الفصل الرابع

التأثيرات الضارة للجسيمات النانوية على بعض أعضاء وأجهزة الكائنات الحية

The Harmful Effects of Nanoparticles on Some Organs and Systems of Living Organisms

مقدمة

إن التطور السريع في التقنيات النانوية (على الرغم من أنها مازالت في مراحلها الأولى) قد أدى إلى اتساع دائرة تطبيق واستخدام الجسيمات النانوية بالعديد من المجالات الصناعية والطبية (Hu and Gao, 2010). وعلى الرغم من ذلك، فمازال هناك نقصاً شديداً فيما يتعلق بتأثيرات الجسيمات النانوية على صحة الإنسان وذلك على الرغم من تعرض الإنسان لهذه الجسيمات من خلال العديد من الطرق والتي تشمل الاستنشاق، الابتلاع، الجلد والحقن مما يتبعه عملية التوزيع لهذه الجسيمات النانوية بداخل جسم الإنسان لتصل إلى العديد من الأنسجة (Burch, 2002). بناءً على ذلك، فقد قامت العديد من الهيئات العلمية على المستوى الدولي من التأكد من وصول ونفاذية العديد من الجسيمات النانوية إلى داخل جسم الإنسان من خلال الدراسات التي تم إجراؤها على الكثير من أنواع الحيوانات المعملية لإثبات النشاط البيولوجي لهذه الجسيمات وأن بعضها له تأثيرات سامة. من أجل ذلك، فقد كان تفكير العديد من العلماء والهيئات في كيفية تقييم مخاطرة التعرض المهني للجسيمات النانوية أثناء تصنيعها وإنتاجها بل والتحكم في مخاطر ذلك التعرض بشكل كامل مما يضمن سلامة وأمان العاملين في تصنيع منتجات التقنيات النانوية.

أولاً: الجسيمات النانوية ومخاطر التعرض لها

The Nanoparticles and Risks of Exposure

اعتماداً على الكثير من نتائج الدراسات البحثية التي تم إجرامها على الكثير من أنواع الجسيمات والمواد النانوية، قد أمكن إثبات أن للجسيمات النانوية نشاطاً بيولوجياً كبيراً مقارنة بالجسيمات الكبيرة (غير النانوية) من نفس المادة. وفي الحقيقة، فإن هذا النشاط البيولوجي لبعض أنواع الجسيمات النانوية كان على هيئة تأثيرات سامة على ما تم اختباره من حيوانات معملية. بناءً على هذه النتائج، فقد نشأت عدة تساؤلات حول ما هي قياسات

التحكم التي يجب إتباعها لمنع حدوث الأضرار والأمراض المهنية المحتمل حدوثها نتيجة التعرض لمثل هذه الجسيمات ؟ (Chen et al., 2006; Lam et al., 2006; Grassian et al., 2007).

بمعنى آخر، فإن المستهدف من وراء ذلك التساؤل هو كيفية ضمان حدوث عملية تعرض بشكل متحكم فيه ولكن في نفس الوقت ضمان حماية العاملين من أخطار هذه الجسيمات. من أجل ذلك، فقد تم وضع هيكل تنظيمي وتخطيطي يمكن من خلاله إجراء عملية إدارة لمخاطرة التعرض المهني للجسيمات النانوية في أماكن العمل الخاصة بتصنيع وإنتاج الجسيمات النانوية كما هو موضح في الشكل رقم (٤,١).

الشكل رقم (٤,١). شكل تخطيطي يوضح نظام إدارة الأمان والصحة المهنية كنموذج تصميمي يمكن من خلاله تقليل فرصة تعرض العاملين للجسيمات النانوية أثناء عمليات التصنيع والإنتاج (المصدر: Schulte et al., 2008).

في هذا الهيكل التنظيمي قد تم الأخذ في اعتباره الطرق المختلفة التي يحدث من خلالها التعرض وكذلك العوامل المؤثرة على النشاط البيولوجي وإحتماليات التأثيرات السامة للجسيمات النانوية التي يتم التعرض لها وذلك تحت الظروف التصنيعية التقليدية من حيث تسلسل عمليات التحكم التي تهتم بصحة العاملين من حيث إزالة مصادر الخطر أو استبدالها والإجراءات الإدارية المتبعة واستخدام وسائل الحماية الشخصية وعمليات الحصر والتفتيش والمتابعة الطبية لصحة العاملين.

وعلى الرغم من دقة وشمولية هذا الهيكل التنظيمي، فإن ما يعيبه هو عدم التحكم في الوصول إلى قرارات حازمة وحاسمة إذا ما تم التعرض لجسيمات نانوية ضارة على صحة العاملين والأماكن التي يعملون بها. وفي الحقيقة، فإن الاهتمام بذلك الأمر قد بدأ يتزايد؛ نظراً للتوقعات المستقبلية التي تشير إلى تزايد عدد العاملين على المستوى الدولي في مجال تصنيع منتجات التقنيات النانوية إلى اثنين مليون شخص في خلال الخمسة عشر عاماً القادمة. بناءً

على هذا الأساس، فقد قد أمكن وضع تصور عام عن طبيعة التعرض المهني وأماكن العمل أثناء تصنيع وإنتاج الجسيمات النانوية وذلك كما يوضحه الشكل رقم (٤,٢).

الشكل رقم (٤,٢). تخطيط عام لأماكن العمل التي يحتمل من خلالها حدوث التعرض المهني للجسيمات النانوية المصنعة. وفي هذا الشكل يتبين دورة حياة المواد النانوية من مرحلة البحث تحت الظروف المعملية مروراً بتطوير المنتج واستخدامه والتخلص منه. كذلك يتضح أن بكل خطوة من دورة الحياة تكون هناك دائماً فرص عديدة يمكن من خلالها حدوث تعرض العاملين للجسيمات النانوية (المصدر: Schulte et al., 2008).

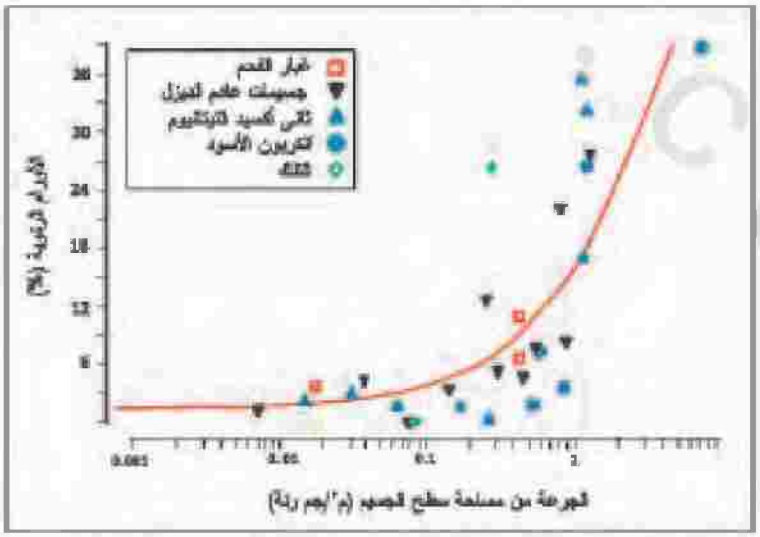
أ) الميكانيكيات المحتملة وأضرار التعرض Potential Mechanisms and Hazards of Exposure

نظراً لخطورة استمرار التعرض المهني للعاملين في مجال تصنيع المنتجات النانوية، فقد كان من أوائل الأمور التي يجب الإهتمام بها في بيئة العمل هو ما تم التعرض له من جسيمات نانوية عن طريق الاستنشاق والتلامس مع

الجلد. بناءً على ذلك، فإنه في حالة التعرض بالاستنشاق، فقد أثبتت الدراسات التي تم إجراؤها على الحيوانات المعملية أن بعض الجسيمات النانوية المُهندسة (المصنعة) قد نتج عن استنشاقها أنها قد وصلت إلى منطقة الحويصلات الهوائية وقد تجنبت الماكروفاجات وأحدثت إجهاداً تأكسدياً وتليف رئوي بل واستطاعت ان تنتقل إلى الدم (Oberdörster et al., 1994 a; Geiser et al., 2005).

وكما سيأتي التنويه إليه لاحقاً، فقد تسببت بعض أنواع الجسيمات النانوية مثل أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار إلى إحداث إلتهابات بالجهاز الدوري بالحيوانات المعملية (Li et al., 2003). أيضاً، فقد أظهرت الجسيمات النانوية أنها تنتقل من المنطقة الأنفية بالجرذان إلى الفص الشمي بالمخ (Elder et al., 2006). وبصورة عامة، فإن هذه الدراسات اشتملت على عدة أنواع مختلفة من الجسيمات النانوية مثل تلك المصنعة من المعادن أو أكاسيد المعدنية أو من جسيمات البولي إستيرين. وفيما يتعلق بالجسيمات النانوية الحديثة مثل النقاط الكمية والفوليرينات، فقد أظهرت تلك النوعية من الجسيمات سمية خلوية على الخلايا التي تعرضت لها (Hoshino et al., 2004 a & b).

وكما سبق التنويه إليه سالفاً بالفصول السابقة، فإن الخصائص الفيزيوكيميائية للجسيمات النانوية وماتشمله من صفات الحجم، مساحة السطح، نوعية المواد المغلفة للسطح، أشكال الجسيمات، ذوبانها، شحناتها والجامع الكيميائية الفعالة الملاصقة لها، فإن جميع هذه الخصائص تبين أنها المحددة والمؤثرة في نشاطها البيولوجي واحتمالية إحداثها لتأثيرات سامة (Helland et al., 2007). أيضاً، فقد أثبتت دراسة أخرى أن الحجم المتناهي الدقة للجسيمات النانوية يجعلها تتمكن من النفاذية والدخول إلى الخلايا والعضيات الخلوية ومن ثم يمكنها أن تحدث أضرار عديدة أمكن إثباتها مثل الإجهاد التأكسدي ببعض العُضيات مثل الميتوكوندريا وما قد نتج عنه من موت للخلايا. وفي نفس المجال، فقد أمكن الحصول على علاقة وطيدة تربط بين استجابة الكائن الحي المختبر والجرعة التي تعرض لها من الجسيمات النانوية وبين مساحة السطح لهذه الجسيمات وذلك كما يوضحه الشكل رقم (٤.٣).



الشكل رقم (٤.٣). العلاقة بين الجرعة من الجسيمات ومساحة سطحها في الرئة بالجرذان التي تعرضت بالاستنشاق المزمن لعدة أنواع من الجسيمات وما أحدثته من أورام سرطانية بالرئة (المصدر: Schulte et al., 2008).

ب) الضرر وتقييم المخاطرة Hazard and Risk Assessment

بصورة شديدة التركيز، تبين أن هناك ضرورة قصوى لإجراء عمليات تقييم لمخاطر التعرض للجسيمات النانوية ومن ثم يمكن تفادي الأضرار الناتجة عنها. وهذه العمليات تبين أنها تبدأ بصورة أساسية من تحديد طبيعة المهام والعمليات التي يزداد معها التعرض للجسيمات النانوية. على سبيل المثال توجد بعض المواقف التي يزداد معها التعرض للجسيمات النانوية، وذلك كما هو موضح بالنقاط التالية:

- توليد جسيمات نانوية في أطوارها الغازية بالأنظمة غير المغلقة تزداد معه فرصة انسياب الجسيمات النانوية بعد تكوين إيروسولاتها إلى مكان العمل المتواجد به العاملين.
- تبين أن تداول المساحيق الجافة للجسيمات النانوية قد ينتج عنه تكوين إيروسولات على هيئة ضبابية.
- أشارت الخبرات إلى أن العمل مع المواد النانوية في صورتها السائلة بدون إرتداء الأدوات الوقائية الكافية (مثل القفازات) يزداد معه فرصة أو احتمالية التعرض لها من خلال الجلد.
- إن العمل مع المواد النانوية في صورتها السائلة أثناء عملية الصب أو التدفق أو الخلط أو أثناء عملية الرج قد ينتج عنها تكوين قطيرات متناهية الدقة من الجسيمات النانوية التي يمكن استنشاقها.
- إن عمليات الصيانة وتنظيف الأجهزة الخاصة بإنتاج وتصنيع المواد النانوية والتخلص من نفايات هذه المواد يجعل هناك إحتمالية كبيرة لتعرض العاملين القائمين بهذه المهام.

بناءً على هذه النقاط، فقد اتضح أنه بالضرورة اتباع التوجيهات التي أوضحتها الدراسات العديدة والخبرات والبيانات المعنية في شئون السلامة والأمن الصناعي من حيث تركيب مرشحات واستخدام أقنعة لها القدرة على إصطياد ومنع تسريب الجسيمات النانوية وكذلك استخدام أدوات حماية شخصية تضمن عدم تعرض جلد الإنسان لهذه الجسيمات وذلك كما أشار إليه الكثير من العلماء (Brown, 1993; Heim et al., 2005; Health Safety Excutive, 2006; Peters et al., 2006; Kim et al., 2007; Rengasamy et al., 2007; Methner et al., 2007). وفيما يتعلق بعمليات خلط المواد النانوية لتتحول إلى منتجات رانجية أو بلاستيكية نانوية، فهناك العديد من التوصيات التي يجب اتباعها خاصة إذا كانت هذه الصناعات تعتمد على استخدام الألياف الكربونية الجافة وما يستلزم من التعامل مع هذه المواد من خلال عمليات طحن وهرس وتقليب مستمر وما قد ينساب من هذه العمليات من جسيمات نانوية من المحتمل أن تحدث تأثيرات شديدة الضرر على من يتعرض لها إذا كان مكان العمل ليس به قياسات الأمان الكافية للعاملين وذلك كما أشار إليه تقرير المعهد القومي للصحة والأمان المهني (National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH, 2005).

جـ- اعتبارات تقييم التعرض للجسيمات النانوية في أماكن العمل

في الحياة العصرية الحديثة اتضح أن هناك تطوراً كبيراً في مجال الجسيمات النانوية واستخداماتها التي لا تعُد ولا تُحصى في مجال الصناعات الإلكترونية، مجال الصيدلة، صناعة السيارات والطائرات، وغيرها الكثير من

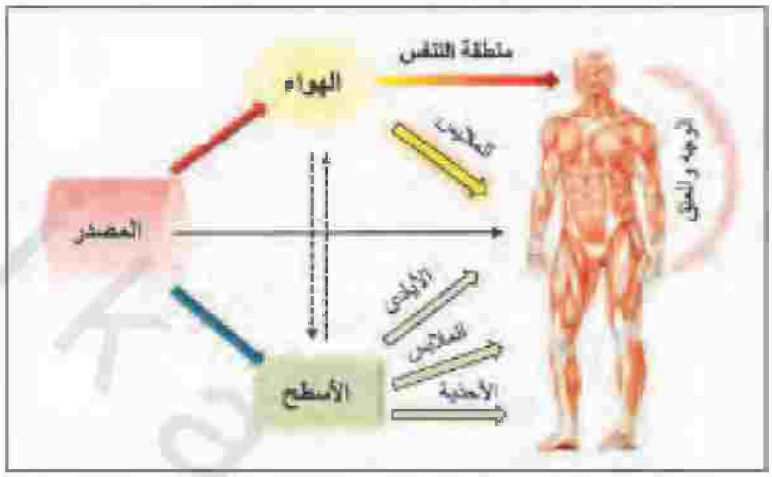
تطبيقات عديدة يصعب حصرها. من جهة أخرى، فقد تبين أن هناك نوع من المخاطرة والضرر الناتج عن التأثيرات الصحية السلبية لهذه الجسيمات النانوية؛ وذلك بسبب تداولها والتعرض لها سواءً من خلال الاستنشاق أو التلامس مع الجلد أو احتمالية ابتلاعها وغير ذلك من طرق تعريض لها أثناء مراحل تصنيعها علاوة على إمكانية إحداثها للعديد من الأضرار البيئية. ومن الناحية الأكاديمية والعلمية، فإن عملية التعرض للجسيمات النانوية قد تشتمل على مدى واسع من الجسيمات النانوية التي تتباين فيما بينها من حيث الحجم أو الشكل أو الوظيفة أو التركيز وما يلي ذلك من فرص تكرار التعرض لها لفترات زمنية طويلة. بناءً على ذلك، فإن عملية الاهتمام بتقييم التحكم في عمليات التعرض لهذه الجسيمات النانوية تعتبر جميعها من الأمور الأساسية في حماية صحة الباحثين في هذا المجال والعاملين في خطوط إنتاج هذه المواد بل والمستخدمين لها بل وكافة طبقات المجتمع. بناءً على ذلك، فقد كانت من الأمور المهمة هو أن يتم مناقشة عمليات التعرض المحتملة للمواد النانوية وكيف يمكن تحقيق أعلى درجة أمان للإنسان قبل التعرض لها وذلك حتى يمكن تجنب الكثير من الحالات المرضية الناتجة من التعرض لهذه الجسيمات وهو الأمر الذي يجب من خلاله اتباع قياسات خاصة يمكن عن طريقها تقييم عملية التعرض سواءً على المستوى الفردي أو المهني أو المجتمعي.

٩ – مسارات التعرض ومعنوياتها Exposure pathways and their significance

من الناحية القياسية، أمكن وضع نموذج يوضح المسارات المختلفة التي يتعرض من خلالها الإنسان للجسيمات النانوية وذلك أثناء مراحل إنتاجها ونقلها وهذا ما يوضحه الشكل رقم (٤.٤). وبالقطع، فقد اتضح أن ذلك النموذج يوضح عمليات التعرض المهني لهذه الجسيمات سواءً من خلال استنشاقها ومن ثم ترسيبها بالمناطق المختلفة من الجهاز التنفسي (الشكل رقم ٤.٥) أو من خلال ترسيبها على مناطق من الجلد. بناءً على ذلك، فقد كان من الأمور المهمة إجراء تقدير لمستويات التعرض لهذه الجسيمات وما يتبع ذلك من توافر للمعلومات المهمة المتعلقة بها من حيث قابليتها للاشتعال، تفاعلها مع الوسائط البيولوجية، احتمالية إحداثها للتسمم؛ نتيجة أحجامها متناهية الدقة، كتلتها، أعدادها، مساحة سطحها، وظائفها وغير ذلك من خصائص هامة. وفي هذا السياق، فإنه لتسهيل عملية التقييم على صانعي القرار، فقد كان من الأمور المهمة المتعلقة بقياسات التعرض للجسيمات النانوية والتحكم فيها، فقد أمكن التوصل إلى معادلة رياضية يمكن من خلالها حساب وتقدير التأثيرات الصحية التي تحدثها الجسيمات النانوية من خلال الربط بين أنشطة العمل وما يحيط بذلك من ظروف وبين تعرض العاملين علاوة على إمكانية تقدير دورة حياة المنتج النانوي.

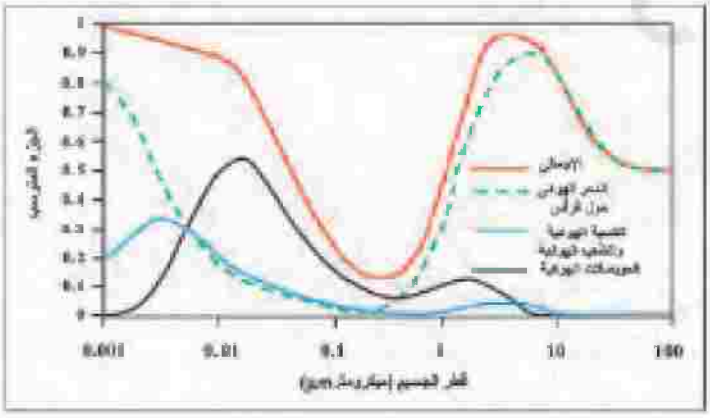
أيضاً، فإنه لمعرفة التأثيرات الصحية الناتجة عن التعرض للجسيمات النانوية، فيجب أن يكون هناك تفهماً تاماً بأن هناك مستوى أو درجة من عدم اليقين أو بالمتغيرات المصاحبة لعمليات التعرض وهذا بالتحديد ما يوضحه

الشكل رقم (٤,٥) والشكل رقم (٤,٦). من هذين الشكلين نبين كيف يمكن لبعض المتغيرات التي من الممكن حدوثها أثناء التعرض (مثل متوسط التراكم، المقدار الزمني) أن ترتبط بمستوى التأثيرات الصحية (حادة أو مزمنة) التي تحدثها الجسيمات النانوية من تهيجات جلدية، وتفاعلات حساسية، وحدوث السرطانات، وحدوث تسمم للجلد أو للعيون أو للجهاز التنفسي أو حتى للجهاز العصبي المركزي.

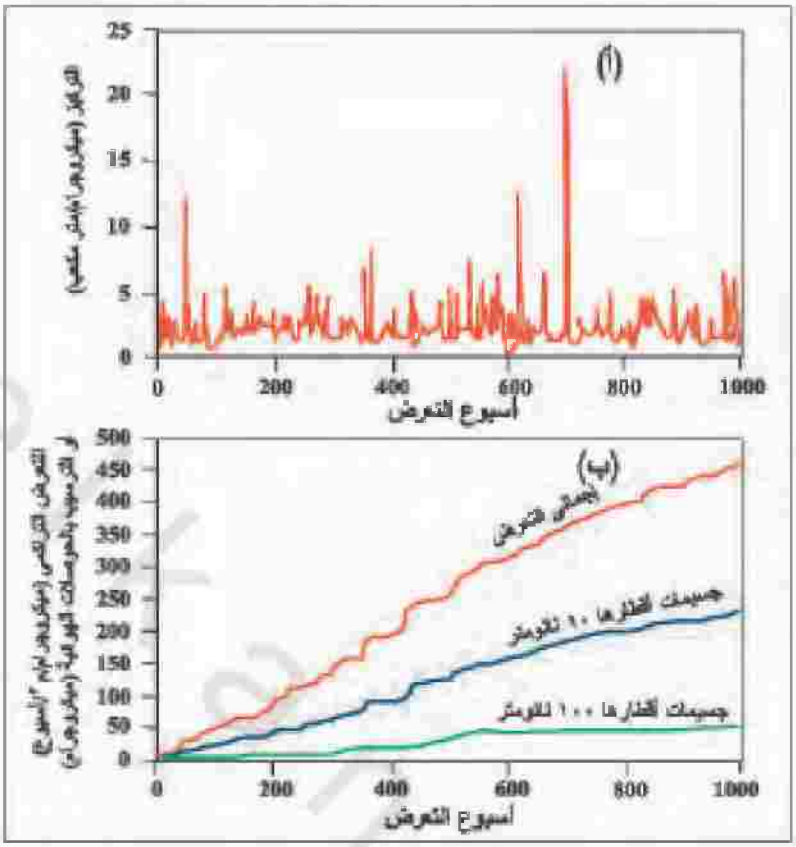


الشكل رقم (٤,٤). رسم تخطيطي يوضح المسارات العامة الدالة على حدوث تعرض الإنسان للجسيمات النانوية (نقلاً عن Day et al., 2007).

بناءً على ما سبق، فإن النموذج الرياضي المعبر عن مسلك الجسيمات النانوية التي يتم التعرض لها، تحتوي على العديد من المعادلات الرياضية المتعلقة بجميع ما سبق ذكره من ظروف التعرض لهذه المواد وذلك بهدف الوصول إلى مستوى آمن من التعامل مع هذه الجسيمات. ليس هذا فحسب وإنما من أجل التمكن من إجراء استكشاف وتحكم لعمليات التعرض وما يلزم لها من عمليات حصر وإعادة تقييم لما يحدث من تأثيرات صحية ومحاولة ربط تلك التأثيرات بالجرعات التي يتم التعرض لها.



الشكل رقم (٤,٥). رسم بياني يوضح العلاقة التي تربط بين أحجام الجسيمات النانوية المتواجدة بالهواء ومعدلات ترسيبها بالجهاز التنفسي للإنسان، نتيجة استنشاقها بالأنف أثناء تأدية تمارين رياضية خفيفة (نقلاً عن ICRP, 1994).



الشكل رقم (٤,٦). رسم بياني يوضح (أ) التباين المؤقت، (ب) نموذج التعرض التراكمي الذي يمكن حدوث أي منهما أثناء عمليات تقييم التعرض المهني للجسيمات النانوية المتواجدة بالهواء (نقلاً عن ICRP, 1994; Kromhout et al., 1993).

٢- القياسات الدالة على تقييم التعرض Relating key exposure assessment parameters

أشارت خبرات المتخصصين في مجال تقييم المخاطر إلى أن المعادلة الرياضية التالية يمكن أن تفيد إلى حد كبير في إجراء تقييم مخاطر التأثير على الصحة نتيجة التعرض للجسيمات النانوية.

Risk of Health Effect = (MAR x DR x ARF x RF x CF x BR x T x DCF)/V

حيث أن:

- **MAR**: مختصر لمصطلح (Material at risk) ويقصد به الكمية من المادة التي يمكن أن تُحدث التأثير الضار معبراً عنها بالنانوجرامات (Nanograms) أو ملليجرامات (Milligrams) أو جرامات (Grams) أو كيلوجرامات (Kilograms) أو ميجاجرامات (Megagrams).
- **DR**: مختصر لمصطلح (Damage ratio) ويقصد به نسبة الضرر بمعنى أن أي جزء من المادة قد حدث له تفتيت أو تشتيت أثناء العمل والتداول. وهذا المصطلح قد أخذ في الاعتبار على أنه ليست جميع المواد النانوية تكون قابلة للتفتيت أو للتشتيت. بمعنى آخر، فإنه في حالة تخزين المادة، فإن عامل نسبة الضرر لا يكون له نفس القيمة لنفس المادة أثناء تصنيعها.

- ARF: مختصر لمصطلح (Airborne Release Fraction) ويُقصد به الجزء من المادة الذي ينساب في الهواء. وقد تم الأخذ في الاعتبار أن جزءاً ضئيلاً فقط من المادة هو الذي يحدث له تشتت بالهواء أثناء التداول أو التصنيع أو أي عملية أخرى كما أن الجزء الذي ينساب بالهواء يعتمد على طبيعة الشكل الفيزيائي للمادة بمعنى أن هذا المصطلح قد يُعبر عنه بقيمة ٠,٠٠٠٠٢ للمواد ذات المصدر الزجاجي أو ٠,٠٠٠١ للمواد الصلبة أو ٠,٠٠١ للمواد السائلة أو ٠,٠١ للمساحيق.

- RF: مختصر لمصطلح (Respirable Fraction) ويعبر عن الجزء المستنشق ويُستدل به على الجسيمات التي تقل أقطارها عن ١٠ ميكرومتر ومن ثم تكون هي الجسيمات التي قد تترسب بمنطقة الحويصلات الهوائية من الجهاز التنفسي. وقد أشارت الدراسات إلى أن هناك إحتمالات وإجراءات كثيرة يمكن إتباعها من أجل تقليل قيم (ARF) و (RF) من خلال التحكم في الظروف البيئية المحيطة بعمليات إنتاج وتداول الجسيمات النانوية مثل الرطوبة ودرجة الحرارة، ظروف التخزين وحفظ هذه المواد. وللتعبير عن هذه الجزئية فقد قامت اللجنة الدولية للوقاية من الإشعاع [International Commision on Radiological Protection (ICRP)] عام ١٩٩٤ بالإستعانة بطبيعة تركيب الجهاز التنفسي للإنسان كنموذج يمكن الإستعانة به لتوضيح الأماكن المختلفة من هذا الجهاز والتي يمكن أن تترسب بها الجسيمات النانوية وعلاقة معدلات الترسيب بأحجام هذه الجسيمات.

وفي الحقيقة، فقد يحدث ترسيب للجسيمات النانوية بأماكن أخرى من الجسم مثل جلد الإنسان خاصة تلك التي تقل أقطارها عن ١ ميكرومتر حيث اتضح أنه يزداد معدل ترسيبها على جلد الإنسان في الأماكن المرتبطة بالحركة مثل معصم اليد حيث قد تتمكن الجسيمات النانوية التي يقل قطرها عن ١ ميكرومتر من النفاذ من الطبقة القرنية من جلد الإنسان لتصل إلى منطقة الأدمة (Epidermis) مما ينتج عنه أضرار بالغة بالجلد وذلك كما أشار إليه العالم (Tinkle et al., 2003).

- CF: يقصد به عامل التحكم (Control Factor) ويقدر بقيمة ٠,٠٥ في حالة نظام التحكم القادر على إلتقاط ٩٥٪ من الجسيمات النانوية العالقة بالهواء. بناءً على ذلك، فإن هذا العامل اتضح أن له القدرة على خفض إحتمالية التعرض إلى المستويات الآمنة.

- BR: يقصد معدل التنفس (Breathing Rate) وهذه عبارة عن قيمة تقدر بحوالي ٠,٠٢٥ م^{٣}/دقيقة في حالة الإنسان وهي القيمة القياسية التي قامت اللجنة القومية للحماية من الإشعاع بتقديرها منذ عام ١٩٧٥ في أماكن العمل وهذه القيمة بالطبع قد تتغير تبعاً لطبيعة المجهود الذي يقوم به العاملين ومن ثم قد تكون قيم أقل أو أكثر عن القيمة المذكورة.

- T: عبارة عن قيمة الزمن أثناء التعرض (Time duration of exposure) ويقدر هذا الزمن بالدقائق أو أي وحدات زمنية أخرى التي يحدث من خلالها التعرض.

- DCF: عبارة عن عامل تحويل الجرعة (Dose Conversion Factor) والمقصود به الضرر الحادث لكل وحدة جرعة من الجسيمات النانوية والتي قد تأثر بها الجسم أو العضو المتأثر من الفرد الذي تعرض لهذه الجسيمات. وفي الحقيقة، فإن هذا المقياس قد يعتبر من أصعب العوامل التي يمكن حسابها في المعادلة سالفة الذكر؛ وذلك بسبب عدم توافر المعلومات الكاملة عن العلاقة بين الجرعة من المواد النانوية والإستجابة الناتجة من التعرض لها تحت الظروف البيئية المختلفة أثناء العمل والتي تشمل زمن التعرض وشدته. بناءً على ذلك، فما زالت تلك القيمة تحت مجال الدراسة والتقييم الناتج من الدراسات الأكاديمية.

- V: عبارة عن الحجم الفعال (Effective Volume) ويُقصد به الحجم الفعال الذي تنتشر فيه الجسيمات النانوية معبراً عنه بالمتر المكعب (م^3) مع الأخذ في الاعتبار معدلات تغيير الهواء في نفس الوحدة الحجمية من الهواء بالمساحة المستهدفة.

بناءً على ما سبق، فإنه يجب التنويه إلى أن المعادلة سالفة الذكر وما تشمله من مكونات رياضية، قد تم التوصل إليها من الناحية التاريخية من طرق التحليل الخاصة بتقدير التأثيرات الصحية المحتمل حدوثها نتيجة تعرض الإنسان للمواد ذات النشاط الإشعاعي والذي تم التوصل إليها من خلال دراسات قسم الطاقة بالولايات المتحدة الأمريكية (U.S. Department of Energy, 1994, 1995). والفرق بين استخدام هذه المعادلة في حالة التعرض للجسيمات المشعة عن استخدامها في حالة التعرض للجسيمات النانوية يكمن في أن الإستخدام في حالة المواد المشعة يكون أسهل من حيث إن من السهولة معرفة نوع الإشعاع، تأثيره وجميع القياسات الخاصة بهذه الجسيمات وهذا بخلاف الجسيمات النانوية التي مازالت في مرحلة التطوير وما يحيط بها من عدم الدقة في القياسات سالفة الذكر والتي لا يمكن أحياناً معرفتها بالكامل. ومع ذلك، فما زالت هذ المعادلة هي التي يمكن من خلالها التوصل إلى الإستراتيجيات التي تحكم الصحة المهنية وحماية البيئة.

