



# دراسة التأثير الواقي المحتمل لمركب رباعي ميثيل بيرازين على المعدة في حيوانات التجارب

رسالة مقدمة من

محمد خلف حامد الغامدي

تم تقديم هذه الرسالة في استيفاء جزئي لمتطلبات درجة الماجستير  
في العلوم الطبية (علم الأدوية)

تحت إشراف/

د. أحمد عصمت عامر

د. هدى محمد الكريشي

كلية الطب

جامعة الملك عبد العزيز

جدة – المملكة العربية السعودية

١٤٤١ هـ – ٢٠٢٠ م

# دراسة التأثير الواقي المحتمل لمركب رباعي ميثيل بيرازين على المعدة في حيوانات التجارب

قرحة المعدة تؤثر على حوالي ١٠٪ من السكان حول العالم. في الوقت الحالي، تظهر مضادات القرحة المتوفرة فعالية جزئية ولكن مع إحداث العديد من الآثار الجانبية. يعد مركب "رباعي ميثيل بايرازين" من المركبات الكيميائية المستخلصة من عشبة لوجيستكوم واليشي، والذي كان يستخدم في الصين للوقاية والعلاج من الأمراض الوبائية بسبب خصائصه المحتملة كمضاد للأكسدة، والالتهاب والخصائص الوبائية. ومع ذلك، هناك ندرة في المعلومات بشأن آثاره الوقائية المحتملة ضد قرحة المعدة. تعد قرحة المعدة أحد اضطرابات الجهاز الهضمي الرئيسية، وهي تحدث نتيجة لاختلال التوازن بين العوامل الضارة والعوامل الواقية للمعدة. تشمل العوامل الضارة: إفراز حمض المعدة المرتفع، عدوى بكتيريا "هيليكوباكتر بيلوري"، تناول الإيثانول، الحركية غير المنتظمة للجهاز الهضمي واستخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية. على العكس من ذلك، تشمل عوامل الوقاية الرئيسية: تصنيع البروستاجلاندين، وإفراز المخاط، وإنتاج البكتريونات وكذلك إمداد الأنسجة بكمية كافية من الدم. يعد تقرح المعدة من أكثر أمراض الجهاز الهضمي شيوعاً، حيث يمثل حوالي ٤٪ في البلدان المتقدمة و ٨٪ في البلدان النامية. يظهر هذا المرض اختلافات جغرافية كبيرة فيما يتعلق بالبيانات الوبائية ومضاعفاتها في حدوثها وانتشارها. لا يزال مرض قرحة المعدة يمثل عبئاً علاجياً كبيراً لأنه يصيب حوالي ٨٪ إلى ١٠٪ من سكان العالم. وبالتالي، تعتبر الوقاية والعلاج من قرحة المعدة تحدياً كبيراً للمنظمات الصحية في الوقت الحاضر. حيث أن هناك حوالي ٤ ملايين شخص حول العالم يصابون بقرحة المعدة كل عام.

**الهدف:** أجريت الدراسة الحالية لمعرفة التأثير الواقي المحتمل لمركب "رباعي ميثيل بايرازين" على المعدة في الجرذان وكذلك الآليات المسببة لهذا التأثير.

**الطرق المستخدمة:** تم اختبار تأثير "رباعي ميثيل بايرازين" بثلاث جرعات (١٥، ٣٠ و ٦٠ ملج/كجم عن طريق الفم) ثلاثة أيام قبل حقن الإندوميثاسين المسبب للقرحة (٢٥ ملج/كجم داخل الصفاق)، وبعد ذلك تم تقييم

قرحة المعدة عن طريق بعض المؤشرات ذات الصلة مثل التغيرات الشكلية المجردة لبطانة المعدة والفحص النسيجي لجدار المعدة وكذلك الإفراز المخاطي. بعد ذلك، تم تقييم حالة الإجهاد التأكسدي من خلال قياس محتوى الأنسجة من "الجلوتاثيون المختزل" ، و"مالون ثنائي الأدهايد" ونشاط انزيم "كاتالاز" ، في حين تم قياس كل من "معامل نخر الورم-ألفا" و "انترلوكين-٦" كمؤشرين على حالة الالتهاب الناجمة عن قرحة المعدة. بالإضافة الى ذلك، تم فحص المؤشر الحيوي الوقائي للمعدة "بروستاجلاندين-إي٢" بالإضافة إلى "عامل النمو البطاني الوعائي" كمؤشر هام على تكون الأوعية الدموية.

