

المقدمة

Introduction

1-1: تمهيد:

تعتبر الكثير من الأدوية والعقاقير الكيميائية المصنعة من أهم المؤثرات البيئية التي يتعرض لها الإنسان ، فلهذه الأدوية مضاعفات وآثار جانبية هذه الآثار عادة ما تكون نتيجة لتراكمها وتجمعها في الأجسام الحية فأجسامنا في حالتها الصحية تحتوي على بعض المواد السامة مثل الزئبق وبعض العناصر الثقيلة الأخرى ، وتحتوي على بعض المركبات من مبيدات الحشرات وبعض المواد الصناعية الأخرى . وهذا التلوث الكامن يصعب إدراكه إلا بعد تراكمه وتجمعه ليصبح ساماً للخلايا الحية وتعرف هذه الظاهرة بظاهرة التجمع البيولوجي Biological magnification وبعض الأدوية إذا تناولها المريض مع بعضها تتداخل وتحدث تأثيراً سلبياً على صحته وهناك بعض الأدوية التي تسبب أعراضاً جانبية وخصوصاً إذا كان المريض مصاباً بأكثر من مرض واحد . (حاتوغ - بوران وأبوديه ، 2003) .

فمن العقاقير الشائعة الاستخدام : مسكنات الألم المضادة للالتهاب Analgesic and Anti-inflammatory drugs ، المسكنات الخافضة للحرارة Analgesic and Antipyretics ، مضادات الحساسية Anti-histamine ، المضادات الحيوية Antibiotic وأيضاً العقاقير المستخدمة في العلاج النفسي Psychotherapy Drugs والتي قد تحدث تأثيراً ضاراً على الجهاز العصبي المركزي وتأثيراً جانبياً على الكبد وضغط الدم وإذا غالى المريض في استخدامها قد يحدث إدمان وإذا استغنى عنها قبل أن يأخذ المقدار الكافي والمقرر منها يحدث انتكاس ومنها :

1- المنبهات Stimulants : وهي التي تنبه وظائف الجهاز العصبي المركزي وتزيد من الطاقة الجسمية والعقلية ولها مفعول مضاد للخمول والإكتئاب مثل : مشتقات الأمفيتامين Amphetamine والكافين Caffeine .

2- المهدئات Tranquilizers : وتحدث أثراً مهدئاً (وليس مثبطاً) للجهاز العصبي المركزي وتؤدي إلى الإسترخاء العضلي والهدوء النفسي الحركي وتهدئ التهيج والتي يقسمها البعض إلى مهدئات خفيفة ومهدئات عظيمة ، المهدئات الخفيفة تحدث الهدوء وتخفف حدة القلق والتوتر والمهدئات العظيمة تستخدم في حالات القلق الشديد والفصام مثل : الفاليوم (Valium) وتريبتيزول (Tryptizol).

3- المسكنات Sedatives : وهي الأدوية التي تثبط وظائف الجهاز العصبي المركزي وتسكن الآلام مما يؤدي إلى الهدوء النفسي ومنها باربيتورات Barbiturates وبروميدات Bromides.

4- المنومات Hypnotics: وهي الأدوية التي ينتج عن تعاطيها النوم ومنها : فينوباربيتون Phenobarbiton ودورميل Dormil.

5- مضادات الإكتئاب Anti- depressive: وهي أدوية تنظم الإنفعال والحالة المزاجية ومن أمثلة مضادات الإكتئاب المعروفة أمفيتامين Amphetamine وأشيعها استعمالاً توفرانيل Tofranil ، تريبتيزول Tryptizol . (زهران ، 2005) .

هذا وقد اتجهت الأبحاث الحديثة إلى دراسة السمية الوراثية Genotoxicity للعديد من الأدوية وغيرها من الملوثات البيئية من مواد كيميائية وأسمدة ومبيدات وإشعاعات باستخدام نظم حيوية مختلفة كالنبات والحيوان والكائنات الدقيقة واتضح أن استخدام أكثر من نظام يعطي دلالة واضحة للتأثيرات السمية على المستوى الخلوي والبيوكيميائي (Gramatikova, 1989; Gorla *et al*, 1991; Salam *et al.*, 1995; Sabir *et al.*, 1998; Ma and Ma, 1999; George and Ghareeb, 2001; Thoria *et al.*, 2002; Qian *et al.*, 2006)

2-1: الهدف من البحث :

بعد تفاقم مشاكل إنسان العصر الحديث ازدادت حاجته إلى الأدوية لاسيما أدوية العلاج النفسي التي اثبت الطب أن أغلبها ينتج عنه مضاعفات وأعراض جانبية خطيرة . لذا كان هدف هذا البحث هو دراسة التأثير الخلوي والبيوكيميائي لثلاثة من عقاقير العلاج النفسي المختلفة في المادة الفعالة وفي التصنيف العلاجي وهي :

1- ريسبردال Risperdal : لعلاج الفصام .

2- سيمبالتا Cymbalta : لعلاج نوبات الإكتئاب .

3- فافيرين Faverin : لعلاج الإكتئاب والإضطراب الوسواسي القهري .

على اثنان من الأنظمة الحيوية هما :

نبات الفول *Vicia faba* وفطر خميرة *Saccharomyces cerevisiae* وذلك من خلال :

• بالنسبة لنبات الفول *Vicia faba*.

1-الدراسات الخلوية للقمم النامية لجذور الفول وتضمنت :

تقدير معدل الإنقسام الميتوزي - نسب الأطوارالميتوزية - نسب التغيرات الكروموسومية المختلفة .

2-الدراسات البيوكيميائية وتضمنت دراسة التغير في حزم البروتين Protein banding

SDS Protein pattern وذلك بطريقة الفصل الكهربائي للبروتينات

electrophoresis لجذورالفول المعاملة .

