



جامعة  
ALEXANDRIA  
UNIVERSITY



Alexandria University  
Medical Research Institute

Medical Research Institute  
Department of Pharmacology and Experimental Therapeutics

**Evaluation of The Effect of Coadministration of  
Methotrexate and Tetrandrine on Some Signaling  
Pathways in Experimental Adjuvant Arthritis in  
Male Rats**

**A Thesis submitted in partial fulfillment of the requirements  
for the degree of PhD**

**In**

**Pharmacology and Experimental Therapeutics**

**Presented by**

**Mohamed Salah Abdel Ghany Shaaban**

B.Sc. in Pharm.Sci, Faculty of Pharmacy, Alexandria University, 2009  
M.Sc. in Pharmacology and Experimental Therapeutics  
Medical Research Institute, Alexandria University, 2015

**2020**

P.U.A. Library
Central Medical Library (B)
Faculty of :
Serial No : 698
Classification : 65

## المستخلص العربي

يعد التهاب المفاصل الروماتويدي مرض مناعي ذاتي معقد ومسبب للالتهابات و يكون مصاحباً بتورم المفاصل و تضخم الغشاء الزليلي و تكوين الطبقة المتليفة المسماة ب pannus بالإضافة إلى تدمير العظام والغضاريف. لقد وجد أن عقار ميثوتريكسات ، الذى يعتبر حجر الزاوية في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي ، و بالرغم من عدم وضوح آلية عمله بالكامل حتى الآن ، يساعد في تحسين إشارات مسار JAK/STAT في خط خلايا ليفوما هودجكين.

يستخدم عقار تتراندين في الصين سريريًا لعلاج مرض السحار السيليكي و مرض ارتفاع ضغط الدم واضطرابات المناعة الذاتية ، قد ذكر حديثاً أنه يقوم بتعديل تكوين خلايا ناقضات العظم عن طريق تعطيل نشاط مسار SYK.

لقد تم تصميم هذا العمل البحثي للتحقق من التأثير المثبط للميثوتريكسات على تنشيط مسار JAK/STAT في التهاب المفاصل المستحث في ذكور الجرذان بواسطة المساعد فرويند وتقييم ما إذا كان التناول المتزامن لعقاري الميثوتريكسات و التتراندين ، كمثبط لنشاط مسار SYK ، سيحسن من فعالية الميثوتريكسات .

لقد تم استحداث التهاب المفاصل المساعد في ذكور الجرذان من سلالة سبراج داوى بواسطة الحقن داخل الجلد عند قاعدة الذيل ببكتريا الميكوبلاكتيريوم بيوتيريكوم المقتولة حراريًا و المعلقة في مساعد فرويند غير المكتمل عند قاعدة الذيل. لقد تركت جميع الجرذان لمدة أسبوعين بعد حقن المعلق حتى يتضح التهاب المفاصل ، و تم اعطاء الجرذان بعدها كلاً من عقار الميثوتريكسات بجرعة أسبوعية ١ ملجم / كجم حقناً في الغشاء البريتوني مرتين أسبوعياً وجرعة يومية من عقار التتراندين ٢٠ ملجم / كجم عن طريق الفم والعقارين مجتمعين معاً بنفس الجرعات لمدة أسبوعين.

لقد تم تقييم التهاب المفاصل عن طريق قياس مستويات المصل لكل من من الأجسام المضادة للبروتين المحتوى على السيترولين و الذي يعد مؤشراً حيويًا موثوقاً لالتهاب المفاصل ، و بروتين مصفوفة أوليجوميريك الغضروف و مصفوفة ميتالوبروتينيز-٩ و هما يعتبران مؤشرين لانحلال الغضاريف ، و RANKL الذى يعد مؤشراً لتآكل العظام ، والسيتوكينات المحفزة للالتهابات ( عامل نخر الورم ألفا و إنترليوكين ٦ ) كما تم ايضا تقييم مستويات مسارات كينازات التيروسين في أنسجة القدم الخلفى عن طريق قياس مستويات تكوين بروتينات ( p-JAK1 و p-JAK2 و p-SYK و p-JAK3 و p-STAT3 ) وكذلك تم الفحص الباثولوجى لأنسجة المفصل مجهرياً.

لقد أدى حقن المساعد فرويند إلى استحداث المناعة الذاتية و تغييرات التهابية ملحوظة بالإضافة إلى تدهور العظام والغضاريف و عزز أيضا تكوين البروتينات الفسورية (p-JAK1 و p-JAK2 و p-JAK3 و p-STAT3 و p-SYK ) في أنسجة القدم الخلفى كما أدى استخدام عقاري الميثوتريكسات و التتراندين منفردين بتحسين كل العوامل التى تم قياسها و قد ظهرت أفضل النتائج عند استخدام العقارين معاً.

و نستنتج من ذلك أن الدراسة الحالية تقدم دليلاً على مشاركة بعض مسارات كينازات التيروسين مثل JAKs و SYK في آلية عمل عقار الميثوتريكسات للتحكم في التهاب المفاصل الروماتويدي و علاوة على ذلك أظهر استخدامه المتزامن مع عقار التتراندين أفضل الإمكانيات العلاجية ، و ربما يعزى ذلك إلى تأثيرهما المشترك و الجوهري على تعديل مسارات JAK/STAT و SYK و مع ذلك فإن الآليات المتتامة بين هذين المسارين تحتاج إلى مزيد من الفحص و الدراسة.