

التقصي عن فعالية مشاركة حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II

(لوزارتان losartan) مع القشرانيات السكرية

في معالجة مرض التهاب المفاصل الروماتويدي بعد تحريضه عند الجرذان

إشراف الأستاذة الدكتورة

سوسن الماضي**

إعداد طالبة الماجستير

رنا ماخوس*

مشاركة المدرس الدكتور

شريف بركات***

الملخص

خلفية الدراسة وهدفها: إن مرض التهاب المفاصل الروماتويدي مرض مزمن يسبب العجز، وكل الأدوية المستخدمة لمعالجته تحمل العديد من الآثار الجانبية الخطيرة، وهدف هذه الدراسة هو تقصي فعالية حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين « لوزارتان losartan » في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي ومدى فعاليتها لدى مشاركتها مع القشرانيات السكرية، وذلك على الجرذان الممرض لديها هذا المرض.

المواد والطرائق: أُجريت الدراسة على جرذان ذكور Wistar حقنت بعامل فرويند الكامل (CFA) complete adjuvant (CFA) freund' بهدف استحداث المرض، وتم تقصي فعالية لوزارتان losartan، وفعالية مشاركته مع ديكساميثازون dexamethasone بجرعة مخفضة، وقورنت فعاليتها مع فعالية dexamethasone بجرعة عالية ومنخفضة. حيث أعطيت هذه الأدوية في اليوم 12 من حقن CFA حتى نهاية التجربة (اليوم 28 من حقن CFA)، وفي نهاية العمل عزلت مفاصل الكاحل من المجموعات كلها لأجل إجراء دراسة نسيجية.

النتائج: خفف losartan فقط من ارتشاح الخلايا الالتهابية إلى الزليل synovium إلا أنه لم يخفف فرط تنسج الخلايا الزليلية synovial hyperplasia و تخرب الغضروف، في حين أنّ مشاركته مع جرعة مخفضة من dexamethasone قد خففت من المعالم parameters السابقة كلها وكانت فعالية هذه المشاركة مماثلة لفعالية إعطاء dexamethasone بجرعة عالية.

الاستنتاج: تقود مشاركة losartan مع جرعات مخفضة من القشرانيات السكرية فعالية علاجية مهمة في مرض التهاب المفاصل الروماتويدي ومن ثمّ آثاراً جانبية أقل للقشرانيات السكرية.

كلمات مفتاحية: حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II ، التهاب المفاصل الروماتويدي، القشرانيات السكرية.

* قسم علم تأثير الأدوية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق.

** أستاذة - علم تأثير الأدوية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق.

*** مدرس - علم التشريح المرضي - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

Studying The Effect of The Combination of Angiotensin II Receptor Blockers (Losartan) with Glucocorticoids in the Treatment of Rheumatoid Arthritis after Inducing it in Rats

Rana Makhos *

Sawsan Almadi **

Sharef Barakat ***

Abstract

Background and objective: Rheumatoid arthritis is a chronic disease that lead to disability, and all drugs used to treat it have many side effects, the objective of this study is to investigate the effect of angiotensin receptor blockers «losartan», and their combination with glucocorticoids in the treatment of rheumatoid arthritis, after inducing this disease in rats .

Materials&Methods: We studied this effect in male Wistar rats injected with complete freund' s adjuvant (CFA) to induce this disease. And we investigated the effect of losartan, and its combination with dexamethasone in low dose, we compared too this effect with the effect of dexamethasone in low and high doses, the drugs were administrated On day 12th of the injection of CFA till the end of the experiment (day 28th), and at the end of the experiment, ankle joints from all groups were isolated for histological study.

Results: losartan reduced only the infiltration of inflammatory cells to the synovium, but it didn't reduce synovial hyperplasia and the destruction of the cartilage, but the combination of losartan with low dose of dexamethasone reduced all these parameters, and the efficacy of this combination was equal to the efficacy obtained by dexamethasone in high dose.

Conclusion: the combination of losartan with low dose of glucocorticoids leads to a significant efficacy in the treatment of rheumatoid arthritis, and so, with lower side effects of glucocorticoids.

