



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

التأثيرات العلاجية للناقلات النانوية على بعض المؤشرات الفسلجية والنسجية في الجرذان المستحثة بداء السكري النوع الثاني

رسالة

مقدمة إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة

تقدم بها

بلال سلمان محمد

بكالوريوس علوم حياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة ديالى (2018)

باشراف

أ.م.د مهند وهيب مهدي

2025 م

1447 هـ

الخلاصة

هدفت الدراسة إلى تقييم فعالية الناقل النانوي selenium-insulin ، والناقل - liposome insulin، على بعض المعايير الفسلجية والنسجية على بعض انزيمات الكبد و وظائف الكلى والبنكرياس لذكور الجرذان المستحثة بداء السكري بواسطة ألالوكسان لغرض معرفة الآثار العلاجية بعد الحقن بهذه الناقلات المخلقة، أجريت في الدراسة استخدام 30 جرذاً بالغاً قسمت الى خمس مجاميع ، وكل مجموعة تحتوي على خمس حيوانات وهي مجموعة سيطرة مصابة ومجموعة سيطرة سليمة ومجموعة سيطرة معالجة بالإنسولين غير المغلف ومجموعة اختبار ناقل selenium-insulin وأخيراً مجموعة اختبار ناقل liposome-insulin ولمدة شهر واحد، وتضمنت هذه الدراسة تحضير جسيمات السيلينيوم النانوية ومغلف الليبوسوم بالاعتماد على الإنسولين ، حيث تم تخليق الناقل النانوي بطريقة التحضير الكيميائي، وتم تشخيصه باستخدام التحليل الطيفي للأشعة فوق البنفسجية والمرئية-Uv vis، وكذلك تم التأكيد التغليف المخلق باستخدام التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء FTIR ، وشخصت الخصائص المظهرية والهيكليّة للناقلات النانوية عن طريق المجهر الإلكتروني النافذ-TEM ، وأيضاً تم تحليل الشكل السطحي والتوزيع الحجمي للناقلات النانوية باستخدام FESEM وقد لوحظ الناقل النانوي selenium-insulin بأنه ذات أشكال كروية تتراوح (40-110) نانومتر والناقل insulin liposome- ذات اشكال شبه كروية مع وجود تراكيب انبوية تتراوح (45.42-177.22) نانومتر، بيّنت النتائج ان داء السكري في الجرذان أدى إلى انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في أوزان الحيوانات بالمقارنة مع مجموعة السيطرة غير المصابة، فيما بيّنت إنّ العلاج بالناقلات النانوية قد أظهر تحسن أوزان الجرذان مقارنةً مع الإنسولين الحر غير المغلف.

كذلك أظهرت نتائج الدراسة الحالية مجموعة السيطرة السليمة غير المصابة استقرارًا في مستويات الكلوكوز، حيث بلغت في بداية التجربة (3.40 ± 118.8) mg/dl، ولم تُسجل فروق جوهرية في نهاية التجربة، إذ أصبحت (3.42 ± 117.3) mg/dl، مما يدل على الحفاظ على التوازن الأيضي في هذه المجموعة، في المقابل سجلت مجموعة السيطرة المصابة بداء السكري والمستحثة بمادة الألوكسان ارتفاعًا كبيرًا في مستويات الكلوكوز، إذ بلغت في بداية التجربة (33.60 ± 521.5) mg/dl، وانخفضت نسبيًا في نهاية التجربة إلى (25.27 ± 415.8) mg/dl، إلا أنها بقيت ضمن المستويات المرتفعة التي تعكس الإصابة بفرط سكر الدم، أما في مجموعة الحيوانات المصابة والمعالجة بالأنسولين الحر، فقد بلغ مستوى الكلوكوز عند بدء التجربة (10.46 ± 494.0) mg/dl، وانخفض إلى (14.24 ± 239.3) mg/dl، في نهاية التجربة، مما يدل على استجابة جزئية للعلاج وفيما يخص مجموعة المعالجة بالناقل النانوي liposome-insulin، فقد سجلت انخفاضًا كبيرًا في مستوى الكلوكوز من (74.4 ± 433.0) mg/dl، عند البداية إلى (10.09 ± 182.5) mg/dl، في نهاية التجربة، مما يشير إلى فعالية أعلى مقارنة بالعلاج التقليدي كما أظهرت مجموعة selenium-insulin نتائج جيدة، حيث انخفضت مستويات الكلوكوز من (45.30 ± 435.5) mg/dl، إلى (9.66 ± 201.3) mg/dl، مما يعكس تأثيرًا علاجيًا واضحًا للناقل النانوي المحمل بالسيلينيوم، تشير هذه النتائج إلى أن استخدام النواقل النانوية، يُعد أكثر كفاءة في تقليل مستويات سكر الدم مقارنة بالأنسولين الحر، مما يعزز دورها كناقلات واعدة في علاج داء السكري.

