

تأثير معقد الفضة النانوية على مستوى انزيم المايلوبيروكسيداز في الارانب البيض المستحدث فيها داء السكري من النوع الثاني

هالة واثق عمر¹ ، مظهر يونس محمود² ، اسراء إسماعيل ياسين³
جامعة تكريت ، كلية التربية للعلوم الصرفة.
جامعة تكريت/ كية التربية للبنات.

مستخلص

تم تصميم دراسة تأثير استخدام المركبات النانوية لمعقد (الفضة ثنائي ثايو كارباميت مع ثلاثي فينيل فوسفين) لإظهار الفوائد السريرية للمعقد ولعلاج امراض السكري من النوع الثاني. اذ تم إجراء الدراسة على عشرون من الأرانب وبعمر (6-12) شهرا وقسمت إلى اربع مجاميع ، كل مجموعة تضم 5 من الأرانب. المجموعة الأولى: مجموعة أرانب أصحاء (مجموعة الاصحاء السيطرة). المجموعة الثانية: أستحدث بها سكري وتركت بدون علاج (مجموعة المرضى السيطرة) . المجموعة الثالثة والرابعة أحدث بها سكري وعولجت بمركبات النانوية للمعقد وبتراكيز (10000 مايكرو غرام/ مل) و(20,000 مايكرو غرام/ مل) على التوالي من وزن الجسم. جرعة مفردة يومية ولمدة أسبوعين. أظهرت نتائج الدراسة وجود تأثيرات للمركبات النانوية للمعقد من خلال خفض مستوى الكلوكوز في الدم وخفض مستوى انزيم المايلوبيروكسيداز. وان هذا التأثير مع تأثير ذي قيمه معنوية واضحة في تحسين السيطرة على مستوى الكلوكوز في الدم.

الكلمات المفتاحية: مرض السكري النوع الثاني ، الجسيمات النانوية ، المايلوبيروكسيداز ، معقدات الفضة.

effect of silver nanocomposites complex on Myeloperoxidase enzymes levels in white rabbits induced with type 2 diabetes

Hala wathik omar^{1*} , Mudher Y. Mohammed² , Asra'a ismail yaseen³

College of education for pure Sciences, University of Tikrit

College of education for Woman/ University of Tikrit

E-Mail: halaw.omer@tu.edu.iq

Abstract :

The designed study the effect of using nanocomposites (silver dithiocarbamate with triphenylphosphine) to show clinical benefits for complex and treatment of type 2 diabetes. The study was conducted on Twenty rabbits aged (6-12) months, they were divided into four groups, each group containing 5 rabbits, the first group: a group of healthy rabbits (control healthy group), The second group: Diabetes developed and was left untreated (control patient group) , the third and fourth groups were induced by diabetes and were treated with nanocomposites of the complex at concentrations of (10,000 micrograms/ml) and (20,000 micrograms/ml), respectively, by body weight at single dose daily for two weeks. The results of the study showed the presence of effects of nanocomposites of the complex by reducing the level of glucose in the blood and reducing the level of the myeloperoxidase enzyme, this effect has a clear moral value in improving control of the level of glucose in the blood.

Key Word: diabetes , Nano particle , Myeloperoxidase, Silver complexes.

الحماض الكيتونية نادرة الحدوث في هذا النوع⁽³⁾.

1-2: الدهون

1-2-1: الكوليسترول (Cholesterol)

وهو مركب كحولي يحتوي على 27 ذرة كاربون ويعتبر من المركبات المشتقة من الستيرويدات المكونة من أربعة حلقات مندمجة مع بعضها البعض وتتصل السلاسل الجانبية بكاربون (17) فضلا عن اتصال الجذور الميثيلية بكاربون 10 و 13 ويحتوي الكوليسترول على مجموعة (OH) واحدة وآصرة مزدوجة⁽⁴⁾.

1-2-2: الكليسيريدات الثلاثية

(T.G) Triglycerides

هي شكل من أشكال الدهون الموجودة في بلازما الدم إذ تشكل النسبة العالية لمعظم الدهون المخزونة في الأنسجة الدهنية، وتتكون بشكل أساسي في الكبد، كما ويعد المكون الرئيسي للدهون في الجسم في الإنسان والحيوان⁽⁵⁾.

1-2-3: البروتين الدهني العالي الكثافة- كولسترول

High density Lipoprotein-Cholesterol(HDL-C)

البروتينات الدهنية عالية الكثافة (HDL-C) هي واحدة من المجموعات الخمس الكبرى من البروتينات الدهنية وتكون اصغر حجما والأكثر كثافة وترتبط زيادة تركيزات الجسيمات HDL-C بقوة مع تناقص تراكم تصلب الشرايين داخل جدران الشرايين⁽⁶⁾.

1-2-4: البروتين الدهني قليل الكثافة- كولسترول

Low density Lipoprotein-Cholesterol (LDL-C)

وهو أحد أنواع البروتينات الدهنية قليل الكثافة يطلق عليه أسم الكوليسترول المرضي أو السيء، وهي جزيئات صغيرة الحجم قليلة الكثافة ينقل الدهون في جميع أنحاء الجسم في السائل الخلوي الخارجي⁽⁷⁾، كما ويعد الناقل الرئيس للكوليسترول على شكل أسترات، إذ يقوم بنقل الكوليسترول من الكبد إلى الخلايا الطرفية وقد دلت الأبحاث الحديثة أن زيادة مستويات LDL-

1- المقدمة : Introduction

1-1: داء السكر Diabetes mellitus :

داء السكر Diabetes-mellitus هو خلل ايزي ناتج عن خلل في افراز الانسولين او في وظيفته وفي بعض الحالات الاثنى معا . فقد يحصل داء السكر نتيجة وقوع اضطراب هرموني وعدم توازن في ايز السكريات والبروتينات والدهون والماء والالكتروليتات يؤدي الى ارتفاع غير طبيعي في مستوى الكلوكوز في الدم⁽¹⁾ . يعمل الأنسولين على خفض مستوى الكلوكوز في الدم بسبب قدرته على إحداث تغييرات تسهل عبور ونفاذ جزيئات الكلوكوز Glucose إلى داخل الخلايا ومن ثم حرقها وتوليد الطاقة منها، ولأسباب غير محددة يتوقف البنكرياس كليا أو جزئيا عن إنتاج الأنسولين، مما يسبب تراكم الكلوكوز في الدم من دون احتراق مما يدفع الكبد إلى حرق مخزونه من الكلوكوز لإمداد الجسم بالطاقة وتمتد عملية الاحتراق إلى أنسجة وخلايا العضلات ومنها إلى الشحوم المترسبة تحت الجلد، مما قد يؤدي إلى فقدان الوزن نتيجة فقدان الكتلة الدهنية والعضلية. وان النوع الثاني من مرض السكري هو الأكثر شيوعا، ويظهر عادة بعد سن الأربعين ولهذا يدعى بداء سكر البالغين Adult-onset-diabetes⁽²⁾، إذ تصبح خلايا الجسم فيه أقل استجابة لعمل الانسولين وتكون العضلات والنسيج الشحمي غير قادرة على استعمال الانسولين بشكل مناسب أو أن البنكرياس أحيانا لا ينتج الانسولين بشكل كافٍ لحاجة الجسم، معظم المرضى المصابين بهذا النوع هم من البدنيين، والبدانة بحد ذاتها تسبب درجة من مقاومة انسجة الجسم للأنسولين، لذا يمتاز هذا النوع من المرض بوجود الأنسولين يرافقه خلل إما بقله إفرازه من البنكرياس أو خلل في مستقبلاته مما يؤدي إلى عدم السيطرة على مستوى الكلوكوز في الدم، كما أن حالة

الحية⁽¹¹⁾.

