- ❖ **Chen, S.H.**; Lin, K.Y.; Chang, C.C.; Fang, C.L. and Lin, C.P. (2007). Aloe-emodin induced apoptosis in human gastric carcinoma cells. *Food Chem Toxicol*;45: 2296-2303.
- ❖ **Chen, Z.**; Kong, S.; Song, F.; Li, L.; and Jiang, H. (2012b). Pharmacokinetic study of luteolin, apigenin, chrysoeriol and diosmetin after oral administration of Flos Chrysanthemi extract in rats. *Fitoterapia* 83:1616–1622.
- ❖ **Chevalier, A.** The encyclopedia of medical plants, (1996).
- ❖ **Chevallier, A.** (1986). The Encyclopedia of Med Plants. Dorling Kindersley Inc., London, New York; 84–90.
- ❖ **Choubey, S.**; Varughese, L. R.; Kumar, V.; and Beniwal, V. (2015). Med importance of gallic acid and its ester derivatives: a patent review. *Pharm Pat Anal* 4, 305–315.
- ❖ **Christensen, E.I.**; Verroust, P.J.; and Nielsen, R. (2009). Receptor-mediated endocytosis in renal proximal tubule. *Pflugers Arch* 458:1039–1048.
- ❖ **Claeson, P.**; Radstrom, P. and Skold, O. (1992). Bactericidal effect of the sesquiterpene T- cadinol on *Staphylococcus aureus*. *Phytotherapy Res* ;6(2):94-8.
- ❖ **Clapp, W. L.** (2009). "Renal Anatomy". In: Zhou XJ, Laszik Z, Nadasdy T, D'Agati VD, Silva FG, eds. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. New York: Cambridge University Press.
- ❖ **Clarkson, K. A.**, and Robinson, K. (2010). Life on dialysis – a lived experience. *Nephrol. Nursing. J.* 37 (1): 29-35.
- ❖ **Clement, S. L.**; Hellier, B. C.; Elberson, L. R.; Staska, R. T and Evans, A. A. (2007). Flies (Diptera: Muscidae: Calliphoridae) are efficient pollinators of *Allium ampeloprasum* L. (Alliaceae) in field cages. *J. Econ. Entomol.*, 100: 131-135.
- ❖ **Clerico, C.**, Galli, A. F. and Ronco, C. (2012). “Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences,” *Clinical Chem and Laboratory Med*, 50. (9): 1505–1517.

- ❖ **Coca, S.G.**; Yalavarthy, R.; Concato, J. and Parikh, C.R. (2008). Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int.* 73: 1008–1016.
- ❖ **Cockcroft, D. W.**, and Gault, H. (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1), 31-41.
- ❖ **Coresh, J.**; Astor, B.C.; McQuillan, G.; Kusek, J.; Greene, T.; Van Lente, F. (2002). Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *American J. of Kidney Dis*, 39(5), : 920-929.
- ❖ **Cowland, J.B.**; Sorensen, O.E. and Sehested, M. (2003). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha. *J. Immunol.*; 171: 6630–6639.
- ❖ **Cullen, M.R.**; Murray, P.T. and Fitzgibbon, M.C. (2012). Establishment of a reference interval for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Annal. Clin. Biochem.*;49(2):190-193.
- ❖ **Curry, A.** and David, G. (1995). *Poison detection in human organs*. 4th ed., University of Leeds, Linois . U.S.A. 2:115-126.
- ❖ **Dajas, F.** (2012). Life or death: Neuroprotective and anticancer effects of quercetin. *J Ethnopharm*; 143: 383-396.
- ❖ Dalla Libera, D.; Colombo, B.; Pavan, G., and Comi, G. (2014). Complementary and alternative medicine (CAM) use in an Italian cohort of pediatric headache patients: the tip of the iceberg. *Neurol Sci*, 35: 145-148.
- ❖ **Damek-Poprawa, M.** and Sawicka-Kapusta, K. (2003). Damage of the liver, kidney, and testis with reference to burden of heavy metals in yellow-necked mice from areas around steelworkers and zinc smelters in Poland. *Toxicol*; 186: 1-10.
- ❖ **Damjanor, I.** (2009). *Pathophysiology*. Saunders Elsevier ;12: 409.
- ❖ **Damman, K.**; Masson, S.; Hillege, H.L.; Maggioni, A.P.; Voors, A.A.; Opasich, C.; van Veldhuisen, D.J.; Montagna, L.; Cosmi, F.; Tognoni, G.; Tavazzi, L. and Latini, R. (2011). Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur. Heart J.*; 32:2705-2712.
- ❖ **Damman, K.**; Masson, S.; Hillege, H. L.; Voors, A. A.; van Veldhuisen, D. J.; Rossignol, P.; Proietti, G.; Barbuzzi, S.; Nicolosi, G.L.; Tavazzi, L.; Maggioni, A.P. and Latini, R. (2013). Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure. *JACC: Heart Failure*, 1(5), 417-424.

- ❖ **David Crow**, L. Ac. (2013). *Plants That Heal: Essays on Botanical Medicine*. Floracopeia Aromatic Treasures.
- ❖ **Davidson**, S. (2006). *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, 20th Ed. Churchill Livingstone, New York.:455-518.
- ❖ **Dawborn**, J. (1986). Acute renal failure. *Med. Inter.*: 1309-1319.
- ❖ **DeCarlo**, A. and Ali, S.H. (2014). Sustainable Sourcing of Phytochemicals as a Development Tool: The Case of Somaliland's Frankincense Industry. Institute for Environmental Diplomacy and Security.: 1- 21.
- ❖ **Decataldo**, A.; Dileo, A.; Gaiandomenico, S. and Cardellinchio N. (2004). Association of metals (mercury, cadmium and zinc) with metallothionein-like protein in storage organs of stranded dolphins from the Mediterranean Sea southern. (WHO) Word Health Organization.
- ❖ **DEFRA, Department for Environment Food and Rural Affairs** and EA, Environment Agency. (2000). Contaminates in soil. Collation of toxicological data and intake values for humans. Cadmium. R and D publication TOX3.
- ❖ **Devarajan**, P. (2010a). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark. Med.*, 4: 265-280.
- ❖ **Devarajan**, P. (2011). The Use of Targeted Biomarkers for Chronic Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Disease.*, 17(6):469-479.
- ❖ **Dharnidharka**, V.R., Kwon, C. and Stevens, G. (2002). Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *American J. of Kidney Diseases*, 40(2), : 221-226.
- ❖ **Dieterle**, F.; Perentes, E.; Cordier, A.; Roth, D.R.; Verdes, P.; Grenet, O.; Pantano, S.; Moulin, P.; Wahl, D.; Mahl, A.; End, P.; Staedtler, F.; Legay, F.; Carl, K.; Laurie, D.; Chibout, S.D.; Vonderscher, J. and Maurer, G. (2010). Urinary clusterin, cystatin C, beta2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney injury. *Nat. Biotechnol* 28:463–469.
- ❖ **Domino**, J.L. (1994). Metal-induced developmental toxicity in mammal. *Toxicol Environ Health*; 42: 123-141.
- ❖ **Dorian**, C.; Gattone, V.H. and Klaassen, C.D. (1995). Discrepancy between the nephrotoxic potencies of cadmiummetallothionein and cadmium chloride and the renal concentration of cadmium in the proximal convoluted tubules. *Toxicol Appl Pharmacol*; 130: 161-168.

- ❖ **Drago, I.**; Mbombela, B.; De Vecchi, E.; Fassina, M.C.; Tocalli, L. and Gismondo, M.R. (2002). *In vitro* antimicrobial activity of propolis dry extract. *J. Chemotherapy* 12: 390– 395.
- ❖ **Driver, T. H.**; Katz, R.; Ix, J. H.; Magnani, J. W.; Peralta, C. A.; Parikh, C. R.; Fried, L.; Newman, A.B.; Kritchevsky, S.B.; Sarnak, M.J. and Shlipak, M. G. (2014). Urinary kidney injury molecule 1 (KIM-1) and interleukin 18 (IL-18) as risk markers for heart failure in older adults: The Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *American J. of Kidney Diseases*, 64(1), 49-56.
- ❖ **Duwiejua, M.Z.**; Waterman, P.G.; Chapman, J.; Mhango, G.J. and Provan, G.J. (1993). Anti-inflammatory activities of resins from some species of the plant family Burceraceae. *Planta Med*; 59: 12-16.
- ❖ **Earley, A.**; Miskulin, D.; Lamb, E.J.; Levey, A.S. and Uhlig, K., (2012). Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Annals of internal medicine*, 156(11), 785-795.
- ❖ **Eaton, D.** and Pooler, J. (2009). *Vander's Renal Physiology*, Seventh Edition, 6-8.
- ❖ **Eisenberg, R.L.**; Bank, W.O. and Hedgock, M.W. (1981). Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *A.J.R.*; 136:859-861.
- ❖ **El- Missiry, M. A.** and El-Gindy, A. M. (2000). Amelioration of alloxan induced diabetes mellitus and oxidative stress in rats by oil of *Eruca sativa* seeds – *Ann. Nutr. Metab.*, 44 (3): 97 – 100.
- ❖ **El-Abaid, N. M.** (1997): Effects of garlic administration on 4- chemicals induced hepatotoxicity and tumor incidence in rats. *J. Egypt. Ger. Soc. Zool.*, 24 (A): 273-285.
- ❖ **El-Beltagi, H.S.**; Ahmed, O.K. and Hegazy, A.E. (2015). Molecular Role of Nitric Oxide in Secondary Products Production in *G. biloba* Cell Suspension Culture. *Not Bot Horti Agrobo.* 43(1):12-18.
- ❖ **El-Minshawy, O.**; Saber, R.A. and Osman, A. (2010). 24-hour creatinine clearance reliability for estimation of glomerular filtration rate in different stages of chronic kidney disease. *Saudi J. Kidney Disease Transpl*; 21:686-93.
- ❖ **EL-Naggar, S.A.** (2011). Lack of the beneficial effects of Mirazid (*Commiphora molmol*) when administered with chemotherapeutic agents on Ehrlich ascetic carcinoma bearing mice. *Adv Biol Res*; 5: 193-199.
- ❖ **EOH, Environmental and Occupational Hazards.** (2000). Environmental and occupational hazards and male in fertility. P: 1-4.

- ❖ **EPA, Environmental Protection Agency.** (2002). Protection of environment. U.S. Government Printing Office via. GPO Access. :1-8.
- ❖ **Eshun, K. and He, Q.** (2004). Aloe vera: a valuable ingredient for the food, pharmaceutical and cosmetic industries – a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.*; 44: 91-96.
- ❖ **Evans, W.C.** (2002). Trease and Evans Pharmacognosy. 15th ed.,WB Saunders, Edinburgh, UK, : 285-286..
- ❖ **Ewers, U.** (1989). Contamination of lead and cadmium in duct full to blood lead and blood cadmium children, adults living in two non – ferrous smelters areas of west Germany. In Lekkas T. Inter Conference on Heavy Metal in the Environment, Athans.
- ❖ **Fakhari, S.;** Mahmoodi, M.; Hosseini, J.; Hosseini-zijoud, Seyed-M.; Khoshdel, A.; Tahamtan, M.; Ahmadi, A.; Menbari, M. N.; Gharib, A; and Hakhamanesh, M. S. (2014). Aloe-emodin Induces Apoptosis through the Up-Regulation of Fas in the Human Breast Cancer Cell Line MCF-7. *Life Sci. J.*;11(2s).
- ❖ **Farhan, O.L.** (2013). Determanation of Several Biochemical Markers in Sera of Patients with Kidney Diseases. *J. of Al-Nahrain University.* 16 (3);40-45.
- ❖ **Fatani, A.J., F.S. Alrojaye, M.Y. Parmar, H.M. Abuohashish, M.M. and Ahmed, S.S.** (2016). Al- Rejaie, Myrrh attenuates oxidative and inflammatory processes in acetic acid-induced ulcerative colitis, *Exp. Ther. Med.* 12 (2) 730–738.
- ❖ **FDA, Food and Drug Administration., U.S., European Medicines Agency.** (2008). Consider Additional Test Results When Assessing New Drug Safety. Collaborative effort by FDA and EMEA expected to yield additional safety data.
- ❖ **Federspil, P.;** Wulkow, R. and Zimmermann, T. (1997). Effect of standardized Mytrol in therapy of acute sinusitis-Results of a double blind, randomized muticenter study compared with placebos. *Laryngo- Rhino- Otologic.* 76: 23-27.
- ❖ **Feldkamp, T.;** Bienholz, A. and Kribben, A. (2011). Urinary neutrophil gelatin–ase-associated lipocalin (NGAL) for the detection of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. *Nephrol Dialysis Transplant.*;26(5):1456.
- ❖ **Ferguson, M. A.;** Vaidya, V. S. and Bonventre, J. V. (2007). Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury. *Toxicol* 245: 182-193.
- ❖ **Ferguson, M. A. and Waikar. S. S.** (2012). Established and Emerging Markers of Kidney Function. Faculty of Pharmacy, Damascus University. *Clinical Chemistry,* 58(4): 680-689.

