



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



تأثير اوكسيد السيريوم النانوي CeO_2 على بعض

المعايير الفسيولوجية والنسجية لذكور الفئران

المختبرية. *Mus musculus* L.

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة- جامعة البصرة

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة ماجستير علوم في علوم الحياة

من الطالبة

سماهر صبري حميد

بكالوريوس علوم الحياة/ 2011

إشراف

أ.د. سامي جبر كاظم

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

وَيَسِّرْ لِيْ لَدُنْكَ عَزْوَ الرُّوْحِ ۖ قُلِ الرُّوْحُ مِنْ عِندِ رَبِّيْ

وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ اِلَّا قَلِيْلًا

قَلِيْلًا

صَدَقَ اللّٰهُ الْعَلِيْمَ الْعَظِيْمَ

سورة الاسراء

الآية (28)

إهداء

الى من بسمتها غايتي وما تحت اقدامها جنيتي .. امي

الى من ساندني وخط معي خطواتي ويسر لي الصعاب

الى رفيق دربي .. زوجي الحبيب

الى فلذة اكبادي وزهرات حياتي بناتي زينب . رقية . مريم

الى من قلوبهم معي دائما ... اخوتي واخواني

أهدي اليهم هذا الجهد المتواضع ... حياً و عرفانا

شكراً وتقديراً

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على افضل الخلق والمرسلين سيدنا محمد
صلى الله عليه وسلم وعلى اله وصحبه اجمعين.

يسرني وانا انهي كتابة رسالتي ان اتقدم ببالغ شكري وعظيم امتناني الى
الاستاذ الدكتور سامي جبر المالكي لاقتراحه خطة البحث واشرافه المباشر عليه
،ولجهوده في تقديم النصيحة والمساعدة ،تمنياتي له بدوام الصحة والعافية .

وخالص شكري وتقديري الى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئيس قسم
علوم الحياة لدعم التعليم والمسيرة العلمية .

كما يسعدني ان اقدم جزيل الشكر الى رئاسة قسم علوم الحياة والى الدكتور
علي عبد اللطيف والدكتور مفيد قاسم والدكتور اسعد يحيى لما قدموه من عون طوال
فترة الدراسة..كما اقدم شكري وامتناني لزملائي طلبة الدراسات العليا لما قدموه من
دعم ومؤازرة طوال فترة الدراسة.

واود ان اعبر عن شكري وتقديري الى الدكتور عبد الامير عبد الله لتسهيل
الحصول على الاجازة الدراسية .

كما اشكر عائلتي لوقوفهم بجانبني في اصعب ظروف البحث و كل من مد يد
العون من قريب او بعيد ولو دعاء بظهر الغيب جزاهم الله عني الجزاء الاوفى .

الباحثة

Abstract الخلاصة

بينت الدراسة الحالية تاثير المستحضر النانوي أوكسيد السيريوم Cerium Oxide nanoparticles على بعض المعايير الفسيولوجية والتغيرات النسجية في ذكور الفئران المختبرية *Mus musculus L.*

اجريت الدراسة في مختبر ابحاث الفسلجة الحيوانية التابع لقسم علوم الحياة كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة البصرة ، وقد قسمت ذكور الفئران المختبرية الى ثلاث مجاميع ولفترتين وبتراكيز مختلفة من مادة أوكسيد السيريوم النانوي بواقع ثمان فئران لكل مجموعة وقد حقنت جميع المجاميع عن طريق غشاء الخلب (IP) Intraperitoneal وتضمنت المجاميع :

المجموعة الاولى (مجموعة السيطرة) حقنت بـ1مل من المحلول الفسيولوجي normal saline وبفترتين (15 و30 يوماً).

المجموعة الثانية (مجموعة الجرعة الواظنة) والتي حقنت بـ500 مايكروغرام /مل لكل فأر وبفترتين (15 و30 يوم) .

المجموعة الثالثة (مجموعة الجرعة العالية) والتي حقنت بـ750 مايكروغرام / مل لكل فأر وبفترتين (15 و30 يوم) .

اظهرت نتائج الدراسة انخفاضاً معنوياً في معدل وزن ذكور الفئران المختبرية المحقونة بأوكسيد السيريوم النانوي وبكلا الجرعتين والفترتين وعند مستوى احتمالية $P<0.05$ ، كما لوحظ كذلك انخفاضاً معنوياً في معدل تعداد كريات الدم الحمر RBCs ومعدل خضاب الدم Hb ومعدل حجم كرية الدم المضغوط PCV و معدل كريات الدم الحمر RBCs و معدل حجم الكرية الحمراء MCV في الجرعتين ولكلا الفترتين مقارنة بمجموعة السيطرة , ولم يظهر اي فارق معنوي في معدل خضاب الكرية (MCH) ومتوسط تركيز خضاب الدم في كريات الدم الحمراء (MCHC) مقارنة، بمجموعة السيطرة ، ومن جانب اخر لم يسجل اي فارق معنوي في معايير كريات الدم البيضاء باستثناء وجود فرق معنوي في النسبة المئوية للخلايا اللمفية Lymphocytes. وعند نفس مستوى الاحتمالية $P<0.05$.

كما اظهرت النتائج حصول ارتفاعاً معنوياً في مستوى انزيمي Alanine transaminase (ALT) وAspartate transaminase (AST) لكلا التركيزين من اوكسيد

الخلاصة

السيريوم النانوي (750'500) مايكروغرام /مل وللفترتين (30'15) يوماً مقارنة مع مجموعة السيطرة عند نفس مستوى الاحتمالية .

كما اظهرت نتائج الدراسة حدوث ارتفاعاً معنوياً في مستوى اليوريا بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل ، وكذلك ونسبة النتروجين في الدم في كلا الجرعتين (500 و 750 مايكروغرام /مل لكل فأر)وبنفس الفترتين (15 و 30 يوماً) عند مقارنتها بمجموعة السيطرة وعند مستوى الفرق معنوية $P<0.05$.

كما بينت النتائج حصول ارتفاع في مستوى الكولسترول الكلي والبروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) High density lipoprotein والبروتين الدهني منخفض الكثافة Low density lipoprotein (LDL) بتاثير الجرعة العالية (750) مايكروغرام/مل مقارنة مع مجموعة السيطرة بعد (30'15) ،بينما انخفض مستوى كلا من الدهون الثلاثية TG والبروتين الدهني واطيء الكثافة جدا (VLDL) مقارنة بمجموعة السيطرة وعند نفس مستوى المعنوية ($P<0.05$) .

كما لوحظ انخفاض انزيم الكاتاليز في مجموعة الذكور المحقونة بأوكسيد السيريوم النانوي بالجرعة العالية فقط (750) مايكروغرام /مل عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، بعد 15 يوم من الحقن ، اما مستوى انزيم SOD فقد انخفض معنوياً في الجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، من جانب اخر ظهر فرقاً معنوياً بين الجرعتين ، وظهر فرقاً معنوياً في مستوى انزيم الكاتاليز CAT و مستوى انزيم ديسموتيز الفائق SOD لكلا الجرعتين بعد 30 يوماً من الحقن عند مستوى فرق معنوي $P<0.05$

كما اظهر الحقن بأوكسيد السيريوم ارتفاعاً معنوياً في مستوى هرمون الشحمون Testosterone الخصوي بالجرعة العالية (750) مايكروغرام /مل عند مقارنتها بمجموعة السيطرة ولمدة 15 يوماً ، كما لوحظ حدوث فرقاً معنوياً بين الجرعتين وعند نفس مستوى الفرق المعنوي ، بينما سجل هرمون المحفز للجريبات FSH ظهور فرق معنوي بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل كما لوحظ فرق بين الجرعتين وعند فارق معنوي $P<0.05$.

اظهرت المقاطع النسيجية لكبد الفئران المحقونة بأوكسيد السيريوم النانوي حدوث توسع في اشباه الجيوب الكبدية Sinusoid وزيادة في اعداد خلايا كوبفر وتوسع في الوريد المركزي واحتقان مع وجود ارتشاح Infiltration للخلايا الالتهابية في المساحة البابية ويعتبر توسع في

الخلاصة

تجويف القناة البابية ، أما المقاطع النسيجية للكلى فقد اظهرت تنكس خلايا البطانية مع وجود خلايا منسلخة وتوسع النبيبات الملتوية البعيدة ، وتوسع في محفظة بومان مع عدم انتظام المحفظة وتنحرف الخلايا الطلائية في النبيبات الكلوية ، بينما اظهرت التغيرات النسيجية في الرئة والتي تمثلت بظهور نزف Bleeding داخل الفسحة الهوائية للحويصلة الرئوية وتجمع السوائل وذمة Odema وانكماش في الحويصلات الهوائية وكذلك ظهور سماكة في جدران الحويصلات الهوائية وتنكس والتهاب داخل تجويف الحويصلات الهوائية ، اما الطحال فقد اظهرت المقاطع النسيجية وجود خلايا متعددة الانوية وترسب طفيف Mild للهيموسيدرين ووجود الخلايا البلعمية مع ظهور فجوات .

قائمة المحتويات

الصفحة	العنوان	ت
الفصل الأول		
1	المقدمة واستعراض المراجع	1
1	المقدمة	1-1
3	هدف الدراسة	2-1
4	أستعراض المراجع	3-1
4	ألمواد النانوية	1-3-1
4	نبذة عامة عن المواد النانوية	1-1-3-1
5	تصنيف المواد النانوية	2-1-3-1
6	التعرض للمواد النانوية	3-1-3-1
6	أوكسيد السيريوم	4-1-3-1
7	تطبيقات حيوية	1-4-1-3-1
7	في مجال البصريات	2-4-1-3-1
8	الصفات الفيزيائية والكيميائية	5-1-3-1
9	اللية عمل أوكسيد السيريوم	6-1-3-1
10	الحركة الدوائية لأوكسيد السيريوم	7-1-3-1
11	تأثير أوكسيد السيريوم على معايير الدم	8-1-3-1
12	تأثير أوكسيد السيريوم على وظائف الكبد	9-1-3-1
14	تأثير أوكسيد السيريوم على وظائف الكلى	10-1-3-1
16	تأثير أوكسيد السيريوم على صورة الدهون	11-1-3-1
17	تأثير أوكسيد السيريوم في مضادات الاكسدة	12-1-3-1
18	الخصائص البايولوجية	13-1-3-1
18	امكانات مضادات الاكسدة	14-1-3-1
19	تأثير اوكسيد السيريوم على مستوى الهرمونات الجنسية	15-1-3-1
20	تأثير اوكسيد السيريوم على الرئة	16-1-3-1
21	تأثير اوكسيد السيريوم على الطحال	17-1-3-1
الفصل الثاني		

قائمة المحتويات

	المواد وطرائق العمل	2
23	المواد	1-2
23	الحيوانات المختبرية	1-1-2
الصفحة	العنوان	ت
23	تربية الحيوانات	2-1-2
24	تحضير المحاليل	3-1-2
24	المواد الكيميائية	4-1-2
25	الأجهزة المستعملة	5-1-2
25	العدد التشخيصية Kit المستخدمة	6-1-2
26	أكسيد السيريوم Cerium oxide	7-1-2
27	طرائق العمل Methods	2-2
27	تحضير الجرع	1-2-2
27	تصميم التجربة	2-2-2
28	مدة الحقن	3-2-2
28	اسلوب الحقن	4-2-2
28	جمع عينات الدم	5-2-2
29	عزل الاعضاء	6-2-2
29	التجارب المختبرية	3-2
29	الاختبارات الفسيولوجية	1-3-2
29	قياس معدل التغيرات في وزن جسم الفئران المختبرية	1-1-3-2
30	قياس المعايير الدمية	2-1-3-2
30	الاختبارات الكيموحيوية	2-3-2
30	الاختبارات الحيوية للكبد	2-2-3-2
33	الاختبارات الوظيفية للكلى	3-2-3-2
34	تقدير مستوى اليوريا والنتروجين في الدم	4-2-3-2
35	تقدير صورة الدهون في مصل الدم	5-2-3-2
35	تقدير مستوى الكوليسترول في مصل الدم	6-2-3-2
37	تقدير مستوى الجليسيريدات الثلاثية في مصل الدم	7-2-3-2
39	تقدير تركيز مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة (HDL)	8-2-3-2

قائمة المحتويات

الصفحة	العنوان	ت
40	تقدير مستوى البروتينات الدهنية واطنة الكثافة (LDL) في مصل الدم	1-3-3-2
40	تقدير مستوى البروتينات الدهنية ذات الكثافة الواطنة جدا (VLDL) في مصل الدم	2-3-3-2
41	قياس مستوى الهرمونات الجنسية في مصل ذكور الفئران المختبرية	3-2-3-2
41	قياس مستوى الهرمون اللوتيني (LH) في مصل الدم	4-3-3-2
45	قياس مستوى هرمون المحفز للجريبات (FSH) في مصل الدم	5-3-3-2
47	قياس مستوى هرمون التستوستيرون في مصل الدم	6-3-3-2
48	قياس مستوى انزيم الكاتاليز CAT	7-3-3-2
49	قياس مستوى انزيم اوكسيد ديسميوتاز SOD	8-3-3-2
50	الدراسة النسيجية	9-3-3-2
52	التحليل الاحصائي	4-2
الفصل الثالث		
	النتائج	3
53	تأثير أوكسيد السيريوم في وزن ذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن	1-3
54	تأثير أوكسيد السيريوم في الوزن الكلي لذكور الفئران المختبرية بعد (30 يوماً) من الحقن	2-3
55	تأثير أوكسيد السيريوم في معايير دم ذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن	3-3
56	تأثير أوكسيد السيريوم في معدلات العدد الكلي والتفريقي لخلايا الدم البيضاء بعد (15 يوماً) من الحقن	3-3
57	تأثير أوكسيد السيريوم في معايير دم كور الفئران المختبرية بعد (30 يوماً) من الحقن	4-3
58	تأثير أوكسيد السيريوم في معدلات العدد الكلي والتفريقي لخلايا الدم البيضاء بعد (30 يوماً) من الحقن	4-3
59	تأثير أوكسيد في بعض وظائف كبد ذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن	5-3
60	تأثير أوكسيد السيريوم في بعض وظائف كبد ذكور الفئران المختبرية بعد (30 يوماً) من الحقن	6-3
61	تأثير أوكسيد السيريوم في الاختبارات الوظيفية لكلى ذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن	7-3
62	تأثير أوكسيد السيريوم في الاختبارات الوظيفية لكلى ذكور الفئران المختبرية بعد (30 يوماً) من الحقن	8-3
63	تأثير أوكسيد السيريوم في صورة الدهون لذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن	9-3

قائمة المحتويات

64	تأثير أوكسيد السيريوم في صورة الدهون لكور الفئران المختبرية بعد (30 يوماً) بعد الحقن	10-3
65	تأثير أوكسيد السيريوم في مضادات الاكسدة في ذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن	11-3
66	تأثير أوكسيد السيريوم في مضادات الاكسدة في ذكور الفئران المختبرية بعد (30 يوماً) من الحقن	12-3
67	تأثير أوكسيد السيريوم في مستوى الهرمونات الجنسية لذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن	13-3
68	تأثير أوكسيد السيريوم في مستوى الهرمونات الجنسية لذكور الفئران بعد (30 يوماً) من الحقن	14-3
69	التأثيرات النسجية المرضية	15-3
69	التأثيرات النسجية المرضية لكبد ذكور الفئران المختبرية البيضاء بعد 15 يوم من الحقن	1-15-3
69	التأثيرات النسجية المرضية لكلي ذكور الفئران المختبرية البيضاء بعد 15 يوم من الحقن	2-15-3
71	التأثيرات النسجية المرضية لرئة ذكور الفئران المختبرية البيضاء بعد 15 يوم من الحقن	3-15-3
71	التأثيرات النسجية المرضية لطحال ذكور الفئران المختبرية البيضاء بعد 15 يوم من الحقن	4-15-3
الصفحة	الفصل الرابع	ت
	المناقشة	4
93	تأثير أوكسيد السيريوم في معايير تغيير الوزن لذكور الفئران المختبرية	1-4
94	تأثير أوكسيد السيريوم في معايير الدم لذكور الفئران المختبرية البيضاء	2-4
96	تأثير أوكسيد السيريوم في بعض وظائف كبد ذكور ذكور الفئران المختبرية	3-4
98	تأثير أوكسيد السيريوم في الاختبارات الوظيفية لكلي ذكور الفئران المختبرية	4-4
99	تأثير أوكسيد السيريوم في صورة الدهون	5-4
100	تأثير أوكسيد السيريوم في مضادات الاكسدة	6-4
101	تأثير أوكسيد السيريوم في مستوى الهرمونات الجنسية في ذكور الفئران	7-4
103	التأثيرات النسجية لأوكسيد السيريوم في بعض اعضاء ذكور الفئران المختبرية	8-4
111	الأستنتاجات	
112	التوصيات	
113	المصادر	

قائمة المحتويات

قائمة الجداول

الصفحة	قائمة جدول	الرقم
23	مكونات العليقة الغذائية	1
24	المواد الكيميائية	2
25	الأجهزة المستعملة	3
25	العدد التشخيصية Kit المستخدمة	4
32	قياس مستوى انزيمي AST,ALT	5
34	قياس مستوى اليوريا والنتروجين في الدم	6
36	قياس مستوى الكوليسترول الكلي في مصل الدم	7
38	قياس مستوى الجلوسيريدات الثلاثية	8
39	طريقة قياس تركيز HDL	9
48	طريقة قياس مستوى انزيم الكاتليز	10
49	طريقة قياس انزيم السوبر اوكسيد ديسموتاز	11
53	تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في معدل تغيير وزن الجسم في ذكور الفئران المختبرية المحقونة بعد خمسة عشر يوماً	12
54	تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في معدل تغيير وزن الجسم في ذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة ثلاثون يوماً	13
55	يوضح تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في بعض معايير الدم لذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة خمسة عشر يوماً	14
56	تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في معدلات العدد الكلي والتفريقي لخلايا الدم البيضاء لذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة خمسة عشر يوماً	15
57	تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في معايير الدم لذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة ثلاثون يوماً من الحقن	16

قائمة الجداول

الرقم	قائمة جدول	الصفحة
17	تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في معدلات العدد الكلي والتفريقي لخلايا الدم البيضاء لذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة ثلاثون يوماً	58
18	تأثير اوكسيد السيريوم في بعض وظائف كبد ذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة خمسة عشر يوماً	59
19	تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في بعض وظائف كبد ذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة ثلاثون يوماً	60
20	تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في بعض وظائف الكلى لذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة خمسة عشر يوماً	61
21	تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في بعض وظائف الكلى لذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة ثلاثون يوماً	62
22	تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في صورة الدهون لذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة خمسة عشر يوماً	63
23	تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في صورة الدهون لذكور الفئران المختبرية لثلاثون يوماً	64
24	تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في مضادات الاكسدة في ذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة خمسة عشر يوماً	65
25	تأثير أوكسيد السيريوم النانوي في مضادات الاكسدة لذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة ثلاثون يوماً	66
26	تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في مستوى الهرمونات الجنسية لذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة خمسة عشر يوماً	67
27	تأثير اوكسيد السيريوم في مستوى الهرمونات الجنسية لذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة ثلاثون يوماً	68

قائمة الصور

الرقم	اسم الشكل	الصفحة
1	الهيكل العام لأوكسيد السيريوم	6
2	أوكسيد السيريوم	26
3	جهاز Heamatology analyzer	30
4	المنحني القياسي لأنزيم AST	32
5	المنحني القياسي لأنزيم ALT	33
6	المنحني القياسي لأنزيم LH	43
7	المنحني القياسي لهرمون FSH	45
8	المنحني القياسي لهرمون Testosterone	47
9	مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران من مجموعة السيطرة ، المحقونة بالمحلول الفسلجي بعد 15 يوم من الحقن يظهر فيه الوريد المركزي وانتظام الخلايا الكبدية (السهم الاسود) بشكل شعاعي حول الوريد كما تظهر اشباه الجيوب الكبدية طبيعية البنية (Sinousoid) راس السهم 400X(E&H)	72
10	مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطنة من اوكسيد السيريوم النانوي بعد 15 يوم من الحقن يظهر فيه توسع اشباه الجيوب الكبدية (Sinousoid) ، ويلاحظ زيادة في اعداد خلايا كوبفر (رؤوس السهم) (Rouss) 400X(E&H)	72
11	مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطنة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه توسع في الوريد المركزي (النجمة) واحتقان وتوسع في الوريد البابي الكبدي مع وجود ارتشاح للخلايا الالتهابية في المساحة البابية ويعتبر توسع في تجويف القناة البابية (السهم) 400x(E&H)	73
12	مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطنة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيها وجود ارتشاح خلايا التهابية (الانجم) حول الوريد المركزي 400X(E&H)	73

قائمة الصور

الصفحة	اسم الشكل	الرقم
74	مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه تجمع السوائل وذمة في نسيج الكبد(السهم ذو اتجاهين) وتوسع في اشباه الجيوب الكبدية (السهم الاخضر) وارتشاح خلايا التهابية (السهم الاصفر) 400X(E&H)	13
74	مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه تنكس فجوي (السهم الاسود) ، تضخم أنوية بعض الخلايا (السهم ذو الرأس المزدوج) 100x(E&H)	14
75	الشكل رقم (15) مقطع في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه تفجي طفيف (Wild Vacuolation) في خلايا نسيج الكبد (رأس السهم) 400X(E&H)	15
75	مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه ارتشاح خلايا التهابية (السهم الاسود) 400x(E&H)	16
76	مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه تضخم الخلايا الكبدية (السهم المتصل) 100x(E&H)	17
76	مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية لمدة 15 يوم بعدالحقن يظهر فيه تضخم الخلايا الكبدية وتضخم انوية البعض منها ويلاحظ ان بعض الانوية المتضخمة تبدو غير منتظمة او مفصصه (السهم الاصفر) ، وتحلل المادة الكروماتينية واختفاء حدود انوية بعض الخلايا الكبدية (السهم المقطع) 100x(E&H)	18

قائمة الصور

الرقم	اسم الشكل	الصفحة
19	مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه تفجى Vacuolation في الخلايا الكبدية (السهم الاصفر) . 400X(E&H)	77
20	مقطع عرضي في كبد كور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه تنكس فجوي Vacuole degeneration في نسيج الكبد (السهم الاصفر) 400X(E&H)	77
21	مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران من مجموعة السيطرة، المحقونة بالمحلول الفسلجي لمدة 15 يوم بعد الحقن وتظهر فيه الكبيبة (السهم الاسود) بشكل طبيعي ، كذلك النبيبات الكلوية (السهم الأزرق) 400X(E&H).	78
22	مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يوضح ظهور تنكس خلايا البطانة (السهم الاصفر)، (والنجمة) تشير الى تجويف النبيب الكلوي. 400x(E&H).	78
23	مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه خلايا منسلخة (نجمة) ، وتوسع النبيبات الملتنوية (السهم). 400x(E&H).	79
24	مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه توسع النبيبات الكلوية البعيدة (النجمة) . 400x(E&H).	79
25	مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يوضح ظهور توسع في محفظة بومان مع عدم انتظام المحفظة (النجمة) 400x(E&H).	80

قائمة الصور

الصفحة	اسم الشكل	الرقم
80	مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطنة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 بعد الحقن يوضح تجمع السوائل وذمة (Odema) (النجمة) ، ووجود خلايا منسلخة (السهم) ، وتوسع في محفظة بومان (راس الهم الصغير). 400X(E&H).	26
81	مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطنة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه تنخر الخلايا الطلانية في النبيبات الكلوية (السهم). 400x(E&H).	27
81	مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي يوضح ظهور نزيف (Bleeding) (النجمة) .10X(E&H).	28
82	مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يوضح انسلاخ الخلايا وزيادة في الخلايا الميزنكيمية في الكبيبة (السهم) 100x(E&H).	29
82	مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر خلايا منسلخة في تجويف نبيبات الكلية (السهم) ، ووجود تضخم في الخلايا الكلوية في الاثابيب الملتوية في القشرة (راس السهم الصغير) ، وحوول في بعض الاثابيب المبطنة الكلوية (السهم ذو الراس المزدوج) ، وتوسع في تجويف الانبوب الكلوي (النجمة). 100x(E&H).	30
83	مقطع في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر تنكس في الخلايا البطانية الطلانية للنبيبات الكلوية (السهم). 400X(E&H).	31
83	مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر حوول وتوسع في تجويف النبيب الكلوي (الاسهم). 40x(E&H).	32

قائمة الصور

الصفحة	اسم الشكل	الرقم
84	مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد اليريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن ، يظهر فيه تورم الخلايا (السهم) وتراكم مادة الهيالين في تجويف النبيب (النجمة) 40x(E&H).	33
84	مقطع عرضي في نسيج الرئة من مجموعة السيطرة ، المعاملة بالمحلول الفسلجي من مجموعة السيطرة لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه النسيج طبيعي. 400x(E&H).	34
85	مقطع عرضي في رئة ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر سماكة جدران الحويصلات الرئوية وانكماش في تجويف الحويصلات الهوائية (الاسهم). 400x(E&H).	35
85	مقطع عرضي في نسيج رئة ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر نزف داخل الفسحة الهوائية للحويصلة الرئوية (السهم). 40x(E&H).	36
86	مقطع عرضي في نسيج الرئة المعاملة بالجرعة الواطئة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن ، يظهر فيه تجمع السوائل وذمة (السهم الاصفر) وانكماش في الحويصلات الهوائية(راس السهم الصغير). 40x(E&H).	37
86	مقطع عرضي في نسيج رئة كور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن ع يظهر فيه سماكة في جدران الحويصلات الهوائية (النجمة) وانكماش في الحويصلات الهوائية(رأس السهم الصغير). 400x(E&H).	38

قائمة الصور

الرقم	اسم الشكل	الصفحة
39	مقطع عرضي في نسيج الرئة المعاملة بالجرعة الواطئة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم من الحقن يظهر فيه تنكس (السهم الاصفر ، والسهم ذو الراس المزدوج) ، والتهاب خلايا داخل تجويف الحويصلات الهوائية (رأس السهم الصغير) (400x(E&H))	87
40	مقطع عرضي في رئة ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي بلمدة 15 يوم بعد الحقن ، يظهر وجود نزيف Bleeding (النجمة) وسماكة جدران الحويصلات الهوائية ، وانكماش في تجويف الحويصلات الهوائية (الاسهم) (40X(E&H)).	87
41	مقطع عرضي في رئة ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 30 يوم بعد الحقن ، يظهر خلايا دموية بيضاء في تجويف الحويصلة الهوائية (الاسهم) وسماكة جدران الحويصلات الهوائية (النجمة) (100X(E&H)).	88
42	مقطع عرضي في رئة ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 30 يوم بعد الحقن ، يظهر احتقان في الاوعية الدموية (السهم) مع وجود وذمة في نسيج الرئة (النجمة) (40X(E&H)).	88
43	مقطع عرضي في رئة ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 30 يوم بعد الحقن ، يظهر تجمع السوائل في نسيج الرئة (وذمة) (نجمة) مع انكماش في تجويف الحويصلة الهوائية(راس السهم) (100X(E&H))	89
44	مقطع عرضي في نسيج طحال ذكور الفئران من مجموعة السيطرة المعاملة بالمحلول الفسلجي لمدة 15 يوم بعد الحقن ، يظهر فيه النسيج طبيعي. اللب الابيض (السهم ذو راسين) ، واللب الاحمر(السهم الازرق) (100X(E&H)).	89

قائمة الصور

الصفحة	اسم الشكل	الرقم
90	مقطع عرضي في نسيج طحال كور الفئران المعاملة بالجرعة الواطنة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه تجمع مادة الفيبرين (السهم) وتشير النجمة الى تجمع الخلايا للمفاوية. (راس السهم) تكون فجوات 100X(E&H)	45
90	مقطع عرضي في نسيج طحال ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطنة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه الخلايا متعددة الانوية Megakaryocytes (الاسهم) 400X(E&H).	46
91	مقطع عرضي في نسيج طحال الفئران المعاملة بالجرعة الواطنة من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه ترسب طفيف Mild لمادة الهيموسيدرين (السهم الاصفر) ، ووجود الخلايا البلعمية Macrophages (روؤس السهم) . 400X(E&H).	47
91	مقطع عرضي في نسيج طحال الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن ، يظهر فيه وجود تليف Fibrosis حول الوريد المركزي (السهم الاسود) 100X(E&).	48
92	مقطع عرضي في طحال ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن يظهر فيه فجوات Vacuole (السهم الاسود) ، و(السهم الازرق) يشير الى الخلايا للمفاوية. 100X(E&H).	49
92	مقطع عرضي في نسيج طحال الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوم بعد الحقن ، يظهر فيه ترسب صبغة الهيموسيدرين (السهم الاسود) ايضا وجود خلايا بلعمية محملة بمادة الهيموسيدرين (راس السهم) . 100x(E&H).	50

قائمة المختصرات

NPs	Nanoparticles
CeO ₂	Cerium Oxide
ALT/GPT	Alanine Transaminase
AST/GOT	Aspartate Transaminase
LH	Luteinizing Hormone
FSH	Follicle Stimulating Hormone
DNA	Deoxyribonucleic acid
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
G	Gram
g/dl	Gram Per deciliter
LSD	Least significant difference
L	Liter
NADPH	Nicotinamide adinine dinucleotide phosphate
IU	International Unit
SPSS	Statistical package social science
EDTA	Ethylene Diamine tetra acetic acide
LDL	Low Density Lipoprotein
PCV	Packed Cell Volume
S.E	Standard Error
RBC	Red Blood Cells
WBC	White Blood Cells
Hb	Hemoglobin
CAT	Catalase
SOD	Super Oxide dismutase

قائمة المختصرات

ROS	Reactive oxygen species
H ₂ O ₂	Hydrogen peroxide
IP	Interapretonial
TC	Total Cholesterol
TG	Triglyceride
VLDL	Very LowDensity Lipoprotein
CP	Cerebral Palsy
Mmol	Millimol
MOL NPs	Molybdenum Nanoparticales
ml	Milliliter
GNP	Gold Nanoparticales
OS	Oxidative Stress
MCV	Mean cell volume
MCHC	Mean corpuscular Heamoglobin Concentration
MCH	Mean corpuscular Heamoglobin
Mg	Milligram
HDL	High-Density lipoprotein
AgNPs	Silver Nanoparticales

الفصل الأول
زمانه سنة ٢٠٠٤

المقدمة والاشعار
زمانه سنة ٢٠٠٤

Introduction and Literature

Review

1- المقدمة واستعراض المراجع Introduction and literatures review**1-1 المقدمة Introduction**

كلمة النانو هي كلمة منتقاة من اللغة اليونانية القديمة وتعني قزم ((Nano)) وفي مجال العلوم النانو هو جزءا من مليار فمثلا نانو ثانية (وحدة لقياس الزمن) وهذا يعني واحدا على مليار من الثانية الواحدة، وبالمثل يستخدم النانومتر كوحدة لقياس أطوال الأشياء الصغيرة جدا التي لا ترى الا تحت المجهر الالكتروني. وتستخدم هذه الوحدة للتعبير عن ابعاد أقطار ومقاييس ذرات وجزيئات المواد المركبة والجسيمات المجهرية مثل البكتريا والفايروسات يبلغ مقياس أطوال بكتريا الكوليرا نحو 1 مايكروميتر وهو ما يعادل 1000 نانو متر والنانو متر الواحد يساوي جزءا من الف مليون (مليار) جزء من المتر (الاسكندراني، 2010).

المواد النانوية (Nanomaterial) عبارة عن تلك الفئة المتميزة التي يمكن انتاجها بحيث ان مقاييس ابعادها او ابعاد حبيباتها الداخلية تتراوح ما بين 1 نانومتر و100 نانومتر ، وقد ادى صغر احجام ومقاييس تلك المواد الى ان تسلك سلوك مغاير للمواد التقليدية كبيرة الحجم والتي تزيد ابعادها على 100 نانومتر وان تتوافر بها صفات وخصال شديدة التميز لا يمكن ان توجد مجتمعة في المواد التقليدية . (John and Sons, 1996).

في التكنولوجيا النانوية لعبت المواد النانوية دوراً حيوياً في مختلف مجالات العلوم احد المكونات الرئيسية للمواد النانوية (الجسيمات النانوية) Nanoparticules وهي جسيمات مفردة يتراوح قطرها من واحد الى بضع عشرات من النانومترات (Qi et al., 2016) على مدى السنوات القليلة الماضية بذلت جهود كبيرة لتطوير العديد من الجسيمات النانوية لاستخدامها في الاتصالات ، وتخزين الطاقة ، والاستشعار ، وتخزين البيانات ، والبصريات والنقل ، وحماية البيئة ، ومستحضرات التجميل وعلم الاحياء والطب تمتلك الجسيمات النانوية نسباً عالية من السطح الى الحجم مما يجعلها شديدة التفاعل (Qi et al., 2016) .

يأتي الاهتمام الواسع بالجسيمات النانوية من حجم الجسيمات الصغيرة والتي يمكن من خلالها الحصول على خصائص جديدة مثل التفاعل الكيميائي المحسن والسلوك البصري (Ju-Nam and Lead 2008 ; Gaiser et al., 2012; Xia et al., 2013)

ادى الاستخدام الواسع النطاق على نحو متزايد والاهتمام الكبير الذي تظهره الصناعة حول Nanoparticules الى زيادة التوزيع وزيادة التعرض العام والمهني، وبالتالي اثاره تساؤلات حول التأثير المحتمل لهذه المواد الجديدة في البيئة وصحة الانسان (Dreher, 2004; Xia et al., 2013). كشفت دراسة (Arora et al., 2012) ان نفس الخصائص التي تجعل الجسيمات النانوية فريدة جدا من نوعها يمكن ان تكون مسؤولة ايضا عن سميتها المحتملة.

اوksيد السيريوم مثال على الجسيمات النانوية التي هي الاساس كمصادر مضافة للوقود لتعزيز كفاءة الاحتراق وتنظيف المحرك، وتقليل استهلاك الوقود والانبعاثات الى البيئة (Park et al., 2008 and Park et al 2007 and Nikolaou, 1999). يستخدم اوksيد السيريوم النانوي Cerium Oxide Nanoparticles (CeO₂ NPs) كأشباه الموصلات، كمحفزات في تكرير النفط في الوقود، كعوامل تلميع الزجاج وامتصاص الاشعة فوق البنفسجية في واقبات الشمس (Cassese et al., 2011; Dahle and Arai, 2015). وقد حظي اوksيد السيريوم باهتمام كبير في سوق تكنولوجيا النانو العالمية نظرا لتطبيقاته المفيدة (Jessica; Dahle and Yuji., 2015).

ان الجسيمات النانوية من اوksيد السيريوم النانوي (CeO₂ NPs) التي تتكون من ذرات السيريوم المرتبطة بذرات الاوكسجين، تم استخدامها في التطبيقات التجارية والصناعية والبيولوجية (Reed et al. 2014 and Hasanzadeh et al., 2018 and Ma R et al., 2018). وهي من المواد الاكثر اثاره للاهتمام بسبب خصائصها الحفازة ويبدو انها عملية في تطبيقات العلاج (Wason and Zhao, 2013; Nourmohammadi et al., 2018).

مع الاستمرار باستخدام المواد النانوية الهندسية قد يحدث التعرض المقصود وغير المقصود مما يؤدي الى درجة اكبر من المخاطر على صحة الانسان فتشمل طرق التعرض الاستنشاق والابتلاع والجلد والحقن وقد يتعرض مستخدمو المنتجات لخطر الاثار الضارة (Huang et al., 2011).

2-1 هدف الدراسة : Aim of the study

نتيجة للاستعمال الواسع لمادة اوكسيد السيريوم وما يترتب عليه من مضار صحية ، فقد هدفت الدراسة الحالية الى معرفة تأثير اوكسيد السيريوم النانوي CeO_2 NPs على بعض المعايير الفسيولوجية لذكور الفئران المختبرية والتي تشمل الجوانب الاتية:

1. معرفة تأثير التراكيز والفترات المختلفة لأوكسيد السيريوم على مؤشرات المعايير الفسيولوجية .
2. قياس مؤشرات الدم في الحيوانات المختبرية
3. دراسة وظائف الكبد .
4. وظائف الكلى .
5. قياس صورة الدهون ومضادات الاكسدة من خلال قياس المعايير الكيموحيوية .
6. قياس بعض الهرمونات الجنسية
7. دراسة التغييرات النسجية (كبد وكلى ورنة وطحال)

3-1 استعراض المراجع Literatures Review

1-3-1 المواد النانوية Nanoparticles

1-1-3-1 نبذة عامة عن المواد النانوية

تتألف المواد النانومترية من جزيئات في حجم النانو يقل احد ابعادها على الاقل عن مئة نانومتر : والنانومتر هو جزء من مليار جزء من المتر أو ما هو اصغر تقريبا ب80 الف مرة من الشعرة البشرية والمواد النانومترية ليست جديدة وليست جميعها مخلقة فهي توجد في الطبيعة وفي كل مكان لكن الجديد هو قدرتنا على تصميمها هندسياً من مواد شائعة لأغراض وظيفية في العالم الطبيعي تظهر المواد النانو مترية في هياكل العوالق البحرية والشعاب المرجانية وفي مناقير الطيور وريشها بما في ذلك التنوع البشري وحتى في الورق والحبر والقطن كما توجد ايضاً مواد نانومترية غير عضوية في الطبيعة مثل بعض انواع الطين والرماد البركاني والسخام وبعض المعادن وتعد المواد النانو مترية الطبيعية بصفة اساسية نواتج لعمليات كيميائية وكيميائية ضوئية وميكانيكية وحراري وبيولوجية (Hochella *et al.*, 2015 and Sharma *et al.*, 2015)

وتشير بعض الابحاث الى ان بعض طرق التحضير المستخدمة في الطب التقليدي , مثل التكليل تنتج بصورة عرضية مواداً نانومترية بخواصها الفريدة (Pavani *et al.*,2015 and Sumithra *et al.*,2015)

وبالإضافة الى ذلك، يفحص الباحثون اسلحة من العصور الوسطى لاختبار نظرية تقضي بأن تقنيات تلدين محددة وطقوس اجنبية كانت تستخدم انتاج المواد النانو مترية لتحسين صلابة الحديد وليونته (Reibold *et al.*, 2006 and Sanderson, 2006).

1-3-1-2 تصنيف المواد النانوية:-

يتم تصنيف الجسيمات النانوية بشكل عام الى مواد عضوية وغير عضوية والكربون (Ju –Nam and Lead 2008 and Felix *et al.*, 2013).

1- الجسيمات النانوية العضوية : هذه الجسيمات قابلة للتحلل وغير سامة وبعض الجسيمات مثل الجسيمات الشحمية لها نواة جوفاء تعرف ايضاً بأسم الكبسولات النانوية وهي حساسة للحرارة والاشعاع الكهرومغناطيسي هذه الخصائص الفريدة تجعلها مثالية في اوصول الدواء (Tiwari *et al.* ,2008).

2- الجسيمات النانوية غير العضوية هي جسيمات لا تتكون من الكربون مثل اكسيد المعادن والمعادن القائمة .

A- المعادن القائمة وهي الجسيمات النانوية التي يتم تصنيعها من المعادن الى احجام النانو مترية اما عن طريق الطرق المدمرة او البناء المعادن المستخدمة عادة لتخليق الجسيمات النانوية هي الالومنيوم (Al) والكاديوم (Ca) الكوبلت (CO) والنحاس (Cu) والذهب (Au) والحديد (Fe) والرصاص (Pb) والفضة (Ag) والزنك (Zn) تتميز الجسيمات النانوية بخصائص مميزة مثل احجام تتراوح من 10 الى 100 نانومتر مثل ارتفاع مساحة السطح والاشكال مثل الكروية والاسطوانية واللون والتفاعل والحساسية للعوامل البيئية مثل الهواء والحرارة واشعة الشمس وما الى ذلك (Salavati et al.,2008) .

B- أكاسيد المعادن القائمة : وهي الجسيمات النانوية القائمة على المعادن على سبيل المثال الجسيمات النانوية من الحديد (Fe) يتأكسد على الفور الى أكسيد الحديد (Fe_2O_3) في وجود الاوكسجين في درجة حرارة الغرفة التي تزيد تفاعلها مقارنة مع جزيئات الحديد . يتم الاعتماد في تصنيع جزيئات اكسيد المعادن النانوية بشكل رئيسي بسبب زيادة تفاعلها وكفائتها (Tai et al.,2007) حيث تمتلك هذه الجسيمات النانوية خصائص استثنائية عند مقارنتها بالمعادن نظيراتها .

3. تعرف الاجزاء النانوية المصنوعة بالكامل من الكربون بانها قائمة على الكربون (Bhaviripudi et al.,2007) يمكن تصنيفها الى الفوليرين والجرافين وانايبب الكربون النانوية Carbon Nanoparticle tube والالياف الكربونية.

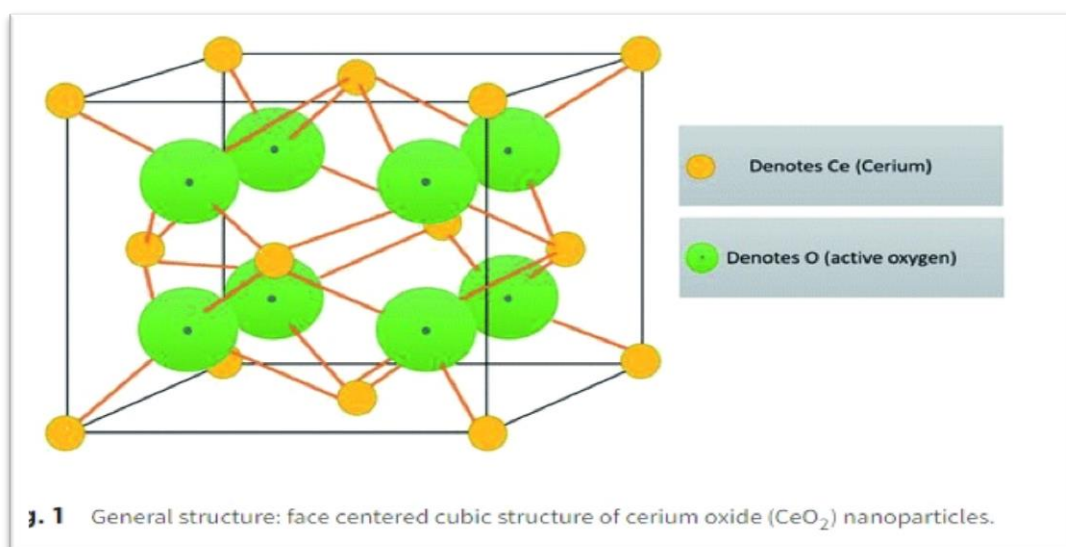
3-1-3-1 Toxic exposure to Nanomaterials المواد النانوية السمي للتعرض

ان التطور الاخير في الصناعة والنقل بالمحركات القائمة على الاحتراق ادى الى التلوث بالجسيمات النانوية الناتجة عن الاحتراق بشكل كبير المفتاح لفهم سمية الجسيمات النانوية هو ان حجمها الدقيق اصغر من الخلايا والعضيات الخلوية مما ساعد بالسماح لهذه الجسيمات ان تخترق الهياكل البيولوجية الاساسية وتسبب في تعطيل وظيفتها الطبيعية (Buzea et al,2007) and Kevin, 2007). ومن بين الامراض المرتبطة بالجسيمات النانوية الربو والتهاب الشعب الهوائية وسرطان الرئة وامراض التنكس العصبي مثل الزهايمر وسرطان القولون ، ترتبط الجسيمات النانوية التي تدخل في الدورة الدموية بحدوث تصلب الشرايين وتجلط الدم وعدم

انتظام ضربات القلب وفي نهاية المطاف الفشل القلبي Heart failure وان الاثار السلبية المحتملة للجسيمات النانوية على صحة الانسان تعتمد على عوامل فردية كعامل الوراثة بالإضافة الى التعرض وكيمياء الجسيمات النانوية والحجم والشكل وحالة التكتل وكلما اسرعنا في فهم الاسباب والاليات زاد احتمال العثور على علاجات للأمراض المرتبطة بالتعرض للجسيمات النانوية نحن نتوقع مستقبلا مع معالجة اكثر استنارة ونامل ان تكون اكثر حذرا للمواد النانوية المهندسة بالإضافة الى تطوير القوانين والسياسات لإدارة جميع جوانب تصنيع المواد النانوية والاستخدام الصناعي والتجاري واعادة التدوير بأمان (Cristina,2007).

4-1-3-1 أوكسيد السيريوم النانوي Cerium Oxide Nanoparticles

اوكسيد السيريوم النانوي (CeO_2 NPs) هو المركب التجاري الاكثر استخداماً للسيريوم (Gehlhaus *et al.* , 2009) اوكسيد السيريوم المعروف ايضا باسم سيريك، اوكسيد ثاني اكسيد السيريوم ، ثاني اكسيد السيريك سيريا ، سيريوم داي اوكسيد، هو اوكسيد من المعادن النادرة السيريوم وهو عبارة عن مسحوق اصفر شاحب له الصيغة الكيميائية (CeO_2) وهو وسيط مهم في تنقية العنصر من الخامات الخاصة المميزة لهذه المادة هي تحويلها القابل للعكس الى اكسيد غير متكافئ (Klaus ,2000) يتكون اوكسيد السيريوم من قبل تكليس من اكسالات السيريوم أو هيدروكسيد السيريوم يعتمد السيريوم هيكل الفلوريت شكل (1) في مرحلة الفلوريت الاكثر استقرارا من سيريا فإنه يظهر عيوباً عديدة اعتمادا على الضغط الجزيئي للأوكسجين او حالة الإجهاد للمادة (Badwal *et al.*, 2013;Munnings *et al.*, 2014)



شكل (1) الهيكل العام لأوكسيد السيريوم (Kshiti *et al.*, (2020)

العيوب الأساسية المثيرة للقلق هي شواغر الاوكسجين وان زيادة تركيز عيوب الاوكسجين تزيد من معدل انتشار انيونات الاكسيد في الشبكة كما تنعكس في زيادة الموصلية الايونية هذه العوامل تعطي السيريا اداءً مؤقتاً في التطبيقات كالالكتروليت صلب في خلايا وقود الاكسيد الصلب. (Fronzi *et al.*, 2019).

جذبت النانوسيريا الأنتباه كمضاد للأكسدة البيولوجي (Hussain *et al.*, 2012; Karakoti *et al.*, 2008) ويعتبر النانوسيريا ذات اهمية كمادة لخلايا وقود الاكسيد الصلب بسبب موصلية ايون الاوكسجين العالية نسبياً اي ان ذرات الاوكسجين تتحرك بسهولة من خلالها في درجات حرارة متوسطة (500-650) درجة مئوية.

1-4-1-3-1 تطبيقات حيوية

يتم دراسة الجسيمات النانوية لأكسيد السيريوم (النانو) نظراً لنشاطها المضاد للبكتريا واشارات دراسة. (Rajeshkumar and Naik, 2018). انه يمكن استخدام النانوسيريا في علاج مختلف الحالات الطبية التي تسببها الاوكسجين التفاعلية. (Karkoti *et al.*.,2008).

2-4-1-3-1 في مجال البصريات

يستخدم CeO_2 لإزالة لون الزجاج عن طريق تحويل الشوائب الحديدية ذات اللون الاخضر الى اكاسيد الحديد عديمة اللون تقريبا (Klaus and Herwig, 2000) وقد وجد ان اوكسيد السيريوم يمكن استخدامه في مرشحات الاشعة تحت الحمراء والانواع المؤكسدة في المحولات الحفازة (Dana,2013).

5-1-3-1 الصفات الفيزيائية الكيميائية

تستخدم الجسيمات النانوية أو اوكسيد النانو من اوكسيد السيريوم في مجموعة واسعة من التخصصات من الطب الحيوي (مثل البصريات او طب العيون) الى التطبيقات التكنولوجية (مثل المحفز في عمليات الاكسدة والاختزال وفي الحفاظ على الاسطح ضد الاكسدة أو الاشعة فوق البنفسجية (Reed *et al.*, 2014).

مع تزايد استخدام الجسيمات النانوية وأهميتها يصبح تسريب النانوسيريا مشكلة رئيسية لها تداعيات خطيرة على كل من صحة الانسان والبيئة ومع ذلك فان تقييم المخاطر التي تشكلها النانوسيريا امرأ ضرورياً فهناك عوامل كثيرة مختلفة ذات اهمية ولا يشمل تركيزها فحسب بل يشمل ايضاً خصائص مثل شكل الجسيمات النانوية وحجمها وبنيتها لأنها تؤثر على تفاعلها وقد تؤثر على سميتها (Andreescu et al., 2014).