Key words: angiotensin receptor blockers, rheumatoid arthritis, glucocorticoids.

* Faculty of Pharmacy, Damascus University.

** Ass. Faculty of Pharmacy, Damascus University.

*** Ass. Faculty of Dentistry, Damascus University.

مقدمة:

كما وقد أكدت عدة بحوث أنه من الممكن أن يكون للأنجيوتنسين II دور في مرض التهاب المفاصل الروماتويدي ولاسيما أن كلاً من الانجيوتنسين I و II والإنزيم المحول للأنجيوتنسين angiotensin converting enzyme (ACE) ومستقبلات الانجيوتنسين AT1 تزداد في زليل synovium المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتويدي. (11,12)

ومن المعروف أن مرض التهاب المفاصل الروماتويدي rheumatoid arthritis (RA) من أمراض المناعة الذاتية

الجهازية التي تصيب بشكل أساسي المفاصل الزليلية synovial joints، ويقود في النهاية إلى تخرب هذه المفاصل والعجز disability (13). والعلامة الملحوظة في المراحل المبكرة من المرض هي الوذمة التي تتظاهر سريرياً بتورم المفصل والألم، ولدى تطير المفصل يحدث فرط تنسج في الطبقة الباطنة الزليلية synovial

initima الناجمة عن زيادة تكاثر الخلايا الزليلية synoviocytes بحيث يزداد عدد طبقات الغشاء الزليلي بشكل واضح، كما يكون هناك ارتشاح وافر للخلايا الالتهابية وحيدة النواة إلى الزليل ويزداد هذا الارتشاح بشكل متعاقب، ويصبح هذا الزليل المتضخم قادراً على أن يغزو الغضروف والعظم ويسمى عندها (السبل pannus)، ويقوم بتحرير كميات كبيرة من الميتالوبروتياز

metalloprotease المخربة للغضروف والعظم. (14) تقاد هذه العمليات بشكل أساسي بتأثير عدد من الستوكينات cytokines والكيموكينات chemokines وجزينات الالتصاق الخلوية التي يتم تنظيم التعبير الجيني عنها بتأثير عدد من عوامل الانتساخ النووية مثل العامل النووي κB (NF κB)، البروتين

المفعل-1

يسهم الأنجيوتنسين II بشكل مهم في الفيزيولوجيا المرضية لارتفاع ضغط الدم، وقصور القلب الاحتقاني، واحتشاء العضلة القلبية، والاعتلال الكلوي السكري (1) وتعد كل من مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين angiotensin receptor blockers (ARBs) من أهم المجموعات الدوائية التي تقلل أو تحجب تأثيرات الأنجيوتنسين II. (2)

فضلاً عن كون أن الأنجيوتنسين II ينظم المقوية الوعائية vascular tone فهو عن طريق تفعيل العامل النووي κB (NF κB) (يزيد انتساخ العديد من السيتوكينات الالتهابية proinflammatory cytokines، جزيئات الالتصاق adhesion molecules، cyclo-oxygenase 2، oxidative stress، الشدة التأكسدية metalloprotease، كما ويسهم في عملية المقاومة للاستماتة الخلوية apoptosis (3,4,5,6)، وإن الوسائط الالتهابية التي يزيد من انتساخها تفعل تراكم الخلايا الالتهابية في موقع الأذية، التي بدورها يمكن أن تنتج الأنجيوتنسين II ومن ثم استدامة الأذية النسيجية. (7)

وهناك العديد من الدراسات التي بدأت تسلط الضوء على دور الأنجيوتنسين II في العديد من الأمراض التي تشكل فيها الحديثة الالتهابية دوراً مهماً في ترقفها مثل تصلب العصيدي atherosclerosis، التهاب كبيبات الكلى glomerulonephritis، التهاب العنقية uveitis، التهاب القولون colitis، وعن الفعالية المحتملة لكل من angiotensin و angiotensin receptor blockers (ARBs) من converting enzyme inhibitors (ACEIs) في التخفيف من شدة هذه الأمراض. (8,9,10)

التقصي عن فعالية مشاركة حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II (لوزارتان losartan) مع القشرانيات السكرية في معالجة مرض التهاب المفاصل الروماتويدي بعد تحريضه عند الجرذان

طرائق العمل: العامل النووي المفعّل activator protein-1(AP-1)

للخلايا التائية

nuclear factor for activation of T cells (NF-AT). (15)

و كما ذكرنا فإن الأنجيوتنسين II يفعل NFkB ، وإن ازدياد مستوياته وازدياد عدد مستقبلاته في زليل مرضى RA يؤكد دوره في هذا المرض، و قد يكون لحجب تأثيراته فعالية في التخفيف من شدة هذا المرض.

