"تقييم التأثيرات المحتملة لبعض المواد على نموذج التسمم الكلوى بعقار سيسبلاتين فى الجرذان"

رسالة للحصول علي درجة الماجستير في العلوم الصيدلة

(أدوية وسموم)

مقدمة من

إسراء عبدالناصر عبدالرازق

معيد بقسم الأدوية والسموم

كلية الصيدلة- جامعة بني سويف

تحت اشراف

أ.م.د/أميرة مراد أبويوسف

أستاذ مساعد ورئيس قسم الأدوية والسموم

كلية الصيدلة - جامعة بني سويف

د/ أمانى عبدالخالق على عزوز

مدرس بقسم الأدوية والسموم

كلية الصيدلة- جامعة بني سويف

كلية الصيدلة

جامعة بني سويف

2020

8- الملخص العربى

هدفت هذه الدراسة إلى فحص الآثار الوقائية المحتملة لبنزبروماروِن من خلال التعبير المعزز لـمستقبل منشط لمكاثر البيروكسيسوم النوع-ألفا، و لأمولديبين من خلال تثبيط إنزيم ناقلة الببتيد غاما غلوتاميل ضد السمية الكلوية لسيسبلاتين.

تم إعطاء الأدوية المختبرة للجرذان الطبيعية وكذلك المعالجة بسيسبلاتين لمدة 14 يومًا متتالية. في اليوم العاشر تم إحداث التسمم الكلوي من خلال حقن سيسبلاتين كجرعه واحده (6.5 مجم / كجم). تم تقييم وظائف الكلى من خلال قياس مستويات الكرياتينين ونيتروجين اليوريا في مصل الدم. إلى جانب ذلك، تم قياس المحتوى الكلوى لجلوتاثيون، مالون داى الداهيد، أكسيد النيتريك، وهيم أوكسجيناز-1، قياس التعبيرات النسبية للحمض النووي الريبوزي المرسال لـنيكوتيناميد أدينين ثنائي نوكليوتيد الفوسفات أوكسيداز والبروتين 1 المرتبط بـ ECH الذي يشبه Kelch، وقياس تعبيرات البروتين النسبية للعامل النووي للعامل erythroid 2 المتعلق بالعامل 2 وهيم أوكسيجيناز-1 كمؤشرات حيوية للإجهاد التأكسدى. بينما تم قياس المحتوى الكلوى لكل من عامل نخر الورم-ألفا وإنترلوكين-6 ،وقياس التعبيرات النسبية للحمض النووي الريبوزي المرسال لكينازات البروتين المنشط بواسطة كيناز البروتين المنشط ب38، عامل نووي معزز لسلسلة كابا الخفيفة في الخلايا البائية النشطة ب65، بروتين التصاق الخلية الوعائية-1، وبروتين جاذب كيميائي الوحيدات-1 كمؤشرات للإلتهاب. علاوة على ذلك، تم قياس المحتوى الكلوى لـعامل نمو الخلية الكبدية، وقياس تعبيرات البروتين النسبية لباكس وبى سى ال-2 كمؤشرات لبقاء الخلايا الكلوية وموت الخلايا المبرمج، على التوالى.

يمكن تلخيص النتائج الرئيسية للدراسة الحالية على النحو التالي:

1. ارتبط التسمم الكلوي لسيسبلاتين بتثبيط تعبير مستقبل منشط لمكاثر البيروكسيسوم النوع-ألفا و تعزيز الإجهاد التأكسدي، الاستجابة الالتهابية ، وموت الخلايا المبرمج.
2. أدى سيسبلاتين إلى زيادة مستوى ناقلة الببتيد غاما غلوتاميل بشكل كبير والذى يؤدى بدوره إلى التحول الأيضي لسيسبلاتين إلى مركب ثيول مسبب للسمية الكلوية.

3. عززت المعالجة المسبقة ببنزبروماروں تعبير مستقبل منشط لمكاثر البيروكسيسوم النوع-ألفا بشكل كبير في الجرذان المعالجة بسيسبلاتين ، إلى جانب الاستجابات المضادة للإجهاد التأكسدى و المضادة للالتهابات، والمضادة لموت الخلايا المبرمج.

4. أدت المعالجة المسبقة بأملوديبين إلى تقليل مستوى إنزيم ناقلة البتيد غاما غلوتاميل بشكل كبير في الجرذان المعالجة بسيسبلاتين مما أدى إلى الحماية من الإجهاد التأكسدي عن طريق تثبيط استنفاد جلوتاثيون بسبب مركب ثيول المسبب للسمية الكلوية.

5. أحدث سيسبلاتين زيادة كبيرة في مستويات الكرياتينين و نيتروجين اليوريا في الدم. بينما المعالجة المسبقة إما ببنزبروماروں أو أملوديبين أدت الى تحسين وظائف الكلى بشكل ملحوظ كما هو موضح من خلال انخفاض مستويات الكرياتينين و نيتروجين اليوريا في الدم.

6. السمية الكلوية لسيسبلاتين كانت مصحوبة بالإجهاد التأكسدي كما اتضح من ارتفاع محتوى مالون داى الدهايد، وانخفاض محتويات جلوتاثيون، أكسيد النيتريك، وهيم أوكسيجيناز-1، هذا إلى جانب زيادة التعبيرات النسبية للحمض النووي الريبوزي المرسال لنيكوتيناميد أدينين ثنائي نوكليوتيد الفوسفات أوكسيداز والبروتين 1 المرتبط بـ ECH الذي يشبه Kelch، وتقليل تعبيرات البروتين النسبية للعامل النووي للعامل erythroid 2 المتعلق بالعامل 2 وهيم أوكسيجيناز-1 فى الكلى.

