المجلة العراقية للعلوم البيطرية، المجلد ٢٦، عدد إضافي ٢، ٢٠١٢ (٨٣-٨٩)
وقائع المؤتمر العلمي السادس، كلية الطب البيطري، جامعة الموصل

التغييرات السلوكية العصبية والكيموحيوية المرافقة للجرع الحادة من عقار اوميكا-٣ في ذكور الجرذان

يمامة زهير صالح[١] وفارس عبد الموجود احمد[٢]

[١] فرع الفسلجة والكيمياء الحياتية والادوية، كلية الطب البيطري، [٢] فرع الفسلجة، كلية طب نينوى، جامعة الموصل، الموصل، العراق

الخلاصة

هدف هذه الدراسة هو بحث التأثير السمي الحاد لعقار اوميكا-٣ على السلوك العصبي والنشاط الحركي لذكور الجرذان داخل الميدان المفتوح بعد ٢ و٢٤ ساعة من المعاملة بالجرع ٢٠٠٠ و٤٠٠٠ و ٦٠٠٠ملغم/كغم من وزن الجسم، فضلا عن دراسة التأثير السمي الحاد للعقار على مستوى الكلوتاثايون والمالونداياالدهايد والشحوم الثلاثية والكلوكوز في مصل الدم. وعند قياس الجرعة المميتة الوسطية لعقار اوميكا-٣ تم استخدام مدى واسع من الجرع من ١٠٠٠-١٠٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم عن طريق الفم ولم يحدث أي حالة موت في الحيوانات. وأظهرت الدراسة وجود تأثير سمي حاد لعقار اوميكا-٣ على السلوك العصبي والنشاط الحركي عند المعاملة بالجرع ٤٠٠٠ و٦٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم في الفم عند المقارنة مع مجموعة السيطرة وتم كشف تلك التأثيرات من خلال عدد من الاختبارات السلوكية بعد ٢ و٢٤ ساعة من المعاملة. سجل اختبار الميدان المفتوح انخفاض معنوي في عدد المربعات المقطوعة وعدد مرات الوقوف. كما سجل فرق معنوي تمثل بانخفاض في عدد مرات إدخال الرأس في الثقوب وذلك في اختبار الفضول في الجرذان. اما في اختبار تجنب حافة المرتفع سجل زيادة معنوية في الفترة اللازمة لتجنب حافة المنحدر ثم سقوط الحيوانات المعاملة بجرعة ٦٠٠٠ ملغم/كغم بعد ٢٤ ساعة من المعاملة. كما ان في اختبار السباحة ظهرانخفاض معنوي في مراتب السباحة عند المعاملة. كما سجل أيضا زيادة معنوية عند المعاملة بالجرع ٤٠٠٠ و٦٠٠٠ملغم/كغم بعد ٢ و ٢٤ ساعة من المعاملة مقارنة مع السيطرة في اختبار الانتحاء الارضي السالب. ولم يسجل اختبار السكون فرق معنوي. اما في الجرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم فلم يسجل اي فرق معنوي في كافة الاختبارات السلوكية عند المقارنة مع مجموعة السيطرة عدا في اختبار الفضول حيث سجل انخفاض معنوي في عدد مرات ادخال الرأس في الثقوب بعد ٢ و٢٤ ساعة من المعاملة. ولم تسجل الاختبارات الكيموحيوية المقاسة في نهاية التجربة بالجرع ٤٠٠٠ و٦٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم اي فرق معنوي في مستوى الكلوتاثايون والمالونداياالدهايد والشحوم الثلاثية والكلوكوز في مصل الدم مقارنة مع السيطرة. نستنتج من هذه الدراسة ان عقار اوميكا-٣ غير سام وعند استعماله بجرعات عالية ادى الى ظهور تغيرات سلوكية عصبية في الجرذان. وان الجرع العالية من اوميكا-٣ لم تؤثر على مستوى زناخة الدهون والكلوتاثيون والشحوم الثلاثية والكلوكوز في مصل الدم.

Neurobehavioral biochemical changes associated with acute administration of omega-3 in male rats

Y. Z. Salih[1] and F. A. Ahmed[2]

[1]Department of Physiology, Biochemistry and Pharmacology, College of Veterinary Medicine, [2]Department of Physiology, Nineveh College of Medicine, University of Mosul, Mosul, Iraq

Abstract

The aim of the study is to determine the toxic effect of omega-3 on the neurobehavioral and motor activity in the open field in male rats after 2 and 24 hr of treatment with 2000, 4000, 6000 mg/kg. The toxic effect of the drug on serum glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA), triglyceride (TG) and glucose levels in male rats was also studied. In the determination of median lethal dose of omega-3, the result showed wide range of dose 1000–10.000 mg/Kg of body weight given orally without any mortality among the treated animals. The study appeared acute toxic effect of omega-3 by 4000 and 6000 mg/Kg of body weight given orally when compared with the control group. These changes were noticed by a number of neurobehavioral tests after 2, 24 hr of treatment. In open field, there was a significant decrease in the number of cross of squares and time of standing up of the rats. There was also significant decrease in numbers of head entrance in holes in pocking test. A significant

increase in the negative geotaxis and cleft avoidance test was noticed after only 24 hours. In swimming test there was a significant decrease in score of swimming, while there was no significant difference in tonic immobility test after 2, 24 hr. However, there was no significant effect on all neurobehavioral tests by the dose 2000 mg/Kg the only significant decrease was noticed in number of head entrance in holes after 2 and 24 hr. In the biochemical tests, omega-3 at doses 4000 and 6000 mg/Kg did not produce a significant changes for serum GSH, MDA, TG, and glucose, compared with the control group. In conclusion, omega-3 is a non-toxic drug. Omega-3 produced neurobehavioral changes in high doses, without any significant change in lipid peroxidation, and serum GSH, TG, and glucose.

