دراسة تأثير السيلينيوم في التركيب النسيجي لكبد خنازير غينيا

حسن علي مطر* ، خليفة احمد خليفة** ، كوكب سليم نجم*** و حمدي عبد الجليل ألحديثي****

* كلية الزراعة / جامعة الانبار

** كلية الطب / الجامعة المستنصرية

*** كلية الطب / جامعة النهرين

**** كلية العلوم / جامعة الانبار

الخلاصة

أظهرت نتائج الفحص النسيجي وجود تباين في تأثيرات السيلينيوم في الكبد , حيث لوحظ وجود ترسبات العنصر في سايتوبلازم الخلايا المكونة لها . وقد أدت المعاملة بالسيلينيوم S1 إلي ظهور العديد من خلايا الكبد وهي فاقده للنسق الخلوي , وتحتوي معظم الخلايا نوى ذات غلاف نووي غير منتظم,وحصول تغايرات في المتقدرات . وظهرت نتائج الفحص النسجي للمعاملة بالسيلينيوم S2 أكثر شده , فقد لوحظ وجود العديد من الخلايا التي اتصفت بمظهر مشابه للخلايا السرطانية .

The Study of Selenium's effect on Histological Structure in Guinea Pigs

Hassan A. M.* , Kalifa A. K. , Kawkab S. N.*** and Hamdy A.****

* College of agriculture / AL-Anbar university

** College of medicine / Almustanseria university

*** College of medicine / Alnahrain university

**** College of science / Alanbar university**

Abstract

Tissue sections under light microscope shows differences in the effect selenium on the liver. A wide range of precipitates for mineral was detected in the cells. Some effects with abnormal architecture, irregular nuclear membrane and abnormal mitochondria were detected under electron microscopy in the S1 group. This electron microscope picture was more intensified in S2 group. Some cells looked with a cancer cell appearance.

المقدمة

يعد عنصر السيلينيوم أحد العناصر النادرة ذات الأهمية العالية لصحة الإنسان إذ انه يشكل أحد المواد الأساسية لكثير من المسارات الايضية الرئيسة ومنها ايض هرمونات الغدة الدرقية إضافة إلى دوره مقاوماً للأكسدة وفي بعض الوظائف المناعية المهمة ،وهناك أدلة على أن للسيلينيوم دوراً فعالاً في مقاومة بعض الأمراض وتنشيط الخصوبة في الذكور وتقليل الوفيات الناتجة عن أمراض القلب والأوعية الدموية (2,1).

هناك علاقة وثيقة بين السيلينيوم وحدوث بعض الأمراض السرطانية حيث أوضحت بعض الدراسات أن اخذ جرعات عالية من السيلينيوم أدى إلى استحداث لسرطان الكبد في الجرذان (3). في حين تؤكد الدراسات الحديثة إن للسيلينيوم دوراً مضاداً للسرطان من خلال استعمال مضادات الأكسدة ومنها السيلينيوم لعلاج سرطان الجلد في الفئران مما أدى إلى تقليل حدوث هذه السرطانات (4).

إن إعطاء السيلينيوم بجرعة 200 مايكرو غرام يومياً مرافقاً للعلاج بالإشعاع أو الجراحة أو كلاهما أدى إلى زيادة في فعالية العلاج (5) كما يقترح (6) إن السيلينيوم ممكن أن يختزل حدوث السرطانات من خلال دوره في تقوية المناعة الخلوية للسرطان.

تختلف كمية السيلينيوم المسموح بها في الغذاء المتناول يومياً حسب العمر والجنس والحالة العامة فقد ذكر (7) ان 15 مايكرو غرام تعد الكمية المسموح بها للأطفال بعمر الولادة ولغاية ثلاث سنوات و20 مايكرو غرام لعمر 4–8 سنوات و40 مايكرو غرام لعمر 9–13 سنة ، أما في البالغين من الذكور والإناث فبلغت 55 مايكرو غرام أي أن الكمية تزداد مع تقدم العمر ، وبلغت 60 مايكرو غرام للنساء الحوامل ، في حين بلغت 70 مايكرو غرام للنساء المرضعات. وان أعلى مستوى من السيلينيوم من الممكن تحمله يتراوح بين 90 مايكرو غرام بعمر ثلاث سنوات ولغاية 400 مايكرو غرام للبالغين من كلا الجنسين (8) ، وتشير بعض النشرات إلى إن الجرعة المثلى للبالغين من الذكور هي 70 مايكرو غرام و55 مايكرو غرام للنساء ، أما عند استخدام السيلينيوم علاجاً في حالات السرطان فان الجرعة تتراوح ما بين 400 –1000 مايكرو غرام يومياً ، كما يجب ان لا تتجاوز الجرعة 100 مايكرو غرام للأطفال دون سن السابعة وفي الكبار من الممكن البدء بجرعة 800 مايكرو غرام يومياً ثم تقلل بعد عدة أيام إلى 400 مايكرو غرام (9).

يعد الكبد ثاني اكبر عضو في الجسم بعد الجلد إذ يزن حوالي 1.5 كيلو غرام في الإنسان وهو يعمل على تهيئة المواد الغذائية الممتصة من قبل القناة الهضمية لتستخدم في أجزاء أخرى من الجسم ،وان موقعه في الجسم يجعله الأمثل لتجميع (Gathering) وتحويل (Transforming) وتراكم المتقلبات (Metabolites) والتخلص من المواد السامة (10).

تعمل الخلايا الكبدية على تحويل الدهون والأحماض الأمينية إلى جلوكوز بعملية إنزيمية معقدة تسمى استحداث السكر (Gluconeogensis) ، ويقوم الكبد أيضا بإفراز أملاح الصفراء إلى القناة الهضمية لتساعد في هضم الدهون بواسطة إنزيم اللايبيز (Lipase) ومن ثم امتصاصها.

