



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

تقييم الدور الوقائي للمستخلص النانوي والكحولي لفاكهة التين الشوكي
Opuntia ficus-indica في بعض المعايير النسجية والفسلجية-المناعية
في ذكور الجرذان البيض المعاملة بمادة Thioacetamide

اطروحة مقدمة الى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراة فلسفة في علوم الحياة/ علم الحيوان

كتبت بواسطة

علي ناظم محمد رشيد

بكالوريوس علوم حياة/ كلية التربية للعلوم الصرفة 2013
ماجستير علوم حياة- علم الحيوان/ كلية التربية للعلوم الصرفة 2016

بإشراف

أ.د. اشواق كاظم عبيد

أ.د. هبة علوان عبد السلام

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ فَأَنْشَأْنَا لَكُمْ بِهِ جَنَّاتٍ مِنْ نَخِيلٍ وَأَعْنَابٍ لَكُمْ فِيهَا

فَوَاكِهٌ كَثِيرَةٌ وَمِنْهَا تَأْكُلُونَ ﴾

صدق الله العلي العظيم

سورة المؤمنون / الآية 19

إقرار المشرف على الأطروحة

نشهد أن إعداد هذه الأطروحة الموسومة بـ (تقييم الدور الوقائي للمستخلص النانوي والكحولي لفاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica* في بعض المعايير النسجية والفسلجية-المناعية في ذكور الجرذان البيض المعاملة بمادة Thioacetamide) التي قدمها الطالب (علي ناظم محمد رشيد) قد جرى تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء، وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراة فلسفة في علوم الحياة/ علم الحيوان.

التوقيع:

اسم المشرف الاول: د. اشواق كاظم عبيد

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة

التاريخ: 2025 / /

التوقيع:

اسم المشرف الثاني: د. هبة علوان عبد السلام

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة

التاريخ: 2025 / /

توصية رئيس قسم علوم الحياة

بناءً على التوصيات المقدمة أشرح هذه الأطروحة للمناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها.

التوقيع:

الاسم: د. علاء حسين مهدي

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة

التاريخ: 2025 / /

﴿إقرار المقوم اللغوي﴾

اشهد أن هذه الأطروحة الموسومة بـ (تقييم الدور الوقائي للمستخلص النانوي والكحولي لفاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica* في بعض المعايير النسجية والفسلجية-المناعية في ذكور الجرذان البيض المعاملة بمادة Thioacetamide) في كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة/ جامعة كربلاء التي قدمها الطالب (علي ناظم محمد رشيد) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الأطروحة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع: 
الاسم: أ.م.د. سرمد عادل صاحب

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة كربلاء / كلية العلوم الاسلامية

التاريخ: ٢٦ / ٨ / 2025

❖ إقرار المقوم العلمي الأول ❖

أشهد أن هذه الأطروحة الموسومة بـ (تقييم الدور الوقائي للمستخلص النانوي والكحولي لفاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica* في بعض المعايير النسجية والفسلجية-المناعية في ذكور الجرذان البيض المعاملة بمادة Thioacetamide) في كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة / جامعة كربلاء التي قدمها الطالب (علي ناظم محمد رشيد) قد تمت مراجعتها من الناحية العلمية وبذلك أصبحت الأطروحة مؤهلة للمناقشة.

التوقيع:

الاسم: أ.د. وجدان مطرود كاظم حمزة

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة القادسية / كلية التربية

التاريخ: 2025 / /

﴿إقرار المقوم العلمي الثاني﴾

اشهد أن هذه الأطروحة الموسومة بـ (تقييم الدور الوقائي للمستخلص النانوي والكحولي لفاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica* في بعض المعايير النسجية والفسلجية-المناعية في ذكور الجرذان البيض المعاملة بمادة Thioacetamide) في كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم علوم الحياة/ جامعة كربلاء التي قدمها الطالب (علي ناظم محمد رشيد) قد تمت مراجعتها من الناحية العلمية وبذلك أصبحت الأطروحة مؤهلة للمناقشة .

التوقيع:

الاسم: أ.د. محمد وسام حيدر حسن

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2025 / /

إقرار لجنة المناقشة

نحن أعضاء لجنة المناقشة الموقعين ادناه نشهد بأننا قد اطلعنا على الأطروحة الموسومة بـ (تقييم الدور الوقائي للمستخلص النانوي والكحولي لفاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica* في بعض المعايير النسجية والفسلجية-المناعية في ذكور الجرذان البيض المعاملة بمادة Thioacetamide) في كلية التربية للعلوم الصرفة/ قسم علوم الحياة/ جامعة كربلاء التي قدمها الطالب (علي ناظم محمد رشيد) كجزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراة، وبعد اجراء المناقشة العلنية وجد انها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعليه نوصي بقبول الرسالة بتقدير (امتياز).

رئيس لجنة المناقشة

التوقيع:

الاسم: د. وفاق جوي محمد البازي

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية العلوم الطبية التطبيقية

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم: د. دلال عبد الحسين كاظم

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة الكوفة / كلية التربية للبنات

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم: د. رشا عبد الأمير جواد

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم: د. بتول عباس حسين

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

عضو اللجنة

التوقيع:

الاسم: د. نصير ميرزا حمزة

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

عضواً ومشرفاً

التوقيع:

الاسم: د. هبة علوان عبد السلام

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

عضواً ومشرفاً

التوقيع:

الاسم: د. اشواق كاظم عبيد

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

أصاحق على ما جاء في قرار اللجنة أعلاه

التوقيع:

الاسم: د. حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء / كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: 2025/ 8 / 28

الإهداء

إلى من لا تُذكر المعرفة إلا باسمه ووهبني العقل المفكر وسخر مخلوقاته لترقية

الإنسان نحو العلم والمعرفة

إلى الله سبحانه وتعالى صاحب الفضل والمنّة أتقدّم بهذا العمل خالصاً لوجهه الكريم.

إلى من حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم (والدي العزيز)

إلى من كان دعاؤها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي (أمي الحبيبة)

إلى سندي وقوتي وملأني بعد الله (إخوتي وإخوانتي)

إلى شريكة عمري ورفيقة دربي (زوجتي العزيزة)

إلى ملاكي في الحياة (جنى غلا)

إلى كل من أفادني بعلمه وفتح لي آفاق المعرفة اهدي بحثي هذا

الباحث

علي

شكر وتقدير

الحمد لله الذي خلق فسوى وقدر فهدى وأخرج المرعى فجعله غثاء أحوى والحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات وبفضله تكتمل المساعي وبعونه تُدرك الغايات.

أحمده سبحانه وتعالى على ما أنعم وأكرم وما ستر ورزق وما وفق ويسّر وما ألهمني من صبرٍ وعزيمةٍ وسداد رأيٍ في مسيرة هذا البحث والصلاة والسلام على خير خلقك نبيك المصطفى محمد بن عبد الله الذي أخرجت به الناس من ظلمات الجهل إلى نور العلم وعلى أهل بيته مصابيح الدجى وعلى أصحابه النجباء.

أوجه شكري وتقديري إلى رئاسة جامعة كربلاء وعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئاسة قسم علوم الحياة، لما قدموه من دعم مستمر وحرصهم الواضح على توفير بيئة علمية مناسبة وتذليلهم كثيرًا من العقبات التي واجهتني خلال إعداد هذا البحث فكان لوقوفهم الصادق دور جوهري في الوصول إلى هذه النتيجة.

يطيب لي وأنا أضع اللمسات الأخيرة على هذه الرسالة أن أتقدم بجزيل الشكر وخالص الامتنان إلى أستاذتي الفاضلتين: الأستاذة الدكتورة أشواق كاظم عبيد والأستاذة الدكتورة هبة علوان عبد السلام لما لهما من فضل كبير في اقتراح موضوع البحث ومتابعة تفاصيله وتقديم التوجيهات العلمية الدقيقة منذ الخطوة الأولى وحتى إنجاز العمل ولقد كان لدعمهما العلمي وتشجيعهما المستمر وأخلاقهما الرفيعة الأثر البالغ في تجاوز التحديات فجزاهما الله عني خير الجزاء وأمدّهما بالعمر المديد والصحة الوافرة ليوصل غيري من الباحثين الاستفادة من علمهما وخبرتهما الغنية.

ويسرني أن أتقدم بوافر الشكر والاحترام إلى الدكتور حسين سعيد والدكتور نصير مرزّة والدكتورة نيبال مطير كلية التربية للعلوم الصرفة لما قدماه لي من عون وإرشاد علمي سديد اثناء مسيرة البحث. الاعتراز والتقدير أقّمه إلى الإخوة الأعزاء من زملائي وزميلاتي طلاب الدراسات العليا الذين كانوا رفقة الدرب وشركاء الطموح فلکم مني كل الاحترام والتقدير.

إلى من كانوا سندي الحقيقي في الحياة، ملاذي عند التعب إلى عائلتي العزيزة.

وأخيرًا شكري وتقديري لكل من غاب اسمه وحضر فضله وبقي عمله الطيب شاهدًا عليه...

إلى كل من قدّم لي يد العون، أو أسدى لي نصيحة، أو خصّني بدعوة في ظهر الغيب...

جزاكم الله عني خير الجزاء، وجعل عطاؤكم في ميزان حسناتكم.

وأسأل الله العلي العظيم التوفيق للجميع

الباحث
علي

الخلاصة

تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم الدور الوقائي للمستخلص الكحولي المستخلص النانوي لأوكسيد الزنك المخلق حيويًا من قشور ولب فاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica* ضد التغيرات الفسلجية والمناعية والتغيرات النسجية الحاصلة في الكبد والكلى والمستحثة بمادة الثيوأسيتاميد Thioacetamide TAA في ذكور الجرذان البيض.

أُجريت الدراسة في مختبر الدراسات العليا التابع لكلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء والبيت الحيواني التابع لكلية الصيدلة/ جامعة كربلاء، للفترة من 15 تموز 2024 ولغاية 15 كانون الأول 2024، تضمنت هذه الدراسة استخدام 72 جرذ من ذكور الجرذان البيض تراوحت أعمارها ما بين (10-12) اسبوعاً وأوزانها ما بين (200-250) غرام، كما تم تحضير المستخلص الكحولي والنانوي لقشرة ولب فاكهة التين الشوكي وتضمنت الدراسة تجربتين، هدفت التجربة الأولى تحديد الجرعة النصفية الفعالة (ED_{50}) للمستخلص النانوي لقشور ولب فاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica* عن طريق دراسة منحنى الجرعة – الاستجابة إذ استُخدم في هذه التجربة 36 من ذكور الجرذان البيض، قُسمت عشوائيًا إلى ست مجموعات متساوية (6 حيوانات في كل مجموعة) جُرعت الحيوانات فمويًا بخمس جرعات تصاعدية من المستخلص النانوي بواقع: 20، 40، 60، 80، 100 ملغم/كغم، إضافة لمجموعة السيطرة التي جرعت بالماء الاعتيادي ولمدة 30 يوم، جمعت عينات الدم بعد نهاية التجربة لدراسة المعايير التالية: مستويات المألون ثنائي الديهايد Malondialdehyde (MDA)، الكلوتاثيون المختزل Glutathione (GSH)، الكوليسترول الكلي Total cholesterol (TC) ومستوى الدهون البروتينية عالية الكثافة High density lipoprotein (HDL) وكانت الجرعة النصفية الفعالة (ED_{50}) للمستخلص النانوي كانت: 50 ملغم/كغم لقشور التين الشوكي و54 ملغم/كغم لللب.

أما التجربة الثانية صممت لدراسة التأثير الوقائي للمستخلص الكحولي والنانوي لقشور ولب فاكهة التين الشوكي ضد التأثيرات السمية المستحثة بمادة TAA في الكبد والكلى إذ استعمل في الدراسة 36 من ذكور الجرذ الأبيض وتم تقسيمها عشوائيًا إلى ست مجاميع متساوية (6 حيوانات في كل مجموعة) واستمرت التجربة لمدة 14 أسبوعاً، المجموعة الأولى (G1) جرعت بالماء الاعتيادي، وعدت كمجموعة السيطرة السالبة، المجموعة الثانية (G2) حُقنت تحت البريتون بمادة الثيوأسيتاميد (TAA) بجرعة 200 ملغم/كغم مذابة في ماء مقطر، مرتين أسبوعياً، المجموعة الثالثة (G3) جُرعت بالمستخلص الكحولي لللب التين الشوكي بجرعة 100 ملغم/كغم، ثم حُقنت بمادة TAA، المجموعة الرابعة (G4) جُرعت بالمستخلص الكحولي لقشور التين الشوكي بجرعة 100 ملغم/كغم،

تلتهأ حقن بمادة TAA، المجموعة الخامسة (G5) جُرعت بالمستخلص النانوي لللب التين الشوكي بجرعة 54 ملغم/كغم، ثم استُكملت المعاملة بحقن مادة TAA، المجموعة السادسة (G6) جُرعت بالمستخلص النانوي لقشور التين الشوكي بجرعة 50 ملغم/كغم، ثم حُقنت بمادة TAA.

في نهاية التجربة وبعد صيام لمدة 8 ساعات، جُمعت عينات الدم من الحيوانات لتحليل المؤشرات الفسلجية والمناعية والجزيئية، والتي شملت قياس كل من أنزيم ألانين ترانس أميناز Alanine transaminase (ALT)، أنزيم أسبارتات ترانس أميناز Aspartate transaminase (AST)، أنزيم الفوسفاتاز القلوي Alkaline phosphatase (ALP)، البيليروبين الكلي (Total Bilirubin (T-BIL)، الألبومين Albumin (Alb)، الكرياتينين Creatinine (Cr)، اليوريا (Urea)، الكلوتاثيون المختزل Reduced Glutathione (GSH)، المألون ثنائي الديهايد Malondialdehyde (MDA)، أنزيم سوبر أوكسيد ديسميوتاز Superoxide dismutase (SOD)، أنزيم الساييتوكروم أوكسيداز Cytochrome oxidase (COX)، عامل نخر الورم ألفا Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α)، إنترلوكين-1 بيتا Interleukin-1β (IL-1β)، إنترلوكين-6 Interleukin-6 (IL-6)، مستضد السرطان الجنيني Carcinoembryonic antigen (CEA)، بروتين B-cell lymphoma2 (BCL-2)، كاسباز-3 Caspase-3، عامل النمو المحول بيتا Transforming growth factor-beta (TGF-β)، بروتين الجذب الكيميائي للخلايا الوحيدة Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)، ثم جمعت الأعضاء (الكبد، الكلية) ووضعت في الفورمالين لغرض اجراء الدراسة النسجية عليها.

أظهرت نتائج هذه الدراسة أن حقن الحيوانات بمادة TAA تحت البريتون في مجموعة السيطرة الموجبة (G2) أدى إلى ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات ALT، AST، ALP، T-BIL، Creatinine، Urea، MDA، TNF-α، IL-6، IL-1β، BCL-2، Caspase-3، TGF-β، MCP-1 مع انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات GSH، SOD، COX، Albumin مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة (G1).

في حين كان هنالك ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات SOD، GSH، COX، Albumin بينما وجد انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات ALT، AST، ALP، MCP-1، IL-1β، IL-6، TNF-α، MDA، Creatinine، Urea، T-BIL، Caspase-3، TGF-β في ذكور الجرذان في المجموعة G3 و G4 التي جرعتا بالمستخلص الكحولي لللب ولقشرة فاكهة التين الشوكي وكذلك في المجاميع G5، G6 التي جرعتا بالمستخلص النانوي لللب ولقشرة فاكهة التين الشوكي على التوالي مقارنةً بالمجموعة G2.

أظهرت المقاطع النسجية لنسيج الكبد لمجاميع الجرذان المعاملة بـ TAA بتركيز 200 ملغم/كغم تغيرات مرضية شديدة، شملت احتقانًا وتوسعًا في الوريد المركزي، ارتشاحًا كثيفًا للخلايا الالتهابية، تنخرًا للخلايا الكبدية، وعدم انتظام الحبال الكبدية كما ظهرت تغيرات تنكسية واضحة واحتقان الجيبانيات وظهور عقيدات ورمية وتليف في بعض العينات مقارنةً بالمجموعة G1. أما في المجموعات التي جُرعت بمستخلصات الكحولية للُب وقشرة فاكهة التين الشوكي (G3, G4) أظهرت تحسنًا واضحًا في تنظيم الحبال الكبدية، وسلامة الخلايا الكبدية وأنويتها مع احتقان خفيف في الوريد المركزي مع وجود ارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية. في حين أظهرت المجموعات التي جُرعت بمستخلصات النانوية للُب وقشرة فاكهة التين الشوكي (G5, G6) أن النسيج أقرب إلى الحالة الطبيعية، مع وضوح الوريد المركزي والمظهر الطبيعي للخلايا الكبدية ووضوح أنوية الخلايا الكبدية مقارنةً بالمجموعة G2.

أظهرت المقاطع النسجية لنسيج الكلية لمجاميع الجرذان المعاملة بـ (TAA) بتركيز 200 ملغم/كغم تغيرات مرضية شديدة شملت ضمورًا في الكلية وتوسع فسحة بومان تحطّمًا في جدران النبيبات البولية، وانسلاخًا في الظهارة المبطنّة لها. كما ظهرت تغيرات تنكسية واضحة في النبيبات، مع احتقان الأوعية الدموية وتنخر الخلايا وارتشاح الخلايا الالتهابية بين في النسيج البيني مقارنةً بالمجموعة G1. أما في المجموعات التي جُرعت بالمستخلصات الكحولية لفاكهة التين الشوكي (اللب، القشرة) (G4, G3)، أظهرت المقاطع وجود الكلية ومحفظة بومان، مع احتقان دموي وبعض مظاهر النزف، في حين حافظت النبيبات البولية على بنيتها الطبيعية بدرجة جيدة، خصوصًا في المجموعة المعاملة بالقشرة. في حين أظهرت المجموعات التي عوملت بالمستخلصات النانوية للتين الشوكي (اللب، القشرة) (G6, G5) أوضحت أن النسيج الكلوي أقرب إلى الحالة الطبيعية، مع تركيب طبيعي للكبيبة، ووجود منتظم لمحفظة وفسحة بومان، وبنية شبه طبيعية للنبيبات البولية، دون ظهور ضرر واضح مقارنةً بالمجموعة G2.

توصلت الدراسة الحالية إلى أن للمستخلصات فاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus indica* سواء الكحولية أو النانوية تأثيرًا وقائيًا واضحًا ضد السمية الكبدية والكلوية المستحثة بمادة TAA في ذكور الجرذان البيض من خلال تحسين الوظائف الكبدية والكلوية عبر خفض المؤشرات الحيوية للضرر وتقليل مؤشرات الإجهاد التأكسدي والالتهاب وتعزيز مضادات الأكسدة الطبيعية وتحسين الصورة النسجية للكبد والكلية، كما أن المستخلصات النانوية (خصوصًا المستخلص النانوي لقشور التين الشوكي) تفوقت في إحداث حماية نسجية ووظيفية أوسع مقارنةً بالمستخلصات الكحولية، مما يشير إلى إمكانية اعتمادها في الوقاية من تأثيرات المواد السمية على الكبد والكلية وتقليل احتمالية الإصابة بسرطان الكبد أو الأورام.

قائمة المحتويات

التسلسل	الموضوع	رقم الصفحة
	الخلاصة	I
	قائمة المحتويات	IV
	قائمة الجداول	XII
	قائمة الأشكال والصور	XIII
	قائمة المختصرات	XVII
	الفصل الأول المقدمة	3-1
1.1	المقدمة	1
2.1	اهداف الدراسة	2
2	الفصل الثاني استعراض المراجع	34-4
1.2	نبات التين الشوكي <i>Opuntia ficus-indica</i> (L.) Mill	4
1.1.2	تصنيف النبات وتسميته	5
2.1.2	تاريخ النبات وتوزيعه	6
3.1.2	التركيب الكيميائي والمركبات الفعالة في النبات	6
4.1.2	الأهمية الطبية لنبات التين الشوكي	8
1.4.1.2	التأثير المضاد للسرطان	9
2.4.1.2	التأثير المضاد للأكسدة	10
3.4.1.2	التأثير المضاد للميكروبات	11
4.4.1.2	التأثير الوقائي للكبد	12
5.4.1.2	التأثيرات الوقائية الأخرى للتين الشوكي	13

15	تقنية النانو تكنولوجيا Nanotechnology	2.2
15	التخليق الحيوي للجسيمات النانوية من المستخلصات النباتية	1.2.2
17	تطبيقات الجسيمات النانوية في المجال الاحيائي	2.2.2
17	تركيب الكبد	3.2
19	سرطان الكبد	4.2
20	أنواع سرطان الكبد	1.4.2
20	سرطان الكبد الاولي primary liver cancer	1.1.4.2
21	سرطان الخلايا الكبدية (HCC) Hepatocellular carcinoma	1.1.1.4.2
22	سرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد intrahepatic Cholangiocarcinoma	2.1.1.4.2
23	الورم الأرومي الكبدي (HB) Hepatoblastoma	3.1.1.4.2
23	سرطان الخلايا الكبدية وسرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد المركب combined hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma (cHCC-ICC)	4.1.1.4.2
24	سرطان الكبد الثانوي (النقيلي) Secondary liver cancer (Metastatic)	2.1.4.2
25	عوامل الخطر Risk factors	2.4.2
25	فيروس التهاب الكبد B Hepatitis B Virus B	1.2.4.2
25	التهاب الكبد الفيروسي C Hepatitis C Virus C	2.2.4.2
26	الافلاتوكسينات Aflatoxins	3.2.4.2
26	الكحول Alcohol	4.2.4.2
27	مرض الكبد الدهني غير الكحولي Nonalcoholic Fatty Liver Disease	5.2.4.2
27	مرض السكري diabetes mellitus	6.2.4.2
28	السمنة obesity	7.2.4.2
28	التليف الكبدي hepatic Cirrhosis	8.2.4.2
28	السيتوكروم أوكسيداز (COX)	5.2

29	عامل نخر الورم-ألفا (TNF α)	6.2
30	المستضد السرطاني الجنيني (CEA)	7.2
30	الإنترلوكين-6 (IL-6)	7.2
31	إنترلوكين-1 بيتا (IL-1 β)	8.2
31	بروتين ليمفوما الخلايا البائية 2 (BCL-2)	9.2
32	كاسباز-3 (Caspase-3)	10.2
33	عامل النمو المحول بيتا (TGF- β)	11.2
33	بروتين الجذب الكيميائي للخلايا الوحيدة-1 (MCP-1)	12.2
34	الثيواستاميد Thioacetamide	13.2
60-35	الفصل الثالث المواد وطرائق العمل	
35	المواد والأجهزة والادوات المستخدمة Materials and Device	1.3
35	المواد الكيميائية المستخدمة	1.1.3
36	الأدوات المستخدمة	2.1.3
37	الأجهزة المستخدمة	3.1.3
38	الحيوانات المستخدمة في الدراسة	2.3
38	تحضير المستخلص الكحولي لنبات التين الشوكي.	3.3
39	تحضير المستخلص النانوي	4.3
39	تشخيص المستخلص النانوي	5.3
39	مجهر القوة الذرية (AFM) Atomic force microscope	1.5.3
40	تحليل طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) Fourier transform infrared spectromete	2.5.3
40	المجهر الالكتروني الماسح (SEM) Scanning Electron Microscope	3.5.3

40	الطيف المشتت للطاقة (EDS) Energy dispersive spectroscopy	4.5.3
40	تشخيص مركبات الفعالة بجهاز كروماتوغرافيا الغاز ومطياف الكتلة	5.5.3
41	استحداث سرطان الكبد	6.3
41	تصميم التجربة	7.3
41	التجربة الأولى Experiment 1	1.7.3
42	التجربة الثانية Experiment 2	2.7.3
4.3	مخطط التجربة	3.7.3
43	جمع عينات الدم Collection of The Blood 's Samples	8.3
44	تقدير المعايير الكيموحيوية	9.3
44	قياس مستويات إنزيمات الكبد	1.9.3
45	تقدير فعالية إنزيم ناقل أمين الألانين (ALT) في مصل الدم	1.1.9.3
46	تقدير فعالية إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) في مصل الدم	2.1.9.3
47	تقدير فعالية أنزيم ناقل أمين الأسبارتات (AST) في مصل الدم	3.9.3.1
48	تقدير مضادات الاكسدة Antioxidants	2.9.3
48	قياس مستوى تركيز السوبر اوكسايد دسميوتاز (SOD) في مصل الدم	1.2.9.3
50	قياس مستوى تركيز الكلوتاثيون (GSH) في مصل الدم	2.2.9.3
51	تقييم فعالية انزيم Cytochrom C oxidase (COX)	3.2.9.3
52	تقدير مستوى المألون ثنائي الديهايد في Malondialdehyde (MDA)	4.2.9.3
54	تقدير مستوى البيليروبين الكلي (T-Bil) في مصل الدم	3.9.3
55	تقدير تركيز الالبومين Albumin	4.9.3
56	تقدير مستوى اليوريا Urea في المصل	5.9.3
57	تقدير مستوى الكرياتينين creatinine في مصل الدم	6.9.3
58	المعايير المناعية والجزيئية.	7.9.3

58	قياس مستوى (TNF- α) و (IL-6) و (MCP1) و (IL-1 β) و (CEA) و (BCL-2) و (Caspase-3) و (TGF- β)	1.7.9.3
59	التحضيرات النسجية (Histological Preparations)	10.3
60	Dehydration and Clearing الانتكاز والترويق	1.10.3
60	التشريب infiltration	2.10.3
60	الطمر Embedding	3.10.3
60	التقطيع Sectioning	4.10.3
60	التصبغ والتحميل Staining and Mounting	5.10.3
61	التصوير المجهرى Microphotography	6.10.3
61	التحليل الإحصائي (Statistical Analysis)	11.3
103-62	الفصل الرابع النتائج	
62	نتائج تشخيص المستخلص النانوي لفاكهة التين الشوكي	1.4
62	مجهر القوة الذرية (AFM) Atomic force microscope	1.1.4
62	تحليل طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) Fourier transform infrared spectromete	2.1.4
63	المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) Scanning Electron Microscope	3.1.4
65	الطيف المشتت للطاقة (EDS) Energy dispersive spectroscopy	4.1.4
66	2.4 نتائج تحليل تقنية الـ GC-Mass	
68	التجربة الأولى Experiment 1	3.4
68	تأثير الجرعة التصاعديّة المختلفة للمستخلص النانوي لقشور ولب ثمار التين الشوكي على بعض المعايير الكيموحيوية	1.3.4
68	تحديد الجرعة المؤثرة النصفية للمستخلص النانوي للرب ثمار التين الشوكي	1.1.3.4
68	تأثير الجرعة التصاعديّة المختلفة من المستخلص النانوي للرب ثمار التين الشوكي في مستوى المألون ثنائي الديهايد MDA في مصل ذكور الجرذان البيض	1.1.1.3.4

69	تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة من المستخلص النانوي للرب ثمار التين الشوكي في مستوى الكلوتاثيون في مصل ذكور الجرذان البيض	2.1.1.3.4
70	تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة من المستخلص النانوي للرب ثمار التين الشوكي في مستوى الكوليسترول الكلي TC في مصل ذكور الجرذان البيض	3.1.1.3.4
70	تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة من المستخلص النانوي للرب ثمار التين الشوكي في مستوى الدهون البروتينية عالية الكثافة HDL في مصل ذكور الجرذان البيض	4.1.1.3.4
71	تحديد الجرعة المؤثرة النصفية للمستخلص النانوي لقشور ثمار التين الشوكي	2.1.3.4
71	تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة من المستخلص النانوي لقشور ثمار التين الشوكي في مستوى المألون ثنائي الديهايد MDA في مصل ذكور الجرذان البيض	1.2.1.3.4
72	تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة من المستخلص النانوي لقشور ثمار التين الشوكي في مستوى الكلوتاثيون في مصل ذكور الجرذان البيض	2.2.1.3.4
73	تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة من المستخلص النانوي لقشور ثمار التين الشوكي في مستوى الكوليسترول الكلي TC في مصل ذكور الجرذان البيض	3.2.1.3.4
73	تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة من المستخلص النانوي لقشور ثمار التين الشوكي في مستوى الدهون البروتينية عالية الكثافة HDL في مصل ذكور الجرذان البيض	4.2.1.3.4
74	التجربة الثانية Experiment 2	4.4
74	تأثير مادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على أنزيمات الكبد والبيليروبين الكلي	1.4.4
74	التغيرات في مستوى أنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP)	1.1.4.4
75	التغيرات في معدل مستوى إنزيم الأسبارتات أمينوترانسفيراز (AST)	2.1.4.4
75	التغيرات في معدل مستوى إنزيم الألانين أمينوترانسفيراز (ALT)	3.1.4.4
76	التغيرات في معدل مستوى البيليروبين الكلي (T-BIL)	4.1.4.4
77	تأثير مادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على وظائف الكلى	2.4.4
77	التغيرات في معدل مستوى الكرياتينين (Creatinine)	1.2.4.4
78	التغيرات في معدل مستوى اليوريا (Urea)	2.2.4.4
78	التغيرات في معدل مستوى الألبومين (Albumin)	3.2.4.4

80	تأثير مادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على مؤشرات الاكسدة	3.4.4
80	التغيرات في معدل مستوى الكلوتاثيون المختزل (GSH)	1.3.4.4
80	التغيرات في معدل مستوى المألون ثنائي الديهايد (MDA)	2.3.4.4
81	التغيرات في معدل مستوى إنزيم السوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD)	3.3.4.4
81	التغيرات في معدل مستوى إنزيم الساييتوكروم اوكسيديز (COX)	4.3.4.4
83	تأثير مادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على الوسائط الالتهابية	4.4.4
83	التغيرات في معدل مستوى عامل نخر الورم ألفا (TNF- α)	1.4.4.4
83	التغيرات في معدل مستوى إنترلوكين-6 (IL-6)	2.2.6.4
84	التغيرات في معدل مستوى إنترلوكين-1 بيتا (IL-1 β)	2.3.6.4
84	التغيرات في معدل مستوى بروتين الجذب الكيميائي للخلايا الوحيدة-1 (MCP-1)	4.6.4
85	تأثير مادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على بعض المعايير الجزيئية	5.4.4
85	التغيرات في معدل مستوى بروتين BCL-2	1.5.4.4
86	التغيرات في معدل مستوى كاسباس-3 (Caspase-3)	2.5.4.4
87	التغيرات في معدل مستوى عامل النمو المحول بيتا (TGF- β)	3.5.4.4
87	التغيرات في معدل مستوى المستضد السرطاني المضغي (ng/ml)	4.5.4.4
88	الدراسة النسجية Histological study	5.4
88	التغيرات العيانية Gross changes	1.5.4
88	Gross changes in the liver التغيرات العيانية في الكبد	1.1.5.4
91	Gross changes in the kidney التغيرات العيانية في الكلى	2.1.5.4
93	التغيرات المجهرية	2.5.4
93	تأثير مادة TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على نسيج الكبد	1.2.5.4

99	تأثير مادة TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على نسيج الكلى	2.2.5.4
134-104	الفصل الخامس المناقشة	
104	تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي للّب وقشرة فاكهة التين الشوكي على انزيمات الكبد (ALP, ALT, AST) والبيليروبين الكلي T-BIL	1.5
107	تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي للّب وقشرة فاكهة التين الشوكي في مستويات اليوريا Urea والكرياتينين Creatinine والالبومين Albumin	2.5
111	تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي للّب وقشرة فاكهة التين الشوكي في مستويات مستوى الكلوتاثيون (GSH) وإنزيم السوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD) ومستوى المألون ثنائي الديهايد (MDA) (COX) cytochrome oxidase	3.5
117	تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي للّب وقشرة فاكهة التين الشوكي في مستويات TNF- α والانترولوكين Interleukin-6 MCP-1 و Interleukin-1 β والانترولوكين	4.5
125	تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي للّب وقشرة فاكهة التين الشوكي في مستوى بروتين Bcl-2 الكاسباز-3 caspase-3 عامل النمو المتحول بيتا 1 TGF- β 1 المستضد السرطاني الجنيني CEA	5.5
130	6.5 الدراسة النسيجية	6.5
130	تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي للّب وقشرة فاكهة التين الشوكي في نسيج الكبد	1.6.5
132	تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي للّب وقشرة فاكهة التين الشوكي في نسيج الكلى	2.6.5
136-135	الاستنتاجات والتوصيات	
135	الاستنتاجات	
136	التوصيات	
188-137	المصــــادر	
A-C	الخلاصة باللغة الانكليزية	

قائمة الجداول

رقم الصفحة	الموضوع	التسلسل
35	المواد الكيميائية المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ	1-3
36	الأدوات المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ	2-3
37	الأجهزة المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ.	3-3
66	أسماء المركبات الفعالة في المستخلص الكحولي للب فاكهة التين الشوكي، مع النسبة المئوية لمساحة كل مركب وزمن الاحتجاز، وذلك بحسب نتائج تحليل تقنية GC-Mass.	1-4
67	أسماء المركبات الفعالة في المستخلص الكحولي لقشرة فاكهة التين الشوكي، مع النسبة المئوية لمساحة كل مركب وزمن الاحتجاز، وذلك بحسب نتائج تحليل تقنية GC-Mass.	2-4
77	تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على مستويات انزيمات الكبد والبيليروبين الكلي في مصل ذكور الجرذان البيض	3-4
79	تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على مستويات اليوريا والكرياتينين والالبومين في مصل ذكور الجرذان البيض.	4-4
82	تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على مستويات مضادات الاكسدة (COX, SOD, GSH, MDA) في مصل ذكور الجرذان البيض.	5-4
85	تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على مستوى بعض الوسائط الالتهابية (IL-6, IL-1 β , MCP-1, TNF α) في مصل ذكور الجرذان البيض	6-4
89	تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على مستوى المؤشرات الجزيئية (BCL2, Caspase-3, TGF- β , CEA) في مصل ذكور الجرذان البيض	7-4

قائمة الأشكال والصور

التسلسل	الموضوع	رقم الصفحة
1-2	المظهر العام لنبات التين الشوكي.	4
2-2	التركيب الكيميائي لبعض المركبات الفعالة الموجود في نبات التين الشوكي	8
3-2	معدل الإصابة بحالات سرطان الكبد حسب عوامل الخطر الرئيسية	20
1-4	شكل ثلاثية الأبعاد مأخوذ بواسطة AFM لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي A (اللب) B (القشرة).	62
2-4	التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء Fourier transform infrared لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (القشرة).	63
3-4	التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء Fourier transform infrared لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (اللب).	63
4-4	شكل بالمجهر الإلكتروني الماسح (SEM) لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لقشرة فاكهة التين الشوكي عند حدود 100 nm.	64
5-4	شكل بالمجهر الإلكتروني الماسح (SEM) لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لللب فاكهة التين الشوكي عند حدود 100 nm.	64
6-4	الطيف المشتت للطاقة (EDS) لجسيمات أكسيد الزنك النانوية المحمل عليها مستخلص الكحولي لللب فاكهة التين الشوكي	65
7-4	الطيف المشتت للطاقة (EDS) لجسيمات أكسيد الزنك النانوية المحمل عليها مستخلص الكحولي لقشرة فاكهة التين الشوكي.	65

69	تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي لللب التين الشوكي في مستويات المالون ثنائي الدهيد MDA	8-4
69	تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي لللب التين الشوكي في مستويات الكلوتاثيون GSH	9-4
70	تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي لللب التين الشوكي في مستويات الكولسترول الكلي TC	10-4
71	تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي لللب التين الشوكي في مستويات الدهون البروتينية عالية الكثافة HDL	11-4
72	تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي لقشور التين الشوكي في مستويات المالون ثنائي الدهيد MDA	12-4
72	تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي لقشور التين الشوكي في مستويات الكلوتاثيون GSH	13-4
73	تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي لقشور التين الشوكي في مستويات الكولسترول الكلي TC	14-4
74	تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي قشور التين الشوكي في مستويات الدهون البروتينية عالية الكثافة HDL	15-4
90	مظهر عياني للكبد لذكور الجرذان البيض	16-4
92	مظهر عياني للكلبي لذكور الجرذان البيض	17-4
94	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ المجموعة السيطرة	18-4
95	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم	19-4
95	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم	20-4

96	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم	21-4
96	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم	22-4
97	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم مع المستخلص الكحولي لللب الفاكهة <i>Opuntia ficus indica</i> بتركيز 100 ملغم / كغم	23-4
97	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم مع المستخلص الكحولي للقشرة الفاكهة <i>Opuntia ficus indica</i> بتركيز 100 ملغم / كغم	24-4
98	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم مع المستخلص النانوي لللب الفاكهة <i>Opuntia ficus indica</i> بتركيز 54 ملغم / كغم	25-4
98	مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم مع المستخلص النانوي لقشرة الفاكهة <i>Opuntia ficus indica</i> بتركيز 50 ملغم / كغم	26-4
100	مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ لمجموعة السيطرة	27-4
100	مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم	28-4
101	مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم	29-4
101	مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم	30-4
102	مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم مع	31-4

	المستخلص الكحولي لللب الفاكهة <i>Opuntia ficus indica</i> بتركيز 100 ملغم / كغم	
102	مقطع عرضي من نسيج كلية جرد في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم مع المستخلص الكحولي لقشرة الفاكهة <i>Opuntia ficus indica</i> بتركيز 100 ملغم / كغم	32-4
103	مقطع عرضي من نسيج كلية الجرد في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم مع المستخلص النانوي لللب الفاكهة <i>Opuntia ficus indica</i> بتركيز 54 ملغم / كغم	33-4
103	مقطع عرضي من نسيج كلية الجرد في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم مع المستخلص النانوي لللب الفاكهة <i>Opuntia ficus indica</i> بتركيز 50 ملغم / كغم	34-4

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
AFB1	Aflatoxin B1
AFM	Atomic force microscope
AFP	Alpha fetoprotein
ALD	Alcoholic Liver Disease
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine transaminase
ANOVA	Analysis of Variance
AOX	Acyl-CoA oxidase
ARE	Antioxidant Response Elements
AST	Aspartate transaminase
ATP	Adenosine triphosphate
BCL-2	B-cell lymphoma 2
BIL / T-BIL	Total Bilirubin
CAT	Catalase
CCL2	Chemokine ligand 2
CDDP	Cisplatin
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CEACAMs	CEA-related cell adhesion molecules
CH	Chronic Hepatitis
cHCC-ICC	Combined Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma
CKD	Chronic Kidney Disease

CNS	Central Nervous System
COX	Cytochrome C oxidase / Cytochrome oxidase
CPT-1	Carnitine palmitoyltransferase-1
CRD	Completely Randomized Design
CYP2E1	Cytochrome P450 2E1
DAMPs	Damage-associated molecular patterns
DNA	Deoxyribonucleic acid
DPX	Distyrene Plasticizer Xylene
ECM	Extra Cellular Matrix
ED50	Median Effective Dose
EDS	Energy dispersive spectroscopy
EDTA	Ethylene Diamine Tetra Acetate
EGF	Epidermal growth factor
ELISA	Enzyme – Linked Immunosorbent Assay
FI-TR	Fourier transform infrared spectrometer
GBM	Glioblastoma Multiforme
GC-MS	Gas chromatography–mass spectrometry
GCS	Gamma-glutamylcysteine synthetase
GFR	Glomerular filtration rate
GNPs	Green Nanoparticles
GSH	Glutathione
GSSG	Glutathione disulfide
H&E	Hematoxylin & Eosin

H and E	Hematoxylin and Eosin
HB	Hepatoblastoma
HBV	Hepatitis B Virus
HCC	Hepatocellular Carcinoma
HCV	Hepatitis C Virus
HMGB1	High Mobility Group Box 1
HRS	Hepatorenal Syndrome
HSCs	Hepatic Stellate Cells
ICC	Intrahepatic Cholangiocarcinoma
IL-1β	Interleukin-1 beta
IL-6	Interleukin-6
IRS-1	Insulin receptor substrate-1
JAK/STAT	Janus kinase/Signal transducer and activator of transcription
KIM-1	Kidney injury molecule-1
L.S.D	Least Significant difference
LC	Liver Cirrhosis
LPS	Lipopolysaccharide
MAPK	Mitogen-activated protein kinase
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
MDA	Malondialdehyde
MOMP	Mitochondrial outer membrane permeabilization
NAFLD	Nonalcoholic Fatty Liver Disease
NAG	N-Acetyl-β-glucosaminidase

NASH	Non-alcoholic steatohepatitis
NF-kB	Nuclear factor kappa B
NKC	Natural killer cell
NO	Nitric oxide
Nrf2	Nuclear factor erythroid 2–related factor 2
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
P450	Cytochrome P450
PLC	Primary liver cancer
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
PRRs	Pattern recognition receptors
RAGE	Receptor for Advanced Glycation End-products
RNA	Ribonucleic acid
ROS	reactive oxygen species
SEM	Scanning Electron Microscope
SOD	Super Oxide Dismutase
TAA	Thioacetamide
TASO	Thioacetamide S-oxide
TASO2	Thioacetamide S,S-dioxide
TBARS	Thiobarbituric acid reactive substances
T-BIL	Total Bilirubin
TCM	Traditional Chinese Medicine
TGF-β	Transforming Growth Factor beta
TLR4	Toll-like receptor 4

TNF-α	Tumor necrosis factor- alpha
WHO	World Health Organization
ZnONPs	Zinc oxide nanoparticles

A decorative border resembling a scroll, with a grey circular element at the top left and a grey semi-circular element at the top right, connected by a thin black line that forms the scroll's edge.

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

1.1 المقدمة introduction

تؤدي النباتات الطبية دوراً مهماً في تعزيز صحة الإنسان، وذلك بفضل احتوائها على مجموعة غنية من المركبات الفعالة بيولوجياً إذ يساهم التنوع في المركبات النشطة بيولوجياً الموجودة في النباتات الطبية في أهميتها في دعم الصحة (Dar et al., 2023). وتحتوي على مركبات فعالة مثل القلويدات والفلافونويدات والتربينويدات والبوليفينولات، وهي مواد تُعرف بتأثيراتها العلاجية إذ تكون أهمية هذه المركبات ليس فقط من تنوعها الواسع وإنما من تعدد أدوارها الحيوية فهي تعمل كمضادات أكسدة تحمي الخلايا من الإجهاد التأكسدي، وكعوامل مضادة للالتهاب (Guo et al., 2023 ; Zagorskina et al., 2023; Anjitha et al., 2021). إلى جانب خصائصها المضادة للأكسدة، تمتلك العديد من النباتات الطبية خصائص مضادة للسرطان (Aye et al., 2019; Cao et al., 2023). يمتد استخدام الطب العشبي إلى أكثر من ثلاثة آلاف عام، وتشير تقديرات منظمة الصحة العالمية (WHO) إلى أن ما بين 3.5 و4 مليارات شخص حول العالم، خاصة في مناطق مثل أفريقيا والهند والصين، يستخدمون الطب العشبي كأحد أكثر طرق العلاج طلباً وشهد قطاع المنتجات المستخلصة من النباتات الطبية تطوراً كبيراً خلال العقد الماضي، انعكس في زيادة التنوع وتحسن الفعالية العلاجية للمستحضرات النباتية ويُستخدم اليوم ما يقرب من 35,000 نوع نباتي لأغراض طبية، غير أن نحو 20% فقط من هذه الأنواع خضعت للتحليل الكيميائي النباتي، وأقل من 10% جرى تقييمها بيولوجياً، مما يشير إلى الحاجة الملحة لإجراء المزيد من الدراسات العلمية لاستكشاف الإمكانيات العلاجية غير المستغلة، خصوصاً في مجالات ذات أهمية سريرية متزايدة (Breijyeh and Karaman, 2024).

من بين النباتات الطبية ذات الأهمية البالغة، يبرز نبات التين الشوكي -*Opuntia ficus indica* بخصائصه الفريدة يحتوي هذا النبات على العديد من المركبات الكيميائية، كما أن ثماره غنية بكميات كبيرة من حمض الأسكوربيك وفيتامين E والكاروتينات والألياف والأحماض الأمينية ومركبات مضادة للأكسدة مثل الفينولات والفلافونويدات والبيتاكاروتين والبيتاسيانين بالإضافة إلى الأحماض العضوية والبيتالينات والبيوثيولات والتاورين والصابونينات والأحماض الدهنية والفايتوستيرولات (Slimen et al., 2021). وتُستخدم هذه المركبات في التطبيقات العلاجية لعلاج عدد من الحالات المرضية منها خفض مستويات السكر والدهون في الدم والوقاية من الأكسدة كما تتمتع بخواص مضادة للقرح ومضادة للأكسدة ومضادة للسرطان ومحافظة على صحة الأعصاب والكبد (El-Beltagi et al., 2019). وتُعدّ البيتاينات Betalain التي لا توجد إلا في عدد محدود من الأنواع النباتية أبرزها الشمندر والتين الشوكي من المركبات التي تمنح الثمار مستوى عالٍ من النشاط المضاد للأكسدة. وتُعد هذه الأصباغ (البيتالينات) المسؤولة الرئيسة عن تلوين الثمار كما

تتميز بفاعلية مضادة للأكسدة تفوق حمض الأسكوربيك، ولها دور في خفض ضغط الدم، والكوليسترول وتقليل خطر الإصابة بالسرطان كما تسهم في تعزيز حساسية الإنسولين في الجسم البشري وتعمل كمضادات أكسدة لحماية الخلايا من التلف (Shoukat et al., 2023). تحتوي كل من اللب والقشور لثمار التين الشوكي على مركبات فينولية فعالة في حماية الحمض النووي (DNA) من الضرر الناتج عن الجذور الحرة وتحسن من تدفق الدم وتقلل من خطر الإصابة بأمراض القلب وتقلل من احتمالية الإصابة بالاضطرابات العصبية وتخفف من حدة الإجهاد التأكسدي والموت الخلوي الناتج عن الجذور الحرة كما تحسن من الوظائف الإدراكية (Martins et al., 2023, Zaman et al., 2025).

الثيوأسيتاميد (Thioacetamide (TAA هو مركب بلوري أبيض صيغته الكيميائية (CH_3CSNH_2) قابل للذوبان في الماء يُعد من المركبات العضوية الكبريتية، ويُستخدم غالبًا كمبيد فطري نظرًا لقدرته على إنتاج أيونات الكبريتيد، التي تثبط إنبات الأبواغ الفطرية بالإضافة إلى ذلك، يُستخدم TAA كمصدر للكبريتيد في العديد من الصناعات، كما يدخل في تركيب العديد من المركبات العضوية وغير العضوية وقد استُخدم سابقًا كمذيب عضوي في صناعات الورق والجلود، وكعامل مثبت لوقود المحركات (Ghanim et al., 2021). أما في الوقت الحاضر، يُستخدم TAA بصورة شائعة في قطاعي الصناعات الدوائية والكيميائية كمصدر لأيونات الكبريتيد كبديل عن كبريتيد الهيدروجين فضلًا على ذلك، يُستخدم كمفاعل في إنتاج جسيمات نانوية من أملاح المعادن (El-Hameed et al., 2023). عند معاملة الحيوانات بهذا المركب، يُلاحظ تطور تليف كبدي ومن ثم تشمع، مترافق مع تغيرات كيموحيوية وبنوية مشابهة لتلك التي تظهر في الأمراض الكبدية البشرية وبسبب تأثيرات TAA على الحمض النووي الريبوزي (RNA) والحمض النووي (DNA) ونشاط إنزيم غاما-غلوتاميل ترانسبيبتيداز (Gamma-glutamyl transferase)، يُعد TAA نموذجًا معتمدًا لدراسة سمية الكبد، عند إعطاء TAA بجرعات مختلفة عن طريق الفم ولفترات طويلة، فإنه يحدث تغيرات نسيجية مشابهة لتلك الناتجة عن الإصابة بالتهاب الكبد الفيروسي، كما يسبب الإصابة بسرطان الكبد (liver cancer) (Alamri, 2024).

2.1 أهداف الدراسة

بالنظر إلى الزيادة المستمرة في معدلات الإصابة بالأورام السرطانية، وبالنظر إلى التأثيرات السمية المعروفة لمركب الثيوأسيتاميد Thioacetamide المستخدم في عدد من التطبيقات الصناعية والكيميائية، برزت الحاجة إلى البحث عن عوامل طبيعية ذات خصائص وقائية فعالة للحد من التأثيرات السمية لمركب Thioacetamide، وفي هذا السياق ولقلة الدراسات التي تناولت الدور الوقائي للمستخلص الكحولي والنانوي لقشرة ولب فاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica*

في الحد من التأثيرات المُسرطنة، جاءت هذه الدراسة التي تهدف إلى دراسة الفعالية الوقائية للمستخلصات الكحولية والنانوية لللب وقشرة فاكهة التين الشوكي ضد التغيرات الفسلجية والنسجية المرتبطة بالتعرض لمادة الثيوأسيتاميد، وذلك عن طريق المحاور الآتية:

أولاً: معايير الدراسة الفسلجية والمناعية والجزيئية Physiological, Immunological, and Molecular Parameters

1. قياس فعالية إنزيمات وظائف الكبد (ALT, AST, ALP)، ومؤشرات وظائف الكلى (Urea، Creatinine)، وتركيز بروتين الألبومين (Albumin) والالبومين الكلي (T-BIL).
2. قياس مستوى بعض مؤشرات الأكسدة مثل MDA والمواد المضادة للأكسدة وتشمل COX, SOD, GSH.
3. قياس مستوى عامل نخر الورم (TNF- α) والإنترلوكينات (IL-6، IL-1 β)، إضافةً إلى السيتوكينات الأخرى مثل MCP-1.
4. قياس بعض المؤشرات الجزيئية مثل BCL-2, Caspase3, TGF- β , CEA.

ثانياً: الدراسة النسجية Histological study

1. دراسة التغيرات النسجية الناتجة عن تأثير مادة الثيوأسيتاميد في نسيجي الكبد والكلية.
2. تقييم الأثر الوقائي للمستخلص الكحولي والنانوي لقشرة ولب فاكهة التين الشوكي في حماية نسيجي الكبد، والكلية من التأثيرات المرضية الناجمة عن مادة الثيوأسيتاميد.

الفصل الثاني
استعراض المراجع
Literature review

2. الفصل الثاني: استعراض المراجع

1.2 نبات التين الشوكي (*Opuntia ficus-indica* (L.)

نبات *Opuntia ficus-indica* (L.) المعروف كذلك باسم التين الشوكي، أو الصبار النوبال، ينتمي إلى عائلة الصباريات التي تتميز بالتنوع الوراثي، والتكيف البيئي، والتوزيع الجغرافي الواسع (المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية). وان أصل هذا النبات هو أمريكا الجنوبية وتحديداً المكسيك، ويمكن العثور عليه في الشرق الأوسط وجنوب أفريقيا والهند وأستراليا وبعض دول البحر الأبيض المتوسط ويتكيف التين الشوكي مع الظروف الجوية القاسية، وينمو بسرعة في التربة الفقيرة، ولا يحتاج إلى الماء كثيراً (Martins et al., 2023).

وتكون سيقان هذا النبات طويلة وتبلغ من 3 إلى 5 أمتار في الارتفاع، لونها أخضر مطفي والسيقان الورقية تبلغ طولاً يتراوح بين 30 إلى 40 سنتيمترًا، وعرضًا يتراوح بين 15 إلى 25 سنتيمترًا، وسمكًا يتراوح بين 1.5 إلى 3 سنتيمترات، يغطيها طلاء شمعي (الكوتين) يقيد التبخر ويحمي النبات مع ضمان عملية البناء الضوئي. الزهور تكون على الحافة في قمة الساق الورقية، وتبلغ من 5 إلى 8 سنتيمترات. زهور التين الشوكي هي مزدوجة الجنس، مما يعني أن لديها أجزاء تكاثرية ذكورية وأنثوية والثمار على شكل بيضة، أو مثلث مزودة بالشوك عندما تنضج، تكون الثمار إما خضراء أو صفراء (Khaoula and El Bahaa, 2021). وكما موضح بالشكل (1-2).



الشكل (1-2) فاكهة نبات التين الشوكي

1.1.2 تصنيف النبات وتسميته

يعد التين الشوكي من النباتات المهمة، وينتمي إلى العائلة الصبارية Cactaceae، التي تضم حوالي 1600 نوع مقسمة إلى 130 جنساً، وهذه العائلة مقسمة على ثلاث فصائل فرعية Pereskioideae و Opuntioideae و Cactoideae (Aruwa et al., 2018). في رتبة Caryophyllales، جنس النبات العلمي Opuntia هو الأكثر شيوعاً، أذ يُضم أكثر من 300 نوع، بما في ذلك نوع . *Opuntia ficus-indica* L. (Martins et al., 2023).

Domain: Eukaryota

Kingdom: Plantae

Subkingdom: Embryophyta

Phylum: Spermatophyta

Division: Magnoliophyta

Class: Magnoliopsida

Subclass: Caryophyllidae

Order: Caryophyllales

Suborder Cactineae

Family: Cactaceae

Subfamily: Opuntioideae

Tribe: Opuntieae

Genus: Opuntia

Subgenus: Plantiypuntia

Species: *Opuntia ficus-indica* L.

(Khaoula and El Bahaa, 2021)

أطلق الاسم العلمي لهذا النوع عام 1700 من قبل عالم النبات الفرنسي جوزيف بيتون دي تورنيفورت، وذلك بسبب تشابهه مع النباتات الشائكة التي كانت تنمو في مدينة أوبوس اليونانية القديمة للتين الشوكي تسميات مختلفة، اعتماداً على البلد والمنطقة التي يقع فيها (Martins et al., 2023). بالنظر إلى أهمية التين الشوكي ومزاياه العديدة، فقد سُمي بتسميات عديدة في منشئه الأصلي وفي المناطق التي تم وصل إليها وبعض هذه الأسماء تعد إشارة جيدة إلى المنشأ والتوزيع.

يعرف باسم تونا Tuna في اسبانيا ويسمى كذلك Nopal, Nopallito, Nopalcito,

Enxada, Higos de Pala and Higos of Mauro وفي المكسيك يُعرف بالنوبال Nopal وهو

الاسم المكسيكي للنبات يأتي من كلمة Nochtliin Nahuatl، وهي لغة كلاسكية للأزتيك وفي البرازيل يعرف Palma de gado في الأندلس يعرف Chumbera أو Higuera Chumbra في حين يسمى في إيطاليا fico de India، أما إنجلترا يعرف بالتين البربري، لسان الشيطان، التين الشوكي أما في ألمانيا يعرف Feigendistel، Feigenkaktus، Indische Feige، Opuntie وفي هولندا يعرف Gewconevyg، Indiannschewyg، وفي البرتغال يُعرف Opuncia، وفي مصر يعرف بالتين الشوكي، وفي المغرب: تمييز ثلاثة أصناف من النبات الأول ذو أوراق شائكة، يسمى نوبال المسيحيين والثاني ذو أوراقًا غير شائكة هو نوبال المسلمين ويشار إلى الصنف الأخير ذو أوراقًا كبيرة غير شائكة باسم نوبال موسى وفي الجزائر وتونس يعرف بالهندي ويسمى بالصبار في سوريا والعراق (Khaoula and El Bahaa, 2021; Beinart and Wotshela. 2011)

2.1.2 تاريخ النبات وتوزيعه

يعدّ نبات التين الشوكي من الأنواع الزراعية المهمة بسبب ثماره اللذيذة، فضلا على ألواحه التي تستخدم علفا للماشية أو للاستهلاك البشري ويرجع استخدام التين الشوكي وزراعته إلى عصور قديمة قبل وقت طويل من وصول الإنسان إلى الأمريكيتين إذ عثر على بقايا التين الشوكي في الحفريات الموجودة بأرضية الكهوف، ما يعني أن استهلاك التين الشوكي يعود إلى آلاف السنين أي إلى عام 5.200 قبل الميلاد على الأقل، إذ عثر على بقايا حفرة للتين الشوكي بعصر مرحلة الاستيطان الأولى لوادي المكسيك (8000-14000 قبل الميلاد) وقدم المؤرخون الهنود معلومات عن هذه النبتة وثمارها وقد نُقل التين الشوكي إلى إسبانيا واستُخدم في بادئ الأمر نباتاً للزينة (Nobel, 2002).

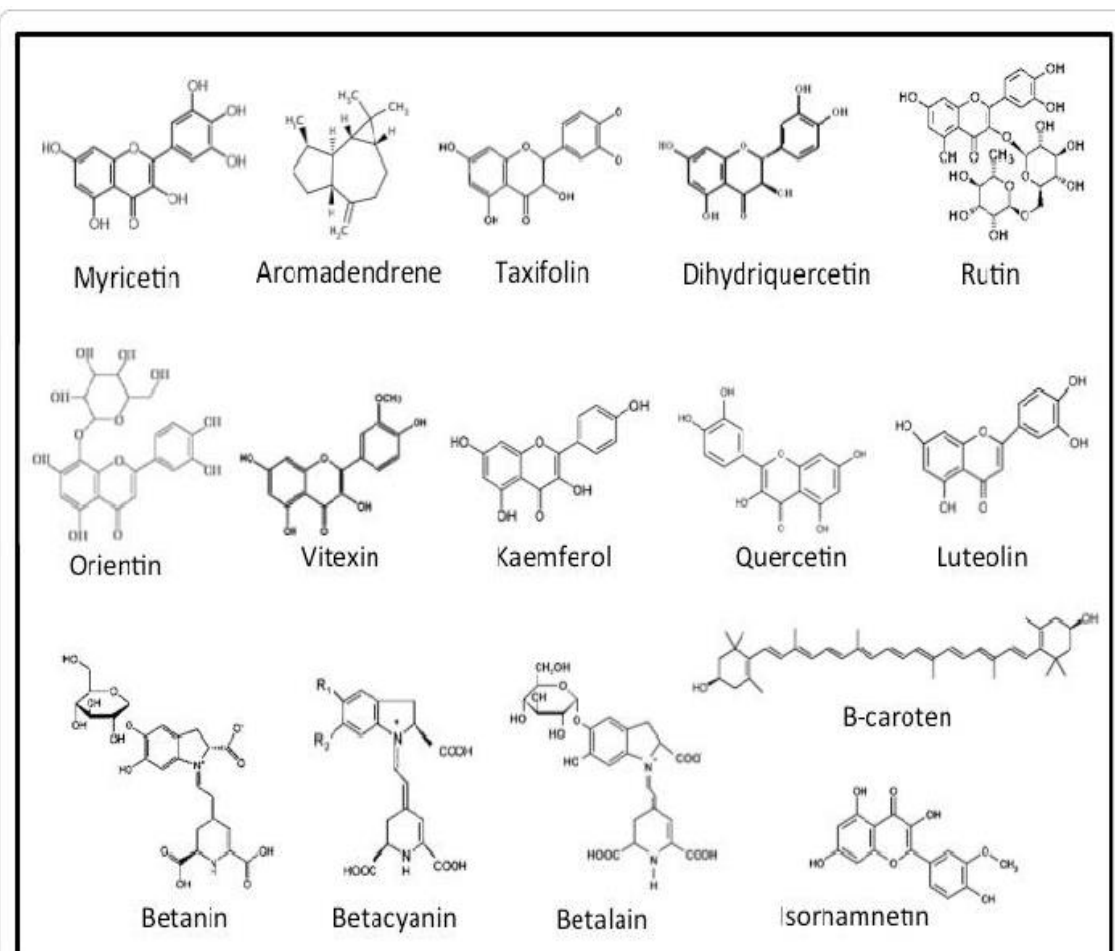
يعود أصل التين الشوكي إلى أمريكا الجنوبية وبالتحديد المكسيك وتم إدخال هذا النوع إلى إسبانيا على يد كريستوفر كولومبوس عام 1493 في إحدى رحلاته إلى أمريكا وتم توزيع التين الشوكي وتوطنه في منطقة البحر الأبيض المتوسط في أوروبا وشمال أفريقيا (Prisa, 2022). نظرًا لتنوعه الوراثي، يتمتع التين الشوكي بقدرة عالية على التكيف، وبالتالي توزيع جغرافي واسع، ويمكن العثور عليه في مواقع ذات ظروف مناخية متنوعة، بما في ذلك أمريكا الشمالية والوسطى والجنوبية وشمال ووسط وجنوب أفريقيا والشرق الأوسط. وأستراليا والهند وبعض دول البحر الأبيض المتوسط (Aruwa et al., 2018).

3.1.2 التركيب الكيميائي والمركبات الفعالة في النبات

يحتوي نبات التين الشوكي على العديد من المركبات الكيميائية، إذ أكدت الدراسات العلمية إلى أن ثمار التين الشوكي تحتوي على كميات كبيرة من فيتامين C، فيتامين E، الكاروتينات، الألياف،

الأحماض الأمينية والمركبات المضادة للأكسدة (الفينولات، الفلافونويدات، البيتاكسانثين والبيتاسيانين)، الأحماض العضوية، والبيتالين، والبيوثيولس، والتورين، والصابونين، والأحماض الدهنية، والفيتوستيرول (Slimen *et al.*, 2021)، والتي تستخدم دواءً لعلاج العديد من الأمراض مثل خفض نسبة السكر ونسبة الدهون في الدم، والخصائص المضادة للأكسدة، يعدّ ثمار نبات التين الشوكي مصدرًا قيمًا للعناصر الغذائية بالإضافة إلى أنها مضادة للقرح، مضادة للأكسدة، ومضادة للسرطان، واقية للأعصاب وواقية للكبد (El-Beltagi *et al.*, 2019). بشكل عام، يحتوي التين الشوكي على مركبات الأحماض الدهنية (Arachidic acid, Stearic acid, Palmitic acid) MUFA Eicosenoic acid, Oleic acid, Heptadecanoic acid, Palmitoleic acid Linolenic acid, Linoleic acid, Arachidonic acid (Shoukat *et al.*, 2023) وكذلك وعلى المعادن البوتاسيوم (K)، والكالسيوم (Ca)، والفوسفور (P)، والمغنيسيوم (Mg)، والكروم (Cr)، والصوديوم (Na) (El-Beltagi *et al.* 2023). وتتمتع ثمار التين الشوكي بنشاط عالٍ مضاد للأكسدة، ويعزى ذلك إلى وجود البيتاالينات إذ تقتصر وجود البيتاالين على عدد محدود من أنواع النباتات؛ إذ يعدّ الشمندر والتين الشوكي المصادر الرئيسة لهذا النوع من الصبغات كما تتكون البيتاالين من هيكل أساسي يحتوي على النيتروجين وحمض البيتالاميك ويمكن تصنيفها بيتاسيانينات حمراء مثل بيتانين وبيتازانثينات صفراء مثل إنديكازانثين والبيتاسيانينات هي مترافقات أمونيوم من حمض البيتالاميك والبيتازانثينات هي مترافقات من حمض البيتالاميك مع أحماض أمينية، أو أمينات كما وان البيتاالينات هي الصبغات الرئيسة المسؤولة عن ألوان الثمار الناضجة، ولا توفّر هذه الصبغات اللون فقط وانما لها فوائد عديدة من خلال تحسين مستويات الكوليسترول وخفض ضغط الدم، وتسهم في علاج السرطان، وتعمل كمضادات أكسدة إذ تحمي الخلايا من التلف، وتمتلك خصائص تحسين مقاومة الأنسولين في الجسم البشري (Shoukat *et al.*, 2023)، فخصائصها المضادة للأكسدة أكبر من خصائص فيتامين C كما أنّ المركبات الفينولية الموجودة في لب وقشرة ثمرة التين الشوكي تتضمن Isorhamnetin، Total phenolic acid, Quercetin، isorhamnetin glycosides, Kaempferol، Luteolin، Kaempferol (Martins *et al.*, 2023) كما هو في الشكل (2-2). تعد المركبات النشطة بيولوجيًا الرئيسة للتين الشوكي الأحماض الأمينية الأساسية وتشمل الجلوتامين (Glu)، والأرجينين (Arg)، والليوسين (Leu)،

والإيزولوسين (Ile)، والليسين (Lys)، والفالين (Val)، والفينيل ألانين (Phe)، والفيتامينات (B1 وB6 وE وA وC) (Ha *et al.*, 2024)



الشكل (2-2) التركيب الكيميائي لبعض المركبات الفعالة الموجودة في فاكهة التين الشوكي

(Osuna-Martínez *et al.*, 2014).

4.1.2 الأهمية الطبية لنبات التين الشوكي

يعد التين الشوكي من النباتات التي تتنوع خصائصها الطبية، إذ يمكن استخدام الثمار كمصدر للمواد المغذية والمواد الكيميائية النباتية لذا يحظى التين الشوكي بأهمية لمساهمته في إتباع نظام غذائي صحي، ولأنه غني بالمواد المعززة للصحة (Aispuro- Özcan *et al.*, 2023; Hernández *et al.*, 2023; Coronado-Contreras). تحتوي فاكهة التين الشوكي على خصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات وخافضة لسكر الدم ومضادة للميكروبات وواقية للأعصاب (Aruwa *et al.*, 2024)، وكذلك يعزز إدرار البول (Sirotkin, 2022). ومضاد للسرطان (Malfa *et al.*, 2021). ويحمي الكبد من التسمم الكحولي وغيره (Madrigal-Santillan *et al.*, 2022). ويعدّ التين الشوكي في الطب الشعبي الكوري مفيداً لعلاج الإمساك لأنه ينشط إفراز الأمعاء والتمعج (Peristalsis) (Han *et al.*,)

(2019). ويتم استخدامه لعلاج مرض السكري والحروق والربو القصبي والإمساك وحصى الكلى والألام الروماتيزمية وكمسكن للإلام (Akkol *et al.*, 2020). وقد أثبتت دراسة قدرة مستخلص التين الشوكي على تثبيط وظائف الأنسجة الدهنية وتغييراتها المرضية المرتبطة بالسمنة وخفض التين الشوكي مستوى الكوليسترول في بلازما الفئران (Padilla-Camberos *et al.*, 2015). في البشر الذين يعانون من متلازمة التمثيل الغذائي خفض التين الشوكي مستوى الدهون الثلاثية والجلوكوز في الدم، دون تغيير في الكوليسترول إذ أدى إلى انخفاض طفيف في محيط الخصر، ولكن ليس وزن الجسم ومؤشر كتلة الجسم (Giglio *et al.*, 2020). وإن تغذية الفئران السمينه بهذا المستخلص قلل من كتلة الجسم وتراكم الدهون والكوليسترول الكلي والكوليسترول الضار والدهون الثلاثية في دمها، علاوة على ذلك يتم التخفيف من تراكم علامات الإجهاد التأكسدي والتنكس الدهني في كبد الفئران (Sánchez-Tapia *et al.*, 2017)، وتشمل بعض الخصائص الطبية للتين الشوكي الوقاية من الصداع وتقليل أكسدة الدهون الوقاية من بعض أنواع السرطان والحد من خطر الإصابة بمرض السكري من النوع الثاني وأمراض القلب والأوعية الدموية وهما من أكثر أسباب الوفاة شيوعاً في جميع أنحاء العالم (Madrigal-Santillán, *et al.*, 2022)، أن محتوى الفاكهة من المركبات الفينولية يكون مفيداً وفعالاً في حماية الحمض النووي (DNA) من الضرر المستحث بواسطة جذور الحرة وتسيطر هذه المركبات على تدمير الخلايا الناجم عن التوتر التأكسدي والجذور الحرة وتعزز من تدفق الدم وتقلل من خطر الأمراض القلبية، وتقلل من الأمراض العصبية التنكسية وتحسن وظائف الإدراك (Martins *et al.*, 2023)، ويتم استخدام زيت بذور التين الشوكي في العديد من الأطعمة ومستحضرات التجميل والأدوية ولاسيما لعلاج الاضطرابات المزمنة وتضميد الجروح والتهابات المسالك البولية (Ogwuche and Moses, 2021). ومن اهم التأثيرات:-

1.4.1.2 التأثير المضاد للسرطان

يعد السرطان اضطراباً مرتبطاً بالإجهاد التأكسدي، فإن المواد الكيميائية النباتية ذات القدرة المضادة للأكسدة وتأثيراتها الجانبية المفترضة، كانت موضوع بحث للوقاية من هذا المرض ومواجهته وعلاجه (George *et al.*, 2021). ان فائدة الإنديكسانثين Indicaxanthin، وهو مادة كيميائية نباتية من البيتاينات في فاكهة التين الشوكي في علاج السرطان إذ انها أظهرت تأثيراً مضاداً للتكاثر ضد خطوط خلايا سرطان الجلد البشري A375 وأنموذج الفئران من سرطان الجلد الجلدي عن طريق تثبيط مسار NF- κ B (Allegra *et al.*, 2018) إذ يتداخل المركب النباتي الإنديكسانثين مع آليات الخلايا، بما في ذلك تثبيط مسار NF- κ B، الذي يؤدي دوراً مهماً في التهابات السرطان وتطوره ويمكن أن يكون هذا تحدياً مهماً في تصميم استراتيجيات العلاج المستقبلية للسرطان (Timoneda *et al.*, 2019). تكون الوقائية الكيميائية والمحفزة الموت الخلوي المبرمج

والتأثيرات المضادة للتكاثر للإندياكسانثين ضد عدة خطوط خلوية من سرطانات مختلفة، بصرف النظر عن التأثيرات المثبطة الفردية على نمو الخلايا السرطانية، قد تعمل المواد الكيميائية النباتية تأثيرات تآزرية مع المواد الكيميائية النباتية الأخرى أو الأدوية المضادة للسرطان (Attanzio *et al.*, 2022). تشير الدراسات الحديثة التي أجريت على خلايا HeLa إلى مزيد من المعلومات عن التأثير المضاد للتكاثر للإندياكسانثين. زيت بذور التين الشوكي قد يكون له تأثير مضاد للسرطان على خطوط خلايا سرطان القولون الأولي (Colo-320) عن طريق تحفيز موت الخلايا المبرمج للخلايا السرطانية (Wang *et al.*, 2023). وتم إثبات النشاط المضاد للتكاثر في المختبر لمستخلصات التين الشوكي ضد خطوط خلايا البروستاتا PC3 والثدي MCF-7 (D'Angeli *et al.*, 2024). كما أن لمركب أوبونتيول نشاط مضاد للتكاثر لقد ثبت أنه يمنع النمو ويحفز موت الخلايا المبرمج في خطوط خلايا الورم الأرومي الدبقي البشري متعدد الأشكال (GBM) من سلالة U87 عن طريق تنظيم تعبير caspase-3 النشط (Ashfaq *et al.*, 2021). ويظهر كذلك نشاطاً مضاداً للتكاثر ضد خلايا سرطان الفم KB (Kandan *et al.*, 2021). كما تبين أن التين الشوكي يحفز موت الخلايا المبرمج في خلايا سرطان القولون البشرية النقيية (HT-29) وأن هذا النشاط يرجع إلى جليكوسيد إيسورهامنيتين من خلال تلف الميتوكوندريا وزيادة مستويات ROS (Antunes-Ricardo *et al.*, 2019). تدعم هذه النتائج الافتراض القائل بأن مستخلصات التين الشوكي لديها إمكانات قوية لاستخدامها كمصدر للمركبات النشطة بيولوجياً الموجودة بشكل طبيعي، والتي يمكن أن توفر منصة لتطوير أدوية السرطان (Guedes *et al.*, 2023). علاوة على ذلك، يمكن أن يكون وجود كيرسيتين أحد المركبات النشطة المسؤولة عن التأثيرات المضادة للسرطان وموت الخلايا المبرمج. يحتوي التين الشوكي على كميات كبيرة من الإيسورهامنيتين Isorhamnetin (3'-ميثوكسي-3,4,5,7-رباعي هيدروكسي فلافون) الذي يعمل عمل مضاد للسرطان عن طريق تثبيط عامل نمو البشرة (EGF) Epidermal Growth Factor؛ كما أنه يحسن وظيفة الجلد من خلال تنشيط مستقبلات البيروكسيسوم المنشط بالناشر α -(PPAR)، وقمع إنتاج السيتوكينات الالتهابية وفي نموذج للخلايا السرطانية في المعدة، وبالأشترك مع أدوية العلاج الكيميائي، يكون للإيسورهامنيتين Isorhamnetin كذلك تأثيرات قوية مضادة لتكاثر الخلايا السرطانية (Manzur-Valdespino *et al.*, 2022).

2.4.1.2 التأثير المضاد للأكسدة

إن أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) Reactive Oxygen Species لها عدداً من التأثيرات البيولوجية على نطاق واسع يتراوح من الوظائف التنظيمية الفسيولوجية إلى التغيرات الضارة التي تشارك في التسبب في عدد متزايد من الأمراض (Jomová *et al.*, 2023). أن

التأثيرات المفيدة للنباتات الطبية يمكن الحصول عليها من المكونات النشطة الموجودة في النبات بأكمله، أو أجزاء من النبات (مثل الأزهار أو الفاكهة أو الجذور أو الأوراق)، أو المواد النباتية أو مجموعات منها، سواء في حالتها الخام أو المعالجة (Van and Wink, 2018). وهناك اهتمام كبير بالمنتجات الطبيعية ذات الخصائص المضادة للأكسدة، والتين الشوكي هو نبات طبي يعد له نشاط مضاد للأكسدة وقدرات وقائية مثيرة للاهتمام بسبب محتواه من مكونات مثل الفيتامينات C و E والفينولات وغيرها من المواد غير الغذائية ولقد وجد أن الفاكهة تحتوي على مجموعة غنية من مضادات الأكسدة الطبيعية، والعديد من مركبات الفينول والبيتالين، والبيتاسيانين، وجزء من الفلافونويد الذي يتكون بشكل رئيس من مشتقات الروتين والإيسورهامنتين (Madrigal-Santillán, et al., 2022). يعد حمض الأسكوربيك أحد مضادات الأكسدة المهمة، ومحتواه في ثمار التين الشوكي أعلى بكثير من متوسط محتوى حمض الأسكوربيك في العديد الفواكه الشائعة إذ تسهم بنسبة كبيرة في نشاط مضادات الأكسدة في التين الشوكي (De Wit et al., 2020). وتحتوي فاكهة التين الشوكي على كميات كبيرة من مركبات الفلافونويد يليها الكيرسيتين يليها الإيزورهامنتين واللوتولين والكمفيرول وهذه المركبات هي مضادات أكسدة أكثر كفاءة من الفيتامينات إذ أن مركبات الفلافونويد والمركبات الفينولية بشكل عام قادرة على تأخير التأثيرات المؤكسدة على البروتينات والحمض النووي والدهون من خلال منع استقرار الجذور الحرة (El-Beltagi et al., 2023). وكذلك وجد ان للبروتين السكري لفاكهة التين الشوكي له تأثيرات مضادة للأكسدة (Abd-Elhakim and Al-Sagheer, 2021).

