



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة كربلاء
كلية التربية للعلوم الصرفة - قسم علوم الحياة

تأثير الخليط النانوي المحمل بالألبيندازول على بعض المؤشرات المناعية للحيوانات المصابة بالاكياس العدوية : دراسة داخل الجسم الحي

اطروحة مقدمة الى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء و هي جزء من متطلبات نيل
درجة دكتوراه فلسفة في علوم الحياة / علم الحيوان

من قبل

الاء عدنان عباس الجنابي

(بكالوريوس علوم حياة / جامعة كربلاء - 2009 م)

(ماجستير علوم حياة - علم الحيوان / جامعة كربلاء - 2013 م)

بإشراف

الأستاذ الدكتور كوثر عبد الحسين مهدي الموسوي - الأستاذ الدكتور عباس مطرود باشي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ وَالَّذِي هُوَ يُطْعِمُنِي وَيَسْقِينِ ﴿٧٦﴾

﴿ وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾ ﴾

صدق الله العلي العظيم

(سورة الشعراء الآيتين 79-80)

الإهداء

الى من هو احق مني بهذه الشهادة ...

الى الذي او قد شموع عمره ليضيء طريقتي ...

الى الذي تعب وسهر حتى امتلأ رأسه شيبا ليغدقني بدلاله وعزه ...

الى الذي لو كتبت بقدر اطروحتي عشرات المرات لا اوفيه حقه ...

الى الذي تمنى هذا اليوم أكثر مني . . .

كم تمنيت وقوفه بجانبني ليرى ثمرة تعبهِ والابتسامة تملئ عيناه ... لكن شاءت الاقدار

غير ذلك وغيبه الموت عني قبل اشهر معدودات ، لتبقى فرحتي غير مكتملة بعده

..... الغائب الحاضر

اخى حبيبي صديقي نور عيني ابي ... تعبي سهري وكل ما عانيت قطرة في بحر تعبك

لروحك الرحمة و السلام ...

اهداءً لروحه الطيبة : الحاج عدنان عباس الجنابي

والدي

الباحثة

شكر وتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على اشرف الأنبياء والمرسلين رسول رب العالمين الرسول المسدد أبي القاسم محمد وعلى آله الطيبين الطاهرين ورحمة الله وبركاته .

يطيب لي أن أتقدم بجزيل شكري وتقديري إلى المشرفة الفاضلة الأستاذة الدكتورة كوثر عبد الحسين مهدي الموسوي على اقتراحها موضوع البحث و تواصلها المستمر على الرغم من صعوبة الظروف الصحية و متابعتها و دقة ملاحظاتها وما أبدته لي من توجيهات و نصائح سيكون لها الأثر الكبير في مسيرتي العلمية المستقبلية . و شكري و تقديري موصول للمشرف الاستاذ الدكتور عباس مطرود باشي لما ابداه من مساعدة و نصائح قيّمة لإكمال متطلبات البحث . و من دواعي الوفاء ان أتقدم بداية بجزيل شكري و امتناني لعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة و رئاسة قسم علوم الحياة لمساعدتهم و تسهيلاتهم الإدارية .

كما اقدم شكري و امتناني لعمادة كلية الصفوة الجامعة لتسهيلاتهم المستمرة في إكمال متطلبات العمل في مختبر الطفيليات الطبية لقسم تقنيات المختبرات الطبية . و أتقدم بجزيل شكري و امتناني للدكتور نزار جبار متعب استشاري الفحص النسجي / مستشفى الحسين (ع) و الأستاذ المساعد الدكتور حيدر فيصل / جامعة النهريين لمساعدتهم و نصائحهم القيّمة في تحضير و قراءة المقاطع النسجية . و الشكر الجزيل موصول للأستاذ المساعد الدكتور حيدر محمد علي كلية الطب البيطري / جامعة كربلاء و الزميل المدرس الدكتور غزوان عبد الكريم / كلية الصفوة الجامعة لوقفنهم الرائعة في التحليل الاحصائي و الرسومات البيانية لدراستي .

اخيرا و ليس اخرا اتقدم بشكري لمن هم اولى بالشكر و من لهم الفضل بعد رب العالمين إذ لا تفي كلمات الشكر ومشاعر التقدير بحق من كانوا لي خير عون وسند لإكمال دراستي فأتوجه بالمزيد من الحب والامتنان إلى عائلتي ... والدي رحمه الله ووالدتي أختي وإخوتي الأعزاء الذين أناروا لي نبراس حياتي و لم يتأخروا بدعمهم و تشجيعهم المستمر لي و لولاهم لما بلغت هذه المرحلة . و لكل من ساندني بدعاء أو كلمة تفاعل و لا يسعني ذكر اسمه لهم مني كل التقدير و الاحترام .

الباحثة

إقرار المشرفان على الاطروحة

أشهد ان إعداد هذه الاطروحة الموسومة (تأثير الخليط النانوي المحمل بالألبيندازول على بعض المؤشرات المناعية للحيوانات المصابة بالاكياس العدرية : دراسة داخل الجسم الحي) قد جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / و هي جزء من متطلبات نيل درجة دكتوراه فلسفة في علوم الحياة / علم الحيوان .

التوقيع:

التوقيع:

الاسم : د. عباس مطرود باشي

الاسم : د. كوثر عبد الحسين مهدي الموسوي

المرتبة العلمية : استاذ

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية الطف الجامعة

العنوان: جامعة كربلاء/ كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : / /

التاريخ : 2021 / 12 / 15

توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذين المشرفين ، أحيل هذه الاطروحة إلى لجنة

المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

التوقيع:

الاسم : د. نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : / /

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الاطروحة الموسومة بـ (تأثير الخليط النانوي المحمل بالألبيندازول على بعض المؤشرات المناعية للحيوانات المصابة بالاكياس العدوية : دراسة داخل الجسم الحي) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الاطروحة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير .



التوقيع :

الاسم : د. صفاء حسين لطيف

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء/كلية العلوم الاسلامية

التاريخ: 2021 / 12 / 15

إقرار لجنة المناقشة

نشهد نحن رئيس و أعضاء لجنة المناقشة المثبتة أسماؤهم أدناه تم اطلعنا على الاطروحة الموسومة (تأثير الخليط النانوي المحمل بالألبيندازول على بعض المؤشرات المناعية للحيوانات المصابة بالاكياس العدرية : دراسة داخل الجسم الحي) . وقد ناقشنا الطالبة في محتوياتها وكل ما يتعلق بها ووجدنا أنها جديرة بالقبول لنيل درجة الدكتوراه في علوم الحياة / علم الحيوان بتقدير إمتياز .

رئيس اللجنة عن هيثم

التوقيع :

الاسم : د. هيثم محمد حمادي

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : جامعة الكوفة /كلية التربية للبنات

التاريخ : / /

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : د. ماجد صخي جابر

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : الجامعة التكنولوجية/قسم العلوم التطبيقية

التاريخ : / /

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : د. علي حسين مكي

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : جامعة كربلاء/كلية طب الاسنان

التاريخ : / /

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : د. حيدر فيصل غازي

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : جامعة النهريين/كلية الطب

التاريخ : / /

عضو اللجنة

التوقيع :

الاسم : د. هيام عبد الرضا كريم

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : 2021 / 12 / 8

عضو اللجنة (المشرف)

التوقيع :

الاسم : د. عباس مطرود باشي

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : كلية الطف الجامعة

التاريخ : / /

عضو اللجنة (المشرف)

التوقيع :

الاسم : د. كوثر عبد الحسين مهدي الموسوي

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : 2021 / 12 / 15

مصادقة عمادة كلية التربية

أصادق على ما جاء في قرار اللجنة أعلاه

التوقيع :

الاسم : د. حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : / /

الخلاصة

أجريت الدراسة الحالية للفترة من شهر شباط 2020 و لغاية شهر اذار 2021 لتقييم تأثير الخليط النانوي (فضة-نحاس) و المحضر بطريقة قشرة- لب (Core-Shell) و الخليط الهجين المحضر من تحميل الألبيندازول على الخليط النانوي و مقارنة تأثيرهما مع الألبيندازول 400 ملغم/كغم لوحده في حيوية الرؤيسات الأولية في المختبر من جهة ، و من جهة اخرى دراسة التأثير المرضي النسجي لأكباد ذكور الفئران البالغة بعمر 6-8 اسابيع و المصابة تجريبياً بمرض الأكياس العدرية المتسبب عن الطفيلي *Echinococcus granulosus* ، و قياس الكفاءة العلاجية ، عدد الاكياس و قطرها ، كذلك دراسة مناعية لقياس الحركيات الخلوية -IL 18 و IL-4 و الحركي الكيميائي CXCL9 و الواسم المناعي CD8 بطريقة التلوين الكيميائي - النسجي المناعي .

تضمنت الدراسة عدة محاور ، المحور الاول تشخيص المخاليط المحضرة ، اذ بيّنت الطرائق التشخيصية مطياف الاشعة تحت الحمراء FT-IR ، جهاز حيود الاشعة السينية XRD ، المجهر الالكتروني الماسح SEM و مجهر القوة الذري AFM نجاح عملية التحضير . تضمن المحور الثاني دراسة تأثير الخليطين في حيوية الرؤيسات الاولية داخل المختبر ، اذ كان لهما تأثير فعال ، استخدمت التراكيز 50 ، 125 ، 250 ، 500 ملغم/مل من الخليطين و للمدد 10 ، 30 ، 60 دقيقة . تناسب التأثير طردياً مع التركيز و مدة التعرض ، اذ بلغت صفر مع التركيز 50 ملغم/مل بعد مرور 10 دقيقة فقط من التعرض للخليط الهجين ، مقارنة مع الألبيندازول الذي بلغ معه معدل الحيوية 10 بعد مرور 60 دقيقة و بتركيز 500 ملغم/مل .

درس المحور الثالث تأثير الخليطان في بعض معايير الدم ، صورة الدم الكاملة CBC لفئران طبيعية غير مصابة جرعت لمدة يومان بالجرعة الدوائية للألبيندازول 400 ملغم/كغم و مثلها من المركبين المحضرين بالجرعة ذاتها و جرعتين مضاعفتين 800 و 1200 ملغم/كغم بواقع جرعة واحدة باليوم ، اختلف التأثير مابين الارتفاع و الانخفاض و المساوي للسيطرة و حسب التركيز . اما المؤكسدات و مضادات الاكسدة فكانت محوراً رابعاً و تضمنت انواع الاوكسجين التفاعلي ROS و المالونأليدهايد MDA و الكاتاليز Catalase و الجلوتاثيون Glutathione ، بينت النتائج ان معدلات المؤكسدات لم تتغير مقارنة مع السيطرة عدا التركيز 800 ملغم/كغم من الخليط النانوي ، كذلك الحال مع مضادات الاكسدة عدا التركيز 400 ملغم/كغم من الخليط الهجين ، ازداد معه معدل الجلوتاثيون .

تضمنت الدراسة محورًا خامسًا لقياس الكفاءة العلاجية للخليطين ، معدل عدد الاكياس ، معدل قطر الاكياس و معدل تضخم العضو قيد الدراسة و هو الكبد ، فكان الخليطين افضل من الألبيندازول للمعايير الاربعة المقاسة و لكل التراكيز .

بينت الدراسة التأثيرات المرضية النسجية المتسببة عن الاكياس العدرية في نسيج الكبد كمحورًا سادسًا ، اذ لم يغير الألبيندازول الاعراض التي ظهرت في السيطرة الموجبة ضمن مدة العلاج المتبعة في الدراسة ، و عند معاملة الحيوانات المصابة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم لم تتغير الاعراض عن سابقتها مع الألبيندازول ، اما التركيزين 800 و 1200 ملغم/كغم اظهرا بعض الاختلافات النسجية نحو الشفاء مثل عدم ظهور التنخر في النسيج . كما اثر الخليط الهجين في النسيج المصاب فلم يظهر التنخر في النسيج و انخفضت اعداد الخلايا المرشحة .

بيّن المحور السابع نسب الحركيان الخلويان IL-4 و IL-18 ، اذ ازدادت نسبتها عند الاصابة بالأكياس العدرية مقارنة مع السيطرة السالبة ، و اخذ الحركيان بالارتفاع و الانخفاض باختلاف التراكيز المستخدمة من الخليطين . كما ازدادت نسبة الحركي الكيميائي CXCL9 عند الاصابة بالأكياس العدرية ، و انخفضت عند معاملة الألبيندازول و عند التركيز 400 ملغم/كغم من المركب النانوي ، اما مع المركب الهجين فقد ازدادت النسب و بفروق معنوية عالية عن السيطرة السالبة و للتراكيز الثلاثة . اما الواسم المناعي CD8 فقد ازدادت نسبته مع السيطرة الموجبة مقارنة مع السالبة و لم تنخفض عند المعاملة بالألبيندازول ، في حين انخفضت مع المركب النانوي لاسيما مع التركيز 800 ملغم/كغم ، كما انخفضت عند المعاملة بالمركب الهجين و كان الانخفاض عكسيا مع التركيز فبلغ ادنى مستوياته مع التركيز 1200 ملغم/كغم .

نستنتج مما سبق ان الخليطان النانوي و الهجين كانا افضل مما لو كان الألبيندازول وحده و لكل المعايير قيد الدراسة .

قائمة المحتويات

الصفحة	العنوان	التسلسل
أ	الخلاصة	
ت	قائمة المحتويات	
ر	قائمة الجداول	
ز	قائمة الاشكال	
ع	قائمة المختصرات	
ق	قائمة المصطلحات	
الفصل الاول : المقدمة		
1	المقدمة	1.1
3	هدف الدراسة	2.1
الفصل الثاني : استعراض المراجع		
4	نبذة تاريخية	1.2
5	تصنيف الطفيلي	2.2
6	وصف الطفيلي	3.2
6	طور البالغة	1.3.2
7	طور البيضة	2.3.2
7	الطور اليرقي (الكيس العدري)	3.3.2
8	الطبقة الخارجية (المحفظة)	1.3.3.2
8	الطبقة الوسطى (الصفائحية)	2.3.3.2
9	الطبقة الداخلية (الجرثومية)	3.3.3.2
10	سائل الكيس العدري	4.3.3.2
11	المحافظ الحضنة	5.3.3.2
11	الرمال العدري	6.3.3.2
11	الرؤيسات الاولية	7.3.3.2

12	تغاير الاكياس العدرية	8.3.3.2
12	الكيس العدري الاولي	1.8.3.3.2
12	الكيس العدري الثانوي	2.8.3.3.2
12	الكيس العدري الدماغى	3.8.3.3.2
12	الكيس العدري البنوي ذاتى النمو	4.8.3.3.2
12	دورة الحياة	4.2
13	الوبائية	5.2
15	العلاج	6.2
15	طريقة الثقب-الشفط-الحقن-اعادة الشفط	1.6.2
15	العملية الجراحية	2.6.2
16	العلاج الدوائى	3.6.2
18	الاستئصال الحرارى عن طريق الجلد	4.6.2
18	طريقة المشاهدة و الانتظار	5.6.2
19	الوقاية و السيطرة	7.2
19	تقنية النانو	8.2
21	جزيئات الفضة النانوية	1.8.2
21	جزيئات النحاس النانوية	2.8.2
22	طرائق تخليق الجزيئات النانوية	9.2
22	الطرائق الفيزيائية	1.9.2
23	الطرائق الكيمائية	2.9.2
23	الطرائق الحياتية	3.9.2
24	جزيئات النانو (قشرة - لب)	10.2
26	التطبيقات الحياتية الطبية لجزيئات النانو	11.2
27	الاستجابة المناعية لداء الاكياس العدرية	12.2
27	الاستجابة المناعية الفطرية	1.12.2
28	الاستجابة المناعية المكتسبة	2.12.2
29	التهرب المناعى	13.2

29	الحركيات الخلوية	14.2
31	الحركي الخلوي IL-4	1.14.2
31	الحركي الخلوي IL-18	2.14.2
32	الحركيات الكيميائية	3.14.2
33	الحركي الكيميائي CXCL9	1.3.14.2
33	الواسم المناعي CD8	4.14.2
34	المؤكسدات	15.2
34	انواع الاوكسجين التفاعلي	1.15.2
35	المالونألديهايد	2.15.2
35	مضادات الاكسدة	16.2
35	انزيم الكاتليز	1.16.2
35	انزيم كلوتاثيون بيروكسيديز	2.16.2
الفصل الثالث : المواد وطرائق العمل		
36	الاجهزة ، الادوات المختبرية و المواد الكيميائية	1.3
36	الاجهزة و الادوات المختبرية المستعملة في الدراسة	1.1.3
38	المواد الكيميائية المستعملة في الدراسة	2.1.3
39	تصميم الدراسة	2.3
40	الحيوانات المختبرية	3.3
40	جمع الاكياس العدرية و الرؤيسات الاولية	4.3
42	حساب حيوية الرؤيسات الاولية	5.3
42	حساب الرؤيسات الاولية الحية	6.3
43	حقن حيوانات التجربة بالرؤيسات الاولية	7.3
43	تحضير العلاجات	8.3
43	تحضير الخليط النانوي فضة-نحاس (قشرة-لب)	1.8.3
43	تحضير الالبيندازول	2.8.3
44	تحضير الخليط الهجين فضة-نحاس(قشرة-لب)/البيندازول	3.8.3

44	تشخيص المخالط المحضرة	9.3
44	اختبار فعالية الخليط النانوي و الهجين و عقار الألبيندازول في حيوية الرؤيسات الأولية في المختبر	10.3
45	اختبارات الدم	11.3
45	اختبار محتوى الدم الكامل	1.11.3
46	قياس المؤكسدات و مضادات الاكسدة	2.11.3
46	فحص انواع الاوكسجين التفاعلي	1.2.11.3
47	قياس بيروكسيد الدهون بطريقة المالونديألديهايد	2.2.11.3
48	قياس نشاط الكاتليز	3.2.11.3
49	قياس الجلوتاثيون	4.2.11.3
51	اختبار فعالية الخليط النانوي و الهجين و عقار الألبيندازول داخل الجسم الحي	12.3
51	مجاميع الدراسة	13.3
52	الفحص العياني لأكباد الحيوانات المصابة	14.3
52	حساب الكفاءة العلاجية	1.14.3
52	حساب معامل تضخم العضو	2.14.3
52	الاختبارات النسجية	15.3
53	تحضير المقاطع النسيجية	1.15.3
53	التقطيع النسجي و التلوين	2.15.3
54	تصوير و قراءة العينات النسجية	3.15.3
54	الكشف عن الحركات الخلوية بطريقة التلوين الكيميائي - النسجي المناعي	4.15.3
55	التحليل الاحصائي	16.3
الفصل الرابع : النتائج و المناقشة		
56	حساب حيوية الرؤيسات الاولية	1.4
57	تحضير العلاجات	2.4
57	الخليط النانوي	1.2.4

57	الخليط الهجين	2.2.4
57	تشخيص الخليط النانوي و الخليط الهجين	3.4
58	مجهر القوة الذري	1.3.4
58	تشخيص الخليط النانوي	1.1.3.4
60	تشخيص الخليط الهجين	2.1.3.4
63	طيف الاشعة تحت الحمراء	2.3.4
63	تشخيص الخليط النانوي	1.2.3.4
64	تشخيص الخليط الهجين	2.2.3.4
65	المجهر الالكتروني الماسح	3.3.4
65	تشخيص الخليط النانوي	1.3.3.4
66	تشخيص الخليط الهجين	2.3.3.4
68	حيود الاشعة السينية	4.3.4
68	تشخيص الخليط النانوي	1.4.3.4
69	تشخيص الخليط الهجين	2.4.3.4
69	اختبار فعالية عقار الألييندازول و الخليط النانوي و الهجين في حيوية الرؤيسات الأولية في المختبر	4.4
69	عقار الألييندازول	1.4.4
70	الخليط النانوي	2.4.4
73	الخليط الهجين	3.4.4
74	اختبارات الدم	5.4
74	اختبار محتوى الدم الكامل	1.5.4
74	خلايا الدم البيض	1.1.5.4
77	كريات الدم الحمر	2.1.5.4
79	الصفائح الدموية	3.1.5.4
80	الهيمو غلوبين	4.1.5.4
81	متوسط حجم كرية الدم الحمراء	5.1.5.4
82	متوسط الهيمو غلوبين الخلوي	6.1.5.4

83	متوسط تركيز هيموغلوبين الدم	7.1.5.4
85	المؤكسدات و مضادات الاكسدة	2.5.4
87	تأثير الخليط النانوي و الخليط الهجين و الألبيندازول داخل الجسم الحي	6.4
87	الكفاءة العلاجية	1.6.4
88	معدل عدد الاكياس	2.6.4
89	معدل قطر الاكياس	3.6.4
90	معدل تضخم العضو	4.6.4
92	تغيرات الكبد النسجية	5.6.4
101	الكشف عن الحركيات الخلوية بطريقة المناعة الكيمونسجية	6.6.4
101	الحركي الخلوي IL-4	1.6.6.4
109	الحركي الخلوي IL-18	2.6.6.4
116	الحركي الكيميائي CXCL9	3.6.6.4
122	الواسم المناعي CD8	4.6.6.4
124-123	الاستنتاجات و التوصيات	
166-125	المصادر	

قائمة الجداول

الصفحة	العنوان	الرقم
36	الاجهزة و الادوات المختبرية	1.3
48	المواد الكيميائية	2.3
59	المسافات و الحجوم الجزيئية للخليط النانوي	1.4
61	المسافات و الحجوم الجزيئية للخليط الهجين	2.4

قائمة الأشكال

الرقم	العنوان	الصفحة
1.2	الطور البالغ لطيفلي الاكياس العدرية	7
2.2	الكيس العدرى (الطور اليرقى)	9
3.2	دورة حياة طفيلي الاكياس العدرية	13
4.2	الجزئيات النانوية بهيئة قشرة - لب	24
1.3	مخطط تصميم الدراسة	39
2.3	كبد غنم مصاب طبيعياً بالأكياس العدرية	41
3.3	الطبقة الجرثومية مع الاكياس البنوية	41
4.3	الرؤيسات الاولية	42
5.3	المنحنى القياسي لتركيز الجلوتاثيون	51
1.4	معدل حيوية الرؤيسات الاولية لسبعة ايام متتالية	56
2.4	الخليط النانوي قبل و بعد التجفيف	57
3.4	ابعاد جزئيات الخليط النانوي بواسطة مجهر القوة الذري	58
4.4	منحنى توزيع حجوم الخليط النانوي بواسطة مجهر القوة الذري	59
5.4	ابعاد جزئيات الخليط الهجين بواسطة مجهر القوة الذري	60
6.4	منحنى توزيع حجوم الخليط الهجين بواسطة مجهر القوة الذري	61
7.4	طيف الاشعة تحت الحمراء للخليط النانوي	63
8.4	طيف الاشعة تحت الحمراء للخليط الهجين	64
9.4	تحليل EDX لمكونات الخليط النانوي بواسطة المجهر الالكتروني الماسح	65
10.4	اشكال الجزئيات النانوية بواسطة بالمجهر الالكتروني بقوى تكبير 15 و 20 مايكروميتر للخليط النانوي	66
11.4	الابعاد التقريبية المختلفة للجزئيات النانوية للخليط النانوي	66
12.4	اشكال الجزئيات النانوية بواسطة بالمجهر الالكتروني بقوى تكبير 15 و 20 مايكروميتر للخليط الهجين	67
13.4	الابعاد التقريبية المختلفة للجزئيات النانوية للخليط الهجين	67

68	حيود الأشعة السينية للخليط النانوي	14.4
69	حيود الأشعة السينية للخليط الهجين	15.4
70	تأثير عقار الألبيندازول في حيوية الرؤيسات الأولية	16.4
71	تأثير الخليط النانوي في حيوية الرؤيسات الأولية	17.4
73	تأثير الخليط الهجين في حيوية الرؤيسات الأولية	18.4
75	تأثير الخليط النانوي في معدلات خلايا الدم البيض	19.4
77	تأثير الخليطين النانوي و الهجين و الألبيندازول في معدلات انواع خلايا الدم البيض المختلفة	20.4
79	تأثير الخليطين النانوي و الهجين في معدل كريات الدم الحمر	21.4
80	تأثير الخليطين النانوي و الهجين في معدل الصفائح الدموية	22.4
81	تأثير الخليطين النانوي و الهجين في معدل هيموغلوبين الدم	23.4
82	تأثير الخليطين النانوي و الهجين في متوسط حجم الكرية الحمراء	24.4
83	تأثير الخليطين النانوي و الهجين في متوسط الهيموغلوبين الخلوي	25.4
84	تأثير الخليطين النانوي و الهجين في متوسط تركيز هيموغلوبين الدم	26.4
85	تأثير الخليطين النانوي و الهجين في معدل انواع الاوكسجين التفعالي و المالونألددهايد	27.4
86	تأثير الخليطين النانوي و الهجين في معدل الجلوتاثيون و الكاتاليز	28.4
88	الكفاءة العلاجية للخليطين النانوي و الهجين	29.4
89	تأثير الخليطين النانوي و الهجين في معدل عدد الاكياس	30.4
90	تأثير الخليطين النانوي و الهجين في معدل قطر الاكياس	31.4
91	تأثير الخليطين النانوي و الهجين في معدل تضخم العضو	32.4
92	مقطع نسجي في الكبد يوضح الشكل الطبيعي للخلايا الكبدية حول الوريد المركزي	33.4
93	مقطع نسجي في كبد مجموعة السيطرة الموجبة المصابة بدون علاج	34.4
94	مقطع نسجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالألبيندازول 400 ملغم/كغم	35.4
96	مقطع في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم	36.4

97	مقطع نسجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 800 ملغم/كغم	37.4
97	مقطع نسجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم	38.4
100	مقطع نسجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 400 ملغم/كغم	39.4
100	مقطع نسجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 800 ملغم/كغم	40.4
101	مقطع نسجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 1200 ملغم/كغم	41.4
102	مقطع نسجي لكبد الفئران الطبيعية غير المصابة (السيطرة السالبة) موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4	42.4
102	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة (السيطرة الموجبة) موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4	43.4
103	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالألبيندازول 400 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4	44.4
104	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4	45.4
104	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 800 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4	46.4
105	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4	47.4
105	نسب التعبير البروتيني الحركي الخلوي IL-4 عند المعاملة بالخليط النانوي و مقارنة التأثير مع السيطرتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول	48.4
107	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 400 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4	49.4
107	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 800 ملغم/كغم	50.4

	موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي – المناعي للحركي الخلوي IL-4	
108	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي – المناعي للحركي الخلوي IL-4	51.4
108	نسب التعبير البروتيني للحركي الخلوي IL-4 عند المعاملة بالخليط الهجين و مقارنة التأثير مع السيترتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول	52.4
109	مقطع نسجي لكبد الفئران الطبيعية غير المصابة (السيطرة السالبة) موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي – المناعي للحركي الخلوي IL-18	53.4
110	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة (السيطرة الموجبة) موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي – المناعي للحركي الخلوي IL-18	54.4
110	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالألبيندازول موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي – المناعي للحركي الخلوي IL-18	55.4
111	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي – المناعي للحركي الخلوي IL-18	56.4
111	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 800 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي – المناعي للحركي الخلوي IL-18	57.4
112	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي – المناعي للحركي الخلوي IL-18	58.4
112	نسب التعبير البروتيني للحركي الخلوي IL-18 عند المعاملة بالخليط النانوي و مقارنة التأثير مع السيترتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول	59.4
114	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 400 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي – المناعي للحركي الخلوي IL-18	60.4
114	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 800 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي – المناعي للحركي الخلوي IL-18	61.4
115	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 1200 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي – المناعي للحركي	62.4

	الخلوي IL-18	
115	نسب التعبير البروتيني للحركي الخلوي IL-18 عند المعاملة بالخليط الهجين و مقارنة التأثير مع السيطرتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول	63.4
116	مقطع نسجي لكبد الفئران الطبيعية غير المصابة (السيطرة السالبة) موضعًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للمعلم المناعي CXCL9	64.4
117	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة (السيطرة الموجبة) موضعًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للمعلم المناعي CXCL9	65.4
117	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالألبيندازول 400 ملغم/كغم موضعًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للمعلم المناعي CXCL9	66.4
118	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم موضعًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للمعلم المناعي CXCL9	67.4
118	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 800 ملغم/كغم موضعًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للمعلم المناعي CXCL9	68.4
119	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم موضعًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للمعلم المناعي CXCL9	69.4
119	نسب التعبير البروتيني للحركي الخلوي CXCL9 عند المعاملة بالخليط النانوي و مقارنة التأثير مع السيطرتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول	70.4
120	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 400 ملغم/كغم موضعًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للمعلم المناعي CXCL9	71.4
120	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 800 ملغم/كغم موضعًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للمعلم المناعي CXCL9	72.4

121	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 1200 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للمعلم المناعي CXCL9	73.4
121	يوضح نسب التعبير البروتيني للمعلم المناعي CXCL9 عند المعاملة بالخليط الهجين و مقارنة التأثير مع السيطرتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول	74.4
123	مقطع نسجي لكبد الفئران الطبيعية غير المصابة (السيطرة السالبة) موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للواسم المناعي CD8	75.4
123	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة (السيطرة الموجبة) موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للواسم المناعي CD8	76.4
124	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالألبيندازول 400 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للواسم المناعي CD8	77.4
124	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للواسم المناعي CD8	78.4
125	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 800 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للواسم المناعي CD8	79.4
125	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للواسم المناعي CD8	80.4
126	يوضح نسب التعبير البروتيني للمعلم المناعي CD8 عند المعاملة بالخليط النانوي و مقارنة التأثير مع السيطرتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول	81.4
126	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 400 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للواسم المناعي CD8	82.4
127	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 800 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للواسم المناعي CD8	83.4
127	مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 1200 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للواسم المناعي	84.4

	CD8	
128	نسب التعبير البروتيني للمعلم المناعي CD8 عند المعاملة بالخليط الهجين و مقارنة التأثير مع السيطرتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول	85.4

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح الإنكليزي
AFM	Atomic force microscope
Ag	Antigens
Ag 5	Antigens 5
Ag B	Antigens b
Ag Nps	Silver nanoparticles
Alb	Albendazole
ANOVA	Analysis of variance
Au Nps	Gold nanoparticles
BCGF	B cell growth factor
CBC	Complete blood count
CD8	Cluster of differentiation 8
CIEP	Counter immunoelectrophoresis
CSNPs	Core-Shell nanoparticles
CTLs	Cytotoxic T cells
Cu Nps	Copper nanoparticles
CXCL9	Chemokine (C-X-C motif) ligand 9
DC	Dendritic cell
DPX	Dibutylphthalate polystyrene xylene
DTNB	Dithiobis' 5,5 (2-nitrobenzoic acid)
E	Eosin
EDTA	Ethylene diamine tetra acetic acid
FTIR	Fourier transform infrared spectroscop
GOT	Oxaloacetic transaminase
GSH	Glutathione

GTP	Glutamic pyruvic transaminase
H	Hematoxylin
Hb	Hemoglobin
HPLC	High performance liquid chromatography
I.P.	Intraperitoneal
IFN- γ	interferon- γ
Ig	Immunoglobulins
IL-18	Interlukin-18
IL-4	Interlukin-4
LD50	Median lethal dose
MCH	Mean corpuscular hemoglobin
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV	Mean corpuscular volume
MDA	Malondialdehyde
Mg NPs	Magnesium nanoparticles
MHC1	Major histocompatibility complex
NK	Natural killer cells
NO	Nitric oxide
Nps	Nanoparticles
PAIR	Aspiration, Injection and Re-Aspiration
PAMPs	Pathogen-associated molecular pattern
PBS	Phosphate buffer saline
PCR	Polymer chain reaction
PLT	Platelets
PTA	Percutaneous thermal ablation
RBCs	Red blood cells

ROS	Reactive oxygen species
SDS	Sodium dodecyle sulfate
SEM	Scanning electron microscope
SLNPs	Solid lipid nanoparticles
SOD	Superoxide dismutase
SPSS	Statistical package for social science
TBA	Thiobarbituri acid
TCA	Trichloroacetic acid
TGF- β	Transforming growth factor beta
Th1	T-helper-1
Ti NPs	Titanium nanoparticles
TLRs	Tool like receptors
TNF- α	Tumor necrosis factor alpha
WBCs	White blood cells
XRD	X-ray diffraction
Zn NPs	Zink nanoparticles

قائمة المصطلحات

المصطلح الإنكليزي	المعنى
Adventitia	الطبقة البرانية
Agranulocytes	الخلايا البيض اللاحبية
Alveolar Echinococcosis	مرض الأكياس العدرية الحويصلي
Anaphylactic reaction	إستجابة تحسسية
Anaphylaxis	فرط الحساسية الشديدة
Angiogenesis	عملية تولد الأوعية
Antibacterial	مضادات بكتيرية
Antifungal	مضادات فطرية
Antihelminthics	مضادات للديدان الطفيلية
Antileishmanial	مضادات للشمانيا
Antiparasitic	مضادات طفيلية
Apoptosis	الموت الخلوي المبرمج
Asymptomatic	بدون أعراض
Atherosclerosis	تصلب الشرايين
Autoimmune diseases	أمراض المناعة الذاتية
Basophils	القعدات
Brood capsules	المحافظ الحضنة
Cancer	السرطان
Canidae	عائلة الكلاب
Capsule	المحفظة
Chemokine	الحركيات الكيميائية
Chronic Myeloid Leukemia	سرطان الدم النخاعي المزمن
Cortex	القشرة
Crypts of Lieberkuhn	جربيات ليبركون

Cutaneous Leishmaniasis	الشمانيا الجلدية
Cystic Echinococcosis	مرض الأكياس العدرية
Cysticercosis	داء الكيسات المذنبة
Cytokines	الحركيات الخلوية
Cytotoxic T cells	الخلايا التائية السمية
Daughter cysts	الأكياس العدرية البنوية
Dehydration	سحب الماء
Dendritic cell	الخلايا الشجيرية
Echinococcosis	مرض الأكياس العدرية
Ectocyst	الغلاف الخارجي
Eczema	الأكزيما
Endocyst	الطبقة الداخلية
Endocytosis	الشرب الخلوي
Endogenous budding	التبرعم الداخلي
Eosinophilia	فرط الحمضات
Eosinophils	الحمضات
Evagination	بزوغ
Extracellular matrix	حشوة خارج خلوية
Felidae	عائلة القطط
Fertile	خصب
Filariasis	داء الفيل
Free radicals	الجذور الحرة
Generated layer	طبقة مولدة
Genital pore	الفتحة التناسلية
Germinal layer	الطبقة الجرثومية
Glycoproteins	بروتينات سكرية
Granulocytes	الخلايا البيض الحبيبية

Granuloma	الأورام الحبيبية
Gravid segment	القطع الحبلي
Growth factors	عوامل النمو
Hemoglobinemia	إرتفاع تركيز هيموغلوبيين الدم
Hemoptysis	نفث الدم
Hepatitis	التهاب الكبد
Hermaphrodite	خنثية
Homeostatic chemokines	حركات كيميائية توازنية
Hooks	الخطاطيف أو الأشواك
Hyaenidae	عائلة الضباع
Hydatid cyst fluid	سائل الكيس العدري
Hypercholesterolemia	زيادة كوليسترول الدم
Hypersensitivity	فرط الحساسية
Hypertonic saline	المحلول الفسلجي عالي الشد
Immature segment	القطع غير الناضجة
Immunodeficiency syndrome acquired	متلازمة نقص المناعة المكتسبة
Immunoglobulins	الأجسام المضادة
Immunohistochemistry	مناعة الكيمياء النسجية
Immunosuppressed	المناعة المثبطة
Inflammatory chemokines	حركات كيميائية التهابية
Intracellular microtubules	النيبيبات الدقيقة الداخل خلوية
Intraperitoneal	تجويف الخلب
Laminated layer	الطبقة الصفائحية
Leishmaniasis	داء الليشمانيا
Leukemia	سرطان الدم
Leukopenia	نقص خلايا الدم البيض
Liposomes	المستحضرات الشحمية

Lymphokines	الحركيات اللمفية
Macrocytic	كريات الدم الحمر الكبيرة الحجم
Macrophages	البلاعم
Major histocompatibility complex	معقد التوافق النسيجي
Mast cells	الخلايا البدينة
Mature segment	القطع الناضجة
Median lethal dose	الجرعة النصف قاتلة
Microcytic	كريات الدم الحمر الصغيرة الحجم
Monocytes	الخلايا الوحيدة
Mucosal epithelium	النسيج الطلائي المخاطي
Myeloproliferative Disorder	اضطراب التضاعف الخلوي
Myofibroblasts	الخلايا الليفية العضلية
Nanoparticles	الجزئيات النانوية
Natural killer cells	الخلايا القاتلة الطبيعية
Neck	العنق
Neutrophils	العدلات
Normocytic	كريات الدم الحمر الطبيعية الحجم
Ocular hydatid cyst	الأكياس العدرية في العين
Oncospheres	الجنين سداسي الأشواك
Oral administration	تجريب فموي
Oxidative stress	جهد التأكسد
Pathogen-associated molecular pattern	أنماط جزيئية مرتبطة
Penetration glands	غدد الإختراق
Pericyst	الغلاف المحيطي
Pertussis	السعال الديكي
Polycystic Echinococcosis	مرض الأكياس العدرية المتعدد الكيسات
Proglottid Segments	القطع الجسمية

Protein denaturation	تحطيم البروتين
Proteinuria	زيادة بروتينات الإدرار
Protoscolecce	الرؤيسات الأولية
Pseudopodia	الأقدام الكاذبة
Redox active proteins	بروتينات الأكسدة و الإختزال
Rehydration	إعادة الماء
Rostellar glands	غدد الخطم
Rostellum	الخطم
Scolex	رأس
Solid Lipid nanoparticles	الجزئيات النانوية الدهنية الصلبة
Stem	ساق
Sterile	عقيم
Suckers	محاجم
Taeniasis	داء الشريطيات
Tapeworm	الديدان الشريطية
Testicular Hypoplasia	نقص نسجي للخصية
Thymocytes	خلايا سكرية
Toxocariasis	داء السهميات
Tuberculosis	السل الرئوي
Tumorigenesis	الأورام
Ulcerative Colitis	القولون التقرحي
Unilocular	أحادية الفجوة
Unilocular hydatidosis	مرض الاكياس العدرية أحادي الفجوة
Uterine branched	تفرعات الرحم
Vitellary gland	الغدد المحية
Zoonotic	الأمراض حيوانية المنشأ

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

الفصل الأول

المقدمة Introduction

1.1 : المقدمة Introduction

يعد مرض الأكياس العدرية Echinococcosis من الامراض المشتركة Zoonotic و المتسبب عن الديدان الطفيلية الشريطية Tapeworm لجنس Echinococcus ، يعيش هذا الطفيلي في امعاء المضيفات النهائية بالشكل البالغ اما في المضيفات الوسيطة فيتواجد الشكل اليرقي بهيأة اكياس ضمن الاعضاء الداخلية ، و يعد هذا المرض من اكبر المشاكل الصحية الشائعة في بعض البلدان و له أشكال مختلفة ، إذ ان مرض الاكياس العدرية الكيسي Cystic Echinococcosis هو الاكثر شيوعاً و المتسبب عن Echinococcus granulosus لان يرقاته تتطور بشكل اكياس مفردة و منفصلة و هو الاقل خطورة و الاكثر قابلية للعلاج من الأشكال الأخرى مثل تلك المسببة لمرض الاكياس العدرية الحويصلي Alveolar Echinococcosis و هو Echinococcus multilocularis و مرض الأكياس العدرية المتعدد الكيسات Polycystic Echinococcosis النوع Echinococcus vogeli (CFSPH , 2020) . وحسب (Higueta et al., 2016) فإن طفيلي الأكياس العدرية يصيب أكثر من مليون شخص حول العالم سنوياً و هو المتسبب عن خسائر اقتصادية تقدر بحوالي ثلاثة بليون دولار في كل عام .

لا يزال مرض الاكياس العدرية في البلدان النامية كبلدان الشرق الاوسط يمثل عائقاً صحياً كبيراً و تتركز أعلى معدلات انتشاره في المناطق الريفية إذ تكثر هناك مراعي الاغنام التي تمثل المضيف الوسطي الأكثر أهمية (Thys et al., 2019 ; Abdulhameed et al., 2019) .

يشكل المرض في العراق تحدياً احد المشاكل الصحية الرئيسية ، فهو احد الامراض المتوطنة في البلاد و لا يوجد برامج وطنية منظمة للسيطرة و مراقبة المرض (Athmar & Ban-Abbas, 2014) و قد تم تسجيل اكثر حالات الاصابة البشرية في مناطق الوسط و الجنوب منها محافظات البصرة ، ذي قار و المثنى (Abdulhameed et al., 2019) فهو يشكل معضلة صحية ، اجتماعية و اقتصادية بسبب عدم وجود دواء فعال ضده و غياب الاعراض المرضية حتى بعد ان يصل المرض الى حالة متقدمة لاسيما في الاعضاء المهمة مثل الدماغ و القلب لذلك يصعب السيطرة العلاجية و الجراحية عليه في

تلك الاعضاء ، بسبب هذه الخطورة تولدت محاولات علاجية و استعملت محاليل لاختزال المرض و تقليل انتشاره (Kharebov et al. , 1997) . كما استخدمت الطرائق المناعية التي تتناول علاقة الطفيلي و المضيف و دور جهاز المضيف المناعي في مواجهة الطفيلي (Brunetti et al. , 2000 ; Mentis et al. , 2010) . و هنالك العديد من العقاقير الصيدلانية من عائلة Benzimidazole والتي تستعمل في علاج مرض الاكياس العدرية مثل الالبيندازول Albendazole و الميبندازول Mebendazole وهذه سجلت على ان لها العديد من التأثيرات منها اضطراب وظائف الكبد ، مشاكل معوية مثل الاسهال ، آلام في البطن ، غثيان ، دوار و صداع (Naseri et al. , 2016 ; Maggiore et al. , 2011) .

تعد العمليات الجراحية افضل الطرائق العلاجية للمرض على الرغم من صعوبة اجراءها لبعض الحالات (Mentis et al.,2000) . إذ تمثل خطرا على حياة المصاب في حالة تكوّن الكيس في الاعضاء الحيوية مثل الدماغ فضلا عن خطر تسرب سائل الكيس و احتمالية تكوّن اكياس جديدة ، لذلك اتجهت الدراسات لإيجاد وسائل بديلة جديدة للعمليات الجراحية مثل حقن مضادات للرؤيسات الى داخل الكيس كطريقة بديلة مثل نترات الفضة Ag-nitrate، محاليل فسلجية عالية الشد Hypertonic saline فضلا عن الايثانول Ethanol ولكن اثبت فيما بعد ان لهذه المواد تأثيرات جانبية مثل تسمم الدم ، نخر الكبد و التهاب القولون (Rahimi et al., 2015) . لذلك اصبح من الضروري ايجاد مواد جديدة اكثر فعالية و اقل تأثيرات جانبية و ممكنة الاستخدام اثناء العمليات الجراحية ، وقد وجد حاليا ان الجزيئات النانوية Nanoparticles (Nps) تمتلك خصائص فريدة بسبب نسبة السطح الكبير الى الحجم ، كذلك تمتلك هذه الجزيئات القدرة على دخول الخلايا بشكل متكرر اكثر من غيرها ، من هذه الجزيئات النانوية التي تم تقييمها هي النحاس (Cu) والمغنيسيوم (Mg) والذهب (Au) والزنك (Zn) والتيتانيوم (Ti) والفضة (Ag) (Khan et al., 2017 ; Retchkiman-Schabes et al., 2006) .

أظهرت بعض الدراسات ان الجزيئات النانوية للفضة AgNps، الذهب AuNps ، الشيتوسان Chitosan و اكاسيد المعادن الاخرى تمتلك تأثيراً مثبطاً او سميّاً للكثير من الطفيليات مثل طفيلي الملاريا Plasmodium ، المقوسات الكوندية Toxoplasma ، اللشمانيا Leishmania ، الجيارديا Giardia و بعض يرقات الحشرات (Elmi et al., 2013) . و تعد الجزيئات النانوية المصنعة من فضة الاكثر فعالية بسبب اتصالها المباشر بالبيئة و لامتلاكها تأثيراً مضاداً للطفيليات ، البكتريا و الفايروسات (Mahmoudvand et al., 2014) . لذلك يوصى

باستعمال الجزيئات النانوية للتخلص من الطفيليات لكونها ادوية فعالة و اقل ضرراً كما انها لقاح فعال للمكافحة و السيطرة على الطفيليات (Elmi et al., 2013) .

2.1 : هدف الدراسة Aim of study

في ضوء ما تقدم و لعدم وجود دراسة سابقة في العراق فقد صممت الدراسة الحالية لتسلط الضوء على دور بعض الاكاسيد النانوية في علاج الاكياس العدرية مع دراسة بعض الجوانب المناعية المهمة اثناء الإصابة و بحسب ما مبين في الآتي :

1. دراسة تأثير خليط بعض من الجزيئات النانوية (الفضة و النحاس) في الاصابة بالأكياس العدرية مختبرياً ، وفي داخل الجسم الحي من خلال تحميل عقار الألبيندازول الشائع في الصيدليات و ذلك لتقييم الدور العلاجي لهذا الخليط .
2. قياس بعض المعايير الكيموحيوية و المناعية للفئران المصابة تجريبياً و المعالجة بالأكاسيد النانوية .
3. دراسة التغييرات المرضية النسجية Histopathological changes لأكباد الفئران المصابة تجريبياً و المعالجة لغرض التعرف على الإستجابة للعلاج .
4. دراسة تعبير بعض الحركات الخلوية في نسيج الكبد بتقنية التلوين الكيميائي - النسجي المناعي Immunohistochemical Technique و التي شملت الحركيان الخليويان IL4 و IL-18 ، فضلاً عن دراسة الحركي الكيميائي CXCL9 والواسم المناعي CD8 .

الفصل الثاني

استعراض المراجع

Literature review

الفصل الثاني

استعراض المراجع Literatures review

1.2 : نبذة تاريخية Historical view

يعد مرض الأكياس العدرية من أقدم الامراض التي عرفها الإنسان إذ عرفته البشرية منذ العصور القديمة ، وصف في التلمود البابلي على انه مثانة مملوءة بالماء وجدت في الحيوانات المذبوحة (Cox, 2002) . وصف المرض العديد من الأطباء منهم أبقراط (Paniker & Ghosh , 2018) .

استطاع العالم الايطالي Francisco Redi في سنة 1684 التعرف على الاصل الحيواني للطفيلي المسبب للمرض إذ لاحظ القدرة الحركية المشابهة للحيوانات (Khalifa et al., 2016) . و في عام 1695 قام العالم Hartmann بوصف الدودة البالغة في الأمعاء الدقيقة للكلاب . ثم بين العالم Hunter في سنة 1773 ان الأكياس العدرية تراكيب كروية الشكل ملساء يملئها سائل رائق من خلال مشاهداته المتعددة (Mehlhorn , 2008) . و وصف العالم Goeze الكيس العدري بانه الطور اليرقي في عام 1782 (Paniker & Ghosh , 2018) . بعدها شخص العالم Goeze رؤيسات الأكياس الأولية بانها حبيبية المظهر Granulating ومبطنة لسطح الكيس الداخلي لكبد الاغنام ولاحظ كونها تشبه رؤيسات دودة Taenia لذا اسماها Taenia granulosus (Thompson, 2001) .

اطلق على الطفيلي أسم Hydatigena granulosus في سنة 1786 من قبل العالم Batsch ، ثم تغير الى Taenia granulosus من قبل العالم Gmelin سنة 1790 الا ان العالم Rudolphi يعد اول من اطلق مصطلح المشوكة الحبيبية Echinococcus سنة 1801 إذ لاحظها في أمعاء كلاب مصابة (Nakao et al., 2013; Eckert et al., 2001) .

إستطاع العالم Leuckart في سنة 1886 أن يكون اول من أعطى وصفاً عاماً لدورة حياة الطفيلي (Muller et al., 2007) . و قد تم التوصل الى الصيغة النهائية للاسم العلمي للطفيلي والمعروفة حالياً بـ Echinococcus granulosus من قبل مجموعة من العلماء في اواخر القرن التاسع عشر (Bhatia, 1997) .

2.2 : تصنيف الطفيلي Parasite classification

حسب Thompson et al. (1995) فان الموقع التصنيفي لطفيلي المشوكة الحبيبية كالتالي :

Phylum :	Platyhelmyntes
Class :	Cestoda
Subclass :	Eucestoda
Order :	Cyclophyllide
Suborder :	Taeniata
Family :	Taeniidae
Subfamily :	Echinococcinae
Genus :	Echinococcus
Species	granulosus

بيّن Thompson (2001) ان الانواع التابعة للجنس *Echinococcus* تمتلك اهمية طبية و صحية على الانسان و من هذه الانواع :

1. *E. granulosus* Batsch (1786).
2. *E. multilocularis* Leuchart (1863).
3. *E. oligarthrus* Diesing (1863).
4. *E. vogeli* Rausch & Bernstein (1972).

3.2 : وصف الطفيلي Parasite description

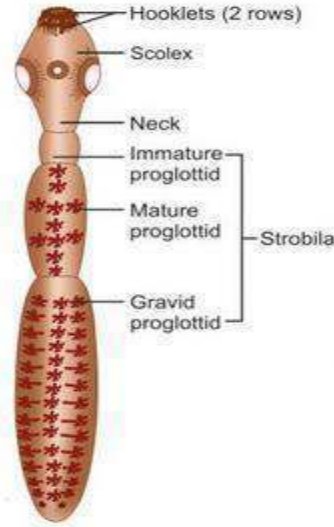
يحتاج الطفيلي نوعان من اللبائن كمضيف لإكمال دورة حياته ، المضيف النهائي آكلات اللحوم لاسيما الكلاب و تعيش في امعائها بالغات الطفيلي ، المضيف الوسيط و يشمل آكلات الأعشاب من الأغنام ، الماعز ، الأبقار و الخنازير، إذ تقطنها يرقات الطفيلي المتمثلة بالكيس العدري (PAHO, 2017) .

1.3.2 : طور البالغة The adult stage

توصف الدودة البالغة للطفيلي بأنها صغيرة الحجم لا يتجاوز طولها 7 ملم كما في شكل (1-2) ، تبلغ جنسياً بعد حوالي 4-5 أسابيع من دخول جسم المضيف (Siracusano et al. , 2012a ; Mandal & Mandal , 2011) .

تمتلك رأس كمثري الشكل بقطر 0.3 ملم مع عنق قصير Neck و ثلاثة أنواع من القطع الجسمية Proglottids المرتبطة الى العنق ، يحوي الراس خطم Rostellum محاط بصفيين من الأشواك لكل صف 28-50 شوكة ، و أربعة محاجم متوزعة على الجوانب ، ثم القطع الجسمية بعد العنق إذ تبدأ بالقطعة غير الناضجة Immature segment التي تحتوي الاعضاء التناسلية غير الناضجة ثم القطعة الوسطى الناضجة Mature segment المتضمنة الخصى و المبايض (Patkowski et al. , 2017 ; Brozova et al. , 2017) ، إذ بيّن Saari et al. (2019) ان هذه الديدان خنثية Hermaphrodite تحوي قطعها الناضجة 25-50 خصية في مقدمة القطعة و تقع الفتحة التناسلية Genital pore في المنتصف بينما يقع المبيض الى الجهة الخلفية متفرعا الى فرعين و الى الخلف منه موجودة الغدة المحية Vitellary gland و للرحم العديد من الافرع الجانبية Uterine brancheds ، كما بيّن ان القطعة الحبلية Gravid segment تكون اكبرها بالحجم . تمتلك القطعة الحبلية طول و عرض اكبر من باقي القطع و لها رحم مملوء بالبيوض و كثير التفرع (Paniker & Ghosh, 2018) ، وله 12-15 دهليز بينما تتراوح اعداد البيوض 100-1500 (Sastry & Bhat, 2014) .

لا تحوي البالغات جهازاً هضمياً و لا تنفسياً إذ تتم عملياتها الايضية خلال الغشاء الجسمي و الذي يعمل كجدار للجسم من ناحية و من ناحية اخرى فهو يقي الطفيلي من الإنزيمات الهاضمة و الدفاع المناعي لجسم المضيف (McManus,2009) . تستوطن الديدان البالغة أمعاء المضيفات النهائية لفترات تتراوح 6-30 شهراً (Mahmud et al. ,2017) .



شكل (1-2) : يوضح الطور البالغ لطفيلي الأكياس العدرية (Paniker & Ghosh , 2018)

2.3.2 : طور البيضة The egg stage

يبلغ قطر البيضة 30 - 40 ميكرون و هي بيضوية الشكل تحوي جنين سداسي الاشواك Hexacanth embryo محاط بالعديد من الاغشية و جدار خارجي سميك متكون من مادة كائيتينية عالية المقاومة ، و هي صعبة التمييز عن بيوض الديدان الشريطية الاخرى مثل *Taenia sp.* (PAHO, 2017). تستطيع البيوض البقاء لفترات طويلة في الظروف البيئية غير المناسبة ، فهي تبقى حية اكثر من 294 يوماً عند درجة 7 مئوية و عند 21 درجة مئوية تبقى لمدة 28 يوماً ، وعند 60-100 تقاوم لمدة 10 دقائق فقط ، و بذلك هي مقاومة للبرد و الرطوبة اكثر من ظروف الحرارة و الجفاف إذ تفقد حيويتها بسرعة (Thevenet et al. , 2005).

3.3.2 : الطور اليرقي (الكيس العدري) Larval stage (Hydatid cyst)

يشبه الطور اليرقي المثانة بالشكل و هو تركيب كيسي ينمو داخل اعضاء المضيفات الوسطية (Díaz et al. , 2011) ، ذو فجوة احادية Unilocular (Taylor et al., 2016) وهو اقلل الانواع تعقيدا بالنسبة للجنس (Moro & Schantz,2009). اما بالنسبة لحجم الكيس فانه يتحدد حسب العضو الذي ينمو داخله ، فاذا تواجد داخل تجويف الجسم فنه سينمو بحرية اكبر ليحوي عدد هائل من الرؤيسات

الأولية و كذلك كمية كبيرة من سائل الكيس العدري قد تصل الى 11 لتر (Loker & Hofkin, 2015). كما ذكر (Golzari & Sokouti, 2014) ان شكله يكون بيضويًا او شبه بيضوي حسب الاعضاء المجاورة له و ان معدل حجمه يزداد مع تقدم العمر و قد يبلغ 1 – 15 سنتيمترًا مكعبًا . فهو يزداد بالحجم من 1-2 ملم الى 10 ملم لكل سنّة (Gottstein, 2000) .

يحاط كل كيس بجدار يتألف من طبقة خلوية داخلية تعرف ب الطبقة الجرثومية Germinal layer و طبقة غير خلوية خارجية تعرف ب الطبقة الصفائحية Laminated layer و الاثنان محاطتان بالمحفظة الكولاجينية ، يمتلئ الكيس العدري بسائل هو سائل الكيس العدري Hydatid cyst fluid ، بعد عدة اشهر او سنوات تتبرعم الطبقة الجرثومية الى الداخل مكونة ما يعرف بالمحافظ الحضنة Brood capsules التي بدورها تتبرعم الى داخلها لتعطي الرؤيسات الأولية Protoscoleces (Díaz et al. , 2011) . يكون الكيس العدري اما خصب Fertile وهو الحاوي على الرؤيسات الأولية و المحافظ الحضنة او يكون كيس عقيم Sterile و هو خالي من هذه المكونات و بالتالي ليس له القدرة على اصابة مضيف جديد ، و على العموم فان الابقار تكون اكياسها العدرية عقيمة اما في الاغنام فتكون خصبة و السبب للحالتين غير معروف (Aziz et al., 2011) ، و يتكون الكيس العدري من :

1.3.3.2 : الطبقة الخارجية (المحفظة) The outer layer (Capsule)

تسمى بالطبقة البرانية Adventitia او الكيس او الغلاف المحيطي Pericyst و هي عبارة عن الياف كولاجينية تغلف الكيس العدري من الخارج ، تنتج هذه الطبقة من خلايا المضيف الوسطي نسيج ليفي كثيف متحور و وافي كنتيجة لاستجابة المضيف للمرض إذ يحدث تداخل وثيق بين انسجة المضيف و الطفيلي ، ولهذه الطبقة دورًا بارزًا في تطور و ديمومة الكيس و عند حدوث خلل في هذه الطبقة قد يؤدي الى انفجار الكيس ، تختلف اقطار الطبقة البرانية اعتمادا على العضو الذي يتواجد فيه الكيس لكن بشكل عام تبلغ اقطارها عدة مليمتترات (Golzari & Sokouti , 2014) ، و ذكر (Gottstein & Beldi (2017) ان لهذه الطبقة دور في منع افرازات الطفيلي .

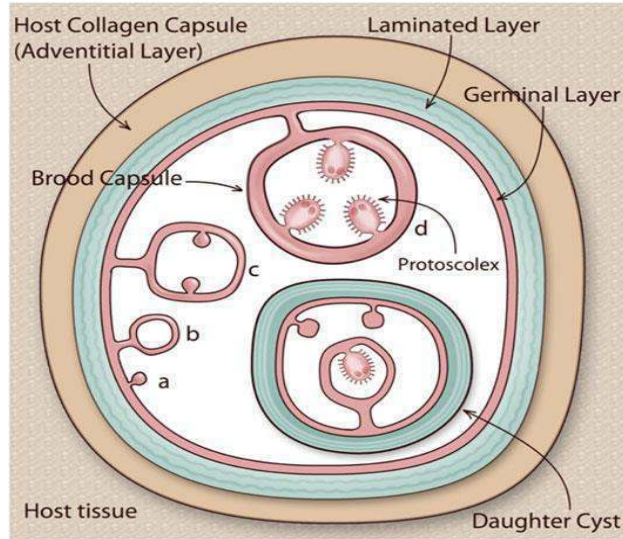
2.3.3.2 : الطبقة الوسطى (الصفائحية) Medial layer (Laminated)

تتألف من الياف دقيقة و حبيبات كثيفة غنية بالأحماض الامينية و الكربوهيدرات كما تظهر تحت المجهر الإلكتروني وهي عبارة عن طبقة سميكة كائتينية غير خلوية

بيضاء اللون (Muller et al., 2007) . تنتج هذه الطبقة من الطبقة الجرثومية التي تليها و تسمى الغلاف الخارجي Ectocyst يبلغ معدل قطرها 3 ملليمتر و تعرف ايضا بانها حشوة خارج خلوية Extracellular matrix متخصصة للجنس ، يعد انتاجها من اهم الوظائف الخلوية للطبقة الجرثومية (Parkinson et al., 2012) . تعمل هذه الطبقة على حماية الكيس العدري و الطبقة الجرثومية ميكانيكيا من الاستجابة المناعية للمضيف (Díaz et al., 2011) و هي تسهل حركة المواد الى داخل و خارج الكيس عن طريق تراكم تشبه الاصبع تعمل على ربطها مع الطبقة الجرثومية (Martínez et al., 2005) .

3.3.3.2 : الطبقة الداخلية (الجرثومية) Inner layer (Germinal)

تعرف بـ Endocyst وهي الطبقة الداخلية من الكيس العدري ، و تعد طبقة خلوية ذات أنوية مبطورة في كتلة بروتوبلازمية ، ذات سمك 22-25 ملليمتر و تتكون عن الطفيلي نفسه ، وظيفتها هي تكوين الطبقة الصفائحية الى الخارج و تكوين المحافظ الحضنة الى الجهة الداخلية و كذلك افراز سائل الكيس العدري (Sastry & Bhat , 2014) . و هي مستمرة بنشاطها التكاثري و المتمثل بتكوين المحافظ الحضنة و الرؤيسات ؛ لإحتواءها على الخلايا الجذعية (Galindo et al., 2003) كما بين Koziol et al. (2013) ان هذه الطبقة تحوي العديد من الخلايا المختلفة مثل العضلية و العصبية و الخلايا الخازنة للكلايوجين .



شكل (2-2) : الكيس العدري (الطور اليرقي) (Díaz , 2017)

4.3.3.2 :سائل الكيس العدري Hydatid cyst fluid

يوصف بانه سائل رائق عديم اللون او اصفر شاحب ، يبلغ الرقم الهيدروجيني له 6.7 و تتراوح كثافته النوعية 1.005-1.010 (Sastry & Bhat, 2014 ; الريشاوي ، 2019) . يحتوي على الاملاح مثل كلوريد الصوديوم Sodium chloride ، سلفات الصوديوم Sodium sulfate ، فوسفات الصوديوم Sodium phosphate و املاح حامض السكسنيك Succinic acid salts و البروتينات (Paniker & Ghosh, 2018) ، كما يحوي مكونات غير عضوية مثل الحديد ، الكلور ، المغنيسيوم ، الصوديوم ، الكالسيوم ، الكاديوم ، النيكل ، الكروميوم ، النحاس و بعض الإنزيمات مثل Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT) ، Glutamic Oxaloacetic Transaminase (GOT) ، phosphatase ، Lipase, Oxidase و هذه تختلف كميًا و نوعيًا اعتمادًا على مصدر الطفيلي ، موقع الكيس و مواد الطفيلي الايضية كالأمونيا Ammonia ، البليروبين Bilirubin و الكرياتينين Creatinine (Taher, 2009) . يحوي كذلك على الهيموغلوبين و الغلوبولينات التي توجد على شكل بروتين دهني ، و ان كيفية انتقال هذه المواد من المضيف الى داخل الكيس غير معروفة (Ahn et al., 2015 ; Aziz et al., 2011 ; Monteiro et al., 2010) .

يحتوي سائل الكيس العدري مجموعة من المستضدات Antigens و هي اما من الطفيلي نفسه او من مضيفه و تكمن اهميتها في الحماية و اكثر المستضدات تواجدًا هي Ag B و Ag 5 (Rigano et al., 2001) . و هما عبارة عن بروتينات دهنية Lipoproteins (Yin et al., 2014) و قد بين Juyi et al. (2013) و Aziz et al. (2011) و Paniker & Ghosh (2018) ان السائل العدري مهم لبيئة اليرقات الداخلية فهو الذي يزودها بالمغذيات الضرورية للنمو فهو بذلك له الدور الاساس في دورة الحياة فضلًا عن سميته الشديدة للمضيف . بين Sastry & Bhat (2014) و Paniker & Ghosh (2018) ان للأكياس العدرية ثلاث مسارات مختلفة يتحدد فيها مصيرها داخل جسم المضيف الوسطي فبعض الأكياس العدرية معرضة للتكلس ، البعض الاخر قد يحدث لها تفريغ تلقائي لمحتوياتها داخل جسم المضيف و قد يحدث لبعضها تمزق و هذا ما قد يسبب اما تكوين اكياس ثانوية او حدوث استجابة تحسسية Anaphylactic reaction للجسم ضد مستضدات الكيس العدري . يوجد داخل الكيس العدري ما يعرف بالأكياس العدرية البنوية Daughter cysts و هي مشابهة للكيس العدري الأم تماما ما عدا عدم احتواها الطبقة المحيطة

او المحفظة ، وهي تنتج الرؤيسات الأولية ايضا (Martínez et al., 2005) . و يبين Cobzaru & Popa (2016) ان انفجار الكيس داخل الجسم يسبب الموت .

5.3.3.2 : المحافظ الحضنة Brood capsules

تتكون على شكل براعم صغيرة من الطبقة الجرثومية باتجاه تجويف الكيس العدري عن طريق التبرعم الداخلي Endogenous budding و هي تتألف من طبقة مولدة Generated layer (Higuita et al., 2016) . تكبر هذه البراعم بالحجم و كل برعم او محفظة ترتبط بالطبقة الجرثومية للكيس الابوي من خلال ساق Stalk ، و تستمر عملية التبرعم لتتكون داخل كل محفظة اعداد كبيرة من الرؤيسات الأولية و التي تبلغ حوالي 10-30 رؤيس اولي لكل محفظة (Bogitsh et al., 2005) . تنفصل هذه المحافظ تدريجيا عن الطبقة الجرثومية و تطفو في سائل الكيس العدري و هي مشابهة في التركيب للكيس الاصلـي (Mehlhorn, 2008) . يكون الكيس احيانا خالي من المحافظ الحضنة و ذلك عندما ينمو في وسط غير ملائم او بسبب غزو بكتيري او التكلس ، احيانا تتكون المحافظ لكن لا تنتج الرؤيسات و بذلك تسمى بالأكياس العقيمة بينما المحافظ المنتجة للرؤيسات تسمى معها الأكياس بالأكياس الخصبة (Rahman et al., 2015) .

6.3.3.2 : الرمل العدري Hydatid sand

تتمزق بعض المحافظ الحضنة و تنطلق منها الرؤيسات لتصبح حرة طافية مع المحافظ الحضنة الاخرى و هذا ما يسمى بالرمل العدري (Rahman et al., 2015) . و أشار Chiou et al. (2001) ان مصطلح الرمل العدري يطلق على محتويات الكيس العدري من الأكياس البنوية ، المحافظ الحضنة و الرؤيسات الموجودة داخل سائل الكيس العدري .

7.3.3.2 : الرؤيسات الأولية Protoscoleces

تعد الرؤيسات الأولية الطور المعدي للمضيف النهائي (الكلاب) ، تنشأ هذه الرؤيسات من الطبقة الجرثومية الداخلية للكيس العدري ، تتشكل كبراعم خلوية من خلال بروز الخلايا من الطبقة الجرثومية ، تتناول البراعم و تتضائل الخلايا بالعدد عند قواعدها إذ يظهر الاخدود بوقت مبكر للبرعم المتناول فتتحدد مناطق الجسم الأمامية (الرأس Scolex) و الخلفية (الجسم Body) ، و تكون الخطاطيف او الاشواك Hooks هي اول التراكيب المتمايزة بشكل كامل للمنطقة الأمامية من الرأس ، ثم في مرحلة اكثر تقدماً تظهر نتوءات و انخفاضات دائرية

التي تتطور الى محاجم Suckers . و يتكون مخروط Rostellum في مركز الخطاطيف ، بعدها يتوسع الجسم و يظهر عنق بين الرأس و الجسم . خلال عملية التطور يبقى الرأس الأولي متصل الى الطبقة الجرثومية بواسطة ساق . بعد اكتمال التمايز يقطع الساق و يصبح الرأس الأولي المعدي حراً في سائل الكيس العدري (Galindo et al., 2002) .

8.3.3.2 : تباير الأكياس العدرية Variety of hydatid cyst

قسمت الأكياس العدرية حسب (Sastry & Bhat, 2014) :

1.8.3.3.2 : الكيس العدري الأولي Primary hydatid cyst

يتكون هذا النوع مباشرة من الجنين السداسي الذي ينطلق من البيضة بعد ابتلاعها من قبل المضيف الوسطي .

2.8.3.3.2 : الكيس العدري الثانوي Secondary hydatid cyst

يتكون بسبب تمزق الكيس العدري الأول نتيجة ضربة او مسبب اخر ، إذ ينتقل الكيس الثانوي عبر مجرى الدم الى الاعضاء المختلفة .

