

# التحويل المناعي التجريبي المُحدث ببعض الأدوية والمواد الكيميائية في الآرانب

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية العلوم - جامعة بابل

وهي جزء من متطلبات نيل درجة ماجستير علوم في

علوم الحياة / علم الأحياء المجهرية

من قبل

## سماح أحمد كاظم الجبوري

شباط 2003م

ذي الحجة 1423هـ



يَا أَيُّهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتْكُمْ مَوْعِظَةٌ مِنْ رَبِّكُمْ  
وَشِفَاءٌ لِمَا فِي الصُّدُورِ وَهُدًى وَرَحْمَةٌ  
لِلْمُؤْمِنِينَ ( ) .

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ  
يُونِسَ / 57

### توصية الاستاذ المشرف

اشهد ان اعداد هذه الرسالة جرى تحت اشرافي في قسم علوم الحياة / كلية العلوم / جامعة بابل وهي جزء من متطلبات نيل درجة ماجستير علوم في علوم الحياة / علم الاحياء المجهرية .

التوقيع :

اسم المشرف : أ.د. ابراهيم محمد سعيد ثناوه

العنوان : كلية العلوم / جامعة بابل

التاريخ : / / 2003

# توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة الى التوصية اعلاه المقدمة من قبل الاستاذ المشرف ، أُحيل هذه الرسالة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

**التوقيع :**

**اسم المشرف :** د. فكرت مجيد حسن

**المرتبة العلمية :** أستاذ مساعد

**التاريخ :** / / 2003

## قرار لجنة المناقشة

نشهد باننا اعضاء لجنة المناقشة إطلعنا على هذه الرسالة وقد ناقشنا الطالبة سماح احمد كاظم الجبوري في محتوياتها ، وفيما له علاقة بها وذلك بتاريخ 20 / 2 / 2003 ووجدنا بانها جديرة بالقبول وبتقدير ( جيد جداً ) لنيل درجة ماجستير علوم في علوم الحياة / علم الاحياء المجهرية .

**عضو اللجنة**

**رئيس لجنة المناقشة**

**التوقيع :**

**الاسم :** د. عبد الخالق عبد الله الرماحي  
**المرتبة العلمية :** استاذ مساعد  
**العنوان :** كلية طب الاسنان / جامعة بغداد

**التوقيع :**

**الاسم :** د. خليفة احمد خليفة  
**المرتبة العلمية :** استاذ  
**العنوان :** كلية الطب / جامعة الانبار

**عضو اللجنة (المشرف)**

**عضو اللجنة**

**التوقيع :**

**الاسم :** د. ابراهيم محمد سعيد ثناوة  
**المرتبة العلمية :** استاذ  
**العنوان :** كلية العلوم / جامعة بابل

**التوقيع :**

**الاسم :** د. ضحى سعد صالح  
**المرتبة العلمية :** استاذ مساعد  
**العنوان :** كلية العلوم / جامعة بغداد

## مصادقة عمادة كلية العلوم

**اصادق على ما جاء في قرار اللجنة اعلاه**

**التوقيع :**

**الاسم :** د. عودة مزعل الزامل  
**المرتبة العلمية :** أستاذ مساعد  
**العنوان :** كلية العلوم / جامعة بابل

**التاريخ :** / / 2003

## شكر وتقدير

أقدم بالشكر والامتنان الى استاذي الفاضل الدكتور ابراهيم محمد سعيد شناوة الذي اقف له اجلالاً واحتراماً لمساعدته لي ولما بذله من جهد كبير واراء سديدة وقيمة في اتمام هذا البحث، داعيةً المولى عز وجل ان يمن عليه بالصحة والعافية.

كما اتوجه بالشكر الى رئيس جامعة بابل وعميد كلية العلوم ورئيس قسم علوم الحياة لاتاحتهم لي فرصة اكمال دراستي .

وأقدم بشكري الجزيل الى الدكتورة هناء جواد عبد السادة لتقويمها الرسالة لغوياً . وكل الشكر والعرفان بالجميل الى جميع من مد لي يد العون والمساعدة في اتمام هذا البحث مع تمنياتي لهم بالموفقية والنجاح.

## سماح

## الخلاصة

ان العمل المنجز في هذه الرسالة قد تم في جامعة بابل للفترة من تشرين الاول / 2001 لغاية حزيران / 2002 وبإشراف الاستاذ الدكتور ابراهيم محمد سعيد شناوة وباستثناء ما مشار اليه بمصدر معين فان المعلومات الموجودة هي من نتاج الباحث وانها لم تقدم لنيل درجة علمية اخرى سابقاً .

أظهرت النتائج بأن الكحول بتركيز 95% ليس له تأثير محور للمناعة في حين كان لكل من المضاد الحيوي الكلورامفينيكول ومبيد البنليت تأثير مثبط للاستجابة المناعية ، اما بالنسبة الى فيتامين A وزيت زهرة الشمس ف لوحظ ان لكليهما تأثير مقوي للاستجابة المناعية في الارنب بالمقارنة مع مجموعة سيطرة المستضد .

تبين بان المضاد الحيوي الريفادين وفيتامين D<sub>2</sub> ومبيد الادغال 2-4-D ذات فعل مثبط للمناعة الخلطية الجهازية والمخاطية المتخصصة بمستضد آح البيض في الارنب وكان الاثباط المناعي من النوع المعتمد على الجرعة المستخدمة ، ولوحظ من خلال دراسة المعالم الاحصائية للعلاقة بين التركيز ومعدل عيار الضد المرسب والملازّن الدموي ان العلاقة خطية بسيطة وسلبية في آن واحد .

حُددت معايير السمية المناعية اذ كان مستوى اللاتأثير 0.3 ملغم / مل / كغم و 0.36 ملغم / مل / كغم من وزن الجسم لكل من الريفادين ومبيد الـ 2-4-D على التوالي وكان مستوى العتبة للفعل 0.6 ملغم / مل / كغم ، 1.7 وحدة دولية / مل / كغم و 0.72 ملغم / مل / كغم بالنسبة للريفادين وفيتامين D<sub>2</sub> ومبيد الـ 2-4-D بالتعاقب في حين كان مدى التركيز السمي المؤثر 0.6 - 6 ملغم / مل / كغم و 1.7 - 34 وحدة دولية / مل / كغم و 0.72 - 7.2 ملغم / مل / كغم لكل من الريفادين وفيتامين D<sub>2</sub> ومبيد الـ 2-4-D على التوالي .

وتوحي هذه النتائج بان موديل الاثباط او التقوية المناعية ممكن الاستفادة منه في التحقق من حصول التحوير المناعي التجريبي في الارنب باستخدام مثل هذه الادوية والمواد الكيماوية مما قد يكون له مضامين تطبيقية علاجية لامراض المناعة الذاتية .

**A DRUG AND CHEMICAL INDUCED  
EXPERIMENTAL LAPIN IMMUNOMODULATION**

A-Thesis

Submitted to the College of  
Science University of Babylon  
in A Partial Fulfillment of the  
Requirement for the Degree  
of Master of Science in  
Biology / Microbiology

By

**SAMAH AHMED KADHEM  
AL-GEBORY**

## Summary

This work described in this thesis was undertaken at the University of Babylon between October 2001 and June 2002 under the supervision of Dr. Ibrahim M.S. Shnawa . Except where indicated by a certain reference , it is the original work of the author and has not submitted for any other pervious scientific degree .

Ethyl alcohol 95% was of non immunomodulatory effect , while chloramphenicol<sup>®</sup> and the pesticide benlate<sup>®</sup> were found as immunosuppressive . Vitamin A<sup>®</sup> and sunflower oil were evident as immunopotiation in rabbit .

Rifamycin<sup>®</sup> , vitamin D<sub>2</sub><sup>®</sup> and the herbicide 2-4-D<sup>®</sup> were immunosuppressive for systemic as well as mucosal immune response which specific for egg albumin immunogen in rabbit , such immunosuppression was of dose dependent type . Regression analysis for the dose response relationship was of simple linear negative kind .

The immunotoxicity parameters were determined for the study drugs and chemicals , the no effect levels were 0.3 mg/ml/kg & 0.36 mg / ml /kg for Rifamycin<sup>®</sup> and the herbicide 2-4-D<sup>®</sup> respectively . Threshold levels , however , were 0.6<sup>®</sup>

mg/ml/kg , 1.7 Iu/ml/kg & , 0.72 mg/ml/kg for rifamycin , vitamin D<sub>2</sub> and herbicide 2-4-D accordingly .

The immunotoxicity ranges were 0.6 – 6 mg/ml / kg , 1.7 – 34 Iu/ml/kg & 0.72 – 7.2 mg / ml / kg for rifamycin<sup>®</sup> , vitamin D<sub>2</sub><sup>®</sup> and the herbicide 2-4-D<sup>®</sup> respectively .

These results suggest that immunosuppression and immunostimulation lapin model were valid for use in the evaluation of immunomodulatory effect of such drags and chemicals . Besides , they may indicat possible use as remedies for autoimmune diseases on the level of experimental animals at first .

## المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع	ت
	الخلاصة باللغة العربية .	
أب	المحتويات .	
ت-ج	قائمة الجداول .	
ح	قائمة الاشكال .	
خ	مساق الاختصارات .	
د-س	مساق اصطلاحي .	
25-1	الفصل الاول - المقدمة .	1
2-1	مقدمة عامة .	1-1
7-2	التحوير المناعي .	2-1
17-7	محورات الاستجابة المناعية .	3-1
21-18	موديلات دراسة التحوير المناعي .	4-1
25-21	احدى المضامين التطبيقية للتحوير المناعي : كمياويات البيئة بوصفها محورات للاستجابة المناعية .	5-1
25	اهداف الدراسة .	6-1
41-26	الفصل الثاني - المواد وطرائق العمل .	2
26	الحيوانات المختبرية .	1-2
32-26	المحاليل المستخدمة .	2-2
36-32	برامج تمنيع الحيوانات المختبرية .	3-2
37	منوال الدراسة .	4-2
39-38	طريقة فصل الكلوبوليينات المناعية الافرازية المعوية من الطبقة المخاطية للارنب .	5-2
39	الاختبارات المصلية .	6-2
ب -39	فلسفة الحكم على حصول التحوير المناعي التجريبي .	7-2
41-40	التحليل الاحصائي .	8-2

## المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع	ت
58-42	الفصل الثالث - النتائج .	3
42	اثر بعض المواد المحورة للاستجابة المناعية المتخصصة بمستضد آح البيض في الارنب .	1-3
45-44	اثر الريفادين على الاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية المتخصصة بمستضد آح البيض في الارنب .	2-3
49	اثر فيتامين D <sub>2</sub> على الاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية المتخصصة بمستضد آح البيض في الارنب .	3-3
53	اثر مبيد ال-D-4-2 على الاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية المتخصصة بمستضد آح البيض في الارنب .	4-3

57	سمية الادوية على الجهاز المناعي .	5-3
74-59	الفصل الرابع - المناقشة .	4
60-59	فصل الكلوبولينات المناعية المخاطية .	1-4
64-61	اثر الادوية المستخدمة كقراّن سيطرة على الاستجابة المناعية الخلطية في الارنب .	2-4
72-64	اثر ادوية الاختبار على الاستجابة المناعية الخلطية في الارنب .	3-4
73-72	معايير التسمم المناعي الخلطي .	4-4
73	الارنب بوصفه موديل للثبّاط او التقوية المناعية في دراسة التحوير المناعي التجريبي .	5-4
74	الاستنتاجات .	
74	التوصيات .	
83-75	المصادر .	
	الخلاصة باللغة الانكليزية .	

ت

## قائمة الجداول

رقم الصفحة	اسم الجدول	رقم الجدول
6	لمحة موجزة في المصادر لتقسيم التحوير المناعي .	1-1
18	موديلات دراسة التحوير المناعي .	2-1
43	دراسة الاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية المحدثتين بتضمين بعض المواد المحورة للاستجابة المناعية مع مستضد اح البيض في الارنب بدلالة عيار الضد المُرسَّب والملزّن الدموي المتخصص بالمستضد .	1-3
44	اثر تضمين بعض المواد المحورة للاستجابة المناعية مع مستضد اح البيض على تناسب الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية الى الخلطية المخاطية المحدثّة تجريبياً في الارنب وبدلالة عيار الضد المُرسَّب والملزّن الدموي المتخصص بالمستضد .	2-3
45	دراسة التحوير المناعي المحدث تجريبياً بتضمين المضاد الحيوي الريفادين مع مستضد اح البيض في الارنب وبدلالة عيار الضد المُرسَّب والملزّن الدموي المتخصص بالمستضد بالنسبة للاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية .	3-3
46	تناسب الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية الى الخلطية المخاطية الخاص بالتحوير المناعي المحدث تجريبياً بتضمين المضاد الحيوي الريفادين مع مستضد اح البيض في الارنب وبدلالة عيار الضد المُرسَّب والملزّن الدموي المتخصص بالمستضد .	4-3

ث

## قائمة الجداول

رقم الصفحة	اسم الجدول	رقم الجدول
47	البيانات والمعالم الاحصائية الخاصة بالتحوير المناعي المحدث تجريبياً بتضمين المضاد الحيوي الريفادين مع مستضد اح البيض في الارنب وبدلالة عيار الضد المرسيب والملزّن الدموي المتخصص بالمستضد بالنسبة للاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية .	5-3
50	دراسة التحوير المناعي المحدث تجريبياً بتضمين فيتامين D <sub>2</sub> مع مستضد اح البيض في الارنب بدلالة عيار الضد المرسيب والملزّن الدموي المتخصص بالمستضد بالنسبة للاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية .	6-3
50	تناسب الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية الى الخلطية المخاطية الخاص بالتحوير المناعي المحدث تجريبياً بتضمين فيتامين D <sub>2</sub> مع مستضد اح البيض في الارنب وبدلالة عيار الضد المرسيب والملزّن الدموي المتخصص بالمستضد .	7-3
51	البيانات والمعالم الاحصائية الخاصة بالتحوير المناعي المحدث تجريبياً بتضمين فيتامين D <sub>2</sub> مع مستضد اح البيض في الارنب وبدلالة عيار الضد المرسيب والملزّن الدموي المتخصص بالمستضد بالنسبة للاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية .	8-3
54	دراسة التحوير المناعي المحدث تجريبياً بتضمين مبيد ال-4-2-D مع مستضد اح البيض في الارنب بدلالة عيار الضد المرسيب والملزّن الدموي المتخصص بالمستضد بالنسبة للاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية .	9-3

ج

## قائمة الجداول

رقم الصفحة	اسم الجدول	رقم الجدول
54	تناسب الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية الى الخلطية المخاطية الخاص بالتحوير المناعي المحدث تجريبياً بتضمين مبيد ال-4-2-D مع مستضد اح البيض في الارنب وبدلالة عيار الضد المرسيب والملزّن الدموي المتخصص بالمستضد .	10-3

55	البيانات والمعالم الاحصائية الخاصة بالتحوير المناعي المحدث تجريبياً بتضمين مبيد الـ D-4-2 مع مستضد اح البيض في الارنب وبدلالة عيار الضد المرسب والملزّن الدموي المتخصص بالمستضد بالنسبة للاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية .	11-3
ح	سمية الادوية على الجهاز المناعي .	12-3

### قائمة الاشكال

رقم الصفحة	اسم الشكل	رقم الشكل
9	الصيغة الكيماوية التركيبية للمضاد الحيوي الكلورامفينيكول	1-1
10	الصيغة الكيماوية التركيبية للمضاد الحيوي الريفادين .	2-1
12	الصيغة الكيماوية التركيبية لفيتامين A (الكحول) .	3-1
12	الصيغة الكيماوية التركيبية لفيتامين A (الالديهيد) .	4-1
13	الصيغة الكيماوية التركيبية لفيتامين D <sub>3</sub> .	5-1
13	الصيغة الكيماوية التركيبية لفيتامين D <sub>2</sub> .	6-1
16	الصيغة الكيماوية التركيبية لمبيد البنليت .	7-1
17	الصيغة الكيماوية التركيبية لمبيد الـ D-4-2 .	8-1
48	المنحنيات البيانية لاثر تضمين المضاد الحيوي الريفادين مع مستضد اح البيض في الارنب على الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية واثره على الاستجابة المناعية الخلطية المخاطية .	1-3
52	المنحنيات البيانية لاثر تضمين فيتامين D <sub>2</sub> مع مستضد اح البيض في الارنب على الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية واثره على الاستجابة المناعية الخلطية المخاطية .	2-3
56	المنحنيات البيانية لاثر تضمين مبيد الـ D-4-2 مع مستضد اح البيض في الارنب على الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية واثره على الاستجابة المناعية الخلطية المخاطية .	3-3

خ

### مساق الاختصارات

الاختصار	المصطلح باللغة الانكليزية	المصطلح باللغة العربية
Ag	Antigen	مستضد
AAG	Autoantigen	مستضد ذاتي

Agg	Agglutination	تلازن
Ab	Antibody	ضد
AAb	Autoantibody	ضد ذاتي
All	Allergen	أرجين
Bc	Bactricidal	مبيد للجراثيم
Ig	Immunoglobulin	كلوبيولين مناعي
Img	Immunogen	ممنع
HIR	Humoral Immune Response	إستجابة مناعية خلطية
CMR	Cell Mediated Response	استجابة مناعية خلوية
H	Haemagglutination	تلازن دموي
Hyp	Hypersensitivity	فرط حساسية
MIg	Mucosal Immunoglobulin	كلوبيولين مناعي مخاطي
MAb	Mucosal Antibdy	ضد مخاطي (أفرازي)
GALT	Gut Associated Lymphoid Tissues	الانسجة اللمفية المرتبطة بالمعي

د

## مساق اصطلاحي

المصطلح باللغة الانكليزية	المصطلح باللغة العربية
-A-	
Adjuvant	مساعد مناعي
Allergen	أرجين
Ammonium sulfate	كبريتات الامونيوم
Antigen	مستضد
Antibiotic	مضاد حيوي
Antibody	ضد
Autoantibody	ضد ذاتي

Autoimmune diseases	أمراض المناعة الذاتية
-B-	
Bacteria	جراثيم
Bactericidal	مبيد جراثيم
Benomyl	بينوميل
Benzimidazol	بنزيميدازول
Body weight	وزن الجسم
-C-	
Cellular	خلوي
Chemical structure	تركيب كيميائي

Coating	تغطية
Complement	المتمم
Concentration	تركيز
Cytokin	حركات الخلية
-D-	
Dermatitis	التهاب الجلد
Doudenum	عفج
-E-	
Effector sites	مواضع التأثير
-F-	
Freund's incomplete adjuvant	مساعد فروند الناقص
Formalin	فورمالين
Fungicide	مبيد فطري
-G-	
Gut	معي
-H-	
Haemagglutination	تلازن دموي
Herbicide	مبيد أدغال

ر

<b>Hormone</b>	هرمون
<b>Humoral</b>	خلطي
<b>Hypersensitivity</b>	فرط الحساسية
<b>-I-</b>	
<b>Immunoadjuvant</b>	مساعد مناعي
<b>Immunogen</b>	ممنع مناعي
<b>Immunoglobulin</b>	كلوبيولين مناعي
<b>Immunomodulation</b>	تحويل مناعي
<b>Immunopotentialiation</b>	تقوية مناعية
<b>Immune response</b>	أستجابة مناعية
<b>Immune regulatory process</b>	عملية التنظيم المناعي
<b>Immunosuppression</b>	أثباط مناعي
<b>Immune system</b>	جهاز مناعي
<b>Immunotoxicity</b>	تسمم مناعي
<b>Inductive sites</b>	مواضع الحث
<b>In vitro</b>	في الزجاج
<b>In vivo</b>	في الحي
<b>-L-</b>	
<b>Linear</b>	خطي
<b>Lymphokine</b>	لمفوكاين
<b>Lymphoid</b>	لمفي
<b>-M-</b>	
<b>Microtitration plates</b>	أطباق العيار الدقيق
<b>Mililitor</b>	ملييلتر
<b>Mitogen</b>	محفز مشطر
<b>Mononuclear cell system</b>	نظام الخلايا أحادية النواة
<b>Mucosal</b>	مخاطي
<b>Mucosal immunoglobulin</b>	كلوبيولين مناعي مخاطي
<b>Mucosal immune system</b>	جهاز مناعي مخاطي

ز

<b>-N-</b>	
<b>No effect level</b>	مستوى اللاتأثير
<b>-P-</b>	
<b>Pesticide</b>	مبيد
<b>Precipitation</b>	ترسيب
<b>-R-</b>	
<b>Range of effective action</b>	مدى الفعل المؤثر
<b>Regression analysis</b>	تحليل الانحدار
<b>-S-</b>	
<b>Separation</b>	فصل
<b>Simple</b>	بسيط
<b>Systemic</b>	جهازي
<b>-T-</b>	
<b>Tanic acid</b>	حامض الدباغيك
<b>Teratogenic</b>	تشوه جنيني
<b>Threhold</b>	عتبة
<b>Titer</b>	عيار-معياري
<b>Tolergen</b>	مولد للتحمل المناعي
<b>Toxicity range</b>	مدى السمية
<b>-V-</b>	
<b>Vitamin</b>	فيتامين





## CHAPTER ONE

## الفصل الاول

### Introduction

### المقدمة

#### General Introduction

#### 1-1 : مقدمة عامة:

يتعرض الانسان والحيوان أثناء الصحة او المرض بمعيشته في المحيط الى عدد من المؤثرات الخارجية ، قد تكون هذه المؤثرات ذات طبيعة فيزيائية (الاشعة المؤينة والاشعة فوق البنفسجية ) او كيميائية ( الفيتامينات ، المبيدات والادوية ) او حيوية ( العوامل المسببة للأمراض ) ويكون هذا التعرض عبر عدة طرق مثل الاستنشاق ، الملامسة ، الهضم والحقن . وبما ان الانسان من اللبائن المتقدمة فانه يمتلك جهاز مناعي Immune system بدني او جهازى Systemic وجهاز مناعي مخاطي او موضعي Mucosal يحتوي الجهازى على مكونات لمفية ، لمفية دموية ونظام الخلايا وحيدة النوى ومنظومة المتمم والمكون الوراثي ( Roitt *et.al*, 2001 ) .

