Faculty of Pharmacy, Pharos University in Alexandria
Department of Pharmacology and Therapeutics

Evaluation of the Potential Nephroprotective Effect of Phosphodiesterase 4B Inhibition on Cyclosporine Induced Nephrotoxicity in Male Rats

A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the Master of sciences degree in Pharmaceutical Sciences (Pharmacology and Toxicology)

Presented by

Bahaa Eldin Mansy

B.Sc. in Pharm. Sci, Faculty of Pharmacy, Pharos University, 2018

Under the Supervision of

Prof. Dr. Inas Elsayed Darwish Ghoneim
Professor of Clinical Pharmacology
Department of Clinical Pharmacology
Faculty of Medicine
Alexandria University

Prof. Dr. Maged Wasfy Helmy Wisa
Professor of Pharmacology and Toxicology
Department of Pharmacology and Toxicology
Faculty of Pharmacy
Damanhour University

Dr. Lobna Mohamed Abdel Moneim
Lecturer of Pharmacology and Toxicology
Department of Pharmacology and Therapeutics
Faculty of Pharmacy
Pharos University in Alexandria

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
899
615.9

Faculty of Pharmacy
Pharos University
2025

Faculty of Pharmacy, Pharos University in Alexandria

كليه الصيدلة، جامعة فاروس
قسم الأدوية والعلاجيات

تقييم التأثير الوقائي المحتمل للكلى لتثبيط فوسفوديستيراز -٤ ب ضد تسمم الكلى المحدث بعقار السيكلوسبورين في ذكور الجرذان

رسالة علمية مقدمة

ضمن متطلبات درجة الماجستير في

العلوم الصيدلية

الأدوية والسموم

مقدمة من

بهاء الدين منسى

بكالوريوس العلوم الصيدلية، كلية الصيدلة، جامعة فاروس، ٢٠١٨

٢٠٢٥

الملخص العربي

السيكلوسبورين أ (CsA) هو دواء مثبط مناعي قوي أظهر تحسناً كبيراً في معدلات بقاء المرضى على قيد الحياه و كذلك الأنسجة أو الأعضاء بعد زراعتها أو نقلها كأعضاء كامله. وعلاوة على ذلك، كانت هناك زيادة في استخدام هذا العلاج للاضطرابات الالتهابية مثل الصدفية والتهاب المفاصل الروماتويدي. ومع ذلك، يرتبط الاستخدام المطول لعقار CsA بمعدلات ملحوظة من التسمم الكلوي والتطور النهائي للفشل الكلوي المزمن. تشمل المظاهر النموذجية للتسمم الكلوي المزمن بعقار CsA ضمور الخلايا الأنبوبية الكلوية وتليف أنبوبي بين الخلايا والنسيج الضام حولها في قطاعات طوليه مختلفة وتسلل الخلايا الالتهابية واعتلال الشرايين واستتاره المناعة داخل الكلى.

توجد بالفعل العديد من مؤشرات السمية الكلوية لـ CsA في كل من الدم والبول. أحد هذه العلامات هو البروتين المرتبط بالريتينول في البول (RBP)، والذي يتنبأ باستمرار بتطور السمية الكلوية ل CsA لدى المرضى الذين خضعوا لعمليات زراعة القلب. وبالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يشير وجود قياسات الألبومين الدقيقة في البول إلى جانب زيادة مستويات الفيبرونكتين وعامل نخر الورم (TNF) وجزيء إصابة الكلى-١ (KIM-1) في البول إلى حدوث تسمم كلوي حاد بسبب CsA. من ناحية أخرى، قد تكون المستويات المرتفعة من الأوستيوبونتين وعامل النمو المتحول 1-(TGF) في البول بمثابة مؤشرات حيوية محتملة للتسمم الكلوي المزمن الناجم عن السيكلوسبورين أ.

أثبتت الأبحاث أن تثبيط الفوسفوديستيراز ٤ (PDE4) مفيد في خفض الاستجابات الالتهابية المختلفة، سواء في البيئات المختبرية (في المختبر) أو في الكائنات الحية (في الجسم الحي). تم تطوير مثبطات إنزيم PDE4 وإثبات امتلاكها لأنشطة مضادة للالتهابات في العديد من النماذج التجريبية الحيوانية لأمراض مثل الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن والصدفية ومرض التهاب الأمعاء والتهاب المفاصل الروماتويدي.

وأيضا تمت دراسة مثبطات PDE4 محددة في الدراسات السريرية لمرضي الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن.

هدف الدراسة:

هدفت تلك الدراسة إلى محاوله فهم دور PDE4/PDE4B في الالتهاب الكلوي وإصابة الخلايا الأنبوبية الكلوية المرتبطة بالتسبب في التسمم الكلوي بعقار CsA، بالإضافة إلى دراسة التأثير الوقائي الكلوي المحتمل لمثبط PDE4 وهو أبريميلاست، والآليات المحتملة التي تكمن وراء عمله في نموذج التسمم الكلوي بعقار CsA

الحيوانات المستخدمة:

أجريت هذه الدراسة على إثنين وثلاثين جرذا بالغا من ذكور الجرذان سبراج-داولي البالغة، يتراوح وزنها بين ١٨٠ و٢٠٠ جرام، مع الالتزام الصارم بالقواعد المؤسسية والدولية لرعاية الحيوانات واستخدامها. تم الحصول على الفئران من مركز رعاية الحيوان بجامعة فاروس بالإسكندرية في مصر التابع لكلية الصيدلة.

