Medical Research Institute
Department of Pharmacology

Possible Protective Effect of Ectoine and L-Cysteine on the Kidney and Liver of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Thesis

Submitted to Medical Research Institute - Alexandria University
In partial fulfillment of the requirements for the degree of

Master

In

Pharmacology and Experimental Therapeutics

By

Zeinab Mohamed Abdel-Aziz Ismail

Bachelor of Pharmaceutical Sciences and Drug Manufacturing, Faculty of Pharmacy
Pharos University, 2012

Medical Research Institute
Alexandria University
2016

الملخص العربى

يصاب الإنسان بالبول السكري إثر حدوث اضطراب غير متجانس بالتمثيل الغذائي ومن خصائص هذا الداء إرتفاع مستوى السكر بالدم إما نتيجة لخلل فى إفراز الإنسولين، أو مقاومة الخلايا لتأثير الإنسولين أو كلى العاملين معاً. ويظهر النوع الأول من داء البول السكري إثر تدمير خلايا بيتا في البنكرياس بواسطة المناعة الذاتية، مما يؤدي إلى إنخفاض شديد فى مستوى الإنسولين بالدم. لذا يجب مواظبة المرضى على تعاطى الإنسولين مدى الحياة.

يؤدى الإرتفاع المزمن بسكر الدم الناتج عن الإصابة بداء السكري إلى حدوث إلتهابات و إجهاد تأكسدى بالإضافة إلى الموت المبرمج للخلايا و هذه العوامل مجتمعة تؤدى بدورها إلى حدوث الداء و مضاعفاته و ينجم عن ذلك الإصابة بعجز وفشل فى أجهزة الجسد الحيوية و أهمها الكبد والكلى.

فى مرضى السكري من النوع الأول قد يعجز العلاج التقليدي بالهرمونات البديلة عن ضبط نسبة السكر بالدم و التى تعد من العوامل الرئيسية لتأخير ظهور المضاعفات وتطورها الى الأسوأ، لذا تظهر الحاجة الماسة إلى وسائل علاجية جديدة و فعالة للسيطرة على التلف الذى يحدثه داء السكري ببعض أجهزة الجسد الحيوية.

و حيث أن الدراسات السابقة لم تتطرق إلى بحث تأثير الإكتوين على داء السكري. لذا فقد أصبح الهدف من الدراسة الحالية هو تقييم التأثير الإيجابي المحتمل للإكتوين على السيتوكينات المسببة للإلتهابات، و الإجهاد التأكسدى الذى يحدثه ارتفاع السكر في الدم وأيضاً الموت المبرمج لخلايا الكبد والكلى عند الإصابة بالنوع الأول من داء السكري المستحدث فى الجرذان بالستربتوزوتوسين ومقارنة فعاليته بالإل-سيستيين الذي ثبتت فعاليته آنفاً في تخفيف حدة الإلتهاب والإجهاد التأكسدي والموت المبرمج للخلايا في داء البول السكري.

و قد أجريت هذه الدراسة على اثنين وثلاثين ذكراً بالغاً من الجرذان، تراوحت أوزانهم ما بين ٢٠٠-٢٢٠ جرام. و قد تم تقسيم الجرذان إلى أربع مجموعات، و احتوت كل مجموعة منها على ثمانية من الجرذان.و قد تم استحداث داء البول السكرى في جميع المجموعات باستثناء المجموعة الأولى عن طريق حقن الجرذان داخل التجويف البريتونى بجرعة يومية من الستربتوزوتوسين مقدارها ٥٥ مجم / كجم لمدة يومين متتاليين.

و قد عولجت الجرذان يومياً لمدة اسبوعين متتاليين على النحو التالي:

المجموعة لأولى: جرذان طبيعية لم تتلق أى علاج، و قد استخدمت كمجموعة سلبية ضابطة.

المجموعة الثانية: جرذان مصابة بداء السكري، لم تتلق أى علاج، و استخدمت كمجموعة إيجابية ضابطة.

و قد أُعطيت الجرذان بالمجموعتين الأولى و الثانية ماءاً مقطراً بالفم لمدة أسبوعين.

المجموعة الثالثة: جرذان مصابة بداء السكري، تم علاجهم بالإكتوين المذاب في الماء المقطر بجرعة ١٠٠ مجم / كجم يومياً عن طريق الفم.

المجموعة الرابعة: جرذان مصابة بداء السكري، تم علاجهم بالإل-سيستيين المذاب في الماء المقطر بجرعة ٣٠٠ مجم / كجم يومياً عن طريق الفم.

و عند نهاية الفترة العلاجية، تمت التضحية بالجرذان و تشريحهم و استخراج الكبد و الكلى و تم حفظهم عند درجة حرارة - ٨٠°م حتى تعيين الاتى:

- انترلوكين ١ بيتا كممثل للسيتوكينات المسببة للإلتهابات.

- مالوندای الدهيد كمؤشر على بيروكسيد الدهون.

- الجلوتاثيون المختزل لتقييم القدرة الدفاعية المضادة للأكسدة.

- السيتوكروم سى، و الكاسباس ٣، و تفتيت الحمض النووي كمؤشرات لموت الخلايا المبرمج.

و قد أظهرت نتائج هذه الدراسة جلياً أن النوع الأول من داء البول السكري المستحدث بالستربتوزوتوسين كان مصحوباً بارتفاع ذى دلالة إحصائية فى مستويات الانترلوكين ١ بيتا فى كبد وكلي الجرذان، مما يشير إلى أن الإلتهاب أحدث تلفاً بالكبد والكلى في داء البول السكري. وبالإضافة إلى ذلك، أسفرت النتائج عن وجود حالة مسببة للأكسدة تتميز بزيادة المالوندای الدهيد بالكبد و الكلى وانخفاض مستويات الجلوتاثيون المختزل في كبد وكلى الجرذان المصابة بداء البول السكرى.

كما كشفت النتائج أن الجرذان المصابة بداء البول السكري و الغير معالجة قد زادت بها مستويات كل من السيتوكروم سى ، والكاسباس ٣، و تفتيت الحمض النووي زيادة ذات دلالة إحصائية مما يدل على حدوث موت الخلايا المبرمج في كبد وكلى الجرذان المصابة بداء البول السكرى.

كما أظهر العلاج بالإل-سيستيين أوالإكتوين تحسناً ذا دلالة إحصائية فى دلالات الإلتهاب، والإجهاد التأكسدى، و موت الخلايا المبرمج في الجرذان المصابة بداء البول السكري. غير أن تأثيرالعلاج بالإل-سيستيين قد فاق تأثير الإكتوين.

و قد قدمت هذه الدراسة أول دليل على التأثير الوقائي المحتمل للمذاب المتوافق إكتوين ضد الإلتهابات، والإجهاد التأكسدى، و موت الخلايا المبرمج. و على الرغم من أن تأثير الإل-سيستيين كان أكثر فاعلية من الإكتوين. إلا أن الإكتوين خامل بيولوجياً ولا يتداخل مع الوظائف الحيوية للخلايا مما يبشر بظهور عقار واعد و يمكن استخدامه كعلاج مساعد للعقاقير التقليدية المضادة لمرض السكرى، مقارنة بالإل-سيستيين الذي تعتمد فاعليته على الجرعة، وبالتالي يمكن أن يؤدي إلى آثار سامة. لذا يجب إجراء مزيد من الدراسة لتقييم التأثير العلاجى للإكتوين إكلينيكياً.