وبصفة عامة، فهناك نماذج رياضية أخرى أكثر دقة ومن ثم أكثر تعقيداً للتنبؤ وتقدير التأثيرات الصحية الناتجة من التعرض للجسيمات النانوية ولكن لا يتسع المجال هنا لذكرها ولذلك سيُكتفي بالإشارة إلى العلماء الذين قاموا بتصميم هذه المعادلات (Nicas, 1996; Cherrie and Schneider 1999; Burstyn and Teschke 1999; Keil, 2000, Nicas and Jayjock 2002).

٣- نموذج المنشأ-المُستقبل في تقييم التعرض للجسيمات النانوية

A Source-receptor model for assessing exposure to nanoparticles

يتضح مما سبق أن هناك عدة مسالك يتم من خلالها تعرض العاملين وغيرهم للجسيمات النانوية. بناءً على ذلك، فقد قام العالم (Day et al., 2007) بتطبيق نموذج رياضي لتقييم عمليات التعرض لمعدن البريليوم في أماكن العمل. وقد اشتمل النموذج الذي تم تصميمه على بعض التعديلات التي سبق وأن أقترحها العالم (Schneider et

al., 1999) من حيث العلاقات بين المنشأ (منشأ ومصدر إنبعاث البريليوم) وبين المستقبلات المختلفة من جسم الإنسان خاصة الجلد وما يحيط به مثل الهواء والأسطح المختلفة والملابس كما اشتمل النموذج أيضاً على العوامل التي تحكم عمليات النقل الكمي مثل الانبعاث، والترسيب، وإعادة التعلق والتبخير، والإزالة، وإعادة التوزيع والتغذية وعلاقة هذه العوامل بجلد الإنسان. وقد اتضح أنه تبعاً لنوع المنشأ أو المصدر للجسيمات النانوية (سواءً أكان ذلك على المستوى البحثي أم الإنتاجي في التقنيات النانوية)، فإن ما يتم انتقاله من جسيمات نانوية قد يصل بشكل مباشر إلى الجلد، الملابس أو إلى أشياء أخرى وهذا بالطبع ما يتولد عنه وجود هذه الجسيمات في الهواء المحيط والتي قد يتم إزالتها بالتهوية أو قد تترسب على الأسطح المحيطة أو أن يتم استنشاقها إذا كانت ذات أحجام متناهية الدقة. وفيما يتعلق بالأسطح الملوثة بهذه الجسيمات، فمن الممكن أن تكون عبارة عن جهاز ما أو أدوات أو أرضيات أو سلالم أو ملابس أو المساحات المعرضة من الجلد.

وبالنسبة لجزئية تعرض الجلد، فقد قام العالم (Fenske, 1993) بتوضيح أهم العوامل المتحكمة في تأثر الجلد عند تعريضه للمواد المحيطة وذلك مثل مستوى الضغط أثناء التلامس مع هذه المواد وأيضاً الحركة وطبيعة التحرك أثناء العمل والعادات الصحية المتبعة بعد أو أثناء التعرض. وعلى هذا الأساس، فقد أشار العالم (Day et al., 2007) إلى وجود علاقة قوية بين مستوى جسيمات البريليوم على القفازات القطنية والتي تتواجد على رقاب وأوجه العاملين الذين تعرضوا لجسيمات هذا المعدن. وقد اتضح أن إحتمالية تعرض الجلد يمكن تقييمها من خلال عدة أساليب وتقنيات وذلك مثل تقنية الاعتراض (Interception) حيث يتم استخدام قفازات من القطن وذلك كما قام باتباعها العالم (Maynard et al., 2004) في تقييم تلامس الجلد مع أنابيب الكربون النانوية أثناء تداولها أو أن يتم اتباع تقنيات الإزالة (Removal) حيث يتم استخدام تقنيات مسح الأسطح (Surface wipes) أو مسح الجلد (Skin wipes)، وذلك طبقاً لما أشارت إليه هيئة (CEN, 2005 a & b).

٤ – توثيق حدوث التعرض Documenting the occurrence of exposure

من الناحية التطبيقية، أفادت التقارير الواردة عن العديد من البيئات المهتمة بالشئون الصحية للعاملين بأنه من الصعوبة بل ومن النادر أن يتم قياس جميع إحتمالات ظروف التعريض التي تحدث لجميع العاملين في نفس ذات الوقت. بناءً على ذلك، فقد تم التوصل إلى أسلوب يمكن اتباعه لقياس عمليات التعريض وذلك من خلال إختيار مجموعة من العاملين يُطلق عليها [Similar Exposure Group (SEG)] والتي يقصد بها مجموعة من العاملين يكون لهم نفس المهام ومن ثم تكون لديهم جميعاً نفس أنواع التعرض التي قد يتعرضون لها للمادة مجال الإهتمام وذلك كما أشار إليه العالم (Bullock and Ignacio 2006). وبناءً على أهمية تلك الجزئية، فقد أمكن توضيح الأقسام والأنواع المختلفة من عمليات التعرض التي يتعرض لها العاملين للمواد النانوية وذلك في الجدول رقم (٤.١). ومن خلال هذا الجدول، يتضح أن مجموعة العاملين في مجال الإدارة والمكاتب والعاملين في مجال الإنتاج ومجموعة العاملين في مجال الإمداد والتموين، فإن احتمالية تعريض كل مجموعة تكون مختلفة عن المجموعة الأخرى ومن ثم تكون هناك وسائل وقائية مختلفة والتي يجب اتباعها بكل مجموعة. وعلى الرغم من ذلك، فقد اتضح أن هناك

اختلافات فردية بين أفراد نفس المجموعة من حيث طبيعة أداء المهمة التي يقوم بها العامل ومن ثم، قد يكون هناك إختلاف في مستوى ما يتم التعرض له من مواد نانوية وبالتالي قد تكون هناك اختلافات في نسبة الضرر الحادث.

وفي هذا السياق، فقد اتضح أنه نظراً لوجود توابع لعملية التعريض بالاستنشاق للمواد النانوية والتي تعتمد على ميكانيكية التفاعل البيولوجي لهذه المواد مع مكونات الجهاز التنفسي ومدى ترسيبها واحتباسها بالرئة ومدى ذوبانها ومعدلات تخلص الرئة منها، فإن جميع هذه العوامل كان من الأمور الضرورية أن يتم تقييمها وأخذها في الحسبان. ولتوضيح أهمية تلك الجزئية، فإنه إذا كانت معدلات احتباس الجسيمات النانوية بالرئة أكبر من معدلات تنقية الرئة منها، فإن ذلك معناه أن هناك تراكم سيحدث مع تكرار التعرض لهذ الجسيمات. بناءً على أهمية تلك الجزئية، وللحصول على المزيد من التفاصيل، فيجب الرجوع إلى ما قام بنشره العالمان (Kromhout and Vermeulen, 2001) من حيث تقييم عملية تعرض جلد الإنسان في الظروف المختلفة. أيضاً يمكن الاستعانة بما قام به العالم (Checkoway et al., 2004) من حيث كيفية إجراء تقييم التعرض المهني وما قام باستخدامه من قياسات مثل استمارات الاستبيان، وأنظمة المعلومات الجغرافية، ونماذج الحالة الفسيولوجية للأفراد، واستخدام العديد من دلائل التعرض ومناقشة الأخطاء التي قد تحدث أثناء القياسات المختلفة لعمليات التعرض وكيفية تجنب تلك الأخطاء.

الجدول رقم (٤,١)، نموذج توضيحي لمجاميع التعرض المتشابه (SEGs) والتي يمكن من خلالها تقسيم العاملين إلى مجاميع تبعاً لطريقة تعريضهم للجسيمات النانوية.

مجاميع التعرض المتشابه (Similar Exposure Group (SEG))	الطرق المحتمل حدوثها من التعرض للجسيمات النانوية	التطبيقات الوقائية المتبعة للحماية من عمليات التعرض
المجموعة الإدارية Administrative	١- احتكاك وتلامس الجلد مع الجسيمات النانوية المحمولة مع الهواء والتي تصل إلى المكاتب الإدارية.	لا يتم استخدام قفازات ولا حتى كمامات.
	٢- استنشاق الجسيمات النانوية المعاد تعلقها والتي كانت موجودة بمنطقة المكاتب الإدارية	يمكن اللجوء إلى استخدام أدوات وقائية إذا كانت المكاتب الإدارية قريبة من أماكن الإنتاج.
مجموعة الإنتاج Production	١- احتكاك الجلد مع الجسيمات النانوية أثناء الإنتاج. ٢- استنشاق الجسيمات النانوية التي تنسلب أثناء عمليات التصنيع أو التي يعاد تعلقها من الأسطح المحولة بها.	ضرورة ارتداء الملابس الواقية من قفازات وكمامات وأحذية وغير ذلك من أدوات الحماية الوقائية من الجسيمات النانوية.
مجموعة مساعدي الإنتاج من حراس و عمال صيانة وغيرهم.	١- احتكاك وتلامس الجلد مع الجسيمات النانوية أثناء قضاء وقت العمل في المناطق القريبة من أماكن الإنتاج.	يمكن استخدام قفازات أو كمامات.
	٢- استنشاق الجسيمات النانوية التي تنسلب أو يعاد تعلقها أثناء أداء العمل.	يجب ارتداء كمامات وأدوات وقائية أثناء تأدية المهام القائم بها عمال هذه المجموعة.

المصدر (Bullock and Ignacio 2006).

د) برامج إدارة مخاطرة الجسيمات النانوية Risk Management Programs of Nanoparticles

أفادت الخبرات المتخصصة في مجال الأمن الصناعي والتي تعمل بالهيئات الدولية بأن برامج إدارة مخاطرة التعرض للجسيمات النانوية يجب أن تكون جزءًا لا يتجزأ من برنامج الأمان المهني والصحي لأي شركة أو مؤسسة أو أي مكان يتم العمل من خلاله مع الجسيمات النانوية. بناءً على أهمية تلك الجزئية، فقد تبين أن من العناصر المهمة التي يشملها برنامج إدارة المخاطر هو قابليته بالتنبؤ والتوقع بحدوث المخاطرة وما يستلزم ذلك من تغيير التقنية المتبعة أو الأجهزة أو المواد بمكونات أخرى تكون أقل ضرراً أو أكثر أماناً. ومن أجل تحقيق ذلك، فيجب على القائم بوضع البرنامج الخاص بإدارة المخاطرة بمتابعة وملاحظة المخاطر الحادثة من خلال نظام لجمع المعلومات بشكل دائم وتقييم العوامل المحيطة بالأماكن التي يتواجد بها العاملين والتي قد يكونوا من خلالها في حالة تعرض وتلامس أو احتكاك بمصادر الضرر.

وفي الحقيقة، فإن هذه الجزئية من البرنامج تعتبر من المكونات التي تستهدف منع حدوث الضرر وذلك كما أوضحه العديد من التقارير الصادرة من الهيئات الدولية (NIOSH, 2007). بمعنى أوضح، فإن هذه النوعية من البرامج تبين أنها مصممة بشكل دائرة من العمليات التي يجب إتباعها خاصة في ما يتعلق بالمشكلات التي من المتوقع حدوثها وإجراء التعديلات اللازمة حتى يتم الوصول إلى الحل المناسب لهذه المشكلات. وعلى هذا الأساس، فكان لابد من الاعتراف بأن العناصر الأساسية لتحقيق البرنامج الناجح لإدارة المخاطرة هي إشتراك جميع العاملين والموظفين في عمليات الإدارة والتخطيط في اتباع القواعد المهنية الخاصة بالصحة ونظام الأمان وذلك كما تمت الإشارة إليه في نظام إدارة الأمان والصحة المهنية المعمول بها بالولايات المتحدة الأمريكية (American Industrial Hygiene Association, 2005).

هـ) تسلسل عمليات التحكم أو السيطرة The Hierarchy of Controls

عندما تتواجد فرصة لحدوث تعرض ينتج عنه ضرر ما في مكان العمل، فهناك سلسلة من القواعد والخطوات التي يجب اتباعها والتي تستهدف في النهاية تقليل وخفض المخاطرة الناتجة عن ذلك التعرض (Molyneux, 1999). فعلى سبيل المثال، يلاحظ أنه من ضمن سلسلة الخطوات المتبعة هو ضرورة وجود تحكم هندسي قبل السماح باستخدام الإجراءات العملية الخاصة بالتصنيع أو قبل السماح بدخول العاملين لمناطق العمل. بمعنى آخر لابد من ضمان وجود أقنعة وكمامات مناسبة تمنع من تعرض العاملين للمواد الخطرة (Halperin, 1996). ليس هذا فحسب، فإن عملية الإدارة الهندسية يجب أن تشمل وتضع في اعتبارها عمليات عزل العاملين في حالة تعرضهم للخطر وضمان وجود أماكن للعمل جيدة التهوية وتغيير للدوريات وإنشاء برامج تدريبية للعاملين بصفة دورية لتوضيح كيفية تجنب التعرض للمواد الخطرة وعمليات الرصد للتعرض وحصر ومتابعة المستوى الصحي والمتابعة الطبية المستمرة. ونظراً لأهمية تلك الجزئية، فسوف يتم التنويه إلى مكونات سلسلة عمليات التحكم أو السيطرة التي يجب اتباعها عند إجراء تقييم لأماكن العمل المختصة بتصنيع وإنتاج المواد النانوية.

١- اختبار ما قبل البيع (قبل التسويق) Premarket testing

إن إجراء اختبار المنتج النانوي قبل إتاحته للبيع يقصد به تقييم ما يمكن حدوثه من مخاطر صحية تنتج عن تداول المنتج النانوي وهي من المراحل التي يجب إتباعها قبل إتخاذ القرار بالسماح بإنتاج ذلك المنتج على نطاق موسع. بناءً على ذلك، فإن هذه المرحلة من الاختبارات تعتبر جزءاً من عملية إدارة المخاطرة التي تشتمل على سلسلة عمليات التحكم سالفة الذكر. وعلى هذا الأساس، فقد كان من المقترح تطبيق هذه الاختبارات من خلال التأثيرات السامة التي تحدثها الجسيمات النانوية التي يحتويها المنتج كما أشار إلى ذلك العالم (Oberdörster et al., 2005 a & b) وكذلك إجراء تقييم للخصائص الفيزيوكيميائية باستخدام نماذج خارج الجسم الحي (*in vitro*) سواءً كانت نظم خلوية أو غيرها وأيضاً اختبار نفس المنتج على نموذجين من الكائنات الحية (*in vivo*) كما أوضحه العالم (Nel et al., 2006). وفي هذه المرحلة فقد يكون من المفيد اللجوء إلى استخدام بعض البرامج الحاسوبية (برامج الكمبيوتر) وغيرها مثل التقنيات التي تربط العلاقة بين التركيب والفاعلية.

٢- الإزالة والاستبدال Elimination and substitution

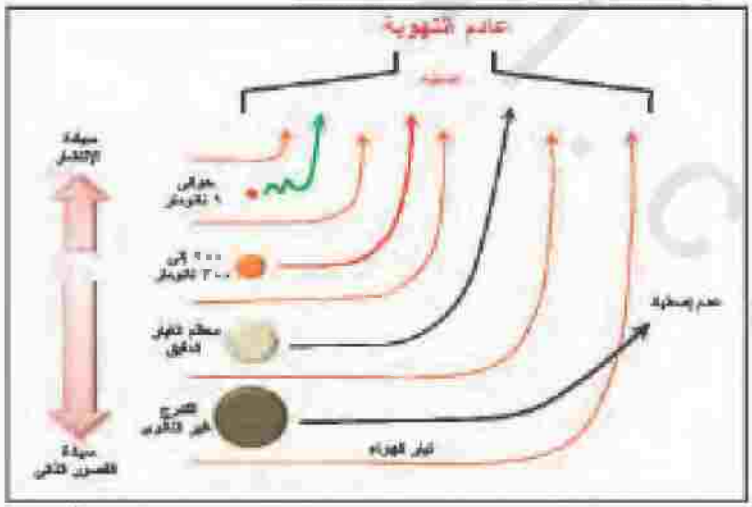
إن من ضمن الأسس الفلسفية التي تعتمد عليها عمليات التحكم المتسلسل تلك المتعلقة عمليات التحكم والسيطرة على الضرر ولكن عند مصدر وجوده أو عند أقرب ما يكون من مصدر وجوده بقدر المستطاع. فعلى سبيل المثال، يمكن إزالة مصدر الضرر أو استبداله أو إحداث تغيرات أو إدخال مواد أخرى به تكون أقل ضرراً أو تكون غير ضارة على الإطلاق. ونظراً لصعوبة تحقيق ذلك من الناحية العملية؛ نتيجة لتشابه الصفات بين الجسيمات النانوية إلا أنه يمكن التغلب على تلك الصعوبة من خلال إتباع اسلوب التغليف أو طلاء الجسيمات النانوية بمواد أقل ضرراً ولكن بشرط أن يتم الاستمرار في تقييم كفاءة الطبقة الطلائية بعد إتاحة المنتج النانوي المغلف بها إلى الأسواق والظروف البيئية.

علاوة على ذلك، فقد يتم اللجوء إلى تغيير في شكل المنتج النانوي أو في حجم الجسيم النانوي بهدف تقليل إمكانية استنشاقه من خلال جعل الجسيمات النانوية على هيئة كرات صغيرة (Pelletizing) أو جعلها في صورة مكبسلة (Encapsulate) أو استخدام بعض المواد أو المعلقات التي تسهل من تداول ونقل هذه الجسيمات النانوية. وعلى هذا الأساس، فقد نشأ مفهوم حديث يُطلق عليه التقنية النانوية الخضراء (Green Nanotechnology) والذي يقصد به إجراء التعديلات اللازمة على المواد النانوية أو أن يتم تصميم مواد نانوية بشكل يضمن أقل قدر ممكن من إحتماليات حدوث التأثيرات السامة. بناءً على ذلك، فقد بدأت العديد من الهيئات والمنظمات الحكومية والتجارية والبحثية في تطبيق هذا المفهوم. وعلى أية حال، فإنه على القارئ المهتم بالاطلاع على المزيد من المعلومات عن هذه الجزئية الرجوع إلى تم نشره على الشبكة الدولية للمعلومات على الموقع الألكتروني التالي: (http://es.epa.gov/ncer/nano/research/nano_green.html).

٣- عمليات التحكم والسيطرة الهندسية Engineering controls

يمكن إتمام أو تحسين عمليات التحكم الهندسية التي يجب توافرها في أماكن بيئة العمل من خلال المراحل التالية :

- عمل التصميم الهندسي الملائم وتوفير التسهيلات: ويقصد بهذه المرحلة أن تكون عملية التصميم الأولية لمكان صناعة وإنتاج المواد النانوية يحتوي على التسهيلات والأدوات والأجهزة اللازمة التي تضمن عزل وفصل أو استبعاد الجسيمات النانوية المهندسة عن التلامس أو التعرض أو الاحتكاك بالعاملين. وعلى الرغم من ذلك، فقد تكون هناك دائماً فرص لحدوث تعرض العاملين وذلك أثناء عملية الشحن أو التداول أو أثناء حوادث كارثية. وفي حقيقة الأمر، فإنه يجب الاعتراف بأن الجسيمات النانوية عندما تتواجد بالهواء، فإنها قد لا تخضع للسكون أو قد تخضع له بنسبة ضئيلة ومن ثم تكون شديدة الحركة ويمكنها أن تنتشر وعليه تظل بالهواء لفترات زمنية طويلة إذا لم يتم إحتواءها (International Standard Organization, 2007).
- توفير تهوية جيدة وتصريف للعوادم: يقصد بهذه المرحلة أن من الأمور التي تعتبر في غاية الأهمية تلك المتعلقة بتوفير أجهزة وأنظمة تهوية ذات كفاءة عالية من حيث قدرتها على اصطياد الجسيمات النانوية المتواجدة بالهواء، كما هو موضح في الشكل رقم (٤.٧). ولإتمام هذه المرحلة، فيجب معرفة طبيعة حركة الجسيمات النانوية وسلوكها بالهواء. وفي هذا الشأن، فقد قام بعض العلماء مثل (Scinficld and Pandis, 1998; Hinds, 1999) وأيضاً ما تم ذكره بأحد المؤتمرات بالولايات المتحدة الأمريكية من حيث التوصيات والتطبيقات الملائمة الخاصة بعمليات التهوية بالأماكن الصناعية [American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) 2001].



الشكل رقم (٤.٧). رسم تخطيطي يوضح فكرة أجهزة التحكم في التعرض للجسيمات وبيين كيف أن قُطر الجسيم وعلاقته بالتشاره يكون هو الأساس في اصطياده ومن ثم كفاءة عمليات التهوية. فعلى سبيل المثال، الجسيمات التي تتراوح أقطارها من ٢٠٠ إلى ٣٠٠ نانومتر تكون الأقل انتشاراً ومن ثم من السهولة انتقالها وتحركها بتيار الهواء. بمعنى آخر، فإن حركة الجسيم بالانتشار تبين أنه يزداد كلما انخفض قطره عن أقل من ٢٠٠ نانومتر إلا أن حركة انتشاره ستكون قليلة مقارنة بالسرعة التي يتحرك بها الهواء بأنظمة التهوية ومن ثم يكون من السهولة اصطياده (المصدر: Schulte et al., 2008).

٤- الرصد البيئي Environmental monitoring

من الأمور الحرجة والتي تعتبر من الخطورة تجاهلها تلك المتعلقة بالمحافظة على عمليات التحكم من خلال متابعة عمليات التقييم لتركيزات الجسيمات النانوية بالهواء في مناطق وأماكن العمل. وفي الحقيقة، فإن هذه العمليات من التقييم تعتبر الأساس الذي بناءً عليه يتم اتباع وإجراء عمليات التحكم. وفي هذا الشأن، فإنه لإجراء عملية الرصد المستهدف من وراء قياس مستوى وتركيزات الجسيمات النانوية في الهواء، فيجب أولاً التأكد من فهم ما هو الذي يجب قياسه وكيف سيتم قياسه. فمن الناحية التاريخية، فإن الباحثين والعلماء ومن ثم الهيئات الدولية قد اعتمدت على أن يكون قياس الملوثات بالهواء المتواجد في أماكن العمل يكون التعبير عنه على هيئة كتلة (mass) من الملوثات لكل وحدة حجم (Volume) مثل التعبير الشائع مليجرام/متر مكعب (mg/m^3). من جهة أخرى، فإنه في حالة كتلة الجسيمات النانوية، فإن عدد الجسيمات ومساحة سطحها سيكون أكبر إذا تساوت الكتلة مع جسيمات أكبر (غير نانوية) من نفس المادة ومن ثم فقد أظهرت دراسات السمية بأن الجسيمات النانوية تكون أكثر نشاطاً من الناحية البيولوجية بل وتكون أكثر ضرراً إذا ما قورنت كتلتها بنفس مقدار الكتلة بالجسيمات الأكبر منها (غير النانوية) والتي لها نفس التركيب الكيميائي (Nel et al., 2006; Kipen and Laskin, 2006).

بناءً على ذلك، فإن حدود التعرض المعتمدة على الكتلة من المادة تبين أنها في حاجة لعملية تقييم حتى يمكن الوصول إلى مرحلة يمكن فيها ضمان تحقيق مستوى أفضل لصحة العاملين. لذلك، فإن الحدود الدنيا للتعرض قد تكون في حاجة ليتم تأسيسها وتقييمها في حالة الجسيمات النانوية إذا ما كان من المقرر استخدام المقياس المعتمد على الكتلة أو أن يعاد تحديد أو توضيح لحدود التعرض للجسيمات النانوية إذا ما كان سيؤخذ في الاعتبار مساحة سطح الجسيمات أو لأعدادها (عدد الجسيمات) ومن ثم ستكون هناك علاقات أفضل لتوضيح الاستجابة للجرعات التي يتم التعرض لها من الجسيمات التي لها نفس التركيب الكيميائي ولكن تختلف عن بعضها في أحجام جسيماتها (Zhang et al., 2003).

من جهة أخرى، فإن الفائدة من وراء عملية الرصد البيئي يمكن أن يتم تحقيقها إذا أمكن إجراء تفسير لنتائج ما يتم رصده من خلال إجراء مقارنة بين حدود التعرض المهني [Occupational Exposure Limits (OEL)]. وفي هذا الشأن، فقد ينشأ تساؤل مهم وفي غاية الخطورة فيما يتعلق بالجسيمات النانوية وهو (ما هو الذي يجب استخدامه من حدود تعرض مهني للجسيمات النانوية ؟). بمعنى آخر، لوحظ أن حدود التعرض المهني للجرافيت (حد التعرض المسموح به هو ٥ ملجم/م^3) فإنه لايجب استخدام تلك القيمة أو السماح بتطبيقها في حالة التعرض لأنابيب الكربون النانوية والتي أثبتت الأبحاث والدراسات أنها أكثر سمية من الجرافيت (Lam et al., 2006). وعلى هذا الأساس، فإنه على الرغم من أن الحجم النوعي أو المتخصص لحدود التعرض المهني من الضروري معرفتها في

حالة التعرض للجسيمات النانوية إلا أن الحجم ليس فقط هو العامل الوحيد الذي يؤخذ في الاعتبار؛ لأن هناك عوامل أخرى مثل المكونات الكيميائية، درجة النشاط والقدرة التفاعلية لسطح الجسيمات، وقابليتها للتجمع أو التكتل وغير ذلك من خصائص وعوامل فيزيوكيميائية يكون لها تأثير في سمية الجسيمات النانوية.

بناءً على ذلك، فهناك في الواقع حاجة شديدة لتأسيس حدود التعرض المهني للجسيمات النانوية وتأسيس العلاقات بين التعرض للجسيمات النانوية وبين ما يحدث من أمراض وكذلك يجب معرفة المستويات التي عندها تبدأ المخاطر والتي عندها تبدأ عمليات التحكم سالفة الذكر. ومما يزيد من صعوبة الأمر هو إذا ما كانت الجسيمات النانوية أصبحت جزءًا من مادة المنتج النهائي الذي يتم التعرض له الذي قد ينتج عنه حدوث تأثيرات صحية من المحتمل حدوثها. وحالياً، فلا توجد حدود خاصة بالتعرض المهني للجسيمات النانوية المهندسة وإنما أمكن تأسيس حدود تعرض مهني اعتماداً على المراجع العلمية التي تمكنت من استنتاج قيم كمية من مخاطر التعرض للجسيمات الدقيقة (Fine Particles) والفائقة الدقة (Ultrafine Particles) والألياف (Fibers) (Kuempel et al., 2007). من هذه القيم من المعتقد الوصول إلى مستويات أو قيم للتعرض المهني للجسيمات النانوية المعلوم عنها خصائصها وصفاتها الفيزيوكيميائية.

٥- عمليات المراقبة الإدارية والتنفيذية Administrative controls

إن عمليات المراقبة الإدارية أو التنفيذية ما هي إلا سياسات يستهدف منها تحديد وتقليل إسلوب وطرق تعرض العاملين للضرر وذلك من خلال تغيير وتعديل لكمية الوقت أو الزمن الذي يحتمل تعرض العامل من خلاله للضرر علاوة على إجبار العمال على ممارسة التطبيقات الجيدة أثناء أداء مهامهم في العمل المكلفين به. أما تحت الظروف المعملية، فإن عملية المراقبة الإدارية يستهدف منها التطبيقات الحازمة من أجل الحفاظ على ظروف المعمل بصورة جيدة ونظيفة ومن ثم تطبيق ما يعرف بالتطبيقات المعملية الجيدة (Good Laboratory Practices, GLP).

٦- أجهزة الحماية الشخصية Personal Protective Equipments (PPE)

إن استخدام أجهزة وأدوات الحماية الشخصية مثل الكمامات، القفازات والملابس الواقية تعتبر من الطرق ذات الأهمية الكبيرة في منع تعرض العاملين للضرر الناتج من الجسيمات النانوية. والسبب من وراء ذلك، هو أنه طبقاً لقواعد الصحة والأمان المهني التي تم وضعها بالولايات المتحدة الأمريكية عام ١٩٧٠م، بأن كل عامل أو موظف ترجع إليه المسئولية في الإبقاء على مكان أداء عمله خالياً ونظيفاً من أي ملوثات أو مسببات لأي أضرار قد تؤدي إلى وفاته أو إلى إحداث ضرر بالغ على جسده. وعلى هذا الأساس، فقد تم وضع قواعد مكملة في اللوائح التي تنص على ضرورة توفير أجهزة الحماية الشخصية فيما يتعلق بالتعرض للجسيمات النانوية حيث يتم إجبار أصحاب العمل على توفير وسائل وأدوات التحكم الهندسية التي تتميز بقدراتها على اصطياد الجسيمات النانوية

بكفاءة وذلك مثل استخدام المرشحات الهوائية الموثقة بشهادة من المعهد القومي للصحة والأمان المهني (NIOSH) والتي تضمن عدم التعرض أو الوقاية من التعرض للجسيمات النانوية. وعلى الرغم من قلة المعلومات المتاحة عن كفاءة ونوعية الملابس التي تضمن عدم نفاذية الجسيمات النانوية ووصولها إلى الجلد؛ بسبب عدم دراسة تلك الجزئية بشكل كافي إلا أن هناك بعض الملابس القياسية التي أمكن تصنيعها وتم إجراء الاختبارات عليها ودلت النتائج على كفاءتها في عدم نفاذيتها لهذه الجسيمات ومن ثم صلاحيتها في صناعة الملابس الواقية (ASTM International, 2003).

٧- الرصد الحيوي Biological Monitoring

يقصد بعملية الرصد الحيوي هو التأكيد على أن جميع ما يتم اتباعه من وسائل التحكم تكون ذات كفاءة من حيث منع التعرض للضرر والذي يكون مصدره الجسيمات النانوية. وعلى هذا الأساس، فيتم قياس مستويات الجسيمات النانوية (أو نواتجها الأيضية) بالسوائل البيولوجية التي من السهولة الحصول عليها مثل الدم أو البول والتي يستنتج منها إذا ما تم التعرض وإلى أي مستوى حدث ذلك التعرض للجسيمات النانوية. وفي تلك الجزئية، فهناك القليل من المعلومات المتاحة لتحديد القياسات التي يعتمد عليها في برامج الرصد الحيوي للجسيمات النانوية. وفي هذا الشأن، فإنه على الرغم من وجود دراسات عديدة قد تم إجراؤها على الجرذان قد أظهرت أن الجسيمات النانوية المستنشقة تنتقل من الرئة إلى الدورة الدموية وغيرها من الأعضاء غير الرئوية (Kreyling et al., 2002) إلا أن الدراسات البحثية التي تم إجراؤها على مجموعة من المتطوعين الآدميين لم يمكن من خلالها الكشف عن وجود مستويات من الجسيمات النانوية بالدم أو بالكبد وذلك حتى بعد مرور ٧٠ ساعة من استنشاق ما يقارب ١٠ ميكروجرام/م^3 من الجسيمات النانوية للكربون لمدة ساعتين (Brown et al., 2002; Wiebert et al., 2006 b). وفي الحقيقة، فلا يعرف من خلال هذه النتائج عن الأسباب والعوامل التي تؤثر على وجود الجسيمات النانوية وقدرة الكشف عنها في السوائل البيولوجية؛ وذلك على الرغم من أن جميع الصفات والخصائص المتعلقة بالجسيمات النانوية مثل كيمياء أسطح الجسيمات ونوعية المواد الطلائية وأحجامها والتي تم دراستها على الحيوانات قد كان لها تأثير في انتقالها إلى أعضاء غير رئوية.