يعتبر فهم التفاعلات النانوية الحيوية امرأ ضرورياً في التصميم والتطبيق والتعامل الامن مع المواد النانوية يلزم التوصيف الصحيح للخصائص الفيزيائية والكيميائية بما في ذلك حجمها وشحنة السطح والشكل والوظيفة للنظر في مصير أو تأثير المواد النانوية في النظم البيولوجية والبيئية (Chen and Riviere, 2017).

لاحظ العديد من المؤلفين المختلفين أهمية صلة حجم الجسيمات النانوية وشحنة السطح وتكوينه اذ يمكن للجسيمات النانوية التي يقل حجمها عن (25) نانومتران تتمكن من عبور حاجز الدم في الدماغ في حين ان الجسيمات الاكبر حجماً فإنها تتراكم في الكبد و/ أو يتم التخلص منها خلال الكلى ، لذلك يمكن فقط للجزيئات الاصغر من هذا الحجم ان تصبح غير سامة للجهاز العصبي المركزي حيث يلعب الحاجز دوراً حاسماً (Zlokovic, 2008) ويمكن استخدام هذه الجسيمات الاصغر في العلاج الموجه والتصوير والرنين المغناطيسي لأقراص الدماغ مع التشغيل المناسب والاستفادة من قابليتها المغناطيسية الاكبر (Bhaskar et al., 2010; Roney et al., 2005). ان حالة السطح والجزيئات مهمة للغاية لتحديد قدرتها على التسبب في ضرر (Locman et al., 2004) او من خلال الاجهاد التأكسدي الذي بدوره يمكن ان يؤدي الى السرطان وامراض اخرى عن طريق الجذور الحرة (Xia et al., 2006; Li et al., 2008).

في الآونة الاخيرة تم اثبات ان محتوى السيريوم الموجود على سطح الجسيمات النانوية هو عامل حاسم لتقييم السمية الحيوية للنانوسيريا (Pulido, Reyes et al., 2015)

اهم خواص اوكسيد السيريوم

1. الصيغة الكيميائية CeO_2
2. الكتلة المولية 172.115g/mol
3. مظهر خارجي ابيض أو أصفر باهت صلب استر طابي قليلا

4. كثافة 7.215 g/cm^3
5. نقطة الانصهار $2400\text{C}(4,350 \text{ F}; 2,670 \text{ K})$
6. نقطة الغليان $3500 \text{ C}(6, 330 \text{ F}; 3,770\text{K})$
7. الذوبان في الماء لا يذوب في الماء
8. البناء مكعب (فلوريت) هيكل بلوري (Pradyot , (2003).

6-1-3-1 الية عمل اوكسيد السيريوم Mechanism of cerium oxide action

اظهرت دراسة (Zhao *et al.* (2014) يمكن للدقائق النانوية NPs امكانية التراكم في الجهاز التناسلي الذكري (غدة البروستات والخصية والبربخ) والتي تعتبر الاهداف الرئيسية عن طريق الدورة الدموية او الاتصال المباشر مع NPs مما يتسبب في التسمم الخلوي وان معظم NPs يمكن ان تصل الى الاعضاء او الانسجة التناسلية للفأر من خلال طرق مختلفة.

وقد وجدت الدراسات ان مصادر مختلفة من NPs يمكن ان تدخل الخلية من خلال كثرة الخلايا الخلوية وتتراكم فيها وذلك لان NPs هي مواد غريبة سيتم بلعمتها/تحللها بواسطة الليسوسومات مما يؤدي الى تراكمها فيها واضعاف قدرة التحلل اللايسوسومي اشارت هذه العملية ان NPs يمكن ان تحفز الالتهام الذاتي (Ma *et al.*, 2011) وكذلك ممكن ان تسبب موت الخلايا المبرمج Apoptosis وهو عبارة عن عملية مبرمجة تحدث في الكائنات الحية متعددة الخلايا للحفاظ على استتباب البيئة داخل الخلايا خصائص هذه العملية هي تغييرات في الشكل وموت الخلايا وتكوين الاجسام الاستماتية .

والاجسام الاستماتية هي اجزاء من الخلايا يتم بلعها بواسطة الخلايا البلعية قبل ان تسبب المحتويات الخلوية في اتلاف الخلايا المحيطة. اكدت العديد من الدراسات ان NPs يمكن ان تحفز موت الخلايا المبرمج في الخلايا (Braydich *et al.*, 2005).

Pharmacokinetic of cerium 7-1-3-1 oxide

ان تأثير النانو على صحة الانسان اثار اهتماما كبيرا بين الباحثين حيث اكدوا ان هناك طريقان رئيسيان يتم من خلالهما التعرض اي الاستنشاق والابتلاع علاوة على ذلك يخرج السيريوم المستنشق من الجهاز التنفسي بواسطة مسارات مختلفة وبمعدلات مختلفة تعتمد على ذوبان سوائل الجسم (Limbach *et al*,2005; Rzigalinski., 2005).

ان جزيئات اوكسيد السيريوم الموجودة في النظام الغذائي لديها القدرة على دخول الجسم بالابتلاع بعد ذلك يفرز في البراز (Gaiser *et al*., 2009) ومع قلة امتصاص النانو في الامعاء فان التعرض من خلال الاستنشاق هو مصدر قلق اكبر من الابتلاع بعد الاستنشاق تصبح الرئتان والغدد اللعابية المرتبطة بها هي الاهداف الرئيسية قد يحدث ان تتأثر الاعضاء الاخرى عندما يتم امتصاص النانو من خلال الدورة الدموية فقد يتم توزيعها ايضا في الاعضاء الاخرى مثل الكبد الطحال الكلى . لذلك مع التباين في حجم الجسيمات النانوية يمكن ان تصل الى مناطق مستهدفة مختلفة من الجهاز التنفسي حيث يتم امتصاصها اكد الباحثون ايضا ان النانو ممتصا بشكل سيء في الجهاز الهضمي من خلال طريق التعرض عن طريق الفم تكون قابلية ذوبان جزيئات اوكسيد السيريوم اقل بكثير مقارنة بالأشكال الاخرى لذا يعتقد على الارجح ان السمية الحادة اقل على الرغم من انها تتحول الى اشكال قابلة للذوبان عندما يمتصها الجسم (Limbach *et al*., 2008).

8-1-3-1 تأثير اوكسيد السيريوم على المعايير الدم

Effect of Cerium Oxide on Blood Parameters

تعد المعايير الدموية مؤشراً حساساً للتغيرات الفسيولوجية للحيوان ، وان اي تلوث بيئي او اجهاد سام من اي نوع يظهر تغييرات كبيرة في الدم (Lone *et al*., 2013) ولهذا عد الدم مؤشراً مرضياً لأجزاء الجسم كافة لتحديد صحة الكائن الحي من ثم المعايير الدموية تعد مهمة لتشخيص الوضع الوظيفي للحيوانات المعرضة للمواد السامة (Joshi *et al*., 2002) ان

دراسة سمية المواد النانوية على الخلايا الحية مجال بحثي كبير (Klaine *et al.*, 2009; Moore., 2006)

حيث يمكن للخصائص نفسها التي تجعل الجسيمات النانوية مفيدة في مجموعة متنوعة من التطبيقات جعلها سامة وضارة بالبيئة (Neumann, 2001) ان دخول الجسيمات النانوية الى الجسم يجعل تقييم المخاطر المتعلقة بأي مادة صعبة (Elder *et al.*, 2006) الجسيمات النانوية التي تدخل الجسم يمكن ان تنتشر على نطاق واسع الى مختلف الاعضاء والانسجة ان اهم طريقة للتعرض للجسيمات النانوية هي الاستنشاق والابتلاع مع الطعام أو تطبيقه على الجلد سواء عن قصد او عن غير قصد وهو وسيلة اخرى للوصول للجسم. (Yamac, 1999)

يختلف امتصاص الجسيمات النانوية من قبل كل نوع من انواع خلايا الدم بشكل اساسي ان امتصاص الخلايا للجسيمات النانوية (الخلايا التي لا تتمتع بقدرات البلعمة بسبب نقص المستقبلات البلعية) يتم تحديده بالكامل حسب حجم الجسيمات (Erskine *et al.*, 1987) بينما تلعب شحنة الجسيمات النانوية أو نوع المادة دوراً اساسياً (Sminia, 1972) يكمن هذا الدور في شحنة الجسيمات النانوية وقدرتها على امتصاص الصفائح الدموية وتأثيرها على تكوين جلطة دموية (Lead, 2007) بحيث تمنع الجسيمات النانوية سالبة الشحنة بشكل كبير تكوين الجلطات بينما الجسيمات النانوية ذات الشحنة الموجبة تعزز تراكم الصفائح الدموية وتجلط الدم (Inaba *et al.*, 1992) يعتقد ان الجلطات الدموية يمكن ان تتشكل عندما يتم اعاقا تدفق الدم أو إبطائه وعندما تتلف الخلايا البطانية الوعائية .

في ضوء النتائج الحديثة ان الجسيمات النانوية قد تعمل كمراكز نواة لجلطات الدم (Wang *et al.*, 2004; Shvedova *et al.*, 2003; Zhang *et al.*, 2005)

بينت نتائج دراسة اجراها Fardin *et al.*, (2016) عند تعرض الفئران للموليبدينوم النانوي (Mo NPs) عن طريق الحقن في الغشاء البريتوني بجرعات (5،10،15) ملغم /كغم من وزن الجسم يوميا خلال فترة 28 يوماً حصول اختلافات طفيفة في المعلمات الدموية عندما مقارنتها مع مجموعة السيطرة .

بين (Adua *et al.*,2015) تأثير متوسط تركيز الهيموغلوبين في الجسم ومتوسط تعداد كريات الدم البيضاء التفاضلية معنويا بينما لم تتأثر المعلمات البايوكيميائية في المصل باستثناء اليوريا.

بينت دراسة قام بها Nagahdary *et al.* (2012) تأثير سمية جزيئات اوكسيد السيريوم النانوية على خلايا الدم في الفئران الذكرية حيث تم ملاحظة انخفاض متوسط اجمالي الهيماتوكريت ومتوسط عدد خلايا الدم الحمر (RBCs) في جميع المجموعات التجريبية ولم تظهر خلايا الدم البيضاء (WBCs) اي زيادة مقارنة مجموعة السيطرة.

كما اوضحت دراسة (Abdel-Wahhab *et al.* (2014) ان تعرض ذكور فئران (Sprague –Dawley) عن طريق الفم أو داخل الخلب (IP) لجرعة واحدة من Eudragit NPs تسبب في حدوث انخفاضا ملحوظا في عدد الصفائح الدموية وخلايا الدم الحمر الكلية (RBCs)وتعداد خلايا الدم البيض (WBCs).

9-1-3-1 تأثير اوكسيد السيريوم على وظائف الكبد Effect of Cerium Oxide on liver Function

التعرض الحاد والمزمن الى الجسيمات النانوية لأوكسيد السيريوم النانوي يؤثر على الوظائف الرئيسية في الكبد باعتباره اول عضو يتعرض للجسيمات النانوية التي لها القدرة على الدخول من خلال الدورة الدموية. (Siva *et al.* , 2011).

تعد انزيمات الكبد alanine transferase (ALT) ، aspartate (AST) aminotransferase، مؤشرات حيوية ترتبط مباشرة بالحد من الاضرار التي تصيب الكبد (Stockham and Scott,2013)

تستطيع الجسيمات النانوية دخول الخلايا والتفاعل مع الهياكل الخلوية ويمكن تقليل التعرض البشري للجسيمات النانوية السامة من خلال تحديد مسارات تكوين السموم اظهرت النتائج الحالية انه مع زيادة تركيز الجسيمات النانوية لاوكسيد السيريوم النانوي زادت ايضا مستويات انزيمات الكبد (AST) (AST). (Naghdary *et al.*, 2012) .

بينت دراسة (Naghdiy et al., 2012) عند حقن الفئران بأوكسيد السيريوم داخل الخلب في جميع المجموعات بتركيز (25,50,100, 200)ppm حيث استمرت مدة الحقن اسبوع اظهرت النتائج زيادة تركيز انزيم ALT في جميع المجموعات مقارنة بمجموعة السيطرة .

كذلك زيادة في تركيز انزيم AST في المجموعة التي تلقت جرعة 200 جزء في المليون في جميع المجموعات مقارنة بمجموعة السيطرة.

اظهرت نتائج دراسة قام بها (Fardine et al., 2017) عند حقن الفئران بمادة الموليبيدينوم النانوي داخل الصفاق لمدة 28 يوماً بجرعات (5,10,15) ملغم /كغم من وزن الجسم ان مستوى (AST) انخفض في المصل بشكل ملحوظ في كلا المجموعتين اللتين تلقتا (5,10) ملغم /كغم من وزن الجسم مقارنة بمجموعة السيطرة ولوحظ وجود فروق طفيفة في مستويات ALT في مصل الدم .

اثبتت الدراسات ان التقطير داخل الرغامى بأوكسيد السيريوم CeO_2 يؤدي الى زيادة مستويات اوكسيد السيريوم في الكبد وان هذه التغيرات بأدلة على امراض الكبد مما ادى الى انخفاض في وزن الكبد (He et al., 2010) تشير البيانات الى انه من الممكن ان تكون الجسيمات النانوية لأوكسيد السيريوم CeO_2 قادرة على الانتقال من الرئة الى الكبد عن طريق الدورة الدموية .

ارتبط التعرض للجسيمات النانوية لأوكسيد السيريوم CeO_2 بزيادة مستويات سيريا الكبد والارتفاعات في مستويات انزيمات الكبد في الدم وانخفاض نسبة الصوديوم والبوتاسيوم اظهرت الفئران التي تعرضت للجسيمات النانوية لأوكسيد السيريوم CeO_2 انخفاضات في وزن الكبد وتنكس يعتمد على الجرعة وتضخم خلايا الكبد وتوسع جيبي وتراكم للمواد الحبيبية (Siva et al., 2011).

واظهرت نتائج (Mohammad et al., 2019) ان NPs لم تسبب تغييرات معنوية في نشاط انزيمات الكبد ، والتشريح المرضي الكبدي والكليوي والمعلقات الدموية ، كما اظهرت التغييرات النسجية المرضية في كبد الفئران المعالجة Gold Nanoparticles بشكل تنكس دهني وظهور حويصلات دقيقة وتنكس هيولي وبؤر نخرية وتنشيط خلايا كوبفر و نزيف

وتسلل الخلايا الالتهابية في بعض الحالات لوحظ وجود خلايا ثنائية النواة تشير الى عملية التجديد (Khalid *et al.*, 2018).

10-1-3-1 تأثير اوكسيد السيريوم على وظائف الكلى

Effect of Cerium Oxide of kidney functions

تلعب الكلى دوراً رئيسي في تنظيم توازن الجسم واخراج الفضلات يبدأ تطور metanephric في البشر خلال الاسبوع الخامس من الحمل وفي الفئران في اليوم الجنيني (E) (10.5) (Walker and Bertram., 2011) وان التعرض لـ CeO_2 تكون بسبب الزيادة في استخداماته المختلفة في الحياة اليومية، حيث يتم تعرض النساء الحوامل لـ CeO_2 عن طريق الجلد والاستنشاق والاطعمة والادوية وتعتبر العيوب الخلقية في الكلى من اهم التشوهات (Rosenblum;Pal and Reidy., 2017).

عندما تتعرض الفئران الحامل لأوكسيد السيريوم النانوي CeO_2 NPs تتمكن هذه الجسيمات من عبور المشيمة والتراكم في اعضاء الجنين (Zhang *et al.*, 2005; Kumari *et al.*, 2014; Kawagoe *et al.*, 2008)

ذكر (Poma *et al.* (2014) في دراسته عند معالجة الفئران بالإعطاء داخل الخاب (IP) بجرعات مختلفة (10,25,80,250) mg/kg من وزن الجسم من اوكسيد السيريوم النانوي CeO_2 NPs في ايام الحمل (7-14) Gestation day وفي نهاية فترة العلاج تم تحليل انسجة الكلى وعينات المصل حيث تسبب تعرض الفئران الحامل لـ CeO_2 وفقاً للجرعة المعطاة الى حدوث تغيرات في انسجة الكلى الوليدية والاجنة .

اظهرت دراسة (Abderrahim *et al.* (2017) ان CeO_2 يمكن ان يتراكم ويسبب التهاب في انسجة الرئتين والكبد والكلى وكذلك كان للتعرض الرئوي لـ CeO_2 اثر في التهاب الرئة والتخثر والاجهاد التأكسدي في اعضاء مختلفة بما فيها الكلى ومن المعروف ان اثار تلوث الهواء بأوكسيد السيريوم تكون اكبر لدى مرضى الكلى، زاد Cerebral palsy (CP) بشكل كبير من الاصابة الكلوية (Nemmar *et al.*, 2010)

من المعروف ان الامراض المختلفة التي قد تصيب عضواً ما يمكن ان يكون لها عواقب مباشرة على العضو الاخر ولقد ثبت ان اصابة الرئة يمكن ان يؤدي الى تفاقم الفشل الكلوي (Domenech *et al.*, 2017) علاوة على ذلك فقد تم الابلاغ عن ان المرضى الذين يعانون من امراض مزمنة مسبقاً مثل الفشل الكلوي هم اكثر عرضة للتأثيرات الصحية الضارة لتلوث الهواء بالجسيمات (Xu *et al.*, 2016)

في الواقع ثبت ان العيش بالقرب من طريق رئيسي يساهم في انخفاض وظائف الكلى (Lue *et al.*, 2013) قدمت دراسة (Nemmar *et al.*, 2010; Nwmmar *et al.*, 2016) مؤخرًا ايضا دليلاً تجريبياً على ان التعرض الرئوي لجزيئات عادم الديزل (DEPs) يؤدي الى تفاقم الفشل الكلوي الحاد والمزمن كما اظهرت نتائج قام بها (Adel *et al.*, 2020) الى ان CeO_2 NPs تخفف من Oxidative stress (OS) في الكلى وتؤثر على مستويات المصل للعلامات المرتبطة ب OS بطريقة تعتمد على الجرعة .

اظهر التشريح المرضي لأنسجة الكلى للفئران المختبرية ان التعرض لجزيئات الذهب النانوية تسبب في تغيرات مرضية في شكل الكبيبات والنيبيات المتوسعة والوذمة (Odema) والتخر الخفيف (Degeneration) وارتشاح الخلايا الالتهابية (Khalid *et al.*, 2018).

11-1-3-1 تأثير اوكسيد السيريوم في صورة الدهون في ذكور الفئران المختبرية

The effect of cerium oxide on lipid profile on male laboratory mice

هناك عدة انواع من الدهون اكثرها شيوعا الاحماض الدهنية fatty acide والكليسيريدات الثلاثية Triglyceride والسترويدات Steroids (Ferrier, 2014)

الحوامض الدهنية احد المكونات الرئيسية لأنواع مختلفة من الدهون مثل الكليسيريدات الثلاثية Triglyceride والبروتين الدهني واطى الكثافة (LDL) Low density lipoprotein (Heird and Lapillonne, 2005) ولان الدهون مركبات غير ذائبة في بلازما الدم فلذلك توجد مرتبطة مع جزيئات بروتينية خاصة تعرف بالبروتينات الدهنية (Ferrier, 2014) .

والدهون الثلاثية TG مؤشر حيوي للدهون للأمراض القلبية الوعائية المرتبطة بالبروتين الدهني (Winfried *et al* .,2017).

يطلق على (HDL) بالكولسترول الجيد لان المستويات المرتفعة من (HDL) تمثل ارتفاعا في نقل الكولسترول من الأنسجة الدهنية الى الكبد حيث يتم تعديله وان (Lewis *et al* .,2005) هذه الزيادة تقلل من خطر الاصابة بأمراض القلب والاعوية الدموية وارتفاع ضغط الدم (Jiang *et al* .,2006).

تعد تركيزات HDL-C في البلازما علامة مناسبة للتأثيرات الوعائية لـ HDL وبالتالي تمثل هدفا علاجيا موثوقا به ، ركزت الدراسات الحديثة على قياس مؤشرات اخرى لـ HDL مثل الوظيفة او الحجم أو عدد جزيئات HDL من بين جميع المؤشرات هناك محددتان مرتبطتان بوظيفة HDL اي HDL-TG, HDL-LOOH هي علامات متاحة سريريا من المتوقع ان تكون لوحدة الدهون التي تحتوي على هاتين الواسمتين بمثابة اجراء فحص اولي للتنبؤ بالمخاطر التقريبية لأمراض القلب والاعوية الدموية (Tomoyuki, 2020) (Fumiaki and

12-1-3-1 تأثير اوكسيد السيريوم في مضادات الاكسدة

The effect Cerium Oxide on the antioxidant

ان انتاج الجذور الحرة Free radicals الزائدة هو السبب الرئيسي للعديد من الامراض المرتبطة بالإجهاد التأكسدي في جسم الانسان (Halliwell and Droge , 2002 ; Gutteridge,2015)

الجذور الحرة ضرورية لقتل الفيروسات والبكتريا ونتاج الطاقة وكذلك تنشيط الانزيمات والهرمونات (Halliwell and Gutteridge , 2007) كما انها المسؤولة عن مسارات نقل اشارة الخلية واستتباب الخلايا حيث يتم التحكم بشكل طبيعي في الجذور الحرة واصناف الاوكسجين الفعالة أو النتروجين الاخرى عالية التفاعل في جسم الانسان بواسطة مايسمى بمضادات الاكسدة Antyoxidant والتي تلعب دورا حاسما في حماية الخلايا وتكون نوعين أنزيمية و غير انزيمية ويتم عملها من خلال الحفاظ على التوازن داخل الخلايا بين مستوياتها

المفرطة وغير الكافية (Celardo *et al.* ,2011) يمكن للانزيمات مثل ديسموتاز الفائق Super oxide dismutase(SOD) والكاتاليز Catalase (CAT) وغيرها و مضادات الاكسدة منخفضة الوزن الجزيئي مثل فيتامين C وفيتامين E الموجودة في الخلايا أن تكسح الجذور غير المرغوب فيها من خلال اليات مختلفة (Lu *et al.*, 2010; Celardo *et al.*, 2011)

عندما تتجاوز الجذور الحرة المنتجة في جسم الانسان المستوى الامثل ، يحدث عدم التوازن بين مستوى الجذور الحرة ومضادات الاكسدة ، مما يؤدي بدوره الى الاجهاد التأكسدي المسؤول عن العديد من الاضطرابات المرضية بما في ذلك الاضطرابات العصبية ، والفشل القلبي(Heart failure) وتكاثر الخلايا السرطانية(Muller *et al.* , 2007) .

يعتقد ان الجسيمات النانوية لأوكسيد السيريوم النانوي (CeO₂NPs) تزيد من قوة مضادات الاكسدة بسبب تأثيرها التحفيزي في تحفيز نشاط ديسموتاز الفائق (SOD) وازالة السموم من الجذور الحرة من خلال البقاء نشطة في الانسجة لفترات طويلة ومن خلال الانتقال تلقائيا بين الحالة المؤكسدة والمختزلة (Andresscu *et al.*, 2010).

وجد (2011) Pourkhalili *et al.* في دراسة قام بها على مجموعة من الفئران المختبرية ان اعطاء اوكسيد السيريوم النانوي CeO₂ NPs تسبب في زيادة كبيرة في مستوى CAT,SOD، تتميز ذرة السيريوم بإمكانية حالة الاكسدة المزدوجة وشواغر الاوكسجين (Robinson *et al.* ,2002) وهذه الخاصية مسؤولة عن نشاط ازالة الجذور الحرة لأوكسيد السيريوم CeO₂ بالإضافة الى ذلك تحفز جزيئات CeO₂ النانوية نشاط SOD.

ادى حقن الفئران بأوكسيد السيريوم النانوي CeO₂NPs الى زيادة كبيرة في نشاط SOD بالإضافة الى ذلك ادى تناول CeO₂NPs بجرعات (400،200، 100،50) ملغم /كغم من وزن الجسم قد تسبب في زيادة مستوى CAT (Khorrami *et al.*,2019) . من ناحية اخرى فقد اثبت ان الجسيمات النانوية قادرة على العمل كمضادات للأكسدة مما دفع البعض الى افتراض ان الجسيمات النانوية مفيدة في علاج امراض القلب ، وتلف الانسجة الناجم عن الاشعاع (Salyer and Eggleston,1975 and Colon *et al.* , 2009)

13-1-3-1 الخصائص البيولوجية Biological Properties

نشاط Super oxide dismutase activity SOD

ينتج التمثيل الغذائي الهوائي الطبيعي في خلايا الثدييات بعض الجذور الحرة التي تعمل كمؤشر والتي تعرف بجذور الاكسيد الفعالة تلعب هذه الجذور دورا مهما في التسبب في عملية الاكسدة في خلايا الثدييات تكون جذور الاكسيد الفعالة وفيرة ولكن اذا زاد تركيزها فقد يؤدي ذلك الى مزيد من الاضطرابات ، يتم التحكم في الزيادة في عدد الجذور الاكسيد الفعالة بشكل عام بواسطة SOD الذي يؤدي في النهاية الى تدمير فائض الجذور ومن المعروف ان الجسيمات النانوية لأكسيد السيريوم التي تمتلك نسبة عالية من التكافؤ الثلاثي او الرباعي تؤثر على نشاط محاكاة السوبر اوكسيد ديسموتاز (Cassandra *et al.*,2007)

14-1-3-1 امكانات مضادات الاكسدة Antyoxidant Potential

يؤدي عدم التوازن بين أصناف الاوكسجين الفعالة ونتاج انواع النتروجين ومستوى مضادات الاكسدة الى اجهاد تأكسدي مثل انواع النتروجين و ROS وهو عامل مؤكسد ونواتر قوي (Beverly, 2005) ان طبيعة الخصائص المضادة للأكسدة في النانوسيريا وتحديد الخصائص الفيزيائية هي التي تجعل النانوسيريا فعالة في ازالة الجذور الحرة (Eric *et al*.,2008).

تظهر الجسيمات النانوية خصائص مضادة للأكسدة بصورة ملحوظة عن طريق كسح الجذور الحرة عندما تم تعريض انسجة دماغ الفئران لأكسيد السيريوم لتحليل نشاط مضادات الاكسدة لوحظ أن هذه الجسيمات النانوية تبدأ نشاط (Caspase) Cysteine-aspartic proteases. (Ravindra,2011). مما يقلل من تلف الحمض النووي المؤكسد وبيروكسيد الدهون مما يؤدي الى تعزيز نشاط مضادات الاكسدة ويعمل ايضا كعامل وقائي للأعصاب . (Akram *et al*.,2018).

دراسة اخرى اجراها (Madero-Visbal *et al.*(2012) اثبت فيها ان هذه الجسيمات النانوية لها خصائص كسح الجذور وتأثيرات واقية من الاشعاع والتي ستحميها من الاضرار التأكسدية المستحثة وبالتالي توفر لها امكانات مضادة للأكسدة ، لاحقا تم تحديد ان الجسيمات

النانوية لأكسيد السيريوم المطلية بعديد السكريد من ليفان اظهرت خاصية تأزريه مضادة للأكسدة ضد H₂O₂ وبالتالي يوفر طلاء ليفان متعدد السكريد الاستقرار وقابلية الذوبان في الماء لجسيمات اكسيد السيريوم النانوية هذه الجسيمات النانوية تعيق H₂O₂ وتوقف الانتاج الزائد لROS مما يؤدي الى موت انخفاض موت الخلايا ويساعد على الوقاية من امراض القلب والاوعية الدموية (Madero-Visbal *et al.*, 2012)

1-3-1-1 تأثير اوكسيد السيريوم على مستوى الهرمونات الجنسية

The effect of Cerium Oxide on the sex hormones

تؤدي الهرمونات الستيرويدية ادوارا تنظيمية مهمة في جوانب متنوعة من فسيولوجيا الثدييات بما في ذلك الاستجابة للإجهاد وتطوير الخصائص الجنسية الثانوية وتكوين الحيوانات المنوية جميع هرمونات الستيرويد مشتقة من الكوليسترول في سلسلة من التعديلات الانزيمية المتدرجة في الثدييات وان هناك موقعان رئيسيان لتخليق هرمون الستيرويد: الغدة الكظرية التي تنتج الالدستيرون بشكل رئيسي والغدد التناسلية التي تصنع المنشطات الجنسية، ان الذكور يصنعون في المقام الاول هرمون التستوستيرون (Mangelsdorf *et al.*, 1995) ان تخليق هرمونات الستيرويدية هو عملية شديدة التنظيم حيث يتم انتاج التستسترون بشكل رئيسي في خلايا Leydig في الخصية عن طريق سلسلة من التفاعلات الانزيمية.

لم تتوافر دراسة عن تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في مستوى الهرمونات الجنسية في حين تناولت عدد من الدراسات اكاسيد نانوية اخرى اذ درس (Braydich-Stolle *et al.*, 2005) ان النسبة المئوية لحركة الحيوانات المنوية في الفئران في المجموعات المعاملة بالأوكسيد النانوي مقارنة بمجموعة السيطرة قد شهدت انخفاضا كبيرا ويمكن القول ان السبب مرتبط بتأثير الجسيمات النانوية على عمل الماييتوكوندريا.

(Mohammadi *et al.*, 2013) ذكر عند زيادة تركيز الجسيمات النانوية لثاني اوكسيد التيتانيوم تنخفض مستويات هرمونات التستوستيرون وهرمونات FSH، LH وبالنتيجة تنخفض نسبة هذه الهرمونات في الدم، قام باحثون اخرون بفحص تأثير الجسيمات النانوية لثاني

اوكسيد التيتانيوم على الهرمونات الجنسية وانسجة الخصية ولخلصوا الى أن هناك زيادة كبيرة في هرمون LH عن طريق زيادة جرعة الجسيمات النانوية بينما انخفض مستوى هرمون التستوستيرون بشكل ملحوظ ولم يتم العثور على اي تغييرات مرضية كبيرة. اظهرت دراسة (Fuse *et al.*, 1999). ان اضطراب جسيمات الزنك النانوية يؤدي الى ضمور في الانابيب المنوية وضعف تكوين الحيوانات المنوية في الفئران.

اظهرت نتائج دراسة قام بها (Shahin *et al.*, 2015) ان جزيئات اكسيد الزنك النانوية سببت ارتفاعا معنويا في تركيز هرمون التستوستيرون كما تم العثور على انخفاض معنوي في مستوى هرمون FSH عند الجرعة التي تساوي 40 ملغم/ملغم ولكن لم يتم العثور على اي زيادة معنوية في هرمون LH.

16-1-3-1 تأثير اوكسيد السيريوم على الرئة

The effect of Cerium Oxide on the lung

يمكن ان يحدث التعرض الرئوي لاوكسيد السيريوم النانوي CeO_2 NPs اما في مكان العمل او بسبب اطلاقها في البيئة ،لقد ثبت ان التعرض الرئوي لأوكسيد السيريوم النانوي CeO_2 NPs في المختبر يسبب الالتهاب والاجهاد التأكسدي الذي يؤدي الى موت الخلايا المبرمج Apoptosis والالتهام الذاتي Autophagy (Hussain *et al.*, 2012) وكذلك يسبب التهاب الرئتين والتليف بعد التعرض الرئوي في الجسم الحي (Snow *et al.*, 2014; Ma *et al.*, 2011).

علاوة على ذلك فقد ثبت انه بعد الترسيب الرئوي لـ CeO_2 NPs فان جسيمات اوكسيد السيريوم النانوي قادرة على المرور عبر حاجز الدم والهواء والوصول الى الدورة الدموية ومن هناك تتوزع الى مواقع مختلفة في الجسم (He, X *et al.*, 2010) و لقد اثبت مؤخرا ان التعرض الرئوي لـ CeO_2 NPs يؤدي الى التهاب الرئة واحداث التخثر ويسبب الالتهاب والاجهاد التأكسدي في مختلف المواقع خارج الرئة بما في ذلك الكلى (Abderrahim *et al.*, 2017).

من الثابت ان هناك حديثا متبادلا بين الرئة والكلى والذي يعتمد على اوجه التشابه التي تشترك فيها هذه الاعضاء وأن وظائفهما مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بالحالات الفسيولوجية والفيزيولوجية المرضية. (Domenech *et al.* , 2017).

تضمنت التغييرات النسيجية المرضية في رئتي الفئران المعالجة ل CeO₂ NPs تسلسلا واضحا للخلايا الخلالية تفاقمت هذه التأثيرات بسبب مزيج من عقار Ciplatin (CP) المضاد للسرطان CeO₂NPs علاوة على ذلك أدى هذا المزيج الى تفاقم الزيادة في تركيزات TNF α وL1-6 وانخفاض نشاط الكاتالاز الرئوي وتركيز أكسيد النتريك الكلي ،وتلف الحمض النووي في الرئة ان وجود CeO₂ NPs في الرئة أدى الى تفاقم التأثيرات الكلوية والرئوية لل AKI الناجم عن CP (Abderrahim *et al.* , 2019) اظهرت الدراسات السابقة ان تقطير الجسيمات النانوية CeO₂ NPs داخل القصبة يمكن ان يسبب استجابة سمية في الرئة Cassee (Ma *et al.*,2011 and *et al.* ,2011).

17-1-3-1 تأثير اوكسيد السيريوم على الطحال

The effect of Cerium Oxide on the spleen

الطحال Spleen هو اكبر جهاز مناعي ثانوي في الجسم وهو مسؤول عن بدء ردود الفعل المناعية تجاه المستضدات المنقولة بالدم وعن ترشيح الدم من المواد الغريبة وخلايا الدم الحمراء القديمة او التالفة (Cesta, 2006) .

يحتوي الطحال على نوعين اساسيين من النسيج : اللب الابيض White pulp واللب الاحمر Red pulp . (Mebius and Kraal.,2005) يتكون اللب الابيض من الانسجة اللمفاوية المحيطة بالشريان المركزي ويحتوي بشكل اساسي على كريات الدم البيضاء . اللب الابيض في جميع انحاء الطحال محاط باللب الاحمر . يتكون اللب الاحمر من حبال بيلروث (Cordof Billoth) وحجم كبير من الجيوب الوريدية Sinosoid مما يعطي الهيكل مظهره الاحمر المميز تحت المجهر (Kraal,1992).

اظهرت دراسة (Khalid *et al.* ,2018) اجريت على طحال الفئران المختبرية عند معاملتها بجسيمات الذهب النانوية Gold Nanopartcles حيث بلغت الجرعة (5,20,50)

نانومتر لمدة ثمانية ايام ،لم تسبب الجرعة الاولى 5 نانومتر اي تغيير في البنية الخلوية للطحال في حين تسببت جرعة 50 نانومتر في تغيرات مرضية كبيرة لوحظت التغيرات في شكل بنية ليمفاوية مشوهة وبصيلات ليمفاوية متدنية ولب ابيض منتشر ووجود كريات دم بيضاء حبيبية وضامة عملاقة.

بينت دراسة (Marziyeh and Ghahna, 2014) عند حقن الفئران المختبرية بالخلب بجزيئات النيكل النانوية بقطر 50 نانومتر بثلاث جرع (1,10,20) ملغم /كغم لمدة 14 يوم ظهور بعض الاختلافات المعنوية بما في ذلك الزيادة الحادة في عدد الضامة والاحتقان الشديد لللب الاحمر وتوسيع الجيوب مما تشير الى سمية حادة لأنها تسببت في اصابة الطحال.

الفصل الثاني
المادة الأولى

المواد الأولية
المادة الأولى

Materials and Methods

2- المواد وطرائق العمل Materials and methods

1-2 المواد Materials

1-1-2 الحيوانات المختبرية laboratory animals

اجريت الدراسة الحالية على ذكور فئران مختبرية بيضاء نوع *Mus musculus* L. سلالة BALB/C التي تم تجهيزها من (كلية العلوم جامعة ذي قار) تم تربية الحيوانات في البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة - كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة البصرة تحت ظروف مسيطر عليها من درجة حرارة 20-25 مئوية ودورة اضاءة 12 ساعة ضوء و 12 ساعة ظلام (AL-Malki, 2000)، وضعت الفئران في اقفاص بلاستيكية ذات احجام قياسية (30X12X11) سم المصنعة من شركة North Kint Plastic وكل قفص يحتوي على 8 فئران (Kint UK). استخدمت نشارة الخشب كفرشة وتبدل أسبوعياً، اعتمدت تغذية الفئران على العليقة المكونة من مجموعة مواد مبينة في الجدول (1). (Jawad, 1996).

الجدول (1) مكونات العليقة الغذائية بالكيلوغرام

ت	المادة	الكمية/ بالغرام
1	نخالة الحنطة	250
2	طحين	500
3	بروتين نباتي (فول الصويا)	60
4	البروتين الحيواني (سمك والروبيان المجفف)	150
5	دهن نباتي	20
6	حليب مجفف	20

2-1-2 تربية الحيوانات Animals husbandry

تم تزواج الفئران مختبرياً بوضع ذكر بالغ جنسياً لكل اثنين من الاناث البالغة بعمر (10-12) اسبوعاً في الاقفاص المستعملة في الدراسة وتحت الظروف المشار اليها سابقاً. وبعد ستة عشر يوماً من التزاوج عزلت الاناث الحوامل في اقفاص مفردة لحين الولادة، ثم فطمت الولادات الجديدة بعد مرور اربعة اسابيع من الولادة اذ عزلت عن

امهاتها بأقفاص خاصة بحسب الجنس لحين استعمالها في التجارب المختبرية الخاصة بموضوع الدراسة (AL-Malki,1980)

3-1-2 تحضير المحاليل Preparation of solutions

1. محلول الفورمالين 10% Formalin Solution وتم تحضيره بتخفيف الفورمالين المركز بإضافة 90 مل من الماء المقطر الى 10 مل من الفورمالين المركز 100%.
2. كحول ايثيلي 70% Ethanol وتم تحضيره بإضافة 30 مل من الماء المقطر الى 70 مل من الكحول المطلق. (تحفظ المحاليل لحين استعماله).

4-1-2 المواد الكيميائية Chemicals

جدول (2) المواد الكيميائية المستخدمة في الدراسة الحالية

ت	اسم المادة	الشركة المصنعة والدولة
1	كحولا ايثيلي 100% Ethanol	Scharlau-Epain
2	شمع البرافين paraffin wax	Scharlau-Epain
3	محلول ملحي فسلحي Physiological l saline	Pioneer –Iraqi
4	محلول فسيولوجي منظم (PBS) Phosphate Buffer saline	Britain
5	زابلين Xylene	Scharlau-Epain
6	صبغة الهيماتوكسيلين Hematoxylin stain	Scharlau-Epain
7	صبغة الايوزين Eosin stain	Syrbio – Syria
8	الكلسرين Glycerine	Rioedel- Dehaen – Germany
9	بلسم كندا Canada –Balsam	Scharlau-Epain
10	فورمالين Formalin	BDH – England
11	كلو فورم Chloroform	Scharlau-Epain

5-1-2 الاجهزة المستعملة

جدول (3) الاجهزة المستعملة في الدراسة Instruments used in study

النوع والمنشأ	اسم الجهاز	ت
HEMILL Z200 A Germany	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	1
Bender – Germany	حاضنة Incubator	2
Olymic- Japen	مجهر ضوئي وتشريحي	3
Emclab –Germany	المطياف الضوئي Spectrophotometer	4
Denver Germany	ميزان حساس	5
Binder – Germany	فرن كهربائي Oven	6
Bio- TEk ELX 800	جهاز الاليزا Elisa reader	7
GFL- Germany	حمام مائي water bath	8
Mendry-India	جهاز فحص الدم Hematology Analyzer	9
820spencer- American	جهاز المشراح الدوار Microtome	10

6-1-2 العدد التشخيصية Kit المستخدمة

جدول (4) العدد التشخيصية المستخدمة في الدراسة الحالية

المنشأ والجهة الأجهزة	العدة Kit	ت
Biolabo (French)	عدة قياس GOT.GPT	1
Biolabo (French)	عدة قياس الكولسترول	2
Biolabo (French)	عدة قياس الجليسيريدات الثلاثية	3
Biolabo (French)	عدة قياس اليوريا	4
Biosystem (Espan)	عدة قياس النيتروجين بالدم	5
Biolabo (French)	عدة قياس HDL	6
Monobind(USA)	قياس هرمون LH	7
Monobind(USA)	عدة قياس FSH	8
Monobind(USA)	عدة قياس Testosterone	9
Biosystem(Espan)	عدة قياس مضادات الاكسدة	10

7-1-2 اوكسيد السيريوم النانوي Cerium Oxide Nanoparticale

المادة الفعالة:

مادة اوكسيد السيريوم Cerium Oxide على هيئة محلول سائل مركز بعبوة حجم 100ملييلتر يحتوي على المادة الفعالة اوكسيد السيريوم بتركيز 20% , من انتاج شركة (SIGMA(USA).



الشكل (2) اوكسيد السيريوم

2-2 طرائق العمل Methods

1-2-2 تحضير الجرعة preparation of doses

تم تحضير التراكيز المطلوبة لحيوانات التجربة من الفئران المختبرية والمعاملة بأوكسيد السيريوم النانوي والمحقونة بالخلب (I.P)، بجرعتين واطئة وعالية (2.5,3.75) مايكروليتر /كغم بتخفيف المادة الخام stock solution (20غرام / 100ملم) انياً بإضافة المحلول الفسيولوجي تم حساب الجرعة بالاعتماد (ES-HAGHI *et al.*2019).

أولاً : التركيز الواطئ (500µg/mL) اضافة 2.5 µl من المادة الخام الى 997.5 µl من المحلول الفسيولوجي.

ثانياً: التركيز العالي (750µg/mL) وذلك بإضافة 3.75 µl من المادة الخام الى 996.25 µl من المحلول الفسيولوجي.

2-2-2 تصميم التجربة : Experimental Desny

قسمت الفئران المختبرية (ذكور) وكان عددها 350 فأر، بعمر 10-12 اسبوع وبوزن 20-25 غرام لكل اختبار من اختبارات الدراسة الحالية الى ثلاث مجاميع تتكون كل منها من ثمانية فئران وكما يأتي:

A - مجموعة السيطرة Control group

حقنت الفئران المختبرية بجرعة 1 مل من المحلول الفسيولوجي Normal saline كمجموعة سيطرة.

B- مجموعة المعاملة الاولى 1 Treated group (التركيز الواطئ)

حقنت الفئران المختبرية بجرعة 1 مل اوكسيد السيريوم بتركيز 500µg/mL من CeO_2 اي مايعادل 0.5 من وزن الفأر.

C- مجموعة المعاملة الثانية 2 Treated group.

حقنت الفئران المختبرية بجرعة 1 مل اوكسيد السيريوم بتركيز 750 µg/mL من CeO_2 .

2-2-3 مدة الحقن Injection period

حقنت الفئران المختبرية 15 حقنة و 30 حقنة لكل فأر بواقع حقنة واحدة بين يوم و اخر ولمدة 15 و 30 يوم .

2-2-4 اسلوب الحقن Route of injection

حقنت الفئران المختبرية في منطقة الخلب (IP) بمقدار 1 مل لمجموعة السيطرة control group من المحلول الفسيولوجي Normal saline و 1 مل من اوكسيد السيريوم وفق الجرعة لمجاميع المعاملات التجريبية. (Romero, 1992).

2-2-5 جمع عينات الدم Sample collection of blood

بعد انتهاء مدتي الحقن 15 و 30 يوماً , خذت الفئران باستنشاق مادة الكلوروفورم تم تثبيتها لغرض السيطرة عليها لغرض التشريح , ثم سحب الدم من القلب مباشرة بطريقة الوخز القلبي Cardiac puncher باستعمال Disposable syringe سعة 1 مل، وضع الدم في انابيب تحتوي على مادة مانع للتخثر EDTA لإجراء اختبارات المعايير الدموية، اما بخصوص الفحوصات الكيموحيوية فقد وضع الدم في انابيب زجاجية خالية من مادة مانع التخثر تحتوي مادة جيلاتينية gel tube وتركت من 10-15 دقيقة ليتخثر الدم، بعدها وضعت الانابيب في جهاز الطرد المركزي Centrifuge لمدة 10 دقائق بسرعة 3500 دورة في الدقيقة ثم سحب المصل المفصول عن الدم المتخثر وحفظ في انابيب خاصة بدرجة حرارة -20 م ه لحين اجراء الفحوصات الكيموحيوية .

6-2-2 عزل الاعضاء Collection of organs

بعد اكمال سحب الدم من الحيوانات المشرحة استخرجت الاعضاء الداخلية منها (كبد، كلى، رئة، طحال)، وحفظت في حاويات بلاستيكية على المحلول المثبت الفورمالين . لتحضيرها لغرض اجراء التمريرات النسجية اللاحقة.

3-2 التجارب المختبرية Laboratory experiments

1-3-2 الاختبارات الفسيولوجية Physiological tests

1-1-3-2 قياس معدل التغيرات في وزن جسم الفئران المختبرية

Measurement the rate of body weight changes in laboratory mice

اخذت اوزان الفئران المختبرية في اليوم الاول والاخير من التجربة باستعمال ميزان حساس مناسب لهذا الغرض ، بعدها تم حساب معدل التغير في وزن حيوانات التجربة وحساب الزيادة او النقصان في اوزان الفئران المعاملة.

2-1-3-2 قياس المعايير الدمية Measurement of blood parameters

تم قياس المعايير الفسلجية للدم باستخدام جهاز تحليل الدم الذاتي hematology analyzer انتاج شركة Mindry الهندية. والذي شمل تعداد كريات الدم الحمر RBCs ، حجم الدم المضغوط لكريات الدم الحمر PCV، وخضاب الدم Hb، ومعدل حجم كريات الدم الحمر MCV، وكمية خضاب الدم في كريات الدم الحمر، ومعدل تركيز خضاب الدم في كريات الدم الحمر MCHC، والعدد الكلي لخلايا الدم البيض WBCS، والعد التفريقي لكريات الدم البيض .Deferential cell count.



شكل (3) جهاز Hematology analyzer

2-3-2 الاختبارات الكيموحيوية Biochemical tests

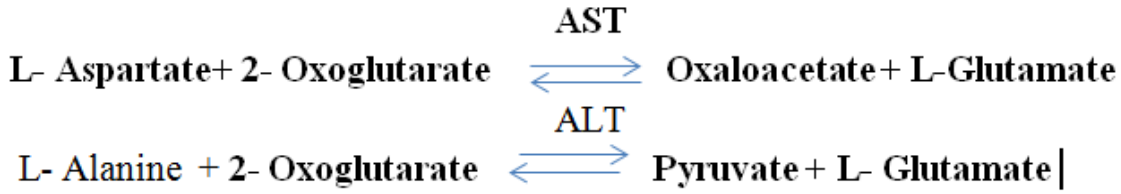
1-2-3-2 الاختبارات الوظيفية للكبد

2-2-3-2 قياس مستوى انزيمي AST (GOT) و ALT (GPT) في مصلى الدم

Measurement of aspartate transaminase (AST) and Alanine transaminase ALT enzyme level in serum

استعملت عدة قياس لونية ALT Kit alanine transaminase واستعملت كذلك عدة قياس لونية AST Kit aspartate transaminase المجهزتان من شركة Biolabo الفرنسية .

المبدأ: اعتمدت الطريق اللونية التي طورها (1957) Reitman and Frankel لتقدير الفعالية الانزيمية لأنزيم AST والتي تعتمد في عملها على المعادلات التالية:



ثم يتحول ال Oxalate او Pyruvate مع رقم 2,4 DPNH ليكون 2,4 Dinitrophenyl hydrazones الذي يمتص عند طول موجي 505 nm في الوسط القاعدي وشدة الامتصاص تتناسب طرديا مع فاعلية AST و ALT في خليط التفاعل .