يحتوي الجهاز المناعي المخاطي على أنسجة لمفية منتظمة تتمثل بمواقع الحث Inductive sites وأنسجة لمفية منتشرة تتمثل بمواقع التأثير Effector sites وتتكون من عدد من الحويصلات وهي النسيج اللمفي المشترك مع الرغامي والانف والاذن والنسيج اللمفي المشترك مع المعى والنسيج اللمفي المشترك مع السبيل التناسلي - البولي وتلك الخاصة بالمفاصل ( Strober & James, 1994 ).

يكون للمؤثرات الخارجية المارة الذكر التي يتعرض لها الانسان تأثير على الجهاز المناعي من النواحي التركيبية او الوظيفية وبشكل خاص الاستجابة المناعية التي قد تستحث بتنبيه من مؤثر خارجي تتوفر فيه صفة الممنع Immunogen او صفة المحور المناعي Immunomodulation او صفة المولد للتحمل المناعي Toleragen او صفة الأرجية Allergen .

تعد الادوية والفيتامينات والمبيدات من ضمن المواد التي يتعرض لها الانسان والحيوان اذ يتعرض لها اما بسبب المهنة او يأخذها كعلاج عبر الاستنشاق ، الهضم او الملامسة وقد تعمل هذه الادوية عمل محور مناعي ذا مردودات سلبية على صحة

الفرد كانهخفاض المناعة في الفرد السوي او في الحيوان السوي وربما يخدم التحوير المناعي بجوانب علاجية كحالات غرس الاعضاء غير المتطابقة تماماً وأمراض المناعة الذاتية .

( Bizzini&Bonmassar,1988; Aston *et.al* , 1989; Siwicki *et.al.* ) ,1996 ; Baba *et.al.*,1998 a,b ; Brandtzaeg & Farstad , 1999 ; (Reese *et.al*, 2000 & Griffin *et.al* ., 2001

## 2-1 : التحوير المناعي Immunomodulation

يقصد بالتحوير المناعي عملية تغيير الاستجابة المناعية الطبيعية بحدوث التحفيز المناعي او حدوث التثبيط المناعي ، ان الفرد السوي انسان كان ام حيوان تحت الظروف الطبيعية تتمثل فيه حالتي اتزان بدني فسلجي واتزان مناعي ، وقد يحدث تحور للاتزان المناعي ( اتزان الجهاز المناعي ) بوساطة متغيرات داخلية او عن طريق مؤثرات خارجية ويكون هذا التحوير باتجاه تثبيط الاستجابة المناعية او تحفيزها جدول (1-1) .

وربما يكون التحوير المناعي مرغوباً فيه كالتحوير المعتمد على المستضد في استخدام برامج التلقيح ضد العوامل الممرضة وغير المعتمد على المستضد كما في حالة استخدام بعض الادوية في خفض المناعة كما في حالات نقل الاعضاء غير المتطابقة تماماً وفي امراض المناعة الذاتية ، وفي احيان اخرى يكون التحوير المناعي غير مرغوب فيه وقد يؤدي الى الهلاك كما في حالة اعطاء الادوية الخافضة للمناعة للمرضى ضعيفي المناعة او اللذين يعانون من خمجات مستقلة او ذات صفة مزمنة (Blecka & Charley , 1990 ; Studnicka *et.al.*, 2000) .

اشار كل من Roth و Flaming ( 1990 ) إلى عدد من العوامل التي تُعتمد لتوضيح مفهوم التحوير المناعي منها :-

1. دراسة الأسس الخلوية والجزيئية الخاصة بالكبح المناعي من أجل الاستخدام الامثل للمحورات المناعية .

2. معرفة طبيعة التأثيرات الفسلجية المختلفة للمثبطات المناعية المستخدمة بصفة محورات للاستجابة المناعية.

3. معرفة آلية فعل المواد المستخدمة بوصفها محوراً للاستجابة المناعية اذ ان بعضها يعمل بصفة محور مناعي مثبت او مقوي للاستجابة المناعية وقد لا يكون لبعض المواد أي تأثير واضح عليها .

4. استخدام موديل تجريبي لدراسة التحوير المناعي بشكل واضح، لأن الهدف منه تغيير الوظائف المناعية الدفاعية نحو الأفضل .

5. إمكانية الاستفادة من عملية التحوير المناعي في المحافظة على النواحي الصحية 0

6. دراسة الاختلافات المعنوية والنوعية لاستجابة الخلايا المناعية إلى المحورات المختلفة .

7. معرفة الوقت المناسب وتركيز الجرعة المؤثرة اللازمة لحدوث التحوير المناعي.

تختلف فعالية المحورات المناعية باختلاف طريقة استخدامها . اذ أن بعضها يكون فعالاً بشكل جيد في الزجاج *in vitro* ولكن لم يلاحظ له أي نشاط في الحيوان المختبري (في الحي) *in vivo* وهذا يحدث لاسباب عديدة منها :

1. عدم استخدام التركيز المؤثر المناسب من المادة المستخدمة بصفته محوراً مناعياً داخل الجسم.

2. التوزيع غير الملائم للمحور المناعي داخل جسم الحيوان .

3. سرعة التحلل الايضي للمركب المستخدم بصفة محوراً مناعياً داخل الجسم

هذا وقد أستخدمت المحورات المناعية الفعالة في تحفيز الوظائف المناعية الطبيعية وفي معالجة مرضى السرطان ومرضى العوز المناعي (Blecka,1988) 0 وسنشرح بعض اوجه التحوير المناعي غير المتخصص بالمستضد اذ يكون هذا النوع من التحوير عام أي لا يقتصر تأثيره على مستضد معين او حالة مرضية معينة وانما يشمل جميع المستضدات التي يتعرض لها الجهاز المناعي بشكل خاص والجسم بشكل عام ، مما يساعد على اكساب الفرد استجابة مناعية بدرجات متفاوتة تكسبه الوقاية من الامراض الخمجية المختلفة (Stites *et.al.*, 1987) .

يكون هذا التحوير بشكل تقوية او تضخيم الاستجابة المناعية او بشكل تثبيطها

جدول (1-1) .

جدول (1-1) لمحة موجزة في المصادر لتقسيم التحوير المناعي  
(Fudenberg *et.al.*, 1976 ; Stites *et.al.*, 1987,1994 , 2001 ; Ramsay *et.al.* , 1997 , 1999 )

التحوير المناعي	
تحوير غير متخصص بالمستضد	تحوير متخصص بالمستضد
1. تقوية او تضخيم الاستجابة المناعية	1. تحفيز الاستجابة المناعية
أ. تقوية او تضخيم عام	- تمنيع فاعل
- المساعدات المناعية	- تمنيع منفعل
- متعدد النيوكليوتيد	- تمنيع وراثي
- الذيفانات الداخلية	
- الهرمونات	
- الفعل المخالف	
ب. تقوية او تضخيم خاص	2. تثبيط الاستجابة المناعية
- الرنا الممنع	- الخمج
- عامل نخر الورم	- المواد الكيماوية
- الاضداد وحيدة النسيلة	- الهرمونات
- عوامل النقل	- التثبيط العفوي ( تحمل مناعي )
	- تثبيط صناعي
	- المستضدات
	- الاضداد
2. تثبيط الاستجابة المناعية	- الادوية السامة للخلايا
	- الاشعاع
- تحوير الاستجابة الالتهابية	- جراحة الانسجة اللمفية
- ادوية ستيررويدية مضادة للالتهاب	- التثبيط المرضي
- ادوية لاسستيررويدية مضادة للالتهاب	- الخمجات المزمنة
- الذهب والبنسيلامين	- اعتلال الخلايا المقنطرة مناعياً
- مضادات الهستامين	

هنالك عدد كبير من المواد التي لها القابلية على تحفيز او تقوية الاستجابة المناعية الخلطية و الخلوية مثل المساعدات المناعية والذيفانات الداخلية وغيرها ( Fudenberg *et.al.* , 1976 & Stites *et.al.* , 1994 )  
عدد من السبل منها تحوير الاستجابة الالتهابية واستخدام الادوية الستيرويدية والستيرويدية المضادة للالتهاب والذهب ومضادات الهستامين اذ تقوم هذه المواد بتثبيط الاستجابة المناعية بوحدة او أكثر من الآليات ادناه :-

1. تثبيط وظائف الخلايا الالتهابية غير المتخصصة .

2. اختزال عدد العدلات او تحلل الخلايا اللمفية .

3. تثبيط انتاج البروستاكلاندين .

(Stites *et.al* . , 1994 )

### 3-1 : محورات الاستجابة المناعية

#### Modulators of Immune Response

تتضمن محورات الاستجابة المناعية زمرة غير متجانسة من المواد مثل :  
المضادات الحيوية ، المبيدات ، الفيتامينات ، أيونات الفلزات والمعادن الثقيلة ، بعض  
المركبات الكيماوية الحيوية والذيفانات العضوية بالاضافة الى بعض الاحياء  
المجهرية مثل الفيروسات والبكتريا والمركبات المشتقة من الاحياء المجهرية اولية  
النواة وحقيقية النواة . وسنقتصر في هذه الدراسة على توضيح كل من المضادات  
الحويوية (كلورامفينيكول وريفادين) ، المبيدات (مبيد البنليت و مبيد الـ 2-4-D)  
والفيتامينات (فيتامين A و D) .

### 1-3-1: المضادات الحيوية Antibiotics

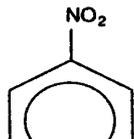
المضادات الحيوية عبارة عن مركبات كيميائية طبيعية ، صناعية او شبه صناعية من اصل ميكروبي ذات اوزان جزيئية متباينة تتداخل مع نمو الاحياء المجهرية وتقضي عليها عند وجودها بكميات قليلة، وهي من المنتجات الايضية الثانوية والتي ليس لها دور في نمو وادامة الخلية الحية التي تقوم بانتاجها وتنتج عادة في نهاية فترة النمو عندما تدخل الخلية الحية المراحل الاخيرة من دورة حياتها ( Roger , 1996 ) .

وبصورة عامة ان مصطلح المضاد الحيوي يشير الى كونه مادة مثبطة لفعل الميكروبات بوظيفة غير معروفة . اذ تستخدم في تثبيط نمو الاحياء المجهرية المختلفة ( Gennaro , 1995 ) .

اشار الباحث Muneer وجماعته (1988) الى ان المضادات الحيوية تمتلك خاصية التحويل المناعي . حيث ان لها القابلية على تحفيز الاستجابة المناعية او تثبيطها، وتم استخدامها في حقل الطب البيطري كعوامل مساعدة للنمو وفي معالجة الاصابات البكتيرية والطفيلية، ولوحظ ان اغلب المضادات الحيوية تعمل على تثبيط المناعة الخلطية عند استخدامها بالجرع العلاجية. كما ان الزيادة في استعمال المضادات الحيوية في الانسان والحيوان واتساع استعمالها لمساحات اخرى اكثر من الوقاية والعلاج ، وكذلك سوء استخدامها ادى الى سلسلة من المشاكل حيث بدأت الكائنات الحية الصغيرة ( البكتريا و الفايروسات ) تقاوم هذه المضادات الحيوية ، وهذه الحالة عملياً صحيحة جداً عند استخدام المضاد الحيوي البنسلين Penicilline نتيجة لاستعماله الواسعة . ( Howard *et.al.* , 1996 ) .

#### 1-1-3-1: المضاد الحيوي الكلورامفينيكول

يتكون هذا المضاد الحيوي من الناحية التركيبية الكيميائية من حلقة بنزين واحدة مرتبطة بها مجموعة النايتروجين  $\text{NO}_3$  ( Jacob , 1996 ) شكل ( 1-1 ) .



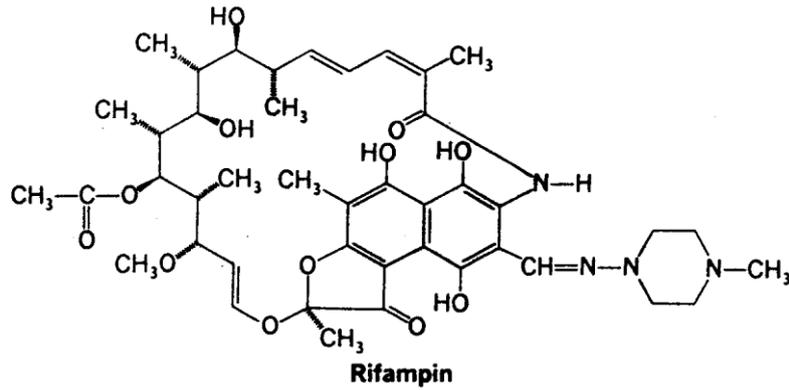
شكل ( 1-1 ) الصيغة الكيميائية التركيبية للمضاد الحيوي الكلورامفينيكول  
( Jacob , 1996 ).

يعمل هذا المضاد الحيوي على تثبيط تخليق البروتين بتأثيره على الوحدة الصغيرة للرايبوسوم 50S بالإضافة الى عمله على تثبيط انزيم ببتيديل ترانسفيريزوله تأثير واسع على الجراثيم الموجبة والسالبة لملون كرام ، ويمتلك هذا المضاد آلية فعل مبيدة للجراثيم ولبعض السلالات وقد تم استخدامه في علاج الملاريا والحساسية وفقر الدم غير المولد للخلايا الجذعية .

( Tylar *et.al.* , 1988 & Reese *et.al.* , 2000 )

### 1-3-1- المضاد الحيوي الريفادين

يتكون التركيب الكيميائي للريفادين من مجموعة معقدة من حلقات لاكيتمية كبيرة ( Jacob,1996 ) شكل (2-1) .



مضاد الحيوي

الريفادين

(Tylar *et.al.*,1988)

ويعمل هذا المضاد الحيوي على تثبيط انزيم DNA-dependent RNA polymerase اذ يرتبط بالوحدة الجزيئية للانزيم في الكائنات الحية الحساسة له وهو مبيد لنمو الجراثيم السالبة

والموجبة لملوّن كرام وقد يولد فرط الحساسية المتأخرة وكابح للمناعة الخلوية في  
الزجاج (Jacob, 1996 & Reese *et.al* . , 2000)

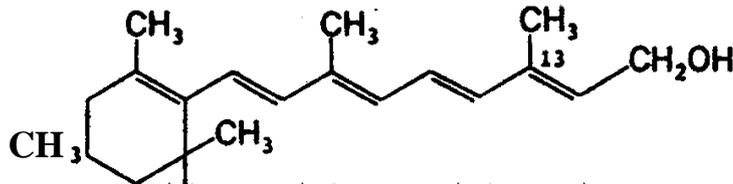
## 2-3-1 : الفيتامينات Vitamins

الفيتامينات عبارة عن مواد عضوية لا يستفاد منها وحدات بنائية في التراكيب الداخلية في الجسم لأنها غير قادرة على تزويد الجسم بالطاقة . حيث أنها لا تخلق داخل جسم الكائن الحي ولكن توجد بصورة واسعة في الطبيعة وغالباً ما يتم هضمها مع المواد الغذائية أو قد تستخدم كدواء في معالجة بعض الحالات المرضية الناتجة عن نقص الفيتامينات ( Tylar *et.al.* , 1988 ) .

اثبت الباحث Muneer وجماعته ( 1988 ) ان الفيتامينات تمتلك خاصية التحوير المناعي حيث ان لها القابلية على تحفيز الاستجابة المناعية أو تثبيطها . كما لاحظ ان نقص الفيتامينات يعمل على تغيير عملية التنظيم المناعي Immunoregulatory process في الحيوانات الاليفة بينما لاحظ ان اضافة الفيتامينات الى غذاء الحيوانات يسبب ادامة الاستجابة المناعية عند المستويات الطبيعية .

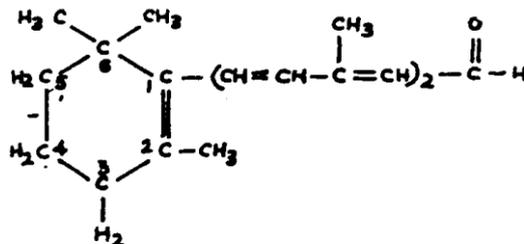
### 1-2-3-1 : فيتامين A

يتكون فيتامين A من حلقة تركيبية تدعى  $\beta$ -ionone ring تتصل بسلسلة هايدروكاربونية جانبية طويلة تنتهي اما بمجموعة الكحول ( ويعرف فيتامين A كيميائياً في هذه الحالة بـ Retinol شكل ( 3-1 ) ) او بمجموعة الالديهيد ( ويعرف فيتامين A كيميائياً في هذه الحالة بـ Retinal شكل ( 4-1 ) ) ( Rama - Rao , 1987 & Tylar *et.al.* , 1988 )



شكل ( 3-1 ) الصيغة الكيميائية التركيبية لفيتامين A

الكحول ( Retinol ) ( Tylar *et.al.* 1988 )



شكل (4-1) الصيغة الكيميائية التركيبية لفيتامين A

الالدهايد (Retinal) (Rama - Rao, 1987)

يلعب هذا الفيتامين دوراً مهماً في الرؤية ، النمو ، تمايز الانسجة ، التكاثف ، المحافظة على الانسجة الظهارية للجلد والاعشية المخاطية وتكوين العظام والاسنان ، نقصه يؤدي الى الاصابة بالعشو الليلي ، التنسج ، فرط القرن في الانسجة الظهارية في الجسم وخصوصاً في قرنية العين وانخفاض مناعة الجسم . أما زيادته فتؤدي الى سمية مزمنة وصداع وخمول وتقرح الجلد .

( Franklin *et.al.* , 1998 & Semba, 1999 )

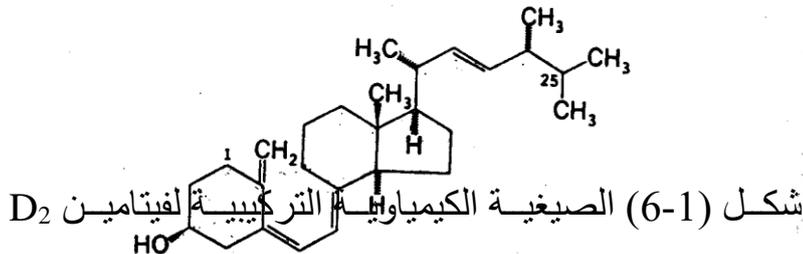
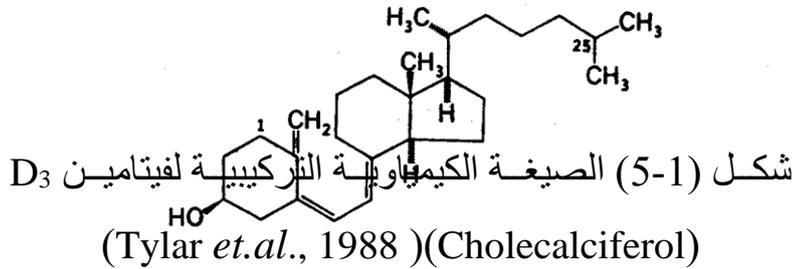
### 2-2-3-1 : فيتامين D

يوجد نوعان رئيسيان من فيتامين D هما :

1. فيتامين D<sub>3</sub> او ما يعرف بـ Cholecalciferol شكل ( 5-1 ) .

2. فيتامين D<sub>2</sub> او ما يعرف بـ Ergocalciferol شكل ( 6-1 ) .

يختلف فيتامين D<sub>2</sub> عن فيتامين D<sub>3</sub> في الحلقة β التي تكون مفتوحة الى الخارج خلال عملية التنشيط بالاضافة الى استبدال مجموعة المثيل في الموقع رقم 10 بمجموعة المثيلين .



