

مقارنة تأثير اناسيترايب , ريفاروكسابان والوجلبتين على اختلال وظائف الجهاز الدوري في الجرذان التي تم تغذيتها بالكوليسترول و المعالجة بعقار الفلودروكورتيزون

رسالة دكتوراة مقدمه من

الطبيبه / ايمان احمد حسين

مدرس مساعد الفارماكولوجي – كلية الطب – جامعه الفيوم
توطئه للحصول على درجة الدكتوراه في الفارماكولوجي

تحت اشراف

أ.د / سوسن عبدالعزيز صادق

استاذ الفارماكولوجي

كلية الطب – جامعه الفيوم

د / حنان عبدالمنعم أحمد

استاذ مساعد الفارماكولوجي

كلية الطب – جامعه الفيوم

قسم الفارماكولوجيا الطبية

كلية الطب

جامعه الفيوم

2023

الملخص العربي

اجريت هذه الدراسة لتوضيح التأثيرات الواقية للقلب لكل من اناسيترايبب , ريفاروكسابان والوجلبتين على التسمم القلبي المحدث بعقار الفلودروكورتيزون فى الفئران

اجريت هذه الدراسة على 48 جرذا بالغاً أبيض البينو تزن من 200-250 جم. تم وضعها تحت الملاحظة لمدة أسبوع قبل إجراء الدراسة وتم توفير الماء والغذاء لهم وتعريضهم للضوء ووضعهم فى أقفاص منفصلة و قسمت الى 8 مجموعات .

● المجموعة الاولى (الضابطة):

تم اعطاء الفئران 1 ملليليتر ماء مقطر عن طريق الفم يومياً لمدة 21 يوماً

● المجموعة الثانية:

تم اعطاء الفئران عقار الاناسيترايبب بجرعة 5مجم/كجم بالفم يومياً لمدة 21 يوماً

● المجموعة الثالثة:

تم اعطاء الفئران عقار الريفاروكسابان بجرعة 10مجم/كجم بالفم يومياً لمدة 21 يوماً.

● المجموعة الرابعة :

تم اعطاء الفئران عقار الالوجلبتين بجرعة 20مجم/كجم بالفم يومياً لمدة 21 يوماً

● المجموعة الخامسة :

تم اعطاء الفئران غذاء ذو نسبة عالية من الكوليسترول 1% وعقار الفلودروكورتيزون بجرعة 100ميكروجرام/كجم بالفم يومياً لمدة 21 يوماً.

● المجموعة السادسة:

تم اعطاء الفئران غذاء ذو نسبة عالية من الكوليسترول 1% وعقار الفلودروكورتيزون بجرعة 100ميكروجرام/كجم بالإضافة الى عقار الاناسيترايبب بجرعة 5مجم/كجم بالفم يومياً لمدة 21 يوماً.

● المجموعة السابعة :

تم اعطاء الفئران غذاء ذو نسبة عالية من الكوليسترول 1% وعقار الفلودروكورتيزون بجرعة 100ميكروجرام/كجم بالإضافة الى عقار الريفاروكسابان بجرعة 10مجم/كجم بالفم يومياً لمدة 21 يوماً.

● المجموعة الثامنة :

تم اعطاء الفئران غذاء ذو نسبة عالية من الكوليسترول 1% وعقار الفلودروكورتيزون بجرعة 100ميكروجرام/كجم بالإضافة الى عقار الالوجلبتين بجرعة 20مجم/كجم بالفم يومياً لمدة 21 يوماً.