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

المقدمة

اوميكا-٣ مصطلح يطلق على الأحماض الدهنية غير المشبعة طويلة السلسلة التي تتكون من ٢٠-٢٢ ذرة كاربون وان اول اصرة مزدوجة في السلسلة تقع بعد ذرة الكاربون الثالثة من نهاية السلسلة ويستخلص عادة من بعض انواع الاسماك وخاصة اسماك المياه الباردة، اسماك السالمون، السردين و التونة كما انه يستخلص من بعض المصادر النباتية مثل بذور الكتان، فول الصويا، اللوز و الجوز (١). ويتكون الاوميكا -٣ من نوعين مختلفين من الاحماض الدهنية الاساسية وهي docosahexaeonoic acid (DHA) و eicosapentaenoic acid (EPA) (٢). واثبتت البحوث ان الاحماض الدهنية هذه ضرورية في تعزيز القدرات العقلية وتحسين المزاج كما انها ضرورية للادراك والسلوك والذاكرة وتتأزر مع التركيب الوظيفي للغشاء الخلوي من خلال تداخلها مع الدهون الفوسفورية Phospholipids المكونة لأغشية الخلايا العصبية (٣) والتي تعد مهمة في التكامل الحيوي للخلية. الحامض الدهني DHA ضروري في تطور الدماغ واكتمال وظائفه حيث يتواجد بتركيز عالي في المادة السنجابية للدماغ وهو المحرض لاغشية الخلايا العصبية لاداء وظائفها والتي تعد ضرورية لنقل اشارات الدماغ وذلك بجعل اغشية تلك الخلايا اكثر سيولة، كما انه يحسن التواصل العصبي بين الخلايا الدماغية وان نقصه يسبب انقطاع هذا التواصل بين اجزاء الدماغ والجسد، بينما يكون الحامض الدهني EPA اكثر تأثيرا على السلوك والذاكرة وكلاً منهما يولدان مؤيضات حامية للاعصاب neuroprotective metabolites (٤).

تستطيع اجسام الحيوانات صناعة بعض الأحماض الدهنية ولكن ليس جميعها وتسمى الأحماض الدهنية التي لا تستطيع صناعتها بالأحماض الدهنية الأساسية والتي يجب اضافتها للغذاء، وتتحطم الاحماض الدهنية عند تعرضها للطبخ والخزن غير الصحيح مما يؤثر على كمية مضادات الأكسدة فيها (٥)، ان إعطاء الحيوانات الحقلية والدجاج الأوميكا- ٣ يساهم في إنتاج لحوم صحية وبيض وحليب تحتوي على نسبة عالية من حامض الأوميكا-٣ (٦)، كذلك فان مساهمة الأحماض الدهنية من نوع الاوميكا-٣ في تكوين غشاءالخلية يلعب دور مهم في الاستجابة الخلوية للاجهاد والذي له دور في احداث امراض عديدة مثل السرطان وانفصام الشخصية والامراض العصبية الاخرى (٧).

ينعكس تداخل الاحماض الدهنية في تركيب الدماغ على الاداء الحركي والسلوكي للحيوان حيث لوحظ وجود ارتفاع معنوي في الاداء السلوكي للجرذان المعاملة بجرعة ٥٠٠ ملغم /كغم في اختبار الميدان المفتوح (٨). وتشير البحوث الحديثة بوجود تأثير كبير للاحماض الدهنية الاساسية على الاشكال السلوكية وارتباطها مع حالات الاجهاد التآكسدي كما تمتلك تلك الاحماض الدهنية تأثير واضح على وظائف الدماغ ومواجهة الحالات السلوكية الناتجة عن الاجهاد الناتج في اختبار السباحة في الجرذان (٩). يعد الاجهاد التآكسدي مخفض لقابلية الخلايا على ازالة السمية للجذور الحرة حيث تدافع الخلايا عن نفسها باستخدام نظام داخلي وخارجي في الخلايا نفسها ومن ضمن النظام الداخلي للخلايا super oxide dismutase (SOD) والكتاليز(CAT) catalase والكلوتاثيون glutathaione (GSH) اما النظام الخارجي فيشمل فيتامين A وE و C وكذلك الكلوتاثيون ايضا كعوامل مضادة للتآكسد في حين يشير مضادات الاكسدة الكلية total antioxidant (TAS) الى كل الجزيئات الدائرة في البلازما وتشمل فيتامين E وC وبيتا كاروتين ولينوليك اسيد والبيليروبين والالبومين وكذلك البروتينات المرتبطة بالمعادن مثل ferritin ceruloplasmin (١٠). تستطيع الخلايا تجاوز الاجهاد الطفيف وتحت الحاد والعودة لوضعها الطبيعي في حين ان الإجهاد المطول القوي قد يؤدي الى تنخر خلوي وموت مبرمج للخلايا Apoptosis (١١،١٠). يعد المالوندايالديهايد MDA احد النواتج الطبيعية للاكسدة الفوقية للدهون والتي تؤدي لتكوين الجذور الحرة (١١).

هناك الكثير من البحوث حول تأثيرالنقص الغذائي للاوميكا -٣ على الصحة البدنية وتأثيراته الدوائية للانسان والحيوان في حين لاتوجد سوى دراسات محدودة جدا عن التأثيرالسمي للجرع العالية من عقارالاوميكا -٣ على الصحة بشكل عام والسلوك العصبي والاداء الحركي بشكل خاص من هنا جاءت فكرة هذه الدراسة لتشمل التأثيرات السمية الحادة للاوميكا -٣ وعلاقتها ببعض الاختبارات الكيموحيوية المرافقة في ذكور الجرذان.