.(Tylar *et.al.*, 1988 )(Ergocalciferol)

يأخذ فيتامين D دوراً مهماً في امتصاص الكالسيوم والفسفور بالإضافة الى تسهيل الوظائف الطبيعية لهرمون الباراثرمون Parathormone . ونقصه يسبب حدوث مرض الكساح في الأطفال ولين العظام في البالغين . اما زيادته فتؤدي الى زيادة الكالسيوم و زيادة الفسفور و حدوث التكلسات الثانوية الورمية في الكلى ، الشرايين والقصبيات بالإضافة الى الفعالية التسممية العالية لهذا الفيتامين حيث يعتبر هذا الفيتامين من اكثر الفيتامينات سمية للخلايا الحية ( Rama - Rao , 1988 & Tylar et.al. , 1987 )

### 3-3-1 : المبيدات Pesticides

تتعرض الكائنات الحية يومياً إلى العديد مما يسمى بكيماويات البيئة (Moore ,1980) . وتتباين شدة التعرض لهذه الكيماويات تبايناً كبيراً يتراوح بين التعرض الحاد والتعرض شبه الحاد والتعرض المزمن اذ يؤدي التعرض الحاد والتعرض شبه الحاد الى حدوث تغيرات وتأثيرات مباشرة ومنظورة على الكائن الحي بينما يؤدي التعرض المزمن الى حدوث أضرار تجميعية لا تظهر إلا بعد مدة طويلة من الزمن (Brusick,1980 & Moutschen ,1985).

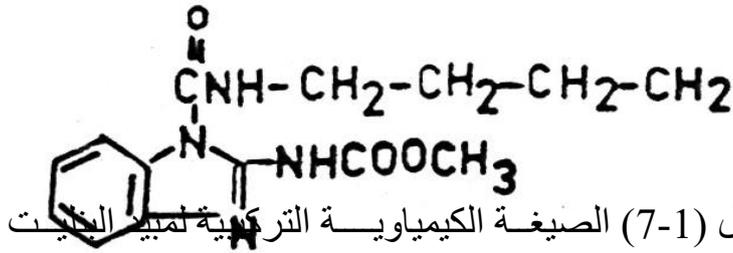
تتكون الكيماويات الزراعية (المبيدات) من مادة أو خليط من مواد كيماوية منها ما هو ذو منشأ طبيعي ، أي من المصادر الطبيعية ومنها ما يخلق في المختبر، وقد تكون هذه المبيدات فعالة أو خاملة في تأثيرها على الأنظمة الحية ، وتعد المبيدات أكثر كيماويات البيئة أنتشاراً ولها تأثيرات واضحة على الانسان وخصوصاً على العاملين في الحقول الزراعية من المزارعين وغيرهم الذين يتعرضون لآخطار أكيدة جراء استخدام هذه المبيدات ومن هذه الآخطار إحتمال الإصابة بالسرطان (Morrison et. al.,1992) والامراض العصبية وزيادة معدلات الأجهاض في الحوامل (Wong et .al.,1991) .

أشار كل من Tchernitchin ، Tchernitchin (1992) إلى ان المبيدات تمتلك خاصية التحوير المناعي اذ تعمل على تثبيط الاستجابة المناعية

في الحيوانات وذلك بعملها على تثبيط مستوى الاضداد في الاستجابة الخلطية فضلاً عن تأثيرها على الاستجابة الخلوية .

### 1-3-3-1: مبيد البنليت

البنليت مبيد فطري جهازى واسع الاستخدام في الزراعة والاسم المرادف له هو البينوميل شكل (7-1) ويستخدم في السيطرة على بعض الامراض النباتية الفطرية التي تؤثر على الثمار والخضروات والمحاصيل . ينتمي هذا المبيد الى مجموعة مركبات البنزيميدازول Benzimidazol التي لها وسع دوائي مضاد للديدان (Heath ,1978 & Fauci *et .al.*,1998) Antihelminthic ويعد هذا المبيد من الناحية السمية قليل الخطورة اذ صنف ضمن مجموعة المواد ذات الخطورة الواطئة (أي أكثر من 2000 ملغم/كغم من وزن جسم حيوان المختبر) (WHO,1995). وأشار كل من Shnawa , Thwaini (2001) الى تأثير البنليت المثبط للاستجابة المناعية الخلطية بالاعتماد على الجرعة المستخدمة .



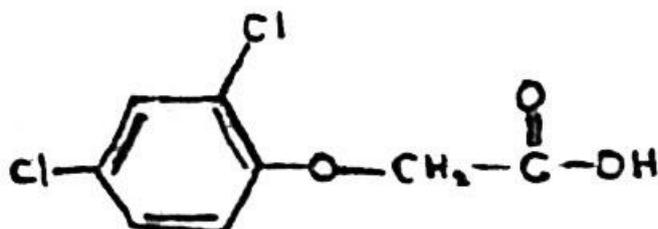
(Martin & Worthing,1977)

### 2-3-3-1: مبيد الـ D-4-2

جرى استخدام مبيد الادغال الجهازى ثنائي الكلور فينوكسي حامض الخليك الاميني 2-4 Dichlorophenoxy acetic acid amin على نطاق واسع في الزراعة بوصفه مبيداً جهازياً لكثير من الأدغال شكل (8-1) (WSSA,1979) . ان التعرض المهني لهذا المبيد يظهر بشكل أرجية Allergy قد تؤدي الى حدوث التهاب الجلد Dermatitis . كما قد تتأثر العيون بشكل مؤقت بهذا

المبيد (Ladics *et.al.*, 1994) ويعد هذا المبيد ذا سمية متوسطة طبقاً لتصنيف منظمة الصحة الدولية (WHO, 1995).

وبين Morrison وجماعته (1992) ان التعرض المهني من قبل المزارعين لهذا المبيد ولفترات طويلة قد ادى لحصول حالات سرطان الرئة والبروستات والرحم كما لوحظ ان له تأثير مثبت للاستجابة المناعية (Muneer *et.al.*, 1988).



شكل (8-1) الصيغة الكيميائية التركيبية لمبيد الـ 2-4-D

, (Martin & Worthing, 1977)

## 4-1 : موديلات دراسة التحوير المناعي:

انتهج المتخصصون المهتمون في موضوع التحوير المناعي عدداً من السبل العلمية الدقيقة للتحقق من حصول حالة التحوير المناعي في الحيوان التجريبي ووضعوا بذلك عدداً من موديلات دراسة التحوير المناعي جدول (2-1)

### جدول (2-1) موديلات دراسة التحوير المناعي

اسم الموديل	المصدر
موديل الاثبات المناعي	Roth <i>et.al.</i> , 1998 , 1990
موديل التحفيز المناعي	Blecka & Charley , 1990
موديل المرض المعدي	Roth & Flaming , 1990
موديل الشد	Roth & Flaming , 1990
موديل التغذية	Muneer <i>et.al.</i> , 1988 & Montero <i>et.al.</i> , 1999 .
موديل حث التحمل المناعي	Berntorp & Nilsson , 1996
موديل تفاعل ضد الهرمون	Pell & Aston , 1995
موديل كثافة التطفل ووزن الجسم	Christe <i>et.al.</i> , 2000

وسنأخذ موديل الاثبات وموديل التحفيز المناعي بشيء من التفصيل .

### 1-4-1: موديل الاثبات المناعي Immunosuppression Model

تعمل الهرمونات القشرية السكرية Glucocorticoids hormones على تثبيط استجابة الاضداد الى المستضدات المتخصصة واختزال فعالية الخلايا اللمفية في الاستجابة الى العوامل المحفزة المشطّرة Mitogens ويرتبط اختزال هذه الفعالية بانخفاض تخليق الانترليوكين 2 (Interleukin-2) من قبل الخلايا اللمفية المعاملة بالهرمونات القشرية السكرية (Blecka & Baker ,1986) .

وتضمن الموديل التجريبي الخاص بمركب الـ Dexamethasone استخدام اربعة مجاميع من الحيوانات تشمل كل مجموعة خمسة الى ستة حيوانات . تمثل المجموعة الاولى مجموعة السيطرة ( مجموعة الحيوانات غير المعاملة بالمركب ) . بينما تمثل المجموعة الثانية الحيوانات التي تم تجريعها بهذا المركب ( استخدم مركب الـ Dexamethasone بتركيز 0.04 ملغم/كغم وتم حقنه في العضلة وبشكل يومي لمدة ثلاثة إلى أربعة أيام متعاقبة ) أما حيوانات المجموعة الثالثة فقد تم تجريعها بمادة الانترفيرون كما البقري كمادة محورة للاستجابة المناعية وتمثل المجموعة الرابعة الحيوانات التي يتم تجريعها بمركب الـ Dexamethasone والمادة المحورة

للاستجابة المناعية . اذ تم إعطاء الحيوانات مادة الانترفيرون البقري قبل أو بعد أو عند اعطاء الجرعة الاولى من مركب Dexamethasone ويساعد هذا الموديل على معرفة درجة تثبيط الوظائف المناعية المستحثة بواسطة مركب الـ Dexamethasone عند المقارنة مع مجموعة السيطرة حيث تعتمد درجة التثبيط المناعي على كمية الجرعة المستخدمة وطريقة التمنيع بالإضافة الى ملاحظة تغير الوظائف المناعية في الحيوانات الطبيعية غير المثبطة مناعياً والمستحثة بواسطة المحور المناعي عند المقارنة مع مجموعة السيطرة .

(Roth *et.al.*, 1989 , 1990)

#### 1-4-2: موديل التحفيز المناعي Immunostimulation Model

يعتبر عقار الليفاميزول Levamisole مركب كيميائي معروف ذو تأثير محور للاستجابة المناعية ، وينتمي هذا المركب الى مجموعة مركبات Phenylimidathiazole المضادة للديدان ذات التأثير المحور لوظيفة الخلايا البلعمية الكبيرة والخلايا التائية ويعتمد هذا التأثير على الجرعة المستخدمة ووقت التمنيع المرتبط بالحالة المرضية أو بالحالة النفسية بالإضافة الى ارتباطه بالمكونات المناعية للمضيف كما ويعمل مركب الـ Levamisole على تحفيز الوظائف المناعية في الخلايا الضعيفة إذ يعمل هذا المركب على تحفيز خلايا الذاكرة التائية في الخزائر بالاعتماد على الملاحظات الناتجة من تكرار المعاملة بهذا العقار والتي بينت أنه لايؤثر على الاستجابة المناعية الاولى لكنه يعمل على تحفيز الاستجابة المناعية الثانوية بزيادة مستويات عيار الكلوبولين المناعي صنف I g G (بدون زيادة مستويات عيار الكلوبولين المناعي صنف IgM) بعد إعطاء جرعة ثانية من اللقاح الى الخزائر المعاملة (Blecha & Charley, 1990) ، ولوحظ في دراسة أخرى ان الاستخدام المستمر لعقار الـ Levamisole (بتركيز 2-5 ملغم/كغم) يسبب تحفيز اللزائن الدموية النباتية لخلايا الدم المحيطية في الدجاج. (Confer & Adldinger, 1981) بينما لوحظ ان استخدام الـ Levamisole (بتركيز 2,5 ملغم/كغم) يسبب زيادة

الاستجابة الضدية للأمراض الفايروسية من خلال الزيادة المعنوية الحاصلة في عيار الاضداد بعد ستة أسابيع من إعطاء هذا العقار في الدجاج (Sulochana *et.al.*, 1984)

## 5-1 : احدى المضامين التطبيقية للتحوير المناعي :

كيمياويات البيئة بوصفها محورات مناعية

### Environmental Chemicals as Immunomodulators

تضم الملوثات البيئية أنواعاً مختلفة من المنتجات الصناعية وفضلاتها و كذلك المواد التي تستخدم في علاج الأمراض التي تصيب الإنسان والحيوانات الداجنة والمركبات الكيمياوية المستخدمة في مقاومة الآفات الزراعية او الناقلة للمسببات المرضية . ان هذا الكم الكبير من المواد الملوثة والتي تنتشر بتراكيز متباينة في الهواء والماء والتربة وفي الغذاء أيضا امست تشكل عبئا على حياة الانسان وصحته بعد ان انتشر استعمالها وبعد ان اقدمت البشرية على تحقيق طفراتها النوعية والسريعة في شتى نواحي التقدم الحضاري ، ولوحظ تأثير هذه الملوثات البيئية على الجهاز المناعي من خلال التفاعلات الداخلية الحادثة بينها وبين الانسجة اللمفية في الانسان والحيوان بشكل يؤدي الى تغيير توازن النظام المناعي. ( Lefferts , 2000 ) .

ومن التأثيرات الضارة للملوثات البيئية :-

- 1- الانقسامات غير الطبيعية في الخلايا اللمفية . كما في حالة سرطان الدم .
- 2- تغيرات في الآلية الدماغية في الجسم ضد المسببات المرضية .
- 3- الحساسية او المناعة الذاتية الحادثة نتيجة التعرض بسبب ظروف الوظيفة الى عوامل البيئة وملوثاتها . اذ لوحظ ان العاملين في مجال الانتاج الصناعي اضافة الى مستهلكي المواد المصنعة يصابون بعدد كبير من امراض الحساسية التنفسية (مرض الربو) نتيجة اختلال عمل الرئتين . او امراض الحساسية الجلدية بسبب التعرض الى الادوية ، المذيبات العضوية والمبيدات الحشرية وغيرها مما يؤدي الى احمرار الجلد وتورمه مع حكة موضعية . كما لوحظ ان هنالك بعض المركبات التي تسبب الحساسية الجلدية عند تعرضها لاشعة الشمس حيث تقوم بامتصاص الطاقة الشمسية لكي تصبح قادرة على أحداث الحساسية مثل مركب Licylanilide Tetrachlorosa (مادة قاتلة للبكتريا توجد في الصابون المصنع حديثاً) . ولوحظ ان مركب الفورمالديهايد الذي يدخل في صناعة الاصباغ والافلام

الفوتوغرافية والاوراق يعمل على احداث امراض الحساسية فضلاً عن معدن النيكل الذي يكون مسؤولاً عن أحداث الاكزيمة الجلدية اما معادن الزئبق والكروم والبلاتين فلو حظ انها تعمل على احداث امراض مناعية ذاتية نتيجة ارتباط هذه المعادن بالبروتينات الذاتية داخل الجسم او من خلال عملها على تغيير الطبيعة المستضدية للبروتينات الخلوية وتجعلها غريبة عن الجسم او قد تتداخل مع الخلايا المناعية المنظمة وبالتالي احداث استجابة ضد الذات ( Muneer & Lefferts, 2000 *et.al.* ). ومن المركبات الدوائية التي تحدث مجموعة من التفاعلات التحسسية في الانسان هي مجموعة  $\beta$ -lactams ومن أشهرها البنسلين ، والتي تسبب أمراضاً مختلفة مثل المرض المصلي ، حمى الحساسية ، الحساسية الجلدية وفقر الدم الانحلالي ومن الممكن ان تكون مسؤولة عن بعض امراض الكلى . (Howard *et.al.*, 1996) .

#### 4- التثبيط المناعي

يسبب التعرض الى البنزين ولفترة طويلة الى حدوث عدد في الاثار المرضية مثل نقص عدد كريات الدم البيض وحصول نقص في مجموعة كريات الدم مما يؤدي الى حدوث مرض فقر الدم ومرض نقص نمو نقي العظم فضلاً عن انخفاض مقاومة الجسم للاصابات الخمجية وتثبيط الاستجابة المناعية الخلطية وتثبيط استجابة الانقسام الخيطي للخلايا اللمفية بالاضافة الى اختزال مستوى المتمم في مصل الدم . (Lefferts , 2000) .

تعمل المركبات الفسفورية ( مبيدات الباراثرمون والمائيون وغيرها ) على تثبيط الاستجابة المناعية الخلطية في الحيوانات المختبرية كما تسبب انخفاض واضح في المراكز الانتاشية Germinal centers ، ولكون هذه المركبات مستقرة كيميائياً وتبقى لفترة زمنية طويلة في البيئة فانها يمكن ان تتركز في السلسلة الغذائية وبالتالي تزيد من تعرض الانسان الى تأثيرها السام عموماً وتأثيرها السمي على النظام المناعي خصوصاً ( Moutschen , 1985 & Colosio *et . al.* , 1999 ) ولوحظ ان تأثير المركبات الكلورية (مبيد الـ DDT) والمركبات الكارباماتية (مبيد الـ Carbaryl)

مشابه لتأثير المركبات الفسفورية على الجهاز المناعي . (Ladics *et.al.*,1994) & (Thomas,1995)

ومن جملة العوامل التي تسبب التثبيط المناعي المعادن الثقيلة وخصوصاً معدن الرصاص الذي يعمل على تثبيط المناعة الخلطية من خلال تأثيره على عملية التهام المستضد من قبل البلاعم الكبيرة او من خلال تأثيره على عملية تقديم المستضد للخلايا اللمفية فضلاً عن تأثيره المباشر على الخلايا البائية. (Muneer *et.al.*,1988). اما بالنسبة الى الغازات الملوثة للهواء فقد وجد انها تعمل على تثبيط الاستجابة المناعية ، فقد لوحظ ان تعرض الفئران الى غاز الاوزون ( $O_3$ ) وبتركيز منخفض يقرب من (0.1) جزء من المليون جزء قد أثر سلبياً على قابليتها في مقاومة البكتريا المرضية . بينما لوحظ ان تعرضها الى غاز ثنائي اوكسيد النيتروجين ( $NO_2$ ) الذي ينتج عن الاحتراق الداخلي لمكائن السيارات وغيرها يسبب زيادة نسبة الوفيات عند زيادة التعرض لهذا الغاز . كما وجد ان انتشار كميات كبيرة من جزيئات المعادن ( الرصاص ، النيكل ، الكاديوم ، الزنك والمغنيسيوم ) في هواء المدن الصناعية ومناطق التعدين يؤثر بشكل واضح على القدرة المناعية للرتتين ضد المسببات المرضية وذلك بتأثيرها على النشاط والقابلية الدفاعية للخلايا البلعمية الكبيرة في الحويصلات الهوائية في الرتتين بينما وجد ان الاستعمال غير الصحيح للكحول من قبل الانسان بتناوله كميات كبيرة وبصورة منتظمة ولفترة طويلة يؤدي الى تثبيط نشاط ووظيفة الخلايا التائية (T- Cells) من خلال النظام المناعي الخلطي وانخفاض مقاومة الامراض المتسببة بواسطة الكائنات المجهرية (Lefferts ,2000)

### 6-1 : اهداف الدراسة

يمكن اجمال اهداف الدراسة في الاتي :-

1. استخدام موديل الاثباط او التقوية المناعية في الارنب لتحديد صفة التحوير المناعي المُحدث بالمضاد الحيوي الريفادين وفيتامين  $D_2$  ومبيد الـ 2-4-D .
2. تحديد طبيعة العلاقة بين التركيز ومدى التحوير المناعي المُحدث تجريبياً في الارنب .

3. تحديد مدى اللاتأثير وتركيز العتبة ومدى التراكيز السمية المناعية للادوية اعلاه.

## CHAPTER TWO

## الفصل الثاني

### Materials and Methods

### المواد وطرائق العمل

#### Experimental Animals

#### 1-2: الحيوانات المختبرية

تم استعمال (32) من الارانب المحلية *Oryctolagus cuniculus* حسب تصنيف (Hime & Donoghue, 1979) وبمعدل مكررين لكل تركيز بسبب وجود تغاير في الاستجابة المناعية بين الحيوانات المختلفة (Beek *et. al.* , 1993) وكانت الارانب ذات اوزان تتراوح بين (كيلو - كيلو ونصف) اما العمر فكان بحدود شهرين ، وجرت أقلمتها بجو التجربة لمدة اسبوعين تحت الظروف القياسية للاكل والشرب والتأهيل Ad libitum (Schneider *et.al.*, 1990) .

#### 2-2 : المحاليل المستخدمة

#### Normal Saline

#### 1-2-2: المحلول الملحي الطبيعي

تم تحضير هذا المحلول بتركيز (0.85 %) باذابة 0.85 غم من مادة كلوريد الصوديوم (Nacl) - شركة BDH (الوزن الجزيئي 58.44) - في كمية قليلة من الماء المقطر واكمل الحجم النهائي الى 100 مل ، وتم تعقيم المحلول في جهاز الموصدة

Autoclave بدرجة حرارة 121° م وضغط 15 بار لمدة 15 دقيقة . استخدم هذا المحلول في تحضير المحلول الملحي الفورماليني formal saline وفي معايرة الاضداد المصلية والافرازية مع المستضدات للعينات المأخوذة من الحيوان المختبري (Garvey *et.al.*, 1977) وأيضاً استخدم في تحضير محاليل المضادات الحيوية والفيتامينات والمبيدات.

