

## التأثير الوقائي المحتمل لعقار الثيموكينون على الصورة الدموية عند الأرناب المستحدث عندها سرطان القولون والمستقيم تجريبياً

ياسر محمد حسان\* أ.د. موفق شريف جنيد\*\* د. رواد موسى\*\*\* د. سلوى الدبس\*\*\*\*

(الإيداع: 23 آذار 2025، القبول: 23 حزيران 2025)

### الملخص:

هدف هذا البحث هو دراسة التأثير الوقائي المحتمل لعقار الثيموكينون ذو المنشأ النباتي، على مستويات كل من خلايا الدم الحمر وخلايا الدم البيض والصفائح الدموية عند الأرناب المستحدث فيها سرطان القولون والمستقيم تجريبياً. أجريت هذه الدراسة على (36) أرناباً ذكر من سلالة محلية وبعمر (4-6) أشهر، وبوزن وسطي (1200-1400) غ، قسمت إلى ثلاث مجموعات، تضم كل واحدة منها (12) أرناب، حقنت مجموعات الدراسة باستثناء المجموعة الأولى (الشاهد السلبى) جرعتين من عقار الأزوكسي ميثان لتحريض أورام القولون والمستقيم، عن طريق الحقن ضمن تجويف البريتون بجرعة (15 ملغ/كغ)، بفواصل زمني أسبوع بين الجرعتين أي جرعة كل أسبوع، بعد الانتهاء من حقن عقار الأزوكسي ميثان، جرعت المجموعة الثانية (G2) عقار الثيموكينون عن طريق الفم بجرعة (50 ملغ/كغ) يومياً وحتى نهاية التجربة، بينما المجموعة الثالثة (الشاهد الإيجابي) تركت دون علاج طيلة فترة التجربة.

أخذت عينات الدم من أجل عد خلايا الدم الحمر والبيض والصفائح الدموية بالدم وإجراء تحليل تقدير مستوى المستضد المضغى السرطاني بمصل الدم في اليوم الأول من التجربة، وبعد الانتهاء من حقن عقار الأزوكسي ميثان، وفي اليوم الأخير من التجربة.

النتائج: أظهرت نتائج دراسة المعايير الخلوية الدموية. ارتفاعاً معنوياً مهماً ( $P < 0.05$ )، في كل من المستضد المضغى السرطاني (CEA)، وخلايا الدم البيض والصفائح الدموية، وانخفاض في مستوى خلايا الدم الحمر، في المجموعة الثالثة عند مقارنتها بالمجموعة الأولى (الشاهد السلبى) والمجموعة الثانية. نستنتج: أن تجريع عقار الثيموكينون عن طريق الفم بجرعة (50 ملغ/كغ) يومياً وحتى نهاية التجربة، ساهم في انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) قيم كل من المستضد المضغى السرطاني (CEA)، وخلايا الدم البيض والصفائح الدموية ورفع معنوياً مستوى خلايا الدم الحمر، وهذا إن دل يدل على دوره في الوقاية من تأثير العقار المُسرطن على المؤشرات الخلوية الدموية المدروسة.

الكلمات المفتاحية: سرطان القولون والمستقيم، الثيموكينون، الصورة الدموية، الأرناب.

\*طالب دكتوراه - قسم التشريح - كلية الطب البيطري - جامعة حماة.

\*\*أستاذ - قسم التشريح - كلية الطب البيطري - جامعة حماة.

\*\*\*مدرس متمرن - قسم التشريح - كلية الطب البيطري - جامعة حماة.

\*\*\*\*مُدَرِّس - قسم وظائف الأعضاء - كلية الطب البيطري - جامعة حماة.

## The Possible Preventive Effect of Thymoquinone on the Hematological Picture in Rabbits in which Colorectal Cancer Was Developed Experimentally

Yasser. M. Hassan\*, Mowafaq Juneed\*\*, Rawad Moussa\*\*\*, Salwa Al-Debs\*\*\*\*

(Received: 23 March 2025, Accepted: 23 June 2025)

### Abstract:

This research aims to investigate the potential protective effect of the plant-derived compound Thymoquinone on the levels of red blood cells (RBCs), white blood cells (WBCs), and platelets in rabbits with experimentally induced colorectal cancer.

This study was conducted on 36 male local breed rabbits, aged 4-6 months, with an average weight of 1200-1400g. They were divided into three groups, each comprising 12 rabbits. Study groups, with the exception of the first group (negative control), were administered two doses of Azoxymethane (AOM) to induce colorectal tumors. AOM was injected intraperitoneally at a dose of 15mg/kg, with a one-week interval between doses. After the completion of AOM injections, the second group (G2) was orally administered Thymoquinone at a dose of 50mg/kg daily until the end of the experiment, while the third group (positive control) was left untreated throughout the experimental period.

Blood samples were collected for counting RBCs, WBCs, and platelets, and for measuring serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels on the first day of the experiment, after the completion of AOM injections, and on the last day of the experiment.

Results: The results of the hematological parameters study showed a significant increase ( $P<0.05$ ) in CEA, WBCs, and platelets, and a decrease in RBCs in the third group when compared to the first group (negative control) and the second group.

Conclusion: Oral administration of Thymoquinone at a dose of 50mg/kg daily until the end of the experiment significantly ( $P<0.05$ ) reduced the levels of CEA, WBCs, and platelets, and significantly increased RBCs. This indicates its role in protecting against the effects of the carcinogenic agent on the studied hematological parameters.

**Keywords:** Colorectal Cancer, thymoquinone, hematological picture, Rabbits.

\* PhD student - Department of Anatomy - Faculty of Veterinary Medicine - Hama University

\*\* Professor - Department of Anatomy - Faculty of Veterinary Medicine- Hama University.

\*\*\* Teacher- Department of Anatomy - Faculty of Veterinary Medicine- Hama University.

\*\*\*\*Teacher- Department of Physiology- Faculty of Veterinary Medicine- Hama University.

