

التأثيرات الإيجابية لمطحون بذور حبة البركة ضد التسمم الكبدي المحدث برابع كلوريد الكربون في

ذكور الفئران : دراسة كيميائية حيوية ونسجية

*ناجي لحي و نوارة أحمد

قسم علم الحيوان - كلية العلوم - جامعة سبها، ليبيا

*المراسلة: Nag.Alkhir@sebhau.edu.ly

المخلص الهدف من الدراسة الحالية تحديد التأثير الكبدي الحاد لرابع كلوريد الكربون في الفئران، و تقييم الدور الوقائي لمطحون بذور حبة البركة في تحسين التأثير العكسي الناجم عن إعطاء رابع كلوريد الكربون (CCL₄) لفئران الألبينو *Rattus rattus* من الناحية الكيميائية والنسجية. استخدم عدد 28 من الذكور البالغة تراوحت أوزانها (160 – 200 جم) حيث قسمت إلى أربعة مجموعات متساوية : المجموعة الضابطة أعطيت زيت عباد الشمس وعليقه عادية، المجموعة الثانية حققت تحت الغشاء البريتوني *intraperitoneally* (IP) بـ CCL₄ (0.2 مل/ 100 جم من وزن الجسم بعد مزجها بـ 1:1 حجم/حجم) من زيت عباد الشمس لمدة 3 أيام متتالية بينما عوملت المجموعة الثالثة بنفس معاملة المجموعة الثانية لكنها أطعمت مسبقا بعليقه قياسية مضاف إليها 20% من مطحون بذور حبة البركة (الحبة السوداء) *Nigella sativa seed* (NSS) وحقن CCL₄ كان في الأيام 14, 15, 16 و عوملت المجموعة الرابعة مثل المجموعة الثالثة مع فرق أن CCL₄ حقن في الثلاثة أيام الأولى وغذيت لمدة 14 يوم بالعليقه المضافة. تم تخدير الحيوانات بعد 24 ساعة من المعاملة الأخيرة، حيث تم تجميع عينات الدم ونسيج الكبد لغرض التحاليل الكيميائية والفحص النسيجي. أوضحت هذه الدراسة أن حقن CCL₄ يزيد الجليسيريدات الثلاثية، الكولسترول، بروتين دهني عالي الكثافة، البروتين الدهني منخفض الكثافة والدهن الكلي بالمقارنة مع مصلى الفئران الضابطة ($p < 0.05$). بينما الفئران المعالجة بمطحون بذور الحبة السوداء خفض معنويا القيم العالية من الدهون في الجرذان المعاملة بـ CCL₄ ويعيد قيمها للمستوي الطبيعي. من الناحية النسيجية المرضية لوحظ تغلط الأوعية الدموية وظهور تغيرات دهنية بسيطة حول الوريد الكبدي مع تنخر وإرتشاح للخلايا الدموية في الوريد الكبدي في الفئران المعالجة بـ 20 % من مطحون البذور كما وجد توسع بسيط للجيوب الكبدية مع قلة الفجوات الخلوية وغياب التغيرات الدهنية. ولهذا فإن نتائج هذه الدراسة تقترح بأن مطحون حبة البركة يمكن أن يحمي الكبد ضد التلف الكبدي المحدث عن طريق CCL₄ والذي يؤول إلى نشاط مضادات الأكسدة.

الكلمات المفتاحية: التسمم الكبدي، رابع كلوريد الكربون، *Nigella sativa*، التغيرات الدموية، التغيرات النسيجية.**Positive Effects of *Nigella sativa* Against CCl₄-induced Hepatic Toxicity in male rats : A Biochemical and Histological Study**