3-دراسة التغير في الحمض النووي DNA بطريقة المضاعفة العشوائية لمقاطع متباينة

من DNA (RAPD) Random amplified Polymorphic DNA للمعاملات

الأعلى متأثراً بالعقاقير .

• بالنسبة لفطر الخميرة *Saccharomyces cerevisiae* .

1-تقدير القياسات الوراثية : نسب البقاء للمعاملات المختلفة - التحول الجيني - الطفرة

المرتدة والعبور الوراثي الجسمي .

2-الدراسات البيوكيميائية وتضمنت دراسة التغير في حزم البروتين Protein banding

SDS protein pattern وذلك بطريقة الفصل الكهربائي للبروتينات

electrophoresis للخميرة المعاملة .

3-دراسة التغير في الحمض النووي DNA بطريقة المضاعفة العشوائية لمقاطع متباينة

من DNA (RAPD) Random amplified Polymorphic DNA للمعاملات

الأعلى متأثراً بالعقاقير .

الدراسات السابقة

Literature Review

هناك العديد من الأبحاث والدراسات السابقة التي أظهرت الآثار السلبية والمسرطنة للأدوية والعقاقير الطبية المصنعة على العديد من النظم الحيوية المختلفة ويعتمد تأثير هذه العقاقير على نوع الكائن الحي ، نوع العقار والمادة الفعالة فيه ، تركيزه وفترة التعرض له .

فقد وجد كلا من (Kabarity , *et al* ., 1974) أن سلفات المورفين تسبب في تقليل كفاءة الإنقسام الميتوزي وظهور العديد من الشذوذات الميتوزية في الفول . كما أحدثت معاملة القمم النامية لجذور نبات البصل بالعقاقير القلويدية المورفين سلفات والبابافرين هيدروكلوريد إلى انخفاض معدل الإنقسام الميتوزي وظهور العديد من الشذوذات الميتوزية (EL- Bayoumi *et al.*, 1977) وأيضاً أدت المعاملة بإثنين من مركبات (الفينوثيازين) المهدئة إلى انخفاض في النمو ومعدل الإنقسام الميتوزي في نبات الشعير وحدثت الشذوذات الكروموسومية (Charles and Jack, 1978) . كذلك قامت (Hannan *et al.*, 1978) باختبار القدرة الطفرية لعقار إنثرامايسين (anthramycin) وهو مضاد حيوي مضاد للأورام وأظهرت النتائج ان هذا العقار غير مطفر باختبار إيمز للسالمونيللا بينما أظهر تأثيراً طفرياً في فطر الخميرة حيث أنه تسبب في حدوث العبور الوراثي الجسمي ، طفرات التحول الجيني والتغيرات الكروموسومية.

ودرس (EL-Bayoumi *et al.*, 1979) تأثير عقار الـ sodium phenobarbitone على الإنقسام الميتوزي في خلايا جذور البصل والفول حيث تسبب العقار في انخفاض معدل الانقسام وظهور العديد من الشذوذات الكروموسومية وتغير في نسب الأطوار الميتوزية المختلفة . ووجد (EL-Bayoumi *et al.*, 1980) ان عقار الفاليوم تسبب في إحداث انخفاض للدليل الميتوزي ، عدم توازن نسب الأطوار الميتوزية والشذوذات الميتوزية في نباتي الفول والبصل. كما تسببت معاملة القمم النامية لجذور نبات البصل بالأدوية المسكنة والنوفالجين في ظهور شذوذات ميتوزية التي من أهمها التشتت الكروموسومي (EL-Bayoumi *et al.*, 1984 ; Mazrooli and Kabarity, 1984) .

كذلك وجد (Ostrosky *et al.*, 1984) أن اثنان من أدوية مضادات الأميبا هما Chloroquine diphosphate, dehydroemetine قد أحدثا فجوات وكسور كروماتيدية في الخلايا الليمفاوية المستزرعة للإنسان ، وقد لاحظ (Shehab and Abo EL-Kheir, 1984) أن معاملة القمم النامية لجذور الفول والبصل ببعض العقاقير المضادة للحساسية أدت لتقليل كفاءة الإنقسام الميتوزي وحدثت خلل في نسب الأطوار الميتوزية وظهور الشذوذات الميتوزية ، كما أن (Shehab and Abo El-Kheir, 1985) وجد أن معاملة براعم الفول بأدوية الحساسية هيدروكلوريد بروموزازين وكلورفينارامين مالات بالتركيزات 20 و 40 جزء/المليون قد أدت لحدوث الشذوذات مثل : اللزوجة ، التشتت ، الخلايا عديدة الأقطاب ، التلكؤ ، الجسور ، الكسور ، الشظايا والخلايا عديدة الأنوية .

كامل لوحظت السمية الوراثية لعقار (ميترانيدازول) المضاد للجراثيم لإحداثه طفرة عكسية وتغير جيني ميتوزي في السلالة ثنائية المجموعة الكروموسومية (D7) للخميرة (Adam and EL-Sedawy, 1985) . وفي دراسة وجدت (Cantelli-Froti *et al.*, 1986) أن معاملة القمم النامية لجذور الفول بعقاري الأتروبيين والهيسوكين وهي مركبات قلوية بالتركيزات 10 ، 25 ، 100 و 500 ملليجرام / لتر أدت لإنخفاض الدليل الميتوزي ، إختلال نسب الأطوار الميتوزية وإحداث الشذوذات الميتوزية (كاللزوجة ، الجسور ، التلكؤ ، التشتت والأنوية الصغيرة) ويزيد التأثير الضار بزيادة التركيز وفترة التعريض للعقار ، كما أكدت النتائج أن الأتروبيين يؤثر على الـ DNA بعد فترة تكوينه في الخلية (حيث أن للأتروبيين تأثير قوي على المغزل لإرتفاع نسبة الطور الإستوائي عن الطور الإنفصالي – النهائي) بينما الهيسوكين يؤثر على الـ DNA في فترة تكوينه لأنه لا يغير كثيراً في نسب الأطوار الميتوزية عن العينة الضابطة .