### 2-2-2: محلول الملح الفورماليني Formal Saline

جرى تحضير هذا المحلول بعد احتساب النسب الحقيقية للفورمالديهايد (H-CHO) - شركة BDH (الوزن الجزيئي 30.3) - في محلوله واطافة حجم منه الى ماء الملح الوظيفي ليصبح التركيز النهائي للفورمالين في هذا المحلول (0.5%) . وقد استخدم هذا المحلول كمذيب للكلوبيولينات الافرازية المعوية . (Kwapinski, 1972)

### 2-2-3: محلول كبريتات الامونيوم Ammonium Sulfate

حُضِرَ هذا المحلول بتركيز (40%) باذابة 40 غم من مادة كبريتات الامونيوم ((NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) - شركة BDH (الوزن الجزيئي 132.13) - في كمية قليلة من الماء المقطر واكمل الحجم النهائي الى 100 مل في قنينة حجمية ، ان هذا المحلول تم استعماله لفصل الكلوبيولينات المناعية الافرازية المعوية . (Johnstone & Thorpe, 1982)

### 2-2-4: محلول اح (البومين) البيض Egg Albumin Solution

حُضِرَ هذا المحلول بتركيز (2%) باذابة 2 غم من بلورات البومين البيض المجففة Egg Albumin Crystals - شركة BDH (الوزن الجزيئي 43 كيلودالتون) - في كمية قليلة من الماء المقطر واكمل الحجم النهائي الى 100 مل . وقد استعمل هذا المحلول بوصفه مستضداً لتجريب الحيوانات المختبرية وللاختبارات المصلية . (AL-Shahery & Shnawa, 1989)

### 2-2-5: محلول حامض التانيك Tanic Acid Solution

حُضِرَ هذا المحلول باذابة 0.5 غم من مسحوق حامض التانيك (C<sub>76</sub>H<sub>52</sub>O<sub>46</sub>) - شركة BDH (الوزن الجزيئي 1701.22) - في كمية قليلة من الماء المقطر واكمل

الحجم النهائي الى 100 مل ليصبح التركيز ( 0.5 % ) . تم استعمال هذا المحلول لازالة المستضدات الموجودة على سطوح كريات الدم الحمر للخرفاء ( Garvey *et.al.*, 1977).

### **Alsever's Solution**

### **6-2-2: محلول السيفر**

تم تحضير هذا المحلول باذابة 24.6 غم من مادة الكلوكوز - شركة BDH - و 9.6 غم من مادة سترات الصوديوم الثلاثية - شركة TAAB - و 5.04 غم من مادة كلوريد الصوديوم (NaCl) - شركة BDH - في 1200 مل من الماء المقطر وُعِدَل الأس الهيدروجيني الى 6.1 بوساطة 15 % حامض الليمون (Citric acid) ثم رشح المحلول بمرشح دقيق حجم ثقوبه 0.22 مايكرومتر واستعمل هذا المحلول لمنع تجلط عينات الدم. (Talib, 1996) .

### **7-2-2: محلول المضاد الحيوي الكلورامفينيكول**

#### **Chloramphenicol Antibiotic Solution**

حُضِر هذا المحلول باذابة محتوى كبسولة واحدة ذات وزن 250 ملغم من الكلورامفينيكول - شركة S.D.I.Iraq - في كمية قليلة من المحلول الملحي الطبيعي Normal Saline واكمل الحجم النهائي الى 50 مل باستعمال نفس المحلول ليصبح التركيز النهائي للكلورامفينيكول (5ملغم/مل/كغم) وتم استعمال هذا المحلول قرينة سيطرة للاستجابة المناعية وللمقارنة بين تأثيره وتأثير المضاد الحيوي الريفادين على الاسـتجابة المناعية الخلطية في الحيوانات المعاملة (Chakrabarty *et.al.*, 1981)

### **8-2-2: محلول المضاد الحيوي الريفادين**

#### **Rifadin Antibiotic Solution**

تم تحضير هذا المحلول باذابة محتوى كبسولة واحدة ذات وزن 300 ملغم من الريفادين - شركة S.D.I.Iraq - في كمية قليلة من المحلول الملحي الطبيعي واكمل الحجم النهائي الى 50 مل باستعمال نفس المحلول ، ليصبح التركيز النهائي للريفادين

(6 ملغم/مل/كغم) وهذا التركيز يمثل الجرعة العلاجية Therapeutic dose ثم حُضرت الجرع دون العلاجية بتخفيف 1:10 وذلك بإضافة 1 مل من الجرعة العلاجية الى 9 مل من المحلول الملحي الطبيعي ليصبح تركيز الريفادين (0.6 ملغم/مل/كغم) وتخفيف 1:20 وذلك باضافة حجم معين من جرعة 10:1 الى حجم مساوٍ من المحلول الملحي الطبيعي ليصبح التركيز النهائي للريفادين (0.3 ملغم/مل/كغم) واستعمل هذا المحلول لمعرفة تأثيره على الجهاز المناعي المخاطي والجهازى في الارنب عند مقارنته مع المضاد الحيوي الكلورامفينيكول المستخدم كقرينة سيطرة (Chakrabarty *et.al.*, 1981).

### 9-2-2: محلول فيتامين A Vitamin A Solution

جرى تحضير هذا المحلول باذابة محتوى كبسولة واحدة ذات سعة 50000 وحدة دولية من فيتامين A – شركة K.P.C.IND Egypt (الوزن الجزيئي 284.4) في 2 مل من الكحول الايثيلي بتركيز (95 %) واكمل الحجم النهائي الى 100 مل باستعمال المحلول الملحي الطبيعي ليصبح التركيز النهائي لفيتامين A (834 وحدة دولية/مل/كغم) وتم استعمال هذا المحلول قرينة سيطرة للاستجابة المناعية وللمقارنة بين تأثيره وتأثير فيتامين D<sub>2</sub> على الاستجابة المناعية الخلطية في الحيوانات المعاملة (Semba, 1999)

### 10-2-2: محلول فيتامين D<sub>2</sub> Vitamin D<sub>2</sub> Solution

تم تحضير هذا المحلول باذابة حجم مقداره خمس قطرات من فيتامين D<sub>2</sub> - شركة H.M.R. France (الوزن الجزيئي 396.66) – والتي تعادل 2000 وحدة دولية في 2 مل من الكحول الايثيلي (95 %) واكمل الحجم النهائي الى 100 مل باستعمال المحلول الملحي الطبيعي ليصبح التركيز النهائي لفيتامين D<sub>2</sub> (34 وحدة دولية/مل/كغم) وهذا التركيز يمثل الجرعة العلاجية Therapeutic dose ثم حُضرت الجرع دون العلاجية بتخفيف 1:10 وذلك باضافة 1 مل من الجرعة العلاجية الى 9 مل من المحلول الملحي الطبيعي ليصبح تركيز فيتامين D<sub>2</sub> (3.4 وحدة دولية/مل/كغم) وتخفيف 1:20 وذلك باضافة حجم معين من جرعة 1:10 الى حجم مساوٍ من المحلول الملحي الطبيعي ليصبح التركيز النهائي لفيتامين D<sub>2</sub> (1.7 وحدة

دولية/مل/كغم) واستعمل هذا المحلول لمعرفة تأثيره على الجهاز المناعي المخاطي والجهازى في الارنب عند مقارنته مع فيتامين A المستخدم كقرينة سيطرة. (Tylar *et.al.*, 1988).

### 11-2-2: محلول مبيد البنليت Benlate Pesticide Solution

حُضِرَ هذا المحلول بإذابة 1000 ملغم من مسحوق البنليت - شركة (Doboron De Newmores, U.S.A.) - في كمية قليلة من المحلول الملحي الطبيعي واكمل الحجم النهائي الى 50 مل باستعمال نفس المحلول ، ليصبح التركيز النهائي للبنليت (20 ملغم/مل/كغم) وتم استعمال هذا المحلول كقرينة سيطرة للاستجابة المناعية وللمقارنة بين تأثيره وتأثير مبيد الـ2-4-D على الاستجابة المناعية الخلطية في الحيوانات المعاملة (Shnawa & Thwaini, 2001).

### 12-2-2: محلول مبيد الـ2-4-D 2-4-D Pesticide Solution

تم تحضير هذا المحلول بتخفيف حجم مقداره مل واحد يحتوي على 7.2 ملغم من مبيد الـ2-4-D - شركة Fiacco-Jorden - في كمية قليلة من المحلول الملحي الطبيعي واكمل الحجم النهائي الى 100 مل باستعمال نفس المحلول، ليصبح التركيز النهائي لمبيد الـ2-4-D (7.2 ملغم/مل/كغم) وهذا التركيز يمثل الجرعة المركزة Concentrate dose ثم حُضرت الجرعة المخففة بتخفيف 1:10 وذلك باضافة 1 مل من الجرعة المركزة الى 9 مل من المحلول الملحي الطبيعي ليصبح تركيز مبيد الـ2-4-D (0.72 ملغم/مل/كغم) وتخفيف 1:20 وذلك باضافة حجم معين من جرعة 1:10 الى حجم مساوٍ من المحلول الملحي الطبيعي ليصبح تركيز مبيد الـ2-4-D (0,36 ملغم/مل/كغم) واستعمل هذا المحلول لمعرفة تأثيره على الجهاز المناعي المخاطي والجهازى في الارنب عند مقارنته مع مبيد البنليت المستخدم كقرينة سيطرة. (Muneer *et.al.*, 1988).

### 3-2: برامج تمنيع الحيوانات المختبرية

تألّفت قرائن السيطرة من ثمانية ارانب زودت بغذاء وماء اعتيادي و عوملت

بالآتي:

أ. جُرِّعَ اثنان من الحيوانات بمستضد اح البيض (2%) في العضلة وتحت الجلد بمنطقة فوق الحوض وتحت الجلد قرب لوح الكتف وتحت الجلد بمنطقة فوق الرقبة وبمعدل (2 مل) لكل جرعة ( Bhatia & Ichhpujani, 1994 ) ولقد أُعطيت هذه الحيوانات جرعتين متتاليتين لمدة اسبوعين متعاقبين بعد تعليمها تعليماً جيداً.

ب. جُرِّعَ اثنان من الحيوانات بالكحول (95%) بعد خلطه مع مستضد اح البيض (2%) بنسبة 1:1 وتم الحقن على المنوال نفسه وبمدة التجريع المشار اليها في الفقرة السابقة (أ).

ت. جُرِّعَ اثنان من الحيوانات بالمساعد المناعي زيت زهرة الشمس بعد خلطه مع مستضد اح البيض (2%) وذلك باضافة حجم من الزيت الى حجم مساوٍ من المستضد ومزج جيداً (الزيت المستخدم هو زيت نباتي نقي 100% ، انتاج الشركة العامة للزيوت النباتية، صنع في العراق ، علامة البنت) (Al-Shahery & Shnawa, 1989) وتم الحقن على المنوال نفسه وبمدة التجريع المشار اليها في الفقرة السابقة (أ).

ث. جُرِّعَ اثنان من الحيوانات بماء الملح الوظيفي (0.85%) طيلة مدة التجربة وعلى المنوال نفسه وبمدة التجريع المشار اليها في الفقرة السابقة (أ).

تم استخدام منوال متعدد الحقنات Multiinjection Protocol في هذه التجربة وبعد اسبوع من انتهاء مدة التجريع المشار اليها انفاً ، شُرحت هذه الحيوانات بعد تخديرها بثاني اثيل الايثر وأخذ منها الدم من القلب مباشرة لغرض الحصول على المصل ، اذ جُمع الدم في انابيب معقمة ثم تركت الانابيب ليتخثر الدم ، بعدها وُضعت في جهاز الطرد المركزي ونُبذت لمدة 5 دقائق وبسرعة 3000 دورة/الدقيقة ، ثم تم فصل المصل بوساطة انابيب باستور المعقمة ووضع في انابيب جمع العينات التي تم حفظها في التجميد ، كذلك أُخذ 10 سم طولاً من العفج ووضع في طبق بتري معقم حاوي على محلول الملح الوظيفي (0.85%) لغرض فصل الكلوبوليونات المناعية الافرازية المعوية من تلك العينات

## 2-3-1: أثر تضمين المضادات الحيوية مع مستضد اح البيض في الاستجابة المناعية الخلطية:

جُعل اثنان من الارانب من اصل ثمانية ارانب قرينة ضبط للمقارنة بين المضادات الحيوية المستخدمة في هذه الدراسة ، اذ جُرِّع هذان الحيوانان بالمضاد الحيوي الكلورامفينيكول (5ملغم/مل/كغم) بعد خلطه مع مستضد اح البيض بنسبة 1:1 وتم الحقن على المنوال نفسه وبمدة التجريع المشار اليها في الفقرة السابقة (2-3-أ) اما الارانب المعاملة فقد تم تجريع اثنان منها بالجرعة العلاجية من المضاد الحيوي الريفادين (6ملغم/مل/كغم) و جُرِّع حيوانان آخران بالجرعة دون العلاجية 1:10 من الريفادين (0.6ملغم/مل/كغم) اما الحيوانان الباقيان فقد تم تجريعهما بالجرعة دون العلاجية 1:20 من الريفادين (0.3ملغم/مل/كغم) و خلطت جميع الجرعات اعلاه مع مستضد اح البيض بنسبة 1:1 ، وقد استخدم في هذه التجربة منوال متعدد الحقنات Multiinjection Protocol بنفس الطريقة وبمدة التجريع المطلوبة بمعدل (2مل) لكل جرعة ، ثم جُمعت عينات الدم والعفج بعد تشريح الحيوانات وأجريت عليها الخطوات نفسها المشار اليها في الفقرة السابقة (2-3) .

## 2-3-2: اثر تضمين الفيتامينات مع مستضد اح البيض في الاستجابة المناعية الخلطية

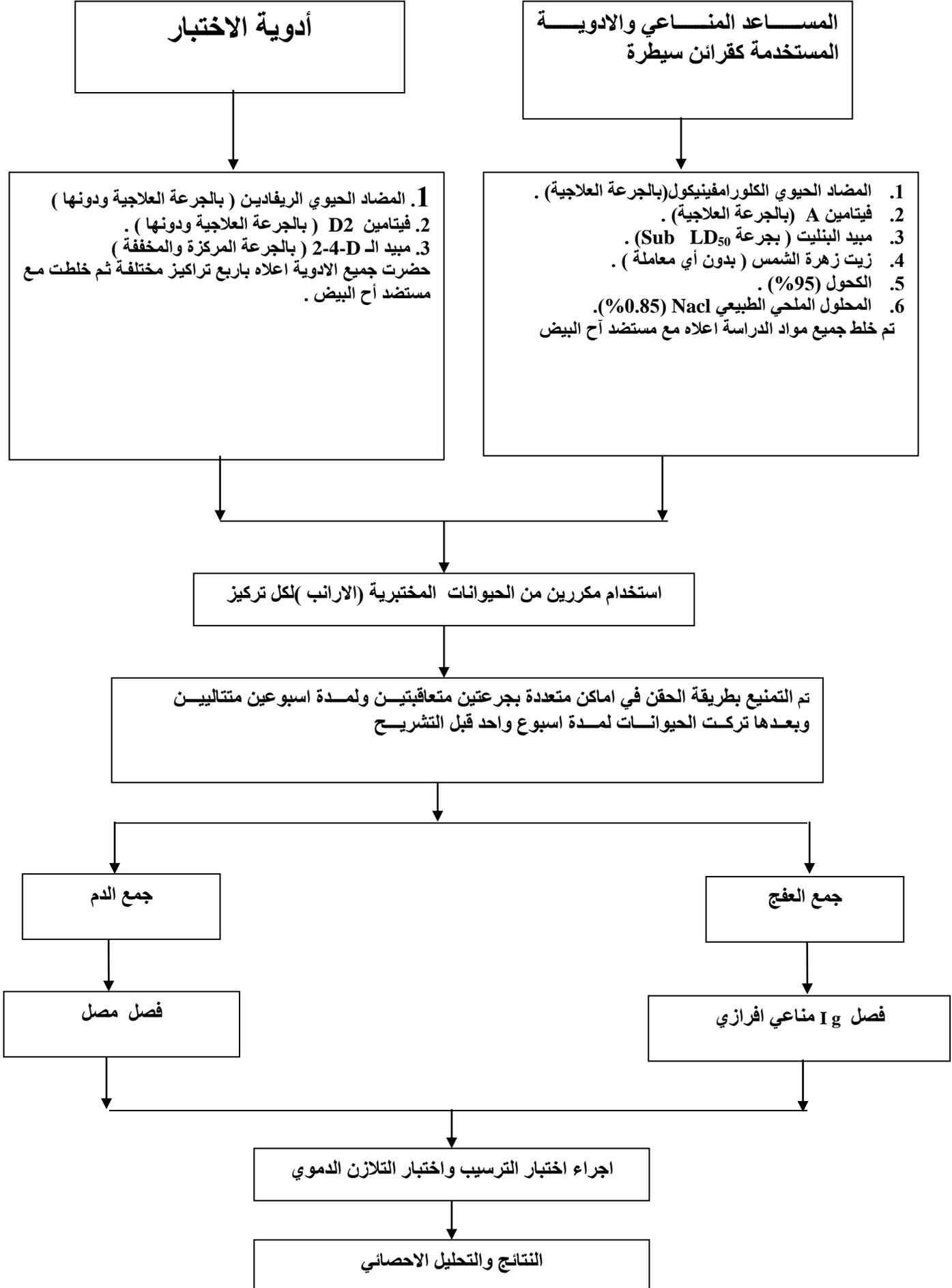
جُعل اثنان من الارانب من اصل ثمانية ارانب قرينة ضبط للمقارنة بين الفيتامينات المستخدمة في هذه الدراسة. اذ جُرِّع هذان الحيوانان بفيتامين A (834 وحدة دولية/مل/كغم) بعد خلطه مع مستضد اح البيض بنسبة 1:1 وتم الحقن على المنوال نفسه وبمدة التجريع المشار اليها في الفقرة السابقة (2-3-أ) اما ارانب المعاملة فجرِّعت اثنان منها بالجرعة العلاجية من فيتامين D<sub>2</sub> (34 وحدة دولية/مل/كغم) و جُرِّع حيوانان آخران بالجرعة دون العلاجية 1:10 من فيتامين D<sub>2</sub> (3.4 وحدة دولية/مل/كغم) اما الحيوانان الباقيان فقد تم تجريعهما بالجرعة دون العلاجية 1:20 من فيتامين D<sub>2</sub> (1.7 وحدة دولية/مل/كغم) و خلطت جميع الجرعات اعلاه مع مستضد اح البيض بنسبة 1:1 ، وقد استخدم في هذه التجربة منوال متعدد الحقنات Multiinjection Protocol بنفس الطريقة وبمدة التجريع

المطلوبة بمعدل (2مل) لكل جرعة ، ثم جُمعت عينات الدم والعفج بعد تشريح الحيوانات وأجريت عليها الخطوات نفسها المشار إليها في الفقرة السابقة (2-3).

### 2-3-3: أثر تضمين المبيدات مع مستضد اح البيض في الاستجابة المناعية الخلطية:

جُعل اثنان من الارانب من اصل ثمانية ارانب قرينة ضبط للمقارنة بين المبيدات المستخدمة في هذه الدراسة. اذ جُرِّع هذان الحيوانان بمبيد البنليت (20ملغم/مل/كغم) بعد خلطه مع مستضد اح البيض بنسبة 1:1 وتم الحقن على المنوال نفسه وبمدة التجريع المشار إليها في الفقرة السابقة (2-3-أ) اما ارانب المعاملة فقد تم تجريع اثنان منها بالجرعة المركزة من مبيد الـ 2-4-D (7.2ملغم/مل/كغم) وجُرِّع حيوانان آخران بالجرعة المخففة 1:10 من مبيد الـ 2-4-D (0.72ملغم/مل/كغم) اما الحيوانان الباقيان فقد تم تجريعهما بالجرعة المخففة 1:20 من مبيد الـ 2-4-D (0.36ملغم/مل/كغم) و خلطت جميع الجرعات اعلاه مع مستضد اح البيض بنسبة 1:1، وقد استخدم في هذه التجربة منوال متعدد الحقنات Multiinjection Protocol بنفس الطريقة وبمدة التجريع المطلوبة بمعدل (2مل) لكل جرعة ، ثم جُمعت عينات الدم والعفج بعد تشريح الحيوانات وأجريت عليها الخطوات نفسها المشار إليها في الفقرة السابقة (2-3).

## 4-2 : منوال الدراسة :



## 2-5: طريقة فصل الكلوبيوولينات المناعية الافرازية المعوية من الطبقة

### المخاطية للارنب بطريقة كبريتات الامونيوم المشبعة (40%):

تستخدم طريقة Shnawa و Thwaini (2001) لعزل هذه الكلوبيوولينات

المناعية الافرازية وتتضمن هذه الطريقة الاتي:

- 1- يوضع العفج في طبق بتري نظيف ومعقم حاوي على محلول الملح الوظيفي (0.85%).
- 2- يفتح الجزء المشار اليه اعلاه باستعمال مقص نظيف ومعقم ، وتزال منه المواد المهضومة عن طريق غسلها بمحلول الملح الوظيفي ، ويتم جرف الطبقة المخاطية وتحت المخاطية باستعمال شفرة جراحية معقمة ، ثم توضع في 10مل من محلول الملح الوظيفي .
- 3- يتم سحب المعلق الحاوي على المادة المخاطية بوساطة ماصة باستور نظيفة ومعقمة ، ثم يوضع في انابيب اختبار بلاستيكية نظيفة ومعقمة ومُعَلِّمة .
- 4- توضع هذه الانابيب في جهاز الطرد المركزي وتُنْبذ مدة 20 دقيقة وبسرعة 4000 دورة/الدقيقة من اجل ترسيب العوالق الموجودة في ذلك المعلق .
- 5- يؤخذ 1مل من الرائق لكل من هذه الانابيب ويوضع كل منها في انبوبة اختبار نظيفة ومعقمة ومُعَلِّمة ، ثم يضاف 1مل من محلول كبريتات الامونيوم المشبع بتركيز (40%) لكل من هذه الأنابيب ، وتوضع في الثلاجة مدة ساعة واحدة من اجل ترسيب الكلوبيوولينات المناعية الإفرازية المعوية .
- 6- ثم توضع هذه الانابيب في جهاز الطرد المركزي وتُنْبذ لمدة 20 دقيقة بسرعة 4000 دورة/الدقيقة .
- 7- يسكب الرائق ويجمع الراسب لكل من هذه الانابيب ويُضاف اليه 1مل من محلول الملح الفورماليني (0.5%) من اجل اذابة الكلوبيوولينات المناعية الافرازية المترسبة في قعر هذه الانابيب ، ثم يحفظ في الثلاجة بدرجة حرارة 4° م .

