

دراسة فارماكولوجية للتأثيرات الوقائية المحتملة لمثبطات مستقبلات بيتا وبعض مضادات الاكسدة ضد التسمم الكبدى المستحدث تجريبيا فى الجرذان

رسالة مقدمة للحصول على درجة الماجستير فى العلوم الصيدلانية
(أدوية و سموم)

من

الصيدلاني/ سيد مزار متولى مزار

معيد بقسم الأدوية والسموم

كلية الصيدلة – جامعة بنى سويف

تحت إشراف

د. جمال احمد مصطفى الشربيني

أستاذ مساعد الأدوية والسموم
كلية الصيدلة – جامعة كفر الشيخ

د. محمد احمد محمد المصيلحى

أستاذ مساعد الأدوية والسموم
كلية الصيدلة – جامعة المنيا

د. هانى احمد مصطفى عمر

مدرس بقسم الأدوية و السموم
كلية الصيدلة – جامعة بنى سويف

كلية الصيدلة
جامعة بنى سويف

2015

الملخص العربى

في هذه الدراسة، قمنا بدراسة الآثار الوقائية الممكنة من شريسين، نيفولول، والجمع بينهما على إصابة الكبد بالمقارنة مع ان-استيل سستاين، إصابة الكبد تم استحداثها عن طريق الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان.

تم عمل طريقة الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان عن طريق غلق الثلاثى البابى لذكور الجرذان البالغة (والذى يتكون من الوريد البابى والشريان الكبدى والقناة المرارية) لمدة 30 دقيقة متبوعة بـ 30 دقيقة اخرى من اعادة السريان مع الابقاء على مجموعة ضابطة معرضة لعملية كاذبة.

لتعيين الجرعات المناسبة لاستكمال التجربة تم حقن الشريسين بجرعات 6.25 و 12.5 و 25 و 50 و 100 مجم/كجم/يوم، كما تم حقن النيفولول بجرعات 2.5 و 5 و 10 مجم/كجم/يوم، كما تم حقن ان استيل سستاين بجرعات 150 و 300 و 600 مجم/كجم/يوم وذلك لفترة امتدت الى اسبوع ودراسه اثر تلك الجرعات على مستوى الانزيم الكبدى الانين امينو ترانسفيريز (اى-ال-تى).

ولدراسة اثر تلك المواد على إصابة الكبد المستحدثة بطريقة الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان فقد تم اختيار جرعة 25 مجم/كجم/يوم وذلك للشريسين وجرعة 5 مجم/كجم/يوم للنيفولول كما تم اختيار جرعة 300 مجم/كجم/يوم ل ان استايل سستاين وذلك باعطائهم عن طريق الفم يوميا لمدة اسبوع متبوعا بعملية الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان.

للتحقق من عدم وجود اى تأثيرات للادوية المختارة على وظائف كبد الجرذان الطبيعية فقد قمنا بعمل اختبار للجرعات المختارة على الجرذان الطبيعية وذلك باعطائهم الجرعات المختارة عن طريق الفم يوميا لمدة اسبوع ثم قمنا باخذ عينات دم وقمنا بقياس نشاط كلا من انزيمى الانيين امينو ترانسفيريز (اى-ال-تى) وانزيم الاسبرتات امينو ترانسفيريز (اى-اس-تى) وكذلك اخذ عينات من الكبد لقياس معدل الاجهاد التاكسدى مثل محتوى الكبد من مادة مالون داى الديهيد والجلوتاثيون بالاضافة الى قياس نشاط انزيم الميلو بير اوكسيديز كما تم قياس معدل النيترات الكلية فى الكبد.