٨- المراقبة والإشراف الطبي Medical surveillance

إن عملية المراقبة والإشراف الطبي تشابه عملية الرصد الحيوي حيث تعتبر وسيلة إضافية للتأكيد على كفاءة القياسات ووسائل السيطرة المتبعة في تقليل أو منع الضرر الحادث من التعرض للجسيمات النانوية. وبالنسبة للمراقبة الصحية، فيتم من خلالها تقييم للدلائل ما قبل السريرية (Preclinical indicators) لمرض ما قد لا تظهر أعراضه على الأفراد أو العاملين في مجال التقنيات النانوية ومن ثم يتيح ذلك الإجراء من الكشف المبكر والعلاج الفعال في حالة ظهور أي حالة مرضية. وعموماً، فإنه حتى وقت قريب لا يوجد مرض محدد يمكن التركيز عليه

واتخاذ القرار بأنه هو المرض الناتج عن التعرض للجسيمات النانوية. وعلى الرغم من ذلك، فإن المستهدف من عملية المراقبة الطبية هو البحث عن دليل حيوي يمكن التعرف عليه أو من خلاله بشكل مبكر على تأثير التعرض الضار للجسيمات النانوية وذلك مثل الالتهاب الرئوي والذي يستدل منه على حدوث مخاطرة الإصابة بمرض ما أشد خطورة قد يصيب الرئة نتيجة التعرض للجسيمات النانوية.

إضافة لما سبق، فمن فوائد الاستمرار في عمليات المراقبة الطبية هو تقييم التاريخ الطبي للعاملين بالتقنية النانوية ومن ثم تحديد المشكلات الصحية التي قد تنشأ نتيجة التعامل مع الجسيمات النانوية. وعلى هذا الأساس، فقد كانت من توصيات الأطباء على جميع الشركات والقطاعات العاملة في مجال التقنيات النانوية هو الالتزام بما يعرف بتسجيلات التعرض (Exposure Registries) والتي يقصد بها تسجيل جميع العاملين في مجال التقنيات النانوية خاصة التي يكون فيها التعرض بمستويات كبيرة. وفي الحقيقة، فإن مثل هذه التسجيلات تتيح من الحصول على معلومات ومن ثم دراسات يمكن الاستفادة بها في تحديد طبيعة الأمراض التي قد تحدث ؛ نتيجة التعرض للمادة أو المواد مجال الإهتمام (Schulte and Kaye, 1988).

ثانياً: تقييم التأثيرات المعاكسة (الضارة) التي يمكن حدوثها بالرئة نتيجة وجود الجسيمات النانوية بالهواء

Evaluation of Possible Adverse (Harmful) Pulmonary Effects Resulting from Airborne Nanoparticles

نظراً إلى أن الجسيمات النانوية التي تم تصميمها هندسياً لديها مجموعة من الخصائص الفيزيائية والكيميائية، فإن تلك الخصائص تمكنها من أن تتفاعل مع الأنظمة البيولوجية بشكل مختلف عن الجسيمات الأكبر منها على الرغم من تشابه التركيب بينهما. لذلك، فإن كل من الجمعية والأكاديمية الملكية للشؤون الهندسية قد أكدت كل منهما على أن هناك نوع من التحدي الذي يجب التنبؤ به والاستعداد له نتيجة تعرض الإنسان للجسيمات النانوية بالقدر الذي قد يكون ذو تأثير على الصحة ومن ثم، فإنه يجب تجنب طرق ومسالك هذا التعرض وإن كان لا بد من حدوث ذلك التعرض، فلابد من أن يكون بشكل متحكم فيه (Royal Society and Royal Academy of Engineering, 2004).

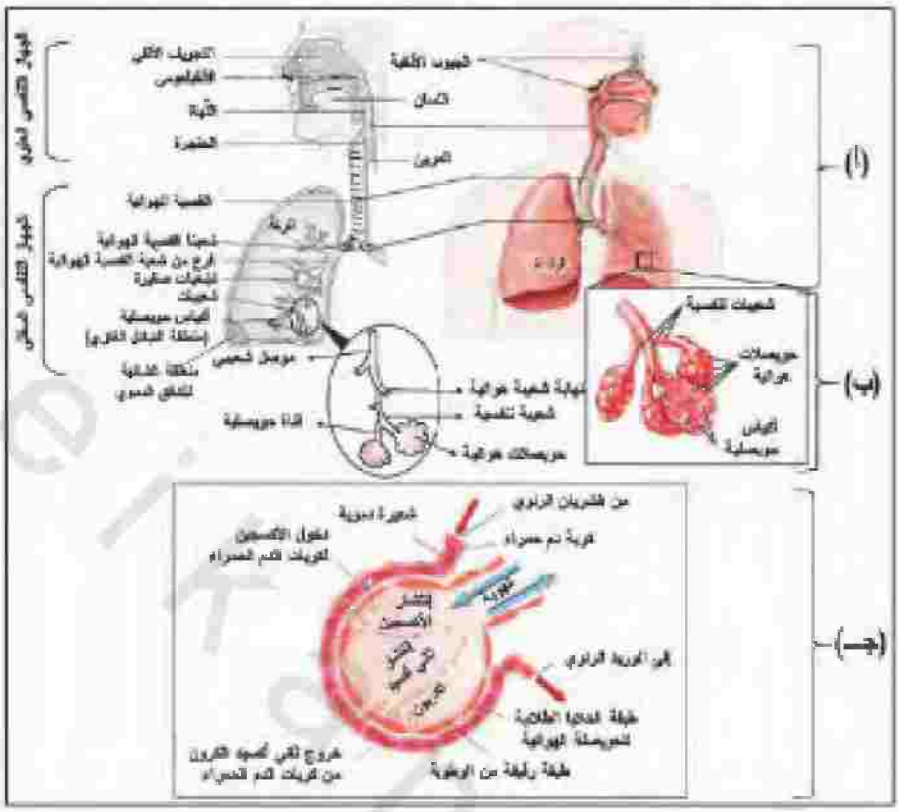
بناءً على ما سبق، فإذا كانت الجسيمات النانوية متواجدة بالهواء أثناء عمليات الإنتاج أو الاستخدام، فمن المتوقع أن تكون هناك تأثيرات لهذه الجسيمات على الرئة نتيجة التعرض بالاستنشاق لهذه الجسيمات ومن ثم تكون هذه التأثيرات مجال اهتمام من حيث تقييمها وتقديرها. وفي الحقيقة، فهناك قدر قليل جداً من المعلومات المتعلقة بالكميات الموجودة من الجسيمات النانوية بالهواء في مجالات الصناعات المستخدمة للتقنية النانوية. فعلى سبيل المثال، أشار العالم (Maynard et al., 2004)، بأن مستويات الغبار المستنشق من الهواء في المعمل القائم

بإنتاج أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار [Single-walled carbon nanotubes (SWCNT)] سواءً المنتجة بتقنية الضغط العالي لأول أكسيد الكربون [High pressure carbon monoxide (HiPCO)] أو بتقنية الإجتثاث باستخدام الليزر كانت مستويات الاستنشاق منخفضة والتي أمكن تقديرها بحوالي ٥٣ ميكروجرام/م٣.

علاوة على ذلك، فقد لوحظ أن مستويات أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار بالهواء قد تزداد بشكل معنوي؛ نتيجة لإجراء عمليات الرج باستخدام أجهزة الهزاز أو أجهزة توليد السوائل. لذلك فقد اتضح أن مستويات الجسيمات النانوية في هواء منطقة العمل في مجال التقنية النانوية يعتمد بشكل كبير على طبيعة ونوعية العمليات المتبعة في انتاج الجسيمات النانوية كما تعتمد أيضاً على نوعية أنظمة التحكم المتوفرة في مكان العمل. بناءً على حقيقة ما يحدث من عمليات التعرض لهذه الجسيمات عن طريق الاستنشاق، فإنه يجب الاهتمام بطبيعة التأثيرات السامة لهذه الجسيمات على الرئة ومن ثم فلابد من دراسة وبحث ما يحدث من تأثيرات للجسيمات النانوية؛ نتيجة ترسيبها، وتخللها، وانتقالها، ودور مساحة سطحها، ودور الإجهاد التأكسدي الناتج من وجودها ومن ثم سميتها على الرئة وهذه هي أهم النقاط التي سيتم مناقشتها في ذلك الفصل.

أ) الترسيب Deposition

إن طبيعة الأعضاء التي يتكون منها الجهاز التنفسي خاصة الرئة (الشكل رقم ٤.٨) تجعل الاستجابة الرئوية لأي جسيمات يتم استنشاقها تعتمد على الكمية من هذه الجسيمات التي تظل مترسبة في الرئة. أيضاً، فإن ترسيب هذا الجزء من الجسيمات اتضح أنه يعتمد على قياساتها والتي عادة ما تكون أقل من ٢.٥ ميكرومتر (بالتحديد في المدى من ٠.١–٢.٥ ميكرومتر) وهي الجسيمات التي يتم ترسيبها بالعديد من الأماكن الحرجة بالرئتان. أما في حالة الجسيمات النانوية (التي تكون أبعادها أقل من ١٠٠ نانومتر)، فإن كتلة الجسيم وقيمة قوته الدافعة تكون قليلة للغاية ومن ثم، فإن عمليات الترسيب والانحشار ستكون بمثابة عوامل غير معنوية من حيث التشجيع على ترسيب هذه الجسيمات. علاوة على ذلك، فإن الجسيمات النانوية تكون لها سلوكيات تشابه الجزيئات الغازية من حيث الحركة العشوائية حيث تتميز بالحركة البروانية (Brownian motion). وهذه الحركة العشوائية اتضح أنها ينتج عنها حدوث تلامس واحتكاك للجسيمات النانوية مع الخلايا الطلائية والسائل المبطن للرئة. بناءً على حقيقة ذلك، فقد أمكن التوصل إلى نماذج رياضية يمكنها التنبؤ بمقدار ما يتم ترسيبه من جسيمات نانوية في كل من الشُعب القصيبية والمناطق الرئوية وذلك في مناطق من الرئة تبعد بكثير عن تلك التي تترسب بها الجسيمات الناعمة أو الخشنة الأكبر حجماً وذلك كما أوضحه العديد من العلماء والباحثين بالكثير من الهيئات والمؤسسات العلمية (International Commission on Radiological Protection, 1994 & 2002; Jarves et al., 1996).



الشكل رقم (٤.٨). رسم مبسط يوضح (أ) المكونات العامة للجهاز التنفسي، (ب) الشُعب التنفسية والحويصلات الهوائية، (جـ) دخول الدم وخروجه من الحويصلة الهوائية لإتمام عملية تبادل الغازات (بين الأكسجين وثاني أكسيد الكربون) وطبقة الخلايا الطلائية المبطنة للحويصلة الهوائية والتي تستهدفها الجسيمات النانوية (أنظر النص) (تم تجميع الأشكال من الشبكة الدولية وإعادة ترتيبها وترجمتها بمعرفة المؤلف).

إضافة لما سبق، فقد اتضح أن الجسيمات ذات الأحجام الأقل من ١٠ نانومتر تكون ذات قدرة كبيرة على الترسيب بشكل كبير في الأنف من خلال ميكانيكات انتشار عديدة. ومن خلال ما هو متوفر من دراسات تم إجراؤها على ما يحدث من استنشاق للجسيمات النانوية، فقد أشارت النتائج إلى أن هناك ترسيبات للجسيمات بالرئة بشكل معنوي. فعلى سبيل المثال، أشار العالم (Kreyling et al., 2002) إلى أن الجسيمات النانوية لعنصر الإيريديوم المشع [Radioactive Iridium (^{192}Ir)] التي تم تعريض الجرذان التجريبية لها من خلال الاستنشاق عن طريق الأنبوبة القصبية، قد ترسبت هذه الجسيمات في مناطق التشعبات القصبية والرئة بنسب ٤٩ ٪ و ٢٨ ٪ للجسيمات التي بلغت أقطارها ١٥ و ٨٠ نانومتر على التوالي. أيضاً، فقد قام العالم (Daigle et al., 2003) بإجراء تجربة لاختبار ترسيب للجسيمات النانوية في الإنسان من خلال عمليات استنشاق لجسيمات من الكربون ذات أحجام ٨.٧ و ٢٦ نانومتر. وقد أفادت النتائج إلى أن الجزء المترسب من هذه الجسيمات بالجهاز التنفسي قد بلغ ٦٦ ٪ و ٨٠ ٪

للجسيمات التي أحجامها ٨,٧ و ٢٦ نانومتر على التوالي وذلك في وضع الراحة. أما عند أداء ممارسات لأنشطة رياضية، فإن نسب الترسيب تزداد بشكل معنوي لتصل إلى ٨٣ ٪ و ٩٤ ٪ على التوالي.

والخلاصة من هذه الدراسات وغيرها يفيد في أن جزءاً كبيراً من الجسيمات النانوية المستنشقة يمكنها أن تترسب في الممرات الهوائية بالمناطق التنفسية من الرئة. وهذا الترسيب لتلك الجسيمات اتضح أنه يكون أكبر بكثير من قدرة حمل الرئة (Lung burdens) إذا ما قورن بكميات متكافئة يتم استنشاقها من الجسيمات غير النانوية الخشنة أو الناعمة. بناءً على ذلك، فإن هذا الحمل الكبير على الرئة من الجسيمات النانوية من المحتمل أن يكون ذو تأثير سام على الرئة.

ب) التخلل بين الخلايا Interstitialization

نظراً إلى أن نسبة كبيرة من الجسيمات النانوية المستنشقة من المحتمل أن يتم ترسيبها على أسطح الحويصلات الهوائية، فإن ذلك في الحقيقة ربما ينتج عنه أن هذه الجسيمات النانوية تكون قابلة للالتهام بفعالية وأن يتم إزالتها وتصفيتها من الرئة بواسطة البلاعم الحويصلية (الماكروفاجات الحويصلية Alveolar Macrophages) أو أن عدد كبير من هذه الجسيمات يدخل إلى الحويصلات الهوائية ويسبب ضرر بالمسافات البينية للحويصلات أو التهابات أو تليف للرئة. ولتحديد أي من الاحتمالين هو الذي يحدث، فقد قام بعض الباحثين بدراسة تلك الجزئية. فعلى سبيل المثال، أشار العالمان (Kreyling and Scheuch, 2000) إلى أنه اعتماداً على التعرض الرئوي للجسيمات الناعمة الدقيقة، فإن هذه الجسيمات تكون أكثر قابلية للالتهام بكفاءة بواسطة البلاعم الحويصلية ليتم تصفيتها بصورة أكبر من الجسيمات النانوية. ومن الجهة الأخرى، فقد لاحظ العالم (Ferin et al., 1994) بأن جزءًا من الجسيمات النانوية من مادة ثاني اكسيد التيتانيوم (TiO_2) قد تتجنب حدوث الإلتهام وهذا ما ينتج عنه زيادة عبء وحمل المنطقة الخلالية من الحويصلات الهوائية بالجسيمات النانوية بالمقارنة إذا ما تم التعرض بنفس الكتلة ولكن للجسيمات الدقيقة غير النانوية من نفس المادة.

إضافة إلى ما سبق، فقد اشارت الخبرات إلى ضرورة الحذر عند إجراء الدراسات المتعلقة بتخلل الجسيمات خاصة من حيث ضرورة التفرقة بين الجسيمات النانوية (Nanoparticles) الجسيمات الدقيقة (Fine particles) وبين الجسيمات فائقة الدقة (Ultrafine particles). وفي هذا الشأن، فقد قام العالم (Oberdorster et al., 1994 a & b) بتعريض مجموعة من الجرذان التجريبية لاستنشاق جسيمات نانوية حجمها ٢٠ نانومتر من مادة ثاني إكسيد التيتانيوم وأيضاً، لمجموعة أخرى من الجرذان لاستنشاق جسيمات دقيقة (حجمها ٢٥٠ نانومتر) من نفس المادة لفترة ١٢ أسبوع لمدى من التركيزات التي تضمن تساوي كتلة ما يتم ترسيبه من كلا النوعان من الجسيمات. وقد كانت النتائج المتحصل عليها تشير إلى أن كمية الجسيمات النانوية بالمسافات البينية الخلالية بالحويصلات الهوائية

والعقد الليمفاوية قد تزايدت بشكل معنوي عن كمية الجسيمات الدقيقة بنفس الأماكن الخلالية وذلك على مدار عام كامل من بعد إنتهاء فترة التعريض حيث اتضح أن ٤٤٪ من الجسيمات النانوية المترسبة قد هاجرت إلى المنطقة الخلالية بينما الجسيمات الدقيقة التي وصلت لنفس المنطقة من الرئة قد وصل مستواها إلى ١٣ ٪.

وفي نفس هذا السياق من الدراسات، فقد اتضح أن كل من الجسيمات النانوية المصنعة على هيئة النقاط الكمية (Quantum dots) والجسيمات النانوية للذهب يتم إلتهام معظم كمياتهم بشكل سريع بواسطة ماكروفاجات الحويصلات الهوائية. أما في حالة أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار فلا يتم التهامها بواسطة هذه الماكروفاجات إلا بنسبة ضئيلة للغاية ومن ثم، فإن كميات كبيرة من الترسبات بأنابيب الكربون النانوية بالمناطق الخلالية غالباً ما يصاحبها الإصابة بحالة من التليف الرئوي بعد مرور ٦٠ يوماً من التعريض وذلك طبقاً لما أشار إليه العالم (Shvedova et al., 2005). بمعنى آخر، فقد أمكن التوصل إلى استنتاج عام وهو أن عملية تعرف الماكروفاجات الحويصلية على الجسيمات النانوية يكون معتمداً إلى حد كبير على نوع الجسيم النانوي، بمعنى أن جسيمات النقاط الكمية وجسيمات الذهب النانوية سريعاً مايتم التهامهم بالماكروفاجات الحويصلية بينما أنابيب الكربون النانوية لا يتم التهامها بنفس السهولة.

جـ) الانتقال Translocation

لاحظ الكثير من العلماء أنه إذا كان جزءٌ كبيرٌ من الجسيمات النانوية المستنشقة يمكنها أن تترسب بالحويصلات الهوائية وأن عدداً كبيراً منها قد يستطيع الهروب من عملية الالتهام التي تقوم بها الماكروفاجات ومن ثم تدخل إلى المناطق الخلالية الحويصلية، فإن حدوث ذلك معناه أن الجسيمات النانوية العالقة بجدران الحويصلات الهوائية يمكنها الدخول إلى الشعيرات الرئوية وتنتقل إلى الأماكن الجهازية بداخل الجسم. وفي هذا الشأن، فقد أشارت الدراسة التي قام بها العالم (Oberdorster et al., 2002) بأن الجرذان التجريبية التي تعرضت بالاستنشاق لجسيمات نانوية معلمة بالكربون نظير ١٣ [^{13}C] والتي تراوحت أحجامها مابين ٢٠- ٢٤ نانومتر أن عدداً كبيراً من هذه الجسيمات قد تواجدت بالكبد في خلال ١٨ ساعة من بعد التعرض. أيضاً، توجد دراسات أخرى قد أكدت عمليات الانتقال السريع نسبياً للجسيمات النانوية من الرئة بعد التعرض عن طريق الاستنشاق لتصل إلى الكثير من الأعضاء مثل الجهاز الدوري (الدم) (Nemmar et al., 2002 a)، الكبد والقلب (Stone and Godleski, 1999).

وعلى العكس مما سبق، فقد لاحظ العالم (Kreyling et al., 2002) بأن الجسيمات النانوية للإيريديوم المشع [Radioactive Iridium (^{192}Ir)] التي كانت أقطارها ١٥ او ٨٠ نانومتر قد انتقل منها فقط ١٪ من إجمالي الكمية المستنشقة عن طريق الأنبوبة القصبية هي التي تواجدت بالكبد وذلك بعد مرور ستة ساعات ويومان على التوالي من نهاية التعرض. وقد قام نفس العالم بتفسير ما حدث مع العالم (Oberdorster et al., 2002) بأن الجسيمات النانوية

التي انتقلت إلى الكبد كانت نتيجة طريقة تعريض الجرذان التي تم اتباعها والتي كانت من خلال تعريض الجسم بأكمله ومن ثم، فإنه نتيجة سلوكيات الحيوانات في تنظيف نفسها باللعق ، فإن كمية كبيرة من الجسيمات النانوية قد دخلت عن طريق الفم ومنه إلى الجهاز المعدي المعوي. أما الجدال حول النتائج التي تحصل عليها العالم (Nemmar et al., 2002 a) والتي تشير إلى انتقال الجسيمات النانوية إلى الدم بعد استنشاقها فكان التفسير راجعاً إلى حدوث اختلال للجسيمات النانوية المستخدمة ومن ثم استطاعت الوصول إلى الدم. من هذه الملاحظات يتضح أن عملية انتقال الجسيمات النانوية المستنشقة من الرئة إلى باقي أعضاء الجسم يجب ان يتم دراستها جيداً وبشكل مكثف ولذلك فهي حالياً في مرحلة البحث والدراسة الجادة بالمعهد الوطني للأمان المهني والصحة (National Institute for Occupational Safety and Health) وذلك من أجل معرفة الكميات التي تم انتقالها من أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار المُعلمة بالذهب (Gold-labeled SWCNT) أو ما يتم انتقاله من جسيمات نانوية مصنعة من الأكاسيد المعدنية بعد استنشاقها والكشف عنها من خلال الكشف عن المحتوى المعدني بالأعضاء المختلفة باستخدام تقنية التحليل بالتنشيط النيوتروني (Neutron Activation Analysis).

بناءً على طبيعة النتائج المتحصل عليها، فإنه إذا ثبت أن الجسيمات النانوية تنتقل من الرئة لتصل إلى الأعضاء الأخرى من جسم الكائن الحي، فإن ذلك معناه أن هناك احتمالاً أن تحدث هذه الجسيمات النانوية تأثيرات معاكسة على وظائف هذه الأعضاء وهذا أيضاً من المواضيع التي تتطلب بحث ودراسة بشكل مكثف. وفي الواقع فهناك من الدلائل التي تشير إلى أن استنشاق أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار يمكنها أن تسبب إجهاداً تأكسدياً (Oxidative Stress) في أنسجة القلب والأورطى وتزيد من إحتمال تكوين جلطة في الفئران التجريبية الحساسة لحدوث تصلب للشرايين (Li et al., 2004; 2005 & 2006).

د- دور مساحة سطح الجسيمات النانوية في سميتها Role of Surface Area of Nanoparticles in Their Toxicity

كما سبق ذكره سالفاً، فإن من أهم خصائص الجسيمات النانوية هي الزيادة الكبيرة في مساحة سطحها بالنسبة لكتلتها. وتبعاً للنظريات المقترحة حالياً، يتضح أن كل من مساحة السطح والأماكن النشطة على هذا السطح تلعب دوراً مهماً في النشاط البيولوجي للجسيم. ومن الأشياء التي تدعم هذه النظرية هي التجارب التي تم إجراؤها في تقييم السمية الخلوية لجسيمات السيليكا البللورية ذات الأقطار المختلفة على الخلايا الطلائية الخويصلية للإنسان المزروعة خارج الجسم. وفي هذه التجارب، فإن مساحة السطح لجسيمات ثاني أكسيد السيليكون (قطرها أقل من ٢ ميكرومتر) كانت ٥,٩٠ ± ٠,٠٣ م^2/جم ($5.90 \pm 0.03\ m^2/g$) بينما الجسيمات من نفس المادة التي كانت قطرها أقل من ١٠ ميكرومتر كانت مساحة سطحها ١,٧٥ ± ٠,٠٣ م^2/جم ($1.75 \pm 0.03\ m^2/g$) وذلك طبقاً لقيم امتصاص الغاز بالطريقة المتبعة (BET analysis). وعندما كانت الجرعة المقدمة للخلايا معتمدة على أساس الكتلة

(ميكروجرام/مل)، فإن الجسيمات الصغيرة من السيليكا والتي لديها مساحة سطح كبيرة قد تسببت في إحداث سمية خلوية بمعدل أكبر بمقدار ١٠ أضعاف عن ما أحدثته الجسيمات الكبيرة من السيليكا عند قيمة جرعة قدرها ٧٠ ميكروجرام/مل. من جهة أخرى، فعندما تم معادلة الجرعة لتصبح معتمدة على مساحة سطح الجسم منسوباً لمساحة سطح الخلية، فلم تكن هناك اختلافات بين السمية الخلوية الناتجة من كلا النوعين من جسيمات السيليكا (Shvedova et al., 2007).

وعلى مستوى الدراسات التي تم إجراؤها باستخدام حيوانات تجريبية، فقد كانت النتائج متشابهة حيث تم التأكيد على أن الجسيمات النانوية الدقيقة الأصغر حجماً ومن ثم مساحة سطحها الكبيرة قد تسببت في إحداث التهابات رئوية في الجرذان بمعدلات أكبر عن ما أحدثته الجسيمات الأكبر حجماً وأقل مساحة في سطحها (Faux et al., 2003). من جهة أخرى، فقد أوضح العالم (Sager et al., 2007 a & b) بأن الجسيمات النانوية عندما تتجمع وتصبح متكتلة في أحجام تقدر بالميكرومتر، فإنها تتسبب في إحداث تأثيرات على الرئة بصورة أقل ضرراً عن الجسيمات النانوية التي يتم توزيعها وانتشارها بصورة جيدة حيث تصبح آنذاك ذات أحجام نانوية وعليه تزداد مساحة سطحها ومن ثم تزداد تأثيراتها السامة على الرئة بعد استنشاقها وهذا ما أكدته الدراسات المشار إليها سواءً على مستوى خارج الجسم الحي (*in vitro*) أو داخله (*in vivo*).

هـ) دور الإجهاد التأكسدي في سمية الجسيمات النانوية Role of Oxidative Stress in Toxicity of Nanoparticles

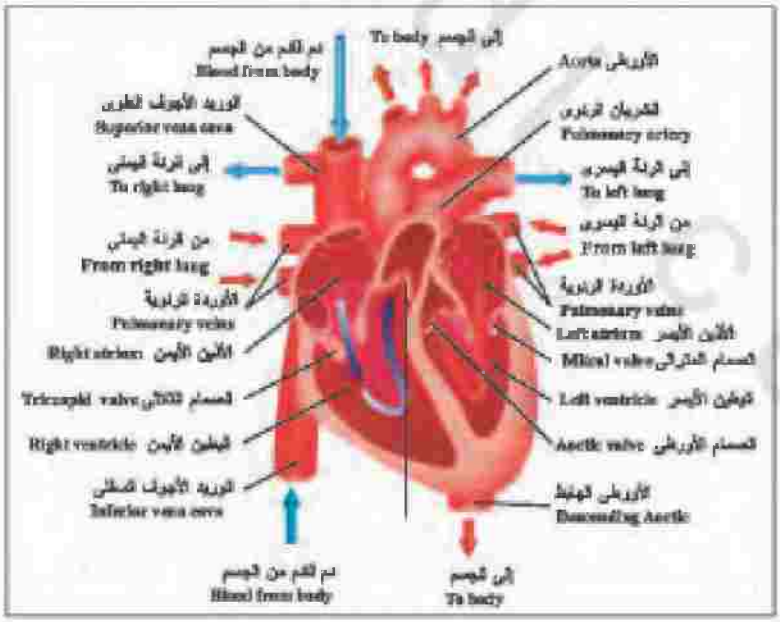
أشارت نتائج الدراسات التي تم إجراؤها بواسطة العالمان (Shvedova et al., 2004; Nel et al., 2006) بأن الجسيمات النانوية ترجع سميتها على الخلايا؛ نتيجة ما يصدر منها من شقوق حرة (شقوق شاردة) (Free Radicals) خاصة إذا كانت هذه الجسيمات غير المنفاة حيث تنطلق منها شقوق هيدروكسيلية وفوق أكسيد الهيدروجين (H_2O_2) وأنواع من الأكسجين النشط [Reactive Oxygen Species, (ROS)]. وللتأكيد على ذلك، فقد تم تعريض بعض الخطوط الخلوية للجسيمات النانوية غير المنقاة والمحتوية على الحديد وذلك في وجود وغياب مواد مخلبية. وبعد ذلك، فقد اتضح من النتائج المتحصل عليها أن ظروف التعريض المحتوية على المواد المخلبية كانت أقل تأثيراً في الخلايا بينما ظروف التعريض غير المحتوية على المواد المخلبية نتج عنها انخفاض شديد في المحتوى الخلوي من المواد المضادة للأكسدة (Antioxidants) ومن ثم تزايدت معها التأثيرات السامة التي أحدثتها الجسيمات النانوية المختبرة.

وبصورة موجزة، فإن ما تم التحصل عليه من نتائج يشير إلى أن استنشاق الجسيمات النانوية يؤدي إلى إحداث أضرار بالغة على الرئة وتستطيع الجسيمات النانوية أن تنفذ بعد ذلك لتصل إلى الجهاز الدوري لتسبب المزيد من الأضرار بالأعضاء الأخرى. والسبب من وراء إحداث الضرر يكون راجعاً إلى زيادة مساحة أسطح الجسيمات النانوية وأيضاً إلى قدرة هذه الجسيمات على توليد شقوق حرة قادرة على إحداث إجهاد تأكسدي يُحدث بدوره تأثيرات شديدة الضرر على الخلايا والأنسجة.

ثالثاً: تأثيرات الجسيمات النانوية على الرئة وجهاز أوعية القلب

Effects of Nanoparticles on Lung and Cardiovascular System

إن طبيعة تركيب القلب وما يتصل به من أوعية دموية (الشكل رقم ٤.٩) والتي تشكل الجزء الأساسي من الجهاز الدوري لهم من الأهمية القدر الكبير في طبيعة إنتظام حياة الكائن الحي. بناءً على ذلك فإنه حتى وقت قريب، كانت معظم الدراسات التي تم إجراؤها على الحيوانات التجريبية والإنسان كانت تختص بدراسة تأثير الجسيمات النانوية الناتجة من عمليات الإحتراق [Combution-deived nanoparticles, (CDNP)] والتي تنساب إلى الهواء البيئي. وفي الحقيقة، فإن هذا الاتجاه من البحوث قد تم اللجوء إليه كنوع من التطوير عن ما تم دراسته بالجسيمات فائقة الدقة [Ultrafine particles (UFP)] (Seaton et al., 1995; Utell and Frampton, 2000) وذلك بسبب أن ناتج احتراق الديزل اتضح أنه ملئ بالجسيمات النانوية التي لها تأثيرات معاكسة على الصحة نتيجة كثرة انتشارها بالهواء البيئي ومن ثم تعتبر من ضمن ملوثات الهواء. وعموماً، فإن ماتم التوصل إليه من ميكانيكيات إحداث الضرر والتسمم على المستوى الخلوي بفعل الجسيمات النانوية يمكن القول أنه يتحدد في قدرة هذه الجسيمات على إحداث الإجهاد التأكسدي (Oxidative Stress)، التهابات (Inflammation) وكذلك إنتقالها من مكان ترسباتها وذلك كما أوضحه العالم (Donaldson et al., 2005 a). إضافة إلى ذلك، فإن كثيراً من العلماء قاموا بمناقشة ودراسة هذه النوعية من الجسيمات (نواتج احتراق الديزل) كنموذج أساسي يمكن الاعتماد عليه في مناقشة سمية الجسيمات النانوية المهندسة. وفيما يلي سيتم استعراض بعض ماتم إجراؤه من دراسات تتعلق بتأثير الجسيمات النانوية الناتجة من احتراق الديزل وغيرها على الرئة والأوعية القلبية.



