التأثير التحسيني لمستخلص أوراق نبات العمق على داء السكري الناجم عن الستربتوزوتوسين من خلال استهداف مسار مناعي محدد في الفئران

رسالة مقدمة من

محمود سيد جمعة السيد

(معيد بقسم علم الحيوان – كلية العلوم- جامعة الفيوم)

بكالوريوس العلوم (الحيوان/الكيمياء) ، قسم علم الحيوان ، 2019

كلية العلوم- جامعة الفيوم

لاستيفاء الدراسات المقررة للحصول على درجة الماجستير في العلوم

علم الحيوان

(المناعة)

المشـرفـون

1-أ.د/ سماح ممدوح محمد فتحي (مشرف رئيسي)

أستاذ المناعة بقسم علم الحيوان كلية العلوم جامعة الفيوم

2- د/ محمد صلاح محمود

أستاذ مساعد البيولوجيا الجزيئية بقسم علم الحيوان كلية العلوم جامعة الفيوم

3- د/ أريج محمد محمد عبدالرازق

أستاذ مساعد الفسيولوجي بهيئة الدواء المصرية

2024

الملخص العربي

الارتفاع المزمن في سكر الدم هو اضطراب استقلابي يعرف بعدم كفاية إفراز الأنسولين ، أو ضعف عمل الأنسولين ، أو مزيج من الاثنين معا ، مما يؤدي إلى اضطرابات استقلابية كبيرة. إذا ترك مرض السكري دون إدارة ، يمكن أن يؤدي ذلك إلى مضاعفات خطيرة ، بما في ذلك الغيبوبة ، وفي حالات نادرة ، الوفاة بسبب الحماض الكيتوني أو متلازمة فرط الأسمولية.

ينتج T2DM بشكل أساسي من إفراز الأنسولين المعيب ، حيث يفشل إنتاج الأنسولين في تلبية المتطلبات الناتجة عن مقاومة الأنسولين. غالبا ما يكون مؤشر التصرف disposition index، الذي يشير إلى العلاقة بين حساسية الأنسولين وإفرازه ، منخفضا في مرضى T2DM ، مما يعكس عدم كفاية القدرة على تعزيز إنتاج الأنسولين.

أكدت الأبحاث على تأثير السيتوكينات الالتهابية ، بما في ذلك IL-1β و IL-6 و TNF-α في T2DM. ويعد تنشيط مسارات الإشارات الالتهابية ، بما في ذلك مسار NF-κB ، مهماً أيضاً في حالات السمنة والخلل الأيضي ، مما يزيد من إضعاف استقلاب الجلوكوز.

يلعب الإجهاد التأكسدي أيضاً دورا مهما في التسبب في مرض السكري، حيث يمكن أن تلحق الجذور الحرة أضرارا بالمكونات الخلوية ، مما يؤدي إلى خلل في الأنسجة وتنشيط مسارات الإشارات الحساسة للإجهاد. تستخدم المؤشرات الحيوية مثل الكوليسترول الكلي ومالوند ديالديهايد (MDA) لتقييم الإجهاد التأكسدي لدى مرضى السكري.

يعد محتوى الدهون في البلازما ، والذي يشمل الكوليسترول الكلي (TC) ، والدهون الثلاثية (TGs) ، وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL-C) ، وكوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (VLDL-C) ، وكوليسترول البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL-C) ، أمرا بالغ التأثير في الحالة المرضية.

الفربيون هو جنس متنوع يضم ما يقرب من 2,000 نوع. تاريخيا ، تم استخدام أنواع مختلفة منه لعلاج حالات مثل السرطان والصداع ، وتظهر خصائص دوائية تشمل تأثيرات مضادة للفيروسات ومضادة للسرطان ومضادة للميكروبات ومضادة للفطريات. علاوة على ذلك ، أظهر *Euphorbia hirta* وهو نوع

من أنواع الفربيون نشاطا مهما مضادا لمرض السكري في دراسات مختلفة . بناء على الأدلة السابقة ، نفترض أن العمق *Euphorbia ammak* قد يمتلك خصائص مضادة لمرض السكري.

تمت دراسة التأثير المحتمل لمستخلص الإيثانول من نبات *Euphorbia ammak* كمضاد لمرض السكري باستخدام فئران مصابة بالسكري نتيجة حقن الستربتوزوتوسين (STZ). تم تقسيم الحيوانات إلى ست مجموعات: المجموعة الضابطة، المجموعة المصابة بالسكري، والمجموعات المعالجة التي تلقت مستخلص *Euphorbia ammak* بجرعات منخفضة (250 ملغ / كغ) ومرتفعة (400 ملغ / كغ) على مدار 21 يومًا. تم إحداث السكري بجرعة واحدة من STZ في المجموعتين؛ المصابة والمعالجة، بينما تلقت المجموعة الضابطة محلول سيترات. بدأت المعالجة بعد ثلاثة أيام من حقن الستربتوزوتوسين. تم تحليل مستويات الجلوكوز في الدم، بينما تم قياس الأنسولين في المصل باستخدام (ELISA) ، بالإضافة إلى بروفايلات الدهون في البلازما وتشمل الكوليسترول الكلي، الدهون الثلاثية الكلية، LDL-C، VLDL-C، (HDL-C) لتقييم الأنشطة الخافضة لسكر الدم والمضادة لارتفاع الدهون. وكذلك تم قياس التعبير الجيني لبعض السيتوكينات في البنكرياس؛ TNF-α، IL1-β، iNOS، MCP1 (CCL2)، GLUT2 باستخدام تقنية RT-PCR. إضافة إلى ذلك، تم تحليل تعبير بروتين عامل النسخ النووي NF-κB p65 ومستقبلات Toll-like 4 (TLR4)في البنكرياس باستخدام تقنية "اللطخة الغربية" إلى جانب تقييم مؤشرات الإجهاد التأكسدي.

أظهرت النتائج انخفاضًا ملحوظًا في مستويات الجلوكوز في الدم، NF-κB p65، وTLR4، إلى جانب تحسن في بروفايلات الدهون مدعومًا بانخفاض مستويات السيتوكينات الالتهابية و GLUT2. وكان التأثير الخافض للدهون واضحًا من خلال انخفاض مستويات الكوليسترول الكلي، والدهون الثلاثية الكلية، و-LDL C، و VLDL-C. كما اقتربت مستويات الأنسولين في المصل وGSH وHDL-C من المستويات الطبيعية، مما يشير إلى النشاط الكبير للمستخلص الإيثانولي من *Euphorbia ammak* كمضاد لمرض السكري. كشف التحليل النسيجي أن ضرر خلايا β الناتج عن ستربتوزوتوسين (STZ) في الأنسجة البنكرياسية، والذي يتميز بتقلص الجزر وانخفاض إنتاج الأنسولين، تم التخفيف منه بشكل فعال بواسطة علاج EAE بجرعة عالية