3.8.3.3.2 : الكيس العدري الدماغي Acephalocyst

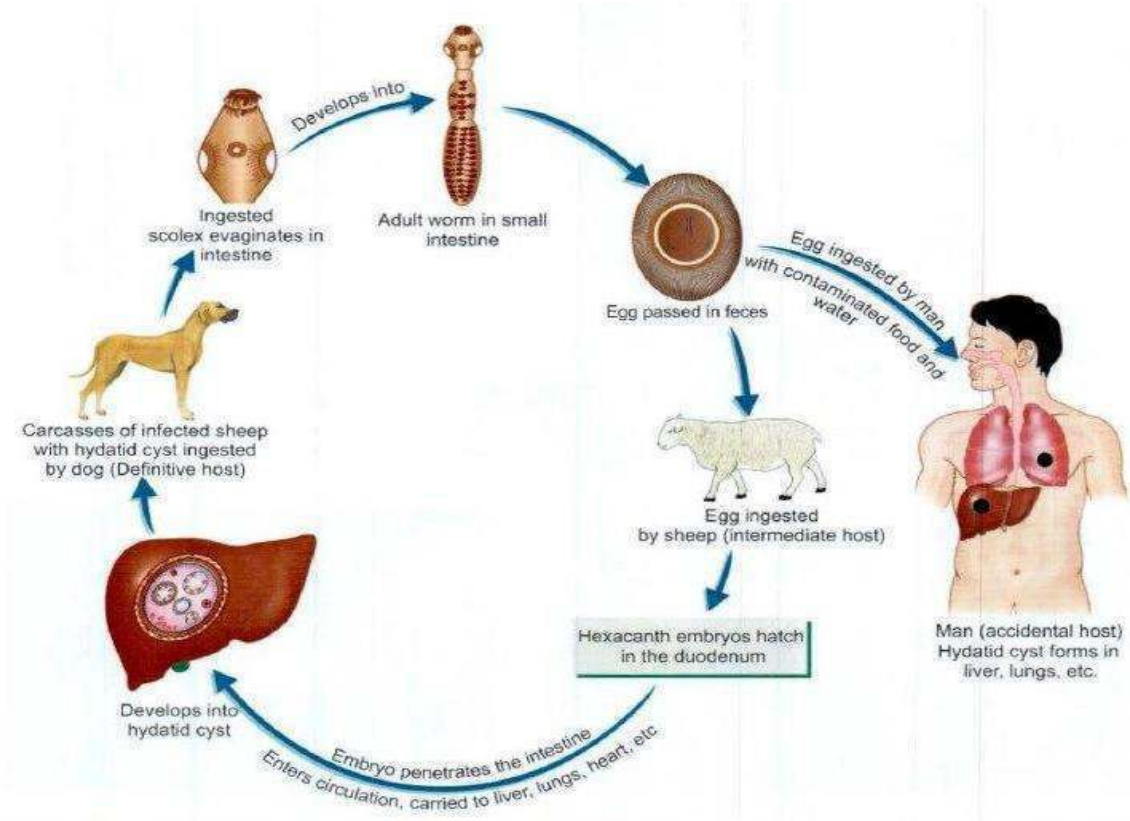
هو الكيس الذي يكون بدون المحافظ الحضنة و الرؤيسات الأولية .

4.8.3.3.2 : الكيس العدري البنوي ذاتي النمو Endogenous daughter cysts

يتكون من خلال انفصال المحفظة الحضنة الى سائل الكيس العدري و هو محاط بالطبقتين الصفائحية و الجرثومية .

4.2 : دورة الحياة Life cycle

تحتاج دورة حياة الطفيلي نوعين من المضيفات اللبونة النوع الأول آكلات اللحوم من عائلة الكلاب Canidae و عائلة القطط Felidae بشكل رئيس ثم عائلة الضباع Hyaenidae بشكل ثانوي ، و الحيوانات اللبونة الاخرى مضائف وسطية لاسيما آكلة الأعشاب و القوارض إذ تتكون الاطوار اليرقية (Romig et al., 2017) .



شكل (3.2) : يوضح دورة حياة طفيلي الأكياس العدرية (Paniker & Ghosh, 2018)

5.2 : الوبائية Epidemiology

ينتشر الطفيلي بشكل واسع في معظم بلدان العالم ، لاسيما البلدان المعتدلة الحرارة مثل أمريكا الجنوبية ، كل بلدان البحر الابيض المتوسط ، أوروبا ، شمال افريقيا ، بلدان اسيا الوسطى و بلدان المناطق الاستوائية منها الهند و النيبال (Sastry & Bhat, 2014) . و حسب منظمة الصحة العالمية WHO (2017) فان بعض البلدان المتوطن فيها المرض تسجل سنويا 50 اصابة لكل 100000 شخص فتصل نسب الانتشار في الإنسان 5-10% كما في الارجننتين و الصين و وسط اسيا ، بينما في المسالخ تتراوح نسب الانتشار 20-95% من الحيوانات المذبوحة كما في أمريكا الجنوبية و التي تعد شديدة التوطن .

ينتشر الطفيلي في مناطق الرعي المكثف للحيوانات آكلات الأعشاب مثل الاغنام إذ يكون هناك اتصال وثيق بينها و بين الكلاب و الحيوانات البرية الاخرى من جهة و اتصال هذه الحيوانات مع الإنسان من جهة اخرى كما موجود في بريطانيا ، جنوب امريكا ، افريقيا ، اسيا ، الصين و الشرق الاوسط (Zeibig , 2013) . تعد مخلفات الكلاب هي المصدر الشائع للإصابة ، كما تزداد احتمالية انتقال الإصابة في البلدان ذات المستوى التعليمي المنخفض ، الخدمات

الطبية و البيطرية غير الجيدة و الذبح غير المرخص إذ تزداد معدلات اصابة الكلاب بنسبة 20-50% و احتمالية اصابة الاغنام بنسبة 50% (Torgerson, 2014) .

يعد الطفيلي من الطفيليات الشائعة في بعض البلدان و هو موجود في جميع القارات ماعدا القارة الجنوبية القطبية ، و يتأثر عدد كبير من الناس بهذا الطفيلي نتيجة الهجرة السكانية من المناطق الموبوءة التي تتراوح فيها نسب الانتشار 5-10% (Pakala et al., 2016) .

ذكر (Otero-Abad & Torgerson (2013) ان سلالات الطفيلي تتغير في المضيق الوسطية حسب المناطق و ان اكثر آكلات الأعشاب تعرضًا للإصابة هي الأغنام و الماعز . وان السلالة G1 التي تكثر في الاغنام هي الاكثر انتشارًا في معظم الإصابات (Gottstein,2000) .

يمتلك الشرق الاوسط حصة وافرة من الإصابات إذ ينتشر مرض الأكياس العدرية و بكثرة لذا يعد من المناطق المتوطنة بالمرض و لفترات بعيدة على مر التاريخ (Cardona & Carmena, 2013 ; Dakkak, 2010) . ومن ضمن بلدان الشرق الاوسط التي سجلت اصابات متكررة بالمرض هي : ايران ، العراق ، الكويت ، السعودية ، بلاد الشام و المتمثلة بـ لبنان ، سوريا ، فلسطين و الاردن (Nasrieh et al.,2003 ; Abu-Hasan et al., 2002) . ففي العراق يعد المرض متوطنًا و مؤثرًا في النواحي الاجتماعية و الاقتصادية فضلاً عن تأثيره في صحة الإنسان (Elissondo et al.,2002 ; Mentis et al., 2000) . و بدراسة اجراهـا Abdulhameed et al. (2019) في مدينة البصرة جنوب العراق اوعز الانتشار الكبير للمرض الى عدة اسباب منها : 86% بسبب عدم غلي الماء قبل الشرب ، 78% من الإصابات بسبب وجود الكلاب السائبة داخل القرى ، 57% لم يتعرفوا من قبل على كيفية انتقال المرض للإنسان ، ذبح المواشي داخل المنازل للاستهلاك الاسري و هذا شكل حوالي 48% و 26% بسبب تناول الخضار من دون غسل .

بيّنت العديد من الدراسات ان للخصائص الاجتماعية و الديموغرافية كالعمر ، الجنس ، المهنة و مستوى التعليم دورًا كبيرًا و مهمًا في انتقال الاصابة الى الإنسان (Galeh et al., 2018; Heidari et al. , 2011) . ان اعلى معدلات الاصابة سجلت في محافظات الوسط و الجنوب العراقي لاسيما البصرة ، الناصرية و المتثـى (Maktoof & Abu Tabeekh, 2015 ; Al-Yasari & Al-Shaiely et al. , 2013) .

كما اضاف حسين و القرشي (2015) محافظة بابل الى المحافظات العالية الانتشار لمرض الأكياس العدرية و بنسبة 27.4% خلال الفترة 2013-2014 .

اشار Abdulhameed et al. (2018) في دراسة امتدت 2005-2015 في محافظة البصرة ان لمرض الأكياس العدرية اهمية كبيرة إذ انه يهدد حياة الإنسان بمعدل 100000/4.5 حالة ، و ان للعمر و الجنس تأثير في تزايد انتشار الإصابات إذ كانت الفئة العمرية 21-30 سنة هم الاكثر تأثرا بنسبة 26.9% و منها 61.2% من الإصابات للنساء بينما الذكور بلغت نسبة اصابتهم 38.8% ، كما ان لربات البيوت الحصة الاكبر من الإصابات و التي بلغت 53% .

6.2 : العلاج Treatment

تعد إزالة الأكياس جراحياً هي أفضل الطرائق التقليدية للمعالجة ، أما حالياً يوصى بإستعمال الموجات فوق الصوتية Ultrasound للتشخيص ليتم إختيار العلاج حسب طور المرض (Paniker & Ghosh, 2018) . و هناك عدة عوامل تؤثر على العلاج مثل حجم الكيس ، موقعه و صحة المريض العامة (Sastry & Bhat, 2014) .

1.6.2 : طريقة الثقب-الشفط-الحقن-اعادة الشفط Aspiration, Injection and Re- aspiration (PAIR)

تستعمل حالياً بكثرة في حالات المرض المبكرة و تستعمل كبديل للعمليات الجراحية في حالات اكياس الكبد الكبيرة ، الأكياس المتداخلة ، الأكياس المتعددة و حالة جدار الكيس المنفصل Detached membrane ، و تتم هذه الطريقة بعدة خطوات : ثقب الكيس عن طريق الجلد ، شفط 10-15 مل من سائل الكيس العدري ، حقن سوائل مضادة للرؤيسات مثل محلول عالي الشد او كحول اثيلي و ثم اعادة شفط السائل بعد 5 دقائق . تعطي هذه الطريقة معدلات شفاء عالية ، معدلات منخفضة لعودة تكوّن الأكياس ومضاعفات اقل ، مع ذلك فهي طريقة لا يوصى بها في حالات منها : وجود الكيس قرب سطح الجسم و ذلك خشية التمزق ، صعوبة الوصول لبعض الأكياس مثلا خارج الكبد و الأكياس المتصلة بالصفراء (Sastry & Bhat, 2014) .

2.6.2 : العملية الجراحية Surgery

تعد العلاج المفضل مع مرض الأكياس العدرية لاسيما الأكياس النامية في قنوات الصفراء ، الحالات التي لا تنفع معها طريقة الثقب-الشفط-الحقن-اعادة الشفط ، الإصابات

البكتيرية الثانوية و في حالة وصول المرض لمراحل متقدمة (Sastry & Bhat, 2014) ، إذ بيّن Brunetti et al. (2010) انه يجب تقييم العملية الجراحية بدقة مقابل الطرائق الاخرى قبل اختيارها بشكل نهائي ، فهي الاختيار الأول لأكياس الكبد المعقدة ، الأكياس متعددة الأكياس البنية ، الأكياس المعرضة للانفجار التلقائي او نتيجة ضربة او حادث معين ، الاصابة الثانوية ، الأكياس المتصلة مع الشجرة الصفراوية و اخيرا الأكياس التي تسبب ضغطاً على اعضاء حيوية مجاورة . تعالج الجراحة المريض تماما من مرض الأكياس العدرية لكنها لا تحميه من عودة الاصابة (Dziri et al., 2004) ، كما ان هناك مخاطر مرتبطة مع العملية الجراحية متمثلة بخطورة تسرب سائل الكيس العدرية داخل جسم المريض مما يسبب فرط الحساسية او تكون اكياس جديدة ، إذ تتراوح معدلات الموت للعمليات الجراحية 0.5 - 4 % و قد تكون النسب اعلى اذا لم تكن التدابير الطبية كافية (Junghanss et al., 2008) .

3.6.2 : العلاج الدوائي Chemotherapy

يستعمل العلاج الدوائي حسب رأي Brunetti et al. (2010) عندما يتعذر اجراء العملية الجراحية كما في حالة الأكياس المتعددة في الكبد و الرئة ، تقليل ضغط الكيس ، التبرعم الثانوي ، تكون اكياس جديدة نتيجة الانسكاب و قبل استعمال طريقة الثقب-الشفط-الحقن-اعادة الشفط ، و لا ينفع استعمال العلاج الدوائي عندما تكون الأكياس كبيرة الحجم و من المحتمل تمزقها ، اذا كانت الأكياس خاملة او متكلسة ، الحمل المبكر و اذا كان المريض يعاني من امراض الكبد او امراض مزمنة و كذلك اضطرابات النخاع العظمي إذ يسبب العلاج الدوائي اثارا سلبية على المريض .

اشار Stojkovic et al. (2009) ان للعلاجات الدوائية تأثيرات سمية منها ارتفاع إنزيمات الكبد بسبب العلاج الطويل الامد في 20 % من حالات الاصابة ، كما يسبب علاج بنزيميدازول Benzimidazoles تأثيرات تثبيطية على نخاع العظم تنتهي بإيقاف العلاج ، لذا من الضروري عمل مراقبة دورية لإنزيمات الكبد و تعداد الدم الكامل كما انه و حسب دراسة اجريت لمجموعة اشخاص مصابين بأكياس بسيطة بقطر يقل عن 6 سم ، بينت الدراسة ان 25% من هؤلاء الاشخاص عادت الأكياس فيهم الى نشاطها بعد 1.5 - 2 سنة من الاستجابة الأولية للعلاج و هذا يفسر بان الكيس في بدايته لم يكن مكتمل الجدار لذا تغلغ العلاج داخله ثم توقف نتيجة اكتمال تكلس الجدار . ان اكثر العلاجات شيوعا هو ألبيندازول Albendazole ،

يعطى المريض 400 ملغم/كغم ، لمدة ثلاثة اشهر و برازيكوانتيل Praziquantel 20 ملغم/كغم/يوم لمدة اسبوعين ، إذ اثبتت هذه الادوية فائدتها ضد المرض (Paniker & Ghosh, 2018) . يستعمل برازيكوانتيل Praziquantel بالتناوب مع ألبيندازول لاسيما ما قبل الجراحة (Sastry & Bhat, 2014) ، في حين بين Moro & Cantey (2018) ان لألبيندازول استخدام واسع على مستوى العالم للكثير من المصابين و ان ثلثي الإصابات المعالجة تتماثل للشفاء التام ، بينما 30-50 % تنخفض عندهم اعراض الاصابة و يتقلص حجم الأكياس في حين 20-40 % من المصابين تكون استجابتهم سلبية للعلاج .

الألبيندازول Albendazole (Alb)

يستعمل الألبيندازول كمضاد للديدان الطفيلية Antihelmintics منذ حوالي 30 عام ، إذ تعطى الاف ملايين الاقراص للماشية و الاشخاص المصابين سنويا ، و هو آمن للاستخدام البشري لكن لا يوصى به للنساء في الثلث الأول من الحمل (Hong , 2018) . يعد الألبيندازول من اهم الادوية المضادة للديدان و المستخدمة عالميا للتخلص من الديدان المنتقلة عن طريق التربة Soil-transmitted helminths مثل دودة الصفر الخراطيني *Ascaris lumbricoides* ، الدودة السوطية *Trichuris trichiura* ، و الدودة الشصية *Necator americanus* و *Anclostoma duodenale* ، بسبب المدى العلاجي الواسع لهذا العلاج المضاد للديدان فهو يستعمل في الوقت الحالي لعلاج داء السهميات *Toxocariasis* ، مرض الأكياس العدرية ، داء الشريطيات *Taeniasis* و داء الكيسات المذنبة *Cysticercosis* (WHO, 2017; Albonico et al., 2015) .

تمت الموافقة لاستعمال هذا العقار كمضاد للديدان منذ 1982 ، وهو بنزيميدازول Benzimidazole (5-propylthio-1H-benzimidazole-2-yl) استر ميثيل حامض الكارباميك (Verrest & Dorlo , 2017 ; Dayan , 2003) . يعتمد نشاطه المضاد للطفيليات على تثبيط امتصاص الجزيئات المهمة لنمو الطفيلي ، و ان الية عمله من خلال الارتباط الى النيببات الدقيقة الداخلة خلوية Intracellular microtubules و منع استطالتها و هذه الالية تؤثر على الطفيلي دون التأثير في المضيف (Verrest & Dorlo , 2017) .

يمتص الألبيندازول بشكل ضعيف في الأمعاء (اقل من 50 % في الإنسان و 50 % في الماشية) و تختلف درجة امتصاصه في الأمعاء كثيرا بين الانواع و بين الافراد كذلك ، و ذلك لكونه غير قابل للذوبان في الماء نسبياً ، يساعد تناول الوجبات الدسمة في زيادة امتصاصه بشكل كبير و هذا مهم للطفيليات النسجية ، يزداد الامتصاص في الإنسان و الحيوان و تبلغ النسبة القصوى في الدم بغضون 2-3 ساعات ، يتم ايض جزء من الألبيندازول في الغشاء المخاطي للأمعاء اثناء الامتصاص بينما الجزء الاخر و الذي يصل الى البلازما ما بعد الامتصاص فيتم ايضه في الكبد الى Alb sulfoxide وأخيراً Alb sulfone . ذكرت الدراسات السابقة المتناولة لسمية الألبيندازول ان الجرعات الاعلى من 30-40 ملغم/كغم/يوم لمدة 4-90 يوم يسبب تأخر بزيادة الوزن ، فقر الدم ، نقص خلايا الدم البيضاء Leukopenia ، زيادة كوليسترول الدم Hypercholesterolemia و زيادة بروتينات الادرار Proteinuria في الجرذان ، اما تركيز 40-60 ملغم/كغم/يوم يسبب تضخم للكبد ، اما الفئران التي جرعت بـ 400 ملغم/كغم/يوم سبب لها تضخم بالخلايا الكبدية و نقص نسجي للخصية Testicular Hypoplasia ، تختلف الجرعة النصف قاتلة (LD50) Median lethal dose باختلاف الانواع فهي اكثر من 3000 ملغم/كغم عند الفئران ، 1320 – 2400 ملغم/كغم في الجرذان و في الارانب تبلغ 500-1250 ملغم/كغم (Dayan, 2003) .

بين Moroni et al. (2016) ان الجرعة الموصى بها لعلاج الأكياس العدرية عند البالغين هي 800 ملغم/يوم (على شكل جرعتين) لمدة 1-2 شهر ، و ان الجرعة المتعارف عليها و حسب وزارة الصحة تبلغ 400 ملغم/كغم تقسم الى جرعتين كل جرعة 200 ملغم/كغم .

4.6.2 : الاستئصال الحراري عن طريق الجلد Percutaneous thermal ablation

تعد احدى الطرائق الحديثة المستعملة لاستئصال الأكياس العدرية و تعرف بـ PTA ، و هي طريقة غير جراحية تتضمن استئصال الطبقة الجرثومية للكيس العدري باستخدام الموجات الراديوية Radiofrequency ablation (Paniker & Ghosh, 2018 ; Sastry & Bhat, 2014) .

5.6.2 : طريقة المشاهدة و الانتظار Watch-and-wait method

تكون مناسبة احيانا مع الأكياس الصغيرة الحجم و غير النشطة و الأكياس المتكلسة اذ تترك لكن تبقى تحت المراقبة المستمرة و يقترح مراقبتها بالموجات فوق الصوتية (CFSPH , 2020) .

7.2: الوقاية و السيطرة Prophylaxis & Control

تعد السيطرة على مرض الأكياس العدرية معقدة و تعتمد الوقاية من المرض على قطع دورة حياة الطفيلي (Higuita et al. 2016 ; Craig et al., 2007) . إذ تتوجه برامج مكافحة الطفيلي نحو الحيوانات الاليفة لاسيما الكلاب و القطط و بالتالي تقليل تعرض الإنسان للمرض ، إذ تعالج بالأدوية المضادة للطفيليات ، كما انه هناك العديد من الاجراءات الممكن اتباعها لتقليل التعرض للإصابة منها : الغسل الجيد للفواكه و الخضروات لتقليل التعرض لبيض الطفيلي ، الغسل الجيد لليدين بعد التعامل مع الحيوانات الاليفة و قبل تحضير الطعام او تناوله ، ارتداء معدات الوقاية الشخصية عند العمل في المختبر و العمل مع الانسجة او البراز المصاب و المراقبة الدورية للعاملين لاكتشاف المرض في مراحل مبكرة لتكون قابلية العلاج اسرع (CFSPH , 2020) . و اضاف Sastry & Bhat (2014) بإمكانية اعطاء البرازيكونتيل للكلاب المصابة و تطعيم الاغنام و الحد من الكلاب السائبة للتقليل من انتشار المرض .

8.2 : تقنية النانو Nanotechnology

تعد تقنية النانو تقنية جديدة في الصناعة تعتمد على افتراض ان المواد ستظهر خصائص جديدة اذا ما صنعت على المستوى النانوي ، و الذي يمثل واحد مليار عندما يقترن بوحدة القياس مثل المتر إذ إن النانومتر يساوي 10^{-9} من المتر ، و يساوي عشرة اضعاف وحدة القياس الذرية انجستروم Angstrom ، تؤدي تقنية النانو الى انتاج مواد نانوية Nanomaterials او جزيئات النانو ذات ابعاد تتراوح ما بين 1-100 نانوميتر و هي مواد و معادن جديدة ، إذ ستعزز هذه التقنية تحويل الطاقة و تخزينها بخصائص مثلى لتوظيفها في توفير الطاقة و الاستدامة الاقتصادية و البيئية (Dai et al., 2012) . فهي توفر تطبيقات متطورة لمواد متناهية الصغر قادرة للخوض في جميع المجالات مثل الفيزياء ، الكيمياء ، علم المعادن ، الهندسة ، علم الاحياء و علم التقنيات الحياتية Biotechnology (Rai et al., 2008; Huang et al., 2007) .

تبيّن المصادر الحالية ان المصانع و المختبرات اخذت بإنتاج المواد النانوية على مر 25 سنة الماضية من الجرافين Grapheme ، انابيب النانو الكربونية Carbon nanotubes بالإضافة الى تطوير محولات الطاقة العالية مثل خلايا الوقود و اجهزة الطاقة مثل البطاريات (Iavicoli et al., 2014) .

تعد اكاسيد الجزيئات النانوية للمعادن بشكل عام مواد غير عضوية مثل الحديد Fe ، النيكل Ne ، الكوبالت Co ، المنغنيز Mn و الزنك Zn ... الخ و هي تستخدم على نطاق واسع في كثير من التطبيقات مثل انظمة التشغيل الالكترونية ، المولدات ، الزراعة الطبية ، ساعات اليد ، اجهزة الاستشعار المغناطيسية ، معدات الإتصال السلكية و اللاسلكية ، السوائل المغناطيسية و الكثير من التطبيقات للجزيئات النانوية في مجال العلوم الطبية مثل تحميل العلاج ، التصوير و التشخيص كل ذلك بسبب امتلاكها مساحة سطحية كبيرة بالنسبة للحجم نظرا لصغر حجمها و هذا يعطي الجزيئات النانوية خصائص فريدة (Willard et al., 2004) . و عند مقارنة الجزيئات النانوية بمعادنها الاصلية يلاحظ بان المعدن لا يمتلك خصائص هذه الجزيئات ، فهي تمتلك إستقرارية و بطئ اطلاق الايونات المعدنية مما يعطيها اهمية لاسيما تحفز على استعمالها (Heinlaan et al., 2008) . من بين الجزيئات النانوية المصنعة من المعادن النحاس Cu NPs ، الفضة Ag NPs ، الزنك Zn NPs ، التيتانيوم Ti NPs ، الذهب Au NPs ، المغنيسيوم Mg NPs (Khan et al., 2017; Retchkiman-Schabes et al., 2006) . لذا اصبح احد اهداف تقنية النانو هو خلق مواد للقضاء و السيطرة على الكائنات الدقيقة (Norouzi et al., 2019) Microorganisms .

بيّنت الكثير من الدراسات آليات عمل المواد النانوية في التأثير على الكائنات الحية و منها قدرتها على الارتباط بعناصر الكبريت و الفسفور و هما من مكونات الاغشية الخلوية للكائنات (Zheng et al., 2008) و بذلك تصبح لها القابلية على تدمير الغشاء الخلوي من خلال منع تخليق المواد البروتينية و كذلك لها القدرة على اختراق الخلايا و اتلاف الإنزيمات النووية الحاوية على الكبريت و الفسفور ، كما إن لها القدرة على التراكم في بيوت الطاقة للخلية إذ تسبب اختزال قدرتها الوظيفية من خلال الاجهاد التأكسدي (Asharani et al., 2009 ; Xia et al., 2006) . فضلا عن ان تقنيات النانو مفيدة و مهمة في كثير من التقنيات ذات العلاقة بالتشخيص ، تحميل العلاج ، واقيات الشمس ، الضمادات المضادة للميكروبات ، المطهرات ، العمليات الصناعية الصديقة للبيئة و تقليلها للنفايات الناتجة فهي ايضا محفزة لزيادة كفاءة الانتاج و تقليل استخدام المواد السامة للحد من تلوث الهواء و الماء (Sobha et al., 2010) .

بسبب ما تقدم اتجهت العديد من الدول حول العالم و لاسيما الدول المتقدمة لاستخدام تقنية النانو في الصناعات المختلفة و تشييد المصانع المنتجة لمواد مختلفة باستعمال تطبيقات هذه

التقنية ، إذ إن هناك أكثر من 1814 منتج نانوي مختلف حول العالم فضلا عن 622 شركة في 32 دولة تنتج منتجات بالاعتماد على هذه التقنية (Vance et al., 2015) .

1.8.2 : جزيئات الفضة النانوية (Ag NPs) Silver nanoparticles

استخدم عنصر الفضة Ag و بشكل كبير منذ العصور القديمة لعلاج البكتيريا و الجروح و الالتهابات لاسيما مرضى الحروق الشديدة (Khatoun et al. , 2017). كما استخدمت مركبات الفضة المختلفة واملاح الفضة و مشتقاتها تجاريا كعوامل مضادة للميكروبات (Robert et al., 2006 ; Feng et al. , 2000) .

تؤكد الكثير من الدراسات امتلاك الجزيئات النانوية للفضة خصائص تجعل منها مضادات فطرية Antifungal و مضادات بكتيرية Antibacterial (Willard et al., 2004) . و اضاف Cho et al. (2005) و Lok et al. (2006) إنَّ للفضة و مركباته المختلفة تأثيرًا مضادًا للبكتيريا ، الفطريات و الفيروسات Antiviruses . اصبحت جزيئات الفضة النانوية اكثر تأثيرا كمضادات للميكروبات بسبب زيادة نسبة المساحة السطحية للحجم ، كما ازدادت كفاءة الخاصية العلاجية للجزيئات نتيجة هذه التعديلات (Nam et al., 2015) .

بيّن Elmi et al. (2013) ان الجزيئات النانوية للفضة و الذهب Au NPs تمتلك قدرة لتثبيط نمو او قدرة سمية ضد الطفيليات المختلفة مثل الجيارديا ، طفيلي الملاريا ، اللشمانيا و طفيلي المقوسات الكوندية ، لذا يوصى باستعمالها ضد الطفيليات لتأثيراتها السمية و المثبطة و لأنها اكثر تأثيرا و اقل سمية من العلاجات التجارية و تعد كلقاحات فعالة للحد من انتشار و السيطرة على الطفيليات . كما استعملت جزيئات الفضة النانوية و اثبتت قدرتها في قتل الرؤيسات الأولية لطفيلي الأكياس العدرية في المختبر (Nematollah et al. , 2018) .

2.8.2 : جزيئات النحاس النانوية (Cu NPs) Copper nanoparticles

يعد عنصر النحاس أحد العناصر الضرورية للعمليات الايضية في جسم الحيوان و النبات ، موجود بكميات ضئيلة في معظم الكائنات الحية و هو يدخل في تركيب حوالي 30 بروتين ، يعد النحاس مع الذهب اولى المعادن المستخدمة من قبل الإنسان قبل 3000 عام ، إذ استخدم قديما في تعقيم الجروح و مياه الشرب ، و له نشاط مضاد للميكروبات إذ سجل مؤخرا كأول مادة صلبة مضادة للميكروبات من قبل وكالة حماية البيئة الامريكية ، وفي القرن التاسع عشر لوحظ ان

عمال النحاس كانوا محصنين ضد الكوليرا لذا استخدم على نطاق واسع في القرن العشرين (Sanchez-sanhueza et al., 2016).

بيّن Grass et al. (2011) ان لعنصر النحاس تأثيراً سميّاً على البكتريا و ذلك بسبب قابليته على اكتساب و فقد الالكترونات بعملية مستمرة ، ينتج الجذور الهيدروكسيلية التي تشارك في عكس عدد من تفاعلات الجزيئات الخلوية الكبيرة مثل البروتينات و الدهون . كما حظيت جزيئات النحاس النانوية Cu NPs باهتمام كبير بسبب التوصيل الكهربائي العالي ، نقطة انصهارها العالية ، انخفاض الهجرة الكهروكيميائية و قلّة التكلفة (Tamilvanan et al., 2014).

تمتلك جزيئات النحاس النانوية تأثيرات سامة على الجدران الخلوية للبكتريا السالبة و الموجبة لصبغة كرام ، لذلك اصبح الاتجاه لتكثفون هذه الجزيئات بديلاً علاجياً في المستقبل (Sanchez-Sanhueza et al., 2016) . كما لها تأثيرات على يرقات النواقل الحشرية لبعض طفيليات الدم مثل *Anopheles subpictus* الناقل للملاريا و *Culex quinquefasciatus* الناقل لداء الفيل *Filariasis* و يرقات قراد الماشية *Rhipicephalus* (Ramyadevi et al., 2011) . اثبت Saad et al. (2015) ان لجزيئات نانو الفضة و النحاس نشاط مضاد للطفيليات *Antiparasitic* بدراسته التي اجراها ضد طفيليات الأميبا الحالة للنسيج *Entamoeba histolytica* و طفيلي الأبواغ الخبيثة *Cryptosporidium parvum* فكانت نسب الموت للأطوار المتكيسة *Cyst* تزداد بازدياد التركيز لذلك اوصى بان تكون جزيئات النانو بديلاً للعقار و لمعالجة المياه للتغلب على هذه الطفيليات .

9.2 : طرائق تخليق الجزيئات النانوية Nanoparticles synthesis methods

1.9.2 : الطرائق الفيزيائية Physical methods

ان لتخليق الجزيئات النانوية الكثير من الطرائق الفيزيائية (Reddy, 2015) مثل : ترسيب الليزر النبضي Pulsed laser deposition و الفرقة Sputtering و زرع الايونات Ion implantation و تبخير – تكثيف Evaporation-Condensation و التذرية بالليزر Laser ablation . اضاف Satyanarayana & Reddy (2018) : الطحن العالي / الميكانيكي Mechanical/High ball milling method و التصنيع الميكانيكي الكيميائي Mechanical chemical synthesis و تفريغ الاسلاك النبضية Pulsed wire

discharge method . تسمى الطرائق الفيزيائية عادة بطرائق Top-Down ، تستعمل على نطاق واسع و تساعد على تقليل الحجم النانوي لحد كبير ، لكنها غالية الثمن ، بطيئة و غير مناسبة للإنتاج على نطاق واسع (Pattanayak, 2013) .

2.9.2 : الطرائق الكيميائية Chemical methods

تتبع على الاغلب نهج من الاسفل الى الاعلى Bottom -Up approaches و التي تتضمن تصغير مكونات المواد الى مستوى الذرة مع استمرار عملية التجمع الذاتي التي تقود الى تكوين التركيب النانوي ، و خلال التجميع الذاتي تعمل القوى الفيزيائية على دمج الوحدات الاساسية في هياكل اكثر استقرارا ضمن المقياس النانوي (Jana et al., 2000) . تمتاز هذه الطرائق بكون الجزيئات الناتجة صغيرة الحجم ، المادة الاساس للتفاعل اقل استهلاكاً و هناك ترابط قوي بين الجزيئات المتكونة (Lee & Jun , 2019) . لكن بينَ Pattanayak (2013) انه على الرغم من إعتبار الطرائق الكيميائية طرائق رخيصة الثمن و سريعة التصنيع لكنها بالوقت ذاته بطيئة و غير مناسبة للتصنيع على نطاق واسع كما ان المادة الكيميائية المستعملة في التفاعل سوف تتجمع على سطوح جزيئات النانو و ان هذه المادة و درجات الحرارة العالية المستعملة كعوامل مساعدة للتفاعل هي ضارة و غير امنة للبيئة (Abd El-Rahman & Mohammad, 2014) . حسب Satyanarayana & Reddy (2018) هناك العديد من الطرائق الكيميائية المستخدمة في تصنيع جزيئات النانو مثل : طريقة الاختزال الكيميائي Chemical reduction method و طريقة المستحلب الدقيق / الغروانية Micro emulsion/colloidal method و طريقة الكيمياء الضوئية Sonochemical method و الطريقة الكهروكيميائية Electrochemical method و طريقة التحلل الحراري للمذيب Solvothermal decomposition .

3.9.2 : الطرائق الحياتية Biological methods

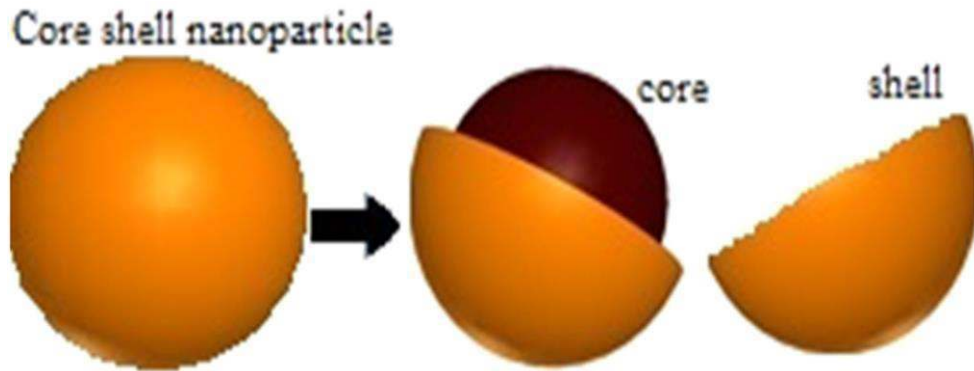
اقترح التخليق الحيوي للجسيمات النانوية كبديل فعال من حيث التكلفة و ذات الوقت هو صديق للبيئة مقارنة بالطرائق الفيزيائية و الكيميائية (Ahmad & Sharma, 2012) . أشار Abd El-Rahman & Mohammad (2014) الى انه بالإضافة لكون المواد الكيميائية لا تدخل ضمن التصنيع الاخضر (الحيوي) فانه ايضا لا يحتاج الى الدرجات الحرارية و لا الضغط العالي بل يعتمد على استعمال مواد غير ضارة للبيئة مثل المستخلصات النباتية) تمتاز بكونها واطئة التكلفة ، مرتفعة الكفاءة و تختزل مدة التفاعل) ، بكتريا ، فطريات و

إنزيمات ، هذا ما يجعل التصنيف الاخضر افضل من الطرائق الكيميائية و الفيزيائية (Abd El-Rahman & Mohammad, 2014) .

10.2 : جزيئات النانو (قشرة لب) Core-Shell nanoparticles (CSNPs)

تمتلك جزيئات النانو الكثير من الخصائص الفيزيائية و الكيميائية و البيولوجية المهمة (Khan et al., 2017 ; Beitollai et al., 2017) . ركز العلماء في بادئ الامر على صناعة و تطبيق جزيئات النانو احادية التركيب أو ما تعرف بجزيئات النانو البسيطة و المتكونة من معدن واحد مثل الفضة ، الذهب و السيلينيوم و هي التي تمتلك خصائص فريدة و نافعة (Sharifi et al., 2018 ; Poor et al., 2017) .

نجح العلماء حديثا بتصميم و صناعة صنف جديد من جزيئات النانو و هو ما يعرف بجزيئات النانو الهجينة Hybrid NPs ، من بين هذه الاصناف نظام المعدنين Bimetallic جزيئات النانو قشرة - لب Core-Shell ، و تعد هذه الخطوة ثورة في علم النانو (Khatami et al., 2018) . تعرف جزيئات النانو قشرة- لب بانها الصنف الجديد من جزيئات النانو المتكونة من اثنين ، ثلاثية أو اكثر من جزيئات النانو البسيطة (López-Lorente et al., 2011) .



شكل (4-2) : الجزيئات النانوية بهيئة قشرة - لب (Khatami et al., 2018)

يكتب هذا الصنف من الجزيئات النانوية بعدة اشكال منها Core-shell ، core/shell و core@shell ، تشمل جزيئات النانو البسيطة الداخلة في تكوين جزيئات قشرة - لب مدى واسع من المواد العضوية و غير العضوية (معادن او بوليمرات) إذ يمثل احدهما اللب الى الداخل و يحيط به الثاني الى الخارج مكوناً القشرة (Zaleska-Medynska et al., 2016) . ان القدرة على استعمال مدى واسع من المواد لتكون قشرة او لب بالإمكان ان يعطي صفات او

خصائص مميزة للجزيئة و وظائف مختلفة ، إذ يتم اختيار المادة للقشرة او اللب اعتمادا على الغرض المطلوب او هدف الدراسة (Khatami et al., 2018) . تمتلك جزيئات القشرة- لب مميزات و خصائص فيزيائية ، كيميائية ، بصرية و بيولوجية فريدة ، تظهر بسبب الترابط او التهجين بين جزيئات النانو المختلفة ، و قد استخدمت هذه الجزيئات الهجينة في الكثير من المجالات المختلفة من الهندسة ، الطب و غيرها من المجالات المختلفة (Shakeel et al., 2018 ; Karthik et al., 2017) .

تقسم طرائق تخليق جزيئات النانو قشرة – لب الى الطرائق الفيزيائية ، الطرائق الكيميائية و الطرائق الخضراء او البيولوجية او مزيج من اثنين او ثلاثة من هذه الطرائق (Tahir et al., 2016) . بالرغم من المميزات العديدة لكل طريقة تبقى الطريقة الخضراء هي الافضل من حيث إنخفاض التكلفة ، غير ضارة للبيئة و هي اسهل من ناحية التحضير ، إذ وفرت الطبيعة الملايين من مصادرها الحيوية (فطريات ، بكتريا ، نباتات و مستخلصاتها) لتكون ملائمة لخلق مدى واسعاً من الجزيئات النانوية (Salari et al., 2017) .

يمكن توظيف جزيئات قشرة – لب في كثير من التطبيقات في مجالات العلوم المختلفة (Singh et al., 2017 ; Castro-Aceituno et al., 2016) . إذ جذبت هذه الجزيئات انتباه العلماء في السنوات الاخيرة بسبب تغاير تراكيبها ، مدى تطبيقاتها الواسعة ، خصائصها الفريدة، طرائق تخليقها البسيطة و امكانية السيطرة عليها ، فهي تعمل ضمن مدى واسع للرقم الهيدروجيني PH ، درجات الحرارة و امتلاكها خصائص مغناطيسية (Yang et al., 2017 ; Hamedi et al., 2017) .

تستعمل جزيئات قشرة – لب في العديد من التطبيقات الطبية الحياتية منها : نقل الجينات ، التشخيص الخلوي ، فصل البروتينات ، الاختبارات المناعية ، اجهزة استشعار للأحماض النووية و البيبتيدات ، حاملة للعلاج ، تشخيص و علاج السرطان ، العلاج الضوئي الحراري للسرطان ، مضادات ميكروبيية و مضادات لبعوض الطفيليات كطفيليات الليشمانيا (Antileishmanial Dobrucka & Eyvazzadeh et al., 2017 ; Siddiqi & Husen, 2016) . (Dlugaszewska, 2018) .

11.2 : التطبيقات الحياتية الطبية لجزيئات النانو Biomedical Applications of NPs

من تطبيقات جزيئات النانو (Pattanayak, 2013) :

- توصيل العلاج الى الموقع المستهدف إذ تنجذب بواسطة الخلايا المريضة لأىصال العلاج المباشر لهذه الخلايا ، مثل نقل العلاج الكيميائي مباشرة الى الخلايا السرطانية (قيد التطوير) ، او ممكن ايصال العلاج عن طريق رفع درجة حرارة الخلايا المصابة ، كما في جزيئات نانو الذهب التي تحمل DNA و العلاج (تعمل خيط DNA كوسيلة مساعدة للربط) و عند تسليط الاشعة تحت الحمراء على الخلايا السرطانية ، سوف تمتص جزيئات الذهب الاشعة و تتحول الى حرارة مسببة إطلاق العلاج و قتل الخلايا السرطانية و هي تساعد في التشخيص المبكر للأورام .
- يتم تطوير جزيئات النانو للمساعدة في القضاء على الفيروسات ، إذ توفر هذه الجزيئات انزيم يمنع تكاثر الفيروس في دم الشخص المصاب عوضاً عن قتل الفيروس .
- بعض الجزيئات النانوية يتم تطويرها لإمكانية ايصالها الى الدماغ عبر الحواجز الدماغية Brain barriers لغرض علاج الاضطرابات الدماغية .
- تطوير الاستجابة المناعية بواسطة اللقاح ، إذ تربط جزيئات اللقاح الى جزيئات النانو بوجود DNA ، فيصل اللقاح الى الخلايا المحددة التي تحفز خلايا الدم البيض White blood cells للاستجابة المناعية .
- تساعد الياف النانو في بناء الغضاريف المفصالية التالفة .
- جزيئات النانو المحاطة بالبروتين لها القدرة للالتصاق على الاماكن التالفة من الشريان ، وهذه الطريقة تساعد في حمل الدواء الى هذه الاماكن ضمن مكافحة الامراض القلبية و اوعية الدم .
- التشخيص المبكر للفشل الكلوي .
- تساهم القضبان النانوية Nano rods في تشخيص البكتريا و الفيروسات و المواد الغريبة في عينات الدم .
- اول تطبيق لجزيئات النانو هو استخدامها في معالجة الجروح كمضادة للميكروبات مثل جزيئات نانو الفضة .

- توضع كبسولات النانو الحاوية المضادات الحيوية في الضمادات الخاصة بالحروق ، و عند حصول عدوى تنكسر الكبسولات لإطلاق المضادات و تساعد في المعالجة بسرعة اكبر .

12.2 : الاستجابة المناعية لمرض الأكياس العدرية The immune response to cystic echinococcus

تتمثل وظيفة الجهاز المناعي للمضيف و المعروفة منذ القدم بمقاومة الممرضات Pathogens المختلفة و كذلك تفاعله مع بعض المواد غير الممرضة مثل الجزيئات البيئية المختلفة ، الاورام و تفاعله مع مكونات المضيف نفسه التي تكون غير قابلة للتغيير ، و ان المكونات التي تدخل ضمن هذه التفاعلات من الخلايا ، الانسجة و الجزيئات المختلفة تسمى مجتمعة بالجهاز المناعي Immune System ، و الاستجابة المنظمة لهذه الخلايا و الجزيئات للممرضات المختلفة او المواد الاخرى تكون ما يسمى بالاستجابة المناعية Immune Response (Abbas et al., 2019) . ذكر Breijo et al. (2008) ان الاستجابة المناعية تبدأ منذ المراحل الأولى للإصابة عندما يغزو الجنين السداسي الأشواك انسجة المضيف ، إذ ان تطور الجنين الى كيس عدري يسبب العديد من التغيرات للعضو المصاب . و بين Alessandra et al. (2012) ان طفيلي الأكياس العدرية هو طفيلي متعدد الخلايا يظهر العديد من المركبات المستضدية التي قد تتغير باستمرار خلال دورة الحياة .

إن معظم الدراسات تجرى على مستوى الحيوانات المختبرية لذا لا يمكن ان تكون مؤشراً نهائياً يبين الاستجابة المناعية الطبيعية ضد الطفيلي من قبل المضيفات الوسطية المصابة ، و قدمت الاختبارات المناعية بعض الادلة للاستجابات المناعية التي تحصل داخل جسم المضيف الوسطي ضد الطفيلي (Vatankhah, 2018) .

1.12.2 : الاستجابة المناعية الفطرية Innate Immune Response

تعرف بالاستجابة الاساسية او الفطرية و هي الاستجابة الأولى للجهاز المناعي ضد الاطوار الأولى لطفيلي الأكياس العدرية ، و قد اثبتت الدراسات ان للاستجابة الفطرية دوراً مهماً في مقاومة المضيف للطفيلي (Vuitton, 2003) . فقد ذكر (Terrazas et al., 2012) ان مستقبلات Toll like receptor (TLRs) قد تشترك في الاستجابة الأولية ، لكن لم يتم التأكد من ذلك ، كما بين ان مستضد B

للطفيلي يضعف او يدمر نضج الخلايا الشجيرية (DC) Dendritic cell ، كما ان الطفيلي لا يستطيع تنشيط الخلايا الشجيرية او حث انتاج اوكسيد النتروجين (NO) Nitric oxide بواسطة الخلايا البلعمية و هذا ما دفع للاعتقاد بان الطفيلي قد لا يمتلك انماط جزيئية مرتبطة بـ Pathogen-associated molecular pattern PAMPs ، كما ترتفع نسبة الخلايا القاتلة Natural killer cells (NK) و IL-12 و هو المحفز للخلايا القاتلة ، إذ يبدو ان له دورًا فعالاً في الاستجابة الفطرية للمضيف .

2.12.2 : الاستجابة المناعية المكتسبة Adaptive immune response

تعرف الاستجابة المناعية الخلوية بأهميتها في مقاومة مرض الأكياس العدرية و التخلص منه ، اذ تعاني الفئران ذات المناعة المثبطة Immunosuppressed نسبة اصابة عالية بالمرض مقارنة مع الفئران السليمة ، بسبب الطفيلي استجابة مناعية مبكرة لكن بشكل ضعيف للخلايا المساعدة الأولى T-helper-1(Th1)، الخلايا البلعمية Macrophages و الحمضات Eosinophils ، اثبتت العديد من الدراسات اهمية الخلايا المساعدة الأولى في مقاومة الجسم ضد الاصابة و تعزز هذه المقاومة بوجود IL-12 و IFN- γ ، كما توجد بعض الجزيئات المؤثرة لمقاومة الجسم مثل اوكسيد النتروجين و هو ينتج من قبل البلاعم المحفزة بواسطة IFN- α و IFN- γ في سلالات الفئران المقاومة ، و مع تقدم الاصابة تقود Th2 الاستجابة المناعية مقللة لآليات Th 1 في مقاومة الطفيلي ، و في حالة الاصابة المزمنة تزداد نسبة الحركيات الخلوية Cytokines مثل IL-4 ، IL-5 ، IL-10 و ينخفض IFN- γ في المصل ، كما تنخفض الحركيات الخلوية المرافقة للالتهاب IL- β 1 ، IL-18 ، IL-12 ، TNF- α و تزداد اعداد خلايا T المنظمة Regulatory (CD4 ، CD25 ، FoxP3) ، مع وفرة IL-10 و TGF- β ، كما تنخفض نسبة اوكسيد النتروجين من المفرز من البلاعم ، كما تلعب الاجسام المضادة Immunoglobulins دورا مهما مضادا للجنين المشوك و القضاء على المرض في مراحله المبكرة فتزداد نسبة الاجسام المضادة IgG-4 و IgE في الدم ثم تنخفض نسبتها بعد العلاج الدوائي تزامنا مع تحسن الحالة السريرية للمريض ، تختفي الاجسام المضادة الثانوية بعد اجراء العملية الجراحية و هي اشارة لان انتاجها مرتبط بوجود الطفيلي بالرغم من ان هذه الاجسام المضادة للطفيلي غير قادرة للقضاء عليه (Terrazas et al., 2012) .

13.2 : التهرب المناعي Immune evasion

حسب ما ذكره Terrazas et al. (2012) فإن طفيلي الاكياس العدرية يمتلك العديد من آليات التمويه او الهروب من الجهاز المناعي للمضيف ، تشمل هذه الاليات : تغاير المستضدات و طرح البروتينات السطحية و انتاج انزيم البروتيز Protease لتجنب جهد المضيف ، و التحوير المناعي النشط بواسطة اطلاق بروتينات سكرية من الطبقة الصفائحية ، إذ تعد هذه الطبقة الحاجز بين المضيف و الطفيلي لحمايته من الاستجابة المناعية ، و قد اثبتت الكثير من الدراسات هذا الدور الفعال لهذه الطبقة .

14.2 : الحركيات الخلوية Cytokines

هي بروتينات صغيرة الحجم ، ذات اوزان جزيئية صغيرة و تمتلك دورًا تنظيميًا فعالاً مع الالتهاب و الاستجابة المناعية ، و قد عرف منذ مدة طويلة ان الاستجابة المناعية تتضمن خلايا الدم ، الخلايا اللمفية ، الخلايا المضادة للالتهاب و الحركيات الخلوية التي تتوسط التداخل بين هذه الخلايا ، إذ تعمل كمراسل بين خلايا الجهاز المناعي فهي تنسق بين وظيفة العديد من الخلايا في اجزاء الجسم المختلفة لتنظيم استجابة مناعية مثالية ، تعرف سابقا بالعوامل المذابة Soluble factors و تفرز استجابة للتحفيز من مختلف الخلايا منها خلايا الدم البيض و تسبب استجابة لكل الخلايا عدا كريات الدم الحمر ، تتميز بكونها متعددة الواجه Pleiotropism و هذا العامل مرتبط بنجاح او فشل استعمالها كعامل علاجي ، و هي تمتلك مستقبلات لاسيما على سطح الخلية الهدف لنقل تأثيرها و تأدية وظيفتها التنظيمية (Gulati, 2016) .

تؤثر الحركيات الخلوية في كل العمليات البيولوجية في الجسم تقريبا فضلاً عن مشاركتها في المناعة الفطرية و المكتسبة مثل النمو الجنيني ، الإصابات المتسببة عن الممرضات ، تمايز الخلايا المناعية ، الإلتهاب ، الأورام Tumorigenesis ، تصلب الشرايين Atherosclerosis و السرطان Cancer ، و تضم ستة عوائل هي الإنترفيرونات Interferons التي تفرز مع الإصابات الفيروسية و الحركيات الخلوية Interleukins التي تفرزها خلايا الدم البيض و الحركيات الكيميائية Chemokines تفرزها البلاعم الاحادية ، الأرومات اللمفية ، الخلايا البطانية و عوامل النمو Growth factors المنشطة لنمو الخلايا و الحركيات اللمفية Lymphokines تفرزها الخلايا اللمفية و الحركيات الوحيدة monokines تفرزها الخلايا البلعمية و الوحيدة النواة (Roshene & Ramesh, 2017; Gulati, 2016) .

تكون المظاهر السريرية لمرض الأكياس العدرية متغيرة بشكل كبير اعتمادا على نوع العضو المصاب ، حجم الكيس المتكون و موقعه بالنسبة للعضو ، المضاعفات المتسببة عن تمزق الكيس و الاستجابة المناعية التي يبديها جسم المضيف ضد الطفيلي (Torcal et al., 1996) . للحركيات الخلوية دور مهم في هذه الاستجابة التي تكون معقدة و تختلف تبعا للجنس و حجم و الموقع و المنتجات الايضية للديدان الطفيلية المختلفة داخل جسم المضيف فضلا عن النوع المضيف (Dematteis et al., 2003; Torcal et al., 1996) . سجلت البحوث استجابات متغيرة للحركيات الخلوية و ذلك بسبب التغيرات التقنية ، الاختلاف بالجرعات ، اختلاف نوع المحفز او المستضد و مدة الاصابة (Fraize et al.,2004 ; Mondragon-de-la-Pena et al.,2002 ; Rigano et al., 2001)

يحفز وجود الأكياس العدرية مسارين لإفراز الحركيات الخلوية من الخلايا التائية المساعدة الأولى و الثانية إذ تعمل هذه الحركيات ضد الاطوار المختلفة لمرض الأكياس العدرية النشطة منها و غير النشطة (Rigano et al., 2004) . تعبر الخلايا التائية المساعدة الثانية عن الحركيات الخلوية IL-10 ، IL-4 ، IL-5 ، IL-6 و هي مرتبطة مع شدة المرض، اما الخلايا التائية المساعدة الأولى تنتج الحركيات الخلوية IL-2 و IFN- γ (Zhang et al., 2003; Ortona et al., 2003) .

تكون الخلايا التائية بالحالة الطبيعية خلايا ساكنة و غير نشطة لا تنتج الحركي الخلوي IL-2 مالم يتم تحفيزها بواسطة مستضد أو أي محفز اخر ، اما الحركي الخلوي IL-4 فإنه يسمى بعامل نمو الخلايا البائية B cell growth factor (BCGF) لأنه يعمل على تنشيط الخلايا البائية B-cells لإنتاج الاجسام المضادة IgG1 و IgE ، اما الحركي الخلوي IL-10 فإنه يفرز من الخلايا التائية المساعدة الثانية و هو حركي خلوي مضاد للالتهاب و هو مثبط لإفراز الحركيات الخلوية من قبل الخلايا التائية المساعدة الأولى (Parslow et al., 2001) .

تركزت اغلب الدراسات المتعلقة بإنتاج الحركيات الخلوية في المختبر ، تحفز الخلايا الوحيدة Mononuclear cell في الدم او الخلايا التائية المساعدة للمريض لإنتاج الحركي الخلوي عن طريق مستضدات B antigens الخاصة بالطفيلي (Rigano et al., 2001) ، و توصلت هذه الدراسات الى وجود زيادة بإنتاج بعض الحركيات

الخلوية مثل IFN- γ و IL-4 و IL-5 ، و اكدت بعض هذه الدراسات ان هناك تداخلاً متزامناً لعمل الخلايا المساعدة الأولى و الثانية (Ortona et al., 2003; Rogan & Craig, 1997) .

1.14.2 : الحركي الخلوي (IL-4) Interleukin-4

يمتلك هذا الحركي الخلوي العديد من الوظائف البيولوجية ، فهو ينظم التمايز و التضاعف و الموت المبرمج Apoptosis للعديد من انواع الخلايا التي يعود و التي لا يعود اصلها الى الخلايا المكونة للدم Haematopoietic origin ، يمتلك دوراً رئيساً في تنظيم تمايز الخلايا التائية المساعدة اثناء الاستجابة المناعية و IL-4 الناتج من الخلايا المساعدة الثانية هو الذي يوجه استجابة المضيف المناعية ضد الإصابات الطفيلية (Zamorano et al., 2003) .

أكد كل من Maizel & Allen (2011) و Snelgrove & Lloyd (2018) على ان لهذا الحركي الخلوي دوراً فعالاً في الاستجابة المناعية المكتسبة و التي ينتج عنها مقاومة للديدان الطفيلية و سمومها ، إذ يساعد على تمايز الخلايا التائية المساعدة الى الخلايا التائية المساعدة الثانية و تحفيز الخلايا البائية لإنتاج الاجسام المضادة لاسيما Ige ، زيادة اعداد الخلايا القعدة Basophils و الحمضة ، تنشيط الخلايا البدينة Mast cells ، تنشيط البلاعم و تضخم الخلايا الكأسية Goblet Cells .

مما يجدر ذكره هو قدرة IL-4 على تثبيط الجاذبات الكيميائية Chemotaxis و العديد من الوظائف الفعالة للخلايا العدلة Neutrophils في الفئران و الإنسان ، و هذا الفعل التثبيطي قد يكون له دوراً مهماً في ايقاف تدمير الانسجة الناتج عن العدلات خلال الاستجابة المناعية المكتسبة ، إذ تهدف الاستجابة هنا الى طرد و تقليل خصوبة بدلاً من قتل الطفيليات الكبيرة الحجم ، و يتشابه IL-13 مع IL-4 في اداء هذه الوظيفة (Heeb et al., 2020) . بين Corrêa et al. (2020) ان الماشية المصابة بمرض الأكياس العدرية تعاني إرتفاعاً بنسبة IL-4 مقارنة بحيوانات السيطرة .

2.14.2 : الحركي الخلوي (IL-18) Interleukin-18

يتشابه هذا الحركي الخلوي بالتركيب مع IL-1 و هو احد اعضاء فوق عائلة الحركيات الخلوية IL-1 ، يعبر عن هذا الحركي بواسطة العديد من الخلايا اللمفاوية و غير اللمفاوية و يمتلك دوراً مهماً في العمليات الالتهابية ، الوظيفة الرئيسية لهذا الحركي هي توسطه لعملية افراز إنترفيرون interferon- γ (IFN- γ) من الخلايا التائية المساعدة الأولى و هو يتشارك مع IL-12 على تحفيز

تمايز الخلايا التائية الأولى و هذا يعطيه اهمية كبيرة في اليات دفاع المضيف ضد البكتريا ، الفيروسات و الفطريات (Esmailbeig & Ghaderi, 2017) . اضاف Vecchié et al. (2020) انه فضلاً عن البكتريا ، الفيروسات و الفطريات فان IL-18 يشارك في الآليات الدفاعية للجسم ضد الإصابات الطفيلية .

أظهرت الدراسات الحديثة تداخل IL-18 في تمايز الخلايا التائية المساعدة الثانية Th2 و بالتالي انتاج الجسم المضاد IgE من الخلايا البائية ، وبذلك اظهرت التأثير المزدوج و المهم لهذا الحركي على الخلايا المساعدة الأولى و الثانية و مساهمته في الاستجابة المناعية ، كما انه بإمكان IL-18 ان يتشارك مع IL-12 في تنشيط الخلايا التائية السمية (CTLs) Cytotoxic T cells فضلاً عن الخلايا القاتلة الطبيعية لإنتاج IFN- γ و بذلك قد يساهم في مناعة الاورام ، لا يقتصر الدور البيولوجي للحركي الخلوي -18 بهذا و حسب و إنما يلعب دوراً بارزاً في تطور استجابة الخلايا التائية المساعدة 17 (Th17) ، و يتأزر ايضا مع IL-23 لإنتاج IL-17 من Th17 (Esmailbeig & Ghaderi, 2017) .

يساهم ايضا بالتعاون مع IL-3 في تحفيز الخلايا البدنية و الخلايا القاعدية لإنتاج IL-4 و IL-13 و الوسائط الكيميائية مثل الهستامين Histamine (Yasuda et al., 2019) . ان نشاطه البيولوجي المتنوع على الخلايا التائية و الخلايا المناعية الاخرى جعل منه هدفا لمعرفة دوره في الالتهابات المرضية ، إذ ركزت الدراسات في السنوات الاخيرة على دوره في بيولوجية و وراثته و مقاومة الامراض (Esmailbeig & Ghaderi, 2017) .

3.14.2 : الحركيات الكيميائية Chemokines

تمثل مجموعة من ببتيدات منخفضة الوزن الجزيئي ، وظيفتها الرئيسية هي كعوامل جذب للخلايا البيض الى موقع الالتهاب بالجسم ، و لها دوراً كبيراً في عملية تولد الاوعية Angiogenesis و الاورام الخبيثة Metastasis (Ding et al., 2016) . كما ذكر Tokunaga et al. (2017) ان لها دوراً تعزيزياً لتمايز الخلايا المناعية و تسربها للنسيج Tissue extravasation و هذا ما يعطيها اهمية في الاستجابة المناعية ضد الورم . تقسم الحركيات الكيميائية الى اربعة عوائل : C ، C-C ، C-X-C و C-X3-C (Weber et al., 2013) . وضح Zlotnik et al. (2011) ان الحركيات الكيميائية تقسم الى حركيات كيميائية التهابية Inflammatory chemokines و حركيات كيميائية توازنية Homeostatic chemokines .

1.3.14.2 : الحركي الكيميائي CXCL9 :

يعود هذا الجاذب الكيميائي لعائلة CXC (Cambien et al., 2009) . إذ تقسم الحركيات الكيميائية التابعة الى هذه العائلة الى مجموعتين حاوية او غير حاوية على عناصر الجلوتامين ، اللوسين Leucine و الأرجنين Arginine (Strieter et al., 1995) . تسمح الحركيات الكيميائية الحاوية هذه العناصر للخلايا العدلة بالهجرة و لها تأثير مولد للأوعية Angiogenic effect بينما تلك التي لا تحوي هذه العناصر فهي تسمح بهجرة الخلايا اللمفية و تثبط تولد الاوعية ، يعود الجاذب الكيميائي CXCL9 للمجموعة غير الحاوية هذه العناصر لذا هو يمنع عملية تولد الاوعية و بالتالي له فعالية مضادة لتكون الاورام ، مع وجود بعض المصادر التي تبين العكس (Cambien et al., 2009) .

أكد Gorbachev et al. (2007) ان CXCL9 يساهم في هجرة الخلايا اللمفية الى المواقع الهدف بالجسم و يساعد في تثبيط الاورام . و هو يفرز بشكل رئيس من الخلايا الوحيدة Monocytes ، الخلايا البطانية ، الأرومات الليفية و الخلايا السرطانية استجابة لـ $IFN-\gamma$ الذي يتأزر بفعاليته مع $TNF-\alpha$ (Ohmori et al., 1997; Ohmori et al., 1993) . يعرف هذا الحركي كذلك بـ Monokine ، و هو يقع على الكروموسوم رقم 4 في الإنسان ، و يتم تحفيزه بواسطة $IFN-\gamma$ و ليس $IFN-\alpha/\beta$ (Farber, 1997) .

بيّن Conceição et al. (2016) ان كميات CXCL9 تزداد لدى الشخص بعد تعرضه للإصابة بالشمانيا الجلدية Cutaneous Leishmaniasis المتسبب عن *L. braziliensis* . ثم توصل Murray et al. (2016) عند دراسته اصابة كبد الفئران بطفيلي *L. donovani* الى ان CXCL9 ، CXCL10 و CXCL16 هي اولى الحركيات الكيميائية التي تجذب الخلايا التائية الى موقع الاصابة ، كما ذكر ان لـ CXCL9 دوراً مثبطاً بواسطة الخلايا الوحيدة في بداية الاصابة و كذلك المساهمة في قتل الطفيلي في مراحل المتقدمة . إعتبر Jameel & Al-Qadhi (2020) ان الزيادة الحاصلة في كميات CXCL9 هي دلائل مفيدة لمعرفة وجود الاصابة الطفيلية خلال المراحل المختلفة من الاصابة .

4.14.2 : الواسم المناعي Cluster of differentiation 8 (CD8)

يندرج هذا البروتين السكري Glycoprotein السطحي ضمن الاجسام المضادة Immunoglobulin و هو يدخل ضمن تفاعلات خلية - خلية التي تحدث في الجهاز المناعي

(Laky et al., 2006). يوجد هذا الواسم على سطح الخلايا التائية اللمفاوية السامة Cytotoxic T-Lymphocytes و اغلب الخلايا التوتية Thymocytes ، تعبر 80-90 % من الخلايا التوتية و 35-45 % من الخلايا اللمفاوية هذا الواسم على سطحها في الدم ، كما تعبر عنه الخلايا القاتلة الطبيعية ، و إن الخلايا التوتية تعبر عنه مع CD4 (Jaff et al., 2001) .

تعد الخلايا التائية مهمة جدا في مقاومة مسببات المرضية كالفيروسات و البكتيريا ، إذ تميز الخلايا التائية السامة البيبتيدات اعتمادا على جزيئات معقد التوافق النسيجي النوع الأول Major Histocompatibility complex (MHC-I) الموجود تقريبا على سطح جميع الخلايا ذات الأنوية ، و هي تلاحق الخلايا المصابة لتدميرها متضمنة الممرضات بكل انواعها ، فهي تتبع الية حث الخلايا على الموت المبرمج من خلال الارتباط معها عن طريق المستقبلات و حثها على الموت او من خلال اطلاق البيرفورين Perforin و Granzyme ، كما تفرز حركيات خلوية مثل IFN- γ و عامل النخر الورمي Tumor necrosis factor (TNF) التي تساعد في تعزيز تقديم المستضد و تتوسط التأثير المضاد للمرض ، على سبيل المثال تداخلها مع تضاعف الفيروس او البكتيريا (Schepers et al., 2005) .

بين Farhood et al. (2018) ان الخلايا التائية السمية المعبرة لهذا الواسم السطحي هي الخلايا المفضلة لمقاومة السرطان . كما تمتلك دورًا مهمًا في مقاومة الطفيليات ، إذ ذكر Covre et al. (2020) ان الفعالية السمية لهذه الخلايا تتوسط و بشكل رئيسي المقاومة المناعية ضد اللشمانيا الجلدية ، كما لاحظ زيادة كبيرة لهذه الخلايا تتناسب مع شدة المرض .

15.2 : المؤكسدات The Oxidants

1.15.2 : انواع الاوكسجين التفاعلي Reactive oxygen species (ROS)

تنشأ انواع الاوكسجين التفاعلي من التمثيل الغذائي للتأكسدي لبيوت الطاقة ، و من الاستجابة الخلوية للمضادات الحيوية ، الحركيات الخلوية و الغزو البكتيري ، يحدث ما يعرف بالجهد التأكسدي نتيجة ازدياد كمية انواع الاوكسجين التفاعلي او المؤكسدات بشكل عام بنسبة اكبر من مضادات الاكسدة الموجودة ضمن الخلية اي حصول عدم توازن بينهما (Ray et al., 2012) . تسبب هذه الزيادة تدمير للجزيئات الخلوية الكبيرة فقد تسبب اكسدة الدهون Lipid Peroxidation ، الاحماض النووية و تغيرات بروتينية ، إذ يعد بمثابة الية لبدء او تطور الامراض مثل تصلب الشرايين و امراض القلب و داء السكري و السرطان و امراض الكبد

(Adwas et al., 2019) . بالرغم من ذلك تشير الكثير من الدراسات الى ان انواع الاوكسجين التفاعلي تعمل كجزئيات مهمة لحدت تكاثر الخلية و بقاءها (Ray et al., 2012) .

2.15.2 : المالوندايديهايد Malondialdehyde (MDA)

يمتلك هذا المركب العضوي الصيغة الكيميائية $CH_2(CHO)_2$ ، و هو سائل عديم اللون (Nair et al., 2008) . يتكون عند حصول جهد التأكسد Oxidative stress نتيجة اكسدة الدهون ، يرتبط MDA مع الجزئيات الخلوية الذاتية مولداً نواتج جديدة تسبب استجابات بيولوجية مختلفة و غير مرغوبة او ضارة للجسم (Clara & Christoph, 2016) .

16.2 : مضادات الاكسدة Anti-Oxidants

يقصد بها المواد التي تؤخر او تضعف عملية الاكسدة و تكون تراكيزها قليلة مقارنة بالمواد المؤكسدة ، تلعب دوراً اساسياً في حفظ الاغذية و دوام صحة الإنسان (Sehwag & Das , 2014) . كما تعرف بانها المواد التي تحمي الخلايا من الضرر المتسبب عن الجزئيات غير المستقرة و هي الجذور الحرة ، تعد الفواكه و الخضروات و اللحوم الحمراء و الدجاج و السمك من مصادر الحصول على مضادات الاكسدة (Hamid et al. , 2010) .