في دراسة تم اختبار نشاط مضادات الأكسدة في التين الشوكي إذ وجد Ávila-Nava وجماعته (2014) ان استهلاك 10 مشاركين أصحاء نظامًا غذائيًا فقيرًا بمكونات مضادات الأكسدة لمدة 3 أيام بعد ذلك، أضافوا 300 جرام يوميًا من التين الشوكي إلى وجباتهم لمدة 3 أيام، وفي نهاية الدراسة أظهرت النتائج بالنسبة للأشخاص الأصحاء زيادة كبيرة في نشاط مضادات الأكسدة بسبب استهلاك 300 جرام من التين الشوكي لمدة 3 أيام وكانت هذه الزيادة 20% في البلازما و5% في الدم وكانت النتيجة الأكثر أهمية في البلازما (20%) بالمقارنة مع النشاط الموضح في العينة التي تم الحصول عليها قبل استهلاك التين الشوكي.

3.4.1.2 التأثير المضاد للميكروبات

يمكن أن يكون اكتشاف واستخدام عوامل جديدة مضادة للميكروبات، معظمها من النباتات، بديلاً للمساعدة في التغلب على مقاومة مضادات الميكروبات، التي هي واحدة من أخطر المشكلات الصحية ويعد مستخلص التين الشوكي مصدراً لعوامل طبيعية جديدة مضادة للجراثيم ضد بعض الميكروبات وأشارت دراسة الى أن التين الشوكي له تأثير مضاد للميكروبات على أنواع من

البكتيريا منها (*S. aureus*, *E. coli*, *S. typhimurium*, *B. subtilis*, and *P. fluorescens*). لقد تم إظهار نشاط قوي مضاد للجراثيم بواسطة مستخلصات الإيثانول والميثانول والكلوروفورم من مستخلصات التين الشوكي ضد الكائنات الحية الدقيقة الموجبة والسالبة لصبغة غرام (Ahmed et al., 2024). بسبب وجود العديد من المكونات النشطة بيولوجيًا القوية مثل الستيرول والعفص والقلويدات والمركبات الفينولية الأخرى (El-Beltagi et al. 2019). تم استخدام مذيبات مختلفة على التين الشوكي لاستخلاص المركبات النشطة بيولوجيًا، ولتقييم التأثير ضد الكائنات الدقيقة التي تسبب الالتهاب الرئوي وتُظهر المستخلصات باستخدام خلاص الإيثيل Ethyl acetate أعلى تأثير ضد الميكروبات مثل *Streptococcus pneumoniae* و *Stenotrophomonas maltophilia* و *Klebsiella pneumoniae*، في حين كان المركب المعزول ذو أعلى نشاط مضاد للميكروبات هو 1 Quercetin 5,40-dimethyl ether (Manzur-Valdespino et al., 2022; Wafaa et al. 2020).

بكتيريا *Campylobacter* هي أحد أكثر البكتيريا المعروفة التي تسبب التهابات الجهاز الهضمي البكتيرية المنقولة عن طريق الطعام لدى البشر إذ يزيد تناول منتجات الدواجن من خطر الإصابة بهذه البكتيريا بشكل كبير إذ يُلاحظ كذلك تأثيرات قاتلة للبكتيريا من مستخلصات التين الشوكي على تطور *Campylobacter coli* و *Campylobacter jejuni* بالإضافة إلى ذلك يتم تقليل ارتباط *Campylobacter* بخلايا Vero بشكل كبير (Palmeri et al., 2020; Aragona et al. 2018).

4.4.1.2 التأثير الوقائي للكبد

يعدّ التين الشوكي نباتًا ذو قدرة على حماية الكبد (Besné-Eseverri et al., 2023). ثبت أن مستخلصات فاكهة التين الشوكي تقلل من تلف الكبد بسبب الإجهاد التأكسدي الكحولي إذ أن هذا النشاط مرتبط بنشاط الفلافونويد (+)-تاكسيبولين إذ أشارت دراسة إلى التأثيرات على الكلوتاثيون المختزل الخلوي (GSH) والإنزيمات ذات الصلة إلى أن نشاط حماية الكبد لـ (+) - التاكسيبولين قد يكون بسبب الحفاظ على مستوى GSH (Daniloski et al., 2022). ويمكن أن ترجع التأثيرات المضادة للأكسدة المنسوبة إلى فاكهة التين الشوكي إلى وجود العديد من المركبات، وهي فيتامين C والكاروتينات، ولكن كذلك البوليفينول ومركبات الفلافونويد مثل كيرسيتين وكامبفيرول وإيسورهامنيتين (Farag et al., 2020). وقد بين Boutakiout وجماعته (2018) أن نبات التين الشوكي هي مصدر جيد للمركبات الطبيعية المضادة للأكسدة وأثبتت دراسة إلى أن للتين الشوكي تأثير على تنكس دهني للكبد إذ عمل على تعزيز قدرة أكسدة الأحماض الدهنية وبالتالي الحد من تراكم الأحماض الدهنية مثل الدهون الثلاثية (Guedes et al., 2023). وفي دراسة أجراها Saad

وجماعته (2017) أظهرت أن مستخلص التين الشوكي كان قادرًا على تقليل الضرر التأكسدي الناجم عن الليثيوم من خلال زيادة مستويات مضادات الأكسدة الانزيمية (ديسموتاز الفائق، الكاتالاز، والكلوتاثيون بيروكسيداز) ومن المحتمل أن يرتبط هذا التأثير بقدرة هذا المستخلص على تقليل مستوى زناخة الدهون في الخلايا الغشائية عن طريق كسح الجذور الحرة كذلك أن مستخلص نبات التين الشوكي كان قادرًا على إعادة تنشيط آلية تكون الكريات الحمر وبالتالي تعزيز إنتاج هرمون الإريثروبويتين Erythropoietin، فضلاً على ذلك يحمي مستخلص التين الشوكي كبد الفئران من الضرر الناجم عن الكلوربيريفوس (CPF) Chlorpyrifos والمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية الأخرى (Ahmed *et al.*, 2024).

5.4.1.2 التأثيرات الوقائية الأخرى للتين الشوكي

إن ثمار التين الشوكي تتمتع بخصائص مسكنة ومضادة للالتهاب (Benattia *et al.*, 2019) إذ تحتوي مستخلصات التين الشوكي على مكون مضاد للالتهاب يُعرف باسم بيتا-ستيروستيروولات (Sabtain *et al.*, 2021) وقد تم اكتشاف أن مستخلص التين الشوكي الإيثانولي يقلل من حركة خلايا الدم البيضاء، مما يقلل من الالتهاب الحاد بشكل مشابه للأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDs) Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs دون أي آثار جانبية (Ahmed *et al.*, 2024). أشارت دراسة إلى قدرة التين الشوكي على تقليل الالتهاب من خلال خصائصه الوقائية في الجرذان لمنع تلف الخلايا العصبية الناتج عن النقص التروية الدموية في منطقة الحصين بالدماغ كما وان وجود البيتاين وهو صبغة مستخرجة من لب التين الشوكي (Köhler *et al.*, 2018)، يمكن أن يحمي من الحالات التنكسية مثل نقص تروية الأطراف المنخفضة وتصلب الشرايين وتجلط الشرايين والسكتة الدماغية والتي لها جميعًا تأثير مباشر على وظيفة بطانة الأوعية الدموية (Madrigal-Santillán *et al.*, 2022). وظهرت دراسة أن عصير التين الشوكي كمصدر محتمل للمركبات الطبيعية المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات ضد الالتهاب المعوي كما أن التركيز الغني بالفلافونويدات المشتق من عصير التين الشوكي يغير مؤشرات الإجهاد التأكسدي المعوي والوسائط الالتهابية، مما يشير إلى أنه قد يكون مكونًا طبيعيًا لتخفيف ومنع الالتهاب المعوي المزمن (Ha *et al.*, 2024). ووجدت دراسة أخرى أن اتباع نظام غذائي التين الشوكي يقلل من مؤشرات الالتهاب بما في ذلك عامل نخر الورم ومعدل ترسيب كرات الدم الحمراء مع زيادة العلامات المضادة للالتهابات علاوة على ذلك، أدى النظام الغذائي إلى خفض نسبة المؤشرات الحيوية المسببة للالتهابات إلى المؤشرات الحيوية المضادة للالتهابات (Attanzio *et al.*, 2018). وأظهرت عدد من الدراسات أن للتين الشوكي نشاط المضاد للفيروسات (Dhar, 2021; Das *et al.*, 2021). يحتوي التين الشوكي على نشاط مضاد

للفيروسات ضد فيروس Cucumber mosaic virus ويبدو أن هذا النشاط مرتبط بالبروتينين المضادين للفيروسات (Opuntin A و Opuntin B)، علاوة على ذلك، يعد التين الشوكي مصدراً للأدوية المحتملة المضادة للفيروسات المضادة لفيروس كوفيد-19 استناداً إلى نشاط بعض مكوناته الكيميائية النباتية يبدو أن النشاط المضاد للفيروسات يرتبط على ما يبدو بالمركب الكيميائي النباتي Astragalin (Sinicropi *et al.*, 2022).

أظهرت مستخلصات التين الشوكي نشاط مضاداً للسكري إذ إن المستخلصات المائية قللت من مستويات الجلوكوز في الدم وزادت من الأنسولين في المصل عند تناولها عن طريق الفم (Martins *et al.*, 2023). فضلاً على ذلك، فإن مستخلص التين الشوكي يؤثر بصورة مباشرة على خلايا البنكرياس (Amrane-Abider *et al.*, 2022). كما وإن له تأثير على سكر الدم إذ أن تأثير نقص السكر في الدم الناتج عن التين الشوكي يمكن تفسيره من خلال آلية تقلل من امتصاص الأمعاء للجلوكوز بسبب وجود بعض الألياف الغذائية القابلة للذوبان الموجودة في التين الشوكي كما يساعد على استقرار مستويات السكر في الدم، ويعالج بشكل فعال مرض السكري من النوع 2 (Madrigal-Santillán, *et al.*, 2022). إحدى آليات العمل المحتملة لنشاط التين الشوكي الخافض لسكر الدم تعود إلى المحتوى العالي من الألياف الغذائية القابلة للذوبان الموجودة في هذا النبات إذ تعمل هذه على زيادة اللزوجة في الأمعاء، مما يبطئ أو يقلل من امتصاص السكر، وقد يقلل كذلك من امتصاص الدهون في الأمعاء ويساهم في تحسين صورة الدهون وفقدان الوزن كما في الآونة الأخيرة، كان هناك اهتمام متزايد بالدور المحتمل للتين الشوكي في علاج السمنة والمعايير الأيضية للجسم (Aboura *et al.*, 2017). ويعمل على خفض مستوى الجلوكوز في الدم من خلال تعزيز تركيز الأنسولين الأساسي في البلازما (Ordaz *et al.*, 2020)، وتحسين ملف الدهون من خلال كسح الجذور الحرة في الخلايا (Belhadj Slimen *et al.*, 2021). كما أن تناول التين الشوكي يحسن من كثافة المعادن في العظام ومستويات الكالسيوم للوقاية من هشاشة العظام وذلك بسبب الكمية العالية من الكالسيوم في التين الشوكي قد تكون تعمل كمصدر إضافي (Quintero-García *et al.*, 2020). وأكدت الدراسة أنه يوفر الحماية للكلية ضد أنشطة مضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية، من خلال زيادة تركيز المواد الكيميائية النباتية المضادة للأكسدة (Okur *et al.*, 2020). إن مكونات التين الشوكي يمكن استخدامها في الطب التقليدي لعلاج الحروق واضطرابات الجلد وشفاء الجروح إذ تسرع من تكاثر وهجرة الخلايا الكيراتينية في عملية التئام الجروح، عن طريق تسريع مراحل إعادة تشكيل الظهارة وتعزيز العلاقة بين الخلايا والبيئة المحيطة بها (Madrigal-Santillán *et al.*, 2022).

2.2 تقنية النانو تكنولوجيا Nanotechnology

تقنية النانو تكنولوجيا هي مجال يدرس العلم والتكنولوجيا التي تتعامل مع هندسة وتلاعب المواد التي تتراوح أقطارها بين 1-100 nm على مقياس الطول ويمكن استخدام هذه التقنية في مجموعة متنوعة من المجالات العلمية مثل الفيزياء والكيمياء والبيولوجيا وعلوم المواد والهندسة (Suhag et al., 2023). وقد اقترح لأول مرة مصطلح النانو تكنولوجيا الفائز بجائزة نوبل في الكيمياء لعام 1925 ريتشارد زيغموندي واستخدم مصطلح (nm) لتوصيف حجم الجسيمات مثل الجسيمات الذهبية باستخدام المجهر (Kumar et al., 2023). ثم قام ريتشارد فينمان الفائز بجائزة نوبل في الفيزياء لعام 1965، بتطوير المفهوم بشكل أكبر مما أدى إلى نانو تكنولوجيا حديثة من خلال إلقاء محاضرة في اجتماع الجمعية الفيزيائية الأمريكية في كاليفورنيا عام 1959 إذ قدم فكرة التلاعب في المادة على مستوى الذرة (Pisano and Durlo, 2023).

تطورت تقنية النانو في تطوير أساليب لتخليق المواد على نطاق النانو لتطبيقات حديثة يتم استخدام هذه المواد في مجموعة من المجالات منها توصيل الأدوية (Suhag et al., 2023)، معالجة المياه وصناعة الأغذية والكشف الحيوي (Arunachalam et al., 2023; Harinisri et al., 2023). علاوة على ذلك، المواد والألياف المضادة للبكتيريا تحتوي على جزيئات الفضة النانوية لتعزيز خصائص الفضة المضادة للبكتيريا (Liu et al., 2024).

المواد النانوية هي مواد تتمتع بنسبة سطح إلى حجم عالية مما يؤدي إلى اختلاف الخصائص الفيزيائية والكيميائية عن تلك الموجودة في مواد الضخمة، ويعتمد ذلك على حجمها وشكلها بشكل كبير عن طريق تعديل شكلها وحجمها على مستوى النانو، تظهر المواد النانوية خصائص مميزة بميزات وقدرات جديدة (El-Kady et al., 2023; Qiu et al., 2020) وتوجد المواد النانوية في مجموعة متنوعة من الأشكال، مثل الأنابيب النانوية والجسيمات النانوية والصفائح النانوية (Sannino, 2021) وهناك العديد من الطرق الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية والهجينة لتخليق أنواع مختلفة من الجسيمات النانوية لتخليق الجسيمات النانوية، تُستخدم الطرق الكيميائية الشائعة مثل الاختزال الكيميائي باستخدام مجموعة متنوعة من عوامل الاختزال العضوية وغير العضوية، والتقنيات الكهروكيميائية، والاختزال الفيزيائي الكيميائي، والتحليل الإشعاعي (Bhardwaj et al., 2021; Hossain et al., 2020).

1.2.2 التخليق الحيوي للجسيمات النانوية من المستخلصات النباتية

يُعد التخليق الحيوي للمواد النانوية من المستخلصات النباتية تقنية مبتكرة تُسهم في تطوير مجال النانو تكنولوجيا بطريقة آمنة وديناميكية وموفرة للطاقة وصديقة للبيئة (وهي كذلك جزء من التوليف الأخضر)، ويتميز هذا النهج بكونه غير سام ويتوافق مع مبادئ الكيمياء الخضراء والتي

تسعى إلى تحقيق التنمية المستدامة عن طريق استخدام موارد طبيعية متجددة وتقليل الأثر البيئي للعمليات الكيميائية (Hano and Abbasi, 2022).

تُفضل الخصائص المميزة للجسيمات النانوية المُخلقة بيولوجيًا على المواد النانوية المُنتجة فيزيائيًا وكيميائيًا ويمكن استخدام الإجراءات الفيزيائية والكيميائية، لإنشاء جسيمات نانوية (Palani *et al.*, 2023). ومع ذلك، فإن هذه الطرق تتطلب رأس مال كبير ولها العديد من المشكلات، مثل استخدام المذيبات السامة، وتوليد منتجات ثانوية خطيرة، وعيوب في بنية السطح عادةً ما تتكون الطرق الكيميائية من عدة أنواع كيميائية أو جزيئات، مما يمكن أن يزيد من تفاعلية الجسيمات وسميتها، ويضر كذلك بصحة الإنسان والبيئة بسبب غموض التركيب وعدم القدرة على التنبؤ (Srivastava and Bhargava, 2022). تتضمن طريقة التخليق الحيوي اختزال أيونات المعادن باستخدام الكتلة الحيوية/المستخلصات، مثل البكتيريا والفطريات والخميرة والفيروسات والطحالب الدقيقة والنبات كمصدر خارج الخلية، أو داخل الخلايا للعوامل المختزلة (Gahlawat and Choudhury, 2019).

يعد تخليق الجسيمات النانوية المعدنية باستخدام المستخلصات النباتية فعالاً للغاية من إذ التكلفة وبالتالي يمكن استخدامه كبديل اقتصادي وقيم لإنتاج الجسيمات النانوية المعدنية على نطاق واسع والمستخلصات النباتية لديها القدرة على العمل كعوامل اختزال وتغطية في تركيب الجسيمات النانوية وإن استخدام المستخلصات النباتية بدلاً من المواد الحيوية الأخرى له مزايا مثل التوليف السريع، وإيجاد المستقلبات المختلفة التي يمكن أن تساعد في الاختزال، وسهولة الوصول إليه (Keskin and Açikel, 2023). أن المركبات الموجودة في النباتات مثل البوليفينول، والبروتينات، والتيربينويدات، والقلويدات، والأحماض الأمينية، والمركبات الكحولية، والكلوتاثيونات، والسكريات، ومضادات الأكسدة، والأحماض العضوية تساهم في اختزال أيونات المعادن إلى جسيمات نانوية وضمان استقرارها في حين تعد صديقة للبيئة ولكنها معقدة كيميائيًا (Mikhailova, 2023).

ان تطبيقات الجسيمات النانوية المعدنية وأكاسيد المعادن قد ازدادت في السنوات الأخيرة، مما يدل على الطلب على الجسيمات النانوية في مختلف مجالات العلم، وخاصة في التطبيقات الطبية الحيوية وتستخدم الجسيمات النانوية مثل الزنك، والفضة، والنحاس، والألومنيوم، والحديد، والذهب، والتيتانيوم وأكاسيدها على نطاق واسع لتوصيل الأدوية، والنشاط المضاد للبكتيريا والفطريات وعلاج الحساسية. (Sadanandan *et al.*, 2024).

ضمن عائلة الجسيمات النانوية لأكاسيد المعادن الكبيرة تمتلك جسيمات أكسيد الزنك النانوية (ZnONPs) إمكانات هامة في مختلف التطبيقات مثل الإلكترونيات والاتصالات والمستشعرات

ومستحضرات التجميل وحماية البيئة والبيولوجيا وصناعة الطبية (Hilweh *et al.*, 2023). كما وتتمتع بخصائص مضادة للسرطان ومضادة للميكروبات ومضادة للالتهابات ممتازة (Melese *et al.*, 2024). إذ يُستخدم Zincovit كمعزز للمناعة خلال جائحة كوفيد-19 على نطاق واسع كمنظم للمناعة كما تم استخدام ZnONPs كمساعد دوائي (Sadanandan *et al.*, 2024).

2.2.2 تطبيقات الجسيمات النانوية في المجال الاحيائي

وجد الباحثون أن الجسيمات النانوية المصنعة بالطرق البيولوجية أكثر نشاطا دوائيا مقارنة بالطرق الفيزيائية والكيميائية الأخرى إذ تتميز الجسيمات النانوية المعدنية المُصنَّعة من المستخلصات النباتية بالثبات من خلال التحكم في العوامل المؤثرة المختلفة مثل الرقم الهيدروجيني ودرجة الحرارة ووقت الاحتفاظ ونسبة الخلط (Devatha and Thalla, 2018).

تخليق الجسيمات النانوية المعدنية الخضراء باستخدام مجموعة متنوعة من النباتات الطبية أظهرت خصائصًا علاجية مهمة مثل النشاط المضاد للميكروبات والنشاط المبيد للحشرات والنشاط المضاد للأكسدة وخصائص شفاء الجروح والنشاط المضاد لمرض السكري والنشاط المناعي والنشاط الوقائي للكبد والنشاط المضاد للسرطان وتعد جسيمات النانو المعدنية المخلقة باستخدام النباتات الطبية من أكثر الطرق فائدة في مجال الطب الحيوي (Mailafiya *et al.*, 2019). إن المفهوم الرئيس البارز لاستخدام التكنولوجيا النانوية الخضراء في الزراعة هو تقليل التأثيرات البيئية الضارة والنفقات العالية على الأسمدة في الوقت نفسه، تقلل جسيمات النانو الخضراء (GNPs) المخلقة من نباتات متباينة من انبعاثات ثاني أكسيد الكربون وأكسيد النيتروز والميثان الضارة كما يتم استخدام جسيمات النانو الخضراء لزيادة الإنتاجية في الزراعة وتقليل المخاطر الصحية المتعلقة بالمزارعين الزراعيين (Raja *et al.*, 2022). تحتوي النباتات على مجموعة واسعة من المركبات الكيميائية التي تُستخدم كعوامل مختزلة ومثبتة صديقة للبيئة ومنخفضة التكلفة في التخليق الأخضر للجسيمات النانوية وقد أثبتت هذه الجسيمات فعالية ملحوظة في إزالة المعادن الثقيلة من التربة والمياه ونظرًا لانتشار التلوث بالمعادن الثقيلة في البيئات المختلفة، تُعد الجسيمات النانوية الخضراء خيارًا واعدًا للحد من سُمية هذه العناصر وتحسين جودة البيئة (Jadoun *et al.*, 2022).

3.2 تركيب الكبد structure of liver

الكبد هو ثاني أكبر عضو في جسم الإنسان بعد الجلد (Han *et al.*, 2017). ويمثل حوالي 2% من وزن جسم الشخص البالغ ويقع تحت الحجاب الحاجز على الجانب الأيمن من البطن (Westerhoff and Lamps, 2022) وينقسم الكبد مجهريا إلى أربع فصوص يفصل الرباط المنجلي بين الفص الأيسر والأيمن على الجانب الخلفي من الكبد، يمكن العثور على فصين أصغر،

الفص المذنب والفص المربع (Vernon *et al.*, 2022). يدخل الدم إلى الكبد في الجانب السفلي عبر طريقين رئيسيين يوفر الوريد البابي الكبدي الدم الغني بالمغذيات من الجهاز الهضمي، ويوفر الشريان الكبدي الدم الغني بالأكسجين (Westerhoff and Lamps, 2022).

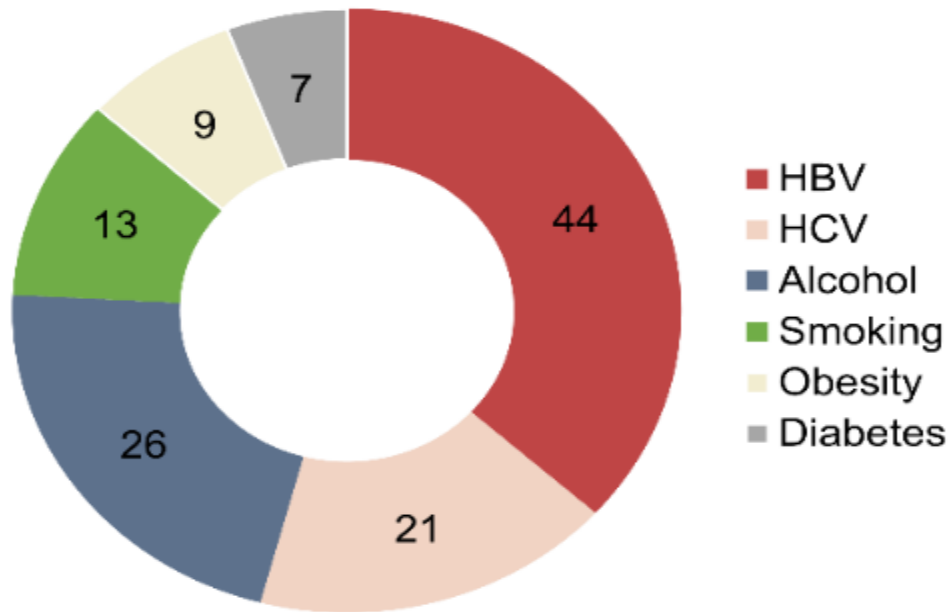
الكبد غدة مختلطة الإفراز من الغدد الملحقة بالجهاز الهضمي يؤدي عدد من الوظائف مثل تخليق بروتينات البلازما، وإنتاج اليوريا، وإزالة السموم من المواد الغريبة الحيوية، وإنتاج الصفراء وتكوين الجلوكوز من مواد غير كربوهيدراتية، وإنتاج الهرمونات وتخزين فيتامين A والحديد والجلوكوز، والدهون الثلاثية (Vernon *et al.*, 2022). تتكون الفصوص من مجموعة من فصيصات سداسية الشكل يمكن اعتبار الفصيص بمثابة الوحدة المورفولوجية التي يتم فيها تنظيم خلايا الكبد في صفائح، والتي تتباعد عن الوريد المركزي (Trefts *et al.*, 2017). عند تقاطع ثلاث فصيصات، توجد مثلثات بوابية محيطية تحتوي على قناة صفراوية، وفرع من الشريان الكبدي وفرع من الوريد البابي (Cunningham and Porat-Shliom, 2021). تكوّن الخلايا الكبدية حوالي 78% من حجم نسيج الكبد البشري وهي مسؤولة عن معظم الوظائف المحددة للكبد تفصل الصفائح الخلوية الكبدية عن بعضها بواسطة الجيوب الكبدية (Schulze *et al.*, 2019). تنشأ هذه بطانة الجيبانيات أو الاوعية من الفروع الشريانية والوريدية في الثالث البابي التي تتلاقى في الوريد الكبدي كما توجد الخلايا البلعمية الخاصة بالكبد والتي تسمى خلايا كوبفر في تجويف هذه الجيوب الكبدية (Vernon *et al.*, 2022). تبطن الجيوب الدموية خلايا بطانية مثقبة تفتقر إلى غشاء قاعدي ومن ثم توفر تفاعلاً وثيقاً بين الخلايا الكبدية والدم (Poisson *et al.*, 2017; Trefts *et al.*, 2017). يسمح هذا بتبادل ثنائي الاتجاه للمواد (Rogers, and Dintzis, 2017). تسمى المساحة الصغيرة بين الخلايا البطانية الجيبية وخلايا الكبد بالمساحة المحيطة بالجيوب أو مساحة Disse ويملاً هذا المكان ببلازما الدم ويحتوي على خلايا نجمية كبدية (Sanz-Garcia *et al.*, 2021). على عكس خلايا البطانة، تكون الخلايا الكبدية ملتصقة ببعضها البعض بإحكام لتشكيل حاجز بين الدم والصفراء يمنع هذا الخلط بين الدم والصفراء بينما يتم تصريف الدم في الوريد المركزي، يتم نقل الصفراء إلى القناة الصفراوية في المثلث البوابي عبر القنوات الصفراوية بين الخلايا الكبدية (Pradhan-Sundd and Monga, 2019). ويتم تحديد جميع القنوات الصفراوية داخل الكبد وخارج الكبد بواسطة خلايا ظهارية متخصصة تسمى الخلايا الصفراوية وتمثل 3 – 5% من تعداد خلايا الكبد وتؤدي هذه الخلايا دوراً رئيساً في إنتاج الصفراء وأيضاً في الاستجابة المناعية وتجديد الكبد (Banales *et al.*, 2019). تنتمي خلايا كوبفر والخلايا النجمية والخلايا البطانية الجيبية كذلك إلى خلايا الكبد غير الأصلية وتشكل 2.1%، و1.4%، و2.8% من حجم نسيج الكبد البشري على التوالي خلايا كوبفر هي المسؤولة عن إطلاق السيتوكينات المحفزة للالتهابات، وعرض المستضد

والبلعمة (Gao *et al.*, 2024). تقوم الآلية الأخيرة بإزالة الجزيئات الكبيرة، مثل الخلايا التالفة أو الكائنات الحية الدقيقة وتنتج الخلايا النجمية الكبدية مكونات المادة خارج الخلية وتخزن فيتامين A والكوليسترول والدهون الثلاثية والأحماض الدهنية الحرة يمكن أن تتحول هذه الخلايا إلى خلايا تشبه الخلايا الليفية العضلية أثناء أمراض الكبد، مما يؤدي إلى كميات زائدة من المواد خارج الخلية (إنتاج الكولاجين) تسهم في تكوين التليف (Tsuchida, and Friedman, 2017).

4.2 سرطان الكبد

سرطان الكبد هو مصطلح عام يشمل عدداً من أمراض الكبد الورمية وأهم نوع منه هو سرطان الخلايا الكبدية، الذي يمثل 75 - 85% من الحالات، ثم يأتي بعده سرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد (Sung *et al.*, 2021; McGlynn *et al.*, 2015). وسجل سرطان الكبد حوالي 900 ألف حالة جديدة و830 ألف حالة وفاة في عام 2020 في جميع أنحاء العالم وهذا يجعل سرطان الكبد سادس أكثر أمراض الأورام شيوعاً وثالث أكثر أسباب الوفاة بالسرطان شيوعاً بين الرجال والنساء في جميع أنحاء العالم (Sung *et al.*, 2021). سرطان الكبد له ثاني أسوأ تشخيص بعد سرطان البنكرياس بمتوسط 20% بقاء على قيد الحياة بعد 5 سنوات بعد التشخيص (Hemminki *et al.*, 2022)، ومعظم مرضى سرطان الكبد هم من الذكور، ويظهرون معدل إصابة أعلى بمقدار 2 إلى 3 أضعاف مقارنة بالإناث (Sung *et al.*, 2021)، ويمكن أن يعزى ذلك إلى الاختلافات في الهرمونات الجنسية وكذلك التعرض لعوامل الخطر ومع ذلك فإن السبب الفعلي لا يزال غامضاً (Siegel *et al.*, 2020). تتطور معظم حالات سرطان الكبد على خلفية أمراض الكبد المزمنة، ولا سيما مرض الكبد الدهني غير الكحولي أو تليف الكبد (Konyn *et al.*, 2021). وتشمل عوامل الخطر (الشكل 2-3) التدخين، ومرض السكري من النوع 2، وتعاطي الكحول، والسمنة، والتعرض للأفلاتوكسين، والالتهابات الفيروسية مثل التهاب الكبد C (HCV) أو التهاب الكبد B (HBV) (Sung *et al.*, 2021). بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤثر وجود عوامل وراثية موهبة مثل أمراض تخزين الجليكوجين أو التاريخ العائلي لسرطان الكبد أو مرض ويلسون على خطر الإصابة بسرطان الكبد (Pascale *et al.*, 2023). يمثل فيروس التهاب الكبد الوبائي (C) وفيروس التهاب الكبد (B) مرض الكبد الأساسي لدى 21% و44% من مرضى سرطان الكبد في جميع أنحاء العالم، على التوالي ومع ذلك، فإن عوامل الخطر الرئيسة تختلف جغرافياً بما لا يقل عن 60% من جميع حالات سرطان الكبد في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى وغالبية الحالات في آسيا مرتبطة بفيروس التهاب الكبد B، في حين أن هذا لا يمثل سوى 29% في أوروبا الوسطى. عامل الخطر السائد في أوروبا هو تعاطي الكحول، والذي يرتبط بنسبة 35% من حالات سرطان الكبد.

وفي الواقع، فإن عوامل نمط الحياة مثل الكحول أو التدخين أو السمنة عادة ما تكون عامل خطر أعلى في أوروبا، وأمريكا الشمالية مقارنة بآسيا وأفريقيا (Baecker *et al.*, 2018).



الشكل (2-3) عوامل الخطر الرئيسية المسببة لسرطان الكبد حسب في العالم (Baecker *et al.*, 2018).

1.4.2: أنواع سرطان الكبد

هناك نوعان رئيسيان من سرطان الكبد: سرطان الكبد الأولي، الذي ينشأ في الكبد (Safri *et al.*, 2024)، وسرطان الكبد الثانوي (النقيلي)، الذي ينتشر إلى الكبد بعد تطوره في منطقة أخرى من الجسم ويمكن أن تتحد الخلايا السرطانية في الكبد معًا وتكوّن أورامًا ثم تنتشر إلى الأعضاء والأنسجة الأخرى (Hanaki *et al.* 2024).

1.1.4.2: سرطان الكبد الأولي (PLC) primary liver cancer

يعد سرطان الكبد الأولي (PLC) سادس أكثر أنواع سرطان الأنف شيوعًا والسبب الرئيس الثالث للوفاة بالسرطان في جميع أنحاء العالم في عام 2020، مع ما يقرب من 906000 حالة جديدة و830000 حالة وفاة (Sung *et al.*, 2021). سرطان الخلايا الكبدية (HCC) هو النوع الأكثر شيوعًا من سرطان الكبد الأولي يمثل (75-85%) من الحالات وسرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد (ICC) وبنسبة (10-15%) وسرطان الكبد والقنوات الصفراوية المدمج (CHC) أقل من 5%. (Llovet, *et al.*, 2022). عوامل الخطر الرئيسية لسرطان الكبد الأولي PLC هي العدوى المزمنة بفيروس التهاب الكبد B (HBV) أو فيروس التهاب الكبد C (HCV) (Wen *et al.*, 2024).

(Jiang et al., 2024) والمواد الغذائية الملوثة بالأفلاتوكسين وتناول الكحول بكثرة والسمنة وداء السكري من النوع 2. (Wen et al., 2024) مع ارتباط مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD) ارتباطاً وثيقاً بمرض السكري والسمنة فمن المرجح أن يكون الانتشار المتزايد للسمنة عاملاً مساهماً مهماً في ارتفاع معدل الإصابة بسرطان الكبد (Marengo et al., 2016). تختلف عوامل الخطر الرئيسة لسرطان الكبد الأولي (PLC) حسب المنطقة في معظم المناطق المعرضة لخطر الإصابة بسرطان الكبد (مثل الصين وأفريقيا)، تتمثل العوامل الرئيسة في الإصابة بفيروس التهاب الكبد الوبائي المزمن والتعرض للأفلاتوكسين (Xing et al., 2022). بينما في اليابان ومصر، تكون الإصابة بفيروس التهاب الكبد الوبائي C عاملاً رئيساً (Lugari et al., 2023). في المناطق ذات المخاطر المنخفضة للإصابة بسرطان الكبد تساهم الاضطرابات الأيضية مثل السمنة والسكري بشكل كبير في زيادة خطر الإصابة وفي دراسة اشارت إلى أن الأفراد المصابين بداء السكري من النوع 2 والسمنة يُظهرون خطراً متزايداً للإصابة بسرطان الكبد خاصةً عند وجود مرض الكبد المرتبط الاضطراب الأيضي يزداد خطر الإصابة بسرطان الكبد بشكل ملحوظ لدى المرضى المصابين بأمراض الكبد المزمنة مثل التهاب الكبد الوبائي C ومرض الكبد الدهني غير الكحولي (Shin et al., 2022). ترتبط السمنة بزيادة خطر الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية مع وجود أدلة قوية بشكل خاص في مرض الكبد الكحولي Alcoholic Liver Disease (ALD) (Shin et al., 2022). وجدت دراسة أن كل زيادة في السكر في الدم ترتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطان الكبد بنسبة 22% (Dandan et al., 2022). يرتبط مرض الكبد الدهني المرتبط بالاختلال الأيضي بزيادة خطر الإصابة بالسرطان بنسبة 31% مما يسلط الضوء على الدور الحاسم للصحة الأيضية في تطور السرطان (Taylor et al., 2021)، كما ويرتفع معدل انتشار مرض الكبد الدهني المرتبط الاضطراب الأيضي إذ تشير إلى أن أكثر من 55% من البالغين قد يتأثرون بحلول عام 2040 (Le et al., 2022).

1.1.1.4.2 سرطان الخلايا الكبدية (HCC) Hepatocellular carcinoma

يعد سرطان الخلايا الكبدية (HCC) من أكثر الأورام الخبيثة الأولية شيوعاً في الكبد، ويقدر أن يؤدي إلى أقل من مليون حالة بحلول عام 2025 (Llovet et al., 2021b). وفقاً لمنظمة الصحة العالمية، يعد سرطان الكبد هو السبب الرئيس الرابع للوفيات المرتبطة بالسرطان في جميع أنحاء العالم، وسرعان ما أصبح سبباً رئيساً في الوفاة بالسرطان في الولايات المتحدة (Oh and Jun, 2023). سوف تستمر حالات الإصابة في الارتفاع مع تطور سرطان الكبد عادةً في حال مرض الكبد المزمن ومن المتوقع أن يكون هناك ما يقرب من 1,918,030 مريضاً تم تشخيص إصابتهم بالسرطان في عام 2022، مع تشخيص 41,260 مريضاً بسرطان الكبد والقناة الصفراوية داخل

الكبد (Siegel et al., 2021). ومن بين هذه الحالات الجديدة، سيكون حوالي 28,600 من الذكور و12,660 من الإناث (Siegel et al., 2022). عادة ما يظهر سرطان الكبد بشكل متكرر أكثر عند الذكور منه عند الإناث بنسبة 3:1 ويعتقد أنه بسبب متغيرات أمراض الكبد (Llovet et al., 2021a; Akinyemiju et al., 2017). تبلغ نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات للمرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بسرطان الكبد بنسبة 20 % (Siegel et al., 2019). وذلك لأن سرطان الكبد عادة ما يتم تشخيصه في وقت متأخر من مساره ضمن أمراض الكبد المزمنة يؤدي تشخيص المرحلة المتأخرة النموذجية لمرض سرطان الكبد إلى متوسط بقاء على قيد الحياة بعد التشخيص لمدة تتراوح بين 6 إلى 12 شهرًا (Parra et al., 2023). أدى ضعف البقاء على قيد الحياة إلى زيادة الوفيات مما أجبر سرطان الكبد على الارتفاع ليصبح أحد الأورام الأكثر فتكًا بعد سرطان البنكرياس (Jemal et al., 2017)، وعلى النقيض من انخفاض معدلات الوفيات الناجمة عن أنواع السرطان الشائعة الأخرى مثل الرئة والثدي ارتفع معدل وفيات سرطان الكبد بنسبة 0.5 بالمائة اعتبارًا من عام 2018 (Siegel et al., 2021; Kulik, 2018). and El-Serag, 2019

2.1.1.4.2: سرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد (ICC) intrahepatic Cholangiocarcinoma

سرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد (ICC)، وهو ورم خبيث معدي معوي مميت ينشأ في الخلايا الظهارية للقنوات الصفراوية داخل الكبد، هو ثاني أكثر سرطانات الكبد الأولية شيوعًا، وهو ما يمثل ما يصل إلى 20% من جميع الأورام الخبيثة الكبدية و3% من جميع الأورام الخبيثة في الجهاز الهضمي (Bealet al., 2018; Siegel et al., 2022) وقد ارتفع معدل الإصابة بسرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد أكثر من 140% على مدى العقود الأربعة الماضية (Saha et al., 2016). تتطور التهابات الأوعية الصفراوية عادةً في خلفية الالتهاب المزمن، الذي يسبب ركود صفراوي وإصابة الخلايا الصفراوية (Labib et al., 2019; Khan et al., 2019). وترتبط هذه الحالة بعدة عوامل خطر معروفة، منها تليف الكبد، التهاب الكبد الفيروسي، التهابات الطفيلية، التهاب الكبد الدهني المرتبط بالسمنة، داء السكري، والتعرض للمواد المسرطنة بالإضافة إلى أربع حالات وراثية معروفة على الأقل، بما في ذلك متلازمة لينش، ومتلازمة الاستعداد للورم المرتبطة بالبروتين 1، والتليف الكيسي، والورم الحليمي الصفراوي (Moris et al., 2023) ومع ذلك، لم يتم تحديد أي عوامل مسببة في معظم المرضى الذين تم تشخيص إصابتهم بسرطان القنوات الصفراوية (Moris et al., 2023; Khan et al., 2019).

3.1.1.4.2: الورم الأرومي الكبدي (Hepatoblastoma (HB)

يعد الورم الأرومي الكبدي من أكثر الأورام الخبيثة الأولية شيوعاً في الكبد لدى الأطفال في حين أن سرطانات الكبد الأولية تمثل 1-2% فقط من جميع أورام الأطفال (Lau *et al.*, 2015)، فقد لوحظت أكبر زيادة في الإصابة بالورم الأرومي الكبدي لدى الأطفال دون سن 5 سنوات في جميع مناطق العالم تقريباً (Hubbard *et al.*, 2019). الورم الأرومي الكبدي هو ورم جنيني ينشأ من ضعف تمايز خلايا الكيراتين في مرحلة التطور الجنيني كما تنشأ من سلائف الخلايا الكبدية (Lim *et al.*, 2018; Schady *et al.*, 2015). وراثياً، يحتوي الورم الأرومي الكبدي على أقل عدد من الطفرات الجسدية بين جميع أنواع السرطان البشرية (Grobner *et al.*, 2018)، مما يشير إلى أن الخلايا الكبدية السليفة في المرحلة المبكرة من تطور الكبد قد تكون عرضة بصورة خاصة للأحداث الأساسية التي تؤدي إلى التحول الجيني وأكدت دراسات التسلسل الجينومي أن الطفرات في مسار إشارات Wnt- β -catenin هي الحدث الجيني الأكثر شيوعاً في ورم أرومي الكبد وكذلك تغيير الجين الخاص بعامل النسخ المضاد للأكسدة NFE2L2، في مجموعة سكانية فرعية من الأورام الكبدية عالية الخطورة مما يشير إلى أن خلايا الكبد تخضع لإجهاد تأكسدي أثناء التحول الخلوي أو تطور المرض. (Hirsch *et al.*, 2021; Nagae *et al.*, 2021; Carrillo-Reixach *et al.*, 2020)

4.1.1.4.2: سرطان الخلايا الكبدية وسرطان القنوات الصفراوية داخل الكبد

المركب أو المدمج (combined hepatocellular (cHCC-ICC carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma

هو نوع نادر وفرعي من سرطانات الأولية في الكبد ويمثل 0.4% إلى 14.2% من جميع سرطانات الكبد الأولية من المعروف أن هذا الورم لديه تمايز بين الخلايا الكبدية والخلايا الصفراوية داخل نفس الإصابة بالمقارنة مع سرطان الخلايا الكبدية الكلاسيكي (HCC)، يتميز هذا الورم ثنائي النمط بمسار أكثر عدوانية وتوقعات أسوأ للمرض استمرت الحالات في الزيادة على مر العقود، بالإضافة إلى الأهمية السريرية للورم (Schwenk *et al.*, 2023).

في عام 1985، وصف جودمان، في دراسة لـ 24 حالة من هذا الورم، ثلاثة أنواع مختلفة من الأنسجة الورمية. النوع الأول أو "الورم الاصطدامي" يتميز بوجود كل من HCC و iCCA في نفس المريض. النوع الثاني أو "الورم الانتقالي" يتميز بوجود الاصابات نفسها في منطقة بها تمايز وسيط بين HCC و iCCA. النوع الثالث أو "الورم الليفي الطبقي" يشبه الورم الليفي الطبقي لـ HCC، ويحتوي كذلك على غدد مخاطية مزيفة تنتج المخاط. يختلف النوع الثالث عن الأنواع

الأخرى إذ أنه مثالي في المرضى الأصغر سنًا، الذين لا يعانون من تليف الكبد (Lv *et al.*, 2024)، ومن بين عوامل الخطر هو الجنس وخاصة الذكور إذ يرتبط بشكل واسع مع عدوى فيروس التهاب الكبد B والتهاب الكبد C وتليف الكبد (Orlacchio *et al.*, 2020; Granata *et al.*, 2021; Gatti *et al.*, 2020).

2.1.4.2: سرطان الكبد الثانوي (النقيلي) Secondary liver (Metastatic) cancer

سرطان الكبد الثانوي، المعروف كذلك بالسرطان النقيلي، يتميز بانتشار الخلايا السرطانية من عضو أساسي في الجسم إلى الكبد غالبًا ما تأتي هذه الخلايا من الأورام في الجهاز الهضمي، الثدي، الرئتين، أو الجلد (Mielgo and Schmid 2020). يُعد الكبد موقعًا رئيسًا للنقائل نظرًا لتركيبته التشريحية الخاصة، والشبكة الوعائية الواسعة، والظروف المحيطة التي قد تقلل من الاستجابة المناعية (Rossetto *et al.*, 2019). ونتيجة لهذه العوامل، يكون الكبد أكثر عرضة للإصابة بالسرطان النقيلي بمعدل يتراوح بين 18 إلى 40 ضعفًا مقارنة بالأورام الكبدية الأولية (Scott, 2022 ; Rada *et al.*, 2021). عندما تنفصل الخلايا السرطانية عن الورم الرئيس، يمكنها الانتقال عبر مجرى الدم أو الجهاز اللمفاوي للوصول إلى الكبد بعد الكبد، وهو عضو ذو أوعية دموية عالية، موقعًا شائعًا للانتشار النقيلي نظرًا لإمداده الدموي الغني (Leong *et al.*, 2021). تتضمن آلية ورم خبيث في الكبد تفاعلات مختلفة بين الخلايا السرطانية والبيئة الدقيقة للكبد ويجب أن تلتصق الخلايا السرطانية أولاً بالخلايا البطانية المبطنة للأوعية الدموية في الكبد (Rada *et al.*, 2021). داخل الكبد، قد تخضع الخلايا السرطانية للانتقال الظهاري الوسيطي، وهي عملية تعزز خصائصها الغازية وتسمح لها بالتكيف مع البيئة الدقيقة الجديدة وقد تتفاعل كذلك مع خلايا الكبد المقيمة وتفرز العوامل التي تعزز تكوين الأوعية الدموية، وتكوين أوعية دموية جديدة، لدعم نمو الورم (Javdani *et al.*, 2022). تؤثر بنية الكبد الفريدة، والتي تتكون من فصيصات ذات تدفق دموي جيبّي، على توزيع الآفات النقيلية وتميل الخلايا السرطانية إلى التراكم في المساحات المحيطة بالأوعية الدموية في الكبد، إذ تتلقى العناصر الغذائية والأكسجين من إمدادات الدم (Zimmermann, 2016). يمكن أن يختلف المظهر السريري لسرطان الكبد النقيلي تبعًا لمدى انتشاره وتورط الأعضاء الأخرى (Tsilimigras *et al.*, 2021). تعتمد خيارات علاج سرطان الكبد النقيلي على عوامل مختلفة، بما في ذلك نوع السرطان الأولي، وعدد وحجم الإصابة النقيلية، والصحة العامة للمريض (McGregor *et al.*, 2018). الكبد هو الموقع الأكثر شيوعًا لانتشار سرطان القولون والمستقيم وإن نقائل الكبد القولونية والمستقيم هي نتيجة للآليات الجزيئية التي تشمل خلايا مختلفة من البيئة الدقيقة للكبد (Selvaggi *et al.*, 2023). يكون انتشار سرطان

القولون والمستقيم إلى الكبد مرتبطاً بالعوامل الآتية: نظام الوريد المستقيم المباشر الذي يربط بين القولون والكبد، والذي يرتبط بإمداد دموي وفير وموقع ونوع الورم الأولي (Zhou *et al.*, 2022; Valderrama-Treviño *et al.*, 2017).

2.4.2: عوامل الخطر Risk factors

1.2.4.2: فيروس التهاب الكبد B Hepatitis B Virus B

يعدّ التهاب الكبد الفيروسي B أحد العوامل الرئيسية المسببة لمرض سرطان الكبد، إذ أن الإصابة بالفيروس تولد تغيرات مرضية مختلفة داخل بنية الكبد، مما يسهل تطور سرطان الكبد. على الصعيد العالمي، يُعزى ما يقرب من 43.3% من إجمالي حالات سرطان الكبد (436,500) إلى التهاب الكبد B (Liu *et al.*, 2019). إن تطور سرطان الكبد عن طريق عدوى التهاب الكبد الوبائي المزمن هو عملية متعددة الخطوات تتضمن إعادة ترتيب الحمض النووي داخل الخلايا، مما يؤدي إلى التهاب خلايا الكبد ويرافقه زيادة في معدل الانتشار (Sivasudhan *et al.*, 2022). بمجرد دمج الحمض النووي الفيروسي في جينوم المضيف، يتم تغيير إنزيم التيلوميراز العكسي، وتخضع الجينات المشاركة في العملية الخبيثة لطفرات إدراجية مختلفة (Campani *et al.*, 2023; Toh *et al.*, 2013). يؤدي استمرار عملية الالتهاب إلى إصابة الكبد من خلال نخر المنطقة المصابة، والذي يتبعه تجديد تعويضي وتليف كبدي (Zúñiga-Aguilar and Ramírez-Fernández, 2022). علاوة على ذلك، فإن ارتباط عدوى فيروس التهاب الكبد B بفيروس التهاب الكبد الوبائي C، أو مع زيادة تناول الكحول أو استهلاك الأفلاتوكسين، يزيد من خطر الإصابة بالسرطان لفيروس التهاب الكبد B (Kurma *et al.*, 2019).

2.2.4.2: التهاب الكبد الفيروسي C Hepatitis C Virus C

تعد الإصابة بفيروس التهاب الكبد الوبائي C (HCV) عامل خطر رئيس آخر للإصابة بسرطان الكبد وأكدت دراسة أن من بين العدد الإجمالي لحالات سرطان الكبد، تسبب التهاب الكبد الوبائي C في حدوث ما يقرب من 18.7% (188,700) على الرغم من أن العلاجات المضادة للفيروسات فعالة في الحد من الإصابة بسرطان الكبد، إلا أن الخطر لم يتم القضاء عليه، إذ أن مرض السكري والسمنة لدى الأفراد المصابين بفيروس التهاب الكبد الوبائي يساهم في زيادة خطر الإصابة بسرطان الكبد (Liu *et al.*, 2019). ويتم التسرطن عن طريق العوامل التي يسببها الفيروس والاستجابات المناعية التي يسببها المضيف (Gupta *et al.*, 2023). في عملية تعزيز سرطان الكبد، تعمل البروتينات الفيروسية HCV مباشرة على مسارات إشارات الخلية من خلال تنشيط

مسارات الإشارات التي تنظم النمو والانقسام، أو عن طريق تثبيط الجينات الكابتة للورم ونقاط دورة الخلية (Zhao *et al.*, 2021). علاوة على ذلك، فإن تثبيط جينات محددة لتثبيط الورم، مثل بروتين الورم الأرومي الشبكي ومثبط الورم p53 للبروتينات الأساسية لفيروس التهاب الكبد الوبائي، يزيد كذلك من معدل التسرطن (Choudhary *et al.*, 2023). بالإضافة إلى ذلك، تحفز جينات البروتين غير البنيوية لفيروس التهاب الكبد الوبائي التليف وتطور سرطان الكبد، عن طريق تحفيز عامل النمو المحول بيتا وتنشيط الخلايا النجمية الكبدية (Kurma *et al.*, 2019; Irshad *et al.*, 2017).

3.2.4.2: الأفلاتوكسينات Aflatoxins

الأفلاتوكسينات هي نواتج أيض فريضة سائدة بصورة طبيعية في الفطريات *Aspergillus flavus* و *Aspergillus parasiticus* وهو أحد السموم الفطرية التي يمكن العثور عليها في المواد الغذائية، في المقام الأول في مناطق المناخ الاستوائي وشبه الاستوائي والأراضي الرطبة ودرجات الحرارة المرتفعة مما يمكن أن يؤدي إلى تلوث الغذاء والأفلاتوكسين معروف بسرطان الكبد البشري وهو العامل الرئيس في العملية المرضية لسرطان الكبد (Mamo *et al.*, 2021; Kurma *et al.*, 2019). تشير الدراسات إلى أن 4.5 مليار شخص في جميع أنحاء العالم يتعرضون للأفلاتوكسين ب 1 (AFB1) وقد يصابون بسرطان الكبد، ويمكن أن يعزى حوالي 5-28% من حالات سرطان الكبد على مستوى العالم إلى التعرض للأفلاتوكسين (Elhassan, 2024; Wang *et al.*, 2023b). AFB1 إلى مركب انتقالي وظيفي - AFB1-exo-8,9-epoxyde - والذي يمكن أن يرتبط بالحمض النووي، مما يسبب المزيد من الطفرات ويؤدي إلى سرطان الكبد - (Jindal *et al.*, 2019). من الواضح أن AFB1 يتفاعل مع عوامل مختلفة، مثل فيروس التهاب الكبد B، والذي يكون له تفاعل تآزري لصالح الإصابة بسرطان الكبد علاوة على ذلك، أظهرت الدراسات أن المرضى الذين يعانون من سرطان الكبد وفيروس التهاب الكبد الوبائي مع استهلاك "مرتفع" لـ AFB1، تكون معدلات الوفيات لديهم أعلى 10 مرات من أولئك الذين لديهم استهلاك "منخفض". على سبيل المثال، كانت نسبة الأرجحية للإصابة بسرطان الكبد مع التعرض للأفلاتوكسين وحده 6.37، ومع الإصابة بفيروس التهاب الكبد الوبائي وحده كانت 11.3، ومع كلا عاملَي الخطر كانت 73.0 (Vo Quang *et al.*, 2021; Rushing and Selim, 2019).

4.2.4.2: الكحول Alcohol

يعد استهلاك الكحول أحد أهم العوامل للإصابة بسرطان الكبد (Im *et al.*, 2021). يؤدي استهلاك الكحول المفرط إلى تعديل/الإضرار بالقدرة الوظيفية للكبد وبنيتة، من خلال إصابات الكبد الناجمة عن تنكس دهني و التهاب الكبد الدهني والتليف، مما يؤدي في النهاية إلى تليف الكبد وسرطان

الكبد (Taniai, 2020). فضلا على ذلك، فإن الاستهلاك المفرط للكحول يدفع سرطان الكبد إلى عدد من العوامل الفيزيولوجية المرضية مثل تكوين الأسيئالديهيء، الءي يؤءي إلى اءصافاء البروتيناء والءمض النووي، وءضعف آليات الءفاع المءااءة للأكسءة وإصلاء الءمض النووي عن طرئق زيااءة إناءا السئوءكروم P450-2E1، و/أو أنواع الأكسجين الءفاعلية المسءءة بواسطة الءءء، مما يؤءي إلى الءهاب مزمن عن طرئق ءغئئر الجهاز المناعئ والءءءل فئ نقل مءموعة المئئل وءغئئراء فئ الءعبئر الجئئئ (Taniai, 2020; Liu *et al.*, 2018).

5.2.4.2: مرض الكبد الءهنئ ٱئر الكءولئ (NAFLD) Nonalcoholic Fatty Liver Disease

ئءء مرض الكبد الءهنئ ٱئر الكءولئ (NAFLD)، المرءبء بءلف كبئر فئ الكبد، فئ ءوالئ 25٪ من سكان العالم ومن المءوءع أن يصل مءءل انءءشار NAFLD لءى البالغئ إلى 33.5٪ بءلول عام 2030، مما ئشكل ءهءئءا ءطئرا للصءة العامة العالمئة (Lazarus *et al.*, 2022; Estes *et al.*, 2018). عواءل الءطر مءل السمنة، ءاء السكرب من النوع 2 ومءلازمة الءمئل الءءائئ ءؤءئ إلى ءطور NAFLD، ئلئها الءهاب الكبد الءهنئ ٱئر الكءولئ Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) وءطوره إلى سرطان الكبد (Tilg *et al.*, 2017). إن ءالة NASH ئشكل أساسا لئئة الءهابئة ءئنامئكة ومءءءة الاءءءاءاء للءائة وئساهم ءذا الءلئط من البئة المئكروبة الاءهابئة والءمئل الءءائئ الشاء والءءءء المسءمر للكبد فئ عءم اسءقرار الءمض النووي وءءوء السرءان (Anstee *et al.*, 2019). NAFLD ومضاعفائه بما فئ ءلك الءهاب الكبد الءهنئ ٱئر الكءولئ وءلف الكبد ءضعف وظائف الكبد وئرءبء بأمراض جهازئة آءرى مءل أمراض القلب والأوءئة ءموءئة وأمراض الكلى المزمنة (Björkstöm *et al.*, 2022)، كما وءء Mantovani وءماءئه (2020) أن المرضى الءئئ فعانون من NAFLD لءئهم ءطر أعلى بنسبة 1.2 إلى 15 مرة للإصاءة بسرءان الكبد وسرءاناء الجهاز الهضمئ وءمئع أنواع السرءان وبرز NASH الناءم عن NAFLD كسبب رئئس للوءفاء بسرءان الكبد، مءءاوزا فئروس الءهاب الكبد B و C. (Paik *et al.*, 2022).

6.2.4.2: مرض السكرب Diabetes Mellitus

السكرب هو مرض مزمن شائع فئ البلدان المءءءمة اءبءءء الءراءاء أن مرض السكرب هو عاءل ءطر لسرءان الكبد وأن ءناك ارءباط بئئ السكرب وسرءان الكبد الءلوى إء أن ءطر الإصاءة بسرءان الكبد الءلوى ئزئء بمءءار 2.5 إلى 4 مرات فئ المرضى الءئئ فعانون من السكرب، بءض النظر عن وءوء ءلف الكبد أو عن سبب المرض الكبءئ الأساسئ بالإصاءة إلى ءلك، ئبءو أن ءطر

الإصابة بسرطان الكبد الخلوي يكون أعلى في المرضى الذين يعانون من السكري منذ مدة طويلة والذي لم يتم التحكم فيه بشكل جيد (Torres et al., 2022; Tran, 2020).

7.2.4.2: السمنة Obesity

أثبتت الدراسات أن السمنة مرتبطة إيجابياً بسرطان الكبد الأولي (PLC) وتعد من أخطر العوامل التي تقود الى حدوث سرطان الكبد (Sohn et al., 2021). السمنة لها ارتباط تآزري مع مرض السكري وأمراض الكبد الدهنية غير الكحولية في تكوين سرطان الكبد وفي الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة، تطلق الخلايا الدهنية بشكل متزايد الأحماض الدهنية غير الأسترة، والجلسرين، والهرمونات مثل اللبتين والأديبونيكتين، وعوامل أخرى تتعلق بمقاومة الأنسولين وفي المقابل، تسبب مقاومة الأنسولين تراكم الدهون في خلايا الكبد، وهو ما يعد إحدى الخطوات الأساسية الحاسمة في تكوين أمراض الكبد الدهنية غير الكحولية وأن وزن الجسم الزائد لديه خطر الإصابة بسرطان الكبد الأولي بنسبة 1.48 والسمنة لديها خطر الإصابة بسرطان الكبد الأولي بنسبة 1.83. وكان هذا الخطر المتزايد مستقلاً عن استهلاك الكحول، ومرض السكري، والعدوى بفيروس التهاب الكبد B أو فيروس التهاب الكبد C (Tran, 2020).

8.2.4.2: التليف الكبدي Hepatic Cirrhosis

تليف الكبد هي المرحلة النهائية لكل مرض مزمن في الكبد إذ يتم فيها تحويل الأنسجة الكبدية الطبيعية إلى تكوينات ندبية وعقيدية نتيجة للإصابة المزمنة للكبد (Trikha and Ray, 2023). يعد تليف الكبد أحد عوامل خطر الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية (HCC)، ان معدلات الإصابة بسرطان الكبد لدى المرضى الذين يعانون من تليف الكبد على سبيل المثال، في دراسة شملت 90 حالة من تليف الكبد، كانت النسبة المئوية للمرضى الذين تطوروا إلى سرطان الخلايا الكبدية هي 3.5٪، 15.5٪، 31٪، و48.5٪ على التوالي بعد مرور 1، 2، 3 و5 سنوات (Tran, 2020). معدل تطور سرطان الخلايا الكبدية في مرضى تليف الكبد أظهر كذلك تبايناً حسب الأسباب المختلفة لتليف الكبد (Kanwal et al., 2023)، وكانت نسبة الخطر التراكمي لمدة 5 سنوات لسرطان الخلايا الكبدية في مرضى تليف الكبد المرتبط بفيروس التهاب الكبد C 30٪ في اليابان و17٪ في أوروبا والولايات المتحدة (Tran, 2020). في تليف الكبد المرتبط بداء ترسب الأصبغة الدموية، كان هناك خطر تطور سرطان الخلايا الكبدية (Schaefer et al., 2024).

5.2 السيتوكروم أوكسيداز (COX)

يُعد السيتوكروم c أوكسيداز (COX)، المعروف كذلك باسم المركب الرابع (Complex IV)، الإنزيم الطرفي في سلسلة نقل الإلكترون داخل الميتوكوندريا (Čunátová, 2022). يؤدي

هذا الإنزيم دورًا حاسمًا في إنتاج الطاقة الهوائية من خلال ربط انتقال الإلكترونات إلى الأوكسجين الجزيئي بتوليد تدرج بروتوني عبر الغشاء الميتوكوندري يُعد هذا التدرج ضروريًا لتخليق الغالبية العظمى من جزيئات الأدينوسين ثلاثي الفوسفات (ATP)، الذي يُمثل المصدر الأساسي للطاقة ويعد COX إنزيمًا معقدًا، إذ تُشَفَّر وحداته الفرعية المختلفة بواسطة كلٍ من من الحمض النووي للميتوكوندريا والحمض النووي للنواة. يتمثل نشاطه التحفيزي في نقل الإلكترونات من السيوكروم c إلى مستقبل الإلكترونات الطرفي، وهو الأوكسجين، مما يؤدي إلى اختزاله وتكوّن الماء (Čunátová et al., 2020). يُشير الدور المحوري لإنزيم COX في الفسفرة التأكسدية للميتوكوندريا إلى أن خلله يُضعف بشكل مباشر إنتاج الطاقة الخلوية، ويزيد في الوقت نفسه من إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) ويُمثل هذا الخلل الجوهر في الطاقة الحيوية الخلوية آليةً أساسيةً للسمية الكبدية وهو كذلك سمة مميزة لإعادة البرمجة الأيضية التي تُلاحظ كثيرًا في خلايا سرطان الكبد إذ يُسهم عدم القدرة على إنتاج ATP بكفاءة، بالإضافة إلى زيادة الإجهاد التأكسدي بشكل كبير في تلف الخلايا وتطور المرض (Luo et al., 2020; Mihajlovic and Vinken, 2022).

6.2 عامل نخر الورم-ألفا (TNF α)

يُعد عامل نخر الورم-ألفا (TNF α) سيتوكين مناعي متعدد الوظائف، يؤدي أثاراً متباينة وعميقة في كلٍ من العمليات الفسيولوجية الطبيعية وفي أحوال مرضية متعددة يشارك TNF α في تعديل الاستجابات المناعية، تحفيز الحمى، تنظيم العمليات الالتهابية، بالإضافة إلى تثبيط تكوّن الأورام وتضاعف الفيروسات (You et al., 2021). كما ينظم بقاء وتكاثر وموت الخلايا الجذعية الجنينية وخلايا السلف في الجهاز العصبي المركزي (CNS)، يسهم TNF α في الحفاظ على الوظائف الفسيولوجية مثل تكوين الخلايا العصبية، تكوين الغلاف المياليني، نفاذية الحاجز الدموي الدماغي، واللدونة المشبكية كما ينظم إفراز الغلوتامات من الخلايا النجمية (Caldito, 2023). (astrocytes) يتم إنتاج TNF α بشكل رئيس عن طريق الخلايا وحيدة النواة والعدلات، كما يتم تصنيعه بواسطة الخلايا المناعية المتكيفة والخلايا الليفية العضلية والخلايا البطانية (Cai et al., 2020). كذلك تنتج الخلايا الدهنية وخلايا عضلة القلب وخلايا الدماغ بالإضافة إلى الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية الوسيطة ويُعبّر عن TNF α جينيًا من خلال جين يسمى TNFA (Mercogliano et al., 2021)، ويحتوي هذا الجين على العديد من مواقع الارتباط لعوامل النسخ مما يتيح استجابة مرنة ومحفزة لمحفزات متنوعة (Rolski and Ilysczuk, 2020). يظهر TNF α في شكلين الشكل القابل للذوبان (soluble form)، والشكل الغشائي المرتبط بالغشاء الخلوي (Jang et al., 2021). ويتفاعل الشكل القابل للذوبان مع مستقبل TNF من النوع الأول (TNFR1)، وهو المستقبل الأساسي لنقل الإشارات، ويُعبّر عنه في جميع أنواع

الأنسجة أما المستقبل الثاني (TNFR2) ، فيُعَبَّر عنه بشكل محدود في الخلايا المناعية، ويُسهّم في تنظيم الاستجابات الحيوية (Mortaz *et al.*, 2021).

7.2 المستضد السرطاني الجنيني (CEA) Carcinoembryonic Antigen

المستضد السرطاني الجنيني (CEA) هو بروتين سكري يُعَبَّر عنه بصورة رئيسة خلال النمو الجنيني من قبل الظهارة المشتقة من الأديم الباطن. في البالغين الأصحاء، تنخفض مستوياته بشكل ملحوظ أو تختفي تمامًا بعد الولادة (Kankanala *et al.*, 2024). ينتمي CEA إلى عائلة "جزيئات الالتصاق الخلوي المرتبطة بـ (CEACAMs) (CEA"، ويشارك في وظائف مختلفة للخلايا البطانية، بما في ذلك الالتصاق والتكاثر والهجرة خلال النمو الجنيني، تُسهّم هذه الوظائف بشكل كبير في تنظيم الأنسجة وتكوينها (Ma *et al.*, 2024). يحدّد CEA مؤشراً حيوياً في المصل، ويمكن أن يرتفع في العديد من الأورام الخبيثة (Hao *et al.*, 2019). يُفَرِّز CEA بوفرة في العديد من أنواع السرطان، ويرتبط ارتباطاً وثيقاً بحدوث نقائل الكبد، والتي تُعد السبب الرئيس للوفيات المرتبطة بهذا النوع من السرطان أن الإفراط في تعبير CEA يؤدي دوراً فاعلاً في دعم عدة مراحل من انتقال الخلايا السرطانية إلى الكبد وتعديل البيئة الميكروية للكبد لصالح نمو الخلايا الورمية، من خلال التفاعل مع بروتين مستقبل على خلايا كوبفر يُعرف بـ hnRNP M4، مما يؤدي إلى تحفيز إفراز السيتوكينات المحفزة للورم إضافة إلى ذلك، يسهم CEA في تنظيم جزيئات الالتصاق الخلوي، مما يعزز قدرة الخلايا السرطانية على التوقف في الأوعية الدموية الكبدية والاختراق إلى النسيج الكبدي (Lee and Lee, 2017).

7.2 الإنترلوكين-6 (IL-6)

يُعد الإنترلوكين-6 (IL-6) من السيتوكينات الالتهابية المهمة، والذي يؤدي دوراً متعددة في المناعة الفطرية والتكيفية والذي يسهم IL-6 على نحو حاسم في تحديد بقاء وتمايز الخلايا التائية والبائية، وهما عنصران أساسيان في جهاز المناعة ويتم إنتاج IL-6 من مجموعة متنوعة من الخلايا المناعية، بما في ذلك البلاعم والخلايا التائية، والخلايا البائية، والخلايا الشجرية، مما يعكس مشاركته الواسعة في الاستجابات المناعية (Cau and Saba, 2024). يُظهر IL-6 دوراً معقداً وثنائي الاتجاه في تطور سرطان الخلايا الكبدية (HCC) وتقدمه. فمن جهة، له تأثيرات مسرطنة، إذ يعزز بشكل أساسي نمو الورم وتقدمه من خلال دعم تكاثر خلايا السرطان وبقائها (Nenu *et al.*, 2023). يتم ذلك بصورة رئيسة عبر تفعيل مسار الإشارة JAK-STAT3، مما يؤدي إلى زيادة التعبير عن الجينات المرتبطة بالتكاثر الخلوي وتثبيط الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) (Huang *et al.*, 2022). يعد IL-6 من الإنترلوكينات التي تساهم في عملية تكوين الأوعية الدموية داخل الورم

(Angiogenesis)، مما يوفر الإمدادات الضرورية من الأوكسجين والمغذيات لنمو الورم (Geindreau *et al.*, 2022). كما أن ارتفاع مستويات IL-6 يرتبط بزيادة القدرة الانتقالية للورم، مما يسهل انتشار الخلايا السرطانية (Zhang *et al.*, 2021a). على المستوى الخلوي يمكن لـ IL-6 تفعيل عدة مسارات إشارية داخل الخلايا مثل JAK/STAT3، و Ras/Raf/MAPK، و PI3K/PKB/Akt، والتي تساهم في التكاثر الخلوي والتمايز وتفاذي الموت الخلوي المبرمج الانتشار الخلوي Metastasis (Nenu *et al.*, 2023).

8.2 إنترلوكين-1 بيتا (IL-1 β)

إنترلوكين-1 بيتا (IL-1 β) هو سيتوكين فعال تُنتجه الخلايا البلعمية بشكل أساسي، ويؤدي دورًا محوريًا في بدء وتعزيز الاستجابات الالتهابية والمناعية في جميع أنحاء الجسم وتشمل وظائفه الفسيولوجية المتنوعة إحداث الحمى، وهي عنصر أساسي في رد فعل الجسم الدفاعي ضد العدوى، مما يُسهل كذلك وظائف الخلايا الليمفاوية (Galozzi *et al.*, 2021). يُعزز IL-1 β تكاثر كل من الخلايا الليمفاوية البائية والتائية استجابةً للمستضدات ومولدات الصفائح الدموية، مما يُعزز المناعة التكيفية كما يُحفز IL-1 β زيادة العدلات وإنتاج بروتينات المرحلة الحادة، وهي مؤشرات جهازية للالتهاب ويُحفز IL-1 β أيضًا خلايا مختلفة، بما في ذلك الخلايا الليفية والغضروفية، على إنتاج إنزيمات مُحللة للبروتين والبروستاجلاندين، مما يُساهم في إعادة تشكيل الأنسجة وتخفيف الألم الالتهابي. كما أنه يُنظم التعبير عن وإنتاج وسطاء التهابيين آخرين، مثل الكيموكينات (مثل IL-8 و MCP-1)، والسيتوكينات الأخرى (مثل TNF α و IL-6)، وأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وأكسيد النيتريك (NO) (Boraschi, 2022). وبينما تضم عائلة IL-1 عناصر ذات أنشطة التهابية ومضادة للالتهابات، يُساهم IL-1 β عمومًا في البيئة الالتهابية التي قد تُحفز تطور أمراض الكبد نحو سرطان الخلايا الكبدية (Gao *et al.*, 2023).

9.2 بروتين ليفوما الخلايا البائية 2 (BCL-2)

هو بروتين تنظيمي أساسي يؤدي مهمة مركزية في تثبيط عملية موت الخلايا المبرمج وتحديدًا المسار الداخلي للميتوكوندريا وهو يعمل كبروتين مضاد لموت الخلايا المبرمج، معززًا بقاء الخلايا عن طريق تثبيط نظائره المحفزة لموت الخلايا المبرمج مباشرةً، مثل BAX و BAK ويحقق BCL-2 ذلك عن طريق منع إطلاق السيروتوكروم C من الميتوكوندريا، وهي خطوة حاسمة في بدء سلسلة موت الخلايا المبرمج (Qian *et al.*, 2022). بالإضافة إلى دوره المعروف في منع موت الخلايا، تشارك بروتينات عائلة BCL-2 كذلك في العديد من الوظائف الخلوية غير المؤدية لموت الخلايا المبرمج، بما في ذلك تلك المتعلقة بالنشاط العصبي، والالتهام الذاتي (الهضم الذاتي

الخلوي)، ومعالجة الكالسيوم، وديناميكيات ووظائف الميتوكوندريا (Gross and Katz, 2017). تُصنف هذه البروتينات إلى ثلاث مجموعات رئيسة البروتينات المضادة للموت الخلوي المبرمج (مثل BCL-2، BCL-XL، وMCL-1)، والبروتينات المؤثرة المحفزة للموت الخلوي المبرمج (مثل BAX، وBAK)، والبروتينات المحفزة للموت الخلوي المبرمج التي تحتوي على BH3 فقط (مثل BID، وBAD، وPUMA). يُحدد التوازن بين هذه البروتينات بقاء الخلية أو موتها (Kalon et al., 2023). في سرطان الخلايا الكبدية (HCC)، غالبًا ما يختل التوازن الدقيق بين بروتينات عائلة Bcl-2 المحفزة لموت الخلايا المبرمج والمضادة له، ويميل بشكل رئيس نحو البروتينات المضادة لموت الخلايا المبرمج على سبيل المثال، غالبًا ما تزداد مستويات البروتينات المضادة للموت الخلوي المبرمج، مثل Bcl-xL وMcl-1، بينما تنخفض مستويات البروتينات المحفزة للموت الخلوي المبرمج، مثل Bid وBak ويُعد هذا الخلل عاملاً رئيساً يسهم في مقاومة خلايا سرطان الكبد الكبد للموت الخلوي المبرمج وتكاثرها غير المسيطر عليه (Cai et al., 2024).