المواد وطرائق العمل

استخدمت في هذه التجربة ذكور الجرذان البالغة وبعمر ٢-٣ شهر وبأوزان تراوحت بين ٣٠٠-٣٥٠ غم وتمت تربية هذه

الحيوانات في ظروف مختبرية قياسية من حيث درجة الحرارة والاضاءة وزودت بالماء والغذاء المخصص لها خلال فترة التجربة.

استخدم في هذه التجربة عقار الاوميكا-٣ من شركة SUNLIFE الالمانية وكان حجم الحقن ٢ مل /كغم من وزن الجسم وتم اعتماد التجارب الاولية في تحديد الجرعة الاولى التي ستعطى للحيوانات وطبقت طريقة الصعود والنزول Up and dawn method (١٢). وجرعت الحيوانات بواسطة محقنة التجريع gavage needle وتمت الزيادة بالجرع بمقدار ثابت وهو ١٠٠٠ ملغم/كغم اذا لم يحصل موت للحيوان واذا مات الحيوان فآن الجرعة تقلل بنفس المقدار.

تكونت حيوانات هذه التجربة من ٤ مجاميع كل مجموعة مكونة من ٦ جرذان اعتبرت المجموعة الاولى مجموعة سيطرة اعطيت الماء المقطر فقط. ام المجموعة الثانية والثالثة والرابعة فقد اعطيت عقار اوميكا-٣ بالجرع ٢٠٠٠، ٦٠٠٠، ٤٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم وعلى التوالي. وتم اجراء الاختبارات السلوكية العصبية بعد ٢ و ٢٤ ساعة، التي شملت اختبار النشاط الحركي والسلوك العصبي للجرذان داخل الميدان المفتوح Open field (٣٤،٣٥)، حيث استخدم صندوق خشبي معد لهذا الغرض وتم تسجيل عدد المربعات المقطوعة وعدد مرات الوقوف بعد وضع الحيوان في وسط الصندوق واستغرق الاختبار لكل حيوان ٣ دقائق. اختبار الانتحاء الأرضي السالب Negative geotaxis (٣٦)، حيث تم باحتساب الوقت الذي يستغرقه الحيوان للاستدارة حيث يعتمد الاختبار على وضع الحيوان بشكل مقلوب على سطح مائل بزاوية ٤٥ درجة ورأسه للأسفل ومؤخرته للأعلى ويحسب الوقت الذي يستغرقه الحيوان للاستدارة وأقصى مدة زمنية هي ٦٠ ثانية ويقيس هذا الاختبار الوظيفة الدهليزية والنشاط العصبي العضلي للحيوان. اختبار الفضول Pocking، وتم باحتساب عدد مرات إدخال الرأس في الثقوب وقياس درجة إلمام الحيوان بمحيطه ويكون باستخدام سطح بلاستيكي مثقب ومدة الاختبار هي ٣ دقائق لكل حيوان. اختبار تجنب حافة المرتفع Cleft avoidance، حيث تم وضع الحيوان على حافة مرتفع (طاولة) وحسب الوقت اللازم لاستدارة الحيوان (أي تجنب السقوط او عدم التجنب) وكانت أقصى مدة زمنية لكل حيوان وهي ٦٠ ثانية. اختبار السكون في الحيوان، حيث تم مسك الحيوان من اسفل قاعدة الجمجمة وحساب الفترة الزمنية التي يستغرقها الحيوان بالبدء بالحركة والمقاومة وأقصى مدة زمنية هي ٦٠ ثانية. اختبار السباحة Swimming test (٣٣، ٣٢)، حيث تم قياس مقدار القوة العضلية والشعور بالتعب (fatigability) حيث انه اعتمد على مدى التكامل العصبي والوظيفي في اجزاء الدماغ المختلفة واستخدم حوض سباحة خاص بهذا الاختبار وتعتمد المراتب التالية بهذا الاختبار (صفر - الانف تحت الماء، ١- الانف مع او فوق سطح الماء، ٢- الانف وقمة الرأس مع او اعلى من مستوى الماء مع بقاء الاذنين في الماء، ٣- كما في ٢ عدا ان الماء يصل الى منتصف مستوى الاذن، ٤- كما في ٣ عدا ان الماء يصل الى قاعدة الاذن).

بعد الانتهاء من دراسة التغيرات السلوكية العصبية الحادة لعقار اوميكا-٣، مباشرة تم تخدير الحيوانات ثم سحب الدم من محجر العين لكل حيوان ووضع في انابيب بلاستيكية نظيفة، بعدها ترك الدم لمدة ٣٥ دقيقة ليتجلط، ثم وضع في جهاز الطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة في الدقيقة لمدة ٢٠ دقيقة وفصل مصل الدم وتم توزيعه لعدة اقسام لكي تستخدم كل عينة لمرة واحدة فقط، ثم حفظ في المجمدة لحين اجراء القياسات الخاصة بالاجهاد التأكسدي وهي الكلوتاثايون والمالونداياليديهايد (٣٧) فضلا عن الكلوكوز والشحوم الثلاثية وذلك باستخدام عدد القياس الخاصة بهما.

تم عرض البيانات بالمعدل ± الخطأ القياسي وحللت البيانات لمعلمية باستخدام اختبار One and two way analysis of variance (ANOVA) اما البيانات التي تمثلت بشكل مراتب (Scors) فقد استخدم اختبار مان وتني في تحليلها و استخدام برنامج Past النسخة المطورة في تحليل كافة البيانات. اعتمد مستوى الاختلاف لجميع الاختبارات معنويا عند مستوى احتمالية $P< 0.05$.

