

رؤى جديدة للتأثير الوقائي لدواء البروبيكول في تسمم القلب المحدث بدواء الدوكسي روبيسين

ابتهاال الدمرداش¹، عزه على عبد الفتاح²، محمد محمد سيد أحمد³، عبد المنعم محمود عثمان³
1 قسم الأدوية و السموم - كلية الصيدلة - جامعة عين شمس
2 قسم الأدوية و السموم - كلية الصيدلة - جامعة الأزهر
3 وحدة الفارماكولوجى - قسم بيولوجيا الأورام - معهد الأورام القومى - جامعة القاهرة

Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2003; 52: 411-416

يعد دواء الدوكسي روبيسين من أدوية السرطان واسعة المدى وهو يحدث تسمم في القلب يتناسب مع مقدار الجرعة. أثبتت الأبحاث قدرة دواء البروبيكول على منع تسمم القلب المحدث بدواء الدوكسي روبيسين. استهدفت هذه الدراسة تحديد التأثير المحتمل لاستخدام دواء البروبيكول على حركية دواء الدوكسي روبيسين في الجسم، وعلاقة ذلك بالتأثير الوقائي لدواء البروبيكول ضد تسمم القلب المحدث بدواء الدوكسي روبيسين، وكذلك الدور المحتمل لتأثير البروبيكول كدواء مخفض للدهون على انتشار الدوكسي روبيسين في أنسجة القلب. استخدمت في هذه الدراسة ذكور الجرذان البيضاء وتم تقسيمها الى مجموعتين ومعاملتها كالتالى: المجموعة الاولى: تم حقن الجرذان بدواء البروبيكول بجرعة 10مجم/كجم فى الغشاء البريتونى، وذلك يوميا لمدة 12يوما، ثم تم حقنها بجرعة واحدة من دواء الدوكسي روبيسين 15مجم/كجم فى الغشاء البريتونى. المجموعة الثانية: استخدمت كمجموعة ضابطة وتم حقنها بمحلول الملح فى الغشاء البريتونى، وذلك يوميا لمدة 12يوم، ثم تم حقنها بجرعة واحدة من دواء الدوكسي روبيسين 15مجم/كجم فى الغشاء البريتونى. تم تحليل مستوى الدوكسي روبيسين فى الدم وأعضاء الجسم المختلفة وهى القلب والكبد والكلى والرئة والطحال، وكذلك تم تحليل أنواع الدهون المختلفة فى الدم والقلب. وكذلك تم تحليل مستوى أنزيم الكرياتينين كينيز فى الدم ومستوى الأدينوزين ثلاثى الفوسفات، والادينوزين ثنائى الفوسفات فى القلب كدلالة لمدى تسمم القلب. ولقد وجد أن استخدام دواء البروبيكول قد أحدث تغيرات ذات دلالة احصائية فى حركية دواء الدوكسي روبيسين ومنها تقليل مستوى الدوكسي روبيسين فى الدم والطحال مع زيادته فى كلا من الكبد والكلى. ومع ذلك لم يتأثر مستوى الدوكسي روبيسين فى القلب والرئة. وكذلك أدى استخدام البروبيكول الى تخفيض الدلالات الخاصة بتسمم القلب بشكل جوهري. كما سبب استخدام دواء البروبيكول نقصا فى المستوى الكلى للكوليسترول والبروتينات الدهنية عالية ومنخفضة الكثافة فى الدم، ولكنه لم يؤثر على مستوى الدهون فى القلب. علاوة على ذلك أظهرت الدراسة لأول مرة أن استخدام دواء البروبيكول قد سبب فى زيادة نسبة الأدينوزين ثلاثى الفوسفات الى الادينوزين ثنائى الفوسفات، والذي يمكن أن يعتبر إليه جديده لتفسير التأثير الوقائي لدواء البروبيكول. وأخيرا يستخلص من هذا البحث أن استخدام دواء البروبيكول يمكن أن يغير حركية دواء الدوكسي روبيسين فى الجسم. بالاضافة الى ذلك يرجع التأثير الوقائي لدواء البروبيكول ضد تسمم القلب المحدث بدواء الدوكسي روبيسين ليس فقط لخصائصه المضادة للأكسدة بل الى زيادة نسبة الأدينوزين ثلاثى الفوسفات الى الادينوزين ثنائى الفوسفات.