- ❖ **Fernandes, F. H. A.** and Salgado, H. R. N. (2016). Gallic Acid: Review of the Methods of Determination and Quantification. *Critical Reviews in Analytical Chemistry, VOL. 46, (3), 257–265.*
- ❖ **Ferry, D.R.;** Smith, A.; Malkhandi, J.; Fyfe, D.W.; Detakats, P.G.; Anderson, D.; Baker, J. and Kerr, D.J. (1996). Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for in vivo tyrosine kinase inhibition. *Clin Cancer Res; 2: 659-668.*
- ❖ **Filler, G.;** Bokenkamp, A.; Hofmann, W.; Le, B.T.; Martinez-Bru, C. and Grubb, A. (2005). Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research. *Clin Biochem 38:1–8.*
- ❖ **Finn, W.** and Porter, G. (2003). Urinary biomarkers and nephrotoxicity Clinical Nephrotoxins (2nd).
- ❖ **Fiseha, T.** (2015). Urinary biomarkers for early diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Biomarker Res, 3(1), 1.*
- ❖ **Foster, K. A.;** Galeffi, F.; Gerich, F. J.; Turner, D. A. and Muller, M. (2006). Optical and pharmacological tools to investigate the role of mitochondria during oxidative stress and neurodegeneration. *Prog. Neurobiolol., 79:136–171.*
- ❖ **Friberg, L.;** Elinder G. and Kjellstrom T. (1992). Cadmium. Environmental Health Criteria (EHC). :1-201.
- ❖ **Fung, F.,** and Clark, R. F. (2004). Health effects of mycotoxins: a toxicol overview. *J. of Toxicol: Clin Toxicol, 42(2), 217-234.*
- ❖ **Gaby, A.R.** (1999). The Natural Pharmacy. CRC Press, London.: 34-45.
- ❖ **Gadgoli, C.H.** and Mishra, S.H. (1999). Antihepatotoxic activity of Pmethoxy benzoic acid from Capparies spinosa. *J. Ethenopharm; 66: 187-192.*
- ❖ **Gamal El-din, A.M.;** Mostafa, A.M.; Al-Shabanah, O.A. and Al-Bekairi, A.M.(2003). Nagi MN. Protective effect of Arabic gum against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. *Pharmacol Res. ;48(6):631–635.*
- ❖ **Gary, L.;** Clewell, H.; Allen, B. and Haber, L. (1999). Toxicol review cadmium and compounds. Nat Center for Environmental Assessment and Office of Res and Development, U.S. Environmental Protection Agency. Washigton.D.C. P: 1-101.
- ❖ **Gendler, S.** and Kaplan, A. (1984). Clinical Chemistry: Uric acid. Mosbyco. And Louis. *Toronto. Princeton. : .1268-1273.*
- ❖ **Gerhardt, H.;** Seifert, F.; Buvvari, P.; Vogelsang, H. and Repges, R. (2001). Effect of *Boswellis serrata* in Crohn's disease, *Gastroenterol, 39: 11-17.*

- ❖ **Ghaith**, A. Jasim.; Adeeb, A. Al-Zubaidy.; Shallal, M. Hussein.; Hayder, B. Sahib. and Basim Sh. Ahmed. (2015). The Acute Toxicity of Commiphora molmol oleo-gum-resin Methanol Extract. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 33(1);. 21, 109-114.
- ❖ **Ghys**, L.; Paepe, D.; Smets, P.; Lefebvre, H.; Delanghe, J. and Daminet, S. (2014). Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine. *J. Vet Intern Med* 28:1152–1164.
- ❖ **Gila**, A.; Brodb, V.; Awadc, H.; Heymand, S. N.; Abassic, Z. and Frajewickia, V. (2016). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in a triphasic rat model of adenine-induced kidney injury. *renal failure*, 38, (9): 1448–1454.
- ❖ **Gilbert**, D.N.; Wood, C.A.; Kohlhepp, S.J. (1989). Polyaspartic acid prevents experimental aminoglycoside nephrotoxicity. *J Infect Dis.*;159(5):945–953.
- ❖ **Gislene**, G.F.; Locatelli, N.J.; Paulo, C.F. and Giuliana, L.S. (2000). Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic resistant bacteria. *Braz.J. Microbiol.*,31:247-256.
- ❖ **Gonzalez**, B. (1989). Progression of chronic renal failure and oxidative stress. *Kidney Int.*, 35: 1093 – 1106.
- ❖ **Gowda**, N.K.S. and Ledoux, D.R. (2008). Use of antioxidants in amelioration of mycotoxin toxicity: a review. *Anim. Nutr. Feed. Technol.* 8, 1–11.
- ❖ **Goyer**, R. (1996). Toxic effects of metals. In: Casarett and Doull's Toxicol the basis science of poison. McGaraw – Hill, New York. :691-736.
- ❖ **Green**, D.A. (1993). Gold, frankincense, myrrh, and medicine. *N.C. Med. J.*; 54: 620–622.
- ❖ **Gumuslu**, S.; Yargicoglu, P.; Agar, A.; Edremitlioglu, M. and Aliciguzel, Y. (1997). Effect of cadmium on antioxidant status in alloxane-induced diabetic rats. *Biol. Trace. Elem. Res.*, 57: 105-114.
- ❖ **Guo**, L.; Takino, T.; Endo, Y.; Domoto, T. and Sato, H. (2012). Shedding of kidney injury molecule-1 by membrane-type 1 matrix metalloproteinase. *J. Biochem.*; 152:425-432.
- ❖ **Gupta**, I.; Gupta, V.; Parihar, A.; Gupta, S.; Ludtke, R.; Safayhi, H. and Ammon, H. P. (1998). Effect of *Boswellis serrata* gum resin in bronchial asthma, *Eur J Med Res*, 3: 511-514.
- ❖ **Gupta**, I.; Pariharm, A.; Malhotra, P.; Gupta, S.; Ludtke, R.; Safayhi, H. and Ammon, H. P. (2001). Effect of *Boswellis serrata* in chronic colitis, *Planta Med*, 67 :391-395.

- ❖ **Guyton**, A.C. and Hall, J.E. (2011). Textbook of Medical Physiol, 12th Edition, Saunders, Philadelphia, USA.
- ❖ **Haleem**, H.M.A. (2009). Mufradat –e- Azeezi. New Delhi: CCRUM; 75.
- ❖ **Hamidpour**, R.; Hamidpour, S.; Hamidpour, M. and Shahlari, M. (2013). Frankincense (ru xiang; boswellia species): from the selection of traditional applications to the novel phytotherapy for the prevention and treatment of serious diseases. *J. Tradit Complement Med.*; 3:221–6.
- ❖ **Hamilton**, R.; Phillips, S. and Mecluskey, G. (2003). Occupational, industrial and environmental Toxicol. 2nd ed. Micheel I. Greenberg, Mosby Inc. USA.
- ❖ **Han**, W.K.; Alinani, A. and Wu, C.L. (2005). Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. *J. Am. Soc. Nephrol.*; 16: 1126–1134.
- ❖ **Hanefi**, O; Mustafa. O; Abdurrahma. O.N. and Ebubekir. C. (2004). Determination of lethal doses of volatile and fixed oils of several plants. *Eastern j. Med*; 9(11):04-06.
- ❖ **Hanu**, L.O.; Ezanka, T.; Dembitsky, V.M. and Moussaieff, A. (2005). C. myrrha Chemistry. Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University of the Palacky Olomouc, Czechoslovakia. 149: 3 28.
- ❖ **Harborne**, J. B. (1984). Physiochemical Methods, a guide to modern techniques of plant analysis, 2nd Ed. Chapman and Hall. London, New York. 288p.
- ❖ **Harisa**, G.I.; Attia, S.M.; Ashour, A.E.; Abdallah, G.M.; Omran, G.A. and Touliabah, H.E. (2014). Cigarette smoking and hyperglycemia increase renal response to low levels of cadmium in welders: cystatin C as a sensitive marker. *Biol Trace Elem Res* 158:289–296.
- ❖ **Hassan**, A.H. (2012). Medicinal Plants (Importance and Uses). *Pharmaceut. Anal. Acta.* 3:10.
- ❖ **Hawkins**, R. (2011). New biomarkers of acute kidney injury and the cardio-renal syndrome. *Korean. J. Lab. Med.*; 31: 72-80.
- ❖ **Hayat**, M. A. (1986). Basic techniques for transmission electron microscopy. acad – press. inc. hacourt. brace.
- ❖ **Heyman**, S.N.; Rosen, S.; Darmon, D.; Goldfarb, M.; Bitz, H. and Shina, A. (2000). Endotoxin- induced renal failure: II. A role for tubular hypoxic damage. *Exp Nephrol*; 8:275–282.

- ❖ **Hirano, T.;** Mamo, J.C.; Nagano, S. and Sugisaki, T . (1991). The lowering effect of probucolom plasma lipoprotein and proteinuria in puromycinaminonucleoside-induced nephrotoxic rats. *Nephron* 58: 95-100.
- ❖ **Hojs, R.;** Ekart, R.; Bevc, S. and Hojs, N. (2015). Biomarkers of Renal disease and progression in patients with diabetes. *J. of clin med*, 4(5), :1010-1024.
- ❖ **Honcock, F.** and Greger, H. (2012). Testing of antifungal nature products, methodol, comparability of result and assay choice. *Phytochem. Anal.*, 11: 137- 147.
- ❖ **Hou, S.H.;** Bushinsky, D.A.; Wish, J.B.; Cohen, J.J. and Harrington, J.T. (1983). Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *American J. Med.;* 74:243-248.
- ❖ **Hsu- Jung, H.;** Yen, C. H. and Hsu, K. (2014). Factors associated with chronic musculoskeletal pain in patients with chronic kidney disease. *BMC Nephrol.*15. :6.
- ❖ **Huang, M. T.;** Bacdmaev, V.; Ding, V.; Liu, Y.; Xie, J.G. and Ho, C. T. (2000). Anti-tumor and anti-carcinogenic activities of triterpenoid, beta-boswellic acid, *Biofactors*, 13 :225-230.
- ❖ **Huang, M.;** Sanchez- Moreiras, A.M. and Abel, C. (2012). The major volatile organic compound emitted from *Arabidopsis thaliana* flowers, the sesquiterpene (E)- β - caryophyllene, is a defense against a bacterial pathogen. *New Phytologist ;* 193(4):997-1008.
- ❖ **Huang, Y.** and Craig Don-Wauchope, A. (2011). The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflammation and Allergy-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Inflamm and Allergy)*, 10(4), pp.260-271.
- ❖ **Huo, W.;** Zhang, K.; Nie, Z.; Li, Q. and Jin, F. (2010). Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury. *Transplantation Reviews*, 24(3), 143-146.
- ❖ **Hussein, G.;** Miyashiro, H.; Nakamura, N.; Hattori, M.; Kakiuchi, N. and Shimotohno, K. (2000). Inhibitory effects of Sudanese medicinal plant extracts on hepatitis C-virus (HCV) protease, *Phytother Res*, (14) :510-516.
- ❖ **IbnSina.** (2007). *Al Qanoon Fil Tib* (Urdu trans. by Kantoori GH). Vol. II. New Delhi: Idarae KitabulShifa; 360-361.
- ❖ **Ibrahim, A.S.** (2007). *Kitab al fath fi al-Tadawi* (Urdu translation), 1,126-27.
- ❖ **Ibrahim, M.;** Zeeyauddin, K. and Narasu, M.L. (2011). Hepatoprotective activity of *Boswellia serrata* extracts: in vitro and in vivo studies. *Inter. J. of Pharmaceutical Applications.;*2(1):89-98.

- ❖ **Ibrahim, M. A.** (2014). *Inter J. of Innovation and Scientific Res ISSN 2351-8014*. 11. (2): 322-329.
- ❖ **Ichimura, T.**; Asseldonk, E.J.; Humphreys, B.D.; Gunaratnam, L.; Duffield, J.S. and Bonventre, J.V. (2008). Kidney injury molecule- 1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 118:1657–1668.
- ❖ **Ichimura, T.**; Bonventre, J. V.; Bailly, V.; Wei, H.; Hession, C. A.; Cate, R. L. and Sanicola, M. (1998). Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J of Biol Chem*, 273(7), 4135-4142.
- ❖ **Ichimura, T.**; Hung, C.C. and Yang, S.A. (2004). Kidney injury molecule- 1: a tissue and urinary biomarker for nephron toxicant induced renal injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*; 286: F552–F563.
- ❖ **Imarah, A. A.** (2017). Protective effect of *Eruca Sativa* leaves oil extract against induced renal failure in rats according to certain physiological and histopathological criteria. A Thesis Submitted to the Council of the Faculty of Science University of Kufa.
- ❖ **Iqbal, H.**; Moneeb, U.R.K.; Riazullah, Z. M.; Naeem, K.; Farhat, A.K.; Zahoor, U. and Sajjad, H. (2011). Phytochemicals screening and antimicrobial activities of selected medicinal plants of Khyber Pakhtunkhwa Pakistan. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 5(6): 746-750.
- ❖ **Irchhaiya, R.**; Kumar, A.; Yadav, A.; Gupta, N.; Kumar, S.; Gupta, N.; Kumar, S.; Yadav, V.; Prakash, A. and Gurjar , A. (2015). Metabolites in plants and its classification. *World J of Pharmacy and Pharm Sci.* 4 (1): 287-305.
- ❖ **Isah, T.**; Rethinking, G. and Biloba, L. (2015). Medicinal uses and conservation. *Pharmacogn Rev.* 9(18): 140–148.
- ❖ **Jalilzadeh-Amin, G.** and Maham, M. (2015). The application of 1,8-cineole, a terpenoid oxide present in medicinal plants, inhibits castor oil-induced diarrhea in rats. *Pharm Biol*; 53(4): 594–599.
- ❖ **Jan, A.T.**; Kamli, M.R.; Murtaza, I.; Singh, J.B.; Ali, A. and Haq, Q.M.R. (2010). Dietary Flavonoid Quercetin and Associated Health Benefits an Overview. *Food Rev Int* 26: 302- 317.
- ❖ **Jarup, L.** (2002). Cadmium overload and toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 17(Suppl 2):35–39.
- ❖ **Jarup, L.** and Akesson, A. (2009). Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol* 238: 201–208.