*Naji M. Laji, Nowara H. Ahmed

Department of Zoology, Faculty of Science, University of Sebha, Libya

*Corresponding Author: Nag.Alkhir@sebhau.edu.ly

Abstract This investigation was aimed to study the effect of acute carbon tetrachloride (CCL₄) toxicity and to evaluate the protective role of diet supplementation of black seeds powder (NSS) at a level of 20 % on amelioration of the reversal effect of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity on biochemical and histological levels in rats model. Twenty eight adult rats (160 – 200 g body weight) were allocated into four equal groups: group (1) control rats given sunflower oil only, group (2) were injected intraperitoneally (IP) with CCL₄ (0.2 ml/100 gm body weight.) mixed with (1:1 V/V) of sunflower oil for three consecutive days , Group 3 (pretreatment experiment-NSS): feed with standard diet plus 20% of *Nigella sativa* and CCL₄ IP on Days 14, 15, and 16 of the treatment period, while Group 4 (post-treatment experiment-NSS) treated with IP CCL₄ on the first three consecutive days of the treatment period plus 20% of NSS for 14 other days and continued with standard diet 24 hours after the last treatment , the rats were euthanized; blood samples were collected for biochemical analysis and liver sections were prepared for histological examination. The present data demonstrated that, injection of CCL₄ to rats increased significantly ($p < 0.05$) triglycerides, total cholesterol, LDL, HDL and total lipid as compared with normal serum control rats. While the treatment with *Nigella sativa* seed powder decreases significantly high values of lipids in rats treated with CCL₄. Histological studies of liver also showed protective effect of NSS. We have observed thickening of blood vessels and micro-vesicular fatty changes around the portal triad in CCL₄-treated rat liver. Treatment with NSS. showed only mild sinusoidal dilatation and mild portal inflammation. From the previous results, it may be

concluded that feeding rats with grinded seeds of *Nigella sativa* as part of food supplement to CCL4 administered rats may have protective and safe effect against hepatotoxicity which may be due to its antioxidant activity.

Keywords: Hepatic Toxicity, CCL4 , *Nigella sativa*, Blood changes, histological changes.

المقدمة Introduction

إرتشاح الدهن. أظهرت خلاصة زيت بذور حبة البركة نشاط كبدية كبيرة أثناء استخدام بذور حبة البركة (NSS) للوقاية وحماية الكبد ضد العقاقير أو المواد الكيميائية [7]. على الرغم من أن الآلية الأساسية للوقاية الكبدية من الالتهابات ليست واضحة المعالم، إلا أن مضادات الأكسدة، و مضادات الالتهابات التي قد تكون متوفرة في *N. sativa* قد تلعب دورا في هذا الصدد . [8] عليه تهدف هذه الدراسة إلى استقصاء الأثر الممكن لحبة البركة في حماية الكبد في نموذج الفئران

المواد والطرق: Materials and methods

أجريت هذه الدراسة لتقييم تأثير مسحوق بذور حبة البركة NS على الكبد التي يسببها رابع كلوريد الكربون (CCL4). تم الحصول على الحيوانات من البيت الحيواني التجريبي بكلية العلوم، جامعة سبها، ليبيا. لبيبا. أعطيت كل الحيوانات العليقة القياسية (50% ذره صفراء، 20 % حليب بودره، 5 % ملح طعام و5% سكر) مع أو بدون المطحون النباتي، أعطي الماء بسلاسة، تمت المحافظة على الحيوانات في الرطوبة النسبية من 65% - 86 % ، درجة حرارة (-25- 23 °C) تحت 12 ساعة دورة ضوء / ظلام . وتم وزن الفئران في بداية ونهاية الدراسة كما تم إتباع كافة الإجراءات التي تنطوي على الحيوانات ورعايتها وفقا للقوانين والسياسات العلمية .

استخدمت ثمانية وعشرون من ذكور الجرذان البالغة *Rattus norvegicus* التي تزن (160 - 200 جم)، حيث تتبع نظاما غذائيا قياسي مع أو بدون 20 % من مسحوق بذور حبة البركة. قسمت الحيوانات إلى أربع مجموعات تجريبية سبعة في كل منها : المجموعة 1 (الشاهدة) تلقت زيت عباد الشمس (0.2 مل / 100جم) عن طريق أنبوبة فميه معدية لمدة 16 يوما متتالية. المجموعة 2 (معاملة بـ CCL4) حقنت مع خليط من كميات متساوية من زيت عباد الشمس و CCL4 بثلاثة حقن متوالية جرعة 0.2 مل / 100 جم من وزن الجسم المجموعة 3 (المعالجة) حيث غذيت بعليقة قياسية بالإضافة إلى 20 % من مسحوق حبة البركة ومعاملتها بـ CCL4 عن طريق IP (في الأيام 14، 15، و 16 من فترة العلاج. المجموعة 4 عوملت مع CCL4 IP

الكبد هو احد الأعضاء المسؤول عن عملية التمثيل الغذائي وإزالة السموم من المكونات التي تدخل الجسم [1]. رابع كلوريد الكربون (CCL4) هو عامل كيميائي شديد السمية، والمخدر الأكثر شهرة المستخدم لإحداث الضرر الكبدية التجريبي. ويعزى التأثير السام لـ CCL4 إلى ثلاثي كلور الميثيل trichloromethyl الراديكالي (•CCl₃) المنتج أثناء الأكسدة والتي تسببها الأكسدة الفوقية لدهن الكبد [2]. وبالتالي فإن واحدة من الاستراتيجيات العلاجية ضد إصابة الكبد هو العثور على المركبات المضادة للأكسدة التي تكون قادرة على منع إصابة الكبد عن طريق التخلص من الجذور الحرة التي يولدها CCL4 . وعندما يصاب الكبد بالضرر فإن علاجه الفعال بالأدوية الكيميائية الشائعة يعتبر محدود [3]. وبالتالي، تم الانتباه لاستخدام الأدوية البديلة لعلاج أمراض الكبد.

