



**Role of Peroxisome Proliferators-Activated Receptors
and Some Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in
Treatment of Muscle Inflammation in Rats**

A Thesis Presented

By

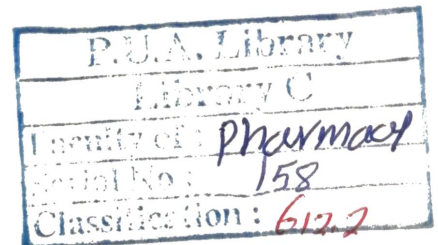
Sherien Abd El Aleem Abdelhady

Master Degree in Chemical Pathology

For

***The Degree of Doctor of Philosophy in
Pharmaceutical Sciences (Biochemistry)***

**Faculty of Pharmacy
Tanta University
2012**



الملخص العربي

الالتهابات المزمنة هي السمة المصاحبة لكثير من الأمراض التي تصيب الإنسان مثل أمراض القلب والمناعة و السرطان. وغالبا ما ينتج عن الإلتهابات المزمنة التليف و إعادة تشكل الخلايا على نحو لا يسمح للعضو بأداء وظيفته الطبيعية. وقد أثبتت الدراسات أن الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب - بالإضافة إلى تأثيراتها العلاجية في حالات الالتهابات المزمنة - تستطيع أن تثبط تكاثر الخلايا في الأورام السرطانية.

وقد استهدفت هذه الدراسة التعرف على الآليات الجزيئية للأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب في علاج الإلتهابات المزمنة فيما يتعلق بالتعبير الجيني للبيروكسيزوم ألفا والبيروكسيزوم جاما ١ وجين-١ المنشط بالأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب. كذلك تم دراسة دور بعض وسائط موت الخلايا المبرمج والوسائط المساعدة لنمو الأوعية الدموية - في آلية عمل الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب.

تم تقسيم الجرذان عشوائيا الى ٥ مجموعات تجريبية، ٣٠ جرذ لكل منها. وكانت المجموعة الأولى هي المجموعة الطبيعية الضابطة وأعطيت المادة المذيبة عن طريق الفم. المجموعة الثانية كانت مجموعة الكاراجينان وقد تم حقنها في العضل بمحلول الكاراجينان بتركيز ٠.٣ % ثلاثة أيام في الأسبوع لمدة سبعة أيام. أما المجموعات: الثالثة والرابعة والخامسة فقد أعطيت الكاراجينان بالإضافة الى السليكوكسيب أو النمسوليد أو السولينداك، على التوالي. كانت الأدوية تؤخذ يوميا بالفم مع بداية حقن الكاراجينان واستمر اعطاؤها لمدة أسبوعين. وكانت جرعة الأدوية ١٠ مج/كج للسليكوكسيب، ١٢.٥ مج/كج للنمسوليد، ١٠ مج/كج للسولينداك. وفي نهاية كل من الأسبوع الأول والثاني تم قياس حجم التورم المستحدث في عضل الجرذان وكذلك تم أخذ عينات الدم والكبد وعضلة الساق.

أشارت النتائج الى أن الالتهابات المزمنة الناجمة عن الكاراجينان كانت مصحوبة بتغيرات في أنسجة العضلات وتم تشخيصها عن طريق صبغ الأنسجة وفحصها الذي أوضح تسلل كرات الدم البيضاء بين ألياف العضلات واتساع في الأوعية الدموية في نهاية الأسبوع الأول. وكانت الالتهابات المزمنة مصحوبة بتليف العضلات في نهاية الأسبوع الثاني.

وقد أسفر العلاج بمضادات الالتهابات المختلفة عن نقص ملحوظ في حجم التورم المستحدث في عضل الجرذان وانخفاض في عدد كرات الدم البيضاء المتسللة الى أنسجة العضلات كما أوضحت الدراسة الهستوباثولوجية. وكان نشاط الأدوية غير الستيرويدية المختارة المضادة للالتهاب على النحو التالي: السليكوكسيب < النمساويد < السولينداك.

ارتفع مستوى انزيم الأكسده الحلقية (سيكلوأوكسيجيناز-٢) في عضل جرذان مجموعة الكاراجينان في نهاية كل من الأسبوع الأول و الثاني ولكنه انخفض بعد العلاج بالأدوية المضادة للالتهابات انخفاضاً ذا دلالة إحصائية مقارنة بمجموعة الكاراجينان. وكانت نسبة انخفاض إنزيم الأكسده الحلقية (سيكلوأوكسيجيناز-٢) في مجموعة الجرذان المعالجة بالسليكوكسيب أكبر منها في مجموعة الجرذان المعالجة بالنمساويد أكبر منها في مجموعة الجرذان المعالجة بالسولينداك. وتفسر هذه النتائج بأن السليكوكسيب هو المثبط الانتقائي لإنزيم سيكلوأوكسيجيناز-٢ ولذلك فهو أقوى تأثيراً من النمساويد والسولينداك.

وقد لوحظ أن زيادة جين-١ المنشط بالأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب كانت طفيفة في كبد الجرذان المعالجة بالسليكوكسيب والنمساويد بينما كان السولينداك هو المحفز الأكبر لهذا الجين، ويرجع ذلك الى التركيب الكيميائي المميز للسولينداك. أيضاً وجد ارتباط ايجابي لجين-١ المنشط بالأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب مع كل من عامل نخر الورم ألفا في المصل في نهاية الأسبوع الأول، وكاسباس-٣ في العضلات في نهاية الأسبوع الثاني - مما يؤيد أن الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهاب التي تم اختبارها لها خاصية التحفيز لموت الخلايا المبرمج. وعلى هذا فان تحفيز جين-١ يلعب

دورا هاما في منع حدوث الأورام ويعتبر آلية مستقلة عن آلية تثبيط انزيمات الأكسدة الحلقية (سيكلوأكسجيناز).