الشكل رقم (٤.٩). رسم مبسط يوضح المكونات الرئيسية لقلب الإنسان والأوعية الدموية المتصلة به.

(المصدر: http://www.edoctoronline.com/medical-atlas.asp?).

أ) وجود الجسيمات النانوية الناتجة من احتراق الديزل في سحابة الجسيمات البيئية

Combustion-Derived Nanoparticles in the Environmental Particle Cloud

١ – الجسيمات الدقيقة وتأثيراتها المعاكسة The fine particles and their adverse effects

إن التأثيرات المعاكسة (الضارة) على الصحة نتيجة تلوث الهواء قد أمكن إثباتها بالكثير من الدراسات الوبائية والتقارير الصادرة عن العديد من الهيئات الدولية. وهذه التأثيرات قد أمكن تلخيصها كما هو موضح بالقائمة المدونة في الجدول رقم (٤,٢). وقد تم دراسة تلك التأثيرات في البداية بالمملكة المتحدة قديماً حينما كان المجتمع في حالة اضطرارية لإشعال النيران وحرق الفحم كمصدر للطاقة والتدفئة في المدن أثناء فترات الشتاء القارس وما كان ينتج عن ذلك من أدخنة وضباب. ويتقدم وسائل البحث اتضح أن هذا الضباب وتلك الأدخنة تحتوي على كميات كبيرة من ثاني أكسيد الكبريت وأيضاً جسيمات دقيقة وبتركيزات مرتفعة علاوة على غازات أخرى مثل الأوزون، وثاني أكسيد النيتروجين، وغيرهم الكثير.

الجدول رقم (٤,٢). قائمة بأهم التأثيرات الصحية المعاكسة التي تحدثها الجسيمات الدقيقة بعد استنشاقها من الهواء الملوث.

- وفاة نتيجة الإصابة بأمراض تنفسية وأمراض بأوعية القلب.
- إحتجاز عدد كبير من المرضى بالمستشفيات؛ نتيجة إصابتهم بأمراض الأوعية القلبية.
- الإصابة بأمراض الربو وتفاقم مشكلاتها.
- تفاقم معدلات الإصابة وأعراض المرضى المصابين بالأمراض الرئوية.
- انخفاض معدلات الوظائف الرئوية.
- الإصابة بسرطان الرئة.
- زيادة معدلات ضربات القلب.
- اختلال واضطراب في معدلات ضربات القلب.

المصدر: (Peters et al., 2001; Devlin et al., 2003; Gong et al., 2004)

إضافة إلى ما سبق، فقد اتضح أن دراسات تعريض الأشخاص إلى الجسيمات المعلقة في الهواء في صورتها المركزة [Concentrated Airborne Particles (CAPs)] قد تم اعتبارها من الدراسات التي يعيبها صعوبة إجراؤها بسبب تداخل الكثير من العوامل مثل الطقس المحيط بعملية التعريض وإتجاه الريح الذي قد يؤثر على طبيعة مكونات وتركيز الجسيمات في منطقة التعريض وذلك كما أشار إليه العالم (Lippmann et al., 2006). وبشكل مختصر، فإن هذه الدراسات أشارت إلى أن التعريض، لهذه الجسيمات قد أحدث زيادة متوسطة في معدلات الإصابة بالالتهابات الرئوية (Ghio et al., 2000) وضيق الأوعية الدموية والشرايين (Brook et al., 2002). أيضاً، فقد استطاع العالم (Kunzli et al., 2005) من إثبات العلاقة بين تصلب الشرايين والتغيرات الحادثة في سُمك طبقة الغشاء المبطن للشريان السُباتي وأرجعه إلى أن ذلك ناتج عن التعرض للهواء الملوث.

من جهة أخرى ، فقد قام بعض العلماء بدراسة معدلات انتشار الجسيمات النانوية الناتجة من احتراق الديزل وبين أعدادها وتبين أنها تتراوح ما بين ١٥٠٠٠ إلى ١٨٠٠٠ جسيم/سم^{٣} في ثلاثة مدن أوروبية (Air Quality Expert Group, 2005). وفي دراسة بالولايات المتحدة الأمريكية بأحد الطرق السريعة تم التوصل إلى أن عدد الجسيمات بها يتراوح ما بين ٢٠٠ إلى ٢٦٠ x ١٠^{٣}/سم^{٣} (Elder et al., 2004; Kittelson et al., 2004). ليس هذا فحسب وإنما اتضح أن الهواء بداخل المنزل والمباني يحتوي على جسيمات نانوية سواءً كملوثات أو الناتجة من أعمال الطهي بالمطابخ ، أعمال التنظيف بالمكانس الكهربائية وكذلك نتيجة احتراق الشموع (Afshari et al., 2005). والشيء العجيب أنه قد اتضح أن إحتراق الغاز بالمنزل ينتج عنه جسيمات نانوية حيث تبين أن عدد الجسيمات النانوية قد وصلت إلى ٥٠٠٠٠ جسيم/ سم^{٣} إلا أنها سريعاً ما يحدث لها تجمع وتتحول إلى جسيمات ذات أحجام كبيرة وانخفض تعدادها في خلال دقائق قليلة (Dennekamp et al., 2001). وعموماً، فإن القارئ المهتم بالإطلاع على المزيد من التفاصيل المتعلقة بالتأثيرات السامة للجسيمات النانوية الناتجة من احتراق الديزل وميكانيكيات فعلها السام الرجوع إلى ما تم نشره من المقالات المرجعية بواسطة العالم (Donaldson et al., 2003 & 2004 a & b).

ب) الرئة والجسيمات النانوية الناتجة عن الاحتراق Combustion-Derived Nanoparticles (CDNP) and the Lung

إن ما تم التوصل إليه من فهم طبيعة نشاط الجسيمات النانوية الناتجة من الاحتراق عندما تدخل الرئة اتضح أنه راجعاً إلى مساحات أسطحها، مكوناتها العضوية وكذلك وجود معادن بها وجميعهم تبين أنهم من العوامل المؤدية إلى إنتاج شقوق حرة (Free Radicals) لها القدرة على إحداث إجهاد تأكسدي (Oxidative Stress) والذي يؤدي بدوره إلى حدوث التهابات (Inflammation). ومن ضمن المكونات الرئيسة التي تشملها نواتج الاحتراق هي الجسيمات الناتجة من عادم الديزل [Diesel Exhaust Particles (DEP)] وهي التي يتعرض إليها أي شخص. ونظراً لتكرار التعرض لجسيمات عادم الديزل ، فقد اتضح أنها تسبب التهابات في جرذان التجارب وذلك كما أوضحته تجارب العديد من الباحثين (Miyabara et al., 1998; Tsurudome et al., 1999) ، أيضاً في رئة الإنسان (Nordenhall et al., 2000) وذلك بعد تعريضهم لفترة زمنية قصيرة ولكن بشكل مكثف. ومن ضمن التأثيرات الحادثة تلك المتعلقة بالإجهاد التأكسدي والذي أمكن الاستدلال عليه من خلال زيادة مستوى الشق الحر التأكسدي (8OH-dG) وهو عبارة عن رابطة لشق هيدروكسيلي تأكسدي (Oxidative adduct of Hydroxyl radical) وذلك في رئة الجرذان بعد تعريضها وكذلك في الخلايا المزروعة خارج الجسم الحي (*in vitro*) التي عوملت بجسيمات عادم الديزل (Ichinose et al., 1997; Arimoto et al., 1999).

وقد أشارت دراسات عديدة إلى أن مكونات جسيمات عادم الديزل المسئولة عن الإجهاد التأكسدي وما يحدث بعد ذلك من علامات التهابية عبارة عن جزء عضوي تحتويه هذه الجسيمات وهذا ما أثبته عدد من الباحثين

(Bonvallot et al., 2001; Hirano et al., 2003) وكذلك توجد تأثيرات شبيهة تُحدثها الأدخنة الصادرة عن عمليات لحام المعادن (McNeily et al., 2005). بعد ذلك اتضح أن الإجهاد التأكسدي يسبب عملية تنشيط لمسارات الإشارات الخاصة بالتعبير الجيني المسببة لبداية حدوث الالتهاب (Hirra et al., 1999; Marano et al., 2002; Hashimoto et al., 2000) وكذلك تنشيط التعبير الجيني (NF-kB) (Takizawa et al., 1999) وأيضاً تنشيط إدخال مجاميع الأسيتيل على الهيستون (Histone Acetylation) وذلك في مجمله من أجل إحداث التعبير الجيني المسئول عن بداية الالتهاب (Gilmour et al., 2003). وقد أفادت أبحاث عديدة إلى أن تنشيط جميع هذه المسارات تنتهي بإحداث نسخ لعدد من الجينات المسئولة عن بداية الالتهاب وذلك مثل (IL-8) بالخلايا الطلائية المعاملة خارج الجسم الحي (*in vitro*) (Terada et al., 1999) وفي رئة الإنسان بعد التعرض بالاستنشاق (Salvi et al., 2000).

جـ) تأثيرات الجسيمات النانوية الناتجة من الاحتراق والجسيمات الدقيقة على الأوعية القلبية

Cardiovascular Effects of Particulate Matter (PM) and Combustion-Derived Nanoparticles (CDNP)

أوضحت الكثير من الدراسات بأن الجسيمات النانوية الناتجة من الاحتراق وأيضاً الجسيمات الدقيقة لهم القدرة على إحداث تأثيرات ضارة على الأوعية القلبية (Brook et al., 2003 & 2004). ومن ضمن تلك التأثيرات هي حدوث التهابات وزيادة أعداد خلايا الدم البيضاء، زيادة كل من الصفائح الدموية، الفيبرينوجين وكذلك لزوجة البلازما (Donaldson et al., 2005 a & b). أيضاً، فإن ظاهرة تصلب الشرايين ومايتبعها من حدوث احتشاء للمخ وعضلة القلب من أهم ما تُحدثه الجسيمات سالفة الذكر (Van Lente, 2000; Libby et al., 2002; Viles-Gonzales et al., 2004) (الشكل رقم ٤.١٠).

د) الالتهاب الرئوي الحادث بفعل الجسيمات الدقيقة وتأثيراته على الطبقة المبطنة للأوعية الدموية وعلى ثبات لويحة تصلب الشرايين

Effects of Particulate Matter-Induced Lung Inflammation on the Endothelium and on Atherosclerotic Plaque Stability

من الناحية الوظيفية الطبيعية لوحظ أن طبقة الخلايا المبطنة للأوعية الدموية تقوم بعملية تنظيم دقيق للتوازن بين عدة وظائف مثل التحكم والسيطرة على حدوث تغير بقُطر الوعاء الدموي، حدوث التخثر، عملية التوالد الخلوي، والتغلب على الالتهاب والإجهاد التأكسدي. وفيما يتعلق بتصلب الشرايين، فمن المعروف أنه عبارة عن عملية ناتجة من حدوث التهاب مصحوب لفقدان الطبقة المبطنة للأوعية لوظيفتها. بناءً على فقدان هذه الخلايا لوظيفتها، فإن ذلك يكون نتيجته حدوث تعبير جيني لإنتاج بروتينات متخصصة لإلتصاق خلايا الدم البيضاء وانخفاض نشاط المواد المضادة للتجلط، انسياب عوامل النمو، وجود وسائط الالتهاب والسيتوكينات (Cytokines). وبعد ذلك، فإن نواتج الالتهاب المزمن تظهر في حدوث تجنيد لخلايا الدم البيضاء والخلايا أحادية النواة وحث في إنتاج مكونات التصلب وتزايد في الضرر الشرياني. كذلك، فإن التوسيع في لويحة التصلب (Atherosclerotic Plaque) وما يتبعه من اضطراب يمكن أن يؤدي إلى حدوث ذبحة صدرية وتزايد تدريجي في الذبحة ومتلازمات الشريان التاجي والتي تشمل احتشاء العضلة القلبية (Ross, 1999).

وفي هذا المجال، فقد استعان بعض العلماء بالدلائل الحيوية الخاصة بحدوث الالتهاب والتي لوحظ ارتفاع مستوياتها في المرضى الذين يعانون من مرض الأوعية القلبية (Haverkate et al., 1997). أيضاً، لاحظ العالم (Ridker et al., 2000) بارتفاع محتويات البلازما من الدليل الحيوي [C-reactive protein (CRP)] (وهو أحد الأدلة الحيوية البروتينية التي يدل ارتفاع مستواها إلى حدوث التهاب في الجسم) ؛ وذلك للتنبؤ بتطور الحالة المرضية المعروفة باسم مرض نقص تروية القلب (Ischemic heart disease).

هـ) تأثيرات الجسيمات النانوية المصنعة Manufactured Nanoparticles Effects

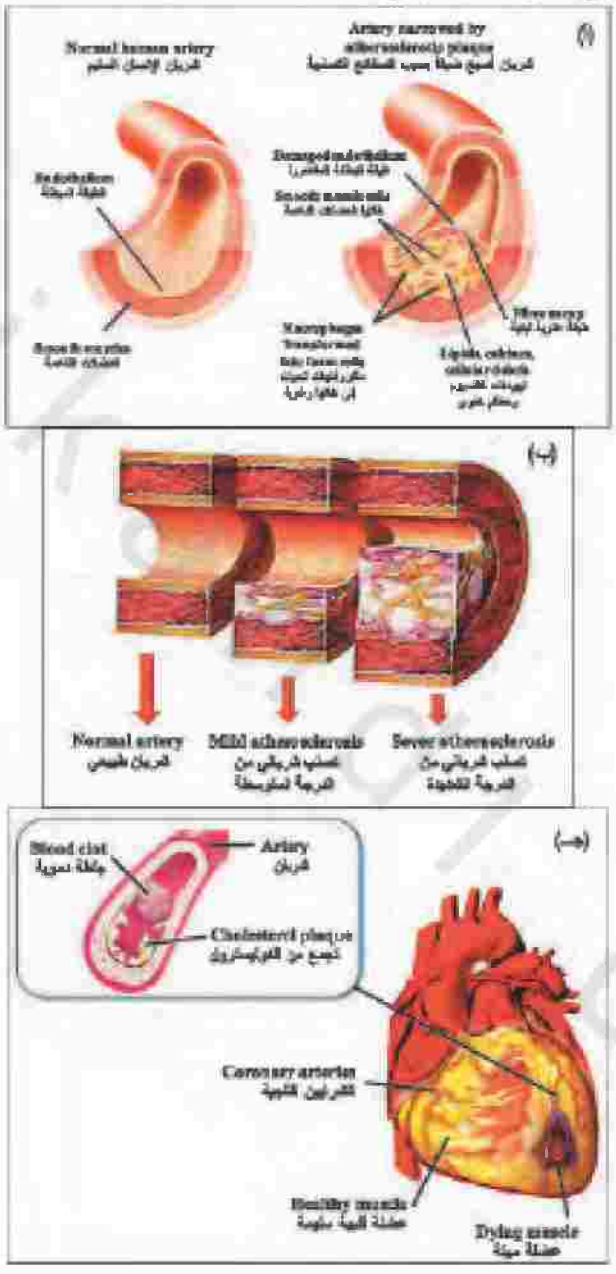
بالنسبة لبعض الجسيمات النانوية المصنعة مثل الكربون، وثاني أكسيد التيتانيوم، والألومينا والسيليكا، فقد أشارت نتائج الدراسات أنها تُحدث تأثيرات إلتهابية بشكل مبدئي ولكن بدون إحداث أية تأثيرات على أجهزة الأوعية القلبية. وبصفة عامة، فإنه نظراً لكبر مساحة سطح الجسيمات النانوية بالنسبة لكتلتها، فقد كانت أهم النتائج المتحصل عليها من تأثيراتها كانت تتعلق بمستوى تحمل الرئة لهذه الجسيمات (Bellmann et al., 1992; Driscoll, 1996; Oberdorster et al., 1999). علاوة على ذلك، فقد أشارت أبحاث عديدة تم إجراؤها على الحيوانات بأن الطريقة المتبعة لتقديم الجرعة لها تأثير على طبيعة النتائج المتحصل عليها حيث أتضح أن طريقة التقطير أو التنقيط الناتج من تركيب أنبوبة في القصبة الهوائية للحيوان التجريبي وإدخال الجسيمات النانوية من خلالها تبين أن كل من الكربون الأسود وثاني أكسيد التيتانيوم قد تسببوا في حدوث التهابات بمعدل أكبر عن ما أحدثته نفس الجرعة من نفس الجسيمات النانوية إذا تم استنشاقها بشكل طبيعي عن طريق الأنف (Hohr et al., 2002; Renwick et al., 2004).

وفيما يتعلق بميكانيكيات إحداث الجسيمات النانوية من تأثيرات سامة ولكن على المستوى الجزيئي، فقد اتضح أن ذلك يتم من خلال توليد هذه الجسيمات النانوية لأنواع الأكسجين النشط [Reactive Oxygen Species (ROS)] (Stone et al., 1998; Beck-Speier, 2005) وأيضاً من خلال إحداث تغيرات في الإشارات الخلوية الخاصة بتنظيم الكالسيوم (Stone et al., 2000 a & b). وقد تتسبب بعض الجسيمات أيضاً في زيادة التعبير الجيني الخاص بالجينات المسرطنة وتوالد الخلايا الطلائية بالخويصلات الهوائية (Timblin et al., 2002).

١ – أنابيب الكربون النانوية Carbon nanotubes

إن أنابيب الكربون النانوية عبارة عن صفائح أو الواح طويلة من الجرافيت والتي تكون على شكل ملفوف لتعطي شكل أنبوبي يكون سُمكها لا يتجاوز عدة نانومترات قليلة وذلك كما هو الحال في أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار أو أن يصل سُمكها إلى عدة مئات من النانومترات كما في أنابيب الكربون النانوية عديدة الجدران. وبناءً على طبيعة التركيب لهذه الأنابيب التي تتشابه مع الإبَر، فإنه بذلك تعتبر كنموذج يشابه الألياف من حيث ما تحدثه من تأثيرات سامة. ونظراً إلى أن سمية الألياف ترتبط بشكل أساسي بطولها وسمكها وثباتها الحيوي، لذلك، فإن نفس المقاييس اتضح أنها يجب أن تؤخذ في الاعتبار عند تقييم سمية هذه النوعية من الجسيمات النانوية. وعلى هذا الأساس أمكن إجراء دراسة واحدة لأنابيب الكربون النانوية من حيث طبيعة ثباتها الحيوي سواءً للأنابيب النانوية التي تعرضت لعمليات الطحن والأخرى التي لم تتعرض لعمليات الطحن وقد تبين أن الأنابيب النانوية غير المطحونة ومن ثم تكون طويلة كانت أكثر ثباتاً حيوياً عن الأنابيب النانوية الأخرى المطحونة (القصيرة)

(Muller et al., 2005). إضافة إلى ذلك ، فقد اتضح أن الأنابيب الطويلة تميل إلى أن تعمل على تكوين حزم وأن تلتف حول بعضها في ما يشبه الأسلاك وهو بالقطع من الأمور التي تفسد وتضعف عملية تنقية وتصفية الجسم من هذه الأنابيب وهذا ما يؤدي إلى حدوث تليف بالرئة (Maynard et al., 2004).



الشكل رقم (٤,١٠). رسم مبسط يوضح (أ) تصلب الشرايين، (ب) مراحل تصلب الشرايين، (جـ) احتشاء عضلة القلب (أو ما يعرف مجازاً بموت عضلة القلب أو الجلطة القلبية). المصادر: من المواقع التالية بالشبكة الدولية.

(أ) www.clivir.com/pictures/heart_disease/athero.jpg

(ب) www.moderherb.blogspot.com/2010/10/blog-post_01.html

(جـ) www.iwmdahmial.files.wordpress.com/2008/07/heart.jpg

وعلى مستوى التجارب التي يتم إجراؤها خارج الجسم (*in vitro*)، فقد اتضح أن أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار أحدثت تسمماً للخلايا بصورة أكبر من أنابيب الكربون النانوية عديدة الجدران (Shvedova et al., 2003; Monteiro-Riviere et al., 2005 a & b; Jia et al., 2005; Bottini et al., 2006) بأن أنابيب الكربون النانوية عديدة الجدران التي سبق أكسدتها قد تسببت في موت خلايا (T) (T-cells) المستمدة من الإنسان وذلك بشكل يتناسب مع الوقت والجرعة علاوة على ما أحدثته الأنابيب النانوية من ظاهرة موت خلوي فسيولوجي (Apoptosis) وهذا أيضاً قد تم ملاحظته على الخلايا الكلوية التي تم تعريضها لأنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار (Cui et al., 2005). وقد أمكن إثبات أن الأنابيب النانوية تعمل على إنتاج شقوق حرة بسبب وجود عنصر الحديد في مكوناتها ومن ثم تعمل هذه الشقوق الحرة على إحداث إجهاداً تأكسدياً مسبباً العديد من التأثيرات السامة (Kagan et al., 2006).

وبصفة عامة، فمن الصعوبة أن يتم الوصول إلى استنتاج عام وميكانيكية محددة توضح الفعل السام للأنابيب النانوية الكربونية وذلك بسبب قلة النتائج المتحصل عليها وأيضاً نتيجة التنوع الكبير بين الأنابيب النانوية الكربونية وذلك من حيث الطول، الحجم والمكونات ومقدار ما تحتويه من ملوثات. علاوة على ذلك، فإن الأنابيب النانوية تميل إلى أن تتشابك مع بعضها كما تميل إلى الالتواء وهذا مما يجعلها قابلة للتجمع والتكتل مع بعضها ومن ثم تتكون جسيمات نانوية ذات أحجام وأشكال مختلفة وكبيرة محدثة بذلك العديد من التأثيرات السامة على النظام البيولوجي المختبر.

٢- الفوليرينات Fullerenes

إن الجسيمات النانوية المعروفة باسم الفوليرينات أو ما يعرف باسم الكربون ٦٠ عبارة عن جزيء شبيه بالقفص الكروي المضغوط الذي يتكون من ٦٠ ذرة كربون. وقد أشارت بعض الدراسات إلى أن الفوليرينات قد يكون لها تأثيرات سامة. وفي الحقيقة، فإن هذه التأثيرات ليست مطلقة وإنما تعتمد على طبيعة المكونات الموجودة بالفوليرينات. فعلى سبيل المثال، توجد جسيمات من الفوليرينات تكون أكثر إنتشاراً وذوبانية من جسيمات فوليرينية أخرى (Sayes et al., 2004). من جهة أخرى، فقد اتضح أن جسيمات الفوليرينات المحتوية على مجاميع كربوكسيل (Carboxylated fullerenes) تكون أقل سمية عن جسيمات الفوليرين الطبيعية الأصلية ($Native\ C_{60}$) والأخرى المحتوية على مجاميع من الهيدروكسيل ($Hydroxylated\ C_{60}$) التي اتضح أنها غير سامة على الخلايا الجلدية الأدمية المزروعة خارج الجسم الحي (*in vitro*) (Sayes et al., 2004). وقد أمكن إثبات أن سمية جسيمات الفوليرينات الطبيعية يرجع إلى قدرتها على إنتاج أنيونات فرق مؤكسدة (Superoxide anions) (Sayes et al., 2004).

وقد أمكن التأكد من ذلك من خلال إضافة مواد مضادة للأكسدة حيث لوحظ انخفاض التأثير السام على الخلايا (Isakovic et al., 2006).

٣- النقاط الكمية Quantum Dots (QD)

يُطلق على الجسيمات النانوية المعروفة باسم النقاط الكمية بأنها أيضاً البلورات النانوية (Nanocrystals) وهي من الجسيمات المشهور عنها بأنها تعمل كأشباه موصلات (Semiconductors). وتتراوح أقطار هذه الجسيمات ما بين ٢- ١٠ نانومتر ولذلك فهي بالفعل جسيمات صغيرة الحجم حيث تكون الإلكترونات بها في حالة مقيدة مما يؤدي إلى إطلاق أو إنبعاث ضوئي منها. والضوء المنبعث يختلف طوله الموجي تبعاً لطبيعة التركيب والحجم. فعلى سبيل المثال، في الجسيمات الصغيرة يكون الضوء المنبعث ذو طول موجي يميل إلى الأزرق، بينما الجسيمات الأكبر ينبعث منها ضوء يميل طوله الموجي إلى الأحمر. وبشكل عام، فإن مكونات جسيمات النقاط الكمية تختلف بشكل كبير تبعاً لمكونات الجدول الدوري ومن ثم تتحدد تأثيراتها السامة وذلك كما أشار إليه العالم (Hardman, 2006).

ومن أشهر جسيمات النقاط الكم تلك المحتوية على عنصر الكادميوم ولذلك، فقد اتضح أنها شديدة السمية على الخلايا المختبرة وأحدثت نسبة موت مرتفعة بها ولكن ذلك التأثير المميت والسام على الخلايا أمكن تثبيطه نتيجة إضافة مركب (Thiol N-acetyl cysteine) المحتوي على مجموعة سلفوهيدريل (-SH) وهذا ما يؤدي إلى استنتاج أن هذه النوعية من النقاط الكمية المحتوية على الكادميوم تحدث فعلها السام من خلال الإجهاد التأكسدي.

و) هل التأثيرات التي تُحدثها الجسيمات النانوية الناتجة من الاحتراق تعتبر نموذجاً لما تُحدثه الجسيمات النانوية المهندسة على الرئة وجهاز أوعية القلب ؟

Do CDNP Provide A model for the Effects of Engineered NP on the Lungs and Cardiovascular System?

١- الجسيمات النانوية المصنعة والرئة Manufactured NP and the lungs

إن في التركيبة البيئية وما بها من جسيمات نانوية ناتجة من عمليات الإحتراق (CDNP) اتضح أن هذه الجسيمات يمكن اتخاذها كنموذج عام يمكن الإستقراء من خلال تأثيراتها على ما يمكن أن تُحدثه الجسيمات النانوية الجديدة المهندسة والتي من المتوقع أن تتركز هذه التأثيرات في إحداث إجهاد تأكسدي، إلتهابات بالرئة، التأثير على جهاز الأوعية القلبية بالقدر الذي يزداد معه حدوث التخثر الدموي المؤدي إلى تصلب الشرايين وكذلك حدوث تعديل في معدلات تباين ضربات القلب [Heart Rate Variability (HRV)]. بناءً على ذلك، فقد يفترض أن نفس التأثيرات التي تحدثها جسيمات الاحتراق هي التي تحدثها الجسيمات النانوية المصنعة خاصة في حالة التعرض المزمن وهذا ما يوضحه الشكل رقم (٤.١١).

الشكل رقم (٤،١١). رسم تخطيطي يوضح إمكانية نشوء العلاقة بين التأثيرات الحادة والمزمنة للجسيمات الدقيقة ذات أقطار ١٠ ميكرومتر والتأثيرات المحتمل حدوثها بفعل الجسيمات النانوية المهندسة (المصدر: Donaldson et al., 2007).

٢ – الجسيمات النانوية المصنعة والجهاز القلب وعائي Manufactured NP and the cardiovascular system

عند بحث العلاقة بين الجسيمات النانوية المصنعة وبين التأثيرات التي قد تحدثها على جهاز الأوعية القلبية، قام العالم (Radomski et al., 2005) باختبار التأثير الذي تحدثه أنابيب الكربون النانوية عديدة الجدران وأحادية الجدار وجسيمات الفوليرينات وخليط من الجسيمات النانوية للكربون الأسود وذلك من حيث إحداث تجمع وتكتل للصفائح الدموية للإنسان في نموذج تجريبي خارج الجسم الحي (*in vitro*) وداخله (*in vivo*) من خلال تكوين التخثر الدموي بالحويصلات الهوائية بالجرذان التجريبية. وقد قام العالم باستخدام الجسيمات الدقيقة المتواجدة بالمناطق الحضرية كجسيمات للمقارنة (Control). وقد أشارت النتائج إلى أن الأنابيب النانوية وجسيمات الكربون الأسود فقط هما اللذان قد استطاعا أن يحدثا إثارة لتجمع الصفائح الدموية بالنماذج التجريبية المستخدمة سواءً خارج الجسم أو داخله. إضافة إلى ذلك، فقد أشار العالمان (Yamawaki and Iwai, 2006) إلى أن جسيمات الكربون الأسود التي أقطارها ٢٤٨ نانومتر والتي تتجمع، فإنه تُحدث إيقاف للنمو الخلوي ولها تأثيرات سامة على الخلايا وتحدث أيضاً التهابات للخلايا الطلائية المستخدمة كنموذج تجريبي.

ز) الجسيمات النانوية المصنعة والعلاقات الكمية بين التركيب والفاعلية

Manufactured NP and Quantitative Structure Activity Relationships

من الناحية التطبيقية، أشار العالم (Donaldson et al., 2007) إلى أن عدد الجسيمات النانوية الجديدة التي يتم إنتاجها تُحدث نوعية خاصة من المشاكل عند إختبارها. بمعنى آخر، فإن الجسيمات النانوية تعتبر من السهولة نسبياً إحداث تغيرات تركيبية بها بما ينتج عنه صفات جديدة خاصة من حيث الخصائص الفيزيائية الكيميائية، الحجم، نوعية الطلاء الخارجي لها، ومكوناتها التركيبية وغير ذلك من صفات وهذا معناه أن كل مرة يحدث فيها تعديل لهذه الجسيمات، فتنشأ نتيجة لذلك جسيمات نانوية بصفات جديدة ومن ثم تزداد أعداد الجسيمات التي يجب اختبارها. إضافة إلى ذلك، فهناك عوامل أخرى مهمة يجب أخذها في الاعتبار وهي المتعلقة بالشركات الصغيرة

القادرة على إبتكار وتطوير نوعيات من الجسيمات النانوية ولكن ليس لهذه الشركات التمويل المادي الكافي لإجراء الاختبارات الخاصة لدراسة التأثيرات السامة لما تقوم بإنتاجه من جسيمات نانوية.

بناءً على ذلك، فقد تبادر تساؤل هام عن ما إذا كانت هناك علاقة كمية بين تركيب الجسيمات النانوية وفاعليتها. وللإجابة على ذلك التساؤل فيجب أولاً الرجوع إلى ما يُقصد بالعلاقة الكمية بين التركيب والفعالية. وعلى هذا الأساس، فمن ضمن أساسيات علم الصيدلة وعلم السمية، فإن مصطلح العلاقة الكمية بين التركيب والفعالية [Quantitative Structure Activity Relationship (QSAR)] يتم استخدامه لمحاولة وصف العلاقة التي تربط بين التركيب الكيميائي للمركب وبين نشاطه الصيدلاني أو تأثيره السام. وعلى أساس هذه الفكرة كانت هناك محاولات لتقسيم الجسيمات النانوية على أساس صفاتها وخصائصها الفيزيائية- الكيميائية خاصة إذا كانت الدلائل الفيزيائية الكيميائية يمكن ربطها بالتأثيرات السامة التي تحدثها الجسيمات.

من جهة أخرى، فمن أكثر الدلائل التركيبية المرشحة للإستخدام في تقسيم الجسيمات النانوية من حيث تأثيراتها السامة هي علاقة حجم الجسيم إلى مساحة سطحه (Size/Surface area) وبين القدرة على إحداث إجهاد تأكسدي. وعلى هذا الأساس، فمن الأمور المتوقعة أن تطبيق العلاقات الكمية بين التركيب والفعالية من الممكن استخدامها في التنبؤ بتأثير الجسيمات النانوية على جهاز أوعية القلب؛ بسبب ما تحدثه هذه الجسيمات من التهابات رئوية. أيضاً، يمكن استخدام نفس العلاقة الكمية ولكن بطريقة مختلفة لدراسة كفاءة انتقال الجسيمات النانوية من الرئة إلى الدم أو ما إذا كانت الجسيمات النانوية قادرة على إحداث تأثيرات على الدم.

