تركيب ودراسة الفعالية المضادة للديدان لمركبات الاندازول ونيتروأندازول

د . تيسير يانس
مدرس في كلية الطب
جامعة تشرين

اجرى هذا البحث دراسة لتأثير مركبات الاندازول ونتيرواندازول على الشريطية محرشفة الغشاء القزمة وعلى ديدان حرقص الفئران وعلى الدودة الحبلية *H.polygyrus* التي تصيب الفئران والجرذان .
تبين من انتان الفئران البيضاء بهذه الطفيليات واعطائها المركبات الكيميائية المذكورة وجود فعالية للمركبات المذكورة ضد حرقص الفئران .

مقدمة : انني أعرض في هذا المقال تركيب وطرق عمل اجريناها لدراسة فعالية مواد مشتبه باحتوائها على تأثيرات مضادة للديدان وذلك في مخبر الطفيليات في كلية الطب البشري في مدينة ليون بفرنسا .

التركيب : ان من بين المركبات الازوتية ذات الحلقات غير المتجانسة المشتبه انها تملك تأثيرات مضادة للديدان ، كانت مشتقات البينزيميدازول (Benzimidazole) هي الاكثر خضوعا للدارسة .

اما مشتقات الاندازول (Indazole) فنادرا ماجربت في هذا المجال ، وان التجارب القليلة التي ذكرت في العلم الطبي تلفت النظر لاهمية هذه الحلقة غير المتجانسة (hètèrocycle) كأساس للفعالية المضادة للطفيليات .

ولقد بدا لنا مهما ان ندخل على نواة الاندازول مجموعات ذات صفة صيدلانية (مجموعة البولة ومجموعة الامينوميتيل aminomethyle).

ان مجموعات البولة المشتقة من الحلقات غير المتجانسة الآزوتية تظهر غالباً خصائص مضادة للطفيليات وان ادخال الامينوميتيل aminomethyle) على مستوى ذرة الازوت يجعل مركبات البينزيميدازول ذات فعالية مضادة للطفيليات .

وهكذا فقد حضرنا مشتقات للاندازول والنيتر ـــ٥ اندازول ، ومشتقان للكلورو ـــ٣ نيترو ـــ٥ اندازول .

ان مجموعات البولة مشتقة من الاندازول ومن

كلورو ــ ٣نيترو ــ٥ اندازول كانت قد حضرت بطريقة تقليدية بواسطة فعل باراكلوروفينيل ايزوسيانات على الاندازول في صدر البينزين انهيدر .

الطفيليات التي استعملت :

لقد بحثنا في عملنا عن الفعالية المضادة للديدان لمجموعات البولة :

ــ ضد الشريطية محرشفة الغشاء القزمة (النوع فراترنا Hymenolepis nana fraterna

ــ ضد احدى الديدان الحبلية هي حرقص الفئران والجرذان من نوع syphacia abvelata

ــ ضد احدى الديدان الحبلية الشبيهه بديدان الملقوات العفجية وهي تصيب فقط الفئران والجرذان وتسمى H.polygyrus .

طرق العمل : لقد اتبعنا في هذا البحث طرق العمل التالية :

ضد محرشفة الغشاء القزمة : لقد اتبعنا طريقة العالم كافييه CAVIER (وهو استاذ للطفيليات في جامعات باريس وله بحوث عديدة في اختصاص الطفيليات) .

أجريت هذه التجارب على فئران بيضاء عمرها ستة اسابيع .

كانت المادة المنتنة التي تحوي على الطفيلي مكونه من ٥٠ــ٦٠ بيضة ناضجة لمحرشفة الغشاء القزمة ، وقد حصلنا عليه بتمزيق الحلقات الناضجة الاخيرة للشريطية .

أعطيت هذه المادة المنتنة (المحلول الحاوي على البيوض) للفئران البيضاء عن طريق الفم . وبعد ١٥ــ٢٥ يوما اعطيت بطريق الفم ايضا المادة المراد تجريب تأثيرها الدوائي وذلك فقط للفئران التي تأكدنا من اصابتها بعد اعطائها المادة المنتنة وذلك برؤية البيوض في برازها تحت المجهر .

اعطيت المادة المراد تجريب تأثيرها الدوائي بشكل معلق وبتركيز ٢٠٠ ملغ /كغ من وزن الفأرة وبحجم ٢٥٪بل لكل فأرة وذلك في مزيج من الماء ومحلول صمغي بمساعدة حقنة (سيرنغ) تنتهى بابرة معقوفة خاصةلمثل هذه الطريقة .

بعد /٤/ ساعات من اعطاء المادة المراد تجريبها ، تعطي الفئران مسهل ملحي ٢٥٪بل لكل ٢٠ غ من وزن الفأرة (محلول سلفات الصوديوم ١٠٪) .

في اليوم التالي يجري فتح الجثة autopise للفئران ويبحث عن الديدان الكهلة لمحرشفة الغشاء القزمة الموجودة في نهاية الامعاء الدقيقة .