تزال أو تثبط فاعلية كثير من الأدوية والمواد الأخرى بواسطة الأكسدة (Oxidation) وإضافة مجموعة مثيل (Methylation) والارتباط (Conjugation) في الكبد بمساعدة مجموعة من الإنزيمات المنتجة في الخلايا الكبدية (11).

المواد وطرائق العمل

الحيوانات المختبرية Laboratory Animals

استخدم في الدراسة الحالية خنازير غينيا بيض اللون ذكور بوزن يتراوح بين 400 –500 غرام ، جهزت من مركز البحوث والرقابة الدوائية التابع لوزارة الصحة.

عنصر السيلينيوم

تم إذابة 20 ملي غرام من مادة سيلينايت الصوديوم (Sodium Selenite) في 20 ملي لتر ماء مقطر ثم اخذ منها 4 ملي لتر ومزجت مع 96 ملي لتر ماء مقطر للحصول على تركيز 0.04 ملي غرام لكل ملي لتر واحد.

الحيوانات المختبرية

وضعت الحيوانات في أقفاص بلاستيكية معدة لتربية هذه الحيوانات وجرعت جميع الحيوانات عن طريق الفم باستخدام أنبوب اللي المعدي (Gastric Tube) وكالآتي :

1.مجموعة السيطرة:أعطيت 0.5 ملي لتر ماء مقطر.(6 حيوانات)

2.مجموعة السيلينيوم S1:أعطيت عنصر السيلينيوم بجرعة 0.02 ملي غرام (0.5 ملي لتر) لكل حيوان ولمدة شهرين. (6 حيوانات)

3.مجموعة السيلينيوم S2:أعطيت عنصر السيلينيوم بجرعة 0.04 ملي غرام (1 ملي لتر) لكل حيوان ولمدة شهرين. (6 حيوانات)

حسبت الجرعة أعلاه على أساس أن الجرعة S1 و Zn1 هي ضمن الحدود الموصى بها مقارنةً بالجرعة المثلى في الإنسان بوزن 65 كغم.

التحضير للفحص بالمجهر الإلكتروني

أجريت جميع الخطوات حسب طريقة (12) .

النتائج والمناقشة

مجموعة حيوانات السيطرة

أظهرت نتائج الفحص بالمجهر الإلكتروني لخلايا كبد خنزير غينيا أن الخلايا تظهر بشكل طبيعي (صوره 1و2) . إذ تحتوي الخلية على نواة واحيانا نواتين , تتصف النواة باحتوائها على غلاف نووي (Nuclear envelop) ذي حافة ملساء تتوزع عليه تجمعات من الكروماتين المتغاير (Heterochromatin) بينما يملأ باقي حجم النواة الكروماتين الحقيقي (Euchromatin) وتحتوي النواة على نوية أو أكثر , أما السايتوبلازم فيحتوي على المتقدرات التي تباينت أحجامها (صور 1و 2),كما ظهرت الشبكه الاندوبلازميه الخشنة وهي نامية بشكل جيد .

الفحص المجهري لكبد الحيوانات المعاملة بالتركيز S1

أظهرت نتائج الفحص النسجي والمستدق تباين تأثيرات السيلينيوم في التركيب الخلوي للكبد حيث لوحظت ترسبات السيلينيوم في سايتوبلازم الخلايا الكبدية للحيوانات المعاملة بالسيلينيوم بالتركيز S1 ضمن الجرعة المطلوبة(صورة 3a و 3 b) .ظهرت هذه الترسبات بشكل حبيبات مدورة وبأحجام مختلفة . وفي هذا المجال فليس من المستغرب ملاحظة ترسبات السيلينيوم أو أي عنصر آخر في خلايا الكبد كونه العضو الذي يتم فيه ايض وإزالة السمية لكثير من المواد الداخلة إلى الجسم بطريق او بآخر.إضافة إلى ذلك فان من المعروف أن حوالي 75% من الدم الوارد إلى الكبد يأتي مباشرة من الأحشاء المعدية المعوية (9) Gastro-intestinal ومن الطحال بواسطة الوريد البوابي. وهذا الدم يجلب معه المواد الممتصة بشكل مركز .تعمل إنزيمات الكبد على إزالة سمية بعض المواد الواردة إلى الكبد في حين تزيد سمية مواد أخرى (11) ويعتقد أن تفاعل السيلينيوم مع بعض مكونات الخلية مثل الفوسفات ربما كان السبب في ترسبه داخل الخلية الكبدية وعدم طرحه بصوره كاملة خارج الجسم . وفي الحقيقة فانه لا توجد دراسات محليه حول الموضوع .أما ما حصلنا عليه من الدراسات العالمية فيركز على تأثير بعض العناصر الأخرى مثل الرصاص والحديد والتي أعطت ترسبات في سايتوبلازم الخلايا الكبدية كالتي أشرنا إليها(12).

لوحظ أن هناك زيادة في عدد المتقدرات الموجودة في الخلية الكبدية (صورة 4 و5), ومن الجدير بالملاحظة انه عند إعطاء أي مادة فان تأثيرها في الخلايا يختلف باختلاف المادة المعطاة , وان الزيادة في عدد المتقدرات تعزى إلى نمو عددي لهذه الخلايا وليس نمو في الحجم. وبما أن عنصر السيلينيوم يشترك في العديد من فعاليات الخلية كونه يشكل جزءاً مهماً في العديد من البروتينات من خلال وجوده مرتبطاً بالحامض الاميني السيستين(Cystein)(13) . لذا نعتقد انه قد ساهم في تعزيز نمو المتقدرات بصفته هذه إضافة إلى دوره المضاد للأكسدة.كما إن السيلينيوم بشكل Selenocystein يشكل جزءاً مهماً من إنزيم Thioreduxine reductase (TrxR1) الموجود في المتقدرات والذي له دور مهم في السيطرة على الأكسدة والاختزال في الخلية من خلال اختزال أل Thioreduxine(Trx1) الذي يعد جزءاً مهماً من فعاليات الخلية(14).

