معتمدة بقرار رقم 155 بتاريخ 2016/6/27
من الهيئة القومية لضمان جودة التعليم والاعتماد

Faculty of Pharmacy
Department of Pharmacology and Toxicology

The effect of immunosuppressants on endotoxemia-induced organ damage in rats: modulation by testosterone

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science

In

Pharmaceutical Sciences
(Pharmacology & Toxicology)

Submitted by

Shrouk Sherif Kotb Elzokm

BPSc. Faculty of Pharmacy, Alexandria University, 2012

2020

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of :
Serial No : 696
Classification : 540

7 .الملخص العربي

ترتبط صدمة التسمم الدموى بمضاعفات كبيرة مثل تشوهات القلب والأوعية الدموية والكبد، والتي تساهم في ارتفاع معدلات المرض والوفيات. وترتبط هذه الأثار المدمرة للتسمم الدموى بتكوين كميات كبيرة من السيتوكينات المؤيدة للالتهابات مثل TNF-α و IL-6 و IL-1β. أظهرت التقارير الحديثة أن بعض مثبطات المناعة مثل السيكلوسبورين تحمي من التشوهات الالتهابية والقلبية الوعائية الناجمة عن تسمم الدم. والأهداف الرئيسية لهذه البحث هي دراسة ما إذا كانت الأدوية المثبطة للمناعة المعتمدة على إنزيم الكلسنيورون (السيكلوسبورين والتاكروليموس) والغير معتمدة (سيروليمس) تتفاعلان بشكل مختلف مع التلف العضوى المرتبط بتسمم الدم مثل السمية الكلوية والسمية القلبية والسمية الكبدية. علاوة على ذلك ، تم اختبار فرضية أن الحالة الهرمونية التناسلية لدى ذكور الجرذان تعدل من تفاعل مثبطات المناعة مع تسمم الدم.

وفقًا لذلك ، تم استخدام دراسات التعبير الدوائي والكيمياني النسيجي المرضي والبروتين لتحديد التأثيرات الفردية والمجتمعة لل LPS ومثبطات المناعة على الملامح الكلوية والكبدية والقلبية. تم تقييم الآثار التعديلية المحتملة للاندروجين على الاستجابات المحدثة عن طريق تحديد تأثيرات عملية الإخصاء الثنائي أو تثبيط مستقبلات الاندروجين بواسطة عقار فلوتاميد على هذه التفاعلات. وفيما يلى ملخص للنتائج والاستنتاجات الجديدة للدراسة:

1. إعطاء LPS للجرذان لمدة 6 ساعات أثار استجابة التهابية واضحة كما إتضح من قياسات ال ELISA (ارتفاع مستويات TNFα و MPO فى الدم) والدراسات western blotting (تعبيرات بروتين متزايدة من TLR-4، MCP-1 و NOX-2 فى أنسجة الكلى).

2. أثبتت الدراسات التشريحية أن الاستجابة الالتهابية للتسمم الدموى كانت مصحوبة بعلامات السمية الكلوية (تمدد الأنابيب الكلوية، الإخلاء السيتوبلازمي الواسع والتورم المائي) وتسمم الكبد (نخر الدموي ، احتقان الأوعية الدموية ، تجلط الدم الوريدي). تم تأكيد هذه الأضرار التي لحقت بالأعضاء عن طريق الارتفاعات في العلامات الحيوية لوظائف الكلى (BUN والكرياتينين) و الكبد (sGOT و sGPT). على النقيض من ذلك ، لم يكن هناك أي تغييرات فى دليل القلب الوظيفي (CPK في الدم) أو فى التشريح النسيجى القلبي فى الجرذان المصابة بالتسمم الدموى.

3. . إختلفت آثار مثبطات المناعة على سمية LPS وأعتمد ذلك على نوع الدواء المثبط للمناعة ونوع العضو المستهدف من الجسم. تم إلغاء المظاهر الوظيفية والمرضية للتسمم الكلوي المحدث ب LPS بواسطة بالسيروليمس وزيادتها بواسطة السيكلوسبورين أو التاكروليمس. ولوحظ نمط مماثل مع الزيادات التي يسببها LPS في تعبيرات البروتين الكلوي من الالتهابات (TLR-4 و MCP-) والأكسدة (NOX-2) ، والتي تم القضاء عليها بواسطة سيروليموس وعززت بعد تثبيط الكالسينورين بواسطة السيكلوسبورين. ومما يؤكد ذلك أيضًا حدوث ارتفاعًات كبيرًة في مستويات TNFα و MPO في دم الجرذان المعالجة ب التكروليمس و ال LPS. هذه النتائج تسلط الضوء على دور مهم لتثبيط إنزيم الكالسينيرون في تفاقم التهاب LPS والتسمم الكلوي الناتج عن السيكلوسبورين أو التاكروليمس.

4. التوافر الحيوي لهرمون التستوستيرون ضروري لحدوث السمية الكلوية المبالغ فيها التي تسببها التاكروليموس في الجرذان المصابة بتسمم الدم. اختفت علامات التسمم الكلوي الوظيفي والنسيجى

والإلتهابى (TNFα و MPO) من السمية الكلوية في الجرذان المصابة بالتسمم الدموى و المعالجة بالتكروليموس في الجرذان المخصية أو في الجرذان السليمة المعالجة بالفلوتاميد. هذه النتائج تدل علي دور الاندروجين ومستقبلاتهم في تفاعل الكلوى للتكروليموس مع ال LPS.

5. على عكس السمية الكلوية، لم يتم إثبات التأثير المفيد المفترض لتثبيط الكالسينورين ضد المظاهر السامة لل LPS في حالة السمية الكبدية. في الواقع، تقلصت الزيادات الكبيرة في sGOT و sGPT في الدم والأضرار النسيجية الكبدية الناجمة عن LPS في اجرذان المعالجة بالسيكلوسبورين أو سيروليموس، ولكن تم الحفاظ عليها أو زيادتها في وجود التاكروليمس. هذا التناقض يعني أن التاكروليموس قد يتفاعل مع عمليات خلوية بخلاف الكالسينيورين لتعزيز سمية الكبد المحدثة ب LPS.

6. أثبتت التجارب التى أستخدم فيها الجرذان المخصية أو تثبيط مستقبلات الاندروجين بواسطة الفلوتاميد دور هام للهرمونات ومستقبلات الاندروجين في الاستجابات الكبدية لل LPS وتفاعلها مع التاكروليموس. و قد قللت تلك اتدخلات من الزيادات في مستويات المصل من sGOT و sGPT والأضرار النسيجية الكبدية التي تسببها LPS أو مزيجها مع التاكروليموس. والجدير بالذكر أن بعض هذه الأثار، وخاصة الأضرار النسيجية، ظلت إلى حد كبير في الجرذان المخصية أو المعالجة بالفلوتاميد ، والتي قد تشير إلى تورط مسارات غير متعلقة بالأندروجين في حدوث هذه الاستجابات.

7. أثبتت الدراسة الحالية عددًا من النتائج الجديدة وذات الصلة السريرية. من بين جميع مثبطات المناعة الثلاثة، ظهر التأثير العلاجى للسيروليموس حيث أنه عطل بشكل كبير مظاهر التسمم الكلوي والتسمم الكبدى. علاوة على ذلك، فإن الاستراتيجيات التي تقلل من توفر هرمون التستوستيرون أو تثبط من نشاط مستقبلات الاندروجين قد تساعد في الحد من الأضرار العضوية الناتجة عن تسمم الدم.