



التأثير الواعي المحتمل لمركب "سيلاسترول" على السمية الكلوية للجنتاميسين في الفئران

رسالة مقدمة من

علاء بن طلال ابراهيم راجحان

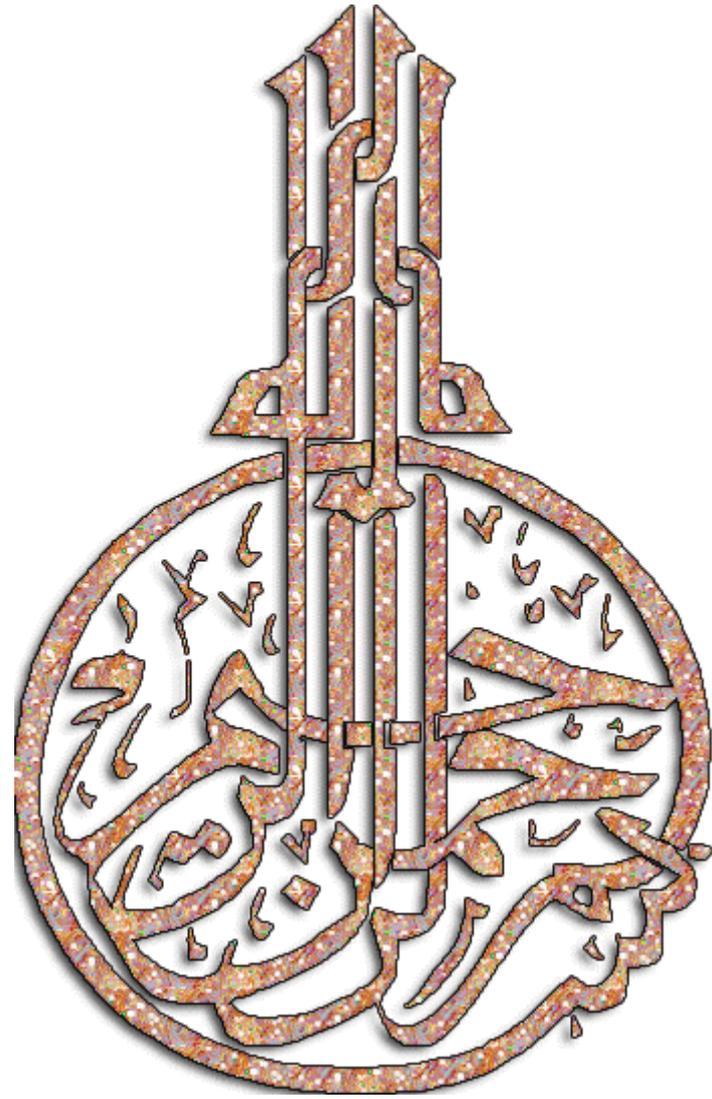
تمت الموافقة على قبول هذه الرسالة استكمالاً لمتطلبات درجة الماجستير
(علم الأدوية)

كلية الطب

جامعة الملك عبد العزيز

جده - المملكة العربية السعودية

١٤٤١ هـ - ٢٠٢٠ م





التأثير الواقي المحتمل لمركب "سيلاسترول" على السمية الكلوية للجنتاميسين في الفئران

علاء بن طلال ابراهيم راجحان

تمت الموافقة على قبول هذه الرسالة استكمالاً لمتطلبات درجة الماجستير
(علم الأدوية)

تحت إشراف

د. سمير عيضة عويض الحارثي

د. أحمد عصمت عامر أمير

كلية الطب

جامعة الملك عبد العزيز

جدة - المملكة العربية السعودية

١٤٤١ هـ - ٢٠٢٠ م

الملخص العربي

التأثير الوافي المحتمل لمركب "سيلاسترول" على السمية الكلوية للجنتاميسين في الفئران