ظهرت نوى بعض الخلايا الكبدية بمظهر غير طبيعي يظهر في الخلايا الورمية وهو مشابه لحالات سرطان الخلية الكبدية(Hepatic cell carcinoma) (13). إذ تتصف النواة باحتوائها على حافة متعرجة , وهذا يشير إلى حدوث أذى في الخلية الكبدية أو في محتوياتها (صورة 8) , رغم ان السيلينيوم أعطي ضمن الجرعة المطلوبة .لكن إعطاءه يومياً ولمدة شهرين ربما سبب ضغط على الكبد أدى إلى حصول أذى لبعض خلاياه أو لبعض محتويات هذه الخلايا. وتشير الدراسات إلى أن بعض العناصر الثقيلة لها دور في حدوث السرطانات مثل

الكروم والحديد والخارصين(15و16) . حيث تؤدي إلى حدوث خلل في نظام الخلية وفي إصلاح الحامض النووي الريبي منقوص الأوكسجين (DNA) ,مما يسبب مقاومة للموت المبرمج وتحول الخلايا إلى خلايا سرطانية (17) .

لوحظ توسع الجيبانيات وارتشاحها بعدد كبير من الخلايا الليمفاوية وخلايا العدلات (صوة 6). وان ارتشاح هذه الخلايا يعزى الى وجود حالة الالتهاب الناتج عن المتغايرات الحاصلة لبعض الخلايا , التي تفرز عوامل لجذب الخلايا الالتهابية إلى محل الأذى . إضافة إلى أن إعطاء السيلينيوم يؤدي إلى زيادة الخلايا الليمفاوية والعدلات من خلال تعزيز نمو وتكاثر الخلايا الأصلية لهذه الخلايا(18) .كما أن أي أذى للكبد يؤدي إلى إفراز مواد جذب لجلب الخلايا المناعية إلى الأوعية الكبدية (19) .التي تعمل على إزالة الخلايا الميتة وحطام الخلايا المنتكسة (20)وتلعب الوسائط الكيميائية وبعض السيتوكينات المفرزة من الخلايا الكبدية دوراً مهماً في جلب الخلايا المناعية إلى الجيوب الكبدية والتصاقها بالخلايا الطلائية الوريدية (21و22) .

ظهرت بعض المتقدرات بأحجام كبيره وكانت منتفخة(صورة 5) . وهذا يشير إلى ان أذى قد حصل للخلية الكبدية سبب فقدان التوازن بين داخل وخارج الخلية مما قد يؤدي إلى تدفق الكالسيوم إلى الداخل بسبب الخلل في نفاذية غشاء الخلية , وبالتالي حصول خلل في غلاف المتقدرات وتكون قنوات في هذا الغلاف ,ودخول مواد الى داخلها وزيادة في حجمها.حيث أشار (23) إلى أن حصول التهاب في الكبد يسبب تحول في نفاذية غلاف المتقدرات (MPT)(Mitochondrial permeability transition) من خلال فتح قنوات في الغلاف الداخلي تؤدي إلى إزالة استقطاب المتقدرات وبالتالي تدفق المواد إلى داخلها مما يؤدي إلى تضخمها بشده (Amplitude swelling) .

ظهرت خلايا كفر بأعداد كبيره مقارنة بما لوحظ في معاملة السيطرة , ولوحظ ترسب السيلينيوم بداخلها (صورة 6 و 7) . من المعروف أن وظيفة هذه الخلايا هي دفاعية من خلال كونها بلاعم كبيره (24) , لذا يلاحظ ترسب السيلينيوم في سايتوبلازمها. أما الزيادة في أعدادها فتعزى إلى الفعل المعزز للسيلينيوم كونه يعمل على زيادة الوحدات الأصلية لكافة الخلايا المناعية.أو أن الخلل في الموت المبرمج بسبب السيلينيوم أدى إلى تحول الخلايا إلى التكاثر غير المسيطر عليه وبالتالي زيادة أعدادها(15).

لوحظت بعض الخلايا الكبدية فاقده لشكلها الخلوي الطبيعي إضافة إلى وجود نوى ذات غلاف مخدد يمتد إلى داخل النواة , وعدم انتظام هذا الغلاف ومرورها بمراحل من التنكس وهذه التغيرات تلاحظ في الخلايا السرطانية (صورة 9) . وهذا يشير إلى أن أذى قد حصل للخلية الكبدية أدى إلى خلل في غشائها البلازمي واثر أيضا في بعض محتوياتها ومنها النواة وغشائها. وكما ذكرنا فان هذا قد يعزى إلى حصول خلل في التوازن بين داخل وخارج الخلية بسبب التأثيرات السلبية للسيلينيوم في غشاء هذه الخلية البلازمي ,مما يؤدي إلى ارتفاع الضغط داخل الخلية وبالتالي فقدانها لشكلها الخلوي الطبيعي . كذلك لا بد من الإشارة إلى تحول بعض الخلايا إلى خلايا سرطانية والذي يحدث بسبب تأثير بعض العناصر الثقيلة ومنها الزئبق (25). والرصاص والزنك والكروم من خلال تكسير الحامض النووي ألريبي منقوص الأوكسجين والتسبب في حصول اضطراب في الموت المبرمج للخلايا(26). ما لوحظ في هذه الدراسة يشير إلى أن للسيلينيوم تأثيرات سلبية جانبيه في الخلايا الكبدية رغم انه يستخدم علاجاً للسرطان . وهذا يحتاج إلى دراسات مستقبلية أخرى لمعرفة ميكانيكية تأثير السيلينيوم ودوره في تحول بعض الخلايا الكبدية إلى خلايا سرطانية.