وقد أظهرت الدراسات على عقار Paracetamol المسكن أنه يسبب سمية وراثية وتلف للـ DNA في خلايا نخاع العظم في الفئران حيث يقوم بعمل روابط تساهمية مع الـ DNA ويسبب كسور في السلسلة المفردة له كما يثبط عمليات التضاعف والتصحيح للحامض النووي ، كذلك يعرقل العقار تضاعف الـ DNA في خلايا الثدييات ويتسبب الباراسيتامول والمركبات المشابهة له في التركيب في زيادة نسبة الأنوية الدقيقة في إختبار MN test في الفئران مما يؤكد سميته الوراثية (Dunn *et al.*, 1987; Giri *et al.*, 1992;1996;

(Timothy *et al.*, 1987) ، وقام ، Hongslo *et al.*, 1994; Brunborg *et al.*, 1995) باختبار عدد من العقاقير المسكنة على خلايا الثدييات المستزرعة بالمعمل باختبار الأتوية الصغيرة ووجدوا أن الهيدوكسي باراستيمول يحدث نسبة موت عالية للخلايا وبقية مركبات الباراستيمول تحدث أضرار كروموسومية بينما الإسبرين والفينواكتين اعطيا أنوية صغيرة بأقل المستويات مما يؤكد أن مادة الباراستيمول تتفاعل مع DNA الخلية . كذلك توصل كلا من (Ferguson and Turner, 1988) أن العقاقير المضادة للسرطان تسبب طفرات العبور الوراثي الجسمية الراجعة للجينات المتنحية في السلالة D5 للخميرة .

أما عقار Chlordiazepoxide وهو أحد مشتقات Benzodiazepine فهو يتفاعل مع نتريت الصوديوم Sodium nitrite في المحلول المائي لحمض الهيدروكلوريد ليعطي N-nitrosochlordiazepoxide وهذه المادة تؤدي إلى سمية وراثية في مزرعة الخلايا الكبدية للإنسان والفئران حيث تؤدي إلى تحطيم DNA عند جرعات تتراوح من (33-1000 mM) وعلى ذلك فإن الجرعات التي يتناولها المرضى وهي 50 mM تسبب سمية وراثية في مزرعة خلايا الثدييات (Brambilla *et al.*, 1989) .

وقد أكد العلماء أن عقار السيكلوفوسفاميد (CP) يؤدي إلى سمية وراثية في الدروسوفلا ميلانوجاستر بالاعتماد على كمية الجرعة ولكن هذه السمية تقل في وجود الفينوباربيتال خاصة إذا ما أعطي السيكلوفوسفاميد عن طريق الحقن ، وتزيد السمية في الذكور المعالجة بمثبطات أنزيمات أكسدة الأمينات الأحادية خاصة في مرحلة الخلايا المنوية الأولية وهذا يشير إلى أهمية عمليات التنشيط الأيضي في تقليل السمية الوراثية للعقار (Zijlstra and Vogl, 1989) .

وقام (El-Nahas, 1990) بمعاملة القمم النامية لجذور البصل بإثنان من العقاقير المسكنة هما الجلفنان والأدراك بالتركيزين 10 ، 20 ملليجرام / 1ملليلتر لفترات تعريض 3، 6، 12 و 24 ساعة ثم الاستشفاء بالنقع في الماء لمدة 24 ساعة وأدت تلك المعاملات لانخفاض كفاءة الإنقسام الميتوزي ، عدم أتران نسب الأطوار الميتوزية وظهور الشذوذات الميتوزية (اللزوجة ، التشتت ، التلكؤ ، الجسور ، خلايا عديدة الأقطاب ، C-metaphse و C-anaphase) ويزيد هذا التأثير بزيادة تركيز وفترة التعريض للعقار وسجل العقار جلفنان

نسبة شذوذات أعلى من العقار أدراك . كذلك توصل (Mikheev and Imianitov, 1990) إلى أن المسكنات analgin , antipyrine and amidopyrine لها تأثير سام وراثياً على الدورسوفلا ميلانوجاستر . وأظهر عقار Mebendazole تأثيراً طفيفاً بما أحدثه من الأنوية الدقيقة micronuclei في خلايا نخاع العظم في الفئران وحدوث الشذوذات الكروموسومية مثل ، الجسور و التلكؤ ، والطور الكولشسيني (Mudry et al., 1990) . ووجد (Piao, 1990) أن للعقار ميتومايسين C- تأثيراً طفيفاً على نبات الفول حيث أنه أعطى أنواع عديدة من الشذوذات الكروموسومية وبنسبة أعلى من تلك المستحدثة بالإيثيل ميثان سلفونيت . وتوالت الأبحاث لدراسة التأثير السام على مختلف الأنظمة الحيوية فقد وجد لبعض العقاقير المضادة للسرطان تأثير مطفر في حشرة الدروسوفلا (Clements et al., 1990) and Awad, 1992) . كما قام (El-Ashmawy et al., 1992) بمعاملة القم النامية لجذور البصل بالتركيزات 0.0015، 0.05، 0.075، 0.1، 100 مللي ماء مقطر لاثنتان من عقاقير الكولشسين (كولشسين وكولميدتين) وذلك لفترات تعريض 2 ، 4 و 6 ساعات ووجد أن تلك المعاملات أدت لـ : اختلال نسب الأطوار الميوزية ، انخفاض الدليل الميوزي وظهور العديد من الشذوذات الميوزية مثل (C-anaphase ، C-metaphse) ، التضاعف ، الجسور ، خلايا عديدة الأقطاب ، الأنوية الصغيرة ، الشظايا ، التلكؤ والتوزيع غير المتساوي للكروموسومات) وتزيد تلك التأثيرات الضارة بزيادة تركيز وفترة التعريض للعقار مما يدل على التأثير المسرطن للعقارين .

