



جامعة كربلاء

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

دراسة جنينية مناعية لتأثير عقار الايبوبروفين المحمل على المركب النانوي
الأخضر في إناث الجرذان البيض الحوامل

رسالة مقدّمة

إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة
الماجستير في علوم الحياة - علم الحيوان.

من قبل الطالبة

رجوان حسن شاراد الكروي

بكالوريوس علوم حياة/ كلية التربية للعلوم الصرفة

جامعة كربلاء / ٢٠٠٤

بإشراف

أ.م.د.قيصر عبدالسجاد السلطان

أ.م.د.علاء حسين مهدي الصافي

تموز ٢٠٢٣ م

ذي الحجة ١٤٤٤ هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ وَمَا تَوْفِيقِي إِلَّا بِاللَّهِ عَلَيْهِ تَوَكَّلْتُ وَإِلَيْهِ أُنِيبُ ﴾

صَدَقَ اللَّهُ الْعَلِيِّ الْعَظِيمُ

(سورة هود الآية ٨٨)

الإهداء

الى من بذكرهم أستنير وبهم الوذ وأستجير وأسألهم الشفاعة عند العلي القدير
محمد وآل بيته الطيبين الطاهرين "عليهم أفضل الصلاة والتسليم"
إلى من تنتظر ظهوره وندعوله بتعجيل الفرج صاحب العصر والزمان
الإمام المهدي المنتظر (روحي وارواح العالمين لتراب مقدمه الفداء)
الى من ضحى بالغالي والنفيس شهداء العراق الابرار
الى من ربنتي وأنارت درسي وأعاتني بالدعوات، تحملت مصاعب الحياة أمني غاليتي
الى من عمل بكد في سبيل نجاحي وسعادتي وعلمني معنى الكفاح ابي الغالي
حفظهما الله وأطال في عمرهما وجزاهما الله عنا خير الجزاء
الى السند والعضد والساعد . . الى من أجد الراحة والحب معهم . . الى من جمعت بيننا القلوب . . الى
من شاركوني أيام حياتي مجلوها ومرها أخوي وأخواتي
إلى صاحب القلب الطيب نور عيني وتوأم روحي ورفيق دربي ومن كان لي عوناً وسنداً زوجي منتظر
الى قرة عيني وفرحة عمري وفلذات كبدي الى من تحملتهم وتحملوني
إبني محمد علي وبناتي نرجس، مريم، ملك
الى كل من أحببتهم وأحبوني بصدق وأسعدهم بنجاحي ولم تسعفني
الذاكرة لأذكرهم

أهدي ثمرة جهدي المتواضع

مرجوان

شكر وتقدير

الحمد لله و له الشكر خالق الاولين والاخرين الذي به ابدأ وعليه اتوكل وبه استعين
والصلاة والسلام على أشرف الأنبياء والمرسلين ابي القاسم محمد وعلى اله الطيبين الطاهرين والحمد لله
الذي وفقني ومنحني العزيمة والصبر والإرادة لانجاز هذه الرسالة

أجد من العرفان بالفضل أن أقدم شكري وامتناني إلى رئاسة جامعة كربلاء وعمادة كلية التربية للعلوم
الصرفة ورئيس قسم علوم الحياة وأساتذة القسم الافاضل وفقهم الله لكل خير

لايسعني الا أن أخص بشكري وامتناني لمشرفي الأستاذ المساعد الدكتور علاء حسين الصافي
و الأستاذ المساعد الدكتور قيصر عبدالسجاد السلطان اللذان كان لهما الدور الكبير لما آثروني به من
سعة علمهم ولم يخلوا عني بمعلومة أو توجيه بمنتهى الإخلاص والتواضع خلال مدة البحث متمنية لهما
دوام الصحة والعافية دمتم ودام عطائكم

والشكر موصول لكل من قدم لي يد العون خلال دراستي واخص بالشكر للأستاذ المساعد الدكتور
يعرب مضر القزويني وفقه الله كما اهدي شكري لزميلاتي في الدراسة جميعا وأتمنى لهم النجاح والتوفيق

واشكر كل من قدم لي نصيحة وكل من آثر في اسنادي معنويا

وفي الختام اسأل العلي القدير ان أكون قد وفقت في اعداد هذه الرسالة

ومن الله كل العون والتوفيق

مرجوان

إقرار المشرفين على الرسالة

أشهد أن إعداد هذه الرسالة الموسومة: (دراسة جنينية مناعية لتأثير عقار الايبوبروفين المحمل على المركب النانوي الأخضر في إناث الجرذان البيض الحوامل) قد جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان (الانسجة والاجنة).

التوقيع:

الاسم : أ.م.د. قيصر عبدالسجاد محمدحسين

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2023

التوقيع:

الاسم : أ.م.د. علاء حسين مهدي

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2023

توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف، أحيل هذه الرسالة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع:

الاسم : ا.د. نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية : أستاذ

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

التاريخ : / / 2023

إقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الرسالة الموسومة بـ (دراسة جنينية مناعية لتأثير عقار الایبوبروفین المحمل على المركب النانوي الأخضر في إناث الجرذان البيض الحوامل) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع: 

الاسم: صيغ رشيد حميد

المرتبة العلمية: مدرس وكنتور

الكلية والجامعة: كلية العلوم الإسلامية - جامعة كربلاء

التاريخ: 2023/01/4

إقرار لجنة المناقشة

نحن أعضاء لجنة المناقشة الموقعون ادناه نشهد باننا قد اطلعنا على الرسالة الموسومة بعنوان (دراسة جنينية مناعية لتأثير عقار الایبوبروفین المحمل على المركب النانوي الأخضر في إناث الجرذار البيض الحوامل). المقدمة من قبل الطالبة (رجوان حسن شاراد الكروي) كجزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء ، وبعد اجراء المناقشة العلمي وجد انها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعليه نوصي بقبول الرسالة بتقدير (إمتياز).

رئيس اللجنة المناقشة

التوقيع : 
الاسم: د. جاسم حنون هاشم

المرتبة العلمية : أستاذ

مكان العمل: جامعة كربلاء/كلية العلوم

التاريخ: 2023/9/12

عضو اللجنة المناقشة

التوقيع : 

الاسم: د.بتول عباس حسين

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

مكان العمل: جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : 2023/9/12

عضو اللجنة المناقشة

التوقيع : 

الاسم: د.مهدي حسين محيل

المرتبة العلمية : أستاذ

مكان العمل: جامعة الكوفة/كلية العلوم

التاريخ : 2023/9/12

عضو اللجنة المناقشة مشرفا

التوقيع : 

الاسم: د.قيصر عبدالسجاد محمدحسين

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

مكان العمل: جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفا

التاريخ : 2023/9/12

عضو اللجنة المناقشة مشرفا

التوقيع : 

الاسم: د.علاء حسين مهدي

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

مكان العمل: جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : 2023/9/12

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

اصداق على ماجاء في قرار اللجنة اعلاه

التوقيع : 

العميد : د.حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية : استاذ

التاريخ : 2023/ 6/ 8

الخلاصة

The Summary

هدفت الدراسة الحالية إلى تحضير وتشخيص المركب النانوي الأخضر من أوراق نبات المورينجا أوليفيرا *Moringa oleifera* وتحسين فعاليته البيولوجية وتقييم فعاليته الحيوية قبل وبعد تحميل عقار الايبوبروفين في اناث الجرذان الحوامل وانغراس اجنتها .

أجريت هذه الدراسة في مختبرات كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء ، تمت خلال المدة من تشرين الأول / ٢٠٢٢ ولغاية شباط / ٢٠٢٣ ، وقد تم استعمال ٧٠ من الجرذان البيض منها عشرة ذكور لحدوث الحمل فقط و ٦٠ من أناث الجرذان وقسمت إلى ست مجاميع شملت كل مجموعة عشرة من الأناث الحوامل ، كانت المجموعة الأولى (G1) مجموعة السيطرة جرعت بالمحلول الملحي الفسيولوجي اما المجموعة الثانية (G2) فقد جرعت فمويا بعقار الايبوبروفين بتركيز ١٦٦ ملغم/ كغم من وزن الجسم المجموعة الثالثة (G3) جرعت فمويا بالمستخلص المائي لأوراق أوراق نبات المورينجا اوليفيرا بتركيز ٣٠٠ ملغم/ كيلوغرام من وزن الجسم ، المجموعة الرابعة (G4) جرعت فمويا بالمركب النانوي بتركيز ١٥٠ ملغم/كيلوغرام من وزن الجسم ، المجموعة الخامسة (G5) جرعت فمويا بالمستخلص المائي لأوراق نبات المورينجا اوليفيرا المحمل بعقار الايبوبروفين بتركيز (٣٠٠+١٦٦) ملغم/كيلوغرام من وزن الجسم ، المجموعة السادسة (G6) جرعت فمويا بالمركب النانوي محمل بعقار الايبوبروفين بتركيز (١٥٠+١٦٦) ملغم/كيلوغرام من وزن الجسم . وقد جرعت الحيوانات في المجاميع المعاملة جميعها مرتين باليوم منذ بداية الحمل إلى أن تم التضحية بها في نهاية التجربة .

تم تقسيم كل مجموعة إلى مجموعتين ثانويتين ، كل منها ضمت خمس اناث حوامل وفي اليوم السابع من الحمل تم التضحية بالمجموعة الثانوية الأولى لدراسة مواقع الانغراس ، اما المجموعة الثانوية الثانية تم التضحية بها في اليوم ١٨ من الحمل لدراسة تأثير المعاملات على الأجنة ، كما تم سحب الدم من الأناث الحوامل في يوم التضحية ولجميع المعاملات وخلال مرحلتي الحمل (٧،١٨) يوم على التوالي ، علما ان مدة الحمل في الجرذان (٢١) يوم .

في الدراسة الحالية أظهرت نتائج المقاطع الملونة بملون الهيموتوكسلين – الايوسين من مواقع الانغراس لاناث الجرذان مجموعة السيطرة والمجاميع المعاملة لليوم السابع من الحمل نتائج مشابهة لما موجود في الحمل الطبيعي بانغراس وتشكيل النسيج الساقط في بطانة الرحم أولاً في المنطقة المضادة للمساريق وهو ما يعد علامة على نجاح الانغراس في الوقت الذي يكون فيه النسيج الساقط في أعلى مستوياته من التطور والتقدم .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن معدل عدد الأجنة ٨-٩ في جميع المجاميع ماعدا (G4,G6) كان فيها انخفاض بعدد الاجنة بينما كان هناك ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في اعداد الاجنة المدمصة لدى الجرذان الحوامل في المجموعتين (G5,G6) .

ظهور عدد من التشوهات المظهرية لدى اجنة الجرذان بعمر ١٨ يوم من الحمل في المجاميع (G4,G5,G6) والتي تمثلت بقصر الأطراف الامامية وذراع منخفض وتورم في الجزء العلوي من الراس وانحناء الراس نحو الصدر وقصر في فتحة الانف والجفون الغائبة وتجعد الجلد وكذلك نزيف في الراس وتحت الجلد .

أوضحت نتائج الدراسة وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في المجاميع المعاملة جميعها على حد سواء ولمعايير الدم (عدد خلايا الدم البيض WBC ، الهيموجلوبين Hb ، نسبة الخلايا اللمفية Lym) ماعدا المجموعة الثانية (G2) حصل فيها انخفاض معنوي ($P<0.05$) في نسبة الخلايا اللمفية Lym مقارنة مع مجموعة السيطرة .

اشارت النتائج المناعية إلى حدوث ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستويات السايبتوكينات IL-6 و IL-17 في جميع المجاميع المعاملة خلال مدتي الحمل (٧،١٨) يوم ، ماعدا المجموعة الثانية (G2) في اليوم ١٨ من الحمل والذي فيه حصل انخفاضا معنويا ($P<0.05$) لمستوى السايبتوكين IL-17 ، بينما لوحظ انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى IL-6 في مجموعتي (G5,G6) لليوم السابع من الحمل مقارنة مع المجموعة الثانية (G2) لليوم ١٨ من الحمل ، في حين كان ارتفاع معنوي ($P<0.05$) لمستوى تركيز IL-17 لمجموعتي (G5,G6) لليوم السابع من الحمل مقارنة مع المجموعة الثانية (G2) لليوم ١٨ من الحمل .

إذ بينت نتائج الفحص المجهرى للقوة الذرية (AFM) Atomic Force Microscop ان عملية التحميل قد اعطت مؤشرات تدل على نجاح هذه العملية من خلال وجود تغيرات على سطح المركبات النانوية المحملة بالعقار وأن جميع هذه التغيرات ضمن الحجم والابعاد النانوية والتي تتوافق مع نتائج طيف الأشعة تحت الحمراء Fourier transform infrared technique (FT-IR) ، إذ كشفت صور فحص المجهر الالكتروني الماسح (SEM) Scanning electron Microscopy لمركب المورينجا النانوي AgNPs تجانس توزيع الجزيئات واغلب اشكال الجزيئات كروي .

نستنتج من الدراسة عند المعاملة بالمركب النانوي لمدة سبعة أيام محملا بالعقار اعطى نتائج مقاربة لمفعول العقار في تثبيط الالتهاب ولمدة ١٨ يوم مما قلل الوقت وتركيز الجرعة لا غلب المجاميع وحصول تأثير واضح على الانغراس في قرني الرحم في اليوم السابع من الحمل والاجنة بعمر ١٨ يوم من الحمل في أنثى الجرذان الحوامل بعد تحميل العقار على المركب النانوي الأخضر

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
I	الخلاصة
III	قائمة المحتويات
VI	قائمة الجداول
VII	قائمة الأشكال
IX	قائمة المختصرات
٣-١	1-الفصل الأول: المقدمة Introduction
١	المقدمة
٣	الهدف من الدراسة
٢٩-4	2 -الفصل الثاني: استعراض المراجع Literature Review
٤	١.٢ الكيس الارومي Blastocyst
٤	٢.٢ الأرومة الغاذية Trophoblast
٧	٣.٢ تكوين النسيج الساقطي Formation of decidual tissue
8	٤.٢ وظائف النسيج الساقطي
٩	٥.٢ الانغراس Implantation
١٠	١.٥.٢ الإنضمام او التثبيت Apposition
١٠	٢.٥.٢ الإلتصاق Adhesion/Attachment
١١	٣.٥.٢ الغزو / الأختراق Invasion/Penetration
١٢	٦.٢ السيتوكينات Cytokines
١٤	١.٦.٢ دور الانترلوكينات IL-17 and IL-6 في الحمل
١٥	٧.٢ عقار الايبوبروفين Ibuprofen
16	١.٧.٢ الخواص الكيميائية والفيزيائية للأيبوبروفين
١٦	٢.٧.٢ الية عمل الأيبوبروفين The mechanism of action of ibuprofen
١٧	3.7.2 الامتصاصية والتوزيع Absorption and Distribution
١٧	٤.7٢. الأستعمالات العلاجية للأيبوبروفين
١٨	٥.٧.٢ تأثير الايبوبروفين على الحمل

١٩	٨.٢ المورينجا اوليفيرا (<i>Moringa oleifera</i>)
١٩	١.٨.٢ التصنيف العلمي لنبات المورينجا اوليفيرا
١٩	٢.٨.٢ الوصف العام لنبات المورينجا
٢١	٣.٨.٢ الأهمية الطبية لنبات المورينجا
٢٢	٤.٨.٢ تأثير المورينجا على الحمل Moringa effect on pregnancy
٢٣	٩.٢ تقنية النانو Nanotechnology
٢٥	١.٩.٢ تصنيف المواد النانوية Classification of nanomaterials
٢٥	٢.٩.٢ جزيئات الفضة النانوية Silver nanoparticles
٢٦	٣.٩.٢ أهمية استخدام الدقائق النانوية في تقنية إيصال الدواء
٢٧	٤.٩.٢ التخليق الأخضر للجسيمات النانوية Nanoparticles Synthesis of Green synthesis methods
٢٨	٥.٩.٢ التقنيات المستخدمة في توصيف جسيمات الفضة النانوية
٢٨	١.٥.٩.٢ تقنيات المجاهر الالكترونية Electron microscopic techniques
٢٩	٢.٥.٩.٢ تقنيات التحليلية البصرية
٤٢-٣٠	٣-الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل Materials and Methods
٣٠	١.٣ المواد والأجهزة المستعملة Materials and Device
٣٠	١.١.٣ الأجهزة المستعملة Used devices
٣١	٢.١.٣ الأدوات المستعملة Used tools
٣٢	٣.١.٣ المواد الكيميائية المستعملة Chemicals Materials Used
٣٣	٢.٣ طرائق العمل Methods
٣٣	١.٢.٣ عقار الايبوبروفين
٣٣	٢.٢.٣ تهيئة أوراق نبات المورينجا Preparation of leafe <i>M. oleifera</i>
٣٣	٣.٢.٣ تحضير المستخلص المائي لاوراق نبات المورينجا اوليفيرا
٣٣	٤.٢.٣ تخليق جسيمات الفضة النانوية باستخدام المستخلص المائي لأوراق المورينجا Synthesis of Silver Nanoparticles using <i>M. oleifera</i> Leaves
34	٥.٢.٣ تشخيص جسيمات الفضة النانوية المخلفة حيويًا Characterization of Biosynthesized silver Nanoparticles
35	٦.٢.٣ حيوانات التجربة Animals of the Experiment
35	٧.٢.٣ التزاوج وتوقيت الحمل The mating and timing of Pregnancy

٣٦	٨.٢.٣ تصميم التجربة Design Experience
٣٨	٩.٢.٣ التضحية بالحيوانات وجمع عينات الدم Sacrifice animals and collecting blood samples
٣٨	١٠.٢.٣ تشريح الحيوانات وجمع الاجنة Animal dissection and embryo collection
٣٩	١١.٢.٣ فحوصات الدم Blood test
٣٩	١.١١.٢.٣ تقدير الفحوصات الفسلجية
٣٩	٢.١١.٢.٣ تقدير الفحوصات المناعية
٤٠	١٢.٢.٣ التحضيرات النسجية Histological preprations
٤٠	١.١٢.٢.٣ الانكاز والترويق Dehydration and Clearing
٤٠	٢.١٢.٢.٣ الارتشاح Infiltration
٤٠	٣.١٢.٢.٣ الطمر Embedding
٤٠	٤.١٢.٢.٣ التشذيب والتقطيع Trimming and Sectioning
٤١	٥.١٢.٢.٣ التصبيغ Staining
٤١	١.٥.١٢.٢.٣ ملون هيماتوكسيلين هارس Harris' Hematoxylin
٤١	٢.٥.١٢.٢.٣ ملون الايوسين الكحولي Eosin stain
٤٢	٦.١٢.٢.٣ الارساء Mounting
٤٢	٧.١٢.٢.٣ الفحص والتصوير المجهري Microscopic study and photography
٤٢	٣.٣ التحليل الاحصائي Statistical analysis
٧٨-٤٣	٤- الفصل الرابع :النتائج و المناقشة Results and Discussion
43	١.٤ تأثير المعاملات على انغراس الكيس الأرومي في قرني الرحم لاناث الجرذان الحوامل في اليوم السابع من الحمل
٥١	٢.٤ تأثير المعاملات على المظاهر العيانية لاجنة اناث الجرذان بعمر ١٨ يوم من الحمل
٥٦	٣.٤ تأثير على مستويات المعايير الدموية في دم اناث الجرذان الحوامل
٦٢	٤.٤ تأثير المعاملات على المعايير المناعية في المصل
٦٣	١.٤.٤ تأثير المعاملات بعقار الايبوبروفين IBU على مستوى انترولوكين (IL-6) قبل وبعد تحميله على المستخلص المائي لأوراق المورينجا MO ومركب المورينجا النانوي MO/NPs
٦٤	٢.٤.٤ تأثير المعاملات بعقار الايبوبروفين IBU على مستوى انترولوكين (IL-17) قبل وبعد تحميله على المستخلص المائي لأوراق المورينجا MO ومركب المورينجا النانوي MO/NPs
٦٧	٥.٤ تشخيص مركب المورينجا النانوي الاخضر Diagnosis of green moringa compound
٦٧	١.٥.٤ مجهر القوة الذرية Atomic Force Microscope (AFM)

٧١	٢.٥.٤ طيف الأشعة تحت الحمراء Fourier Transform Infrared (FTIR)
٧٤	٣.٥.٤ المجهر الإلكتروني الماسح Scanning electron Microscopy (SEM)
٧٨-٧٧	الاستنتاجات والتوصيات
٧٧	الاستنتاجات
٧٨	التوصيات
-٧٩ ١٠.٨	المصادر
I-III	الخلاصة باللغة الانكليزية

قائمة الجداول

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
٣٠	يوضح الأجهزة المستعملة مع اسم الشركة المصنعة والمنشأ.	جدول (١-٣)
٣١	الأدوات المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ.	جدول (٢-٣)
٣٢	المواد الكيميائية المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ.	جدول (٣-٣)
41	المواد المطلوبة في تحضير صبغة هيماتوكسيلين هارس	جدول (٤-٣)
41	المواد المطلوبة في تحضير صبغة الايوسين	جدول (٥-٣)
٤٧	يوضح تأثير المعاملات على عدد اجنة الجرذان الحوامل في اليوم السابع من الحمل	جدول (١-٤)
57	تأثير المعاملات على اعداد خلايا الدم البيض (WBC) في دم اناث الجرذان الحوامل خلال المديتين (١٨،٧) يوم من الحمل	جدول (٢-٤)
58	تأثير المعاملات على اعداد الخلايا اللمفاوية (Lym) في دم اناث الجرذان الحوامل خلال المديتين (١٨،٧) يوم من الحمل	جدول (٣-٤)
59	تأثير المعاملات على مستوى خضاب الدم (Hb) في دم اناث الجرذان الحوامل خلال المديتين (١٨،٧) يوم من الحمل	جدول (٤-٤)
٦٣	تأثير المعاملات بعقار الايبوبروفين IBU على مستوى تركيز انترولوكين (IL-6) قبل وبعد تحميله على المستخلص المائي لأوراق المورينجا MO ومركب المورينجا النانوي MO/NPs	جدول (٥-٤)
٦٥	تأثير المعاملات بعقار الايبوبروفين IBU على مستوى تركيز انترولوكين (IL-17) قبل وبعد تحميله على المستخلص المائي لأوراق المورينجا MO ومركب المورينجا النانوي MO/NPs	جدول (٦-٤)
71	الخصائص الفيزيائية لمستخلص المائي لأوراق المورينجا والمركب النانوي	الجدول (٧-٤)

قائمة الأشكال

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
٦	يوضح غزو الأرومة الغازية داخل الرحم في البشر	شكل (١-٢)
٧	الجدول الزمني للأحداث الرئيسية أثناء الحمل بعد الإخصاب	شكل (٢-٢)
١١	يوضح مراحل الانغراس الثلاثة وتكوين النسيج الساقطي	شكل (٣-٢)
١٥	المزيغ الراسيمي لعقار الايبوبروفين	شكل (٤-٢)
١٦	الصيغة التركيبية لعقار الايبوبروفين	شكل (٥-٢)
٢١	شجرة المورينجا اوليفيرا	شكل (٦-٢)
٢٤	ملخص تصنيع النانو (من الأعلى الى الأسفل ومن الأسفل الى الأعلى)	شكل (٧-٢)
٣٤	تغيير لون المستخلص المائي لأوراق المورينجا أوليفيرا من الأصفر إلى البني المحمر الغامق	شكل (١-٣)
٣٧	مخطط تصميم التجربة	شكل (٢-٣)
٤٤	مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل يوضح المناطق الرئيسية للنسيج الساقطي في بطانة الرحم وحصول التفاعل الساقطي	شكل (١-٤)
٤٤	مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالايوبروفين بتركيز ١٦٦ ملغم/كغم	شكل (٢-٤)
٤٥	مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا اوليفيرا بتركيز ٣٠٠ ملغم/كيلو غرام	شكل (٣-٤)
٤٥	مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالمستخلص المائي لأوراق نبات المورينجا اوليفيرا المحمل بعقار الايبوبروفين بتركيز (١٦٦+٣٠٠) ملغم/كيلو غرام	شكل (٤-٤)
٤٦	مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالمركب النانوي بتركيز ١٥٠ ملغم/كيلو غرام	شكل (٥-٤)
٤٦	مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالمركب النانوي محمل بعقار الايبوبروفين بتركيز (١٦٦+١٥٠) ملغم/كيلو غرام	شكل (٦-٤)
٤٧	توضح حالة طبيعية لقرني الرحم ٧ يوم من الحمل من مجموعة السيطرة	شكل (٧-٤)
٤٨	توضح قرني الرحم ٧ يوم من الحمل من المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا بتركيز ٣٠٠ ملغم/كغم المحمل بعقار الايبوبروفين بتركيز ١٦٦ ملغم/كغم	شكل (٨-٤)
٤٨	توضح قرني الرحم ٧ يوم من الحمل من المجموعة المعاملة بمركب المورينجا النانوي بتركيز ١٥٠ ملغم/كغم المحمل بعقار الايبوبروفين بتركيز ١٦٦ ملغم/كغم	شكل (٩-٤)
٥١	منظر جانبي لجنين بعمر ١٨ يوم من الحمل لمجموعة السيطرة	شكل (١٠-٤)
٥٢	منظر جانبي لجنين بعمر ١٨ يوم من الحمل للمجموعة المعاملة بعقار الايبوبروفين	شكل (١١-٤)

٥٢	منظر جانبي لجنين بعمر ١٨ يوم من الحمل للمجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا	شكل (١٢-٤)
٥٣	منظر جانبي لجنين بعمر ١٨ يوم من الحمل للمجموعة المعاملة بمركب المورينجا النانوي	شكل (١٣-٤)
٥٤	منظر جانبي لجنين بعمر ١٨ يوم من الحمل للمجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا المحمل بعقار الايبوبروفين	شكل (١٤-٤)
٥٥	منظر جانبي لجنين بعمر ١٨ يوم من الحمل للمجموعة المعاملة بمركب المورينجا النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين	شكل (١٥-٤)
٦٨	صور مجهر القوى الذرية (A) صورة ثلاثية الابعاد لمركب المورينجا النانوي (B) صورة ثلاثية الابعاد لمستخلص المائي لأوراق المورينجا الحر (C) صورة ثنائية الابعاد لمركب المورينجا النانوي (D) صورة ثنائية الابعاد لمستخلص المورينجا الحر	شكل (١٦-٤)
٦٨	يوضح توزيع النسب المختلفة لحجوم جزيئات (A) مركب المورينجا النانوي (B) لمستخلص المائي لأوراق المورينجا	شكل (١٧-٤)
٧٠	صور مجهر القوى الذرية (A) صورة ثلاثية الابعاد لمركب المورينجا النانوي المحمل بعقار IBU (B) صورة ثلاثية الابعاد لمستخلص المائي لأوراق المورينجا المحمل بالعقار (C) صورة ثنائية الابعاد لمركب المورينجا النانوي المحمل بالعقار (D) صورة ثنائية الابعاد لمستخلص المائي لأوراق المورينجا المحمل بالعقار	شكل (١٨-٤)
٧٠	يوضح توزيع النسب المختلفة لحجوم جزيئات (A) مركب المورينجا النانوي المحمل بعقار IBU (B) المستخلص المائي لأوراق المورينجا المحمل بعقار IBU	شكل (١٩-٤)
73	يبين طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR لمركب المورينجا النانوي	شكل (٢٠-٤)
٧٣	يبين طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR لعقار الايبوبروفين الحر IBU	شكل (٢١-٤)
٧٤	يبين طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين (IBU)	شكل (٢٢-٤)
٧٥	المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات مركب المورينجا النانوي وعلى قوة التكبير ١٠٠ نانومتر	شكل (٢٣-٤)
٧٥	المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات مركب المورينجا النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين وعلى قوة التكبير ١٠٠ نانومتر	شكل (٢٤-٤)
٧٦	المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات المستخلص المائي لأوراق المورينجا الحر وعلى قوة التكبير ١٠٠ نانومتر.	شكل (٢٥-٤)
٧٦	المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات المستخلص المائي لأوراق المورينجا المحمل بعقار الايبوبروفين وعلى قوة التكبير ١٠٠ نانومتر	شكل (٢٦-٤)

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
AEL	Absent Yelids
AFM	Atomic Force Microscope
CBC	Complete Blood Count Test
Cox	Cyclooxygenase
Cox 1	Cyclooxygenase-1
Cox 2	Cyclooxygenase-2
DPX	Dibutylphthalate Polystyrene Xylene
EDTA	Ethylene Diamin Tetraacetic Acid
EY	Eye
FDA	Food and Drug Administration
FL	Fore Limb
FTIR	Fourier transform infrared technique
HC	Head Curves
Hb	Hemoglobin
HS	Hemorrhagic Spot
HL	Hind Limb
HCG	human chorionic gonadotropin
HPL	Human Placental Lactogen
IBU	Ibuprofen
ICM	Inner Cell Mass
IFNs	Interferons

IL-17	Interleukin-17
IL-6	Interleukin-6
LIF	Leukemia inhibitory factor
LSA	Low Set Arm
Lym	Lymphocytes
MUC-1	Mucin-1, Cell Surface Associated
NPs	Nanoparticle
NSAIDs	Non-steroidal Anti-inflammatory drug
OTC	Over-the-counter drugs
PDZ	Primary decidual zone
SDZ	Secondary decidual zone
PGE2	Prostaglandin E2
ROS	Reactive Oxygen Species
SEM	Scanning electron microscope
IZ	The implantation zone
SLF	Short Limp Fore
SL	Skin Lesion
S	Snout
T	Tail
Th1	T-helper 1
Th2	T-helper 2
TEM	Transmission electron microscope
TE	Trophectoderm

UZ	Undifferentiated zone
uNK	Uterine Natural killers
WBC	White Blood Cell
XRD	X ray diffraction techniques
ZP	Zona pellucida

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

المقدمة

Introduction

التكاثر هو عملية أساسية للحفاظ على الجنس البشري تتطلب هذه العملية سلسلة من الأحداث المنظمة الضرورية لحمل ناجح ومن أكثر العمليات أهمية في نجاح الحمل في الإنسان هما الانغراس Implantation وتكوين النسيج الساقطي Decidualization وهما مطلوبتان لتفاعلات الأم مع الجنين النامي إذ ان عملية الانغراس هي سلسلة من الأحداث التي تعد ضرورية في حدوث الحمل إن جزيئات التصاق الخلية وعوامل النمو والسيتوكينات من العوامل المهمة لتقبل بطانة الرحم ويتم التحكم بها بواسطة هرمونات المبيض (Simón *et al.*, 2000; Ochoa-Bernal and Fazleabas 2020).

الحمل هو فترة من التغيرات الجسدية والفسيوولوجية الشديدة والتي تصاحبها تغيرات معينة في جسم الأم من الإخصاب إلى الولادة وخلالها ينمو الجنين في رحم الأم (Samir *et al.*, 2018)، في الواقع يُظهر الحمل الكثير من المضاعفات التي يمكن أن تكون مرتبطة بتغيير الإجهاد التأكسدي المرتبط أيضًا بظهور العديد من الأمراض أثناء الحمل (Osol and Moore, 2014)، بسبب حالات الألم والحمى والالتهابات الشائعة أثناء الحمل (Weis *et al.*, 2018)، فان العديد من النساء الحوامل يتناولن الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية (Over-the-counter drugs (OTC) (Joshi, 2017)، مثل الإيبوبروفين وهو أحد أكثر الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (Non-steroidal Anti-inflammatory drug (NSAIDs) وهي مثبطات إنزيم الأكسدة الحلقية (Cyclooxygenases) المستخدمة على نطاق واسع وهو دواء فعال ورخيص ومن الأدوية التي يتم وصفها بشكل متكرر في جميع أنحاء العالم (Abbas and Abed, 2017) فمنذ بداية الحضارة الإنسانية استخدم البشر النباتات الطبية لقيمتها العلاجية ولطالما كانت الطبيعة مصدرًا للعوامل الطبية لآلاف السنين إذ تم عزل عدد هائل من الأدوية الحديثة من المصادر النباتية الطبيعية (Owolabi *et al.*, 2007)، أفادت منظمة الصحة العالمية بأن ٨٠% من سكان العالم ما زالوا يفضلون استخدام الأعشاب كمصدر رئيسي للوقاية والعلاج من الأمراض المختلفة (Jamshidi-Kia *et al.*, 2017; Am Ende and am Ende, 2019)، وقد بينت عدد من الدراسات إن النباتات عدت مصدرا أكثر أماناً لصناعة الادوية ومصدرا وقائياً للعديد من الامراض وذلك للفعالية الدوائية للمركبات النباتية التي تحمل الصفات المضادة للاكسدة وللميكروبات المتنوعة (Abdullahi *et al.*, 2018; Dwivedi *et al.*, 2019; Siew *et al.*, 2019).

ومن بين هذه النباتات الطبية وأكثرها فعالية هو نبات المورينجا أوليفيرا *Moringa Oleifera* وهو نبات طبي ينتمي لعائلة Moringace والذي يمكن استخدامه كعلاج لاضطرابات الدورة الشهرية ، مضاد للأكسدة ، أمراض الجلد و داء السكري الإسهال ،الالتهابات ،السعال ،الحمى،الصداع ولتقليل الإجهاض وكمقوي للخصوبة (Nwamarah *et al.*, 2015; El-Shabrawy *et al.*, 2021) .

وان إحدى المشاكل الرئيسية هي انخفاض مستويات الدواء وقصر مدة بقاءه في الموقع الخلوي والتي تؤدي الى انخفاض كفاءة توصيل الدواء ولذلك وجد العلماء أنظمة التوصيل النانوية والتي اظهرت قدرة غير عادية في التغلب على العديد من الحواجز التشريحية والوظيفية لا يصلح الأدوية إلى المواقع المستهدفة وبالتالي تمكنوا من انتاج أدوية ذات فعالية عالية بأثار جانبية قليلة (Venditti, 2019) ، تعد تقنية النانو الخضراء مجالاً يركز بشكل كبير في الوقت الحالي على الهدف المهم المتمثل في تسهيل تصنيع المنتجات القائمة على تقنية النانو والتي تكون صديقة للبيئة وأكثر أماناً لجميع الكائنات وقليلة الكلفة وأكثر ثباتاً مقارنة مع طرق التصنيع البيولوجية الأخرى كالبكتريا والفطريات والخمائر والفايروسات وغيرها وتستعمل اجزاء مختلفة من النبات كالأوراق والسيقان والثمار والقشور وغيرها في تحضيرها ، وقد حظي "التركيب الأخضر" للجسيمات النانوية باستخدام اكاسيد الفلزات المعدنية ومنها اكاسيد الفضة (Ag-NO3) باهتمام كبير نظراً لخصائصها البصرية والكيميائية و الضوئية والإلكترونية ولتطوير جيل جديد من المركبات النانوية (Mohanpuria *et al.*, 2008; Abed, 2021; Vanlalveni *et al.*, 2021).

حيث تعرف تقنية النانو (Nanotechnology) بأنها تصميم وتوصيف وتطبيق الهياكل والأجهزة والأنظمة بوساطة التحكم في الشكل والحجم بمقياس النانومتر الذي يتراوح بين (١ نانومتر إلى ١٠٠ نانومتر) وهو مجال بحثي ناشئ وله تطبيقات مختلفة في العلوم والتكنولوجيا لا سيما لتطوير مواد جديدة يتم تطوير الجسيمات النانوية بخصائص فريدة تجعلها مرغوبة في علم المواد وعلم الأحياء (Kesharwani *et al.*, 2018) ، وتعزى الخصائص والميزات الفريدة للجسيمات النانوية إلى صغر حجمها فضلاً عن تركيبها الكيميائي وهيكل سطحها وهناك العديد من الطرق لتمييز الخصائص وتغييرات التطور المادي للمواد المختلفة على المقياس النانوي أدى إلى تطوير خواص المنتجات الصناعية مما أدى إلى زيادة حقيقية ومؤثرة في التطبيقات الصناعية والطبية (Ahmeda *et al.*, 2017) .

الهدف من الدراسة

هدفت الدراسة الحالية الى تحضير وتشخيص المركب النانوي الأخضر من أوراق نبات المورينجا أوليفيرا *Moringa oleifera* وتحسين فعاليته البيولوجية وتقييم فعاليته الحيوية قبل وبعد تحميل عقار الايبوبروفين في اناث الجرذان الحوامل وانغراس اجنتها. من خلال المحاور التالية:-

- ١- تحضير المركب وتشخيصه .
- ٢- قياس الفعالية البيولوجية للمركب والمستخلص مقارنة بالعقار الحر.
- ٣- قياس بعض المعايير الدموية والتي شملت الهيموجلوبين (Hb) ونسبة الخلايا الليمفاوية (Lym) Lymphocytes والعدد الكلي لخلايا الدم البيض White Blood Cell (WBC) في اناث الجرذان الحوامل .
- ٤- تأثيره على انغراس الكيس الاريمي في اليوم السابع من الحمل .
- ٥- تأثيره على التغيرات المظهرية لاجنة الجرذان خلال (١٨) يوم من الحمل .
- ٦- قياس مستوى تركيز بعض المعايير المناعية مثل (IL_6 , IL_17) .

الفصل الثاني

إستعراض المراجع

Literatures Review

١.٢ الكيس الأرومي

Blastocyst

بعد حدوث الإخصاب في قناة فالوب Fallopian tube ، تهجر البويضة المخصبة (Zygote) نحو تجويف الرحم بمساعدة الحركة الهدبية لظهارة قناة فالوب (Georgadaki *et al.*, 2016) ، وتتقدم البويضات المخصبة إلى المراحل الجنينية ثم تنتقل إلى الرحم عبر قناة البيض فعندما تنتقل الأجنة إلى الرحم تسمى المرحلة الجنينية بالكيس الأرومي Blastocys (Wang and Dey, 2006; Cha *et al.*, 2012) .

تتطور البويضة المخصبة إلى مرحلة التويطة Morula مكونة من ١٦ خلية في قناة فالوب بعد الإخصاب وعند حلول اليوم الثالث بعد الإخصاب تصل إلى تجويف الرحم تغطي المنطقة الشفافة Zona pellucida الكيس الأرومي والتي تعمل كمراقق وقائي أثناء نقل الكيس الأرومي من قناة فالوب إلى تجويف الرحم وعند حلول اليوم السابع يكون الكيس الأرومي قد فقد منطوقته الشفافة الواقية وتم انغراسه في بطانة الرحم المستقبلية والمكون من ٣٢ خلية (Aplin, 1996) يمتلك الكيس الأرومي كتلة خلوية داخلية Inner Cell Mass (ICM) والتي ستشكل انسجة الجنين الأساسية وطبقة خارجية من الخلايا تسمى الأرومة الغذائية Trophoblast وهي طبقة أحادية الخلية مرتبطة بظهارة الرحم والتي ستتطور إلى المشيمة Placenta (Ochoa-Bernal and Fazleabas, 2020) ، والجوف الذي يوجد في الكيس الأرومي يسمى بالجوف الأرومي Blastocoel (Sadler, 2012) ، قبل الانغراس ينتقل الكيس الأرومي بحرية داخل تجويف الرحم ثم تبدأ خلايا الأرومة الغذائية في التعبير عن الانتقاء على سطحها في وقت الانضمام والالتصاق Apposition and Adhesion (Achache and Revel, 2006) ، أن الخلايا الظهارية للطبقة الغذائية تنتج الإنتجرينات Integrins والبروتينات السكرية Glycoproteins وجزيئات الالتصاق الأخرى التي تلعب دورًا حاسمًا في ضمان الارتباط المناسب للكيس الأرومي ببطانة الرحم Endometrium لبدء عملية الأنغراس (Kodaman and Taylor, 2004) .

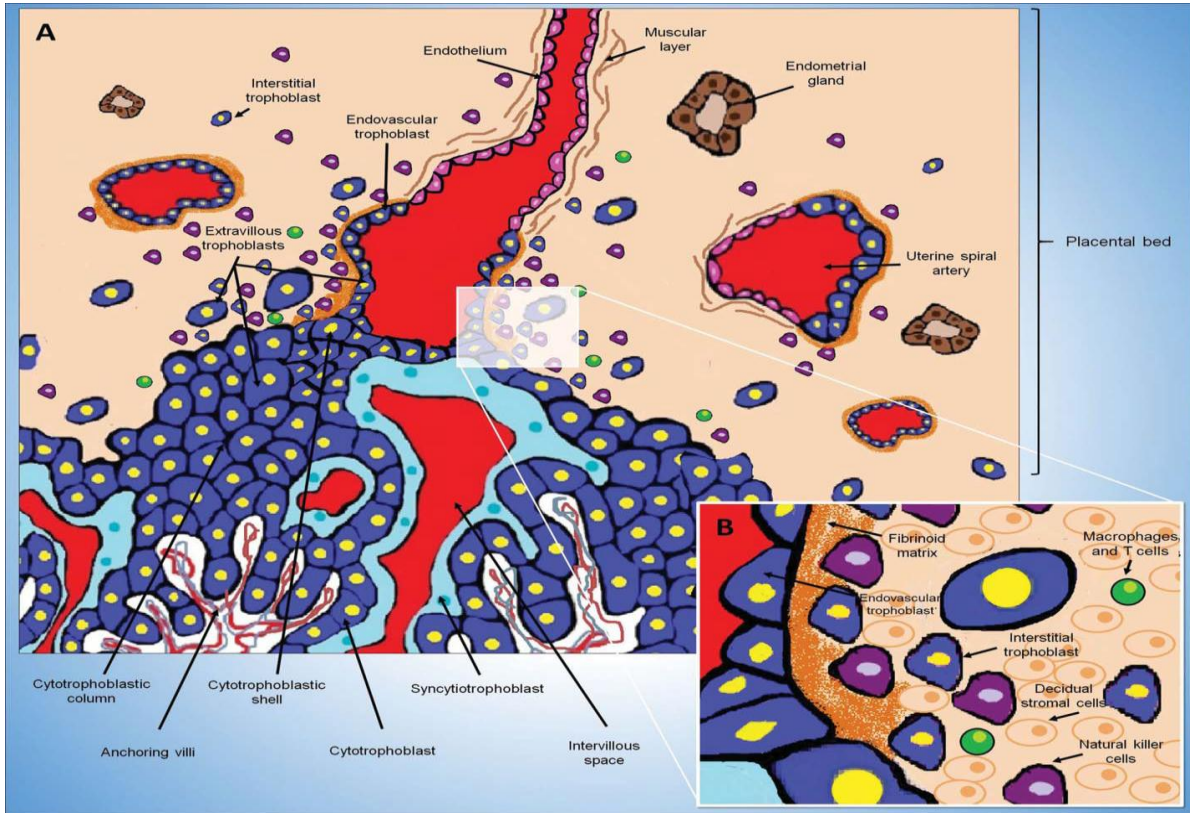
Trophoblast

٢.٢ الأرومة الغذائية

الأرومة الغذائية هي خلايا وظيفية في المشيمة تلعب دوراً مهماً في الانغراس الجنيني والتفاعلات بين الأم والمشيمة أثناء الحمل وبمجرد تكوين الزغابات المشيمية البدائية وطوال فترة الحمل يمكن التعرف على أنواع فرعية متميزة من الأرومة الغذائية، تتكون الزغابات المشيمية من خلايا السدى والأرومة الغذائية وتحتوي خلايا السدى للزغابات المشيمية على خلايا انسجة وأوعية دموية مرتبطة مباشرة بالدورة الدموية للجنين عبر الحبل السري وهذه العملية ضرورية لربط المشيمة جسدياً بإعادة تشكيل الأوعية الدموية للأم لتوفير إمدادات الدم الكافية للجنين الذي ينمو بسرعة (Shih, I.M. *et al.*, 2011)، تقسم الأرومة الغذائية إلى طبقتين هما :- خلايا الأرومة الغذائية الخلوية Cytotrophoblas هي نوع من الخلايا لها خصائص الخلايا الجذعية وهي نشطة الانقسام ومتوسطة الحجم تكون بأشكال متعددة الأضلاع إلى بيضوية وتوجد في الطبقة الداخلية من ظهارة الزغابات المشيمية (Hui, 2012)، أما الأرومة الغذائية المخلوية (المدمج الخلوي) Syncytiotrophoblasts هي عبارة عن خلايا متعددة النوى ناضجة على اتصال مباشر مع الدورة الدموية للأم وتمثل الطبقة الخارجية للزغابات المشيمية وتنتج معظم هرمونات المشيمة مثل هرمون human chorionic gonadotropin (HCG) و Human Placental Lactogen (HPL) في وقت مبكر من ١٢ يوماً من الحمل وتحمي الجنين من مسببات الأمراض (Mi *et al.*, 2000; Soilleux and Coleman, 2003) بعد الانغراس تخضع خلايا الأرومة الغذائية إلى التكاثر الذاتي وتتمايز في وقت واحد إلى خلايا الأرومة الغذائية الزائدة أو الزغبية Extravillous Trophoblast وهي خلايا مهاجرة وغازية ضرورية لتضمين المشيمة وتطوير الجنين وتقسم إلى نوعين بناء على وظائفها تسمى خلايا الأرومة الغذائية الخارجية في حين الخلايا التي تعيد تشكيل الأوعية الحلزونية للأم تسمى خلايا الأرومة الغذائية الداخلية (Burton and Jauniaux, 2017; Velicky *et al.*, 2018).