الفحص المجهري لكبد الحيوانات المعاملة بالتركيز S2

كانت التغيرات الحاصلة في التركيب النسيجي للكبد في المجموعة التي عوملت بالسيلينيوم بالتركيز S2 أكثر شده مما لوحظ في المجموعة السابقة . حيث فقدت بعض الخلايا نواها وتظهر هذه الحالة في الخلايا السرطانية

أيضاً , أما النوى فكان بعضها طبيعياً والآخر يمر بمراحل من التنكس وذات كثافة إلكترونية عالية وكانت في خلايا أخرى بمظهر طبيعي (صورة a10, b) . وهذا يشير إلى أن زيادة الجرعة إلى ضعف الجرعة المطلوبة أدى إلى حصول تأثيرات أكثر شده عما لوحظ في المجموعة السابقة , سواء في غشائها السايتوبلازمي أو في النواة والنوية, وذلك لحصول خلل في التوازن بين داخل الخلية وخارجها. هذا الخلل أدى إلى دخول بعض المواد مثل الكالسيوم والصوديوم وخروج البوتاسيوم بسبب الخلل في نفاذية الغشاء السايتوبلازمي الناتج عن تأثير العنصر الثقيل في بعض محتويات هذا الغشاء التركيبية مثل البروتينات الدهنية.وهذا يؤدي إلى زيادة الضغط داخل الخلية مما يسبب تضخم بعض الخلايا وظهور بعضها بمظهر غير طبيعي. أو قد تؤدي زيادة الضغط داخل الخلايا إلى نضح السوائل إلى داخل النواة وبالتالي انتفاخها وتحللها مما يجعل الخلية تظهر فقدانها للنواة كما هي الحالة في الخلايا السرطانية , أو أن تأثير العنصر الثقيل كان مباشراً في تركيب ومكونات الغلاف النووي مما أدى إلى اضمحلال وفقدان الخليه لنواتها. كما إن ارتشاح الخلايا الالتهابية مثل العدلات والبلاعم الكبيرة لإزالة الخلايا الميتة أو المنتكسة يؤدي إلى إفرازها لمواد سامه مثل الأوكسجين المتفاعل مما يضاعف الضرر ليطال بعض الخلايا السليمة (17).

ظهرت المتقدرات بأعداد كبيره وذات أحجام متباينة وأحيانا بشكل غير منتظم (صورة a 11) ,وهذه التغيرات مشابهة تقريبا لما لوحظ في المعاملة بالسيلينيوم بالتركيز S1 لكنها أكثر شده. وهذا ناتج عن زيادة الجرعة والذي يؤدي إلى فتح قنوات في الغلاف الداخلي للمتقدرات كما أشرنا سابقاً , مما يؤدي إلى دخول المواد بدون انتقائية وحصول تضخم فيها.أيضا كما ذكرنا فان الخلايا الالتهابية التي جلبت إلى الكبد بسبب الالتهاب تفرز مواد لها تأثيرات ضاره في الخلايا الطبيعية وفي محتوياتها(27).

لوحظ أيضا توسع الشبكة الاندوبلازمية وتجزئها (صورة a 11) , وهذه الظاهرة تلاحظ عادة عند تناول بعض الأدوية المهدئة والسموم وهي نوع من التكيف لإزالة سمية هذه المواد,وهذا يعني حصول تأثيرات سميه بسبب زيادة جرعة السيلينيوم (11).

ظهرت الجيبانيات متسعة ومرتشحة بالخلايا الالتهابية (صورة 12).وهذا ناتج عن الالتهاب الحاصل في الخلايا الكبدية التي تعرضت للأذى وإفراز مواد لجذب الخلايا الملتهمة إلى محل الأذى.أيضا هذه الخلايا تفرز مواد تؤثر سلبا في الخلايا الطبيعية (28).أما خلايا كفر فقد لوحظ حدوث اندلاق في غلافها النووي واحتوائها على ترسبات السيلينيوم. وهذا ناتج عن دورها كخلية بلعمة , إلا أن الجرعة العالية من العنصر أدت إلى حصول أذى لهذه الخلايا التي ظهر قسمٌ منها منتكس ولوحظ حطامها في الجيبانيات . إن الأحداث المرضية الفيزيولوجية(Pathophysiological events) تعمل على تفعيل خلايا كفر أما مباشرة أو من خلال المتمم.وهي أيضا تنتج مواد سامه مثل الأوكسجين المتفاعل وبعض السيتوكينات التي تؤدي إلى جلب الخلايا الالتهابية (14). هذه الخلايا تنتج مواد سامه مثل البروتياز والأوكسجين المتفاعل والتي تؤثر سلبا في الخلايا الكبدية وخلايا كفر على حد سواء.مما أدى إلى حدوث التغيرات في خلايا كفر.

المصادر

1-Gladyshev, V. N.; Jeang, K. T.; Wootton, J. C.; Hattfield, P. L. (1998). Anew human selenium containing protein, purification, characterization and sequence. J-Biol-Chem., 10: 273 (15): 8910-5.

2-Brown, K. M.; Arthur, J. R (2001). Selenium, Selenoprotein and human health: A review., Public–Health–Nutr. Apr; (2B): 593-9 .

3-Coombs, G. F.; Clark, L. C. (1985). Can dietary selenium modify cancer risk.Nutr Rev: 43: 325-331.

4-Shamberger, R. J.; Rudolph, G (1965). Protection against carcinogenesis by antioxidants. Experientia; 22: 1116.

5-Schumacher, R; Roy, M. (2001). Effects of selenium on the immunocompetence of patients with head and nick cancer and adoptive immunotherapies of early and established lesions. Biofactors 14 (1-4): 161-8.

6-Hughes, D. A. (1999). Effects of dietary antioxidants on the immune function of middle-aged adults. Proc. Nutr. Sci. feb; 58 (1):79-84.

7-Balch, P. A. and Balch, J. F. (2000). Prescription for nutritional healing (third edition). Garden city: Avery Publishing.

8-National Academy of sciences Food and Nutrition Board. (2000). Dietary reference intakes: Applications in dietary assessment. Washington Dc: National Academy Press.

