

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

كلية العلوم

جامعة فرحات عباس

قسم العلوم الحوية

مذكرة

نيل شهادة الماجستير

في البيوكيمياء و الفيزيولوجيا التجريبية

مقدمة من طرف: عمراوي ناصر

**تأثير المستخلص الميثانولي لنبته الخياطة
(*Teucrium polium* L.) على التهاب المفاصل
المعرض بواسطة الكولاجين II عند الجرذان**

قدمت يوم أمام لجنة المناقشة المتكونة من:

الرئيس:	د. عبد الرحمان بغياني	أستاذ محاضر	بجامعة فرحات عباس سطيف
المشرف:	أ.د. خميسي عرعار	أستاذ	بجامعة فرحات عباس سطيف
الأعضاء:	د. الصديق خنوف	أستاذ محاضر	بجامعة فرحات عباس سطيف
	د. صليحة دحامنة	أستاذة محاضرة	بجامعة فرحات عباس سطيف

الفهرس

I.....	التشكرات
III.....	الملخص بالعربية
IV.....	الملخص بالانجليزية
V.....	الملخص بالفرنسية
VI.....	قائمة المختصرات
VII.....	قائمة الأشكال
VIII.....	قائمة الجداول
01	مقدمة
02.....	الفصل الأول: التهاب المفاصل الرثوي
02.....	1. انتشار التهاب المفاصل الرثوي
03.....	2. أسباب المرض
03.....	1.2. العوامل الهرمونية
03.....	2.2. العوامل الوراثية
04.....	3.2. العوامل المعدية
04.....	3. المظاهر السريرية لالتهاب المفاصل الرثوي
05.....	4. المظاهر المفصالية
05.....	1.4. اليد و المعاصم و المرافق
07.....	2.4. الكتف و العمود الفقري
07.....	3.4. مفاصل الورك و الركبة و القدم
08.....	5. المظاهر خارج مفصالية
08.....	1.5. العقد الرئوية
09.....	2.5. التهاب الأوعية وأمراض القلب
10.....	3.5. ضعف العضلات
10.....	4.5. المظاهر البصرية
11.....	5.5. أمراض الرئة
11.....	6. آليات تطور التهاب المفاصل الرثوي
14.....	7. التسرب الخلوي
14.....	1.7. البالعات الكبيرة
14.....	2.7. خلايا الفيروبلاست
15.....	3.7. الخلايا المتعادلة
15.....	4.7. الخلايا اللمفاوية
15	1.4.7. الخلايا T
16	2.4.7. الخلايا B
16.....	8. وسائط الالتهاب

17.....	1.8. المتعمة.....
17.....	2.8. Eicosanoids.....
18.....	3.8. الجذور الأوكسيجينية والتروجينية النشطة.....
19.....	4.8. إنزيمات metalloproteinases الحشوية.....
20.....	5.8. السيتوكينات.....
21.....	1.5.8. السيتوكينات المحفزة للالتهاب.....
24.....	2.5.8. سيتوكينات ضد الالتهاب.....
25.....	3.5.8. السيتوكينات المنظمة.....
25.....	9. النماذج الحيوانية لالتهاب المفاصل الرثوي.....
27.....	1.9. Adjuvant Arthritis.....
27.....	2.9. الالتهاب المفصلي المحرض بواسطة الجدار الخلوي streptococci.....
28.....	3.9. التهاب المفاصل المحث بواسطة الكولاجين.....
28.....	10. علاج التهاب المفاصل.....
29.....	1.10. مضادات الإلتهاب الغير ستيرويدية.....
30.....	2.10. غليكوكورتيكويدات.....
30.....	3.10. العقاقير ضد الروماتيزمية المعدلة للمرض.....
32.....	4.10. العلاج البيولوجي.....
32.....	5.10. العلاج النباتي.....
35.....	1.5.10. نبتة <i>Teucrium polium</i> (L.).....
35.....	1.1.5.10. وصف <i>Teucrium polium</i> (L.).....
36.....	2.1.5.10. أهم تأثيرات <i>Teucrium polium</i> (L.).....
37.....	3.1.5.10. أهم الاستعمالات في الطب التقليدي.....
38.....	الفصل الثاني: المواد والطرق.....
38.....	1. المواد.....
38.....	1.1. الحيوانات.....
38.....	2.1. الكواشف و المواد المستعملة.....
38.....	3.1. النبات.....
38.....	2. الطرق.....
38.....	1.2. تحضير المستخلص الميثانولي.....
39.....	2.2. تحريض التهاب المفاصل.....
39.....	3.2. حجم الأودبما.....
40.....	4.2. وزن الجرذان.....
40.....	5.2. تحضير الجرعات العلاجية.....
40.....	6.2. حساب عدد الكريات الدموية البيضاء.....
40.....	7.2. المقاطع النسيجية.....

41.....	8.2. الدراسة الاحصائية
42.....	الفصل الثالث: النتائج والمناقشة
42.....	1. النتائج.....
42.....	1.1. دراسة المعايير الناجمة عن التهاب المفاصل المحرض بواسطة CII.....
43.....	1.1.1. حجم الأديما.....
44.....	1.1.1. الوزن.....
45.....	1.1.1. عدد الكريات الدموية البيضاء.....
46.....	2.1. دراسة الأثر المضاد للالتهاب المفصلي لنبته <i>T. polium</i>
46.....	1.2.1. الجرعة 25 مغ/كغ.....
46.....	1.1.2.1. التأثير على الوزن.....
46.....	2.1.2.1. حجم الأديما.....
47.....	3.1.2.1. عدد الكريات الدموية البيضاء.....
49.....	2.2.1. الجرعة 50 مغ/كغ.....
49.....	1.2.2.1. التأثير على الوزن.....
50.....	2.2.2.1. حجم الأديما.....
51.....	3.2.2.1. عدد الكريات الدموية البيضاء.....
52.....	3.2.1. الجرعة 100 مغ/كغ.....
52.....	1.3.2.1. التأثير على الوزن.....
53.....	2.3.2.1. حجم الأديما.....
54.....	3.3.2.1. عدد الكريات الدموية البيضاء.....
55.....	2. المناقشة
55.....	1.2. تحريض التهاب المفاصل عند الجرذان
56.....	2.2. معالجة الالتهاب المحرض بواسطة المستخلص الميثانولي
58.....	قائمة المراجع

التشكرات

أحمد الله الذي بفضله و عونه تم إنجاز هذا العمل و أشكره بكافئ نعمه

أتقدم بجزيل الشكر إلى الأستاذ عبد الرحمان بغياني الذي لم ييخل علينا بتوجيهاته و نصائحه القيمة طيلة انجاز هذا العمل و على قبوله رئاسة اللجنة

تشكراتي الخالصة إلى الأستاذ الدكتور عرعار خميسي على اقتراحه الموضوع و على كل مساعداته و توجيهاته القيمة خلال انجاز هذا البحث

أشكر الدكتورين الصديق خنوف و صليحة دحامنة على قبولهما مناقشة هذا البحث

الشكر الجزيل لكل من ساهم في انجاز هذا البحث

الإهداء

إلى التي حملتني وهنا على وهن وتحملت مشاق الحياة
لإسعادي وبكت لأضحك وجاعت لأشبع وتحملت هموم الدنيا
في سبيل أن تراني قرير العين مسرورا في ديني ودنياني *
أمي الغالية*

إلى أبي الذي تحمل أعباء وثقل العيش في سبيل أن أكون
رجلا في المستقبل صالحا في أهلي وأمتي.
إلى كل إخوتي وأخواتي .
إلى كل الأصدقاء ودفعة الماجستير كيمياء حيوية وفيزيولوجيا
تجريبية دون استثناء.
إلى كل الذين هم في قلبي ونسيهم قلبي.

الملخص

التهاب المفاصل الرثوي عبارة عن مرض مناعي ذاتي يصيب المفاصل بشكل أساسي. ومن أجل البحث عن الأسباب الحقيقية لهذا المرض والتعرف عن الآلية الأساسية المسؤولة عن تآكل الغضروف والعظم ومحاولة إيجاد علاج فعال له تم اقتراح العديد من النماذج الحيوانية. في هذه الدراسة أستعمل الالتهاب المفصلي المحرض بواسطة الكولاجين II عند الجرذان (*wistar*) من أجل دراسة تأثير المستخلص الميثانولي لنبته *Teucrium* (L.) *polium* التي ينصح بها في الطب التقليدي في علاج العديد من الأمراض.

يتميز التهاب المفاصل المحرض بواسطة الكولاجين II عند الجرذان في هذه الدراسة بـ (1) إصابة متناظرة للأطراف الخلفية وانتفاخ الأرجل بنسبة تصل إلى 180 % في اليوم 21 الذي يصل فيه الالتهاب الحد الأقصى له مقارنة بحجمها الأولي و (2) فقدان الوزن بنسبة 2.75 % و(3) تخریب البنية العامة للمفاصل و(4) يبدأ الالتهاب في الزوال بعد 30 يوما.

تم علاج الجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي يوميا بثلاثة جرعات مختلفة من المستخلص الميثانولي (25 و50 و100مغ/كغ) عن طريق المسلك الشفوي لمدة 21 يوما بعد ظهور العلامات الأولى للالتهاب المفصلي. تم تتبع معايير الالتهاب مثل الوزن وحجم الأودبما وعدد الكريات الدموية البيضاء في الحيوانات العادية والحيوانات المصابة بالالتهاب المفصلي المحرض بواسطة CII والحيوانات المصابة والمعالجة بمستخلص النبتة. دلت النتائج على وجود تغيرات معنوية بين المجموعة المعالجة بـ CII والمجموعة السليمة. أما المجموعة المعالجة فلم يظهر لديها تحسن واضح في الأعراض المرضية ويمكن إعزاء ذلك إلى محتويات المستخلص أو إلى عدم كفاية الجرعات المستعملة.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an auto-immune affection which affects essentially the articulations. For better understanding of mechanisms of the development, maintenance and the possibilities of medication of the disease, various animal models were proposed. In our study, Rheumatoid arthritis was induced by collagen II in rats *albino wistar*, which were used to study the effects of the methanolic extract of *Teucrium polium* L., plant prescribed in traditional medicine for the treatment of several affections.

The arthritis induced in our work, by standard collagen II in the rat is a disease, which spread out over 30 days and was characterized by: (1) a symmetrical affection of the articulation of the posterior legs where swelling gave up to 180 % of its initial volume at the peak of the disease (day 21), (2) loss of the body weight 2,75 %, (3) deformation of the articulations.

Three doses of the extract; 25, 50 and 100 mg / kg of the body weight of the animal, were daily administrated *per os* during 21 days after the appearance of the first signs of arthritis. The effects on the parameters of the inflammation, such as body weight, oedema of the legs, and number of the circulating leucocytes were followed in the normals, rats with collagen induced arthritis (CIA) and in rats with CIA treated with methanolic extract of *Teucrium polium*. Significant differences between the normal and CIA animals were observed. The plant extract have not shown pronounced effects, due probably to either composition of this extract or the amount, which requires to be increased.

RESUME

L'arthrite rhumatoïde est une affection auto-immune qui touche essentiellement les articulations. Pour mieux comprendre les différents mécanismes de développement, de l'entretien de la maladie et les possibilités de médication, divers modèles animaux ont été proposés. Dans notre étude, l'arthrite rhumatoïde est induite par le collagène II chez des rats *wistar* qui sont utilisés pour étudier les effets de l'extrait méthanolique de *Teucrium polium* L., plante prescrite en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs affections.

L'arthrite induite dans notre travail, par le collagène type II chez le rat est une maladie qui s'est étalée sur 30 jours et qui s'est caractérisée par : (1) une atteinte symétrique des articulation des pattes postérieures où le gonflement donne à la patte 180 % de son volume initial au pic de la maladie (21^{ème} jour), (2) perte du poids avoisinant 2.75 %, (3) une déformation de l'articulation.

Trois doses de l'extrait ; 25, 50 et 100 mg / kg de l'animal, ont été administrées quotidiennement *per os* durant 21 jours après l'apparition des signes de l'arthrite chez les rats. Les effets sur les paramètres de l'inflammation tels que le poids corporel, l'œdème des pattes, le nombre des leucocytes circulants ont été suivis chez les animaux normaux, avec arthrite provoquée par le collagène et chez les animaux atteints et traités par les extrait de la plante médicinale. Les effets observés montrent des différences significatives entre les animaux traités par le collagène et les normaux. Les effets de l'extrait de la plante semblent peu prononcés, ceci peut être dû à la composition de l'extrait et/ou à la dose utilisée qui nécessite être augmentée.

قائمة المختصرات

AA: Arachidonic acid
ACR: American Colleague of rheumatology
APC: antigen-presenting cell
DMARDs: disease-modifying antirheumatic drugs
EBV: Epstein–Barr virus
FLS: « fibroblast-like synoviocyte »
GM-CSF: granulocyte macrophage colony stimulating factor
HLA-DR: human lymphocyte antigen DR
IL: Interleukin
LPS: lipopolysaccharide
LTs: leukotrienes
MCP: monocyte chemoattractant protein
MHC: major histocompatibility complex
MIP: macrophage inflammatory protein
MLS: Macrophage-like synoviocytes
MMPs: metalloproteinases
NO: oxyde nitrique
NSAIDs: non-steroidalanti-inflammatory drugs
PGs: prostaglandins
RA: Rheumatoid Arthritis
RANK: « receptor activator of nuclear factor κ B »
RF: rheumatoid factor
RNS: reactive nitrogen species
ROS : reactive oxygen species
TCR: T-cell receptor
TIMP: tissue inhibitor of metalloprotease
TNF: Tumor necrosis factor

قائمة الأشكال

- الشكل 1: يوضح (أ) الإصابة المبكرة للأيدي خلال مرض RA و(ب) صورة ليد مصابة بتشوه العروة وتشوه رقبة البجعة خلال مرض RA و(ج) إنتفاخ المعصم عند المصابين RA.
- الشكل 2: (أ) صورة إشعاعية لمفصل ركبة مريض RA توضح كيس Baker و(ب) صورة لباطن القدم عند مصاب RA توضح تنوعات رأس مشط القدم.
- الشكل 3: يوضح (أ) العقد الرئوية عند المصابين RA طويلة المدى و(ب) العقد الرئوية التي تظهر في المرفق.
- الشكل 4: يوضح (أ) إنطواء سداد الأظافر و(ب) التهاب حاد لأوعية الأصابع مع ظهور غنغرينة مبكرة عند المصابين RA. (ج) قدم مصابة بقرحات مزمنة نتيجة التهاب الأوعية.
- الشكل 5: يوضح (أ) عين مصابة بالتهاب فوق الصلبة و(ب) عين مصابة بالتهاب الصلبة وظهور الصلب الخارق.
- الشكل 6: آلية التطور المرضي للـ RA.
- الشكل 7: أهم السيتوكينات التي تتدخل في التخليق المرضي RA.
- الشكل 8: صورة توضح أوراق وأزهار نبتة (*Teucrium polium* L.).
- الشكل 9: تأثير CIA على حجم أودما عند الجرذان.
- الشكل 10: تأثير CIA على وزن الجرذان بالمقارنة مع المجموعة السليمة.
- الشكل 11: تأثير CIA على الكريات الدموية البيضاء في دم الجرذان.
- الشكل 12: تأثير الجرعة 25 مغ/كغ من المستخلص الميثانولي لنبات *T. polium* على وزن الجرذان المعالجة CIA.
- الشكل 13: تأثير الجرعة 25 مغ/كغ من مستخلص الميثانولي لنبات *T. polium* على حجم أودما الجرذان المصابة بالتهاب المفصلي.
- الشكل 14: تأثير الجرعة 25 مغ/كغ على عدد الكريات الدموية البيضاء عند جرذان المصابة بالتهاب المفصلي.
- الشكل 15: تأثير الجرعة 50 مغ/كغ على وزن الجرذان المصابة بالتهاب المفصلي.
- الشكل 16: تأثير الجرعة 50 مغ/كغ على حجم أودما الجرذان المصابة بالتهاب المفصلي.
- الشكل 17: تأثير الجرعة 50 مغ/كغ على عدد الكريات الدموية البيضاء للجرذان المصابة بالتهاب المفصلي.
- الشكل 18: تأثير الجرعة 100 مغ/كغ على وزن الجرذان المصابة بالتهاب المفصلي.
- الشكل 19: تأثير الجرعة 100 مغ/كغ على حجم أودما الجرذان المصابة بالتهاب المفصلي.
- الشكل 20: تأثير الجرعة 100 مغ/كغ على عدد الكريات الدموية البيضاء للجرذان المصابة بالتهاب المفصلي.

قائمة الجداول

- الجدول 1: المقاييس التي وضعت من طرف الجمعية الأمريكية للروماتيزم ACR من أجل تشخيص RA.
- الجدول 2: أهم السيتوكينات التي يعبر عنها في الغشاء الزلالي عند المصابين RA.
- الجدول 3: أهم النماذج التجريبية للالتهاب المفصلي.
- الجدول 4: أهم التأثيرات الجانبية NSAIDs.
- الجدول 5: آلية تأثير والتأثيرات الجانبية والجرعات المستعملة من DMARDs في حالة الإصابة RA.
- الجدول 6: العوامل البيولوجية المستعملة في علاج RA وتأثيراتها الجانبية.
- الجدول 7: أهم النباتات المنتشرة في منطقة سطيح والمستعملة في علاج مختلف الأمراض الروماتيزمية.

مقدمة.

يعتبر التهاب المفاصل الرثوي (Rheumatoid Arthritis) من أكثر الأمراض الروماتيزمية انتشارا التي تصيب المفاصل بشكل أساسي. يمس هذا المرض تقريبا جميع دول العالم بنسب متفاوتة. يتميز التهاب المفاصل الرثوي بإصابة إتهابية للغشاء الزلالي تتركز أغلبها على مستوى مفاصل اليد والقدم والركبة بالإضافة إلى العديد من المفاصل الأخرى، كما أنه يعتبر من أمراض المناعة الذاتية حيث عند الإصابة تحدث اختلالات في الجهاز المناعي الذي يهاجم مفاصل الجسم مسببا تآكل الغضروف والعظم مع ظهور العديد من المظاهر الخارج مفصلية. دلت الدراسة الفيزيولوجية لإلتهاب المفاصل الرثوي على تدخل العديد من جزيئات وخلايا المناعة الفطرية والمكتسبة في تطور المرض. تستعمل هذه المكونات كأهداف في البحث عن علاج فعال لهذا المرض (أجسام مضادة والسيتوكينات والمستقبلات).

تستعمل النماذج الحيوانية من أجل البحث عن الأسباب الحقيقية للإلتهاب المفصلي والتعرف عن الآلية (ات) الأساسية المسؤولة عن تآكل الغضروف والعظم بالإضافة إلى محاولة إيجاد علاج فعال لهذا المرض. يعتبر التهاب المفاصل المحرض بواسطة الكولاجين II من بين أهم هذه النماذج التي تستعمل بشكل واسع في دراسة التهاب المفاصل الرثوي عند الانسان.

إن الهدف الرئيسي من علاج هذا المرض هو التخفيف من الآلام والتصلب الذي يصيب المفاصل وتعطيل تطور المرض. من بين أهم الأدوية المستعملة في العلاج مضادات الإلتهاب الستيرويدية والعقاقير ضد الروماتيزمية المعدلة للمرض. أدت التأثيرات السلبية لهذه الأدوية إلى التفكير في طرق علاجية جديدة تكون أكثر فعالية وبتأثيرات سلبية أقل ومن بين أهم هذه الطرق إستعمال النباتات الطبية. تعتبر نبتة *Teucrium polium* L. من بين النباتات المستعملة تقليديا في علاج الأمراض الروماتيزمية.

من الأهداف الرئيسية لهذا البحث محاولة دراسة تأثير المستخلص الميثانولي لنبتة *Teucrium polium* L. على التهاب المفاصل المحرض بواسطة الكولاجين II عند الجرذان.

الفصل الأول: التهاب المفاصل الرثوي

تم وصف التهاب المفاصل الرثوي (RA) لأول مرة من قبل الطبيب الفرنسي Landré-Beauvais سنة 1800، حيث اشتهر باسم "الروماتيزم المزمن" الذي كان يشبه النقرص في الكثير من الخصائص السريرية. أجريت العديد من الأبحاث على هذا المرض الذي أصبح يعرف باسم النقرص الروماتيزمي وفي سنة 1858 أطلق عليه Garrod اسم التهاب المفاصل الرثوي (Kimpel، 2005).

يُعرف التهاب المفاصل الرثوي على أنه مرض مناعي ذاتي (Ziff، 1990) ومزمن والتهابي يصيب المفاصل بشكل أساسي ويعتبر من أكثر الأمراض المفصالية انتشارا (Gabriel وآخرون، 1999). يتميز هذا المرض بإصابة المفاصل بطريقة متناظرة خاصة الصغيرة منها مثل اليد والقدم تؤدي إلى تآكل وتخريب المفاصل. ينتج عن هذا التخريب إعاقة وظيفية تشكل خطرا على حياة المريض (Cohn de Lara، 2006). من أهم مميزات التهاب المفاصل الرثوي التهاب السائل الزلالي وتآكل الغضروف والعظم. مراحل تطور هذا المرض جد معقدة، يتم خلالها تكاثر الخلايا الزلالية التي تتليف ويتشكل الغشاء الزلالي الملتهب (pannus) ثم يتآكل الغضروف والعظم. تتم هذه المراحل المختلفة عن طريق تدخل العديد من الوسائط مثل السيتوكينات والبروستاغلوندينات والانزيمات المحللة. تعتبر السيتوكينات المحفزة للالتهاب وسائط جد مهمة في التهاب المفاصل الرثوي (Feledman وآخرون، 1996a).

1. إنتشار التهاب المفاصل الرثوي

يصيب هذا المرض جميع شعوب العالم، حيث يصيب على العموم بين 1 و 3 % من سكان العالم (Silman وآخرون، 2002) يختلف توزيع المرض من منطقة إلى أخرى حيث يصيب 1 % من سكان الولايات المتحدة الأمريكية (Gabriel وآخرون، 2001؛ Lee وآخرون، 2001)، في حين سجلت أكبر نسبة في الهند (Del Puente وآخرون، 1989)، أما بعض شعوب افريقيا فتملك نسبة منخفضة نسبيا (Adebajo وآخرون، 1994)، وسجلت أقل نسبة من الإصابة في جنوب الصين (Cohen وآخرون، 1993)، ولوحظ أن نسبة الإصابة تكون مرتفعة عند النساء مقارنة بالرجال

وذلك بمعدل 4 حالات إلى حالة واحدة. يصيب التهاب المفاصل الرثوي الإنسان في جميع مراحل الحياة لكن أغلب الإصابات تكون في بين 35 إلى 55 سنة (Arnett وآخرون، 1988).

2. أسباب المرض

يعتبر التهاب المفاصل الرثوي متعدد العوامل، حيث يمكن أن يكون إنطلاق هذا المرض بسبب عوامل نفسية أو هرمونية أو وراثية أو مناعية أو عوامل محيط. يبقى المستضد الذي يسبب إنطلاق المرض غير معروف. يمكن أن يكون هذا المستضد ذو أصل داخلي مثل مستضدات الذات والكولاجين II والعوامل الرئوية أو خارجي مثل بعض العوامل المعدية (بكتيريا أو فيروسات). لكن تبقى الأسباب الحقيقية غير معروفة (Sany، 2003).

1.2. العوامل الهرمونية

تتدخل العوامل الهرمونية في التهاب المفاصل الرثوي وذلك بالاعتماد على العديد من الملاحظات السريرية مثل إصابة النساء بكثرة (Silman وآخرون، 1992) والتغير المفاجيء للمرض خلال الفترة التي تسبق سن اليأس. بالإضافة إلى إمكانية خموده خلال فترة الحمل (Sany، 2003). دلت جميع الدراسات السريرية على وجود تداخل وظيفي بين الجهاز المناعي والجهاز الهرموني، حيث تتدخل الهرمونات الجنسية في الاستجابة المناعية مثل estrogen الذي يعتبر كهرمون منظم للاستجابة المناعية الخلطية، بالإضافة إلى androgens و progesterone التي تعتبر مثبطات طبيعية للمناعة. (Cutolo وآخرون، 2001؛ Cutolo وآخرون، 2004). لا تؤثر الهرمونات الخارجية التي تستعمل كموانع للحمل أو كعلاج هرموني بديل على مرض التهاب المفاصل الرثوي ولكنها تؤثر ظهوره وتنقص من حدته (Sany، 2003).

2.2. العوامل الوراثية

تمثل العوامل الوراثية نسبة 30% من العوامل المسببة لانطلاق التهاب المفاصل الرثوي. تتوافق المورثات في حالة التوأم الحقيقي المصاب بهذا المرض بنسبة 15 إلى 30% على خلاف التوأم الغير حقيقي الذي تقدر نسبة التوافق فيه من 5 إلى 10% (Sany، 2003). دلت الدراسات التي أجريت على انتشار هذا المرض عند العديد من العائلات والتوائم على تدخل معقد متعدد الجينات (MacGregor، 2000). إن أول مورثة اتضح أن لها علاقة بالمرض هي HLA-DR (Weyand،

(1995). حيث لوحظ أن من 70 حتى 90 % من المصابين بهذا المرض حاملين للمستضد HLA-DR4 (40 - 60 %) والمستضد HLA- DR1 (20- 30 %)، (Cofer، 2004).