هناك وظيفة أخرى للخلايا الغذائية بعد اكتمال الانغراس سوف تكون المصدر الرئيس الذي يغذي الجنين بالدم المحمل والعناصر الغذائية لنمو الجنين، عندما تتحرك الخلايا الغذائية نحو بطانة الرحم بعملية غزو منظمة على شكل موجتين من الخلايا المهاجرة، واحدة تسمى الأرومة الغذائية الخلوية Interstitial trophoblast والتي ترتبط بالطبقة العضلية لجدار الرحم (Moser *et al.*, 2010; Windsperger *et al.*, 2017)، وتسمى الموجة الأخرى الأرومة الغذائية الدموية الداخلية Endovascular trophoblast، وتكون باتجاه احد فروع الشرايين

الحلزونية التي تغذي المشيمة Placenta (Cross and Mickelson, 2006) كما موضح في



الشكل (١-٢).

شكل (١-٢) يوضح غزو الأرومة الغازية داخل الرحم في البشر (Silva and Serakides, 2016).

(A) الزغابات المشيمية مغطاة بخلايا الأرومة الغازية الزغبية (طبقة الأرومة الغازية الخلوية الداخلية مغطاة بالأرومة الغازية الخلوية). (B) يظهر خلايا الأرومة الغازية الخلالية بين الخلايا اللحمية الساقطة والخلايا القاتلة الطبيعية للرحم

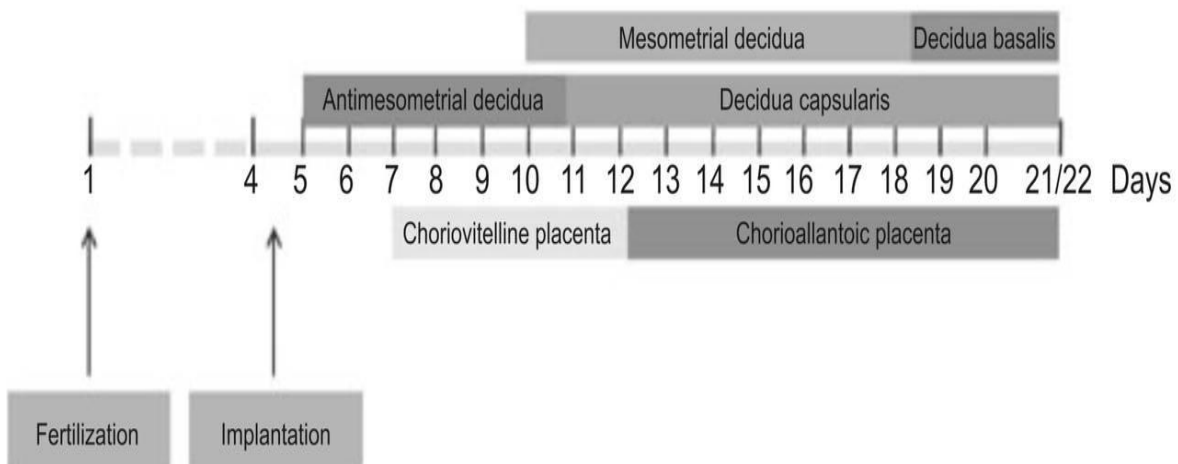
تلعب خلايا الأرومة الغازية دوراً مهماً في حماية الجنين من المواد الضارة وبرمجة دعم الأم ومنع رفض الأم المناعي وتعد أمراً أساسياً لضمان الحمل الناجح كما إنه يؤثر على الحالة الصحية بعد الولادة (Ain et al., 2003; Cross, 2005)، تشمل الأحداث المشيمية المهمة هجرة الأرومة الغازية والغزو من خلال الساقط والشرابين الحلزونية للأم، تحل الأرومة الغازية الغازية محل الخلايا البطانية الوعائية خلال هذه العملية، حيث يتم إعادة تشكيل شرابين الرحم لتشكل المزيد من الأوعية الدموية التي تسمح بتدفق الدم الكافي إلى الجنين النامي يمكن أن تنتج مشاكل الحمل بما في ذلك تسمم الحمل Preeclampsia وتقييد النمو داخل الرحم

Intrauterine growth restriction والمشيمة القاتلة ، Placenta creta عن فشل المشيمة
الناجم عن غزو الأرومة الغازية العميقة أو السطحية (Silva and Serakides, 2016) .

Formation of decidual

٣.٢ تكوين النسيج الساقطي tissue

هو التحول الذي تخضع له خلايا سدى الرحم Utrine stroma cells لاستيعاب الجنين أثناء تأسيس حمل ناجح وتتميز هذه العملية بتمايز خلايا انسجة بطانة الرحم (خلايا شبيهة بالأرومة الليفية) إلى خلايا ساقطية (الخلايا الظهارية المستديرة) ، أثناء الدورة الشهرية والحمل (Coulam, 2016; Okada *et al.*, 2018) ، مصطلح "Decidua" مشتق من الفعل اللاتيني Decidere والذي يعني الموت أو السقوط أو الفصل Decidualization التي تحدث فقط في الأنواع التي تتضمن المشيمة الغازية على الرغم من أنه تم وصف تفاعل شبيه بالانزعال في بعض الأنواع ذات المشيمة غير الغازية مثل الأغنام (Johnson *et al.*, 2003) ، تبدأ هذه العملية عند الإنسان في منتصف المرحلة الإفرازية لكل دورة شهرية نتيجة لارتفاع مستويات هرمون البروجسترون ، اما في حالة حدوث الحمل فإن المستويات المرتفعة من البروجسترون ستحافظ على الساقط لضمان استمرار الحمل (Dimitriadis *et al.*, 2009; Okada *et al.*, 2018) ، بينما يحدث التكوين الساقطي Decidualization في القوارض استجابةً للانغراس أو التحفيز الصناعي فإنه يؤدي إلى الورم الساقط Deciduoma أن تكوين الساقط الذي يوصف عن طريق تكاثر خلايا سدى الرحم Uterine stromal cells وتمايزها أمرًا ضروريًا لنجاح الحمل في العديد من الأنواع وهو ضروري لانغراس الكيس الأرومي وتكوين المشيمة والحفاظ على الحمل كما موضح في الشكل (٢-2) ويعد كل من هرموني الإستروجين والبروجسترون اللذان يفرزهما المبيضان منظمين أساسيين لانغراس الأجنة وتكوين النسيج الساقطي وإن الكثير من حالات الحمل الفاشلة ناتجة عن



فشل أو عيوب غرس الجنين (Cheng *et al.*, 2023) .

شكل (٢-٢) الجدول الزمني للأحداث الرئيسية أثناء الحمل بعد الإخصاب

(Abrahamssohn and Zorn, 1993)

يتطلب تكوين النسيج الساقطي التمايز في خلايا السدى وتكوين الأوعية إذ توجد مجموعة من الخلايا بما في ذلك الخلايا المكونة للدم في بطانة الرحم فضلا عن خلايا السدى الساقطة ، قد تشارك هذه الخلايا في الانغراس وهما أمران أساسيان لتأسيس الحمل والحفاظ عليه (Zhang *et al.*, 2013; Su and Fazleabas, 2015) ، تلعب خلايا الدم البيض دوراً في تطوير التحمل المناعي للأم (Smith *et al.*, 2009) ، من بين هذه الخلايا البيض Leukocyte تعد القاتلات الطبيعية الرحمية (Uterine Natural killers (uNK) هي الأكثر مشاركة في التحمل المناعي للأم وبنسبة (٧٠%) من الخلايا المناعية الساقطة وهي خلايا موجودة في بطانة الرحم البشرية وتصبح نشطة وتزداد بشكل كبير أثناء عملية تكوين الساقط (Croy *et al.*, 2012) وهي وفيرة حول الشرايين الحلزونية والغدد البطانية الرحمية ومجاورة للحمل المتنامي لدعم إمداد الدم للأم (Robson *et al.*, 2012) .

يتميز النسيج الساقطي إلى ثلاث مناطق متميزة أثناء الانغراس: الساقط القاعدي Decidual basalis تحت موقع الانغراس والساقط الجداري Decidua parietalis المجاور للساقط القاعدي وبطانة الرحم الإفرازية الساقط الأبعد والتي تشبه بطانة الرحم المتساقطة مسبقاً تحدث هذه الاختلافات بسبب وجود هرمونات مثل هرمون HCG والإسترواديول وخلايا البروجسترون والأرومة الغاذية خلال المراحل المبكرة من الحمل (Plaisier *et al.*, 2008) .

٤.٢ وظائف النسيج الساقطي

١. التحكم بغزو خلايا الأرومة الغاذية: يتضمن غرس وتشكيل المشيمة البشرية غزو خلايا الأرومة الغاذية إلى بطانة رحم الأم، الساقط هو جزء من الرحم تتفاعل معه خلايا الأرومة الغاذية أثناء غزوها لبطانة الرحم ويشكل نسيج خلوي كثيف من جهة ويولد بيئة دقيقة تعزز اتصال وغزو خلايا الأرومة الغاذية من جهة أخرى وقد أظهرت الدراسات الحديثة أن خلايا الساقطي تشارك بنشاط في عملية الغزو عن طريق تغليف الكيس الأرومي (Gellersen and Brosens, 2014) .

٢. السيطرة على الالتهاب Inflammation بواسطة افراز Prostaglandin هي البروتينات الدهنية التي تعمل مثل الهرمونات في استجابة الجسم للإصابة والمرض ، يتم تصنيعها في مواقع تلف الأنسجة أو العدوى (Mikhailov, 2003) .

٣. تلعب الأنسجة الساقطية دورًا مهمًا في حماية الجنين من جهاز المناعة لدى الأم من خلال آليات فسيولوجية تتوسطها الخلايا المناعية وخاصة الخلايا القاتلة الطبيعية للرحم (uNK) كما تنظم وجود الخلايا التائية التي يزداد عددها خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل (Xiong *et al.*, 2010; Fu *et al.*, 2013)، كثيرًا ما تدمر الخلايا القاتلة الطبيعية الموجودة في الرحم (uNK) الخلايا السرطانية والمصابة تدعم الخلايا القاتلة الطبيعية الرحم أثناء الحمل من خلال تعزيز التحمل المناعي وضمان الحمل الصحي عن طريق تنشيط خلايا Th17 الالتهابية من خلال الإنترفيرون IFN وتفتقد هذه الوظيفة في الرحم أثناء الحمل (Jeung *et al.*, 2016).

Implantation

٥.٢ الانغراس

الغرس حدث فريد في التكوين الجنيني للثدييات وهو يمثل واجهة تبادل بين الجنين وأنسجة رحم الأم (Hemberger *et al.*, 2020)، إذ يتطلب الانغراس الناجح حدوث تفاعلات متتالية بين الجنين والرحم ضمن مصطلح محدد يسمى نافذة القبول (Window of receptivity)، وأي خلل في الاتصال بين بطانة الرحم والجنين خلال هذه المرحلة يؤدي إلى فشل الانغراس (Bergh and Navot, 1992)، تتضمن عملية الانغراس تفاعل الكيس الأرومي وبطانة الرحم (Chen *et al.*, 2017; Kliman and Frankfurter, 2019).

الأنغراس هو العملية التي تؤدي إلى ارتباط الحمل بجدار الرحم إذ يكون الجنين قادرًا على الارتباط بمواقع وأسطح مختلفة من جسم الأم بينما يبدو أن بطانة الرحم أكثر انتقائية مما يسمح بانغراس الجنين فقط خلال مدة قصيرة من الوقت بما يسمى نافذة الانغراس Implantation window (Norwitz *et al.*, 2001)، تعاني بطانة الرحم من تغيرات شكلية ووظيفية بسبب هرموني الإستروجين والبروجسترون خلال هذه المرحلة في الجرذان والفئران وتستمر لمدة ٢٤ ساعة بين اليوم الرابع والخامس من الحمل هذه التغيرات تسهل من عملية الالتصاق والتعلق والغزو (Castro-Rendón *et al.*, 2006).

في البشر يصبح الرحم متقبلاً للجنين خلال المرحلة الإفرازية المتوسطة (الأيام ١٩، ٢٣) من الدورة الشهرية والتي تُعرف باسم نافذة الانغراس والهدف من الانغراس هو غزو أنسجة الأم والوصول إلى العناصر الغذائية الأساسية لبقائها وتطورها ويعتمد الغرس الناجح على نمو أجنة عالية الجودة واكتساب قابلية تقبل بطانة الرحم لها (Yen *et al.*, 2017).

اثبتت بعض الدراسات أن هناك عوامل مختلفة تساهم في نجاح عملية الأنغراس ومنها السيتوكينات Cytokines وعوامل النمو Growth factors وجزيئات التصاق الخلية Cell Adhesion Molecules (CAMs) (Simón *et al.*, 2000)، وخلال مدة الانغراس تعبر بطانة الرحم عن العديد من الجينات التي تمكن من ذلك حدوث عملية الانغراس يخضع الرحم

لإعادة تشكيل الأنسجة على نطاق واسع (Mor *et al.*, 2017) ، وعندما يدخل الكيس الأرومي إلى قاع الرحم فإنها تلتصق بالجانب القمي للبطانة وتخترق بطانة الرحم وتغزو السدى (Kimber and Spanswick, 2000; Su and Fazleabas, 2015).

يمكن تقسيم الغرس إلى مراحل مختلفة هي :- التثبيت أو الانضمام Apposition والالتصاق أو التعلق Adhesion/Attachment والغزو أو الاختراق Invasion/Penetration (Achache and Revel, 2006; Mor *et al.*, 2017) .

Apposition

١.٥.٢ الإنضمام أو التثبيت

تسمى المرحلة الأولى من الانغراس بالانضمام إذ تستقبل بطانة الرحم (نافذة الانغراس) بمجرد دخول الكيس الأرومي إلى الرحم وخلال هذه المرحلة تزال المنطقة الشفافة وهي الطبقة الواقية التي تحيط بالكيس الأرومي مما يسمح للكيس الأرومي بالتفاعل مباشرة مع خلايا بطانة الرحم ليتم إنشاء الاتصال ويكون الموضع هو أول اتصال بينهما هذه المرحلة حاسمة لحدوث الخطوات اللاحقة للانغراس (Su and Fazleabas, 2015; Aplin and Ruane, 2017) يتدرج الكيس الأرومي بحرية فوق بطانة الرحم معبر عن جزيئات الالتصاق مثل إل-سيلكتين L-selectin (Genbacev *et al.*, 2003) ، إذ تلعب Selectins دوراً مهماً في هذه المرحلة لضمان درجة وربط الكيس الأرومي (Ashary *et al.*, 2018) ، وهناك جزيئات التصاق أخرى منها Mucin-1, Cell Surface Associated (MUC-1) المعروف باسم البروتين المضاد للالتصاق (Meseguer *et al.*, 2001) ، والغرض من MUC-1 في هذه المرحلة هو منع الكيس الأرومي من الالتصاق بمنطقة ذات فرص ضعيفة للانغراس قبل الغرس مباشرة ، يزداد تعبيره لمنع الجنين من الالتصاق في المكان الخطأ (Achache and Revel, 2006) .

Adhesion

٢.٥.٢ الإلتصاق أو التعلق

/Attachment

يبدأ الالتصاق الخلوي للكيس الأرومي وظهارة بطانة الرحم بقوة بمجرد إغلاق تجويف الرحم في اليوم الرابع من الحمل عند الجرذان ، يحدث تفاعل التعلق بالتزامن مع زيادة موضعية في نفاذية الأوعية الدموية في بطانة الرحم (Ye, 2020)، تعتمد عملية الالتصاق على العديد من السيتوكينات تتمثل إحدى وظائفها في جذب الكيس الأرومي إلى موقع الانغراس يعد العامل المثبط لسرطان الدم Leukemia Inhibitory Factor (LIF) وهو السيتوكين الأكثر صلة بالانغراس (Kimber, 2005) ، إذ يلعب دوراً مهماً أثناء الانغراس (Nachtigall *et al.*, 1996) ، أظهرت الدراسات أن نقص LIF قد يكون مرتبطاً بالعقم عند النساء مما يدل على أهميته أثناء الغرس (Paiva *et al.*, 2009) ، جزيئات الالتصاق مثل الإنتجرينات Integrins ضرورية لربط الكيس

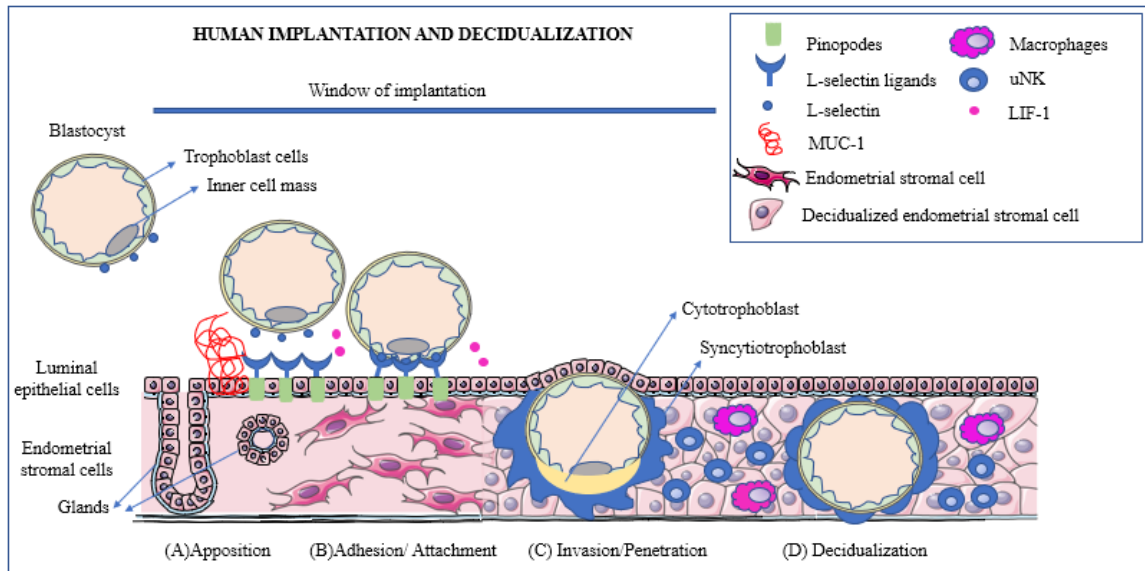
الأرومي لضمان الانغراس (Kimber and Spanswick, 2000; Singh and Aplin, 2009) تعد الإنتجريات ضرورياً لتحديد بطانة الرحم أثناء الربط يساعد في التعرف على بطانة الرحم ويتم التعبير عنه أثناء الانغراس في خلايا الأرومة الغذائية وظهارة بطانة الرحم (Reddy and Mangale, 2003) أظهرت الدراسات أن التعبير غير الطبيعي عن هذا الإنتجرين يمكن أن يترافق مع حالات فقدان الحمل المتكرر والعقم (Lessey *et al.*, 1995).

Invasion / Penetration

٣.٥.٢ الغزو أو الأختراق

تخترق خلايا الأرومة الغذائية من الكيس الأرومي ظهارة بطانة الرحم لتغزو سدى بطانة الرحم بهدف الوصول إلى الأوعية الدموية للأم (Carson *et al.*, 2000)، تبدأ خلايا الأرومة الغذائية في تكوين فجوات صغيرة بين الخلايا الظهارية لبطانة الرحم المجاورة والتي تُعرف باسم الاقدام الغازية Invadopodia وهي مخصصة لتحطيم الغشاء القاعدي مما يسمح لخلايا الأرومة الغذائية بالانتشار في سدى بطانة الرحم (Giudice, 1999)، تتكاثر الخلايا التي تتكون منها الأرومة الغذائية وتتمايز في الأرومة الغذائية الخلوية الداخلية والأرومة الغذائية المخلووية الخارجية يُعرف غزو ظهارة بطانة الرحم بواسطة الأرومة الغذائية المتزامنة بالتخليق Syncytialization (Fitzgerald *et al.*, 2008).

يتم دمج الكيس الأرومي بالكامل في السدى بعد ٨ أيام من الإباضة ويتم بعد ذلك فصل المساحات المملوءة بالسوائل في الأرومة الغذائية المتزامنة بواسطة الحزم Trabeculae مما يعطي الانطباع بأنها تحولت إلى مادة إسفنجية تتكاثر الخلايا الأرومية المغذية للخلايا داخل الحزم المرتبة شعاعياً وتشكل الزغابة المشيمية الأولية بمرور الوقت تنمو الزغابات الأولية وتتفرع إلى الزغابات الثانوية والثالثية تُعرف هذه العملية بالمشيمة placentation (Bischof and Campana, 1996)، كما موضح في الشكل (٢-٣).



الشكل (٢-٣) يوضح مراحل الانغراس الثلاثة وتكوين النسيج الساقطي
(A) الانضمام (B) الألتصاق (C) الغزو والأخترق (D) تكوين النسيج الساقطي
(Ochoa-Bernal and Fazleabas, 2020)

Cytokines

٦.٢ السيتوكينات

السيتوكينات Cytokines (cyto تعني الخلية و kines تعني الحركة في اليونانية) وهي فئة واسعة من البروتينات الصغيرة تقريبا من ٥-٢٠ كيلو دالتون (Ibelgaufits, 2013). عبارة عن بروتينات تنظيمية تفرز من خلايا الجهاز المناعي، قابلة للذوبان منخفضة الوزن الجزيئي، تلعب دورا أساسيا في تعديل توازن المناعة الخلوية / الخلوية وتشارك في مجموعة واسعة من الأنشطة البيولوجية خاصة التي تنظم وتنشط النمو Activation and regulate growth والتمايز Differentiation وتنشيط الخلايا المناعية (Chokkalingam *et al.*, 2013; Kleiner *et al.*, 2013).

يتم إنتاج السيتوكينات بواسطة الخلايا المناعية مثل الخلايا الليمفاوية البائية B-Lymphocyte والخلايا اللمفاوية التائية المنشطة T-Lymphocyte والبلاعم Macrophages والخلايا البدنية Mast cell والخلية القاتلة الطبيعية Natural killers (NK) وكذلك الخلايا الليفية Fibroblasts والخلايا البطانية Endothelial السيتوكينات ليس هرمونات أو عامل نمو إنها تعمل بشكل مختلف مقارنة بالهرمونات، كما أنها عادة ما تصنعها خلايا معينة (Chokkalingam *et al.*, 2013).

تشمل السيتوكينات كل من الكيموكينات Chemokines والإنترفيرون Interferons والإنترلوكينات Interleukins والليمفوكينات Lymphokines وعامل نخر الورم Tumour necrosis factor (Ma *et al.*, 2015)، وتعمل السيتوكينات من خلال الارتباط بمستقبلات معينة على الخلايا المستهدفة والتعبير لهذه المستقبلات على خلايا الهدف يحدد مقدار الاستجابة ونوعها من عدمها (Angiolilli *et al.*, 2016)، السيتوكينات لها تأثيرات بيولوجية تآزرية ومسارات زائدة عن الحاجة ومتعددة الاتجاهات وتنقسم إلى سيتوكينات مسببة للالتهابات Inflammatory cytokines TNF- α , FN- γ , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 and IL-17 وسيتوكينات مضاده للالتهابات Anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10 and TGF- β) ولها دورا أساسيا في التسبب في أمراض المناعة الذاتية إن التوازن الديناميكي بين السيتوكينات المسببة للالتهابات والمضادة للالتهابات في جهاز المناعة البشري يحدد مصير استقطاب الخلايا التائية أثناء الاستجابة المناعية ومع ذلك فإن السيتوكينات المسببة للالتهابات تساهم

في بدء وانتشار التهاب المناعة الذاتية في حين أن السيتوكينات المضادة للالتهابات تسهل تراجع الالتهاب والتعافي من المرحلة الحادة من المرض تتجسد هذه الآلية من خلال تفاعل T-helper 1/ T-helper 2 والذي كان له تأثير كبير على معظم الدراسات حول دور السيتوكينات في المناعة الذاتية (Romero-Adrián *et al.*, 2010; Shachar and Karin, 2013) ، ولها دورًا مهمًا في الحالة الصحية والمرض وتحديدًا في الاستجابات المناعية والحالات الالتهابية والصدمات والسرطان وفي مراحل الحمل ويعملون بطريقة الأوتوكرين Autocrine والباراكرين Paracrine لتنظيم نمو الجنين قبل الزرع وهجرته وتطور المشيمة في المستقبل (Niakan *et al.*, 2012) ، تتوسط هذه البروتينات المنظمة في العمليات داخل الاستجابة المناعية الفطرية والتكيفية التي تتميز بتنشيط الخلايا التائية بالإضافة إلى كونها السيتوكينات المميزة لمجموعات فرعية مختلفة من الخلايا Th على سبيل المثال Th1 و Th2 (Monteleone *et al.*, 2004; Abbas *et al.*, 2018) .

خلال فترة الحمل هناك توازن دقيق للغاية في إنتاج السيتوكينات المصنفة إلى السيتوكينات المسببة للالتهابات والتي تم إنشاؤها بواسطة خلايا Th1 والسيتوكينات المضادة للالتهابات التي تم إنشاؤها بواسطة خلايا Th2 تعمل كل من خلايا Th1 و Th2 معًا لتنظيم الوظائف الأخرى حيث تعمل السيتوكينات Th2 على تحديد الحمل الطبيعي في حين أن السيتوكينات Th1 ضارة بالجنين (Kaur and Kaur, 2011) ، لا يتم إفراز السيتوكينات بواسطة الجنين فقط ولكن أيضًا عن طريق الخلايا الليمفاوية في الدم المحيطي الأنسجة الضامة وخلايا بطانة الرحم وأنبوب الرحم (Schäfer-Somi, 2003) ، وفي البشر يتم إطلاق السيتوكينات عند واجهة الجنين لتلعب دورًا مهمًا في تنظيم بقاء الجنين والتحكم ليس فقط في الاستجابة المناعية للأم ولكن أيضًا في تكوين الأوعية الدموية وإعادة تشكيل الأوعية الدموية ، تقوم سيتوكينات Th-1 من النوع المشابه للحمل عن طريق النشاط السام للجنين المباشر أو عن طريق تلف الأرومة الغازية المشيمية أو ربما عن طريق تنشيط الخلايا التي تضر بالحمل ، في حين أن السيتوكينات Th-2 قد تساهم بشكل مباشر أو غير مباشر في نجاح الحمل عن طريق تقليل تنظيم تفاعل Th-1 المحتمل (Makhseed *et al.*, 2000) .

الإنترلوكينات (ILs) هي بروتينات معدلة للمناعة تحفز العديد من الاستجابات الخلوية والأنسجة تثير ILs استجابة للخلية المستهدفة بواسطة مستقبلات تقارب عالية الارتباط على سطح الخلية ، يمكن أن يعمل ILs أوتوكرين أو باراكرين بدلاً من أنوكرين enocrine وهو أمر شائع مع الهرمونات. على عكس الكيموكين والإنترفيرون

Interferons (IFNs) حيث تقوم الكيموكينات بتوجيه الخلايا المناعية إلى موقع الالتهاب وتبدأ IFNs الاستجابات الخلوية للعدوى الفيروسية وتتمثل وظائف ILs الرئيسية في تعديل النمو والتميز وتنشيط الخلايا في الاستجابة المناعية (Commins *et al.*, 2010).

١.٦.٢ دور الانترلوكينات IL-6 و IL-17 في الحمل

The role of interleukins IL-6 and IL-17 in pregnancy

الانترلوكين IL-6 يعمل كسايتوكين مسبب للالتهابات ومضاد للالتهابات هو سايتوكين متعدد الوظائف يلعب دوراً مركزياً في دفاع المضيف نظراً لمجموعته الواسعة من الأنشطة المناعية وتكوين الدم وقدرته القوية على تحفيز استجابة المرحلة الحادة (Pedersen *et al.*, 2007) يشارك Interleukin-6 في تمايز وتنظيم الاستجابة المناعية وتنظيم الوظائف الخلوية المختلفة التي تشمل التكاثر Proliferation والموت الخلوي المبرمج Apoptosis و توليد الأوعية الدموية Angiogenesis (Culig *et al.*, 2005)، علاوة على ذلك يتم تصنيع IL-6 بواسطة أنواع مختلفة من الخلايا مثل الخلايا البائية والتائية B and T cells والخلايا الوحيدة Monocytes والبلاعم Macrophages والخلايا الليفية Fibroblasts والخلايا البطانية Endothelial والظهارية Mesothelial والخلايا الكيراتينية Keratinocytes والخلايا البدينة Mast cell وخلايا سدى الرحم Stromal cells وفي بعض الخلايا العصبية وبعض الخلايا السرطانية (Kishimoto *et al.*, 1995)، والمصدر الرئيسي للسايتوكين IL-6 هو الأنسجة الدهنية (Fain *et al.*, 2004)، يلعب IL-6 دوراً في مكافحة العدوى ويعبر بطانة الرحم البشرية عن IL-6 بتركيز قصوى في المراحل الإفرازية المتوسطة إلى المتأخرة مما يشير إلى دوره في تنظيم وظيفة بطانة الرحم (Catar *et al.*, 2017)، تم ربط الإفراط في التعبير عن IL-6 في عدد من الأمراض مثل التهاب المفاصل الروماتويدي والصدفية وهشاشة العظام بعد انقطاع الطمث (Yusof and Emery, 2013).

إن الانترلوكين IL-17 البشري عبارة عن سايتوكين مسبب للالتهابات يشارك في أمراض المناعة الذاتية والالتهابات والتي تنتجها بشكل أساسي خلايا Th17 وبواسطة البلاعم والخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا المتغصنة والخلايا البدينة والخلايا التائية والخلايا الليفية والخلايا النخاعية والخلايا الظهارية (Ahn *et al.*, 2015; Millar *et al.*, 2016) بشكل عام خلايا Th17 والخلايا التائية التنظيمية Tregs في الدم المحيطي والساقط لها دور أساسي في بدء الحمل والحفاظ عليه وعلى ما يبدو هناك علاقة متبادلة بينهما وبالتالي كان هناك خلل فضلا عن المستويات الزائدة من ان يؤدي IL-17 إلى فشل الانغراس ونتائج الحمل السلبية (Najafi *et al.*, 2014).

كما ان الباحثين (Wang *et al.*, 2010) لاحظوا زيادة في تركيز IL-17 لدى النساء اللواتي يعانين من الإجهاض المتكرر المبكر مقارنة بالنساء ذوات الحمل الطبيعي، تم تحديد الخلايا التائية المساعدة ١٧ (TH17) على أنها سلالة جديدة من الخلايا التائية المساعدة وقد ثبت أنها مهمة

في أمراض المناعة الذاتية والأمراض الالتهابية المزمنة ، في الآونة الأخيرة ثبت أيضاً أن خلايا TH17 تشارك في الحمل الناجح وكذلك في التسبب في أمراض الحمل مثل الإجهاض التلقائي المتكرر وتسمم الحمل (Fu *et al.*, 2014) .

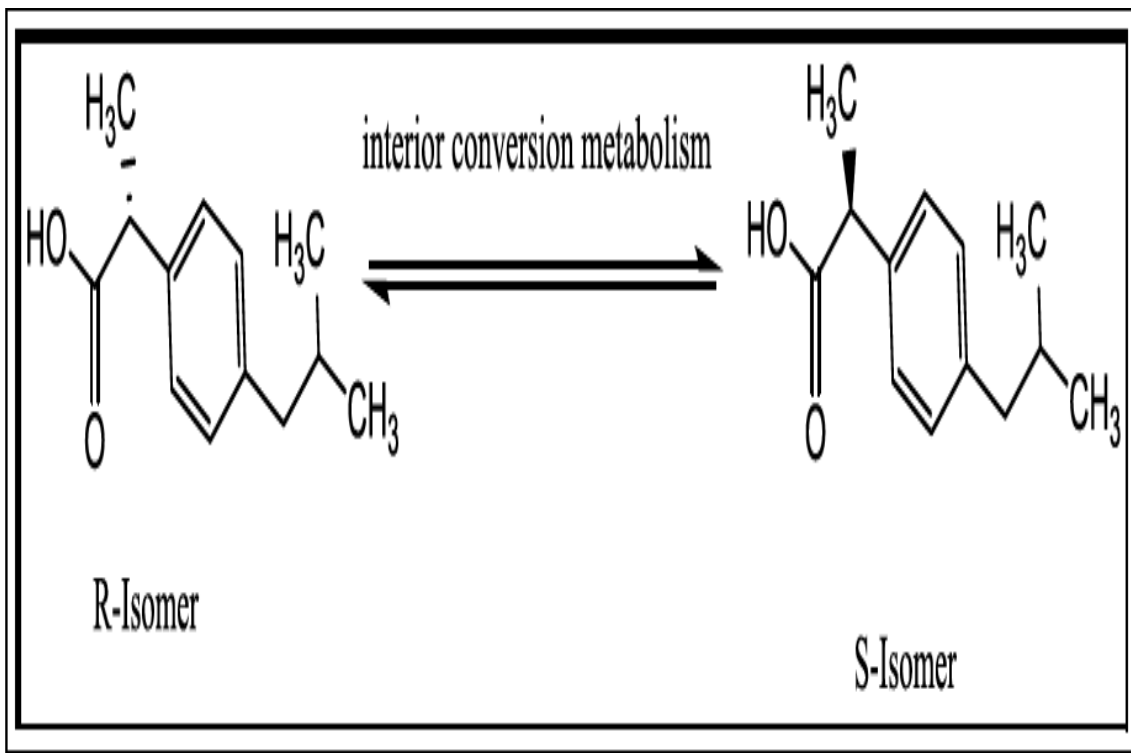
Ibuprofen

٧.٢ عقار الايبوبروفين

drug

الإيبوبروفين هو عقار ينتمي الى فئة الأدوية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (NSAID) Anti-inflammatory drug Non-steroidal والمعتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) Food and Drug Administration (Abbас and Abed, 2017; Ngo and Bajaj, 2021) ، يصنف الإيبوبروفين ثاني أكثر مسكنات الألم استخداماً بعد الباراسيتامول (Thorpe *et al.*, 2013) ، تم الكشف عن الإيبوبروفين بواسطة العالم Stewart Adams في عام ١٩٦١ وتم تسويقه بأسم بروفين لأول مرة في عام ١٩٦٩ في المملكة المتحدة بينما في الولايات المتحدة في عام ١٩٧٤ (Halford *et al.*, 2012) .

قدم الأيبوبروفين كأول مشتق لحمض البروبيونيك Propionic acid وان الأيبوبروفين يتكون من مزيج راسيمي كما مبين في الشكل (٢-٤) وهو عبارة عن S-(+)-Ibuprofen ويكون فعالاً خارج وداخل الجسم أما R-(-)-Ibuprofen يكون غير فعال داخل الجسم لكن يتم تحويله الى الشكل S-isomer في داخل جسم الكائن الحي (Bushra and Aslam, 2010) .



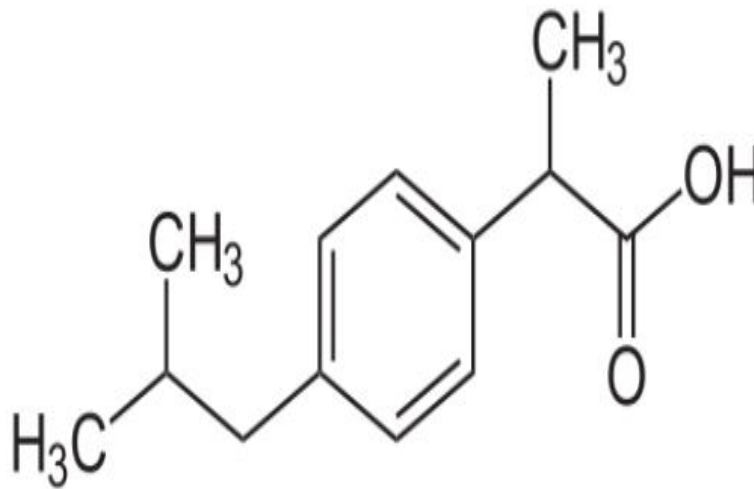
الشكل (٤-٢) المزيج الراسيمي لعقار الايبوبروفين (McCullagh, 2008)

١.٧.٢ الخواص الكيميائية والفيزيائية للإيبوبروفين

الأسم العلمي للعقار هو (2RS)-1[4-(2-methyl propyl) phenyl] propionic acid (Zoubair *et al.*, 2016)، وهو يمتلك صيغة جزيئية $C_{13}H_{18}O_2$ وله وزن جزيئي ٢٠٦.١٣ غم/مول (Kushnir and Pinheiro, 2011).

الأسماء التجارية Advil , Motrin , Nurofen , Brufen , Calprofen (Stewart and Paine, 2012; R. A. Moore *et al.*, 2015).

الإيبوبروفين هو مسحوق بلوري ابيض وهو السبب الرئيسي لضعف قابليته للذوبان في الماء. سيكون التحول الفيزيائي لعقار بلوري إلى شكل غير متبلور أكثر قابلية للذوبان ولكنه مستقرًا هو أمرًا جوهريًا في تحسين توصيل عقار الايبوبروفين (Nada, 2017)، اما الصيغة التركيبية له كما مبين في الشكل (٥-٢).



شكل (٥-٢) الصيغة التركيبية لعقار الايبوبروفين (Abouzaid, 2017)

The mechanism of action of ibuprofen

٢.٧.٢ آلية عمل الأيبوبروفين

يعمل الإيبوبروفين مثل جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الأخرى عندما تتلف خلايا الجسم فإنها تطلق حمض الأراكيدونيك الذي يتم تكسيره بواسطة انزيم Cyclooxygenase (Cox) التي لها شكلين أيزوميرين : الأول Cyclooxygenase-1 (Cox1) الذي يوجد في الأنسجة جميعها ويشارك في تنظيم الوظائف الفسيولوجية مثل الحفاظ على تجمع

الصفائح الدموية والتوازن في الجهاز الهضمي والكلية والثاني هو Cyclooxygenase (Cox 2) المسؤول عن استجابة الخلايا الالتهابية ، اذ ان تثبيطه يؤدي الى تقليل الالتهاب (Katritzky *et al.*, 2009; Hil'ovská *et al.*, 2015).

والذي بدوره يكون البروستاغلاندين الذي يتحول إلى مواد كيميائية متعددة هذه المواد الكيميائية مسؤولة عن رفع درجة حرارة الجسم والتسبب في حدوث الالتهابات وخفض الألم في الجسم يتم امتصاصه في مجرى الدم من خلال جدران المعدة و بعد ذلك يلصق نفسه بالإنزيمين Cox1 و Cox2 مما يخلق حاجزاً بين الإنزيمات وحمض الأراكيدونيك وبالتالي يمنع تكوين البروستاغلاندين الذي يقلل عادة من آلام الجسم (Reis *et al.*, 2014) ، أن النشاط المسكن وخافض الحرارة ومضاد الالتهاب لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية يعمل بشكل أساسي عن طريق تثبيط COX-2 في حين أن تثبيط COX-1 سيكون مسؤولاً عن التأثير غير المرغوب فيه على الجهاز الهضمي (Rao and Knaus, 2008).

Absorption and Distribution

٣.٧.٢ الامتصاصية والتوزيع

يتم إعطاء الإيبوبروفين عن طريق الفم على شكل أقراص ، معلقات فموية وكبسولات فموية و يعطى أيضا كمحلول في الوريد وهلام موضعي (Ferguson, 2019) ، على الرغم من ضعف قابليته للذوبان في الماء إلا أنه يتم امتصاصه عند تناوله عن طريق الفم ويصل الى ذروة تركيزه في البلازما في غضون ساعة إلى ساعتين بعد الابتلاع ، يتم التخلص من الدواء تمامًا في غضون ٢٤ ساعة بعد آخر جرعة ويتم التخلص منه من خلال التمثيل الغذائي ، الدواء مرتبط بالبروتين بنسبة تزيد عن ٩٩٪ ويتم استقلابه على نطاق واسع في الكبد ولا يُفرز سوى القليل دون تغيير (García-Arieta *et al.*, 2015; Krasniqi *et al.*, 2019) ، يوصى بتناوله عن طريق الفم مع الطعام أو الحليب في كل من البالغين والأطفال بجرعات ٤٠٠ ملغم أربع مرات يوميا لتخفيف الآلام لمدة ٢٤ ساعة كحد أقصى بينما يكون الإعطاء الوريدي خيارًا لتسهيل الولادة (Thybo *et al.*, 2019; Ekinci *et al.*, 2020) ، الشبخوخة و القصور الكلوي ليس له أي تأثير على الحركة الدوائية للعقار لايزال التخلص السريع يحدث نتيجة التمثيل الغذائي ان تناول أقراص الإيبوبروفين في ظل ظروف الصيام أو قبل الوجبات مباشرة ، تعطي تراكيز ممتثلة للوقت، عندما يتم تناوله مباشرة بعد الوجبة ، يحدث انخفاضاً في معدل الامتصاص ولكن لا يوجد انخفاض ملحوظ في مدى الامتصاص (Krasniqi *et al.*, 2019).

٤.٧.٢ الأستعمالات العلاجية للإيبوبروفين

الاستعمالات الشائعة للإيبوبروفين مثل الإجهاد العضلي والتهاب الحلق وآلام البرد أو الأنفلونزا (Gonzalez-Barnadas *et al.*, 2020) والإيبوبروفين متاح كأدوية بدون وصفة طبية Over-the-counter drugs (OTC) للألم إذ إن جرعة منخفضة من الإيبوبروفين فعالة مثل الأسبرين والباراسيتامول (Moore. N, 2003) ، ويستخدم على نطاق واسع كمسكن ومضاد للالتهابات و عامل خافض للحرارة (Wood *et al.*, 2006) ، ومن الحالات التي يتم علاجها بالإيبوبروفين هي عسر الطمث Dysmenorrhea (Jaafarpour *et al.*, 2015) ويستعمل في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid Arthritis لأنه فعال للغاية (Krasniqi *et al.*, 2019) أظهر الإيبوبروفين فعاليته في علاج ألم الأسنان Dental Pain وإزالتها جراحياً لقد ثبت أنه أفضل من الباراسيتامول في توفير التسكين بعد جراحة قلع الضرس (Irvine *et al.*, 2018; Ekinici *et al.*, 2020) ، كما انه دواء فعال للتخفيف من الصداع والصداع النصفي Headache and Migrain لدى الأطفال والشباب (Silver *et al.*, 2008) يستعمل الإيبوبروفين الوريدي لإغلاق القناة الشريانية السالكة Patent Ductus arteriosus عند الأطفال الخدج وقد ثبت أنه فعال مثل الإندوميثاسين في علاجها (Ferguson, 2019) ، تعد الحمى حالة شائعة عند الأطفال والهدف من العلاج هو خفضها والإيبوبروفين يتفوق على الباراسيتامول (Vyas *et al.*, 2014) .

٥.٧.٢ تأثير الإيبوبروفين على الحمل

نظراً لأن الإيبوبروفين هو أحد أكثر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية استعمالاً فمن المعروف أنه يستعمل حتى من قبل النساء الحوامل عندما يحتجن إلى التعامل مع الألم أبلغت العديد من الدراسات عن استهلاك الإيبوبروفين من قبل النساء الحوامل إذ تصل النسبة إلى ٣٠٪ تصنف إدارة الغذاء والدواء (FDA) الإيبوبروفين والنابروكسين خلال الثلثين الأولين من الحمل لم تُظهر أي خطر على الجنين النامي وخلال الأشهر الثلاثة الأخيرة أنها تؤدي إلى تشوهات خلقية أو أسوأ بالنسبة للطفل (Kristensen *et al.*, 2016; Lenoir *et al.*, 2020) ، ومنها تشوه خلقي محتمل في القلب (إغلاق مسبق للقناة الشريانية ؛ والذي يغلق عادة بعد الولادة مباشرة (Hultsch and Schaefer, 2016) .