الأدوية المستخدمة:

السيكلوسبورين (CsA) لاستحداث التسمم الكلوي والأبريمايلاست (Ap) بجرعتين مختلفتين (١٠ و٢٠ ملغم/كغم/يوم) للعلاج.

المجموعات التجريبية:

تم استخدام ٤ مجموعات من الجرذان البالغة (العدد=٨ لكل منها) على النحو التالي :

١. المجموعة الأولى (المجموعة العادية غير المعالجة): تلقت الجرذان في هذه المجموعة جرعة كريموفور (١ مل/كجم/يوم) و DMSO لمدة ١٠ أيام فقط لتكون بمثابة عنصر تحكم سلبي.

٢. المجموعة الثانية (مجموعة CsA):تلقت الجرذان في هذه المجموعة CsA بجرعه (٢٠ ملغم/كغم/يوم) لمدة ١٠ أيام كعنصر تحكم إيجابي .

٣. المجموعة الثالثة (CsA+AP10) :تلقت الجرذان في هذه المجموعة أبريميلاست بجرعة فموية قدرها ١٠ ملغم/كغم. يبدأ العلاج لمدة ٤ أيام قبل العلاج بـ CsA ولمدة ١٠ أيام تالية بعده

٤. المجموعة الرابعة (CsA+AP20): تلقت الجرذان في هذه المجموعة أبريميلاست، بجرعة فموية قدرها ٢٠ ملغم/كغم. يبدأ العلاج لمدة ٤ أيام قبل العلاج بـ CsA ولمدة ١٠ أيام تالية بعده.

القياسات والنتائج:

تم قياس العديد من جزيئات الإجهاد التأكسدي والوسائط الالتهابية ومعايير موت الخلايا المبرمج بواسطة تقنيات ELISAو PCRوالكيمياء المناعية وكذلك اختبارات نسيجية.

كشفت النتائج الإحصائية:

أن استخدام السيكلوسبورين أدى إلى ارتفاع ملحوظ في CAMP/PKA/CERP، والذي بدوره تسبب في زيادة كبيرة في وسطاء الالتهاب مثل TNF، وعلامات الأكسدة مثل MDA، وعلامات موت الخلايا المبرمج مثل كاسباز ٣. وعلاوة على ذلك، أدى حقن السيكلوسبورين إلى حدوث سمية كلوية ملحوظة، كما تم التحقق من صحتها من خلال الاختبارات النسيجية.

أدى إدخال أبريميلاست إلى انخفاض ملحوظ في وسطاء الالتهاب (TNF) والجذور الحرة المؤكسدة، وكذلك كاسباز ٣. وقد لوحظت هذه التأثيرات بشكل بارز عند إعطاء جرعات عالية من أبريميلاست، مما يشير إلى أن تثبيط إنزيم PDE-4 يمكن أن يؤدي إلى تأثيرات وقائية على الكلى. وبالتالي، تهدف دراستنا إلى استكشاف المسارات المختلفة المشاركة في هذه النتائج.

كان لدواء أبريميلاست بجرعة ٢٠ مجم/كجم/يوميًا فعالية أكبر في عكس جميع التشوهات التي يسببها السيكلوسبورين مقارنةً بدواء أبريميلاست بجرعة ١٠ مجم/كجم/يوميًا. وذلك من خلال إعادة معظم المتغيرات التي تم فحصها وتعزيز التشوهات النسيجية.

أظهرت نتائجنا أيضاً أن إعطاء CsA أدى إلى انخفاض كبير في مستوى عامل النسخ NRF2، وهو ما نتج عنه انخفاض واضح في مستوى الغلوتاثيون المختزل (GSH) مع ارتفاع في مستويات المالونديالدهيد (MDA) والغلوتاثيون المؤكسد (GSSG). وتدعم هذه النتائج وجود علاقة وثيقة بين NRF2 والعوامل التأكسدية، بما ينعكس على مؤشرات تلف الكلية. وقد أدّى إعطاء السيكلوسبورين A إلى ارتفاع ملحوظ في مستويات اليوريا والكرياتينين في الدم، بما يدلّ على حدوث سميّة كلوية.

وفي المقابل، فقد أدى إعطاء الابريمالست بكلتا الجرعتين إلى اتجاه نحو زيادة في مستويات NRF2 وارتفاع ملحوظ في GSH، مصحوباً بانخفاض واضح في مستوى MDA.

ختاماً، تشير نتائجنا إلى أن السيكلوسبورين A يُحدِث سميّة كلوية من خلال إحداث تغيّرات ضارّة في جزيئات الالتهاب والإجهاد التأكسدي، في حين أن الابريمالست يقوم بتنشيط محور SIRT1/Nrf2 ويثبّط مسار NF-κB/TNF-α، مما يدعم بقوة دوره كعامل ذي تأثير وقائي على الكلية.