7. المعالجة المسبقة إما ببنزبروماروں أو أملوديبين أدت إلى انخفاض محتوى مالون داى الداهيد بشكل كبير، وزيادة محتويات جلوتاثيون، أكسيد النيتريك، وهيم أوكسيجيناز-1، في حين انخفضت التعبيرات النسبية للحمض النووي الريبوزي المرسال نيكوتيناميد أدينين ثنائي نوكليوتيد الفوسفات أوكسيداز، وكيب-1، وزادت تعبيرات البروتين النسبية للعامل النووي للعامل erythroid 2 المتعلق بالعامل 2 وهيم أوكسيجيناز-1 فى الكلى.

8. أثار سيسبلاتين استجابة التهابية حادة كما اتضح من خلال زيادة المحتوى الكلوى لـعامل نخر الورم-ألفا وإنترلوكين-6، وزيادة التعبيرات النسبية للحمض النووي الريبوزي المرسال لـكينازات البروتين المنشط بواسطة كيناز البروتين المنشط ب38، عامل نووي معزز لسلسلة كابا الخفيفة في الخلايا البائية النشطة ب65، بروتين التصاق الخلية الوعائية-1، وبروتين جاذب كيميائي الوحيدات-1، مما أضفى تأثيرا مضادا كبيرا للالتهابات ضد السمية الكلوية لسيسبلاتين.

9. العلاج الوقائى إما ببنزبروماروون أو أملوديبين خفض بشكل ملحوظ المحتوى الكلوى لعامل نخر الورم-ألفا وإنترلوكين-6، و قلل التعبيرات النسبية للحمض النووي الريبوزي المرسال لكينازات البروتين المنشط بواسطة كيناز البروتين المنشط ب38، عامل نووي معزز لسلسلة كابا الخفيفة في الخلايا البائية النشطة ب65، بروتين التصاق الخلية الوعائية-1، وبروتين جاذب كيميائي الوحيدات-1، مما أضفى تأثير مضاد للاتهابات كبير ضد السمية الكلوية للسيسبلاتين.
10. أحدث سيسبلاتين موت الخلايا المبرمج من خلال زيادة تعبيربروتين باكس المحفز لموت الخلايا المبرمج وخفض تعبيربروتين بى سى ال-2 المضاد لموت الخلايا المبرمج، وقلل المحتوى الكلوى لعامل نمو الخلية الكبدية.
11. المعالجة المسبقة إما بالبنزبروماروون أو الأملوديبين خفضت بشكل ملحوظ التعبير البروتينى لباكس وزادت من بى سى ال-2، هذا إلى جانب زيادة المحتوى الكلوى لعامل نمو الخلية الكبدية كعامل للبقاء.
12. أظهرت الفحوصات الباثولوجية للأنسجة الكلوية للجرذان المعالجة بسيسبلاتين احتقان الكبسولات الكلوية، تهالك فى قنوات الكلى مع وجود اسطوانات هيالينية، ووجود نزيف بين القنوات الكلوية.
13. أظهرت الفحوصات الباثولوجية للأنسجة الكلوية للفئران المعالجة مسبقا ببنزوبروماروون أو أملوديبين تأثير وقائي جيد مقارنة مع تلك الموجودة في مجموعة سيسبلاتين، والذى كان مصحوبا بظهور بعض الخلايا المتجددة.

من النتائج السابقة يمكن استنتاج ما يلي:

1. يمكن أن يقلل بنزبروماروون من السمية الكلوية التي يسببها سيسبلاتين مصحوبا بزيادة تعبير مستقبل منشط لمكاثر البيروكسيسوم النوع-ألفا.
2. إن تثبيط إنزيم ناقلة الببتيد غاما غلوتاميل، والذى يعتبر الخطوة الرئيسية المسؤولة عن جميع الآثار الضارة لسيسبلاتين ، هو آلية الحماية الرئيسية التي يحدثها أملوديبين للكلى.
3. لكل من البنزبروماروون والأملوديبين تأثير كبير مضاد للإجهاد التأكسدى من خلال زيادة التعبيرات البروتينية للعامل النووي للعامل erythroid 2 المتعلق بالعامل 2 وهيم أوكسيجيناز-1.
4. كل من بنزوبروماروون وأملوديبين يثبطان مسار الإشارات الالتهابية كينازات البروتين المنشط بواسطة كيناز البروتين المنشط ب38/عامل نووي معزز لسلسلة كابا الخفيفة في الخلايا البائية النشطة ب65، مما يؤدي إلى تقليل عامل نخر الورم-ألفا وإنترلوكين-6.

5. يحمي كلا الدوائين الكلى من موت الخلايا المبرمج عن طريق تقليل نسبة بروتين باكس الى بروتين بى سى ال-2، ويؤدى أملوديبين الى زيادة عامل نمو الخلية الكبدية كعامل للبقاء فى الكلى.
6. بناء على ذلك ، يمكن أن يكون العلاج الوقائي ببنزبروماروون أو أملوديبين طريقة علاجية جديدة وواعدة في محاولة السيطرة على السمية الكلوية لسيسبلاتين.
7. هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات السريرية لإثبات هذه النتائج.