

**ROLE OF NITRERGIC AND/OR ENDOTHELIN MODULATION IN THE
CISPLATIN-INDUCED ACUTE RENAL FAILURE IN MALE RATS**

A Thesis

**Presented to the graduate school
Faculty of Pharmacy, Alexandria University
In Partial fulfillment of the
Requirements for the degree**

Of

Master of Pharmaceutical Sciences

In

Pharmacology and Toxicology

By

Ahmed Mostafa Mohamed Abou-zeid

B. Pharm. Sci., Faculty of Pharmacy

Alexandria University, 2008

Department of Pharmacology and Toxicology

Faculty of Pharmacy and drug manufacturing

Pharos University in Alexandria, Egypt

November 2012

pharmacy
G/ 152
615.9

الملخص العربي

السيبيلاتين يعتبر عقار مهم في علاج الأورام الصلبة، لكن استخدامه السريري يصاحب عادةً سمية كلوية تظهر في صورة فشل كلوى يتميز بأنه تراكمى و يعتمد على الجرعة العلاجية المستخدمة. و هذا العرض الجانبى هو المحجم الأساسى للجرعة العلاجية لهذا العقار.

أجريت هذه الدراسة لدراسة ثلاث أمور. أولاً، تأثير العلاج بالسيبيلاتين على هستولوجيا الكلى إلى جانب العوامل البيوكيميائية كوظائف الكلى، مستوى أكسيد النيتريك، الإجهاد التأكسدى، الالتهاب، و الموت المبرمج للخلايا. ثانياً، التأثير التفريقى لحاصرات الاندوثيلين الواقى من الفشل الكلوى الحاد للسيبيلاتين فى ذكور الجرذان. ثالثاً، التأثير المحتمل لمغبرى أكسيد النيتريك، ال-ل-أرجينين و السيلدينافيل فى الوقاية من السمية الكلوية للسيبيلاتين. و لنحقق أهدافنا قمنا بإجراء دراسات بيوكيميائية و هستوباثولوجية للكشف عن علاجات محتملة وقائية تقى من التغييرات الوظيفية، الشكلية، و البيوكيميائية للسيبيلاتين فى كلى الجرذان. يمكن تلخيص أهم النتائج كالاتى:

١- كشفت الدراسة عن دور مهم للمتغيرات المرضية الآتية الموجودة فى جناسة الكلى كوسيط للفشل الكلوى للسيبيلاتين، و هى: ارتفاع ثنائى الدهيد المالونيل ، كاسبيز-٣، عامل نخر الأورام-ألفا، انخفاض كل من أكسيد النيتريك، و نشاط فوق أكسيد الديسموتيز .

٢- معظم التغيرات المرضية السابقة يمكن تصحيحها بشكل ملحوظ، على الأقل جزئياً، باستخدام حاصر مستقبلات الاندوثيلين-١ الانتقائى ب-ك-١٢٣ أو مغبرات أكسيد النيتريك ال-ل-أرجينين و السيلدينافيل.

٣- قد يؤدى الجمع بين إما ب-ك-١٢٣ أو مانح أكسيد النيتريك ال-ل-أرجينين مع موسع الأوعية السيلدينافيل إلى انعكاس ملحوظ فى سمية السيبيلاتين الكلوية حتى الرجوع إلى مستويات مجموعة المراقبة.

٤- التأثير الوقائى للعقارات السابقة هو محصلة لأحداث وسيطة، هى: التأثير المضاد للأكسدة، التأثير المضاد للموت المبرمج للخلايا، التأثير المضاد للالتهاب، بالإضافة لتعديل مستويات أكسيد النيتريك، كما سبق التفصيل تحت باب المناقشة.

قرن هذه النتائج مع بعض التجارب السريرية السابقة قد يؤدى إلى ترشيح كل من: السيلدينافيل، ب-ك-١٢٣ ، ال-ل-أرجينين، ال-ل-أرجينين+ السيلدينافيل، ب-ك-١٢٣ + السيلدينافيل كعوامل وقاية محتملة فى التجارب السريرية و ما قبل السريرية التى تدرس مواجهة سمية السيبيلاتين الكلوية.

لتلخيص نتائجنا، قمنا بتعديل الشكل رقم ٣ حتى يعرض المسارات الوقائية التى السابق ذكرها فى التقارير العلمية، بالإضافة إلى تحديد مواقع تأثير أهم التدخلات الوقائية التى اقترحتها هذه الدراسة (شكل ٥٧).