كما أشاروا (Dathe *et al.*, 2022) في دراستهم حول سلامة مضادات الالتهاب غير الستيرويدية والميتاميزول بعد الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل مع التركيز على الآثار الضارة على الجنين الناتجة عن التعرض في الثلث الثاني من الحمل والتي تؤكد نتائجها أن الأدوية طويلة الأمد

يمكن أن تؤدي إلى قلة السائل السلوي وانقباض القناة الشريانية في نهاية الثلث الثاني بينما لا يبدو أن الاستعمال قصير الأمد في الثلث الثاني من الحمل مرتبط بمثل هذه المخاطر .

٨.٢ المورينجا اوليفيرا *Moringa oleifera (M. oleifera)*

١.٨.٢ التصنيف العلمي لنبات المورينجا اوليفيرا

classification of the *Moringa oleifera* plant Scientific

صنف نبات المورينجا اوليفيرا كالآتي :-

(Olson, 1999; Mallenakuppe *et al.*, 2015)

Kingdom: Plantae – Plants

Phylum: Magnoliophyta – Flowering plants

Class: Magnoliopsida – Dicotyledons

Order: Capparales (Brassicales)

Family: Moringaceae – Horse-radish tree family

Genus: *Moringa* Adans. – *moringa*

Species: *oleifera* Lam. – *horseradish tree*

٢.٨.٢ الوصف العام لنبات المورينجا

هي شجرة استوائية معمرة متساقطة الأوراق (Kou *et al.*, 2018) ، وتنتمي إلى عائلة Moringaceae وهي عائلة تتكون من حوالي ثلاثة و ثلاثين نوعاً يزرع في العديد من البلدان وبشكل رئيسي في الهند وسيريلانكا وأفريقيا وباكستان وأمريكا الجنوبية والمكسيك في الوقت الحالي (El-Shabrawy *et al.*, 2021) ، وهي شجرة سريعة النمو (Iliyasu *et al.*, 2020) ، وتنتشر على نطاق واسع في المناطق المدارية بارتفاع يتراوح من ٥ إلى ١٠ أمتار (Hussain *et al.*, 2014) ، الأوراق متناوبة من نوع الورقة المركبة المزدوجة Decompoun حيث تحتوي على محور رئيسي طويل بطول ٣٠-٧٥ سم وفرع مشترك وتكون بسويقات طويلة مع

٨ - ١٠ أزواج من الوريقات كل زوج يتكون من ورقتين متقابلتين بيضوية ووريقة مفردة في القمة والتي تكون بيضوية مقلوبة وهي الأكثر طولاً والزوج السفلي من الوريقات يكون ثلاثي وتكون حافة الوريقات غير مسننة (Qureshi and Solanki, 2015) كما مبين في الشكل (٢-٦).

أما الأزهار فهي صغيرة بيضاء اللون ثنائية الجنس Bisexual تحتوي على خمس أوراق كأسية وخمس أوراق تويجية تحيط بخمس أسدية Stamens وخمس أسدية عقيمة Staminodes وتكون الأزهار محمولة على حامل زهري في نورات طولها ١٠ - ٢٥ سم وقطرها ٢.٥ سم وذات رائحة عطرية وتكون متدلّية كما تحتوي مبيض واحد بداخله عدد من البويضات فتكون على هيئة كبسولات ، إذ إن الثمرة غير الناضجة يكون لونها أخضر أما عند النضج فتتحول إلى اللون البني وتكون متدلّية ومضلعة وتحتوي على زوايا ثلاث وتحتوي على ٥ - ٢٠ بذرة والبذور تكون مستديرة تحتوي على ثلاث زوايا وعلى ثلاثة أجنحة تمتد من الأعلى إلى الأسفل (Basit et al., 2015; Taher et al., 2017).

يزرع هذا النبات كأشجار زينة أو مصدات للرياح (Poteet and Number, 2006) ، كما أنها شجرة مثالية للزراعة في المناطق القاحلة بسبب قدرتها على تحمل الظروف المناخية المتمثلة بالحرارة والجفاف والبرودة (Mridha, 2015) ، وهي واحدة من أهم المحاصيل المزروعة على نطاق واسع من الناحية الاقتصادية في أجزاء كثيرة من العالم لقيمها الغذائية والطبية ويتم استعمالها كنبات طبي وغذاء بشري وعلف للحيوانات وعامل مضاد للميكروبات ومصدر للوقود الحيوي (Gopalakrishnan et al., 2016) ، أن نبات المورينجا يحتوي على الكثير من المغذيات الدقيقة والمغذيات الكبيرة لذلك أطلق عليها الباحثون اسم الشجرة المعجزة Miracle Tree أو شجرة البان (Fuglie, 1999) ، وسميت شجرة عصا الطبل وشجرة فجل الحصان (Varsha et al., 2014) أن جميع أجزاء النبات تقريباً صالحة للأكل وتستهلك كخضروات مغذية في العديد من البلدان (Oluduro, 2012) ، اكتسب نبات المورينجا أهميته بسبب استعماله المتعددة منها التقليدية في علاج الجلد وداء السكري والإسهال والالتهابات والسعال والحمى والصداع ، وتعد الأوراق أكثر أجزاء النبات استعمالاً والتي هي غنية بحامض الأسكوربيك و الكاروتينات والبروتين والمركبات الفينولية ومضادات الأكسدة (El-Shabrawy et al., 2021).



شكل (٦-٢) شجرة المورينجا اوليفيرا (حمادي و خراز، ٢٠٢٠).

٣.٨.٢ الأهمية الطبية لنبات المورينجا اوليفيرا :

يستعمل المورينجا أوليفيرا كعلاج في العديد من الأغراض الدوائية والطبية ، علاج أكثر من ٣٠٠ مرض هذا كله بسبب مركباته النشطة بيولوجيا والتي تشمل الفينولات ومضادات الأكسدة (Alegbeleye, 2018) ، وقد بينت الدراسات أن *M.oleifera* هونبات مفيد ولا يسبب أي ضرر مرضي للجسم وخاصة الكلى (Adebola et al., 2021) ، وكذلك يستعمل كمكمل غذائي ممتاز لكل من الحيوان والإنسان (Brar et al., 2022) ، جذوره، الأوراق، اللحاء، الفاكهة، الزهرة، البذور وزيت البذور كلها لها فوائد دوائية (Gopalakrishnan et al., 2016; Falowo et al., 2018) ويمكن ان يستعمل لعلاج اضطرابات الدورة الشهرية ومضاد لامراض القلب ومضاد للأكسدة ولتقليل الإجهاض وكمقوي للخصوبة (Nwamarah et al., 2015) ، وقد تم التعرف على المورينجا منذ مدة طويلة في الطب الهندي القديم واليوناني للوقاية والعلاج من العديد من الأمراض مثل قرحة المعدة والأمراض الجلدية والحمى والتعب والتهاب الشعب الهوائية

(Anwar *et al.*, 2007) ، ان أجزاء النبات المختلفة مهمة من الناحية التغذوية والطبية ، إذ تم استعمال أوراقه وبذوره كغذاء متكامل إذ ثبت أن هذه الأجزاء النباتية تحتوي على كميات كبيرة من مضادات الأكسدة والفيتامينات (A,B,C,D) والأحماض الأمينية والكربوهيدرات وعناصر مهمة مثل الحديد والبوتاسيوم والفوسفور والكالسيوم والزنك والسيلينيوم (Farooq *et al.*, 2012; Yadav *et al.*, 2017) ، والتي تقلل من خطر الإصابة بالسرطان وبعض أمراض القلب والدورة الدموية (Abdulkarim *et al.*, 2005; Ibrahim, 2022) ، كما أنها تحتوي على مضادات الأكسدة ومضادات البكتيريا والفطريات والفيروسات إذ ثبت أنه يمكن أن يكون له تأثير مضاد لـ COVID-19 (Colunga Biancatelli *et al.*, 2020) .

أظهرت بعض الدراسات السابقة أن أوراقه تعد مخزناً للمغذيات الغنية بالمعادن مثل النحاس البوتاسيوم ، الحديد، المغنسيوم، الزنك والكالسيوم (Mbikay, 2012) ، وهو من النباتات الطبية المعروفة بأنشطتها المضادة للأكسدة والالتهابات والسرطان ومضادات ارتفاع السكر في الدم ومعظم نشاطهم البيولوجي ناتج عن محتواهم العالي من قلويدات Alkaloids صابونين Saponins كلايكوزينولات Glucosinolates تانينات Tannins أحماض فينولية Phenolic acids فلافونيدات Flavonoids كلايكوسيدات (Abd Rani *et al.*, 2018) .

Moringa effect on pregnancy

٤.٨.٢ تأثير المورينجا على الحمل

يحتوي المستخلص المائي لأوراق المورينجا على مواد كيميائية فعالة (مواد كيميائية نباتية) في شكل مركبات الفلافونويد Flavonoid والفيتوستيرول Phytosterols والمنشطات التي لها وظائف مضادة للالتهابات ومضادة للسرطان ومضادة للفيروسات (Saini *et al.*, 2014; Shija *et al.*, 2019) ، يحمي محتوى هذه المواد الكيميائية النباتية في هذا المستخلص الأم من الأمراض التي يمكن أن تتداخل مع نمو الجنين أثناء الحمل لذلك فإن إعطاء مستخلصات أوراق المورينجا يحسن الحالة الغذائية للأم ويؤثر على المشيمة وتزويد الجنين بالعناصر الغذائية (Wasonowati *et al.*, 2019) ، يوفر تحسين صحة الأم أثناء الحمل استجابة إيجابية لنمو الجنين لأن الأطفال الأصحاء يولدون لأمهات يتمتعن بصحة جيدة (Adair, 2014) كما ذكرت دراسة (Nadimin *et al.*, 2015) أن إعطاء مستخلصات أوراق المورينجا أثناء الحمل من شأنه أن يمنع الأجنة من انخفاض الوزن عند الولادة لأنه أثناء الحمل كان لدى الأم إمدادات جيدة من المغذيات الدقيقة من المورينجا التي لها وظيفة لزيادة نمو الأعضاء الهامة في مرحلة الجنين فضلا عن ذلك تأثر نمو الجنين بشدة بتناول الأم المغذيات في هذه المرحلة عندما يكون

المستوى الغذائي للأم كافيًا يحصل الجنين على ما يكفي من العناصر الغذائية من خلال مشيمة الأم (Zongo *et al.*, 2013) ، إن المواد الكيميائية الفينولية الموجودة في أوراق المورينجا هي مركبات متعددة الوظائف مفيدة للنساء الحوامل والأطفال في منع تلف الخلايا (Khuzaimah *et al.*, 2015) ، وقد اشارت بعض الدراسات على ضرورة تناول النساء الحوامل لأوراق المورينجا أثناء الحمل (Basri *et al.*, 2021) .

أظهرت بعض الدراسات السابقة أن إعطاء المورينجا للحوامل يزيد من مستوى الحديد في الجسم كما تبين أن تناول المورينجا يقي من فقر الدم ويحسن كمية حليب الأمهات المرضعات ويقلل من التوتر ويزيد من وزن جسم المرأة الحامل (Muis *et al.*, 2014) ، بصرف النظر عن النساء الحوامل فإن إعطاء المورينجا للأطفال يظهر أيضًا نتائج جيدة على حالتهم الغذائية خلال مرحلة الطفولة ويمكن استعمالها كنبات مناسب في المناطق التي ينتشر فيها سوء التغذية (Fahey, 2005) ، وقد أظهرت دراسة Andrew, (2014) أن استعمال المورينجا له تأثير إيجابي كبير على الحالة التغذوية للأطفال وكان أيضًا قادرًا على تقليل الإصابة بالأمراض وان وجود فيتامين C و عنصر الحديد Fe في أوراق المورينجا يلعبان دورًا في وظيفة مضادات الأكسدة في الجسم من خلال منع نشاط الجذور الحرة التي من شأنها أن تعطل الحالة الغذائية للأطفال كما ويلعب الحديد والمغذيات الدقيقة الأخرى دورًا في زيادة مستويات الهيموجلوبين لدى الأطفال (Srikanth *et al.*, 2014) .

٩.٢ تقنية النانو

Nanotechnology

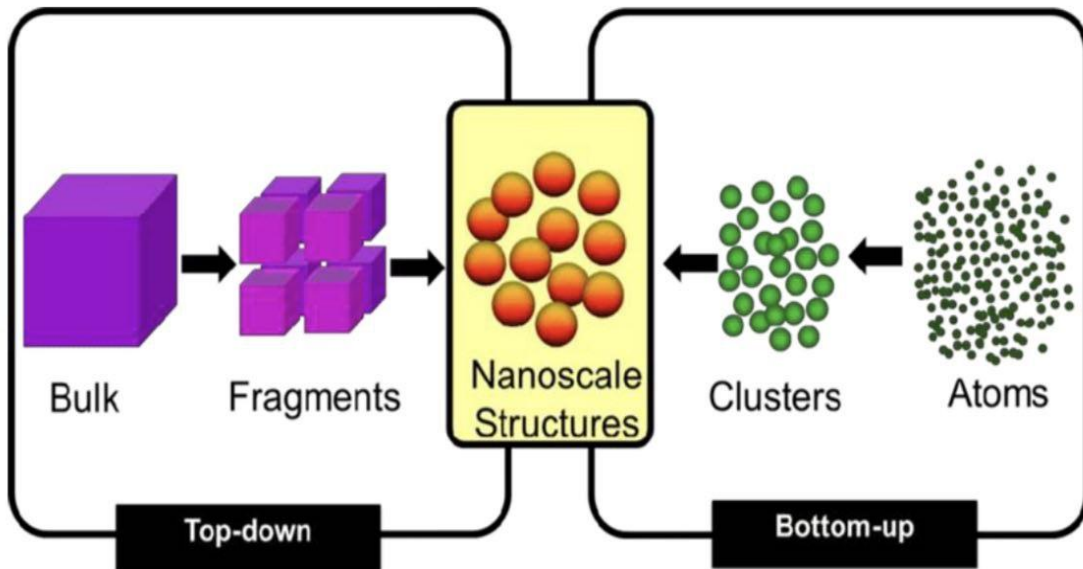
تقنية النانو هي علم سريع التطور له تطبيقات في مجالات متنوعة مثل الهندسة وعلم الأحياء والكيمياء والطب والفيزياء ، أصل مصطلح "نانو" (Nano) مشتق من الكلمة اليونانية Dwarf مما يعني قزم أو الشيء الصغير ويشير إلى قياس بمقياس واحد من المليار 10^{-9} من المتر في الحجم (Wang, 2018) ، أي أنه يمثل واحدًا على ثمانين ألف من قطر شعرة واحدة من الإنسان (ملوحي، ٢٠١٩) ، علم النانو Nanometer scale هو دراسة الهياكل والجزئيات على مقياس النانومتر، بينما تعني تقنية النانو Nanotechnology المعدات المستخدمة في تطبيقات عملية (Bayda *et al.*, 2019) ، وتعد هذه التقنية مجالًا معروفًا من الأبحاث منذ القرن الماضي إذ سلط الضوء لأول مرة من قبل العالم Richard Feynman في عام ١٩٥٩ لمحاضرة شهيرة له عن تقنية النانو " هناك الكثير من المساحة في الأسفل " يشير بها إلى الجزئيات النانوية (Khan *et al.*, 2019) ، بعد خمسة عشر عام أشار العالم الياباني نوريو في عام ١٩٧٤ إلى تقنية النانو على أنها "معالجة المواد وفصلها وتوحيدها في ذرة واحدة أو جزيء واحد"

(Bayda *et al.*, 2019) ، وهي من أهم التقنيات الواعدة التي يعتمد عليها العلماء لإحداث اختراعات دوائية تغير مفهوم الطب والعلاج للعديد من الأمراض بدأت علامات الطب النانوي في الظهور بطريقة جديدة ومستمرة لصحة وحياة بشرية أفضل (Modi *et al.*, 2022) ، لقد زاد الاهتمام العالمي حالياً باستعمال المواد الحيوية الجديدة المصنوعة من الجسيمات النانوية لتحقيق هذا العمل بشكل كامل لعلاج الالتهابات المتسببة عن البكتريا المقاومة للأدوية ، قد تثبت الجسيمات النانوية يوماً ما أنها خيار علاجي مهم للغاية يُنظر إليها على أنها بدائل فعالة أو مكملات للمضادات الحيوية الحالية (Li *et al.*, 2017) .

يعد توصيل الدواء إلى الأنسجة والذي يعتمد على إنتاج مواد نانوية دقيقة تعزز التوافر البيولوجي للأدوية أحد أولويات البحث في طب النانو نتيجة لذلك ينخفض معدل استهلاك الدواء وآثاره الجانبية والتكلفة الإجمالية للعلاج لأن جزيئات الدواء تقع في المنطقة المستهدفة من الجسم إذ يمكنها العمل بشكل أكثر فاعلية لذلك فإن ابتكار أدوية جديدة ذات مزايا أكبر وآثار جانبية أقل هو أحد أهم مسؤوليات الطب النانوي في العديد من المجالات يمكن أن توفر تقنية النانو أساليب جديدة لتوصيل الأدوية (Kirtane *et al.*, 2021).

تعتمد تقنية النانو على مبدئين رئيسيين في تصنيع المواد النانوية (Nanoparticle (NPs) هما خطوتان من الأعلى إلى الأسفل Top-down ومن الأسفل إلى الأعلى Bottom-up فبالنسبة للخطوة من الأعلى إلى الأسفل يتم فيها تفكيك المواد أو تقطيعها إلى مواد أصغر لضمان تكوين هياكل بحجم النانو وتشمل الطرق الكيميائية والفيزيائية ، تم استخدام العديد من التقنيات والأساليب المختلفة لتصنيع المواد النانوية باستعمال الخطوات من أعلى إلى أسفل مثل ، الطحن ، القطع الخدش وغيرها (Kumar *et al.*, 2018; Baig *et al.*, 2021) .

أما الخطوة من الأسفل إلى الأعلى فتتم ببناء الدقائق النانوية من جسيمات أصغر (ذرات و جزيئات) بواسطة طرق مختلفة مثل الأختزال الكيميائي Chemical reduction وطريقة السائل الهلامي gel-Sol وتسمى بالطريقة البنائية (Goyal, 2017) ، كما موضح في الشكل (٧-٢).



شكل (٧-٢) ملخص تصنيف النانو (من الأعلى الى الأسفل ومن الأسفل الى الأعلى) (Ferrari, 2005).

١.٩.٢ تصنيف المواد النانوية Classification of nanomaterials

١. المواد النانوية الصفرية الأبعاد (0-D) Zero-dimensional Nanomaterials
أي المواد التي تكون جميع أبعادها عند المقياس النانوي Nanoscale أي أصغر من ١٠٠ nm (Nanoscale < ١٠٠ nm) و هذا يعني أن عدد الأبعاد الغير نانوية هو صفر وتُعد الدقائق النانوية Nanoparticles هي الأكثر شيوعاً للمواد النانوية الصفرية الأبعاد .
٢. المواد النانوية الأحادية الأبعاد (1-D) One-dimensional Nanomaterials
تختلف هذه المواد النانوية عن المواد النانوية الصفرية الأبعاد من حيث أن لها فقط بُعد واحد يقع خارج نطاق المقياس النانوي Outside The Nanoscale وهذا الفرق أو الإختلاف في أبعاد المادة يؤدي إلى الحصول على المواد النانوية الإبرية الشكل Needle-like Shape Nanomaterials مثل الأنابيب النانوية Nanotube القضبان النانوية Nanorod الأسلاك النانوية Nanowire .
٣. المواد النانوية الثنائية الأبعاد (2-D) Two-dimensional Nanomaterials
أي أن عدد الأبعاد غير النانوية هو بُعدين تقع خارج مدى المقياس النانوي Nanoscale لذلك تُبدي المواد النانوية الثنائية الأبعاد أشكالاً مشابهة للصفائح Platelike-shapes مثل الأغشية النانوية Nanofilm والطبقات النانوية Nanolayers والطلاء النانوي Nanocoatin.
٤. المواد النانوية الثلاثية الأبعاد (3-D) Three-dimensional Nanomaterials
أي أن عدد الأبعاد غير النانوية هي ثلاثة أبعاد وتسمى هذه المواد بالمواد النانوية الكبيرة Bulk Nanomaterials لأن جميع أبعادها تقع خارج مدى المقياس النانوي مثل الدقائق النانوية Nanoparticles وحُزم الأسلاك النانوية Bundles of Nanowires والأنابيب النانوية Nanotubes والطبقات النانوية المتعددة Multinano Layer (الساعدي، ٢٠٢٣).

٢.٩.٢ جزيئات الفضة النانوية Silver nanoparticles

الفضة هو من المعادن النادرة نسبياً في القشرة الأرضية يوجد في الطبيعة بشكل عنصر نقي يرمز له بالرمز الكيميائي Ag وهو عنصر معدن انتقالي ناعم وصلب لونه أبيض إلى رمادي براق لامع يمتلك موصلية كهربائية وحرارية عالية ، كان معروفاً أطول من التاريخ

المسجل لما له من فوائد طبية وعلاجية قبل إدراك أن الميكروبات عامل للعدوى تم استعماله في العديد من الأشكال مثل العملات المعدنية والأوعية والمحاليل والرقائق والخياطة ومستحضرات التجميل والمراهم وهو أهم عامل علاجي في الطب للأمراض المعدية والالتهابات الجراحية ، فوائد الفضة أكثر من عوامل الخطر (Firdhouse and Lalitha, 2015; Mirzaeian *et al.*, 2017). تُستعمل جزيئات الفضة النانوية (AgNPs) على نطاق واسع في المنتجات الاستهلاكية مثل الصابون والأغذية والبلاستيك والمعاجين والمنسوجات بسبب مبيدات الفطريات ومبيدات الجراثيم (Guo *et al.*, 2016) ، إن الفضة قادرة على قتل ٦٥٠ نوعاً من الجراثيم دون أن تؤذي الجسم فتعمل هذه المضادات النانوية على ثقب الجدار البكتيري أو الخلايا المصابة بالفيروس مما يسمح للماء بالدخول إلى الخلايا فيتم ابادتها (Radovic-Moreno *et al.*, 2012) .

للفضة استعمالات تجارية واسعة منها التصوير ، صناعة المجوهرات ، حشوات الأسنان البطاريات والأجهزة الطبية ولها تاريخ واسع في معالجة امراض الناس المختلفة مثل أمراض العين الولادية أذ يستعمل محلول نترات الفضة لالتهابات العيون ، الأمراض التناسلية ، الكوليرا ، الصرع والتهابات الجروح والحروق والأكزيما ، إذ أنها لها القدرة على الوصول لمجرى الدم من خلال عبور الأغشية الحية للجلد مؤدية إلى إنتاج السايوتوكينات وزيادة الجهد التأكسدي وفي النهاية موت الخلية (Nam *et al.*, 2016; Sanders, 2018) ، وذلك لأن هذه الجسيمات النانوية لها العديد من المزايا مثل الحجم الصغير الذي يمكن التحكم فيه ومساحة السطح الكبيرة إلى نسبة الكتلة والبنية الوظيفية (Elkhoury *et al.*, 2020) .

يتم تحضير جسيمات الفضة النانوية بثلاثة طرق مختلفة :

١ . الطريقة البايولوجية

٢ . الطريقة الكيميائية

٣ . الطريقة الفيزيائية

وتفضل الطريقة البايولوجية لجسيمات الفضة النانوية لأنها تتميز بأنها صديقة للبيئة وموفرة للطاقة ومنخفضة السمية والتكلفة وتحسن من سلامة البيئة وصحة الانسان (Ahmed *et al.*, 2016; Guan *et al.*, 2022) ، بينما الطرق الكيميائية والفيزيائية لها آثار غير مقصودة مثل التلوث البيئي والاستهلاك الكبير للطاقة وذات تكلفة عالية أو قد تؤدي الى امراض محتملة للإنسان مثل السرطان بسبب استعمال مواد كيميائية خطيرة مثل المذيبات العضوية وعوامل الأختزال (Gupta and Xie, 2018) .

٣.٩.٢ أهمية استخدام الدقائق النانوية في أنظمة إيصال الدواء

إن استخدام الدقائق النانوية في تقنية إيصال الدواء إلى الهدف المحدد في الجسم يحقق الفوائد الآتية :

١. يمكن التحكم في حجم الدقائق النانوية و خصائصها السطحية بسهولة لغرض الحصول على إيصال فعال للدواء إلى الهدف .
٢. زيادة الكفاءة العلاجية وتقليل الآثار الجانبية .
٣. السيطرة على تحرر الدواء Controlled release
٤. إمكانية إيصال الدواء إلى الموقع الخاص بالهدف Site-specific targeting .
٥. إعطاء الدواء عن طريق الفم (Oral) والتلقيح الأنفي (Nasal) والحقن (Parenteral) والتقطير داخل العين (Intra – Ocular) وغيرها (Mohanraj and Chen, 2006) .

٤.٩.٢ التخليق الأخضر للجسيمات النانوية

Nanoparticles Synthesis of Green synthesis methods

أدى الاستعمال المفرط للمواد الكيميائية في التخليق الكيميائي إلى تعريض مستقبل التطبيقات البيولوجية للـ NPs للخطر تقريباً أدى ذلك إلى استكشاف طرق بيئية أخرى مع الحد الأدنى من استعمال المواد الكيميائية، أثبتت الطرق الصناعية الخضراء التي تستعمل المستخلصات النباتية والكائنات الحية الدقيقة والبوليمرات الحيوية أنها مرشحة قوية لاستبدال الطرق الكيميائية لتخليق NPs (Siddiqi et al., 2018) .

استخدام المواد السامة يجعل البيئة غير آمنة وغير متوازنة ولتجنب هذه المشكلات لجأ الباحثون إلى التخليق الأخضر للجسيمات النانوية ، تتضمن عملية التخليق الأخضر التقليل الحيوي للمعادن باستخدام الكائنات الحية الدقيقة المختلفة (الخمائر ، الفطريات، البكتيريا) أو من خلال الأنسجة النباتية (الفاكهة ، الزهرة ، الأوراق ، الساق ، البذور ، الجذر ، قشور الفاكهة ، وغيرها) تلعب المواد الكيميائية النباتية أو المستقلبات الثانوية مثل البروتينات ، البولي فينول ، الأحماض الفينولية ، الكيتونات ، التربينويدات ، والأميدات كعوامل لتحقيق الاختزال الحيوي لأأملاح المعادن وتشكيل الجسيمات النانوية NPs إلى نشاط مكوناتها البيوكيميائية دوراً مهماً باستمرار في التخليق الحيوي للجسيمات النانوية (Roy et al., 2019; Salayová et al., 2021) ، هذه العمليات والمصادر المستدامة لها فوائد ملحوظة كبيرة مقارنة بالطرق الكيميائية والفيزيائية مثل التكلفة المنخفضة وغير السامة والفعالية العالية والمتوافقة مع الحياة والتي تحدث في وقت قصير وتستهلك

أقل قدر ممكن من الطاقة ، إلى جانب ذلك فإن استخدامه كعامل اختزال طبيعي يجعله أكثر صداقة للبيئة (Irshad *et al.*, 2021) ، فإن النظر في مزايا التخليق الأخضر يمثل الخيار الأول المهم للباحثين لتصنيع NPs (Nabi *et al.*, 2018) .

احتلت النباتات الطبية دورًا أساسيًا في حياة الناس في أنحاء العالم جميعا ، بدءً من الطب الهندي القديم والطب التقليدي ، تم استخدام العديد من النباتات الطبية في التخليق الحيوي الأخضر لجسيمات الفضة النانوية مثل الزعتر *Thymus vulgaris* ، النعناع الفلفلي *Metha piperita* الزنجبيل *Zingber officinale* ، المورينجا اوليفيرا *Moringa oleifera* (Abdellatif *et al.*, 2022) ، يحتوي المورينجا على قائمة طويلة من الاستخدامات الطبية بما في ذلك مضادات البكتيريا (Dodiya *et al.*, 2015) ، مضاد للفطريات (Chhikara *et al.*, 2021) ، مضاد للطفيليات (Hegazi *et al.*, 2018) مضاد فيروسات (Nasr-Eldin *et al.*, 2017) .

٥.٩.٢ التقنيات المستخدمة في توصيف جسيمات الفضة النانوية

لتحديد الخصائص السطحية والتركيب والنقاء واستقرارية جسيمات الفضة النانوية يستخدم العديد من التقنيات التحليلية لتوصيف AgNPs :-

Electron microscopic

١.٥.٩.٢ تقنيات المجاهر الالكترونية

techniques

تستخدم هذه التقنيات لدراسة الخصائص السطحية والشكلية والحجمية للجسيمات النانوية وتشمل :-

أ- مجهر القوة الذرية Atomic Force Microscope (AFM)

هو أداة تحليلية مميزة لها القدرة على تحديد الهياكل السطحية ذات الدقة المكانية العالية يتم استخدام هذه التقنية عند قياس العينات ذات الأسطح المسطحة نريًا للحصول على صور ذات مقياس نري (Venkateshaiah ., 2020) .

ب- المجهر الالكتروني الماسح Scanning electron microscope (SEM)

يستخدم في التصوير السطحي له القدرة على تحليل أجسام الجسيمات المختلفة وتوزيع الحجم والأشكال النانوية والتشكل السطحي للجسيمات المكونة على المقياس الجزيئي والنانوي كما أنها توفر معلومات عن نقاء ودرجة تجمع أو تكتل الجسيمات (Lin *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2016).

ج- المجهر الالكتروني النافذ Transmission electron microscope (TEM)
يستخدم لتوصيف جُسيمات الفضة النانوية للحصول على مقاييس كمية للجُسيمات و/أو
حجم الحبيبات وتوزيع الحجم والشكل (Lin *et al.*, 2014; Zhang *et al.*, 2016).

٢.٥.٩.٢ تقنيات التحليلية البصرية

أ- تقنية مطياف الاشعة تحت الحمراء Fourier transform infrared technique (FTIR)
يستخدم للتعرف على المجاميع الوظيفية الفعالة للجزيئات العضوية في مستخلص الكائنات
الحية والمسؤولة عن اختزال نترات الفضة إلى جسيمات الفضة النانوية وهذا الجهاز يتحسس شدة
الامتصاص والطول الموجي الذي يحصل للجزيئة ثم تظهر حزم تمثل هذه الامتصاصية والتي يمكن
معرفة مواصفاتها من العدد الموجي (٤٠٠٠ - ١٠٠ سم^{-١}) (Zhang *et al.*, 2016).

ب - تقنية التحليل الطيفي للأشعة المرئية فوق البنفسجية UV-vis spectroscopy
تستخدم هذه التقنية لقياس الطول الموجي للامتصاصية وذلك للتحقق من استقرارية
الجسيمات النانوية ويظهر ذروة طيف الأشعة فوق البنفسجية لذرات الفضة عند طول موجي ٣٢٠
نانومتر وتصل ذروتها إلى ٤٢٠ نانومتر بسبب حدوث ظاهرة رنين البلازمون السطحي في التشتت
النانوي لمعدن الفضة وتحدث هذه الظاهرة نتيجة لوصول قطر جسيمات الفضة لمقياس النانومتر
(Chouhan, 2018).

ج - تقنية الحيود للاشعة السينية X ray diffraction techniques (XRD)
يستخدم جهاز حيود الاشعة السينية في تحديد حجم الدقيقة النانوية فضلا عن تحديد تركيبها
(Mehta *et al.*, 2017).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials and

Methods

١.٣. المواد والأجهزة المستعملة Materials and Device

١.١.٣. الأجهزة المستعملة Used devices

الجدول (١-٣) يوضح الأجهزة المستعملة مع اسم الشركة المصنعة والمنشأ.

ت	الأجهزة Devices	الشركة Company	المنشأ Origin
1	المجهر الالكتروني الماسح (Sem) Scanning Electron Microscope	Thermos Fisher scientific	Netherlands
2	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Heraeus Christ	Germany
3	جهاز المشراح الدوار Rotary Microtome	Histo-Line Lab. Mod. MRS 3500	Italy
٤	حمام مائي Water Bath	Chicago Surgical and Electrical co.	USA
٥	صفيحة ساخنة Hot Plate	Lassco	India
٦	فرن Oven	Daihan-lab. Tech	Korea
٧	كاميرا رقمية Digita Camera	Canon	Japan
8	مجهر ضوئي ذو كاميرا Optical microscope with camera	MEIJI	Japan
9	مجهر مركب ضوئي Optical compound microscope	Human scope	Germany
10	ميزان حساس Electric Balance	Sartorius	Germany
1١	ثلاجة Refrigerator	Samsung	Korea
١٢	مطياف الأشعة تحت الحمراء Fourier Transform Infrared (FTIR)	Perkin Elmer	U.S.A
١٣	محرك مغناطيسي Magnetic stirrer	National	Japan
١٤	جهاز مزج ذو الصفيحة الساخنة Magnetic Stirrer with hot plate	Labtech	Korea
١٥	جهاز فحص صورة الدم (Swelab Alfa) CBC	Swelab Alfa	Sweden
١٦	جهاز الاليزا ELISA	BioTek	U.S.A

U.S.A	Perkin Elmer	AFM workshop	جهاز مجهز القوى الذرية	١٧
Germany	Hermile	blender	ماكينة طاحنة للأعشاب	١٨
India	Himedia	Burner		١٩

٢.١.٣ الأدوات المستعملة Used tools

الجدول (٢-٣) يوضح الأدوات المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ .

ت	المواد	الشركة	المنشأ
١	Gastric tube	Oxford	USA
٢	أنايبب زجاجية غير حاوية على مادة مانعة للتخثر Gel tube	AFCO – Dispo	Jordan
٣	اناييبب مانعة للتخثر EDTA tubes	Gold star	Jordan
4	اواني تلوين زجاجية	S.I.E.	Pakistan
5	اناييبب ايبندروف Eppendorf tubes	Acon Laboraties.Inc	China
6	أدوات بلاستيكية مختلفة الأحجام Plastic tools	AFCO – Dispo	Jordan
٧	اناييبب بلاستيكية	Gold star	Jordan
٨	زجاجيات مختلفة Pyrex	Volac	England
٩	سيت تشريح	S.I.E.	Pakistan
١٠	سلة اواني التصبيغ Basket Staining Gar	Harshman	Germany
١١	شرائح زجاجية واغظيتها	China MHECO	China
١٢	شاش طبي	Medical ject	S.A.R
١٣	قطن طبي Medical cotton	Kardelen Hidrophile	Turkey

	Pamuk		
Canada	Bio Basic	Micropipette	ماصة دقيقة
U.A.E	Medeco Inject		محاقن نبيذة
England	Volac	Ceramic mortar	هاون خزفي
China	Sail Brand	Filter paper	ورق ترشيح
Germany	Sigma- Aldrich	millipore filter	

٣.١.٣ المواد الكيميائية المستعملة Chemicals Materials Used

الجدول (٣-٣) يوضح المواد الكيميائية المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ.

ت	المواد Materials	الشركة Company	المنشأ Origin
1	Dibutylphthalate Polystyrene Xylene DPX	Himedia Lab. Put. Ltd	India
٢	Ethanol ٩٦ %	Scharlau	Spain
٣	Xylene	Scharlau	Spain
4	Paraffin Wax	Histo-Line Lab,OWax	Italy
5	Silver nitrate AgNo3	Sigma- Aldrich	Germany
٦	Chloroform	Scharlau	Spain
٧	Formalin	BDH	England
٨		Scharlau	Spain
٩	ملون هيماتوكسيلين وايسين Hemotoxyline and Eosin	BDH	England
10	Distilled Water		
11	عدة قياس تركيز IL-6	BIOSORURCE	EuropeS.A.
12	عدة قياس تركيز IL-17	BIOSORURCE	EuropeS.A.
13	Ibuprofen	Famar S.A	Greece

٢.٣ طرائق العمل Methods

Ibuprofen drug

١.٢.٣ عقار الإيبوبروفين

في هذه الدراسة تم استعمال عقار الإيبوبروفين Ibuprofen المنتج من قبل شركة (Famar S.A Greece لصالح Abbott Laboratories Ltd.,UK) ، كل عبوة تحتوي على 30 قرص كل قرص يحتوي على ٤٠٠ ملغم (وهي من الجرعة العلاجية المستخدمة للإنسان) ومنها حضرت الجرعة المطلوبة في الدراسة ثم جرعت الحيوانات بالعقار حسب اوزانها وبواقع جرعة ١٦٦ ملغم / كغم وحسب معادلة تحويل الجرعة العلاجية من الانسان الى الحيوان التي تم حسابها وفق (الصافي، ٢٠١٨) .

Preparation of leafe *M.*

٢.٢.٣ تهيئة أوراق نبات المورينجا

oleifera

تم شراء أوراق المورينجا من محلات بيع الاعشاب في محافظة كربلاء المقدسة وتم تشخيصها من قبل اساتذة مختصين بتصنيف النبات في جامعة كربلاء ، وكانت الأوراق سليمة لاتظهر عليها أي أعراض للمرض غسلت الأوراق بماء الحنفية ثلاث مرات للتخلص من أي غبار أو شوائب عالقة ، نزعنا منها الأجزاء غير المهمة ثم غسلت بماء مقطر (يازجي واخرون، ٢٠١٤)

ثم وضعت على أوراق الترشيح في جو المختبر وتقلب عدة مرات لضمان جفافها ، بعد التأكد من الجفاف التام تطحن بالمطحنة الكهربائية وتخزن باكياس مغلقة لحين الاستعمال .

٣.٢.٣ تحضير المستخلص المائي لأوراق نبات المورينجا اوليفيرا

Preparation of aqueous extract of *Moringa oleifera* leaves

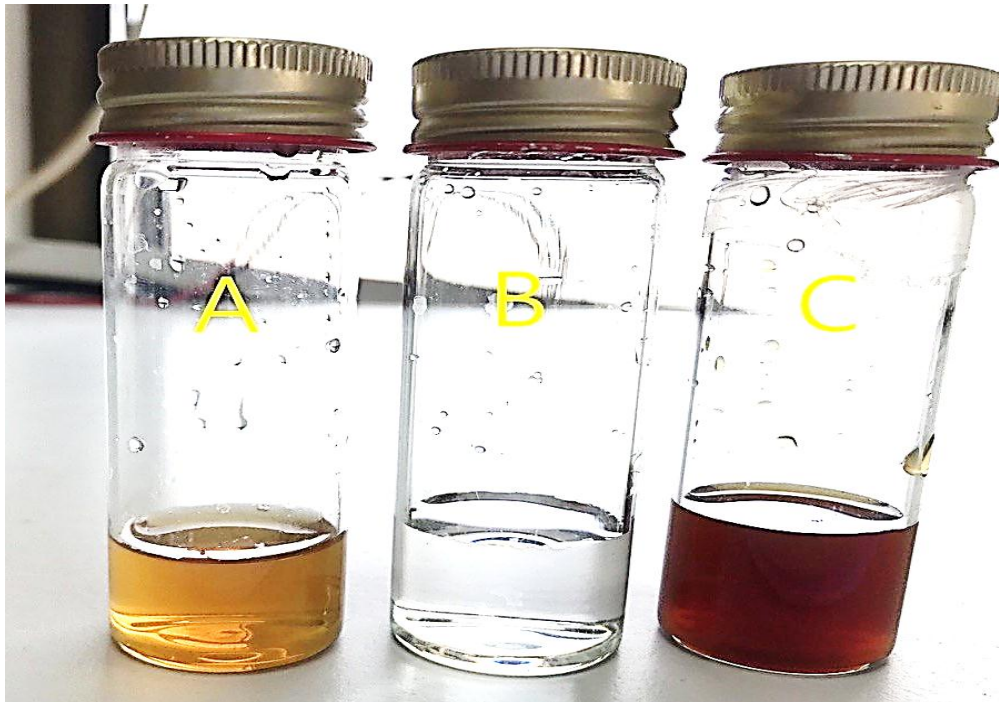
تم وزن ١٠٠ غم من مسحوق أوراق نبات المورينجا المجففة ومزجت مع ١٠٠٠ مل من الماء المقطر وسخن المزيج لمدة ساعتين عند درجة حرارة (٥٠°C) تم التصفية باستعمال قطع من الشاش ثم رشح بواسطة أوراق الترشيح (Whatman no.1) بعد ذلك وضع بجهاز الطرد

المركزي ، ثم جفف الراشح بواسطة الفرن الكهربائي على درجة حرارة (٤٥°م) للحصول على مستخلص جاف بشكل مسحوق ، وضع المسحوق في أنبوبة محكمة الغلق ومعتمة وحفظ لحين استعماله وكررت العملية عدة مرات للحصول على كمية كافية من المستخلص الجاف (Aritonang *et al.*, 2019).

٤.٢.٣ تخليق جسيمات الفضة النانوية باستخدام المستخلص المائي لأوراق المورينجا

Synthesis of Silver Nanoparticles using *M. oleifera* Leaves

اتبعت طريقة (Nahar *et al.*, 2020) باخذ ١ملي مولاري من نترات الفضة على درجة حرارة (٨٠°C) وتم تقطير المستخلص النباتي (٧غم من مستخلص النبات المجفف المجهز الى ١٠٠مل من الماء المقطر غير الايوني) فوقه ولمدة ساعة وبنسبة (محلول نترات الفضة ٨٠:مستخلص نباتي ٢٠ V/V) و (PH=7). تم ملاحظة بدأ التغيير اللوني حفظت في الظلام لمدة خمسة أيام الى ان تم استقرار اللون كما في الشكل (١-٣).



شكل (١-٣) تغيير لون المستخلص المائي لأوراق المورينجا أوليفيرا من الأصفر إلى البني المحمر الغامق. (A) محلول المستخلص المائي لأوراق المورينجا . (B) AgNO₃ فقط. (C) المستخلص المائي لأوراق المورينجا بعد التفاعل مع محلول 1 ملي مولاري عند ٢٥ درجة مئوية لمدة ٥ أيام

٥.٢.٣ تشخيص جسيمات الفضة النانوية المخلفة حيويًا

Characterization of Biosynthesized silver Nanoparticles

Fourier-transform infrared (FTIR)**١. مطياف الأشعة تحت الحمراء**

جفف المحلول النانوي ومزج مع بروميد البوتاسيوم KBr وبنسبة ١:١٠٠، عرض المزيج على جهاز مطياف الأشعة تحت الحمراء ضمن مدى ٥٠٠ إلى ٤٠٠٠ سم^{-١} تم هذا الفحص في وزارة العلوم والتكنولوجيا (Nayak *et al.*, 2020).

Scanning electron microscopy (SEM)**٢. المجهر الإلكتروني الماسح**

اجري فحص SEM لمحلل الفضة النانوية لمعرفة حجم وشكل الدقائق النانوية، اسقطت قطرة صغيرة من المحلول على شبكة نحاسية مغلقة بالكاربون Coated copper grid ثم تركت لتجف ثم عرضت على جهاز (Tescan Mira3, French) (Sabir *et al.*, 2022).

Atomic Force Microscopy (AFM)**٣. التشخيص باستخدام مجهر القوة الذرية**

استخدم مجهر القوة الذرية في فحص المركبات النانوية الحرة و عقار الايبوبروفين بعد تحميلهما على المركبات النانوية وقياس اقطار وحجوم وتجمعات الجزيئات النانوية ويمكنه تصوير طوبوغرافية السطح مع تكبير عالي للغاية ويقدم لنا توصيفاً ثنائي وثلاثي الأبعاد (Youssef *et al.*, 2019)، تم ارسال النماذج إلى وزارة العلوم والتكنولوجيا لغرض فحصها (Kutralam *et al.*, 2020).

Animals of the experiment**٦.٢.٣ حيوانات التجربة**

استعمل في هذه التجربة حيوانات الجرذان البيض وعددها (٧٠) جرذا منها (١٠) ذكور بالغة لحدوث الحمل فقط أما الإناث وعددها (٦٠) جرذ وهي ناضجة جنسياً والتي تم جلبها من كلية الصيدلة - جامعة كربلاء بمعدل أعمار (١٢) أسبوع وبمعدل أوزان (١٨٠) غم وللمدة من تشرين الأول ٢٠٢٢ ولغاية شباط ٢٠٢٣، تم وضع الذكور والإناث في أقفاص بلاستيكية منفصلة ذات اغطية معدنية مشبكة ابعادها (٤٨ سم طولاً و ٣٣ سم عرضاً و ١٨ سم ارتفاعاً) ولمدة اسبوعين قبل البدء بالتجربة للتأقلم والتأكد من حسن سلامتها الصحية وكونها غير حوامل، فُرشت أرضية الأقفاص بنشارة الخشب Wooden shave وضعت جميع الحيوانات تحت ظروف ملائمة من درجة حرارة تراوحت بين (٢٠-٢٥) م وتهوية مناسبة وعرضت إلى دورة ضوئية (١٢ ساعة ضوء: ١٢ ساعة ظلام) (El-Missiry and El Gindy, 2000). وقد تم الاعتناء بنظافة الأقفاص وتبديل نشارة الخشب كل ثلاثة أيام واعطيت الحيوانات العليقة الخاصة (Mixed Pellet) التي تم شراؤها من الأسواق المحلية، وقد زودت الحيوانات بالماء والغذاء بصورة حرة ومستمرة (Khalifa *et al.*, 1990).