9-Holistic–Online. com (2002). Natural remedies for immunity. send mail to:mailto info@holistic online. com with comments about this web site copyright 1998-2002 ICBS ,Inc.Terns of use .last modified September 27,2002.

10-Junqueira, L. C.; Carneiro, J. (2003). Basic histology. 10th ed. Lange Medical Books McGraw-Hill.

11-Culling, C. F. A. (1981). Handbook of histopathological and histochemical techniques. 3rd ed.Butterworth. p 712.

12-Torikata, C. (1988). The ciliary necklace–A transmission electron microscopic study using tannic acid. containing fixation. J. Ultra. and Mollec. Strus. Res. 101: 210-214.

13-Jaeschke, H.; Gores, G. J.; Cederbam, A. I.; Hinson, J. A.; Pessayre, D.; Lemasters, J. J. (2002). Mechanisms of hepatotoxicity. Toxi. Sci. 65: 166-176.

14-Trump, B. F.; Jones, R. T. (2002). Diagnostic electron microscopy Wiley Medical Publication. New York. Chichester .Brisbane. Toronto.

15-Genestier, L.; Bonnefoy-Berard, N.; Revillard, J. P. (1999). Apoptosis of activated peripheral T cells. Transplant Proc. 31: 33S-38S. [Medline].

16-IARC, (1990). Chromium, Nickel, and Welding. In Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to human, Vol. 49, pp 49-256. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.

17-NRC, (1999). National Research Council Report: Arsenic in the drinking water. National Academy Press, Washington, DC.

18-Waalkes, M. P.; Fox, D. A.; States, J. C.; Patierno, SS. R.; McCabe, M. J. (2000). Metals and disorders of cell accumulation: Modulation of Apoptosis and cell proliferation. Toxico. Sci, 56: 255-261.

19-Kiremidjian-Schumacher, L.; Roy, M. (1998). Selenium and immune function. Z-Ernahrungswiss: 37, 1:50-60.

20-Laskin, D. L.; Laskin, J. D. (2001). Role of macrophages and inflammatory mediators in chemically induced toxicity. Toxicology 160: 111-118.

21-Jaeschke, H.; Smith, C. W. (1997). Mechanisms of Neutrophil-induced parenchymal cell injury. J. Leukoc. Biol. 61, 647-653. [Abstract].

22-Chosay, J. G.; Essani, N. A.; Dunn, C. J; Jaeschke, H. (1997). Neutrophil margination and extravasation in sinusoids and venules of the liver during endotoxin-induced injury. Am. J. Physiol. 272: G1195-G1200 [Abstract].

23−Lawson, J. A.; Farhood, A.; Hopper, R. D.; Bajt, M.L.; Jaeschke, H. (2000b). The hepatic inflammatory response after acetaminophen overdose: Role of neutrophils. Toxicol. Sci, 54: 509-516. [Abstract].

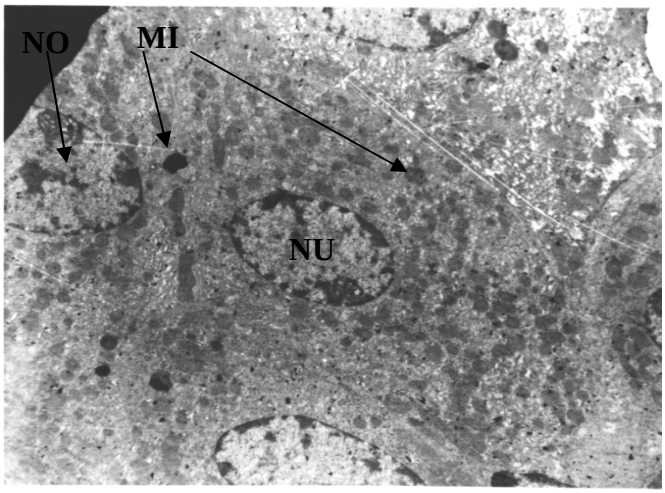
24-Lemasters, J. J.; Nieminen, A. L.; Qian, T.; Trost, L. C.; Elmore, S. P.; Nishimura, Y.; Crowe, R. A.; Cascio, W. E.; Bradham, C. A.; Bernner, D. A.; Herman, B. (1998). The mitochondrial permeability transition in cell death :A common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. Biochem. Biophys. Acta. 1366, 177-176 [Medline].

25-Benjamini, E.; Richard, C.; Sunshine, G.; (2000) Immunology A short Course.

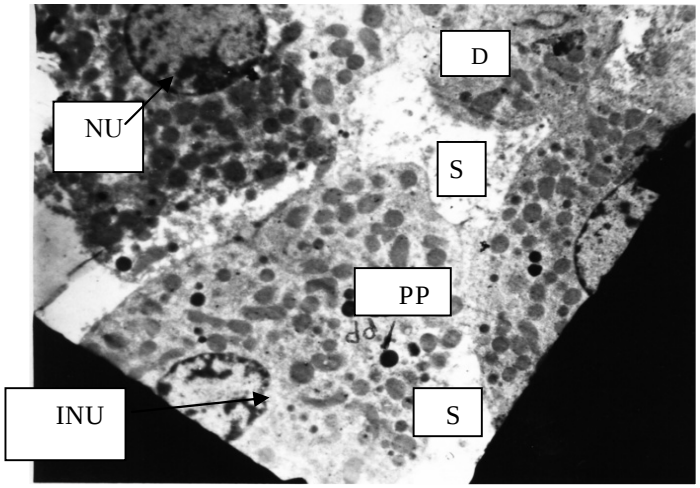
26-Lawrence, D. A.; McCabe, M. J. (1995). Immune modulation by toxic metals. In metal Toxicology (R. A. Goyer, C. D. Klassen, M. P. Waalks, Eds), pp305-337. Academic Press, New York.