10.2 كاسباز-3 (Caspase-3)

هو أحد أفراد عائلة الكاسبازات من البروتيازات السيستينية، ويُعرف على نطاق واسع بأدواره المُنشطة المُحللة للبروتين في تنفيذ موت الخلايا المبرمج يُعد كاسباز-3 "كاسباز منفذ" رئيس في كلٍّ من مسارات موت الخلايا المبرمج الخارجي (المرتبط بمستقبلات الموت) والداخلي (المعتمد على الميتوكوندريا)، إذ يقوم بشطر العديد من البروتينات الخلوية لتفكيك الخلية بشكل منهجي (Saha et al., 2024). يطرأ تغير كبير على مستوى التعبير عن كاسباز-3 عبر المراحل المختلفة لمرض الكبد المزمن وسرطان الخلايا الكبدية (HCC) Hepatocellular Carcinoma في حالات التهاب الكبد المزمن (CH) Chronic Hepatitis وتليف الكبد (LC) Liver Cirrhosis، تُسجل زيادة في مستويات كاسباز-3، ويُعزى هذا الارتفاع إلى ارتفاع معدل دوران الخلايا وسعي الكبد لتحفيز موت الخلايا المبرمج استجابةً للإصابة المزمنة المستمرة (Jin and Heo, 2023). إلى جانب دوره في الموت المبرمج للخلايا، يُساهم كاسباز-3 في التحول الخبيث المُستحث بواسطة الجينات المُسرطنة فهو يُنشِط مسار إشارات Src-STAT3، مُعزِّزاً التحول المُسرطن وتطور الورم (Zhu et al., 2024). في الورم الميلانيني، يُنظَّم كاسباز-3 حركة الخلايا من خلال تفاعله مع كورونين B1، وهو مُنظِّم رئيس لبلمرة الأكتين، مما يُسهِّل هجرة الخلايا السرطانية وغزوها بغض النظر عن وظيفته المُستَمَنَّة للخلايا (Berthenet et al., 2024).

11.2 عامل النمو المحول بيتا (TGF-β)

عامل النمو المحول بيتا (TGF-β) هو سيتوكين متعدد الوظائف يُنظم مجموعة واسعة من العمليات البيولوجية من خلال إرسال إشارات عبر مستقبلات بروتين كيناز محددة ووسطاء Smad (Tie *et al.*, 2022). تُعد هذه العمليات أساسية للنمو والتوازن الداخلي، وتشمل التخلق الجيني، والتطور الجنيني، وتماييز الخلايا الجذعية البالغة، وتنظيم المناعة، والتئام الجروح، والالتهاب (Santibañez *et al.*, 2011). كما يُعرف TGF-β بأنه مثبط قوي للمناعة، قادر على تنظيم تكاثر وتماييز وتنشيط سلالات مختلفة من الخلايا المناعية، بما في ذلك الخلايا البائية والتائية والخلايا الشجرية والبلعميات (Yoshimura *et al.*, 2010). في سياق سرطان الكبد، يؤدي TGF-β دورًا معقدًا، وغالبًا ما يكون مزدوجًا. بصفته مثبطًا للأورام، يعمل TGF-β من الناحية الفسيولوجية كعامل تنظيمي مهم في خلايا الكبد، إذ يثبط تكاثرها ويحفز موت الخلايا المبرمج (الموت الخلوي المبرمج) (Murata *et al.*, 2008). ومع ذلك، قد يتحول دوره إلى مُسرطن أو مُحفز للورم عند تغيير مسار إشارته أو سوء تنظيمه، مما يُساهم في تكوّن الورم وتطوره في سرطان الكبد تُطوّر خلايا سرطان الكبد غالبًا آلياتٍ للتهرب من التأثيرات الطبيعية المضادة للتكاثر والمُحفزة للموت الخلوي المبرمج لعامل التحويل بيتا (TGF-β) (Gungor *et al.*, 2022). يرتبط عامل نمو الخلايا المحولة بيتا (TGF-β) ارتباطًا وثيقًا بتليف الكبد، وهو تراكم مفرط للنسيج الضام في الكبد، وهو مؤشر مهم لسرطان الخلايا الكبدية (Pei *et al.*, 2023; Yoshida *et al.*, 2014).

12.2 بروتين الجذب الكيميائي للخلايا الوحيدة-1 (MCP-1)

يُعرف بروتين الجذب الكيميائي للخلايا الوحيدة-1 (MCP-1)، المعروف كذلك باسم ربيطة الكيموكين 2 (CCL2)، بأنه كيموكين أساسي وسيتوكين قوي مُحفز للالتهابات ويعمل كوسيط رئيس للمناعة الفطرية والتهاب الأنسجة وذلك بشكل أساسي من خلال تنظيم تجنيد وهجرة الخلايا الوحيدة والبلعميات إلى مواقع الالتهاب عند ارتباطه بمستقبله المحدد، يُمكن لبروتين MCP-1 كذلك تحفيز عودة وهجرة وتنشيط وتماييز وتطور خلايا مناعية أخرى، بما في ذلك الخلايا الليمفاوية والخلايا القاتلة الطبيعية (NK) (Liu *et al.*, 2024). يُشارك بروتين MCP-1 في التسبب في أمراض الكبد المختلفة وتطورها، بما في ذلك أمراض الكبد الكحولية، وتليف الكبد، ومرض الكبد الدهني غير الكحولي، والتهاب الكبد، وتدهن الكبد، وسرطان الخلايا الكبدية (HCC) يتم تحفيز تكوينه في الكبد عن طريق عوامل مثل: إدمان الكحول والنظام الغذائي غير الطبيعي، مما يساهم في بدء التهاب الكبد وإدامته لا يعمل MCP-1 كمؤشر تنبؤي لبداية وتطور وتشخيص هذه الأمراض فحسب، بل ترتبط مستوياته كذلك ارتباطًا مباشرًا بدرجة ومرحلة التهاب الكبد. إن الدور المباشر والهام لـ MCP-1 في تجنيد الخلايا الوحيدة والبلعميات إلى مواقع التهاب الكبد يضعه كمنسق مركزي للبيئة الالتهابية

في داخل الكبد هذه الاستجابة الالتهابية المستمرة، والتي يقودها إلى حد كبير MCP-1، هي عامل راسخ في إصابة الكبد المزمنة، وتطور التليف، وفي نهاية المطاف، عملية تسرطن سرطان الخلايا الكبدية (Dhengle *et al.*, 2025).

13.2 الثيواستمايد Thioacetamide

الثيواستمايد (C_2H_5NS ; TAA) وهو مركب كبريت عضوي يستخدم رسميًا في معالجة الجلود والمختبرات وصناعات النسيج والورق. TAA هو مادة سامة للكبد يتم استخدامه للحث على إصابة الكبد الحادة والمزمنة بسبب تأثيره على تخليق البروتين والحمض النووي الريبوزي (RNA) والحمض النووي (DNA) ونشاط (Veerakumar & Gamma-glutamyl transpeptidase Muthulingam, 2021) وتمتلك مادة TAA تطبيقًا واسع النطاق كمبيد للفطريات لمكافحة تحلل منتجات الحمضيات ويعمل TAA كبديل لكبريتيد الهيدروجين. نظرًا لأنشطته الفسيولوجية والصيدلانية الحاسمة فقد تم استخدام TAA على نطاق واسع في تخليق المحفزات والمثبتات ومثبطات البلمرة وإضافات الطلاء الكهربائي والعوامل الفوتوغرافية والمبيدات الحشرية وعوامل الترابط المتبادل ومساعدات المطاط وغيرها بالإضافة إلى المذيبات العضوية في قطاعات صناعية متعددة. بالإضافة إلى فوائده البيئية والصناعية، يُعدّ TAA واعدًا في تخليق الأدوية. والجدير بالذكر أن TAA يتولى دورًا مركزيًا كمكون حاسم في الأدوية المضادة للتخثر والعقار المضاد للالتهابات غير الستيرويدي ومضاد الهيستامين (Zhang & Xu, 2024) يمكن أن يحدث دخول TAA إلى جسم الإنسان عن طريق استنشاق أو تناول الأبخرة السامة أو المياه الملوثة أو المشروبات أو ملامسة الجلد أو التعرض لمياه الصرف الصحي (Zargar *et al.*, 2019; Kitte *et al.*, 2021). وقد أكدت الأبحاث المكثفة الإمكانيات المسببة للسرطان لـ TAA من سرطان الكبد وسرطان الخلايا الكبدية (Zhang & Xu, 2024).

الفصل الثالث
المواد وطرائق العمل
Material and
Methods

3. المواد وطرائق العمل.

1.3 المواد والأجهزة والادوات المستخدمة Materials and Device.

1.1.3. المواد الكيميائية المستخدمة:

جدول (1-3) المواد الكيميائية المستخدمة على وفق اسم الشركة والمنشأ.

ت	المواد Materials	الشركة Company	المنشأ Origin
١	أكسيد الزنك النانوي	Laboratory reagent	USA
٢	إيثانول 96% Ethanol	Scharlau	Spain
٣	حامض البكريك Picric acid	TNJ	China
٤	حامض الخليك ثلاثي الكلور TCA	BDH	England
٥	حامض ثايوباربيوترك TBA	BDH	England
٦	زايلين Xylene	Scharlau	Spain
٧	شمع البارافين Paraffin Wax	O ،Histo-Line Lab Wax	Italy
٨	عدة فحص IL-6 ELISA Kit	RayBiotech	USA
٩	عدة فحص BCL-2 ELISA Kit	Abcam	United Kingdom
١٠	عدة فحص Caspase-3 ELISA Kit	RayBiotech	USA
١١	عدة فحص CEA ELISA Kit	elabscience	China
١٢	عدة فحص Cytochrome oxidase ELISA Kit	Abcam	United Kingdom
١٣	عدة فحص IL-1 β ELISA Kit	RayBiotech	USA
١٤	عدة فحص MCP1 ELISA Kit	RayBiotech	USA
١٥	عدة فحص (T-Bil Kit) T-Bil	BIOLABO	France
١٦	عدة فحص TGF- β ELISA Kit	RayBiotech	USA
١٧	عدة فحص TNF- α (TNF- α Kit)	RayBiotech	USA
١٨	عدة فحص الالبومين Albumin kit	Abcam	United Kingdom

France	Biomerieux	عدة فحص السوبر اوكسيديز SOD	١٩
France	Biomerieux	عدة فحص الكلوتاثيون GSH	٢٠
German	Spectrum	عدة فحص الكرياتينين Creatinine kit	٢١
Germany	Spectrum	عدة فحص المألون ثنائي الديهايد MDA	٢٢
Spain	Biosystems	عدة فحص اليوريا Urea kit	٢٣
France	Biomerieux	عدة فحص انزيم ALP (ALP Kit)	٢٤
United Kingdom	Randox	عدة فحص انزيم ALT (ALT Kit)	٢٥
United Kingdom	Randox	عدة فحص انزيم AST (AST Kit)	٢٦
Iraq	Iraqi co.	فورمالين Formalin	٢٧
Spain	Scharlau	كحول ايثيلي مطلق Absolute Ethanol Alcohol	٢٨
India	Himedia Lab. Pvt. Ltd.	كلوروفورم Chloroform	٢٩
India	Himedia Lab. Pvt. Ltd	مادة DPX	٣٠
Canada	Santa Cruz Biotechnology	مادة الثيواستمايد Thioacetamide	٣١
England	BDH	ملون الايوسين Eosin Stain	٣٢
England	BDH	ملون هيماتوكسيلين Hemotoxyline Stain	٣٣

2.1.3 الأدوات المستخدمة

جدول (2-3) الأدوات المستخدمة على وفق اسم الشركة والمنشأ.

المنشأ Origin	الشركة Company	الادوات Tools	ت
USA	Oxford	أداة تجريع Ingestion device	١
Jordan	AFCO-Dispo	أدوات بلاستيكية مختلفة الأحجام Plastic tools	٢
China	Sail Brand	أوراق ترشيح Filter paper	٣

Jordan	AFCO-Dispo	Gel tube جل تيوب	٤
England	Volac	Pyrex زجاجيات مختلفة	٥
Pakistan	S.I.E.	Anatomy set سيت تشريح	٦
S.A.R.	Medical ject	شاش طبي	٧
China	Sail Brand	Slides and شراح زجاجية وأغطيتها cover slides	٨
Turkey	Kardelen Hidrophile Pamuk	Medical cotton قطن طبي	٩
Egypt	Enteplin	Disposable syringes محاقن طبية	١٠

3.1.3 الأجهزة المستخدمة

جدول (3-3) الأجهزة المستخدمة على وفق اسم الشركة والمنشأ.

المنشأ Origin	الشركة Company	الأجهزة Devices	ت
France	Concord	Refrigerator ثلاجة	١
Korea	Daihan Labtech	Sexhlet apparatus جهاز السكسلت	٢
Germany	Hermile	Centerfuge جهاز الطرد المركزي	٣
Italy	Histo-Line Lab. Mod.MRS 3500	Rotary جهاز المشراح اليدوي microtome	٤
Japan	Apple 203	جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer	٥
United Kingdom	Clever scientific	جهاز قياس تآلق بالأشعة فوق البنفسجية Ultraviolet radiation device	٦
Japan	Shimadzu	جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء-FT IR	٧
USA	Chicago surgical	حمام مائي water bath	٨
India	Sartorius	Hot plate صفيحة ساخنة	٩
Korea	Daihan-lab.Tech	Oven فرن	١٠
Japan	PMPHD 60 f	Digital Camera كاميرا رقمية	١١
Italy	Rom	Vortex مازج	١٢
Canada	Bio Basic	pipette ماصة	١٣

Germany	Hermile	ماكينة طاحنة للأعشاب blender	١٤
Germany	Human scope	مجهر ضوئي Microscope	١٥
Germany	IKA	محرك مغناطيسي magnetic stirrer	١٦
China	SGS	ميزان balance	١٧
Germany	Sartorius	ميزان حساس Sensitive balance	١٨

2.3. الحيوانات المستخدمة في الدراسة:

استخدمت في هذه الدراسة ذكور الجرذ الأبيض المختبرية *Rattus norvegicus* والبالغ عددها (72) جرذاً تراوحت أوزانها بين (200-250) غرام وأعمارها بين (10-12 أسبوعاً) والتي جلبت من البيت الحيواني التابع لكلية الصيدلة – جامعة كربلاء، للمدة من 2024/7/15 ولغاية 2024/12/1، ووضعت في أقفاص بلاستيكية ذات أغطية معدنية مهيأة لتربية الجرذان وفرشت أرضيات الأقفاص بطبقة من نشارة الخشب الناعمة مع الاهتمام المستمر بنظافة الأقفاص، وتنظيف قناني المياه وغرف الإيواء بانتظام، إلى جانب استبدال ارضية الاقفاص بشكل دوري. كما وتم توفير الماء والغذاء المكون من العليقة الحيوانية *ad libitum* وهي عبارة عن علف يتم شراؤه من الأسواق المحلية والتي تحتوي على (10% بروتين خام، 20% فول الصويا، 35% ذرة، و35% دقيق القمح، بالإضافة إلى خليط من الفيتامينات والمعادن بتركيز 1 ملغم/كغم)، وقد خضعت الجرذان لظروف مختبرية تضمنت درجة حرارة ثابتة بمقدار 25 درجة مئوية، مع توافر تهوية مناسبة. وتم تطبيق نظام إضاءة متوازن يقوم على 12 ساعة من الضوء يتبعها 12 ساعة من الظلام. تم تكييف الجرذان لمدة أسبوعين في هذه الظروف المختبرية، لضمان تأقلمها الكامل قبل بدء التجربة.

3.3 تحضير المستخلص الكحولي لنبات التين الشوكي.

تم شراء فاكهة التين الشوكي الطازجة من محل لببيع الفاكهة في محافظة كربلاء المقدسة وتم تصنيفها من قبل الدكتورة نيبال مطير أستاذة تصنيف النبات في القسم، ثم تم تنظيفها وغسلها جيداً بالماء عدة مرات بعد ذلك، قشرت الفاكهة وفُصلَ اللب عن القشور وتُركت لتجف في درجة حرارة الغرفة لمدة شهر ونصف وبعد تجفيفها تم طحن كل من القشور واللب على حدة للحصول على مسحوق ناعم لكل منهما.

تم إعداد المستخلص الكحولي وفقاً لطريقة Kulkarni وجماعته (2012) بواسطة وزن 50 غراماً من مسحوق كل من اللب والقشور الجاف، ثم إضافته إلى 250 مل من الكحول الإيثيلي

المطلق كمذيب تم وضع الخليط في جهاز السكسلت وبدأت عملية الاستخلاص التي استمرت 24 ساعة بعد الانتهاء، بُرد المستخلص وركز باستخدام المبخّر الدوار Rotary evaporation للحصول على مستخلص جاف تم إذابة المستخلص الجاف في الماء المقطر وأُعطِيَ للحيوان بجرعة 100 ملغم/كغم لكل من القشرة واللب (Smida *et al.*, 2017).

4.3 تحضير المستخلص النانوي

حضر المستخلص النانوي عن طريق إضافة 1 غم من أكسيد الزنك في (50 مل) من الماء منزوع الأيونات المقطر، متبوعاً بإضافة 1 غم من المستخلص الكحولي للتين الشوكي. تم تحريك الخليط باستخدام محرك مغناطيسي لمدة 24 ساعة، ثم نقله إلى حاضنة رج عند ستين درجة مئوية لمدة 18 ساعة يتم تعديل الرقم الهيدروجيني إلى حوالي 12 عن طريق إضافة محلول NaOH تدريجياً مع الحفاظ على التحريك حتى يتم تكوين راسب أكسيد الزنك النانوي وتم عزل الراسب بشكل أكبر عن طريق الطرد المركزي بسرعة 10000 دورة في الدقيقة لمدة 20 دقيقة، ثم غسله بالماء المقطر والإيثانول لإزالة الملوثات ويتم تجفيف الراسب في فرن عند درجة حرارة 60-100 درجة مئوية ثم تكلّسه عند درجة حرارة 300 إلى 600 درجة مئوية في فرن مفل لتعزير تبلور الجسيمات حُطمت جسيمات أكسيد الزنك النانوية بعد التجفيف لإنتاج مسحوق ناعم وحُفظ لاحقاً في الثلاجة لحين الحاجة إليه وحسب طريقة MuthuKathija وجماعته (2023).

5.3 تشخيص المستخلص النانوي

تم استخدام ثلاث طرق للتأكد من التخليق الحيوي لأوكسيد الزنك النانوي باستخدام فاكهة التين الشوكي، وهي: مجهر القوة الذرية (Atomic Force Microscope - AFM)، وطيف الأشعة تحت الحمراء (Fourier Transform Infrared Spectroscopy - FTIR)، بالإضافة إلى المجهر الإلكتروني الماسح (Scanning Electron Microscope - SEM).

1.5.3: مجهر القوة الذرية (AFM) Atomic force microscope

تم استخدام مجهر القوة الذرية (AFM) لفحص مستخلص فاكهة التين الشوكي المحمل على مركب أكسيد الزنك النانوي، وذلك لقياس خشونة السطح وأحجام وأقطار، وتجمعات الجزيئات النانوية تم إرسال النماذج إلى الجمهورية الإسلامية الإيرانية للفحص وفقاً لطريقة Kaman and (Dutta 2019) لتحديد شكل وحجم الجسيمات النانوية وتم وضع غشاء رقيق من العينة على شريحة زجاجية بإسقاط 100 ميكروليتر من العينة على الشريحة، وتركها لتجف لمدة 5 دقائق، ثم تم مسح الشرائح ضوئياً، باستخدام مجهر القوة الذرية (AFM).

2.5.3: تحليل طيف الأشعة تحت الحمراء (FT-IR) Fourier transform infrared spectromete

يُستخدم هذا التحليل لتحديد المجاميع الفعالة في المستخلص الكحولي لنبات التين الشوكي، إذ تعمل هذه المجاميع كمواد مغلفة، مختزلة، ومثبتة لجسيمات أو أكسيد الزنك النانوي تم إرسال النماذج إلى الجمهورية الإسلامية الإيرانية للفحص إذ حضرت النماذج بترسيب قطرة من النموذج على شريحة زجاجية وتجفيفها عند درجة حرارة 60 درجة مئوية داخل الفرن الكهربائي لمدة 30 دقيقة بعد ذلك، تم تحضيرها على شكل عجينة باستخدام مادة سائلة عالية اللزوجة مثل زيت البرافين (Nujol) وضعت كمية بسيطة من هذه العجينة بين قرصين من بروميد البوتاسيوم (KBr)، لتكوين طبقة رقيقة جداً، ثم فُحصت باستخدام جهاز التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR) على وفق طريقة Bobbu وجماعته (2016).

3.5.3: المجهر الإلكتروني الماسح Scanning Electron Microscope (SEM)

تم استخدام المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) لتحديد أشكال وأحجام وأقطار جسيمات أكسيد الزنك النانوي (ZnO) المحملة بالمستخلص الكحولي لنبات التين الشوكي تم إرسال النماذج إلى الجمهورية الإسلامية الإيرانية للفحص وفحصت النماذج من خلال إسقاط 100 ميكرو لتر من العينة النانوية على شريحة زجاجية وتركها لتجف لمدة 5 دقائق لتشكيل طبقة رقيقة بعد ذلك، تم توجيه حزمة من الإلكترونات إلى العينة لإظهار شكل وحجم الجسيمات النانوية.

4.5.3: الطيف المشتت للطاقة (EDS) Energy dispersive spectroscopy
يُستخدم جهاز طيف الأشعة السينية المشتتة للطاقة، لتحليل التركيب الكيميائي للجسيمات النانوية، وتحديد نسبة كل مكون من مكوناتها.

5.5.3: تشخيص مركبات الفعالة لقشرة ولب فاكهة التين الشوكي بجهاز كروماتوغرافيا الغاز ومطياف الكتلة Gas chromatography-Mass Spectrometry Analysis (GC-MS)

تم تحليل مستخلص نبات التين الشوكي كيميائياً باستخدام جهاز كروماتوغرافيا الغاز - مطياف الكتلة (GC-Mass) في كلية العلوم بجامعة القادسية وفقاً للظروف الآتية:

1. استخدام غاز الهيليوم بنقاوة 99.99% كحامل للمواد الفعالة.
2. استخدام عمود الفصل من نوع HP-5ms Ultra Inert بأبعاد (طول 30 متراً، قطر 25 مليمتراً، وقطر داخلي 0.25 مايكرومتر) في وضع Electron Affect Mode 70-EV كاشف ثابت إلكترونياً.

3. حقن الجهاز بـ 1 ميكرو لتر من مستخلص نبات التين الشوكي.
4. ضبط درجة حرارة الحاقن عند 250 درجة مئوية في مدى مسح 50-500 درجة مئوية/ضغط.
5. الضغط 11.93 رطل/بوصة مربعة.
6. درجة حرارة AUX 310 درجة مئوية.
7. تبدأ درجة حرارة الفرن من 80 درجة مئوية، ثم ترتفع بمعدل 10 درجات مئوية/الدقيقة لمدة 10 دقائق لتصل إلى 180 درجة مئوية في المنحدر الأول، ثم ترتفع بمعدل 10 درجات مئوية/الدقيقة لمدة 10 دقائق لتصل إلى 280 درجة مئوية في المنحدر الثاني، ثم ترتفع بمعدل 5 درجات مئوية/الدقيقة لتصل إلى 300 درجة مئوية في المنحدر الثالث.
8. بلغ إجمالي الوقت المستغرق في تحليل العينة 24 دقيقة.
9. تم تحديد المركبات بمقارنة أطيافها بتلك الموجودة في مكتبات الطيف الكتلي عن طريق مقارنة مؤشرات الاحتفاظ وأنماط تجزئة أطياف الكتلة بتلك المخزنة في مكتبة الكمبيوتر.

6.3 استحداث سرطان الكبد

تم استحداث سرطان الكبد في ذكور الجرذان عن طريق حقن الجرذان تحت البريتون بمادة (Thioacetamide) بجرعة (200 mg/kg). اذيت هذه المادة في ماء مقطر وأعطيت للجرذان مرتين أسبوعياً ولمدة 14 اسبوع (Sadda et al., 2023)

7.3 تصميم التجربة Experiment design

1.7.3 التجربة الأولى Experiment 1

صممت هذه التجربة لتحديد الجرعة المؤثرة ED₅₀ من المستخلص النانوي لقشرة ولب فاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica* وتضمنت هذه التجربة استخدام 36 من ذكور الجرذان البيض قسمت إلى ستة مجاميع (6 حيوانات/مجموعة)، تم تجريعها فموياً يومياً لمدة 30 يوماً وعلى النحو التالي:

المجموعة الأولى: جرعت فموياً ماء الاعتيادي فقط، كمجموعة ضابطة.

المجموعة الثانية: جرعت فموياً 20 ملغم/كغم من المستخلص النانوي لقشرة ولب فاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica*

المجموعة الثالثة: جرعت فموياً 40 ملغم/كغم من المستخلص النانوي لقشرة ولب فاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica*

المجموعة الرابعة: جرعت فموياً 60 ملغم/كغم من المستخلص النانوي لقشرة ولب فاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica*

المجموعة الخامسة: أعطيت 80 ملغم/كغم من المستخلص النانوي لقشرة ولب فاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica*

المجموعة السادسة: أعطيت 100 ملغم/كغم من المستخلص النانوي لقشرة ولب فاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica*

تم سحب عينات الدم بعد مرور شهر واحد سحب 5 مل من الدم مباشرة من القلب باستخدام حقن طبية معقمة بسعة (5 ملم)، ووضع الدم بعد ذلك في أنابيب خاصة غير حاوية على مادة مانعة للتخثر ثم فصل الدم بواسطة جهاز الطرد المركزي (Centrifuge) بسرعة 3000 دورة/دقيقة لقياس المعايير التالية:

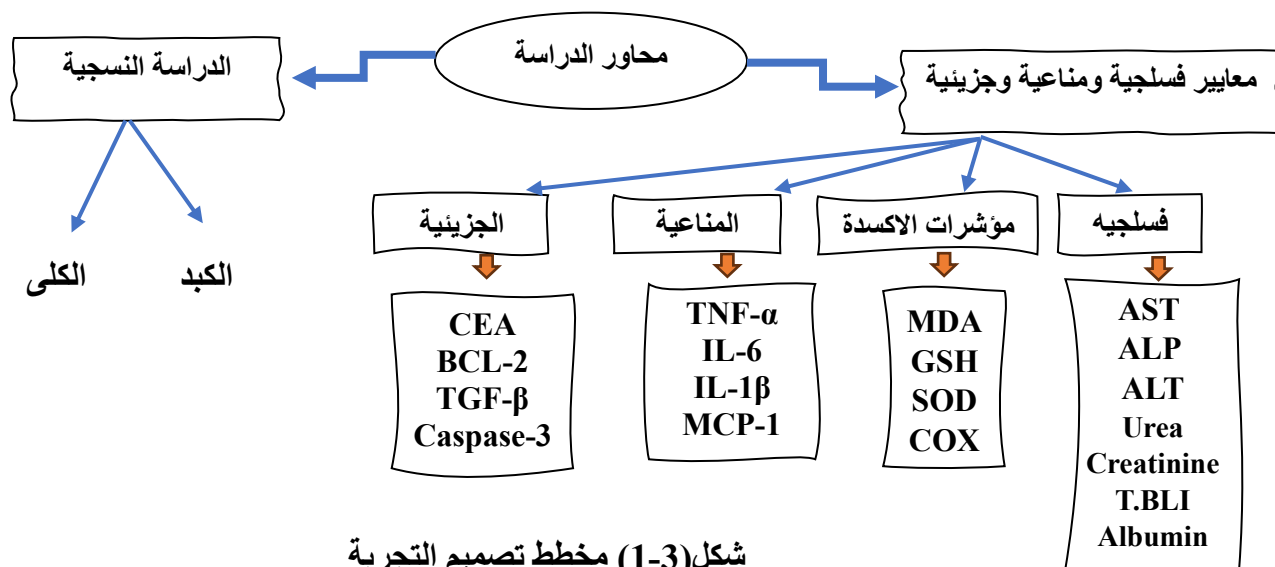
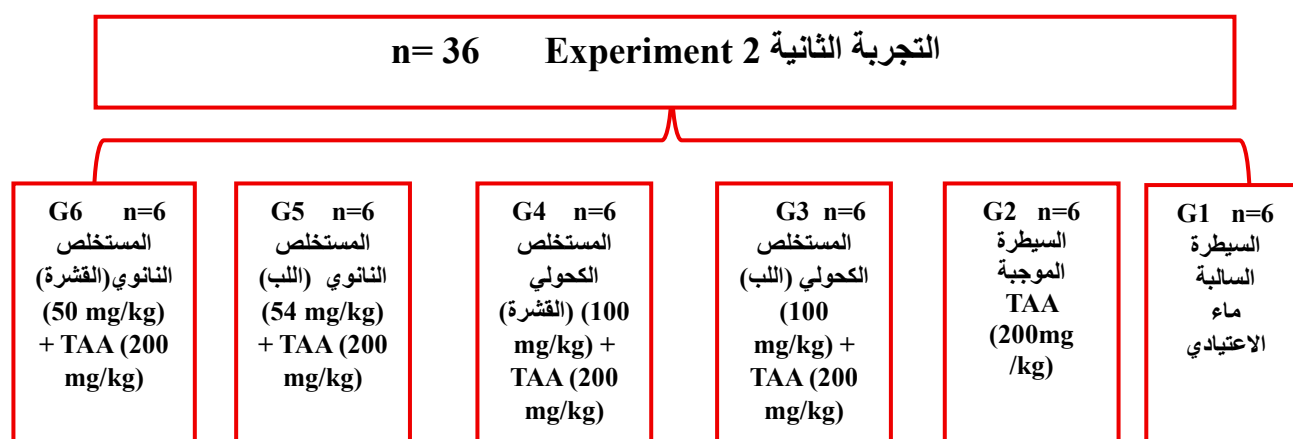
1. المألون ثنائي الديهايد (Malondialdehyde - MDA)
2. الكلوتاثيون المختزل (Reduced Glutathione - GSH)
3. الكوليسترول الكلي (Total Cholesterol - TC)
4. الدهون البروتينية عالية الكثافة (High Density Lipoprotein - HDL)

2.7.3 التجربة الثانية Experiment 2

وزعت (36) من ذكور الجرذ الأبيض عشوائيا إلى ست مجاميع وبواقع 6 حيوان لكل مجموعة مع مراعاة الأوزان وعلى النحو التالي:

- 1- **المجموعة الاولى:** مجموعة السيطرة السالبة تعطى فقط ماء الاعتيادي لمدة 14 أسبوع
- 2- **المجموعة الثانية:** مجموعة السيطرة الموجبة (مجموعة الإصابة) تحقن بمادة Thioacetamide (TAA) بمقدار (200 mg/kg) تذوب بماء مقطر وتحقن لمدة 14 أسبوع لاستحداث السرطان
- 3- **المجموعة الثالثة:** المجموعة الوقاية تعطى المستخلص الكحولي للتين الشوكي (اللب) بجرعة (100 mg/kg) (Smida et al., 2017) بعدها تحقن بـ TAA حتى نهاية التجربة وهي 14 أسبوع
- 4- **المجموعة الرابعة:** المجموعة الوقاية تعطى المستخلص الكحولي للتين الشوكي (القشرة) بجرعة (100 mg/kg) (Smida et al., 2017) بعدها تحقن بـ TAA حتى نهاية التجربة وهي 14 أسبوع
- 5- **المجموعة الخامسة:** المجموعة الوقاية للمستخلص بالصورة النانوية (اللب) (54 mg/kg) بعدها تحقن بـ TAA حتى نهاية التجربة وهي 14 أسبوع
- 6- **المجموعة السادسة:** المجموعة الوقاية للمستخلص بالصورة النانوية (القشرة) (50 mg/kg) بعدها تحقن بـ TAA حتى نهاية التجربة وهي 14 أسبوع

3.7.3. مخطط التجربة:



شكل (1-3) مخطط تصميم التجربة

8.3 جمع عينات الدم Collection of The Blood 's Samples

بعد تجويع الحيوانات لمدة 8 ساعة جمعت عينات الدم من خلال تخدير الحيوانات باستعمال مادة التخدير الكلوروفورم عن طريق وضع قطنة حاوية على المادة المخدرة في علبة كبيرة موجود فيها الحيوان ليتم تخديره عن طريق التنفس بعدها تم سحب 5 مل من الدم مباشرة من القلب عن طريق طعنة القلب Cardiac puncture للحصول على أكبر كمية من الدم ، وضعت كمية من الدم في أنابيب اختبار خالية من المادة المانعة للتخثر وحاوية على مادة الجل هلامية (Gel Tubes) وترك الدم لمدة (15-20) دقيقة في جو المختبر لغرض التكتل بعدها تم فصل المصل بواسطة جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة / الدقيقة ولمدة 15 دقيقة لقياس معايير انزيمات الكبد (AST,ALT,ALP) والبيلبروبين الكلي واليوريا والكرياتنين ومضادات الاكسدة (المالون ثنائي الديهايد MDA والكلوتاثيون GSH والسوبر اوكسيداز دسميوتيز SOD و Cytochrome oxidase) وبعض المعايير المناعية التي تتضمن (TNF- α , IL-1 β , MCP1, IL-6) والجزئية وتشمل (TGF- β , Caspase-3, BCL-2, CEA)، بعدها حفظت هذه الأنابيب الحاوية على المصل في حالة تجميد عند درجة حرارة منخفضة تقدر بـ -18 مئوية لحين إجراء الفحوصات عليها لاحقاً.

بعد أخذ عينات الدم منها شرحت الحيوانات واستأصلت الأنسجة، وتم عزل أنسجة الكبد والكلية من جسم الحيوان ومن ثم تم غسلها بالماء لإزالة الدم الموجود عليها بعدها تم تنشيفها من خلال وضعها على ورق ترشيح ثم تقطيع هذه الأعضاء الى قطع صغيرة بشكل طولي وعرضي لكي يتم حفظها مع ضمان وصول المادة الحافظة اليها وحفظت العينات في عبوات معلمة نظيفة وجافة محكمة الغطاء وحاوية على مادة الفورمالين (Formalin) 10%، وبعد ذلك تركت هذه العبوات لحين إجراء التقطيع النسجي عليها.

9.3 تقدير المعايير الكيموحيوية:

1.9.3 قياس مستويات إنزيمات الكبد

تمت قياسات فعالية الإنزيمات باستخدام عدة التحاليل (kits) الخاصة بكل إنزيم، وذلك وفقاً لنوع كل تحليل، فقد استخدمت الطرق اللونية المعتمدة على التفاعلات الكيميائية لقياس نشاط بعض الإنزيمات وكذلك الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) باستخدام جهاز Axiom Minireader الألماني المنشأ وتم تنفيذ الخطوات وفق الإرشادات المرفقة مع كل طقم، كما يأتي:

1.1.9.3 تقدير فعالية إنزيم ناقل أمين الألاتين (ALT) في مصل الدم

Estimation of alanine transaminase (ALT) in blood serum

اعتمد قياس فعالية هذا الإنزيم على طريقة (Bergmeyer and Rej, 1985) باستخدام

عدة الكشف الخاصة بـ ALT ، والتي تتكون من:

1. دارئ الفوسفات (Phosphate buffer) بتركيز 100 ملي مول/لتر، ودرجة حموضة (pH = 7.4).

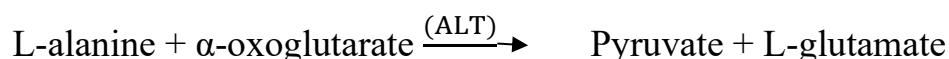
2. L-alanine بتركيز 200 ملي مول/لتر.

3. α -oxoglutarate بتركيز 2 ملي مول/لتر.

4. 2,4-dinitrophenyl-hydrazine بتركيز 2 ملي مول/لتر.

5. هيدروكسيد الصوديوم (Sodium hydroxide) بتركيز 4 ملي مول/لتر.

الخطوة الأساسية للتفاعل:



طريقة العمل:

المحاليل Solutions	العينة Test	كاشف بلانك Blank
المحلول الأساس	0.5 مل	0.5 مل
العينة	0.1 مل	_____
ماء مقطر	_____	0.1 مل

يتم حفظ الأنابيب عند درجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 30 دقيقة.

ثم يضاف 0.5 مل من 2,4-dinitrophenyl-hydrazine ويحفظ عند 20-25 درجة مئوية

لمدة 20 دقيقة، بعد ذلك، يضاف 5 مل من هيدروكسيد الصوديوم.

بعد إضافة هيدروكسيد الصوديوم، يتم قياس تركيز المركب الملون Pyruvate hydrazone

باستخدام المطياف الضوئي عند طول موجي 546 nm، وتُعبّر الفعالية بوحدات دولية/لتر.

2.1.9.3 تقدير فعالية إنزيم الفوسفاتيز القلوي (ALP) في مصل الدم

Estimation of alkaline phosphatase (ALP) activity in blood serum

المبدأ الأساسي:

تم تقدير فعالية إنزيم ALP وفق طريقة (Belfield and Golderg, 1971) باستخدام عدة التحليل الجاهزة (kit) بطريقة لونية تعتمد على المادة الأساس التي يعمل عليها الفوسفاتيز القاعدي.

المحاليل المستخدمة:

1. محلول المادة المنظم (Substrate Buffer Solution)

يحتوي على Disodium Phenyl Phosphate بتركيز 5 ملي مول/لتر مع Carbonate-Bicarbonate بتركيز 50 ملي مول/لتر، ودرجة حموضة (pH = 10)

2. المحلول القياسي (Standard Solution)

يحتوي على الفينول بتركيز 20 ملي مول/لتر.

3. المحلول المثبط (Inhibitor Solution)

يحتوي على potassium ferricyanide بتركيز 60 ملي مول/لتر و 75 غرام/لتر من Sodium Arsenate.

4. المحلول الملون: (Color Solution)

يحتوي على Amino-Antipyrine بتركيز 60 ملي مول/لتر.

طريقة العمل:

1. محلول الاختبار (Test Solution):

أُضيف 2 مل من المادة الأساسية إلى أنبوبة اختبار، ثم وُضعت في حمام مائي عند درجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 5 دقائق. بعد ذلك، أُضيف 50 مايكروليتر من مصل الدم، وأُعيدت الأنبوبة إلى الحمام المائي لمدة 15 دقيقة بنفس درجة الحرارة ثم أُضيف 0.5 مل من المحلول المثبط، وجرى مزجه جيداً، وبعدها أُضيف 0.5 مل من المحلول الملون.

2. محلول السيطرة (Control Solution):

وُضعت 2 مل من المادة الأساس في أنبوبة اختبار، ثم وُضعت في حمام مائي لمدة 5 دقائق عند 37 درجة مئوية. أُضيف 0.5 مل من المحلول المثبط، وبعد مزجه جيداً، أُضيف 0.5 مل من المحلول الملون، ثم أُضيف 50 مايكروليتر من مصل الدم.

3. المحلول القياسي (Standard Solution):

أُضيف 2 مل من المادة الأساس إلى أنبوبة اختبار، ثم وُضعت في حمام مائي لمدة 5 دقائق عند 37 درجة مئوية. أُضيف 50 مايكروليتر من المحلول القياسي، وأُعِيدت الأنبوبة إلى الحمام المائي لمدة 15 دقيقة بنفس درجة الحرارة ثم أُضيف 0.5 مل من المحلول المثبط، ومزجت جيداً، وبعد ذلك أُضيف 0.5 مل من المحلول الملون.

4. المحلول الكفاء (Blank Solution):

وُضعت 2 مل من المادة الأساس في أنبوبة اختبار، ثم نُقلت إلى حمام مائي لمدة 5 دقائق عند 37 درجة مئوية. ثم تم إضافة 0.5 مل من المحلول المثبط، وبعد المزج الجيد، أُضيف 0.5 مل من المحلول الملون مع الاستمرار في المزج. بعدها، أُضيف 50 مايكروليتر من الماء المقطر وبعدها وُضعت جميع الأنابيب في مكان مظلم لمدة 10 دقائق، ثم قُرأت الامتصاصية عند طول موجي 510 nm بالمقارنة مع محلول الكفاء.

الحسابات:

تم حساب فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي في العينة على وفق القانون الآتي:

$$\text{Activity of enzyme} = \frac{\text{oD Serum sampl} - \text{oDserm blank}}{\text{oD standard}} \times n(\text{UL})$$

n=142

3.1.9.3 تقدير فعالية أنزيم ناقل أمين الأسبارتات في مصل الدم: Estimation of aspartate aminotransferase in blood serum (AST)

اعتمد قياس فعالية هذا الانزيم على طريقة (Bergmeyer and Rej, 1985).

بعده الفحص الخاصة بالأنزيم والمكونة من: -

1. دارئ الفوسفات Phosphate buffer بتركيز 100 ملي مول لتر بدرجة حامضية
7.4=PH

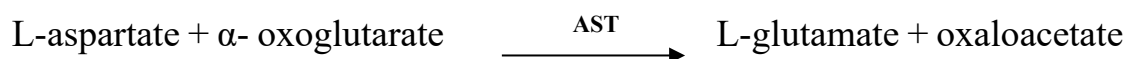
2. α- oxaloacetate بتركيز 2 ملي لتر

3. L- aspartate بتركيز 100 ملي مول لتر

4. 2,4 dinitrophenyl-hydrazine بتركيز 2 ملي مول لتر

5. هيدروكسيد الصوديوم Sodium hydroxide بتركيز 4 ملي مول لتر.

الخطوة الأساسية للتفاعل هي:



بعد إضافة هيدروكسيد الصوديوم تم مراقبة تركيز المركب الملون oxaloacetate hydrazone بالطول الموجي 546 nm وباستعمال المطياف الضوئي.

طريقة العمل: -

تم استخدام المحاليل المبينة في الأدنى على وفق الجدول الاتي:

المحاليل	العينة	كاشف بلانك
المحلول الأساس	5.0 مللتر	5.0 مللتر
العينة Sample	1.0 مللتر	_____
ماء مقطر	_____	1.0 مللتر
ترج الأنابيب وتحفظ عند درجة حرارة 37 °م لمدة 30 دقيقة		
2, 4- dinitrophenylhyd.	5.0 مللتر	5.0 مللتر
ترج الأنابيب وتحفظ عند درجة حرارة 20-25 °م لمدة 20 دقيقة		
هيدروكسيد الصوديوم	5 مللتر	5 مللتر

بعدها رجت الأنابيب، وتم مقارنة امتصاصية العينة مع الكاشف وبالطول الموجي 546 nm.

يقاس مستوى تركيز AST في عينة المصل بوحدة (وحدة دولية لتر).

2.9.3 تقدير مضادات الاكسدة Antioxidants

1.2.9.3 قياس مستوى تركيز انزيم سوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD) في مصل الدم

تم تقدير فعالية انزيم سوبر أوكسيد ديسميوتاز على طريقة Marklund and

(Marklund, 1974)

المبدأ الاساسي:

تم قياس فعالية (SOD) في المصل باستخدام طريقة التفاعل الكيميائي -الضوئي

Nitro blue tetrazolium (NBT) باستخدام سيانيد الصوديوم كمثبط للبيروكسيديز.

المحاليل الكيميائية:

1- محلول الفوسفات المنظم ويحضر من 50Mn وph=8 يحتوي على 0.1Mn و triton-100

(A.025) وتحضر كالآتي:

- a- محلول A فوسفات الهيدروجين ثنائية البوتاسيوم K_2HPO_4 وهذه المحاليل جهزت بإذابة 8.709 غرام من K_2HPO_4 في 250 مل ماء مقطر منزوع الايونات وإكمال الحجم الى 1لتر.
- b- محلول B فوسفات الهيدروجين ثنائية البوتاسيوم 50Mn وتحضر من اذابة 6.805 غرام من K_2HPO_4 في 250 مل ماء مقطر منزوع الايونات وإكمال الحجم الى 1لتر ثم خلط 800 مل من المحلول A مع 200 مل من المحلول B مع ضبط الحموضة عند $PH=7.8$.
- 2- Triton 1% يذاب في ماء منزوع الايونات.
- 3- Nitro blue tetrazolium- 2HCL (1.37nm) وجهزت بإذابة 0.0141غم من NBT- 2HCL في 10 مل من الماء منزوع الايونات
- 4- محلول الميثونين L- Methionine solution (0.2M) وحضر من اذابة 0.3 غرام من L- Methionine solution في 10 مل من الماء منزوع الايونات.
- 5 محلول سيانيد الصوديوم Sodium cyanide (2nm) وحضر بإذابة 0.011 غرام من سيانيد الصوديوم في 10 مل من الماء منزوع الايونات.
- 6- محلول ريبوفلافين Riboflavin solution (117nm) وحضر من اذابة 0.0011 غرام من Riboflavin في 25 مل من الماء منزوع الايونات.
- 7- خليط التفاعل Reaction mixture solution وتم تحضير من خلال مزج 117 مل من محلول الفوسفات /المنظم 0.75 مل من Triton و 1ml من NBT-2HCL و 1.25 مل من محلول الميثونين.

طريقة العمل:

تم تجهيز ثلاثة من الأنابيب على النحو الاتي:

sample	Control	Blank	Reagent
3ml	3ml	3ml	خليط التفاعل
0.04ml	0.04ml	0.04ml	سيانيد الصوديوم
0.15ml	-----	-----	العينة
0.25ml	0.67	0.67	محلول العمل
مزجت جيدا ثم اضيف لها			
0.038ml	0.038ml	0.038ml	رايبوفلافين

مزجت جميع الانابيب وقرأت امتصاصية العينة والسيطرة عند طول موجي 560 نانوميتر باستخدام جهاز spectrophotometer.

عرضت كل الانابيب عدا Blank الى مصدر ضوئي محكم لمدة عشر دقائق، بعد نهاية مدة الإضاءة تم قراءة الامتصاصية عند طول موجي 560 nm

الحسابات: وتم حساب تركيز الأنزيم وفق المعادلات الآتية:

$$\text{Inhibition} = \% \text{ CI-ITI/IC IX } 100$$

2.2.9.3 قياس مستوى تركيز الكلوتاثيون (GSH) في مصل الدم

تم قياس مستوى تركيز الكلوتاثيون في مصل الدم باستعمال طريقة كاشف المان Ellman المتبعة من قبل (Moron *et al.*, 1979).
المحاليل المستخدمة :

1- محلول حامض السلفوساليسيليك Solution sulfosalicylic acid
يحضر باذابة 4 غرام من حامض السلفوساليسيليك في 100 مليلتر من الماء المقطر ويحفظ في الثلاجة.

2- محلول دارى الفوسفات solution phosphate buffer.
يحضر بمزج (0.6 M KH₂PO₄) و (0.08 M Na₂HPO₄) ويضبط الاس الهيدروجيني عند 8.
3- ملول كاشف المان Elman's

يحضر بتركيز 0.1 ملي مول باذابة 0.00396 غم من مادة 5-5 dithiobis 2- nitrobenzoic acid (DTNB) في 100 مليلتر من المحلول المنظم ويحفظ الكاشف في الثلاجة.

طريقة العمل:

1- مزج حجم متساوي (150) مايكروليتر من مصل الدم ومحلول حامض sulfosalicylic acid بتركيز 4% .

2- فصل الراشح بجهاز الطرد المركزي بسرعة 2000 دورة /دقيقة لمدة 5 دقائق .
3- سحب 150 مايكروليتر من الراشح الى انبوبة الاختبار ، واضيف اليها 4.5 مليلتر من كاشف المان Ellman's 0.1 ملي مول وتترك لمدة 5 دقائق .

4- قرأت الامتصاصية للمحلول باستعمال جهاز الطيف الضوئي عند طول موجي 412 nm وتم حساب تركيز الكلوتاثيون في مصل الدم حسب المعادلة الآتية :

$$\text{تركيز الكلوتاثيون (ميكرومول/مول)} = \frac{\text{Absorbance}}{E^{\circ} \times L}$$

$$E^{\circ} = 13600 \text{ M}^{-1} \text{ CM}^{-1}$$

$$L = \text{light path (Cm)}$$

3.2.9.3 تقييم فعالية انزيم Cytochrom C oxidase (COX)

تم قياس مستوى تركيز السيتوكروم اوكسيديز في مصل الدم وفقاً لطريقة Rasmussen

(and Rasmussen, 2000)

المحاليل المستخدمة:

1. محلول القياس Assay Buffer: ويتكون من 10 Mm حامض Tris-HCl عند الأس الهيدروجيني 7=ph ويحتوي على 120 mM من KCL
2. محلول التخفيف Enzyme Dilution Buffer 1: ويتكون من 10 Mm حامض HCl عند الأس الهيدروجيني 7=ph والحاوي على 250 mM من sucrose
3. محلول Enzyme Dilution Buffer 2: يتكون من 1 mM n-Dodecyl β -D- maltoside
4. محلول Dithiothreitol (DTT) Solution بتركيز 0.1M
5. محلول Ferrocyclochrome c Substrate Solution بتركيز 0.22 Mm

طريقة العمل:

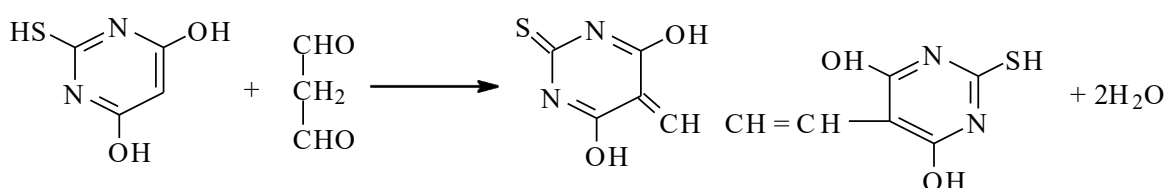
1. تم إضافة 0.95ml من محلول القياس Assay Buffer الى الاوعية وتم تصفير جهاز المطياف الضوئي
 2. اضيف حجم مناسب من محلول Enzyme Dilution Buffer 1 الى الاوعية، ثم اضيف 1.05 مل من محلول التخفيف Enzyme Dilution Buffer 2 بعدها تم مزج المحتويات الاوعية جيداً
 3. تم إضافة 50 ميكرو لتر محلول Ferrocyclochrome c Substrate Solution لبدأ التفاعل بعدها خلط جيداً عن طريق قلب محتويات الأوعية.
 4. تم قراءة الامتصاصية عند الطول الموجي قرأ 550 نانوميتر الحسابات:
- تم حساب النتائج باستعمال المعادلة الآتية:

$$\text{units/ml} = \Delta A / \text{min} \times \text{dil} \times 1.1 / (\text{vol of enzyme}) \times 21.84$$

4.2.9.3 تقدير مستوى المألون ثنائي الديهايد (MDA) Malondialdehyde

المبدأ الأساس:

تم تقدير مستوى MDA باستخدام الطريقة المحورة المتبعة عن طري ق قياس كمية المألون ثنائي الديهايد الذي يمثل أحد النواتج الرئيسة لزناخة الدهون، اذ تعتمد هذه الطريقة على التفاعل بين زناخة الدهون وخاصة المألون ثنائي الديهايد وحامض ثايوباربوتريك (TBA) Thiobarbituric acid ويتم هذا التفاعل في وسط حامضي ويتكون ناتج ملون كما موضح في المعادلة أدناه، ثم قيست شدة الامتصاص له عند طول موجي 532 نانوميتر (Muslih *et al.*, 2001).



Colored Product

TBA

عديم اللون MDA

تحضير المحاليل:

1. محلول حامض الثايوبارببيتوريك (TBA- solution):

حضر هذا المحلول أنياً عند الاستعمال وذلك بإذابة 0.6 غم من مادة TBA في 100 مل من الصودا الكاوية NaOH بتركيز 0.05 مولاري باستخدام القليل من التسخين.

2. Trichloroacetic acid Solution (TCA) محلول حامض الخليك ثلاثي الكلور

تم تحضير هذا المحلول بتركيزين وتم حفظه في الثلاجة لوقت الاستخدام، المحلول الاول يكون

بتركيز 17.5% وذلك بإذابة 17.5 غم من مادة TCA في 100 مل من المال المقطر، والمحلول الثاني تركيزه 70% ونحصل عليه بإذابة 70 غم من المادة نفسها في 100 مل من المال المقطر.

طريقة العمل:

قُدر التركيز في المصل باتباع طريقة العمل الآتية كما موضحة بالجدول التالي:

المحاليل	العينة	الكفى
Serum	150 µl	-
Distill water	-	150 µl
TCA (17.5%)	1 ml	1 ml
TBA (0.6%)	1ml	1 ml
تم رج الانابيب جيداً وبعد ذلك وضعت في حمام مائي مغلي لمدة 15 دقيقة للحضن ثم تركت لتبرد في درجة حرارة الغرفة وأضيف إليها:		
TCA (70%)	1 ml	1 ml

تركت الأنابيب بدرجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 20 دقيقة ثم فصل الراشح باستخدام جهاز الطرد المركزي بسرعة 2000 دورة/الدقيقة لمدة 15 دقيقة وقُرأت الامتصاصية للراشح المتكون عند طول موجي 532 نانوميتر.

الحسابات:

تم حساب التركيز اعتماداً على المعادلة الآتية :

$$A$$

$$\text{The concentration of malondialdehyde } \mu\text{mol/L} = \frac{A}{L \times E_0 \times D} \times 10^5$$

$$L \times E_0 \times D$$

$$10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1} \times E_0 = \text{Extinction coefficient } 1.56$$

$$L = \text{light bath } 1 \text{ cm.} \quad A = \text{Absorbance.}$$

$$1 \text{ ml vol used in Ref}$$

$$D = \text{Dilution factor} = \frac{1 \text{ ml vol used in Ref}}{0.15} = 6.7$$

3.9.3 تقدير مستوى البيليروبين الكلي (T-Bil) في مصل الدم total bilirubin level in blood serum

تم استخدام طريقة Burtis *et al* (1994) في تقدير مستوى البيليروبين الكلي.
مبدأ العمل:

يحدد مقياس الطيف الضوئي للبيليروبين، من خلال اقتران البيليروبين مع حامض Sulfanilic diazotized بوجود مادة الكافيين للحصول على صبغة الازو (azo) ويستخدم جهاز المطياف الضوئي لقياس شدة اللون.

الكواشف: Reagent:

الكاشف1 (sulfanilic acid solution)	
sulfanilic acid	29 mmol/L
HCl	0.17 N
الكاشف2 (sodium nitrite solution)	
sodium nitrite	25 mmol /L
الكاشف3 (caffeine solution)	
Caffeine	0.26 mol /L
Sodium benzoate	0.52 mol/ L
الكاشف4 (tartrate solution)	
Tartrate	0.93 mol /L
NaOH	1.9 N

طريقة العمل Procedure:

تم استخدام الكواشف الآتية وكما مبين في الجدول التالي:

الكواشف	Sample blank	Sample
الكاشف 1	200 µl	200 µl
الكاشف 2	---	50 µl
الكاشف 3	1000 µl	1000 µl
العينة	200 µl	200 µl
تمزج سووية لمدة 10-60 دقيقة عند درجة حرارة 25 درجة مئوية بعدها يضاف الكاشف الرابع		
الكاشف 4	1000 µl	1000 µl
تم مزجها لمدة 5-30 دقيقة عند درجة حرارة 20-25 درجة مئوية وقرأت امتصاصية العينة عند الطول الموجي 578 نانوميتر		

4.9.3: تقدير تركيز الالبومين Albumin

مبدأ التجربة Principle:

تم قياس مستوى الالبومين في مصل الدم وذلك بالاعتماد على طريقة Friedman and Young (2001). ويتضح ذلك في خطوات طريقة العمل الآتية:

طريقة العمل:

المحلول القياسي Standard	محلول العينة Sample	المحاليل Solutions
-----	10 µl	محلول العينة
10 µl	-----	المحلول القياسي
2 ml	2 ml	الكاشف

بعد ذلك تم وضع الأنابيب في الحاضنة (Incubator) لمدة 5 دقائق في درجة حرارة تراوحت من 20-25 مئوية، ثم قراءة درجة الامتصاصية باستعمال جهاز المطياف الضوئي وعلى طول موجي مقداره 628 نانومتر.

الحسابات: تم حساب مستوى بروتين الالبومين في المصل بالاعتماد على المعادلة الآتية :

$$\text{مستوى الالبومين (g/l)} = \frac{\text{امتصاصية العينة}}{\text{امتصاصية المحلول القياسي}} \times 50 \times (\text{تركيز المحلول القياسي})$$

5.9.3: تقدير مستوى اليوريا Urea في المصل

المبدأ الأساس:

تم تقدير مستوى اليوريا في المصل بالاعتماد على طريقة (Bishop et al., 2013) .
بعده الفحص الذي يحتوي المكونات الآتية: -

1. المحلول القياسي Standard reagent: حاوي على نسبة ثابتة من اليوريا.
2. المحلول الأنزيمي enzyme reagent حاوي على أنزيم Urease.
3. الكاشف اللوني: Color reagent : متكون من Sodium salicylate, EDTA, Sodium nitroprusside ودارى الفوسفات بدرجة حموضة PH=8.
4. المحلول القاعدي Alkaline Solution : حاوي على Sodium hypochlorate و Sodium carbonate

طريقة العمل: -

المحاليل	العينة	القياسي	كاشف بلانك
المحلول القياسي	-----	10 مايكرو لتر	-----
العينة (المصل)	10 مايكرو لتر	-----	-----
المحلول الإنزيمي + الكاشف اللوني	1 مللتر	1 مللتر	1 مللتر
ترج الأنابيب وتحفظ عند درجة حرارة 37 مئوية لمدة 3 دقائق			
المحلول القاعدي	200 مايكرو لتر	200 مايكرو لتر	200 مايكرو لتر
رجت الانابيب وحفظت عند درجة 37 مئوية لمدة خمس دقائق ثم تم قياس الامتصاصية باستخدام المطياف الضوئي وبطول موجي 580 nm.			

تم حساب مستوى اليوريا من المعادلة الآتية: -

$$\text{تركيز اليوريا} = \text{امتصاصية العينة} \times \text{تركيز المحلول القياسي} \\ (\text{Mg / dl}) \quad \text{امتصاصية القياسي}$$

6.9.3: تقدير مستوى الكرياتينين في مصل الدم concentration in blood serum

قدر مستوى الكرياتينين في المصل باستخدام عدة التحليل الجاهزة المصنعة من قبل شركة Bio labo الفرنسية (Bishop *et al.*, 2013).
المبدأ الأساسي:

تعتمد هذه الطريقة على أساس تفاعل الكرياتينين مع حامض البكريك في وسط قاعدي ليكون ملحاً أصفر محمر. وأن معدل تكوين اللون يتناسب طردياً مع تركيز الكرياتينين في المصل.
المحاليل المستخدمة:

- المحلول المنظم (R1)
- المحلول الأنزيمي (R2)
- المحلول القياسي (R3)

تحضير محلول العمل:

خُضر المحلول عن طريق مزج حجم معين من (R1) مع حجم مماثل من (R2). إذ مُزج مزجاً جيداً ليستخدم مباشرةً بعد ذلك وان هذا المحلول الناتج يكون ثابتاً لمدة شهر.
طريقة العمل:

تم تقدير تركيز الكرياتينين في المصل على وفق طريقة العمل الموضحة في الجدول الآتي:

المحاليل	Sample	Standard	Blank
Working reagent	ml 1	ml 1	ml 1
Serum	μl100	-	-
Standard	-	μl100	-
Distilled water	-	-	μl100

مُزجت المواد مزجاً جيداً وبعد 30 ثانية سُجلت القراءة الأولى A_1 باستخدام جهاز المطياف الضوئي عند طول موجي 490 نانوميتر وبعد مرور دقيقتين على القراءة الأولى سُجلت القراءة الثانية A_2 عند نفس الطول الموجي.

الحسابات:

تم حساب تركيز الكرياتينين في المصل حسب المعادلة الآتية:

$$\text{Creatinine Conc. (mg/dl)} = \frac{(A_2 - A_1) \text{ Sample}}{(A_2 - A_1) \text{ Standard}} \times \text{Standard Conc. (2 mg/dl)}$$

7.9.3: المعايير المناعية والجزيئية.

1.7.9.3: قياس مستوى عامل النخر الورمي الفا $TNF-\alpha$ و الإنترلوكين 6

Interleukin 6 (IL-6) و Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP1) و إنترلوكين-1 بيتا (IL-1 β - Interleukin-1 β), مستضد السرطان الجنيني (Carcinoembryonic antigen - CEA), بروتين BCL-2, كاسباز-3 (Caspase-3), عامل النمو المحول بيتا (Transforming growth factor-beta - TGF- β).

مبدأ العمل:

قُدرت مستويات $TNF-\alpha$ و IL-6 و MCP-1 و IL-1 β , CEA , BCL-2 , (Caspase-3), $TGF-\beta$ بتقنية الاليزا ELISA، تم قياسها باستخدام عدة التحاليل (Kits) الخاصة بكل منها بالاعتماد على الطريقة المناعية المعروفة – Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) وتم اجراء الخطوات لقياس تركيز كل منها اعتمادا على الخطوات المرفقة لكل طقم ووفقا لطريقة (Crowther, 2009) ، وكما يأتي:

تحضير الكواشف: Reagents preparation

1. المحلول القياسي Standard: حضر بإضافة المحلول القياسي Standard مع 1 مل من الماء المقطر Distilled water.
2. محلول السيطرة Control: خفف بإضافة محلول السيطرة Control مع 1 مل من الماء المقطر Distilled water.
3. محلول تخفيف العينة Specimen diluents: خففت العينة بإضافة ما موجود في العبوة vial إلى 1 مل من الماء المقطر Distilled water

4. محلول الغسل Working wash solution: حضر محلول الغسل Wash solution بإضافة 199 مل من الماء المقطر إلى 1 مل (عبوة واحدة vial) من Wash solution بالتخفيف إلى (x200) باستخدام المازج Magnetic stirrer للخلط أو التجانس ويكون استعماله آنياً.
5. محلول الارتباط Revelation solution: حضر بإضافة 0.2 مل من Chromogen إلى 6 مل (عبوة واحدة vial) من المادة الأساس الدائرة Substrate buffer والمكونة من بيروكسيد (الهيدروجين الذائب في داري acetate / citrate buffer).

طريقة العمل

1. تم تحضير كل الكواشف، ووضعت على مكان نظيف تحت درجة حرارة الغرفة.
2. ثبتت الصفيحة Plate على مكان مستوي.
3. أضيف 100 مايكروليتر باستخدام الماصة الدقيقة Micropipette من داري الحزن Incubation buffer إلى كل حفرة Well .
4. أضيف 100 مايكروليتر من المحلول القياسي (Calibrators)، محلول السيطرة (Control)، العينات (Sample) إلى كل الحفر Wells.
5. أضيف 50 مايكروليتر من محلول الاقتران conjugate إلى كل حفرة Wells.
6. حضنت لمدة ساعتين تحت درجة حرارة الغرفة محمول على هزاز الأطباق المناعية (Shaker) عند 700 ± 100 rpm.
7. تم إزالة السائل الزائد من كل حفرة.
8. غسلت الصفيحة ثلاث مرات من خلال: إضافة 4.0 مل من محلول الغسل إلى كل حفرة وإزالة كل المكونات من الحفر.
9. أضيف 200 مايكروليتر من محلول الاقتران المحضر حديثاً إلى كل حفرة لمدة 15 دقيقة متبوع بغسل الحفر.
10. حضنت الصفيحة لمدة 30 دقيقة عن د درجة حرارة الغرفة.
11. أضيف 50 مايكروليتر من محلول الايقاف (Stop solution) إلى كل حفرة.
12. قرأ طيف الامتصاصية عند طول موجي 450 nm.

10.3 التحضيرات النسجية (Histological Preparations)

حفظ العينات

في البداية، تم حفظ العينات (الكبد، الكلية) بعد استئصالها من الحيوان في محلول الفورمالين بتركيز 10% لمدة 48 ساعة. بعدها، أخرجت العينات من المحلول وغُسلت عدة مرات بماء الحنفية ثم أجريت عليها سلسلة من العمليات على وفق لطريقة Bancroft and Stevens (2010).

1.10.3 الانكاز والترويق (Dehydration and Clearing)

تمت إزالة الماء من الأنسجة بتمرير النماذج في سلسلة تراكيز تصاعدية من الكحول الإيثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%)، بإذ تم وضعها لمدة ساعتين في كل تركيز. بعد ذلك، روقت النماذج بوضعها في الزايلول لمدة 5 دقائق.

2.10.3 التشريب (Infiltration)

بعد الانتهاء من الترويق، نُقلت النماذج إلى قناني تحتوي على خليط من شمع البرافين المنصهر والمرشح والزايلين بنسبة 1:1، وذلك لمدة نصف ساعة في فرن كهربائي بدرجة حرارة 60 درجة مئوية لضمان التشريب الكامل، نقلت النماذج إلى قناني أخرى تحتوي على شمع برافين داخل الفرن لمدة ساعة، ثم نقلت إلى قناني أخرى لشمع البرافين لمدة ساعة أخرى.

3.10.3 الطمر (Embedding)

أُعدت قوالب شمع تحتوي على النماذج عن طريق صب الشمع في قوالب بلاستيكية خاصة وتركها في درجة حرارة المختبر لتتصلب. بعد التصلب، فصلت النماذج عن القالب وحفظت حتى وقت التقطيع.

4.10.3 التقطيع (Sectioning)

استخدم جهاز المشراح اليدوي (Rotary Microtome) لتقطيع النماذج بسمك 5 مايكرومتر. حُملت أشرطة المقاطع على شرائح زجاجية نظيفة وممسوحة بأح ماير، بعد وضعها في حمام مائي بدرجة حرارة 45 درجة مئوية لمدة دقيقة إلى دقيقتين لضمان فرش المقاطع ثم تركت على صفيحة ساخنة بدرجة حرارة 37 درجة مئوية للتجفيف.

5.10.3 التصبغ والتحميل (Staining and Mounting)

تم تصبغ المقاطع بصبغة هيماتوكسيلين-إيوسين وُضعت الشرائح في الزايلين لمدة 5 دقائق لإزالة الشمع، ثم مرت في سلسلة تنازلية من الكحول الإيثيلي (100%، 90%، 80%، 70%)، 50% لمدة دقيقتين في كل تركيز. بعدها صبغت بصبغة الهيماتوكسيلين لمدة أربع دقائق، وُغسلت بالماء الجاري لمدة دقيقتين وُغُست بعدها بالكحول مرتين أو ثلاث مرات لإزالة الصبغة الزائدة، ثم صبغت بالإيوسين لمدة سبع دقائق ونقلت الشرائح إلى سلسلة تصاعدية من الكحول الإيثيلي (50%، 70%، 80%، 90%، 95%، 100%، 100%) لمدة دقيقتين لكل تركيز عدا التركيز الأخير لمدة 5 دقائق، ثم روقت بالزايلين على مرحلتين مدة كل مرحلة 10 دقائق. بعد ذلك، طُبقت عملية التحميل باستخدام مادة DPX لتثبيت غطاء الشريحة، ووضعت على صفيحة ساخنة للتجفيف.

6.10.3 التصوير المجهرى (Microphotography)

فُحصت الشرائح الزجاجية لتحديد التغيرات في مقاطع الأنسجة المدروسة باستخدام المجهر الضوئي بقوة تكبير مختلفة. ثم تم تصوير الشرائح باستخدام كاميرا رقمية من نوع Canon متصلة بجهاز حاسوب، تحت قوة تكبير X40 و X20.

11.3 التحليل الإحصائي (Statistical Analysis)

حللت جميع النتائج للمعايير الفسلجية والمناعية والجزئية من خلال الاستعانة بالبرنامج الجاهز SPSS وقورنت النتائج باستخدام قيمة أقل فرق معنوي Least Significant difference (LSD) على مستوى احتمالية (0.05) حيث قدر معامل الارتباط البسيط بين بعض المعايير الكيموحيوية والجرع التصاعدية للمستخلص النانوي لفاكهة التين الشوكي (اللب، القشرة) وإيجاد معاملة الخط المستقيم للمعايير الكيموحيوية على هذه الجرعة التصاعدية وذلك لبيان تأثير الجرعة المؤثرة ED₅₀ على هذه المعايير، معادلة الخط المستقيم هي:

$$Y = a + bx$$

Y = المتغير التابع (المعيار الكيموحيوية)

a = نقطة تقاطع خط الانحدار مع المحور الصادي

b = ميل انحدار المتغير التابع على المتغير المستقل

x = قيمة المتغير المستقل (جرعة مستخلص النانوي لفاكهة التين الشوكي اللب، القشرة)

تم استخدام تحليل التباين Anova table وفق التصميم العشوائي الكامل Complete randomized design (CRD) لتحليل نتائج التجربة الثانية، واستخدم أيضاً اختبار أقل فرق معنوي Least Significant difference (L.S.D) لإظهار معنوية النتائج (Spss, 1999).

الفصل الرابع

النتائج

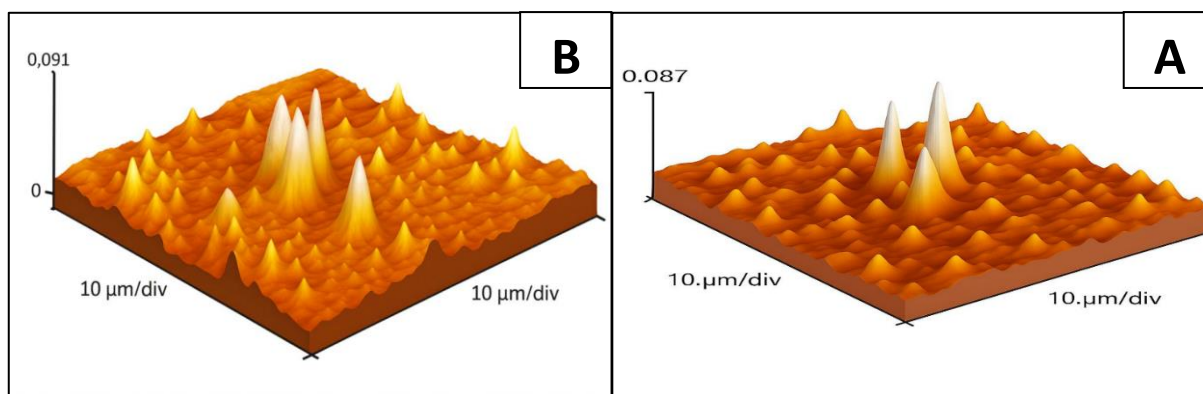
Results

4. النتائج

1.4: نتائج تشخيص المستخلص النانوي لقشرة ولب فاكهة التين الشوكي

1.1.4: مجهر القوة الذرية (AFM) Atomic force microscope

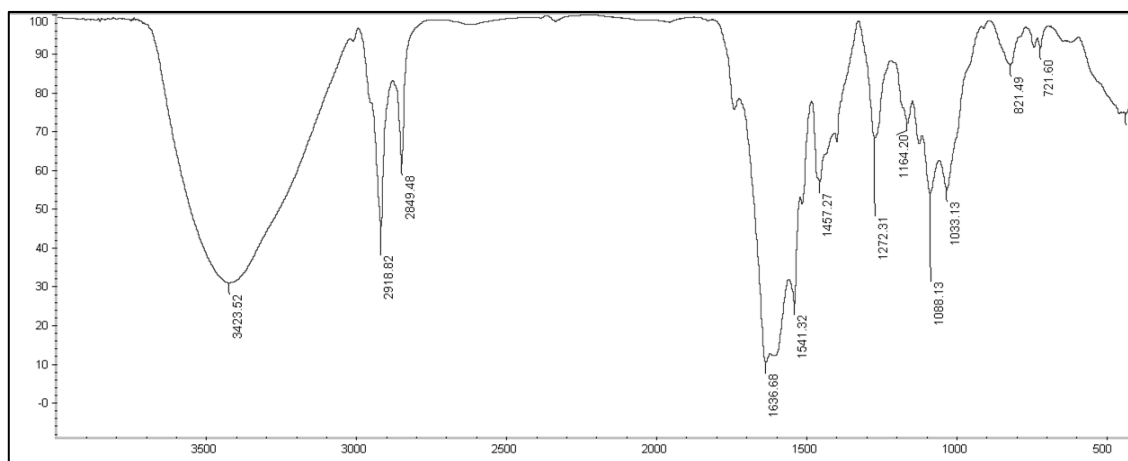
أظهرت نتائج هذه الدراسة من خلال تحليل مجهر القوة الذرية (AFM) أن سطح الجسيمات النانوية المتكونة يتميز بدرجة من الخشونة، كما أوضحت الصور شكل الجسيمات، وحجمها ومدى تكتلها، وذلك كما هو موضح في الشكل (1-4). في الشكل (A1-4) بلغ معدل الحجم للجسيمات النانوية (46.69nm) لب فاكهة التين الشوكي، في حين بلغ ارتفاع السطح في الصورة ثلاثية الأبعاد (0.087µm/div) وسجل معدل خشونة السطح 10.390 nm، وكذلك الشكل (B1-4) وبلغ معدل الحجم للجسيمات النانوية (40.30 nm) قشرة فاكهة التين الشوكي، في حين بلغ ارتفاع السطح في الصورة ثلاثية الأبعاد (0.091µm/div)، وسجل معدل خشونة السطح 8.410 nm.



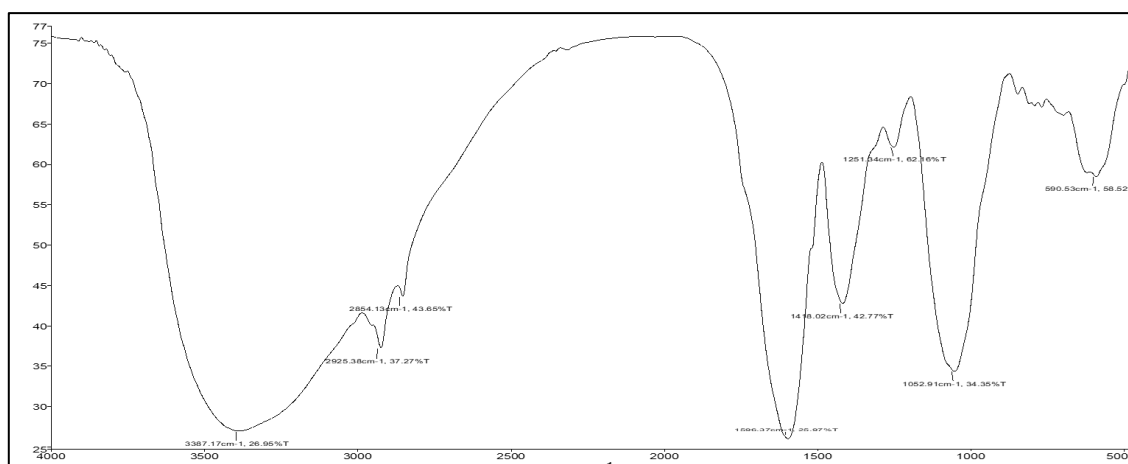
الشكل (1-4) صورة ثلاثية الابعاد مأخوذ بواسطة AFM لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي A (اللب) B (القشرة).