## 1-المقدمة Introduction:

على الرغم من عقود من الأبحاث الأساسية والسريرية وتجارب العلاجات الجديدة، لا يزال السرطان عبء مستمر بالنمو على مستوى العالم، إذ يعد السرطان السبب الثاني للوفاة بعد أمراض القلب والأوعية الدموية، مع ما يقدر بنحو 9.7 مليون حالة وفاة سنوياً، و20 مليون حالة جديدة مصابة بالسرطان عام 2022، بناءً على التغيرات المتوقعة في النمو السكاني والشيخوخة، وبافتراض معدلات السرطان الاجمالية لم تتغير، يتوقع حدوث أكثر من 35 مليون حالة سرطان جديدة بحلول عام 2050، بزيادة %77 عن 20 مليون حالة مقدرة في عام 2022 (Bray et al., 2024).

لقد وثق مرض السرطان عند الحيوانات بشكل جيد عبر التاريخ ولكنه اكتسب أهمية كبيرة على مدار المائة عام الماضية لأسباب عديدة. وقدمت الدراسات على الحيوانات مساهمات كبيرة في فهمنا العام للسرطن من خلال اكتشاف الجينات المسرطنة والجينات المثبطة للورم (Li et al., 2021).

لقد اكتسب الطب التقليدي اهتماماً متزايداً في الوقاية من السرطان وعلاجه نظراً لمزاياه المتمثلة في السلامة والسمية المنخفضة وردود الفعل السلبية القليلة، كدواء تكميلي وبديل للوقاية من سرطان القولون والمستقيم وعلاجه (Cui et al., 2021). مع ذلك، فإن النقص في معرفة وفهم المكونات النشطة والآليات الأساسية للطب التقليدي تحد بشكل كبير من درجة الاستفادة من هذه المكونات النشطة ومنتجاتها ضد علاج الأورام (Sun et al., 2021).

يعد الثيموكينون Thymoquinone هو المكون الرئيسي النشط بيولوجياً والمشتق من الزيت المتطاير من حبة البركة ويوجد كمسحوق بلوري أصفر اللون (Butnariu et al., 2022). تم استخراجه لأول مرة في عام 1963 من قبل الدخني (El-Dakhkhny, 1963).

نسبت معظم الخصائص الطبية والعلاجية لحبة البركة إلى الثيموكينون. وفقاً لذلك، تمت دراسة الثيموكينون بشكل كبير وعلى نطاق واسع من أجل توضيح إمكاناته العلاجية. علاوة على ذلك، ثبت أن الثيموكينون له العديد من الوظائف الحيوية في الجسم الحي وفي المختبر بما في ذلك وظائف مضادة للالتهابات ومضادة للأورام ومضادة للأكسدة ومضادة للبكتيريا ومضادة للفيروسات ومضادة لمرض السكري ورفع المناعة (Shahid et al., 2022) تمت دراسة خصائص الثيموكينون المضادة للورم لتحديد طريقة العمل المسؤولة عن هذا النشاط. وقد ثبت أن الثيموكينون له تأثير مضاد للسرطان من خلال قمع نمو الخلايا السرطانية، وهي الآلية الرئيسية لأي دواء مضاد للسرطان. بالإضافة إلى ذلك، تمت دراسة تأثير الثيموكينون الموقف لتكاثر مجموعة واسعة من الخلايا السرطانية بما في ذلك سرطان العظام (Homayoonfal et al., 2022)، وسرطان الثدي والمبيض (Kale et al., 2023; Adinew et al., 2021)، وسرطان القولون والمستقيم (Gali-Muhtasib et al., 2004)، وسرطان الكبد (Saddiq et al., 2022)، وسرطان البنكرياس (Butnariu et al., 2022)، وسرطان الرئة (Tabassum et al., 2022)، وأورام الدماغ والجهاز العصبي (Guler et al., 2021)، سرطان البروستاتا (Alshyarba et al., 2021) وسرطان الدم (Al-Rawashde et al., 2021).

## الهدف من البحث Objective of Research:

- هدف البحث الى دراسة التأثير الوقائي المحتمل لعقار الثيموكينون ذو المنشأ النباتي، في الصورة الدموية عند الأرناب المستحدث فيها سرطان القولون والمستقيم تجريبياً.

## 2- المواد وطرائق العمل Material and Methods:

### • حيوانات التجربة Experimental Animals:

أجريت هذه الدراسة على (36) أرنباً ذكر من سلالة محلية وبعمر (4-6) أشهر، ووزن وسطي (1200-1400) غ، تم الحصول عليها من مزارع تجارية لتربية الأرانب. تمت التربية في فصل الصيف من عام 2024، وذلك ضمن شروط صحية وظروف ملائمة لإجراء البحث، وكانت مدة التجربة (56) يوماً.

### • تصميم التجربة Design the experiment:

وُضعت الأرانب في وحدة أبحاث كلية الطب البيطري، تم إتباع نظام غذائي تجاري متوازن، وبعد مرور فترة (15) يوماً وتأقلمها مع الوسط المحيط، قُسمت إلى (3) مجموعات، حيث ضمت كل مجموعة (12) أرانب وكانت المعاملة كالتالي: المجموعة الأولى (الشاهد السلبي): عددها 12 أرنب تم حقنها بمحلول ملحي فيزيولوجي معقم ضمن تجويف البريتون بمعدل جرعتين الأول في بداية التجربة والثانية في اليوم الأخير من التجربة (اليوم 56). المجموعة الثانية: عددها 12 أرنب حقنت بعقار الأزوكسي ميثان بجرعة (15 ملغ/كغ) مرة واحدة بالأسبوع ولمدة أسبوعين داخل تجويف البريتون وجرعت (50 ملغ/كغ) من عقار الثيموكينون فموياً يومياً وحتى نهاية فترة التجربة. المجموعة الثالثة (الشاهد الإيجابي): عددها 12 أرنب حقنت بعقار الأزوكسي ميثان بجرعة (15 ملغ/كغ) مرة واحدة بالأسبوع ولمدة أسبوعين داخل تجويف البريتون (Suaeyun et al., 1997).