النتائج

بعد ان تم تجريع الجرذان بجرع من ١٠٠٠-١٠٠٠٠ ملغم /كغم وكان عدد الحيوانات المستخدمة ١٠ حيوانات، لم تتسبب هذه الجرع في احداث أي حالة هلاك في هذه الحيوانات رغم ظهور حالات الخمول والتعب ونفوش الشعر وسجلت حالات اخرى من التوتر والعصبية وخاصة في الجرع العالية ٧٠٠٠، ٨٠٠٠، ٩٠٠٠، ١٠٠٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم.

بينت النتائج ان هناك انخفاض معنوي في عدد المربعات المقطوعة من قبل الحيوانات وذلك عند استخدام جرعة ٤٠٠٠ و٦٠٠٠ ملغم/كغم وذلك عند المقارنة مع مجموعة السيطرة وبعد ٢-٢٤ ساعة من المعاملة (جدول ١) بينما لم تحدث جرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم أي تغييرات معنوية في عدد المربعات المقطوعة. وسجل ايضا انخفاض معنوي في عدد مرات الوقوف بعد ٢-٢٤ ساعة من المعاملة بجرعتي٤٠٠٠-٦٠٠٠ ملغم / كغم مقارنة مع السيطرة في حين لم تؤثر جرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم في عدد مرات الوقوف (جدول ١).

جدول ١: عدد المربعات المقطوعة وعدد مرات الوقوف بعد ٢ و٢٤ ساعة في الجرذان المعاملة بعقار اوميكا-٣.

الجرعة	عدد المربعات المقطوعة بعد ٢ساعة	عدد مرات الوقوف بعد ٢ ساعة	عدد المربعات المقطوعة بعد ٢٤ ساعة	عدد مرات الوقوف بعد ٢٤ ساعة
السيطرة	٦٥ ± ٨	٩ ± ٢	٧٠ ± ٥	٧ ± ٢
٢٠٠٠ ملغم /كغم	٥١ ± ٥	٤,٨ ± ٢	٥٥,٢ ± ٤	٧,٦ ± ٣
٤٠٠٠ ملغم/كغم	٢٨ ± ٥*	٥,٥ ± ٢*	٣٣ ± ٣*	٢,٢ ± ١ *
٦٠٠٠ ملغم/كغم	٥٦ ±٦*	٦ ± ٣*	٢٥ ± ٥*	٣,٣± ٣*

- القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة.
*القيم تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية P< 0.05.

سجل في هذا الاختبار عدد مرات إدخال الرأس في ثقوب الصفيحة البلاستيكية المثقبة ولوحظ وجود انخفاض معنوي بعدد مرات ادخال الرأس في الثقوب مقارنة مع السيطرة بجرعة ٢٠٠٠ و ٤٠٠٠ و ٦٠٠٠ ملغم/كغم بعد ٢ و ٢٤ ساعة من المعاملة (جدول ٢).

جدول ٢: عدد مرات ادخال الرأس في الثقوب بعد المعاملة بجرع عقار اوميكا-٣ بعد ٢ و ٢٤ ساعة في الجرذان.

الجرعة	عدد المرات بعد ٢ ساعة	عدد المرات بعد ٢٤ ساعة
السيطرة (ماء مقطر)	١٨,٢ ± ٥	٢٠± ٤
٢٠٠٠ ملغم /كغم	١٠,٥ ± ٣*	٦ ± ١*
٤٠٠٠ ملغم/كغم	٧,٦ ± ٣*	٦,٢ ± ٢*
٦٠٠٠ ملغم/كغم	٧ ± ٢*	٦ ± ٢*

- القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة.
*القيم تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية P< 0.05.

جدول ٣: المدة الزمنية لتجنب حافة المرتفع بعد ٢ و٢٤ ساعة في الجرذان المعاملة بعقار اوميكا-٣

الجرعة	المدة الزمنية بعد ٢ ساعة (ثانية)	المدة الزمنية بعد ٢٤ ساعة (ثانية)
السيطرة (ماء مقطر)	٣ ± ١	٢ ± ١
٢٠٠٠ ملغم /كغم	٢,٥ ± ١	٤ ± ١
٤٠٠٠ ملغم/كغم	١,٥± ٤	٤٥ ±٧ *
٦٠٠٠ ملغم/كغم	٥ ± ٢	٥٦ ± ٥ *

- القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة.
*القيم تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية P< 0.05.

لوحظ وجود فرق تمثل باطالة في المدة الزمنية ثم سقوط بعض الحيوانات من حافة المرتفع بعد ٢٤ ساعة من المعاملة بالجرع ٤٠٠٠ و ٦٠٠٠ ملغم / كغم بينما لم تتأثر الحيوانات عند اجراء الاختبار بعد ٢ ساعة من المعاملة (جدول ٣).

لوحظ وجود فرق معنوي تمثل بانخفاض معنوي في مراتب السباحة في الجرذان المعاملة بالجرع العالية مقارنة مع السيطرة بعد ٢ و٢٤ ساعة من المعاملة في حين لم يلاحظ فرق معنوي في المجموعة المعاملة بجرعة ٢٠٠٠ ملغم /كغم مقارنة مع السيطرة (جدول ٤).

سجل اختبار الانتحاء الأرضي السالب وجود زيادة معنوية في الفترة اللازمة لاستدارة الحيوان وتصحيح وضع الجسم في الحيوانات المعاملة في الجرع العالية مقارنة مع السيطرة بينما لم تسجل جرعة ٢٠٠٠ ملغم / كغم فرق معنوي وذلك بعد ٢ و ٢٤ ساعة من المعاملة (جدول ٥).