1-3-1: انزيم الميلوبيروكسيداز: Myeloperoxidase (EC 1.11.1.7) (Myeloperoxidase) يختصر بـ (MPO) هو انزيم يتواجد في البشر، الميلوبيروكسيداز (MPO) هو عضو في فصيلة البيروكسيداز الفرعية. يتم التعبير عنه بكثرة في الخلايا المناعية، مثل الكريات البيض متعددة الأشكال والخلايا الليمفاوية، ويتم إنتاجه أيضًا في خلايا الجسم الأخرى، وان الإجهاد التأكسدي يلعب دورًا رئيسيًا في إطلاق MPO من هذه الخلايا وان لإجهاد التأكسدي هو مصطلح يطلق على اختلال الاتزان بين مستويات مضادات الأكسدة ومستويات الشوارد الحرة، حيث تصبح كمية الشوارد الحرة الموجودة في الجسم أعلى من كمية مضادات الأكسدة، مما يعني أن الجسم يصبح أقل قدرة على التعامل مع الشوارد الحرة والتخلص منها⁽¹²⁾. وان مستويات الميلوبيروكسيداز عندما يكون فوق المتوسط فان الأشخاص غالباً يعانون من مرض السكري، في حين أن المرضى الذين يعانون من الميلوبيروكسيداز تحت المتوسط هم في كثير من الأحيان هم من اللذين يعانون من تصلب الأوعية الدموية المرتفع، وأن زيادة MPO لتركيز جسيمات LDL يرتبط بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، في عينات خالية في البداية من الأمراض القلبية الوعائية⁽¹³⁾.

C تؤدي إلى تصلب الشرايين التاجية للقلب، و تساهم الجذور الحرة بزيادة الأذى التأكسدي الذي يؤدي إلى أكسدة الدهون والبروتينات الدهنية ويسبب زيادة في أكسدة LDL-C وانخفاضاً في مستوى HDL-C داخل جسم الكائن الحي⁽⁸⁾.

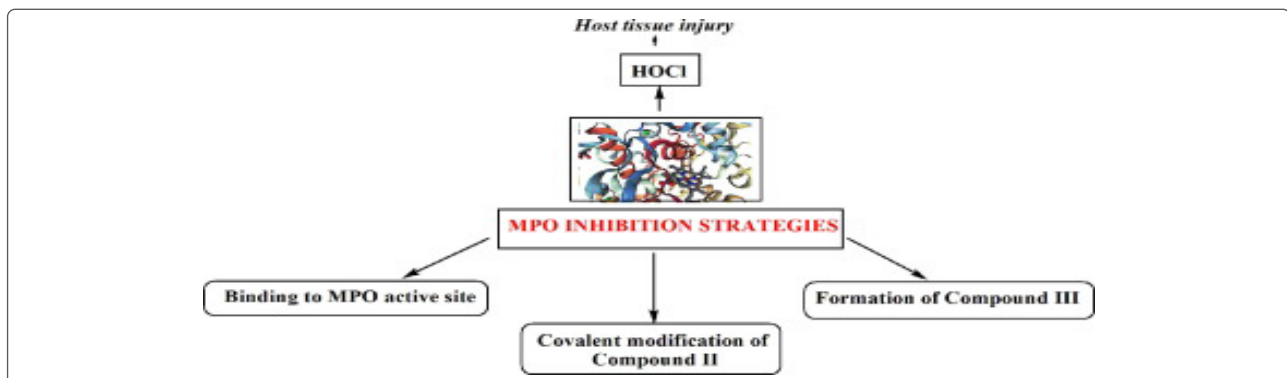
1-2-5: البروتين الدهني واطى الكثافة جداً

Very Low density Lipoprotein (VLDL)

وهو نوع آخر من أنواع البروتينات الدهنية التي تصنع في الكبد وتكون كبيرة الحجم وقليلة الكثافة وغنية بالدهون الثلاثية⁽⁹⁾، تكمن وظيفة VLDL في نقل الدهون الفوسفاتية والكوليسترول، وأسترات الكوليسترول، وهي بمثابة آلية النقل الداخلي للدهون في الجسم، كما وينقل الدهون المتعادلة Triglycerides المتكونة في الكبد الى الأنسجة الأخرى، حينما ينتج VLDL في الكبد فإنه يقوم بنقل الدهون الداخلية المنشأ من الكبد الى الأنسجة الخارجية، إذ تزال الكليسيريدات الدهنية بوساطة إنزيم اللابيز LPL والذي يؤدي الى نقصان تركيز VLDL وبالتالي يصبح أكثر كثافة، أما مكونات السطح فتنتقل إلى البروتينات الدهنية العالية الكثافة HDL⁽¹⁰⁾.

1-3: مضادات الاكسدة Antioxidants

تعرف مضادات الأكسدة بأنها عبارة عن مركبات كيميائية تمنع الأكسدة، والأكسدة هي تفاعل كيميائي يمكن أن ينتج جذورًا حرة، مما يؤدي إلى تفاعلات متسلسلة يمكن أن تلحق الضرر بخلايا الكائنات



1-2: تطبيقات معقدات ثنائي ثايو كارباميت:

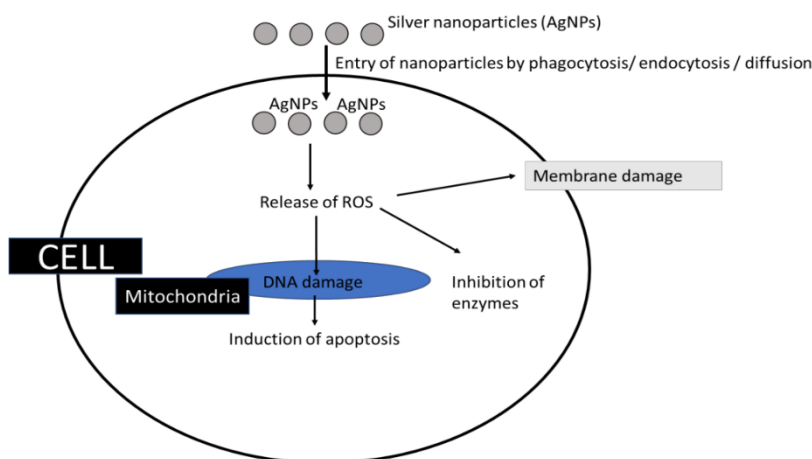
application Complexes of dithio carbamate (DTC)

تتميز مركبات ثنائي ثايو الكارباميت بسمات بيولوجية مثيرة للاهتمام، وقد تم اعتبارها كبديل للمضادات الحيوية التقليدية من أجل الحد من مقاومة انتشار مضادات الميكروبات. هذا يفسر الاهتمام المتزايد بالتحقيق في فاعلية مضادات الميكروبات لمركبات داي ثايو كارباميت مختلفة، إذ يرجع النشاط الحيوي الواسع لمعقدات DTC إلى وجود ذرة الكبريت وتكوين مخلّب مع الأيون الفلزي⁽¹⁴⁾، درست العديد من الابحاث النشاط البيولوجي لمعقدات DTC، مثل المعقدات المحضرة من معقدات فلزية للسلفاديازين مع N-alkyle N-phenyl dithiocarbamate واستعمل هذه المعقدات مضادات للبكتيريا، إذ أظهرت جميع المركبات الفلزية فعالية إيجابية ضد بعض العزلات البكتيرية⁽¹⁵⁾

