



دراسة تأثير عقار الاتينولول Atenolol في كلى الفئران البيض البالغة السويسرية

ندى عزيز خالد¹، اياد حميد ابراهيم²، علي أشكر عبد³

¹قسم علوم الحياة، كلية العلوم، جامعة تكريت، تكريت، العراق

²كلية الطب البيطري، جامعة تكريت، تكريت، العراق

³قسم علوم الحياة، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة الموصل، الموصل، العراق

معلومات البحث

تأريخ الاستلام: 2017 / 4 / 13

تأريخ القبول: 2017 / 10 / 15

الكلمات المفتاحية: اتينولول،

الكلية.

المراسلة مع:

الاسم: ندى عزيز خالد

البريد الإلكتروني:

رقم الهاتف:

الملخص

أجريت الدراسة على فئران بالغة (ذكور وإناث) تم تقسيمها إلى مجاميع تجريبية وسيطرة، عدد (40) فأر بواقع (10) فأر لكل مجموعة معاملة بعقار اتينولول و(10) فأر كمجموعة سيطرة، وقد جرى تحديد الجرعة العلاجية للعقار بثلاثة تراكيز (0.02، 0.04، 0.07 ملغم / كغم) لمدة شهر بواقع مرة واحدة يوميا. أعطيت الجرعة عن طريق الفم باستخدام أنبوبة التجريب، وبعد انتهاء مدة التجريب تم تخدير الحيوانات وأخذت عينات الدم منها بطريقة الطعنة القلبية وذلك لقياس تركيز الكرياتينين في المصل، كما تم استئصال الكلى للدراسة النسجية. أظهرت نتائج الدراسة زيادة معنوية في تركيز الكرياتينين في التراكيز (0.04، 0.07 ملغم / كغم) مقارنة بمجموعة السيطرة، فضلا عن حدوث أضرار كثيرة في نسيج الكلى تمثلت بنخر الخلايا المبطنة للنيبيات ونزف وأحتقانات منتشرة في النسيج وتضرر الكبيبة.

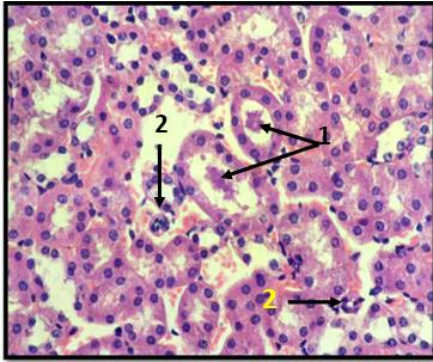
المقدمة

تثبيته لعمل الجهاز العصبي الودي في تحرير الرنين والذي يؤدي بدوره إلى تقليل إنتاج الألدوستيرون عبر نظام رنين أنجيوتنسين-الالدوستيرون، وانخفاض في ضغط الدم نتيجة انخفاض الصوديوم واحتباس الماء (5).

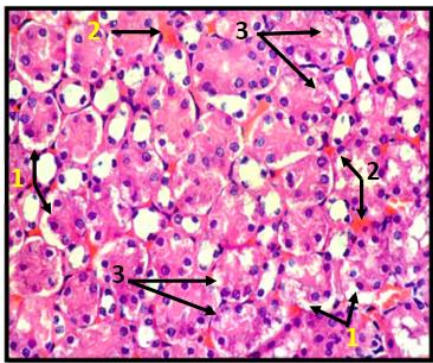
المواد وطرائق العمل

تصميم التجربة: أجريت الدراسة على فئران بالغة (ذكور وإناث) تم تقسيمها إلى مجاميع تجريبية وسيطرة، أستعمل (40) فأر بواقع (10) فأر لكل مجموعة معاملة بعقار اتينولول و(10) فأر كمجموعة سيطرة، وقد جرى تحديد الجرعة العلاجية للعقار بثلاثة تراكيز (0.02، 0.04، 0.07 ملغم / كغم) لمدة شهر بواقع مرة واحدة يوميا. أعطيت الجرعة عن طريق الفم باستخدام أنبوبة التجريب، وبعد انتهاء مدة التجريب تم تخدير الحيوانات وأخذت عينات الدم منها بطريقة الطعنة القلبية وذلك لقياس تركيز الكرياتينين في المصل، كما تم استئصال الكلى للدراسة النسجية.