1- مركبات الكواشف Reagents Compositions

A- الكاشف R1

Phosphate Buffer PH = 7.5	85mmol /L
2-Oxoglutarate Preservation	2 mmol /L
L- Aspartate	200mmol/L

B- الكاشف اللوني R2 :

Phosphate Buffer PH = 7.5	85mmol /L
2- Oxoglutarate Preservation	2 mmol /L
L-Alanin	200mmol/L

2- طريقة العمل Procedure :

كاشف اللوني R3

2,4 DINITROPHYLE- HYDRAZIN(DNPH) 1MMOL/L -

HCL 1MMOL/L -

كاشف لوني R4 -

SODIUM PYROVATE 2 MMOL/L -

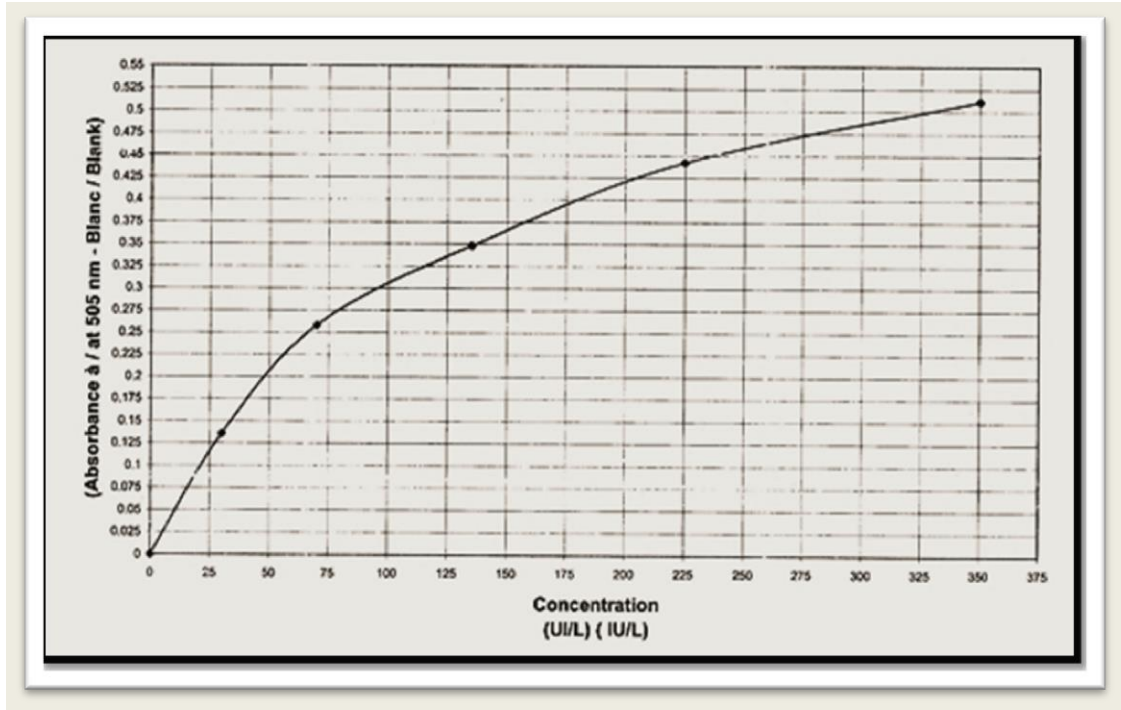
SODIUM MERCUROTHIOLAT 0.1% -

PHOSPHATE BUFFER PRESERVATE PH 7.5 -

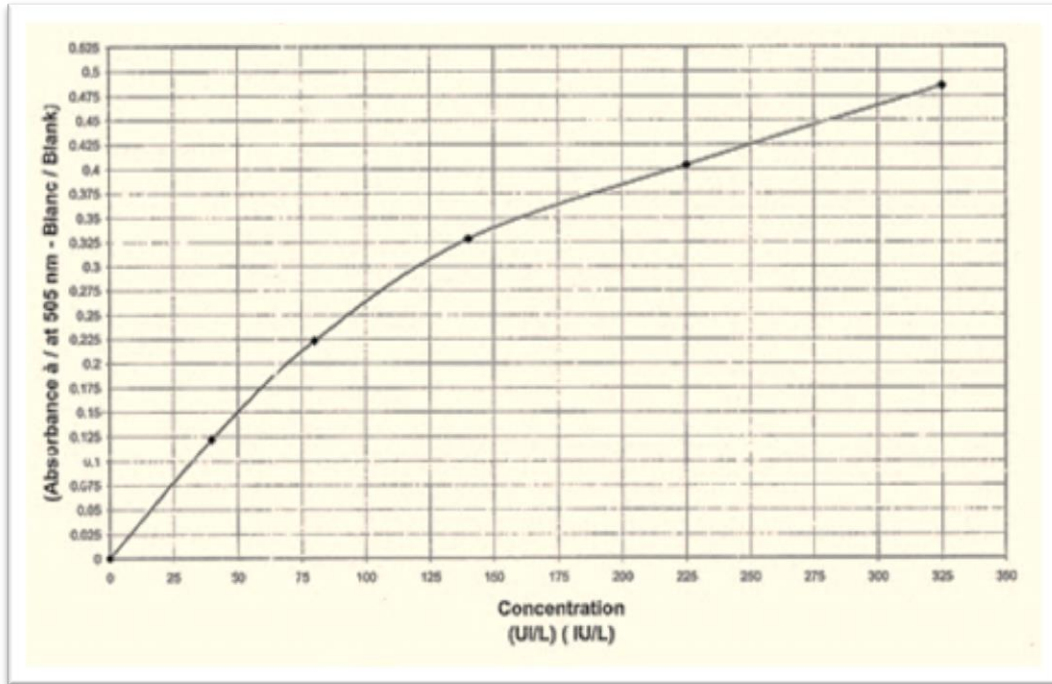
تم تقدير مستوى انزيمي ALT, AST بحسب الجدول ادناه :

جدول (5) قياس مستوى انزيمي ALT,AST

Pipette Into Test Tubes	AST/GOT IU\L	ALT/GPT IU\L
Reagent R1	1 mL	
Reagent R2		1mL
تحضن العينة لمدة 5 دقائق عند 37 م°		
Serum	200 µL	200 µL
ثم مزجت وحضنت عند 37 م°	Exactly 60 Min	Exactly 30 min
Reagent R3	1 mL	1mL
مزجت العينة وتركت لمدة 20 دقيقة عند درجة حرارة الغرفة وأضيفت :		
NaOH 0.4 N	10 mL	10mL
مزجت العينة وتركت لمدة 5 دقائق بدرجة حرارة الغرفة ومن ثم قيست الأمتصاصية عند 505 نانومتر		



شكل (4) المنحني القياسي لإنزيم AST



شكل (5) المنحني القياسي لإنزيم ALT

3-2-3-2- الاختبارات الوظيفية للكلى:

4-2-3-2 - تقدير مستوى اليوريا والنيتروجين في الدم

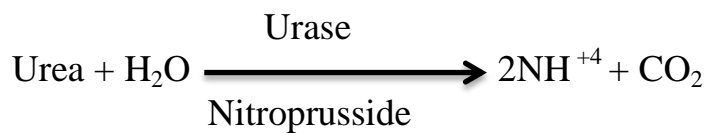
Determination of urea level and nitrogen in blood

اعتمدت طريقة (Chaney and Marbach 1962, Searcy 1967; Tabacco *et al.*, 1979)

في قياس اليوريا والنيتروجين بطريقة المطياف الضوئي

Spectrophotometer باستخدام Kit المصنع من شركة Biosystem الاسبانية كما موضح

في المعادلات ادناه:



طريقة العمل

1- يوضع الكواشف في درجة حرارة الغرفة

2- يوضع في انبوبة اختبار

جدول (6) قياس مستوى اليوريا والنتروجين في الدم

	Blank	Standard	Sample
Urea standard(s)		10uL	
Sample		-----	10uL
ReagentA	1.0mL	1.0mL	1.0MI

3-تمزج العينية وتحضن لمدة عشر دقائق في درجة حرارة الغرفة (25C- 16)

4-تحضن العينة لمدة عشرة دقائق في درجة حرارة الغرفة (25C- 16)

5- يقرأ الامتصاص (A) , للمحلول القياسي (S) و العينة Sample بطول موجي 600 nm مقابل البلانك , يبقى اللون مستقر لفترة لا تقل عن ساعتين.

حسابات

يحسب تركيز اليوريا في العينة باستخدام المعادلة العامة التالية:

A sample

————— X C standard x Sample dilution facto=C sample

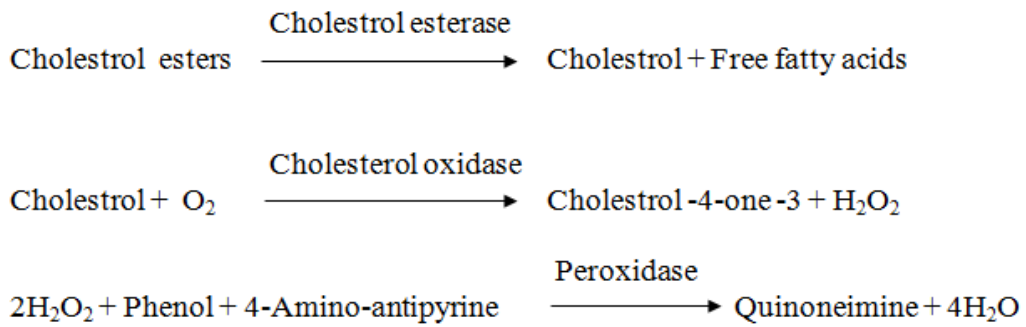
A standard

2-3-2-5 تقدير مستوى صورة الدهون في مصل الدم :

2-3-2-6 - تقدير مستوى الكوليسترول الكلي في مصل الدم

Determination of cholesterol in blood resume

اعتمدت الطريقة الانزيمية من قبل (Tietz,1999) في تقدير مستوى الكوليسترول الكلي بواسطة الKit المجهزة من شركة Biolabo الفرنسية كما في المخطط الاتي :



والناتج هو المعقد اللوني Quinoneimine وردي اللون والذي يمتص عند الطول الموجي 500nm:

1- مركبات الكاشف Reagent compositions والمؤلف من

A- المحلول المنظم (Buffer) R1-

Phosphate Buffer	100mmol/L
Chloro 4- Phenol	5 mmo/L
Sodium cholate	2.3mmol/L
Triton x 100	1.5mmo/L

B- الانزيمات (enzymes) -R2

Cholesterol Oxidase	≥ 100 IU/L
Cholesterase esterase	≥ 170 170IU/L
Peroxidase	≥ 1200IU /L
4 -anmino antipyrin	0.25mmol/L
PEG 6000	167 μmol/L

C- المحلول القياسي R3 مؤلف من الكوليسترول 200mg/dL

لتحضير محلول العمل تضاف محتويات فيال (الانزيمات) R2 الى فيال (المحلول المنظم R1 ويخلط جيداً لمدة دقيقتين الى ان يتجانس المحلول.

2- طريقة العمل procedure

	Blank	Standard	Assay
Reagent	1mL	1mL	1mL
Distilled water	10 μL	-	-
Standard	-	10 μL	-
Sample	-	-	10 μL

جدول (7) قياس الكوليسترول الكلي في مصل الدم

- 1- مزجت الكواشف وتركت في الحاضنة لمدة 5 دقائق بدرجة حرارة 37م ه , او تبقى الانابيب في درجة حرارة الغرفة لمدة 10 دقائق.
- 2- قيست الامتصاصية الى النموذج (sample) وللمحلول القياس Standard عند الطول الموجي 500 نانو ميتر بجهاز spectrophotometer .

الحسابات:

تم حساب تركيز الكوليسترول الكلي حسب المعادلة التالية:

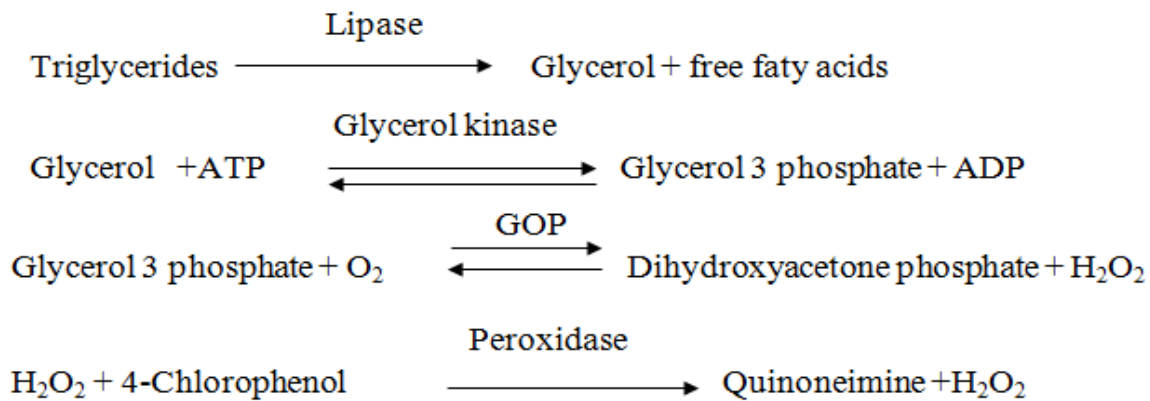
$$\text{التركيز الكلي للكوليسترول mg/dL} = \frac{\text{امتصاصية عينة المصل}}{\text{امتصاصية العينة القياسية}} \times \text{التركيز القياسي}$$

(التركيز القياسي 200 mg/dl)

2-3-2-7- تقدير مستوى الجليسيريدات الثلاثية في مصل الدم

Determination of triglyceride level in blood serum

تم قياس مستوى ثلاثي الجليسيريدات اعتماداً على طريقة Fossati and Prencibe, (1982) باستعمال Kit المجهزة من شركة Biolabo الفرنسية بحسب المعادلات التالية:



اذ يمتص المعقد اللومي الناتج من التفاعل Quinoneimine عند الطول الموجي 500 نانومتر والذي يتناسب مع كمية الدهون الثلاثية الموجودة في العينة.

1- الكواشف:**A- المحلول المنظم Buffer (R1)**

PIPES	100mmol/L
Magnesium Chloride	9.8mmo/L
Chloro4-phenol	3.5mmol/L

B- الانزيمات R2 enzyme

Lipase	≥	1000IU/L
Peroxidase (BOD)	≥	1700IU/L
Glycerol-3 pphosphate oxidase(GBO)	≥	300IU/L

Glycerol kinase	≥	660IU/L
4-aminoantipyrene(PAP)		0.5mmol/L
ATP		1.3mmol/L

Standard R3 -C المحلول القياسي

Glycerol 200mg/dL

يتكون محلول العمل من اذابة محتوى عبوة واحدة من الكاشف R2 مع محتوى عبوة الكاشف R1 المحلول المنظم مع مزجها لمدة دقيقتين.

2- طريقة العمل procedure

جدول (8) طريقة قياس مستوى الجليسيريدات الثلاثية

	Reagent blank	Standard	Assay
Reagent	1mL	1mL	1mL
Distilled water	10 µL	-	-
Standard	-	10 µL	-
Sample	-	-	10 µL

1- مزجت العينة جيدا وتركت لمدة 5 دقيقة في الحاضنة بدرجة 37 م ه او لمدة 10 دقائق في درجة حرارة الغرفة.

2- قيس الامتصاصية ويتم بعد ذلك قياس شدة الامتصاص عند طول موجي 500nm

الحسابات : تم حساب تركيز الجليسيريدات الثلاثية حسب المعادلة الآتية:

$$\text{تركيز ثلاثي الكليسيريد mg/dL} = \frac{\text{امتصاصية عينة المصل}}{\text{امتصاصية العينة القياسية}} \times \text{التركيز القياسي}$$

(التركيز القياسي = 200mg/dL)

2-3-2-8- تقدير تركيز مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة

High density lipoprotein (HDL)

اعتمدت طريقة (Tietz, (1999); Badimon *et al.*, (1990) في تقدير مستوى HDL، اذ تم استعمال الطريقة الانزيمية التي تعتمد علي الترسيب الكمي للبروتينات الدهنية واطئة الكثافة من البروتينات الدهنية الواطئة الكثافة جدا (VLDL- LDL). والكيلو ميكرو نات عند اضافة phosphotungstic acid (PTA) بوجود ايونات المغنيسيوم ، الراشح الذي تم الحصول عليه بعد عملية الفصل باستعمال الطرد المركزي يكزن حاويا على HDL فقط ، اذ تم تقديره باستعمال المحلول الأنزيمي للكولسترول .

الكواشف Reagent

A- المادة المرسبة R1

Phosphotungstic acid (PTA) 13.9 mmol /L

Magnesium chloride 570 mmol/L

B- المحلول القياسي R2

Cholesterol 100 mg/dL

طريقة العمل : Procedure

تم تقدير HDL بإضافة 50 مايكرو ليدر من الكاشف المرسب الى 500 مايكرو ليدر من مصل الدم ، ويمزج جيداً في درجة حرارة الغرفة لمدة (10) دقائق بعدها يتم وضع المزيج في جهاز الطرد المركزي لمدة (15) دقيقة وبسرعة (3500-4000) دورة في الدقيقة ، ثم يفصل الراشح ويستعمل مع الكاشف المعتمد لتقدير الكولسترول بحسب الجدول (9) أدناه :

جدول (9) طريقة قياس تركيز HDL

Solution	Blank	Stander	Sample
Cholesterol assay	1mL	1mL	1mL
Standard (100mg /dl)	-	25µL	-
Demineralized water	25µL	-	-
Supernatant HDL Reagent Solution	-	-	25µL

1. مزجت الكواشف جيدا وتركت لمدة (5) دقائق في درجة حرارة (37C) في الحاضنة
1. قيست الامتصاصية لمحلول النموذج (Sample) والمحلول القياسي (Standard) عند الطول الموجي (500) نانومتر .

الحسابات Calculation

تم حساب تركيز HDL بحسب المعادلة الآتية :

$$\text{تركيز HDL} = \frac{\text{امتصاصية النموذج}}{\text{امتصاصية المحلول القياسي}} \times \text{تركيز المحلول القياسي} \times 1.1$$

تركيز المحلول القياسي = (100 mg /dL) .

2-3-3-1 تقدير مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة (LDL) في مصل الدم

Determination of low density lipoprotein (LDL) level in serum

اعتمدت طريقة Koren (1955) في تقدير مستوى LDL في مصل الدم ، فقد تم تقدير LDL حسابيا ، وذلك باعتماد المعادلة الآتية :

$$\text{LDL} = \text{Total Cholesterol} - (\text{HDL} + \text{VLDL})$$

2-3-3-2 تقدير مستوى البروتينات الدهنية ذات الكثافة الواطئة جدا (VLDL) في مصل الدم

Determination of very low density lipoprotein (VLDL) level in serum

اعتمدت طريقة Tietz (1987) لتقدير مستوى (VLDL) في مصل الدم اذ تم تقدير مستوى VLDL حسابيا وذلك من خلال المعادلة الآتية :

$$\text{VLDL (mg /dL)} = \text{Triglyceride} / 5$$

2-3-3-3-2 قياس مستوى الهرمونات الجنسية في مصل ذكور الفئران المختبرية

Measurement of serum sex hormone level in male laboratory mice .

قدر هرمون اللوتيني (LH) وهرمون المحفز للجريبات Luteinizing Hormone (LH) والهرمون الخصوي Testosterone Follicle Stimulating Hormone (FSH) وهرمون الشحمون Testosterone بطريقة المعايرة الامتصاصية المرتبطة بالإنزيم وباستعمال عدة الاختبار من شركة Monobind امريكية المنشأ.

2-3-3-4-2 قياس مستوى الهرمون اللوتيني LH في مصل الدم

Assay of luteinizing hormone level in serum

تم تقدير مستوى هرمون LH بالاعتماد على طريقة (Kosasa 1981) وحسب المبدأ الاساسي لطريقة immunoenymometric assay المتضمنة الانجذاب العالي والاجسام المضادة الخاصة (enzyme and immobilized). الخطوة الاولى في هذا الاساس هو حضن عينة المصل ومحلول المعايرة (القياسي) والانزيم المقترن (Peroxidase –labeled) Enzyme Conjugate anti –LH.

وبعدھا تندمج مع بعضها لتكون المعقد الذي يرتبط مع سطح الانبوب بوساطة تفاعل Streptavidin مع Bioten الثابت في سطح الانبوب ، وبعد حضن المواد المتفاعلة تغسل بمحلول الغسل ليتم اخراج المواد غير المرتبطة بهذا النظام ، وفي الخطوة الثانية تضاف المادة الاساس Substrate اذ ينتج تفاعل الانزيم المقترن مع المادة الاساس ناتجا لونيًا ويعتمد في تقدير مستوى الهرمون ، ثم يوقف التفاعل بمحلول Stop Solution.

1- الكواشف ومحتويات عدة الاختبار Reagents and Contents of kit:**A- محلول المعايير (القياسي) Calibrator of LH**

يحتوي على 6 قنان فيها 1ملم /قنينة تستعمل كمرجع لمستخذ LH

B- كاشف انزيم LH Enzyme Reagent

قنينة واحدة تحتوي 13 مل تحتوي على اجسام مضادة نقية التجاذب مرتبطة بالإنزيم البيروكسيديز (biotinylated monoclonal mouse Ig in buffer).

A- لوحة الحفر (الانابيب) **Microtiter Strips** مطلية ب **Streptavidin** .
 B- محلول الغسل مركز **Washing Solution**: قنينة واحدة 20 مل (surfactant in buffer saline)

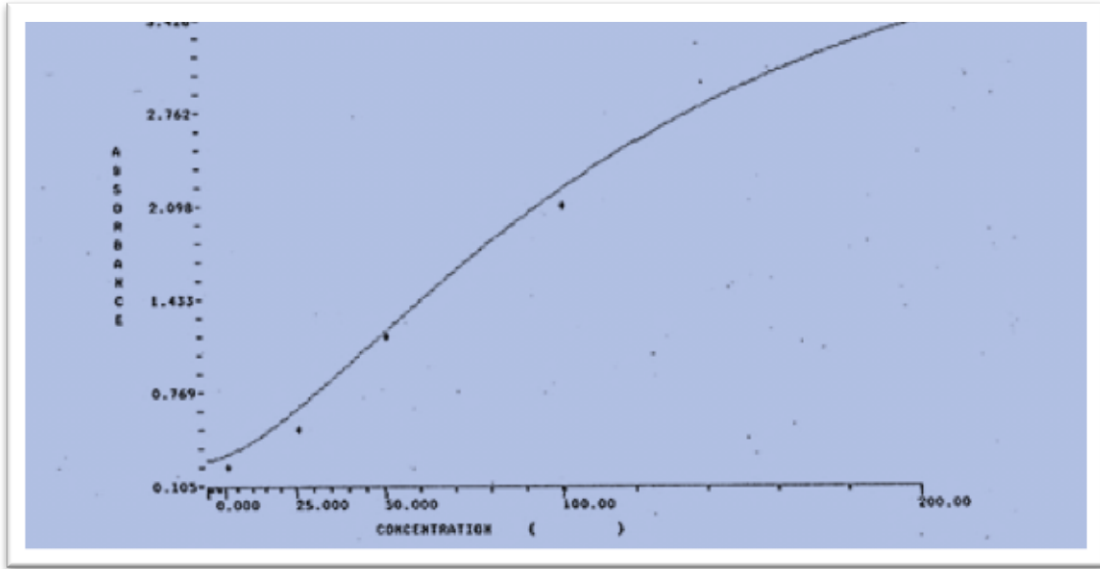
C- المادة الاساس **Substrate A**: قنينة واحدة 7 مل /قنينة تحتوي على tetramethylbenzidine(TMB) في المحلول المنظم buffer.

D- المادة الاساس **Substrate B**: قنينة واحدة 7ml/vail تحتوي بيروكسيد الهيدروجين H_2O_2 في المحلول المنظم buffer

E- محلول الوقف : **Stop Solution**
 قنينة واحدة (8ml /vial) تحتوي حامض قوي (HCL)
 ولتحضير محلول الغسل Wash Buffer يخفف محتويات مركز الغسل الى (1000مل) مع الماء المقطر في وعاء تخزين مناسبة، كما يحضر محلول العمل بإضافة محتويات القنينة A الى محتويات القنينة B وتخلط جيدا .

2- طريقة القياس Assay procedure

لقياس مستوى هرمون LH اضيفت 50µl من عينة و 100µl من كاشف الانزيم LH- Enzyme وتخلط بلطف ثم تغطى، بعدها حضنت لمدة ساعة واحدة بدرجة حرارة الغرفة ثم غسلت خمس مرات بمحلول الغسل المحضر مسبقا ، بعدها اضيفت 100 µl من مادة العمل الاساس وحضنت لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة الغرفة بعد ذلك تم ايقاف التفاعل بإضافة 1µl 50 من محلول التوقف الى كل حفرة وخلطت جيدا من 15-20 ثانية وقدرت النتائج باستعمال جهاز ELISA وبطول موجي 450 نانومتر وحسب تركيز هرمون LH من المنحني القياسي. شكل (6).



الشكل (6) المنحنى القياس لهرمون اللوتيني

2-3-3-5- قياس مستوى هرمون المحفز للجريبات FSH في مص الدم

Assay of Follicle stimulating hormone on level in serum

تم تقدير مستوى هرمون FSH بالاعتماد على طريقة (Wennink *et al.* 1990) بحسب المبدأ الاساس باستعمال نظام Biotin -Streptavidin ذي الانجذاب العالي والذي يغطي سطوح الأنابيب ، والخطوة الاولى في هذا الاساس هو حضن عينة المصل ومحلول المعايرة (القياسي) والانزيم المقترن Enzyme أ Conjugate(Peroxidase-labeled) anti-FS بعدها تندمج مع بعضها لتكون المعقد الذي يرتبط مع سطح الانبوب بواسطة تفاعل Bioten مع Streptavidin الثابت بسطح الانبوب ، وبعد حضن المواد المتفاعلة تغسل ليتم اخراج المواد غير المرتبطة بهذا النظام ، وفي الخطوة الثانية تضاف المادة الاساس Substrate اذ ينتج تفاعل الانزيم المقترن مع المادة الاساس ناتجا لونيا والذي يعتمد في تقدير مستوى الهرمون ، ثم يوقف التفاعل بمحلول Stop Solution .

1-الكواشف ومحتويات عدة الاختبار Reagents and Contents of kit

A- محلول المعاير Calibrator of LH (القياسي)

يحتوي على 6 قنان فيها (1ml/vial) تستعمل كمرجع لمستضد LH

B- كاشف انزيم FSH Enzyme Reagent

قنينة واحدة تحتوي (13ml) تحتوي على اجسام مضادة نقية التجاذب مرتبطة بالانزيم البيروكسيديز احادي المنشأ. (biotinylated monoclonal mouse IgG in buffer)

C- لوحة الحفر Microtiter Strips (الانابيب) مطلية بـ Streptavidin

D- محلول الغسل مركز Washing Solution

قنينة واحدة (20ml) (surfactant in buffer saline)

E- (المادة الاساس Substrate A)

قنينة واحدة (tetramethylbenzidine (TMB) (7 ml/vail) في المحلول

المنظم buffer

F- (المادة الاساس Substrate B)

قنينة واحدة (7ml/vail) تحتوي بيروكسيد الهيدروجين (H₂O₂) في المحلول المنظم

.buffer

G- محلول الوقف Stop Solution

قنينة واحدة (8ml/vail) تحتوي حامض قوي (1N HCL)

ولتحضير محلول الغسل Wash Buffer يخفف محتويات مركز الغسل الى

(1000ml) مع الماء المقطر في وعاء تخزين مناسب ، كما يحضر محلول العمل بإضافة

محتويات القنينة A الى محتويات القنينة B وتخلط جيداً

طريقة القياس Assay Procedure

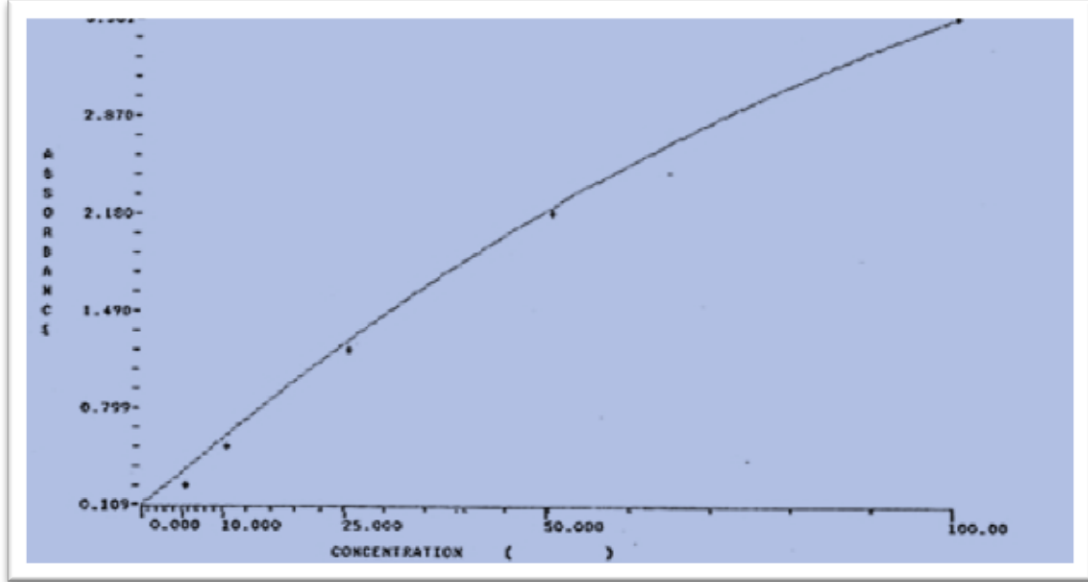
لقياس مستوى هرمون FSH اضيفت 50µl من عينة المصل و100µl من كاشف

الانزيم FSH- Enzyme ثم تخلط جيداً من (20-30 seconds)، وتغلى، بعدها حضنت لمدة

ساعة واحدة بدرجة حرارة الغرفة ثم غسلت خمس مرات بمحلول الغسل المحضر مسبقاً ، بعدها

تضاف 100µl من محلول مادة العمل الاساس وحضنت لمدة 15 دقيقة في درجة حرارة الغرفة،

بعد ذلك تم ايقاف التفاعل بإضافة 50μ l من محلول التوقف (حامض HCL) لكل حفرة وقدرت النتائج باستعمال ELISA جهاز وبطول موجي 450 nm بعد (30minutes) من اضافة محلول الوقف ثم حساب تركيز هرمون FSH من المنحني القياسي شكل (7)



الشكل (7) المنحني القياسي لهرمون المحفز لنمو الجريبات FSH

2-3-3-6 قياس مستوى هرمون التستوستيرون في مصلى الدم

Assay of testosterone hormone on level in serum

تم قياس هرمون التستوستيرون بالاعتماد على طريقة (Tietz, 1995) حسب الطريقة التنافسية الانزيمية الكواشف الاساسية اللازمة لطريقة القياس المناعية تتضمن الاجسام المضادة، ومقترنات المستضد بالانزيم والمستضد الأصلي.

وبناءً على خلط الاجسام المضادة المعقدة البيروكسيديز ومقترنات المستضد بالانزيم والمصل المحتوي على المستضد الاصلي ، تفاعل المنافسة الناتج بين المستضد الاصلي ومستضد الانزيم المقترن لعدد محدود من مواقع الارتباط الاجسام المضادة ، وفي وقت واحد يحدث تفاعل بين Biotin المرتبط بالجسم المضاد و streptavidin المثبت على جدار الحفر اذ تتناسب كمية ما يرتبط من المقترن مع الاجسام المضادة عكسياً مع تركيز هرمون التستوستيرون في العينة.

1- الكواشف ومحتويات عدة الاختبار Reagents and Contents of kit

A- محلول المعايير (القياسي) Calibrator of Testosterone

يحتوي 7 قناني (1ml/Vial) تحتوي على مرجع لهرمون testosterone

B- كاشف انزيم Testosterone Enzyme

قنينة واحدة تحتوي (1.0ml/vial) Testosterone – HRP – conjugate

C- محلول منظم مرافق للسترويد Steroid Conjugate Buffer

قنينة واحدة (7.0ml/vial) تحتوي محلول منظم ومرتبط بمثبطات البروتين.

D- كاشف Testosterone Biotin

قنينة واحدة 6.0 ml تحتوي anti – testosterone biotinylated purified rabbit

IgG conjugate in buffer.

E- لوحة الحفر مطلية ب Streptavidin

F- محلول الغسل المركز Washing Solution Concentrate

قنينة واحدة (20ml) تحتوي (surfactant in buffer saline)

G- المادة الاساس Substrate A

قنينة واحدة (7ml/vial) تحتوي على tetramethylbenzidine (TMB) في المحلول المنظم .buffer

H- المادة الاساس Substrate B

قنينة واحدة (7ml/vial) تحتوي بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) في المحلول المنظم

buffer

1- محلول الوقف Stop Solution

قنينة واحدة (8ml/vial) تحتوي حامضا قويا (HCL 1N)

2- تحضير الكواشف

✓ Wash Buffer يحضر من تخفيف محتوى محلول الغسل الى 100ml مع الماء المقطر .

✓ Working Substrate Solution تفرغ محتويات المحلول A الى محتويات قنينة B

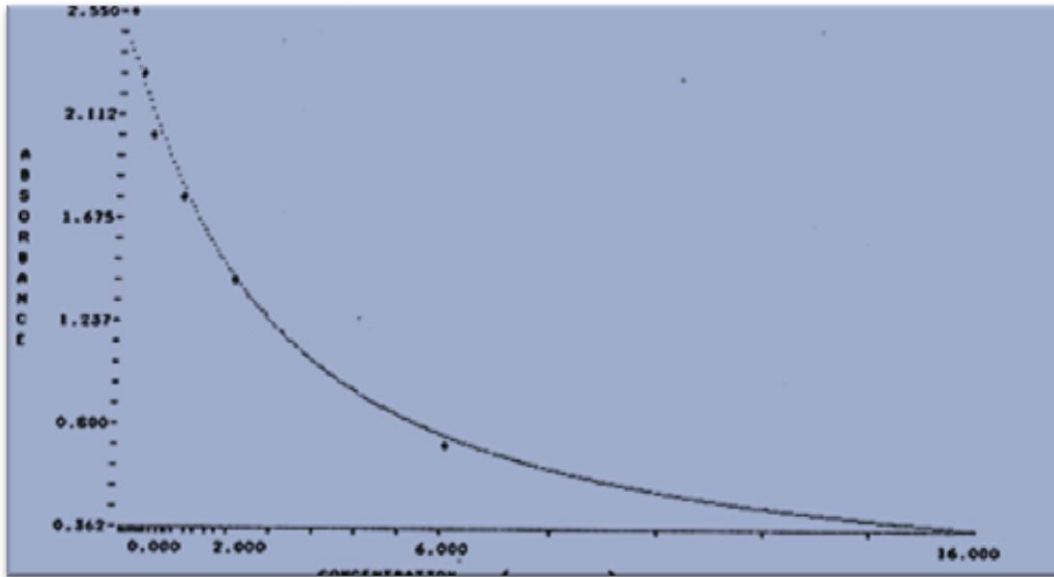
✓ Working Enzyme Reagent قياس 0.7 ml من كاشف انزيم

testosterone و نضيف Steroid Conjugate Buffer

طريقة القياس Assay procedure

لقياس هرمون Testosterone اضيفت 10µl من عينة المصل و من كاشف انزيم عمل التستوستيرون في كل حفرة ، ثم رجت برفق لمدة 20-30 دقيقة من اجل الامتزاج . ثم اضافة 50µl من كاشف Testosterone Biotin ، ثم تحريك الصفيحة بشكل دائري لمدة 20-30 دقيقة من اجل الامتزاج بعد ذلك تغطى وتحضن لمدة ساعة واحدة بدرجة حرارة الغرفة بعدها اضيف 35µl من محلول الغسل.

غسلت خمس مرات ، بعدها تضاف من محلول عمل المادة الاساس وتحضن لمدة 15 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة بعد ذلك تم ايقاف التفاعل بإضافة 50µl من حامض محلول الغسل وتخلط لمدة 15-20 دقيقة ، وقدرت النتائج باستعمال جهاز ELISA وبطول موجي 450 nm وتم حساب تركيز هرمون Testosterone من المنحنى القياسي (8).



شكل (8) المنحنى القياسي لهرمون التستسترون

2-3-3-7- قياس مستوى انزيم الكاتليز

Determination of catalase level in serum

تم قياس مستوى انزيم الكاتليز باستعمال الكت المجهز من شركة Biosystem حسب طريقة (Aebi 1984) .

الكواشف Reagents

دارئ الفوسفات (50mM phosphate buffer)

طريقة العمل

حظر المحلول بإضافة 100 مايكرو مليلتر من العينة الى 2700 (50mM, pH7.0) من دارئ الفوسفات مع 300 (30mM) محلول بيروكسيد الهيدروجين و تقرا النتائج بطول موجي 240 نانوميتر بعد 30 ثانية. بيروكسيد الهيدروجين (30mM) Hydrogen peroxide

الحسابات

اجريت الحسابات وفق المعادلة التالية:

فعالية انزيم الكتليز ($A \times 7.5 = \text{Micromole /min/MI}$)

حيث ان $A = \text{الامتصاص في 240 nm}$

جدول (10) طريقة قياس مستوى انزيم الكاتليز

Sample	Phosphate buffer 50Mm ,PH 7.0 μL	Hydrogen peroxidase(30Mm) μL
100	2700	300

8-3-3-2- قياس مستوى انزيم السوبر اوكسيد ديسموتاز SOD

تم قياس مستوى انزيم السوبر اوكسيد ديسموتاز باستعمال الكت المجهز من شركة SzaKits حسب طريقة 1984 Aebi .

الكواشف Reagents

Carbonate buffer (50mM ,pH 8.0) دارئ الكاربونيت

10mM ,pH =10.2 دارئ

Indicator ابينفرين

Ethylenediamintertraacetic acid sodium salbuffer (100nM, pH=10.2

طريقة العمل

حضر المحلول باضافة 100 مايكروليلتر من العينة الى 1800 مايكروليلتر من دارئ الكاربونيت (50mM ,pH 8.0) و 100من EDTA , و 10 من دارئ (100nM, pH=10.2) EDTA مع 100مايكروليلتر كمن الابينفرين. تقرا العينة بطول موجي 480 nM مباشرة A1 وبعد 5 دقائق A2

الحسابات

المتبسط % = (A1-A2) / A1 وفق المعادلة التالية

نشاط سوبر اوكسيد SOD $(I\%/2/t) \times D = U/Ml$ حيث ان المتبسط % = I%

و الوقت t , معامل التخفيف =D=3

Sample ul	Carbonate buffer (50mM ,pH 8.0) Ul	Ethylenediamintertraacetic acid sodium salt buffer (100nM, pH=10.2 Ul	Epinephrine Ul
100	1800	1000	100

2-3-3-9- Histological Study الدراسة النسجية

اعتمدت طريقة Humason (1972) في تحضير المقاطع النسيجية في انسجة الاعضاء المشمولة بالدراسة (الكبد والكلى و الرئة والطحال) بحسب الخطوات الاتية :

1- التثبيت Fixation

تثبيت العينات في محلول الفور مالين الملحي formal saline تتراوح مدة التثبيت ما بين 24 ساعة.

2- الغسل Washing

يتم غسل العينات المثبتة مسيفا بالماء الجاري لمدة 12 ساعة ثم تنقل الى كحول 70%.

3- الحفظ Maintenance

تم حفظ العينات بكحول تركيز 70%.

4- الانكاز Dehydration

مررت العينات بسلسلة من تراكيز الكحول الايثيلي :

كحول ايثيلي 30% - 50% - 70% - 95% - 100%

تتراوح مدة كل مرحلة من نصف ساعة الى ساعة ويجب اجراء خطوة الكحول المطلق مرتين.

5- الترويق Clearing

تم الترويق بوضع العينات (الكبد والكلى والرئة الطحال) في الزايلين لمدة من 7-10 دقائق

6- التثريب والظمر Infiltrating and impregnation

شرب عينات الرئة والطحال الكبد والكلى في شمع البرافين paraffin wax في فرن درجة حرارة 60 م ولمدة 4 ساعات ، ثم طمرت في قوالب خاصة ، وتركت للتصلب بدرجة حرارة منخفضة الى حين اجراء عملية التقطيع .

7- التقطيع Sectioning

قطعت العينات بسمك 5-7µm باستعمال المشراح الدوار ثم نقلت الاشرطة الى الحمام المائي بدرجة حرارة (40-45) م لغرض تسطيحها بعدها حملت الاشرطة على شرائح زجاجية مطلية بمادة زلال ماير ، وحفظت لحين تصبيغها

8- التصبيغ Staining

لغرض تصبيغ المقاطع النسيجية تم استعمال الطريقة الاتية :

- 1- زايلين لمدة 24 ساعة
- 2- كحول ايثيلي 100% لمدة 5 دقائق
- 3- كحول ايثيلي 100% لمدة 5 دقائق
- 4- كحول ايثيلي 90% لمدة 3 دقائق
- 5- كحول ايثيلي 70% لمدة 3 دقائق
- 6- الماء المقطر لمدة دقيقتين
- 7- صبغة الهيماتوكسولين لمدة (5-10) دقائق
- 8- كحول محمض 70% لحظات
- 9- ماء الحنفية لمدة دقيقتين
- 10- صبغة الايوسين لمدة (2-3) دقائق
- 11- كحول ايثيلي 70% لمدة دقيقة واحدة
- 12- كحول ايثيلي 90% لمدة 5 دقائق
- 13- كحول ايثيلي 100% لمدة 5 دقائق
- 14- كحول ايثيلي 100% لمدة 5 دقائق
- 15- زايلين لمدة 5 دقائق

لغرض تصبغ المقاطع النسيجية تم استعمال الطريقة الآتية :

9-التحميل Mounting

استعملت مادة الكندا بلسم Canada Balsam في تحميل المقاطع وذلك بوضع قطرة منها على شريحة لغرض تثبيت غطاء الشريحة Cover Slide ثم وضعت على السطح الحار لتجف .

فحص الشرائح النسيجية والتصوير Histological examination and imaging
 فحصت الشرائح باستعمال مجهر مركب Compound Microscope وتحت قوى تكبير مختلفة، ثم صورت المقاطع باستعمال كاميرا تصوير فوتوغرافي موصلة بمجهر مركب من نوع Carl Zeiss فحصت الشرائح المجهرية باستعمال المجهر الضوئي Light Microscope من نوع Olympus وبقوى تكبير مختلفة بما يتناسب ومتطلبات الدراسة .

2-4- التحليل الاحصائي Statistical analysis

لغرض تحليل البيانات الاحصائية استعمل تحليل التباين Analysis of variance
 one way (ANOVA) بواسطة برامج الحاسوب Statistical Package for Social Sciences (SPSS,V.23). اجري اختبار المعنوية Significant Difference بين المعدلات باختبار اقل فرق معنوي المعدل (L.S.D). عند مستوى معنوية $P \leq 0.05$.

الفصل الثالث
زمانی و مکانی

الفصل الرابع
زمانی و مکانی

Results

1-3 تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في معدل وزن ذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن

أظهرت الدراسة الحالية وجود فرق معنوي في معدل وزن جسم ذكور الفئران المختبرية المحقونة بمادة أوكسيد السيريوم النانوي بالجرعتين (500 و 750) مايكروغرام/مل مقارنة مع مجموعة السيطرة عند القيمة الاحتمالية ($p \leq 0.05$)، بعد 15 يوماً من الحقن ، وتمثل هذا الفرق بشكل انخفاض بالوزن في مجموعة الذكور المحقونة بالجرعة الواحدة 500 مايكروغرام /مل، والجرعة العالية 750 مايكروغرام/مل، اما على مستوى الجرعتين فلم تكن هناك فروق معنوية كما موضح في جدول (12)

جدول (12) تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في معدل وزن ذكور الفئران المختبرية المحقونة لمدة خمسة عشر يوماً من الحقن

(n=8) (المعدل \pm الخطأ القياسي).

المعايير	المجاميع
فرق وزن الجسم (غم)	مجموعة السيطرة (المحلول الفسيولوجي)
24.428 ± 2.245^a	المعاملة الاولى $500 \mu\text{g/mL}$ من CeO_2 لكل فار
11.142 ± 0.884^b	المعادلة الثانية $750 \mu\text{g/mL}$ من CeO_2 لكل فار
10.428 ± 0.719^b	L.S.D
13.5	

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فرق معنوي ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة
*الوزن في اليوم الاول -الوزن في اليوم الاخير =فرق الوزن

3-2 تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في معدل وزن ذكور الفئران المختبرية بعد (30 يوما) من الحقن:

أظهرت الدراسة الحالية وجود فرق معنوي في معدل وزن جسم ذكور الفئران المختبرية المحقونة بمادة اوكسيد السيريوم النانوي بالجرعتين (500، 750) مايكروغرام/مل، مقارنة مع مجموعة السيطرة عند القيمة الاحتمالية ($p \leq 0.05$) ، بعد 30 يوماً من الحقن، وتمثل هذا الفرق بشكل انخفاض بالوزن في مجموعة الذكور المحقونة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام/مل، والجرعة العالية 750 مايكروغرام / مل، أما على مستوى الجرعتين فلم تكن هناك فروق معنوية كما موضح في جدول (13)

جدول (13) تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في معدل وزن جسم ذكور الفئران المختبرية لمدة ثلاثون يوماً من الحقن

(n=8) (المعدل \pm الخطأ القياسي).

المعايير	المجاميع
فرق وزن الجسم (غم)	
مجموعة السيطرة (المحلول الفسيولوجي)	28.714 \pm 1.700 ^a
المعاملة الاولى 500 μ g/mL من CeO ₂ لكل فأر	13.714 \pm 0.041 ^b
المعاملة الثانية 750 μ g/mL من CeO ₂ لكل فأر	10.00 \pm 0.097 ^b
L.S.D	15.1

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فرق معنوي ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة

3-3 تأثير اوكسيد السيريوم Cerium Oxide النانوي في معايير دم ذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن :

بين الجدول (14) نتائج تأثير أوكسيد السيريوم النانوي في المعايير الدموية لذكور الفئران المختبرية وقد اوضحت النتائج وجود انخفاض معنوي عند القيمة الاحتمالية ($p \leq 0.05$) في معدل كريات الدم الحمراء RBCs، ومعدل حجم كرية الدم الحمراء (MCV) بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل مقارنة مع مجموعة السيطرة، بعد 15 يوماً من الحقن؛ وظهر وجود انخفاض معنوي عند القيمة الاحتمالية ($P \leq 0.05$) في معدل خضاب الدم Hb، ومعدل حجم الدم المضغوط PCV بالجرعتين (500,750) مايكروغرام /مل مقارنة مع مجموعة السيطرة، بينما لم يظهر اي فارق معنوي في معدل خضاب الكرية (MCH) ومتوسط تركيز الخضاب في كرية الدم الحمراء (MCHC) عند مقارنتهما مع مجموعة السيطرة.

جدول (14) تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في بعض معايير الدم لذكور الفئران المختبرية لمدة خمسة عشر يوماً من الحقن . (n=8) (المعدل \pm الخطأ القياسي)

متوسط تركيز الخضاب في كرية الدم الحمراء (MCHC) g/dL	معدل خضاب الكرية (MCH) Pg	معدل حجم كرية الدم الحمراء (MCV) μm^3	حجم كريات الدم المضغوط PCV%	خضاب الدم Hb غم	تعداد كريات الدم الحمر RBCs 10^6 /ملم ³	المعايير المجاميع
30.328 ± 0.379	17.971 ± 0.229	61.285 ^a ± 1.215	45.00 ^a ± 0.899	13.457 ^a ± 0.287	7.657 ^a ± 0.081	مجموعة السيطرة (المحلول الفسيولوجي)
30.615 ± 0.445	16.571 ± 0.666	50.500 ^a ± 2.592	23.771 ^b ± 1.678	6.921 ^b ± 0.393	4.842 ^a ± 0.404	المعاملة الاولى 500 $\mu\text{g/mL}$ من CeO ₂ لكل فار
31.614 ± 1.082	18.128 ± 0.671	55.959 ^b ± 2.283	22.773 ^b ± 2.890	7.957 ^b ± 1.155	4.287 ^b ± 0.609	المعاملة الثانية 750 $\mu\text{g/mL}$ من CeO ₂ لكل فار
NS	NS	6.5	18.1	5.5	3.2	L.S.D

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فرق معنوي ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة
Ns: يشير الى عدم وجود فرق معنوي بين المعاملات

كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود انخفاض معنوي في العدد الكلي لخلايا الدم البيض WBCs بالجرعة الواطنة 500 مايكروغرام /مل، وكذلك في النسب المئوية للخلايا العدلة Neutrophils، وذلك بالجرعة 500 مايكروغرام/مل مقارنة مع مجموعة السيطرة عند القيمة الاحتمالية ($P \leq 0.05$)، ولم يلاحظ وجود فرق معنوي في النسبة المئوية للخلايا الوحيدة Monocytes وكذلك الخلايا الحمضة Eosinophils، بينما لوحظ أن هناك انخفاضا معنوياً في النسبة المئوية للخلايا اللمفية Lymphocytes بالنسبة للجرعة ذات التركيز العالي 750 مايكروغرام/مل مقارنة مع مجموعة السيطرة، عند القيمة الاحتمالية $P \leq 0.05$ ، كما مبين في جدول (15)

جدول (15) تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في معدلات العدد الكلي والتفريقي لخلايا الدم البيضاء لذكور الفئران المختبرية بعد الحقن لمدة خمسة عشر يوماً

(n=8) (المعدل \pm الخطأ القياسي)

Eosinophils الحمضة %	Monocytes الوحيدة %	Lymphocyte اللمفية %	Neutrophils العدلة %	تعداد كريات الدم البيض WBCs ملح ³ 10	المعايير المجاميع
1.000 ± 0.000	11.428 ± 0.922	53.285 ^a ± 2.965	34.428 ^a ± 2.918	11.214 ^a ± 0.240	مجموعة السيطرة (المحلول الфизиولوجي)
0.857 ± 0.142	12.142 ± 0.986	43.285 ^a ± 1.700	45.857 ^b ± 2.040	3.385 ^b ± 0.675	المعاملة الاولى 500µg/mL من CeO ₂ لكل فار
0.857 ± 0.142	11.285 ± 1.357	37.000 ^b ± 6.145	44.142 ^a ± 3.248	3.888 ^a ± 0.708	المعاملة الثانية 750µg/mL من CeO ₂ لكل فار
NS	NS	16.2	9.71	7.8	L.S.D

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فرق معنوي ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة
Ns: يشير الى عدم وجود فرق معنوي بين المعاملات

3-4 تأثير اوكسيد السيريوم Cerium Oxide النانوي في معايير دم ذكور الفئران المختبرية بعد (30 يوماً) من الحقن:

اظهرت النتائج المبينة في جدول (16) انخفاضاً معنوياً في معدل كريات الدم الحمر RBCs، ومعدل خضاب الدم Hb، وحجم الدم المضغوط PCV، ، بالجرعتين (500 و 750) مايكروغرام /مل، عند القيمة الاحتمالية ($P \leq 0.05$) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة، بعد 30 يوماً من الحقن، بينما لم يظهر فارق معنوي - بالجرعتين - في معدل خضاب الدم MCH، ومتوسط تركيز الخضاب في كرية الدم الحمراء MCHC عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة، اما على مستوى الجرعتين فلم تختلف معنوياً في RBCs، Hb، PCV، MCHC، MCH، MCV.