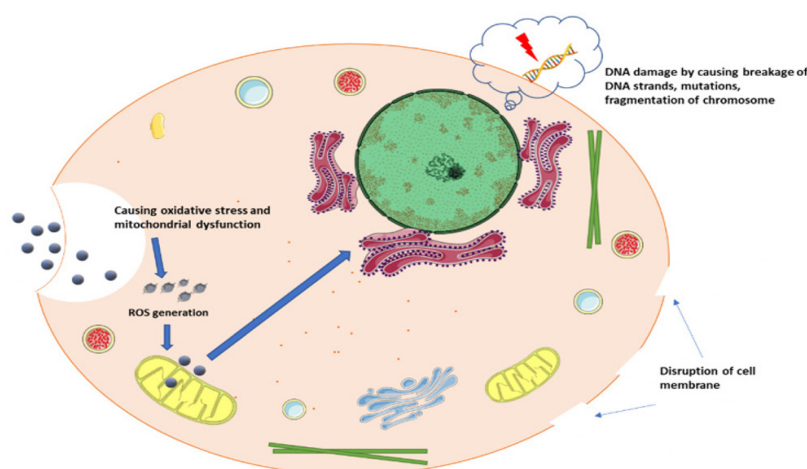
1-3: مضادات الاكسدة النانوية: Nanoantioxidants

مضادات الأكسدة النانوية قادرة على الوصول والتفاعل والاستجابة كما هو مطلوب لوظائف محددة في الأنسجة المستهدفة. يمكن استخدام العلاج بمضادات الأكسدة النانوية مع العلاج التقليدي

لتقديم خيار علاجي قابل للتطبيق للمرضى الذين يعانون من حالات مرتبطة بالإجهاد التأكسدي. نظرًا لخصائصها الفيزيائية والكيميائية الجوهرية. ايضا يمكن لأدوية النانو أن تغير بشكل كبير الخواص الحركية الدوائية للأدوية المضادة للأكسدة مع تقليل آثارها الضارة. علاوة على ذلك، تمتلك المواد النانوية، بما في ذلك الجسيمات النانوية غير العضوية قدرات مضادة للأكسدة والتي تظهر من خلال التفاعلات المباشرة مع ROS، إنزيمات مضادات الأكسدة الطبيعية، مما يدل على إمكانيات كبيرة في التخلص من الجذور الحرة. لقد اكتسب تطوير العلاجات النانوية المضادة للأكسدة التي تتخلص من ROS أو المستجيبة ل ROS والمشتقة من مواد عضوية، أو مواد هجينة غير عضوية الكثير من الاهتمام مؤخرًا، مع نتائج واعدة في تقليل الضرر التأكسدي في نماذج حيوانية مختلفة لمختلف الأمراض⁽¹⁶⁾. تُستخدم الآن الأنظمة القائمة على تقنية النانو للوقاية من الأمراض المرتبطة بالشيخوخة وعلاجها مثل مرض الزهايمر ومرض باركنسون، فضلاً عن أمراض القلب والأوعية الدموية والسمنة والسكري من النوع الثاني والسرطانات⁽¹⁷⁾.



الشكل (1-9)⁽¹⁸⁾ دور جزيئات الفضة النانوية كمؤكسدات.



الشكل (10-1) ⁽¹⁹⁾ آلية عمل الجسيمات النانوية كمؤكسدات

ملغم/ 100 مليلتر) مصابة بداء السكري، قسمت الحيوانات على أربعة مجاميع بواقع (5 ارناب) لكل مجموعة وتم اخذ المعدل والانحراف المعياري للاوزان والعمر لكل مجموعة وحسب ما مبين بالجدول (1-2):

G_1 مجموعة السيطرة الاصحاء .
 G_2 مجموعة السيطرة المرضى اللذين تم استحداث مرض السكري لديهم من دون المركب النانوي (الفضة).

G_3 المرضى اللذين تم تجريعهم بالمركب النانوي (الفضة) بتركيز $10,000 \mu\text{g/mol}$

G_4 المرضى اللذين تم تجريعهم بالمركب النانوي (الفضة) المخفف بتركيز $20,000 \mu\text{g/mol}$.

2 - المواد وطرق العمل:

Material and method

استخدمت في هذه الدراسة ارناب من النوع فرنسي عدد 20، ووضعت في اقفاص خاصة مجهزة ومعدة لهذا الغرض، وزودت بالماء والعلف الحيواني الخاص بها خلال فترة التجربة، لقد تم استحداث داء السكري بمادة الالوكسان حيث تم إذابة 1 غم من الالوكسان في 10 مل من المحلول الفسلجي الملحي حيث يتم حقن 2 مل في الارنب الواحد ولمدة 30 يوماً وتم التأكد من حدوث داء السكري بفحص الادرار بواسطة الشريط الكاشف وبواقع مرة كل يومين وقد ظهرت عليها علامات التعب الشديد وكثرة التبول وعدت الارانب التي وصل فيها مستوى الكلوكوز في الدم (278

جدول (1 - 2) يوضح المعدل والانحراف المعياري لأوزان وأعمار الحيوانات المختبرية

Parameters	G1 Mean±SD	G2 Mean±SD	G3 Mean±SD	G4 Mean±SD
Age (Month)	3.9 ± 0.312	3.3 ± 0.483	4.0 ± 0.0	3.1 ± 0.316
Weight (Kg)	1.95±0.158	1.65 ± 0.241	2.0 ± 0.0	1.55 ± 0.158

العدة المجهزة (kit) المنتجة من قبل (Randox, United Kingdom) وهي طريقه أنزيمية⁽²⁰⁾.

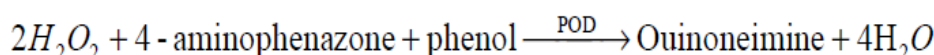
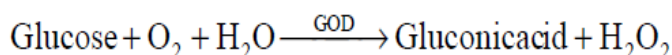
وان طريقه تقدير الكلوكوز طريقه أنزيمية يتم بواسطتها تحديد الكلوكوز بعد أكسدته بوجود كلوكوز أوكسيداز ، أن بيروكسيد الهيدروجين المتكون سوف يتفاعل مع 4-aminophenacne بوجود انزيم peroxi-dase⁽²¹⁾، وإن تركيز الكلوكوز يتناسب مع شدة اللون الوردي وفق المعادلات الآتية:

بعد استمرار التجربة (الحقن بالمعقدات) لمدة أسبوعين وعند نهاية كل تجربة تم الحصول على عينات الدم طريق جمع الدم (تجمع من القلب) للحصول على اكبر كمية ممكنة من الدم، عن طريق جمع الدم في أنابيب اختبار خالية من مانع التخثر ومن ثم فصل المصل بواسطة جهاز الطرد المركزي Centrifuge بسرعة 3000 لمدة 15 دقيقة ثم حفظ المصل بدرجة 20 م° لغرض إجراء التحاليل الكيميائية الحياتية.