The mating and timing of pregnancy**٧.٢.٣ التزاوج وتوقيت الحمل**

تم التزاوج عن طريق وضع اثنان من الإناث الناضجة جنسيا مع ذكر واحد بالغ في كل قفص طوال ساعات الليل وإلى صباح اليوم التالي ، وتمّ التأكد من حصول التزاوج اما عن طريق الفحص العياني وملاحظة وجود السداة المهبلية (Ehlers *et al.*, 1992) إذ تتكون هذه السداة المهبلية من مزيج من افرازات الغدد الحوصلية Vesicular glands والغدد المتجلطة Coagulatory glands للذكر (Waterman, 1976) ، أو أخذ مسحات مهبلية للكشف عن وجود النطف الذكرية إذ عد وجودها في المسحة علامة على حصول الحمل (De Rijk *et al.*, 2002). وبعدها تم عزل الاناث التي امتلكت السداة المهبلية وظهور النطف في المسحة المهبلية ووضعت في قفص لوحدها مزودة بالماء والعليقة لغرض إجراء التجارب اللاحقة عليها ، ويُعدّ اليوم الذي لوحظت فيه هو اليوم صفر من الحمل واليوم الذي يليه هو اليوم الاول من الحمل ، وعلمت الاقفاص وكتب عليها تاريخ الحمل.

Experiment

٨.٢.٣ تصميم التجربة

design

تضمنت التجربة استخدام ٦٠ من أنثى الجرذ الأبيض، قسمت الى ست مجموعات رئيسية وعولمت كالآتي :-

أولاً: المجموعة الأولى (مجموعة السيطرة) (G1): ضمت (١٠) من أنثى الجرذان الحوامل وجرعت بالمحلول الملحي الفسيولوجي.

ثانياً: المجموعة الثانية (G2): ضمت (١٠) من أنثى الجرذان الحوامل جرعت فمويا بعقار الإيبوبروفين Ibuprofen بتركيز ١٦٦ ملغم/كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل الى نهاية التجربة.

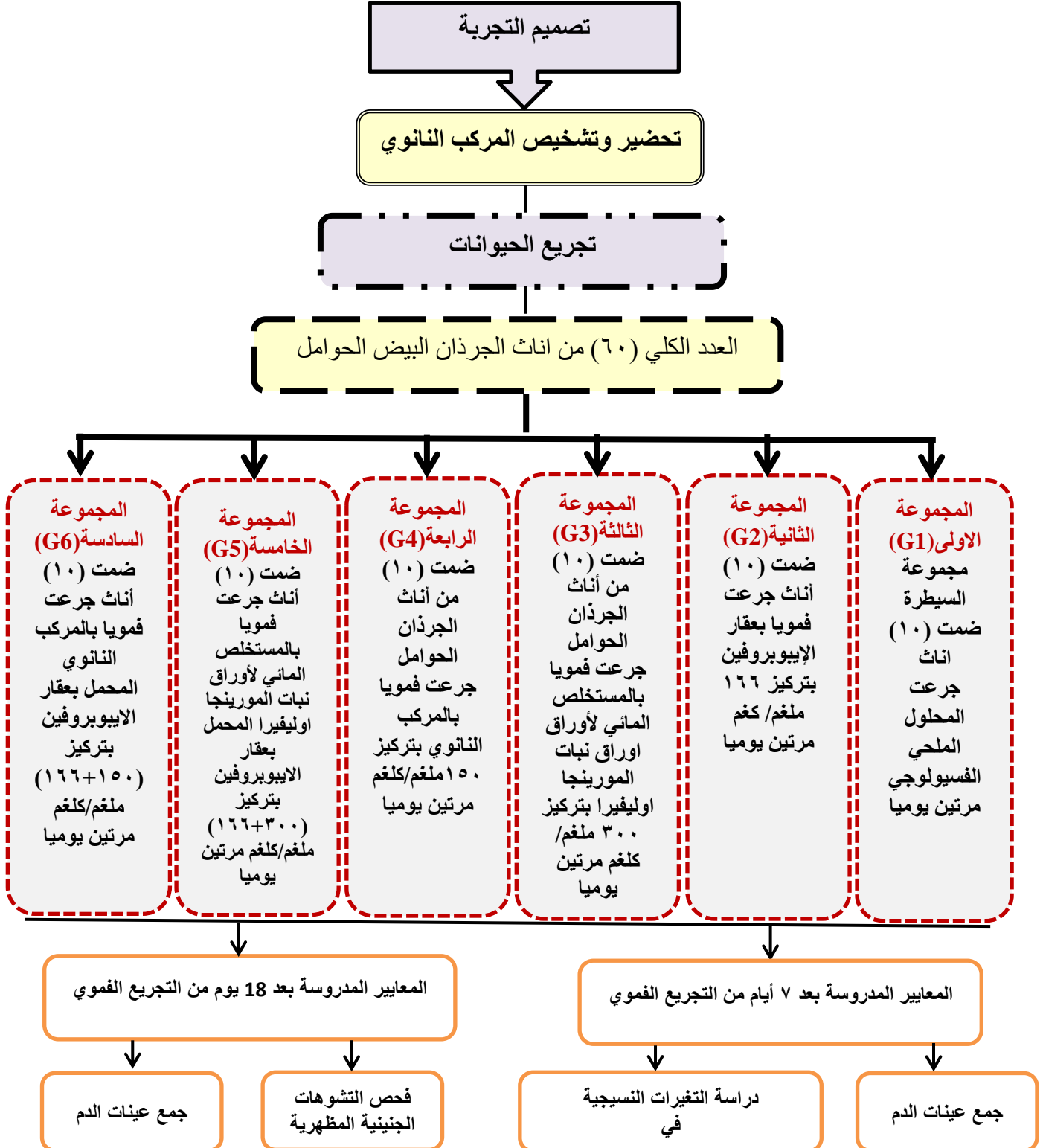
ثالثاً: المجموعة الثالثة (G3): ضمت (١٠) من أنثى الجرذان الحوامل جرعت فمويا بالمستخلص المائي لاوراق المورينجا اوليفيرا *Moringa Oleifera* بتركيز ٣٠٠ ملغم/كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل الى نهاية التجربة .

رابعاً: المجموعة الرابعة (G4): ضمت (١٠) من أنثى الجرذان الحوامل جرعت فمويا بالمركب النانوي بتركيز ١٥٠ ملغم/كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل الى نهاية التجربة .

خامساً: المجموعة الخامسة (G5): ضمت (١٠) من أنثى الجرذان الحوامل جرعت فمويا بالمستخلص المائي لاوراق المورينجا اوليفيرا *Moringa Oleifera* محمل بعقار الايبوبروفين Ibuprofen بتركيز (٣٠٠+١٦٦) ملغم/كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل الى نهاية التجربة .

سادساً: المجموعة السادسة (G6): ضمت (١٠) من أنثى الجرذان الحوامل جرعت فمويا بالمركب النانوي محمل بعقار الايبوبروفين Ibuprofen بتركيز (١٥٠+١٦٦) ملغم/كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل الى نهاية التجربة (Mohammed and Hawar,2022) .

جرعت اناث الجرذان البيض الحوامل في المجاميع المعاملة مرتين يوميا (صباحا ومساء) بوساطة أداة التجريب ، وقسمت كل مجموعة الى مجموعتين ثانويتين كل منهما تحوي ٥ اناث ضحي بها عند فترة الانغراس لمعرفة مواقع الانغراس في اليوم السابع من الحمل و في يوم ١٨ من الحمل لمعرفة تأثير المعاملات على الاجنة كما تم سحب الدم من الأناث الحوامل في يوم التضحية وكما موضح في الشكل (٢-٣).





شكل (٢-٣) مخطط تصميم التجربة

٩.٢.٣ التضحية بالحيوانات و جمع عينات الدم

Sacrificing animals and collecting blood samples

خدرت الإناث الحوامل بواسطة مادة الكلوروفوم Chloroform إذ وضعت في علبة محكمة الغلق تحتوي بداخلها على قطعة من القطن الطبي الحاوي على مادة التخدير الكلوروفورم إذ خدرت عن طريق استنشاق هذه المادة ، تم سحب عينات الدم من الحيوانات وبواقع ٥ مل من كل حيوان من القلب مباشرة بطريقة طعنة القلب (Heart Puncture) ، سحبت نماذج دم من الحيوانات باستعمال محاقن طبية نبيذه وبعدها تم وضع (٢مل) من الدم في أنابيب الاختبار التي تحتوي على مادة مانعة للتخثر Ethylene Diamin Tetraacetic Acid (EDTA) بعد أن حركت بشكل خفيف ليمتزج الدم بالمادة في الأنبوب لمنع تخثره لغرض إجراء الفحوصات الفسلجية وهي قياس معايير الدم والتي شملت قياس كل من (WBC و Hb و Lym) ، أما الـ (٣مل) المتبقية فوضعت في أنابيب خالية من أي مادة مانعة للتخثر (Gel Tubes) وتركت الأنابيب على حامل الأنابيب لمدة (١٥-٢٠) دقيقة في درجة حرارة المختبر ليتخثر الدم ثم وضعت في جهاز الطرد المركزي بسرعة ٣٠٠٠ دورة/دقيقة لمدة (٥-١٠) دقيقة لغرض فصل مصل الدم ، ووضعت الأمصال في أنابيب إيبندورف (Eppendorf tube) وحفظت في الثلاجة بدرجة حراره (٢٠-م°) (Pinon-Lataillade *et al.*, 1995) لإتمام الفحوصات المناعية والتي شملت الانترولوكينات IL-6 و IL-17 .

تم سحب الدم في الأيام السابع و١٨ من الحمل لمتابعة المعايير الدمية والمناعية في الإناث اثناء الحمل والتي تشمل: الفحوصات المناعية IL-6، IL-17 ومعرفة عدد خلايا الدم البيض WBC ونسبة هيوجلوبين الدم Hb ونسبة الخلايا اللمفاوية في الدم Lym.

١٠.٢.٣ تشريح الحيوانات وجمع الاجنة

Animal dissection and embryo collection

بعد التخدير ثبتت الإناث الحوامل على لوح التشريح وعند الخط الوسطي للجسم تم عمل شق طولي بمقص حاد من منطقة المخرج والى عظم القص بواسطة مقص تشريح وازيل الجلد والغشاء

البيرييتوني Peritonium المبطن للتجويف البطني Abdominal cavity واستخرج قرني الرحم الحاوي على الأجنة لغرض جمعها في اليوم السابع من الحمل ، ثم ازيلت الأغشية الجنينية واستخرجت الاجنة بواسطة أدوات التشريح في اليوم ١٨ من الحمل .

١١.٢.٣ فحوصات الدم Blood test

١.١١.٢.٣ تقدير الفحوصات الفسلجية

استخدم لغرض تحليل الدم جهاز تحليل الدم الذاتي (Automated cell counter) نوع (Swelap Alfa cell counter,Sweden) مبدأ عمل هذا الجهاز يعتمد على العد الألي لخلايا الدم المختلفة ، إذ تم وضع عينة الدم في الانبوبة الحاوية على مادة مانعة للتخثر (EDTA) في المكان المحدد في الجهاز ، وهذا الجهاز له مميزات عديدة كتقدير معايير الدم والمعروفة باختبار تعداد الدم الكامل (CBC) Complete Blood Count Test والتي شملت اعداد خلايا الدم البيض (WBC) وتقدير مستوى هيموجلوبين الدم (Hb) ونسبة الخلايا اللمفاوية في الدم (Lym) بدقه فائقة وباستخدام كمية قليلة من عينة الدم وبفتره زمنية قصيرة (٥ دقيقة) .

٢.١١.٢.٣ تقدير الفحوصات المناعية

طريقة عمل قياس تركيز IL-17 و IL-6.

- ١ . تم تحضير كل الكواشف ووضعها على مكان نظيف تحت درجة حرارة الغرفة
- ٢ . ثبتت الصفيحة Plate على مكان مستوي .
- ٣ . أضيف ١٠٠ مايكروليتر باستخدام الماصة الدقيقة Micropipette من دارئ الحضان Incubation buffer إلى كل حفرة Wells
- ٤ . أضيف ١٠٠ مايكروليتر من المحلول القياسي (Calibrators) محلول السيطرة (Control) العينات (Sample) إلى كل الحفر Wells .
- ٥ . أضيف ٥٠ مايكروليتر من محلول الاقتران conjugate إلى كل حفرة Wells .
- ٦ . حضنت لمدة ٢ ساعة تحت درجة حرارة الغرفة محمول على هزاز الأطباق المناعية (Shaker) عند rpm700 = 100 rpm .
- ٧ . تم إزالة السائل الزائد من كل حفرة .
- ٨ . غسلت الصفيحة ثلاثة مرات خلال :
 - أضيف ٠.٤ مل من محلول الغسل إلى كل حفرة.
 - إزالة كل المكونات من الحفر .
- ٩ . أضيف ٢٠٠ مايكروليتر من محلول الاقتران substrate المحضر حديثا إلى كل حفرة لمدة ١٥

دقيقة متبوع بغسل الحفر .

١٠ . حضنت الصفيحة لمدة ٣٠ دقيقة تحت درجة حرارة الغرفة محمول على هزاز الأطباق المناعية Shaker عند rpm700 +100 rpm بالظلام .

١١ . أضيف ٥٠ مايكروليتر من محلول الايقاف (Stop solution) إلى كل حفرة .

١٢ . يقرأ طيف الامتصاصية عند طول موجي nm 450

١٢.٢.٣ التحضيرات النسجية Histological preparations

تم حفظ عينة الرحم الحاوية على الاجنة بعمر سبعة أيام من الحمل بعد استئصالها من الحيوان في محلول الفورمالين بتركيز ١٠% (فورمالديهايد ٣٨% ١٠٠مل في ٩٠٠ مل ماء حنفية) وبعد ٤٨ ساعة استخرجت من الفورمالين لغرض اجراء التحضيرات النسجية عليها وغسلت عدة مرات بالماء وحسب طريقة (Suvarna *et al.*, 2018) وكالاتي :-

١.١٢.٢.٣ الانكاز والترويق Dehydration and Clearing

تم سحب الماء من النسيج وذلك بتمرير العينات في سلسلة تراكيز تصاعدية من الكحول الايثيلي (٧٠%، ٨٠%، ٩٠%، ١٠٠%، ١٠٠%) ولمدة ساعتين في كل تركيز بعدها روقت النماذج بوضعها في الزايلين لمدة خمس دقائق.

٢.١٢.٢.٣ الارتشاح Infiltration

بعد الانتهاء من عملية الترويق نقلت النماذج الى أواني زجاجية حاوية على خليط من شمع البرافين Paraffin wax ذي درجة انصهار ٥٧-٦٠ م المنصهر والمرشح والزايلين بنسبة ١:١ لمدة ساعة داخل فرن كهربائي درجة حرارته ٦٠ م وذلك لإبقاء الشمع منصهراً ولضمان تمام عملية التشريب الكامل للنماذج بالشمع نقلت بعدها إلى قناني زجاجية حاوية على شمع البرافين ووضعت داخل الفرن لمدة ساعتين ثم نقلت مرة اخرى إلى قناني حاوية على شمع البرافين لمدة ساعتين داخل الفرن ايضاً.

٣.١٢.٢.٣ الطمر Embedding

تم عمل قوالب من الشمع حاوية على نماذج العينات وذلك بصب الشمع في قوالب حديدية خاصة طمرت فيها النماذج وتركت في درجة حرارة المختبر لتتصلب ثم فصلت عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها.

٤.١٢.٢.٣ التشذيب والتقطيع Trimming and Sectioning

شذبت قوالب الشمع الحاوية على النماذج بمشرط حاد ثم تم تثبيت القالب الشمعي لغرض التقطيع في جهاز المشراح اليدوي الدوار Rotary Microtome وقطعت النماذج وبسمك (٥)

مايكروميتر، ثم حملت اشربة المقاطع على شرائح زجاجية Slides نظيفة بعد ان وضعت في حمام مائي درجة حرارته ٤٥-٥٠ م لمدة دقيقة- دقيقتين لضمان فرش المقاطع بعدها تركت على صفيحة ساخنة Hot Plate لتجف بدرجة حرارة ٣٧ م بعد ذلك تركت بدرجة حرارة المختبر لليوم التالي .

٥.١٢.٢.٣ التصبغ Staining

استعملت الملونات التالية لتلوين المقاطع النسجية :-

١.٥.١٢.٢.٣ صبغة هيماتوكسيلين هارس Harris' Hematoxylin

وهو ملون قاعدي عام استعمل لتلوين النواة بلون ازرق غامق Dark blue ، ومكوناته هي:

جدول (٣-٤) المواد المطلوبة في تحضير صبغة هيماتوكسيلين هارس

ت	المادة	الكمية
١	مسحوق الهيماتوكسيلين	٢.٥ غم
٢	كحول ايثيلي مطلق	٢٥ مل
٣	شب البوتاسيوم $AlK(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$ او شب الامونيا $NH_4AI(SO_4)_2 \cdot 12H_2O$	٥٠ غم
٤	ماء مقطر دافئ	٥٠٠ مل
٥	أوكسيد الزئبقيك الأحمر Red mercuric oxide	١.٢٥ غم
٦	حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	٢٠ مل

حضر الملون حسب الخطوات التالية واعتمادا على طريقة (Suvarna *et al.*, 2018) اذيب الهيماتوكسيلين بالكحول المطلق ثم اضيف إليه الشب المذاب بالماء المقطر الدافئ وضع المزيج على النار حتى الغليان ثم اضيف اليه أوكسيد الزئبقيك الأحمر ، برد مباشرة بوضع الدورق الذي يحوي المزيج بالماء البارد واضيف إليه حامض الخليك الثلجي ورشح الخليط قبل الاستعمال .

٢.٥.١٢.٢.٣ صبغة الايوسين الكحولي Eosin stain

يستخدم لتلوين البروتينات في الساييتوبلازم و كذلك تلوين الكولاجين والألياف العضلية لفحصها تحت المجهر ومكوناته هي :-

جدول (٣-٥) المواد المطلوبة في تحضير صبغة الايوسين

ت	المادة	الكمية
١	مسحوق الايوسين	١ غم
٢	كحول ايثيلي بتركيز ٧٠%	٩٩ مل
٣	حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	١ مل

حضر الملون حسب الخطوات التالية واعتمادا على طريقة (Suvarna *et al.*, 2018). اذيب الايوسين في الكحول بشكل جيد ثم اضيف إليه حامض الخليك الثلجي ورشح قبل الاستعمال في اليوم التالي. لونت المقاطع النسجية باستعمال ملون الهيماتوكسلين ايوسين وكما يلي :-

١- وضعت المقاطع النسجية داخل فرن بدرجة ٦٠ م° لمدة خمس دقائق ثم ازيل الشمع من الشرائح باستعمال الزايلين وعلى مرحلتين ولمدة خمس دقائق لكل مرحلة ثم مررت بسلسلة تنازلية من الكحول الايثيلي ابتداءً (١٠٠%، ١٠٠%، ٩٠%، ٨٠%، ٧٠%) لمدة خمس دقائق لكل تركيز .

٢- وضعت الشرائح الزجاجية الحاوية على المقاطع النسجية في ملون الهيماتوكسلين هارس ولمدة خمس دقائق .

٣- غسلت بالماء الجاري لمدة عشر دقائق.

٤- لونت بملون الايوسين لمدة سبع دقائق.

٥- غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين.

٦- نقلت بعدها إلى سلسلة تصاعدية من الكحول الايثيلي (٧٠%، ٨٠%، ٩٠%، ١٠٠%)، نقلت بعدها إلى سلسلة تصاعدية من الكحول الايثيلي (٧٠%، ٨٠%، ٩٠%، ١٠٠%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ما عدا التركيز الأخير وضعت فيه لمدة خمس دقائق ثم روقت بالزايلين لمدة ثلاث دقائق .

٣.١٢.٢.٣ Mounting الارساء او التحميل

بعد اكمال خطوات التلوين بالملونات المختلفة أجريت عليها عملية التحميل باستعمال Dibutylphthalate Polystyrene Xylene (DPX) لتثبيت اغطية الشرائح الزجاجية ثم تركت بدرجة حرارة المختبر لمدة (٢٤) ساعة لتجف بعدها تم فحصها بالمجهر الضوئي .

٣.١٢.٢.٣ Microscopic study and photography الفحص والتصوير المجهرى

تم فحص الشرائح الزجاجية لتحديد التغيرات في مقاطع الانسجة المدروسة وتصويرها باستخدام المجهر الضوئي نوع MEIJI light microscope والمزود بكاميرا رقمية نوع Canon عالية الدقة.

٣.٣ التحليل الاحصائي Statistical analysis

تم اجراء التحليل الاحصائي للتجربة وفق التصميم العشوائي الكامل لدراسة (دراسة جنينية مناعية لتأثير عقار الايبوبروفين المحمل على المركب النانوي الأخضر في إناث الجرذان البيض الحوامل) ، إذ استخدم تحليل التباين واختيار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستخدام اختبار الفرق المعنوي الاصغر (LSD) Least Significant Differences تحت مستوى معنوية ($P < 0.05$) (الساهوكي ووهيب، ١٩٩٠).

الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

Results and Discussion

١.٤ تأثير المعاملات على انغراس الكيس الأرومي في قرني الرحم لإناث الجرذان

الحوامل في اليوم السابع من الحمل

أظهرت نتائج المقاطع النسجية الملونة بصبغة الهيماتوكسلين-الايوسين المأخوذة من مواقع الانغراس Implantation sites لإناث جرذان مجموعة السيطرة Control كما موضح في الشكل (٤-١) وفيما يتعلق بتكوين النسيج الساقطي Decidual tissue إذ اتصفت خلايا السدى Stromal cells ببطانة الرحم Endometrium بتحويلات مهمة لتتحول الى نسيج ساقطي والتي تعتبر دليل مهم على نجاح الانغراس في الجزء المضاد للمساريق الرحمي Antimesometrial side ويمكن تحديد أربع مناطق رئيسة كما موضح في الشكل (٤-١) .

❖ منطقة النسيج الساقطي الابتدائي (PDZ) Primary Decidual Zone خلايا النسيج الساقطي تكون مكتنزة ومتراسة بأحكام والتي تحيط بالكيس الأرومي Blastocyst وبطانة الرحم ولذلك انعدم وجود الأوعية الدموية Blood Vessels بين خلايا هذه المنطقة.

❖ منطقة النسيج الساقطي الثانوي (SDZ) Secondary Decidual Zone وهي المنطقة الواقعة بين النسيج الساقطي الابتدائي والمنطقة غير المتميزة Undifferentiated Zone (UZ) وإن أهم ملاحظ في هذه المنطقة هو وفرة الأوعية الدموية ووجود فسخ ببنية ما بين الخلايا.

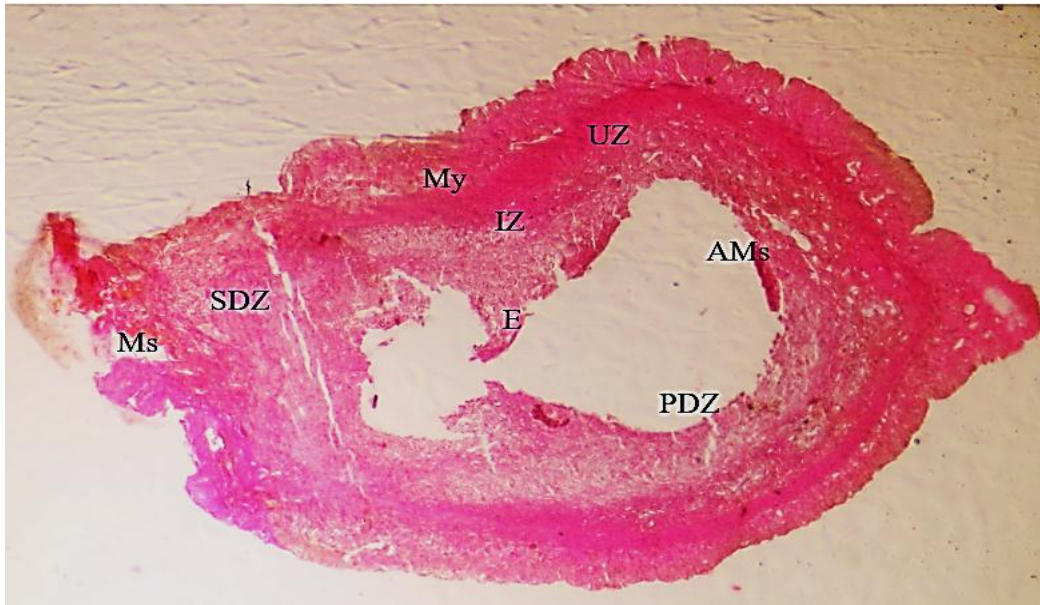
❖ منطقة الانغراس (IZ) Implantation Zone وهي منطقة صغيرة محيطة بالجنين وملاصقة له في جهة بطانة الرحم المضادة للمساريق الرحمي.

❖ المنطقة غير المتميزة (UZ) Undifferentiated Zone والتي يكون موقعها بين منطقة النسيج الساقطي الثانوي والطبقة العضلية للرحم وتكون خلاياها صغيرة بالحجم مقارنة بطبقة النسيج الساقطي الابتدائي والثانوي.

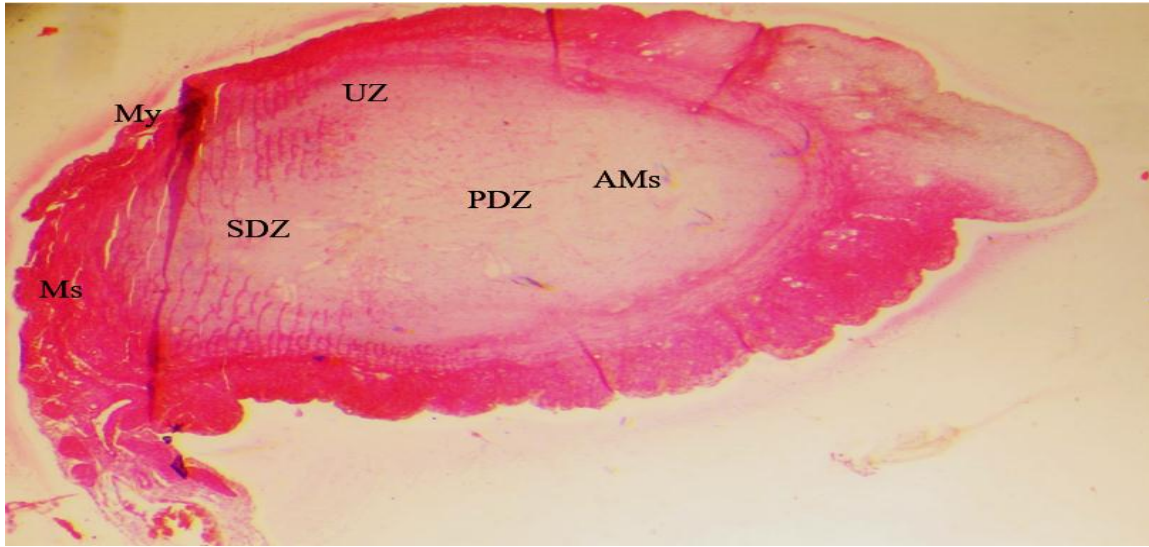


شكل (١-٤): مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل يوضح توزيع المناطق الرئيسية للنسيج الساقطي في بطانة الرحم وحصول التفاعل الساقطي، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (UZ) منطقة غير متمايضة، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMs) الجهة المضادة للمساريق الرحمي، (My) الغلالة العضلية للرحم. ملون H&E - 4 X

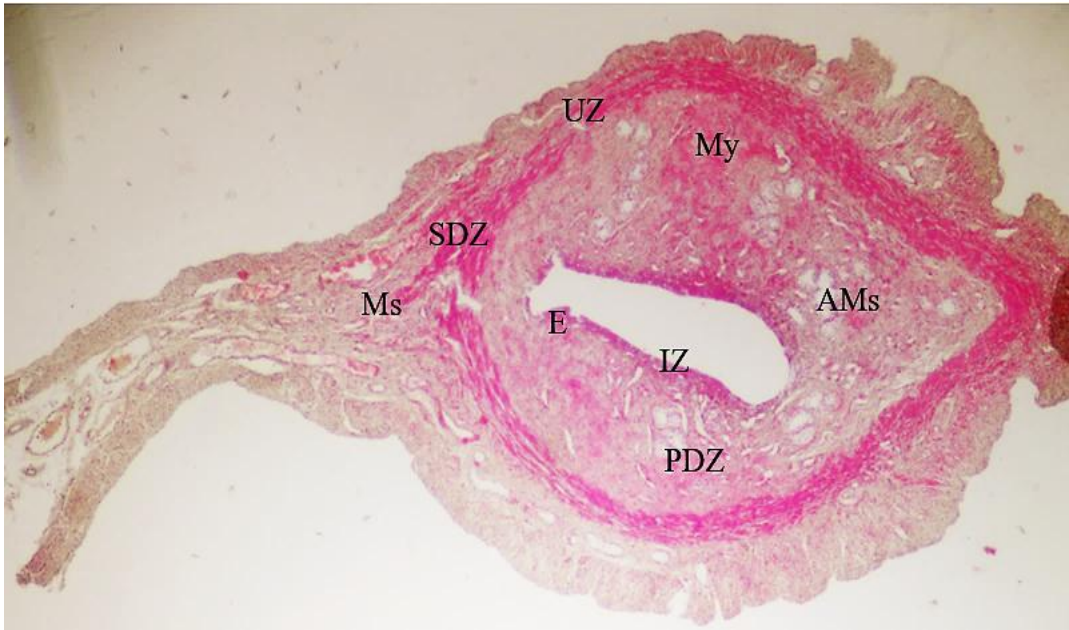
اظهرت المجاميع المعاملة بالايوبروفين بتركيز ١٦٦ ملغم/كغم وبالمستخلص المائي لأوراق نبات المورينجا اوليفيرا بتركيز ٣٠٠ ملغم/كغم والمعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا اوليفيرا المحمل بعقار الايوبروفين بتركيز (٣٠٠+١٦٦) ملغم/كغم لليوم السابع من الحمل نتائج مشابهة لما موجود في الحمل الطبيعي وكما موضح في الاشكال (٢-٤) (٣-٤) (٤-٤) على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة (١-٤).



شكل (٢-٤): مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالايوبروفين بتركيز ١٦٦ ملغم/كغم ويلاحظ توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (IZ) منطقة الانغراس، (UZ) منطقة غير متمايضة، (E) الجنين (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMs) الجهة المضادة للمساريق الرحمي (My) الغلالة العضلية للرحم. ملون H&E - 4 X

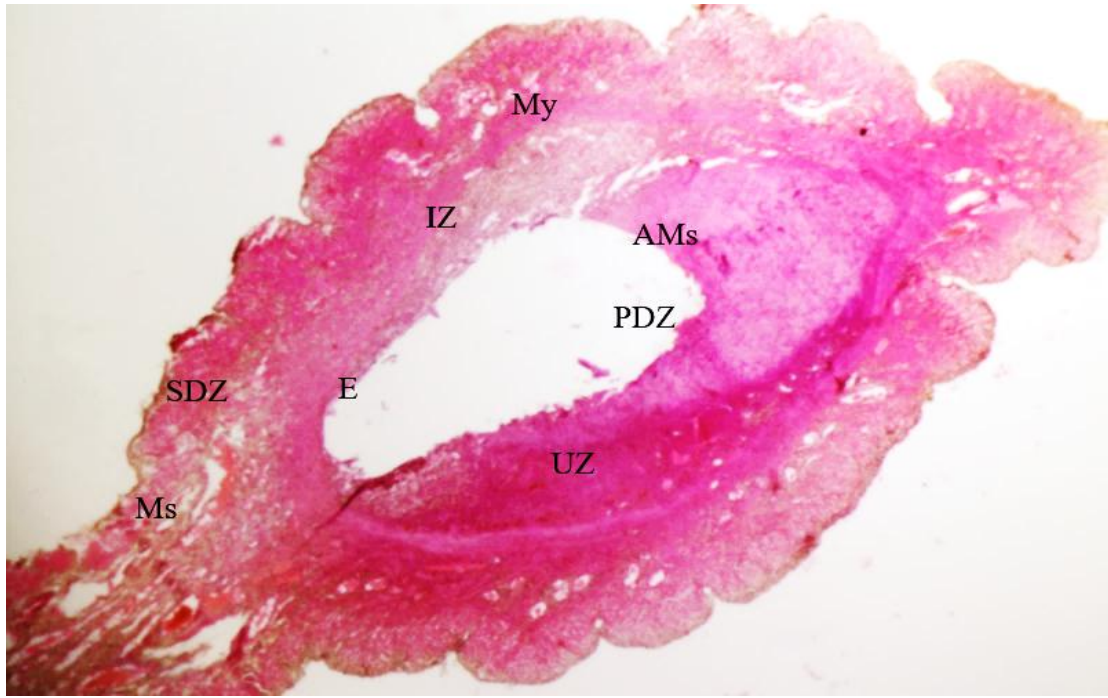


شكل (٤-٣): مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا اوليفيرا بتركيز ٣٠٠ ملغرام/ كيلوغرام ويلاحظ توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (UZ) منطقة غير متميزة ، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMs) الجهة المضادة للمساريق الرحمي ، (My) الغلالة العضلية للرحم . ملون H&E - 4 X.

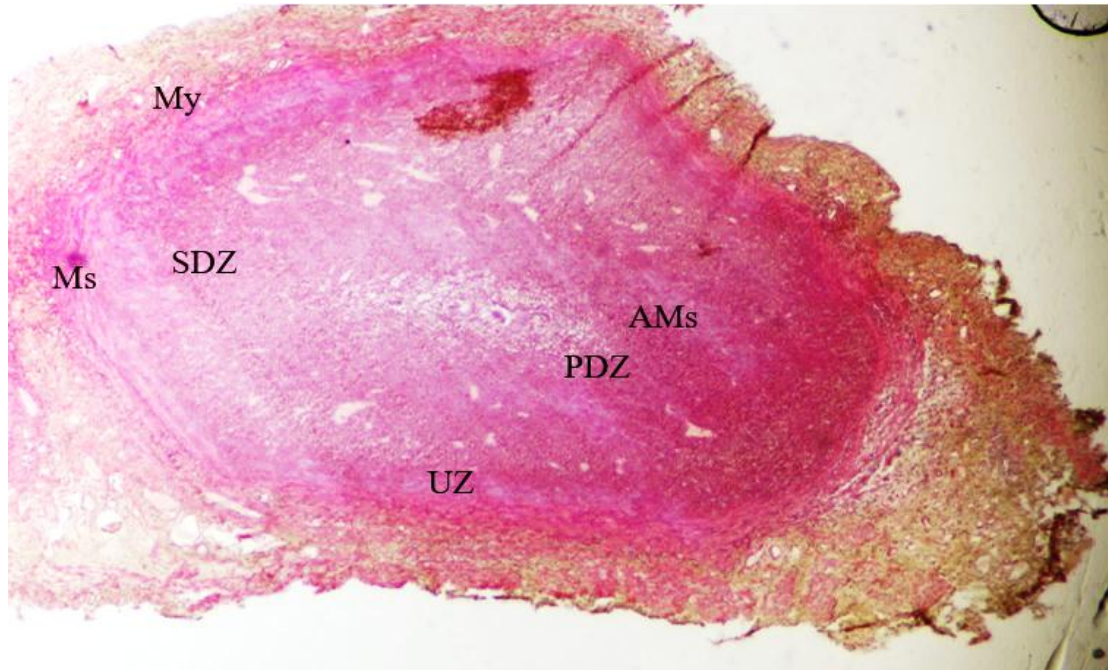


شكل (٤-٤): مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا اوليفيرا المحمل بعقار الايبوبروفين بتركيز (٣٠٠+١٦٦) ملغرام/ كيلوغرام ويلاحظ توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (IZ) منطقة الانغراس ، (UZ) منطقة غير متميزة، (E) الجنين، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMs) الجهة المضادة للمساريق الرحمي ، (My) الغلالة العضلية للرحم . ملون H&E - 4X.

بينت نتائج الدراسة الحالية ان الكيس الأرومي المعاملة بتقنية النانو أظهرت إن عملية الانغراس لم تتأثر كما موضح في الشكل (٤-٥) (٤-٦) مقارنة بمجموعه السيطرة (الشكل ٤-١) .



شكل (٤-٥): مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالمركب النانوي بتركيز ١٥٠ ملغرام/كيلوغرام ويلاحظ توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم، منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (IZ) منطقة الانغراس ، (UZ) منطقة غير متمايضة ، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMs) الجهة المضادة للمساريق الرحمي ، (My) الغلالة العضلية للرحم . ملون H&E - 4 X .



شكل (٤-٦): مقطع مستعرض لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع من الحمل معاملة بالمركب النانوي محمل بعقار الايبوبروفين بتركيز (١٥٠+١٦٦) ملغرام/كيلوغرام ويلاحظ توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم، منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (IZ) منطقة الانغراس ، (UZ) منطقة غير متمايضة، (E) الجنين، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (AMs) الجهة المضادة للمساريق الرحمي ، (My) الغلالة العضلية للرحم . ملون H&E - 4 X .

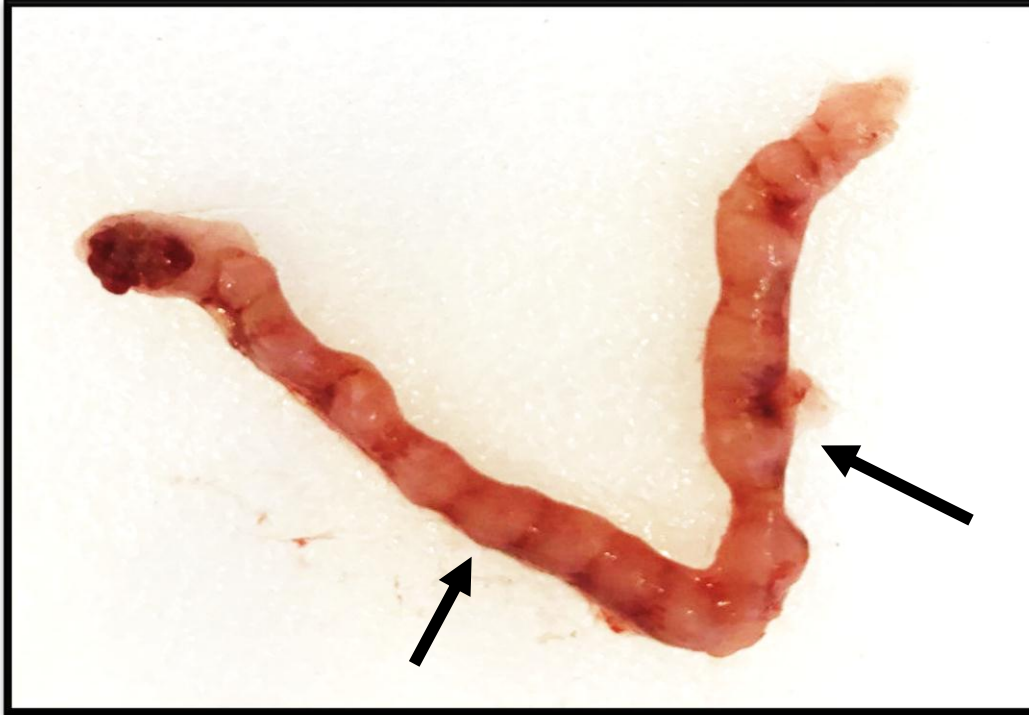
في الجدول (٤-١) أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن معدل عدد الأجنة ٨-٩ في جميع المجموع ماعدا (G4,G6) كان فيها انخفاض بعدد الاجنة.

جدول (٤-١) يوضح تأثير المعاملات على عدد اجنة الجرذان الحوامل في اليوم السابع من الحمل .

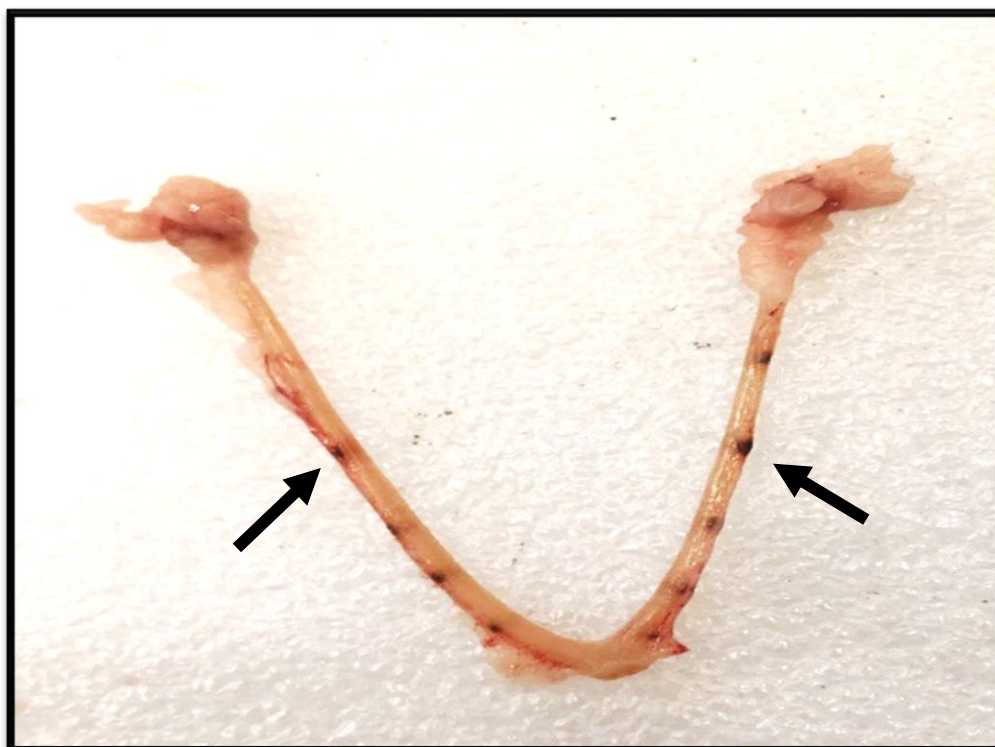
(G6) MoNPs+IBU مركب المورينجا النانوي المحمل بعقار الايوبروفين	(G5) Mo+IBU مستخلص أوراق المورينجا المحمل بعقار الايوبروفين	(G4) MoNPs مركب المورينجا النانوي	(G3) Mo مستخلص أوراق المورينجا	(G2) IBU الايوبرو فين	(G1) Control السيطرة	المجموع الاجنة ± الخطأ القياسي
5.6 1.44 B	9.2 2.33 A	6.6 0.51 B	9.4 0.51 A	8.2 0.97 A	10.0 0.55 A	عدد الاجنة ± الخطأ القياسي

الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية افقياً عند مستوى $P<0.05$

أظهر رحم الجرذان الحوامل في اليوم السابع من الحمل لمجموعة السيطرة والمجموعات المعاملة بالايوبروفين ومستخلص أوراق المورينجا والمركب النانوي لأوراق المورينجا توزيعاً منتظم للأجنة وعدم تسجيل أي مواقع للادمصاص كما موضح في الشكل (٤-٧) ، بينما كان هناك ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في اعداد الاجنة المدمصة لدى الجرذان الحوامل في المجموعتين المعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا المحمل بعقار الايوبروفين وبالمركب النانوي المحمل بعقار الايوبروفين كما في الاشكال (٤-٨)(٤-٩) .



