



# التأثير الوقائي لعقار الكارفيدلول على الخلايا العصبية في النموذج المخبري والحيواني للإعتلال العصبي السكري

إعداد

مجاهد عبدالسلام محمود السليماني

بحث مقدم لنيل درجة الماجستير في العلوم

(علم الأدوية)

تحت إشراف

د. رانية محمود مقامي

د. أحمد عصمت عامر

## المستخلص:

يعد اعتلال الأعصاب الناتج عن مرض السكري شائعاً جداً ويؤثر على حوالي ٥٠٪ من مرضى السكري. كما أنه يعتبر من الأسباب الرئيسية لبتير الأطراف المصابة. قد يلعب الإجهاد التأكسدي دوراً هاماً في إصابة الخلايا العصبية. لذا، أُجريت الدراسة الحالية للتحقق من التأثير الوقائي لعقار الكارفيديلول في الاعتلال العصبي السكري المحدث تجريبياً على نماذج الخلايا المخبرية وعلى حيوان التجارب. في هذه الدراسة، أُستحدث المرض مختبرياً عن طريق استخراج العُقد الجذرية الظهرية من الفئران الذكور و زراعتها على مدار ٢٤ ساعة في وسط يحتوي على تركيز عالي من الجلوكوز (٤٥ ميليمولر). نتج عن ذلك انخفاض ذو دلالة إحصائية في حيوية الخلايا العصبية، والتغيرات في شكل الخلايا، وارتفاع غير ذي دلالة إحصائية في تفعيل عامل النسخ ٣ (ATF3). تمكن عقار الكارفيديلول (١٠ مايكرومولر) من حماية الخلايا بشكل كبير عن طريق الحفاظ على حيوية الخلايا ومنع التغيرات المحدثة بسبب التركيز العالي للجلوكوز مع انخفاض في التعبير عن ATF3. في الجهة الأخرى تم حقن الجرذان بعقار الستربتوزوتوسين (٥٠ مجم / كجم) داخل الغشاء البروتيني في الجرذان، وأسفر عن ذلك زيادة الأحساس بالآلام من المحفزات الباردة، وزيادة العلامات البيولوجية للإجهاد التأكسدي، وارتفاع في عامل نمو الأعصاب والتغيرات في الأنسجة. وقد حسن عقار الكارفيديلول (١ و ١٠ مجم / كجم، لمدة ٤٥ يوماً) آثار الاختبارات السلوكية، واستعادة وتحسين العلامات البيولوجية للإجهاد التأكسدي وتعديل ارتفاع عامل نمو الأعصاب. خلاصةً، توضح الدراسة الحالية تأثير عقار الكارفيديلول ضد الاعتلال العصبي السكري في الجرذان من خلال آلية مضادة للأكسدة.



# **NEUROPROTECTIVE EFFECT OF CARVEDILOL ON *IN-VITRO* AND *IN-VIVO* MODELS OF DIABETIC NEUROPATHY**

**By**

**Mujahid Abdulsalam Alsulaimani**

**A thesis submitted for the requirements of the degree of Master's in Medical  
Sciences (Pharmacology)**

**Supervised By**

**Assistance prof .Dr. Rania Mahmoud Magadmi,**

**Associated prof.Dr. Ahmed Esmat Amer,**

## Abstract

**Introduction:** Diabetic polyneuropathy (DPN) is very common and affects about 50% of both type 1 and type 2 diabetic patients. DPN is the leading cause of diabetes-related hospital admissions and nontraumatic amputations. Oxidative stress may play an important role in the pathophysiology of DPN.

**Study objective:** The current study was carried out to investigate the potential protective effect of carvedilol in experimentally induced diabetic neuropathy on *in-vitro* & *in-vivo* models.

**Material & Methods:** Primary dorsal root ganglia (DRG) were cultured from male adult C57BL mice. To induce DPN, the DRG were incubated 24 hours with high glucose (HG) media (45mM). The *In-vivo* experiment included induction of DPN model by single intraperitoneal (i.p) injection of streptozotocin at dose 50 mg/kg in Sprague Dawley rats.

**Results:** The HG resulted in a decrease in cells viability, a decrease in neuronal length, soma perimeter, soma area and elevation in ATF3 expression which is a marker of the neuronal stress response. Carvedilol (10  $\mu$ M) significantly protected the DRG from HG-induced changes in DRG morphology and increased the DRG viability compared to HG-treated cells. Carvedilol decreased the activating transcription factor 3 ATF3 expression but non-statistically significant. On the other hand, the *in-vivo* model resulted in cold allodynia, change in oxidative stress markers such as malondialdehyde, glutathione, and superoxide dismutase. Further more, elevation in nerve growth factor NGF and changes on DRG tissue histology.

Carvedilol (1 and 10 mg/kg, PO for 45 days) improved the behavioural tests, restored and ameliorated the oxidative stress markers.

**Conclusion:** The current study demonstrates the neuroprotective effect of carvedilol against experimentally induced diabetic neuropathy through an antioxidant mechanism.