3.2. العوامل المعدية

تم التعرف منذ وقت بعيد على أن العوامل المعدية من أسباب انطلاق مرض التهاب المفاصل الرثوي، حيث تبين من خلال النماذج الحيوانية التجريبية أن العديد من البكتيريا والفيروسات تسبب انطلاق الالتهاب المفصلي (Maini وآخرون، 1995). تتدخل العوامل الفيروسية (مثل Epstein-Barr virus :EBV) والبكتيرية (مثل *Escherichia coli*) والميكوبكتيرية في انطلاق هذا المرض المفصلي. وقد اقترح أن انطلاق هذا المرض يكون نتيجة تشابه بين بعض مكونات العوامل المعدية وبعض مكونات المفاصل (Klinman، 2003). يعتبر EBV هدفا للأجسام المضادة. تزداد هذه الاستجابة عند المصابين بالمرض مما يؤدي إلى ارتفاع نسبة الاجسام المضادة ضد EBNA (Epstein-Barr Nucléar Antigen)، (مجموعة من البروتينات النووية المعبر عنها من قبل الفيروس أثناء المرحلة البطيئة من العدوى) والاجسام المضادة ضد EA (Early Antigen) و VCA (viral capsid antigen) (البروتينات المعبر عنها اثناء مرحلة تضاعف الفيروس) في المصل والسائل الزلالي للمصابين (Roudier، 2004).

3. المظاهر السريرية لالتهاب المفاصل الرثوي

يظهر عند المصابين آلام مفصلية أثناء النوم والحركة بالإضافة إلى انتفاخ وتصلب للمفاصل. ولقد تم وضع مجموعة من المقاييس من قبل المدرسة الأمريكية للروماتيزم ACR (American Colleague of rhumatology) من أجل تمييز التهاب المفاصل الرثوي عن الامراض المفصلية الاخرى (الجدول 1)، (Eric و Peter، 2004). وبالرغم من أن هذه المقاييس لها درجة عالية من الحساسية والخصوصية الا أنها ليست دقيقة جدا في تحديد التهاب المفاصل الرثوي خاصة في المراحل المبكرة من المرض (Kingsley و Scott، 2007).

الجدول 1: المقاييس التي وضعت من طرف الجمعية الأمريكية للروماتيزم ACR من أجل تشخيص التهاب المفاصل الرثوي (Arnett وآخرون، 1988).

المعايير	تعريف
تصلب صباحي	تصلب مفصلي صباحي يدوم على الأقل ساعة.
إلتهاب مفصلي	إنتفاخ على الأقل 3 مجاميع مفصلية يتم ملاحظتها من قبل طبيب مختص، ويحتل إصابة 14 منطقة مفصلية التي تتمثل في: السلاميات القريبة و سلاميات مشط اليد ومفاصل سلاميات مشط القدم والمعاصم والمرافق والركبة والكواحل.
إلتهاب مفصلي يصيب مفاصل اليد	إنتفاخ على الأقل مجموعة مفصلية ومن بينها المعصم و سلاميات مشط اليد وما بين السلاميات القريبة من محور الجسم.
إلتهاب مفصلي متناظر	إلتهاب مفصلي يصيب في نفس الوقت أغلب المجاميع المفصلية في جهتي الجسم.
العقد الرثوية	عقد تحت جلدية على مستوى التواءات العظمية أو المنطقة المجاورة للمفصل.
العوامل الرثوية	يتم إثبات وجود تراكيز غير عادية من العوامل الرثوية المصلية.
تغيرات في الصور الإشعاعية	تغير في الصور الإشعاعية (RX) على مستوى اليد والمعصم مع وجود تآكل للعظم يتركز على مستوى المفاصل المصابة.

4. المظاهر المفصلية

1.4. اليد والمعاصم والمرافق

تعتبر إصابة الأيدي الأكثر انتشارا حيث لوحظت في حوالي 90 % من الحالات، في أغلب الأحيان تعتبر كمؤشر لبداية المرض (Sany، 2003). تشكل إصابة الأيدي جزءا كبيرا من العجز الذي يسببه التهاب المفاصل الرثوي، حيث تؤدي الإصابة المبكرة للأيدي (الشكل 1 أ) إلى إنتفاخ

سلاميات مشط اليد ومفاصل السلاميات القريبة مع التواء مفاصل راحة اليد وإنحراف الزند بالاضافة إلى العديد من المظاهر الأخرى. يؤدي التهاب الأغشية الزلالية داخل مفاصل سلاميات مشط اليد إلى ضعف الفقرات والبنية المركزية وتفكك الارتبطة المفصالية العرضية. يسمح هذا التفكك بإنحراف مركز المعاصم وإنحراف الزندات المرتبطة بالأصابع (Berney و Khurana، 2005). ينتج عن ضعف الارتبطة الضمنية ثلاثة أنواع من التشوهات لمفاصل السلاميات القريبة هي تشوه العروة وتشوه رقبة البجعة وعدم استقرار السلاميات "instable PIP fing" (الشكل 1 ب) (Pavelka و Rovenský، 2008).

تصاب المعاصم عند أغلب المرضى حيث يلاحظ في بداية المرض تجمع السائل الزلالي بالقرب من المعاصم (الشكل 1 جـ). يضغط هذا السائل على العصب المتوسط مما يؤدي لتشكيل تناذر النفق المعصمي (carpal tunnel syndrom). يمكن أن يؤدي الالتهاب المزمن للأغشية الزلالية إلى انحراف المعصم (Imboden وآخرون، 2007). ينتج عن انحراف المعصم حول ألياف الشدة الظهرية تشوه يعرف باسم "subluxation supination" وعند إصابة الارتبطة داخل عظام المعصم فإن المعصم ككل يصبح غير مستقر (Pavelka و Rovenský، 2008).

تشكل إصابة المرافق نسبة 61 % من مجموع المصابين بعد 15 سنة من الإصابة. سريريا يتم فحص إصابة المرافق بمراقبة الانتفاخ بين نتوءات العضد الجانبية وطرف المرافق، ويجب تمييز الأورام المائية (bursitis) في طرف المرافق. بالرغم من أن الأورام المائية لا تؤثر على حركة المرافق إلا أنها يمكن أن تؤدي إلى نقص الامتداد الكلي وتشكيل انحناءات متصلبة في النهاية (Eric و Peter، 2004).



الشكل 1: يوضح (أ) الإصابة المبكرة للأيدي و(ب) يد مصابة بتشوه العروة وتشوه رقبة البجعة (Berney و Khurana، 2005) و(جـ) إنتفاخ المعصم عند المصابين بالتهاب المفاصل الرثوي (Brooks، 2002).

2.4. الكتف والعمود الفقري

يصاب الكتفان في حوالي 60 % من الحالات على الأقل (Sany، 2003)، كما يمكن أن يكونا موقع بداية الإصابة. تحدث ظاهرة تخریب مفاصل الكتف في أغلب الأحيان نتيجة التهاب الأغشية الزلالية وتآكل وتخریب عظم العضد الرئيسي (Pavelka و Rovenský، 2008). يصاب العمود الفقري في 60 % من الحالات تقريبا، خاصة في حالة التهاب المفاصل المتآكل العقدي. تكون هذه التآكلات بطرق مختلفة (Sany، 2003). يصاب العنق بشكل كبير في التهاب المفاصل الرثوي خاصة بين الفقرات C1 و C2 (Berney و Khurana، 2005). يمكن أن يؤدي تآكل العظام وتفكك الأربطة في هذه المناطق إلى التواء المفاصل (في أغلب الحالات يكون هذا الالتواء صغيرا)، (Imboden وآخرون، 2007).

3.4. مفاصل الورك والركبة والقدم

الإصابة المبكرة لمفاصل الورك نادرة لكنها في حالة إصابتها تسبب عجزا حادا بنسبة 50 % . يفترض أن تآكل الأغشية الزلالية الملتهبة يسبب خروج التجويف العظمي الحرقفي. يؤدي تطور التهاب الأغشية الزلالية للورك إلى عجز حاد، ويرجع هذا العجز الى عدم قدرة المصابين على المشي وعلى كل النشاطات الحيوية التي تعتمد على حركة الورك (Grassi وآخرون، 1998). تكثر إصابة الركبة عند المرضى بالتهاب المفاصل الرثوي حيث تتراوح نسبة الإصابة من 70 حتى 80 % . وبالرغم من عدم إصابتها في بداية المرض إلا أنها يمكن أن تصاب في المراحل المتأخرة. يعتبر كل من ضمور العضلات والانحناءات المتصلبة وكيس Baker (الشكل 2 أ) وعدم القدرة على المشي من الظواهر المتأخرة لالتهاب الأغشية الزلالية للركبة (Grassi وآخرون، 1998). تصاب القدم في أغلب الأحيان في بداية المرض. يتم تآكل مفاصل القدم بنفس الطريقة التي تحدث في مفاصل اليد، حيث تؤدي لتفكك الأربطة وينتج عنها انحراف الحافر وإلتواء لمفاصل باطن القدم في رأس مشط القدم. وفي الكثير من الحالات يخترق رأس مشط القدم البشرة الباطنية للقدم التي تتعفن (الشكل 2 ب)، (Berney و Khurana، 2005).



الشكل 2: (أ) صورة إشعاعية لمفصل ركبة مريض بالتهاب المفاصل الرثوي توضح كيس Baker (sany، 2003) و(ب) صورة لباطن القدم عند مصاب بالتهاب المفاصل الرثوي توضح نتوءات رأس مشط القدم (Berney و Khurana، 2005).

5. المظاهر خارج مفصليّة

يملك 20 إلى 40 % من المصابين بالتهاب المفاصل الرثوي مظاهر خارج مفصليّة وخاصة عند الأفراد ذوي المصل الايجابي مرتفع العوامل الرثوية. تختلف هذه المظاهر في حدتها ومدتها (Scott و Kingsley، 2007). تعتبر كل من الحمى والارهاق والتوعك وتوهن العظام من العلامات السريرية المختلفة التي يمكن أن ترتبط بالمظاهر خارج المفصليّة المختلفة مثل: العقد الرثوية وإصابة جهاز الدوران والرئة والكلية والعين والجهاز العصبي والكبد (Grassi وآخرون، 1998).

1.5. العقد الرثوية

تعتبر العقد الرثوية من الظواهر المميزة لالتهاب المفاصل الرثوي كما أنها تعتبر كمؤشر عن خطورة الإصابة. توجد هذه العقد عند حوالي 25 % من الأفراد المصابين ذوي المصل الايجابي مرتفع العوامل الرثوية. تحتوي العقد الرثوية الناضجة على معقد مناعي مركزي مع منطقة نخرية مغطاة بإكليل من خلايا الفيبروبلاست (الخلايا المولدة للخلايا العضلية) التي تحاط بعلبة من الكولاجين والخلايا الالتهابية المزمنة (Berney و Khurana، 2005). يظهر أغلب العقد الرثوية تحت جلدية مع إحتوائها على امتدادات على السطح ينتشر معظمها في المناطق التي يكثر فيها الاحتكاك أو الضغط. من بين هذه المناطق نذكر المرافق (الشكل 3أ) و طرف المرافق ومفاصل الأصابع (الشكل

3 ب)، كما تنتشر كذلك في الحنجرة والقلب وصمام القلب وأغشية الرئة والرئة والعين وجسر الأنف وصوان الأذن والكلى (Eric و Peter، 2004).



الشكل 3: يوضح (أ) العقد الرئوية عند المصابين بالتهاب المفاصل الرثوي طويلة المدى (Khurana و Berney، 2005) و(ب) العقد الرئوية التي تظهر في المرفق (Kingsley و Scott، 2007).

2.5. التهاب الأوعية وأمراض القلب

يعتبر التهاب جدار الأوعية في الشرايين الصغيرة والأوردة عند المصابين بالتهاب المفاصل الرثوي ذوي المصل الايجابي معقد. من بين الظواهر الأكثر انتشارا نذكر إنطواء سداد الأظافر ونزيف لامع يظهر تحت الأظافر (شكل 4 أ). ينتج عن إتهاب جدار أوعية الشرايين الصغيرة في الجلد تكون قرحات ونخر كبير للجلد (الشكل 4 جـ)، بينما يؤدي إتهاب جدار شرايين الأصابع إلى الغنغرينة المزخرفة (الشكل 4 ب) (Sturrock و McInnes، 1995).

دلت الدراسات على إمكانية إصابة القلب في حالة الالتهاب المفصلي عن طريق العديد من الآليات المختلفة منها: التهاب الأوعية وتشكيل العقد والتهاب صمام القلب والتليف وamyloidosis. يعتبر التهاب الشغاف من أكثر ظواهر القلب شيوعا في التهاب المفاصل الرثوي. يحدث التهاب الشغاف بشكل كبير عند المصابين ذوي المصل الايجابي، كما أنه يرتبط بنشاطية المرض وظواهر خارج مفصلية أخرى (Berney و Khurana، 2005).



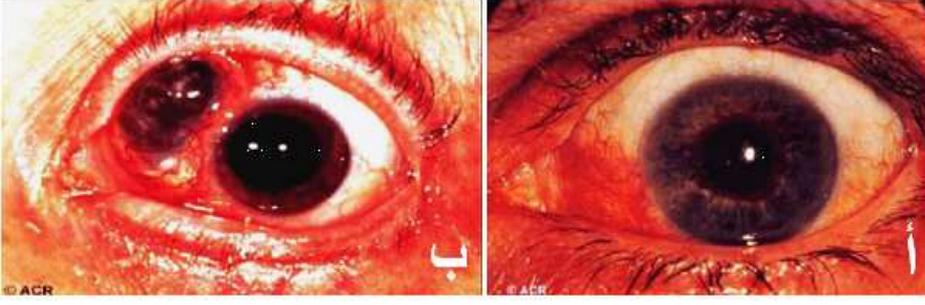
الشكل 4: يوضح (أ) إنطواء سداد الأظافر و(ب) التهاب حاد لأوعية الأصابع مع ظهور غنغرينة مبكرة عند المصابين (McInnes و Sturrock، 1995) و(ج) قدم مصابة بقرحات مزمنة نتيجة التهاب الأوعية (Sayah و English، 2005).

3.5. ضعف العضلات

الضعف العضلي من المميزات الرئيسية لالتهاب المفاصل الرثوي. وتعتبر كل من الآلام والتصلب المفصلي العلامات الرئيسية للإصابة بالضعف العضلي. تظهر من حين لآخر عند المصابين التهابات عضلية (عبارة عن تراكمات بؤرية لخلايا الفيبروبلاست والخلايا البلازمية بجوار مركز نخر العضلة). يسبب الاستهلاك الطويل لعقاقير الستيرويدات القشرية (corticosteroids) الضمور والضعف العضلي وتعرف باسم الالتهاب العضلي الستيرويدي. بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تسبب الأضرار الكبيرة التي تلحق بالمفاصل الضمور والضعف العضلي (Berney و Khurana، 2005).

4.5. المظاهر البصرية

من ظواهر العين الأكثر حدوثاً في التهاب المفاصل الرثوي التهاب الملتحمة، حيث يمس من 10 إلى 35% من مجموع المصابين أغلبهم ذوي مصلى إيجابي العوامل الرئوية. يتخذ التهاب فوق الصلبة شكلاً منتشراً أو عقدياً ويسبب ألماً واحمراراً لكن من النادر ملاحظة هذه الاضطرابات، حيث ترتبط في أغلب الأحيان بنشاطية المرض (الشكل 5 أ). يحدث التهاب الصلبة بدرجة أقل لكنه جد خطير ويرتبط بالتهاب الأوعية والاصابة طويلة المدى (الشكل 10 ب)، (Eric و Peter، 2004).



الشكل 5: يوضح (أ) عين مصابة بالتهاب فوق الصلبة و(ب) عين مصابة بالتهاب الصلبة وظهور الصلب الحارق (Berney و Khurana، 2005).

5.5. أمراض الرئة

تعتبر إصابة الرئة أكثر وضوحا فيزيولوجيا وفي الصور الاشعاعية، حيث يمكن تمييزها سريريا. نادرا ما يؤثر انسداد القصبات الهوائية على المسالك الهوائية ولكنه يؤثر على القصبات الصغيرة ومن المظاهر الأكثر شيوعا الصغير وصعوبة التنفس (Kelly، 2002). في العادة لا تظهر أعراض العقد الرئوية الرئوية عند المصابين ذوي المصل الايجابي والذين يملكون عقد رئوية تحت جلدية. يمكن أن تكون العقد الرئوية فردية أو متعددة تغلف الجدار الخارجي كما أنها تتموقع في الفص العلوي. يعتبر كل من الجنس (الذكر) وإرتفاع العوامل الرئوية وحدة المرض المفصلي والتدخين من أهم العوامل المساعدة على تطور هذه الاصابة (Eric و Peter، 2004).

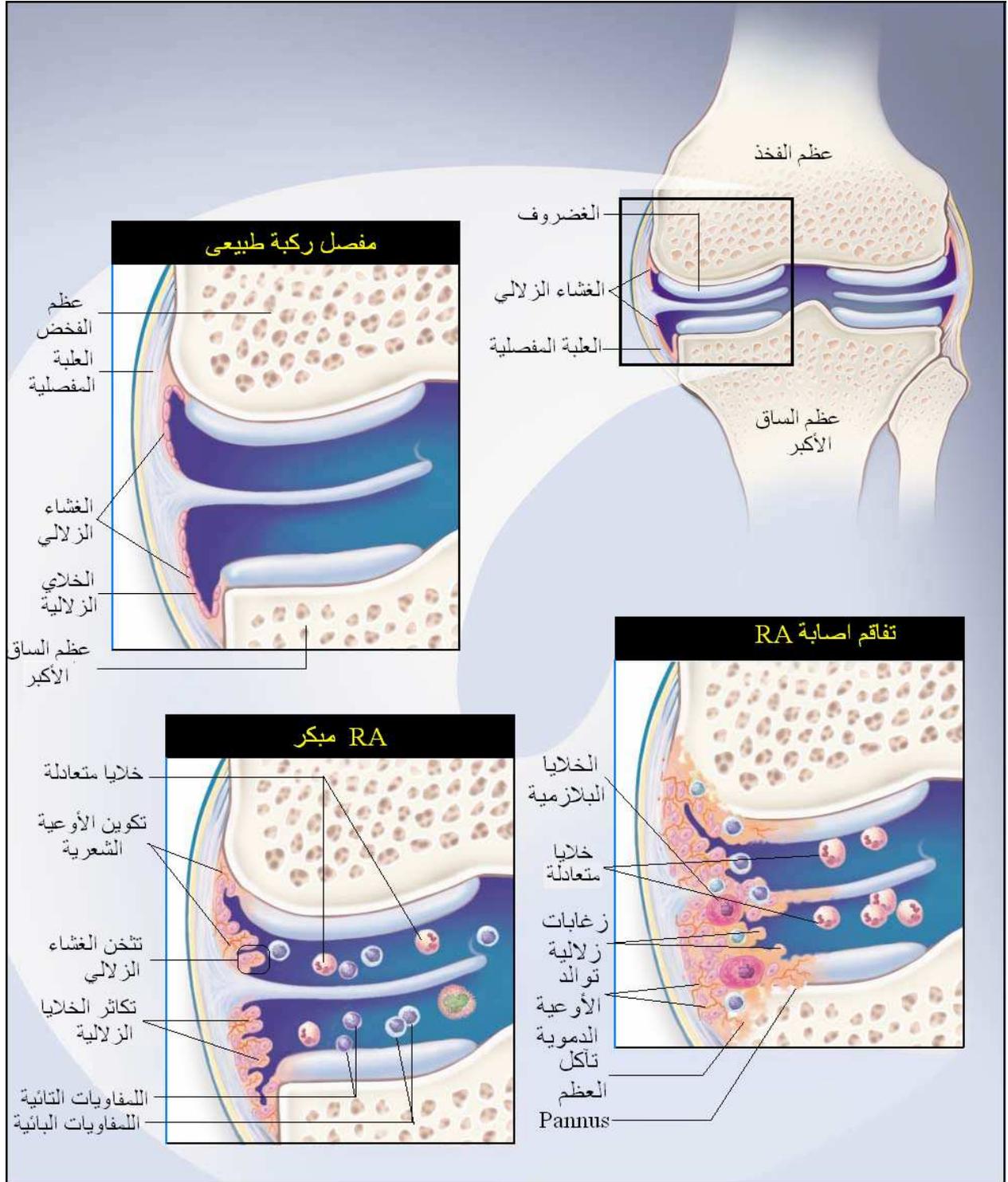
6. آليات تطور التهاب المفاصل الرثوي

يتدخل العديد من العوامل الوراثية والمحيط والهرمونية والنفسية في تطور الاصابة بالتهاب المفاصل الرثوي التي تؤدي لتنشيط استجابة مناعية فطرية ومكتسبة غير مراقبة. يعتبر التجويف الزلالي موقع التفاعلات الالتهابية التي تمس بشكل كبير الغشاء الزلالي. يحتوي الغشاء الزلالي العادي على بالعات كبيرة (خلايا زلالية النمط A) وخلايا الفيروبلاست (خلايا زلالية النمط B). يملك هذا الغشاء عادة بنية خلوية مع طبقة حادة تتكون من خلية واحدة إلى خليتين

(Takemura وآخرون، 2001).

من بين الأنسجة التي تظهر بشكل واضح في المراحل المبكرة من الإصابة النسيج المتورم الذي يتميز سريريا بمفصل منتفخ ومؤلم (الأوديم). كما أن التصوير الإشعاعي للمفصل يدل على تكون أوعية جديدة بالإضافة إلى تضخم الطبقة البطانية الزلالية. عندما تدخل الإصابة المراحل المتقدمة فإن الطبقة البطانية الزلالية المتضخمة تصبح أكثر وضوحا في بعض الأحيان يصل عمقها إلى 10 خلايا. كما يتميز الغشاء الزلالي بتسرب خلايا وحيدة النواة التي تشمل اللمفاويات التائية (اللمفاويات التائية المساعدة بدرجة أكبر) واللمفاويات البائية والخلايا البلازمية والبالعات الكبيرة (Emery و Buch، 2002) بالإضافة إلى الخلايا المتشجرة.

تزداد الأوعية الدموية بالغشاء الزلالي ويرتفع سمكه مما يؤدي إلى تكوين pannus التي تؤدي إلى تآكل الغضروف والعظم عن طريق إفراز العديد من الإنزيمات المحللة (Cope و Gorman، 2008). تحتوي المنطقة الفاصلة بين الغضروف و pannus على نسبة عالية من البالعات الكبيرة وخلايا الفيروبلاست النشطة مما يؤدي إلى إنتاج حشوة من إنزيمات metalloproteinases (MMPs) و cathepsins. يحرض كل من IL-1 و TNF- α التعبير عن جزيئات الالتصاق على الخلايا البطانية كما تزيد من تجمع الخلايا المتعادلة داخل المفصل. تقوم هذه الأخيرة بإفراز مجموعة من الإنزيمات المحللة و elastases التي تؤدي إلى هدم البروتينات الغليكانية في الطبقات الخارجية للغضروف. تفكك البروتينات يسمح للمعقدات المناعية أن تتسرب إلى الكولاجين. تفرز الخلايا الغضروفية وخلايا الفيروبلاست الزلالية إنزيمات MMPs الحشوية عندما تحرض بـ IL-1 و TNF- α واللمفاويات التائية المساعدة النشيطة. تؤدي إنزيمات MMPs إلى تحلل الأنسجة الضامة وبذلك تعتبر من الوسائط المهمة في تخريب المفاصل أثناء الإصابة بالتهاب المفاصل الرثوي (الشكل 6)، (Panayi و Choy، 2001).



الشكل 6: آلية التطور المرضي لالتهاب المفاصل الرثوي (Panayi و Choy، 2001).

7. التسرب الخلوي

أهم الخلايا التي تتسرب عبر الغشاء الزلالي في حالة الإصابة بالتهاب المفاصل الرثوي هي:

1.7. البالعات الكبيرة

يتميز الغشاء الزلالي الرثوي بتسرب عدد كبير من الخلايا وحيدة النواة. تمجر هذه الخلايا بعد تخليقها إلى النسيج الزلالي أين يتم تنشيطها وتتحول إلى بالعات زلالية كبيرة (Borcht وآخرون، 2001). تلعب البالعات الكبيرة دورا مركزيا في التهاب المفاصل الرثوي وذلك بسبب عددها الكبير في الغشاء الزلالي الملتهب ومنطقة إتصال pannus بالعضروف ونظام تنشيطها الواضح وإستجابتها الناجحة في العلاج ضد الروماتيزم (Kinne وآخرون، 2007) ونشاطية البالعات الكبيرة بواسطة معقد التوافق النسيجي القسم II وإفراز السيتوكينات المحفزة للالتهاب والسيتوكينات المنظمة وعوامل النمو [IL-1 و IL-6 و IL-10 و IL-13 و IL-15 و IL-18 و TNF- α و GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor) و chemokines (IL-8 و MIP-1 و (macrophage inflammatory protein) MCP-1 و (monocyte chemoattractant protein) MMPs] (Kinne وآخرون، 2000).