تفاقم التسمم الكلوى المحدث بواسطة السيصبلاطين فى الجرذان مستنفذة الكارنتين

محمد محمد سيد احمد¹، مها على عيسى¹، سناء عبد الباقي قناوى²، نادية محمد مصطفى³،
مينوتى كلفانى⁴، عبد المنعم محمود عثمان¹
¹وحدة الفارماكولوجى - قسم بيولوجيا الأورام - معهد الأورام القومى - جامعة القاهرة
² قسم الأدوية والسموم - كلية الصيدلة - جامعة القاهرة
³ قسم الهستولوجى - كلية الطب - جامعة القاهرة
⁴ القسم العلمى - سيجماتاو- بوميزيا- روما - إيطاليا

Chemotherapy 2004; 50: 162-170

استهدفت هذه الدراسة معرفة ما إذا كان استنفاد الكارنتين الداخلى أو نقصه يعد عاملا خطرا أو آلية فى حدوث التسمم الكلوى بواسطة السيصبلاطين وأيضا من اجل إلقاء الضوء على إمكانية إستخدام الكارنتين فى الحماية ضد هذه السمية. لتحقيق الهدف من هذه الدراسة، تم تقسيم عدد 60 من ذكور الجرذان البيضاء الى 6 مجموعات. المجموعات الثلاث الاولى تم حقنهم فى الغشاء البريتونى بمحلول ملح، "ل" كارنتين (500 مجم/كجم)، "د" كارنتين (750 مجم/كجم) على التوالى لمدة 10 أيام متتالية. المجموعات الرابعة والخامسة والسادسة تم حقنهم فى الغشاء البريتونى بنفس الجرعات من محلول ملح، "ل" كارنتين، "د" -كارنتين على التوالى لمدة 5 أيام متتالية قبل وبعد حقن جرعة واحدة من السيصبلاطين (7 مجم/كجم). فى اليوم السادس بعد حقن السيصبلاطين تم ذبح الجرذان وفصل مصل الدم والكلى. أوضحت النتائج أن حقن السيصبلاطين أدى إلى زيادة ملحوظة فى اليوريا و الكرياتينين فى مصل الدم و المألون داى ألديهيد و أكسيد النيتريك فى أنسجة الكلية وإلى نقص ملحوظ فى الجلوتاثيون المختزل و الكارنتين و الادينوزين ثلاثى الفوسفات فى أنسجة الكلية. من جهة اخرى، فإن إعطاء "ل" كارنتين مع السيصبلاطين قد قلل من سمية الكلية المحدثه بواسطة السيصبلاطين و ذلك بتطبيع الزيادة فى اليوريا و الكرياتينين و المألون داى ألديهيد و أكسيد النيتريك والنقصان فى الجلوتاثيون المختزل و الكارنتين و الادينوزين ثلاثى الفوسفات. وفى نموذج الجرذان مستنفذة الكارنتين، أحدث السيصبلاطين تفاقم فى زيادة اليوريا و الكرياتينين وتفاقم فى نقص الكارنتين و الادينوزين ثلاثى الفوسفات فى أنسجة الكلية. بالإضافة الى ذلك، عززت نتائج التغييرات النسيجية من النتائج البيوكيميائية حيث ان اضافة "ل" كارنتين قد منعت التسمم الكلوى المحدث بواسطة السيصبلاطين بينما فاقم "د" كارنتين من اضرار أنسجة الكلية. وأخيرا يستخلص من هذا البحث مايلى: 1- الإجهاد التاكسدى يلعب دور مهم فى التسمم الكلوى المحدث بواسطة السيصبلاطين. 2- استنفاد أو نقص الكارنتين يعتبر عاملا خطرا أو آلية فى حدوث التسمم الكلوى بواسطة السيصبلاطين. 3- إضافة "ل" كارنتين يقلل من التسمم الكلوى الناتج عن السيصبلاطين.

البروبيكول يضعف من الاجهاد التأكسدى ونفاذ الطاقة فى فشل القلب المحدث بواسطة أيزوبروتيرينول

ابتهاال الدمرداش¹، عزه سيد عوض²، راجيه محمود طه²، أسماء محمد الهادى³، محمد محمد سيد أحمد⁴
¹قسم الأدوية و السموم - كلية الصيدلة - جامعة عين شمس
² قسم الأدوية و السموم - كلية الصيدلة - جامعة الأزهر
³ قسم الهستولوجى - كلية الطب - جامعة الزقازيق (فرع بنها)
⁴ وحدة الفارماكولوجى - قسم بيولوجيا الأورام - معهد الأورام القومى - جامعة القاهرة

