تاثير الايفولوكيماب والتوسيليزوماب والكاناجليفلوزين على ضعف القلب و البروبروتين كونفيرتاز سبتيليزين / كيكسن نوع٩ وشبيهة مستقبلات النيوكليوتايد ٣ في الفئران المصابه بمتلازمة الايض الغذائي

رساله

للحصول على درجة الدكتوراه في الفارماكولوجيا الاكلينيكيه

مقدمه من

الطبيبه/ دينا السيد شاكر

مدرس مساعد بقسم الفارماكولوجيا الطبيه

تحت اشراف

الاستاذه الدكتورة

سوسن عبد العزيز صادق

استاذ الفارماكولوجيا الطبيه
كليه الطب- جامعة الفيوم

الدكتورة

حنان عبد المنعم احمد

استاذ مساعد الفارماكولوجيا الطبيه
كليه الطب – جامعة الفيوم

الدكتورة

ايمان ابراهيم احمد

مدرس الفارماكولوجيا الطبيه
كلية الطب- جامعة الفيوم

الدكتورة

اماني نصر احمد

مدرس الفارماكولوجيا الطبيه
كلية الطب- جامعة الفيوم

كليه الطب - جامعة الفيوم

٢٠٢١

الملخص العربي

متلازمة الايض الغذائي هي مجموعة من الحالات التي تحدث معًا وتزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والسكتة الدماغية ومرض السكري من النوع ٢. وتشمل هذه الحالات مقاومة الأنسولين ، وارتفاع نسبة السكر في الدم ، وارتفاع ضغط الدم ، ومستويات غير طبيعية من الكوليسترول أو الدهون الثلاثية والخصائص المسببة للالتهابات. يمكن إنشاء متلازمة التمثيل الغذائي التي يسببها الفركتوز بشكل تجريبي إما باتباع نظام غذائي عالي الفركتوز (٢٠ - ٦٦٪) أو بإضافة الفركتوز (١٠ - ٢٠٪) إلى مياه الشرب.

اجريت هذه الدراسه لتوضيح ومقارنة التأثير الوقائي المحتمل لكل من الايفولوكيماب والتوسيليزوماب والكاناجليفلوزين على متلازمة التمثيل الغذائي التي يسببها الفركتوز.

في هذه الدراسه تم استخدام ٤٨ من ذكور الجرذان البيضاء التي تزن ١٥٠الى ١٧٠ جم، وأعطي ٢٤ فأر ماء شرب بنسبة ١٠٪ من الفركتوز في أول ٣٩ يوما ، ثم تم تعديل التركيز إلى ٢٥٪ في الأيام العشرة الاخيره.

قسمت الجرزان الى ثمان مجموعات رئيسيه، كل مجموعه تتكون من ٦ جرزان:

المجموعه الاولي : اعطيت الجرزان ماء و غذاء طبيعي، **المجموعه الثانيه :** اعطيت الجرزان ايفولوكيماب ١٥ ملليجرام/كيلو جرام تحت الجلد مره اسبوعيا، **المجموعه الثالثه:**اعطيت الجرزان توسيليزوماب ٨ ملليجرام/كيلو جرام في الغشاء البريتوني للبطن مره اسبوعيا، **المجموعه الرابعه:**اعطيت الجرزان كاناجليفلوزين ١٠ ملليجرام/كيلو جرام عن طريق الفم يوميا، **المجموعة الخامسة:** اعطيت الجرزان فركتوز مذاب في ماء الشرب بتركيز ١٠% في اول ٣٩ يوما ثم تم تعديل التركيز الى ٢٥% في الايام العشرة الاخيره، **المجموعة السادسة:** مجموعة الفركتوز والايفولوكيماب، **المجموعة السابعة:** مجموعة الفركتوز و التوسيليزوماب، **المجموعة الثامنة:** مجموعة الفركتوز و الكاناجليفلوزين.

في نهاية الأسبوع السابع تم قياس ضغط الدم ومعدل ضربات القلب لجميع المجموعات. ثم تم اخذ عينات دم من الاورده خلف مقلة عين الفئران الصائمه ثم تم فصل المصل لتحديد المعايير التالية: الجلوكوز ، الأنسولين ، مستويات IL6 و مستويات الدهون (TC و TG و LDL و HDL).

بعد جمع العينات تم ذبح الفئران بفصل النخاع الشوكي، ثم استئصال قلوب الفئران، ثم تم غسل القلوب بمحلول ملحي، ثم تقسيم كل قلب إلى جزأين ، جزء واحد تم حفظه في الفورمالين (١٠٪) للفحص الباثولوجي للأنسجة والجزء الآخر محفوظة في ديب فريزر عند -٢٠ درجة مئوية حتى قياس التعبيرات الجينية PCSK9 و NLRP3 و TIMP1 باستخدام ELISA.

أوضحت النتائج أن مستويات الجلوكوز والأنسولين في الدم زادت بشكل ملحوظ مع الفركتوز. ومن جهة اخرى ومع الايفولوكيماب و التوسيليزوماب والكاناجليفلوزين اصبحت مستويات الجلوكوز والأنسولين في الدم أقل بكثير من مجموعة الفركتوز غير المعالجة . وكذلك مقاومة الأنسولين أعلى مع الفركتوز وتحسنت بشكل ملحوظ في مجموعات الفركتوز التي تاخذ الايفولوكيماب و التوسيليزوماب والكاناجليفلوزين.

وبالمثل ، كان مستوى IL6 في الدم أعلى بشكل ملحوظ مع الفركتوز وتحسن مع الادويه الثلاثه. وبالنسبه للدهون ، زادت مستويات TG و TC و LDL بشكل ملحوظ وانخفض مستوى HDL في الدم بشكل ملحوظ في مجموعات الفركتوز. ومن جهة اخرى و مع أخذ الايفولوكيماب و التوسيليزوماب والكاناجليفلوزين كانت مستويات TG و TC و LDL أقل وكان مستوى HDL أعلى من مجموعة الفركتوز الغير المعالجة.

زادت نسبة التعبيرات القلبية لـ PCSK9 و NLRP3 بشكل كبير مع الفركتوزو مع كل من الأدوية الثلاثة تحسنت النسبه بشكل ملحوظ.ومن ناحية أخرى كان تعبير TIMP1 أقل بشكل ملحوظ في مجموعة الفركتوز وزاد في مجموعات الفركتوز التي تتناول اي من الادويه الثلاثه.

ولقد تم قياس ضغط الدم ولوحظ أنه يزداد بشكل كبير مع الفركتوز وتحسن مع كل من الايفولوكيماب والكاناجليفليزون ولكن مع توسيليزوماب كان مرتفعًا كمجموعة الفركتوز غير المعالجه. وفي نفس الوقت معدل ضربات القلب أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة الفركتوز وتحسن مع الأدوية الثلاثة.

واخيرا اظهرت نتائج الفحص الباثولوجي لانسجة القلب باستخدام صبغة الهيماتوكسيلين واليوزين وباستخدام صبغة الماسون ترايكوم عن تغيرات تنكسيه في مجموعات الفركتوز و احتقان وتليف ومع استخدام الادويه الثلاثه تحسنت هذه التغييرات.