2.7. خلايا الفيروبلاست

يحتوي النسيج الزلالي العادي من الناحية التشريحية على نوعين مختلفين من الطبقات: الطبقة السطحية (البطانة الزلالية) وطبقة تحتية (تحت البطانة الزلالية). تتصل الطبقة البطانة بشكل مباشر مع مكونات التجويف المفصلي يتراوح سمكها بين 20 و 40 ميكرومتر وعمقها من واحد إلى ثلاث خلايا وتتميز بتنظيم جيد. تتميز الطبقة التحتية بتنظيم أكثر وباحتوائها على أوعية دموية. تحتوي الطبقة البطانة والتحتية على نمطين من الخلايا الغالبة هي الخلايا الزلالية شبه-البالعات الكبيرة (Macrophage-like synoviocytes : MLS)، (خلايا زلالية النمط A) والخلايا الزلالية شبه-خلايا الفيروبلاست (Fibroblastes-like synoviocytes : FLS)، (خلايا زلالية النمط B) التي تمثل ثلثي الخلايا الزلالية (Adam وآخرون، 2005). تسبق الزيادة في عدد خلايا FLS تجمع الخلايا الإلتهاية الأخرى وهذا ما يدل على الدور المهم لهذه الخلايا. تستجيب FLS بإفراز العديد من الوسائط الإلتهاية المختلفة مثل IL-1 و IL-6 و TNF- α التي تعتبر وسائط مهمة في بداية وتطور التهاب المفاصل

الرثوي (Deng و Lenardo، 2006)، كما تقوم بإفراز العديد من الإنزيمات المحللة للحشوة خارج المفصالية والأنسجة الضامة (MacNaul وآخرون، 1990؛ Tolboom وآخرون، 2002).

3.7. الخلايا المتعادلة

تملك هذه الخلايا دور ضد ميكروبي فعال لإمتلاكها مجموعة من الأنظمة المنتجة لأنواع الأكسجينية النشيطة والإنزيمات المميهة للبروتينات والبيبتيدات الكاثيونية (Suzuki وآخرون، 2008). تلعب الخلايا المتعادلة دور جد مهم في الالتهاب الحاد، حيث أنها تعتبر واحدة من بين الخلايا الأولى التي تصل إلى موقع الالتهاب. وبما أنه من الصعب التعرف على الخلايا المتعادلة في الغشاء الزلالي الملتهب و pannus فإن الدور الحقيقي الذي تلعبه هذه الخلايا لم يتم التعرف عليه بدقة. تفرز الخلايا المتعادلة النشيطة في السائل الزلالي العديد من الجزيئات التي تعمل على الجذب الكيميائي للخلايا المتعادلة الأخرى من الدم إلى النسيج الزلالي حيث تزيد من تفاقم الإلتهاب المفصلي (Deng و Lenardo، 2006)، كما تنتج هذه الخلايا الجذور الأوكسجينية السامة وحييات موجهة ضد الأنظمة البكتيرية مباشرة في السائل الزلالي. يمكن للخلايا المتعادلة أن تحفز تحلل الغضروف عن طريق إفراز العديد من الإنزيمات المحللة مثل كولاجيناز الخلايا المتعادلة (MMP-8) وstromelysin (MMP-3) و gelatinase B (MMP-9) و elastase. تعتبر هذه الأخيرة المسؤولة الأولى عن تآكل الغضروف. ينتج عن تحلل الكولاجين النمط II مستضد بيبتيدي بإمكانه تحفيز تفاعلات المناعة الذاتية (Pillinger وآخرون، 2004).

4.7. الخلايا اللمفاوية

1.4.7. الخلايا T

هناك العديد من الحجج على أن الخلايا T تلعب دورا مهما في تطور مرض التهاب المفاصل الرثوي، من بين هذه الدلائل نذكر (1) تسرب هذه الخلايا عبر الغشاء الزلالي الملتهب في حالة التهاب المفاصل، (2) يلعب العامل RANKL المفرز من الخلايا T4 النشيطة في المفاصل الملتهبة دورا محوريا في تآكل العظم. (3) دلت الدراسات الوراثية على أن التهاب المفاصل الرثوي يتعلق بمستضد معقد التوافق النسيجي القسم II (HLA-DR4) الذي يتم عليه عرض المستضد البيبتيدي للخلايا T (Deng و Lenardo، 2006).

2.4.7. الخلايا B

تلعب سيتوكينات ما قبل الالتهاب مثل $TNF-\alpha, \beta$ دورا مهما في تنظيم المركز المنتش في الأنسجة اللمفاوية المتهبة، لهذا السبب فإن الخلايا B في الغشاء الزلالي للمفاصل المصابة خلال التهاب المفاصل الرثوي يمكن أن تنتظم في بنية لمفاوية (Panayi، 2005). بالرغم من أن دور الخلايا T و APC في التطور المرضي لالتهاب المفاصل الرثوي تمت دراسته بشكل واسع، فإن الدور الأساسي للخلايا B لم يتم التعرف عليه بشكل دقيق رغم اليقين بأنها المسؤولة عن إفراز العوامل الرثية المختلفة. بالمقارنة بالغشاء الزلالي العادي فإن الغشاء الزلالي المتهب يتميز بتسرب اللمفاويات. تنتشر هذه اللمفاويات في الغشاء الزلالي وتأخذ شكل جريب. تحتوي هذه الجريبات على تكتلات من الخلايا T المحيطية حول الأوعية الدموية التي تحاط بالخلايا B. تعتبر الخلايا B المكون الأساسي للجريبات المتسربة يمكن أن تتميز هذه الخلايا إلى خلايا بلازمية. حوالي 30% من المصابين بمرض جريبات متسربة (Panayi، 2005). لقد اقترح في البداية على أن السبب الرئيسي لالتهاب المفاصل الرثوي هو الخلايا B، ويرجع ذلك إلى المستويات المرتفعة من الأجسام المضادة الذاتية عند المصابين بهذا المرض (عوامل رثوية: RF : Rheumatoid factors)، (Carson وآخرون، 1991).

العوامل الرثوية عبارة عن أجسام مضادة ذاتية موجهة ضد القطعة Fc للغلوبولين المناعي G. تظهر RF بنسبة 80% عند المصابين بمرض التهاب المفاصل الرثوي وبنسبة 1 إلى 10% عند الأشخاص العاديين وبنسبة تفوق 25% عند الذين يتجاوز سنهم 60 سنة (Bugatti وآخرون، 2007). تظهر العوامل الرثوية IgM و IgG بنسبة 90% عند المصابين. يمكن الكشف عن هذه العوامل في الدم 10 سنوات بعد بداية المرض (Firestein و Waldeburger، 2008). تكون RF من الصنف IgG و IgM و IgA ايجابية بنسب 16.9 و 19.3 و 19.3% على الترتيب (Chaiamnuay و Bridges، 2005).

8. وسائط الإلتهاب

وسائط الإلتهاب هي المسؤولة عن تطور الأعراض السريرية للمرض، حيث تسبب توسع الأوعية الدموية وزيادة نفاذيتها وهجرة الكريات الدموية البيضاء إلى مكان الإلتهاب. تنتج وسائط

الإلتهاب من الطلائع الموجودة في البلازما أو تصنع أثناء الإلتهاب أو في الأنسجة. تم التعرف على مئات الجزيئات البعض منها جد متخصص والبعض الآخر يملك تأثيرات على عوامل الإلتهاب (Moilanen و Välttääineet، 2002).

1.8. المتتممة

تنشط المتتممة أثناء الاستجابة الالتهابية ويمكن أن تفرز محليا بواسطة البالعات الكبيرة وخلايا الفيبروبلاست. تملك قطع المتتممة C3a و C5a دورا مهما في الدفاع عن العضوية حيث أنها تحفز تجمع الخلايا المتعادلة. تملك القطعة C3a خاصية فرط الحساسية. كما تملك المتتممة تأثيرات مباشرة في الدفاع عن العضوية بحيث أنه يمكن للمعقد C5b-C9 أن يهاجم الأغشية الخلوية للبكتيريا والخلايا الغريبة محدثا ثغورا تؤدي لقتلها (Suzuki وآخرون، 2008).

2.8. Eicosanoids

يعتبر حمض الأراشيدونيك (AA) طليعا لمجموعة كبيرة من الجزيئات التي تسمى eicosanoids. يشتق AA من الفوسفوليبيدات الغشائية تحت التأثير المباشر لإنزيم الفوسفوليباز A2 أو بطريقة غير مباشرة تحت تأثير إنزيم الفوسفوليباز C (Larsen و Henson، 1983). تقسم eicosanoids إلى كل من prostacyclins (PGI2) و prostaglandins (PGE2، PGF2a، PGD2) و tromboxans (TXA2) و leucotriens (LTA4، LTB4، LTC4، LTD4، LTE4). تعتبر هذه الجزيئات كوسائط جد مهمة في التهاب المفاصل الرثوي، حيث دلت نتائج زرع الخلايا الزلالية للأشخاص المصابين على إنتاج كمية كبيرة من eicosanoids (Bomalaski وآخرون، 1989) وعلى وجود تراكيز مرتفعة من PGE2 و LTB4 (Menkès، 2004) في السائل الزلالي. يتم التخليق الحيوي PGE2 أثناء الإلتهاب عن طريق تدخل إنزيم cyclooxygenase وإنزيم PGE2-synthases (Sampey وآخرون، 2005). يوجد الإنزيم الأخير في العديد من الخلايا مثل الخلايا الطلائية والخلايا الوعائية والخلايا العضلية الملساء والخلايا الغضروفية (Raymondje، 2007). تتم التأثيرات المختلفة لـ PGE2 عن طريق تدخل على الأقل أربعة مستقبلات مختلفة التي تعرف باسم EP (مستقبلات البروستاغلندين). تقسم هذه المستقبلات من EP1 حتى EP4. يتم التعبير عن هذه المستقبلات في أنسجة مختلفة، ففي حالة التهاب المفاصل الرثوي يتم التعبير عنها في الغشاء الزلالي والخلايا الغضروفية والكبد والبالعات وحيدة النواة (McCoy وآخرون، 2002). من بين أهم الأدوار التي يلعبها PGE2 في حالة هذا المرض تدخله في

تخريب الغضروف عن طريق تثبيط التعبير وبناء الكولاجين من الخلايا الغضروفية (O'Keefe وآخرون، 1992)، كما أنه يزيد من إفراز MMPs من الخلايا الغضروفية وخلايا الفيروبلاست (Mehindate وآخرون، 1995)، بالإضافة إلى ذلك فإنه يساهم في الموت الخلوي المبرمج للخلايا الغضروفية المعرض بواسطة NO (Notoya وآخرون، 2000).

تؤثر LTs بواسطة مستقبلات غشائية داخل خلوية بتدخل مستقبلات نووية. تملك LTB4 المرفرة خاصية الجذب الكيميائي للخلايا المتعادلة والكريات الدموية البيضاء عموماً (Raymondje، 2007). أثبتت نتائج تحليل السائل الزلالي على وجود كمية معتبرة من هذا الوسيط عند المصابين بمرض التهاب المفاصل الرثوي (Moilanen وآخرون، 1989). يتمثل دور LTB4 كوسيط محلي يتم إفرازه من الخلايا الموجودة والقادمة حديثاً إلى موقع الالتهاب كاستجابة للمحرضات الإلتهابية المختلفة، في الزيادة من القدرة الإلتهابية للكريات البيضاء التي تتسرب عبر بطانة الأوعية، حيث يحرض انتقالها نحو مركز الإلتهاب وبعد وصولها يحرض تحرير الحبيبات وإفراز الجسيمات المحللة الإنزيمية (Davidson وآخرون، 1989).

3.8. الجذور الأوكسجينية والنيتروجينية النشطة

دلت العديد من التجارب على أن الجذور الأوكسجينية النشطة (ROS) المتمثلة في جذر فوق الأوكسيد (O_2^-) وبيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) وجذر الهيدروكسيل (OH^\cdot) وحمض هيبوكلوريد (HOCl) والجذور النيتروجينية النشطة (RNS) المتمثلة في أكسيد النترين (NO) وبيروكسيد النترين ($ONOO^-$)، تساهم في تخريب الأنسجة خلال الأمراض الإلتهابية المزمنة. هذه الجذور النشطة يتم تخليقها بآليات مختلفة نذكر منها إفرازها من الخلايا مثل الخلايا المتعادلة والبالعات الكبيرة والخلايا الغضروفية الموجودة في pannus وبواسطة إنزيم xanthine oxidase الموجود في الغشاء الزلالي (Kaur وآخرون، 1996؛ Arrar، 2002؛ Harrison، 2002). تتمثل الأدوار الأساسية التي تلعبها ROS وRNS خلال مرض التهاب المفاصل الرثوي في:

(1) التخريب المباشر للجزيئات الخلوية في الغضروف وبطريقة مباشرة أو غير مباشرة لمكونات الحشوة الخارج خلوية عن طريق تدخل العديد من الوسائط. (2) تغيرات في بنية الأحماض الأمينية عن طريق الأوكسدة أو العديد من الميكانيزمات الأخرى، تؤدي هذه التعديلات إلى تغير البنية الأساسية للبروتينات التي تفقد وظائفها البيولوجية مما يؤدي إلى موت الخلية. (3) يمكن أن تؤثر

ROS على استجابة الخلايا الغضروفية لعوامل النمو وتمنع هجرتها إلى موضع الغضروف المتآكل. (4) يمكن أن تخرب ROS وRNS مكونات الحشوة الخارج خلوية بطريقة غير مباشرة وذلك عن طريق تنشيط إنزيمات MMPs الحشوية (Hitchon و El-Gabalawy، 2004).

4.8. إنزيمات metalloproteinases الحشوية

تلعب الإنزيمات المحللة للبروتينات مثل إنزيمات MMPs دورا مهما في تآكل الأنسجة الضامة. تفرز هذه الإنزيمات من الخلايا الموجودة في النسيج المفصلي وبشكل خاص من الخلايا المتسربة. تملك MMPs القدرة على تحليل كل مكونات الحشوة الخارج خلوية (Murphy وآخرون، 2002). تم التعرف على حوالي 25 نوعا من MMPs عند الفقاريات، والتي يمكن تقسيمها إلى خمسة مجموعات مختلفة وذلك حسب مادة تفاعلها وبنيتها وموقعها تتمثل هذه المجموعات في:

1- collagenase: التي تشمل كل من collagenase 1، 2، 3 (MMP-1، 8 و 13 على الترتيب)، تملك هذه الإنزيمات القدرة على تحليل الكولاجين I، II و III (Visse و Nagase، 2003). بالإضافة لذلك يمكن أن يحلل MMP-1 الكولاجين VII و X (Müller-Ladner وآخرون، 2007). يتوزع كل من الإنزيمين MMP-1 و 13 في مناطق مختلفة على مستوى النسيج الغضروفي، بالإضافة إلى ذلك فإن MMP-8 يعبر عنه بشكل أساسي على مستوى الطبقة السطحية من الغضروف في حين يوجد MMP-13 بشكل خاص على مستوى الطبقات العميقة من الغضروف وبملك شراهة أكثر للكولاجين نمط II (Rannou وآخرون، 2005).

2- stromelysins: تمثل هذه المجموعة القسم الثاني من عائلة MMPs. تشمل هذه المجموعة الإنزيمين 1 stromelysin (MMP-3) و 2 stromelysin (MMP-10) بالإضافة إلى الإنزيم 3 stromelysin (MMP-11). يملك كل من MMP-3 و MMP-10 القدرة على هضم مكونات الحشوة الخارج خلوية كما أنها تساهم في نشاطية طلائع MMPs الأخرى، لكن MMP-11 تملك نشاطية ضعيفة لتحليل مكونات الحشوة خارج خلوية (Murphy و Nagase، 2008). تعتبر هذه العائلة متخصصة لكل من laminin و fibronectin والبروتينات السكرية (Szabo وآخرون، 2004)، كما يمكن لـ MMP-3 أن يحلل الكولاجين النمط II والنمط IX (Aigner و Sandell، 2000).

3- Gelatinases: تم التعرف على نوعين من Gelatinases هما Gelatinases A و gelatinase B اللذين يعرفان باسم MMP-2 و MMP-9 على الترتيب (Murphy وآخرون، 2002). يملك كل من MMP-2 و MMP-9 نفس نشاطية تحليل البروتينات وتحليل الكولاجين والجيلاتين والعديد من مكونات ECM نذكر منها الكولاجين V الأصلي و IV و XI بالإضافة إلى laminin. يمكن MMP-2 أن يحلل كل من الكولاجين I الأصلي و II و III (Murphy و Nagase، 2008).

4- MMPs الغشائية (MT-MMPs): تحتوي هذه العائلة على ستة أنواع من MT-MMPs. أربعة منها عبارة على بروتينات عابرة للغشاء هي MMP-14 و 15 و 16 و 24 (MT1-MMP)، 2، 3 و 5 على الترتيب) والنوعين المتبقين هما MMP-17 و MMP-25 (MT4-MMP و MMP6-MT). بإستثناء MMP-17 فان جميع الأنواع لها القدرة على تنشيط proMMP-2 الذي يملك القدرة على تحليل العديد من مكونات ECM. يملك MMP-14 خاصية الكولاجيناز حيث يمكنه تحليل الكولاجين I و II و III، كما أنه يلعب دورا مهما في تخليق الأوعية (Visse و Nagase، 2003).

5- Matrilysins: تتكون هذه العائلة من نوعين من MMPs هما Matrilysin 1 و 2 matrilysin التي تعرف بـ MMP-7 و MMP-26 على الترتيب، كما تعرف هذه العائلة كذلك باسم endometase (Visse و Nagase، 2003). MMP-7 عبارة عن إنزيم جد حساس للبروتينات يتموقع في الخلايا الغضروفية وفي أغلب الأحيان يكون على سطحها (Sandell و Aigner، 2000).

5.8. السيتوكينات

السيتوكينات عبارة عن بروتينات ذات وزن جزيئي منخفض يتم إفرازها من العديد من الخلايا المختلفة (الخلايا اللمفاوية والبالعات الكبيرة والخلايا المتشجرة والخلايا الأم والفيروبلات). تملك هذه البروتينات تأثيرات ذاتية أو تجاورية على العديد من الأنسجة (من الجهاز المناعي حتى الجهاز العصبي) عن طريق التفاعل مع مستقبلاتها المختلفة (Houssiau، 2000). تعتبر السيتوكينات كوسائط جد مهمة في الاستجابة المناعية والإلتهابية، وهذا ما أدى إلى اقتراح دورها في أمراض المناعة الذاتية خاصة منذ سنة 1983 عند إكتشاف وجود علاقة بين السيتوكينات وزيادة عرض المستضد التي تؤدي إلى تطور المناعة الذاتية (Feldmann وآخرون، 1996a). تمت دراسة السيتوكينات عند المصابين بالتهاب المفاصل الرثوي، حيث وجد أن السيتوكينات المحفزة

للتهاب مثل TNF و IL-1 و IL-6 تلعب دورا مهما في تطور مرض التهاب المفاصل الرثوي، كما لوحظ أن التعبير عن هذه السيتوكينات يزداد بزيادة المرض (Voulgari وآخرون، 1999). تنخفض الزيادة في التعبير عن وسائط الالتهاب عن طريق إنتاج السيتوكينات المضادة للتهاب مثل IL-10 و TGF- β والسيتوكينات المثبطة مثل منافسات مستقبل IL-1 (IL-1Ra) ومستقبلات TNF- α الذاتية (Firestein وآخرون، 1994). السيتوكينات التي يتم إفرازها في السائل الزلالي للمصابين بالتهاب المفاصل الرثوي موضحة في الجدول 2 والشكل 7.

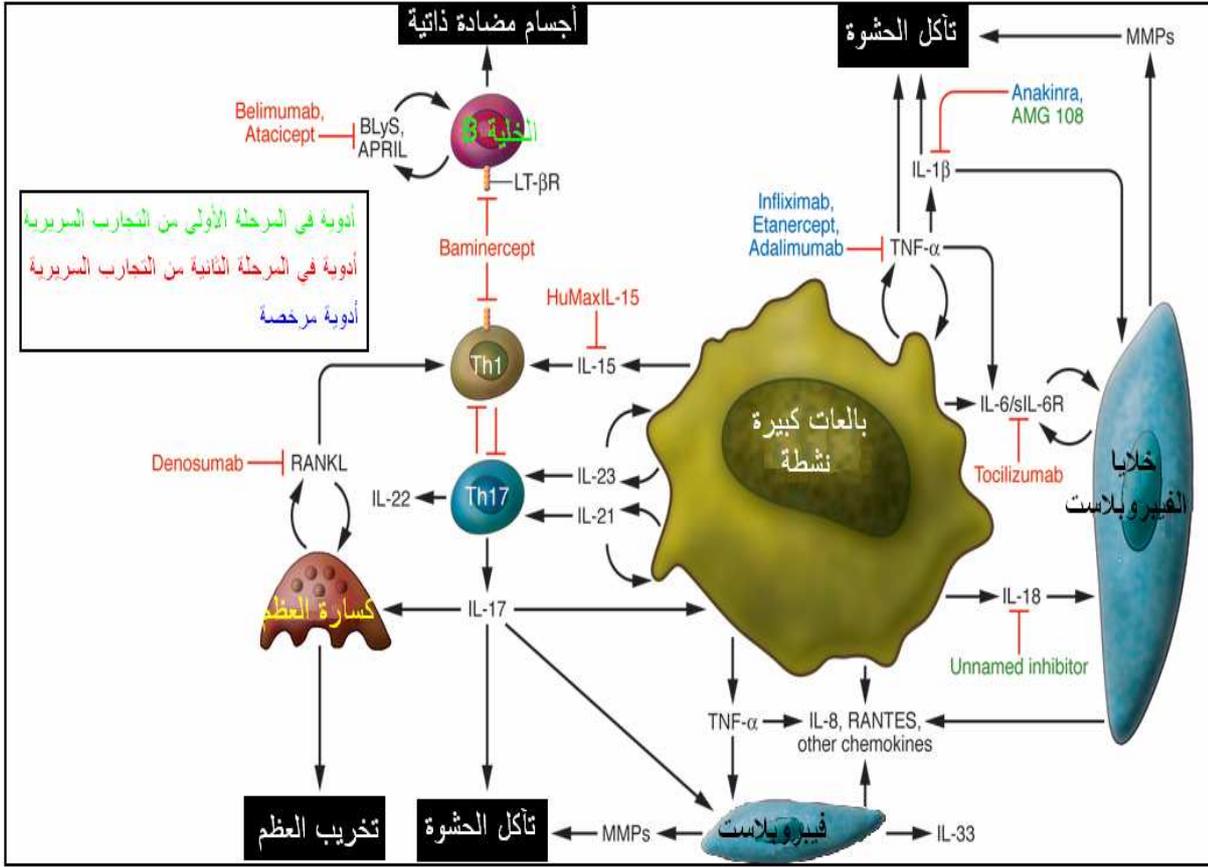
1.5.8. السيتوكينات المحفزة للتهاب

1.1.5.8. TNF- α : عبارة عن بروتين ثلاثي الوحدات ذائب يبلغ وزنه الجزيئي 17 كيلودالتون (Christodoulou و Choy، 2006). يفرز هذا السيتوكين بشكل أساسي من الخلايا وحيدة النواة والبالعات الكبيرة بالإضافة إلى الخلايا B والخلايا T وخلايا الفيروبلاست. وجد أن هذا السيتوكين يملك العديد من التأثيرات الذاتية والتجاورية. يجرى TNF- α إفراز العديد من سيتوكينات الالتهاب مثل IL-1 و IL-8 و IL-6 و GM-CSF. يمكن لهذا السيتوكين أن يزيد من حدة الالتهاب عن طريق تحريض خلايا الفيروبلاست على إفراز جزيئات الالتصاق التي ترتبط بالربيطات الخاصة بها على سطح الكريات البيضاء مسهلا إنتقالها إلى مواقع الالتهاب في الغشاء الزلالي. يلعب TNF- α دورا جديا مهم في التخليق المرضي لالتهاب المفاصل الرثوي، حيث لوحظ أن TNF- α يزيد من التعبير عن IL-1 و IL-8 و IL-6 و GM-CSF (Choy و Panayi، 2001). كما أنه يحفز إنتاج PGE2 وإنزيمات MMPs خاصة الكولاجيناز (Wahren-Herlenius وآخرون، 2002).