جدول ٤: مراتب السباحة بعد ٢ و٢٤ ساعة في الجرذان المعاملة بعقار اوميكا-٣.

الجرعة	مراتب السباحة بعد ٢ ساعة	مراتب السباحة بعد ٢٤ ساعة
السيطرة (ماء مقطر)	٤	٤
٢٠٠٠ ملغم /كغم	٤	٤
٤٠٠٠ ملغم/كغم	٢ ± ١*	٣ ± ١*
٦٠٠٠ ملغم/كغم	٢ ± ١*	١ ± ١*

- القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة.
*القيم تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية P< 0.05.

جدول ٥: المدة الزمنية لاستدارة الحيوان بعد ٢ و٢٤ ساعة في الجرذان المعاملة بعقار اوميكا-٣.

الجرعة	المدة الزمنية اللازمة لاستدارة الحيوان بعد ٢ساعة (ثانية)	المدة الزمنية اللازمة لاستدارة الحيوان بعد ٢٤ ساعة (ثانية)
السيطرة (ماء مقطر)	١± ٢,٢	١± ٢,٥
٢٠٠٠ ملغم /كغم	٢± ٤	٢± ٥,٨
٤٠٠٠ ملغم/كغم	٢± ١٢,٤*	٢± ١٠,٢*
٦٠٠٠ ملغم/كغم	٣± ١١,٢*	٣± ١٣,٢*

- القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة.
*القيم تختلف معنويا عن مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية $P< 0.05$.

لوحظ في هذا الاختبار عدم وجود فرق معنوي في المجاميع المعاملة بالاوميكا -٣ مقارنة مع السيطرة بعد ٢ و ٢٤ ساعة من المعاملة (جدول ٦).

جدول ٦: مدة السكون في الحيوانات بعد ٢ و٢٤ ساعة في الجرذان المعاملة بعقار اوميكا-٣.

الجرعة	مدة السكون بعد ٢ ساعة (ثانية)	مدة السكون بعد ٢٤ ساعة (ثانية)
السيطرة (ماء مقطر)	٥± ٣٦	٣± ٣٨
٢٠٠٠ ملغم /كغم	٧± ٢٩	٥ ± ٤٤
٤٠٠٠ ملغم/كغم	٥± ٣٦,٦	٤± ٣٩
٦٠٠٠ ملغم/كغم	٤± ٤٦	٥± ٤٧

- القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة.

بينت نتائج اختبارات الاجهاد التأكسدي الخاصة بالكلوتاثايون والمالونداليديهايد عدم وجود فرق معنوي في المجاميع المعاملة بالاوميكا -٣ مقارنة مع السيطرة (جدول ٧). كما سجل ايضا عدم وجود فرق معنوي في المجاميع المعاملة بعقارالاوميكا -٣ مقارنة مع السيطرة بعد ٢٤ ساعة من المعاملة في اختبار قياس مستوى الكلوكوز والشحوم الثلاثية (جدول ٨).

المناقشة

اعتمدت هذه الدراسة على التغيرات السلوكية العصبية الحادة التي ظهرت على الحيوانات المعاملة بالجرع العالية من الاوميكا-٣ وبثلاثة جرع مختلفة وعلاقتها بالمتغيرات الكيموحيوية المرافقة مثل قياسات الاجهاد التأكسدي ومستوى الكلوكوز والدهون الثلاثية في مصل الجرذان.

جدول ٧: قيم الكلوتاثايون والمالونداليديهاد في مصل الدم بعد ٢٤ ساعة في الجرذان المعاملة بعقار اوميكا-٣.

الجرعة	الكلوتاثايون مايكروغرام/مل	المالونداليديهايد مايكروغرام/مل
السيطرة (ماء مقطر)	٠,١ ± ٢٤,١	٠,٠١±١,٠٣
٢٠٠٠ ملغم /كغم	٠,٥ ± ٢٣,٥	٠,٠٠٩ ±١,٠٤
٤٠٠٠ ملغم/كغم	٠,٢ ± ٢٣,٨	٠,٠١ ± ١,٠٥
٦٠٠٠ ملغم/كغم	٠,٦ ± ٢٤	٠,٠٢ ± ١,٠١

- القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة.

جدول ٨: قيم الكلوكوز و الشحوم الثلاثية في مصل دم الجرذان بعد ٢٤ ساعة من المعاملة بعقار اوميكا-٣.

الجرعة	الكلوكوز (ملي مول\لتر)	الشحوم الثلاثية (ملي مول/لتر)
السيطرة (ماء مقطر)	٠,٠٩±٥,٢١	٠,٠٩٥±١,٢
٢٠٠٠ ملغم /كغم	٠,٠٧±٥,١٩	٠,٠٩±١,١٦
٤٠٠٠ ملغم/كغم	٠,١±٥,٢٢	٠,٠٧١±١,١٣
٦٠٠٠ ملغم/كغم	٠,١٢±٥,٢٥	٠,٠٥٦±٠,٩٨

- القيم تمثل المعدل ± الخطأ القياسي (٦ حيوانات) مجموعة.

لم يتم تحديد الجرعة المميتة الوسطية في هذه الدراسة بالرغم من استخدام مدى واسع من الجرع وهذا يتفق في كون عقار الاوميكا -٣ هو من ضمن العقاقير غير السامة نسبيا (١٣) ولم يسبب الموت عند استخدامه بجرعة عالية وبشكل حاد في الجرذان ولكن ذلك لم يمنع من ظهور بعض العلامات السمية حيث سجل في بعض الحيوانات علامات التهيج، العصبية، التوتر، ظهور الخمول والتعب وظهر ذلك بالجرع العالية (٧٠٠٠- ١٠٠٠٠) ملغم / كغم، وقد يكون السبب بتلك التغيرات هو تأثر النوى اللوزية في الدماغ وحدوث الاذى فيها يسبب نوعين من التغيرات في السلوك الانفعالي فبعض الحيوانات تظهر سلوكا هادئا وتكون سهلة الانقياد واقل عدوانية في حين تظهر حيوانات اخرى العصبية والعدوانية (١٢،١٣).

