

## المخلص العربي

تمت دراسة التأثير الوقائي لثلاثة أدوية من مجموعات مختلفة وهى تيلميرتان وسيناريزين وان-استيل سيستامين، لكل منها آلية عمل مختلفة، و تم إعطاء جرعتين مختلفتين من كل دواء على حده وتم مقارنة تأثير كل واحد منها بتأثير ديكساميثازون (بجرعة 1 مجم/كجم/يوم) كدواء قياسي على مرض الربو الشعبى المُحدث تجريبيا فى الجرذان.

ولتحقيق هذا الهدف ، تم إحداث الربو الشعبى تجريبيا فى الجرذان باستخدام بروتين بياض البيض (الأوفا) وذلك باستثارة الجرذان بالحقن بالبطن لمعلق الأوفا وهيدروكسيد الألومنيوم فى اليوم الأول والثانى والثالث والحادى عشر من بداية التجربة ، ثم التنقيط لمحلول الملح(300 ميكروليتر) المحتوى على 1.5 مجم من الأوفا بالأنف فى اليوم العشرين والحادى والعشرين والثانى والعشرين وذلك لإحداث المرض ، وقد تم إعطاء الأدوية المختبرة بالفم لمدة أسبوعين قبل التنقيط بالأنف وكذلك خلال أيام التنقيط بالأنف. تم أخذ عينات الدم وغسول القصبات والحويصلات الهوائية وكذلك أنسجة الرئة بعد أربع وعشرين ساعة من آخر مرة من التنقيط بالأنف.

تم قياس التأثير الوقائي للأدوية المختبرة على:

- 1- وظائف التنفس مثل الحجم المدى (TV) و ذروة معدل التدفق الزفيرى (PEFR).
- 2- قياس مستوى الجسم المضاد اميونوجلوبيولين إي (IgE) فى مصل الدم .
- 3- بالإضافة إلى العدّ المطلق للحمضيات من خلايا الدم البيضاء (خلايا الإيزينوفيل) فى

غسول

القصبات والحويصلات الهوائية.

- 4- وكذلك المستوى الكلى لأكسيد النيتريك فى غسول القصبات والحويصلات الهوائية .

- 5- أيضا قياس مدلولات الإجهاد التأكسدى مثل الجلوتاثيون المختزل والسوبر أكسيد

ديسميوتيز و مالون ثنائى ألدهيد فى أنسجة الرئة.

- 6- قياس مستوى الوسائط الالتهابية مثل: عامل الورم المؤدى للتآكل- الفا ( $TNF-\alpha$ )

والإنترليوكن رقم 5 ( $IL-5$ ) فى أنسجة الرئة .

- 7- علاوة على ذلك فحص هيستوباثولوجى لمقاطع من أنسجة رئات الجرذان .

## ويمكن تلخيص أهم نتائج البحث كما يلي:-

1. أدى إحداث الربو بالأوفا إلى إنخفاض ملحوظ لكل من الحجم المدى و ذروة معدل التدفق الزفيرى ، وعندما تم إعطاء ديكساميثازون حدثت زياده ملحوظة لوظائف التنفس.
2. أدى إعطاء كل من تيلميرتان وسيناريزين و ان-استيل سيستايين كل منهم بجرعتين مختلفتين للجرذان المصابة بالربو الشعبى إلى ارتفاع كل من الحجم المدى و ذروة معدل التدفق الزفيرى ارتفاعا ملحوظا.
3. أدى إحداث الربو بالأوفا إلى ارتفاع ملحوظ فى مستوى الجسم المضاد (IgE) ، بينما انخفض المستوى بالعلاج بالديكساميثازون انخفاضا ملحوظا.
4. سبب إعطاء كل من تيلميرتان وسيناريزين و ان-استيل سيستايين كل منهم بجرعتين مختلفتين للجرذان المصابة بالربو الشعبى خفض مستوى الجسم المضاد فى مصل الدم انخفاضا ملحوظا.
5. أدى إحداث الربو الشعبى بالأوفا إلى ارتفاع ملحوظ لكل من العدّ المطلق للحمضيات وكذلك المستوى الكلى لأكسيد النيتريك فى غسول القصبات والحويصلات الهوائية ، بينما انخفض انخفاضا ملحوظا بإعطاء ديكساميثازون.
6. أدى إعطاء كل من تيلميرتان وسيناريزين و ان-استيل سيستايين كل منهم بجرعتين مختلفتين للجرذان المصابة بالربو الشعبى إلى انخفاض ملحوظ فى المستوى الكلى لأكسيد النيتريك فى غسول القصبات والحويصلات الهوائية ، علاوة على ذلك أن كلا من تيلميرتان وان-استيل سيستايين فى جرعتين مختلفتين أحدثا انخفاضا ملحوظا فى العدّ المطلق للحمضيات وكذلك الجرعة الأعلى من سيناريزين بينما لم تحدث الجرعة الصغيرة انخفاضا ملحوظا فى العدّ المطلق للحمضيات.
7. أدى إحداث الربو الشعبى بالأوفا إلى ارتفاع معايير الإجهاد التأكسدى فى أنسجة الرئة ، مما نتج عنه تقليل مستوى الجلوتاثيون المختزل وخفض نشاط السوبر اكسيد ديسميوتيز وكذلك زيادة مستوى مالون ثنائى ألدهيد ، بينما إعطاء ديكساميثازون قد نتج عنه رفع مستوى الجلوتاثيون المختزل و نشاط السوبر اكسيد ديسميوتيز وتقليل مستوى مالون ثنائى ألدهيد.

