

## الملخص العربي

العديد من الدراسات السابقة قد اجريت فيما يتعلق باستحداث مرض الزهايمر بالتجربة وكذلك الطرق والاستراتيجيات المختلفة في تحسين الاعراض المصاحبه للمرض .

فالدراسة الحالية توضح التأثيرات الوقائية الممكنة بالاضافة الى الاليات المسببة لهذه التأثيرات لكل من عقار التيمبول (Tempol) و عقار التلميسارتان (Telmisartan) بكلا من جرعتيه ذات التركيز الأعلى و الأقل على الفئران المصابة بمرض الزهايمر المستحث بالتجربة. ولكي يتحقق هدف هذه الدراسة تم تصميم نوعين من التجارب أولهما هي تجارب دراسة سلوك (behavioral studies) الفئران لكي تدرس درجة وحدوث مرض الزهايمر بالاضافة الى ثاني هذه التجارب وهي تجارب التحاليل البيوكيميائية او الكيمياء الحيوية (biochemical sets) لدراسة اليات عمل العقارات المختلفة كعقارات تقلل الزهايمر وهذين النوعين من الدراسات تم تأكيدهم بدراسة التحليل النسيجي المرضي (histopathological study)

تم احداث مرض الزهايمر في الفئران عن طريق الحقن الداخلي لجرعة واحدة من الليوبوليسكاريد (0.8 مجم/كجم) وذلك قبل سبعة ايام من التجارب السلوكية على الفئران. تم تقسيم الفئران الى خمس مجموعات كل مجموعة منها تتراوح من 14 - 18 فأرا. تم حقن المجموعة الأولى داخليا ب 1% من محلول التوين 80 وتمثل هذه المجموعة مجموعة الفئران الطبيعية بينما الاربع مجموعات الأخرى تم حقنها داخليا بجرعة واحدة من الليوبوليسكاريد (0.8 مجم/كجم) وتم ترك احد المجموعات الاربعة بدون علاج وتمثل هذه المجموعة المجموعة المصابة بمرض الزهايمر بينما الثلاث مجموعات الأخرى تم اعطاؤهم العلاجات المختلفة يوميا لمدة سبعة ايام منذ حقن الليوبوليسكاريد حيث حقنت مجموعة منهم داخليا بعقار التيمبول (Tempol) بجرعة (100مجم/كجم/يوميا) بينما حقنت المجموعتين الأخريتين داخليا بعقار التلميسارتان (Telmisartan) احدهما تلقت جرعة (0.5 مجم/كجم/يوميا) والأخرى تلقت جرعة (0.1 مجم/كجم/يوميا). وهذه الشذوذات السلوكية والبيوكيميائية والمرضية النسيجية الناتجة من حقن الفئران بالليوبوليسكاريد تماثل الاعراض الاكلينيكية لمرض الزهايمر.

تم دراسة الاثار الوقائية لعقار التيمبول (Tempol) و والتلميسارتان (Telmisartan) على مدلولات مرض الزهايمر باستخدام التجارب السلوكية على النحو الاتي : قياس الذاكرة المكانية الطويلة باستخدام اختبار متاهة موريس (Morris maze) و قياس الذاكرة المكانية القصيرة باستخدام اختبار متاهة ي (Y maze) وقياس الذاكرة الغير المكانية باستخدام اختبار ادراك الأشياء الجديدة (Novel object)

(recognition). وبعد انتهاء الاختبارات السلوكية تم ذبح الفئران وفصل أمخايم حيث أخذت ثلاثة أمخاخ من كل مجموعة للفحص النسيجي المرضي لأنسجة المخ كقشرة المخ والحصين والمخيخ باستخدام الصبغة العادية (H&E) لفحص تلف الانسجة والخلايا العصبية وأيضا تم استخدام صبغة الكوجنو الحمراء (Cogno red) لفحص تجمع الأميلويدبيتا. بينما تم استخدام باقي أمخاخ مجموعات الفئران الأخرى لعملية الفحص البيوكيميائي كقياس كمية الأميلويدبيتا ( $A\beta$ ) كمدلول لمرض الزهايمر و كمية عامل التغذية العصبية المخية (BDNF) كمدلول لسلامة و مرونة الخلايا العصبية وكميات كل من عامل النخر الورمي ألفا ( $TNF-\alpha$ ) و أكسيد النيتريك ( $NOx$ ) و الانزيم المستحث لتصنيع النيتريك اوكسيد ( $iNOS$ ) و الانزيم العصبي لتصنيع النيتريك اوكسيد ( $nNOS$ ) كمدلول من مدلولات الالتهاب بالاضافة الى مدلولات الاجهاد التأكسدي وهي انزيم سوبر اكسيد الديسميوتاز ( $SOD$ ) و النيتروتيروزين ( $NT$ ) و المالوندايديد ( $MDA$ ) و الجلوتاثيون المختزل ( $GSH$ ).