هدف البحث:

هدف هذا البحث إلى التقصي عن الفعالية المحتملة لحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II، وكذلك مدى الفعالية الناجمة عن مشاركتها مع جرعات مخفضة من القشرانيات السكرية في التخفيف من حدة مرض التهاب المفاصل الروماتويدي، وذلك على الجرذان المحدث لديها المرض، علماً أن هذه الزمرة الدوائية المختارة لاختبار فعاليتها المحتملة في معالجة هذا المرض تعدّ من المجموعات الدوائية التي لم يعرف لها حتى الآن آثار جانبية خطيرة في حين أن الزمر الدوائية المعتمدة في المعالجة كلّها سواء كانت القشرانيات السكرية أم الأدوية المعدلة لسير المرض أو العوامل البيولوجية لا تخلو من الآثار الجانبية الخطيرة.

المواد:

أجري البحث على جرذان ذكور من نوع Wistar، وقد تم الحصول عليها من شركة لين الخاصة بحيوانات التجربة. المواد الدوائية: ديكساميثازون صوديوم فوسفات dexamethasone sodium phosphate لوزارتان بوتاسيوم losartan potassium، تم الحصول عليها من شركة أوبري للصناعات الدوائية.

عامل فرويند الكامل complete Freund's adjuvant المستعمل لتحريض المرض تم الحصول عليه من شركة Sigma-Aldrich الأمريكية.

أنجز العمل على الجرذان في حواضن حيوانات التجربة في كلية الصيدلة بجامعة دمشق، وقد أجريت الدراسة على 90 جرذاً كان وزنها الوسطي عند تحريض المرض 238.4 غ وقد وزعت على ست مجموعات كل مجموعة تحوي خمسة عشر جرذاً، كالاتي:

1- مجموعة طبيعية تتناول الطعام والماء الخاص بها فقط، حقنت بمصل ملحي تحت الجلد في القدم بدلاً من العامل المحرض لحدوث التهاب المفاصل complete Freund's adjuvant (CFA).

2- مجموعة حقنت بـ CFA بهدف استحداث المرض والمسمى عند الجرذان (AA) adjuvant arthritis بقيت من دون علاج.

3- مجموعة حقنت بـ CFA و أعطيت losartan بجرعة 15 ملغ/كغ كل 48 ساعة حقناً تحت الجلد .

4- مجموعة حقنت بـ CFA و أعطيت dexamethasone بجرعة 0.05 ملغ/كغ كل 24 ساعة حقناً عضلياً. (حددت الجرعة اعتماداً على ما يكافئ جرعة prednisone المستخدمة عادة في معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي)[16]

5- مجموعة حقنت بـ CFA و أعطيت losartan بجرعة 15 ملغ/كغ حقناً تحت الجلد كل 48 ساعة و dexamethasone بجرعة 0.025 ملغ/كغ كل 24 ساعة حقناً عضلياً.

6- مجموعة حقنت بـ CFA وأعطيت dexamethasone بجرعة 0.025 ملغ/كغ كل 24 ساعة حقناً عضلياً.

(إن اعتماد جرعة losartan المطبقة في هذا البحث كان استناداً إلى البحث الذي أجراه Price A وزملاؤه والتي كانت آمنة ولم تسبب تبدلات في ضغط الدم)(12).