هناك ترابط بين وحدتي الجهاز العصبي الذاتي والاعضاء المتأثرة حيث توجد العديد من المنعكسات التعويضية التي تحفز عمل هذه الاجهزة وعلى مستوى عالي من الدماغ الاوسط يوجد ارتباط بين جزئي الجهاز الودي والجهاز الافرازي والنبضة الحسية الواردة والمعلومات القادمة من الجهاز العصبي المركزي (١٤). ويؤثر عقار الاوميكا-٣ على نظام الاتصال في الدماغ وانتقال النبضات العصبية بين اجزاءه المختلفة ومنها قرن امون والذي يؤدي تحفيزه الى تاثر الحالة العصبية والخوف والذي ينعكس على الاداء الحركي للحيوان داخل الميدان المفتوح (١٥)، كما يؤثر الحامض الدهني DHA على الخلايا العصبية في المادة

السنجابية للدماغ وكثرته تؤدي الى شدة تحفيز هذه الخلايا المسؤولة عن ادراك المعلومات الحسية والفعالية الحركية الجسمية (١٦) وقد يكون ماذكر سابقا هو السبب في ان الجرع العالية مستخدمة بالتجريع الفموي بعد ٢ و ٢٤ ساعة من المعاملة اظهرت وجود انخفاض معنوي في السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح اوقد يكون السبب في هذا الانخفاض هو تاثر القدرة العضلية العصبية للحيوان نتيجة الجرع العالية في حين لم تظهر تلك التاثيرات عند استخدام ٢٠٠٠ ملغم /كغم من وزن الجسم وعند المقارنة مع مجموعة السيطرة، وقد اختلفت هذه النتيجة عن دراسة اخرى بينت وجود ارتفاع معنوي في الاداء الحركي داخل الميدان المفتوح للجرذان بعمر ٢ شهر بعد المعاملة بعقار اوميكا-٣ بجرعة ٥٠٠ ملغم / كغم (١٧) من ذلك يتبين ان للاوميكا -٣ بهذه الجرعة تأثيرات تازرية ايجابية على السلوك العصبي والنشاط الحركي داخل الميدان المفتوح في حين اظهرت دراستنا الحالية ان للجرع العالية من عقار الاوميكا-٣ تأثير معاكس على الاداء السلوكي الحركي بينما وجد ان النقص الغذائي بمادة الاوميكا-٣ له تأثيرات عصبية ونفسية تنعكس على النشاط الحركي حيث انخفضت القدرة الحركية العصبية في الفئران داخل الميدان المفتوح (١٨) كما سجلت حالات فرط النشاط او الاكتئاب في حيوانات اخرى كانت تعاني من النقص بمادة الاوميكا-٣ (١٩) ويعزى ذلك لتداخل الاحماض الدهنيةDHA و EPA التي يتكون منها حامض الاوميكا -٣ في تراكيب الدماغ وفي الاشتباكات العصبية كما انه يدخل ضمن مكونات الغشاء الخلوي ويتداخل مع النواقل العصبية مثل السيروتونين والدوبامين والكلوتاميت فضلا عن تداخل DHA في تطور الاعصاب ويؤثرفي شدة الانتباه والادراك (٢٠) كما ان نقصه يؤثر في نضوج المادة السنجابية او الرمادية في الدماغ (٢١)، كما وجد ان الاوميكا -٣ يدخل ضمن النظام الكلوتاميترجيك وتاثيره على الاداء السلوكي في الجرذان فقد وجد ان المكونات المناعية لقرن امون ومستقبلات الكلوتاميرجك R1 وكذلك كالسيوم – كالموديولين بروتين كاينز قد ارتفعت كما ارتفع الاداء السلوكي للجرذان بعمر ٢ شهر في قياسات الميدان المفتوح واختبار المتاهة (٢٢،٢٣).

سجل في هذه الدراسة وجود إطالة زمنية اختبار الانتحاء الارضي السالب و يدل ذلك على تأثر منعكسات الوضع الجسمي الساندة العامة وتغير هذه المنعكسات فعالية العضلات الهيكلية بحيث يبقى الجسم بوضع يتناسب مع الرأس (٢٤) وربما يكون عقار الاوميكا-٣ قد اثر على مستقبلات اعضاء الاستقبال لمنعكسات الوضع الجسمي وهي مستقبلات الرقبة والمستقبلات التيهية وتشمل مستقبلات الرقبة مستقبلات الشد العضلي واعضاء الاستقبال التي تتحسس وضع المفاصل بين الفقرات العنقية وتسمى تلك المستقبلات بمستقبلات الرقبة التوترية وتعمل على اسناد الجسم ومقاومة تأثير الجاذبية ومنع سقوط الحيوان كما تدل نتيجة هذا الاختبار على تأثر المستقبلات التيهية التي تقع في العضو الدهليزي الموجود في الاذن الداخلية وتسمى هذه بالمنعكسات التيهية التوترية وربما ادت جرع اوميكا -٣ الى بطء تنبه هذه المستقبلات بازاحة حصيات الاذن عن طريق ال جاذبية الارضية نتيجة للتعجيل المستقيم وان تحريك هذه الحصيات يسبب ميل الرأس (٢٥).

