



جامعة الموصل
كلية التربية للعلوم الصرفة

التأثيرات التشويهية والسمية الجنينية والمرضية للجسيمات النانوية
لثنائي أكسيد التيتانيوم والسليكا و أكسيد النيكل في إناث الفئران
الحوامل واجنتها

سيماء سامي صالح المدرس

أطروحة دكتوراه

علوم الحياة / علم الحيوان

بإشراف

الأستاذ المساعد

الأستاذ

الدكتور هاني مال الله حمودي الحمداني

الدكتور حافظ إبراهيم محمود السعدي

2020 م

1441 هـ

التأثيرات التشويهية والسمية الجنينية والمرضية للجسيمات النانوية
لثنائي أكسيد التيتانيوم والسليكا و أكسيد النيكل في إناث الفئران
الحوامل واجنتها

الخلاصة

استهدفت الدراسة الحالية معرفة التأثيرات السمية المرضية للجسيمات النانوية لثنائي أكسيد التيتانيوم، السليكا وأكسيد النيكل بجرع مختلفة في الدماغ، الكبد، الكلية، الرئة، والقلب للفئران الحوامل وأجننتها. تم إعطاء الجسيمات النانوية عند اليوم السابع من الحمل صعوداً إلى اليوم الثامن عشر منه. تم استعمال 120 من إناث الفئران البيض الحوامل التي جرى تقسيمها عشوائياً على ثلاثة مجاميع تجريبية متساوية: الجسيمات النانوية لثنائي أكسيد التيتانيوم (>25 نانوميتر، جرعة 3500, 4500, 5500 ملغم/كغم من وزن الجسم فمويًا)، الجسيمات النانوية للسليكا (12 نانوميتر، 90, 104, 172 ملغم/كغم من وزن الجسم بداخل التجويف الخبي)، الجسيمات النانوية لأكسيد النيكل (>50 نانوميتر، 1, 10, 20 ملغم/كغم من وزن الجسم بداخل التجويف الخبي)، فضلاً عن استعمال 30 من إناث الفئران الحوامل مجاميع سيطرة (بواقع 10 إناث لكل مجموعة تجريبية). وباستعمال التقنيات المرضية العيانية والمجهية التقليدية تم تقييم التأثيرات.

أظهرت فئران المجاميع التجريبية نشاطاً مفرطاً، حركات سريعة، وهيجان وسلوك عدواني وتسلق وازدياد تناول الطعام والماء. أعقب هذه العلامات حركات بطيئة وقلّة الفاعلية والانزواء. وحدث الإجهاض بنسب متباينة في المجاميع التجريبية المختلفة وكانت أعلى نسبة (25%) في مجموعتي ثنائي أكسيد التيتانيوم والسليكا. فضلاً عن هلاك بعض الفئران عند اليوم 15 من الحمل وحدث ولادة مبكرة في اليوم 13 من الحمل في مجموعة ثنائي أكسيد التيتانيوم.

تمت ملاحظة ظهور تشوهات جنينية بنسبة قدرها 70% في مجموعة ثنائي أكسيد التيتانيوم و 85% في مجموعة السليكا و 75% في مجموعة أكسيد النيكل. تضمنت هذه التشوهات عيوب الرأس (رأس مستدير وبيضوي ورأس شبيه برأس العائلة الكلبية ورأس الطير، واتساح القيلتين السحائية الدماغية والنخاعينية وتضخم الدماغ واللادماغية، وبروز الدماغ الخارجي) وشق الحنك وفقدان صيوان الأذن وتشوه الملامح الأنفية الوجهية وتشوه العمود الفقري وتشوهات الأطراف والذنب.