إن المعاملة بـ CCL4 يولد الجذور الحرة التي تؤدي لسلسلة من الأحداث التي تسبب التليف الكبدية، بظهور تعديلات جذرية كبدية ، وتغيرات دهنية واسعة النطاق، خلايا الكبد المنتفخة مع وجود الرغوة السيتوبلازمية، الجيوب المضغوطة، انحلال دهني، مجال نخر وتسلل الخلايا الالتهابية. كما يعتبر CCL4 احد السموم الكبدية القوية لإنتاج النخر المركزي المسبب للإصابة. حيث ظهر علي كبد الفئران المسممة بالكربون رباعي الكلوريد CCL4 تغير دهني ضخم والنخر المركزي للفصيصة المركزية في معظم الحالات، الي جانب ذلك تميز التهاب الكبد بخلايا وحيدات النوى المتسللة في معظمهم الخلايا الضامة و اللمفية حول الأوردة المركزية وفي المناطق البابية كما لوحظ ذلك في معظم الحالات في الفئران المعاملة بـ CCL4 [4].

من ناحية أخرى، هناك العديد من التقارير التي تشير إلى أن الإجهاد التأكسدي بوساطة CCL4 أو تسمم الكبد يخفف عن طريق استخدام المواد المضادة للأكسدة مثل الفيتامينات والنباتات الطبية وفلافونيدات التي تحدث بشكل طبيعي و/ أو بإصطيد الجذور الحرة [5]. أكد إنخفاض مستويات أنزيمات المصل، البيلروبين والتحسن في بروتين المصل بعد المعالجة بحبة البركة الى جانب حدوث ترميم في التركيب الكبدية [6] ، كما تبين وجود اوعية عادية للكبد، عدم وجود نخر، وتسلل او

أسابيع، تم تخدير الفئران، جمعت عينات الدم وذلك بسحب من القلب مباشرة ووضع في المبرد تحت درجة -20°C الي حين إجراء التحاليل. تم تقدير صور دهن الجليسيريدات الثلاثية، الكوليسترول الكلي، البروتين الدهني من الضرر الكبدي الناجم عن CCl_4 في جردان الألبينو البيضاء. تم تمثيل تأثير مطحون حبة البركة علي دهون مصل الفئران المحقونة بـ CCl_4 في جدول (1)، حيث دلت نتائج الدراسة الحالية أن حقن CCl_4 بعد أربعة أسابيع يسبب تلف الكبد الحاد في الفئران من خلال الارتفاع المعنوي ($P < 0.05$) الملحوظ في مستويات الجليسيريدات الثلاثية، الكوليسترول، بروتين دهني عالي الكثافة والبروتين الدهني منخفض الكثافة في المصل. بينما المعالجة بمطحون بذور حبة السوداء تخفض معنويا القيم المرتفعة من الدهون في الجردان المعاملة بـ CCl_4 ، وتعيد قيمها للمستوي الطبيعي.

في اليوم 1 و 2 و 3 من فترة العلاج بالإضافة إلى 20% من مسحوق NSS لمدة 14 يوما متتالية، استمرت تغذية الحيوانات بالعليقة القياسية لنهاية فترة التجربة وبعد أربعة وعشرين ساعة من العلاج الأخير (يوم 16 أو يوم 29) بعد 4 عالي ومنخفض الكثافة عن طريق أطقم الكيماويات الجاهزة المتوفرة من الشركة الفرنسية، (Biomerieux SA, France) تم تجميع عينات الكبد من المجموعات المختلفة وثبتت في محلول الفورمالين المنظم كما جهزت القطاعات النسيجية بطريقة الأنصاري [9]. مثلت النتائج كمتوسطات مع الانحراف المعياري، أستخدم برنامج SPSS واختبار تحليل التباين، اعتبرت الفروق معنوية عند مستوي ($P \leq 0.05$) .