- ❖ **Jarup**, L.; Hellstrom, L.; Alfven, T.; Carlsoon, M. D.; Grubb, A.; Persson, B.; Pettrsson, C.; Spang, G.; Schutz, A. and Elinder, C. G. (2000). Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. *Occup Environ Med*, 57, 668-72.
- ❖ **Jennette**, J. C.; Olson, J. L.; Schwartz, M.M. and Silva, F.G. (2007). *Hepinstall's Pathol of the Kidney*, 6th Edition, Lippincott Williams and Wilkins;1-72.
- ❖ **Joffe**, M.; Hsu, C.Y.; Feldman, H.I.; Weir, M.; Landis, J.R. and Hamm, L. (2010). Variability of creatinine measurements in clinical laboratories: results from the CRIC study. *American J. of nephrol*, 31(5), pp.426-434.
- ❖ **Jungbauer**, C. G.; Birner, C.; Jung, B., Buchner, S.; Lubnow, M.; von Bary, C.; Endemann, D.; Banas, B.; Mack, M.; Boger, C.A.; Riegger, G. and Luchner, A. (2011). Kidney injury molecule- 1 and N- acetyl- β - dglucosaminidase in chronic heart failure: possible biomarkers of cardiorenal syndrome. *Eur. J. of heart failure*, 13(10), 1104- 1110.
- ❖ **Jungwirth**, A.; Paulmichl, M. and Lang, F. (1990). Cadmium enhances potassium conductance in cultured renal epithelial (MDCK) cells. *Kidney Inter.* 37:1477-1486.
- ❖ **Kan**, C. A. and Meijer, G. A. (2007). The risk of contamination of food with toxic substances present in animal feed. *Anim. feed Sci. Technol.*, 133: 84 -88.
- ❖ **Kaplan**, M.; Atakan, I. H.; Aydogdu, N.; Aktoz, T.; Ozpuyan, F. and Seren, G. (2008). Influence of N-acetylcysteine on renal toxicity of cadmium in rats. *Ped. Nephrol.*, 23: 233–241.
- ❖ **Kaseda**, R.; Iino, N.; Hosojima, M.; Takeda, T.; Hosaka, K.; Kobayashi, A.; Yamamoto, K.; Suzuki, A.; Kasai, A.; Suzuki, Y.; Gejyo, F. and Saito, A. (2007). Megalin-mediated endocytosis of cystatin C in proximal tubule cells. *Biochem Biophys Res Commun* 357:1130–1134.
- ❖ **Kasper**, D. L.; Fauci, A. S.; L-Longo, D.; Braunwald, E.; Hauser, S.L. and Jameson, J.L. (2005). *Harrisons' Principles of Internal Medicine*.16th ed. Mc Graw-Hill, Medical Publishing Division. USA.; p 1639-1724.
- ❖ **Kaur**, A.; Nain, P. and Nain, J. (2012). Herbal plants used in treatment of rheumatoid arthritis: A Review. *Int J Pharm Sci*; 4: 44-57.
- ❖ **Kaur**, R.; Kapoor, K. and Kaur, H. (2011). Plants as a source of anticancer agents. *J Nat Prod Plant Resour.* 1(1): 119-124.
- ❖ **Kaviratna**, A.C. and Sharma, P. (2009); *The Charaka Samhita 5 Vols.*, Indian Medical Science Series, Sri Satguru Publications.: 471-477.

- ❖ **Kavutchu, M.;** Canbolat, O.; Ozturk, S.; Olcay, E.; Ulutepe, S.; Ekinici, C.; Gokhun, I.H., and Durak, I. (1996). Reduced enzymatic antioxidant defence mechanism in kidney tissues from gentamicin-treated guinea pigs: effects of vitamin E and C . *Nephron* 72:269-274.
- ❖ **Khalaf, H. Youssef.** (2015). Association between Microalbuminuria and glycosylated hemoglobin, some oxidative stress biomarkers and Atherogenicity in type 2 diabetes women. College of medicine and committed of postgraduate studies at AL. Mustansiriya university.
- ❖ **Khaleel, C.;** Tabanca. N. and Buchbauer, G. (2018) α -Terpineol, a natural monoterpene: A review of its biological properties. *Open Chem.*; 16: 349–361.
- ❖ **Khan, S. A.;** Arivarasu, S. and priyamvada, S. (2007). Influence of green tea on enzymes of carbohydrate metabolism, antioxidant defense and plasma membrane in rat tissues. *Nutrition*; 23: 687 -695.
- ❖ **Khare, C.P.** (2007). *Indian Medicinal plants-An Illustrated Dictionary.* Delhi: Rajkamal Electric press; 98.
- ❖ **Kim, J.S.;** Kim, M.K.; Lee, J.Y.; Han, B.G.; Choi, S.O. and Yang, J.W. (2012). The effects of proteinuria on urinary cystatin-C and glomerular filtration rate calculated by serum cystatin-C. *Ren Fail* 34:676–684.
- ❖ **Kim, S.S.;** Song, S.H.; Kim, I.J.; Jeon, Y.K.; Kim, B.H.; Kwak, I.S.; Lee, E.K. and Kim, Y.K., (2013). Urinary cystatin C and tubular proteinuria predict progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care*, 36(3), : 656-661.
- ❖ **Kishiimoto, A.;** Ushida, K.; Phillips, G.O.; Ogasawara, T. and Sasaki, Y. (2006), *Current Microbiol*, 53(3), 173-177.
- ❖ **Kjellstrom, T.** (1986). Renal effects. In *Cadmium and Health: A Toxicol and Epidemiol Appraisal*, CRC Press, Boca Raton, FL. (2): 21-109.
- ❖ **Kjellstrom, T.;** Elinder, C.G. and Friberg, L. (1984). Conceptual problems in establishing the critical concentration of cadmium in human kidney cortex. *Environ Res*; 33: 284-295.
- ❖ **Klaassen, C. D.;** Amdur, M. D. and Doull, J. (1986). *Toxicol.* Macmillan publishing company. New York.: 592-598.
- ❖ **Klassen, R.B.;** Crenshaw, K.; Kozyraki, R.; Verroust, P.J.; Tio, L.; Atrian, S.; Allen, P.L. and Hammond, T.G. (2004). Megalin mediates renal uptake of heavy metal metallothionein complexes. *Am J Physiol Renal Physiol* 287: F393–F403.
- ❖ **Koeda, T.;** Wakaki, K.; Koizumi, F.; Yokozuna, T. and Oura, H. (1988). Early changes of proximal tubules in the kidney of adenine-ingesting rats, with special

- reference to biochemical and electron microscopic studies. *Jpn. J. Nephrol.*;30(3):239-246.
- ❖ **Kokate**, C.K.; Purohit, A.P. and Gokhale, S.B. (2005). Pharmacognosy. Nirali Prakashan, 32nd edition. 419-420.
 - ❖ **Kokkiripati**, P.K.; Bhakshu, L.M.; Marri, S.; Padmasree, K.; Row, A.T.; Raghavendra, A.S. and Tetali, S.D. (2011). Gum resin of *Boswellia serrata* inhibited human monocytic (THP-1) cell activation and platelet aggregation. *J Ethnopharmacol*, 137: 893-901.
 - ❖ **Kotsonis**, F.N. and Klaassen, C.D. (1978). The relationship of metallothionein to the toxicity of cadmium after prolonged administration to rats. *Appl Toxicol Pharmacol*; 46: 39.
 - ❖ **Kramer**, A.B., *et al.* (2009). Reduction of proteinuria in adriamycin-induced nephropathy is associated with reduction of renal Kidney injury molecule-1 (Kim-1) over time. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*; 296(5):F1136–F1145.
 - ❖ **Kulloli**, R. N. and Kumar, S. (2013). Commiphora wightii (Arnott) Bhandari: A threatened plant of conservation concern. *J. Med. Plants Res.* 7(28): 2043-2052.
 - ❖ **Kuo**, P.L.; Lin, T.C. and Lin, C.C. (2002). The antiproliferative activity of aloe-emodin is through p53-dependent and p21-dependent apoptotic pathway in human hepatoma cell lines. *Life Sci.*; 71: 1879-1892.
 - ❖ **La**, L.; Wang, L.; Qin, F.; Jiang, J.; He, S.; Wang, C. and Li, Y. (2018). Zhen-wu-tang ameliorates adenine-induced chronic renal failure in rats: 009 regulation of the canonical Wnt4/beta-catenin signaling in the kidneys. *J. of ethnopharmacol*, 219, 81-90.
 - ❖ **Langenheim**, J.H. (2003). Plant Resins Chemistry, Evolution, Ecol, and Ethnobotany. Timber Press Portland. Cambridge. : 283.
 - ❖ **Lee**, H.Z.; Lin, C.J.; Yang, W.H.; Leung, W.C. and Chang, S.P. (2006). Aloe-emodin induced DNA damage through generation of reactive oxygen species in human lung carcinoma cells. *Cancer Lett.*; 239: 55-63.
 - ❖ **Lefemine**, A.A. (1977). Left ventricular bypass—an experimental and clinical experience. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.*; 23:326–30.
 - ❖ **Lemeniha**, M.; Abebe, T. and Olsson, M. (2003). Gum and resin resources from some Acacia, Boswellia and *Commiphora* species and their economic contributions in Liban, south-east Ethiopia. *J. of Arid Environments* 55: 465–482.
 - ❖ **Levesque**, R. (2007). SPSS Programming and Data Management, 4th ed. Chicago, :522

- ❖ **Levey, A.S.; Bosch, J.P.; Lewis, J.B.; Greene, T.; Rogers, N. and Roth, D., (1999).** A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Annals of internal medicine*, 130(6), :461-470.
- ❖ **Levey, A.S.; Deo, A. and Jaber, B.L. (2010).** Filtration markers in acute kidney injury. *American J. of Kidney Diseases*, 56(4), :619-622.
- ❖ **Levey, A.S.; Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Zhang, Y.L.; Castro, A.F. and Feldman, H.I. (2009).** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*, 150(9) : 604-612.
- ❖ **Li, W.; Liu, J.; Fu. W.; Zheng. X.; Ren. L.; Liu. S.; Wang. J.; Ji. T. and Du. G. (2018).** 3-O-acetyl-11-keto- β -boswellic acid exerts anti-tumor effects in glioblastoma by arresting cell cycle at G2/M phase. *J. of Experimental and Clin Cancer Research* ,37:132.
- ❖ **Lian, Y.; Xie, L.; Chen, M. and Chen, L. (2014).** Effects of an Astragalus Polysaccharide and Rhein Combination on Apoptosis in Rats with Chronic Renal Failure; *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine V. 2014*, 271862, 7 pages.
- ❖ **Liangos, O.; Perianayagam, M. C.; Vaidya, V. S.; Han, W. K.; Wald, R.; Tighiouart, H.; MacKinnon, R.W.; Li, L.; Balakrishnan, V.S.; Pereira, B.J.; Bonventre, J.V. and Jaber, B.L. (2007).** Urinary N-acetyl- β -(D)- glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J. of the Am Society of Nephrol*, 18(3), 904-912.
- ❖ **Lim, A.K. and Tesch, G.H. (2012).** Inflammation in Diabetic Nephropathy. *Mediators of Inflamm*, Article ID: 146154:12 pages.
- ❖ **Lim, S.H.; Jung, S.K.; Byun, S.; Lee, E.J.; Hwang, J.A. and Seo, S.G. (2013).** Luteolin suppresses UVB-induced photoageing by targeting JNK1 and p90 RSK2. *J Cell Mol Med* 17:672–680.
- ❖ **Liu, J.; Habbebu, S. S.; Liu, Y. and Klaassen, C. D. (1998).** Acute Cd-MT injection is not a good model to study chronic Cd nephropathy: comparison of chronic CdCl₂ and Cd-MT exposure with acute Cd-MT injection in rats. *Toxicol. Appl. pharmacol., J.*, 154:48-58.
- ❖ **Liu, K.X.; Kato, Y.; Yamazaki, M.; Higuchi, O.; Nakamura, T. and Sugiyama, Y. (1993).** Decrease in the hepatic clearance of hepatocyte growth factor in carbon tetrachlorideintoxicated rats. *Hepatology*; 17: 651–660.