### • جمع عينات الدم Collection Blood Samples:

جُمعت عينات الدم من حيوانات التجربة على ثلاث مراحل، المرحلة الأولى كانت بعد انقضاء فترة التأقلم أي في اليوم الأول من التجربة (اليوم 1)، أما المرحلة الثانية كانت بعد الانتهاء من حقن المادة المسرطنة، والمرحلة الثالثة في نهاية فترة التجربة أي في (اليوم الأخير)، أخذت العينات من الوريد الأذني بواسطة محاقن سعة (3) مل، وذلك بعد إجراء التعقيم المناسب لمكان سحب الدم. وبعد سحب عينات الدم، وضعت في أنابيب اختبار حاوية مانع التخثر (EDTA)، من أجل إجراء التحاليل الدموية، كما وضع في أنبوب غير حاوي على مانع تخثر من أجل إجراء تقدير مستوى المستضد المضغي السرطاني في مصل الدم. أجريت التحاليل في مخبر حماة الحديث الخاص في محافظة حماة.

### التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

تم تحليل النتائج باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (IBM SPSS STATISTICS) بالإصدار 27 حيث تم مقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين مجموعات التجربة فيما بينها عن طريق اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، وتم مقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين الأزمنة المدروسة فيما بينها عن طريق اختبار T ستودنت للعينات المزدوجة، Paired-Samples T-Test حيث اعتبرت الفروقات معنوية وذلك عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ( $P < 0.05$ ).

### النتائج Results:

#### 1- مستوى المستضد المضغي السرطاني (CEA):

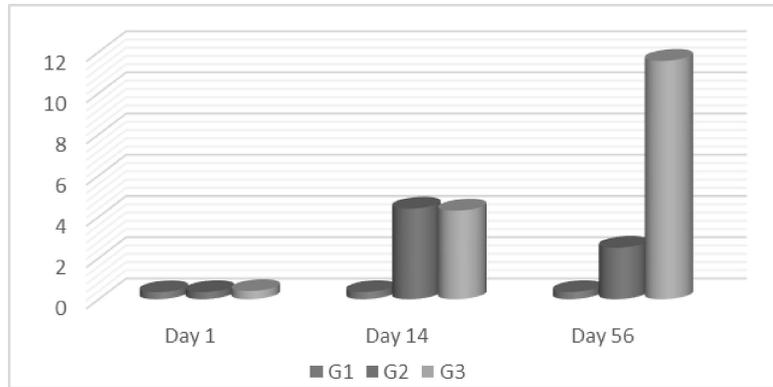
تم التأكد من استحداث سرطان القولون والمستقيم من خلال قياس مستوى المستضد المضغي السرطاني لكلا المجموعتين ومقارنتها مع مجموعة الشاهد كما هو موضح من الجدول (1) والمخطط (1)، وقد لاحظنا من النتائج حصول زيادة معنوية مهمة ( $P < 0.05$ )، في المجموعة الثالثة المحقونة بالمادة المسرطنة فقط عند مقارنتها مع المجموعتين، هذه الزيادة

تدل على استحداث السرطان لدى هذه المجموعة، أما المجموعة الثانية فقد أدى تجرع الثيموكينون إلى انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في مستوى المستضد السرطاني المضغي الأمر الذي يدل على استجابة الورم للعلاج.

الجدول رقم (1): نتائج مستوى المستضد المضغي السرطاني (نانو غرام/مل)

المجموعات	اليوم (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
المجموعة الاولى	5.42±0.46	<sup>a</sup> 5.68±0.44	<sup>a</sup> 5.86± 0.42*
المجموعة الثانية	5.41±0.39	<sup>b</sup> 4.38± 4.08*	<sup>b</sup> 5.33± 0.32*
المجموعة الثالثة	5.37 ± 0.67	<sup>b</sup> 4.35± 0.31*	<sup>c</sup> 4.07± 0.45*

تدل الرموز (a,b,c) على وجود فروقات معنوية عند مستوى الدلالة ( $P < 0.05$ ) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الثلاثة فيما بينها أما الرمز (\*) فيدل على وجود فروقات معنوية عند مستوى الدلالة ( $P < 0.05$ )، عند المقارنة بين الأزمنة المختلفة ضمن نفس المجموعة.



المخطط البياني رقم (1): يبين مستوى المستضد المضغي السرطاني في مجموعات الدراسة.

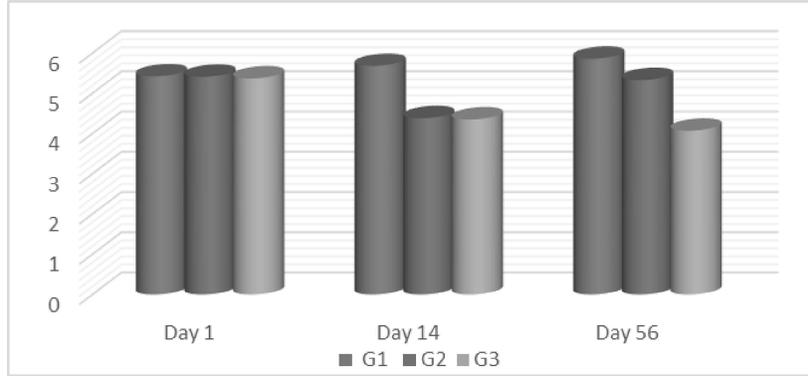
2- نتائج متوسط عدد خلايا الدم الحمر:

بلغت متوسطات عدد خلايا الدم الحمر في مجموعات الدراسة الثلاثة في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، على التوالي (5.86) مليون كرية/ملم<sup>3</sup>، (5.33) مليون كرية/ملم<sup>3</sup>، (4.07) مليون كرية/ملم<sup>3</sup>، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود فروق معنوية ( $P < 0.05$ ) بمتوسطات عدد خلايا الدم الحمر في اليوم الأخير، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعتي الدراسة بالرغم من أن عدد خلايا الدم الحمر في المجموعة الثانية كانت ضمن الحدود الطبيعية، بينما انخفض عدد خلايا الدم الحمر في المجموعة الثالثة بشكل معنوي ( $P < 0.05$ ) كما هو مبين بالجدول (2)، والمخطط رقم (2).