ويمكن تلخيص نتائج الدراسة الحالية في الاتي :

#### تأثير الحقن الداخلي لليبوبوليسكاريد (0.8 مجم/كجم) يشمل الاتي :

- 1- تسبب الليبوبوليسكاريد في انخفاض ملحوظ للذاكرة المكانية والغير مكانية مقارنة بالفئران الطبيعية.
- 2- تسبب أيضا الليبوبوليسكاريد في زيادة ملحوظة في تراكم الأميلويدبيتا (1-42) في النسيج المخي للفئران.
- 3- تسبب أيضا في نقص ملحوظ لعامل التغذية العصبية المخية (BDNF) في أمخاخ الفئران مما يدل على التأثير الضار على سلامة ومرونة الخلايا العصبية.
- 4- لوحظ أيضا الزيادة الواضحة لعامل النخر الورمي ألفا ( $TNF-\alpha$ ) في أمخاخ الفئران.
- 5- كما لوحظ أيضا الزيادة الواضحة في مدلولات الالتهاب والاجهاد النيتروجيني كالانزيم المستحث لتصنيع النيتريك اوكسيد ( $iNOS$ ) والانزيم العصبي لتصنيع النيتريك اوكسيد ( $nNOS$ ) مما أدى في النهاية الى الزيادة الملحوظة ل أكسيد النيتريك ( $NOx$ ) في أمخاخ الفئران كنتيجة لذلك.
- 6- كما تسبب الليبوبوليسكاريد في زيادة ملحوظة لمدلولات الاجهاد التأكسدي كالنيتروتيروزين ( $NT$ ) و المالوندايديد ( $MDA$ ) في أمخاخ الفئران اضافة الى النقص الواضح لمدلولات مضادات الأوكسدة كانزيم سوبر أكسيد ديسميوتاز ( $SOD$ ) و الجلوتاثيون المختزل ( $GSH$ )

تأثير الحقن الداخلي لعقار التيمبول (Tempol) بجرعة (100 مجم/كجم/يومية) على الفئران المحقونة

مسبقا بالليبوبوليسكاريد يشمل الاتي :

- 1- تعزيز ملحوظ في الذاكرة المكانية والغير مكانية مقارنة بالفئران المصابة بضعف الذاكرة نتيجة حقنها بالليوبوليسكاريد.
- 2- تسبب أيضا في زيادة ملحوظة لعامل التغذية العصبية المخية (BDNF) في أمخاخ الفئران مما يدل على استعادة سلامة ومرونة الخلايا العصبية.
- 3- تسبب في انخفاض ملحوظ في تراكم الأميلويدبيتا (1-42) في النسيج المخي للفئران مقارنة بالفئران المحقونة بالليوبوليسكاريد.
- 4- لوحظ أيضا الانخفاض الواضح لعامل النخر الورمي ألفا (TNF- $\alpha$ ) في أمخاخ الفئران.
- 5- كما تسبب في نقص ملحوظ لمدلولات الاجهاد التأكسدي كالنيتروتيروزين (NT) و المالونداالدهيد (MDA) في أمخاخ الفئران اضافة الى الزيادة المتوسطة لمدلولات مضادات الأوكسدة كانزيم سوبر أكسيد ديسميوتاز (SOD) و الجلوتاثيون المختزل (GSH).
- 6- كما لوحظ أيضا النقص الواضح في مدلولات الالتهاب و الاجهاد النيتروجيني كالانزيم المستحث لتصنيع النيتريك اوكسيد (iNOS) و الانزيم العصبي لتصنيع النيتريك اوكسيد (nNOS) مما أدى في النهاية الى النقص الملحوظ لأكسيد النيتريك (NOx) في أمخاخ الفئران كنتيجة لذلك.