- ❖ **Liu, Z.**; Liu, X.; Sang, L.; Liu, H.; Xu, Q. and Liu, Z. (2015). Boswellic acid attenuates asthma phenotypes by downregulation of GATA3 via pSTAT6 inhibition in a murine model of asthma. *Int J Clin Exp Pathol.*; 8:236–43.
- ❖ **Loh, A. H. L.** and Cohen, A.H. (2009). drug- induced kidney disease pathol and current concepts. *Ann. Acad. Med. Singapore*, 38:240-250.
- ❖ **López-Lázaro, M.** (2009). Distribution and Biol Activities of the Flavonoid Luteolin Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 9, 31-59.
- ❖ **Lukas, A.H.**; Christoph, G.; Michael, V.T. and Friedrich, N. (2005). Role of the vaginally administered aromatase inhibitor anastrozole in women with rectovaginal endometriosis: a pilot study. *Fertil. Steril.* 84(4): 1033- 1036.
- ❖ **Lynelle, L.** and Carima, D. (2011). Human physiol nlaukimdak.wikispaces.com/12.+Urol.3-4.
- ❖ **Maalik, A.**; Khan, F. A.; Mumtaz, A.; Mehmood, A.; Azhar, S.; Atif, M.; Karim, S.; Altaf, Y. and Tariq, I. (2014). Pharmacol Applications of Quercetin and its Derivatives: A Short Review *Tropical J. of Pharm Res*; 13 (9): 1561-1566.
- ❖ **Macevedo-Duncan, M.**; Russell, C.; Patel, S. and Patel, R. (2004). Aloe-emodin modulates PKC isoenzymes, inhibits proliferation and induces apoptosis in U-373MG glioma cells. *Inter Immunopharmacol*;4: 1775-1784.
- ❖ **Mahboubi, M.** and Kazempour. N, (2016) The antimicrobial and antioxidant activities of *Commiphora molmol* extracts, *Biharean Biol.* 10 (2) 131–133.
- ❖ **Mahmoud, A. M**; Germoushd, M. O; Al-Anazie, K. M; Mahmoud, A. H; Farahe, M. A. and Allamf, A. A. (2018). *Commiphora molmol* protects against methotrexate-induced nephrotoxicity by up-regulating Nrf2/ARE/HO-1 signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 106; 499–509.
- ❖ **Mahmoud, A.M. S.**; Alqahtani, S.I.; Othman, M.O.; Germoush, O.E.; Hussein, G.; Al- Basher, J.S.; Khim, M.A.; Al-Qaraawi, H.M.; Al-Harbi, A. and Fadel, A.A. A.(2017a). *Commiphora molmol* modulates glutamate-nitric oxide-cGMP and Nrf2/ARE/HO-1 pathway and attenuates oxidative stress and hematol alterations in hyperammonemic rats, *Oxid. Med. Cell. Longev.* ; 15 7369671.
- ❖ **Mahmoud, A.M.**; Zaki, M.E. and Hassan, G. (2017b). Mostafa-Hedeab, *Commiphora molmol* resin attenuates diethylnitrosamine/phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis by modulating oxidative stress, inflammation, angiogenesis and Nrf2/ARE/HO-1 signaling, *Chem. Biol. Interact.* 270 41–50.

- ❖ **Mahmoud**, M. F.; Diaai. A. A. and Ahmed. F. (2012). Evaluation of the Efficacy of Ginger, Arabic Gum, and *Boswellia* in Acute and Chronic Renal Failure. *Renal Failure*, 34(1): 73–82.
- ❖ **Mahmoud**, S.S. and Croteau, R.B. (2002). Strategies for transgenic manipulation of monoterpene biosynthesis in plants. *Trends in Plant Sci.* 7: 366-373.
- ❖ **Maisel**, A.S.; Mueller, C.; Fitzgerald, R.; Brikhan, R.; Hiestand, B.C.; Iqbal, N.; Clopton, P. and van Veldhuisen, D.J. (2011). Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: The ngal evaluation along with b-type natriuretic peptide in acutely decompensated heart failure (gallant) trial. *Eur. J. Heart Failure*; 13:846-851.
- ❖ **Mak**, R.H.; Ikizler, A.T.; Kovesdy, C.P.; Raj, D.S.; Stenvinkel, P. and Kalantar-Zadeh, K. (2011). Wasting in chronic kidney disease. *J. Cachex Sarcopenia Muscle*. 2(1):9–25.
- ❖ **Malhotra**, S.C.; Anuja, M.M. and Sundaram, K.R. (1977). Long term clinical studies on the hypolipidaemic effect of *Commiphora mukul* (guggulu) and clofibrate. *Ind J Med Research*; 65: 390-395.
- ❖ **Malyszko**, J.; Malyszko, J.S.; Kozminski, P.; Koc-Zorawska, E.; Mysliwiec, M. and Macdougall, I. (2010). Possible relationship between neutrophil gelatinase-associated lipocalin, hepcidin, and inflammation in haemodialysed patients. *Nephron. Clin. Practice.* ;115:c268-c275.
- ❖ **Malyszko**, J.; Tesar, V. and Macdougall, I.C. (2010). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and hepcidin: What do they have in common and is there a potential interaction *Kidney Blood Press Res*; 33:157-165.
- ❖ **Mamedov**, N. (2012). Medicinal Plants Studies: History, Challenges and Prospective. *Med Aromat Plants*. 1:8.
- ❖ **Manach**, C.; Williamson, G.; Morand, C.; Scalbert, A. and Remesy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr*; 81: 230S-242S.
- ❖ **Maret**, Wolfgang. and Moulis, Jean-Marc. (2013). "Chapter 1. The Bioinorganic Chemistry of Cadmium in the Context of its Toxicity". In Astrid Sigel, Helmut Sigel and Roland K. O. Sigel. Cadmium: From Toxicol to Essentiality. *Metal Ions in Life Sciences* 11. Springer.: 1–30.
- ❖ **Mariassyova**, M. (2006). Antioxidant activity of some herbal extracts in rapeseed and sunflower oils. *J. of Food and Nut Res.* 45 (3): 104-109.

- ❖ **Marketou, N.;** Skevaki, C.; Kosteria, I.; Peppas, M.; Chrousos, G.P.; Papassotiropoulou, I. and Kanaka-Gantenbein, C. (2015). NGAL and cystatin C: two possible early markers of diabetic nephropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus: one year follow up. *Hormones (Athens)*. 14(2):232-40
- ❖ **Marshall, S.** (2004). Myrrh: Magi, medicine and mortality. *The pharmaceutical J.* 273: 919-921.
- ❖ **Marshall, W.** and Bangert, S. (2008). *Clinical Biochemistry, Metabolic and Clinical Aspects*. 2nd Ed. Churchill Livingstone. Philadelphia, USA.
- ❖ **Martin, F. H.** and Bartholomew, E.F. (2010). *Essential of Anatomy and Physiol.* Pearson Benjamin Cummings, San Francisco, USA.
- ❖ **Massoud, A.;** El Sisi. S.; Salama, O. and Massoud, A. (2001). Preliminary study of therapeutic efficacy of new fasciolicidal drug derived from *Commiphora molmol* (myrrh). *Am J Trop Med Hug.*; 65(2):96-99.
- ❖ **Matsumoto, N.;** Riley, S.; Fraser, D.; Al-Assaf, S.; Ishimura, E. and Wolever, T. (2006). *Kidney Inter*, 69(2), 257-265.
- ❖ **Mauricio, J.;** Penarrietaabc, J.; Antonio, A.; Bjorn, A. and Bjorn. B. (2007). Separation of phenolic and flavonoid compounds from foods by reversed-phase high performance liquid chromatography. *Revista Boliviana De Quimica* Vol 24, (1).
- ❖ **McMahon, G.M.** and Waikar, S.S. (2013). Biomarkers in Nephrol. *Am J. of kidney diseases: the official J. of the Nat. Kidney Foundation*, 62(1).165.
- ❖ **Mehta, R. L.;** Kellum, J. A. and Shah, S. (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 11.: 31.
- ❖ **Melo, J.I.F.;** Chojniak, R.; Silva, D.H.C.; Junior, J.C.O.; Bitencourt, A.G.V. and Silva, D.H. (2015). Use of Cystatin C and Serum Creatinine for the Diagnosis of Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Contrast-Enhanced Computed Tomography at an Oncol Centre. *PloS one*, 10(5).0122877.
- ❖ **Merian, E.** (1991). *Metals and their compounds in the environment. Occurrence, analysis and biological relevance.* New York, Weinheim; 469-479.
- ❖ **Methven, and Shona.** (2012). Predictors of renal and patient outcomes in chronic kidney disease. MD thesis.
- ❖ **Miao, J.;** Friedman, E.; Wu, A. H.; Todd, J. A.; Estis, J.; Xu, X.; Nolan, N.; Bishop, J.J. and Lenihan, D. J. (2017). Clinical utility of single molecule counting technol for quantification of KIM-1 in patients with heart failure and chronic kidney disease. *Clin biochem*, 50(16-17), 889-895.

- ❖ **Michael**, I. O. and Gabreil, O. E. (2004). Chronic renal failure in children of benin, Nigeria. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 15 (1): 79-83.
- ❖ **Michie**, C.A. and Cooper, E. (1991). Frankincense and myrrh as remedies in children. *J R Soc Med*; 84: 602-605.
- ❖ **Mijatovic**, S.; Maksimovic-Ivanic, D.; Radovic, J.; Miljkovic, D.; Kaludjerovic, G.N.; Sabo, T.J. and Trajkovic, V. (2005). Aloe emodin decreases the ERKdependent anticancer activity of cisplatin. *Cell Mol Life Sci*; 62: 1275-1282.
- ❖ **Mishra**, J.; Dent,C. and Tarabishi, R. (2005). Neutrophil gelatinaseassociated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery; *The Lancet*, 365, (9466) ; 1231–1238.
- ❖ **Mishra**, J.; Mori, K.; Ma, Q.; Kelly, C.; Barasch, J. and Devarajan, P. (2004). Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity; *American J. Nephrol.*, vol. 24, (3), : 307–315.
- ❖ **Mishra**, J.; Mori, K.; Ma, Q.; Kelly, C.; Yang, J.; Mitsnefes, M.; Barasch, J. and Devarajan, P. (2004a). Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase- associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* ;15:3073-3082.
- ❖ **Mishra**, M. A., Qing, A. P. *et al.* (2003). “Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury,” *J.Am. Soc. Nephrol.*, vol. 14, (10) : 2534–2543.
- ❖ **Mitsnefes**, M. M.; Kathman, T. S. and Mishra, J. (2007). Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease, *Pediatric Nephrol.*, 22, (1), 101–108.
- ❖ **Miyazawa**, M.; Kameoka, H.; Morinaga, K.; Negoro. K. and Mura. N. (1989). Hydroxycineole: four new metabolites of 1, 8-cineole in rabbits. *J Agric Food Chem* 37: 222-226.
- ❖ **Moawad**, K.M. and Abdel – Dayem, S.M. (1998): Effect of royal jelly pretreatment on acute cadmium toxicity in male albino rats 2- kidney and bone. *Egypt. J. Histol.* 21 (10): 123-136.
- ❖ **Mohamed**, N.E. (2011), *J. American Sci.*, 7(6), 406-412.
- ❖ **Mohammed**, S. O. E. (2014). Antifungal Activity of *C. myrrha* (Murr) against *Candida* species Isolated from Vaginal Candidiasis of pregnant women in Khartoum State. M.Sc thesis in Medical Laboratory Science (Microbiol). Sudan University of Science and Technol College of Graduate studies.

- ❖ **Mori, J.**; Tanikawa, C.; Funauchi, Y.; Lo, P.H.Y.; Nakamura, Y. and Matsuda, K. (2016). Cystatin C as a p53- inducible apoptotic mediator that regulates cathepsin L activity. *Cancer science*.
- ❖ **Mori, K.**; Lee, H.T.; Rapoport, D.; Drexler, I.R.; Foster, K.; Yang, J.; Schmidt-Ott, K.M.; Chen, X.; Li, J.Y.; Weiss, S.; Mishra, J.; Cheema, F.H.; Markowitz, G.; Suganami, T.; Sawai, K.; Mukoyama, M.; Kunis, C.; D'Agati, V.; Devarajan, P. and Barasch, J. (2005). Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. *J. Clin. Invest.*; 115:610-621.
- ❖ **Morya, K.** and Vachhrajani. K. D. (2014). Impairment of renal structure and function following heterogeneous chemical mixture exposure in rats. *Ind.J. of Experimental Biol.* (52): 332-343.
- ❖ **MSDS**, Material Safety Data Sheet. (2007). An article from internet (www.msds.chem.ox.ac.uk).
- ❖ **Mueller, C.** (2014). Biomarkers and acute coronary syndromes: An update *Eur. Heart J*; 35: 552–556.
- ❖ **Murakami, J.**; Gamm, S.; Muto, Y. and Suzuki, S. (1974). Cadmium and renal disease. 48th annual meeting, Japan Association of Industrial Health, Sapporo.
- ❖ **Muratoglu, M.**; Kavalci, C.; Kilicli, E.; Findik, M.; Kayipmaz, A.E. and Durukan, P. (2016). Serum Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin Levels in Early Detection of Contrast-Induced Nephropathy. *Clin. Invest. Med.*; 38:3: 88-94.
- ❖ **Nasir, O.**; Artunc, F.; Saeed, A.; Kambal, M.A.; Kalbacher, H. and Sandulache, D. (2008), *J. Renal Nut*, 18(2), 230-238.
- ❖ **Nielsen, S.E.**; Hansen, H.P.; Jensen, B.R.; Parving, H.H. and Rossing, P. (2011). Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Progression of Diabetic Nephropathy in Type 1 Diabetic Patients in a Four-Year Follow-up Study. *Nephron Clinical Practice*, 118, 130-135.
- ❖ **Niemczyk, S.**; Niemczyk, L. and Romejko, C.K. (2012). Basic endocrinol disorders in chronic renal failure. *Endokrynol Pol*, 63 (3): 250–257.
- ❖ **Nomicos, E.Y.** (2007). Myrrh: medical marvel or myth of the Magi *Holist. Nurs. Pract.* 21(6): 308-323.
- ❖ **Nordberg, G. F.** (2009). Historical perspectives on cadmium toxicol. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 238: 192 – 200.
- ❖ **Nordberg, G.**; Jin, T.; Kong, Q.; Ye, T.; Cai, S., Wang, Z.; Zhung, F. and Wu, X. (1997). Biol monitoring of cadmium exposure and renal effects in a population group residing in a Polluted area in China. *Sci., Total Environ.* 199:111-114.