الجدول رقم (2): نتائج متوسط عدد خلايا الدم الحمر (مليون كرية/ملم<sup>3</sup>)

المجموعات	اليوم (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
المجموعة الاولى	0.34 ± 0.15	<sup>a</sup> 0.35 ± 0.15	<sup>a</sup> 0.35 ± 0.15
المجموعة الثانية	0.35 ± 0.12	<sup>b</sup> 4.40 ± 0.43*	<sup>b</sup> 2.5 ± 0.60*
المجموعة الثالثة	0.4 ± 0.10	<sup>b</sup> 4.30 ± 0.42*	<sup>c</sup> 11.57 ± 0.46*

تدل الرموز (a,b,c) على وجود فروقاتٍ معنويةً عند مستوى الدلالة ( $P<0.05$ ) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الثلاثة فيما بينها أما الرمز (\*) فيدل على وجود فروقاتٍ معنويةً عند مستوى الدلالة ( $P<0.05$ )، عند المقارنة بين الأزمنة المختلفة ضمن نفس المجموعة.



المخطط البياني رقم (2): يبين متوسط عدد خلايا الدم الحمر في مجموعات الدراسة.

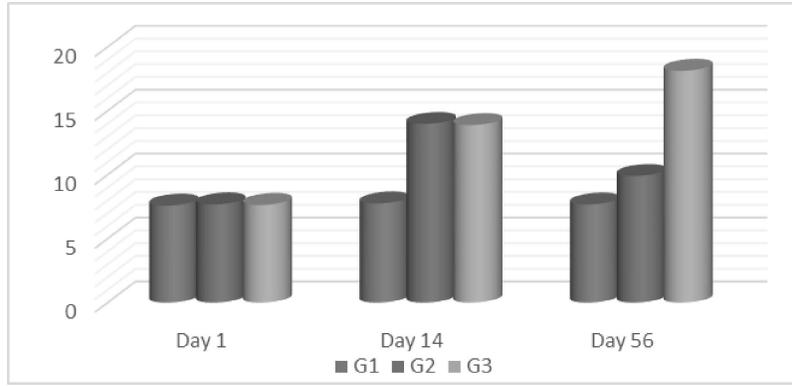
### 3- نتائج متوسط عدد خلايا الدم البيض:

بلغت متوسطات عدد خلايا الدم البيض في مجموعات الدراسة الثلاثة في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، على التوالي (7.67) ألف كرية/ملم<sup>3</sup>، (9.9) ألف كرية/ملم<sup>3</sup>، (18.13) ألف كرية/ملم<sup>3</sup>، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات عدد خلايا الدم البيض في اليوم الأخير وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية ( $P<0.05$ )، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعتي الدراسة بالرغم من أن عدد خلايا الدم البيض في المجموعة الثانية كانت ضمن الحدود الطبيعية، بينما انخفض متوسط عدد خلايا الدم البيض في المجموعة الثالثة بشكل معنوي ( $P<0.05$ ) كما هو مبين بالجدول (3)، والمخطط رقم (3).

الجدول رقم (3): نتائج متوسط عدد خلايا الدم البيض (ألف كرية/ملم<sup>3</sup>)

المجموعات	اليوم (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
المجموعة الأولى	7.59 ± 0.29	<sup>a</sup> 7.75 ± 0.27	<sup>a</sup> 7.67 ± 0.29
المجموعة الثانية	7.68 ± 0.33	<sup>b</sup> 13.97 ± 0.59*	<sup>b</sup> 9.9 ± 0.53*
المجموعة الخامسة	7.64 ± 0.36	<sup>b</sup> 13.88 ± 1.06*	<sup>c</sup> 18.13 ± 1.20*

تدل الرموز (a,b,c) على وجود فروقاتٍ معنويةً عند مستوى الدلالة ( $P<0.05$ ) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الثلاثة فيما بينها أما الرمز (\*) فيدل على وجود فروقاتٍ معنويةً عند مستوى الدلالة ( $P<0.05$ )، عند المقارنة بين الأزمنة المختلفة ضمن نفس المجموعة.



المخطط البياني رقم (3): يبين متوسط عدد خلايا الدم البيض عند مجموعات الدراسة.

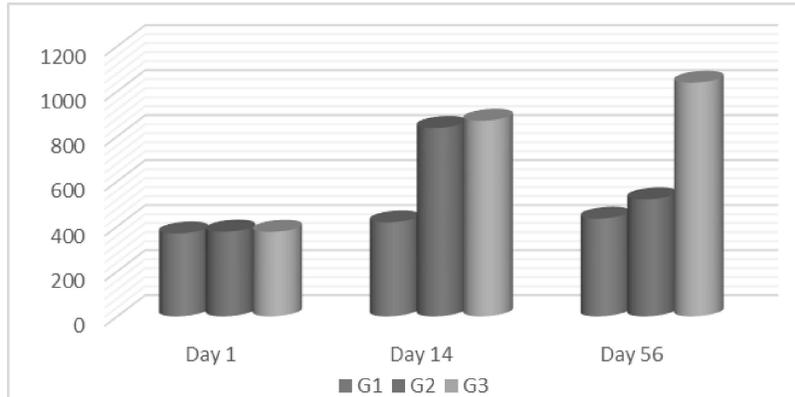
4- نتائج متوسط عدد الصفائح الدموية:

بلغت متوسطات قيم عدد الصفائح الدموية في مجموعات الدراسة الثلاثة في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، على التوالي (434) ألف صفيحة/ملم<sup>3</sup>، (560) ألف صفيحة/ملم<sup>3</sup>، (1038) ألف صفيحة/ملم<sup>3</sup>، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة أن متوسطات عدد الصفائح الدموية في اليوم الأخير ارتفعت ارتفاعاً معنوياً ( $P < 0.05$ )، بالمقارنة مع المجموعة الأولى والثانية. وبقيت متوسطات عدد الصفائح الدموية في المجموعة الثانية ضمن الحدود الطبيعية، بينما انحدر مستوى خلايا الدم في المجموعة الثالثة بشكل معنوي ( $P < 0.05$ ) كما هو مبين بالجدول (4)، والمخطط رقم (4).