2.1.4 تحليل طيف الاشعة تحت الحمراء (FT-IR) Fourier transform infrared spectromete

أظهرت نتائج الشكلين (2-4) و(3-4) من الدراسة الحالية ظهور عدة منحنيات طيفية تشير إلى وجود روابط بين المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (اللب والقشرة) وجسيمات أكسيد الزنك النانوية وبيّن التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR) وجود نطاقات امتصاص ضمن المدى 3423.52–437.46 سم⁻¹ في الشكل (2-4)، و 3387.17–590.53 سم⁻¹ في الشكل (3-4) تعكس هذه النطاقات الاهتزازية وجود مركبات فاعلة مثل البوليفينولات، الفلافونيدات، والأحماض الدهنية، والتي يُرجّح أنها ساهمت في تغليف جسيمات ZnO وتثبيتها بشكل فعال.



شكل (2-4) التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء Fourier transform infrared لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (القشرة).

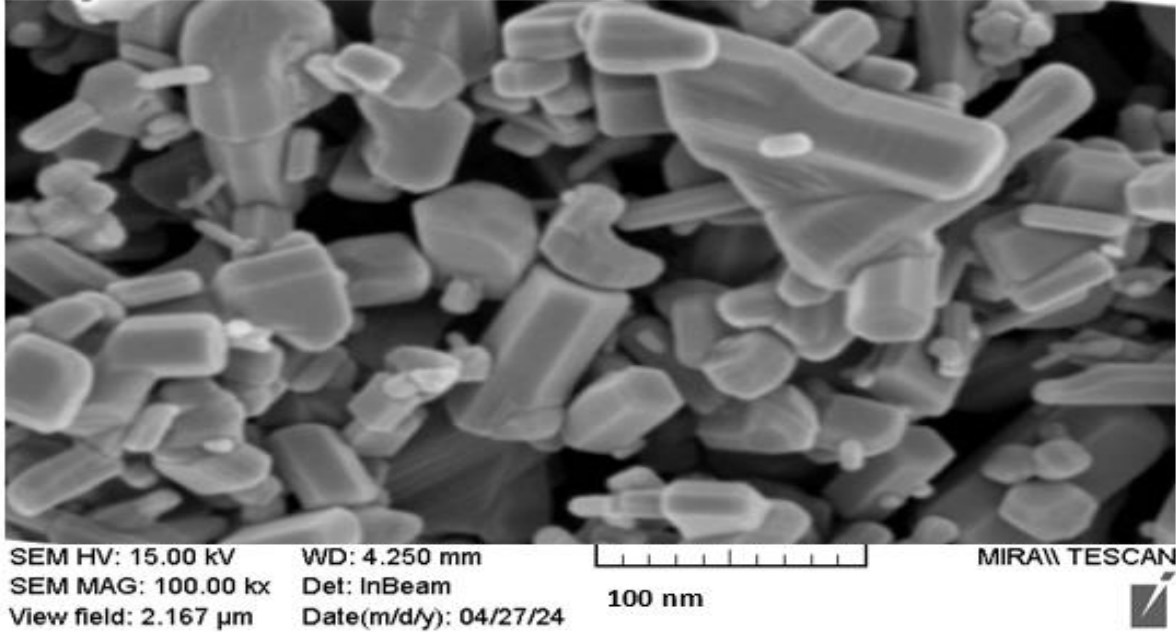


شكل (3-4) التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء Fourier transform infrared لجسيمات أكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (اللّب).

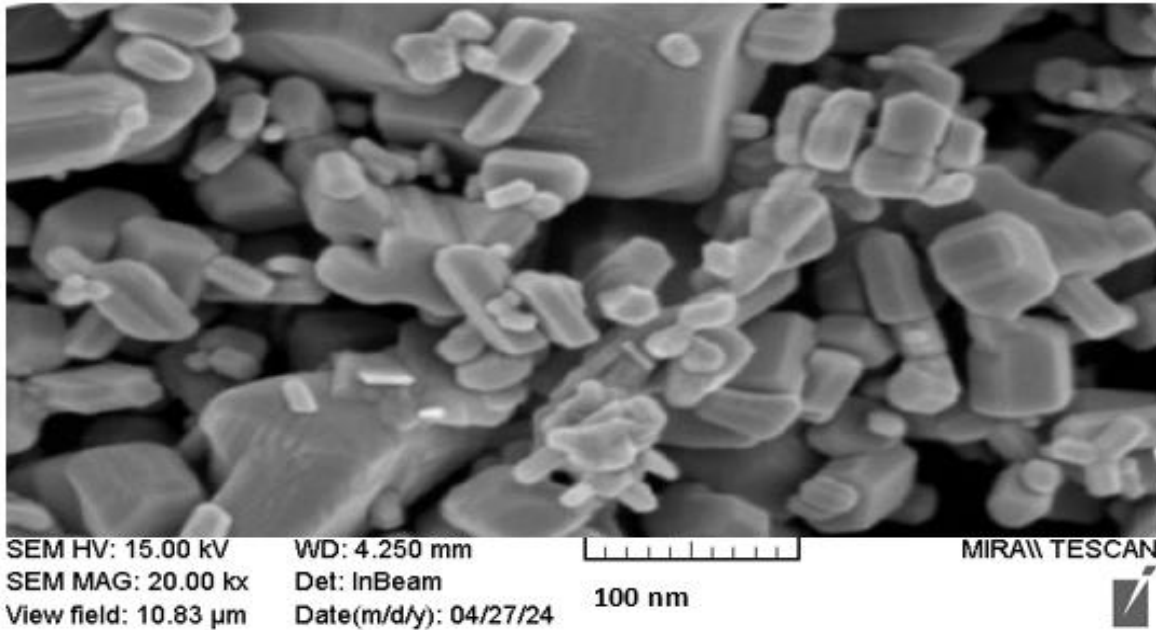
3.1.4 المجهر الإلكتروني الماسح (SEM) Scanning Electron Microscope

أظهرت نتائج هذه الدراسة، كما هو موضح في الصور المأخوذة بواسطة المجهر الإلكتروني الماسح، أن الجسيمات النانوية المتكونة من فاكهة التين الشوكي (اللّب والقشرة) وأكسيد الزنك كانت ذات أشكال شبه كروية أو أنبوبية، إما بشكل منفرد أو في تجمعات. الصورة الأولى (الشكل 4-4) تمثل الجسيمات النانوية المحضرة من لب التين الشوكي، إذ تراوح حجمها بين (40.01-98.75 nm) ، في حين تمثل الصورة الثانية (الشكل 4-5) الجسيمات النانوية المحضرة من قشرة التين الشوكي، وتراوح حجمها بين (36.15-87.36 nm). بلغ المتوسط العام لحجم الجسيمات

النانوية المحضرة من اللب (69.375 nm) والقشرة (61.700 nm). ويُذكر أن الجسيمات النانوية تُعرف بأنها تتراوح بالحجم بين 1-100 nm، وكلما صغر حجمها زادت قدرتها على اختراق الأنسجة المستهدفة (Shehzad *et al.*, 2021).



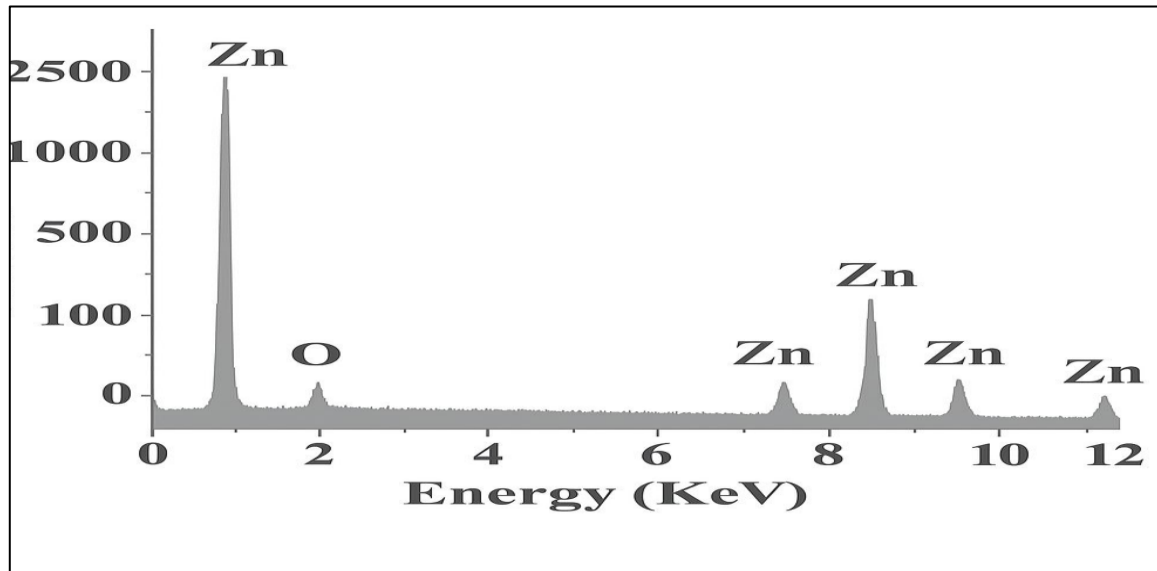
الشكل (4-4) صورة بالمجهر الالكتروني الماسح (SEM) لجسيمات أوكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي لقشرة فاكهة التين الشوكي عند حدود 100 nm.



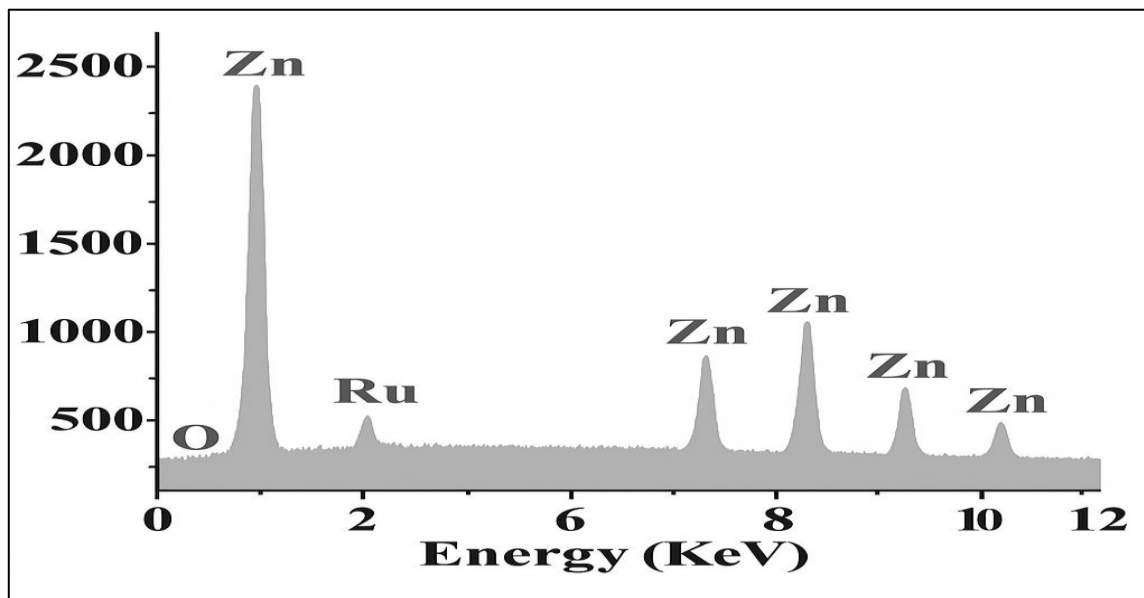
الشكل (4-5) صورة بالمجهر الالكتروني الماسح (SEM) لجسيمات أوكسيد الزنك النانوي المحضرة بواسطة المستخلص الكحولي للّب فاكهة التين الشوكي عند حدود 100 nm.

4.1.4 الطيف المشتت للطاقة (EDS) Energy dispersive spectroscopy

هي تقنية تحليلية تستعمل لتحليل العناصر ومعرفة الخصائص الكيميائية للعينات إذ بين الشكل (9-4) و(10-4) وجود أكسيد الزنك النانوي عن طريق تحليل مطياف تشتت الطاقة Energy dispersive spectroscopy (EDS)



الشكل (6-4) الطيف المشتت للطاقة (EDS) لجسيمات أكسيد الزنك النانوية المحمل عليها مستخلص الكحولي للّب فاكهة التين الشوكي



الشكل (7-4) الطيف المشتت للطاقة (EDS) لجسيمات أكسيد الزنك النانوية المحمل عليها مستخلص الكحولي لقشرة فاكهة التين الشوكي.

2.4 نتائج تحليل تقنية الـ GC-Mass

أظهرت نتائج تحليل تقنية GC-Mass أن مستخلص لب فاكهة التين الشوكي يحتوي على 20 مركبًا فعالًا، كما هو موضح في الجدول (1-4). سُجِّلَت أعلى نسبة مساحة بلغت 9.13% عند زمن احتجاز 15.108 دقيقة للمركب الفعال 2,4-Di-tert-butylphenol ، في حين بلغت أدنى نسبة مساحة 0.47% عند زمن احتجاز 6.475 دقيقة للمركب الفعال α -Terpinolene. وكشفت نتائج تحليل تقنية GC-Mass أن مستخلص قشرة فاكهة يحتوي على 25 مركبًا فعالًا، كما هو موضح في الجدول (2-4). سُجِّلَت أعلى نسبة مساحة بلغت 9.96% عند زمن احتجاز 44.205 دقيقة للمركب الفعال Γ -Sitosterol ، في حين بلغت أدنى نسبة مساحة 0.6% عند زمن احتجاز 28.743 دقيقة للمركب الفعال N-Acetyl-L-proline.

الجدول (1-4) يوضح أسماء المركبات الفعالة في المستخلص الكحولي لللب فاكهة التين الشوكي، مع النسبة المئوية لمساحة كل مركب وزمن الاحتجاز، وذلك على وفق نتائج تحليل تقنية GC-Mass.

No	Compounds Name	RT (min)	Area%
1.	1,2-cyclopentanedione	36.123	7.2
2.	Nonane, 5-butyl-	28.658	3.05
3.	Hexadecanoic acid, methyl ester	24.591	5.36
4.	10,13-Octadecadienoic acid, methyl ester	22.374	7.9
5.	Methyl stearate	19.821	6.3
6.	14-.beta.-h-pregna	24.834	3.42
7.	Calcitriol	25.665	0.54
8.	14-.beta.-h-pregna	18.211	3.82
9.	5-methyl-3-isopentyl-2-(Z-4-methylpent-1-enyl)pyrazine	26.871	5.9
10.	Gamma-Sitosterol	40.354	8.45
11.	Dimer of Coleon F	14.361	5.64
12.	Squalene	32.333	7.12
13.	Ambrosiol	22.275	1.01
14.	7-Amino-1,4-dimethylpyrimido[4,5-c]pyridazine-3,5-(1H,2H)-dione	29.254	3.28
15.	2,4-Di-tert-butylphenol	15.108	9.13
16.	Dodecylbenzene	18.095	6.2
17.	2-Phenylundecane	17.379	4
18.	N-hydroxy-n-dimethyl-20.alpha.-methyl-5.alpha.-conanine	32.523	8
19.	Limonene	15.831	2.11
20.	α -Terpinolene	6.475	0.47

الجدول (2-4) يوضح أسماء المركبات الفعالة في المستخلص الكحولي لقشرة فاكهة التين الشوكي، مع النسبة المئوية لمساحة كل مركب وزمن الاحتجاز، وذلك على وفق نتائج تحليل

تقنية GC-Mass.

No	Compounds Name	RT (min)	Area%
1.	Methyl palmitate	26.014	5.25
2.	Ethyl palmitate	27.119	8.18
3.	Cis-linoleic acid methyl ester	28.567	2.16
4.	Methyl stearate	29.153	2.94
5.	Linoleic acid ethyl ester	45.378	6.9
6.	Linolenic acid, ethyl ester	29.636	8.1
7.	9-Octadecenal, (Z)-	29.703	6.39
8.	Cyclotrisiloxane, hexamethyl-	40.625	2.67
9.	Acetic acid, [4-(1,1-dimethylethyl)phenoxy]-, methyl ester	41.284	3.91
10.	7,7'-bis(3-hydroxypropyl)-8,8'-dimethoxy-1,1'-binaphthyl	41.544	5.36
11.	2-(Acetoxymethyl)-3-(methoxycarbonyl)biphenylene	42.841	4.54
12.	2-Ethylacridine	43.292	2.44
13.	Γ-Sitosterol	44.205	9.96
14.	Indole, 5-methyl-2-phenyl-	29.579	2.33
15.	Γ-Terpinene	25.994	2.14
16.	1-Chloro-3-methyl-1-pentyn-3-ol	12.232	1.81
17.	4-Amino-3,5-bis(dimethoxymethyl)-4H-1,2,4-triazole	26.887	4.1
18.	1-Methyl-8-isopropyl-tricyclo[6.2.1.0]undeca-4,9-diene-3,6-dione	30.459	3.87
19.	2-Cyclohexylpropan-1-ol	31.879	1.22
20.	1,4-Cyclohexanedione	35.492	2.32
21.	N-Acetyl-L-proline	28.743	0.6
22.	Naphthalene	40.822	0.98
23.	3-Isopropenylthiophene	39.826	1.3
24.	1;3'-Azido-3'-deoxythymidine (AZT)	42.801	3.6
25.	Thymol	25.411	5.9

3.4 التجربة الأولى Experiment 1

تحديد الجرعة المؤثرة للمستخلص النانوي لقشور ولب فاكهة التين الشوكي

1.3.4 تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة للمستخلص النانوي لقشور ولب ثمار التين

الشوكي على بعض المعايير الكيموحيوية

لقد تم قياس الجرعة المؤثرة للمستخلص النانوي لقشور ولب ثمار التين الشوكي وذلك من خلال دراسة منحنى الاستجابة للجرع المختلفة Dose response curve وتم استخدام خمس جرع تصاعدية من المستخلص النانوي لقشور ولب التين الشوكي (20 ، 40 ، 60 ، 80 ، 100) وذلك لتحديد الجرعة المؤثرة النصفية للمستخلص ED₅₀ من خلال دراسة تأثيراته على بعض المعايير الوظيفية منها مستوى المألون ثاني الديهايد Malondialdehyde (MDA) ، الجلوتاثايون (GSH) ، الكولسترول الكلي Total cholesterol (TC) و الدهون البروتينية عالية الكثافة High density lipoprotein (HDL) اذ أوضحت النتائج ان هنالك تأثير معنوي للمستخلص النانوي لقشور ولب ثمار التين الشوكي على هذه المعايير عند مستوى المعنوية ($P < 0.05$)

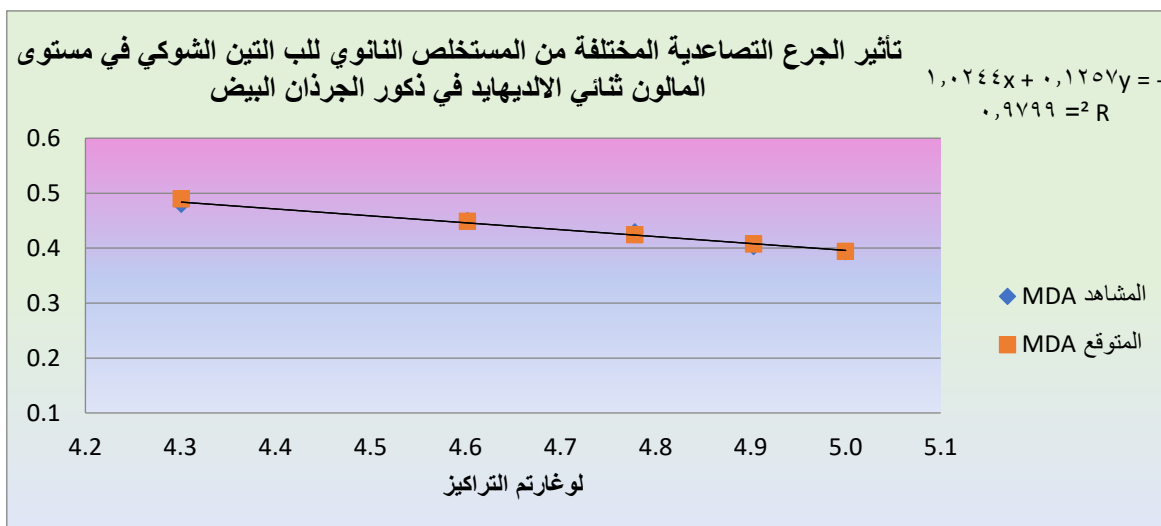
تم استخدام النتائج التي تم الحصول عليها لتحديد الجرعة المؤثرة النصفية (ED₅₀) من المستخلص النانوي لللب وقشور التين الشوكي وفقاً لما يلي:

1.1.3.4 تحديد الجرعة المؤثرة النصفية للمستخلص النانوي لللب ثمار التين الشوكي

1.1.1.3.4 تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة من المستخلص النانوي لللب ثمار التين

الشوكي في مستوى المألون ثنائي الديهايد MDA في مصل ذكور الجرذان البيض

يلاحظ من الشكل (4-8) وجود علاقة خطية عكسية بين المستخلص النانوي لللب التين الشوكي ومستوى المألون ثاني الديهايد، كما ووجد ان مقدار الجرعة النصفية المؤثرة لمألون ثاني الديهايد قد بلغت 46.77 ملغم/كغم



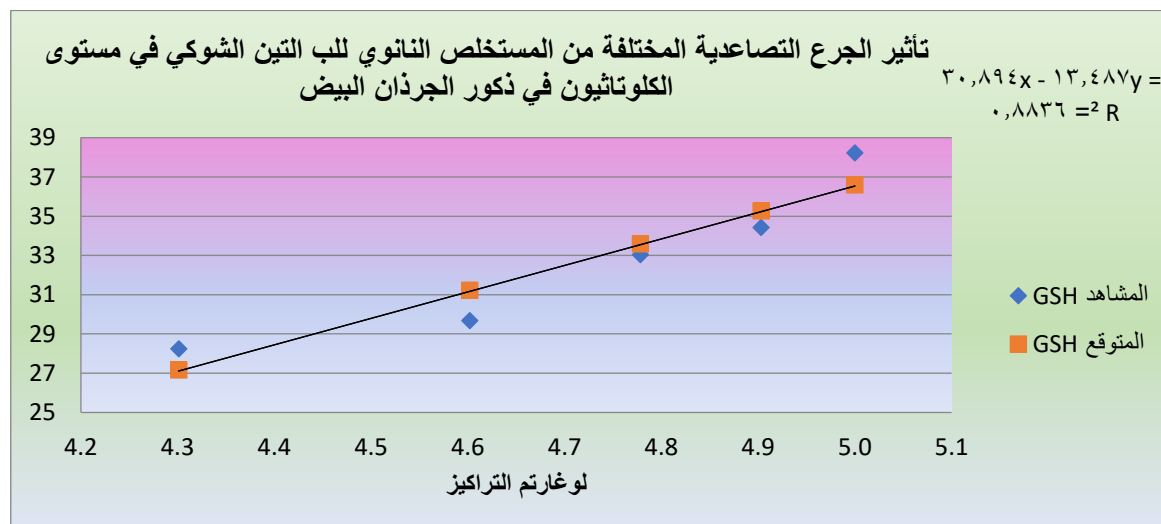
شكل (8-4) تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي للّب التين الشوكي في مستويات

المالون ثنائي الديهايد MDA بعد 30 يوم $n=10$ ، $ED_{50} = (46.77 \text{ mg/kg})$

2.1.1.3.4 تأثير الجرعة التصاعديّة المختلفة من المستخلص النانوي للّب ثمار التين

الشوكي في مستوى الكلوتاثيون في مصل ذكور الجرذان البيض

نلاحظ من الشكل (9-4) وجود علاقة طردية بين الجرعة التصاعديّة للمستخلص النانوي للّب التين الشوكي ومستوى الجلوتاثيون في المصل، وقد وجد ان الجرعة المؤثرة النصفية بلغت 56.15 ملغم/كغم

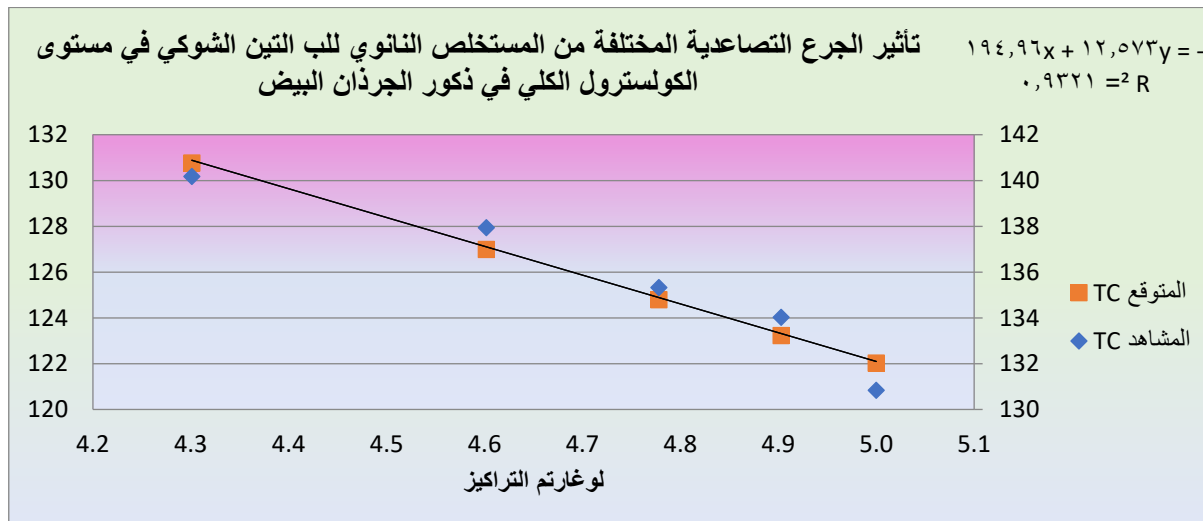


شكل (9-4) تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي للّب التين الشوكي في مستويات

الكلوتاثيون GSH بعد 30 يوم $n=10$ ، $ED_{50} = (56.15 \text{ mg/kg})$

3.1.1.3.4 تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة من المستخلص النانوي لللب ثمار التين الشوكي في مستوى الكوليسترول الكلي TC في مصل ذكور الجرذان البيض

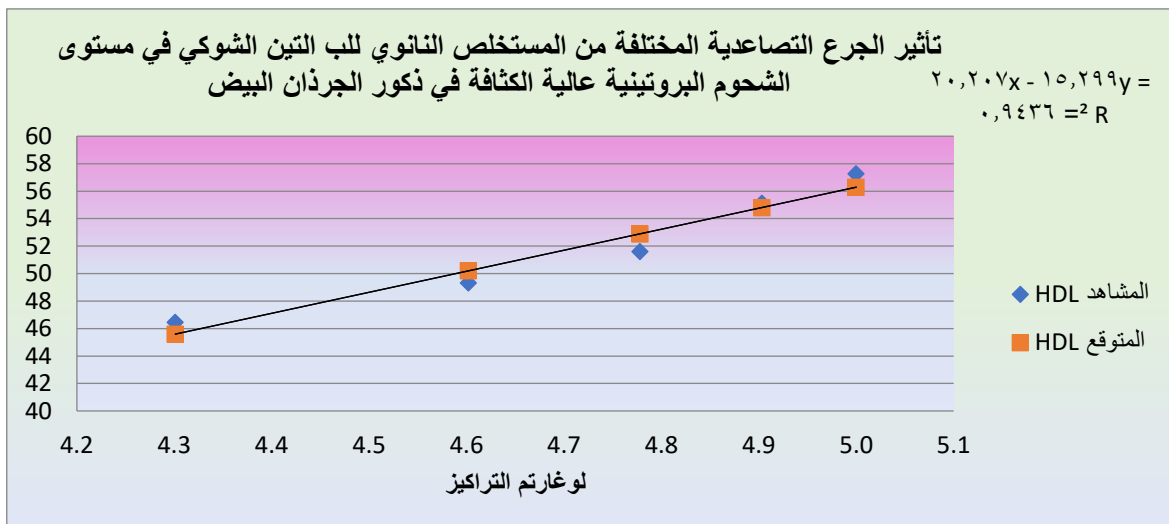
يوضح الشكل (4-10) وجود علاقة عكسية بين الجرعة التصاعدية المختلفة لمستخلص لب التين الشوكي ومعدل مستوى الكوليسترول الكلي، وجد ان الجرعة المؤثرة النصفية من خلال المعادلة الخطية قد بلغت 53.4 ملغم/كغم



شكل (4-10) تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي لللب التين الشوكي في مستويات الكوليسترول الكلي TC بعد 30 يوم $n=10$ ، $ED_{50} = (53.4 \text{ mg/kg})$

4.1.1.3.4 تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة من المستخلص النانوي لللب ثمار التين الشوكي في مستوى الدهون البروتينية عالية الكثافة HDL في مصل ذكور الجرذان البيض

يلاحظ من الشكل (4-11) وجود علاقة طردية بين المستخلص النانوي لللب التين الشوكي ومعدل مستوى البروتينات عالية الكثافة، وقد وجد ان الجرعة المؤثرة النصفية لمستخلص لب التين الشوكي تساوي 60.41 ملغم/كغم

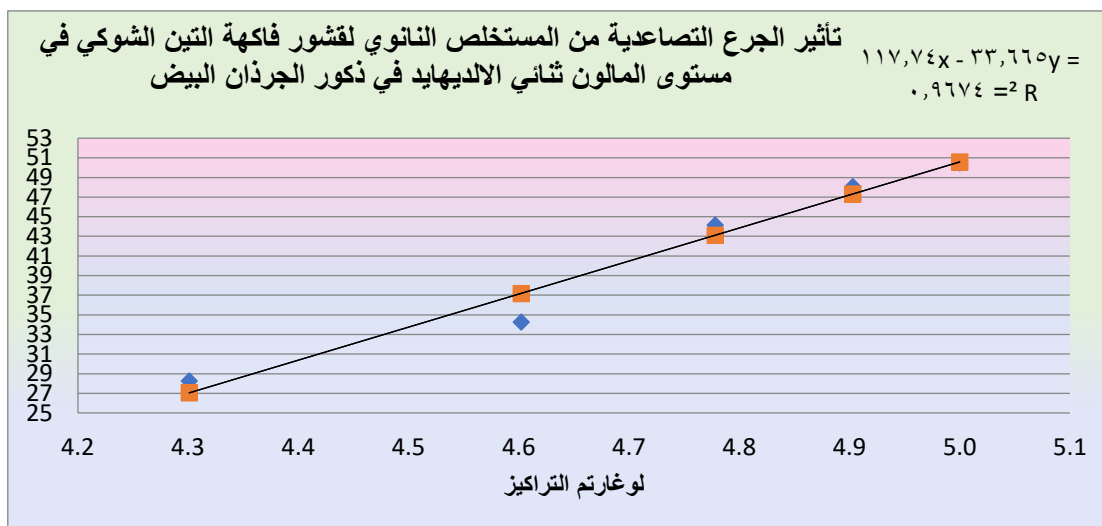


شكل (4-11) تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي للّب التين الشوكي في مستويات الدهون البروتينيّة عالية الكثافة HDL بعد 30 يوم $n=10$ ، $ED_{50} = (60.41 \text{ mg/kg})$ ومن خلال حساب قيم الجرعة المؤثرة النصفية للمعايير الاربعة السابقة (TC ، GSH ، MDA ، HDL) تم حساب الجرعة المؤثرة النصفية الكلية للمستخلص النانوي للّب ثمار التين الشوكي اذ بلغت 54.1 ملغم / كغم

2.1.3.4 تحديد الجرعة المؤثرة النصفية للمستخلص النانوي لقشور ثمار التين الشوكي

1.2.1.3.4 تأثير الجرعة التصاعديّة المختلفة من المستخلص النانوي لقشور ثمار التين الشوكي في مستوى المألون ثنائي الديهايد MDA في مصل ذكور الجرذان البيض

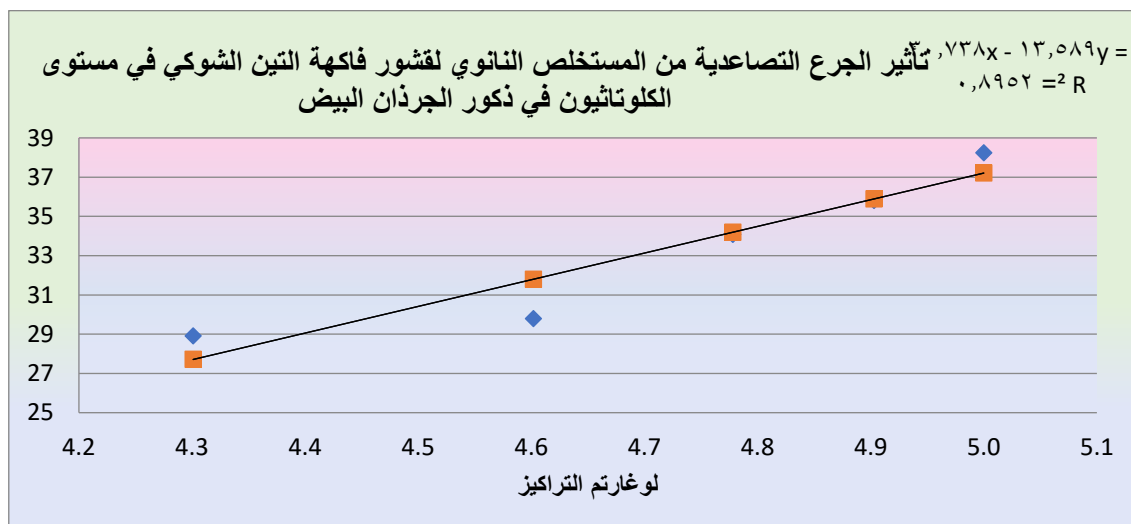
يوضح الشكل (4-12) وجود علاقة خطية عكسية ما بين المستخلص النانوي لقشور التين الشوكي ومستوى المألون ثنائي الديهايد، كما ووجد ان مقدار الجرعة النصفية المؤثرة لمألون ثنائي الديهايد قد بلغت 48.54 ملغم/كغم



شكل (4-12) تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي لقشور التين الشوكي في مستويات المألون ثنائي الديهايد MDA بعد 30 يوم $n=10$ ، $ED_{50} = (48.54 \text{ mg/kg})$

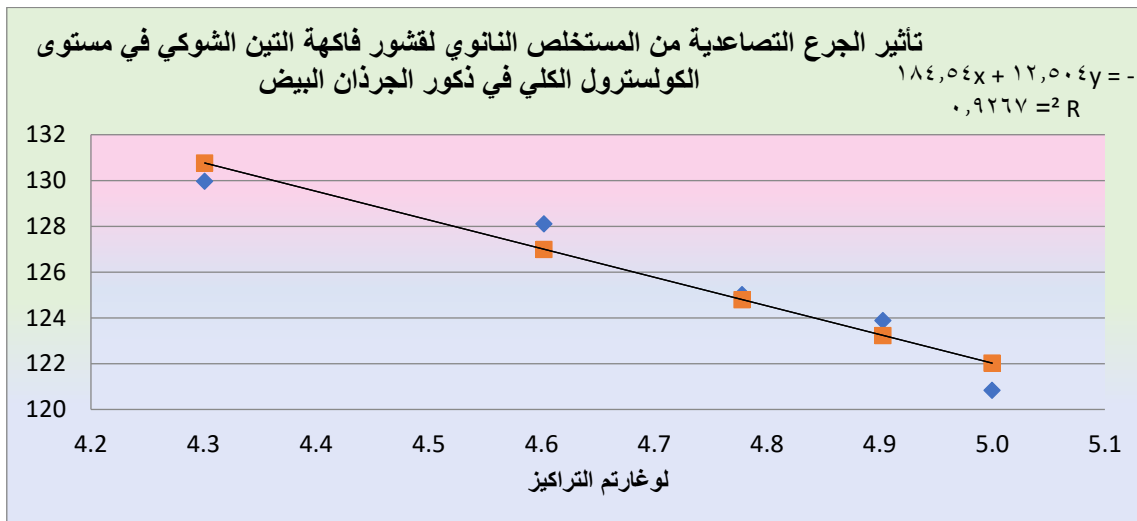
2.2.1.3.4 تأثير الجرعة التصاعديّة المختلفة من المستخلص النانوي لقشور ثمار التين الشوكي في مستوى الكلوتاثيون في مصل ذكور الجرذان البيض

يلاحظ من الشكل (4-13) وجود علاقة طردية بين الجرعة التصاعديّة للمستخلص النانوي لقشور التين الشوكي ومستوى الجلوتاثيون في المصل، وقد وجد ان الجرعة المؤثرة النصفية بلغت 53.9 ملغم/كغم



شكل (4-13) تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي لقشور التين الشوكي في مستويات الكلوتاثيون GSH بعد 30 يوم $n=10$ ، $ED_{50} = (53.9 \text{ mg/kg})$

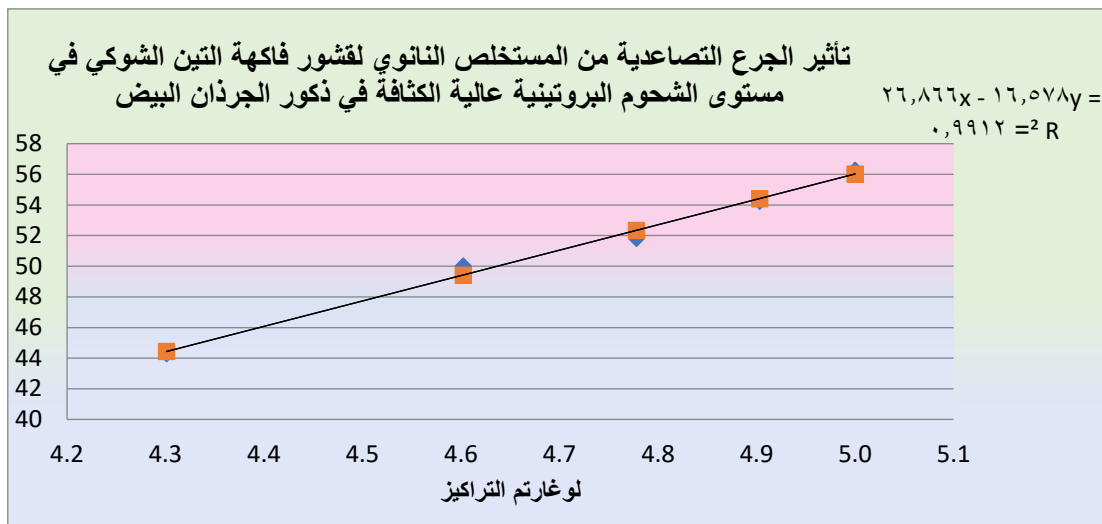
3.2.1.3.4 تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة من المستخلص النانوي لقشور ثمار التين الشوكي في مستوى الكوليسترول الكلي TC في مصل ذكور الجرذان البيض
يوضح الشكل (4-14) وجود علاقة عكسية بين الجرعة التصاعدية المختلفة لمستخلص قشور التين الشوكي ومعدل مستوى الكوليسترول الكلي، وجد ان الجرعة المؤثرة النصفية من خلال المعادلة الخطية قد بلغت 52.48 ملغم/كغم



شكل (4-14) تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي لقشور التين الشوكي في مستويات الكوليسترول الكلي TC بعد 30 يوم $n=10$ ، $ED_{50} = (52.48 \text{ mg/kg})$

4.2.1.3.4 تأثير الجرعة التصاعدية المختلفة من المستخلص النانوي لقشور ثمار التين الشوكي في مستوى الدهون البروتينية عالية الكثافة HDL في مصل ذكور الجرذان البيض

نلاحظ من الشكل (4-15) وجود علاقة طردية بين المستخلص النانوي لقشور التين الشوكي ومعدل مستوى البروتينات عالية الكثافة، فقد وجد ان الجرعة المؤثرة النصفية لمستخلص قشور التين الشوكي قد بلغت 45.76 ملغم/كغم



شكل (4-15) تأثير الجرعة المختلفة من المستخلص النانوي لقشور التين الشوكي في مستويات

الدهون البروتينية عالية الكثافة HDL بعد 30 يوم $n=10$ ، $ED_{50} = (45.76 \text{ mg/kg})$

ومن خلال حساب قيم الجرعة المؤثرة النصفية للمعايير الأربعة السابقة (MDA ، GSH ، TC

وHDL) تم حساب الجرعة المؤثرة النصفية الكلية للمستخلص النانوي لقشور ثمار التين الشوكي

اذ بلغت 50.17 ملغم / كغم

4.4 التجربة الثانية Experiment 2

1.4.4 تأثير مادة ثيوأسييتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين

الشوكي على أنزيمات الكبد والبيليروبين الكلي

1.1.4.4 التغيرات في مستوى أنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) phosphatase Alkaline

أظهرت نتائج الدراسة في الجدول (3-4) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى

إنزيم ALP في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة

السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. في حين كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في

مستويات الإنزيم في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة

السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 والتي جُرعت بالمستخلص الكحولي للّب

والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة

بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في مستويات الإنزيم مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G4, G3 وكذلك بين المجموعتين G6, G5 ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G4, G3) و (G6, G5). وعلى الرغم من هذا الانخفاض في مستويات الإنزيم إلا أنه لم يصل إلى ما هو عليه في مجموعة السيطرة السالبة G1 عدا G6.

2.1.4.4 التغيرات في مستوى إنزيم الأسبارتات أمينوترانسفيراز (AST)

بينت نتائج هذه الدراسة من الجدول (3-4) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى إنزيم AST في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات الإنزيم في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جرعت بالمستخلص الكحولي للّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاض معنوي ($P \geq 0.05$) في مستويات الإنزيم مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G4, G3 وكذلك بين المجموعتين G6, G5 ، ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G4, G3) و (G6, G5). وعلى الرغم من هذا الانخفاض في مستويات الإنزيم، إلا أنه لم يصل إلى ما هو عليه في مجموعة السيطرة السالبة G1 ، عدا المجموعة G6.

3.1.4.4 التغيرات في مستوى إنزيم الألانين أمينوترانسفيراز (ALT)

أوضحت نتائج الدراسة من الجدول (3-4) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى إنزيم ALT في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. بينما كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات الإنزيم في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جرعت فموياً بالمستخلص الكحولي للّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في مستويات الإنزيم مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G4, G3 وكذلك بين المجموعتين G6, G5 ، ولكن توجد

فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G4,G3) و (G6,G5) وعلى الرغم من هذا الانخفاض في مستويات الإنزيم، إلا أنه لم يصل إلى ما هو عليه في مجموعة السيطرة السالبة. G1 عدا (G6,G5).

4.1.4.4 التغيرات في معدل مستوى البيليروبين الكلي (mg/dl) (T-BIL)

أظهرت نتائج الجدول (3-4) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى البيليروبين الكلي (T-BIL) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. بينما كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات البيليروبين الكلي في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي للَب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للَب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في مستويات البيليروبين مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G4,G3 وكذلك بين المجموعتين G6,G5 ، ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G4,G3) و (G6,G5) وعلى الرغم من هذا الانخفاض في مستويات البيليروبين، إلا أنه لم يصل إلى ما هو عليه في مجموعة السيطرة السالبة. G1 عدا (G6,G5).

جدول رقم (3-4) تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على مستويات انزيمات الكبد والبيليروبين الكلي في مصل ذكور الجرذان البيض

المعايير	المجاميع	ALP(U/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	T-BIL (mg/dl)
G1	مجموعة السيطرة سالبة	232.17 ± 3.94 D	130.17 ± 1.64 D	46.33 ± 2.44 C	0.166 ± 0.01 B
G2	مجموعة السيطرة موجبة (mg/kg) (TAA 200)	510.83 ± 16.34 A	396.33 ± 16.04 A	98.66 ± 3.22 A	0.673 ± 0.05 A
G3	مجموعة المستخلص كحولي (اللب) TAA) + (100mg/kg) (200mg/kg)	290.17 ± 5.49 B	251.17 ± 0.83 B	66.83 ± 2.65 B	0.25 ± 0.01 C
G4	مجموعة المستخلص كحولي (القشرة) TAA) + (100mg/kg) (200mg/kg)	288.50 ± 5.64 B	245.50 ± 6.34 B	60.33 ± 2.45 B	0.203 ± 0.01 B
G5	مجموعة المستخلص النانوي (اللب) TAA) + (54mg/kg) (200mg/kg)	260.83 ± 2.82 C	200.83 ± 3.63 C	48.83 ± 2.66 C	0.171 ± 0.009 B
G6	مجموعة المستخلص النانوي (القشرة) TAA) + (50mg/kg) (200mg/kg)	254.07 ± 3.32 D	159.0 ± 18.18 D	47.66 ± 1.14 C	0.168 ± 0.01 B
L.S. D		22.496	29.953	7.2398	0.0715

المعدل ± الخطأ القياسي n=6

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية ($P < 0.05$)

2.4.4 تأثير مادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على وظائف الكلى

1.2.4.4 التغيرات في مستوى الكرياتينين ($\mu\text{mol/l}$) (Creatinine)

بينت نتائج الدراسة الحالية من الجدول (4-4) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى الكرياتينين Creatinine في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأية معاملة. في حين كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات الكرياتينين في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي

للَّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للَّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات الكرياتينين مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G4, G3 وكذلك بين المجموعتين G6, G5 ، ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G4, G3) و (G6, G5) على الرغم من الانخفاض مستويات الكرياتينين، فإنها لم تبلغ المستوى المسجَّل في مجموعة السيطرة السالبة G1 ، باستثناء المجموعتين G5 و G6.

2.2.4.4 التغيرات في معدل مستوى اليوريا (mmol/L) (Urea)

أوضحت نتائج الدراسة من الجدول (4-4) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى اليوريا (Urea) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. بينما كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات اليوريا في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جرعت بالمستخلص الكحولي للَّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للَّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات اليوريا مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. وبينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G4, G3 وكذلك بين المجموعتين G6, G5 ، ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G3) و (G6, G5, G4) على الرغم من انخفاض مستويات اليوريا، فإنها لم تبلغ المستوى المسجَّل في مجموعة السيطرة السالبة G1 ، باستثناء المجموعتين G5 و G6.

3.2.4.4 التغيرات في معدل مستوى الألبومين (g/dl) (Albumin)

أظهرت نتائج الدراسة الحالية الجدول (4-4) وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى الألبومين (Albumin) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. بينما كان هناك ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات الألبومين في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جرعت بالمستخلص الكحولي للَّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للَّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة ارتفاعاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات الألبومين مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ بينت النتائج عدم

وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G4,G3 وكذلك بين المجموعتين G5,G6 ، ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G4,G3) و (G6,G5)، شهدت المجموعتان G3 و G4 ارتفاعاً في مستويات الألبومين، إلا أن هذه المستويات لم ترتق إلى تلك المسجلة في مجموعة السيطرة السالبة G1 ، مع استثناء المجموعتين G5 و G6.

جدول رقم (4-4) تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على مستويات اليوريا والكرياتينين والالبومين في مصل ذكور الجرذان البيض.

المعايير	المجاميع	Albumin (g/dl)	Urea (mmol/L)	Creatinine $\mu\text{mol/l}$
G1 مجموعة السيطرة سالبة	5.75 ± 0.38 A	5.46 ± 0.17 C	37.83 ± 1.04 C	
G2 مجموعة السيطرة موجبة (mg/kg) (TAA 200)	2.58 ± 0.18 C	9.46 ± 0.26 A	81.00 ± 3.34 A	
G3 مجموعة المستخلص كحولي (اللب) TAA) + (100mg/kg) (200mg/kg)	4.03 ± 0.24 B	6.33 ± 0.19 B	50.66 ± 2.77 B	
G4 مجموعة المستخلص كحولي (القشرة) TAA) + (100mg/kg) (200mg/kg)	4.28 ± 0.19 B	6.05 ± 0.18 B	49.50 ± 1.96 B	
5G مجموعة المستخلص النانوي (اللب) TAA) + (54mg/kg) (200mg/kg)	5.36 ± 0.35 A	5.95 ± 0.17 BC	42.16 ± 1.01 C	
G6 مجموعة المستخلص النانوي (القشرة) TAA) + (50mg/kg) (200mg/kg)	5.63 ± 0.26 A	5.68 ± 0.08 C	41.66 ± 1.40 C	
L.S. D	0.8121	0.5411	6.111	

المعدل $\pm$ الخطأ القياسي n=6

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية ($P < 0.05$)

3.4.4 تأثير مادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على مؤشرات الاكسدة

1.3.4.4 التغيرات في معدل مستوى الكلوتاثيون المختزل (GSH)

بينت نتائج هذه الدراسة من الجدول (4-5) وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى الكلوتاثيون المختزل (GSH) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. بينما كان هناك ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات GSH في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي للّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة ارتفاعاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات GSH مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. كما بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G3, G4 وعدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G5, G6، وكذلك توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G3) و (G4, G5, G6) وعلى الرغم من هذا الارتفاع في مستويات GSH في المجموعتين G4 و G3، إلا أنها لم تصل إلى المستوى الموجود في مجموعة السيطرة السالبة G1، في المقابل وصلت مستويات GSH في المجموعتين G6 و G5 إلى مستوى مماثل لمجموعة السيطرة G1.

2.3.4.4 التغيرات في معدل مستوى المالون ثنائي الديهايد (MDA)

أوضحت نتائج الدراسة من الجدول (4-5) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى المالون ثنائي الديهايد (MDA) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. بينما كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات MDA في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي للّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات MDA مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. كما اظهرت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G3, G4 وكذلك بين المجموعتين G5, G6 ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G3) و (G4, G5, G6). وعلى الرغم من انخفاض مستويات MDA في المجموعة G3، إلا أنها لم تصل إلى مستوى مجموعة

السيطرة السالبة G1, في المقابل، لم تُظهر المجموعات G4 و G5 و G6 فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) في مستويات المألون ثنائي الديهايد (MDA) مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1.

3.3.4.4 التغيرات في معدل مستوى إنزيم السوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD)

أظهرت نتائج الدراسة الحالية من الجدول (4-5) وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى إنزيم السوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. بينما كان هناك ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات SOD في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي للّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة ارتفاعاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات SOD مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2, كما بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G3, G4 وكذلك بين المجموعتين G5, G6, ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G3, G4) و (G5, G6) وعلى الرغم من انخفاض مستويات MDA في المجموعة G3, G4, إلا أنها لم تصل إلى مستوى مجموعة السيطرة السالبة G1, في المقابل، لم تُظهر المجموعات G5 و G6 فروقات معنوية ($P \leq 0.05$) في مستويات إنزيم السوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD) مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1.

4.3.4.4 التغيرات في معدل مستوى إنزيم الساييتوكروم اوكسيديز (COX) (U/ml)

أوضحت نتائج الدراسة الحالية من الجدول (4-5) وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى إنزيم الساييتوكروم اوكسيديز (COX) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. بينما كان هناك ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات COX في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. كما سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي للّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة ارتفاعاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات COX مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G3, G4 وكذلك بين المجموعتين G5, G6, ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G3, G4) و (G5, G6). وعلى

الرغم من انخفاض مستويات COX في المجموعة G3, G4, في المقابل، لم تُظهر المجموعات G5 و G6 فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) في مستويات COX مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1.

جدول رقم (4-5) تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على مستويات مضادات الاكسدة (COX, SOD, GSH, MDA) في مصل ذكور الجرذان البيض.

المعايير	المجاميع			
COX (U/ml)	SOD(mg/dl)	MDA(mg/dl)	GSH(mg/dl)	
220.81 ± 0.80 A	64.16 ± 3.66 A	0.335 ± 0.01 C	17.03 ± 0.20 A	G1 مجموعة السيطرة سالبة
165.68 ± 6.44 C	31.33 ± 3.07 C	0.871 ± 0.05 A	8.61 ± 0.73 C	G2 مجموعة السيطرة موجبة (mg/kg) (TAA 200)
206.85 ±1.05 B	54.16 ± 2.18 B	0.550 ±0.05 B	14.86 ± 0.21 B	G3 مجموعة المستخلص كحولي (اللب) TAA) + (100mg/kg) (200mg/kg)
210.65 ±1.68 B	55.83 ±2.08 B	0.401 ±0.02 C	15.35 ±0.35 B	G4 مجموعة المستخلص كحولي (القشرة) (100mg/kg) (TAA 200mg/kg)
214.98 ±4.04 AB	63.50 ±3.01 A	0.386 ±0.02 C	16.51 ±0.21 AB	G5 مجموعة المستخلص النانوي TAA) + (54mg/kg) (اللب) (200mg/kg)
218.51 ±0.46 AB	64.33 ±2.26 A	0.378 ±0.01 C	17.81 ±0.34 A	G6 مجموعة المستخلص النانوي TAA) + (50mg/kg) (القشرة) (200mg/kg)
9.3391	8.0164	0.1037	1.122	L.S. D

المعدل ± الخطأ القياسي n=6

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية $P \leq 0.05$

4.4.4 تأثير مادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على الوسائط الالتهابية

1.4.4.4 التغيرات في مستوى عامل نخر الورم ألفا (TNF- α)

أظهرت نتائج الدراسة من الجدول (4-6) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى عامل نخر الورم ألفا (TNF- α) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. بينما كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات TNF- α في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي لللب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي لللب والمجموعة G6 التي جُرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات TNF- α مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. كما بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G3, G4 وكذلك بين المجموعتين G5, G6، ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G3, G4) و (G5, G6)، وعلى الرغم من انخفاض مستويات TNF- α في المجموعة G3, G4، إلا أنها لم تصل إلى مستوى مجموعة السيطرة السالبة G1، في المقابل، لم تُظهر المجموعات G5 و G6 فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) في مستويات TNF- α مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1.

2.4.4.4 التغيرات في معدل مستوى إنترلوكين-6 (IL-6)

أوضحت نتائج الدراسة من الجدول (4-6) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى إنترلوكين-6 (IL-6) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. بينما كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات IL-6 في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2، إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي لللب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي لللب والمجموعة G6 التي جُرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات IL-6 مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G3, G4 وكذلك بين المجموعتين G5, G6، ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G3, G4) و (G5, G6). وعلى الرغم من انخفاض مستويات IL-6 في المجموعة G3، إلا أنها لم تصل إلى مستوى مجموعة السيطرة السالبة G1، بينما لم تُظهر

المجموعات G4 و G5 و G6 فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) في مستويات IL-6 مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1.

3.4.4.4 التغيرات في معدل مستوى إنترلوكين-1 بيتا (IL-1 β)

أظهرت نتائج هذه الدراسة من الجدول (4-6) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى إنترلوكين-1 بيتا (IL-1 β) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. بينما كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات IL-1 β في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. وسجلت نتائج المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي للّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات IL-1 β مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. وبينت نتائج الدراسة الحالية عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G4, G3 وكذلك بين المجموعتين G5, G6، ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G4, G3) و (G6, G5). وعلى الرغم من انخفاض مستويات IL-1 β في المجموعة G4, G3، إلا أنها لم تصل إلى مستوى مجموعة السيطرة السالبة G1، في المقابل، لم تُظهر المجموعات G5 و G6 فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) في مستويات IL-1 β مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1.

4.4.4.4 التغيرات في معدل مستوى بروتين الجذب الكيميائي للخلايا الوحيدة-1 (MCP-1)

أظهرت نتائج الجدول (4-6) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى بروتين الجذب الكيميائي للخلايا الوحيدة-1 (MCP-1) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. بينما كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات MCP-1 في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي للّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات MCP-1 مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2، إذ بينت النتائج وجود فروقات معنوية ($P \leq 0.05$) بين المجموعتين G4, G3 وعدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G5, G6، وتوجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G3) و .

(G6, G5, G4) في المقابل، لم تُظهر المجموعات G6, G5, G4 فروقات معنوية ($P \leq 0.05$) في مستويات MCP-1 بالمقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1.

جدول رقم (4-6) تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على مستوى بعض الوسائط الالتهابية (IL-6, IL-1 β , MCP-1, TNF α) في مصل ذكور الجرذان البيض

MCP-1 (pg/ml)	IL-1 β (ng/L)	IL-6 (pg/ml)	TNF α (ng/ml)	المعايير المجاميع
45.95 ± 1.37 C	87.61 ± 1.64 C	35.15 ± 0.60 C	3.06 ± 0.16 C	G1 مجموعة السيطرة سالبة
93.55 ± 4.79 A	144.81 ± 2.29 A	58.11 ± 5.45 A	9.93 ± 0.31 A	G2 مجموعة السيطرة موجبة (mg/kg) (TAA 200)
60.65 ± 1.23 B	95.23 ± 2.00 B	42.81 ± 0.37 B	4.53 ± 0.08 B	G3 مجموعة المستخلص كحولي (اللب) TAA) + (100mg/kg) (200mg/kg)
52.30 ± 1.08 C	94.90 ± 1.32 B	40.13 ± 0.52 BC	4.13 ± 0.18 B	G4 مجموعة المستخلص كحولي (القشرة) TAA) + (100mg/kg) (200mg/kg)
47.86 ± 1.19 C	90.00 ± 1.37 C	37.73 ± 1.18 BC	3.31 ± 0.16 C	G5 مجموعة المستخلص النانوي (اللب) TAA) + (54mg/kg) (200mg/kg)
46.21 ± 2.51 C	88.01 ± 0.73 C	36.66 ± 0.43 BC	3.23 ± 0.08 C	G6 مجموعة المستخلص النانوي (القشرة) TAA) + (50mg/kg) (200mg/kg)
7.1	4.7418	6.683	0.5312	L.S. D

المعدل $\pm$ الخطأ القياسي n=6

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية ($P < 0.05$)

5.4.4 تأثير مادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على بعض المعايير الجزيئية

1.5.4.4 التغيرات في مستوى بروتين BCL-2

أظهرت نتائج الدراسة الحالية من الجدول (4-7) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى بروتين BCL2 في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة

السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. في حين كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات BCL2 في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. كما سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي للّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات BCL2 مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2, إذ بينت نتائج الدراسة الحالية عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G3, G4 وكذلك بين المجموعتين G5, G6, ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G4, G3) و (G6, G5). وعلى الرغم من انخفاض مستويات BCL2 في المجموعة G4, G3, إلا أنها لم تصل إلى مستوى مجموعة السيطرة السالبة G1, في المقابل, لم تُظهر المجموعات G5 و G6 فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) في مستويات IL-6 مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1.

2.5.4.4 التغيرات في مستوى كاسباس-3 (Caspase-3)

أوضحت نتائج الجدول (4-7) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى كاسباس-3 (Caspase-3) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. على حين كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات Caspase-3 في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية للمجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي للّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في مستويات Caspase-3 مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G3, G4 وكذلك بين المجموعتين G5, G6, ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G4, G3) و (G6, G5). وعلى الرغم من انخفاض مستويات Caspase-3 في المجموعة G4, G3, إلا أنها لم تصل إلى مستوى مجموعة السيطرة السالبة G1, في المقابل, لم تُظهر المجموعات G5 و G6 فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) في مستويات Caspase-3 مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1.

3.5.4.4 التغيرات في مستوى عامل النمو المحول بيتا (TGF-β)

بينت نتائج الجدول (4-7) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى عامل النمو المحول بيتا (TGF-β) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. في حين كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات TGF-β في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. كما سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي للّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \geq 0.05$) في مستويات TGF-β مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G3, G4 وكذلك بين المجموعتين G5, G6، ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G4, G3) و (G6, G5). وعلى الرغم من انخفاض مستويات TGF-β في المجموعة G3، إلا أنها لم تصل إلى مستوى مجموعة السيطرة السالبة G1، في المقابل، لم تُظهر المجموعات G4, G5 و G6 فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) في مستويات TGF-β مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1.

4.5.4.4 التغيرات في معدل مستوى المستضد السرطاني المضغي (CEA) (ng/ml)

أوضحت نتائج الجدول (4-7) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى المستضد السرطاني المضغي (CEA) في مجموعة السيطرة الموجبة G2 المعاملة بمادة TAA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تتعرض لأي معاملة. على حين كان هناك انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات CEA في جميع المجاميع المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. إذ سجلت المجموعة الثالثة G3 التي جُرعت بالمستخلص الكحولي للّب والمجموعة الرابعة G4 المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة والمجموعة الخامسة G5 المعاملة بالمستخلص النانوي للّب والمجموعة G6 التي جرعت بالمستخلص النانوي للقشرة انخفاضاً معنوياً ($P \leq 0.05$) في مستويات CEA مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2. كذلك أظهرت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) بين المجموعتين G3, G4 وكذلك بين المجموعتين G5, G6، ولكن توجد فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين (G4, G3) و (G6, G5). وعلى الرغم من انخفاض مستويات CEA في المجموعة G3, G4، إلا أنها لم تصل إلى مستوى مجموعة السيطرة السالبة G1، في المقابل، لم تُظهر المجموعات G5 و G6 فروقات معنوية ($P \geq 0.05$) في مستويات CEA مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1.

جدول رقم (4-7) تأثير المستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على مستوى المؤشرات الجزيئية (BCL2, Caspase-3, TGF- β , CEA) في مصل ذكور الجرذان البيض

CEA (ng/ml)	TGF- β (ng/ ml)	Caspase-3 (ng/ml)	BCL2 (ng/ml)	المعايير المجاميع
1.190 ± 0.10 C	0.480 ± 0.06 C	5.98 ± 0.23 C	0.723 ± 0.02 C	G1 مجموعة السيطرة سالبة
8.963 ± 0.46 A	35.10 ± 3.90 A	15.90 ± 0.69 A	7.783 ± 0.35 A	G2 مجموعة السيطرة موجبة (mg/kg) (TAA 200)
2.296 ± 0.01 B	5.663 ± 0.12 B	7.58 ± 0.35 B	2.121 ± 0.02 B	G3 مجموعة المستخلص كحولي (اللب) TAA) + (100mg/kg) (200mg/kg)
2.333 ± 0.03 B	4.632 ± 0.11 CB	7.33 ± 0.33 B	1.801 ± 0.02 B	G4 مجموعة المستخلص كحولي (القشرة) TAA) + (100mg/kg) (200mg/kg)
1.261 ± 0.04 C	0.577 ± 0.12 C	6.25 ± 0.34 C	0.753 ± 0.02 C	5G مجموعة المستخلص النانوي (اللب) TAA) + (54mg/kg) (200mg/kg)
1.173 ± 0.04 C	0.523 ± 0.04 C	6.18 ± 0.25 C	0.745 ± 0.02 C	G3 مجموعة المستخلص النانوي (القشرة) TAA) + (50mg/kg) (200mg/kg)
0.5672	4.6087	1.1564	0.4291	L.S. D

المعدل $\pm$ الخطأ القياسي n=6

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية (P< 0.05)

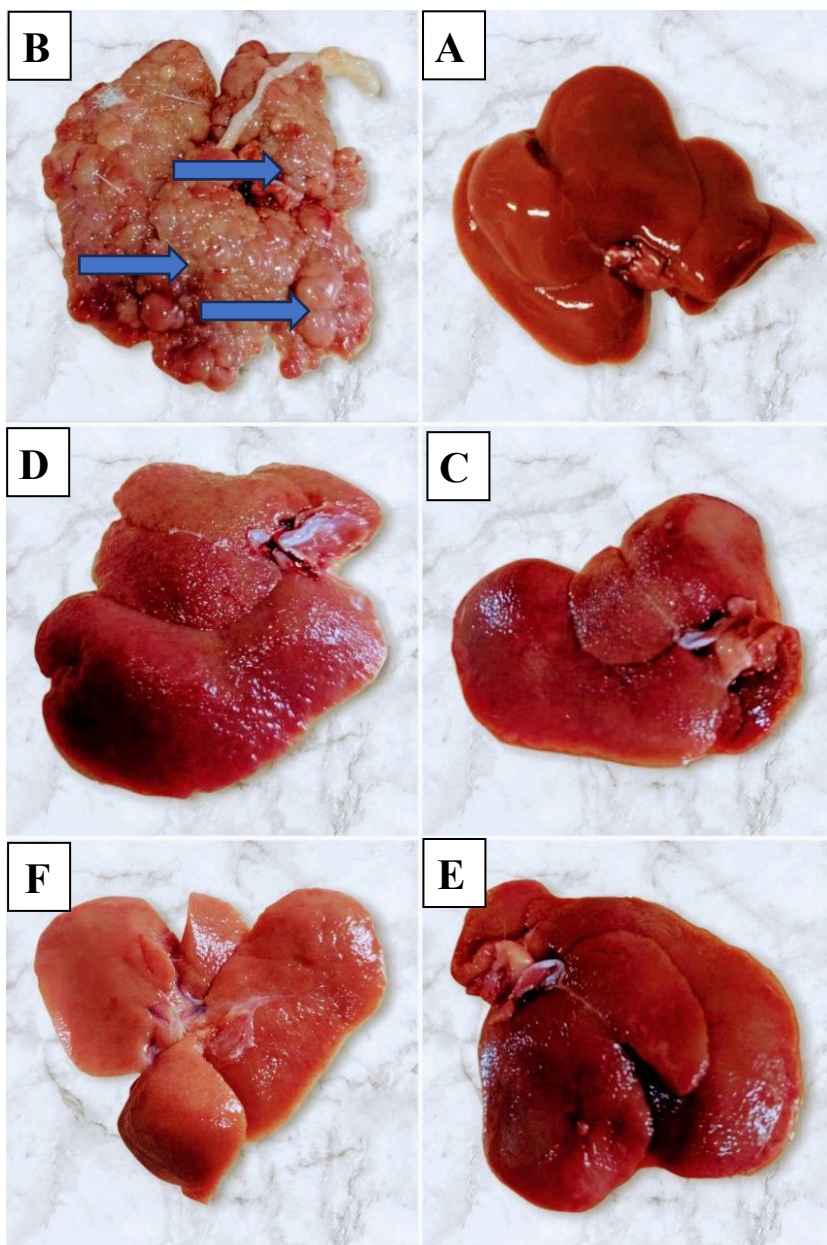
5.4 الدراسة النسجية Histological study

1.5.4 التغيرات العيانية Gross changes

1.1.5.4 التغيرات العيانية في الكبد Gross changes in the liver

تبين صورة (4-16) (A) مظهر عياني للكبد لذكور الجرذان البيض في مجموعة السيطرة ويُظهر مظهرًا طبيعيًا من إذ اللون والحجم والسطح الخارجي. في حين يلاحظ من الصورة (B) تأثير الحقن تحت الغشاء البريتوني بـ 200 ملغم / كغم من TAA ولمدة 14 أسبوع، ويُلاحظ ظهور

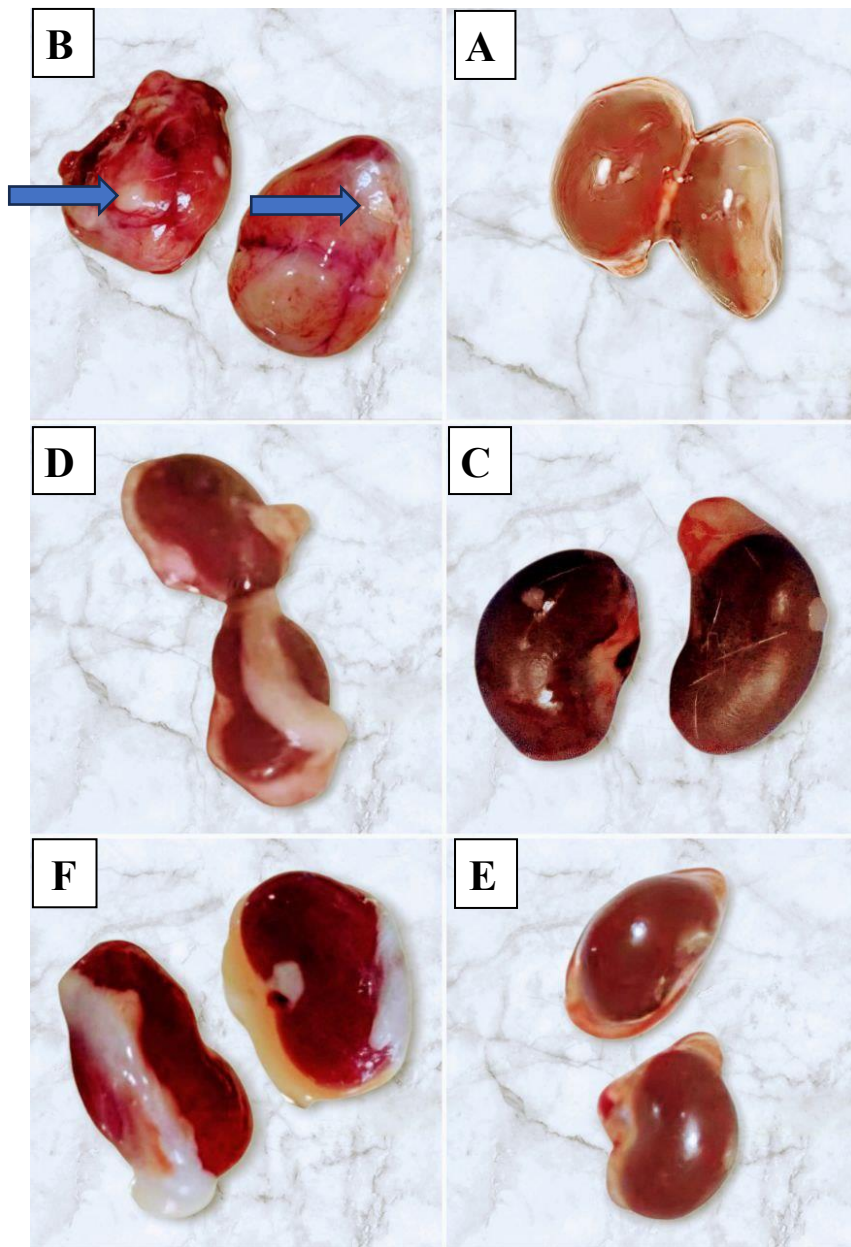
عقيدات ورمية واضحة مع تضخم الكبد وتشوه سطحه، كما يلاحظ من الصورة (C) تأثير التجريع الفموي بـ 100 ملغم / كغم من المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (اللب) مع المعاملة بـ 200 ملغم / كغم من TAA ولمدة 14 أسبوع ويظهر الكبد بمظهر طبيعي دون علامات مرضية واضحة. (D) تأثير التجريع الفموي بـ 100 ملغم / كغم من المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (القشرة) مع المعاملة بـ 200 ملغم / كغم من TAA ولمدة 14 أسبوع ويلاحظ ان الكبد يحافظ على مظهره الطبيعي دون أدلة عيانية على وجود ضرر أو إصابة. (E) تأثير التجريع الفموي بـ 54 ملغم / كغم من المستخلص النانوي لفاكهة التين الشوكي (اللب) مع المعاملة بـ 200 ملغم / كغم من TAA ولمدة 14 أسبوع ويبدو الكبد بحالة سليمة وخالٍ من أي تغيرات مرضية ملحوظة. (F) تأثير التجريع الفموي بـ 50 ملغم / كغم من المستخلص النانوي لفاكهة التين الشوكي (القشرة) مع المعاملة بـ 200 ملغم / كغم من TAA ولمدة 14 أسبوع ويلاحظ فيها المظهر الطبيعي للكبد ويظهر الكبد في هذه المجموعة (مجموعة المستخلص النانوي لقشرة فاكهة التين الشوكي) بأفضل مظهر بين المجموعات المعالجة، إذ يستعيد مظهره الطبيعي بصورة شبه كاملة، مما يدل على فعالية عالية للمستخلص النانوي في الوقاية من التغيرات المرضية التي يسببها TAA.



صورة (4-16) مظهر عياني للكبد لذكور الجرذان البيض (A) مجموعة السيطرة ويُظهر مظهرًا طبيعيًا من إذ اللون والحجم والسطح الخارجي. (B) تأثير الحقن تحت الغشاء البريتوني بـ 200 ملغم/كغم من TAA ولمدة 14 اسبوع، ويُلاحظ ظهور عقيدات ورمية واضحة (—————) مع تضخم الكبد وتشوه سطحه، (C) تأثير التجريع الفموي بـ 100 ملغم/كغم من المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (اللب) مع المعاملة بـ 200 ملغم/كغم من TAA ولمدة 14 اسبوع ويظهر الكبد بمظهر طبيعي دون علامات مرضية واضحة. (D) تأثير التجريع الفموي بـ 100 ملغم / كغم من المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (القشرة) مع المعاملة بـ 200 ملغم/كغم من TAA ولمدة 14 اسبوع ويلاحظ ان الكبد محافظ على مظهره الطبيعي دون أدلة عيانية على وجود ضرر أو إصابة. (E) تأثير التجريع الفموي بـ 54 ملغم/كغم من المستخلص النانوي لفاكهة التين الشوكي (اللب) مع المعاملة بـ 200 ملغم/كغم من TAA ولمدة 14 اسبوع ويبدو الكبد سليما وخالٍ من أي تغيرات مرضية ملحوظة. (F) تأثير التجريع الفموي بـ 50 ملغم/كغم من المستخلص النانوي لفاكهة التين الشوكي (القشرة) مع المعاملة بـ 200 ملغم / كغم من TAA ولمدة 14 اسبوع ويلاحظ فيها المظهر الطبيعي للكبد.