Pharmacological Research 2005; 51: 311-318

فى هذا البحث اختبرنا ما اذا كان مضاد الأكسدة القوى البروبيكول و الذى يستخدم طبيا فى تقليل الدهون- يستطيع إضعاف الإجهاد التأكسدى ونفاذ الطاقة فى نموذج تجريبى لفشل القلب باستخدام مادة الايزوبروتيرينول. تم حقن الجرذان بمادة الأيزوبروتيرينول بجرعة 2,4مجم/كجم تحت الجلد يوميا لمدة أسبوع ثم عولجت الجرذان بدواء البروبيكول بجرعة 61مجم/كجم يوميا لمدة أسبوعين. تم تقييم الاجهاد التأكسدى فى القلب بقياس مستوى فوق أكسدة الدهون ونشاط الانزيمات مضادة الأكسدة وهى جلوتاثيون بيروكسيداز والسوبر أكسيد ديسميوتاز. بالاضافه الى ذلك تم تقييم الضرر الحاصل فى التمثيل الأيضى فى القلب بقياس مستوى الاديونوزين ثلاثى الفوسفات، والاديونوزين ثنائى الفوسفات، والاديونوزين احادى الفوسفات، وكذلك نسبة الاديونوزين ثلاثى الفوسفات الى الاديونوزين ثنائى الفوسفات. وقد وجد أن مادة الأيزوبروتيرينول أحدثت زيادة جوهرية فى معدل ضربات القلب بنسبة تصل تقريبا إلى 30% مقارنة بقيمتها قبل حقن الأيزوبروتيرينول. هذه التغيرات قد تم تقليلها بشكل جوهرى بمعالجة الفئران بدواء البروبيكول بعد استخدام مادة الأيزوبروتيرينول. كذلك أحدث الأيزوبروتيرينول العديد من التغيرات الباثولوجية ومنها تسرب الكريات اللنفاوية، ونزيف وتحلل لفاف عضلة القلب، وهذه التغيرات قد تم اضعافها باستخدام البروبيكول. بالاضافة الى ذلك، الحيوانات المعاملة بمادة الايزوبروتيرينول أظهرت زيادة جوهرية فى مستوى فوق أكسدة الدهون فى عضلة القلب بنسبة 163% ونقصان جوهرى فى نشاط انزيم الجلوتاثيون بيروكسيداز فى عضلة القلب بنسبة 35% مقارنة بالمجموعة الضابطة. أما البروبيكول فقد أبطل بشكل جوهرى الاجهاد التأكسدى المحدث بمادة الايزوبروتيرينول، بل وأكثر من ذلك فقد سبب زيادة جوهرية فى نشاط انزيم الجلوتاثيون بيروكسيداز فى القلب مقارنة بالمجموعة الضابطة. والنتيجة الرئيسية التى أظهرتها هذه الدراسة هو أن استخدام البروبيكول أحدث زيادة جوهرية فى مستوى الاديونوزين ثلاثى الفوسفات فى القلب (وهو مصدر الطاقة) ونسبة الاديونوزين ثلاثى الفوسفات الى الاديونوزين ثنائى الفوسفات. علاوة على ذلك، وجد أن هناك علاقة جوهرية بين نسبة الاديونوزين ثلاثى الفوسفات الى الاديونوزين ثنائى الفوسفات ومستوى البروبيكول فى القلب. يستخلص من هذا البحث أن تأثير البروبيكول فى علاج فشل القلب يرجع ليس فقط الى خصائصه المضادة للأكسدة وتعزيزه لمضادات الأكسدة فى الجسم، وبالأخص الجلوتاثيون بيروكسيداز، بل كذلك تعزيزه لمستوى الطاقة فى القلب.

مشاركة اكسيد النيتريك ومستقبل عامل النمو الإبدري في الدور المتوقع للباكليتاكسيل ضد إنتشار خلايا سرطان الكبد الأدمية (هـج 2)

محمد محمد سيد أحمد¹ و محمد علي محمد²

¹وحدة الفارماكولوجى - قسم بيولوجيا الأورام - معهد الأورام القومى - جامعة القاهرة
²وحدة الكيمياء الحيوية - قسم بيولوجيا الأورام - معهد الأورام القومى - جامعة القاهرة