حـ) احتمالية التأثيرات المسرطنة للجسيمات النانوية المصنعة

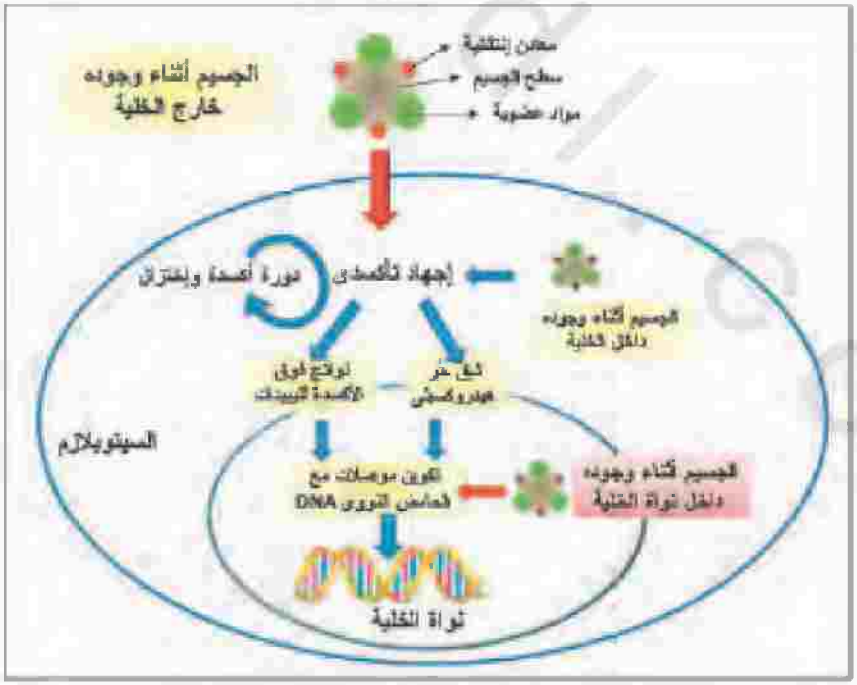
Potential Carcinogenic Effects of Manufactured NP

إن قدرة الجسيمات الدقيقة وغيرها من الجسيمات مثل الأسبستوس والسيليكا؛ لأن تُحدث السرطان أمكن توثيقها بشكل جيد واصبحت من المواد المعروف بتأثيرها المسرطن. وفيما يتعلق بالميكانيكيات التي تسلكها هذه الجسيمات لإحداث التأثير المسرطن فهي غير مفهومة بالشكل الكامل ولكن قد تعتمد هذه الميكانيكيات على إحداث هذه الجسيمات لتأثيرات سامة وراثياً بشكل مباشر (Direct genotoxic effects) أو نتيجة لإحداث تأثيرات غير مباشرة من خلال إنتاج مركبات وسطية تحدث إلتهابات. وبالنسبة للتأثيرات السامة وراثياً بشكل مباشر، فتشمل دخول الجسيمات إلى داخل الخلايا حتى تصل إلى داخل أنوية الخلايا ومنها إلى الحامض النووي (DNA) لتحدث به أضراراً عديدة.

وبصفة عامة، فإنه تبعاً لطبيعة التركيب الكيميائي يكون نوع الضرر وهذا بالفعل ماتحدثه الجسيمات النانوية الناتجة من الاحتراق (Don Porto et al., 2001). وفي هذا الإطار، فإن المعادن الانتقالية أو المتحولة اتضح أنها تتعرض لدورات من تفاعلات الأكسدة والاختزال بداخل الخلايا ومن ثم تتولد عن هذه التفاعلات شقوق حرة

هيدروكسيلية لها القدرة على تكوين موصلات (Adducts) مع الحامض النووي (DNA) مما يكون له الأثر البالغ في حدوث تأثير طفري (Mutagenic adducts with DNA)، وذلك طبقاً لما أشار إليه العالم (Schins, 2002). أيضاً، اتضح أن الجزيئات العضوية مثل جزيئات الهيروكربونات الأروماتية عديدة الحلقات التي يمكن أن يتم امتصاصها على أسطح الجسيمات النانوية الناتجة من الاحتراق يمكنها أيضاً أن تعمل على تكوين موصلات مع الحامض النووي (DNA) وهذا ما أوضحه العالم (Dekok et al., 2005)، أيضاً، أشار العالم (Dos Porto et al., 2001) إلى أن مساحة السطح الكبيرة للجسيم النانوي يمكنها أن تعمل على توليد وإحداث إجهاد تأكسدي.

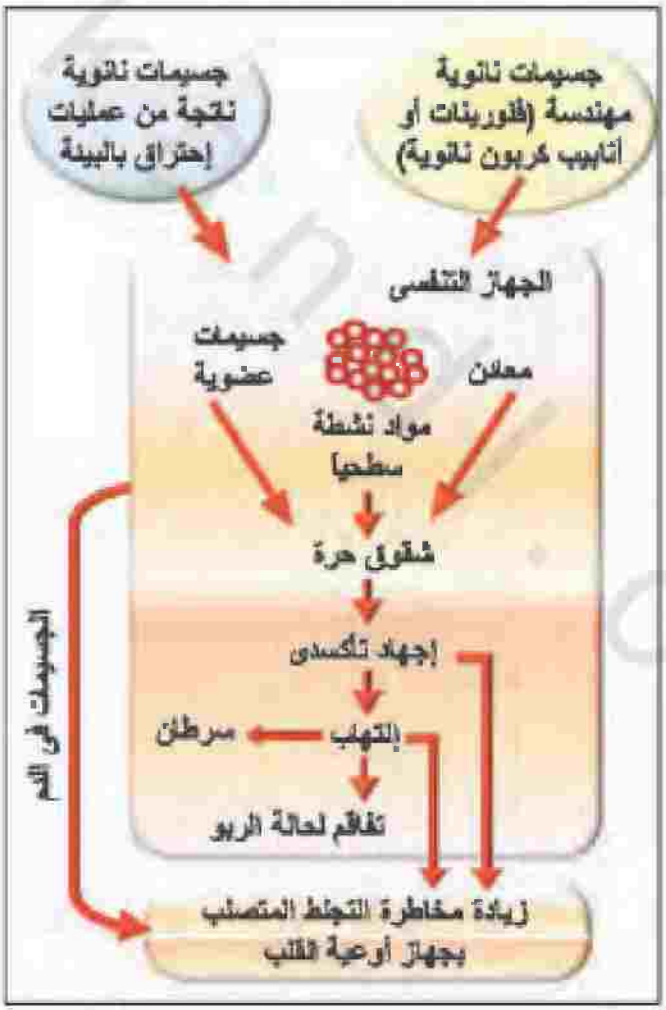
إضافة إلى ما سبق، فإن التأثيرات الالتهابية التي تُحدثها الجسيمات النانوية الناتجة من الاحتراق من الممكن أن تلعب دوراً هاماً في عملية إحداث التأثيرات السامة وراثياً والتأثيرات المسرطنة وذلك بسبب أن نواتج أكسدة خلايا الدم البيضاء تعمل على تكوين موصلات مع الخلايا المستهدفة (Knaapen et al., 2004). وللتأكيد على هذه التأثيرات، فإنه بإحدى الدراسات السابقة التي قام بها العالم (Esterbauer et al., 1991) تبين أن تأثيرات الإجهاد التأكسدي بداخل الخلية يمكن أن يسبب أكسدة فوقية للليبيدات (Lipid peroxidation) بالخلية التي ينتج منها نواتج لها عمر أطول من الشقوق الحرة المتمثلة في الأنواع النشطة للأكسجين [Reactive Oxygen Species (ROS)] ومن ثم قد تتوسط نواتج تفاعلات الأكسدة الفوقية للليبيدات في تكوين موصلات وذلك كما يوضحه الشكل رقم (٤,١٢).



الشكل رقم (٤,١٢). رسم تخطيطي يوضح التفاعلات المحتمل حدوثها والناتجة من التأثيرات السامة وراثياً التي تحدثها الجسيمات النانوية (المصدر: Donaldson et al., 2007).

مما سبق يتضح أن بعض أنواع الجسيمات النانوية قد تكون قادرة على الدخول إلى أنوية الخلايا بصورة أكبر من الجسيمات الكبيرة حتى وإن كانت كل منهما لنفس المادة وعليه فمن الواضح بشكل عام أن الجسيمات النانوية يبدو أنها قادرة على النفاذ من خلال الأغشية البيولوجية وذلك طبقاً لما أشار إليه بعض العلماء (Chen and von Mikecz, 2005; Geiser et al., 2005). بناءً على ذلك، فإذا كانت الجسيمات النانوية قادرة على الدخول إلى أنوية الخلايا بشكل يفوق احتجازها بسيتوبلازم الخلايا، فإن ذلك يجعلها قريبة من الحامض النووي (DNA) ومن ثم من المحتمل إنتاج مواد تأكسدية قادرة على إحداث تأثيرات سامة وراثياً وذلك كما هو مشار إليه في الشكل رقم (٤.١٢).

وعلى هذا الأساس، وطبقاً لما سبق توضيحه من تأثيرات تحدثها الجسيمات النانوية الناتجة من الاحتراق وما يمكن استقراءه من تأثيراتها على ما يمكن أن تحدثه الجسيمات النانوية المهندسة، فإن تأثير كل منهما على النظم البيولوجية وما ينتج عن ذلك من أضرار يمكن توضيحه من خلال الشكل رقم (٤.١٣).



الشكل رقم (٤.١٣). رسم تخطيطي يوضح بطريقة مختصرة التأثيرات الضارة التي تحدثها الجسيمات النانوية الناتجة من الإحتراق وما قد تحدثه الجسيمات النانوية المهندسة.

Donaldson et al., 2007.

رابعاً: التعرض لأنابيب الكربون النانوية ومخاطرة تأثيرها على الأوعية القلبية

Carbon Nanotubes Exposure and Risk for Cardiovascular Effects

أشارت دراسات عديدة إلى أن التقنيات النانوية سوف تؤثر بدرجة معنوية على حياة الإنسان سواءً كأفراد أو مجتمعات من حيث تأثيراتها السامة والتي ما زال يتم البحث والدراسة حولها حتى الوقت الراهن. وفي الحقيقة، فإن هذه التأثيرات قد تكون من الأمور الأكيدة نظراً إلى إحتكاك وتعامل الإنسان مع المواد النانوية قد يكون من خلال تعرض واحتكاك غير مقصود من خلال استخدامه للمواد النانوية المتواجدة في مستحضرات التجميل أو بهدف العلاج الطبي أو يكون التعرض لها من خلال التعرض المهني أو نتيجة التلوث البيئي.

وعلى الرغم من مميزات وخصائص المواد النانوية من حيث صغر الحجم وزيادة مساحة السطح إلا أنه من خلال تفاعلاتها مع المكونات البيولوجية فقد يكون ذلك سبباً في إحداث أضراراً شديدة وتأثيرات سامة. وبالفعل، فقد أشارت دراسات بحثية عديدة إلى أن الجسيمات النانوية لا تتسبب فقط في إحداث أضرار بأماكن نفاذيتها إلى جسم الكائن الحي وإنما قد تتسبب في إحداث أضرار واستجابات من الكائن الحي بشكل غير متوقع وعلى المدى البعيد مثل التأثيرات الحادثة على الجهاز المناعي وجهاز الأوعية القلبية، الكبد، الكُلى والمخ نتيجة تفاعلاتها أو إنتقالها من خلال أعضاء الجسم. وفي هذا الجزء، فإنه سيتم استعراض ما تم إجراؤه من دراسات تتعلق بتأثير الجسيمات النانوية على الأوعية القلبية وما يحدث بها من أضرار في صورة التهابات لهذه الأوعية، التأثير على تجلط خلايا وكريات الدم، حدوث تصلب للشرايين وغير ذلك من تأثيرات على الحيوانات التجريبية والنماذج الخلوية.

أ) دراسات سُمية الأنابيب النانوية الكربونية أحادية الجدار

Single Walled Carbon Nanotubes (SWCNT) Toxicity Studies

توجد العديد من الدراسات التي تم إجراؤها في مجال تقييم سمية الأنابيب النانوية أحادية الجدار بعد استنشاقها وذلك على الرئة (Lam et al., 2004; Warheit et al., 2004; Shvedova et al., 2005). وقد أوضحت نتائج الدراسات الثلاثة المشار إليها إلى أن هذه الأنابيب النانوية قد أحدثت تسمماً رئوياً بشكل مختلف عن ما يحدثه الجرافيت. فقد اتضح أن أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار تتراكم ثم تتجمع وتتكتل بالرئة ويتبع ذلك أورام حبيبية (Granuloma formation) ثم حدوث تليف وهذا بالإضافة إلى حدوث التهابات رئوية. علاوة على ذلك، فإنه نظراً لصغر حجم أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار وللمساحة الكبيرة لسطحها واحتوائها على شوائب معدنية وما تحدثه من تسمم بالرئة، فإن ذلك من المحتمل وبدرجة كبيرة أن يكون مؤدياً إلى حدوث أضرار بالأوعية القلبية. والضرر الحادث بهذه الأوعية القلبية قد تكون مصدرها هو ما يحدث من توليد لأنواع الأكسجين النشط [Reactive Oxygen Species (ROS)] بالرئة والتي تؤدي إلى انسياب مركبات وسطية تستطيع النفاذ إلى الجهاز الدوري وهذا ما يؤدي إلى إحداث ضرر بالخلايا المبطنة للأوعية، بالإضافة إلى التأثير على درجة اتزان خلايا الدم ومن ثم مستوى

نشاط عملية التجلط. أيضاً، فقد تستطيع أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار أن تنفذ إلى الجهاز الدوري بشكل مباشر محدثة به أضرار وتأثيرات سامة على الأوعية الدموية.

وفيما يتعلق بعملية تصلب الشرايين، فإن جميع المراحل التي تتم بها هذه العملية اتضح انها قد تتغير وتتأثر بفعل الإجهاد التأكسدي والالتهاب. أيضاً، فإنه بالإضافة إلى عوامل المخاطرة التي من المعروف والمثبت أنها تهدد جهاز أوعية القلب مثل مستويات الكوليسترول، مرض السكري وارتفاع ضغط الدم، فهناك أيضاً عوامل مخاطرة غير تقليدية مثل الإصابة بالأمراض المُعدية، وأمراض الجهاز المناعي، والتعرض للمركبات الكيميائية الضارة وجميعها اتضح أنها ذات تأثيرات ضارة تؤدي إلى حدوث تصلب للشرايين، وذلك كما أشار إليه العديد من العلماء (Ross, 1999; Simeonova and Luster, 2004). وفي هذا الخصوص، فقد أوضحت الدراسات الوبائية والتجارب البحثية أن هناك علاقة ارتباط موجبة تربط بين وجود بعض المواد الملوثة بالهواء وبين معدلات حدوث التأثيرات المعاكسة بالأوعية القلبية (Brook et al., 2004; Peters et al., 2004 a; Pope et al., 2004; Kunzli et al., 2005).

٩- التأثيرات التي تُحدثها أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار على الأوعية القلبية

Single walled carbon nanotubes (SWCNT) cardiovascular effects

- **بعض نتائج دراسات خارج الجسم (*in vitro*) المتعلقة باحتمالية الإجهاد التأكسدي**

Some (*in vitro*) data related to oxidative stress potentials

أفادت نتائج بعض الدراسات إلى أن نظرية حدوث تفاعلات الأكسدة للجسيمات الليبيدية البروتينية منخفضة الكثافة [Low Density Lipoprotein (LDL)] تكون هي الأكثر احتمالاً لحدوث تصلب الشرايين (Daugherty and Roselaar, 1995; Mertens and Holvoet, 2001). وبعد حدوث عمليات الأكسدة، فإن الجسيمات الليبيدية البروتينية منخفضة الوزن الجزيئي المُؤكسَدة (التي حدث لها تأكسد) يتم إلتهامها بواسطة الماكروفاجات (البلاعم) التي تعمل على هيئة كاسحات (Scavengers) وهذا ما يؤدي إلى تكوين ما يعرف باسم الخلايا الرغوية (عبارة عن الماكروفاجات المليئة أو المحملة بالدهون) والتي تعتبر من الخطوات والمراحل الإجبارية في ظهور التصلب. أيضاً، اتضح أن أكسدة جزيئات الدهون النشطة حيوياً (Bioactive Lipids) المشتقة من الجسيمات الليبيدية البروتينية منخفضة الوزن الجزيئي يمكن أن تؤدي إلى حدوث تعديل في انتقالات الإشارات الخلوية وكذلك في التعبير الجيني الخاص بتشفير المركبات الوسطية المسئولة عن حدوث الالتهاب وإنتاج جزيئات إلتصاقية تساهم في تكوين المكونات الداخلة في تصلب الشرايين وذلك كما أشار إليه العديد من الباحثين (Kita et al., 2001; Chen et al., 2003 a; Harrison et al., 2003).

بناءً على النظرية سالفة الذكر، فقد أوضحت أبحاث أخرى أن أيونات بعض المعادن مثل النحاس والحديد لهم القدرة على تحفيز أكسدة الليبيدات البروتينية في الخلايا الوعائية وذلك في تجارب تم إجراؤها خارج الجسم الحي

(*in vitro*) (Cai and Harrison, 2000). أيضاً، فقد تحصل العالم (Simeonova et al., 2007) على نتائج مشابهة حينما قام باختبار تأثير أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار غير المنقاة ومقارنتها بالأخرى التي سبق تنقيتها وذلك من حيث ما تقوم به كلا النوعان من الأنابيب على الخلايا المبطنة للأورطى في الإنسان والتي سبق زراعتها خارج الجسم واتضح أن الأنابيب غير المنقاة والتي تحتوي على شوائب معدنية قد تسببت في إحداث أكسدة لليبيدات البروتينية منخفضة الكثافة.

- **بعض نتائج التأثيرات التأكسدية بداخل الجسم (*in vivo*)**

Some (*in vivo*) data related to oxidative effects

من المعلوم جيداً من الناحية التشريحية والتركيبية أن جدار الوعاء الدموي مكون من طبقة من الخلايا المبطنة التي ترتكز على طبقة وسطية من الخلايا العضلية الناعمة المغلفة بطبقة من النسيج الضام. بالنسبة للخلايا المبطنة، فهي تقوم بنقل الإشارات بين الدم وبين جدار الوعاء ومن ثم فهي المسئولة عن عملية التناغم والتوازن بين الدم والوعاء الدموي من خلال إنتاج مركبات وسطية لها القدرة على تنظيم حركة ونشاط الوعاء الدموي، التحكم في حالة التجلط، الموت الخلوي ومرور الخلايا الالتهابية. بناءً على ذلك، فإن تعطيل أو تنشيط الخلايا المبطنة اتضح أنه يؤدي إلى حدوث مجموعة من الأعراض مثل انقباض الأوعية، تزايد التعبير عن الجزيئات الالتصاقية وهو الأمر الذي يؤدي إلى إلتصاق خلايا الدم البيضاء وتسريب الخلايا الإلتهابية وتكوين تخثرات أو جلطات من الصفائح الدموية وذلك كما أشار إليه العلماء (Libby et al., 2002; Cai and Harrison, 2000). إضافة إلى ذلك، فقد لاحظ بعض الباحثين (Madamanchi et al., 2005; Ballinger, 2005) أن الإجهاد التأكسدي للميتوكوندريا يؤدي إلى إحداث العديد من الأضرار بها وأن هذا يكون من أحد مسببات الإصابة بتصلب الشرايين وغيره من أمراض الأوعية الدموية. وهذا نفس ما لاحظه العالم (Simeonova et al., 2007) حينما قام باختبار تأثير أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار على الفئران المعملية بجرعات تراوحت ما بين ١٠-٤٠ ميكروجرام/فأر من خلال أنابيب الاستنشاق والتي أدت إلى حدوث خلل في ميتوكوندريا الخلايا المبطنة للأوعية الدموية بالقلب وكان ذلك الخلل راجعاً إلى الإجهاد التأكسدي الذي أحدثته أنابيب الكربون النانوية.

مما سبق يتضح أن التعرض من خلال الاستنشاق خاصة للتركيزات المرتفعة من أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار والتي عادة ما تتكتل، فإنها تسبب سمية للرئة والأوعية الدموية بسبب التأثيرات الناتجة عن تفاعلات الأكسدة التي تحدث لميتوكوندريا الخلايا المبطنة لهذه الأوعية والتي ينتج عنها الإسراع من تكوين حالة التصلب لهذه الأوعية. علاوة على ذلك، فإن التعرض الرئوي لأنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار قد ينتج عنها إحداث تأثيرات سلبية على الأوعية القلبية سواءً بشكل مباشر أو غير مباشر عن طريق أكسدة للميتوكوندريا وهوما يؤدي إلى حدوث اضطراب في مستوى التوازن للأوعية القلبية. أيضاً، فمن الممكن أن أنابيب الكربون النانوية أحادية

الجدار أن تنتقل من الرئة لتصل إلى الجهاز الدوري مسببة بذلك ضرر مباشر على الخلايا المبطنة للأوعية القلبية. والدليل على مصداقية ذلك هو أنه بمعاملة الجسيمات النانوية بالألبيومين أو بروتينات أخرى لها نشاط سطحي (Surfactant proteins) ، فإن هذه الجسيمات يمكنها العبور والنفاذية من خلال حاجز الحويصلات الشعرية لتصل إلى الجهاز الدوري (Kato et al., 2003; Oberdorster et al., 2005 a & b). وللتأكيد على ما سبق ، فقد قام العلماء (Singh et al., 2006 a; Cherukuri et al., 2006) بدراسة وتوضيح وتقييم عمليات التوزيع التي تحدث لأنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار بالجسم من خلال الحركيات الصيدلانية وذلك بعد حقنها بهدف الاستخدامات الطبية.

وعلى أية حال ، فمازالت هناك افتراضات يتم استنتاجها من نتائج بعض الدراسات التي تم إجراؤها في هذا المجال. فعلى سبيل المثال ، أن أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار قد يكون لها تأثيرات مباشرة وغير مباشرة على الصفائح الدموية بالرئة حيث تسبب لها تنشيط ومن ثم يحدث لها تجمع (Radomski et al., 2005). وهناك افتراض آخر يتركز على أن التعرض لأنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار يؤثر بصورة مباشرة وغير مباشرة على كفاءة النخاع العظمي في انتاج الخلايا المولدة للطبقة المبطنة (Hill et al., 2003; Khakoo and Finkel, 2005).وهكذا تتضح الرؤية بأن مجال التأثيرات التي تحدثها أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار على الرئة والأوعية والجهاز الوعائي القلبي ما زال في احتياج للمزيد من الدراسات البحثية المتقدمة مثل دراسة التعبير الجيني للجينات المسئولة عن تكوين خلايا وكريات الدم ومحاولة إيجاد الجينات الدالة على حدوث التأثيرات التي تحدثها الجسيمات النانوية ومن ثم إمكانية التنبؤ بما قد تحدثه هذه الجسيمات.

خامساً: التأثيرات النزفية والتجلطية الناتجة عن التعرض للجسيمات الدقيقة
Hemostatic and Thrombiotic Effects of Particulate Exposure

من خلال ما تم استعراضه من دراسات ونتائج بالفصول السابقة، يتضح بشكل كبير أن التعرض للجسيمات النانوية خاصة من خلال الاستنشاق أو حتى التلامس فإنه في غالبية الأحيان ينتج عن ذلك التعريض وصول تلك الجسيمات إلى الجهاز الدوري ومنه إلى سائر أعضاء الجسم لتحدث بذلك العديد من التأثيرات غير المرغوبة. وأثناء وجود الجسيمات بالجهاز الدوري، فقد أفادت نتائج العديد من الدراسات إلى حدوث تأثيرات عديدة على القلب والرئة والجهاز الدوري ومكوناته وإتزانه بالقدر الذي ينتج عنه تأثيرات وتغيرات في معدلات النزيف وتكوين التجلطات الدموية وهو من الأمور التي تظهر على شكل العديد من الأمراض. بناءً على ذلك ، فقد كان ولابد من إجراء استعراض لهذه الدراسات وكذلك للتقنيات المتبعة في تقييم ما تحدثه الجسيمات النانوية بالرئة والقلب والجهاز الدوري خاصة فيما يتعلق بمعدلات النزيف وتكوين التجلطات الدموية. وفي هذا الشأن ، فقد كان للعلماء الأثر الكبير في إبراز وتوضيح تلك التأثيرات. ومن ضمن هؤلاء العلماء هو العالم (Hoet et al., 2007) الذي

قام بنشر الكثير من تفاصيل هذه الدراسات والتركيز على أهم ما تم التوصل إليه من نتائج سواءً لدراساته السابقة أو لدراسات علماء آخرين في نفس المجال.

أ) العلاقة بين الجسيمات النانوية وتلوث الهواء والتأثيرات القلب رئوية

Air Pollution-Nanoparticles and Cardiopulmonary Effects

منذ بداية القرن الحادي والعشرون أصبح من الأمور المؤكدة علمياً أن تلوث الهواء كان سبباً في تزايد الإصابة بالعديد من الأمراض وكذلك تزايد نسبة الوفيات وذلك طبقاً لما أشار إليه العالم (Nemery et al., 2001). أيضاً، فقد أقرت العديد من الدراسات الوبائية بوجود الترابط بين مستوى التلوث الهوائي في المناطق الحضرية وبين الإصابة بالأمراض القلب رئوية وحدوث الوفاة بسببها (Brunekreef and Holgate, 2002; Pope and Dockery, 2006). وفي الحقيقة، فقد أثبتت هذه الدراسات وجود العلاقة بين التعرض بالإستنشاق للجسيمات الدقيقة المتواجدة بالهواء الملوث وبين ما يحدث من تأثيرات على الصحة وبين حالات الوفيات التي تحدث بشكل يومي وبين عدد الحالات المرضية التي تم احتجازها بالمستشفيات ؛ بسبب أمراض أوعية القلب والجلطات القلبية وجميعها تشير إلى أن هذه الإصابات ناتجة عن الأمراض القلب تنفسية (Cardiorespiratory diseases).

وفي أثناء العقدين الآخرين أمكن التأكيد من خلال دراسة العالم (Nawrot et al., 2007) بأن هناك علاقة بين معدلات الوفيات اليومية وبين التعرض بالإستنشاق للهواء الملوث وبين أقطار الجسيمات المستنشقة والتي اتضح أنها تساوي أو تقل عن ١٠ ميكرومتر وهذا بالتحديد ما أشارت إليه دراسات أخرى سابقة (Schwartz, 1994; Wordley et al., 1997; Samet et al., 2000). تلك الدراسات الوبائية قد دلت على أن التلوث الهوائي بالجسيمات الدقيقة لا يُحدث فقط تأثيرات على التنفس ولكن أيضاً يعمل على تزايد الإصابة بأمراض أوعية القلب وما ينتج عنها من وفيات (Brook et al., 2004). وفي الحقيقة، فقد اتضح أن نسبة كبيرة من الوفيات تكون بسبب الأمراض الرئوية الناتجة عن التعرض الحاد أو شبه الحاد للهواء الملوث بالمناطق الحضرية (Pope et al., 1999). والدليل صحة ذلك هو تزايد عدد الدراسات والتقارير الطبية التي تفيد وتدعم بأن مكونات جهاز أوعية القلب (Cardiovascular system) يتأثر بالملوثات دقيقة الحجم المتواجدة بالهواء (Liao et al., 1999; Gold et al., 2000). وقد أشار العالم (Peters et al., 1997) إلى أن تزايد المواد الدقيقة بالهواء المستنشق كان مصاحباً لزيادة لزوجة البلازما وكذلك لحدوث تغيرات في قياسات الدم مثل مستويات الفيبرينوجين (Fibrinogen) أو أعداد كرات الدم الحمراء (Seaton et al., 1999)، إنقباض وتقلص الشرايين (Arterial vasoconstriction) (Brook et al., 2002)، زيادة معدلات ضربات القلب (Increased heart rate) (Peters et al., 1999)، إرتفاع ضغط الدم (Urch et al., 2005) وأحياناً انخفاض معدلات القلب بشكل متباين وغير منتظم (Gold et al., 2000).

وبصفة عامة، فقد اتضح أن جميع هذه التأثيرات من الممكن أن تكون هي المسئولة عن حدوث تغيرات فسيولوجية بشكل مرض في وظيفة القلب وذلك طبقاً لما أقرته الدراسات التي تم إجراؤها على عدد من المرضى الذين تعرضوا بالاستنشاق للمواد الدقيقة بشكل كبير حيث أن منهم ما تمت إصابته بانخفاض تدفق الدم في شرايين القلب (Ischemic heart disease) (Schwartz and Morris, 1995)، عدم اتساق وانتظام النبض (Cardiac arrhythmias) (Rich et al., 2005) وقصور في وظيفة القلب؛ نتيجة احتقانه (Congestive heart failure) (Wellenius et al., 2005).

وفيما يتعلق بالدراسات التي تم إجراؤها على التأثيرات الناتجة من الاستنشاق على المدى الطويل (المزمن) للهواء الملوث، فهي دراسات أقل في العدد نتيجة صعوبة تطبيقها. فعلى سبيل المثال، كانت أول دراسة تلك التي قام بها العالم (Dockery et al., 1993) والتي أوضحت العلاقة بين مستويات تلوث الهواء وبين معدلات الوفيات في ستة مدن أمريكية. بعد ذلك، قام العالم (Pope et al., 2002) باستنتاج أنه بوجود جسيمات قدرها ١٠ ميكروجرام/م^{٣}، فإن ذلك معناه وجود جسيمات دقيقة، فيزداد مع ذلك معدل الوفيات بنسبة ٦٪ سنوياً ونسبة وفيات بسبب الأمراض القلب رئوية بنسبة ٩٪. إضافة إلى ذلك، فقد اتضح أن هناك مخاطر أخرى بصورة أكبر (منها مخاطر ميتة وغير ميتة) وهي إصابة عدد من السيدات اللاتي بلغن سن اليأس بأمراض أوعية القلب ويقدر عددهم بحوالي ٦٥٠٠٠ إمرأة (Miller et al., 2007).

أيضاً، قام العالم (Kunzli et al., 2005) بدراسة العلاقة التي تصاحب التعرض بالاستنشاق على المدى الطويل للجسيمات الدقيقة وبين الأمراض الناتجة عن زيادة سُمك طبقة الغشاء المبطن للشريان السُباتي (Carotid intima-media thickness) في الأفراد الذين يعيشون بمناطق مختلفة من مدينة لوس أنجيليس والتي تتميز بارتفاع محتوى الجسيمات الدقيقة بالهواء الموجود بها. ومما لا شك فيه أن جميع ما تمت الإشارة إليه من تأثيرات الجسيمات الدقيقة على الجهاز التنفسي والقلب والأوعية الدموية والقلبية على الأشخاص الطبيعية، فإنه بالطبع تكون هذه التأثيرات ظاهرة بشكل اوضح وأسرع على الأفراد المصابين أساساً بأمراض قلبية أو رئوية أو بأوعية القلب أو الذين يعانون من العوامل المساعدة لهذه الأمراض مثل إرتفاع نسبة الكوليسترول أو المصابين بمرض البول السكري، ارتفاع ضغط الدم، الجلطات القلبية السابقة تصلب الشرايين أو هبوط في القلب (Peters et al., 2001 & 2004 a; Bateson and Schwartz, 2004; Pope et al., 2004; O'Neill et al., 2005; Kunzli et al., 2005; Rockerl et al., 2006).