1.16.2 : أنزيم الكاتليز Catalase

يوجد هذا الأنزيم في العضية الخلوية البيروكسيسوم Peroxisome الموجودة في خلايا الدم ، نخاع العظم و الاغشية المخاطية و الكلى و الكبد للكائنات الراقية ، تحتوي هذه العضيات ايضاً إنزيم أوكسيداز Oxidase الذي يكون بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 إذ يقوم الكاتليز بتكسيه و تحويله الى اوكسجين و ماء (Keita, 2002) .

2.16.2 : إنزيم جلوتاثيون بيروكسيداز Glutathione Peroxidase

يعمل هذا الإنزيم على تكسير هيدروبيروكسيدات الدهون و بيروكسيد الدهون ، كما يحمي دهون الاغشية من الأكسدة ، يوجد في كريات الدم الحمر و الانسجة (Keita, 2002) .

الفصل الثالث

المواد و طرائق العمل

Materials & Methods

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل Materials and Methods

1.3 : الاجهزة ، الادوات المختبرية و المواد الكيميائية Devices & Materials

1.1.3 : الاجهزة و الادوات المختبرية المستعملة في الدراسة :

تضمنت الدراسة استعمال العديد من الاجهزة و الادوات المختبرية و كما يبينها جدول (1-3) .

جدول 1-3 : الاجهزة و الادوات المختبرية

الدولة	الشركة	اسم الجهاز
Germany	PHYWE	Atomic force microscopy (AFM)
Germany	Porosilicate	Beakers
China	Medica	Centrifuge
America	Abbott	Complete blood count (CPC)
Japan	Olympus BX45 Microscope	Compound microscope with camera
Jordan	AFCO	EDTA tubes
China	Sail brands	Glass slides & Cover slips
Korea	JLABTECH	Hoot plate
Korea	JSR	Hotplate Magnetic Stirrer
Thailand	Hinotek lab	Incubator
Italy	Inj/Light	Medical syringes
USA	Dragon-lab	Micropipette
America	Argolight	Microscope
Thailand	Hinotek lab	Oven
Jordan	AFCO	Petri dishes
Jordan	AFCO	Plan tubes

South Korea	Samsung	Refrigerator
Germany	LKB	Rotary microtome
Germany	Bruker	Scanning electron microscope (SEM)
China	DM.3	Sensitive balance
P.R.C.	King	Simple balance
England	Guant	Spectrophotometer
UK	Biotech	transform infrared spectroscopy (FT-IR)
China	DM.3	Vortex shaker
India	Super	Watch glass
Germany	Memmert	Water Bath
Japan	Shimadzu	X-Ray diffraction (XRD)

2.1.3 : المواد الكيميائية المستعملة في الدراسة :

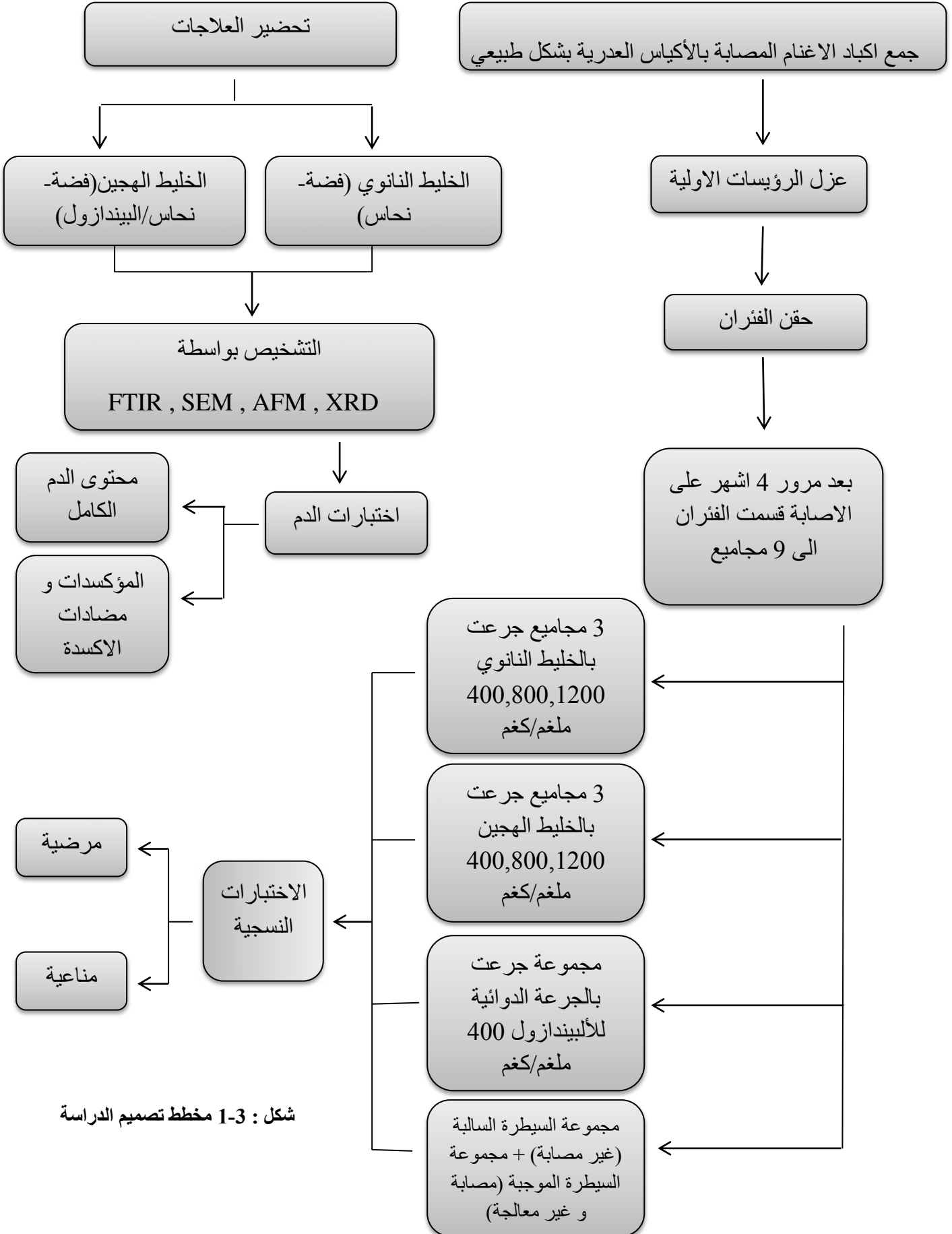
تضمنت الدراسة استعمال العديد من المواد الكيميائية وكما يبينها الجدول (2-3) .

جدول 2-3 : المواد الكيميائية

الدولة	الشركة	اسم المادة
U.A.E	Julphar	Albendazole
India	Ajanta pharma limited	Ampicillin
UK	Biorbyt	Blocking protein
India	CDH	Chloroform
UK	Biorbyt	DAB Chromogen
UK	Biorbyt	DAB substrate buffer

Germany	Fluka	Dibutylphthalate Polystyrene Xylene (DPX)
India	CDH	Dimethylsulfoxide (DMSO)
India	CDH	Eosin stain
UK	GCC	Ethyl alcohol 70%
UK	GCC	Formalin
Syria	Syribo	Hematoxylin stain
UK	Biorbyt	HRP-Streptavidin conjugate(SABC)
USA	GCC	Hydrated copper chloride CuCl ₂ .2H ₂ O
Germany	Merck	Paraffin wax
UK	Biorbyt	Peroxidase block Solution
Germany	Sigma	Phosphate Buffer Saline PBS
UK	Biorbyt	Primary antibody
UK	Biorbyt	Secondary antibody
USA	GCC	Silver nitrate AgNo ₃
Germany	Troge medical	Streptomycin
Spain	Scharlau	Xylene

2.3 : تصميم الدراسة Study design



شكل : 1-3 مخطط تصميم الدراسة

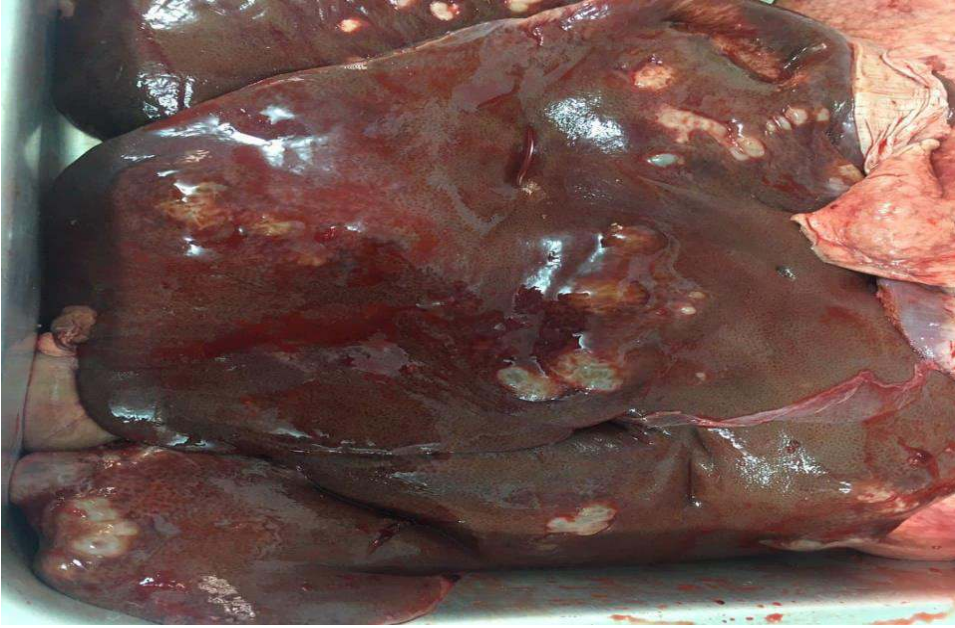
3.3 الحيوانات المختبرية Laboratory animals

استعملت الفئران البيضاء السويسرية من نوع *Mus musculus* من سلالة Balb/c في الدراسة الحالية . تم الحصول عليها من المركز العراقي لبحوث السرطان و الوراثة الطبية / الجامعة المستنصرية . نقلت بشكل مباشر الى البيت الحيواني و تم ضبط التهوية و الاضاءة المعتدلة (12 ساعة ضوء و 12 ساعة ظلام) و بدرجة حرارة الغرفة ، مع توفير الماء و الغذاء اللازم المتكامل من مادة البلت اذ يتم تزويدها به مرتين باليوم و تنظيف الارضية التي هي عبارة عن نشارة الخشب اسبوعيا للمحافظة على نظافة الاقفاص . و بعد مرور اسبوع تقريبا و اعتياد الحيوانات للمكان وزعت في الاقفاص بواقع ستة حيوانات لكل قفص ، إذ شملت التجربة 102 حيوان ذكر بعمر 2-4 شهر موزعة على 17 قفص ، و تم تثبيت اوزانها باستعمال ميزان اعتيادي .

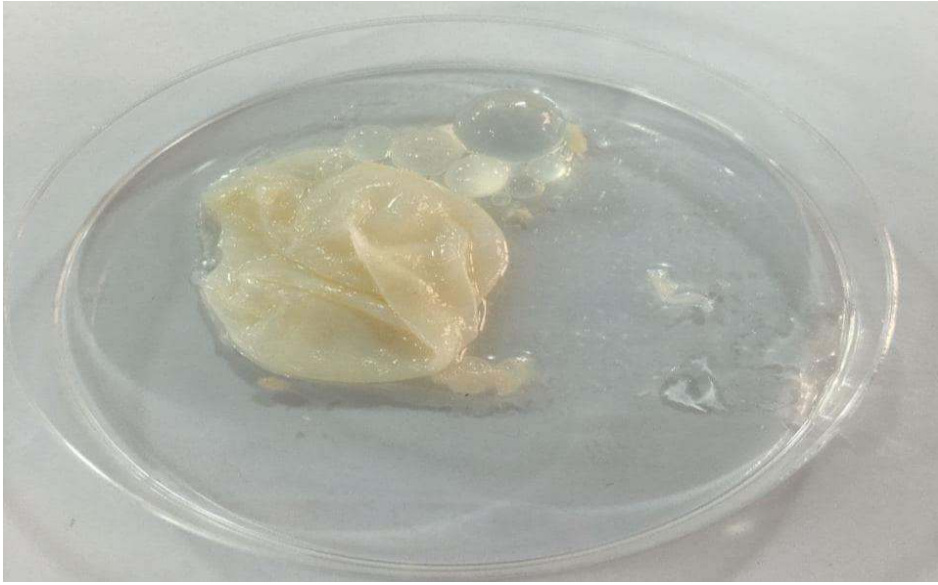
3.4 : جمع الاكياس العدرية و الرؤيسات الاولية

Collection of hydatid cysts and protoscolices

جمعت اكباد الاغنام المصابة بالأكياس العدرية طبيعيا من محلات القصابة في محافظة كربلاء المقدسة ، وضعت داخل حافظات نظيفة و تم نقلها الى مختبر الطفيليات - قسم تقنيات المختبرات الطبية / كلية الصفوة الجامعة ، غسلت الاكباد بالماء الجاري للتخلص من الدم و الشوائب ثم عقم سطحها بالكحول الأيثيلي المخفف بتركيز 70% و بدرجة حرارة المختبر تم سحب سائل الاكياس العدرية بواسطة محاقن طبية معقمة 5 مل ، و بواسطة مقص نظيف و معقم فتح الكيس و ازيلت الطبقة الجرثومية شكل (3-3) بواسطة ملقط و تم وضعها في طبق بتري معقم و غسلت بمحلول دارى الفوسفات الملحي (Phosphate buffer saline (PBS) بواسطة قنينة الغسل Washing bottle كما اضيف للدارى المضادات الحيوية البنسيلين Penicillin بواقع 2000 وحدة/لتر و ستربتومايسين Streptomycin بواقع 1غم/لتر، إذ غسلت الطبقة الجرثومية لإزالة الرؤيسات العالقة فيها ، ترك السائل لفترة من الزمن لتترسب جميع الرؤيسات ، بعد تجمع الرؤيسات و ترسيبها و ازالة السائل الطافي و ضع قليل مما تبقى منه في انابيب اختبار بلاستيكية من اجل ترسيبها في جهاز الطرد المركزي Centrifuge ، إذ رسبت لمدة 15 دقيقة بسرعة 3000 دورة / دقيقة (Smyth , 1987) . اخذت الرؤيسات بشكل مباشر لحقن الفئران و قياس تأثير العلاجات النانوية المحضرة ، اما لفحص الحيوية فقد تم حفظ الرؤيسات في سائلها بدرجة 25 م لمدة سبعة ايام متتالية .



شكل 2-3 : كبد غنم مصاب طبيعياً بالأكياس العدرية



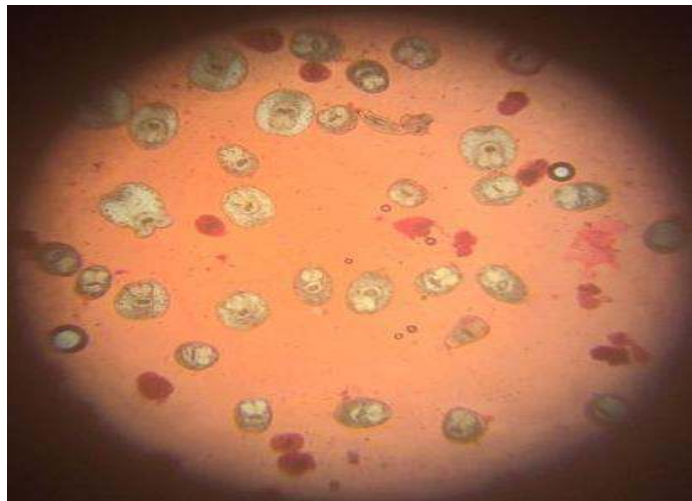
شكل 3-3 : الطبقة الجرثومية مع الاكياس البنوية

3.5 : حساب حيوية الرؤيسات الاولية Calculate the vitality of protoscolices

تم حساب حيوية الرؤيسات بمزج قطرة من معلق الرؤيسات الاولية مع قطرة مماثلة من صبغة الإيوسين تركيز 0.1 % ، و تم فحصها تحت المجهر الضوئي إذ ظهرت الرؤيسات الحية باللون الاخضر بينما ظهرت الرؤيسات الميتة باللون الاحمر ، و تم حساب معدل حيوية الرؤيسات لخمسة مكررات (Smyth & Barrett , 1980) .

3.6 : حساب الرؤيسات الاولية الحية Calculate of live protoscolices

استعملت طريقة الحجم الثابت لحساب الرؤيسات الاولية ، و تمت من خلال سحب 10 مايكروليتر بواسطة الماصة الدقيقة من معلق الرؤيسات و حساب عدد الرؤيسات الحية المصطبغة باللون الاخضر، و منه يحتسب العدد في المليتر الواحد من خلال : عدد الرؤيسات في 10 مايكروليتر = 50 و المطلوب 2000 رؤيس لكل حيوان ، $\frac{10}{50} = \frac{س}{2000}$ ، اذن حجم المعلق 0.4 مليلتر / حيوان (الحميري ، 2010) .



شكل 3-4 : الرؤيسات الاولية (x4)

7.3 : حقن حيوانات التجربة بالرؤيسات الاولية Injecting experimental animals with protoscolices

تم حقن حيوانات التجربة بحجم 0.4 مل من معلق الرؤيسات و الحاوية 2000 رؤيس اولي في تجويف الخلب (I.P.) Intraperitoneal بعد حسابها في الفقرة السابقة ، إذ عقت منطقة الحقن بالكحول الأثيلي تركيز 70% و تم الحقن بواسطة محاقن طبية معقمة حجم 3 مل و ابرة قياس 21 درجة (Wangoo et al., 1989). إذ حقن 48 حيوان قسمت على 8 مجاميع منها السيطرة الموجبة التي لم تعامل بأي علاج ، اما المجموعة التاسعة فهي السيطرة السالبة .

8.3 : تحضير العلاجات Preparation of Drugs

1.8.3 : تحضير الخليط النانوي فضة-نحاس (قشرة لب) Ag-Cu NPs

تم تحضير الخليط النانوي حسب Nadagouda & Varma (2007) ، إذ تم وضع 10 مل (0.1 N) من حامض الإسكوريك Ascorbic acid (Vitamin C) في الدورق الزجاجي و اضيف اليه 2 مل (0.1 N) من كلوريد النحاس (CuCl₂) ممثلًا لللب ، ثم اضافة 2 مل من (0.01 N) نترات الفضة AgNO₃ لتكوّن القشرة ، تم رج الخليط لتسهيل عملية التفاعل بدرجة حرارة الغرفة مكونا راسب ثم ترك لمدة ساعة ، تم فصل الراسب عن الراشح و غسل بالماء المقطر و نشر حتى الجفاف ، ثم تم طحنه و جمعه في انابيب زجاجية و حفظ بدرجة حرارة الغرفة لحين الاستعمال . ، تم تحضير محلول الخزن Stock solution ، و منه اخذ كميات الجرعة المختلفة حسب وزن كل حيوان (السلمان ، 2018) .

2.8.3 : تحضير الألبيندازول Preparation Albendazole (Alb)

تم الحصول على العقار المتداول بالأسواق من احدى الصيدليات و هو عبارة عن اقراص الألبيندازول 200 ملغم ، مصنع بواسطة شركة Julphar – الامارات العربية المتحدة ، طحنت الاقراص و منها تم تحضير محلول الخزن المستعمل في حقن مجموعة الحيوانات التي اعتبرت كمجموعة سيطرة موجبة ثانية .

3.8.3 : تحضير الخليط الهجين فضة-نحاس(قشرة-لب) / ألبيندازول Ag-Cu NPs/Alb

تم مزج 250 ملغم من الخليط النانوي المحضر في الفقرة 1.8.3 مع 250 ملغم من الألبيندازول في 25 مل ماء مقطر ، ترك المزيج لمدة 12 ساعة على المحرك المغناطيسي، ثم ترك ليترسب و تم فصل الراشح عن الراسب و غسل الراسب بالماء المقطر و ترك ليجف ، بعد الجفاف التام جمع الراسب و طحن و تم حفظه في علبة زجاجية بدرجة حرارة الغرفة لحين الإستعمال (Nadagouda & Varma , 2007) .

3.9 : تشخيص المخاليط المحضرة Diagnosis of nanoparticles NPs

تم تشخيص الخليط النانوي و الخليط الهجين المحضرين في الفقرات 1.8.3 و 3.8.3 للتأكد من كونها تحمل الخصائص النانوية بواسطة طيف الأشعة تحت الحمراء Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR) و مجهر القوة الذرية Atomic force microscopy (AFM) و حيود الأشعة السينية X-ray diffraction (XRD) و تم التأكد من تكون خاصية القشرة – لب لكلا المخلوطين بواسطة المجهر الإلكتروني الماسح Scanning electron microscope (SEM) و تم الفحص في مؤسسة الفاضل / فرع بابل الحلة و فحص SEM و XRD تم في إيران .

10.3: إختبار فعالية الخليط النانوي و الهجين وعقار الألبيندازول في حيوية الرؤيسات الأولية في المختبر

استعملت التراكيز 50 ، 125 ، 250 و 500 ميكروغرام/مل ، تم وضع 0.5 مل من معلق الرؤيسات في انابيب إختبار سعة 10 مل ثم اضيفت المادة النانوية بعد ان حضر المحلول الخزين ، تم عمل ثلاث مكررات لكل تركيز من التراكيز الأربعة للعقار و المركب النانوي مع وجود معاملة السيطرة المضاف لها الماء المقطر فقط . تم فحص حيوية الرؤيسات بعد مرور 10 ، 30 و 60 دقيقة من الاضافة بدرجة حرارة 37 م . فحصت حيوية الرؤيسات بأخذ 10 ميكروليتر من المعلق و اضافة الصبغة و الفحص تحت المجهر إذ تتصبغ الرؤيسات الحية باللون الاخضر و الميتة باللون الاحمر (Nematollahi et al ., 2018) .

11.3 : اختبارات الدم Hematological tests

تم اجراء اختبارات الدم على 48 حيواناً سليماً و غير مصاب بالأكياس العدرية ، مقسمة على ثمانية مجاميع لكل مجموعة ستة حيوانات ، جرعت الحيوانات بالجرع 400 ، 800 و 1200 ملغم/كغم لكل من الخليط النانوي و الخليط الهجين ، وتم حساب الجرع لتلائم وزن الحيوان كالآتي :

- تبلغ جرعة الانسان البالغ من الالبيندازول 400 ملغم/كغم ، و على اعتبار ان الوزن المثالي للبالغ 70 كغم ، اذن 5.7 ملغم لكل كغم من الالبيندازول . و اخذت الجرعة الاولى من الخليطين النانوي و الهجين مساوية لجرعة الالبيندازول .
- لو كان معدل وزن المجموعة 27 غم ، يعطى لكل حيوان 0.2 ملغم و حسب المعادلة :

$$\frac{1000 \text{ غم}}{5.7 \text{ ملغم}} = \frac{27 \text{ غم}}{\text{س}}$$

- حضر محلول الخزن من اذابة 200 ملغم من الالبيندازول في 100 مل من الماء المقطر ، في حين تمت اذابة 200 ملغم من الخليط المحضر في 100 مل Dimethyl sulfoxide (DMSO) .
- لو كان الحيوان يحتاج 0.2 حسب معدل الوزن ، يؤخذ من محلول الخزن 0.1 مل و حسب

$$\text{المعادلة : } \frac{200 \text{ ملغم}}{100 \text{ مل}} = \frac{0.2 \text{ ملغم}}{\text{س}}$$

- و بذات الترتيب حسب الجرعات ، فجرعت الحيوانات بـ 0.1 ، 0.2 و 0.3 مل من محلول الخزن .
- تم سحب الدم من القلب مباشرة باستعمال المحاقن الطبية المعقمة سعة 3 مل و ابرة 21 درجة ، بعد يومين من التجريع بواقع جرعة واحدة يوميا .

1.11.3 : اختبار محتوى الدم الكامل Complete blood count (CBC)

تم جمع الدم في انابيب اختبار حاوية مادة مانعة لتجلط الدم Ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA) ، تم تحريكها بشكل جيد لامتزاج الدم مع مانع التخثر ، ثم نقلت للمختبر لغرض اجراء الاختبار .

2.11.3 : قياس المؤكسدات و مضادات الاكسدة & Assessment of oxidants & antioxidants

جمعت عينات الدم في أنابيب إختبار بلاستيكية معقمة مزودة بالجل Gel tubes للحصول على المصل Serum . فصل الدم بالنابذة Centrifuge بسرعة 2000 دورة / دقيقة لمدة 5 دقائق ، و بعد الحصول على المصل ، سحب بالماصة الدقيقة و حفظ بدرجة حرارة -20 لحين اجراء الفحوصات .

1.2.11.3 : فحص أنواع الأوكسجين التفاعلي ROS

تم قياس أنواع الأوكسجين التفاعلي للعيننة باستخدام طريقة طورها Ere1 (2005) . تسبب المؤكسدات المتواجدة في المصل أكسدة مركب أيون الحديدوز إلى أيون الحديدك . يتم تدعيم التفاعل بواسطة جزيئات الجلوسرين الموجودة بكثرة في وسط التفاعل . يخلق أيون الحديدك مع الزايلين البرتقالي مركبًا ملونًا في الوسط الحامضي . ترتبط شدة اللون بالكمية الإجمالية لجزيئات الأوكسدة الموجودة في العينة و يمكن تحديد هذه الشدة بالطيف الضوئي Spectrophotometrically . يتم معايرة الاختبار باستخدام بيروكسيد الهيدروجين ويتم التعبير عن النتائج من مكافئ بيروكسيد الهيدروجين ————— الميكرومول لكل لتر ($\mu\text{mol} / \text{L}$) (H₂O₂ Eq / L) .

كواشف الفحص :

1. الكاشف الاول : تم تحضيره بإذابة 1.96 غم من كبريتات الأمونيوم الحديدية و 3.17 غم من ثنائي هيدروكلوريد O-dianisidine في 1000 مل من محلول H₂So₄ ، 25 ملي مولر . يتكون الكاشف النهائي من 5 ملي مولر من كبريتات الأمونيوم الحديدية و 10 ملي مولر من ثنائي هيدروكلوريد O-dianisidine .
2. الكاشف الثاني : تم تحضيره من إذابة 114 مغم من الزايلين البرتقالي و 8.18 غم من كلوريد الصوديوم في 900 مل من محلول 25 ملي مولر H₂So₄ . اضيفت 100 ملليلتر من الجلوسرين إلى المحلول . يتكون الكاشف النهائي من 150 ميكرومول من الزايلين البرتقالي و 140 ملي مولر كلوريد الصوديوم و 1.35 مول من الجلوسرين . بلغت قيمة الأس الهيدروجيني للكاشف 1.75 هذا الكاشف مستقر لمدة 6 أشهر على الأقل عند 4 م° .
3. بيروكسيد الهيدروجين (STD) : (100 ميكرو مول / لتر) تم تخفيفه عند وقت التفاعل معايرته يوميًا باستخدام معامل الاخماد المولي Molar extinction coefficient البالغ 43.6 (M⁻¹ cm⁻¹) عند 240 نانومتر .

طريقة العمل :

العينة	القياسي	بلاناك	
-----	-----	50 µl	ماء مقطر
50 µl	-----	-----	العينة
-----	50 µl	-----	بيروكسيد الهيدروجين
1 ml	1 ml	1 ml	الكاشف الاول
انابيب الاختبار مزجت بواسطة المازج ثم اضيف لها :			
250 µL	250 µL	250 µL	الكاشف الثاني

مزج محتوى كل انبوب بشكل جيد بعد الاضافة و تركت بشكل مستقيم بدرجة حرارة الغرفة لمدة ثلاث دقائق ثم قرئت بالمطياف الضوئي عند 560 نانومتر .

2.2.11.3 : قياس بيروكسيد الدهون Assessment of lipid peroxide

وفقا لـ (Lefevre et al., 1998)

يتفاعل المالونالديهايد مع كاشف Thiobarbituric acid (TBA) بوجود الحامض و الحرارة ليعطي ناتج ملون يمتص الضوء عند 350-450 نانومتر ، شدة اللون عند 532 نانومتر تتوافق مع مستوى بيروكسيد الدهون في العينة ، تقارن العينات المجهولة الى المنحنى القياسي .

طريقة العمل :

1. و ضع 100 ميكروليتر من المصل في انبوبة الاختبار و اضيف لها 2 مل من محلول تم

تحضيره كالآتي :

4. اضيف 0.514 من TBA ، 25 غم من كاشف Trichloroacetic acid (TCA) و 0.5

مل من 1 مول حامض الهيدروكلوريك HCL ، مزجت مع 190 مل من الماء المقطر . ثم

اضيفت له 5 غم من كاشف (SDS) Sodium dodecyle sulfate ثم كمل الحجم الى

200 مل .

5. رجت العينة ثم سخنت بحمام مائي 90 م° لمدة 50 دقيقة ، ثم تركت للتبريد .

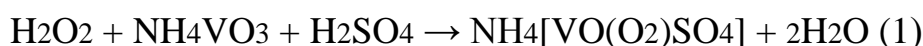
6. نبذت العينات لخمسة دقائق 5000 دورة / دقيقة ، قيست الامتصاصية المحلول الطافي

بواسطة المطياف الضوئي عند طول موجي 532 نانومتر المعكوس عند كاشف بلاناك

Against a reagent blank . حضر كاشف بلانك بنفس الطريقة اعلاه ماعدا استبدال العينة بالماء المقطر

3.2.11.3 قياس نشاط الكاتليز Assessment of Catalase

يعتمد هذا الفحص على تفاعل ميتافانادات الامونيوم Ammonium metavanadate مع H_2O_2 بطروف حامضية ، و اختزال الفاناديوم (V) Vanadium الى فاناديوم (III) بواسطة H_2O_2 .



يتم تحديد نشاط انزيم الكاتليز من خلال مراقبة امتصاص Peroxovanadium المعقد ذو اللون البرتقالي المحمر عند 452 نانومتر (Hadwan & Kadhum , 2018)

الكواشف :

تم تحضير محلول حامض الكبريتيك (0.5) مول ، إذ خفف الحامض المركز في 200 مل ماء مقطر ، يحتوي 0.01 مول محلول ميتافانادات الامونيوم على 0.2925 غم من ميتافانادات الامونيوم في 200 مل 0.5 مول حامض الكبريتيك . حضر محلول الفوسفات المتعادل ملي مول 50 (PH 7.0) ، من المحلولين (أ ، ب) بنسبة 1: 1.5 .

- المحلول أ : حضر من اذابة 6.81 غم من KH_2PO_4 في 1 لتر من الماء المقطر .

- المحلول ب : حضر من اذابة 8.90 غم $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$ في 1 لتر من الماء المقطر .

يحضر H_2O_2 (10 ملي مول) بمزج 0.1134 مل من 30% H_2O_2 مع 100 مل من محلول الفوسفات المتعادل ، تمت معادلة المحلول الى 10 ملي مول باستعمال

Molar extinction coefficient من H_2O_2 عند 240 نانومتر (43.6 $M^{-1} cm^{-1}$) .

طريقة العمل :

الكواشف	الاختبار	القياسي	بلانك
المصل	100 μ l	-----	-----
ماء مقطر	-----	100 μ l	2100 μ l

بيروكسيد الهيدروجين	2000 µl	2000 µl	----
مزجت بواسطة المحرك و حضنت بدرجة 37 م° لمدة 5 دقائق ، ثم تمت اضافة :			
كاشف الفاناديوم	1000 µl	1000 µl	µl 1000
بعد ذلك حفظت الانابيب بدرجة 25 م° لمدة 10 دقائق و سجلت تغيرات الامتصاص عند 452 نانومتر بالمقارنة مع كاشف بلانك .			

4.2.11.3 : قياس الجلوتاثيون Assessment of Glutathione (GSH)

توجد الكثير من الطرائق التحليلية لقياس الجلوتاثيون في المصل بالاعتماد على نشاط مجاميع الكبريتيد Sulphydryl ، من هذه الطرائق : قياس الضوء Photometric ، الطريقة الانزيمية Enzymatic ، فلوروميترية Fluorometric و شرائح High Performance Liquid Chromatography (HPLC) .

دثيوبس 5,5 Dithiobis (2-nitro benzoic acid) (DTNB) : هو ثنائي الكروموجين dichromogen يختزل بواسطة مجموعة كبريتيد الجلوتاثيون لينتج مركب ذو لون اصفر غامق ، اقصى امتصاص للكروموجين المنخفض عند 412 نانومتر و هو يتناسب طرديا مع تركيز الجلوتاثيون (Podhradský & Eyer , 1986 ; Owens & Belcher , 1965) .

تحضير الكواشف :

1. محلول الترسيب ، **50 % (TCA) Trichloroacetic acid** : ذوب 50 غم من TCA في الحجم النهائي 100 مل الماء المقطر .
2. اثيلين ثنائي الامين رباعي حامض الخليك - ثنائي الصوديوم **(EDTA-Na₂) 0.4 مول** : ذوب 148.9 غم EDTA في الحجم النهائي 1 لتر من الماء المقطر .
3. المحلول المتعادل **(0.4) Tris-EDTA buffer (pH = 8.9)** : ذوبت 458 غم من Tris في 800 مل من الماء المقطر ، 100 مل من 0.4 M محلول EDTA تمت اضافته ثم كمل الحجم الى 1 لتر بواسطة الماء المقطر ، تمت معادلة الاس الهيدروجيني الى 8.9 بإضافة 1 مول من حامض الهيدروكلوريك HCl .

4. كاشف (DTNB) 5,5'-Dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) (0.01 مول) :

ذوب 0.099 غم من DTNB في كحول الميثانول المطلق و اكمل ال الحجم النهائي 25 مل ، (هذا الكاشف مستقر عند 4 م لمدة 13 اسبوعاً على الاقل) .

5. الجلوتاثيون القياسي :

حضر المحلول الخزين القياسي 0.001 مول من اذابة 0.0307 غم من GSH في الحجم النهائي من 100 مل محلول EDTA 0.4 مول . حضرت تخافيف من محلول EDTA 2 ، 5 ، 10 ، 20 ، 30 و 40 ميكروليتر (هذا المحلول القياسي يجب ان يحضر يوميا) .

طريقة العمل :

حددت عينة GSH باستخدام كاشف DTNB المعدل و الذي شرح كما سبق . حضرت مكررات لكل من العينة و المحلول القياسي في انايبب الاختبار .

الكواشف	العينة	بلانك	القياسي
العينة	100	----	-----
القياسي	----	----	100
الماء المقطر	800	900	100
TCA	100	100	100

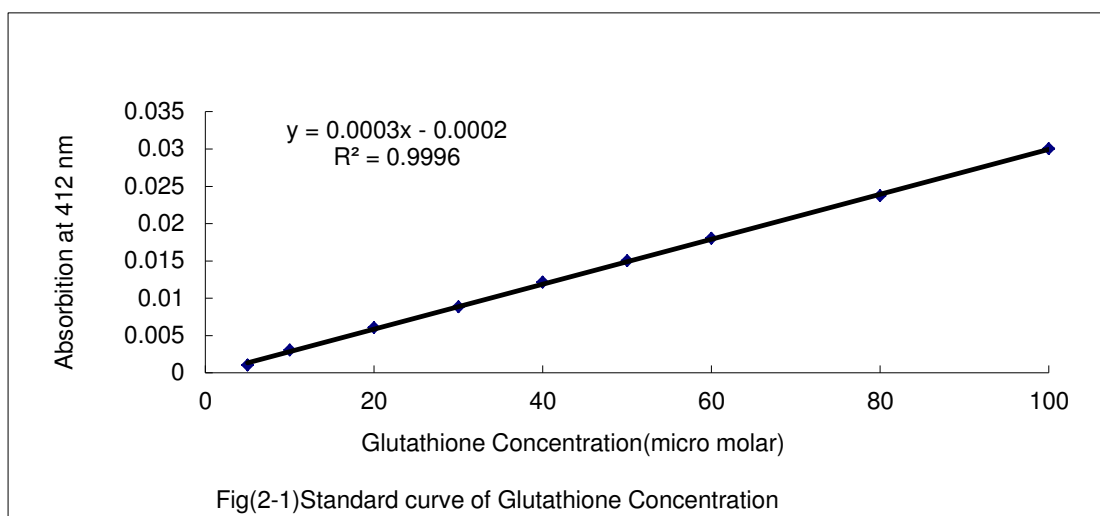
مزجت الانايبب بواسطة المازج لمدة 10 – 15 دقيقة ، ثم نبذت بجهاز الطرد المركزي لمدة 15 دقيقة لـ 300 دورة / دقيقة ثم :

الكواشف	العينة	بلانك	القياسي
الراشح	400	400	400
TrisEDTA	800	800	800
كاشف DTNB	20	20	20

اعيد المزج بجهاز المازج . تمت معادلة جهاز المطياف الضوئي مع كاشف بلانك ليقرأ امتصاصية مقدارها صفر عند 412 nm ، قيست امتصاصية القياسي و العينة بعد خمسة دقائق من اضافة DTNB .

قياس جلوتاثيون المصل :

تم حساب تركيز GSH بواسطة منحنى المعايرة μM ، كما في الشكل :



شكل 3-5 : المنحنى القياسي لتركيز الجلوتاثيون

12.3 : اختبار فعالية الخليط النانوي و الهجين وعقار الألبيندازول داخل الجسم الحي

جرعت الحيوانات بالمخاليط المحضرة و الالبيندازول لمدة اسبوع تجريع فموي Oral administration بواقع جرعة واحدة يوميا ، مع وجود مجموعة السيطرة الموجبة المصابة غير المعاملة و السيطرة السالبة غير المصابة . استعملت لغرض التجريع محاقن طبية اعتيادية ذات حجم 1 مل مع راس ابرة محور بشكل صولجان لتجنب حدوث خدوش او تمزق لغم الحيوان خلال عملية التجريع ، و كانت المحاقن تستبدل مع كل علاج و مع كل تركيز مستعمل لتجنب تأثير احدهما على الاخر .

13.3 : مجاميع الدراسة :

استعمل 54 حيوان مقسمة على 9 مجاميع لكل مجموعة ستة حيوانات و حسب التالي :

1. جرعت المجاميع الثلاثة الاولى بالخليط النانوي بتركيز 400 ، 800 و 1200 ملغم/كغم، تم حساب الجرعة حسب وزن الحيوان و كما موضح في الفقرة 11.3 .

2. جرعت الثلاث مجاميع الاخرى بالخليط الهجين لذات التراكيز المستعملة مع الخليط النانوي .
3. جرعت احد المجاميع بالألبيندازول بتركيز 400 ملغم/كغم .
4. قسمت المجموعتان المتبقية الى مجموعة السيطرة الموجبة (المصابة و غير المجرعة) ، و مجموعة السيطرة السالبة (غير المصابة) .

14.3 : الفحص العياني لأكباد الحيوانات المصابة Macroscopic examination for infected animals

تم تشريح الفئران بعد مرور اسبوع من التجريع الفموي ، إذ استخرجت الاكباد و اخذت اوزانها ، و حساب عدد الاكياس في كل عضو و كذلك حساب اقطارها بواسطة مسطرة مع وجود معاملة السيطرة الموجبة و السالبة .

1.14.3 : حساب الكفاءة العلاجية

تم حساب كفاءة العلاج للخليط النانوي و الخليط الهجين ، مع استخراج كفاءة العلاج التجاري و المقارنة بينهم ، و حسبت على طريقة Heath Lawrence (1976) & المعادلة

$$\text{الكفاءة العلاجية النسبية} = \frac{\text{معدل عدد الاكياس لمجموعة السيطرة} - \text{معدل عدد الاكياس في المعاملة}}{\text{معدل عدد الاكياس لمجموعة السيطرة}} \times 100$$

2.14.3 : حساب معامل تضخم العضو

تم استخراج المعدل حسب معادلة Kroeze & Tanner (1987) :

$$\text{معامل تضخم العضو} = \frac{\text{وزن العضو}}{\text{وزن الجسم}} \times 1000$$

3.15 : الاختبارات النسجية Histological tests

تم حفظ الكبد المستأصل من الحيوانات المصابة في محلول الفورمالين المخفف 10% ، لغرض التثبيت ، و حفظت لحين تحضير المقاطع النسجية حسب طريقة Bancroft & Steven (1982) .

1.15.3 : تحضير المقاطع النسجية Preparation of histological sections

تم تحضيرها حسب الخطوات التالية :

- اخذت قطعة ذات حجم مناسب من نسيج الكبد و قطعت حواف القطعة الاربعة ، ثم مررت لمدة ساعتين في تدرج من الكحول الأثيلي بدءا من 50 % ، 70 % ، 80 % و 90 % على التوالي ثم مررت مرتان في التركيز 100 لمدة ساعة و نصف لكل تمرير ، و تتبع هذه التمريرات للقطعة النسجية لسحب الماء (Dehydration) .
- تم توضيح العينة Clearing من خلال تمريرها في الزايلول لعدة دقائق .
- وضعت العينات في خليط من شمع البارافين المنصهر و الزايلول بنسبة 50 : 50 لمدة ساعة داخل الفرن بحرارة 60 م .
- مررت في شمع البارافين المنصهر مرتين بواقع ساعة واحدة لكل تمرير .
- حضر قالب الصب المعدني بعد التأكد من نظافته و اضيف اليه الشمع النقي المنصهر بدرجة 60 م و ادخلت العينات بواسطة ملقط نظيف و ترك القالب ليبرد بدرجة حرارة الغرفة و بعد التأكد من تماسك الشمع بشكل تام ازيل القالب و جمعت القوالب الشمعية Blocks و حفظت لحين عملية التقطيع .

2.15.3 : التقطيع النسجي و التلوين Sectioning & staining

تم الحصول على المقاطع النسجية و تلوينها حسب التالي :

- قطعت العينات بواسطة جهاز المشراح الدوار Rotary microtome إذ قطعت على شكل شريط من المقاطع رقيقة ذات سمك 5 ميكرون و وضعت بالحمام المائي بدرجة 40-60 م للحصول على شريحة مستوية و حملت على الشرائح الزجاجية بدرجة حرارة الغرفة و تركت لتجف .
- ازيل شمع البارافين من الشرائح الزجاجية من خلال وضعها في الزايلول لمدة 10 دقائق .
- تم نقلها خلال سلسلة من تخفيف الكحول الأثيلي بتركيز 100 % ، 90 % ، 80 % و 70% و لفترة زمنية 5 دقائق لكل تركيز .
- استعملت صبغتا الهيماتوكسلين و الايوسين للتصبغ ، غمرت الشرائح بصبغة الهيماتوكسلين لمدة 2 دقيقة و غسلت بالماء الجاري لدقيقتين ، ثم غمرت بصبغة الإيوسين لدقيقة واحدة و غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتان .
- مررت بسلسلة من الكحول الأثيلي المخفف 70% ، 80% ، 90% و 100 % لمدة دقيقتين لكل تركيز ، ثم نقلت الى الزايلول لغرض الترويق بحوالي 10 دقائق ثم جففت و اضيف

لكل عينة قطرة من مادة (DPX) Dibutylphthalate Polystyrene Xylene و غطيت بغطاء زجاجي شفاف (Cover slip) و حفظت لحين تصويرها و قراءة النتائج .

3.15.3 تصوير و قراءة العينات النسجية Photography & reading the histological samples

صوّرت العينات النسجية بواسطة كاميرا رقمية موصولة بالمجهر الضوئي من جهة و بالحاسوب من جهة اخرى ، إذ فحصت و سجلت القراءات لعدة قوى تكبيرية و لعدة مكررات .

4.15.3 : الكشف عن الحركيات الخلوية بطريقة التلوين الكيميائي - النسجي المناعي

Detection of cytokines by immunohistochemistry method

استعملت هذه التقنية للكشف عن الحركيات الخلوية : الحركي الخلوي IL-4 ، الحركي الخلوي IL-18 ، الحركي الكيميائي CXCL9 و الواسم المناعي CD8 ، اتبعت طريقة العمل حسب الشركة المجهزة وبالخطوات التالية :

- حضرت شرائح رقيقة بسمك 5 ميكرون من المقاطع الشمعية و التي حضرت في الفقرة 1.13.3 ، وضعت الشرائح في الحمام المائي ذو حرارة 52 م° للحصول على شرائح مستوية خالية من الطيات .
 - حملت الشرائح على شرائح زجاجية مشحونة (و هي عبارة عن شرائح مطلية بمحلول امونيا موجب الشحنة إذ يعمل على جذب النسيج السالب و ترسيخه على الشريحة الزجاجية) .
 - ازيل الشمع بوضع الشرائح في فرن حراري ذو درجة 74 م° و لفترة زمنية بلغت 20 دقيقة ، و لفترة 10 دقائق و وضعت في الزايلول و هي داخل الفرن .
 - حضرت سلسلة من تخافيف الكحول الأثيلي (100 و 80) % لتمرير الشرائح لغرض اعادة الماء Rehydration ، ثم غسلت بدارئ الفوسفات الملحي .
 - وضعت الشرائح في محلول الاسترجاع Retrieval solution في حمام مائي 90 م° لمدة 40 دقيقة ، ثم بردت و غسلت بدارئ الفوسفات الملحي .
 - تم تجفيف الشرائح بواسطة اوراق الترشيح و تحديد العينة برسم دائرة حولها بالقلم الشمعي .
- . PAP

- اضيف للشرائح قطرات من كاشف البيروكسيد الغالق Peroxidase block reagent تغمر الشرائح لـ 5 دقائق ، و وضعت في الجار الرطب Humid chamber ، ثم غسلت بدارئ الفوسفات الملحي و جففت .
- اضيف للشرائح قطرات من بروتين الغلق Block protein او البومين مصل البقر Bovine serum albumin لمدة 5 دقائق ثم غسلت بدارئ الفوسفات الملحي ثم تم التجفيف .
- اضيفت الاجسام المضادة الاولية Primary antibody للحركيات الخلوية الخاصة بالدراسة في الجار الرطب و تركت لمدة 30 دقيقة ثم غسلت بدارئ الفوسفات الملحي و جففت .
- اضيفت الاجسام المضادة الثانوية Secondary antibody الى الشرائح ، و هي عبارة عن قطرات من Biotinylated link الاصفر ، تغمر الشرائح لمدة 30 دقيقة ، ثم غسلت و جففت .
- اضيفت قطرات من محلول Strctavidin-HRP الاحمر ، يرتبط مع الجسم المضاد الثانوي و الذي بدوره يرتبط مع الجسم المضاد الاولي ، تركت لمدة 30 دقيقة ثم غسلت بالدارئ و جففت .
- اضيفت قطرات محلول اساس الكروموجين Substate chromogen solution بتخفيف 10:1 لمدة 7 دقائق ، ثم غسلت و جففت .
- اضيفت قطرات من صبغة Hematoxylin counter staining غمرت الشرائح لمدة 5 دقيقة (لغرض تصبيغ النواة باللون الازرق) ، ثم غسلت بالدارئ و جففت .
- اضيفت قطرة او اثنتان من مادة DBX للشريحة ثم غطيت بغطاء الشريحة الشفاف .
- فحصت الشرائح تحت المجهر و سجلت القراءات .

16.3 : التحليل الاحصائي Statistical analysis

حللت النتائج احصائيا باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية (SPSS) Statistical package for social science اصدار 21.0 ، كما استخدم برنامج تحليل التباين (ANOVA) Analysis of variance لاستخراج المعدل و الانحراف القياسي بين المجاميع ، اذ ان ادنى قيمة لعامل الاحتمالية اقل او مساوي $P \geq 0.05$ (Daniel & Cross, 2013) .

الفصل الرابع
النتائج و المناقشة

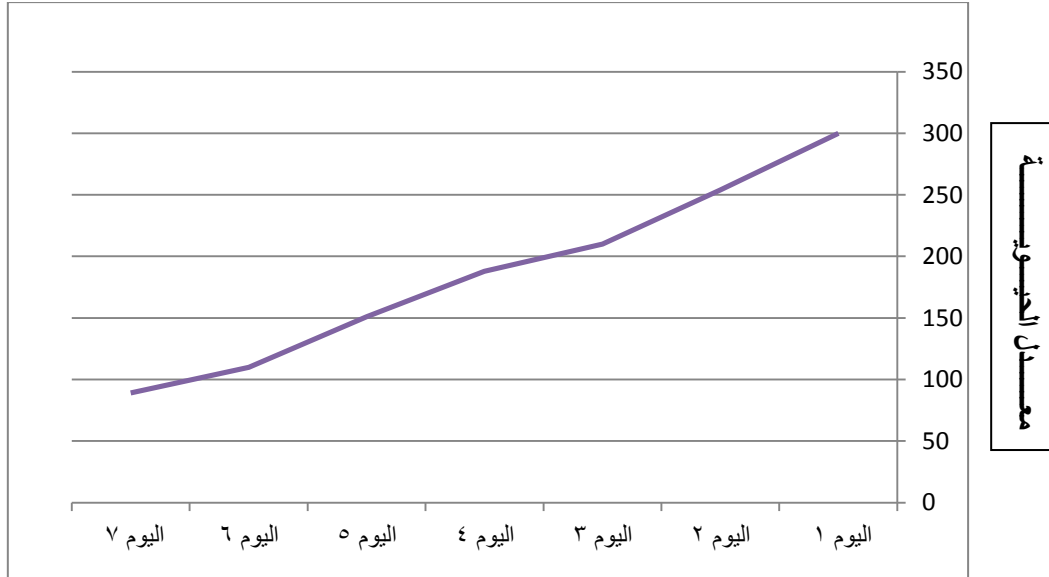
Results & discussion

الفصل الرابع

Results and Discussion المناقشة و النتائج

1.4 : حساب حيوية الرؤيسات الاولية

تم حساب معدل المتوسط الحسابي لحيوية الرؤيسات الاولية في 10 ميكروليتر من معلق الرؤيسات و بحسب طريقة الحجم الثابت و لخمس مكررات لمدة سبعة ايام متتالية . اذ بلغ معدل المتوسط في اليوم الاول 300 ، ثم اخذت المعدلات بالانخفاض للأيام السبعة اللاحقة حتى بلغ المعدل 89 في اليوم السابع و كما يوضحها الشكل (1-4) .



شكل 1-4 : معدل حيوية الرؤيسات الاولية لسبعة ايام متتالية

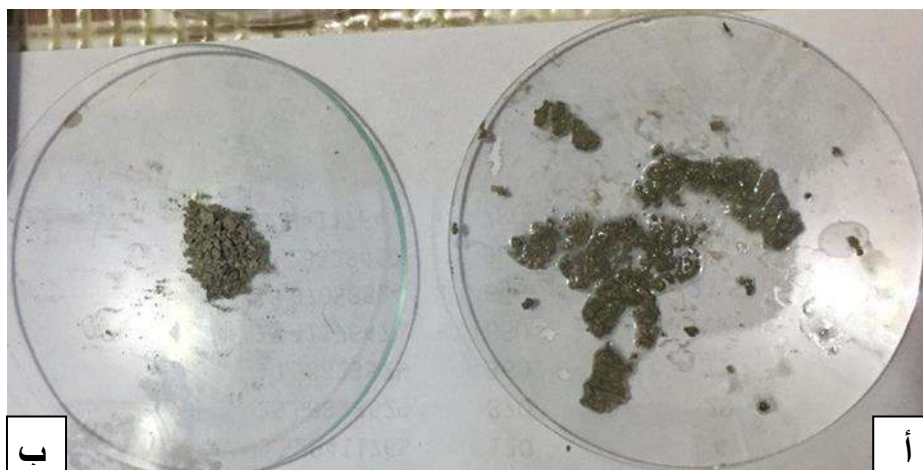
اظهرت النتائج ان النسبة المئوية للرؤيسات الحية في اليوم الاول بلغت 92% و هي مقارنة لنتائج الحميري (2010) 94.83% و الـ Al-Yasari (2012) 93.7% و الطائي (2014) 94.87% ، و قد يحدث تفاوت في النتائج بسبب اختلاف ظروف التجربة البيئية مثل الاختلاف في ارتفاع و انخفاض درجات الحرارة و التي لها دور مهم في حيوية الرؤيسات (Bowman , 2009) . اعتمدت طريقة صبغة الأيوسين في حساب حيوية الرؤيسات بدلا من دليلي الحركة الترججية و الانقلاب و ذلك بسبب ان الحركة الترججية تعتمد بالأساس على قدرة الطالب في التركيز و بالتالي صعوبة التفريق بين الرؤيس المتحرك و غير المتحرك فضلاً عن احتمالية جفاف العينة بسبب طول الفترة الزمنية اللازمة للفحص ، كما قد لا تصل طريقة الانقلاب

الى نتائج دقيقة لان بعض الرؤيسات لا يمكنها الاقلاب لسبب فسيولوجي غير واضح ، لهذه الاسباب اعتمدت طريقة صبغة الأيوسين التي تنفذ بشكل طبيعي الى الرؤيس لتصبغه باللون الاحمر بمجرد موت الرؤيس او حصول اي خلل فسلجي فيه ، في حين لا تتأثر الرؤيسات الحية باللون و تبقى محافظة على لونها الاخضر (اللامي ، 2004) .

2.4 : تحضير العلاجات Preparation of drugs

1.2.4 : الخليط النانوي

اظهرت نتائج تحضير الخليط النانوي بوجود حامض الأسكوربيك (فيتامين C) ، احدثت تغيير باللون عند اضافة نترات الفضة الى مزيج محلولي كلوريد النحاس و فيتامين C ، إذ تكون لون ضبابي ثم رمادي ثم تكون راسب رمادي دالا على تكون الخليط النانوي ، كما في الشكل (2-4) ، و هذا يدل على اختزال نترات الفضة الى الفضة النانوية .



شكل 2-4 : الخليط النانوي أ : قبل التجفيف ، ب : بعد التجفيف .

2.2.4 : الخليط الهجين

حضر من مزج الخليط النانوي مع الألبيندازول بكميات متساوية نتج عنه تكون راسب رمادي اللون .

3.4 : تشخيص الخليط النانوي و الخليط الهجين

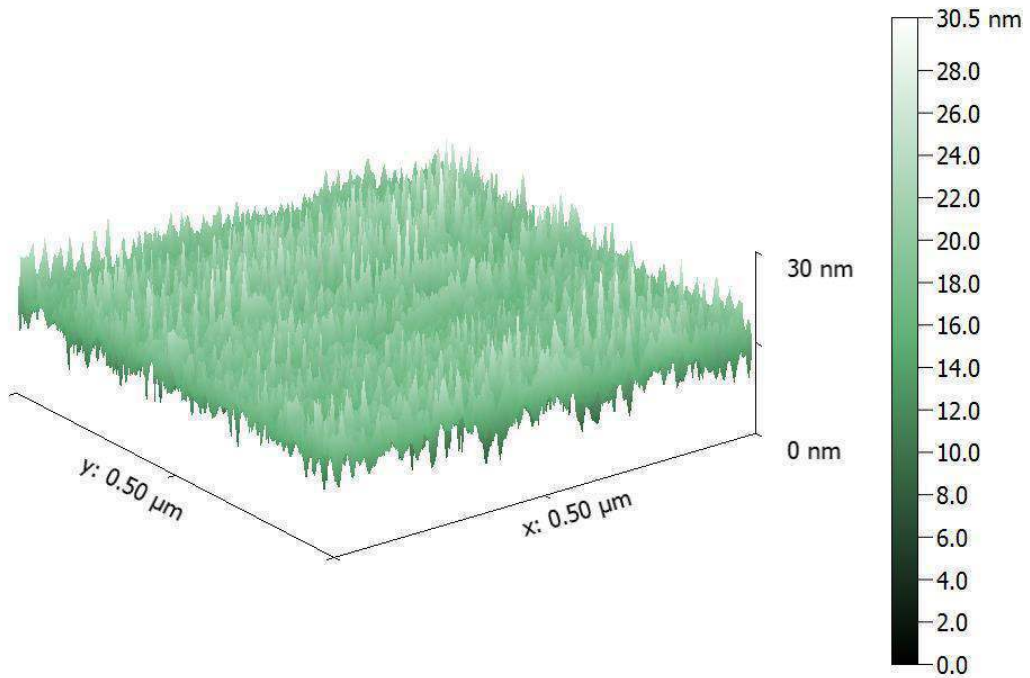
بيّنت النتائج نجاح عملية تخليق الخليط النانوي و نجاح عملية تحميل الألبيندازول عليه و تكوّن الخليط الهجين و حسب الكشوفات التالية :

1.3.4 : مجهر القوة الذري (AFM) Atomic Force Microscopy

استخدم مجهر القوة الذري في الكشف عن التشتت Dispersion والتكتل Aggregation لجزيئات الخليط النانوي المخلق فضلا عن الهجين من حيث شكل الجزيئات ، حجمها ، الامتصاصية و تركيبها (Zhang et al., 2016) .

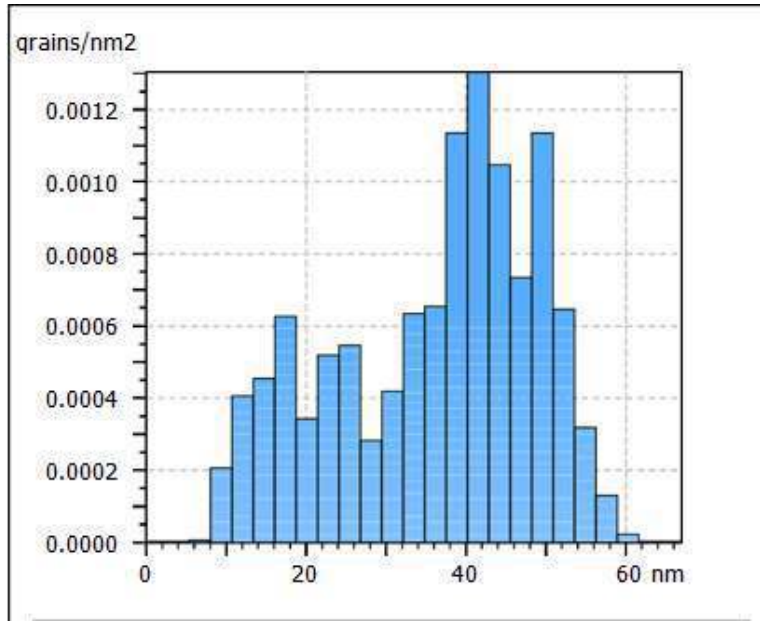
1.1.3.4 تشخيص الخليط النانوي

يلاحظ من خلال الشكل (3-4) ، وجود ابعاد حادة لها ارتفاع يساوي تقريبا 30 نانوميتر و عرضها و طولها تقريبا 15 نانوميتر ، الابعاد متكونة على خط واحد و هذا دلالة على وجود معدنين احدهما في القلب و الاخر على القشرة الخارجية .



شكل 3-4 : ابعاد جزيئات الخليط النانوي بواسطة مجهر القوة الذري

يبين الشكل (4-4) ان حجم الجزيئات قبل التحميل تركزت بين 30-60 nm و تمثل 60 % اما البقية 40 % فتمثل الجزيئات التي حجمها يتراوح بين 5-25 nm . و يبين الجدول (1-4) الحجم و المسافات الجزيئية للخليط النانوي و بالتفصيل .



شكل 4-4 : منحنى توزيع حجوم الخليط النانوي بواسطة مجهر القوة الذرية

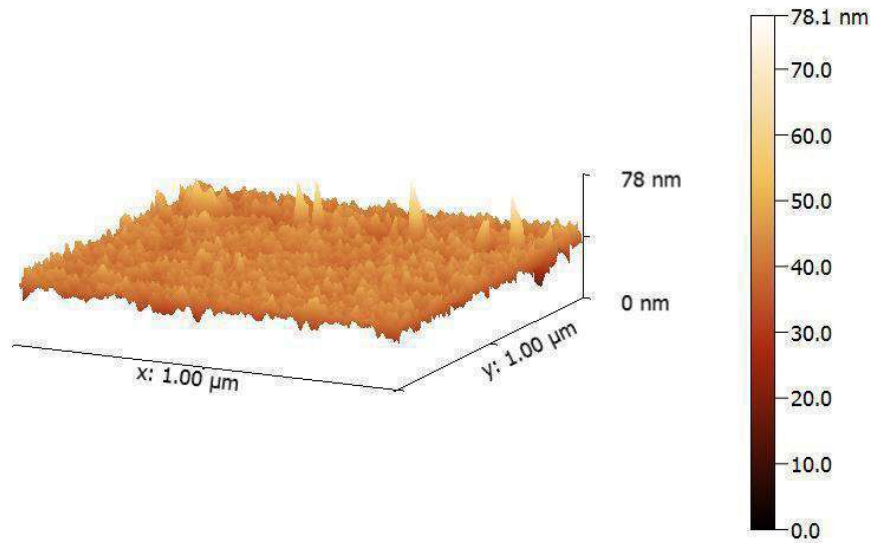
جدول 1-4 : المسافات و الحجوم الجزئية للخليط النانوي

Height parameters			
Sq	13.52	Nm	
Ssk	-0.1599		
Sku	1.925		
Sp	39.66	Nm	
Sv	30.10	Nm	
Sz	69.76	Nm	
Sa	11.64	Nm	
Functional parameters			
Smr	100.0	%	
Smc	17.31	Nm	
Sxp	25.23	Nm	
Spatial parameters			
Sal	42.28	Nm	
Str	*****		
Std	0.01597	°	
Hybrid parameters			
Sdq	2.110		
Sdr	107.6	%	
Functional parameters (Volume)			
Vm	0.3367	nm³/nm²	
Vv	17.65	nm³/nm²	
Vmp	0.3367	nm³/nm²	
Vmc	15.59	nm³/nm²	
Vvc	16.69	nm³/nm²	
Vvv	0.9608	nm³/nm²	

Feature parameters			
Spd	0.002004	1/nm ²	
Spc	2.443	1/nm	
S10z	62.19	Nm	
S5p	33.18	Nm	
S5v	29.01	Nm	
Sda	476.2	nm ²	
Sha	420.0	nm ²	
Sdv	141.9	nm ³	
Shv	129.0	nm ³	
Svd	0.001744	1/nm ²	
Svc	-2.461	1/nm	
Functional parameters (Stratified surfaces)			
Sk	35.42	Nm	
Spk	5.935	Nm	
Svk	8.780	Nm	
Smr1	5.226	%	
Smr2	81.37	%	
Spq	*****		
Svq	*****		
Smq	*****		

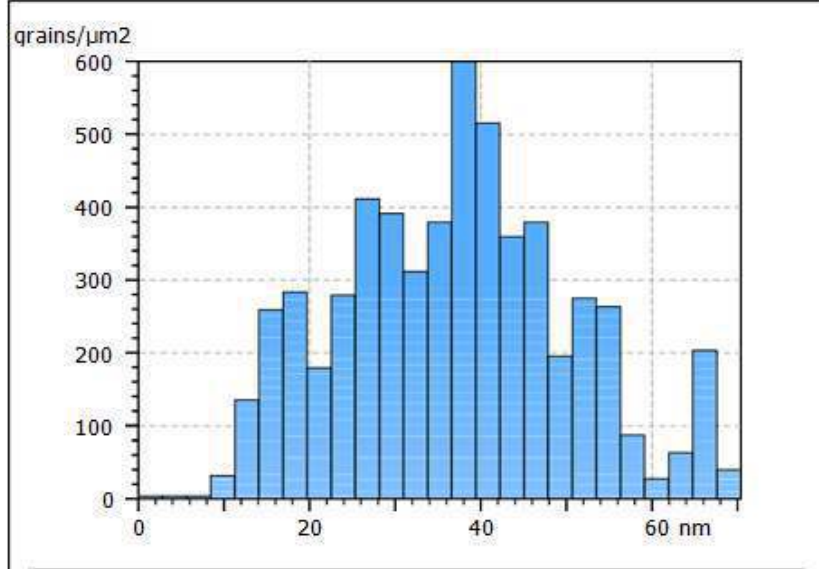
2.1.3.4 : تشخيص الخليط الهجين

يلاحظ من خلال الشكل (4-5) ان القمم المتكونة ازداد ارتفاعها مقارنة بقبل التحميل ، إذ بلغت قيمة الارتفاع تقريبا 78 nm ، و الطول و العرض تقريبا 50 nm ، مما يدل على وجود مادة ثالثة اضافة الى الفضة و النحاس قد انتشرت على السطح .



شكل 4-5 : ابعاد جزيئات الخليط الهجين بواسطة مجهر القوة الذري

يبين الشكل (4-6) ان حجم الجزيئات قد انحصرت بين 10 و 55 nm و هذه نسبتها 90% ، و 10 % حجم جزيئاتها تقريبا 65 nm . و يوضح الجدول (4-2) المسافات و الحجوم الجزيئية للخليط الهجين و بالتفصيل .