## Serological Tests

## 2-6 : الاختبارات المصلية

تم اجراء اختبار الترسيب بالانابيب Tube precipitation test باستعمال التخافيف العشارية والثنائية المتسلسلة بين مستضد آح البيض ومحلول الاضداد

الجهازية والمخاطية (الافرازية) المستحصلة من الارنب لتحديد عيار الضد المتخصص بالمستضد ، ثم اجريت عملية الدبغ باستخدام حامض الدباغيك لتغطية كريات الدم الحمر للخرف بالمستضد آح البيض 2% ومعايرة هذه الخلايا الحمر المغطاة بالمستضد مع تخافيف الاضداد الجهازية (الامصال) ومطول الاضداد الافرازية (المخاطية) بطريقة أطباق العيار الدقيق Microtitration plates (Garvey et.al., 1977).

## 2-7 : فلسفة الحكم على حصول التحوير المناعي التجريبي

تتطلب فلسفة الحكم على حصول التحوير المناعي التجريبي تثبيت حدود الاستجابة المناعية السوية المتخصصة بالمستضد قيد الدراسة وبحدود ظروف التجربة ، اذ يُحكم بحدوث التثبيط المناعي عند خفض عيار الضد المتخصص بوجود المادة الكيمياوية او الدواء لاكثر من ثلاث حفر او انابيب تخفيف وبحصول التقوية المناعية بوجود المادة الكيمياوية او الدواء عند ارتفاع عيار الضد المتخصص لاكثر من ثلاث حفر او ثلاث انابيب تخفيف ، اذ ان الزيادة عن مستوى الاضداد للمستضد لوحده تعني التقوية المناعية والانخفاض عن مستوى الاضداد في حالة المستضد لوحده يعني التثبيط المناعي .

وتم اختيار ادوية ومواد كيمياوية رافعة للاستجابة المناعية واخرى خافضة لها مع مجموعة تمثل المساعد المناعي مع المستضد ومجموعة للكحول بالنسبة للادوية المحلولة اصلاً في الكحول لاستبعاد أثرها على الجهاز المناعي .

## 2-8 : التحليل الاحصائي Statistical Analysis

### 2-8-1 : دراسة العلاقة بين معدل عيار الضد المتخصص وتركيز الدواء المفحوص:

عند دراسة العلاقة بين معدل عيار الضد المتخصص وتركيز محلول الدواء المستخدم اعتبر العيار التلازني (Y) واحتسبت المعالم الاحصائية الواردة ادناه على وفق (Sendecor & Cockran , 1980)

تم احتساب  $\hat{Y}$  (العيار) عن طريق معادلة الانحدار الخطي البسيط:

$$\hat{Y} = a + bx$$

حيث  $\hat{Y}$  تمثل القيمة المقدرة للعيار بالاعتماد على دراسة المنحني القياسي لدراسة العلاقة بين تركيز محلول الدواء المستخدم ومعدل عيار الضد المتخصص و (a) تمثل الفرق بين متوسط العيار وبين حاصل ضرب معامل الانحدار (b) في متوسط قيم التراكيز لمحاليل الادوية المستخدمة واحتسبت (a) على وفق المعادلة الآتية:

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

واحتسب معامل الانحدار وفق المعادلة:

$$b = \frac{S_{xy}}{S_{xx}}$$

حيث ان  $S_{xy}$  يمثل مجموع مربعات الانحرافات لـ Y على X و  $S_{xx}$  يمثل مجموع مربعات الانحراف لـ X .

واحتسب معامل الارتباط وفق المعادلة التالية:

$$r = \frac{\sum xy - \left[ \sum x \frac{\sum y}{n} \right]}{\sum x^2 \left[ \frac{(\sum x)^2}{n} \right] \sum y^2 \left[ \frac{(\sum y)^2}{n} \right]}$$

2-8-2: دراسة المعالم الاحصائية للعلاقة بين معدل عيار الضد المتخصص

وتركيز الدواء المفحوص:

تم استخدام برنامج حسابي من نظام الـ Excel المعروف في الحاسبة الالكترونية لتوضيح المعالم الاحصائية للعلاقة بين معدل عيار الضد المتخصص وتركيز محلول الدواء المستخدم، وذلك لتسجيل قيمة كل من F ، F المعنوية ،  $t$  ،  $r^2$  ، P لتحديد معنوية النتائج التي تم الحصول عليها.

## CHAPTER THREE

## الفصل الثالث

### RESULTS

### النتائج

3-1: أثر بعض المواد المحورة للأستجابة المناعية المتخصصة بمستضد أح البيض في الأرنب

لم يحدث تحوير مناعي بأستخدام الكحول وبالتركيز المستخدم علنا لأستجابة المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية، بينما حصل تحوير بصورة التقوية المناعية عند أستخدام زيت زهرة الشمس وفيتامين A وبصورة الأثباط المناعي عند أستخدام المضاد الحيوي الكلورامفينيكول ومبيد البنليت ولكلا الأستجابتين الجهازية والمخاطية جدول (1-3).

كما لوحظ وجود تناسب بين الأستجابتين الجهازية والمخاطية المتخصصة بهذا المستضد ووجد ان خلط تراكيز مختلفة من هذه المواد المحورة للاستجابة المناعية مع مستضد آح البيض قد أدى الى الأخلال بهذا التناسب ، أذ كان تناسب الأستجابة الجهازية الى المخاطية بحالة المستضد لوحده 1:15 ( عند أستخدام أختبار الترسيب ) و 1:20 (عند أستخدام أختبار التلازن الدموي ) ، ووجد أن التقوية المناعية بفيتامين A وزيت زهرة الشمس قد أدت لزيادة هذا التناسب بينما وجد ان الأثباط المناعي قد أدى لتقليل تناسب الاستجابة الجهازية الى المخاطية جدول (2-3) .

جدول ( 3-1 ) دراسة الاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية  
المحدثتين بتضمين بعض المواد المحورة للاستجابة المناعية  
مع مستضد اح البيض في الارنب وبدلالة عيار الضد المُرسَّب  
والمُلزَن الدموي المتخصص بالمستضد.

الاستجابة المخاطية معدل العيار		الاستجابة الجهازية معدل العيار		التركيز	نوع المعاملة
اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب		
192	256	3840	3840	%2	مستضد اح البيض
256	192	5120	3200	%95	الكحول
384	512	10240	10240	حجم <sub>1</sub> + حجم <sub>1</sub> من المستضد	* زيت زهرة الشمس
64	32	480	240	5ملغم/مل/كغم	المضاد الحيوي كلورامفينيكول
32	24	320	240	20ملغم/مل/كغم	مييد البنليت
256	256	5120	5120	834وحدة دولية/مل/كغم	فيتامين A

\* استخدم زيت زهرة الشمس كمساعد مناعي

**جدول (2-3):** اثر تضمين بعض المواد المحورة للاستجابة المناعية مع مستضد اح البيض على تناسب الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية الى الخلطية المخاطية المحدثة تجريبيا في الارنب وبدلالة عيار الضد المرَسَّب والمُلزَن الدموي المتخصص بالمستضد .

اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	التركيز	نوع المعاملة
نسبة الاستجابة الجهازية الى المخاطية	نسبة الاستجابة الجهازية الى المخاطية		
1:20	1:15	2%	مستضد اح البيض
1:20	1:16.66	95%	الكحول
1:26.66	1:20	حجم 1 + حجم 1 من المستضد	* زيت زهرة الشمس
1:7.5	1:7.5	5 ملغم/مل/كغم	المضاد الحيوي كلورامفينيكول
1:10	1:10	20 ملغم/مل/كغم	مبيد البنليت
1:20	1:20	834 وحدة دولية/مل/كغم	فيتامين A

• استخدم زيت زهرة الشمس كمساعد مناعي

### 2-3 : أثر الريفادين على الاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية المتخصصة بمستضد آح البيض في الارنب .

أدى تضمين الريفادين بتركيز صفر ، 0.3 ، 0.6 و 6 ملغم / مل/ كغم من وزن الجسم مع مستضد آح البيض في الارنب الى إثباط الاستجابة المناعية وكان هذا الإثباط معتمداً على الجرعة وتركيزها اذ انخفض معدل عيارات الضد المرَسَّب والمُلزَن الدموي المتخصصة بمستضد آح البيض بالمقارنة مع مجموعة سيطرة المستضد جدول (3-3) . هذا وان تناسب الاستجابة المناعية الجهازية الى المخاطية قد اختلف بوجود تراكيز مختلفة من الريفادين جدول (4-3) .

ان العلاقة بين تركيز الريفادين ومعدل عيار الضد كانت توحى بكونها خطية بسيطة وللتحقق من طبيعة هذه العلاقة جرى التحليل الاحصائي للانحدار الخطي البسيط وتبين بان العلاقة خطية بسيطة وسلبية في آن واحد شكل (3-1) . كما تم تحديد بعض المعالم الاحصائية لهذه العلاقة اذ تم توضيح قيمة كل من  $F$  ,  $F$  المعنوية ,  $r^2$  ,  $t$  و  $p$  لتحديد معنوية النتائج جدول (3-5) .

جدول ( 3-3) دراسة التحوير المناعي المحدث تجريبيا بتضمين المضاد الحيوي الريفادين مع مستضد اح البيض في الأرنب وبدلالة عيار الضد المُرسَّب والمُلزَن الدموي المتخصص بالمستضد بالنسبة للاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية.

الاستجابة المخاطية معدل العيار		الاستجابة الجهازية معدل العيار		التركيز ملغم/مل/كغم
اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	
192	256	3840	3840	0
512	256	5120	5120	0.3
256	128	2560	2560	0.6
96	64	1600	960	6
64	32	480	240	السيطرة السالبة للمضاد الحيوي الكلورامفينيكول

جدول ( 3-4) تناسب الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية إلى الخلطية المخاطية الخاص بالتحوير المناعي المحدث تجريبيا بتضمين المضاد الحيوي الريفادين مع مستضد اح البيض في الأرنب وبدلالة عيار الضد المُرسَّب والمُلزَن الدموي المتخصص بالمستضد.

اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	التركيز ملغم/مل/كغم
نسبة الاستجابة الجهازية إلى المخاطية	نسبة الاستجابة الجهازية إلى المخاطية	
1:20	1:15	0
1:10	1:20	0.3
1:10	1:20	0.6
1:16.6	1:15	6
1:7.5	1:7.5	السيطرة السالبة للمضاد الحيوي الكورامفينيكول

جدول ( 3-5 ) البيانات والمعالم الاحصائية الخاصة بالتحويل المناعي المحدث تجريبيا بتضمين المضاد الحيوي الريفادين مع مستضد اح البيض في الأرنب وبدلالة عيار الضد المُرسَّب والمُلزَن الدموي المتخصص بالمستضد بالنسبة للاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية.

أ- البيانات الاحصائية				
الاستجابة المخاطية معدل العيار		الاستجابة الجهازية معدل العيار		التركيز ملغم/مل/كغم
اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	
192	256	3840	3840	0
512	256	5120	5120	0.3
256	128	2560	2560	0.6
96	64	1600	960	6
ب- المعالم الاحصائية				
1.2139	4.1522	2.6952	4.4803	<b>F – value</b>
0.3854	0.1785	0.2434	0.1685	Significance F
0.3777	0.6749	0.5741	0.6914	<b>R Square</b>
3.1502	5.4735	5.3346	5.4395	<b>t – value</b>
0.0877	0.0317	0.3339	0.0321	<b>P – value</b>

### 3-3 : أثر فيتامين D2 على الاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية المتخصصة بمستضد آح البيض في الأرنب

وجد أن تضمين فيتامين D<sub>2</sub> بالتركيز صفر ، 1.7 ، 3.4 و 34 وحدة

دولية/مل/كغم من وزن الجسم مع مستضد آح البيض قد أدى البائباط مناعي من النوع المعتمد على الجرعة مقارنة مع المستضد لوحده وفيتامين A جدول (3-6) .

وتبين ان هذا الاثباط قد ادى الى تقليل نسبة الاستجابة الجهازية الى الاستجابة الموضوعية جدول (3-7) . كما لوحظ ان طبيعة العلاقة بين التركيز ومعدل عيار الضد المتخصص بمستضد آح البيض خطية بسيطة وسلبية في آن واحد كما بينه تحليل الانحدار الخطي البسيط شكل (3-2) .

تم تحديد بعض المعالم الاحصائية لهذه العلاقة اذ وضحت قيمة كل من F,F المعنوية, r<sup>2</sup> , t و P لتحديد معنوية النتائج جدول (3-8) .

جدول (3-6): دراسة التحوير المناعي المحدث تجريبيا بتضمين فيتامين D<sub>2</sub> مع مستضد اح البيض في الأرنب وبدلالة عيار الضد المرسيب والمُلزَن الدموي المتخصص بالمستضد بالنسبة للاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية.

الاستجابة المخاطية معدل العيار		الاستجابة الجهازية معدل العيار		التركيز وحدة دولية /مل/كغم
اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	
192	256	3840	3840	0
40	128	320	1920	1.7
9	48	90	960	3.4

4	24	40	160	34
256	256	5120	5120	السيطرة السالبة لفيتامين A

جدول (7-3): تناسب الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية إلى الخلطية المخاطية الخاص بالتحوير المناعي المحدث تجريبيا بتضمين فيتامين D<sub>2</sub> مع مستضد أح البيض في الأرنب وبدلالة عيار الضد المرَسَّب والمُلزَّن الدموي المتخصص بالمستضد.

اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	التركيز وحدة دولية /مل/كغم
نسبة الاستجابة الجهازية إلى المخاطية	نسبة الاستجابة الجهازية إلى المخاطية	
1:20	1:15	0
1:8	1:15	1.7
1:10	1:20	3.4
1:10	1:6.66	34
1:20	1:20	السيطرة السالبة لفيتامين A

جدول ( 8-3 ) البيانات والمعالم الاحصائية الخاصة بالتحوير المناعي المحدث تجريبيا بتضمين فيتامين D<sub>2</sub> مع مستضد اح البيض في الأرنب وبدلالة عيار الضد المرَسَّب والمُلزَّن الدموي المتخصص بالمستضد بالنسبة للاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية.

أ- البيانات الاحصائية				
الاستجابة المخاطية معدل العيار		الاستجابة الجهازية معدل العيار		التركيز وحدة دولية /مل/كغم
اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	
192	256	3840	3840	0
40	128	320	1920	1.7
9	48	90	960	3.4
4	24	40	160	34
ب- المعالم الاحصائية				
0.6710	1.3960	0.4900	2.1140	F – value
0.4986	0.3589	0.5581	0.2831	Significan ce F
0.2510	0.4110	0.1950	0.5140	R Square

40

1.5390	2.5780	1.2640	2.9150	<b>t – value</b>
0.26	0.12	0.33	0.1	<b>P – value</b>

**4-3 : أثر مبيد الـ 2-4-D على الاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية المتخصصة بمستضد آح البيض في الارنب**  
تبيين ان تضمين مبيد الـ 2-4-D بالتراكيز صفر ، 0.36 ، 0.72 و 7.2 ملغم/مل/كغم من وزن الجسم مع مستضد آح البيض قد أدى الى تثبيط الاستجابة المناعية بدءاً من التراكيز 0.72 و 7.2 ملغم/مل/كغم من وزن الجسم . اذ لوحظ انخفاض معدل عيار الضد المتخصص بمستضد آح البيض . هذا وان الفعل المحور للمناعة معتمد على الجرعة جدول (3-9) .

وتبدو طبيعة العلاقة خطية بسيطة وسلبية كما بينه تحليل الانحدار الخطي البسيط شكل (3-3) كما لوحظ ان الاثبات المناعي في هذه الحالة لم يؤدي بشكل واضح الى الاخلال بتناسب الاستجابة المناعية الجهازية الى الموضوعية جدول (3-10) ، كما تم تحديد بعض المعالم الاحصائية لتحديد معنوية النتائج تم الحصول عليها جدول (3-11) .

جدول (3-9): دراسة التحوير المناعي المحدث تجريبيا بتضمين مبيد الـ D-4 - 2 مع مستضد آح البيض في الأرنب وبدلالة عيار الضد المُرسَّب والمُلزَّن الدموي المتخصص بالمستضد بالنسبة للاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية.

الاستجابة المخاطية معدل العيار		الاستجابة الجهازية معدل العيار		التركيز ملغم/مل/كغم
اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	
192	256	3840	3840	0
192	256	3840	5120	0.36
128	128	2560	2560	0.72
64	32	640	640	7.2
32	24	320	240	السيطرة السالبة لمبيد البنليت

جدول (3-10): تناسب الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية إلى الخلطية المخاطية الخاص بالتحوير المناعي المحدث تجريبيا بتضمين مبيد الـ D-4 - 2 مع مستضد آح البيض في الأرنب وبدلالة عيار الضد المُرسَّب والمُلزَّن الدموي المتخصص بالمستضد.

اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	التركيز ملغم/مل/كغم
نسبة الاستجابة الجهازية إلى المخاطية	نسبة الاستجابة الجهازية إلى المخاطية	
1:20	1:15	0
1:20	1:20	0.36
1:20	1:20	0.72
1:10	1:20	7.2
1:10	1:10	السيطرة السالبة لمبيد البنليت

جدول (3-11): البيانات والمعالم الاحصائية الخاصة بالتحوير المناعي المحدث تجريبيا بتضمين مبيد الـ D-4 - 2 مع مستضد آح البيض في الأرنب وبدلالة عيار- الضد المُرسَّب والمُلزَّن الدموي المتخصص بالمستضد بالنسبة للاستجابتين المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية.

أ- البيانات الاحصائية				
الاستجابة المخاطية معدل العيار		الاستجابة الجهازية معدل العيار		التركيز ملغم/مل/كغم
اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	اختبار التلازن الدموي	اختبار الترسيب	
192	256	3840	3840	0

192	256	3840	5120	0.36
128	128	2560	2560	0.72
64	32	640	640	7.2
<b>ب- المعالم الاحصائية</b>				
8.9100	6.2600	16.1100	5.5690	<b>F - value</b>
0.0962	0.1294	0.0568	0.1424	Significance F
0.8170	0.7580	0.8900	0.7350	<b>R Square</b>
9.0610	5.6300	9.5470	5.4910	<b>t - value</b>
0.01	0.03	0.01	0.03	<b>P - value</b>

### 3-5: سمية الادوية على الجهاز المناعي

لمعرفة معالم التسمم المناعي للادوية المدروسة جرى تعيين مستوى اللاتأثير No effect level للمضاد الحيوي الريفادين ومبيد الـ D<sub>2</sub>-4 - 2 حيث كان (0.3 ملغم/مل/كغم) و (0.36 ملغم/مل/كغم) على التوالي اما فيتامين D<sub>2</sub> فلم يتم التوصل الى مستوى اللاتأثير في سلسلة التراكيز المدروسة لهذا الدواء. وكان تركيز العتبة Threshold level للريفادين وفيتامين D<sub>2</sub> ومبيد الـ D<sub>2</sub>-4 (0.6 ملغم/مل/كغم) و (1.7 وحدة دولية/مل/كغم) و (0.72 ملغم/مل/كغم) بالتعاقب، كما ودرس مدى التركيز المؤثر Range of effective concentration لكل من الريفادين وفيتامين D<sub>2</sub> ومبيد الـ D<sub>2</sub>-4 - 2 حيث تراوح بين (0.6-6 ملغم/مل/كغم) و (1.7 - 34 وحدة دولية/مل/كغم) و (0.72-7.2 ملغم/مل/كغم) على التوالي. جدول (3-12).

جدول (3-12): سمية الادوية على الجهاز المناعي

نوع الدواء المفحوص		مدلول التركيز بمفهوم التسمم المناعي
*مبيد الـ D <sub>2</sub> -4 - 2	**فيتامين D <sub>2</sub>	*المضاد الحيوي الريفادين

0.36	0	0.3	مستوى اللاتأثير No Effect Level
0.72	1.7	0.6	مستوى العتبة Threshold Level
(0.72 – 7.2)	(1.7 – 34)	(0.6 - 6)	مدى التركيز المؤثر Rang of Effective Concentration

<sup>0</sup> لم يتم التوصل الى الجرعة غير المؤثرة لهذا الدواء في سلسلة التراكيز المدروسة.  
\* تم قياس تراكيز المضاد الحيوي الريفادين ومبيد ال-D-4-2 بوحدة (ملغم/مل/كغم) .  
\*\* تم قياس تراكيز فيتامين D<sub>2</sub> بوحدة (وحدة دولية/مل/كغم).