يصنف الاتينولول من مستقبلات بيتا الانتقائي β_1 -receptor Selective وفي بعض الأحيان يكتب β_1 -blockers وينتمي إلى فئة من العقاقير المستعملة أساسا في أمراض القلب والأوعية الدموية. وطور كبديل للبروبرانولول Propranolol في معالجة ارتفاع ضغط الدم، ويعمل كيميائيا عن طريق تثبيط ضربات القلب والحد من العبء الاجهادي. اتينولول يمر بنسبة 15% عبر حاجز المخ-الدم Blood Brain Barrier مما يؤدي إلى تجنب العديد من الآثار الجانبية في الجهاز العصبي المركزي Central nervous system (1,2). وقد بدأ استعمال أتينولول في الولايات المتحدة في عام 1981 ومازال يستعمل على نطاق واسع في العلاج من ارتفاع ضغط الدم والذبحة الصدرية، وللحد من مخاطر وفيات القلب والأوعية الدموية في المرضى الذين يعانون من مرض الشريان التاجي (3). وتشمل الآثار الجانبية الشائعة له بطء ضربات القلب، انخفاض ضغط الدم، التعب، الدوخة، الاكتئاب، فقدان الذاكرة والعجز الجنسي (4) إن للعقار تأثير أيضا صماوي، إذ إنه يوقف إفراز إنزيم الرنين من الكلية من خلال



صورة رقم (2): مقطع نسجي لكلىة فأر معاملة بعقار اتينولول بتركيز 0.02 ملغم /كغم , توضح: 1- تكون قوالب casts داخل النبيبات البولية 2- وعاء دموي متضرر ملون (H&E , 400X)



صورة رقم (3): مقطع نسجي لكلىة فأر معاملة بعقار اتينولول بتركيز 0.02 ملغم /كغم, توضح: 1-توسف الخلايا المبطنة للنبيبات Desquamation 2- احتقان دموي Congestion 3- تنخر الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات Necrosis of epithelial cells (ملون H&E , 400X)

أما في الجرعة (0.04 ملغم /كغم) فقد أظهرت النتائج أن الخلايا المبطنة للنبيبات البولية أغلبها متوسفة والانوية في مراحل تحلل مختلفة, فضلا عن حدوث نخر سايتوبلازمي أدى في بعض المناطق إلى فقدان الترتيب أو الاتصال بالغشاء القاعدي وفي مناطق أخرى أدى إلى فقدان الغشاء وتجمع سايتوبلازم الخلايا في وسط النبيب مكونا تركيب متصل مع بعضه البعض ومحب للصيغة الحامضية. في حين ظهرت الكبيبات أما منتخخة بسبب النزف والاحتقانات الشديدة التي حدثت بداخلها, أو ضامرة بسبب زيادة الفسحة البولية حولها, فضلا عن حدوث تلف في الخلايا المكونة للمحفظة. الصور (4-6).

1- تحضير المقاطع النسجية

حضرت المقاطع النسجية اعتمادا على الطريقة المذكورة في (6) في مختبر علوم الحياة / كلية العلوم / جامعة تكريت متمثلة بالخطوات الآتية:

- أ- التثبيت . ب- الغسل . ج- الانكاز . د- الترويق . هـ - التشريب . و- الطمر . ز- التشذيب والتقطيع . ح- التلوين . ط- الإرساء . ي- الفحص والتصوير المجهرى.

2- تقدير تركيز الكرياتينين

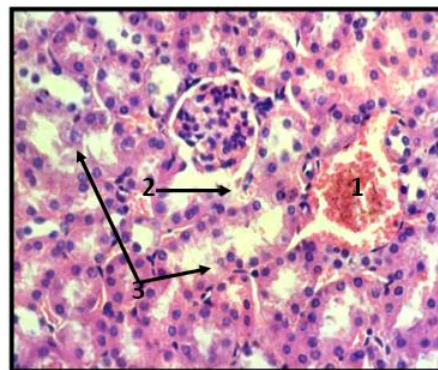
تم حساب تركيز الكرياتينين حسب الطريقة المذكورة في (7).