1-2: تقدير مستوى الكلوكوز في مصل الدم :

Determination of Glucose in Blood Serum

قدر مستوى الكلوكوز في مصل الدم باستخدام



من اليوراسيل المذاب في 15 مل من الماء المقطر الساخن بوجود (15.65mmol, 0.443g) من هيدروكسيد الصوديوم. حُرِّك المزيج لمدة ثلاث ساعات وبدرجة حرارة 5-0 م° وباستعمال حمام ثلجي، لحين تكون راسب ذي لون برتقالي، رشح الراسب وأذِيبَ في الايثانول (5مل) لغرض الغسل ثم بخر المحلول الى ما قبل الجفاف، ثم جُمِعَ الراسب المتكون بالترشيح وجُفِفَ بدرجة حرارة (50 م°) باستعمال فرن كهربائي ولمدة ساعة واحدة⁽²²⁾.

2-4: تحضير المعقد [Ag₂(U-DTC)(PPh₃)₄]

أذِيبَ (2.3mmol, 0.612g) من ثلاثي فنييل فوسفين (PPh₃) في 10ml من DMSO وأضيف إليه (1.16mmol, 0.198g) من نترات الفضة حرك المزيج لمدة ساعتين إذ تكون راسب أصفر فاتح من [Ag₂(PPh₃)₄NO₃] ثم أذِيبَ (0.584mmol, 0.2g) من الليكاند المحضر في 10ml في المذيب نفسه وأضيف إلى المزيج اعلاه بعد مرور ساعتين، إذ تكون راسب ذو لون

2-2: تقدير مستوى انزيم المايلوبيروكسيداز

Determination of Myeloperoxidase in blood

ان انزيم المايلوبيروكسيداز (MPO) تم قياسه وتقديره في الدم عند الارانب المستحدث لديها السكري والارانب السليمة باستخدام جهاز الاليزا (ELISA) باتباع الخطوات المزودة في العدة المجهزة. ولتقدير نتيجة هذا الانزيم استخدم مصل الدم وحفظت في انابيب اختبار خاصة بمجهزة من ضمن العدة المجهزة وبإضافة محلول الانزيم الى المصل، وبعد ذلك تترك هذه الانابيب لمدة ساعتين في الحاضنة عند درجة 35 درجة سيليزية، وبعد ذلك توضع هذه الانابيب في جهاز الطرد المركزي ولمدة (20) دقيقة، وأخيراً يتم قياس الامتصاصية في جهاز الاليزا عند الطول الموجي 450 نانو متر.

2-3: تحضير الليكاند اليوراسيل بس ثنائي ثايو

كارباميت الصوديوم (U-DTCNa)

حُضِرَ هذا الليكاند بإضافة (15.65mmol, 0.728ml) من ثنائي كبريتيد الكربون (CS₂) إلى (7.72mmol, 0.8g)

اصفر، رُشح الراسب وغُسل بالماء المقطر أولاً ومن ثم غسل بالإيثانول وجفف بفرن الكهربائي عند درجة حراره 50°C لمدة ثلاث ساعات استعملت هذه الطريقة لتحضير المعقدات ذات الصيغة $Ag_2(U-DTC)(phos-[phine)_n]$ ، وحسب الأوزان وعدد المولات المعطاة في الجدول (2-2):

وزن الفوسفينات mmol / (g)	وزن معقدات ثنائي ثايوكارباميت mmol / (g)	الصيغ الوضعية للمعقد
2.3,0.612	0.036 , 0.062	$[Ag_2(U-DTC)(PPh_3)_4]$

أدى استحداث داء السكري بالآلوكسان بجرعة (100 ملغم/ كغم وزن الجسم) في الارانب الى ارتفاعا معنويا في مستوى كوكوز الدم في الارانب بمستوى احتمالية ($p < 0.002$) وهذا يتطابق مع نتائج الناصري (2006) (23) والسامرائي (2010) (24) وأن ارتفاع مستوى الكوكوز في الدم بسبب تأثير الالوكسان في البنكرياس حيث يؤدي الى تنخر جزر لانكرهانز اذ يدخل الى الخلايا بواسطة ناقلات الكوكوز مؤديا الى تحطيم خلايا بيتا البنكرياسي ان الالوكسان يؤدي الى خلل في افراز الانسولين مما يؤدي إلى توقف عملية انحلال الكوكوز وتحفيز عملية تكون الكوكوز وانحلال الكلايكوجين من مصادر غير كريبوهيدراتية وقد يعود ذلك الى الشدة التأكسدية Oxadative Stress الناتجة من الجذور الحرة Free radicals والمتمثلة بجزيئات الاوكسجين غير المستقرة حيث يرتفع مستوى الكوكوز في الدم بعد المعاملة بالالوكسان الذي يكون محفزاً للسكري (di-abetogeinic agent) (25). وتظهر نتائج هذه الدراسة وكما مبين بالجدول اعلاه (3-4) أن استحداث داء السكري بمادة الالوكسان سبب ارتفاعا معنويا في مستوى أنزيم MPO في الارانب بمستوى احتمالية ($p < 0.006$) وأن ارتفاع مستوى MPO في الدم مطابق لدراسة Kimak and Friend (2018) (26) أذ بين ان إنزيم الميلوبيروكسيداز MPO يضعف وظائف بطانة الأوعية الدموية. وحسب دراستنا الحالية فان التركيز المتزايد للميلوبيروكسيداز MPO مرتبط بارتفاع

2-5: تحضير المعقد النانوي (الفضة) (الفضة ثنائي ثايو كارباميت ، ثلاثي فوسفين) باستخدام طريقة الاستئصال بالليزر: تتضمن الخطوة الأولى تحضير المحلول المشت المعقد: تم تشتيت 0.25 جم من كل معقد في 25 مل من الماء منزوع الأيونات في دورق سعة 50 مل. وتشتمل الخطوة الثانية على صوتنة الخليط باستخدام جهاز مسبار فوق صوتي (BIOBASE ، الصين ، 150 وات) عند 50 درجة مئوية لمدة دقيقتين لتنقية المسحوق المعقد. تم بعد ذلك إخراج الخليط تحت الاستئصال بالليزر النبضي (15 مترًا بين عدسة الليزر / وأعلى المحلول) بطاقة ليزر تبلغ 15 مللي جول عند 1 هرتز لكل 500 نبضة. تم جمع المنتج من خليط المحلول بواسطة جهاز طرد مركزي عند 2000 دورة في الدقيقة لإزالة الجسيمات المعقدة غير المتفاعلة. تم بعد ذلك ترشيح المحلول الصافي باستخدام مرشح دقيق 220 نانومتر لتجميع الجسيمات النانوية المطلوبة.

3 - النتائج والمناقشة:

Result and Disscution

3-1: تأثير داء السكري التجريبي المستحدث بالآلوكسان في مستويات الكوكوز والميلوبيروكسيداز في مصل دم الارانب المصابة بداء السكري (DM) مقارنة بالارانب السليمة:

تظهر نتائج هذه الدراسة وكما مبين بالجدول (3-1) أن استحداث داء السكري بمادة الالوكسان حيث

تبين أن MPO ينجم بمقاومة الأنسولين لدى مجموعة من المرضى الذين يعانون من السكري النوع الثاني، نظراً لأن نسبة مرضى السكري كانت أعلى في المرضى الذين لديهم مستويات MPO عالية⁽²⁷⁾.