النتائج والمناقشة: Results and discussion

أولا. تأثير مطحون حبة البركة علي مستوي الدم: أجريت هذه الدراسة لإثبات قدرة مطحون بذور حبة السوداء علي الوقاية

جدول (1): تأثير حبة البركة علي التغيرات المحدثة بـ CCl_4 علي صور محتوى الدهون في مصل مجموعة الجردان المختلفة.

| المجموعة | الجليسيريدات الثلاثية mg/L | الكوليسترول mg/L | بروتين دهني عالي الكثافة mg/L | بروتين دهني منخفض الكثافة mg/L | الدهن الكلي mg/L |
|-----------------------------|----------------------------|------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------|
| الشاهدة | 5.24 ± 73.33 | 7.75 ± 87.33 | 1.76 ± 34.33 | 8.66 ± 28.67 | 15.71 ± 317.6 |
| CCl_4 | 10.47 ± 157.67* | 5.13 ± 130.00* | 2.60 ± 67.34* | 7.62 ± 40.67* | 25.14 ± 488.33* |
| CCl_4 + حبة البركة | 12.86 ± 88.34 # | 2.84 ± 102.22# | 2.66 ± 42.60# | 2.18 ± 31.33 | 15.61 ± 330.00# |
| حبة البركة + CCl_4 | 11.99 ± 99.43 | 2.19 ± 114.11 | 3.00 ± 49.77 | 2.18 ± 35.44 | 16.69 ± 389.22 |

* مقارنة بالشاهدة $p < 0.05$

مقارنة بـ CCl_4 $p < 0.05$

الثلاثية والكوليسترول). ويستدل علي ذلك من الملاحظات التالية حيث إن CCl_4 يسبب الزيادة المعنوية ($p < 0.05$) في مستوي متغيرات الدهون. حيث أوضح [16] إن رابع كلوريد الكربون يسبب شبه ما يحدث أثناء تليف الكبد في أيض الجليسيريدات الثلاثية ليزيدها وقد يؤل لانخفاض نشاط أنزيم الليبيز الذي يقلل تحلل الجليسيريدات الثلاثية [17] ومن ناحية أخرى، نجد ان سبب زيادة الكوليسترول hypercholesterolemia عند استخدام CCl_4 يرجع لتلف الخلايا البرانشيمية الكبدية لتسبب الخلل الأيضي في الكبد [18].

تشير الدراسة الحالية لزيادة الجليسيريدات الثلاثية والكوليسترول وارتفاع معدل البروتين الدهني عالي الكثافة في الفئران المعاملة بـ CCl_4 ، حيث يقوم HDL بالدور الرئيسي في نقل الكوليسترول الي الكبد لإخراجه إلي الصفراء [19]. ويمكن ان يرجع إرتفاع الكوليسترول بسبب إنخفاض مستوي HDL أو لزيادة تكوين الأحماض

تأكدت هذه النتائج أيضا من خلال الملاحظات النسيجية [10]، [11] بعد إعطاء المكمل الغذائي لبذور حبة البركة للجردان المعاملة برابع كلوريد الكربون وتقليل المتغيرات السابقة بالمقارنة بالمجموعة الشاهدة. هذه النتائج متفقة مع دراسات [12].

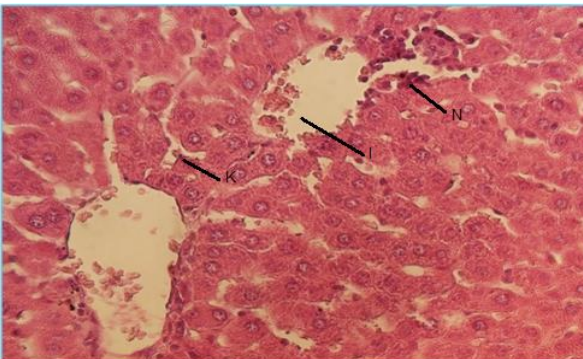
عزي التسمم الكبدي المحدث بـ CCl_4 للتكوين المفرط للجزور الحرة المتكونة أثناء إزالة السموم من الشبكة السيتوبلازمية الداخلية للمساء للخلايا الكبدية عن طريق سينتوكروم P450 [13], [14]. كما اوضحوا ان إنتاج فوق اكسيد الدهون المحدث CCl_4 يمكن ان يؤدي للتغيرات في الغشاء البيولوجي والذي يسبب التلف الكبدي المتعاقب. المعالجة بمطحون بذور حبة السوداء يخفض معنويا تأثير التلف الحادث بـ CCl_4 بدليل تقليل مستويات صورالدهون في الجردان ويعيد التركيب الطبيعي للخلايا الكبدية [15].