- ❖ **Nusier, M.K.**; Bataineh, H.N.; Bataineh, Z.M. and Daradka, H.M. (2007) Effect of Frankincense (*Boswellia thurifera*) on Reproductive System in Adult Male Rat. *J Health Sci* 53: 365-370.
- ❖ **O'Seaghdha, C. M.**; Hwang, S. J.; Larson, M. G.; Meigs, J. B.; Vasan, R. S., and Fox, C. S. (2013). Analysis of a urinary biomarker panel for incident kidney disease and clinical outcomes. *J of the Ame Society of Nephrol*, 24(11), 1880-1888.
- ❖ **Obi, F.O.**; Usenu, I.A. and Osayande, J.O. (1998). Prevention of CCl₄ induced hepatotoxicity in the rat by *H. rosasinensis* anthocyanin extract administered in ethanol. *Toxicol*; 131: 93-98.
- ❖ **Obianime, A. W.** and Roberts, I. I. (2009) Antioxidants, cadmium-induced toxicity, serum biochemical and the histological abnormalities of the kidney and testes of the male Wistar rats. *N. J. Physiol. Sci.*, 2: 177 -185.
- ❖ **OEHHA, Office of Environmental Health Hazard Assessment.** (2001). Proposition 65 maximum allowable daily level (MADL) for reproductive. Toxicity for cadmium (oral route). Reproductive and Cancer hazards. Assessment section. :1-5.
- ❖ **Oh, M.Y.**; Lee, H.; Kim, J.S.; Ryu, W.S.; Lee, S.H. and Ko, S.B. (2014). Cystatin C, a novel indicator of renal function, reflects severity of cerebral microbleeds. *BMC neurol*, 14(1), p.1.
- ❖ **Okonko, D.O.**; Mandal, A.K.; Missouriis, C.G. and Poole-Wilson, P.A. (2011). Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: Prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.*; 58:1241-1251.
- ❖ **Okwu, D.E.** and Okwu, M. E. (2004). Chemical composition of *Spondias mombin* Linn. Plant parts. *J. Sustain Agric Environ.* 6(2): 140-147.
- ❖ **Omer, S.A.**; Adam, S.E.I. and Mohammed, O.B. (2011). Antimicrobial activity of *C. myrrha* against some bacteria and *Candida albicans* isolated from Gazelles at King Khalid Wildlife Research Centre. *Res. J. Med. Plant.* 5(1): 65 – 71.
- ❖ **Onwuka, F. C.**; Erhabor, O.; Eteng, M. U. and Umoh, I. B. (2010). Ameliorative effect of cabbage extract on cadmium induced changes on hematology and biochemical parameters of albino rats, *J Toxicol Environ Health Sci*, 2 (11).
- ❖ **Ortega, E.**; Lorenzo, M.L.; Lopez, M.C. and Cabrera, C. (1998): Cadmium contamination of vegetable crops, farmlands and irrigation waters. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 154: 55 – 81.

- ❖ **O'Seaghdha**, C.M.; Tin, A.; Yang, Q.; Katz, R.; Liu, Y. and Harris, T. (2014). Association of a cystatin C gene variant with cystatin C levels, CKD, and risk of incident cardiovascular disease and mortality. *Am J. of Kidney Diseases*, 63(1), :16-22.
- ❖ **Ozer**, J.S.; Chetty, R.; Kenna, G.; Koppiker, N.; Karamjeet, P.; Li, D.; Palandra, J.; Lanevski, A.; Souberbielle, B.E. and Ramaiah, S. (2010). Recommendations to qualify biomarker candidates of drug-induced liver injury. *Biomark Med* 4:475–483.
- ❖ **Ozturk**, H.S.; Kavutcu, M.; Canbolat, O.; Kacmaz, M.; Hadi-Ya, M. and Durak, I. (1997). The effects of gentamicin and vitamin E on enzymatic anti-oxidant defence in guinea lung. *J.Clin. Pharm. Ther.* 22:411-414.
- ❖ **Panemongalore**, N. (1986). Direct observation of changes in function of the renal tubule caused by certain poisons. *Trans Assoc. American Physicians*.25:84-96.
- ❖ **Papadopoulou-Marketou**, N.; Skevaki, C.; Kosteria, I.; Peppas, M.; Chrousos, G.P. and Papassotiropoulou, I. (2015). NGAL and cystatin C: two possible early markers of diabetic nephropathy in young patients with type 1 diabetes mellitus: one year follow up. *Hormones (Athens, Greece)*, 14(2) ; 232-40.
- ❖ **Paragas**, N.; Qiu, A.; Zhang, Q.; Samstein, B.; Deng, S.X.; Schmidt-Ott, K.M.; Viltard, M.; Yu, W.; Forster, C.S.; Gong, G.; Liu, Y.; Kulkarni, R.; Mori, K.; Kalandadze, A.; Ratner, A.J.; Devarajan, P.; Landry, D.W.; D'Agati, V.; Lin, C.S. and Barasch, J. (2011). The NGAL Reporter Mouse Detects the Response of the Kidney to Injury in Real Time. *Nature Medicine*, 17, 216-222.
- ❖ **Paraskeva**, M.P.; Vuuren, S.F.; Zyl, R.L.; Davids, H. and Viljoen, A.M. (2008). The in vitro biological activity of selected South African *Commiphora* species. *J. Ethnopharmacol.* 119: 673 - 679.
- ❖ **Parikh**, C.R. and Devarajan, P. (2008). New biomarkers of acute kidney injury. *Crit Care Med* 36: S159–S165.
- ❖ **Parikh**, C.R.; Coca, S.G.; Thiessen-Philbrook, H.; Shlipak, M.G.; Koyner, J.L.; Wang, Z.; Edelstein, C.L.; Devarajan, P.; Patel, U.D.; Zappitelli, M.; Krawczeski, C.D.; Passik, C.S.; Swaminathan, M. and Garg, A.X. (2011). Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J. American Soc Nephrol* 22:1748–1757.
- ❖ **Parikh**, C.R.; Lu, J.C.; Coca, S.G. and Devarajan, P. (2010). Tubular proteinuria in acute kidney injury: a critical evaluation of current status and future promise. *Ann Clin Biochem* 47:301–312.

- ❖ **Park, S.;** Kim, C.S.; Lee, J.; Suk, K. J. and Kim, J. (2013). Effect of regular exercise on the histochemical changes of d-galactose-induced oxidative renal injury in high-fat diet-fed rats. *Acta Histochem Cytochem* ; 46(4): 111-119.
- ❖ **Pascal, M.;** Siorat, F.; Lorvelec, O.; Yésou, P. and Simberloff, D. (2005). A pleasing Norway rat eradication consequence: two shrew species recover. *Diversity and Distribution* 11:193-198.
- ❖ **Pascaul, J.** and Liano, J. (1995). The elderly patient with acute renal failure. *J. American Soc. Nephron.*; 6: 144 – 153.
- ❖ **Patel, N.S.;** Collin, M. and Thiemermann, C. (2004). Urocortin does not reduce the renal injury and dysfunction caused by experimental ischemia/reperfusion. *Eur J Pharmacol.*;496(1-3):175-180.
- ❖ **Pavkov, M.E.** and Nelson, R.G. (2014). Improved early risk stratification with cystatin C-based estimated GFR. *American journal of kidney diseases: the official J. of the Nat Kidney Foundation*, 63(5), pp.745-748.
- ❖ **Pecere, T.;** Gazzola, M.V.; Mucignat, C.; Parolin, C.; Vecchia, F.D.; Cavaggioni, A.; Basso, G.; Diaspro, A.; Salvato, B.; Carli, M. and Palu, G. (2000). Aloe-emodin is a new type of anticancer agent with selective activity against neuroectodermal tumors. *Cancer Res.*; 60: 2800-2804.
- ❖ **Peck, C.C.;** Baily, F.J. and Moore, G.L. (1977). Enhanced solubility of 2,8-dihydroxyadenine (DOA) in human urine *Transfusion* ; 17:383-390.
- ❖ **Peralta, C.A.;** Shlipak, M.G.; Judd, S.; Cushman, M.; McClellan, W.; Zakai, N.A. Safford, M.M.; Zhang, X.; Muntner, P. and Warnock, D. (2011). Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 305:1545-1552.
- ❖ **Perico, N.;** Cattaneo, D. and Remuzzi, G. (2009). Kidney injury molecule 1: in search of biomarkers of chronic tubulointerstitial damage and disease progression. *American J. of Kidney Diseases*, 53(1): 1-4.
- ❖ **Perireia, B. J.;** Sayegh, M. H. and Blake, P. (2005). *Chronic Kidney Disease, Dialysis and Transplantation*. 2nd ed. Elsevier Saunders: Philadelphia, Pennsylvania.
- ❖ **PHG, Public Health Goal.** (1999). Cadmium in drinking water. Office environmental health hazard assessment, California Environmental Protection Agency, Pesticide and Environ. Toxicol. section.:1-20.

- ❖ **Phillips, J.A.**; Holder, D.J.; Ennulat, D.; Gautier, J.C.; Sauer, J.M. and Yang, Y. (2016). Rat Urinary Osteopontin and Neutrophil gelatinase-associated lipocalin Improve Certainty of Detecting Drug-Induced Kidney Injury. *Toxicol. Sci.*,151(2):214-223.
- ❖ **Pier, A. C.** (1987). Aflatoxicosis and immunosuppression in mammalian animals. In US Universities-CIMMYT Maize Aflatoxin Workshop, El Batan, Mexico (Mexico), 7-11. CIMMYT.
- ❖ **Piscator, M.**; Bjork, L. and Nordberg, M. (1981). B2 – Microglobulin levels in serum and urine of cadmium expose rabbits. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 54:73-81.
- ❖ **PoECKel, D.** and Werz, O. (2006). Boswellic acids: biological actions and molecular targets. *Curr Med Chem.*; 13:3359–69.
- ❖ **PoECKel, D.**; Tausch, L.; George, S.; Jauch, J. and Werz, O. (2006). 3-O-acetyl- 11-keto-boswellic acid decreases basal intracellular Ca²⁺ levels and inhibits agonist-induced Ca²⁺ mobilization and mitogenactivated protein kinase activation in human monocytic cells. *J. Pharmacol Exp Ther.*; 316:224–232.
- ❖ **Poniatowski, B.**; Malyszko, J.; Bachorzewska-Gajewska, H.; Malyszko, J.S. and Dobrzycki, S. (2009). Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *Kidney Blood Press Res*; 32:77-80.
- ❖ **Poreba, R.**; Gac, P.; Poreba, M.; Antonowicz-Juchniewicz, J. and Andrzejak, R. (2011). Relation between occupational exposure to lead, cadmium, arsenic and concentration of cystatin C. *Toxicol.* 283:88–95.
- ❖ **Pourahmed, J.** and O'Brien, P. (2000). A comparison of hepatocyte cytotoxic mechanisms for Cu +2 and Cd+2. *Toxicol.*, 143 (3): 263 – 273.
- ❖ **Prabhu, A.**; Sujatha, D.I.; Ninan, B. and Vijayalakshmi, M.A. (2010). Neutrophil gelatinase associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Annal. Vasc. Surg.*;24(4):525-531.
- ❖ **Prajapati, N.D.**; Purohit, S.S.; Sharma, A.K. and Kumar, T. A. (2009). Hand Book of Medicinal Plants. 1st ed. Jodhpur: Agrobios.: 96.
- ❖ **Prozialeck, W.C.** and Edwards, J.R. (2010). Early biomarkers of cadmium exposure and nephrotoxicity. *Biomaterials* 23:793–809.
- ❖ **Prozialeck, W.C.** and Edwards, J.R. (2012). Mechanisms of cadmiuminduced proximal tubule injury: new insights with implications for biomonitoring and therapeutic interventions. *J. Pharmacol Exp Ther* 343:2–12.

- ❖ **Prozialeck**, W.C.; Edwards, J.R.; Vaidya, V.S. and Bonventre, J.V. (2009b). Preclinical evaluation of novel urinary biomarkers of cadmium nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 238:301–305.
- ❖ **Prozialeck**, W.C.; Vaidya, V.S.; Liu, J.; Waalkes, M.P.; Edwards, J.R.; Lamar, P.C.; Bernard, A.M.; Dumont, X. and Bonventre, J.V. (2007). Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney Inter.* 72:985–993.
- ❖ **Pungle**, P.; Banavalikar, M.; Suthar, A.; Biyani, M. and Mengi, S. (2003). Immunomodulatory activity of boswellic acids of *Boswellia serrata* Roxb, *Indian J. Exp Biol*, 41. (12): 1460-1462.
- ❖ **Puri**, V. and Saha, S. (2003). Comparison of acute cardiovascular effect of cadmium and captopril in relation to oxidantal angiotensim converting enzyme activity in rats. *Drug. Chem. Toxicol.* 26:213-218.
- ❖ **Quinlan**, G. J.; Martin, G. S.; and Evans, T. W. (2005). Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepato*; 41: 1211–1219.
- ❖ **Qureshi**, S.; al-Harbi, M. M.; Ahmed, M. M.; Raza, M.; Giangreco, A. B. and Shah, A. H. (1993). Evaluation of the genotoxic, cytotoxic, anti-tumor properties of *Commiphora molmol* using normal and Ehrlich ascites carcinoma cellbearing Swiss albino mice. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 33:130–138.
- ❖ **Rahman**, I. and lowe, P.T. (2006). Effect of dietary supplementation with oregano essential oil on performance of broilers after experimental infection with *Eimeria tenella*. *Archive Tierernahrung.* 57:99-106.
- ❖ **Rahman**, M.M.; Garvey, M.; Piddock, L.J. and Gibbons, S. (2008). Antibacterial terpenes from the oleo-resin of *Commiphora molmol* (Engl.). *Phytother. Res.* 10: 1356- 1360.
- ❖ **Rajendra**, C.E.; Kumar, D.H.; Yeshoda, S.V.; Nadaf, M.A. and Hanumanthraju, N. (2013). Comparative evaluation of antimicrobial activity of methanolic extract of curcuma longa along with *Boswellia serrata*. *IJRPC.*;3(3);534-536.
- ❖ **Rao**, M.R.; Khan, Z.A. and Shah, A.H. (2001). Toxicity studies in mice of *Commiphora molmol* oleo–gum–resin. *J. Ethnopharmacol. pharmacol* ;76(2):151–154.
- ❖ **Rapper**, S.De .; Van Vuuren , S.F. ; Kamatou , G.P.P. ; Viljoen , A.M. and Dagne , E. (2012). The additive and synergistic antimicrobial effects of select frankincense and myrrh oils – a combination from the pharaonic pharmacopoeia. *Letters in Applied Microbiol.* 54: 352–358.