نسبة سكر الدم لدى مرضى السكري النوع الثاني وهذا نتيجة انخفاض مضادات الاكسدة، وارتبطت مستويات MPO العالية بحالة مرض السكري. هذا ليس مفاجئاً لأنه من المعروف أن مرض السكري يزيد من الالتهابات الموجودة في الجسم، علاوة على ذلك،

جدول (3 - 1) يوضح تأثير الالوكسان في مستويات الكلوكوز ومستوى المايلوبيروكسيداز في مصل دم الارانب المصابة بداء السكري (DM) مقارنة بالارانب السليمة.

المعاملات	الكلوكوز ملغم/100مل	MPO نانو غم/ مل
G1 السيطرة	108.8±12.6 A	69.60±5.18
G2 المصابة بالسكري (DM) (متروكة بدون معاملة)	276.00±8.91 B	84.40±6.84
<i>P-Value (for total)</i>		
P-value	**0.002	**0.006

الموجود في غشاء الخلية او كسر الروابط الهيدروجينية بين القواعد النيتروجينية للحمض النووي وبذلك تفسده، وبشكل عام فإن المركب النانوي للفضة لها نشاط واسع ضد الخلايا التي تعاني من الكرب التأكسدي. وهذا مطابق مع نتائج (زينب، 2017)⁽²⁸⁾. كذلك أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن المركبات النانوية لمعقد (الفضة وثنائي ثايو كارباميت مع ثلاثي فنييل فوسفين)، تعتبر كمضادات اكسدة قوية ضد الجذور الحرة من خلال الية عملها كمنظم للكلوكوز في الدم وبتراكيز (10,000 مايكروغرام/مول) هو التركيز المعتمد والأكثر تأثيراً، وان إعطاء هذه المركبات إلى الارانب المصابة بداء السكري المستحدث ادت إلى حدوث انخفاض معنوي في مستوى المايلوبيروكسيداز MPO بمستوى احتمالية ($p < 0.01$) مقارنة بالمجموعة المصابة بالسكري والمتروكة من دون معالجة وهذا مطابق لدراسة⁽²⁹⁾ فمن الممكن أن تتفاعل الجسيمات النانوية مع الإنزيمات النشطة مناعياً⁽²⁹⁾. لا اختبار هذه الفرضية،

وأظهرت نتائج الدراسة الحالية وكما موضح بالجدول (3 - 2) أن المركبات النانوية للفضة يعتبر كمضاد اكسدة قوي ضد الجذور الحرة من خلال الية عملها كمنظم للكلوكوز في الدم وبتراكيز 10000 مايكروغرام/مول لكل مل هو التركيز المعتمد والأكثر تأثيراً، وان إعطاء هذه المركبات إلى الارانب المصابة بداء السكري المستحدث ادت إلى حدوث انخفاض معنوي في مستوى الكلوكوز بمستوى احتمالية ($p < 0.01$) مقارنة بالمجموعة المصابة بالسكري والمتروكة من دون معالجة . وحسب دراستنا الحالية وجد ان الفضة النانوية عملت على خفض مستوى الكلوكوز، وان انخفاض مستوى الكلوكوز في الحيوانات المختبرية المجرعة بالمواد النانوية مما يؤكد نجاح الهدف المنشود من تحضير مركبات النانوية لكل من الفضة والبلاديوم على خفض سكر الكلوكوز. إذ ان الية النشاط لجسيمات الفضة النانوية تدخل الى الخلية الحية وفتح رابطة Ag-s المستقرة مع انزيم الثايول

تم قياس نشاط الميلوبيروكسيدز المنطلق في وجود جسيمات نانوية ذات أحجام مختلفة. في التراكيز العالية من الجسيمات النانوية ينخفض نشاط الميلوبيروكسيدز بينما في التراكيز المنخفضة من الجسيمات النانوية يزداد النشاط. تظهر النتائج هنا أن الجسيمات النانوية تؤثر على الاستجابة المناعية ليس فقط على المستوى الخلوي ولكن أيضًا على المؤثرات المناعية المنطلقة. على وجه الخصوص، أظهروا أن تأثير الجسيمات النانوية على نشاط الميلوبيروكسيدز هو نتيجة للتفاعل المعقد بين تركيزات الإنزيم في البيئة والمساحة السطحية المتاحة على الجسيمات النانوية.

جدول (3 - 2) يوضح تأثير المركبات النانوية لكل من الفضة والبلاديوم ومعقدات الفضة والبلاديوم اللاعضوية على مستويات الكلوكوز والميلوبيروكسيدز في مصل دم الارانب المصابة بداء السكري (DM) المستحدث بالألوكسان:

المعاملات	الكلوكوز ملغم/100مل	MPO ng/ml
G2 الارانب المصابة بالسكري (DM) (متروكة بدون معاملة)	276.00 ±8.91 a	84.40 ±6.84 a
G3 المعالجة بمركبات الفضة النانوية بتركيز 10,000 µg/mol	97.93 ±5.45 c	63.40 ±4.83 bc
G4 المعالجة بمركبات الفضة النانوية بتركيز 20,000 µg/mol	180.80 ±7.95 b	68.60 ±4.98 b
P-value	** 0.01	** 0.01

3 - 2: نبذة عن تحضير الليكندات والمعقدات

● 1-2-3: الليكندات المستخدمة: استعملت ليكندات اثنتين في هذا البحث وهي كالتالي:

- pPh_3 and L: uracil bis(dithiocarbamate)

جدول (3-3) يوضح اللون ودرجة الانصهار والنسبة المئوية للمعقد المحضر.

النسبة المئوية	درجة الانصهار	اللون	Compound
66%	210-206	اصفر مخضر	$[\text{Ag}_2(\text{Udte})(\text{pPh}_3)_4]$

الجدول (3-4) قيم و نتائج التحليل الدقيق للعناصر C.H.N لليكاند والمعقد المحضر

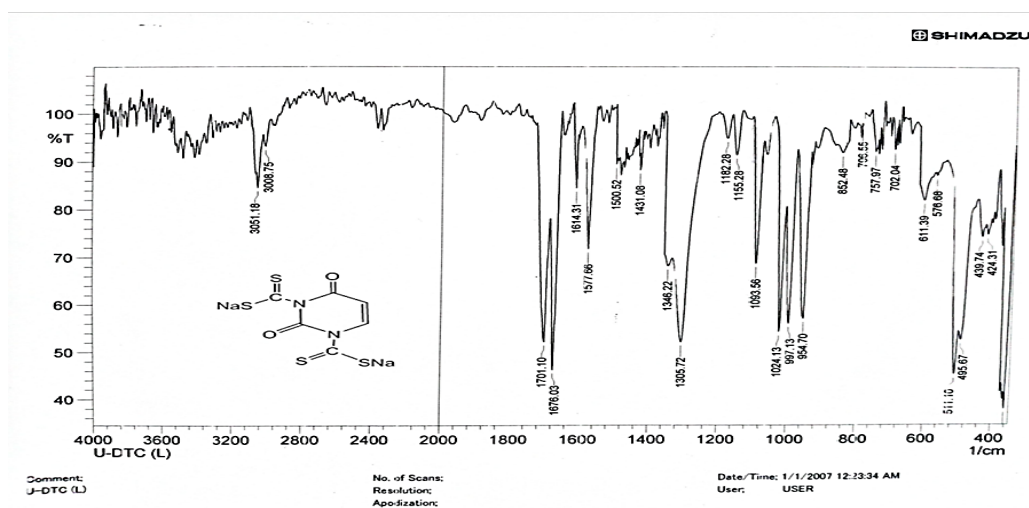
Seq	Complexes	تحليل نسبة العناصر			
		C%	H%	N%	S%
1	L-Udte	23.14 (23.17)	0.72 (0.65)	8.99 (9.09)	41.46 (41.59)
2	$[\text{Ag}_2(\text{Udte})(\text{PPh}_3)_2]$	60.29 (61.48)	3.15 (4.31)	1.56 (1.82)	7.362 (8.31)