شكل (٤-٧) حالة طبيعية لقرني الرحم خلال اليوم السابع من الحمل من مجموعة السيطرة



شكل (٤-٨) قرني الرحم خلال اليوم السابع من الحمل من المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا بتركيز ٣٠٠ ملغم/كغم المحمل بعقار الايبوبروفين بتركيز ١٦٦ ملغم/كغم يلاحظ فيها ادمصاص الاجنة وعدم اكتمال النمو



شكل (٤-٩) قرني الرحم خلال اليوم السابع من الحمل من المجموعة المعاملة بمركب المورينجا النانوي بتركيز ١٥٠ ملغم/كغم المحمل بعقار الايبوبروفين بتركيز ١٦٦ ملغم/كغم يلاحظ فيها ادمصاص الاجنة وعدم اكتمال النمو

نظراً لأن الإيبوبروفين هو أحد أكثر مضادات الالتهاب غير الستيرويدية استخداماً فمن المعروف أنه يستخدم حتى من قبل النساء الحوامل ، عندما يحتجن إلى التعامل مع الألم ، أظهرت عدد من الدراسات ان استهلاك الإيبوبروفين من قبل النساء الحوامل تصل نسبته إلى ٣٠٪ تصنف إدارة الغذاء والدواء (FDA) الإيبوبروفين والنابروكسين خلال الثلثين الأولين من الحمل لم تُظهر اي خطر على الجنين النامي (Lenoir *et al.*, 2020) ، ان تكوين المشيمة والحفاظ على الحمل هو أمر لاغنى عنه لنجاح الحمل وهو مطابق لما نتج عن دراستنا الحالية ولم يلاحظ أي فرق بين مجموعة السيطرة والمجاميع المعاملة (Cheng *et al.*, 2023) ، يعد تكوين النسيج الساقطي في وقت مبكر من الحمل الذي يبدأ عادة بالنمو والتكوين المناسبين لبطانة الرحم من اجل غرس الكيس الأرومي الضرورية لحماية وسلامة الام من غزو الارومة الغذائية (Sroga *et al.*, 2012; Vinketova *et al.*, 2016; Ghassan *et al.*, 2023) كما اشار إلى ذلك كلا من (Pijnenborg *et al.*, 2011; Al-Mahmood.,2015) الذين اوضحوا أيضا إن الخلايا الغذائية وهجرتها تلعب دورا مهما كأحد العوامل المهمة في نجاح الحمل وديمومته ، إن أحد علامات الحمل المهمة تشكيل النسيج الساقطي خاصة في الحيوانات ذات المشيمة الدموية كما ذكرنا (Fonseca *et al.*, 2012; Chavan *et al.*, 2016) ، أن أي نجاح لعملية الغرس وتطور الجنين يرتبط ارتباطاً وثيقاً بتكوين الأنسجة الساقطة وبعدها من المتغيرات التي تحدث فيه .

إن النتائج التي تم الحصول عليها من مجموعات الجرذان المعاملة لليوم السابع من الحمل ومقارنتها بالمتغيرات التي حدثت في النسيج الساقط لنفس المدة في مجموعة السيطرة تبين بوضوح الخطوات والمراحل الطبيعية التي يكون للنسيج الساقطي دورا مهما فيها ، حتى في حالة تكوينها أثناء النمو من الجنين في الفترات اللاحقة وهذه تظهر في الحمل الطبيعي في الجرذان (Wooding and Burton, 2008; Li *et al.*, 2017) ، في هذه الدراسة ينعكس تسلسل الأحداث من الانغراس الناجح في ظهور النسيج الساقط في اليوم السابع من الحمل في الجانب المضاد المساريقي الرحمي (Fonseca *et al.*, 2009) ، هذا يتوافق مع ما ذكر في الدراسات (Chavan *et al.*, 2016; AL-Safy and Yasear, 2018) على إن أهمية حركة الجنين من الجهة المضادة للمساريق الرحمي إلى جهة المساريق الرحمي ويتم تمييزه على أنه يقع في منطقة مثانة في بطانة الرحم بين الجنين المغروس حديثاً والذي يعمل كقطب واحد والطبقة العضلية للرحم والتي تعمل كقطب آخر ، يعد مثلث مساريق الرحم مهما في فترة الانغراس للجنين وذلك لكونه قريباً من مصادر إمداد الدم والتغذية من جانب الأم والذي يأتي عبر الشرايين الرحمية وفروعها عن طريق الشرايين الحزونية (Michael and Papageorghiou, 2008; Al-Zubaidi and Al-Safy, 2022) ، التوازن بين هرموني البروجسترون والإستروجين يزيد من عدد الخلايا الليفية في بطانة الرحم والتي تكون

متميزة شكلياً وظيفياً لتكون جاهزة لغرس الكيس الأرومي في الجرذان والفئران (Ojosnegros *et al.*, 2021; Cheng *et al.*, 2023).

عادة ما يؤدي انغراس الكيس الأرومي وفي كلا النوعين من الحيوانات أعلاه إلى تفاعل ساقطي في الجانب المضاد للمساريق الرحمي من بطانة الرحم حيث يرتبط الكيس الأرومي بها في البداية (AL-Safy and Yasear, 2018)، بعد ارتباط الكيس الأرومي سيكون هناك غزو خلايا الأرومة الغاذية التي تحفز الأرومات الليفية لخلايا السدى في الجهة المضادة للمساريق الرحمي للتمايز وتصبح منطقة النسيج الساقطي الابتدائي Primary decidual zone، كما ذكر في الدراسة الحالية والدراسات السابقة، تتميز منطقة النسيج الساقطي الابتدائي بغياب الأوعية الدموية والتلامس الوثيق بين الخلايا الساقطة عن طريق الاتصالات المحكمة Tight junctions التي تم ملاحظتها في الدراسات السابقة بالمجهر الإلكتروني (Blois *et al.*, 2011; Favaron *et al.*, 2011; Sroga *et al.*, 2012).

أثناء الحمل تحتاج الأمهات إلى الحصول على إمدادات كافية من العناصر الغذائية لتحسين حالتهم الصحية وكذلك نمو الجنين (Koletzko *et al.*, 2019)، يوفر مستخلص المورينجا للمرأة الحامل إمدادات وفيرة من المغذيات الدقيقة بما في ذلك الحديد وفيتامين A وفيتامين C والسيلينيوم أثناء الحمل كان من المعروف أن نباتات المورينجا تحتوي على الكثير من المغذيات الدقيقة والمغذيات الكبيرة لذلك أطلق عليها الباحثون اسم الشجرة المعجزة (Fuglie, 1999).

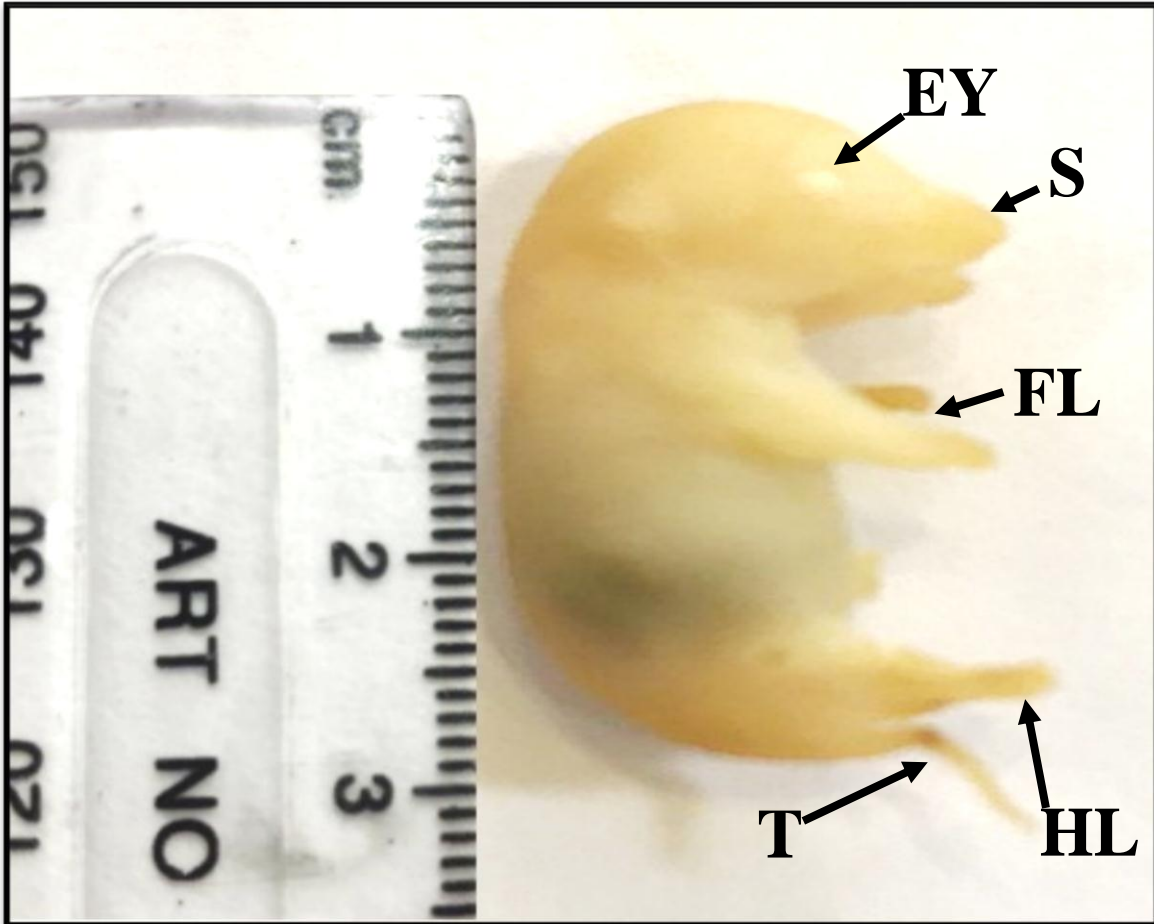
بينت نتائج الدراسة الحالية انه لم يظهر أي ضرر في خلايا سدى الرحم أو تلف في غدة الرحم أو غزو للخلايا الالتهابية ووفقاً للفحص النسيجي لبطانة الرحم وعضل الرحم لم يكن هناك اختلاف واضح بين أي من المجموعات (Obediah and Paago, 2018)، إذ أفاد العديد من الباحثين على ان نبات المورينجا مفيد للحمل (Sindhu *et al.*, 2013)، فإن إعطاء مستخلصات المورينجا يحسن الحالة الغذائية للأم ويؤثر على المشيمة وتزويد الجنين بالعناصر الغذائية (Black *et al.*, 2013; Wasonowati *et al.*, 2019).

كشفت هذه الدراسة ان الجرذان التي جرعت فمويًا بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا اوليفرا المحمل بعقار الايوبروفين بتركيز (300+166) ملغرام / كيلوغرام خلال الأيام السبعة الأولى من الحمل زاد المستخلص من العضلات الملساء لرحم الجرذ مما أدى الى الانكماش ومنع تكوين النسيج الساقط وبالتالي فشل في انغراس الاجنة وكذلك زيادة في ادمصاص الاجنة وهذا ماحدث لبعض الاجنة من المجموعة مقارنة بمجموعة السيطرة وهو ما أفادت به الدراستين (Shukla *et al.*, 1988; Mekonnen, 2002)، أن AgNPs يقلل من عدد الخلايا ويعزز موت الخلايا المبرمج في كتلة الخلايا الداخلية ICM وخلايا الاديم الظاهر (TE) Trophoctoderm من الكيسات الأريمية للجرذان وهذا مايتفق مع دراسة (P.W. Li *et al.*, 2010) أظهرت الكيس الأرومي التي عوملت بـ AgNPs زيادة كبيرة في موت

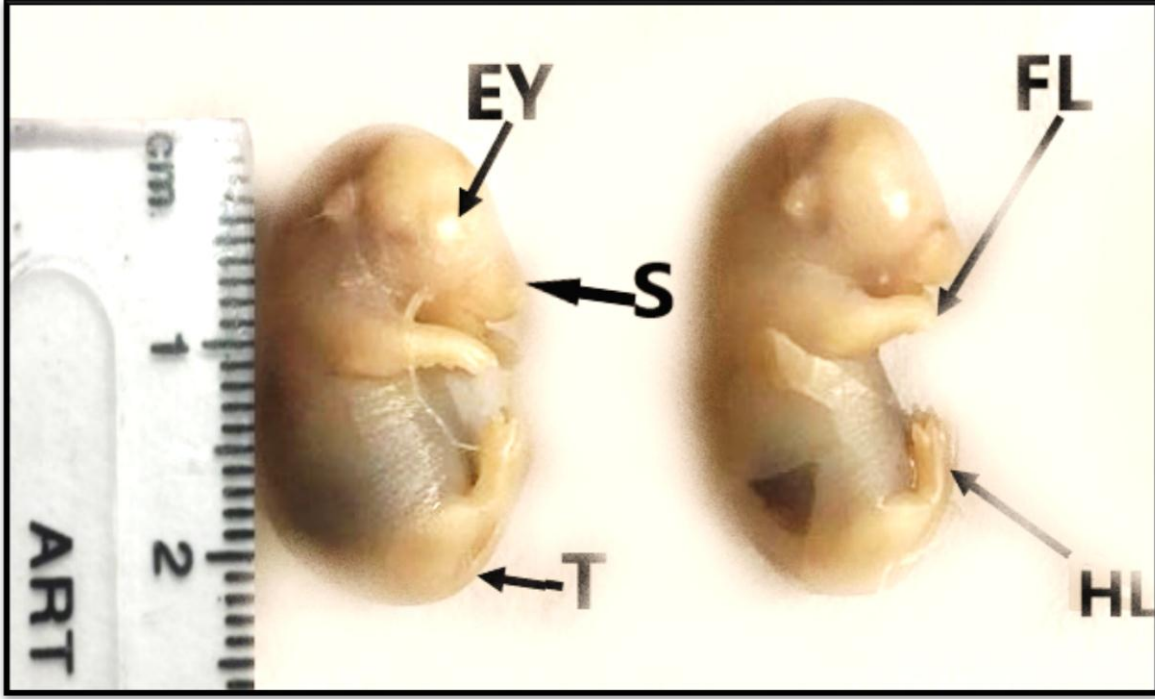
الخلايا المبرمج وانخفاض مماثل في إجمالي عدد الخلايا ، الأهم من ذلك كان معدل نجاح غرس الأكياس الأريمية المعاملة باستخدام AgNPs أقل من نظيرتها في مجموعة السيطرة، تظهر نتائجنا أن AgNPs يمنع تكاثر الخلايا الجنينية أثناء مرحلة الكيس الأرومي في الغالب ، أشارت بعض الدراسات السابقة إلى أن الجسيمات النانوية تحفز السمية الخلوية عن طريق توليد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) Reactive Oxygen Species وبالتالى زيادة الإجهاد التأكسدي داخل الخلايا ويعتمد مستوى (ROS) على التركيب الكيميائي للجسيمات النانوية (Nel *et al.*, 2006).

٢.4 تأثير المعاملات على المظاهر العيانية لاجنة اناث الجرذان بعمر ١٨ يوم من الحمل

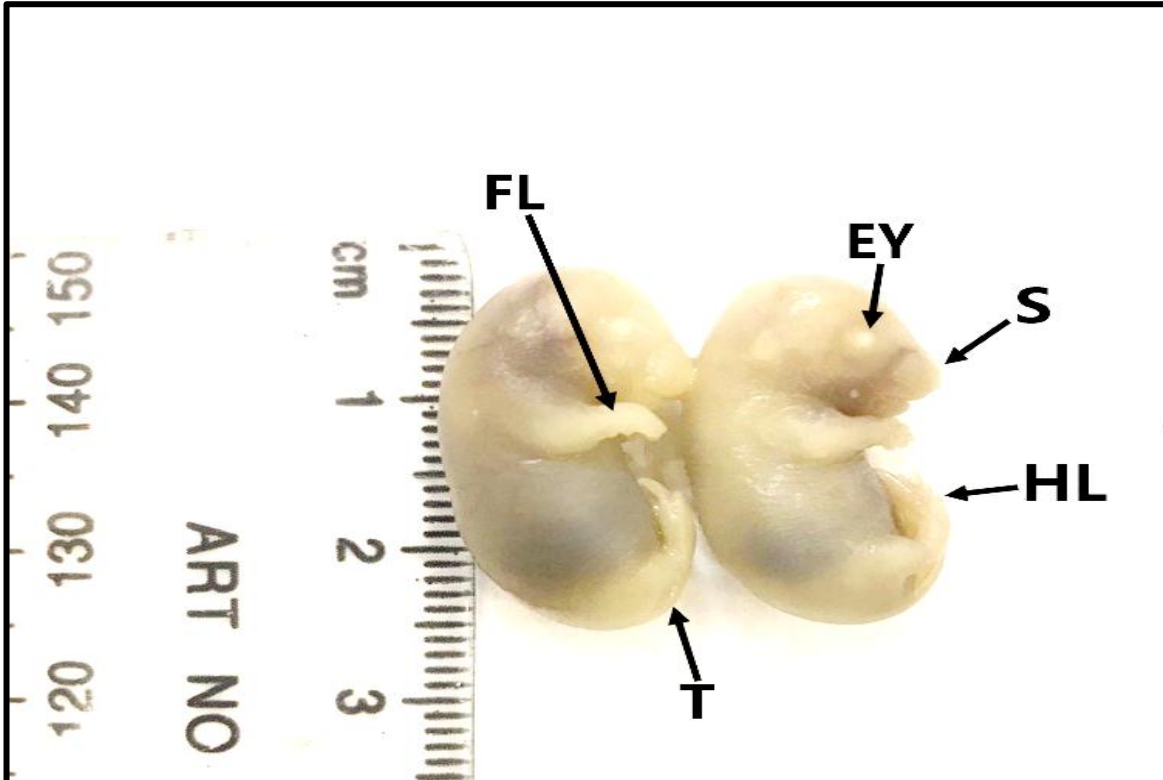
اظهر الوصف العياني في الاجنة بعمر ١٨ يوم من الحمل في مجموعة السيطرة ، ان حركة الجنين كانت نشطة داخل الرحم مع بروز الأطراف الامامية والخلفية وقد تراوحت اطوال الاجنة بين (٢٠-٢١) ملم ، ومتوسط وزنه تراوح بين (١-١.١) غرام ، إذ ظهر الجلد سميك مع عدم وضوح الاوردة تحت الجلد ، ولوحظ اندماج الجفون السميقة على العينين مع غطاء أذن بارز كما في الشكل (٤-١٠) .



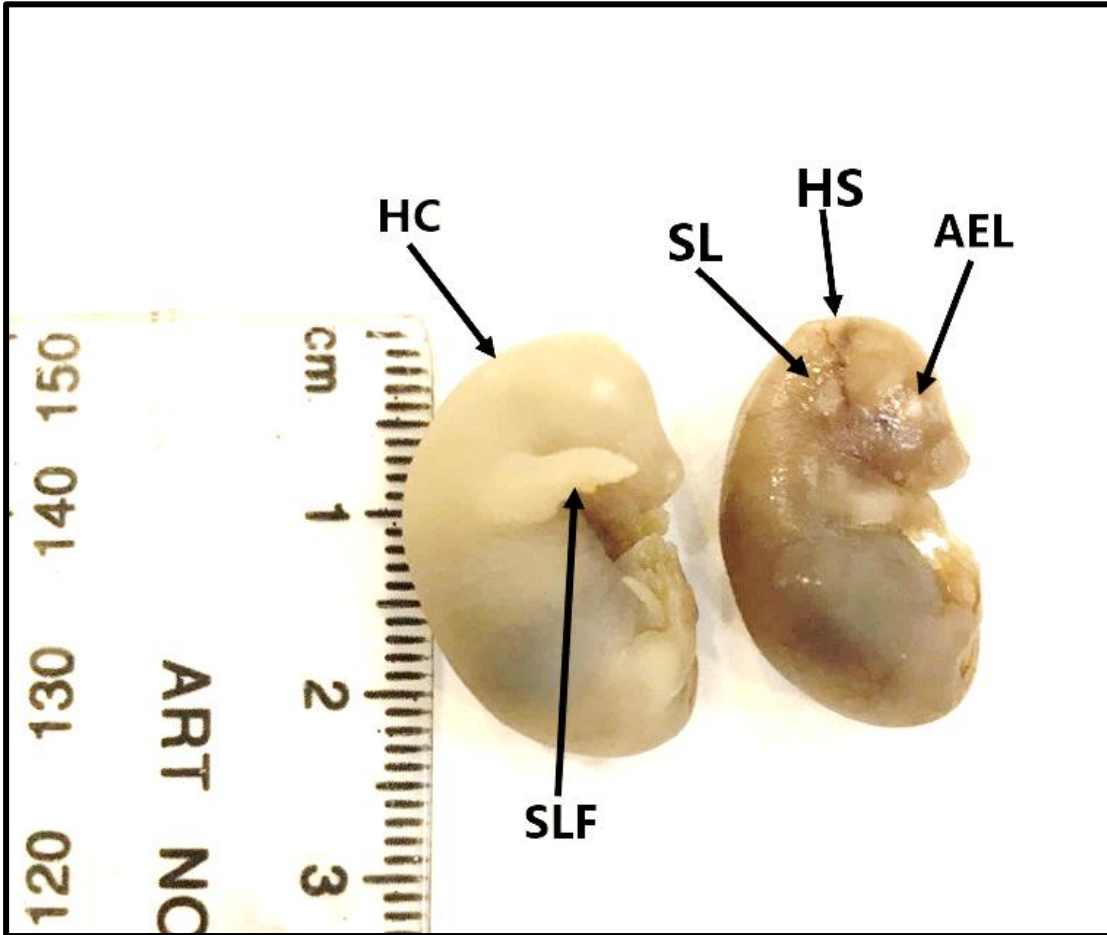
شكل (١٠-٤) منظر جانبي لجنين بعمر ١٨ يوم من الحمل لمجموعة السيطرة ويلاحظ فيها: العين (EY)، الخطم (S)، الأطراف الامامية (FL)، الأطراف الخلفية (HL)، الذيل (T).
 أما الأجنة المعاملة بعقار الايبوبروفين والمعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا لم تحدث فيها تغيرات أو تشوهات مقارنة بمجموعة السيطرة كما في الصورة (١١-٤) (١٢-٤) مقارنة مع مجموعة السيطرة (١٠-٤).



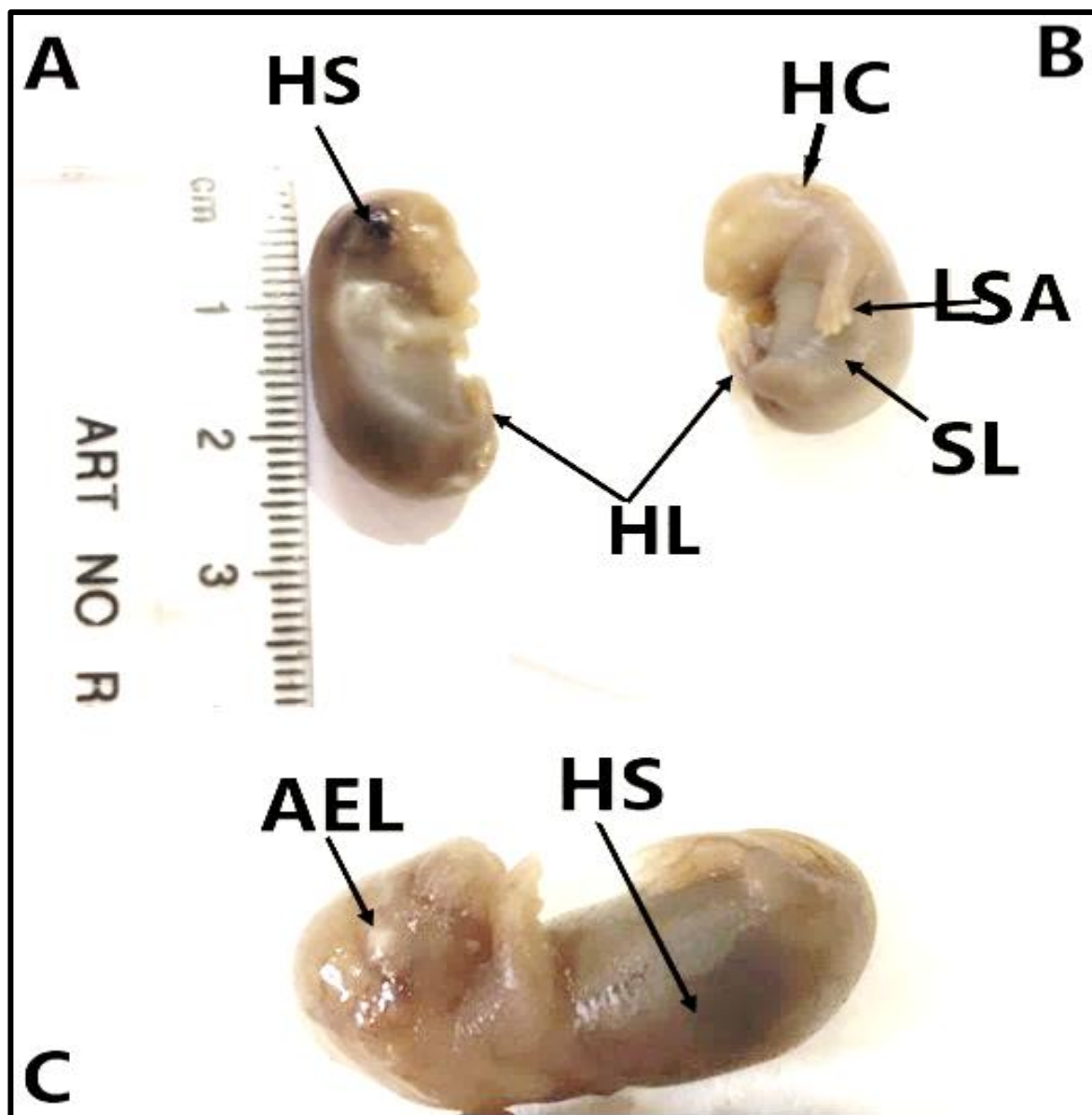
شكل (١١-٤) منظر جانبي لجنين بعمر ١٨ يوم من الحمل للمجموعة المعاملة بعقار الايبوبروفين ويلاحظ فيها: العين (EY)، الخطم (S)، الأطراف الامامية (FL)، الأطراف الخلفية (HL)، الذيل (T).



شكل (٤-١٢) منظر جانبي لجنين بعمر ١٨ يوم من الحمل للمجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا ويلاحظ فيها: العين (EY)، الخطم (S)، الأطراف الامامية (FL)، الأطراف الخلفية (HL)، الذيل (T). كما إن هناك عدد من التشوهات الحاصلة لدى الأجنة المعاملة بمركب المورينجا النانوي بتركيز ١٥٠ ملغم/كغم، والمعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا بتركيز ٣٠٠ ملغم/كغم المحمل بعقار الايبوبروفين بتركيز ١٦٦ ملغم/كغم، والمعاملة بمركب المورينجا النانوي بتركيز ١٥٠ ملغم/كغم المحمل بعقار الايبوبروفين بتركيز ١٦٦ ملغم/كغم، والتي تمثلت بقصر الأطراف الأمامية وذراع منحفض وتورم في الجزء العلوي من الراس وانحناء الراس نحو الصدر، وقصر في فتحة الأنف، والجفون الغائبة، وتجعد الجلد وكذلك نزيف في الراس وتحت الجلد، كما موضح في الشكل (٤-١٣) (A14-4) (B14-4) (C14-4) (٤-١٥) مقارنة مع مجموعة السيطرة (٤-١٥).



شكل (٤-١٣) منظر جانبي لجنين بعمر ١٨ يوم من الحمل للمجموعة المعاملة بمركب المورينجا النانوي ويلاحظ فيها: انحناء الراس (HC)، الجلد المتجعد (SL)، الجفون الغائبة (AEL)، نزيف تحت الجلد في الرأس (HS)، قصر في الأطراف الامامية (SLF).



شكل (٤-١٤) منظر جانبي لجنين بعمر ١٨ يوم من الحمل للمجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا المحمل بعقار الايبوبروفين ويلاحظ فيها : انحناء الراس (HC) ، الجلد المتجدد (SL) ، الجفون الغائبة (AEL) ، ذراع منحفض (LSA) ، نزيف تحت الجلد(HS) ، اطراف خلفية (PS) .



شكل (٤-١٥) منظر جانبي لجنين بعمر ١٨ يوم من الحمل للمجموعة المعاملة بمركب المورينجا النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين ويلاحظ فيها : الجلد المتجدد (SL) ، الجفون الغائبة (AEL) ، قصر في الأطراف الامامية (SLF) ، نزيف تحت الجلد(HS).

بينت نتائج الدراسة الحالية حصول تغيرات متعددة وتشوهات في الاجنة بعمر ١٨ يوم من الحمل والتي شملت ثلاث مجاميع ، جرعت الأمهات الحوامل فيها بمركب المورينجا النانوي بتركيز ١٥٠ ملغم/كغم ، و بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا بتركيز ٣٠٠ ملغم/كغم المحمل بعقار الايبوبروفين بتركيز ١٦٦ ملغم/كغم ، ومركب المورينجا النانوي بتركيز ١٥٠ ملغم/كغم المحمل بعقار الايبوبروفين بتركيز ١٦٦ ملغم/كغم ، على التوالي فكانت التشوهات متمثلة بقصر الأطراف الامامية ورم في أعلى الراس وتجعد في الجلد وهذا ما لوحظ في هذه الدراسة ، نزيف تحت الجلد انحناء الراس نحو الصدر ، الجفون الغائبة ونزيف في الراس فقد افادوا (Ajdary et al., 2021)

في دراستهم أن التعرض المبكر والحاد للجسيمات النانوية أثناء الحمل هو الأكثر خطورة ، كما لوحظ تراكم الجسيمات النانوية في أنسجة بطانة الرحم وهو ما أثر على الأجنة بسبب سميتها وهو ما توافق مع دراستنا الحالية.

كما ذكروا (Sun *et al.*, (2013) في دراسته على ان التعرض للجسيمات النانوية يؤدي إلى استقرارها في الجنين عبر المشيمة ؛ إلى جانب ذلك فإن الالتهاب الذي تسببه الجسيمات النانوية هو العامل الأكثر أهمية في السمية الجنينية . كما افادوا (Yu *et al.*, (2014) ، في دراسته أن الجرعات العالية من جسيمات الفضة النانوية ، وخاصة اكبر او تساوي ١٠٠ ملغم/كغم خلال اليوم الواحد قللت بشكل كبير من النمو في جنين الجرذ مما يؤكد السمية الشديدة لجسيمات الفضة النانوية في دراسة اجراها (Yamashita *et al.*, (2011) وجد إن معاملة الجرذان الحوامل بالجسيمات النانوية أدى إلى خفض وزن الرحم ورفع معدل ادمصاص الأجنة وإن هذه الجسيمات قد تراكمت في المشيمة واكباد وادمغة الأجنة مما دل على أن هذه المواد تعبر المشيمة إلى الجنين .

٣.٤ تأثير المعاملات على مستويات المعايير الدموية في دم اناث الجرذان الحوامل

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وكما بين الجدول (٤-٢) إن تجريع إناث الجرذان الحوامل بعقار الابوبروفين بالجرعة ١٦٦ ملغم /كغم من وزن الجسم أدت إلى حدوث ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في اعداد خلايا الدم البيض (White Blood Cell (WBC بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، كما ان الارتفاع المعنوي ($P<0.05$) حصل أيضا في المجاميع المعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا بالجرعة ٣٠٠ ملغرام/كغم من وزن الجسم والمركب النانوي ١٥٠ ملغرام /كغم وكذلك بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا المحمل بعقار الايوبروفين ٣٠٠+١٦٦ ملغرام /كغم ، أما المركب النانوي المحمل بالعقار ١٥٠+١٦٦ ملغرام /كغم إذ لوحظ وجود ارتفاع لم يصل الى حد المعنوية ($P<0.05$) مقارنة بمجموعة السيطرة ، كما تبين إن هناك تأثيرا معنويا ($P<0.05$) لمدة الحمل في اعداد خلايا الدم البيض (WBC) لأنات الجرذان الحوامل بين اليوم السابع و ١٨ من الحمل .

جدول (٤-٢) تأثير المعاملات على اعداد خلايا الدم البيض (WBC) $\times 10^3$ مل في دم اناث الجرذان الحوامل خلال المديتين (١٨،٧) يوم من الحمل

متوسط المدة	(G6) MoNPs+IBU مركب المورينجا النانوي المحمل بعقار الايوبروفين	(G5) Mo+IBU مستخلص أوراق المورينجا المحمل بعقار الايوبروفين	(G4) MoNPs مركب المورينجا النانوي	(G3) Mo مستخلص أوراق المورينجا	(G2) IBU الايوبروفين	(G1) Control السيطرة	المجاميع المدة
9.86 a ± 0.87	7.92 a ± 0.26 D	12.58 a ± 0.27 A	11.2 a ± 0.45 B	10.42 a ± 0.42 B	9.52 a ± 0.34 BC	7.52 a ± 0.19 D	اليوم السابع من الحمل
10.86 b ± 1.76	7.16 a ± 0.33 E	14.38 b ± 0.55 B	8.78 b ± 0.39 D	16.46 b ± 0.60 A	11.38 b ± 0.30 C	6.98 a ± 0.44 E	اليوم ١٨ من الحمل
	7.54 ± 0.24 D	13.48 ± 0.57 A	9.99 ± 0.76 C	13.44 ± 1.91 A	10.45 ± 0.59 B	7.25 ± 0.17 D	متوسط المجاميع

الحروف الصغيرة المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية عمودياً عند مستوى $P < 0.05$
الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية افقياً عند مستوى $P < 0.05$

تبين نتائج الجدول (٤-٣) إن مجموعة الأناث الحوامل المجرعة بعقار الايوبروفين لديها انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في اعداد Lymphocytes(Lym) مقارنة بمجموعة السيطرة ، كما أظهرت المجاميع المعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا وكذلك المستخلص المائي لأوراق المورينجا المحمل بالعقار والمركب النانوي ارتفاعاً معنوياً ($P < 0.05$) عند مقارنتها بمجموعة السيطرة ، أما في المركب النانوي المحمل بالعقار لوحظ وجود ارتفاع لم يصل الى حد المعنوية ($P < 0.05$) مقارنة بمجموعة السيطرة ، في حين لم يلاحظ اي تأثير معنوي ($P < 0.05$) لمدة الحمل في اعداد الخلايا اللمفية (Lym) لأنات الجرذان الحوامل بين اليوم السابع و ١٨ من الحمل .

جدول (٤-٣) تأثير المعاملات على اعداد الخلايا اللمفية (Lym) $\times 10^3$ مل في دم اناث الجرذان الحوامل خلال المدتين (١٨،٧) يوم من الحمل

متوسط المدة	(G6) MoNPs+IBU مركب المورينجا النانوي المحمل بعقار الايوبروفين	(G5) Mo+IBU مستخلص أوراق المورينجا المحمل بعقار الايوبروفين	(G4) MoNPs مركب المورينجا النانوي	(G3) Mo مستخلص أوراق المورينجا	(G2) IBU الايوبروفين	(G1) Control السيطرة	المجاميع المدة
5.59 a ± 0.92	5.22 a ± 0.22 C	8.34 a ± 0.41 A	7.16 a ± 0.29 B	6.06 a ± 0.48 C	2.62 a ± 0.16 E	4.14 a ± 0.28 D	اليوم السابع من الحمل
6.16 a ± 1.11	4.44 a ± 0.21 C	7.00 b ± 0.26 B	10.08 b ± 0.44 A	7.46 b ± 0.56 B	3.30 a ± 0.34 D	4.70 a ± 0.30 C	اليوم ١٨ من الحمل
	4.83 ± 0.24 D	7.67 ± 0.42 B	8.62 ± 0.92 A	6.76 ± 0.44 C	2.96 ± 0.21 E	4.42 ± 0.18 D	متوسط المجاميع

الحروف الصغيرة المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية عمودياً عند مستوى $P < 0.05$

الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية افقياً عند مستوى $P < 0.05$

بينت نتائج تحليل مستوى خضاب الدم (Hb) Hemoglobin الموضحة في الجدول (٤-٤)

إن هناك ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) للمجاميع التي تم معاملتها بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا

المستخلص المائي لأوراق المورينجا المحمل بعقار الايوبروفين ، ومركب المورينجا النانوي

مقارنة بمجموعة السيطرة ، أما المجموعة الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الايوبروفين

ومجموعة المركب النانوي المحمل بالعقار فلو حظ ارتفاعاً لم يصل الى حد المعنوية ($P < 0.05$)

مقارنة بمجموعة السيطرة ، ولم يلاحظ اي تأثير معنوي ($P < 0.05$) لمدة الحمل في اعداد الخلايا

اللمفية (Lym) لأنات الجرذان الحوامل بين اليوم السابع و ١٨ من الحمل .

جدول (٤-٤) تأثير المعاملات على مستوى خضاب الدم (Hb) غم/ديسيلتر في دم اناث الجرذان الحوامل خلال المديتين (١٨،٧) يوم من الحمل

متوسط المدة	(G6) MoNPs+IBU مركب المورينجا النانوي المحمل بعقار الايوبروفين	(G5) Mo+IBU مستخلص أوراق المورينجا المحمل بعقار الايوبروفين	(G4) MoNPs مركب المورينجا النانوي	(G3) Mo مستخلص أوراق المورينجا	(G2) IBU الايوبروفين	(G1) Control السيطرة	المجاميع المدة
12.18 a ±0.97	10.54 a ±0.51 B	14.14 a ±0.32 A	13.74 a ±0.55 A	14.54 a ±0.36 A	10.00 a ±0.23 B	10.12 a ±0.33 B	اليوم السابع من الحمل
11.04 a ±0.95	11.28 a ±0.40 A B	12.60 b ±0.41 A	12.28 b ±0.25 A	13.00 b ±0.59 A	11.96 b ±0.20 A	10.76 a ±0.21 B	اليوم ١٨ من الحمل
	10.91 ±0.23	13.37 ±0.48	13.01 ±0.46	13.77 ±0.48	10.98 ±0.62	10.44 ±0.20	متوسط المجاميع

الحروف الصغيرة المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية عمودياً عند مستوى $P < 0.05$
الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروقات معنوية أفقياً عند مستوى $P < 0.05$

إذ اظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول ارتفاع معنوي في عدد خلايا الدم البيض WBC ومستوى خضاب الدم Hb للحيوانات المجرعة بعقار الأيوبروفين وهو من التغييرات البارزة في تحليل الدم أثناء الحمل وإن زيادة عدد الخلايا البيض ناتج عن الإجهاد الفسيولوجي ويحدث هذا الارتفاع في وقت مبكر من الحمل ويظل مرتفع طوال فترة الحمل (Lurie *et al.*, 2008)، يتراوح عدد خلايا الدم البيض أثناء الحمل الصحي من 6×10^9 إلى 16×10^9 / لتر مما يزيد أيضاً إلى $9 \times 10^9 - 25 \times 10^9$ / لتر بعد الولادة (Wadsworth, 2002)، أثناء الحمل الطبيعي تحصل زيادة في الاستجابة الالتهابية مما يؤدي الى كثرة الخلايا البيض والتي يمكن أن تكون نتيجة التحمل المناعي الانتقائي وتنشيط المناعة والتعديل المناعي للجنين (Kaur *et al.*, 2014).

أشارت دراسة Greenberg *et al.*, (1989) إن هناك انخفاضاً في معدلات قيم مستوى خضاب الدم وعدد خلايا الدم البيض للحيوانات المجرعة بعقار الأيوبروفين وانخفاض عدد هذه الخلايا يزيد من مخاطر الإصابة بالأمراض وهذا ما لا يتفق مع نتائج دراستنا الحالية إن فقر الدم هو شكل من أشكال آلية تعويض الجسم لخفض مستويات الهيموجلوبين، فقر الدم أثناء الحمل هو حالة يكون فيها الهيموجلوبين أقل من المعدل الطبيعي وهو أقل من ١١ جم/ديسيلتر السبب الأكثر شيوعاً

لفقر الدم أثناء الحمل هو نقص الحديد إن أوراق المورينجا هي أحد أنواع الأطعمة الغنية بالحديد والتي يمكنها التغلب على فقر الدم ومهمة لزيادة نسبة الهيموجلوبين عند النساء الحوامل (Kundaryanti and Novelia, 2021) ، بحثت دراسة (Suzana *et al.*, 2017) ان ما يقارب (٢٤.٨٪) من سكان العالم يعاني من فقر الدم و ٥٠٪ من حالات فقر الدم ناتجة عن نقص الحديد حيث استخدمت أوراق المورينجا *Moringa oleifera* لاستخراجها كمعزز للحديد ومكمل غذائي للمساعدة في التغلب على فقر الدم في المجتمع . وفي دراسة أجراها (Fitrian., 2020) أن تناول المورينجا أوليفيرا بانتظام كل يوم يمكن أن يزيد من مستوى الهيموجلوبين لدى النساء الحوامل حتى يتمكنوا من التعامل مع فقر الدم الذي يحدث لديهن .

أظهرت نتائج دراسة أخرى أجريت من قبل (Yulianti *et al.*, 2016) باستخدام مستخلص أوراق المورينجا لزيادة مستويات الهيموجلوبين أن هناك اختلافات في مستويات الهيموجلوبين لدى المستجيبين في المجموعة التي أعطيت المستخلص المائي لأوراق المورينجا وأولئك الذين لم يتم إعطاؤهم المستخلص المائي لأوراق المورينجا ، تحتوي أوراق المورينجا على محتوى بروتيني تقريباً مرتين أعلى من أوراق القرفة والسبانخ ، الحديد في أوراق المورينجا أعلى أربع مرات من السبانخ وخمس مرات أعلى من أوراق القرفة بينما فيتامين C من أوراق المورينجا ١٢ مرة أعلى من أوراق القرفة و ١٥ مرة من السبانخ (Suzana *et al.*, 2017) ، منذ أن ثبت أن نسبة عالية من خلايا الدم البيض وخاصة الخلايا الليمفاوية مرتبطة بقدرة الحيوان على الأداء بشكل جيد فإن الزيادة في خلايا الدم البيض ناتجة عن وجود مركبات مضادة للأكسدة مثل الصابونين والفلافونويد والكلوكوسيدات والمنشطات في نبات المورينجا لأن هذا النبات يحتوي على كلوكوسيدات والتي لها خصائص مضادة للالتهابات ، فإن المركبات الكيميائية النباتية الموجودة في المستخلص قد تؤثر على عدد خلايا الدم البيض ونتيجة لذلك يكون لها تأثير حاسم على العمليات الالتهابية لبعض الحالات المرضية مثل العدوى البكتيرية ومرض الكبد ، قد يعني هذا أيضاً أن المورينجا أوليفيرا يعزز المناعة من خلال تنظيم العديد من السيتوكينات (Farombi, 2003) ، كما أشار (Fathil, 2022) قد تكون الزيادة الملحوظة في العدلات وخلايا الدم البيض (WBC) في الحيوانات المعالجة من مستخلص البذور بسبب قدرة النبات على إحداث درجة معينة من التحسن في المناعة وهذا ما اتفق مع دراستنا الحالية ، كما ذكرت دراسة الغزالي (2021) عدم وجود فروق

معنوية ($P > 0.05$) في مستوى خضاب الدم (Hb) وأعداد خلايا الدم البيض (WBC) في مجاميع ذكور الجرذان المجرعة بالمستخلص المائي لنبات المورينجا وهذا لا يتفق مع دراستنا الحالية استنادًا إلى نظام توصيل الدواء تمتلك تقنية النانو القدرة على علاج الأمراض عن طريق تمكين امتصاص الدواء بشكل أسرع والتفاعل الدوائي المستهدف في موقع معين وإطلاق الدواء في الجسم والحد الأدنى من الآثار الجانبية والهروب من الجهاز المناعي (Zuo *et al.*, 2018).

أظهرت نتائج هذه الدراسة تأثير جزيئات الفضة النانوية تغيرات على عدد خلايا الدم البيض وتركيز الهيموجلوبين وعدد الخلايا الليمفاوية وهذا ماجاء متفقاً مع دراسة Sarhan and Hussein, (2014) إذ ذكرت أن تعداد الدم الكامل كشف عن زيادة كبيرة في خلايا الدم البيض والهيموجلوبين وعدد الخلايا الليمفاوية في المجموعة المعاملة بجسيمات الفضة النانوية (Shin *et al.*, 2007; Kim *et al.*, 2009) ، ان التغييرات في خلايا الدم البيض ربما يرجع ذلك إلى زيادة الاستجابة المناعية أو اضطرابات في مسارات الإشارات ونضج الخلايا والتي يمكن أن تؤثر على خلايا الدم الحمراء وكذلك انقسام وتطور الخلايا وهذا لا يتفق مع دراسة ذكرت أيضاً انه حصل انخفاضاً كبيراً في عدد خلايا الدم البيض ومستوى الهيموجلوبين في جميع مجموعات الذكور والإناث وخلصت إلى أن جسيمات الفضة النانوية قادرة على إحداث تغييرات واسعة في المعايير الدموية في ذكور وإناث الجرذان (Cheraghi *et al.*, 2013) .