نتائج الدراسة الحالية توضح أيضا أن CCl_4 يمكن ان يؤثر علي هدم catabolism دهون الكبد (الجليسيريدات



شكل (2): صورة مجهرية لنسيج كبدي من المجموعة المعاملة برابع كلوريد الكربون (الثانية). حيث يلاحظ تغيرات دهنية: قطرات دهنية (F) (السهم البنفسجي العريض) وتفجى سيتوبلازمي (V) (السهم البنفسجي)، والخلايا الالتهابية (i) (السهم الأخضر)، وتخر الخلايا الكبدية (N) (السهم الأحمر). الصبغة هي ماتوكسلين-أيوسين، قوة التكبير (400 X).

كما يلاحظ إحتقان الجيوب الكبدية، نخر كثيف وتسرب الخلايا الكبدية حول الوريد المركزي وتوسع الجيوب الكبدية شكل (3) في المجموعة الثانية، من ناحية أخرى نلاحظ حدوث موت للخلايا او نخر Necrosis حول الوريد المركزي مع تسلل الكريات الملتهبة للوريد المركزي ووجود أكياس حبيبية Granulocytes شكل (4). كما يلاحظ ظهور وتكوين فجوات وإتساع الجيوب الكبدية، إختلال في ترتيب خلايا الكبد hepatocytes مع كبر حجم الخلايا الكبدية وانتفاخها بعد التعرض للمقار المسمم [23].

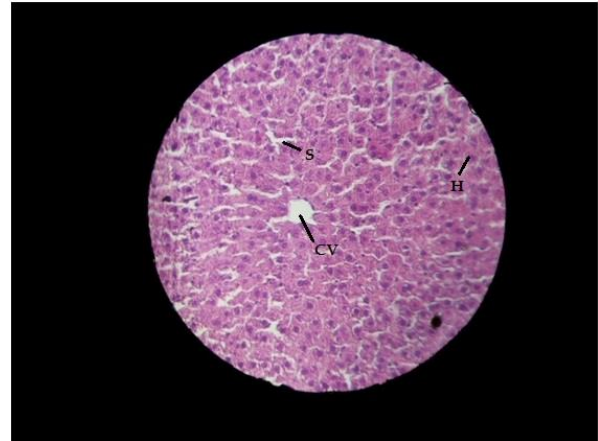


شكل (3): صورة مجهرية لكبد فار معرض CCL4 لاحظ ظهور نخر خلوي (N) حول الوريد المركزي مع تسلل

الدهنية [20]. وعلاوة على ذلك فإن [21] أستنتجا أن تراكم الجليسرول الثلاثي في خلايا كبد الفئران المزروعة والتي اعطيت رابع كلوريد الكربون يحتمل أن يعود الي إنخفاض نشاط إفراز الليبيز ثلاثي أسيل جليسرول triacylglycerol lipase

ثانيا التأثير على الناحية النسيجية المرضية

من الناحية الأخرى كشفت التراكيب النسيجية في المجموعة الضابطة وجود الصورة النسيجية العادية للفصيص الكبدي المحتوي على الوريد المركزي مع صفائح الخلايا الكبدية المرتبة شعاعيا شكل (1) وبالنظر أكثر إلي الشكل العادي، نجد أن الخلايا الكبدية للحيوانات والتي لم تتعرض للمركب المستخدم تتميز بالمظهر الطبيعي مع تناسق وتجانس في الشكل الظاهري. بينما المجموعة المعرضة لرابع كلوريد الكربون تظهر فقدان



شكل (1): مقطع لشريحة كبد طبيعي (الشاهد) حيث التراكيب الطبيعية، الوريد المركزي CV والخلايا الكبدية Hepatocytes (H) والجيوب الكبدية (S) (250 X).

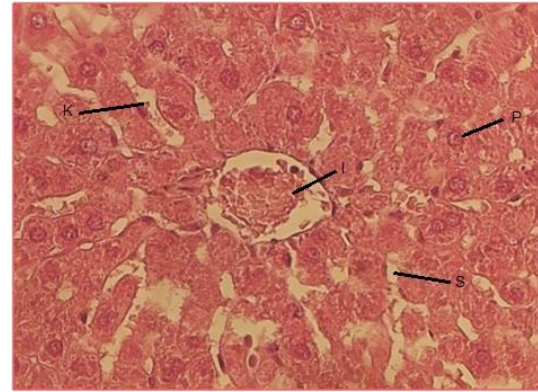
التراكيب الكبدية العادية والتي تشمل التغييرات الواضحة وفي معظمها نخر الكبد أو الخلايا، وتراكم الدهون، وتسلل الخلايا الالتهابية إلي جانب المظاهر النسيجية الأخرى التي توافقت مع النتائج التي توصل إليها [10], [22]. أظهرت النتائج الحالية وجود التغيرات الدهنية Fatty changes المنتشرة بشكل كبير في النسيج الكبدي شكل (2).