27-Jaeschke, H. (2000). Reactive oxygen and mechanisms of inflammatory liver injury. J. Gastroenterol. Hepatol. 15: 718-724. [Medline].

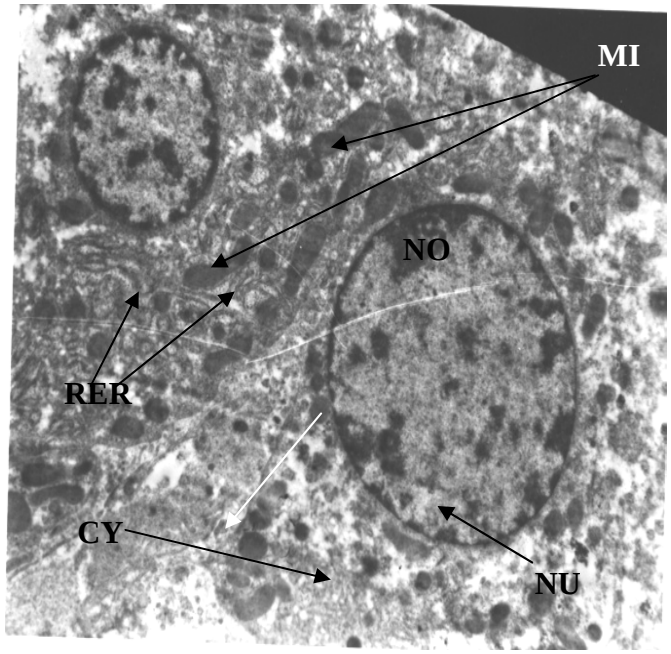
28-Jaeschke, H.; Fisher, M. A.; Lawson, J. A.; Simmons, C. A.; Farhood, A.; Jones, D. A. (1998). Activation of caspase 3 (CPP32)-like protease is essential for TNF-α-induced hepatic parenchyma cell apoptosis and Neutrophil-mediated necrosis in a murine endotoxin shock model.J.Immunol.160:3480-3486.



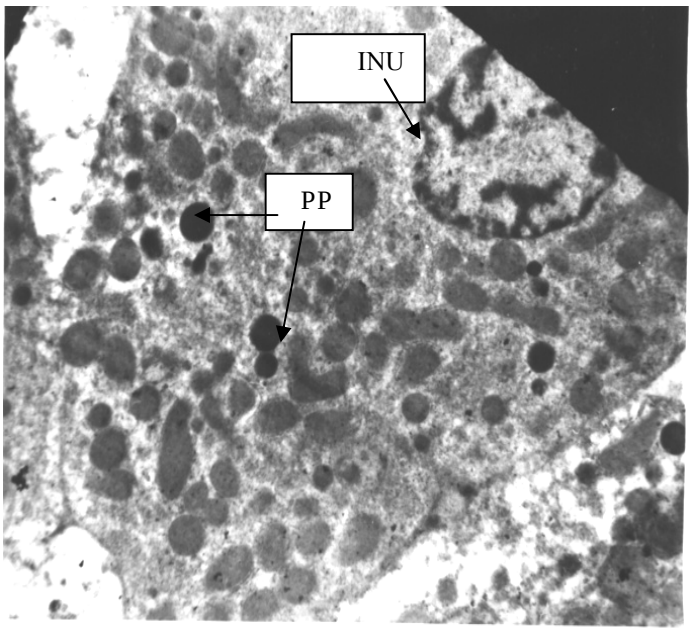
صوره (1)مقطع في خلايا الكبد في حيوان السيطرة يظهر فيها النواة (NU) والنوية (NO) والمتقدرات(MI) (لونت بخلات اليورانيل وسترات الرصاص قوة التكبير x2400)



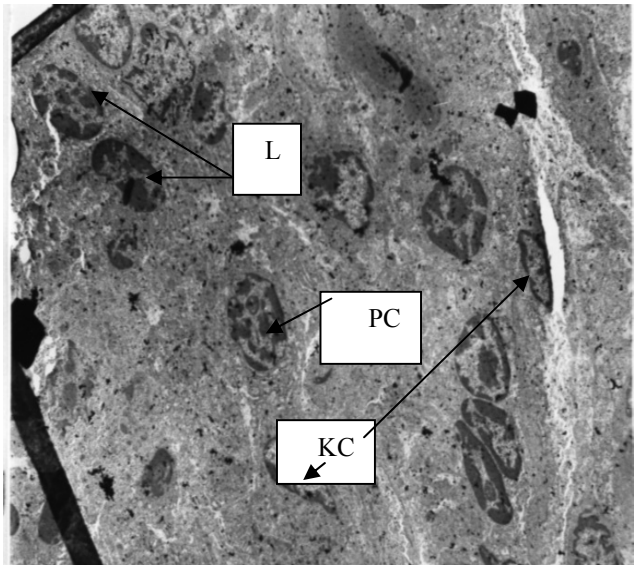
صوره (a3) خلايا كبديه لحيوان من مجموعة S1نلاحظ فيها ترسبات من السيلينيوم في السايتوبلازم (PP)ونواة غير منتظمة(INU) وحطام خليه متنكسه (D) في الجيبانيات(S) .(لونت بخلات اليورانيل وسترات الرصاص.قوة التكبير x 4400)



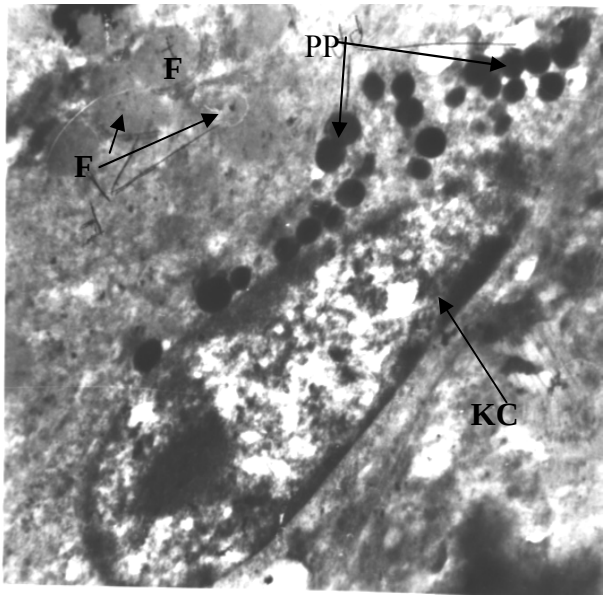
صوره (2) خلايا كبديه في كبد حيوان السيطرة يظهر فيها النواة (NU) والشبكة الاندوبلازمية الخشنة(RER)والنوية (NO) والمتقدرات(MI) والسايتوبلازم(CY) (لونت بخلات اليورانيل وسترات الرصاص قوة التكبير x6200).