النتائج

1- الدراسة النسجية

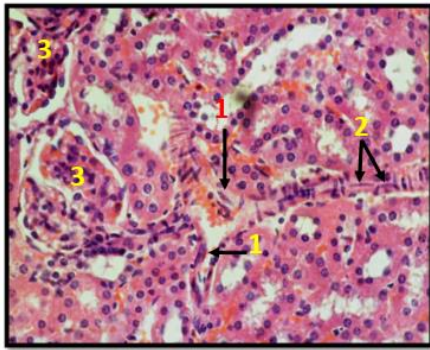
تأثير الاتينولول في الكلى

أظهرت المقاطع النسجية أضرارا كثيرة في الجرعة المعطاة (0.02, 0.04, 0.07 ملغم / كغم) كافة, ففي الجرعة (0.02 ملغم/كغم) لوحظ حدوث نخر وتحلل لأغلب الخلايا المبطنة للنبيبات البولية, إذ كانت أغلبها منفصلة عن الغشاء القاعدي بسبب توسفها, فضلا عن ظهور بداية تكوين القوالب casts في عدد من النبيبات البولية, وحدث نزف في اغلب نسيج الكلى مؤديا إلى تكوين احتقانات وظهور حبيبات الهيماتويدين, كما ظهرت الكبيبة صغيرة الحجم في بعض المقاطع إذ كانت الفسحة البولية واسعة نوعا ما حولها فضلا عن حدوث احتقان داخل الكبيبة وأضرار في جدران الأوعية الدموية عموما. الصور (1-3).

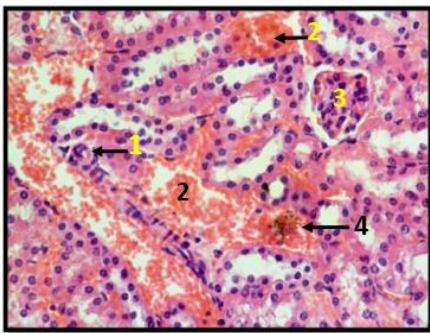


صورة رقم (1) : مقطع نسجي لكلىة فأر معاملة بعقار اتينولول بتركيز 0.02 ملغم /كغم, توضح: 1-احتقان دموي مع ظهور كمية قليلة من حبيبات الهيماتويدين. 2- تلف في محفظة بومان. 3- Bowman's capsule. تنخر الخلايا المبطنة للنبيب (ملون H&E , 400X).

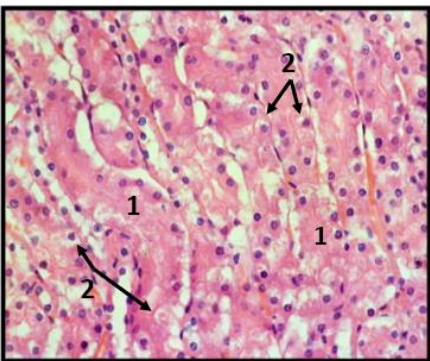
الموت المبرمج، فضلا عن حدوث أضرار في جدران الأوعية الدموية. الصور (7-9).



صورة رقم (7): مقطع نسجي لكلية فأر معاملة بعقار اتينولول بتركيز 0.07 ملغم /كغم، توضح: 1-خلايا بلعمية Macrophage -2 خلايا مولدة للألياف Fibroblast -3 كبيبات متضررة Damaged Glomeruli (ملون H&E, 400X)



صورة رقم (8): مقطع نسجي لكلية فأر معاملة بعقار اتينولول بتركيز 0.07 ملغم /كغم، توضح: 1- وعاء دموي متضرر الجدران -2 احتقان دموي -3 Congestion -4 ضمور الكبيبة Atrophy Glomerulus -4 حبيبات الهيموسيدرين (ملون H&E, 400X)

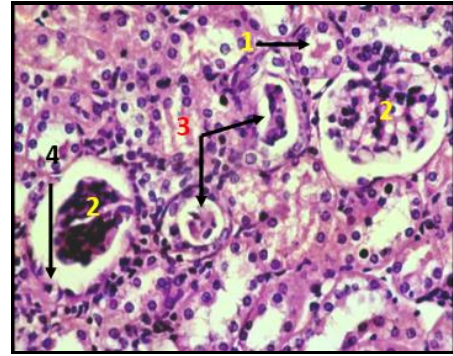


صورة رقم (9): مقطع نسجي لكلية فأر معاملة بعقار اتينولول بتركيز 0.07 ملغم /كغم، توضح: 1- مادة محبة للصبغة الحامضية Eosinophilic -2 خلايا متخررة Necrotic cells (ملون H&E, 400X)