محم بدرجة حرارة (64 °م) لنزع الماء، ومن ثم أزيل الشمع بوضع الصفائح في حمامات من الكزيلول ثم الكحول، ومن ثم في حمامات مائية لإزالة الكحول، بعد ذلك وضعت في محلول الهيماتوكسلين، ثم غسلت عدة مرات بالماء، ومن ثم وضعت في محلول الأيوزين، وبعدها في حمامات مائية ومن ثم كحولية، وبعدها وضعت في الكزيلول، ومن ثم وضعت عليها الساترات ومن ثم كانت جاهزة للقراءة تحت المجهر الضوئي.

أجريت الدراسة النسيجية في مخابر التشريح المرضي في كلية طب الأسنان بجامعة دمشق.

الدراسة الإحصائية

قيمت الأهمية الإحصائية للفروق بين هذه المتوسطات بتطبيق كل من اختبار

Kruskal-Wallis ومن ثم اختبار multiple comparison وDunn s، وعدت قيمة $p < 0.05$ مهمة إحصائياً. (قورنت نتائج الدراسة النسيجية لمفاصل الكاحل المأخوذة من القدم اليمنى فقط من كل جرد، ومن ثم قورنت نتائج هذه الدراسة من أجل كل المعالم بشكل مفرد ومن أجل الدرجة الكلية لهذه المعالم ما بين مجموعات الدراسة، وهنا ذكر متوسط هذه القيم من أجل كل مجموعة).

تقييم النتائج:

قيمت المعالم النسيجية على الشكل الآتي:

عدد طبقات الغشاء الزليلي:

(1-3) تعطى الدرجة 0، (4-5) تعطى الدرجة 1، (< 5)

تعطى الدرجة 2

الرشاحة الالتهابية تحت الغشاء الزليلي:

لا يوجد رشاحة تعطى الدرجة 0، رشاحة خفيفة تعطى

الدرجة 1، رشاحة متوسطة تعطى الدرجة 2، رشاحة

شديدة تعطى الدرجة 3

درجة تخرب الغضروف:

وقد استعمل dexamethasone في هذا البحث الذي تمت فيه أيضاً دراسة التأثيرات الاستقلابية الناجمة عن إعطاء القشرانيات السكرية مدة طويلة وقائياً على هذا النموذج الحيواني، وهذا لم يتم التطرق له هنا، إذ إن dexamethasone يعدّ الدواء المختار من مجموعة القشرانيات السكرية لتحريض الاضطرابات الاستقلابية عند حيوانات التجربة. (17)

وقد أعطيت هذه الأدوية بدءاً من اليوم 12 من تحريض المرض ومن ثم مدة 28 يوماً بعد تحريضه، أمّا استحداث المرض فكان بحقن CFA في أخمص القدم اليمنى للجرذان ومرة واحدة بما يعادل 0.5 ملغ من المتفطرة السلية (Mycobacterium Tuberculosis) المقتولة المعلقة في زيت معدني (18,19)

وفي نهاية العمل، أعطي جرعة عالية من الإيتر بحيث سببت موت الجرذان وعزلت مفاصل الكاحل فقط من القدم اليمنى التي حقنت بـ CFA لمجموعات الدراسة نظراً إلى كون الإصابة فيها كانت شديدة، وذلك من أجل إجراء الدراسة النسيجية.

طرائق العمل في الدراسة النسيجية:

لقد تم وضع مفاصل الكاحل المعزولة مباشرة في الفورمول (4%) إلى حين إجراء الدراسة النسيجية، وقد أزيل في الخطوة الأولى تكلس هذه المفاصل، وذلك بوضعها في حمض الأزوت بتركيز 5% تقريباً مدة 10 أيام.

بعد ذلك وضعت في حمامات كحولية، ومن ثم في حمامات من الكزيلول، وبعدها في البارافين المنصهر (بدرجة 50 °م) ووضعت في قوالب الصب وتركت حتى تبرد من أجل عملية التقطيع، ثم قطعت إلى عدة شرائح بسماكة 5 ميكرونات، ووضعت الشرائح في وعاء حاوٍ على الماء بدرجة حرارة (37 °م) وفرشت بعد تقطيعها على الصفائح الزجاجية، ومن ثم وضعت الصفائح في