شكل 4-6 : منحنى توزيع حجوم الخليط الهجين بواسطة مجهر القوة الذري

جدول 4-2 : المسافات و الحجوم الجزيئية للخليط الهجين

Height parameters			
Sq	13.78	nm	
Ssk	0.1926		
Sku	2.466		
Sp	38.54	nm	
Sv	34.80	nm	
Sz	73.34	nm	
Sa	11.33	nm	
Functional parameters			
Smr	100.0	%	
Smc	18.28	nm	
Sxp	23.93	nm	
Spatial parameters			
Sal	42.88	nm	
Str	*****		
Std	0.003284	°	

Hybrid parameters			
Sdq	1.662		
Sdr	75.24	%	
Functional parameters (Volume)			
Vm	0.6482	nm ³ /nm ²	
Vv	18.93	nm ³ /nm ²	
Vmp	0.6482	nm ³ /nm ²	
Vmc	12.97	nm ³ /nm ²	
Vvc	17.65	nm ³ /nm ²	
Vvv	1.276	nm ³ /nm ²	
Feature parameters			
Spd	0.000652	1/nm ²	
Spc	1.749	1/nm	
S10z	70.41	nm	
S5p	36.97	nm	
S5v	33.43	nm	
Sda	1611	nm ²	
Sha	1348	nm ²	
Sdv	407.0	nm ³	
Shv	355.8	nm ³	
Svd	0.0005	1/nm ²	
Svc	-1.767	1/nm	
Functional parameters (Stratified surfaces)			
Sk	40.85	nm	
Spk	12.75	nm	
Svk	6.313	nm	
Smr1	7.621	%	
Smr2	93.74	%	
Spq	*****		
Svq	*****		
Smq	*****		

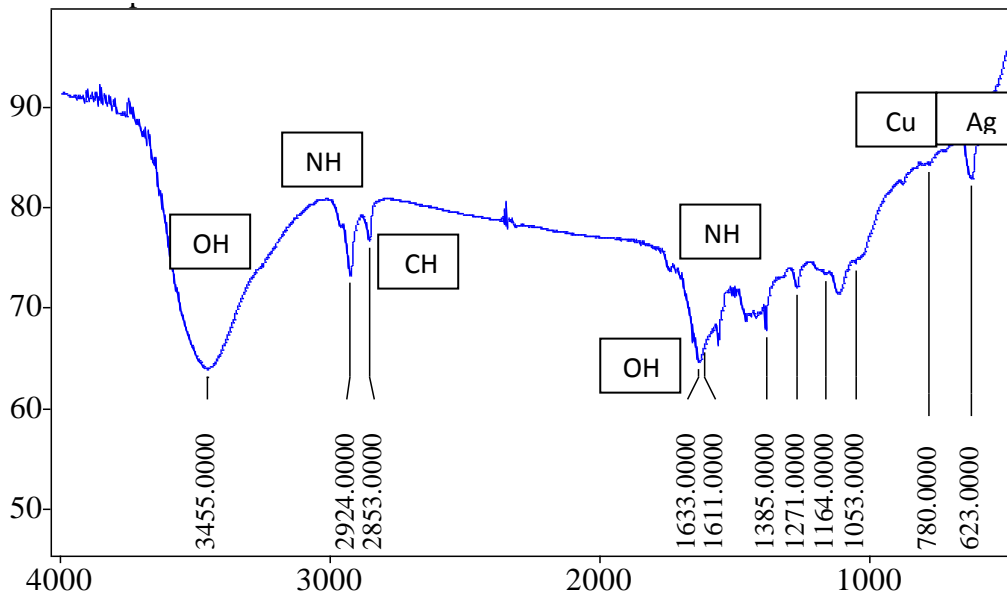
Fourier transform infrared (FT-IR)

2.3.4 : طيف الاشعة تحت الحمراء

spectroscopy

1.2.3.4 : تشخيص الخليط النانوي

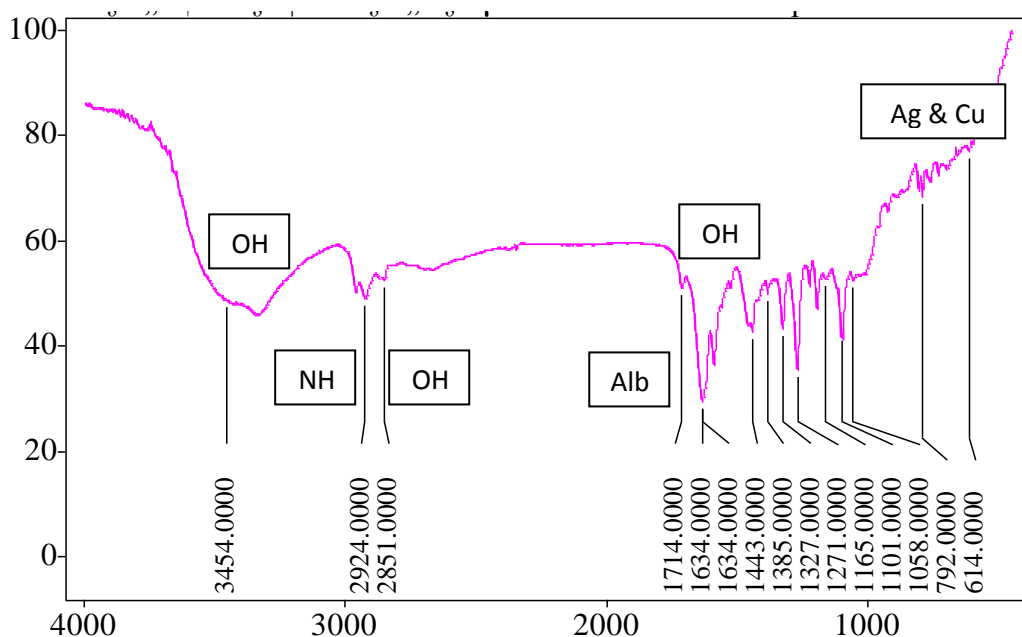
يساعد طيف الاشعة تحت الحمراء في معرفة الجزيئات المختزلة لأيونات الفضة Ag^+ (Fierascu et al., 2014). يبين الشكل (4-7) ان مدى طيف الاشعة تحت الحمراء من 4000 cm^{-1} الى 200 cm^{-1} ، و يظهر اهتزاز مجاميع الهيدروكسيل (OH^-) بشكل منحني عند التردد 3455 للفضة و النحاس الناتجة من الماء الموجود الذي تحول الى هيدروكسيل بعد التكون النانوي، اما عند التردد 2924 فيظهر اهتزاز مجاميع النترات -NH ، وكذلك 2853 هنالك تبادل لـ -NH و CH التي تعود للمواد العضوية على سطح الخليط. اما الامتطاطية فتظهر عند منحني التردد 1663 لمجاميع الهيدروكسيل، اما التردد 1611 يظهرها لمجموعة -NH ، و 1385 يدل وجود النتروجين على الخليط. منحني التردد 1164 يدل على وجود مجاميع التماثل و عدم التماثل. منحني التردد 623 يعود لمجاميع الفضة بينما 780 فهي لمجاميع النحاس.



شكل 4-7 : طيف الاشعة تحت الحمراء للخليط النانوي

2.2.3.4 : تشخيص الخليط الهجين

يمتد مدى طيف الاشعة تحت الحمراء من 4000 cm^{-1} الى 100 cm^{-1} ، امتداد الحزمة المستعرضة اكثر دلالة على تداخل مجاميع هيدروكسيل العقار مع مجاميع هيدروكسيل الخليط النانوي و لكل منهم طاقة معينة ادى الى امتداد الحزمة اكثر . لم يتغير المنحنى عند التردد 2924 و 2851 عن ما هو عليه قبل التحميل . اما المنحنى عند التردد 1714 هو دلالة على وجود مادة التحميل على سطح (قشرة-لب) ، يعود منحنى التردد 1634 لمجاميع الهيدروكسيل ، اما المنحنيات عند التردد 1385 و 1327 هي لمجاميع NH – سواء من الخليط النانوي او من العقار المحمل ، اختفاء المنحنى 614 تقريبا دلالة على تغطيته بالعقار المحمل و كذلك المنحنى 792 قليل جدا ، اما المنحنى 1058 فهو يعود لمجاميع التماثل و عدم التماثل .



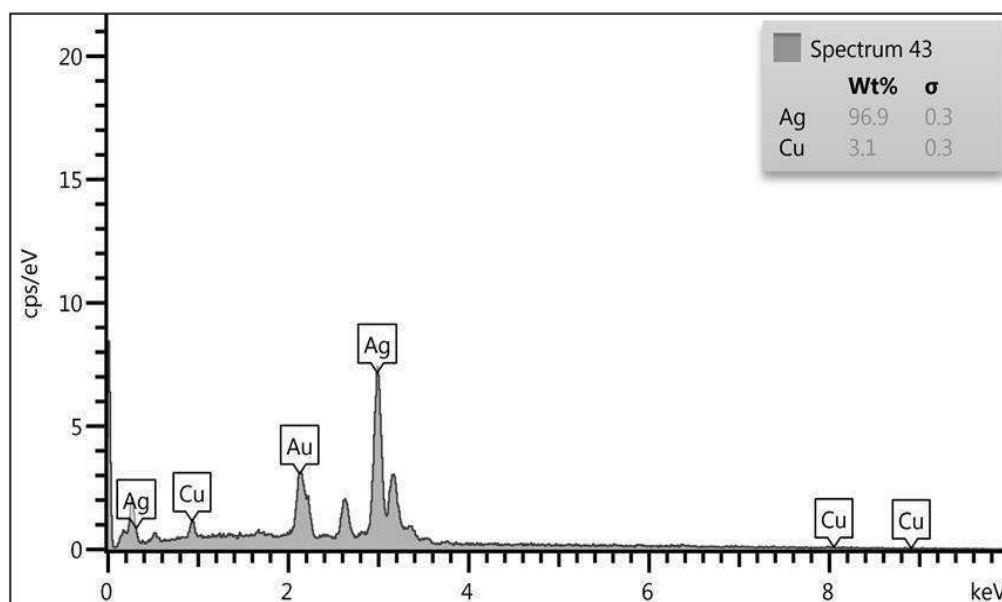
شكل 4-8 : طيف الاشعة تحت الحمراء للخليط الهجين

يكون التغير الحاصل في مواقع المجاميع هو نتيجة اشتراك هذه المجاميع على شكل عامل غلق Capping agent اثناء التخليق الحيوي لجزيئات الفضة النانوية او اشتراك بعضها في إستقرارية الجزيئات النانوية (Zeebaree & Zeebaree, 2019 ; Fierascu et al., 2014) .

3.3.4 : المجهر الالكتروني الماسح Scanning electron microscope (SEM)

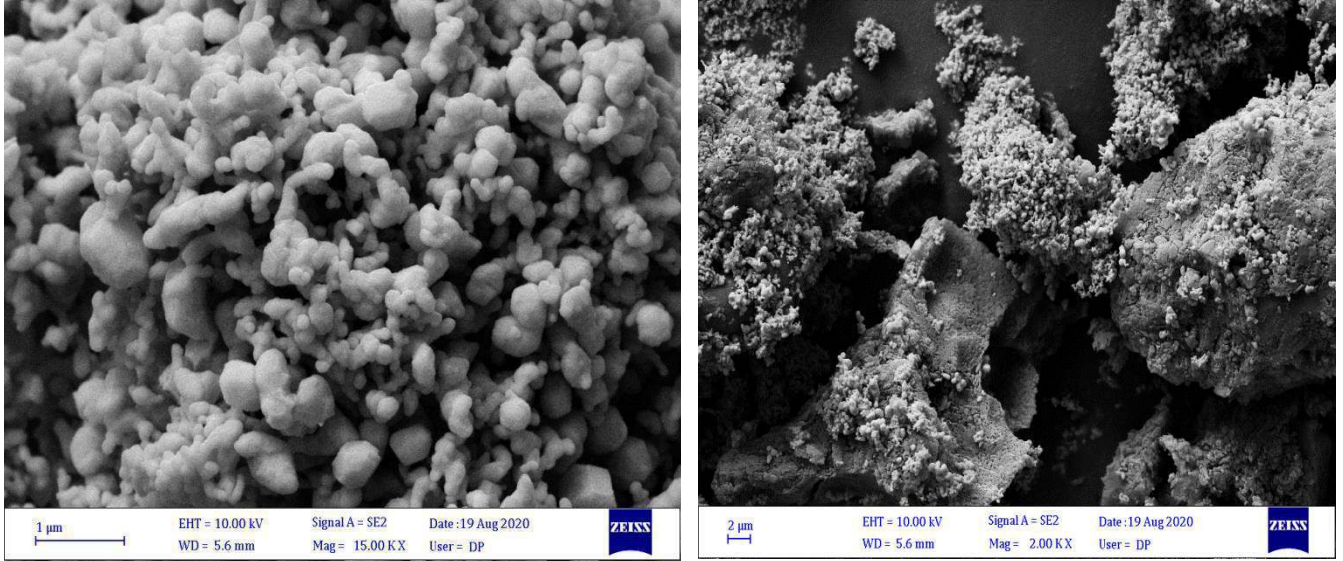
1.3.3.4 : تشخيص الخليط النانوي

يبين شكل (4-9) التحليل النسبي للعناصر الداخلة في التركيب الكيميائي للخليط النانوي ، إذ ظهرت نسب الطيف في ثلاثة مواقع عند 0.2 ، 2.2 و عند 2.5 التي تمثل النسبة الاعظم بمقدار 0.09 من وزن النموذج . يمثل ارتباط الفضة بالنحاس بمواقع مختلفة منها تحمل AgO بنسبة 9 و عند الموقع 4 ، تتكون من اوكسيد الفضة مرتبطة مع النحاس من الجهة الثانية ، اما الفضة عند الموقع 0.2 و نسبتها تقريبا 0.02 تمثل اوكسيد الفضة النقي (النانوي) ، بينما النحاس فهو متواجد عند المواقع 0.45 ، 8 و 9 ، و هو يمثل الاوكسيد نانوي CuO و الاوكسيد نانوي Cu₂O و مرتبط بالفضة . بشكل عام كانت النسبة الوزنية الاعظم للفضة 96.9 و للنحاس 3.1 .

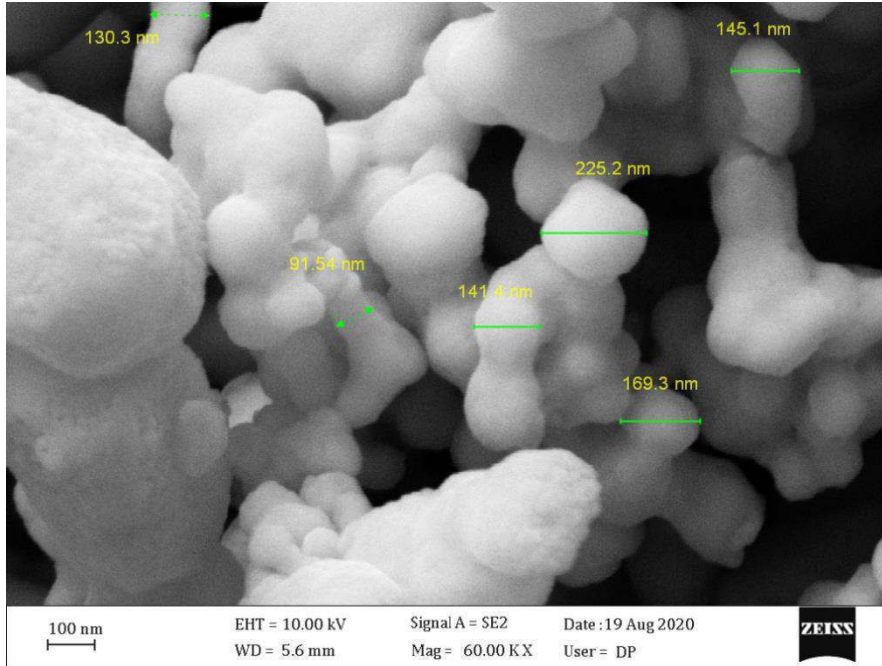


شكل 4-9 : تحليل EDX لمكونات الخليط النانوي بواسطة المجهر الالكتروني الماسح

يظهر الشكل (4-10) كرات الفضة - نحاس (قشرة - لب) بشكل واضح المعالم ، و بقوة تكبير 1 و 2 مايكروميتر ، إذ يظهر ان الكرات متوزعة و مترسبة في جميع النواحي مما يعطي دليلاً لتكون (قشرة-لب) من الفضة و النحاس . في حين يبين الشكل (4-11) الابعاد المختلفة للكرات النانوية المتكونة ، إذ اختلفت اقطارها فتراوحت من 91 - 225.2 نانوميتر ، و اختلفت الابعاد عما توصل اليه Raja et al. (2017) و الذي استخدم المجهر الالكتروني الماسح لمعرفة ابعاد جزيئات الفضة النانوية لوحدها بدون وجود النحاس و التي بلغت 70 نانوميتر .



شكل 4-10 : اشكال الجزيئات النانوية بواسطة المجهر الالكتروني بقوى تكبير 1 و 2 مايكروميتر للخليط النانوي

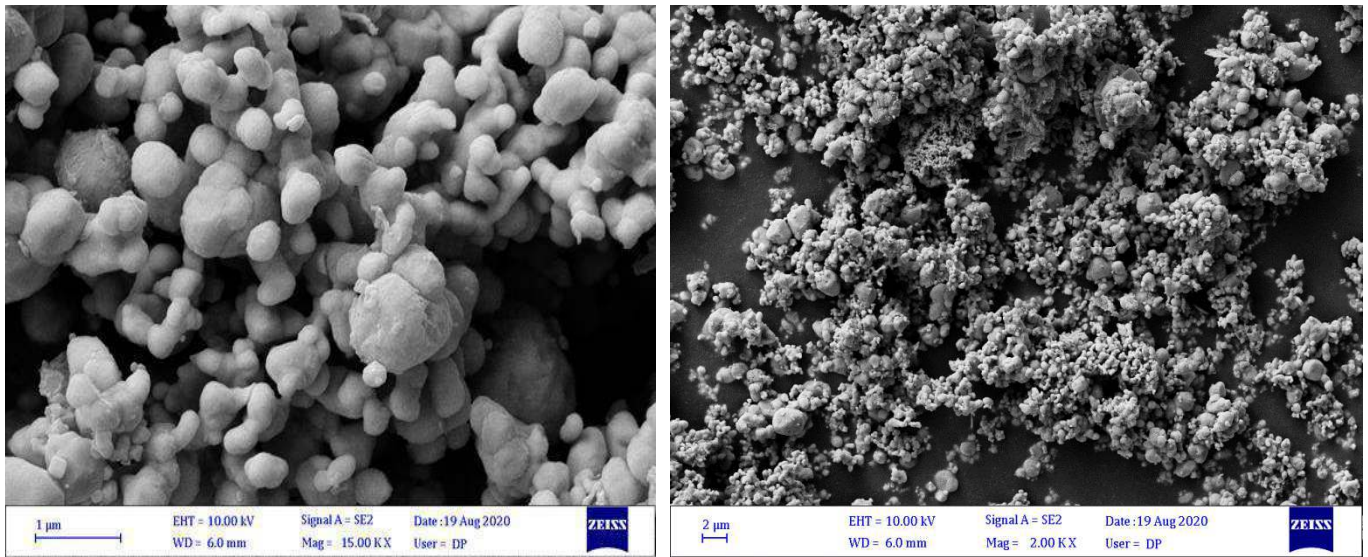


صورة 4-11 : الابعاد التقريبية المختلفة للجزيئات النانوية للخليط النانوي

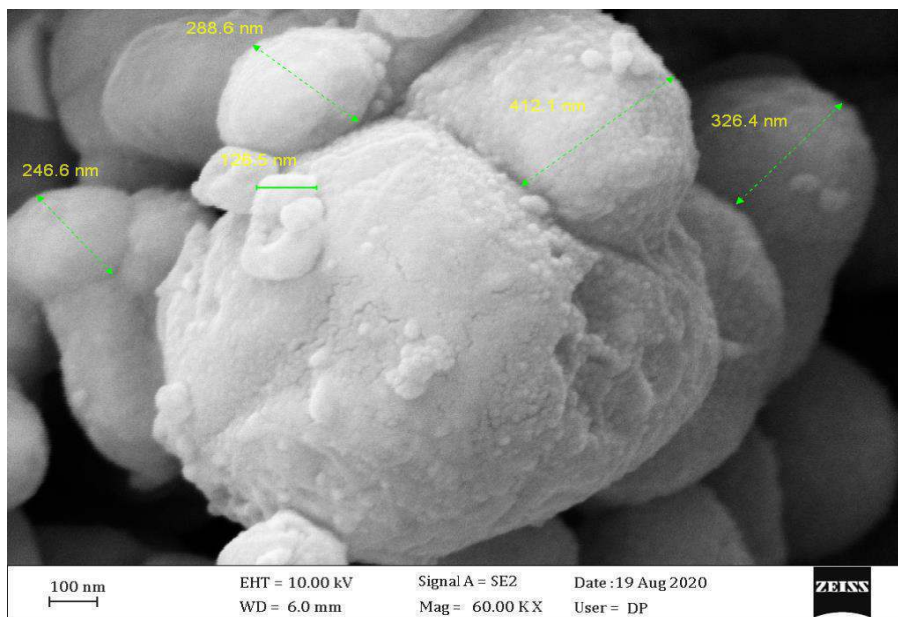
2.3.3.4 : تشخيص الخليط الهجين

اثبت اختبار المجهر الالكتروني الماسح نجاح عملية تحميل العقار التجاري على الخليط النانوي ، إذ يبين الشكل (4-12) ان الكرات النانوية فضة- نحاس استمرت في الحفاظ على شكلها الكروي و وجود واضح لغلاف من العقار التجاري المحمل على سطحها الذي سبب اختلافاً بشكل الكريات بعد التحميل عن قبل التحميل لتثبت نجاح التحميل . اما الشكل (4-13) فبين

ابعاد الاقطار المختلفة للكرات النانوية المتكونة بعد التحميل و قد بلغت هذه الاقطار 126.5 – 412.1 نانوميتر .



شكل 4-12 : اشكال الجزيئات النانوية بواسطة بالمجهر الالكتروني بقوى تكبير 1 و 2 مايكروميتر للخليط الهجين

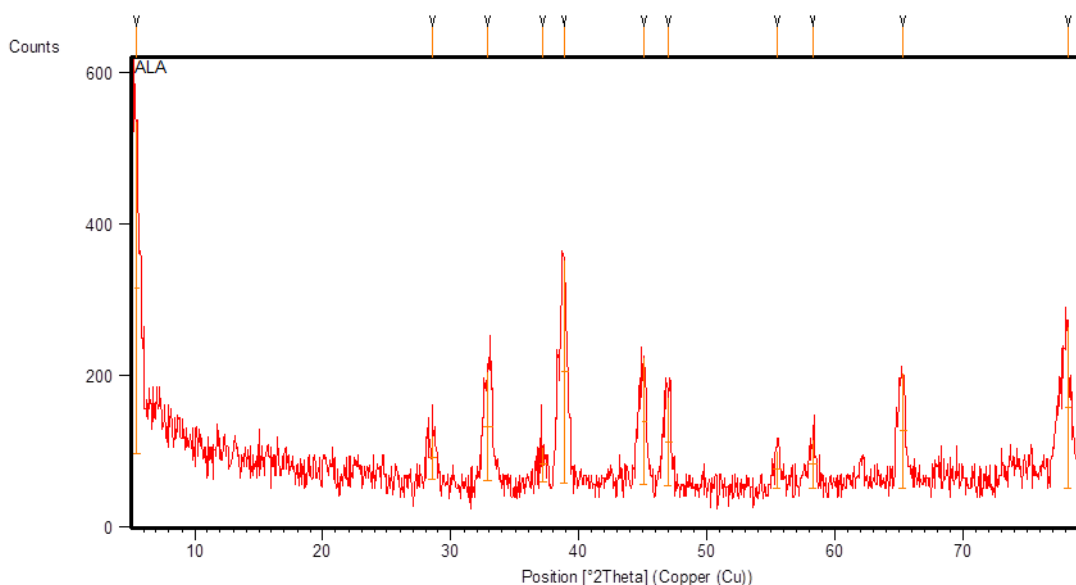


شكل 4-13 : الابعاد التقريبية المختلفة للجزيئات النانوية للخليط الهجين

4.3.4 : حيود الاشعة السينية X-Ray diffraction (XRD)

1.4.3.4 : تشخيص الخليط النانوي

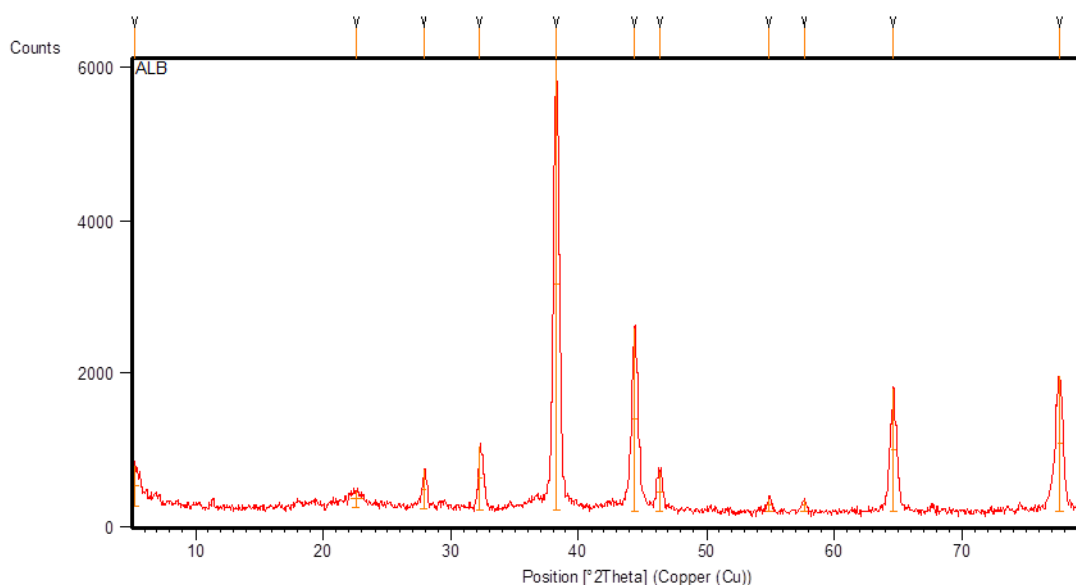
يبين شكل (4-14) تكون قمم تدل على المستويات البلورية للمادة النانوية المتكونة و التي هي عبارة عن (قشرة – لب) . يمثل المحور السيني 2θ ظهور الخليط النانوي بينما يمثل المحور الصادي شدة المستوى . يظهر النحاس عند المستوى البلوري 111 و تظهر قمته عند 2θ 36 ، و المستوى البلوري الاخر ذو الشدة القليلة 0.11 دلالة على تأثيرات معينة من بلورات اخرى ، تدل شدة المستوى البلوري 200 على وجود النحاس النانوي Cu_2O و له شدة تظهر عند 43 ، كما ان هناك مستويين اخرين للنحاس يظهران عند 63 و 75 . اما المستويات التي تدل على وجود الفضة عند المستوى البلوري عالي الشدة (111) ثلاثي الابعاد يقع عند 38.3 ، اما لمستوى البلوري 200 يظهر عند الزاوية 44.4 ، كذلك هناك مستويين بلوريين هما 220 في زاوية 64.5 و عند زاوية 77.4 فهو المستوى 311 ، هذا الطيف يدل دلالة اكيدة على وجود تركيب نانوي جزء منه نحاس و الجزء الاخر فضة و يكون الفضة هو اللب و النحاس هو الغلاف الخارجي (قشرة – لب) . تطابقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة حسن (2019) إذ تم تحضير الفضة النانوية باستخدام نترات الفضة و اختزالها بواسطة المستخلص النباتي . و قد اوضح Bunaciu et al. (2015) ان الاشعة السينية هي الاكثر دقة في تحديد حجم الجزيئات النانوية إذ ان لها خاصية نفاذية للمواد و خاصية امتصاص تعتمد على كثافة تلك المادة .



شكل 14-4 : حيود الاشعة السينية للخليط النانوي

2.4.3.4 تشخيص الخليط الهجين

يظهر الشكل (4-15) المستويات البلورية لتكون الخليط الهجين ، من المستويات البلورية التي تدل على وجود النحاس هو المستوى 111 و تظهر قمته عند $2\theta = 36$ ، و المستوى البلوري الاخر ذو الشدة الصغيرة 0.11 و بسبب ذلك تظهر له قمة صغيرة دلالة على تأثيرات معينة من البلورات الاخرى . شدة المستوى البلوري 200 يدل على وجود النحاس النانوي Cu_2O تظهر هذه الشدة عند 43 .



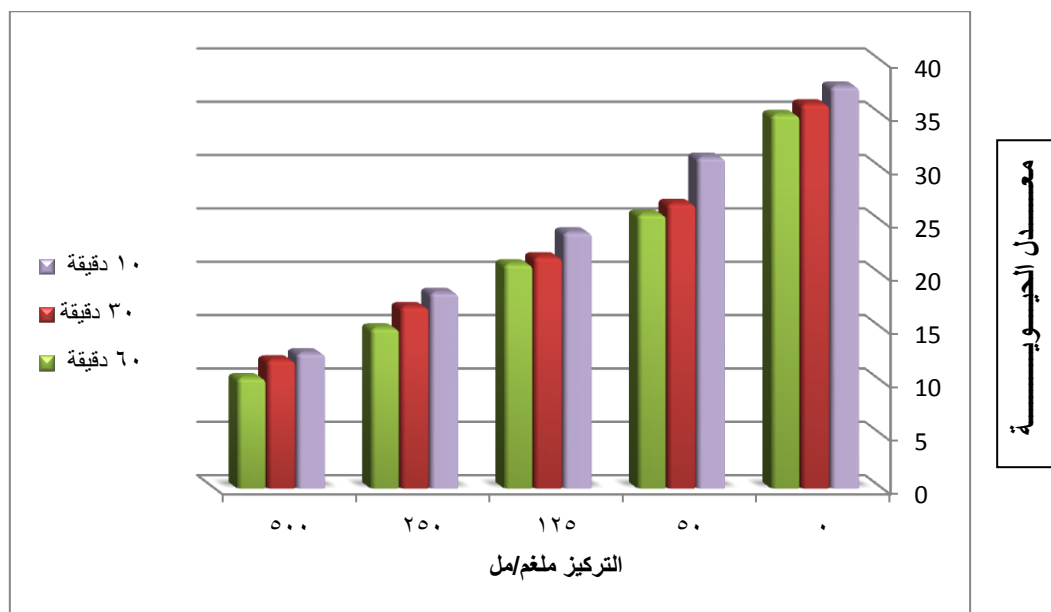
شكل 4-15 : حيود الاشعة السينية للخليط الهجين

4.4 اختبار فعالية عقار الألبيندازول و الخليط النانوي و الهجين في حيوية الرؤيسات الأولية في المختبر

1.4.4 عقار الألبيندازول

كان لعقار الألبيندازول تأثير طفيف في حيوية الرؤيسات الاولية حتى مع ازدياد مدة التعرض و كما موضح في الشكل (4-16) ، فلم يكن هناك فرق معنوي عند ازدياد مدة التعرض من 10 الى 30 حتى 60 دقيقة عند المقارنة للتركيز الواحد ، لكن كان التأثير في الحيوية واضحا مع زيادة تركيز العقار ، إذ بدأت الفروق المعنوية بالظهور بين التراكيز حتى اصبح الفرق واضحا عند التركيز 125 ملغم/مل و وصل ذروته عند التركيز الاعلى و هو 500 ملغم/مل مقارنة مع معاملة السيطرة المتضمنة اضافة سائل الحفظ فقط . و كان للحميري (2010) والبياتي و ارسلان (2009) نتائج مشابهه ، إذ يعد هذا العقار احد افضل الادوية العائدة لمجموعة البنزيميدازول المضادة

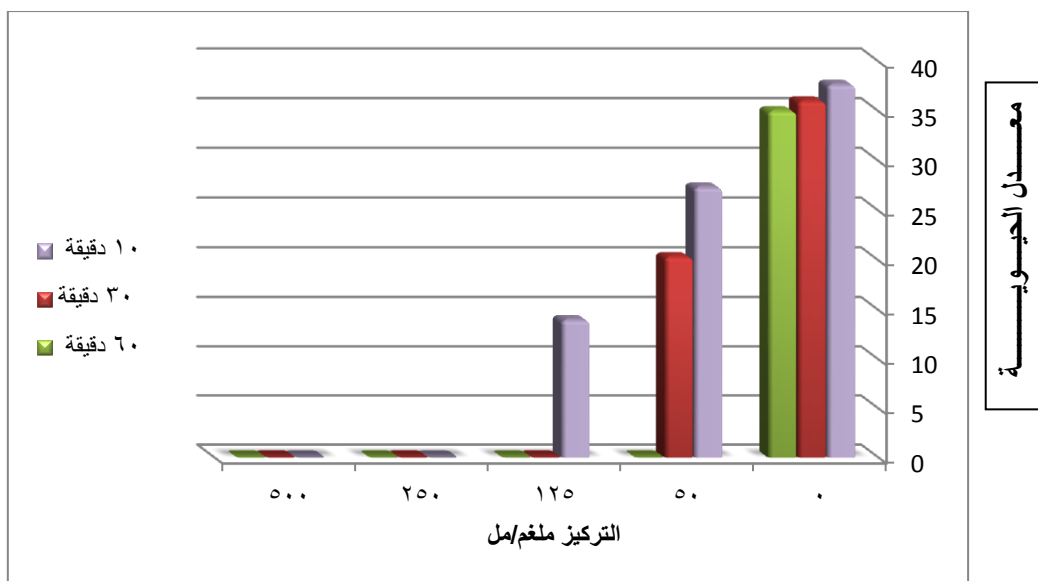
للطفيليات و الاحياء الدقيقة ، يتحد هذا العقار مع بروتين B-tubulin مسببا اغلاق بلمرة البروتين في النبيبات الدقيقة Microtubules مسببا بذلك ضررا لعمليات النقل و حتى النمو الخلوي لخلايا الطفيلي و بالتالي توقف امتصاص الكلوكوز ليرقات الديدان و بالغاتها حتى نفاذ المخزون من النشأ مؤديا الى انخفاض الطاقة ATP للطفيلي و بالتالي موته (Karakay, 2007) . كما اشارت بعض البحوث ان لهذا العقار مقدرة على شل الطفيلي و القضاء عليه و له القدرة على تحفيز استجابة الجسم المناعية للإنسان و الحيوان (البياتي و ارسلان ، 2009) .



شكل 4-16 : تأثير عقار الألبيندازول في حيوية الرؤيسات الاولية

2.4.4 : الخليط النانوي

بيّنت النتائج كما في الشكل (4-17) ان الخليط النانوي اثر بشكل كبير في حيوية الرؤيسات و هذا التأثير تناسب طرديا مع زيادة مدة التعرض و زيادة التركيز ، إذ كانت الفروق المعنوية عالية جدا مقارنة مع معاملة السيطرة حتى مع أوطأ تركيز عند الوصول الى 60 دقيقة من مدة التعرض ، اما التركيز الثاني فقد اصبحت معه حيوية الرؤيسات صفر بعد 30 دقيقة ، اما التركيزين 250 و 500 ملغم/مل فقد اثرا منذ العشر دقائق الاولى لتصبح حيوية الرؤيسات معهما صفر ، كذلك الحال بالنسبة لزيادة التركيز فكانت الفروق المعنوية عالية جدا مع زيادة التركيز إذ اثرت هذه الزيادة بشكل كبير في حيوية الرؤيسات حتى مع ادنى اوقات التعرض لتبدأ الحيوية بالتضاؤل حتى الصفر عند التركيز 250 في العشر دقائق الاولى ، في حين بلغت الصفر بعد 30 دقيقة مع التركيز 125 ، لتبلغ الصفر من الدقائق العشر الاولى مع التركيز 500 ملغم/مل .



شكل 4-17 : تأثير الخليط النانوي في حيوية الرؤيسات الاولية

تمتلك العقاقير المتداولة ضد الأكياس العدرية دورا مهما في نجاح عملية الاستئصال الجراحي فهي تقلل من احتمالية تسرب الرؤيسات الاولية الحية الى الجسم ، ان العلاج الامثل هو الذي يستعمل باقل التراكيز ، اقل مدة من التعرض ، غير سام ، فعال ، قليل الضرر لأنسجة جسم المضيف و واطئ الكلفة (Anthony et al., 2005). لذا اتجهت الانظار لاستعمال البدائل الاكثر امنا منها الجزيئات النانوية لمنع حدوث الاصابات الثانوية بسبب تسرب سائل الأكياس اثناء العمليات الجراحية (Norouzi , 2017 ; Kohansal et al., 2017).

توصل Norouzi et al. (2019) الى نتائج مشابهه ، اذ وجد ان جزيئات الزنك النانوية ZnO NPs تؤثر في حيوية الرؤيسات الاولية بشكل يتناسب مع زيادة التركيز و كذلك مدة التعرض . كذلك Rahimi et al. (2015) الذي استخدم جزيئات الفضة النانوية بالتراكيز 0.025، 0.05، 0.1 و 0.15 ملغم/مل لعدد من فترات التعرض 10، 30، 60 و 120 دقيقة التي كانت لها فعالية عالية ضد الرؤيسات الاولية . وقد اقترح استعمالها كونها فعالة و امنة في الوقت ذاته مقارنة مع العقاقير الكيميائية الاخرى .

بين Hu & Choi (2008) ان سبب تأثير الجزيئات النانوية في الطفيليات ربما يعود الى تفاعل هذه الجزيئات مع الجدار الخارجي لطور الطفيلي ، إذ انها تضعف بنية الدهون Lipophosphoglycan و جزيئات البروتين السكري Glycoprotein الموجودة على السطح التي تكون هي المسؤولة عن الاصابة ، كما بيّنت الدراسة ان هذه الجزيئات قد تكون اخطر من جذور الاوكسجين الحرة المتولدة عن الجزيئات النانوية و بالسيطرة عليها يمكن تثبيط الاصابة

بالطفيلي . فضلا عن ان للنشاط الكيميائي العالي لجذور الاوكسجين الحرة المنتجة من قبل الجزيئات النانوية القدرة على قتل الطفيلي و هذه تعد الميزة الرئيسية للجزيئات النانوية في الحد من نشاط الطفيلي .

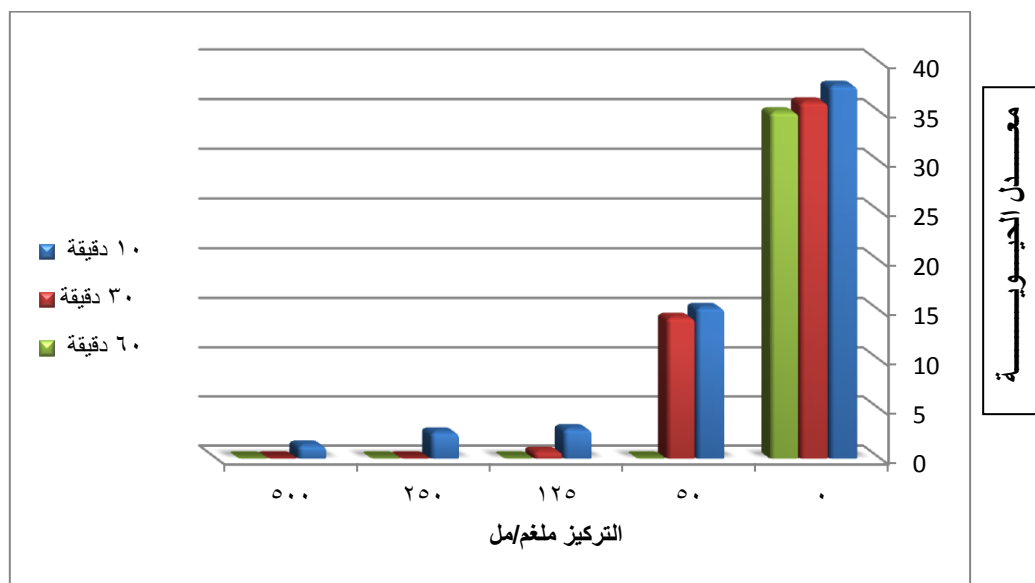
بإمكان الجزيئات النانوية ان تنتشر بشكل مباشر الى داخل الخلية من خلال المسامات الموجودة في الغشاء الخلوي بسبب صغر حجمها ، او تدخل من خلال القنوات الايونية و نواقل البروتين المتواجدة في الغشاء البلازمي و قد تدخل من خلال عملية الإلتقام الخلوي Endocytosis ، و هذه الجزيئات فور دخولها الخلية تستطيع التفاعل مباشرة مع عضيات الاكسدة مثل بيوت الطاقة ، فتحفز بروتينات الاكسدة و الاختزال Redox active proteins لإنتاج جذور الاوكسجين الحرة في الخلية ، لهذه الجذور القدرة على حث تحطيم الحامض النووي الريبوزي منقوص الاوكسجين DNA وبالتالي التأثير في التعبير الجيني (Chang et al., 2012) . و اوضح Schrand et al. (2010) ان جزيئات النحاس النانوية عامل مضاد لأنواع عديدة من البكتريا بسبب تفاعلها مع مجموعة الثيول SH- مسببة تحطيم البروتين Protein denaturation ، و بسبب الفتها لمجاميع الامين NH- و الكاربوكسيل COOH- الموجودة فلها القدرة على التأثير في الغشاء الخلوي لتلك الاحياء مثل بكتريا Bacillus subtilis .

3.4.4 : الخليط الهجين

اتجه البحث الحالي لدمج عقار الالبيندازول مع الخليط النانوي لتحسين فاعلية العقار و تقليل كمية الخليط النانوي المستخدم ، و كانت النتائج كما موضحة بالشكل (4-18) . إذ كان للخليط النانوي الهجين تأثيراً فعالاً ضد حيوية الرؤيسات يتناسب طردياً مع زيادة مدة التعرض و كذلك زيادة التركيز مقارنة مع معاملة السيطرة ، إذ بدأ التأثير واضحاً حتى مع اقل تركيز 50 ملغم/مل لتبلغ قيمة الحيوية معه صفر بعد 60 دقيقة من التعرض حتى بلغت صفراً مع التركيزين 250 و 500 ملغم/مل بعد 30 دقيقة فقط من التعرض و بفروق معنوية عالية . كذلك كانت الفروق المعنوية عالية بين التراكيز إذ انخفض معدل الحيوية من 15.33 الى 1.33 مع التركيزين 50 و 500 ملغم/مل على التوالي وهذا عند الدقائق العشر الاولى ، و ازدادت الفروق اكثر بين التراكيز فبلغت الحيوية صفر بعد 30 دقيقة فقط مع التركيز 250 ملغم/مل .

ذكر Ben et al. (2008) ان هناك العديد من الدراسات التي تؤكد ان لعقار الالبيندازول نتائجاً مرضية في علاج الأكياس العدرية جنباً الى جنب مع الجراحة . لكن لم يجد العلماء طريقة

او مادة تزيد من فاعلية هذا العقار ، فكان الاتجاه نحو الجزيئات النانوية و استخدامها كناقلات للعقار (Xue-Nong et al., 2008)

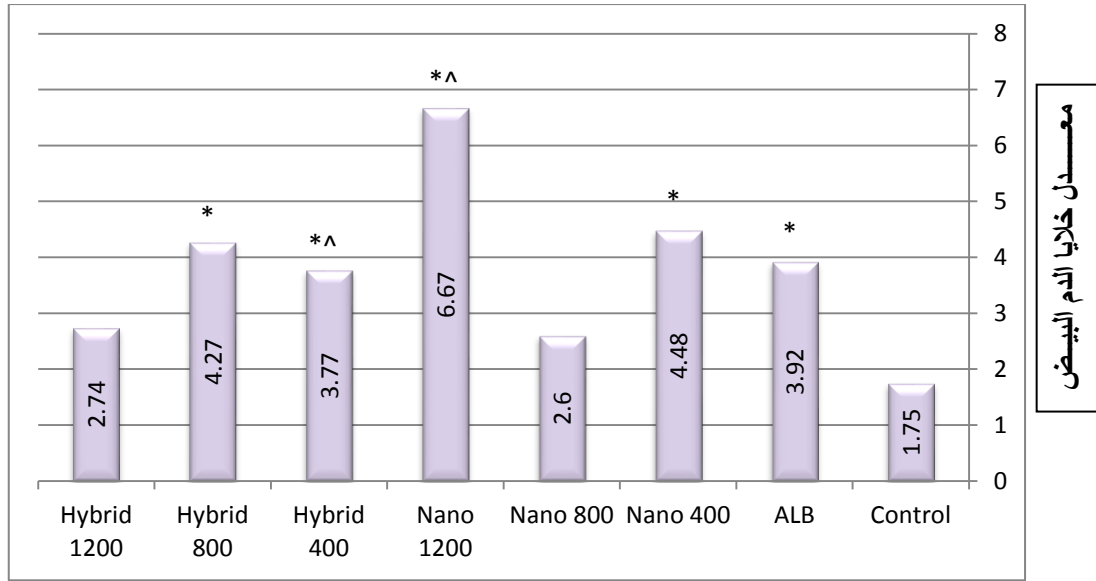


شكل 4-18 : تأثير الخليط الهجين في حيوية الرؤيسات الاولية

اتفقت هذه النتائج مع Aminpour et al. (2019) و الذي استخدم الجزيئات النانوية الدهنية الصلبة Solid Lipid nanoparticles (SLNPs) محملاً عليها عقار الألبيندازول و قارن مع فعالية الألبيندازول لوحده في التأثير على حيوية الرؤيسات الاولية في المختبر و بالتركيز 250 و 500 ملغم/مل ، إذ توصل الى ان فعالية الخليط الهجين اعلى من العقار لوحده إذ انخفضت حيوية الرؤيسات بشكل اكبر مما لو كان العقار لوحده و هذه الفعالية ازدادت مع زيادة التركيز و كذلك زيادة مدة التعرض ، فالتركيزان سببا الهلاك التام للرؤيسات في اليوم السابع من التعرض بالنسبة للألبيندازول ، بينما مع الخليط الهجين حصل الهلاك التام عند اليوم الخامس . كذلك توصل Rahimi et al. (2015) الى كون جزيئات الفضة النانوية تؤثر بشكل يتناسب طرديا مع التركيز و مدة التعرض إذ بيّن ان التركيزين 0.1 و 0.15 ملغم/مل سببا نسب هلاك للرؤيسات بلغت 83% و 90% على التوالي بعد 120 دقيقة من التعرض . و بيّن Norouzi et al. (2020) الشئ ذاته عند استعماله لتركيز متدرجة من جزيئات نانو (الفضة ، النحاس ، الحديد ، السيلينيوم و الزنك) إذ كان تأثيرها في الرؤيسات يتناسب طرديا مع التركيز و مدة التعرض ، كما وجد ان جزيئات الفضة النانوية هي الاكثر تأثيراً يليها الحديد ، النحاس ، السيلينيوم ثم الزنك .

5.4 : اختبارات الدم Hematological tests**1.5.4 : اختبار محتوى الدم الكامل Complete blood count (CBC)****1.1.5.4 : خلايا الدم البيض White blood cells (WBCs)**

بيّنت النتائج و كما يوضّحها الشكل (4-19) ، ان الألبيندازول قد رفع من عدد خلايا الدم البيض في الدم عند المقارنة مع معاملة السيطرة ، كذلك الحال عند التركيزين 400 و 1200 ملغم/كغم من الخليط النانوي و التركيزين 400 و 800 ملغم/كغم من الخليط الهجين مع وجود فروق معنوية . اما في حالة المقارنة مع معاملة الألبيندازول كان هناك فرقاً معنوياً كبيراً مع التركيز 1200 ملغم/كغم من الخليط النانوي و التركيز 400 ملغم/كغم من الخليط الهجين . ذكر Banaei et al. (2008) ان اعداد خلايا الدم البيض ترتفع او تنخفض مع الاصابة بأمراض معينة. اقترح Al-Bairuty et al. (2013) ان التغير في اعداد الخلايا البيض هو بسبب اعتلال وظيفي لأنسجة الدم ، الكبد و الطحال . كما بين Rousset et al. (2004) و الذي جرع الفئران لمدة 14 يوم تحت الخلب بجزئيات الذهب النانوية Au-NPs ، فازدادت اعداد الخلايا البيض إذ ان هذه الاستجابة المناعية طبيعية بسبب دخول مادة غريبة للجسم و ليس بسبب التهاب او اصابة ، بينما الانخفاض يعود الى ارتفاع حجم الجرعة مما ادى الى انخفاض اعداد الخلايا البيض . كما لاحظ Attaei (2016) في دراسته ان جزئيات الفضة النانوية Ag-NPs حفزت الجهاز المناعي عن طريق زيادة اعداد الخلايا البيض ، إذ انه استخدم التراكيز 250 ، 500 و 1000 ppm و الخلايا البيض ازدادت مع التركيزين 250 و 500 ppm .



شكل 4-19 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في معدل خلايا الدم البيض (LSD=1.643)

* الفرق المعنوي مع السيطرة ^ الفرق المعنوي مع الألبيندازول

اظهرت النتائج و كما موضح في الشكل (4-20) تقارب اعداد العدلات مع المعاملات كافة و الزيادة او النقصان باختلافات طفيفة و عدم وجود فروق معنوية عدا مع التركيز 1200 ملغم/كغم من الخليط النانوي و بفروق معنوية كبيرة عن معاملة السيطرة و معاملة الألبيندازول . بين Peelman et al. (2004) ان الزيادة في العدلات قد تكون بسبب العدوى ، الالتهابات البكتيرية ، الاضطرابات الايضية و الاصابة النسيجية و ان الالية المسؤولة عن الزيادة هو تحفيز نشاط اللبتين Leptin و مستقبلاته التي هي جزء من مسار تكوين الدم . اما انخفاضها فقد اوعز للاضطرابات الوراثية و المكتسبة ، او قد تكون بسبب عدوى مثل التهاب الكبد A ، B و C ، الايدز ، نقص الفيتامينات ، مهاجمة مستضداتها من قبل الاجسام المضادة ، الاصابة بالمalaria او بسبب السمية المباشرة من بعض العقاقير مثل مضادات الالتهاب و مضادات الجراثيم (Howard & Hamilton, 2002) .

تعد الخلايا للمفاوية خلايا مختصة مناعياً فهي تساعد البلاعم في الدفاع عن الجسم ضد العدوى او ضداية اجسام غريبة تغزوه (Hoffbrand et al., 2006) . تباينت اعداد الخلايا للمفاوية ما بين الارتفاع و الانخفاض و كما يوضحها الشكل (4-20) ، فاذا ما قورنت مع معاملة السيطرة وجد انها ارتفعت مع الألبيندازول و التركيزين 400 و 1200 ملغم/كغم من الخليط النانوي و بفروق معنوية واضحة ، اما مع الألبيندازول فظهرت الفروق المعنوية مع التركيز 800 ملغم/كغم فقط الذي انخفضت معه الخلايا للمفوية . اما مع الخليط الهجين فازدادت الاعداد و

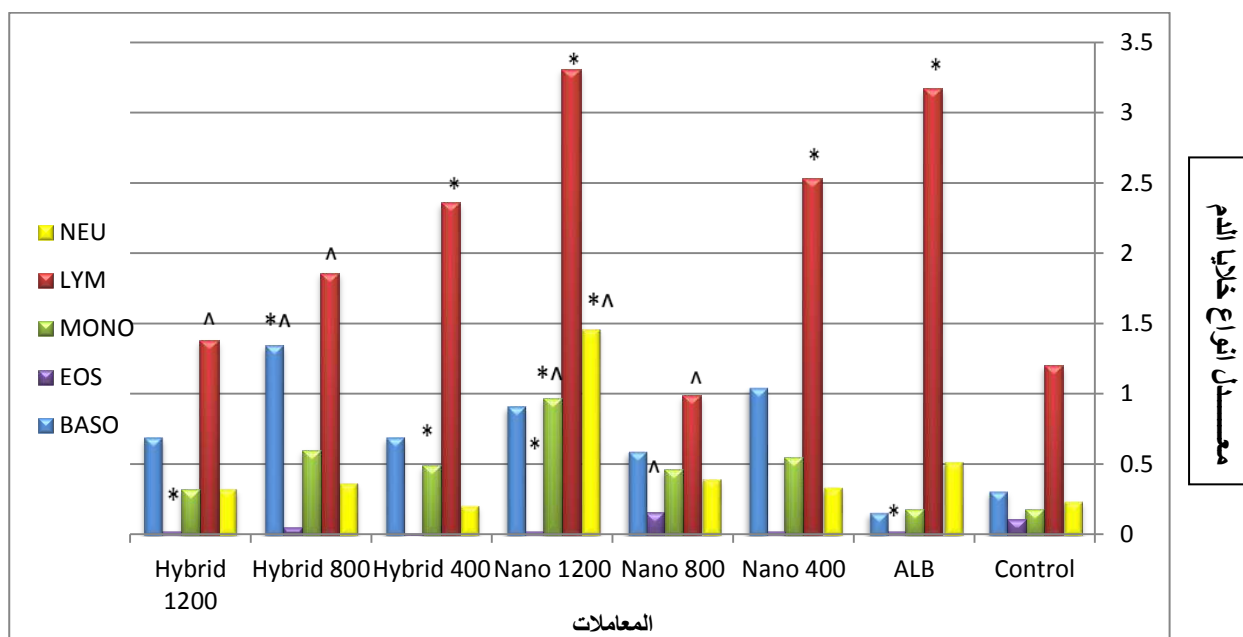
للتراكيز الثلاثة و بفروق معنوية سواء عند المقارنة مع السيطرة او مع الألبيندازول . بينَ Arika et al. (2016) ان المستويات العالية للخلايا اللمفاوية تكون في مرحلة الطفولة ثم تبدا بالانخفاض تدريجيا لدى البالغين ، لكن تزداد اعدادها عند الالتهابات الحادة مثل السعال الديكي Pertussis ، التهاب الكبد Hepatitis و عند الالتهابات المزمنة مثل السل الرئوي Tuberculosis و سرطان الدم Leukemia .

تتميز الخلايا الوحيدة الى البلاعم عند دخولها الانسجة الضامة إذ تتفاعل مع الخلايا اللمفاوية لتؤدي دورًا مهمًا في تمييز و مقاومة الاجسام الغريبة (Junqueira et al., 1992) ، كما انها تزداد في حالة الالتهابات البكتيرية المزمنة مثل السل الرئوي و الامراض الخبيثة بينما انخفاضها يرتبط دائما مع علاجات الكورتيكوستيرويدات Corticosteroid (Howard & Hamilton, 2002) . اوضحت النتائج كما في الشكل (4-20) ان الخلايا الوحيدة لم تختلف كثيرا عن معاملة السيطرة، ففي معاملة الألبيندازول كانت مساوية تماما للسيطرة اما مع الخليط النانوي و الخليط الهجين اخذت الاعداد بالارتفاع و الانخفاض ولكل التراكيز لكن لم تكن هناك فروقا معنوية ، عدا تركيز 1200 ملغم/كغم من الخليط النانوي كانت الزيادة مع وجود فرق معنوي كبير سواء عند المقارنة مع السيطرة او مع الألبيندازول .

يظهر الشكل (4-20) ان اعداد الحمضات انخفضت مع معاملة الألبيندازول و الخليط النانوي و الخليط الهجين مقارنة مع السيطرة و كانت هناك فروق معنوية واضحة عدا التركيز 800 ملغم/كغم من الخليط النانوي و الخليط الهجين إذ ازدادت الاعداد في كليهما ولم تظهر فروقا معنوية عن السيطرة . و عند المقارنة مع الألبيندازول كانت هناك فروقا معنوية مع التركيز 800 ملغم/كغم من الخليط النانوي فقط . بينَ Wintrobe & Lee (1999) ان الحمضات Eosinophils تمتلك دورين اساسيين في النظام المناعي هما تدمير الاجسام الغريبة الداخلة للجسم و تنظيم الالتهاب و ان الزيادة التي تحصل في اعداد الحمضات قد تكون بسبب امراض الحساسية ، الاصابات الطفيلية كالديدان ، الاصابات بالفطريات fungus infections ، الربو Asthma، امراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases ، الاكزيما Eczema و سرطان الدم ، اما الانخفاض قد يعود الى زيادة انتاج بعض الستيرويدات Steroids في الجسم مثل الكورتيزول Cortisol .

تحتوي القعدات على الهيبارين و الهستامين و تتحول في الانسجة الى الخلايا البدينة ، تقع على سطحها المواقع الخاصة للجسم المضاد IgE الذي يرتبط باطلاق الهستامين ، لذا فهي تشترك بتفاعلات فرط الحساسية التي يتوسطها IgE (Hoffbrand et al., 2006) . اظهرت النتائج

ان القعدات ازدادت و انخفضت كما في الشكل (4-20) و لم تكن هناك فروقا معنوية عن السيطرة و لا عن الألبيندازول عدا التركيز 400 ملغم/كغم من الخليط النانوي الذي ظهر معه فرق معنوي عن السيطرة و التركيز 800 ملغم/كغم من الخليط الهجين و ظهرت معه الفروق المعنوية عن السيطرة و عن الألبيندازول . بيّن Hoffbrand et al. (2006) ان زيادة اعداد القعدات تدل على اضطراب التضاعف الخلوي Myeloproliferative disorder مثل سرطان الدم النخاعي المزمن Chronic myeloid leukemia و قد تظهر الزيادة احيانا اثناء التهاب القولون التقرحي . Ulcerative colitis



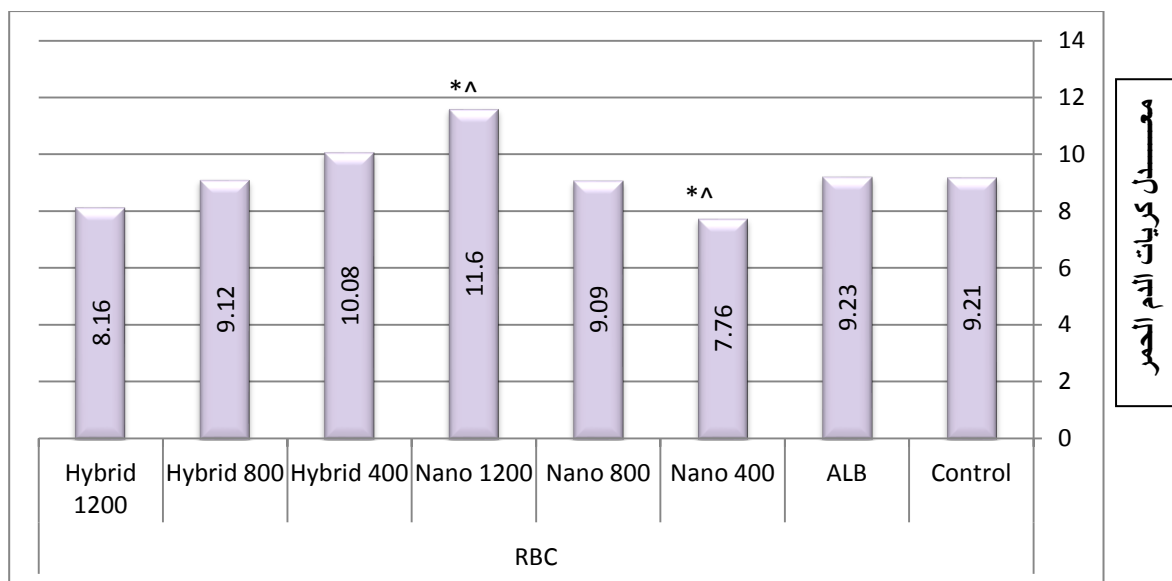
شكل 4-20 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في معدل انواع خلايا الدم البيض المختلفة * الفرق المعنوي مع السيطرة ^ الفرق المعنوي مع الألبيندازول

2.1.5.4 : كريات الدم الحمر Red blood cells (RBCs)

لم تتغير كريات الدم الحمر بالعدد عند المعاملة بالألبيندازول مقارنة بمعاملة السيطرة ، اما مع الخليط النانوي ظهرت فروق معنوية مع التركيزين 400 و 1200 ملغم/كغم بانخفاض و زيادة على التوالي في حين لم يؤثر التركيز 800 ملغم/كغم على الاعداد . لم يظهر الخليط الهجين اية فروق معنوية مقارنة مع السيطرة و لكل التراكيز إذ تقاربت الاعداد فيما بينها و كانت الزيادة او النقصان بأعداد طفيفة . كما تشابهت النتائج عند مقارنة الخليطين مع الألبيندازول و للتراكيز كلها . ان التغيرات الحاصلة في اعداد الكريات الحمر و كما يبينها الشكل (4-21) قد تعود الى تأثير

الجزئيات النانوية على نضج هذه الكريات اثناء عملية تصنيع الهيموغلوبين في نخاع العظم (Chen & Schleusener, 2008) .

ازدادت الاعداد مع بعض التراكيز في حين انخفضت مع الاخرى و هذا اتفق مع Ghahnavieh et al. (2014) الذي استعمل جزئيات الذهب النانوية بتراكيز مختلفة ، فازدادت اعداد الكريات الحمر مع بعض التراكيز و انخفضت مع الاخرى ، و قد اقترح ان هذا سببه تأثير الجزئيات النانوية في هرمون اريثروبويتين Erythropoietin الذي يحفز انتاج الكريات من نخاع العظم . قد يعود الانخفاض البسيط لتنشيط نشاط هذا الهرمون و هو بروتين سكري يحفز انتاج الكريات الحمر (Hauck et al. , 2010) . ان انخفاض هذا الهرمون قد يؤدي الى فقر دم طبيعي الكريات الحمر (Rajendoran & Krishnaswamy , 2016) . يحدث فقر الدم بشكل طبيعي بسبب انخفاض الكريات الحمر و هذا قد ينتج بسبب نقص الحديد Iron ، الكوبالامين Cobalamin ، حامض الفوليك Folic acid ، الامراض المزمنة و احيانا بسبب بعض المواد السامة التي تؤثر في اعداد الكريات المنتجة من نخاع العظم ، وان التعرض للجزئيات النانوية مثل جزئيات الفضة النانوية عن طريق الفم او الحقن داخل الصفاق يسبب تأثيراً ضاراً في الكريات الحمر (Park et al. , 2010). بين Mandeep (2017) ان التأثير الضار لجزئيات الفضة النانوية قد يكون بسبب قدرتها على التفاعل المباشر مع الكريات الحمر مسببة جهد تأكسدي و تلف للأغشية و بالتالي الانحلال ، كما تؤثر على بيروكسيد الهيدروجين و على انتاج الانزيمات المضادة للأكسدة ، و كلما كانت الجزئيات اصغر كانت اكثر قدرة على تدمير الاغشية و انحلال الدم (Chen et al., 2015) . هناك العديد من العوامل التي تؤثر في سمية الجزئيات النانوية مثل الشكل ، الحجم ، تجمع الجزئيات ، شكل السطح ، الوظيفة و التركيب الكيميائي ، و هناك الكثير من التأثيرات الاخرى التي لا تزال غير مفهومة الياتها جيداً حتى الوقت الحاضر (Mocan et al., 2010).



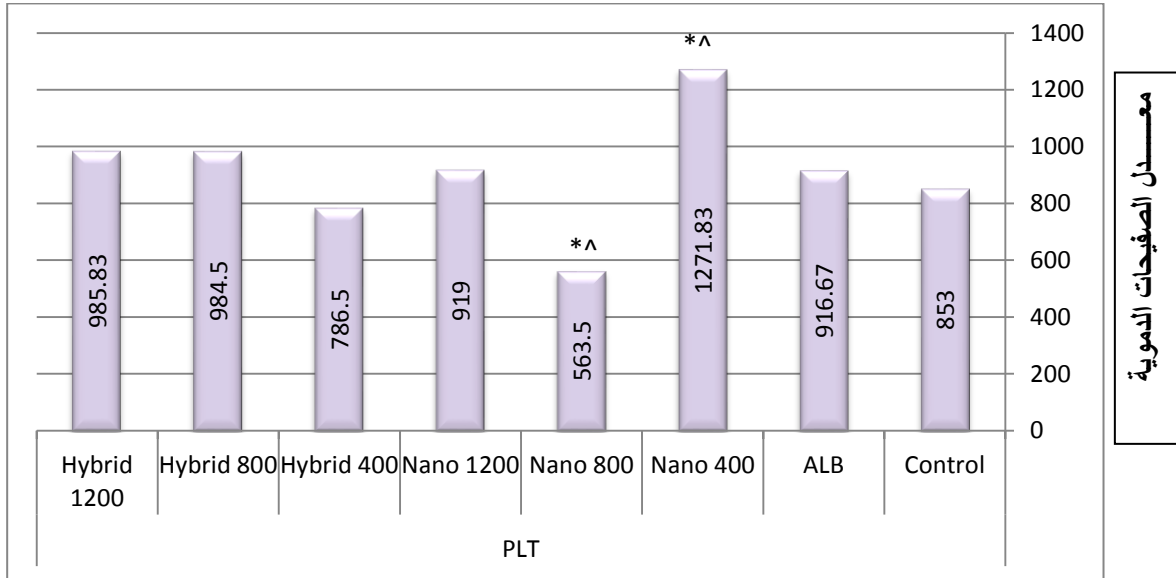
شكل 4-21 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في معدل كريات الدم الحمر
(LSD=1.436)

* الفرق المعنوي مع السيطرة ^ الفرق المعنوي مع الألبيندازول

3.1.5.4 : الصفائح الدموية (Blood platelets (PLT)

بيّنت النتائج و كما في الشكل (4-22) ان اعداد الصفائح الدموية لم تتغير كثيرا عن السيطرة عند المعاملة بالألبيندازول ، اما مع الخليط النانوي ازدادت و انخفضت مع التركيزين 400 و 800 ملغم/كغم على التوالي مع وجود فروق معنوية ، بينما كانت مقاربة للسيطرة مع التركيز 1200 ملغم/كغم . في حين لم يؤثر الخليط الهجين فيها و لم تكن هناك اية فروق معنوية . و تشابهت النتائج فيما اذا تمت مقارنة الخليطين مع الألبيندازول . يبيّن Li et al. (1999) ان ارتفاع اعداد الصفائح في دم فئران التجربة قد يرتبط مع التهاب و وجود مرض دموي مثل النزف غير الطبيعي المحفز بواسطة بعض العقاقير النباتية السامة او بعض المواد الكيميائية البديلة ، كما يمكن ان تقل بسبب الحالات التالية : انحباس الصفائح في الطحال ، قلة انتاجها او زيادة تحطمها . بما ان انتاج الصفائح يتم في نخاع العظم اذن ستخفض الاعداد عند الاصابة بأمراض النخاع ، كذلك العلاج الكيميائي و فقر الدم الناتج عن نقص فيتامين B12 و عند الحمل و ان هذا الانخفاض يمكن ان يسبب نزف تلقائي (Papanas et al., 2004) . ذكر Gjetting et al. (2010) ان زيادة الصفائح ممكن ان تنتج من التعرض لجزيئات الفضة النانوية Ag NPs مسببة بذلك خثرات دموية في الاوعية و بالتالي التعرض لخطر تصلب الشرايين بيّن Gryshchuk & Galaga (2016) انه لم يكن لجزيئات السيلينيوم النانوية Si NPs تأثير في معايير الدم لاسيما تخثر الدم . و أكد هذا Shin et al. (2017) في دراسته التي تناولت التعرض لجزيئات السيلينيوم عن طريق

الإستنشاق و لم تسبب تأثير حتى التركيز 5.386 ملغم/كغم مقارنة مع معاملة السيطرة . كما بين Lee et al. (2018) في دراسته ان حقن جزيئات الفضة و الذهب النانوية او خليطهما لم يسبب اي تغير في معايير الدم ، القيم البيوكيميائية و وقت التخثر ، كما انها لم تسبب اي سمية جهازية لجسم الفئران ، و ان الجرعة 100 ميكروغرام/كغم هي جرعة آمنة للعلاج .