8. أدى إعطاء كل من تيلميرتان وسيناريزين و ان-استيل سيستايين كل منهم بجرعتين مختلفتين للجرذان المصابة بالربو الشعبي إلى إحداث زيادة ملحوظة فى مستوى الجلوتاثيون المختزل وانخفاض ملحوظ فى مستوى مالون ثنائى أدهيد، بالإضافة إلى زيادة نشاط السوبر اكسيد ديسميوتيز فى الجرذان التى عولجت بكل من جرعتي تيلميرتان ، بينما زادت زيادة ملحوظة فقط مع الجرعات العالية من سيناريزين وان-استيل سيستايين بينما لم تتأثر بالجرعات الصغيرة لهما.

9. كما أدى إعطاء الأوفا إلى زيادة ملحوظة فى معايير الالتهاب مثل عامل الورم المؤدى للتآكل-الفا وكذلك مستوى الانترليوكين رقم 5 فى النسيج الرئوى ، والذى تم خفض مستوياتهم بالعلاج بالديكساميثازون انخفاضا ملحوظا .

10. ومن الملفت للنظر أنه عند إعطاء كل من تيلميرتان وسيناريزين وان-استيل سيستايين كل منهم بجرعتين أدى إلى انخفاض ملحوظ لعامل الورم المؤدى للتآكل-الفا والانترليوكين رقم 5 فى الأنسجة الرئوية.

11. و ظهر من الفحص الهستوباثولوجى تأثير الأوفا على مقاطع بالرئة ، حيث تم إحداث إتلاف شديد فى الأنسجة البنائية للشعب والحويصلات الهوائية ، علاوة على ذلك ارتشاح شديد للخلايا الالتهابية وخاصة الإيزينوفيل (الخلايا الحامضية) ، وعند إعطاء ديكساميثازون خفض حدة التلف إلى ما يقارب الطبيعى لإنسجة الرئة.

12. أدى إعطاء كل من تيلميرتان وسيناريزين و ان-استيل سيستايين كل منهم بجرعتين مختلفتين للجرذان المصابة بالربو إلى تحسين نسيج بناء الرئة وقللت من ارتشاح خلايا الالتهاب حول الأوعية الدموية وكذلك حول القصبات الهوائية وخاصة فى الجرعات الأعلى للأدوية المختبرة .

### يمكن الوصول إلى ما يلى من النتائج السابقة:-

1. لقد اثبت نظام الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون دوره المحتمل فى التسبب فى الربو الشعبى.

2. وتشير النتائج المتحصل عليها سابقا أن تيلميرتان - مُغلق مستقبلات الأنجيوتنسين II - قد يكون له تأثير وقائى محتمل ضد الربو الشعبى المُحدث تجريبيا فى الجرذان ربما يرجع ذلك إلى تأثيره الموسع للشعب الهوائية وكذلك تأثيره كمضاد للأكسدة وتأثيراته المضادة للالتهابات.

3. وضوح دور قنوات الكالسيوم فى تدهور حالة الربو الشعبى وعلاقتها بضيق التنفس و انتاج السيتوكينات.

4. اوضح السيناريزين- مُغلق قنوات الكالسيوم- تأثيراً وقائياً محتملاً كمضاد للأكسدة و موسع للشعب الهوائية وكذلك كعامل مضاد للالتهاب بالإضافة إلى تأثيره على الجسم المضاد اميونوجلوبيولين إى.

5. وأوضحت ايضا النتائج الدور المهم للجهد التأكسدى فى الالتهاب المسبب للربو الشعبى.

6. أظهرت النتائج التأثير الوقائى المحتمل لان-استيل سيستايين على الربو الشعبى المُحدث تجريبياً فى الفئران.

7. يمكن أن تُستخدم هذه الدراسة فى الكشف عن أدوية جديدة من مجموعات مختلفة لكل منها آلية عمل مختلفة تستخدم بشكل فعال للحماية من مرض الربو الشعبى وبالتالي التخلص من مشاكل استخدام الكورتيزون نظراً لما له من آثار جانبية والتعود عليه وفقدان تأثيره.

• يمكن ان نستخلص أن تلميزرتان و سيناريزين وان-استيل سيستايين هى مواد جيدة كمضادة للربو الشعبى مع فاعلية مماثلة للديكساميثازون ، وقد تكون واعدته لإجراء المزيد من التجارب السريرية للوقاية من نوبات الربو الشعبى فى الإنسان.