



تتشرف كلية الدراسات العليا وكلية الطب والعلوم الصحية بدعوتكم لحضور

### مناقشة أطروحة الدكتوراه

#### العنوان

دور مثبطات مستقبل الهيستامين H3 في تعديل السلوك التوحدي واستجابات الالتهاب المركزي المتغيرة في نماذج فئران مختلفة من اضطراب طيف التوحد

#### للطالبة

نرمين عبد الوهاب محمود عيسى عبدالظاهر

#### المشرف

د. باسم شعبان صادق، قسم علم الادوية  
كلية الطب والعلوم الصحية

#### المكان والزمان

01:00 ظهرا

الأربعاء، 12 يونيو 2019

قاعة فاطمة، كلية الطب

#### الملخص

يمثل اضطراب طيف التوحد (ASD) اضطراباً في النمو العصبي ويتميز بضعف التواصل الاجتماعي وأنماط أو اهتمامات سلوكية مقيدة أو متكررة، ويلعب الهستامين و الأسيتيل كولين دوراً حاسماً في الوظائف الإدراكية. وبامعان النظر ، فقد تم فحص آثار المعالجة شبه المزمدة لدى مثبطات مستقبل الهستامين H3R (DL77 5، 10 ، أو 15 ملغ / كلغ) على المعاملات السلوكية الشبيهة بالتوحد ، والإجهاد التأكسدي ، والتهاب الأعصاب في ذكور فئران (Tuck-Ordinary (TO) و C57BL/6 (C57) ، التي تعرضت قبل الولادة لحمض فالبرويك (VPA ، 500 ملغم / كغم) . كما ايضا تم اختبار وتقييم E100 (5، 10 ، أو 15 مجم / كجم) ثنائي الفعالية كمثبطات مستقبل الهستامين H3R وكذلك مثبط الاستيل كولينستراز على الاعراض المرتبطة بالتوحد على فئران C57 الذكور وكذلك فئران BTBR (BTBR) T+tf/j . وقد أكدت النتائج أن الفئران المعالجة بـ VPA قد أظهرت انخفاضاً كبيراً في التواصل الاجتماعي وتفضيل الوحدة الاجتماعية مقارنة بفئران TO و C57 المعرضة لـ VPA و المعالجة بـ DL77 ( 10 مجم / كجم) أو (15 مجم / كجم) على التوالي. علاوة على ذلك ، فإن نفس جرعات DL77 أدت إلى انخفاض في السلوكيات المتكررة / القهرية لكلتا السلالتين ، دون آثار ملحوظة على القلق المضطرب وفرط النشاط عند مقارنتها بالعقار المرجعي دونيزيل (1 مغ / كغ). وقد رافق التحسن في الأنماط الظاهرية الشبيهة بالتوحد بواسطة DL77 باستعادة الإجهاد التأكسدي عن طريق زيادة glutathione وانخفاض مستويات malondialdehyde ، وتخفيف السيتوكينات الموالية للالتهابات interleukin-1 $\beta$  ، interleukin-6 و Tumor necrosis factor- $\alpha$  على أنسجة المخ لدى الفئران التي تعرضت قبل الولادة لـ VPA. بمقارنة النتائج التي لوحظت في DL77 ، أظهر المركب E100 ثنائي الفعالية (10 مغ / كغ) تحسناً أعلى بكثير في التغيرات السلوكية التوحدية في فئران C57 المعرضة لـ VPA ، ومستويات القلق المضطربة بشكل ملحوظ. بالإضافة إلى ذلك ، خفف E100 العديد من السيتوكينات المؤيدة للالتهابات و وسطاء الالتهابات من خلال قمع إشارة NF- $\kappa$ B المنتظمة. أظهر (Immunofluorescence analysis) انخفاضاً كبيراً في زيادة التعبير مهية رابط الكالسيوم الأيوني الجزئي-1 في فئران C57 المعرضة لـ VPA ، مما يدل على آثار E100 في توهين الخلايا الجهرية المنشطة. وبالمثل ، تم تخفيف حالة الإجهاد التأكسدي أيضاً عن طريق E100 في أنسجة المخ. وتم فهم و تقييم الآثار الواعدة لـ E100 على ميزات التوحد في الفئران C57 مع النتائج التي لوحظت مع E100 (5مجم / كجم) في الفئران BTBR كنموذج مجهول السبب من ASD. توفر هذه النتائج دليلاً على أن التعديل المترامز للنقلات العصبية الهستامينية والكولينينية في الدماغ قد يكون له فعالية علاجية للأعراض الأساسية لـ ASD. ولكن ، لا تزال هناك حاجة للمزيد من التجارب والدراسات قبل السريرية لتأكيد وتطوير هذه النتائج التي تم الحصول عليها.

كلمات البحث الرئيسية: ASD ، نماذج الفأر ، مثبطات مستقبلات الهستامين H3 ، السلوكيات الشبيهة بالتوحد ، الالتهاب العصبي ، الإجهاد التأكسدي.