

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: 27 نيسان 2025. القبول: 16 تموز 2025)

الملخص:

هدف هذا البحث هو دراسة التأثير الوقائي المحتمل لعقار الثيموكينون ذو المنشأ النباتي، على مستويات كل من كريات الدم الحمراء والبيضاء والصفائح الدموية عند الأرناب المستحدث فيها سرطان القولون والمستقيم تجريبياً. أجريت هذه الدراسة على (36) أرناباً ذكر من سلالة محلية ويعمر (4-6) أشهر، ووزن وسطي (1200-1400) غ، قسمت إلى ثلاث مجموعات، تضم كل واحدة منها (12) أرناب، حقنت مجموعات الدراسة باستثناء المجموعة الأولى (الشاهد السلبي) جرعتين من عقار الأروكسي 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 الأروكسي 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 كريات الدم الحمراء والبيضاء والصفائح الدموية بالدم وإجراء تحليل تقدير مستوى المستضد السرطاني المضغي بمصل الدم في اليوم الأول من التجربة، وبعد الانتهاء من حقن عقار الأروكسي ميثان، وفي اليوم الأخير من التجربة.

النتائج: أظهرت نتائج دراسة المعايير الخلوية الدموية. ارتفاعاً معنوياً مهماً ($P < 0.05$)، في كل من المستضد السرطاني المضغي (CEA)، وكريات الدم البيضاء والصفائح الدموية، وانخفاض في مستوى كريات الدم الحمراء، في المجموعة الثالثة عند مقارنتها بالمجموعة الأولى (الشاهد السلبي) والمجموعة الثانية. نستنتج: أن تجرع عقار الثيموكينون عن طريق الفم بجرعة (50 ملغ/كغ) يومياً وحتى نهاية التجربة، ساهم في انخفاض معنوي ($P < 0.05$) لقيم كل من المستضد السرطاني المضغي (CEA)، وكريات الدم البيضاء والصفائح الدموية ورفع معنوياً مستوى كريات الدم الحمراء، وهذا يدل على دور الثيموكينون في الوقاية من تأثير العقار المُسرطن في المؤشرات الخلوية الدموية المدروسة.

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

*طالب دكتوراه - قسم التشريخ - كلية الطب البيطري - جامعة حماة.

**أستاذ - قسم التشريخ - كلية الطب البيطري - جامعة حماة.

***مدرس متمرن - قسم التشريخ - كلية الطب البيطري - جامعة حماة.

****مُدْرسة - 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: 27 April 2025, Accepted: 16 July 2025)

Abstract:

This research aims to investigate the potential protective effect of Thymoquinone, a plant-derived compound, on the levels of red blood cells, white blood cells, 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. The rabbits were divided into three groups, each consisting of 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 on the first day of the experiment, after the completion of Azoxymethane injections, and on the last day of the experiment. These samples were analyzed for red blood cell, white blood cell, and platelet counts, as well as for the estimation of Carcinoembryonic Antigen (CEA) levels in serum.

Results: The results of the hematological parameters showed a significant increase ($P<0.05$) in Carcinoembryonic Antigen (CEA), white blood cells, and platelets, and a decrease in red blood cell levels in Group 3 when compared to Group 1 (Negative Control) and Group 2.

We conclude that oral administration of Thymoquinone at a dose of 50 mg/kg daily until the end of the experiment significantly reduced ($P<0.05$) the levels of Carcinoembryonic Antigen (CEA), white blood cells, and platelets, and significantly increased red blood cell levels. This indicates Thymoquinone's role in protecting against the effects of the carcinogenic agent on the studied hematological indicators.

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، إذ تقدر الوفيات 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).