يعد التهاب الكلى الحاد من أكثر أنواع الأمراض شيوعاً في كافة العالم بالإضافة الى انتشاره في المملكة العربية السعودية كما انه يحدث بسبب عدة أسباب منها تسمم الدم و فقر الدم و الملاريا ثم انحلال الريبيدات ومن ثم الأدوية المعالجة. ومن أسباب زيادة احتمالية الإصابة هي التقدم بالعمر فوق الستين و تناول أدوية بدون معرفة صحة كليتي المرضى وبالرغم من التقدم في الرعاية الصحية إلا انى علاجه يهدف الى تخفيض معاناة المرضى بإجراء الغسيل الروتيني وتنظيم أملاح الدم و حجم الدم ويبقى العلاج الوحيد هو بزراعة كليتين . إن مجموعة عقاقير الأمينوجليكوزايد (Aminoglycosides) لديها فعالية ضد الالتهابات البكتيرية سالبة الجرام وبعض من البكتيرية موجبة الجرام المهددة للحياة. إنها أكثر أنواع المضادات الحيوية شيوعاً لتمييزها من حيث طيف نشاطها الواسع ، ومقاومة جرثومية منخفضة ، وتأثيرات ما بعد المضادات الحيوية ، وفعالية عالية مع انخفاض تكلفتها العلاجية. ومع ذلك ، ترتبط تلك العقاقير بتدهور وظائف الكلى (AKI) مع ارتفاع تركيز كرياتينين البلازما بنسبة ٥٠ ٪ من المعدل الطبيعي (٠,٥ إلى ١ ملغ / ديسيلتر) في ١٠ إلى ٣٠ ٪ من المرضى. جنتاميسين (G.) هو مضاد حيوي أمينوغليكوزيد يستخدم لعلاج الالتهابات البكتيرية الخطيرة. ومع ذلك ، فإن فائدته مقيدة بسبب تأثيره الضار الشديد مثل السمية الكلوية. أفادت دراسات سابقة أن الإجهاد التأكسدي وإصابة الميتوكوندريا وموت الخلايا المبرمج والالتهابات يمكن أن يسهم في التسمم الكلوي للجنتاميسين. "سيلاسترول"(Celastrol) هو عنصر فعال مستخلص من العشب الصيني "تريبتيجيوم ويلفوردي" (*Tripterygium wilfordii*) ، وقد تم توثيق تأثيراته المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات. وبالتالي ، كان الهدف من الدراسة الحالية هو التحقق من التأثير الوقائي المحتمل للسيلاسترول ضد السمية الكلوية التي يسببها جنتاميسين في الفئران. تم رصد تركيزات البلازما لكلا من الكرياتينين واليوريا والنيتروجين بالإضافة الى الإجهاد التأكسدي والسيتوكينات الالتهابية والتغيرات النسيجية في النسيج الكلوي.

تصميم الدراسة:

تم الكشف عن السمية الكلوية بجرعة من الجنتاميسين داخل الصفاق (٥٠ ملغ / كلغ) لمدة ٧ أيام متتالية. تم تقسيم الفئران عشوائياً إلى خمس مجموعات. تلقت المجموعة الضابطة محلول ملحي متعادل يحتوي على ٥٪ ثنائي ميثيل أكسيد الكبريت (DMSO) داخل الصفاق في نفس الحجم مثل الأدوية التي تلقتها المجموعات الأخرى. أما المجموعة الثانية تم حقنها بالجنتاميسين المذاب في محلول ملحي متعادل يحتوي على ٥٪ ثنائي ميثيل أكسيد الكبريت (DMSO) داخل الصفاق بجرعة (٥٠ ملغ / كلغ يومياً) لمدة ٧ أيام متتالية. تلقت المجموعتان الثالثة والرابعة جنتاميسين داخل الصفاق (٥٠ ملغ / كلغ) مع سيلاسترول (١ أو ٥ ملغ / كلغ / يوم ؛ على التوالي) ٣٠ دقيقة قبل حقن الجنتاميسين لمدة ٧ أيام متتالية. أخيراً ، تلقت المجموعة الخامسة سيلاسترول فقط (٥ ملغ / كلغ) لمدة ٧ أيام متتالية.