الجدول رقم (4): نتائج متوسط عدد الصفائح الدموية (ألف صفيحة/ملم<sup>3</sup>)

المجموعات	اليوم (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
المجموعة الأولى	368.83 ± 54.16	<sup>a</sup> 417.78.51 ± 78.51*	<sup>a</sup> 434.41 ± 64.36*
المجموعة الثانية	376.5 ± 55.83	<sup>b</sup> 837.33 ± 33.96*	<sup>b</sup> 560.41 ± 37.78*
المجموعة الثالثة	375.58 ± 63.66	<sup>b</sup> 869.16 ± 40.04*	<sup>c</sup> 1038.33 ± 117.78*

تدل الرموز (a,b,c) على وجود فروقات معنوية عند مستوى الدلالة ( $P < 0.05$ ) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الثلاثة فيما بينها أما الرمز (\*) فيدل على وجود فروقات معنوية عند مستوى الدلالة ( $P < 0.05$ )، عند المقارنة بين الأزمنة المختلفة ضمن نفس المجموعة.



المخطط البياني رقم (4): يبين متوسط عدد الصفائح الدموية عند مجموعات الدراسة.

## المناقشة Discussion:

تعد هذه الدراسة الأولى من نوعها في الجمهورية العربية السورية التي تتطرق إلى دراسة تأثير عقار الثيموكينون ذو المنشأ النباتي في الوقاية من السمية التي تسببها مادة الأزوكسي ميثان المحرصة لأورام القولون والمستقيم وما يترافق معها من آثار على خلايا الدم الحمر وخلايا الدم البيض والصفائح الدموية.

أظهرت نتائج الدراسة انخفاض مستوى خلايا الدم الحمر في المجموعة الثالثة حيث بلغ متوسط مستوى خلايا الدم الحمر (4.07) مليون كرية/ملم<sup>3</sup>، وذلك عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد التي بلغ متوسط مستوى خلايا الدم الحمر فيها (5.86) مليون كرية/ملم<sup>3</sup>. بينما أظهرت نتائج الدراسة أن تجريع عقار الثيموكينون رفع وبشكل معنوي مستوى خلايا الدم الحمر وذلك بالمقارنة مع مجموعة الشاهد.

يؤدي استقلاب المواد المسرطنة ومنها الأزوكسي ميثان وثنائي ميثيل هيدرازين إلى إنتاج أيون الديازينيوم وإطلاقه في الدورة الدموية الأمر الذي يحفز اجهاد تأكسدي (Devasena et al., 2006)، يسمى اضطراب التوازن بين المؤكسدات وأنظمة مضادات الأكسدة، بسبب استنفاد مضادات الأكسدة أو التراكم الزائد لـ ROS، بالإجهاد التأكسدي الذي يسبب العديد من اضطرابات الدم (Razavi et al., 2011)، والتي من المعروف أنها مرتبطة بتطور العديد من حالات المرض، بما في ذلك تكوين السرطان (Childress, 2012). مثل جميع الخلايا التي تعيش في ظل ظروف هوائية، تتعرض خلايا الدم الحمر باستمرار لعدد كبير من المواد المؤكسدة المستمدة من المصادر الداخلية والخارجية. هذه المؤكسدات يشار إليها مجتمعة باسم أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) من المتعارف عليه أنها ضارة بالخلية عند مستويات عالية. كونها ناقلات لغازات الجهاز التنفسي O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> بين الأنسجة، فإن خلايا الدم الحمر غنية بالأكسجين والهيموغلوبين لذا فيها عرضة بشكل خاص لضرر ROS (Pandey and Rizvi, 2011). يعد هدف ROS الأساسي هو الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة المرتبطة بالغشاء، ويؤدي هجوم ROS إلى أكسدة الدهون وتلف بنية ووظيفة كرات الدم الحمراء (Pandey and Rizvi, 2010)، كما يسبب بيروكسيد الدهون اضطراباً في السلامة الهيكلية لخلايا الدم الحمر عن طريق حث اخراج الفوسفوتيديل سيرين وبالتالي، تسريع بلعمة الكريات الحمر (Föller et al., 2008). يمكن أن يؤدي الإجهاد التأكسدي الواسع إلى هشاشة غشاء الخلية، وبالتالي انحلال الدم في خلايا الدم الحمر (Messarah et al., 2012). إن انخفاض مستوى خلايا الدم الحمر يشير إلى أعراض سريرية لفقر الدم (Vieira-de-Abreu et al., 2012). أو بالإمكان القول ان الأزوكسي ميثان سبب فقر دم. يمكن أن تحدث حالة فقر الدم أيضاً بسبب تثبيط إنتاج خلايا الدم الحمر من خلال تدمير الأرومات وخلايا الدم الحمر في الأعضاء المكونة للدم (Messarah et al., 2012). للتعامل مع التأثير الضار لـ ROS، خلايا الدم الحمر تعتبر كاسحات جذور حرة متحركة، مما يوفر حماية مضادة للأكسدة ليس فقط لنفسها وأيضاً للأعضاء والأنسجة في الجسم (Arbos et al., 2008). يعتقد أن فقر الدم الناجم عن نقص الحديد يسبب اضطراب التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة، مما يؤدي إلى انخفاض في أنظمة مضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية وزيادة علامات الإجهاد التأكسدي (Zohora et al. 2018). وهذا بدوره يؤدي إلى زيادة توليد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، والتي تم ربطها بنمو الخلايا السرطانية، والورم الخبيث، وعدوانية الورم، ومقاومة العلاج بسبب قدرتها على التسبب في تلف الخلايا وطفرات الحمض النووي (Klaunig, 2018). يعد كل من ديسموتاز فائق الأكسيد (SOD)، بيروكسيداز الجلوتاثيون (GPx)، والكاتالاز (CAT) من أنظمة الدفاع الأنزيمية الرئيسية في خلايا الدم الحمر تعمل بشكل فعال على تحويل ROS بشكل كبير إلى أشكال وسيطة أقل فعالية (Çimen, 2008). إن السيطرة الفعالة على الإجهاد التأكسدي لخلايا الدم الحمر ذو أهمية في منع أو تحسين هذه الحالات المرضية.