Journal of the Egyptian National Cancer Institute 2005; 17: 35-41

الباكليتاكسيل هو عقار مضاد للسرطان يستخدم فى علاج أنواع مختلفة من أورام حيوانات التجارب و الإنسان. أظهرت العديد من مضادات السرطان القدرة على استثارة إنتاج أكسيد النيتريك الذى يؤثر فى العديد من النواحي البيولوجية للأورام. و قد صممت هذه الدراسة من اجل تحديد ما إذا كان الباكلتاكسيل يحفز إنتاج أكسيد النيتريك فى خلايا سرطان الكبد الأدمية و إذا كان الأمر كذلك , هل أكسيد النيتريك له دور فى منع انتشار هذه الخلايا و يساهم فى قتلها بواسطة الباكلتاكسيل و كذلك تحديد العلاقة بين إنتاج أكسيد النيتريك و التعبير عن مستقبل عامل النمو الإبدري (EGFR) والماتريكسمتالوبروتينيز (MMPs) فى خلايا سرطان الكبد الأدمية. وفى هذه الدراسة تم قياس تأثير الباكلتاكسيل على كل من الجزء الحي المتبقى من الخلايا وإنتاج أكسيد النيتريك و التعبير عن EGRF و MMP-2 و MMP-9 فى خلايا سرطان الكبد الأدمية. أحدث الباكلتاكسيل نقص ملحوظ فى الجزء الحي المتبقى من الخلايا بنسبة 62% و 86% بعد تعرض الخلايا لتركيز 10 و 100 نانومول من الباكلتاكسيل على التوالي. أدى الباكلتاكسيل الى زيادة ملحوظة فى إنتاج أكسيد النيتريك بداية من تركيز 1 نانومول. و قد تحققت زيادة قدرها 64% و 111% فى إنتاج أكسيد النيتريك بعد تعرض الخلايا لتركيز 10 و 100 نانومول من الباكلتاكسيل على التوالي. وقد وجد أن جميع الخلايا التى تعرضت لتركيزات مختلفة من الباكلتاكسيل , بداية من 1 و حتى 1000 نانومول , لم يكتشف فيها الحامض النووى الرسول (mRNA) الخاص بكل من EGFR و MMP-2 و MMP-9. وعلى الجانب الأخر فإن خلايا سرطان الكبد الأدمية الغير معالجة و المعالجة بأقل تركيز من الباكلتاكسيل قد عبرت عن الحامض النووى الرسول (mRNA) الخاص بكل من EGFR و MMP-2 و MMP-9. و تقترح هذه الدراسة مايلى: 1- زيادة إنتاج أكسيد النيتريك يساهم فى فاعلية الباكلتاكسيل ضد خلايا سرطان الكبد الأدمية. 2- الباكلتاكسيل يستطيع أن يمنع انتشار الورم من خلال منع التعبير عن مستقبل عامل النمو الإبدري EGRF و MMPs فى خلايا سرطان الكبد الأدمية. 3- يوجد علاقة عكسية بين إنتاج أكسيد النيتريك و التعبير عن مستقبل عامل النمو الإبدري (EGRF) و MMPs فى خلايا سرطان الكبد الأدمية.

إسترات الكارنتين تمنع العطب الناتج عن الإجهاد التأكسدى و نفاذ الطاقة فى قرن أمون المستحث بالإقفار الدموى لمقدمة الدماغ فى الجرذان

عبد الحكيم بن عبد العزيز الماجد ، محمد محمد سيد أحمد ، فاضل بن أحمد العمر ،
عبد العزيز بن عبد الرحمن اليحيى ، عبد العزيز بن محمد العيسى وعثمان بن عبد الله الشبانة
قسم الفارماكولوجى- كلية الصيدلة - جامعة الملك سعود- الرياض- المملكة العربية السعودية

Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2006; 33: 725-733

استهدفت هذه الدراسة معرفة ما إذا كان البروبيونيل "ل" كارنتين له تأثير واقى للأعصاب مثل الاسيتيل "ل" كارنتين ضد عطب الاعصاب و الفوضى البيوكيميائية فى قرن أمون المستحث بالإقفار الدموى لمقدمة الدماغ فى الجرذان. لتحقيق الهدف من هذه الدراسة ، تم تقسيم عدد 105 من ذكور الجرذان البيضاء الى 7 مجموعات تحتوى كل منها 15 جرذ. تم حقن المجموعات الثلاث الاولى فى الغشاء البريتونى بمحلول ملح , الاسيتيل "ل" كارنتين (300 مجم/كجم) ، البروبيونيل "ل" كارنتين (300 مجم/كجم) على التوالى لمدة 7 ايام متتالية. المجموعات الرابعة و الخامسة و السادسة تم حقنهم فى الغشاء البريتونى بنفس الجرعات من محلول ملح, الاسيتيل "ل" كارنتين, البروبيونيل "ل" كارنتين على التوالى مباشرة بعد 10 دقائق من الإقفار الدموى لمقدمة الدماغ و استمر الحقن لمدة 7 ايام متتالية. تعرضت الجرذان فى المجموعة السابعة للجراحة فقط دون حدوث إقفار دموى لمقدمة الدماغ ثم حقنت بمحلول ملح لمدة 7 ايام متتالية. تم قتل الجرذان و استخراج الدماغ لدراسة التغييرات النسيجية و البيوكيميائية فى قرن أمون بعد 7 ايام من العلاج. ادى الإقفار الدموى لمقدمة الدماغ الى نقص ملحوظ فى عدد الخلايا العصبية (77%) والادينوزين ثلاثى الفوسفات (51%) و محتوى الجلوتاثيون المختزل (32%) والى زيادة ملحوظة فى المألون داي ألديهيد (71%) و أكسيد النيتريك (260%) فى انسجة قرن أمون. ادى اعطاء الاسيتيل "ل" كارنتين او البروبيونيل "ل" كارنتين إلى منع عطب الاعصاب المستحث بالإقفار الدموى لمقدمة الدماغ واتضح ذلك بزيادة عدد الخلايا العصبية و الادينوزين ثلاثى الفوسفات و محتوى الجلوتاثيون المختزل و قلة إنتاج المألون داي ألديهيد و أكسيد النيتريك فى انسجة قرن أمون. والنتيجة الرئيسية التى أظهرتها هذه الدراسة هى: 1- ان البروبيونيل "ل" كارنتين يمنع عطب الاعصاب والإجهاد التاكسدى و نفاذ الطاقة فى قرن أمون المستحث بالإقفار الدموى لمقدمة الدماغ. 2- البروبيونيل "ل" كارنتين له تأثير واقى للاعصاب مثل الاسيتيل "ل" كارنتين و يمكن استخدامه فى علاج الأمراض العصبية. 3- تقدم نتائج هذه الدراسة منظور جديد لاستخدام البروبيونيل "ل" كارنتين فى علاج الأمراض العصبية الناتجة عن او المصاحبة لأمراض القلب المستحثة بالإقفار الدموى لعضلة القلب و فشل الدورة الدموية المزمن.