وفي الحقيقة، فإن جميع ما سبق التنويه إليه من أمراض ظهرت في الإنسان قد أمكن إثباتها في التجارب المعملية التي تعتمد على استخدام الحيوانات التجريبية. فعلى سبيل المثال، الجرذان التي أصيبت بارتفاع ضغط الدم؛ نتيجة استنشاقها الرماد الدقيق المتطاير من احتراق الديزل (Kodavanti et al., 2000). أيضاً، توجد تجارب قد أثبتت أن

الحيوانات المعرضة للجسيمات المتواجدة بالبيئة لمدة أربعة أسابيع قد تكونت لديها التهابات موضعية بالرئة، إثارة بالنخاع العظمي وتحفيز لتصلب الشرايين في كل من الأورطى والشريان التاجي (Suwa et al., 2002; Goto et al., 2004).

علاوة على ما سبق، فقد اتضح أن وجود المواد الدقيقة (Fine particles) والفائقة الدقة [Ultrafine Particles (UFPs)] بل والنانوية في أحجامها قد تنساب إلى البيئة نتيجة العديد من الأنشطة وذلك مثل احتراق الديزل والحرارة الناتجة من العمليات التصنيعية والتي قد تعمل على إحداث تكتلات للجسيمات النانوية التي تنساب من هذه العمليات ومن ثم فإن استنشاق هذه المواد اتضح أنه يؤدي إلى العديد من المشاكل الصحية على مستوى الإنسان أو الحيوانات التجريبية والتي تتمثل في حدوث التهابات عديدة (Xia et al., 2006). وفي هذا الشأن، فقد أمكن إثبات وجود أكثر من ١٠٠٠٠٠ جسيم/سم^{٣} في المناطق المجاورة للطرق المزدحمة (Shi et aL, 2000). من هذه الأبحاث تتضح أهمية الدراسات الوبائية في هذا المجال وأيضاً استكمال الأبحاث المتعلقة بإجراء عمليات تقييم المخاطر وذلك حتى يمكن الحصول على العديد من البيانات التي من خلالها يمكن التوصل إلى أنسب الحلول التي تعمل على حماية الصحة العامة للأفراد بالمجتمعات البشرية.

ب) الميكانيكيات المقترحة Proposed Mechanisms

هناك العديد من الإستراتيجيات البحثية التي تم اقتراح دراستها من أجل فهم ميكانيكية إحداث الجسيمات النانوية لفعلها الضار أو السام على القلب أو الأوعية الدموية والرئة. من ضمن هذه الاقتراحات تلك المعتمدة على أن الجسيمات التي يتم استنشاقها قد تؤثر على الجهاز العصبي الذاتي ومن ثم تسبب اضطراب في معدلات إيقاع نبضات وضربات القلب (Gold et al., 2000; Riediker et al., 2004). توجد أيضاً اقتراحات أخرى وهي المتعلقة بالاستدلال على وجود التهابات رئوية التي تؤدي إلى انسياب مركبات وسطية تؤثر على الصفائح الدموية وتجلطها (Seaton et al., 1995 & 1999). علاوة على ذلك، فهناك اقتراحات أخرى تعتمد على إمكانية حدوث انتقال للجسيمات المستنشقة وذلك من الرئة لتصل إلى الجهاز الدوري وعليه تؤثر على درجة اتزان مكونات الدم وسلامة أوعية القلب وما ينتج عن ذلك من تنشيط الصفائح الدموية والتجلط الدموي في الحيوانات المعملية (Nemmar et al., 2004).

١ – تأثير الجسيمات الدقيقة على تكوين التجلط Effect of particles on thrombogenesis

إن عملية تكوين الجلطة الدموية أمكن استغلالها للتعبير عن التأثير الذي تُحدثه المواد الدقيقة في أوعية القلب وذلك بالعديد من الدراسات على الحيوانات التجريبية أو على الإنسان. فعلى سبيل المثال، قام العالم (Nemmar et al., 2002 b and 2003 a, b & c) باستخدام حيوانات الهامستر التي ظهرت بها أضرار موضعية في طبقة

الخلايا المبطنة نتيجة إحداث تفاعلات ضوء كيميائية (Photochemical reactions) نتيجة عمل تنشيط ضوئي لمادة (Rose Bengal) التي يتم حقنها بمعدل ٢٠ ملجم/كجم في الوعاء المحيطي سواءً كان هذا الوعاء شرياني أو وريدي ومن ثم تتكون مادة ثرومبين (Thrombin) والتي يمكن تتبع تكوينها ومعرفة قياساتها وكميتها بواسطة تحليل الصور الملتقطة لها (Image analysis) وذلك كما قام به العالم (Kawasaki et al., 1999). وقد اتضح أن الجلطة المتكونة غنية ومليئة بالصفائح الدموية وتشابه الجلطة المتكونة بشكل طبيعي وذلك طبقاً لما أظهرته الصور الملتقطة بالميكروسكوب الإلكتروني بالدراسة التي قام بها العالم (Matsuno et al., 1992). بناءً على ذلك، تبين أنه باشتراك مستوى الضرر الحادث بجدار الوعاء الدموي ؛ بسبب التفاعل الضوئي بمستوى كثافة التجلط الدموي الحادث، فإنه يمكن استنباط الضرر الذي يحدث بالخلايا المبطنة للأوعية الدموية.

بناءً على هذه المشاهدات، فقد أمكن إنتاج جسيمات دقيقة نانوية مصنعة من مادة بولي إستيرين (Polystyrene) يبلغ قطرها ٦٠ نانومتر والتي تم استخدامها في هذه النوعية من دراسات الكشف عن الأضرار التي تحدثها الجسيمات بالغة الدقة على حدوث التخثر أو التجلط الدموي (Nemmar et al., 2002 a). ومن ضمن مميزات هذه الجسيمات أنها معلومة الخصائص بشكل جيد. ومن الناحية الكيميائية، فهذه الجسيمات خاملة نسبياً ويمكن إجراء دراسات وبحث تأثير أية تعديلات على سطحها الخارجي من خلال مقارنة الجسيمات المتعادلة بأخرى سالبة أو موجبة الشحنات على أسطحها الخارجية. وبالفعل اتضح أن إجراء الحقن الوريدي لهذه الجسيمات يؤثر في اتزان مكونات الدم وذلك بشكل يعتمد على خصائص أسطحها. وقد اتضح أن الجسيمات عندما تكون عليها شحنات موجبة (نتيجة وجود مجاميع من الأمين) فإن ذلك يؤدي إلى تزايد ملحوظ في تكوين الجلطات (Nemmar et al., 2002 a).

وفي دراسات أخرى تم إجراؤها على الجرذان التي تم حقنها بالوريد أو بالقصبة الهوائية بالجسيمات النانوية موجبة الشحنة اتضح أن هناك تزايد في تكوين مكونات الجلطة الدموية (Silva et al., 2005) وكذلك في نتائج مشابهة عندما يتم حقن جسيمات نانوية في شرايين الفئران (Khandoga et al., 2004). وفي دراسة أخرى أمكن إثبات حدوث التأثير الضار للجسيمات الدقيقة المنبعثة من احتراق الديزل [Diesel Exhaust Particles (DEP)] وذلك عندما تم استنشاق حيوانات الهامستر لها حيث اتضح أنها أحدثت تنشيط للصفائح الدموية وأمكن ربط ذلك بتكوين تخثر وتجلط الدم في الحيوانات (Nemmar et al., 2003 b). أيضاً، فقد أمكن إيجاد علاقة ارتباط بين مستويات الهستامين وبين ظهور حالات احتشاء في عضلة القلب (Myocardial infarction) (Zaca et al., 1986; Laine et al., 1999; Clejan et al., 2002) ولكن في نفس الوقت فلا توجد علاقة ارتباط واضحة بين التعرض لنواتج انبعاثات الديزل وبين انسياب الهستامين.

٢- تقييم التأثيرات التي تحدثها الجلطة الدموية Assessing the atherothrombotic effects

● التجلط بالأوعية الدموية ودور الصفائح الدموية Atherothrombosis and the role of platelets

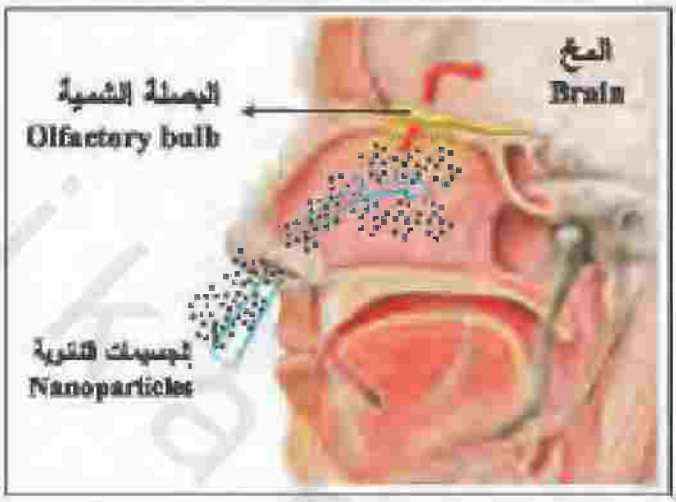
نظراً لأهمية تلك الجزئية في بحث التأثيرات التي تحدثها المواد الدقيقة والنانوية المستنشقة والتي تؤدي إلى إحداث العديد من التغيرات بالأوعية الدموية من حيث إحداث التصلب في الشرايين والأوردة والأوعية القلبية، فكان لابد للعلماء من إيجاد الطرق والوسائل المناسبة التي من خلالها يمكن قياس والتعبير عن هذه التغيرات. وفي هذا الشأن، فهناك العديد من التقنيات التي يتم اتباعها مع الحيوانات التجريبية وهي تقنيات لا يتسع المجال لذكرها بالتفصيل وإنما سيكتفي بذكر المرجع المذكورة به. فعلى سبيل المثال، توجد تقنيات تعتمد على إحداث الجلطة الدموية بجدار الوعاء الدموي ويُطلق على هذه التقنية إسم (Rose Bengal Technique) وقد قام العالم (Kawasaki et al., 1999) بابتكارها ومن بعده العالم (Nemmar et al., 2002 a) بتعديلها. توجد كذلك تقنية يُطلق عليها الضرر الحادث بفعل الليزر (Laser-Induced Injury) والتي تم وصفها وإيضاح كيفية استخدام الليزر في إحداث ضرر بالوعاء الدموي ومن بعدها يتم قياس هذا الضرر وتحليله والتعبير عنه بواسطة العالم (Rosen et al., 2001). وبعد ذلك، فقد قام العالم (Silva et al., 2005) بتطوير هذه التقنية.

إضافة لما سبق، توجد تقنية أخرى يُطلق عليها تقنية كلوريد الحديديك (Ferric chloride technique) وهذه التقنية قد تم استخدامها مع العديد من حيوانات التجارب مثل الفئران، والجرذان، والأرانب (Kurz et al., 1990; Konstantinides et al., 2001; Wang and Xu, 2005). في هذه التقنية يتم استخدام عنصر الحديد في إحداث ضرر تأكسدي بنسيج الوعاء الدموي بالقدر الذي يبدأ معه تكوين التجلط الدموي. وفي هذا المقام يجب التنويه إلى تقنية أخرى يُطلق عليها اسم محلل وظيفة الصفيحة الدموية (Platelet Function Analyzer) وهي تقنية تم وصفها بواسطة العالمان (Kratzer and Born, 1985) وفيها يتم عمل محاكاة لعملية النزيف ولكن خارج الجسم الحي (*in vitro*).

سادساً: الجسيمات النانوية وتأثيراتها السامة عصبياً
The Nanoparticles and Their Neurotoxic Effects

إن إمكانية وصول الجسيمات النانوية إلى المخ وباقي مكونات الجهاز العصبي قد تبدو من ظاهر الأمر أنها من الأمور غير المحتملة. وفي الحقيقة، فإن ذلك بسبب أن الجهاز العصبي محاط بنوعية من الحواجز المعقدة التي لها القدرة على منع نفاذ العديد من الجسيمات الغريبة من الوصول لهذا الجهاز الحساس. وعلى الرغم من ذلك، فقد أثبتت دراسات عديدة أن هناك عدداً من بعض المواد والجزيئات خاصة الكارهة للماء يمكنها النفاذ من هذه الحواجز والوصول إلى الجهاز العصبي وما يشمله من خلايا وأعصاب وعُقد عصبية. أيضاً، فهناك من المواد التي تستطيع أن تجد طريقاً مباشراً للوصول إلى المخ وذلك من خلال الخلايا الطلائية للفص الشمي المتواجدة بالتجويف الأنفي

وتتحرك هذه المواد على طول العصب الشمي لتدخل إلى الانتفاخ البصيلي الشمي (Olfactory bulb) (الشكل رقم ٤,١٤). بناءً على ذلك، فإنّا تمكنت هذه المواد من العبور من خلال مناطق التشابك العصبي، فيمكنها بذلك الوصول إلى المخ. ومن أمثلة هذه المواد هي الجسيمات النانوية التي بوصولها للمخ يمكنها أن تحدث العديد من التأثيرات غير المرغوبة على وظيفة الأعصاب المخية بالجهاز العصبي المركزي.



الشكل رقم (٤,١٤). رسم توضيحي يبين مكان وجود البصلة الشمية بالتجويف الأنفي وكيف يمكن للجسيمات النانوية المستنشقة أن تصل للمخ من خلال هذا العضو الحسي.

(المصدر: الشبكة الدولية للمعلومات بالموقع التالي ثم تعديل الشكل بمعرفة المؤلف). http://homeassayscience.wordpress.com/tag/olfactory/

وفي الحقيقة، فقد يكون من غير المحتمل أن تكون للجسيمات النانوية تأثيرات سامة بصورة حادة (باستثناء بعض الحالات القليلة والظروف الشاذة) ولكن من المحتمل أن تحدث هذه الجسيمات تأثيرات سامة بطريقة مزمنة (من خلال تكرار التعرض لفترات زمنية طويلة). وعلى هذا الأساس، فمن خلال علم أسباب الأمراض (Etiology) تبين أن هناك علاقة أو تداخل ما بين العديد من أمراض التدهور والإختلال العصبي وبين المواد التي يتم التعرض لها بشباً مع الأخذ في الاعتبار تدخل العوامل الوراثية والشيخوخة (Campbell, 2004). علاوة على ما سبق، فإن الأعراض التي من المعتاد تكرارها نتيجة الإصابة ببعض الأمراض العصبية تبدأ في الظهور وذلك حينما تكون هناك نسبة كبيرة من الأعصاب قد تم فقدانها، نتيجة اختلالها أو نتيجة التقادها لوظيفتها. فعلى سبيل المثال، أشارت دراسات عديدة إلى أن مرض الشلل الرعاش (Parkinson's disease) لا يظهر إلا بعد موت نسبة كبيرة (٦٠-٨٠٪) من بعض أنواع الأعصاب التي يُطلق عليها الأعصاب الدوبامينية (Dopaminergic neurons) المتواجدة بمراكز التوافق الحركي بالمخ. لذلك، فإن التعرض المزمن حتى وإن كان لمستويات شديدة الانخفاض من

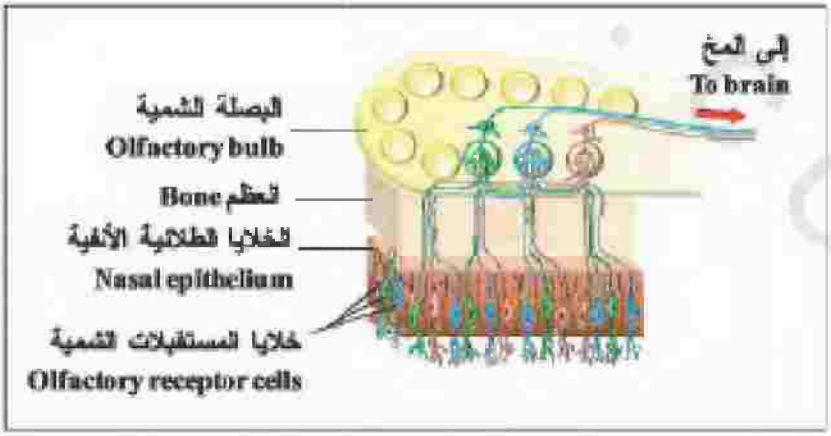
الجسيمات النانوية قد يكون نتيجته حدوث تأثيرات أو تغيرات ولو طفيفة على وظيفة بعض الأعصاب أو الحث على إحداث موت لبعض الخلايا العصبية مما يؤدي في النهاية إلى مشاكل عصبية.

أ- نفاذية الجسيمات النانوية إلى داخل الجهاز العصبي

Penetration of Nanoparticles into the Central Nervous System

أفادت دراسات عديدة إلى أنه بعكس الجسيمات الكبيرة (سواءً الدقيقة أو التي تصل أحجامها إلى ميكرونات قليلة) والتي قد يتم دخولها للخلايا من خلال الالتهام، فإن الجسيمات الأصغر والتي تصل أحجامها إلى أقل من ١٠٠ نانومتر (جسيمات نانوية)، فيمكنها أن تدخل إلى الخلايا بطريقة سلبية (Passively). لذلك، فعندما يتم استنشاق الجسيمات النانوية إلى داخل الجهاز التنفسي، فمن الممكن أن تنفذ هذه الجسيمات إلى الخلايا وما يحيط بها من أنسجة بما في ذلك الجهاز الدوري. بناءً على ذلك، فمن الممكن أن تنتقل الجسيمات النانوية المستنشقة إلى جميع أجزاء الجسم ومن ثم يمكنها العبور والنفاذ من خلال الحاجز الدموي المخي [Blood Brain Barrier, (BBB)] لتصل بعدها إلى المخ خاصة إذا كان هذا الحاجز الدموي المخي به بعض الأضرار أو الأمراض أو قد أصيب ببعض التغيرات الفسيولوجية المرضة أو نتيجة الشيخوخة. إضافة إلى ذلك، فقد تستطيع الجسيمات النانوية بعد استنشاقها من الوصول إلى المخ من خلال مسلك العصب الشمي.

وفي الحقيقة، فإن الجهاز الشمي تبين أنه النظام الوحيد الذي يمثل نقطة التلاقي بين الجهاز العصبي والبيئة الخارجية خاصة وأن هناك صلة أساسية فيما بين الخلايا الطلائية الأنفية والأعصاب الشمية (الشكل رقم ٤.١٥). لذلك، فمن الممكن للمواد المستنشقة أن يتم امتصاصها بشكل مباشر بواسطة الأعصاب الشمية خاصة وأن هناك دراسة أثبتت ذلك لجسيمات بعض الفيروسات كان حجمها ٣٠ نانومتر (Bodian and Howe, 1941). أيضاً، فقد تم إثبات نفاذية العديد من المذيبات والمعادن مثل المنجنيز والكادميوم من خلال الأعصاب الشمية ووصولها إلى الجهاز العصبي المركزي (Tjalve et al., 1996; Dorman et al., 2006).



الشكل رقم (٤.١٥). رسم مبسط يوضح نقطة التلاقي بين الجهاز العصبي والبيئة الخارجية من خلال الاتصال بين الخلايا الطلائية الأنفية والأعصاب الشمية.

(المصدر: رسم وتصميم للمؤلف بعد الإطلاع على الموقع الإلكتروني التالي:
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/illpres/2_olfactory.html).

أما على مستوى الإنسان، فقد أثبتت الدراسة التي قام بها العالم (Aschner et al., 2005) بأن استنشاق المنجنيز من خلال التعرض المهني لأدخنة عمليات اللحام وغيرها قد أدى إلى ظهور العديد من الأعراض المرضية بالجهاز التنفسي ومن بعدها، فإنه بإطالة فترة التعرض المهني ليكون بصورة مزمنة، فإن الإصابة والحالة المرضية تتطور لتصبح على هيئة تسمم عصبي. وقد أمكن تسجيل أعراض حالة التسمم العصبي الناتج عن الإستنشاق المزمن للمنجنيز إلى مجموعة من الأعراض تبدأ بظهور بعض المشاكل الطبية النفسية وكذلك الشبيهة بمرض الشلل الرعاش. ومن ضمن هذه الأعراض تقلصات عضلية وتصلب عضلي، انخفاض في الحركة العضلية وإرتعاشات عضلية. وقد لوحظ أن هذه الأعراض مصحوبة بارتفاع ملحوظ في تركيز المنجنيز بمنطقة المخ الأوسط مثل منطقة الكرة الشاحبة (Globus pallidus) ومنطقة المادة السوداء (Substantia nigra). وفيما يتعلق بميكانيكية إحداث المنجنيز للسمية العصبية فهي غير معروفة إلا أن الإجهاد التأكسدي بالمخ قد تم اقتراحها كميكانيكية ومن المحتمل حدوثها والتي قوبلت بآراء متباينة من العلماء بين مؤيد ومعارض وذلك كما قام بالإشارة إليه العالم (Taylor et al., 2006).

ومن الناحية التاريخية، فإن المسلك الذي تنتقل من خلاله الجسيمات النانوية المستنشقة من خلال العصب الشمي قد تم إثباته مع بداية عام ١٩٧٠ بواسطة العالم (De Lorenzo, 1970). في تلك الدراسة تم بحث انتقال الجسيمات النانوية للذهب (أحجامها كانت ٥٠ نانومتر) وتم إتباعها على امتداد الأعصاب الشمية حتى وصلت إلى الانتفاخ الشمي (منطقة البصلة الشمية) وذلك في حيوان القرد الذي تم تعريضه لاستنشاق هذه الجسيمات. بعد ذلك، فقد شوهدت جسيمات الذهب النانوية بالميكروسكوب الإلكتروني ولوحظ أنها قد تمكنت من عبور مناطق التشابك العصبي بمنطقة الكبيبة الشمية (Olfactory glomerulus) وبعدها وصلت هذه الجسيمات إلى منطقة خلايا التفرعات الشجيرية التاجية (Mitral cell dendrites) بعد مرور ساعة زمنية مما أمكن معه حساب معدلات تحركها لتكون في حدود ٢,٥ مم/ساعة. وهكذا توالت الدراسات التي تثبت انتقال الجسيمات النانوية من خلال هذا المسلك المشار إليه (الأعصاب الشمية) بواسطة العديد من الجسيمات النانوية مثل الكربون وأكسيد المنجنيز (Oberdörster et al., 2004; Elder et al., 2006).

ب) تأثيرات الجسيمات النانوية بالجهاز العصبي المركزي Effects of Nanoparticles Within the CNS

حتى وقت قريب لم يكن معلوماً بشكل جيد ما يمكن أن تحدثه الجسيمات النانوية المصنعة التي تصل إلى الجهاز العصبي المركزي من حيث التأثير على خلايا هذا الجهاز وتوابع التعرض لهذه الجسيمات. فعلى سبيل المثال، لوحظ بمناطق النهايات العصبية أن التعرض للجسيمات النانوية يمكن أن يؤدي إلى ارتفاع قيم الدلائل الحيوية التي تشير إلى حدوث التهابات. وهذه الالتهابات قد تؤثر على الجهاز العصبي المركزي بل وتحدث بداخله كما أثبته العالم (Lucas et al., 2006). ومن هذه الدراسة أمكن استنتاج وجود علاقة بين معدلات التعرض للملوثات البيئية

وتركيزاتها وبين الإلتهابات وما ينتج عنها من أمراض بالجهاز العصبي والمخ. ونفس هذه التأثيرات قد أمكن إثباتها في الدراسة التي قام بها العالم (Calderon-Garcidueñas et al., 2002) بالمكسيك حيث تم تعريض مجاميع من الكلاب في مدينتين من المدن الشهيرة بارتفاع مستويات الملوثات البيئية وبعدها تم ملاحظة حدوث تغيرات مرضية بالأنف والمخاط الشمي وموت خلوي فسيولوجي (Apoptosis) بالعقد والمحاور العصبية وزيادة التعبير الجيني المسئولة عن إنتاج عوامل الالتهاب، الحلال وتليفات بالأعصاب والتهابات بالمخ.

جـ) طرق دراسة تأثيرات الجسيمات النانوية بالجهاز العصبي المركزي

Approaches for Studying the Effects of Nanoparticles in the CNS

نظراً إلى التزايد المستمر في معدلات ظهور وإنتاج الجسيمات النانوية والتي يتعرض لها الإنسان، فقد تبين للكثير من العلماء أن ما يتم إتباعه من تجارب لإختبارات التأثيرات السامة لهذه الجسيمات على الحيوانات قد تكون غير كافية أو غير ملائمة باستثناء بعض أنواع الجسيمات النانوية. لذلك، فقد قام العالم (Oberdörster et al., 2005 a & b) باقتراح إستراتيجية تشمل مجموعتان من الإختبارات التي تختص بتقييم التأثيرات السامة التي قد تحدثها الجسيمات النانوية. في المجموعة الأولى يتم استخدام الحيوانات المعملية (*in vivo*) (جرذان أو فئران) فيتم تعريضهم للجسيمات النانوية من خلال الإستنشاق (بوسائل مختلفة) لثلاثة مستويات من الجرعات. بعد ذلك التعريض يتم فحص التأثيرات الالتهابية بالرئة وخلاياها وباقي الأعضاء مثل المخ بالإضافة إلى الفحص النسيجي للأعضاء والأعصاب. أما المرحلة الأخرى من مجاميع الاختبارات، فيتم من خلالها إجراء مجموعة من اختبارات تقييم سمية الجسيمات النانوية على الخلايا المنزرعة خارج الجسم الحي (*in vitro*) بهدف تقييم التأثيرات السامة عصبياً.

١ – أنظمة دراسة السمية العصبية خارج الجسم الحي *In vitro* models systems for studying neurotoxicity

في هذا المجال هناك العديد من نماذج الأنظمة الاختبارية (عادة أربعة نماذج) التي يتم استخدامها خارج الجسم الحي (*in vitro*) بهدف تقييم السمية العصبية التي قد تحدثها الجسيمات النانوية وذلك كما أشار إليها العالم (Harry et al., 1998). تلك النماذج قد تكون الأعضاء المنزرعة خارج الجسم الحي (Organotypic Cultures) أو المزارع من خلايا تم إعادة تجميعها (Reaggregated Cultures) أو خلايا الجهاز العصبي المركزي حديثة الانفصال (Dissociated Primary CNS Cells) أو الخطوط الخلوية (Cell lines). وفيما يلي وصف مبسط لكل نظام اختباري.

- **الأعضاء المنزرعة (مزارع من الأعضاء) Organotypic cultures**

في هذه الحالة يتم استزراع قطاعات أو شرائح من مخ الأجنة أو يتم استزراع المخ بالكامل. وهذه التقنية أمكن تطويرها والنجاح في الحفاظ والإبقاء من خلالها على حيوية الأعضاء المنزرعة لفترات زمنية تتراوح ما بين أسابيع أو حتى شهور. ومن أهم ما تقدمه هذه الطريقة من مميزات هو الحفاظ على طبيعة التركيب ذو البُعد الثلاثي من الأنسجة والخلايا المكونة للعضو ومن ثم أمكن استغلال هذه التقنية بشكل مكثف في دراسة وتسجيل النشاط

الفسيولوجي الكهربي للمخ وما يحتويه من مستقبلات وقنوات ومن ثم إمكانية بحث ودراسة تأثير العديد من المركبات الكيميائية على إحداث إستثارة وتنشيط للتشنجات وعلى انتقال الإشارات العصبية.

وللأسف، فإن هذه التقنية لم تنتشر بين المعامل نتيجة لبعض العيوب التي لا يمكن التغلب عليها مثل الأضرار التي تحدث ؛ نتيجة الإجراء المتبع للحصول على قطاعات من المخ وموت بعض الأنسجة والخلايا نتيجة طول فترة الإبقاء خارج الجسم الحي وقلة الأكسجين الواصل إلى الأجزاء الداخلية من القطاعات وكذلك عدم الاحتفاظ على طبيعة التشابك بين الأعصاب خاصة الأعصاب الموردة (Afferent) والمصدرة (Efferent) وهذا ما أشار إليه العالم (Harry et al., 1998).

● **مزارع من الخلايا تم إعادة تجميعها Reagrregated cultures**

إن هذه المزارع عبارة عن أن الخلايا أو الأنسجة المتحصل عليها من المخ بفعل عملية الانفصال والانحلال (Dissociation)، يتم السماح لها بإعادة تجميعها مرة أخرى من خلال وجودها في مزرعة من الخلايا المعلقة (Suspension Culture) ومن ثم يتم تعريضها لعملية رج وإهتزاز خفيف ولكنه مستمر بهدف عدم السماح لالتصاقها بأوعية الزراعة. نتيجة لذلك، فإن الخلايا المنحلة (التي كانت منفصلة) تبدأ في التجمع مع غيرها من الخلايا تحت ظروف الإستزراع خارج الجسم الحي وتظل حية وبصورة حيوية لفترات زمنية طويلة قد تستمر لعدة شهور. وقد لوحظ أن التجمعات الخلوية تبدأ في التفاعل مع بعضها من جديد ويمكن تكوين مناطق تشابك عصبية بما يتشابه مع تركيب النسيج الأصلي. وقد أمكن استخدام هذه النوعية من المزارع في إجراء دراسات عديدة في مجال تقييم التاثيرات السامة على الخلايا الشبيهة بالشبكية (Rothermel et al., 2005; Paraoanu et al., 2006).

وعموماً، فقد تبين أن هذه النوية من المزارع الخلوية قد تعاني من بعض العيوب سالفة الذكر والتي قد تحدث مع الأعضاء المنزرعة خارج الجسم الحي مثل نقص الأكسجين ولكنها قد تعتبر من التقنيات الواعدة في إختبارات السمية العصبية سواءً بصورة حادة أو مزمنة. أيضاً، فقد أمكن زراعة الخلايا الجذعية العصبية (Neural stem cells) والحصول منها على تجمعات تنمو في معلقات، وذلك من خلال إحداث إنحلالات لأنسجة الجهاز العصبي المركزي لأجنة الحيوانات التجريبية (Meissner et al., 2005).

● **خلايا الجهاز العصبي المركزي حديثة الانفصال Dissociated primary CNS cells**

إن خلايا الجهاز العصبي حديثة الإنفصال كثيراً ما تم استخدامها بالعديد من التجارب ذات الأغراض المختلفة. وهذه النوعية من الخلايا يتم الحصول عليها من إجراء عملية تشريح لأحد الأجنة أو حديثي الولادة وتؤخذ الأنسجة العصبية ليتم تفكيكها إلى خلايا المكونة لها سواءً بطريقة ميكانيكية أو إنزيمية. وفي هذه الحالة يمكن الحصول على أنواع مختلفة من خلايا الجهاز العصبي المركزي. فعلى سبيل المثال، يتم تحضير والحصول على

الأعصاب الأولية (Primary neurons) من خلال وضع الخلايا حديثة الانفصال على مادة التصاق مناسبة (عادة ما تكون مادة بولي- ليسين Poly-lysine) في وجود مثبطات للانقسام الميتوزي حتى يتم إزالة والتخلص من الخلايا العصبية الانقسامية. وبهذه الطريقة يمكن الحصول على الأعصاب بصورة نقية بنسبة ٩٥٪ من حيث انفصالها عن باقي مناطق الأنسجة المختلفة للمخ والتي تشمل قشرة المخ (Cortex)، المخيخ (Cerebellum) ومنطقة قرين آمون (Hippocampus) وذلك كما أشار إليه العالم (Moore et al., 2002).