بشكل عام أكدت نتائج هذه الدراسة سمية جزيئات الفضة النانوية ويوصى بإجراء مزيد من الدراسات للتنبؤ بتأثيرات هذه المادة . استنتجت دراسة AL-Baker *et al.*, (2020) أن تناول AgNPs عن طريق الفم تسبب في زيادة WBC وهذا يعني أن AgNPs لها تأثير سام على الدم تؤثر جزيئات الفضة النانوية على إنتاج الخلايا الليمفاوية عن طريق زيادة انقسام الخلايا وهذا التأثير ناتج عن التفاعل بين جزيئات الفضة النانوية مع المكون المناعي (Klippstein *et al.*, 2010) ، تعتبر الخلايا البيض بمثابة الخلايا النشطة في أداء وظائف الجهاز المناعي سواء كانت غير محددة أم محددة وقد يعطي تعدادها صورة عامة عن وظيفة الجهاز المناعي وقد أظهرت النتائج أن العلاج باستخدام AgNPs كان له تأثير على العد التفرقي للخلايا البيض والخلايا الليمفاوية التي تشارك بشكل رئيسي في الجهاز المناعي (Vogler and Ernst, 1999) .

٤.٤ تأثير المعاملات على المعايير المناعية في المصل

٤.٤.٤ ١.٤.٤ تأثير المعاملات بعقار الايبوبروفين IBU على مستوى انترولوكين (IL-6) قبل وبعد

تحميله على المستخلص المائي لاوراق المورينجا MO ومركب المورينجا النانوي MO/NPs لوحظ من النتائج المبينة في الجدول (٤-٥) ان مستويات IL-6 في مصل اناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الايبوبروفين بلغ (7.07) بيكوغرام/مل لليوم السابع من الحمل والتي اظهرت فرقا معنويا ($P<0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة التي بلغت (5.25) بيكوغرام/مل أما نتائج اليوم ١٨ من الحمل اشارت إلى وجود فرق معنوي ($P<0.05$) قد بلغ في مستوياته في المصل (8.50) بيكوغرام/مل مقارنة مع مجموعة السيطرة والتي بلغت (5.69) بيكوغرام/مل .

أما في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لأوراق المورينجا أوليفيرا فقد اشارت نتائج الجدول (٤-٥) الى وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستويات IL-6 والذي بلغ (١٣.٢١) بيكوغرام/مل في اليوم السابع من الحمل مقارنة مع مجموعة السيطرة ، في حين اظهرت النتائج في اليوم ١٨ من الحمل ارتفاع معنوي ($P<0.05$) حاصلة في مستوى تركيز للمجموعة المعاملة أعلاه التي بلغت (١٣.١٩) بيكوغرام/مل ، كما كشفت النتائج عن وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) لمستوى IL-6 في المصل (٨.٣٩) بيكوغرام/مل لليوم السابع من الحمل للمجموعة المعاملة بالمركب النانوي مقارنة مع مجموعة السيطرة ، وكذلك اظهرت نتائج اليوم ١٨ من الحمل ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في المجموعة المعاملة بالمركب النانوي وبمستوى بلغ (٩.١٩) بيكوغرام/مل مقارنة بمجموعة السيطرة كما موضح في الجدول (٤-٥) .

وجد إن هناك فرقا معنوياً ($P<0.05$) في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لاوراق المورينجا اوليفيرا المحمل بعقار الايبوبروفين حيث كانت مستواه (٨.٠٦) بيكوغرام/مل في اليوم السابع من الحمل وزاد مستواه الى (٩.٦٢) بيكوغرام/مل في اليوم ١٨ من الحمل مقارنة مع مجموعة السيطرة . أما فيما يخص المجموعة المعاملة بالمركب النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين فكان مستواه (٨.٢٤ ، ٧.٠٥) بيكوغرام/مل لليوم السابع واليوم ١٨ من الحمل على التوالي والذي يدل على وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة .

اظهر الجدول (٤-٥) عند مقارنة المجموعة المعاملة بعقار الايبوبروفين في اليوم ١٨ من الحمل (8.50) Pg/ml مع المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لاوراق المورينجا المحمل بعقار الايبوبروفين والمجموعة المعاملة بالمركب النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين لليوم السابع من الحمل (٨.٠٦ ، ٨.٢٤) بيكوغرام/مل على التوالي كان هناك انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى تركيز IL-6 في كلا المجموعتين المعاملتين .

جدول (٤-٥) تأثير المعاملات بعقار الايبوبروفين IBU على مستوى تركيز انترولوكين (IL-6) بيكوغرام/مل قبل وبعد تحميله على المستخلص المائي لاوراق المورينجا MO ومركب المورينجا النانوي MO/NPs

المتوسط ± الخطأ القياسي standard error	الفترة	المعاملة	LSD	المتوسط ± الخطأ القياسي standard error	الفترة	المعاملة
8.39±1.215	٧ ايام	(G4) MoNPs مركب المورينجا النانوي	١.٤٢ ٦	5.25±0.698	٧ ايام	(G1) Control السيطرة
9.19±0.838	١٨ يوم			5.69±0.605	١٨ يوم	
8.79±1.030	Total			5.47±0.632	Total	
8.06±1.396	٧ ايام	(G5) Mo+IBU مستخلص أوراق المورينجا المحمل بعقار الايبوبروفين		7.07±1.268	٧ ايام	(G2) IBU الايبوبروفين
9.62±0.502	١٨ يوم			8.50±2.081	١٨ يوم	
8.84±1.269	Total			7.79±1.729	Total	
8.24±1.147	٧ ايام	(G6) MoNPs+ IBU مركب المورينجا النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين		13.21±0.742	٧ ايام	(G3) Mo مستخلص أوراق المورينجا
7.05±1.016	١٨ يوم			13.19±1.379	١٨ يوم	
7.65±1.169	Total			13.20±0.990	Total	

جاءت هذه الدراسة متفقة مع نتائج Abood, (2019) بان تراكيز IL-6 بلغت مستويات مرتفعة في المجاميع المعاملة بمركب المورينجا النانوي والمستخلص المائي لأوراق نبات المورينجا إذ بين أن التعرض لجسيمات الفضة النانوية AgNP أدى إلى إنتاج سيتوكينات التهابية IL-1 و IL-6 وكذلك TNF- α ويمكن أن ينتج عن التعرض ل AgNP أنواع الأكسجين التفاعلية ROS داخل الخلايا في الثدييات مع زيادة الإنتاج المرتبط بتلف الخلايا وبدء الاستجابة الالتهابية (AshaRani et al., 2009; Lim et al., 2012) ، نظراً لأن النتائج للمكونات النانوية يمكن أن تتغير عن طريق فهم إدارة الجسيمات النانوية وتعديلها فمن الممكن استقطاب التوازن بين TH1 و TH2 وإنتاج السيتوكينات نحو مسار واحد محدد وعلى سبيل المثال فقد تستخدم السيتوكينات المسببة

للالتهاب Pro-inflammatory cytokines كمعايير للتنبؤ بالآثار المناعية لاستخدام المركبات النانوية واحتمال تسببها في تسمم الخلايا من خلال الالتهاب (Yang *et al.*, 2020; Koushki *et al.*, 2021) ، من خلال تقليل إنتاج TH2 وإنتاج السيتوكينات (IL-4 و IL-5 و IL-6) وزيادة إنتاج السيتوكينات TNF- و IFN- عن طريق إنتاج Th1 يؤدي العلاج بالمركب النانوي إلى استقطاب توازن السيتوكين نحو السيتوكينات Th1 إذ يُعتقد أن استنساخ الحمض النووي المسؤول عن إنتاج هذه السيتوكينات في مصّل الجرذان نتيجة العلاج بهذه المركبات النانوية هو سبب زيادة إنتاج كميات كبيرة من السيتوكينات (Pro-inflammatory cytokines TNF- α , IL1- β , IL-12 and IFN- γ) (Huo *et al.*, 2020; Nguyen *et al.*, 2020; Mohd Noor *et al.*, 2022).

وخلال فترة الحمل هناك توازن دقيق للغاية في إنتاج السيتوكينات المصنفة إلى السيتوكينات المسببة للالتهابات والتي تم إنشاؤها بواسطة خلايا T-helper 1 ؛ والسيتوكينات المضادة للالتهابات التي تم إنشاؤها بواسطة خلايا Thelper 2 تعمل كل من خلايا Th1 و Th2 معاً لتنظيم الوظائف الأخرى إذ تعمل السيتوكينات Th2 على تحديد الحمل الطبيعي في حين أن السيتوكينات Th1 ضارة بالجنين (Kaur and Kaur, 2011) .

٢.٤.٤ تأثير المعاملات بعقار الايبوبروفين IBU على مستوى انترولوكين (IL-17) قبل وبعد تحميله على المستخلص المائي لاوراق المورينجا MO ومركب المورينجا النانوي MO/NPs

أظهرت نتائج الجدول (٦-٤) إن معاملة أنثى الجرذان الحوامل بعقار الايبوبروفين وجود فرق معنوي ($P<0.05$) في اليوم السابع من الحمل بمستوى IL-17 (23.30) بيكوغرام/مل مقارنة مع تركيز مجموعة السيطرة اذ بلغ مستواه (21.07) بيكوغرام/مل ، أما في اليوم ١٨ من الحمل لوحظ انخفاض معنوي بمستوى (٢٥.٧٣) بيكوغرام/مل مقارنة مع مجموعة السيطرة والتي كانت بمستوى (٢٨.٥٦) بيكوغرام/مل. وكانت نتائج معاملة أنثى الجرذان الحوامل بالمستخلص المائي لاوراق المورينجا اوليفيرا وجود فرق معنوي ($P<0.05$) في اليوم السابع من الحمل بمستوى (28.96) بيكوغرام/مل مقارنة مع تركيز مجموعة السيطرة ، أما في اليوم ١٨ من الحمل لوحظ فرق معنوي بمستوى (٣٥.٦٣) بيكوغرام/مل مقارنة مع مجموعة السيطرة كما موضح في الجدول (٦-٤) .

أظهرت نتائج الجدول (٦-٤) إن معاملة أنثى الجرذان الحوامل بمركب المورينجا النانوي وجود فرق معنوي ($P<0.05$) في اليوم السابع من الحمل بمستوى (45.99) بيكوغرام/مل مقارنة مع تركيز مجموعة السيطرة ، أما في اليوم ١٨ من الحمل لوحظ ارتفاعاً معنوياً بمستوى (٦٢.٥٣)

بيكوغرام/مل مقارنة مع مجموعة السيطرة ، وجد إن هناك فرقاً معنوياً ($P<0.05$) في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي لاوراق المورينجا اوليفيرا المحمل بعقار الايبوبروفين حيث كانت بمستوى (٧١.٩٢) بيكوغرام/مل في اليوم السابع من الحمل وزادت إلى مستوى (٨١.٤٩) بيكوغرام/مل في اليوم ١٨ من الحمل مقارنة مع مجموعة السيطرة ، أما فيما يخص المجموعة المعاملة بالمركب النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين فكان مستوى (٤٧.٠٥ ، ٣٠.٨٢) بيكوغرام/مل لليوم السابع واليوم ١٨ من الحمل على التوالي مما أشار إلى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) مع مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، أما لو قورنت نتائج اليوم السابع من الحمل لمجموعتي المركب النانوي المحمل بالعقار والمستخلص المائي لاوراق المورينجا المحمل بالعقار والتي كانتا بمستوى تركيز (٤٧.٠٥ ، ٧١.٩٢) بيكوغرام/مل على التوالي مع المجموعة المعاملة بعقار الايبوبروفين لليوم ١٨ من الحمل وبمعدل تركيز (٢٥.٧٣) بيكوغرام/مل إذ لوحظ فيها ارتفاعاً معنوياً ($P<0.05$) وكما موضح في الجدول (٤-٦).

المتوسط ± الخطأ القياسي standard error	الفترة	المعاملة	LSD	المتوسط ± الخطأ القياسي standard error	الفترة	المعاملة
45.99±5.46	٧ ايام	(G4) MoNPs مركب المورينجا النانوي	٢.٩٥	21.07±3.807	٧ ايام	(G1) Control السيطرة
62.53±5.54	١٨ يوم		٤.٩١	28.56±3.761	١٨ يوم	
54.26±10.3	Total		٦.٥٩	24.81±5.318	Total	
71.92±4.37	٧ ايام	(G5) Mo+IBU مستخلص أوراق المورينجا المحمل بعقار الايبوبروفين		23.30±4.609	٧ ايام	(G2) IBU الايبوبروفين
81.49±4.61	١٨ يوم			25.73±4.776	١٨ يوم	
76.71±6.60	Total			24.52±4.404	Total	
47.05±1.59	٧ ايام	(G6) MoNPs+ IBU مركب المورينجا النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين		28.96±2.954	٧ ايام	(G3) Mo مستخلص أوراق المورينجا
30.82±1.13	١٨ يوم			35.63±3.087	١٨ يوم	
38.93±8.97	Total			32.30±4.542	Total	

جدول (٤-6) تأثير المعاملات بعقار الايبوبروفين IBU على مستوى تركيز انترولوكين (IL-17) بيكوغرام/م/ قبل وبعد تحميله على المستخلص المائي لاوراق المورينجا MO ومركب المورينجا النانوي MO/NPs

هذا ما يتفق مع نتائج دراسة Sayin *et al.*, (2013) التي ذكرت أن الايبوبروفين والاسبرين من الموانع المعروفة لتخليق Prostaglandin E2 (PGE2) وقد تم استخدامهما في علاج الأمراض الالتهابية لأكثر من ٣٠ عامًا وإن تثبيط إنتاج IL-17 بتركيز يمكن الوصول إليها علاجياً من الأسبرين والأيبوبروفين يمكن أن يكون آلية أساسية إضافية لأفعالهما المعروفة المضادة للالتهابات.

تعد المستخلصات النباتية مضاد جيد للالتهابات من خلال تأثيرها على الخلية وذلك بتقليل تخليق أكسيد النترريك لأن انتاجه الزائد سيؤدي الى تدمير وظيفي للانسجة الطبيعية اثناء الالتهاب الحاد فيتم تحفيز اطلاق الساييتوكينات الالتهابية واكسيد النترريك والجذور الحرة التفاعلية من الخلايا المناعية (Rao *et al.*, 2007) ، إن أوراق المورينجا اوليفيرا تظهر العديد من الوظائف الغذائية والدوائية وذلك لتكوينها الفريد من المواد الكيميائية النباتية والتي تعمل كمثبطات للمناعة مثل الاحماض الفينولية والفلافونويد والكاروتينات والقلويدات والتربينويدات وهذه المواد تمتاز بخصائصها كمضادات للالتهاب ومضادات الأكسدة ومضادة للسرطان ووقاية الكبد ونقص السكر في الدم وخفض الدهون في الدم (Kou *et al.*, 2018; Abdel-Latif *et al.*, 2022) أوضحت الدراسة الحالية ان AgNPs لها أنشطة التهابية وهذا ما توافق مع دراسة التي اشارت إلى أن الخلايا البلعمية لاناث الجرذان الحوامل التي تعرضت لـ AgNPs نتج عنها مستويات عالية من الساييتوكينات المسببة للالتهابات (Carlson *et al.*, 2008) .

تتمثل الفائدة الأساسية لحاملات الأدوية النانوية في تعزيز التسليم المستهدف للعقاقير إلى موقع التأثير تُعرف هذه العملية باسم استهداف الأدوية ويمكن تقسيمها إلى طرق استهداف نشطة وسلبية قد يؤدي تغليف الجزيئات النشطة بيولوجياً في ناقلات النانو إلى زيادة توافرها البيولوجي وقد يؤدي إلى ثباتها، استخدام ناقلات النانو في توصيل الأدوية لتحسين جودة الأدوية وبالتالي تقليل الآثار الجانبية وتقليل جرعة الأدوية المستخدمة (Ulbrich and Lamprecht, 2010) ، تم تحديد الخلايا التائية المساعدة ١٧ (Th17) على أنها سلالة جديدة من الخلايا التائية المساعدة وقد ثبت أنها مهمة في دفاع المضيف ضد العوامل المعدية خارج الخلية وأمراض المناعة الذاتية والأمراض الالتهابية المزمنة في الآونة الأخيرة ثبت أيضاً أن خلايا Th17 تشارك في الحمل الناجح وكذلك في التسبب في أمراض الحمل مثل الإجهاض التلقائي المتكرر وتسمم الحمل (Fu *et al.*, 2014) ، ان نسبة خلايا Th17 في الساقط تكون أعلى من تلك الموجودة في الدم المحيطي عند النساء خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل (Santner-Nanan *et al.*, 2009)

علاوة على ذلك فإن الحمل الطبيعي للنساء الأصحاء في الثلث الثالث من الحمل يؤدي إلى زيادة مستوى IL-17 مما يشير إلى أن الانترلوكين IL-17 قد يكون مشتركاً في الالتهاب (Martínez-García *et al.*, 2011) ، إن لانترلوكين IL-17 له دوراً في التحكم بالعلاقة بين الأم والجنين والحفاظ على الحمل الطبيعي ومع ذلك يلعب IL-17 (IL-17) دوراً مهماً في الحفاظ على الحمل الطبيعي (He *et al.*, 2020).

تمنع خلايا Th17 موت الخلايا المبرمج لخلايا الأرومة الغاذية البشرية عن طريق إفراز IL-17 خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل (Wu *et al.*, 2014) ، وان المستويات العالية من IL-17 في الدم المحيطي للنساء في المراحل المتأخرة من الحمل الصحي دليل على IL-17 باعتباره السيتوكين التنظيمي الضروري للحفاظ على الحمل وقد يلعب تعبير IL-17 في المشيمة البشرية دوراً رئيسياً في حدوث الحمل (Opal and DePalo, 2000) ، لقد وجد أن عدد خلايا Th17 يزداد في الدم المحيطي للحمل الطبيعي مقارنة بالنساء غير الحوامل (Wu *et al.*, 2014).

٥.٤ تشخيص مركب المورينجا النانوي الاخضر

Diagnosis of green moringa compound

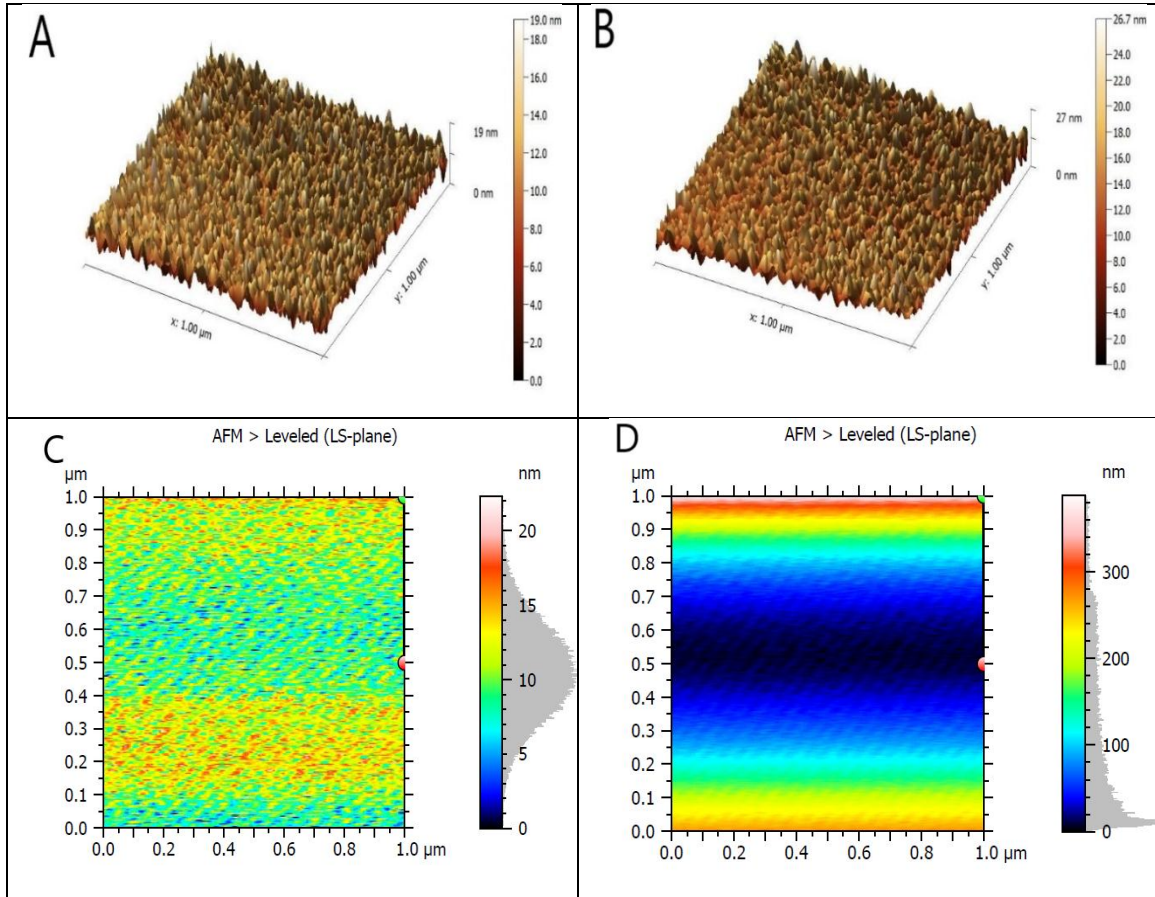
Atomic Force Microscope

١.٥.٤ مجهر القوة الذرية

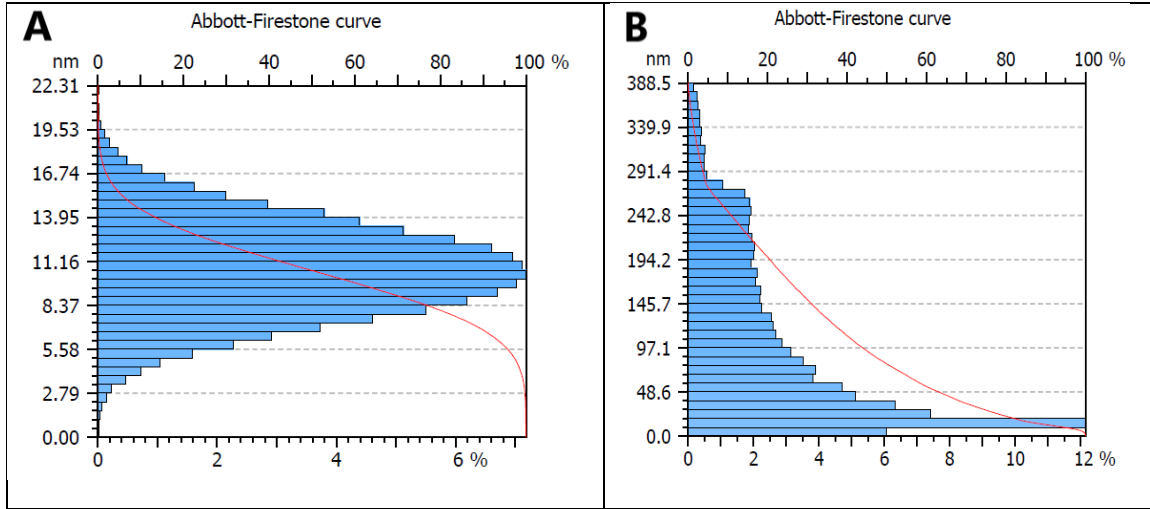
(AFM)

في الشكل (٤-١٦) أظهرت نتائج الدراسة الحالية صور المجهرية للقوة الذرية كان معامل خشونة السطح الخارجي لجزيئات مركب المورينجا النانوي ٢.٢٣٢ نانومتر ، بينما كان معامل خشونة السطح للمستخلص المائي لاوراق المورينجا ٤١.٣٦ نانومتر ، حيث كان الفرق قبل وبعد تحويل المستخلص المائي لاوراق المورينجا إلى المركب النانوي ٣٩.١٢٨ نانومتر مما يدل على نجاح عملية تحضير المركب النانوي من المستخلص ، اما معدل الجذر التربيعي لمركب المورينجا النانوي ٢.٧٨٢ نانومتر ، بينما كان للمستخلص المائي لاوراق المورينجا يساوي ٥٢.٧٤ نانومتر. الفرق في معدل الجذر التربيعي ٤٩.٩٥٨ نانومتر ، مما يشير إلى أن المركب النانوي يقع ضمن حدود المقياس النانوي (Marza Hamza *et al.*, 2022) ، وكانت مساحة سطح مركب المورينجا النانوي ٢٤.٩٢٪ ومساحة سطح المستخلص المائي لاوراق المورينجا كانت ٤٧.٨٢٪ ، وهذا دليل مهم كون السطح مستقبلاً جيداً للجسيمات المراد تحميلها ، وكان اتجاه الملمس لمركب المورينجا النانوي ١.٩٩ وللمستخلص المائي لاوراق المورينجا ١٧٥.٥ بينما أقصى ارتفاع للذروة لمركب المورينجا النانوي كان ١١.١٠ والمستخلص المائي لاوراق المورينجا ٢١٨.٣ وأقصى ارتفاع للحفرة لمركب المورينجا النانوي ١٠.١٣ والمستخلص المائي لاوراق المورينجا ٥٢.٦٥ .

بينت نتائج الدراسة الحالية في الشكل (٤-١٧) ان متوسط حجم مركب المورينجا النانوي MoNps كان ١٢.٩٠ نانومتر بعد أن تم تسجيل متوسط حجم مستخلص Mo بـ ١٦٥.٤ نانومتر وكان الفرق بين متوسط الحجمين ١٥٢.٥ نانومتر كما هو موضح في الجدول (٤-٧).



شكل (٤-١٦) صور مجهر القوى الذرية (A) صورة ثلاثية الابعاد لمركب المورينجا النانوي (B) صورة ثلاثية الابعاد للمستخلص المائي لاوراق المورينجا الحر (C) صورة ثنائية الابعاد لمركب المورينجا النانوي (D) صورة ثنائية الابعاد للمستخلص المائي لاوراق المورينجا الحر



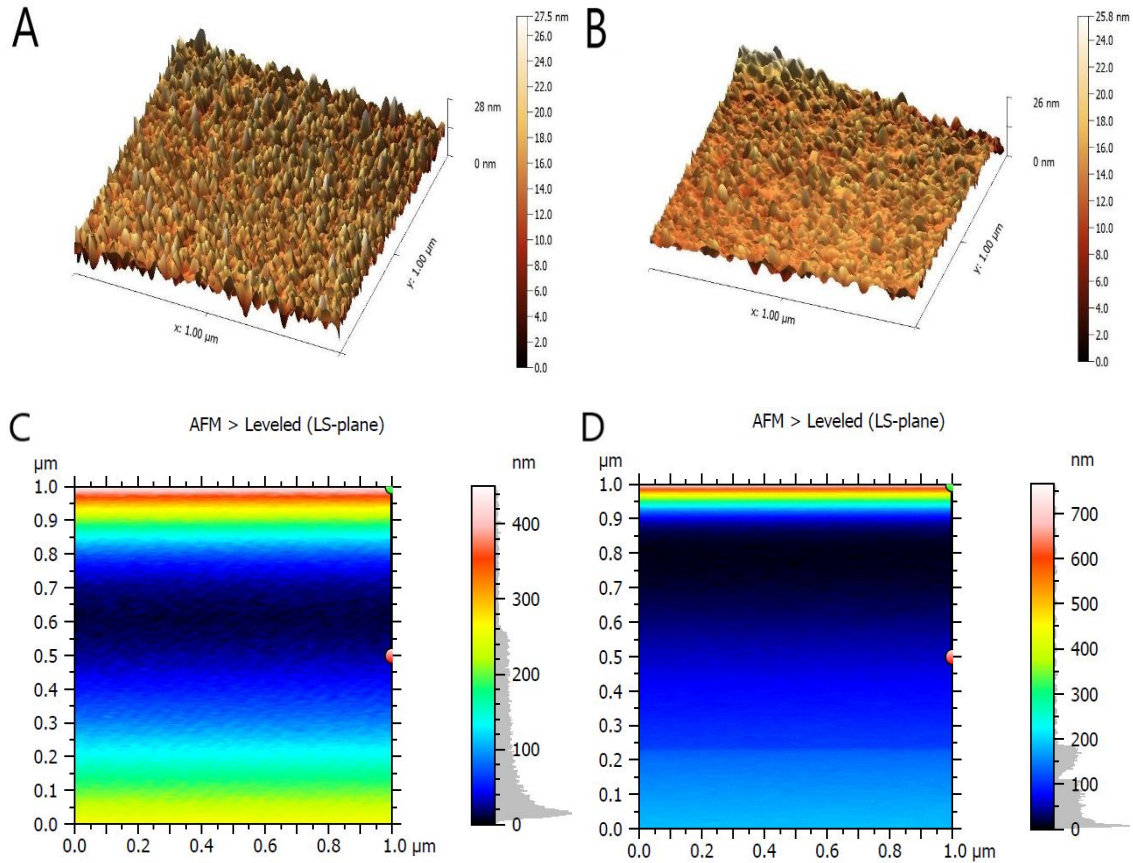
شكل (٤-١٧) توزيع النسب المختلفة لحجوم جزيئات

(A) مركب المورينجا النانوي (B) المستخلص المائي لاوراق المورينجا

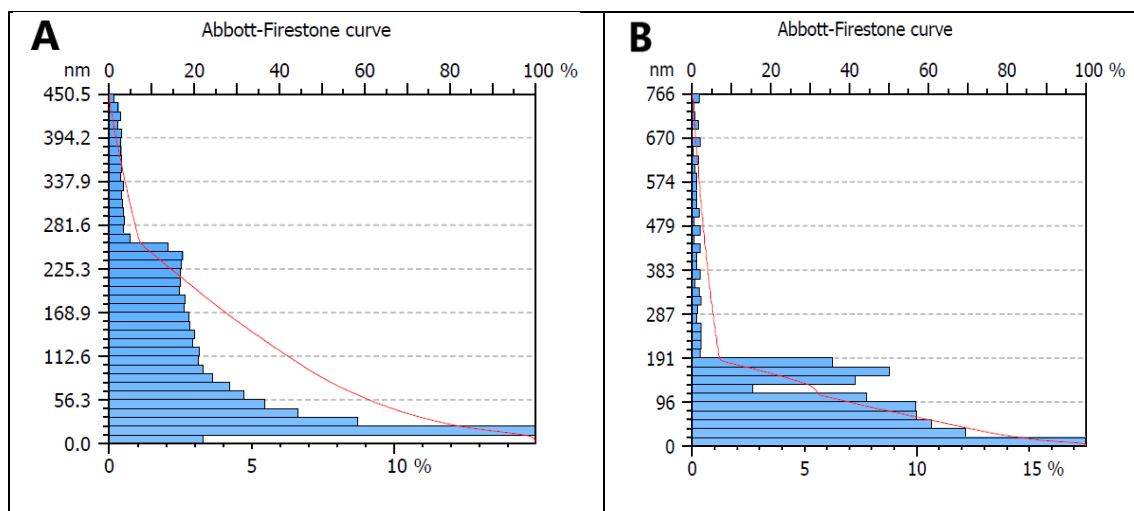
في الشكل (٤-١٨) أظهرت نتائج الدراسة أن المركب النانوي المحمّل بعقار الايبوبروفين معامل الخشونة له ٤٤.٥٤ نانومتر ، بينما كان معامل الخشونة المستخلص المحمل بعقار الايبوبروفين ٥٠.٣٨ نانومتر ، إذ كان الفرق بينهما ٥.٨٤ نانومتر. وهذا مهم جداً لضمان تحميل المركب النانوي بعقار الايبوبروفين بعد أن يتحول المورينجا إلى مركب نانوي (Hussein and Khalaf, 2020) ، كان معدل الجذر التربيعي للمركب النانوي المحمّل بعقار الايبوبروفين ٦١.٢٤ نانومتر ، بينما كان المستخلص المحمل بعقار الايبوبروفين ٩٨.٢٠ نانومتر. كان الاختلاف في معدل الجذر التربيعي ٣٦.٩٦ نانومتر ، وكانت مساحة السطح للمركب النانوي المحمّل بعقار الايبوبروفين ٥٨.٦٦% ومساحة سطح المستخلص المحمل بعقار الايبوبروفين ٨٠.٠٥%. أظهرت النتائج أن اتجاه ملمس المركب النانوي المحمّل بعقار الايبوبروفين كان ١٧٥.٨ وأن اتجاه ملمس المستخلص المحمل بعقار الايبوبروفين كان ١٧٨.٥ ، بينما كان أقصى ارتفاع للذروة في المركب النانوي المحمّل بعقار الايبوبروفين هو ٢٧٠.٤ والمستخلص المحمل بعقار الايبوبروفين كان ٦١٣.١ ، وأظهرت النتائج أن أقصى ارتفاع للحفرة في المركب النانوي المحمّل بعقار الايبوبروفين كان ٧٤.١٤ وبالنسبة للمستخلص المحمل بعقار الايبوبروفين كان ١٠٨.٢ .

بينت نتائج الدراسة الحالية في الشكل (٤-١٩) أن متوسط حجم المركب النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين MoNps/IBU كان ١٥٥.٨ نانومتر ، بعد أن كان متوسط حجم المستخلص المحمل بعقار الايبوبروفين Mo/IBU 166.6 نانومتر ، إذ أصبح الفارق ١٠.٨ نانومتر .

كما هو موضح في الجدول (٤-٧) الذي يشير إلى الخصائص الفيزيائية لجسيمات مستخلص المورينجا اوليفيرا ومركب المورينجا النانوي قبل وبعد تحميله على العقار .



شكل (٤-١٨) صور مجهر القوى الذرية (A) صورة ثلاثية الابعاد لمركب المورينجا النانوي المحمل بعقار IBU (B) صورة ثلاثية الابعاد للمستخلص المائي لاوراق المورينجا المحمل بالعقار IBU (C) صورة ثنائية الابعاد لمركب المورينجا النانوي المحمل بعقار IBU (D) صورة ثنائية الابعاد للمستخلص المائي لاوراق المورينجا المحمل بعقار IBU



شكل (١٩-٤) توزيع النسب المختلفة لحجوم جزيئات (A) مركب المورينجا النانوي المحمل بعقار IBU (B) المستخلص المائي لاوراق المورينجا المحمل بعقار IBU

جدول (٧-٤) الخصائص الفيزيائية للمستخلص المائي لاوراق المورينجا والمركب النانوي الحر والمحمل بالعقار

MoNps/Ip (nm)	Mo/Ip (nm)	MoNps (nm)	Mo (nm)	الخصائص الفيزيائية للمستخلص المائي لاوراق المورينجا والمركب النانوي الحر والمحمل بالعقار
44.54	50.38	2.232	41.36	متوسط الارتفاع الحسابي (Sa) Arithmetical mean height
61.24	98.20	2.782	52.74	مربع جذر متوسط الارتفاع (Sq) Root mean square height
175.8	178.5	1.99	175.5	اتجاه الملمس (Std) Texture direction
270.4	613.1	11.10	218.3	ذروة اقصى ارتفاع (Sp) Maximum peak height
74.14	108.2	10.13	52.65	اقصى ارتفاع للحفرة (Sv) Maximum pit height
58.66%	80.05%	24.92%	47.82%	نسبة المساحة البينية المطورة (Sdr) Developed interfacial area ratio
155.8	166.6	12.90	165.4	Mean size

Fourier Transform Infrared (FTIR)

٢.٥.٤ طيف الأشعة تحت الحمراء

إن تقنية FT-IR اداة مهمة لملاحظة المجموعات الوظيفية والتي تدعى المجاميع الفعالة توفر أطيف FT-IR لـ AgNPs التي تم تصنيعها باستخدام المستخلص المائي لاوراق

Moringa oleifera المسؤولة عن تغطية وتثبيت الجسيمات النانوية (Huq, 2020) ، تشير هذه التقنيات إلى دراسة البنية الثانوية وتجمع البروتينات فضلا عن تركيب الكربوهيدرات والاحماض النووية والتي تظهر بشكل منحنيات تبين المجاميع الكيميائية ولتحديد المركبات النشطة في المستخلص التي ساهمت في عمليات الأكسدة والاختزال لإنتاج الجسيمات النانوية (Ami et al., 2022) ، وللتعرف على المجاميع الوظيفية الفعالة التي يحتويها المستخلص المائي لأوراق المورينجا والمسؤولة عن اختزال نترات الفضة إلى جسيمات الفضة النانوية وثباتيتها تم استخدام مطياف الأشعة تحت الحمراء المزود بمحول فوريير (FTIR) .

أظهرت نتائج تحليل FTIR كما موضح في الاشكال (٤-٢٠) (٤-٢١) (٤-٢٢) امتدادات مختلفة من الروابط بأرقام موجية متنوعة فكانت لـ AgNPs التي تم تصنيعها باستخدام المستخلص المائي لأوراق *Moringa oleifera* حزم مترابطة تراوحت بين (٣٧٩٩.٦٠-٣٨٩٩.٠٣) سم⁻¹ أما العقار فكانت الحزم بالتردد (٣٧٩٨.٤٣، ٣٨٥٠.٠٢) سم⁻¹ ، في حين نلاحظ انزياح بفحص المركب النانوي المحمل بالعقار عند التردد (٣٧٩٧.٢٩، ٣٨٤٩.٧٥) سم⁻¹ دليل على وجود امتطاط أصرة مجاميع الهيدروكسيل O-H الموجودة في الكحولات والفينولات .

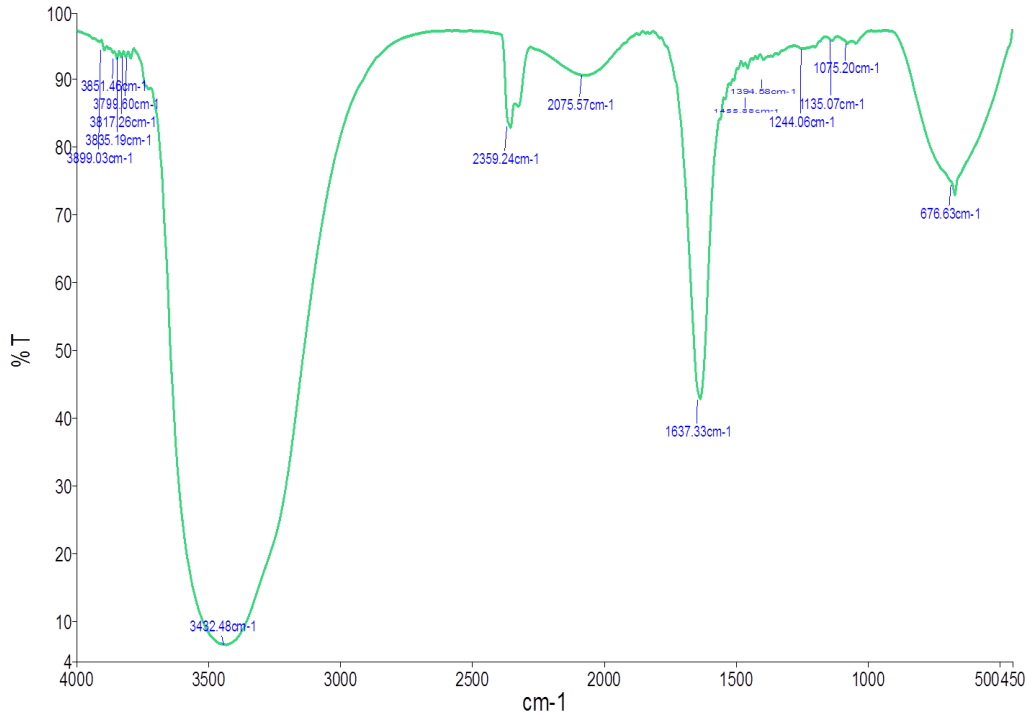
أظهرت جسيمات الفضة النانوية AgNPs المركبة قمم امتصاص عريضة عند التردد ٣٤٣٢.٤٨ سم⁻¹ والتي تعود الى اهتزاز تمدد مجموعة الامين N-H ، اما عقار الايبوبروفين بحالته الحرة يظهر قمة امتصاص عند التردد ٣٤٣٠.١٢ سم⁻¹ يشير إلى اهتزاز تمدد لرابطة الامين N-H ان طيف الاشعة تحت الحمراء للمركب النانوي المحمل بالعقار بين حصول انزياح نحو التردد ٣٤١٢.٢٨ سم⁻¹ امتطاط لأصرة الأمين N-H. في مركب المورينجا النانوي ظهرت الحزم عند الترددات الواقعة بين (٢٠٧٥.٥٧-٢٣٥٩.٢٤) سم⁻¹ مشيرة إلى اهتزاز الاصرة O=C=O والتي لها امتداد قوي ، اما نتائج العقار بينت حزم الترددات الواقعة بين (٢٠٧٦.٥٤-٢٣٥٨.٥٣) سم⁻¹ والتي تعود الى الاصرة O=C=O ، أما في فحص المركب النانوي المحمل بالعقار قد اظهر ازاحة الحزمة ٢٣٥٦.٢٦ سم⁻¹ عما كانت عليه في فحص المركب النانوي وفحص العقار بينما بقيت الحزمة ٢٠٧٦.٣٩ سم⁻¹ في نفس تردداتها تقريبا .

وتمثل القمة الأقل اتساعا ١٦٣٧.٣٣ سم⁻¹ والتي ظهرت في فحص مركب المورينجا النانوي التي تعبر عن امتداد الاصرة C=C في مجموعة الكين Alkene ، ولوحظ في فحص العقار الحر إن القمة ١٦٣٧.٩٢ سم⁻¹ ناتجة عن الاصرة C=C ، وفي فحص المركب النانوي المحمل بالعقار لوحظ ان القمة بقيت في نفس تردداتها عند ١٦٣٧.٦١ سم⁻¹ . الحزمتين عند الترددتين ١٤٥٥.٨٨ سم⁻¹ و ١٤٥٧.٢٢ سم⁻¹ والتي تعزى لاهتزاز انحناء الاصرة C-H الاليفاتية لمركب المورينجا النانوي والعقار على التوالي ، اما الحزمة التي كان يحتويها المركب النانوي المحمل بالعقار ١٤١٧.٨٤ سم⁻¹ قد تم ازاحتها إلى الموقع الجديد ضمن اصرة اهتزاز C-N .