تراكيز عامل نخر الورم (tumor necrosis factor) TNF α في زليل الجرذان التي حرض لديها RA، وذلك عندما أعطي علاجياً (12)، أما الدراسة التي أجراها Nikbacht F وزملاؤه، فقد أكدت أن enalapril وهو أحد مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، يملك تأثيراً مهماً في الإقلال من تشكل السبيل وفرط تنسج الزليل عندما أعطي للأرانب، وذلك بعد أن حرض لديها التهاب المفاصل الروماتويدي. (20)

كما قد أثبت Dalbeth N أنه لدى إعطاء Quinapril عند فئران حرض لها التهاب المفاصل الروماتويدي فقد خفف من شدة المرض عندما أعطي بعد تحريض هذا المرض، وانخفضت مستويات TNF α بنسبة 27%. (21)

المناقشة:

إن فعالية losartan في الإقلال من شدة ارتشاح الخلايا الالتهابية إلى الزليل ناجمة عن دوره في معاكسة تأثيرات الأنجيوتنسين الذي يعدُّ واحداً من عوامل متعددة تسهم في تفعيل عامل الانتساخ (NF κ B)، ومن العوامل الأخرى التي تفعل NF κ B: TNF α ، الإنترلوكينات-IL-1، IL-17، IL-2، ونقص الأوكسج. (15) وفي هذه الدراسة فقد طبقت المعالجة بدءاً من اليوم 12 من حقن CFA، بهدف التحقق من فعالية هذه الأدوية بعد حدوث المرض، حيث تمثل هذه المرحلة عند النموذج الحيواني مرحلة الإصابة المزمنة (22,23)، ولكن خلال المراحل المبكرة التي تلي حقن CFA (بعد 3 أيام) يزداد تفعيل NF κ B في الزليل (24)، ومن ثمَّ نستطيع أن نفسر عدم كفاية تأثيرات losartan في منع حدوث التخرب الشديد للمفصل بأن تطبيقه بعد تحريض المرض لم يحقق ضبطاً سريعاً للاستجابة الالتهابية التي كانت قد بدأت بسرعة بعد حقن CFA، في حين إعطاء dexamethasone بجرعة عالية ومشاركة الجرعة المخفضة منه مع losartan قد أسهم

لا يوجد تخرب تعطي الدرجة 0، يوجد تخرب خفيف تعطي الدرجة 1، يوجد تخرب متوسط تعطي الدرجة 2، يوجد تخرب شديد للغضروف يطال العظم المتوضع تحته تعطي الدرجة 3.

النتائج:

لاحظنا أن حقن CFA عند مجموعة AA غير المعالجة قد سبب حدوث زيادة في عدد طبقات الغشاء الزليلي وارتشاحه بالخلايا الالتهابية وأذية للغضروف بنسبة مهمة، وذلك لدى المقارنة بالمجموعة الطبيعية، أي كان هناك فرق جوهري بين المجموعة التي حرض لديها المرض والمجموعة الطبيعية ($p < 0.0001$)، وقد حقق losartan فعالية ملحوظة في التخفيف من الرشاحة الالتهابية فقط ($p < 0.05$) ولم يكن فعالاً في التخفيف من الزيادة في تكاثر الخلايا الزليلية و من الأذية الغضروفية، وذلك لدى مقارنته بالمجموعة المريضة غير المعالجة ($p > 0.05$)، ولكن مشاركته مع جرعة مخفضة من dexamethasone قد حققت فعالية علاجية مماثلة لفعالية dexamethasone وحده بالجرعة العالية ($p > 0.05$)، أي لم يكن هناك فرق جوهري ما بين المجموعة التي أعطيت dexamethasone بجرعة عالية وتلك التي أعطيت المشاركة الدوائية، ولكنها لم تقارب حالة المفصل من الوضع الطبيعي، وذلك لدى مقارنة مجموعة المشاركة بالمجموعة الطبيعية ($p < 0.05$)، ويبيد الجدول (1) والشكل (1) نتائج الدراسة النسيجية، وتوضح الأشكال (2)، (3)، (4)، (5)، (6)، (7) نماذج عن مقاطع نسيجية لمفصل الكاحل عند مجموعات الدراسة.