2.1.5.4 التغيرات العيانية في الكلى Gross changes in the kidney

تبين صورة (4-17) (A) مظهر عياني للكلى لذكور الجرذان البيض في مجموعة السيطرة، ويُظهر مظهرًا طبيعيًا من إذ اللون والحجم والسطح الخارجي. في حين يلاحظ من الصورة (B) تأثير الحقن تحت الغشاء البريتوني بـ 200 ملغم / كغم من TAA ولمدة 14 أسبوع، ويُلاحظ ظهور عقيدات ورمية واضحة مع تضخم الكلى وتشوه السطح، كما يلاحظ من الصورة (C) تأثير التجريع الفموي بـ 100 ملغم / كغم من المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (اللب) مع المعاملة بـ 200 ملغم / كغم من TAA ولمدة 14 أسبوع ويظهر الكلى بمظهر طبيعي دون علامات مرضية واضحة. (D) تأثير التجريع الفموي بـ 100 ملغم / كغم من المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (القشرة) مع المعاملة بـ 200 ملغم / كغم من TAA ، ولمدة 14 أسبوع ويلاحظ ان الكلى محافظة على مظهرها الطبيعي دون أدلة عيانية على وجود ضرر أو إصابة. (E) تأثير التجريع الفموي بـ 54 ملغم / كغم من المستخلص النانوي لفاكهة التين الشوكي (اللب) مع المعاملة بـ 200 ملغم / كغم من TAA ولمدة 14 أسبوع ويبدو الكلى بحالة سليمة وخالي من أي تغيرات مرضية ملحوظة. (F) تأثير التجريع الفموي بـ 50 ملغم / كغم من المستخلص النانوي لفاكهة التين الشوكي (القشرة) مع المعاملة بـ 200 ملغم / كغم من TAA ولمدة 14 أسبوع ويلاحظ فيها المظهر الطبيعي للكلى. ويظهر الكلى في هذه المجموعة (مجموعة المستخلص النانوي لقشرة فاكهة التين الشوكي) بأفضل مظهر بين المجموعات المعالجة، إذ تستعيد مظهرها الطبيعي بشكل شبه كامل، مما يدل على فعالية عالية للمستخلص النانوي في الوقاية من التغيرات المرضية التي يسببها TAA.



صورة (4-17) مظهر عياني لكلى ذكور الجرذان البيض (A) مجموعة السيطرة ويُظهر مظهرًا طبيعيًا من إذ اللون والحجم والسطح الخارجي. (B) تأثير الحقن تحت الغشاء البريتوني بـ 200 ملغم/كغم من TAA ولمدة 14 اسبوع، ويُلاحظ ظهور عقيدات ورمية واضحة (➡) مع تضخم الكلى وتشوه شكلها، (C) تأثير التجريع الفموي بـ 100 ملغم/كغم من المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (اللب) مع المعاملة بـ 200 ملغم/كغم من TAA ولمدة 14 اسبوع وتظهر الكلى بمظهر طبيعي دون علامات مرضية واضحة. (D) تأثير التجريع الفموي بـ 100 ملغم / كغم من المستخلص الكحولي لفاكهة التين الشوكي (القشرة) مع المعاملة بـ 200 ملغم/كغم من TAA ولمدة 14 اسبوع ويلاحظ ان الكلى محافظة على مظهرها الطبيعي دون أدلة عيانية على وجود ضرر أو إصابة. (E) تأثير التجريع الفموي بـ 54 ملغم/كغم من المستخلص النانوي لفاكهة التين الشوكي (اللب) مع المعاملة بـ 200 ملغم/كغم من TAA ولمدة 14 اسبوع ويبدو الكلى سليمة وخالية من أي تغيرات مرضية ملحوظة. (F) تأثير التجريع الفموي بـ 50 ملغم/كغم من المستخلص النانوي لفاكهة التين الشوكي (القشرة) مع المعاملة بـ 200 ملغم / كغم من TAA ولمدة 14 اسبوع ويلاحظ فيها المظهر الطبيعي للكلى.

2.5.4 التغيرات المجهرية

1.2.8.4 تأثير مادة Thioacetamide والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على نسيج الكبد

صورة رقم (4-18) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ المجموعة السيطرة يلاحظ وجود الوريد المركزي وانتظام الحبال الكبدية مع وجود الجيبانيات وخلايا الكبد وانويتها.

صورة رقم (4 - 19) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها احتقان وتوسع في الوريد المركزي وارتشاح الخلايا الالتهابية حوله مع عدم انتظام شديد في الحبال الكبدية مع تنخر الخلايا وحدث تغييرات تنكسية واضحة في نسيج الكبد واحتقان وتوسع الجيبانيات

صورة رقم (4 - 20) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها ضهور عقيدات ورمية كبيرة وارتشاح الخلايا الالتهابية مع تنخر الخلايا واحتقان دموي مع تليف الحبال الكبدية.

صورة رقم (4 - 21) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها ضهور عقيدات ورمية كبيرة وارتشاح شديد للخلايا الالتهابية واحتقان وتوسع الجيبانيات.

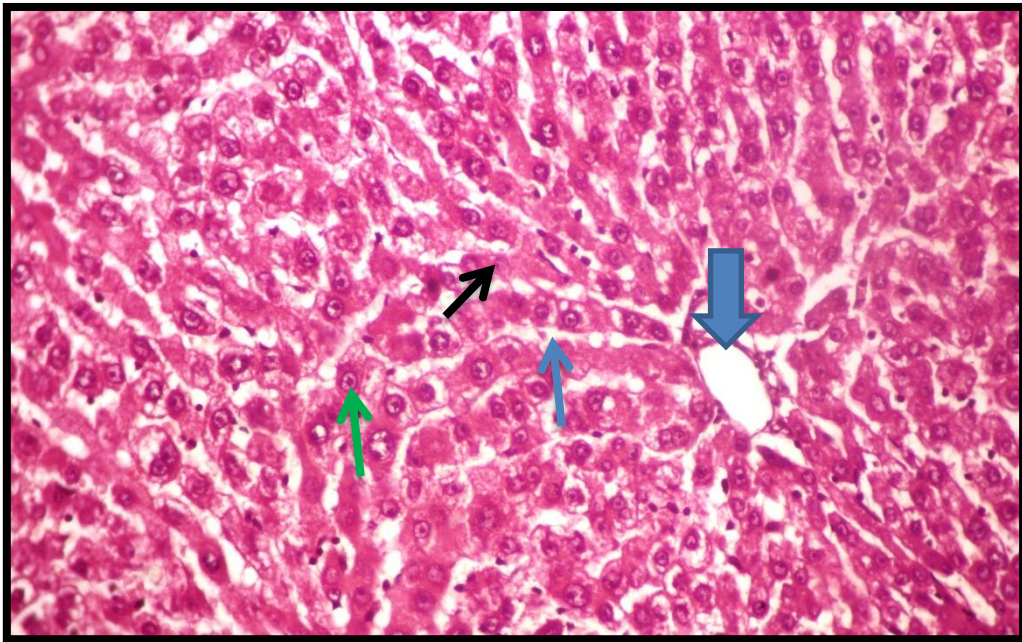
صورة رقم (4 - 22) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها ارتشاح شديد للخلايا الالتهابية مع تغيرات تنكسية للخلايا واحتقان وتوسع الجيبانيات وتنخر خلايا الكبد.

صورة رقم (4-23) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لللب لفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها احتقان الوريد المركزي الطبيعي وانتظام الحبال الكبدية مع خلايا الكبد وانويتها

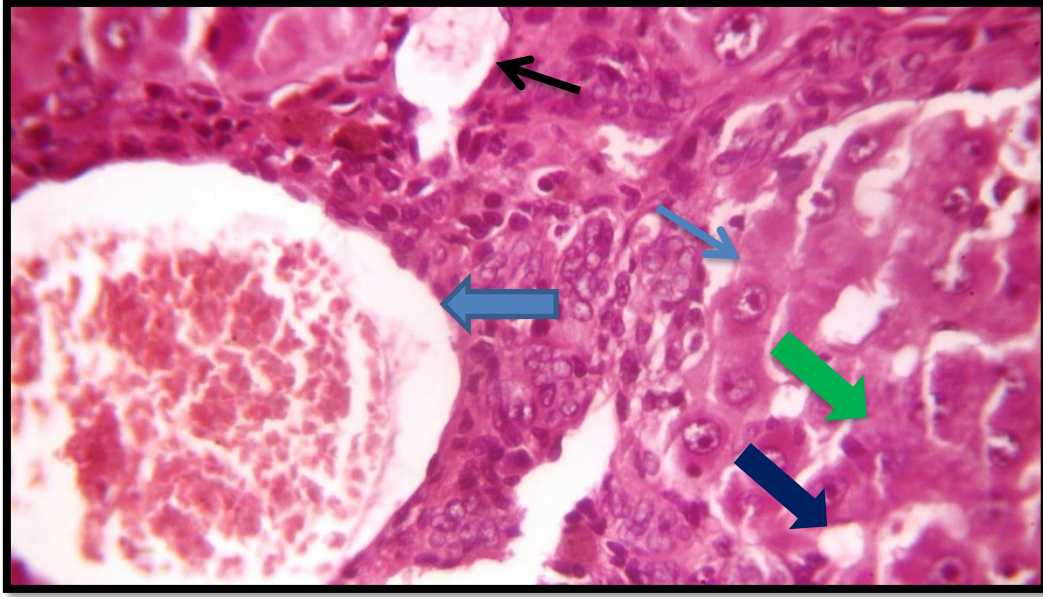
صورة رقم (4-24) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي للقشرة لفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها احتقان الوريد المركزي وانتظام الحبال الكبدية مع خلايا الكبد وانويتها مع ارتشاح الخلايا الالتهابية.

صورة رقم (4-25) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لللب الفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 54 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها ان النسيج أقرب للطبيعي مع الوريد المركزي والمظهر الطبيعي للخلايا الكبدية مع ارتشاح الخلايا الالتهابية.

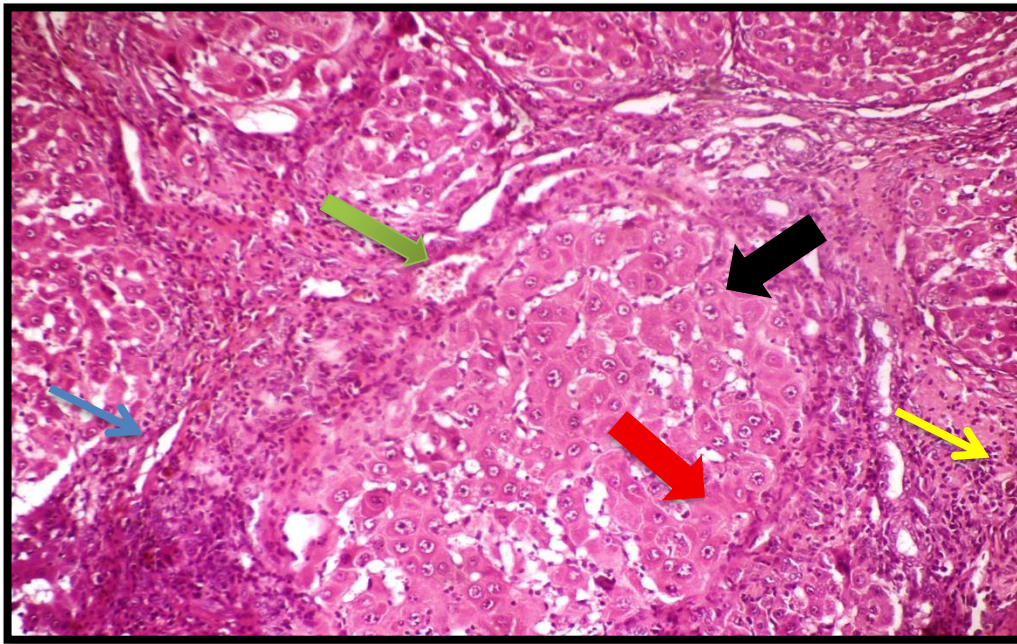
صورة رقم (4-26) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لقشرة الفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 50 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها ان النسيج أقرب للطبيعي مع الوريد المركزي الطبيعي وإعادة انتظام الحبال الكبدية مع وضوح خلايا الكبد وانويتها.



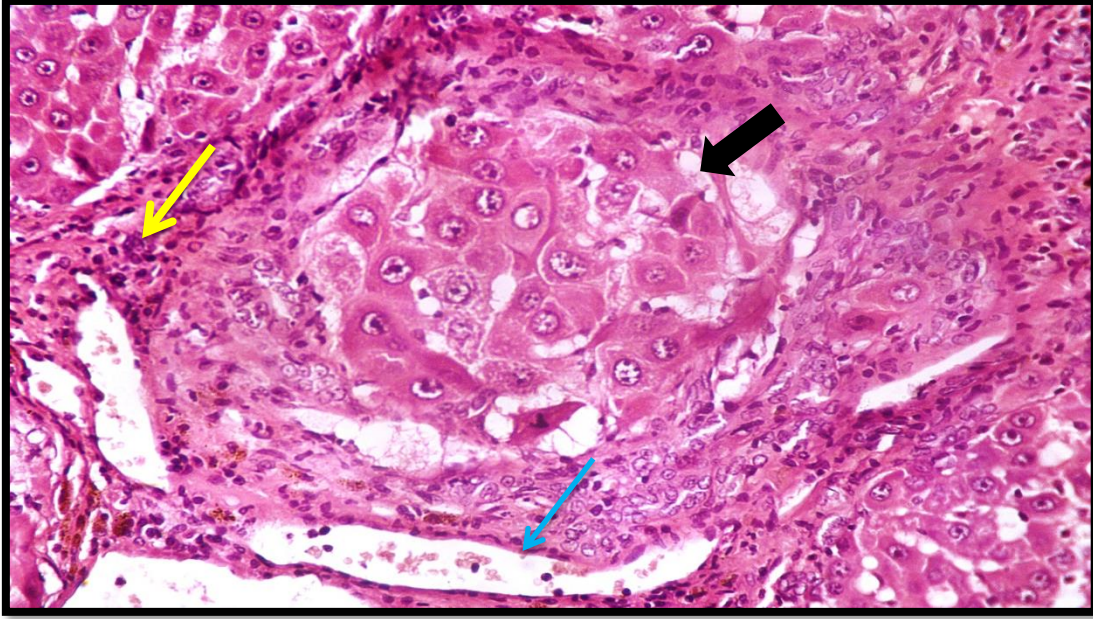
صورة (4-18) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ المجموعة السيطرة يلاحظ وجود الوريد المركزي (←) وانتظام الحبال الكبدية (←) مع وجود الجيبانيات (←) وخلايا الكبد وانويتها (←). (H and E 200X).



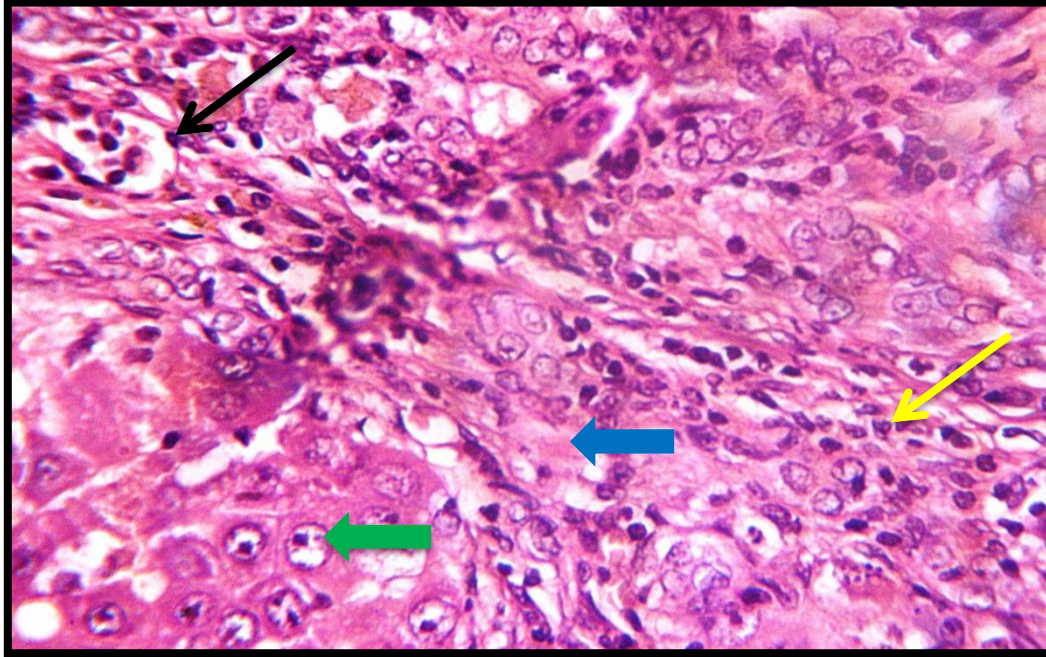
صورة (4- 19) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم/كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها احتقان وتوسع في الوريد المركزي وارتشاح الخلايا الالتهابية حوله (←) مع عدم انتظام شديد في الحبال الكبدية (←) مع تنخر الخلايا (←) وحدوث تغييرات تنكسية واضحة في نسيج الكبد (←) واحتقان وتوسع الجيبانيات (←) (H and E 400X)



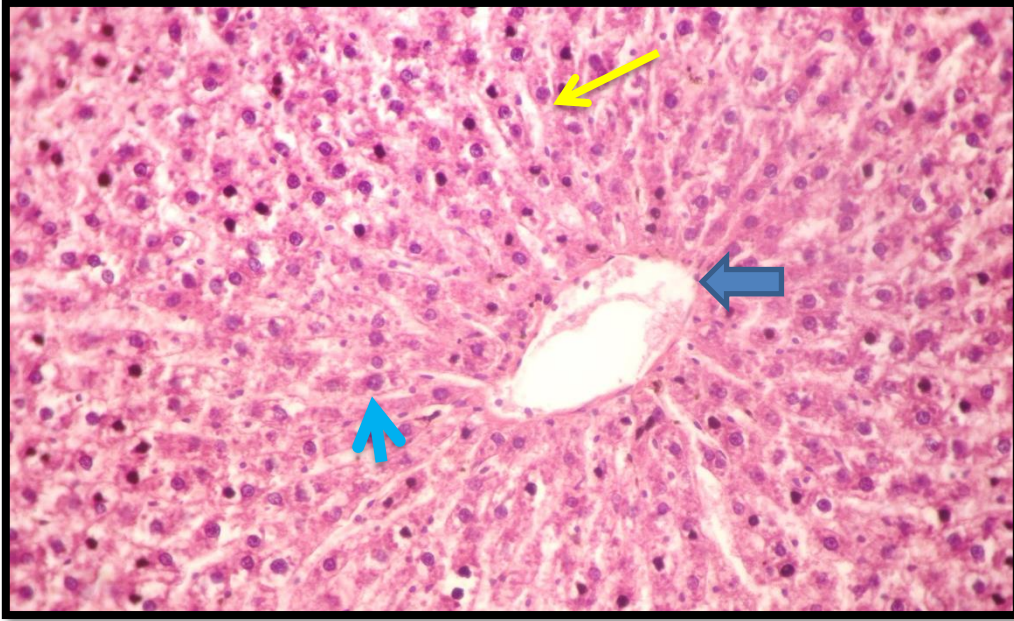
صورة (4 - 20) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها ظهور عقيدات ورمية كبيرة (←) وارتشاح الخلايا الالتهابية (←) مع تنخر الخلايا (←) واحتقان دموي (←) مع تليف الحبال الكبدية (←) (H and E 200X)



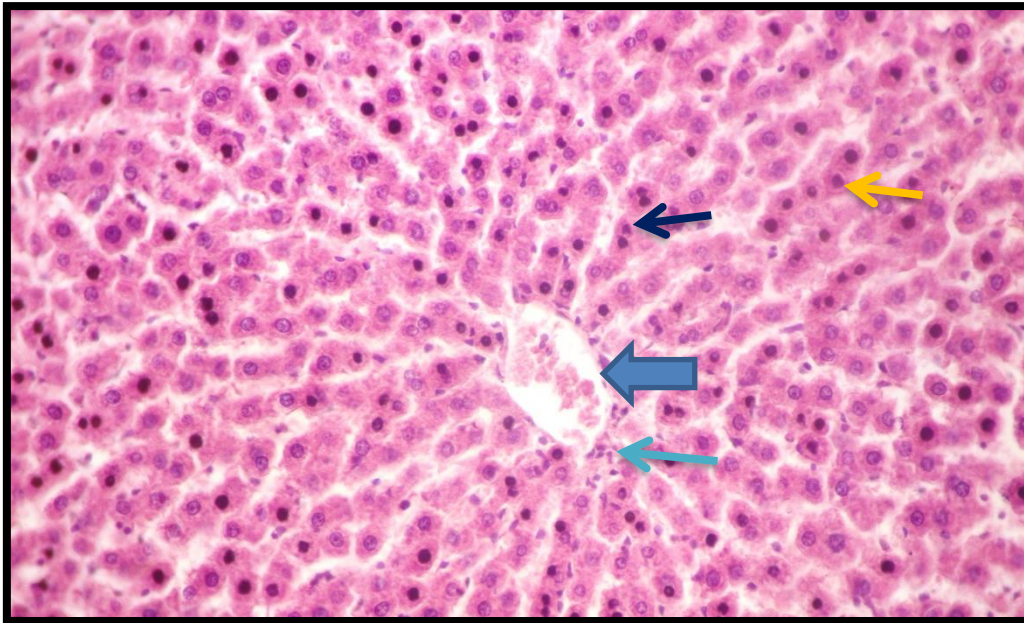
صورة (4 -21)مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها ظهور عقيدات ورمية كبيرة (←) وارتشاح للخلايا الالتهابية (←) واحتقان وتوسع الجيبانيات (←) (H and E 200X)



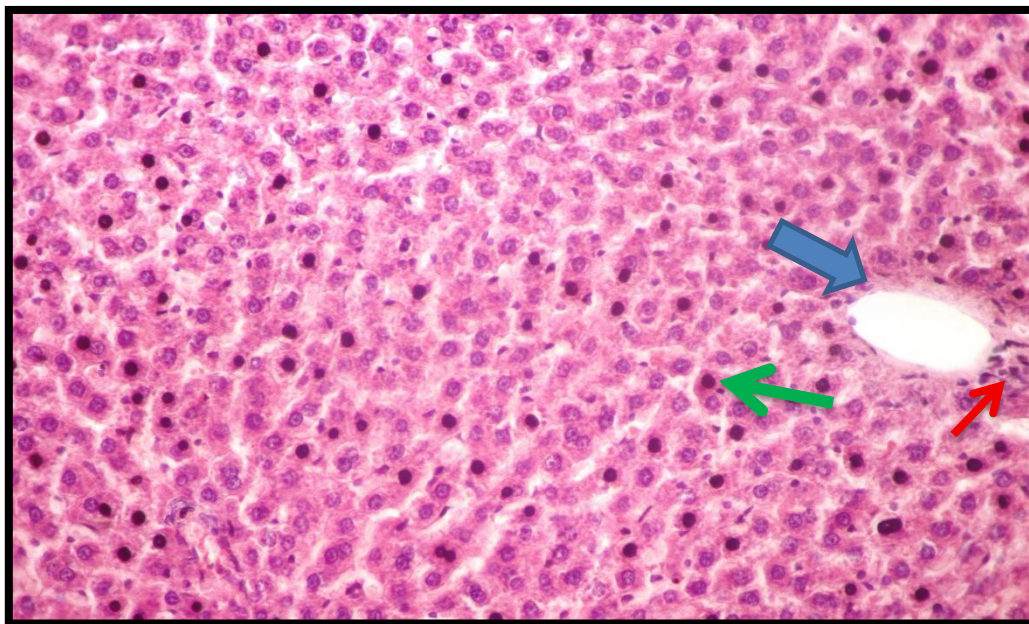
صورة (4 -22)مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يلاحظ فيها ارتشاح للخلايا الالتهابية (←) مع تغيرات تنكسية للخلايا (←) واحتقان وتوسع الجيبانيات (←) وتنخر خلايا الكبد (←) (HandE 400X).



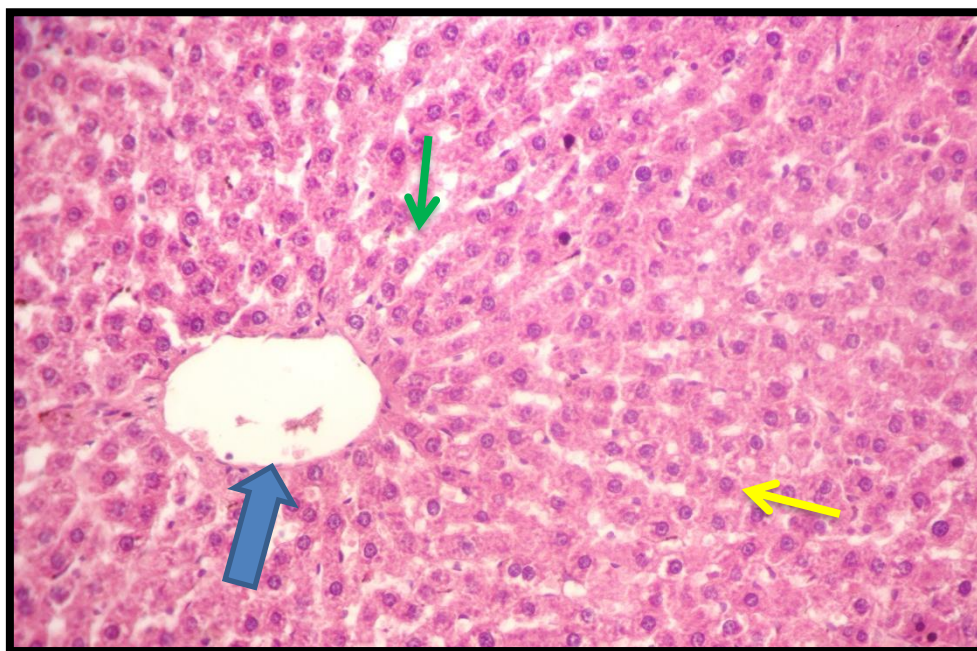
صورة (4-23) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لقشرة فاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم مع يظهر فيها احتقان الوريد المركزي () وانتظام الحبال الكبدية () مع خلايا الكبد وانويتها () (HandE 200X).



صورة (4-24) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لللب فاكهة *Opuntia ficus Indica* بتركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم مع يظهر فيها احتقان الوريد المركزي () وانتظام الحبال الكبدية () مع خلايا الكبد وانويتها () مع ارتشاح الخلايا الالتهابية () (HandE 200X).



صورة (4-25) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لللب الفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 54 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها ان النسيج أقرب للطبيعي مع الوريد المركزي (←) والمظهر الطبيعي للخلايا الكبدية (←) مع ارتشاح الخلايا الالتهابية (←) (HandE 200X)



صورة (4-26) مقطع عرضي من نسيج كبد الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لقشرة الفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 50 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها ان النسيج أقرب للطبيعي مع الوريد المركزي الطبيعي (←) وإعادة انتظام الحبال الكبدية (←) مع وضوح خلايا الكبد وانويتها (←) (HandE 200X).

2.2.5.4 تأثير مادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي على نسيج الكلى

صورة رقم (4-27) مقطع عرضي من نسيج كلية ذكر الجرذ لمجموعة السيطرة السالبة يلاحظ وجود الكبيبة الطبيعية ومحفظة بومان وفسحة بومان مع النبيب الملتوي الداني والنبيب القاصي.

صورة رقم (4-28) مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ في المجموعة المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها ضمور الكبيبة وزيادة وفسحة بومان وتحطم في جدران النبيبات البولية، وانسلاخ ظهارتها المبطنة

صورة رقم (4-29) مقطع عرضي من نسيج كلية ذكر الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها حدوث تغييرات تنكسية واضحة للنبيبات البولية مع وجود احتقان الاوعية الدموية بين النبيبات الكلوية، وتحطم في جدران النبيبات البولية، وانسلاخ ظهارتها المبطنة وتنخر الخلايا

صورة رقم (4-30) مقطع عرضي من نسيج كلية ذكر الجرذ في المجموعة المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها حدوث تغييرات تنكسية واضحة للنبيبات البولية مع وجود احتقان الاوعية الدموية بين النبيبات الكلوية وتنخر الخلايا وارتشاح الخلايا الالتهابية

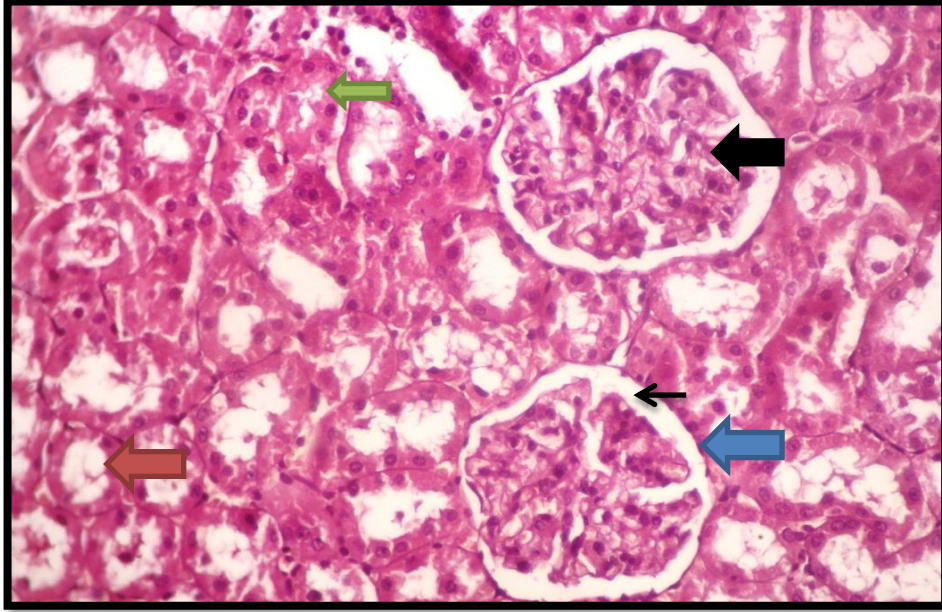
صورة رقم (4-31) مقطع عرضي من نسيج كلية ذكر الجرذ في المجموعة المعاملة المستخلص الكحولي للب الفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها الكبيبة ووجود محفظة بومان مع احتقان دموي ووجود نزف دموي

صورة رقم (4-32) مقطع عرضي من نسيج كلية ذكر الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لقشرة الفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها الكبيبة ووجود محفظة بومان مع احتقان دموي وفسحة بومان مع البنية الطبيعية للنبيبات البولية

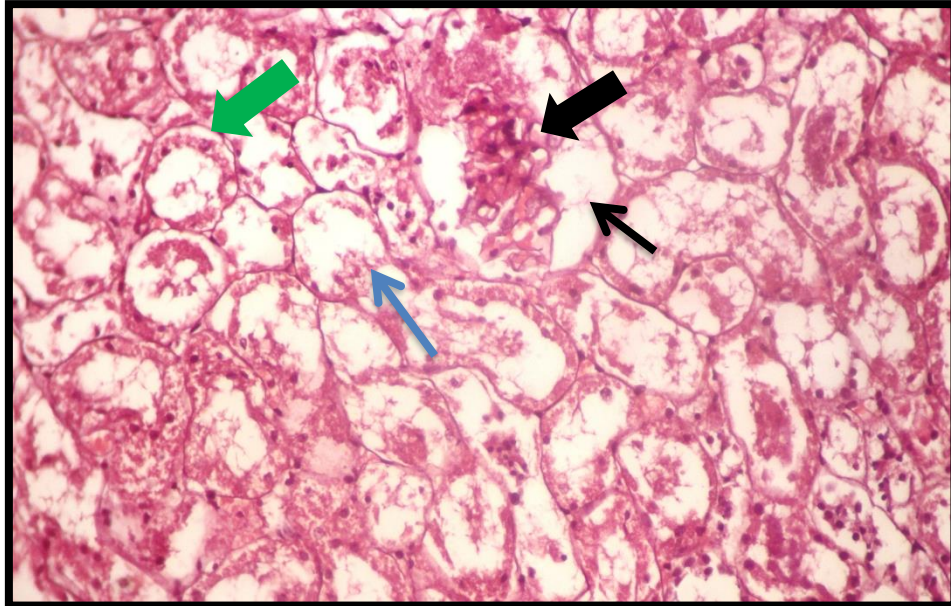
صورة رقم (4-33) مقطع عرضي من نسيج كلية ذكر الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي للب الفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 54 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها التركيب الطبيعي للكبيبة ، ووجود محفظة بومان مع البنية الطبيعية لبعض النبيبات البولية.

صورة رقم (4-34) مقطع عرضي من نسيج كلية ذكر الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي لقشرة الفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 50 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة

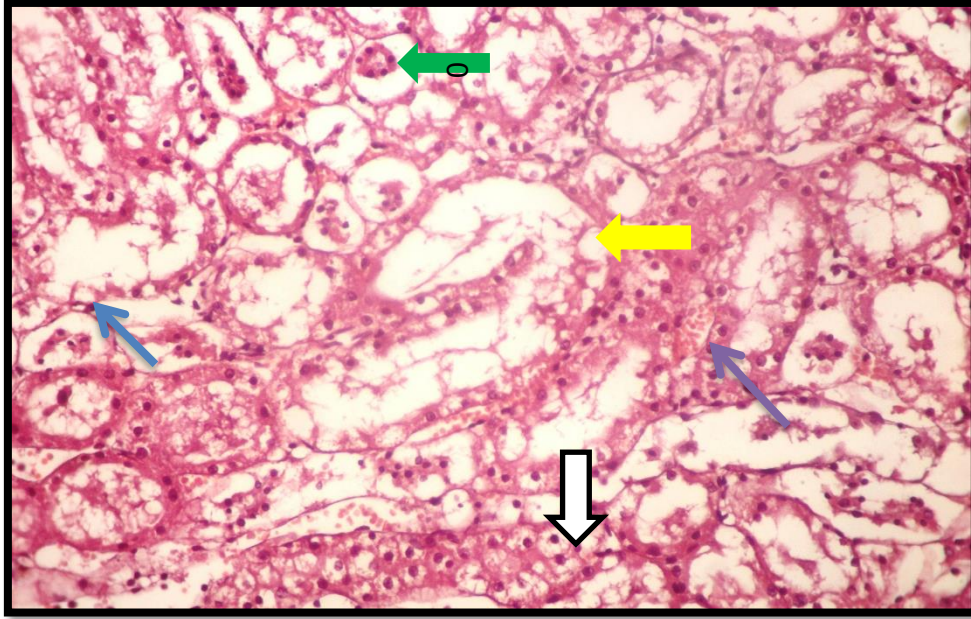
Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم لا يوجد ضرر واضح يلاحظ الكبيبة والنسيج أقرب للطبيعي ووجود محفظة بومان وفسحة بومان مع البنية الطبيعية للنيبيات البولية الداني والقاصي.



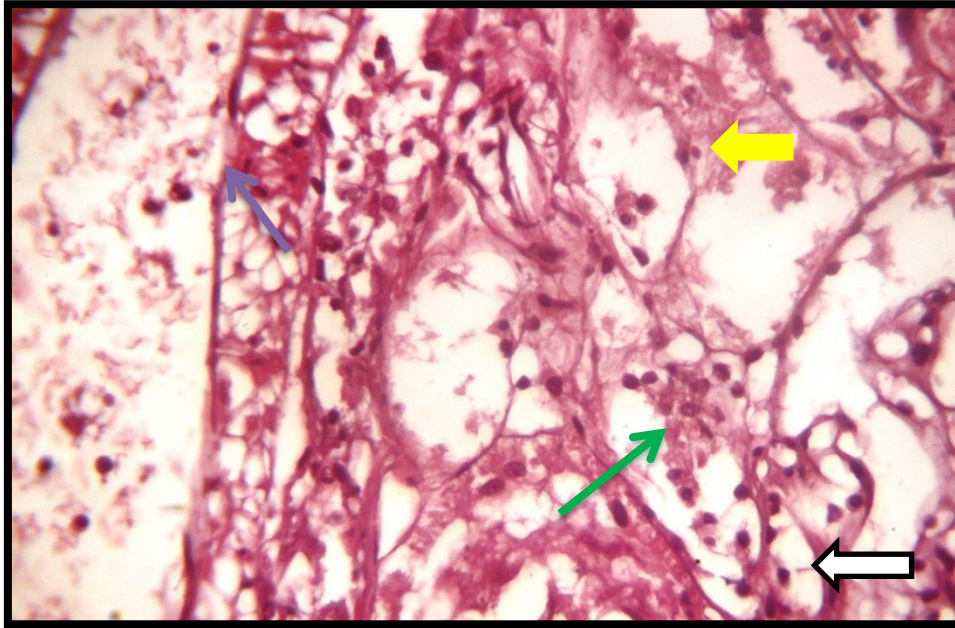
صورة (4-27) مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ لمجموعة السيطرة السالبة يلاحظ وجود الكبيبة الطبيعية (←) ومحفظة بومان (←) مع النبيب الملتوي الداني (←) والنبيب القاصي (←) وفسحة بومان (←) (H and E 200 X).



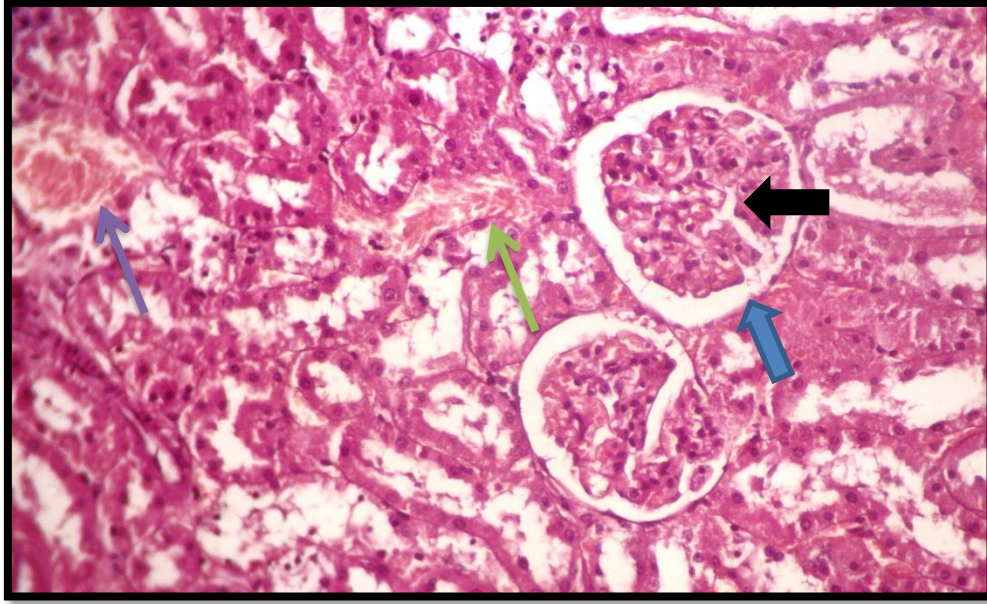
صورة (4-28) مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها ضмор الكبيبة (←) وزيادة وفسحة بومان (←) وتحطم في جدران النبيبات البولية (←) وانسلاخ ظهارتها المبطن (←) (H and E Stain 200X)



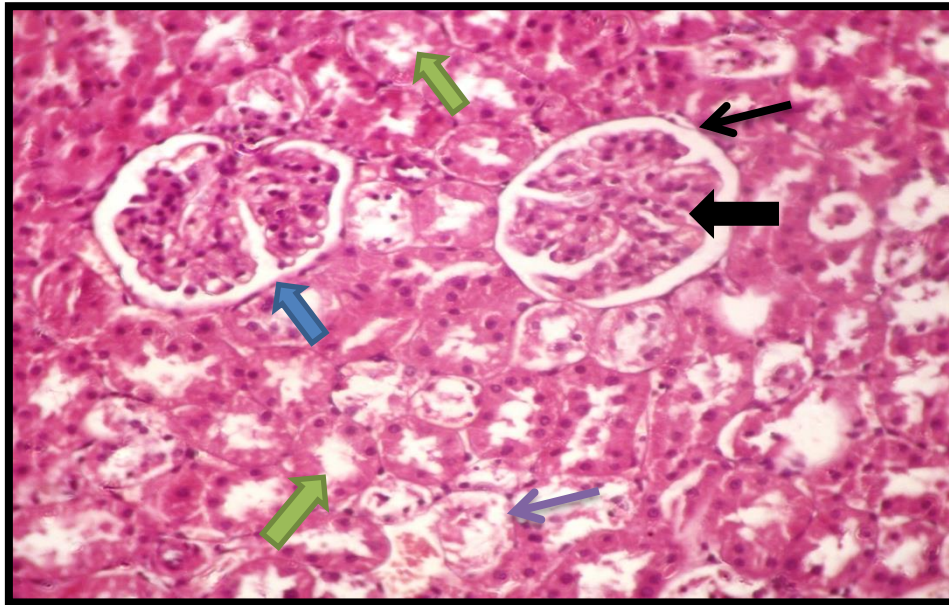
صورة (4- 29) مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها حدوث تغييرات تنكسية واضحة للنيبيات البولية (↔) مع وجود احتقان الاوعية الدموية بين النيبيات الكلوية (↔) وتحطم في جدران النيبيات البولية (↔) وانسلاخ ظهارتها المبطنة (↔) وتنخر الخلايا (↔) (H and E Stain 200X)



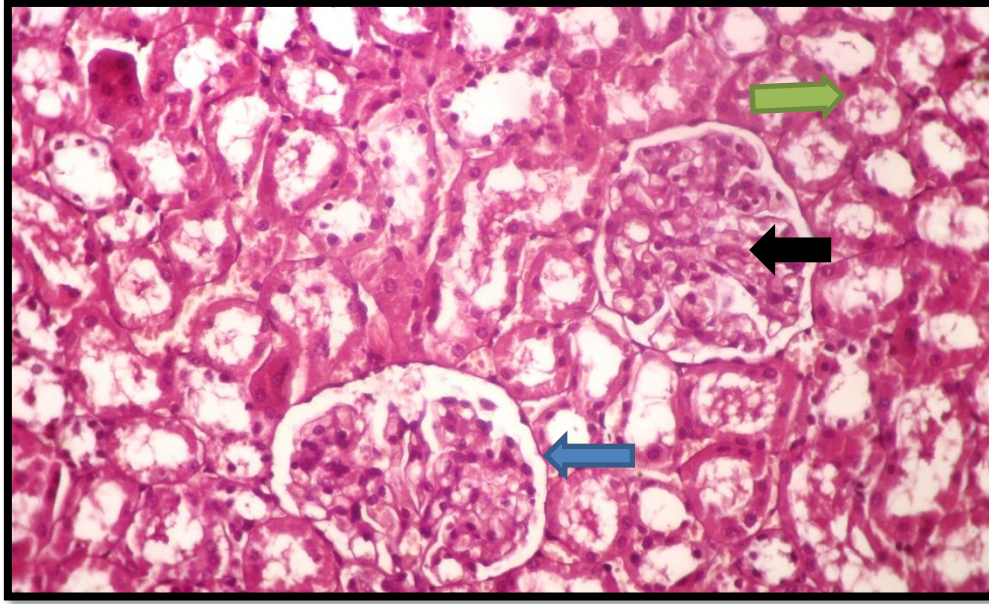
صورة (4- 30) مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ في المجموعة المعاملة بمادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها حدوث تغييرات تنكسية واضحة للنيبيات البولية (↔) مع وجود احتقان الاوعية الدموية بين النيبيات الكلوية (↔) وتنخر الخلايا (↔) وارتشاح الخلايا الالتهابية (↔) (H and E Stain 200X)



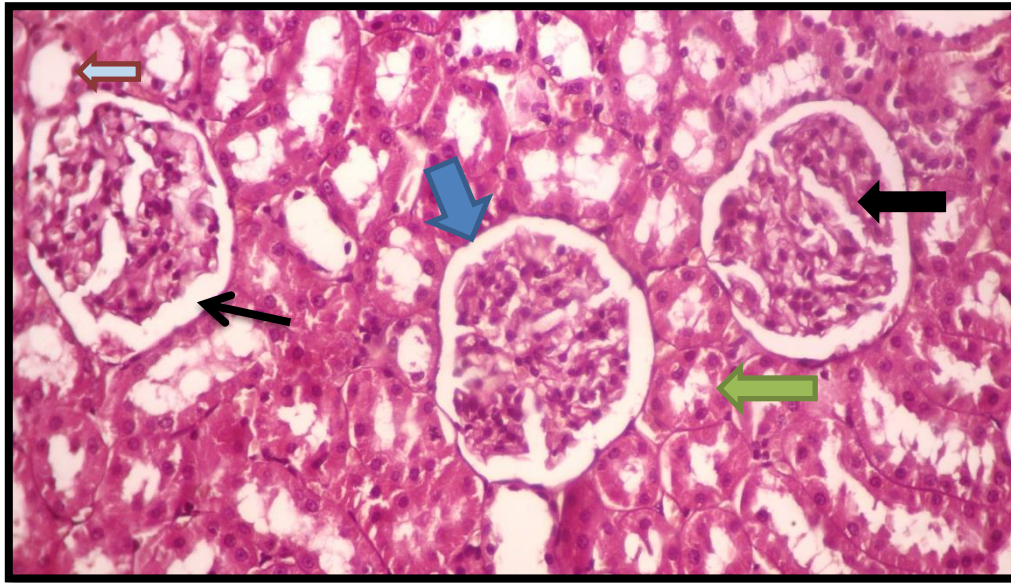
صورة (4-31) مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي للـ الفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها الكبيبة (←) ووجود محفظة بومان (←) مع احتقان دموي (←) ووجود نزف دموي (←) (H and E 200 X).



صورة (4-32) مقطع عرضي من نسيج كلية جرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص الكحولي لقشرة الفاكهة *Opuntia ficus-indica* بتركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم مع يظهر فيها الكبيبة (←) ووجود محفظة بومان (←) مع احتقان دموي (←) وفسحة بومان (←) مع البنية الطبيعية للنيبيات البولية (←) (H and E 200 X).



صورة (4-33) مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي للـ الفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 54 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يظهر فيها التركيب الطبيعي للكبيبة (←) ووجود محفظة بومان (←) مع البنية الطبيعية لبعض النبيبات البولية (←) (H and E 200 X)



صورة (4-34) مقطع عرضي من نسيج كلية الجرذ في المجموعة المعاملة بالمستخلص النانوي للـ الفاكهة *Opuntia ficus indica* بتركيز 50 ملغم / كغم من وزن الجسم ومادة Thioacetamide بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم، يلاحظ عدم وجود ضرر واضح كما ان الكبيبة والنسيج أقرب للطبيعي (←) ووجود محفظة بومان (←) وفسحة بومان (←) مع البنية الطبيعية للنبيبات البولية الداني (←) والقاصي (←) (H and E Stain 200X)



الفصل الخامس

المناقشة

Discussion

5. المناقشة Discussion

1.5 تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لللب وقشرة فاكهة التين الشوكي على إنزيمات الكبد (ALP, ALT, AST) والبيليروبين الكلي T-BIL

أظهرت نتائج هذه الدراسة أن المعاملة بمادة TAA أدى إلى ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستويات إنزيمات الكبد (ALP, ALT, AST) وهذا يتفق مع نتائج دراسة (Ali *et al.*, 2024; Radwan *et al.*, 2023; Ali and Datusalia, 2024). قد يعود ارتفاع مستويات إنزيمات الكبد بعد التعرض لمادة (TAA) إلى عدة آليات سُمّية مترابطة تؤثر على سلامة ووظيفة الخلايا الكبدية كما يُعد الإجهاد التأكسدي أحد الأسباب الرئيسة لهذا الارتفاع، إذ يؤدي TAA إلى زيادة إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، مما يسبب زناخة الدهون الغشائية وتلف الأغشية الخلوية، مما يزيد من نفاذيتها ويسمح بتسرب الإنزيمات إلى مجرى الدم (Ezhilarasan, 2023). كذلك يتسبب TAA في انهيار أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة مثل الكلوتاثيون (GSH)، مما يجعل الخلايا أكثر عرضة للتلف التأكسدي بالإضافة إلى ذلك فإن استقلاب TAA في الكبد بواسطة إنزيم (CYP2E1) الذي هو عضو في عائلة Cytochrome P450 التي تؤدي دورًا مهمًا في تحلل العديد من السموم التي تدخل الجسم (Sepehrinezhad *et al.*, 2021)، فينتج مشتقات سامة مثل TAO (S-oxide) و TASO₂ (S,S-dioxide)، والتي تعطل المسارات الحيوية المسؤولة عن تكاثر الخلايا وبقائها، مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات المألون ثنائي الديهايد (MDA)، وهو مؤشر على الإجهاد التأكسدي الشديد يؤدي ذلك إلى تحلل الأغشية الخلوية وتحرر الإنزيمات الكبدية في الدم. كما أن التلف الناجم عن الإجهاد التأكسدي يؤدي إلى تدمير الميتوكوندريا، واضطراب إنتاج الطاقة، وحدث طفرات في الحمض النووي (DNA Mutations)، مما يُحفز عمليات موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) والتتخر الكبدية (Necrosis)، ومن ثم إطلاق المزيد من الإنزيمات في مجرى الدم (Zhang and Xu, 2024). وكذلك، يحفز TAA تنشيط الخلايا النجمية الكبدية المسؤولة عن إنتاج الكولاجين، مما يؤدي إلى التليف الكبدية، إذ إن المراحل المتقدمة قد يتطور إلى تشمع الكبد (Cirrhosis)، مما يزيد من إجهاد الخلايا السليمة ويُفاقم ارتفاع مستويات الإنزيمات الكبدية (Ezhilarasan, 2023).

يعد ارتفاع مستوى البيليروبين في الدم مؤشرًا على خلل في وظيفة الكبد (Guerra Ruiz, *et al.*, 2021)، إذ أظهرت دراسة أن التعرض لمادة TAA يؤدي إلى تغيرات مرضية خطيرة في الكبد

مما يؤدي إلى تراكم البيليروبين (Megahed *et al.*, 2024). يحدث ذلك نتيجة عدة عوامل من أبرزها التسمم الكبدي والتليف الناتج عن هذه المادة، إذ يعد هذا المركب ساماً للكبد ويسبب تلفاً حاداً في الخلايا الكبدية، مما يعوق قدرتها على أداء وظائفها الطبيعية، بما في ذلك معالجة وإفراز البيليروبين كما يؤدي إلى تكوين ندبات ليفية تعيق تدفق الدم والصفراء داخل الكبد، مما يقلل من قدرة الكبد على التخلص من البيليروبين، فيرتفع مستواه في الدم بالإضافة إلى ذلك يتسبب ثيوأسيتاميد في تضرر الهيكل الخلوي للكبد وتسرب الإنزيمات وهو مؤشر على تضرر الخلايا الكبدية وعند تلف هذه الخلايا تفقد الأغشية الخلوية سلامتها مما يسمح بتسرب البيليروبين إلى الدم بدلاً من إفرازه في العصارة الصفراوية كما يؤدي الإجهاد التأكسدي دوراً رئيساً في هذه العملية إذ إن التعرض TAA يسبب إنتاج كميات كبيرة من الجذور الحرة (Reactive Oxygen Species - ROS)، التي تسبب تلفاً مباشراً لخلايا الكبد، مع انخفاض مستويات مضادات الأكسدة مثل الكلوتاثيون (GSH)، مما يزيد من تعرض خلايا الكبد للضرر ويقلل من قدرتها على تحويل وإخراج البيليروبين (Megahed *et al.*, 2024). علاوة على ذلك يؤدي التسمم الكبدي الناجم عن TAA إلى زيادة تحلل كريات الدم الحمراء، مما ينتج كميات كبيرة من البيليروبين غير المقترن (Unconjugated Bilirubin) الذي يحتاج إلى معالجة بواسطة الكبد ومع تضرر الكبد، يصبح غير قادر على التعامل مع هذه الكمية المتزايدة، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوياته في الدم (Ebhoon, *et al.*, 2023) كما يتسبب تليف الكبد الناتج عن ثيوأسيتاميد في اضطراب تدفق العصارة الصفراوية (الركود الصفراوي) إذ يؤدي إلى انسداد جزئي أو كلي في القنوات الصفراوية مما يمنع تصريف العصارة الصفراوية بشكل صحيح وبالتالي يتراكم البيليروبين في الدم بدلاً من طرحه مما يسبب ارتفاع مستوياته (El-Gendy *et al.*, 2021).

كما أظهرت الدراسة أن التجريع بالمستخلص الكحولي والنانوي للّب والقشرة من فاكهة التين الشوكي *Opuntia ficus-indica* أدى إلى انخفاض في مستويات إنزيمات الكبد، وهذا يتفق مع نتائج دراسة (Jo *et al.*, 2021; Ghanem *et al.*, 2023) ويُعرف نبات التين الشوكي باستخدامه الواسع في الغذاء والدواء، وقد أظهرت العديد من الدراسات فوائده الصحية، لا سيما فيما يتعلق بصحة الكبد وقدرتها على تقليل إنتاج السيتوكينات الالتهابية مثل $TNF-\alpha$ و IL-6، مما يؤدي إلى تقليل الالتهابات وتحسين سلامة الخلايا الكبدية وهذا التأثير كان له دور مهم في تخفيض مستويات إنزيمات الكبد ALT و AST في الدم (Besné-Eseverri *et al.*, 2023). يحتوي هذا النبات على مركبات نشطة بيولوجياً التي تؤدي دوراً هاماً في حماية الكبد من الأضرار الناتجة عن الإجهاد التأكسدي والالتهابات ومن بين هذه المركبات الفلافونويدات مثل الكيرسيتين والروتين، والتي تمتلك خصائص مضادة للأكسدة والالتهابات، مما يساعد في تقليل مستويات إنزيمات الكبد

المرتفعة وتحسين وظائفه كذلك، فإن البوليفينولات تسهم في تقليل الالتهابات وتعزيز مسارات إزالة السموم في الكبد (Wang *et al.*, 2023b). تعد مركبات البيتا لينات، الموجودة بوفرة في التين الشوكي وهي أصباغ نباتية تشمل البيتا كايانين والبيتا كسانثين، مضادات أكسدة قوية تساعد في تقليل الأكسدة الناجمة عن الجذور الحرة، مما يسهم في حماية الكبد من التلف التأكسدي (Hafeez *et al.*, 2024). بالإضافة إلى ذلك، تحتوي هذه الفاكهة على التانينات التي تقلل من الالتهابات والإجهاد التأكسدي في أنسجة الكبد، إلى جانب الكاروتينويدات مثل اللوتين والبيتا-كاروتين، والتي تساهم في تقليل زناخة الدهون وتعزيز دفاعات مضادات الأكسدة في الكبد كما أن الأحماض الدهنية مثل حمض اللينوليك وحمض الأوليك تساعد في الحفاظ على سلامة أغشية خلايا الكبد وتقليل الالتهابات، إلى جانب الصابونينات التي تمتلك خصائص وقائية للكبد وتساعد في إزالة السموم. أظهرت الدراسات أن مستخلصات التين الشوكي تؤثر بشكل إيجابي على تجديد خلايا الكبد وتحميه من التسمم الناجم عن المواد الكيميائية، وهذا أدى إلى تقليل مستويات إنزيمات الكبد (ALT، ALP، AST) وتحسين القدرة المضادة للأكسدة في المصل (Hafeez *et al.*, 2024). بالإضافة إلى ذلك، يحتوي التين الشوكي على فيتامين E وفيتامين C، وهما من مضادات الأكسدة القوية التي تقلل من الإجهاد التأكسدي من خلال كسح ومعادلة الجذور الحرة وحماية خلايا الكبد من التلف وكذلك تحد من الالتهاب الكبدي وأن استخدام هذه الفيتامينات يقلل من مستويات الإنزيمات الكبدية ويحسن الخصائص الكيميائية الحيوية للكبد، كما يساعد في تحسين التغيرات النسجية الناتجة عن الالتهابات وتراكم الدهون في الكبد (Jiang *et al.*, 2022). يُستخدم مستخلص التين الشوكي كعلاج داعم لحماية الكبد من الأمراض المزمنة مثل التهاب الكبد والتليف الكبدي وأمراض الكبد الناتجة عن السموم البيئية والاستهلاك المفرط للكحول كما أظهرت دراسة أنه يمكن أن يساهم في الوقاية من أمراض الكبد الدهنية غير الكحولية بفضل تأثيره المثبط لتراكم الدهون داخل الكبد من خلال تعزيز التعبير الجيني لإنزيمات مثل carnitine (CPT-1) وpalmitoyltransferase-1 (AOC) acyl-CoA oxidase، مما يدعم أكسدة الدهون ومنع تراكم الدهون الثلاثية في الكبد ويتم تحقيق ذلك من خلال تنشيط المستقبل المنظم بيروكسيسوم (PPAR-α) (Besné-Eseverri *et al.*, 2023) كما يُحسن من حساسية الأنسولين عبر زيادة فسفرة الركيزة 1 لمستقبل الأنسولين (IRS-1) وبروتين كيناز B (AKT) هذه التحسينات تقلل من مقاومة الأنسولين وتساعد على استقرار التوازن الأيضي للكبد (Morán-Ramos *et al.*, 2012).

كما أظهرت النتائج أن التجريع الفموي بالمستخلص الكحولي والنانوي لللب والقشرة من فاكهة التين الشوكي أدى إلى انخفاض في مستويات البيليروبين الكلي، وهذا يتفق مع نتائج دراسة

(Gutierrez et al., 2024; Hafeez et al., 2024)، فقد وجد أن مستخلص ثمرة التين الشوكي تحتوي على مضادات أكسدة قوية مثل البيتاينات، وفيتامين C ، والفينولات، والتي تعمل على تقليل إنتاج الجذور الحرة وإعادة التوازن التأكسدي في الكبد هذا التأثير يساهم في انخفاض مستويات البيليروبين الناتجة عن التلف التأكسدي (Gutierrez et al., 2024)، تُساهم المركبات الفعالة في التين الشوكي في تعزيز وظائف الكبد وحماية الخلايا الكبدية من التلف وهذا يدعم تجديد الخلايا الكبدية ويحسن من قدرتها على إفراز البيليروبين مما يؤدي إلى خفض مستوياته الكلية (Vadhvana et al., 2023). كما يحتوي النبات على البيتاينات وهي أصباغ نيتروجينية قابلة للذوبان في الماء ذات خصائص قوية مضادة للأكسدة والالتهابات وتتميز بتوافر حيوي أعلى من العديد من مضادات الأكسدة النباتية الأخرى (Martinez et al., 2024)، بالإضافة إلى ذلك تُعزز السكريات المتعددة الموجودة في التين الشوكي ووظائف الكبد وتُحفز إفراز الصفراء مما يُساعد في التخلص من البيليروبين (Aslam et al., 2022)، وهناك آليات متعددة على خفض مستويات البيليروبين من خلال فعالية المركبات النشطة الموجودة في الفاكهة بما في ذلك تحسين وظائف الكبد وتدفق الصفراء.

كما أوضح Hafeez وجماعته (2024) الذين أظهروا أن مستخلص التين الشوكي يزيد من إفراز الأحماض الصفراوية ويُحسن معايير وظائف الكبد ويعزز اقتران البيليروبين وإفرازه، كما وجد Giraldo-Silva وجماعته (2023) أن مستخلص التين الشوكي يقلل بشكل كبير من علامات الإجهاد التأكسدي في أنسجة الكبد مع استعادة مضادات الأكسدة الانزيمية إلى مستوياتها الطبيعية وبين Gutierrez وجماعته (2024) أن مستخلص التين الشوكي يثبط المسارات المحفزة للالتهابات مما يقلل من تلف الكبد الالتهابي الذي يمكن أن يضعف عملية التمثيل الغذائي للبيليروبين ويحمي خلايا الكبد من التلف.

2.5 تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي للّب وقشرة فاكهة التين الشوكي في مستويات اليوريا Urea والكرياتينين Creatinine والالبومين Albumin

أوضحت النتائج أن الحقن بمادة TAA أدى إلى ارتفاع معنوي في مستوى اليوريا والكرياتينين، وتسبب في انخفاض معنوي في معدل مستوى الالبومين وهذا يتفق مع نتائج (Ebhoon et al., 2024; Bashandy et al., 2022; Salem and Ismail, 2021)، وتُعد الكلى شديدة التأثر بالعديد من المركبات الكيميائية مما يؤدي إلى تغيرات في وظائفها الحيوية وفقًا لمدى الضرر الحاصل إذ يشير ارتفاع مستويات اليوريا والكرياتينين في المصل إلى ضعف في

الوظيفة الكلوية يؤدي الإجهاد التأكسدي دورًا رئيسًا في تطور أمراض الكلى من خلال تعزيز تلف النفرونات عبر نشاط جذور الأكسجين التفاعلية داخل الخلايا وخارجها (Zeghib and Boutlelis, 2021)، بالإضافة إلى ذلك قد يكون ارتفاع مستويات اليوريا والكرياتينين ناتجًا عن تغيرات في معدل الترشيح الكبيبي (GFR) وإعادة الامتصاص الأنبوبي وتدفق الدم الكلوي (Gounden *et al.*, 2024).

الثيوأسيتاميد TAA هو مادة سامة للكبد تُسبب تلفًا شديدًا في الكبد بما في ذلك النخر والتليف والتشمع يؤدي اختلال وظيفة الكبد إلى تأثير مباشر على وظيفة الكلى من خلال حالة تُعرف باسم متلازمة الكبدية الكلوية (HRS) Hepatorenal Syndrome تتميز هذه المتلازمة بتضيق الأوعية الدموية الكلوية وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي (GFR)، مما يؤدي إلى تراكم اليوريا والكرياتينين في الدم إذ يؤدي تلف الكبد إلى تقليل تصنيع موسعات الأوعية الدموية مثل أكسيد النيتريك (NO) وزيادة إنتاج مواد قابضة للأوعية مثل الإندوثيلين-1 هذا الخل يسبب تضيق الأوعية الكلوية مما يقلل من تدفق الدم إلى الكلى ويضعف قدرتها على تصفية الفضلات (El-Hameed *et al.*, 2024). انخفاض قدرة الكلى على الترشيح يؤدي إلى ارتفاع مستويات اليوريا والكرياتينين وهي علامات دالة على اختلال وظيفة الكلى (Sheir *et al.*, 2025). كما أن التعرض لمادة الثيوأسيتاميد (TAA) يؤدي إلى تسمم كلوي شديد نتيجة تحفيز الإجهاد التأكسدي والاستجابة الالتهابية وهي عوامل رئيسة في تدهور وظائف الكلى (Zargar *et al.*, 2019)، إذ أن عملية استقلاب TAA تؤدي إلى إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) ومستقلبات ثانوية مثل thioacetamide-S-oxide و thioacetamide-S-dioxide، والتي بدورها تسبب تلفًا خطيرًا في مكونات الخلايا الأنبوبية الكلوية بما في ذلك الدهون، البروتينات، والحمض النووي (Bashandy *et al.*, 2018)، هذا الضرر التأكسدي يؤثر سلبيًا على قدرة الكلى على إعادة الامتصاص والإفراز مما يساهم في تفاقم التسمم الكلوي في حين أن الإجهاد التأكسدي يؤدي إلى ارتفاع مستويات المألون ثنائي الديهايد (MDA)، وهو مؤشر رئيس على زناخة الدهون، بالإضافة إلى انخفاض مستويات مضادات الأكسدة الانزيمية مثل SOD و CAT، وكذلك انخفاض مستوى الكلوتاثيون (GSH) مما يعكس حدوث اختلال في التوازن التأكسدي داخل الكلى ويؤدي هذا إلى تفاقم تلف الأنسجة الكلوية بالإضافة إلى الإجهاد التأكسدي يساهم الالتهاب الناجم عن مادة الثيواستمايد في تفاقم القصور الكلوي إذ يؤدي ارتفاع السيتوكينات الالتهابية إلى زيادة نفاذية الشعيرات الدموية الكلوية مما يعرقل عملية الترشيح وساهم في تراكم الفضلات في الدم وكذلك تضرر الخلايا الأنبوبية بسبب التفاعل الالتهابي، مما يؤثر على قدرتها على إعادة امتصاص المواد الضرورية، وبالتالي زيادة تركيز اليوريا والكرياتينين في الدم، في حين أن تنشيط عامل النسخ NF-κB زاد من إطلاق الوسائط الالتهابية التي تسببت في

مزيد من التلف للأنسجة الكلوية وتقليل كفاءة الكلى في إزالة الفضلات (Jorgačević *et al.*, 2022).

بروتين الألبومين يتم إنتاجه في الكبد ويشكل حوالي 60% من بروتينات الدم ويؤدي دورًا تنظيميًا في توازن الحمض والقاعدة، وربط العناصر الأساسية في مجرى الدم (مثل الهرمونات، الأحماض الدهنية، البيليروبين) ونقلها إلى الأعضاء ويتمتع بخصائص مضادة للأكسدة وقابلة لتحديد الجذور الحرة إذ تشير المستويات المنخفضة للألبومين إلى مجموعة واسعة من الحالات بما في ذلك أمراض الكبد المزمنة التي تؤدي إلى موت خلايا الكبد وضعف تخليق الألبومين وكذلك أمراض الكلى والسرطان وفي الحالات الالتهابية يكون نقص الألبومين شائعًا إذ أن هناك عدة عوامل تؤدي دورًا مهمًا في تقليل إنتاج الألبومين خلال التهاب (Sheinenzon *et al.*, 2021). يؤدي الثيوأسيتاميد إلى إصابة شديدة في خلايا الكبد، مما يحد من قدرتها على تصنيع البروتينات، بما في ذلك الألبومين يترافق ذلك مع ارتفاع إنزيمات الكبد (ALT, AST, ALP) التي تشير إلى تلف الخلايا الكبدية، وهو ما يؤثر سلبيًا على إنتاج الألبومين (Ibrahim *et al.*, 2023). كما يحفز الثيوأسيتاميد إنتاج الجذور الحرة (ROS) مما يؤدي إلى إجهاد تأكسدي يتسبب في تلف الميتوكوندريا والخلايا الكبدية كما يؤدي إلى زيادة العديد من السيتوكينات الالتهابية مما يؤدي إلى التهاب ويقلل من تخليق الألبومين (Kisseleva and Brenner, 2021)، وكذلك يعمل الثيوأسيتاميد على تنشيط الخلايا النجمية الكبدية (Hepatic Stellate Cells (HSCs) مما يؤدي إلى تراكم الكولاجين والتليف الكبدي مع تقدم التليف، تتراجع قدرة الكبد على تصنيع الألبومين إذ تحل الأنسجة الليفية غير الوظيفية محل الخلايا الكبدية السليمة، مما يؤدي إلى انخفاض إنتاج الألبومين (Zhang and Xu, 2024) في حين يساهم الثيوأسيتاميد في زيادة تعبير بروتين p53 وتنشيط كاسباس-3 مما يؤدي إلى تحفيز الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) وموت الخلايا الكبدية ويؤدي ذلك إلى تراجع قدرة الكبد على تصنيع الألبومين (Chen *et al.*, 2021). كما يسبب الثيوأسيتاميد نخرًا وموتًا خلويًا في نهايات الأنابيب الكلوية القريبة، مما يؤدي إلى تشوه الكبيبات واحتقانها بالإضافة إلى التهاب الخلايا الظهارية الكلوية ويرتبط التلف الكلوي بشكل رئيس بزيادة الإجهاد التأكسدي إذ يؤدي الثيوأسيتاميد إلى انخفاض مستويات مضادات الأكسدة الانزيمية وغير الانزيمية (GSH)، (SOD)، (CAT) (Hafez *et al.*, 2019)، وأيضًا زيادة مستويات السيتوكينات الالتهابية في بلازما الدم مما يشير إلى حدوث استجابة التهابية في المنطقة الكلوية ومع استمرار الإصابة الكلوية المزمنة يمكن أن يؤدي الثيوأسيتاميد إلى تليف الكلى، إذ يتم زيادة إنتاج الكولاجين والبروتينات الأخرى التي تساهم في تكوين النسيج الليفي ومن الممكن تساهم هذه التأثيرات في تفاقم انخفاض مستويات الألبومين (Zhang and Xu, 2024; Bashandy *et al.*, 2020).

في حين ان المعاملة بالمستخلص الكحولي والنانوي للّب والقشرة من فاكهة التين الشوكي أدى إلى انخفاض في مستويات اليوريا والكرياتينين، وهذا يتفق مع نتائج دراسة (McKay, 2025; Villanueva-Huallpa *et al.*, 2025; Taher, 2023; Okur *et al.*, 2020). وقد يُعزى انخفاض مستويات اليوريا والكرياتينين في الجرذان البيض التي جرعت بالمستخلص الكحولي والنانوي للتين الشوكي المعاملة بمادة TAA إلى دور المركبات الفعالة مثل المركبات الفينولية والفلافونويدات وفيتامين C التي تعد مضادات أكسدة قوية إذ تساعد هذه المضادات على تقليل الإجهاد التأكسدي، الذي قد يلحق الضرر بخلايا الكلى ويُضعف وظائفها. (Madrigal-Santillán *et al.*, 2022). كما وقد يُعزى التأثير الوقائي لمستخلص التين الشوكي على الكلى إلى احتوائه على مركبات نشطة تمتلك خصائص مضادة للأكسدة والالتهابات، مما يساعد في تقليل تلف الأنسجة الكلوية وتحسين وظائفها وتحتوي هذه الفاكهة على الفلافونويدات مثل الكيرسيتين، الإيزورهامنتين، الكايمبفيرول، واللوتولين، التي تعمل على تقليل الإجهاد التأكسدي في خلايا الكلى مما يحد من التلف الناجم عن السموم أو الالتهابات ويثبط الكيرسيتين نشاط إنزيم 15-lipoxygenase-1 وإنزيم cyclooxygenase، وكلاهما له دور رئيس في تلف الكلى بالإضافة إلى ذلك يؤدي فيتامين C والتوكوفيرولات دورًا مهمًا في الحماية الكلوية إذ يعمل حمض الأسكوربيك كمثبط لإنزيم-N Acetyl-β-glucosaminidase (NAG) وهو إنزيم يرتبط بتلف الأنابيب الكلوية كما يساعد في تقليل إنتاج الجذور الحرة، مما يساهم في منع تضرر الأنسجة الكلوية وتحسين وظائفها ومن جهة أخرى، يمتلك اللوتولين تأثيرًا مضادًا للالتهابات إذ يثبط إنزيم الكاسباز-3 ويقلل من مستويات عامل نخر الورم TNF-α وعامل النسخ NF-κβ، مما يساهم في تقليل الالتهابات المسببة لتلف الكلى (Villanueva-Huallpa *et al.*, 2025). وقد تعمل المركبات النشطة في التين الشوكي على تقليل معدل تكسير البروتينات مما يؤدي إلى انخفاض إنتاج اليوريا إذ ان أحد أسباب ارتفاع اليوريا هو زيادة تحلل البروتينات في الجسم (Taher, 2023). يحتوي التين الشوكي على مركبات ذات خصائص مُضادة للالتهابات مثل البيتاين ويمكن لهذه المركبات أن تُقلل من التهاب الكلى، مما يُحسن قدرتها على تصفية الفضلات والحفاظ على مستويات طبيعية من اليوريا والكرياتينين (Okur *et al.*, 2020; El-Said *et al.*, 2011). كما يُظهر الكيرسيتين تأثيرًا وقائيًا قويًا على الكلى من خلال آلياته المتعددة في مكافحة الإجهاد التأكسدي، تقليل الالتهاب ومنع التليف الكلوي إذ يعمل على تثبيط نوع من الموت الخلوي المنظم المرتبط بإصابات الكلى الحادة من خلال تقليل تأكسد الشحوم وزيادة مستويات الكلوتاثيون وهذا يحافظ على وظائف الكلى (Wang *et al.*, 2021). كما يؤدي الكيرسيتين دورًا رئيسًا في منع التليف الكلوي إذ يعمل على تثبيط تنشيط الخلايا

الليفية المسؤولة عن إنتاج البروتينات خارج الخلية التي تؤدي إلى التليف من خلال تعديل مسارات الإشارة مثل mTOR و β -catenin (Ren et al., 2016).

وأظهرت نتائج الدراسة الحالية أن التجريع الفموي بالمستخلص الكحولي والنانوي لللب والقشرة من فاكهة التين الشوكي أدى إلى ارتفاع في مستويات الألبومين وهذا يتفق مع نتائج دراسة (Kim et al., 2024)

ان الارتفاع في مستوى الألبومين يعود الى المركبات النشطة بيولوجيًا في مستخلص فاكهة التين الشوكي وخاصةً البيتاالينات والمركبات الفينولية، التي تمتلك خصائص قوية مضادة للأكسدة ووقائية للخلايا إذ تساعد هذه المركبات على حماية الكبد من خلال تحييد الجذور الحرة الضارة ودعم عمليات إزالة السموم الطبيعية فيه (Vieira et al., 2024). تؤدي مضادات الأكسدة الموجودة في التين الشوكي مثل البيتاالينات وفيتامين C دورًا مهمًا في إزالة سموم الكبد ويمكن أن تساعد في حماية خلايا الكبد من التلف الناتج عن الإجهاد التأكسدي (Wang et al., 2023b) ، وكذلك حماية الكلى وتحسين وظائف الكلى عن طريق تقليل مؤشرات الإجهاد التأكسدي لأنه عندما يحدث ضررًا في الكلى قد يحدث خلل في إعادة امتصاص هذا البروتين مما يسمح بإفرازه في البول كما ويمكن أن يساعد المحتوى العالي من حمض الأسكوربيك ومضادات الأكسدة الأخرى في مستخلص التين الشوكي على حماية الكلى من التلف (El-Said et al., 2011).