جدول (16) تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في معايير الدم لذكور الفئران المختبرية لمدة ثلاثون يوماً من الحقن (n=8) (المعدل \pm الخطأ القياسي)

المعايير	تعداد كريات الدم الحمر RBCs / 10^6 مل ³	خضاب الدم Hb غرام	حجم كريات الدم المضغوط PCV %	معدل حجم كرية الدم الحمراء (MCV) μm^3	معدل خضاب الكرية (MCH) Pg	معدل خضاب الدم في كريات الدم الحمراء متوسط تركيز خضاب الدم
مجموعة السيطرة (المحلول الفسيولوجي)	7.214 ^a ± 0.427	13.385 ^a ± 0.318	45.142 ^a ± 0.769	59.214 ± 0.634	17.728 ± 0.357	30.214 ± 0.219
المعالجة الاولى 500 $\mu\text{g/mL}$ من CeO ₂ لكل فار	4.400 ^a ± 0.691	5.714 ^b ± 0.449	20.071 ^b ± 0.088	46.628 ± 1.107	16.185 ± 0.670	29.654 ± 0.312
المعاملة الثانية 750 $\mu\text{g/mL}$ من CeO ₂ لكل فار	4.171 ^a ± 0.494	5.285 ^b ± 0.401	24.285 ^b ± 3.746	44.785 ± 1.757	16.814 ± 1.165	30.616 ± 1.084
L.S.D	3.3	6.3	20.8	Ns	Ns	Ns

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة .

Ns: يشير الى عدم وجود فروق معنوية

كما اظهرت نتائج الدراسة الحالية كما هو موضح في جدول (17) وجود انخفاض معنوي في العدد الكلي لخلايا الدم البيض WBCs بالجرعة 750 مايكروغرام/مل وكذلك وجود فرق معنوي بين الجرعتين، مقارنة مع مجموعة السيطرة عند القيمة الاحتمالية ($P \leq 0.05$)، ووجد فرق معنوي في النسب المئوية للخلايا العدلة Neutrophils في الجرعة الواحدة فقط عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة، ووجود فرقاً معنوياً في النسبة المئوية للخلايا اللمفية Lymphocytes للجرعة ذات التركيز الواطيء فقط 500 مايكروغرام/مل ووجود فرق بين الجرعتين عند المقارنة بينهما ، وعدم وجود فرق معنوي في الخلايا الوحيدة Monocytes و الخلايا الحمضة Eosinophils لكلا الجرعتين، (500، 750) مايكروغرام/مل، ، مقارنة مع مجموعة السيطرة عند القيمة الاحتمالية ($P \leq 0.05$).

جدول (17) تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في معدلات العدد الكلي والتفريقي لخلايا الدم البيضاء لذكور الفئران المختبرية لمدة ثلاثون يوماً من الحقن (n=8)(المعدل \pm الخطأ القياسي).

المعايير	تعداد كريات الدم البيض WBCs م ⁵ / 10	Neutrophils العدلة %	Lymphocyte اللمفية %	Monocytes الوحيدة %	Eosinophils الحمضة %
المجاميع					
مجموعة السيطرة (المحلل الفسيولوجي)	10.028 ^a ± 4.247	35.285 ^a ± 3.175	52.714 ^a ± 3.336	11.00 ± 0.872	1.000 ± 0.000
المعالة الاولى 500µg/mL من CeO ₂ لكل فار	8.505 ^a ± 0.618	45.857 ^b ± 2.040	39.142 ^b ± 1.534	14.142 ± 1.100	0.857 ± 0.142
المعالة الثانية 750µg/mL من CeO ₂ لكل فار	3.614 ^c ± 0.780	43.142 ^b ± 3.807	45.428 ^a ± 3.859	10.571 ± 0.841	0.857 ± 0.142
L.S.D	2.14	10.5	13.5	NS	NS

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة .

Ns: يشير الى عدم وجود فروق معنوية

3-5 تأثير اوكسيد السيريوم Cerium Oxide النانوي في بعض وظائف كبد ذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن:

اظهرت نتائج الدراسة الحالية، كما هو موضح في الجدول (18)، وجود ارتفاع معنوي عند القيمة الاحتمالية ($p \leq 0.05$) في مستوى انزيم ALT,AST لذكور الفئران المختبرية المحقونة بمادة اوكسيد السيريوم النانوي بالجرعتين الواطئة والعالية (500، 750) مايكروغرام/مل من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة بعد 15 يوماً من الحقن، اما على مستوى الجرعتين فلم تظهر اي فروق معنوية بين الجرعتين في مستوى انزيم AST وكذلك بالنسبة لمستوى انزيم ALT.

جدول (18) تأثير اوكسيد السيريوم في بعض وظائف كبد ذكور الفئران المختبرية لمدة خمسة عشر يوماً من الحقن

(n=8) (المعدل ± الخطأ القياسي)

AST IU/L	ALT IU/L	المعايير المجاميع
46.571 ^a ±1.937	43.142 ^a ±1.580	مجموعة السيطرة (المحلول الفسيوولوجي)
74.142 ^b ±5.044	72.571 ^b ±1.192	المعاملة الاولى 500µg/mL من CeO ₂ لكل فار
80.142 ^b ±1.404	81.000 ^b ±1.511	المعاملة الثانية 750µg/mL من CeO ₂ لكل فار
27.5	29.4	L.S.D

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة .

3-6 تأثير اوكسيد السيريوم Cerium Oxide النانوي في بعض وظائف كبد ذكور الفئران المختبرية بعد (30 يوماً) من الحقن:

اظهرت نتائج الدراسة الحالية كما هو موضح في الجدول (19) وجود ارتفاع معنوي في مستوى انزيم ALT بالجرعتين الواطئة والعالية (500، 750) مايكروغرام/مل من وزن الجسم على التوالي ، مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية $P \leq 0.05$ ، بعد 30 يوماً من الحقن؛ وظهر فرق معنوي بين الجرعتين في مستوى انزيم ALT مقارنة مع مجموعة السيطرة . ووجد فرق معنوي في مستوى انزيم AST بالنسبة لمجموعة التركيز العالي فقط 750 مايكروغرام /مل مقارنة مع مجموعة السيطرة .

جدول (19) تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في بعض وظائف كبد ذكور الفئران المختبرية لمدة ثلاثون يوماً من الحقن

(n=8) (المعدل \pm الخطأ القياسي)

AST IU/L	ALT IU/L	المعايير المجاميع
46.166 ^a ± 1.759	44.666 ^a ± 2.458	مجموعة السيطرة (المحلل الفسيولوجي)
60.375 ^a ± 2.145	77.750 ^b ± 5.646	المعالة الاولى من 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ من CeO ₂ لكل فار
73.285 ^b ± 4.400	90.714 ^c ± 2.625	المعاملة الثانية من 750 $\mu\text{g}/\text{mL}$ من CeO ₂ لكل فار
27.1	33.0	L.S.D

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة

3-7 تأثير اوكسيد السيريوم Cerium Oxide النانوي في الاختبارات الوظيفية لكلى ذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن :

اظهرت نتائج الدراسة – كما موضح في الجدول (20)-وجود ارتفاع معنوي في مستوى اليوريا في مصل ذكور الفئران المختبرية المحقونة بالجرعة العالية (750) مايكروغرام /مل فقط من مادة اوكسيد السيريوم النانوي مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$) بعد 15 يوماً من الحقن ،وأظهرت النتائج وجود فرقاً معنوياً بين الجرعتين عند المقارنة بينهما، وكذلك وجد ان هناك ارتفاعاً بمستوى النتروجين في الدم في الجرعة الواطئة (500) مايكروغرام/مل، عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة عند القيمة الاحتمالية ($P \leq 0.05$)، ولم يكن هناك فرق معنوي بين الجرعة الواطئة والعالية ومجموعة السيطرة بمستوى النتروجين في الدم ، عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$).

جدول (20) تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في بعض وظائف الكلى لذكور الفئران المختبرية لمدة خمسة عشر يوماً من الحقن

(n=8)(المعدل \pm الخطأ القياسي)

المعايير	اليوريا mg/dL	نسبة النتروجين بالدم Mmol/L
مجموعة السيطرة (المحلول الفسولوجي)	58.777 ^a ± 3.275	13.428 ^a ± 1.265
المعالجة الاولى 500µg/mL من CeO ₂ لكل فار	54.011 ^a ± 2.118	32.107 ^b ± 1.425
المعاملة الثانية 750µg/mL من CeO ₂ لكل فار	82.864 ^c ± 6.413	25.338 ^b ± 2.295
L.S.D	24.0	11.9

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة

8-3 تأثير اوكسيد السيريوم Cerium Oxide النانوي في الاختبارات الوظيفية لكلى ذكور الفئران المختبرية بعد (30 يوماً) من الحقن :

أظهرت نتائج الدراسة الحالية -كما هو مبين في جدول (21)- وجود ارتفاع معنوي في مستوى اليوريا ونسبة النتروجين في الدم بالجرعة الواطئة (500) مايكروغرام/مل ، مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$) ، بعد 30 يوماً من الحقن ، وكذلك وجود فرق معنوي بين الجرعة الواطئة (500) مايكروغرام/مل عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، ووجود فرق معنوي بين الجرعتين الواطئة والعالية (500، 750) مايكروغرام/مل في مستوى اليوريا وكذلك وجود ارتفاع في نسبة النتروجين بالدم بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل عند القيمة الاحتمالية ($p \leq 0.05$) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، ووجود فرق معنوي بين الجرعتين عند المقارنة بينهما .

جدول (21) تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في بعض وظائف الكلى لذكور الفئران المختبرية لمدة ثلاثون يوماً من الحقن

(n=8)(المعدل ± الخطأ القياسي)

نسبة النتروجين بالدم Mmol/L	اليوريا mg/dL	المعايير المجاميع
13.527 ^a ±1.178	25.052 ^a ±1.074	مجموعة السيطرة (المحلول الفسيوولوجي)
30.422 ^b ±1.041	68.591 ^b ±3.358	المعالة الاولى 500µg/mL من CeO ₂ لكل فار
14.252 ^c ±.719	31.881 ^a ±1.525	المعاملة الثانية 750µg/mL من CeO ₂ لكل فار
16.1	36.7	L.S.D

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة

3-9 تأثير اوكسيد السيريوم Cerium Oxide النانوي في صورة الدهون لذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن :

اظهرت نتائج الدراسة الحالية في الجدول(22) ارتفاعاً معنوياً في مستوى الكوليسترول الكلي وLDL، HDL لذكور الفئران المختبرية المحقونة بالجرعة العالية (750) مايكروغرام/مل من أوكسيد السيريوم النانوي عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، بعد 15 يوماً من الحقن ، في حين لم يكن هناك فرق معنوي في مستوى (VLDL وTG) مقارنة مع مجموعة السيطرة ، عند القيمة الاحتمالية ($P \leq 0.05$) لكلتا الجرعتين ، ولم يكن هناك فرق معنوي بين الجرعة الواطئة والعالية (500، 750) مايكروغرام/مل مستوى LDL مقارنة مع مجموعة السيطرة عند القيمة الاحتمالية ($P \leq 0.05$) ، بينما وجد ان هناك فرق بين الجرعة العالية والواطئة في مستوى الكوليسترول و (HDL) ، والجرعة العالية 750 مايكروغرام/مل ومجموعة السيطرة في مستوى الكوليسترول و HDL ، كما مبين في الجدول (22) .

جدول (22) تأثير أوكسيد السيريوم النانوي في صورة الدهون لذكور الفئران المختبرية لمدة خمسة عشر يوماً من الحقن (n=8) (المعدل \pm الخطأ القياسي)

VLDL mg/Dl	LDL mg/Dl	HDL mg/dL	الدهون المتعادلة ثلاثية الكليسيريد mg/dL	الكوليسترول mg/Dl	المعايير المجاميع
26.381 ± 2.584	23.454 ^a $\pm .742$	77.585 ^a $\pm .958$	131.909 ± 12.922	117.476 ^a ± 1.674	مجموعة السيطرة (المحلول الفسيولوجي)
22.271 ± 1.938	31.027 ^b $\pm .817$	87.260 ^a ± 2.317	111.360 ± 9.692	133.397 ^a ± 3.751	المعالة الاولى 500µg/mL من CeO ₂ لكل فار
23.065 ± 1.868	33.505 ^b ± 1.093	93.541 ^c ± 1.689	115.325 ± 9.340	137.783 ^c ± 2.136	المعاملة الثانية CeO ₂ من 750µg/mL لكل فار
NS	7.5	15.9	NS	20.3	L.S.D

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة

NS:يشير الى عدم وجود فرق معنوي بين المعاملات

3-10 تأثير اوكسيد السيريوم Cerium Oxide النانوي في صورة الدهون لذكور الفئران المختبرية بعد (30 يوماً) من الحقن :

اظهرت نتائج الدراسة الحالية كما مبين في الجدول (23) ارتفاع معنوي في مستوى الكولسترول الكلي HDL,LDL لذكور الفئران المحقونة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي عند القيمة الاحتمالية ($P \leq 0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة بعد 30 يوماً من الحقن ، ووجد ان هناك انخفاض معنوي في (VLDL, TG) مقارنة مع مجموعة السيطرة عند القيمة الاحتمالية ($P \leq 0.05$). وكذلك وجد ان هناك فرق معنوي في الجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل في مستوى (LDL, HDL, TG) مقارنة مع مجموعة السيطرة، ووجد فرق بين الجرعتين عند المقارنة بينهما ، بينما لم يكن هناك فرق بين الجرعة العالية والواطنة في مستوى الكولسترول ومستوى VLDL عند المقارنة بينهما .

جدول (23) تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في صورة الدهون لذكور الفئران المختبرية لمدة الحقن ثلاثون يوماً من الحقن (n=8) (المعدل \pm الخطأ القياسي)

VLDL mg/dL	LDL mg/Dl	HDL mg/dL	الدهون المتعادلة ثلاثية الكليريد mg/dL	الكولسترول mg/dL	المعايير المجاميع
26.800 ^a ± 0.158	23.781 ^a $\pm .650$	83.850 ^a ± 1.959	134.001 ^a $\pm .792$	120.908 ^a ± 1.277	مجموعة السيطرة (المحلول الفسولوجي)
23.638 ^a $\pm .603$	34.305 ^b $\pm .740$	89.688 ^a $\pm .749$	114.160 ^b ± 1.084	133.379 ^b ± 1.758	المعالة الاولى 500µg/mL من CeO ₂ لكل فار
23.737 ^a $\pm .186$	40.402 ^c ± 1.681	99.684 ^c ± 1.649	118.717 ^c $\pm .950$	135.946 ^b $\pm .905$	المعاملة الثانية 750µg/mL من CeO ₂ لكل فار
NS	10.5	9.9	15.2	12.4	L.S.D

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة

3-11 تأثير اوكسيد السيريوم Cerium Oxide النانوي في مضادات الاكسدة في ذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن

اظهرت نتائج الدراسة الحالية كما هو موضح في الجدول (24) وجود انخفاض معنوي في مستوى انزيم الكاتاليز في مجموعة الذكور المحقونة بالجرعة العالية فقط (750) مايكروغرام/مل من مادة اوكسيد السيريوم النانوي عند القيمة الاحتمالية ($p \leq 0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة ، بعد 15 يوماً من الحقن ، في حين لم يكن هناك فرق معنوي بين الجرعة الواطئة (500) مايكروغرام/مل مقارنة مع مجموعة السيطرة ، وكذلك لوحظ وجود فرق معنوي بين الجرعتين، اما على مستوى انزيم SOD فكان هناك انخفاض معنوي في الجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل مقارنة مع مجموعة السيطرة ، وظهر فرق معنوي بين الجرعتين الواطئة والعالية (500, 750) مايكروغرام /مل عند المقارنة بينهما والجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل مقارنة مع مجموعة السيطرة .

جدول (24) تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في مضادات الاكسدة في ذكور الفئران المختبرية لمدة خمسة عشر يوماً من الحقن

(n=8)(المعدل±الخطأ القياسي)

Super oxide dismutase Pg/MI	Catalase Pg/MI	المعايير المجاميع
47.478 ± 28.846	2.267 ^a ±.041	مجموعة السيطرة (المحلول الفسيولوجي)
18.177b ±1.345	2.378 ^a ±.065	المعالجة الاولى 500µg/mL من CeO ₂ لكل فار
34.171c ±1.698	1.911 ^b ±.027	المعاملة الثانية 750µg/mL من CeO ₂ لكل فار
16	0.3	L.S.D

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة

Ns:يشير الى عدم وجود فرق معنوي بين المعاملات

3-12 تأثير اوكسيد السيريوم Cerium Oxide النانوي في مضادات الاكسدة في ذكور الفئران المختبرية بعد (30 يوماً) من الحقن

اظهرت نتائج الدراسة الحالية كما هو موضح في جدول (25) وجود ارتفاع معنوي في مستوى انزيم الكاتاليز في مجموعة الذكور المحقونة بالجرعة الواطئة فقط (500) مايكروغرام/مل من مادة اوكسيد السيريوم النانوي عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة، بعد 30 يوم من الحقن، في حين لم يكن هناك فرق معنوي في مستوى انزيم الكاتاليز في مجموعة الذكور المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم مقارنة مع مجموعة السيطرة، ووجد هناك فرق بين الجرعتين و اظهرت الدراسة وجود ارتفاع معنوي في مستوى انزيم SOD لكلا الجرعتين عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة، ووجود فرق بين الجرعتين عند المقارنة بينهما .

جدول (25) تأثير أوكسان سيد السيريوم النانوي في مضادات الاكسدة لذكور الفئران المختبرية لمدة ثلاثون يوماً من الحقن (n=8)(المعدل±الخطأ القياسي)

Super oxide dismutase Pg/mL	Catalase Pg/mL	المعايير المجاميع
3.135a ± .425	2.044 ^a ±.084	مجموعة السيطرة (المحلل الفسيولوجي)
5.273b ±1.649	2.258 ^b ±.066	المعالة الاولى 500µg/mL من CeO ₂ لكل فار
7.786c ±2.675	2.122 ^a ±.063	المعالة الثانية 750µg/mL من CeO ₂ لكل فار
1.1	0.2	L.S.D

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة

NS:يشير الى عدم وجود فرق معنوي بين المعاملات

3-13 تأثير اوكسيد السيريوم Cerium Oxide النانوي في مستوى الهرمونات الجنسية لذكور الفئران المختبرية بعد (15 يوماً) من الحقن :

أظهرت نتائج الدراسة الحالية عدم وجود فرق معنوي في مستوى الهرمون اللوتيني عند القيمة الاحتمالية ($p \leq 0.05$) مقارنة مع مجموعة السيطرة ، بعد 15 يوماً من الحقن ، ووجود ارتفاع معنوي في مستوى الهرمون المحفز للجريبات (FSH) بين المجموعة المعاملة بالجرعة الواحدة (500) مايكروغرام/مل عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، ووجود فرق معنوي بين الجرعتين الواحدة والعالية (500، 750) مايكروغرام/مل عند القيمة الاحتمالية ($P \leq 0.05$) عند المقارنة فيما بينهما ، لوحظ ان هناك ارتفاع معنوي في مستوى هرمون Testosterone بين المجموعة المعاملة بالجرعة الواحدة (500) مايكروغرام/مل عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، وكذلك وجود فرق معنوي بين الجرعة العالية (750) مايكروغرام/مل عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، بعد الحقن لمدة 15 يوم ، في وكذلك وجود فرق معنوي بين الجرعتين ، كما في الجدول (26)

جدول (26) تأثير اوكسيد السيريوم النانوي في مستوى الهرمونات الجنسية لذكور الفئران المختبرية لمدة خمسة عشر يوماً من الحقن (n=8) (المعدل \pm الخطأ القياسي)

المعايير المجاميع	الهرمون اللوتيني LH mIU/ml	هرمون محفز للجريبات FSH mIU/ml	التستوستيرون Testo ng/ml
مجموعة السيطرة (المحلل الفسيولوجي)	.088 \pm .050	.157 ^a \pm .002	.164 ^a \pm .006
المعالة الاولى CeO ₂ من 500µg/mL لكل فار	.094 \pm .004	.184 ^b \pm .007	.618 ^b \pm .074
المعالة الثانية CeO ₂ من 750µg/mL لكل فار	.081 \pm .005	.158 ^a \pm .002	.225 ^c \pm .007
L.S.D	NS	.025	.039

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة

Ns:يشير الى عدم وجود فرق معنوي بين المعاملات

3-14 تأثير اوكسيد السيريوم Cerium Oxide النانوي في مستوى الهرمونات الجنسية
لذكور الفئران المختبرية بعد (30 يوماً) من الحقن :

اظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاع معنوي في مستوى هرمون Testosterone في المجموعة المعاملة بالجرعة الواطئة والعالية (500,750) مايكروغرام/مل عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، بعد 30 يوماً من الحقن ، ولوحظ ان هناك فرق بين الجرعة الواطئة والعالية (500، 750) مايكروغرام/مل عند المقارنة بينهما ، في حين لم يكن هناك فرق معنوي في مستوى هرمون (LH,FSH) عند مستوى احتمالية ($P \leq 0.05$) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، بعد الحقن لمدة 30 يوم ، كما في الجدول (27).

جدول (27) تأثير اوكسيد السيريوم في مستوى الهرمونات الجنسية لذكور الفئران
المختبرية لمدة خمسة يوماً من الحقن (n=8) (المعدل \pm الخطأ القياسي)

المعايير المجاميع	الهرمون الوتيني LH mIU/ml	هرمون محفز للجريبات FSH mIU/ml	التستوستيرون Testo ng/ml
مجموعة السيطرة (المحلول الفسيولوجي)	.108 \pm .007	.157 \pm .003	.085 ^a \pm .006
المعالة الاولى من 500µg/mL CeO ₂ لكل فار	.200 \pm .100	.142 \pm .008	.222 ^b \pm .043
المعالة الثانية من 750µg/mL CeO ₂ لكل فار	.090 \pm .008	.151 \pm .016	.113 ^c \pm .007
L.S.D	NS	NS	0.028

*الاحرف المختلفة تشير الى وجود فروق معنوية ($P \leq 0.05$) بين المعاملات مقارنة مع مجموعة السيطرة

NS:يشير الى عدم وجود فرق معنوي بين المعاملات

3-15 التأثيرات النسجية المرضية

3-15-1 التأثيرات النسجية المرضية لكبد ذكور الفئران المختبرية البيضاء بعد 15 يوم من الحقن:

اظهرت نتائج الفحص المجهرى لمقاطع انسجة كبد ذكور الفئران المختبرية المعاملة بالجرعة الواطئة (500) مايكروغرام/مل من مادة اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن مقارنة مع مجموعة السيطرة (شكل 9) ضمننت التغيرات توسع في اشباه الجيوب الكبدية (Sinusoid) ، ويلاحظ زيادة في اعداد خلايا كوبفر (شكل 10) وظهور توسع Dilation في الوريد المركزي واحتقان Congestion وتوسع في الوريد البابي الكبدى مع وجود ارتشاح للخلايا الالتهابية Infiltration في المساحة البابية ، وتوسع في القناة البابية (شكل 11) كما اظهرت المقاطع وجود خلايا متعددة الانوية Multinucleated cell وارتشاح الخلايا الالتهابية Infiltration حول الوريد المركزي (شكل 12)، وكذلك ظهور تجمع السوائل وذمة (Odema) في نسيج الكبد، وتوسع في اشباه الجيوب الكبدية ، وارتشاح خلايا التهابية (شكل 13) اضافة الى تنكس فجوي ، وتضخم انوية بعض الخلايا (شكل 14) كما لوحظ تفجى طفيف في خلايا نسيج الكبد (شكل 15) وظهور احتقان وارتشاح للخلايا الالتهابية (شكل 16)

اما نتائج الفحص المجهرى لمقاطع كبد ذكور الفئران المختبرية المعاملة بالجرعة (750) مايكروغرام/مل من مادة اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن مقارنة بمجموعة السيطرة ، بينت ظهور تضخم الخلايا الكبدية (شكل 17) بالضافة الى تضخم الخلايا نلاحظ تضخم انوية البعض منها وان بعض الانوية المتضخمة غير منتظمة (مفصصة) ، اضافة الى تحلل المادة الكروماتينية واختفاء حدود انوية بعض الخلايا الكبدية (شكل 18) ووجود تفجى Vacuolation في الخلايا الكبدية (شكل 19) وظهر تنكس فجوي Vacuole degeneration في نسيج الكبد، وخلايا كبدية متخررة (شكل 20)

3-15-2 التأثيرات النسجية المرضية لكلى ذكور الفئران المختبرية البيضاء بعد 15 يوم من الحقن :

بينت نتائج الفحص المجهرى لمقاطع عرضية في الدراسة الحالية حصول تغييرات نسجية في كلى ذكور الفئران المختبرية المعاملة بالجرعة الواطئة (500) مايكروغرام/مل من

مادة أوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً مقارنة مع مجموعة السيطرة (شكل 21) شملت التغيرات ظهور تنكس Degeneration في خلايا البطانة (شكل 22) وكذلك ظهور خلايا منسلخة، وتوسع النبيبات الملتوية (شكل 23) وظهر توسع النبيبات الكلوية البعيدة (شكل 24) كما لوحظ ظهور توسع في محفظة بومان مع عدم انتظام المحفظة (شكل 25) إضافة الى وجود تجمع السوائل وذمة Odema، ووجود خلايا منسلخة وتوسع في محفظة بومان في منطقة قشرة الكلية (شكل 26) ووجود تنخر الخلايا الطلائية في النبيبات الكلوية (شكل 27).

اظهرت نتائج الفحص المجهرى لمقاطع كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية (750) مايكروغرام/مل من مادة اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً مقارنة مع مجموعة السيطرة، ظهور نزف Bleeding (شكل 28)، إضافة الى انسلاخ الخلايا وزيادة في الخلايا الميزنكيمياية في الكبيبة (شكل 29).

بينت نتائج الفحص المجهرى الجرعة العالية (750) مايكروغرام/مل المعاملة بمادة اوكسيد السيريوم النانوي فقد بينت نتائج الفحص المجهرى في الدراسة الحالية ظهور خلايا منسلخة في تجويف نبيبات الكلية، ووجود تضخم في الخلايا الكلوية في الانابيب الملتوية في القشرة وحؤول في بعض الانابيب المبطنة الكلوية، وتوسع في تجويف الانبوب الكلوي (شكل 30)، تنكس في الخلايا الطلائية لنبيبات الكلية (شكل 31) وظهور الحؤول metaplasia وتوسع في تجويف النبيبات الكلوية (شكل 32) ووجود تورم الخلايا وتراكم مادة الهيالين في تجويف النبيبات الكلوية (شكل 33).

3-15-3 التأثيرات النسجية المرضية لرئة ذكور الفئران المختبرية البيضاء بعد 15 يوم من الحقن :

اظهرت نتائج الفحص المجهرى لرئة ذكور الفئران المختبرية البيضاء المعاملة بالجرعة الواطئة (500) مايكروغرام/مل من مادة اوكسيد السيريوم النانوي مقارنة مع مجموعة السيطرة (شكل 34)، لوحظ وجود سماكة في جدران الحويصلات الرئوية، وتضيق وانكماش في تجويف الحويصلات الهوائية (شكل 35) وظهور نزف دموي داخل الفسحة الهوائية للحويصلة الرئوية (شكل 36) وكذلك ظهور تجمع للسوائل (وذمة) في نسيج الرئة وانكماش الحويصلات الهوائية (شكل 37) وظهور سماكة في جدار الحويصلات الهوائية وحدوث

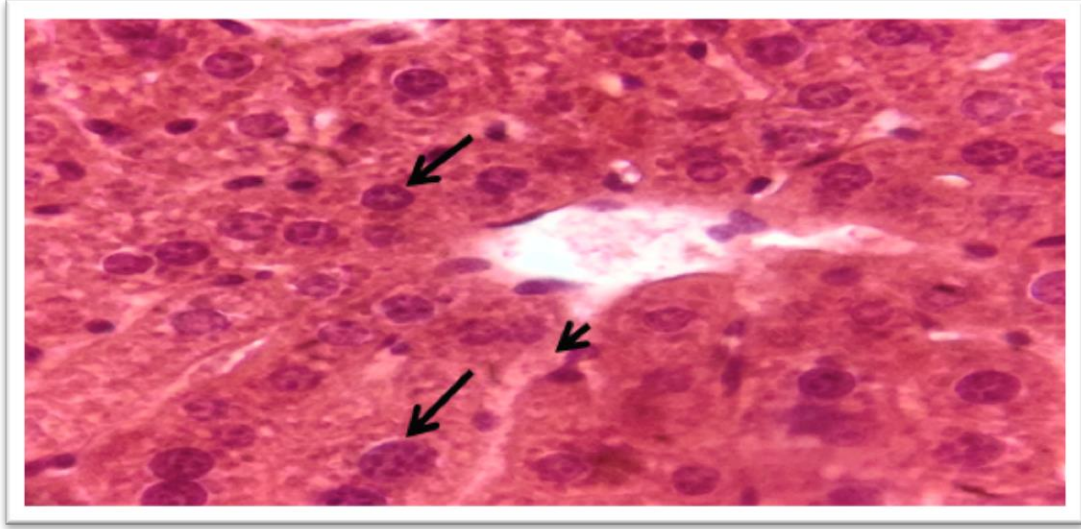
انكماش في الحويصلات الهوائية (شكل 38) بالإضافة الى وجود تنكس في خلايا جدار الحويصلات الهوائية، مع وجود التهاب للخلايا داخل تجويف الحويصلات (شكل 39).

كما اظهرت نتائج الفحص المجهرى لرئة ذكور الفئران المتعرضة للجرعة العالية (750) مايكروغرام/مل من مادة اوكسيد السيريوم النانوي ظهور نزف وسماكة جدران الحويصلات الهوائية ، وانكماش في تجويف الحويصلات الهوائية (شكل 40) يظهر (شكل 41) يظهر خلايا دموية بيضاء في تجويف الحويصلة. الهوائية ، وسماكة جدران الحويصلات الهوائية. وكذلك ظهور احتقان في الاوعية الدموية مع وجود وذمة في نسيج الرئة (شكل 42) وظهور تجمع السوائل في نسيج الرئة وذمة Odema مع انكماش في تجويف الحويصلة الهوائية (شكل 43).

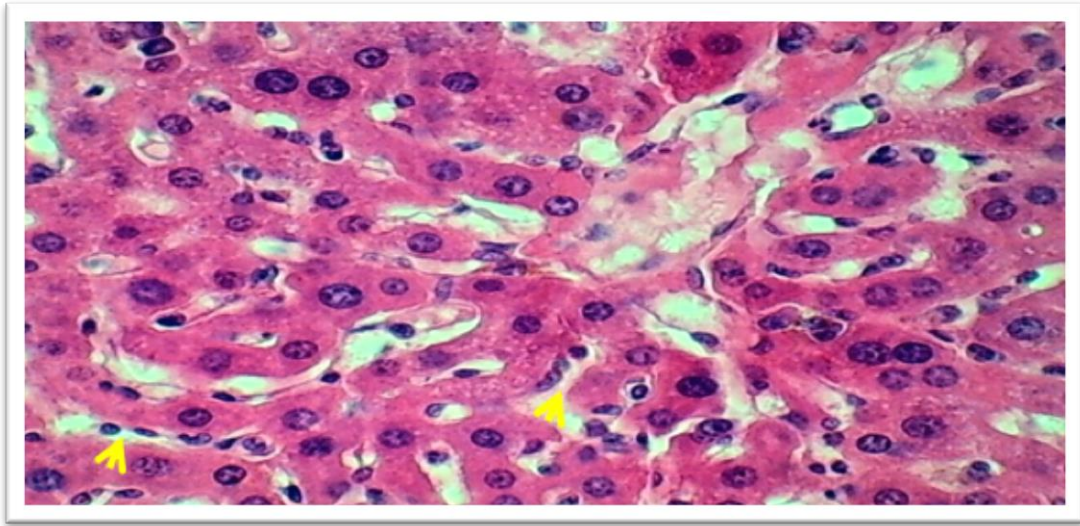
3-15-4 التأثيرات النسجية المرضية لطحال ذكور الفئران المختبرية البيضاء بعد 15 يوم من الحقن :

بينت نتائج الفحص المجهرى لطحال ذكور الفئران المختبرية المعرضة للجرعة الواطئة (500) مايكروغرام/مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوما بعد الحقن ،مقارنة مع مجموعة السيطرة (شكل 44) وجود تجمع مادة الفيبرين ووجود خلايا لمفاوية (شكل 45) وظهور خلايا متعددة الانوية في نسيج الطحال (شكل 46) وترسب طفيف Mild لمادة الهيموسيدرين ، ووجود الخلايا البلعية (شكل 47).

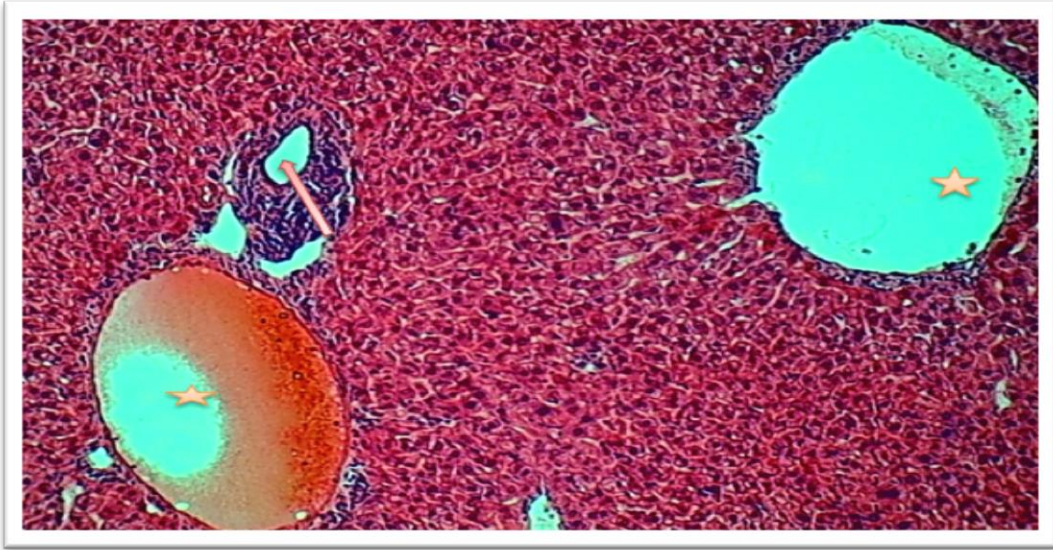
اما نتائج الفحص المجهرى لمقاطع الطحال لذكور الفئران المختبرية المعرضة للجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوما بعد الحقن ، مقارنة مع مجموعة السيطرة، حيث لوحظ وجود تليف Fibrosis حول الوريد المركزي في خلايا نسيج الطحال (شكل 48)، فضلا عن تكون فجوات Vacuole في نسيج الطحال ، ووجود خلايا لمفاوية (شكل 49) وكذلك ظهور ترسب صبغة الهيموسيدرين ووجود الخلايا البلعية محملة بمادة الهيموسيدرين ، وكذلك وجود Megakaryotic في متن الطحال (شكل 50).



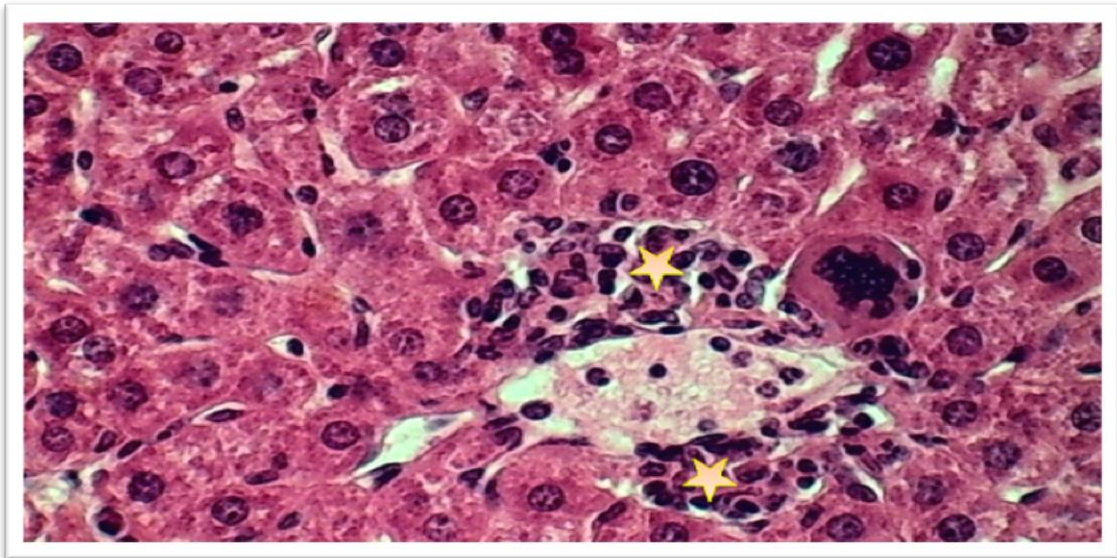
صورة (9) مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران من مجموعة السيطرة بعد 15 يوماً من الحقن بالمحلول الفسلجي يظهر فيه الوريد المركزي وانتظام الخلايا الكبدية (السهم الاسود) بشكل شعاعي حول الوريد كما تظهر اشباه الجيوب الكبدية طبيعية البنية (Sinusoid) راس السهم 400x(E&H)



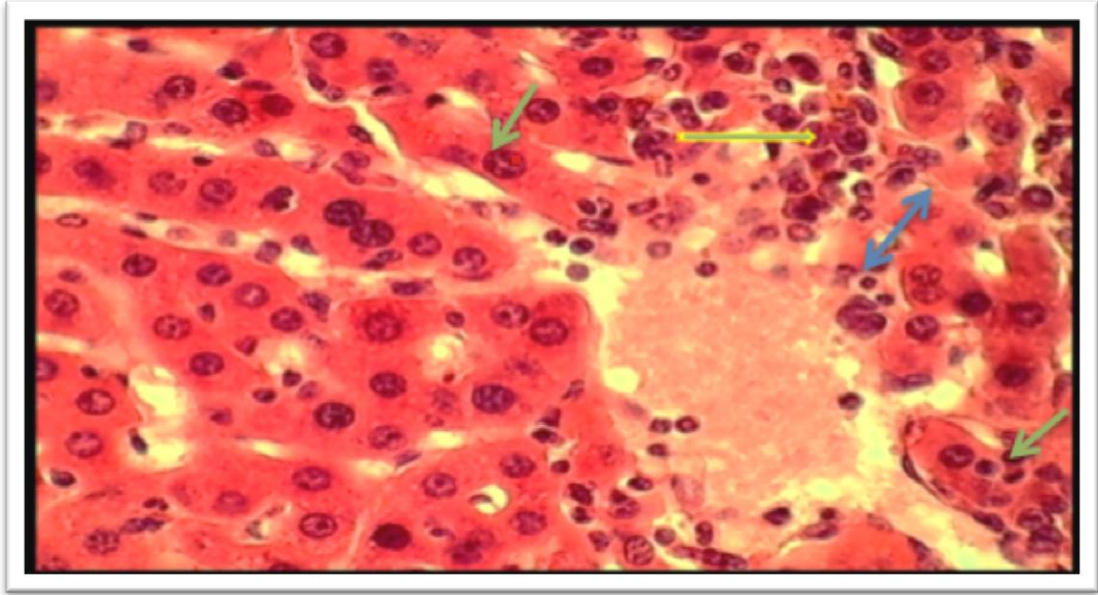
صورة (10) مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطنة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي بعد 15 يوماً من الحقن يظهر فيه توسع في اشباه الجيوب الكبدية (Sinusoid)، ويلاحظ زيادة في اعداد خلايا كوبفر (روؤس السهم) 400X(E&H)



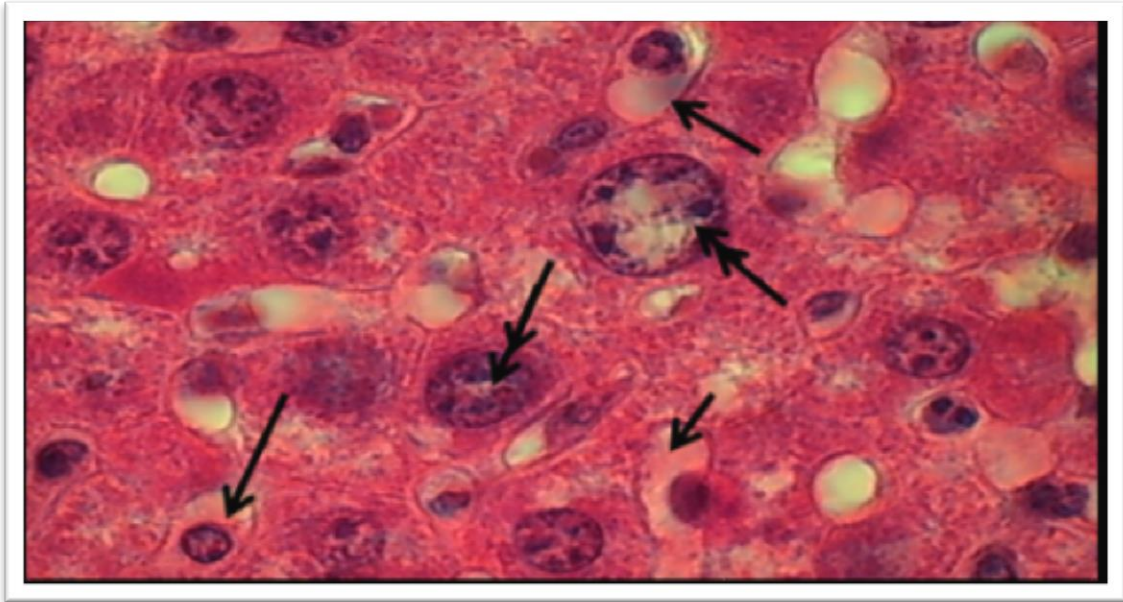
صورة(11) مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن فيه توسع في الوريد المركزي (النجمة) واحتقان وتوسع في الوريد البابي الكبدي مع وجود ارتشاح للخلايا الالتهابية في المساحة البابية ويعتبر توسع في تجويف القناة البابية (السهم) 100x(E&H)



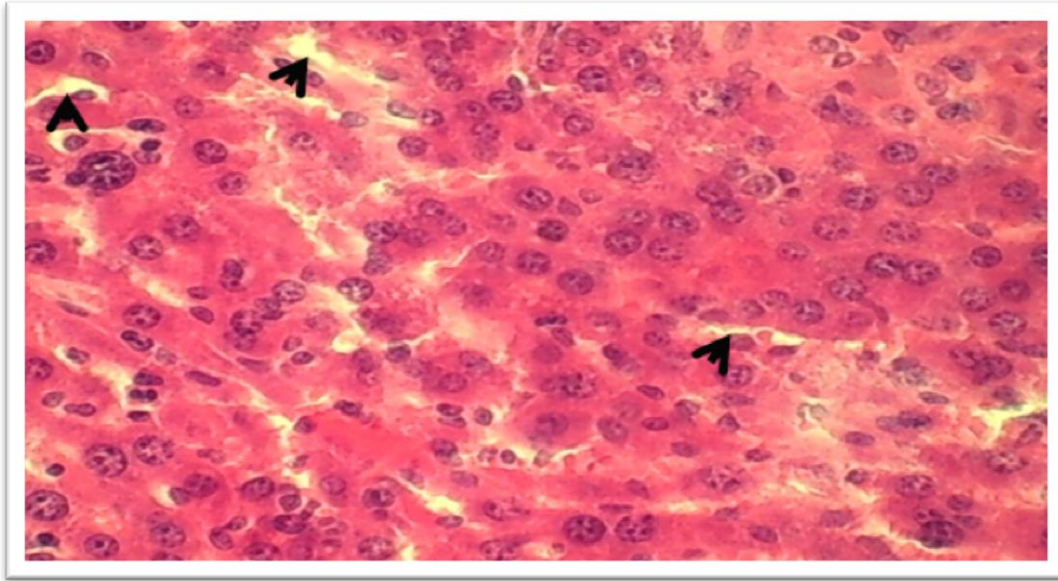
صورة(12) مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً يظهر فيها وجود ارتشاح خلايا التهابية (الانجم) حول الوريد المركزي 400X(E&H)



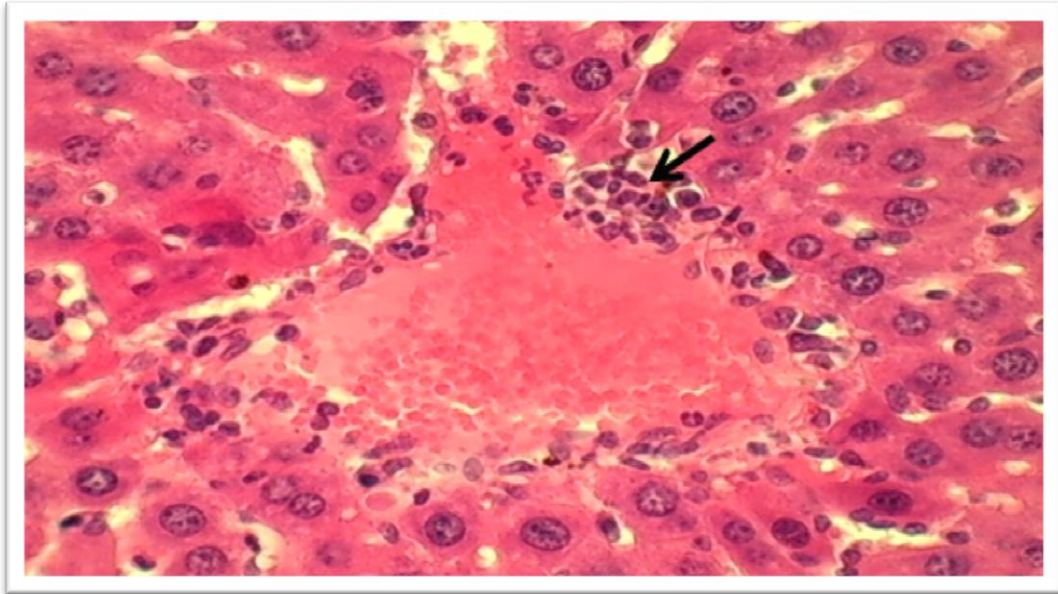
صورة (13) مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه تجمع السوائل وذمة في نسيج الكبد(السهم ذو اتجاهين) وتوسع في اشباه الجيوب الكبدية (السهم الاخضر) وارتشاح خلايا التهابية (السهم الاصفر) (E&H) 400X