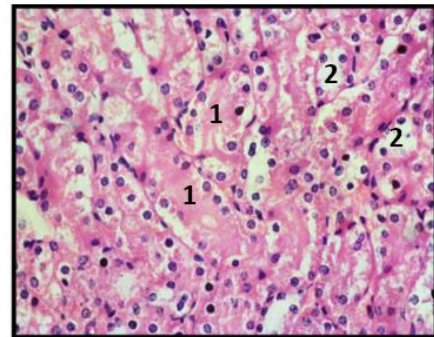
2- الدراسة الفسلجية

تأثير الاتينولول في تركيز الكرياتينين

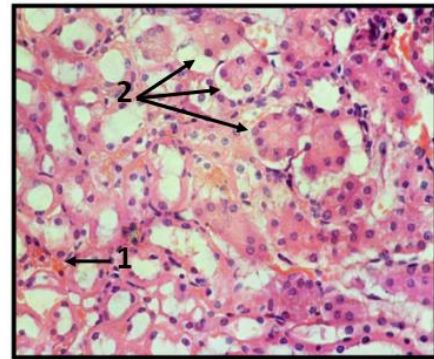
أظهرت النتائج عدم وجود فرق معنوي بين المجموعة المعاملة بتركيز (0.02 ملغم / كغم) ومجموعة السيطرة، أما في المجموعتين المعاملتين بالتركيزين (0.04, 0.07 ملغم / كغم) فقد حدث فيهما



صورة رقم (4): مقطع نسجي لكلية فأر معاملة بعقار اتينولول بتركيز 0.04 ملغم /كغم، توضح: 1- تكون قوالب Casts داخل النبيب البولي -2 كبيبات متضررة Damaged Glomeruli -3 توسف الخلايا المبطننة للنبيب -4 Desquamation تلف في الخلايا المبطننة لمحفظة بومان (ملون H&E, 400X)



صورة رقم (5): مقطع نسجي لكلية فأر معاملة بعقار اتينولول بتركيز 0.04 ملغم /كغم، توضح: 1- مادة محبة للصبغة الحامضية Eosinophilic -2 نبيبات بولية متضررة Damaged urinary Tubule material (ملون H&E, 400X)



صورة رقم (6): مقطع نسجي لكلية فأر معاملة بعقار اتينولول بتركيز 0.04 ملغم /كغم، توضح: 1- احتقان دموي Congestion -2 توسف الخلايا المبطننة للنبيب Desquamation (ملون H&E, 400X)

أما في تركيز (0.07 ملغم/كغم) فقد أظهرت النتائج حدوث نزف شديد منتشر بين النبيبات البولية مع ظهور احتقانات متفرقة في عموم النسيج وتكون حبيبات الهيموسيدرين، وضمور الكبيبة فضلا عن ظهور الخلايا المولدة للألياف Fibroblast وأخرى بلعمية. كما أظهرت النتائج وجود مادة محبة للصبغة الحامضية في وسط النبيبات البولية مع حدوث تلف شديد في الخلايا المبطننة للنبيبات البولية، حيث أن الانوية في مراحل تحلل مختلفة ونخر سايتوبلازمي وصولا إلى

بعض العقاقير بأن هناك ارتشاحا لخلايا أحادية النواة في النسيج الخلالي، إذ إن هذه الخلايا تحركت نحو التركيز الأعلى لبعض المواد السامة التي سببت هذا الالتهاب. أشار الباحث (10) إلى أن حالة التحسس غير الاعتيادية في الكلى من التأثيرات السمية للمواد الكيميائية الضارة يمكن أن تعزى جزئيا إلى الخصائص الوظيفية والتشريحية الفريدة لهذا العضو.