النتائج:

١. قد قلل سيلاسترول من المؤشرات الدالة على السمية الكلوية الناجمة عن الجنتاميسين مثل ارتفاع الكرياتينين ، اليوريا وحمض اليوريك اعتماداً على الجرعة المستخدمة ، فكانت الجرعة الكبرى (٥ ملغ / كلغ) أكثر قدرة على الوقاية من الجرعة الصغرى (١ ملغ / كلغ)
٢. حسن سيلاسترول من الإجهاد التأكسدي المحدث بواسطة الجنتاميسين ، و قد اتضح ذلك في الانخفاض الملحوظ لفوق أكسدة الدهون ، مع زيادة كبيرة في المحتوى النسيجي من الجلوتاثيون المختزل و كذلك زيادة نشاط انزيم "سوبر أكسيد ديسميوتاز".
٣. ثبط سيلاسترول الإلتهاب الناجم عن الجنتاميسين كما اتضح من الانخفاض الملحوظ لمؤشرات التهاب المتمثلة في : انترلوكين ١ بيتا ، انترلوكين ٦ ، عامل نخر الورم ألفا و العامل النووي كابا بي.
٤. سيلاسترول كان قادراً جزئياً على استرداد الأضرار الخلوية بما في ذلك الشعيرات الدموية الكبيبية المشوهة والتوسع الأنبوبي مع ضمور الظهارة ، بطريقة مرتبطة بالجرع.

الاستنتاج:

سيلاسترول له تأثير وقائي ضد الاضطرابات الوظيفية الكلوية ، والإجهاد التأكسدي ، السيتوكينات المؤيدة للالتهابات والأضرار النسيجية الناتجة بسبب الجنتاميسين.

ABSTRACT

Background and Objectives: Gentamicin (G.) is an aminoglycoside antibiotic that used to cure serious bacterial infections. However, its usefulness is restricted due to its severe adverse effect such as nephrotoxicity. Celastrol is an active ingredient of chinese plant *Tripterygium wilfordii*, which is clinically used to treat the immune diseases. It was also documented as a potent agent for treating cancer and inflammatory disorders. This study was carried out to investigate the effect of celastrol on gentamicin nephrotoxicity and the underlying mechanism in mice.

Materials and Methods: Serum creatinine (SCr), urea-nitrogen (BUN), uric acid (UA) concentrations, tissue oxidative stress, Pro-inflammatory cytokines and histopathological changes of kidney tissues were assessed. Nephrotoxicity was detected at G. dose (50 mg/kg; i.p.) for 7 consecutive days. Mice were randomly divided into five groups; the first group received the vehicle; normal saline containing 5% DMSO intraperitoneally at the same volume as the drugs received by other groups. The second group received intraperitoneal G. injection (50 mg/kg/day) for 7 consecutive days, dissolved in normal saline with 5% DMSO. The third and fourth groups received intraperitoneal G. (50 mg/kg/day) with celastrol (1 or 5 mg/kg/day, i.p.; respectively) 30 min before G. injection for 7 consecutive days. Finally, the fifth group received only celastrol (5 mg/kg/day, i.p.) for 7 consecutive days.

Results: Celastrol significantly ameliorated G.-induced elevation of SCr, BUN, and UA. Furthermore, it significantly reduced renal oxidative stress through decreasing renal tissue lipid peroxidation (LPO) manifested as decreased malondialdehyde (MDA) and restoring activity of renal glutathione (GSH) and superoxide dismutase (SOD). It significantly decreased pro-inflammatory cytokines such as Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 β (IL-1 β) and Nuclear factor kappa B subunit p65 (NF- κ Bp65) was partially able to recover the cellular damages including distorted glomerular capillaries and tubular dilation with epithelial atrophy, in a dose-related manner.

Conclusion: This work suggested that celastrol could protect against G.-induced acute kidney injury, possibly through suppressing oxidative stress biomarkers, pro-inflammatory cytokines and improving renal functional disturbances induced by gentamicin.