أيضاً أوضح (Kondo et al., 1992) أن سلفات الفنكستين والكولشسين تسببا في وجود النويات الصغيرة micronucli في الفئران . واستحدث عقار السيكلوفوسفاميد الطفرة الجينية المرتدة والتحول الجيني في الخميرة *S.cerevisiae* سلالة D7 (Monaco et al., 1992) . ووجد كل من (Van-Schaik and Graf, 1992) أن اختبارات الأدوية المضادة للإكتئاب في الدروسوفلا ميلانوجاستر جميعاً ذات تأثيرات سمية جينية عند تراكيز مختلفة . كما أظهر عقار nocadozole تغيرات كروموسومية عديدة غير منتظمة والتشتت الكروموسومي في الفئران (Eichenlaub et al., 1993) .

أيضاً وجد أن الكولشسين (المستخدم في علاج حمى البحر المتوسط) والفنكستين (المستخدم في علاج سرطان الدم) لهما تأثيرات مطفرة قوية عند استخدامهما على حشرة

الدروسوفلا بجرعات مماثلة لتلك المستخدمة في علاج الإنسان مما يدل على خطورة هذين المركبين على صحة الإنسان ، أما التأثير المطفر للباراسيتمول لم يظهر إلا عند استخدامه بجرعات تماثل عشرة أضعاف الجرعة العلاجية للإنسان والتي تمثل جرعة مميتة له ، وبالتالي فإن هذا المركب ربما يكون له تأثير في إحداث أضرار وراثية للإنسان عند استخدامه لفترات طويلة في العلاج . أما العقارين بروكسيمول (المستخدم في التخلص من حصوات الكلى) والأفيل (المستخدم في علاج الحساسية) لم يظهر أي تأثير طفري في الدروسوفلا (Khaled, 1993) .

ووجد (Mudry *et al.*, 1994) أن لعقار ميترونيديازول (المستخدم في علاج الالتهابات المهبلية) تأثيراً طفرياً حيث تسبب في زيادة معنوية لشذوذات الطور الإنفصالي خاصة الجسور ، زيادة للشذوذات الكروموسومية خاصة الفجوات والشظايا عديمة السنتروميير والأنوية الصغيرة في كل تركيز للعقار (1, 1, و 10 ميكروجرام / مليلتر) ووجدت علاقة خطية بين زيادة الجرعة ونسبة الشذوذات في خلايا المبيض للهامستر الصيني ومزارع الخلايا الليمفاوية.

أيضاً وجد (Nianjun *et al.*, 1994) أن لعقاري الفلوبندازول (وهو أحد العقاقير المضادة للطفيليات) والعقار هارينجتونين (وهو أحد العقاقير المضادة للسرطان) تأثيراً مسرطناً وكانت الجرعة السمية تتراوح بين (04, - 1.6 ميكروجرام/مليلتر) ، (05, - 8, ميكروجرام /مليلتر) للعقارين على التوالي في خلايا الرئة للهامستر الصيني حيث أحدثت أخطار كروموسومية وبلغت نسبة الخلايا المتضاعفة لـ 95% عند الجرعة 0.78 ميكروجرام/مليلتر لعقار الفلوبندازول بينما بلغت نسبة الكسور الكروموسومية لـ 47% عند الجرعة 195, ميكروجرام/مليلتر للعقار هارينجتونين . وقد وجد (Sahu and Das, 1994) أن لعقار كلوفازامين (المستخدم كمضاد للجذام) تأثيراً طفرياً حيث أنه أحدث زيادة معنوية في الشذوذات الكروموسومية في خلايا النخاع للفئران . كما لاحظ (Temcharoen *et al.*, 1994) أن لعقاقير السلفا : ميثيل سلفانيل أميد ، إسيثيل ميثيل سلفانيل أميد وميثيل داي إيثيل سلفانيل أميد تأثيراً مطفراً باختبار إيمز في السالمونيللا سلالة TM 677 بينما أبدت تأثيراً غير مطفر للسلاطين TA98 و TA100 .

وكان (Jayanthi and Subramanyam, 1995) قد وجد أن للمضاد الحيوي للفطريات (أمفوتيريسين B) تأثيراً مطفراً لإحداثه شذوذات كروموسومية وتبادلات كروماتيدية شقيقة في الخلايا الليمفاوية المستزرعة للإنسان . وتوصل (Abdel Hamid *et al.*, 1996) إلى أن كلا من عقاري Fluphenazine , diphenylhydantion وهما من العقاقير واسعة الاستخدام التي تؤثر على الجهاز العصبي المركزي يسببان عند استخدامهما منفصلين أو مع بعضهما البعض أثناء الحمل طفرات جنينية في الفئران.

وكان (Miadokova *et al.* , 1996) قد درسوا التأثير الطفري لبعض العقاقير المسكنة والمخدرة المشتقة من حامض فينيل الكارباميك على خمسة أنظمة بيولوجية : السالمونيلا ، الخميرة ، الفول ، الشعير والدروسوفيلا ووجدوا أنه لا يوجد لتلك العقاقير تأثير طفري في السالمونيلا سلالات TA97 ، TA98 ، TA100 ، TA102 ولها تأثير طفري في الخميرة في موقع الإيزوليوسين ، زيادة في الشذوذات الكروموسومية للقمم النامية للقمم النامية لجذور الفول وزيادة التغيرات الكروموسومية غير المنتظمة في الخلايا الجنسية للدروسوفيلا .