3.5 تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لللب وقشرة فاكهة التين الشوكي في مستويات مستوى الكلوتاثيون (GSH) وإنزيم السوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD) ومستوى المألون ثنائي الديهايد (MDA) (COX) cytochrome oxidase

أوضحت نتائج الدراسة أن الحقن بمادة Thioacetamide أدى إلى انخفاض معنوي في مستويات الكلوتاثيون المختزل (GSH) وإنزيم السوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD) ، بينما تسبب في ارتفاع معنوي في مستوى المألون ثنائي الديهايد (MDA) وهذا أتفق مع نتائج (Abdelrahman and Abdelmageed, 2024; Jabbar et al., 2023; Kundu et al., 2023; Elsayed et al., 2022). وقد يعزى ذلك الى ان ايض الثيوأسيتاميد (TAA) ينتج عنه نواتج أيضية نشطة مثل أكاسيد الثيوأسيتاميد (TASO) وأنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) (Hajovsky et al., 2013). يؤدي هذا في النهاية إلى الإجهاد التأكسدي نتيجة زيادة حمل الجذور الحرة وأكسدة الدهون (Zhang and Xu, 2024) التي تسبب انخفاض مستويات إنزيمي سوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD)

والكلوتاثيون (GSH)، إذ يُسبب (TAA) إجهادًا تأكسديًا والتهابًا في الأنسجة مما يؤدي إلى انخفاض في إنزيمات مضادات الأكسدة مثل SOD وGSH ويعود هذا الانخفاض إلى زيادة الطلب على هذه المضادات لمقاومة المستويات المرتفعة من أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) الناتجة عن أيض (TAA) (Abdelmageed and Abdelrahman 2023 ; Türkmen *et al.*, 2022). ويزيد TAA من زناخة الدهون كما يتضح من ارتفاع مستويات المواد التفاعلية لحمض الثيوبارببتيوريك (TBARS) وتستهلك هذه العملية GSH في محاولتها تحييد البيروكسيدات مما يؤدي إلى استنفاد مخزون GSH (Türkmen *et al.*, 2022). كما ويمكن أن يُثبط TAA نشاط الإنزيمات المشاركة في تخليق وإعادة تدوير الكلوتاثيون مثل إنزيم gamma-glutamylcysteine synthetase (GCS) ويؤدي هذا التثبيط إلى انخفاض مستويات GSH مما يزيد من تفاقم الإجهاد التأكسدي (Kumar *et al.*, 2012). يمكن أن يُحفز أيض TAA إجهاد الشبكة الإندوبلازمية مما يُنشط مسارات تُستنزف احتياطي مضادات الأكسدة الخلوية بشكل أكبر، بما في ذلك SOD وGSH والذي يُساهم في تلف الخلايا والانخفاض الملحوظ في مستويات مضادات الأكسدة (Shirato *et al.*, 2016). وكذلك انخفاض مستويات مضادات الأكسدة يُعزى إلى تفاعلات مستقلة الثيوأسيتميد التي تعطل النظام المضاد للأكسدة مما يؤدي إلى تراكم H_2O_2 وتحفيز تكوين جذور تفاعلية إضافية مما يزيد من مستويات الإجهاد التأكسدي (Jorgačević *et al.*, 2022). إذ تنتج أكسدة الدهون العديد من الأنواع الكيميائية المتفاعلة مثل المالون ثنائي الديهايد (MDA)، والإيزوبروستانات، و4-هيدروكسي-2-نونينال (HNE) (Zhang *et al.*, 2023). يُعد MDA المنتج الأدهايدي الأساسي الناتج عن أكسدة الدهون، ويُستخدم غالبًا كمؤشر لهذه العملية (Rizzo, 2024). تعمل أنواع ROS على إلحاق الضرر بالجزيئات الدهنية الكبيرة من خلال تحفيز عملية أكسدة الدهون في الكبد كما يؤدي خلل الميتوكوندريا والسمية الكبدية التي يسببها TAA إلى زيادة مستويات الأسيل كارنيتين والأحماض الدهنية الثنائية الكربوكسيلية إضافة إلى تثبيط مسارات البيروكسيسوم في البلازما (Schyman *et al.*, 2021). يمكن أن تعمل نواتج أكسدة الدهون كمحفزات لموت الخلايا مما يؤدي إلى تنشيط الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis)، والالتهام الذاتي (Autophagy)، والفيروبتوسيس (Ferroptosis) (Wang *et al.*, 2023a). ويتسبب TAA في تعطيل عنصر الاستجابة المضادة للأكسدة مما يؤدي إلى انخفاض في نسخ الجينات المرتبطة بالنشاط المضاد للأكسدة كما أن تنشيط مسار الإشارة NF- κ B ومسار JAK/STAT اللذان يعدان مسؤولين عن الضرر الناتج عن الإجهاد التأكسدي الذي تسببه مادة TAA (Chen *et al.*, 2021; Shaker *et al.*, 2016).

أوضحت النتائج أن الحقن بمادة Thioacetamide أدى إلى انخفاض معنوي في مستوى cytochrome oxidase (COX)، تُعد الميتوكوندريا مسؤولة عن 90% من إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية داخل الخلية إذ تُنتج معظم أنواع ROS نتيجة خروج الإلكترونات من الميتوكوندريا واتحادها مع جزيئات الأكسجين ويمكن أن يؤدي إنتاج ROS إلى تغيرات في الجهد الكهربائي لغشاء الميتوكوندريا والتداخل مع سلسلة التنفس وتعطيل مسار الإلكترونات (Chadipiralla *et al.*, 2012). ويمكن أن يُعزى انخفاض مستويات (COX) إلى التأثيرات السامة لـ TAA والتي تسبب تلفاً في الكبد مما قد يؤثر على وظائف الميتوكوندريا إذ يُعد الكبد موقعاً رئيساً للعمليات الأيضية ويمكن أن يؤدي تلف خلايا الكبد إلى انخفاض مستوى COX (Mihajlovic and Vinken 2022). وكذلك يخضع TAA للتنشيط الحيوي بواسطة إنزيمات السيتوكروم P450 وخاصةً CYP2E1 مما يؤدي إلى تكوين مستقبلات تفاعلية مثل ثيوأسيتاميد-S-ثاني أكسيد ويمكن أن تُسبب هذه المُستقبلات نخراً خلوياً وإجهاداً تأكسدياً مما قد يُضعف وظيفة الميتوكوندريا ويُقلل من نشاط إنزيم COX (Mehendale and Chilakapati, 2010). ويتضمن أيض TAA إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) والتي قد تُلحق الضرر بمكونات الميتوكوندريا بما في ذلك COX ويُمكن أن يؤدي هذا التلف التأكسدي إلى انخفاض نشاط الإنزيم واختلال وظيفي عام في الميتوكوندريا (Hajovsky *et al.*, 2013). ويسبب TAA تثبيط سلسلة التنفس الميتوكوندريا، والتي تشمل COX كمكون أساسي ويُمكن أن يؤدي هذا التثبيط إلى انخفاض إنتاج ATP وانخفاض عام في مستويات الطاقة الخلوية مما يُسهم في الانخفاض الملحوظ في COX (Rak *et al.*, 2016).

في حين أدى التجريع الفموي بالمستخلص الكحولي والنانوي للّب والقشرة من فاكهة التين الشوكي أدى إلى ارتفاع معنوي في مستويات الكلوتاثيون المختزل (GSH) وإنزيم السوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD)، وهذا يتفق مع نتائج دراسة (Gomaa *et al.*, 2012; Alimi *et al.*, 2012; Ahmed *et al.*, 2020; Ghanem *et al.*, 2023; El-Hawary *et al.*, 2020; Elsayi *et al.*,) وهذا يتفق مع دراسة (MDA)، وهذا يتفق مع دراسة (Ghanem *et al.*, 2023; El-Hawary, 2019; Zaman *et al.*, 2025; Ahmed *et al.*, 2020; Hawary *et al.*, 2020).

يحتوي الكلوتاثيون المختزل (GSH) على مجموعة السلفهيدريل (SH-)، والتي تؤدي دوراً أساسياً في حماية الخلية من الإجهاد التأكسدي إذ تُنتج هذه المجموعة لـ GSH التفاعل مع الجذور الحرة مثل جذور الهيدروكسيل Hydroxyl radicals، فوق أوكسيد Superoxide radicals، والبيروكسي نيتريت Peroxynitrite عبر منحها إلكترونات مما يؤدي إلى معادلتها وتحويلها إلى

ماء وتتأكسد مجموعة السلفهيدريل لتكوّن الشكل المؤكسد من الكلوتاثيون المعروف باسم ثنائي كبريتيد الكلوتاثيون (GSSG) Glutathione disulfide وهو مركب يتكون من ارتباط جزيئين من GSH عبر رابطة ثنائية الكبريت يتم هذا التفاعل بواسطة Glutathione peroxidase (GPx) بعد تكوّن GSSG يُعاد اختزاله إلى شكله النشط (GSH) بواسطة إنزيم Glutathione reductase وبمساعدة العامل المساعد Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (Averill-Bates, 2023). أما إنزيم Superoxide dismutase (SOD) فيقوم بتحويل الجذور الفائقة للأكسجين إلى بيروكسيد الهيدروجين الذي يُزال لاحقاً مما يقلل من تأثيره الضار على الأنسجة ويحد من آثار الإجهاد التأكسدي (Zheng *et al.*, 2023). ان الارتفاع في مستوى الكلوتاثيون المختزل (GSH) وإنزيم السوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD) يعود الى المركبات النشطة بيولوجياً الموجودة في مستخلص فاكهة التين الشوكي وخاصة البوليفينولات والفلافونويدات والبيتالينات والفيتامينات (مثل فيتاميني C و E) إذ تؤثر هذه المركبات بشكل مباشر على آليات الإجهاد التأكسدي في الجسم (Giraldo-Silva *et al.*, 2023)، وكذلك الفلافونويدات والبوليفينولات التي هي المركبات الأساسية تعمل على تحفيز المسارات الخلوية المسؤولة عن إنتاج مضادات الأكسدة الذاتية ومن أبرز هذه المسارات هو مسار Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) بالعناصر المحفزة للاستجابة المضادة للأكسدة (ARE) في الحمض النووي مما يؤدي إلى تنشيط التعبير الجيني لإنزيمات مثل SOD والإنزيمات المسؤولة عن تصنيع GSH مثل Glutamate (El Kebba *et al.*, 2024). cysteine ligase المركبات النشطة مثل الكيرسيتين والكايمبرول الموجودة في التين الشوكي تُعد محفزات فعالة لهذا المسار (El-Mostafa *et al.*, 2014).

تساهم البيتاالينات وهي صبغات قوية مضادة للأكسدة تُحيد الجذور الحرة بفعالية وتُقلل الإجهاد التأكسدي مما يقلل من استهلاك GSH ويحافظ على مستواه في الخلايا وتُعزز البيتاالينات مستويات الكلوتاثيون (GSH) وإنزيم أكسيد الفائق ديسميوتاز (SOD) كما أن هذه المركبات تحمي إنزيم SOD من التأكسد أو التعطيل مما يحافظ على فعاليته (Ammar *et al.*, 2018; Albano *et al.*, 2015). تُعد فاكهة التين الشوكي غنية بفيتامين C وفيتامين E وكلاهما يؤديان دوراً أساسياً في تعزيز مستويات الكلوتاثيون المختزل (GSH) وإنزيم السوبر أوكسيد ديسميوتاز (SOD) ويساعد فيتامين C في إعادة تدوير الكلوتاثيون المؤكسد إلى حالته المختزلة مما يساهم في الحفاظ على مستوياته المرتفعة أما فيتامين E، فيعمل على حماية أغشية الخلايا من زناخة الدهون، مما يقلل من الحاجة إلى النشاط الزائد لإنزيم SOD ويساعد على استقراره وان هذا التأثير التآزري يعزز القدرة المضادة للأكسدة مما يدعم صحة الخلايا ويحميها من الإجهاد التأكسدي (Giraldo-Silva).

(et al., 2023). يُعد الالتهاب المزمن عاملاً رئيساً في الإجهاد التأكسدي الذي قد يُستنزف احتياطات الجسم من مضادات الأكسدة ويؤدي إلى مشاكل صحية مختلفة ويعمل على التخفيف من هذه الآثار عن طريق خفض مستويات السيتوكينات المُحفزة للالتهابات مثل عامل نخر الورم ألفا ($\text{TNF-}\alpha$) والإنترلوكين 6 (IL-6) ويدعم هذا التأثير المُضاد للالتهابات بشكل غير مباشر زيادة إنتاج مُضادة للأكسدة الانزيمية مثل الكلوتاثيون (GSH) وفائق أكسيد ديسميوتاز (SOD) (Rodríguez-Yoldi, 2021). من خلال تقليل الالتهاب يساعد مستخلص فاكهة التين الشوكي في الحفاظ على مستويات إنزيمات مضادات الأكسدة، مثل SOD و GSH ، وربما زيادة تنظيمها وتُعد هذه الإنزيمات أساسية لتحديد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) والحفاظ على توازن الأكسدة والاختزال الخلوي (Zaman et al., 2025; Bhol et al., 2024). كذلك ان التأثيرات المضادة للالتهابات لمستخلص التين الشوكي الكحولي والنانوي من خلال تثبيط تنشيط $\text{NF-}\kappa\text{B}$ وهو عامل نسخ ينظم التعبير عن مختلف الجينات المسببة للالتهابات ويمكن أن يؤدي تثبيط $\text{NF-}\kappa\text{B}$ إلى انخفاض إنتاج السيتوكينات الالتهابية وزيادة دفاعات مضادات الأكسدة (Attanzio et al., 2022; Rodríguez-Yoldi, 2021).

ان الانخفاض في مستويات الـ MDA بعد التجريع بالمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة التين الشوكي يعود الى المركبات النشطة الموجودة في التين الشوكي إذ يُعدُّ مصدرًا غنيًا بالبيتالينات (مثل بيتانين وإنديكاسانتين) والبوليفينولات والفلافونويدات والفيتامينات خاصة فيتامين (C) بالإضافة إلى الأحماض الدهنية غير المشبعة يُعزى النشاط الوقائي لهذا النبات إلى قدرته على تقديم إلكترونات للجذور الحرة مما يكبح سلسلة تأكسد الدهون هذا التركيب الفريد يُشكل الأساس الذي يمنح التين الشوكي خصائص مضادة للأكسدة قوية تسهم في خفض مستوى MDA (Ahmed et al., 2024). وأشار Allowitz وجماعته (2024) ان تأكسد الدهون داخل الأنسجة يكون نتيجة لهجوم الجذور الحرة (ROS) من العمليات الخلوية المُدمرة التي تؤدي إلى تلف أغشية الخلايا وينتج عن هذه العملية تكوُّن جزيء المالون ثنائي الديهايد (MDA) الذي يُستخدم كمؤشر حيوي على مدى شدة الإجهاد التأكسدي وكذلك تعمل مركبات التين الشوكي مثل البيتاينات والبوليفينولات كمضادات أكسدة مباشرة تلتقط الجذور الحرة قبل أن تمكَّن من تأكسد الليبيدات في أغشية الخلايا كما تُحفِّز هذه المركبات كذلك جهاز الدفاع الخلوي عبر زيادة نشاط المضادة للأكسدة الانزيمية مثل السوبر أكسيد ديسموتاز (SOD) والكاتالاز (CAT) وغير الانزيمية مثل الكلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) مما يُعيد التوازن الأحمر في الخلية ويحميها من التلف التأكسدي بذلك يُقلل هذا المزيج من الضرر التأكسدي وينعكس على انخفاض مستوى MDA (Attanzio et al., 2022).

وبينت نتائج الدراسة الحالية أن المعاملة بالمستخلص الكحولي والنانوي للّب والقشرة من فاكهة التين الشوكي أدى إلى ارتفاع معنوي في مستوى Cytochrome oxidase (COX). تخضع المركبات النباتية الفعالة، مثل الفلافونويدات، لمسارات أيضية مشابهة لتلك التي تمر بها المركبات الأخرى الداخلة إلى الجسم بعد امتصاصها في الخلايا المعوية، تمر غالبية هذه المركبات بعمليات اقتران مع حمض الجلوكورونيك (glucuronidation)، أو بعمليات ميثلة (methylation) أو كبريتة (sulfation) داخل الغشاء المخاطي للأمعاء وفي الكبد عند وصولها إلى الكبد تستكمل هذه المركبات تحوّلها عبر مسارات أيضية إضافية تُنتج من خلالها نواتج أيضية متعددة يتم إفراز نسبة كبيرة من هذه النواتج عبر العصارة الصفراوية تسهم هذه العمليات في تنظيم السمية الحيوية وتُستخدم المركبات النباتية في هذا السياق لدورها الوقائي وقدرتها على تنشيط الأنظمة التنظيمية داخل الجسم بما في ذلك التأثير على مستويات إنزيمات السيتوكروم مثل Cytochrome c oxidase (Cermak, 2008). إن أحد المكونات الحيوية في الميتوكوندريا هو إنزيم سيتوكروم سي أوكسيداز (COX) المعروف أيضاً بالمعقد الرابع، وهو إنزيم أساسي يوجد في الغشاء الداخلي للميتوكوندريا ويُعد الخطوة الأخيرة في سلسلة نقل الإلكترون ضمن عملية التنفس الخلوي وظيفته حاسمة في نقل الإلكترونات إلى الأكسجين لإنتاج الماء مما يدفع عملية توليد الطاقة الخلوية (ATP) ولهذا فإن نشاط COX ضروري لإنتاج الطاقة بكفاءة ولصحة الميتوكوندريا ولكن هذا الإنزيم حساس للتلف بفعل أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي تنتج بشكل طبيعي أثناء عملية التنفس (Pham *et al.*, 2024). وهنا يأتي دور المركبات الحيوية النشطة في التين الشوكي، فالارتباط بينها وبين إنزيم COX يُفهم بشكل أساسي من خلال تأثيراتها المضادة للأكسدة وقدرتها على حماية الميتوكوندريا فمضادات الأكسدة القوية في التين الشوكي خاصة البيتاينات، والبولىفينولات، وفيتامين C و E تعمل على كبح أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وتقليل الإجهاد التأكسدي داخل الخلية والميتوكوندريا إذ تؤثر هذه المركبات بشكل إيجابي على الصحة الخلوية بما في ذلك الحفاظ على وظائف الميتوكوندريا (Özcan *et al.*, 2023). ومن خلال هذا العمل الوقائي تساعد هذه المركبات على حماية إنزيم COX من التلف التأكسدي مما يساهم في الحفاظ على سلامته البنوية والمحافظة على مستويات نشاطه الوظيفي المثلى (Wang *et al.*, Benramdane *et al.*, 2022). (2023c;

4.5 تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي لللب وقشرة فاكهة التين الشوكي في مستويات $\text{TNF-}\alpha$ والانتروكين Interleukin-6 والانتروكين $\text{Interleukin-1}\beta$ و MCP-1

أظهرت النتائج ان حقن مادة Thioacetamide داخل الغشاء البريتوني أدى الى حدوث ارتفاع معنوي في مستوى $\text{TNF-}\alpha$ والانتروكين Interleukin-6 والانتروكين $\text{Interleukin-1}\beta$ وهذه النتائج تتفق مع نتائج عدد من الدراسات (Ali et al., 2024; El-Kashef et al., 2024; Othman et al., 2024 ; Abdelrahman and Abdelmageed, 2024; Amirshahrokhi and Imani, 2025), ان ارتفاع مستوى $\text{TNF-}\alpha$ في الكبد بعد المعاملة بمادة TAA يعود إلى تداخل مجموعة من المسارات الخلوية والمناعية المعقدة والتي تتفاعل فيما بينها ضمن عملية الاستجابة الالتهابية الحادة للتلف الكبدي الناتج عن المادة (Bagalagel et al., 2022). عند دخول TAA إلى الجسم يتم ايضه في الكبد بواسطة إنزيمات CYP450 إلى مستقلبات نشطة مثل TAA-S-oxide و TAA-S-dioxide هذه المستقلبات تستهدف خلايا الكبد وتسبب نخرًا موضعيًا حادًا خاصة في المناطق المحيطة بالوريد المركزي (Dong et al., 2019), تبدأ بعدها الخلايا المناعية خصوصًا البلعميات الكبدية (Kupffer cells) والبلعميات المرتشحة من الدورة الدموية بالاستجابة لهذا التلف ويتم تفعيل هذه البلعميات إلى النمط M1 بفعل إشارات مثل $\text{IFN-}\gamma$ و DAMPs والبلعميات M1 تُفرز $\text{TNF-}\alpha$ و $\text{IL-1}\beta$ كجزء من دورها في تنشيط الالتهاب كما يتزايد عدد الخلايا CD68^+ بعد حقن TAA مع ارتفاع مستويات mRNA الخاصة بـ $\text{TNF-}\alpha$ و $\text{IL-1}\beta$ في الكبد (Kuramochi et al., 2021). كما يرتبط ارتفاع مستوى العامل نخر الورم ألفا ($\text{TNF-}\alpha$) بتلف الكبد وقد أظهرت الدراسة الحالية تراجعاً في وظائف الكبد مستندة إلى مؤشرات وظائف الكبد التي تغيرت قيمها بالإضافة إلى ذلك يؤدي تدمير خلايا الكبد إلى إطلاق كميات كبيرة من السيتوكينات الالتهابية ويعجز الكبد المتضرر عن التخلص من هذه المستويات المرتفعة من السيتوكينات سبب آخر محتمل لارتفاع $\text{TNF-}\alpha$ هو زيادة مستويات إنزيمات الكبد (ALT, AST, ALP) إذ وجدت علاقة إيجابية و مترابطة بين هذه الإنزيمات و $\text{TNF-}\alpha$ يُذكر أن لـ $\text{TNF-}\alpha$ دوراً بارزاً في موت تنخر او موت خلايا الكبد (Dong et al., 2016). وان تلف الخلايا الكبدية يؤدي إلى تحلل أغشيتها وإطلاق جزيئات داخلية المنشأ تُعرف بـ damage-associated (DAMPs) molecular patterns من أهم هذه الجزيئات HMGB1 وهو بروتين نووي يتحرر من الخلايا الميتة ويتحول إلى محفز مناعي قوي بمجرد وجوده خارج النواة وعند تحرره يرتبط HMGB1 بمستقبلات على سطح البلعميات مثل TLR4 (Toll-like receptor 4) و RAGE (Receptor

(for Advanced Glycation End-products) هذا الارتباط يؤدي إلى تنشيط مسارات إشارات داخل الخلية مثل NF- κ B مما يحفز التعبير عن جينات متعددة منها TNF- α و Abdelmageed). IL-6 (and Abdelrahman, 2023; Ni *et al.*, 2021) وتؤدي إلى تضخيم الضرر الكبدي وزيادة إنتاج TNF- α إذ أن HMGB1 انتقل من النواة إلى السيتوبلازم بعد التعرض لـ TAA ، وهو ما يعكس تحرره كبروتين منبه للالتهاب (Kuramochi, 2020). TAA ومشتقاته النشطة تتسبب في إنتاج كميات كبيرة من الجذور الحرة (ROS) داخل الخلايا الكبدية خصوصاً في الميتوكوندريا هذا يؤدي إلى تحطيم الغشاء الميتوكوندريا وتحفيز سلسلة من التفاعلات الالتهابية وكذلك تحفيز NF- κ B وهو عامل نسخ يرتبط بمنطقة المحفز في جين TNF- α ويرفع من إنتاجه بسرعة كما أن الجذور الحرة نفسها يمكن أن تحفز تنشيط الخلايا الكبدية النجمية stellate cells والبلعميات ما يسرع إطلاق TNF- α ويزيد من الارتشاح الخلوي الالتهابي (El-Kashef *et al.*, 2024; Ezhilarasan, 2023). تحت ظروف الإجهاد التأكسدي أو التعرض للمركبات السامة مثل TAA تُظهر بعض الخلايا الكبدية المصابة قدرة على إنتاج TNF- α كرد فعل مباشر على الضرر إذ أن الخلايا الكبدية في الوضع الطبيعي لا يعد مصدرًا رئيسًا لـ TNF- α مما يشير إلى احتمال مساهمة الخلايا الكبدية نفسها في إنتاج هذا السيتوكين خلال المراحل المبكرة من الإصابة Kuramochi, (2020).

ان الارتفاع في مستوى الانترلوكين-1 بيتا Interleukin-1 β قد يعود الى تأثير المادة السامة ان إنترلوكين-1 بيتا (IL-1 β) هو سيتوكين مُحفّز للالتهابات ويؤدي دورًا حاسمًا في العديد من الحالات المرضية بما في ذلك مجموعة واسعة من أمراض الكبد (Alamery *et al.*, 2022; Mansour *et al.*, 2018; Amer *et al.*, 2017). بصفته وسيطًا رئيسًا للاستجابة الالتهابية يُنظّم IL-1 β سلسلة معقدة من الأحداث التي تُساهم في تلف الأنسجة وتطور المرض ويتجاوز دوره الالتهاب البسيط، مؤثرًا على عمليات مثل تكاثر الخلايا وموت الخلايا المبرمج والتليف مما يجعله عاملاً محوريًا في العديد من الأمراض المزمنة ويؤدي IL-1 β دورًا حاسمًا في سلسلة الالتهاب إذ يُعزّز جذب الخلايا المناعية إلى مواقع الالتهاب ويُحفّز إطلاق سيتوكينات أخرى (Mansour *et al.*, 2018; Shi *et al.*, 2022). عند تنشيطه تُطلق الخلايا المناعية مثل البلاعم والعدلات IL-1 β الذي يعمل بدوره على خلايا أخرى لتضخيم الاستجابة الالتهابية يؤدي هذا إلى زيادة التعبير عن جزيئات الالتصاق مما يُسهّل هجرة خلايا مناعية إضافية إلى الأنسجة المصابة علاوةً على ذلك يُحفّز IL-1 β إنتاج سيتوكينات أخرى مُحفّزة للالتهابات مثل TNF- α و IL-6 مما يُنشئ حلقة تغذية راجعة إيجابية تُحافظ على الاستجابة الالتهابية وتُكثّفها ترتبط المستويات المرتفعة من IL-1 β بإصابة الكبد والتليف وسرطان الخلايا الكبدية (Shi *et al.*, 2022; Tsai *et al.*, 2021). فيما

يتعلق بأمراض الكبد يساهم IL-1 β في تلف خلايا الكبد ويُعزّز تنشيط الخلايا النجمية الكبدية ويُحفّز إنتاج بروتينات المادة خارج الخلية مما يؤدي إلى التليف، علاوةً على ذلك يُشير إلى تورط IL-1 β في تطور وتقدّم سرطان الخلايا الكبدية وهو النوع الأكثر شيوعاً من سرطان الكبد يُمكن أن تُهيئ آثاره المُحفّزة للالتهابات بيئةً مُجهّزةً تُساعد على نمو الورم وانتشاره (Wree *et al.*, 2014).

يؤدي استقلاب TAA إلى إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، والتي تُحفّز تنشيط المسارات الالتهابية (Alamery *et al.*, 2022; Jorgačević *et al.*, 2022). يُعد إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية خطوةً حاسمةً في التسبب في تلف الكبد الناتج عن TAA وبما أن TAA تُستقلب بواسطة إنزيمات السيتوكروم P450 في الكبد فإنها تُنتج جذوراً حرة وأنواعاً أخرى من أنواع الأكسجين التفاعلية والتي قد تُسبب تلفاً تأكسدياً للمكونات الخلوية بما في ذلك الحمض النووي والبروتينات والدهون ويُطلق هذا الإجهاد التأكسدي سلسلةً من الأحداث التي تؤدي في النهاية إلى الالتهاب والتليف ويؤدي تنشيط inflammasome NLRP3 بواسطة ROS إلى معالجة وإطلاق IL-1 β الناضج (Jiao *et al.*, 2021; Mai *et al.*, 2020; Afifi *et al.*, 2020). inflammasome NLRP3 هو مركب متعدد البروتينات يؤدي دوراً رئيساً في الاستجابة المناعية الفطرية يمكن لأنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) الناتجة عن استقلاب TAA أن تُنشّط inflammasome NLRP3 مباشرةً مما يؤدي إلى تنشيط كاسباس-1 وبعد ذلك يشق كاسباس-1 برو-IL-1 β إلى شكله الناضج والنشط IL-1 β والذي يُطلق لاحقاً من الخلية يُضخّم هذا الإطلاق من IL-1 β الاستجابة الالتهابية مما يساهم في إصابة الكبد وأشار Bai وجماعته (2016) أن تلف الخلايا والنخر الناتج عن TAA يساهم في إطلاق IL-1 β من خلال تنشيط الأنماط الجزيئية المرتبطة بالخطر (DAMPs) يؤدي تلف الخلايا الناتج عن TAA إلى إطلاق جزيئات داخل الخلايا تُعرف باسم DAMPs والتي يُمكن أن تُنشّط الجهاز المناعي الفطري وترتبط هذه البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (DAMPs) مثل HMGB1 وATP بمستقبلات التعرف على الأنماط (PRRs) على الخلايا المناعية مما يُحفّز إنتاج وإطلاق السيتوكينات المُحفّزة للالتهابات بما في ذلك IL-1 β تُفاقم هذه العملية الاستجابة الالتهابية وتُساهم في تطور تلف الكبد (Mansour *et al.*, 2018; Norona *et al.*, 2016).

وقد تُعزى الزيادة الكبيرة في مستويات IL-6 نتيجة التعرض لـ TAA إلى تنشيط خلايا كوبر و خلايا مناعية أخرى في الكبد والتي تُطلق IL-6 استجابةً للتلف الخلوي والإجهاد التأكسدي وتُساهم المستويات المرتفعة من IL-6 في الاستجابة الالتهابية الجهازية وتُعزّز تطور إصابة الكبد وقد أظهرت الدراسات وجود علاقة إيجابية بين مستويات IL-6 وشدة تلف الكبد لدى الحيوانات المعالجة بـ TAA مما يُشير إلى أن IL-6 يؤدي دوراً هاماً في التسبب في إصابة الكبد تُعد زيادة

مستويات IL-6 مؤشراً رئيساً على الاستجابة الالتهابية الناتجة عن التعرض لـ TAA (Al-Attar, 2021; Shareef *et al.*, 2023a). إن إنترلوكين-6 (IL-6) هو سيتوكين متعدد التأثيرات، يشارك في الالتهاب والاستجابات المناعية وتجديد الكبد وتتحقق وظائفه المتنوعة من خلال تفاعله مع مركب مستقبلات يتكون من IL-6Rα و gp130 والذي يُنشّط مسارات الإشارات داخل الخلايا مثل JAK/STAT3 و MAPK و PI3K/Akt تُنظم هذه المسارات التعبير عن الجينات المشاركة في تكاثر الخلايا وتمايزها وبقائها ويؤدي IL-6 دوراً حاسماً في استجابة المرحلة الحادة، إذ يُحفّز إنتاج بروتينات المرحلة الحادة بواسطة خلايا الكبد والتي تُساهم بدورها في الاستجابة الالتهابية الجهازية بالإضافة إلى ذلك يُؤثر IL-6 على تمايز ووظيفة مختلف الخلايا المناعية بما في ذلك الخلايا التائية والخلايا البائية مُعدلاً الاستجابة المناعية التكيفية (Soosani and Sazegar, 2017). كما يساهم IL-6 في تكاثر خلايا الكبد وتخليق البروتين في المرحلة الحادة وتطور تليف الكبد في سياق تجديد الكبد يُحفّز IL-6 تكاثر خلايا الكبد مما يُعزز استعادة كتلة الكبد بعد الإصابة ومع ذلك، فإن الارتفاع المستمر في مستويات IL-6 يُمكن أن يُساهم كذلك في تطور تليف الكبد يُعزز IL-6 تنشيط الخلايا النجمية الكبدية وهي الخلايا الرئيسة المسؤولة عن تخليق بروتينات المادة خارج الخلية في الكبد وتُطلق هذه الخلايا النجمية الكبدية المُنشّطة الكولاجين ومكونات المادة الأخرى مما يؤدي إلى ترسب النسيج الندبي وتطور تليف الكبد لذلك في حين أن IL-6 قد يؤدي دوراً مفيداً في البداية في تجديد الكبد، إلا أن ارتفاعه المزمن قد يُساهم في تطور التليف (Kim *et al.*, 2012).

يؤدي تلف الكبد المُستحث بواسطة TAA إلى زيادة التعبير عن الكيموكين MCP-1 يُحفّز هذا التعبير المتزايد بتنشيط مسارات إشارات مُختلفة بما في ذلك NF-κB و MAPK استجابةً للإجهاد التأكسدي والتلف الخلوي تُنشئ المستويات المرتفعة من بروتين MCP-1 تدرجاً كيميائياً يجذب الخلايا الوحيدة والبلعميات من الدورة الدموية إلى نسيج الكبد وقد أظهرت دراسة أن وجود خلايا إيجابية لبروتين MCP-1 في المناطق المصابة من الكبد بعد إعطاء TAA مما يدعم بشكل أكبر دور هذا الكيموكين في التسبب في تلف الكبد (Ezhilarasan, 2023). MCP-1 المعروف كذلك باسم CCL₂ هو كيموكين يُجنّد الخلايا الوحيدة والبلعميات إلى موقع الالتهاب يُعد هذا التجنيد خطوة حاسمة في الاستجابة الالتهابية إذ تؤدي الخلايا الوحيدة والبلعميات أدواراً متنوعة في إصلاح الأنسجة وتنظيم المناعة ومع ذلك في سياق إصابة الكبد المزمنة يمكن أن يُساهم التجنيد المفرط لهذه الخلايا في تطور التليف ويُمارس MCP-1 آثاره من خلال الارتباط بمستقبله CCR2 الذي يُعبّر عنه في الخلايا الوحيدة والبلعميات والخلايا المناعية الأخرى يُحفّز تفاعل MCP-1 مع CCR2 مسارات إشارات داخل الخلايا تُعزّز هجرة الخلايا وتنشيطها وإطلاق وسطاء التهابيين إضافيين يعزز بروتين MCP-1 ارتشاح البلاعم مما يُساهم في زيادة تلف الكبد وتليفه تتمايز البلاعم المُجنّدة

إلى أنواع فرعية مختلفة بما في ذلك البلاعم M1 و M2 والتي لها أدوار مميزة في الاستجابة الالتهابية وإعادة تشكيل الأنسجة تتميز البلاعم M1 بأنشطتها المحفزة للالتهابات إذ تُطلق السيتوكينات مثل $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ والتي تُساهم في موت الخلايا الكبدية ونخرها (She et al., 2022; Mori et al., 2009).

كما قد يكون سبب ارتفاع MCP-1 و $IL-6$ إلى دوره في أحداث الالتهاب نتيجة تأثير المادة السامة يُنشّط الإجهاد التأكسدي والتلف الخلوي الناتج عن TAA مسارات إشارات مثل $NF-\kappa B$ (العامل النووي كابا ب) و MAPK (بروتين كيناز المنشط بالميتوجين) وتُعدّ هذه المسارات منظّمات أساسية للتعبير الجيني المرتبط بالالتهاب والاستجابات المناعية وبقاء الخلايا كما يؤدي الإجهاد التأكسدي الناتج عن استقلاب TAA إلى إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) والتي يُمكنها تنشيط مسارات $NF-\kappa B$ و MAPK مباشرةً في حين يُحفّز التلف الخلوي الناتج عن مُستقلبات TAA تنشيط هذه المسارات من خلال إطلاق الأنماط الجزيئية المرتبطة بالتلف (DAMPs) التي ترتبط بمستقلبات التعرف على الأنماط على الخلايا المناعية (Lin et al., 2018; Li and Chang, 2021) إذ يؤدي تنشيط مسارات $NF-\kappa B$ و MAPK إلى زيادة نسخ جينات MCP-1 و $IL-6$ $NF-\kappa B$ هو عامل نسخ يُنظّم التعبير عن مجموعة واسعة من الجينات المحفزة للالتهابات بما في ذلك MCP-1 و $IL-6$ عند تنشيطه ينتقل $NF-\kappa B$ إلى النواة ويرتبط بتسلسلات DNA مُحددة في المناطق المحفزة لهذه الجينات مُعزّزاً بذلك نسخها كما تؤدي مسارات MAPK بما في ذلك ERK1/2 و JNK و p38 دوراً في تنظيم التعبير عن MCP-1 و $IL-6$ تعمل هذه الكينازات على تنشيط عوامل النسخ التي ترتبط بالمناطق المحفزة لجينات MCP-1 و $IL-6$ مُعززة بذلك نسخها (Lee et al., 2019). وقد تساهم إشارات Toll-like receptor 4 (TLR4) كذلك في تحفيز التعبير عن MCP-1 و $IL-6$ استجابةً لـ TAA-TLR4 هو مستقبل للتعرف على الأنماط يتعرف على عديد السكاريد الدهني (Lipopolysaccharide (LPS) ومكونات ميكروبية أخرى ومع ذلك يمكن تنشيط TLR4 كذلك عن طريق الروابط الداخلية التي يتم إطلاقها أثناء تلف الأنسجة مثل بروتين المجموعة الصندوقية ذات الحركة العالية 1 (HMGB1) ويُحفّز تنشيط TLR4 مسارات إشارات داخل الخلايا تؤدي إلى تنشيط $NF-\kappa B$ و MAPK مما يؤدي إلى زيادة نسخ جينات MCP-1 و $IL-6$ (Nam et al., 2016).

بينما اوضحت الدراسة أن التجريع الفموي بالمستخلص الكحولي والنانوي للّب والقشرة من فاكهة التين أدى إلى انخفاض معنوي في مستويات $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ و $IL-6$ و MCP-1 وهذه النتائج تتفق مع (Rosas et al., 2024; Terzo et al., 2021; Attanzio et al., 2018) تُعزى التأثيرات المضادة للالتهابات لنبات التين الشوكي إلى حد كبير إلى مركباته النشطة بيولوجياً مثل

البيتاينات والبوليفينولات التي تتمتع بخصائص قوية مضادة للأكسدة والالتهاب يمكن لهذه المركبات القضاء على الجذور الحرة وتقليل الإجهاد التأكسدي وتعديل مسارات الإشارات الالتهابية مما يخفف من إنتاج ونشاط السيتوكينات المحفزة للالتهابات كما يُعزز التأثير التآزري لهذه المكونات النشطة بيولوجيًا القدرة الكلية المضادة للالتهابات لمستخلصات فاكهة التين الشوكي يُعد فهم الأدوار والتفاعلات المحددة لهذه المركبات أمرًا أساسيًا لتحسين استخدام فاكهة التين الشوكي في تقليل الالتهاب (Ahmedah, 2023).

قد تُخفّض مستخلصات فاكهة التين الشوكي مستويات IL-6 عن طريق تعديل المسارات الالتهابية وتثبيط التعبير عن الجينات المسببة للالتهابات يتضمن ذلك التدخل في مسارات الإشارات التي تؤدي إلى إنتاج IL-6 وتثبيط نسخ جين IL-6 من خلال استهداف هذه الخطوات الرئيسية في العملية الالتهابية ويمكن لفاكهة التين الشوكي خفض مستويات IL-6 بشكل فعال وتخفيف الاستجابة الالتهابية (Ahmedah, 2023; Zeghibib *et al.*, 2022). يمكن أن تتداخل المستخلصات مع مسارات الإشارات التي تؤدي إلى إنتاج IL-6 مثل مسار NF- κ B وهو منظم رئيس للتعبير الجيني الالتهابي من خلال تثبيط تنشيط NF- κ B يمكن لفاكهة التين الشوكي تثبيط نسخ IL-6 وغيره من السيتوكينات المحفزة للالتهابات ويتضمن ذلك منع فسفرة وحدات NF- κ B الفرعية ونقلها النووي مما يقلل من التعبير عن الجينات الالتهابية تُبرز قدرة فاكهة التين الشوكي على تعديل مسار NF- κ B إمكاناتها كعامل مضاد للالتهابات (Attanzio *et al.*, 2019). تؤدي خصائص مضادات الأكسدة في فاكهة التين الشوكي كذلك دورًا في تقليل IL-6 عن طريق تحييد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) التي تعزز الالتهاب ويمكن لأنواع الأكسجين التفاعلية تنشيط مسارات الإشارات الالتهابية وتحفيز إنتاج السيتوكينات المحفزة للالتهابات بما في ذلك IL-6 ومن خلال إزالة أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) وتقليل الإجهاد التأكسدي يمكن لفاكهة التين الشوكي خفض مستويات IL-6 بشكل غير مباشر وتخفيف الاستجابة الالتهابية وتُعزى قدرة فاكهة التين الشوكي المضادة للأكسدة إلى محتواها الغني بالمركبات النشطة بيولوجيًا مثل البيتاينات والبوليفينول والتي تعمل كمضادات قوية للجذور الحرة (Filannino *et al.*, 2016). تعمل مستخلصات التين الشوكي على تثبيط إنزيم COX-2 من خلال آليات خلوية متعددة تؤدي في النهاية إلى تقليل إنتاج البروستاغلاندينات المرتبطة بالالتهاب وتحتوي المستخلصات على مركبات فلافونويد نشطة مثل isorhamnetin ومشتقاته تقوم بتثبيط مسارات إشارات التهابية رئيسة مثل NF- κ B وMAPK والتي تُعد المسؤولة عن تحفيز التعبير الجيني لإنزيم COX-2 من خلال تثبيط هذه المسارات يقل إنتاج الإنزيم وبالتالي يقل تحويل حمض الأراكيدونيك إلى بروستاغلاندين (PGE2) E2 وهي مادة تساهم في تعزيز الالتهاب (Gong *et al.*, 2020; Antunes-Ricardo *et al.*,

(2015). وقد تُعدّل مستخلصات فاكهة التين الشوكي مسارات بروتين كيناز المنشط بالميتوجين (MAPK) مثل p38 MAPK و JNK التي تُشارك في إنتاج IL-6 مما يؤدي إلى انخفاض مستويات IL-6 (Antunes-Ricardo *et al.*, 2015). ان مستخلصات نبات التين الشوكي قد تُخفّض مستويات MCP-1 عن طريق التداخل مع مسارات الإشارات التي تُنظّم التعبير الجيني للجين يتضمن ذلك استهداف عوامل النسخ التي تتحكم في التعبير الجيني للجين وتعديل مسارات الإشارات التي تُنشّط هذه العوامل من خلال استهداف هذه الخطوات الرئيسية في العملية الالتهابية يُمكن لفاكهة التين الشوكي خفض مستويات MCP-1 بشكل فعال وتخفيف الاستجابة الالتهابية (Michicotl-Meneses *et al.*, 2021)، ويمكن للمستخلصات تعديل عوامل النسخ المُشاركة في إنتاج MCP-1 مثل NF-κB وهو مُنظّم رئيس للتعبير الجيني الالتهابي من خلال تثبيط تنشيط NF-κB يُمكن لفاكهة التين الشوكي تثبيط نسخ MCP-1 وغيره من السيتوكينات والكيموكينات المحفزة للالتهابات يتضمن ذلك منع فسفرة وانتقال الوحدات الفرعية NF-κB في النواة مما يقلل من التعبير عن الجينات الالتهابية تُبرز قدرة فاكهة التين الشوكي على تعديل مسار NF-κB إمكانياته كعامل مضاد للالتهابات واسع الطيف (Attanzio *et al.*, 2019). وكذلك من خلال تقليل الإجهاد التأكسدي يمكن لفاكهة التين الشوكي كذلك خفض مستويات MCP-1 بشكل غير مباشر إذ يمكن لـ ROS تحفيز إنتاج MCP-1 مما يوفر آلية أخرى لتأثيراته المضادة للالتهابات يمكن لـ ROS تنشيط مسارات الإشارات الالتهابية وتحفيز إنتاج السيتوكينات والكيموكينات المحفزة للالتهابات بما في ذلك MCP-1 من خلال إزالة ROS وتقليل الإجهاد التأكسدي يمكن لفاكهة التين الشوكي خفض مستويات MCP-1 بشكل غير مباشر وتخفيف الاستجابة الالتهابية تُعزى القدرة المضادة للأكسدة لفاكهة التين الشوكي إلى محتواها الغني بالمركبات النشطة بيولوجيًا مثل البيتاين والبوليفينول والتي تعمل كمضادات قوية للجذور الحرة (Filannino *et al.*, 2016). ولا يقتصر تأثير المستخلص على العمل المباشر على عامل NF-κB فقط؛ بل يمتد تأثيره ليشمل تعديل مسار بروتين كيناز المنشط بالميتوجين (MAPK) الذي يؤدي دورًا مهمًا في نقل الإشارات الالتهابية داخل الخلايا يتداخل المستخلص مع مكونات هذا المسار مما يؤدي إلى تخفيف الاستجابة الالتهابية ويُقلل التعبير عن MCP-1 إضافة إلى تقليل إفراز السيتوكينات المحفزة للالتهابات مثل TNF-α و IL-6، والتي تعزز بدورها إنتاج MCP-1 وتخلق حلقة تغذية راجعة إيجابية تؤدي إلى استمرار الالتهاب (Allegra *et al.*, 2014).

واظهرت النتائج أن التجريع الفموي بالمستخلص الكحولي والنانوي للّب والقشرة من فاكهة التين أدى إلى انخفاض معنوي في مستوى TNF-α وهذا يتفق مع عدد من الدراسات (Valentino *et al.*, 2024; Terzo *et al.*, 2021; Elsawi *et al.*, 2019) وكذلك انخفاض

في مستوى IL-1 β وهذا يتفق مع دراسة (Ali et al., 2024), وقد يعود انخفاض مستويات السيتوكين عامل نخر الورم ألفا (TNF- α) المحفز للالتهابات بفعل التأثيرات المضادة للالتهابات لمستخلص فاكهة نبات التين الشوكي إذ يحتوي المستخلص على مجموعة من المركبات النشطة بيولوجيًا، بما في ذلك الفلافونويدات (مثل مشتقات إيزورهامنيتين، وكيرسيتين، وكايمفيرول) والبيتاينات (مثل إنديكازانثين) والتي تُسهم بشكل كبير في خصائصه المضادة للأكسدة (Madrigal et al., 2021; Terzo et al., 2022; Santillán et al., 2022). تعمل هذه الجزيئات بتآزر على التخلص من أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) مما يُقلل من الإجهاد التأكسدي وهو مُحفز أساسي لتنشيط مسار العامل النووي كابا ب (NF- κ B) في الظروف العادية تُعزز مستويات أنواع الأكسجين التفاعلية فسفرة I κ B وهو المُثبّط الذي يُبقي NF- κ B في السيتوبلازم ثم تحلله بمجرد تحلل I κ B ينتقل NF- κ B (وخاصةً وحدته الفرعية p65) إلى النواة مما يُحفز نسخ الجينات المُشاركة في الالتهاب بما في ذلك عامل نخر الورم ألفا (TNF- α) (Liu et al., 2017). بفضل تقليل إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) يُساعد مستخلص فاكهة التين الشوكي على الحفاظ على مستويات I κ B مُقبًى NF- κ B مُحتجزًا في السيتوبلازم وبالتالي يُقلل من زيادة تنظيم النسخ لـ TNF- α وغيره من الوسائط الالتهابية (Zeghibib et al., 2022). وكذلك يتمتع مستخلص التين الشوكي بخصائص مناعية يُمكن أن تُساعد في تخفيف الضرر الناتج عن المواد السامة وتقليل الاستجابة الالتهابية يُمكن أن يُسهم هذا التأثير المناعي في خفض مستويات TNF- α (Smida et al., 2017). ان التين الشوكي يمتلك قدرة على خفض إنتاج IL-1 β مما يشير إلى إمكاناتها كعامل طبيعي مضاد للالتهابات (Lee et al., 2022). وتساهم المركبات النشطة بيولوجيًا في فاكهة التين الشوكي مثل البيتاينات والبوليفينولات في خفض مستويات IL-1 β مما يعزز خصائصها المضادة للالتهابات تعمل هذه المركبات من خلال آليات متعددة لتعديل مسارات الإشارات الالتهابية وتنشيط إنتاج السيتوكينات المحفزة للالتهابات من خلال استهداف مسارات جزيئية محددة تشارك في إنتاج IL-1 β (Gómez-López, et al., 2024). قد يُخفّض فاكهة التين الشوكي مستويات IL-1 β عن طريق تنشيط تنشيط الإنفلاماسوم، وهو مُركّب متعدد البروتينات يُعالج IL-1 β إلى شكله النشط مما يُشير إلى نهج مُوجّه للتحكم في إنتاج IL-1 β والالتهاب من خلال التدخل في تنشيط الإنفلاماسوم يُمكن لفاكهة التين الشوكي أن يُخفّض بشكل فعال إنتاج IL-1 β النشط ويُخفّف من آثاره المُسيبة للالتهابات يُمكن أن تتداخل المستخلصات مع مسارات الإشارات التي تُؤدّي إلى تنشيط الإنفلاماسوم وإطلاق IL-1 β مما يُسلّط الضوء بشكل أكبر على دوره في تعديل الاستجابات الالتهابية من خلال تعديل هذه المسارات يُمكن لفاكهة التين الشوكي أن يُخفّض بشكل فعال تنشيط الإنفلاماسوم وإطلاق IL-1 β اللاحق (Lee et al., 2022). كما يُمكن لخصائص فاكهة التين الشوكي المضادة للأكسدة أن تُخفّض مستويات

IL-1 β عن طريق تحييد أنواع الأكسجين التفاعلية التي تُعزّز إنتاجه ومن خلال إزالة أنواع الأكسجين التفاعلية يُمكن لفاكهة التين الشوكي منع تنشيط المسارات الالتهابية الناجم عن الإجهاد التأكسدي وتقليل إنتاج السيتوكينات (Filannino *et al.*, 2016).

5.5 تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي للّب وقشرة فاكهة التين الشوكي في مستوى بروتين Bcl-2 الكاسباز-3 caspase-3 عامل النمو المتحول بيتا 1 TGF- β 1 المستضد السرطاني الجيني CEA

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان حقن مادة Thioacetamide داخل الغشاء البريتوني أدى الى حدوث ارتفاع معنوي في مستوى Bcl-2 و caspase-3 و TGF- β 1 و CEA. أن تلف الخلايا ونخرها يؤدي إلى إطلاق بروتين Bcl-2 داخل الخلايا في الدورة الدموية مما قد يؤدي إلى زيادة مستوياتها في المصل عندما تتعرض خلايا الكبد للنخر أو موت الخلايا المبرمج ويتم إطلاق محتويات داخل الخلايا بما في ذلك بروتين Bcl-2 في الحيز خارج الخلوي ومن ثم إلى الدورة الدموية يمكن أن يؤدي هذا الإطلاق إلى زيادة مستويات بروتين Bcl-2 في المصل خاصة في الحالات التي تتميز بتلف كبدي (Kotsafti *et al.*, 2012). ومع ذلك قد تتأثر مستويات بروتين Bcl-2 في المصل كذلك بعوامل أخرى مثل الالتهاب والاستجابات المناعية (Zwolak *et al.*, 2015). وأن ارتفاع تركيزات بروتين Bcl-2 في مجرى الدم يرتبط بتلف الكبد ومراحل متقدمة من التليف وزيادة احتمالية الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية (HCC) (Hoshida *et al.*, 2012; Osman *et al.*, 2007). وكذلك يمكن للسيتوكينات مثل TNF- α و IL-6 تنشيط عوامل النسخ التي تعزز التعبير عن جين BCL2 إذ يمكن للسيتوكينات الالتهابية بما في ذلك TNF- α و IL-6 تنشيط عوامل النسخ التي ترتبط بمنطقة المحفز في جين BCL2 مما يؤدي إلى زيادة النسخ وإنتاج بروتين Bcl-2 (Wang *et al.*, 2015). تساهم هذه الآلية في ارتفاع مستويات Bcl-2 الملحوظة أثناء الاستجابات الالتهابية إذ يمكن للإشارات الالتهابية أن تُحفز تنشيط مسارات البقاء مثل مسار PI3K/Akt الذي يعزز بقاء الخلايا عن طريق زيادة التعبير عن البروتينات المضادة لموت الخلايا المبرمج مثل Bcl-2 (Zheng *et al.*, 2024). أن زيادة التعبير عن بروتين Bcl-2 قد تكون في البداية استجابة وقائيةً إلا أنها قد تُساهم في تطور المرض في إصابة الكبد المزمنة أو السرطان يمكن للإفراط في التعبير عن بروتين Bcl-2 أن يثبط موت الخلايا المبرمج مما يسمح للخلايا التالفة بالبقاء على قيد الحياة وربما التطور إلى خلايا سرطانية (Campbell and Tait, 2018).

يمكن ان يحدث الارتفاع في مستوى الكاسباز-3 في المصل نتيجة لتفعيل مسارات الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) الكاسباز-3 هو إنزيم رئيسي في سلسلة الموت الخلوي المبرمج إذ

يمكن أن تختلف الآليات المحددة التي تؤدي إلى تنشيط كاسباس-3 تبعًا لطبيعة الإصابة والسياس الخلوي ويُفعّل بعد تنشيط الكاسبيزات البادئة مثل الكاسبيز-8 (في المسار الخارجي) أو الكاسبيز-9 (في المسار الداخلي) بعد التفعيل يقوم الكاسبيز-3 بتكسير البروتينات الخلوية مما يؤدي إلى تفكك الخلية وإطلاق محتوياتها بما في ذلك الكاسبيز-3 نفسه إلى الدورة الدموية (Sahoo *et al.*, 2023). تتميز إصابة الكبد الناجمة عن TAA باستجابة التهابية قوية تتضمن إطلاق العديد من السيتوكينات والكيموكينات بما في ذلك $TNF-\alpha$ و IL-6 (Ezhilarasan, 2023) ويمكن لهذه الوسائط الالتهابية تنشيط كاسباس-3 من خلال مسارات بوساطة المستقبلات مما يربط النخر بالموت الخلوي المبرمج على سبيل المثال يمكن لـ $TNF-\alpha$ الارتباط بمستقبله TNFR1 على خلايا الكبد مما يُطلق سلسلة من الإشارات تُنشّط كاسباس-8، ثم كاسباس-3 كما يمكن لـ IL-6 أن يُساهم في تنشيط كاسباس-3 من خلال تعزيز التعبير عن البروتينات المُحفزة للموت الخلوي المبرمج وتنشيط العوامل المُضادة للموت الخلوي المبرمج (Chen *et al.*, 2024; Higuchi *et al.*, 2002). يمكن للبيئة الالتهابية الناتجة عن إصابة الكبد الناجمة عن TAA أن تُغير التوازن بين العوامل المُحفزة والمضادة للموت الخلوي المبرمج مما يؤدي إلى التأثير على تنشيط كاسباس-3 ويمكن للسيتوكينات المُحفزة للالتهابات أن ترفع مستوى التعبير عن البروتينات المُحفزة لموت الخلايا مثل BAX و Bak (Zaghloul *et al.*, 2022)، بينما تُخفّض مستوى التعبير عن البروتينات المُضادة لموت الخلايا مثل Bcl-2 و Bcl-xL (Yang *et al.*, 2019). هذا التغيير في توازن بروتينات عائلة BCL-2 يمكن أن يعزز نفاذية الغشاء الخارجي للميتوكوندريا (MOMP)، مما يؤدي إلى إطلاق السيتوكروم سي وتنشيط سلسلة كاسباس لذا يعكس تنشيط كاسباس-3 التفاعل المعقد بين مسارات موت الخلايا النخرية ومسارات موت الخلايا المبرمج بالإضافة إلى تأثير الاستجابة الالتهابية (Gilot *et al.*, 2002).

واسفرت نتائج الدراسة الحالية ان حقن تحت البريتون بمادة Thioacetamide أدى الى حدوث ارتفاع معنوي في مستوى عامل النمو المحول بيتا $TGF-\beta 1$ وهذا يتفق مع بعض الدراسات (Raghunandhakumar *et al.*, 2024; Yang *et al.*, 2019). ويُعد TAA عاملاً ساماً للكبد يُسبب نخرًا مركزيًا في الكبد إذ يُمكن أن يؤدي التحول الحيوي للسموم في الكبد إلى توليد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) مما يؤدي إلى الإجهاد التأكسدي وخلل في وظائف الخلايا (Allameh *et al.*, 2023; LeFort *et al.*, 2024). يُحفز التلف الأولي لخلايا الكبد استجابة التهابية تتميز بإطلاق السيتوكينات والكيموكينات المُحفزة للالتهابات وتُطلق خلايا الكبد التالفة أنماطًا جزيئية مرتبطة بالتلف (DAMPs) والتي تُنشّط الخلايا المناعية بما فيها خلايا كوبفر (الخلايا البلعمية المقيمة في الكبد) والخلايا البلعمية المُشتقة من الخلايا الوحيدة المُرتشحة (Shan and

(Ju, 2020) يُعدّ خلايا كوبفر المُنشّطة والخلايا المناعية الأخرى مصادر رئيسة لـ $TGF-\beta$ (Mladenici et al., 2024).

تُعدّ الخلايا النجمية الكبدية (Hepatic Stellate Cells, HSCs) من العناصر الرئيسية في عملية تليف الكبد ففي حالتها الخاملة تقوم بتخزين فيتامين A (Haaker et al., 2020). عند تعرض الكبد للإصابة مثل النخر الناتج عن التعرض لمادة TAA تتحول هذه الخلايا إلى الحالة النشطة ويُعد عامل النمو المحول-بيتا ($TGF-\beta$) من أبرز المحفزات لتنشيط HSCs إذ يُساهم في تمايزها إلى خلايا ليفية عضلية (Myofibroblasts) مسؤولة عن إنتاج المادة خارج الخلوية ECM (Zhou et al., 2021; Abdelhamid et al., 2021). يُمثّل تنشيط الخلايا النجمية الكبدية (HSCs) خطوة محورية في مسار تطوّر التليف الكبدي وتتسم هذه العملية بزيادة تكاثر الخلايا وارتفاع معدل تخليق المادة خارج الخلوية (ECM) كما يؤدي تلف الكبد الناتج عن التعرض لمادة TAA إلى تحفيز إطلاق السيتوكينات المحفزة للالتهاب مثل عامل نخر الورم ألفا ($TNF-\alpha$) والإنترلوكين-1 ($IL-1$) والإنترلوكين-6 ($IL-6$) تساهم هذه السيتوكينات في الاستجابة الالتهابية ويمكنها تحفيز إنتاج $TGF-\beta$ بشكل مباشر أو غير مباشر (Gowifel et Tsai et al., 2021; al., 2020). إن ارتفاع مستويات $TGF-\beta$ في المصل بعد نخر الكبد المُستحث بـ TAA معقدة وتتضمن عدة مسارات إشارات منها مسار إشارات $TGF-\beta$ /Smad الذي يُعد محوريًا في الاستجابة التليفية في الكبد يرتبط $TGF-\beta$ بمستقبلاته ($TGFBR1$ و $TGFBR2$) على سطح الخلية، مما يؤدي إلى فسفرة وتنشيط بروتينات Smad ($Smad2$ و $Smad3$) تنتقل بروتينات Smad المُنشّطة بعد ذلك إلى النواة إذ تُنظّم التعبير عن الجينات المستهدفة المُشاركة في إنتاج ECM مثل الكولاجين وأكتين العضلات الملساء (α (α -SMA) (Gowifel et al., 2020; Abdelhamid et al., 2021). وكذلك يُعد مسار إشارات العامل النووي- κB ($NF-\kappa B$) منظمًا رئيسًا للالتهابات تُنشّط إصابة الكبد المُحفّزة بـ TAA مسار $NF-\kappa B$ مما يؤدي إلى إنتاج السيتوكينات والكيموكينات المُحفّزة للالتهابات كما يُمكن لـ $NF-\kappa B$ كذلك أن يُنظّم بشكل مُباشر التعبير عن $TGF-\beta$ (Gowifelet al., 2020). تُشارك بروتينات كيناز المنشط بالميتوجين (MAPKs) بما في ذلك كيناز منظم الإشارة خارج الخلية (ERK) وكيناز الطرف الأميني (JNK) $c-Jun$ و $p38$ MAPK، في تنظيم تكاثر الخلايا وتمايزها وموت الخلايا المبرمج يمكن تنشيط هذه المسارات بواسطة $TGF-\beta$ وتساهم في تنشيط الخلايا الجذعية المكونة للدم وإنتاج ECM يُنشّط الالتهام الذاتي المُحفّز بواسطة $TGF-\beta$ الخلايا الجذعية المكونة للدم عبر مسارات إشارات ERK و JNK (Zhang et al., 2020). وكذلك تؤدي أنواع محددة من microRNAs دورًا حاسمًا في الخلايا

الجزعية المكونة للدم عبر مسارات مختلفة إذ قد يشارك miR-17 في تنظيم إشارات TGF- β (Abdelhamid *et al.*, 2021).

وبينت نتائج الدراسة ان الحقن بمادة TAA أدى الى حدوث ارتفاع معنوي في مستوى المستضد السرطاني المضغي CEA ويمكن أن يؤدي تلف الخلايا الكبدية الناجم عن TAA إلى إطلاق مكونات داخل الخلايا بما في ذلك المستضد السرطاني الجنيني CEA في مجرى الدم مما يؤدي إلى زيادة مستويات CEA في المصل يُعد تلف الكبد الناجم عن مادة TAA يتميز بارتفاع مستويات إنزيمات الكبد مثل (ALT) (AST) والتي تشير إلى نخر الخلايا الكبدية وتضرر سلامة غشاء الخلية مما يؤدي إلى انهياره يمكن أن يؤدي تلف الغشاء هذا إلى تسرب محتويات الخلايا إلى مجرى الدم (Schemitt *et al.*, 2024; Ezhilarasan, 2023; Jin *et al.*, 2022). أن نخر الكبد المُستحث TAA يُثير استجابة التهابية كبيرة داخل الكبد تتضمن هذه الاستجابة تنشيط خلايا مناعية مختلفة وإطلاق السيتوكينات المُحفزة للالتهابات مثل عامل نخر الورم ألفا (TNF- α) والإنترلوكين-6 (IL-6) (Shareef *et al.*, 2023b). لذلك فإن البيئة الالتهابية يُمكن أن تُحفز إنتاج أو إطلاق CEA (Kerr *et al.*, 2018).

كما اظهرت نتائج الدراسة الحالية أن التجريع الفموي بالمستخلص الكحولي والنانوي للّب والقشرة من فاكهة التين الشوكي أدى إلى انخفاض معنوي في بعض المؤشرات الجزيئية والتي تتضمن Bcl-2 و CEA و Caspase3 و TGF- β يعزى هذا الانخفاض الى المركبات النشطة بيولوجيًا في مستخلص فاكهة التين الشوكي أبرزها مجموعة متنوعة من مضادات الأكسدة وتشمل هذه المركبات البيتاينات مثل البيتاسيانينات والبيتاكسانثينات (بما في ذلك مركبات محددة مثل الإنديكازانثين والبيتانين) والمركبات الفينولية مثل الفلافونويدات (مثل الكيرسيتين، والكامفيرول، والإيزورهامنتين)، والأحماض الفينولية، بالإضافة إلى فيتاميني E و C، والكاروتينات (Cristina *et al.*, 2025). تتميز هذه المكونات المضادة للأكسدة بقدرة قوية على إزالة الجذور الحرة مما يقلل بشكل فعال من الإجهاد التأكسدي عن طريق تحييد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) مثل الجذور الفائقة الأكسيد والجذور الهيدروكسيلية (Giraldo-Silva *et al.*, 2023; Taleb *et al.*, 2024). وأظهرت مستخلصات التين الشوكي قدرتها على تعديل تعبير Bcl-2 في بيئات تجريبية مختلفة (Allegra *et al.*, 2020). في العديد من الدراسات وخاصة تلك التي شملت الخلايا السرطانية أظهرت مستخلصات فاكهة التين الشوكي قدرتها على خفض تعبير Bcl-2 مما يُعزز موت الخلايا المبرمج ويثبط نمو الورم (Wang *et al.*, 2023b). في حالة إصابة الكبد الناتجة عن TAA إذ قد يرتفع مستوى Bcl-2 في البداية كاستجابة خلوية للإجهاد ووسيلة لمقاومة موت الخلايا المبرمج، فإن المعاملة بمستخلص فاكهة التين الشوكي قد يقلل من الحاجة إلى إشارات البقاء هذه

ويعود ذلك الى خصائصه القوية المضادة للأكسدة والالتهابات وبما أن المستخلص يخفف الإجهاد التأكسدي والالتهاب الناتج عن TAA فقد يهدأ الارتفاع الأولي لمستوى Bcl-2 مما يؤدي إلى انخفاض مستوياته في المصل إلى مستوياته الفسيولوجية الطبيعية لذلك قد يساعد مستخلص نبات الشوك الشوكي على استعادة حالة أكثر توازناً بين موت الخلايا المبرمج/مكافحة موت الخلايا المبرمج في الكبد بعد التعرض لـ TAA.

وقد يُعزى الانخفاض في مستويات كاسباس-3 في المصل بعد المعاملة بمستخلص فاكهة التين الشوكي بشكل رئيس إلى التأثيرات الوقائية للكبد للمستخلص إذ تُواجه خصائصه القوية المضادة للأكسدة والالتهابات الضرر الخلوي المُسبب بواسطة TAA تعمل هذه الحماية على تقليل مدى موت الخلايا المبرمج في خلايا الكبد مما يؤدي إلى انخفاض تنشيط وإطلاق كاسباس-3 في مجرى الدم وبالتالي تقليل مستوياته المرتفعة في المصل الإجهاد التأكسدي هو محفز معروف لموت الخلايا المبرمج وتنشيط كاسباس-3 في إصابة الكبد الناجمة عن TAA (Smeriglio et al., 2019). من خلال تقليل الإجهاد التأكسدي يمكن لمستخلص فاكهة التين الشوكي تقليل الإشارات التي تؤدي إلى تنشيط كاسباس-3 علاوة على ذلك يمكن أن تُسهم التأثيرات المضادة للالتهابات للمستخلص في الانخفاض الملحوظ في موت الخلايا المبرمج. يمكن أن يُفاقم الالتهاب موت الخلايا في الأنسجة المصابة ومن خلال تخفيف الاستجابة الالتهابية إذ يمكن للمستخلص تثبيط المسارات المسببة للالتهابات (مثل إشارات NF-κB) وتقليل إنتاج الوسائط الالتهابية (السيتوكينات مثل TNF-α، IL-1β، IL-6) التي تساهم في تلف الكبد مما يقلل التين الشوكي بشكل غير مباشر من تنشيط كاسباس-3 (Salamone et al., 2024). لذلك يُرجَّح أن يُقلل مستخلص ثمار التين الشوكي مستويات كاسباس-3 في المصل عن طريق تقليل مدى موت الخلايا المبرمج في الخلايا الكبدية المُحفز بواسطة TAA وبتخفيف الأضرار الأولية الناجمة عن الإجهاد التأكسدي والالتهاب يحمي مستخلص فاكهة التين الشوكي خلايا الكبد من التلف الشديد وعندما تكون خلايا الكبد محمية وأقل تضرراً تنخفض الإشارات التي تنشط مسار موت الخلايا المبرمج بما في ذلك كاسباس-3.

وقد يُعزى انخفاض مستويات TGF-β الى الخصائص المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات لمستخلص ثمار التين الشوكي تعمل مضادات الأكسدة في المستخلص على تحييد أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS) الناتجة عن استقلاب مادة TAA مما يساهم في منع تنشيط الإشارات المجاورة المحفزة للتمايز الانتقالي للخلايا النجمية الكبدية (Pulido-Hornedo et al., 2022). بغياب إشارات التفعيل لا تتحوّل الخلايا النجمية إلى خلايا منتجة لعامل النمو المحول-بيتا TGF-β (Fabregat and Caballero-Díaz, 2018). ومن خلال منع تنشيط الخلايا النجمية الكبدية يُقلل المستخلص مصدرًا رئيسًا لإنتاج TGF-β وقد يُنَبِّط مستخلص التين الشوكي تنشيط

NF- κ B وهو مُنظَّم رئيس لتعبير TGF- β وبالتالي فإن تثبيط سلاسل الإشارات الالتهابية يُقلِّل من إنتاج TGF- β (Aiello *et al.*, 2019) وكما من الممكن أن تتداخل المركبات الفعالة في التين الشوكي بشكل مباشر مع مسارات الإشارات التي تنظم التعبير عن TGF- β مثل مسار TGF- β /Smad وهو مسار أساسي لعملية التليف (Abdelhamid *et al.*, 2021).

أظهرت المركبات الحيوية في فاكهة التين الشوكي خصائص مضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة قوية (Terzo *et al.*, 2024) إذ يمكن أن تساهم هذه التأثيرات الوقائية بشكل مباشر في الحد من تلف الكبد والالتهاب وهما العاملان الرئيسان وراء ارتفاع مستويات CEA أثناء التعرض لـ TAA. كما وان المركبات الفعالة المعروفة بالتأثيرات المضادة للأكسدة والالتهابات منعت بشكل فعال ارتفاع مستويات CEA في المصل المرتبط بتطور التغيرات السرطانية (Hassan *et al.*, 2023) ومن خلال ذلك يمكن للمركبات ذات الخصائص المضادة للأكسدة تعديل مستويات CEA في الحالات التي تنطوي على تلف الأنسجة والالتهاب علاوة على ذلك أظهرت مستخلصات التين الشوكي قدرة عالية في تثبيط نمو الأورام في بعض سلالات الخلايا السرطانية (Kaur, *et al.*, 2012) القدرة المضادة لتكاثر الخلايا السرطانية قد تؤثر بشكل غير مباشر على إنتاج CEA إذ ان المعاملة بمادة TAA ادى إلى ظهور تغيرات سرطانية أو سابقة للسرطان في الكبد بناءً على ذلك من الممكن جدًا أن يؤدي مستخلص ثمار التين الشوكي إلى خفض مستويات CEA في المصل من خلال التخفيف الفعال من تلف الكبد والالتهاب الناجم عن TAA وذلك بشكل أساسي من خلال آلياته المضادة للأكسدة والالتهابات.

6.5 الدراسة النسجية

1.6.5 تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي للّب وقشرة فاكهة التين الشوكي في نسيج الكبد

ان تعرض الكبد الى تغيرات وتأثيرات نسجية واضحة بعد الحقن بمادة الثيواستمايد TAA تحت البريتون تكون نتيجة تكوين مستقلبات تفاعلية والتي تتضمن thioacetamide S-oxide (TASO) و thioacetamide S,S-dioxide (TASO₂) والتي تكون ناتجة من التنشيط الأيضي لـ TAA بشكل رئيس بواسطة إنزيمات السيتوكروم P450 وخاصةً CYP2E1 (Ezhilarasan, 2023)، ويمكن أن ترتبط هذه المستقلبات بعد ذلك بالجزيئات الخلوية الكبيرة مما يُعطل الوظيفة الخلوية الطبيعية ويؤدي إلى الإجهاد التأكسدي يُسبب الإجهاد التأكسدي تلفًا كبيرًا للمكونات الخلوية بما فيها أكسدة الدهون وتلف البروتينات وتلف الحمض النووي وكلها تُسهم في

إصابة خلايا الكبد ونخرها ويُمكن أن يؤدي التعرض المزمن لـ TAA إلى تطور التليف الذي يتميز بالتراكم المفرط لبروتينات المادة خارج الخلية والذي يتطور في النهاية إلى تليف الكبد (El-Hameed *et al.*, 2023). يُسبب التعرض للثيوأسيتاميد TAA إصابة كبدية خطيرة تؤثر هذه الإصابة بشكل رئيس على المنطقة المحيطة بالوريد المركزي للفصيص الكبدي وتتميز بنمط مميز من نخر الفصيصات الكبدية ويُعد الالتهاب كذلك سمة بارزة يؤدي إلى إطلاق السيتوكينات المحفزة للالتهابات مثل عامل نخر الورم ألفا ($\text{TNF-}\alpha$) والإنترلوكين 6 (IL-6)، وينشط مسارات إشارات مختلفة بما في ذلك NF- κ B و MAPK و PI3K/Akt و TGF- β /Smad والتي تساهم في إصابة الكبد وتليفه وفي النهاية التسرطن (Zhao *et al.*, 2021; Hajovsky *et al.*, 2013). مع ارتشاح الخلايا المناعية إلى أنسجة الكبد والتعرض المستمر يتطور التليف مما يؤدي إلى تشويه بنية الكبد الطبيعية وتكوين عقيدات متجددة وهي السمات المميزة لتليف الكبد (El-Hameed *et al.*, 2024)، ويمكن أن تؤدي هذه التغيرات إلى ظهور آفات ما قبل الورم والتي يمكن أن تتطور في النهاية إلى سرطان الخلايا الكبدية (Sadda *et al.*, 2023). علاوة على ذلك يمكن أن يضعف TAA تخليق الجزيئات الكبيرة الأساسية مثل البروتينات والحمض النووي الريبي (RNA) والحمض النووي الريبي (DNA)، مما يعطل الوظيفة الخلوية الطبيعية وتؤدي خلايا كوبفر وهي البلاعم الموجودة في الكبد دوراً كذلك في عملية إصابة الكبد التي يسببها (El-Hameed *et al.*, 2023). ويسبب TAA نقص في الصفائح الدموية مع تراكم الثرمبوبلاستين والفيبرين في خلايا الكبد المحيطة بالمركز والتي قد تعكس انتقال الصفائح الدموية إلى موقع إصابة الكبد مما يسبب التندب والنخر والارتشاح الالتهابي والارتشاح الدهني في خلايا الكبد كذلك يسبب TAA تنشيط الخلايا الكبدية النجمية والتي تؤدي دوراً كبيراً في تليف الكبد (Abdel-Bakky *et al.*, 2020). توجد الخلايا الكبدية النجمية في الفراغ المحيط بالجيبانيات الكبدية لكن الجذور الحرة توفر إشارات تنشيطية paracrine التي تحفز تمايز الخلايا النجمية للكبد إلى خلايا تشبه الأرومة الليفية العضلية مما يتسبب في عدم توازن لتخليق المادة خارج الخلايا (ECM) Extracellular Matrix وتدهورها ويؤدي إلى استمرار عملية تليف الكبد وتطورها (Pulido-Hornedo *et al.*, 2022).