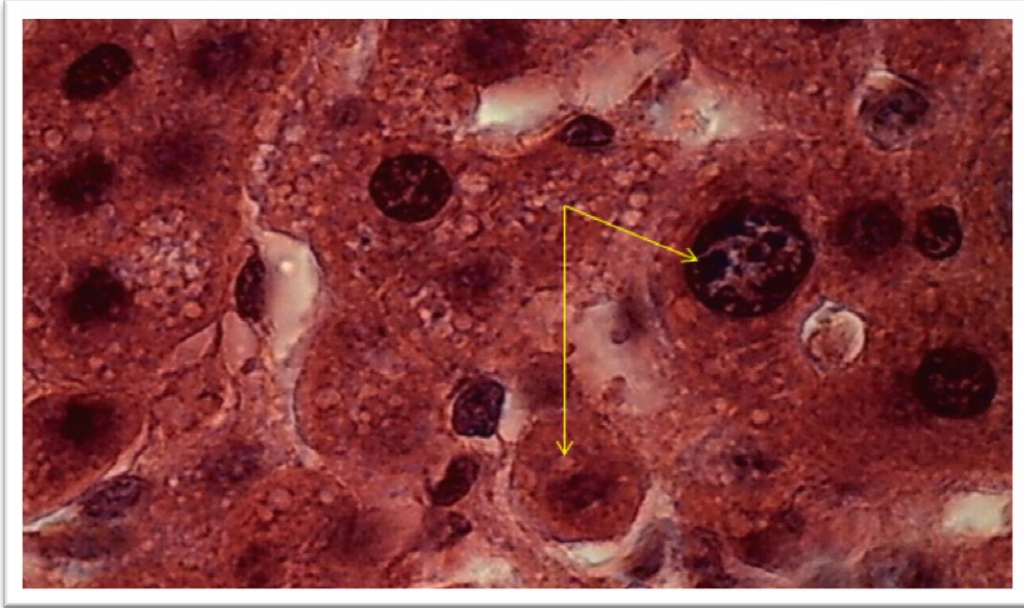
الشكل رقم (14) مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه تنكس فجوي (السهم الاسود) ، تضخم أنوية بعض الخلايا (السهم ذو الرأس المزدوج) (E&H) 1000 x



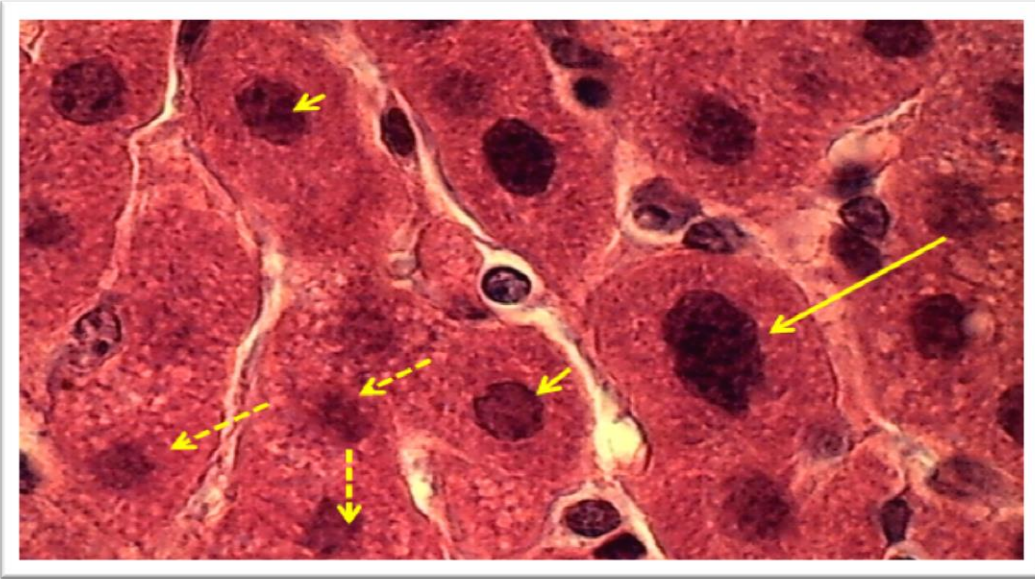
صورة (15) مقطع في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه تقجي طفيف (Wild Vacuolation) في خلايا نسيج الكبد (رأس السهم) (400X(E&H))



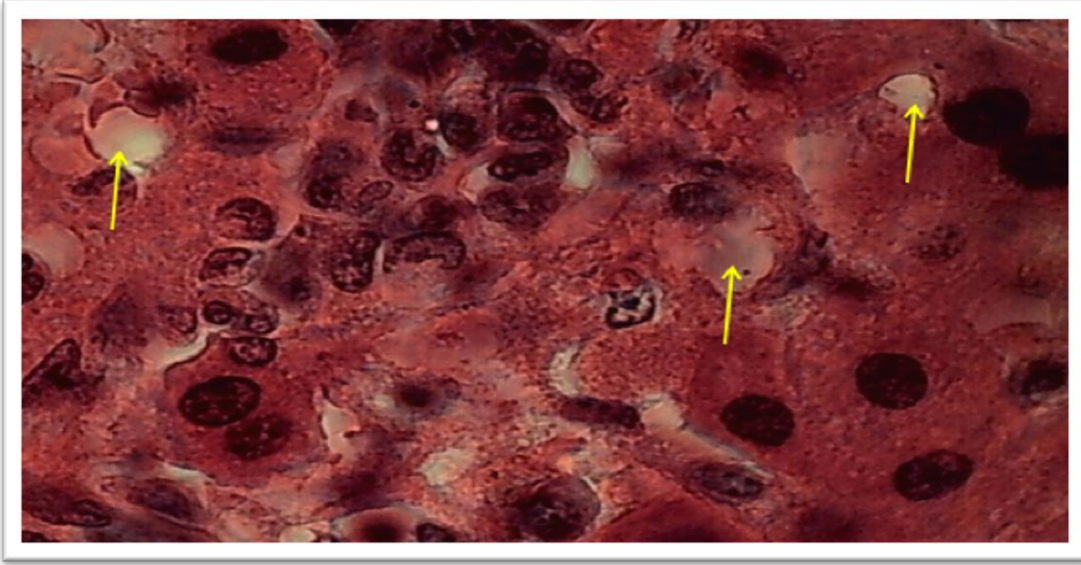
صورة (16) مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه ارتشاح خلايا التهابية (السهم الاسود) (400x(E&H))



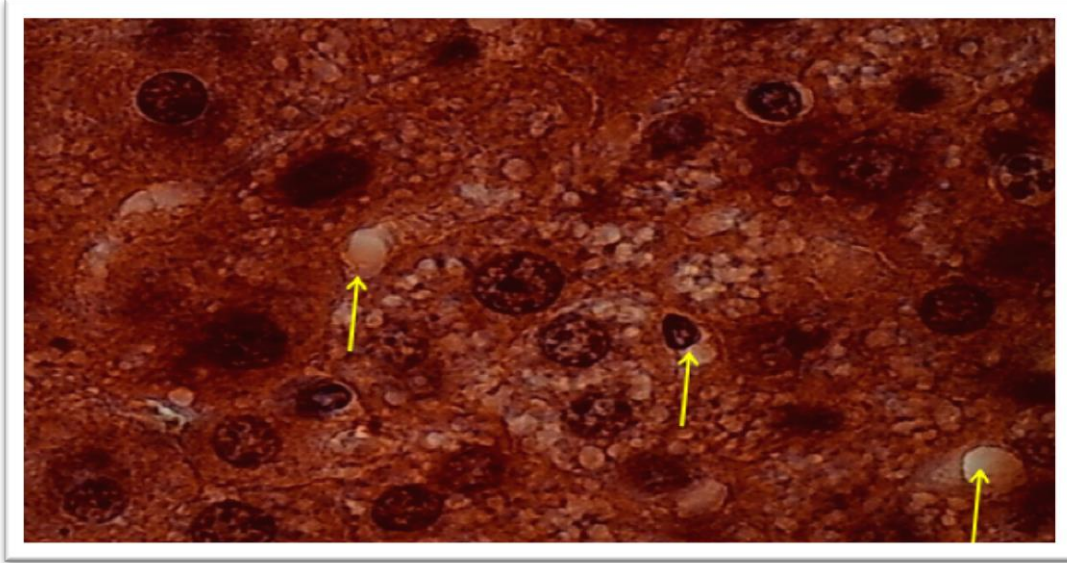
صورة (17) مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن فيه تضخم الخلايا الكبدية (السهم المتصل) (E&H) 1000x



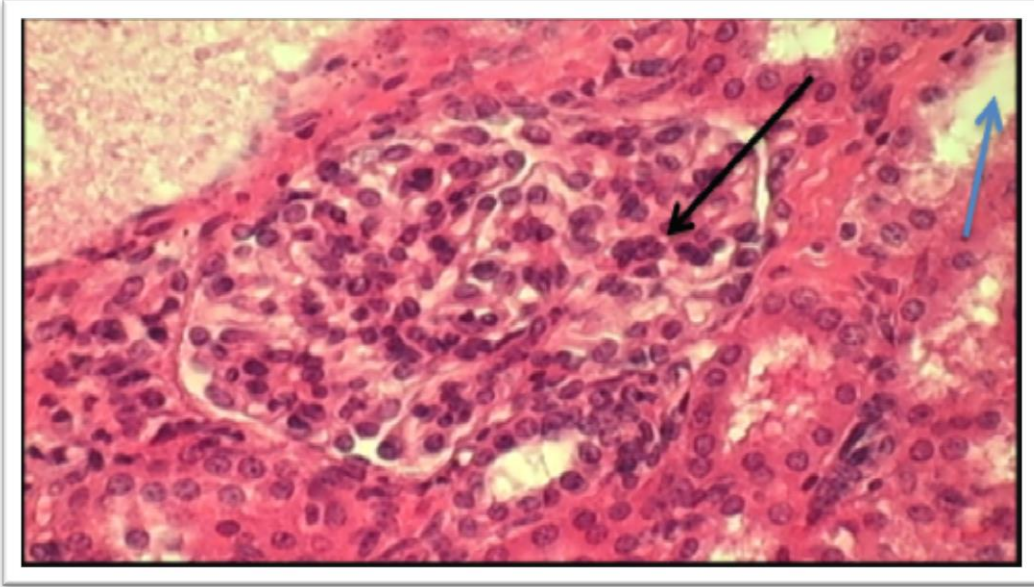
صورة (18) مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه تضخم الخلايا الكبدية وتضخم أنوية البعض منها ويلاحظ ان بعض الأنوية المتضخمة تبدو غير منتظمة أو مفصصة (السهم الاصفر) ، وتحلل المادة الكروماتينية وإختفاء حدود أنوية بعض الخلايا الكبدية (السهم المقطع) (E&H) 1000x



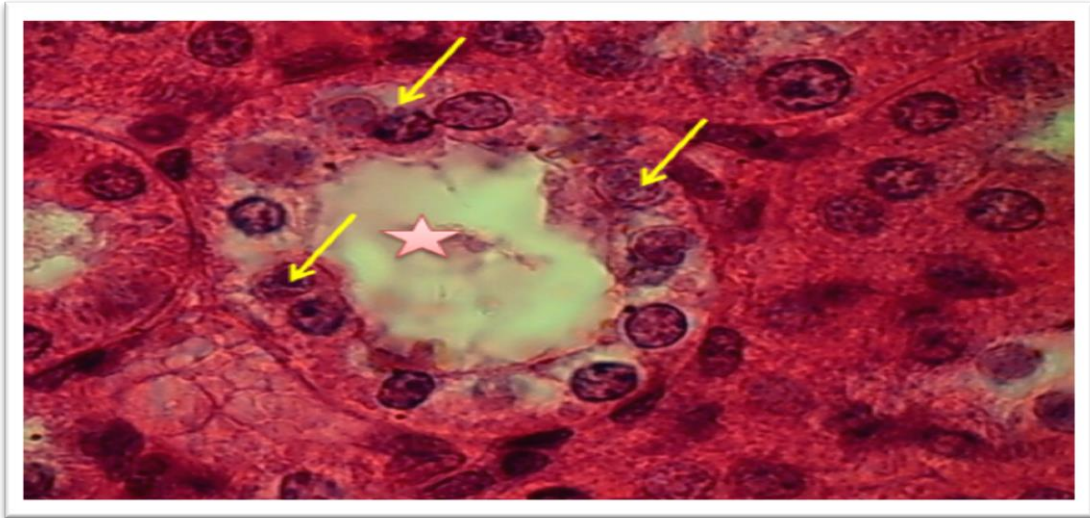
صورة (19) مقطع عرضي في كبد ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه تفجي Vacuolation في الخلايا الكبدية (السهم الاصفر) . 400X(E&H)



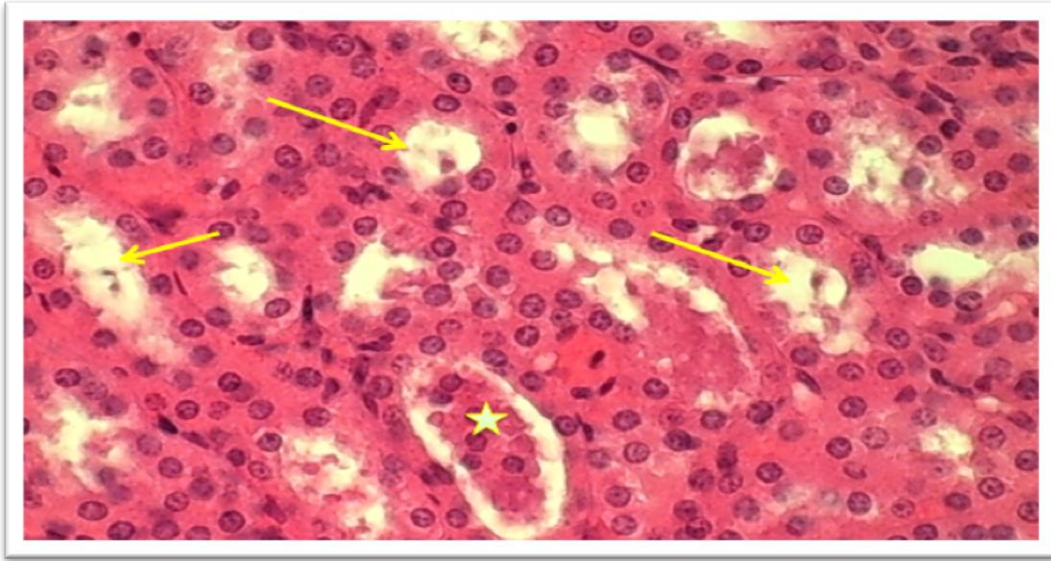
صورة (20) مقطع عرضي في كبد كور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه تنكس فجوي Vacuole degeneration في نسيج الكبد (السهم الاصفر) . 400X(E&H)



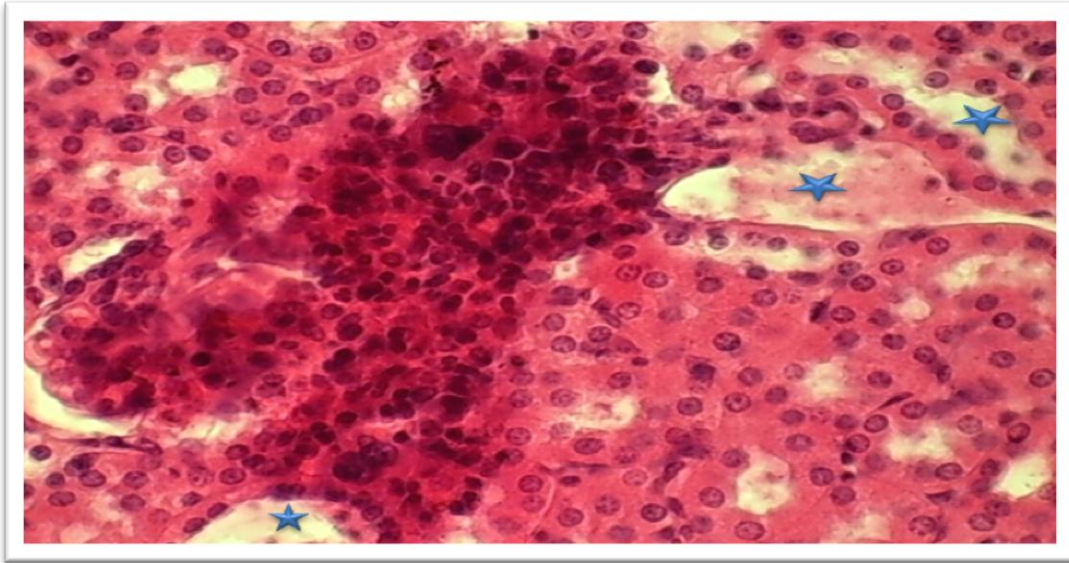
صورة (21) مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران من مجموعة السيطرة، المحقونة بالمحلول الفسلجي لمدة 15 يوماً بعد الحقن وتظهر فيه الكبيبة (السهم الاسود) بشكل طبيعي ، كذلك النبيبات الكلوية (السهم الأزرق). 400X(E&H).



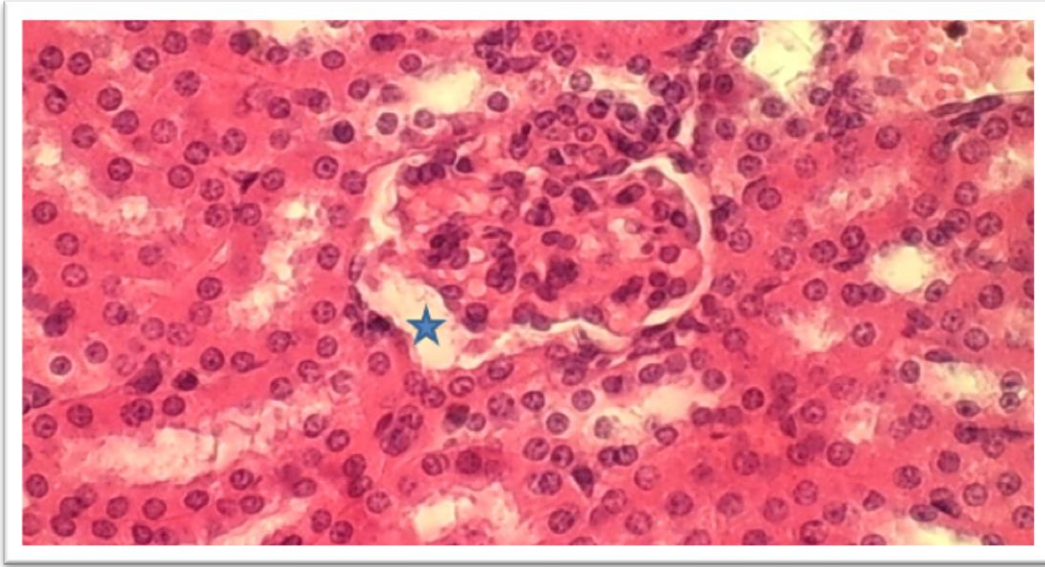
صورة (22) مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يوضح ظهور تنكس خلايا البطانة (السهم الاصفر)، (والنجمة) تشير الى تجويف النبيب الكلوي. 400x(E&H).



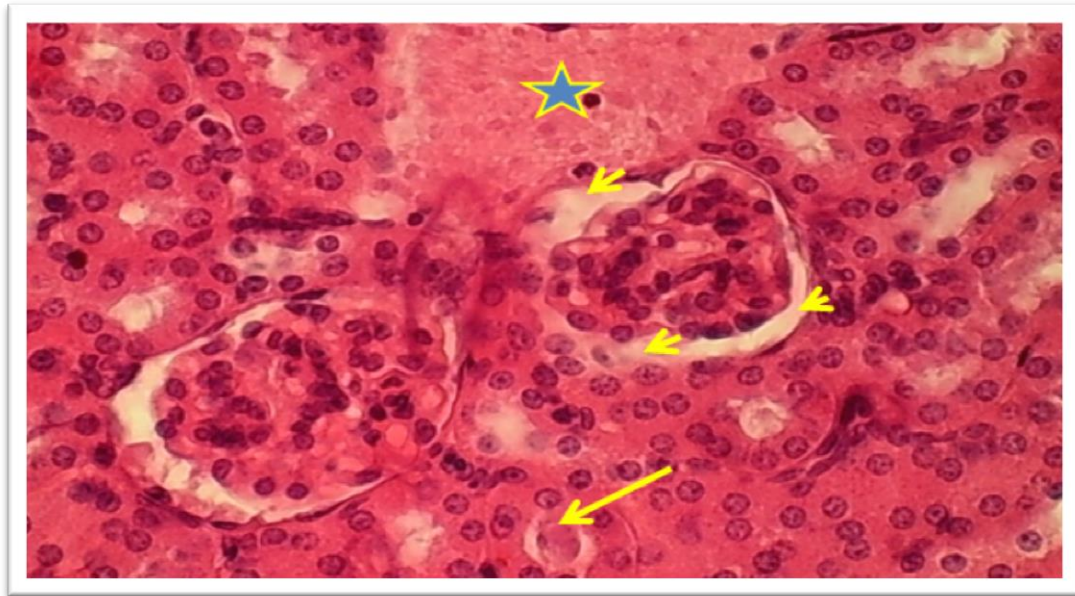
صورة (23) مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه خلايا منسلخة (نجمة) ، وتوسع النبيبات الملتوية (السهم). (E&H)400x



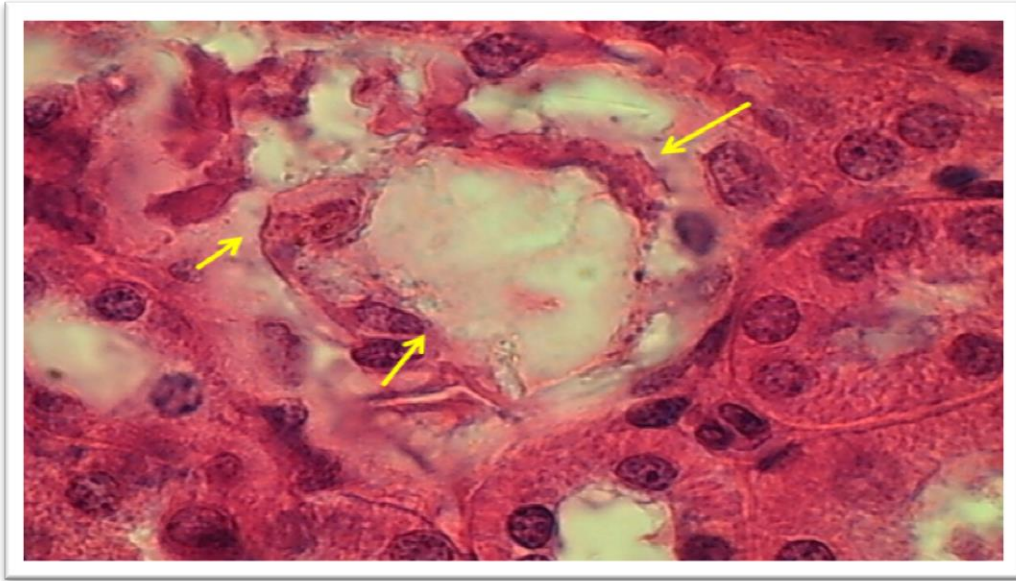
صورة (24) مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه توسع النبيبات الكلوية البعيدة (النجمة). (E&H)400x



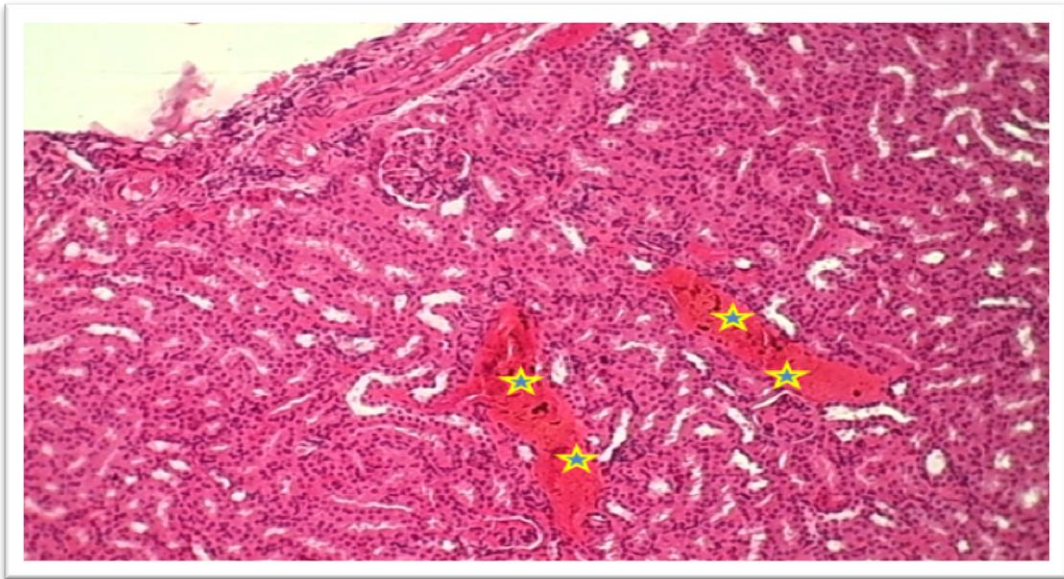
صورة (25) مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يوضح ظهور توسع في محفظة بومان مع عدم انتظام المحفظة (النجمة) . 400x(E&H).



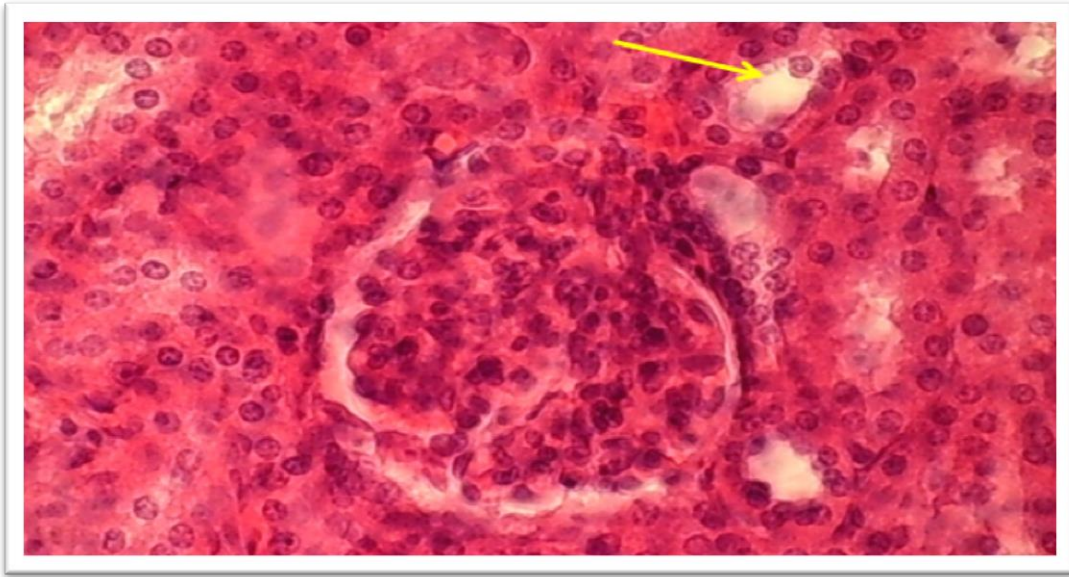
صورة (26) مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يوضح تجمع السوائل وذمة (Odema) (النجمة) ، ووجود خلايا منسلخة (السهم)، وتوسع في محفظة بومان (راس السهم الصغير) . 400X(E&H).



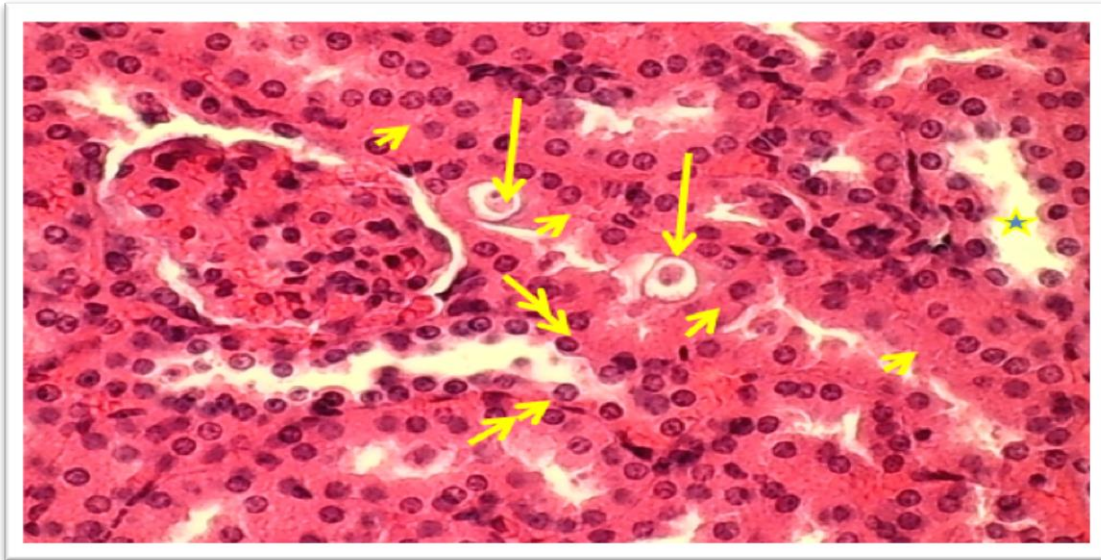
صورة (27) مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه تنخر الخلايا الطلائية في النبيبات الكلوية (السهم). 400X(E&H).



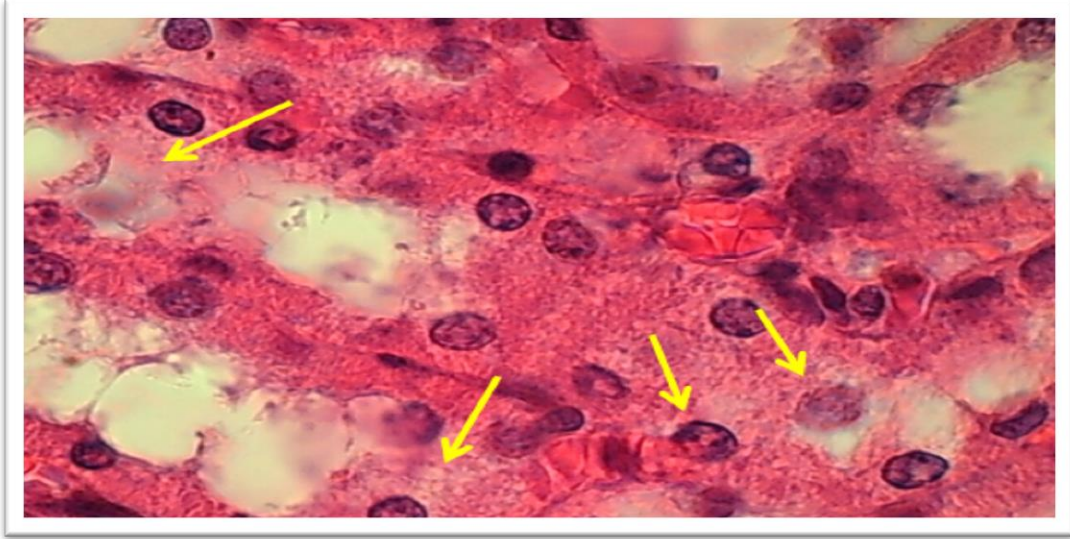
صورة (28) مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يوضح ظهور نزيف (Bleeding) (النجمة). 100X(E&H).



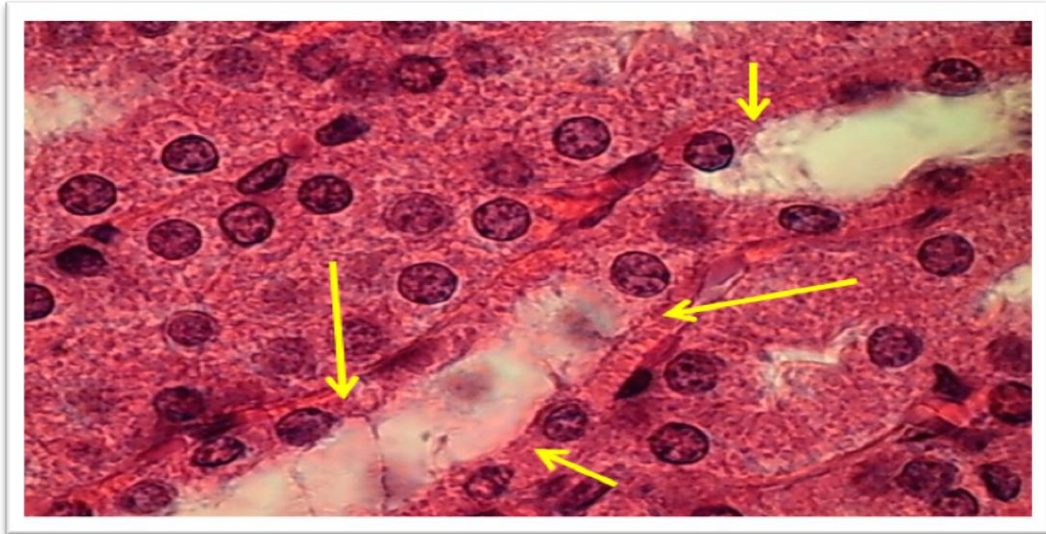
صورة (29) مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يوضح انسلاخ الخلايا وزيادة في الخلايا الميزنكيمية في الكبيبة (السهم). 400x(E&H).



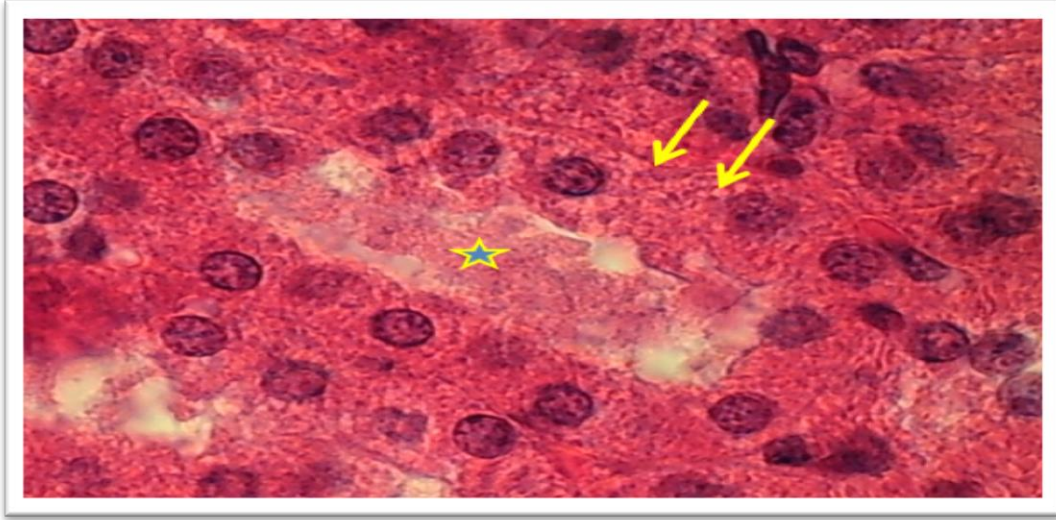
صورة (30) مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر خلايا منسلخة في تجويف نبيبات الكلية (السهم)، ووجود تضخم في الخلايا الكلوية في الانابيب الملتوية في القشرة (راس السهم الصغير)، وحوؤل في بعض الانابيب المبطننة الكلوية (السهم ذو الراس المزدوج)، وتوسع في تجويف الانبوب الكلوي (النجمة). 400x(E&H).



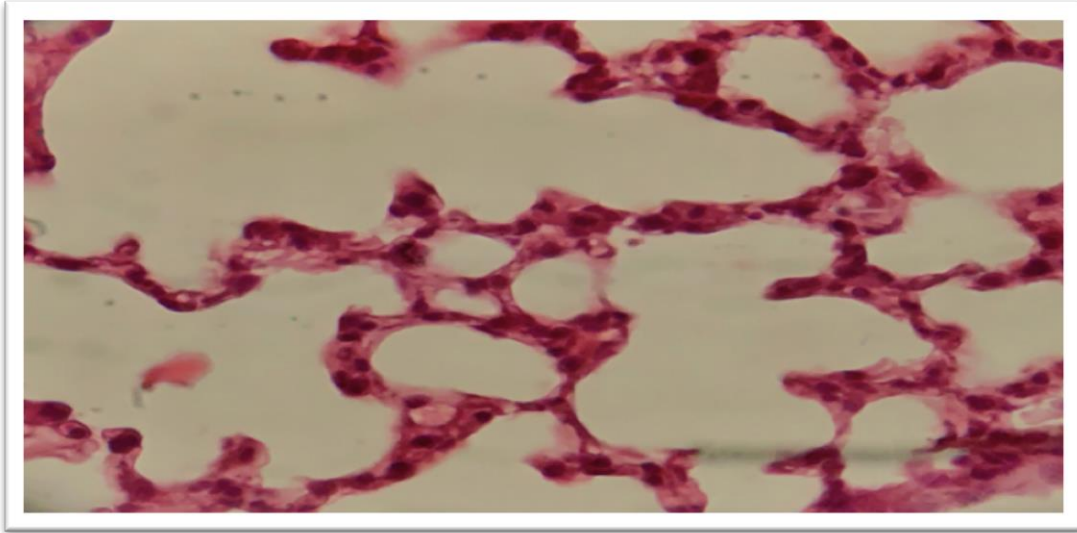
صورة (31) مقطع في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر تنكس في الخلايا البطانية
الطلائية للنبيبات الكلوية (السهم). 400x(E&H).



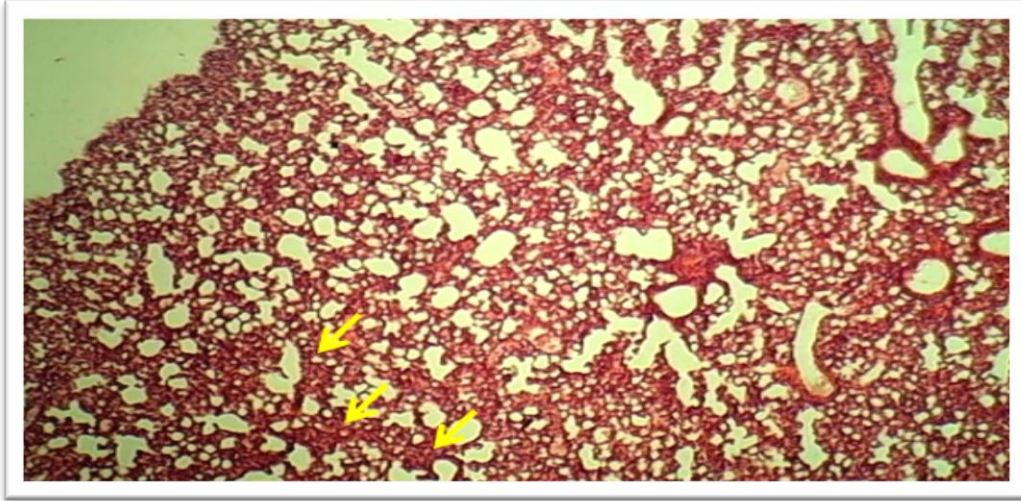
صورة (32) مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل
من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر حؤول وتوسع في تجويف النبيب
الكلوي (الاسهم). 400x(E&H).



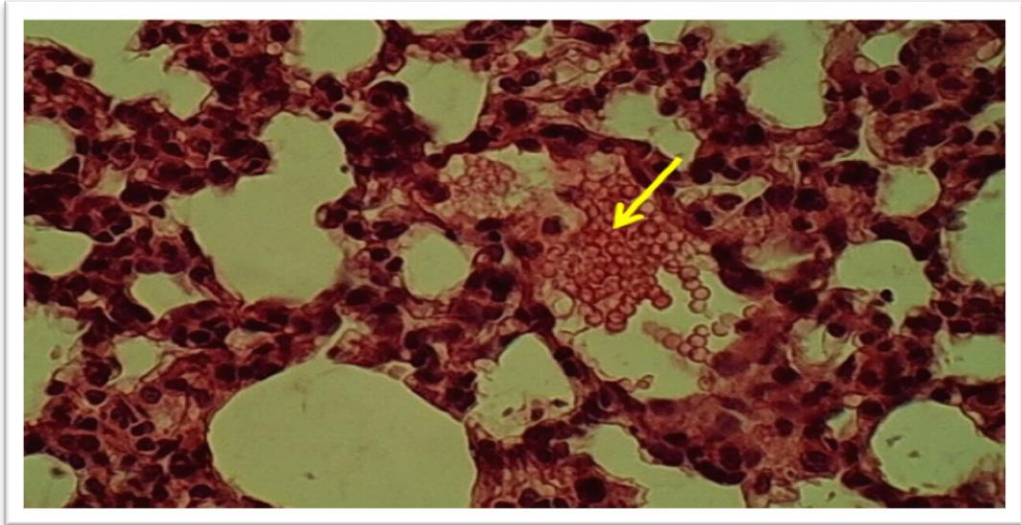
صورة (33) مقطع عرضي في كلى ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن ، يظهر فيه تورم الخلايا (السهم) وتراكم مادة الهيالين في تجويف النيبب (النجمة). 400x(E&H).



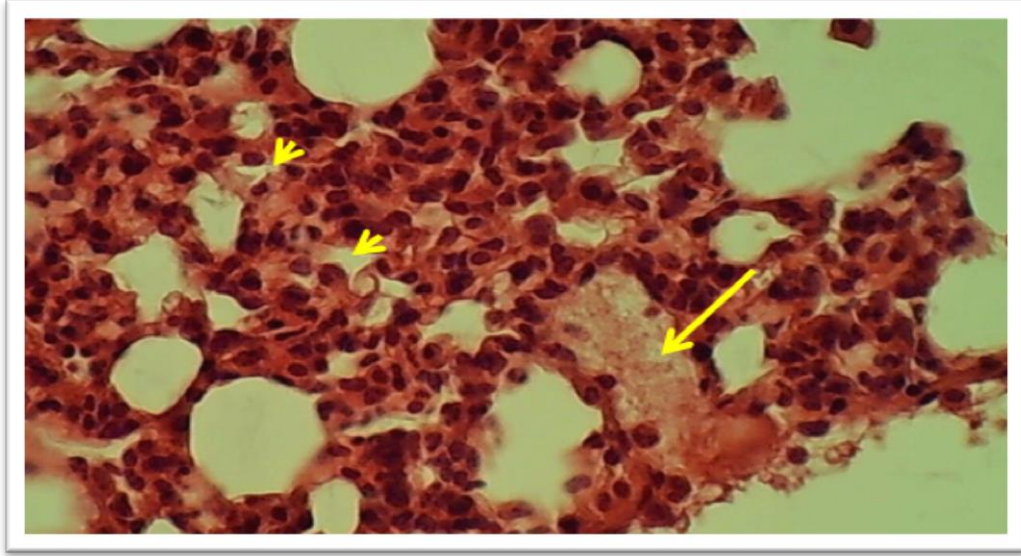
صورة (34) مقطع عرضي في نسيج الرئة من مجموعة السيطرة ، المعاملة بالمحلول الفسلجي من مجموعة السيطرة لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه النسيج طبيعي. 400x(E&H).



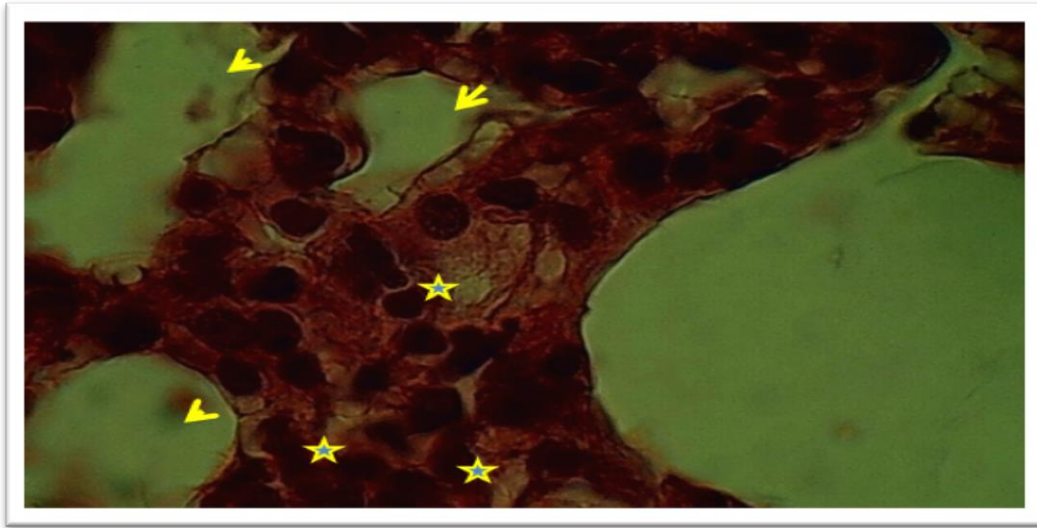
صورة (35) مقطع عرضي في رئة ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر سماكة وانكماش في تجويف الحويصلات الهوائية (الاسهم). 100x(E&H).



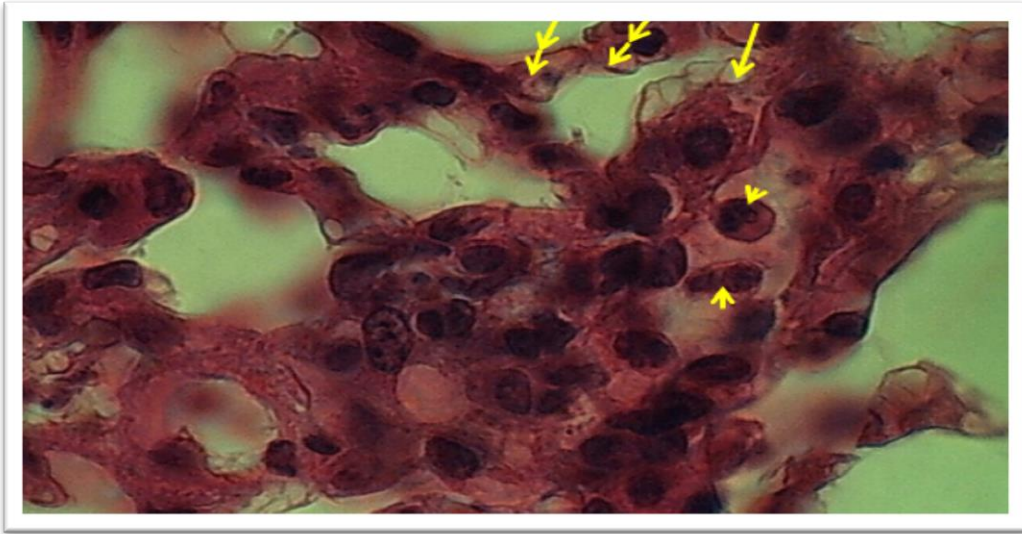
صورة (36) مقطع عرضي في نسيج رئة ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر نزف داخل الفسحة الهوائية للحويصلة الرئوية (الاسهم). 400x(E&H).



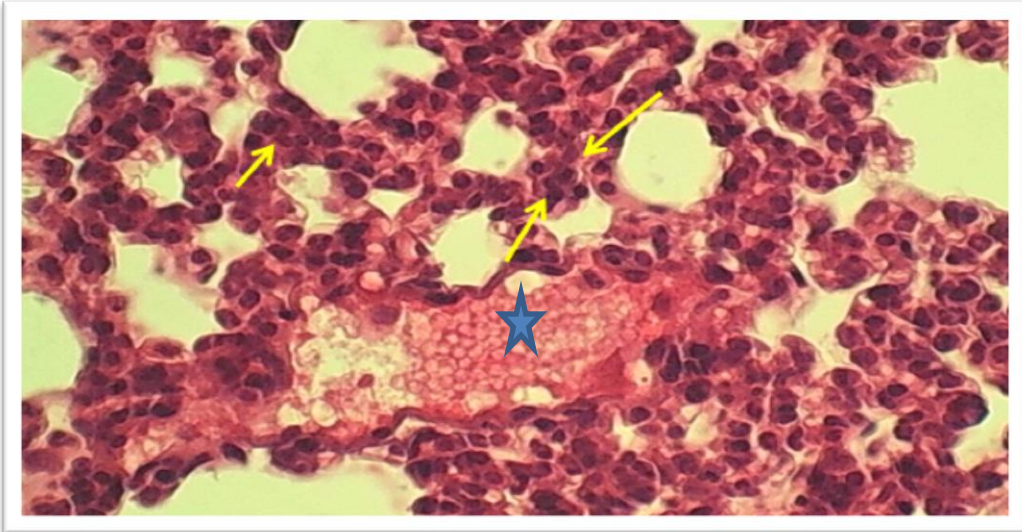
صورة (37) مقطع عرضي في نسيج الرئة المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن ، يظهر فيه تجمع السوائل وذمة (السهم الاصفر) وانكماش في الحويصلات الهوائية (راس السهم الصغير). 400x(E&H).



