



التأثير المحتمل لبعض المنتجات الطبيعية المضاد للتليف الكبدي في فئران التجارب

مريم عبدالغني محمد مليباري

بحث مقدم لنيل درجة الماجستير في العلوم الطبية
(علم الأدوية)

تحت إشراف
د. هدى محمد الكريشي
د. أحمد عصمت عامر

كلية الطب

جامعة الملك عبدالعزيز

جدة - المملكة العربية السعودية

ربيع الثاني ١٤٤٢ هـ - نوفمبر ٢٠٢٠ م

المستخلص

الخلفية العلمية: هناك عدة أمراض قد تصيب الكبد، ولها مسببات مختلفة، وبغض النظر عن ذلك؛ فكلها تؤدي إلى سلسلة من التغيرات في النسيج الكبدي يرافقه خلل وظيفي. من أهم الأساليب المقترحة لعلاج تليف الكبد هي إحباط الإجهاد التأكسدي و تقليل الاستجابة الالتهابية وأضيف إليها حديثاً منع التكون المرضي للأوعية الدموية. للأسف أن العلاج المضاد للتليف ذو الأثر الفعال والذي لا يسبب تفاعلات جانبية خطيرة لا يزال غير متوفر للاستخدام السريري. يعد الأبيجينين من مركبات الفلافونويد الآمنة التي تتواجد طبيعياً في أنواع عديدة من النباتات، كما أنه يعرف باستخداماته الطبية كمضاد للأكسدة ومضاد للالتهاب. كما أثبتت الدراسات أن له تأثيراً قوياً مضاداً لتكون الأوعية الدموية في حالات مرضية مختلفة.

الهدف من الدراسة: أجريت الدراسة الحالية لبحث التأثير المحتمل للأبيجينين كمضاد للتليف في نموذج تليف الكبد المحدث في فئران التجارب نتيجة تعرضها لرابع كلوريد الكربون، بالإضافة إلى دراسة الآليات الممكنة لظهور هذا التأثير؛ كآليات الإجهاد التأكسدي والالتهاب وتكون الأوعية الدموية.

المنهجية العلمية: تم إحداث تليف الكبد من خلال حقن الفئران برباع كلوريد الكربون (٥،٠ ملجم/كجم) مرتين أسبوعياً لمدة ستة أسابيع بينما تم علاجهم بجرعتين مختلفتين من الأبيجينين (٢ و ٢٠ ملجم/كجم)، والسليمارين كعلاج مرجعي (١٠٠ ملجم/كجم) ثلاث مرات أسبوعياً لمدة ستة أسابيع.

النتائج: وجد أن التعرض لرابع كلوريد الكربون سبب ارتفاع في إنزيمات الكبد ومستويات كل من الكولستيرول والدهون الثلاثية والبيروبين، كما أنه ثبت قدرة الكبد على محاربة المواد المؤكسدة ورفع تركيز السيتوكينات دلالة على وجود الالتهاب، وأيضاً أدى إلى زيادة التكون المرضي للأوعية الدموية. بالمقابل استطاع الأبيجينين أن يقلل إنزيمات الكبد ويحسن وظيفته بشكل كبير، كما حافظ على النسيج الكبدي وخفض من تراكم الكولاجين فيه، بالإضافة لذلك تمكن من تحسين قدرة الكبد على محاربة المواد المؤكسدة ومنع التغيرات في تركيز السيتوكينات، وأخيراً استطاع الأبيجينين منع التكون المرضي للأوعية الدموية بشكل فعال خصوصاً عند استخدامه بجرعة ٢٠ ملجم/كجم.

الخلاصة: في ضوء النتائج السابق ذكرها يمكننا أن نخلص إلى أن الأبيجينين يعمل بفعالية ضد تليف الكبد، حيث يعمل كمضاد للأكسدة ومضاد للالتهاب ومضاد لتكون المرضي للأوعية الدموية.



Potential Antifibrotic Effect of Certain Natural Product(S) in Experimentally Induced Hepatic Fibrosis in Mice

By Maryam Abdulghani Mohammed Melaibari

**A Thesis Submitted for the Requirements of the Degree of Master of Medical Science
[Pharmacology]**

**Supervised By
Dr. Huda Mohammed Alkreathy
Dr. Ahmed Esmat Amer**

**FACULTY OF MEDICINE
KING ABDULAZIZ UNIVERSITY
JEDDAH – SAUDI ARABIA
Rabi Althani 1442H – November 2020G**

Abstract

Background: Liver fibrosis is a serious health problem worldwide with no successful treatment available in clinical use. Recently, inhibition of pathological angiogenesis was recognized as an effective method to attenuate liver fibrosis. Apigenin is a plant flavone with an excellent safety profile and known antioxidant and anti-inflammatory effects. Lately, apigenin is also identified as a potent antiangiogenic agent that interfered with different signalling molecules in the neovascularization cascade.

Objective: To evaluate potential antifibrotic effects of apigenin on carbon tetrachloride (CCl₄)-induced liver fibrosis in mice model. Also, to assess the underlying antifibrotic mechanisms with respect to oxidative stress, inflammation, and angiogenesis.

Methods: Liver fibrosis was induced using CCl₄ injection intraperitoneally (0.5 mg/kg in corn oil 1:4) two times per week. Whereas apigenin was administered orally at two doses (2 and 20 mg/kg) and silymarin was given as a reference agent at (100 mg/kg), three times weekly for 6 weeks.

Results and Discussion: CCl₄-challenging significantly increased serum aminotransferases activities as well as total cholesterol, triglycerides, and total bilirubin levels. Further, it resulted in significant depletion of liver antioxidation capability and spiked inflammatory response. Notably, CCl₄ toxicity caused elevation in angiogenic activities as evident by immunohistochemical (IHC) analysis. On the other hand, apigenin showed improvement in hepatotoxicity markers as well as protection of hepatic architecture and reduction in collagen accumulation. Furthermore, apigenin resulted in significant amelioration of CCl₄-induced oxidative stress as evidenced by restoring reduced glutathione (GSH) content and catalase (CAT) activity while reducing lipid peroxidation. Moreover, apigenin has an anti-inflammatory effect as verified by significant decrease of proinflammatory cytokines as tumor necrosis factor (TNF- α) and interleukins (IL-1 β and IL-6). Importantly, angiogenic activity was inhibited by apigenin treatment as evidenced by the reduction of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in liver tissue accompanied by a decrease of vascular endothelial cell antigen (CD34).

Conclusion: Altogether, these findings support that apigenin possesses a potential antifibrotic effect, which might be attributable to its antioxidant, anti-inflammatory, and antiangiogenic properties.