## CHAPTER FOUR

## الفصل الرابع

### Discussion

### المناقشة

#### 1-4 : فصل الكلوبيولينات المناعية المخاطية

تذوب البروتينات في المحاليل المائية بسبب شحنتها وقطبية الاحماض الامينية المكونة لها والتي سوف تذوب في الماء، أي عامل يقطع التفاعل بين الماء والبروتين سوف يقلل من ذوبانية البروتين وبما ان تجمعات البروتين تطول مدة ذوبانها في المحاليل لذلك يحدث الترسيب.

وبما ان كل بروتين يحوي احماضا امينية معينة وترتيبها خاصا بتلك الاحماض يختلف عن أي بروتين من نوع اخر لذا فان الذوبانية في السوائل سوف تختلف من

بروتين لآخر. وهذا يقود الى الحقيقة القائلة بان البروتينات المختلفة تترسب عند تراكيز مختلفة للعامل المرسب.

من اهم العوامل المرسبة للبروتين والمستخدمه بحثيا مادة كبريتات الامونيوم Ammonium sulfate حيث تعمل هذه المادة على ترسيب البروتينات من محاليلها بازالة المذيب (الماء) وتصبح البروتينات بحالتها غير الذائبة وتعمل هذه المادة الملحية على ترسيب الكلوبولينات المناعية الافرازية عند اضافتها الى خلاصة العفج المستحصل من الارانب المستخدمة في الدراسة (Ratnakar & Rao, 1995; Keay *et.al.*, 1997) امتازت عوالق الكلوبولينات المناعية المخاطية الافرازية المفصولة من العفج في الارانب باستخدام مادة كبريتات الامونيوم بكونها ذات ذوبانية عالية (في الملح الفورماليني) ولوناً جوزياً فاتحاً بسبب وجود املاح الصفراء في البراز (Bishop *et. al.*, 1985).

فسر (Koshland, 1953 & Tomasi, 1976) ان الكلوبولينات المناعية المصلية تفرز في المصل وتبقى فيه بشكل تراكمي اما الكلوبولينات المناعية الافرازية فانها معرضة للطرح الخارجي مع الافرازات المعوية. حيث ان الكلوبولينات المناعية الافرازية تنتقل عبر الظهارة بنظام نقل تتوسطه المستلمات وهذه الآلية وصفت لنقل الكلوبولينات الافرازية المتعددة القطع وليس لنقل الكلوبولينات الاحادية القطع وهذه الكلوبولينات هي IgA ، IgM حيث تنتقل بوجود المستلم للكلوبولين المناعي المتعدد القطع

(Kagnoff, 1994 ; Squensen *et. al.* ,1999 ; Adamski & Demmer, 1999).

من حصيلة ما ورد اعلاه رب نقطة تثار حول ماهية صنف الكلوبولين المناعي الافرازي المستحصل عليه باستخدام مادة كبريتات الامونيوم، حيث تجدر الاشارة الى ان الكلوبولينات المناعية المستحصل عليها باستخدام هذه المادة تكون من الصنف IgA بالدرجة الرئيسية (Brandtzaege & Farstad, 1999).

#### 4-2: اثر الادوية المستخدمة كقراين سيطرة على الاستجابة المناعية

## الخلطية في الارنب.

تم اجراء دراسة تمهيدية باستخدام بعض الادوية كقرائن سيطرة في موديل تجريبي كالارنب، حيث تم استخدام مضاد حيوي (الكلورامفينيكول) شائع الاستعمال، ونوع من الفيتامينات المعروفة بنشاطها الحيوي (فيتامين A) ، كما واستخدم مبيد فطري (البنليت) خاص لمكافحة الافات الزراعية في الحقول والاراضي الزراعية المختلفة بالاضافة الى استخدام زيت زهرة الشمس كعامل مساعد مناعي. وان الغرض من استخدام المعاملات المختلفة الواردة في اعلاه معرفة تاثيراتها المحورة للاستجابة المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية.

ولوحظ من خلال نتائج الدراسة اعلاه ان المضاد الحيوي الكلورامفينيكول يعمل على تثبيط الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية والمخاطية، كما بينه انخفاض عيارات الضد المتخصص بمستضد أح البيض وتتفق هذه النتائج مع نتائج دراسة اخرى اجراها باحثون اخرون في هـذا المجال (Jacob, 1996 & Reese *et.al.*, 2000) حيث لاحظنا ان هذا المضاد الحيوي يعمل على تثبيط الاستجابة المناعية الضدية وتثبيط نمو نقي العظم بالاضافة الى دوره في احداث فقر دم غير مولد للخلايا الجذعية. كما يسبب انخفاض عدد الخلايا الشبكية وانخفاض عدد الخلايا العدلة .

كما درس تاثير فيتامين A والمواد الناشئة عن تأييضه مثل حامض الريتينويد على الجهاز المناعي المخاطي في الانسان والذي تمثل بتاثيره على تخليق الدنا وبالتالي تأثيره على تكاثر الخلايا اللمفية للصفحة الاصلية في القولون ، وبشكل اوسع لوحظ تاثيره على الجهاز المناعي الجهازى في الانسان والنماذج الحيوانية . حيث تنحصر معظم هذه التأثيرات على التغير في استجابة وعدد الخلايا اللمفية التائية وايضا حصول التغير في انتاج اللمفوكين Lymphokine والية التعبير الجيني الخاصة بانتاجه (Elitsur *et.al.*, 1997) .

يعمل فيتامين A كمنبه مناعي جيد حيث يحفز الوظيفة المناعية للخلايا البائية مما يساعد على استخدامه في معالجة مرضى العوز المناعي

ونضج الجهاز المناعي في الاطفال (Nonnecke *et. al.*, 1999) ، كما ان له دور مهم في مناعة الجسم ضد الاخماج المرضية (Semba *et.al.*, 1999). ولوحظ ان نقص فيتامين A في خنازير غينيا يقلل من عدد لطخ باير Payer's patches في الخلايا الحاملة للكلوبيولينات المناعية في المعى والمرتبطة بالانسجة اللمفية (GALT) (Majumder *et.al.*, 1987). وبين العالم Tachibana وجماعته (1984) ان نقص فيتامين A يسبب زيادة الفعالية السرطانية للخلايا البلعمية في الجرذان عند التجريع الفموي. ومن خلال نتائج الدراسة اعلاه لوحظ ان فيتامين A يعمل كمنبه مناعي للاستجابة الضدية كما بينه الارتفاع الحاصل في عيار الضد المتخصص بمستضد اح البيض، وتتفق هذه النتائج مع نتائج دراسات اخرى قام بها باحثون اخرون في هذا المجال (Semba *et.al.*, 1999; Elitsur *et. al.*,1997; & Nonnecke *et. al.*,1999).

اشار الباحث Vial واخرون (1996) الى ان استخدام المبيدات بشكل واسع للاغراض الصناعية، الزراعية والمحلية يسبب تاثيرات سامة للمجتمعات البشرية. حيث تبين المعلومات التجريبية ان المبيدات تسبب كبح مناعي مما يؤدي الى توهين الوظائف المناعية في الانسان. ولوحظ من خلال نتائج هذه الدراسة ان مبيد البنليت يعمل على تثبيط الاستجابة المناعية الخلطية المتخصصة بمستضد أح البيض وهذا يتفق مع دراسة اخرى اجراها كل من Shnawa و Thwaini (2001) حيث لاحظا ان مبيد البنليت يسبب تثبيط مناعي وان هذا التثبيط معتمد على التركيز، مما يؤكد اهمية ان مبيد البنليت ينذر بحدوث تلوث بيئي كبير، ودعوة لاعادة النظر في اعتباره أميناً في الاستخدام تبدو موضع اشكال.

ان فائدة استخدام زيت زهرة الشمس كمساعد مناعي يضا هي فعل عامل فروند الناقص Incomplete Freund's Adjuvant حيث يستعمل لقياس القابلية التحفيزية لزيادة عيارات الاضداد المصلية والمناعة المتوسطة بالخلية Cell-mediated immunity ضد المستضدات المعطاة ، ولوحظ من خلال نتائج الدراسة اعلاه ان زيت زهرة الشمس يسبب زيادة معدل عيار كلا الاستجابتين الخلطية الجهازية والمخاطية مع تكون الورم الحبيبي في موضع الحقن وزيادة حجم العقد

اللمفية المتاخمة لموضع الحقن وتتفق هذه النتائج مع ما ذكره AL- Shahery و Shnawa (1989) كما انه من الممكن استنتاج علاقة بين تأثير المساعد المناعي في التفاعل النسيجي وتقوية الاستجابة المناعية المتخصصة بالمستضد عن طريق تحفيز الخلايا البائية لانتاج الاضداد (Bomford, 1984).

#### 3-4 : اثر ادوية الاختبار على الاستجابة المناعية الخلطية في الارنب:

يحدث التغير في الاستجابة المناعية الخلطية من خلال ملاحظة الارتفاع او الانخفاض الحاصل في عيارات الضد الموجودة في المصل او في خلاصة العفج المستحصل من الارانب المستخدمة في الدراسة، وذلك من خلال اجراء اختبار الترسيب المناعي Immune precipitation test واختبار التلازن الدموي المنفعل Passive heamagglutination test وايضا من خلال ملاحظة التاثيرات المتعددة التي تحدثها المواد المختلفة عند حقنها في حيوانات الدراسة مثل حدوث التغيرات النسيجية كتكون الورم الحبيبي وتضخم الغدد اللمفية المتاخمة لموضع الحقن وحدث تغير في وزن وحجم اعضاء مختلفة في الجسم مثل الكبد والطحال وغيرها من التاثيرات ، ومن نتائج الدراسة اعلاه لوحظ ارتفاع عيارات الضد عند استخدام اختبار التلازن الدموي بالمقارنة مع اختبار الترسيب وربما يعود السبب في ذلك الى ان اختبار التلازن الدموي اكثر حساسية من اختبار الترسيب او بسبب اختلاف اصناف الكلوبوليبيونات المناعية في كلا الاختبارين (Shnawa & Al-Shahery, 2001).

#### 1-3-4: اثر المضاد الحيوي الريفادين في الاستجابة المناعية الخلطية في الارنب.

تستخدم المضادات الحيوية في علاج الحالات المرضية المختلفة والمؤشرة قيد الدراسة، حيث تبين ان اثارها الجانبية تكون ضمن الحد المقبول والمنسجم مع فسلجة جسم المضيف (Reese et. al., 2000) ولكن تحدث الحالات المرضية المختلفة عند الاستخدام العشوائي او الاعتباطي للمضادات الحيوية . حيث تبدأ اثارها الجانبية غير المرغوب فيها بالظهور والتي غالباً ما تشكل خطورة كبيرة على حياة المضيف

عند استخدامها بصورة مستمرة وبدون أي استشارة طبية، ومن هذه الآثار الجانبية: مقاومة المضادات الحيوية لسلاسل الكائنات الممرضة والمشاركة في خمج المضيف (Parker, 1982; Walton, 1983 & Brooks *et.al.*, 1998) او قد تؤثر على صحة الجنين في الحوامل مما يؤدي الى تشوه جنيني (Manson, Teratogenic 1986) وربما يكون لها اثر على الاستجابة المناعية، حيث اشارت بعض البحوث والدراسات الحديثة الى عمل المضادات الحيوية كمحورات للاستجابة المناعية Immunomodulation ومنها ما يعمل كمنبه للاستجابة او له القابلية على تقوية الاستجابة المناعية Immunostimulator كما في حالة عقار الليفاميزول Levamisole حيث يعمل على زيادة انتاج الاضداد وزيادة عملية البلعمة وتنشيط النمو السرطاني (Muneer *et.al.*, 1988) اما مجموعة مضادات الارثرومايسين Erthromycin وخاصة التايلوسين تارتريت Tylosin Tartrate فقد وجد انها تعمل على رفع كفاءة الاستجابة المناعية الخلوية و الخلوية (Baba *et.al.*, 1998a,b) او قد تكون المضادات الحيوية كابحة للاستجابة المناعية Immunosuppressive كما في حالة المضاد الحيوي سايكلوفوسفاميد Cyclophosphamide حيث يعمل على تثبيط الاستجابة المناعية الخلوية الاولية والثانوية بسبب قابليته على دمج الاعضاء اللمفية الاولية بشكل دائم او مؤقت مما يؤثر على قابلية الخلايا البائية في انتاج الاضداد

(Speirs *et. al.*, 1988) ولوحظ ان الكلورتتراساكيلين Chlortetracycline يؤثر على تطور الانسجة اللمفية المرتبطة بالمعي (GALT) في الحيوانات (Panigrahy *et.al.*, 1988 & Naqi *et.al.*, 1984)

واثبت الباحث Chakrabarty وجماعته (1981) ان المضادات الحيوية امبسيلين Ampicillin ، ستربتومايسين Streptomycin ، تتراسايكلين Tetracycline والكلورومايستين Chloromycetin تعمل على اختزال نشاط المتمم الحال للدم بنسبة 50% (CH50) اثناء فترة العلاج. ومن المضادات الحيوية التي تكون خافضة للمناعة الخلوية في الزجاج المضاد الحيوي الريفادين حيث لوحظ انه يعمل على كبح افراز العامل المثبط لهجرة البلاعم الكبيرة من قبل الخلايا اللمفية،

وكذلك يعمل على تثبيط تحول الخلايا اللمفية الى ارومات لمفية كما انه يثبط انتاج الاضداد من الخلايا اللمفية البائية في المزارع الخلوية (Reese *et al.* , 2000). أما من الناحية الوراثية فقد بين الباحث Shnawa (2001) ان بقايا المضادات الحيوية المحمولة بالغذاء والمحمولة بدم المريض بالحدود غير السامة (غير المميتة) لها تاثيرات سمية وراثية تتلخص باستجابة طفرية من نوع طفرة المقاومة في المضيف، كما وبين ان بقايا هذه المضادات بحدود المستويات العلاجية يمكن ان تؤدي الى فعلى فعمل انسـلـام منـاعى . Immunotoxic effect

ومن خلال نتائج الدراسة وحسب ما ورد في جداول (3-3 ، 3-4 و 3-5) وشكل (1-3) تبين ان المضاد الحيوي ريفادين شكل (1-2) له القابلية على تثبيط انتاج الضد من قبل الخلايا البائية في الكائن الحي وهذا النوع من التثبيط معتمد على الجرعة المستخدمة Dose dependent وفي التراكيز العلاجية ودون العلاجية كما وحددت التراكيز غير المؤثرة Not effective concentration وتركيز العتبة Threshold concentration ومدى الفعل المؤثر Range of effective action في تثبيط استجابة الضد من قبل الجهاز المناعي المخاطي والجهازى وتتفق هذه النتائج مع ما ذكره Reese وجماعته (2000) كما وتوحي النتائج اعلاه وجود علاقة خطية بسيطة وسلبية بين تركيز المضاد الحيوي الريفادين ومعدل عيار الضد الافرازى في الاستجابة المناعية الخلطية المخاطية وال ضد المصلى في الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية شكل (1-3).

#### 2-3-4: اثر فيتامين D<sub>2</sub> في الاستجابة المناعية الخلطية (الجهازية والمخاطية) في الارنب.

الفيتامينات مواد عضوية لا تخلق داخل الجسم ولكن توجد بكميات قليلة في الغذاء، وهي ضرورية لادامة الوظائف الطبيعية لخلايا واجهزة الجسم المختلفة، ولكن قلة تناول الغذاء الحاوي عليها ممكن ان يؤدي الى حالات مرضية مختلفة مما يستلزم استخدامها كدواء لعلاج الامراض المختلفة الناتجة عن نقص الفيتامينات، ومن ضمن

الفيتامينات المستخدمة كدواء فيتامين D<sub>2</sub> وهو احد فيتامينات مجموعة D والتي هي عبارة عن فيتامينات ستيرويدية ومؤيضاها وهي من المجموعة الذائبة في الدهون، وتشمل هذه المجموعة من الفيتامينات اشكالا متعددة منها: فيتامين D<sub>3</sub> المعروف بـ كوالكالسيفرول Cholecalciferol وفيتامين D<sub>2</sub> والذي يعرف بـ ايركوكالسيفرول Ergocalciferol وتشير بعض المصادر الى كون هذه المركبات من اكثر الفيتامينات المعروفة سمية للخلايا الحية. (Tylar *et.al.*, 1988)

لهذه الفيتامينات وظائف فسلجية معروفة ولكن خارج نطاق هذه الدراسة.ومن جملة هذه الوظائف قدرتها على تحويل الاستجابة المناعية

(Tylar *et.al.*,1988;Cippitelli&Santoni,1998 ;Griffin *et.al.*, 2001).  
 لوحظ ان لمجموعة فيتامينات D دوراً مهماً في توهين وظيفة الخلايا التائية مما يؤدي الى تكرار حدوث الاخماج المرضية من خلال عملها على تثبيط الاستجابة المناعية الخلطية والخلوية كما لوحظ انها تعمل على تحفيز الخلايا التائية الكابحة Suppression T-cells وتثبط امراض المناعة الذاتية Autoimmune diseases بالاضافة الى دورها في تثبيط انتاج الانترفيرون كما والية التعبير الجيني الخاصة بانتاجه فضلا عن التأثيرات الاخرى التي تحدثها على الجهاز المناعي حيث تعمل على تنظيم تكاثر الخلايا اللمفية وتمايز الخلايا الاحادية النواة وافراز حركيات الخلية Cytokines مثل الانترليوكين-2 (Interleukin-2) (Cippitelli & Santoni, 1999).

درس اثر فيتامين D<sub>3</sub> على نضج الخلايا الشجرية ، ووجد انه يثبط تمايز ونضج تلك الخلايا ( Griffin *et. al.* ,2001 ). ولم نلاحظ ما يشير الى الاثر المناعي لفيتامين D<sub>2</sub> من خلال متابعة البحوث والدراسات الحديثة الخاصة بهذا الموضوع ولهذا تركز الاهتمام في دراسة اثره المحور للاستجابة المناعية الخلطية في موديل تجريبي كالارنب إذ تبين من خلال نتائج هذه الدراسة ومن جداول (3-6، 3-7 و 8-3) وشكل (2-3) ان فيتامين D<sub>2</sub> شكل (1-6) يعمل على تثبيط الاستجابة الضدية الجهازية والمخاطية وهذا التثبيط معتمد على الجرعة المستخدمة Dose dependent عند استخدامه بالتركيز العلاجية ودون العلاجية بخلطه مع مستضد

قياسي . كما وتوحي النتائج اعلاه وجود علاقة خطية بسيطة وسلبية بين تركيز فيتامين D<sub>2</sub> ومعدل عيار الضد الافرازي في الاستجابة المناعية الخلطية المخاطية وال ضد المصلي في الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية شكل (3-2) . وتتفق هذه النتائج مع نتائج الدراسات الحديثة التي اجراها كل من ( Cippitelli & Santoni , 1998 ; Griffin *et.al.*, 2001 ) .

### 3-3-4 : اثر مبيد الـ D-4-2 على الاستجابة المناعية الخلطية

#### (الجهازية والمخاطية) في الارنب

تتداخل الاحياء في الطبيعة بعلاقات مختلفة منها : الموأكلة التطفل ، تبادل المنفعة والمعيشة الرمية وتركز اهتمام الباحثين على نوعية هذه العلاقات بين الكائنات الحية في الطبيعة وخصوصاً علاقات التطفل سواءً كانت في الانسان أم في الحيوان ام في النبات. إذ يكتسب التطفل في النباتات اصطلاح Pest ، اما المواد الكيماوية التي تستخدم كعقاقير لمعالجة الافات الزراعية فيطلق عليها اصطلاح Pesticide ، وكانت هذه المواد الكيماوية هي المنقذ الوحيد من الافات الزراعية المختلفة عند اكتشافها خلال الحقب الزمنية المتتالية ولكن لكثرة او لسوء استخدامها بدات اثارها الجانبية غير المرغوب فيها بالظهور ومنها: حالات التسمم الحاد العرضي او التسمم الناجم عن تناول الخضراوات والفواكه الحاوية على بقايا المبيدات الزراعية على سطوحها الخارجية اثناء فترة المعالجة عند التبكير في قطفها،(Lefferts, 2000).

اشارت بعض الدراسات الحديثة الى ان المبيدات الزراعية قد تكون لها اثار بعيدة طويلة الامد، إذ قد تتجمع في بعض الانسجة النباتية التي تصلح كغذاء للحيوانات التي تشكل خطوة بعدها في سلسلة الغذاء (Moutschen, 1985).

ومن الاثار التي يخشى على البشر منها هو ما قد يتأتى عن امراض عصبية او سرطانية عند التعرض لهـ ذه المبيدات (Morrison *et.al.*, 1992 & Studnicka *et.al.*, 2000) او قد تؤدي الى امراض مناعية في البشر عند تعرضهم اليها حيث ان لها القابلية على تحويل وظائف الجهاز المناعي وتسبب انسمام مناعي في الانسان Immunotoxicity وخاصة عند التعرض الى مبيدات الكلور العضوية الحشرية ومركبات الفسفور العضوية بسبب

قدرتها على التكبير الحيوي وتراكم السلاسل الغذائية مما ينتج عنه اختلال وظيفي في الجهاز المناعي (Thomas, 1995 & Colosio *et.al.*, 1999) وفي دراسة تجريبية على الجرذ الابيض لوحظ ان التعرض لمبيد الكارباريل Carbaryl لمدة اسبوعين عن طريق التجريع الفموي او تحت الجلد او بالاستنشاق يسبب تثبيط مناعي خلطي بعد الاستنشاق ولكن ليس بعد التعرض الفموي او تحت الجلد (Ladics *et.al.*, 1994).