وفيما يخص المؤشرات الحيوية لوظائف الكبد والكلية، أظهرت مجموعة السكري المستحثة

بالألوكسان ارتفاعًا معنويًا ($P < 0.05$) في مستويات إنزيمات الكبد ALT، AST، وALP، بالإضافة

إلى اليوريا والكرياتينين، مقارنةً بمجموعة السيطرة السليمة. حيث بلغت مستويات ALT، AST، وALP في المجموعة السليمة (6.84 ± 105.8)، (8.62 ± 69.50)، و(26.94 ± 343.0) U/L أعلى التوالي، بينما ارتفعت في مجموعة السكري إلى (155.1 ± 678.5)، (67.20 ± 179.3)، و(202.7 ± 444.0) U/L أعلى التوالي. كما ارتفعت مستويات اليوريا والكرياتينين إلى (1.21 ± 50.48) و(0.02 ± 0.26) على (13.64) و(2.27 ± 3.52) مقارنةً بالقيم السليمة (1.21 ± 50.48) و(0.02 ± 0.26) على التوالي.

أظهرت المعالجة بالناقل النانوي Liposome-Insulin تحسناً ملحوظاً في هذه المؤشرات، حيث بلغت مستويات ALT، AST، وALP (8.49 ± 159.3)، (7.86 ± 73.0)، و(42.43) U/L أعلى التوالي، مع انخفاض اليوريا والكرياتينين إلى (4.43 ± 61.78) و(0.33 ± 0.04) على التوالي. أما مجموعة Selenium-Insulin فقد سجلت مستويات ALT، AST، وALP (6.18 ± 161.0)، (6.14 ± 60.50)، و(72.71 ± 627.8) U/L، مع انخفاض اليوريا والكرياتينين إلى (10.89 ± 58.43) و(0.04 ± 0.33) على التوالي.

في المقابل، أظهرت مجموعة الإنسولين الحر تحسناً نسبياً في المؤشرات الحيوية مقارنةً بمجموعة السكري غير المعالجة، إلا أن مستوياتها بقيت أعلى من تلك المسجلة في المجموعات المعالجة بالناقلات النانوية، تشير هذه النتائج إلى الفعالية المحتملة للناقلات النانوية، ولا سيما مركب Selenium-Insulin، في تحسين السيطرة على سكر الدم وتعزيز وظائف الكبد والكلية لدى النماذج الحيوانية المصابة بداء السكري.

علاوة على ذلك بيّنت نتائج الدراسة النسجية إنّ استحثاث داء السكري في حيوانات التجربة أدى إلى حصول تغيرات في نسيج كبد الجرذان وكليتها المصابة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة، إذ بيّنت نتائج المقاطع النسجية عدم إنتظام الجيبينات الوريدية، وتفجّي في السيتوبلازم، وتضخم الخلايا وتغلظ في الإنّوية وارتشاح الخلايا التهابية في نسيج الكبد المصاب، وأظهرت الدراسة وجود تحسن على مستوى نسيج الكبد والكلى والبنكرياس بعد العلاج بالناقلات النانوية المخلفة بالمقارنة مع الإنسولين الحر.

الفصل الأول

المقدمة

Introduction

1-1 المقدمة

داء السكري هو اضطراب أيضي معقد يحدث بسبب نقص إفراز الإنسولين، أو خلل في وظيفة الإنسولين، أو عدم حساسية الخلايا للإنسولين (Jwad و Al-Fatlawi، 2022)، إذ تؤثر الاضطرابات الأيضية المرتبطة بالسكري بشكل رئيس على إنسجة مثل الأنسجة الدهنية والعضلات الهيكلية والكبد بسبب مقاومة الإنسولين (Dilworth وآخرون، 2021).

هنالك نوعان رئيسيين لداء السكري، هما داء السكري من النوع الأول Type 1 diabetes (T1DM)، وداء السكري من النوع الثاني Type 2 diabetes (T2DM)، وعند مقارنة داء السكري من النوع الأول مع السكري من النوع الثاني نجد اختلافات ملحوظة، وداء السكري من النوع الأول هو اضطراب مناعي ذاتي يُدمر خلايا بيتا البنكرياسية ويمنع إفراز الإنسولين (Li وآخرون، 2022)، وأما داء السكري من النوع الثاني، فترتفع مستويات الإنسولين، وتظهر مقاومة الإنسولين في الخلايا، ويعُدُّ سكري الحمل نوعًا فرعيًا من داء السكري (Ghoreyshi-Hefzabad وآخرون، 2023).