3-3 : طيف الاشعة تحت الحمراء لليكاند

FT-IR Spectrum for (Udte-Na)

تم تشخيص الليكاند (Udte -Na) بدراسة طيف الأشعة تحت الحمراء له ومقارنته بأطياف الأشعة تحت الحمراء للمواد الأولية المستعملة في تحضير الليكاند، وهي (ثنائي كبريتيد الكاريون) و (اليوراسيل)، يبين في الشكل (3-1) طيف الأشعة تحت الحمراء لليكاند Udte، لوحظ اختفاء حزمة الامتصاص في الموقع (3197Cm^{-1}) والتي تعود إلى التردد الامتطاوي لمجموعة (N-H) ν في اليوراسيل دليلاً على انتزاع البروتون من مجموعة الامين مما أدى إلى ارتباط (CS_2) بذرة النتروجين ، يعرض طيف IR حزمة عند العدد الموجي (3008cm^{-1} , 3051) العائدة للمط المتناظر وغير المتناظر لمجموعة $\nu(\text{C-H})$ الأليفاتية⁽³⁰⁾، وقد أظهر حزمة حادة قوية الشدة عند العند الموجي (1701Cm^{-1}) تعود إلى التردد الامتطاوي لمجموعة $\nu(\text{C=O})$ الأمايدية

في اليوراسيل ، وظهور حزمة حادة وقوية الشدة عند العدد الموجي (1676Cm^{-1}) تعود إلى التردد الامتطاوي لمجموعة $\nu(\text{C=O})$ الإيميدية في اليوراسيل . كذلك أظهر التشخيص حزمة حادة ومتوسطة الشدة عند العدد الموجي ($1577, 1614\text{Cm}^{-1}$) تعود إلى المط المتناظر وغير المتناظر لمجموعة $\nu(\text{C=C})$ على التوالي في اليوراسيل ، كما أظهر الطيف حزمة امتصاص عند الموقع (1346Cm^{-1}) وهذه القيمة توضح الاصرة المزدوجة جزئياً⁽¹⁾ اذ تقع القيمة بين الاصرة المنفردة $\nu(\text{C-N})$ والمزدوجة $\nu(\text{C=N})$ ، إن ظهور هذه الحزمة دلالة على تكون الليكاند، وظهور حزمتين متوسطتي الشدة عند العدد الموجي ($1024, 997\text{Cm}^{-1}$) تعود إلى الترددات الامتطاوية لمجموعة $\nu(\text{C=S})$ ⁽³¹⁾ كما أظهر الطيف حزمة امتصاص عند الموقع (954cm^{-1})، وتعزى هذه الحزمة إلى تردد امتطاط الأصرة $\nu(\text{C-S})$.



الشكل (3 - 1) التشخيص باستخدام مطياف الاشعة تحت الحمراء لليكاند (يوراسيل ثنائي ثايوكارباميت)

4-3 : أطياف الأشعة تحت الحمراء لمعقدات الفضة



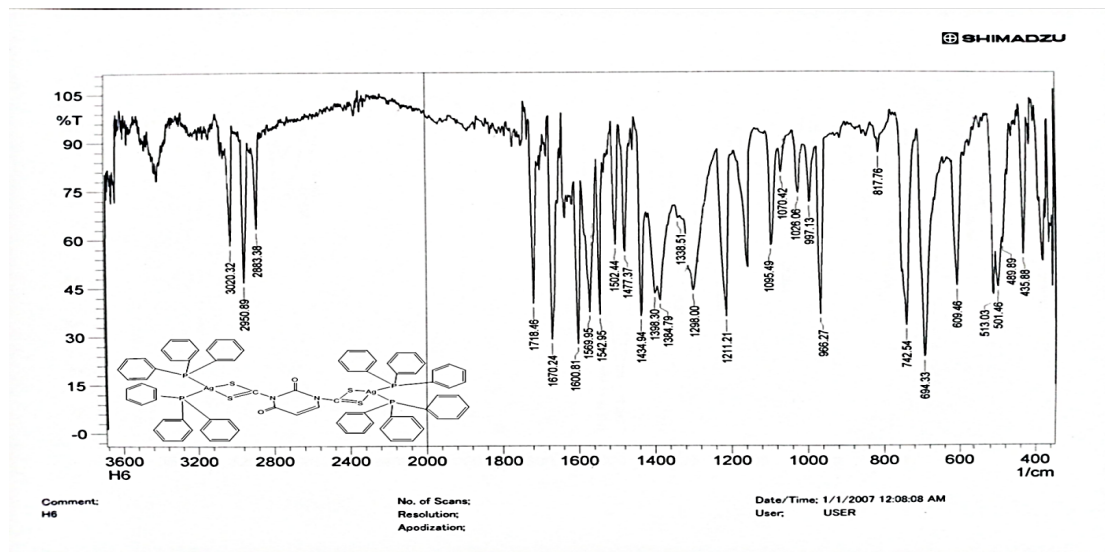
شخصت المعقدات المحضرة وكما موضح بالشكل

(3-2) من خلال متابعة أطياف الأشعة تحت الحمراء

لها ومقارنتها مع طيف الأشعة تحت الحمراء لليكاند المحضر (U-dtc) إذ لوحظ ازاحة بعض الحزم وظهور حزم جديدة مع تغير في كل من شكل وشدة حزم أخرى، إذ أظهرت أطياف (FT-IR) لجميع المعقدات حزمة قوية

والتي تناسقت فيها ذرات الكبريت مع الايون الفلزي بشكل ثنائي السن، كما أظهرت زمة أخرى في طيف الليكاند بعدد موجي (1346 cm^{-1}) تعود الى $\nu(\text{C}=\text{N})$ وهذه الحزمة أزيحت الى ترددات اعلى في طيف المعقدات عند مدى (1484 cm^{-1} - 1610)، اظهر طيف (FT-IR) لمعقدات الإضافة حزمًا جديدة، الحزمتين الأولى عند العدد الموجي ($739\text{--}686 \text{ cm}^{-1}$) والتي تعود الى التردد الامتطاطي (C-P) التي تؤيد حصول تناسق بين الأيون الفلزي وذرة الفسفور، اما الحزمة الأخرى للمعقدات فقد ظهرت عند العدد الموجي ($1429\text{--}1483 \text{ cm}^{-1}$) والتي تعود الى التردد الامتطاطي (P-Ph)⁽³²⁾.