ووجد (Obrecht-Pflumio *et al.*, 1996) أن كلا من عقاري indomethacin, aspirin (المعروفان بأنهما يثبطان مسار تكوين البروستاجلاندين هـ عند إعطائهم للفئران قبل العلاج بـ Ochratoxin (OTA) الذي يسبب سرطان الكلية والكبد والطحال والخصية) . يقللان كمية التغيرات الكيميائية والفيزيائية للـDNA الناتجة عنه وخاصة في المثانة البولية والكلية وهذا يوضح دور تكوين البروستاجلاندين هـ في أيض OTA والذي يعطي مواد أيضية فعالة تتفاعل مع الـDNA .

وفي دراسة قام بها (Sinha *et al.*, 1996) وجد أن بعض العقاقير الإستيرودية المستخرجة من الأنواع النباتية *Smilax* و *Dioscorea* , *Asparagus* لها تأثير سام على جهاز المغزل حيث تسبب في ظهور الـC-metaphase وبعض الشذوذات الكروموسومية التي تزيد بزيادة فترة التعريض في القمم النامية لجذور البصل . وقد وجد أن الثلاث عقاقير المضادة للالتهاب Anti-inflammatory وهي Ketoprofen ، Ibuprofen ، و naphoxon ليس لها تأثير طفري وذلك بإختبارايمز في السالمونيلا سلالة TA97 ،

TA100 ، TA102 بينما احدثت تلك العقاقير سمية ضعيفة في خلايا نخاع للفئران تمثلت في حدوث تبادلات كروماتيدية شقيقة (SCE) (Philipose *et al.*, 1997) .
كما أجرى العلماء دراسة على بعض العقاقير المضادة للتشنج والعقاقير المسكنة على الفئران والأرانب وعلى مزارع جنينية فوجدوا أن thalidomide (مسكن) وphenytoin (مضاد للتشنج) لهما تأثير سام على الأجنة ويعملان على أكسدة الـDNA ويمكن تقليل تأثيرهم عن طريق مثبطات تكوين البروستاجلاندين (PHS) أو مصائد الأصبول الحرة مثل phenylbutylnitron (PBN) أو مضادات الأكسدة مثل vitamin E و caffeic acid (Wells *et al.*,1997) . كذلك العقاقير المخدرة (المسكنات المركزية) أثبتت أنها تسبب الإدمان والسمية العصبية بالإضافة إلى نشاطها السمي الوراثي والمسرطن (Li and Lin, 1998) .

ووجد (Binarova *et al.*, 1998) أن عقاري مشابهات البيورين وهما : roscovitine, bohemine أديا لتنشيط إنزيمات الكينيز المتحركة في خيوط المغزل وجعلت الكروموسومات لاتصطف في المستوى الاستوائي للخلية بل تصطف دائرياً جاعلة اذرع الكروموسومات متجهة للخارج في خلايا الفول .وتوصل (El-Fiky and Hemeda, 1998) إلى أن عقار ivermectin لم يؤثر على كفاءة الانقسام الخلوي بينما أدى لزيادة معنوية في التشوهات الكروموسومية تتمثل في :النقص الكروماتيدي ، الفجوات الكروماتيدية ، اللزوجة والشظايا والكسور الكروموسومية في الأرانب . أيضاً ثبت أن لعقار Etoposide تأثير مسرطن لأحداثه الأنوية الصغيرة في الفئران (Imam *et al.*, 1998) .

واستنتج (Giri and Mukhopadhyay, 1998) أن مشتقات البيرازولون والفينيل بيوتازون والأوكسي فينوبيوتازون المضادة للالتهابات لها نشاط مطفر ضعيف يؤدي إلى زيادة نسبة الكروماتيدات الشقيقة في خلايا نخاع العظام في الفئران . وقام (Qinghua *et al.*, 1998) بمعاملة خلايا نخاع والخلايا الجرثومية الأمية للفئران بعقاري Colcemid (COM) و Econazole (EZ) ووجدوا أن عقار COM أدى لنقص معنوي لكفاءة الانقسام الخلوي بينما عقار (EZ) تسبب في إحداث الطور الكولشسيني في خلايا نخاع ، وعلى الجانب الآخر تسبب كلا العقارين EZ و COM في إحداث التشنت الكروموسومي في

الانقسامين الميوزي الأول والثاني بينما أحدث عقار EZ شذوذات كروموسومية تركيبية في الخلايا الجرثومية الأمية .

بين (Staunton and Gaffney, 1998) أن شيخوخة وموت الخلايا وتحطم الأغشية البلازمية وبعض العضيات الخلوية التي من أهمها الميتوكوندريا يرجع للعديد من العوامل الضارة مثل السموم البكتيرية ، الإصابات الفيروسية ، العوامل المؤكسدة ، التأثير السمي للعقاقير والإشعاع . وقد وجد أن تغذية الفئران بأحد العقاقير التالية Phenobarbital polychlorinated biphenyls and chlordane وجميعها محفزة لتكون سرطان الكبد في القوارض لمدة أسبوعين لا تسبب تغيرات فيزيائية أو كيميائية للـDNA وهذا يشير إلى أن تحفيزها لتكوين الورم ليس بسبب التفاعل المباشر مع DNA ولكن بسبب ميكانيكيات جينية أخرى (Whysner *et al.*, 1998) .