تم تقييم إصابة الكبد عن طريق قياس مستوى انزيمى الانيين امينو ترانسفيريز (اى-ال-تى) وانزيم الاسبرتات امينو ترانسفيريز (اى-اس-تى) ومستوى نسبه الصفراء فى الدم كما قمنا بقياس معدل الاجهاد التاكسدى مثل محتوى الكبد من مادة مالون داى الديهيد والجلوتاثيون بالاضافة الى قياس نشاط انزيم الميلو بير اوكسيديز كمؤشر لمستوى الالتهاب الناتج من الخلايا متعددة النوات فى الكبد كما تم

قياس معدل النيترات الكلية فى الكبد، وكذلك صور لانسجة الكبد للمجموعات هذا بالاضافة الى قياس معدل نشاط الانزيمات المكونيين لاوكسيد النيتريك وهم الانزيم المخلق لاوكسيد النيتريك المؤسس والانزيم المخلق لاوكسيد النيتريك المستحدث وذلك بطريقتى كيمياء الانسجة المناعية واللطفة المناعية(ويسترن بلوت) .

ويمكن تلخيص اهم نتائج هذه الدراسة فيما يلى:

1-تأثير الجرعات المختلفة من الشريسين والنييفولول وان استيل سستاين على مستوى نشاط انزيم الانين امينو ترانسفيريز(اى-ال-تى):

تناول الادوية المختارة بجرعات مختلفة لمدة اسبوع ثم القيام بعملية الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان نتج عنه اختيار جرعة 25 مجم/كجم/يوم للشريسين وجرعة 5 مجم/كجم/يوم وجرعة 300 مجم/كجم/يوم لاستكمال هذه التجربة.

2-اثر الجرعات المختارة على الجرذان العادية :

لم يؤدى اعطاء كلا من الشريسين والنييفولول والان استيل سستاين الى تغير حقيقى فى وظائف الكبد او فى مؤشرات الاكسدة الحيوية ولا فى نشاط انزيم الميلو بير اوكسيديز او مستوى النترات الكلية فى الجرذان.

3-تأثير الشريسين على الاصابة الكبدية المستحدثة بطريقة الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان:

اعطاء الشريسين قبل القيام بعملية الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان ادى الى تقليل ملحوظ فى نشاط كلا من انزيمى الانين امينو ترانسفيريز (اى-ال-تى) وانزيم الاسبرتات امينو ترانسفيريز(اى-اس-تى) ولكنه لم يؤثر بشكل ملحوظ على معدل الصفراء فى الدم ،بالاضافة الى ان الشريسين قلل من المؤشرات الحيوية للاكسدة سواءا بتقليل معدل المألون داي الدهيد او زيادة معدل الجلوتاثيون ،كما انه قلل من معدل الميلو بير اوكسيديز والنترات الكلية، كما ان الشريسين قلل من اصابة انسجة الكبد التى تجلت فى الهستوباثولوجى ،كما انه قلل من نشاط الانزيم المخلق لاوكسيد النيتريك المستحدث وزاد معدل الانزيم المخلق لاوكسيد النيتريك المؤسس وذلك ما تم تاكيده بطريقتى كيمياء الانسجة المناعية واللطفة المناعية.

4- تأثير النيبفولول على الاصابة الكبدية المستحدثة بطريقة الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع

باعدة السريان:

ادى اعطاء النيبفولول الى الجرذان قبل القيام بعملية الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان الى قلة ملحوظة فى نشاط انزيمى الانيين امينوترانسفيريز (اى-ال-تى) وانزيم الاسبرتات امينوترانسفيريز (اى-اس-تى) ولكنه لم يؤثر بشكل ملحوظ على معدل الصفراء فى الدم ، كما انه قلل من معدل الاكسدة وذلك عن طريق تقليل المألون دأى الدهيد او زيادة معدل الجلوتاثيون فى عينات الكبد المسحوبة من الجرذان كما انه قلل وبشكل ملحوظ من معدل الميلو بير او كسيديز ولكنه لم يساهم بشكل ملحوظ فى تقليل معدل النترات الكلية ، كما انه قلل من معدل اصابة الانسجة الكبدية ولكنه زاد معدل الاحتشاء الوريدى لكلا من الوريد البابى والاوعية الكبدية ، كما انه قلل من معدل الانزيم المخلق لاوكسيد النيتريك المستحدث وزاد معدل الانزيم المخلق لاوكسيد النيتريك المؤسس وذلك ما تم تاكيده بطريقتى كيمياء الانسجة المناعية واللطخة المناعية.