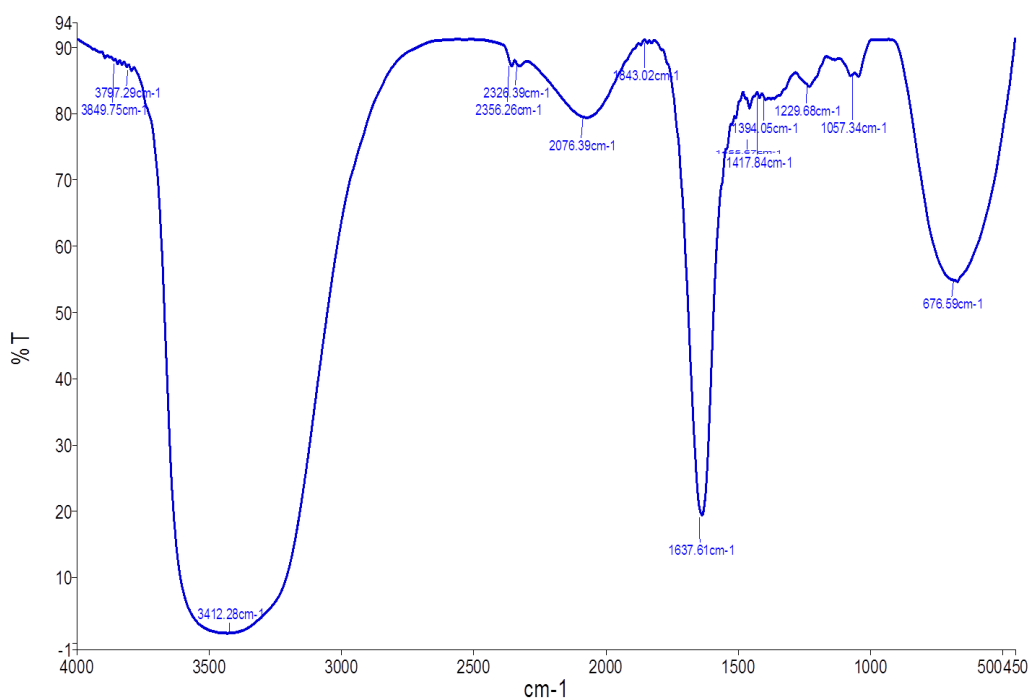
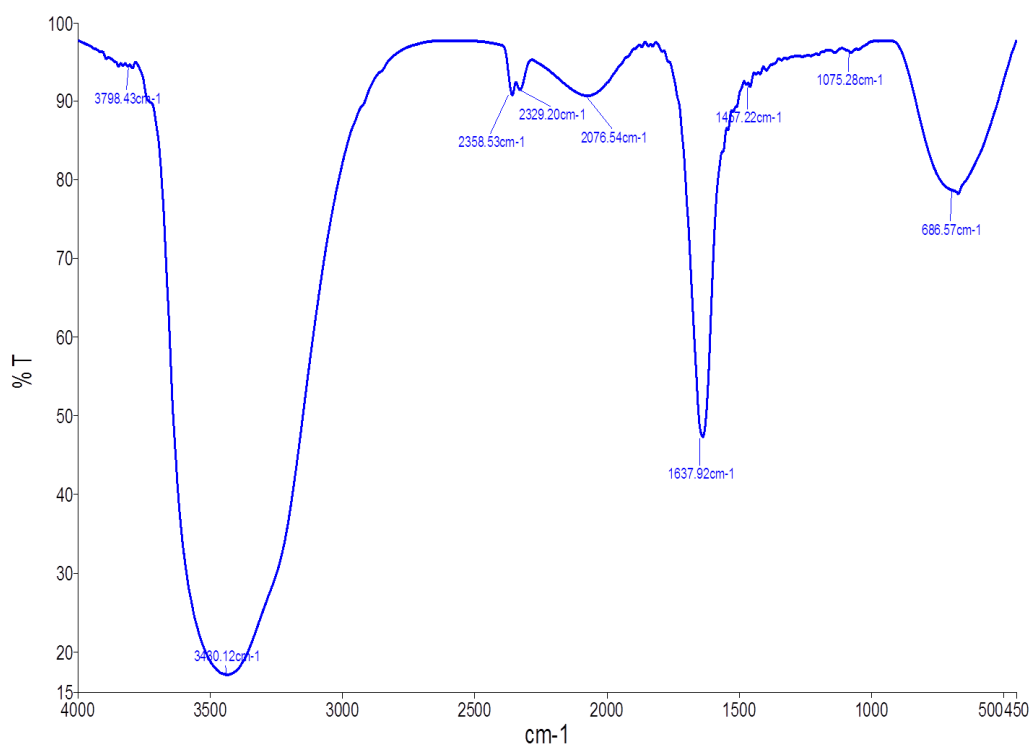
بينما طيف الأشعة تحت الحمراء للمركب النانوي المحمل بالعقار بين حصول انزياح وامتطاط للاصرة C-O عند التردد ١٠٥٧.٣٤ سم⁻¹ ، بعد ان كانت نتائج الفحص لمركب المورينجا النانوي وفحص العقار عند التردد ١٠٧٥.٢٠ و ١٠٧٥.٢٨ سم⁻¹ على التوالي .

أظهرت القمم المنخفضة لمركب المورينجا النانوي والعقار والمركب النانوي المحمل بالعقار عند الترددات (٦٧٦.٦٣ و ٦٨٦.٥٧ و ٦٧٦.٥٩) سم⁻¹ على التوالي وضمن الاصرة C-I اليود الأليفاتية وجود انزياح في نتائج فحص المركب النانوي المحمل بالعقار مقارنة مع فحص العقار ، إذ توافقت هذه القمم الاهتزازية (الامتصاص والنفاذية) مع وجود الفلافونويد والبروتينات والتربينويدات في المستخلص المائي لأوراق نبات المورينجا وهي على الأرجح مسؤولة عن تخليق الجسيمات النانوية واختزالها وحسب ما أفادا به (Shousha *et al.*, 2019; Chougule *et al.*, 2021) .

إن وجود المجاميع الوظيفية العضوية مثل الالكانات والكحولات لعبت دورا مهما في عملية اختزال نترات الفضة وتكوين جسيمات الفضة النانوية كما وتمنع هذه الجسيمات من الأكسدة والتدهور فضلا عن عملها في استقراريتها على المدى الطويل (Majeed *et al.*, 2019; Ahmed *et al.*, 2020) ، إن الانزياحات التي حصلت في المركب النانوي المحمل بالعقار دليلا واضحا على تحميل عقار الايبوبروفين على مركب المورينجا النانوي .



شكل (٢٠-٤) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR لمركب المورينجا النانوي



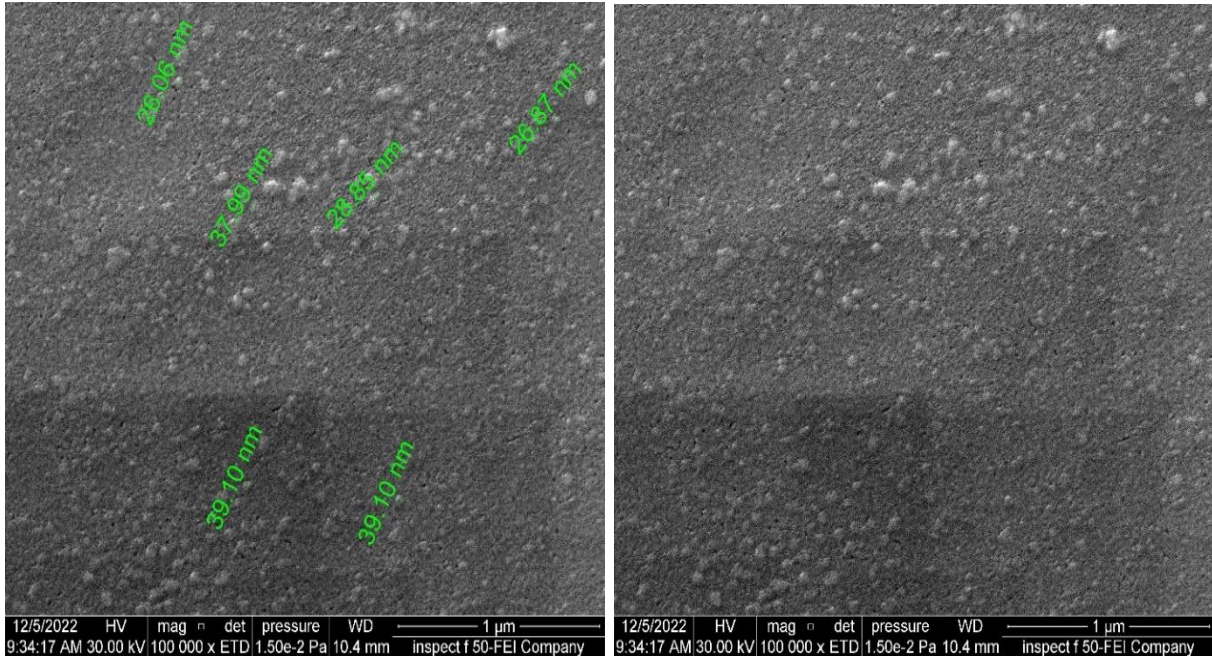
شكل (٢١-٤) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR لعقار الايبوبروفين الحر (IBU)

شكل (٢٢-٤) طيف الاشعة تحت الحمراء FT-IR للمركب النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين (IBU)

٣.٥.٤ المجهر الإلكتروني الماسح Scanning electron Microscopy (SEM)

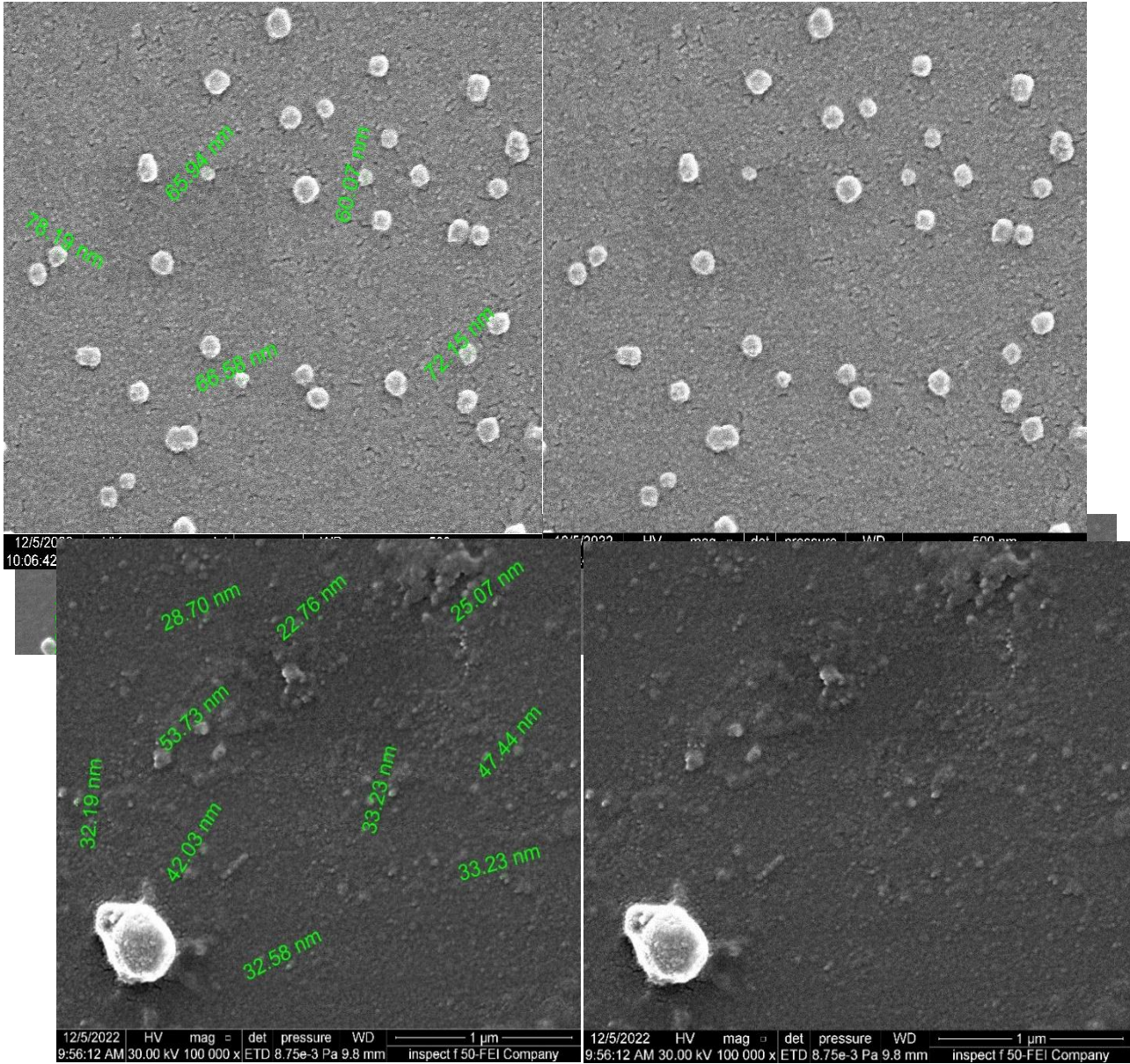
أظهرت نتائج الفحص لمركب المورينجا النانوي AgNPs تجانس وتوزيع جيد لجزيئاتها وسيادة الشكل الكروي الذي يعد الأفضل من ناحية التأثير وهذا ما يتفق مع (Nilanjana *et al.*, 2014) الذي اشار الى حصوله على جزيئات كروية للمستخلص المائي لاوراق نبات المورينجا مع تترات الفضة اذ تراوحت احجام الحبيبات بين (٢٣.٠٤-٣٩.١٥) نانومتر وبمعدل ٣١.٧٧٤ نانومتر وهو يقع ضمن مدى (٢٢-٦٠) نانومتر الذي اشار له (Saravanan *et al.*, 2018) في دراسته وأقل من الذي وجده (Irfan *et al.*, 2021) في بحثه إذ كشفت صور Sem إن المستخلصات النباتية تعمل كغطاء للروابط وعوامل مختزلة لتوفير جزيئات نانوية مستقرة نسبيا ومشتته كما موضح في الشكل (٤-٢٣).

بينما كانت حجم حبيبات مركب المورينجا النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين يتراوح بين (٢٢.٧٦-٥٣.٧٣) نانومتر وبمعدل ٣٥.٥٩٨ نانومتر كما موضح في الشكل (٤-٢٤). وعند فحص المستخلص المائي لاوراق المورينجا كانت نتائج حجوم حبيباته تتراوح بين (٦٠.٠٧-٧٨.١٩) نانومتر وبمعدل ٦٨.٥٨٤ نانومتر الشكل (٤-٢٥). في حين حددت حجوم حبيبات المستخلص المائي لاوراق المورينجا المحمل بعقار الايبوبروفين ما بين (٧٨.٦٨-٩٣.٤٣) نانومتر وبمعدل ٨٥.٩٣٧ نانومتر الشكل (٤-٢٦).



شكل (٤-٢٣): المجهر الإلكتروني الماسح SEM لجسيمات مركب المورينجا النانوي وعلى قوة التكبير ١٠٠ نانومتر

شكل (٤-٢٤): المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات مركب المورينجا النانوي المحمل بعقار الايبوبروفين وعلى قوة التكبير ١٠٠ نانومتر.



شكل (٤-٢٥): المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات المستخلص المائي لاوراق المورينجا وعلى قوة التكبير ١٠٠ نانومتر.

شكل (٤-٢٦): المجهر الالكتروني الماسح SEM لجسيمات المستخلص المائي لاوراق المورينجا المحمل بعقار الايبوبروفين وعلى قوة التكبير ١٠٠ نانومتر.

الإستنتاجات والتوصيات

**Conclusions and
Recommendations**

الاستنتاجات Conclusions :

توصلت الدراسة إلى النتائج الحالية وعلى النحو الآتي :

- ١- تخليق مركب نانوي اخضر صديق للبيئة ذو تاثير ايجابي في النقل وتقليل الآثار الجانبية للعقار.
- ٢- نجاح عملية تحميل عقار الايبوبروفين من خلال ظهور ازاحة الحزم إلى أماكن جديدة مما يشير إلى نجاح عملية التحميل
- ٣- إن استخدام تراكيز غير مؤثرة من الايبوبروفين الحر سوف يكون لها تاثير واضح على الانغراس في أناث الجرذان الحوامل بعد تحميلها على المركب النانوي الأخضر .
- ٤- حصل ارتفاع في مستوى تراكيز الساييتوكينات IL-6 و IL-17 في جميع المجاميع المعاملة في اشارة إلى ارتفاع مستوى الالتهاب المرافق للحمل .
- ٥- عند المعاملة بالمركب النانوي لمدة سبعة أيام محملا بالعقار اعطى نتائج مقاربة لمفعول العقار في تثبيط الالتهاب ولمدة ١٨ يوم مما قلل الوقت وتركيز الجرعة لاغلب المجاميع .
- ٦- أن معاملة اناث الجرذان الحوامل بعقار الايبوبروفين و المستخلص المائي لأوراق المورينجا ومركب المورينجا النانوي والمستخلص المحمل بالعقار والمركب النانوي المحمل بالعقار إلى ارتفاع في هيموكلوبين الدم وعدد خلايا الدم البيض ونسبة الخلايا اللمفاوية .
- ٧- سبب تجريع بمركب المورينجا النانوي و المستخلص المائي لأوراق المورينجا المحمل بعقار الايبوبروفين والمركب النانوي المحمل بالايوبروفين تشوهات في الأجنة بعمر ١٨ يوم من الحمل مثل بقصر الأطراف الامامية وذراع منحفض وقصر في فتحة الانف وتجعد الجلد وكذلك نزيف في الراس وتحت الجلد .

التوصيات Recommendations :

- ١- عدم اخذ العقار بجرعات عالية حتى في الثلث الأول من الحمل
- ٢- دراسة تأثير مركب المورينجا النانوي على الجانب النسجي والوظيفي في الحيوانات المختبرية لمعرفة تأثيرها السمي على تلك الأنسجة وأماكن تراكمها بعد انتهاء المركب من إيصال العلاج وآلية التخلص من تلك المركبات .
- ٣- اجراء دراسات أخرى اكثر عن الجوانب النسيجية والفسلجية لتأثيرات عقاقير ذات تاثير جانبي ومحاولة تحميلها على المركب بعد فحصه وتشخيصه للتأكد من نجاح التخليق الاخضر.
- ٤- استخدام مستخلصات نباتية أخرى لتخليق المركب النانوي ودراسة تأثيرها على الحمل .
- ٥- دراسة معايير أخرى من السيتوكينات المناعية مثل (TNF-a ، IL-11 ، IL-23) .
- ٦- يوصى بتناول أوراق المورينجا لكونها أحد أنواع الأطعمة الغنية بالحديد والتي يمكنها التغلب على فقر الدم وزيادة نسبة الهيموجلوبين عند النساء الحوامل

المصادر

References

المصادر العربية

- الساعدي ، عباس خماس .(٢٠٢٣) . أساسيات المواد النانوية . دار اليمامة للطباعة والنشر - الطبعة الأولى - بغداد - العراق
- الساهوكي،مدحت .ووهيب ،كريمة محمد . (١٩٩٠) . تطبيقات في تصميم وتحليل التجارب، جامعة بغداد.
- الصافي ،علاء حسين مهدي (٢٠١٨).تأثير عقار الديكساميثازون في غرس الكيس الارومي وغضروف و عظم الجنين وبعض المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان الحوامل . أطروحة دكتوراه ،كلية التربية للعلوم الصرفة- جامعة كربلاء ، العراق .
- الغزالي ،فضاء عبدالسادة عذاب (٢٠٢١) .دراسة التأثير الوقائي للمستخلص المائي البارد لبذور نبات المورينغا اوليفيرا Moringa Oliefera في مستوى بعض الهرمونات التكاثرية وبعض المعايير الفسلجية والنسجية لذكور الجرذ الأبيض Rattus norvegicus المعاملة بكلوريد الكاديوم. رسالة ماجستير، كلية التربية للعلوم الصرفة -جامعة كربلاء، العراق .
- ملوحي، ناصر محي الدين. (٢٠١٩). الطب النانوي . دار الغسق للنشر- سلمية - سورية .
- حمادي، عائشة. وخراز، سناء. (٢٠٢٠). دراسة الفعالية البيولوجية لنبات المورينقا. *Moringa oleifera Lam* النامي في منطقة وادي سوف.
- يازجي ،ميساء. العوض ،دانيال.و جريكوس ،بلسم. (٢٠١٤). دراسة الفعالية التثبيطية لمستخلصات نبات القرة *Apium nodiflorum* تجاه عزلة من الفطر *Fusarium moniliforme*. Tishreen University Journal-Biological Sciences Series, 36(3).

المصادر الاجنبية

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2018). Cellular and Molecular Immunology, 9e. Elsevier.
- Abbas, M. T., & Abed, R. M. (2017). The effect of olive oil on ibuprofen induced Renal toxicity in female rats. Kerbala Journal of Pharmaceutical Sciences, 13.
- Abd Rani, N. Z., Husain, K., & Kumolosasi, E. (2018). Moringa genus: a review of phytochemistry and pharmacology. Frontiers in Pharmacology, 9, 108.
- Abdellatif, A. A. H., Alhathloul, S. S., Aljohani, A. S. M., Maswadeh, H., Abdallah, E. M., Hamid Musa, K., & El Hamd, M. A. (2022). Green synthesis of silver nanoparticles incorporated aromatherapies utilized for their antioxidant and antimicrobial activities against some clinical bacterial isolates. Bioinorganic Chemistry and Applications, 2022.
- Abdel-Latif, H. M. R., Abdel-Daim, M. M., Shukry, M., Nowosad, J., & Kucharczyk, D. (2022). Benefits and applications of Moringa oleifera as

- a plant protein source in Aquafeed: A review. *Aquaculture*, 547, 737369.
- Abdulkarim, S. M., Long, K., Lai, O. M., Muhammad, S. K. S., & Ghazali, H. M. (2005). Some physico-chemical properties of *Moringa oleifera* seed oil extracted using solvent and aqueous enzymatic methods. *Food Chemistry*, 93(2), 253–263.
- Abdullahi, A. D., Mustapha, R. K., Yau, S., & Adam, M. S. (2018). Exploring the Nigerian medicinal plants with anticancer activities: A pharmacological review. *Modern Chemistry*, 6(2), 35–38.
- Abed, M. A. (2021). Biotechnological Study on the antibiotic-resistant *Salmonella Typhi* isolated from blood samples from Iraqi patients in medical city.
- Abouzaid, A. (2017). Content uniformity determination of ibuprofen intact tablets by reflectance nir spectroscopy. *Al-Azhar Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55(1), 13–29.
- Abood, M.H. (2021). ‘‘Histopathological and immunohistochemical study of the effect of silver nanoparticles and moringa on the liver and kidneys of male rabbits treated with a high cholesterol diet’’. *kerbala university*.
- Abrahamsohn, P. A., & Zorn, T. M. T. (1993). Implantation and decidualization in rodents. *Journal of Experimental Zoology*, 266(6), 603–628.
- Achache, H., & Revel, A. (2006). Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Human Reproduction Update*, 12(6), 731–746.
- Adair, L. S. (2014). Long-term consequences of nutrition and growth in early childhood and possible preventive interventions. In *International nutrition: achieving millennium goals and beyond* (Vol. 78, pp. 111–120). Karger Publishers.
- Adebola, A. O., Oluwatoyin, O., Toyin, A. I., & Nnena Linda, N. (2021). Histological variances of *Moringa olifera* on the kidney of adult Wistar rats. *Innov. J. Med. Sci*, 9, 36–38.
- Ahmed, S., Ahmad, M., Swami, B. L., & Ikram, S. (2016). A review on plants extract mediated synthesis of silver nanoparticles for

- antimicrobial applications: a green expertise. *Journal of Advanced Research*, 7(1), 17–28.
- Ahmed, T., Shahid, M., Noman, M., Niazi, M. B. K., Mahmood, F., Manzoor, I., Zhang, Y., Li, B., Yang, Y., & Yan, C. (2020). Silver nanoparticles synthesized by using *Bacillus cereus* SZT1 ameliorated the damage of bacterial leaf blight pathogen in rice. *Pathogens*, 9(3), 160.
- Ahmeda, M. H. S., Ahmida, N. H. S., & Ahmeida, A. (2017). Introduction to nanotechnology: definition, terms, occurrence and applications in environment. *Libyan International Medical University Journal*, 2(01), 12–26.
- Ahn, S. H., Edwards, A. K., Singh, S. S., Young, S. L., Lessey, B. A., & Tayade, C. (2015). IL-17A contributes to the pathogenesis of endometriosis by triggering proinflammatory cytokines and angiogenic growth factors. *The Journal of Immunology*, 195(6), 2591–2600.
- Ain, R., Canham, L. N., & Soares, M. J. (2003). Gestation stage-dependent intrauterine trophoblast cell invasion in the rat and mouse: novel endocrine phenotype and regulation. *Developmental Biology*, 260(1), 176–190.
- Ajdary, M., Eghbali, S., Mahabadi, V. P., Keyhanfar, F., & Varma, R. S. (2021). Toxicity of silver nanoparticles on endometrial receptivity in female mice. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 99(12), 1264–1271.
- AL-Baker, A., AlKshab, 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.
- Alegbeleye, O. O. (2018). How functional is *Moringa oleifera*? A review of its nutritive, medicinal, and socioeconomic potential. *Food and Nutrition Bulletin*, 39(1), 149–170.
- Al-Zubaidi, M. N. A., & Al-Safy, A. H. (2022). Study the possibility of the effect of fluoxetine on the process of implantation of the blastocyst in the uterus of pregnant albino rats?
- Am Ende, D. J., & am Ende, M. T. (2019). Chemical engineering in the pharmaceutical industry: An introduction. *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: Drug Product Design, Development, and Modeling*, 1–17.

- Ami, D., Mereghetti, P., & Natalello, A. (2022). Contribution of Infrared Spectroscopy to the Understanding of Amyloid Protein Aggregation in Complex Systems. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 9.
- Andrew A. (2010). Effect of moringa oleifera leaf powder supplement to improve nutritional status of severely malnourished children aged 6-24 months in Arusha region. Tanzania: Sokoine University of Agriculture.
- Angiolilli, C., Grabiec, A. M., Ferguson, B. S., Ospelt, C., Fernandez, B. M., van Es, I. E., van Baarsen, L. G. M., Gay, S., McKinsey, T. A., & Tak, P. P. (2016). Inflammatory cytokines epigenetically regulate rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocyte activation by suppressing HDAC5 expression. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(2), 430–438.
- Anwar, F., Latif, S., Ashraf, M., & Gilani, A. H. (2007). Moringa oleifera: a food plant with multiple medicinal uses. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 21(1), 17–25.
- Aplin, J. D. (1996). The cell biology of human implantation. *Placenta*, 17(5-6), 269-275.
- Aplin, J. D., & Ruane, P. T. (2017). Embryo–epithelium interactions during implantation at a glance. *Journal of Cell Science*, 130(1), 15–22.
- Aritonang, H. F., Koleangan, H., & Wuntu, A. D. (2019). Synthesis of silver nanoparticles using aqueous extract of medicinal plants (Impatiens balsamina and Lantana camara) fresh leaves and analysis of antimicrobial activity. *International Journal of Microbiology*, 2019.
- AshaRani, P. V, Low Kah Mun, G., Hande, M. P., & Valiyaveetil, S. (2009). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano*, 3(2), 279–290.
- Ashary, N., Tiwari, A., & Modi, D. (2018). Embryo implantation: war in times of love. *Endocrinology*, 159(2), 1188–1198.
- Baig, N., Kammakakam, I., & Falath, W. (2021). Nanomaterials: A review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. *Materials Advances*, 2(6), 1821–1871.
- Basit, A., Rizvi, A., Badruddeen, A. J., & Mishra, A. (2015). Phytochemical and pharmacological overview of Sahajan (Moringa oleifera). *International Journal of Pharma And Chemical Research*, 1, 156–164.

- Basri, H., Hadju, V., Zulkifli, A., Syam, A., & Indriasari, R. (2021). Effect of *Moringa oleifera* supplementation during pregnancy on the prevention of stunted growth in children between the ages of 36 to 42 months. In *Journal of Public Health Research* (10).
- Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., & Rizzolio, F. (2019). The history of nanoscience and nanotechnology: from chemical–physical applications to nanomedicine. *Molecules*, 25(1), 112.
- Bergh, P. A., & Navot, D. (1992). The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. *Fertility and Sterility*, 58(3), 537–542.
- Bischof, P., & Campana, A. (1996). A model for implantation of the human blastocyst and early placentation. *Human Reproduction Update*, 2(3), 262–270.
- Black, R. E., Victora, C. G., Walker, S. P., Bhutta, Z. A., Christian, P., De Onis, M., Ezzati, M., Grantham-McGregor, S., Katz, J., & Martorell, R. (2013). Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*, 382(9890), 427–451.
- Blois, S. M., Klapp, B. F., & Barrientos, G. (2011). Decidualization and angiogenesis in early pregnancy: unravelling the functions of DC and NK cells. *Journal of Reproductive Immunology*, 88(2), 86–92.
- Brar, S., Haugh, C., Robertson, N., Owuor, P. M., Waterman, C., Fuchs III, G. J., & Attia, S. L. (2022). The impact of *Moringa oleifera* leaf supplementation on human and animal nutrition, growth, and milk production: A systematic review. *Phytotherapy Research*, 36(4), 1600–1615.
- Burton, G. J., & Jauniaux, E. (2017). The cytotrophoblastic shell and complications of pregnancy. *Placenta*, 60, 134–139.
- Bushra, R., & Aslam, N. (2010). An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal*, 25(3), 155.
- Carlson, C., Hussain, S. M., Schrand, A. M., K. Braydich-Stolle, L., Hess, K. L., Jones, R. L., & Schlager, J. J. (2008). Unique cellular interaction of silver nanoparticles: size-dependent generation of reactive oxygen species. *The Journal of Physical Chemistry B*, 112(43), 13608–13619.

- Carson, D. D., Bagchi, I., Dey, S. K., Enders, A. C., Fazleabas, A. T., Lessey, B. A., & Yoshinaga, K. (2000). Embryo implantation. *Developmental Biology*, 223(2), 217–237.
- Castro-Rendón, W. A., Castro-Álvarez, J. F., Guzmán-Martinez, C., & Bueno-Sanchez, J. C. (2006). Blastocyst-endometrium interaction: intertwining a cytokine network. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 39, 1373–1385.
- Catar, R., Witowski, J., Zhu, N., Lücht, C., Soria, A. D., Fernandez, J. U., Chen, L., Jones, S. A., Fielding, C. A., & Rudolf, A. (2017). IL-6 trans-signaling links inflammation with angiogenesis in the peritoneal membrane. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 28(4), 1188.
- Chaudhary, K., & Chaurasia, S. (2017). Nutraceutical properties of *Moringa oleifera*: a review. *Eur. J. Pharm. Med. Res*, 4, 646–655.
- Chavan, A. R., Bhullar, B.-A. S., & Wagner, G. P. (2016). What was the ancestral function of decidual stromal cells? A model for the evolution of eutherian pregnancy. *Placenta*, 40, 40–51.
- Chen, X., Man, G. C. W., Liu, Y., Wu, F., Huang, J., Li, T. C., & Wang, C. C. (2017). Physiological and pathological angiogenesis in endometrium at the time of embryo implantation. *American Journal of Reproductive Immunology*, 78(2), e12693.
- Cheng, J., Sha, Z., Li, J., Li, B., Luo, X., Zhang, Z., Zhou, Y., Chen, S., & Wang, Y. (2023). Progress on the Role of Estrogen and Progesterone Signaling in Mouse Embryo Implantation and Decidualization. *Reproductive Sciences*, 1–12.
- Cheraghi, J., Hosseini, E., Hoshmandfar, R., & Sahraei, R. (2013). Hematologic parameters study of male and female rats administrated with different concentrations of silver nanoparticles. *International Journal of Agriculture and Crop Sciences (IJACS)*, 5(7), 789–796.
- Chhikara, N., Kaur, A., Mann, S., Garg, M. K., Sofi, S. A., & Panghal, A. (2021). Bioactive compounds, associated health benefits and safety considerations of *Moringa oleifera* L.: An updated review. *Nutrition & Food Science*, 51(2), 255–277.
- Chokkalingam, V., Tel, J., Wimmers, F., Liu, X., Semenov, S., Thiele, J., Figdor, C. G., & Huck, W. T. S. (2013). Probing cellular heterogeneity

- in cytokine-secreting immune cells using droplet-based microfluidics. *Lab on a Chip*, 13(24), 4740–4744.
- Chougule, S. S., Gurme, S. T., Jadhav, J. P., Dongale, T. D., & Tiwari, A. P. (2021). Low density polyethylene films incorporated with Biosynthesised silver nanoparticles using *Moringa oleifera* plant extract for antimicrobial, food packaging, and photocatalytic degradation applications. *Journal of Plant Biochemistry and Biotechnology*, 30, 208–214.
- Chouhan, N. (2018). *Silver nanoparticles: Synthesis, characterization and applications*. IntechOpen London, UK:
- Colunga Biancatelli, R. M. L., Berrill, M., Catravas, J. D., & Marik, P. E. (2020). Quercetin and vitamin C: an experimental, synergistic therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 related disease (COVID-19). *Frontiers in Immunology*, 1451.
- Commins, S. P., Borish, L., & Steinke, J. W. (2010). Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S53–S72.
- Coulam, C. (2016). What about superfertility, decidualization, and natural selection? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 33, 577–580.
- Cross, J. C. (2005). How to make a placenta: mechanisms of trophoblast cell differentiation in mice—a review. *Placenta*, 26, S3–S9.
- Cross, J. C., & Mickelson, L. (2006). Nutritional influences on implantation and placental development. *Nutrition Reviews*, 64(suppl_2), S12–S18.
- Croy, B. A., Chen, Z., Hofmann, A. P., Lord, E. M., Sedlacek, A. L., & Gerber, S. A. (2012). Imaging of vascular development in early mouse decidua and its association with leukocytes and trophoblasts. *Biology of Reproduction*, 87(5), 121–125.
- Culig, Z., Steiner, H., Bartsch, G., & Hobisch, A. (2005). Interleukin-6 regulation of prostate cancer cell growth. *Journal of Cellular Biochemistry*, 95(3), 497–505.
- Dathe, K., Frank, J., Padberg, S., Hultsch, S., Beck, E., & Schaefer, C. (2022). Fetal adverse effects following NSAID or metamizole exposure in the 2nd and 3rd trimester: an evaluation of the German Embryotox cohort. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04986-4>

- De Rijk, E. P. C. T., Van Esch, E., & Flik, G. (2002). Pregnancy dating in the rat: placental morphology and maternal blood parameters. *Toxicologic Pathology*, 30(2), 271–282.
- Dimitriadis, E., Nie, G., Hannan, N. J., Paiva, P., & Salamonsen, L. A. (2009). Local regulation of implantation at the human fetal-maternal interface. *International Journal of Developmental Biology*, 54(2–3), 313–322.
- Dodiya, B., Amin, B., Kamlaben, S., & Patel, P. (2015). Antibacterial activity and phytochemical screening of different parts of *Moringa oleifera* against selected gram positive and gram negative bacteria. *J. Pharm. Chem. Biol. Sci*, 3, 421–425.
- Dwivedi, T., Kanta, C., Singh, L. R., & Prakash, I. (2019). A list of some important medicinal plants with their medicinal uses from Himalayan State Uttarakhand, India. *J. Med. Plants*, 7(2), 106–116.
- Ehlers, K., Stürje, H., Merker, H.-J., & Nau, H. (1992). The valproic acid metabolite E-2-n-propyl-2-pentenoic acid does not induce spina bifida in the mouse. *Developmental Pharmacology and Therapeutics*, 19, 196–204.
- Ekinci, M., Ciftci, B., Celik, E. C., Köse, E. A., Karakaya, M. A., & Ozdenkaya, Y. (2020). A randomized, placebo-controlled, double-blind study that evaluates efficacy of intravenous ibuprofen and acetaminophen for postoperative pain treatment following laparoscopic cholecystectomy surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 24, 780–785.
- Elkhoury, K., Koçak, P., Kang, A., Arab-Tehrany, E., Ellis Ward, J., & Shin, S. R. (2020). Engineering smart targeting nanovesicles and their combination with hydrogels for controlled drug delivery. *Pharmaceutics*, 12(9), 849.
- El-Missiry, M. A., & El Gindy, A. M. (2000). Amelioration of alloxan induced diabetes mellitus and oxidative stress in rats by oil of *Eruca sativa* seeds. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 44(3), 97–100.
- El-Shabrawy, H. H., Hassan, R. A., & Abo Talb, S. T. (2021). Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Moringa Oleifera* Leaves. *Journal of Agricultural Chemistry and Biotechnology*, 12(9), 165–170.

- Fahey, J. W. (2005). *Moringa oleifera*: a review of the medical evidence for its nutritional, therapeutic, and prophylactic properties. Part 1. *Trees for Life Journal*, 1(5), 1–15.
- Fain, J. N., Madan, A. K., Hiler, M. L., Cheema, P., & Bahouth, S. W. (2004). Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*, 145(5), 2273–2282.
- Falowo, A. B., Mukumbo, F. E., Idamokoro, E. M., Lorenzo, J. M., Afolayan, A. J., & Muchenje, V. (2018). Multi-functional application of *Moringa oleifera* Lam. in nutrition and animal food products: A review. *Food Research International*, 106, 317–334.
- Farombi, E. O. (2003). African indigenous plants with chemotherapeutic potentials and biotechnological approach to the production of bioactive prophylactic agents. *African Journal of Biotechnology*, 2(12), 662–671.
- Farooq, F., Rai, M., Tiwari, A., Khan, A. A., & Farooq, S. (2012). Medicinal properties of *Moringa oleifera*: An overview of promising healer. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(27), 4368–4374.
- Fathil, N. M. (2022). The Histological and Physiological Study of *Moringa oleifera*.
- Fauziandari, E. N. (2019). Efektifitas Ekstrak Daun Kelor Terhadap Peningkatan Kadar Hemoglobin Pada Remaja Putri. *Jurnal Kesehata Karya Husada*, 7(2), 185–190.
- Favaron, P. O., Carter, A. M., Ambrósio, C. E., Morini, A. C., Mess, A. M., de Oliveira, M. F., & Miglino, M. A. (2011). Placentation in Sigmodontinae: a rodent taxon native to South America. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9(1), 1–14.
- Ferguson, J. M. (2019). Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure. *Congenital Heart Disease*, 14(1), 52–56.
- Ferrari, M. (2005). Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nature Reviews Cancer*, 5(3), 161–171.
- Firdhouse, M. J., & Lalitha, P. (2015). Biosynthesis of silver nanoparticles and its applications. *Journal of Nanotechnology*, 2015.
- Fitriani, A. S. (2020). The Effect of Consumption of *Moringa Oliefera* on the Incidence of Anemia in Pregnant Women at the Mojorejo Islamic

- Boarding School, Kedungadem District, Bojonegoro Regency (Doctoral dissertation, Stikes Insan Medika Scholar, Jombang).
- Fitzgerald, J. S., Poehlmann, T. G., Schleussner, E., & Markert, U. R. (2008). Trophoblast invasion: the role of intracellular cytokine signalling via signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3). *Human Reproduction Update*, 14(4), 335–344.
- Fonseca, B. M., Correia-da-Silva, G., Taylor, A. H., Konje, J. C., Bell, S. C., & Teixeira, N. A. (2009). Spatio-temporal expression patterns of anandamide-binding receptors in rat implantation sites: evidence for a role of the endocannabinoid system during the period of placental development. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 7(1), 1–13.
- Fonseca, B. M., Correia-da-Silva, G., & Teixeira, N. A. (2012). The rat as an animal model for fetoplacental development: a reappraisal of the post-implantation period. *Reproductive Biology*, 12(2), 97–118.
- Fu, B., Tian, Z., & Wei, H. (2014). TH17 cells in human recurrent pregnancy loss and pre-eclampsia. *Cellular & Molecular Immunology*, 11(6), 564–570.
- Fuglie, L. J. (1999). *The Miracle Tree: Moringa oleifera: Natural Nutrition for the Tropics*. Church World Service, Dakar. 68 pp.; revised in 2001 and published as *The Miracle Tree: The Multiple Attributes of Moringa*, 172 pp.
- García-Arieta, A., Gordon, J., & Potthast, H. (2015). On the biopharmaceutics classification system biowaiver of ibuprofen. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 104(8), 2429–2432.
- Gellersen, B., & Brosens, J. J. (2014). Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocrine Reviews*, 35(6), 851–905.
- Genbacev, O. D., Prakobphol, A., Foulk, R. A., Krtolica, A. R., Ilic, D., Singer, M. S., Yang, Z.-Q., Kiessling, L. L., Rosen, S. D., & Fisher, S. J. (2003). Trophoblast L-selectin-mediated adhesion at the maternal-fetal interface. *Science*, 299(5605), 405–408.
- Georgadaki, K., Khoury, N., Spandidos, D. A., & Zoumpourlis, V. (2016). The molecular basis of fertilization. *International journal of molecular medicine*, 38(4), 979-986.

- Ghassan, Z., Albazi, W., & AL-Safy, A. H. (2023). Protective role of the GSH on the damage in the implantation in the uterus of female white rats pregnant induced by D-galactose. *AIP Conference Proceedings*, 2414(1).
- Giudice, L. C. (1999). Potential biochemical markers of uterine receptivity. *Human Reproduction*, 14(suppl_2), 3–16.
- Gonzalez-Barnadas, A., Camps-Font, O., Martin-Fatas, P., Figueiredo, R., Gay-Escoda, C., & Valmaseda-Castellon, E. (2020). Efficacy and safety of selective COX-2 inhibitors for pain management after third molar removal: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Clinical Oral Investigations*, 24, 79–96.
- Gopalakrishnan, L., Doriya, K., & Kumar, D. S. (2016). *Moringa oleifera*: A review on nutritive importance and its medicinal application. *Food Science and Human Wellness*, 5(2), 49–56.
- Goyal, R. K. (2017). *Nanomaterials and nanocomposites: synthesis, properties, characterization techniques, and applications*. CRC Press.
- Greenberg, S. A., Jacobs, J. S., & Bessette, R. W. (1989). Temporomandibular joint dysfunction: evaluation and treatment. *Clinics in Plastic Surgery*, 16(4), 707–724.
- Guan, Z., Ying, S., Ofoegbu, P. C., Clubb, P., Rico, C., He, F., & Hong, J. (2022). Green synthesis of nanoparticles: Current developments and limitations. *Environmental Technology & Innovation*, 102336.
- Guo, Z., Chen, G., Liu, L., Zeng, G., Huang, Z., Chen, A., & Hu, L. (2016). Activity variation of *Phanerochaete chrysosporium* under nanosilver exposure by controlling of different sulfide sources. *Scientific Reports*, 6(1), 20813.
- Gupta, R., & Xie, H. (2018). Nanoparticles in daily life: applications, toxicity and regulations. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 37(3).
- Halford, G. M., Lordkipanidzé, M., & Watson, S. P. (2012). 50th anniversary of the discovery of ibuprofen: an interview with Dr Stewart Adams. *Platelets*, 23(6), 415–422.
- He, L., Zhu, X., Yang, Q., Li, X., Huang, X., Shen, C., Liu, J., & Zha, B. (2020). Low serum IL-17A in pregnancy during second trimester is

- associated with an increased risk of subclinical hypothyroidism. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 298.
- Hegazi, A. G., Megeed, K. N. A., Hassan, S. E., Abdelaziz, M. M., Toaleb, N. I., El Shanawany, E. E., & Aboelsoued, D. (2018). Comparative ovicidal activity of *Moringa oleifera* leaf extracts on *Fasciola gigantica* eggs. *Veterinary World*, 11(2), 215.
- Hemberger, M., Hanna, C. W., & Dean, W. (2020). Mechanisms of early placental development in mouse and humans. *Nature Reviews Genetics*, 21(1), 27–43.
- Hil'ovská, L., Jendželovský, R., & Fedoročko, P. (2015). Potency of non-steroidal anti-inflammatory drugs in chemotherapy. *Molecular and Clinical Oncology*, 3(1), 3–12.
- Hui, P. (2012). Developmental biology of the placenta. *Gestational Trophoblastic Disease: Diagnostic and Molecular Genetic Pathology*, 15–39.
- Hultsch, S., & Schaefer, C. (2016). Analgesic drugs during pregnancy. *Der Schmerz*, 30, 583–593.
- Huo, C., Xiao, J., Xiao, K., Zou, S., Wang, M., Qi, P., Liu, T., & Hu, Y. (2020). Pre-treatment with zirconia nanoparticles reduces inflammation induced by the pathogenic H5N1 influenza virus. *International Journal of Nanomedicine*, 661–674.
- Huq, M. A. (2020). Green synthesis of silver nanoparticles using *Pseudoduganella eburnea* MAHUQ-39 and their antimicrobial mechanisms investigation against drug resistant human pathogens. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1510.
- Hussain, S., Malik, F., & Mahmood, S. (2014). an exposition of medicinal preponderance of *Moringa oleifera* (Lank.). *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 27(2).
- Hussein AL-Safy, A., & Yousif Yasear, A. (2018). Does dexamethasone interfere with process of blastocyst implantation in the pregnant rat uterus? *Journal of Kerbala University*, 14(1), 271–278.
- Hussein, K. A. M., & Khalaf, A. A. (2020). Preparation, diagnosis and study of the inhibitory effect of copper nanoparticles before and after Erythromycin loading on *Pseudomonas aeruginosa*. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 928(6), 062003.

- Ibelgaufts, H. (2013). Cytokines and Cells Online Pathfinder Encyclopedia Version 31.4. Spring.
- Ibrahim, M. (2022). Role of Endogenous and Exogenous Hormones in Bioactive Compounds Production in Medicinal Plants via In Vitro Culture Technique. *Plant Hormones-Recent Advances, New Perspectives and Applications*.
- Iliyasu, D., Rwuaan, J. S., Sani, D., Nwannenna, A. I., Njoku, C. O., Mustapha, A. R., Peter, I. D., Stephen, J., Abdullahi, A. M., & Abba, A. (2020). Evaluation of *Moringa oleifera* (L) Aqueous Seed Extracts on Aphrodisiac, Gonadal and Epididymal Sperm Reserves of Wistar Rats. *Sahel Journal of Veterinary Sciences*, 17(2), 26–32.
- Irfan, M., Munir, H., & Ismail, H. (2021). *Moringa oleifera* gum based silver and zinc oxide nanoparticles: green synthesis, characterization and their antibacterial potential against MRSA. *Biomaterials Research*, 25(1), 17.
- Irshad, M. A., Nawaz, R., ur Rehman, M. Z., Adrees, M., Rizwan, M., Ali, S., Ahmad, S., & Tasleem, S. (2021). Synthesis, characterization and advanced sustainable applications of titanium dioxide nanoparticles: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 212, 111978.
- Irvine, J., Afrose, A., & Islam, N. (2018). Formulation and delivery strategies of ibuprofen: challenges and opportunities. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44(2), 173–183.
- Jaafarpour, M., Hatefi, M., Khani, A. L. I., & Khajavikhan, J. (2015). Comparative effect of cinnamon and Ibuprofen for treatment of primary dysmenorrhea: a randomized double-blind clinical trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 9(4), QC04.
- Jamshidi-Kia, F., Lorigooini, Z., & Amini-Khoei, H. (2017). Medicinal plants: Past history and future perspective. *Journal of Herbmed Pharmacology*, 7(1), 1–7.
- Jeung, I., Cheon, K., & Kim, M.-R. (2016). Decreased cytotoxicity of peripheral and peritoneal natural killer cell in endometriosis. *BioMed Research International*.
- Johnson, G. A., Burghardt, R. C., Joyce, M. M., Spencer, T. E., Bazer, F. W., Pfarrer, C., & Gray, C. A. (2003). Osteopontin expression in uterine stroma indicates a decidualization-like differentiation during ovine pregnancy. *Biology of Reproduction*, 68(6), 1951–1958.