وفي دراسة أجريت على Diazepam وهو من مضادات التشنج وجد أنه يؤدي إلى طفرات على مستوى المغزل وتحرك الكروموسومات عن المستوى الاستوائي للخلية فيحدث انقسام مبكر للخلية وتضاعف مجموعي كامل polyploidy وتضاعف غير كامل Aneuploidy في بويضات الثدييات (Yin *et al.*, 1998) ، كما يسبب طفرات وسمية وراثية في خلايا نخاع العظم في الفئران وإختلالات كروموسومية عديدة عالية hyprodiploidy في الخلايا اللمفية البشرية (Ibrulj and Leal Garza *et al.*, 1998 ; Nefic, 1999) . كما درس (Abdel-Hady,1998) التباين في شرائط الفصل الكهربائي لبروتينات بذور نباتات الفول التي تم رشها بمبيد الازودرين والدروسبان حيث وجد أن هناك تغير في درجات الكثافة لبعض الحزم البروتينية ،اختفاء حزم وظهور حزم جديد بالمقارنه بالنباتات الغير معاملة . وأظهرت المعاملة المفردة لفطر الاسبرجلس *Aspergillus terreus* بكل من المبيد الحشري فيوردان وبكلوريد الكادميوم انخفاضاً للنسبة المئوية للبقاء يزداد بزيادة التركيز ومدة التعريض (Sabir and Baeshin, 1999) . ويعتبر Theophylline , Theobromine المهدئة المستخدمة لعلاج الربو التي ثبت أن لها تأثيراً طفرانياً في اختبار Ames وسببا حدوث التبادلات الكروماتيدية الشقيقة (SCE) في نخاع العظم للفئران (Giri *et al.*, 1999) .

وفي دراسة لـ (Khabour and Sadiq, 1999) على عقار Bleomycin , Trifluoperazine وجد أن العلاج المشترك للدوائيين معاً يؤدي إلى زيادة الطفرات المميتة المتتحية المرتبطة بالجنس في اختبار SLRL في الدروسوفلا وأن زيادة الجرعة قد تؤدي إلى السمية الخلوية والعقم في الحشرات ، أما عن العلاج المنفصل لكل من العقارين فإن نسبة الطفرات المميتة الناتجة عن Bleomycin أكبر من تلك الناتجة من Trifluoperazine .
ووجد (Aly and Donya, 2000) أن لعقار Rifampicin وهو من أهم مضادات مرض السل تأثير طفري حيث أحدث شذوذات كروموسومية في خلايا النخاع عند إعطائه للفئران بالجرعات 10، 50، 150، 300 ملليجرام/ اكيلوجرام.

كما وجد (Chen *et al.*, 2000) أن إنبات حبوب الفول في تركيبات مختلفة من الكافيين لفترات تعريض مختلفة أحدث نقصاً في الإنقسام الخلوي الميوزي ووصل أعلى انخفاض لذلك الإنقسام الخلوي لـ 54% عند التركيز 70 ملليمول/لتر لفترة تعريض 2 ساعة .
وبدراسة تأثير عقار الفيليدين (كأحد العقاقير المضادة للالتهاب anti-inflammatory drugs) والمستخدم كعلاج للروماتيزم على ثلاث أنظمة حيوية هي الخميرة ، البكتيريا والفئران ، أكدت النتائج التأثير السام لذلك العقار وكانت البكتيريا أكثر حساسية لذلك التأثير عن الخميرة والفئران وكانت معظم التغيرات الكروموسومية في الفئران هي الكروموسوم الحقلي والشظايا الكروموسومية كما أعطى هذا العقار تغيراً في البروتين على مستوى تحليل البروتين بطريقة الفصل الكهربائي (SDS) حيث أظهر الفيليدين أنواع بروتينية جديدة وإختفاء أنواع أخرى (Badawy and Abdel-Gawad, 2000) . ووجد (Rowland, 2000) ان الاوكسكاربازيين المستخدم لعلاج الأعصاب في الإنسان تسبب في حدوث شذوذات ويعتبر سميّاً لنسل الحيوانات المتعاطية لذلك العقار .

وقد قام (Mohamed *et al.*, 2000) بدراسة تأثير تركيبات مختلفة للمبيد العشبي سينال 10% على إنبات القمح وقد أظهرت الدراسة بعض الشذوذات الكروموسومية لمراحل الإنقسام الميوزي مثل تشتت الكروموسومات ، الجسور والكروموسومات المتأخرة بالإضافة إلى الأنوية الصغيرة والخلايا متعددة الأنوية ، أما بالنسبة لنتائج فصل البروتينات بطريقة الفصل الكهربائي فقد بينت بعض الاختلافات البسيطة في حزم البروتينات وكذلك ظهور الحزم ذات الأوزان الجزيئية 5 ، 63 ، 24 كيلودالتون نتيجة لتأثير المعاملة بالتركيزات 2، 20

مليجرام / لتر ، بالإضافة على ذلك أدى استخدام التركيز العالي من المبيد (20 مليجرام / لتر) إلى اختفاء الحزمة البروتينية ذات الوزن الجزيئي 22.5 كيلودالتون من بروتينات تلك الحبوب .كما أدى المبيد الحشري (لارفين) لتغيير في حزم البروتين في القمم النامية لجذور نبات البصل المعامله به (EL-Zoka et al .,2000).

وقامت (Alia et al., 2001) بدراسة تأثير اثنان من العقاقير المضادة للصرع (فيناتون وديازيبام) على خلايا نخاع العظم في الفئران وفي مزارع نسيجية بشرية فوجدوا أن الفيناتون يتسبب في حدوث تغيرات كروموسومية تركيبية في الفئران وخلايا الثدييات مما يدل على تأثيره السام والذي من المحتمل أن يكون مسرطناً ، أما بالنسبة للعقار ديازيبام فإنه يتسبب في حدوث تغيرات كروموسومية عددية Aneuploidy مما يؤكد سمية العقار على جهاز المغزل حيث يؤدي للانفصال غير المتساوي للكروموسومات في الطور الانفصالي ، كما أن كلا العقارين أعطيا تغيراً في البروتين المحلل بطريقة الفصل الكهربائي (SDS) . كما درس (Cunha et al., 2001) تأثير اثنان من العقاقير الحديثة لعلاج السرطان هما Paclitaxel و Docetaxel على الدروسوفلا ووجدوا أن عقار الـ Docetaxel يتسبب في حدوث طفرات كروموسومية عددية غير منتظمة بينما لم يظهر عقار Paclitaxel أي تأثير طفرى . كذلك وجد (Kolomietes et al., 2001) أن المضادات الحيوية مثل Tetracyclines ، Macrolides و Fluoroquinolones تعمل على منع أو تعطيل معقد الاقتران synaptonemal في الطور الضام من الانقسام الميوزي في الفئران مما يسبب حدوث العديد من التشوهات الكروموسومية .