وُفقت الإصابات السرطانية عند الحيوانات بشكل جيد عبر التاريخ ولكنها اكتسب أهمية كبيرة على مدار المائة عام الماضية لأسباب عديدة. لقد ساهمت الدراسات على الحيوانات بشكل كبير في تعزيز فهمنا العام لعملية تكون السرطان، وذلك من خلال اكتشاف الجينات المسرطنة (Oncogenes) والجينات الكابحة للورم (Tumor Suppressor Genes) (Li et al., 2021). تُعد القوارض نماذج حيوانية معتمدة على نطاق واسع في تطوير الأدوية المضادة للسرطان لكل من الإنسان والحيوان. يعود هذا الاعتماد إلى التشابه الكبير في عمليات الأيض (الاستقلاب)، والانتشار، والإطراح للأدوية المضادة للسرطان بينها وبين البشر (Lucroy and Suckow, 2020).

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).

يُعدّ الثيموكينون (Thymoquinone - TQ) المكون النشط بيولوجياً الأساسي المستخرج من الزيت المتطاير لبذور حبة البركة (Nigella sativa). يوجد الثيموكينون على هيئة مسحوق بلوري ذي لون أصفر (Butnariu et al., 2022). وقد تم استخراجه وعزله لأول مرة في عام 1963 بواسطة الدخني (El-Dakhakhny, 1963).

نُسبت معظم الخصائص الطبية والعلاجية لبذور حبة البركة إلى الثيموكينون، مما جعله موضوعاً لأبحاث مكثفة وواسعة النطاق بهدف توضيح إمكاناته العلاجية. علاوة على ذلك، أثبت الثيموكينون امتلاكه للعديد من الوظائف الحيوية في كل من التجارب داخل الجسم الحي (in vivo) وخارج الجسم الحي (in vitro). تشمل هذه الوظائف خصائص مضادة للالتهابات، ومضادة للأورام، ومضادة للأكسدة، ومضادة للبكتيريا، ومضادة للفيروسات، ومضادة لمرض السكري، بالإضافة إلى كونه معززاً للمناعة (Shahid et al., 2022).

تمت دراسة خصائص الثيموكينون (TQ) المضادة للأورام بشكل مكثف لتحديد آليات عمله. وقد أظهرت الأبحاث أن الثيموكينون يمتلك تأثيراً قوياً مضاداً للسرطان عن طريق قمع نمو الخلايا السرطانية، وهي الآلية الأساسية لأي دواء مضاد للسرطان (Almajali 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 وبِعمر (4-6) أشهر، ووزن وسطي (1200-1400) غ، تم الحصول عليها من مزارع تجارية لتربية الأرناب.

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 الأولى 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)، أُخذت 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 حاوي على مانع تخثر الهيبارين (Lithium Heparin) 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:

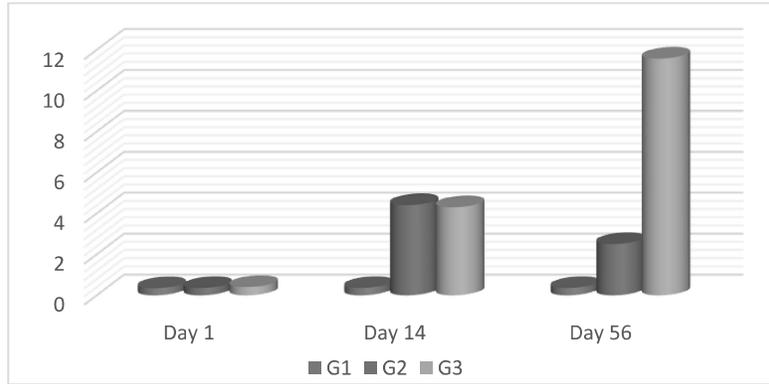
1- مستوى المستضد السرطاني المضغي (CEA):

تم التأكد من استحداث سرطان القولون والمستقيم من خلال قياس مستوى المستضد السرطاني المضغي 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 مع العلم أن القيمة الطبيعية للواسم تتراوح ما بين 0-3.7 نانوغرام/ملييلتر (El-Okle et al., 2017).

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

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

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.