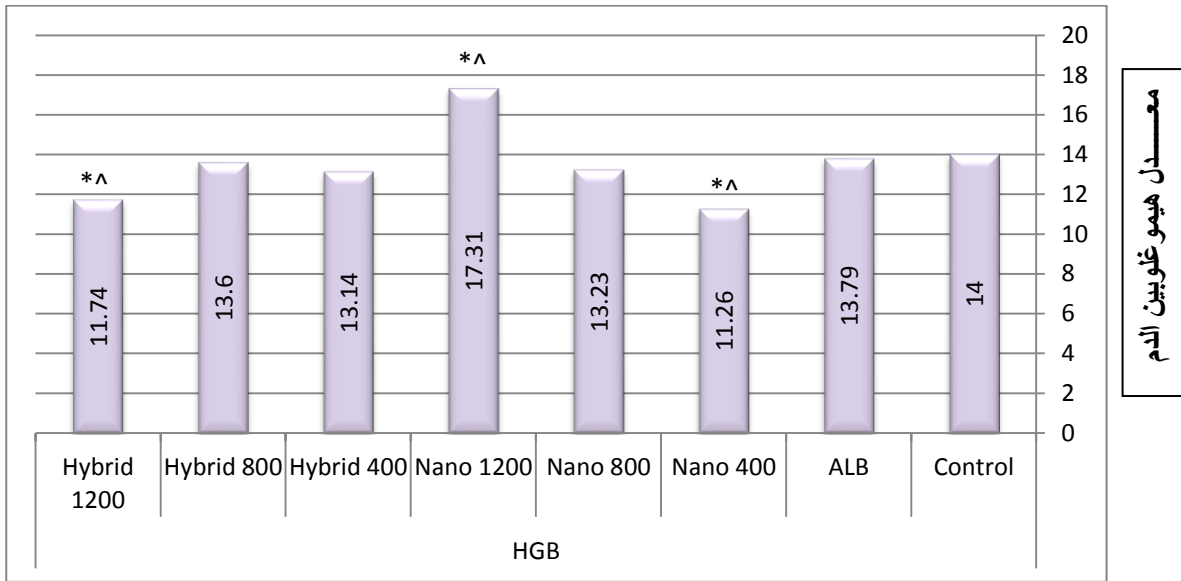
شكل 4-22 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في معدل الصفائح الدموية (LSD=286.712)

* الفرق المعنوي مع السيطرة ^ الفرق المعنوي مع الألبيندازول

4.1.5.4 : الهيموغلوبين (Hb) Hemoglobin

بيّنت النتائج و كما يوضحها الشكل (4-23) ان الألبيندازول لم يغير من قيمة الهيموغلوبين مقارنة بالسيطرة ، كذلك التركيز 800 ملغم/كغم من الخليط النانوي ، بينما التركيزين 400 و 1200 ملغم/كغم سببا انخفاض و ارتفاع قيمته و على التوالي مع وجود فروق معنوية واضحة ، اما الخليط الهجين فقد ظهر تأثيره مع التركيز 1200 ملغم/كغم و الذي رفع من قيمة الهيموغلوبين و بفرق معنوي عن السيطرة . و اذا قورن الخليطين مع الألبيندازول كانت النتائج مشابهة تماماً لنتائج المقارنة مع السيطرة . تنشأ المستويات المنخفضة للهيموغلوبين نتيجة فقدان الدم بالنزيف ، نقص الحديد في النظام الغذائي و التدمير المتسارع لخلايا الدم مؤديا الى فقر الدم (Junqueira et al., 2006) . اما زيادة مستويات الهيموغلوبين الحر في الدم Hemoglobinemia قد تعود الى انحلال كريات الدم الحمر بعد الالتهاب او بعد مهاجمتها من

قبل الاجسام المضادة لاسيما عند ارتفاع مستويات الخلايا البيض في الدم (Ugwu et al., 2013).

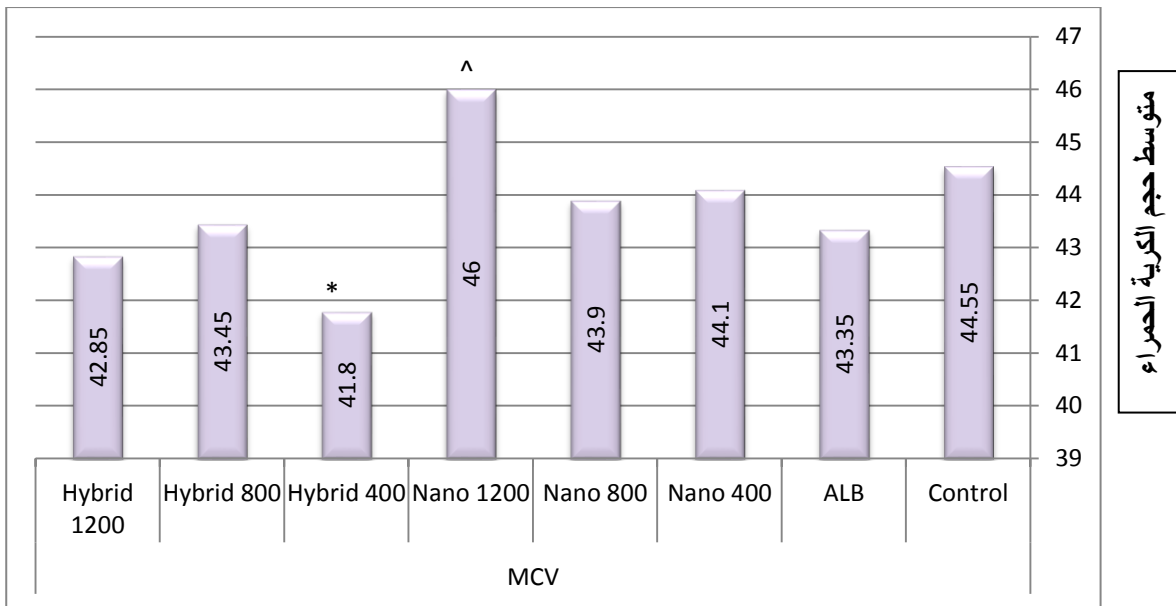


شكل 4-23 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في معدل هيموغلوبين الدم (LSD=1.471)

* الفرق المعنوي مع السيطرة ^ الفرق المعنوي مع الألبيندازول

5.1.5.4 : متوسط حجم كرية الدم الحمراء Mean corpuscular volume (MCV)

بيّنت النتائج و كما في الشكل (4-24) ان متوسط حجم كرية الدم الحمراء لم يتغير عن السيطرة مع الألبيندازول و مع تراكيز الخليط النانوي الثلاثة و كذلك الخليط الهجين ماعدا التركيز 400 ملغم/كغم معه انخفض متوسط حجم الكرية الحمراء عن السيطرة مع وجود فرق معنوي واضح . يطلق مصطلح Microcytic على المتوسطات الصغيرة من حجم كريات الدم الحمر ، Normocytic فيطلق على المتوسطات الطبيعية و يطلق المصطلح Macrocytic على المتوسطات العالية ، يتوافق انخفاض متوسط حجم الكرية الحمراء مع انخفاض الحديد و فقر دم حوض البحر الأبيض المتوسط Thalassemia بينما ترتفع القيم مع ادمان الكحول ، نقص فيتامين B12 و نقص حامض الفوليك (Aslinia et al., 2006) .

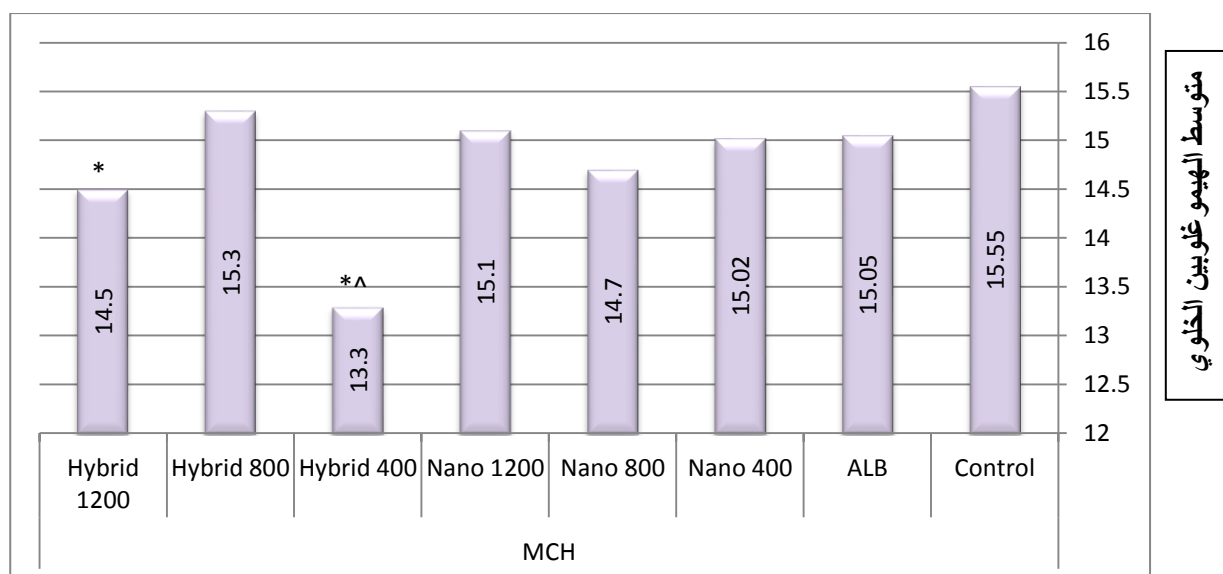


شكل 4-24 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في متوسط حجم الكرية الحمراء (LSD=1.833)

* الفرق المعنوي مع السيطرة ^ الفرق المعنوي مع الألبيندازول

6.1.5.4 : متوسط الهيموغلوبين الخلوي (MCH) Mean corpuscular hemoglobin

بينت النتائج و كما في الشكل (4-25) ، فان المتوسط لم يتغير عن السيطرة مع الألبيندازول و مع التراكيز الثلاثة للخليط النانوي ، لكن مع الخليط الهجين انخفضت القيمة و ارتفعت مع التركيزين 400 و 800 ملغم/كغم على التوالي مع وجود فروق معنوية واضحة ، و عند المقارنة مع الألبيندازول فان الخليطين لم يظهر اي فروق معنوية عدا التركيز 400 ملغم/كغم من الخليط النانوي . تنخفض قيم متوسط الهيموغلوبين الخلوي في حالات نقص الحديد و فقر دم حوض البحر الأبيض المتوسط و احيانا في حالات فقر دم الامراض المزمنة ، بينما يزداد في حالة فقر الدم المصاحب لكبر حجم الكريات الحمر (Kasper et al., 2005) .

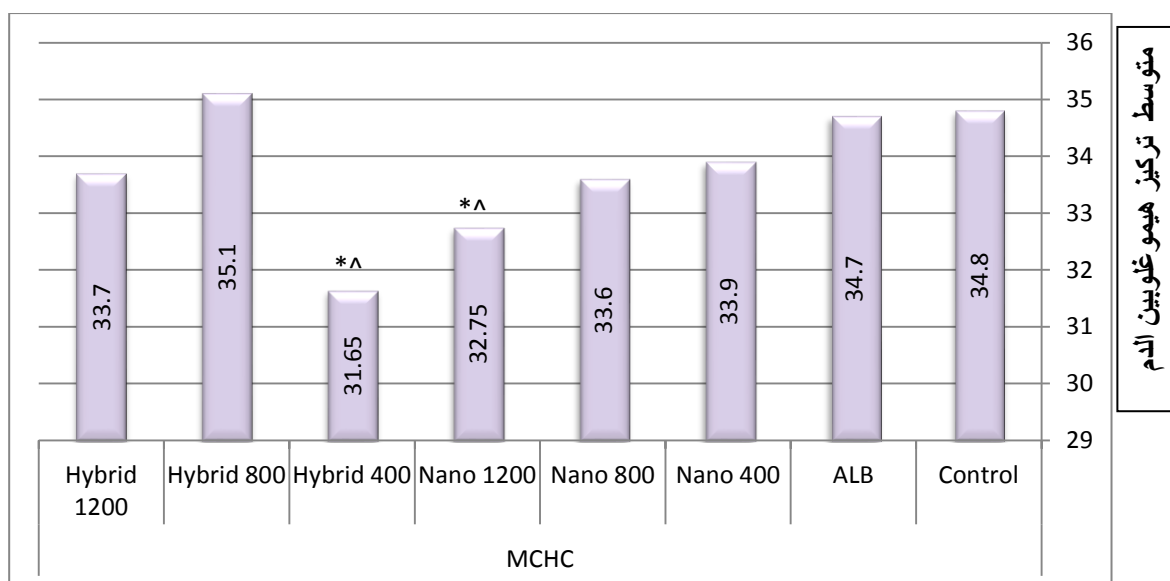


شكل 4-25 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في متوسط الهيموغلوبين الخلوي (LSD=1.027)

* الفرق المعنوي مع السيطرة ^ الفرق المعنوي مع الألبيندازول

7.1.5.4 : متوسط تركيز هيموغلوبين الدم Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC)

يبين الشكل (4-26) ان تركيز الهيموغلوبين مع الألبيندازول لم يتغير عن معاملة السيطرة ، كذلك الخليط النانوي لم يؤثر في متوسط تركيز هيموغلوبين الدم عدا التركيز 1200 ملغم/كغم إذ انخفض معه متوسط تركيز هيموغلوبين الدم مع وجود فرق معنوي، اما الخليط الهجين فقد اثر تركيز 400 ملغم/كغم و خفض متوسط تركيز هيموغلوبين الدم مع وجود الفروق المعنوية . تشابهت النتائج مع الخليطين عند المقارنة مع الألبيندازول ، إذ انخفض متوسط تركيز هيموغلوبين الدم مع التركيز 1200 و 400 ملغم/كغم من الخليط النانوي و الخليط الهجين على التوالي مع ظهور الفروق المعنوية . وضح Stookey et al. (2007) ان انخفاض متوسط تركيز هيموغلوبين الدم يمكن ان تعطي مؤشر لتصنيع غير طبيعي للهيموغلوبين ، فشل التنظيم الأزموزي للدم و ازموزية البلازما ، بينما زيادة مستوى متوسط تركيز هيموغلوبين الدم تعد مؤشراً وراثي لزيادة الكريات الحمراء (Waggiallah & Alzohairy, 2011) .



شكل 4-26 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في متوسط تركيز هيموغلوبين الدم (LSD=1.908)

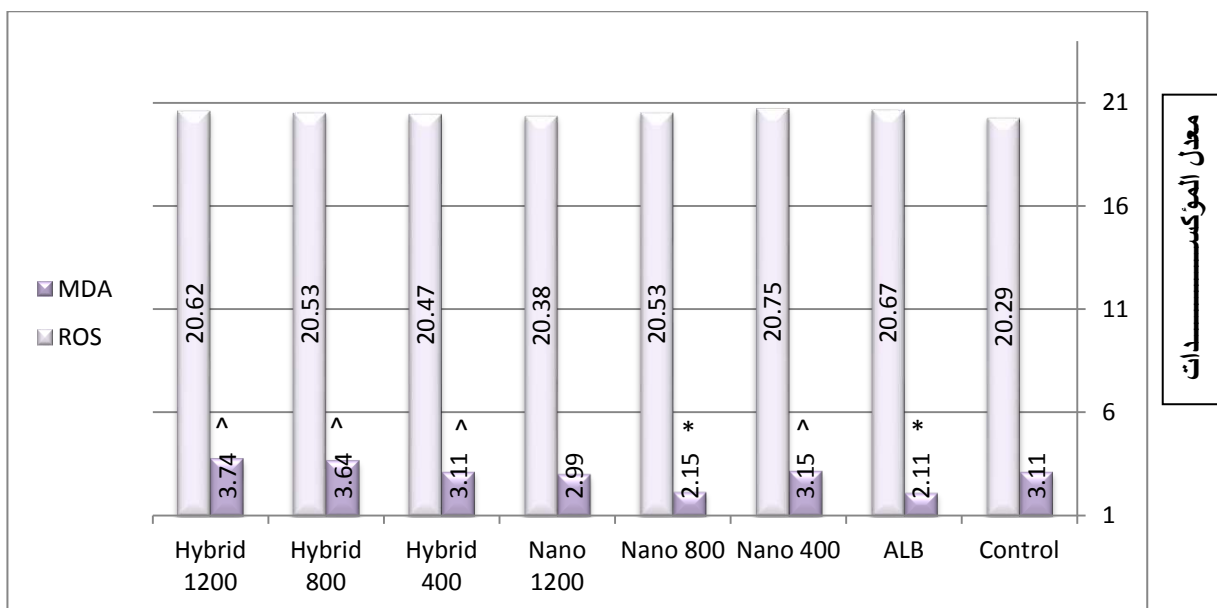
* الفرق المعنوي مع السيطرة ^ الفرق المعنوي مع الألبيندازول

بيّنت النتائج ان التركيز 800 ملغم/كغم من الخليط الهجين هو الاقرب لعقار الألبيندازول مقارنة بمعاملة السيطرة ، إذ ازدادت معه اعداد الخلايا البيض من دون التأثير في المعايير الدموية الاخرى ، و تباينت التراكيز الاخرى في التأثير فلم يكن هناك ارتفاع موحد او انخفاض موحد لتركيز ما في معيار دموي معين . و بين Al-Baker et al. (2020) في دراسته التي اجراها على الجرذان المعرضة الى الفضة النانوية عن طرق التجريع الفموي ان الفضة النانوية سامة للدم إذ انها سببت انخفاض للهيموغلوبين ، كريات الدم الحمر ، متوسط حجم كرية الدم الحمراء ، متوسط الهيموغلوبين الخلوي و متوسط تركيز هيموغلوبين الدم و تسبب في زيادة لخلايا الدم البيض و الصفائح الدموية . بينما وضح Lee et al. (2018) في دراسته على الجرذان ان جزيئات الفضة والذهب النانوية لم تؤثر في معايير الدم و لكل التراكيز المستعملة ، كما لم تؤثر في تخثر الدم و لم تظهر فروقا معنوية بالمقارنة مع السيطرة بالتالي لم تسبب اي سمية جهازية للحيوانات .

2.5.4 : المؤكسدات و مضادات الاكسدة

بيّنت النتائج و كما في الشكل (4-27) ان انواع الاوكسجين الفعال لم يتغير عند مقارنة الألبيندازول مع السيطرة ، كذلك الحال عند مقارنة الخليط النانوي و الخليط الهجين مع السيطرة و بكل التراكيز المستعملة و لم تختلف قيم الخليطين عند مقارنتها مع الألبيندازول و بدون اي فروق معنوية . اما مع المالونأديهايد فكان هناك انخفاض في قيمته عند المعاملة بالألبيندازول مقارنة مع

السيطرة مع وجود فروق معنوية ، اما الخليط النانوي فظهرت الفروق المعنوية مع التركيز 800 ملغم/كغم إذ انخفضت قيمة المالونألديهايد مقارنة بالسيطرة في حين لم تتغير قيمته مع التراكيز الباقية ، لم يختلف الخليط الهجين عن السيطرة و لم تظهر اي فروق معنوية .اما اذا ما قورن الخليطين مع الألبيندازول سنجد ان هناك فرقا معنويا ظهر مع التركيز 400 ملغم/كغم من الخليط النانوي إذ ازدادت معه قيمة المالونألديهايد ، اما التراكيز الثلاثة من الخليط الهجين فأظهرت جميعها ارتفاع بقيمة المالونألديهايد مع ظهور الفروق المعنوية .

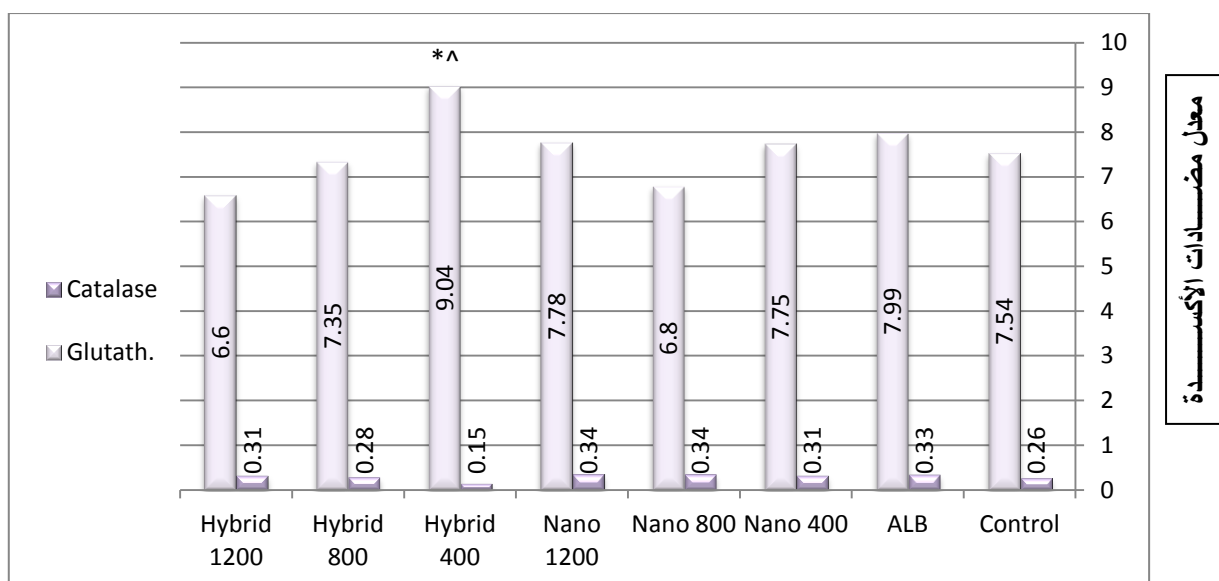


شكل 4-27 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في معدل انواع الاوكسجين التفاعلي

(LSD =0.546) و (LSD=0.768)

* الفرق المعنوي مع السيطرة ^ الفرق المعنوي مع الألبيندازول

يبين الشكل (4-28) ان مضادات الاكسدة في الدراسة الحالية لم تتغير قيمتها ، فمثلا لم تتغير قيمة الكاتليز عن السيطرة للألبيندازول و للخليطين النانوي و الهجين ولكل التراكيز المستعملة و لم تكن هنالك اية فروق معنوية ، كذلك الحال مع الجلوتاثيون و لكل التراكيز عدا التركيز 400 ملغم/كغم من الخليط الهجين و الذي ازدادت معه قيمة الجلوتاثيون سواء كانت المقارنة مع السيطرة او مع الألبيندازول و ظهرت الفروق المعنوية مع كلتا الحالتين .



شكل 4-28 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في معدل الجلوتاثيون (LSD=1.689) و

الكاتاليز (LSD= 0.081)

* الفرق المعنوي مع السيطرة ^ الفرق المعنوي مع الألبيندازول

إعتبر Shrivastava et al. (2013) ان الجزيئات النانوية احدى الوسائل المستحثة للمظاهر السامة في الجسم الحي بسبب قدرتها لاختراق السايوتوبلازم و النواة . فذكر Canli & Canli (2017) في دراسته على مصم الجردان و التي استخدم فيها جزيئات نانو الالمنيوم Al_2O_3 ، التيتانيوم TiO_2 و النحاس CuO بتراكيز (0.5 ، 5 ، 50) ملغم/كغم/يوم لمدة 14 يوم ، فازدادت مستويات المؤكسدات و بشكل كبير في حين لم تزداد مضادات الاكسدة و هذا مالم يتفق مع الدراسة الحالية و ما توصلت اليه نتائجها إذ ان المؤكسدات و مضادات الاكسدة لم تزداد مقارنة بالسيطرة . رأى Syama et al. (2013) ان هناك انخفاضاً طردياً بين التركيز و حيوية الخلية و قيمة مضادات الاكسدة عندما استخدم تراكيز مختلفة من جزيئات الزنك النانوية Zn NPs في كبد الفئران . كما درس Shrivastava et al. (2013) تأثير جزيئات نانو اوكسيد التيتانيوم ، اوكسيد الزنك ZnO و اوكسيد الالمنيوم بتركيز 500 ملغم/كغم/يوم على الجهد التأكسدي في كريات الدم الحمر ، الكبد و الدماغ لذكور الفئران بعد تجريعها فمويًا لمدة 21 يوم فوجدت ان هناك زيادة بإنتاج انواع الاوكسجين الفعال و الانزيم المضاد للأكسدة و هذا اختلف مع النتائج الحالية . اشارت الكثير من الدراسات في السنوات الاخيرة الى زيادة انواع الأوكسجين التفاعلي بعد تعرض الجرذان لجزيئات اوكسيد التيتانيوم النانوية ، اوكسيد الزنك ، اوكسيد الالمنيوم و اوكسيد النحاس النانوية (Lei et al., 2015 ; Hu et al., 2015; Yu et al., 2014; Sha et al., 2011).

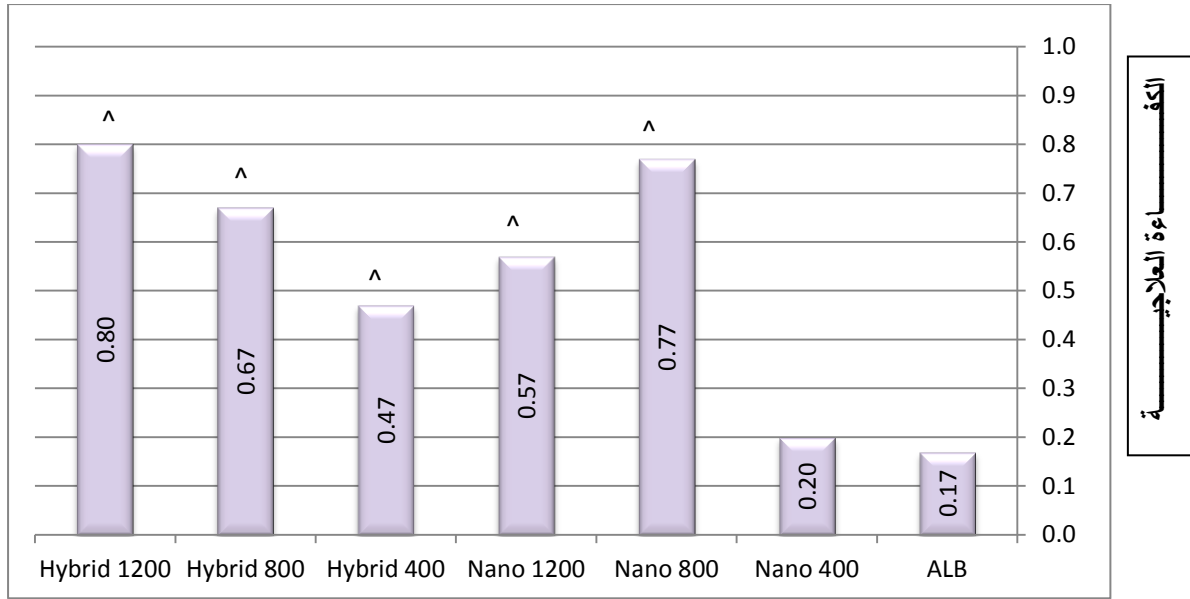
بيّن Koltas et al. (2006) ان قيمة المألونألديهايد سوف تزداد عند الاصابة بالأكياس العدرية و في دراسة اجراها Alattar & Ali (2018) على الجرذان المصابة وجد ان قيمة المألونألديهايد سوف ترتفع و تنخفض قيمة الجلوتاثيون و الكاتليز مقارنة بالسيطرة ، كذلك لاحظ اختلاف هذه القيم عند تعرض هذه الحيوانات لجزيئات اوكسيد التيتانيوم النانوي 50 ملغم/كغم ، إذ انخفض المألونألديهايد و ارتفع الجلوتاثيون و الكاتليز .

6.4 : تأثير الخليط النانوي و الخليط الهجين و الألبيندازول داخل الجسم الحي

1.6.4 : الكفاءة العلاجية

بيّنت النتائج و حسب الشكل (4-29) ان كفاءة الألبيندازول كانت ضئيلة جدا مقارنة مع الخليط النانوي و الخليط الهجين ، إذ كان للتركيزين 800 و 1200 ملغم/كغم من الخليط النانوي معدل جيد في الكفاءة العلاجية مقارنة بالألبيندازول في حين لم يبدي التركيز 400 ملغم/كغم كفاءة علاجية تذكر . اما الخليط الهجين فقد ازدادت كفاءته العلاجية مع زيادة التركيز لتبلغ افضل معدل عند التركيز 1200 ملغم/كغم مقارنة بالألبيندازول مع وجود فروق معنوية عالية .

بيّن Ahmadpour et al. (2019) و San et al. (2019) ان الخليط الهجين يعد من الانظمة المثالية في اوصول العقاقير الكيميائية الى المنطقة المصابة و بشكل فعال ، و ان الجزيئات النانوية المحمل عليها العقار تمتلك قابلية اختراق الطبقة الجرثومية للكيس ، و حماية العقار من الانزيمات المحللة و بلوغ الهدف المتمثل بالخلايا المتضررة بثنوتية عالية ، كما بالإمكان السيطرة على اطلاقها و وقت الاطلاق (Liang et al., 2014) .

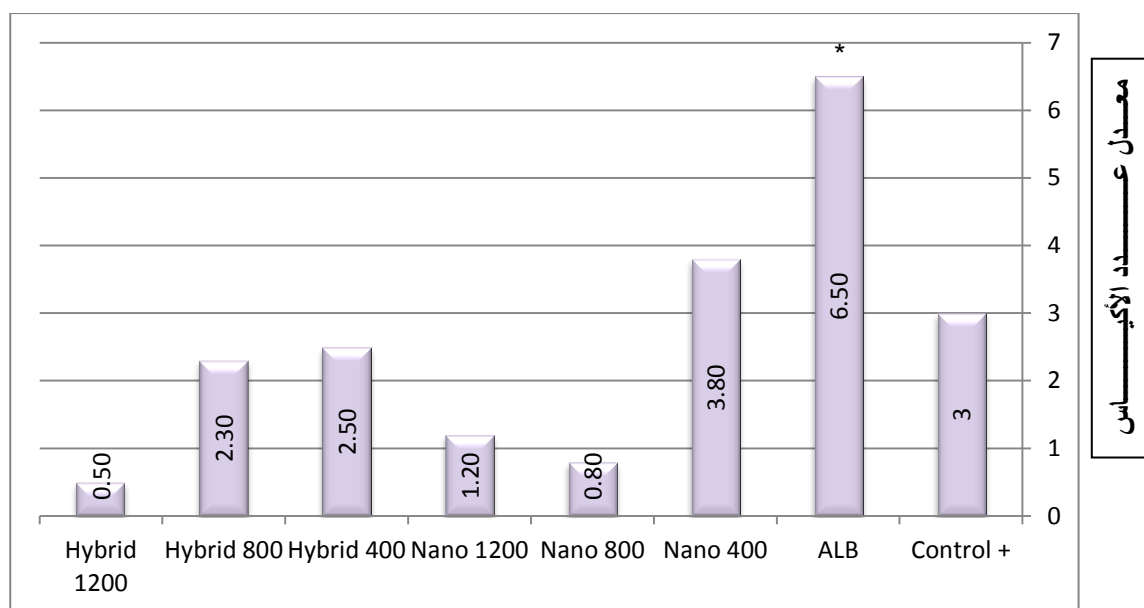


شكل 4-29 : الكفاءة العلاجية للألبيندازول وللخليطين النانوي و الهجين (LSD =0.4101)

^ الفرق المعنوي مع الألبيندازول

2.6.4 : معدل عدد الأكياس

انخفض معدل عدد الأكياس بشكل كبير مع الخليط النانوي مع التركيزين 800 و 1200 ملغم/كغم كما انخفض مع الخليط الهجين و بشكل طردي بزيادة التركيز مع ظهور الفروق المعنوية عن معاملة الألبيندازول و الذي معه ارتفع معدل عدد الأكياس بشكل ملحوظ عن السيطرة و بفرق معنوي واضح في حين لم تظهر الفروق المعنوية مع الخليط النانوي و لا الهجين مقارنة مع السيطرة و كما في الشكل (4-30) . ان عدم وجود الأكياس العدرية او قلة عددها للفئران المصابة و المعالجة يعود الى قدرة الجزيئات النانوية الحرة و الهجينة على تدمير الرؤيسات الاولية للطفيلي و بنسبة تصل 100% (Mahmoudvand et al., 2014) .

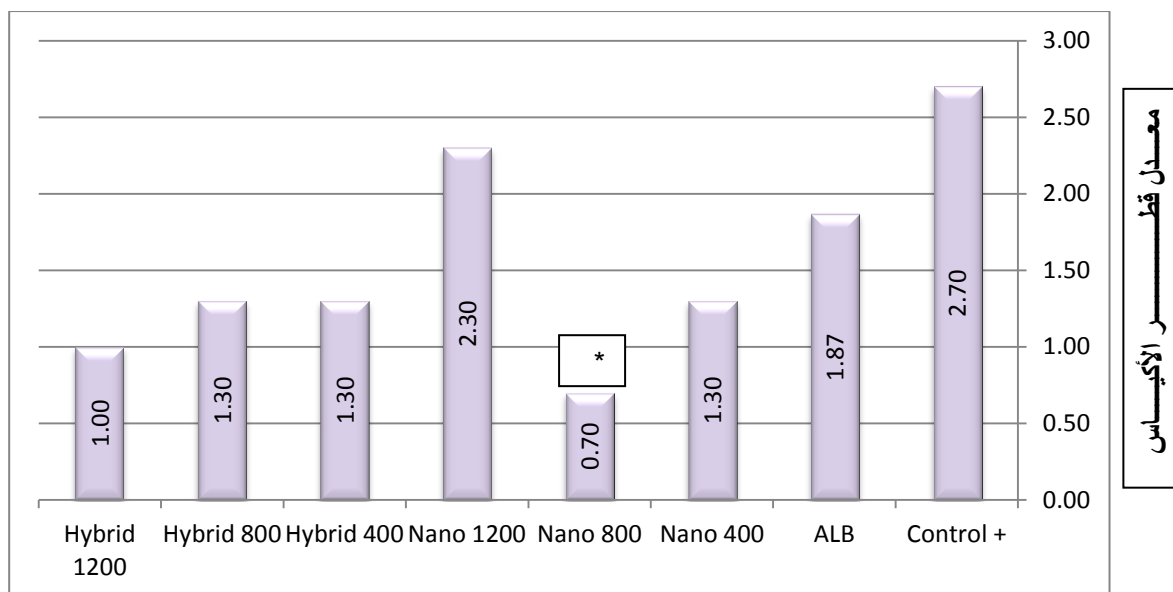


شكل 4-30 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في معدل عدد الأكياس (LSD=3.197)

* الفرق المعنوي مع السيطرة ^ الفرق المعنوي مع الألبيندازول

3.6.4 : معدل قطر الأكياس

بلغ معدل قطر الأكياس تقريبا 3 سم لفئران السيطرة الموجبة ، و انخفض هذا المعدل الى اقل من 2 سم مع الألبيندازول ، و انخفض الى 1.5 سم مع التركيز 400 ملغم/كغم من الخليط النانوي ثم لأقصى معدل مع التركيز 800 ملغم/كغم ليبلغ 0.7 سم تقريبا و بفروق معنوية واضحة . اما التركيز 1200 ملغم/كغم فلم يؤثر كثيرا في معدل القطر . اما الخليط الهجين خفض معدل القطر بشكل طردي مع زيادة التركيز . اما عند مقارنة الخليط النانوي و الهجين مع الألبيندازول اظهرت النتائج ان كل التراكيز للخليطين كانت افضل ولم تظهر فروق معنوية بينها عدا التركيز 1200 ملغم/كغم من الخليط النانوي ظهرت معه الاقطار اكبر من الألبيندازول ، كما يبينها الشكل (4-31) . وجد Torabi et al. (2018) ان مستحلب نانو الزعتر الذي جرع فمويا لفئران التجربة قد خفض من حجم الأكياس بنسبة 80% مقارنة بالسيطرة الموجبة . بين Abulaihaiti et al. (2015) ان المركب الهجين المتكون من البيندازول-شيتوزان له تأثير مثبت لحجم و وزن الاكياس العدرية ، في دراسته التي تضمنت مقارنة المركب الهجين مع الألبيندازول لوحده في الفئران المصابة بالاكياس العدرية المتسببة عن *Echinococcus multilocularis* و اعز السبب الى ان المركب الهجين سبب تحطم و تمزق للطبقتين الجرثومية و الصفائحية للاكياس العدرية في الكبد.



شكل 4-31 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في معدل قطر الأكياس (LSD=1.856)

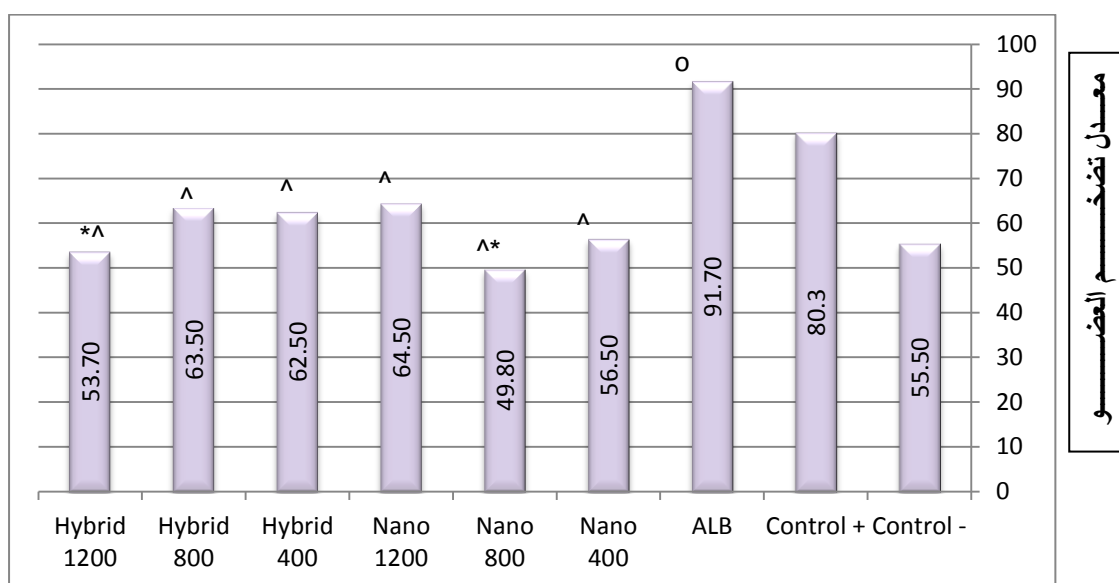
* الفرق المعنوي مع السيطرة

4.6.4 : معدل تضخم العضو

يبين الشكل (4-32) ان وجود الأكياس العدرية في السيطرة الموجبة (المصابة) قد سبب تضخمًا او زيادةً في وزن اكباد الحيوانات المصابة مقارنة بالسيطرة السالبة (السليمة) ، و عند تجريع الحيوانات بالألبيندازول اظهرت النتائج ان هذا العقار لم يخفض من وزن العضو بل على العكس ازداد الوزن و بفرق معنوي عن السيطرة السالبة ، في حين ان الخليط النانوي و الخليط الهجين بتراكيزهم الثلاثة سببا انخفاض لوزن العضو مقارنة بالسيطرة الموجبة إذ كانت الاوزان مقاربة للسيطرة السالبة و لم تكن هناك فروقا معنوية بينها . بينما ظهرت الفروق المعنوية عند مقارنة تأثير هذه الخليطات مع السيطرة الموجبة مع التركيزين 800 و 1200 ملغم/كغم من الخليط النانوي و الخليط الهجين على التوالي . كما ظهرت فروق معنوية للخليطين و بالتراكيز كلها عن الألبيندازول .

قد تكون الإصابة بداء الأكياس العدرية من اسباب تضخم الكبد و الطحال إذ تكثر الاورام الحبيبية Granulomas بسبب ارتشاح الخلايا الالتهابية الى العضو المصاب و هذا ما أكده (Virella & Tomlinson 2009) الذي بيّن ان تكاثر الخلايا للمفاوية بسبب نشاطها هو احد اسباب تضخم الاعضاء . ان الجزيئات النانوية مواد فعالة قادرة على اختراق الطبقة الصفائحية و الجرثومية اثناء تكونها و هذا يحد من تكون الورم الحبيبي فلا يؤثر في وزن العضو

(Abulaihaiti et al., 2015). و قد يكون السبب هو عدم تكون اكياس في العضو المعني او انخفاض اعدادها و بالتالي انخفاض تكون الاورام الحبيبية (Norouzi et al., 2019).



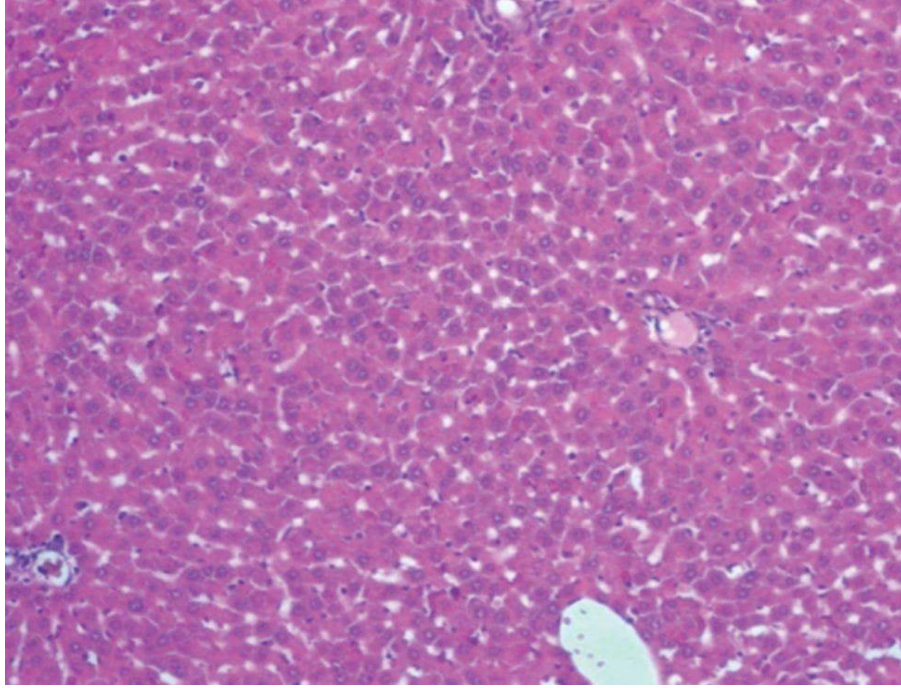
شكل 4-32 : تأثير الألبيندازول و الخليطين النانوي و الهجين في معدل تضخم العضو (LSD=25.769)

o : فرق معنوي عن السيطرة السالبة * فرق معنوي عن السيطرة الموجبة ^ فرق معنوي عن الألبيندازول

بيّن Torabi et al. (2018) ان الألبيندازول قليل الذوبان في الماء لذلك تكون نتائجه العلاجية غير مرضية ، لذا اتجه العلماء الى سلوكٍ منحيّ جديدًا في تحضير هذا العقار إذ تم تحميله على الجزيئات النانوية ، و كان الخليط (ALB+ Chitosan) NPs احد هذه الخليطات المحضرة و الذي تمت دراسة تأثيره في طفيلي الأكياس العدرية للفئران المصابة و اظهرت النتائج تفوق هذا الخليط الهجين في اختزال عدد و حجم الأكياس مقارنة مع العقار لوحده . و كان Abulaihaiti et al. (2015) كما اكدوا من قبل على ان الخليط الهجين (ALB+ Chitosan) NPs يمتلك قدرة جيدة على خفض حجم و وزن الأكياس ، اما استخدام الألبيندازول لوحده فهو منخفض النفاذية الخلوية و ذو توزيع غير منتظم كما انه يطرح خارج الجسم بشكل اسرع مما يخفض من قدرته العلاجية . كذلك جزيئات الفضة النانوية التي بيّنت قدرتها في هلاك الطفيلي و بأفضلية عن جزيئات النحاس ، السيلينيوم و الزنك النانوية إذ اظهرت نتائج افضل عندما تم تهجينها مع عقار الألبيندازول (Moazeini et al., 2017 ; Liu et al., 2013).

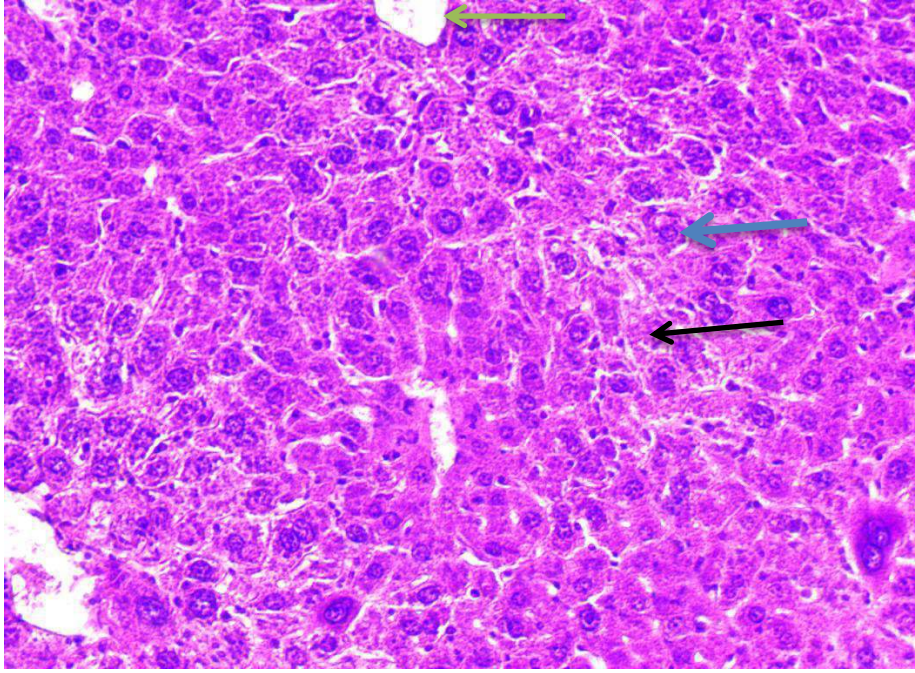
5.6.4 : تغيرات الكبد النسيجية Histological changes in liver

يبين الشكل (4-33) الهيئة الطبيعية لخلايا كبد الفئران و فيها تتجمع الخلايا الكبدية بشكل طبيعي حول الوريد الكبدي و اعتبرت كسيطرة سالبة للمقارنة مع انسجة الحيوانات المصابة .



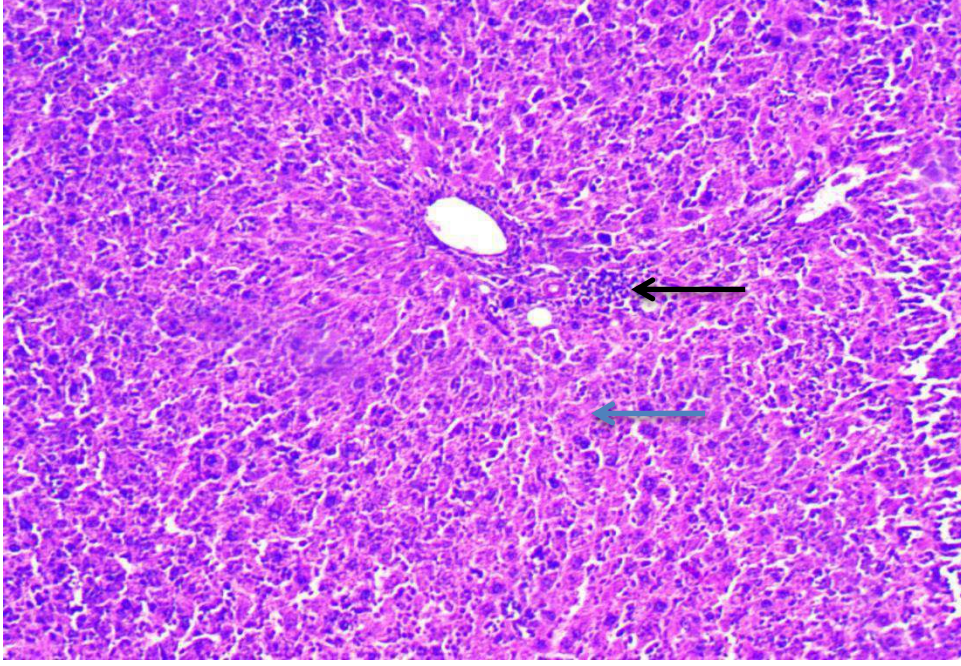
شكل: 33-4 مقطع نسيجي في الكبد يوضح الشكل الطبيعي للخلايا الكبدية حول الوريد المركزي (ملون الهيماتوكسيلين - ايو سين 20x)

بعدها تمت اصابة احدى مجاميع الدراسة تجريبيا بالرؤيسات الاولية لطفيلي الأكياس العدرية و ظهور الاصابة عليها اعتبرت كسيطرة موجبة لم تعطى اي نوع من العقاقير قيد الدراسة فكانت نتيجة المقاطع الكبدية ان النسيج ظهر فيه تنخر للخلايا الكبدية و تفجي و توسع في الجيبانيات و كذلك توسع في الوريد المركزي و كما يبينه الشكل (4-34) .



شكل 4-34 : مقطع نسجي في كبد مجموعة السيطرة الموجبة المصابة بدون معاملة ، يوضح وجود تنخر في الخلايا الكبدية (السهم الاسود) تفجي الخلايا (السهم الازرق) الوريد المركزي (السهم الاخضر) (ملون الهيماتوكسيلين - ايو سين 40x)

جرعت المجموعة الاولى من الحيوانات المصابة تجريبيا بالجرعة الدوائية للألبيندازول وهي 400 ملغم/كغم و فكانت النتيجة استمرار الاعراض التي كانت مع السيطرة الموجبة من تنخر و تفجي في خلايا الكبد مع ارتشاح للخلايا الالتهابية ، و كما يبينه الشكل (4-35) .



صورة 4-35 : مقطع نسجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالألبيندازول 400 ملغم/كغم ، يوضح وجود تنخر و تفجي في الخلايا الكبدية (السهم الازرق) وارتشاح الخلايا الالتهابية (السهم الاسود) (ملون الهيماتوكسيلين - ايو سين 40x)

تستطيع الأكياس العدرية التطور و النمو في جميع اعضاء الجسم و بذلك فان انسجة الاعضاء المصابة معرضة للتحطم بسبب عاملي الضغط و ازاحة الخلايا الناتجين عن نمو الكيس ، فضلاً عن تكوّن الاورام الحبيبية في الكبد (Ali & Salih, 2000 ; Ali, 2000 ; Gottstein & Hemphill,1997) . تمثلت التغيرات الحاصلة في نسيج الكبد للسيطرة الموجبة بتنخر خلايا النسيج و التفجي و التوسع للجيبانيات و الوريد المركزي ، توصل Ibrahim & Gameel (2014) للنتائج ذاتها عند دراسة اكباد الماشية المصابة بالأكياس العدرية ، و بينت دراسة اغوان و اخرون (2010) ان نسيج الكبد تعرض لتغيرات شديدة نتيجة الاصابة بالأكياس العدرية ، كذلك نتائج دراسة Bektas et al. (2016) و Saeed (2021) التي بينت ان اكباد الفئران المصابة بالاكياس العدرية عانت من ارتشاح الخلايا الالتهابية مع تنخر النسيج .

اوضح Vuitton (2003) ان السبب في إحداث الطفيلي لهذه التغيرات قد يعود لقدرته على تجنب الجهاز المناعي و غلقه للمستضدات المناعية كما يؤثر في عملية تقديم المستضد و تكون البؤر الحبيبية في محاولة مناعية للمضيف في الدفاع عن نفسه . كما أكد عبد الغني و نايف (2018)

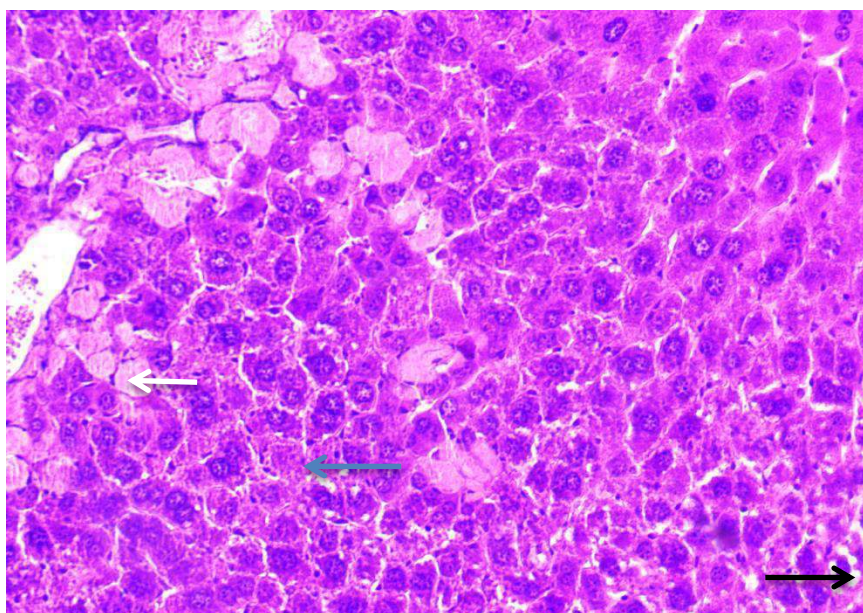
ظهر مثل هذه الاعراض في اكباده الجردان المصابة تجريبيا و بيّن ان هذا دليل على قدرة الطفيلي في تخطي استجابة المضيف المناعية من خلال افرازه مستضدات تثبط هذه الاستجابة .

أظهر المقطع النسجي لكبد الحيوان المصاب و المعالج بالألييندازول بعد مرور اسبوع من التجريع ، ان الألييندازول لم يظهر اي تأثير في النسيج و استمرت الاعراض كما هي . في حين بينت نتائج دراسة Zhang et al. (2018) ان التعرض للألييندازول لمدة 30 يوم بجرعة 20 ملغم/كغم حقق نسبة تثبيط عالية ضد الأكياس العدرية في اكباده الجردان ، اذ بلغت نسبة تثبيط الكيس 80% ، في الوقت ذاته ان الاصابة سببت ترسبات في خلايا الكبد مؤدية الى تورم و سماكة في الجدران الخلوية و استمرت هذه الاعراض عند المعاملة بالألييندازول و للجرعة المذكورة ذاتها . و قد يعود هذا الاختلاف الى الفترة الزمنية التي يستغرقها العلاج ، اذ بيّن Dumitru (2019) ان الألييندازول يحتاج لفترات طويلة ليظهر فعاليته العلاجية . في حين بيّنت دراسة Saeed (2021) ان تجريع الفئران المصابة لمدة شهر بـ 40 ملغم/مل من الألييندازول لم يغير من وجود الاحتقان في الاوعية الدموية و ارتشاح الخلايا الالتهابية و كذلك تنكس في الخلايا الكبدية . Hepatocytes degeneration .

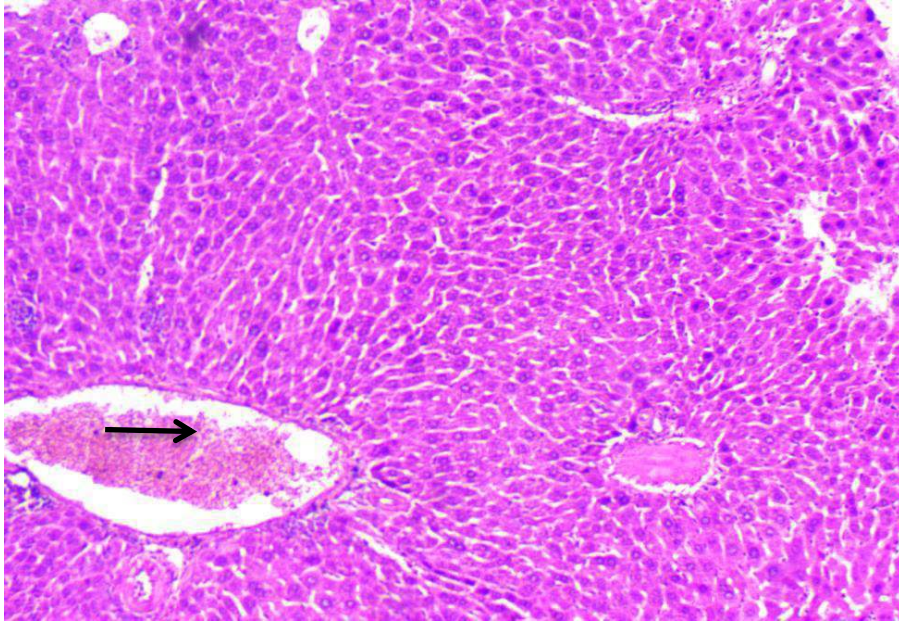
ان المقاومة العالية التي تبديها الممرضات تسبب اعطاء جرعات اكبر من المضادات الحياتية مولدة بذلك سمية عالية و في الوقت ذاته تجديد المضادات المنتجة و بكلفة اعلى ، لذا اصبح من الضروري ايجاد البدائل المناسبة و احداها الجزيئات النانوية التي تتميز بخصائصها الكثيرة من انخفاض كلفة التصنيع ، امكانية تخزينها لفترات طويلة و عدم فقدان خصائصها مع درجات الحرارة العالية مقارنة مع العقاقير المختلفة (Huh & Kwon , 2011; Rai et al., 2009) . بيّن Zheng et al. (2008) ان للجزيئات النانوية العديد من الاليات في القضاء على الممرضات ، اذ تساهم في الارتباط القوي بين مكونات غشاء الخلية مثل الفسفور و الكبريت . و بذلك فهي تسبب ضررا للغشاء الخلوي من خلال عرقلة تكوين البروتينات ، و كذلك بفضل هذه الخاصية بإمكانها اختراق الممرض و إتلاف انزيمات الحامض النووي الحاوية على الفسفور و الكبريت ، و ربما تتجمع بكميات كبيرة ضمن بيوت الطاقة مسببة اضعاف لوظيفتها بسبب الإجهاد التأكسدي (Asharani et al., 2009 ; Xia et al., 2006) . كما بيّن Ajdary et al. (2018) ان للخليطات النانوية تأثيرا ساما في الجسم يعتمد على خصائصها الكيميائية و الفيزيائية من حيث شكلها ، حجمها و مساحتها السطحية و هذه قد تعيق استخدامها كمواد علاجية امنة للجسم .

تمت معاملة الفئران المصابة بالأكياس العدرية تجريبيا بالخليط النانوي والخليط الهجين و بالتراكيز 400 ، 800 و 1200 ملغم/كغم و مقارنة نتائج تأثيرهما في نسيج الكبد مع العقار التجاري الألبيندازول .

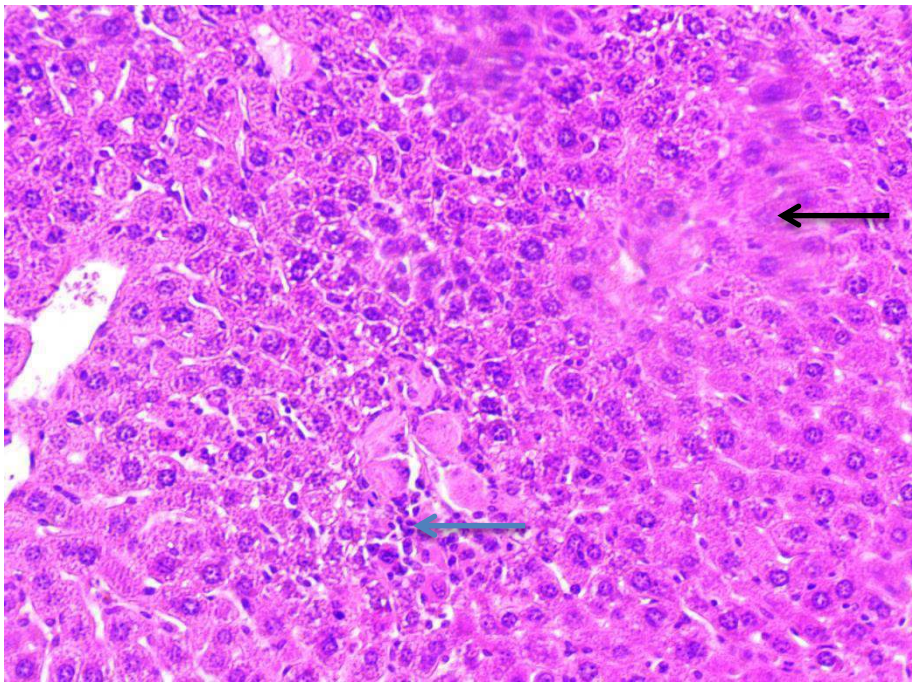
اظهرت مقاطع الكبد النسيجية لمجموعة الحيوانات التي جرعت بالخليط النانوي ذو التركيز 400 ملغم/كغم استمرار وجود التنخر و التفجي في الخلايا الكبدية ، كذلك ظهور التشحم في النسيج ، كما يبينها الشكل (4-36) . و عند زيادة التركيز الى 800 اظهرت المقاطع عودة النسيج الى شكله الطبيعي عدا ظهور احتقان في الوريد المركزي و كما يظهر في الشكل (4-37) . اما التركيز 1200 ملغم/كغم اظهر تفجي في خلايا الكبد و تضيق في الجيبانيات و كذلك ارتشاح للخلايا الالتهابية ، كما في الشكل (4-38) .



شكل 4-36 : مقطع نسيجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم ، يوضح وجود تنخر (السهم الازرق) و تفجي (السهم الاسود) في الخلايا الكبدية ، تشحم (السهم الابيض) (ملون الهيماتوكسيلين - ايو سين 40x)



شكل 4-37 : مقطع نسجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 800 ملغم/كغم ، يوضح وجود احتقان في الوريد المركزي (ملون الهيماتوكسيلين - ايو سين 20x)



شكل 4-38 : مقطع نسجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم ، يوضح وجود تفجي (السهم الاسود) في الخلايا الكبدية ، و تضيق في الجيبانبات و ارتشاح للخلايا الالتهابية (السهم الازرق) (ملون الهيماتوكسيلين - ايو سين 40x)

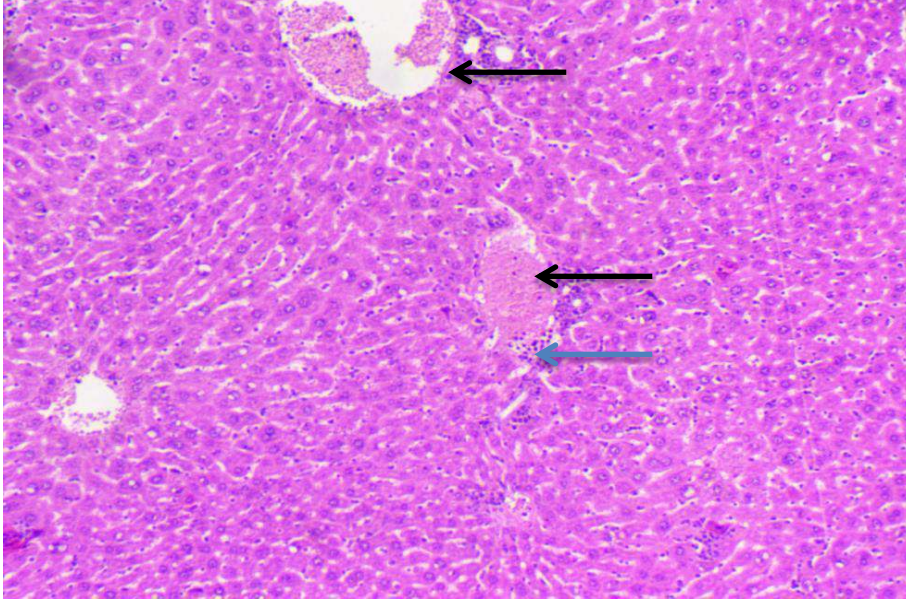
أكد هذه النتائج عبد الغني و نايف (2018) اللذان استعملا اوكسيد التيتانيوم النانوي لمعالجة الجرذان المصابة بداء الأكياس العدرية اذ لاحظا انخفاض اعداد الخلايا الالتهابية في نسيج الكبد و

فضلا عن تغيرات تدل على تماثل النسيج للشفاء بعد شهرين من المعالجة افضل مما كانت عليه النتائج بعد الشهر الاول ، كما بينا ان هناك تأثير لحجم الجزيئات النانوية المخلفة ، اذ ان الاحجام الصغيرة البالغة 10 نانوميتر كانت افضل تأثيراً في الشفاء من الحجم 250 نانوميتر و للفترات العلاجية ذاتها . ان التراكيز العالية و الحجوم الكبيرة من الجزيئات النانوية ترفع معدلات الجذور الحرة لأصناف الاوكسجين الفعال التي تسبب اضرارا للنسيج نتيجة اكسدة دهون الخلايا و تدمير DNA و بذلك تسرع الاصابة بالأوكياس العديرة (الشنوي و باقر 2011 ; Abdulla, 2017) وفي هذه الدراسة لم ترتفع نسب الاوكسجين الفعال حتى مع اعلى تركيز من الخليط النانوي 1200 ملغم/كغم و بأحجام جزيئاته التي تراوحت 412-125 نانوميتر و لا الخليط الهجين 91-225 نانوميتر . كما بين Eltokhy et al. (2020) انه عند استعمال جزيئات النحاس النانوية بتركيز 40 ملغم/كغم لمدة 90 يوماً اذ اوضح ان هذا التجريع سبب تغيرات شديدة لنسيج الكبد من توسع الوريد المركزي ، اضطراب ترتيب الخلايا الكبدية ، التنخر ، التتكس الفجوي ، تراكم الدهون و التليف .

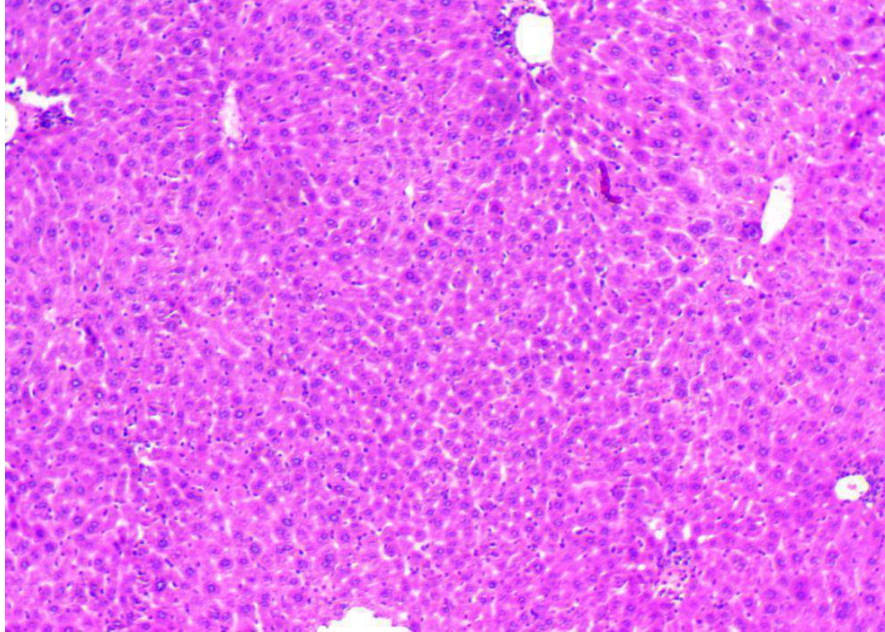
أكد Hassan et al. (2019) في دراسة اجريت لمعرفة التأثيرات السمية لجزيئات الفضة النانوية في انسجة الجسم المختلفة استعمل فيها 1 ملغم/كغم/يوم بحجم 20 نانوميتر و لمدة 28 يوماً تجريعاً فمويًا ، فكان لهذه الجزيئات تأثير ضار على نسيج الكبد متمثلاً بتغيرات الترتيب الخلوي ، احتقان ، ازدياد الخلايا الالتهابية و بعض علامات التنخر . و اوضح Moradi-Sardareh et al. (2018) ان هناك تغيرات نسجية مرضية للكبد ، الكلية ، الطحال و الدماغ تسببها جزيئات الفضة النانوية عندما حقنت فئران تجربة تحت الخلب بـ 0.25 ، 0.5 ، 1 ملغم/كغم و لمدة 9 ايام . و هذا لم يتفق مع نتائج الدراسة الحالية التي بيّنت اثار علاجية بسيطة مقارنة مع السيطرة الموجبة و متناسبة مع مدة التعرض للعلاج و قد يعود السبب الى حجم الجزيئات النانوية المستعملة و كذلك اختلاف التراكيز. فقد ذكر Park et al. (2010) ان جزيئات الفضة النانوية الصغيرة الحجم ستوزع بعد تجريعها فمويًا للفئران على الكبد ، الكلى ، الدماغ ، الرئتين و الخصية . درس Lankveld et al. (2010) حركية احجام مختلفة من جزيئات الفضة النانوية 20 ، 80 ، 120 نانوميتر في الجرذان و وجد ان الجزيئات ذات حجم 20 نانوميتر كانت اكبر انتشارا لها في الكبد ثم الكلية و الطحال ، و ان تراكم هذه الجزيئات في عضو معين مرتبط مع تسبب السمية لذلك العضو . ان انتشار هذه الجزيئات في الاعضاء المختلفة يمكن ان يعطي مؤشراً للعضو المستهدف الذي قد يتعرض للسمية بسبب هذه الجزيئات (Mitchell et al., 2011) .