وتعتبر مادة الـ Chrysophanol إحدى مركبات الأنتراكينون Anthraquinone الموجودة في العديد من العقاقير العشبية الشائعة الاستخدام لعلاج الإسهال ولم تظهر هذه المادة أي تأثير طفرى في خلايا المبيض للهامستر الصيني (Mengs et al., 2001) . وقد وجد أن عقار oxazepam المضاد للقلق يستحث تكوين الأنوية الدقيقة (MN) في خلايا الدم الحمراء الأولية في مزرعة نسيجية بشرية وأنه كلما زادت فترة تناول العقار فإنه قد يشكل خطر على صحة الإنسان (Ibrulj and Duricic , 2002) . ووجد أيضاً انه ينتج عن تناول الأم الحامل للعقاقير المضادة للالتهابات الغير استرويديه nonsteroidal

anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ولادة متعسرة وإجهاض كما تؤدي تلك العقاقير إلى تشوهات خلقية وموت للأجنة قبل الولادة (Nielsen *et al.*, 2002) . وكان (Poli *et al.*, 2002) قد وجدوا أن عقار (ميجازول) يسبب أضرار لـDNA الخلايا الليمفاوية للفئران وتوجد علاقة بين الجرعة المعطاة وتلك الآثار التدميرية للـDNA بينما لم يتسبب هذا العقار في أي زيادة معنوية في الطفرات أو الاتحادات الجديدة في فطر الخميرة .

وأثبتت الدراسات أن استخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات - Tricyclic anit - depressants بشكل مستمر يزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي في الأنسان (Sharpe *et al.*, 2002) .

كذلك أثبتت الدراسة التي أجريت على كلاً من Vincristin , Vinblastin و Vinorelbine وهي عقاقير تستخدم في علاج السرطان أنها سامة وراثياً بدرجة عالية ومطفرة في الدروسوفلا ميلانوجاستر (Tiburi *et al.*, 2002) . وتوصل (Khan *et al.*, 2003) إلى ان إعطاء عقار Nimesulide للفئران بجرعة تماثل الجرعة العلاجية في الإنسان (5مل/كجم) من وزن الجسم يومياً بالفم يؤدي إلى زيادة ملحوظة في الإختلالات الكروموسومية التركيبية والعديدية في خلايا نخاع العظام .

أيضاً وجد (Lopez *et al.*, 2003) أن عقاري : ميترونادازول وأرنادازول اللذان يستخدمان كمضادات للبكتيريا والطفيليات لهما تأثير طفري حيث يسببان نقصاً معنوياً في كفاءة الانقسام الميتوزي وزيادة في التبادلات الكروماتيدية الشقيقة في خلايا دم الإنسان المنزرعة . وفي بحث آخر تم التوصل إلى أن العلاج بالكاربامازيبين (CBZ) يزيد تركيز البروتينات الدهنية في الدم مما يزيد من خطر الإصابة بالكوليسترول (Suzanne *et al.*, 2003) . وقد وجدت (EL-Shall , 2004) إنه بإعطاء إناث الفئران الحوامل لعقار (تريلبتال) ومادته الفعالة الأوكسكاربازيبين أنتجت مواليد ذات تأخر في نمو المخيخ وصغر حجمه وبالتحليل وجد أن الخلايا ذات مؤشر مرتفع للموت كما أعطت استجابة قوية لدلالة الأورام .

كذلك وجد (Keszenman *et al.*, 2004) أن عقار البليومايسين المستخدم في علاج السرطان يعمل على حدوث تأثير مطفر أو مميت يتمثل في إضعاف أو منع تكوين الـDNA في خميرة *S.cerevisiae* في حين أن المعاملة المسبقة لخلايا الخميرة بالصدمة الحرارية (heatshock) تؤدي إلى استحداث طفرات مقاومة لفعل هذا العامل المسرطن تتمثل في وجود قليل من الإستشفاء من التدمير لمادتها الوراثية مما يشير إلى أنه لأحد الجينات وهو RAD6 دور في استحداث المقاومة في السلالة البرية . ودرس (Sadiq and Al-Quraishe , 2004) تأثير عقار Trifluoperazin المهدئ وعقار السيكلوفوسفاميد (CP) Cyclophosphamide على الدروسوفلا باستخدام اختبار SLRL فوجدا أن (CP) سام وراثياً حيث يزيد نسبة الطفرات المميتة بينما Trifluoperazin يسبب سمية خلوية ولا يسبب سمية وراثية ولكنه يزيد من سمية (CP) في العلاج المشترك معه .

وقد اظهر (Liu *et al.*, 2005) تبايناً في حزم DNA وظهور حزم جديدة مع فقدان الحزم العادية لبادرات نبات الشعير المعاملة بالكادميوم مقارنة بالعينات غير المعاملة باستخدام RAPD وكان أثر هذه التغيرات مرتبطة بالجرعة . كما وجد (Genetika , 2005) أن عقار Nitrosomethylurea له قدرة على استحداث الطفرات في نبات دوار الشمس *Helianthus annuus* . في دراسة تمت على عدة عقاقير مضادة للتشنج في خلايا بشرية وجد (Singh *et al.*, 2005) أن الفينوباربيتال يسبب سرطان خلايا الكبد والرئة والمخ وعقار الفينوتين يسبب الورم اللمفاوي وورم نخاع العظم وورم الخلايا العصبية الجينية أماعقار Valproate فهو آمن وله تأثير مضاد لتكاثر الخلايا السرطانية وهذا النشاط مستحث من عملية تثبيط Histon Deacetylase .