يمتلك عقار اوميكا -٣ باالجرع العلاجية والوقائية تأثيرا ايجابيا في منع ظهورالتراجع في وظائف الدماغ في المسنين المصابين بارتفاع ضغط الدم وارتفاع مستوى الكولسترول (٢٧)، كما يمتلك عقار اوميكا -٣ تاثيرا تنظيميا للوظائف الإدراكية والسلوك الاستكشافي والفضول في الجرذان (٢٨)، حيث يمكن للأحماض الدهنية المكونة للاوميكا-٣ عبور الحاجز الدموي الدماغي بسهولة والتداخل مع تركيب الاغشية النخاعينية المكونة للخلايا العصبية وتزويدها بالمرونة التي تزيد من قدرتها على التبادل العصبي فضلا عن تداخله في تراكيب القنوات الأيونية وتنظيم عمل بعض الأنزيمات (٢٩) وتؤثر على تحسين الذاكرة والتوازن العاطفي والقدرة على التعلم واكتساب المهارات. وقد أظهرت دراستنا ان الجرع العالية من الاوميكا-٣ ممكن ان تعكس التأثيرالايجابي حيث تبين ان درجة إلمام الحيوان واهتمامه بما يحيط به قد تاثرت وذلك بانخفاض عدد مرات ادخال الراس في الثقوب عند المعاملة بالجرع العالية من الاوميكا -٣ بينما لم تكن جرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم مؤثرة، كما ان الجرعة العالية قد سببت سقوط الحيوانات من حافة المنحدر بعد ٢٤ساعة من المعاملة وقد يكون السبب عدم توازن في التفكير وصعوبة التعلم كما يحدث عند تناول كمية كبيرة من الاحماض الدهنية المشبعة والتي تؤدي لصعوبة استدعاء المعلومات وتذكرها مع انخفاض وظائف الدماغ عامة (٢٧، ٢٦).

الانخفاض المعنوي في مراتب السباحة قد يكون سببه حدوث التعب العضلي ربما بسبب التاثير على الاسيتل كولين في الجسم او تأثر تكامل الاداء الوظيفي للدماغ حيث تحتاج السباحة لتكامل القدرات العقلية لاداء السباحة بشكل طبيعي (٣٠). وجد ان الجرذان تسبح بشكل اكثر عمقا عند المعاملة بالجرع العلاجية من الاوميكا-٣ وقد اعزي ذلك لتاثيره المضاد للاكتئاب (١٢). ولا تتفق هذه النتيجة مع الدراسة التي أظهرت ان إعطاء عقار الاوميكا -٣ بجرعة ٥٠٠ ملغم/كغم بالتجريع الفموي وبعد ساعتين من التجريع بعدم وجود فرق معنوي في اختبار السباحة مقارنة مع السيطرة ولكن الانخفاض المعنوي سجل في الحيوانات المعاملة بالجرع نفسها وبالشكل تحت المزمن لمدة ٢٨ يوم من المعاملة (١٣) وربما السبب ايضا هو ان الجرع مضاعفة عدة مرات عن الجرع المستخدمة في التجربة ومما يؤكد ذلك هو ان جرعة ٢٠٠٠ ملغم/كغم المستخدمة في هذه التجربة لم تسبب احداث تغيرات معنوية في اختبارالسباحة.

بينت اختبارات الاجهاد التاكسدي عدم وجود تغيير معنوي في مستوى GSH و MDA كما ان مستويات الكلوكوز والدهون الثلاثية لم تتغير معنويا باستعمال الجرع العالية من اوميكا-٣ ويعتقد ان السبب هو ان المعاملة لم تكن كافية لاحداث تغيرات معنوية ملموسة في مستويات الكلوكوز و الدهون الثلاثية.

نستنتج من هذه الدراسة ان عقار الاوميكا-٣ في الجرذان غير سام ولكن الجرع العالية من العقار اظهرت تأثيرات على اختبارات النشاط الحركي والسلوك العصبي داخل الميدان المفتوح بينما لم تؤثر هذه على زناخة الدهون والكلوتاثيون والشحوم الثلاثية والكلوكوز في مصل الدم.

شكر وتقدير

تم دعم هذا البحث من قبل كلية الطب البيطري، جامعة الموصل.