2.1.5.8. IL-1: عبارة عن بروتين وزنه الجزيئي 17 كيلودالتون. يفرز هذا السيتوكين من خلايا وحيدة النواة والبالعات الكبيرة والخلايا B و T النشيطة (Christodoulou و Choy، 2006). في حالة التهاب المفاصل الرثوي فإن هذا السيتوكين يحفز تجمع خلايا الفيروبلاست مما يؤدي إلى تشكيل pannus وتآكل الغضروف والعظم والأنسجة المحيطة (Deng و Lenardo، 2006). من بين أهم أدوار IL-1 المحفزة للالتهاب في حالة الالتهاب المفصلي هي تحفيز إفراز PGE2 والكولاجيناز من الخلايا الزلالية. يزيد IL-1 المفرز من الخلايا الزلالية من التعبير عن السيتوكينين IL-6 و GM-CSF، بالإضافة إلى أنه يخفف من إنتاج الكولاجين النمط II و III من الخلايا الغضروفية (Wahren-Herlenius وآخرون، 2002).

الجدول 2: أهم السيتوكينات التي يعبر عنها في الغشاء الزلالي عند المصابين بالتهاب المفاصل الرثوي (Vervoordeldonk وآخرون، 2002؛ Feldmann وآخرون، 1996b بتصرف).

السيتوكينات	الخلية المفرزة	الغشاء الزلالي
السيتوكينات المحفزة للالتهاب		
- TNF- α	- البالعات الكبيرة	+
- IFN- γ	- الخلايا T	+
- GM-CSF	- البالعات الكبيرة	+
- LT	- الخلايا T	-/+
- IL-1 α و β	- البالعات الكبيرة	+
- IL-2	- الخلايا T	-/+
- IL-6	- خلايا الفيبروبلاست والبالعات الكبيرة	+
- IL-12	- البالعات الكبيرة والخلايا المتشجرة	+
- IL-15	- خلايا الفيبروبلاست والبالعات الكبيرة	+
- IL-17	- الخلايا T الذاكرة النشطة	+
- IL-18	- البالعات الكبيرة	+
سيتوكينات ضد الإلتهاب		
- IFN- β	- خلايا الفيبروبلاست	؟
- IL-4	- الخلايا المساعدة الثانية (Th2)	-
- IL-11	- خلايا الفيبروبلاست	+
- IL-13	- الخلايا المساعدة الثانية (Th2)	+
السيتوكينات المنظمة		
- IL-10	- Th2، البالعات الكبيرة والخلايا B	+
- TGF- α	- البالعات الكبيرة	+



الشكل 7: أهم السيتوكينات التي تتدخل في التخليق المرضي لالتهاب المفاصل الرثوي (Brennan و McInnes، 2008).

3.1.5.8. IL-6: يفرز هذا السيتوكين من خلايا الفيروبلات و الخلايا T والبالعات الكبيرة. خلال التهاب المفاصل الرثوي يفرز جزء كبير من IL-6 من البالعات الكبيرة. يظهر هذا السيتوكين نشاطية محفزة للإلتهاب، حيث يحرض إفراز IL-1 و TNF-α. كما أنه يحفز الخلايا B على إفراز الغلوبولينات المناعية (Wahren-Herlenius وآخرون، 2002). يتدخل هذا السيتوكين أيضا في نشاطية الخلايا البطانية ويساهم في تآكل العظم عن طريق تنشيط الخلايا المولدة للعظم (Firestein و Waldburger، 2008). يظهر IL-6 بمستويات مرتفعة في السائل الزلالي للمصابين خلال المرحلة الحادة من المرض، لذلك فهو يعتبر كؤشر عن حدة المرض (Kinne وآخرون، 2007).

4.1.5.8. IL-2: عبارة عن بروتين سكري وزنه الجزيئي 15 كيلودالتون. يفرز IL-2 بشكل كبير من الخلايا T المساعدة ويلعب دور عامل نمو للخلايا T واللمفاويات B والخلايا القاتلة الطبيعية. ينتج عن ارتباط IL-2 بمستقبلاته على سطح الخلايا T تكاثر هذه الخلايا وإفراز اللمفوكينات IFN- γ و IL-4 و IL-3 و IL-5 و TNF و GM-CSF. يزيد هذا السيتوكين من التعبير عن جزيئات HLA-DR (Wright و Feghali، 1997).

5.1.5.8. IL-15: يعتبر المسؤول عن جذب الخلايا T إلى الغشاء الزلالي الملتهب وتنشيطها لاحقاً. يظهر IL-15 بتركيز مرتفعة في السائل الزلالي للمصابين بالتهاب المفاصل الرثوي. يفرز هذا السيتوكين من الخلايا T والبالعات الكبيرة والخلايا القاتلة الطبيعية، يمكن للخلايا البطانية أن تفرز هذا الوسيط ويبدو أن IL-15 المفرز من هذه الخلايا يساهم في تسرب الخلايا T عبر البطانة الوعائية أثناء إنتقالها من مجرى الدم إلى المفاصل الملتهبة (Gabay و Arend، 2004).

6.1.5.8. IL-17: هي عائلة من السيتوكينات تتقاسم بعض التشابه مع السيتوكينات الأخرى. حتى اليوم تم التعرف على ستة أفراد من هذه العائلة. تعرف هذه الأفراد من IL-17A حتى IL-17F (Paunovic وآخرون، 2008). يفرز IL-17 بشكل أساسي من الخلايا T CD4+ بالإضافة إلى الخلايا CD8+ والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا المتعادلة (Gaston، 2008). يحرض هذا السيتوكين إفراز كل من IL-1 و TNF- α و IL-6 و IL-10 و IL-1Ra من الخلايا وحيدة النواة. يلعب IL-17 دوراً مهماً في تآكل العظم والغضروف، حيث يحفز إفراز إنزيمات MMPs خاصة MMP-9 مما يؤدي إلى تفكك الكولاجين والبروتينات الغليكانية في الغضروف كما أنه يخفض من بناء هذه الجزيئات (Gabay و Arend، 2004).

2.5.8. سيتوكينات ضد الالتهاب

1.2.5.8. IL-4: عبارة عن سيتوكين مضاد للالتهاب يبلغ وزنه الجزيئي 20 كيلودالتون. يفرز هذا السيتوكين من الخلايا T النشطة والخلايا الأم والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا القاعدية (Widmer وآخرون، 1987). تكمن أهمية IL-4 في قدرته على التخفيض من النشاط الإلتهابي للخلايا وحيدة النواة والبالعات الكبيرة، كما أنه يخفض من إنتاج السيتوكينات المحفزة للالتهاب IL-1 و IL-6 و IL-12 و IL-18. إتضح من خلال التجارب المخبرية أن IL-4 يثبط إنتاج إنزيمات MMPs ويحفز TIMP (Tissue inhibitor of metalloprotease)، (TIMP-1) من الخلايا البالعة وحيدة

النواة (الإنسان) والغضروف المزروع، هذا ما يدل على دور IL-4 في حماية الحشوة الخارج خلوية من التخريب. بالإضافة إلى ذلك وجد أن هذا السيتوكين يثبط إنتاج العامل الرثوي IgM عند المصابين التهاب المفاصل الرثوي (Schulze-koops و Kalden، 2001).

2.2.5.8. IL-13: يشترك هذا السيتوكين في تأثيراته المضادة للالتهاب مع IL-4. تعتبر الخلايا T النشيطة في السائل الزلالي للمصابين بالتهاب المفاصل الرثوي المصدر الرئيسي لهذا السيتوكين (Feldmann وآخرون، 1996b). IL-4 عبارة عن بروتين يتراوح وزنه الجزيئي بين 12 و 17 كيلودالتون. يملك هذا السيتوكين تأثيرات مضادة للالتهاب عن طريق تثبيط إفراز السيتوكينات المحفزة للالتهاب مثل $IL-1\beta$ و $IL-8$ و $TNF-\alpha$ و $IL-6$ من الخلايا وحيدة النواة في الدم المحيطي (Feghali و Wright، 1997). كما أنه يعيق تآكل الغضروف عن طريق تحفيز إنتاج $IL-1Ra$ ويثبط موت الخلايا الغضروفية بالإضافة إلى أنه يمنع تآكل الغضروف بواسطة إنزيمات MMPs (Otero و Goldring، 2007).

3.5.8. السيتوكينات المنظمة

1.3.5.8. IL-10: عبارة عن سيتوكين ثنائي وحدات يبلغ وزنه الجزيئي 35 كيلودالتون (Katsiki وآخرون، 1994). يملك هذا السيتوكين العديد من التأثيرات المضادة للالتهاب والمنظمة للمناعة. يظهر هذا السيتوكين في الدم والسائل الزلالي المفصلي للمصابين (Feldmann وآخرون، 1996b). يفرز هذا السيتوكين من الخلايا وحيدة النواة والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا T والخلايا B. يثبط IL-10 إفراز العديد من سيتوكينات الالتهاب مثل $IL-1\beta$ و $IL-6$ و $IL-8$ و $IL-12$ و $TNF-\alpha$ و $IL-2$ و $IFN-\gamma$ ويحفز إنتاج مستقبل $IL-1Ra$ ومستقبلات $TNF-\alpha$ الذائبة، كما يخفض من التعبير عن جزيئات MHC القسم II على سطح الخلايا وحيدة النواة والخلايا المتشجرة. بالإضافة إلى ذلك فإن IL-10 يخفض إفراز NO وجذر فوق الأوكسيد و PGE_2 من البالعات الكبيرة (Schulze-Koops و Kalden، 2001).

9. النماذج الحيوانية لالتهاب المفاصل الرثوي

تستعمل النماذج الحيوانية من أجل البحث عن الأسباب الحقيقية للالتهاب المفصلي المزمن والتعرف عن الآلية الأساسية المسؤولة عن تآكل العظم والغضروف بالإضافة إلى محاولة إيجاد علاج

فعال لهذا المرض (van den Berg، 2002). تتمثل النماذج الأكثر دراسة في السنوات العشر الأخيرة في التهاب المفاصل المحرض بواسطة مساعد Freund وبواسطة الكولاجين وبواسطة الجدار الخلوي لبكتيريا Streptococul (الجدول 3)، (Wooley، 1991).

الجدول 3: أهم النماذج التجريبية لالتهاب المفاصل الرثوي (van den Berg، 2004؛ Wilder و Bina، 1999 بتصرف).

النموذج	الاسم المختصر	أهم الحيوانات المستعملة
Adjuvant arthritis	AA	الجرذان (Lewis)
الإلتهاب المفصلي المحرض بواسطة الجدار الخلوي لـ Streptococcus	SCW-A	الجرذان (Lewis)
الإلتهاب المفصلي المحرض بواسطة الكولاجين	CIA	الجرذان (DA، BB-DR و LEW) والفئران (DBA، B10)
Proteoglycan arthritis	PG-A	الفئران (Balb/c)
الإلتهاب المفصلي المحرض بواسطة المستضد	AIA	الآرانب والفئران
TNF transgenic arthritis	TNFtg	الفئران
IL-1 transgenic arthritis	IL-1tg	الفئران
IL-1ra transgenic arthritis	IL-1ra-/-	الفئران (Balb/c)
الإلتهاب المفصلي المحرض بواسطة الزيت	OIA	الجرذان (DA)
الإلتهاب المفصلي المحرض بواسطة Pristane	PIA	الجرذان (DA و LEW) والفئران (Balb/c، DBA/1)
الإلتهاب المفصلي المحرض بواسطة HTLV (human T-cell lymphotropic virus)	HTLV	الفئران

1.9. Adjuvant Arthritis

تم وصف Adjuvant Arthritis (AA) وتعرف كذلك induced adjuvant polyarthritis أو induced adjuvant arthritis (adjuvant disease أو adjuvant-arthritis) لأول مرة من قبل Stoerk وآخرون سنة 1954 و Pearson سنة 1956. يعتمد نموذج التهاب المفاصل المحرض بواسطة Adjuvant (AIA) على حقن الجرذان (LEW Inbred أو dark agouti) داخل الجلد بـ CFA عادة في قاعدة الذيل ويظهر الالتهاب من 10 إلى 14 يوم بعد الحقن. يحتوي CFA على أحد أجناس بكتيريا *Mycobacterium* المقتولة بالحرارة ممزوجة مع مستحلب زيت معدني. من بين أجناس *Mycobacterium* التي تؤدي إلى التهاب المفاصل نذكر *M. tuberculosis* و *M. butyricum* و *M. phlei*. هناك بعض سلالات الجرذان غير حساسة لهذا النموذج مثل Fisher و Buffalo بالإضافة إلى الفئران والأرانب وخنزير الهند والقردة (Kerwar وآخرون، 1988). يمكن أن يحرض AIA عن طريق حقن Adjuvant إصطناعية مثل: N,N'-diethyl-2-hydroxyethyl propanediamine و N-bis (2-hydroxy-ethyl) propanediamine. ويمكن تحريض هذا النموذج عن طريق حقن Adjuvant في أحد أظافر الرجل (Bendele، 2001). أشار كل من Bina و Wilder إلى إمكانية تحريض AIA عن طريق حقن بكتيريا *M. tuberculosis* المقتولة بالحرارة في IFA ويظهر الإلتهاب المفصلي خلال 14 يوماً.

2.9. الإلتهاب المفصلي المحرض بواسطة الجدار الخلوي streptococci

يعتبر Schwab وآخرون أول من وصف SCW سنة 1970 (Kannan وآخرون، 2005). طور هذا النموذج من أجل دراسة الإلتهاب المحرض بواسطة حقن مكونات الجدار الخلوي المحتوية على البيبتيدوغليكان والسكريات المعقدة (PG-PS) المعزولة من جدار بعض أجناس البكتيريا. معظم الأبحاث تستعمل PG-PS المعزولة من الجدار الخلوي لبكتيريا *streptococci* المجموعة A (*Streptococcus pyogenes*) (Schwab، 1995). يمكن تحريض نفس الإلتهاب بأنواع بكتيرية أخرى مثل: *Lactobacillus casei* و *Eubacterium aerofaciens* (van den Berg، 2004).

يعتمد نموذج SCW على حقن الجرذان (LEW و N) مرة واحدة بمعلق مائي من جزيئات PG-PS المعزولة من الجدار الخلوي لبكتيريا *Streptococci* وبعض الأنواع الأخرى داخل الصفاق (Paola و Cuzzocrea، 2008). بعد 24 ساعة من إعطاء المعلق يظهر التهاب حاد على مستوى المفاصل المحيطة نتيجة انتشار جزيئات PG-PS في الأوعية الدموية للغشاء الزلالي (van den Berg، 2004).

وبعد 14 يوم من الحقن يظهر إلتهاب مزمن. يتميز هذا الإلتهاب بإنتاج كمية مرتفعة من السيتوكينات المحفزة للإلتهاب وعوامل النمو و MMPs و cyclooxygenase 2 و NO في المفاصل المصابة (Wilder و Bina، 1999).

3.9. التهاب المفاصل المحث بواسطة الكولاجين

يمثل CIA واحدة من بين أكثر النماذج التجريبية إستعمالا في تحريض الإلتهاب المفصلي. تم وصف هذا النموذج لأول مرة من قبل Trentham وآخرون (1977)، حيث دلت الدراسات التي قام بها على أنه ينتج عن حقن الجرذان بالكولاجين النمط II (CII) إلتهاب مفصلي يشبه التهاب المفاصل الرثوي في الكثير من خصائصه السريرية. يمكن تحريض نموذج CIA عند الفئران والقرود بالإضافة إلى الجرذان (Myens وآخرون، 1997). دلت الدراسات الأولى على أن تحريض CIA مقصور على CII الأصلي الذي يعتبر المكون الرئيسي للغضروف المفصلي، كما أن كل من CII غير الأصلي و CI لا تحرض الإلتهاب المفصلي. فيما بعد إتضح أنه يمكن لأنماط الكولاجين الضعيفة المكونة للغضروف المفصلي أن تحرض CIA. حتى الآن تم التعرف على الكولاجين النمط IX و XI (van den Berg، 2004).

يحرّض CIA عن طريق حقن الجرذان (DA، BB-DR و LEW و Wistar) داخل الجلد بواسطة CII الغير متجانس الذي يكون مذابا على شكل مستحلب في IFA، بعد سبعة أيام من الحقن الأول تعاد هذه العملية بطريقة مماثلة. يلاحظ ظهور الإلتهاب المفصلي بعد 10 إلى 14 يوما من الحقن الأول وتلعب الخلايا T بالإضافة إلى الخلايا B التي تنتج أجسام مضادة ضد CII دورا مهما في هذا المرض (Wilder و Bina، 1999؛ Arrar وآخرون، 2008). عند الفئران يتطلب تحريض CIA إستعمال CFA بدلا من IFA ويلاحظ تطور الإلتهاب المفصلي بعد شهرين من الحقن الأول (Cuzzocrea و Paola، 2008).

10. علاج إلتهاب المفاصل

يتمثل الهدف الرئيسي من علاج التهاب المفاصل الرثوي في التخفيض من الآلام والوقاية أووقف فقدان الوظائف والوقاية أووقف تخريب المفاصل (Menkès وآخرون، 2004). حتى اليوم توجد أربعة طرق أساسية تستعمل في علاج التهاب المفاصل الرثوي تتمثل في مضادات الإلتهاب

الغير ستيرويدية (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) وجليكو كورتيكويد والعقاقير ضد الروماتيزمية المعدلة للمرض (disease-modifying antirheumatic drugs : DMARDs) والأدوية البيولوجية (Lee و Kavanaugh، 2003).

1.10. مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

تستعمل NSAIDs بشكل واسع في علاج التهاب المفاصل الرثوي وذلك راجع إلى تأثيراتها السريعة كمسكنات للألم وأهميتها كمضادات للإلتهاب (Lee و Kavanaugh، 2003). ينصح بإعطاء هذه الأدوية خاصة في الأسابيع الأولى من ظهور الأعراض للتخفيف من الألم والتصلب الذي يصيب المفاصل (O'Dell، 2004). إتضح أهمية NSAIDs سنة 1971 عندما تم إكتشاف أن هذه الأدوية تثبط إفراز البروستاغلاندينات. لكن تثبيط إنتاج PG يملك العديد من التأثيرات الجانبية السلبية التي تمس كل من الجهاز القلبي الوعائي والكلى والجهاز المعوي المعدي (Brooks، 2002)، (الجدول 4).

الجدول 4: أهم التأثيرات الجانبية NSAIDs (Brooks، 2002 بتصرف).

الأعضاء	أهم التأثيرات الجانبية
الجهاز المعوي المعدي (شائعة)	سوء الهضم وقرحات معدية ونزيف وثقب في المعدة وقرحات في الأمعاء الصغيرة وإلتهاب الفم.
الكلى (شائعة)	تزيد من مستويات كرياتين المصل والفشل الكلوي والإلتهاب الكلوي.
القلب (شائعة نسبيا)	إرتفاع الضغط الدموي والفشل القلبي
الأعصاب (غير شائع)	صداع ودوران وغثيان
الرئتين (نادرة)	تفاقم الربو
الجلد والأمراض المتعلقة به (نادرة)	إحمرار متعدد الأشكال وطفحات جلدية تحتوي على بثور حكاكة
الدم (نادرة)	فقر الدم الضموري وفقر الدم المرافق بانحلال الدم
الكبد (نادرة)	الإلتهاب الكبدي

2.10. الغليكو كورتيكويدات

يعتبر Hench أول من استعمل cortisone بنجاح في علاج مريض مصاب بالتهاب المفاصل الرثوي، سنة 1948. منذ ذلك الوقت أصبحت GCs تستعمل كمركبات أساسية في علاج العديد من الأمراض الروماتيزمية (Buttgereit وآخرون، 1998). تعتبر GCs كمثبطات مناعية فعالة وعقاقير مضادة للتهاب، حيث يمكن لهذه الأدوية أن تثبط تحرير السيتوكينات من الخلايا المناعية مما يؤدي إلى انخفاض نمو اللمفاويات وهجرتها، كما يمكن أن تخفض GCs إنتاج السيتوكينين IL-1 و IL-6 من الخلايا وحيدة النواة وتقلل نشاطية كل من الخلايا B و T (Schlaghecke وآخرون، 1994). ونظرا للآثار الجانبية المتعددة فإن GCs أصبحت تستعمل في العلاج على شكل مساعدات بجرعات ضعيفة. وينصح بإستعمالها في المراحل التي تزداد فيها نشاطية المرض من أجل التخفيض من الأعراض (Lee وKavanaugh، 2003).

3.10. العقاقير ضد الروماتيزمية المعدلة للمرض

DMARDs عبارة عن عقاقير تستعمل في علاج كل من الإلتهاب وتآكل المفاصل في حالة الإصابة بالتهاب المفاصل الرثوي. يؤثر العديد من هذه الأدوية بعد مرور عدة أسابيع من بداية العلاج مثل methotrexate أو شهور مثل أملاح الذهب (Smolen وSteiner، 2003). تعتبر بداية التأثير البطيئة من أهم مميزات DMARDs بالمقارنة مع GCs وNSAIDs. بالرغم من أن آلية التأثير الحقيقية لاتزال غير معروفة، إلا أن بعض الدراسات دلت على أن هذه العقاقير تتدخل في تنظيم مختلف ظواهر الإستجابة المناعية والإلتهابية (Lee وKavanaugh، 2003). وأهم DMARDs المستعملة في علاج التهاب المفاصل الرثوي موضحة في الجدول 5.

الجدول 5: آلية تأثير والتأثيرات الجانبية والجرعات المستعملة من DMARDs في حالة الإصابة بالتهاب المفاصل الرثوي (Lee وKavanaugh، 2003).

الجرعة المستعملة	التأثيرات الجانبية	آليات التأثير	DMARDs
- 200 ملغ (المسلك الشفوي مرتين في اليوم)	- إصابة شبكية العين - التهاب الحلق - صعوبة التحمل على مستوى الجهاز المعوي المعدي	يعدل إفراز السيتوكينات والإنزيمات المحللة ووظائف البالعات الكبيرة	Hydroxychloroquine (HCQ)
- من 2,5 إلى 4,5 ملغ/كغ/اليوم (المسلك الشفوي مرتين في اليوم)	- إصابة الكلى - ارتفاع الضغط الدموي - تضخم اللثة - صعوبة التحمل على مستوى الجهاز المعوي المعدي	يثبط إفراز IL-2 والستوتوكينات الأخرى من الخلايا T	Cyclosporin (CSA)
1,5 – 2,5 ملغ/كغ/اليوم (المسلك الشفوي)	- صعوبة التحمل على مستوى الجهاز المعوي المعدي	يثبط ميتابوليزم البيورين مما يؤدي إلى تثبيط بناء DNA وتكاثر الخلايا	Azathioprine (AZA)
2-3 غ/اليوم (المسلك الشفوي مرتين في اليوم)	- صعوبة التحمل على مستوى الجهاز المعوي المعدي - تسهم الكبد - صداع - تضخم اللثة - تؤدي إلى نقص الكريات الدموية البيضاء	يعدل هذا الدواء استجابة الخلايا وتوالد الأوعية الدموية	Sulphasalazine (SSZ)
7,5 – 25 ملغ في الأسبوع (المسلك الشفوي والحقن داخل عضلي وتحت الجلد)	- صعوبة التحمل على مستوى الجهاز المعوي المعدي - تسبب تساقط الشعر - قرحات شفهوية - التهاب النسيج الليفي الفراغي الرثوي - تزيد من تطور العقد الرئوية - تؤدي إلى اختلالات في تكاثر اللمفاويات	- تثبط انزيم hydrofolate eductase المسؤول عن تصنيع البيورين وتحرض تحرير لأدنوزين - تملك تأثيرات مضادة للالتهاب	Methotrexate (MTX)
10 – 20 ملغ (المسلك الشفوي مرة في اليوم)	- إسهال وغيثيان - تساقط الشعر - تضخم اللثة	تثبط بناء pyrimidine مما يؤدي إلى تثبيط بناء DNA وتكاثر الخلايا	Leflunomide

4.10. الأدوية البيولوجية

أدى الدور الذي تلعبه السيتوكينات المحفزة بالإضافة إلى الأنماط الخلوية المختلفة وجزئياتها السطحية في التخليق المرضي لالتهاب المفاصل الرثوي إلى تطور علاج يعتمد على تطوير عوامل موجهة ضد هذه الجزئيات (Steiner و Smolen، 2003). من بين أهم هذه العوامل نذكر: العوامل الموجهة ضد TCR /CMH على سطح الخلايا T التي تتدخل في الإلتهاب والعوامل الموجهة ضد السيتوكينات مثل منافسات مستقبل IL-1 والمستقبلات البروتينة الذائبة الخاصة بـ TNF و interferon- α و IL-6 و IL-10 و IL-4 (Brooks، 2002). من بين العوامل البيولوجية التي ترتبط على TNF وتثبطه نجد كلا من Adalimumab و etanercept و infliximab التي تمت المصادقة عليها من قبل إدارة الأغذية والأدوية في الولايات المتحدة الأمريكية (Tang وآخرون، 2008). يعتبر infliximab (Remicade) أول عامل بيولوجي مثبت TNF أستعمل في علاج التهاب المفاصل الرثوي، ثم استعمل etanercept (Enbrel) و adalimumab (Humira)، (الجدول 6). يعتبر كل من infliximab و adalimumab أجسام مضادة أحادية النسيلة موجهة ضد TNF α ، في حين أن etanercept عبارة عن بروتين يملك القدرة على الارتباط بكل من TNF α و TNF β (Caporali وآخرون، 2009).