5- تأثير ان استيل سستايين على الاصابة الكبدية المستحدثة بطريقة الاحتباس الدموى الكبدى

المتبوع باعادة السريان:

اعطاء ان استيل سستايين للجرذان قبل القيام بعملية الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان ادى الى انخفاض ملحوظ فى وظائف الكبد وذلك عن طريق تقليل انزيمى الانيين امينوترانسفيريز (اى-ال-تى) وانزيم الاسبرتات امينوترانسفيريز (اى-اس-تى) ، ولكنه لم يساهم بشكل ملحوظ فى تقليل مستوى الصفراء فى الدم ، كما ان ان استيل سستايين قلل من معدل الاكسدة للكبد عن طريق خفض معدل المألون دأى الدهيد وزيادة معدل الجلوتاثيون ، كما انه قلل ايضا من معدل الميلو بير او كسيديز وزاد معدل النترات الكلية فى الكبد. هذا بالاضافة الى استعادة الشكل النسيجى لانسجة الكبد مضاهيا المجموعة الضابطة، وقلل ايضا من معدل الانزيم المخلق لاوكسيد النيتريك المستحدث وزاد معدل الانزيم المخلق لاوكسيد النيتريك المؤسس وذلك ما تم تاكيده بطريقتى كيمياء الانسجة المناعية واللطخة المناعية.

6- تأثير اعطاء كلا من الشريسين والنيبفولول معا على الاصابة الكبدية المستحدثة بطريقة

الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان:

ادى اعطاء كلا الدوائين معا الى انخفاض معدل انزيمى الكبد (اى-ال-تى و اى-اس-تى) ولكنهما ايضا لم يساهما فى تغيير ملحوظ بنسبة الصفراء فى الدم. كما ادوا الى تقليل معدل الاكسدة

الكبدية ومعدل نشاط انزيم الميلو بير اوكسيديز ،ولكن لم يسهما بشكل ملحوظ فى تقليل النترات الكلية.ولكنه استعاد الشكل النسيجي لانسجة الكبد مضاهيا المجموعة الضابطة،بالاضافة الى انخفاض معدل الانزيم المخلق لاوكسيد النيتريك المستحدث وزيادة معدل الانزيم المخلق لاكسيد النيتريك المؤسس وذلك عند قياسهما بطريقتى كيمياء الانسجة المناعية واللطخة المناعية .

بناءا على النتائج السابقة يمكن استنتاج الاتى:

1-طريقة الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان ادى الى اصابة الكبد وذلك من خلال زيادة معدل اكسدة الانسجة الكبدية بالاضافة الى تقليل معدل اكسيد النيتريك اثناء عملية الاحتباس الدموى ثم الزيادة المفرطة له اثناء عملية اعادة السريان .

2-جاء اثر الشريسين والنيبيفولول كحاميان لاصابة الكبد المستحدث بطريقة الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان مضاهيا لاثر ان استايل سستاين.

3-هذه الادوية قد قامت بحماية الكبد من الاصابة المستحثة بطريقة الاحتباس الدموى الكبدى المتبوع باعادة السريان وذلك من خلال تقليل معدل الاكسدة الكبدية وزيادة معدل الانزيم المخلق لاكسيد النيتريك المؤسس اثناء عملية الاحتباس الدموى وتقليل معدل الانزيم المخلق لاكسيد النيتريك المستحدث اثناء عملية اعادة السريان .

4- قد تكون هناك حاجة إلى مزيد من العمل للبرهنة على دور هذه العوامل على مستوى أكسيد النيتريك واثاره داخل الكبد.

5-قد تسهم هذه الادوية بمساهمة فعالة كبديلة للادوية الشائعة من مثبطات مستقبلات بيتا ومضادات الاكسدة المستخدمة فى مرضى الكبد.