البروبيونيل "ل" كارنتين يمنع تفاقم التسمم القلبي المحدث بواسطة السييسبلاتين فى الجرذان مستنفذة الكارنتين

عبد الحكيم بن عبد العزيز الماجد ، محمد محمد سيد أحمد ، عبد العزيز بن عبد الرحمن اليحيى ،
عبد العزيز بن محمد العيسى ، سالم بن صالح الرجيعى و عثمان بن عبد الله الشبانة
قسم الفارماكولوجى- كلية الصيدلة - جامعة الملك سعود- الرياض- المملكة العربية السعودية

Pharmacological Research 2006; 53: 278-286

استهدفت هذه الدراسة معرفة ما اذا كان استنفاد الكارنتين الداخلى أو نقصه يعد عاملا خطرا أثناء حدوث التسمم القلبي المحدث بواسطة السييسبلاتين واذا كان الأمر كذلك هل إمداد الكارنتين بواسطة البروبيونيل-ل-كارنتين قد يقدم حماية ضد هذه السمية. تم تقسيم عدد 60 من ذكور الجرذان البيضاء الى 6 مجموعات: المجموعات الثلاث الاولى تم حقنهم فى الغشاء البريتونى بمحلول ملح ، بروبيونيل "ل" كارنتين (500 مجم/ كجم) و "د" كارنتين (500 مجم/ كجم) على التوالى لمدة 10 ايام متتالية. المجموعات الرابعة و الخامسة و السادسة تم حقنهم فى الغشاء البريتونى بنفس الجرعات من محلول ملح ، بروبيونيل "ل" كارنتين ، "د" كارنتين على التوالى لمدة 5 ايام متتالية قبل و بعد حقن جرعة واحدة من السييسبلاتين (7 مجم/ كجم). فى اليوم السادس من حقن السييسبلاتين تم ذبح الجرذان وتم فصل مصل الدم و القلب. أوضحت النتائج أن حقن السييسبلاتين أدى الى زيادة ملحوظة فى إنزيمات اللاكتات ديهيدروجينيزو الكرياتين فوسفوكيناز القلبي فى مصل الدم و المألون داي ألديهيد و أكسيد النيتريك فى أنسجة القلب والى نقص ملحوظ فى الجلوتاثيون المختزل و الكارنتين والادينوزين ثلاثى الفوسفات فى أنسجة القلب. و فى نموذج الجرذان مستنفذة الكارنتين، أحدث السييسبلاتين تفاقم فى زيادة انزيمات اللاكتات ديهيدروجينيزو الكرياتين فوسفوكيناز القلبي فى مصل الدم و تفاقم فى نقص الكارنتين و الادينوزين ثلاثى الفوسفات فى أنسجة القلب. من جهة اخرى، فإن اعطاء البروبيونيل "ل" كارنتين ادى الى انعكاس تام فى الزيادة التى أحدثها السييسبلاتين فى انزيمات القلب و المألون داي ألديهيد و أكسيد النيتريك الى قيم المجموعة الضابطة و الى انعكاس تام فى النقص الذى أحدثه السييسبلاتين فى الجلوتاثيون المختزل و الكارنتين و الادينوزين ثلاثى الفوسفات الى قيم المجموعة الضابطة. بالاضافة الى ذلك ، فقد عززت نتائج التغييرات النسيجية من النتائج البيوكيميائية ، حيث منع البروبيونيل "ل" كارنتين جميع التغييرات المسببة للتسمم القلبي و المحدثه بواسطة السييسبلاتين بينما فاقم "د" كارنتين من اضرار أنسجة القلب. فى الخلاصة ، فإن هذه النتائج تقترح لأول مرة الأتى:
1- نقص الكارنتين يعتبر عاملا خطرا و يجب أن ينظر له كالية اثناء حدوث سمية القلب الناتجة عن السييسبلاتين ، 2- الإجهاد التاكسدى له دور فى التسمم القلبي الناتج عن السييسبلاتين ، 3- البروبيونيل "ل" كارنتين يمنع تفاقم التسمم القلبي الناتج عن السييسبلاتين.