- Joshi, M. D. (2017). Drug delivery during pregnancy: how can nanomedicine be used? In *Therapeutic Delivery*, (8, Issue 12, pp. 1023–1025).
- Kalappurayil, T. M., & Joseph, B. P. (2017). A review of pharmacognostical studies on *Moringa oleifera* lam. flowers. *Pharmacognosy Journal*, 9(1).
- Katritzky, A. R., Jishkariani, D., & Narindoshvili, T. (2009). Convenient synthesis of ibuprofen and naproxen aminoacyl, dipeptidoyl and ester derivatives. *Chemical Biology & Drug Design*, 73(6), 618–626.
- Kaur, A., & Kaur, A. (2011). Recurrent pregnancy loss: TNF- α and IL-10 polymorphisms. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 4(2), 91.
- Kaur, S., Khan, S., & Nigam, A. (2014). Hematological profile and pregnancy: a review. *Int J Adv Med*, 1(2), 68–70.
- Kesharwani, P., Gorain, B., Low, S. Y., Tan, S. A., Ling, E. C. S., Lim, Y. K., Chin, C. M., Lee, P. Y., Lee, C. M., & Ooi, C. H. (2018). Nanotechnology based approaches for anti-diabetic drugs delivery. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 136, 52–77.
- Khan, I., Saeed, K., & Khan, I. (2019). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 908–931.
- Khuzaimah, A., Hadju, V., As, S., Abdullah, N., Bahar, B., & Riu, D. S. (2015). Effect of honey and *Moringa oleifera* leaf extracts supplementation for preventing DNA damage in passive smoking pregnancy. *Int J Sci Basic Appl Res*, 24(1), 138–145.
- Kim, S., Choi, J. E., Choi, J., Chung, K.-H., Park, K., Yi, J., & Ryu, D.-Y. (2009). Oxidative stress-dependent toxicity of silver nanoparticles in human hepatoma cells. *Toxicology in Vitro*, 23(6), 1076–1084.
- Kimber, S. J. (2005). Leukaemia inhibitory factor in implantation and uterine biology. *Reproduction*, 130(2), 131–145.
- Kimber, S. J., & Spanswick, C. (2000). Blastocyst implantation: the adhesion cascade. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 11(2), 77–92.
- Kirtane, A. R., Verma, M., Karandikar, P., Furin, J., Langer, R., & Traverso, G. (2021). Nanotechnology approaches for global infectious diseases. *Nature Nanotechnology*, 16(4), 369–384.

- Kishimoto, T., Akira, S., Narazaki, M., & Taga, T. (1995). Interleukin-6 family of cytokines and gp130.
- Kleiner, G., Marcuzzi, A., Zanin, V., Monasta, L., & Zauli, G. (2013). Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediators of Inflammation*, 2013.
- Kliman, H. J., & Frankfurter, D. (2019). Clinical approach to recurrent implantation failure: evidence-based evaluation of the endometrium. *Fertility and Sterility*, 111(4), 618–628.
- Klippstein, R., Fernandez-Montesinos, R., Castillo, P. M., Zaderenko, A. P., & Pozo, D. (2010). Silver nanoparticles interactions with the immune system: implications for health and disease. *Silver Nanoparticles*, 85, 309–324.
- Kodaman, P. H., & Taylor, H. S. (2004). Hormonal regulation of implantation. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 31(4), 745-766.
- Koletzko, B., Godfrey, K. M., Poston, L., Szajewska, H., Van Goudoever, J. B., De Waard, M., Brands, B., Grivell, R. M., Deussen, A. R., & Dodd, J. M. (2019). Nutrition during pregnancy, lactation and early childhood and its implications for maternal and long-term child health: the early nutrition project recommendations. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 74(2), 93–106.
- Kou, X., Li, B., Olayanju, J. B., Drake, J. M., & Chen, N. (2018). Nutraceutical or pharmacological potential of *Moringa oleifera* Lam. *Nutrients*, 10(3), 343.
- Koushki, K., Keshavarz Shahbaz, S., Keshavarz, M., Bezsonov, E. E., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A. (2021). Gold nanoparticles: Multifaceted roles in the management of autoimmune disorders. *Biomolecules*, 11(9), 1289.
- Krasniqi, D., Thaqi, E., Berisha, D., Bibaj, G., & Kryeziu, F. (2019). The use of Ibuprofen and our knowledge about it.
- Kristensen, D. M., Mazaud-Guittot, S., Gaudriault, P., Lesné, L., Serrano, T., Main, K. M., & Jégou, B. (2016). Analgesic use—prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(7), 381–393.
- Kumar, S., Bhushan, P., & Bhattacharya, S. (2018). Fabrication of nanostructures with bottom-up approach and their utility in diagnostics,

- therapeutics, and others. *Environmental, Chemical and Medical Sensors*, 167–198.
- Kundayanti, R., & Novelia, S. (2021). The Effect of *Moringa Oleifera* on Hemoglobin Level in Pregnancy.
- Kutralam-Muniasamy, G., Pérez-Guevara, F., Elizalde-Martínez, I., & Shruti, V. C. (2020). Review of current trends, advances and analytical challenges for microplastics contamination in Latin America. *Environmental Pollution*, 267, 115463.
- Lenoir, C., Boumaïza, S., Lorenzini, K. R. I., Boulvain, M., Desmeules, J. A., & Rollason, V. (2020). Outcomes of drug exposition during pregnancy: Analysis from a teratology information service. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 247, 42–48.
- Lessey, B. A., Castelbaum, A. J., Sawin, S. W., & Sun, J. (1995). Integrins as markers of uterine receptivity in women with primary unexplained infertility. *Fertility and Sterility*, 63(3), 535–542.
- Li, P.-W., Kuo, T.-H., Chang, J.-H., Yeh, J.-M., & Chan, W.-H. (2010). Induction of cytotoxicity and apoptosis in mouse blastocysts by silver nanoparticles. *Toxicology Letters*, 197(2), 82–87.
- Li, S., Zhu, T., Huang, J., Guo, Q., Chen, G., & Lai, Y. (2017). Durable antibacterial and UV-protective Ag/TiO₂@ fabrics for sustainable biomedical application. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 2593.
- Li, X., Shen, C., Liu, X., He, J., Ding, Y., Gao, R., Mu, X., Geng, Y., Wang, Y., & Chen, X. (2017). Exposure to benzo [a] pyrene impairs decidualization and decidual angiogenesis in mice during early pregnancy. *Environmental Pollution*, 222, 523–531.
- Lim, D.-H., Jang, J., Kim, S., Kang, T., Lee, K., & Choi, I.-H. (2012). The effects of sub-lethal concentrations of silver nanoparticles on inflammatory and stress genes in human macrophages using cDNA microarray analysis. *Biomaterials*, 33(18), 4690–4699.
- Lin, P.-C., Lin, S., Wang, P. C., & Sridhar, R. (2014). Techniques for physicochemical characterization of nanomaterials. *Biotechnology Advances*, 32(4), 711–726.

- Lurie, S., Rahamim, E., Piper, I., Golan, A., & Sadan, O. (2008). Total and differential leukocyte counts percentiles in normal pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 136(1), 16–19.
- Ma, H., Yang, Y., & Young, M. (2015). Brookdale University Hospital & Medical Center, Brooklyn, NY 11212, USA; 2 Cambridge, MA 02138, USA ma8080@ gmail. com.
- Majeed, S., Aripin, F. H. B., Shoeb, N. S. B., Danish, M., Ibrahim, M. N. M., & Hashim, R. (2019). Bioengineered silver nanoparticles capped with bovine serum albumin and its anticancer and apoptotic activity against breast, bone and intestinal colon cancer cell lines. *Materials Science and Engineering: C*, 102, 254–263.
- Makhseed, M., Raghupathy, R., Azizieh, F., Farhat, R., Hassan, N., & Bandar, A. (2000). Circulating cytokines and CD30 in normal human pregnancy and recurrent spontaneous abortions. *Human Reproduction*, 15(9), 2011–2017.
- Mallenakuppe, R., Homabalegowda, H., Gouri, M. D., Basavaraju, P. S., & Chandrashekharaiyah, U. B. (2015). History, taxonomy and propagation of *Moringa oleifera*—a review. *Crops*, 3(3.28), 3–15.
- Martínez- García, E. A., Chávez- Robles, B., Sánchez- Hernández, P. E., Núñez- Atahualpa, L., Martín- Máquez, B. T., Muñoz- Gómez, A., González- López, L., Gámez- Nava, J. I., Salazar- Páramo, M., & Dávalos- Rodríguez, I. (2011). IL- 17 increased in the third trimester in healthy women with term labor. *American Journal of Reproductive Immunology*, 65(2), 99–103.
- Marza Hamza, N., M Hussain, K. A., & Al-Safy, A. H. (2022). Synthesis of nanoscale xerogel/MTX and study its effects on the liver and kidney tissue and level of igg in rats with rheumatoid arthritis. *Journal of Nanostructures*, 12(2), 254–261.
- Mbikay, M. (2012). Therapeutic potential of *Moringa oleifera* leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review. *Frontiers in Pharmacology*, 3, 24.
- McCullagh, J. V. (2008). The resolution of ibuprofen, 2-(4'-isobutylphenyl) propionic acid. *Journal of Chemical Education*, 85(7), 941.
- Md Yusof, M. Y., & Emery, P. (2013). Targeting interleukin-6 in rheumatoid arthritis. *Drugs*, 73, 341–356.

- Mehta, B. K., Chhajlani, M., & Shrivastava, B. D. (2017). Green synthesis of silver nanoparticles and their characterization by XRD. *Journal of Physics: Conference Series*, 836(1), 012050.
- Mekonnen, Y. (2002). The multi-purpose Moringa tree: Ethiopia. *Examples of the Development of Pharmaceutical Products from Medicinal Plants*, 10, 111–118.
- Meseguer, M., Aplin, J. D., Caballero-Campo, P., O'Connor, J. E., Martín, J. C., Remohí, J., Pellicer, A., & Simón, C. (2001). Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biology of Reproduction*, 64(2), 590–601.
- Mi, S., Lee, X., Li, X., Veldman, G. M., Finnerty, H., Racie, L., LaVallie, E., Tang, X.-Y., Edouard, P., & Howes, S. (2000). Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature*, 403(6771), 785–789.
- Michael, A. E., & Papageorghiou, A. T. (2008). Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. *Human Reproduction Update*, 14(5), 497–517.
- Mikhailov, V. M. (2003). Life cycle of decidual cells. *Int Rev Cytol*, 227, 1–63.
- Millar, N. L., Akbar, M., Campbell, A. L., Reilly, J. H., Kerr, S. C., McLean, M., Frleta-Gilchrist, M., Fazzi, U. G., Leach, W. J., & Rooney, B. P. (2016). IL-17A mediates inflammatory and tissue remodelling events in early human tendinopathy. *Scientific Reports*, 6(1), 27149.
- Mirzaeian, M., Ogwu, A. A., Jirandehi, H. F., Aidarova, S., Ospanova, Z., & Tsendzughul, N. (2017). Surface characteristics of silver oxide thin film electrodes for supercapacitor applications. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 519, 223–230.
- Modi, S., Prajapati, R., Inwati, G. K., Deepa, N., Tirth, V., Yadav, V. K., Yadav, K. K., Islam, S., Gupta, P., & Kim, D.-H. (2022). Recent trends in fascinating applications of nanotechnology in allied health sciences. *Crystals*, 12(1), 39.
- Mohammed, G. M., & Hawar, S. N. (2022). Green Biosynthesis of Silver Nanoparticles from *Moringa oleifera* Leaves and Its Antimicrobial and Cytotoxicity Activities. *International Journal of Biomaterials*, 2022.

- Mohanpuria, P., Rana, N. K., & Yadav, S. K. (2008). Biosynthesis of nanoparticles: technological concepts and future applications. *Journal of Nanoparticle Research*, 10, 507–517.
- Mohanraj, V. J., & Chen, Y. (2006). *Nanoparticles—A Review*. v. 5, n. June.
- Mohd Noor, A. A., Azlan, M., & Mohd Redzwan, N. (2022). Orchestrated cytokines mediated by biologics in psoriasis and its mechanisms of action. *Biomedicines*, 10(2), 498.
- Monteleone, I., Monteleone, G., Blanco, G. D. V., Vavassori, P., Cucchiara, S., MacDonald, T. T., & Pallone, F. (2004). Regulation of the T helper cell type 1 transcription factor T-bet in coeliac disease mucosa. *Gut*, 53(8), 1090–1095.
- Moore, N. (2003). Forty years of ibuprofen use. *International Journal of Clinical Practice*. Supplement, 135, 28–31.
- Moore, R. A., Derry, S., Wiffen, P. J., Straube, S., & Aldington, D. J. (2015). Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *European Journal of Pain*, 19(9), 1213–1223.
- Mor, G., Aldo, P., & Alvero, A. B. (2017). The unique immunological and microbial aspects of pregnancy. *Nature Reviews Immunology*, 17(8), 469–482.
- Moser, G., Gauster, M., Orendi, K., Glasner, A., Theuerkauf, R., & Huppertz, B. (2010). Endoglandular trophoblast, an alternative route of trophoblast invasion? Analysis with novel confrontation co-culture models. *Human Reproduction*, 25(5), 1127–1136.
- Mridha, M. A. U. (2015). Prospects of moringa cultivation in Saudi Arabia. *J. Appl. Environ. Biol. Sci*, 5(3), 39–46.
- Muis, M., Hadju, V., Russeng, S., & Naiem, M. F. (2014). Effect of moringa leaves extract on occupational stress and nutritional status of pregnant women informal sector workers. *Int J Curr Res Acad Rev*, 2(11), 86–92.
- Nabi, G., Khalid, N. R., Tahir, M. B., Rafique, M., Rizwan, M., Hussain, S., Iqbal, T., & Majid, A. (2018). A review on novel eco-friendly green approach to synthesis TiO₂ nanoparticles using different extracts. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 28, 1552–1564.

- Nachtigall, M. J., Kliman, H. J., Feinberg, R. F., Olive, D. L., Engin, O., & Arici, A. (1996). The effect of leukemia inhibitory factor (LIF) on trophoblast differentiation: a potential role in human implantation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 81(2), 801–806.
- Nada, A. (2017). Formulation of ibuprofen nanoparticles and nanosuspensions with enhanced dissolution rate using ultra-homogenization technique. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 11(01).
- Nadimin, H. v, As'ad, S., & Buchari, A. (2015). The extract of moringa leaf has an equivalent effect to iron folic acid in increasing hemoglobin levels of pregnant women: a randomized control study in the coastal area of Makassar. *Int J Sci Basic Appl Res*, 22(1), 287–294.
- Nahar, K., Yang, D.-C., Rupa, E. J., Khatun, M., & Al-Reza, S. M. (2020). Eco-friendly synthesis of silver nanoparticles from *Clerodendrum viscosum* leaf extract and its antibacterial potential. *Nanomedicine Research Journal*, 5(3), 276–287.
- Najafi, S., Hadinedoushan, H., Eslami, G., & Aflatoonian, A. (2014). Association of IL-17A and IL-17 F gene polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Iranian women. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 31, 1491–1496.
- Nam, G., Purushothaman, B., Rangasamy, S., & Song, J. M. (2016). Investigating the versatility of multifunctional silver nanoparticles: preparation and inspection of their potential as wound treatment agents. *International Nano Letters*, 6, 51–63.
- Nasr-Eldin, M. A., Abdelhamid, A., & Baraka, D. (2017). Antibiofilm and antiviral potential of leaf extracts from *Moringa oleifera* and rosemary (*Rosmarinus officinalis* Lam.). *Egyptian Journal of Microbiology*, 52(1), 129–139.
- Nayak, S., Bhat, M. P., Udayashankar, A. C., Lakshmeesha, T. R., Geetha, N., & Jogaiah, S. (2020). Biosynthesis and characterization of *Dillenia indica*-mediated silver nanoparticles and their biological activity. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(4), e5567.
- Nel, A., Xia, T., Madler, L., & Li, N. (2006). Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*, 311(5761), 622–627.
- Ngo, V. T. H., & Bajaj, T. (2021). Ibuprofen. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.

- Nguyen, K. G., Vrabel, M. R., Mantooth, S. M., Hopkins, J. J., Wagner, E. S., Gabaldon, T. A., & Zaharoff, D. A. (2020). Localized interleukin-12 for cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 11, 575597.
- Niakan, K. K., Han, J., Pedersen, R. A., Simon, C., & Pera, R. A. R. (2012). Human pre-implantation embryo development. *Development*, 139(5), 829–841.
- Nilanjana, G., Samrat, P., & Piyali, B. (2014). Silver nanoparticles of *Moringa oleifera*—green synthesis, characterisation and its antimicrobial efficacy. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 11, 20–25.
- Norwitz, E. R., Schust, D. J., & Fisher, S. J. (2001). Implantation and the survival of early pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 345(19), 1400–1408.
- Nwamarah, J. U., Otitoju, O., & Otitoju, G. T. O. (2015). Effects of *Moringa oleifera* Lam. aqueous leaf extracts on follicle stimulating hormone and serum cholesterol in Wistar rats. *African Journal of Biotechnology*, 14(3), 181–186.
- Obediah, G. A., & Paago, G. (2018). Effects of ethanolic extract of *M. oleifera* seeds and leaves on the reproductive system of female albino rats. *SOJ Biochem*, 4(1), 1–8.
- Ochoa-Bernal, M. A., & Fazleabas, A. T. (2020). Physiologic events of embryo implantation and decidualization in human and non-human primates. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 1973.
- Ojosnegros, S., Seriola, A., Godeau, A. L., & Veiga, A. (2021). Embryo implantation in the laboratory: an update on current techniques. *Human Reproduction Update*, 27(3), 501–530.
- Okada, H., Tsuzuki, T., & Murata, H. (2018). Decidualization of the human endometrium. *Reproductive Medicine and Biology*, 17(3), 220–227.
- Olson, M. E. (1999). The home page of the plant family Moringaceae. Missouri Botanical Garden.
- Oluduro, A. O. (2012). Evaluation of antimicrobial properties and nutritional potentials of *Moringa oleifera* Lam. leaf in South-Western Nigeria. *Malaysian Journal of Microbiology*, 8(2), 59–67.
- Opal, S. M., & DePalo, V. A. (2000). Anti-inflammatory cytokines. *Chest*, 117(4), 1162–1172.

- Osol, G., & Moore, L. G. (2014). Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Microcirculation*, 21(1), 38–47.
- Owolabi, M. A., Coker, H. A. B., & Jaja, S. I. (2007). Flavonoid metabolites in urine after oral administration of aqueous extract of *Persea americana* to rats. *Journal of Natural Medicines*, 61, 200–204.
- Paiva, P., Menkhorst, E., Salamonsen, L., & Dimitriadis, E. (2009). Leukemia inhibitory factor and interleukin-11: critical regulators in the establishment of pregnancy. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 20(4), 319–328.
- Pedersen, B. K., Åkerström, T. C. A., Nielsen, A. R., & Fischer, C. P. (2007). Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of Applied Physiology*.
- Pijnenborg, R., Vercruyse, L., & Brosens, I. (2011). Deep placentation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 25(3), 273–285.
- Pinon-Lataillade, G., Thoreux-Manlay, A., Coffigny, H., Masse, R., & Soufir, J. C. (1995). Reproductive toxicity of chronic lead exposure in male and female mice. *Human & experimental toxicology*, 14(11), 872–878.
- Plaisier, M., Koolwijk, P., Willems, F., Helmerhorst, F. M., & van Hinsbergh, V. W. M. (2008). Pericellular-acting proteases in human first trimester decidua. *MHR: Basic Science of Reproductive Medicine*, 14(1), 41–51.
- Poteet, M. D., & Number, U. (2006). Biodiesel crop implementation in Hawaii. Honolulu: Prepared by the Hawaii Agriculture Research Center. Aiea, HI for State of Hawaii Department of Agriculture, 89.
- Qureshi, S., & Solanki, H. (2015). 7. *Moringa oleifera* lam. _ A wonder Plant Curing Multiple Ailments_ Its Phytochemistry and Its Pharmacological Applications by Shirin Qureshi and Hitesh Solanki. *International Research Journal Of Chemistry*, 11, 64-to.
- Radovic-Moreno, A. F., Lu, T. K., Puscasu, V. A., Yoon, C. J., Langer, R., & Farokhzad, O. C. (2012). Surface charge-switching polymeric nanoparticles for bacterial cell wall-targeted delivery of antibiotics. *ACS Nano*, 6(5), 4279–4287.

- Rao, P., & Knaus, E. E. (2008). Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 11(2), 81s–110s.
- Rao, Y. K., Fang, S.-H., & Tzeng, Y.-M. (2007). Evaluation of the anti-inflammatory and anti-proliferation tumoral cells activities of *Antrodia camphorata*, *Cordyceps sinensis*, and *Cinnamomum osmophloeum* bark extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, 114(1), 78–85.
- Reddy, K. V. R., & Mangale, S. S. (2003). Integrin receptors: the dynamic modulators of endometrial function. *Tissue and Cell*, 35(4), 260–273.
- Reis, C. P., Ferreira, J. P., Candeias, S., Fernandes, C., Martinho, N., Aniceto, N., Cabrita, A. S., & Figueiredo, I. V. (2014). Ibuprofen nanoparticles for oral delivery: proof of concept. *Journal of Nanomedicine & Biotherapeutic Discovery*, 4(1), 1.
- Robson, A., Harris, L. K., Innes, B. A., Lash, G. E., Aljunaidy, M. M., Aplin, J. D., Baker, P. N., Robson, S. C., & Bulmer, J. N. (2012). Uterine natural killer cells initiate spiral artery remodeling in human pregnancy. *The FASEB Journal*, 26(12), 4876–4885.
- Romero-Adrián, T. B., Leal-Montiel, J., Monsalve-Castillo, F., Mengual-Moreno, E., McGregor, E. G., Perini, L., & Antúnez, A. (2010). *Helicobacter pylori*: bacterial factors and the role of cytokines in the immune response. *Current Microbiology*, 60, 143–155.
- Roy, A., Bulut, O., Some, S., Mandal, A. K., & Yilmaz, M. D. (2019). Green synthesis of silver nanoparticles: biomolecule-nanoparticle organizations targeting antimicrobial activity. *RSC Advances*, 9(5), 2673–2702.
- Sabir, S., Arshad, M., Ilyas, N., Naz, F., Amjad, M. S., Malik, N. Z., & Chaudhari, S. K. (2022). Protective role of foliar application of green-synthesized silver nanoparticles against wheat stripe rust disease caused by *Puccinia striiformis*. *Green Processing and Synthesis*, 11(1), 29–43.
- Sadler, R. M. (2012). *The ecology of reproduction in wild and domestic mammals*. Springer Science & Business Media.
- Saini, R. K., Manoj, P., Shetty, N. P., Srinivasan, K., & Giridhar, P. (2014). Dietary iron supplements and *Moringa oleifera* leaves influence the liver hepcidin messenger RNA expression and biochemical indices of iron status in rats. *Nutrition Research*, 34(7), 630–638.

- Salayová, A., Bedlovičová, Z., Daneu, N., Baláž, M., Lukáčová Bujňáková, Z., Balážová, L., & Tkáčiková, L. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles with antibacterial activity using various medicinal plant extracts: Morphology and antibacterial efficacy. *Nanomaterials*, 11(4), 1005.
- Samir, D., Dalal, D., & Noura, A. (2018). Study of oxidative stress during pregnancy. *Glob J Pharmaceu Sci*, 4(4), 5.
- Sanders, W. C. (2018). *Basic principles of nanotechnology*. CRC Press.
- Santner-Nanan, B., Peek, M. J., Khanam, R., Richarts, L., Zhu, E., Fazekas de St Groth, B., & Nanan, R. (2009). Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *The Journal of Immunology*, 183(11), 7023–7030.
- Saravanan, M., Barik, S. K., MubarakAli, D., Prakash, P., & Pugazhendhi, A. (2018). Synthesis of silver nanoparticles from *Bacillus brevis* (NCIM 2533) and their antibacterial activity against pathogenic bacteria. *Microbial Pathogenesis*, 116, 221–226.
- Sarhan, O. M. M., & Hussein, R. M. (2014). Effects of intraperitoneally injected silver nanoparticles on histological structures and blood parameters in the albino rat. *International Journal of Nanomedicine*, 1505–1517.
- Sayın, N., Uygun, D. F. K., Sallakçı, N., Filiz, S., & Yeğin, O. (2013). Inhibitory effects of acetylsalicylic acid and ibuprofen on interleukin-17 production. *Turkish Journal of Immunology*, 1(2), 42–46.
- Schäfer-Somi, S. (2003). Cytokines during early pregnancy of mammals: a review. *Animal Reproduction Science*, 75(1–2), 73–94.
- Shachar, I., & Karin, N. (2013). The dual roles of inflammatory cytokines and chemokines in the regulation of autoimmune diseases and their clinical implications. *Journal of Leukocyte Biology*, 93(1), 51–61.
- Shih, I. M., & Kurman, R. J. (1997). New concepts in trophoblastic growth and differentiation with practical application for the diagnosis of gestational trophoblastic disease. *Verhandlungen Der Deutschen Gesellschaft Fur Pathologie*, 81, 266–272.

- Shih, I.-M., Mazur, M. T., & Kurman, R. J. (2011). Gestational trophoblastic tumors and related tumor-like lesions. In Blaustein's pathology of the female genital tract.
- Shija, A. E., Rumisha, S. F., Oriyo, N. M., Kilima, S. P., & Massaga, J. J. (2019). Effect of Moringa Oleifera leaf powder supplementation on reducing anemia in children below two years in Kisarawe District, Tanzania. *Food Science & Nutrition*, 7(8), 2584–2594.
- Shin, S.-H., Ye, M.-K., Kim, H.-S., & Kang, H.-S. (2007). The effects of nano-silver on the proliferation and cytokine expression by peripheral blood mononuclear cells. *International Immunopharmacology*, 7(13), 1813–1818.
- Shousha, W. G., Aboulthana, W. M., Salama, A. H., Saleh, M. H., & Essawy, E. A. (2019). Evaluation of the biological activity of Moringa oleifera leaves extract after incorporating silver nanoparticles, in vitro study. *Bulletin of the National Research Centre*, 43(1), 1–13.
- Shukla, S., Mathur, R., & Prakash, A. O. (1988). Antifertility profile of the aqueous extract of Moringa oleifera roots. *Journal of Ethnopharmacology*, 22(1), 51–62.
- Siddiqi, K. S., Husen, A., & Rao, R. A. K. (2018). A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 1–28.
- Siew, Y.-Y., Yew, H.-C., Neo, S.-Y., Seow, S.-V., Lew, S.-M., Lim, S.-W., Lim, C. S. E.-S., Ng, Y.-C., Seetoh, W.-G., & Ali, A. (2019). Evaluation of anti-proliferative activity of medicinal plants used in Asian Traditional Medicine to treat cancer. *Journal of Ethnopharmacology*, 235, 75–87.
- Silva, J. F., & Serakides, R. (2016). Intrauterine trophoblast migration: A comparative view of humans and rodents. *Cell Adhesion & Migration*, 10(1–2), 88–110.
- Silver, S., Gano, D., & Gerretsen, P. (2008). Acute treatment of paediatric migraine: A meta- analysis of efficacy. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 44(1- 2), 3–9.
- Simón, C., Martín, J. C., & Pellicer, A. (2000). Paracrine regulators of implantation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 14(5), 815–826.

- Sindhu, S., Mangala, S., & Sherry, B. (2013). Efficacy of *Moringa oleifera* in treating iron deficiency anemia in women of reproductive age group. *International Journal of Physiotherapy Research*, 3(4), 15–20.
- Singh, H., & Aplin, J. D. (2009). Adhesion molecules in endometrial epithelium: tissue integrity and embryo implantation. *Journal of Anatomy*, 215(1), 3–13.
- Smith, S. D., Dunk, C. E., Aplin, J. D., Harris, L. K., & Jones, R. L. (2009). Evidence for immune cell involvement in decidual spiral arteriole remodeling in early human pregnancy. *The American Journal of Pathology*, 174(5), 1959–1971.
- Soilleux, E. J., & Coleman, N. (2003). Transplacental transmission of HIV: a potential role for HIV binding lectins. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35(3), 283–287.
- Srikanth, V. S., Mangala, S., & Subrahmanyam, G. (2014). Improvement of protein energy malnutrition by nutritional intervention with *Moringa oleifera* among Anganwadi children in rural area in Bangalore, India. *International Journal of Scientific Study*, 2(1), 32–35.
- Sroga, J. M., Ma, X., & Das, S. K. (2012). Developmental regulation of decidual cell polyploidy at the site of implantation. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, 4, 1475.
- Stewart, K. L., & Paine, W. S. (2012). Johnson & Johnson: An ethical analysis of broken trust. *Journal of Academic and Business Ethics*, 5(7), 1–10.
- Su, R.-W., & Fazleabas, A. T. (2015). Implantation and establishment of pregnancy in human and nonhuman primates. *Regulation of Implantation and Establishment of Pregnancy in Mammals: Tribute to 45 Year Anniversary of Roger V. Short's "Maternal Recognition of Pregnancy"*, 189–213.
- Sun, J., Zhang, Q., Wang, Z., & Yan, B. (2013). Effects of nanotoxicity on female reproductivity and fetal development in animal models. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(5), 9319–9337.
- Suvarna, K. S., Layton, C., & Bancroft, J. D. (2018). *Bancroft's theory and practice of histological techniques E-Book*. Elsevier health sciences.
- Suzana, D., Suyatna, F. D., Andrajati, R., Sari, S. P., & Mun'im, A. (2017). Effect of *Moringa oleifera* leaves extract against hematology and blood

- biochemical value of patients with iron deficiency anemia. *Journal of Young Pharmacists*, 9(1s), S79.
- Taher, M. A., Nyeem, M. A. bin, Ahammed, M. M., Hossain, M. M., & Islam, M. N. (2017). *Moringa oleifera* (Shajna): the wonderful indigenous medicinal plant. *Asian Journal of Medical and Biological Research*, 3(1), 20–30.
- Thorpe, P. G., Gilboa, S. M., Hernandez- Diaz, S., Lind, J., Cragan, J. D., Briggs, G., Kweder, S., Friedman, J. M., Mitchell, A. A., & Honein, M. A. (2013). Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 22(9), 1013–1018.
- Thybo, K. H., Hägi-Pedersen, D., Dahl, J. B., Wetterslev, J., Nersesjan, M., Jakobsen, J. C., Pedersen, N. A., Overgaard, S., Schrøder, H. M., & Schmidt, H. (2019). Effect of combination of paracetamol (acetaminophen) and ibuprofen vs either alone on patient-controlled morphine consumption in the first 24 hours after total hip arthroplasty: the PANSOID randomized clinical trial. *Jama*, 321(6), 562–571.
- Ulbrich, W., & Lamprecht, A. (2010). Targeted drug-delivery approaches by nanoparticulate carriers in the therapy of inflammatory diseases. *Journal of The Royal Society Interface*, 7(suppl_1), S55–S66.
- Varsha, J., Vilasrao, K., & Tejashree, S. (2014). Roles of *Moringa oleifera* in medicine—a review. *World J Pharm Pharm Sci*, 4(1), 375–385.
- Velicky, P., Meinhardt, G., Plessl, K., Vondra, S., Weiss, T., Haslinger, P., Lendl, T., Aumayr, K., Mairhofer, M., & Zhu, X. (2018). Genome amplification and cellular senescence are hallmarks of human placenta development. *PLoS Genetics*, 14(10), e1007698.
- Venditti, I. (2019). Morphologies and functionalities of polymeric nanocarriers as chemical tools for drug delivery: A review. *Journal of King Saud University-Science*, 31(3), 398–411.
- Venkateshaiah, A., Padil, V. V. T., Nagalakshmaiah, M., Waclawek, S., Černík, M., & Varma, R. S. (2020). Microscopic techniques for the analysis of micro and nanostructures of biopolymers and their derivatives. *Polymers*, 12(3), 512.
- Vinketova, K., Mourdjeva, M., & Oreshkova, T. (2016). Human decidual stromal cells as a component of the implantation niche and a modulator of maternal immunity. *Journal of Pregnancy*.

- Vogler, B. K., & Ernst, E. (1999). Aloe vera: a systematic review of its clinical effectiveness. *British Journal of General Practice*, 49(447), 823–828.
- Vyas, F. I., Rana, D. A., Patel, P. M., Patel, V. J., & Bhavsar, R. H. (2014). Randomized comparative trial of efficacy of paracetamol, ibuprofen and paracetamol-ibuprofen combination for treatment of febrile children. *Perspectives in Clinical Research*, 5(1), 25.
- Wadsworth, G. R. (2002). Blood-volume: a commentary. *Singapore Medical Journal*, 43(8), 426–431.
- Wang, G. (2018). Nanotechnology: The new features. *ArXiv Preprint ArXiv:1812.04939*.
- Wang, H., & Dey, S. K. (2006). Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. *Nature Reviews Genetics*, 7(3), 185-199.
- Wang, W.-J., Hao, C.-F., Qu, Q.-L., Wang, X., Qiu, L.-H., & Lin, Q.-D. (2010). The deregulation of regulatory T cells on interleukin-17-producing T helper cells in patients with unexplained early recurrent miscarriage. *Human Reproduction*, 25(10), 2591–2596.
- Wasonowati, C., Sulistyarningsih, E., & Indradewa, D. (2019). Analisis fitokimia ekstrak daun kelor (*Moringa oleifera* Lamk) di Madura. *Semnasdal (Seminar Nasional Sumber Daya lokal)*, 2(1), 421–427.
- Waterman, R. E. (1976). Topographical changes along the neural fold associated with neurulation in the hamster and mouse. *American Journal of Anatomy*, 146(2), 151–171.
- Weis, C. A., Barrett, J., Tavares, P., Draper, C., Ngo, K., Leung, J., Huynh, T., & Landsman, V. (2018). Prevalence of low back pain, pelvic girdle pain, and combination pain in a pregnant Ontario population. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(8), 1038–1043.
- Windsperger, K., Dekan, S., Pils, S., Golletz, C., Kunihs, V., Fiala, C., Kristiansen, G., Knöfler, M., & Pollheimer, J. (2017). Extravillous trophoblast invasion of venous as well as lymphatic vessels is altered in idiopathic, recurrent, spontaneous abortions. *Human Reproduction*, 32(6), 1208–1217.
- Wood, D. M., Monaghan, J., Streete, P., Jones, A. L., & Dargan, P. I. (2006). Fatality after deliberate ingestion of sustained-release ibuprofen: a case report. *Critical Care*, 10(2), 1–5.

- Wooding, P., & Burton, G. (2008). Comparative placentation: structures, functions and evolution. Springer Science & Business Media.
- Wu, H.-X., Jin, L.-P., Xu, B., Liang, S.-S., & Li, D.-J. (2014). Decidual stromal cells recruit Th17 cells into decidua to promote proliferation and invasion of human trophoblast cells by secreting IL-17. *Cellular & Molecular Immunology*, 11(3), 253–262.
- Xiong, H., Zhou, C., & Qi, G. (2010). Proportional changes of CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells in maternal peripheral blood during pregnancy and labor at term and preterm. *Clinical and Investigative Medicine*, E422–E428.
- Yadav, R., Khare, R. K., & Singhal, A. (2017). Qualitative phytochemical screening of some selected medicinal plants of shivpuri district (mp). *Int. J. Life. Sci. Scienti. Res*, 3(1), 844–847.
- Yamashita, K., Yoshioka, Y., Higashisaka, K., Mimura, K., Morishita, Y., Nozaki, M., Yoshida, T., Ogura, T., Nabeshi, H., & Nagano, K. (2011). Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice. *Nature Nanotechnology*, 6(5), 321–328.
- Yang, Z., Pan, Y., Chen, T., Li, L., Zou, W., Liu, D., Xue, D., Wang, X., & Lin, G. (2020). Cytotoxicity and immune dysfunction of dendritic cells caused by graphene oxide. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 1206.
- Ye, X. (2020). Uterine luminal epithelium as the transient gateway for embryo implantation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 31(2), 165–180.
- Yen, C.-F., Liao, S.-K., Huang, S. J., Tabak, S., Arcuri, F., Lee, C.-L., Arici, A., Petraglia, F., Wang, H.-S., & Kayisli, U. A. (2017). Decreased endometrial expression of leukemia inhibitory factor receptor disrupts the STAT3 signaling in adenomyosis during the implantation window. *Reproductive Sciences*, 24(8), 1176–1186.
- Youssef, F. S., El-Banna, H. A., Elzorba, H. Y., & Galal, A. M. (2019). Application of some nanoparticles in the field of veterinary medicine. *International Journal of Veterinary Science and Medicine*, 7(1), 78–93.
- Yu, W.-J., Son, J.-M., Lee, J., Kim, S.-H., Lee, I.-C., Baek, H.-S., Shin, I.-S., Moon, C., Kim, S.-H., & Kim, J.-C. (2014). Effects of silver nanoparticles on pregnant dams and embryo-fetal development in rats. *Nanotoxicology*, 8(sup1), 85–91.

- Yulianti, H., Hadju, V., & Alasiry, E. (2016). Pengaruh ekstrak daun kelor terhadap peningkatan kadar hemoglobin pada remaja putri di SMU Muhammadiyah Kupang. *JST Kesehatan*, 6(3), 399–404.
- Zhang, S., Lin, H., Kong, S., Wang, S., Wang, H., Wang, H., & Armant, D. R. (2013). Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Molecular Aspects of Medicine*, 34(5), 939–980.
- Zhang, X.-F., Liu, Z.-G., Shen, W., & Gurunathan, S. (2016). Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9), 1534.
- Zongo, U., Zoungrana, S. L., Savadogo, A., & Traoré, A. S. (2013). Nutritional and clinical rehabilitation of severely malnourished children with *Moringa oleifera* Lam. leaf powder in Ouagadougou (Burkina Faso).
- Zoubair, B., Azzahra, L. F., Fouzia, H., & Mohammed, L. (2016). Evaluation of ibuprofen acid effect on oxidative stressed mice. *J. Chem. Pharm. Res*, 8, 382–388.
- Zuo, J., Yin, Q., Wang, L., Zhang, W., Fan, Y., Zhou, Y.-Y., Li, Y., & Wang, G.-D. (2018). Mangosteen ethanol extract alleviated the severity of collagen-induced arthritis in rats and produced synergistic effects with methotrexate. *Pharmaceutical Biology*, 56(1), 455–464.

The Summary

The current study aimed to prepare and characterize the green nanocomposite from the leaves of the *Moringa oleifera* plant, improve its biological effectiveness, and evaluate its biological effectiveness before and after loading the drug ibuprofen into pregnant female rats and implanting their embryos.

This study was conducted in the laboratories of the College of Education for Pure Sciences / University of Karbala, and took place during the period from October 2022 to February 2023. 70 white rats were used, including ten males for pregnancy only and 60 female rats, and they were divided into six groups that included each A group of ten pregnant females. The first group (G1) was the control group, dosed with physiological saline solution. The second group (G2) was dosed orally with ibuprofen at a concentration of 166 mg/kg of body weight. The third group (G3) was dosed orally with the aqueous extract of moringa leaves. *Oleifera* at a concentration of 300 mg/kg of body weight. The fourth group (G4) was dosed orally with the nanocomposite at a concentration of 150 mg/kg of body weight. The fifth group (G5) was dosed orally with the aqueous extract of *Moringa oleifera* leaves loaded with ibuprofen at a concentration of (300+166). Milligrams/kg of body weight. The sixth group (G6) was dosed orally with the nanocomposite loaded with ibuprofen at a concentration of (150 + 166) milligrams/kg of body weight. The animals in all treated groups were dosed twice a day from the beginning of pregnancy until they were sacrificed at the end of the experiment.

Each group was divided into two secondary groups, each of which included five pregnant females. On the seventh day of pregnancy, the first secondary group was sacrificed to study the implantation sites, while the second secondary group was sacrificed on the 18th day of pregnancy to study the effect of treatments on the embryos. Blood from pregnant females

on the day of sacrifice, for all treatments, and during the two stages of pregnancy (18 and 7) days respectively, noting that the duration of pregnancy in rats is (21) days.

The results of the study showed that there was a significant increase ($P<0.05$) in all treated groups and blood parameters (number of white blood cells (WBC), hemoglobin Hb, percentage of lymphocytes (Lym), except for the second group (G2), in which there was a significant decrease ($P<0.05$). In the percentage of Lymphocytes compared with the control group.

In the current study, the results of sections stained with hemotoxylin-eosin from the implantation sites of the female rats of the control group and the treated groups on the seventh day of pregnancy showed results similar to what is found in a natural pregnancy with implantation and the formation of shed tissue in the uterine lining first in the anti-mesenteric region, which is a sign of success. Implantation occurs at a time when the deciduous tissue is at its highest level of development and progress.

The results of the current study showed that the average number of fetuses was 8-9 in all groups except (G4, G6), in which there was a decrease in the number of fetuses, while there was a significant increase ($P<0.05$) in the number of destroyed fetuses in pregnant rats in the two groups (G5, G6) .

A number of phenotypic abnormalities appeared in rat fetuses at 18 days of gestation in groups (G4, G5, and G6), which were represented by shortened forelimbs, a lowered arm, swelling in the upper part of the head, a curvature of the head toward the chest, a shortened nostril, absent eyelids, and wrinkling. Skin, as well as bleeding in the head and under the skin.

The immunological results indicated a significant increase ($P<0.05$) in the levels of cytokines IL-6 and IL-17 in all treated groups during the two periods of pregnancy (7 and 18 days), except for the second group (G2) on day 18 of pregnancy, in which A significant decrease ($P<0.05$) was observed in the level of the cytokine IL-17, while a significant decrease ($P<0.05$) was

observed in the level of IL-6 in the two groups (G5, G6) on the seventh day of pregnancy compared with the second group (G2) on the 18th day of pregnancy, in While there was a significant increase ($P < 0.05$) in the level of IL-17 concentration for the two groups (G5, G6) on the seventh day of pregnancy compared with the second group (G2) on the 18th day of pregnancy.

The results of the Atomic Force Microscope (AFM) showed that the loading process gave indications of the success of this process through the presence of changes on the surface of the nanocomposites loaded with the drug, and that all of these changes were within the nanoscale sizes and dimensions, which are consistent with the results of the infrared spectrum.(FT-IR)Fourier transform infrared technique. Scanning electron microscopy (SEM) images of the Moringa nanocomposite AgNPs revealed homogeneity in the distribution of the particles and most of the shapes of the particles are spherical.

We conclude from the study that treatment with the nanocomposite for seven days loaded with the drug gave results similar to the effect of the drug in inhibiting inflammation for a period of 18 days, which reduced the time and dose concentration without predominance of the groups and a clear effect on implantation in the uterine horns on the seventh day of pregnancy and in embryos at the age of 18 days of pregnancy In pregnant female rats after loading the drug onto the green nanocomposite



University of Kerbala

College of Education for Pure Sciences

Department of Biology

**An immuno-fetal study of the effect of ibuprofen loaded
with green nanocomposite in pregnant female albino
rats**

**A Thesis Submitted to the Council of College of Education for Pure
Science / University of Kerbala in partial fulfillment of the
requirements for the degree of master in Biology-Zoology**

By

Rajwan Hasan Shared Alkarawi

B.Sc. in Biology / University of Kerbala-2004

Supervisor

Ass.Prof.Dr

Alaa hussein Al-Safy

2023.A.D.

Ass.Prof.Dr

Kiaser Abdulsajjad Al Salman

1444 A.H.