#### تأثير الحقن الداخلي لعقار التلميسارتان (Telmisartan) بجرعة (0.5 مجم/كجم/يوميا) على الفئران المحقونة مسبقا بالليوبوليسكاريد يشمل الاتي :

- 1- تعزيز ملحوظ في الذاكرة المكانية والغير مكانية مقارنة بالفئران المصابة بضعف الذاكرة نتيجة حقنها بالليوبوليسكاريد.
- 2- تسبب في انخفاض متوسط في تراكم الأميلويدبيتا (1-42) في النسيج المخي للفئران مقارنة بالفئران المحقونة بالليوبوليسكاريد.
- 3- لوحظ عدم التأثير على عامل التغذية العصبية المخية (BDNF) في أمخاخ الفئران.
- 4- لوحظ أيضا الانخفاض المتوسط لعامل النخر الورمي ألفا (TNF- $\alpha$ ) في أمخاخ الفئران.
- 5- كما لوحظ أيضا النقص المتوسط في مدلولات الالتهاب و الاجهاد النيتروجيني كالانزيم المستحث لتصنيع النيتريك اوكسيد (iNOS) و الانزيم العصبي لتصنيع النيتريك اوكسيد (nNOS) مما أدى في النهاية الى النقص المتوسط لأكسيد النيتريك (NOx) في أمخاخ الفئران كنتيجة لذلك.

6- كما نسب في نقص خفيف لمدلولات الاجهاد التأكسدي كالنيتروتيروزين (NT) و المالونداالدهيد (MDA) في أمخاخ الفئران اضافة الى الزيادة المتوسطة لمدلولات مضادات الأوكسدة كانزيم سوبر أكسيد ديسميوتاز (SOD) و الجلوتاثيون المختزل (GSH).

**تأثير الحقن الداخلي لعقار التلميسارتان (Telmisartan) بجرعة (0.1 مجم/كجم/يوميا) على الفئران المحقونة مسبقا بالليوبوليسكاريد يشمل الاتي :**

1- تعزيز ملحوظ في الذاكرة المكانية والغير مكانية مقارنة بالفئران المصابة بضعف الذاكرة نتيجة حقنها بالليوبوليسكاريد.

2- تسبب في انخفاض ملحوظ في تراكم الأميلويدبيتا (1-42) في النسيج المخي للفئرانمقارنة بالفئران المحقونة بالليوبوليسكاريد.

3- تسبب أيضا في زيادة ملحوظة لعامل التغذية العصبية المخية (BDNF) في أمخاخ الفئران مما يدل على استعادة سلامة ومرونة الخلايا العصبية.

4- لوحظ أيضا الانخفاض الواضح والملحوظ لعامل النخر الورمي ألفا ( $TNF-\alpha$ ) في أمخاخ الفئران لدرجة عودته الى المستويات الطبيعية.

5- كما لوحظ أيضا النقص الواضح في مدلولات الالتهاب والاجهاد النيتروجيني كالانزيم المستحث لتصنيع النيتريك اوكسيد (iNOS) والانزيم العصبي لتصنيع النيتريك اوكسيد (nNOS) والأخير قد تراجع أيضا الى المستويات الطبيعية مما أدى في النهاية الى النقص الملحوظ لأكسيد النيتريك ( $NO_x$ ) في أمخاخ الفئران كنتيجة لذلك.

6- كما نسب في نقص ملحوظ لمدلولات الاجهاد التأكسدي كالنيتروتيروزين (NT) و المالونداالدهيد (MDA) في أمخاخ الفئران اضافة الى الزيادة الملحوظة لمدلولات مضادات الأوكسدة كانزيم سوبر أكسيد ديسميوتاز (SOD) و الجلوتاثيون المختزل (GSH).

وفي الختام لا بد لنا من قول أن عقاري التمبرول والتلميسارتان لهما علاجان واعدان لمرض الزهايمر فهما قادران على تحسين الذاكرة المكانية سواء الطويلة أو القصيرة بالاضافة الى تحسين الذاكرة الغير مكانية كما أنهما قادران على تقليل تراكم الأميلويدبيتا ونقص عامل التغذية العصبية المخية (BDNF) اضافة الى تقليل تكوين عامل النخر الورمي ألفا ( $TNF-\alpha$ ) كما أنهما يدعمان من حالة المخ الدفاعية ضد الاجهاد

التأكسدي والنيتروجيني وكل ذلك يدل على قوة فوائد هذين العقارين. وأخيرا يجب التنويه الى أن الدراسات  
الكلينيكية على العقارين لهي أمر يجب أن يتم التوصية به