5.10. العلاج النباتي

لقد استغل الإنسان الكثير مما ينتجه النبات في خدمته، ولعل إستعمال النبات في التطبيب والقضاء على الأمراض هي أحد أوجه هذا الاستغلال. تعد النباتات الطبية واحدة من أهم مصادر الأدوية منذ زمن بعيد، حيث تم إستعمال العديد من هذه النباتات في صناعة الكثير من الأدوية التي أغنت الطب الحديث. أهم هذه النباتات التي تستعمل في علاج الأمراض الروماتيزمية والمنتشرة في منطقة سطيف موضحة في الجدول 7.

الجدول 6: الأدوية البيولوجية المستعملة في علاج التهاب المفاصل الرثوي وتأثيراتها الجانبية (Courtyllon و Perdriger، 2004؛ Otter وآخرون، 2004 بتصرف).

التأثيرات الجانبية	الجرعة	زمن نصف الحياة	الهدف العلاجي	الاسم التجاري	الاسم الشائع
- إصابات يمكن أن ترتبط بالسلس الذي يتفاقم إلى أزمات قلبية - اضطرابات دموية	3 ملغ/كغ حقن متواصل لمدة 8 أسابيع	10 أيام	موجه بشكل خاص ضد TNF α	Rémicade®	Infliximab
- إصابات حادة - تفاقم أزمات قلبية - اضطرابات دموية - تفاعلات موقع الحقن	40 ملغ نصف أسبوع حقن تحت الجلد	12 يوم	موجه بشكل خاص ضد TNF α	Humira®	Adalimumab
- إصابات حادة - تفاعلات موقع الحقن	25 ملغ مرتين في الأسبوع حقن تحت الجلد	115 يوم	موجه ضد TNF α و TNF β	Enbrel®	Etanercept

الجدول 7: أهم النباتات المنتشرة في منطقة سطيف والمستعملة في علاج مختلف الأمراض الروماتيزمية.

الإسم الشائع	الإسم الفرنسي	الإسم العلمي للنبتة
الشندقور	Ivette -	<i>Ajuga iva</i> (L.) -
الحرملة	Harmal -	<i>Peganum hamala</i> (L.) -
النجم	Chiendent -	<i>Triticum repens</i> (L.) -
درياس أو بونافع	Thapsia -	<i>Thapsia garganica</i> (L.) -
الخلنخة	Ferule -	<i>Ferula communis</i> (L.) -
فاشرا	Bryone -	<i>Bryonia dioica</i> (L.) -
الحرايق	Ortie -	<i>Urtica dioica</i> (L.) -
إكليل الجبل	Romarin -	<i>Rosmarinus officinalis</i> (L.) -
برز قطنونيا	Muscari -	<i>Plantago psyllium</i> (L.) -
بصل الذئب	Buis -	<i>Muscari comsum</i> (L.) -
بقس	Globulaire -	<i>Buscus semperviens</i> (L.) -
تاسلغة	Globulaire -	<i>Globularia alypum</i> (L.) -
الحميض	Frêne -	<i>Rumax acetosa</i> (L.) -
الدردار	Frêne -	<i>Fraxinus angustolia</i> (L.) -
الدفلة	Laurier rose -	<i>Nerium oleander</i> (L.) -
الصنوبر البحري	Pin maritime -	<i>Pinus maritima</i> (L.) -
العرعار	Genevrier -	<i>Juniperus phoenicia</i> (L.) -

1.5.10. نبتة *Teucrium polium* (L.)

تعتبر الكلمة *Teucrium polium* (L.) المصطلح العلمي لهذه النبتة، تنتمي لعائلة Lamiaceae. تسمى باللغة الفرنسية بـ *germandree polium* وتسمى عندنا الخياطة (Laouar، 1995) وجمعية وقوتبية وبالأمازيغية تيمزورين وتنتشيش وتايرارت. قسم ابن احمدوش الخياطة إلى ثلاثة أنواع: النوع الجبلي الذي يطلق عليه اسم سرقسطة والنوع الثاني مسك الجان وهي الشنتقورة والنوع الثالث الحرانية. كلمة الجمعية عندنا تطلق فقط على النوع الجبلي الشبيه بالشيح ويقوم مقامه في المعالجة (حليمي، 2004).

1.1.5.10. وصف *Teucrium polium* (L.)

Teucrium polium (L) عشبة برية معمرة مرة الطعم قليلا من فصيلة الشفويات. تنتشر هذه النبتة في الأتربة الكلسية المهوية والشقوق الصخرية والسفوح الجبلية الصخرية المشمسة بإقليم التل والنجود الجزائرية. من فوائدها الجيدة تثبيت التربة وحمايتها من الإنجراف. سيقانها مربعة الشكل متعددة يصل إرتفاعها إلى حوالي 20 سم متفرعة خاصة عند القمة ومستديرة في القاعدة ومكسوة بزغب صوفي يميل إلى البياض. أوراقها صغيرة متقابلة وخيطية صغيرة. أزهارها كثيفة صغيرة ولينة ومستديرة تظهر في شكل كويرات محاطة بغطاء كالشعر الأبيض طيبة الرائحة. سبلاهما بيضاء أورمادية مصوفة خارجيا ومرطاء داخليا ومسنة خماسية البتلات المائلة إلى الصفرة تخلف بذورا دقيقة للغاية (حليمي، 1997).



الشكل 8: صورة توضح أوراق وأزهار نبتة *Teucrium polium* (L.)

2.1.5.10. أهم تأثيرات *Teucrium polium*

تحتوي الحياطة على قلويدات (El Kadi، 1989؛ Ahmad و Wassel، 1994) وفلافونويدات و iridoids و crisiol و (Khleifat وآخرون، 2002) وأسترات الأحماض الأمية وتربينات أحادية وتربينات ثنائية و sesquiterpenes و عديدات الفينول (Hasani وآخرون، 2007). لقد أشارت العديد من الدراسات على أن مستخلص *T. polium* يعتبر كعامل مضاد للإلتهاب كما أنه يثبط عملية فوق أكسدة الكريات الدموية الحمراء (Aggelis وآخرون، 1998؛ Suboh وآخرون، 2004)، بالإضافة الى ذلك دلت الدراسات على الحيوانات الحية أن مستخلص *T. polium* يملك تأثير مضاد للأكسدة (Hasani وآخرون، 2007؛ Couladis وآخرون، 2003). من بين الفلافونويدات التي تم عزلها من *T. polium* نذكر cirsimaritin و cirsilol و cirsilin و 5-hydroxy-6,7,3',4'-apigenin-7-glucoside و apigenin 5-galloylglucoside و salvigenin و tetramethoxyflavone و vicenin و luteolin-7-glucoside. لقد تم التأكد من النشاط المضاد للأكسدة لكل من cirsimaritin و apigenin-7-glucoside، كما تمت الإشارة كذلك إلى النشاط المضاد للأكسدة لكل من luteolin-7-glucoside و vicenin (Hasani وآخرون، 2007). من جهة أخرى درس Knekt وآخرون العلاقة بين الفلافونويدات والعديد من الأمراض المزمنة حيث لاحظ أن الحمية الغذائية الغنية بـ keampferol والفلافونويدات الأخرى تحمي من مرض التهاب المفاصل الرثوي. دلت العديد من الدراسات في العديد من النماذج الحيوانية للإلتهاب على أن الفلافونويدات تظهر نشاطية مضادة للإلتهاب (Dai وآخرون، 2003؛ Wei و Zheng، 2005؛ Kawaguchi وآخرون، 2006). تم إثبات هذه النتائج في النماذج التجريبية للإلتهاب المفصلي مثل نموذج CIA عند الجرذان (Kubo وآخرون، 1984؛ Wei و Chen، 2003؛ Kawaguchi وآخرون، 2006). أثبتت الأبحاث على أن *T. polium* تتميز بنشاطية مضادة للإلتهاب جد عالية. يحتمل أن ترجع هذه الفعالية الى المكونات الأساسية التي تتمثل في caryophyllene و carvacrol التي أظهرت نشاطية مضادة للإلتهاب في العديد من الدراسات (Menichini وآخرون، 2009).

3.1.5.10. أهم الاستعمالات في الطب التقليدي

تستعمل نبتة *Teucrium polium* (L.) بكثرة في الطب التقليدي في علاج العديد من الأمراض مثل مرض السكري وكمضاد للإلتهاب وعلاج القرحات وتخفيض الضغط الدموي وضد التشنج وفي علاج الحمى وحالات فقدان الشهية (Khleifat وآخرون، 2002)، كما تستعمل هذه النبتة في علاج الأمراض الروماتيزمية (Tariq وآخرون، 1989؛ Gharaibeh وآخرون، 1988).

الفصل الثاني: المواد والطرق

1. المواد

1.1. الحيوانات

الجرذان (Albino Wistar) ذكور يتراوح وزنها بين 200 إلى 350 غ تم جلبها من معهد باستور بالجزائر، وقد تم تكييف هذه الجرذان لمدة أسبوعين قبل بداية التجارب في مستودع الحيوانات التابع لقسم البيولوجيا لجامعة فرحات عباس بسطيف مع توفير كل الظروف المخبرية من حرارة وغذاء والماء (الغذاء المركز الخاص بالجرذان تم إحضاره من مجمع Avicole بالقصر ولاية بجاية).

2.1.1. الكواشف والمواد المستعملة.

كل المواد الكيميائية المستعملة في هذه الدراسة من شركة (Sigma, Germany) ما عدا التي نسندها إلى شركة أخرى عند ذكرها في النص. كما تم استخدام إبر الحقن صغيرة الحجم (الخاصة بالأنسولين).

3.1.1. النبات

النبات الطبي المستعمل في هذه الدراسة هو النبتة المعروفة باسم الخياطة *Teucrium polium* (L.)، تم إحضارها من منطقة بوقاعة بسطيف.

2. الطرق

1.2. تحضير المستخلص الميثانولي

يتم استخدام حوالي 1 كغ من نبتة الخياطة (يستعمل سوى الجزء الهوائي (الساق والأوراق)). بعد تنظيف النبات وتقطيعه يطحن جيدا ثم يوضع في كيس من القماش، بعدها يوضع داخل إناء كبير يملأ بالميثانول حتى يغمر الكيس (1 لتر/كغ) ويغلق الإناء جيدا. تدوم هذه العملية حوالي

أسبوع. بعدها يتم الترشيح على القطن. بعد الحصول على المستخلص يتم تركيزه بواسطة جهاز Rotavapor في 45°م. ينقع النبات من جديد في الميثانول المسترجع ويجمع المستخلص.

2.2. تحريض التهاب المفاصل

لقد تم تطوير هذا النموذج المتمثل في تحريض التهاب المفاصل عند الجرذان (Albino Wistar) من طرف Trentham وآخرون (1977) مع بعض التعديلات (Arrar وآخرون، 2008). بعد أسبوعين من التكييف، تقسم الجرذان إلى 7 مجموعات متجانسة حسب العمر والوزن حيث كل مجموعة تحتوي على 9 جرذان.

يتم إذابة الكولاجين صنف II (CII)، (2.5 ملغ/مل) في حامض الخليك (0.1 مول) لمدة ليلة كاملة في 4°م، يوزع في أنابيب بحجم 100 ميكرو لتر/أنبوب ثم يضاف نفس الحجم من مساعد Freund الغير كامل (incomplet Freund adjuvant: IFA) للحصول على مستحلب. يتم الحقن الفوري للخليط في الأدمة عند قاعدة الذيل وفي أربع نقاط على ظهر الجرذان وذلك بعد نزع الشعر المتواجد في منطقة الحقن وتخديرها بواسطة الإيثانول، حيث تحقن 4 مجموعات بـ CII أما المجموعة الرابعة فتحقن بـ IFA فقط، المجموعة الخامسة فتحقن بحمض الخليك. بعد 7 أيام من الحقن الأول نقوم بحقن ثاني بـ 200 ميكروغرام من الكولاجين حضرت بنفس الكيفية الأولى (Campo وآخرون، 2003) ويشمل هذا الحقن كل المجموعات.

3.2. حجم الأودوما

يتم قياس حجم الأرجل الأربعة للجرذان بواسطة جهاز (plethysmometre UGO basile 7140، ألمانيا) قبل عملية تحريض الالتهاب والذي يعتبر الحجم الأولي في أول يوم من تحريض الالتهاب المفصلي وكل أربع أيام حتى نهاية التجريب، ولضمان أفضل نتائج قياس لحجم الأرجل يجب غطسها في الأنبوب الذي يحوي سائل القياس حتى يتطابق مع محور الكاحل بالنسبة للأرجل الخلفية ومع المقبض بالنسبة للأرجل الأمامية (Hildebrandt وآخرون، 2000).

4.2. وزن الجرذان

نقوم بقياس أوزان الجرذان بواسطة جهاز قياس خاص قبل بدأ التجربة حيث يسمح هذا القياس بتقسيم الجرذان إلى مجموعات متجانسة حسب الوزن، ثم على فترات منتظمة خلال التجربة.

5.2. تحضير الجرعات العلاجية

تم اختيار ثلاثة جرعات علاجية تتمثل في 25 و 50 و 100 ملغ/كلغ. تحضر هذه الجرعات بإذابة المستخلص الميثانولي لنبته *T. poiium* في المحلول الفيزيولوجي (NaCl 0.9%) . نقوم بإعطاء هذه الجرعات العلاجية الثلاث يوميا عن طريق الفم (Gavage) لمدة 21 يوم (مدة التجربة).

6.2. حساب عدد الكريات الدموية البيضاء

يخفف الدم بواسطة ازرق الخليك، يعمل هذا التخفيف على تحليل كريات الدم الحمراء ويحافظ على كريات الدم البيضاء. يتم حساب الكريات الدموية البيضاء بواسطة المجهر الضوئي بوضعها في خلية خاصة بالحساب يتم عد الكريات البيضاء في 1 لتر من الدم.

يستعمل في هذه التقنية ماصة Potain في حالة الكريات البيضاء وسائل التخفيف و خلية Thoma والشرائح الرقيقة (lamellas). يتم امتصاص الدم بعد تخفيفه بواسطة ماصة Potain حتى تصل إلى التدريجة 2. يتم مسح الماصة جيدا من الخارج ثم يكمل الحجم المتبقي بسائل التخفيف حتى الوصول إلى التدريجة 101. ترج الماصة جيدا لمدة دقيقة وتترك لمدة 15 دقيقة. يتم التخلص من أول قطرتين ثم يتم وضع قطرة على سطح خلية Thoma، تغطي بواسطة الساترة وتوضع تحت المجهر لبدأ عملية الحساب.

7.2. المقاطع النسيجية

بعد عملية التشريح يتم قطع الأرجل الأمامية والخلفية على مستوى المقبض والكاحل على التوالي. مباشرة بعد إزالة الجلد يتم تثبيت العينات في الفورمول 10 % لمدة أسبوع. لإزالة الكالسيوم توضع العينات في حامض الفورميك 5% مع تغيير الحمام حتى نهاية العملية (Campo

وآخرون، 2003). بعدها نمر إلى الإدراج والقطع والتلوين. تم إنجاز هذه المقاطع على مستوى مخبر التشريح المرضي التابع للمركز الاستشفائي الجامعي سعادنة عبد النور بسطيف.

يتم تجفيف العينات بوضعها في 3 حمامات متتالية تحتوي على الإيثانول (70-75، 90-95، 100%) لمدة 30 دقيقة ثم توضع في حمام يحتوي على toluène لمدة 20 دقيقة وتثبت العينات في حمامين من البارافين لمدة ساعتين (العملية آلية باستخدام automate TISSUE-TEK® II). الإدراج النهائي يتم في قوالب معدنية (Shandon [O] Histocentre)، بعدها يتم تقطيع القوالب المتحصل عليها بواسطة microtome (LEICA RM 2145). يتم وضع العينات الناتجة التي لا يتجاوز سمكها 5 ميكرومتر على الشرائح الزجاجية حيث تجفف في 37 درجة مئوية لمدة ساعة. يتم تلوين العينات المتحصل عليها بواسطة l'hématoxyline-éosine (Bensalem-Bendjelloul، 1998). يعتمد في دراسة المقاطع النسيجية على المعايير التالية: التهاب الغشاء الزلالي والغضروف وتآكل العظم والتهاب الحشوة الخارج مفصلية (Boyle وآخرون، 2001).

8.2. الدراسة الإحصائية

النتائج المتحصل عليها في هذه الدراسة معبر عنها بدلالة المتوسط \pm متوسط الخطأ المعياري. ونتائج الاختبارات المختلفة تم تحليلها بواسطة إختبار t لـ Student. تكون القيم معنوية في $p < 0.05$. تمت مقارنة المتوسطات والانحرافات المعيارية بواسطة برنامج «Sigmastat 3.5».

الفصل الثالث: النتائج والمناقشة

1. النتائج

1.1. دراسة المعايير الناجمة عن التهاب المفاصل المحرض بواسطة CII

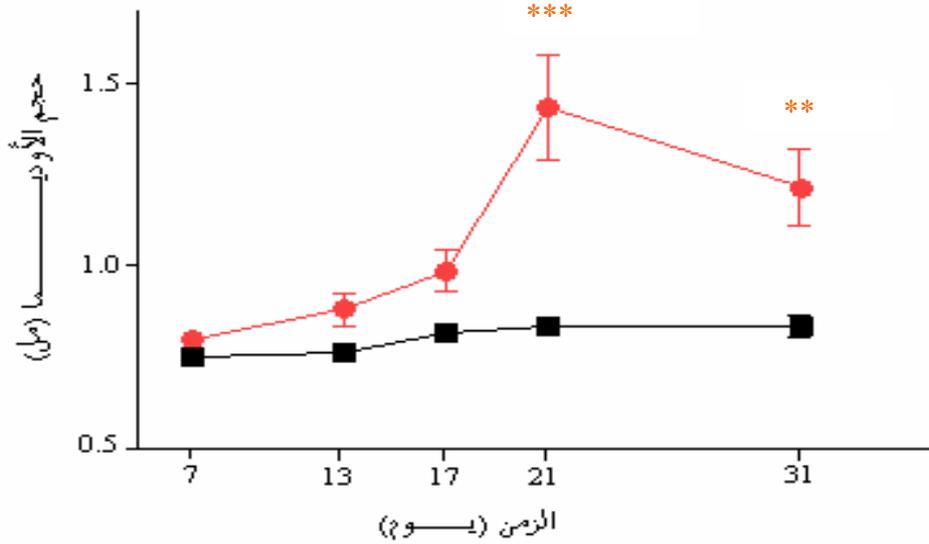
تم تحريض التهاب المفاصل الرثوي عند جرذان (Albino Wistar) عن طريق حقن CII، ثم أعيدت هذه العملية بعد أسبوع من الحقن الأول بنفس الطريقة ولكن بجرعة أقل (تذكير). ينتج عن هذا الحقن ظهور تقرحات على مستوى مناطق الحقن التي تشفى تماما بعد حوالي 10 أيام تقريبا مع زوال الآثار الناجمة عن الحقن.

ظهرت الأعراض الأولية للالتهاب المفصلي تقريبا بعد 14 يوم من الحقن الأول. تعادل هذه المدة تقريبا 7 أيام من ظهور الأجسام المضادة النوعية (الاستجابة الأولية)، (Roitt وآخرون، 1985). تبين هذه الملاحظة سرعة ظهور مضادات CII التي تبدأ في تخريب الغضروف وذلك من خلال تكون مواقع التهابية نتيجة تشكل المعقدات المناعية (كولاجين-مضاد الكولاجين) التي تؤدي إلى تنشيط المتمة لتحرير C3a و C5a التي تلعب دورا هاما في زيادة الحساسية. يبلغ الالتهاب أقصى حد له تقريبا في اليوم 21. بالنسبة للمجاميع التي تم حقنها بالكولاجين فإن الالتهاب المفصلي يمس تقريبا 55,55% (9/5 من الجرذان). يظهر التورم أولا وبشكل رئيسي في المفاصل البعيدة للأرجل الخلفية (الكاحل ومفاصل سلاميات مشط القدم وما بين السلاميات القريبة من محور الجسم) وبنسبة قليلة في مفاصل الأرجل الأمامية كما لوحظ إصابة الركبة عند بعض الجرذان. تمس الإصابة بالدرجة الأولى الكاحل والأنسجة المحيطة به ثم ينتشر عبر كامل القدم لتصبح حمراء ومتيبسة. يلاحظ حدوث إصابة ثنائية في الأرجل الخلفية بمعدل 48% تقريبا من مجموع الجرذان المصابة أما بالنسبة للالتهاب الذي يصيب رجل واحدة فإنه قدر تقريبا بـ 25%، كما يلاحظ كذلك إصابة الأرجل الأمامية إلا أن الالتهاب يمس بعض مفاصل ما بين السلاميات القريبة من محور الجسم.

1.1.1. حجم الأوديميا

تم قياس حجم الأرجل الأربعة للجرذان بواسطة جهاز plethysmometre ابتداءً من اليوم الأول الذي تم فيه تحريض الالتهاب المفصلي. يتمثل الحجم الحقيقي للأوديميا في الفرق بين القياس الأول والقياسات اللاحقة مع العلم أنه يتم قياس حجم الأوديميا كل أربعة أيام حتى نهاية التجربة.

بعد مقارنة النتائج المتحصل عليها مع نتائج المجموعة السليمة لوحظت زيادة طفيفة في حجم الأوديميا في اليومين 13 و 17 ($0,04 \pm 0,87$ مل و $0,05 \pm 0,98$ مل على الترتيب) بينما قدرت عند المجموعة السليمة بـ $0,01 \pm 0,76$ مل و $0,02 \pm 0,81$ مل على الترتيب. في اليوم 21 لوحظت زيادة معنوية جدا في حجم الأوديميا ($p < 0,001$)، حيث تبلغ أكبر قيمة لها منذ بداية الدراسة ($1,43 \pm 0,14$ مل) مقارنة بالمجموعة السليمة ($0,01 \pm 0,83$ مل). أما في الأسبوع الأخير فلو حظ انخفاض جد ملحوظ ($0,10 \pm 1,21$ مل) مقارنة باليوم 21 لكن يبقى الفارق معنويا ($p < 0,01$) مقارنة مع المجموعة السليمة ($0,02 \pm 0,83$ مل)، (الشكل 9).



الشكل 9: تأثير CIA على حجم الأوديميا عند الجرذان.

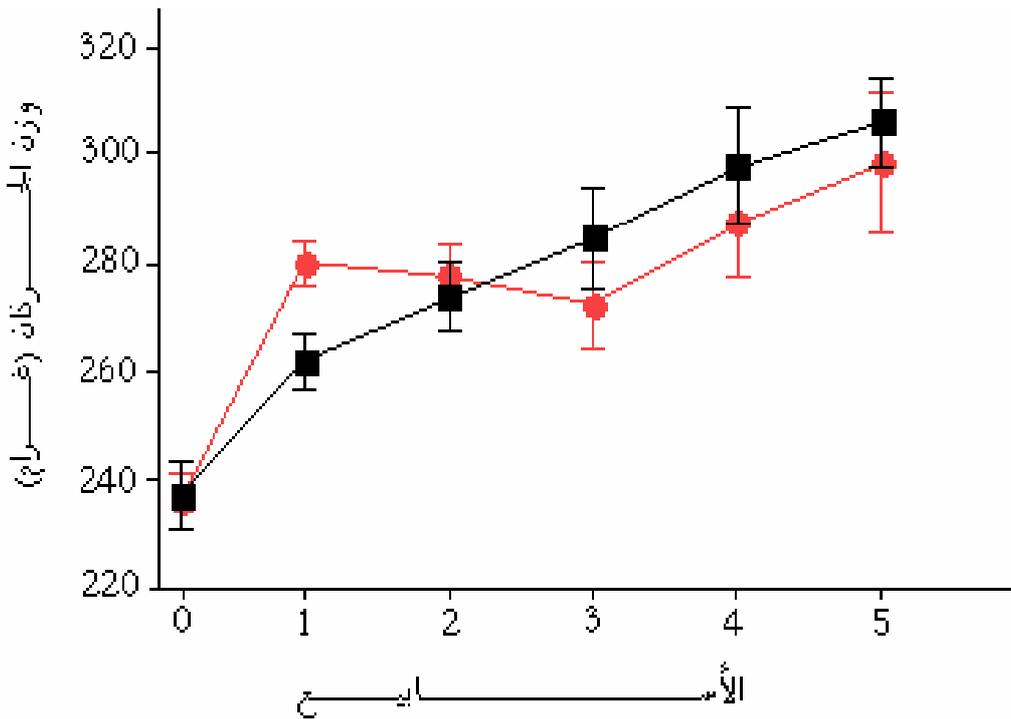
(●) المجموعة التي تم حقنها بـ CII و (■) المجموعة السليمة. القيم الناتجة معبر عنها

بمتوسط حجم الأوديميا \pm متوسط الخطأ المعياري. ** الزيادة جد معنوية ($p < 0,01$)

و *** الزيادة معنوية جدا ($p < 0,001$).