في حين سببت المعاملة بالمستخلص النانوي لفاكهة التين الشوكي وكذلك المستخلص الكحولي للنبات إلى تحسن في نسيج الكبد وهذا يتفق مع ما توصلت إليه نتائج دراسة (Hafeez *et al.*, 2024) وترجع التأثيرات الوقائية للكبد التي يوفرها مستخلص فاكهة التين الشوكي إلى حد كبير إلى خصائصه القوية المضادة للأكسدة والالتهابات والتي تنبع من تركيبته الكيميائية النباتية الغنية بمستخلص فاكهة التين الشوكي هو مصدر غني للعديد من المركبات المضادة للأكسدة بما في ذلك البوليفينول والفلافونويد والبيتالين (مثل البيتانين والإنديكسانثين) وحمض الأسكوربيك

والكاروتينات إذ تؤدي مضادات الأكسدة هذه دورًا حاسمًا في تقليل الجذور الحرة الضارة وهي جزيئات غير مستقرة يمكن أن تلحق الضرر بالخلايا وتساهم في تطور أمراض الكبد (Guedes *et al.*, 2023). من خلال إزالة هذه الجذور الحرة يمكن لمستخلص فاكهة التين الشوكي تقليل زناخة الدهون وهي عملية يتم فيها إتلاف الدهون في أغشية الخلايا وزيادة مستويات وأنشطة مضادات الأكسدة الانزيمية مثل سوبر أكسيد ديسميوتاز (SOD)، والكاتالاز (CAT)، والكلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) وهي آليات الدفاع الطبيعية للجسم ضد الإجهاد التأكسدي (Vieira *et al.*, 2024). والجدير بالذكر أن (+)-تاكسيفولين، وهو فلافونويد محدد معزول من ثمار التين الشوكي قد ثبت أنه يحمي من الإجهاد التأكسدي الكحولي من خلال الحفاظ على أنشطة اختزال الكلوتاثيون وجلوتاثيون بيروكسيداز والحفاظ على مستويات صحية من GSH (Kim *et al.*, 2017). وكما تمتلك البيتاينات وهي الصبغات المسؤولة عن الألوان لفاكهة التين الشوكي تأثيرات مضادة للأكسدة أكبر من تلك الموجودة في فيتامين سي وتؤدي دورًا في الحماية ضد أكسدة الدهون وتُعرف بآلياتها المضادة للالتهابات ولديها القدرة على تقليل المستويات المرتفعة من السيتوكينات الالتهابية (Ramzan and Saeed, 2020). وتُظهر فاكهة التين الشوكي نشاطًا مضادًا للالتهابات بشكل كبير والذي يُعتقد أنه يساهم في قدرتها على تخفيف تلف الكبد الناجم عن الالتهاب (Brahmi *et al.*, 2011). كما وأن المركبات الفعالة في فاكهة التين الشوكي يمكن أن تقلل من التعبير عن العلامات الرئيسية المحفزة للالتهابات مثل مستقبلات Toll-like 4 (TLR4)، وعامل النواة كابا β (NF- κ B) وعامل نخر الورم α (TNF- α) والإنترلوكين 6 (IL-6) في حالات التهاب (Chen *et al.*, 2017). كما ويعمل التين الشوكي على قمع الاستجابة الالتهابية التي يسببها عديد السكارايد الدهني (LPS) وهو عامل التهابي قوي من خلال مسار إشارات TLR4/MyD88/NF- κ B بالإضافة إلى تأثيراته المضادة للأكسدة والالتهابات ويؤثر التين الشوكي على استقلاب الدهون في الكبد إذ يمكن أن يزيد من التعبير عن الجينات المشاركة في أكسدة الأحماض الدهنية وهي العملية التي يقوم بها الكبد بتفتيت الدهون ويقلل من التعبير عن الجينات المشاركة في تكوين الدهون وإنشاء جزيئات دهنية جديدة (Besné-Eseverri *et al.*, 2023).

2.6.5 تأثير المعاملة بمادة ثيوأسيتاميد TAA والمستخلص الكحولي والنانوي للّب

وقشرة فاكهة التين الشوكي في نسيج الكلى

أظهرت النتائج أن الحقن داخل البريتون بمادة TAA أدى إلى احتقان والتهاب وضمور وانكماش في الكبيبات البولية مما يشير إلى استجابة التهابية شديدة كما لوحظ تحطم في النبيبات البولية مع انسلاخ الخلايا المبطنة لجدرانها الداخلية وهذا يتفق مع دراسات عديدة (Lim *et al.*,

(Elbaset *et al.*, 2023, 2022). ان التأثيرات الكلوية الضارة التي حدثت تكون ناتجة عن التعرض لمواد غريبة متنوعة مثل الأدوية والسموم والمركبات الكيميائية تتفاوت آليات الضرر تبعاً لنوع المادة لكنها غالباً ما تشمل تحفيز الإجهاد التأكسدي واضطراب توازن مضادات الأكسدة وزيادة إنتاج السيتوكينات الالتهابية مما يسهم في تلف أنسجة الكلية كما تؤدي هذه العوامل الالتهابية إلى تغيير في البيئة الخلوية وخلل في التوازن بين العوامل المحفزة والمثبطة للالتهاب مما يؤدي في النهاية إلى تغييرات نسيجية مدمرة واضطرابات خلوية مثل تلف الكلى أو موت الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية (Molaei *et al.*, 2021). تعزى هذه التأثيرات الى الثيوأسيتاميد الذي يسبب ضرراً بالغاً للكلى (Radwan *et al.*, 2023). التعرض لمادة الثيوأسيتاميد يُظهر مجموعة من التغييرات التركيبية تشمل هذه التغييرات تنكس الأنابيب الكلوية ويتميز بموت الخلايا الظهارية للأنابيب وكذلك تلف الكبيبات مما يؤثر على وحدات الترشيح في الكلية (El-Hameed, *et al.*, 2024). كما تتميز بتلف الأنابيب الكلوية القريبة مما يؤدي إلى موت الخلايا في الجزء الطرفي من هذه الأنابيب (El-Hameed *et al.*, 2023). ويُشار إلى هذا الضرر بارتفاع مؤشرات إصابة الكلى في الدم والبول مثل اليوريا والكرياتينين و kidney injury molecule-1 (KIM-1) (Ghanim *et al.*, 2022)، ويمكن أن يؤدي التعرض المزمن لـ TAA إلى الإصابة بمرض الكلى المزمن (CKD) والذي يتميز بتليف وتلف كبيبي (Zargar *et al.*, 2019). كما يُلاحظ وجود التهاب في النسيج الخلوي للكلية يتمثل بارتشاح الخلايا المناعية وفي بعض الحالات يمكن أن يؤدي التعرض لـ TAA إلى تطور التليف الكلوي نتيجة التراكم المفرط لبروتينات المادة خارج الخلية مما يؤدي إلى ضعف في وظيفة الكلى (Ebaid *et al.*, 2022). استقلاب مادة TAA في الكلى يمكن أن يُنتج مركبات وسطية تفاعلية تُحدث إجهاداً تأكسدياً مما يؤدي إلى زناخة الدهون وتلف البروتينات (Ezzat and Abou-Bakr, 2020). بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تُعطّل TAA وظيفة الميتوكوندريا في خلايا الكلى مما يزيد من الإجهاد التأكسدي ويُضعف إنتاج الطاقة داخل الخلية كما تؤدي الاستجابات الالتهابية دوراً محورياً إذ يسهم إطلاق السيتوكينات المحفزة للالتهاب في حدوث تلف كلوي (Alamery *et al.*, 2022). كما وان التعرض الى TAA يؤدي الى تحفيز مسارات إشارات خلوية محددة مثل JNK و PKC و MAPKs و PI3K/Akt تعمل على إحداث الضرر بخلايا الكلى (Ghosh *et al.*, 2016).

كما اظهر الفحص النسيجي لأنسجة الكلى ان المعاملة بالمستخلص الكحولي والنانوي لفاكهة النتين الشوكي الى حماية في نسيج الكلى وهذا يتفق مع دراسات عديدة (Okur *et al.*, 2020; Villanueva-Hualpa *et al.*, 2025) قد تعزى التأثيرات الوقائية للكلية من مستخلص فاكهة إلى حد كبير إلى خصائصها المضادة للأكسدة القوية والتي تنشأ من محتواها الغني من المركبات

الفينولية والفلافونويد والبيتاين وحمض الأسكوربيك والكاروتينات (Giraldo-Silva *et al.*, 2023), من خلال تعزيز أنشطة مضادات الأكسدة الأنزيمية بما في ذلك SOD و CAT و GPx، وساعد كذلك في استعادة مستويات مضادات الأكسدة غير الأنزيمية مثل مجموعات السلفهيدريل الكلية إذ تساعد هذه المضادات على تقليل إنتاج الجذور الحرة (Saad *et al.*, 2017). علاوة على ذلك أن وجود مركبات مضادة للأكسدة محددة في ثمار التين الشوكي مثل الميريستين والكيرسيتين واللوتولين عامل رئيس في قدرته على الحماية من تلف الكلى الناجم السموم (Okur *et al.*, 2020). يمتلك التين الشوكي خصائص مضادة للالتهابات تكون قادرة على حماية الكلى من خلال عدة آليات بيولوجية إذ تعمل على تثبيط إنزيم COX-2 المسؤول عن إنتاج البروستاجلاندينات الالتهابية كما تعمل الفلافونويدات في تقليل التعبير الجيني لـ IL-8 و TNF- α وأكسيد النيتريك (NO) إضافة إلى منع تحلل I κ B α مما يشير إلى تثبيط مسار NF- κ B الالتهابي وتم أيضا تحديد مركبات نشطة مسؤولة عن هذه التأثيرات مثل isorhamnetin ومشتقاته وحمض الفيروليك والأحماض الفينولية الأخرى ويمتلك التين الشوكي فعالية في تقليل الوذمة والتهاب الأنسجة وخفض هجرة الكريات البيضاء (Habtemariam, 2019). ويعمل حمض الأسكوربيك على تثبيط إنزيمات تلف الأنابيب (Villanueva-Hualpa *et al.*, 2025). بالإضافة إلى تأثيراته المضادة للأكسدة والالتهابات قد يكون التين الشوكي له تأثيرًا مدرًا للبول، مما قد يساعد في التخلص من السموم من الكلى (Bakour *et al.*, 2017). ويساعد أيضا في الحفاظ على وظائف الكلى الطبيعية عن طريق تقليل مستويات الفضلات الايضية مثل الكرياتينين واليوريا في الدم والتي ترتفع عادةً أثناء إصابة الكلى (Saad *et al.*, 2017). وقد يساعد المستخلص في وقاية أنسجة الكلى إذ يساعد في منع سماكة بطانة الأوعية الدموية وتقليل تراكم الكولاجين وهي حالات شائعة في أمراض الكلى وهذا يشير إلى أن هذا المستخلص لا يحمي أنسجة الكلى فحسب بل يساعد كذلك في إصلاحها من خلال الدور الترميمي والتجديدي في البنية النسجية فالتراكم الزائد للكولاجين والتضخم في الطبقات الوعائية يعد من التغيرات المشتركة في العديد من أمراض الأوعية والكلى مثل التصلب الكبيبي والتليف الأنبوبي الخلالي (Aslam *et al.*, 2022).

A decorative scroll graphic with a light gray background and a black outline. The scroll is unrolled, showing a central white area where the text is located. The top left and right corners of the scroll are rolled up, and the bottom right corner is also rolled up, creating a vertical strip on the right side.

الاستنتاجات والتوصيات

Conclusions and Recommendations

Conclusions and recommendations الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات:

من خلال نتائج هذه الدراسة تم استنتاج ما يأتي :

1. يتميز لب وقشرة فاكهة التين الشوكي باحتوائهما على مجموعة من المركبات الفعالة ذات الخصائص الوقائية ضد التأثيرات السمية للمواد الضارة في الجسم، إذ إن المعاملة بالمستخلصات الكحولية والنانوية لفاكهة التين الشوكي للقشرة والللب كان لها دور وقائي كبير على نسيج الكبد والكلى من خلال مساهمته وبشكل فعال في إعادة المعايير الكيموحيوية الى معدلاتها الطبيعية.

إذ أظهرت النتائج أن المستخلص النانوي للقشرة والللب يمتلك فعالية أعلى مقارنةً بالمستخلص الكحولي ضد التأثيرات السمية الضارة.

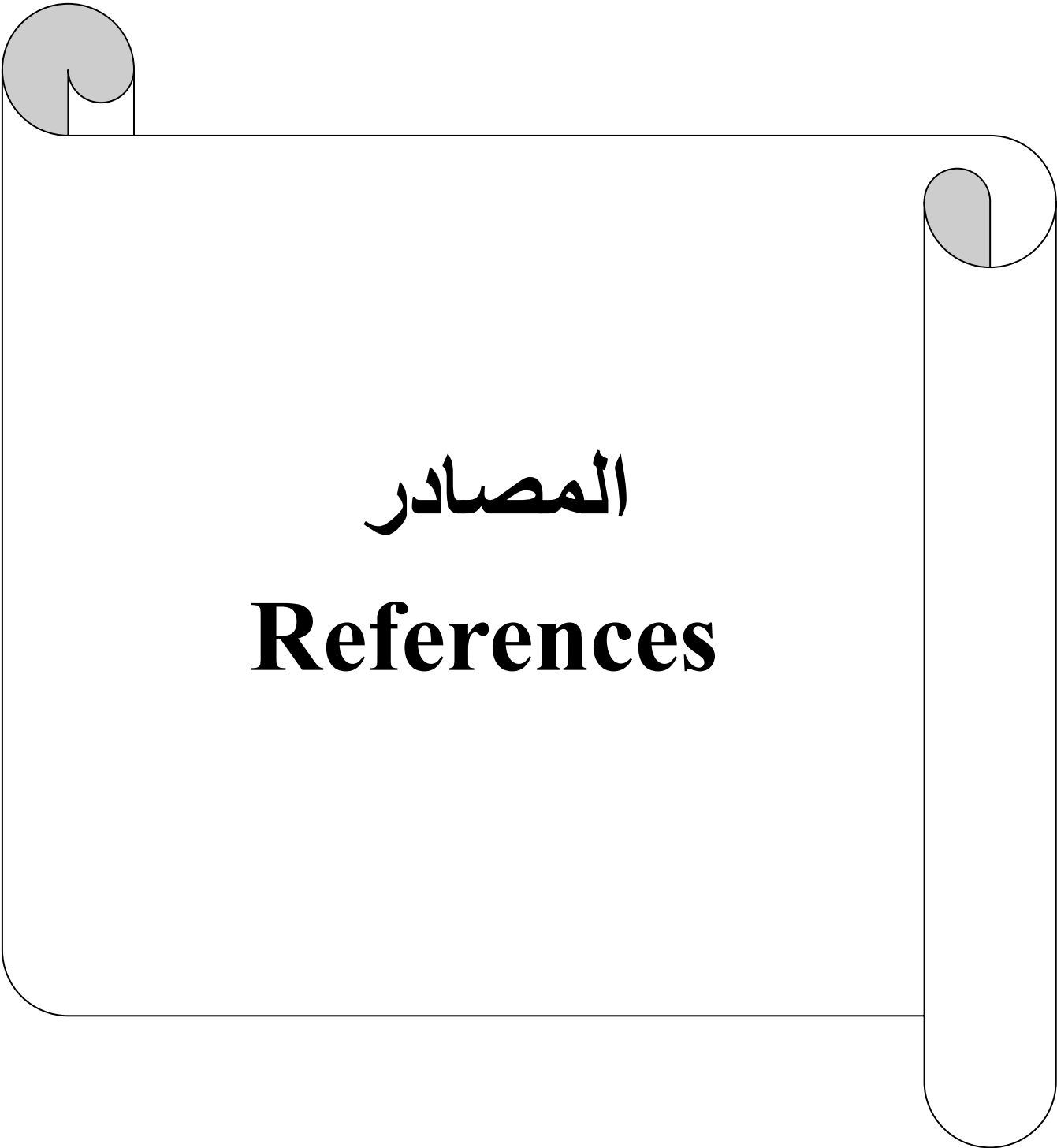
2. أظهرت نتائج التحليل الكيميائي أن المركبين Di-tert--2,4 و Gamma-Sitosterol كانا من أكثر المركبات الفعالة الطيارة حضوراً في مستخلص اللب، والمركب F-Sitosterol كان أكثر المركبات الفعالة الطيارة تواجداً في مستخلص القشرة.

3. إن الحقن تحت الغشاء البريتوني بـ 200 ملغم/كغم من مادة الثيوستمايد قد أدت الى حدوث خلل في وظائف الكبد والكلى من خلال الزيادة في مستوى انزيمات الكبد البيليروبين الكلبي واليوريا والكرياتنين وانخفاض مستوى الالبومين وكذلك حدوث الاجهاد التأكسدي وزيادة معدل الجذور الحرة من خلال ارتفاع MDA وانخفاض GSH, COX, SOD وارتفاع في مستوى الوسائط الالتهابية والتي تتضمن MCP-1، IL-1 β ، IL-6، TNF- α وارتفاع المؤشرات الجزيئية مثل BCL-2، CEA، Caspase-3، و TGF- β .

4. حدوث تغيرات نسجية وظهور عقيدات ورمية في كل من الكبد والكلى.

التوصيات:

1. تحضير جسيمات نانوية أخرى (المعدنية مثل الذهب واكاسيد المعادن مثل الفضة، والنحاس والحديد) باستخدام المواد الفعالة المستخلصة من التين الشوكي ودراسة فعاليتها في الوقاية من تلف الكبد الناتج عن المواد السامة.
2. إجراء دراسة نسجية ووظيفية لبيان الدور الوقائي لمركبات التين الشوكي على أعضاء حيوية أخرى في الجسم مثل الجهاز التناسلي الذكري والجهاز العصبي والاجنة والوراثة في الجرذان المعاملة بالثيواستمايد TAA، وقياس التغيرات في المؤشرات الهرمونية والنسجية .
3. تقييم التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلص الكحولي والنانوي للتين الشوكي على أمراض المناعة الذاتية.
4. دراسة التأثير النسجي والوظيفي لمادة الثيواستمايد TAA على الرئة، والغدة الدرقية، والطحال في حيوانات المختبر، وتحديد إمكانية التين الشوكي في الوقاية من تلك التغيرات.
5. دراسة التأثير التآزري للمستخلص الكحولي والنانوي مع مضادات أكسدة معروفة لتعزيز الوقاية من الإجهاد التأكسدي الناتج عن الثيواستمايد.
6. تعزيز التوعية بأهمية الطب البديل ودوره في تقليل الآثار الجانبية للعلاجات الكيميائية الدوائية، من خلال التركيز على الاستخدام الآمن والمبني على أسس علمية للنباتات الطبية، ومنها التين الشوكي في صناعة الادوية للحد من الآثار الجانبية للإلارادية.

A decorative border resembling a scroll, with a grey-shaded inner layer and a black outline. It features rounded corners and a vertical strip on the right side.

المصادر

References

- Abdel-Bakky, M. S., Helal, G. K., El-Sayed, E. M., Alhowail, A. H., Mansour, A. M., Alharbi, K. S., Amin, E., Allam, S., Salama, S. A., and Saad, A. S. (2020). Silencing of tissue factor by antisense deoxyoligonucleotide mitigates thioacetamide-induced liver injury. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393(10), 1887–1898.
- Abd-Elhakim, Y. M., and Al-Sagheer, A. A. (2021). *Opuntia* spp. Benefits in Chronic Diseases. In Springer eBooks (pp. 423–455). https://doi.org/10.1007/978-3-030-78444-7_20
- Bashandy, S. A., Abdelhameed, M. F., Farid, O., Morsy, F., Ibrahim, F. A., & Elbaset, M. A. (2022). The Pivotal role of Cerium oxide nanoparticles in thioacetamide-induced hepatorenal injury in rat. *Egyptian journal of chemistry*, 65(10), 267-278.
- Abdelhamid, A. M., Selim, A., and Zaafan, M. A. (2021). The hepatoprotective effect of piperine against Thioacetamide-Induced liver fibrosis in mice: the involvement of MIR-17 and TGF-B/SMADS pathways. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.754098>
- Abdelmageed, M. E., and Abdelrahman, R. S. (2023). Canagliflozin attenuates thioacetamide-induced liver injury through modulation of HMGB1/RAGE/TLR4 signaling pathways. *Life Sciences*, 322, 121654. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121654>
- Abdelrahman, R. S., and Abdelmageed, M. E. (2024). Hepatoprotective effects of the xanthine oxidase inhibitor Febuxostat against thioacetamide- induced liver injury in rats: the role of the Nrf2/ HO-1 and TLR4/ NF-κB pathways. *Food and Chemical Toxicology*, 194, 115087. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2024.115087>
- Aboura, I., Nani, A., Belarbi, M., Murtaza, B., Fluckiger, A., Dumont, A., ... and Hichami, A. (2017). Protective effects of polyphenol-rich infusions from carob (*Ceratonia siliqua*) leaves and cladodes of *Opuntia ficus-indica* against inflammation associated with diet-induced obesity and DSS-induced colitis in Swiss mice. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 96, 1022-1035.
- Afifi, N. A., Ramadan, A., Erian, E. Y., Sedik, A. A., Amin, M. M., Hassan, A., and Saleh, D. O. (2020). Synergistic effect of aminoguanidine and l-carnosine against thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in

- rats: behavioral, biochemical, and ultrastructural evidence. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 99(3), 332–347. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2020-0212>
- Ahmed, f., ibrahim, m., el-azab, m. M., fahmy, w. G. E. D., and fahmy, d. M. (2024). A review: *opuntia ficus-indica* as a source of bioactive compound ingredients for functional foods, nutrition, human disease and health. *Universal journal of pharmaceutical research*, 9(1) p52-63. <https://doi.org/10.22270/ujpr.v9i1.1061>
- Ahmed, S. a. A., El-Rahman, G. I. A., Behairy, A., Beheiry, R. R., Hendam, B. M., Alsubaie, F. M., and Khalil, S. R. (2020). Influence of Feeding Quinoa (*Chenopodium quinoa*) Seeds and Prickly Pear Fruit (*Opuntia ficus indica*) Peel on the Immune Response and Resistance to *Aeromonas sobria* Infection in Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*). *Animals*, 10(12), 2266. <https://doi.org/10.3390/ani10122266>
- Ahmedah, H. T. (2023). *Opuntia ficus-indica* and its potential effects on cancer. *Journal of Contemporary Medical Sciences*, 9(5). <https://doi.org/10.22317/jcms.v9i5.1430>
- Aiello, P., Sharghi, M., Mansourkhani, S. M., Ardekan, A. P., Jouybari, L., Daraei, N., Peiro, K., Mohamadian, S., Rezaei, M., Heidari, M., Peluso, I., Ghorat, F., Bishayee, A., and Kooti, W. (2019). Medicinal plants in the prevention and treatment of colon cancer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019(1), 1–51. <https://doi.org/10.1155/2019/2075614>
- Aispuro-Hernández, E., de Jesús Vergara-Jiménez, M., Cárdenas-Torres, F. I., Lagarda-Díaz, I., Martínez-Téllez, M. Á., Soto-Córdova, F. J., ... and Ontiveros, N. (2023). Fruit Juices of Etcho (*Pachycereus pecten-aboriginum*) and Giant Cardon (*Pachycereus pringlei*) are Sources of Health-Promoting Ingredients with Potential Anticancer Properties. *Plant Foods for Human Nutrition*, 78(4), 728-734.
- Akinyemiju, T., Abera, S., Ahmed, M., Alam, N., Alemayohu, M. A., Allen, C., ... & Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. (2017). The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level: results from the global burden of disease study 2015. *JAMA oncology*, 3(12), 1683-1691.

- Akkol, E. K., İlhan, M., Karpuz, B., Genç, Y., and Sobarzo-Sánchez, E. (2020). Sedative and Anxiolytic Activities of *Opuntia ficus indica* (L.) Mill.: An Experimental Assessment in Mice. *Molecules/Molecules Online/Molecules Annual*, 25(8), 1844. <https://doi.org/10.3390/molecules25081844>
- Alamery, S., Zargar, S., Yaseen, F., Wani, T. A., and Siyal, A. (2022). Evaluation of the effect of wheat germ oil and olmutinib on the Thioacetamide-Induced liver and kidney toxicity in mice. *Life*, 12(6), 900. <https://doi.org/10.3390/life12060900>
- Alamri, Z. Z. (2024). Protective and therapeutic effects of apigenin on thioacetamide-induced hepatotoxicity in male rats: physiological and morphological study. *Egyptian Liver Journal*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s43066-024-00318-7>
- Taylor, A., Siddiqui, M. K., Ambery, P., Armisen, J., Challis, B. G., Haeffliger, C., Pearson, E. R., Doney, A. S., Dillon, J. F., and Palmer, C. N. (2021). Metabolic dysfunction related liver disease as a risk factor for cancer. *medRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)*. <https://doi.org/10.1101/2021.10.19.21264255>
- Al-Attar, A. M. (2021). Hematological and biochemical investigations on the effect of curcumin and Thymoquinone in male mice exposed to Thioacetamide. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1), 660–665. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.10.037>
- Albano, C., Negro, C., Tommasi, N., Gerardi, C., Mita, G., Miceli, A., ... and Blando, F. (2015). Betalains, phenols and antioxidant capacity in cactus pear [*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill.] fruits from Apulia (South Italy) genotypes. *Antioxidants*, 4(2), 269-280.
- Ali, O., Amer, F., & Elrahany, M. (2024). Hepatoprotective potential of vitamin D on liver fibrosis induced in rats by Thioacetamide. *Biochemistry Letters*, 20(1), 56-67.
- Ali, S. A., and Datusalia, A. K. (2024). Protective effects of *Tinospora cordifolia* miers extract against hepatic and neurobehavioral deficits in thioacetamide-induced hepatic encephalopathy in rats via modulating hyperammonemia and glial cell activation. *Journal of Ethnopharmacology*, 323, 117700. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117700>
- Alimi, H., Hfaeidh, N., Bouoni, Z., Sakly, M., and Rhouma, K. B. (2012). Ameliorative effect of *Opuntia ficus indica* juice on ethanol-induced

- oxidative stress in rat erythrocytes. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 65(4), 391–396. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2011.12.003>
- Allameh, A., Niayesh-Mehr, R., Aliarab, A., Sebastiani, G., and Pantopoulos, K. (2023). Oxidative stress in liver Pathophysiology and Disease. *Antioxidants*, 12(9), 1653. <https://doi.org/10.3390/antiox12091653>
- Allegra, M., D'Acquisto, F., Tesoriere, L., Attanzio, A., and Livrea, M. (2014). Pro-oxidant activity of indicaxanthin from *Opuntia ficus indica* modulates arachidonate metabolism and prostaglandin synthesis through lipid peroxide production in LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Redox Biology*, 2, 892–900. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2014.07.004>
- Allegra, M., D'Anneo, A., Frazzitta, A., Restivo, I., Livrea, M. A., Attanzio, A., and Tesoriere, L. (2020). The Phytochemical Indicaxanthin Synergistically Enhances Cisplatin-Induced Apoptosis in HeLa Cells via Oxidative Stress-Dependent p53/p21waf1 Axis. *Biomolecules*, 10(7), 994. <https://doi.org/10.3390/biom10070994>
- Allegra, M., De Cicco, P., Ercolano, G., Attanzio, A., Busà, R., Cirino, G., ... & Ianaro, A. (2018). Indicaxanthin from *Opuntia Ficus Indica* (L. Mill) impairs melanoma cell proliferation, invasiveness, and tumor progression. *Phytomedicine*, 50, 19-24.
- Allowitz, K., Taylor, J., Harnes, K., Yoo, J., Baloch, O., and Ramana, K. V. (2024). Oxidative stress-mediated lipid peroxidation-derived lipid aldehydes in the pathophysiology of neurodegenerative diseases. *Current Neuropharmacology*, 23(6) p. 671 - 685. <https://doi.org/10.2174/011570159x342720241014164650>
- Amer, M. G., Mazen, N. F., and Mohamed, A. M. (2017). Caffeine intake decreases oxidative stress and inflammatory biomarkers in experimental liver diseases induced by thioacetamide: Biochemical and histological study. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 30(1), 13–24. <https://doi.org/10.1177/0394632017694898>
- Hemminki, K., Försti, A., Hemminki, O., Liska, V., & Hemminki, A. (2022). Long-term survival trends for primary liver and pancreatic cancers in the Nordic countries. *JHEP reports*, 4(12), 100602.
- Amirshahrokhi, K., and Imani, M. (2025). Edaravone reduces brain injury in hepatic encephalopathy by upregulation of Nrf2/HO-1 and inhibition

- of NF- κ B, iNOS/NO and inflammatory cytokines. *Molecular Biology Reports*, 52(1). <https://doi.org/10.1007/s11033-025-10343-3>
- Ammar, I., Salem, M. B., Harrabi, B., Mzid, M., Bardaa, S., Sahnoun, Z., ... and Ennouri, M. (2018). Anti-inflammatory activity and phenolic composition of prickly pear (*Opuntia ficus-indica*) flowers. *Industrial Crops and Products*, 112, 313-319.
- Amrane-Abider, M., Nerín, C., Tamendjari, A., and Serralheiro, M. L. M. (2022). Phenolic composition, antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of *Opuntia ficus-indica* peel and flower teas after in vitro gastrointestinal digestion. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 102(11), 4401-4409.
- Anjitha, K., Sameena, P., and Puthur, J. T. (2021). Functional aspects of plant secondary metabolites in metal stress tolerance and their importance in pharmacology. *Plant Stress*, 2, 100038. <https://doi.org/10.1016/j.stress.2021.100038>
- Anstee, Q. M., Reeves, H. L., Kotsiliti, E., Govaere, O., and Heikenwälder, M. (2019). From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 16(7), 411–428. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0145-7>
- Antunes-Ricardo, M., Gutiérrez-Uribe, J. A., Martínez-Vitela, C., and Serna-Saldívar, S. O. (2015). Topical Anti-Inflammatory Effects of Isorhamnetin Glycosides Isolated from *Opuntia ficus-indica*. *BioMed Research International*, 2015(1), 1–9. <https://doi.org/10.1155/2015/847320>
- Antunes-Ricardo, M., Hernández-Reyes, A., Uscanga-Palomeque, A. C., Rodríguez-Padilla, C., Martínez-Torres, A. C., and Gutiérrez-Uribe, J. A. (2019). Isorhamnetin glycoside isolated from *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill induces apoptosis in human colon cancer cells through mitochondrial damage. *Chemico-biological Interactions* (Print), 310, 108734. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2019.108734>
- Aragona M, Lauriano ER, Pergolizzi S and Faggio CJ.(2018). *Opuntia ficus indica* (L.) Miller as a source of bioactivity compounds for health and nutrition. *Natural Product Research*; 32(17): 2037-2049.
- Arunachalam, K., Nathan, V. K., Sharma, N., Rajeshkumar, S., Marwaha, L., Subbaiah, R., ... & Siankuku, M. (2023). Nanotechnology applications

- in food and bioprocess industries. In *Nanomaterials for Bioreactors and Bioprocessing Applications* (1st ed., pp. 335–364). Elsevier.
- Aruwa, C. E., Amoo, S. O., and Kudanga, T. (2018). *Opuntia* (Cactaceae) plant compounds, biological activities and prospects – A comprehensive review. *Food Research International*, 112, 328–344. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.06.047>
- Ashfaq, A., Hanif, F., Simjee, S. U., Bari, M. F., Faizi, S., Zehra, S., Mirza, T., Begum, S., and Khan, L. (2021). Opuntiol inhibits growth and induces apoptosis in human glioblastoma cells by upregulating active caspase 3 expression. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* (Print), 22(11), 3607–3613. <https://doi.org/10.31557/apjcp.2021.22.11.3607>
- Aslam, N., Faisal, M. N., Khan, J. A., and Majeed, W. (2022). *Opuntia ficus indica* (L.) fruit extract alleviates oxidative stress through activation of dual oxidases and Keap1/Nrf2 signaling cascades in high-fat-diet associated atherosclerosis rats. *Toxicology Research*, 11(6), 920–930. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfac070>
- Attanzio, A., Frazzitta, A., Busa, R., Tesoriere, L., Livrea, M. A., and Allegra, M. (2019). Indicaxanthin from *Opuntia ficus indica* (L. Mill) Inhibits Oxidized LDL-Mediated Human Endothelial Cell Dysfunction through Inhibition of NF- κ B Activation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019(1), 1–7. <https://doi.org/10.1155/2019/3457846>
- Attanzio, A., Restivo, I., Tutone, M., Tesoriere, L., Allegra, M., and Livrea, M. A. (2022). Redox Properties, Bioactivity and Health Effects of Indicaxanthin, a Bioavailable Phytochemical from *Opuntia ficus indica* , L.: A Critical Review of Accumulated Evidence and Perspectives. *Antioxidants*, 11(12), 2364. <https://doi.org/10.3390/antiox11122364>
- Attanzio, A., Tesoriere, L., Vasto, S., Pintaudi, A. M., Livrea, M. A., and Allegra, M. (2018). Short-term cactus pear [*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill] fruit supplementation ameliorates the inflammatory profile and is associated with improved antioxidant status among healthy humans. *Food and nutrition research*, 62, 10-29219.
- Averill-Bates, D. A. (2023). The antioxidant glutathione. In *Vitamins and hormones* (Vol. 121, pp. 109-141). Academic Press.
- Avila-Nava, A., Calderón-Oliver, M., Medina-Campos, O. N., Zou, T., Gu, L., Torres, N., ... & Pedraza-Chaverri, J. (2014). Extract of cactus

- (*Opuntia ficus indica*) cladodes scavenges reactive oxygen species in vitro and enhances plasma antioxidant capacity in humans. *Journal of functional foods*, 10, 13-24.
- Aye, M. M., Aung, H. T., Sein, M. M., and Armijos, C. (2019). A review on the phytochemistry, medicinal properties and pharmacological activities of 15 selected Myanmar medicinal plants. *Molecules*, 24(2), 293.
- Baecker, A.; Liu, X.; La Vecchia, C.; Zhang, Z. F.(2018). Worldwide incidence of hepatocellular carcinoma cases attributable to major risk factors. *Eur J Cancer Prev*, 27 (3), 205-212.
- Bagalagel, A., Diri, R., Noor, A., Almasri, D., Bakhsh, H., Kutbi, H. I., ... & Kutbi, H. (2022). Evaluating the anticancer activity of blocking TNF type 1 receptors in thioacetamide-induced hepatocellular carcinoma in a rat model. *Cureus*, 14(12).1-10.
- Bai, L., Kong, M., Zheng, Q., Zhang, X., Liu, X., Zu, K., Chen, Y., Zheng, S., Li, J., Ren, F., Lou, J., Liu, S., and Duan, Z. (2016). Inhibition of the translocation and extracellular release of high-mobility group box 1 alleviates liver damage in fibrotic mice in response to D-galactosamine/lipopolysaccharide challenge. *Molecular Medicine Reports*, 13(5), 3835–3841. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.5003>
- Bakour, M., Al-Waili, N., El-Haskoury, R., El-Menyy, N., Al-Waili, T., Al-Waili, A., and Lyoussi, B. (2017). Comparison of hypotensive, diuretic and renal effects between cladodes of *Opuntia ficus-indica* and furosemide. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 10(9), 900–906. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.08.016>
- Banales, J. M.; Huebert, R. C.; Karlsen, T.; Strazzabosco, M.; LaRusso, N. F.; Gores, G. J. (2019) Cholangiocyte pathobiology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 16 (5), 269-281.
- Bashandy, S. a. E., Awdan, S. a. E., Mohamed, S. M., and Omara, E. a. A. (2020). Allium porrum and Bauhinia Variegata Mitigate Acute Liver Failure and Nephrotoxicity Induced by Thioacetamide in Male Rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 35(2), 147–157. <https://doi.org/10.1007/s12291-018-0803-5>
- Bashandy, S.A.E.; Ebaid, H.; Abdelmottaleb Moussa, S.A.; Alhazza, I.M.; Hassan, I.; Alaamer, A.; Al Tamimi, J.(2018). Potential effects of the combination of nicotinamide, vitamin B2 and vitamin C on oxidative-

- mediated hepatotoxicity induced by thioacetamide. *Lipids Health Dis.*, 17(1), 29.
- Beal, E. W., Tumin, D., Moris, D., Zhang, X. F., Chakedis, J., Dilhoff, M., ... & Pawlik, T. M. (2018). Cohort contributions to trends in the incidence and mortality of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, 7(4), 270-276.
- Beinart, W., & Wotshela, L. (2011). *Prickly pear: A social history of a plant in the Eastern Cape* (1st ed.). Johannesburg: Wits University Press. <http://ci.nii.ac.jp/ncid/BB17988369>
- Belhadj Slimen, I., Najar, T., & Abderrabba, M. (2021). Bioactive compounds of prickly pear [*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill.]. In: Murthy, H.N., Paek, K.Y. (eds) *Bioactive compounds in underutilized vegetables and legumes* (pp. 1-40). Cham: Springer International Publishing.
- Belfield, A., & Goldberg, D. M. (1971). Revised assay for serum phenyl phosphatase activity using 4-amino-antipyrine. *Enzyme*, 12(5), 561-573.
- Benattia, F. K., Arrar, Z., Dergal, F., and Khabbal, Y. (2019). Pharmacological study and phytochemical profile of hydroethanolic extract of Algerian prickly pear (*Opuntia ficus-indica* . L). *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 20(9), 696-706.
- Benramdane, E., Chougui, N., Ramos, P. a. B., Makhloufi, N., Tamendjari, A., Silvestre, A. J. D., and Santos, S. a. O. (2022). Lipophilic Compounds and Antibacterial Activity of *Opuntia ficus-indica* Root Extracts from Algeria. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19), 11161. <https://doi.org/10.3390/ijms231911161>
- Bergmeyer, H. U., and Rej, M. H. and R. (1985). International federation of clinical chemistry (IFCC) scientific Committee, Analytical Section. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.*, 24, 481–495.
- Berthenet, K., Diazzi, S., Jamard, C., Stopa, K., Dragan, S., Fanfone, D., Nguyen, T., Al, N., Virard, F., Meurette, O., Popgeorgiev, N., Hernandez-Vargas, H., Ablain, J., and Ichim, G. (2024). Atypical contribution of caspase-3 to melanoma cancer cell motility by

- regulation of coronin 1B activity. *bioRxiv (Cold Spring Harbor Laboratory)* 2024(06). <https://doi.org/10.1101/2024.06.27.601010>
- Besné-Eseverri, I., Trepiana, J., Gómez-Zorita, S., Antunes-Ricardo, M., Cano, M. P., and Portillo, M. P. (2023). Beneficial effects of *Opuntia* spp. on liver health. *Antioxidants*, 12(6), 1174.
- Bhardwaj, P., Singh, B., and Behera, S. P. (2021). Green approaches for nanoparticle synthesis: emerging trends. *Nanomaterials*, 167-193. Elsevier.
- Bhol, N. K., Bhanjadeo, M. M., Singh, A. K., Dash, U. C., Ojha, R. R., Majhi, S., ... and Jena, A. B. (2024). The interplay between cytokines, inflammation, and antioxidants: Mechanistic insights and therapeutic potentials of various antioxidants and anti-cytokine compounds. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 178, 117177.
- Bishop, M. L.; Edward P. Fody, E.P. and Schoeff, L. E.(2013). Clinical Chemistry: Principles, Techniques, and Correlations. 7th ed., North American, P:784.
- Björkström K, Widman L, and Hagström H.(2022). Risk of hepatic and extrahepatic cancer in NAFLD: a population-based cohort study. *Liver Int.* 42(4):820-828. doi:[10.1111/liv.15195](https://doi.org/10.1111/liv.15195)
- Bobbu, P., Netala, V. R., Aishwarya, S., Reddy, I. R. M., Kotakadi, V. S., and Tarte, V. (2016). Rapid synthesis of silver nanoparticles using aqueous leaf extract of *Achyranthes aspera* and study of their antimicrobial and free radical scavenging activities. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(5), 341–346.
- Boraschi, D. (2022). What is IL-1 for? The functions of Interleukin-1 across evolution. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.872155>
- Boutakiout, A., Elothmani, D., Hanine, H., Mahrouz, M., Meurlay, D. L., Hmid, I., and Ennahli, S. (2018). Effects of different harvesting seasons on antioxidant activity and phenolic content of prickly pear cladode juice. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, 17(4), 471–480. <https://doi.org/10.1016/j.jssas.2016.11.005>

- Brahmi, D., Bouaziz, C., Ayed, Y., Mansour, H. B., Zourgui, L., and Bacha, H. (2011). Chemopreventive effect of cactus *Opuntia ficus indica* on oxidative stress and genotoxicity of aflatoxin B1. *Nutrition and Metabolism*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/1743-7075-8-73>
- Breijyeh, Z., and Karaman, R. (2024). Antibacterial activity of medicinal plants and their role in wound healing. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/s43094-024-00634-0>
- Burtis C.A., Ashwood E.R., ed. (1994). Tietz Textbook of Clinical Chemistry, 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1466-8.
- Cai, H., Meng, Z., and Yu, F. (2024). The involvement of ROS-regulated programmed cell death in hepatocellular carcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 197, 104361.
- Cai, R., Hao, Y., Liu, Y. Y., Huang, L., Yao, Y., and Zhou, M. S. (2020). Tumor necrosis factor alpha deficiency improves endothelial function and cardiovascular injury in deoxycorticosterone acetate/salt-hypertensive mice. *BioMed Research International*, 1:1-10 .
- Caldito, N. G. (2023). Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1213448>
- Campani, C., Zucman-Rossi, J. and Nault, J.-C.(2023). Genetics of Hepatocellular Carcinoma: From Tumor to Circulating DNA. *Cancers* , 15, 817. <https://doi.org/10.3390/cancers15030817>
- Campbell, K. J., and Tait, S. W. G. (2018). Targeting BCL-2 regulated apoptosis in cancer. *Open Biology*, 8(5), 180002. <https://doi.org/10.1098/rsob.180002>
- Cao, X.; Shi, K.; Xu, Y.; Zhang, P.; Zhang, H.; Pan, S.(2023). Integrated Metabolomics and Network Pharmacology to Reveal Antioxidant Mechanisms and Potential Pharmacological Ingredients of Citrus Herbs. *Food Res. Int.*, 174, 113514.
- Carrillo-Reixach, J., Torrens, L., Simon-Coma, M., Royo, L., Domingo-Sabat, M., Abril-Fornaguera, J., ... & Armengol, C. (2020). Epigenetic footprint enables molecular risk stratification of hepatoblastoma with clinical implications. *Journal of hepatology*, 73(2), 328-341.

- Cau, R., and Saba, L. (2024). Interlinking pathways: a narrative review on the role of IL-6 in cancer and atherosclerosis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 14(6), 1186.
- Cermak, R. (2008). Effect of dietary flavonoids on pathways involved in drug metabolism. *Expert opinion on drug metabolism and toxicology*, 4(1), 17-35.
- Chadipiralla, K., Reddanna, P., Chinta, R. M., and Reddy, P. V. B. (2012). Thioacetamide-induced fulminant hepatic failure induces cerebral mitochondrial dysfunction by altering the electron transport chain complexes. *Neurochemical research*, 37, 59-68.
- Chen, H., Lin, Y., Chen, J., Luo, X., Kan, Y., He, Y., Zhu, R., Jin, J., Li, D., Wang, Y., and Han, Z. (2024). Targeting caspase-8: a new strategy for combating hepatocellular carcinoma. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1501659>
- Chen, R., Li, Y., Buttyan, R., and Dong, X. (2017). Implications of PI3K/AKT inhibition on REST protein stability and neuroendocrine phenotype acquisition in prostate cancer cells. *Oncotarget*, 8(49), 84863–84876. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19386>
- Chen, X., Ding, C., Liu, W., Liu, X., Zhao, Y., Zheng, Y., Dong, L., Khatoon, S., Hao, M., Peng, X., Zhang, Y., and Chen, H. (2021). Absciscic acid ameliorates oxidative stress, inflammation, and apoptosis in thioacetamide-induced hepatic fibrosis by regulating the NF-κB signaling pathway in mice. *European Journal of Pharmacology*, 891, 173652. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173652>
- Choudhary, H. B., Mandlik, S. K., and Mandlik, D. S. (2023). Role of p53 suppression in the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, 14(3), 46.
- Crowther, J.R., 2009. The ELISA Guidebook. Humana Press New York.
- Coronado-Contreras, S. A., Ruelas-Chacón, X., Medina, M. D. D., Reyes-Acosta, Y. K., Ascacio-Valdés, J. A., and Sepúlveda-Torre, L. (2024). Biotechnological Advances in Obtaining Phytochemical Compounds with Biological Properties from *Opuntia ficus-indica* and Their Potential Applications: A Review. *Bioresources and Bioprocess in Biotechnology for a Sustainable Future*, 291-311.
- Cristina, C. N., Javier, V., Cid-Gallegos, M. S., and Jiménez-Martínez, C. (2025). *Opuntia ficus-indica* : nutritional composition, bioactive

- components, processing, and applications. In *Elsevier eBooks* (pp. 83–99). <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-21874-3.00008-8>
- Čunátová, K. (2022). The role of nuclear-encoded subunits of cytochrome c oxidase in mitochondrial metabolism. Dizertační práce, vedoucí Pecina, Petr. Praha: Univerzita Karlova, Přírodovědecká fakulta, Katedra buněčné biologie.
- Čunátová, K., Reguera, D. P., Houštek, J., Mráček, T., & Pecina, P. (2020). Role of cytochrome c oxidase nuclear-encoded subunits in health and disease. *Physiological Research*, 69(6), 947-965.
- Cunningham, R. P., & Porat-Shliom, N. (2021). Liver zonation—revisiting old questions with new technologies. *Frontiers in physiology*, 12(9), 732929.
- D’Angeli, F., Genovese, C., Distefano, A., Malik, A., Khan, A. A., Ronsisvalle, S., ... and Volti, G. L. (2024). Antibacterial, Antitumor (Lung Cancer Cell H292) and Antioxidant Properties of Sicilian Prickly Pear Cactus (*Opuntia ficus-indica*) Cladode Extracts. JOURNAL OF BIOLOGICAL REGULATORS AND HOMEOSTATIC AGENTS, 38(3), 1943-1960.
- Dhar, G. (2021). Prickly Pear Cactus (*Opuntia Ficus-Indica*) the Beles in Ethiopia: A Review on Nutritional Aspects and Health Benefits. *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 12(2).131-138.
- Mao, D., Lau, E. S., Wu, H., Yang, A., Fan, B., Shi, M., ... & Chan, J. C. (2022). Risk associations of glycemic burden and obesity with liver cancer—a 10-year analysis of 15,280 patients with type 2 diabetes. *Hepatology Communications*, 6(6), 1350-1360.
- Das, G., Lim, K. J., Tantengco, O. A. G., Carag, H. M., Goncalves, S., Romano, A., ... and Patra, J. K. (2021). Cactus: Chemical, nutraceutical composition and potential bio-pharmacological properties. *Phytotherapy Research*, 35(3), 1248-1283.
- Daniloski, D., D’Cunha, N. M., Speer, H., McKune, A. J., Alexopoulos, N. I., Panagiotakos, D., Petkoska, A. T., and Naumovski, N. (2022). Recent developments on *Opuntia* spp., their bioactive composition,

- nutritional values, and health effects. *Food Bioscience*, 47, 101665.
<https://doi.org/10.1016/j.fbio.2022.101665>
- Dar, R. A., Shahnawaz, M., Ahanger, M. A., and Majid, I. U. (2023). Exploring the Diverse Bioactive Compounds from Medicinal Plants: A Review. *The Journal of Phytopharmacology*, 12(3), 189–195.
<https://doi.org/10.31254/phyto.2023.12307>
- De Wit, M., Du Toit, A., Osthoff, G., & Hugo, A. (2020). Antioxidant content, capacity and retention in fresh and processed cactus pear (*Opuntia ficus-indica* and *O. robusta*) fruit peels from different fruit-colored cultivars. *Frontiers in Sustainable Food Systems*, 4, 133.
- Devatha CP, and Thalla AK (2018) Green synthesis of nanomaterials. In *Synthesis of inorganic nanomaterials* (pp. 169–184) Woodhead Publishing.
- Dhengle, S., Maharana, K. C., Meenakshi, S., and Singh, S. (2025). Mechanistic Insights into the Role of MCP-1 in Diverse Liver Pathological Conditions: A Recent Update. *Current Pharmaceutical Design*, 31(15), 1167–1179.
<https://doi.org/10.2174/0113816128332969241120030733>
- Dong, X., Liu, J., Xu, Y., and Cao, H. (2019). Role of macrophages in experimental liver injury and repair in mice. *Experimental and therapeutic medicine*, 17(5), 3835–3847.
- Dong, Y., Liu, Y., Kou, X., Jing, Y., Sun, K., Sheng, D., Yu, G., Yu, D., Zhao, Q., Zhao, X., Li, R., Wu, M., and Wei, L. (2016). The protective or damaging effect of Tumor necrosis factor- α in acute liver injury is concentration-dependent. *Cell and Bioscience*, 6(1), 8.
<https://doi.org/10.1186/s13578-016-0074-x>
- Ebaid, H., Bashandy, S. A., Morsy, F. A., Al-Tamimi, J., Hassan, I., and Alhazza, I. M. (2022). Protective effect of gallic acid against thioacetamide-induced metabolic dysfunction of lipids in hepatic and renal toxicity. *Journal of King Saud University - Science*, 35(3), 102531. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2022.102531>
- Ebhohon, S. O., Asoya, E. V., Iyare, H. E., Akerele, O. R., and Ezedimbu, M. C. (2023). Effect of Aqueous Leaf Extract of *Justicia carnea* on Hematological Parameters of Male Wistar Rats Exposed to Thioacetamide: <http://www.doi.org/10.26538/tjpps/v2i2.2>. *Tropical Journal of Phytochemistry and Pharmaceutical Sciences*, 2(2), 55–58.

- Ebhohon, S. O., Asoya, E. V., Kalu, M., Ugochukwu, O. L., and Inyama, A. J. (2024). Protective Effects of Aqueous-Ethanol Leaf Extract of *Justicia Carnea* Lindl. and Silymarin on Thioacetamide-Induced Hepatorenal Injury in Rats. *Pharmacology and Toxicology of Natural Medicines* (ISSN 2756-6838), 4(1-2), 1-9. <https://doi.org/10.52406/ptnm.v4i1-2.87>
- El Kebbaj, R., Bouchab, H., Tahri-Joutey, M., Rabbaa, S., Limami, Y., Nasser, B., ... and Cherkaoui-Malki, M. (2024). The potential role of major argan oil compounds as Nrf2 regulators and their antioxidant effects. *Antioxidants*, 13(3), 344.
- Elbaset, M. A., Mohamed, B. M. S. A., Gad, S. A., Afifi, S. M., Esatbeyoglu, T., Abdelrahman, S. S., and Fayed, H. M. (2023). Erythropoietin mitigated thioacetamide-induced renal injury via JAK2/STAT5 and AMPK pathway. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-42210-1>
- El-Beltagi, H. S., Ahmed, A., Mohamed, H. I., Al-Otaibi, H. H., Ramadan, K. M. A., and Elkatry, H. O. (2023). Utilization of prickly pear peels flour as a natural source of minerals, dietary fiber and antioxidants: Effect on cakes production. *Agronomy*, 13(2), 439. <https://doi.org/10.3390/agronomy13020439>
- El-Beltagi, H.S.; Mohamed, H.I.; Elmelegy, A.A.; Eldesoky, S.E.; Safwat, G. (2019). Phytochemical screening, antimicrobial, antioxidant, anticancer activities and nutritional values of cactus (*Opuntia ficus indica*) pulp and peel. *Fresenius Environ. Bull*, 28, 1545-1562.
- El-Gendy, Z., Ramadan, A., El-Batran, S., Ahmed, R., El-Marasy, S., El-Rahman, S. A., and Youssef, S. (2021). Carvacrol hinders the progression of hepatic fibrosis via targeting autotaxin and thioredoxin in thioacetamide-induced liver fibrosis in rat. *Human and Experimental Toxicology*, 40(12), 2188-2201. <https://doi.org/10.1177/09603271211026729>
- El-Hameed, S. A., Ibrahim, I., Awadin, W., and El-Shaieb, A. (2023). Thioacetamide: definition, exposure, hepatic and renal toxicity. *Mansoura Veterinary Medical Journal*, 24(4). <https://doi.org/10.35943/2682-2512.1217>
- El-Hameed, S. A., Ibrahim, I., Awadin, W., and El-Shaieb, A. (2024). Assessment of single and combined administration of ubiquinone and lactoferrin on histopathology, ultrastructure, oxidative stress, and

- WNT4 expression gene induced by thioacetamide on hepatorenal system of adult male rats. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*, 13(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s43088-024-00494-w>
- Elhassan, M. M. A. (2024). Hepatocellular carcinoma and Aflatoxin in Sudan: The way forward. *South Sudan Medical Journal*, 17(1), 22-26.
- El-Hawary, S. S., Sobeh, M., Badr, W. K., Abdelfattah, M. A., Ali, Z. Y., El-Tantawy, M. E., Rabeh, M. A., and Wink, M. (2020). HPLC-PDA-MS/MS profiling of secondary metabolites from *Opuntia ficus-indica* cladode, peel and fruit pulp extracts and their antioxidant, neuroprotective effect in rats with aluminum chloride induced neurotoxicity. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(10), 2829–2838. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.07.003>
- El-Kady, M. M., Ansari, I., Arora, C., Rai, N., Soni, S., Verma, D. K., ... and Mahmoud, A. E. D. (2023). Nanomaterials: A comprehensive review of applications, toxicity, impact, and fate to environment. *Journal of Molecular Liquids*, 370, 121046.
- El-Kashef, D. H., Abdel-Rahman, N., and Sharawy, M. H. (2024). Apocynin alleviates thioacetamide-induced acute liver injury: Role of NOX1/NOX4/NF- κ B/NLRP3 pathways. *Cytokine*, 183, 156747. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2024.156747>
- El-Mostafa, K., El Kharrassi, Y., Badreddine, A., Andreoletti, P., Vamecq, J., El Kebbaj, M. H. S., ... and Cherkaoui-Malki, M. (2014). Nopal cactus (*Opuntia ficus-indica*) as a source of bioactive compounds for nutrition, health and disease. *Molecules*, 19(9), 14879-14901.
- El-Said, N. M., Nagib, A. I., Rahman, Z. A., and Deraz, S. F. (2011). Prickly pear [*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill] peels: chemical composition, nutritional value, and protective effects on liver and kidney functions and cholesterol in rats. *Funct. Plant Sci. Biotechnol*, 5(1), 30-35.
- Elsawi, S. A., Radwan, R. R., Elbatanony, M. M., El-Feky, A. M., and Sherif, N. H. (2019). Prophylactic Effect of *Opuntia ficus indica* Fruit Peel Extract against Irradiation-Induced Colon Injury in Rats. *Planta Medica*, 86(01), 61–69. <https://doi.org/10.1055/a-1019-9801>
- Elsayed, F., Gad, F., Elkamar, R., and Ahmed, O. (2022). Biochemical, histological and immune histochemical studies on the efficacy of garlic oil against thioacetamide induced hepatotoxicity in rats. *Benha*

- Veterinary Medical Journal*, 42(2), 88–93.
<https://doi.org/10.21608/bvmj.2022.146236.1536>
- Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, and Sanyal AJ.(2018). Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 67(1):123-133.
doi:[10.1002/hep.29466](https://doi.org/10.1002/hep.29466)[PubMedGoogle ScholarCrossref](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444441/)
- Ezhilarasan, D. (2023). Molecular mechanisms in thioacetamide-induced acute and chronic liver injury models. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 99, 104093.
<https://doi.org/10.1016/j.etap.2023.104093>
- Ezzat, R. S. M. M. S. F., MD, and Abou-Bakr, D. A., MD. (2020). Ameliorative effect of propolis against thioacetamide induced hepatorenal injury in adult male rats. kidney injury molecule-1 (KIM-1) a biomarker of renal injury. *The Medical Journal of Cairo University*/the *Medical Journal of Cairo University*, 88(3), 243–258. <https://doi.org/10.21608/mjcu.2020.93984>
- Fabregat, I., and Caballero-Díaz, D. (2018). Transforming growth Factor- β -Induced cell plasticity in liver fibrosis and hepatocarcinogenesis. *Frontiers in Oncology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00357>
- Farag, M. A., Sallam, I. E., Fekry, M. I., Zaghloul, S. S., and El-Dine, R. S. (2020). Metabolite profiling of three *Opuntia ficus-indica* fruit cultivars using UPLC-QTOF-MS in relation to their antioxidant potential. *Food Bioscience*, 36, 100673.
<https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100673>
- Filannino, P., Cavoški, I., Thlien, N., Vincentini, O., De Angelis, M., Silano, M., Gobetti, M., and Di Cagno, R. (2016). Lactic Acid Fermentation of Cactus Cladodes (*Opuntia ficus-indica* L.) Generates Flavonoid Derivatives with Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties. *PLoS ONE*, 11(3), e0152575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152575>
- Friedman, & Young. (2001). Effects of disease on clinical laboratory tests (4th ed.). AACC press.
- Gahlawat, G., and Choudhury, A. R. (2019). A review on the biosynthesis of metal and metal salt nanoparticles by microbes. *RSC advances*, 9(23), 12944-12967.

- Galozzi, P., Bindoli, S., Doria, A., and Sfriso, P. (2021). The revisited role of interleukin-1 alpha and beta in autoimmune and inflammatory disorders and in comorbidities. *Autoimmunity reviews*, 20(4), 102785.
- Gao, J., Zuo, B., and He, Y. (2024). Liver sinusoidal endothelial cells as potential drivers of liver fibrosis. *Molecular Medicine Reports*, 29(3), 1-10.
- Gao, Z., Feng, S., Chen, J., Li, X., Shi, Y., Tang, Z., Liu, W., Zhang, X., Huang, A., Luo, X., Zeng, H., Gao, Q., Shi, G., Ke, A., Zhou, J., Fan, J., Fu, X., and Ding, Z. (2023). Inhibition of autophagy in macrophage promotes IL-1 β -mediated hepatocellular carcinoma progression via inflammasome accumulation and self-recruitment. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 161, 114560. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114560>
- Gatti, M., Calandri, M., Bergamasco, L., Darvizeh, F., Grazioli, L., Inchingolo, R., Ippolito, D., Rousset, S., Veltri, A., Fonio, P., and Faletti, R. (2020). Characterization of the arterial enhancement pattern of focal liver lesions by multiple arterial phase magnetic resonance imaging: comparison between hepatocellular carcinoma and focal nodular hyperplasia. *La radiologia medica*, 125(4), 348–355. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01127-4>
- Geindreau, M., Bruchard, M., and Vegran, F. (2022). Role of cytokines and chemokines in angiogenesis in a tumor context. *Cancers*, 14(10), 2446.
- George, B. P., Chandran, R., and Abrahamse, H. (2021). Role of Phytochemicals in cancer chemoprevention: Insights. *Antioxidants*, 10(9), 1455. <https://doi.org/10.3390/antiox10091455>
- Ghanem, R., El-beltagy, A., Kamel, K., Brakat, E., and Elsayyad, H. (2023). Adverse effects of MSG and aspartame on the liver of female albino rats and their offspring and the possible ameliorative role *Opuntia ficus-indica* fruit. *Delta Univ. Sci. J. 6* (2), 1–32. doi:10.21608/dusj.2023.318628
- Ghanim AM, Younis NS, and Metwaly HA (2021) Vanillin augments liver regeneration effectively in Thioacetamide induced liver fibrosis rat model. *Life Sci* 286:120036. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.120036>

- Ghanim, A. M., Farag, M. R., Anwar, M. A., Ali, N. A., Hawas, M. A., Elsallab, H. M., Elhendawy, W. A., Basyouni, L. A., Refaey, O. A., Zaki, K. E., Ali, N. A., and Metwaly, H. A. (2022). Taurine alleviates kidney injury in a thioacetamide rat model by mediating Nrf2/HO-1, NQO-1, and MAPK/NF-κB signaling pathways. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 100(4), 352–360. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2021-0488>
- Ghosh, S., Sarkar, A., Bhattacharyya, S., and Sil, P. C. (2016). Silymarin Protects Mouse Liver and Kidney from Thioacetamide Induced Toxicity by Scavenging Reactive Oxygen Species and Activating PI3K-Akt Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00481>
- Giglio, R. V., Carruba, G., Cicero, A. F., Banach, M., Patti, A. M., Nikolic, D., ... and Rizzo, M. (2020). Pasta supplemented with *Opuntia ficus-indica* extract improves metabolic parameters and reduces atherogenic small dense low-density lipoproteins in patients with risk factors for the metabolic syndrome: A four-week intervention study. *Metabolites*, 10(11), 428.
- Gilot, D., Loyer, P., Corlu, A., Glaize, D., Lagadic-Gossman, D., Atfi, A., ... and Guguen-Guillouzo, C. (2002). Liver protection from apoptosis requires both blockage of initiator caspase activities and inhibition of ASK1/JNK pathway via glutathione S-transferase regulation. *Journal of Biological Chemistry*, 277(51), 49220-49229.
- Giraldo-Silva, L., Ferreira, B., Rosa, E., and Dias, A. C. P. (2023b). *Opuntia ficus-indica* Fruit: A Systematic Review of Its Phytochemicals and Pharmacological Activities. *Plants*, 12(3), 543. <https://doi.org/10.3390/plants12030543>
- Gomaa, A., El-Razek, F. A., El-Metwally, E., Shehab, G., and Hassan, A. (2012). Effects of cactus pear (*Opuntia ficus indica*) juice on oxidative stress in diabetic cataract rats. *Saudi Journal for Health Sciences*, 1(1), 23. <https://doi.org/10.4103/2278-0521.94980>
- Gómez-López, I., Eseberri, I., Krisa, S., Cano, M. P., and Portillo, M. P. (2024). Effects of *Opuntia stricta* var. *dillenii* extracts obtained from prickly pear and an industrial by-product on maturing pre-adipocytes. *Plants*, 13(21), 2967.
- Gong, G., Guan, Y., Zhang, Z., Rahman, K., Wang, S., Zhou, S., Luan, X., and Zhang, H. (2020). Isorhamnetin: A review of pharmacological

- effects. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 128, 110301. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110301>
- Gounden, V., Bhatt, H., and Jialal, I. (2024). Renal function tests. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Gowifel, A. M. H., Khalil, M. G., Nada, S. A., Kenawy, S. A., Ahmed, K. A., Salama, M. M., and Safar, M. M. (2020). Combination of pomegranate extract and curcumin ameliorates thioacetamide-induced liver fibrosis in rats: impact on TGF- β /Smad3 and NF- κ B signaling pathways. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 30(8), 620–633. <https://doi.org/10.1080/15376516.2020.1801926>
- Granata, V., Bicchierai, G., Fusco, R., Cozzi, D. A., Grazzini, G., Danti, G., De Muzio, F., Maggialelli, N., Smorchkova, O., D'Elia, M., Brunese, M. C., Grassi, R., Giacobbe, G., Bruno, F., Palumbo, P., Grassi, F. A., Brunese, L., Miele, V., and Barile, A. (2021). Diagnostic protocols in oncology: workup and treatment planning. Part 2: Abbreviated MR protocol. *DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)*, 25(21), 6499–6528. https://doi.org/10.26355/eurev_202111_27094
- Gröbner, S. N., Worst, B. C., Weischenfeldt, J., Buchhalter, I., Kleinheinz, K., Rudneva, V. A., ... & Pfister, S. M. (2018). The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature*, 555(7696), 321–327.
- Gross, A., and Katz, S. G. (2017). Non-apoptotic functions of BCL-2 family proteins. *Cell Death and Differentiation*, 24(8), 1348–1358. <https://doi.org/10.1038/cdd.2017.22>
- Guedes, B. N., Fathi, F., Silva, A. M., Santini, A., Oliveira, M. B. P., and Souto, E. B. (2023). Biopharmaceutical applications of *Opuntia ficus-indica* : bibliometric map, bioactivities and extraction techniques. *European Food Research and Technology (Print)*, 249(10), 2457–2469. <https://doi.org/10.1007/s00217-023-04314-w>.
- Guerra Ruiz, A. R., Crespo, J., López Martínez, R. M., Iruzubieta, P., Casals Mercadal, G., Lalana Garcés, M., ... and Morales Ruiz, M. (2021). Measurement and clinical usefulness of bilirubin in liver disease. *Advances in Laboratory Medicine/Avances en Medicina de Laboratorio*, 2(3), 352–361.

- Gungor, M. Z., Uysal, M., and Senturk, S. (2022). The bright and the dark side of TGF- β signaling in hepatocellular carcinoma: mechanisms, dysregulation, and therapeutic implications. *Cancers*, 14(4), 940.
- Guo, M., Lv, H., Chen, H., Dong, S., Zhang, J., Liu, W., He, L., Ma, Y., Yu, H., Chen, S., and Luo, H. (2023). Strategies on biosynthesis and production of bioactive compounds in medicinal plants. *Chinese Herbal Medicines*, 16(1), 13–26. <https://doi.org/10.1016/j.chmed.2023.01.007>
- Gupta, P. P., Sadrani, V. J., Gupta, P. P., Parab, M. M., and Bastikar, V. A. (2023). Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma. In *Oncogenic Viruses* (pp. 243-262). Academic Press.
- Gutierrez, O. G. H., Ríos, G. C. S., Gutierrez, Z. J. H., and Miranda, V. H. T. (2024). Efecto del fruto *Opuntia ficus indica* (tuna morada) frente a la toxicidad hepática por paracetamol en ratas. *Nutrición Clínica Y Dietética Hospitalaria/Nutrición Clínica, Dietética Hospitalaria*, 44(4). <https://doi.org/10.12873/444huaman>
- Ha, Q. T., Nguyen, K. K., Le, A. N., Vu, H. T., and Nguyen, T. N. (2024). *Opuntia ficus-indica* (L.): An Overview of the Recent Application and Opportunities in Food. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 8(1).
- Haaker, M. W., Vaandrager, A. B., and Helms, J. B. (2020). Retinoids in health and disease: A role for hepatic stellate cells in affecting retinoid levels. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1865(6), 158674. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158674>
- Habtemariam, S. (2019). The chemical and pharmacological basis of prickly pear cactus (*Opuntia* species) as potential therapy for type 2 diabetes and obesity. In *Elsevier eBooks* (pp. 435–472). <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102922-0.00013-4>
- Hafeez, H., Israr, B., Butt, M. S., and Faisal, M. N. (2024). Therapeutic Intervention of *Opuntia ficus indica* (L.) Fruit and Seed Powder against CCl 4-Induced Acute Liver Injury in Wistar Rats. *Pakistan Veterinary Journal*, 44(2).
- Hafez, H. M., Ibrahim, M. A., Zedan, M. Z., Hassan, M., and Hassanein, H. (2019). Nephroprotective effect of cilostazol and verapamil against thioacetamide-induced toxicity in rats may involve Nrf2/HO-1/NQO-

- 1 signaling pathway. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 29(2), 146–152. <https://doi.org/10.1080/15376516.2018.1528648>
- Hajovsky, H., Hu, G., Koen, Y., Sarma, D., Cui, W., Moore, D. S., Staudinger, J. L., and Hanzlik, R. P. (2013). Metabolism and toxicity of thioacetamide and thioacetamide S-Oxide in rat hepatocytes. *Chemical Research in Toxicology*, 25(9), 1955–1963. <https://doi.org/10.1021/tx3002719>
- Han, E. H., Lim, M. K., Lee, S. H., Rahman, M. M., and Lim, Y. (2019). An oral toxicity test in rats and a genotoxicity study of extracts from the stems of *Opuntia ficus-indica* var. saboten. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2442-7>
- Hanaki, T., Honjo, S., Kishino, M., Murakami, Y., Yamamoto, M., Naruo, T., ... and Fujiwara, Y. (2024). An Intrahepatic Fluorodeoxyglucose (FDG)-PET/CT False-Positive Tumor Secondary to Foreign Body Granuloma Masquerading as Colon Cancer Liver Metastasis: A Case Report. *Cureus*, 16(1).
- Hano, C., and Abbasi, B. H. (2022). Plant-Based Green synthesis of nanoparticles: production, Characterization and applications. *Biomolecules*, 12(1), 31. <https://doi.org/10.3390/biom12010031>
- Hao, C., Zhang, G., and Zhang, L. (2019). Serum CEA levels in 49 different types of cancer and noncancer diseases. *Progress in molecular biology and translational science*, 162, 213-227.
- Harinisri, K., Jayanthi, N., and Kumar, R. S. (2023). Diverse application of green nanotechnology—A review. *Materials Today: Proceedings*.
- Hassan, A. K., El-Kalaawy, A. M., El-Twab, S. M. A., Alblihed, M. A., and Ahmed, O. M. (2023). Hesperetin and capecitabine abate 1,2 Dimethylhydrazine-Induced colon carcinogenesis in wistar rats via suppressing oxidative stress and enhancing antioxidant, Anti-Inflammatory and apoptotic actions. *Life*, 13(4), 984. <https://doi.org/10.3390/life13040984>
- Higuchi, H., Yoon, J., Grambihler, A., Werneburg, N., Bronk, S. F., and Gores, G. J. (2002). Bile acids stimulate CFLIP phosphorylation enhancing TRAIL-mediated apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*, 278(1), 454–461. <https://doi.org/10.1074/jbc.m209387200>

- Hilweh, B., Soliman, H., and Alajlani, M. M. (2023). Green synthesis of zn-nps using rosemary leaves. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*.12(7),43-49.
- Hirsch, T. Z., Pilet, J., Morcrette, G., Roehrig, A., Monteiro, B. J., Molina, L., ... & Zucman-Rossi, J. (2021). Integrated genomic analysis identifies driver genes and cisplatin-resistant progenitor phenotype in pediatric liver cancer. *Cancer discovery*, 11(10), 2524-2543.
- Hoshida, Y., C. Fuchs, B., and K. Tanabe, K. (2012). Prevention of hepatocellular carcinoma: potential targets, experimental models, and clinical challenges. *Current cancer drug targets*, 12(9), 1129-1159.
- Hossain, Z., Yasmeen, F., and Komatsu, S. (2020). Nanoparticles: synthesis, morphophysiological effects, and proteomic responses of crop plants. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3056. <https://doi.org/10.3390/ijms21093056>
- Huang, B., Lang, X., and Li, X. (2022). The role of IL-6/JAK2/STAT3 signaling pathway in cancers. *Frontiers in oncology*, 12, 1023177.
- Hubbard, A. K., Spector, L. G., Fortuna, G., Marcotte, E. L. and Poynter, J. N. Trends in international incidence of pediatric cancers in children under 5 years of age: 1988–2012. *JNCI Cancer Spectr.* 3, pkz007 (2019).
- Ibrahim, M. Y., Alamri, Z. Z., Juma, A. S. M., Hamood, S. A., Shareef, S. H., Abdulla, M. A., and Jayash, S. N. (2023). Hepatoprotective effects of biochanin A on Thioacetamide-Induced liver cirrhosis in experimental rats. *Molecules*, 28(22), 7608. <https://doi.org/10.3390/molecules28227608>
- Im, P. K., Millwood, I. Y., Kartsonaki, C., Guo, Y., Chen, Y., Turnbull, I., Yu, C., Du, H., Pei, P., Lv, J., Walters, R., Li, L., Yang, L., and Chen, Z. (2021). Alcohol drinking and risks of liver cancer and non-neoplastic chronic liver diseases in China: a 10-year prospective study of 0.5 million adults. *BMC Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02079-1>
- Irshad, M., Gupta, P., and Irshad, K. (2017). Molecular basis of hepatocellular carcinoma induced by hepatitis C virus infection. *World Journal of*

- Hepatology*, 9(36), 1305–1314.
<https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i36.1305>
- Jabbar, A. A., Alamri, Z. Z., Abdulla, M. A., Salehen, N. A., Sinawi, Z. S. a. A., and Alfaifi, S. M. (2023). Hepatoprotective effects of *Gynura procumbens* against thioacetamide-induced cirrhosis in rats: Targeting inflammatory and oxidative stress signalling pathways. *Heliyon*, 9(9), e19418. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19418>
- Jadoun S, Chauhan NPS, Zarrintaj P, Barani M, Varma RS, Chinnam S, and Rahdar A (2022) Synthesis of nanoparticles using microorganisms and their applications: a review. *Environ Chem Lett*, 20(5):3153–3197.
- Jang, D. I., Lee, A. H., Shin, H. Y., Song, H. R., Park, J. H., Kang, T. B., ... and Yang, S. H. (2021). The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in autoimmune disease and current TNF- α inhibitors in therapeutics. *International journal of molecular sciences*, 22(5), 2719.
- Javdani, H., Mollaei, H., Karimi, F., Mahmoudi, S., Farahi, A., Mirzaei-Parsa, M. J., and Shahabi, A. (2022). Epithelial to mesenchymal transition-associated microRNAs in breast cancer. *Molecular Biology Reports*, 49, 9963–99731
- Jemal, A., Ward, E. M., Johnson, C. J., Cronin, K. A., Ma, J., Ryerson, A. B., ... and Weir, H. K. (2017). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2014, featuring survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 109(9), dxx030.
- Jiang, J., Zhang, X., and Yu, P. (2022). Protective effects of vitamins C and E on hepatic health: Role of combined antioxidant therapies. *Food and Chemical Toxicology*, 164, 113042.
<https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113042>
- Jiang, L., Zhao, N., Xu, M., Pei, J., Lin, Y., Yao, Q., ... and Zhu, C. (2024). Incidence trends of primary liver cancer in different geographical regions of China from 1978 to 2012 and projections to 2032: An age-period-cohort analysis. *International Journal of Cancer*, 154(3), 465–476.
- Jiao, F., Wang, Y., Chen, Q., Cao, P., Shi, C., Pei, M., Wang, L., and Gong, Z. (2021). Role of SIRT1 in hepatic encephalopathy: in vivo and in vitro studies focusing on the NLRP3 Inflammasome. *Oxidative Medicine*

and Cellular Longevity, 2021(1). 5522708.
<https://doi.org/10.1155/2021/5522708>

Jin, X., Li, Y., Li, J., Cheng, L., Yao, Y., Shen, H., ... & Xu, J. (2022). Acute bone damage through liver-bone axis induced by thioacetamide in rats. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 23(1), 29.