وكان كلا من (Celik and Aras, 2006) قد وجدا أن لعقار نيتروميديازول المستخدم كمضاد للفطريات والبكتيريا تأثيراً طفيفاً ومسرطناً حيث تسبب في انخفاض معنوي للدليل الميوزي وإحداث التبادلات الكروماتيدية الشقيقة في خلايا دم الإنسان المنزرعة .

كذلك وجدت (الصفحي ، 2006) أن المعاملات المفردة المختلفة للقمم النامية لجذور الفول بعقار (الفولتارين) قد أدت إلى انخفاض معدل الإنقسام الميوزي ومعاملة البراعم الزهرية لنبات الفول بهذا العقار أدت إلى زيادة نسبة الشذوذ الكروموسومي في الخلايا الأمية لحبوب اللقاح كما أدت هذه المعاملات إلى تغيرات واضحة في حزم البروتين المخزن في

بذور الجيل الثاني واشتملت هذه التغيرات على اختفاء بعض حزم البروتين وظهور حزم جديدة وذلك بالفصل الكهربائي للبروتينات (SDS) مما يدل على أن للعقار تأثير وراثي سام . وعند معاملة القمم النامية لجذور الفول بعقار التجريتيول المستخدم لعلاج الأعصاب والمضاد للصرع بتركيز 800 ملجم/لتر وفترة تعريض 24 ساعة أظهر العقار انخفاضاً لمعدل الدليل الميوزي وخلل في نسب الأطوار الميوزية وشذوذات مثل : التشتت - C-metaphase-اللزوجة- الخلايا ثنائية النواة - الشظايا والكسور - الأنوية الصغيرة - التلكؤ والجسور ، وانخفاض عدد الحزم البروتينية وكثافتها بالفصل الكهربائي للبروتينات (SDS) كما أظهر العقار أن له القدرة على استحداث الطفرات في الخميرة وأدى إلى تغير في انماط حزم البروتين المحللة أيضاً بالفصل الكهربائي للبروتينات (SDS). (الزهراني، 2006).

درس (Vytautas *et al.*, 2006) تأثير الكوبلت على بذور نبات الفول باستخدام Random amplified polymorphic DNA (RAPD) ولاحظ الباحثون أن هناك تباين عالي في حزم الـ DNA في النباتات المعاملة بتركيزات عالية من الكوبلت تحت ظروف الإجهاد.

وقد وجدت (الغامدي ، 2007) أن لعقار الهالوبيريديول وهو مضاد للاكتئاب تأثيرات خطيرة على أنسجة (الشبكية والكلية والكبد) في أجنة الدجاج حيث يؤدي إلى تشوهات في الأجنة وتأخر في نمو الأعضاء المختلفة وهذا التأثير يعتمد على وقت الجرعة وكميتها ويرجع ذلك إلى تأثير العقار على الحمض النووي DNA وتأخيره لدورة وانقسام الخلايا.

كما أدت معاملة القمم النامية لجذور الفول بعقار الاوكسيكام (مسكن للألم ومضاد للالتهاب) بالتركيزات 10 ، 20 و 40 ملجم /لتر لفرات زمنية 6 ، 12 ، 24 ساعة إلى ظهور الشذوذات مثل : اللزوجة ، الشظايا والكسور ، الشكل النجمي ، التشتت ، الكروموسوم الحلقي ، الاستوائ الكولشيني ، التلكؤ والنويات الدقيقة وانخفاض نسبة الأطوار الميوزية الطبيعية وارتفاع نسبة الأطوار الميوزية الشاذة ، وانخفاض نسبة الدليل الميوزي فقط عند التركيز العالي 40 ملجم/لتر مما يدل على أن للعقار تأثير وراثي سام (مكي ، 2007) ، أيضاً أدت المعاملة بالاكسيكام إلى انخفاض في معدل الحيوية للخميرة وكان للعقار تأثير مطفر

حيث ظهرت الطفرة المرتدة ، التحول الجيني والعبور الوراثي الجسمي في فطر خميرة الخباز السلالة D7 (القثمي ، 2008) .

وفي دراسة قام بها (Qari , 2008) بتعريض جذور نبات البصل *Allium cepa* لتركيزات مختلفة من مييد الكاربوفوران ظهرت اختلافات في حزم DNA وظهور حزم جديدة مع فقدان حزم أخرى مقارنة بالجذور غير المعاملة باستخدام RAPD وأثبت أن تقنية المضاعفة العشوائية لمقاطع متباينة من الحمض النووي DNA (RAPD) مفيدة في الكشف عن الآثار السمية للتلوث بالمبيدات على النباتات .

كذلك أثبت (Taspinar *et al.*, 2009) حدوث اختلافات في حزم DNA وظهور حزم جديدة وفقدان الحزم العادية لجذور الفول المعاملة بالكادميوم مقارنة بالعينة الضابطة باستخدام RAPD . وأظهرت بعض المواد الكيميائية مثل كلوريد الزئبق وحمض البوريك أيضاً اختلاف في حزم الحمض النووي DNA باستخدام (RAPD) حيث ظهرت حزم واختفت حزم أخرى بعد معاملة جذور واوراق نبات الفاصوليا (*Phaseolous Vulgris L.*) بهذه المواد بالتركيزات 150 و 350 جزء في المليون لمدة 7 ايام وقد أدت هذه المعاملات إلى تثبيط نمو الجذور والأوراق بزيادة التركيز مقارنة بالعينة الغير معاملة (Cenkci *et al.*, 2009). ووجدت (هرساني ، 2010) أن عقار الكاربامازيبين (التجريتول) يؤثر على خلايا وأنسجة الكبد والمبيض في الجرذان البيضاء وهذا التأثير يختلف تبعا لكمية ووقت اعطاء الجرعة وأوصت الدراسة الحامل والمرضع بتجنب تعاطي الكاربامازيبين وعند الضرورة لابد من الخضوع للإشراف الطبي .