نترك في كل تجربة مجموعة من الفئران المريضة وغير المعالجة والتي ندعها تعيش في نفس الظروف ونعتبرها كمجموعة شاهدة .

٢ ــ ضد الحرقص (syphacia opvelata

لقد اتبعنا ايضا طريقة CAVIER في هذا المجال وهي الطريقة التي اكتشف بها هذا العالم التأثير الفعال للدواء المسمى في التجارة بوفانيل povanyl واسمه العلمي باموات البيرفينيوم pamoatede pyrvinium امرضت فئران بيضاء عمرها ستة اسابيع بديدان هذا الحرقص بوضعها في قفص ملامسة لفئران مصابة بشدة من قبل .

وأعطيت الفئران بين اليوم الثامن والحادي عشر بعد الانتان (أي خلال اربعة ايام) المادة المراد تجريبها دوائيا بمقدار ٢٠٠ /ملغ /كغ مرة واحدة يوميا .

في اليوم الثالث عشر بعد الانتان (أي بعد ٤٨ / ساعة من اعطاء المادة المراد تجريبها دوائيا) ، يجري فتح الجثة autopsie للفئران ويبحث عن ديدان الحرقص الحية المتحركة الموجودة في الاعور وتعد هذه الديدان لكل فأرة وتسجل .

وفي كل تجربة تترك مجموعة من الفئران المصابة بدون ان تعطى المادة المراد تجريبها وتعتبر كمجموعة شاهدة .

٣ ــ ضد الديدان الحبلية : (H.polygyrus)

لقد استعملنا طريقة نوتيغيم (Notteghem)

اجرينا الانتان بإعطاء الفئران البيضاء اللواتي أعمارهن ستة اسابيع ستين يرقة من يرقات هذه الدودة الحبلية لكل فأرة بطريق الفم .

وبعد خمسة عشر يوما من امراض الفئران باعطائها هذه اليرقات اعطينا المادة المراد تجريبها دوائيا للفئران التي تأكدنا من اصابتها برؤية البيوض في برازها (هذه البيوض التي تشبه تماما بيوض الملقوات العفجية) . كان المقدار الدوائي ٢٠٠ /ملغ/كغ / يوم ولمدة ثلاثة ايام وذلك لكل فأرة وعن طريق الفم .

بعد /٤٨/ ساعة من اخر يوم علاج اجرينا فتح الجثة وبحثنا عن الديدان الكهلة لـ H.polygyrus في الاثني عشرى وسجلنا عددها في كل فأرة .

النتائج :

لقد اظهرت تلك التجارب انه لم يكن هنالك اى تأثير للمواد المذكورة ضد الشريطية محرشفة الغشاء القزمة H.nana ولا ضد الحبلية H.polygyrus .

وعلى العكس فقد اظهرت وجود فعالية ضد الحرقص syphacia . وان المركب الاكثر اهمية كان (البولة المشتقة من الاندازول الازوتي) حيث استطاع هذا المركب أن يشفي سبعة فئران مصابة من أصل عشرة .

ومع ذلك فبالمقارنة مع فعالية الـ povanyl الذي اعدنا تجربته عند الفئران (في نفس الوقت الذي اجرينا فيه تجريب موادنا المذكورة) كان هذا الدواء الموجود في التجارة حاليا اكثر فعالية بقليل من المركب الذي درسناه حيث انه اشفى ٩ من الفئران المصابة بدلا من ٧ التي اشفاها مركبنا ضمن نفس ظروف التجربة .

خاتمة :

من هذه التجارب التي اجريناها استطعنا ان نفتح بابا امام مخبر المداواة الكيميائية للوصول الى تصنيع دواء جديد فعال ضد الحرقص يضاف الى الادوية الموجودة حاليا والتي يمكن ان تصبح ديدان الحرقص مقاومة لها في يوم ما .

BIBLIOGRAPHIE

1-GUPTA (S.) KATIYAR(J.C.) SEN (A.B.)

effect ofmode of infecticon on the deveolpment and chemotherapeutic response of hymenolepis nana in rats

J. helminthol. 1981, 55/5/-107

2-WOODHAND (W.N.E.)

on the life cycle of hymenoleyis nana var fraterna stile in the white mouse

Parasitology, 1942/6/64-83.

3- NOVAK (M.), EVANS (W.S.)

mebendazole and the development of hymenolepis nana in mice

int. J. porasit 48/;11,(4), p.277-280 4- CAVIER (R).

4- CAVIER (R).

contribution à,l,étude pharnacologique d,un nouvel anthelminthique. le pamoate de pyrvinium. bull.soc. poth. exot.,/1962/55 p.4/2-417

5-NOTTEGHEM(M.K.), LEGER(N.) FORKET(E.)

intérét pharmacologique d,heligmosomoides polygyrus.

ann. pharm. fr/48/,34,(6) p.537-543.