2.1.1. الوزن

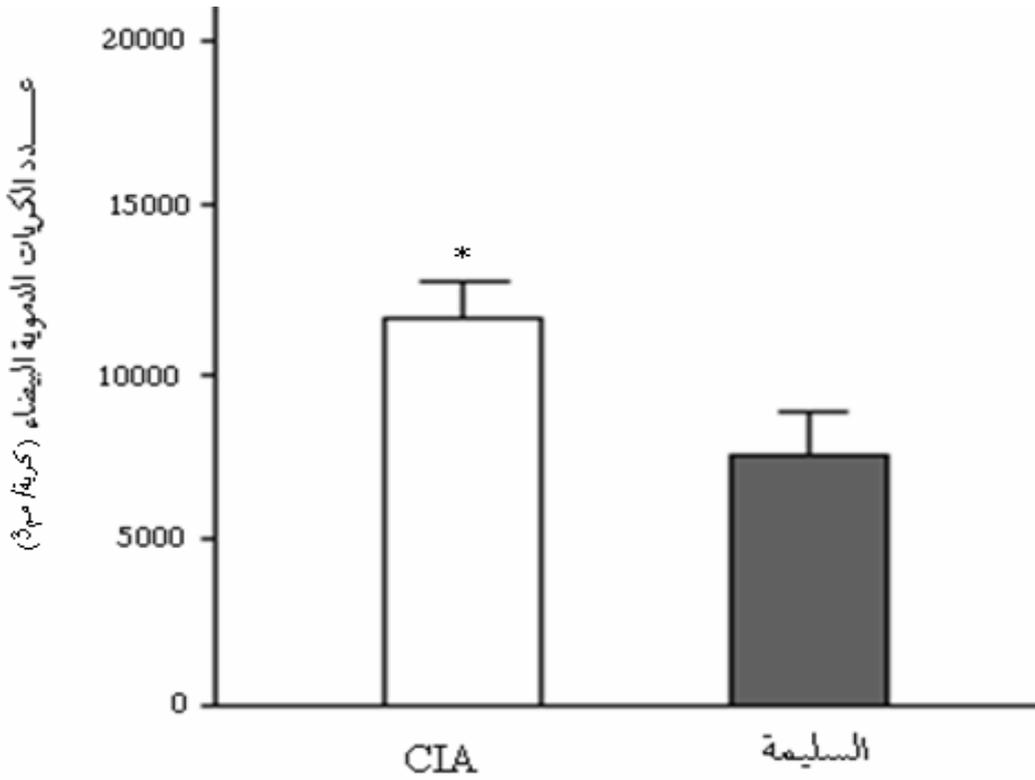
في الأسبوع الأول من حقن CII لوحظت زيادة معتبرة في وزن الجرذان ($4,22 \pm 280,0$ غ) مقارنة مع المجموعة السليمة ($5,21 \pm 261,9$ غ)، بينما انخفض وزنها في الأسبوعين الثاني والثالث ($5,97 \pm 277,5$ غ و $8,06 \pm 272,3$ غ على الترتيب) مقارنة بوزن جرذان المجموعة السليمة الذي استمر في الارتفاع ($6,31 \pm 273,7$ غ و $9,32 \pm 284,5$ غ على الترتيب). يتزامن هذا الانخفاض في وزن الجرذان التي حقنت بـ CII مع ظهور العلامات الأولى للالتهاب المفصلي، حيث تميزت هذه المرحلة ببلوغ الالتهاب أقصى حد له مما أدى إلى انخفاض في حركة ونشاط الحيوانات الأمر الذي صعب عليها الوصول إلى الغذاء والماء. بينما تميز الأسبوعين الأخيرين بزيادة مستمرة وواضحة في وزن كلتا المجموعتين حيث يصل إلى أكبر مستوى له منذ بداية التجربة؛ $13,03 \pm 298,5$ غ بالنسبة للمجموعة المعالجة بـ CII و $8,16 \pm 306,0$ غ بالنسبة للمجموعة السليمة (الشكل 10).



الشكل 10: تأثير CIA على وزن الجرذان (●) بالمقارنة مع المجموعة السليمة (■). القيم معبر عنها بمتوسط الوزن \pm متوسط الخطأ المعياري.

3.1.1. عدد الكريات الدموية البيضاء

تلعب الكريات الدموية البيضاء وبالأخص البالعات دورا مهما في التهاب الغشاء الزلالي عند المصابين بالتهاب المفاصل الرثوي، حيث يعتبر تواجدها بمستويات مرتفعة كمؤشر على وجود التهاب مفصلي ولغرض معرفة شدة الالتهاب قمنا بحساب عدد الكريات الدموية البيضاء المتواجدة في دم العينات الحيوانية التي حرضت بالالتهاب المفصلي في اليوم 21 الذي يبلغ فيه الالتهاب الحد الأقصى له. بمقارنة النتائج المتحصل عليها مع نتائج المجموعة العادية (الشكل 11) يلاحظ وجود فرق معنوي ($p < 0.05$) بين كمية كبيرة من الكريات الدموية البيضاء في دم الجرذان المصابة بالالتهاب (1125 ± 11602 كرية/مم³) بالمقارنة مع المجموعة السليمة (1280 ± 7559 كرية/مم³) وهذا دليل على تواجد التهاب شديد خصوصا في هذه الفترة من المرض.



الشكل 11: تأثير CIA على عدد الكريات الدموية البيضاء في دم الجرذان. القيم المحصل عليها معبر

عنها بمتوسط عدد الكريات الدموية البيضاء \pm متوسط الخطأ المعياري. * الفارق

معنوي ($p < 0.05$).

2.1. دراسة الأثر المضاد للالتهاب المفصلي لنبته *T. polium*

بعد تحضير الجرعات العلاجية 25 و 50 و 100 مغ/كغ من المستخلص الميثانولي لـ *T. polium*. يبدأ العلاج بعد مرور 14 يوم من تحريض الالتهاب المفصلي حيث تتم المعالجة يوميا بشكل منتظم في نفس الوقت عن طريق الفم (gavage) لمدة 21 يوم. خلال هذه المرحلة قمنا بتتبع الأثر العلاجي لنبته *T. polium* على تطور المرض بدراسة التغير في أربعة مقاييس أساسية التي تتمثل في وزن الجرذان وحجم الأودوما وعدد الكريات الدموية البيضاء والمقاطع النسيجية.

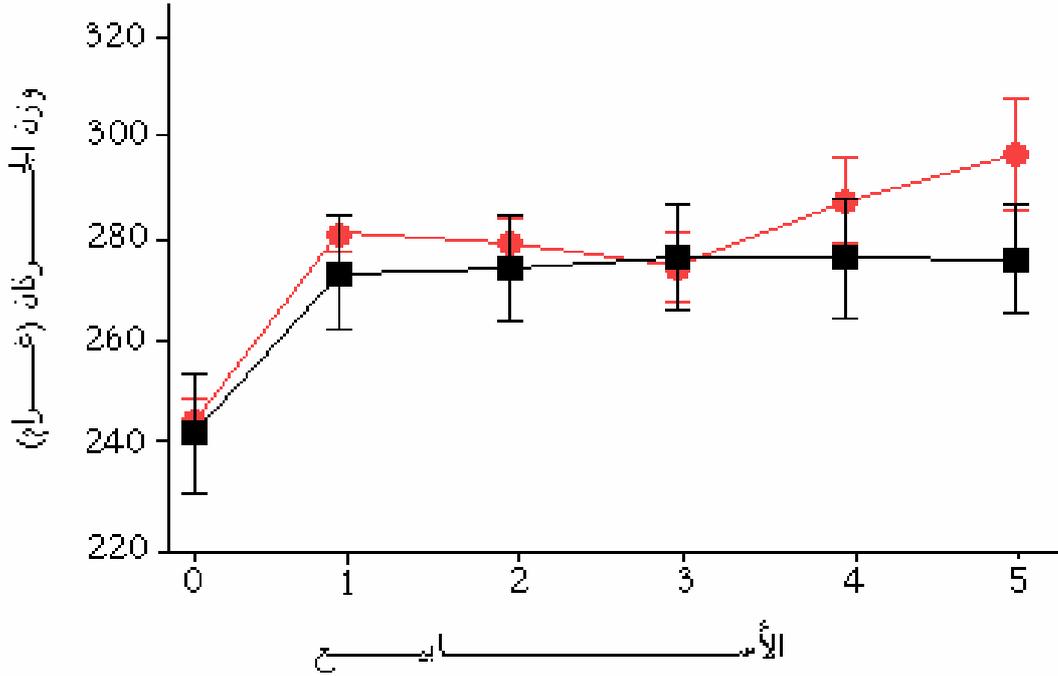
1.2.1. تأثير الجرعة 25 مغ/كغ

1.1.2.1. التأثير على الوزن

لوحظت زيادة عادية في وزن الجرذان في الأسبوع الأول بالنسبة للمجموعة المعالجة بالجرعة الأولى (270,6 ± 13,34 غ) والمجموعة الشاهدة (280,0 ± 4,226 غ). تميز الأسبوعين الثاني والثالث بالاستمرار في الزيادة (271,7 ± 12,25 غ و 274,6 ± 12,46 غ على الترتيب) مقارنة بالمجموعة الشاهدة التي لوحظ انخفاض وزنها في هذين الأسبوعين (277,5 ± 5,97 غ و 272,3 ± 8,06 غ على الترتيب). حافظت الجرذان المعالجة على الوزن المسجل في نهاية الأسبوع الثالث حتى نهاية التجربة (274,0 ± 12,68 غ)، على عكس المجموعة الشاهدة التي ارتفع وزنها (298,5 ± 13,03 غ)، (الشكل 12). نشير هنا أن الفروق بين المجموعتين ليست معتبرة من الناحية الإحصائية ولهذا يمكن القول أن الجرعة الأولى لا تملك تأثيرا على وزن الجرذان.

2.1.2.1. حجم الأودوما

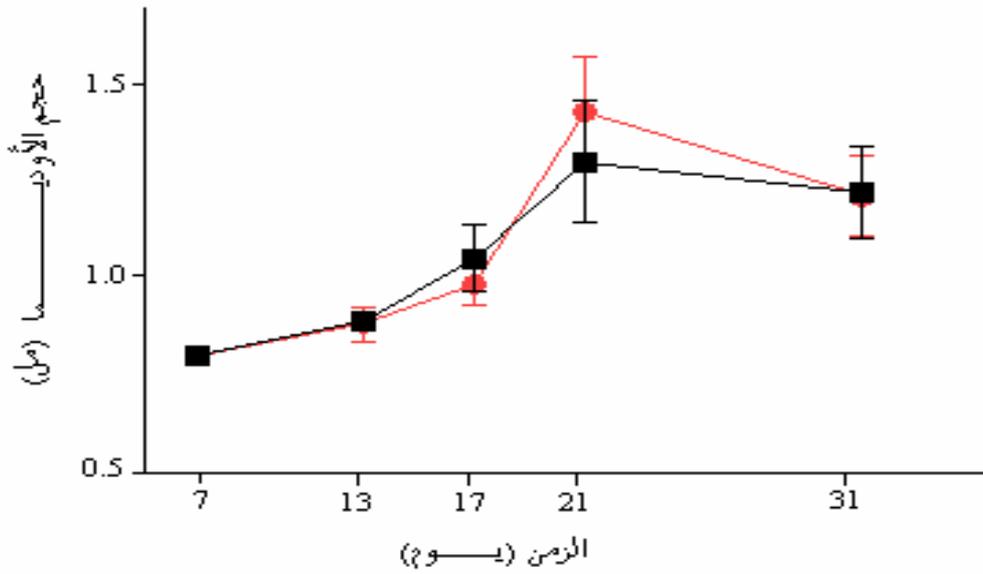
بمقارنة نتائج تأثير هذه الجرعة مع النتائج المتحصل عليها عند المجموعة الشاهدة، لاحظنا وجود تشابه كبير في هذه النتائج، حيث يبلغ حجم الأودوما الحد الأقصى له في اليوم 21 من حقن CII (1,30 ± 0,15 مل) وهي نفس الملاحظة عند المجموعة الشاهدة، حيث يبلغ الحجم الحد الأقصى له في اليوم 21 (1,43 ± 0,14 مل)، (الشكل 13). ينخفض حجم الأودوما في كلتا المجموعتين بعد اليوم 21. من هذه النتائج نستنتج أن الجرعة الأولى لا تملك أي تأثير على حجم أودوما الجرذان.



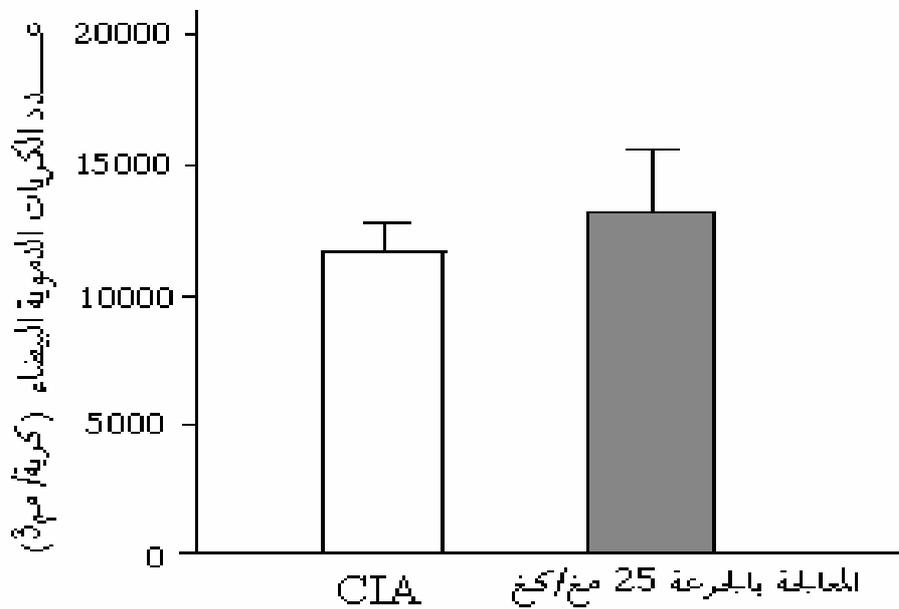
الشكل 12: تأثير الجرعة 25 مغ/كغ من المستخلص الميثانولي لنبات *T. polium* على وزن الجرذان المعالجة CIA. ■ بين المجموعة المعالجة بالجرعة الأولى و ● بين المجموعة التي تم حقنها بـ CII. القيم الناتجة معبر عنها بمتوسط الوزن \pm متوسط الخطأ المعياري.

3.1.2.1 عدد الكريات الدموية البيضاء

بين تعداد الكريات الدموية البيضاء في اليوم 21 عدم وجود فرق معنوي بين المجموعة المعالجة بالجرعة 25 مغ/كغ (2408 \pm 13149 كرية/مم³) والمجموعة الشاهدة الموجبة (1125 \pm 11602 كرية/مم³)، (الشكل 14).



الشكل 13: تأثير الجرعة 25 مغ/كغ من المستخلص الميثانولي لنبات *T. polium* على حجم أودوما الجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي. ■ يبين المجموعة المعالجة بالجرعة 25 ملغ/كغ و ● يبين المجموعة الشاهدة. القيم الناتجة معبر عنها بمتوسط حجم الأودوما \pm متوسط الخطأ المعياري.

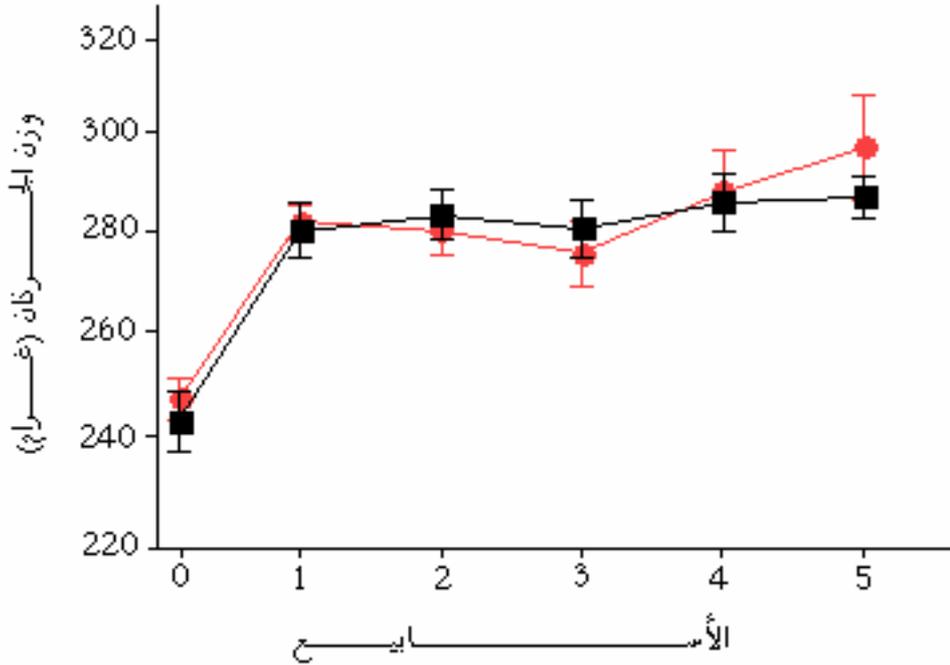


الشكل 14: تأثير الجرعة 25 مغ/كغ على عدد الكريات الدموية البيضاء عند جرذان المصابة بالالتهاب المفصلي. القيم المحصل عليها معبر عنها بمتوسط عدد الكريات الدموية البيضاء \pm متوسط الخطأ المعياري.

2.2.1. الجرعة 50 مغ/كغ

1.2.2.1. التأثير على الوزن

جاءت نتائج تأثير هذه الجرعة على وزن الجرذان مطابقة تقريبا لتأثير الجرعة الأولى، حيث لوحظ في نهاية الأسبوع الأول ارتفاع وزن حيوانات المجموعة المعالجة بالجرعة الثانية ($277,9 \pm$ غ) والمجموعة الشاهدة ($280,0 \pm 4,22$ غ). ينخفض وزن المجموعة الشاهدة في الأسبوع الثاني والثالث ($277,5 \pm 5,97$ غ و $272,3 \pm 8,06$ غ على الترتيب). ويرتفع في الأسبوعين الأخيرين. بينما تحافظ المجموعة المعالجة بالجرعة الثانية على نفس الوزن تقريبا حتى نهاية الدراسة. (الشكل 15). من خلال هذه النتائج نستنتج أن الجرعة الثانية أيضا لا تملك أي تأثير على وزن الجرذان.



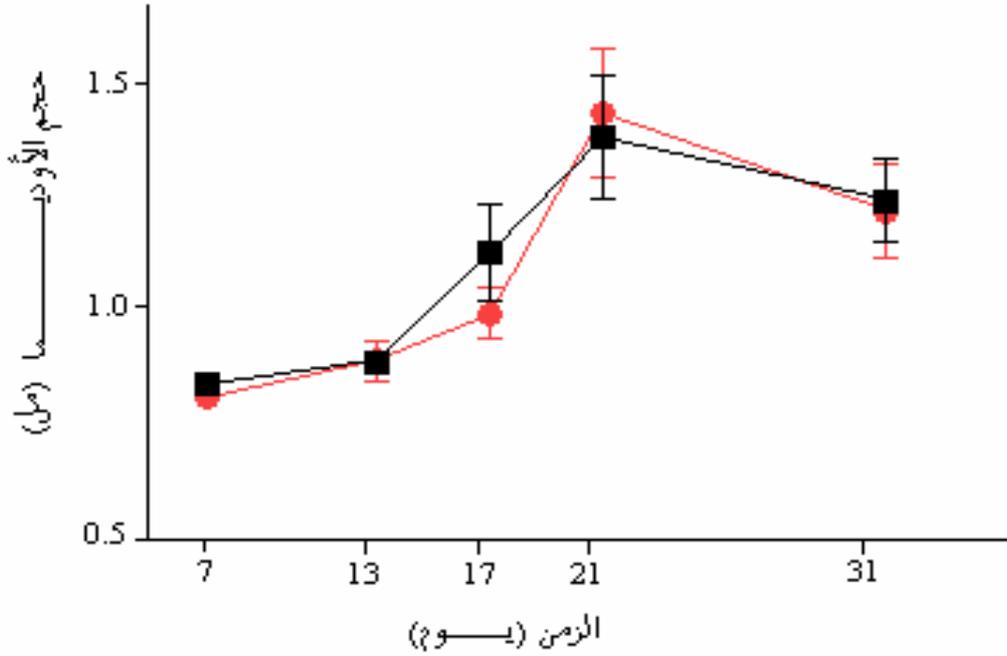
الشكل 15 : تأثير الجرعة 50 مغ/كغ على وزن الجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي.

■ يبين المجموعة المعالجة بالجرعة الثانية و ● يبين المجموعة التي تم حقنها بـ CII.

القيم الناتجة معبر عنها بمتوسط الوزن \pm متوسط الخطأ المعياري.

2.2.2.1. حجم الأوديميا

لوحظ وجود تشابه كبير بين النتائج المتحصل عليها ونتائج المجموعة الشاهدة حيث بلغ حجم الأوديميا في اليوم 21 الحد الأقصى له في المجموعة المعالجة بالجرعة الثانية ($0,13 \pm 1,37$ مل) والمجموعة الشاهدة ($0,14 \pm 1,43$ مل). ينخفض الوزن بعد هذا اليوم وحتى اليوم الأخير ($1,23 \pm 0,09$ مل و $1,214 \pm 0,10$ مل المجموعة المعالجة والشاهدة على الترتيب)، (الشكل 16). ومنه نستنتج أن الجرعة الثانية لا تملك تأثيراً معنوياً على حجم الأوديميا لدى الجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي.



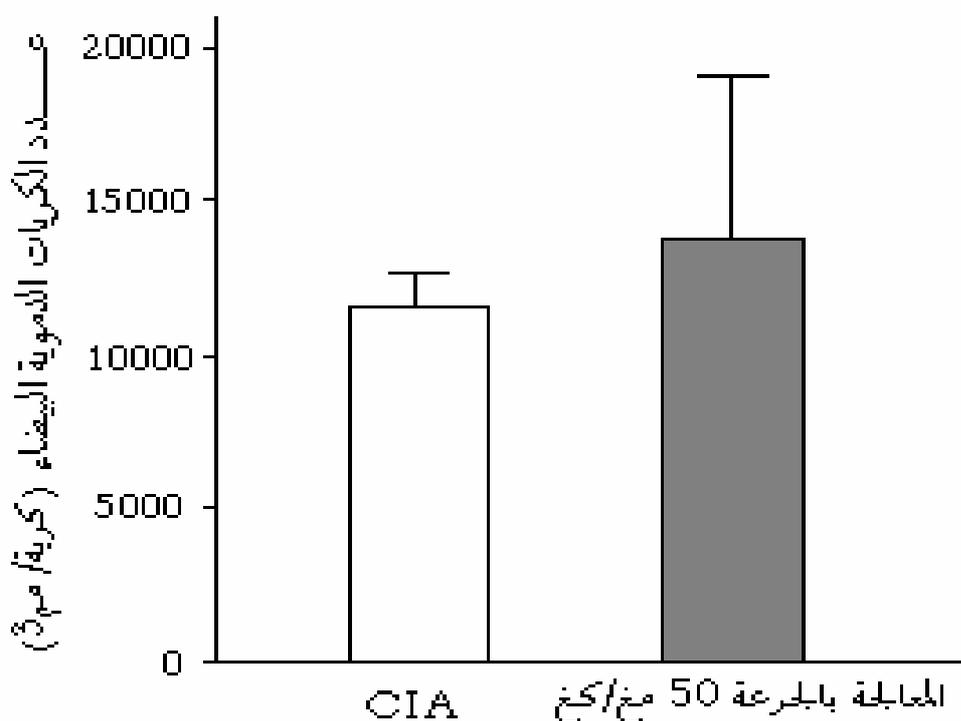
الشكل 16: تأثير الجرعة 50 مع/كغ على حجم أوديميا الجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي.

■ بين المجموعة المعالجة بالجرعة الثانية و ● بين المجموعة الشاهدة. القيم الناتجة معبر

عنها. بمتوسط حجم الأوديميا \pm متوسط الخطأ المعياري.

3.2.2.1. عدد الكريات الدموية البيضاء.

لم تحمل نتائج هذه الجرعة أي جديد مقارنة مع الجرعة الأولى حيث لوحظ وجود كمية أكبر من الكريات الدموية البيضاء عند المجموعة الثانية (5321 ± 13854 كرية/مم³) مقارنة مع المجموعة الشاهدة (1125 ± 11602 كرية/مم³)، (الشكل 17).