كما أظهرت النتائج ارتفاع مستوى كاسباس-3 في العضلات ارتفاعا ملحوظا والذي يعتبر من مؤشرات موت الخلايا المبرمج عند جرذان مجموعة الكاراجينان في نهاية الأسبوع الأول. وقد انخفض كاسباس-3 انخفاضا ذا دلالة إحصائية بعد علاج الجرذان بعقار السليكوكسيب والنمسوليد ولكنه ظل مرتفعا بالمقارنة بالمجموعة الضابطة الطبيعية. وفي المقابل تسبب السولينداك في ارتفاع مستوى الكاسباس-3 ارتفاعا ذا دلالة إحصائية بالمقارنة بالمجموعات الأخرى. وهذا يدعم تأثير السولينداك كمحفز لموت الخلايا المبرمج وتثبيط تكاثر الخلايا فيما يعد من الأدوية الكيماوية المانعة للسرطان في كثير من الأمراض السرطانية المختلفة.

أشارت نتائج البحث الى انخفاض التعبير الجيني لبيروكسيزوم جاما 1 عند جرذان مجموعة الكاراجينان. وأدى العلاج بالسليكوكسيب والنمسوليد والسولينداك الى زيادة ذات دلالة احصائية في التعبير الجيني لبيروكسيزوم جاما 1 في نهاية كل من الأسبوع الأول و الثاني من العلاج. وكان السولينداك أقوى محفز لجين البيروكسيزوم جاما 1 نظرا لمواصفاته الكيميائية. وتوجد علاقة إيجابية بين التعبير الجيني لبيروكسيزوم جاما 1 في العضلات وكاسباس-3 في العضلات بعد الأسبوع الثاني، بينما توجد علاقة عكسية بين جين البيروكسيزوم جاما 1 وحجم الورم المستحدث في العضلات في نهاية الأسبوع الأول.

وانخفض كذلك التعبير الجيني لبيروكسيزوم ألفا في جرذان مجموعة الكاراجينان وهذا يمكن أن يكون بسبب زيادة إنتاج وسائط الالتهابات. وأيد ذلك وجود علاقة عكسية بين التعبير الجيني لبيروكسيزوم ألفا في العضلات ومستوى عامل نخر الورم ألفا في المصل في نهاية الأسبوع الثاني. وأدى العلاج بالسليكوكسيب والنمسوليد والسولينداك الى زيادة التعبير الجيني لبيروكسيزوم ألفا بدرجة ذي دلالة إحصائية. وكانت زيادة التعبير الجيني لبيروكسيزوم ألفا لها علاقة عكسية مع كل من حجم الورم في نهاية

الأسبوع الأول وإنزيمات الأكسدة الحلقية (سيكلوأوكسيجيناز-٢) فى العضلات فى نهاية الأسبوع الثانى مما يدعم تأثير بيروكسيزوم ألفا كمضاد للالتهابات.

وكشفت النتائج الحالية عن إرتفاع مستوى عامل نخر الورم ألفا فى مصل دم الجرذان مجموعة الكاراجينان. وأدى العلاج بالنمسوليد والسليكوكسيب الى انخفاض مستوى عامل نخر الورم ألفا فى المصل فى نهاية كل من الأسبوع الأول والثانى من العلاج مما يوفر فوائد علاجية لهذه الأدوية فى الأمراض المزمنة المختلفة. بينما فى مجموعة الجرذان المعالجة بالسولينداك فقد ارتفع عامل نخر الورم ألفا من ثلاثة إلى ثلاثة ونصف ضعف مستواه الطبيعى عند المجموعه الطبيعىة. وهذا قد يكون بسبب أن مركب السولينداك يتداخل مع الجسم فى التخلص من عامل نخر الورم ألفا أو قد يزيد السولينداك من نسخ جين عامل نخر الورم ألفا وربما يكون لعامل نخر الورم ألفا دور فى التأثيرات الضارة لمركب السولينداك فى الكبد.

وبالكشف عن عامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF) فى عضلات الجرذان وجد أنه قد ازداد فى أنسجة عضلات جرذان مجموعة الكاراجينان بينما انخفض فى مجموعات السليكوكسيب والنمسوليد والسولينداك.

وعلى هذا فإن تأثير الأدوية غيرالاستيرودية المضادة للالتهاب يشمل زيادة التعبيرالجينى لبيروكسيزوم ألفا وبيروكسيزوم جاما ١. وكان السليكوكسيب أقوى الأدوية كمضاد للالتهابات ومثبط لانزيم الأكسدة الحلقية-٢ أما النمسوليد فكان أكثرالأدوية فعالية كخافض لعامل نخر الورم ألفا. كما أثبتت الدراسة أن الأدوية غيرالاستيرودية المضادة للالتهاب لها دور فى تثبيط نموالأوعية الدموية وقد يكون ذلك عن طريق زيادة التعبيرالجينى لبيروكسيزوم جاما ١ وزيادة نشاط جين- ١ وكذلك زيادة مستوى كاسباس-٣، وكان السولينداك أكثرها تأثيرا.