لذلك كائنت هناك حاجة لتحسين إدارة داء السكري، ولقد أدت التطورات الحديثة في الطب النانوي إلى تحسين علاج الحالات الطبية بشكل كبير (Thatte وآخرون، 2024)، حيث يتضمن الطب النانوي بشكل أساسي تطبيق الجسيمات النانوية المحملة بالأدوية والقادرة على التحكم في إطلاقها من خلال آليات مختلفة تتأثر بالظروف البيئية، وقد ثبت إن إطلاق الدواء المتحكم فيه يوفر علاجات مستهدفة وتوصيلاً دقيقاً للدواء وتحسين النتائج العلاجية (Siwakoti وآخرون، 2023).

وفي ظل إدارة داء السكري يكون للجسيمات النانوية أغراض مختلفة بشكل أساسي لتوفير إطلاق الإنسولين استجابةً للتغيرات في تركيز الكلوكوز، ومن المهم تقليل خطر نقص السكر في الدم (Yao

وآخرون ،2022)،أما الغرض الآخر منها هو حماية الإنسولين من التحلل في البيئة المعدية المعوية، مما يسمح بإعطائها عن طريق الفم وتجنب الحقن اليومية(Khoshnevisan و Sajjadi-Jazi ،2023).

إنّ الجسيمات النانوية هي إنظمة كروية متوافقة حيويًا وقابلة للتحلل الحيوي، تحتوي على أدوية تقليدية أو بيولوجية، مثل الببتيدات والنيوكليوتيدات، تتميز الجسيمات النانوية بصغر حجمها على المقياس النانومتري، حيث يتراوح حجمها عادةً بين 100 و300 نانومتر، ويمكن استخدامها عن طريق الفم أو الحقن ، تعمل هذه الجسيمات كحاملات للدواء، تحميه من الظروف البيئية في موقع الإعطاء، وتنتقل الجرعة الدوائية إلى أجزاء الجسم المستهدفة، وتُطلق الدواء عند التعرض للمحفزات البيئية في موقع الإعطاء (Mitchell وآخرون ،2021).

ومن هذه الجسيمات النانوية هي liposome هي حويصلات تتكون من طبقات ثنائية من phospholipid تُحيط بطور مائي، تُعد liposome مناسبة للأدوية المحبة للماء الذائبة في الماء، والأدوية الكارهة للماء الذائبة في الطبقة الثنائية الدهنية (Sercombe وآخرون ،2015) حيث يحمي الغشاء الليبوزومي الأدوية الناقلة من الأكسجين والرطوبة والضوء، ويمكن تنظيم إطلاقها والحفاظ عليه في أماكن دقيقة (Liu وآخرون ،2022).

يمكن liposome إن تعزز الخصائص الفيزيائية والكيميائية ووقت بدء مفعولها، وإنّ تقلل من سمية الأدوية المُدخلة، ونظرًا لقدرتها على التحلل الحيوي، والتوافق الحيوي، والاستقرار في المحاليل الغروائية، فإنّ الليبوسومات تُلبّي معايير ناقلات الأدوية الفعالة (Antimisiaris وآخرون ،2021).

حيث لفت الإنتباه إلى الجسيمات السيلينيوم النانوية (SeNPs) وهي معروفة على نطاق واسع في الطب الحيوي وعلوم الأغذية بسبب سميتها المحدودة وتوافقها الحيوي العالي (Menazea وآخرون، 2020)، وبشكل عام، يؤدي السيلينيوم دورًا أساسيًا في الحفاظ على التوازن التأكسدي في الجسم، بالإضافة إلى تعزيز الاستجابة المناعية (Zhang و Wei، 2023).

ومن المثير للاهتمام إنَّ السيلينيوم يُظهر أيضا انخفاضا في مستوى الإنسولين في بلازما الدم أثناء الصيام ومؤشراً على مقاومة الإنسولين ربما بسبب تأثيره الشبيه بالإنسولين (Fontenelle وآخرون، 2018).

1-2 : الهدف من الدراسة The scope of study

هدفت الدراسة إلى :

1. استحداث داء السكري في الجرذان المختبرية بواسطة الألوكسان
2. التغليف الحيوي للإنسولين بواسطة جسيمات السيلينيوم النانوية والليبوزوم بطريقة حيوية آمنة.
3. معرفة الآثار العلاجية للناقلات الحيوية في خفض نسبة السكر في الدم بالمقارنة مع الإنسولين الحر.
4. دراسة التأثيرات العلاجية للناقلات الحيوية على إنزيمات الكبد (ALP،AST،ALT) ومستويات اليوريا والكرياتينين في الكلى لدى مجاميع الجرذان المصابة بداء السكري.
5. دراسة التغيرات النسجية للكبد والكلى والبنكرياس التي تأثرت بفعل استحداث داء السكري وتم علاجها بواسطة الناقلات الحيوية.