- ❖ **Rashan, L.**; Hakkim, F.; Idrees, M, *et al.* (2019). *Boswellia* gum resin and essential oils: Potential health benefits − An evidence-based review. *Int. J. Nutr. Pharmacol. Neurol. Disease.* **9**(2): 53-71.
- ❖ **Reyes, J.L.**; Jijon, E.M.; Munoz, R.R.; Garcia, P.B.; Garcia, Y.D. and Namorado, M.C. (2013). Tight Junction Proteins and Oxidative Stress in Heavy Metals-Induced Nephro- toxicity. *Biomed. Res. Int.*, 1-14.
- ❖ **Rho, H. S.**; Ghimeray, A. K.; Yoo, D. S.; Ahn, S. M.; Kwon, S. S.; Lee, K. H.; Cho, D. H. and Cho, J.Y. (2011). Kaempferol and Kaempferol Rhamnosides with Depigmenting and Anti-Inflammatory Properties. *J Molecules*, 16, 3338-3344.
- ❖ **Ribichini, F.**; Gambaro, G.; Graziani, M.S.; Pighi, M.; Pesarini, G.; Pasoli, P. (2012). Comparison of serum creatinine and cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy after coronary angiography and interventions. *Clin chem*, 58(2):.458-464.
- ❖ **Ricci, Z.**; Ronco, A. and Claudio, S. (2012). New insights in acute kidney failure in the critically ill. *Swiss Medical Weekly*142, 13662.
- ❖ **Roels, H.**; Bernard, A.; Buchet, J.P.; Goret, A.; Lauwerys, R.; Chettle, D.R.; Harvey, T.C. and Haddad, I.A. (1979). Critical concentration of cadmium in renal cortex and urine. *Lancet* 1:221.
- ❖ **Rood, A.S.**; McGavran, P.D.; Aanenson, J.W. and Till, J.E. (2001). Stochastic estimates of exposure and cancer risk from carbon tetrachloride released to the air from the rocky flats plant. *Risk Anal*; 21: 675–695.
- ❖ **Rose, B. D.** and Rennke, H. G. (1994). Signs and symptoms of chronic renal failure. *Renal Pathophysiol – The essentials*. Baltimore, Williams and Wilkins, P. 276-300.
- ❖ **Rostami, Z.** and Lessan-Pezeshki, M. (2010). Role of NGAL for the Early Detection of Acute Kidney Injury. *Nephro-Urol Mon*;2(3):387-389.
- ❖ **Roy, N.K.**; Deka, A.; Bordoloi, D.; Mishra, S.; Kumar, A.P.; Sethi G. (2016). The potential role of boswellic acids in cancer prevention and treatment. *Cancer Lett.*: 377:74–86.
- ❖ **Royackers, A.A.N.M.**, (2014). Biological markers for kidney injury and renal function in the intensive care unit.
- ❖ **Roze, L.V.**; Chanda, A. and Linz, J.E. (2011). Compartmentalization and molecular traffic in secondary metabolism: a new understanding of established cellular processes. *Fungal Genetics and Biol.* 48:35–48.
- ❖ **Rule, A.D.** and Larson. T.S. (2008). Do we need another equation to estimate GFR from serum creatinine in renal allograft recipients? *Nephrol Dial Transplan.*

- ❖ **Rule**, A.D.; Bailey, K.R.; Lieske, J.C.; Peyser, P.A. and Turner, S.T., (2013). Estimating the glomerular filtration rate from serum creatinine is better than from cystatin C for evaluating risk factors associated with chronic kidney disease. *Kidney inter*, 83(6): .1169-1176.
- ❖ **Sabbiseti**, V. S.; Waikar, S. S.; Antoine, D. J.; Smiles, A.; Wang, C.; Ravisankar, A.; Ito, K.; Sharma, S.; Ramadesikan, S.; Lee, M.; Briskin, R.; De Jager, P.L.; Ngo, T.T.; Radlinski, M.; Dear, J.W.; Park, K.B.; Betensky, R.; Krolewski, A.S. and Bonventre, J.V. (2014). Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J. of the American Society of Nephrol*, 25(10): 2177-2186.
- ❖ **Sabina**, E.P.; Indu, H. and Rasool, M. (2012). Efficacy of boswellic acid on lysosomal acid hydrolases, lipid peroxidation and anti-oxidant status in gouty arthritic mice. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2:128–33.
- ❖ **Sabolic**, I.; Herak-Kramberger, C.M. and Brown, D. (2001). Subchronic cadmium treatment affects the abundance and arrangement of cytoskeletal proteins in rat renal proximal tubule cells. *Toxicol.* ; 165: 205-216.
- ❖ **Sabolic**, I.; Herak-Kramberger, C.M.; Blanusa, M.; Brown, D. (2000). Loss of brush-border proteins in cadmium-induced nephrotoxicity in rat. *Period Biol*; 102: 33-41.
- ❖ **Sabolic**, I.; Ljubojevic, M.; Herak – Kramberger, C. and Brown, D. (2002). Cd – MT causes endocytosis of brush – broder transporters in rat renal proximal tubules. *American. J. Renal Physiol*. 283:389-402.
- ❖ **Saeid**, S. and Tariq, P. (2007). Antibacterial activites of emblica officinalis and (*Coriandrum sativium L.*) against gram negative urinary pathogens. pak . *J. Pharm Sci* : 20 (1): 32-35.
- ❖ **Safayhi**, H.; Sailer, E.R. (1995). Ammon, H.P. Mechanism of 5-lipoxygenase inhibition by acetyl-11-keto-beta-boswellic acid. *Mol Pharmacol.*; 47:1212–6.
- ❖ **Sahay**, M.; Karla, S. and Bandgar, T. (2012). Renal endocrinol: new the frontier. *Indian J. Endocr. Metab.*, 16: 154-155.
- ❖ **Saibara**, T.; Toda, K.; Wakatsuki, A. and Ogawa. (2003). Protective effect of 3-methel-1-pyeny-2-pyrazolin-5-one, free radical scavenger, on acute toxicity of parquet in mice. *Toxicol lett* ; 134:51-54.
- ❖ **Sailer**, E.R.; Subramanian, L.R.; Rall, B. and Hoernlein, R.F.; Ammon, H.P. and Safayhi, H. (1996). Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA): Structure requirements for binding and 5- lipoxygenase inhibitory activity. *Br J. Pharmacol.*;117(4): 615–618.

- ❖ **Sakorafas, G.H.**; Krespis, E. and Pavlakis, G. (2002). Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective .*Surg Oncol.*, 10(4): p. 183-92.
- ❖ **Salama, A.**; Ibrahim, W.; El-Nimr, T.; Abd El-Rahman, M.A. and Tousson , E. (2014). Effect of Myrrh Extract (Mirazid®) on Experimentally Diabetic Rats. *Pharmacologia*. 5(4): 135 – 142.
- ❖ **Salama, A.** and Mueller-Eckhardt. C. (1987). Cianidanol and its metabolites bind tightly to red cells and are responsible for the production of auto- and/or drug-dependent antibodies against these cells. *British J. of Haematology* 66, 263-266.
- ❖ **Salinska, A.**; Wiostowski, T. and Zambrzycka, E. (2012). Effect of dietary cadmium and/or lead on histopathological changes in the kidneys and liver of bank voles *Myodes glareolus* kept in different group densities. *Ecotoxicol.*, 21(8): 2235–2243.
- ❖ **Sapna, S.**; Patel, M.Z.; Molnar, J.A.; Tayek, J. H.; Ix, N. N.; Benner, D.; Heymsfield, S.; Joel, D.; Csaba, K.P. and Kalantar-Zadeh, K.K. (2013). Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease. *J. Cachexia Sarcopenia. Muscl.* 4(1): 19–29.
- ❖ **Sarkate, A.** and Dhaneshwar, S.S. (2017). Investigation of mitigating effect of colonspecific prodrugs of boswellic acid on 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acidinduced colitis in Wistar rats: design, kinetics and biological evaluation. *World J Gastroenterol.*; 23:1147–62.
- ❖ **Sarwar, M.**; Kaur, G.; Jabbar, Z.; Javed, K. and Athar, M. (2007). “Eruca sativa seeds possess antioxidant activity and exert a protective effect on mercuric chloride induced renal toxicity”. *Food and Chemical Toxicol.* 45:910–920.
- ❖ **Sato, M.** and Takizawa, Y. (1982). Cadmium-binding proteins in human organs. *J. Toxicol. lett.* 11(3-4): 73-269.
- ❖ Savill, J. and Fadok, V. (2000). Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature.*; 407: 784–788.
- ❖ **SCAN, Scientific Committee on Animal Nutrition.** (2003). Opinion of the Undesirable Substances in feed, adopted on 20 February, updated on April.
- ❖ **Schiffl, H.** and Lang, S.M. (2012). Update on biomarkers of acute kidney injury: moving closer to clinical impact? *Molecular diagnosis and therapy.* 16(4):199–207.
- ❖ **Searcy, R. L.**, (1969). Diagnostic biochemistry. Mc Graw – Hill Book Company; USA: 510 - 550.
- ❖ **Searcy, R.L.**, Reardon, J.E. and Foreman, J.A. (1967). A new photometric method for serum urea nitrogen determination. *Amer. J. Med. Technol.*, 33:15-20.

- ❖ **Seenivasan**, P.; Manickkam, J. and Savarimuthu, I. (2006). *In vitro* antibacterial activity of some plant essential oils. *BMC Comlem. Altern. M.*, 6:39.
- ❖ **Shah**, S. A.; Rathod, I. S.; Suhagia, B. N.; Pandya, S. S. and Parmar, V. K. (2008). A simple high-performance liquid chromatographic method for the estimation of Boswellic acids from the market formulations containing *Boswellia serrata* extract, *J. Chromatogr Sci*, 46(8) 735-738.
- ❖ **Shahidi**, G. H. (2004). Screening for Antibacterial properties of some Iranian plants against two strains of Escherichia coli. *Asian J. Plant Scie*; 3 (3):310- 314.
- ❖ **Shaikh**, Z. A.; Vu, T. T. and Zaman, K. (1999): Oxidative stress as a mechanism of chronic cadmium – induced hepatotoxicity and renal toxicity and protection by antioxidant. *Toxicol. Appl. Pharmacol .*, 154 (3) : 256 – 263.
- ❖ **Shaikh**, Z.A.; Northup, J.B. and Vestergaard, P. (1999). Dependence of cadmium-metallothionein nephrotoxicity on glutathione. *J. Toxicol Environ Health A* 57:211–222.
- ❖ **Shao**, D. *et al.* (2015) Inhibition of Gallic Acid on the Growth and Biofilm Formation of Escherichia coli and Streptococcus mutans. *J Food Sci* 80, M1299–1305.
- ❖ **Shao**, X.; Tian, L.; Xu, W.; Zhang, Z.; Wang, C.; Qi, C.; et al., (2014). Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *PLoS One*, 9(1), p.e84131.
- ❖ **Sharma**, A.P.; Kathiravelu, A.; Nadarajah, R.; Yasin, A. and Filler, G. (2009). Body mass does not have a clinically relevant effect on cystatin C eGFR in children. *Nephrol Dial Transplant* 24:470–474.
- ❖ **Sheir**, Z.; Nasr, A.; Massoud, A.; Salama, O.; Badra, G.; E-Shennawy, H.; Hassan, N. and Hammad, S. (2001). A safe effective, herbal antischistosomal therapy derived from Myrrh. *American J. Trop. Med. Hyg.*; 65(6): 700-704.
- ❖ **Shelley**, R.; Kim, N.S.; Parsons, P.; Lee, B.K.; Jaar, B.; Fadrowski, J.; Agnew, J.; Matanoski, G.M.; Schwartz, B.S.; Steuerwald, A.; Todd, A.; Simon, D. and Weaver, V.M. (2012). Associations of multiple metals with kidney outcomes in lead workers. *Occup Environ Med* 69:727–735.
- ❖ **Shen**, T. and Lou, H.X. (2008). Chemical constituents from resin of *Commiphora* species and their biological activities. *Nat. Prod. Res. Dev.*, 20(2): 360-366.
- ❖ **Shlipak**, M.G.; Mattes, M.D. and Peralta, C.A. (2013). Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *American J. of Kidney Dis*, 62(3), pp.595-603.