الخلايا الملتهبة (I) إلى الوريد المركزي المبطن بخلايا كوبفر (K) (400X) .

وقد أشار [13] لدور CCL₄ وتسمم الكبد بفعل التشكيل المفرط من الجذور الحرة خلال إزالة السموم في خلايا الشبكة الإندوبلازمية الملساء للكبد من قبل السيروتوكروم P450 . وذكر [8] . إن إنتاج الأوكسدة الفوقية للدهن الناجمة عن CCL₄ قد يؤدي إلى تغييرات في الأغشية البيولوجية التي تؤدي إلى إصابة خلوية خطيرة في الكبد. العلاج ببذور الحبة السوداء خفض بشكل كبير من آثار الأضرار التي يسببها CCL₄ ويتضح ذلك من انخفاض مستوى الدهون في الدم وترميم التراكم الكبدية. وبالمثل، [25] أوضحوا التأثير الوقائي لزيت بذور الحبة السوداء ضد رابع كلوريد الكربون التي يسببها أثناء إصابة الكبد الحادة في نماذج الأرانب التجريبية. أيضا، تم تأكيد التأثير الوقائي لزيت الحبة السوداء ضد تلف الرصاص للأنسجة الكبدية التي تسببها خلايا الرصاص في الفئران الصغيرة الـ mice. وأن الـ Thymoquinone هو المكون النشط لحبة البركة، وأحد مضادات الأوكسدة القوية، وبخاصة ضد أنواع الجذور الحرة التي يسببها CCL₄ [5].

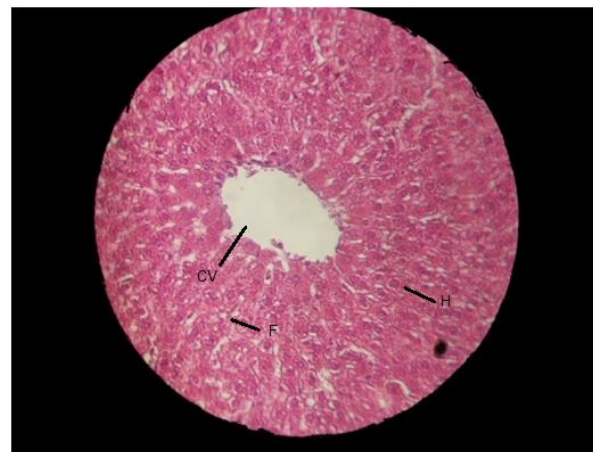
أيضا التغييرات المرضية ممكن أن تؤدي إلى إختلالات وظائف الكبد والتي تتداخل مع إفراز الأنزيمات والبروتين البلازما وينتج عن ذلك تقليل الضغط الأسموزي الذي يتبعه إنخفاض في سوائل الأنسجة والتي تفسر حدوث الأديما وأحتقان الأنسجة المختلفة. أقتراح [26] أن سبب وجود الفجوات السيترولازمية ربما يرجع للإختلال في الدهون وأيضها وحدث التغييرات المرضية ، كما أشار [27],[28] إلى أسباب حدوث تحطيم الفجوات والذي يؤول للتبادل الناشئ في تجميع المواد التالفة في الخلية. تم ملاحظة تكوين الفجوات وحدث ضرر خلايا الكبد عن طريق بحث آخرين بعد المعاملة بالعقاقير المختلفة كما بينت النتائج التسرب الخلوي في أنسجة الكبد والذي دعمته دراسات [15] وجود خلايا كرات الدم بصورة عامة ، والخلايا اللمفية بصورة خاصة بسبب التأثيرات الضارة.

ومن ناحية أخرى فإن الجرعة ، نوع الحيوان والنموذج المستخدم تعتبر عوامل مهمة علي التأثير العلاجي . كذلك معظم خواص بذور حبة البركة تعزي أساسا إلى مكونات مركبات الكوينون quinine وقلويداته quinine alkaloids التي تتداخل في الخواص العلاجية الصيدلانية حيث تدخل في عدة أعراض كزيادة الوزن، والنشاط الإدراكي والمناعي كما أن التيموكوينين thymoquinone يعتبر مضاد للبكتريا وله إمكانية علاجية مناعية.