كما أوضحت نتائج الفحص النسجي أن بعض الخلايا المكونة للنيبيات الكلوية ظهرت منتقخة أو كبيرة الحجم مؤدية إلى انسداد تجويف النيبيات البولية، هذه النتيجة تتفق مع ما ذكره (11) بأن المواد السامة تؤدي إلى كبر حجم النيبيات البولية، نتيجة انتفاخ خلاياها وتقاربها وانسداد تجويف النيبيات البولية وبالتالي تتخر الخلايا نتيجة نقص الأوكسجين الذي يعيق عمل المايتوكونديريا لإنتاج الطاقة ATP ومن ثم موازنة الضغط الازموزي، ويحدث خلل في وجود الصوديوم الذي يؤدي إلى تخلخل الضغط وتجمع السوائل في الخلايا وكذلك تتخر النيبيات ناتج عن وجود مواد لها ألفة نحو الكالسيوم، كما يعتقد بأن حامض الفسفوريك والحوامض الدهنية لها دور في التنكس الحاصل في خلايا الكلية. إن الآلية الدقيقة التي يحدث عقار الاتينولول بها التسمم الكلوي غير معروفة، لكن يتم امتصاص حوالي (50-60) % من العقار بعد تناوله ويتم طرح الكمية الممتصة عن طريق الكلى، فيعتقد بأن هذه النواتج التي يتم طرحها عن طريق الكلى هي التي تسبب ضرر الخلايا النيبية الكلوية (نتيجة لحساسية النيبيات الكلوية للعقار) والتي تؤدي بدورها إلى حصول اختلال وظيفي في الكلى بشكل عام.

كما وأظهرت النتائج حصول زيادة معنوية ($p \leq 0.05$) في تركيز الكرياتينين في فئران المجاميع التجريبية المعاملة بالعقار وتحديدا في التركيزين (0.04 و 0.07 ملغم / كغم) مقارنة بمجموعة السيطرة، نتيجة لتأثير العقار على الجسم وما يسببه من الاعتلال الكلوي الذي يتميز بتغيرات سلبية بطيئة ومتدرجة في وظيفة الكلى فيؤدي إلى ارتفاع مستوى الكرياتينين، إذ يعد الكرياتينين مؤشرا على السلامة الوظيفية الكلوية، أي النشاط الكبيبي الترشيحي والإخراج الأنبوبي، فالزيادة في تركيزه قد تدل على حدوث أضرار كلوية نتيجة حدوث خلل في الوظيفة الترشيحية (12).

ارتفاعا معنويا ($p \leq 0.05$) مقارنة بمجموعة السيطرة، كما يظهر في جدول رقم (1)

جدول رقم (1) تأثير عقار الاتينولول في تركيز الكرياتينين في فئران

المجاميع التجريبية

ت	المجاميع	تركيز الكرياتينين (ملغم / 100مل)
1	مجموعة السيطرة	0.5000 ± 0.0000 (c)
2	المجموعة المعاملة بتركيز (0.02 ملغم / كغم)	0.6667 ± 0.1155 (c)
3	المجموعة المعاملة بتركيز (0.04 ملغم / كغم)	0.8667 ± 0.1155 (ab)
4	المجموعة المعاملة بتركيز (0.07 ملغم / كغم)	0.8000 ± 0.2000 (b)

* الأحرف المتشابهة توضح عدم وجود فروق معنوية بين متوسطات

المعاملات بمستوى معنوي $P \leq 0.05$

* الأحرف المختلفة توضح وجود فروق معنوية بين متوسطات المعاملات

بمستوى معنوي $P \leq 0.05$

المناقشة

أظهرت النتائج حصول أضرار كثيرة في نسيج الكلى، شملت هذه الأضرار حدوث تتخر للخلايا المبطن للنيبيات البولية وحدث ضرر للكبيبات بدرجات متفاوتة بعضها بشكل كامل، فضلا عن تضرر الأوعية الدموية وحصول نزف واحتقانات كثيرة في النسيج، وقد يعزى ذلك إلى عملها المتعلق بالتوازن المعدني. وقد أكد الباحث (8) بأن من أسباب نخر النيبيات البولية نتيجة التسمم هو موت الخلايا الظهارية المبطن لها نتيجة عدم حصولها على كفايتها من الأوكسجين، إذ أن فعاليتها الايضية تعتمد على الأوكسجين الذي تزودها به الأوعية الدموية وإن أي ضرر يحدث للأوعية الدموية من تتخر أو ضيق في الشريان الكلوي يؤدي إلى اضطراب في جريان الدم وبالتالي قلة تزود الخلايا بالأوكسجين، ومن التغيرات النسجية الأخرى في الكلى التي ظهرت في الدراسة الحالية هو حدوث توسف Desquamation للخلايا الظهارية المبطن للنيبيات البولية، وأرتشاح للخلايا أحادية النواة في النسيج الخلالي بين النيبيات البولية وهذه النتيجة تتفق مع ما ذكره (9) عند وصفه المجهرى لكلية مصابة بالتهاب حاد ناتج عن استعمال