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

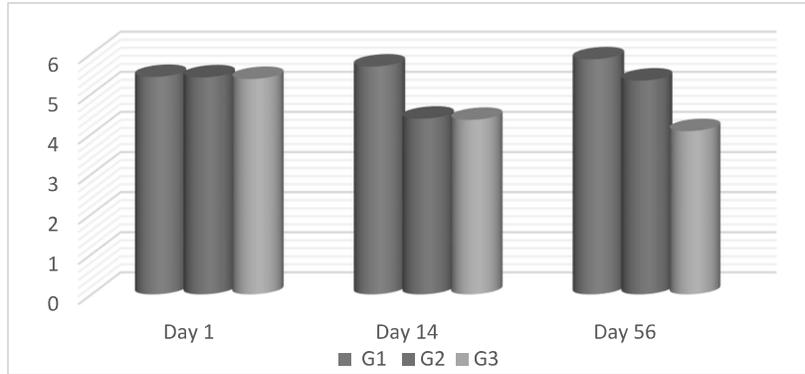
2- نتائج متوسط عدد كريات الدم الحمراء :

بلغت متوسطات عدد كريات الدم الحمراء في مجموعات الدراسة الثلاثة في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، على التوالي (5.86) مليون كرية/ملم³، (5.33) مليون كرية/ملم³، (4.07) مليون كرية/ملم³، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود فروق معنوية ($P<0.05$) بمتوسطات عدد كريات الدم الحمراء في اليوم الأخير، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعتي الدراسة بالرغم من أن عدد كريات الدم الحمراء في المجموعة الثانية كانت ضمن الحدود الطبيعية والتي تتراوح ما بين 4.9 و 7.8 مليون كرية/ملم³ (Melillo, 2007)، بينما انخفض عدد كريات الدم الحمراء في المجموعة الثالثة بشكل معنوي ($P<0.05$) كما هو مبين بالجدول (2)، والمخطط رقم (2).

الجدول (2): نتائج متوسط عدد كريات الدم الحمراء (مليون كرية/ملم³)

المجموعات	اليوم (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
المجموعة الاولى	0.34 ± 0.15	^a 0.35 ± 0.15	^a 0.35 ± 0.15
المجموعة الثانية	0.35 ± 0.12	^b 4.40 ± 0.43	^b 2.5 ± 0.60
المجموعة الثالثة	0.4 ± 0.10	^b 4.30 ± 0.42	^c 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.



المخطط البياني (2): يبين متوسط عدد كريات الدم الحمراء في مجموعات الدراسة.

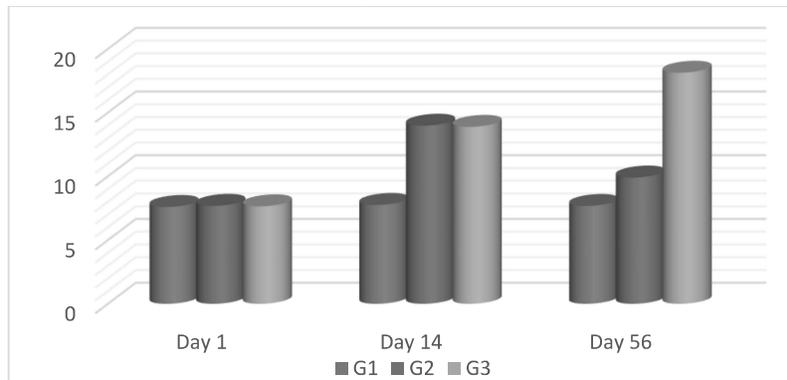
3- نتائج متوسط عدد كريات الدم البيضاء:

بلغت متوسطات عدد كريات الدم البيضاء في مجموعات الدراسة الثلاثة في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، على التوالي (7.67) ألف كرية/ملم³، (9.9) ألف كرية/ملم³، (18.13) ألف كرية/ملم³، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات عدد كريات الدم البيضاء في اليوم الأخير وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعتي الدراسة بالرغم من أن عدد كريات الدم البيضاء في المجموعة الثانية كانت ضمن الحدود الطبيعية التي تتراوح ما بين 5.2 و 12.5 ألف كرية/ملم³ (Melillo, 2007)، بينما انخفض متوسط عدد كريات الدم البيضاء في المجموعة الثالثة بشكل معنوي ($P < 0.05$) كما هو مبين بالجدول (3)، والمخطط رقم (3).