شكل (4): صورة مجهرية لكبد فار معرض CCL₄ . جيوب كبدية متوسعة (S) لاحظ خلايا كوبفر (K) الوريد المركزي (CV) وتغلظ الخلايا الكبدية (P) (400 X) .

أما الشكل (5) توضح المعالجة بحبة البركة قبل و بعد حقن رابع كلوريد الكربون والتي يمكن أن تحسن من التسمم الكبدية الحادث في الفئران حيث المظهر العادي للكبد المشتمل علي قلة حبيبات الدهون وترتيب الخلايا الكبدية الشعاعية حول الوريد المركزي كما هو موضح بإنخفاض نشاط أنزيمات نقل الأمينات من الناحية الكيميائية الحيوية. هذا التأثير يتمشي عادة مع النظرة المقبولة بأن مستويات أنزيمات المصل تعود للمستوي العادي مع تحسن الخلايا البرانشيمية الكبدية وتجديد الخلايا الكبدية [24].



شكل (5) : صورة لنسيج كبد فار معاملة برابع كلوريد الكربون و معالج بمطحون بذور حبة البركة لاحظ قلة التغييرات الدهنية (F) وترتيب الخلايا الكبدية الشعاعية (H) حول الجزء المركزي الوريدي (CV) (250 X) .

- density lipoprotein and high- density lipoprotein cholesterol. Am. J. Clin. Nutr., 65: 1581S-1589S.
- [10]- **Durham SK, Brouwer A, Barelds RJ.**1990, Comparative endotoxin-induced hepatic injury in young and aged rats. J Pathol; 162: 341-349.
- [11]- **El-Banhawy MA, Sanad SM, Sakr SA, El-Elaimy IA, Mahran HA.** 1993 Histopathological studies on the effect of the anticoagulant rodenticide "Brodifacoum" on the liver of rat. J. Egypt Ger. Soc. Zool; 12(C):185-22. -
- [12]- **Eman Abdul Rahman Al- Shehri, 2012,** The Impact of Four Potential Herbal Foods on Modifying Metabolic Parameters In Hypercholesterolemic Rats Model,Australian Journal of Basic and Applied Sciences, 6(3): 700-708.Biochem.Biophys. Acta-Lipids Lipid Metabolism, 326: 116-126
- [13]- **Gabs, J.I., 1973,** The effect of carbon tetrachloride administration on cholesterol metabolism in mice, Biochem. Biophys., Acta-Lipids Lipid metabolism, 326: 116-126.
- [14]- **Havel RJ.** 1986 Functional activities of hepatic lipoproteins receptors. Ann Rev Physiol.;48:119-134.
- [15]- **Jahn CE, Schaegfetr EJ, Taam LA, et al.** 1985; Lipoprotein abnormalities in primary biliary cirrhosis association with hepatic lipase inhibition as well as altered cholesterol esterification. Gastroenterol. 89:1266 - 1278.
- [16]- **Kamil, Z. H., 2013,** Specular black seed (*Nigella sativa*): Medical importance Review, Medical Journal of Babylon 10 (4)
- [17]- **Kato, H. and Y. Nakazawa,** 1987. The effect of carbon tetrachloride on the enzymatic hydrolysis of cellular triacylglycerol in adult rat hepatocytes in primary monolayer culture. Biochem. Pharmacol.; 1807-1814 -
- [18]- **Khan AA, Alzohairy M.** 2011: Hepatoprotective effects of camel milk against CCl4-induced hepatotoxicity in Rats. Asian J Biochem.;6(2):171-180.
- كما أكدت النتائج البيوكيميائية أيضا الملاحظات النسيجية، والتي تشمل في الغالب تغييرات نخر الكبد أو موت الخلايا المبرمج، تراكم الدهون وتسلل الخلايا الالتهابية ومظاهرها النسيجية الأخرى التي كانت أيضا متسقة مع نتائج مؤلفين آخرين [29], [10], [22], [30].
- المراجع
- [1]- الأنصاري ، عثمان عبدالرحمن وسلامة ، ناصر محمد 1999 ، تقنيات الخلايا وكيمياء الأنسجة ، منشورات شركة **ELGA** ، فاليتا، مالطا .
- [2]- **Al-Ghamdi,M.** 2003, Protective Effect of *Nigella sativa* Seeds Against Carbon Tetrachloride-induced Liver Damage.The American Journal of Chinese Medicine.; 31(5): 721-728 .
- [3]- **Al-Razuqi, R. Hussaini,J. and Al-Jeboori,** 2011, A. Protective effect of *Nigella sativa* against carbon Tetrachloride induced acute liver injury in experimental rabbit models.Int J Green Pharm.;5(3):198-200.
- [4]- **Azab , A.E , Albasha M.O. and Elsayed A., 2016,** Prevention of hepatotoxicity with *Cucuma longa* and *Rosmarinus officinalis in gentamicin* treated Guinea pigs, IAJPR, V.6 (03), 4791-4802.
- [5]- **Balahoroglu R., Dulger H., Ozbek H., Bayram I. and Sekeroglu, M.,** 2008, Protective effects of antioxidants on the experimental liver and kidney toxicity in mice . Eur J Gen Med.; 5 (3): 157-164.
- [6]- **Basu, S.** ,2003, Carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation: eicosanoid formation and their regulation by antioxidant nutrients. Toxicology, 189, 113-127.
- [7]- **Brandao, C., Ferreira, H., Piovesana, H., Polimeno, N., Ferraz, J., DE Nucci, G.**2000,Developmental model of liver cirrhosis in rabbits. Clin Exp Pharma Physiol. 2000; 27: (12): 987-990.
- [8]- **Brattin WJ, Glende JEA, Recknagel RO.,**1985, Pathological mechanisms in carbon tetrachloride hepatotoxicity. J Free Radic Biol Med.;1:27-38.
- [9]- **Dietschy, J.M.,** 1997. Theoretical considerations of what regulates low-