- ❖ **Shobeiri, N. S.** (2009). Acterization of vascular calcification in a rodent model of chronic kidney disease; thesis submitted to the department of pharmacology and toxicology in conformity with the requirements for the degree of master of science queen's university kingston, ontario, canada.
- ❖ **Shuaib, M.; Ali, M. and Naquvi, K.J.** (2013). Tetraterpenyl esters from the oleo-resin of *C. myrrha* (Nees) Engl. *Der Pharma Chemica*. 5(2):133- 138.
- ❖ **Shuaib, M.; Ali, M. and Naquvi, K.J.** (2014). New lanostene-type triterpenes from the oleo-gum resin of *C. myrrha* (NEES) Engl. *Inter J. of Pharmacy and Pharm Sci*. 6(5): 372- 375.
- ❖ **Siamopoulos, K.C. and Kalaitzidis, R.G.** (2010). Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease. *European Nephrol*. 4: 8–13.
- ❖ **Siddiqui, M.F.** (2010). Cadmium induced renal toxicity in male rats, *Rattus rattus* . *Eastern J. of Med.* (15) 93-96.
- ❖ **Siddiqui, M.F.; Ahmad, R.; Hasnain, A. and Ahmad, W.** (2006). Micronuclei induction and chromosomal aberrations in *Rattus norvegicus* by chloroacetic acid and chlorobenzene. *Ecotox Environ Safety*; 65: 159-164.
- ❖ **Siddiqui, M.Z.** (2011). *Boswellia serrata*, a potential anti-inflammatory agent: an overview. *Indian J. Pharm. Sci.*; 73:255–61.
- ❖ **Silva, N.C.C. and Junior, F.A.** (2010). Biological properties of medicinal plants: a review of their antimicrobial activity. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. Vol.16(3): 402-413.
- ❖ **Singh, B.; Kaur, P.; Gopichand; Singh, R.D. and Ahuja, P.S.** (2008). Biology and chemistry of *Ginkgo biloba*. *Fitoterapia*. 79: 401–418.
- ❖ **Singh, B.; Kumar, R.; Bhandari, S.; Pathania, S. and Lal, B.** (2007). Volatile constituents of natural *Boswellia serrata* oleo-gum-resin and commercial samples, *Flavour Fragr J*, 22(2) 145-147.
- ❖ **Smith, A.J., Oertle, J., Warren, D. and Prato, D.** (2016). Quercetin: A Promising Flavonoid with a Dynamic Ability to Treat Various Diseases, Infections, and Cancers. *J. of Cancer Therapy*, 7, 83-95.
- ❖ **Smith, R. J. and Winder. M.L.** (1996). Medicinal garden. In: *The national herb garden guidebook* (Ober, R., Ed). The herb society of America, spring field. A.:61-71.
- ❖ **Sofowora, A.; Ogunbodede, E. and Onayade, A.** (2013). The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *African J. Tradit Complement Altern Med.*; 10: 210-29.

- ❖ **Soliman**, O.E.; El-Arman, M., Abdul-Samie, E.R.; El-Nemr, H.I. and Massoud, A. (2004). Evaluation of myrrh (Mirazid) therapy in fascioliasis and intestinal schistosomiasis in children: immunol and parasitol study. *J. Egypt Soc Parasitol.*; 34(3): 941-966.
- ❖ **Soni**, P.D.; Upadhyay, S. U. and Upadhyay, U. M. (2013). A review on *Commiphora myrrha*. *Pharma science monitor an Inter. J. of Pharma. sci.* 4(3): 171-205.
- ❖ **Steven**, D. and Ehrlich, N.M.D. (2011). Solutions Acupuncture, a private practice specializing in complementary and alternative medicine, Phoenix, AZ. Review provided by Veri Med Healthcare Network.
- ❖ **Stevens**, A. and Lowe, J. (2000). *Pathol*, 2nd edition, Mosby, Edingborough, : . 350-375.
- ❖ **Stevens**, L.A.; Coresh, J.; Greene, T. and Levey, A.S., (2006). Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *New England J. of Medicine*, 354(23): 2473-2483.
- ❖ **Stevens**, L.A.; Padala, S. and Levey, A.S. (2010). Advances in glomerular filtration rate-estimating equations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19:298–307.
- ❖ **Stevens**, L.A.; Schmid, C.H.; Greene, T.; Li, L.; Beck, G.J.; Joffe, M.M; et al. (2009). Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney inter*, 75(6), : .652-660.
- ❖ **Steyn**, M. (2003). A field guide, southern Africa *Commiphora / 'n Veldgids*, Suider-Afrika *Commiphora*. Published by the author, Polokwane. 92.
- ❖ **Stockelman**, M.G.; Lorenz, J.N.; Smith, F.N. et al. (1998). Chronic renal failure in a mouse model of human adenine phosphoribosyl transferase deficiency. *Am J Physiol.*;275(1): 154–163.
- ❖ **Strack**, D. (1997). Phenolic metabolism. In P.M. Dey and J.B. Harborne (eds), *Plant Biochem*. Academic Press, London. 387–416.
- ❖ **Su**, S.L.; Duan, J.A.; Tang, Y.P.; Zhang, X.; Yu, L.; Jiang, F.R.; Zhou, W.; Luo, D. and Ding, A.W. (2009). Isolation and biological activities of neomyrrhaol and other terpenes from the resin of *Commiphora myrrha* (Jiangsu Key Laboratory to TCM Formulae Research, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, P.R. China) *Planta Medica*. 75(4): 351-355.
- ❖ **Suarez**, B.; Palacios, N.; Fraga, N. and Rodriguez, R. (2005). Liquid chromatographic method for quantifying polyphenols in ciders by direct injection. *J. chromatography A* 1066, 105-110.

- ❖ **Suliman**, S.M.; Hamdouk, M.I. and Elfaki, M.B. (2000). Sudan Association of Physicians, 17th Conference, Friendship Hall, Khartoum, Sudan.
- ❖ **Sultana**, A.; Rahman, K. and Padmaja, A.R. (2013). *Boswellia serrata* Roxb. A traditional herb with versatile pharmacological activity: A review. *IJPSR*;4(6):2106-2117.
- ❖ **Suvarna**, S.K.; Lyaton ,C. and Bancroft , J.D. (2013) . Bancroft’s Theory and practice of histological technique. Seven ed. Elsevier Limited., China. xiv- 604.
- ❖ **Syrovets**, T.; Buchele, B.; Krauss, C.; Laumonnier, Y. and Simmet, T. (2005). Acetyl- boswellic acids inhibit lipopolysaccharide-mediated TNF-alpha induction in monocytes by direct interaction with IkappaB kinases. *J Immunol.*;174: 498–506.
- ❖ **Tabacco**, A.; Meiattini, F.; Moda, E. and Tarli, P. (1979). Simplified enzymic/ colorimetric serum urea nitrogen determination. *Clin. Chem.*, 25: 336- 337.
- ❖ **Taddese**, M. (2012). Evaluation of Binding Capacity of Gum Fraction of Local Myrrh (*C. myrrha* Syn. *C. molmol*) in Granule and Tablet Formulations. M.Sc. thesis. School of Pharmacy, Department of Pharmaceutics and Social Pharmacy. Addis Ababa University. Addis Ababa, Ethiopia.
- ❖ **Tadesse**, W.; Desalegn, G. and Alia, R. (2007). Natural gum and resin bearing species of Ethiopia and their potential applications. *Invest Agrar: Sist Recur For.* 16(3):211-221.
- ❖ **Takada**, Y.; Ichikawa, H.; Badmaev, V. and Aggarwal, B.B. (2006). Acetyl-11-keto-betaboswellic acid potentiates apoptosis, inhibits invasion, and abolishes osteoclastogenesis by suppressing NF-kappa B and NF-kappa B-regulated gene expression. *J. Immunol.*; 176:3127–40.
- ❖ **Tang**, W. and Shaikh, Z. (2001). Renal cortical mitochondrial dysfunction upon cadmium metallothionein administration to Sprague-Dawley rats. *J. Toxicol. Environ. Health.* 63: 221–235.
- ❖ **Tani**, T.; Orimo, H.; Shimizu, A. and Tsuruoka ,S. (2017).Development of a novel chronic kidney disease mouse model to evaluate the progression of hyperphosphatemia and associated mineral bone disease; *Scientific Reports* , 7: 2233.
- ❖ **Tariq**, M.; Ageel, A.M.; Al-Yahya, M.A.; Mossa, J.S.; Al-Said, M.S. and Parmar NS. (1985). Anti-inflammatory activity of *Commiphora molmol*. *Agents and Actions*; 17: 381-382.
- ❖ **Tartre**, A. (1992). Investigation of surface contamination in a cadmium pigment factory. *Appl. Occup. Environ. Hyg.*, 7:318-322.

- ❖ **Termentzi, A.**; Fokialakis, N. and Skaltsounis, A.L. (2011). Natural resins and bioactive natural products thereof as potential antimicrobial agents. *Curr. Pharma.l Design.* 17: 1267 - 1290.
- ❖ **Tewari, G.**; Brijmohan; Tewari, L.; Kishor, K.; Nailwal, T.K. and Singh, M. (2015). Comparative phytochemical composition and antimicrobial potential of leaf and twig extracts of *G. biloba* L. from India. *G- J. of Environmental Sci and Technol.* 2(6): 97 – 100.
- ❖ **Thevenod, F.** and Lee, W.K. (2015). Live and let die: roles of autophagy in cadmium nephrotoxicity. *Toxics* 3:131–151.
- ❖ **Thevenod, F.** and Wolff, N.A. (2015). Iron transport in the kidney: implications for physiology and cadmium nephrotoxicity. *Metallomics*
- ❖ **Thorn,** (2008). *Boswellia serrata*. Monograph. *Altern Med Rev* ;13: 165-167.
- ❖ **Tietz, N.W.** (1986). Textbook of clinical chemistry., W . B. Saunders Philadelphia, : .1271-1281.
- ❖ **Tilahun, G.** (1997). *Boswellia papyrifera* (Del.) Hochst. from Western Tigray. Opportunities, constraints and seed germination responses. MSc Thesis, Swedish University of Agricultural Sciences, Skinnskatteberg.
- ❖ **Togashi, Y.**; Imura, N. and Miyamoto, Y. (2013). Urinary Cystatin C as a renal biomarker and its immunohistochemical localization in anti-GBM glomerulonephritis rats. *Exp Toxicol Pathol* 65:1137–1143.
- ❖ **Tohyama, C.**; Suzui, J.; Homma, S.; Karasawa, M.; Kuroki, T.; Nishimura, H. and Nishimura, N. (1996). Testosterone-dependent induction of metallothionein in genital organs of male rats. *J. Biochem.* 317: 97-102.
- ❖ **Tuorkey, M. J.** (2016). Molecular targets of luteolin in cancer. *European J. of Cancer Prevention,* 25:65–76.
- ❖ **Urquiaga, I.** and Leighton, F. (2000). Plant polyphenol antioxidant and Oxidative stress. *Biol Res.* 33:159-165.
- ❖ **USRDS, US Renal Data System.** (2002). Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD.
- ❖ **Vaidya, V. S.**; Waikar, S. S.; Ferguson, M. A.; Collings, F. B.; Sunderland, K.; Gioules, C.; Bradwin, G.; Matsouaka, R.; Betensky, R. A.; Curhan, G. C. (2008b). Urinary biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans. *Clin. Transl. Sci.* 1: 200–208.

- ❖ **Vaidya, V. S.,** Ramirez, V., Ichimura, T., Bobadilla, N. A., and Bonventre, J.V. (2006). Urinary kidney injury molecule-1: A sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 290: F517–F529.
- ❖ **Vaidya, V.S.;** Ferguson, M.A. and Bonventre, J.V. (2008a). Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 48:463–493.
- ❖ **Vaidya, V.S.;** Ozer, J.S.; Dieterle, F. (2010). Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in a multisite preclinical biomarker qualification study. *Nature Biotechnol* 28(5): 478–485.
- ❖ **Van de Vrie, M.;** Deegens, J.K.; van der Vlag, J. and Hilbrands, L.B. (2014). Effect of long-term storage of urine samples on measurement of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). *American J. of Kidney Disease* 63(4): 573-576.
- ❖ **Van Timmeren, M.M.;** Van Den Heuvel, M.C.; Bailly, V., et al. (2007). Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease. *J. Pathol.;* 212: 209–217.
- ❖ **Verrelli, M.** (2006). Chronic renal failure. *Nephrol;* 20 :1- 20.
- ❖ **Vijayasimha, M.;** Padma, V.V.; Mujumdar, S.K.D.; Satyanarayana, P.V.V. and Yadav, A. (2014). Kidney injury molecule-1: A urinary biomarker for contrast-induced acute kidney injury. *Medical J of Dr. DY Patil University,* 7(3), 321.
- ❖ **Vollensen, K.** (1985). Studies in Burseraceae of North Eastern Africa. *Kew Bull.* 40: 39- 76.
- ❖ **Waanders, F.;** Navis, G. and van Goor, H., (2010). Urinary tubular biomarkers of kidney damage: potential value in clinical practice. *American J. of Kidney Diseases,* 55(5) :813-816.
- ❖ **Waanders, F.;** van Timmeren, M.M.; Stegeman, C.A.; Bakker, S.J. and van Goor, H. (2010). Kidney injury molecule- 1 in renal disease. *The J. of pathol,* 220(1): 7-16.
- ❖ **Waheed, H.J.;** (2015). A Comparative Study for Cystatin C and Some Biochemical Markers for Predicting Diabetic Nephropathy in Iraqi Patients. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci,* 4(3),:108-
- ❖ **Waikar, S.S.;** Sabbiseti, V.; Arnlov, J.; Carlsson, A.C.; Coresh, J.; Feldman, H.I.; et al., (2016). Relationship of proximal tubular injury to chronic kidney disease as assessed by urinary kidney injury molecule-1 in five cohort studies. *Nephrol Dialysis Transplantation,* gfw203.