ولاحظ الباحث Jung وجماعته (1998) ان مبيد الـ (2-3-7-8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin) يعمل على اختزال عدد ووظيفة الخلايا اللمفية في الاشخاص المتعرضين له بشكل مباشر، بينما لاحظ العالم Akay وجماعته (1999) انخفاض مناعة العاملين في الحقول الزراعية والذين هم في تعرض مباشر للعقاقير او الادوية الزراعية وخاصة عند التعرض لمبيدات الاندوسلفان Endosulfan ، دايمثويت Dimethoate ، الكارباريل Carbaryl حيث لاحظ ان هذه المبيدات تعمل على تحويل الاستجابة المناعية من خلال زيادة فعالية البلاعم الكبيرة وتوهين آليات الدفاع الخلوية.

ومن خلال نتائج هذه الدراسة وحسب ما ورد في جداول (3-9، 3-10 و 3-11) وشكل (3-3) تبين ان مبيد الـ D-4 - 2 شكل (1-8) يعمل على تثبيط الاستجابة المناعية الخلوية الجهازية والمخاطية وبدلالة عيار الضد المتخصص بمستضد اح البيض وان التثبيط الحاصل في الاستجابة المناعية معتمد على الجرعة المستخدمة Dose dependent ولم نجد في المصادر ما يشير الى كون هذا المبيد يعمل كمثبط مناعي على قدر ما استطعنا من التحري عنه في الابحاث المنشورة والدراسات الحديثة. ولكن بالرغم من فارق التركيب الكيماوي وطبيعة الفعل الا انه يتفق مع مبيد البنليت في كونه مثبط للاستجابة المناعية الخلوية وايضا بكيفية معتمدة على الجرعة في موديل تجريبي للارنب كحيوان مختبري (Shnawa & Thwaini, 2001).

وتوحي النتائج الواردة في اعلاه وجود علاقة خطية بسيطة وسلبية بين تركيز المبيد المستخدم ومعدل عيار الضد الافرازي في الاستجابة المناعية الخلطية المخاطية وال ضد المصلي في الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية شكل (3-3).

#### 4-4: معايير التسمم المناعي الخلطي

تتوضح فعالية التسمم المناعي الخلطي بدلالة استجابة الضد المتخصص بمستضد أح البيض في الارنب بخلاطات لتراكيز متدرجة من الادوية المستخدمة في هذه الدراسة مع حجم ثابت من المستضد وبجدول تمنيعي ثابت، حيث كان مستوى اللاتأثير للمضاد الحيوي الريفادين ولمبيد ال-D 4-2 (0.3 ملغم/مل/كغم) و (0.36 ملغم/مل/كغم) على التوالي اما فيتامين D<sub>2</sub> فلم يتم التوصل الى التركيز غير المؤثر لهذا الدواء في سلسلة التراكيز المستخدمة في هذه الدراسة بينما كان تركيز العتبة (0,6 ملغم/مل/كغم) و (1,7 وحدة دولية /مل/كغم) و (0.72 ملغم/مل/كغم) لكل من الريفادين وفيتامين D<sub>2</sub> ومبيد ال-D 4-2 بالتعاقب. ويبدو ان هذه التراكيز تثبت لأول مرة في الارنب من حيث التحويل المناعي التجريبي الا انها تتفق مع المفاهيم العامة للتسمم الحيوي في اللبائن (kacmar *et.al.*, 1999).

#### 4-5: الارنب بوصفه موديل للاثبات او التقوية المناعية في دراسة

##### التحويل المناعي التجريبي .

تشير الادبيات العلمية الى وجود عدد من الموديلات التجريبية لدراسة التحويل المناعي في الحيوان ، ومن ضمن هذه الموديلات جرى اختيار موديل الاثبات وموديل التقوية المناعية ، اذ اختير الارنب بصفة حيوان مختبري ووجد بانه مقبول في دراسة الاثر المثبط للكلورامينيكول ، البنليت ، فيتامين D<sub>2</sub> ومبيد ال-D 4-2 واثر مقوي للمناعة لفيتامين A .

## Conclusions

## الاستنتاجات

1 – ان المضاد الحيوي الريفادين وفيتامين D<sub>2</sub> ومبيد الادغال هي مواد ذات فعل مثبط للاستجابة المناعية الجهازية والمخاطية في الارنب وبالتراكيز المدروسة .

2- الاثبات المناعي المستحصل من هذه الدراسة هو من النوع المعتمد على تركيز الجرعة .

## Recommendation

## التوصيات

- 1- اجراء دراسة مناعية لاثر هذه الادوية في المرضى المصابين بالتدرن الرئوي ، الاطفال المصابين بالكساح ، البالغين المصابين بليين العظام وفي العاملين في الحقول الزراعية وفي مصانع المبيدات في العراق .
- 2- اجراء دراسة عن امكانية استخدام المضاد الحيوي الريفادين وفيتامين D<sub>2</sub> في التثبيط المناعي لمرضى المناعة الذاتية في اول الامر في حيوان المختبر .

## References

## المصادر

- Adamski , F . & Demmer , J . (1999). Two stages of increased IgA transfer during lactation in the marsupial *Trichosurus Vulpecule* (Brushtail Possum). J. Immunol , 162 : 6009 – 6015.
- Akay , M.T. ; Ozmen , G.& Elcuman , E.A. (1999) Effects of combinations of endosulfan , dimethoate and carbaryl on immune and hematological parameters of rats . J. Vet . Human Toxicol . 41(5) : 296 – 299 .
- AL – Shahery , M.A.N. & Shnawa ,I . M . S . (1989).The immunological adjuvanicity of sunflower oil. Cair.Vet.Med.J.,73 (2) : 291 – 298.

- Aston , R . ; Cowden , W.B. & Ada , G.L. (1989) . Antibody mediated enhancement phenomena . *Mol . Immunol .* , 25 : 271 – 275 .
- Baba ,T . ; Yamashita , N . ; Kodama , H .; Mukamoto , M.; Asada ,M.; Nakamoto , K . ; Nose , Y. & Mcgruder , E.D. (1998 a) Effect of Tylosin Tartrate on humoral immune response in chickens . *J. Vet . Med .* , 45 : 279 – 286 . Black – Well Wissenschafts – Verlag , Berlin .
- Baba , T. ; Yamashita , N . ; Kodama , H . ; Mukamoto , M . ; Asada , M . ; Nakamoto , K.; Nose , Y . & Mcgruder , E.D . (1998b) . Effect of Tylosin Tartrate (Tylan Soluble) on cellular immunre response in chickens . *Pou . Sci .* , 77 : 1306 – 1311 . Black – Well Wissenschafts – Verlag , Berlin .
- Beek , D.P. , Materon , L.A. & Afandi , F. ( 1993 ) . Practical Rhizobiumlegume Technology Manual. International Center for Agricultural Research in Dry Areas , Syria .
- Berntorp , E.& Nilsson , I.M. ( 1996 ) Immunotolerance and the immune modulation protocol . *Vox . Sang .* , 70 (1) : 36 – 61
- Bhatia , R.& Ichhpujani , R.L. ( 1994 ) . Immunization Against Infectious Diseases . 1<sup>st</sup> ed., Jaypee Brothers Medical publisher.
- Bishop ,M.C.; Dben – Von Laufer , J.L.; Fody E.P & Thirty three contributors . (1985). *Clinical Chemistry, Principles, Procedures and Correlation's* . The Murray Printing Company , Philadelphia.
- Bizzini , B . & Bonmassar , E . (eds) . (1988) . *Advance in immunomodulation* . Pythogora Press , Roma – Milan , Italy .

- Blecka , F . (1988) . Immunomodulation : a means of disease prevention in stressed livestock.J . Anim . Sci . , 66: 2084 – 2090 .
- Blecka , F . B & Baker , P.E ( 1986) . Effect of cortisol in vitro and in vivo on production of bovine interleukin – 2 . A m.J .Vet .Res . , 47 : 841 – 845 .
- Blecka , F . & Charley , B . ( 1990 ) . Immunomodulation in domestic food animals . Adv.Vet . Sci. , 35 : 103 – 119 .  
Academic Press , Inc .
- Bomford , R . ( 1984 ) . Immunological adjuvants . In : Dale, M.M of & Foreman , J . C . ( eds ) . Textbook of Immunopharmacology . pp . 340 – 345 . Black – Well Scientific Publications . Oxford, London .
- Brandtzaeg , p.& Farstad , I . N . ( 1999 ) . The human mucosal B – cell system. In: Ogra, P . L . ; strober , W . ; Mestecky , J . ; McGhee , J . R . ; Lamm , M.E . & Bienenstock , J . ( eds ) . Mucosal Immunology . Academic Press , Sandiego .C . A . P . 439 .
- Brooks , G.F . ; Butel , J.S . & Morse , S.A . ( 1998 ) .Antimicrobial chemotherapy . In : Jawetz , Melnick & Aselberg’s Medical Microbiology , 21<sup>th</sup> ed ., pp.190 – 266 . Appleton and Lang , California .
- Brusick , D . (1980 ) . Principles of Genetic Toxicology .Plenum Press , London .
- Chakrabarty , A . K . ; Saha , K . ; Sen , P . ; Sharma , K . k . & Agarwal , S . K . ( 1981 ) . Effects of antibacterial agents on the complement system . Immunopharmacol , 3 : 281 – 287 .
- Christe , P . ; Moller , A.P . ; Saino , N & Delopes , F . (2000) . Genetic and environmental components of phenotypic variation in immune response and body size of a colonial

bird , *Delichon urbica* ( the hours martin ) . Heredity , 85 : 75 – 83 . The Genetical Society of Great , Britain .

Cippitell I , M . & Santoni , A.(1998) . Vitamin D<sub>3</sub> : a transcriptional modulator of the interferon gamma gene .Eur . J . Immunol . , 28 (10) : 3017 – 30 . ( Midline Abst . ) .

Colosio , C . ; Corsini , E . ; Barcellini , W . & Maroni , M . (1999) Immunoparameters in biological monitoring of pesticide exposure current knowledge and prespectives . Toxicol – Lett .,108 (2-3 ) : 285 – 95 . ( Midline Abst ) .

Confer , A.W . & Adldinger , H . K . (1981 ) The in vivo effect of levamisole on phytohaemagglutinin stimulation of lymphocytes in normal and Marek's disease virus inoculated chickens . Res . Vet . Sci . , 30 : 243 – 245 .

Elitsur , Y . ; Neace , c . ; Liu , x . ; Dosescu , J . & Moshier , J . A . ( 1997 ) . Vitamin A and retinoic acids immunomodulation on humman gut lymphocytes . Immunopharmacol. , 35 : 247 – 253 .

Fauci , A . S . ; Braunwald , E . ; Isselbacher , K . J . ; Wilson , J.D . ; Martin , J . ; Kasper , D.L . Hanes , S.L . & Longo , D.L (1998) . Harrison Principles of Internal Medicine . 14<sup>th</sup> ed . , Mc Graw Hill , London .

Franklin , S . T . ; Sorenson , C . E . & Hammell , D . C . (1998) . Influence of vitamin A supplementation in milk on growth , health , concentration of vitamins in plasma and immune parameters of calves . J . Dairy . Sci . , 81 : 2623 – 2632 . Merrick's , Inc .

Fudenberg , H . H . ; Stites , D . P . ; Caldwell , J . L . & Wells , J . V . (1976) . Basic and Clinical Immunology . 2<sup>nd</sup> ed . , Large Medical Publications . Middle East Eddition , Lebanon .

- Garvey , J . S . ; Cremer , N . E . & Sussdrof , D .H . (1977).  
Methods in Immunology . 3<sup>rd</sup> ed . , Addison – Wesley  
Publishing Company , Inc ., Reading .
- Gennaro , A. R . (1995) . Remingtons Pharmaceutical Sciences .  
21<sup>th</sup> ed ., Mack Publishing Company .
- Griffin , M . D . ; Lutz , W . ; Phan , V . A . ; Bachman , L.A . ;  
Mckean , D . J . & kumar , R . (2001) . Dendritic cell  
modulation by  $1\alpha$  , 25 dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> and its  
analogs : a vitamin D receptor – dependent pathway that  
promotes a persistent state of immaturity in vitro and in  
vivo . PNAS . , 98 (12) : 6800 – 6805 .
- Heath , B.T . (1978) . Mitosis in the fungi , nuclear divison in the  
fungi . Academic Press , London .
- Hime , J. M . & Donoghue , P. N . ( 1979 ) . . Handbook of  
Diseases of Laboratory Animals . William Heinemann  
Medical Books , Ltd . London .
- Howard , S . ; Gold , M . D . ; Robert , C. & Moellering , J .R .  
(1996) . Drug therapy antimicrobial drug . The New  
England J.Med., 335 : (19) .
- Jacob , L . S . ( 1996 ) . Pharmacology .4<sup>th</sup> ed. , Mass Publishing  
Company ,  
Dokki , Giza , Egypt .
- Johnstone , A . & Thorpe , R. (1982). Immunochemistry in  
Practice. Black – Well Scientific Publication, London.
- Jung , D . ; Berg, P. A . ; Edler , L . & Eighteen contributors  
(1998) . Immunological findings in workers formerly  
exposed to 2-3-7-8 tetrachlorodibenzo - P – dioxin and  
its congeners. Env. Hea. Per., 106 (2): 689 – 695.

- Kacmar , P . ; Pistl , J . & Mikula , I . (1999) . Immunotoxicity and veterinary medicine . (Review Article ) Acta .Vet . Brno . , 68 : 57 – 79 .
- Kagnoff , M . F ( 1994 ) .Intestinal immunity . In : Stein , J . A .Y . ; Hutton , J.J ; Kholer , P. O . ; Rouke , R . A . O ; Reynolds , H . Y ; Samuls , M . A . ; Sande , M . A . ; Trier , J .S & Zvaifler , N . J ( eds ) . Internal Medicine . 4<sup>th</sup> ed . , pp 359 - 361 . Mosby – Year Book , Inc .
- Keay , K . S . ; Zhang , C . O . ; Trifillis , A . L . ; Hebel , J . R . ; Jacobs , S . C . & Warren , J . W (1997) . Urine autoantibodies in interstitial cystitis. J . Urol . , 157 : 1083 – 1087 .
- Koshland , M.A.(1953). The origin of fecal antibody and its relationship to immunization with adjuvant . J. Immunol , 70 : 359-365 .
- Kwapinski , T.B.G.(1972). Methodology of Immunochemical and Immunological Research . Wiley – Interscience , New York .
- Ladics , G.S.; Smith , C.; Heaps , K . & Loveless , S.e. (1994). Evaluation of the humoral immune response of CD rats following a 2-week exposure to the pesticide carbaryl by the oral , dermal , or inhalation routes . J. Toxicol. Envi. Heal. , 42 : 143-156 .
- Lefferts , L.Y.(2000). Pesticide residues variability and acute dietary risk assessment : a consumer cerspective . Food Additives and Contaminants , 17(7) : 511-517 . Taylor and Francis Ltd .
- Majumder , M.S.I.; Abdus Satter , A.K.M.& Mohiduzzaman , M.(1987). Effect of vitamin A deficiency on Guinea Pig Payer's Patches . Nutr . Res., 7:539 – 545 .

- Manson , J.M. (1986). Teratogens . In : Klaassen , C.D.; Amdur , M.D.& Dull , J. (eds). Toxicology . 3<sup>rd</sup> ed., PP. 195 – 200 . Macmillan publishing Company , New York .
- Martin , H. & Worthing , C. R . (1977) . Pesticide Manual . 5<sup>th</sup> ed., British Crop Production Council UK .
- Montero , D.; Marrero , M.; Izquierdo , M.S.; Robaina , L.; Vergara , J.M.& Tort , L. (1999) . Effect of vitamin E and C dietary supplementation on some immune parameters of gilthead seabream ( *Sparus aurata* ) Juveniles subjected to crowding stress . Aquaculture , 171 : 269 – 278 . Elsevier Science B. V., Amsterdam .
- Moore , N . W . ( 1980 ) . The Ecological Approach to Pesticides and its Relvance to Human Disease . 2<sup>nd</sup> ed., William – Heinemann Medical Books , London .
- Morrison , H. I .; Wilkins, k.; Semenciw , R.; Mao, Y.& Wigle , D. ( 1992 ) . Herbicides and cancer . ( Review ) J . Natl . Cancer Inst ., 84 (4) : 1866 – 1874 .
- Moutschen , J . (1985) . Introduction to Genetic Toxicology . John Wiley  
Soms , Chichester .
- Muneer , M.A.; Farah , I.O.; Newman , J.A.& Goyal , S.M. (1988 ) . Immunosuppression in animals . ( Review ) . Birt . Vet . J., 144 (3) : 288 – 300
- Naqi , S.A.; Sahin , N.; Wagner , G.& William , S.J. (1984) . Causes of immunosupprssion . Amer. J. Vet Res. , 45 : 1425 .
- Nonnecke , B.J.; Horst , R.L.; Waters , W.R.; Dubeski , P.& Harp , J.A. (1999) . Modulation of fat soluble vitamin concentration and blood mononuclear leukocyte population in milk replacer – fed calves by dietary vitamin A and beta carotene .J. Dairy . Sci., 82 (12) : 2632 – 41 . ( Midline Abst. ) .

- Panigrahy , B.; Grumbles , C.; Miller ,D.; Naqi , S.A. & Hall , G.F. (1988) . Causes of immunosuppression In : Muneer , M.A., Farah , I.O.; Newman , J.A.& Goyal , S.M. (eds ) . Immunosuppression in animals . (Review). Birt . Vet . J., 144 (3) : 288 – 300 .
- Parker , M . T. ( 1982 ) . Antibiotic resistance in pathogenic bacteria WHO . Chrocicle , 36 (5) : 191 – 196 .
- Pell , J . M & Aston , R . ( 1995 ) . Principles of immunomodulation J.Inf.Cen , 42 :123- 133 . Elsevier Science Inc.
- Rama – Rao , A . V . S . S . (1987) Textbook of Biochemistry. 5th ed . PP . 171 –177 . L . K & S. Publishing Compang . New Delhi ,Indi.
- Ramsay , A . ; Leong , K & Ramshaw , I . (1997) . DNA vaccination against virus infection and enhancement of antiviral immunity following consecutive immunization with DNA and viral vectors . Immunol cell Biol .,75 : 382 – 388 .
- Ramsay , A . J . ; Kent , S .J . ; Strugnell , R . A ; Suhrbier , A . ; Thomson , S . A . & Ramshaw , I . A . (1999) . Genetic vaccination strategies for enhanced cellular, humoral and mucosal immunity . Immunological Reviews , 171 : 27 – 44 .
- Ratnakar , K.S.& Rao , R.R.(1995). Principles and Practice of Laboratory Medicine .1st ed ., Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd., New Delh , India .
- Reese , A . R . E . ; Betts R . F & Gumustop , B . (2000) . Handbook of Antibiotics . 3rd ed . , Lippincott Williams and wilkins Publishing Company , Philadelphia .
- Roger , F. (1996). Antibiotics , antimicrobial therapy Principles of use . Medicine International , 24 (7) .

- Roitt , I . ; Brostoff , J.& Male , D.(2001). Immunology . 6th ed., Mosby , London.
- Roth , J.A.& Flaming , K.P. (1990) . Model systems to study immunomodulation in domestic food animals . Adv.Vet. Sci. Com. Med. . 35 : 21 – 41 . Academic Press , Inc .
- Roth , J.A., Abruzzini , A.F.& Frank , D.E. (1990) . Influence of recombinant human interleukin 2 administration on lymphocyte and neutrophil : function in clinically normal and dexamethasone treated cattle . Am. J. Vet. Res. 51 : 546 – 549 .
- Roth , J.A.; Jarvinen , J.A.; Frank , D.E.& Fox , D.E. (1989) . Alteration of neutrophil function associated with coccidiosis in cattle : influence of decoquinate and dexamethasone . Am . J. Vet . Res ., 50 : 1250 – 1253 .
- Schneider , E . ; Volecker , G . F & Hsude , W . (1990). Age and sex dependence on phospholipid concentration in human erythrocyte . I . Z . Med . Lab . Diagn . , 31(2) : 86-89 .
- Semba , R.d.(1999).Vitamin A and immunity to viral,bacterial and protozoan infections.(Review).Nutr .Soc.J.,58(3):719-27.
- Sendecor,G.W. & Cockran, W.G. (1980) . Statistical Methods . 7th ed. , Iowa State University . Press Ames . Iowa , USA .
- Shnawa, I.M.S.(2001). Immunotoxicity and genotoxicity of antibiotic residues. J. Baby. Univ., 6(3): 485 – 488.
- Shnawa , I.M.S. & AL – Shahery , M. N.(2001). Potentiation of the immunostimulant effect of tetramizol. Iraqi J. Sci. 42(1): 38 – 48.