الجدول (3): نتائج متوسط عدد كريات الدم البيضاء (ألف كرية/ملم³)

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

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.



المخطط البياني (3): يبين متوسط عدد كريات الدم البيضاء عند مجموعات الدراسة.

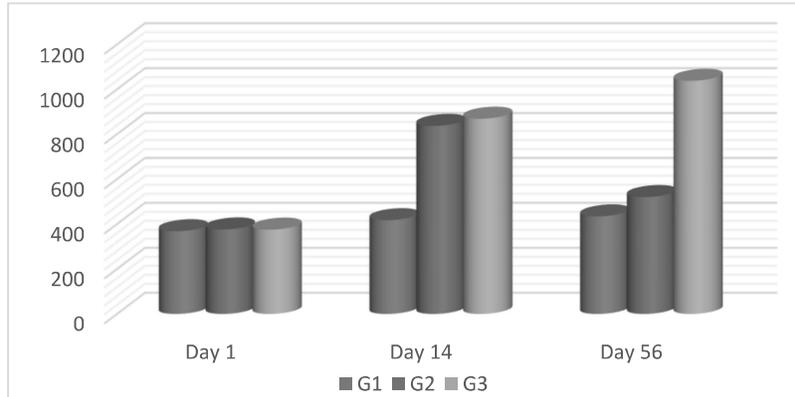
4- نتائج متوسط عدد الصفائح الدموية:

بلغت متوسطات عدد الصفائح الدموية في مجموعات الدراسة الثلاثة في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، على التوالي (434) ألف صفيحة/ملم³، (560) ألف صفيحة/ملم³، (1038) ألف صفيحة/ملم³، 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 والتي تتراوح ما بين 200 إلى 1000 ألف صفيحة/ملم³ (Melillo, 2007)، بينما انحدر مستوى خلايا الدم في المجموعة الثالثة بشكل معنوي ($P < 0.05$) كما هو مبين بالجدول (4)، والمخطط رقم (4).

الجدول (4): نتائج متوسط عدد الصفائح الدموية (ألف صفيحة/ملم³)

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



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

المناقشة Discussion:

تُعد هذه الدراسة الأولى من نوعها في الجمهورية العربية السورية التي تتناول تأثير عقار الثيموكينون (Thymoquinone) ذو المنشأ النباتي في الوقاية من السمية الدموية الناجمة عن مادة الأزوكسي ميثان (Azoxymethane - AOM)، وهي مادة محرضة لأورام القولون والمستقيم. ركزت الدراسة بشكل خاص على تقييم الآثار المصاحبة لهذه السمية على مكونات الدم الرئيسية: كريات الدم الحمراء (Red Blood Cells -RBCs) وكريات الدم البيضاء (White Blood Cells - WBCs)، والصفائح الدموية (Platelets).

أظهرت النتائج انخفاضاً ملحوظاً في متوسط عدد كريات الدم الحمراء في المجموعة المعرضة للأزوكسي ميثان (المجموعة الثالثة)، حيث بلغ (4.07) مليون كرية/ملم³، مقارنةً بـ (5.86) مليون كرية/ملم³ في مجموعة الشاهد. هذا الانخفاض يشير إلى حدوث فقر دم ناجم عن تعرض خلايا الدم الحمراء لسمية الأزوكسي ميثان.