كما أظهرت نتائج الدراسة حصول ارتفاع معنوي في مستويات خلايا الدم البيض والصفائح الدموية في المجموعة الثالثة مقارنة بمجموعة الشاهد، وبالمقابل ساهم تجريع عقار الثيموكينون بخفض عدد خلايا الدم البيض والصفائح الدموية.

يرتبط حدوث وتطور السرطان ارتباطاً وثيقاً باستجابة الجسم الالتهابية والحالة المناعية (Michaud et al., 2015). كما أظهرت العديد من نتائج الأبحاث أن الالتهاب مرتبط بحدوث العديد من أنواع السرطان وتطورها، مثل سرطان القولون والمستقيم والكبد والمريء والكلية والرئة (Şahin and Aslan, 2018). قد يؤدي الالتهاب إلى تسريع تطور السرطان من خلال عدة آليات مثل الطفرة الجينية وتكاثر الخلايا السرطانية وتكوين الأوعية.

تفرز العدلات العديد من السيتوكينات التي يمكن أن تحفز تكاثر الشعيرات الدموية وتعزز نمو الورم (Lin et al., 2018). ومن المحتمل أن الكريات العذلة تحفز سلوك الورم البيولوجي لتعزيز نموه وانتشاره. إذ يمكن أن يؤدي ارتفاع عدد الكريات العذلة إلى تنظيم التعبير عن عوامل النمو، مثل الكيموكينات، مما يزيد من تطور الورم (Lee et al., 2013). كذلك يعتقد أن خلايا الدم البيض، بما في ذلك العدلات والوحيدات والأبوزينيات، تلعب الدور الأكثر أهمية في جهاز المناعة. يمكن أن تولد خلايا الدم البيض أنواعاً من الأكسجين التفاعلي وأنواع أكسيد النيتريك، والتي يمكن أن تلحق الضرر بالبروتينات الخلوية والدهون والحمض النووي. وهذا بدوره يمكن أن يؤدي إلى عدم الاستقرار الجيني الذي يمكن أن يؤثر أو ينظم مسار PI3K-Akt للتسبب في السرطان (Liu et al., 2018). يمكن أن تؤدي استجابة الخلايا الليمفاوية أيضاً إلى موت الخلايا السرطانية وتمنع تكاثر الخلايا السرطانية أو هجرتها، وبالتالي التحكم في تطور السرطان. عندما يكون عدد الخلايا الليمفاوية منخفضاً، تضعف الوظيفة المناعية المضادة للورم في الجسم ويمكن أن تؤدي إلى نمو عدد كبير من الخلايا السرطانية وتطور المرض. ومن الممكن أن يؤدي ذلك إلى تكاثر الخلايا، وتعزيز تطور الورم، والانبثاث عن طريق تعزيز تكوين الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى انتشار الورم (Kitayama et al., 2010). كذلك من المعتقد أن تفرز الصفائح الدموية عامل النمو الكيميائي للصفائح الدموية، وعامل النمو المحول لصفائح الدم، وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية لزيادة تكوين الأوعية الدموية، وبنفاذية الأوعية الدموية الدقيقة وتسرب الخلايا السرطانية، وبالتالي تعزيز نمو الورم (Lee et al., 2013). ويمكن للخلايا السرطانية أيضاً أن تحفز تراكم الصفائح الدموية ومعالجة نشاط الصفائح الدموية لتعزيز تطور الورم (Kapur and Semple, 2016). تشارك الصفائح الدموية في مجموعة متنوعة من مسارات تطور السرطان والورم الخبيث (Qian et al., 2019). وقد ذكر في الدراسات السابقة أن العدد الأعلى من الصفائح الدموية يرتبط بالورم الخبيث والتسرب وتكوين الأوعية الدموية في السرطانات الصلبة (Long et al., 2016). علاوة على ذلك، ارتبطت زيادة عدد الصفائح الدموية بسوء الانذار والتشخيص في أنواع مختلفة من السرطانات، بما في ذلك سرطان البنكرياس والمعدة والقولون والمستقيم وبطانة الرحم والمبيض (Li et al., 2017). لقد كان هدفاً رئيسياً من هذه الدراسة تقييم فعالية عقار الثيموكينون في الحد من سمية المادة المسرطنة الأزوكسي ميثان على الصورة الدموية عند الارانب خلال مرحلة تعزيز أورام القولون والمستقيم. وقد بينت نتائج الدراسة ان المعالجة اللاحقة بعقار الثيموكينون ساهمت في تحسين مستويات خلايا الدم كافة وكذلك ساهمت في خفض اعداد الأورام في القولون، وقد اتفقت هذه النتائج مع نتائج دراسة (Ahmad and Beg, 2013) اللذان اعتبرا أن الثيموكينون عامل واعد وغير سام مضاد للأكسدة ومضاد الأورام وبحكم تأثيره المضاد لتكاثر الخلايا الورمية وقدرته على إيقاف دورة الخلية، وأشارت دراسة (Badary et al., 2003) أن التأثير الوقائي للثيموكينون في الحد من الأورام مرتبط بتأثيره المضاد للأكسدة ومنع الإجهاد التأكسدي خاصة على خلايا الدم الحمر، الثيموكينون يعتبر كاسح فعال للجذور الحرة وعلى وجه الخصوص آنيون فائق الأكسيد.