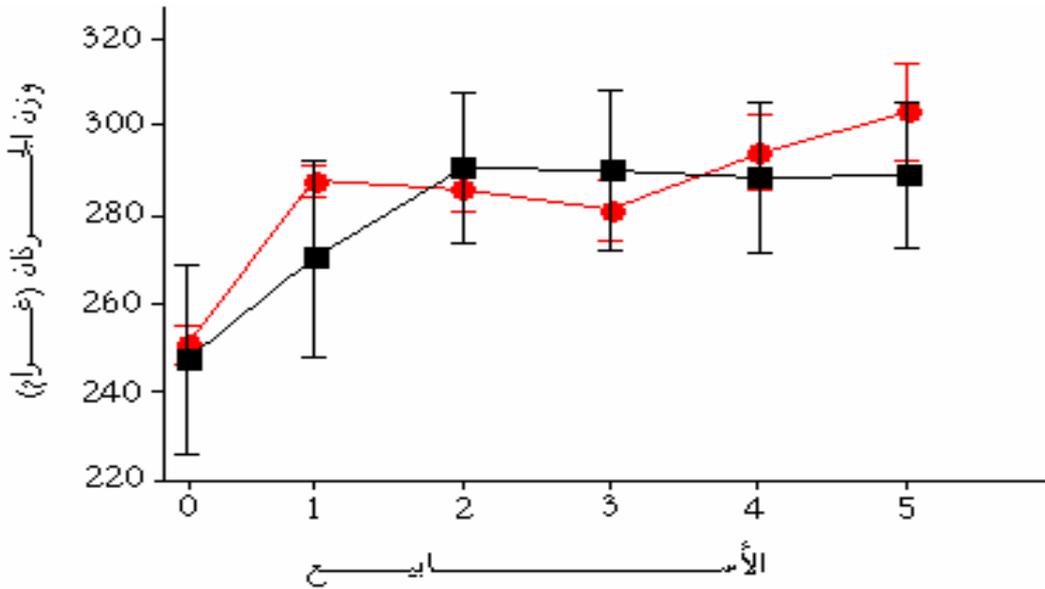


الشكل 17: تأثير الجرعة 50 مغ/كـغ على عدد الكريات الدموية البيضاء للجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي. القيم المحصل عليها معبر عنها بمتوسط عدد الكريات الدموية البيضاء \pm متوسط الخطأ المعياري.

3.3.2.1. الجرعة 100 مغ/كغ

1.3.2.1. التأثير على الوزن

تميزت أوزان هذه المجموعة بزيادة مستمرة في الأسبوعين الأول والثاني ($26,40 \pm 259,4$ غ مقارنة مع $20,05 \pm 283,6$ غ على الترتيب) مقارنة بالمجموعة الشاهدة التي يرتفع وزنها في الأسبوع الأول ($4,226 \pm 280,0$ غ) وينخفض في الأسبوع الثاني ($5,976 \pm 277,5$ غ). أما الأسابيع المتبقية فكانت مطابقة لنتائج الجرعتين السابقتين حيث سجلنا انخفاض حيث يستمر انخفاض وزن المجموعة الشاهدة في الأسبوع الثالث ($8,06 \pm 272,3$ غ) ويرتفع في الأسبوعين الأخيرين. بينما تحافظ المجموعة المعالجة بالجرعة الثالثة على نفس الوزن تقريبا حتى نهاية الدراسة. (الشكل 18). نشير هنا الى عدم وجود فروق معنوية بين المجموعتين ولهذا يمكن القول أن الجرعة الأولى لا تملك تأثيرا على وزن الجرذان.

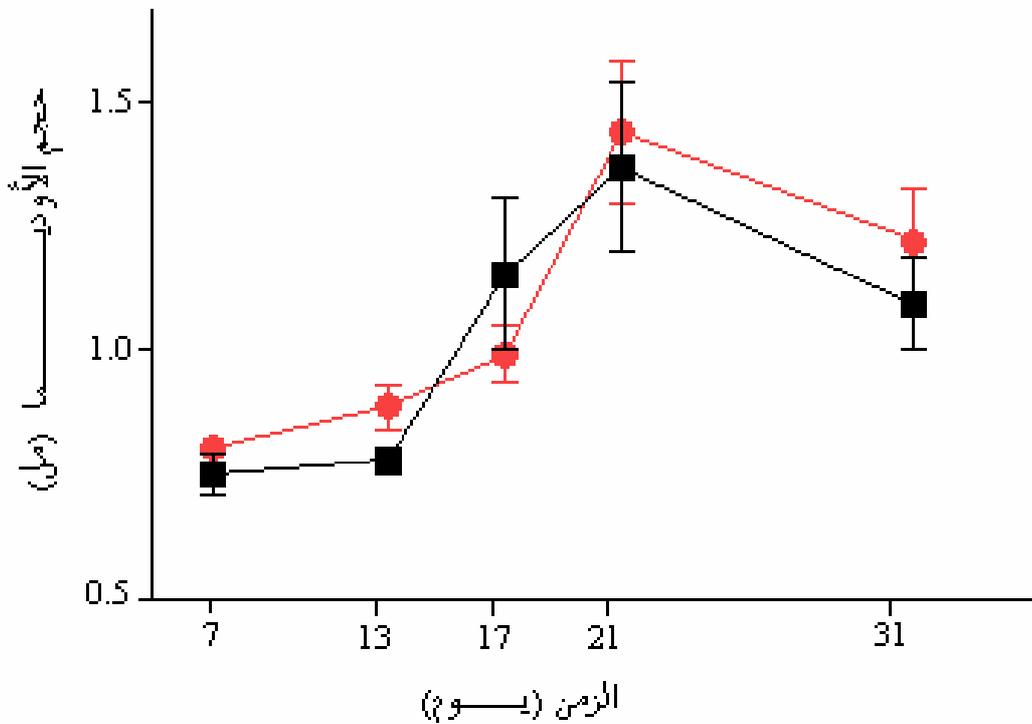


الشكل 18: تأثير الجرعة 100 مغ/كغ على وزن الجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي.

■ يبين المجموعة المعالجة بالجرعة الثانية و ● يبين المجموعة الشاهدة. القيم الناتجة معبر عنها بمتوسط حجم الأودوما \pm متوسط الخطأ المعياري.

2.3.2.1. حجم الأودوما

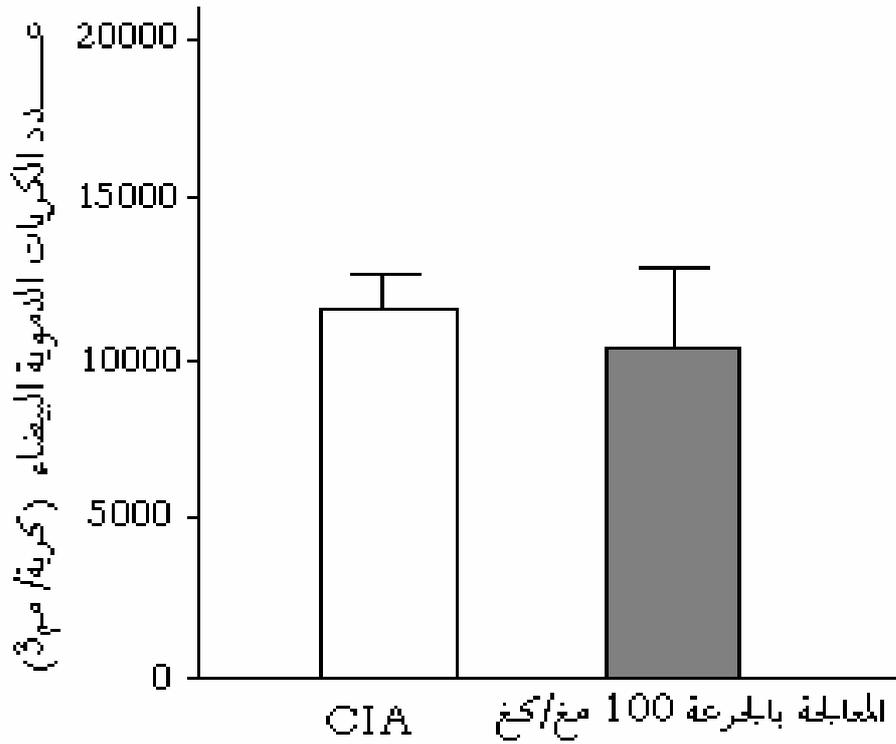
جاءت نتائج هذه الجرعة مماثلة للنتائج التي سجلت في الجرعتين السابقتين حيث يبدأ حجم الأودوما في الارتفاع في اليوم 17 ويبلغ الحد الأقصى له في اليوم 21 ($0,17 \pm 1,36$ مل و $\pm 1,43$ مل في المجموعة المعالجة بالجرعة الثالثة والشاهدة على الترتيب). ثم لوحظ انخفاض الحجم في اليوم 31 الأخير في كلتا المجموعتين (الشكل 19). ومنه نستنتج أن الجرعة الثالثة لا تملك تأثيراً معنوياً على حجم الأودوما لدى الجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي.



الشكل 19: تأثير الجرعة 100 مغ/كغ على حجم أودوما الجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي. ■ يبين المجموعة المعالجة بالجرعة الثالثة و ● يبين المجموعة الشاهدة. القيم الناتجة معبر عنها بمتوسط حجم الأودوما \pm متوسط الخطأ المعياري.

3.3.2.1. عدد الكريات الدموية البيضاء

لوحظ في هذه الجرعة انخفاض عدد الكريات الدموية البيضاء في المجموعة المعالجة (± 10553 كرية/م³) بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة (1125 ± 11602 كرية/م³)، (الشكل 20).



الشكل 20: تأثير الجرعة 100 مغ/كغ على عدد الكريات الدموية البيضاء للجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي. القيم المحصل عليها معبر عنها بـ عدد الكريات الدموية البيضاء \pm متوسط الخطأ المعياري.

2. المناقشة

1.2. تحريض إلتهاب المفاصل عند الجرذان

يعتبر CII من أهم البروتينات المشكلة للغضروف المفصلي، كما أنه يعتبر موقع الإصابة الأول في حالة التهاب المفاصل الرثوي (Myers وآخرون، 1997). ولهذا تم استعماله في تحريض إلتهاب المفاصل عند الجرذان. يشبه هذا الإلتهاب المحرض المسمى CIA التهاب المفاصل الرثوي عند الإنسان في العديد من مظاهره المرضية والنسيجية والمناعية التي نذكر منها التهاب الغشاء الزلالي وتسرب الخلايا الإلتهاية وتكون pannus وتآكل الغضروف والعظم. أدى هذا التشابه إلى إعتبار CIA واحداً من بين أهم النماذج التجريبية إستعمالا في هذا المرض المناعي الذاتي (Trentham وآخرون، 1979؛ Li وآخرون، 1997).

اتبعنا في هذه الدراسة تحريض CIA عند الجرذان (Albino Wistar)، حيث لاحظنا أن الحيوانات طورت مرضا مفصليا مزمنًا تكون بدايته بعد اليوم 14 من التحريض ويصل أقصى حد له في اليوم 21 ثم يبدأ الإلتهاب في التلاشي بعد اليوم 30 مخلفا وراءه مفاصل مخربة. تؤكد نتائج هذه الدراسة ما تحصل عليه Derradji (2007) و Arrar وآخرون (2008). تم ظهور المرض لدى 55.55% من الجرذان. في النموذج الذي أقترح من قبل Trenlham وآخرون 41% فقط من الجرذان تطور التهاب مفصلي، في حين تمكن كل من Kaibara وآخرون (1984) و Campo وآخرون (2003) من إحداث الإلتهاب المفصلي عند 89 إلى 100% من الجرذان. يرجع جزء كبير في تحسن ظهور المرض إلى إعادة الحقن حيث أن Trenlham وآخرون استعملوا في الحقن الثاني CII في شكله الذائب في اليوم 21، في حين أن إعادة الحقن بمسحلب CII سبعة أيام فقط بعد الحقن الأول تبدو المسؤولة عن الرفع من نسبة المرض (Kaibara وآخرون، 1984؛ Campo وآخرون، 2003؛ Arrar وآخرون، 2008). في هذا النموذج تميز الإلتهاب المفصلي بإنتفاخ في الأطراف (الأودبما) وإنخفاض وزن الحيوانات التجريبية وتطور إلتهابي يؤدي إلى تخريب البنية العامة للمفاصل (Derradji، 2007؛ Song وآخرون، 2007).

2.2. معالجة الإلتهاب المحرض بواسطة المستخلص الميثانولي

من أهم الأدوية شائعة الإستعمال بكثرة في علاج التهاب المفاصل الرثوي هي DMARDs مثل مضادات الملاريا و sulfasalazine و methotrexate. تملك هذه العقاقير العديد من التأثيرات الجانبية (إصابة شبكية العين وتغيرات في الظواهر الدموية واضطرابات في الجهاز المعوي المعدي وتضرر كل من الكبد والكلى). تؤدي هذه التأثيرات الجانبية الى توقف نسبة كبيرة من المصابين عن العلاج بعد عدة أشهر أو سنوات من العلاج (Furst و Gardner، 1995). لذا بدأ التفكير في إيجاد طرق علاجية جديدة أكثر نجاعة وبتأثيرات سلبية أقل بتوجه الأبحاث الحديثة الى دراسة تأثير العديد من النباتات على هذا المرض ومحاولة التعرف على العناصر الفعالة فيها. واحدة من بين هذه النباتات هي *T. polium* التي تستعمل في الطب الشعبي بشكل واسع كنبته مضادة للإلتهاب والروماتيزم (Tariq و آخرون، 1989؛ Gharaibeh و آخرون، 1988). للتعرف على التأثير المضاد للروماتيزم لنبته *T. polium* قمنا بدراسة تأثير المستخلص الميثانولي لهذه النبتة على CIA عند الجرذان.

من خلال النتائج المتحصل عليها في هذه الدراسة تبين أن وزن الجرذان المعالجة بالجرعات الثلاثة (25، 50، 100 مغ/كغ) لم يكن مختلفا عن وزن الجرذان الشاهدة الموجبة (CIA). وهذا على عكس ما تحصل عليه Ramesh و Pugalendi من خلال دراسة تأثير *T. polium* على مرض السكري حيث أشارا إلى وجود إنخفاض في وزن الجرذان المصابة بالسكري أسندا هذا الإنخفاض إلى كمية الأكل المستهلك. وفعلا، لقد تم إثبات أن استهلاك الجزء الهوائي الجفف أو مستخلص *T. polium* سواء عن طريق الفم أو بالحقن داخل الصفاق ينقص من الشهية ويقلل من إستهلاك الماء والغذاء وهذا ما يؤدي إلى الإنخفاض في وزن الحيوانات التجريبية (Gharaibeh و آخرون، 1989).

يعتبر إنتفاخ الأودبما واحدة من بين أهم المعايير التي تستعمل في تقدير نسبة الإلتهاب وفعالية العقاقير في العلاج (Begum و Sadique، 1988). من خلال دراسة النتائج المتحصل عليها لاحظنا أن حجم الأودبما وصل الى أقصى حد له خلال اليوم 21 في المجموعة الشاهدة (CIA)، وهي نفس النتيجة التي سجلت عند المجموعات التي تم علاجها بالجرعات 25 و 50 و 100 مغ/كغ من المستخلص الميثانولي. من خلال هذه الملاحظات نستنتج أن مستخلص *T. polium* بالجرعات 25 و 50 و 100 مغ/كغ لا يملك تأثيرا على حجم الأودبما.

ومن هذه الملاحظات يمكن أن نفسر النتائج المتحصل عليها من هذه الدراسة على أن (1) نبتة *T. polium* لا تملك تأثيراً على CIA عند الجرذان أو (2) أن الجرعات المستعملة في هذه الدراسة غير فعالة حيث أنها لا تملك أي تأثير على CIA عند الجرذان. وبالفعل فقد بين Tariq وآخرون (1989) أن المستخلص الايثانولي *T. polium* بجرعة 500 مغ/كغ قادرة على تثبيط الإلتهاب في نموذج الإلتهاب المحرض بواسطة carrageenan و cotton-pellet granuloma. غير أننا لم نستعمل تراكيز عالية من المستخلص لثبوت سميتها في الدراسة التي قام بها Rasekh و آخرون (2005).

قائمة المراجع

- القاضي، ع. (1989). إستعمالات بعض النباتات في الطب الشعبي الليبي. الجزء الثاني، الطبعة الأولى، دار الكتب الوطنية بنغازي.
- حليمي، ع. (2004). النباتات الطبية في الجزائر. Berti edition، الجزائر. ص. 304.
- حليمي، ع. (1997). دليل النباتات الطبية في الجزائر، الوكالة الوطنية لحفظ البيئة (A.N.N) والاتحاد العالمي لحفظ الطبيعة (C.N.N). وزارة الفلاحة والصيد البحري. الجزائر.
- Adam, M., Abramson, S. B. and Pillinger, M. H. (2005). The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction. *Clin. Immunol.* **115**, 118-128.
- Adebajo, A., Davis, P. (1994). Rheumatic diseases in African blacks. *Semin Arthritis Rheum.* **24**, 139-53.
- Aggelis, G., Athanassopoulos, N., Paliogianni, A. and Komaitism, M. (1998). Effect of *Teucrium polium* extract on the growth and fatty acid composition of *saccharomyces cerevisiae* and *yarrowia biolytic*. *Antonie van Leeuwenhoek.* **73** (2), 195-198.
- Arend, W. P., Gabay, C. (2004). Cytokines in the rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am.* **30**, 41-67.
- Arnett, F. C., Edworthy, S. M., Bloch, D. A. McShane, D. J., Fries, J. F., Cooper, N. S., Healey, L. A., Kaplan, S. R., Liang, M. H., Luthra, H. S. (1988). The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **31**(3), 315-24.
- Arrar, L. (2002). Etude anticorps anti-xanthine oxydoréductase dans les sérum et liquides synoviaux de sujet atteints de pathologies rhumatoïdes. Doctorat d'Etat. Université Ferhat Abbas Setif. Algerie. Pp. 93.

- Arrar, L., Derradji Y., Rouba K., Hanachi N., Charef N., Bouriche H., Boumerfeg S. and Baghiani, A. (2008). Induction de l'arthrite rhumatoïde chez le rat Wistar par le collagène type II. *Arch. Inst. Pasteur d'Algérie*. **66**, 133-145.
- Begum, V. H., Sadique, J. (1988). Long term effect of herbal drug *Withania somnifera* on adjuvant induced arthritis in rats. *Indian J Exp Biol*. **26**, 877-882.
- Bendele, A. M. (2001). Animal models of rheumatoid arthritis. *J Musculoskelet Neuron Interact*. **1**(4), 377-385.
- Bensalem-bendjelloul, M. (1998). Techniques histologiques théorie et pratique. Office des publications universitaires. Pp. 6-41.
- Bina, J. and Wilder, R. L. (1999). Animal models of rheumatoid arthritis. *Mol Med*. **5**, 365-367.
- Bomalaski, J. S., Baker, D., Resurreccion, N. V. and Clark, M. A. (1989). Rheumatoid arthritis synovial fluid phospholipase A2 activating protein (PLAP) stimulates human neutrophil degranulation and superoxide ion production 1. *Agents Actions*. **27**, 425-427.
- Borghet, A. V., Raus J. G. and Stinissen, P. (2001). The Autoimmune Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: Role of Autoreactive T Cells and New Immunotherapies. *Semin Arthritis Rheum*. **31**, 160-175.
- Boyle, D. L., Kowaluk, E. A., Jarvis, M. F., LEE, C., Bhagwat, S. S., Williams, M. and Firestein G. S. (2001). Anti-inflammatory effects of ABT-702, a novel non-nucleoside adenosine kinase inhibitor, in rat adjuvant arthritis. *J Pharmacol Exp Ther*. **296**, 495-500.
- Brennan, F. M. and McInnes, I. B. (2008). Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. **118**, 3537- 3547.
- Brooks, P. M. (2002). Rheumatoid Arthritis: Aetiology and Clinical Features. *The Medicine Publishing Company Ltd*. Pp. 44-47.

- Buch, M. and Emery, P. (2002). The aetiology and pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Hosp pharm.* **6**, 1-10.
- Bugatti, S., Codullo, V., Caporali, R., Montecucco, C. (2007). B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* **6**, 482-487.
- Buttgereit, F., Wehling, M. and Burmester, G. (1998). A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. Steroid Treatment of Rheumatic Diseases Revisited. *Arthritis rheum.* **41**, 761-767.
- Campo, G. M., Avenoso, A., Campo, S., Ferlazzo, A., M., Altavilla, D. and Calatroni, A. (2003). Efficacy of treatment with glycosaminoglycans on experimental collagen-induced arthritis in rats. *Arthritis Res Ther.* **5**, R122-R131.
- Caporali, R., Pallavicini, F. B., Filippini, M., Gorla, R., Marchesoni, A., Favalli, E. G., Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., Montecucco, C. (2009). Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: A reappraisal. *Autoimmun Rev.* **8**, 274-280.
- Carson, D. A., Chen, P. P. and Kipps, T. J. (1991). New roles for rheumatoid factor. *J Clin Invest.* **87**(2), 379-83.
- Chaiamnuay, S., Bridges, J. L. (2005). The role of B cells and autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Pathophysiology.* **12**, 203-216.
- Chen, Q. and Wei, W. (2003). effect and mechanisms of glucosides of chaenomeles spesioca on collagen-induced arthritis in rats. *Int immunopharmacol.* **3**(4), 593-608.
- Choy, E. H. S., Panayi, G. S. (2001). Cytokine pathways and joint inflammation in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* **344**, 907- 916.
- Christodoulou, C., Choy, E. H. (2006). Joint inflammation and cytokine inhibition in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med.* **6**, 13-19.
- Cofer, (2004). Rhumatologie, connaissances et pratique. Ed. Mason. Pp. 43-47.
- Cohen, M. G. Li, E. K., Ng, P. Y., Chan, K. L. (1993). Extra-articular manifestations are uncommon in southern Chinese with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* **32**, 209-11.

- Cohn de lara, A. (2006). *Rumatologie, orthopédie et traumatologie soins infirmiers*. Ed. Masson. Pp. 248.
- Couladis, M., Tzakou, O., Verykokidou, E., Harvala, C. (2003). Screening of some Greek aromatic plants for antioxidant activity. *Phytother Res.* **17**, 194-195.
- Cutolo, M., Serio, B., Pizzorni, C., Sulli, A. (2001). The role of androgens in rheumatic diseases. *Isr Med Assoc J.* **3**(10), 743-8.
- Cutolo, M., Sulli, A., Capellino, S., Villaggio, B., Montagna, P., Serio, B., Straub, R. H. (2004). Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus.* **13**(9), 635-8.
- Dai, M., Wei, W., Shen Y. X. and Zheng, Y. Q. (2003). Glucosides of *Chaenomeles speciosa* remit rat adjuvant arthritis by inhibiting synoviocyte activities. *Acta Pharmacol.* **24**, 1161-1166.
- Davidson, E. M., Rae, S. A. and Smith, M. J. H. (1989). Leukotriene B₄, a mediator of inflammation present in synovial fluid in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **42**, 677-679.
- Del Puente, A., Knowler, W. C., Pettitt, D. J., Bennett, P. H. (1989). High incidence and prevalence of rheumatoid arthritis in Pima Indians [comment]. *Am J Epidemiol.* **129**, 1170-8.
- Deng, G., Lenardo, M., (2006). The role of immune cells and cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Drug Discov Today Dis Mech.* **3**, 163-167.
- Derraji, Y. (2007). Evaluation des paramètres de l'inflammation articulaire lors de l'induction de l'arthrite rhumatoïde chez le rat par le collagène II. Magister. Université Ferhat Abbas Setif. Algérie. Pp. 76.
- Feghali, C. A. and Wright, T. M. (1997). Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosc.* **2**, d12-26
- Feldmann, M., Brennan, F. M. and Maini, R. N., (1996a). Rheumatoid Arthritis. *Cell.* **85**, 307-310.