■ تم احداث فرط كوليسترول الدم في المجموعة 5 و6 و7 و8 عن طريق تغذية الفئران بنظام غذائي يحتوي على 1% كوليسترول لمدة 3 أسابيع ، وسوف يتم تحضير النظام الغذائي لمدة أسبوع وحفظه في الثلجة لحين استخدامه. تم تغذية الحيوانات بهذا النظام الغذائي لمدة 3 أسابيع

■ في نهاية العلاج بالعقاقير في كل مجموعة ، صامت جميع الحيوانات طوال الليل ولكن سيُسمح لها بالوصول إلى الماء. في صباح اليوم التالي ، تم سحب عينات الدم عن طريق البزل المداري الرجعي تحت تأثير تخدير خفيف بالإيثر. تم جمع عينات الدم في أنابيب

إبندورف. تم استخدام أنبوب فاصل مصّل (SST) وسيسمح للعينات بالتخثر لمدة ساعتين في درجة حرارة الغرفة أو طوال الليل عند 4 درجات مئوية قبل الطرد المركزي. تم طرد عينات الدم عند 3000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق في جهاز طرد مركزي مبرد (4 درجات مئوية). تم فصل المصل على شكل مادة طافية ملونة والتي سيتم استخدامها لقياس مختلف القياسات البيوكيميائية. تم تخزينها في درجة حرارة -20 درجة مئوية حتى الانتهاء من التحليل

القياسات:

1. المتابعة المنتظمة لأوزان الفئران وتناول الطعام كل أسبوع
2. قياس ضغط الدم أسبوعياً بطريقة غير جراحية.
3. القياس البيوكيميائي:
 - a. جلوكوز الدم بلمسة واحدة كل أسبوع
 - b. دهون المصل: VLDL ، Triglycerides ، إجمالي الكوليسترول ، LDL و HDL في نهاية التجربة
 - c. مستقبلات تنشيط البروتيناز 1 (PAR1) في القلب بواسطة ELISA في نهاية التجربة
 - d. نشاط بروتين نقل الكوليسترول استر (CETP) في مصل الدم بواسطة ELISA في نهاية التجربة
4. انقباض القلب:

ستقتل الفئران وستتم إزالة القلوب ، مع توصيل 1 سم على الأقل من الشريان الأورطي في أسرع وقت ممكن لتسجيل الانقباض استجابةً للإبينفرين على Kymograph باستخدام محلول Ringer-lock في درجة حرارة الغرفة.
5. دراسة التشريح المرضي: في نهاية الدراسة تم استئصال القلوب والشريان الأورطي ، وتم غرسها في شمع البارافين وصبغت بالهيماتوكسيلين وايزون وثلاثي كروم ماسون للتحليل النسيجي.

وقد اظهرت النتائج ما يلي :

- ✚ مع الفلودروكورتيزون والكوليسترول: زيادة ذات دلالة احصائية في ضغط الدم .
- ✚ مع الفئران التي سبق معالجتها بالاناستيرابيب والريفاروكسابان والالوجلبتين : انخفاض ذو دلالة احصائية في ضغط الدم بالمقارنة بعقار الفلودروكورتيزون والكوليسترول
- ✚ كما اظهرت النتائج ما يلي
- ✚ مع الفلودروكورتيزون والكوليسترول: زيادة ذات دلالة احصائية في الصوديوم والدهون في الدم

✚ مع الفئران التي سبق معالجتها بالاناسيترايبب والريفاروكسابان والالوجلبتين : انخفاضاً ذو دلالة احصائية في الصوديوم والدهون بالدم بالمقارنة بعقار الفلودروكورتيزون والكوليسترول.

كما اظهرت النتائج ما يلي :

✚ مع الفلودروكورتيزون والكوليسترول : : زيادة ليست ذات دلالة احصائية في معدل ضربات القلب وpR ونقص ليس ذو دلالة احصائية في QT.

✚ مع الفئران التي سبق معالجتها بالاناسيترايبب : نقص ليست ذو دلالة احصائية في معدل ضربات القلب , QT PR مقارنة بعقار الفلودروكورتيزون والكوليسترول .