- Against Carbon Tetrachloride Hepatotoxicity in Rats, *Global Veterinaria* 9 (5): 564-570.
- [26]- **Tousson, E.; El-moghazy, E. and El-Atrsh, A. 2011**, The possible effect of diet containing *Nigella sativa* and *Thymus vulgaris* on blood parameters and some organs structure in rabbit. *Toxicol. Ind. Health.*; 27:107-116.
- [27]- **Zaoui, A.; Cherrah, Y.P.; Alaoui, K; Mahassine, . N. ; Amarouch, L.T. and Hassar M. 2002**, " Effects of *Nigella sativa* fixed oil On blood homeostasis in rat," *J. Ethnopharmacol* Jan. ;79:1, 23- 26.
- [28]- **Zhang LY, Wang CX. 1984**, Histopathological and histochemical studies on toxic effect of brodifacoum in mouse liver. *Acta Acad Med Sci* 6 (5):386-388.
- [29]- **Wang, P.Y., T. Kaneko, H. Tsukada, M. Nakano, T. Nakajima and A. Sato, 1997**. Time courses of hepatic injuries induced by chloroform and carbon tetrachloride: comparison of biochemical and histopathological changes. *Arch. Toxicol.*, 71: 638-645.
- [30]- **Yongjae, K.; Yanghee, Y.; Ho-Geun, Y.; Yoo-Hyun, L. 2014** , Hepatoprotective effects of fermented *Curcuma longa* L. on carbon tetrachloride-induced oxidative stress in rats. *Food Chemistry*.;151 (15): 148-15.
- [19]- **Lee, C.H., S.W. Park, Y.S. Kim, S.S. Kang, J.A. Kim, S.H. Lee and S.M. Lee, 2007**. Protective mechanism of glycyrrhizin on acute liver injury induced by carbon tetrachloride in mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 30: 1898-1904.
- [20]- **Muller P, Fellin R, Lambrecht J, et al. 1974**: Hypertriglyceridemia, secondary to liver disease. *Eur J Clin Invest.* 4:419-428.
- [21]- **Nunez M., 2006**, Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management. *J Hepatol.*;44:132-13.
- [22]- **Rafi A.M. Al-Razuqi1, Jinan A Al-Hussaini, Ali A Al-Jeboori, 2011**, Protective effect of *Nigella sativa* against carbon tetrachloride-induced acute liver injury in experimental rabbit models. *Int J Green Pharm* Volume : 5 : 3, : 198-200
- [23]- **Sun F, Hamagawa E, Tsutsui C, 2001**, Evaluation of oxidative stress during apoptosis and necrosis caused by carbon tetrachloride in rat liver. *Biochim Biophys Acta*;1535:186-191.
- [24]- **Thabrew, M., P.D. Joice and W. Rajatissa, 1987**, A comparative study of the efficacy of *Pavetta indica* and *Osbeckia octandra* in the treatment of liver dysfunction. *Planta Medica*, 53: 239-241.
- [25]- **Thnaian Althnaian, 2012**, Protective Effect of Camel Milk