يُعرف أن استقلاب المواد المسرطنة مثل الأروكسي ميثان وثنائي ميثيل هيدرازين (Dimethylhydrazine) يؤدي إلى إنتاج وإطلاق أيون الديازينيوم في الدورة الدموية، مما يحفز الإجهاد التأكسدي (Devasena *et al.*, 2006) (Oxidative Stress). يعرف الإجهاد التأكسدي بأنه اضطراب في التوازن بين المؤكسدات وأنظمة مضادات الأكسدة في الجسم، وينتج عنه انخفاض مستويات مضادات الأكسدة أو التراكم المفرط لأنواع الأكسجين التفاعلية (Reactive Oxygen Species - ROS) (Razavi *et al.*, 2011). هذا الإجهاد يمكن أن يسبب العديد من اضطرابات الدم المرتبطة بتطور أمراض مختلفة، بما في ذلك السرطان (Childress, 2012). تتعرض كريات الدم الحمراء باستمرار لكمية كبيرة من المؤكسدات الداخلية والخارجية نظراً لدورها كناقلات لغازات الجهاز التنفسي (الأكسجين وثاني أكسيد الكربون) وتركيزها العالي من الأكسجين والهيموغلوبين، مما يجعلها عرضة بشكل خاص لتلف بسبب أنواع الأكسجين التفاعلية (Pandey and Rizvi, 2011). كما أن الهدف الأساسي لأنواع الأكسجين التفاعلية في كريات الدم الحمراء هو الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة المرتبطة بالغشاء الخلوي، وبالتالي تؤدي إلى أكسدة الدهون (Lipid Peroxidation) وتلف بنية ووظيفة الخلايا (Pandey and Rizvi, 2010). كما يؤدي بيروكسيد الدهون إلى اضطراب السلامة الهيكلية لكريات الدم الحمراء من خلال تحفيز إخراج الفوسفاتيديل سيرين (Phosphatidylserine)، مما يسرع عملية بلعمة الكريات الدم الحمراء (Föller *et al.*, 2008). كما أن الإجهاد التأكسدي الشديد يمكن أن يؤدي إلى هشاشة غشاء الخلية وبالتالي انحلال الدم (Hemolysis) (Messarah *et al.*, 2012)، مما يظهر سريراً كفقر الدم (Anemia) (Vieira-de-Abreu *et al.*, 2012). كما يمكن أن يحدث فقر الدم أيضاً بسبب تثبيط إنتاج كريات الدم الحمراء نتيجة لتخرب الخلايا الجذعية المكونة للدم (Messarah *et al.*, 2012).

تُعتبر كريات الدم الحمراء "كاسحات متقلة للجذور الحرة"، حيث توفر حماية ليس فقط لنفسها ولكن أيضاً للأعضاء والأنسجة في الجسم (Arbos *et al.*, 2008). يُعتقد أن فقر الدم الناجم عن نقص الحديد يسبب اضطراباً في توازن المؤكسدات ومضادات الأكسدة، مما يؤدي إلى انخفاض في أنظمة مضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية وزيادة في علامات الإجهاد التأكسدي (Zohora *et al.*, 2018). هذا بدوره يزيد من توليد أنواع الأكسجين التفاعلية، والذي تم ربطه بنمو الخلايا السرطانية، النقائل، عدوانية الورم، ومقاومة العلاج بسبب قدرته على إحداث تلف الخلايا وطفرة الحمض النووي (Klaunig, 2018).

وتُعد إنزيمات ديسموتاز فائق الأكسيد (Superoxide Dismutase - SOD)، بيروكسيداز الجلوتاثيون (Glutathione Peroxidase - GPx)، والكاتالاز (Catalase - CAT) من أنظمة الدفاع الأنزيمية الرئيسية في كريات الدم الحمراء التي تعمل بفعالية على تحويل أنواع الأكسجين التفاعلية إلى أشكال بسيطة أقل ضرراً (Çimen, 2008). لذلك، فإن السيطرة الفعالة على الإجهاد التأكسدي في كريات الدم الحمراء أمر بالغ الأهمية للوقاية من هذه الحالات المرضية أو تحسينها. على النقيض من تأثير الأروكسي ميثان، أظهرت نتائج الدراسة أن تجريع عقار الثيموكينون رفع بشكل معنوي متوسط عدد كريات الدم الحمراء مقارنةً بمجموعة الشاهد. هذا يشير إلى أن الثيموكينون يمتلك خصائص وقائية ضد السمية التي تسببها مادة الأروكسي ميثان لكريات الدم الحمراء. بالإضافة إلى كريات الدم الحمراء، أظهرت نتائج الدراسة ارتفاعاً معنوياً في متوسط عدد كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية في المجموعة المحقونة بالأروكسي ميثان (المجموعة الثالثة) مقارنةً بمجموعة الشاهد. بينما ساهم تجريع عقار الثيموكينون في خفض متوسطات عدد كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية. يرتبط حدوث وتطور السرطان ارتباطاً وثيقاً بالاستجابة الالتهابية للجسم والحالة المناعية (Michaud *et al.*, 2015). إذ أظهرت العديد من الأبحاث أن الالتهاب المزمن مرتبط بتطور أنواع متعددة من السرطان، بما في ذلك سرطان القولون والمستقيم والكبد والمريء والكلية والرئة (Şahin and Aslan, 2018). قد يؤدي الالتهاب أيضاً إلى تسريع تطور السرطان عبر آليات مختلفة مثل أحداث الطفرات الجينية، وتكاثر الخلايا السرطانية، وتكوين الأوعية الدموية الجديدة