- ❖ **Wallin, M.;** Sallsten, G.; Lundh, T. and Barregard, L. (2014). Low-level cadmium exposure and effects on kidney function. *Occup Environ Med* 71:848–854.
- ❖ **Wan, L.;** Bellomo, R.; Giantomasso, D.D. and Ronco, C. (2003). The pathogenesis of septic acute renal failure. *Curr Opin Crit Care*; 9:496–502.
- ❖ **Wanda, M.;** Colin, G. and Mathew, A. (2002). Handbook of toxicol pathology. 2nd ed. 1,2 USA.
- ❖ **Wang, K.;** Zhu, X.; Zhang, K.; Zhu, L. and Zhou, F. (2014). Investigation of gallic acid induced anticancer effect in human breast carcinoma MCF-7 cells. *J. Biochem Mol Toxicol* 28, 387–393.
- ❖ **Wang, L.;** Li, J. and Liu, Z. (2010). Effects of lead and/or cadmium on the oxidative damage of rat kidney cortex mitochondria. *Biol. Tr. El. Res.*, 137: 69–78.
- ❖ **Wang, L.;** Wang, H.; Hu, M.; Cao, J.; Chen, D. and Liu, Z. (2009). Oxidative stress and apoptotic changes in primary cultures of rat proximal tubular cells exposed to lead. *Arch. Toxicol.*, 83: 417-427.
- ❖ **Weaver, V.M.;** Kim, N.S.; Lee, B.K.; Parsons, P.J.; Spector, J.; Fadrowski, J.; Jaar, B.G.; Steuerwald, A.J.; Todd, A.C.; Simon, D. and Schwartz, B.S. (2011). Differences in urine cadmium associations with kidney outcomes based on serum creatinine and Cystatin C. *Environ Res.* 111:1236–1242
- ❖ **Weber, L.W. and Boll, M.** (2003). Hepatotoxicity and mechanism of action of haloalkanes: carbon tetrachloride as a toxicol model. *Crit Rev Toxicol*; 33: 105-136.
- ❖ **WHO, World Health Organization?** (2006). Air quality quite lines, cadmium and health, second edition. WHO Regional office for Europe, Copenhagen, Denmark.:1-10.
- ❖ **Wichterman, K.A.;** Baue, A.E. and Chaudry, I.H. (1980). Sepsis and septic shock: a review of laboratory models and a proposal. *J. Surg. Res.*; 29:189–201.
- ❖ **Wijkstrom, Julia.** (2017). Chronic Kidney Disease of Unknown Etiology in Central America and Sri Lanka- Renal Morphology and Clinical Characteristics. PhD. Thesis Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden p (2).
- ❖ **Winking, M.;** Sarikaya, S.; Rahmanian, A.; Jodicke, A. and Böker, D-K. (2000). Boswellic acids inhibit glioma growth: a new treatment option. *J Neurooncol*, 46: 97–103.
- ❖ **Wiostowski, T.;** Dmowski, K. and Ostaszewska, B. E. (2010). Cadmium accumulation, metallothionein and glutathione levels, and histopathological changes in the kidneys and liver of magpie (*Pica pica*) from a zinc smelter area. *Ecotoxicol.*, 19:1066–1073.

- ❖ **Wolff**, N.A.; Abouhamed, M.; Verroust, P.J. and Thevenod, F. (2006). Megalin-dependent internalization of cadmium-metallothionein and cytotoxicity in cultured renal proximal tubule cells. *J. Pharmacol Exp Ther* 318:782–791.
- ❖ **Wu**, C.K.; Chang, M.H.; Lin, J.W.; Caffrey, J.L. and Lin, Y.S. (2011). Renal-related biomarkers and long-term mortality in the US subjects with different coronary risks. *Atherosclerosis* 216:226–236.
- ❖ **Xu**, S.U.; Carlson, M.; Engström, A.; Garcia, R.; Peterson, C. G. B. and Venge, P. (1994). “Purification and characterization of a human neutrophil lipocalin (HNL) from the secondary granules of human neutrophils,” *Scandinavian J. Clin. Lab. Inves.* 54, 5 :365–376.
- ❖ **Xuan**, Z.; Baoqin, H.; Xianxian, S.; Rui, H. and Wanshun ,L. (2015). Effects of Low-Molecular-Weight-Chitosan on the Adenine- Induced Chronic Renal Failure Rats *in vitro* and *in vivo*; *J. Ocean Univ. China* 14 (1): 97-104.
- ❖ **Yalcin**, H.; Anik, M.; Sanda, M.A. and Cakir, A. (2007). Gas chromatography/mass spectrometry analysis of *Laurus nobilis* essential oil composition of Northern Cyprus. *J. Med Food* 10: 715-719.
- ❖ **Yang**, C.; liu, c.; zhou, q.; pie, y. c.; qiu, x. m. and feng, x. (2015). effect of atracylodes rhizome polysaccharide in rats with adenine- induced chronic renal failure. *indian J. Pharm. Sci.*,77(1):103-107.
- ❖ **Yang**, J.; Goetz, D.; Li, J.Y.; Wang, W.; Mori, K.; Setlik, D.; Du, T.; Erdjument-Bromage, H.; Tempst, P.; Strong, R. and Barasch, J. (2002). An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*; 10:1045- 1056.
- ❖ **Yokozawa**, T.; Oura, H.; Nakagawa, H. and Okada, T. (1982). Adenine induced hyperuricemia and renal damage in rats. *Nippon Nogeikagaku Kaishi.*; 56:655.
- ❖ **Yokozawa**, T.; Zheng, P.D.; Oura, H. and Koizumi, F. (1986). Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats. *Nephron.*;44(3):230–234.
- ❖ **Yu**, H.T. (2003). Progression of chronic renal failure. *Archives. Intern. Med.* 163: 1417–1429.
- ❖ **Zahran**, A.; El-Husseini, A. and Shoker, A. (2007). Can cystatin C replace creatinine to estimate glomerular filtration rate? A literature reviews. *American J. of nephrol*, 27(2): 197-205.
- ❖ **Zhang**, J.; Biggs, I.; Sirdarta, J.; White, A. and Cock, I. E. (2016). Antibacterial and Anticancer Properties of *Boswellia carteri* Birdw. and *Commiphora molmol* Engl. Oleo-Resin Solvent Extractions. *Pharmacogn. Commn.*; 6(3) 120-136.

- ❖ **Zhang, P.L.**; Rothblum, L.I.; Han, W.K.; Blasick, T.M.; Potdar, S. and Bonventre, J.V. (2008). Kidney injury molecule-1 expression in transplant biopsies is a sensitive measure of cell injury. *Kidney inter.* 73(5):608-614.
- ❖ **Zhang, Z.**; Wei, F.; Vaziri, N. D.; Cheng, Xian-Long.; Bai, X.; Lin, R. and Zhao, Y. (2015). Metabolomics insights into chronic kidney disease and modulatory effect of rhubarb against tubulointerstitial fibrosis; *Sci. Rep.* 5, 14472.
- ❖ **Zhao, C.**; Ozaeta, P.; Fishpaugh, J.; Rupprecht, K.; Workman, R.; Grenier, F. and Ramsay, C. (2010). Structural characterization of glycoprotein ngal, an early predictive biomarker for acute kidney injury. *Carbohydr Res*; 345:2252-2261.
- ❖ **Zhao, J.B.**; Liu, Y.; Wu, D.X.; Chen, J.Y.; Duan, C.Y.; Chen, S.Q.; et al., (2016). Contrast Volume to Cystatin C-Based Glomerular Filtration Ratio Predicts the Risk of Contrast-Induced Nephropathy After Cardiac Catheterization. *Angiol*, 68 : 1-9
- ❖ **Zhou, X.**; Cai, J.G.; Zhu, W.W.; Zhao, H.Y.; Wang, K. and Zhang, X.F. (2015). Boswellic acid attenuates asthma phenotype by downregulation of GATA3 via inhibition of PSTAT6. *Genet Mol Res.*; 14:7463–8.

Abstract:

This study aimed to find out the effect of the aqueous extract of *Commiphora molmol* L. and *Boswellia serrata* L. on some of the biochemical and histological parameters of the kidney in male Norwegian white rats induced renal failure.

This study was conducted in the animal house of the Department of Life Sciences / College of Education for Pure Sciences / University of Karbala, and was carried out during the period from November 2017 to October 2018, male laboratory rat of the Norwegian type *Rattus norvegicus* was used in this study. The animal of the Department of Life Sciences / College of Science / University of Dhi Qar, and their ages ranged between (8-10) weeks and their average weight ranged between (200-240) grams. These animals were divided into 8 groups, 7 groups were treated with CdCl₂, with a concentration of 0.6 mg / kg of body weight per day for a period of six weeks to induce the outbreak Chronic Renal Failure (CRF) and one group remained without treatment as a negative control group.

In the experiment, 120 adult male rats were divided randomly into 8 groups of equal numbers, each group included 15 rats, and by 5 animals per group, each group was treated with one of the plant concentrations, knowing that one group was divided into three sub groups according to the duration of the dose (a week, Two weeks, three weeks) After the induction of the disease, the animals were fed with aqueous extracts of the Myrrh gum plants, the Kundur gum, and in concentrations (10, 20 and 30) mg / kg of body weight in addition to the negative, positive control group.

The results of the detection of the effective compounds in the aqueous extract of the myrrh and Kundur gummies indicated the presence of a number of active compounds using various chemical reagents, as specific disclosures revealed that

Summary

the extracts contain a number of effective compounds such as: tannins, saponins, cyclosides, turbines, steroids and flavonoids, and a technique has shown (HPLC) High Performance Liquid Chromatography for the Detection of Effective Phenolic, Flavonoids and Resins of the Aqueous and Bacterial Colloidal Aqueous Extract.

Blood samples and nephrectomy were collected from control groups and treated with cadmium chloride and groups treated with the aqueous extract of myrrh and kundur gum after induction of chronic renal failure, to study some biochemical parameters that included measuring the level of each of: Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), Cystatin C (Cys-C), Glomerular Filtration Rate (GFR), Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin (NAGL), creatinine, urea, blood urea nitrogen (BUN), albumin protein, study of pathological histopathological changes in the kidney with the optical microscope and microscope Electronic transmitters of influencing potion groups.

The results of the current study showed that the induction of chronic renal failure with cadmium chloride led functionally and histologically to a significant decrease ($P < 0.05$) in the level of GFR, and a significant increase ($P < 0.05$) in creatinine level, Urea, Blood urea nitrogen, and KIM-1 Albumin, Cys-C, and NGAL for all concentrations and periods compared to the control and treatment groups. The results also indicated that grouping the groups treated with the aqueous extract of the Myrrh and Kundur membranes resulted in a significant increase ($P < 0.05$) in the GFR level, and a significant decrease ($P > 0.05$) in Creatinine, Urea, Blood Urea Nitrogen Level, Albumin, KIM-1, Cys-C, Comparative NGAL E with the positive and negative control groups.

The induction of chronic renal failure resulted in histological changes in the kidneys of the treated animals compared to the control group as changes in the

Summary

kidney tissue occurred with blood congestion, glomerulonephritis, Necrosis, renal tubular degeneration, infiltration of inflammatory cells, and the presence of protein substances in Renal tubules, Bowman's Expansion of Bowman's Capsule, Increased Cellular Glomerulus, while electron microscopy results showed that the accumulation of cadmium chloride was Damaged by the renal tubules, regression decline, cytoplasm degeneration, destruction of the destroyed nucleus, agglomeration of chromatin, edema For mitochondria, the difference in their sizes and shapes, some of which are destructive, Destroyed, and regression of the lining of norms Cristae Endothelium in it.

It can be concluded from the above results that treatment with the aqueous extract of Myrrh and Kunder is a positive effect in repairing the damage caused by Cadmium poisoning to many biological and estrogen-related organisms and organelles Adverse effects and the presence of a clear improvement in the kidney tissue by reducing degenerative and glomerular changes of a radius close to normal, and an improvement in cell organelles as well as an increase in their ability to act as antioxidant and stimulating immunity factors, as well as anti-inflammatory.

Republic of Iraq
Ministry of Higher Education and Scientific Research
University of Karbala
College of Education for Pure Science
Department of Biology



**A comparative study of the effect of aqueous
extract of *Commiphora molmol* L. and *Boswellia
serrata* L. On some biochemical and histological
parameters in male Norwegian white rats induced
renal failure**

A Thesis

**Submitted to The College of Education for Pure Science,
University of Karbala**

**In Partial Fulfillment of The Requirements for The Degree
of Doctorate of Philosophy Ph.D. in Biology / Zoology**

By

Ahmed Neama Issa AL-Moussawi

**B. Sc. Biology / College of Education - Ibn AL-Haitham /
Baghdad University - 2004**

**M. Sc. Biology / College of Education for Pure Science /
Karbala University - 2014**

Supervised by

Prof. Dr. Sattar Jasim Hatrosh

Rabi` Al-Thani 1441 A.H.

December 2019 A.D