المقارنة بالدراسات العالمية:

أظهر البحث الذي أجراه Price A وزملاؤه أن losartan قد خفف من تورم المفصل بنسبة مهمة إحصائياً، وقلل من

بشكل سريع وبدرجة كافية في ضبط مستويات هذه الوسائط. فمن المعروف أن القشرانيات السكرية تثبط الاستجابة الالتهابية من خلال عدة آليات ناجمة عن ارتباط مستقبلاتها مع عنصر الاستجابة للقشرانيات السكرية في DNA الذي ينجم عنه تفعيل أو تثبيط انتساخ عدد من الجينات، فهي تزيد من اصطناع lipocortin-1 وهو بروتين مضاد للالتهاب يثبط phospholipase A2 α مما يؤدي إلى تثبيط اصطناع اللوكوترينات leukotrienes والبروستاغلاندينات prostaglandins، وتثبط التعبير الجيني لإنزيمات الميتالوبروتيناز المسؤولة عن تدرك الغضروف (25). كما أنها تتداخل مع عوامل الانتساخ النووية (NF- κ B, AP-1, NF-AT) وتثبط فعاليتها الانتساختية لعدد من الجينات المرمة للوسائط الالتهابية. إن الجرعات المنخفضة من القشرانيات السكرية يمكن أن تؤثر في مستوى عوامل الانتساخ وتثبط تفعيلها وخاصة NF- κ B (26)، في حين تحتاج تأثيراتها على مستوى عنصر الاستجابة للقشرانيات السكرية إلى جرعات أعلى، وهذا ما يفسر فعالية dexamethasone 0.025 في التخفيف من الرشاحة الالتهابية التي لم تكن كافية بشكل يمنع

حدوث الأذية الشديدة للمفصل، وقد حقق إعطاء dexamethasone بجرعة 0.05 تأثيرات علاجية واضحة استطاعت أن تقي نسبياً من شدة تخرب الغضروف، ولكنها لم تسهم في ذلك بشكل تام. مما سبق نجد أن الآلية المرضية للتهاب المفاصل الروماتويدي متعددة العوامل ومعقدة بحيث لم تستطع أي من العلاجات السابقة أن تمنع حدوث الأذية الغضروفية، ولكن إعطاء dexamethasone 0.05 والمشاركة بين losartan و dexamethasone 0.025 قد أسهمت بنسبة هامة في التخفيف منها.

الاستنتاج:

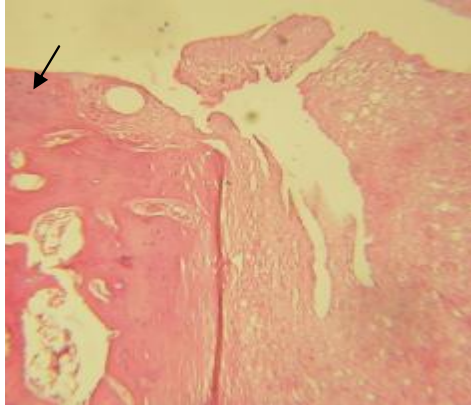
أبدى losartan فعالية علاجية مهمة في التخفيف من الحدتية الالتهابية، وزادت أهميتها لدى مشاركته مع القشرانيات السكرية بالجرعات المنخفضة، حيث أدت هذه المشاركة إلى التخفيف من شدة التخرب المفصلي المرافق لمرض التهاب المفاصل الروماتويدي المحرض عند الجردان، ومن ثم إلى نتائج واعدة في المعالجة مع آثار جانبية أقل للقشرانيات السكرية.

الجدول 1: متوسط نتائج الدراسة النسيجية عند المجموعات المدروسة

الدرجة الكلية (0-8)	درجة تخرب الغضروف (0-3)	ارتشاح الخلايا الالتهابية (0-3)	عدد طبقات الغشاء الزليلي (0-2)	المعلم المجموعة
0.14	0	0.14	0	طبيعية
6.87	2.6	2.6	1.67	مریضة
3	1.27	1	0.73	Dexa 0.05
5.33	2.13	1.67	1.53	Dexa 0.025
3.29	1.43	1.07	0.79	مشاركة
5.47	2.2	1.73	1.53	Losartan