تناول الثيموكينون يمنع حدوث التسمم الكلوى الحاد المحدث بواسطة الجنتاميسين فى الجرذان

محمد محمد سيد أحمد و محمود نشأت ناجى

قسم الفارماكولوجى- كلية الصيدلة - جامعة الملك سعود- الرياض- المملكة العربية السعودية

Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2007; 34: 399-405

توضح هذه الدراسة التأثير الواقى للثيموكينون, احد مركبات النيجيلا ساتيفا و له تأثير قوى كمضاد للأكسدة, ضد التسمم الكلوى المحدث بواسطة الجنتاميسين. تم تقسيم عدد 40 من ذكور الجرذان البيضاء الى 4 مجموعات: تم حقن جرذان المجموعة الاولى بمحلول ملح (2.5 مل/كجم) فى الغشاء البريتونى لمدة 8 ايام متتالية. تناولت جرذان المجموعة الثانية الثيموكينون بجرعة مقدارها (50 مجم/كجم) فى ماء الشرب لمدة 8 ايام متتالية. تم حقن الجرذان فى المجموعة الثالثة بالجنتاميسين (80 مجم/كجم) فى الغشاء البريتونى لمدة 8 ايام متتالية، أما جرذان المجموعة الرابعة فقد تناولت الثيموكينون بجرعة مقدارها (50 مجم/كجم) فى ماء الشرب وكذلك تم حقنهم بالجنتاميسين (80 مجم/كجم) فى الغشاء البريتونى لمدة 8 ايام متتالية. أدى الجنتاميسين الى زيادة ملحوظة فى الكرياتينين و اليوريا فى مصل الدم و المألون داي أديهايد و اكسيد النيتريك فى انسجة الكلية والى نقص ملحوظ فى الجلوتاثيون المختزل و الجلوتاثيون بيروكسيديز و الكتاليز ومستوى الأدينوزين ثلاثى الفوسفات فى انسجة الكلية. وعلى الجانب الاخر فإن تناول الثيموكينون قد أدى الى عكس التأثير المحدث بواسطة الجنتاميسين. و قد عضدت دراسة التغييرات النسيجية لانسجة الكلية من النتائج البيوكيميائية, حيث منع الثيموكينون التغييرات الضارة المحدثه بواسطة الجنتاميسين فى انسجة الكلية. و تقترح نتائج هذه الدراسة ان تناول الثيموكينون يمنع التسمم الكلوى المحدث بواسطة الجنتاميسين و ذلك بقدرته على تقليل الإجهاد التاكسدى و المحافظة على الإنزيمات المضادة للأكسدة وكذلك قدرته على الحفاظ على وظيفة الميتوكوندريا و منع نفاذ الطاقة فى انسجة الكلية.

الاسيتيل "ل" كارنتين يعدل من الإجهاد التأكسدي ونفاذ الطاقة المحدث بواسطة البليومايسين في أنسجة الرئة

محمد محمد سيد أحمد¹ ، هبة حسنى منصور²، علا على غريب³ و حافظ فاروق حافظ¹
¹وحدة الفارماكولوجى - قسم بيولوجيا الأورام - معهد الأورام القومى - جامعة القاهرة
²قسم البحوث الصحية الإشعاعية - المركز القومى لبحوث و تكنولوجيا الأشعاع
³قسم البحوث الدوائية الإشعاعية - المركز القومى لبحوث و تكنولوجيا الأشعاع