المصادر

1- Murali, K. B.; Praveen, K.U.; Swarna, L. M. and Shashidhar, R. R. (2013). Formulation & Development of Film Coated Tablets of Atenolol. International Journal of pharmaceutical innovation. 3(3): 90
2- Chopra, H.K.; Krishna, C.K.; Ravinder, S. S. and Komal, K.K. (2009). Non-cardiac Effects of Atenolol. Supplement of JAPI. 57.
3- Bangalore, S.; Messerli, F.H. and Kostis, J.(2007) B- cardiovascular protection using betablockers. J. Am. coll. cardiol. 50: 563-572.

4- Reid, J.L. (2001). Lecture notes on clinical pharmacology. 6. Blackwell Science. pp:76.
5- Pritchett, A.M. and Redfield, M.M. (2002). "Beta-blockers: new standard therapy for heart failure". *Mayo Clin. Proc.* 77 (8): 839-46.
6- الحاج، حميد احمد . (2010). " التحضيرات المجهرية الضوئية، النظرية والتطبيق". دار المسيرة للنشر والتوزيع. الطبعة الأولى، عمان- الأردن، ص238.
7- Young, D.S. (1995). Effect of drugs on clinical laboratory tests, 4thed . Pp: 3-190 a 3-211.

8- Krishna, V. (2004). Text Book of pathology, printed in Indian by Offset Himayatnager, Hyderatbad 500029 (A.P.) India, Pp: 538, 564, 573.
9- الشطي, محمد أباد. (1992). "أسس علم الأمراض". دار البشائر للطباعة والنشر والتوزيع, دمشق, ص 409- 654- 801.
10- Brezis, M.; Rosen, S. and Epstein, F. H. (1991). Acute Renal Failure, in Brenner BM, Rector FJ (eds): The Kidney, 4th ed. Philadelphia, pp: 993-1061.

11- Morrissey, S.E.; Nweth, T.; Rees, R.; Barr, A.; Shora, F. and Laycock, J.F. (2001). Renal effect of recombinant prolactin in anaesthetized rat. Eur. J. Endocrinal.145-671.
12- Mabrouk, A. and Cheikh, H. B. (2016). Thymoquinone ameliorates lead-induced suppression of the antioxidant system in rat kidneys. *Environ Sci Pollut Res Int.*, 23:12206-12215.

Study the effect of Atenolol drug in kidneys of Adult Swiss white mice

Nada Aziz Khalid¹, Ayad Hameed Ibrahim², Ali Ashgar Abed³

¹ Department of Biology, Collage of Science, Tikrit University, Tikrit, Iraq

² Collage of veterinary Medicine, Tikrit University, Tikrit, Iraq

³ Department of Biology, College of Education for purr Sciences, Mosul University, Mosul, Iraq

Abstract

In this study (40) mice were used from both sexes male and female and divided into experimental group and control, used (10) mice for each group treated with atenolol drug and (10) mice as a control group, and the therapeutic doses of the drug determined in three concentrations (0.02, 0.04, and 0.07 mg/Kg) the drug given orally by gavage once daily for month, after that the animals dissected and the blood sample were taken by heart puncture, for measurement the concentration of total creatinine, and also kidney taking for histological study. The results showed significant increases in concentration of creatinine in two doses (0.04 and 0.07 mg/Kg) when compared with control group. In addition to presence of many histological damaging in kidney tissue, such as necrosis of cell lining tubule, heamorrhage and congestion have spreaded in tissue, as well as damaging in glomerulus.