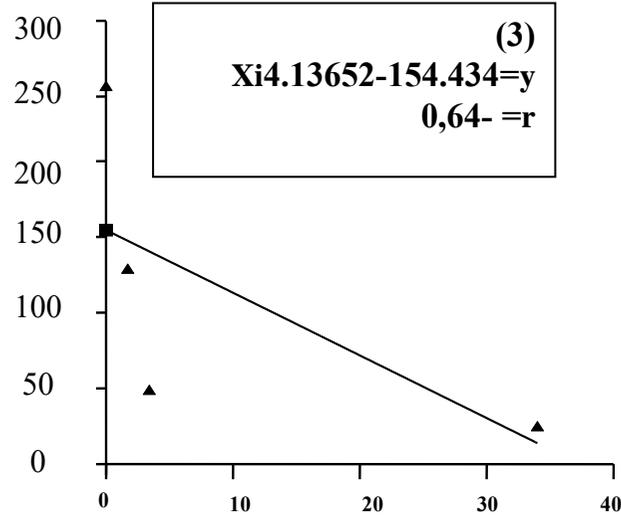
- Shnawa , I.M.S. & Thwaini , Q.N.A. (2001). Lapin mucosal humoral versus systemic humoral and cellular immune responses post to intratesticular administration of heat killed C. fetus .J. Baby. Univ. (In press).
- Shnawa , I. M. S. & Thwaini, Q. N. A. (2001). Benzimidazol carbamate pesticide pollution immunology : 1 – The benomyl dose dependent humoral immune : suppression of rabbits immunized with egg albumin combinations . J. Baby . Univ . , 6 (3) : 401-406 .
- Siwicki , A . K ; Klein , I .; Kiczka , W .; Movand , M & Studnicka , M . (1996) . In vitro modulating effects of monomer and dimerized lysozyme on the polymorphonuclear and mononuclear cells activity . In : Stolen , J .S .; Fletcher , C . J ; Bayne , C. I . ; Scombes, J . T ; Zelikoff , J . T . ; Twerddok , L . E & Anderson , D . P . Modulators of Immune Responses the Evalutionary Trail . pp . 221 – 232 . SOS . Publication , New Jersey , USA .
- Speirs , R .S ;Bensos , R . W . ; Knowles , B.J.& Roberts , D (1988) . Causes of immunosuppression . In : Muneer , M . A . ; Farah , I . O . ; Newman , J.A. & Goyal , S.M. (eds) . Immunosuppression in animals . (Review). Birt . Vet . J ., 144 (3) : 288 : 300 .
- Squensen , V . ; Sundvold , V ; Michaelsen , T.E & Sandi , I . (1999) . Polymerization of IgA and IgM : roles Cys309/cys414 and the secretory tail piece . J. Immunol , 162 : 3448-3455.
- Stites , D.P. ; Stobo , J.D . & Wells , J.V (1987) . Basic and Clinical Immunology . 6th ed ., Appleton and Lange Publication . Middle East Eddition , California .

- Stites , D . P . ; Terr , A . I & Parslow , T . G . (1994) . Basic and Clinical Immunology . Prentice – Hall. International Inc ., London .
- Stites , D . P . ; Terr , A . I ; Parslow , T . G & Imboden, J.B. (2001) . Medical Immunology .10th ed . ,Alange Medical Book , New York.
- Strober , W . & James , S.P . (1994) . The mucosul immune system . In : Stites , D.P. ; Terr , A.I . & Parslow , T . G . (eds) . Basic and Clinic Immunology .pp.541 – 551. Prentice - Hall International Inc ., London .
- Studnicka , M . ; Siwicki , A .; A.K ., Morand , M .; Rymuszka , A.; Bownik , A . & Terech – Majewska , E . (2000) . Modulation of non – specific defence mechanism and specific immune responses after suppression induced by exnobiotics . J . Appl . Ichthyol ., 16(1) : 1 – 7 . Black – Well Wissenschafts – Verlag , Berlin .
- Sulochana , S .; Pillai , R.M. & Nair , G . K . (1984). Immunomodulatory effect of livamisole on the antibody response to Newcastle disease virus in chicken. Kerala J. Vet. Sci., 15 : 145 – 149.
- Tachibana , K.; Sone , S . ; Tsubura , E. & Kioshino , Y. (1984). Stimulatory effect of vitamin A on tumoricidal activity of rat alveolar macrophages Br. J. Cancer 49: 343 – 348.
- Talib , V .H. (1996) . A Handbook of Medical Laboratory Technology. 1st ed . , WHO . , India .
- Tchernitchin , A . N & Tchernitchin , N . ( 1992 ) Imprinting of paths of heterodifferentiation by prenatal or neonatal exposure to horomones , pharmaceutical pollutants and other agents and conditions . ( Review) Med . Sci Res., 20 : 391 – 397 .

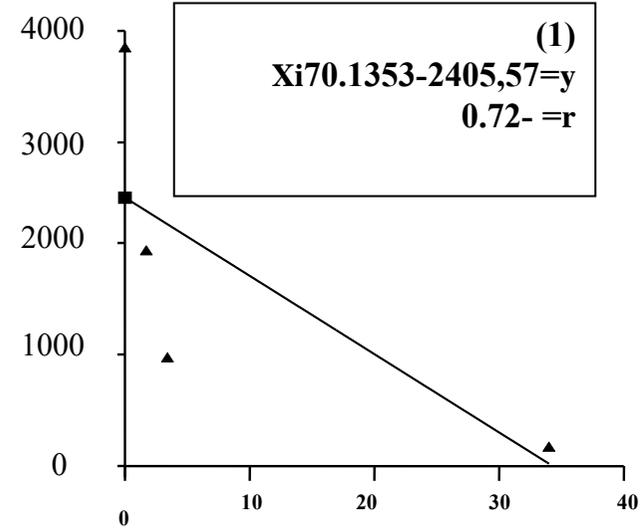
- Thomas , P.t. (1995) . Pesticide – induced immunotoxicity are great lakes residents at risk . Environmental Health prespectives , 103 (suppl 9) : 55 – 61 . ( Midline Abst . ) .
- Tomasi , T.B. (1976) . The Immune System of Secretions . Prentice – Hall Inc. , Englewood Clifts , New Jersey .
- Tylar , V.E.; Brady , L.R.& Robbers , J.E. (1988) Pharmacology . 9th ed., Lea – Febiger Publishing Company , philadelphia .
- Vial , T.; Nicolas , B.& Descotes , J. (1996) . Clinical immunotxicity of pesticides . J.Toxico.Envi. Heal , 48 (3) : 215 – 229 . ( Midline Abst. ) .
- Walton, J.K. (1983) . Are R – factor in animals dangerous to man . In ; Brumfitt , W.& Hamilto – Miller , J.M.T. (eds) . A Clinical Approach to Progress in Infectious Diseases . pp. 96 – 106. Oxford, London .
- WSSA , Weed Science Society of America . (1979). Herbicide Handbook. Illinais , 61 – 820 .
- WHO. (1995) . The World Health Organization Recommended classification of pesticides by Hazard . United Nations Environmental Programme. Geneva .
- Wong , G.F.; Gray , C.S. Hassanien , R.S.; Koller , W.C. (1991) . Environmental risk factors in siblings with parkinsons disease , Archief of Neurology . 46 : 287 – 289 .



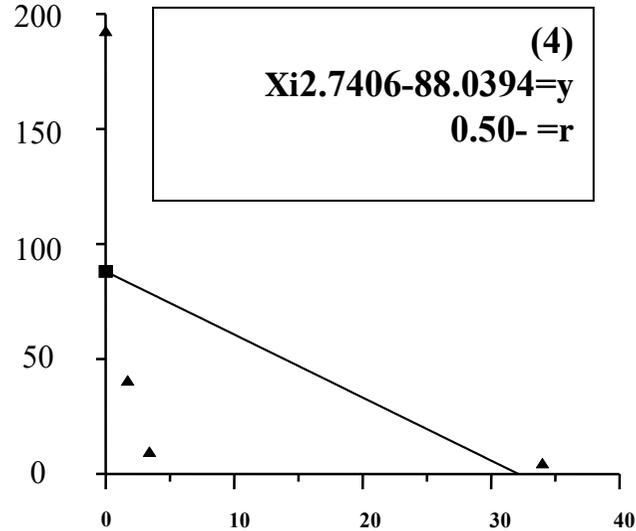
معدل العيار



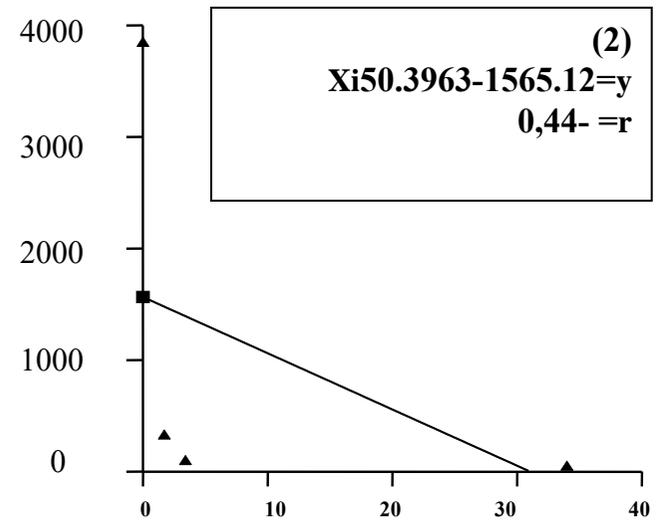
معدل العيار



معدل العيار

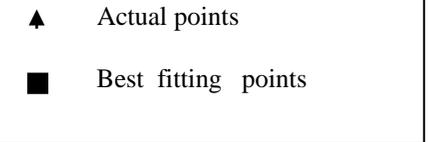


معدل العيار

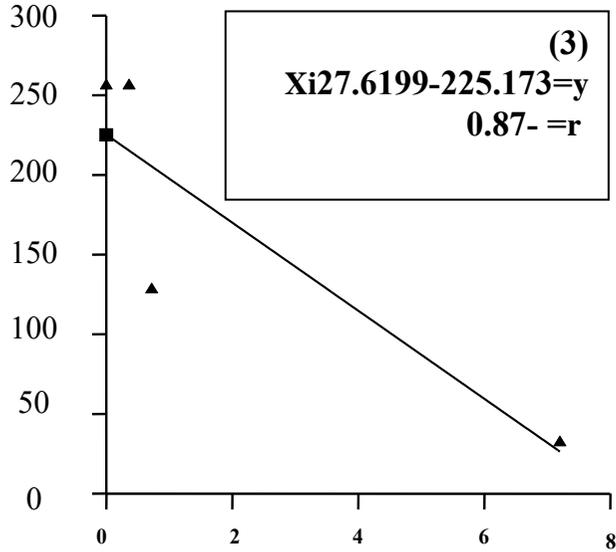


52

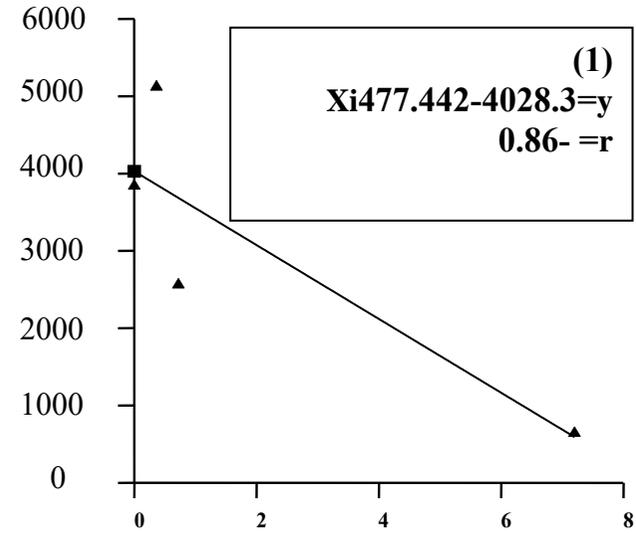
شكل (2-3) يبين المنحنيات البيانية لأثر تضمين فيتامين  $D_2$  مع مستضد آح البيض في الارنب على الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية بدلالة اختبار الترسيب (1) واختبار التوازن الدموي (2) وأثره على الاستجابة المناعية الخلطية المخاطية بدلالة اختبار الترسيب (3) واختبار التوازن الدموي (4) .



معدل العيار



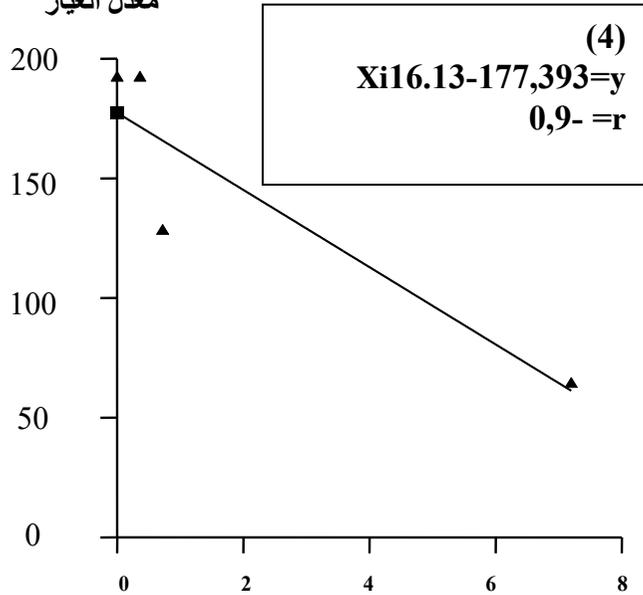
معدل العيار



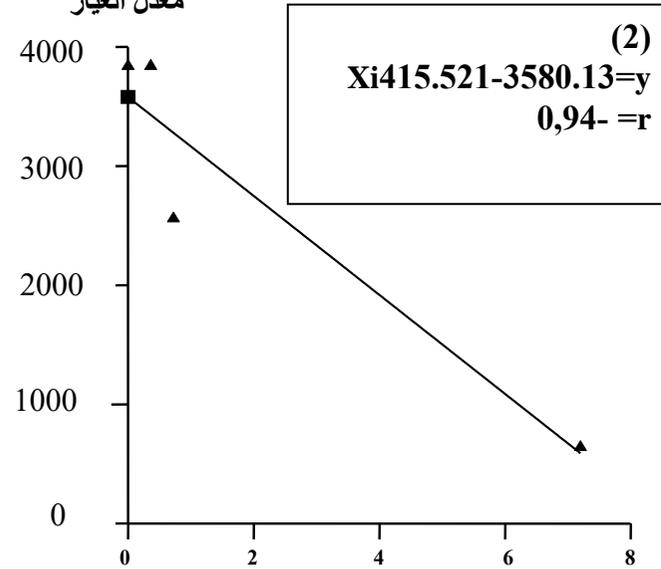
التركيز  
ملغم/مل/كغم

التركيز  
ملغم/مل/كغم

معدل العيار



معدل العيار



التركيز  
ملغم/مل/كغم

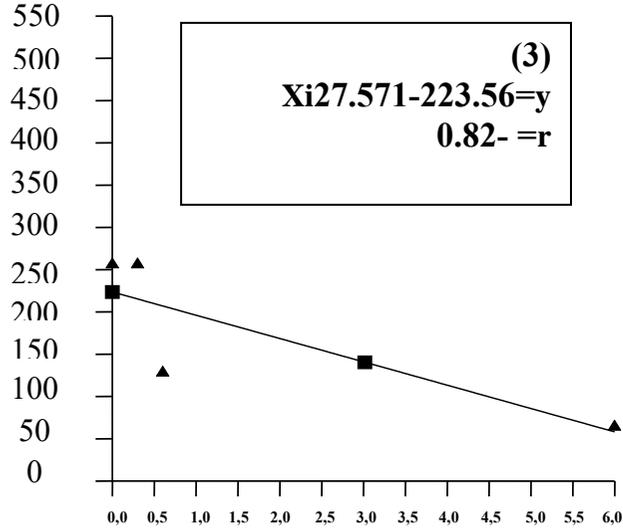
التركيز  
ملغم/مل/كغم

56

شكل (3-3) يبين المنحنيات البيانية لأثر تضمين مبيد الـD-4-2 مع مستضد آح البيض في الارنب على الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية بدلالة اختبار الترسيب (1) واختبار التوازن الدموي (2) وأثره على الاستجابة المناعية الخلطية المخاطية بدلالة اختبار الترسيب (3) واختبار التوازن الدموي (4).

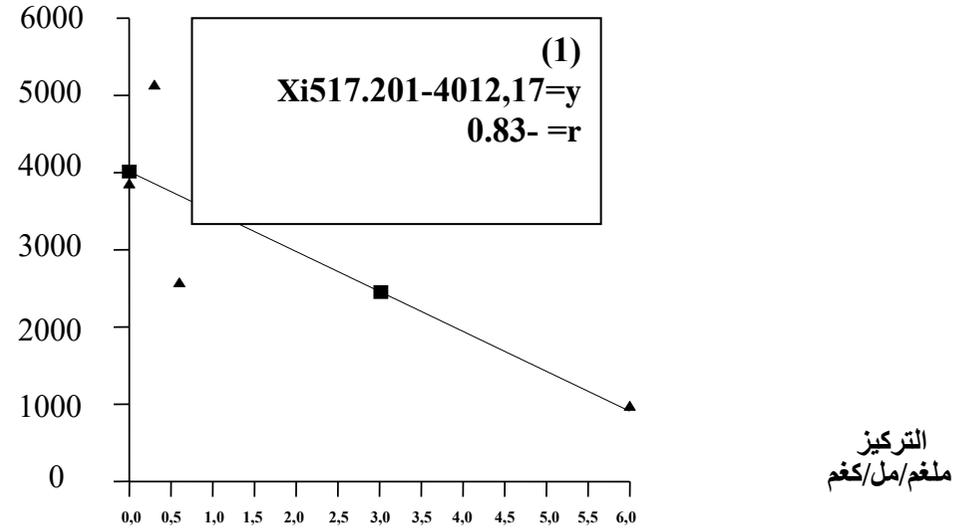
- ▲ Actual points
- Best fitting points

معدل العيار



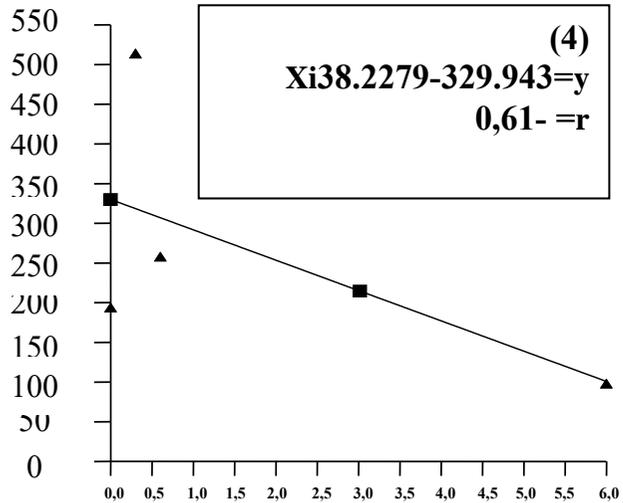
التركيز  
ملغم/مل/كغم

معدل العيار



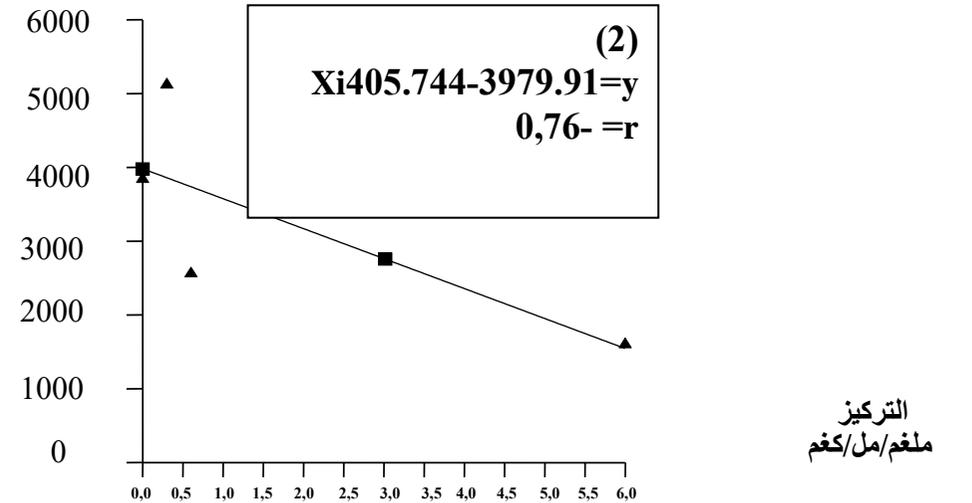
التركيز  
ملغم/مل/كغم

معدل العيار



التركيز  
ملغم/مل/كغم

معدل العيار



التركيز  
ملغم/مل/كغم

شكل (1-3) يبين المنحنيات البيانية لأثر تضمين المضاد الحيوي الريفادين مع مستضد آح البيض في الارنب على الاستجابة المناعية الخلطية الجهازية بدلالة اختبار الترسيب (1) واختبار التلازن الدموي (2) وأثره على الاستجابة المناعية الخلطية المخاطية بدلالة اختبار الترسيب (3) واختبار التلازن الدموي (4) .