**النتائج:** كان مركب "رباعي ميثيل بايرازين" فعالاً (بجرعتي ٣٠ و ٦٠ ملج/كجم) في تعزيز إفراز المخاط ومنع التغييرات النسيجية الناجمة عن الإندوميثاسين. عملياً ، خفف مركب "رباعي ميثيل بايرازين" بشكل كبير من آثار الإجهاد التأكسدي التي يسببها الإندوميثاسين وكذلك من الاثار الالتهابية الناجمة ، بينما عزز المؤشر الحيوي الوقائي للمعدة "بروستاجلاندين-إي٢". وعلاوة على ذلك ، حفز "رباعي ميثيل بايرازين" من تكوين الأوعية الدموية عن طريق زيادة التعبير النسيجي لـ "عامل النمو البطاني الوعائي" .

**الخلاصة:** يمتلك مركب "رباعي ميثيل بايرازين" تأثيراً وقائياً محتملاً ضد قرحة المعدة التي يسببها الإندوميثاسين مختبرياً. يمكن تفسير ذلك - جزئياً على الأقل - بآثاره المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات بالإضافة الى قدرته الملحوظة على تحفيز تكوين الأوعية الدموية.



# **Study of Potential Gastroprotective Effect of Tetramethylpyrazine in Experimental Animals**

**By**

**Mohammed Khalaf Hamed Alghamdi**

**This thesis has been submitted for partial fulfillment of the requirements for  
the degree of Master of Medical Science [Pharmacology]**

**Supervised By**

**Dr. Ahmed Esmat Amer**

**Dr. Huda Alkreathy**

**FACULTY OF MEDICINE**

**KING ABDULAZIZ UNIVERSITY**

**JEDDAH – SAUDI ARABIA**

**1441 H – 2020 G**

## Abstract

- **Background:** At present, available antiulcer medications reveal partial efficacy and numerous adverse reactions. Tetramethylpyrazine (TMP) was clinically used in China for the prevention and treatment of vascular diseases due to its potential antioxidant, anti-inflammatory and angiogenic properties. However, there is a scarcity of information regarding its potential protective effects against gastric ulcers.
- **Objective:** To investigate the potential gastroprotective effect of TMP against indomethacin-induced gastric ulcer in rats as well as the possible underlying mechanisms.
- **Methods:** TMP was tested at 3 doses (15, 30 & 60 mg/kg/d po) three days before indomethacin challenge (25 mg/kg ip). Gastric ulcer was evaluated via morphological and histopathological changes of gastric mucosa and mucous secretion. Oxidative status was assessed by tissue content of GSH, MDA and CAT activity, while TNF $\alpha$  and IL-6 were measured as inflammatory mediators. The protective gastric biomarker PGE2 was investigated in addition to the angiogenic marker vascular endothelial growth factor (VEGF).
- **Results & Discussion:** TMP was effective (at 30 and 60 mg/kg/d) in promoting mucus secretion and preventing histopathologic changes induced by indomethacin. Mechanistically, TMP significantly alleviated indomethacin-induced oxidative injury by enhancing GSH content and CAT activity while reducing lipid peroxidation as expressed by MDA concentration. In addition, TMP effectively ameliorated inflammatory status as evidenced by reducing TNF $\alpha$  and IL-6 concentrations. On the other hand, TMP enhanced the protective mediator PGE2 and encouraged angiogenesis via increasing immunohistochemical expression of VEGF.
- **Conclusion:** TMP possesses a potential protective effect against indomethacin-induced gastric ulcer. This could be explained – at least partly – by its antioxidant, antiinflammatory and angiogenic effects.