(Angiogenesis) (Hanahan and Weinberg, 2011). وتلعب العدلات دوراً من خلال افراز العديد من السيتوكينات التي يمكن أن تحفز تكاثر الشعيرات الدموية وتعزز نمو الورم (Lin et al., 2018). ويمكن أن تؤدي إلى تنظيم التعبير عن عوامل النمو مثل الكيموكينات (Chemokines)، مما يعزز تطور الورم (Lee et al., 2013). وكذلك يعتقد أن كريات الدم البيضاء بما في ذلك العدلات والوحيدات (Monocytes) والأيوزينيات (Eosinophils)، تلعب أدواراً حاسمة، إذ يمكنها أن تولد أنواع الأكسجين التفاعلية وأكسيد النيتريك (Nitric Oxide)، والتي يمكن أن تلحق الضرر بالبروتينات الخلوية والدهون والحمض النووي. هذا بدوره قد يؤدي إلى انعدام الاستقرار الجيني الذي يؤثر أو ينظم مسار PI3K-Akt، مما يساهم في التسرطن (Liu et al., 2018). يمكن أن تؤدي استجابة الخلايا للمفاوية إلى موت الخلايا السرطانية وتثبيط تكاثرها أو هجرتها، وبالتالي التحكم في تطور السرطان. عندما يكون عدد الخلايا للمفاوية منخفضاً، تضعف الوظيفة المناعية المضادة للأورام في الجسم، وبالتالي يؤدي إلى نمو الخلايا السرطانية وانتشار المرض عن طريق تعزيز تكوين الأوعية الدموية (Kitayama et al., 2010). كما يُعتقد أن الصفائح الدموية تفرز عوامل نمو مثل عامل النمو الكيمائي للصفائح الدموية (PDGF)، وعامل النمو المحول لصفائح الدم ($TGF-\beta$)، وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، التي تزيد من تكوين الأوعية الدموية، ونفاذية الأوعية الدموية الدقيقة، وانبثاث الخلايا السرطانية، وبالتالي تعزز نمو الورم (Lee et al., 2013). ويمكن للخلايا السرطانية أيضاً أن تحفز تراكم الصفائح الدموية ومعالجة نشاطها لتعزيز تطور الورم (Kapur and Semple, 2016). كما تشارك الصفائح الدموية في مجموعة متنوعة من مسارات تطور السرطان والنقائل (Qian et al., 2019). وقد أشارت دراسة سابقة إلى أن ارتفاع أعداد الصفائح الدموية مرتبط بالنقائل، التسرطن، وتكوين الأوعية الدموية في السرطانات الصلبة (Long et al., 2016)، وبسوء الإنذار في أنواع مختلفة من السرطانات (Li et al., 2017).