Journal of the Egyptian National Cancer Institute 2004; 16: 237-243

الاستخدام المزمن لعقار البليومايسين كأحد مضادات السرطان غالبا ما يكون محدودا نظرا لتأثيره السمي على الرئة حيث انه يؤدي إلى تليف الرئة. و قد أجريت هذه الدراسة للاستدلال والتعرف على التأثير الواقي للأسيتيل "ل" كارنتين ضد سمية الرئة الناتجة عن عقار البليومايسين. وقد تم حقن اربع مجموعات من الجرذان البيضاء فى التجويف البريتونى لمدة خمسة أيام، الأولى بمحلول ملح كمجموعة ضابطة، الثانية بالبليومايسين (15 مجم/كجم)، الثالثة بالأسيتيل "ل"كارنتين (250 مجم/كجم)، والرابعة بالأسيتيل "ل"كارنتين ثم البليومايسين بعد ساعتين. و قد أظهرت نتائج هذه الدراسة أن البليومايسين قد سبب زيادة ملحوظة قدرها 3.4 و 2.9 مرات فى المألون داى ألديهيد و أكسيد النيتريك على التوالي، و انخفاض ملحوظ فى نشاط أنزيم السوبر أكسيد ديسميوتيز (35%)، و الجلوتاثيون المختزل (39%). هذا بالإضافة إلى انه سبب انخفاض فى نشاط أنزيم الجلوتاثيون بروكسيداز (54%) و الأدينوزين ثلاثى الفوسفات (44%) و ذلك مقارنة بالمجموعة الضابطة. أما دواء الاسيتيل "ل"كارنتين فلم يحدث اى تأثير يذكر فى القياسات البيوكيميائية. من ناحية أخرى ثبت إن حقن الاسيتيل "ل"كارنتين ساعتين قبل البليومايسين قد قلل من سمية الرئة المحدثه بواسطة البليومايسين و ذلك بتغيرات كلية وعكسية للنقص فى كل من نشاط أنزيم السوبر أكسيد ديسميوتيز، و الجلوتاثيون المختزل و أنزيم الجلوتاثيون بروكسيداز و ثلاثى فوسفات الادينوزين و الزيادة فى المألون داى ألديهيد و أكسيد النيتريك مقارنة بالمجموعة الضابطة. أثبتت نتائج هذه الدراسة أن الاسيتيل "ل"كارنتين له تأثير واقى ضد سمية الرئة المحدثه بواسطة البليومايسين و ذلك نتيجة خاصة صيد الشوارد الحرة و كذلك تحسن فى وظيفة الميتوكوندريا و إنتاج الأدينوزين ثلاثى الفوسفات.

الحد من المقاومة لدواء الدوكسى رويسين بواسطة فيروس ادينو الحامل لمثبط تخليق إنزيم سيكلوأوكسيجيناز-2 فى خلايا سرطان الثدي (MCF-7) المقاومة للعديد من الأدوية

مروه وجيه كامل¹، سلامة عبده سلامة²، سميره صالح³، عبد المنعم محمود عثمان¹،
محمد محمد سيد أحمد¹، أيمن الهندى²

¹وحدة الفارماكولوجى - قسم بيولوجيا الأورام - معهد الأورام القومى - جامعة القاهرة
²قسم النساء و التوليد - كلية الطب- جامعة تكساس - جالفستون - تكساس - الولايات المتحدة الأمريكية
³قسم الأدوية والسموم - كلية الصيدلة - جامعة القاهرة