- Feldmann, M., Brennan, F. M. and Maini, R. N., (1996b). Role of cytokines rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol.* **14**, 397-440.
- Firestein, G. S., Boyle, D. L. Yu, C. et al. (1994). Synovial interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-1 balance in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **37**, 644-52.
- Gabriel, S. E. (2001). The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* **27**, 269-81.
- Gabriel, S. E., Crowson, C. S. and O'Fallon, W. M. (1999). The epidemiology of rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, 1966-1985. *Arthritis Rheum.* **42**, 415-420.
- Gardner, G., Furst, D. E. (1995). Disease-modifying antirheumatic drugs. *Drugs Aging.* **7**, 420-437.
- Gaston, J. S. H. (2008). Cytokines in arthritis-the 'big numbers' move centre stage. *Rheumatology.* **47**, 8-12.
- Gharaibeh, M. N. Elayan, H. H. and Salhab, A. S. (1989). Anorexia effect of *Teucrium polium* in rats. *Int J Crude Drug Res.* **27**, 201-210.
- Gorman, C. L., and Cope, A. P. (2008). Immune-mediated pathways in chronic inflammatory arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* **22**, 221-238.
- Grassi, W., Angelis, R. D., Lamanna, G., Cervini, C. (1998). The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol.* **27**, S18-S24.
- Harrison, R. (2002). Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now?. *Free Radic. Biol Med.* **33**(6), 774-797.
- Hasani P., Yasa, N., Vosough-ghanbari, S., Mohammadiradi, A., Dehghan, G., Abdollahi, M. (2007). *In vivo* antioxidant potential of *Teucrium polium*, as compared to α-tocopherol. *Acta Pharm.* **57**, 123-129.
- Hildebrandt, G., Jahns, J., Hindemith, M., Spranger, S., Sack, U., Kinne, R. W., Madaj-sterba, P., Wolf, U. and Kamprad, F. (2000). Effects of low dose radiation therapy on adjuvant induced arthritis in rats. *Int J Radiat. Biol.* **76** (8), 1143-1153.

- Hitchon, A. C. and El-Gabalawy, H. S. (2004). Oxidation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther.* **6**, 265-278.
- Houssiau, F. A. (2000). Les cytokines: Quelle importance en rhumatologie ?. *Louv mad.* **119**, S359-S360.
- Imboden J., Hellmann D., Stone J. (2007). *Current Diagnosis & Treatment in Rheumatology*. McGraw-Hill (Lange Medical Publications), New York, USA. Pp. 578.
- Kaibara, N., Hotokebuchi, T., Takagishi, K., Katsuki, J., Morinaga, M., Arita, C. and Jingushi, S. (1984). Pathogenetic difference between collagen arthritis and adjuvant arthritis. *J Exp Med.* **159**, 1388-1396.
- Kannan, K. R., Ortmann, A., Kimpel, D. (2005). Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology.* **12**, 167–181.
- Katsikis, P. D., Chu, C., Brennan, F. M., Maini, R. N. and Feldmann, M. (1994). Immunoregulatory Role of Interleukin 10 in Rheumatoid Arthritis. *J Exp Med.* **179**, 1517-1527.
- Kaur, H., Edmonds S. E., Blake, D. R., Halliwell, B. (1996). Hydroxyl radical generation by rheumatoid blood and knee joint synovial fluid. *Ann Rheum Dis.* **55**, 915-920.
- Kerwar, S. S., Ridge, S. C., Oronsky, A. L. (1988). Animal Models of Rheumatoid Arthritis. *clinic immunol.* **9**, 161-165.
- Kawaguchi, K., Maruyama, H., Kometani, T. and Kumazawa, Y. (2006). Suppression of collagen-induced arthritis by oral administration of the citrus flavonoid hesperidin. *Planta Med.* **72**(5), 477-9.
- Khleifat, K., Shakhanbeh, J., Tarawneh, K. (2002). The Chronic Effects of *Teucrium polium* on Some Blood Parameters and Histopathology of Liver and Kidney in the Rat. *Turk J Biol.* **26**, 65-71.
- Khurana, R., Berney, S. M. (2005). Clinical aspects of rheumatoid arthritis. *Pathophysiology.* **12**, 153-165.

- Kimpel, D. (2005). Introduction to special topics issue on rheumatoid arthritis. *Pathophysiology*. **12**, 149-151.
- Kinne, R. W., Brauer, R., Stuhlmuller, B., Palombo-Kinne, E. and Burmester, G. R. (2000). Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res*. **2**, 189-202.
- Kinne, R. W., Stuhlmuller B. and Burmester, G. R. (2007). Cells of the synovium in rheumatoid arthritis Macrophages. *Arthritis Res Ther*. **9**, 1-16.
- Klinman, D. (2003). Does activation of the innate immune system contribute to the development of rheumatoid arthritis?. *Arthritis Rheum*. **48**, 590-593.
- Knekt, P., Kumpulainen, J., Järvinen, R., Rissanen, H., Heliövaara, M., Reunanen, A., Hakulinen, T. and Aromaa, A. (2002). Flavonoid intake and risk of chronic diseases. *Am J Clin Nutr*. **76**, 560–8.
- Kremer, J. M., Westhovens, R., Leon, M., Di Giorgio, E., Alten, R., Steinfeld, S., Russell, A., Dougados, M., Emery, P., Nuamah, I. F., Williams, G. R., Becker, J. C., Hagerty, D., T., Moreland, L., W. (2003). Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med*. **349**, 1907-1915.
- Kubo, M. H., Matstuda, et al. (1984). Studies on *Scutellariae radix*. VII. Anti-arthritic and anti-inflammatory actions of methanolic extract and flavonoid components from *Scutellariae radix*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. **32**(7), 2724-9.
- Laouar, H. (1995). Contribution à l'étude des plantes médicinales du massif de Boutaleb phytomasse de *rosmarinus tournefortii* de noé, effet de l'altitude et de l'exposition sur la composition de ses huiles essentielles. Magister. Université Ferhat Abbas Setif. Algerie. Pp. 186.
- Larsen, G. L. and Henson, P. M. (1983). Mediators of inflammation. *Ann rev Immunol*. **1**, 335-59.
- Lee, D. M., Weinblatt, M. E. (2001). Rheumatoid arthritis [comment]. *Lancet*. **358**, 903-11.

- Lee, S. J., Kavanaugh, A. (2003). Pharmacological treatment of established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* **17**, 811–829.
- Li, H., Jia, Y. F., Pan Y., Pan , D. J ., Li, D., Zhang, L. (1997). Effect of tripterine on collagen-induced arthritis in rats. *Acta Phar Sin.* **18**, 270-3.
- MacGregor, A. J., Snieder, H., Rigby, A. S., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Aho, K., et al. (2000). Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum.* **43**, 30-37.
- MacNaul, K. L., Chartrain, N., Lark, M., Tocci, M. J., Hutchinson, N. I. (1990). Discoordinate expression of stromelysin, collagenase, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in rheumatoid human synovial fibroblasts. Synergistic effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha on stromelysin expression. *J Biol Chem.* **265**(28), 17238-45.
- Maini, R. N., Chu, C. Q. and Feldmann, M. (1995). Aetiopathogenesis of rheumatoid arthritis. Pp. 25-46. *In*: B. Henderson, Edwards, J. C. W. and Pettipher E. R. Mechanisms and models in rheumatoid arthritis. Academic Press Ltd., London.
- McCoy, J. M., Wicks, J. R. and Audoly, L. P. (2002). The role of prostaglandin E2 receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* **110**, 651-658.
- McInnes, I. B. and Sturrock, R. D. (1995). Clinical Aspects of Rheumatoid Arthritis. *In* Henderson, B., Edwards, J. C. W., Pettipher, E. R. Mechanisms and Models in Rheumatoid Arthritis. Academic Press London San Diego New York Boston Sydney Tokyo Toronto. **505**, 3-25.
- Mehindate, K., al-Daccak, R., Dayer, J. M., Kennedy, B. P., Kris, C., Borgeat, P., Poubelle, P. E. and Mourad, W. (1995). Superantigen-induced collagenase gene expression in human IFN γ -treated fibroblast-like synoviocytes involves prostaglandin E2. Evidence for a role of cyclooxygenase-2 and cytosolic phospholipase A2. *J Immunol.* **155**(7), 3570-7.
- Menichini, F., Conforti, F., Rigano, D., Formisano, C., Piozzi, F., Senatore, F. (2009). Phytochemical composition, anti-inflammatory and antitumour activities of four *Teucrium* essential oils from Greece. *Food Chem.* **115**, 679-686.

- Menkès, C., Allanor, Y., Giraudit-le Quintrec, J. S., Hilliquin, P., Judit, H., Kahan, A., Puéchal, X., Tubiana, R. (2004). La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Ed Masson. **160**, 5-30.
- Moilanen, E., Alanko, j., Nissilä, M., Hämäläinen, M., Isomäffiki, H. and Vapaatalo, H. (1989). Eicosanoid production in rheumatoid synovitis. *Agents Actions*. **28**, 290-297.
- Moilanen, E., välittäjäaineet, T. (2002). Pp. 70-81. *In: Leirisalo-Repo, M., Hämäläinen, M. and Moilanen, E. Reumataudit*. 3th. Rauma: Duodecim eds.
- Mor, A., Abramson, S. B., Pillinge, M. H. (2005). The fibroblast-like synovial cell in rheumatoid arthritis: a key player in inflammation and joint destruction. *Clin Immunol*. **115**, 118-128.
- Müller-Ladner, U., Ospelt, C., Gay, S., Distler, O. and T. (2007). Cells of the synovium in rheumatoid arthritis Synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther*. **9**, 223-233.
- Murphy, G., Knäuper, V., Atkinson, S., Butler, G., English, W., Hutton M., Stracke, J., and Clark, I. (2002). Matrix metalloproteinases in arthritic disease. *Arthritis Res*. **4**, S39-S49.
- Murphy, G., Nagase, H. (2008). Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med*. **29**, 290-308.
- Myens, L. K., Rosloniec, E. F., Cremer, M. A. and Kang, A. H. (1997). Collagen induced arthritis, an animal model of autoimmunity. *Life Sci*. **61**, 1861-187.
- Notoya, K., Jovanovic, D. V., Reboul, P., Martel-Pelletier, J., Mineau, F. and Pelletier, J. P. (2000). The induction of cell death in human osteoarthritis chondrocytes by nitric oxide is related to the production of prostaglandin E2 via the induction of cyclooxygenase-2. *J Immunol*. **165**(6), 3402-10.
- O'Dell, J. R. (2004). Therapeutic Strategies for Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med* . **350**, 2591-602.
- O'Keefe, R. J., Crabb, I. D., Puzas, J. E. and Rosier, R. N., (1992). Influence of prostaglandins on DNA and matrix synthesis in growth plate chondrocytes. *J Bone Miner Res*. **7**(4), 397-404.

- Otero, M. and Goldring, M. B. (2007). Cells of the synovium in rheumatoid arthritis Chondrocytes. *Arthritis Res Ther.* **9**, 220-233.
- Otter, S. J., Young, A. and Cryer, J. R. (2004). Biologic agents used to treat rheumatoid arthritis and their relevance to podiatrists: A practice update. *Musculoskeletal Care.* **2**, 51-59.
- Panayi, G., S. (2005). B cells: a fundamental role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis?. *Rheumatology.* **44** (Suppl. 2), ii3–ii7.
- Paola, R. D., Cuzzocrea, S. (2008). Predictivity and sensitivity of animal models of arthritis. *Autoimmun Rev.* **8**, 73-75.
- Paunovic, V., Carroll, H. P., Vandebroek, K. and Gadina, M. (2008). Signalling, inflammation and arthritis Crossed signals: the role of interleukin (IL)-12, -17, -23 and -27 in autoimmunity. *Rheumatology.* **47**, 771-776.
- Pearson, C. M. (1956). Development of arthritis, peri-arthritis and periostitis in rats given adjuvants. *Proc Soc Exp Biol Med.* **91**, 95-100.
- Perdriger, A. and Courtillon, A. (2004). Actualités sur la polyarthrite rhumatoïde Current data on rheumatoid arthritis. *EMC-Podologie Kinésithérapie.* **1**, 38-42.
- Peter, D. K., Eric, L. M. (2004). Clinical Features and Differential Diagnosis. Pp. 12-25. *In: William E. C., David, P. S., Barton, H. F. Rheumatoid Arthritis . Ed Front of Book.*
- Phadke, K., Carroll, J. & Nanda, S. (1981). Effects of various anti-inflammatory drugs on type II collagen-induced arthritis in rats. *Clin exp Immunol.* **41**, 579-586.
- Pillinger, M. H., Burg, N. D., Abramson, S. B. (2004). Neutrophils and Small Molecule Mediators. Pp. 161-173. *In: William E. C., David, P. S., Barton, H. F. Rheumatoid Arthritis . Ed Front of Book.*
- Ramesh, B. and Pugalendi, K. V. (2005). Antihyperlipidemic and antidiabetic effects of umbelliferone in streptozotocin diabetic rats. *Yale J Biol Med.* **78** (4), 189-196.
- Rannou, F., François, M., Corvol, M. T., Berenbaum, F. (2005). Dégradation du cartilage et polyarthrite rhumatoïde. *Rev Rhum.* **72**, 322-330.

- Rasekh, H. R., Yazdanpanah, H., Hosseinzadeh, L., Bazmohammadi, N. and Kamalinejad, M. (2005). Acute and Subchronic Toxicity of *Teucrium polium* Total Extract in Rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. **4**, 245-249.
- Raymondje, M. (2007). Les mécanismes d'inflammation périphérique. *Revue Francophone des Laboratoires* . Pp. 21-28.
- Roitt, L., Brostoff, J. and Male, D. (1985). *Immunology*. Gower Medical Publishing. London.
- Roudier, J. (2004). événement initial dans la polyarthrite rhumatoïde early event in arthritis rheumatoid. *rev rhum*. **71**, 10s-13s.
- Rovenský, J., Bauerová, K. (2008). Rheumatoid Arthritis. Pp.201-246. *In: Gvozdjaková Rovenský, J., Pavelka, K., Bauerová, K. and Kucharská, J. Mitochondrial Medicine Mitochondrial Metabolism, Diseases, Diagnosis and Therapy. Editeur Springer Netherlands.*
- Sampey, A. V., Monrad, S. and Crofford, L. J. (2005). Microsomal prostaglandin E synthase-1: the inducible synthase for prostaglandin E2. *Arthritis Res Ther* . **7**, 114-117.
- Sandell, L. J. and Aigner, T. (2000). Articular cartilage and changes in arthritis An introduction: Cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res*. **3**, 107-113.
- Sany, J. (2003). *La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte : conception actuelle*. Paris: John Libbey Eurotext, Paris. Pp. 298.
- Sayah, A. and English, J. C. (2005). Rheumatoid arthritis: A review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol*. **53**, 191-209.
- Schlaghecke, R., Beusher, D., Kornely, E. and Specker, C. (1994). Effects of glucocorticoid in arthritis rheumatoid. Diminished Glucocorticoid Receptors Do Not Result in Glucocorticoid Resistance. *Arthritis Rheum*. **37**, 1127-1131.
- Schulze-koops, H. and Kalden, J. R. (2001). The balance T1/T2 cell in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. **15**, 677- 691.

- Schwab, J. H. (1995). Bacterial Cell-wall Induced Arthritis" Models of Chronic Recurrent Polyarthritis and Reactivation of Monoarticular Arthritis. *In: Henderson, B. Edwards J. C. W., Pettipher, E. R., Mechanisms and Models in Rheumatoid Arthritis. Academic Press London San Diego New York Boston Sydney Tokyo Toronto. 505, 434-464.*
- Scott, D. L. and Kingsley, G. H. (2007). Inflammatory Arthritis in Clinical Practice. Editeur Springer. Pp. 1-31.
- Sebbag, M., Simon, M., Vincent, C., Masson-Bessiire, C., Girbal, E., Durieux, J. J., Serre, G. (1995). The antiperinuclear factor and the so-called antikeratin antibodies are the same rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest. 95, 2672-9.*
- Silman, A. J. and Pearson, J. E. (2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. 4, S265-72.*
- Silman, A., Kay, A., Brennan, P. (1992). Timing of pregnancy in relation to the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum. 35, 152-155.*
- Smolen, J. S. and Steiner, G. (2003). Therapeutic strategies for rheumatoid. *Drug dis. 2, 473-487.*
- Song, I., Kim, K., Suh, S., Kim, M., Kwon, D. Y., Kim, S., Kim, C. (2007). Anti-inflammatory effect of *Ulmus davidiana* Planch (Ulmaceae) on collagen-induced inflammation in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology. 23, 102-110.*
- Stoerk, H. C., Bielinski, T. C. and Budzilovich, T. (1954). Chronic polyarthritis in rats injected with spleen in adjuvants. *Am J Pathol. 30, 616.*
- Suboh, S. M., Bilto, Y. Y. and Aburjani, T. A. (2004) Protective effects of selected medical plants against protein degeneration lipid peroxidation and deformability loss of oxidatively stressed human erythrocytes. *Phytother Res. 18 (4), 280-284.*
- Suzuki, T., Chowc, C. W., Downey, G. P. (2008). Role of innate immune cells and their products in lung immunopathology. *Inter J Biochem Cell Biol. 40, 1348-1361.*
- Szaboa, K. A., Ablinb, R. J., Singha, G. (2004). Matrix metalloproteinases and the immune response. *Clinical and Applied Immunology Reviews. 4, 295-319.*

- Takemura, S., Braun, A., Crowson, C., Kurtin, P. J., Cofield, R. H., O'Fallon, W. M., Goronzy, J. J. and Weyand, C. M. (2001). Lymphoid neogenesis in rheumatoid synovitis. *J Immunol.* **167**(2), 1072-80.
- Tariq, M., Ageel, A. M., Al-Yahia, M., A., Mossa, J. S. and Al-Said, M. S. (1989). Anti-inflammatory activity of *Teucrium polium*. *Int J Tissue React.* **11**, 85-188.
- Tolboom, T. C., Pieterman, E., Van Der Lan, W. H., Toes, R. E., Hui Derkoper, A. L., Nelissen, R. G., Breedveld, F. C., Huizinga, T. W. (2002). Invasive properties of fibroblast-like synoviocytes: correlation with growth characteristics and expression of MMP-1, MMP-3, and MMP-10. *Ann Rheum Dis.* **61**(11), 975-80.
- Trentkman, D. E., Townes, A. S. and Kang, A. H. (1977). Autoimmunity to type II collagen: An experimental model of arthritis. *J Exp Med.* **146**, 857-868.
- van den Berg, W. B. (2002). Lessons from Animal Models of Arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* **4**, 232-239.
- Van den Berg, W. B. (2004). Animal Models. Pp. 255- 267. *In: William E. C., David, P. S., Barton, H. F. Rheumatoid Arthritis. Edi Front of Book .*
- Vervoordeldonk, M. J. and Tak, P. P. (2002). Cytokines in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* **4**, 208-17.
- Visse, R., Nagase, H. (2003). Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases Structure, Function, and Biochemistry. *Circ Res.* **92**, 827-839.
- Voulgari, P. V., Kolios, G., Papadopoulos, G. K., Katsaraki, A., Seferiadis, K. and Drosos, A. A. (1999). Role of Cytokines in the Pathogenesis of Anemia of Chronic Disease in Rheumatoid Arthritis. *Clin Immunol.* **92**, 153-160.
- Wahren-Herlenius, M., Harrisn E. H., Larsson P. and Klareskog, L. (2002). Cytokines in Human Rheumatoid Arthritis and Murine Models. Pp. 274-294. *In: Kuchroo, V. K., Sarvetnick, N., Hafler, D. A., Nicholson, L. B. Cytokines and Autoimmune Diseases.*
- Wassel, G. and Ahmed, S. S. (1974). On the essential oil of *Teucrium polium*. *Pharmazia.* **29** (5), 351.

- Waldburger, J. and Firestein G. S. (2008). Rheumatoid Arthritis B. Epidemiology, Pathology, and Pathogenesis. Pp. 122-132. *In* : Klippel, J. H., Stone, J. H., Crofford, L. J. and White, P., H. Primer on the Rheumatic Diseases.
- Weyand, C. M., MacCarthy, T. G., Goronzy, J. (1995). Correlation between disease phenotype and genetic heterogeneity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest.* **95**, 2120.
- Widmer, M. B., Acres, R. B., Sassenfeld, H. M. and Grabstein, K. H. (1987). Regulation of cytolytic cell populations from human peripheral blood by B cell stimulatory factor 1 (interleukin 4). *J Exp Med.* **166**, 1447-55.
- Wooly, P. H. (1991). animal Models of rheumatoid arthritis. *Curr opin rheumatol.* **3**, 407-420.
- Zheng, Y. Q., Wei, W. (2005). Total glucosides of paeony suppresses adjuvant arthritis in rats and intervenes cytokine-signaling between defferent type of synoviocyte. *Int immunopharmacol.* **5**(10), 1560-70.
- Ziff, M. (1990). Rheumatoid arthritis: its present and future. *J Rheumatol.* **17**(2), 127–133.

الملخص

التهاب المفاصل الرثوي عبارة عن مرض مناعي ذاتي يصيب المفاصل بشكل أساسي. ومن أجل البحث عن الأسباب الحقيقية لهذا المرض والتعرف عن الآلية الأساسية المسؤولة عن تآكل الغضروف والعظم ومحاولة إيجاد علاج فعال له تم اقتراح العديد من النماذج الحيوانية. في هذه الدراسة أستعمل الالتهاب المفصلي المحرض بواسطة الكولاجين II عند الجرذان (*wistar*) من أجل دراسة تأثير المستخلص الميثانولي لنبته (*L. Teucrium polium*) التي ينصح بها في الطب التقليدي في علاج العديد من الأمراض. يتميز التهاب المفاصل المحرض بواسطة الكولاجين II عند الجرذان في هذه الدراسة بـ (1) إصابة متناظرة للأطراف الخلفية وانتفاخ الأرجل بنسبة تصل إلى 180 % في اليوم 21 الذي يصل فيه الالتهاب الحد الأقصى له مقارنة بجمها الأولي و (2) فقدان الوزن بنسبة 2.75 % و (3) تحريب البنية العامة للمفاصل و (4) يبدأ الالتهاب في الزوال بعد 30 يوما. تم علاج الجرذان المصابة بالالتهاب المفصلي يوميا بثلاثة جرعات مختلفة من المستخلص الميثانولي (25، 50 و 100مغ/كغ) عن طريق المسلك الشفوي لمدة 21 يوما بعد ظهور العلامات الأولى للالتهاب المفصلي. تم تتبع معايير الالتهاب مثل الوزن وحجم الأودما وعدد الكريات الدموية البيضاء في الحيوانات العادية والحيوانات المصابة بالالتهاب المفصلي المحرض بواسطة CII والحيوانات المصابة والمعالجة بمستخلص النبتة. دلت النتائج على وجود تغيرات معنوية بين المجموعة المعالجة بـ CII والمجموعة السليمة. أما المجموعة المعالجة فلم يظهر لديها تحسن واضح في الأعراض المرضية ويمكن إعزاء ذلك إلى محتويات المستخلص أو إلى عدم كفاية الجرعات المستعملة.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an auto-immune affection which affects essentially the articulations. For better understanding of mechanisms of the development, maintenance and the possibilities of medication of the disease, various animal models were proposed. In our study, Rheumatoid arthritis was induced by collagen II in rats *albino wistar*, which were used to study the effects of the methanolic extract of *Teucrium polium* L., plant prescribed in traditional medicine for the treatment of several affections. The arthritis induced in our work, by standard collagen II in the rat is a disease, which spread out over 30 days and was characterized by: (1) a symmetrical affection of the articulation of the posterior legs where swelling gave up to 180 % of its initial volume at the peak of the disease (day 21), (2) loss of the body weight 2,75 %, (3) deformation of the articulations. Three doses of the extract; 25, 50 and 100 mg / kg of the body weight of the animal, were daily administrated *per os* during 21 days after the appearance of the first signs of arthritis. The effects on the parameters of the inflammation, such as body weight, oedema of the legs, and number of the circulating leucocytes were followed in the normals, rats with collagen induced arthritis (CIA) and in rats with CIA treated with methanolic extract of *Teucrium polium*. Significant differences between the normal and CIA animals were observed. The plant extract have not shown pronounced effects, due probably to either composition of this extract or the amount, which requires to be increased.

RESUME

L'arthrite rhumatoïde est une affection auto-immune qui touche essentiellement les articulations. Pour mieux comprendre les différents mécanismes de développement, de l'entretien de la maladie et les possibilités de médication, divers modèles animaux ont été proposés. Dans notre étude, l'arthrite rhumatoïde est induite par le collagène II chez des rats *wistar* qui sont utilisés pour étudier les effets de l'extrait méthanolique de *Teucrium polium* L., plante prescrite en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs affections. L'arthrite induite dans notre travail, par le collagène type II chez le rat est une maladie qui s'est étalée sur 30 jours et qui s'est caractérisée par : (1) une atteinte symétrique des articulation des pattes postérieures où le gonflement donne à la patte 180 % de son volume initial au pic de la maladie (21^{ème} jour), (2) perte du poids avoisinant 2.75 %, (3) une déformation de l'articulation. Trois doses de l'extrait ; 25, 50 et 100 mg / kg de l'animal, ont été administrées quotidiennement *per os* durant 21 jours après l'apparition des signes de l'arthrite chez les rats. Les effets sur les paramètres de l'inflammation tels que le poids corporel, l'œdème des pattes, le nombre des leucocytes circulants ont été suivis chez les animaux normaux, avec arthrite provoquée par le collagène et chez les animaux atteints et traités par les extrait de la plante médicinale. Les effets observés montrent des différences significatives entre les animaux traités par le collagène et les normaux. Les effets de l'extrait de la plante semblent peu prononcés, ceci peut être dû à la composition de l'extrait et/ou à la dose utilisée qui nécessite être augmentée.