وعلى العكس مما سبق، فيمكن الحصول على مزرعة من خلايا العقد العصبية سواءً الخلايا النجمية (Astrocytes) أو ذات التفرعات الشجيرية (Oligodendrites) وغيرهم من خلال إجراء تفكيك لنسيج المخ ولكن بدون إضافة مثبطات الانقسام الميتوزي ومن ثم تبدأ هذه الخلايا في الالتصاق بمادة أطباق المزرعة ويمكن الحصول على نوع من الأنواع سالفة الذكر بصورة نقية من خلال اختلاف زمن وطريقة التصاق كل نوع من هذه الخلايا عن الخلايا الأخرى. وهكذا يمكن استغلال المزارع الخلوية الناتجة في دراسة التأثيرات السامة عصبياً التي تحدثها الجسيمات النانوية كما وصفها العالم (Block et al., 2004).

- **الخطوط الخلوية Cell lines**

من خلال ما سبق إجراؤه من دراسات، اتضح أن الخطوط الخلوية تمثل أكثر النوعيات الخلوية استخداماً كما يمكن الحصول من خلالها على خطوط خلوية مستمدة من الإنسان لإجراء تحليل وتقدير للتأثيرات السامة عصبياً التي قد تحدثها الجسيمات النانوية. وفي هذا المجال والتخصص، توجد أنواع عديدة من الخطوط الخلوية التي يمكنت الحصول عليها من المراكز الأوروبية أو الأمريكية (American Type Culture Collection, ATCC). وعموماً، فمن أشهر أنواع الخطوط الخلوية استخداماً لتقييم التأثيرات السامة عصبياً تلك التي تشملها القائمة الموضحة في الجدول رقم (٤,٣).

وبصفة عامة، فإنه في هذا المجال من زراعة الخلايا (زراعة خلايا الخطوط الخلوية)، فقد أشار الكثير من المتخصصين إلى أن الخطوط الشبيهة بالجذعية (The stem cell-like cell lines) تقدم مستقبل واعد في مجال دراسات تقييم التأثيرات على الأطوار وال مار غير البالغة والبالغة. والسبب منوراء ذلك أن هذه الخلايا يحدث لها تمييز بصورة غير عكسية (Differentiate irreversibly) إلى أعصاب وأنواع أخرى من خلايا الجهاز العصبي المركزي. وعلى هذا الأساس قد يتم وضع (زراعة) هذه الخلايا بداخل مخ القوارض أو حتى الإنسان في حالة الإصابة بأضرار معينة وتبين أن الخلايا المنزرعة تتأقلم مع غيرها من الخلايا المتواجدة بشكل طبيعي وتظل على قيد الحياة لفترة تزيد عن عام وذلك كما أشار إليه بعض العلماء (Miyazono et al., 1996; Nelson et al., 2002).

الجدول رقم (٤,٣). قائمة تشمل أمثلة من أشهر الخطوط الخلوية المتاحة والأكثر استخداماً في اختبارات تقييم السمية العصبية.

إسم الخط الخلوي	نوع الخلايا	المصدر الأصلي الخلايا
Ntera2	Neural and glial	Human embryonal carcinoma
C17.2	Neural and glial	Mouse neonatal cerebellar precursor cells
HCN-1A	Neural	Human cortical tissue, removed during surgery
IMR-32	Neural	Human abdominal neuroblastoma
Neuro2A	Neural	Spontaneous mouse tumor
N1E-115	Neural	Mouse neuroblastoma
PC12	Neural	Rat adrenal pheochromocytoma
NG108-15	Neural	Fusion from mouse neuroblastoma and rat glioma cells
U-373 MG	Glial	Human astrocytoma
C6	Glial	Rat glioma induced by N-nitrosomethylurea
N9	Microglial	Mouse embryonic brain
SCL 4.1/F7	Schwann	Rat neonatal Schwann cells

المصدر: (Gibson, 2007)

بناءً على ذلك، فإن استزراع هذه النوعية من الخلايا خارج الجسم الحي وقدرتها على التمييز إلى أعصاب لتصبح خطوط عصبية (Neural lines) ستكون بشكل سريع ومن ثم يمكن استخدامها في اختبارات تقييم السمية العصبية. أيضا، فمن ضمن الإتجاهات البحثية الواعدة تلك المتعلقة بزراعة أكثر من نوع خلوي معاً في الوقت نفسه ونفس المزرعة من أجل محاكاة لوضع الخلايا داخل الجسم الحي وذلك كما هو الحال من محاولة استزراع خلايا عصبية مع خلايا كبدية وذلك كما قام به العالم (Mannerstorm et al., 2006). وعلى أية حال، فإنه للتعرف على مميزات وكذلك عيوب أنظمة إختبارات التقييم السام بوجه عام خارج الجسم الحي باستخدام المزارع الخلوية، فيمكن الرجوع إلى الفصل السادس من هذا الكتاب والخاص بأساسيات التسمم الخلوي والوراثي بالجسيمات النانوية.

٢- دراسات داخل الجسم الحي *In vivo* studies

على الرغم من المميزات العديدة التي اشتهرت بها دراسات خارج الجسم الحي (*in vitro*) خاصة المعتمدة على استخدام المزارع الخلوية إلا أن الدراسات المعتمدة على استخدام الحيوانات كان ولابد من اتباعها بهدف توضيح وفهم طريقة واسلوب التوزيع الحيوي للجسيمات النانوية والتي تمكنها من الوصول للجهاز العصبي وإحداثها للسمية العصبية. وفي هذا الشأن، فإنه في المقالة المرجعية التي قام بنشرها العالمان (Hu and Gao, 2010) توجد قائمة توضح السمية العصبية للعديد من أنواع الجسيمات النانوية والنماذج الحيوانية المستخدمة وطريقة معاملتها وأهم النتائج التي أحدثتها هذه الجسيمات.

وعلى مستوى الدراسات الكيميائية الحيوية، فقد تمكن العالمان (Lynch and Dawson, 2008) من إثبات أن بعض الجسيمات النانوية عندما تتمكن من الدخول إلى الجهاز العصبي والمخ، فإنه قد ترتبط ببعض الإنزيمات ومن ثم تتغير أنشطة هذه الإنزيمات. بناءً على ذلك، فقد قام العالم (Wang et al 2009 b) بدراسة التفاعلات بين مجموعة من الجسيمات النانوية وبين إنزيم الأسيتيل كولين استريز وتبين أن بعض أنواع الجسيمات مثل أنابيب الكربون النانوية والنحاس قد تمكنت من إدمصاص إنزيم الأسيتيل كولين استريز وتثبيط نشاطه. وفي دراسة حديثة تمكن العالم (Wang et al., 2010) من إثبات إحداث بعض الجسيمات النانوية سواءً المعدنية أو الكربونية أو الأكاسيد من إحداث إدمصاص وتثبيط إنزيم بيوتيريل كولين استريز (Butyrylcholinesterase) بنسب متفاوتة.

د) النقاط المستهدفة في اختبارات السمية العصبية الحادثة بالجسيمات النانوية

Endpoints Testing the Neurotoxicity Caused by Nanoparticles

إن النقاط أو الأهداف الحيوية التي تستهدفها الجسيمات النانوية لكي تُحدث فعلها السام أو الضار بالخلايا العصبية والتي يمكن تقييمها يمكن تقسيمها إلى نوعين. النوع الأول يشمل نقاط أو أهداف حيوية عامة (Generic) والتي يمكن تطبيقها أو تقييمها على أي نوع من أنواع الخلايا مثل موت الخلايا أو الإجهاد التأكسدي. أما النوع الآخر من النقاط أو الأهداف الحيوية، فهي تلك التي تختص بها خلايا الجهاز العصبي وذلك مثل اختبارات تقييم التأثيرات على عملية نقل الإشارة العصبية (Neurotransmission).

وفيما يتعلق بالجسيمات النانوية، فمن المعروف عنها أنها ذات مساحة سطح كبيرة علاوة على أن ذلك السطح الخارجي لها ذو قدرة نشاط وتفاعل شديدة بالقدر الذي معه يجعلها محدثة للإجهاد التأكسدي وإنتاج أنواع الأكسجين النشط أو الفعال [Reactive Oxygen Species, (ROS)] وتكون المحصلة لذلك هو حدوث التهابات كما أشار إليه العالم (Nel et al., 2006).

وبالعودة إلى طبيعة الجهاز العصبي، فقد اتضح أنه شديد الحساسية للإجهاد التأكسدي. لذلك، فقد قام العالم (Nel et al., 2006) بابتكار نموذج متسلسل من الإجهاد يمكن استخدامه بشكل مفيد في الدراسات البحثية الخاصة بالسمية العصبية سواءً داخل الجسم الحي (*in vivo*) أوخارجه (*in vitro*). ونظراً لأهمية الإجهاد التأكسدي، فقد أمكن التعبير عن حدوثه بعدة وسائل واختبارات مثل قياس مستويات الجلوتاثيون المختزل [Reduced glutathione (GSH)] كأحد الوسائل الدفاعية المضادة للأكسدة في خلايا وأنسجة الكائن الحي. أيضاً التوازن بين الصورة المختزلة (GSH) إلى المؤكسدة (GSSG) من الجلوتاثيون يعتبر من الأدلة الجيدة التي تشير إلى حالة الإجهاد التأكسدي. وهكذا توجد طرق عديدة أخرى من الإختبارات التي يمكن اتباعها للتعبير والكشف عن الإجهاد التأكسدي والتي يعتمد بعضها على قياس أنواع الأكسجين النشط (ROS) سواءً بطرق فلوريسينسية أو غيرها والتي أشار إليها العالم (Tarpey et al., 2004).

وفيما يتعلق بخطورة الإجهاد التأكسدي، فإنه يمكن أن يؤدي إلى حدوث إلتهابات من خلال إحداثه لتنشيط في بعض إنزيمات الكينيز (Mitogen-activated kinases) وغيرها من عوامل مثل (Kappa) والمنشط البروتيني (AP-1) مما يكون محصلته النهائية حدوث التهابات بالجهاز العصبي. بناءً على ذلك، فيمكن التعبير عن حدوث الإجهاد التأكسدي من خلال رصد ما يحدث من التهابات. أيضاً، يمكن الكشف عن استجابة الجهاز العصبي للإجهاد التأكسدي من خلال ما يحدث به من أضرار بخلاياه مثل وجود خلايا ميتة سواءً موتاً فسيولوجياً (Apoptosis) أو موتاً تنكرزياً (Necrosis) وذلك من خلال الكشف عن هذه الظواهر في القطاعات النسيجية للمخ (Loddick et al., 1997). ليس هذا فحسب وإنما أشار بعض العلماء إلى إمكانية تقدير التأثيرات الضارة للإجهاد التأكسدي على خلايا الجهاز العصبي خاصة خارج الجسم الحي من خلال التأثيرات على ميتوكوندريا هذه الخلايا وذلك من خلال قياس نشاط إنزيمات (ATP-ases) أو إجراء اختبار (MTT) المتخصص في قياس مدى سلامة إنزيمات الميتوكوندريا (Degli Esposti, 2002).

وفيما يتعلق بالاختبارات الخاصة بتقدير قياسات وظيفية شديدة التخصص بالخلايا العصبية والتي تستهدفها الجسيمات النانوية فهي تنقسم إلى نوعين من الوظائف، النوع الأول وهو النقل من خلال المحور العصبي (Axonal Transport) والنوع الثاني وهي عملية الانتقال من خلال التشابك العصبي (Synaptic Transmission). بالنسبة للوظيفة الأولى، فهي الوظيفة التي عندما تقوم بها الخلايا العصبية والأعصاب فلابد لهذه الخلايا أن تكون بمستوى عالي من الحيوية وهذا بدوره يتطلب وظيفة شديدة التخصص من حيث إنتقال المكونات الخلوية وبعض العضيات على طول امتداد الهيكل الخلوي (Cytoskeleton) الخاص بالمحور العصبي للخلية العصبية والذي قد يصل طوله لمسافات طويلة ومن ثم يعتمد أداء هذه النوعية من الوظائف على وجود طاقة. بناءً على ذلك، فإن الجسيمات النانوية قد تتداخل مع عملية توليد الطاقة المطلوب توفيرها لهذه الوظيفة أو أن تتداخل مع الجزيئات المحركة المشاركة في عملية النقل نفسها. وفي هذا الشأن، فقد أمكن رصد حركة انتقال العضيات على طول امتداد المحور العصبي باستخدام ميكروسكوبات مزودة بكاميرات فيديو. لذلك، فإن حدوث أي ضرر بالهيكل الخلوي ومكوناته تبين أنه يصاحبه حدوث العديد من الأمراض العصبية كما أشار إلى ذلك العالم (Bauer et al., 2006) وكذلك يمكن حدوثه بفعل الجسيمات النانوي حيث إنها تكون مسئولة عن توليد شقوق حرة لها القدرة على تمزيق الهيكل الخلوي (Allani et al., 2004).

وبالنسبة للنوع الثاني من الوظائف والتي تختص بعملية الانتقال من خلال التشابك العصبي (Synaptic Transmission)، فهي من الأمور شديدة بل بالغة الأهمية وتعتمد في الأساس على سلامة واكتمال العديد من العمليات الوظيفية المهمة سواءً خارج أو داخل الخلايا بما في ذلك المستقبلات المتواجدة على أسطح الخلايا ومستوى

نشاط القنوات وتحويل الإشارات، تخليق النواقل العصبية وغيرها من الوظائف. وعلى هذا الأساس، توجد أعداد كبيرة من النقاط التي يمكن استهدافها واستخدامها في تحليل وتقييم عملية النقل العصبي وهي التي تشملها القائمة الموضحة في الجدول رقم (٤,٤).

الجدول رقم (٤,٤). قائمة بالنقاط المستهدفة التي يمكن استخدامها في اختبارات تقييم تأثيرات الجسيمات النانوية على عملية النقل العصبي.

الوظيفة المستهدفة	طريقة التقدير او التحليل لأدائها
Calcium signaling	Flourescent imaging with probes such as Fura-2.
Membrane channel activity	*- Electrophysiological recording on cells/tissue slices *in vitro*. *- Measurement of calcium levels using Fura-2.
Neurotransmitter synthesis	*- Level of synthetic enzymes such as tyrosine hydroxylase. *- Levels or release of neurotransmitters (by HPLC).
Vesicle dynamics	Flourescent dyes (FM1-43) that facilitate monitoring of vesicle release, recycling and trafficking

المصدر: (Gibson, 2007)

وقد أفادت الخبرات في هذا المجال إلى أن الطرق المتبعة لتقييم هذه النقاط من السهولة إجراؤها على الخلايا حديثة الانفصال عن الجهاز العصبي والتي تم الإبقاء عليها في مزرعة أو أن يتم تطبيقها على الخطوط الخلوية أو على الخلايا التي تشملها قطاعات نسيجية. ومن أمثلة هذه الاختبارات التي التي قام بها العالم (Hussain et al., 2006) لتقييم التأثيرات التي تحدثها الجسيمات النانوية للمنجنيز على عملية انتقال الإشارات العصبية بالخط الخلوي (PC12) والذي يعتبر من أشهر أنواع الخطوط الخلوية استخداماً في دراسات السمية العصبية للجسيمات النانوية.

سابعاً: تأثيرات المواد النانوية على الجلد
Effects of Nanoparticles on the Skin

إن الجلد بطبيعة تكوينه تبين أنه من الأعضاء الفريدة في تركيبها من حيث تعدد الطبقات وتغليفه لجميع الأجزاء والمكونات الخارجية لجسم الإنسان. بناءً على ذلك، فالجلد بمثابة أحد الحواجز المهمة التي تتعرض للجسيمات النانوية وغيرها من المواد التي يتعرض لها الإنسان. وبالعودة للتذكير ببعض المعلومات الأساسية عن الجلد، فإن جلد الإنسان البالغ يكون تقريباً ١٠٪ من وزن الجسم. وقد تبين أن للجلد العديد من الوظائف والتي تشمل تنظيم درجة حرارة الجسم والتحكم في محتوى الجسم من الماء، كمخزن مؤقت لبعض العناصر الغذائية، به تحدث عمليات التخليق للفيتامينات، هذا بالإضافة إلى وظيفته الأساسية والتي تكمن في حماية الجسم من العديد من الأمراض. إضافة إلى ذلك، فإن طبيعة تكوين الجلد تسمح له بمقاومة الضغط وإحداث التمدد بالشد علاوة على صفة المطاطية وهذا في حد ذاته يوفر للجسم حالة من الحماية والوقاية من الضرر الفيزيائي. علاوة على ذلك، فإن طبيعة الصبغات الموجودة بالجلد تتيح له الوقاية من خطر ضوء الأشعة فوق البنفسجية وأيضاً فإن الجلد يعمل حاجزاً أساسياً ضد دخول المركبات السامة بالبيئة وغيرها من الملوثات والكائنات الحية الدقيقة ومنعها من الدخول إلى داخل الجسم. وفي الوقت نفسه ، فإن طبيعة تكوين الجلد تسمح له بالتزايد في المساحة مما يتيح للجسم من إتمام عمليات النمو.

إضافة لما سبق، فإن جلد الإنسان تبين أن له قدرة كبيرة على إعادة التوالد والتكوين بعد حدوث الجروح وقد اتضح أن ذلك يتم من خلال العديد من الميكانيكيات. كذلك، فإن الجلد اتضح أنه يتحمل الإجهاد والضرر البيئي. وفي الحقيقة، فإنه نظراً لإنعكاس الحالة النفسية للإنسان على طبيعة الجلد، فقد أدى ذلك إلى استثمار عدة ملايين من الدولارات في مجال صناعة مستحضرات التجميل والعناية بالجلد والبشرة.

ونظراً لأهمية الجلد ومكانته بالنسبة لجسم الإنسان، فقد قامت العديد من الهيئات العلمية الدولية مثل هيئة الأمان والصحة المهنية [Occupational Health and Safety Administration (OSHA)] ولجنة أمان المنتج الإستهلاكي [Consumer Product Safety Commission (CPSC)] وهيئة الغذاء والدواء [Food and Drug Administration (FDA)] ومنظمة التعاون الاقتصادي والتطوير [Organization for Economic Cooperation and Development (OECD)] ولجنة الاقتصاد الأوروبي [European Economic Community (EEC)] بوضع العديد من السياسات التي تعمل على تحديد وتعريف المركبات الكيميائية والمواد الضارة على الجلد ليس هذا فحسب بل وإعطاء الأولوية الكبرى للمجال البحثي والأكاديمي في هذا المجال لدراسة وبحث التأثيرات التي تُحدثها المركبات الكيميائية وغيرها على الجلد؛ نتيجة التعرض لها. بناءً على ذلك، فقد قامت هذه الهيئات بتصميم العديد من الإختبارات المتخصصة والمتعلقة بتقييم التأثيرات التي تحدثها المركبات الكيميائية على الجلد أثناء التعرض وذلك قبل السماح بتسجيل هذه المواد الكيميائية ومن ثم تداولها والسماح باستهلاكها.

وعلى الرغم من كثرة هذه الاختبارات، فإن الاستجابات المعاكسة (أعراض التأثيرات الضارة) التي يُظهرها الجلد نتيجة تكرار التعرض للجرعات المنخفضة للمركبات الكيميائية الصناعية وغيرها من منتجات إستهلاكية، فإن لجميعها تأثيرات لا يمكن لهذه الاختبارات التنبؤ بها بشكل دقيق. من أجل ذلك، فقد نشأت مجموعة أخرى من الإختبارات الخاصة بتقييم المنتجات التسويقية والإستهلاكية التي يتعرض لها الجلد مما يضمن أن إذا كان لهذه المنتجات القدرة لأن تُحدث أقل قدر ممكن من الضرر سواءً على الجلد أو على الجسم بأكمله فسوف يمكن الكشف عن هذه التأثيرات. وفي الحقيقة، فإن هذه الإختبارات قد تم تصميمها بحيث يكون بإمكانها إحداث ترتيب لدرجة سمية المركبات المختبرة من حيث تأثيرها الضار على الجلد. وبالعودة إلى طبيعة ذلك الفرع من علم السموم (علم سمية الجلد Dermatotoxicology)، فإنه عبارة عن ذلك التخصص الذي يشمل قياسات امتصاص المواد من خلال الجلد ومن ثم تقييم قدرتها على إحداث وظهور أورام خبيثة، وإثارة الجهاز المناعي بالجلد، التدمير المباشر للجلد (تأثير تآكلي)، وإحداث تهيجات للجلد، وإحداث حكة (هرش، وأرتيكاريا) أو إحداث إحساس مؤلم بمناطق مختلفة من الجلد.

وبالعودة إلى التقنيات النانوية وعلاقتها بالجلد، فهي بالحقيقة من أهم وأقرب التقنيات ذات الصلة الوثيقة بالجلد من حيث ما تم إنتاجه من مستحضرات تجميل متنوعة ومركبات واقية من أشعة الشمس وغيرها من المستحضرات التي تعتمد على وجود جسيمات نانوية لها القدرة الكبيرة على النفاذ من خلال طبقات الجلد. من هنا تبين أن تعرض جلد الإنسان للجسيمات النانوية قد يأتي بشكل متعمد من خلال استهلاكه للمنتجات النانوية أو عن طريق التعرض للملوثات المحتوية

على جسيمات نانوية. من هنا كان تعرض الجلد للجسيمات النانوية من الأمور التي جلبت انتباه الكثير من العلماء حيث أشار البعض إلى أن هناك إحتمال إلى أن الجسيمات النانوية تستقر بالطبقة السطحية للجلد وفي الوقت نفسه لا يتم إزالة هذه الجسيمات من تلك المنطقة بواسطة الخلايا الإلهامية. وبصفة عامة، فإنه من أجل إتمام عرض العلاقة بين الجسيمات النانوية وبين الجلد كان لزاماً التذكير بطبيعة مكونات جلد الإنسان.

أ) تركيب ووظيفة الجلد Structure and Function of the Skin

من أجل فهم الأنواع المختلفة من الاستجابات المعاكسة التي تظهر على الجلد وكذلك الأسس التي تعتمد عليها الإختبارات الخاصة بالتنبؤ بهذه التأثيرات الضارة على الجلد، فإنه لابد من فهم طبيعة الجلد من الناحية التركيبية (التشريحية) وكذلك من الناحية الوظيفية (الفسيولوجية). وفي البداية، فإنه يجب أن يُذكر أن الجلد يعمل على تغطية مساحة يتراوح قدرها ما بين ٢٠,٠٠٠-٢٣,٠٠٠ سم^2 من جسم الإنسان البالغ. أيضاً، فإنه يجب التأكيد على أن الجلد غير متجانس (Heterogeneous)، بمعنى أنه مع الجلد توجد مكونات أخرى ملحقة به وذلك مثل الغدد العرقية، بصيلات الشعر وغدد دهنية (Sebaceous glands) ولذلك، فإن سُمك طبقة الجلد تختلف وتتباين من منطقة إلى أخرى بنفس الجسم. فعلى سبيل المثال، يكون سُمك الجلد في منطقة جفن العين حوالي ٠,٠٢ بوصة، بينما في منطقة راحة اليد وباطن القدم يصل سُمك الجلد إلى ٠,١٦ بوصة وهذا ما يوضحه الجدول رقم (٤,٥).

الجدول رقم (٤,٥). سُمك طبقة الجلد بالمناطق المختلفة من جسم الإنسان.

المنطقة	سُمك الجلد مقدراً بالميكرومتر (μm)
البطن	٤٦,٦
الطبقة القرنية للبطن	٨,٢
الأذرع	٦٠,٩
الطبقة القرنية للأذرع	١٥,٠
الفخذ	٥٤,٣
الطبقة القرنية للفخذ	١٠,٩
الظهر	٤٣,٢
الطبقة القرنية للظهر	٩,٤
الخد	٣٨,٨
الأيدي	٥٠,٣
ظهر الأيدي	٨٤,٥

المصدر: (Hayes, 1994).

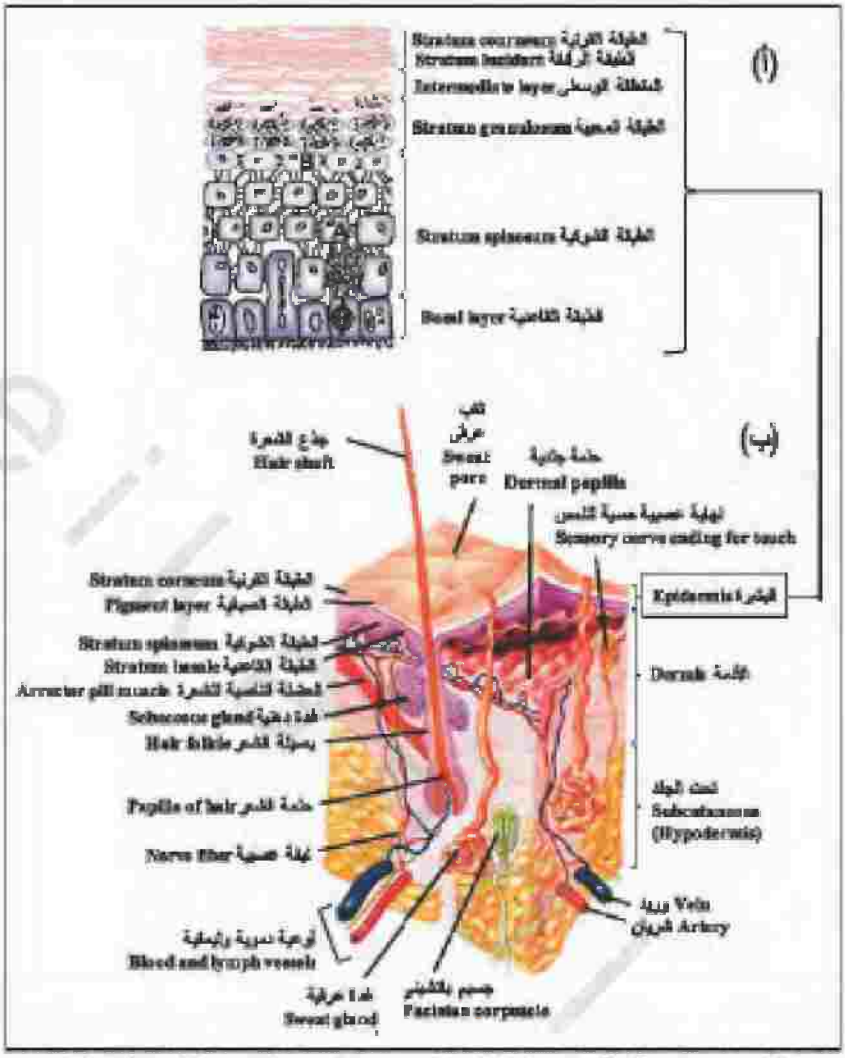
ومن حيث المكونات الكيميائية للجلد، فقد أشارت الدرسات إلى أن الجلد يحتوي على جليسريدات ثلاثية، فوسفوليبيدات، كوليسترول مؤستر (Esterified chloesterol) ومواد أخرى تنساب من الغدد الدهنية هذا بالإضافة إلى ما يحتويه الجلد من ماء وأملاح والذان يتم إنسيابهما من الغدد العرقية التي عادة ما تتواجد بالطبقة السطحية من

الجلد. إضافة إلى ذلك، فإن الطبقة السطحية من الجلد تبين أنها ذات درجة حموضة التي تتراوح ما بين ٤,٢- ٥,٦ (pH 4.2-5.6) وهذا ما يعني أنها تميل إلى الحامضية. من أجل ذلك، فإن هناك نوعان أساسيان من الكائنات الدقيقة هما اللذان بقدرتهما تكوين مستعمرات على الطبقة السطحية من الجلد وهما بكتيريا من النوع (*Micrococcinae*) وبكتيريا (*Corynebactertum*). بناءً على ذلك التركيب في سطح الجلد، فإن أي تغيرات قد تحدث بسبب أية أنواع من الالتهابات أو الانسداد، فإن ذلك قد ينتج عنه زيادة عدد مستعمرات الكائنات الدقيقة بمعدل ١٠٠٠ ضعف لكل وحدة مساحة من الجلد وأيضاً تزايد في نوعية الكائنات الدقيقة.

ومن حيث طبيعة التركيب، فإنه بناءً على ما تم التوصل إليه من تراكيب مختلفة للجلد وبناءً على طبيعة النشأة الجنينية، فإن الجلد ينقسم إلى منطقتين من الخلايا (الشكل رقم ٤,١٦). المنطقة الأولى وهي المنطقة الخارجية تسمى طبقة البشرة (Epidermis) وهي الطبقة التي تنشأ جنينياً من الطبقة الخارجية للجنين حيث إنها طبقة تعمل على تغطية الأنسجة الضامة. أما المنطقة الثانية فهي منطقة الأدمة (باطن الجلد أوما يطلق عليه اسم تحت البشرة) (Dermis) وتنشأ من الطبقة الجنينية الوسطى.

وبالنسبة لطبقة البشرة، فهي تكون ما يقرب من نسبة ٥٪ من إجمالي سُمك طبقة الجلد. و بشئ من التفصيل، فإن طبقة البشرة تبين أنها تنقسم إلى عدة طبقات من الخلايا وذلك تبعاً للمنطقة من الجلد. تلك الطبقات يمكن وصفها من الداخل إلى الخارج كالآتي: طبقة قاعدية (Basal layer)، وطبقة شوكية (Stratum spinosum)، والطبقة المحببة (Stratum granulosum)، والمنطقة الوسطية (Intermediate layer)، والمنطقة الرائقة (Stratum lucidum)، والطبقة القرنية (Stratum corneum).

بناءً على هذه الحقائق عن تركيب الجلد ووظيفته، فقد يتبادر سؤال مهم وهو **(ما هي توابع التأثيرات السامة نتيجة التعرض للجسيمات النانوية التي تستقر في طبقات البشرة من الجلد ؟)**. وفي الحقيقة، فإن طبقة البشرة من الجلد تعتبر إلى حد ما من الطبقات المعزولة تبعاً لوجود الطبقة الدهنية والتي تتيح من إتمام عملية توصيل العقاقير إلى طبقات الجلد إذا ما تم استخدام جسيمات نانوية ليبيدية والليبوسومات. وفي هذا المجال، فقد تم إجراء دراسة تشير إلى أن الجسيمات الكبيرة من الزنك وأكسيد التيتانيوم قد تمكنت من النفاذ من خلال الطبقة القرنية في جلد الأرنب (Lansdown and Tylor, 1997). بناءً على ذلك، فمن الممكن استنتاج أن الجلد ربما يكون من أوائل المسالك التي تتعرض للسموم وكذلك الجسيمات النانوية الجديدة. وعلى هذا الأساس قام عديد من الباحثين بدراسة التأثيرات التي تحدثها بعض الجسيمات النانوية على الجلد. وفي هذا الشأن كانت بداية الدراسات من خلال تعريض خلايا الجلد المتزرعة خارج الجسم الحي (*in vitro*) إلى ما يتم دراسته من جسيمات نانوية.



الشكل رقم (٤،١٦). تخطيط عام يوضح (أ) مكونات طبقة البشرة من حيث أنواع خلاياها وطبقاتها المختلفة. (ب) طبقات جلد الإنسان ومكوناته من غدد عرقية وغدد دهنية وبصيلات الشعر والإمدادات الدموية من أوردة وشرايين.

(المصدر: شكل (أ) تم الرسم بمعرفة المؤلف، شكل (ب) تم تعديله من الموقع التالي: http://training.seer.cancer.gov/melanoma/anatomy).