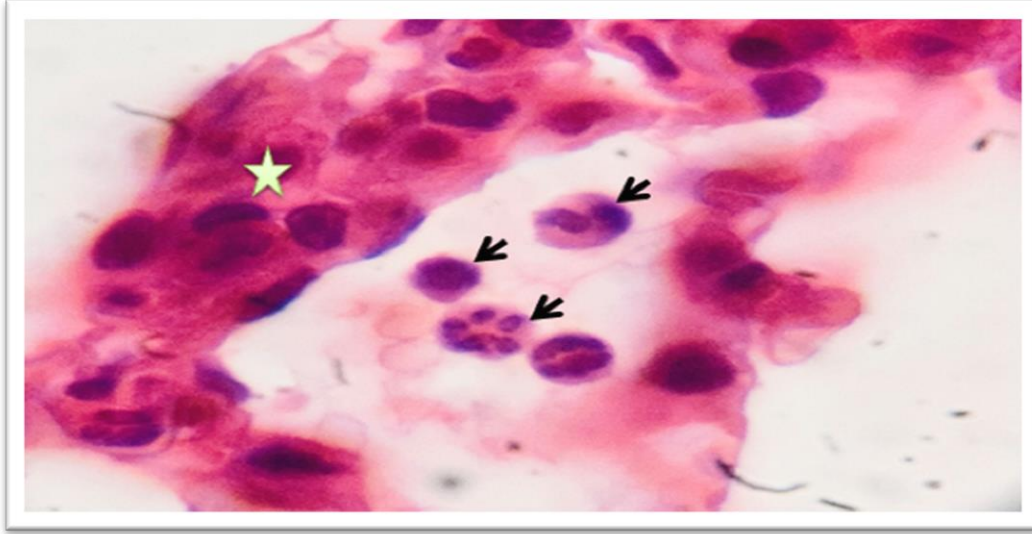
صورة (38) مقطع عرضي في نسيج رئة كور الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه سماكة في جدران الحويصلات الهوائية (النجمة) وانكماش في الحويصلات الهوائية (راس السهم الصغير) 400x(E&H).



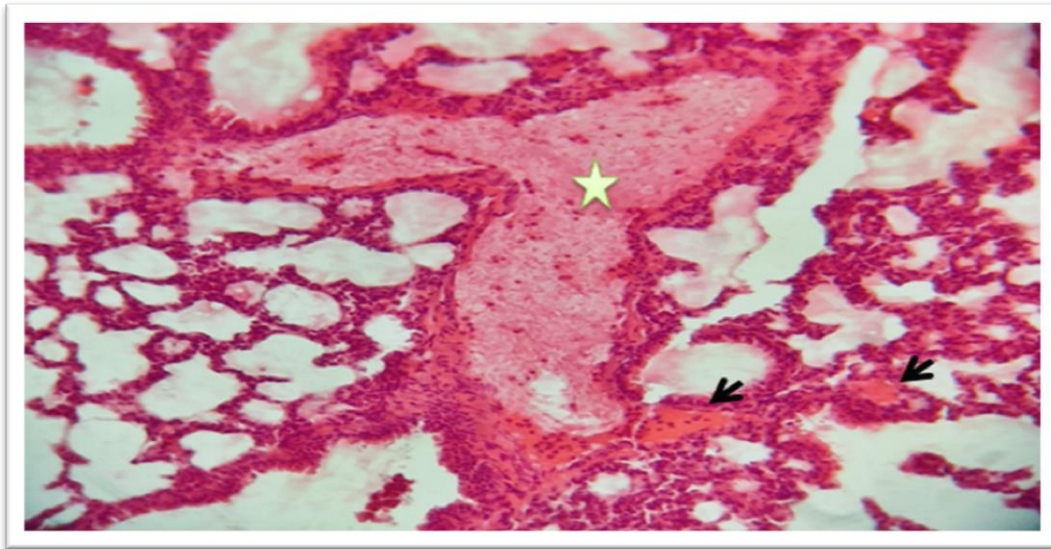
صورة (39) مقطع عرضي في نسيج الرئة المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً من الحقن يظهر فيه تنكس (السهم الاصفر ، والسهم ذو الراس المزدوج) ، والتهاب خلايا داخل تجويف الحويصلات الهوائية (رأس السهم الصغير) 400x(E&H)



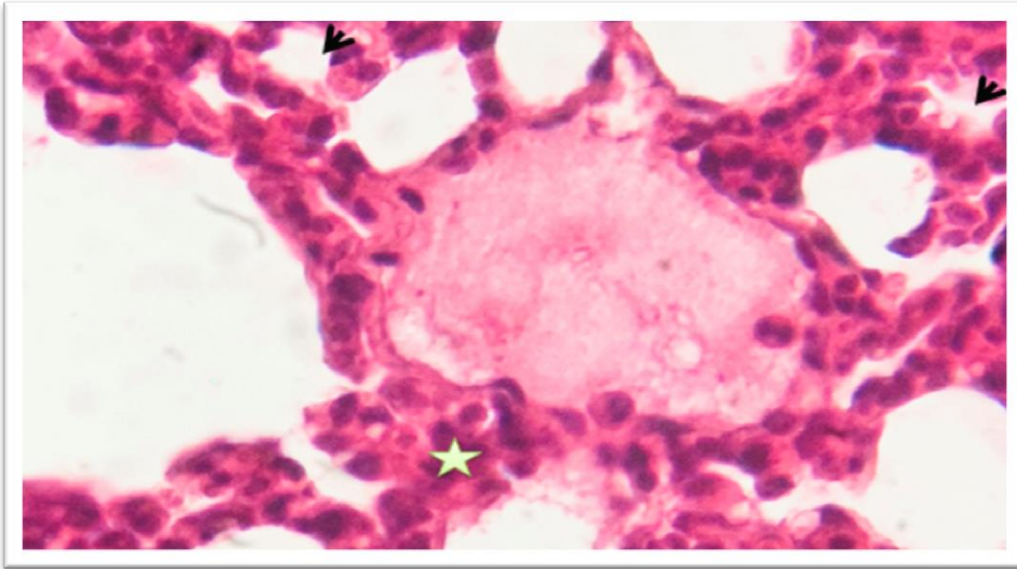
الشكل رقم (40) مقطع عرضي في رئة ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن ، يظهر وجود نزيف (النجمة) وسماكة جدران الحويصلات الهوائية وانكماش في تجويف الحويصلات الهوائية (الاسهم). 400x(E&H).



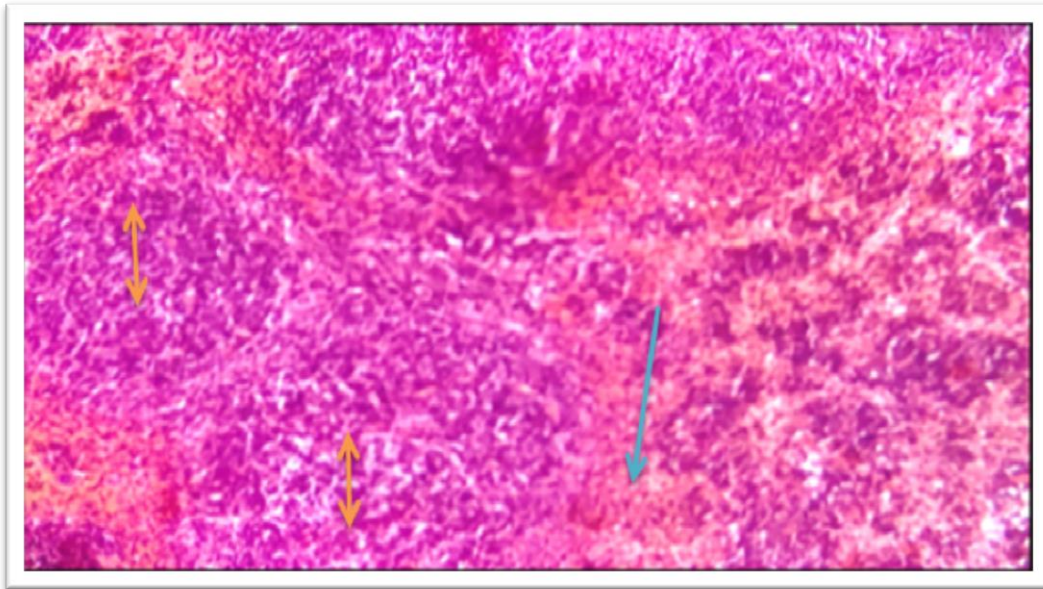
صورة (41) مقطع عرضي في رئة ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن ، يظهر خلايا دموية بيضاء في تجويف الحويصلة الهوائية (الاسهم) وسماكة جدران الحويصلات الهوائية (النجمة)(E&H)1000x



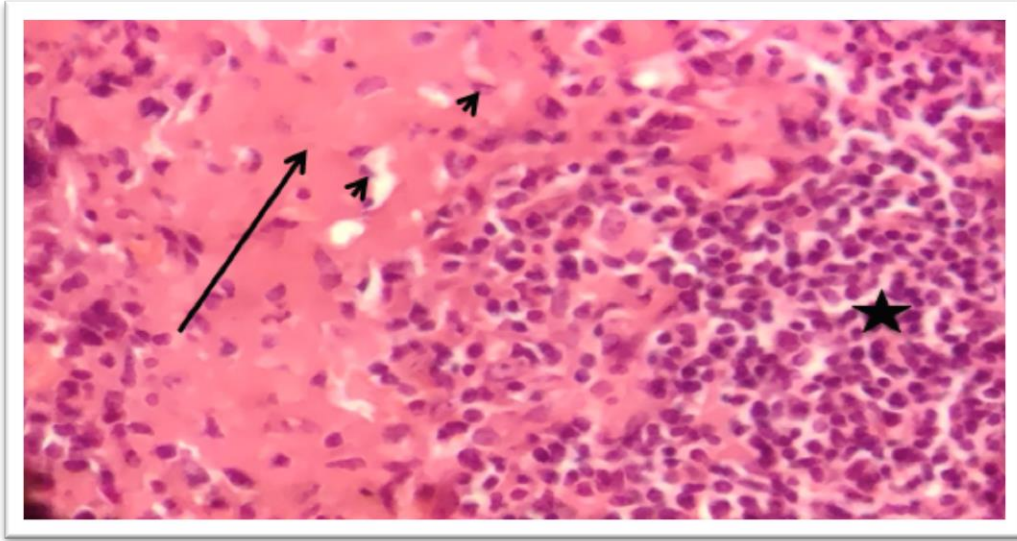
صورة (42) مقطع عرضي في رئة ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن ، يظهر احتقان في الاوعية الدموية (الاسهم) مع وجود وذمة في نسيج الرئة (النجمة) . (E&H)400x



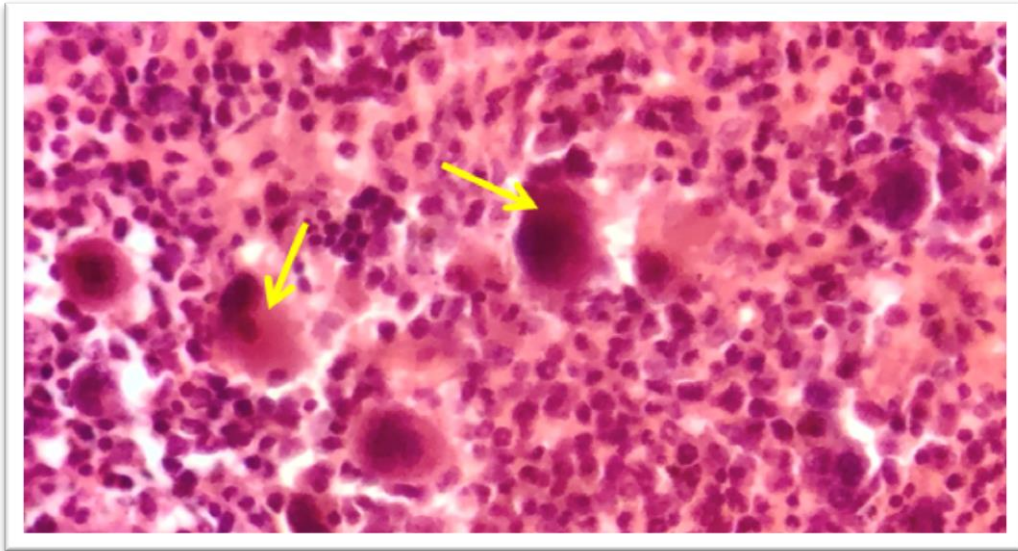
صورة (43) مقطع عرضي في رئة ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن ، يظهر تجمع السوائل في نسيج الرئة (وذمة) (نجمة) مع انكماش في تجويف الحويصلة الهوائية(راس السهم) 400x(E&H).



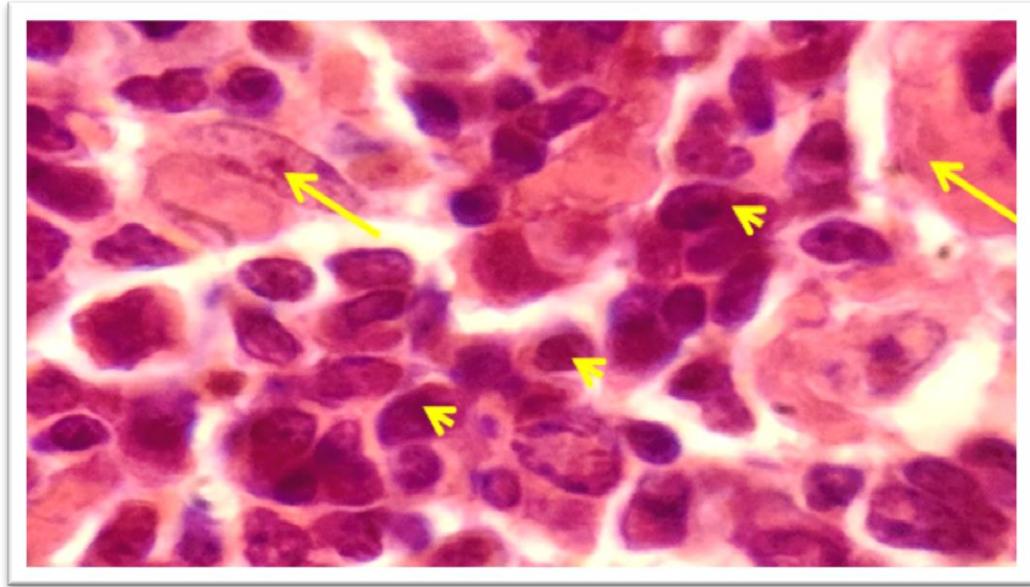
صورة (44) مقطع عرضي في نسيج طحال ذكور الفئران من مجموعة السيطرة المعاملة بالمحلول الفسلجي لمدة 15 يوماً بعد الحقن ، يظهر فيه النسيج طبيعي. اللب الابيض (السهم ذو راسين)، واللب الاحمر(السهم الازرق). 100x(E&H).



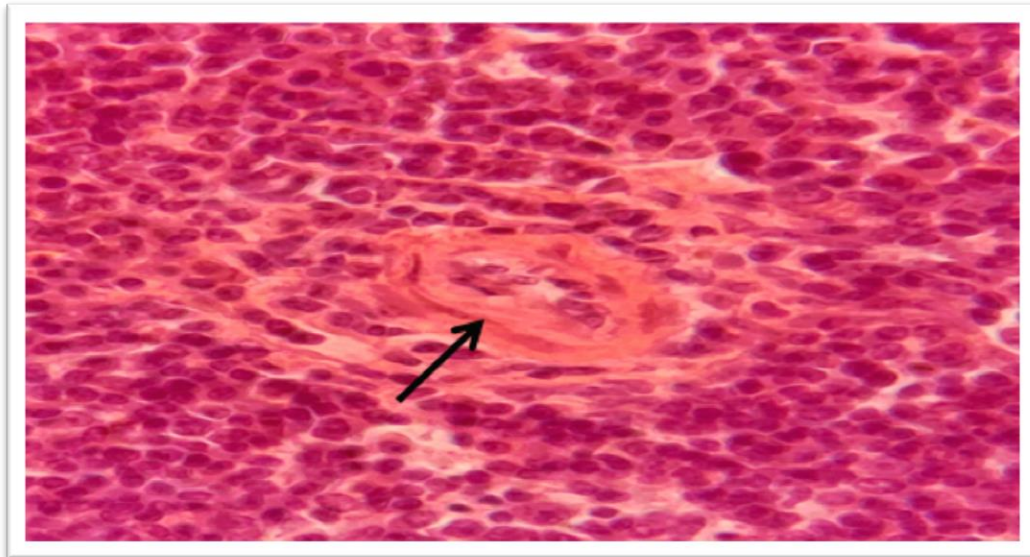
صورة (45) مقطع عرضي في نسيج طحال ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطنة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن فيه تجمع مادة الفايبرين (السهم) وتشير النجمة الى تجمع الخلايا اللمفاوية. (راس السهم) تكون فجوات
400x(E&H)



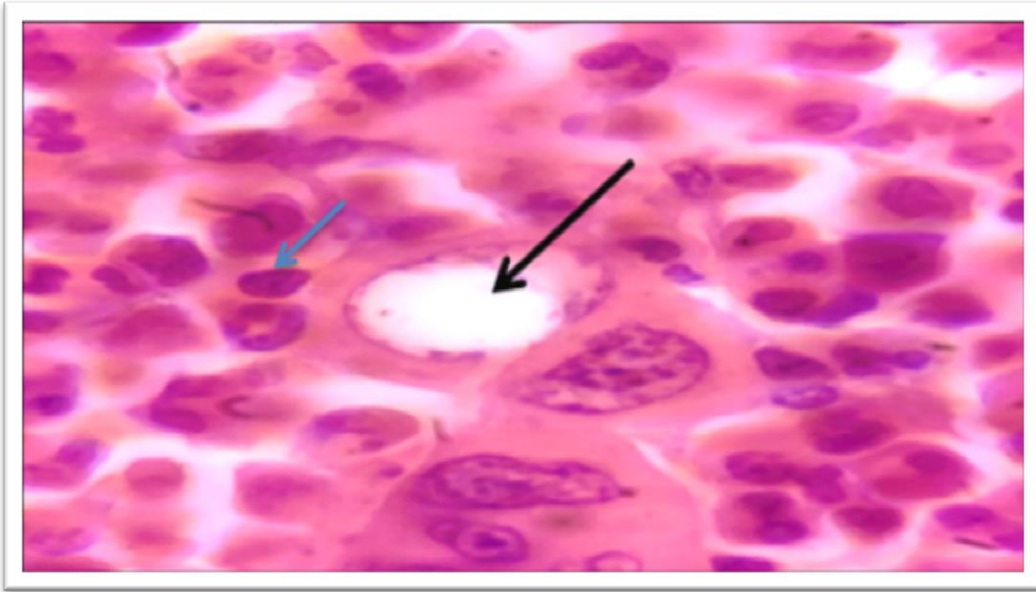
صورة (46) مقطع عرضي في نسيج طحال ذكور الفئران المعاملة بالجرعة الواطنة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن فيه الخلية متعددة الانوية Megakaryocytes (الاسهم).
400X(E&H).



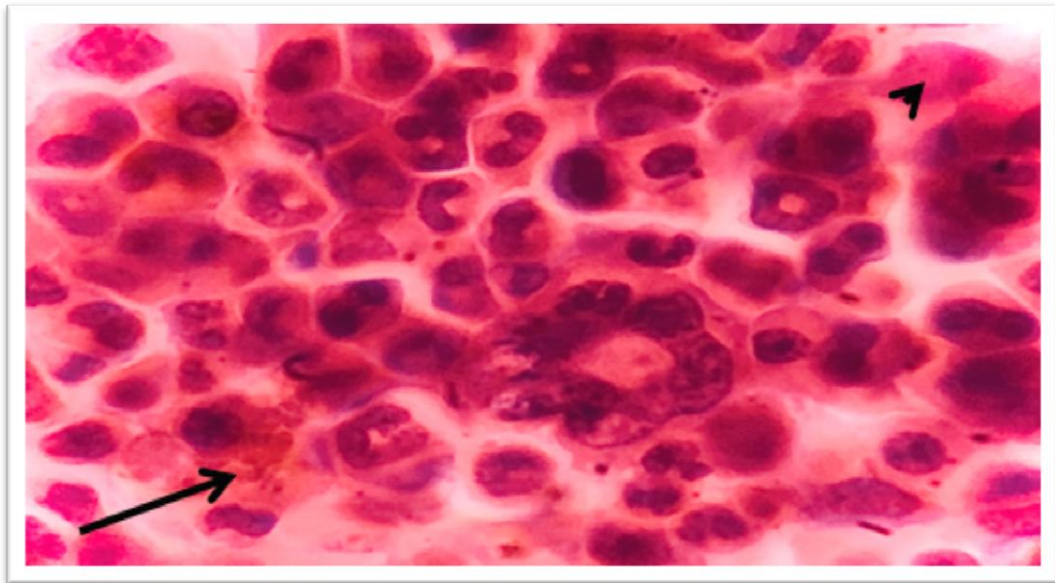
صورة (47) مقطع عرضي في نسيج طحال الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه ترسب طفيف Mild لمادة الهيموسيدرين (السهام الاصفر) ، ووجود الخلايا البلعمية Macrophages (روؤس السهم) . 400X(E&H).



صورة (48) مقطع عرضي في نسيج طحال الفئران المعاملة بالجرعة العالية من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن ، يظهر فيه وجود تليف Fibrosis حول الوريد المركزي (السهام الاسود) . 100x(E&H).



صورة (49) مقطع عرضي في طحال ذكور الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن يظهر فيه فجوات Vacuole (السهم الاسود) ، و(السهم الازرق) يشير الى الخلايا للمفاوية. 1000x(E&H).



صورة (50) مقطع عرضي في نسيج طحال الفئران المعاملة بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي لمدة 15 يوماً بعد الحقن ، يظهر فيه ترسب صبغة الهيموسيدرين (السهم الاسود) ايضاً وجود خلايا بلعمية محملة بمادة الهيموسيدرين (راس السهم) 1000x(E&H).

الفصل الرابع
السر القوي
زمانه من سنة ٢٠١٥ م

المناقشة
زمانه من سنة ٢٠١٥ م

Discussion

4- المناقشة Discussion

4-1 تأثير اوكسيد السيريوم في الوزن الكلي لذكور الفئران المختبرية

Effect Cerium Oxide on the total weight of male laboratory mice

يعد تحديد متوسط وزن الجسم مؤشرا مهما لتقييم الاثار السامة لمادة ما على الجسم (Nemati *et al.* , 2020).

اظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود انخفاض معنوي في معدل وزن الجسم في ذكور الفئران المختبرية خلال فترتي (15,30) يوما بعد الحقن، وفي كلا المجموعتين المحقونة بالتركيز الواطي والعالي (500، 750) مايكروغرام/مل، مقارنة مع مجموعة السيطرة.

ربما يعزى الانخفاض في وزن جسم الفئران الى التأثيرات الضارة المرتبطة بأوكسيد السيريوم والذي يعود الى الحركية السمية و اضطرابات التمثيل الغذائي للمواد الكيميائية والتي جاءت متفقة مع نتائج الباحث (Kong *et al.* (2014). حيث اظهرت نتائجه انخفاضا تدريجيا في اوزان الجسم .

ان تعرض الفئران لمستويات متزايدة من الجسيمات النانوية NPs مما تسبب في تراكمها في اهداف مختلفة وادى الى تغيير وظيفي وبالتالي تؤثر على معدل الايض في الجسم. (Noori M and Hiba A,2018).

ان تراكم اوكسيد السيريوم النانوي CeO_2 NPs بسبب التعرض قد يؤدي الى تأثيرات سمية تؤثر على اجهزة الجسم المختلفة مما يسبب خسارة في الوزن وقلة وتناول العلف (Kumari *et al.* ,2014) وان التغييرات النسجية في الدراسة الحالية تؤكد تضرر الكلية والكبد ذي يكون ذا تأثير كبير على الوزن العام للجسم من خلال التأثير على وظائف هذه الاعضاء والاخلال بالحالة الصحية للحيوان .

4-2 تأثير اوكسيد السيريوم في معايير الدم لذكور الفئران المختبرية البيضاء

The effect of Cerium Oxide on hematological Parameters of male laboratory mice .

اظهرت نتائج الدراسة الحالية بعد 15 يوماً من الحقن تأثيرات مختلفة على مؤشرات خلايا الدم الحمراء والبيضاء حيث ظهر وجود انخفاض معنوي في معدل كريات الدم RBCs وكذلك وجود انخفاض معنوي في معدل حجم الكرية MCV بالجرعة العالية 750 مايكروغرام

مل ومعدل خضاب الدم Hb ومعدل حجم الدم المضغوط PCV بالجرعتين (500، 750) مايكروغرام/مل بينما لم يظهر أي فارق معنوي في معدل خضاب الكرية (MCH) ومتوسط تركيز خضاب الدم في كريات الدم الحمراء (MCHC) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة

كما اظهرت الدراسة الحالية انخفاض معنوي في العدد الكلي لخلايا الدم البيض WBCs في الجرعة الواحدة 500 مايكروغرام/مل ووجود انخفاض في النسبة المئوية للخلايا اللمفية Lymphocytes بالجرعة العالية 750 مايكروغرام/مل وكذلك وجود ارتفاع في النسبة المئوية للخلايا العدلة Netrophils بالجرعة العالية 750 مايكروغرام/مل .

ادى انخفاض كريات الدم الحمراء الى حدوث فقر دم 'قد يكون فقر الدم الطبيعي هذا ناتجا عن انخفاض العمر الافتراضي للRBCs أو تثبيط نشاط الخلايا الجذعية لنخاع العظم مما يشير الى وجود انحلال الدم ربما كانت الالية السامة الرئيسية لأوكسيد السيريوم النانوي عن طريق زيادة الاجهاد التأكسدي (AL-Kalidi et al.,2015). تشير قلة الكريات البيضاء الى وجود اجهاد وقلة اللمفاويات بسبب التأثير السلبي على نخاع العظام والانسجة اللمفاوية (AL-Kalidi et al.,2015)

ويعتقد (Masaad et al. (2014). ان كل من نخاع العظم وكريات الدم الحمراء قد يخضعان لضغط مؤكسد عابر وان التركيز العالي من اوكسيد السيريوم NPs ادى الى تقليل عدد خلايا الدم .قد تؤدي هذه التأثيرات الى قلة الكريات الحمر ونقص الصباغ اما عن طريق تقليل نشاط نخاع العظام وبالتالي تقليل معدل انتاج كرات الدم الحمراء، أو ضعف أغشية كرات الدم الحمراء يجعلها اكثر هشاشة وزيادة معدل الانحلال . (Tredger and Sherwood.1997).

أن الجذور الحرة التي تنتجها NPs يمكن ان تكون السبب الرئيسي لتدمير خلايا الدم الحمراء عن طريق بيروكسيد الدهون (Machiedo et al., 1989). ان الجسيمات النانوية لها تأثيرات سمية عالية على الانظمة البيولوجية والفسولوجية (Naghdari et al., 2012) (Susan et al. (2009) اظهرت ان توزيع الجسيمات النانوية في الانسجة وتغير تأثيرها فيما يتعلق بقطر الجسيمات النانوية ومع تغير قطر الجسيمات النانوية سيكون توزيعها في الانسجة وتأثيرها مختلف ، فاذا كانت الاقطار اصغر يزداد تأثير NPs على الاليات الجزيئية (Hussain et al.,2009;Portney and Ozkan,2006).

يمكن ان تنتقل NPs (الجسيمات النانوية) في جميع انحاء الجسم ويتم امتصاصها بواسطة انسجة الاعضاء مما يؤدي الى زيادة الاجهاد التأكسدي ونتاج السيتوكين الالتهابي أو موت الخلايا على عكس الجزيئات الكبيرة التي يمكن ان تلتقط بالميتو كوندريا الخلوية (NPs) وقد يعود ذلك الى فاعلية NPs للحث على اضرار هيكلية جسيمة للميتوكوندريا، وحتى موت الخلايا (Shinde et al ,2012; Eidi et al,2010).

وكلما كانت الجسيمات النانوية اقل من 100 نانومتر تكون اكثر تأثير وكلما كانت الجسيمات اصغر كلما كانت لاصقة اكثر ، و على الرغم من ان الجسيمات الاكبر يمكن ان تدخل الخلية عن طريق البلعمة فقط وبالتالي لا يمكن تناول هذه الجسيمات الا بواسطة الخلايا الوحيدة وهي مجموعة محدودة من الخلايا في الجسم (يتم تناولها في الكبد والطحال) لذلك فهي تمتلك مخاطر سمية اقل في حين يتم استيعاب الجسيمات الاقل من 100 نانومتر بواسطة خلايا معينة عن طريق الالتهام الخلوي (Keak et al.,2013)

وكان السبب في تغلغل الجسيمات النانوية في الخلايا قد يعزى الى ضعف بنية غشاء الخلية (Zauner et al., 2005) من الموثق جيدا ان التأثير السام للجسيمات النانوية يعتمد بشكل كبير على الاعضاء وبشكل اكثر تحديداً نوع الخلية التي تمت مواجهتها ويرجع ذلك الى الاختلاف في فسيولوجيا الخلية على (سبيل المثال الظهارية او اللمفاوية) وحالة الانتشار (خلايا الورم او الراحة) وخصائص الغشاء وخصائص البلعمة بين انواع الخلايا المختلفة (Díazl et al., 2008).

نظرا لقدرة الجسيمات النانوية على الانتقال الى كل من الدورة الدموية والجهاز اللمفاوي وفي النهاية الى انسجة واعضاء الجسم الاخرى (Buzea et al. ,2007). كان ذلك سببا في ان التركيزات العالية من الجسيمات النانوية تمكنها ان تدخل في الجهاز اللمفاوي مما يؤدي الى تضخم والتهاب في الغدد اللمفاوية مما يساعد على زيادة عدد كرات الدم البيضاء ومع ذلك بعد فترة معينة انخفض نشاط هذه الغدد و لوحظ ضمور العقدة اللمفاوية Hamrahi-michak et al (2012) هذه النتيجة مدعومة ايضا من قبل (Choi et a.l.,2008) . يمكن لبعض الجسيمات النانوية اعتمادا على تكوينها وحجمها ان تحدث ضررا لا رجعة فيه للخلايا عن طريق الاجهاد التأكسدي او اصابة العضيات.(Buzea et al. ,2007) فيما يتعلق بهذا القلق (Do Carmo et al ,2013) ذكرت ان هذه الأثار تؤدي الى حالة التهابية مزمنة مرتبطة بارتفاع عدد خلايا الدم البيضاء. علاوة على ذلك فان العدلات من خلال تنشيط NADPH

اوكسيديز تزيد من البلعمة وتشكيل مركبات الاكسجين التفاعلية بالإضافة الى تحفيزها وانتقالها الى مواقع الالتهاب .

قد يشير كل من فقر الدم الوظيفي (ارتفاع في مشتقات الهيموغلوبين غير الوظيفية) وفقر الدم الفسيولوجي الى ضعف (قلة الكريات الحمر، نقص الكريات البيض ناقصة الصباغ) في امداد الانسجة بالأكسجين (نقص الاكسجة في الانسجة) في الفترات الفاصلة بين الاسبوع الاول والثالث من الحمل (Johnson *et al.*, 2005) ان التركيز العالي لجسيمات اوكسيد السيريوم النانوية يقلل من عدد خلايا الدم بسبب تثبيط نشاط الخلية، وكذلك تحفيز الاجهاد التأكسدي في الخلايا والحد من مضادات الاكسدة الخلوية وزيادة الخلايا المشاركة في العمليات المناعية (Zhang *et al.*, 2010) . اظهرت (Susan *et al.*,2009) انه مع تغيير قطر الجسيمات النانوية سيكون توزيعها في الانسجة وتأثيرها مختلف

يمكن ان تسبب تغيرات فسيولوجية كبيرة جدا في جسم الانسان يمكن لجسيمات السيريوم النانوية ان تدخل في الجهاز اللمفاوي ثم يحدث التهاب في الغدد اللمفاوية يساعد الالتهاب المستحث في الغدد اللمفاوية على زيادة عدد الخلايا البيضاء لكن بعد فترة يضعف نشاط هذه الغدد وتضمحل الغدد اللمفاوية (Machiedo *et al.* , 1989)

3-4. تأثير اوكسيد السيريوم في بعض وظائف كبد ذكور الفئران المختبرية

The effect of Cerium Oxide on some liver function in male laboratory mice

اظهرت نتائج الدراسة وجود ارتفاع معنوي في مستوى انزيمي ALT, AST في ذكور الفئران المحقونة في مادة اوكسيد السيريوم بالجرعتين الواطئة والعالية من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة، بعد 15 يوم من الحقن.

كما اظهرت نتائج الدراسة بعد 30 يوم من الحقن وجود ارتفاع معنوي في انزيم AST, في الجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل من وزن الجسم مقارنة مع مجموعة السيطرة بالإضافة الى وجود فرق معنوي بين الجرعتين العالية والواطئة في التركيز (500,750) مايكروغرام /مل .

نظرا لوقوع انزيمي ALT, AST في غشاء الخلية ونتيجة لفقدان خلايا الكبد عند التعرض للمسموم يتم اطلاق هذه الانزيمات في الدم حيث تعتبر ALT, AST علامات شائعة للسمية الكبدية ، وتزداد مستويات هذه البروتينات بسرعة عندما يتضرر الكبد لأي سبب بما في

ذلك التهاب الكبد أو تليف الكبد (Sheth *et al.* , 1998). تشير دراسة (Wim *et al.* ,2008) الى ان الكبد قد يتضرر عند اعطاء GNPs داخل الصفاق لمدة 3 أيام. قد يشير التورم المفرغ في الساييتوبلازم في الخلايا الكبدية الى اصابة الكبد الحادة نظرا إلى ان اعلى كمية من الجسيمات النانوية تتراكم في الكبد والطحال بعد الاعطاء داخل الخلب (Hillyer and Albrech ,2020).

وكذلك عند اعطاء الجسيمات النانوية عن طريق الوريد تراكم هذه الجسيمات في الغالب في الكبد (Nidome *et al.* , 2006) فأن زيادة هذه الانزيمات هي علامة على تلف خلايا الكبد.

يشير انزيمي AST, ALT الى حالة الكبد نظرا لصغر حجم الجسيمات النانوية يمكنها ان تنتقل من مكانها من بوابات الدخول هذه الى الدورة الدموية والجهاز اللمفاوي وفي النهاية الى انسجة واعضاء الجسم (Powers *et al.* ,2006) يمكن لبعض الجسيمات النانوية اعتمادا على تكوينها وحجمها ان تحدث ضررا لا رجعة فيه للخلايا عن طريق الاكسدة والاجهاد، واصابة العضيات (Muller *et al.*,2007 and Colvin,2003) ان زيادة تراكم الجسيمات النانوية في الانسجة يعود الى ان كلما زاد تركيز الجسيمات النانوية زاد تركيز مستويات انزيمي ALT,AST في جميع المجموعات المعاملة (Naghary *et al.* ,2012)

افادت الدراسات السابقة حول تأثيرات CeO_2 الكائنات الحية عن نتائج متناقضة . أفاد بعض الباحثين أن CeO_2 سبب في الاجهاد التأكسدي في المايوتوكوندريا وتلف خلايا الكبد (Huang *et al.*,2011)، وان السمية الخلوية التي تسببها الجسيمات النانوية لاوكسيد السيريوم تكون عن طريق عملية موت الخلايا المبرمج عن طريق نشيط الكاسباس الخلوي وتكثيف الكروماتين (Park;Choi *etal.*,2008).

ان تقطير الجسيمات النانوية داخل الرغامى يؤدي الى زيادة مستويات سيريا الكبد، وان هذه التغيرات مرتبطة بأدلة على امراض الكبد وانخفاض وزن الكبد (He *et al.* ,2010).

ان تلف خلايا الكبد يرتبط بأطلاق انزيمات الكبد في الدورة الدموية وانخفاض مستويات الالبومين (Turkez *et al.* ,2010) يعتقد ان الارتفاع في هذه المؤشرات الحيوية في المصل يرتبط ارتباطا وثيقا بإصابة الكبد الحادة (Chaung *et al.* ,2003, Schiodt *et al.* ,2003) وقد تعود السمية التي تسببها جزيئات CeO_2 NPs الى الاعتماد على الجرعة اي كلما زادت الجرعة زادت السمية. (Khorrami *et al.* , 2019)

4-4 تأثير اوكسيد السيريوم في الاختبارات الوظيفية لكلى ذكور الفئران المختبرية

The effect of Cerium Oxide on functional test for kidney in male laboratory mice.

بينت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاع معنوي في مستوى اليوريا في مصل ذكور الفئران المختبرية المحقونة بالجرعة العالية (750) مايكروغرام/مل فقط من مادة اوكسيد السيريوم مقارنة مع مجموعة السيطرة، بعد 15 يوم من الحقن . كما اظهرت النتائج وجود فرق معنوي بين الجرعتين عند المقارنة بينهما، وكذلك وجد ان هناك فرق ارتفاع بمستوى النيتروجين في الدم في الجرعة الواطئة (500) مايكروغرام/مل ، عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ووجد ان هناك فرق معنوي بين الجرعتين الواطئة والعالية فيما بينهما بمستوى النتروجين في الدم .

كما بينت الدراسة الحالية وجود ارتفاع معنوي في مستوى اليوريا ونسبة النتروجين في الدم بالجرعة الواطئة (500) مايكروغرام/مل ، مقارنة مع مجموعة السيطرة، بعد 30 يوم من الحقن .

أفادت الدراسات السابقة حول تأثيرات CeO_2 في الكائنات الحية عن نتائج متناقضة، أفاد بعض الباحثين ان CeO_2 تسبب في الاجهاد التأكسدي في الماتيوكوندريا وتلف خلايا الكبد (Huang *et al.*,2011). والتهاب في الانسجة مثل الكلى والكبد (Poma *et al.*,2014) وتلف الحمض النووي في كريات الدم البيضاء في الدم المحيطي وخلايا الكبد (Kumari *et al.*,2014)

في المقابل افاد باحثون اخرون ان CeO_2 يمكن ان يعمل كمضاد للأكسدة مكن استخدامه للوقاية من السرطان (Corsi *et al.*,2018 and Das *et al.*, 2017)، ربما يعزى زيادة نسبة اليوريا ونسبة النتروجين بالدم الى الانتان الى جانب العديد من المؤشرات الحيوية لإصابة الكلى وكذلك وجد ان الانتان يقلل من معدل الترشيح الكبيبي الكلوي كدليل عن طريق زيادة مستويات Cystaswn-C في الدم (Vaidya *et al.*,2008).

وهناك ادلة تشير الى ان الجسيمات النانوية لها القدرة على التأثير سلبا على وظائف الكلى وكذلك القدرة على التسبب في عدد لا يحصى من الضرر الكلوي (Adeyemi *et al.*,2015) يمكن ان يكون الارتفاع باليوريا الى حدوث الفشل الكلوي والذي يعرف بانه نقص دائم ومستمر وتدهور في وظائف الكلية (Haslett *et al.*,1999) . ويعود ذلك النقص الى تراكم الفضلات النيتروجينية، والمواد الضارة التي هي ناتج التفاعلات الايضية، وذلك يسبب تأثرا في وظائف

الكلى (Haslett *et al.*, 1999) حيث يتم تدمير للنفرونات، وانخفاض في معدل الترشيح الكبيبي (GFR) Glomerular Filtration rate و إعادة الامتصاص مما يؤدي الى ما يعرف بمتلازمة اليوريميا (Mallick and Gokal, 1999) Uremic syndrome.

4-5 تأثير اوكسيد السيريوم في صورة الدهون

The effect of Cerium Oxide on lipid profile of serum

اظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود ارتفاع معنوي في الكوليسترول الكلي, HDL, LDL في الفئران المحقونة بالجرعة العالية (750) مايكروغرام/مل من أوكسيد السيريوم و للفترتين (15، 30) يوما عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة . في حين لم يكن هناك فرق معنوي في الدهون الثلاثية (TG, VLDL) مقارنة مع مجموعة السيطرة . وكذلك وجد ان هناك فرق معنوي بين الجرعتين في مستوى LDL في حين لم يكن هناك فرق بين الجرعتين في مستوى الكوليسترول، LDL، بالإضافة الى ظهور فرق معنوي بين الجرعتين في مستوى HDL ووجود فرق معنوي بين الجرعتين (500، 750) مايكروغرام/مل بعد 15 يوما من الحقن مقارنة مع مجموعة السيطرة . ووجد انخفاض معنوي معنوي في (TG, VLDL) مقارنة مع مجموعة السيطرة بعد 30 يوما من الحقن.

يتم امتصاص الدهون في الكبد في كل من الظروف الفسيولوجية والمرضية من خلال بروتين رابط (FABP1) قد يؤدي التنظيم غير الطبيعي للبروتين الى تراكم الدهون في الكبد مما يتسبب في تسمم الخلايا (Pei, K *et al.*, 2020).

يمكن ان يعود سبب فرط الكوليسترول في الدم الى ارتفاع في استهلاك نظام غذائي عالي الدهون (Asashina *etal.*, 2005) سبب ارتفاع الكوليسترول في الفئران المختبرية يعود الى ان النظام الغذائي يتسبب في انخفاض التنظيم في مستقبلات (LDL) ، حيث ان تركيز (LDL) في البلازما مرتفع في الفئران المصابة بفرط كوليسترول الدم اما بالنسبة لارتفاع مستوى (HDL) بعد تناول نظام غذائي عالي الكوليسترول HDL يرجع الى زيادة انتاج (HDL) بشكل رئيسي في الكبد وجزئيا في الامعاء الدقيقة (Mustad *et al.*, 1997) . وان زيادة نسبة الكوليسترول في الدم تشير الى خطر الاصابة بأمراض القلب (Ahmadi and Branch, 2012)

ان دخول الجسيمات النانوية NPs الى مجرى الدم حيث يتم تطهيره بواسطة البلاعم وهي الخلية الاولى التي تتفاعل مع NPs والكوليسترول عبر مستقبلات مضادات الاكسدة (Shannahan *et al.*, 2015; Rigott *et al.*, 2003) وبالتالي فان هذا التفاعل بين NPs

والمستقبل على سطح البلاعم يتم امتصاص الكولسترول ويؤدي الى حدوث اذى للخلية وبالنهاية الى موت الخلايا المبرمج (Singh and Ramarao .,2012) تساهم هذه العملية في تطور تصلب الشرايين من خلال التداخل مع التمثيل الغذائي للدهون (Rigotti *et al* .,1997) قد تترافق هذه التأثيرات وتكون مرتبطة بالإجهاد التأكسدي الذي تسبب في اكسدة الدهون وتحرير الجذور الحرة في الجسم (Ahmadi,2012) والتي تؤثر على بيروكسيد الدهون وهيكلة أغشية الخلية، بحيث يتم كسر الدهون الهيكلية للأغشية (Yildirime *et al.*, 2011) وهذا يؤدي الى تغييرات في تركيز البلازما (Hossein and Garantzotis , 2013).

4-6 تأثير اوكسيد السيريوم في مضادات الاكسدة

اظهرت نتائج الدراسة الحالية بعد 15 يوم من الحقن وجود انخفاض معنوي في مستوى انزيم الكاتاليز في مجموعة الذكور المحقونة بالجرعة العالية (750) مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي مقارنة مع مجموعة السيطرة ، اما على مستوى انزيم SOD فكان هناك انخفاض معنوي في الجرعة الواطئة (500) مايكروغرام /مل وظهر فرق معنوي بين الجرعة الواطئة والعالية مقارنة بمجموعة السيطرة. وبعد 30 يوما من الحقن بأوكسيد السيريوم لوحظ وجود ارتفاع معنوي بمستوى CAT بالجرعة الواطئة 500 مايكروغرام/مل اما فيما يخص انزيم SOD بالجرعتين الواطئة والعالية (500,750) مايكروغرام /مل .

الإجهاد التأكسدي هو اساس العديد من الامراض الخطيرة واحدى خصائصه الاساسية هي عدم التوازن الخلوي بين الدفاعات المضادة للأكسدة الذاتية والجذور الحرة حيث يتم إزالة الجذور الحرة ROS بمضادات الاكسدة أو انزيمات الاكسدة والاختزال وقد ثبت ان اوكسيد السيريوم وقائي خلال تقليل مستويات ROS (Bryant *et al* .,2016).

التغييرات في مضادات الاكسدة وعلامات الاجهاد التأكسدي قد يعزى الى انتاج ROS (Abdelhalim ,2012b). CeO_2 يمكن ان تكون بمثابة كاسحات ROS, NOS وله نشاط محاكاة متعدد الأنزيمات، بما في ذلك نشاط (SOD). (Korsvik *et al* ., 2007). سبب التعرض الحاد لأوكسيد السيريوم عن طريق الاستنشاق يؤدي الى تسمم الخلايا عن طريق الاجهاد التأكسدي ويؤدي الى استجابة التهابية (Srinivas *et al* .,2011)

ان التعرض للجسيمات النانوية لمدة 24 ساعة يؤدي الى توليد ROS وامكانات اتلاف الحمض النووي ويؤدي الى موت الخلايا وكانت زيادة التأثير تعتمد على الجرعة. (Soni *et al* ., 2017)

كما هو معروف ان النانوسيريا يمكن ان تحمي الخلايا من انواع الاوكسجين التفاعلية (ROS) مثل الانيون الجذري الفائق وبيروكسيد الهيدروجين حيث يتم تحويل نشاط الكاتالاز لبيروكسيد الهيدروجين الى اوكسجين وماء ونشاط البيروكسيد (Heckert *et al.* , 2008) مما يشير الى انها قد تحتوي على انشطة محاكاة لأنزيمي SOD,CAT.

مضادات الاكسدة يمكن ان تكون ضارة في حد ذاتها، بسبب النشاط المؤيد للأكسدة حيث سبب التعرض الحاد لاستنشاق اوكسيد السيريوم الى تسمم الخلايا عن طريق الاجهاد التأكسدي وقد يؤدي الى استجابة التهابية مزمنة (Srinivas *et al.* , 2011)

4-7 تأثير اوكسيد السيريوم في مستوى الهرمونات الجنسية في ذكور الفئران

اظهرت نتائج دراستنا الحالية وجود فرق معنوي بالجرعة الواطنة (750) مايكروغرام/مل في مستوى الهرمون المحفز للجريبات (FSH) عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة، ووجود فرق معنوي بين الجرعتين (500، 750) مايكروغرام/مل عند المقارنة بينهما، في حين لوحظ ارتفاع معنوي في مستوى هرمون التستوستيرون (Testosterone) بين المجموعة المعاملة بالجرعة الواطنة ومجموعة السيطرة، ووجود فرق معنوي بين مجموعة الجرعة العالية ومجموعة السيطرة، في حين لم يكن هناك فرق بين الجرعتين بالإضافة الى عدم وجود اي فرق معنوي في مستوى هرمون (LH) بعد 15 يوم من الحقن اما بعد 30 يوم من الحقن، كانت النتائج لوحظ ايضا زيادة في مستوى هرمون التستوستيرون عند الجرعة الواطنة ووجود فرق بين الجرعتين عند المقارنة بينهما، في حين لم يكن هناك اي فروق ذات دلالة احصائية في مستوى الهرمونين (LH,FSH).

اتفقت دراستنا مع (Espanani *et al.* , 2013) حيث ظهر عند حقن اوكسيد الزنك داخل الصفاق في الفئران بجرعات مختلفة بعد 21 يوما حيث لوحظ ارتفاع في مستوى هرمون FSH والتستسترون واوز ذلك الى ان الجسيمات النانوية يمكن ان تسبب زيادة مرتبطة بالجرعة.