في مجموعة ثنائي أكسيد التيتانيوم حدثت تغيرات مرضية عيانية ومجهية شملت تنكس ونخر القشرة المخية (خلايا الحبيبية والخلايا الهرمية)، عدم انتظام ترتيب الحبال الكبدية والجيبانيات ونخر كبدي وتوسع الجيبانيات وظهور خلايا كبدية عملاقة، ارتشاح خلايا التهابية أحادية النواة وتنكس ونخر الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية واحتقانات وانزفة في النسيج الخلالي الكلوي وازدياد خلوية الكبيبات الكلوية وتضيق وانسداد عدد كبير من النبيبات الكلوية والنفخ الرئوي وتوسع القصيبات وتنكس ونخر الخلايا الظهارية المبطنة للاسناخ وضخامة

العضلات الملساء في جدار القصيبات، وتفاعل معتدل للعقيدات اللمفية المرتبطة بالقصيبات وانزفة في النسيج الخلالي الرئوي ووجود كريات الدم الحمر والليفيين في عدد من القصيبات ونخر طفيف لحزم الألياف العضلية في عضل القلب وارتشاح خلايا التهابية أحادية النواة حول هذه الحزم.

شملت الآفات المرضية التي ظهرت في الفئران الحوامل من المجموعة المحقونة بالجسيمات النانوية للسليكا خرب الدماغ وتنكس ونخر خلايا الحبيبية والخلايا الهرمية والدبقات العصبية، وعدم انتظام ترتيب الحبال الكبدية والجيبانيات ونخر الخلايا الكبدية وتوسع الجيبانيات وارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية أحادية النواة، وظهور خلايا كبدية عملاقة ووجود تجمعات لكريات الدم الحمر والليفيين في الأوردة المركزية، وأنزفة بين النبيبات الكلوية ونخر النبيبات وتوسعها وازدياد خلوية الكبيبات واختزال الباحة البولية وتورم الخلايا المبطننة للنبيبات، وانفصال الكبيبات عن محفظة بومان، والنفاخ الرئوي وفرط تنسج الخلايا المبطننة للاسناخ ووجود ترسبات بنية-سوداء في النسيج الخلالي للرئة، وكتلة ورمية (السرطانة الغدية العنبية) وتثخن الحويجزات بين الاسناخ وضخامة العضلات الملساء في جدار القصيبات ونضحة ليفينية معتدلة في النسيج الرئوي وتثخن الاوعية الدموية وفرط تنسج العقيدات اللمفية المرتبطة بالقصيبات، وأنزفة في عضل القلب.

أما في مجموعة الإناث الحوامل التي تم حقنها بالجسيمات النانوية لأوكسيد النيكل فقد لوحظ حدوث خرب المخ وتنكس ونخر الخلايا الهرمية وخلايا الحبيبية والدبقات العصبية وتنكس خلايا بركنجي وخلايا السلة في المخيخ، وتنكس ونخر الخلايا الكبدية وتوسع الجيبانيات وارتشاح خلايا التهابية أحادية النواة، ووجود خلايا عرطلية، وتورم الخلايا المبطننة للنبيبات الكلوية وفرط خلوية الكبيبات وتضيق الباحة البولية، ونخر الكبيبات والنبيبات الكلوية واحتقان وانزفة في النسيج الخلالي الكلوي، واحتقان وانزفة في النسيج الخلالي الرئوي وضخامة العضلات الملساء في جدار القصيبات وتجمع سائل مصلي غني بالبروتين في الأسناخ الرئوية وفرط تنسج الخلايا المبطننة للاسناخ والقصيبات وحدث تفجى في ألياف عضل القلب.

ولوحظ حدوث تغيرات مرضية نسجية في أجنة مجموعة ثنائي أوكسيد التيتانيوم شملت فرط خلوية قشرة المخ واحتقانها، احتقان وفرط تنسج الظفيرة المشيمية للبطين الرابع، واضطراب ترتيب الحبال الكبدية والجيبانيات واحتقان الأوردة المركزية والجيبانيات، تأخر تطور الكبيبات والنبيبات الكلوية وفرط تنسج النسيج الخلالي الكلوي وتليفه، واحتقان الأوعية الدموية الرئوية وفرط تنسج الخلايا الظهارية القصيبية وتجمع الدم في الصدر وتثخن النسيج الخلالي الرئوي، وظهور نسيج ليفي بدلاً من النسيج العضلي لعضل القلب. وفي مجموعة أوكسيد السليكا شوهد