التقصي عن فعالية مشاركة حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II (لوزارتان losartan) مع القشرانيات السكرية في معالجة مرض التهاب المفاصل الروماتويدي بعد تحريضه عند الجرذان

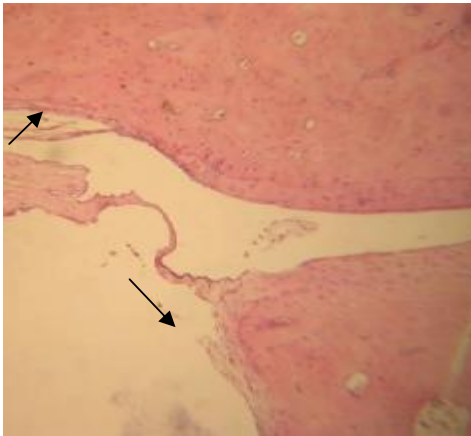
الشكل (1) متوسط الدرجة الكلية لمعالم الدراسة النسيجية عند مجموعات الدراسة



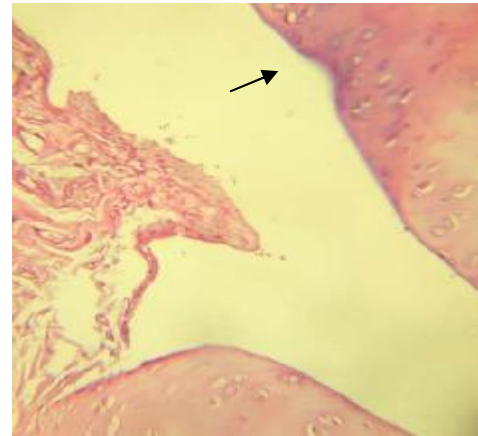
الشكل(3): مفصل الكاحل عند المجموعة التي حرض لديها المرض AA مع ملاحظة التأذي الشديد للغضروف



الشكل (2): مفصل الكاحل السليم عند المجموعة الطبيعية، 1- الغشاء الزليلي، 2- الغضروف، 3- العظم



الشكل(5): مفصل الكاحل عند المجموعة التي أعطيت مشاركة بين 0.025 dexamethasone و losartan حيث نلاحظ امتداد الغشاء الزليلي على سطح الغضروف وإحداث أذية متوسطة الشدة في سطح الغضروف



الشكل (4): مفصل الكاحل عند المجموعة التي أعطيت 0.05 dexamethasone حيث يشير السهم إلى وجود تآكل خفيف في سطح الغضروف ناجم عن تأثير الوسائط الالتهابية المتحررة في المراحل المبكرة من المرض



الشكل (7): مفصل الكاحل عند المجموعة التي أعطيت
dexamethasone 0.025 حيث نلاحظ امتداد الغشاء
الزليلي على سطح الغضروف وإحداثه أذية شديدة في سطح
الغضروف تطل العظم



الشكل (6): مفصل الكاحل عند المجموعة التي أعطيت
losartan نلاحظ امتداد الغشاء الزليلي على سطح
الغضروف ووجود تآكل شديد في سطح الغضروف