✚ مع الفئران التي سبق معالجتها بالريفاروكسابان نقص ليس ذو دلالة احصائية في QT . مع عقار الريفاروكسابان بالمقارنة بعقار الفلودروكورتيزون والكوليسترول

✚ الفئران التي سبق معالجتها بالالوجلبتين : نقص ليس ذو دلالة احصائية في QT . مع عقار الالوجلبتين بالمقارنة بعقار الفلودروكورتيزون والكوليسترول .

كما اظهرت النتائج :

✚ مع الفلودروكورتيزون والكوليسترول : : نقص ذو دلالة احصائية في انقباض القلب

✚ مع الفئران التي سبق معالجتها بالاناسيترايبب والريفاروكسابان والالوجلبتين:زيادة ليست ذو دلالة احصائية في معدل انقباض القلب QT مقارنة بعقار الفلودروكورتيزون والكوليسترول



كما اظهرت النتائج ما يلي:

✚ مع الفلودروكورتيزون والكوليسترول: زيادة ذات دلالة احصائية في انزيم CETP في السيرم و PAR1 في نسيج القلب .

✚ مع الفئران التي سبق معالجتها بالاناسيترايبب والريفاروكسابان والالوجلبتين : انخفاضاً ذو دلالة احصائية في انزيم CETP في السيرم و PAR 1 في نسيج القلب.

كما اظهرت النتائج :

✚ مع الفلودروكورتيزون والكوليسترول:نقص ذو دلالة احصائية في معدل انقباض عضلة القلب عند تحفيزها بالنورابينفرين

✚ مع الفئران التي سبق معالجتها بالاناسيترايبب والريفاروكسابان والالوجلبتين : زيادة ذات دلالة احصائية فى انقباض عضلة القلب عند تحفيزها بالنورابينيافرين مقارنة بعقار الفلودروكورتيون والكوليسترول .
كما اظهرت النتائج :

واظهرت نتائج الفحص الباثولوجى باستخدام صبغة الهيماتوكسيلين والايوسين :

مع المجموعة الضابطة : لا يوجد تغيرا فى ترتيب خلايا القلب ولا توجد زيادة فى المسافات البينية ولا يوجد خلايا التهاب او اتساع فى الاوعية الدموية

✚ مع الفلودروكورتيزون والكوليسترول : تغيرا واضحا فى ترتيب خلايا القلب وزيادة فى المسافات البينية وزيادة فى عدد خلايا الالتهاب وزيادة فى احتقان الاوعية الدموية وتورم كما اظهرت زيادة فى سمك جدار الاورطي وترسب الدهون وخلايا الالتهاب به فى المجموعة التي اعطيت عقار الفلودروكورتيزون والكوليسترول .

✚ مع الفئران التي سبق معالجتها بالاناسيترايبب: نقص فى خلايا الالتهاب ونقص ترسب الدهون بالشريان الاورطي .

✚ مع الفئران التي سبق معالجتها بالريفاروكسابان والالوجلبتين :: نقص بشكل ملحوظ فى خلايا الالتهاب .

تم استنتاج ان الالوجلبتين افضل من الريفاروكسابان والاناسيترايبب فى تأثيره كخافض للدهون حيث انه ادى الى انخفاض اكثر فى نسبة الدهون بالدم مقارنة بعقار الريفاروكسابان والاناسيترايبب كما تم استنتاج ان الريفاروكسابان افضل من الالوجلبتين من حيث تأثيره على القلب حيث انه ادى الى انخفاض ذو دلالة احصائية مقارنة بعقار الالوجلبتين

كما تم استنتاج ان الالولجلبتين افضل من الاناسيترايبب حيث ادي الي انخفاضاً ذو دلالة احصائية في CETP في السيروم و PAR1 في نسيج القلب مقارنة بعقار الاناسيترايبب وتم ايضا استنتاج ان الريفاروكسابان افضل من اناسيترايبب حيث ادي الي انخفاضاً ذو دلالة احصائية في PAR1 في نسيج القلب

التحليل الإحصائي

تم تحليل البيانات إحصائياً باستخدام برنامج (SPSS الاصدار 12)