### الاستنتاجات Conclusions:

وفرت هذه الدراسة بعض المؤشرات التي يمكن أخذها بعين الاعتبار للإمكانية الوقائية لعقار الثيموكينون في خفض مستوى المستضد المضغى السرطاني وخفض عدد خلايا الدم البيض والصفائح الدموية، ورفع عدد خلايا الدم الحمر، وأكدت على دوره في الوقاية من الاجهاد التأكسدي والحماية من زيادة بيروكسيد الدهون الناتجة عن المادة المسرطنة الأزوكسي

ميثان، ويمكن أن تعزى هذه التأثيرات إلى طبيعته المضادة للأكسدة وتأثيره الوقائي، هذه الدراسة تفتح مجالاً لدراسة إمكانية استخدامه بشكل أوسع.

#### التوصيات: Recommendations

- إجراء دراسات موسعة لتقييم تأثيره على الأجهزة المختلفة لدى حيوانات التجارب.
- قياس مستويات بعض المؤشرات الدموية الأخرى ودراسة مؤشرات الاجهاد التأكسدي.
- إمكانية استخدام الثيموكينون لدى المرضى السرطان الذين يعانون من مشاكل الدم.

#### المراجع: References

1. **Adinew, G. M., Taka, E., Mochona, B., Badisa, R. B., Mazzio, E. A., Elhag, R., & Soliman, K. F. (2021).** Therapeutic potential of thymoquinone in triple-negative breast cancer prevention and progression through the modulation of the tumor microenvironment. *Nutrients*, 14(1), 79.
2. **Ahmad, S., & Beg, Z. H. (2013).** Alleviation of plasma, erythrocyte and liver lipidemic-oxidative stress by thymoquinone and limonene in atherogenic suspension fed rats. *Journal of Functional Foods*, 5(1), 251-259.
3. **Al-Rawashde, F. A., Taib, W. R. W., Ismail, I., Johan, M. F., Al-Wajeeh, A. S., & Al-Jamal, H. A. N. (2021).** Thymoquinone induces downregulation of BCR-ABL/JAK/STAT pathway and apoptosis in K562 leukemia cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 22(12), 3959.
4. **Alshyarba, M., Otfi, H., Al Fayi, M., A Dera, A., & Rajagopalan, P. (2021).** Thymoquinone inhibits IL-7-induced tumor progression and metastatic invasion in prostate cancer cells by attenuating matrix metalloproteinase activity and Akt/NF-κB signaling. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 68(6), 1403-1411.
5. **Arbos, K. A., Claro, L. M., Borges, L., Santos, C. A., & Weffort-Santos, A. M. (2008).** Human erythrocytes as a system for evaluating the antioxidant capacity of vegetable extracts. *Nutrition research*, 28(7), 457-463.
6. **Badary, O. A., Taha, R. A., Gamal El-Din, A. M., & Abdel-Wahab, M. H. (2003).** Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug and chemical toxicology*, 26(2), 87-98.
7. **Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024).** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263.
8. **Butnariu, M., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Helon, P., Kukula-Koch, W., López, V., ... & Cho, W. C. (2022).** The effects of thymoquinone on pancreatic cancer: Evidence from preclinical studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 113364.
9. **Childress, M. O. (2012).** Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(1), 123-155.
10. **Çimen, M. B. (2008).** Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clinica chimica acta*, 390(1-2), 1-11.
11. **Cui, B., Peng, F., Lu, J., He, B., Su, Q., Luo, H., ... & Liu, Q. (2021).** Cancer and stress: NextGen strategies. *Brain, behavior, and immunity*, 93, 368-383.
12. **Devasena, T., Menon, V. P., & Rajasekharan, K. N. (2006).** Prevention of 1, 2-dimethylhydrazine-induced circulatory oxidative stress by bis-1, 7-(2-hydroxyphenyl)-hepta-1, 6-diene-3, 5-dione during colon carcinogenesis. *Pharmacological Reports*, 58(2), 229.
13. **El-Dakhakhny, M. (1963).** Studies on the chemical constitution of egyptian nigella sativa l. seeds. ii) the essential oil. *Planta medica*, 11(04), 465-470.