Jin, Y., and Heo, K. (2023). Experimental model and novel therapeutic targets for non-alcoholic fatty liver disease development. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 27(4), 299–310.
<https://doi.org/10.4196/kjpp.2023.27.4.299>

Jindal, A., Thadi, A., and Shailubhai, K. (2019). Hepatocellular carcinoma: etiology and current and future drugs. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 9(2), 221–232.
<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2019.01.004>

Jo, H., Kim, H. S., Kim, D. J., and Sim, S. B. (2021). Association between extract from fruit of *Opuntia ficus-indica* and streptozotocin-induced diabetic rats. *Korean Journal of Veterinary Research*, 61(1), 6-1.

Jomová, K., Raptová, R., Alomar, S. Y., Alwasel, S., Nepovimová, E., Kuča, K., and Valko, M. (2023). Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Archives of Toxicology*, 97(10), 2499–2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>

Jorgačević, B., Stanković, S., Filipović, J., Samardžić, J., Vučević, D., and Radosavljević, T. (2022). Betaine modulating MIF-mediated oxidative stress, inflammation and fibrogenesis in thioacetamide-induced nephrotoxicity. *Current Medicinal Chemistry*, 29(31), 5254-5267.

Kaloni, D., Diepstraten, S. T., Strasser, A., and Kelly, G. L. (2023). BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy. *Apoptosis*, 28(1), 20-38.

Kaman, P. K., and Dutta, P. (2019). Synthesis, characterization and antifungal activity of biosynthesized silver nanoparticle. *Indian Phytopathology*, 72(1), 79–88. <https://doi.org/10.1007/s42360-018-0081-4>

- Kankanala, V. L., Zubair, M., and Mukkamalla, S. K. R. (2024). *Carcinoembryonic antigen*. In StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK578172/>
- Kanwal, F. and A.G. Singal. (2019). Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*. 157(1): p. 54-64.
- Kanwal, F., Khaderi, S., Singal, A. G., Marrero, J. A., Loo, N., Asrani, S. K., ... and El-Serag, H. B. (2023). Risk factors for HCC in contemporary cohorts of patients with cirrhosis. *Hepatology*, 77(3), 997-1005.
- Kaur, M., Kaur, A., & Sharma, R. (2012). Pharmacological actions of *Opuntia ficus indica*: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(7), 15-18.
- Kerr, D., Laber, D., Visweshwar, N., and Jaglal, M. (2018). Case Report: CEA Elevation Can Be a Marker of Increased Inflammation During Treatment with Oxaliplatin. *Anticancer Research*, 38(3). <https://doi.org/10.21873/anticancer.12405>
- Keskin, Z. S., and Açikel, U. (2023). Biosynthesis, characterization and antioxidant properties of ZnO nanoparticles using *Punica granatum* peel extract as reducing agent. *Cumhuriyet Science Journal*, 44(1), 90-98.
- Khan, S. A., Tavolari, S., and Brandi, G. (2019). Cholangiocarcinoma: Epidemiology and risk factors. *Liver International*, 39, 19-31.
- Khaoula, G. H., & El Bahaa, B. R. (2021). Phytochemical study and biological applications of *Opuntia ficus-indica* as an anti-aging agent (Master's thesis, Université Frères Mentouri Constantine 1, Faculty of Natural and Life Sciences, Algeria), pp. 9–12.
- Kim, J. W., Kim, T. B., Kim, H. W., Park, S. W., Kim, H. P., and Sung, S. H. (2017). Hepatoprotective flavonoids in *Opuntia ficus-indica* fruits by reducing oxidative stress in primary rat hepatocytes. *Pharmacognosy Magazine*, 13(51), 472. https://doi.org/10.4103/pm.pm_232_16
- Kim, K. T., Leem, K. H., and Jung, J. H. (2024). Double-blind Randomized placebo-controlled Trials on controlling blood glucose level using the extract from *Opuntia ficus-indica* var. saboten. *The Journal of Korean Medicine*, 45(4), 84-98.

- Kim, Y., Fiel, M. I., Albanis, E., Chou, H. I., Zhang, W., Khitrov, G., and Friedman, S. L. (2012). Anti-fibrotic activity and enhanced interleukin-6 production by hepatic stellate cells in response to imatinib mesylate. *Liver International*, 32(6), 1008–1017. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2012.02806.x>
- Kisseleva, T., and Brenner, D. (2021). Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 18(3), 151–166. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00372-7>
- Kitte, S. A., Bushira, F. A., Li, H., and Jin, Y. (2021). Electrochemiluminescence of Ru(bpy)₃²⁺/thioacetamide and its application for the sensitive determination of hepatotoxic thioacetamide. *The Analyst*, 146(16), 5198–5203. <https://doi.org/10.1039/d1an00862e>
- Köhler, M., Font, F., and Souza-Chies, T. T. (2018). First record of *Opuntia rioplatense* (Cactaceae) for the Brazilian Flora. *Phytotaxa*, 379(4), 293. <https://doi.org/10.11646/phytotaxa.379.4.3>
- Konyn, P.; Ahmed, A.; Kim, D., (2021). Current epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 15 (11), 1295-1307.
- Kotsafti, A., Farinati, F., Cardin, R., Cillo, U., Nitti, D., and Bortolami, M. (2012). Autophagy and apoptosis-related genes in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterology*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/1471-230x-12-118>
- Kulik, L., and El-Serag, H. B. (2019). Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 156(2), 477-491.
- Kulkarni, S. J., Maske, K. N., Budre, M. P., and Mahajan, R. P. (2012). Extraction and purification of curcuminoids from Turmeric (*Curcuma longa* L.). *International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical Technology*, 1(2), 81–84.
- Kumar, H., Koppula, S., Kim, I. S., Vasant More, S., Kim, B. W., and Choi, D. K. (2012). Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 signaling in Parkinson disease: a promising multi therapeutic target against oxidative stress, neuroinflammation and cell death. *CNS and Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS and Neurological Disorders)*, 11(8), 1015-1029.

- Kumar, T., Pandey, R. K., Kumar, R., Sudheep, C. V., Sreelakshmi, S., Awasthi, S., ... & Singhal, R. (2023). Historical perspective of nanotechnology and functionalized nanomaterials. In *Functionalized nanomaterials based supercapacitor: design, performance and industrial applications* (pp. 3-24). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Kundu, A., Gali, S., Sharma, S., Kacew, S., Yoon, S., Jeong, H. G., Kwak, J. H., and Kim, H. S. (2023). Dendropanoxide alleviates thioacetamide-induced hepatic fibrosis via inhibition of ROS production and inflammation in BALB/C mice. *International Journal of Biological Sciences*, 19(9), 2630–2647. <https://doi.org/10.7150/ijbs.80743>
- Kuramochi, M., Izawa, T., Kuwamura, M., and Yamate, J. (2021). Involvement of neutrophils in rat livers by low-dose thioacetamide administration. *Journal of Veterinary Medical Science*, 83(3), 390–396. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0581>
- Kurma, K., Jílková, Z. M., Marche, P. N., Stürm, N., Lerat, H., and Decaens, T. (2019). Animal model of cirrhosis with hepatocellular carcinoma: A reliable tool for testing new therapies. *Cancer Research*, 79(13_Supplement), 3717. P.27-28.
- Labib PL, Goodchild G, Pereira SP.(2019). Molecular pathogenesis of cholangiocarcinoma. *BMC Cancer*. 19(1): 185. doi:[10.1186/s12885-019-5391-0](https://doi.org/10.1186/s12885-019-5391-0)
- Lau, C. S., Mahendraraj, K., & Chamberlain, R. S. (2015). Hepatocellular carcinoma in the pediatric population: a population based clinical outcomes study involving 257 patients from the surveillance, epidemiology, and end result (SEER) database (1973–2011). *HPB Surgery*, 2015(1), 670728.
- Lazarus, J. V., Mark, H. E., Anstee, Q. M., Arab, J. P., Batterham, R. L., Castera, L., ... & Zelber-Sagi, S. (2022). Advancing the global public health agenda for NAFLD: a consensus statement. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 19(1), 60-78.
- Lee, J. H., and Lee, S. W. (2017). The roles of carcinoembryonic antigen in liver metastasis and therapeutic approaches. *Gastroenterology research and practice*, 2017(1), 7521987.

- Lee, Y. H., Son, J. Y., Kim, K. S., Park, Y. J., Kim, H. R., Park, J. H., Kim, K., Lee, K. Y., Kang, K. W., Kim, I. S., Kacew, S., Lee, B. M., and Kim, H. S. (2019). Estrogen deficiency potentiates Thioacetamide-Induced hepatic fibrosis in Sprague-Dawley rats. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3709. <https://doi.org/10.3390/ijms20153709>
- Lee, Y. S., Yang, W. K., Park, Y. R., Park, Y. C., Park, I. J., Lee, G. J., ... and Kim, S. H. (2022). *Opuntia ficus-indica* Alleviates Particulate Matter 10 Plus Diesel Exhaust Particles (PM10D)—Induced Airway Inflammation by Suppressing the Expression of Inflammatory Cytokines and Chemokines. *Plants*, 11(4), 520.
- LeFort, K. R., Rungratanawanich, W., and Song, B. (2024). Contributing roles of mitochondrial dysfunction and hepatocyte apoptosis in liver diseases through oxidative stress, post-translational modifications, inflammation, and intestinal barrier dysfunction. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 81(1). <https://doi.org/10.1007/s00018-023-05061-7>
- Leong, S. P. L., Naxerova, K., Keller, L., Pantel, K., and Witte, M. H. (2021). Molecular mechanisms of cancer metastasis via the lymphatic versus the blood vessels. *Clinical and Experimental Metastasis*, 39(1), 159–179. <https://doi.org/10.1007/s10585-021-10120-z>
- Li, P., and Chang, M. (2021). Roles of PRR-Mediated Signaling Pathways in the regulation of Oxidative Stress and Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(14), 7688. <https://doi.org/10.3390/ijms22147688>
- Lim, I. I. P., Bondoc, A. J., Geller, J. I., & Tiao, G. M. (2018). Hepatoblastoma—the evolution of biology, surgery, and transplantation. *Children*, 6(1), 1.
- Lim, J., Jung, W., Kim, W., Moon, K., and Sul, D. (2022). Nephrotoxicity evaluation and proteomic analysis in kidneys of rats exposed to thioacetamide. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11011-3>
- Lin, X., Wei, J., Nie, J., Bai, F., Zhu, X., Zhuo, L., ... & Huang, Q. (2018). Inhibition of RKIP aggravates thioacetamide-induced acute liver failure in mice Retraction in/10.3892/etm. 2023.12005. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(4), 2992-2998.

- Liu, J. L., Qu, L. Y., Shi, Y. L., Yang, A. L., Zhang, L., and Xu, Y. J. (2024). Fabrication of antimicrobial viscose fibers containing silver nanoparticle@ catechol formaldehyde resin microspheres. *Cellulose*, 31(1), 703-715.
- Liu, T., Zhang, L., Joo, D., and Sun, S. C. (2017). NF- κ B signaling in inflammation. *Signal transduction and targeted therapy*, 2(1), 1-9.
- Liu, Y. T., Tseng, T. C., Soong, R. S., Peng, C. Y., Cheng, Y. H., Huang, S. F., ... and Huang, L. R. (2018). A novel spontaneous hepatocellular carcinoma mouse model for studying T-cell exhaustion in the tumor microenvironment. *Journal for immunotherapy of cancer*, 6, 1-14.
- Liu, Y., Xu, K., Xiang, Y., Ma, B., Li, H., Li, Y., Shi, Y., Li, S., and Bai, Y. (2024). Role of MCP-1 as an inflammatory biomarker in nephropathy. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1303076>
- Liu, Z., Jiang, Y., Yuan, H., Fang, Q., Cai, N., Suo, C., ... and Chen, X. (2019). The trends in incidence of primary liver cancer caused by specific etiologies: results from the Global Burden of Disease Study 2016 and implications for liver cancer prevention. *Journal of hepatology*, 70(4), 674-683.
- Llovet, J. M., De Baere, T., Kulik, L., Haber, P. K., Greten, T. F., Meyer, T., and Lencioni, R. (2021a). Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nature reviews Gastroenterology and hepatology*, 18(5), 293-313.
- Llovet, J. M., Kelley, R. K., Villanueva, A., Singal, A. G., Pikarsky, E., Roayaie, S., Lencioni, R., Koike, K., Zucman-Rossi, J., and Finn, R. S. (2021b). Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3>
- Llovet, J. M., Pinyol, R., Kelley, R. K., El-Khoueiry, A., Reeves, H. L., Wang, X. W., ... and Villanueva, A. (2022). Molecular pathogenesis and systemic therapies for hepatocellular carcinoma. *Nature cancer*, 3(4), 386-401.
- Luangmonkong T, Suriguga S, Mutsaers HAM, Groothuis GMM, Olinga P, Boersema M (2018) Targeting oxidative stress for the treatment of liver fibrosis. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 175:71–102. https://doi.org/10.1007/112_2018_10

- Lugari, S., Baldelli, E., and Lonardo, A. (2023). Metabolic primary liver cancer in adults: risk factors and pathogenic mechanisms. *Metabolism and Target Organ Damage*, 3(1), N-A.
- Luo, P., Yan, H., Du, J., Chen, X., Shao, J., Zhang, Y., Xu, Z., Jin, Y., Lin, N., Yang, B., and He, Q. (2020). PLK1 (polo like kinase 1)-dependent autophagy facilitates gefitinib-induced hepatotoxicity by degrading COX6A1 (cytochrome c oxidase subunit 6A1). *Autophagy*, 17(10), 3221–3237. <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1851492>
- Lv, T., Hu, H., Ma, W., Liu, F., Jin, Y., and Regmi, P. (2024). Meta-analysis of prognostic factors for overall survival and disease-free survival among resected patients with combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *European Journal of Surgical Oncology*, 50(1), 107279. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2023.107279>
- Ma, R. X., Wei, J. R., and Hu, Y. W. (2024). Characteristics of Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecules and Their Relationship to Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 23(7), 939-948.
- Madrigal-Santillán, E., Portillo-Reyes, J., Madrigal-Bujaidar, E., Sánchez-Gutiérrez, M., Mercado-Gonzalez, P., Izquierdo-Vega, J., Vargas-Mendoza, N., Álvarez-González, I., Fregoso-Aguilar, T., Delgado-Olivares, L., Morales-González, Á., Anguiano-Robledo, L., and Morales-González, J. (2022). Opuntia genus in Human Health: A Comprehensive Summary on Its Pharmacological, Therapeutic and Preventive Properties. Part 1. *Horticulturae*, 8(2), 88. <https://doi.org/10.3390/horticulturae8020088>
- Mai, Z., Huang, Y., Huang, D., Huang, Z., He, Z., Li, P., Zhang, S., Weng, J., and Gu, W. (2020). Reversine and herbal Xiang-Sha-Liu-Jun-Zi decoction ameliorate thioacetamide-induced hepatic injury by regulating the RelA/NF-κB/caspase signaling pathway. *Open Life Sciences*, 15(1), 696–710. <https://doi.org/10.1515/biol-2020-0059>
- Mailafiya, M. M., Abubakar, K., Danmaigoro, A., Chiroma, S. M., Rahim, E. A., Moklas, M. a. M., and Zakaria, Z. a. B. (2019). Cockle Shell-Derived Calcium carbonate (Aragonite) nanoparticles: A dynamite to nanomedicine. *Applied Sciences*, 9(14), 2897. <https://doi.org/10.3390/app9142897>

- Malfa, G. A., Di Giacomo, C., Cardia, L., Sorbara, E. E., Mannucci, C., and Calapai, G. (2021). A standardized extract of *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill and *Olea europaea* L. improves gastrointestinal discomfort: A double-blinded randomized-controlled study. *Phytotherapy Research*, 35(7), 3756-3768.
- Mamo, F. T., Abate, B. A., Zheng, Y., Nie, C., He, M., and Liu, Y. (2021). Distribution of aspergillus fungi and recent aflatoxin reports, health risks, and advances in developments of biological mitigation strategies in China. *Toxins*, 13(10), 678. <https://doi.org/10.3390/toxins13100678>.
- Mansour, H. M., Salama, A. A., Abdel-Salam, R. M., Ahmed, N. A., Yassen, N. N., and Zaki, H. F. (2018). The anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of tadalafil in thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 96(12), 1308–1317. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2018-0338>
- Mantovani, A., Scorletti, E., Mosca, A., Alisi, A., Byrne, C. D., and Targher, G. (2020). Complications, morbidity and mortality of nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism*, 111, 154170. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154170>
- Manzur-Valdespino, S., Arias-Rico, J., Ramírez-Moreno, E., De Cortes Sánchez-Mata, M., Jaramillo-Morales, O. A., Ángel-García, J., Zafra-Rojas, Q. Y., Gálvez, R. B., and Del Socorro Cruz-Cansino, N. (2022). Applications and Pharmacological Properties of Cactus Pear (*Opuntia* spp.) Peel: A Review. *Life (Basel)*, 12(11), 1903. <https://doi.org/10.3390/life12111903>
- Marengo, A., Rosso, C., and Bugianesi, E. (2016). Liver cancer: connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis. *Annual review of medicine*, 67(1), 103-117.
- Martinez, R. M., Melo, C. P., Pinto, I. C., Mendes-Pierotti, S., Vignoli, J. A., Verri, W. A., and Casagrande, R. (2024). Betalains: A Narrative Review on Pharmacological Mechanisms Supporting the Nutraceutical Potential Towards Health Benefits. *Foods*, 13(23), 3909.
- Martins, M., Ribeiro, M. H., and Almeida, C. (2023). Physicochemical, Nutritional, and Medicinal Properties of *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. and Its Main Agro-Industrial Use: A Review. *Plants*, 12(7), 1512. <https://doi.org/10.3390/plants12071512>

- McGlynn, K. A., Petrick, J. L., & London, W. T. (2015). Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clinics in liver disease*, 19(2), 223.
- McGregor, M., Rico, G. T., Townsend, A., & Price, T. (2018). Local treatment options for unresectable liver metastases in colorectal cancer. *Cancer Management and Therapy*, (77). InTech. <https://doi.org/10.5772/intechopen.73014>
- McKay, K. A. J. (2025). Antidiabetic properties of Prickly Pear (*Opuntia ficus-indica*) fruit extract. *The Undergraduate Research Journal*, 10(1), 11.
- Megahed, A., Gadalla, H., Filimban, W. A., Albukhari, T. A., Sembawa, H., Bagadood, R. M., Sindi, G., Abdelhamid, F. M., El-Boshy, M. E., and Risha, E. F. (2024). Hesperidin ameliorates thioacetamide-induced liver fibrosis via antioxidative and anti-inflammatory mechanisms targeting TGF- β / α -SMA pathways in rats. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 38. <https://doi.org/10.1177/03946320241309004>
- Mehendale, H., and Chilakapati, J. (2010). Thioacetamide. In *Elsevier eBooks* (pp. 627–638). <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-046884-6.01029-0>
- Melese, A., Wubet, W., Hussen, A., Mulate, K., & Hailekiros, A. (2024). A review on biogenic synthesized zinc oxide nanoparticles: synthesis, characterization, and its applications. *Reviews in Inorganic Chemistry*, 44(3), 303-321.
- Mercogliano, M. F., Bruni, S., Mauro, F., Elizalde, P. V., and Schillaci, R. . (2021) Harnessing tumor necrosis factor alpha to achieve effective cancer immunotherapy. *Cancers*, 13(3), 564.
- Michicotl-Meneses, M. M., Del Rocío Thompson-Bonilla, M., Reyes-López, C. A., García-Pérez, B. E., López-Tenorio, I. I., Ordaz-Pichardo, C., and Jaramillo-Flores, M. E. (2021). Inflammation markers in adipose tissue and cardiovascular risk reduction by pomegranate juice in obesity induced by a hypercaloric diet in wistar rats. *Nutrients*, 13(8), 2577. <https://doi.org/10.3390/nu13082577>
- Mielgo, A., and Schmid, M. C. (2020). Liver tropism in cancer: the hepatic metastatic niche. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(3), a037259.

- Mihajlovic, M., and Vinken, M. (2022). Mitochondria as the target of hepatotoxicity and Drug-Induced liver injury: Molecular mechanisms and detection Methods. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 3315. <https://doi.org/10.3390/ijms23063315>
- Mikhailova, E. O. (2023). Selenium Nanoparticles: Green Synthesis and Biomedical Application. *Molecules*, 28(24), 8125.
- Mladenčić, K., Lenartić, M., Marinović, S., Polić, B., and Wensveen, F. M. (2024). The “Domino effect” in MASLD: The inflammatory cascade of steatohepatitis. *European Journal of Immunology*, 54(4). <https://doi.org/10.1002/eji.202149641>
- Marklund, S., and Marklund, G. (1974). Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47(3), 469–474.
- Molaei, E., Molaei, A., Abedi, F., Hayes, A. W., and Karimi, G. (2021). Nephroprotective activity of natural products against chemical toxicants: The role of Nrf2/ARE signaling pathway. *Food Science and Nutrition*, 9(6), 3362-338.
- Morán-Ramos, S., Avila-Nava, A., Tovar, A. R., Pedraza-Chaverri, J., López-Romero, P., and Torres, N. (2012). *Opuntia ficus indica* (Nopal) Attenuates Hepatic Steatosis and Oxidative Stress in Obese Zucker (fa/fa) Rats, 3. *The Journal of Nutrition*, 142(11), 1956-1963.
- Mori, Y., Izawa, T., Takenaka, S., Kuwamura, M., and Yamate, J. (2009). Participation of functionally different macrophage populations and monocyte chemoattractant protein-1 in early stages of thioacetamide-induced rat hepatic injury. *Toxicologic Pathology*, 37(4), 463–473. <https://doi.org/10.1177/0192623309335634>
- Moris, D., Palta, M., Kim, C., Allen, P. J., Morse, M. A., and Lidsky, M. E. (2023). Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: An overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians. *CA: a cancer journal for clinicians*, 73(2), 198-222.
- Moron, M. S., Depierre, J. W., and Mannervik, B. (1979). Levels of glutathione, glutathione reductase and glutathione S-transferase

- activities in rat lung and liver. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 582(1), 67–78.
- Mortaz, E., Tabarsi, P., Jamaati, H., Dalil Roofchayee, N., Dezfuli, N. K., Hashemian, S. M., ... and Adcock, I. M. (2021). Increased serum levels of soluble TNF- α receptor is associated with I Umortality in COVID-19 patients. *Frontiers in Immunology*, 12:1- 8 .
- Murata, M., Matsuzaki, K., Yoshida, K., Sekimoto, G., Tahashi, Y., Mori, S., Uemura, Y., Sakaida, N., Fujisawa, J., Seki, T., Kobayashi, K., Yokote, K., Koike, K., and Okazaki, K. (2008). Hepatitis B virus X protein shifts human hepatic transforming growth factor (TGF)- β signaling from tumor suppression to oncogenesis in early chronic hepatitis B. *Hepatology*, 49(4), 1203–1217. <https://doi.org/10.1002/hep.22765>
- Muslih, B., Mizil, Y. O., and Al-Nimmer, M. S. (2001). Detection the level of peroxynitrite and related with antioxidant status in the serum of patiens with acute myocardial infraction. *National.J.Chemistry*, 4, 625–637.
- MuthuKathija, M., Badhusha, M. S. M., and Rama, V. (2023). Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using Pisonia Alba leaf extract and its antibacterial activity. *Applied Surface Science Advances*, 15, 100400. <https://doi.org/10.1016/j.apsadv.2023.100400>
- Nagae, G., Yamamoto, S., Fujita, M., Fujita, T., Nonaka, A., Umeda, T., ... & Hiyama, E. (2021). Genetic and epigenetic basis of hepatoblastoma diversity. *Nature communications*, 12(1), 5423.
- Nam, A. R., Kim, D. H., Kim, M. J., Lee, J., Yang, S., and Kim, I. S. (2016). S100A8 induces secretion of MCP-1, IL-6, and IL-8 via TLR4 in Jurkat T cells. *Journal of Experimental and Biomedical Sciences/Biomedical Science Letters*, 22(2), 60–64. <https://doi.org/10.15616/bsl.2016.22.2.60>
- Nenu, I., Toadere, T. M., Topor, I., Țichindeleanu, A., Bondor, D. A., Trella, Ș. E., ... and Filip, G. A. (2023). Interleukin-6 in hepatocellular carcinoma: a dualistic point of view. *Biomedicines*, 11(10), 2623.
- Ni, Y., Chen, H., Nie, H., Zheng, B., and Gong, Q. (2021). HMGB1: An overview of its roles in the pathogenesis of liver disease. *Journal of*

- Leukocyte Biology*, 110(5), 987–998.
<https://doi.org/10.1002/jlb.3mr0121-277r>
- Nobel, P. S. (Ed.). (2002). *Cacti: biology and uses*. Univ of California Press.
- Norona, L. M., Nguyen, D. G., Gerber, D. A., Presnell, S. C., and LeCluyse, E. L. (2016). Editor's highlight: Modeling Compound-Induced Fibrogenesis In Vitro Using Three-Dimensional bioprinted human liver tissues. *Toxicological Sciences*, 154(2), 354–367.
<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw169>
- Ogwuche, C. E., and Moses, H. (2021). Characterization, Antimicrobial and Toxicity Studies of Silver Nanoparticles Using *Opuntia ficus indica* Leaves Extracts from Effurun, Delta State. *Tanzania Journal of Science*, 47(1), 34–46.
<http://196.44.162.39/index.php/tjs/article/download/3836/3524>
- Oh, J. H., and Jun, D. W. (2023). The latest global burden of liver cancer: A past and present threat. *Clinical and Molecular Hepatology*, 29(2), 355–357. <https://doi.org/10.3350/cmh.2023.0070>
- Okur, M. E., Ayla, Ş., Karadağ, A. E., Polat, D. Ç., Demirci, S., and Seçkin, İ. (2020). *Opuntia ficus indica* fruits ameliorate cisplatin-induced nephrotoxicity in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 43(5), 831–838. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-01044>
- Ordaz, G., Juárez, A., Pérez, R. E., Martínez, H. E., and Ortiz, R. (2020). Effects of *Opuntia ficus-indica* in the diet of primiparous sows on the metabolic profile during late gestation and lactation and feed intake during lactation. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*, 104(6), 1884–1895.
- Orlacchio, A., Chegai, F., Roma, S., Merolla, S., Bosa, A., and Francioso, S. (2020). Degradable starch microspheres transarterial chemoembolization (DSMs-TACE) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): long-term results from a single-center 137-patient cohort prospective study. *La Radiologia Medica*, 125(1), 98–106. <https://doi.org/10.1007/s11547-019-01093-x>
- Osman, H., Gabr, O., Lotfy, S., and Gabr, S. (2007). Serum levels of bcl-2 and cellular oxidative stress in patients with viral hepatitis. *Indian*

- Journal of Medical Microbiology*, 25(4), 323–329.
[https://doi.org/10.1016/s0255-0857\(21\)02045-4](https://doi.org/10.1016/s0255-0857(21)02045-4)
- Osuna-Martínez, U., Reyes-Esparza, J., and Rodríguez-Fragoso, L. (2014). Cactus (*Opuntia ficus-indica*): A Review on its Antioxidants Properties and Potential Pharmacological Use in Chronic Diseases. *Natural Products Chemistry and Research*, 2(6).
<https://doi.org/10.4172/2329-6836.1000153>
- Othman, O. A., Amer, F., Elrehany, M., and Ali, E. (2024). Therapeutic impact of telmisartan against the thioacetamide induced hepatic fibrosis in rats. *Delta Journal of Science*, 49(1), 68–78.
<https://doi.org/10.21608/djs.2024.321762.1189>
- Özcan, M. M., Uslu, N., Kara, H. H., and Özcan, M. M. (2023). Variations in Bioactive Properties, Phenolic Compounds and Fatty Acid Compositions of Different Parts of Prickly Pear (*Opuntia ficus-indica* Spp) Fruits. *Erwerbs-Obstbau*, 65(4), 1163–1170.
<https://doi.org/10.1007/s10341-022-00766-8>.
- Padilla-Camberos, E., Flores-Fernandez, J. M., Fernandez-Flores, O., Gutierrez-Mercado, Y., Carmona-de la Luz, J., Sandoval-Salas, F., ... and Allen, K. (2015). Hypocholesterolemic effect and in vitro pancreatic lipase inhibitory activity of an *Opuntia ficus-indica* extract. *BioMed research international*, 2015(1), 837452.
- Paik, J. M., Kabbara, K., Eberly, K. E., Younossi, Y., Henry, L., & Younossi, Z. M. (2022). Global burden of NAFLD and chronic liver disease among adolescents and young adults. *Hepatology*, 75(5), 1204-1217.
- Palani, G., Trilaksana, H., Sujatha, R. M., Kannan, K., Rajendran, S., Korniejenko, K., ... and Uthayakumar, M. (2023). Silver nanoparticles for waste water management. *Molecules*, 28(8), 3520.
- Palmeri R, Parafati L, Arena E, Grassenio E, Restuccia C, Fallico B. Antioxidant and Antimicrobial Properties of Semi-Processed Frozen Prickly Pear Juice as Affected by Cultivar and Harvest Time. *Foods*. 2020 Feb 22;9(2):235. doi: 10.3390/foods9020235. PMID: 32098296; PMCID: PMC7074568.
- Parra, N. S., Ross, H. M., Khan, A., Wu, M., Goldberg, R., Shah, L., ... & Halegoua-DeMarzio, D. (2023). Advancements in the diagnosis of

- hepatocellular carcinoma. *International Journal of Translational Medicine*, 3(1), 51-65.
- Pascale, R. M., Calvisi, D. F., Feo, F., & Simile, M. M. (2023). Genetic predisposition to hepatocellular carcinoma. *Metabolites*, 13(1), 35.
- Pei, Q., Yi, Q., and Tang, L. (2023). Liver fibrosis resolution: From molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(11), 9671. <https://doi.org/10.3390/ijms24119671>
- Pham, L., Arroum, T., Wan, J., Pavelich, L., Bell, J., Morse, P. T., Lee, I., Grossman, L. I., Sanderson, T. H., Malek, M. H., and Hüttemann, M. (2024). Regulation of mitochondrial oxidative phosphorylation through tight control of cytochrome c oxidase in health and disease – implications for ischemia/reperfusion injury, inflammatory diseases, diabetes, and cancer. *Redox Biology*, 78, 103426. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2024.103426>
- Pisano, R., and Durlo, A. (2023). Feynman's Frameworks on Nanotechnology in Historiographical Debate. In *Handbook for the Historiography of Science* (pp. 441-478). Cham: Springer International Publishing.
- Poisson, J., Lemoine, S., Boulanger, C., Durand, F., Moreau, R., Valla, D., & Rautou, P. E. (2017). Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *Journal of hepatology*, 66(1), 212-227.
- Pradhan-Sundd, T., and Monga, S. P. (2019). Blood-Bile Barrier: Morphology, regulation, and pathophysiology. *Gene Expression*, 19(2), 69–87. <https://doi.org/10.3727/105221619x15469715711907>
- Prisa, D. (2022). Botany and uses of cacti. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 21(1), 287–297. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2022.21.1.0405>
- Pulido-Hornedo, N. A., Ventura-Juárez, J., Guevara-Lara, F., González-Ponce, H. A., Sánchez-Alemán, E., Buist-Homan, M., Moshage, H., and Martínez-Saldaña, M. C. (2022). Hepatoprotective Effect of Opuntia robusta Fruit Biocomponents in a Rat Model of Thioacetamide-Induced Liver Fibrosis. *Plants*, 11(15), 2039. <https://doi.org/10.3390/plants11152039>

- Qian, S., Wei, Z., Yang, W., Huang, J., Yang, Y., and Wang, J. (2022). The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Frontiers in oncology*, 12, 985363.
- Qiu, L., Zhu, N., Feng, Y., Michaelides, E.E., Żyła, G., Jing, D., Zhang, X., Norris, P.M., Markides, C.N. and Mahian, O., .(2020). A review of recent advances in thermophysical properties at the nanoscale: From solid state to colloids. *Physics Reports*, 843, pp.1-81.
- Quintero-García, M., Gutiérrez-Cortez, E., Rojas-Molina, A., Mendoza-Ávila, M., Del Real, A., Rubio, E., ... and Rojas-Molina, I. (2020). Calcium bioavailability of *Opuntia ficus-indica* cladodes in an ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Nutrients*, 12(5), 1431.
- Rada, M., Lazaris, A., Kapelanski-Lamoureux, A., Mayer, T. Z., and Metrakos, P. (2021). Tumor microenvironment conditions that favor vessel co-option in colorectal cancer liver metastases: A theoretical model. *Seminars in Cancer Biology*, 71, 52–64. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.09.00>
- Radwan, A. M., Fatoh, S. A., Massoud, A., and Tousson, E. (2023). Effectiveness of curcumin nanoparticles in rat liver fibrosis caused by thioacetamide. *Environmental Toxicology*, 39(1), 388–397. <https://doi.org/10.1002/tox.23984>.
- Rasmussen, U. F., and Rasmussen, H. N. (2000). Human skeletal muscle mitochondrial metabolism in vivo: A comparison between different measurement techniques. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 208(1-2), 37–44.
- Radwan, A. M., Karhib, M., Fatoh, S. A., and Tousson, E. (2023). Curcumin alleviates Thioacetamide-Induced kidney toxicity in rats: enhancing antioxidant system, and attenuating oxidative stress, DNA damage, and inflammation. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 16(1), 441–450. <https://doi.org/10.13005/bpj/2625>
- Raghunandhakumar, S., Ezhilarasan, D., and Harini, K. S. (2024). Thymoquinone protects thioacetamide-induced chronic liver injury by inhibiting TGF-β1/Smad3 axis in rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 38(4). <https://doi.org/10.1002/jbvt.23694>
- Raja RK, Hazir S, Balasubramani G, Sivaprakash G, Obeth ESJ, Boobalan T, ... and Arun A (2022) Green nanotechnology for the environment. In

- Handbook of microbial nanotechnology (pp. 461–478). Academic Press
- Rak, M., Bénit, P., Chrétien, D., Bouchereau, J., Schiff, M., El-Khoury, R., ... and Rustin, P. (2016). Mitochondrial cytochrome c oxidase deficiency. *Clinical science*, 130(6), 393-407.
- Ramzan, S., and Saeed, M. (2020). *Opuntia ficus-indica* as Nutritious Food Ingredient; Prevalence for Therapeutic Speciality. *RADS Journal of Biological Research and Applied Sciences*, 11(2), 144–153. <https://doi.org/10.37962/jbas.v11i2.323>
- Ren, J., Li, J., Liu, X., Feng, Y., Gui, Y., Yang, J., ... and Dai, C. (2016). Quercetin inhibits fibroblast activation and kidney fibrosis involving the suppression of mammalian target of rapamycin and β -catenin signaling. *Scientific reports*, 6(1), 23968.
- Rizzo, M. (2024). Measurement of malondialdehyde as a biomarker of lipid oxidation in fish. *American Journal of Analytical Chemistry*, 15(9), 303-332.
- Rodríguez-Yoldi, M. J. (2021). Anti-inflammatory and antioxidant properties of plant extracts. *Antioxidants*, 10(6), 921.
- Rogers, A. B., & Dintzis, R. Z. (2017). Hepatobiliary system. In P. M. Treuting, S. M. Dintzis, & K. S. Montine (Eds.), *Comparative anatomy and histology: A mouse, rat and human atlas* (2nd ed.). Academic Press.
- Rolski, F., and Łyszczuk, . (2020). Complexity of TNF- α signaling in heart disease. *Journal of clinical medicine*, 9(10), 3267.
- Rosas, R., Sandoval, A. S., Vázquez, Á. O., de la Rosa, R., Rodriguez, J. S., Escutia, R., ... and Armendáriz, J. (2024). O-21 nutritional supplementation with mexican foods, *opuntia ficus indica*, theobroma cacao, and acheta domesticus improved gut-liver axis in a mafld mice model. *Annals of Hepatology*, 29, 101271.
- Rossetto, A., De Re, V., Steffan, A., Ravaioli, M., Miolo, G., Leone, P., ... and Cescon, M. (2019). Carcinogenesis and metastasis in liver: cell physiological basis. *Cancers*, 11(11), 1731.
- Rushing, B. R., and Selim, M. I. (2019). Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food and Chemical Toxicology*, 124, 81–100. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.11.047>

- Saad, A. B., Rjeibi, I., Ncib, S., Zouari, N., & Zourgui, L. (2017). Ameliorative Effect of Cactus (*Opuntia ficus indica*) Extract on Lithium-Induced Nephrocardiotoxicity: A Biochemical and Histopathological Study. *BioMed Research International*, 2017(1), 8215392.
- Sabtain, B., Farooq, R., Shafique, B., Modassar, M., Ranjha, A. N., Mahmood, S., ... and Rubab, Q. (2021). A narrative review on the phytochemistry, nutritional profile and properties of prickly pear fruit. *Open Access J. Biog. Sci. Res*, 7(7).
- Sadanandan, B., Krishna, P. M., Kumari, M., Vijayalakshmi, V., Nagabhushana, B. M., Vangala, S., ... & Megala, V. (2024). Zinc oxide nanoparticles exhibit anti-cancer activity against human cell lines. *Journal of Molecular Structure*, 1305, 137723.
- Sadda, R. R. E., Elshahawy, Z. R., and Saad, E. A. (2023). Biochemical and pathophysiological improvements in rats with thioacetamide induced-hepatocellular carcinoma using aspirin plus vitamin C. *BMC Cancer*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12885-023-10644-5>
- Safri, F., Nguyen, R., Zerehpoooshnesfchi, S., George, J., & Qiao, L. (2024). Heterogeneity of hepatocellular carcinoma: from mechanisms to clinical implications. *Cancer Gene Therapy*, 31(8), 1105-1112.
- Saha, S. K., Zhu, A. X., Fuchs, C. S., & Brooks, G. A. (2016). Forty-year trends in cholangiocarcinoma incidence in the US: intrahepatic disease on the rise. *The oncologist*, 21(5), 594-599.
- Saha, P., Samanta, A., Ghosh, S., Chaudhuri, R., and Sinha, D. (2024). Regulation of cell death by cysteine proteases in breast cancer. In *CRC Press eBooks* (pp. 411–428). <https://doi.org/10.1201/9781003394716-32>
- Sahoo, G., Samal, D., Khandayataray, P., and Murthy, M. K. (2023). A review on Caspases: Key regulators of biological activities and apoptosis. *Molecular Neurobiology*, 60(10), 5805–5837. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03433-5>
- Salamone, F. L., Molonia, M. S., Muscarà, C., Saija, A., Cimino, F., and Speciale, A. (2024). In Vitro Protective Effects of a Standardized Extract of *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. Cladodes and *Olea europaea* L. Leaves Against Indomethacin-Induced Intestinal Epithelial Cell

- Injury. *Antioxidants*, 13(12), 1507.
<https://doi.org/10.3390/antiox13121507>
- Salem, A. A., and Ismail, A. F. M. (2021). Protective impact of *Spirulina platensis* against γ -irradiation and thioacetamide-induced nephrotoxicity in rats mediated by regulation of micro-RNA 1 and micro-RNA 146a. *Toxicology Research*, 10(3), 453–466.
<https://doi.org/10.1093/toxres/tfab037>
- Sánchez-Tapia, M., Aguilar-López, M., Pérez-Cruz, C., Pichardo-Ontiveros, E., Wang, M., Donovan, S. M., ... and Torres, N. (2017). Nopal (*Opuntia ficus indica*) protects from metabolic endotoxemia by modifying gut microbiota in obese rats fed high fat/sucrose diet. *Scientific reports*, 7(1), 4716.
- Sannino, D. (2021). Types and classification of nanomaterials. In *Nanotechnology: trends and future applications* (pp. 15-38). Singapore: Springer Singapore.
- Santibañez, J. F., Quintanilla, M., and Bernabeu, C. (2011). TGF- β /TGF- β receptor system and its role in physiological and pathological conditions. *Clinical Science*, 121(6), 233–251.
<https://doi.org/10.1042/cs20110086>
- Sanz-García, C., Fernández-Iglesias, A., Gracia-Sancho, J., Arráez-Aybar, L. A., Nevzorova, Y. A., & Cubero, F. J. (2021). The space of disse: the liver hub in health and disease. *Livers*, 1(1), 3-26.
- Schady, D. A., Roy, A., & Finegold, M. J. (2015). Liver tumors in children with metabolic disorders. *Translational Pediatrics*, 4(4), 290.
- Schaefer, B., Pammer, L. M., Pfeifer, B., Neururer, S., Troppmair, M. R., Panzer, M., ... & Zoller, H. (2024). Penetrance, cancer incidence and survival in HFE haemochromatosis—A population-based cohort study. *Liver International*, 44(3), 838-847.
- Schemitt, E. G., Rosa, C. G., Fillmann, H. S., Dias, A. S., Marroni, C. A., & Marroni, N. P. (2024). Glutamine Modulates Heat Shock Proteins, Endoplasmic Reticulum Stress and Cell Death in Rats with Thioacetamide-Induced Severe Acute Liver Failure. *Journal ISSN*, 2766, 2276.

- Schulze, R. J., Schott, M. B., Casey, C. A., Tuma, P. L., & McNiven, M. A. (2019). The cell biology of the hepatocyte: A membrane trafficking machine. *Journal of Cell Biology*, 218(7), 2096-2112.
- Schwenk, L., Rohland, O., Deeb, A. A., Dondorf, F., Settmacher, U., and Rauchfuß, F. (2023). Liver transplantation for incidental cholangiocarcinoma or Combined hepatocellular Carcinoma/Cholangiocarcinoma—Own experiences and review of the literature. *Cancers*, 15(14), 3609. <https://doi.org/10.3390/cancers15143609>
- Schyman, P., Printz, R. L., Pannala, V. R., AbdulHameed, M. D. M., Estes, S. K., Shiota, C., ... and Wallqvist, A. (2021). Genomics and metabolomics of early-stage thioacetamide-induced liver injury: An interspecies study between guinea pig and rat. *Toxicology and applied pharmacology*, 430, 115713.
- Scott, K. (2022). Survival Time Prediction with Radiographic Images for Primary and Metastatic Liver Cancers. Master's thesis, Queen's University (Canada).
- Selvaggi F, Catalano T, Lattanzio R, Cotellesse R, and Aceto GM.(2023) Wingless/It/β-catenin signaling in liver metastasis from colorectal cancer: A focus on biological mechanisms and therapeutic opportunities. *World J Gastroenterol*.14;29(18):2764-2783. doi: 10.3748/wjg.v29.i18.2764.
- Sepehrinezhad, A., Shahbazi, A., Negah, S. S., Joghataei, M. T., and Larsen, F. S. (2021). Drug-induced-acute liver failure: A critical appraisal of the thioacetamide model for the study of hepatic encephalopathy. *Toxicology Reports*, 8, 962–970. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.04.011>
- Shaker, M. E., Hazem, S. H., and Ashamallah, S. A. (2016). Inhibition of the JAK/STAT pathway by ruxolitinib ameliorates thioacetamide-induced hepatotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 96, 290–301. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.08.018>
- Shan, Z., and Ju, C. (2020). Hepatic macrophages in liver injury. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00322>
- Shareef, S. H., Al-Medhtiy, M. H., Al Rashdi, A. S., Aziz, P. Y., and Abdulla, M. A. (2023a). Hepatoprotective effect of pinostrobin against thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. *Saudi Journal of*

- Biological Sciences*, 30(1), 103506.
<https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.103506>
- Shareef, S. H., Juma, A. S. M., Agha, D. N. F., Alzahrani, A. R., Ibrahim, I. a. A., and Abdulla, M. A. (2023b). Hepatoprotective effect of alpinetin on Thioacetamide-Induced liver fibrosis in Sprague Dawley Rat. *Applied Sciences*, 13(9), 5243. <https://doi.org/10.3390/app13095243>
- She, S., Ren, L., Chen, P., Wang, M., Chen, D., Wang, Y., and Chen, H. (2022). Functional roles of chemokine receptor CCR2 and its ligands in liver disease. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.812431>
- Shehzad, M. aamir, Khan, M. A., Ali, A., Mohammad, S., Noureldeen, A., Darwish, H., Ali, A., Ahmad, A., Khan, T., and Khan, R. S. (2021). Interactive effects of zinc oxide nano particles and different light regimes on growth and silymarin biosynthesis in callus cultures of *Silybum marianum* L. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 49(1), 523–535. <https://doi.org/10.1080/21691401.2021.1946069>
- Sheinenzon, A., Shehadeh, M., Michelis, R., Shaoul, E., and Ronen, O. (2021). Serum albumin levels and inflammation. *International journal of biological macromolecules*, 184, 857-862.
- Sheir, M. A., Almaski, A. M., Almughamisi, M. A., Abduljawad, S. H., Elsebaie, E. M., and Ahmed, R. A. (2025). Nephroprotective Effect of Aged Black Garlic Extract as a Functional Flock Medicinal on Sodium Benzoate-Induced Chronic Kidney Disease in Albino Rats. *Life*, 15(2), 217.
- Shi, C., Jiao, F., Wang, Y., Chen, Q., Wang, L., and Gong, Z. (2022). SIRT3 inhibitor 3-TYP exacerbates thioacetamide-induced hepatic injury in mice. *Frontiers in Physiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.915193>
- Shin, H. S., Jun, B. G., and Yi, S. W. (2022). Impact of diabetes, obesity, and dyslipidemia on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver diseases. *Clinical and molecular hepatology*, 28(4), 773.
- Shirato, T., Homma, T., Lee, J., Kurahashi, T., and Fujii, J. (2016). Oxidative stress caused by a SOD1 deficiency ameliorates thioacetamide-triggered cell death via CYP2E1 inhibition but stimulates liver steatosis. *Archives of Toxicology*, 91(3), 1319–1333. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1785-9>

- Shoukat, R., Cappai, M., Pia, G., and Pilia, L. (2023). An Updated Review: *Opuntia ficus indica* (OFI) Chemistry and Its Diverse Applications. *Applied Sciences*, 13(13), 7724. <https://doi.org/10.3390/app13137724>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*, 72(1).
- Siegel, R. L.; Miller, K. D.; Jemal, A.,(2020) Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*, 70 (1), 7-30.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., and Jemal, A. (2021). Cancer statistics, 2021. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(1), 7-33.
- Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal,(2019). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(1): p. 7-34.
- Sinicropi, M. S., Baldino, N., Ceramella, J., Iacopetta, D., Scali, E., Basile, G., ... and Catalano, A. (2022). *Opuntia ficus indica* (L.) mill. An ancient plant source of nutraceuticals. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 22(21), 1736-1749.
- Sirotkin, A. V. (2022). Can nopal cactus (*Opuntia ficus-indica* L. Miller) treat obesity? *Obesity Medicine*, 30, 100390. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2022.100390>
- Sivasudhan, E., Blake, N., Lu, Z., Meng, J., & Rong, R. (2022). Hepatitis B viral protein HBx and the molecular mechanisms modulating the hallmarks of hepatocellular carcinoma: a comprehensive review. *Cells*, 11(4), 741.
- Belhadj Slimen, I., Najjar, T., & Abderrabba, M. (2021). Bioactive compounds of prickly pear [*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill.]. In *Bioactive compounds in underutilized vegetables and legumes* (pp. 1-40). Cham: Springer International Publishing.
- Smeriglio, A., Bonasera, S., Germanò, M. P., D'Angelo, V., Barreca, D., Denaro, M., Monforte, M. T., Galati, E. M., and Trombetta, D. (2019). *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. fruit as source of betalains with antioxidant, cytoprotective, and anti-angiogenic properties. *Phytotherapy Research*, 33(5), 1526–1537. <https://doi.org/10.1002/ptr.6345>

- Smida, A., Ncibi, S., Taleb, J., Saad, A. B., Ncib, S., and Zourgui, L. (2017). Immunoprotective activity and antioxidant properties of cactus (*Opuntia ficus indica*) extract against chlorpyrifos toxicity in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 88, 844-851.
- Sohn, W. M., Lee, H. W., Lee, S. H., Lim, J. H., Lee, M. W., Park, C. H., and Yoon, S. K. (2021). Obesity and the risk of primary liver cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Molecular Hepatology*, 27(1), 157–174. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0176>
- Soosani, B., and Sazegar, H. (2017). Effects of *Thymus daenensis* on inflammatory factors and liver toxicity induced by thioacetamide in rats. *Journal of Herbmед Pharmacology*, 7(1), 56–60. <https://doi.org/10.15171/jhp.2018.10>
- Spss .(1999). Statistical packages social sciences , Verion 10 .USA
- Srivastava, S., and Bhargava, A. (2022). Green nanoparticles: the future of nanobiotechnology (pp. 1-352). Berlin/Heidelberg, Germany: Springer.
- Suhag, D., Thakur, P., and Thakur, A. (2023). Introduction to nanotechnology. In *Integrated Nanomaterials and their Applications* (pp. 1-17). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.
- Taher, N. H. M. (2023). The effect of aqueous and alcoholic extract of *Opuntia ficus indica* on biochemical parameters and kidney function in rats infected with echinococcosis. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 25(2), 244–248. <https://doi.org/10.30574/gscbps.2023.25.2.0488>
- Taleb, J., Ncibi, S., Dhibi, S., Athmouni, K., Ghouaidia, N., Dhibi, A., ... & Zourgui, L. (2024). Cytoprotective potential of *Opuntia ficus indica* cladode extract against cadmium toxicity in HepG2 and HEK293 cell lines using surface methodology as an optimizing tool. *Open Veterinary Journal*, 14(12), 3257.

- Taniai, M. (2020). Alcohol and hepatocarcinogenesis. *Clinical and Molecular Hepatology*, 26(4), 736–741. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0203>
- Terzo, S., Amato, A., Calvi, P., Giardina, M., Nuzzo, D., Picone, P., Palumbo-Piccione, A., Amata, S., Giardina, I. C., Massaro, A., Restivo, I., Attanzio, A., Tesoriere, L., Allegra, M., and Flavia, M. (2024). Positive impact of indicaxanthin from *Opuntia ficus-indica* fruit on high-fat diet-induced neuronal damage and gut microbiota dysbiosis. *Neural Regeneration Research*, 21(1), 324-332.
- Terzo, S., Attanzio, A., Calvi, P., Mulè, F., Tesoriere, L., Allegra, M., and Amato, A. (2021). Indicaxanthin from *Opuntia ficus-indica* Fruit Ameliorates Glucose Dysmetabolism and Counteracts Insulin Resistance in High-Fat-Diet-Fed Mice. *Antioxidants*, 11(1), 80. <https://doi.org/10.3390/antiox11010080>
- Tilg, H., Moschen, A. R., & Roden, M. (2017). NAFLD and diabetes mellitus. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(1), 32-42.
- Timoneda, J., Rodríguez-Morgado, B., and Cortés-Olmos, C. (2019). Redox Properties, Bioactivity and Health Effects of Indicaxanthin, a Betalain from *Opuntia* Fruits. *Antioxidants*, 8(12), 5882.
- Toh SooTing, T. S., Jin Yu, J. Y., Liu LiZhen, L. L., Wang JingBo, W. J., Babrzadeh, F., Gharizadeh, B., ... and Lee, C. G. L. (2013). Deep sequencing of the hepatitis B virus in hepatocellular carcinoma patients reveals enriched integration events, structural alterations and sequence variations. *Carcinogenesis*. 34(4): p. 787-98.
- Torres, M. C. P., Jaffe, A., Perry, R. J., Marabotto, E., Strazzabosco, M., and Giannini, E. G. (2022). Diabetes medications and risk of HCC. *Hepatology*, 76(6), 1880–1897. <https://doi.org/10.1002/hep.32439>
- Tran, K. T. (2020). Epidemiological investigations of liver cancer: biomarkers, reproductive factors and modifiable risk factors. (Doctoral dissertation, Queen's University Belfast). <https://ethos.bl.uk/OrderDetails.do?uin=uk.bl.ethos.820562>.
- Trefts, E., Gannon, M., & Wasserman, D. H. (2017). *The liver*. R1147-r1151 *Curr. Biol.* 27 (21), 1147.

- Trikha, A., and Ray, B. R. (2023). Pathophysiology of Chronic Liver Disease. In Peri-operative Anesthetic Management in Liver Transplantation (pp. 51-62). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Tsai, M., Yang, W., Lin, C., Wang, C., Liu, H., Lin, C., Lin, J., Lin, W., Lin, T., Fan, P., Hung, K., Lu, Y., and Chang, G. (2021). The ameliorative effects of fucoidan in Thioacetamide-Induced liver injury in mice. *Molecules*, 26(7), 1937. <https://doi.org/10.3390/molecules26071937>
- Tsilimigras, D. I., Brodt, P., Clavien, P. A., Muschel, R. J., D'Angelica, M. I., Endo, I., ... and Pawlik, T. M. (2021). Liver metastases. *Nature reviews Disease primers*, 7(1), 27.
- Tsuchida, T., & Friedman, S. L. (2017). Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(7), 397-411.
- Türkmen, N. B., Yüce, H., Taşlıdere, A., Şahin, Y., and Çiftçi, O. (2022). The ameliorate effects of nerolidol on thioacetamide-induced oxidative damage in heart and kidney tissue. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(1), 1–8. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.30806>
- Vadhvana, V., Acharya, R., and Nariya, M. (2023). Haematinic Activity of Nagaphani (*Opuntia elatior* Mill.) Swarasa through its Betalain Content on Phenylhydrazine-induced Haemolytic Anaemia in Rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 57(3s), s652–s659. <https://doi.org/10.5530/ijper.57.3s.74>
- Valentino, A., Conte, R., Bousta, D., Bekkari, H., Di Salle, A., Calarco, A., and Peluso, G. (2024). Extracellular Vesicles Derived from *Opuntia ficus-indica* Fruit (OFI-EVs) Speed Up the Normal Wound Healing Processes by Modulating Cellular Responses. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13), 7103. <https://doi.org/10.3390/ijms25137103>
- Van Wyk, B. E., & Wink, M. (2018). Medicinal plants of the world (Rev. & expanded 2nd ed., pp16-20). CABI.
- Veerakumar, D., & Muthulingam, M. (2021). A review on hepatotoxicant of thioacetamide (C₂H₅NS). *Journal of Experimental Zoology India*, 24(2).
- kandan V., P., Dhineshkumar, E., Karthikeyan, R., Anbuselvan, C., Maqbool, I., Kanimozhi, G., ... and Rajendra Prasad, N. (2021).

- Isolation and characterization of opuntiol from *Opuntia ficus indica* (L. Mill) and its antiproliferative effect in KB oral carcinoma cells. *Natural Product Research*, 35(18), 3146-3150.
- Valderrama-Treviño, A. I., Barrera-Mera, B., Ceballos-Villalva, J. C., and Montalvo-Javé, E. E. (2017). Hepatic metastasis from colorectal cancer. *Euroasian journal of hepato-gastroenterology*, 7(2), 166.
- Vernon, H., Wehrle, C. J., Alia, V. S. K., and Kasi, A. (2022, November 26). Anatomy, Abdomen and pelvis: liver. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500014/>
- Vieira, A. C. A., Ferreira, F. D. S., Araújo, J. M. D. D., Dutra, L. M. G., Batista, K. S., Cordeiro, A. M. T. D. M., and Aquino, J. D. S. (2024). Exploring the Potential Hepatoprotective Properties of Cactus (Cactaceae) in Liver Health and Disease Management: A Brief Review. *Livers*, 4(2), 287-313.
- Villanueva-Huallpa, J. A., Ruelas, M. G., and Huamán-Gutierrez, O. G. (2025). Efecto nefroprotector del jugo de *Opuntia ficus indica* variedad morada en ratas inducidas a daño renal por gentamicina. *Nutrición Clínica Y Dietética Hospitalaria/Nutrición Clínica, Dietética Hospitalaria*, 45(1). <https://doi.org/10.12873/451villanueva>
- Vo Quang, E., Shimakawa, Y., and Nahon, P. (2021). Epidemiological projections of viral-induced hepatocellular carcinoma in the perspective of WHO global hepatitis elimination. *Liver International*, 41(5), 915-927.
- Wafaa, M.; Mokhtar, M.; Bishrb, M.M.; Abdel-Azizc, O.M.S. Identification and isolation of anti-pneumonia bioactive compounds from *Opuntia ficus-indica* fruits waste peels. *Food Funct.* 2020, 11, 5275–5283.
- Wang, B., Wang, Y., Zhang, J., Hu, C., Jiang, J., Li, Y., and Peng, Z. (2023a). ROS-induced lipid peroxidation modulates cell death outcome: mechanisms behind apoptosis, autophagy, and ferroptosis. *Archives of toxicology*, 97(6), 1439-1451.
- Wang, J., Rani, N., Jakhar, S., Redhu, R., Kumar, S., Kumar, S., Kumar, S., Devi, B., Simal-Gandara, J., Shen, B., and Singla, R. K. (2023c). *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. - anticancer properties and phytochemicals: current trends and future perspectives. *Frontiers in Plant Science*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpls.2023.1236123>

- Wang, S. H., Yeh, S. H., & Chen, P. J. (2023b). Androgen enhances aflatoxin-induced genotoxicity and inflammation to liver cancer in male hepatitis b patients. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 15(2), 507-508.
- Wang, Y., Quan, F., Cao, Q., Lin, Y., Yue, C., Bi, R., ... and Gao, X. (2021). Quercetin alleviates acute kidney injury by inhibiting ferroptosis. *Journal of advanced research*, 28, 231-243.
- Wen, B., Te, L., Bai, C., Jiang, W., Zuo, D., Hao, Q., ... & Ren, L. (2024). Relative contribution of hepatitis B and C viruses in primary liver cancer in China: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 89(6), 106298.
- Xing, Q. Q., Li, J. M., Dong, X., Zeng, D. Y., Chen, Z. J., Lin, X. Y., and Pan, J. S. (2022). Socioeconomics and attributable etiology of primary liver cancer, 1990-2019. *World Journal of Gastroenterology*, 28(21), 2361.
- Yang, H. Y., Kim, K. S., Lee, Y. H., Park, J. H., Kim, J., Lee, S., Kim, Y., Kim, I. S., Kacew, S., Lee, B. M., Kwak, J. H., Yoon, K., and Kim, H. S. (2019). Dendropanax morbifera Ameliorates Thioacetamide-Induced Hepatic Fibrosis via TGF- β 1/Smads Pathways. *International Journal of Biological Sciences*, 15(4), 800–811. <https://doi.org/10.7150/ijbs.30356>
- Yang, J. D., Hainaut, P., Gores, G. J., Amadou, A., Plymoth, A., & Roberts, L. R. (2019). A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 16(10), 589-604.
- Wree, A., Eguchi, A., McGeough, M. D., Pena, C. A., Johnson, C. D., Canbay, A., ... and Feldstein, A. E. (2014). NLRP3 inflammasome activation results in hepatocyte pyroptosis, liver inflammation, and fibrosis in mice. *Hepatology*, 59(3), 898-910.
- Yoshida, K., Murata, M., Yamaguchi, T., and Zaki, K. M. (2014). TGF- β /Smad signaling during hepatic fibro-carcinogenesis (Review). *International Journal of Oncology*, 45(4), 1363–1371. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2552>

- Yoshimura, A., Wakabayashi, Y., and Mori, T. (2010). Cellular and molecular basis for the regulation of inflammation by TGF-. *The Journal of Biochemistry*, 147(6), 781–792. <https://doi.org/10.1093/jb/mvq043>
- You, K., Gu, H., Yuan, Z., and Xu, X. (2021). Tumor necrosis factor alpha signaling and organogenesis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.727075>
- Le, M. H., Yeo, Y. H., Zou, B., Barnet, S., Henry, L., Cheung, R., and Nguyen, M. H. (2022). Forecasted 2040 global prevalence of nonalcoholic fatty liver disease using hierarchical bayesian approach. *Clinical and Molecular Hepatology*, 28(4), 841–850. <https://doi.org/10.3350/cmh.2022.0239>
- Wang, Y., Wang, R., Wang, Y., Peng, R., Wu, Y., & Yuan, Y. (2015). Ginkgo biloba extract mitigates liver fibrosis and apoptosis by regulating p38 MAPK, NF-κB/IκBα, and Bcl-2/Bax signaling. *Drug design, development and therapy*, 2015(9), 6303-6317.
- Zagoskina, N. V., Zubova, M. Y., Nechaeva, T. L., Kazantseva, V. V., Goncharuk, E. A., Katanskaya, V. M., Baranova, E. N., and Aksenova, M. A. (2023). Polyphenols in plants: structure, biosynthesis, abiotic stress regulation, and practical applications (Review). *International Journal of Molecular Sciences*, 24(18), 13874. <https://doi.org/10.3390/ijms241813874>
- Zaghloul, R. A., Zaghloul, A. M., and El-Kashef, D. H. (2022). Hepatoprotective effect of Baicalin against thioacetamide-induced cirrhosis in rats: Targeting NOX4/NF-κB/NLRP3 inflammasome signaling pathways. *Life Sciences*, 295, 120410. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120410>
- Zaman, R., Tan, E. S. S., Bustami, N. A., Amini, F., Seghayat, M. S., Ho, Y. B., and Tan, C. K. (2025). Assessment of *Opuntia ficus-indica* supplementation on enhancing antioxidant levels. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-87680-7>
- Zargar, S., Alonazi, M., Rizwana, H., & Wani, T. A. (2019). Resveratrol reverses thioacetamide-induced renal assault with respect to oxidative stress, renal function, DNA damage, and cytokine release in Wistar rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019(1), 1-8. <https://doi.org/10.1155/2019/1702959>
- Zeghib, W., Boudjouan, F., Vasconcelos, V., and Lopes, G. (2022). Phenolic compounds' occurrence in opuntia species and their role in the

- inflammatory process: a review. *Molecules*, 27(15), 4763.
<https://doi.org/10.3390/molecules27154763>
- Zeghib, K., and Boutlelis, D. A. (2021). Food Additive (Sodium benzoate)-induced Damage on Renal Function and Glomerular Cells in Rats; Modulating Effect of Aqueous Extract of *Atriplex halimus* L. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 20(1), 296.
- Zhang, H., and Xu, J. (2024). Unveiling thioacetamide-induced toxicity: Multi-organ damage and omitted bone toxicity. *Human and Experimental Toxicology*, 43.
<https://doi.org/10.1177/09603271241241807>
- Zhang, J., Jiang, N., Ping, J., & Xu, L. (2021). TGF- β 1-induced autophagy activates hepatic stellate cells via the ERK and JNK signaling pathways. *International Journal of Molecular Medicine*, 47(1), 256-266.
- Zhang, K. W., Wang, D., Cai, H., Cao, M. Q., Zhang, Y. Y., Zhuang, P. Y., and Shen, J. (2021a). IL-6 plays a crucial role in epithelial-mesenchymal transition and pro-metastasis induced by sorafenib in liver cancer. *Oncology reports*, 45(3), 1105-1117.
- Zhang, X., Hou, L., Guo, Z., Wang, G., Xu, J., Zheng, Z., ... and Guo, F. (2023). Lipid peroxidation in osteoarthritis: focusing on 4-hydroxynonenal, malondialdehyde, and ferroptosis. *Cell death discovery*, 9(1), 320.
- Zhao, P., Malik, S., and Xing, S. (2021). Epigenetic mechanisms involved in HCV-Induced hepatocellular Carcinoma (HCC). *Frontiers in Oncology*, 11. 1-2. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.677926>
- Zhao, Y., Liu, X., Ding, C., Gu, Y., and Liu, W. (2021). Dihydromyricetin reverses Thioacetamide-Induced liver fibrosis through inhibiting NF-KB-Mediated inflammation and TGF-B1-Regulated of PI3K/AKT signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.783886>
- Zheng, M., Liu, Y., Zhang, G., Yang, Z., Xu, W., and Chen, Q. (2023). The applications and mechanisms of superoxide dismutase in medicine, food, and cosmetics. *Antioxidants*, 12(9), 1675.
<https://doi.org/10.3390/antiox12091675>
- Zheng, T., Jiang, T., Ma, H., Zhu, Y., and Wang, M. (2024). Targeting PI3K/AKT in cerebral Ischemia reperfusion Injury alleviation: From

- signaling networks to targeted therapy. *Molecular Neurobiology*, 61(10), 7930–7949. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04039-1>
- Zhou, H., Liu, Z., Wang, Y., Wen, X., Amador, E. H., Yuan, L., ... & Wen, Y. (2022). Colorectal liver metastasis: molecular mechanism and interventional therapy. *Signal transduction and targeted therapy*, 7(1), 70. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00922-2>
- Zhou, M., Cheng, M., Huang, T., Hu, R., Zou, G., Li, H., Zhang, B., Zhu, J., Liu, Y., Liu, Y., and Zhao, X. (2021). Transforming growth factor beta-1 upregulates glucose transporter 1 and glycolysis through canonical and noncanonical pathways in hepatic stellate cells. *World Journal of Gastroenterology*, 27(40), 6908–6926. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i40.6908>
- Zhu, C., Fan, F., Li, C., Xiong, Y., and Liu, X. (2024). Caspase-3 promotes oncogene-induced malignant transformation via EndoG-dependent Src-STAT3 phosphorylation. *Cell Death and Disease*, 15(7). <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06884-3>
- Zimmermann, A. (2016). Metastatic liver disease: pathological aspects. In Springer eBooks (pp. 1–26). https://doi.org/10.1007/978-3-319-26587-2_106-1
- Zúñiga-Aguilar, E., and Ramírez-Fernández, O. (2022). Fibrosis and hepatic regeneration mechanism. *Translational Gastroenterology and Hepatology*, 7, 9. <https://doi.org/10.21037/tgh.2020.02.21>
- Zwolak, A., Surdacka, A., and Daniluk, J. (2015). Bcl-2 and Fas expression in peripheral blood leukocytes of patients with alcoholic and autoimmune liver disorders. *Human and Experimental Toxicology*, 35(8), 799–807. <https://doi.org/10.1177/0960327115607078>
- Kuramochi, M. (2020). Pathological studies on characteristics of macrophages and damage-associated molecular patterns (DAMPs) in thioacetamide-induced rat liver injury (Doctoral dissertation, Osaka Prefecture University).

Summary

The present study aimed to evaluate the protective role of the alcoholic extract and the biosynthesized zinc oxide nanoparticles derived from the peel and pulp of the prickly pear fruit *Opuntia ficus-indica* against the physiological, immunological, and histopathological alterations induced in the liver and kidneys by thioacetamide (TAA) in male albino rats.

The study was conducted at the Postgraduate Laboratory, College of Education for Pure Sciences, University of Kerbala, and the Animal House, College of Pharmacy, University of Kerbala, during the period from July 15, 2024, to December 15, 2024. The study included the use of 72 male albino rats, aged 10–12 weeks and weighing 200–250 g. The alcoholic and nano extracts of the peel and pulp of *Opuntia ficus-indica* were prepared and the research comprised two experiments. The first experiment aimed to determine the median effective dose (ED₅₀) of the nano extract of the peel and pulp of *Opuntia ficus-indica* by studying the dose–response curve. In this experiment, 36 male albino rats were used and randomly divided into six equal groups (6 animals per group). The animals were orally administered five ascending doses of the nano extract at 20, 40, 60, 80, and 100 mg/kg, in addition to the control group, which was administered ordinary water, for a period of 30 days. At the end of the experiment, blood samples were collected to assess the following parameters: malondialdehyde (MDA) levels, reduced glutathione (GSH), total cholesterol (TC), and high-density lipoprotein (HDL). The median effective dose (ED₅₀) of the nano extract was found to be 50 mg/kg for the peel and 54 mg/kg for the pulp of *Opuntia ficus-indica*.

The second experiment was designed to investigate the protective effects of the alcoholic and nano extracts of the peel and pulp of *Opuntia ficus-indica* against the hepatotoxic and nephrotoxic effects induced by thioacetamide (TAA). A total of 36 male albino rats were used in this experiment, randomly divided into six equal groups (6 animals per group). The experiment lasted for 14 weeks. Group 1 (G1): administered ordinary water and considered as the negative control group. Group 2 (G2): intraperitoneally injected with TAA at a dose of 200 mg/kg, dissolved in distilled water, twice per week. Group 3 (G3): orally administered the alcoholic extract of the pulp of *Opuntia ficus-indica* at a dose of 100 mg/kg, followed by TAA injection. Group 4 (G4): orally administered the alcoholic extract of the peel of *Opuntia ficus-indica* at a dose of 100 mg/kg, followed by TAA injection. Group 5 (G5): orally administered the nano extract of the pulp of *Opuntia ficus-indica* at a dose of 54 mg/kg, followed by TAA

injection. Group 6 (G6): orally administered the nano extract of the peel of *Opuntia ficus-indica* at a dose of 50 mg/kg, followed by TAA injection.

At the end of the experiment, and following an 8-hour fasting period, blood samples were collected from the animals for the analysis of physiological, immunological, and molecular markers. The assessments included the measurement of: ALT, AST, ALP, T-BIL, Albumin (Alb), Creatinine (Cr), Urea (Ur), GSH, MDA, SOD, COX, TNF- α , IL-1 β , IL-6, CEA, BCL-2, Caspase-3, TGF- β , and MCP-1. Subsequently, the liver and kidneys were excised and preserved in formalin for histopathological examination.

The results of this study revealed that intraperitoneal injection of TAA in the positive control group (G2) caused a significant increase ($P \leq 0.05$) in the levels of ALP, AST, ALT, T-BIL, Creatinine, Urea, MDA, TNF- α , CEA, IL-6, IL-1 β , BCL-2, Caspase-3, TGF- β , and MCP-1, accompanied by a significant decrease ($P \leq 0.05$) in the levels of GSH, SOD, COX, and Albumin, when compared with the negative control group (G1). In contrast, male rats in groups G3 and G4, which were administered the alcoholic extracts of the pulp and peel of *Opuntia ficus-indica*, respectively, as well as groups G5 and G6, which were administered the nano extracts of the pulp and peel of *Opuntia ficus-indica*, respectively, exhibited a significant increase ($P \leq 0.05$) in the levels of SOD, GSH, COX, and Albumin. This was accompanied by a significant decrease ($P \leq 0.05$) in the levels of ALT, AST, ALP, MCP-1, IL-1 β , IL-6, TNF- α , MDA, Creatinine, Urea, T-BIL, CEA, Caspase-3, and TGF- β compared with group G2.

Histological sections of the liver tissue from the groups of rats treated with TAA at a concentration of 200 mg/kg revealed severe pathological alterations. These included congestion and dilation of the central vein, marked infiltration of inflammatory cells, hepatocellular necrosis, disorganization of hepatic cords, evident degenerative changes, sinusoidal congestion, as well as the presence of tumorous nodules and fibrosis in some samples, compared with group G1. In contrast, the groups administered the alcoholic extracts of the pulp and peel of *Opuntia ficus-indica* (G3, G4) showed a clear improvement characterized by better organization of hepatic cords, integrity of hepatocytes and their nuclei, with mild congestion of the central vein and slight inflammatory cell infiltration. Meanwhile, the groups treated with the nano extracts of the pulp and peel of *Opuntia ficus-indica* (G5, G6) displayed liver tissue architecture that was closer to the normal state, with well-defined central veins, normal appearance of hepatocytes, and clearly visible nuclei, in comparison with group G2.

Histological sections of the kidney tissue from the groups of rats treated with TAA at a concentration of 200 mg/kg exhibited severe pathological alterations. These included glomerular atrophy, dilation of Bowman's space, destruction of the tubular walls, and detachment of the lining epithelium. Marked degenerative changes were also observed in the renal tubules, along with vascular congestion, necrosis of renal cells, and inflammatory cell infiltration within the interstitial tissue, compared with group G1. In contrast, the groups administered the alcoholic extracts of *Opuntia ficus-indica* (pulp and peel) (G3, G4) showed the presence of glomeruli and Bowman's capsule, with vascular congestion and some hemorrhagic manifestations, while the renal tubules largely preserved their normal architecture, particularly in the peel-treated group. Meanwhile, the groups treated with the nano extracts of *Opuntia ficus-indica* (pulp and peel) (G5, G6) displayed kidney tissue architecture that was closer to the normal state, with intact glomerular structures, well-defined Bowman's capsule and space, and nearly normal architecture of the renal tubules, without evident damage when compared with group G2.

The present study concluded that the extracts of *Opuntia ficus-indica*, whether alcoholic or nano, exerted a clear protective effect against TAA-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in male albino rats. This protective role was demonstrated through the improvement of liver and kidney functions by reducing biomarkers of tissue injury, decreasing oxidative stress and inflammatory indicators, enhancing natural antioxidant defenses, and improving the histological architecture of the liver and kidneys. Moreover, the nano extracts—particularly the nano extract of the prickly pear peel—showed superior efficacy in providing broader histological and functional protection compared with the alcoholic extracts. These findings suggest the potential applicability of such extracts in preventing the toxic effects of harmful agents on the liver and kidneys and in reducing the risk of hepatocellular carcinoma or tumor development.



Republic of Iraq
Ministry of Higher Education
And Scientific Research
University of Kerbala
College of Education for Pure Sciences
Department of Biology

**Evaluation of the Protective Role of the Nano and
Alcoholic Extracts of *Opuntia ficus-indica* Fruit on some
Histological and Physiological–Immunological
Parameters in Male Albino Rats Treated with
Thioacetamide**

A dissertation submitted to Council of the College of Education Pure
Sciences - Kerbala University, as a partial fulfillment of the requirements for
the degree Doctorate of Philosophy in Biology-Zoology

Written by

Ali Nadhim Mohammed Rasheed

B.Sc. Biology /College of Education for Pure Sciences/ Kerbala University / 2013

**M.Sc. Biology-Zoology / College of Education for Pure Science- Kerbala
University/2016**

Supervised By

Prof. Dr. Ashwaq Kadhém Obeid

Prof. Dr. Heba Alwaan Abd Al-Salam

August 2025 A.D.

Safar 1447 A.H.