اظهرت المقاطع النسيجية لمجموعة الحيوانات المعاملة بالخليط الهجين استجابة النسيج الجيدة للعلاج ، فبيّن الشكل (4-39) للنسيج المعامل مع التركيز 400 ملغم/كغم من الخليط الهجين عودة النسيج لشكله الطبيعي عدا وجود احتقان بالوريد المركزي و ارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية ، و ظهر النسيج مع التركيز 800 ملغم/كغم طبيعياً و من دون أي تأثيرات مرضية مع وجود ارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية و كما في الشكل (4-40) ، في حين ان التركيز 1200 ملغم/كغم اظهر تفجياً ملحوظاً حول الوريد المركزي و كذلك تضيق كبير بالجيبانيات ، شكل (4-41) .

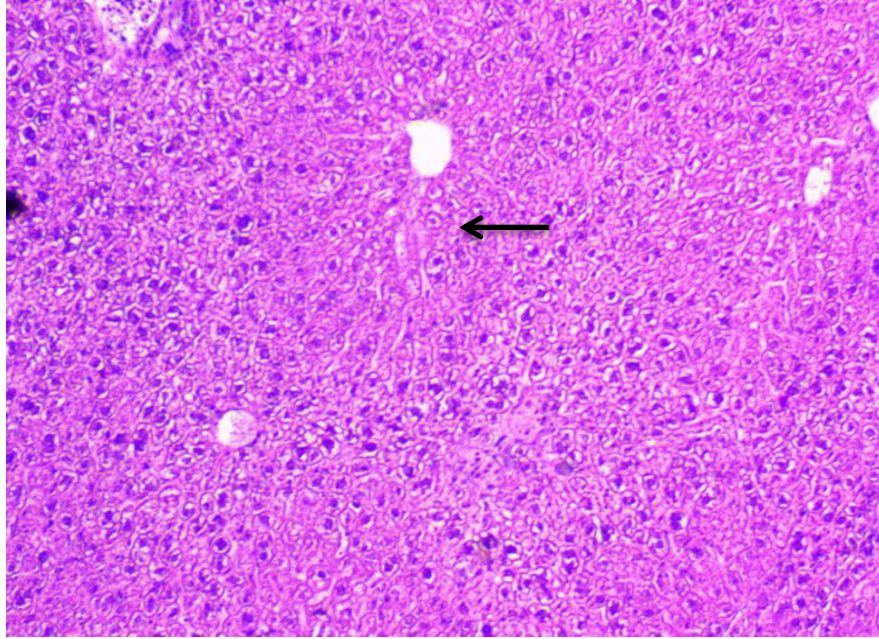
تعد المركبات النانوية احد الانظمة المهمة في اوصول مادة العقاقير الكيميائية الفعالة الى منطقة الاصابة في الجسم (Ahmadpour et al., 2019) . يستطيع الخليط النانوي النفاذ خلال الطبقة الجرثومية للكيس العدري من خلال الحواجز البيولوجية مثل الانزيمات المحللة التي تعيق وصول العقار الكيميائي الى مكان الاصابة المستهدف و بثبوتية عالية (San, 2019) . بيّن Liang et al. (2014) انه عند تحميل الألبيندازول على مركب نانوي معين سيؤدي الى تقليص من حجم و وزن الكيس العدري فضلاً عن أنه يرفع من تركيز العقار في البلازما و نسيج الكبد بنسبة تصل الى 93% في حين ان استعماله بشكله الحر يجعله قليل الفعالية العلاجية بسبب توزيعه غير المنتظم و كذلك خروجه من الجسم بسرعة . ذكر Abulaihaiti et al. (2015) ان الخليط الهجين البيندازول-شيتوزان Alb-Chitosan ذو فعالية في تقليل حجم و وزن الكيس العدري الناتج عن النوع *E. multicoloris* و بنتائج افضل من الألبيندازول لوحده .



شكل 4-39 : مقطع نسجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 400 ملغم/كغم ، يوضح وجود احتقان بالوريد المركزي (السهم الاسود) و ارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية (السهم الازرق) (ملون الهيماتوكسيلين - ايو سين 40x)



شكل 4-40 : مقطع نسجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 800 ملغم/كغم ، يوضح عودة النسيج للحالة الطبيعية مع وجود ارتشاح للخلايا الالتهابية (ملون الهيماتوكسيلين - ايو سين 20x)



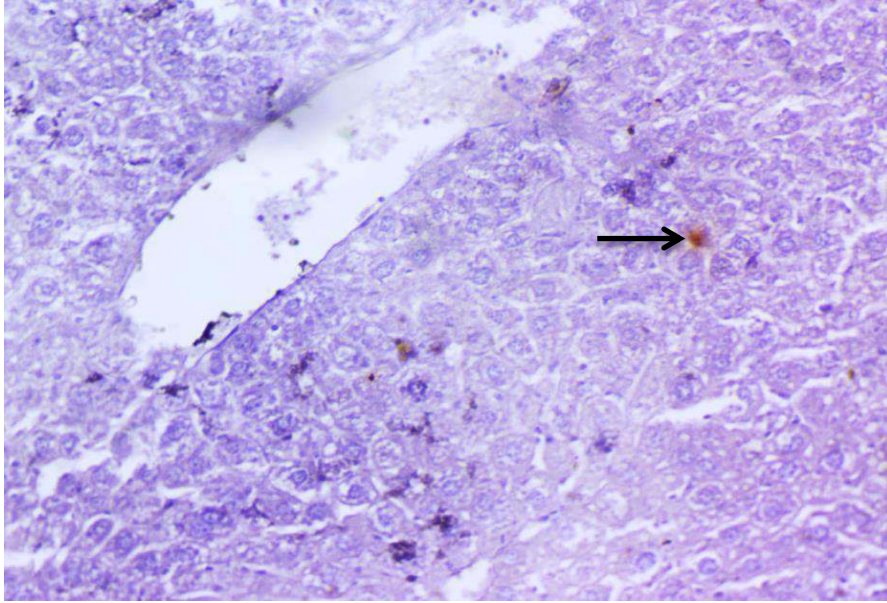
شكل 4-41 : مقطع نسجي في كبد المجموعة المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 1200 ملغم/كغم ، يوضح وجود تفجى حول الوريد المركزي (السهم الاسود) و تضيق كبير بالجيبانيات (ملون الهمياتوكسيلين – ايوسين (x20)

6.6.4 : الكشف عن الحركيات الخلوية بتقنية التلوين الكيميائي – النسجي - المناعي

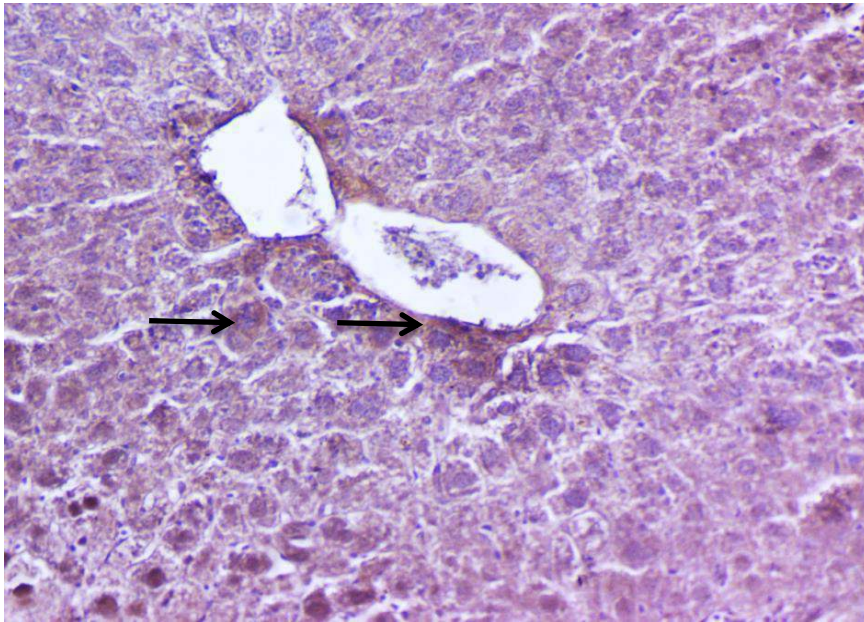
Detection of cytokines by immunohistochemistry technique

1.6.6.4 : الحركي الخلوي IL-4

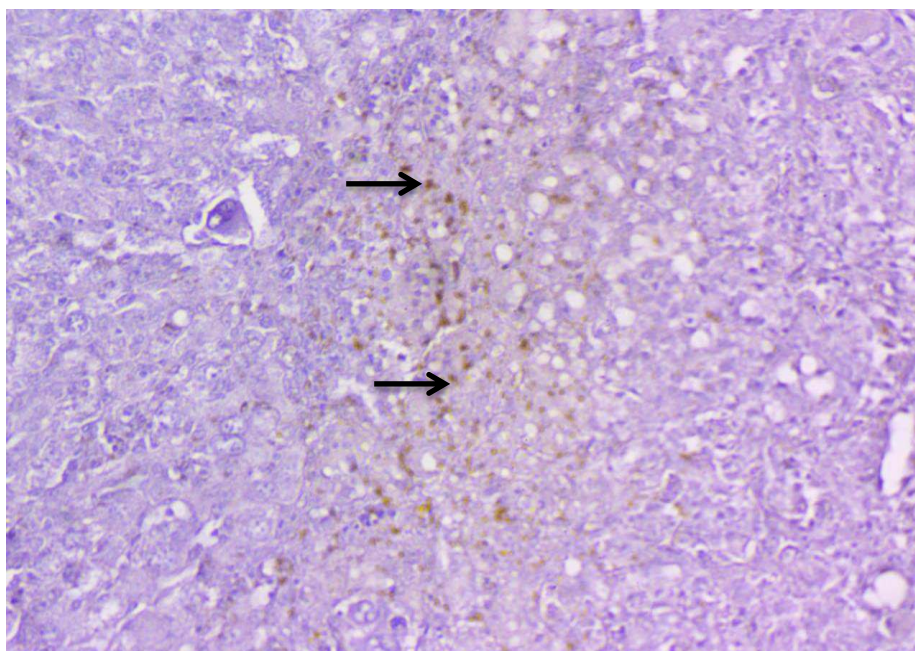
يتميز الاشخاص المصابون بداء الأكياس العدرية المزمن بان تعبيرهم الجيني لـ IL-4 عالي (Tamarozzi et al., 2016) . و هذا ما بينته نتائج الدراسة الحالية اذ ازدادت نسب الحركي الخلوي للسيطرة الموجبة بفارق كبير عن السيطرة السالبة ، اذ اوضحت المقاطع النسيجية لأكباد الفئران الطبيعية غير المصابة وهي مجموعة السيطرة السالبة شكل (4-42) ان التعبير البروتيني لهذا الحركي كان قليلا جدا في سايتوبلازم الخلايا الكبدية ، اذ بلغت نسبته 4.5 ، مقارنة مع السيطرة الموجبة شكل (4-43) و هي المصابة بدون أي علاج إذ ازداد فيها التعبير البروتيني و بلغت النسبة 32.4 ، كما ان الألبيندازول (4-44) خفض من النسبة الى 17.5 ، شكل (4-48) .



شكل 42.4 : مقطع نسجي لكبد الفئران الطبيعية غير المصابة (السيطرة السالبة) موضحاً فيه التعبير الكيميائي –
النسجي – المناعي للحركي الخلوي IL-4 (X 40)

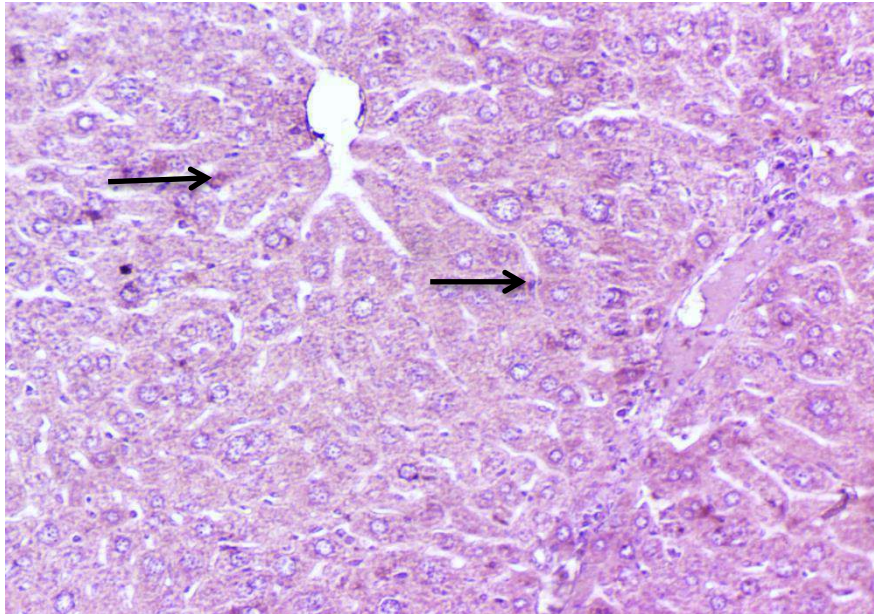


شكل 43-4 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة (السيطرة الموجبة) موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي –
المناعي للحركي الخلوي IL-4 (X 40)

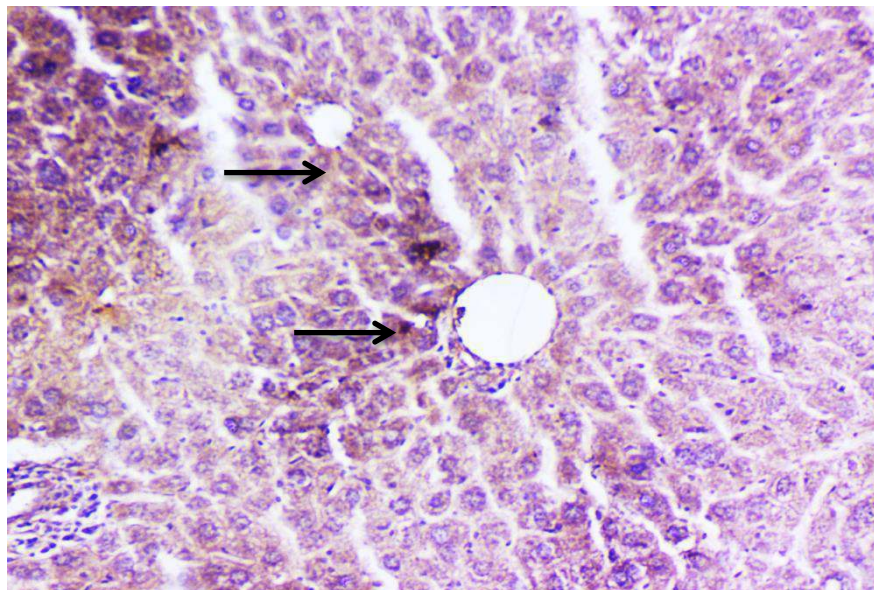


شكل 4-44 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالألبيندازول 400 ملغم/كغم موضعا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4 (X 20)

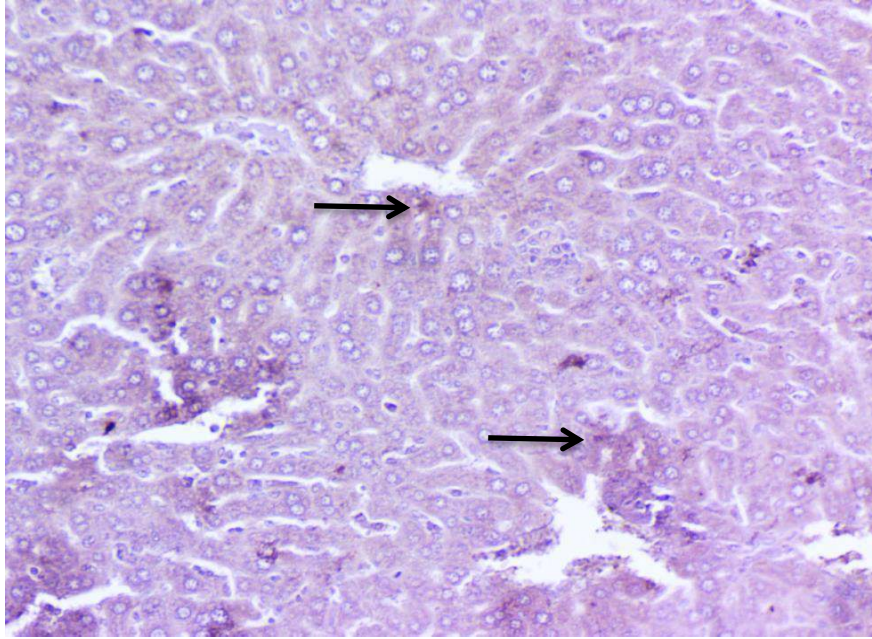
اظهرت النتائج ان انسجة الكبد للفئران المصابة و المعالجة بالخليط النانوي و بالتركيزين 400 و 800 ملغم/كغم ان التعبير البروتيني للحركي الخلوي IL-4 في سايتوبلازم الخلايا ازداد و كما مبيّن في الشكلين (4-45) و (4-46). اما التركيز 1200 ملغم/كغم فقد انخفض معه التعبير البروتيني و كما مبيّن في الشكل (4-47). و بلغت نسب التعبير للتركيز الثلاثة 21.3 و 32.1 و 7.6 على التوالي ، ظهرت الفروق المعنوية مع التركيز 400 ملغم/كغم عن السيطرة السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول ، في حين اظهر التركيز 800 ملغم/كغم فروقا معنوية مع السيطرة السالبة و معاملة الألبيندازول . اما التركيز 1200 ملغم/كغم اظهر فروقا معنوية عن السيطرة الموجبة و معاملة الألبيندازول ، و يظهر الشكل (4-48) نسب تعبير الحركي الخلوي مقارنة مع السيطرتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول .



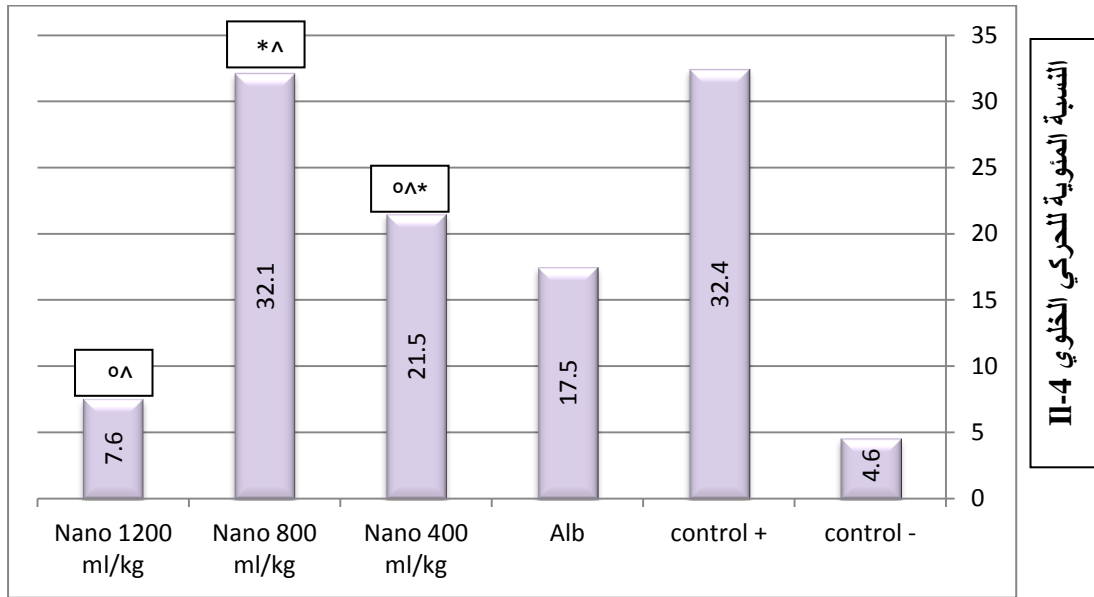
شكل 4-45 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم موضعًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4 (X 40)



شكل 4-46 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 800 ملغم/كغم موضعًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4 (X 40)



شكل 4-47 : مقطع نسيجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم موضعاً فيه التعبير الكيميائي - النسيجي - المناعي للحركي الخوي IL-4 (X 40)



شكل 4-48 : نسب التعبير البروتيني الحركي الخوي IL-4 عند المعاملة بالخليط النانوي و مقارنة التأثير مع السيطرتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول

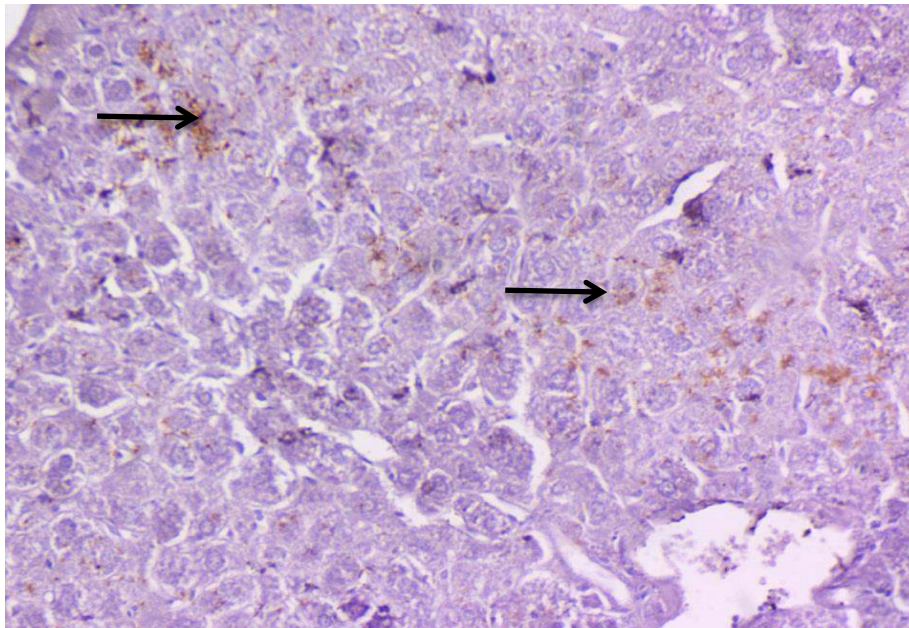
*الفرق المعنوي مع السيطرة السالبة ، ^ الفرق المعنوي مع السيطرة الموجبة ، ° الفرق المعنوي مع الألبيندازول

بيّنت المقاطع النسيجية لكبد الحيوانات المصابة و المعاملة بالتراكيز 400 ، 800 و 1200 ملغم/كغم من الخليط الهجين و كما تظهرها الأشكال (4-49) و (4-50) و (4-51) ان هناك زيادة في نسبة IL-4 بلغت 12.2 ، 21.3 و 18.6 على التوالي و كذلك الشكل (4-52) ، و اظهرت

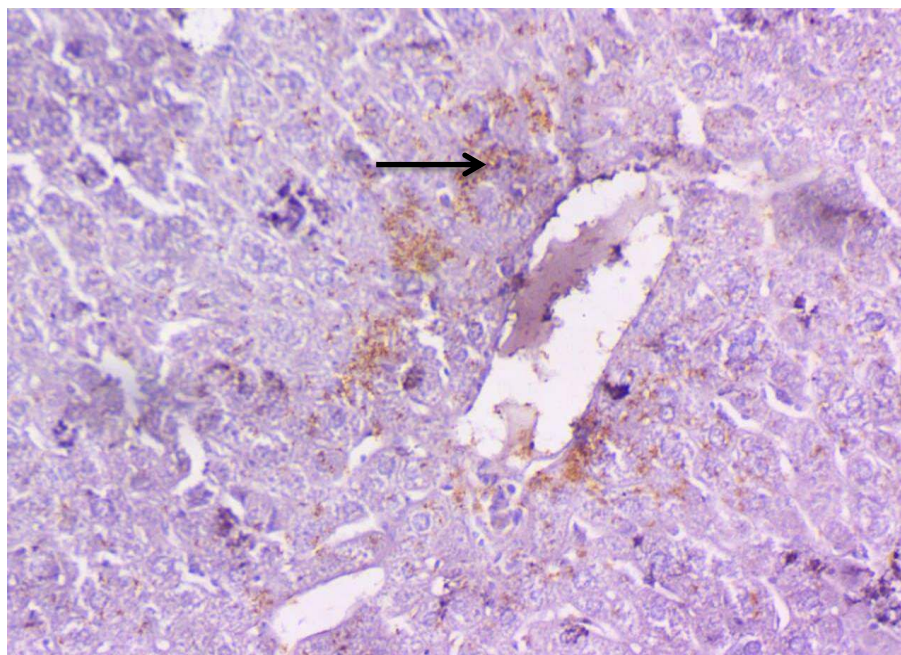
التراكيز الثلاثة فروق معنوية عن السيطرة السالبة و السيطرة الموجبة . اما عند المقارنة مع معاملة الألبيندازول لم تظهر الفروق المعنوية مع التركيز 1200 ملغم/كغم .

بيّن Zhang et al. (2003) ان هناك دراسات عديدة حول الاستجابة المناعية للإصابة بالأكياس العدرية سواء في الانسان او الحيوان المصاب تجريبيا ، ينتج الطفيلي اعداد كبيرة من المستضدات و التي تسبب تحويرا للاستجابة المناعية ، و التي تشمل استجابة الخلايا التائية المساعدة الثانية و حركياتها (IL-4 ، IL-5 ، IL-6 ، IL-10) و استجابة الخلايا التائية المساعدة الاولى و حركياتها المرتفعة لاسيما IFN- γ و التي سجل ارتفاعها في اغلب المرضى المصابين بالأكياس العدرية . و اكّد (Terrazas et al., 2012) ان الأكياس العدرية تسبب استجابة مبكرة من قبل الخلايا التائية المساعدة الاولى بالتزامن مع ارتشاح الخلايا الضامة و الحمضات ، و مع استمرار الاصابة تستجيب الخلايا التائية المساعدة الثانية و تنصدر الاستجابة المناعية لتقلل من استجابة الخلايا التائية المساعدة الاولى فيخفض IFN- γ في البلازما ، و في حالة الأكياس العدرية الحوصلية تنخفض الحركيات الخلوية IL-12 ، IL-18 ، IL-1 و TNF- α مع زيادة في انتاج CD4 و CD25.

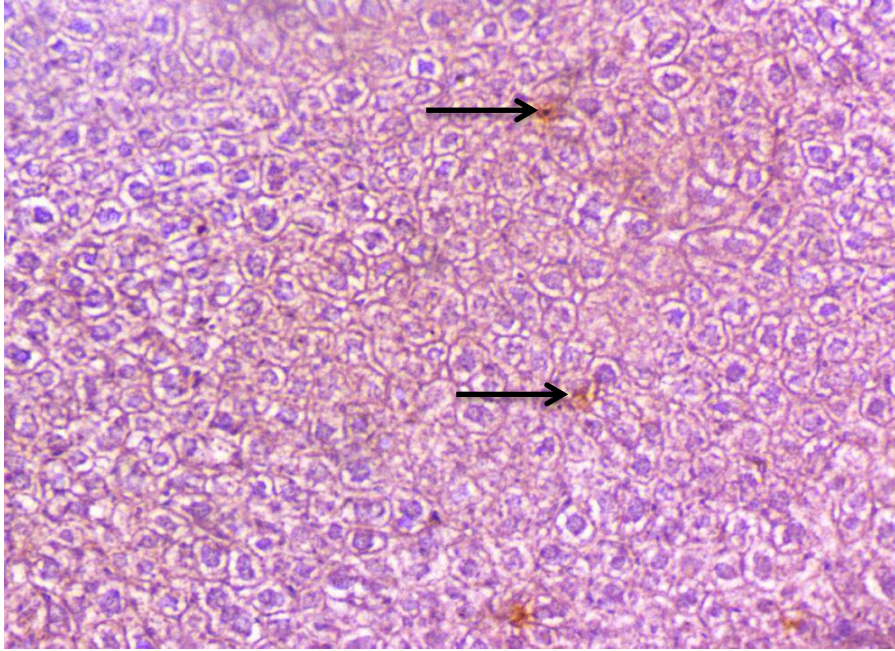
اتفقت النتائج الحالية مع دراسة حسين (2020) و فيها تم استعمال مجموعة من العلاجات الكيميائية من ضمنها الألبيندازول ، اذ ازدادت معدلات IL-4 للسيطرة الموجبة مقارنة مع السالبة و ازدادت عند المعاملة بالعلاجات الكيميائية لكن بدون فروق معنوية مع السيطرة السالبة . يعد انخفاض نسبة IL-4 عند المعاملة بالألبيندازول دلالة على الاستجابة للعلاج ، اذ بيّنت بعض الدراسات ان نسبة حركيات الخلايا التائية المساعدة الثانية سوف تزداد في حالة الازالة الجراحية للكيس ، الموت الطبيعي للكيس ، او بسبب العلاج الكيميائي (Vatankhah et al., 2018 ; Rostami-Rad et al., 2018; Naik et al., 2016) . و هذا ما توصلت اليه الدراسة الحالية اذ انخفضت مستويات IL-4 مقارنة مع السيطرة الموجبة 32.4 اذ بلغت النسبة عند المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم 7.6 و مع الخليط الهجين 400 ملغم/كغم بلغت 12.2 .



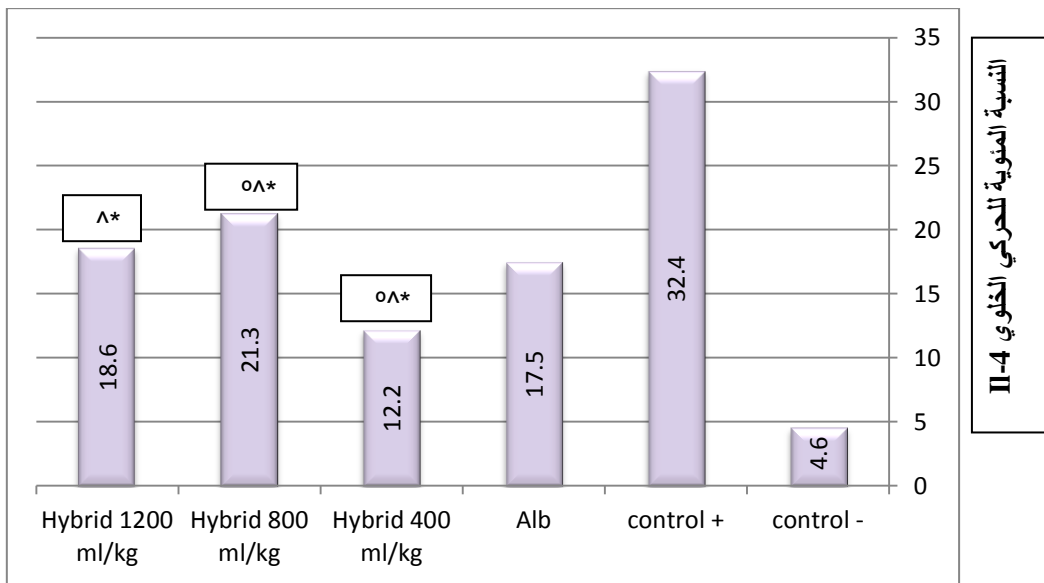
شكل 4-49 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 400 ملغم/كغم موضعاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4 (X 40)



شكل 4-50 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 800 ملغم/كغم موضعاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4 (X 40)



شكل 4-51 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم موضعاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-4 (X 40)

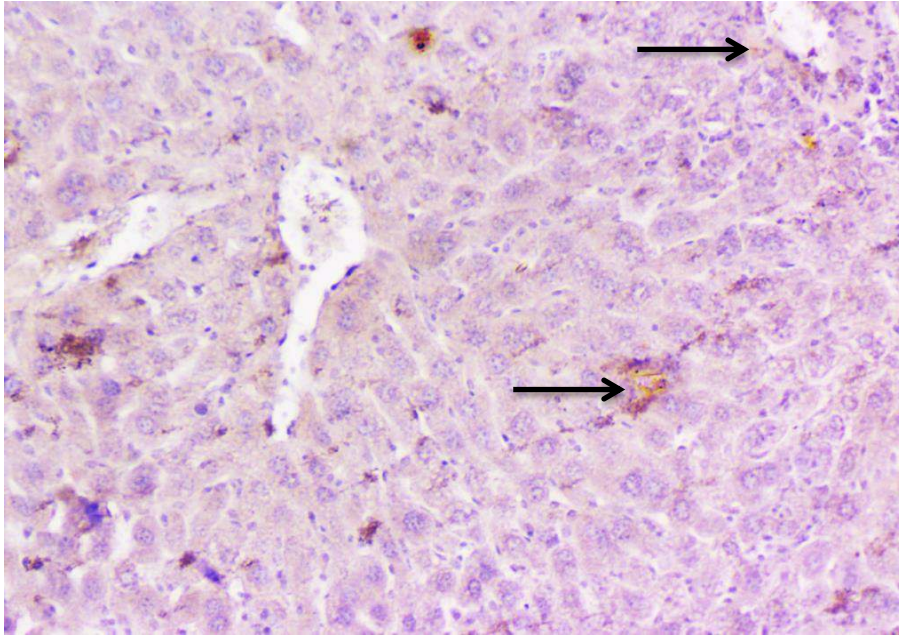


شكل 4-52 : نسب التعبير البروتيني للحركي الخلوي IL-4 عند المعاملة بالخليط الهجين و مقارنة التأثير مع السيطرتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول

*الفرق المعنوي مع السيطرة السالبة ، ^ الفرق المعنوي مع السيطرة الموجبة ، ° الفرق المعنوي مع الألبيندازول

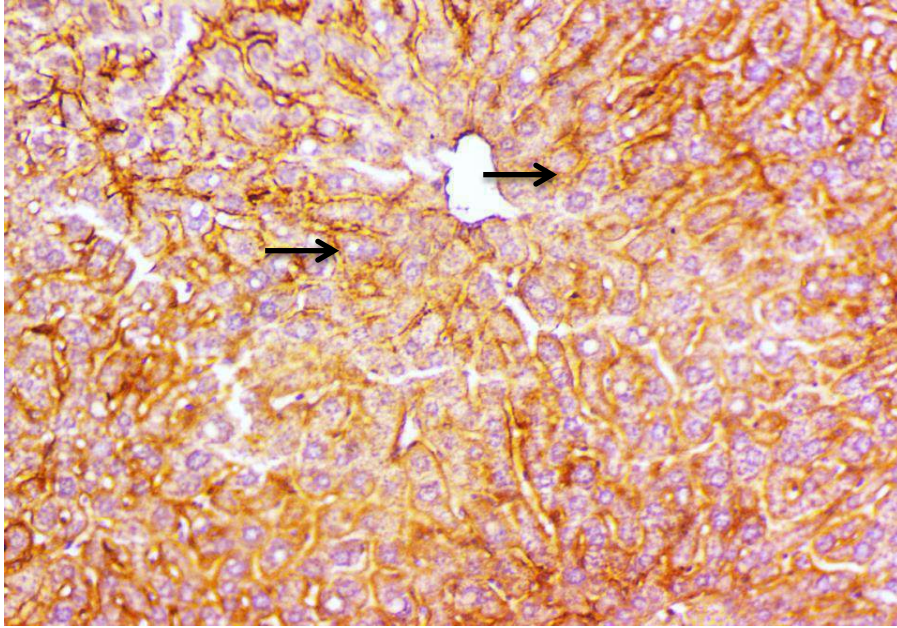
2.6.6.4 : الحركي الخلوي IL-18

اظهرت النتائج ان نسبة IL-18 لحيوانات السيطرة السالبة 10.2 و بلغت 32.3 للسيطرة الموجبة ، في حين ازدادت الى 69.5 عند المعاملة بالعفار التجاري الألبيندازول وكما تبينه الاشكال (53-4) و(54-4) و (55-4) و(59-4) . اكتشف الحركي الخلوي IL-18 في الاصل كمعزز لإنتاج IFN- γ من خلايا Th1 لاسيما في وجود IL-12 ، و هو حركي خلوي من عائلة IL-1 يساعد في القضاء على الالتهاب و يعجل من استجابة Th1 ، كما انه و بالمشاركة مع IL-3 يحفز الخلايا البدينة و القعدات لإنتاج IL-4 و IL-13 و الوسيط الكيميائي الهستامين (Yasuda et al., 2019)

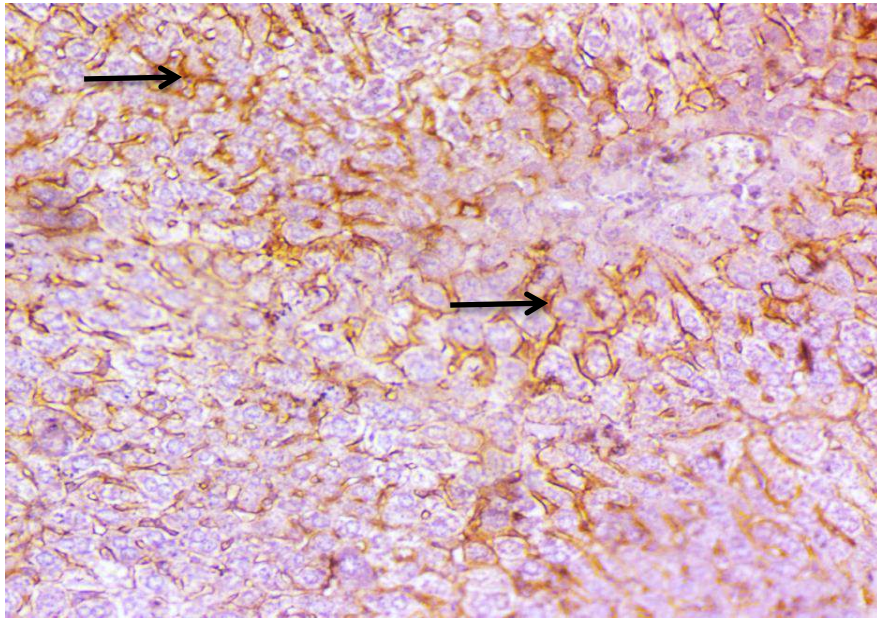


شكل 53-4 : مقطع نسجي لكبد الفئران الطبيعية غير المصابة (السيطرة السالبة) موضعا فيه التعبير الكيميائي

– النسجي – المناعي للحركي الخلوي IL-18 (X 40)



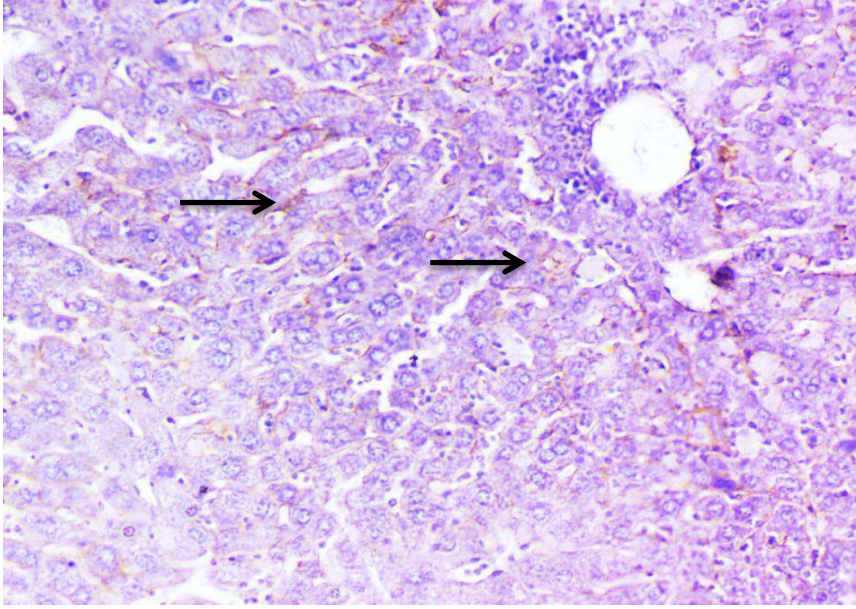
شكل 4-54 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة (السيطرة الموجبة) موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي –
المناعي للحركي الخلوي IL-18 (X 40)



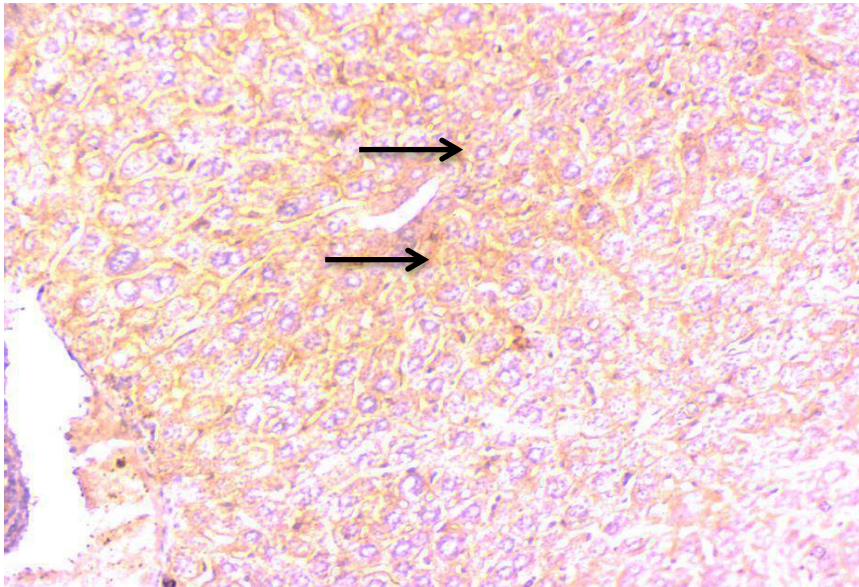
شكل 4-55 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالألبيندازول موضحاً فيه التعبير الكيميائي – النسجي –
المناعي للحركي الخلوي IL-18 (X 40)

بيّنت النتائج ان معاملة الحيوانات المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم قد رفع نسبة IL-18 و بلغت 37.5 مقارنة مع السيطرة السالبة مع ظهور فروق معنوية ، في حين لم تظهر الفروق عن السيطرة الموجبة ، و بالرغم من ازدياد نسبة IL-18 لكنها كانت اقل عند المعاملة بالألبيندازول اذ ظهرت فروقاً معنوية بين النسب . اما التركيزين 800 و 1200 ملغم/كغم

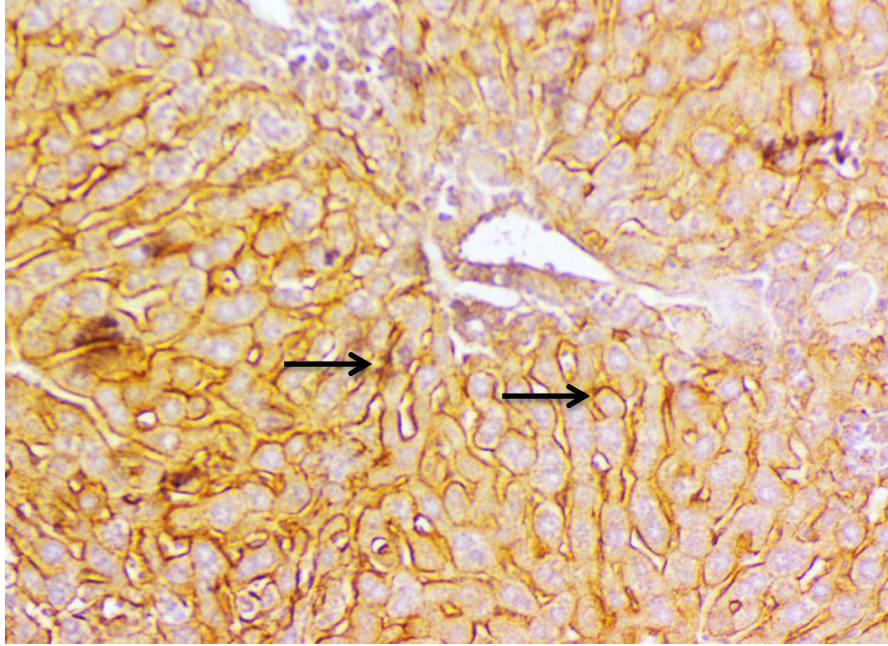
فقد ازدادت معهما نسبة IL-18 لتبلغ 71.1 و 75.1 على التوالي ، فكانت الفروق المعنوية كبيرة مع السيطرة السالبة و الموجبة ، في حين لم تظهر الفروق المعنوية مع معاملة الألبيندازول و كما موضح بالأشكال (56-4) و (57-4) و (58-4) و (59-4) .



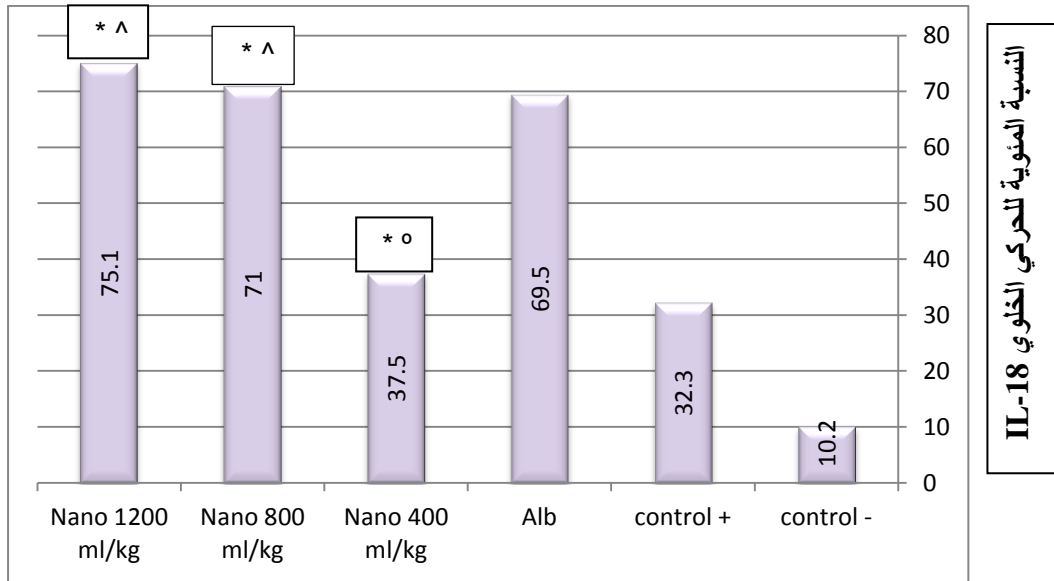
شكل 56-4 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-18 (X 40)



شكل 57-4 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 800 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-18 (X 40)



شكل 4-58 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-18 (X 40)



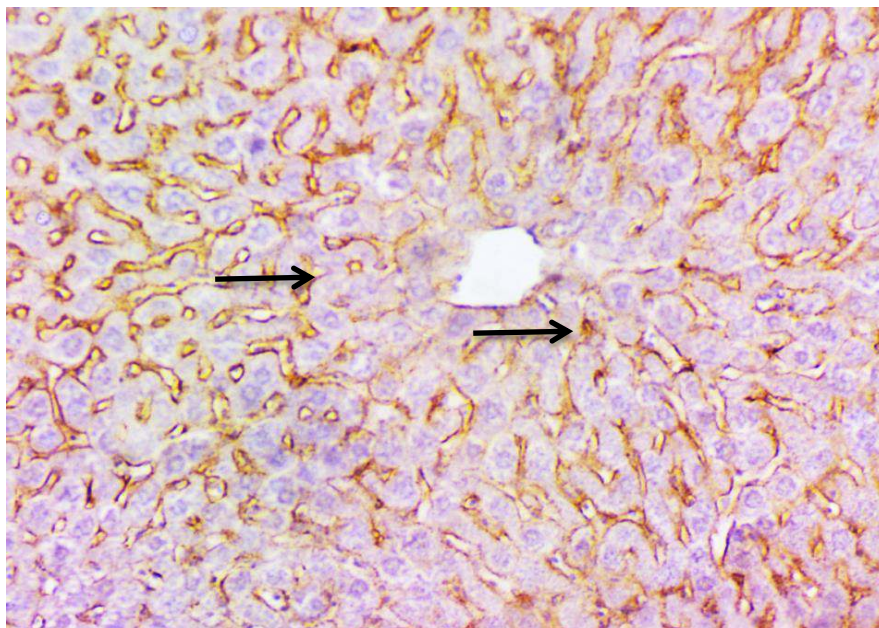
شكل 4-59 : نسب التعبير البروتيني للحركي الخلوي IL-18 عند المعاملة بالخليط النانوي و مقارنة التأثير مع السيترتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول

*الفرق المعنوي مع السيطرة السالبة ، ^ الفرق المعنوي مع السيطرة الموجبة ، ° الفرق المعنوي مع الألبيندازول

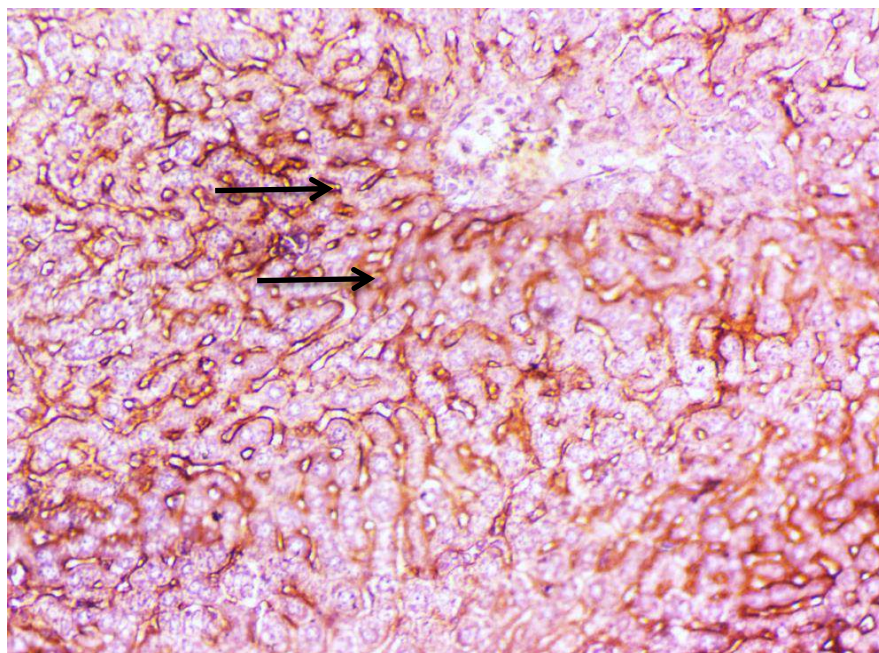
توصّلت الدراسة الحالية ان الخليط الهجين قد رفع نسبة IL-18 الى مستوى عالي مقارنة مع السيطرة و التي عندها كانت النسبة 10.2 ، ازدادت مع السيطرة الموجبة الى 32.3 ، ارتفعت اكثر

لتصل 69.5 عند المعاملة بالألبيندازول، مع الخليط الهجين بلغت النسبة 80.4 ، 75.4 و 73.2 مع التراكيز 400 ، 800 و 1200 ملغم/كغم على التوالي ، إذ كانت الفروق المعنوية عالية بين التراكيز الثلاثة و السيطرتين السالبة و الموجبة ، في حين لم يظهر التركيزين 800 و 1200 ملغم/كغم فرقاً معنوياً عن معاملة الألبيندازول و كما في الاشكال (4-60) و (4-61) و (4-62) و (4-63) .

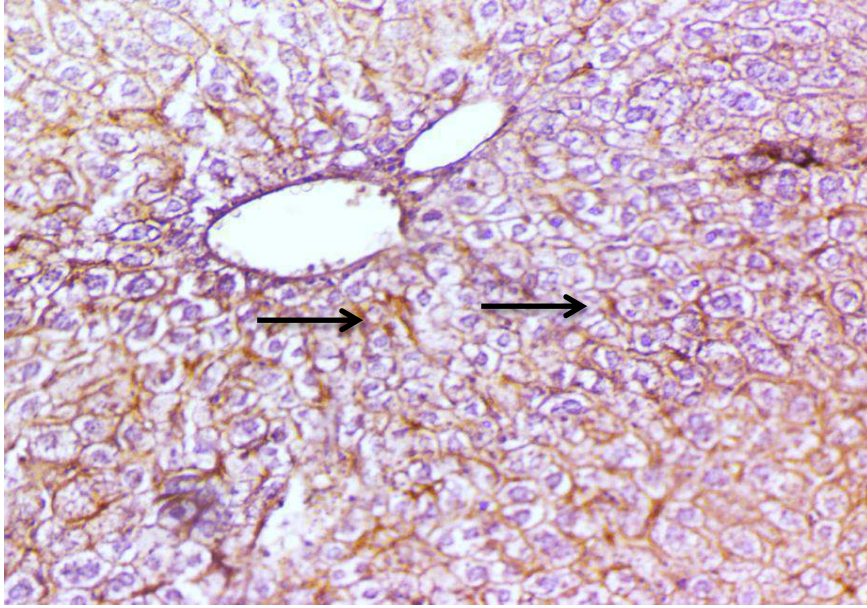
ازدادت نسب الحركي الخلوي IL-18 من 10.2 للسيطرة السالبة الى 32.3 عند الاصابة بالأكياس العدوية . اما Corrêa et al. (2020) بينت دراسته ان نسب IFN- γ ، IL-1 ، IL-2 ، IL-6 و IL-18 في مصل الابقار لم تتغير عن مستويات السيطرة السالبة . في حين بيّنت دراسة Mezioug & Touil-Boukoffa (2009) ان نسب الحركيات الخلوية IFN- γ ، IL-12 ، IL-16 و IL-18 ازدادت في المصل Serum لدى الاشخاص المصابين بالأكياس العدوية . كما بيّن Alhallaf et al. (2018) ، ان الاشخاص و الفئران المصابة بالديدان الخيطية المعدية Gastrointestinal nematodes كذلك الفئران المصابة بالدودة السوطية Trichiura Trichuris تظهر ارتفاع في نسبة تعبير IL-18 في المصل بعد 21 يوم من الاصابة ، و قد اوعز سبب ارتفاع IL-18 الى زيادة افراز المستضدات البروتينية من قبل دودة السوطية . اوضح Nakamura et al. (2011) في دراسة مختبرية اجراها لمعرفة تأثير جزيئات الوقود النانوية المستنشقة Nanoparticle diesel exhaust particles (NDEP) ، اختبر تأثير هذه الجزيئات في خلايا طحال فئران عرضها لـ (0، 1، 5 ، 10 ، 50) ميكروغرام/مل ، فكان هناك زيادة في انتاج IL-18 مع التركيز 10 و انخفاض الانتاج مع التركيز 50 ، قيست هذه التراكيز بواسطة ELISA . بيّن Inoue et al. (2006) ان TLR4 يتوسط الاستجابة الالتهابية لجزيئات نانو الوقود . بهذا فـان هذه الجزيئات ربما تحفز انتاج IL-18 من خلال TLR4 (Yoshimoto et al. , 2003) .



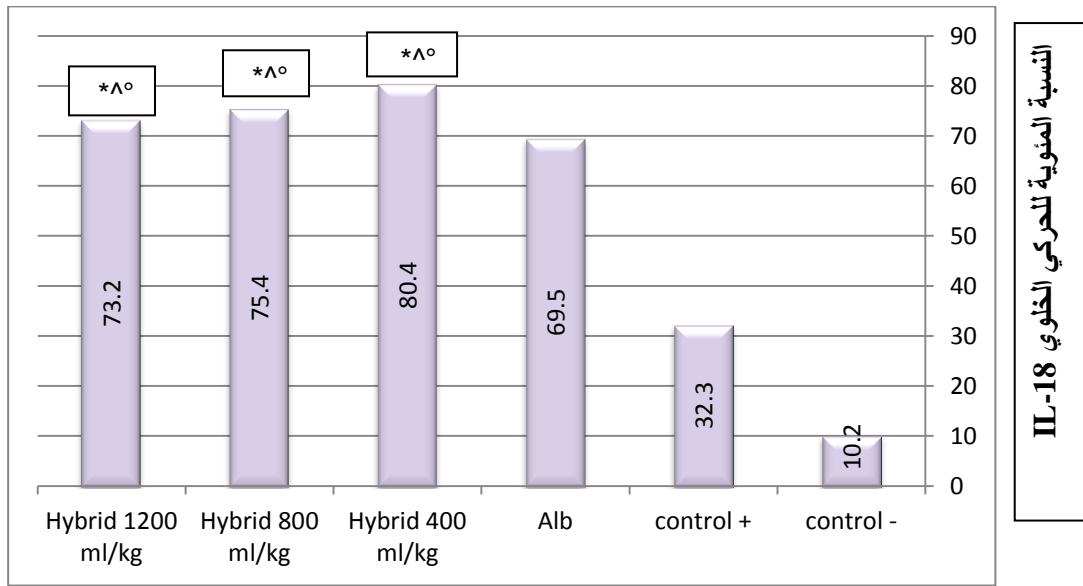
شكل 4-60 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 400 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-18 (X 40)



شكل 4-61 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 800 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-18 (X 40)



شكل 4-62 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 1200 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الخلوي IL-18 (X 40)

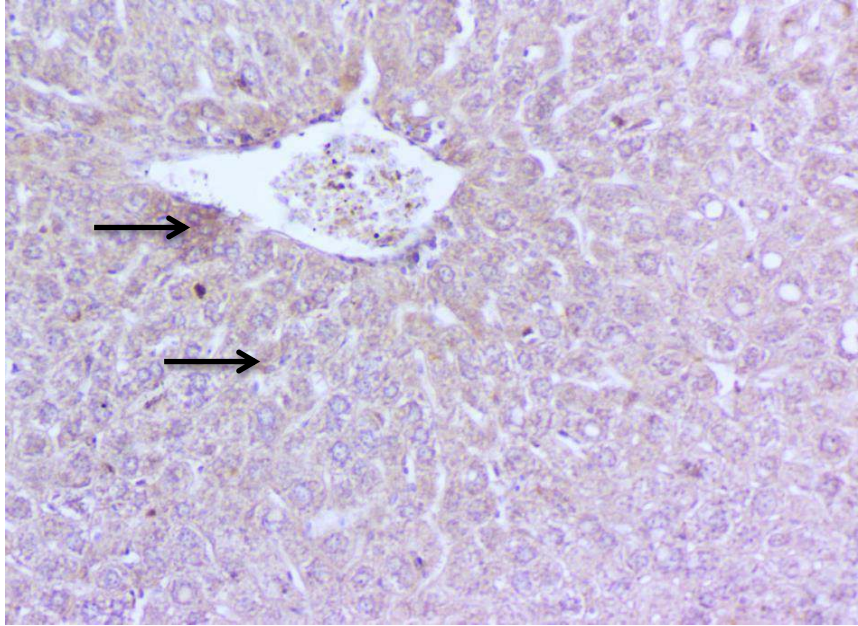


شكل 4-63 : نسب التعبير البروتيني للحركي الخلوي IL-18 عند المعاملة بالخليط الهجين و مقارنة التأثير مع السيترتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول

*الفرق المعنوي مع السيطرة السالبة ، ^ الفرق المعنوي مع السيطرة الموجبة ، ° الفرق المعنوي مع الألبيندازول

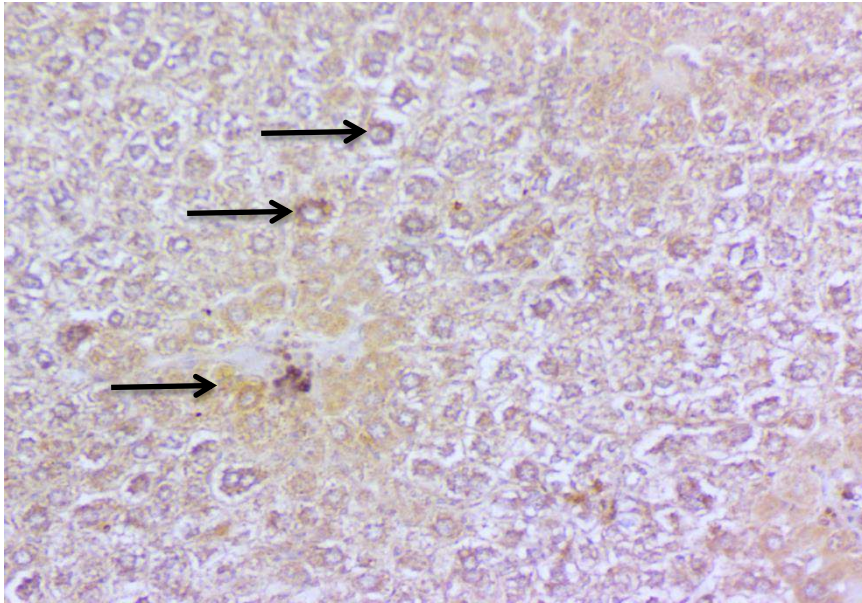
3.6.6.4 : الحركي الكيميائي CXCL9

بلغت نسبة الحركي الكيميائي CXCL9 للسيطرة السالبة 26.9 ، ازدادت هذه النسبة بشكل كبير مع السيطرة الموجبة اذ بلغت 68.3 ، بينما انخفضت الى 7.3 عند المعاملة بالألبيندازول ، اذ تبيّن الاشكال (64-4) و (65-4) و (66-4) النسب في النسيج . كانت نسبة الحركي الكيميائي مع التركيز 400 ملغم/كغم من الخليط النانوي هي الاقرب للسيطرة السالبة و لم تظهر بينهما اية فروقا معنوية ، في حين كانت هناك فروقا معنوية مع التركيزين 800 و 1200 ملغم/غم اذ بلغت نسبتهما 62.3 و 58.4 على التوالي . اما السيطرة الموجبة التي ازداد معها الحركي الكيميائي و اظهر فروقا معنوية مع التركيزين 400 و 1200 ملغم/كغم ، في حين التركيز 800 ملغم/كغم لم يظهر معها فروقا معنوية ، كما اظهرت التراكيز الثلاثة فروقا معنوية عن معاملة الألبيندازول . و تبيّن الاشكال (67-4) ، (68-4) و (69-4) نسب تعبير الحركي الكيميائي في نسيج الكبد المعامل بالخليط النانوي بتراكيزه الثلاثة . و يبيّن الشكل (70-4) مقارنة نسب التعبير بين المعاملات اعلاه .