References

- 1-Laurence L B; John S L and Keith L P. Renin and angiotensin. Goodman & Gilman's, the pharmacologic Basis of therapeutics, USA, Mc Graw- Hill, 2006, 789-800.
- 2- Bennett PN and Brown M J. arterial hypertension, angina pectoris, myocardial infarction. Clinical Pharmacology, Spain, Churchill livingstone Elsevier, 2008, 415-423.
- 3-Pueyo ME; Gonzalez W and Nicoletti A. Angiotensin II stimulates endothelial cell adhesion molecule -I via nuclear factor- κ B activation induced by intracellular oxidative stress, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20, 645-651.
- 4-UN Das. Angiotensin II behaves as an endogenous pro- inflammatory molecule, JAPI, 53, 2005, 472-476.
- 5-Doris MT; Baby Martin-Mc Nulty and Wang Yi- Xin. Angiotensin II is associated with activation of NfF{ κ }B- mediated genes and down regulation of PPARs in apo E-KO mice. Physiol Genomics, 2002.
- 6-Douillette A; Bibeu-Poirier A and Gravel SP. The proinflammatory actions of angiotensin II are dependent on P65 phosphorylation by I kappa B kinase complex. J Biol Chem, 2006, 281(19), 1375-1384.
- 7-Ruiz-Ortega M; Lorenzo O and Suzuki Y. Proinflammatory actions of angiotensin. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2001, 10, 321-329.
- 8-Hirokozy O; Tsutumo I and Tomohiro K. A possible anti-inflammatory role of angiotensin II type 2 receptor in immune mediated glomerulonephritis during type 1 receptor blockade. Am J pathol, 2006, 169(5), 1577-1589.
- 9- Miyazakai A; Kitachi N and Ohqami K. Anti-inflammatory effect of angiotensin type 1 receptor antagonist on endotoxin- induced uvetis in rats. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2008, 246(5), 747-757.
- 10- Schiffer B; Bunte Ch and Witte J. Comparative effects of AT1 antagonism and angiotensin converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. Am Coll Cardiol, 2004, 44, 362-368.
- 11- Walsh DA; Catravas J and Wharton J. Angiotensin converting enzyme in human synovium: increased stromal [125 I] 351 a binding in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis, 2000, 59, 125-131.
- 12-price A; Lockhart JC and Ferrrell WR. Angiotensin II type 1 receptor as a novel therapeutic target in rheumatoid arthritis. Arthritis and Rheumatism, 2007, 56(2), 444-447.
- 13- Anderoli BE and Carpenter CJ. Rheumatoid arthritis. Cecil essentials of medicine, Saunder (Elsevier), 2004, 729-739.
- 14-Buch M and Emery P. The etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis, Hospital pharmacist, 2002, 9, 5-10.
- 15- Hiroshi O; Thomas PC and Hisashi Y. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: Role of transcription factors. FEBS journal, 2008, 275, 4463-4470.

- 16- Buttgerit F and Straub HR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic disease. *Arthritis & Rheumatism*, 2004, 50(11), 3408-3417 .
- 17-Serino C; Brizzi P and Solinas A. Low dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, Italy, 283, 2002, 367-373.
- 18- Zdenek Z; Daniela F and Berta O. Lack of causal relationship between inducibility /severity of adjuvant arthritis in the rat and disease associated changes in production of nitric oxide by macrophages. *Annals of the Rheumatic Diseases*; 1995, 54, 325-327.
- 19- Yukinori N; Masamichi O and Atsuyuki K. Allodynia and hyperalgesia in adjuvant induced arthritic rats: time course of progression and efficacy of analgesics, *J. Pharmacology and Experimental therapeutics*, 2003, 306(2), 490- 497.
- 20- Nikbacht F; Najafipour H and Dabiri Sh. The effect of enalapril on inflammation and IL-1 β and IL-8 production in chronic arthritis. *DARU*, 2007, 15(4), 193-198.
- 21- Dalbeth N; Edwards J and Fairchild S. The non thiol angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril suppresses inflammatory arthritis. *Rheumatology*, 2005, 44(1), 24-31.
- 22- Bendele A M. Animal models of rheumatoid arthritis *J. Musculoskel Neuron Interact* 2001, 1(4), 377-385.
- 23- Hegen M; Keith J C and Collins M Utility of animal models for identification of potential therapeutics for rheumatoid arthritis,. *Annals of the Rheumatic Disease*, 2008, 67, 1505-1515.
- 24- Keith CJ; Albert LM and Leathurby Y. The utility of pathway selective estrogen receptor ligands that inhibit nuclear factor- κ B transcriptional activity in models of rheumatoid arthritis. *Arthritis Research of Therapy*, 2005,7, 427-438.
- 25.Schoneveld O and Cidlowski JA. Glucocorticoids and immunity, mechanisms of regulation, *Psychoneuroimmunology*,2007, 1(4), 46-61.
- 26- Turk R and Cidlowski JA. Anti-inflammatory action of glucocorticoids, new mechanism of old drugs. *N Engl J Med*, 2005, 353, 1711-1723.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2010/7/5.

تاريخ قبوله للنشر 2010/10/3