المصادر

1. Mecan U. Importance of free radicals in toxicology. Factulty J Yuzun Yil University Veterinary 2004;15-91-96.
2. Endo T, Nakagawa T, Iguchi F, Kita T, Okano T, Sha SH, Schacht J, Shiga A, Kim TS, Ito J. Elevation of superoxide dismutase increase ascetic trauma from noise exposure. Bio Med 2005;38:492-8.
3. Scarfiotti C, Fabris F, Centaro B, Ginliani A. Free radicals, atherosclerosis, ageing, and related dysmetabolic pathologies: pathological and clinical aspects. Eur J cancer 1997;6:316.
4. Moreia JD, Knorr L, Ganzella M, Thomazi , A, de Souza C. Omega-3 fatty acid supplementation promote beneficial effects on anxiety, cognitive and depression–like behaviors in rats subjected to arestrant stress protocol. Curitiba 2010;18:531-990
5. Parris M. Omega-3 DHA and EPA for congention, behavior and mood:clinical finding and structure functional synergies with cell membrane phospholipids.Alteration. Med Rev 2007; 12-4.
6. Albo E, Filipc C, Zamosteam N, Baydas M, Ozer1 A, Yasar1 S. Investigation of correlation stress hyperhemocysteimia in rats. Med Pharm 2009;13-3.
7. Blanchard D, Kittrick C, Mathew H, Angle C, Schwartz J, Pirkle J. Effect of social stress on hormones ,brain behavior. Cent Molec Beh. New york 2002;1:96–822.
8. Lenzi P, Fenzilli G, Gensi M, Ferrucci M, Dondero F, Culasso F, Ferro F, Cambiaso P, Caione P, Cappa M. DNA damage associated with ultrasaturated alteration in rat myocardium after loud noise exposure. Environ Health 2003;1:467-17.
9. Wasowicz W, Nerve S, Peretc A. Optimized steps in florometric determination of thiobarbituric acid reactive substance in serum: Importance of extraction pH 7 influnce of sample preservation 7 storage. Clinc Chem 1998;5:522-6.
10. Dixon W. Effect analysis of expermintal observation. Annu Rev Pharm Toxicol 1980;20:441-426.
11. Demeiral R, Mollaglu H, Yesilyunt H, Akkaya M, Genç A, Uygur R, Doğan M. Oxidative stress in rats. Eur J Gen Med 2009;6:20-24.
12. Lakhawe L, Tangia SK, Pal vis, Agrawal RP, Nyati P, Phadnis P. Omega-3 fatty acids have anti depressant activity in forced swimming test in winster rats. MGM India 2007;27-6.
13. Naurert R. Mixed results for Omega-3 memory loss. Psych Cent 2009; 7058.
14. Mete N, Iska B, Eurdina L, Genekan F. The effect of fish oil on liver and plasma MDA antioxidant status of rats. Med J Sci 1999;2:2-1.
15. Reuter W, Vevberg B, Krumbolt K. Effect of olive oil and fish oil in hyper lipoprotenemia. Emanrnmywiss 1995;3:4-151.
16. Beydoun MA, Kaaufmann JS, Satia JA, Rosamond W, Folsom R. Plasma n-3 fatty acids and risk of cognitive decline in older adults atherosclerosis risk in communities study. Am J Clin Nutr 2007;85:1103-11
17. Mas E, Woodman RJ, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ, Durand T, Mori TA. The omega-3 fatty acids EPAand DHA decrease plasma F (2) isoprostanes: Results from two placebo–controlled intervention. Free Radic Res 2010;21:4-7.
18. Young G, Congner J. Omega -3 fatty acids and neurospsychiatric disorders. Hum Bio Nut Sci 2006; Canada.
19. Ferraz AC, Delattre AM, Almendra RG, Sonagli M, Borges C, Araujo O. Chronic W-3 fatty acids supplementation promotes beneficial effect on anxiety, cognitive and depressive like behaviors in rats subjected to restraint stress protocol. Behav Brain Res; 2011:16;219 (1):116-22.
20. Arterburn LM, Bosmell KD, Henwood SM, Kyle DJ, Martek B, Corporation C. A developmental safety in study in rats using DHA-ARA rich single-cell oils. Food Chem Toxicol 2000;38 (9):763-71.
21. Mc Namara RK, Carlson SE. Role of omega-3 fatty acids in brain development and function: potential implication for the pathologies and prevention of psychopathology. Prostaglandins leukot essent FA. USA 2006;75 (4-5):329-49.
22. Fedorova I, Salem NJ. Omega-3 FA and rodent behavior. Prostaglandins Leukot Essent FA 2006;75 (4-5):271-89.
23. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressant:ameta analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 2000;58:19-36.
24. Boehm S, Kubista H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. Pharmacol Rev 2002;54:43.
25. Albert CM, Hennekens CH, Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. JAMA1998;279:23-28.
26. Harris WS. N-3 fatty acid and serum lipoproteins: human studies. Am J Clinic Nutr.1997;65:1645-1654.
27. Pischon T, Bexis S, Abeywardena MY, McMurchie EJ, King RA. Fish oil modulate blood pressure and vascular contractility in the primate. Blood Press 1995;4:177-186.
28. Richardson AJ, Puri PK. Arandomized double-blind placebo controlled study of the effect of supplementation with highly unsaturated fatty acid on ADHD learning difficulties.Prog Neuro-Psychopharm Biol Psychiatry 2002;26:233-239.
29. Vancassel S, Durand G, Barthelemy C, Lejeune B, Martineau J, Guilloteau D, Andrès C, Chalon S. Plasma fatty acid level autistic children. Prostaglandins Leukot Essent Fatty acids 2003;65:1-7.
30. Crawford, M.A., 2006. Docosahexaenoic acid in neural signaling systems. Nutr. Health. 18, 263-276.
31. Schprio S, Salan M, and Vukoich K. Hormonal effect on ontogeny of swimming ability in the rat assessment of central nervous system development. Sci 1970;168:47-151.
32. Vorhess CV, Brumner RL, and Butcher RE. Psychotropic drugs as behavioral. Teratogenas Sci 1979;205:1220-1225.
33. Mohammad FK. Assessment of behavioral, neurochemical and development effect in developing rats, fallowing utero exposure to non teratogenic level of 2-4-D and 2,4.5T. Ph D Thesis1984; University of Missouri-Columbia, Mo,USA, pp.52.
34. Moser VC, and Padilla S. Age and gender-related difference in the time course of behavioral and biochemical effects produced by oral chlorpyrifos in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1989; 149:107-119.
35. Molinego L, Fundro, and Orsetti M. The effect of chronic atropine administration in mouse motility and on Ach levels in the CNS.Pharmacol Biochem Behav 1989;32:1075-1077.
36. Mohammad FK, and Omer St.VE.V.Behavioral and developmental effect in rats following in utero exposure to 2,4-d\2,4,5-T mixture.Neurobehav toxicol 1986;8:55-580.
37. Buege JA, and Aust SD. Microsomal lipid peroxidation. Meth Enzymol 1978;52:302-310.