سبب اوكسيد السيريوم النانوي زيادة ملحوظة في تلف الحمض النووي في الحيوانات المنوية للفأر حتى بتركيزات منخفضة تصل الى 0.01 مجم /لتر (Preaubert *et al.* , 2016). ان تعرض الحيوانات المنوية البشرية في المختبر الى CeO_2 يؤدي الى احداث تلف خلوي بسبب تراكم الجسيمات النانوية على اغشية البلازما (Perrin *et al.* , 2014). في حين لم يؤدي التعرض قصير المدى في المختبر ل CeO_2 الى حدوث تغييرات في وظيفة الحيوانات المنوية وتشكلها (Falchi *et al.* , 2015).

ان التغييرات المرضية في الخصيتين الناتجة عن المواد الكيميائية السامة يمكن ان تغير عدم التوازن في انتاج الهرمونات الجنسية (Reshma and Sreenivasula.,2015) من المعروف ان التستوستيرون لا غنى عنه لتكوين الحيوانات المنوية وتركيزه في الانابيب المنوية يكون عموما اعلى من 10 الى 100 مرة من تركيزه في الدم من خلال مستقبل الاندروجين، يعمل التستوستيرون على تكوين الحيوانات المنوية من خلال العمل على خلايا سرتولي لتوفير الدعم التغذوي والتشكل للخلايا الجرثومية (Toocheck *et al* .,2016 and Turner *et al* .,1984).

بينت دراسة (Ohlander *et al* .,2016) ان CeO_2 تؤدي الى انخفاض في تركيزات هرمون التستوستيرون في البلازما مما يشير الى احتمال ان يؤدي نقص الهرمون الى اضطرابات في تكوين الحيوانات المنوية والنضج وبالتالي العقم . اظهرت نتائج (Shahin *et al* ., 2015) .

ان الجسيمات النانوية يمكن ان تؤثر على نشاط المايوتوكونديريا لخلايا Leydig وبالتالي تؤدي الى تقليل نشاطها الافرازي وعلاوة على ذلك الجسيمات النانوية تؤدي الى زيادة الافراج عن الاوكسجين الحر وهذا يعزز اكسدة الجزيئات مثل البروتينات (Carlson *et al* .,2008) ويؤدي في النهاية الى تقليل عدد خلايا Leydig وتقليل انتاج هرمون التستوستيرون . او ربما تؤدي الجسيمات النانوية على التعبير الجيني للبروتين الذي له دور رئيسي في نقل الكوليسترول الى غشاء المايوتوكونديريا وزيادة تخليق المنشطات وهذا يؤدي الى منع تحويل الكوليسترول الى البروجنولون ويقلل من مستوى هرمون التستوستيرون حيث يرتفع الهرمون بعد 30 يوما (Karpenko *et al* .,2013) .

ادى اعطاء اوكسيد السيريوم للفئران ثلاث مرات في الاسبوع لمدة 5 اسابيع متتالية الى اختلال وظيفي في الخصية عن طريق اختلال توازن مضادات الاكسدة وقمع الغدد الصماء (Adebayo *et al* ., 2018). او كان تراكم NPs سببا لاتلاف الاعضاء (الخصية، البربخ) عن طريق تدمير خلايا سيرتولي وخلايا Leydig والخلايا الجرثومية باعتبارها اماكن توليد الهرمونات مما يتسبب في حدوث خلل في الاعضاء التناسلية يؤثر سلبا على جودة الحيوانات المنوية وكميتها وتشكلها وحركتها بالإضافة الى ذلك ممكن ان تعطل NPs مستويات الهرمونات المفترزة مما يسبب تغييرات في السلوك الجنسي (Roulani *et al* .,2018).

NPs كان لها دور في زيادة الالتهاب والاجهاد التأكسدي والاستماتة وتحفيز ROS، مما يتسبب في تلف المستويات الجزيئية والوراثية مما يؤدي الى السمية الخلوية (Roulan *et al* (2020).

وكما هو معروف ان الكبد يحافظ على اتزان الهرمونات فان التعرض للجسيمات النانوية CeO₂ لفترات طويلة تسبب في حدوث تغييرات في انسجة الكبد مما يدل على ان CeO₂ لديه القدرة على التسبب في اضرار وراثية وتغييرات كيميائية حيوية وتغييرات نسيجية (Monika *et al* ., 2014)

4- 8 التأثيرات النسيجية لأوكسيد السيريوم في بعض اعضاء ذكور الفئران المختبرية

أكدت نتائج دراستنا الحالية التي اجريت على ذكور الفئران المختبرية عندما حقنت بمادة اوكسيد السيريوم في البريتون ادى الى احداث تغييرات نسيجية في (الكبد، الكلى، الرئة، الطحال) وذلك بالجرعتين الواطئة والعالية (500، 750) مايكروغرام/مل مقارنة مع مجموعة السيطرة.

التأثيرات النسيجية في الكبد

ان للكبد دور كبير في ازالة السموم الداخلة للجسم والتي يؤدي تراكمها الى التسمم الكبدي (Heikal *et al.*, 2012). اظهرت الدراسة الحالية توسع في اشباه الجيوب الكبدية (Sinusoid) وزيادة في اعداد كوبفر، وظهور توسع (Dilation) في الوريد المركزي واحتقان (Congestion) وتوسع في الوريد البابي الكبدي مع وجود ارتشاح للخلايا الالتهابية (Infiltration) في المساحة البابية وتوسع في القناة البابية. وظهور تجمع سوائل وذمة في نسيج الكبد وتوسع في اشباه الجيوب الكبدية، اضافة الى تنكس فجوي وتضخم انوية بعض خلايا الكبد، وظهر تفجي طفيف في خلايا نسيج الكبد، مع ملاحظة تضخم الخلايا الكبدية بالإضافة الى ملاحظة ان بعض الانوية المتضخمة تبدو غير منتظمة او مفصصة، ووجود تحلل للمادة الكروماتينية واختفاء حدود انوية بعض الخلايا الكبدية. يعتقد ان التنكس المائي يمكن ان يكون ناتجاً عن نقص الاكسجة (Yasuda *et al.* , 1989).

ان التغييرات التي ظهرت في انسجة الكبد مثل التفاعلات الالتهابية، والنخر، والاستماتة، والتليف في مناطق الكبد المختلفة دليل على حدوث خلل في الكبد (Khorrami *et al.*, 2019)

CeO₂ كان السبب في تكوين وزيادة الجذور الحرة ROS والالتهاب وفقدان الحامض النووي (Rogers.,2013) وبالتالي تسبب في اضرار تأكسدية في الميتوكوندريا (Huang *et al.*, 2011) قد تكون زيادة مستويات ROS المستحثة بـCeO₂ سببا في حدوث تلف خلوي ملحوظ وموت الخلايا المبرمج وقد يكون انتاج ROS والاجهاد التأكسدي ناتجا عن الخصائص التحفيزية لـ CeO₂ او ضعف وظيفة الميتوكوندريا او مزيج من الاليتين (Yokil *et al.*, 2014; Kumari *et al.*, 2012). كما اتفقت دراستنا مع (Siva *et al.*, 2011) في ان التعرض للجسيمات النانوية CeO₂ سبب تنكساً مائياً واسع النطاق للخلايا الكبدية حول منطقة الوريد المركزية ولاحظ ايضا تضخم خلايا الكبد وتضخم النواة في خلايا الكبد وتكوين ثنائي النواة لبعض خلايا الكبد وتوسع الجيوب الكبدية ومناطق التهاب بؤري عرضي في عدد قليل من الحيوانات المعرضة مع زيادة جرعة الجسيمات النانوية ارتفع ايضا عدد خلايا الكبد التي تظهر تنكسا مما يشير الى ان التغييرات في بنية خلايا الكبد تعتمد على الجرعة .

التأثيرات النسيجية للكلية

اكنت نتائج الدراسة الحالية ظهور تغيرات في انسجة الكلى شملت التغييرات ظهور تنكس (Degeneration) في خلايا جدران النبيبات الكلوية وظهور خلايا منسلخة مع وجود توسع النبيبات الملتوية البعيدة وتوسع في محفظة بومان مع عدم انتظام المحفظة وتجمع السوائل وذمة ووجود خلايا منسلخة ووجود تنخر الخلايا الطلانية في النبيبات الكلوية وظهور نزيف بالإضافة الى انسلاخ الخلايا وزيادة في الخلايا الميزنكيمياية في الكبيبة، ووجود تضخم في الخلايا الكلوية في الانابيب الملتوية في القشرة، وحوول في بعض الانابيب المبطنة الكلوية وتوسع في تجويف الانبوب الكلوي وظهرت الخلايا متورمة وتراكم مادة الهالين في تجويف النبيب الكلوي، الكلى مثل جميع اعضاء الجسم الرئيسية الاخرى عرضة للتعرض لمجموعة واسعة من المواد الكيميائية خلال فترة النمو التمايز المنظم وتكاثر الخلايا اللحمية البولية وخلايا البشرة البولية البدائية، تسبب تكوين الكلية في الفترة الجنينية (Nunez *et al.*, 2018) زيادة حجم الكبيبات كممثل للوحدات الكلوية والوظيفية في الكلى والتي يمكن ان تعوض وظيفة الكبيبات المفقودة

والتكيف مع الظروف الجديدة، وإزالة السموم من الجسم (Murawski *et al.*,2010; Xie,L *et al.*, 2019)

تخضع الكبيبات لترشيح مفرط للتحكم في الظروف ، مما يؤدي الى زيادة حجم الكبيبات (Pavant *et al* 2009). لوحظ توسع عرضي في الكبيبات في الفئران المعالجة بالجسيمات النانوية قد يكون هذا التغيير الطفيف ناتجا عن الغشاء القاعدي الكبيبي الذي يشكل حاجزا يمنع تراكم الجسيمات النانوية (Terentyuk, *et al* .,2014) وكان التورم نتيجة تدفق اعداد كبيرة من الماء والصورديوم وذلك بسبب اثار الجسيمات النانوية وهذا التغيير مصحوبا بتسرب انزيمات التحلل الجسيمي التي تؤدي الى تنكس هيولي وتزاحم جزيئي كبير (Del Motel ,2005).

تأثرت النبيبات القريبة اكثر من البعيدة بسبب ان النبيبات الملتوية القريبة هي المواقع الاولية للامتصاص والنقل النشط مما يؤدي الى زيادة تركيز الجسيمات النانوية وخاصة الاصغر منها في البطانة الظهارية لهذه الانابيب وان وجود قطرات الهيالين يرتبط باضطرابات التمثيل الغذائي للبروتين وقد يشير ظهور التنكس الى البروتينات والانزيمات في الانسجة الكلوية التي تتداخل مع الية الدفاع عن مضادات الاكسدة تؤدي الى توليد ROS والتي بدورها قد تستجيب للالتهابات ويؤدي الى تدمير الميتوكوندريا والى احداث الاجهاد في خلايا الكلى للخضوع للضمور، والنخر، وموت الخلايا المبرمج (Abde lhalim and Jarrar .,2011).

ان ظهور التنخر necroses في الظهارة الانبوية القريبة للكلية والتراكم الانبوبي للمواد البروتينية والتفاعل الالتهابي في المناطق الخلالية من القشرة والنخاع . (Yasuda *et al.* 1989), لوحظت هذه الاستجابة بعد التعرض لمواد سامة اخرى (Liu *et al* ., 2009) . اشارت الابحاث السابقة (Adua *et al.*, 2015 ; Hegazy *et al* .,2017 ; Chen *et al.*,2015) الى ان تأثير وسمية اوكسيد السيريوم مرتبطان ارتباطاً وثيقاً بأنواع الانسجة والخلايا بالإضافة الى نوع الحيوان ومدة التعرض . كما ان التوسع الجيبي هو الفجوة المتزايدة بين الحبال الكبدية في الفصوص الكبدية التي لوحظت ايضا في التسمم الكبدى الناجم عن تلك المواد النانوية (Turkez *et al*,2010) . وقد لوحظ ايضا تراكم المواد الحبيبية داخل خلايا الكبد والتي يبدو انها تعتمد على الجرعة وربما تتعلق بتخفيض وزن الكبد. اظهرت دراسة ان الاضرار النسيجية المرضية للفئران التي عولجت بـ CeO_2 خلال 28 يوما تغيرات في انسجة الكبد، مثل تمدد المسالك البولية (Sharma *et al* .,2012;Singh *et al* .,2013).

تبين عند فحص التغييرات الشكلية في النبيبات والاعوية الكبيبية الكلوية في الكلى عدم وجود تغييرات مرضية بين المجموعة المعاملة ومجموعة السيطرة , (Khorrami *et al.* , 2019) التعرض للجسيمات النانوية لأكسيد السيريوم لا يؤثر على المظهر النسيجي للكلية (Siva *et al.*, 2011) .

ان ROS قادر على التفاعل مع البروتينات والدهون والاحماض النووية مما يؤدي الى اكسدة الدهون في الاغشية البيولوجية وتأثيرات العمليات الانزيمية مثل نشاط مضخة الايونات وتلف الحمض النووي، وبالتالي تثبيط النسخ والاصلاح وحدوث الاستماتة. (Seyedalipour *et al*2015;Hasanvand.,*et al* 2017) ونتيجة لذلك فإن بيروكسيد الدهون يدمر الاحماض الدهنية غير المشبعة (Shah *et al* .,2006) يمكن ان يكون هذا احد اسباب انخفاض حجم الخلايا وفي النهاية انخفاض حجم الكلى في مجموعة الجرعة العالية مقارنة مع مجموعة السيطرة

كما يساهم الاجهاد التأكسدي في تلف الكلى من خلال عدة اليات (Karam *et al.* (2012) يرجع الاجهاد التأكسدي الى انخفاض مقاومة الجسم للمواد المؤكسدة وانخفاض مستويات مضادات الاكسدة في الدم (Hung,*et al*, 2011and Ghiselli *et al*, 2000) وفقا لدراسات اخرى تعتمد قدرة مضادات الاكسدة في الجسم الحي على العديد من العوامل مثل الظروف البيئية (النظام الغذائي، الخ (Erel,2004 and Floegel *et al.*, 2011) لقد ثبت ان الجذور الحرة تلعب دورا رئيسيا في التهاب النسيج الخلالي للكلى (Ratliff *et al.*,2016and Stebounova *et al.*,2011) يشير الى الزيادة في حجم النسيج الخلالي (Poma *et al* .,2014).

ان الدراسات التي اجريت على حيوانات مختلفة اظهرت ان مستوى سمية CeO_2 يعتمد على مدة التعرض وبيئة الانسجة ونوع الخلية ، وفقا للبيانات النسيجية لم تكن الجرعة العالية مقبولة بالنسبة للحيوانات يمكن ان تؤدي هذه الجرعة الى تأثيرات سامة واجهاد مؤكسد بالإضافة الى تعطيل نمو انسجة الكلى في الفئران (Ranjbar *et al* .,2018 and Rogers ,2013)

التأثيرات النسيجية للرئة

اظهرت دراستنا الحالية للمقاطع النسيجية للرئة وجود تثخن في جدران الحويصلات الهوائية وظهور نزف داخل الفسح الهوائية للحويصلة الرئوية وكذلك ظهور وذمة في نسيج الرئة وتتكس في خلايا جدار الحويصلات الهوائية بالإضافة للالتهاب خلايا داخل تجويف الحويصلات الهوائية وكذلك وجود ارتشاح في خلايا الدم البيضاء واحتقان في الاوعية الدموية .

هناك اختلاف في الدراسات المنشورة حول تأثير CeO_2 على الالتهاب والاجهاد التأكسدي، افادت بعض الدراسات أن CeO_2 تقلل السمية والالتهاب (Hirst *et al* .,2009). وتمنع الاجهاد التأكسدي وتنشيط العامل النووي Kappa B في خلايا عضلة القلب H9c2 المعرضة لمستخلص دخان السجائر (Niu *et al* .,2011) وتم اثبات ان CeO_2 تحمي رئتي القوارض من الاجهاد التأكسدي الناجم عن نقص الاكسجة والالتهاب في الجسم الحي (Area *et al* .,2013) من ناحية اخرى افادت دراسات اخرى عن حدوث التهاب، الاجهاد التأكسدي، موت الخلايا المبرمج، الالتهام الذاتي عند التعرض لـ CeO_2 في المختبر (Hussain *et al* .,2013) البيانات المتاحة بشأن تأثيرات CeO_2 على الاجهاد التأكسدي متناقضة. بينما افادت الدراسات ان CeO_2 لها خصائص مضادة للأكسدة وتحمي من الاجهاد التأكسدي الناجم عن دخان السجائر واشعاع الاشعة السينية، كذلك في النماذج الحيوانية، نقص التروية / السكتة الدماغية، والتتكس العصبي، ومع ذلك افادت دراسات اخرى ان هذه الجسيمات النانوية تسبب الاجهاد التأكسدي في كل من الجسم الحي بعد التعرض الرئوي (Gagnon, Fromm 2015).

يمكن ان يعود السبب وراء هذه التناقضات الى طرق تحضير CeO_2 ودرجة الحموضة في البيئة البيولوجية التي يتم فيها اختبار الجسيمات النانوية وحجم الجسيمات وانواع الخلايا وطرق التعرض (Gagnon and Fromm., 2015)

تشير الاثار الصحية الضارة للجسيمات النانوية والتي تنطوي على توليد الاجهاد التأكسدي والالتهاب بالإضافة الى التأثيرات المناعية بواسطة المواد الكيميائية المرتبطة بالجسيمات كالمستخلصات العضوية لجزيئات ادم الديزل والتي تحفز انواع الاوكسجين التفاعلية في الخلايا الضامة والخلايا الظهارية القصبية وهما نوعان من الخلايا الرئيسية التي تستهدفها الجسيمات في الرئة (Nel *et al* .,2001)

أظهرت دراسة A (Nemmar *et al.*, 2015) انه نتيجة لمسار التعرض لـ CeO_2 اي من خلال الرئة، تأثرت جميع علامات الاجهاد التأكسدي التي تم تقييمها في انسجة الرئة ، يعتقد ان الجسيمات النانوية قد ترسبت لأول مرة مباشرة في الرئة، كانت مظاهر التأثير الكيميائية الحيوية على هذا العضو اعلى منها في الاعضاء البعيدة، ربما بسبب زيادة كمية الجسيمات النانوية المودعة مباشرة في انسجة الرئة مقارنة بالأعضاء الاخرى ، هذا ما يفسر ان التأثيرات التي لوحظت في هذا العضو كانت كلها متنسقة وهامة ، ويمكن تفسير ذلك من خلال تعقيد اليات عمل الجسيمات النانوية الرئوية المترسبة على أعضاء خارج والتي يمكن ان تنتج عن اراحة كمية صغيرة من الجسيمات النانوية عبر الحاجز الشعري السنخي وتراكمها في الاعضاء الثاني B (Nemmar *et al.*, 2013). ان الالتهاب الرئوي الناجم عن الجسيمات النانوية في الرئة والتي تؤدي الى اطلاق للسيتوكينات قد تؤثر على الاعضاء البعيدة بدرجات متفاوتة (Nemmar *et al.*, 2013) قد يعود السبب الى (ROS) حيث لا نستطيع استبعاد تأثيره يمكن ان يكون التأثير الملحوظ مرتبطا جزئيا على الاقل بالتأثير المباشر لـ CeO_2 على اغشية الخلايا في الرئة وان النسبة الصغيرة من هذه الجسيمات النانوية التي يفترض انها نقلت ووصلت الى اعضاء خارج الرئة كانت ليست كافية لتحفيز بيروكسيد الدهون.

و يمكن ان يرتبط الاجهاد التأكسدي الناجم عن الجسيمات النانوية المهندسة بالعوامل اللاخلوية مثل سطح الجسيمات، والجرعة، والحجم والتركيب، والتفاعلات المباشرة بين الخلايا النانوية (Manke *et al.*, 2013).

نظرا لأن تلف الحامض النووي الذي تم ملاحظته باستمرار في جميع الاعضاء المدروسة فمن المحتمل ان يكون ذلك التلف النووي خطوة كبيرة من السمية التي يسببها CeO_2 والتي ستؤدي في النهاية الى الاجهاد التأكسدي والالتهاب (Kumari *et al.*, 2014).

تشير التغييرات ان الجسيمات النانوية يمكن ان تتفاعل مع البروتينات والانزيم في انسجة الرئة مما يتداخل مع الية الدفاع المضادة للاكسدة ويؤدي الى توليد انواع الاوكسجين التفاعلية والجذور الحرة واكسدة الدهون، بمرور الوقت يصبح النسيج غير قادر على التعامل مع المخلفات المتراكمة الناتجة عن الاضطرابات الايضية والهيكلية التي تسببها الجسيمات (Abdelhalim, 2012)B .

ان الفئران المعالجة اظهرت التهابا رئويا خاليا منشرا وتضخماً مزمناً للخلايا الالتهابية في الخلايا اللمفاوية الصغيرة والاعوية الدموية كانت محتقنة ومتوسعة ووجود تسرب كثيف متناثر اللون الاحمر كل هذه التغييرات تعتمد على الحجم اذ تسببت الجسيمات الصغيرة مزيداً من الضرر وترتبط ايضاً بمدة التعرض (Abdelhalim, 2012).

التأثيرات النسجية للطحال

الطحال هو احد الاعضاء المعرضة للجسيمات النانوية وقد تسببت اثاره السامة في اصابات خطيرة لخلايا هذا العضو (Tang *et al.*, 2018) وهو مركز نشاط نظام البلعمة وحيدة النواة وهو مشابه لعقدة ليمفاوية كبيرة (Brender, Erin 2005).

بينت نتائج الفحص المجهرى في دراستنا الحالية حدوث تجمع مادة الفيبرين "ووجود ترسب طفيف لمادة الهيموسيدرين" وظهور تليف حول الوريد المركزي ووجود الخلايا، متعددة الانوية وكذلك لوحظ وجود الخلايا البلعمية Macrophages وكذلك وجود فجوات وخلايا لمفاوية والخلايا البلعمية محملة بالهيموسيدرين .

في الفئران ممكن ان تصبح الجرعات المنخفضة من المواد النانوية اكثر سمية لجهاز المناعة بينما تكون امنة نسبيا للأعضاء الاخرى (Reddy *et al.*, 1988) باعتبار جهاز المناعة هدف حساس للمواد السامة (Jong and Loveren., 2007)

هناك الكثير من الادلة التي تظهر ان جزيئات النانو يمكن ان تتفاعل مع جهاز المناعة ويؤدي تراكم المواد النانوية في الانسجة الى اختلال التوازن في انواع الاوكسجين التفاعلية (ROS) وتراكم الجذور الحرة ويؤدي بدوره الى الاجهاد التأكسدي حيث يعمل الكبد والطحال كأهداف رئيسية لهذا الاجهاد التأكسدي المتزايد . (Jani *et al.*, 2011) ان الجسيمات النانوية يمكن ان تصل الى العقد اللمفاوية في الكبد والطحال بعد عبور الجهاز الهضمي بمجرد ان يتم التقاط الجسيمات النانوية بواسطة الضامة الطحالية من خلال الالتقام الخلوي فأنها تشكل تكتلات سامة للخلايا وتسبب التليف Fibrosis بين الخلايا اللمفاوية وتكوين فجوات Vacuole في نسيج الطحال بالإضافة الى وجود الكريات الدمية المتعادلة ووجود الخلايا الحمضية والخلايا اللمفاوية (Moghimi *et al.*, 2001) .

دراسة (Siva et al., 2011) لم تتفق مع نتائج دراستنا حيث قام بفحص انسجة الطحال والقلب بحثاً عن اي تغييرات نسيجية في التركيب مع تسلسل الخلايا الالتهابية لم يلاحظ اي تغييرات في المظهر النسيجي أو تسلسل الخلايا الالتهابية في الكلى والطحال والقلب مع التعرض للجسيمات النانوية في حين سببت الجسيمات النانوية خلل وضرروا نخر واسع النطاق في انسجة الطحال وفي المراحل ادى الخلل الى فقدان اللب الابيض الغني بالخلايا اللمفاوية (Rice et al., 2018). ان CeO_2 تسبب بتغييرات في انسجة الطحال وسببت تضخم الطحال (Sharma et al., 2013, Singh et al., 2012). بسبب ان النانوسيريلا يتم توزيعه في انسجة الكبد والطحال والكلى والقلب والدماغ من خلال انتقالها الى الدم كان التوزيع بترتيب يعتمد على الجرعة من ناحية اخرى، لم يلاحظ اي توزيع للانسجة يعتمد على الجنس في الفئران (He, et al., 2010).

يتم ازالة الجزء الاكبر من CeO_2 بسرعة من الجهاز الهضمي الى البراز (Yokel et al., 2012). كانت الالية المقترحة لتوزيع النانوسيريلا في الانسجة ونقلها الى الكبد او الطحال عن طريق خلايا الدم (Hirst et al., 2009).

ان الامتصاص المعدي المعوي المحدود للنانوسيريلا يتم العثور عليها عبر الصفراء في البراز بعد الجرعة (He et al., 2010). يمكن تفسير تراكم النانوسيريلا في انسجة الكبد والطحال انها غنية بخلايا البلعمة وحيدة النواة وبالتالي فهي حساسة لـ CeO_2 بين (Khalid et al., 2018) وفريقه البحثي ان الحجم يلعب دور مهم في الاثار المرضية على اعضاء مختلفة من الفئران، علاوة على ذلك، تصبح الحيوانات الجاهزة مقاومة لمزيد من التغييرات المرضية بعد الجرعة الثانية مما يشير الى اهمية الجرعة الاولى.

1-5 الاستنتاجات Conclusions

نستنتج من الدراسة الحالية :

- 1- ان التعرض لأكسيد السيريوم النانوي تسبب في انخفاض وزن الفئران المعاملة بعد (15-30) يوماً بعد الحقن .
- 2- اوكسيد السيريوم النانوي سبب انخفاض في معايير دم ذكور الفئران المختبرية حيث ادى الى انخفاض معدلاتها مما يؤدي الى حدوث فقر دم .
- 3- ان اوكسيد السيريوم ادى الى اخلال في وظائف الكبد والكلى .
- 4- كما اثر اوكسيد السيريوم على مستويات الدهون حيث سبب ارتفاع الكوليسترول والبروتين الدهني واطيء الكثافة والبروتين الدهني عالي الكثافة عند الجرعة (500،750) مايكروغرام /مل مقارنة مع مجموعة السيطرة بعد (15-30) يوماً من الحقن في حيوانات التجربة .
- 5- كان لأوكسيد السيريوم النانوي تأثيراً في (مضادات الاكسدة) حيث ادى الى انخفاض في مستوى انزيم الكاتاليز بعد 15 يوماً من الحقن بالجرعة العالية 750 مايكروغرام /مل والجرعة الواطئة 500 مايكروغرام /مل بعد 30 يوماً من الحقن .
- 6- اثبت دراستنا وجود ارتفاع في مستوى هرمون التسترون بعد 15، 30 يوماً في الفئران المعاملة بالجرعة الواطئة 500 والعالية 750 مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي
- 7- سببت المعاملة بتراكيز (500,750) مايكروغرام/مل في الدراسة الحالية تأثيراً ساماً وضاراً في بعض المعايير الفسيولوجية والنسجية .
- 8- معاملة الفئران بتراكيز (500,750) مايكروغرام /مل من اوكسيد السيريوم النانوي ادى الى اضعاف الالية الدفاعية المتحكمة بمضادات الاكسدة والمعروف بان اوكسيد السيريوم النانوي بالتراكيز الاقل مضاداً للاكسدة .
- 9- استنتج ان أوكسيد السيريوم كان له تأثيرات في انسجة الكبد والطحال والكلى والرئتين مما ينعكس على وظائف هذه الاعضاء الحيوية .

2-5 التوصيات Recommendations

من خلال ماتم عرضه من نتائج في هذه الدراسة نوصي بما يلي :

- 1- اجراء سلسلة من البحوث المتعلقة بدراسة تأثيرات اوكسيد السيريوم النانوي على الجهاز التناسلي الذكري والانثوي .
- 2- دراسة تأثير أوكسيد السيريوم النانوي على حوامل واجنة الحيوانات المختبرية .
- 3- اجراء دراسات وراثية خلوية لمعرفة تأثير أوكسيد السيريوم النانوي في احداث الاورام السرطانية في حيوانات التجربة .
- 4- استعمال التقنيات الحديثة كالمجهر الالكتروني لتشخيص دقيق لتاثير أوكسيد السيريوم النانوي على المستوى الخلوي .
- 5- دراسة جزئية لتاثير اوكسيد السيريوم النانوي على الكبد والكلى والكثير من الاعضاء.

المصادر العربية.

محمد شريف الاسكندراني (2010) مجلة عالم المعرفة "تكنولوجيا النانو من اجل غد افضل"،
العدد 374.

المصادر الاجنبية

Abdelhalim , M.A.K .and Jarrar, B.M. (2011). Gold nanoparticles induced cloudy swelling to hydropic degeneration, cytoplasmic hyaline vacuolation, polymorphism, binucleation, karyopyknosis, karyolysis, karyorrhexis and necrosis in the liver. Lipids in Health and Disease.,10(1): 1-6.

Abdelhalim, M. A. K. (2012). Exposure to gold nanoparticles produces pneumonia, fibrosis, chronic inflammatory cell infiltrates, congested and dilated blood vessels, and hemosiderin granule and emphysema foci. Journal of Cancer Science & Therapy., 4(3): 46-50.

Abdelhalim, M. A; Al-Ayed, M. S; and Moussa, S. A. (2015). The effects of intraperitoneal administration of gold nanoparticles size and exposure duration on oxidative and antioxidants levels in various rat organs. Pak Journal Pharm Sci.,28(2): 705-712.

Abdelhalim, M.A.K. (2012). Optimizing a novel method for synthesizing gold nanoparticles: biophysical studies. Journal of Cancer Science & Therapy Letter of Acceptance. , 4:140-143.

Abdelhalim, M.A.K. and Jarrar, B.M.(2011) .Renal tissue alterations were size-dependent with smaller ones induced more effects and

related with time exposure of gold nanoparticles Lipids in Health and Disease. , 10(1): 1-6.

Abdelhalim, M.A.K. and Jarrar, B.M. (2011). The appearance of renal cells cytoplasmic degeneration and nuclear destruction might be an indication of GNPs toxicity. Lipids in Health and Disease., 10(1): 1-6.

Abdel-Wahhab,M. A; Abdel-Wahhab, K . G; Mannaa,F.A; Hassan ,N.S; Safar, R;Diab,R and Rihn,B.H. (2014). Uptake of eudragit retard L (Eudragit® RL) nanoparticles by human THP-1 cell line and its effects on hematology and erythrocyte damage in rats.Multidisciplinary digital publishing institute (MDPI)., 7(3): 1555-1572

Abderrahim ,N; Yuvaraju P; Beegam S; Fahim .M.A ;and Ali .B.H. (2017).Cerium Oxide Nanoparticles in Lung Acutely Induce Oxidative Stress, Inflammation, and DNA Damage in Various Organs of Mice Oxid Med Cell Longevity,.

Abderrahim, N; Al-Salam, S ; Beegam, S; Yuvaraju,P.and Ali,B,H. (2019) . Aortic Oxidative Stress, Inflammation and DNA Damage Following Pulmonary Exposure to Cerium Oxide Nanoparticules in aRat Model of Vascular Injury , Biomolecules .,9(8):376.

Adebayo, O.A; Akinloye ,O ; and Adaramoye,O. (2018). Cerium oxide nanoparticle elicits oxidative stress, endocrine imbalance and lowers sperm characteristics in testes of balb/c mice. Andrologia .,50(3):e 12920.

- Adel ,S. ; Hassan, G.; Roohollah, M ; Akram, R ; Fatemeh ,S ; Fouzieh ,S; and Nejat, K. (2020) .Effect of Cerium Oxide Nanoparticules on Oxidative Stress Biomarkerers in Rats , Kidney, Lung ,and Serium.,24(4):251-6.
- Adua, O. A; Akinmuyisitana, I. W. and Gbore, F.A .(2013).Growth performance and blood profile of female rabbits fed dietary cerium oxide, 21:69-75.
- Aebi, Huges .(1984) .Catalass in vitro . Methods in enzymology. .,105:121-136.
- Ahmadi ,F. and Branch ,S. (2012).Impact of different levels of silver nanoparticules (Ag-NPs)on performance, oxidative enzymes and blood parameters in broiler chicks .,32(3): 325-328.
- Ahmed, S.M ; Clasen, M.E.and Donnelly , J.F. (1998). Management of dyslipidemia in adults .American family physician .,57(9):2192.
- Akram ,N.Soudagar,M.E.M.,Nik-Ghazali,N.N.,Kalam.M.A.,and Badruddin,I.A.,(2018).The effect of nano-additives in diesel-biodiesel fuel blends: Acomprehensive review on stability, engine performance and emission characteristics Energy Conversion and Management,178,146-177.
- Alkaladi ,A; El-Deen,N.A.N;Afifi , M. and Zinadah,O.A.A.(2015). Hematological and biochemical investigations on the effect of vitamin E and C on Oreochromis niloticus exposed to zinc oxide nanoparticles Saudi Journal of Biological Sciences. ,22(5):55563.

Al-Maliki , S.J.(2000). Abehavioral and some physiological effect of (apum graveolens) seeds in albino mice.Bas.J.Sci, 18 (2):77-88.

Al-Maliki, S.J.(1980).Studies on the effect of experimental mainpulations on avariety of aggressive behaviors in laboratory albino mice (*Mus musculus* L.) .Ph.D. Thesis University of Wales , Swansea, U.K.

Andreescu, D; Bulbul, G; Özel ,R.E; Hayat, A; Sardesai ,N. and Andreescu. (2014).Applications and implications of nanoceria reactivity: measurement tools and environmental impact. Environ Science Nanoparticales.,1(5):445–58.

Andresscu, E.C; Leiter, J.C; Leiter ,J.C; and Erlichman , J.S. (2010).Method of neuroprotection from oxidant injury using metal oxide nanoparticles. United States patent Application No., 12:580,859.

Antonella, R; Moscato,S; Ronca ,F; Nitti ,S; Mattoli ,V; Giorgi,M. and Ciofani,G. (2015) .Pilot in vivo investigation of cerium oxide nanoparticles as a novel anti-obseity pharmaceutical formulation .,11(7):1725-34.

Arora ,S; Rajwade J.M and Paknikar K.M. (2012). Nanotoxicology and in vitro studies: the need of the hour. Toxicol Appl Pharmacol.,258:151–65.

Arya, A; Sethy N. K; Singh S. K; Das M. and Bhargava, K. (2013).Cerium oxide nanoparticles protect rodent lungs fromhypobaric hypoxia-induced oxidative stress and

inflammation. *International Journal of Nanomedicine.*,8:4507–4520.

Asahina , M; Sato M and Imaizumi ,K. (2005).Genetic analysis of diet-induced hypercholesterolemia in exogenously hypercholesterolemic rats. *Journal of lipid research.* , 46(10): 2289-2294.

Badimon , J.J; Badimon , L . and Fuester, V . (1990). Regression of atherosclerotic lesions by HDL plasma fraction in the Cholesterol-fed rabbit .., 85 :1234-1241

Badwal, S.P.S.; Fini,D; Ciacchi ,F.T; Munnings ,C; Kimpton,J.A; and Drennan,J. (2013). "Structural and microstructural stability of ceria – gadolinia electrolyte exposed to reducing environments of high temperature fuel cells"..., **1** (36): 10768–10782..

Bhaviripudi, S; Mile, E; Steiner, S.A; Zare, A. T; Dresselhaus, M .S; Belcher, A .M. and Kong J. (2007).CVD Synthesis of Single-Walled Carbon Nanotubes from Gold Nanoparticle Catalysts.,129(6):1516–1517.

Braydich-Stolle ,L; Hussain ,S; Schlager, J.J. and Hofmann, M.C. (2005).In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells. *Toxicological sciences.* , 88(2):412–419.

Brender, M.D; Erin, A;Burke,M.A;Richard M. and Glass,M.D.(2005). "Spleen Patient Page". *Journal of the American Medical Association.*, 294 (20): 2660.

- Bril,F; Biernacki,D.M;Kalavalapalli,S;Lomonaco,R;Subbarayan,S.K;Lai, J.and. Cusi,k.(2019). Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes.*, 42(8):1481-1488.
- Buzea, C; Pacheco,I.I. andRobbie,K.(2007) .Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *Biointerphases.*, 2(4):MR17-MR71.
- Carlson ,C; Hussain, S.M; Schrand, A.M; Braydich-Stolle, L.K; Hess ,K.L; Jones, R.L. and Schlager, J.J .(2008). unique cellular interaction of silver nanoparticles: size-dependent generation of reactive oxygen species. *Journal Physical Chemical B.*, 112(43):13608-13619.
- Cassandra, K; Patil,S; Seal,S. and Self , W.T.(2007) .Superoxide dismutase mimetic properties exhibited by vacancy engineered ceria nanoparticles *Chem. Commun.*, (10):1056 —1058 .
- Cassee, F.R; Van Balen, E.C; Singh, C;Green ,D; Muijser ,H; Weinstein ,J. and Dreher ,K.(2011). Exposure, health and ecological effects review of engineered nanoscale cerium and cerium oxide associated with its use as a fuel additive. *Critical reviews in toxicology .*, 41(3):213–229.
- Celardo, I; Pedersen, J.Z; Traversa ,E.and Ghibelli ,L.(2011) Pharmacological potential of cerium oxide nanoparticles. *Nanoscale.*,3(4):1411–20.

- Cesta, M .F.(2006). Normal Structure, Function, and Histology of the Spleen. *Toxicologic pathology* ., 34(5): 455-465.
- Chany, A.L. and Marbach, E.P.(1962). Modified reagents for determination of urea and ammonia. *Clinical Chemecal.*, 8(2):130-132.
- Chaung, S.S; Lin, C.C; Lin, J; Yu ,K.H; Hsu, Y.F.and Yen, M.H. (2003). The hepatoprotective effects of *Limonium sinense* against carbon tetrachloride and beta-D-galactosamine intoxication in rats. *Phytother Research.*,17(7):784–791..
- Chen ,J.W; Chen, D.Z .and Lu, G.Z. (2004). Asymptomatic process of hepatic artery thrombosis in a patient after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.*,3(1):149–151.
- Chen, J; Xiao,H.J;Qi, T; Chen, D.L; Long,H.M. and Liu,S.H. (2015). Rare earths exposure and male infertility: the injury mechanism study of rare earths on male mice and human sperm,” *Environmental Science and Pollution Research.*,22(3): 2076–2086.
- Chen, R; Riviere,and J.E. (2017). Biological and environmental surface interactions of nanomaterials: characterization, modeling, and prediction. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.*,9(3):e1440.
- Choi, E.W; Shin, I.S; Chae, Y.J; Koo, H.C; Lee,J. H.; Chung, T.H.and Young ,H.Y.(2008). Effects of GM-CSF gene transfer using silica-NP as a vehicle on white blood cell production in dogs. *Experimental hematology.*, 36(7): 807–815.

- Colon, J; Herrera ,L; Smith, J;Patil,S; Komanski,C;Kupelian ,P.and Baker , C.H. (2009).Protection from radiation-induced pneumonitis using cerium oxide nanoparticles. *Nanomedicine.*, 5(2):225–231.
- Colvin, V.L. (2003) .The potential environmental impacts of engineered nanomaterials. *Nature biotechnology.*, 21(10):1166–1170.
- Corsi, F; Caputo,F; Traversa, E. and Ghibelli,L. (2018).Not only redox: the multifaceted activity of cerium oxide nanoparticles in cancer prevention and therapy,” *Frontiers in Oncology.*,8:309.
- Cristina, B;Pacheco,I.I; and Kevin,R .and (2007). Nanomaterials and Nanoparticles: Sources and Toxicity. *Biointerphases.*, 2(4):MR17-MR.71
- Dahle, J. T. and Arai, Y. (2015). Environmental Geochemistry of Cerium: Applications and Toxicology of Cerium Oxide Nanoparticles. *International Journal of Environmental Research and Public Health.*, 12(2): 1253-1278.
- Dana, M. (2015) .Toxicity Assessment of Cerium Oxide Nanoparticles in Cilantro Synthesis and Their Photocatalytic Activity for Dye Degradation. Lixiviation and the Antifouling Properties of a Glass with a High ZnO Content Luminita Ghimici, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* .,12(2):1253-1278 .
- Das, J; Choi, Y. J; Han, J. W; Reza,A.M.M.T. and Kim, J.H.(2017).Nanoceria-mediated delivery of doxorubicin enhances

the anti-tumour efficiency in ovarian cancer cells via apoptosis,”
Scientific reports., 7(1):1-12.

Del Monte, U .(2005). Swelling of hepatocytes injured by oxidative stress suggests pathological changes related to macromolecular crowding . Medical hypotheses ., 64(4):818-825.

Díaz, B; Sánchez-Espinel, C; Arruebo, M; Faro, J; de Miguel, E; Magadán, S.and González- Fernández, A. (2008) Assessing methods for blood cell cytotoxic responses to inorganic NP and nanoparticle aggregates. Small., 4(11):2025–2034.

Do Carmo, L.S; Rogero, M.M; Paredes-Gamero, E.J; Nogueira-Pedro, A; Xavier, J.G; Cortez, M. and Fock ,R.A.(2013). A high-fat diet increases interleukin-3 and granulocyte colony-stimulating factor production by bone marrow cells and triggers bone marrow hyperplasia and neutrophilia in Wistar rats. Experimental Biology and Medicine .,238(4):375-384.

Domenech ,P; Perez, T; Saldarini ,A; Uad, P.and Musso, C.G.(2017). Kidney-lung pathophysiological crosstalk: its characteristics and importance.International urology and nephrology., 49(7):1211-1215.

Dreher ,A.(2004).The Influence of IMF Programs on the Re-election of Debtor governments. Economic and politics., 16(1):53-76.

Droge ,W. (2002).Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev .,82(1):47–95.

- Du ,Z; Zhao, D; Jing, L; Cui,G; Jin,M;Li,Y. and Sun,Z..(2013) .Cardiovascular toxicity of different sizes amorphous silica nanoparticles in rats after intratracheal instillation. Cardiovascular toxicology., 13(3):194–207.
- Eidi, H; Joubert, O; Attik, G; Duval, R.E; Bottin, M.C; Hamouia, A.and Rihn,B.H. (2010).Cytotoxicity assessment of heparin NP in NR8383 macrophages. Int. J. Pharm. , 396(1-2): 156–165.
- Elder ,A; Gelein, R; Silva, V; Feikert ,T; Obanashuk L, Carter J, Potter R, Maynard A, Ito Y, Finkelstein J, Oberdorster ,G. (2006). Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. Environmental health perspectives.,114(8):1172-1178.
- Erel ,O.(2004).Anovel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions,” Clinical biochemistry., 37(2):112-119.
- Eric ,G .H; Karakoti,A.S; Seal,S.and Self,W.T. (2008). The role of cerium redox state in the SOD mimetic activity of nanoceria.Biomaterials.,29(18):2705-2709.
- Erskine, R.J; Eberhart, R.J; Hutchinson, L.J.and Scholz ,R.W.(1987).Blood selenium concentrations and glutathione peroxidase activities in dairy herds with high and low somatic cell counts. Journal of the Amerriican Veterinary Medical Association .,190(11):1417-1421.

- Es-haghi,A.,Javadi,F.,Yazdi,M.E.T.,&Amiri,M.S.(2019).The expression of antioxidant genes and cytotoxicity of biosynthesized cerium oxide nanoparticles against hepatic carcinoma cell line.*Avicenna Journal of Medical Biochemistry*,7(1),16-20.
- Espanani, H.R; Fazilati, M; Sadeghi, L; Yousefi Babadi ,V;Bakhshiani ,S.A.E.and Amraie,E. (2013) Investigation the Zinc Oxide Nanoparticle's Effect on Sex Hormones and Cholesterol in Rat. *International Research Journal of Biological Sciences.*, 2(8): 54-58.
- Falchi ,L; Bogliolo, L; Galleri ,G; Ariu ,F; Zedda, M.T; Pinna, A.and Ledda,S.((2015). Cerium dioxide nanoparticles did not alter the functional and morphologic characteristics of ram sperm during short-term exposure. *Theriogenology.*,85:(7):1274-1281.
- Fardin, A; Mohseni ,M; Noshahr ,K.D; Soleymani , F.H; Jalilvand , A.and Heidari,A.(2017). Effect of molybdenum nanoparticles on blood cells,liver enzymes,and sexual hormones in male rats .*Biological traceelement research.*, 175(1):50-56.
- Felix, L.C; Ortega, V. a; Ede, J.D. and Goss, G.G. (2013). Physicochemical characteristics of polymer-coated metal-oxide nanoparticles and their toxicological effects on zebrafish (*Danio rerio*) development. *Environmental Science and Technology.*, 47(12):6589–6596.
- Ferrier,D.R.(2014).Lipid metabolism .Lippincotts lustrated reviews. *Biochemistry*.(6th ed.),Lippincott Williams and wilkans,560pp.

- Floegel, A; Kim,D.O; Chung, S.J; Koo,S.I. and Chun, O.K. (2011).Comparison of ABTS/DPPH assays to measure antioxidant capacity in popular antioxidant-rich US foods,” *Journal of Food Composition and Analysis.*, 24(7): 1043– 1048.
- Fossati ,P . and Prencipe , L .(1982).Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide .*Clin. Chem .*, 28 (10): 2077-2080.
- Fronzi, M; Assadi, M.H.N.and Hanaor, D. A. (2019). "Theoretical insights into the hydrophobicity of low index CeO₂ surfaces". *Applied Surface Science.*, 478: 68–74.
- Fumiaki ,I and Ito,T. (2020).High-density lipoprotein (HDL) triglyceride and oxidized HDL: new lipid biomarkers of lipoprotein-related atherosclerotic cardiovascular disease.,9(5):362.
- Fuse ,H; Kazama, T; Ohta, S; and Fujiuchi, Y. (1999). Relationship between zinc concentrations in seminal plasma and various sperm parameters. *international urology and nephrology.*, 31(3): 401-408.
- Gagnon, J. and Fromm, K. M. (2015).Toxicity and protective effects of cerium oxide nanoparticles (nanoceria) depending on their preparation method, particle size, cell type, and exposure route,” *European Journal of Inorganic Chemistry.*, 2015(27):4510–4517.
- Gaiser, B. K; Fernandes, T. F; Jepson, M. A; Lead, J. R; Tyler, C. R;Baalousha, M. and Stone, V. (2012). Interspecies comparisons on the uptake and toxicity of silver and cerium dioxide

nanoparticles. *Environmental toxicology and chemistry.*, 31(1): 144-154.

Gaiser, B.K; Fernandes, T.F; Jepson, M; Lead, J.R; Tyler, C.R. and Stone, V. (2009). Assessing exposure, uptake and toxicity of silver and cerium dioxide nanoparticles from contaminated environments. *Environmental health.*, 8(1): 1-4.

Gehlhaus, M; Osier,M; Lladós,F; Plewak , D; Lumpkin,M;Odin,M. andRooney, A. (2009). Toxicological review of cerium oxide and cerium compounds (CAS No. 1306-38-3) in support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). US Environmental Protection Agency.,pdf,118.

Ghiselli, A; Serafini,M; Natella, F. and Scaccini,C. (2000).Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data,” *Free Radical Biology and Medicine.*, 29(11): 1106–1114.

HaganIV,C.T;Medik, Y.B. and Wang, A.Z.(2018).Nanotechnology approaches to improving cancer immunotherapy . *Advance in cancer research.*, 139:36-36.

Halliwell, B.and Gutteridge, J.M. (2015). *Free radicals in biology and medicine.* Oxford University Press; USA.

Hamrahi-michak, M; Sadeghi, S.A; Haghighi, H; Ghanbari-kakavandi, Y.; Razavi-sheshdeh, S.A; Noughabi, M.T.and Negahdary, M. (2012).The toxicity effect of cerium oxide NP on blood cells of male Rat.. *Annals of Biological.*, 3(6): 2859–2866.

- Handy, R.D. and Shaw, B.J. (2007) . Toxic effects of nanoparticules and nanomaterials ; Implications for public health , risk assessment and the public perception of nanotechnology .Health, Risk and Society., 9(2):125-144.
- Hao, L; Chen ,J. and Zhong,N. (2013) .Bioaccumulation and sub-acute toxicity of zinc oxide nanoparticules in juvenile carp (*Cyprinus carpio*): a comparative study with its bulk counterparts .Ecotoxicol and environment Saf .,91:52-60.
- Hasanvand, A; Abbaszadeh, A; Darabi, S; Nazari, A;. Gholami,M. and Kharazmkia,A. (2017).Evaluation of selenium on kidney function following ischemic injury in rats; protective effects and antioxidant activity,” Journal of Renal Injury Prevention., 6(2): 93.
- Hasanzadeh,,L;Oskuee,R.K;Sadri,K;Nourmohammadi,E;Mohajeri,M;Mardani,Z.andDarroudi,M. (2018).Green synthesis of labeled CeO₂ nanoparticles with ^{99m}Tc and its biodistribution evaluation in mice. Life Sciences., 212:233–240.
- Haslett, C; Chilvers , E. R.; Hunter, J. A.A. and Boon, N. A. (1999).Davidson`s Principles and Practice of Medicine 18th. Edit,Churchill Livingstone,London., 1999: 429-435.
- He, X; Zhang, H; Ma, Y; Bai, W; Zhang, Z; Lu, K; Ding, Y; Zhao, Y. and Chai, Z. (2010). Lung deposition and extrapulmonary translocation of nanoceria after intratracheal instillation. Nanotechnology., 21(28): 285103.