14. **Föller, M., Huber, S. M., & Lang, F. (2008).** Erythrocyte programmed cell death. *IUBMB life*, 60(10), 661-668.
15. **Gali-Muhtasib, H. U., Abou Kheir, W. G., Kheir, L. A., Darwiche, N., & Crooks, P. A. (2004).** Molecular pathway for thymoquinone-induced cell-cycle arrest and apoptosis in neoplastic keratinocytes. *Anti-cancer drugs*, 15(4), 389-399.
16. **Guler, E. M., Sisman, B. H., Kocyigit, A., & Hatiboglu, M. A. (2021).** Investigation of cellular effects of thymoquinone on glioma cell. *Toxicology reports*, 8, 162-170.
17. **Homayoonfal, M., Asemi, Z., & Yousefi, B. (2022).** Potential anticancer properties and mechanisms of thymoquinone in osteosarcoma and bone metastasis. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 27(1), 21.
18. **Kale, E., Kale, A., Bozali, K., Gulgec, A. S., Ozdemir, M., Yalcin, B., & Guler, E. M. (2023).** TQ-Ox, a novel synthetic derivative of thymoquinone on ovarian cancer cells in vitro. *Natural Product Research*, 37(18), 3015-3024.
19. **Kapur, R., & Semple, J. W. (2016).** Platelets as immune-sensing cells. *Blood Advances*, 1(1), 10-14.
20. **Kitayama, J., Yasuda, K., Kawai, K., Sunami, E., & Nagawa, H. (2010).** Circulating lymphocyte number has a positive association with tumor response in neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Radiation oncology*, 5, 1-6.
21. **Klaunig, J. E. (2018).** Oxidative stress and cancer. *Current pharmaceutical design*, 24(40), 4771-4778.
22. **Lee, J. H., Kim, S. H., Jang, H. S., Chung, H. J., Oh, S. T., Lee, D. S., & Kim, J. G. (2013).** Preoperative elevation of carcinoembryonic antigen predicts poor tumor response and frequent distant recurrence for patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision: a multi-institutional analysis in an Asian population. *International journal of colorectal disease*, 28, 511-517.
23. **Lee, S., Oh, S. Y., Kim, S. H., Lee, J. H., Kim, M. C., Kim, K. H., & Kim, H. J. (2013).** Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC cancer*, 13, 1-11.
24. **Li, N. A., Yu, Z., Zhang, X., Liu, T., Sun, Y. X., Wang, R. T., & Yu, K. J. (2017).** Elevated mean platelet volume predicts poor prognosis in colorectal cancer. *Scientific reports*, 7(1), 10261.
25. **Li, Z., Zheng, W., Wang, H., Cheng, Y., Fang, Y., Wu, F., ... & Hui, B. (2021).** Application of animal models in cancer research: Recent progress and future prospects. *Cancer management and research*, 2455-2475.
26. **Lin, W. F., Zhong, M. F., Zhang, Y. R., Wang, H., Zhao, H. T., Cheng, B. B., & Ling, C. Q. (2018).** Prognostic Role of Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Hepatocellular Carcinoma with Different BCLC Stages: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2018(1), 5670949.
27. **Liu, X., Qiu, H., Huang, Y., Xu, D., Li, W., Li, Y., ... & Sun, X. (2018).** Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single-institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients. *Cancer medicine*, 7(2), 360-369.
28. **Long, Y., Wang, T., Gao, Q., & Zhou, C. (2016).** Prognostic significance of pretreatment elevated platelet count in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*, 7(49), 81849.
29. **Messarah, M., Saoudi, M., Boumendjel, A., Boulakoud, M. S., & El Feki, A. (2011).** Oxidative stress induced by thyroid dysfunction in rat erythrocytes and heart. *Environmental toxicology and pharmacology*, 31(1), 33-41.

30. **Michaud, D. S., Houseman, E. A., Marsit, C. J., Nelson, H. H., Wiencke, J. K., & Kelsey, K. T. (2015).** Understanding the role of the immune system in the development of cancer: new opportunities for population-based research. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 24(12), 1811-1819.
31. **Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2010).** Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3(1), 2-12.
32. **Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2011).** Biomarkers of oxidative stress in red blood cells. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 155(2).
33. **Qian, W., Ge, X. X., Wu, J., Gong, F. R., Wu, M. Y., Xu, M. D., ... & Tao, M. (2019).** Prognostic evaluation of resectable colorectal cancer using platelet-associated indicators. *Oncology letters*, 18(1), 571-580.
34. **Razavi, S. M., Nazifi, S., Bateni, M., & Rakhshandehroo, E. (2011).** Alterations of erythrocyte antioxidant mechanisms: antioxidant enzymes, lipid peroxidation and serum trace elements associated with anemia in bovine tropical theileriosis. *Veterinary Parasitology*, 180(3-4), 209-214.
35. **Saddiq, A. A., El-Far, A. H., Mohamed Abdullah, S. A., Godugu, K., Almaghrabi, O. A., & Mousa, S. A. (2022).** Curcumin, thymoquinone, and 3, 3'-diindolylmethane combinations attenuate lung and liver cancers progression. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 936996.
36. **Şahin, F., & Aslan, A. F. (2018).** Relationship between inflammatory and biological markers and lung cancer. *Journal of clinical medicine*, 7(7), 160.
37. **Shahid, M. A., Rahim, A., Chowdhury, M. A., & Kashem, M. A. (2022).** Development of antibacterial nanofibrous wound dressing and conceptual reaction mechanism to deactivate the viral protein by *Nigella sativa* extract. *Advances in Traditional Medicine*, 22(2), 283-291.
38. **Suaeyun, R., Kinouchi, T., Arimochi, H., Vinitketkumnun, U., & Ohnishi, Y. (1997).** Inhibitory effects of lemon grass (*Cymbopogon citratus* Stapf) on formation of azoxymethane-induced DNA adducts and aberrant crypt foci in the rat colon. *Carcinogenesis*, 18(5), 949-955.
39. **Sun L.T., Zhang, L. Y., Fei-Yu, S. H. A. N., Min-He, S. H. E. N., & Shan-Ming, R. U. A. N. (2021).** Jiedu Sangen decoction inhibits chemoresistance to 5-fluorouracil of colorectal cancer cells by suppressing glycolysis via PI3K/AKT/HIF-1 $\alpha$  signaling pathway. *Chinese journal of natural medicines*, 19(2), 143-152.
40. **Tabassum, S., Thakur, V., Rosli, N., Ichwan, S. J. A., Mishra, P., & Suriyah, W. H. (2022).** Therapeutic implications of thymoquinone and its molecular and functional mechanisms against oral and lung cancer. *Gene Reports*, 27, 101600.
41. **Vieira-de-Abreu, A., Campbell, R. A., Weyrich, A. S., & Zimmerman, G. A. (2012).** Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 34, pp. 5-30). Springer-Verlag.
42. **Zohora, F., Bidad, K., Pourpak, Z., & Moin, M. (2018).** Biological and immunological aspects of iron deficiency anemia in cancer development: a narrative review. *Nutrition and cancer*, 70(4), 546-556.