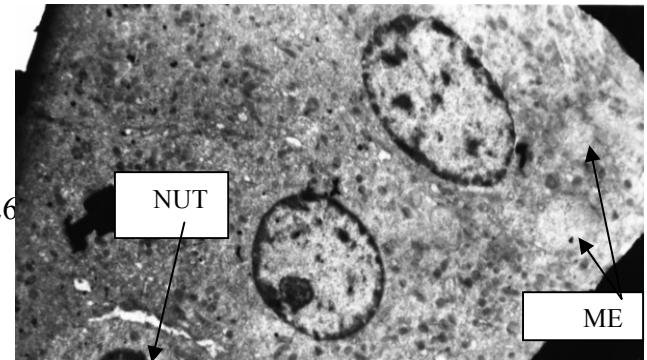
صوره (b3) مقطع مكبر للخلية أعلاه يظهر فيه الغلاف النووي المتعرج للنواة (INU)وترسبات السيلينيوم في السايتوبلازم(PP)(لونت بخلات اليورانيل وسترات الرصاص .قوة تكبير x6200).

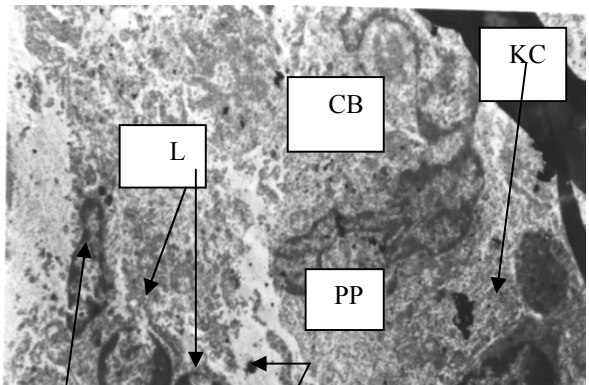


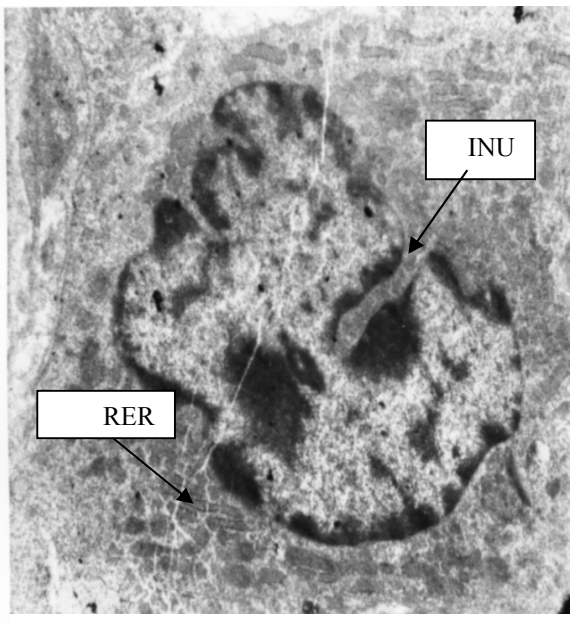
صوره (4). مقطع في كبد لحيوان من مجموعة S1 نلاحظ فيه تجمع للخلايا الليمفاوية (L) في الجيوب الكبدية وزيادة في عدد خلايا كفر (KC) وخلايا بلازما متمايزة حديثة (PC) في الجيوب الكبدية (لونت بخلات اليورانيل وسترات الرصاص .قوة تكبير x1650).

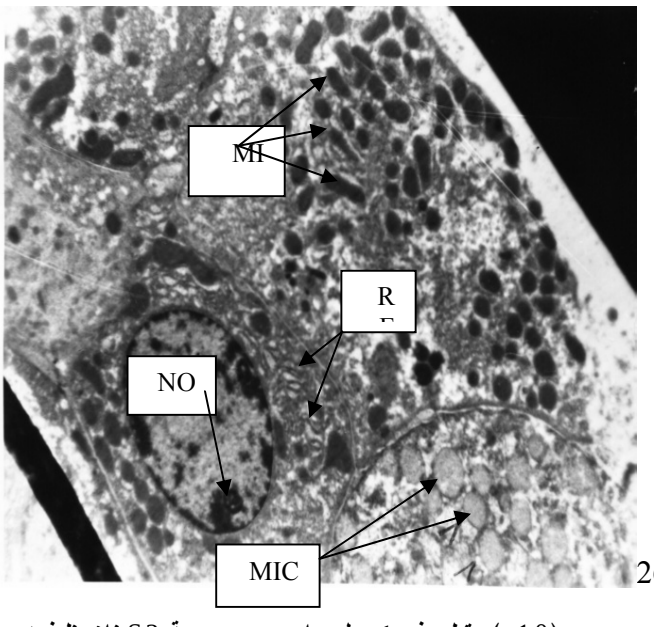


صوره (6) .خلية كفر (KC) تظهر في كبد لحيوان من مجموعة S1 نلاحظ فيها ترسبات السيلينيوم (PP) في السايتوبلازم ونلاحظ وجود القطيرات الدهنية في سايتوبلازم خلية كبدية مجاورة (F) (لونت بخلات اليورانيل وسترات الرصاص. قوة تكبير x12500).