عند المدى ($1664\text{--}1677 \text{ cm}^{-1}$) وتعود الى التردد الامتطاطي لمجموعة (C=O) لجميع المعقدات مقارنة بالحزمة نفسها في طيف الليكاند المحضر والظاهرة عند الطول الموجي ($1679\text{--}1701 \text{ cm}^{-1}$) وهذا يشير الى عدم تناسق الفلز من خلال مواقع الاوكسجين في الليكاند. كذلك أظهرت اطياف الاشعة تحت الحمراء لمعقدات الفضة حزمة امتصاص عند مدى العدد الموجي ($960\text{--}995 \text{ cm}^{-1}$) وكذلك ($1097\text{--}1093 \text{ cm}^{-1}$) اللتان تعودان إلى الترددات الامتطاطية لمجموعة (C-S)، (C=S) لوحظت هذه الحزم بترددات منخفضة مقارنة بتلك التي لوحظت في الليكاند، وهذا يشير الى وجود حزم C=S



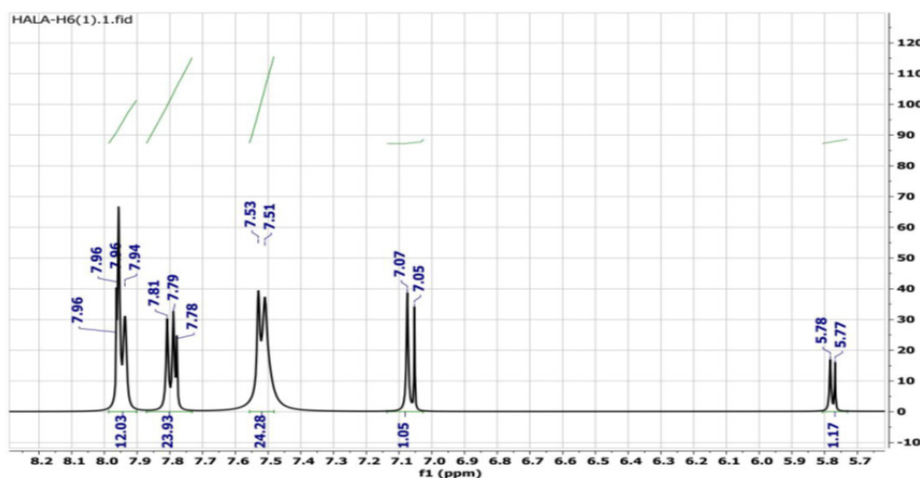
الشكل (3 - 2) طيف الاشعة تحت الحمراء لمعقد $[\text{Ag}_2(\text{Udte})(\text{pPh}_3)_4]$

عند الموقع (ppm 5.7) و (ppm 7.05) تمثل بروتوني الالكين في الليكاند، علاوة الى ذلك لوحظ وجود اشارة متعددة ضمن المدى (ppm 7.51 - 7.69) وبتكامل يقابل 60 بروتون، ويشير تكامل هذه الإشارات إلى أنها تقابل بروتونات 6 حلقات أروماتية والموجودة في ليكاند (pPh_3)، وكما موضح في الشكل (3-3).

3-5: طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$

للمعقد $[\text{Ag}_2(\text{Udte})(\text{pPh}_3)_4]$

أظهر طيف $^1\text{H-NMR}$ للمعقد المحضر $[\text{Ag}_2(\text{Udte})(\text{pPh}_3)_4]$ في مذيب ثنائي مثيل سلفوكسيد المعوض بالديتريوم إشارة أحادية عند الإزاحة الكيميائية (ppm 3.30) إذ تشير الإشارة الأحادية إلى بروتونات المذيب، كما اظهر في الطيف إشارتين ثنائيتين



شكل (3-3) طيف الرنين النووي المغناطيسي $^1\text{H-NMR}$ للمعقد $[\text{Ag}_2(\text{Udte})(\text{pPh}_3)_4]$

3-6: تشخيص الفضة النانوية

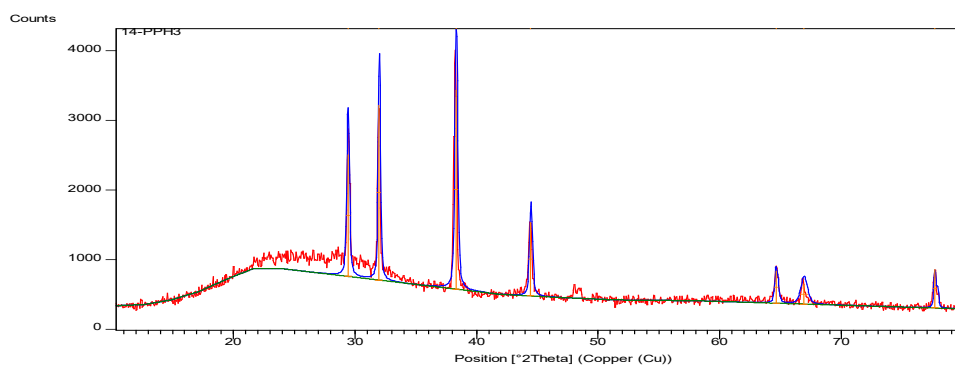
3-6-1: تشخيص الفضة النانوية الناتجة من

استعمال معقد الفضة مع pPh_3

تم تشخيص المركب النانوي الناتج من استعمال المعقد بتقنية حيود الاشعة السينية لأنها تعطي المعلومات المؤكدة على نوع المركب الموجود. اظهر قياس XRD في الشكل 1 والجدول 1 وجود القمم المشخصة للفضة النانوية عند 29.402280 و 38.278410 و 44.470990 و 64.600320 و 77.647960 درجة والتي تعزى الى المستويات 110 و 111 و 200 و 220 و 311 على التوالي. ان هذه القمم تثبت تكون الفضة النانوية بالنظام البلوري fcc⁽³³⁾. بالإضافة الى

هذا فان القياس اوضح تكون اوكسيد الفضة النانوي ايضا حيث اعطى القياس اغلب القمم المشخصة لأكسيد الفضة عند 31.962970 و 66.864660 درجة والتي تعزى الى المستويات البلورية 111 و 131 على التوالي⁽³⁴⁾. من هذا يتضح ان المعقد مع ثلاثي فينيل فوسفين تسبب بتكوين مزيج الفضة مع اوكسيد الفضة النانوي ولذلك يعتبر بديل جيد للحصول على هذه السبيكة.

تم حساب حجم الجسيمات النانوية باستعمال معادلة شيرر وكان ضمن المدى 16.85 الى 54.16 نانومتر وبمعدل حجم بلغ 37.42 نانومتر.



الشكل (3-4): حيود الاشعة السينية لمزيج الفضة و اوكسيد الفضة النانوية الناتج من استعمال معقد الفضة مع ثلاثي فينيل فوسفين

جدول (3 - 5) : نتائج حيود الاشعة السينية وحجم الجسيمات و hkl لمزيج الفضة واوكسيد الفضة النانوية الناتج من استعمال معقد الفضة مع ثلاثي فينيل فوسفين

Pos. [°2Th.]	FWHM Left [°2Th.]	d-spacing [Å]	hkl	Particle size [nm]	Average particle size [nm]
29.402280	0.246000	3.03785	110 Ag	34.90	37.42
31.962970	0.196800	2.80008	111 Ag ₂ O	43.89	
38.278410	0.246000	2.35139	111 Ag	35.73	
44.470990	0.246000	2.03728	200 Ag	36.47	
64.600320	0.246000	1.44274	220 Ag	39.93	
66.864660	0.590400	1.39928	131 Ag ₂ O	16.85	
77.647960	0.196800	1.22970	311 Ag	54.16	

tor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(35), 13045-13050.