كان الهدف الرئيسي من هذه الدراسة هو تقييم فعالية عقار الثيموكينون في الحد من سمية مادة الأروكسي ميثان المسرطنة على الصورة الدموية لدى الأرانب خلال مرحلة تعزيز أورام القولون والمستقيم. وقد أظهرت نتائج الدراسة أن المعالجة اللاحقة بالثيموكينون ساهمت في تحسين مستويات خلايا الدم كافة. تتوافق هذه النتائج مع دراسة أحمد وبج (Ahmad and Beg, 2013) اللذان اعتبرا الثيموكينون عاملاً واعداً وغير سام مضاداً للأكسدة ومضاداً للأورام، نظراً لتأثيره المضاد لتكاثر الخلايا الورمية وقدرته على إيقاف دورة الخلية. كما أشارت دراسة باداري وآخرون (Badary et al., 2003) إلى أن التأثير الوقائي للثيموكينون في الحد من الأورام يرتبط بتأثيره المضاد للأكسدة ومنع الإجهاد التأكسدي، خاصة على كريات الدم الحمراء. كما أنه كاسح فعال للجذور الحرة، وعلى وجه الخصوص لأنيون فائق الأكسيد (Superoxide anion).

الاستنتاجات Conclusions:

وفرت هذه الدراسة بعض المؤشرات التي يمكن أخذها بعين الاعتبار للإمكانية الوقائية لعقار الثيموكينون في خفض مستوى المستضد السرطاني المضغي ومتوسط عدد كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية، ورفع متوسط عدد كريات الدم الحمراء، وأكدت على دور الثيموكينون في الوقاية من السمية الدموية الناتجة عن مادة الأروكسي ميثان، ويمكن أن تعزى هذه التأثيرات إلى طبيعته المضادة للأكسدة، هذه الدراسة تفتح مجالاً لدراسة إمكانية استخدام الثيموكينون بشكل أوسع.

التوصيات Recommendations:

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

المراجع References:

1. **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.
2. **Almajali, B., Al-Jamal, H. A. N., Taib, W. R. W., Ismail, I., Johan, M. F., Doolaanea, A. A., & Ibrahim, W. N. (2021).** Thymoquinone, as a novel therapeutic candidate of cancers. *Pharmaceuticals*, 14(4), 369.
3. **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.
4. **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.
5. **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.
6. **Childress, M. O. (2012).** Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(1), 123-155.
7. **Çimen, M. B. (2008).** Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clinica chimica acta*, 390(1-2), 1-11.
8. **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.
9. **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.
10. **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.
11. **El Okle, O. S., El Euony, O. I., Khafaga, A. F., & Lebda, M. A. (2018).** Thiamethoxam induced hepatotoxicity and pro-carcinogenicity in rabbits via motivation of oxidative stress, inflammation, and anti-apoptotic pathway. *Environmental Science and Pollution Research*, 25, 4678-4689.
12. **Föller, M., Huber, S. M., & Lang, F. (2008).** Erythrocyte programmed cell death. *IUBMB life*, 60(10), 661-668.
13. **Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011).** Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
14. **Kapur, R., & Semple, J. W. (2016).** Platelets as immune-sensing cells. *Blood Advances*, 1(1), 10-14.
15. **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.
16. **Klaunig, J. E. (2018).** Oxidative stress and cancer. *Current pharmaceutical design*, 24(40), 4771-4778.
17. **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.
18. **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.
19. **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.
 20. **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.
 21. **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.
 22. **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.
 23. **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.
 24. **Lucroy, M. D., & Suckow, M. A. (2020).** Predictive modeling for cancer drug discovery using canine models. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 15(6), 731-738.
 25. **Melillo, A. (2007).** Rabbit clinical pathology. *Journal of exotic pet medicine*, 16(3), 135-145.
 26. **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.
 27. **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.
 28. **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.
 29. **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).
 30. **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.
 31. **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.
 32. **Şahin, F., & Aslan, A. F. (2018).** Relationship between inflammatory and biological markers and lung cancer. *Journal of clinical medicine*, 7(7), 160.
 33. **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.
 34. **Suaeyun, R., Kinouchi, T., Arimochi, H., Vinitketkumnuen, 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.
35. **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 α signaling pathway. *Chinese journal of natural medicines*, 19(2), 143-152.
 36. **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.
 37. **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.
 38. **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.