

# التأثير الوقائي المحتمل لعقار الفورينوستات على إصابة الكلى

## والكبد المحدثه بالعلاج بعقار السيسبلاتين في الجرذان.

### المستخلص العربي

**الخلفية والهدف:** السيسبلاتين هو العقار الأكثر استخداما في العلاج الكيميائي للسرطان. ولكن تسمم الكلى والكبد هو أحد الآثار الجانبية الرئيسية لهذا الدواء. وجد حديثا ان عقار الفورينوستات له خصائص متعددة كمضادات للأكسدة والالتهابات والتي قد تلعب دوراً مهماً في التقليل من مخاطر الإصابة بتسمم الكلى والكبد التي يسببها السيسبلاتين. تهدف هذه الدراسة إلى التحقق من تأثير عقار جرعته منخفضة من الفورينوستات للحد من تسمم الكلى والكبد الناجمة من عقار السيسبلاتين في فئران ويستار الذكور. **الطريقة:** تم تقسيم الجرذان بشكل عشوائي إلى ٤ مجموعات (٦ جرذان لكل منهم)؛ المجموعة الأولى: الضابطة أو العادية، المجموعة الثانية: السيسبلاتين (٧.٥ ملغ / كغ جرعة واحدة عن طريق الحقن داخل الصفاق قبل ٥ أيام من نهاية التجربة) المجموعة الثالثة: الفورينوستات (١٥ ملغ / كغ / يوم بواسطة أنبوب معدي لمدة ٢٨ يوماً) والمجموعة الرابعة: المزيج من الدوائين فورينوستات + سيسبلاتين (كما في المجموعة الثانية والثالثة). تم جمع عينات من الدم والكلى والكبد في اليوم الثامن والعشرين لتقييم وظائف الكلى والكبد، فحص الأنسجة والمناعة النسيجية لأنسجة الكلى والكبد. بالإضافة إلى ذلك قياس علامات الإجهاد التأكسدي والسيتوكينات الالتهابية. **النتائج:** نتيجة تناول السيسبلاتين سبب انخفاضاً كبيراً في مستويات الجلوتاثيون الكلوي والكبدية وزيادة ملحوظة في إنزيمات الكبد ترانساميناز ألانين، الأسبارتات ترانساميناز، وتدهور في وظائف الكلى ممثلاً في ارتفاع تركيزات اليوريا والكرياتينين وزيادة عوامل الأكسدة بارتفاع تركيز المالوندايد، وزيادة بروتين مثبط الورم ثلاثة وخمسين، تي ان اف الفا وان اف كبا بي في أنسجة الكلى والكبد مقارنةً بما يقابلها في المجموعة الضابطة. ولكن المعالجة المسبقة بعقار جرعة منخفضة من الفورينوستات أدى إلى إرجاع جميع هذه المتغيرات إلى معدلاتها الطبيعية. وأكد ذلك بالتحاليل الإحصائية. قام جرعة منخفضة من الفورينوستات بشكل ملحوظ على انخفاض التغيرات الالتهابية في الأنسجة الكلوية والكبدية التي يسببها السيسبلاتين. بالإضافة قام بزيادة بي سي ال ٢ وانخفاض في كاسباس ٣ في المناعة النسيجية للأنسجة الكلوية والكبدية. **في الختام:** عقار جرعة منخفضة من الفورينوستات يعمل على التخفيف من التسمم الكلوي والكبدية الناجم عن السيسبلاتين في الجرذان مما يرشحه لمزيد من الدراسات التي تنتهي بإمكانية استخدامه كعلاج مساعد للسيسبلاتين.

اسم الطالبة: امنيه محمد عمر بشرف

أسماء المشرفين:

مشرف أول: د/أحمد شاكر علي؛ أستاذ بقسم الأدوية؛ كلية الطب- جامعة الملك عبد العزيز

مشرف ثاني: أ.د/ هالة صلاح عبد القوى عويس؛ أستاذ بقسم الأدوية؛ كلية الطب- جامعة الملك عبد العزيز

# **Potential protective effects of vorinostat on renal and liver injury induced by cisplatin treatment in rats.**

## **Abstract**

**Background and aim:** Cisplatin "cis-diamminedichloroplatinum [II]; CDDP is the most widely used drug in cancer chemotherapy. The nephrotoxicity and hepatotoxicity of CDDP are two of its major side effects. Low dose vorinostat (LdVST) has been recognized to have antioxidant and anti-inflammatory efficacy both in vitro and in vivo models. The present study aimed to explore the potential protective effects low dose of VST against CDDP-induced kidney and liver toxicity in male Wistar rats. **Methods:** The rats were randomly divided into 4 groups (each 6 rats); I-control (5% DMSO (G.gav.) and Ns (IP)) group, II-CDDP (7.5 mg/kg IP in a single dose 5 days before the end of the experiment) group, III-VST (15 mg/kg/day (G. gav.) for 28 days) group, and IV-CDDP + VST group (as in group II & III). Blood, kidneys and livers were collected on day 28<sup>th</sup> for biochemical and histopathological examinations. **Results:** Administration of CDDP in a single dose produced a significant decrease in renal and hepatic tissue glutathione (GSH) levels and a significant increase in serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) liver enzymes, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (SCr), renal and hepatic tissue malondialdehyde (MDA), tumor suppressor protein (p53), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) and nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) levels compared to control group. Pre-treatment with LdVST for 28 days significantly attenuated all unfavorable changes of these parameters. Histopathological analysis showed LdVST significantly decreased kidney and liver inflammatory induced by CDDP. LdVST also significantly increased Bcl-2 and decreased Caspas-3 immunoexpression in renal and hepatic tissues. **In conclusion:** These results suggested that LdVST alleviates CDDP-induced renal and hepatic toxicity in rats that might show a novel therapeutic potential for the management of these toxicities.

**Student name: Omnyah Mohammed Omar Bashraf**

**Supervised By:**

**Dr. Ahmed Shaker Ali**

Professor of Pharmacology; Faculty of Medicine, King Abdul-Aziz university

**Prof. Hala Salah Abd El-Kawy Eweis**

Professor of Pharmacology; Faculty of Medicine, King Abdul-Aziz University