- Dashti, M., Kulik, W., Hoek, F., Veerman, E. C., Peppelenbosch, M. P., & Rezaee, F. (2011). A phospholipidomic analysis of all defined human plasma lipoproteins. *Scientific reports*, 1(1), 1-11.
- Kanhal, M. A., Ahmad, F., Othman, A. A., Arif, Z., Orf, S. A., & Murshed, K. A. (2002). Effect of pure and oxidized cholesterol-rich diets on some biochemical parameters in rats. *International journal of food sciences and nutrition*, 53(5), 381-388.
- Gibbons, G. F., Wiggins, D., Brown, A. M., & Hebbachi, A. M. (2004). Synthesis and function of hepatic very-low-density lipoprotein. *Biochemical Society Transactions*, 32(1), 59-64.
- Banfi, G., Salvagno, G. L., & Lippi, G. (2007). The role of ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) as in vitro anticoagulant for diagnostic purposes.
- Cox MJ, Tiekink ERT. The diverse coordination patterns in the structures of zinc, cadmium and mercury bis (1,1-dithiolates). *Rev Inorg Chem*. 1997;17(1):1-24.

المصادر : References

- McCarthy, M. I., & Zeggini, E. (2009). Genome-wide association studies in type 2 diabetes. *Current diabetes reports*, 9(2), 164-171.
- Langer, P., Kocan, A., Tajtakova, M., Petrik, J., Koska, J., Hucková, M., ... & Klimes, I. (2003). Thyroid function and cholesterol level: paradoxical findings in large groups of population with high cholesterol food intake. *Endocrine Regulations*, 37(3), 175-180.
- Insel P, Ross D, and McMahon K. Discovering nutrition. Jones & Bartlett Publishers, 2012 Pp.138-139.
- Lee, J., Koo, N., & Min, D. B. (2004). Reactive oxygen species, aging, and anti-oxidative nutraceuticals. *Comprehensive reviews in food science and food safety*, 3(1), 21-33.
- Rice, C. A., & Pollard, S. M. (2002). The important role cholesterol plays in health. *The Health Education*, 6, 2-16.
- Zhang, D. W., Garuti, R., Tang, W. J., Cohen, J. C., & Hobbs, H. H. (2008). Structural requirements for PCSK9-mediated degradation of the low-density lipoprotein receptor.

- (2018). The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabetic medicine*, 14(S5), S7-S85.
- AL-Azzawi, J. T., & Khorshid, S. H. (2016). Preparation and diagnosis of a number of complexes saccharin and aspirin with some divalent metals and study its effect on the serum of infected rabbits diabetes. *Kirkuk University Journal-Scientific Studies*, 11(2), 52-66.
 - Yaghmaie, P., Ramin, A., Asri-Rezaei, S., & Zamani, A. (2017). Evaluation of glutathione peroxidase activity, trace minerals and weight gain following administration of selenium compounds in lambs. In *Veterinary Research Forum* (Vol. 8, No. 2, p. 133). Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.
 - الناصري، اللهم (2006)، دراسة تأثير بعض النباتات الطبية على مستوى سكر الدم في الأرانب السليمة والمصابة بداء السكر المستحدث بالألوكسان. أطروحة دكتوراه / كلية التربية - جامعة تكريت.
 - السامرائي، محمد (2010)، دراسة تأثير المستخلصين المائيين لبذور نباتي العنب و الحلبة على بعض المتغيرات الكيمو حيوية في الفئران المستحدث فيها داء السكري وفرط الحديد. رسالة ماجستير / كلية التربية - جامعة تكريت.
 - Flores -Saenz J.L.; Alarcon - Aguilar F.J. and Roman- Ramos R. (2002). Investigation on the hypoglycaemic effect of extracts of four Mexican medicinal plants in normal and alloxan-diabetic mice. *Phytother. Res.*, 16:383-386.
 - Elzbieta kimak, Bartos Zieba, Dariusz Duma and Janusz Solski. **Myeloperoxidase level and inflammatory markers and lipid and lipoprotein parameters in stable coronary artery disease.** Published on-
 - Sibille Lejeune and friend.(2023), Association of Plasma Myeloperoxidase with Inflammation and Diabetic status in HFpEF. *Cardiovasc. Med.* 2023; 24(2): 56.
 - Lejeune S, Roy C, Slimani A, Pasquet A, Vancraeynest D, Vanoverschelde J, et al. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort. *Cardiovascular Diabetology*. 2021; 20: 48.
 - Tatsuzawa F, Mikanagi Y, Saito N, Shinoda K, Shigihara A, Honda T. Cyanidin glycosides in flowers of genus *Corydalis* (Fumariaceae). *Biochem Syst Ecol.* 2005;33(8):789-98.
 - Trevisan A, Marzano C, Cristofori P, Borella Venturini M, Giovagnini L, Fregona D. Synthesis of a palladium (II)-dithiocarbamate complex: biological assay and nephrotoxicity in rats. *Arch Toxicol.* 2002;76(5):262-8. .
 - Omran, B.; Baek, K.H. Nanoantioxidants: Pioneer Types, Advantages, Limitations, and Future Insights. *Molecules* **2021**, 26, 7031
 - Vaiserman, A.; Koliada, A.; Zayachkivska, A.; Lushchak, O. Nanodelivery of Natural Antioxidants: An Anti-aging Perspective. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2020**, 7, 447.
 - Mao, B.H.; Chen, Z.Y.; Wang, Y.J.; Yan, S.J. Silver nanoparticles have lethal and sublethal adverse effects on development and longevity by inducing ROS-mediated stress responses. *Sci. Rep.* **2018**, 8, 2445.
 - Wu, S.; Rajeshkumar, S.; Madasamy, M.; Mahendran, V. Green synthesis of copper nanoparticles using *Cissus vitiginea* and its antioxidant and antibacterial activity against urinary tract infection pathogens. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.* **2020**, 48, 1153-1158.
 - Amos, A. F., McCarty, D. J., & Zimmet, P.

- Ali, Z. M., Murshed, M. N., El Sayed, M. E., Samir, A., Alsharabi, R. M., & Farea, M. O. (2023). A new fabrication strategy of Ag₂O doped PANI as a highly stable and room temperature operable carbon monoxide gas sensor. *Optical Materials*, 144, 114324.
- line 2018 Apr 4. *Lipids health Dis.* 2018; 17: 71.
- Lejeune S, Roy C, Slimani A, Pasquet A, Vancraeynest D, Vanoverschelde J, et al. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort. *Cardiovascular Diabetology.* 2021; 20: 48.
- Habeeb, Zainab Faisal. (2017). **Biosynthesis, Characterization, Antioxidant Activity, and Clinical Application of Silver Nanoparticles Synthesized from *Dodonaea viscosa* Leaves Extrac.** Master, Chemistry/College of Science /University of Kerbala.
- E lodie Sanfins (2018). **Nanoparticle effect on neutrophil prod produced myeloperoxidase.** *Published online* 2018, 13(1). 191445.
- Preti, C., Tosi, G., De Filippo, D., & Verani, G. (1974). *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 36(12), 3725-3729.
- Gumber, K., Sidhu, A., & Kocher, D. K. (2017). *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*, 1-12.
- Andrew, F. P., & Ajibade, P. A. (2018). Metal complexes of alkyl-aryl dithiocarbamates: Structural studies, anticancer potentials and applications as precursors for semiconductor nanocrystals. *Journal of Molecular Structure*, 1155, 843-855.
- Alheety, M. A., Al-Jibori, S. A., Ali, A. H., Mahmood, A. R., Akbaş, H., Karadağ, A., ... & Ahmed, M. H. (2019). Ag (I)-benzisothiazolinone complex: synthesis, characterization, H₂ storage ability, nano transformation to different Ag nanostructures and Ag nanoflakes antimicrobial activity. *Materials Research Express*, 6(12), 125071.