Cancer Therapy 2007; 5: 1-10

لقد ثبت أن تخليق إنزيم سيكلوأوكسيجيناز-2 (COX-2) له دور مؤثر فى العديد من الأورام، الأمر الذى يؤدى إلى تفاقم الورم وزيادة تكوين الأوعية الدموية الجديدة، ومنع موت الخلايا المبرمج وتطور مقاومة الخلايا للعديد من الأدوية. لذلك قامت العديد من الدراسات الإكلينيكية باستخدام مثبطات (COX-2) كعلاج مكمل لأدوية السرطان ولكن لسوء الحظ كان لهذه المثبطات أثرا جانبية عديدة. ولذلك كان لا بد من اللجوء الى العلاج الجينى باستخدام الوسائل الحديثة فى مجال البيولوجيا الجزيئية والهندسة الوراثية لتثبيط تخليق إنزيم (COX-2) فى خلايا السرطان. وفى هذه الدراسة تم تقييم ما إذا كان تحميل خلايا سرطان الثدي المقاومة لدواء الدوكسى رويسين (MCF-7/DOX) بفيروس ادينو الحامل لمثبط تخليق إنزيم سيكلوأوكسيجيناز-2 (Ad-COX-2 AS) له دور علاجى فى تعديل المقاومة للأدوية و نسخ الجين المقاوم للعديد من للأدوية (MDR-1) والجين المضاد لموت الخلايا المبرمج (Bcl-2) والجين المنشط لدورة الخلية (CD1). وقد اوضحت النتائج ان خلايا سرطان الثدي المقاومة لدواء الدوكسى رويسين (MCF-7/DOX) قد تم حثها إنتقاليا بكفاءة عالية بفيروس ادينو الحامل لمثبط تخليق إنزيم COX-2 (Ad-COX-2 AS) بالمقارنة بالخلايا الأم التى تستجيب لدواء الدوكسى رويسين (MCF-7). كما ادى الحث الإنتقالى لخلايا سرطان الثدي المقاومة لدواء الدوكسى رويسين (MCF-7/DOX) بفيروس ادينو الحامل لمثبط تخليق إنزيم COX-2 (Ad-COX-2 AS) بوحدات قدرها 10، 20، 50 لكل خلية الى نقص ملحوظ فى تركيز الدوكسى رويسين الذى يؤدى إلى موت 50% من الخلايا بحوالى 13، 19 و 20 مره على التوالى. بالإضافة إلى ذلك، أدى (Ad-COX-2 AS) إلى تثبيط تخليق كل من MDR-1، Bcl-2 و CD1 فى خلايا سرطان الثدي المقاومة لدواء الدوكسى رويسين (MCF-7/DOX). فى الخلاصة، فإن هذه النتائج أوضحت أن خلايا سرطان الثدي المقاومة لدواء الدوكسى رويسين (MCF-7/DOX) والتى تم حثها إنتقاليا بفيروس ادينو الحامل لمثبط تخليق إنزيم COX-2 (Ad-COX-2 AS) قد أزال مقاومة هذه الخلايا لدواء لدواء الدوكسى رويسين. ونظرا للكفاءة العالية لفيروس ادينو الحامل لمثبط تخليق إنزيم COX-2 (Ad-COX-2 AS) فى الحد من مقاومة الأدوية فإن هذا الموضوع يتطلب دراسات أخرى.

الدور الواقى لإسترات الكارنيتين ضد التقرحات المحدثه بواسطة الكحول

فى معدة الجرذان

حسام الدين محمد محمد عرفة¹ و محمد محمد سيد أحمد²

¹ قسم علم الأدوية و السموم- كلية الصيدلة (بنين)- جامعة الأزهر

² وحدة الفارماكولوجى- قسم بيولوجيا الأورام - معهد الأورام القومى - جامعة القاهرة

Pharmacological Research 2003; 48: 285-290

فى هذا البحث تم دراسة الدور الواقى المحتمل لإثنين من إسترات الكارنيتين؛ و هما بروبيونيل "ل" كارنيتين و أسيتيل "ل" كارنيتين ضد التقرحات المحدثه بواسطة الكحول فى معدة الجرذان. هذا و قد تم إعطاء كل من العقارين فى جرعة 200 مجم/كجم عن طريق الفم و ذلك قبل إعطاء الكحول بالفم (1مل/جرذ) بساعة. كان لتناول الكحول تأثير ضار على أنسجة المعدة، إذ أدى إلى حدوث تقرحات شديدة بالنسيج المبطن للمعدة بالإضافة إلى حدوث إجهاد تأكسدى شديد. أستطاع كل من العقارين أن يحمى جدار المعدة بصورة جزئية ضد تأثير الكحول، و إن كان إستر البروبيونيل أكثر فعالية بين الإثنين. كذلك استطاع هذا العقار أن يقلل بصورة واضحة من معدل تكوين المواد الضارة و الناجمة عن زيادة تأكسد الدهون فى أنسجة المعدة و المحدث نتيجة لتناول الكحول، هذا بالإضافة إلى إرتفاع تركيز الجلوتاثيون المختزل. علاوة على ذلك، فقد أستطاع عقار البروبيونيل "ل" كارنيتين أن يزيد نشاط إنزيمى السوبرأكسيد ديسميوتيز و الجلوتاثيون-إس-ترانسفيريز، و الذى كان قد انخفض إثر تناول الكحول. و بالمثل فقد استطاع عقار الأسيتيل "ل" كارنيتين أن يعدل بعض من هذه الدلالات الحيوية، و لكن بصورة أقل من إستر البروبيونيل. لم يكن هناك أى تأثير واضح لإى من إسترات الكارنيتين على نشاط إنزيم الكاتاليز. من هذا يتضح أن هناك دور واقى محتمل لإسترات الكارنيتين فى الحماية ضد التأثير الضار للكحول على أنسجة المعدة، و أن هذا الدور من المحتمل أن يكون على الأقل جزئياً نتيجة لتأثير هذه العقاقير على مضادات الأكسدة الطبيعية فى أنسجة المعدة.