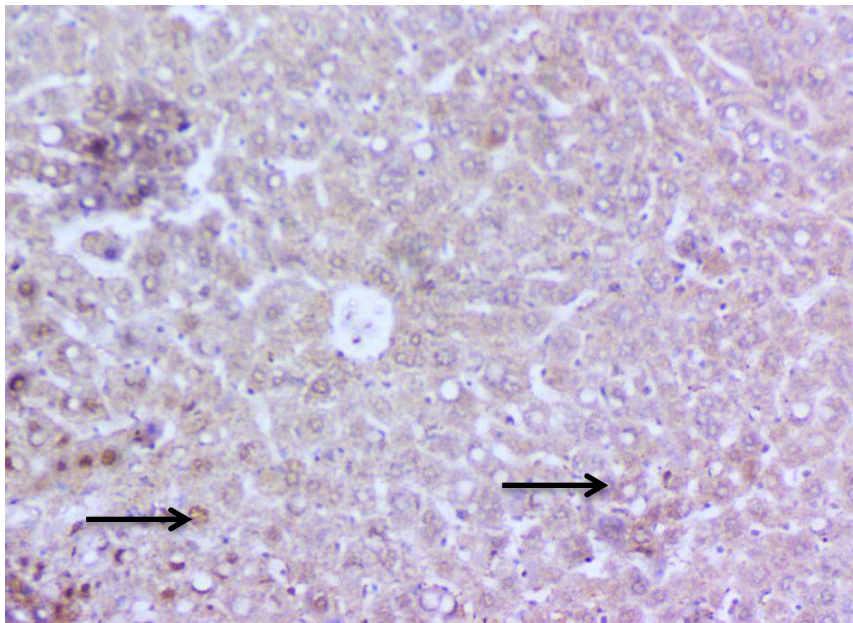


شكل 64-4 : مقطع نسجي لكبد الفئران الطبيعية غير المصابة (السيطرة السالبة) موضحاً فيه التعبير الكيميائي

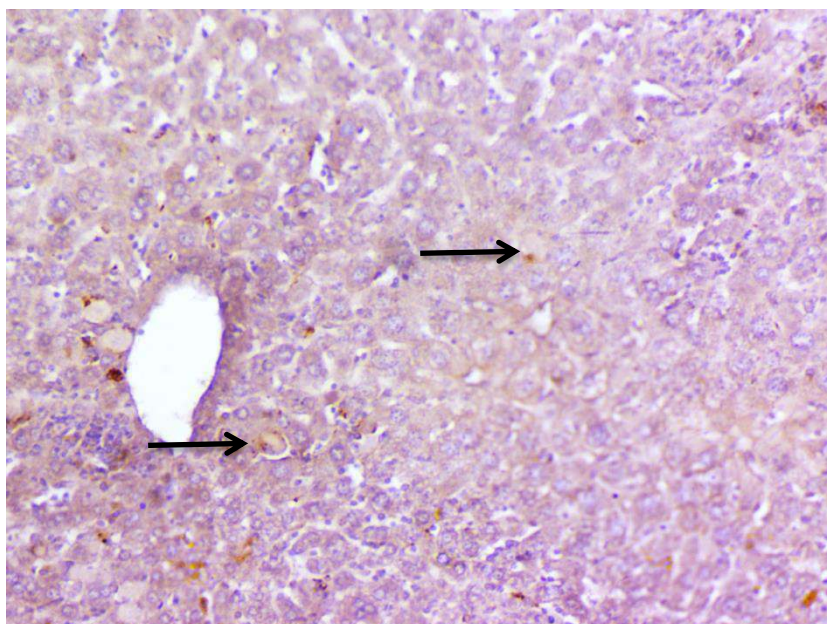
– النسجي – المناعي للحركي الكيميائي CXCL9 (X 40)



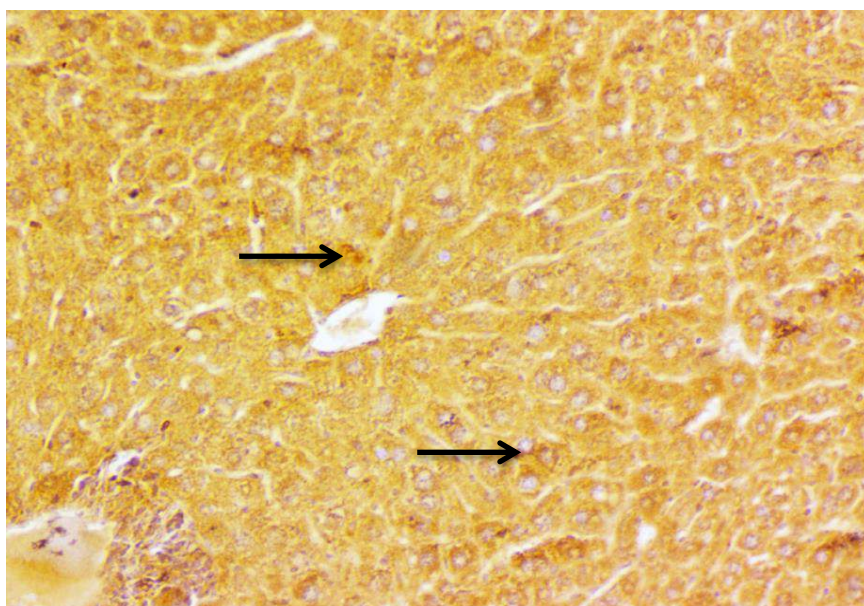
شكل 4-65 : مقطع نسيجي لكبد الفئران المصابة (السيطرة الموجبة) موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسيجي -
المناعي للحركي الكيميائي CXCL9 (X 40)



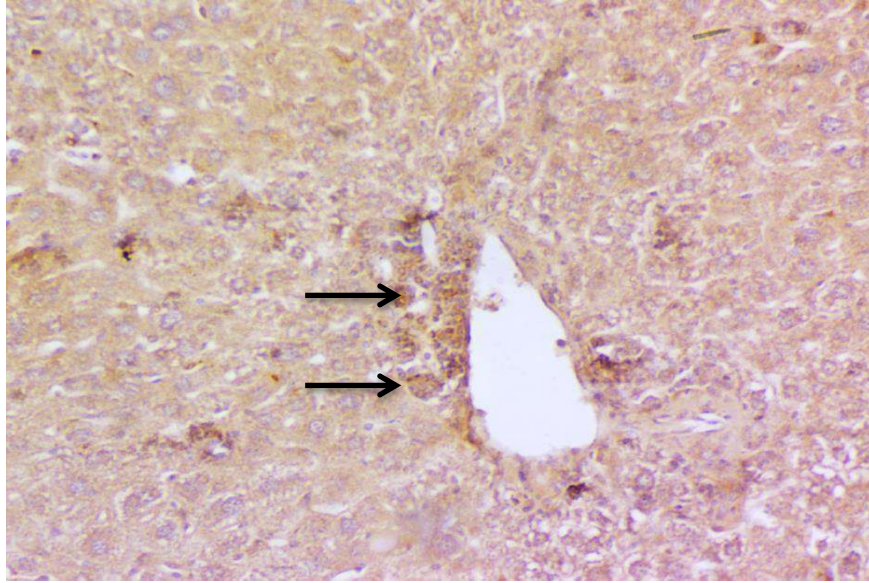
شكل 4-66 : مقطع نسيجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالالبيندازول 400 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير
الكيميائي - النسيجي - المناعي للحركي الكيميائي CXCL9 (X 40)



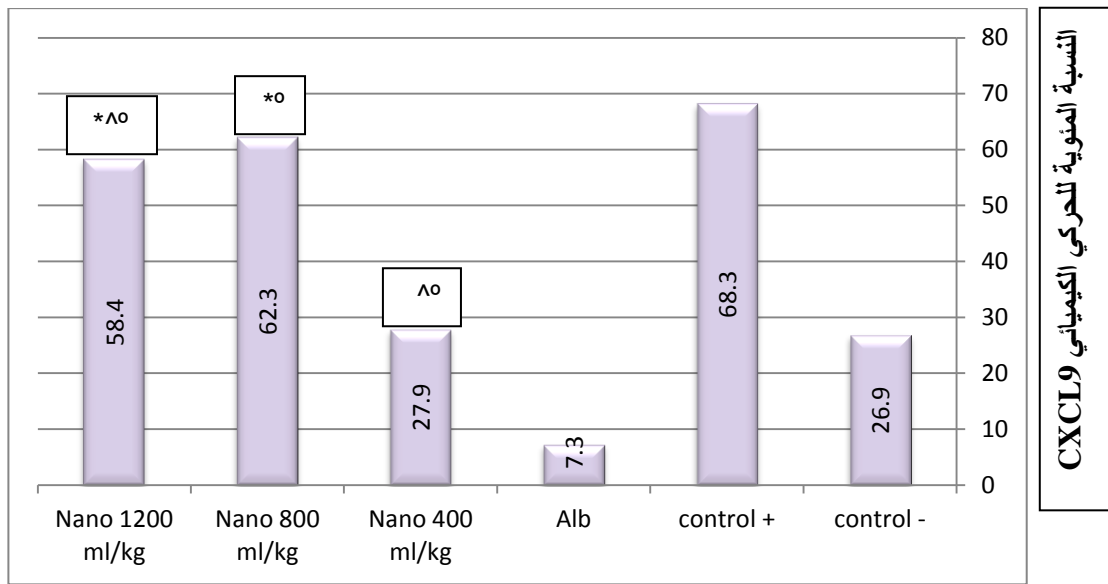
شكل 4-67 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الكيميائي CXCL9 (X 40)



شكل 4-68 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 800 ملغم/كغم موضحًا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الكيميائي CXCL9 (X 40)



شكل 4-69 : مقطع نسيجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم موضعاً فيه التعبير الكيميائي - النسيجي - المناعي للحركي الكيميائي CXCL9 (X 40)

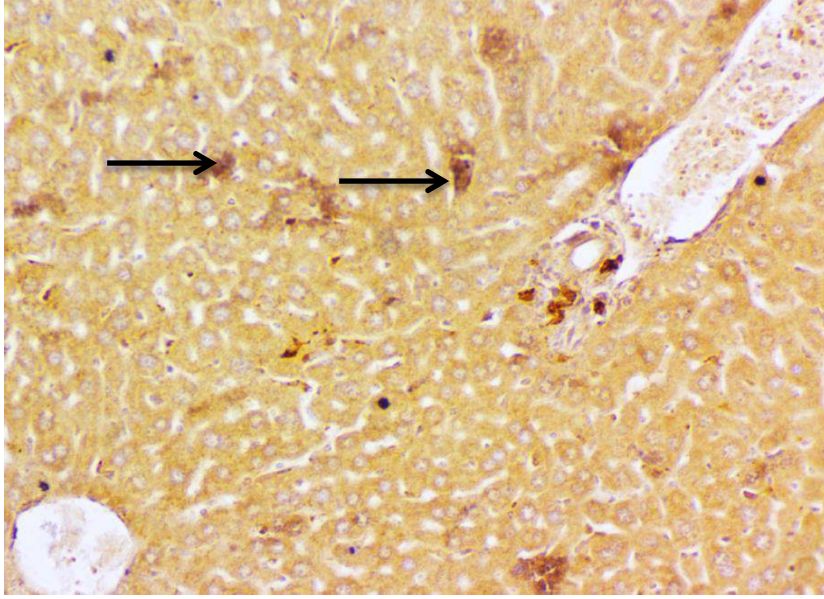


شكل 4-70 : نسب التعبير البروتيني للحركي الكيميائي CXCL9 عند المعاملة بالخليط النانوي و مقارنة التأثير مع السيطرتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول

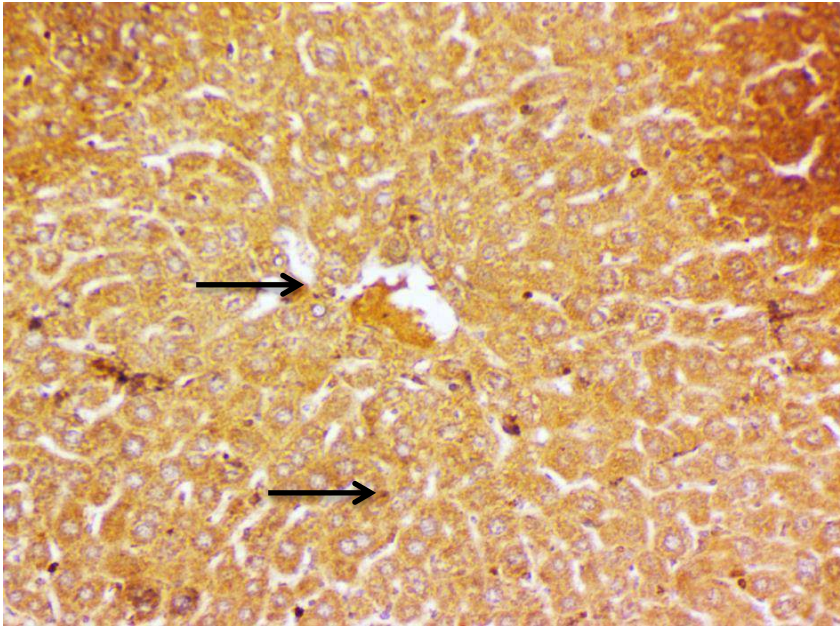
*الفرق المعنوي مع السيطرة السالبة ، ^ الفرق المعنوي مع السيطرة الموجبة ، ° الفرق المعنوي مع الألبيندازول

تبين الاشكال (71-4) و (72-4) و (73-4) نسيج الكبد للحيوانات المصابة بالأكياس العدرية تجريبيا و المعاملة بالخليط الهجين 400 ، 800 و 1200 ملغم/كغم على التوالي ، و فيها ازدادت نسب الحركي الكيميائي للتركيز الثلاثة اذ بلغت 62.9 ، 76.2 و 72.3 على التوالي ، إذ ظهرت فروقا معنوية بين التركيزات الثلاثة و السيطرة السالبة و معاملة الألبيندازول ، اما مع السيطرة

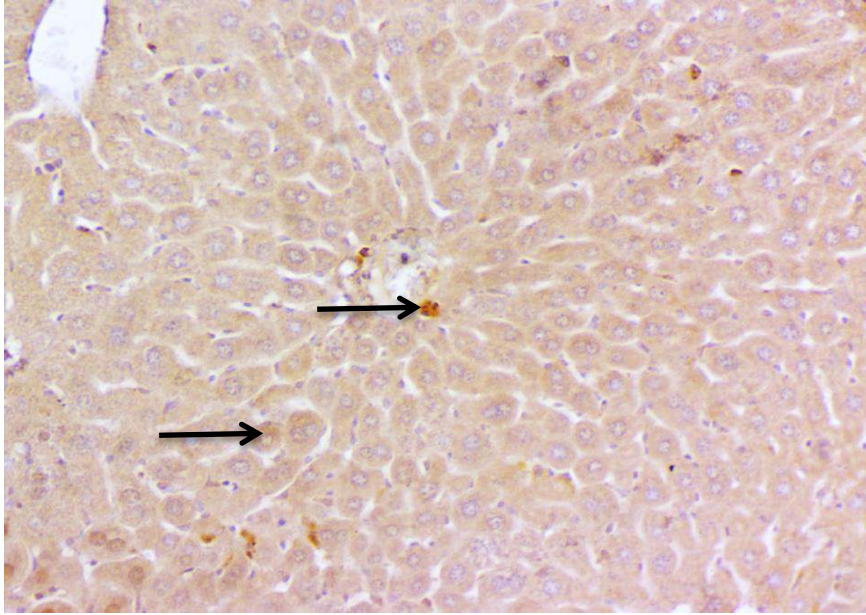
الموجبة فاطهر التركيزين 400 و 800 ملغم/كغم فروقا معنوية اما التركيز 1200 فلم يظهر فروقا معنوية و حسب الشكل (4-74) .



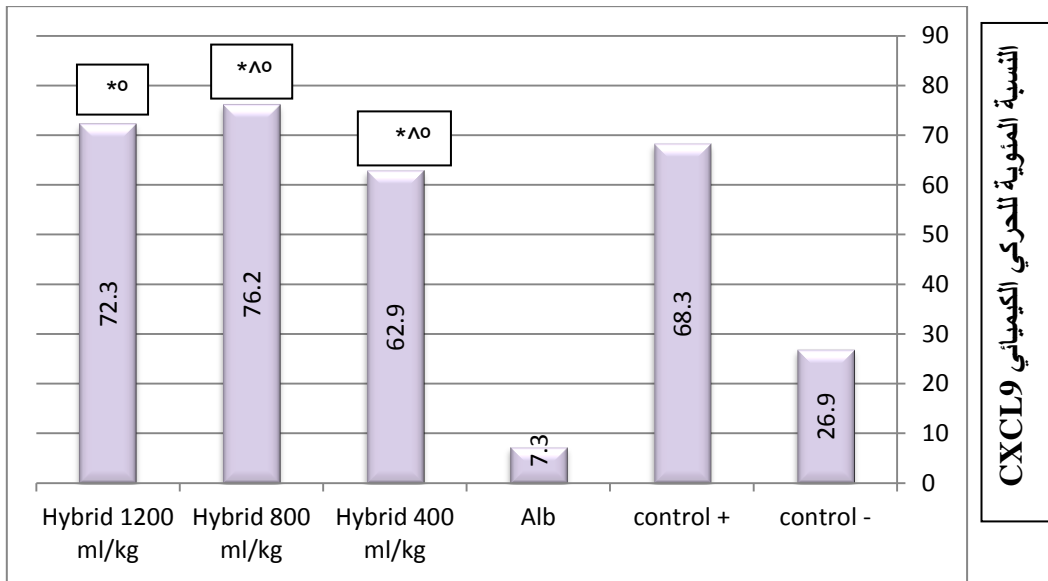
شكل 4-71 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 400 ملغم/كغم موضعا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الكيميائي CXCL9 (X 40)



شكل 4-72 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 800 ملغم/كغم موضعا فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الكيميائي CXCL9 (X 40)



شكل 4-73 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 1200 ملغم/كغم موضعاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للحركي الكيميائي CXCL9 (X 40)



شكل 4-74 : نسب التعبير البروتيني للحركي الكيميائي CXCL9 عند المعاملة بالخليط الهجين و مقارنة التأثير مع السيترتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول

*الفرق المعنوي مع السيطرة السالبة ، ^ الفرق المعنوي مع السيطرة الموجبة ، ° الفرق المعنوي مع الألبيندازول

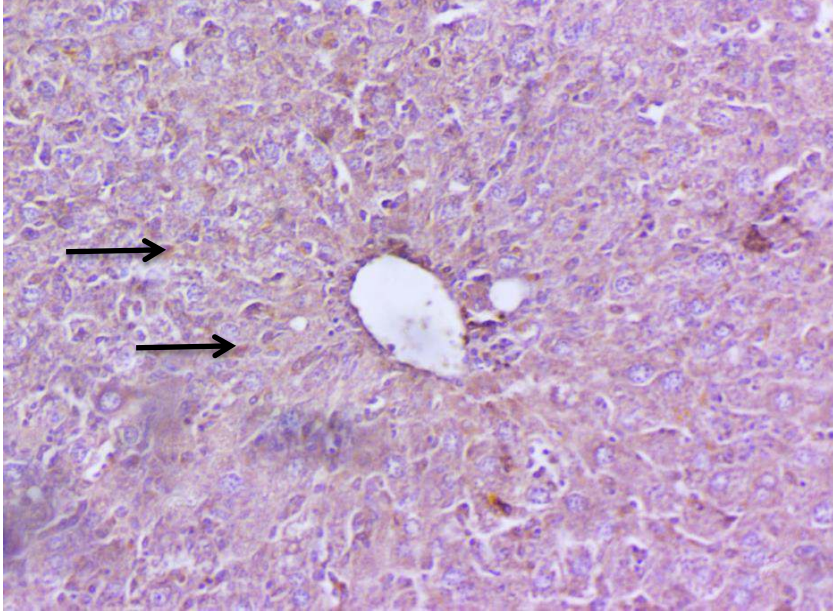
بيّنت نتائج الدراسة الحالية ان نسبة CXCL9 ازدادت عند الفئران المصابة لتبلغ 68.3 مقارنة مع السيطرة السالبة البالغة نسبتها 26.9 ، و هذا اتفق مع دراسة Hui et al. (2013) التي بيّنت تأثير الإصابة بداء الأكياس العدرية في مناعة الاغنام ، اذ وجد ان الاطوار المبكرة من

الطفيلي تسبب زيادة في الاجسام المضادة IgE و IgM ، الحركيات الخلوية مثل IFN- γ و TNF- α و الحركي الكيميائي CXCL9 . كما اتفقت مع دراسة Jenny et al. (2006) التي اوضحت ان نسبة CXCL9 تزداد لدى الفئران المصابة بطفيلي المثقبيات الكروزية Trypanosoma cruzi . كما اكد Hardison et al. (2006) ان نسب تعبير CXCL9 و CXCL10 سوف تزداد في قلب الفئران المصابة بالمثقبيات الكروزية . و بيّن Hegewald et al. (2015) ان الاطفال المصابين بالبدائيات او الديدان الطفيلية تستحث لديهم الاستجابة المناعية الخلوية الخلطية و تحفز الحركيات الخلوية و الحركيات الكيميائية الالتهابية و التنظيمية ، و ان الحركيات الخلوية تزداد مع زيادة اعداد الطفيلي ، كما بيّنت هذه الدراسة ان الاطفال المصابين بدودة الصفر الخراطيني *Ascaris lumbricoides* تنخفض لديهم الحركيات IL-27 ، IL-33 ، CCL20 و CXCL9 بعد استخدام الألبيندازول و البرازيكونتيل Praziquantel كعلاج مضاد لهذه الديدان و هذا مشابه لما توصلت اليه نتائج الدراسة الحالية . و اوضح ان الزيادة الحاصلة للحركي CXCL9 في الاطفال المصابين بالصفر الخراطيني و الاكياس العدرية تحدث بسبب تحفيز افرازه بواسطة IFN- γ . اوضح Dende et al. (2017) ان الفئران المصابة تجريبيا بالملاريا الدماغية تزداد فيها نسب تعبير CXCL9 and CXCL10 عند المعاملة بالجزيئات النانوية لبوليمر PLGA المصنع حيويًا بوجود الكركم Curcumin . بيّن Han et al. (2022) في دراسته في المختبر ان جزيئات الذهب النانوية تسبب زيادة بافراز CXCL9 و CCL5 لجذب CD8 لموقع الورم فتتأزر مع العلاج المستخدم و تساعد في عملية الشفاء من دون ان تسبب اثارًا سمية .

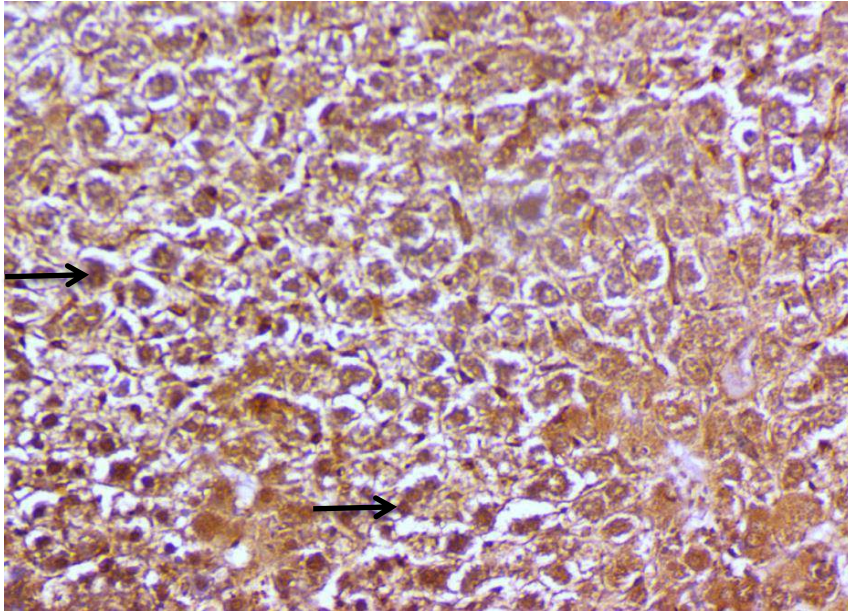
4.6.6.4 : الواسم المناعي CD8

بلغت نسبة الواسم المناعي CD8 للسيطرة السالبة 5.6 وارتفعت مع السيطرة الموجبة فبلغت 23.2 ، و عند معاملة الحيوانات المصابة بالألبيندازول بلغت نسبة الواسم المناعي 27.4 اما عند المعاملة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم رفع من نسبة الواسم المناعي الى 21.3 ليظهر فرقا معنويًا عن السيطرة السالبة ، في حين لم يظهر فرقا معنويًا عن الموجبة . اما التركيز 800 ملغم/كغم بلغت معه نسبة الواسم المناعي 8.5 ، و اظهر فروقا معنوية عن السيطرة السالبة ، و كذلك مع السيطرة الموجبة و معاملة الألبيندازول . رفع التركيز 1200 ملغم/كغم من نسبة الواسم المناعي الى 12.3 و بفرق معنوي عن السيطرة السالبة ، و ظهرت الفروق المعنوية بينه و بين السيطرة الموجبة و معاملة الألبيندازول ، و توضح الاشكال (4-75) و (4-76) و (4-77) و (4-78) و (4-79) و

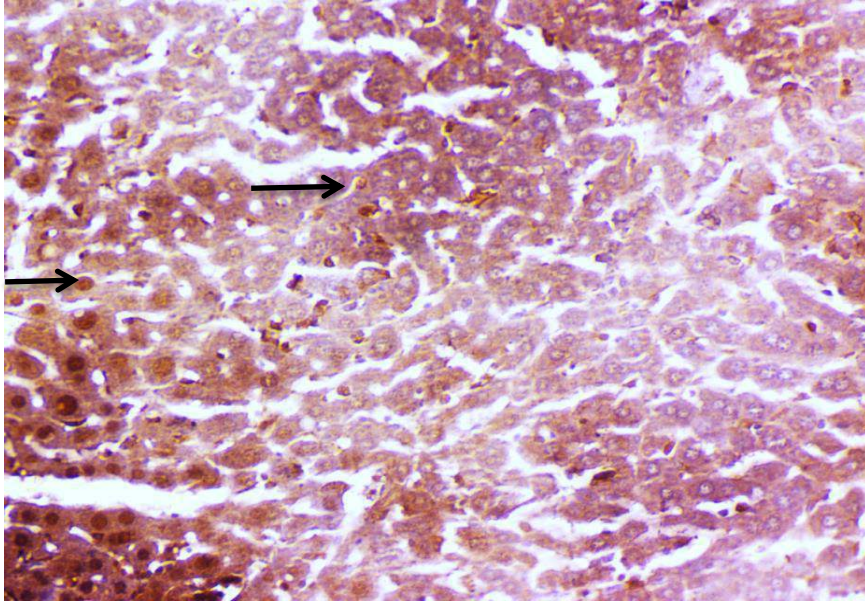
(4-80) تعبير الواسم المناعي في نسيج الكبد . في حين يبيّن الشكل (4-81) مقارنة بين نسب التعبير لهذه المعاملات .



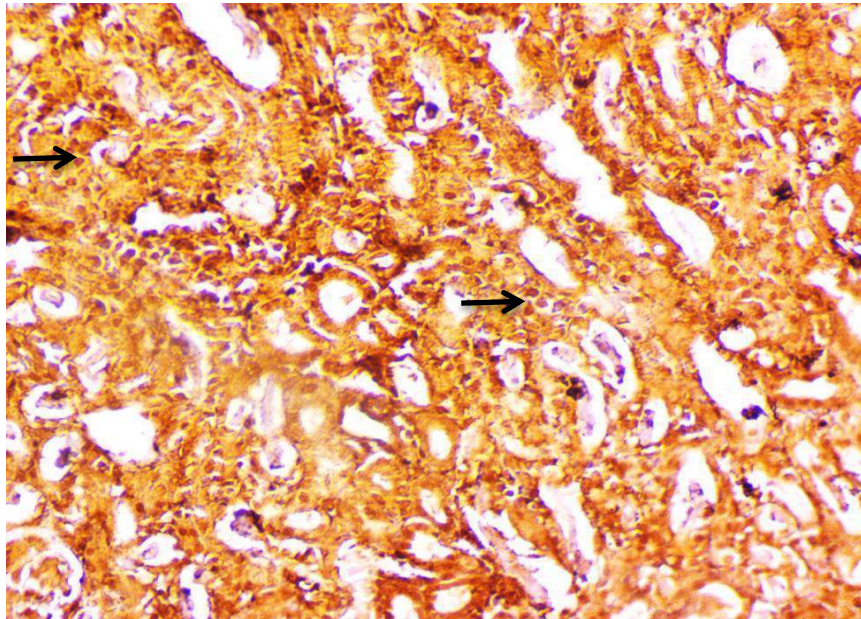
شكل 4-75 : مقطع نسجي لكبد الفئران الطبيعية غير المصابة (السيطرة السالبة) موضحًا فيه التعبير الكيميائي –
النسجي – المناعي للواسم المناعي CD8 (X 40)



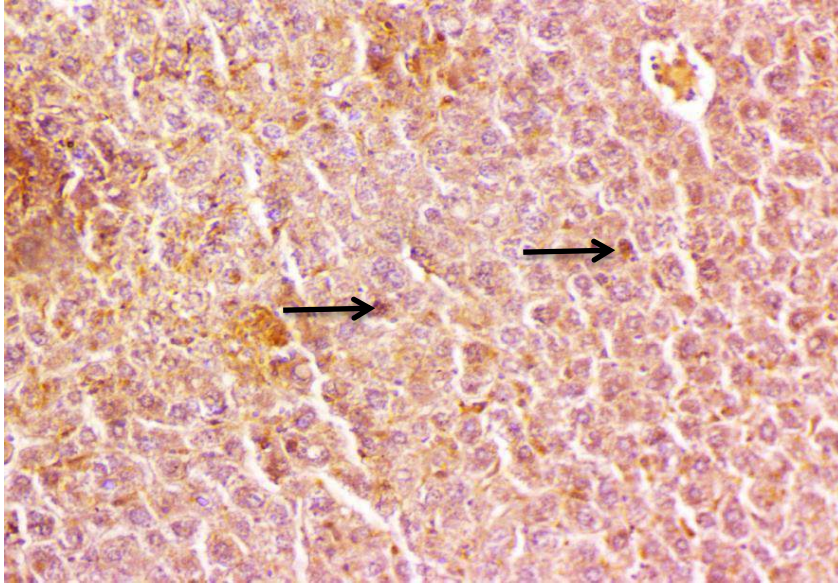
شكل 4-76 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة (السيطرة الموجبة) موضحًا فيه التعبير الكيميائي – النسجي –
المناعي للواسم المناعي CD8 (X 40)



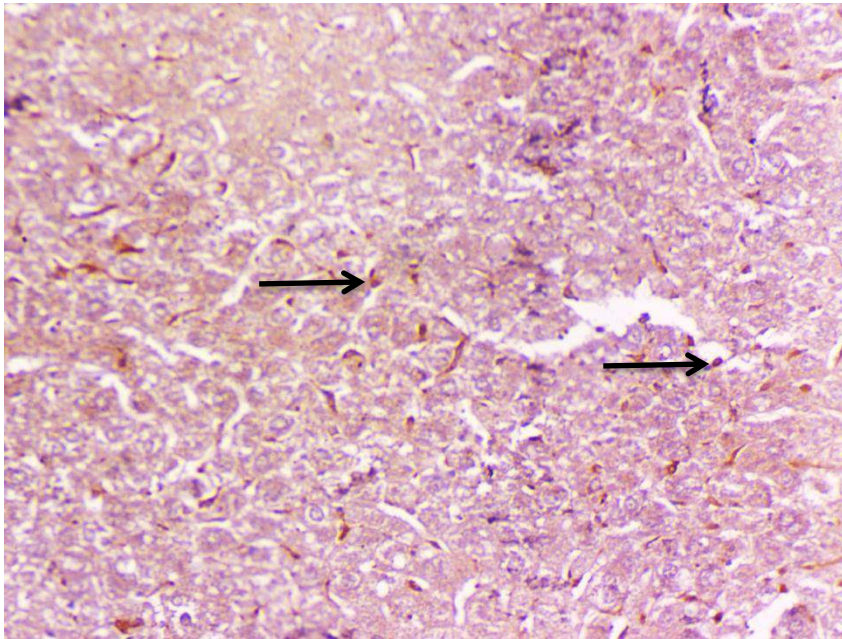
شكل 4-77 : مقطع نسيجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالالبيندازول 400 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسيجي - المناعي للواسم المناعي CD8 (X 40)



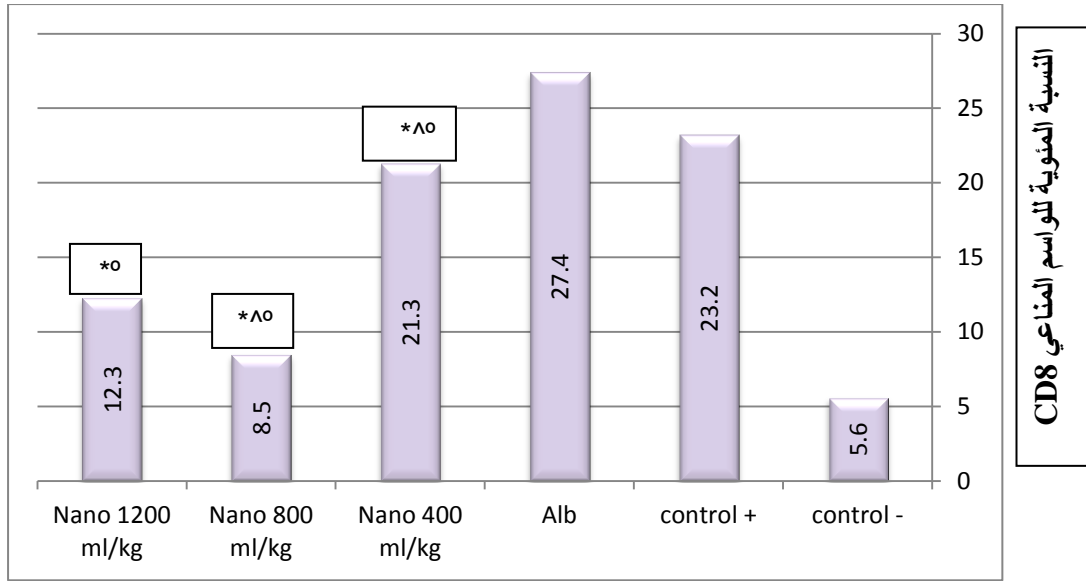
شكل 4-78 : مقطع نسيجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 400 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسيجي - المناعي للواسم المناعي CD8 (X 40)



شكل 4-79 : مقطع نسيجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 800 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسيجي - المناعي للواسم المناعي CD8 (X 40)



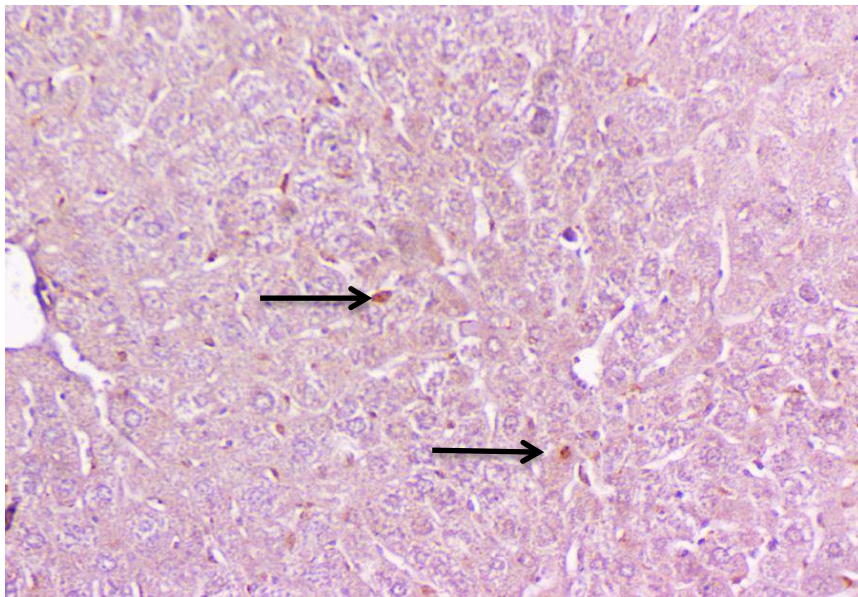
شكل 4-80 : مقطع نسيجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط النانوي 1200 ملغم/كغم موضحاً فيه التعبير الكيميائي - النسيجي - المناعي للواسم المناعي CD8 (X 40)



شكل 4-81 : نسب التعبير البروتيني للواسم المناعي CD8 عند المعاملة بالخليط النانوي و مقارنة التأثير مع السيطرتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول

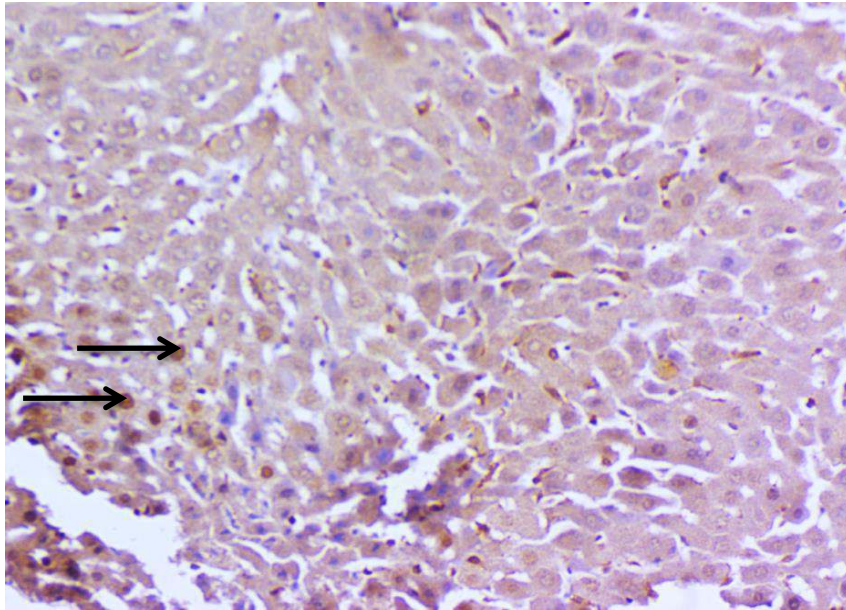
*الفرق المعنوي مع السيطرة السالبة ، ^ الفرق المعنوي مع السيطرة الموجبة ، ° الفرق المعنوي مع الألبيندازول

بيّنت النتائج و كما توضحها الأشكال (82-4) و (83-4) و (84-4) ان الخليط الهجين رفع نسبة الواسم المناعي و بكل تراكيزه المستعملة . فبلغت النسب 21.3 ، 18.6 و 12.2 مع التراكيز 400 ، 800 و 1200 ملغم/كغم على التوالي ، كما اظهرت التراكيز الثلاثة فروقا معنوية عن معاملة السيطرة و معاملة الألبيندازول ، كذلك ظهرت هذه الفروق مع السيطرة الموجبة عدا التركيز 400 ملغم/كغم فلم يظهر فرق معنوي عنها و كما مبين في الشكل (85-4) .

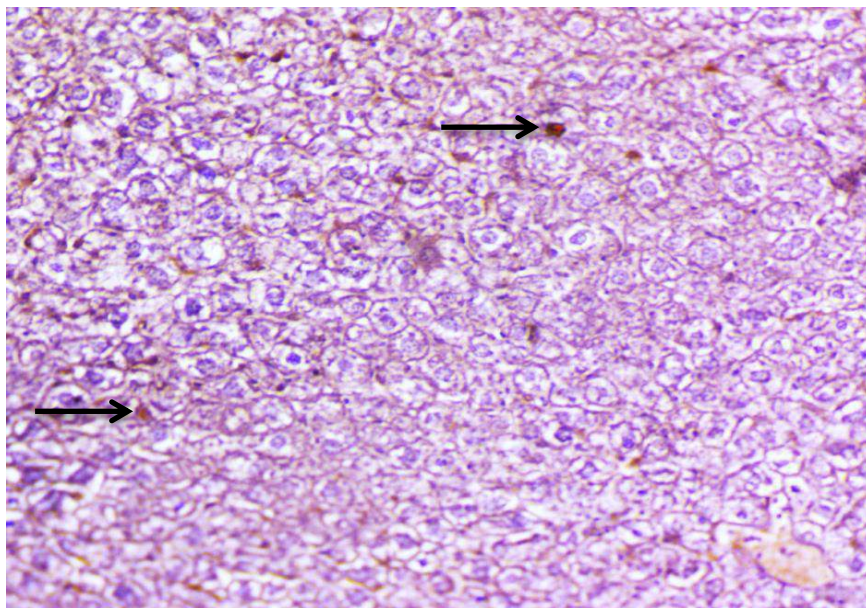


شكل 4-82 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 400 ملغم/كغم موضعا فيه التعبير

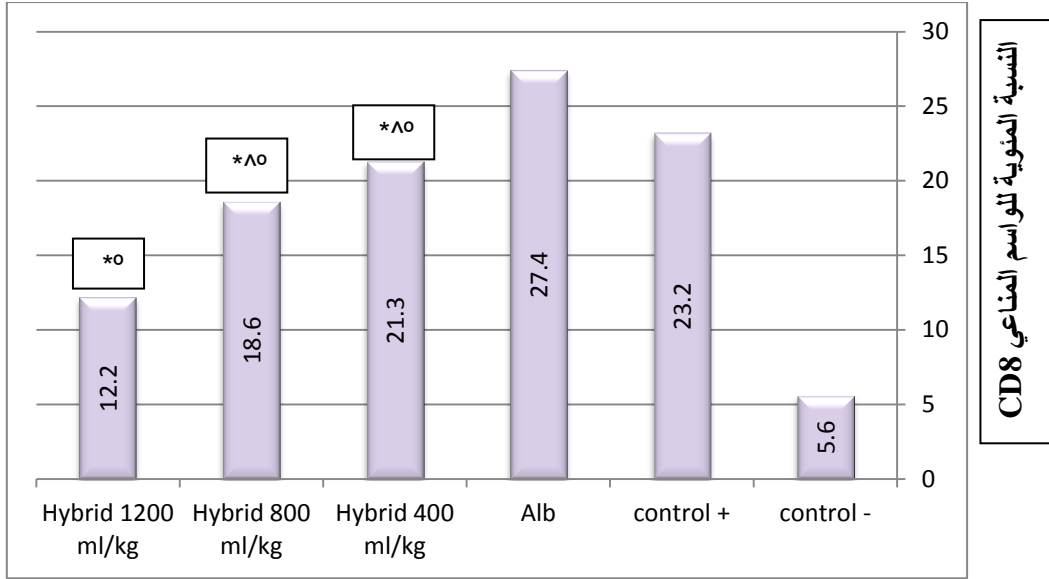
الكيميائي - النسجي - المناعي للواسم المناعي CD8 (X 40)



شكل 4-83 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 800 ملغم/كغم موضعاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للواسم المناعي CD8 (X 40)



شكل 4-84 : مقطع نسجي لكبد الفئران المصابة و المعاملة بالخليط الهجين 1200 ملغم/كغم موضعاً فيه التعبير الكيميائي - النسجي - المناعي للواسم المناعي CD8 (X 40)



شكل 4-85 : نسب التعبير البروتيني للواسم المناعي CD8 عند المعاملة بالخليط الهجين و مقارنة التأثير مع السيطرتين السالبة و الموجبة و معاملة الألبيندازول

*الفرق المعنوي مع السيطرة السالبة ، ^ الفرق المعنوي مع السيطرة الموجبة ، ° الفرق المعنوي مع الألبيندازول

بيّن Manfras et al. (2002) ان الخلايا التي تشارك في تكوين الورم الحبيبي Granuloma هي البلاعم ، الخلايا الليفية العضلية Myofibroblasts والخلايا اللمفاوية التائية T Lymphocytes ، وان المريض المصاب بالطور اليرقي (الكيس العدري) سيعاني من زيادة في CD8 ، و ان CD4 لها دورًا رئيسًا في عملية القتل . و اكد Vismarra et al. (2015) و Jimenez et al. (2020) ان CD4 هي السائدة في الاصابة الكبدية بالاكياس العدرية . و اوضح Ibrahim (2014) ان اولى الخلايا الالتهابية المرتشحة ضد الاكياس العدرية هي CD4 . ان الخليتين CD4 و CD8 تتشاركان مع الاجسام المضادة و المناعة الخلوية في القضاء على المرض (Mourglia et al., 2016) .

اقترح Mourglia et al. (2016) ان جزءا من CD4 و CD8 لهما دورا تنظيميا و قد يؤديان دورا في نمو و استمرار الرؤيسات الاولية للطفيلي ، مهما بلغت كمية الجرعة المحقونة لاسيما الجرعات الكبيرة ، و قد تكون سببا في نضج الكيس في المراحل المتقدمة . بيّن Manfras et al. (2002) ان سبب الارتشاح الخلوي للبلاعم و العدلات الى موقع الاصابة غير واضح فيما اذا كان نتيجة المناعة الفطرية للمضيف كاستجابة للمواد الكيميائية التي يطرحها الطفيلي او نتيجة الحركات الخلوية للخلايا التائية ، فوجد ان الاشخاص الذين تم شفاءهم من

المرض لديهم ارتفاع لأعداد CD4 ، اما الاشخاص الذين لازالوا ضمن المرحلة النشطة للمرض فهؤلاء لديهم ارتفاع بأعداد CD8 ، مشيراً الى اهمية CD4 في القضاء على الطفيلي .

أكد Dende et al. (2017) في دراسته التي اجراها على الفئران المصابة بالمalaria الدماغية تجريبيا ان لجزيئات نانو البوليمر PLGA المحضر حيويًا باستخدام الكركم له مؤشر علاجي عالي و منع ظهور الاعراض العصبية و تأخير موت الفئران ، و كذلك انخفاض نسبة CD8 .

بيّن Abd AL-Rhman et al. (2016) في دراسة مختبرية اجريت لمعرفة تأثيرات جزيئات الفضة النانوية في مناعة الفئران، فوجد ان الخلايا التائية ، البائية ، البلعمية ، الوحيدة و العدلات ازدادت في الفئران المجرعة بالفضة النانوية المحضرة بطريقة بيولوجية مقارنة بمعاملة السيطرة ، كما ارتفعت مستويات الحركيات الخلوية IL 4 و IL6 الى 23.1 و 32.4 بعد ان كانت 12 و 19.5 في مجموعة السيطرة ، و بذلك فقد اكد ان جزيئات الفضة النانوية تعزز المناعة الخلوية و الخلوية و بذلك تفيد الجسم في مقاومة الممرضات . اكد AIMohammed et al. (2021) في دراسة احصائية عن الشيتوزان كمركب نانوي ضد طفيلي اللشمانيا ، اذ عده مركبًا قيمًا جدا ضد داء اللشمانيا Leishmaniasis مع نسبة امان عالية . استعمل Moheballi et al. (2018) الخليط النانوي للشيتوزان في علاج اللشمانيا الجلدية L. major للفئران المصابة ، فكانت النتيجة ان الخليط النانوي بتركيز 400 ميكروغرام/مل قد قلل من حجم القرحة عما كان فيه في السيطرة من 10.7 الى 1.05 ملم بعد 48 يوم من المعاملة ، اما التركيز 200 ميكروغرام/مل فقد قلل القرحة من 6.27 الى 2.07 ملم .

بيّن Gupta & Nishi (2011) ان جزيئات الشيتوزان النانوية تمتلك قابلية ازالة الحواجز في حمل الادوية و بذلك فهي تحسن من الفعالية الدوائية و الفعالية العلاجية . ذكر Lima et al. (2017) ان الخليط الهجين (فضة - شيتوزان) كان اكثر فعالية ضد الطور اللاسوطي Amastigote و الطور امامي السوط Promastigote للشمانيا الجلدية L. amazonensis مما لو كانت جزيئات الشيتوزان النانوية لوحدها بعد التعرض لمدة 48 ساعة . كما بيّنت دراسة اجراها Tabaei et al. (2020) ان الالياف النانوية الهجينة من شيتوزان - بولي اثيلين Chitosan-Polyethylene oxide المحمل عليها عقار البربارين تمتلك فعالية علاجية قوية في علاج الفئران المصابة باللشمانيا الجلدية من نوع L. major ، اذ تقلل من قوة الطفيلي و تقلل حجم القرحة و تؤثر في البشرة . درس Nassef et al. (2019) تأثير جزيئات الفضة النانوية في علاج

الفئران المصابة بداء الأكياس العدرية من جانب و تأثير هذه الجزيئات عند تحميل عقار الألبيندازول عليها من جانب اخر ، فوجد ان الجزيئات المحملة افضل تأثيراً كمضاد للطفيلي و قد قلت قيمة $IFN-\gamma$ باتجاه القيم الطبيعية و ان جزيئات الفضة قد قللت من التأثيرات السامة للألبيندازول مثل التنخر و ارتفاع قيم انزيمات الكبد في الدم ، و بذلك فان عملية تحميل الألبيندازول على جزيئات الفضة النانوية وسيلة لتحسين فعالية الألبيندازول العلاجية ضد الأكياس العدرية . و أكد Khan et al. (2020) ان جزيئات الشيتوزان النانوية المحملة بعقار Miltefosine المضاد للشمانيا الجلدية *L. tropica* افضل تأثيراً في اطوار اللشمانيا مقارنة مع العقار لوحده . و هذا انفق مع النتائج الحالية اذ زاد ارتباط الخليط النانوي من فعالية الألبيندازول مما لو كان لوحده ، و قد انخفضت نسب الحركيات الخلوية مع الخليط الهجين مقارنة مع الألبيندازول لوحده .

حسب دراسات Diaz (2017) و Gottstein et al. (2017) فان الاشخاص المصابين بداء الأكياس العدرية و لا يبدون استجابة للعلاج الكيميائي التجاري تظهر لديهم استجابة لخلايا $Th2$ ، اما الذين يستجيبون للعلاج تظهر لديهم استجابة من قبل خلايا الخلايا التائية المساعدة الاولى . أضاف Dematteis et al. (2003) ان استجابة الحركيات الخلوية تعتمد على جرعة الطفيليات المتعرض لها المضيف ، فالجرعة القليلة تسبب استجابة مبكرة لحركيات $Th0$ الخلوية ، اما الاصابة التجريبية بـ 2000 رؤيس يسبب استجابة مبكرة للخلايا التائية المساعدة الثانية ، كما ان نمو الطفيلي يكون ضعيفاً عندما تكون جرعة الاصابة قليلة اذ تتحفز حركيات $Th0$ الخلوية التي تكون وقائية ، على العكس فيما اذا كانت جرعة الاصابة كبيرة إذ تثبط استجابة $Th0$ و الخلايا التائية المساعدة الاولى و تستنفذ الخلايا التائية المساعدة الثانية و الذي يفيد نمو الطفيلي .

الاستنتاجات و التوصيات

Conclusions and
Recommendations

Conclusions and Recommendations

الاستنتاجات و التوصيات

Conclusions

الاستنتاجات

كان من ضمن الاستنتاجات التي توصلت اليها الدراسة الحالية :

1. ان الخليط النانوي فضة-نحاس و الخليط الهجين فضة-نحاس / الألبيندازول يمتلكان تأثير في حيوية الرؤيسات الاولية في المختبر مقارنة مع الألبيندازول لوحده .
2. لم تختلف نسب المعايير الدموية (اختبار محتوى الدم الكامل) : MCV ، MCH ، PLT ، Hb ، RBC،WBC و MCHC للحيوانات المعاملة بالخليط النانوي و الخليط الهجين عن السيطرة السالبة ، لاسيما التركيز 800 ملغم/كغم من الخليط النانوي و التركيز 800 ملغم/كغم من الخليط الهجين، في حين اختلف التراكيز الاخرى مقارنة مع السيطرة .
3. لم يكن للمركبين تأثير في معدلات المؤكسدات (انواع الاوكسجين التفاعلي ROS ، MD) و بالتالي لم تتأثر معدلات مضادات الاكسدة (الكاتليز، الجلوتاثيون) .
4. للمركب النانوي كفاءة علاجية عالية و للهجين اعلى مقارنة مع الألبيندازول ، كما انخفضت معهما قطر الاكياس و اعدادها و معامل تضخم العضو ، اذ كان التركيز 1200 ملغم/كغم للمركب الهجين هو الافضل من ناحية الكفاءة العلاجية و تقليل معدل عدد الاكياس ، التركيز 800 ملغم/كغم هو الافضل في تقليل قطر الاكياس و تضخم الكبد .
5. تبين ان للمركبين قدرة عالية في اعادة انسجة الكبد المصابة الى حالتها الطبيعية ، اذ اختفى التنخر من النسيج بعد المعاملة .
6. ان الحركيات الخلوية قيد الدراسة ذات نسب منخفضة في السيطرة السالبة ، تزداد هذه النسب عند الإصابة بالاكياس العدرية ، بعض تراكيز الخليط النانوي و الهجين عملت على خفض هذه النسب بعد المعاملة بها و ارجاعها الى الحالة الطبيعية ، مقارنة بالالبيندازول الذي لم تنخفض معه النسب .

Recommendations

التوصيات

1. دراسة تأثير الخليط النانوي و الهجين في انسجة الجسم الاخرى للحيوانات المصابة مثل الرنتين و الكلى و الطحال .
2. اجراء دراسات اكثر دقة في التأثير على انسجة الكيس العدري .
3. استعمال الخليطين بتراكيز منخفضة و اقل من الجرعة الدوائية لمعرفة الجرعة الادنى المؤثرة .
4. تحضير الخليط النانوي بحجوم اصغر و اكبر من الحجوم الحالية .
5. اجراء تجارب تتضمن زيادة فترة التجريع مع تقليل التراكيز .
6. تحضير اكاسيد نانوية لمعادن اخرى لمعرفة تأثيراتها في الاكياس العدرية .
7. استعمال الألبيندازول و عقارات اخرى من المتداولة في الاسواق و تحميلها على الاكاسيد النانوية المختلفة .
8. اجراء دراسات موسعة لمعرفة تأثير الاكياس العدرية في معدلات الحركات الخلوية المختلفة في الجسم ، و كذلك تأثير الخليطين النانوي و الهجين في هذه الحركات .

المصادر

References

المصادر References

المصادر العربية Arabic references

اغوان ، سرى سالم ، الكناني ، انتصار رحيم و نزيهة سلطان احمد(2010) . دراسة تأثير المستخلص المائي لدرنات نبات السعد في التغيرات المرضية النسجية الناتجة عن الخمج التجريبي بطفيلي المشوكات الحبيبية في الفئران . مجلة التربية والعلم ، 23 (1) : 50 - 61 .

البياتي ، عمر الثاني شريف وإرسلان ، سامح هدايت (2009) . تأثير الايفرمكتين والليفوزان والبيندازول في صورة الدم ومعاملة البلعمة في الضأن الخمجة بديدان المعدة والأمعاء . المجلة العراقية للعلوم البيطرية ، 23 (1) : 7-1 .

الحميري ، أحمد خضير عبيس (2010) . تقييم فعالية مستخلص بذور الداتورة *Datura stramonium* على نمو وتطور الأكياس العدرية للمشوكة الحبيبية *Echinococcus granulosus* في الفئران البيض Balb/c (دراسة دوائية ، نسجية ومناعية) . أطروحة دكتوراه ، كلية العلوم ، جامعة الكوفة ، 167 صفحة .

الراوي ، خاشع محمود وخلف الله ، عبد العزيز محمد (2000) . تصميم وتحليل التجارب الزراعية . دار الكتب للطباعة والنشر / جامعة الموصل . الطبعة الثانية . 488 ص .

الريشاوي، خلدون (2019) . التحري الجزيئي لسلاسل المشوكة الحبيبية *Echinococcus granulosus* المسببة لداء الأكياس المائية في الإنسان وبعض الحيوانات الحقلية في محافظة المثنى ، رسالة ماجستير ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة القادسية . 143 ص .

السلمان ، قيصر عبد السجاد محمد حسين (2018) . دراسة مناعية لبعض المركبات النانوية في الجرذان المصابة بالتهاب المفاصل وتحديد دورها المضاد للبكتريا . اطروحة دكتوراة . كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة كربلاء ، 189 ص .

الشنوي، فوزية أحمد؛ باقر، نور نهاد (2011). دراسة تأثير مزيج المستخلص الكحولي لبذور الحرمل ومخاريط السرو في حيوية الرؤيسات الأولية للمشوكة الحبيبية *Echinococcus granulosus* داخل الجسم الحي . المجلة العراقية للعلوم البيطرية ،

الطائي ، الاء حمادي عبيد (2014) . الفعالية الحيوية لمستخلصات نباتات الرمان Punica granatum والشيح Artemisia herba-alba والثوم Allium sativum في نمو وتطور الاكياس العدرية للمشوكة الحبيبية Echinococcus granulosus خارج وداخل الجسم الحي . رسالة ماجستير ، كلية العلوم ، جامعة بابل ، 126 ص .

اللامي ، عبد الحكيم عبد الرحمن كريم (2004) . تأثير بعض المستخلصات النباتية في حيوية الرؤيسات الاولية لطفيلي المشوكات الحبيبية Echinococcus granulosus المسبب لمرض الأكياس المائية . رسالة ماجستير ، كلية العلوم ، جامعة المستنصرية ، 178ص.

حسن ، سري ستار (2019) . دراسة تأثير دقائق الفضة النانوية Silver nanoparticles على بكتريا Pseudomonas aeruginosa المعزولة من اصابات الجروح . رسالة ماجستير ، كلية التربية الاساسية ، الجامعة المستنصرية . 144 ص.

حسين ، حنان عبد الكريم ؛ القرشي ، ماهر علي (2015) . وبائية دودة المشوكات الحبيبية Echinococcus granulosus لدى الكلاب السائبة في محافظة بابل . مجلة جامعة بابل ، العلوم الصرفة و التطبيقية ، 3(23) : 1055-1044 .

حسين ، طالب وسين (2020) . تأثير الاصابة والعلاج الكيميائي لداء الاكياس المائية في التعبير لبعض واسمات الموت الخلوي المبرمج في الفئران . اطروحة دكتوراة ، كلية التربية للعلوم الصرفة (ابن الهيثم) ، جامعة بغداد . 251 ص .

عبدالغني ، رعد عبدالحميد و نايف ، نجاح صبحي (2018) . تأثير استخدام ثنائي أوكسيد التيتانيوم النانوي في السيطرة على الخمج الثانوي لطفيلي المشوكات الحبيبية Echinococcus granulosus داخل الجسم الحي . مجلة علوم الرافدين ، عدد خاص بالمؤتمر العلمي الثالث لعلوم الحياة ، 27(4) 429-418 .

محمد بو عبد الله ، سعاد (2011) . دراسة بعض التأثيرات البيولوجية لمستخلصات الشاي الأخضر Camellia Sinensis على النشاط المضاد للأكسدة و النشاط المضاد للبكتيريا . رسالة ماجستير . كلية علوم الطبيعة و الحياة ، جامعة منتوري قسنطينة . 160 ص .

Foreign references

المصادر الأجنبية

- Abbas, A.k.** ; Lichtman ; A. h. & Pillai, S. (2019) . Basic immunology : functions and disorders of the immune system . Elsevier Inc. all rights reserved . six edition . printed in china . 336 p.
- Abd AL-Rhman, R.** ; M. ; Ibraheem, S. R. & AL-Ogaidi, I. (2016) . the effect of silver nanoparticles on cellular and humoral immunity of mice in vivo and in vitro . Iraqi Journal of Biotechnology . 15(2) : 21-29 .
- Abd El-Rahman, A.F** & Mohammad, T.G.M. (2014). green synthesis of silver nanoparticle using Eucalyptus globulus leaf extract and its antibacterial activity. Journal of Applied Sciences Research. 9(10): 6437-6440.
- Abdulhameed, M. F.** ; Ihab Habiba, d. ; Al-Azizzb, S. A. ; Robertsonc, I. (2018) . A retrospective study of human cystic echinococcosis in Basrah province , Iraq . Acta Tropica . 178: 130–133 .
- Abdulhameed, M. F.** ; Robertson, I. D.; Al-Azizz, S. A.; & Habib, I. (2019). Neglected Zoonoses and the Missing Opportunities for One Health Education: The Case of Cystic Echinococcosis among Surgically Operated Patients in Basrah ; Southern Iraq. Diseases; 7(1): 4.
- Abdulla, I.T.** (2017). Histological effects of titanium dioxied nanoparticles size 10 nm in mice testes. Department of Biology; College of Science; Faculty of Science; University of Zakho; Kurdistan - Iraq. 5 (2): 158-161.
- Abu-Hasan, N.** ; Daragmeh, M. ; Adwan, K. Al-Qaoud, K. & Abdel-Hafez, S.K. (2002) . Human cystic echinococcosis in West Bank of

Palestine: surgical incidence and seroepidemiologic study. *Parasitology Research* . 88: 107–112 .

Abulaihaiti, M. ; Weiwu, X. ; Qiao, L. ; Lang, Lv. H. ; Weizhang, H. ; Aduwayi, N. ; Wang, Y. ; Wang, X. & Peng, X. (2015). Efficacy of albendazole – chitosan microsphere –based treatment for alveolar echinococcosis in mice. *PLOS Neglected Tropical Diseases* . 9(10) .

Adwas, A. A ; Elsayed, A. S. I. ; Azab, A. E. & Quwaydir, F. A. (2019) . Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body . *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering* . 6 (1):43-47.

Ahmad, N. & Sharma, S. (2012). Green synthesis of silver nanoparticles using extracts of *Ananas comosus*. *Green and Sustainable Chemistry*. 2(4) : 141-147.

Ahmadpour, E. ; Godrati, Z. ; Spotin, A. ; Norouzi, R. ; Hamishehkar, H. ; Nami, S. ; Heydarian, P. ; Rajabi, S. ; Mohammadi, M. & Perez – cordong (2019). Nanostructure lipid carriers of ivermectin as anovel drug delivery system in hydatidosis . *Journal of parasites & vectors*. 12(469): 1-9 .

Ahn, C. S. ; Han, X. ; Bae, Y. A. ; Ma, X. ; Kim, J. T. ; Cai, H. & Kong, Y. (2015). Alteration of immunoproteome profile of *Echinococcus granulosus* hydatid fluid with progression of cystic echinococcosis. *Parasites & vectors* . 8(1): 10.

Ajdary, M. ; Moosavi, M. ; Rahmati, M. ; Falahati, M. ; Mahboubi, M. ; Mandegary, A. ; Jangjoo, S. ; Mohammadinegad, R. & Varma, R. (2018). Health concerns of varios nanoparticles : A review of their in vitro and in vivo toxicity . *Nanomaterials* . 8 (9) : 1-28 .

- Al-Bairuty**, G.A. ; J.Shaw, B.D. ; Handy, R.B. & Henry, T.(2013) . Histopathological effects of waterborne copper nanoparticles and copper sulphate on the organs of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Aquatic Toxicology*. 126: 104-115.
- Al-Baker**, A.A. ; Al-Kshab, A.A. & Ismail, H. K. (2020) . Effect of silver nanoparticles on some blood parameters in rats . *Iraqi Journal of Veterinary Sciences* . 34(2) : 389-395 .
- Albonico**, M. ; Levecke, B. ; LoVerde, P.T. ; Montresor, A. ; Prichard, R. ; Vercruysse, J. & Webster, J.P.(2015) . Monitoring the efficacy of drugs for neglected tropical diseases controlled by preventive chemotherapy. *Journal Global Antimicrob Resistant* . 3 :229-36.
- Alessandra, S. ; Federica; D. ; Antonella, T. & Elena, O.** (2012) . Cystic Echinococcosis: Aspects of immune response; immunopathogenesis and immune evasion from the human host. *Endocrine; Metabolic & Immune Disorders—Drug Targets*. 12(1):16-23
- Alhallaf**, R. ; Agha, Z. ; Miller, C. M. ; Robertson, A. A.B. ; Sotillo, J. ; Croese, J. ; Cooper, M. A. ; Masters, S. L. ; Kupz, A. ; Smith, N. C. ; Loukas, A. & Giacomini, P. R. (2018) . The NLRP3 Inflammasome Suppresses Protective Immunity to Gastrointestinal Helminth Infection . *Cell reports* . 23 : 1085–1098 .
- Ali**, A. A. (2000) Histopathological changes in the liver of mice treated with pullulan and infected with unilocular hydatid disease. *Riv. Parasitology* .17(61):183-193.
- Ali**, A. A. & Salih, N. E. (2000) Histopathological changes in the spleen of mice treated with Pullulan and infected with unilocular hydatid disease . *Riv. Parasitol.* 17 (61) : 198-202 .

- Allen, J.E. & Maizels, R.M. (2011)** . Diversity and dialogue in immunity to helminths. *Nature Reviews Immunology* . 11: 375–388.
- AlMohammed, H.I. ; Khudair Khalaf, A. ; E. Albalawi, A. ; Alanazi, A.D. ; Baharvand, P. ; Moghaddam, A. ; Mahmoudvand, H. (2021)** . Chitosan-based nanomaterials as valuable sources of anti-leishmanial agents: a systematic review. *Nanomaterials* . 11: 689.
- Al-Yasari, H. F. A. A. (2012)**. Study of some immunological aspects of hydatid cystic patients in human and sheep ; effect of aquatic and alcoholic extract of *Citrullus colocynthis* in killing and inhibition the viability of protoscoleces. PhD Thesis , College of Sciences - University of Babylon . 222 p .
- Al-Yasari, H.F. ; Al-Shaiely, A.A. & Al-Hassani, N.A.A. (2013)** . A study of human hydatidosis: demographically and clinically in Hilla city. *Journal Pure Application Sciences* . 8(21) : 2873–2882.
- Aminpour, Sh. ; Rafiei, A. ; Jelowdar, A. & Kouchak, M. (2019)** . Evaluation of the protoscolicidal effects of albendazole and albendazole loaded solid lipid nanoparticles . *Iran Journal Parasitology* . 14(1) : 127-135 .
- Anthony; J-P. ; Fyfe; L. & Smith; H. (2005)** . Plant active components – a resource for antiparasitic agents? *Trends in Parasitology*. 21(10):462-468.
- Arika, W.M. ; Nyamai, D.W. ; Musila, M.N. ; Ngugi, M.P. & Njagi, E.N.M. (2016)** . Hematological Markers of In Vivo Toxicity . *Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases* . 4(2) : 2-7 .
- Asharani, P.V. ; Low Kah Mun, G. ; Hande, M.P. & Valiyaveettil, S. (2009)**. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*. 3(2): 279-290.

- Aslinia, F. ; Mazza, J.J. & Yale, S. (2006)** Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clinical Medicine Research* . 4 : 236-241.
- Athmar, K. A. A. & Ban-Abbas, A. M. (2014).** Immunization mice with DNA from protoscolices of human hydatid cyst. Immunological study. *International Journal Advanced Biology Research* . 4(1): 89-95.
- Attai, F. (2016)** . Blood toxicity of silver nanoparticles in Pregnant Wistar Rats . *Iranian Journal of pediatric hematology and oncology* . 6(2) : 124-128 .
- Aziz, A. ; Zhang, W. ; Li, J. ; Loukas, A. ; McManus, D. P. & Mulvenna, J. (2011).** Proteomic characterisation of Echinococcus granulosus hydatid cyst fluid from sheep , cattle and humans. *Journal of proteomics*. 74(9): 1560-1572.
- Banaei, M. ; Mirvagefei, A.R. ; Rafei, G.R. & Majazi, A.B.(2008)** . Effect of sub-lethal diazinon concentration on blood plasma biochemistry. *International Journal Environmental Research* . 2 (2): 189-198.
- Bancroft, J. & Stevens, A. (1982).** Theory and practice of histological technique . 2nd edn. ; Churchill Livingstone. Edinburgh and London.
- Beitollai, H. ; Garkani Nejad, F. & Tajik, S. (2017)** . Voltammetric determination of amitriptyline based on graphite screen printed electrode modified with a copper oxide nanoparticles . *International Journal Nano Dimension* . 8 (3) : 197–205

- Bektas, S. ; Erdogan, N. ; Sahin, G. ; Kir, G. & Adas, G. (2016) .** Clinicopathological findings of hydatid cyst disease : A Retrospective analysis. *Clinical Pathology* . 4(3):1071.
- Ben, B. M. ; Nouri, A. & Ksia, A. (2008) .** Management of multiple echinococcosis in childhood with albendazole and surgery . *Journal of Pediatric Surgery* . 43(11):2024-2030.
- Bhatia, G. (1997).** Echinococcus . *Research Information* . 12(2): 171-187.
- Bowman, D. B. (2009) .** Georgis' Parasitology for Veterinarians . 9th ed.; Elsevier China . 521 p.
- Brejjo, M.; Anesetti, G. ; Martinez, L. ; Sim, R.B. & Ferreira, A.M. (2008) .** Echinococcus granulosus : the establishment of the metacestode is associated with control of complement-mediated early inflammation. *Experimental Parasitology*. 118(2): 188-96.
- Brozova, A. ; Jankovska, I. ; Bejcek, V. ; Nechybova, S. ; Perinkova, P. & Horakova, B. (2017).** Echinococcus spp.: Tapeworms that pose a danger to both animals and humans—A review. *Scientia Agriculturae Bohemica*. 48(8):193-201.
- Brunetti, E. ; Kem, P. & Vuitton, D.A. (2010) .** Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans . *Acta Tropica* .114(1):1-16 .
- Brunetti, E. ; Kern, P. ; Vuitton, D.A. & Writing Panel for the WHO-IWGE (2010) .** Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar Echinococcosis in humans. *Acta Tropica* . 114(1) :1–16.