عدم اكتمال تطور الدماغ وفرط خلوية قشرة المخ وعدم انتظام ترتيب الحبال الكبدية والجيبانيات الكبدية وفرط تنسج النسيج الخلائي للكلية, وفرط تنسج الخلايا الظهارية المبطننة للأسناخ الرئوية والقصيبات واحتقان الأوعية الدموية في النسيج الخلائي, ووجود نسيج ليفي بدلاً من النسيج العضلي لعصل القلب وضخامة عضل القلب. وتضمنت الآفات في أجنة مجموعة أوكسيد النيكل ازدياد خلوية قشرة المخ واحتقان الاوعية الدموية فيه وخزبه, وعدم انتظام ترتيب الخلايا الكبدية والجيبانيات وتوسع الجيبانيات وظهور خلايا عرطلية, وعدم اكتمال تطور الكبيبات والنببيات الكلوية وتثخن النسيج الخلائي وفرط تنسج ظهارة النبيبات وخلايا الكبيبات, وفرط تنسج ظهارة القصيبات والخلايا الخلالية والخلايا المبطننة للأسناخ, ووجود نسيج ليفي بدلاً من النسيج العضلي لعصل القلب.

Summary

The objectives of this study were to investigate toxico-pathological effect of nanoparticles of titanium dioxide, silica, and nickel oxide in various doses on brain, liver, kidney, lung and heart of pregnant mice and their embryos. Nanoparticles were administered on the 7th day of pregnancy onward till the 18th pregnancy day. One hundred and twenty mice were used and randomly divided into three identical experimental groups. Titanium dioxide nanoparticles (<25nm, 3500, 4500, 5500 mg/kg b.w. orally), silica nanoparticles (12 nm, 90, 104, 172 mg/kg b.w. intraperitoneally), nickel oxide nanoparticles (<50nm, 1, 10, 20 mg/kg b.w. intraperitoneally). Additionally, 30 mice were used as control groups (10 mice for each of the three experimental groups). Standard gross and microscopic pathological techniques were used to evaluate the effects.

Mice of the experimental groups showed hyperactivity, rapid movements, excitation, aggressive behavior, climbing inside the cage, and increased food and water intake. These signs were followed by sluggish movements, hypoactivity, and isolation. Various percentages of abortion occurred in the experimental groups with the highest percentage (25%) in the TiO₂NPs and SiNPs groups. Additionally, death of some of the mice occurred at the 15th pregnancy day and premature birth occurred at the 13th pregnancy day in the TiO₂NPs group (dose 5500mg/kg b.w.).

Fetal malformations were observed and the highest rate was 70% in the TiO₂NPs, 85% in the SiNPs, and 75% in the NiONPs groups. They included head deformities (Cephalonia, brain vault deformity, cephalomegaly, canine and bird heads, encephalocele, encephalomyelocele, anencephalia, encephalomeningocele), cleftlip, ear

and eyes displacements aberrations of the vertebral column, and malformations of the limbs and tail.

In the titanium dioxide nanoparticles groups of female mice, lesions that were encountered included degeneration and necrosis of cerebral cortex (granules and pyramidal cells), irregular arrangement of the hepatic cords and sinusoids, hepatic necrosis, dilatation of the hepatic sinusoids, appearance of megakaryocyte, infiltration of inflammatory mononuclear cells, degeneration and necrosis of epithelial cells lining the renal tubules, hemorrhages and congestion in the renal interstitial tissue, increased cellularity of the renal glomeruli, narrowing and closure of the renal tubules, pulmonary emphysema, dilatation of the bronchioles, degeneration and necrosis of epithelial cells lining the alveoli, hypertrophy of smooth muscles in the wall of bronchioles, mild reaction the bronchiolar associated lymphoid nodules, hemorrhages of interstitial tissue of the lung, presence of red blood cells and fibrin in the bronchioles, and mild necrosis of muscle bundles in the myocardium and infiltration of mononuclear cells around these bundles.