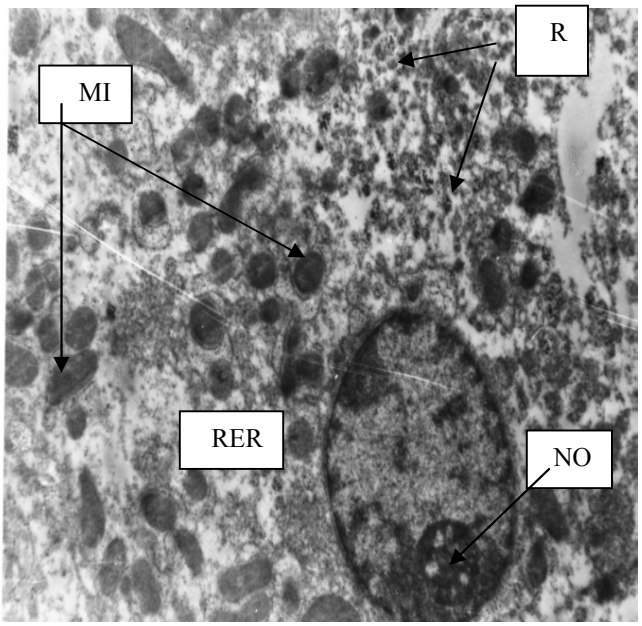




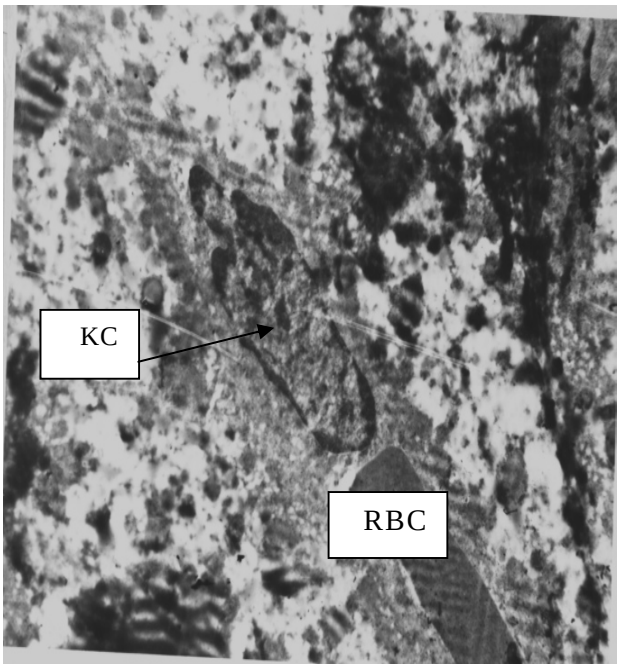


صوره (8).خلية كبدية لحيوان من مجموعة S1 نلاحظ فيها نـواة مخـددة (INU)وتجـزأ فـي الشـبكة الاندوبلازميـة الخشـنة

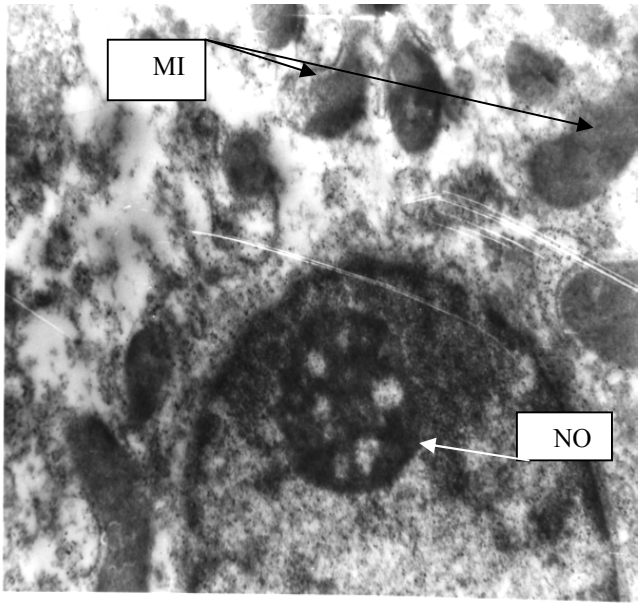
صوره (a10) مقطـع فـي كبـد لحيـوان مـن مجموعـة S2 نلاحـظ فيـه تكـون صـغرور (MIC) وزيـادة فـي الكثافـة الإلكترونيـة للمتقـدرات (MI) ونوية(NO) (لونت بخلات اليورانيل وسترات الرصاص ، قوة



صوره (a11). مقطع في كبد لحيوان من مجموعة S2 نلاحظ فيه خلايا كبدية فقدت مظهرها الطبيعي وتكسر في الشبكة الاندوبلازمية الخشنة (RER) مع متقدرات (MI) بكثافة إلكترونية عالية مع قلة في الرايبوسومات (R) وتثخنها (لونت بخلات اليورانيل وسترات الرصاص. قوة تكبير x6200).



صوره (12).مقطع في كبد لحيوان من مجموعة S2 نلاحظ فيه خلية كفر (KC) مع خلايا الدم الحمر (RBC) وخلية كبدية بمظهر غير طبيعي (لونت بخلات اليورانيل وسترات الرصاص. قوة التكبير x4400)



صوره (b11) مقطع مكبر للخليه السابقة نلاحظ فيه عدة تغيرات في المتقدرات (MI) بعضها بكثافة إلكترونية عالية والبعض الآخر بجزأين أحدهما بكثافة إلكترونية عالية والآخر بكثافة إلكترونية واطئة أو تحتوي على فجوة .ونوية غير طبيعية (NO)(لونت بخلات اليورانيل وسترات الرصاص. قوة تكبير x8700).