- Bunaciu, A. A. ; Udritioiu, E. G. & Aboul-Enein, H. Y. (2015) . X-Ray Diffraction: Instrumentation and Applications . Critical Reviews in Analytical chemistry . (45) : 289-299.**
- Cambien, B. ; Karimdjee, B.F. ; Richard-Fiardo, P. ; Bziouech, H. ; Barthel, R. & Millet, M.A. (2009) . Organ-specific inhibition of metastatic colon carcinoma by CXCR3 antagonism. British journal of cancer .(100): 1755-1764.**
- Canli, E. G. & Canli, M. (2017) . Effects of aluminum; copper; and titanium nanoparticles on some blood parameters in Wistar rats . Turkish Journal of Zoology. (41) : 266-259 .**
- Cardona, G. A. & Carmena, D. (2013) . A review of the global prevalence; molecular epidemiology and economics of cystic echinococcosis in production animals. Veterinary parasitology. 192(1-3): 10-32.**
- Castro-Aceituno, V. ; Ahn, S. & Simu, S.Y. (2016) . Anticancer activity of silver nanoparticles from panax ginseng fresh leaves in human cancer cells . Biomedicine & Pharmacotherapy . (84) : 158–165**
- Center for Food Security and Public Health (CFSPH) . (2020) . Echinococcosis . page 1-14 <http://www.cfsph.iastate.edu/>**
- Chang, Y.N. ; Zhang, M. ; Xia, L. ; Zhang, J. & Xing, G. (2012) . The toxic effects and mechanisms of CuO and ZnO nanoparticles. Materials .(5): 2850-2871.**
- Chen, L. Q. ; Fang, L. ; Ling, J. ; Ding, C.Z. ; Kang, B. & Huang, C.Z. (2015). Nanotoxicity of silver nanoparticles to red blood cell; size dependent adsorption; uptake and hemolytic activity. Chemical Research Toxicology . 28(3):501-509.**

- Chiou, M.T. ; Wang, F-I. ; Chang, P.H. ; Liu, C-H. ; Jeng, C.R. & Cheng, C.H. (2001) . Hydatidosis in a Chapman's zebra (*Equus burchelli antiquorum*). Journal of Veterinary Diagnostic Investigation. (13):534-537**
- Cho; K. H. ; Park; J. E. ; Osaka; T. & Park; S. G. (2005). The study of antimicrobial activity and preservative effects of nanosilver ingredient. Electrochim Acta . 51(5) : 956–960.**
- Choi, O. & Hu, Z. (2008) . Size dependent and reactive oxygen species related nanosilver toxicity to nitrifying bacteria . Environmental Science & Technology . 42(12) : 4583–4588 .**
- Clara, J. B. & Christoph, J. B.(2016) . Malondialdehyde epitopes as mediators of sterile inflammation . BBA - Molecular and Cell Biology of Lipids . 1862 (4) : 398-406 .**
- Conceição, J. ; Davis, R. ; Carneiro, P.P. ; Giudice, A. ; Muniz, A.C. ; Wilson, M.E. (2016) . Characterization of neutrophil function in human cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania braziliensis*. PLOS Neglected Tropical Diseases. 10 (5) :2-19 .**
- Corrêa, F. ; Hidalgo, C. ; Stoore, C. ; Jimé'nez, M. ; Herná'ndez, M. & Paredes, R. (2020) . Cattle co-infection of *Echinococcus granulosus* and *Fasciola hepatica* results in a different systemic cytokine profile than single parasite infection. PLoS ONE . 15(9) :1-11 .**
- Covre, L. P. ; Devine, O. P. ; de Moura, R. G. ; Vukmanovic- Stejic, M. ; Dietze, R. ; Ribeiro-Rodrigues, R. ; Guedes, H. L. ; de, M. ; Zanotti, R. L. ; Falqueto, A. ; Akbar, A. N. & Gomes, D.C.O. (2020) . Compartmentalized cytotoxic immune response leads to distinct pathogenic roles of natural killer and senescent CD8+ T**

- cells in human cutaneous leishmaniasis . *Immunology* . (159) : 429–440 .
- Cox**, F. E. G. (2002) : *History of Human Parasitology*. American Society for Microbiology . 15 (4) : 595–612 .
- Craig**, P.S. ; McManus, D.P. ; Lightowers, M.W. ; Chabalgoity, J.A. ; Garcia, H.H. ; Gavidia, C.M. ; Gilman, R.H. ; Gonzalez, A.E. ; Lorca, M. ; Naquira, C. ; Nieto, A. & Schantz, P.M.(2007) . Prevention and control of cystic echinococcosis. *The Lancet Infection Diseases*. 7(6) : 385–394.
- Dai**, L. ; Chang, D.W. ; Baek, J.B. & Lu, W. (2012). Carbon nanomaterials for advanced energy conversion and storage. *Chemical Engineering Journal* . 8(8) :1130–1166.
- Dakkak**, A. (2010). Echinococcosis hydatidosis : a severe threat in Mediterranean countries. *Veterinary Parasitology* . 174(1-2): 2-11.
- Daniel**, W. W. & Cross, C. L.(2013). *Biostatistics , a foundation for analysis in the health sciences*.10 th edn. John Wiley and sons . New York: XI,958 p.
- Dayan**; A.D. (2003) . Albendazole , mebendazole and praziquatnel , Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Tropica*. 86(2-3):141-159.
- Dematteis**, S. ; Rottenberg, M. & Baz, A. (2003) . Cytokine response and outcome of infection depends on the infective dose of parasites in experimental infection by *Echinococcus granulosus*. *Parasite Immunology* . 25(4): 189-197
- Dende**, C. ; Meena, J. ; Nagarajan, P. ; Nagaraj, V. A. ; Panda, A. K. & Padmanaban, G. (2017) . Nanocurcumin is superior to native

curcumin in preventing degenerative changes in Experimental Cerebral Malaria . Scientific Reports . 7 (62) : 1-12 .

Díaz, Á. (2017). Immunology of Cystic Echinococcosis hydatid disease. British Medical Bulletin . 124:121-133.

Díaz, Á. ; Casaravilla, C. ; Irigoín, F. ; Lin, G. ; Previato, J. O. & Ferreira, F. (2011). Understanding the laminated layer of larval Echinococcus I: structure. Trends in parasitology. 27(5): 204-213.

Ding, Q. ; Lu, P. ; Xia, Y. ; Ding, S. ; Fan, Y. ; Li, X. ; Han, P. ; Liu, J. ; Tian, D. & Liu, M. (2016) . CXCL9: evidence and contradictions for its role in tumor progression . Cancer Medicine . 5(11) : 3246-3259 .

Dobrucka, R. & Dlugaszewska, J. (2018) . Antimicrobial activity of the biogenically synthesized core-shell Cu-Pt nanoparticles . Saudi Pharmaceutical Journal . 26 (5) : 643-.650 .

Dumitru, I.M.(2019). Medical Treatment of Cystic Echinococcosis. Licensee IntechOpen . 82 p.

Dziri, C. ; Haouet, K. & Fingerhut, A. (2004) . Treatment of hydatid cyst of the liver: where is the evidence? World Journal of Surgery . 28: 731–736.

Eckert, J. ; Gemmell, M.A. ; Meslin, F.-X. & Pawłowski, Z.S. (2001). WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern. Institute of Parasitology, University of Zurich . 286 p.

Elisondo, M.C. ; Dopchiz, M.C. & Denegri, G. (2002). Human hydatidosis in Mar del Plata; Buenos Aires province; Argentina (1992-1995) : A preliminary study. Parasitology Latinoamer . 57: 124-128.

- Elmi, T. ; Gholami, S. ; Fakhar, M. & Azizi, F. (2013) . A Review on the use of nanoparticles in the treatment . Journal of Mazandaran University of Medicine Sciences . 23(102):126-33.**
- Eltokhy, R. A. A. ; Abdelsalam, m. h. ; Elzoheiry, E. A. ; Mohamed, M. I. ; Rashed, I. A. & Elnemr, R. S. (2020) . Histopathological assessment of hepato-nephrotoxicity Induced by nano copper particles in adult male albino rats And the potential protective effect of alpha lipoic Acid : a chronic study . Indian journal of forensic medicine & toxicology . 14(2) : 2041-2048 .**
- Erel, O. (2005) . A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. Clinical biochemistry. 38(12):1103-1111.**
- Esmailbeig, M. & Ghaderi, A. (2017) . Interleukin-18: a regulator of cancer and autoimmune diseases. European Cytokine Network . 28: 127–140 .**
- Eyer, P. & Podhradský, D.(1986) . Evaluation of the micromethod for determination of glutathione using enzymatic cycling and Ellman's reagent. Analytical biochemistry . 153(1):57-66.**
- Eyvazzadeh, N. ; Shakeri-Zadeh, A. & Fekrazad, R. (2017) . Gold-coated magnetic nanoparticle as a nanotheranostic agent for magnetic resonance imaging and photothermal therapy of cancer . Lasers in Medical Science . 32 (7):1469–1477.**
- Farber, J.M. (1997) . Mig and IP-10: CXC chemokines that target lymphocytes . Journal of Leukocyte Biology . 61: 246-257.**
- Farhood, B. ; Najafi, M. & Mortezaee, K. (2018) . CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: A review . Journal of Cellular Physiology . 234(6) : 8509-8521.**

- Feng, Q. L. ; Wu, J. ; Chen, G. Q. ; Cui, F. Z. ; Kim, T. N. & Kim, J. O.** (2000). A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Journal of Biomedical Materials Research* . 52(4) : 662-668 .
- Fierascu, R. C. ; Bunghez, I. R. ; Somoghi, R. ; Fierascu, I. & Ion, R. M.** (2014). Characterization of silver nanoparticles obtained by using *Rosmarinus officinalis* extract and their antioxidant activity . *Romanian Journal of Chemistry* . 59(3-4):213-214 .
- Fraize, M. ; Sarciron, M.E. ; Saboulard, D. ; Azzouz, S. ; Debard, A.L. ; Bosquet, G. & Petavy, A.F.**(2004) . An in vitro model to evaluate the cytokine response in *Echinococcus* infections . *Parasitology Research* . 92(6): 506-512.
- Gabriela, S-S. ; Daniela, F-R. & Helia, B-T.** (2016) . Copper nanoparticles as potential antimicrobial agent in disinfecting root canals. A systematic Review. *International Journal of Odontostomatology* . 10(3):547-554.
- Galeh, T.M. ; Spotin, A. ; Mahami-Oskouei, M. ; Carmena, D. ; Rahimi, M.T. ; Barac, A. ; Ghoyounchi, R. ; Berahmat, R.& Ahmadpour; E.**(2018) . The seroprevalence rate and population genetic structure of human cystic echinococcosis in the Middle East: A systematic review and meta-analysis . *International Journal of Surgery* . 51: 39-48 .
- Galindo, M. ; Gonzalez, M. J. & Galanti, N.** (2002) . *Echinococcus granulosus* protoscolex formation in natural infections . *Biological Research* . 35 (3-4) . 365-371
- Galindo, M. ; Paredes, R. ; Marchant, C. ; Mino, V. & Galanti, N.** (2003). Regionalization of DNA and protein synthesis in developing

- stages of the parasitic platyhelminth *Echinococcus granulosus*. *Journal of cellular biochemistry*. 90(2): 294-303.
- Ghahnavieh, M. Z. ; Ajdary, M. ; Ghahnavieh, M. Z. & Naghsh, N.** (2014) . Effects of intraperitoneal injection of gold nanoparticles in male mice . *Nanomedicine Journal* . 1(3) :121-127 .
- Gökçek, C. ; Bayar, N. & Buharai, Z.** (2001) . Total removal of an unruptured orbital hydatid cyst. *Canadian journal of ophthalmology* . 36(4) : 218-220.
- Golzari, S.E.J. & Sokouti, M.** (2014) . Pericyst: The outermost layer of hydatid cyst. *World Journal of Gastroenterology*. 20(5):1377-1378.
- Gorbachev, A.V. ; Kobayashi, H. ; Kudo, D. ; Tannenbaum, C.S. ; Finke, J.H. & Shu, S.** (2007). CXC chemokine ligand 9/monokine induced by IFN-gamma production by tumor cells is critical for T cell-mediated suppression of cutaneous tumors. *Journal of Immunology* . 178: 2278-2286.
- Gottstein, B. & Beldi, G.** (2017). *Echinococcosis*. In *Infectious Diseases Elsevier* . 1038-1045
- Gottstein, B. ; Soboslay, P. ; Ortona, E. ; Wang, J. ; Siracusano, A. & Vuitton, D.A.** (2017) .*Immunology of Alveolar and Cystic Echinococcosis (AE and CE)*. *Advances in Parasitology* . 96:1-54.
- Gottstein, B.**(2000) . *Hydatid Disease; Major Tropical syndromes by body system*. *Systemic infections*. Chapter 2 .169; section 6.
- Gottstein, B. & Hemphill, A.** (1997) . *Immunopathology of Echinococcosis*. *Chemical Immunology* . 66:177-208 .

- Grass, G. ; Rensing; C. & Solioz; M. (2011) .** Metallic copper as an antimicrobial surface . *Applied and Environmental Microbiology* . 77(5) : 1541-1547.
- Gryshchuk, V. & Galaga, N. (2016) .** Silica Nanoparticles Effects on Blood Coagulation Proteins and Platelets . *Biochemistry Research International* . 6 p .
- Gulati, K. ; Guhathakurta, S. ; Joshi, J. ; Rai, N. ; Ray, A. (2016)** Cytokines and their Role in Health and Disease: A Brief Overview. *MedCrave online Journal of Immunology (MOJI)* . 4(2): 1-9 .
- Gupta, S. & Nishi . (2011) .**Visceral leishmaniasis : Experimental models for drug discovery. *Indian Journal of Medical Research* . 133(1): 27–39 .
- Hadwan, M.H. & kadhum, A. S.(2018) .** New spectrophotometric assay for assessments of catalase activity in biological samples. *Analytical biochemistry* . 1(542) : 29-33 .
- Hamedi, S. ; Shojaosadati, S.A. & Shokrollahzadeh, S. (2017) .** Mechanism study of silver nanoparticle production using *Neurospora intermedia* . *IET Nanobiotechnology* . 11(2) : 157-163 .
- Hamid, A. A.; Aiyelaagbe, O. O. ; Usman, L. A. ; Ameen, O. M. & Lawal, A. (2010) .** Antioxidants: Its medicinal and pharmacological applications . *African Journal of Pure and Applied Chemistry* . 4(8): 142-151 .
- Han, X. ; Wei, Q. ; Lv, Y. ; Weng, L. ; Huang, H. ; Wei, Q. ; Li, M. ; Mao, Y. ; Hua, D.; Cai, X. ; Cao, M. & Cao, P. (2022) .** Ginseng-derived nanoparticles potentiate immune checkpoint antibody efficacy by reprogramming the cold tumor microenvironment . *Molecular Therapy* . 30 (1): 1-14 .

- Hardison, J. L. ; Wrightsman, R. A. ; Carpenter, P. M. ; Lane, T. E. & Manning, J. E. (2006) . The Chemokines CXCL9 and CXCL10 Promote a Protective Immune Response but Do Not Contribute to Cardiac Inflammation following Infection with Trypanosoma cruzi . Infection and Immunity . 74(1) :125–134 .**
- Hassan, O. A. ; Saad, A. H. & Hamouda, A. H. (2019) . Silver nanoparticles induced multiple organ toxicity in mice . The Egyptian Journal for Forensic Sciences and Applied Toxicology . 19 (4) :31-47 .**
- Hauck, T.S. ; Anderson, R.E. ; Fischer, H.C. ; Newbigging, S. & Chan, W.C. (2010). In vivo quantum-dot toxicity assessment . Terrence Donnelly Centre for Cellular and Biomolecular Research . 6(1):138-144.**
- Heath, D. D. & Lawrence, S. B. (1976). Echinococcus granulosus: Development in vitro from oncosphere to immature hydatid cyst. Parasitology. 73: 417-423.**
- Heeb, L. E. M. ; Egholm, C. & Boyman, O. (2020) . Evolution and function of interleukin-4 receptor signaling in adaptive immunity and neutrophils . Genes & Immunity . 21:143–149 .**
- Hegewald, J. ; Gantin, R. G. ; Lechner, Ch. J. ; Huang, X. ; Agossou, A. ; Agbeko, Y. F. ; Soboslay, P. T. & Köhler, C. (2015) . Cellular cytokine and chemokine responses to parasite antigens and fungus and mite allergens in children co-infected with helminthes and protozoa parasites . Journal of Inflammation . 12(5): 2-10 .**
- Heidari, Z. ; Mohebbali, M. ; Zarei, Z. ; Aryayipour, M. ; Eshraghian, M.R. ; Kia, E.B. ; Shodajei, S. ; Abdi, J. ; Rakhshanpour, A. & Rokni, M. (2011) . Seroepidemiological Study of Human**

- Hydatidosis in Meshkinshahr District , Ardabil Province , Iran .
Iranian Journal for Parasitology . 6: 19–25.
- Heinlaan**, M. ; Ivask, A. ; Blinova, I. ; Dubourguier, H.C. & Kahru, A. (2008) . Toxicity of nanosized and bulk ZnO; CuO and TiO₂ to bacteria *Vibrio fischeri* and crustaceans *Daphnia magna* and *Thamnocephalus platyurus*. *Chemosphere* . 71: 1308-1316.
- Helmlinger**, J. ; Sengstock, C. ; Groß-Heitfeld, C. ; Mayer, C. ; Schildhauer, T. A. ; K`Oller, M. & Epple, M. (2016). Silver Nanoparticles with Different Size and Shape: Equal Cytotoxicity; But Different Antibacterial Effects. *The Royal Society of Chemistry*. 6: 18490–18501.
- Higuira**, N.I.A. ; Brunetti, E. & McCloskey, C.(2016) . Cystic Echinococcosis . *Journal of Clinical Microbiology*. 54(3):518-523
- Hoffbrand**, A.V. ; Moss, P.A.H. & Pettit, J. E. (2006) *Essential Haematology*. Blackwell Publishing. 400 .
- Hong**, S-T . (2018) . Albendazole and Praziquantel: Review and Safety Monitoring in Korea . *Infection & Chemotherapy* . 50(1):1-10 .
- Howard**, M.R. & Hamilton, P.J. (2002) *Haematology*. Blood cells (2nd edn) pp: 6-7.
- Hu**, H. ; Guo, Q. ; Wang, C. ; Ma, X. ; He, H. ; Oh, Y. & Gu, N. (2015). Titanium dioxide nanoparticles increase plasma glucose via reactive oxygen species induced insulin resistance in mice. *Journal of Applied Toxicology*. 35(10) : 1122-1132.
- Huang**; J. ; Chen; C. ; He; N. ; Hong; J. & Lu; Y. (2007) . Qingbiao, L.; Shao, W. ; Sun, D. ; Wang, X. H. ; Wang, Y. ; Yiang, X. Biosynthesis of silver and gold nanoparticles by novel sundried *Cinnamomum cam-phora* leaf. *Nanotechnology* 18 : 105–106

- Huh, A. J. & Kwon, Y. J. (2011)** . Nanoantibiotics . A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era . *Journal of Controlled Release* . 156 : 128–145 .
- Hui, W. ; Batur, M. ; Du, X. ; Ma, Sh. ; Ma, J. & Jia, B. (2013)** . Early Antibody; Cytokine and Chemokine Responses during Echinococcus Granulosus Infection in Kazakh Sheep with Cystic Echinococcosis Resistance Haplotype . *Pakistan Veterinary Journal*. 33(2):205-208 .
- Iavicoli, I. ; Leso, V. ; Ricciardi, W. ; Hodson, L. L. & Hoover, M. D. (2014)**. Opportunities and challenges of nanotechnology in the green economy. *Environmental Health*. 13(1): 78-85.
- Ibrahim, S.E.A. & Gameel, A.A. (2014)** Pathological , histochemical and Immunohistochemical studies of lungs and livers of cattle and sheep infected with hydatid disease. In: *Proceedings of 5th annual conference-agricultural and veterinary research–February Khartoum, Sudan* .2: 1–17
- Inoue, K. ; Takano, H. ; Yanagisawa, R. ; Hirano, S. ; Ichinose, T. ; Shimada, A. & Yoshikawa, T. (2006)** . the role of toll-like receptor 4 in airway inflammation induced by diesel exhaust particles . *Archives of Toxicology* . 80: 275-279 .
- Ito, A. (2015)** . Basic and applied problems in developmental biology and immunobiology of cestode infections: Hymenolepis , Taenia and Echinococcus. *Parasite Immunology* . 37: 53–69.
- Jaffe, E.S. ; Harris, N.L. ; Stein, H. & Vardiman, J.W. (2001)**. Pathology and Genetics. Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues . IARC Press , Lyon .330 .

- Jameel, R. A. & Al-Qadhi, B. N. (2020)** . Monitoring of the Immune Response Activity in Iraqi Patients Infected with Cutaneous Leishmaniasis by IFN- γ and MIG Evaluation During Different Stages of Infection . Iraqi Journal of Science. 61(5) : 970-977 .
- Jana, N. R. ; Pal, T. ; Sau, T. K. ;Wang, Z. L. (2000)** .Seed- mediated growth method to prepare cubic copper Nanoparticles. Current Science 79(9) :pp.1367-1370 , N. R. , Pal, T. ; Sau, T. K. ;Wang, Z. L. Seed- mediated growth method to prepare cubic copper Nanoparticles. Current Science , 79(9) :1367-1370
- Jenny, L. H. ; Ruth, A. W. ; Philip, M. C. ; Thomas, E. L. & Jerry, E. M.(2006)** . The Chemokines CXCL9 and CXCL10 Promote a Protective Immune Response but Do Not Contribute to Cardiac Inflammation following Infection with *Trypanosoma cruzi* . Infection and Immunity.74(1) : 125–134 .
- Junghanss, T. ; Menezes da Silva, A. ; Horton, J. ; Chiodini; P.L. & Brunetti, E. (2008)** . Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art; problems; and perspectives. American Journal of Tropical Medicine & Hygiene . 79: 301–311 .
- Junqueira, L.C. ; Carneiro, J. & Kelley, R.O. (2006)** Basic Histology. A Lange Medical Book. Appleton and Lange (7th edn): 72-125.
- Junqueira, L.C. ; Carneiro, J. & Kelley, R.O. (1992)** Basic Histology. A Lange medical book. Appleton and Lange . 72-125.
- Juyi, L. ; Yan, J. ; Xiufang, W. ; Zhaoqing, Z. ; Junliang, L. ; Mingxing, Z. & Wei, Z. (2013)**. Analysis of the chemical components of hydatid fluid from *Echinococcus granulosus*. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical . 46(5): 605-610.

- Karakay, K.** (2007). Spontaneous rupture of hepatic hydatid cyst into the peritoneum causing causing only mild abdominal pain: A case report. *World Journal of Gastroenterology* . 13(5):806-808.
- Karthik, K. ; Dhanuskodi, S. ; Gobinath, C.** (2017) . Dielectric and antibacterial studies of microwave assisted calcium hydroxide nanoparticles . *Journal of Materials Science: Materials in Electronics* . 28 (21): 16509–16518 .
- Kasper, D.L. ; Braunwald, E. ; Fauci, A. ; Hauser, S. & Longo, D.** (2005) . *Harrison's principles of internal medicine (16th Edition)* , 356 .
- Keita, R.** (2002). Etude de l'activité antifongique et antioxydante de 14 plantes utilisées dans le traitement traditionnel des infections sexuellement transmissibles. Thèse Pharmacie; Bamako , 107 .
- Khalifa, R.; Nasser, F.; Elsetouhy, A. & Farag, I.** (2016). Hydatid cyst of the neck. A case report and literature review. *Egyptian Journal of Ear, Nose , Throat and Allied Sciences* . 17(2): 103-105.
- Khan, F.U. ; Chen, Y. & Khan, N.U.**(2017) . Visible light inactivation of *E. coli*; cytotoxicity and Ros determination of biochemically capped gold nanoparticles . *Microbial Pathogenesis* . 107: 419–424 .
- Khan, I. ; Saeed, K. & Khan, I.** (2017) . Nanoparticles: Properties; applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*. 12(7) : 908-931.
- Khan, M. ; Shereen, M.A. ; Khokhar, M. ; Kamil, A. & Rahman, H.** (2020) . A novel effective therapeutic approach for treatment of *Leishmania tropica* through Miltefosine Loaded Chitosan Nanoparticles. *Research Square* . 1-12.

- Kharebov, A. ; Nahmias, J. & El-On, J. (1997)** Cellular and humoral immune responses of hydatidosis patients to *E. granulosus* purified antigens . *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene* .57(5):619-625.
- Khatami, M. ; Alijani, H. Q. & Sharifi, I. (2018)** . Biosynthesis of bimetallic and core–shell nanoparticles: their biomedical applications – a review . *IET Nanobiotechnology*. 12 (7) : 879-887 .
- Khatoon, N. ; Mazumder, J.A. & Sardar, M. (2017)** . Biotechnological Applications of Green Synthesized Silver Nanoparticles. *Journal of Nanosciences: Current Research* .2(1):1-8 .
- Kohansal, MH. ; Nourian, A. ; Rahimi, MT. ; Daryani, A. ; Spotin, A. & Ahmadpour, E. (2017)** . Natural products applied against hydatid cyst protoscolices: A review of past to present. *Acta Tropica*. 176:385-394.
- Koltas, I. S. ; Guzide, Y. ; Ramazan, B. & Gürhan, S. (2006)**. Serum malondialdehyde level in patients with cystic echinococcosis. *Saudi Medical Journal* . 27(11):1703-1705.
- Kotpal, R. L. (1996)**. *Helminthes : A Textbook for College and University Students*. Rastogi Publication New Delhi.
- Kroeze, W. K. & Tanner, C. E. (1987)**. *Echinococcus multilocularis* susceptibility and responses to infection in bred mice. *International Journal for Parasitology* . 17 (4): 873-883. cited by (Al-Sabawi , 2001) in Arabic.
- Laky, K. ; Fleischacker, C . & Fowlkes, B.J. (2006)**. TCR and Notch signaling in CD4 and CD8 T-cell development . *Immunological Reviews* . 209(1) : 274 – 283 .

- Lankveld, D.P. ; Oomen, A.G. ; Krystek, P. ; Neigh, A. ; Troost-de Jong, A. ; Noorlander, C.W. (2010) . The kinetics of the tissue distribution of silver nanoparticles of different sizes . Biomaterials . 31(32) : 8350–8361.**
- Lee, j. H. ; Gulumian, M. ; Faustman, E. M. ; Workman, T. ; Jeon, K. & Yu, J. (2018) . Blood Biochemical and Hematological Study after Subacute Intravenous Injection of Gold and Silver Nanoparticles and Coadministered Gold and Silver Nanoparticles of Similar Sizes . BioMed Research International . Research Article . 10 p .**
- Lee, S. H. & Jun, B-H. (2019). Silver Nanoparticles : Synthesis and Application for Nanomedicine. International Journal of Molecular Sciences . 20(4) : 865.**
- Lefevre, G. ; Beljean-Leymarie, M. ; Beyerle, F. ; Bonnefont-Rousselot, D. ; Cristol, J.P. ; Therond, P. & Torreilles, J. (1998) . Evaluation of lipid peroxidation by assaying the thiobarbituric acid-reactive substances. In Annales de biologie Clinique. 56(3) : 305-319 .**
- Lei, R. ; Yang, B. ; Wu, C. ; Liao, M. ; Ding, R. & Wang, Q. (2015). Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in the liver and kidney of rats following exposure to copper nanoparticles for five consecutive days. Toxicology Research . 4(2) : 351-364.**
- Li, J. ; Xia, Y. & Kuter, D.J. (1999) Interaction of thrombopoietin with the platelet complements receptor in plasma: binding , internalization; stability and pharmacokinetics. British Journal of Haematology . 106(2) : 345-356.**
- Liang, W. ; Wang, X.C. ; Zhang, S.J. ; Sun, H. ; Max, X. & Peng, X.Y. (2014). Efficacy of albendazole–chitosan microspheres against**

- Echinococcus granulosus infection in mice. *Journal of Parasitology & Parasitic Diseases* . 32 (3) : 188-192.
- Lima**; D.D.S. ; Gullon, B. ; Cardelle-Cobas, A. ; Brito, L.M. ; Rodrigues, K.A.F. ; Quelemes, P.V. ; Ramos-Jesus, J. ; Arcanjo, D.D.R. ; Plácido, A. ; Batziou, K. (2017) . Chitosan-based silver nanoparticles: A study of the antibacterial; antileishmanial and cytotoxic effects . *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* . 32(4) : 397–410.
- Liu**, Y. ; Wang, X. ; Ren, W. ; Chen, Y. ; Yu, Y. ; Zhang, J. ; Bawudong, D. ; Gu, J. ; Xu, X. & Zhang, X. (2013). Novel albendazole – chitosan nanoparticles for intestinal absorption enhancement and hepatic targeting improvement in rats. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* . 101B(6) : 998-1005.
- Lloyd**, C.M. & Snelgrove, R.J.(2018) . Type 2 immunity: expanding our view. *Science Immunology* . 3(25) :1–12.
- Lok**, C. N. ; Ho, C. M. ; Chen, R. ; He, Q. Y. ; Yu, W. Y. ; Sun, H. ; Tam, P. K. ; Chiu, J. F. & Chen, C. M. (2006). Proteomic analysis of the mode of antibacterial action of silver nanoparticles. *Journal of Proteome Research* . 5(4) : 916–924.
- Loker**, E. & Hofkin, B. (2015). *Parasitology: a conceptual approach*. Garland Science. New York; USA. 560 p.
- López-Lorente**, A.I. ; Simonet, B.M. & Valcárcel, M. (2011) . Analytical potential of hybrid nanoparticles . *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 399 (1): 43–54 .
- Maggiore**, M.A. ; Albanese, A.A. ; Gende, L.B. ; Eguaras, M.J. ; Denegri, G.M. & Elissondo, M.C.(2011) . Anthelmintic effect of

Mentha spp. essential oils on Echinococcus granulosus protoscoleces and metacestodes. Parasitology Research. 110(3):1103-1112.

Mahmoudv, H. ; Fasihi-Harandi, M. ; Shakibaie, M. ; Aflatooni, M.R. ; Ziaali, N. ; Makki, M.S. & Jahanbakhsh, S. (2014) . Scolicidal effects of biogenic selenium nanoparticles against protoscolices of hydatid cysts. International Journal of Surgery. 12:399-403.

Mahmoudvand, H. ; Harandi, M.F. ; Shakibaie, M. & Aflatoonian, R. M. ; Ziaali, N. ; Makki, M.S. & Jahanbakhsh, S. (2014). Scolicidal effects of biogenic selenium nanoparticles against protoscolices of hydatid cysts. International Journal of Surgery . 12(5): 399-403.

Mahmud, R. ; Lim, Y. A. L. & Amir, A. (2017). Cestodes : Tapeworms. In Medical Parasitology. Springer , Cham. 117-134.

Maktoof, A.R. & Abu Tabeekh, M.A.S. (2015) . Classification of endemicity of cystic echinococcosis in basra governorate-Iraq . Savant Journal of Agriculture Research . 1: 6-9 .

Mandal, S. & Mandal, M.D. (2011) . Human Cystic Echinococcosis: Epidemiologic; zoonotic; clinical; diagnostic and therapeutic aspects. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine . 5 (4):253-260

Mandeep, S.B. (2017) . Nanotoxicity in systemic circulation and wound healing. Chemical Research Toxicology . 30(6):1253-1274.

Manfras, B.J. ; Reuter, S. ; Wendland, T. & Kern, P. (2002) Increased activation and oligoclonality of peripheral CD8(1) T cells in the chronic human helminth infection alveolar echinococcosis. Infection and Immunity . 70(3) : 1168–1174.

Martínez, C. ; Paredes, R. ; Stock, R. P. ; Saralegui, A. ; Andreu, M. ; Cabezón, C. & Galanti, N. (2005). Cellular organization and

appearance of differentiated structures in developing stages of the parasitic platyhelminth *Echinococcus granulosus*. *Journal of cellular biochemistry*. 94(2): 327-335.

McManus, D.P. (2009) . Reflections on the Biochemistry of *Echinococcus*: Past , Present and Future. *Parasitology*. 136(12) : 1643-1652.

Mehlhorn, H. (2008). *Encyclopedia of parasitology 3rdedn.* . Springer NewYork . 2 : 1573 p .

Mentes, A. ; Yalaz, S. ; Killi, R. & Altintas, N. (2000). Radical treatment for hepatic *Echinococcosis*. *HPB*. 2(1): 49-54.

Mitchell, L.A. ; De Iuliis, G.N. & Aitken, R.J. (2011): The TUNEL assay consistently underestimates DNA damage in human spermatozoa and is influenced by DNA compaction and cell vitality: development of an improved methodology. *International Journal of Andrology* . 34(1):2-13.

Moazeini, M. ; Borji, H. ; Darbandi, M. ; Jamal saharhiz, M. (2017). In vitro and in vivo antihydatid activity of Nano emulsion of *Zataria multiflora* essential oil. *Research in Veterinary science* . 114: 303–312.

Mocan, T. ; Clichici, S. ; Agoston, C.L. ; Simon, S. ; Ilie, I.R. ; Biris, A.R. & Muresan, A. (2010) . Implication of oxidative stress mechanisms in toxicity of nanoparticles (review). *Acta Physiologica Hungarica* . 97(3):247-255.

Mohebbali, M. ; Esboei, B.R. ; Mousavi, P. ; Fakhar, M. & Akhoundi, B. (2018) . Potent antileishmanial activity of chitosan against Iranian strain of *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER): In vitro and in vivo assay. *Journal of Vector Borne Disease* . 55(2) : 111-115 .

- Mondragon-de-la-Pena, C.** ; Ramos-Solis, S. ; Barbosa-Cisneros, O. ; Rodriguez-Padilla, C. ; Tavizon-Garcia, P. & Herrera-Esparza, R. (2002) . Echinococcus granulosus down regulates the hepatic expression of inflammatory cytokines IL-6 and TNF alpha in BALB/c mice. Parasite . 9(4): 351-356.
- Monteiro, K. M.** ; De Carvalho, M. O. ; Zaha, A. & Ferreira, H. B. (2010). Proteomic analysis of the Echinococcus granulosus metacestode during infection of its intermediate host. Proteomics. 10(10): 1985-1999.
- Moradi-Sardareh, H.;** Basir, H.R.G. ; Hassan, Z.M. ; Davoudi, M. ; Amidi, F. & Paknejad, M. (2018) : Toxicity of silver nanoparticles on different tissues of Balb/C mice. Life Sciences . 211: 81-90.
- Moro, P. & Schantz, P. M.** (2009). Echinococcosis: a review. International Journal of Infectious Diseases. 13(2): 125-133.
- Moro, P.L. ; Cantey, P.** (2018) . Echinococcus Species. In Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases , 5th ed. , Elsevier : Philadelphia , PA , USA . 1663 p.
- Moroni, S. ; Moscatelli, G. ; Bournissen, F.G. ; Gonzalez, N. ; Ballering, G. ; Freilij, H. ; Salgueiro, F. & Altcheh, J.** (2016) . Abdominal cystic echinococcosis treated with albendazole. A pediatric cohort study. PLoS One . 11(9) :1-12 .
- Muller, R. ; Rollinson, D. & Hay, S. I.** (2007). Advance in parasitology. Elsevier . Amsterdam. 85 : 360 p .
- Murray, H.W. ; Luster, A.D. ; Zheng, H. & Ma, X.** (2016) . Gamma interferon-regulated chemokines in Leishmania donovani infection in the liver. Infection and Immunity .85 (1) : 1-43 .

- Nadagouda, M.N. & Varma, R.S. A** (2007) . Greener Synthesis of Core (Fe; Cu)-Shell (Au; Pt; Pd; and Ag) Nanocrystals Using Aqueous Vitamin C. *Crystal Growth and Design* . 7(12) : 2582–2587.
- Naik, M.I. ; Tenguria, R.K. & Haq, E.**(2016). Detection of serum cytokines before and after pharmacological and surgical treatment in patients with cystic Echinococcosis . *Journal of Helminthology* . 90(1):91-95.
- Nair, V. ; O’Neil, C.L. & Wang, P.G.** (2008) . Malondialdehyde in encyclopedia of reagents for organic synthesis . John Wiley & Sons , New York . 1-3 p .
- Nakamura, R. ; Inoue, K. ; Fujitani, Y. ; Kiyono, M. ; Hirano, S. & Takano, H.** (2011) . in vitro study of the effect of nanoparticle-rich diesel exhaust particles on il-18 production in splenocytes .*The journal of toxicological sciences* . 36(6) : 823-827 .
- Nakao, M. ; Lavikainen, A. ; Yanagida, T. & Ito, A.** (2013). Phylogenetic systematics of the genus *Echinococcus* (Cestoda: Taeniidae). *International Journal for Parasitology*. 43(12-13): 1017-1029.
- Nam,; G. ; Rangasamy, S. ; Purushothaman, B. & Song, J. M.** (2015) . The Application of Bactericidal Silver Nanoparticles in Wound Treatment . *Nanomater Nanotechnology* . 5 (23) : 1-14 .
- Naseri, M. ; Akbarzadeh, A. ; Spotin, A. ; Akbari, N.A.R. ; Mahami-Oskouei, M. & Ahmad, P.** (2016) . E. Scolicidal and apoptotic activities of albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide-loaded PLGA-PEG as a novel nanopolymeric particle against *Echinococcus granulosus* protoscoleces. *Parasitology Research*. 115(12):4595-4603.

- Nasrieh**, M.A. ; Abdel-Hafez, S.K. & Kamhawi, S.A.(2003) . Cystic echinococcosis in Jordan: Socioeconomic evaluation and risk factors. *Parasitology Research*. 90:456-466 .
- Nassef**, N. E. ; Saad, A-G. E. ; Harba, N. M. & Beshay, E. V. N. ; Gouda, M. A. ; Shendi, S. S. ; Mohamed, A. S. El-D. (2019) . Evaluation of the therapeutic efficacy of albendazole-loaded silver nanoparticles against *Echinococcus granulosus* infection in experimental mice . *Journal of Parasitic Diseases* . 43(4):658–671 .
- Nematollah**, A. ; Shahbazi, P. ; Rafat, A. & Ghanbarlu, M. (2018) . Comparative survey on scolicidal effects of selenium and silver nanoparticles on protoscolices of hydatid cyst . *Open Veterinary Journal* . 8(4): 374-377.
- Norouzi**, R. (2017) . A review on most nanoparticles applied against parasitic infections. *Journal of Biology and Today's World*. 6(10) : 196-203 .
- Norouzi**, R. ; Ataei, A. ; Hejazy, M. ; Noreddin, A. & El Zowalaty, M. E. (2020) . Scolicidal effects of nanoparticles against hydatid cyst protoscolices in vitro . *International Journal of Nanomedicine* . 15 : 1095–1100 .
- Norouzi**, R. ; Hejazy, M. & Ataei, A. (2019). Scolicidal effect of zinc oxide nanoparticles against hydatid cyst protoscolices in vitro. *Nanomedicine Research Journal* . 4(1): 23-28.
- Ohmori**, Y. ; Schreiber, R.D. & Hamilton, T.A.(1997) . Synergy between interferon-gamma and tumor necrosis factor- α in transcriptional activation is mediated by cooperation between signal transducer and activator of transcription 1 and nuclear factor kB. *Journal of Biological Chemistry* . 272(23) : 14899-14907.

- Ohmori, Y.** ; Wyner, L. ; Narumi, S. ; Armstrong, D. ; Stoler, M. & Hamilton, T.A.(1993) . Tumor necrosis factor-alpha induces cell type and tissue-specific expression of chemoattractant cytokines in vivo. *American Journal of Pathology* . 142(3) : 861-870.
- Ortona, E.** ; Rignano, R. ; Buttari, B. ; Delunardo, F. ; Ioppolo, S. ; Margutti, P. ; Profumo, E. ; Teggi, A. ; Vaccari, S. & Siracusano, A. (2003). An update on immunodiagnosis of cystic echinococcosis. *Acta Tropica* . 85(2): 165-171.
- Otero-Abad, B.** & Torgerson, P.R. (2013) . A systematic review of the epidemiology of echinococcosis in domestic and wild animals. Garcia . *PLOS Neglected Tropical Disease* . 7(6) :1-13 .
- Owens, C.W.** & Belcher, R.V. (1965) . A colorimetric micro-method for the determination of glutathione. *Biochemical Journal*. 94(3):705-711 .
- Pakala, T.** ; Molina, M. & Wu, G.Y. (2016). Hepatic echinococcal cysts: A review . *Journal of Clinical and Translational Hepatology* . 4(1) : 39–46 .
- Pan American Health Organization (PAHO)** . (2017) . Prevention and control of hydatidosis at local level: South American Initiative for the control and surveillance of cystic echinococcosis/hydatidosis. Río de Janeiro: PANAFTOSA – PAHO , 56p.
- Paniker, CK. J.** & Ghosh, S. (2018) . Paniker's textbook of medical parasitology (8 th). JAYPEE Brothers Medical Ppublished (P) Ltd ; london . 227 p .
- Papanas, N.** ; Symeonidis, G. ; Maltezos, E. ; Mavridis, G. & Karavageli, E. (2004) Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Platelets* . 15(8) : 475-478.

- Park, E.J. ; Bae, E. ; Yi, J. ; Kim, Y. ; Choi, K. ; Lee, S.H.** (2010) . Repeated-dose toxicity and inflammatory responses in mice by oral administration of silver nanoparticles . *Environmental Toxicology and Pharmacology* . 30(2): 162-168.
- Parkinson, J. ; Wasmuth, J. D. ; Salinas, G. ; Bizarro, C. V. ; Sanford, C. ; Berriman, M. & Fernández, C.** (2012). A transcriptomic analysis of *Echinococcus granulosus* larval stages: implications for parasite biology and host adaptation. *PLOS neglected tropical diseases*. 6(12):1-26 .
- Parslow, T.G. ; Stites, D.P. ; Terr, I.A. & Imoboden, J.B.** (2001) .*Medical Immunology* (10th Ed) . London: McGraw-Hill .814 p.
- Patkowski, W. ; Krasnodebski, M. ; Grat, M. ; Masiar, L. & Krawczyk, M.** (2017) .Surgical treatment of hepatic *Echinococcus granulosus*. *Przeegląd Gastroenterologiczny*.12(3):199-202
- Pattanayak, U** . (2013). Green Synthesis of Zinc Nanoparticle by Microbes. Thesis of Master. Department Of Life Science; National Institute Of Technology, Rourkela , Odisha , India . 70 p.
- Peelman, F. ; Waelput, W.; Iserentant, H. ; Lavens, D. & Eyckerman, S.** (2004) . Leptin: linking adipocyte metabolism with cardiovascular and autoimmune diseases. *Progress in Lipid Research* . 43(4) : 283-301.
- Poor, M.H.S. ; Khatami, M. & Azizi, H.**(2017) . Cytotoxic activity of biosynthesized Ag nanoparticles by *Plantago major* towards a human breast cancer cell line. *Rendiconti Lincei* . 28 (4): 693–699 .
- Rahimi, M.T. ; Ahmadpour, E. ; Esboei, R. B. ; Spotin, A. ; Koshki, M.H.K. ; Alizadeh, A.; Honary, S.; Barabadi, H. ; Mohammadig, M. A.** (2015) . Scolicidal activity of biosynthesized silver

nanoparticles against *Echinococcus granulosus* protoscolices. *International Journal of Surgery*. 19:128-133.

Rahman, W.A. ; Elmajdoub, L.E. ; Noor, S.A.M. & Wajidi, M.F. (2015) . Present status on the taxonomy and morphology of *Echinococcus Granulosus*: A Review. *Austin Journal of Veterinary Science & Animal Husbandry* . 2(2): 1-6 .

Rai, M. ; Yadav, A. & Gade, A. (2008) . Current trends in phytosynthesis of metal nanoparticles. *Critical Reviews in Biotechnology*. 28(4) : 277-284 .

Rai, M. ; Yadav, A. & Gade, A. (2009). Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances* . 27(1):76-83.

Raja, S. ; Ramesh, V. & Thivaharan, V. (2017). Green biosynthesis of silver nanoparticles using *Calliandra haematocephala* leaf extract , their antibacterial activity and hydrogen peroxide sensing capability. *Arabian Journal of Chemistry*. 10(2): 253-261.

Rajendoran, V. & Krishnaswamy, K. (2016) . Effect of *Solanum villosum* extract and its silver nanoparticles on hematopoietic system of diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in rats. *Innovare Journal of Health Sciences*. 5(1):13-16.

Ramyadevi, J. ; Jeyasubramanian, K. ; Marikani, A. ; Rajakumar, G. ; Abdul Rahuman, A. ; Santhoshkumar, Th. ; Kirthi, A. V. ; Jayaseelan, Ch. & Marimuthu, S. (2011) . Copper nanoparticles synthesized by polyol process used to control hematophagous parasites . *Parasitology Research* . 109:1403–1415 .

Ray, P. D. ; Huang, B. & Tsuji, Y. (2012) . Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling . *Cellular Signalling* . 24(5): 981–990.

- Reddy, S. J.** (2015). Silver nanoparticles – synthesis , applications and toxic effects on humans : A Review. *International Journal of Bioassays*. 4(11) : 4563-4573.
- Retchkiman-Schabes, P.S. ; Canizal, G. ; Becerra-Herrera, R. ; Zorrilla, C. ; Liu, H.B. & Ascensio, J.A.** (2006) . Biosynthesis and characterization of Ti/Ni bimetallic nanoparticles. *Optical Materials* . 29(1): 95-99.
- Rigano, R. ; Buttari, B. ; De Falco, E. ; Profumo, E. ; Ortona, E. ; Margutti, P. ; Scotta, C. ; Teggi, A. & Siracusano, A.** (2004) . Echinococcus granulosus-specific T-cell lines derived from patients at various clinical stages of cystic echinococcosis. *Parasite Immunology* . 26(1): 45-52.
- Rigano, R. ; Profumo, E. ; Eruschi, F. ; Carulli, G. ; Azzara, A. ; Ioppolo, S. ; Buttari, B. ; Ortona, E. ; Margutti, P. ; Teggi, A. & Siracusano, A.** (2001) . Modulation of human immune response by Echinococcus granulosus antigen B and its possible role in evading host defenses. *Infection and Immunity*. 69(1): 288-296.
- Robert, J. ; Moeller, H.W. ; Mehta, D. ; Roy, R. ; Brooks, J. H.j. ; Mark, G. & Mortenson, M.D.** (2006). Silver/water , silver gels and silver based compositions and methods for making and using the same. *Patent Application Publication*.2(4):1-47 .
- Rogan, M.T. & Craig, P.S.** (1997) . Immunology of Ecchinococcus granulosus infections. *Acta Tropica*. 67(1-2): 7-17.
- Romig, T. ; Deplazes, P. ; Jenkins, D. ; Giraudoux, P. ; Massolo, A. ; Craig, P. S. & De La Rue, M.** (2017). Ecology and life cycle patterns of Echinococcus species. *Advances in parasitology*. 95: 213-314.

- Roshene, R. & Ramesh, A. (2017)** . Cytokines . Journal of Pharmacological Sciences & Research . 9(5) :719-721 .
- Rostami-Rad, S.; Jafari, R. & Yousofi Darani, H.(2018)**.Th1/Th2-type cytokine profile in C57 black mice inoculated with live *Echinococcus granulosus* protoscolices. Journal of Infection and Public Health . 11 834-839.
- Saad, A. A. ; Soliman, Mo. I. ; Azzam, A. M. & Mostafa, A. B. (2015)** . Antiparasitic activity of silver and copper oxide nanoparticles against *Entamoeba histolytica* and *Cryptosporidium parvum* cysts . Journal of Egyption Society of Parasitology . 45(3): 593-602 .
- Saari, S.; Näreaho, A. & Nikander, S. (2019)**. Canine parasites and parasitic diseases- Cestoda (Tapeworms). Academic Press. 271 p .
- Saeed, A. F. (2021)** . Immunological and immunohistochemical study of silver nanoparticles effects biosynthesized from *Capparis spinosa* on viability of *Echinococcus granulosus* . PhD thesis . Mustansiriyah University . 171 p.
- Salari, S. ; Ayatollahi Mousavi, S.A. & Hadizadeh, S. (2017)** . Epidemiology of dermatomycoses in Kerman province , southeast of Iran : a 10-years retrospective study (2004–2014) Microbial Pathogenesis .110: 561–567 .
- San, Y. ; Chen, D. ; Pan, Y. ; Qu, W. ; Hao, H. ; Wang, X. ; Liu, Z. & Xie, S. (2019)**. Nanoparticles for antiparasitic drug delivery . Iranian Journal of drug delivery. 26(1): 1206 – 1221.
- Sastry, A. S. & Bhat, S. K.(2014)**. Essentials of medical parasitology . Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd . First Edition , 357 P.
- Satyanarayana, T.& Reddy, S.S. (2018)** . A review on chemical and physical synthesis methods of nanomaterials . International Journal

- for Research in Applied Science & Engineering Technology .
6:2885–2889 .
- Schepers, K.** ; Arens, R. & Schumacher, T.N. (2005). Dissection of cytotoxic and helper T cell responses . Cellular and Molecular Life Sciences .62 : 2695 – 2710.
- Schrand, A.M.** ; Rahman, M.F. ; Hussain, S.M. ; Schlager, J.J. & Smith, D.A. (2010) . Metal-based nanoparticles and their toxicity assessment. WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology . 2(5):554-568.
- Sehwag, S.** & Das, M. (2014) . Antioxidant Activity: An Overview . Research & Reviews . Journal of Food Science & Technology . 2(3): 2278 – 2249.
- Sha, B.** ; Gao, W. ; Wang, S. ; Xu, F. & Lu, T. (2011). Cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles differs in four liver cells from human and rat. Composites . 42: 2136-2144.
- Shakeel, M.** ; Arif, M. ;Yasin, G. ; Li, B. ; Ullah Khan, A. ; Ullah Khan, F. & Baloch, M. K. (2018) . Hollow mesoporous architecture: a high performance bi-functional photoelectrocatalyst for overall water splitting. Electrochimica Acta . 292: 992–1000 .
- Sharifi, F.** ; Sharififar, F. & Sharifi, I. (2018) .Cytotoxicity, leishmanicidal, and antioxidant activity of biosynthesized zinc sulfide nanoparticles using phoenix dactylifera . IET Nanobiotechnology . 12(3): 264–269
- Shrivastava, R.** ; Raza, S.; Yadav, A. ; Kushwaha, P. & Flora, S.J. (2013). Effects of sub-acute exposure to TiO₂; ZnO and Al₂O₃ nanoparticles on oxidative stress and histological changes in mouse liver and brain. Drug and Chemical Toxicology. 37(3) : 336-347.

- Siddiqi, K.S. & Husen, A. (2016)** . Green synthesis , characterization and uses of palladium/platinum nanoparticles . *Nanoscale Research Letters* .11(1):482
- Singh, P. ; Singh, H. & Ahn, S. (2017)** . Pharmacological importance , characterization and applications of gold and silver nanoparticles synthesized by Panax ginseng fresh leaves . *Artificial Cells Nanomedicine and Biotechnology* . 45 (7):1415–1424.
- Siracusano, A. ; Delunardo, F. ; Teggi, A. & Ortona, E. (2012a)** . Host-parasite relationship in cystic echinococcosis: an evolving story . *Journal of Immunology Research* . special issue :1-12 .
- Sobha, K. ; Surendranath, K. & Meena, V. (2010)** . Emerging trends in nanobiotechnology. *Biotechnology and Molecular Biology Reviews* .4(1) : 1-12.
- Stojkovic, M. ; Zwahlen, M. ; Teggi, A. ; Vutova, K. ; Cretu, C.M. & Virdone, R. Nicolaidou, P. ; Cobanoglu, N. ; Junghanss, T. (2009)** . Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review. *PLoS Neglected tropical disease* .3(9) :1-10 .
- Stookey, J.D. ; Burg, M. ; Sellmeyer, D.E. ; Greenleaf, J.E. & Arieff, A. (2007)** . A proposed method for assessing plasma hypertonicity in vivo. *European Journal of Clinical Nutrition* . 61: 143-146.
- Strieter, R.M. ; Polverini, P.J. ; Kunkel, S.L. ; Arenberg, D.A. ; Burdick, M.D. ; Kasper, J. ; Dzuiba, J. ; Damme, J.V. ; Walz, A. ; Marriott, D. ; Chan, Sh-Y ; Roczniak, S. & Shanafelt, A. B. (1995)** . The functional role of the ELR motif in CXC chemokine-mediated angiogenesis. *Journal of Biological Chemistry* . 270 (45) : 27348-27357.

- Syama, S. ; Reshma, S.C. ; Sreekanth, P.J. ; Varma, H.K. & Mohanan, P.V.** (2013). Effect of zinc oxide nanoparticles on cellular oxidative stress and antioxidant defense mechanisms in mouse liver. *Toxicological & Environmental Chemistry* . 95 (3) : 495-503.
- Tabaei, S.J. ; Rahimi, M. ; Akbaribazm, M. ; Ziai, S.A. ; Sadri, M. ; Shahrokhi, S.R. & Rezaei, M.S.**(2020) . Chitosan-based nano-scaffolds as antileishmanial wound dressing in BALB/c mice treatment : Characterization and design of tissue regeneration. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* . 23(6) : 788–799.
- Taher, A. J.**(2009) . Blood , biochemical and immunological study of patients with echinococcosis [master thesis]. College of Education (Ibn Al Haytham) , University of Baghdad . 147 p.
- Tahir, K.; Ahmad, A. & Li, B.** (2016) . Visible light photo catalytic inactivation of bacteria and photo degradation of methylene blue with Ag/TiO₂ nanocomposite prepared by a novel method . *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* . 162:189–198 .
- Tamarozzi, F. ; Mariconti, M. ; Neumayr, A. & Brunetti, E.** (2016). The intermediate host immune response in cystic echinococcosis. *Parasite Immunology* . 38(3): 170-181.
- Tamilvanan, A.; Balamurugan, K.; Ponappa, K. & Madhan Kumar, B.** (2014) . Copper Nanoparticles: Synthetic Strategies; Properties and Multifunctional Application . *International Journal of Nanoscience* . 13(2) : 1-22 .
- Taylor, M. A. ; Coop, R. L. & Wall, R. L.** (2016) . *Veterinary parasitology*. Chichester , West Sussex, UK: Willey-Blackwell .(4 th. ed) , 480 p .

- Terrazas, C. A. ; Rodr'iguez-Sosa, M. & Terrazas, L. I. (2012) .** Cestoda: Tapeworm Infection ; section 16 ; in Immunity to Parasitic Infection by Lamb, T. J. University School of Medicine ,USA . 518p.
- Thevenet, P.S. ; Jensen, O. ; Drut; R. ; Cerrone, G.E. ; Grenóvero, M.S. ; Alvarez, H.M. ; Targovnik, H.M. & Basualdo, J.A.(2005).** Viability and infectiousness of eggs of *Echinococcus granulosus* aged under natural conditions of inferior arid climate. *Veterinary Parasitology* . 133(1):71-77.
- Thompson , R. C. A. (2001) .** Echinococcosis. In : Gillespie , S. H. and Pearson , R. D. (Eds.) Principles and practice of clinical parasitology. John Wiley & sons Ltd. London , NewYork : 585-612.
- Thompson, R. C. A. & Lymbery, A. J. (1995).** *Echinococcus* and hydatid disease. CAB International Wallingford , Oxon. 477 p.
- Thys, S. ; Sahibi, H.; Gabriél, S.; Rahali, T.; Lefèvre, P.; Rhalem, A. & Dorny, P. (2019).** Community perception and knowledge of cystic echinococcosis in the high atlas mountains , Morocco . *BMC public health*. 19(1): 118.
- Tokunaga, R. ; Zhang, W. ; Naseem, M. ; Puccini, A. ; Berger, M.D. ; Soni, S. ; McSkane, M. ; Baba, H. & Lenz, H-J. (2017) .** CXCL9, CXCL10 , CXCL11/CXCR3 axis for immune activation - a target for novel cancer therapy . *Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews* . 63:40-47 .
- Torabi, N. ; Dobakhti, F. ; Faghihzadeh, S. & Haniloo, A. (2018).** In vitro and in vivo effects of chitosan – praziquantel and chitosan – albendazole nanoparticles on *Echinococcus granulosus* metacestodes . *Parasitology Research* . 117:2015-2023 .

- Torcal, J. ; Navrozorraquino, M. ; Lozano, R. ; Iarrad, L. ; Salins, S.J. ; Roman, J. & Pastor, J.(1996).** Immune response and in vivo production of cytokines in patients with liver hydatidosis . *Clinical & Experimental Immunology* . 106(2): 317-322.
- Torgerson, P. R. (2014).** Helminth-Cestode: Echinococcus granulosus and Echinococcus multilocularis. In: Motarjemi, Y. *Encyclopedia of food safety*. Waltham, M.A. : Elsevier, University of Zurich . 63-69.
- Ugwu, M.N. ; Umar, I.A. ; Utu-Baku, A.B. ; Dasofunjo, K. & Ukpanukpong, R.U. (2013)** Antioxidant status and organ function in Streptozotocin induced diabetic rats treated with aqueous, methanolic and petroleum ether extracts of Ocimum basilicum leaf. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* . 3: 75-79 .
- Vance, M. E. ; Kuiken, T. ; Vejerano, E. P. ; McGinnis, S. P. ; Hochella, M. F. ; Rejeski, J. D. & Hull, M. S. (2015).** Nanotechnology in the real world : Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein Journal of Nanotechnology* . 6:1769-1780.
- Vatankhah, A.; Ghaffari, S.M.R.; Vatankhah, R.G.; Piurko, V. ; Timar, J. ; Avan, A. & Jazayeri, M.H.(2018).**Characterization of cellular and humoral immune responses to alkaline phosphatase from fertile Hydatid cysts in the human peripheral blood. *Journal of Cellular Physiology* . 234(3):2765-2777.
- Vecchié, A. ; Bonaventura, A. ; Toldo, S. ; Dagna, L. ; Dinarello, C.A. & Abbate, A.(2020)** . IL-18 and infections : Isthere a role for targeted therapies? . *Journal of Cellular Physiology* .236 (3) :1638-1657 .
- Verrest, L. ; Dorlo, T.P.C. (2017)** . Lack of clinical pharmacokinetic studies to optimize the treatment of neglected tropical diseases: a systematic review. *Clinical Pharmacokinetics*. 56:583-606.

- Virella, G. & Tomlinson, S. (2007).** Infection and immunity. In: Virella G. Eds. Medical immunity; 6th ed. Information Healthcare; NewYork; 183-200.
- Vuitton, D.A. (2003) .** The ambiguous role of immunity in echinococcosis: protection of the host or of the parasite? *Acta Tropica* . 85(2): 119-32.
- Waggiallah, H. & Alzohairy, M. (2011) .** The effect of oxidative stress on human red cells glutathione peroxidase , glutathione reductase level and prevalence of anemia among diabetics. *North American Journal Medical Sciences* . 3(7): 344-347.
- Wangoo, A. ; Ganguly, N. & Mahjan, R.C. (1989) .** Phagocytic function of monocytes in murine model of *Echinococcus granulosus* of human origin . *Indian Journal Of Medical Research* . 89: 40-42.
- Weber, M. ; Hauschild, R. ; Schwarz, J. ; Moussion, C. ; de Vries, I. & Legler, D.F. (2013).** Interstitial dendritic cell guidance by haptotactic chemokine gradients. *Science* . 339:328–332.
- Willard, M. A. ; Kurihara, L. K. ; Carpenter, E. E. ; Calvin, S. & Harris, V. G. (2004) .** Chemically prepared magnetic nanoparticles. *International Materials Reviews* . 49: 125-170
- Wintrobe, M.M. & Lee, Gr. (1999) .** Wintrobe's clinical hematology , 10th ed , Vol. 1. Baltimore , M.D. , Williams & Wilkins , Philadelphia . 431 p.
- World Health Organization (WHO) . (2017) .** Update on the global status of the donation managed by WHO of the medicines for preventive chemotherapy (PC) Available at : http://www.who.int/neglected_diseases/preventivechemotherapy/PC_medicines.pdf?ua=1

- Xia, T. ; Kovoichich, M. ; Brant, J. ; Hotze, M. ; Sempf, J. ; Oberley, T. ; Sioutas, C. ; Yeh, J. I. ; Wiesner, M. R. & Nel, A. E. (2006).** Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm . *Nano Letters*. 6(8):1794-1807.
- Xue-Nong, Z. ; Jing-Hong, G. ; Li-Hua, T. & Qiang, Z.(2008) .** Studies on the drug-loading mechanism of polybutylcyanoacrylate nanoparticle and its stability of thermodynamics. *Current Nanoscience* . 4(1):59-61.
- Yang, L.; Yan, W. & Wang, H. (2017) .** Shell thickness-dependent antibacterial activity and biocompatibility of gold@silver core-shell nanoparticles . *Royal Society of Chemistry* . 7(19): 11355–11361 .
- Yasuda, K. ; Nakanishi, K. & Tsutsui, H. (2019) .** Interleukin-18 in Health and Disease . *International Journal of Molecular Sciences* . 20(3) : 1-54 .
- Yin,S. ; Chen,X. ; Zhang,J. ; Xu,F. ; Hou,J. ; Wu,X. & Chen,X. (2014) .** Initial Studies on the Role of Hydatid Fluid in the Immune Evasion Strategies of *Echinococcus granulosus* . *Pakistan Journal of Zoology* . 46(6): 1711-1718.
- Yoshimoto, T. ; Min, B. ; Sugimoto, K. Okumura, K. Van Kaer, L. ; Paul, W.E. & Nakanishi, K. (2003) .** Non redundant roles for CD 1d-restricted natural killer T cells and conventional CD4+ T cells in the induction of immunoglobulin E antibodies in response to interleukin 18 treatment of mice . *Journal of Experimental Medicine*. 197:997-1005 .
- Yu, W.J. ; Son, J.M. ; Lee, J. ; Kim, SH. ; Lee, I.C. ; Baek, H.S. ; Shin, I.S. ; Moon, C. & Kim, SH. (2014).** Effects of silver nanoparticles

on pregnant dams and embryo-fetal development in rats. *Nanotoxicology* . 8: 85-92.

Zaleska-Medynska, A. ; **Marchelek**, M. & **Diak**, M. (2016) . Noble metal-based bimetallic nanoparticles: the effect of the structure on the optical; catalytic and photocatalytic properties . *Advances in Colloid and Interface Science* . 229: 80–107.

Zamorano, J.; **Rivas**, M.D. & **Pérez-G**, M. (2003) . Interleukin-4: A multifunctional cytokine . *Inmunología* . 22 (2): 215-224 .

Zeebaree, S. Y. Sh. & **Zeebaree**, A. Y. Sh. (2019). Synthesis of copper nanoparticles as oxidising catalysts for multi-component reactions for synthesis of 1,3,4- thiadiazole derivatives at ambient temperature. *Sustainable Chemistry And Pharmacy*. 13:1-13 .

Zgair, A.K. ; **Ghafil**, J.A. ; **Al-Saeedi**, R.H.E. (2015). Direct role of antibody-secreting B cells in the severity of chronic hepatitis B. *Journal of Medical Virology* . 87(3) :407–416.

Zhang, W. ; **Li**, J. & **McManus**, D.P. (2003) . Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. *ASM Journals/Clinical immunology Reviews* . 16(1): 18-36.

Zhang, F. ; **Hu**, C. ; **Cheng**, S. ; **Wang**, S. ; **Li**, B. ; **Cao**, D. ; **Fan**, H. ; **Pan**, R. ; **Yang**, M. & **Xu**, Y. (2018) . The Investigation of the effect and mechanism of *Sophora moorcroftiana* alkaloids in combination with albendazole on echinococcosis in an experimental rats model . *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* . (Research Article) .1-10.

Zhang, X-F. ; **Zhi-Guo**, L. ; **Wei**, Sh. & **Sangiliyandi**, G.(2016). Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization; Properties, Applications;

And Therapeutic Approaches. International Journal Molecular Science . 17(9) : 1-34 .

Zheng, J.; Wu, X. ; Wang, M. ; Ran, D. ; Xu, W.& Yang, J. (2008). Study on the interaction between silver nanoparticles and nucleic acids in the presence of cetyltrimethyl ammonium bromide and its analytical application. Talanta . 74 (4): 526-532.

Zlotnik, A. ; Burkhardt, A. M. & Homey, B. (2011) . Homeostatic chemokine receptors and organ-specific metastasis . Nature Reviews Immunology . 11 . 597-606 .

Summary

Summary

The current study was conducted for the period from February 2020 to March 2021 to evaluate the effect of the (silver-copper) mixture nanoparticles prepared by Core-Shell method and the hybrid mixture prepared by loading Albendazole on the mixture nanoparticles and comparing their effect with albendazole 400 mg/kg alone on viability of protoscolices in vitro on the one hand and on the other hand, studying the histopathological effect of the livers of male mice 6-8 weeks in age experimentally infected with hydatid cyst disease caused by the parasite *Echinococcus granulosus*, and measuring the therapeutic efficacy, the number of cysts and their diameter, as well as an immunological study to measure the cytokines of IL-18, IL-4, CXCL9 chemokine and CD8 immunohistochemistry by immunohistochemical staining method.

The study included several axes, the **first axis** was the diagnosis of the prepared mixtures, as the diagnostic methods demonstrated the success of the preparation process by infrared spectroscopy (FT-IR), X-ray diffraction device (XRD), scanning electron microscope (SEM) and atomic force microscope (AFM). The **second axis** included studying the effect of the two mixtures on the vitality of the protoscolices in the laboratory, as they had an effective effect. The concentrations of 50, 125, 250 and 500 mg/ml of the two mixtures were used for periods of 10, 30 and 60 minutes. The effect was directly proportional to the concentration and exposure time, as it reached zero with a concentration of 50 mg/ml after only 10 minutes of exposure to the hybrid mixture, compared to albendazole with which the vitality rate reached 10 after 60 minutes and at a concentration of 500 mg/ml.

Summary

The **third axis** studied the effect of the two mixtures on some blood parameters, the complete blood picture (CBC) of normal, uninfected mice that were dosed for two days with the drug dose of albendazole 400 mg/kg and the same of the two mixtures prepared in the same dose and double doses of 800 and 1200 mg/kg at a single dose per day. The effect is between rise and fall and is equal to control and according to concentration. As for the oxidants and antioxidants were **four axis**, they included reactive oxygen species ROS, malonaldehyde MDA, catalase and glutathione. The results showed that the rates of oxidants did not change compared to the control except for the concentration of 800 mg/kg of the nano mixture, as well as the case with the antioxidants except for the concentration of 400 mg/kg. From the hybrid mixture, the level of glutathione increased with it.

The study included a **fifth axis** to measure the therapeutic efficacy of the two mixtures, the average number of cysts, the average cyst diameter and the rate of enlargement of the organ under study, which is the liver. The two mixtures were better than albendazole for the four measured parameters and for all concentrations. The study showed the histopathological effects caused by hydatid cysts in the liver tissue as a **sixth axis**, as albendazole did not change the symptoms that appeared in the positive control within the treatment period followed in the study. As for the concentrations 800 and 1200 mg/kg, they showed some histological differences towards recovery, such as the absence of tissue necrosis. The hybrid mixture also affected the infected tissue, so tissue necrosis did not appear, and the number of infiltrating cells decreased.

The **seventh axis** showed the ratios of cellular cytokines IL-4 and IL-18, as their ratio increased when infection with hydatid cysts compared with

Summary

the negative control, and the cytokines took up and down according to the concentrations used from the two mixtures. The concentration of chemokine CXCL9 increased when infected with hydatid cysts, and decreased when treated with albendazole and at a concentration of 400 mg/kg of the mixture nanoparticles. As for the hybrid mixture, the percentages increased with high significant differences compared to the negative control and for the three concentrations. As for the immune marker CD8, its percentage increased with the positive control compared with the negative and did not decrease when treated with albendazole, while it decreased with mixture nanoparticles, especially with a concentration of 800 mg/kg, and it also decreased when treated with the hybrid mixture, and the decrease was inversely with the concentration, reaching its lowest levels with The concentration is 1200 mg/kg.

Conclude from the above that the two mixtures of nanoparticles and the hybrid were better than if the albendazole was alone and for all the parameters under study.

Ministry of Higher Education and Scientific Research
University of Kerbala
College of Education for Pure Sciences
Department of Biology



The effectiveness of nano-composite loaded Albendazole in some immunological markers in cystic echinococcosis : in vivo . study

A thesis

Submitted to the College of Education for Pure Science ,
Kerbala University in a Partial Fulfillment of the Requirements
for the degree of Doctor of Philosophy in Biology/Zoology

By

Alaa Adnan Abbas Aljanabi

(B.Sc of biology , Kerbala University , 2009)

(M.Sc. in Zoology , Kerbala University , 2013)

Supervised by

Prof. Dr.

Kawther Abdul-Hussain Mahdi Al-mussawi

Prof. Dr.

Abbas Matrood Bashi

Rabi' al-Akhir /1443A.H

November /2021 A.C.