Hegazy ,M. A. E; Maklad,H.M; Abd Elmonsif ,D.A;Elnozhy,F.Y;Alqubiea,M.A. and Alenezi,F.A. (2017). possible role of cerium oxide (CeO₂) nanoparticles in prevention of neurobehavioral and neurochemical changes in 6-hydroxydopamine-induced parkinsonian disease,” Alexandria Journal of Medicine., 53(4): 351–360.

Heikal ,T.M; El-Sherbiny ,M.A.H.M.OU.D; Hassan,S.A;Arafa,A.and Ghanem ,H.Z.(2012). Antioxidant effect of selenium on hepatotoxicity induced by chlorpyrifos in male rats . Int .J. pharm .Sci .,4(4):603 -609.

Heird, W.C.and Lapillone,A.(2005).The role of essential fatty acids indevelopment.Annu.Rev.Nutr.,25:549-571.

Hillyer, J.F; and Albrecht.RM. (2020).Correlative instrumental neutron activation analysis, light microscopy, transmission electron microscopy, and X-ray microanalysis for qualitative and quantitative detection of colloidal gold spheres in biological specimen.Microscopy and Microanalysis.,4(5):481-490.

Hirst ,S. M; Karakoti, A. S; Tyler, R. D;Sriranganathan, N; Seal ,S; Reilly, C. M. (2009).Anti-inflammatory properties of cerium oxide nanoparticles. Small., 5(24):2848–2856.

Hochella, M.F; Spencer, M.G. and Jones, K.L. (2015). Nanotechnology: nature’s gift or scientists’ brainchild. Environmental Science: Nanoparticales.,2(2): 114-119.

- Huang, P;Li,J;Zhang,S;Chen,C;Han,Y;Liu,N. and Wang.W. (2011). Effects of lanthanum, cerium, and neodymium on the nuclei and mitochondria of hepatocytes: accumulation and oxidative damage,” *Environmental Toxicology and Pharmacology*.,31(1): 25–32.
- Humason , G.L.(1962). *Animal tissue techniques* .Animal tissue techniques.,641.
- Hussain ,S. and Garantziotis ,S. (2013).Interplay between apoptotic and autophagy pathways after exposure to cerium dioxide nanoparticles in human monocytes. *Autophagy*., 9(1):101–103.
- Hussain ,S; Al-Nsour, F; Rice, A.B; Marshburn, J; Yingling ,B; Ji, Z.and Garantziotis ,S. (2012). Cerium dioxide nanoparticles induce apoptosis and autophagy in human peripheral blood monocytes. *ACS Nanoparticales*., 6 (7): 5820–9.
- Hussain, S; Boland, S; Baeza-Squiban, A; Hamel, R; Thomassen, L.C; Martens, J.A; and Marano,F. (2009).Oxidative stress and proinflammatory effects of carbon black and titanium dioxide nanoparticles: Role of particle surface area and internalized amount. *Toxicology*., 260(1-3): 142–149.
- Inaba, J; Nishimura, Y; Takeda, H. and Takahashi,S. (1992). Placental transfer of cerium in the rat with special reference to route of administration. *Radiation Protection Dosimetry*., 41(2-4):119–122.
- Jani ,P; Halbert ,G.W; Langridge, J. and Florence,A.T. (1990).Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa:

Quantitation and particle size dependency. *Journal of pharmacy and pharmacology.*, 42(12):821–826.

Jawad , A. H. (1996). Ethological studies in Assing the anti –aggressive effect of some Iraq plant in laboratory mice . Ph.D. thesis coiiage of education,Basrah University.

Jenner, A; Ren,M;Rajendran ,R;Ning ,P;Huat ,B.T.K;Watt,F.and Halliwell,B.(2007).Zinc supplementation inhibits lipid peroxidation and the development of atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet. *Free Radical Biology and Medicine.*, 42(4): 559-566.

Jessica , D.T. and Arai,Y. (2015).Environmental Geochemistry of Cerium: Applications and Toxicology of Cerium Oxide Nanoparticles. *International journal of environmental research and public health.*,12(2):1253-1278.

Jiang, J; Nilsson-Ehle P; and Xu,N.(2006). Influence of liver cancer on lipid and lipoprotein metabolism. *Lipids in Health and disease .*, 5(1):1-7 .

John, W. and Sons ,L.(1996). *Management and Organizational Behavior* New York., *Journal of Education for Business .*,72(2).

Johnson, R.M; Goyette, G. Jr; Ravindranath, Y.and Ho, Y.S. (2005).Hemoglobin autoxidation and regulation of endogenous H₂O₂ levels in erythrocytes. *Free Radical and Biology and Medicine.*, 39(11): 1407–1417.

- Jong ,W.H.D. and Van Loveren ,H. (2007).Screening of xenobiotics for direct immuneotoxicity in an animal study. *Methods.*, 41(1):3–8.
- Joshi, P. K. ; Bose, M. and Harish , D. (2002) . Changes in certain heamatological parameters in siluroid catfish *Clarias Batrachus* (Linn) exposed to cadmium chlorid .*Pollution research .*, 21(2): 129-131.
- Ju-Nam, Y.and Lead,J.R.(2008). Manufactured nanoparticles: An overview of their chemistry, interactions and potential environmental implications. *The science of the total environment* .,400 (1-3): 396-414.
- Karakoti, A.S;Minterio-Riviere,N.A;Aggarwal ,R;Davis,J.P;Narayan ,R,J;Self,W.T.and Seal,S.. (2008). Nanoceria as antioxidant: synthesis and biomedical applications., *Jom.* **60** (3): 33–55.
- Karakoti, A; Singh, S; Dowding, J.M; Seal, S.and Self, W.T. (2010).Redox-active radical scavenging nanomaterials. *Chem. Soc. Rev.*, 39(11): 4422–4432.
- Karam Sichani S; Naghsh,N. and Razm,N. (2012).Effects of alcoholic extract of *Peganumharmala* L. on malondialdehyde concentration and catalase and glutathione peroxidase activity in mice treated with nanosilver particles. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences.*, 22(95) 10– 17.
- Karpenko, N.A; Malukin ,Y.V; Koreneva, E.M; Klochkov, V.K; Kavok, N.S; Smolenko, N.P.and Pochernyaeva ,S.S. (2013) .The Effects of Chronic Intake of Cerium Dioxide or Gadolinium Ortovanadate

Nanoparticles in Aging Male Rats. In Proceedings of the International Conference Nanomaterials: Applications and Properties., 2(4): (1-4).

Kawagoe, M; Ishikawa, K; Wang,S.C;Yoshikawa,K;Arany, S;Zhou,X.P.and Sugiyama, T. (2008).Acute effects on the lung and the liver of oral administration of cerium chloride on adult, neonatal and fetal mice. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology., 22(1) 59–65.

Keck, C.M; Müller, R.H.(2013). Nanotoxicological classification system (NCS)-A guide for the risk-benefit assessment of nanoparticulate drug delivery systems. European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics., 84,(3):445-448.

Kevin,R.and cristina,R.(2007). Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. Biointerphases.,2(4):MR17-71.

Khalid, E. I ; Al-Mutary ,M.G; Bakhiet ,A.O. and Haseeb ,A. K. (2018). Histopathology of the liver, kidney, and Spleen of mice exposed to gold nanoparticles. Molecules. , 23(8): 1848.

Khorrami ,M.B; Sadeghnia ,H.R; Pasdar ,A; Ghayour-Mobarhan, M; Riahi-Zanjani ,B; Hashemzadeh ,A.and Darroudi,M. (2019). Antyoxydant and toxicity studies of biosynthesized cerium oxide nanoparticales in rats . International journal of nanomedicine ., 14: 2915—2926.

- Kim, Y. S; Song, M. Y; Park, J. D; Song ,K. S; Ryu, H. R; Chung, Y. H.and Yu, I. J. (2010). Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. *Particle and fibre toxicology.*, 7(1):1-11.
- Klaine, S.J; Alvarez, P. J; Batley, G. E; Fernandes, T. F; Handy, R. D; Lyon, D.Y.and Lead, J. R. (2009). Nanomaterials in the environment: behavior, fate, bioavailability and effects. *Environmental toxicology and chemistry. An International journal.*,27(9):1825-1851.
- Klaus, R. and Herwig, W. (2000).Cerium mischmetal ,cerium alloys, and cerium copounds . *Ullmann s encyclopedia of industrial chemistry .*,10:1002-1435.
- Kong ,L; Tang ,M; Zhang, T; Wang,D;Hu,K;Lu,W. and Pu,Y.(2014). Nickel nanoparticles exposure and reproductive toxicity in healthy adult rats.*International journal of molecular scieces.*,15(11):21253-21269.
- Koren ,D.(1955). Cleaning Factors :aheparin activated Lipoprotein Lipase .Isolation and characterization of enzyme from normal rats . *J. Biol. Chem .*, 215 :1 -26.
- Korsvik, C; Patil, S; Seal, S.and Self, W.T. (2007).Superoxide dismutase mimetic properties exhibited by vacancy engineered ceria nanoparticles. *Chemical Communication.*,(10):1056–1058.
- Kosasa , T. S . (1981). Measurement of human luteinizing hormones . *Journal of reproductive medicine .*, 26: 201-206.

- Kraal ,G.(1992). Cells in the marginal zone of the spleen. *International review cytology.*, 132:31-74.
- Kshitij , S.R; Nayak,V; Sarkar, T.and Singh,R.P.(2020). Cerium oxide nanoparticles: properties, biosynthesis and biomedical application. *RCS advances.*, 10(45):27194-27214.
- Kumari, M; Kumari ,S. I; Kamal ,S. S. K. and Grover P. (2014).Genotoxicity assessment of cerium oxide nanoparticles in female Wistar rats after acute oral exposure. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.*, 775;;7–19.
- Lead, J. (2007). Nanoparticles in the Aquatic and Terrestrial Environment. In R.E. Hester and R.M. Harrison (Eds.) *Nanotechnology: Consequences for the Human Health and the Environment. Advaces in Bioresearch , Society of Education , INDIA*
- Levack, V.M; Hone, P.A; and Phipps, A.W. (2002) .The placental transfer of cerium: experimental studies and estimates of doses to the human fetus from ^{141}Ce and ^{144}Ce . *International journal of radiation biologie.*, 78(3):227–235.
- Li, N;Xia, T. and Nel, A.E. (2008).The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engineered nanoparticles. *Free Radic Biol Med.*,44(9):1689–99.
- Limbach, L.K;Li,Y;Grass,R.N;Brunner,T.J.andStark,W.J. (2005) .Oxide nanoparticle uptake in human lung fibroblasts: effects of particle

size, agglomeration, and diffusion at low concentrations. *Environmental science and technology*, 39(23):9370-9376.

Limbach, L.K; Bereiter, R; Muller, E; Krebs, R. and Strak, W.J. (2008).

Removal of oxide nanoparticles in a model wastewater treatment plant: influence of agglomeration and surfactants on clearing efficiency, *Environmental Sciences and technology*, 42 (15): 5828-5833.

Liu, Y; Gao, Y; Zhang, L; Wang, J; Jiao, F. and Chen, C. (2009). Potential health impact on mice after nasal instillation of nano-sized copper particles and their translocation in mice. *Journal of nanoscience and Nanotechnology*, 9(11):6335–6343.

Lockman, P.R; Koziara, J.M; Mumper, R.J. and Allen, D. D. (2004). Nanoparticle surface charges alter blood-brain barrier integrity and permeability. *Journal of drug targeting*, 12(9-10):635-41.

Lone, M. Y; Baba, B. A; Raj, P; Shrivastava, V. K; and Bhide, M. (2013). Hematological and Hepatopathological Changes Induced by Dimethoate in *Rattus rattus*. *Indo American journal of pharmaceutical research*, 3(6) :4360-4365.

Lu, J.M; Lin, P.H; Yao, Q. and Chen, C. (2010). Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *Journal of cellular molecular medicine*, 14(4):840-60.

Lue, S.H; Wellenius, G.A; Wilker, E.H; Mostofsky, E. and Mittleman, M.A. (2013). Residential proximity to major roadways and renal function. *Journal epidemiol community health*, 67(8):629-634.

- Ma, J.Y; Zhao, H; Mercer, R.R.Barger ,M;Rao,M;Meighan,T.and Ma,J.K. (2011).Cerium oxide nanoparticle-induced pulmonary inflammation and alveolar macrophage functional change in rats. *Nanotoxicology.*,5(3):312-325.
- Ma, R;Zhang ,S; Wen, T; Gu,P;Li,L;Zhao,G. and Wang ,X. (2018).A critical review on visible-light-response CeO₂-based photocatalysts with enhanced photooxidation of organic pollutants. *Catalysis today.*, 335(20):30.
- Ma, X; Wu, Y; Jin, S.Tain ,Y;Zhao,Y. and Liang,X.J. .(2011). Gold nanoparticles induce autophagosome accumulation through size-dependent nanoparticle uptake and lysosome impairment. *ACS nano.*,5(11):8629-8639. .
- Machiedo, G.W.; Powell, R.J; Rush, B.F; Swislocki, N.I.;and Dikdan, G. (1989).The incidence of decreased red blood cell deformability in sepsis an the association with oxygen free radical damage and multiPlesystem organ failure. *Archives of Surgery.*, 124(12): 1386–1389
- Madero-Visbal, R. A; Alvarado, B. E; Colon, J. F;Baker, C. H; Wason, M. S; Isley, B; and Mañon, R. (2012). Harnessing nanoparticles to improve toxicity after head and neck radiation. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine.*, 8(7): 1223-1231.
- Mallick ,N.P. and Gokal ,R.(1999).Haemodialysis .*The Lancet* .,353(9154): 737-742.

- Mangelsdorf , D.J; Thummel, C; Beato M; Herrlich, P; Schütz ,G; Umesono ,K. and Evans, R.M. (1995). The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell.*, 83(6): 835.
- Manke, A; Wang L;and Rojanasakul ,Y. (2013).Mechanisms of nanoparticle-induced oxidative stress and toxicity. *BioMed research international.*, 2013:15.
- Marziyeh, A .and Ghahnavieh ,M.Z.(2014). Histopathology effects of nickel nanoparticles on lungs, liver, and spleen tissues in male mice.*International nano letters.*,4(3):113.
- Massod Negahdary, A Asadi, S Mehrtashfar, S; Imandar, M; Akbari-Dastjerdi,H;Salahi,F.and Ajdary,M.(2012). A biosensor for determination of H₂O₂ by use of HRP enzyme and modified CPE with ZnO NPs.*International journal of Electrochemical Science.*, 7 (6): 5185-5194.
- Mebius, R.E.and Kraal, G. (2005).Structure and function of the spleen. *Nature reviews immunology.*,5(8):606-16.
- Moghimi, S.M; Hunter, A.C. and Murray, J.C. (2001).Long- circulating and target specific nanoparticles: Theory to practice. , 53(2):283–318.
- Mohammad, B. K;Sadeghnia ,H.R;Pasdar,A; Ghayour-Mobarhan,M; Riahi-Zanjani,B; Hashemzadeh,A. and Darroudi,M.(2019).Antioxidant and toxicity studies of biosynthesized cerium oxide nanoparticules in rats. *International journal of nanomedicine.*,14:2915.

- Mohammadi F. F; Noori, A; Momayez, M; Sadeghi ,L; Shirani, K.and Yousefi, B. V. (2013). The effects of nano titanium dioxide [TiO₂] in spermatogenesis in wistar rat. *European journal of experimental biology.*, 3(4):145-9.
- Moore, M. N. (2006). Do nanoparticles present ecotoxicological risks for the health of the aquatic environment. *Environment international.*, 32(8): 967-976..
- Muller, F.L; Lustgarten ,M.S; Jang ,Y;Richardson, A. and Van Remmen, H. (2007).Trends in oxidative aging theories. *Free radical biology and medicine* .,43(4):477–503.
- Munnings, C; Badwal, S.P.S. and Fini, D. (2014). Spontaneous stress-induced oxidation of Ce ions in Gd-doped ceria at room temperature. *Ionics.*, 20 (8): 1117–1126.
- Murawski, I. J; Maina, R.W.and Gupta,I.R.(2010) .The relationship between nephron number, kidney size and body weight in two inbred mouse strains. *Organogenesis.*, 6(3): no 189– 194.
- Negahdary,M;Ranjbar ,A. and Asadi, A.(2012). The toxicity effect of cerium oxide nanoparticales on ALT,AST and ALP enzymes in male rat . *Annals of biological research.* , 3 (9):4386-4392.
- Nel, A.E; Diaz-Sanchez, D; Li, N. (2001). The role of particulate pollutants in pulmonary inflammation and asthma: evidence for the involvement of organic chemicals and oxidative stress. *Current Opinion in Pulmonary medicine.*, 7(1):20–26.

- Nelson,B.C; Johnson ,M.E; Walker, M.L; Riley, K.R; and Sims,C.M.(2016) .Antioxidant cerium oxide nanoparticules in biology and medicine .Antioxidants., 5:215.
- Nemati , A.; Assadollahi , V.; Peluso, I.;Abbaszadeh , A.; Beigi-Boroujeni, M.; Khanipur, Z. and Gholami ,M.(2020) . A stereological study of the toxic effects of cerium oxide during pregnancy on kidney tissues in neonatal NMRI mice . Oxidative Medicine and Cellulare Longevity .,2020.
- Nemmar, A; Holme, J.A; Rosas, I; Schwarze,P.E. and Alfaro-Moreno, E.(2013).Recent advances in particulate matter and nanoparticle toxicology: a review of the in vivo and in vitro studies. BioMed research international., 279371: 22 .
- Nemmar, A; Yuvaraju, P; Beegam, S; Yasin, J. Kazzam,E.E. and Ali,B.H. (2016).Oxidative stress, inflammation, and DNA damage in multiple organs of mice acutely exposed to amorphous silica nanoparticles. International journal of nanomedicine., 11:919.
- Nemmar, A; Al Salam S; Zia, S;Yasin ,J; Al Husseni, I. and Ali, B.H. (2010) . Diesel exhaust particles in the lung aggravate experimental acute renal failure. Toxicol Scinces.,113(1):267-277.
- Nemmar, A; Karaca, T;Beegam, S; Yuvaraju ,P; Yasin ,J; Hamadi ,N.K.and Ali, B.H. (2016).Prolonged Pulmonary Exposure to Diesel Exhaust Particles Exacerbates Renal Oxidative Stress, Inflammation and DNA Damage in Mice with Adenine-Induced Chronic Renal Failure. Cell physiol biochem .,38(5):1703-1713.

- Nemmar, A; P. Yuvaraju, S; Beegam,S. and Ali,B.H. (2015).In vitro platelet aggregation and oxidative stress caused by amorphous silica nanoparticles,” International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology., 7(1): 27.
- Neumann, H.G. (2001). Health risk of combustion products: toxicological considerations. Chemosphere., 42(5-7):473–479.
- Nigris, F;Mancini, F.P; Balestrier,M.and Napoli,C.(2008).Therapeutic dose of nebivolol,a nitric oxide –releasing beta-blocker ,reduces atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits: Nitric Oxide., 19(1):57-63.
- Niidome,T.; Yamagata,M.; Okamoto, Y.; Akiyama, Y.;Takahishi, H. Kawano,T.and Nidome,Y. (2006).PEG-modified gold nanorods with a stealth character for in vivo application.Journal of control release., 114(3): 343-347.
- Nikolaou K. (1999).Emissions reduction of high and low polluting new technology vehicles equipped with a CeO₂ catalytic system. Science total environ.,235(1–3):71–76.
- Niu ,J; Wang, K; Kolattukudy, P. E. (2011).Cerium oxide nanoparticles inhibits oxidative stress and nuclear Factor-κB activation in H9c2 cardiomyocytes exposed to cigarette smoke extract. Journal of pharmacology and experimental therapeutics., 338(1):53–61.
- Niu, J; Azfer, A; Rogers, L.M; Wang, X.and Kolattukudy, P.E. (2007). Cardioprotective effects of cerium oxide nanoparticles in a

transgenic murine model of cardiomyopathy. *Cardiovasc research.*, 73(3):549–559.

Noori M. Luaibi and Hiba A. Qassim.(2018).Effect of Silver nanoparticules (AGNPs) on rast bady wight .Department of Biology , College of Science , Al-Mustansiriyah University , Baghdad, Iraq.Biochemical and Cellular Archives .,18(1):137-139.

Nourmohammadi, E; Oskuee, R.K; Hasanzadeh, L;Mohajeri,M.and Darroudi ,M. (2018).Cytotoxic activity of greener synthesis of cerium oxide nanoparticles using carrageenan towards a WEHI 164 cancer cell line. *Ceram international .*, 44(16):19570–19575.

Nunez, P; Fernandez,T; García-Arevalo,M;Alonson –Magdalena,P. andArguelles,J. (2018) .Effects of bisphenol A treatment during pregnancy on kidney development in mice: a stereological and histopathological study. *Journal of developmental origins of health and disease.*, 9(2) : 208–214.

Ohlander, S.J; Lindgren ,M.C; and Lipshultz, L.I. (2016).Testosterone and male infertility. *Urol Clin North Am.*, 43:195–202.

Park, B; Martin, P; Harris, C; Guest,R; Whittingham ,A; Jenkinson ,P. and Handely,J.(2007) .Initial in vitro screening approach to investigate the potential health and environmental hazards of Enviroxtrade mark – a nanoparticulate cerium oxide diesel fuel additive. *Partical fibre toxicology.*,4(1):1-10.

- Park, B; Donaldson ,K; Duffin, R; Tran,L. and Maartin,P. (2008).Hazard and risk assessment of a nanoparticulate cerium oxide-based diesel fuel additive – a case study. *Inhalation toxicology .*, 20(6):547–56
- Park, E.J; Choi, J; Park, Y.K. and Park, K. (2008). Oxidative stress induced by cerium oxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells. *Toxicology.*, 245(1-2):90–100.
- Pavani, T.T.Y; Prabhu, S. Chakra. and Venkateswara,R.(2015).The in toxicity and fate, formation – nanoparticles inorganic . *Reviews society chemica enviroment .*
- Pazvant, G; Sahin,B; Kahvecioglu,K.O;Gunes,H.and Bacinoglu,D.(2009). The volume fraction method for the evaluation of kidney: A stereological study., 50(1):233–239.
- Pei,K.,Gui,T.,Kan,D.,Feng,H.,Jin,Y.,Yang,Y.,&Li,Y.(2020).An overview of lipid metabolism and nonalcoholic fatty liver disease.*Bio Res I.*
- Perrin, J; Tassistro, V; Aufan, M,;Liu ,W; Botta A; Sari-Minodier, I. and Courbiere, B. (2014).Cerium dioxide nanoparticles induDNA damage in human spermatozoa. *Human reproduction.*,29:8-9.
- Poma, A; Ragnelli,A.M; de Lapuente,J ;Ramos Md;Borras,M;Aimola ,P.and DeMarzi,L. (2014). In vivo inflammatory effects of ceria nanoparticles on CD-1 mouse: evaluation by hematological, histological, and TEM analysis. *Journal of immunology research.*, 14.

- Portney, N.G.and Ozkan, M.(2006). Nano-oncology: Drug delivery, imaging, and sensing. *Analytical and bioanalytical chemistry.*, 384(3): 620–630.
- Pourkhalili,N; Hosseini,A Nili-Ahmadabadi,A; Hassani,S; Pakzad,M. and Abdollahi,M. (2011).Biochemical and cellular evidence of the benefit of acombination of cerium oxide nanoparticles and selenium tod diabetic rats.*World journal of diabetes .*, 2(11): 204.
- Powers ,K W;Brown, S. C; Krishna, V. B; Wasdo ,S. C; Moudgil, B. M.and Roberts ,S. M. (2006).Research strategies for safety evaluation of nanoparticalees .*Characterization of nanoscale particles for toxicological evaluation. Toxicol sciences.*, 90(2): 296-303.
- Pradyot, P.(2003). *Handbook of inorganic chemicals*.Net York (Cerium (IV)oxide.,0-07-049439-8.
- Preaubert, L; Courbiere, B; Achard .V; Tassistro, V; Greco, F; Orsiere T. and Perrin, J. (2016).Cerium dioxide nanoparticles affect in vitro fertilization in mice. *Nanotoxicology.*;10:(1):111–117.
- Pulido-Reyes;G,Rodea-PalomaresI,I; DasS,S;Sakthivel,T.;Leganes, F; Rosal, R.and Fernandes-Pinas,F. (2015).Untangling the biological effects of cerium oxide nanoparticles: the role of surface valence states. *Scientific reports.*,5(1):1 -14.
- Qi ,Z ;Younis A; Chu, D .and Li, S.(2016). A facile and template-free one –pot synthesis of Mn₃ O₄ nanostructures as electrochemical supercapacitors. *Nano-micro letters.*,8(2):165-173.

- Radu, M; Din, I. M; Hermenean, A; Cintează, O. L; Burlacu, R; Ardelean, A; and Dinischiotu, A. (2015). Exposure to iron oxide nanoparticles coated with phospholipid-based polymeric micelles induces biochemical and histopathological pulmonary changes in mice. *International journal of molecular sciences.*, 16(12): 29417-29435.
- Rajeshkumar, S and Naik, P. (2018). Synthesis and biomedical applications of Cerium oxide nanoparticles – a review. *Biotechnology Reports.*, 17: 1–5.
- Ranjbar A., H. Ghasemi, A. Abedian, and N. Kheiripour, (2018). Cerium oxide nanoparticle modulates hepatic damage, inflammatory and oxidative stress biomarkers in a dose-dependent manner: An in vivo study of rat liver. *Nanomedicine journal.* , 5(4): 245-250.
- Ranjbar, A; Asl, S. S; Firozian, F; Dartoti, H. H; Seyedabadi, S; Azandariani, M. T., and Ganji, M. (2018). Role of cerium oxide nanoparticles in a paraquat-induced model of oxidative stress: emergence of neuroprotective results in the brain. *Journal of Molecular Neuroscience.*, 66(3): 420-427.
- Ratliff, B. B; Abdulmahdi ,W; Pawar ,R. and Wolin ,M.S.(2016). Oxidant mechanisms in renal injury and disease. *Antioxidants and Redox Signaling.*, 25(3): 119–146.
- Ravindra ,S.P.(2011). Prospects of Nanobiomaterials of biosensing international. *journal of electrochemistry volume 2011* |Article ID 125487 .

- Reddy, R.V; Taylor, M.J; Sharma, R.P.(1988). Evaluation of citrinin toxicity on the immune functions of mice. *Journal of food protection.*, 51(1):32–36.
- Reed, K; Cormack ,A; Kulkarni, A;Mayton,M;Sayle,D;Klaessing,F.and Stadler,B. (2014). Exploring the properties and applications of nanoceria: is there still plenty of room at the bottom? *Environ Sci Nano.*, 1(5):390–405.
- Reibold, M., Paufler, P., Levin, A.A., Kochmann, W., Pätzke, N. and Meyer, D.C. (2006). Materials: Carbon nanotubes in an ancient Damascus sabre. *Nature.*, 444(7117):286-286.
- Reitman , S.and Frankel , S.(1957). A colorimetric method for the determinathion of sper GOT and GPT. *Amer journal Clinical .*, 28:56-63.
- Reshma ,A.M; and Sreenivasula, R.P.(2015) .Recovery of lead-induced suppressed reproduction in male rats by testosterone. *Andrologia.*, 47:560–7
- Revell, P. A. (2008). The combined role of wear particles, macrophages and lymphocytes in the loosening of total joint prostheses. *Journal of the Royal Society Interface.*, 5(28):1263-1278.
- Rice ,K.M; Bandarupalli ,V.VK; Manne ,N.D. Blough ,E.R. (2018). Spleen data: Cerium oxide nanoparticles attenuate polymicrobial sepsis induced spenic damage in male Sprague Dawley rats .*Data in brief.*,18:740-746.

- Rigotti ,A; Trigatti ,B.L; Penman, M; Rayburn, H; Herz, J.and Krieger, M.(1997).A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism. Proceedings of the National Academy of Sciences., 94 (23) :12610-12615
- Rigotti ,A; Miettinen, H.E.and Krieger, M.(2003).The role of the high-density lipoprotein receptor SR-BI in the lipid metabolism of endocrine reviews ., 24 (3): 357–387.
- Robinson, R.D; Spanier, J.E; Zhang, F; Chan, S.W andHerman, I.P. (2002).Visible thermal emission from sub-band-gap laser excited cerium dioxide particles. Journal of applied physics., 92(4):1936–1941.
- Rogers S. N. (2013).Toxicological effects of cerium oxide nanoparticle aggregates on *Caenorhabditis elegans*.Marshall University., 2013.
- Romero, Y.E.(1998).Effects of P,P-DDE on male reproductive organs in peripubertal Wister rats followings a single interperitoneal injection.Journal toxicol.82(2):64-77.
- Roney, C; Kulkarni, P; Arora ,V; Antich, P; Bonte, F; Wu, A .and Aminabhavi,T.M. (2005).Targeted nanoparticles for drug delivery through the blood-brain barrier for Alzheimer’s disease. Journal of controlled release.,108(2-3): 193–214.
- Rosenblum ,S; Pal,A. and Reidy,K. (2017).Renal development in the fetus and premature infant; Seminars in Fetal and Neonatal Medicine., 22(2):58–66.

- Ruolan ,W; Bin, S; Wu,J; Yanli Zhang,Y; Aijie, C; Longquan, S.(2018).Potential adverse effects of nanoparticles on the reproductive system. *International journal of nanomedicine.*,13 8487.
- Ruolan, W; Bin, S; Junrong ,W.u; Yanli, Z.and Longquan S.(2020).*International Journal of Nanomedicine* downloaded from <https://www.dovepress.com/> by ., 54(70):40.
- Rzagalinski , B. A.(2005). Nanoparticles and cell longevity. *Technology in cancer research and treatment.*, 4 (6): 651–659.
- Salavati-niasari ,M; Davar, F. and Mir, N. (2008).Synthesis and characterization of metallic copper nanoparticles via thermal decomposition. *Polyhedron.*, 27(17): 3514–3518 .
- Salyer, D.C.and Eggleston, J.C. (1975).Oat cell carcinoma of the bronchus and the carcinoid syndrome. *Arch pathology.*, .99(10):513–515.
- Sanderson, K. (2006). Sharpest cut from nanotube sword. *Nature News.*, 444:286.
- Sarhan, O. M. and Hussein, R. M .(2014). Effects of intraperitoneally injected silver nanoparticles on histological structuresand blood parameters in the albino rat. *International journal of nanomedicine.*,9: 1505-1517.
- Sarkar ,A; Fatima, I; Jamal ,M.S; Sayeed, U; Khan, K.A; Akhtar, S. and Siddiqui, M.H. (2017).Nanoparticles as a carrier system for drug

delivery across blood brain barrier. *Current drug metabolism.*,18(2):129–37.

Schiodt ,F.V; Balko, J; Schilsky, M; Harrison, M.E; Thornton, A; Lee ,W.M. and ilure study group.(2003). Thrombopoietin in acute liver failure. *Hepatology.*,37(3): 558–561.

Scire, S. and Palmisano, L.(2020). *Cerium Oxide (CeO₂): Synthesis, Properties and Applications ;1st Edition. Woodhead Publishing Series in Electronic and Optical Materials.*, 10:0128.

Searcy, R.(1967). A new photometric method for serum urea nitrogen determination .*Amer .Journal. Medicine. Technology.*,33:15-20.

Seyedalipour, B; Barimani, N;Dihpour Jooybari,A.A; Hosseini,S.M. and Oshrieh,M. (2015).Histopathological evaluation of kidney and heart tissues after exposure to copper oxide nanoparticles in *Mus musculus*. *Journal of babol university of medical sciences.*, 17(7): 44–50.

Shah ,S. V; Baliga,R; Rajapurkar,M. and Fonseca,V.A. (2006).Oxidants in chronic kidney disease,” *Journal of the American Society of Nephrology.*, 18(1): 16–28.

Shahin, O. Masoud, N.and Aghababa,H.(2015). The Effects of zirconium oxide nanoparticles on FSH, LH and testosterone formones in female wistar rats .*Electron journal biology.*, 11: 46-51.

Shannahan, J.H; Sowrirajan, H; Persaud, I; Podila, R. and Brown, J.M. (2015).*Journal of Nanomaterials .*,140(8):658-650.

- Sharma, V.K; Filip, J; Zboril, R. and Varma, R.S. (2015). Natural inorganic nanoparticles – formation, fate and toxicity in the environment. *Chemical society reviews*.,44(23):8410-8423.
- Sharma, V; Singh, P; Pandey, A. K. and Dhawan, A. (2012). Induction of oxidative stress, DNA damage and apoptosis in mouse liver after sub-acute oral exposure to zinc oxide nanoparticles. *Mutation research/Genetic toxicology and environmental mutagenesis*., 745(1-2):84–91.
- Sheth, S.G; Flamm,S.L; Gordon,F.D. (1998).AST/ALT ratio predicts cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection.*The American journal of gastroenterology*., 93(1): 44-48.
- Shinde, S.K; Grampurohit, N.D; Gaikwad, D.D.; Jadhav, S.L.; Gadhave, M.V and Shelke, P.K. (2012).Toxicity induced by nanoparticles. *Asian pacific journal of tropical disease*., 2(4): 331–334.
- Shvedova, A; Castranova, V; Kisin, E; Schwegler-Berry, D;Murray, A; Gandelsman, V. and Baron, P. (2003). Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *journal toxicol environmental health part A*., 66(20) : 1909-1926.
- Singh, R.P.and Ramarao, P.(2012).Cellular uptake,intracellular trafficking and cytotoxicity of silver nanoparticules. *Toxicology letters* ., 213 (2): 249–259.
- Singh, S. P; Kumari, M; Kumari, S. I; Rahman, M. F; Mahboob, M. and Grover, P. (2013). Toxicity assessment of manganese oxide micro

and nan-oparticles in Wistar rats after 28 days of repeated oral exposure. *Journal of application toxicology.*, 33(10): 1165–1179.

Siva ,N.K; Kolli1,M.B; Triest ,W.E;Ma,J.Y;Manne,N.D; Katta,A.and Blough,E.R.(2011).Intratracheal instillation of cerium oxide nanoparticles induces hepatic toxicity in male Sprague-Dawley rats. *International journal of nanomedicine.*,6 :2327.

Sminia, T. (1972). Structure and function of blood and connective tissue cells of the fresh water pulmonate *Lymnaea stagnalis* studied by electron microscopy and enzyme histochemistry. *Z, Zellforsch. Anatomie.*,130(4):497-526.

Snow, S. J; McGee, J; Miller, D. BBass,V;Schaladweiler ,M.C;Thomas,R.F. and Kodavanti,U.P. (2014). Inhaled diesel emissions generated with cerium oxide nanoparticle fuel additive induce adverse pulmonary and systemic effects. *Toxicological Sciences.*,142(2):403–417.

Soni ,D; Gandhi, D; Tarale ,P; Bafana, A; Pandey, R.A. and Sivanesan, S.(2017) .Oxidative stress and genotoxicity of zinc oxide nanoparticles to pseudomonas species, human promyelocytic leukemic (HL-60), and blood cells. *Biological trace element research.*,178(2):218-227.

Sridharan , K.(2018). Emerging trends of nanotechnology in environment and Sustainability :A Review-Based Approaches, *springer.*, 10: 2119-5547.

- Srinivas, A; Rao, P.J; Selvam, G; Murthy, P.B. and Reddy, P.N.(2011). Acute inhalation toxicity of cerium oxide nanoparticles in rats. *Toxicol letter.*, 205(2):105–115.
- Srivastava, V;Gusain ,D. and Sharma, Y.C.(2015).Critical review on the toxicity of some widely used engineered nanoparticles. *Industrial and engineering chemistry reswarch.* 54 (24):6209-6322.
- Stebounova, L. V; Adamcakova-Dodd,A; Kim ,J.S; Park,H;Grassian,V.H.andThorne,P.S. (2011).Nanosilver induces minimal lung toxicity or inflammation in a subacute murine inhalation model. *Particle and fibre toxicology.*, 8(1):1-12.
- Stockham ,S.L. and Scott,M.A.(2013).Fundamentals of Veterinary Clinical Pathology.2nd ed.Jone Wiley and Sons.920pp.
- Sumithra, M; Raghavendra, Rao; P.R; Nagaratnam, A. and Aparna, Y. (2015). Characterization of SnO₂ Nanoparticles in the traditionally prepared ayurvedic medicine. *Materials today; Proceeding.*, 2(9): 4639-4636.
- Susan,W.P;Peijnenburg,W.J;Herberts;C.;Hagans,W.I;Oomer,A.G;Heugens,E.H. and Geertsma,R.E.(2009).Nano-silver- a review of available data and knowledge gaps in human and environmental risk assessment. *Nanotoxicology.*, 3(2): 109–138.
- Tabacco, A;Meiattin, F; Moda, E.and Tarli, P.(1979).Simplified enzymic/colonmetric serum urea nitrogen determination .*Clinical chemistry.*:25(2):336-337.

- Tai ,C .Y; Tai, C.T; Chang, M.H. and Liu ,H.S. (2007).Synthesis of magnesium hydroxide and oxide nanoparticles using a spinning disk reactor .Industrial and engineering chemistry research.,46(17):5536–41 .
- Tang,H; Xu, M; Zhou, X; Zhang ,Y; Zhao, L; Ye, G. and Li, Y. (2018). Acute toxicity and biodistribution of different sized copper nanoparticles in rats after oral administration. Material science and engineering. C., 293:649–663.
- Terentyuk ,G; Maslyyakova ,G;Suleymanova, L; Kogan ,B; Khlebtsov, B; Akchurin ,G; Makisimova, I; Shantrokha, A.and Tuchin, V.(2009).Tracking gold nanoparticles in the body. Journal biomedical optics. ,14: 19-16.
- Tietz , N. (1995).Clinical Guide to laboratory test , 3th ed . Philadelphia, WA Saunders Co., 972 .
- Tietz ,N. (1987).Fandamental of Clinical Chemistry .(3th rd), samders., 478- 496.
- Tietz, N. W. (1999). Text book of Clinical Chemistry (3rd ed) C. A. Burtis, E. R. Ashwood , W.B. Saunders.,652:1413.
- Tiwari ,D. K; Behari, J. and Sen, P.(2008). Application of Nanoparticles in Waste Water Treatment., 417–33 .
- Toocheck ,C; Clister ,T; Shupe, J; Crum, C; Ravindranathan, P; Lee ,T.K;and Griswold, M.D. (1998). The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. Semin in cell and developmental biology., 9(4):411–416.

- Tredger, J.M;and Sherwood, R.A. (1997). The liver: New functional, prognostic and diagnostic tests. *Annals of clinical biochemistry.*, 34(2): 121–141.
- Turkez, H; Yousef, M.I. and Geyikoglu, F.(2010). Propolis prevents aluminiuminduced genetic and hepatic damages in rat liver. *Food and chemical toxicol.*,48(10):2741–2746.
- Turner ,T.T; Jones, C.E; Howards, S.S; Zegeye, B. and Gunsalus, G.L.(1984). On the and rogen micro-environment of maturing spermatozo. *Endocrinology.*, 15(5):1925–32.
- Vaidya, V.S; Ferguson, .A and Bonventre, J.V. (2008) .Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev. Pharmacol .Toxicol .*,48: 463-493.
- Walker ,A. and Bertram,J.F. (2011).Kidney development: core curriculum. *American journal of kidney diseases.*, 57(6):948–958.
- Wang, H; Wang, J; Deng, X; Sun, H; Shi, Z; Gu, Z; Liu, Y. and Zhaoc, Y. (2004). Biodistribution of carbon singlewall carbon nanotubes in mice. *Journal nanoscience and nanotechnology.*, 4 (8) : 1019-1024.
- Warnock, L.G; Stone, W.J.and Wagner, C. (1974). Decreased amino aspartate transferaz activity in serum of uremic patients. *Clinical chemistry.*,20(9):1213–1216.
- Wason, M.S; Zhao, J. (2013).Cerium oxide nanoparticles: potential applications for cancer and other diseases. *American journal of translation research.*, 5(2):126–131.

- Wennink , J.M; Delemarre –van de waal , H. A ; Schoemaker , R; Schoemaker , H. and Schomaker , J. (1990). Luteinizing hormone and follicle stimulating hormone secretion patterns in girls throughout puberty measured using highly sensitive immunoradiometric assays. *Clinical endocrinology .*, 33(3) : 333-344.
- Wim, H; De Jong; Hagens, W. I; Krystek, P; Burger, M. C; Sips, A. J. and Geertsma, R. E. (2008). Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration. *Biomaterials.*, 29(12): 1912-1919.
- Winfried, M; Kleber,M.E;Scharnagl,H;Speer;T;Zewinger ,s;Ritsch,A. and Laufs,U. (2017).HDL cholesterol:reappraisal of its clinical relevance. *Clinical research cardiol.*, 106(9): 663–675.
- Wu,S.M;Hallermeier,K.M; Laue ,L; Brain,C; Berry,A.C; Grant,D.B. and Chan,W.Y.(1998).Inactivation of the luteinizing hormone/chorional gonadotropin receptor by an insertional mutation in Leyding cell hypoplasia. *Molecular Endocrinology.*,12(11):1651-1660.
- Xia, T; Kovoichich, M; Brant, J; Hotze, M; Sempf ,J; Oberley ,T. and Nel,A.E. (2006).Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano letters.*,6(8):1794–807.
- Xia, D; Esser,L;Tang,W.K;Zhou,F;Zhou,Y.Yu,L andYu,C.A. (2013). Structural analysis of cytochrome bc1 complexes: implications to

the mechanism of function. *Biochimical biophysical acta*.1827(11-12):1278-94.

Xia, J; Zhao, H.Z.and Lu, G.H. (2013). Effects of selected metal oxide nanoparticles on multiple biomarkers in *Carassius auratus*. *Biomedical and environmental sciences.*, 26(9):742–9.

Xie, L; Koukos,G; Barck,K;Foreman,O;Lee,W.P. andCarano,R.A. (2019).Micro-CT imaging and structural analysis of glomeruli in a model of Adriamycininduced nephropathy. *American journal of physiology-renal physiology.*, 316(1):76-89.

Xu, X; Wang ,G; Chen, N. Lu, T; Nie ,S; Xu, G;and Hou, F.F.(2016). Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased risk of membranous nephropathy in china. *Journal of American Society Nephrology.*, 27(12):3739-3746.

Yamac ,T.(1999). The extraction and characterisation of wear particles from tissues around failed orthopaedic implants of different designs(Doctoral dissertation ,Queen Mary ., University of London.

Yasuda ,J; Syuto, B; Too, K;and Ohfuji, S. .(1989)Lactate dehydrogenase isoenzyme patterns in bovine liver tissue. *Nihon Juigaku Zasshi.*,51(4): 733–739.

Yildirimer, L; Thanh, N.T; Loizidou, M. and Seifalian, A.M.(2011). Toxicology and clinical potential nanoparticales . *Nano today* ., 6(6): 585-607.

- Yokel, R. A; Au, T.C; MacPhail, R; Hardas, S.S; Butterfield, D.A; Sultana, R. and Grulke, E.A. (2012). Distribution, elimination, and biopersistence to 90 days of a systemically introduced 30 nm ceria-engineered nanomaterial in rats. *Toxicological Sciences.*, 127(1): 1 256–268.
- Zauner, W.; Ogris, M. and Wagner, E. (1998). Polylysine-based transfection system utilizing receptor-mediated delivery. *Advance drug deliver review.*, 30(1-3): 97–113.
- Zhang, Z; Kleinstreuer, C; Donohue, J.F. and Kim, C.S. (2005). Comparison of micro- and nano-size particle depositions in a human upper airway model. *Journal of aerosol science.*, 36 (2): 211-233.
- Zhao, H; Gu, W; Ye, L. and Yang, H. (2014). Biodistribution of PAMAM dendrimer conjugated magnetic nanoparticles in mice. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine.*, 25(3): 769–776.
- Zlokovic, B.V. (2008). The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron.*, 57(2): 178–201.

Summary:

The current study demonstrated the effect of Cerium Oxide nanoparticles on some physiological parameters and histological change in male laboratory mice *Mus musculus* L.

The study was carried out in the animal physiology research laboratory of the Department of Life Sciences, College of Education/ in Basrah university and male laboratory mice were divided into three groups for two periods and with different concentrations of Nano -Cerium oxide- ,eight mice per group for 15 and 30 days and included:

The first group (the control group) was injected with 1 ml of normal saline in two periods (15 and 30 days)

The second group (low dose group) was injected with 500 µg/ml for each rat at two intervals (15 and 30 days)

The third group (the high dose group), which was injected with 750 µg/ml for each rat, in two periods (15 and 30 days).

The results showed a significant decrease in the average weight of male laboratory mice injected with nano-cerium oxide and a significant decrease in the rate of RBCs, hemoglobin Hb, PCV, RBCs, hemoglobin Hb, and CDV PCV, and the average erythrocyte volume (MCV) in the two doses and for both periods compared to the control group, and there was no significant difference in Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) and mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) compared to the

control group, on the other hand, there was no difference Significant in the parameters of white blood cells, except for a significant difference in the percentage of lymphocytes.

The results also showed a significant increase in the level of alanine transaminase (ALT) and (AST) aspartate tranaminase for both concentrations of cerium oxide nanoparticles (500'750) $\mu\text{g/ml}$ for the two periods (15'30) days compared with the control group. The level of urea at the high dose of 750 $\mu\text{g} / \text{ml}$ was significantly increased, and the percentage of nitrogen in the blood in the low dose of 500 $\mu\text{g} / \text{ml}$ for a period of 15 days. with a control group.

The results also showed an increase in the level of total cholesterol, high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL) with the effect of the high dose (750) $\mu\text{g/ml}$ compared with the control group after 15'' 30', while the level decreased Both TG and very low density lipoprotein (VLDL) compared to the control group.

Catalase enzyme level was decreased in the group of males injected with the high dose only (750) $\mu\text{g/ml}$ in the males injected with nano cerium oxide compared with the control group, after 15 days of injection, while SOD was significantly decreased in the low dose 500 $\mu\text{g/ml}$ when compared with the control group, on the other hand, they showed a significant difference between the two doses, and a significant difference appeared in the level of

catalase enzyme and the level of SOD enzyme for both doses after 30 days of injection. Also, the level of Testosterone hormone increased significantly in the high dose (750) mcg/ml compared to the control group for 15 days, and it showed a significant difference between the two doses. As for FSH, a significant difference appeared at the low dose of 500 mcg/ml, and a difference was found between the two doses.

Histological sections of mice livers injected with nano-cerium oxide showed an enlargement of the hepatic sinusoids, an increase in the number of Kupffer cells, an expansion in the central vein, and congestion with the presence of an infiltration of inflammatory cells in the portal space and an expansion in the lumen of the portal duct. As for the histological sections of the kidney, it showed degeneration of endothelial cells with the presence of necrotic cells and expansion of the distal convoluted tubules, expansion of Bowman's capsule with irregular capsular and degeneration of the epithelial cells in the renal tubules.

As for the histological changes in the lung represented by the appearance of bleeding within the air space of the pulmonary alveolus, fluid accumulation, edema and contraction in the alveoli, the appearance of a thickening in the walls of the alveoli, degeneration and inflammation within the lumen of the alveoli, as for the spleen, histological sections showed the presence of

multinucleated cells, a slight deposition of hemosiderin, and the presence of phagocytic cells, with the appearance of vacuoles.



Ministry of High Education and
Scientific Research
University of Basra
College of Education for Pure Sciences



The Effect of Nanoparticles Cerium Oxide on some Physiological and Histological Parameters in male laboratory mice *Mus musculus* L.

A Thesis

Submitted to the of College of education for pure sciences consult as a
partial fulfillment of the requirements for the degree of master in science
of biology

By

Samaher Sabri Hamid

B. Sc. In Biology (2011)

Supervisor

Sami Jeber Al-Maliky

June 2021 A.D.

Shawwal.1441 A.H