Pregnant mice that were given silica nanoparticles showed edema of the brain, degeneration and necrosis of granule cells, pyramidal cells, and neuroglia; disarrangement of hepatic cords and sinusoids, necrosis of hepatocytes and expansion of sinusoids, dense mononuclear cell infiltration in the liver, appearance of megakaryocytes; accumulation of blood cell elements and fibrin in the lumen of the central veins; hemorrhages between renal tubules, necrosis of renal tubules, expansion of the renal tubules, increased cellularity of the glomeruli, reduction of the urinary space, swelling of cells lining the renal tubules and narrowing of these tubules, separation of glomeruli from Bowman's capsule and expansion of the urinary space; pulmonary emphysema, hyperplasia of

cells lining the alveoli, presence of brown the black deposits in the interstitium of the lungs, tissue mass (acinar adenocarcinoma), thickening of into alveolar septa, hypertrophy of smooth muscles in the wall of bronchioles, moderate fibrin exudate in the pulmonary tissue, thickening of blood vessels, hyperplasia of the bronchiolar associated lymphoid tissue, and hemorrhages in the myocardium.

In the nickel oxide nanoparticles treated group, the lesions included cerebral edema, degeneration and necrosis of the granule cells, pyramidal cells, and neuroglia, degeneration and necrosis of purkinje and basket cells in the cerebellum, degeneration and necrosis of hepatocytes, dilation of sinusoids; infiltration of inflammatory mononuclear cells and the presence of megakaryocytes; swelling of epithelial cells lining the renal tubules, hypercellularity of the glomeruli; narrowing of the urinary space, necrosis of the glomeruli and the tubules, congestion and hemorrhages in the renal interstitium, hypertrophy of smooth muscle in the bronchiolar wall, accumulation of the proteinaceous serous fluid in the alveoli, hyperplasia of epithelial cells lining the alveoli and the bronchioles; and the occurrence of vacuoles in the myocardial fibers.

Histopathological lesions were seen in fetuses of the titanium dioxide nanopartides group and included hypercellularity of the cerebral cortex and congestion of blood vesseles, congestion and hyperplasia of the choroid plexus of the 4th. Ventricle; disarrangement of hepatic cords and sinusoids, congestion of central veins and sinusoids; delayed development of the glomeruli and renal tubules, hypercellularity of the interstitium, fibrosis of the renal intersititium, congestion of the pulmonary vessels, hyperplasia of bronchiolar epithelial cells, accumulation of the blood in the thorax, thickening of the interstitium; and occurrence of fibromuscular tissue instead of the Muscular tissue of

the myocardium. In the silica nanoparticles group, the lesions were in complete development of the brain, hypercellularity of the cerebral cortex; disarrangement of hepatic cords and sinusoids, narrowing and congestion of the sinusoids; degeneration and necrosis of renal tubules and renal edema; hypercellularity of the renal interstitium; hyperplasia of the epithelial cells lining the alveoli and bronchioles, congestion of blood vessels in the interstitium; presence of fibromuscular tissue instead of muscular tissue of the myocardium and myocardial hypertrophy.

In the nickel oxide group, the lesions were increased cellularity of the cerebral cortex, congestion of blood vessels in the cerebrum, cerebral edema; disarrangement of hepatic cords and sinusoids, dilatation of sinusoids, presence of megakaryocytes; incomplete development of renal glomeruli and tubules and thickening of the interstitium, hyperplasia of tubular epithelium and hypercellularity of glomeruli; hyperplasia of bronchiolar epithelium, interstitial cells, and cells lining the alveoli; presence of fibromuscular tissue instead of muscular tissue in the myocardium.

University of Mosul
College of Education
for Pure Sciences



Malformation, Pathologic and Fetal toxicity
Effects of Titanium Dioxide, Silica and
Nickel Oxide Nanoparticles in Pregnant
mice and Their Embryos

Semaa Sami Salih Al-Modaress

Ph. D Thesis

Biology / Zoology

Supervised by

Prof.

Assist. Prof.

Dr. Hafidh I. Al-Sadi

Dr. Hani Malalla Al-Hamdani

1441 A.H.

2020 A.D