ب) تعرض الجلد وغيره من الأعضاء للجسيمات النانوية

Exposure of Skin and Other organs to the Nanoparticles

بالنسبة لعملية تعرض الإنسان للجسيمات والمواد النانوية، فقد تساءل الكثير من العلماء عن ما قد تحدثه هذه الجسيمات من أضرار؛ نتيجة ذلك التعرض المستمر. فعلى سبيل المثال كانت من أكثر التساؤلات تكراراً هي ما يلي:

- هل تستطيع الجسيمات النانوية الموجودة في معاجين الأسنان أن تقوم بعملية كشط لينا الأسنان ومن ثم تعمل على تكوين طبقة من الجير أو تسبب نوع من التسوس؟

- هل للجسيمات النانوية القدرة على إحداث ضرر للأظافر من خلال ما قد تحدثه من حفر وشقوق بأحجام دقيقة تجعل من الأظافر أكثر عرضة لهجوم الفطريات أو تسمح بنشوء أمراض جديدة مثل الإصابة بالفطريات النانوية (Nanomycosis)؟
- هل يمكن للجسيمات النانوية القدرة على قتل أو محاربة الكائنات الدقيقة المتعايشة بالجلد ومن ثم تُحدث ثنيات جلدية، والتهابات جلدية متنوعة؟
- هل للجسيمات النانوية قدرة النفاذ من خلال الشعر مسببة بذلك ضعف للشعر وإحداث تقصفات به أو تساقطه؟
- هل للجسيمات النانوية القدرة على إحداث تقرحات بقرنية العين أو أن تتراكم بعدسة العين مسببة حالة من إعتام لعدسة العين أو إصابتها بالمياه الزرقاء؟
- هل للجسيمات النانوية القدرة على الدخول إلى الممرات الهوائية وتؤدي إلى الإصابة إلى الالتهاب أو التليف الرئوي؟

بناءً على تلك التساؤلات، فقد بدأ العلماء في توجيه اهتمامهم في دراسة سلوك الجسيمات النانوية؛ نتيجة تعرض الإنسان لها. وبالفعل فقد كان الجلد من ضمن بل من أوائل المناطق التي تتعرض للجسيمات النانوية. وفي هذا الخصوص، فقد قام العالم (Nasir, 2010) بنشر مقالة مرجعية عن مخاطر التقنية النانوية ومنتجاتها على الجلد. ومن خلال هذه المقالة، فقد أشار الكثير من العلماء إلى أن الجسيمات الصغيرة والتي تصغر أحجامها عن ٧٠٠٠ نانومتر، فإنها تتمكن من النفاذ من خلال الجلد ومن ثم تُحدث به الكثير من الأضرار (Bennat and Muller-Goymann, 1998; Verma et al., 2003; Nel et al., 2006). فعلى سبيل المثال، أمكن ملاحظة الإصابة ببعض الأمراض الجلدية مثل، إكزيم الاحتكاك (contact dermatitis)، حب الشباب(acne) و الصدفية (psoriasis) وجميعها من الأمراض التي تجعل الجلد أكثر نفاذية. علاوة على ذلك، فهناك بعض الأمور والسلوكيات التي تزيد من نفاذية الجلد مثل حلاقة الذقن، حروق الجلد نتيجة التعرض للشمس، بعض الجروح السطحية أو الهرش.

وعلى العكس مما سبق، فقد أمكن استغلال تقنيات العلوم النانوية في إنتاج العديد من منتجات العناية بالجلد والتي تحتوي على جسيمات نانوية ومستحلبات نانوية (Nanoemulsions). ومن ضمن هذه المنتجات نجد مستحضرات التجميل، الكريمات والدهانات الواقية من أشعة الشمس، معاجين الأسنان، كريمات الحلاقة والشامبوهات. وفي الحقيقة، فقد تم تصميم وتسويق تلك المنتجات بهدف العناية بالجلد والشعر بل وعلاجهما من بعض الأمراض التي تصيب كل منهما. ومن أجل تحقيق ذلك، فقد تبين أن تجهيز هذه المستحضرات يتطلب إضافة العديد من المواد التي تزيد من النفاذية بالجلد (Walters, 1989). وعلى هذا الأساس فقد أمكن تصميم العديد من

المستحلبات النانوية بمستحضرات التجميل بهدف أن تصل إلى أجزاء وطبقات عميقة من الجلد بهدف زيادة تركيز المواد الفعالة المراد توصيلها إلى هذه الأماكن العميقة. وعلى هذا الأساس، وجد أن الجسيمات الصغيرة مثل تلك التي تصل أحجامها إلى ١٠٠٠ نانومتر، تبين أنها تتمكن من الدخول إلى الجلد السليم خاصة من منطقة الثنايا الجلدية. وعلى الرغم من هذه الحقيقة، فإنه حتى الوقت الحالي فإن القائمين بتصنيع المستحضرات النانوية لا يقومون بنشر نتائج تجاربهم خاصة فيما يتعلق بدرجة العمق التي تصل إليها المواد النانوية الموجودة بمنتجاتهم.

ج) التأثيرات الضارة لبعض الجسيمات النانوية Hazard Effects of Certain Nanoparticles

إن أهمية إجراء دراسات متخصصة لبحث تأثير الجسيمات النانوية على الجلد تأتي من حقيقة ما كشفت عنه أبحاث عديدة عن استمرار بقاء وجود أنابيب الكربون النانوية على قفازات العاملين في مجال الصناعات النانوية والذين قد لايهتمون بالحماية الشخصية المناسبة سواءً بعد أو أثناء تداولهم للمواد النانوية. لذلك، فإن تعرض الجلد للمواد النانوية قد يزداد تحت ظروف معينة خاصة أثناء التعرض المهني وتكرار الحركة والتي يتبعها مرونة الجلد وانثنائه حيث تنخفض سمك الطبقات القرنية مما يصاحبه تزايد معدلات نفاذية الجسيمات النانوية المتواجدة على الجلد خاصة من خلال الثنايا الجلدية لتنفذ وتصل إلى داخل طبقات الجلد (Rouse et al., 2007).

ومن قبل ذلك، فقد أشار العالمان (Shaefer and Lademann, 2001) إلى أن هناك مسلكاً آخراً لنفاذية الجسيمات النانوية وهو ما يتم عن طريق غير مباشر مثل فتحات الغدد العرقية، الجروح الدقيقة أو أماكن التشققات الجلدية. وعلى هذا الأساس، فقد لاحظ العديد من العلماء بأنه بمجرد دخول جسيمات المواد النانوية إلى داخل الجلد، فإنها قد تكون مصدراً لحدوث تفاعلات الحساسية أو ربما تكون ذات تأثيرات سامة على العديد من أنواع الخلايا وكذلك على المستويات التحت خلوية (Subcellular levels). فعلى سبيل المثال، لوحظ أن تحضين أنابيب الكربون النانوية مع الخلايا الكيراتينية التي سبق زراعتها خارج الجسم الحي، قد تسببت هذه الأنابيب النانوية في حدوث خلل بوظيفة الميتوكوندريا، ارتباك بتفاعلات الفسفرة التأكسدية، وتوليد أنوع من الأكسجين النشط، وأكسدة فوقية للليبيدات، وانسياب العوامل البادئة للموت الخلوي الفسيولوجي وتغير في الشكل الخارجي للخلايا (Shvedova et al. 2003; Beck-Speier et al. 2005; Monteiro-Riviere et al. 2005 a & b and Sayes et al., 2005).

علاوة على ما سبق، فقد أشار العالمان (Schins and Donaldson 2000) إلى أن المواد النانوية من الممكن أن تُحدث أضراراً تؤدي إلى حدوث التهابات. فعلى سبيل المثال، تبين أن الجسيمات النانوية الموجودة بعوادم احتراق الديزل لها القدرة على تسهيل هجرة الماكروفاجات وكذلك امتصاص الخلايا الشجيرية للمستضد (antigen) بالجهاز المناعي (Barlow et al. 2005). أيضاً، فقد تبين أن جسيمات الفوليرين عندما تقترن بالألبيومين، فإنها بذلك تعمل على توليد استجابة للأجسام المضادة نتيجة لهذا الإقتران. علاوة على ذلك، فقد أشار العالم (Nemmar et al. 2002 b)

إلى أن الجسيمات النانوية يمكنها أن تسبب أضراراً بكل من الغشاء الخلوي والحامض النووي (DNA) كما أنها تؤثر على القنوات والثغور الجلدية مسببة بذلك ظهور البثرات الجلدية المعروفة باسم (حب الشباب) أو إلتهابات جلدية حول الفم أو الحبوب الوردية التي تظهر على وجه الشباب أو تضخم للغدد الدهنية.

إضافة إلى ما سبق، فقد اتضح أن الجسيمات النانوية عندما تتواجد بالملابس الداخلية أو بمنتجات العناية بالجلد، فيمكن لهذه الجسيمات أن تدخل إلى الجهاز التناسلي الأنثوي وتؤثر على سلامة الغشاء المبطن للجهاز التناسلي. بناءً على ذلك، فإنه بالإضافة إلى تأثيرها على معدلات الخصوبة، فقد يكون من توابع تأثير تلك الجسيمات تتمثل في مخاطرة إحداثها أو اشتراكها في نقل الأمراض الجنسية. وفي هذا الشأن، فإن مخاطر الجسيمات النانوية على الأجنة لم يتم دراستها بشكل كامل وقت إعداد هذا الكتاب ومن ثم فمن الأمور غير الواضحة إذا ما كان من الممنوع تعرض السيدات للجسيمات النانوية خاصة قبل وأثناء أو بعد الإنجاب حتى يتم التأكد من سلامة وأمان الجسيمات النانوية والتعرض لها. وفي الحقيقة، فإن توابع عملية تعرض النساء أثناء فترة الإنجاب للمواد النانوية وتأثير ذلك على الأجنة مازالت غير معروفة. وعموماً، فما زالت هناك نسبة كبيرة من السيدات الشابات يقمن بصفة يومية باستخدام منتجات العناية بالجلد والشعر والعناية الصحية والتي تحتوي على المواد النانوية وهذا ما يستلزم جذب الانتباه الفوري لإجراء البحث في توابع ذلك النوع من التعرض بشكل فوري.

٩ – أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار وخلايا الجلد Single walled CNT and skin cells

أشار العالم (Zeng et al., 2005) إلى أن أنابيب الكربون النانوية المفعلة (المحتوية على مجاميع كيميائية فعالة) من المحتمل أن يتم استخدامها في توصيل العديد من العقاقير. وفي هذا المجال أمكن استخدام أنابيب الكربون النانوية أحادية الجدار بعد إجراء عملية اشتقاق لها بواسطة حامض ٦-أمينوهكسانويك (6-aminohexanoic acid) ليُطلق عليها بعد ذلك المختصر (AHA-SWCNT) وهي التي أمكن إذابتها في محاليل مائية. وبعد ذلك قام العالم (Zhang et al., 2007) بدراسة طبيعة التفاعلات البيولوجية التي تحدث بين هذه النوعية من الجسيمات النانوية (AHA-SWCNT) وبين خلايا الجلد خاصة الخلايا الكيراتينية (Keratinocytes) المستمدة من جلد الإنسان [Human epidermal keratinocytes (HEK)]. وفي الدراسة التي قام بها هذا العالم تم تعريض هذه الخلايا إلى مجموعة من جرعات أنابيب الكربون النانوية المفعلة كيميائياً بحامض أمينوهكسانويك (AHA-SWCNT) والتي تراوحت ما بين ٠,٠٠٠٠٠٠٠٥ إلى ٠,٠٥ ملجم/مل وأظهرت التأثيرات إلى حدوث انخفاض معنوي في حيوية الخلايا في مدى من الجرعات ٠,٠٠٠٠٥ إلى ٠,٠٥ ملجم/مل بعد ٢٤ ساعة.

علاوة على ذلك، فقد أمكن تقدير مركبات السيتوكينات الدالة على حدوث الالتهابات خاصة إنترليوكين -٦ وإنترليوكين-٨ [Interleukine-6 & 8 (IL-6&8)]. أيضاً، فقد أوضحت دراسات التركيب الدقيق أن الجسيمات

النانوية قد تمركزت بالفجوات السيتوبلازمية بالخلايا المعاملة. ونظراً إلى حدوث تجمع للجسيمات النانوية، فقد أمكن دراسة تأثير المادة ذات النشاط السطحي (Pluronic F 127) بتركيز ١٪ والتي تمكنت من إحداث انتشار للجسيمات المتجمعة ومن ثم انخفضت سمية هذه الجسيمات.

من جهة أخرى، فقد أفادت بعض التقارير بأن ألياف الكربون قد أحدثت التهابات جلدية بالإنسان وزيادة في معدلات تكوين الكيراتين مما أدى إلى استنتاج أن الجسيمات النانوية قد يزداد معدلات نفاذيتها إلى خلايا البشرة. وفي هذا الشأن، فقد أشار العالم (Shvedova et al., 2003) إلى أن خلايا بشرة الإنسان المنزرعة خارج الجسم عندما تتعرض لأنابيب الكربون النانوية، فإن هذه الأنابيب تسبب إجهاداً تأكسدي وخفضاً في معدلات الجلوتاثيون وأيضاً انخفاضاً في كمية فيتامين (E) كما أن زيادة تركيز الأنابيب النانوية تسببت في إحداث تغيرات شكلية في العضيات الخلوية المتواجدة بالسيتوبلازم.

٢- أنابيب الكربون النانوية عديدة الجدران وجلد الإنسان MWNT and skin cells

قام العالم (Monteiro-Riviere et al., 2005 a & b) بدراسة سمية أنابيب الكربون النانوية عديدة الجدران على الجلد من خلال تأثيرها على الخلايا الكيراتينية المستمدة من بشرة الإنسان. في هذه الدراسة تم تعريض الخلايا إلى جرعات ٠,١ ، ٠,٢ وأيضاً ٠,٤ ملجم/مل من أنابيب الكربون النانوية عديدة الجدرانلفترات ١ ، ٢، ٤ ، ٨، ١٢، ٢٤ ، ٤٨ ساعة وبعدها أمكن ملاحظة وجود الأنابيب النانوية بالفجوات السيتوبلازمية بالخلايا. ونتيجة لوجود هذه الأنابيب النانوية بداخل الخلايا، فقد انخفضت حيوية الخلايا بزيادة تركيز الأنابيب النانوية كما تزايدت كمية مركب الإنترليوكين-٨ (IL-8) الذي يستخدم كدليل حيوي يدل على حدوث التهابات خلوية مع مرور الزمن.

٣- جسيمات الفوليرينات وخلايا الجلد Fullerenes and skin cells

في البداية يجب الإشارة إلى أن جسيمات الفوليرينات غير قابلة للذوبان بالمحاليل المائية ومن ثم، فإن دراسة سميتها على الجلد تعتبر من الدراسات القليلة والمحدودة. ومن ضمن هذه الدراسات تلك التي قام بها العالم (Nelson et al., 1993) حيث يتم تطبيق كمية من الفوليرينات قدرها ٢٠٠ ميكروجرام على جلد الفئران التجريبية على مدار ٧٢ ساعة وبعدها لم يلاحظ حدوث أية تأثيرات سواءً على طبيعة تخليق الحامض النووي (DNA) أو على نشاط إنزيم أورنيثين ديكربوكسيليز (Ornithine decarboxylase). وبإجراء اختبارات تقييم لسمية الفوليرينات على خلايا بشرة الإنسان المنزرعة خارج الجسم، فقد تسببت في إحداث تأثيرات سامة على الخلايا تتركز في خفض الحيوية وزيادة كل من إنترليوكين-٦ (IL-6) و إنترليوكين-٨ (IL-8).

وعلى العكس مما سبق، فإذا تم إدخال مجاميع من الأحماض الأمينية مثل فينيل آلانين (Phenylalanine) على جسيمات الفوليرينات، فإن الجسيمات الناتجة تبين أنها تتسبب في إحداث خفض في حيوية الخلايا وتزايد في

معدلات تكوين مركبات الإنترليوكين-٨ (IL-8) الدالة على حدوث إلتهابات. من جهة أخرى، فإن جسيمات الفوليرول (جسيمات فوليرين بها مجموعة هيدروكسيل) لم تحدث أية تأثيرات سامة على خلايا بشرة الإنسان وذلك كما أوضحته النتائج المتحصل عليها بواسطة العالم (Inman et al., 2006). ومن الأمور التي يتعجب لها أن هناك العديد من الدراسات التي أشارت إلى أن جسيمات الفوليرينات لها الكثير من الفوائد حيث قد يتم استخدامها في تراكيب العديد من العقاقير والمركبات ذات التأثير العلاجي لعدد من الأمراض إلا أنه يجب الأخذ في الإعتبار تقييم عملية التوازن بين الفائدة والخطر قبل السماح باستخدام الإنسان لهذه الجسيمات.

٤ – ثاني أكسيد التيتانيوم والجلد Titanium dioxide and skin

إن جسيمات ثاني أكسيد التيتانيوم تعتبر من أكثر المواد استخداماً في صناعة الكريمات والمستحضرات الطبية المستخدمة كواقيات من أشعة الشمس وذلك بسبب قدرة جسيمات هذه المادة على إجراء ترشيح للأشعة فوق البنفسجية ومن ثم الحفاظ على المظهر الجمالي للجلد. وفي الحقيقة، فقد كانت هذه الاستخدامات المكثفة من وراء تركيز الدراسات على سمية هذه الجسيمات خاصة من حيث عُمق نفاذيتها للجلد وإحداثها لتفاعلات سامة للجلد. ومن هذ الدراسات، كانت النتائج متضاربة ولكن كانت معظم الدراسات تشير إلى أن الجسيمات الدقيقة وليست النانوية لثاني اكسيد التيتانيوم قد تمركزت فقط بالطبقات القرنية من الجلد والقليل من الجسيمات قد تمكن من النفاذ إلى بصيلات الشعر ولكنها لم تستطيع النفاذ إلى الطبقات الجلدية المحتوية على الخلايا الحية (Lademann et al., 1999).

وفيما يتعلق بالجسيمات النانوية من ثاني أكسيد التيتانيوم، فقد أشارت دراسات تم إجراؤها على خلايا الجلد المنزرعة خارج الجسم الحي إلى أنها تُحدث سمية خلوية وسمية مناعية مما يؤدي إلى إنتاج الخلايا للمركبات المسئولة عن حدوث الإلتهابات وبالتحديد إنترليوكين-٨ (IL-8) خاصة في وجود الأشعة فوق البنفسجية (Sayes et al., 2006 b). بناءً على ذلك، فقد كانت هناك توصيات بضرورة إجراء دراسات على نفاذية الجسيمات النانوية من ثاني أكسيد التيتانيوم بطبقات الجلد مع الأخذ في الاعتبار حجم الجسيمات وأشكالها وخصائص أسطحها الخارجية ومكونات المستحضر المتواجدة به.

د) هجرة الجسيم النانوي Nanoparticle migration

أفادت نتائج بعض الدراسات إلى أن بعض أنواع الجسيمات النانوية قد تكون لها القدرة على حفر النسيج الجلدي ومن ثم تزداد معدلات نفاذيتها. أيضاً، فقد تعتمد بعض الجسيمات النانوية على طبيعة مكوناتها الكيميائية، أو شحناتها الكهربية أو مجالها المغناطيسي في زيادة نفاذيتها إلى مناطق أكثر عمقاً داخل الجلد (Lockman et al., 2004). علاوة على ذلك، فإن بعض أنواع الجسيمات النانوية قد تأخذ أشكال مثل الرماح أو السهام والتي

تساعدها على إجراء عملية الحفر والكشط والدخول في إتجاه الداخل وليس الخارج وعليه تستطيع التغذية والعبور من خلال العديد من الحواجز البيولوجية مثل الحاجز الدموي المخي. بناءً على هذه التحركات، فقد تكون النتيجة متمثلة في تكوين خراجات أو جيوب أو نواسير.

ثامناً: سمية الجسيمات النانوية على العين

Toxicity of Nanoparticles on the Eye

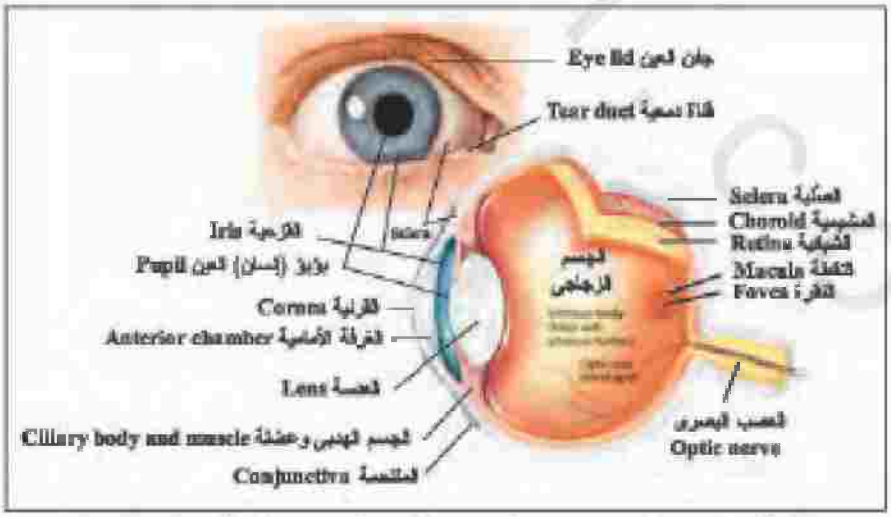
إن العين قد اعتبرها الإنسان من الأعضاء ذات الأهمية القصوى والتي تحتل مكانة غاية في الخصوصية. وقد تزايد إهتمام الإنسان بالعين خاصة عندما يتم فقدان شخص ما لنعمة البصر والتي تعتبر من أكبر النعم التي وهبها الله تعالى للإنسان ولغيره من المخلوقات. ومنذ الحضارات القديمة فقد اكتشف الإنسان أن العين تصاب بالعديد من الأمراض والتي منها ما يكون قابل للشفاء ومنها ما يؤدي إلى فقدان للبصر. وبتقدم علوم الطب، فقد تعرف الإنسان على الكثير من الأمراض التي تصيب العين والتي منها ما يكون بسبب التهابات ومنها ما يكون؛ بسبب تورم موضعي أو نتيجة لإنتكاس في العصب البصري. ليس هذا فحسب، فقد تبين أن أمراض العين تؤثر على عدد ضخم من أنواع الخلايا ذات الصلة بتركيب العين مثل الخلايا الليفية، والخلايا المبطنة، والخلايا الشجيرية، والخلايا العصبية. علاوة على ذلك، فإنه نظراً لطبيعة التركيب التشريحي للعين وما بها من بيئة مائية وجيلاتينية وأعصاب ومستقبلات ضوئية وغير ذلك من مكونات في غاية الحساسية، فإن اهتمام الباحثين في دراسة تأثير المواد النانوية كان متركزاً على تقييم كفاءة التأثير العلاجي للعديد من العقاقير الحديثة المحتوية على مواد وجسيمات نانوية. وفي الحقيقة، فإنه نظراً لتعدد الأمراض التي تصيب العين والتي من أشهرها التهاب الملتحمة (باطن الجفن)، اعتام عدسة العين، المياه الزرقاء بالعين علاوة على الأمراض التي تصيب شبكية العين، فقد كان ولابد للعلماء من بحث وتطوير الوسائل التي من خلالها يتم تحسين طرق وصول المركبات ذات التأثير الدوائي والعلاجي للعين والتي من بينها ما تحتوي على المواد النانوية.

أ) تركيب العين وأمراضها الشائعة Eye Structure and its Common Diseases

إن العين عبارة عن العضو المسئول عن رؤية الأشياء، وهي محاطة بالجفن العلوي والجفن السفلي. ومن الجهة الباطنية للجفن توجد الملتحمة وهي عبارة عن الغشاء المخاطي لباطن الجفن ومن ثم فهو يقع بين جفن العين والجزء الأمامي من الغشاء الخارجي للعين. ذلك الغشاء الخارجي تبين أنه مكون من مادة كولاجينية تحيط بالسطح الخارجي للعين. وفي الحقيقة، فإنه بفضل طبيعة موقع العين، فإنها تتعرض للعديد من المواد والممرضات (بكتيريا أو فيروسية) ومن ثم يكون من المحتمل أن ينتج عن ذلك حدوث عدوى لمنطقة الملتحمة. ولحسن الحظ، فإن معظم الحالات من العدوى يمكن السيطرة عليها والشفاء منها بشكل كامل إلا أن هناك بعض الحالات الشديدة التي في حالة عدم

علاجها بشكل سليم، فقد ينتهي الأمر إلى فقدان البصر. وفي هذا الشأن، فعادة ما يكون العلاج لحالات العدوى البكتيرية المسببة لالتهابات ملتحمة العين هو استخدام المضادات الحيوية المجهزة على هيئة قطرات للعين أو مراهم. أما إذا تم استخدام المستحضرات المحتوية على مواد نانوية، فإن أهم ما تقدمه هذه المستحضرات هو حدوث إنسياب بشكل متحكم فيه وبصفة مستمرة للمواد المضادة الحيوية أو المضادة للفيروسات ومن ثم فتعتبر هذ الطريقة من أنسب الوسائل العلاجية في العديد من الأمراض.

وفيما يتعلق بالأجزاء المسئولة عن الإبصار بالعين، فهي عديدة ومن ضمنها العدسات (الشكل رقم ٤.١٧). وبصفة عامة، فإنه طبقاً للوصف المبسط الذي قام به العالمان (Prow and Lutty, 2007)، فإن بالعين يوجد نوعان من العدسات التي تتميز بالصفاء والنقاء، الأولى وهي القرنية والثانية هي العدسة. بالنسبة للعدسة فهي غير ملونة وذات تركيب بللوري ووظيفتها تتركز في تركيز الضوء (بؤرة الضوء) على منطقة شبكية العين التي تتميز بحساسيتها الشديدة للضوء. بناءً على ذلك، فإن نقاء وصفاء العدسة تعتبر من الأمور الأساسية حيث من خلالها يتم تركيز الضوء في بؤرة الشبكية. لذلك، فقد يصاب الشخص بمرض إعتام عدسة العين وأهم ما يميزه هو أن تكون العدسة غير شفافة وقد تكون ملونة وغير صافية أو قاتمة ومن ثم ينخفض معدل مرور الضوء من خلال العدسة ويتشتت الضوء وبالتالي تنخفض حدة الرؤية. وحالياً، فإن علاج عتامة العين يتركز في إزالة العدسة البللورية المصابة واستبدالها بعدسة صناعية. وفي هذا الشأن، فقد يتم التوصل إلى استغلال المواد النانوية في صناعة عدسات بصورة أفضل.



الشكل رقم (٤.١٧). رسم مبسط يوضح التركيب التشريحي العام للعين في الإنسان.

(المصدر: http://www.biographixmedia.com/human/eye-anatomy.html)

من جهة أخرى، فقد تصاب العين بالمياه الزرقاء نتيجة العديد من المسببات مثل ارتفاع ضغط العين وعدم تصريف فضلات العين مما يؤدي بما يعرف بموت أعصاب شبكية العين والعصب البصري مما ينتهي به الأمر إلى فقدان كامل للإبصار. كذلك يوجد مرض آخر يعرف بالمختصر (AMD) ويقصد به انحلال منطقة النقطة؛ نتيجة التقدم في العمر (Age related macula degeneration). ويقصد بتلك الجزئية أن العدسة بالعين تقوم بتركيز الضوء على منطقة النقطة (التي تعتبر مركز الإبصار) والتي تحتوي على مخاريط بشكل مركز (هذه المخاريط عبارة عن خلايا مستقبلة للضوء يمكنها تمييز الألوان). وهذه النقطة تتركز بها هذه الخلايا بشكل مكثف بصورة أكثر عن باقي الشبكية. أما منطقة النقرة (Fuvea) فهي عبارة عن حفرة صغيرة في مركز منطقة النقطة والتي يتركز فيها مركز المحور البصري. بناءً على ذلك، فإن المستقبلات الضوئية بمنطقة النقطة تقوم بإرسال الإشارات البصرية إلى المخ. لذلك، فإن انحلال منطقة النقطة يمكن أن يكون، بسبب ضمور للعصب (dry AMD) أو بسبب نزيف شديد (wet AMD) وهو من الأمور التي تؤثر بشكل كبير على خفض حدة الإبصار.

ب) طرق التوصيل Routes of Delivery

تبعاً لطبيعة الإصابة أو المرض بالعين، يتم إختيار العقار أو المستحضر أو طريقة التوصيل التي تتناسب مع هذا المرض أو تلك الإصابة. فعلى سبيل المثال، في حالة الأمراض التي تصيب القرنية مثل التقرح أو الإلتهابات أو فقدان للخلايا المبطنة، فمن الممكن استخدام العقاقير المحتوية على جسيمات نانوية التي سبق تحضيرها على هيئة محلول معلق ليتم استخدامها على هيئة قطرات للعين. أما في حالة الأمراض التي تصيب منطقة خارج العين أو في الشبكية، فإحياناً يتم اتباع أسلوب الحقن. وبصفة عامة، فإنه لتقييم سمية العقار المحتوي على المواد أو الجسيمات النانوية قبل السماح باستخدامه، فعادة ما يتم ذلك من خلال اختبار دريز (Draize test)، حيث يتم تعريض القرنية لمدة أربعة ساعات للمركب المختبر وبعدها تشاهد التغيرات التي تحدث بالقرنية على مدار ١٤ يوم.

من جهة أخرى، فقد نوحظ أن معظم الخلايا المكونة للعين من الممكن الحفاظ عليها في مزارع خارج الجسم الحي (*in vitro*)، لذلك، فإن أول مرحلة من مراحل تقييم سمية المواد والجسيمات النانوية يمكن أن تتم على نوعيات من هذه الخلايا ثم تأتي بعد ذلك مرحلة استخدام الحيوانات بالكامل (*in vivo*) حيث يتم تقطير المركبات المختبرة على عيون الحيوانات. وفي الحقيقة، فإنه في مجال تقييم سمية المواد والجسيمات النانوية على العين وخلاياها تبين ولسوء الحظ أن الدراسات في هذا التخصص قليلة جداً؛ بسبب أن معظم النتائج المتحصل عليها تكون سالبة ومن ثم لا يتم نشرها حيث إن معظم الدراسات تتركز على نشر التأثيرات والنتائج الإيجابية (ذات التأثير).

جـ) سمية المواد النانوية في العين Toxicity of Nanomaterials in the Eye

١ – الجسيمات النانوية المعدنية Metallic nanoparticles

أمكن استخدام الجسيمات النانوية المعدنية الممغنطة (Magnetic nanoparticles) لإجراء قياسات حجم الدم في الورم الخبيث الذي يصيب الغلاف المشيمي للعين وذلك كما أشار إليه العالم (Krause et al., 2002). أيضاً، فإن العالم (Prow et al., 2006) قام بتقييم استخدام جسيمات الحديد النانوية كوسيلة توصيل للجينات إلى داخل العين. ومن خلال هذه الوسيلة أمكن قياس الإجهاد التأكسدي الذي قد يحدث نتيجة تعرض خلايا العين إلى الحديد. أما العالم (Chen et al., 2006 a) فقد قام باستخدام جسيمات نانوية من معدن السيريوم الموجود على هيئة مؤكسدة (أكسيد السيريوم Cerium oxide) ويُطلق على هذه الجسيمات أيضاً إسم جسيمات سيريا النانوية (Nanoceria particles) وذلك كوسيلة علاجية لها القدرة على حماية الخلايا العصبية بالشبكية من فوق أكسيد الهيدروجين الذي يسبب موت لهذه الخلايا.

٢– بولي لاكتيد جليكوليد PLGA

منذ فترة أمكن استخدام مركب [Poly (D,L-lactide-co-glycolide(PLGA)] في علاج العديد من أنواع التهابات العين خاصة إذا تم خلط هذا المركب مع الجسيمات النانوية المناسبة والتي اتضح أنها غير سامة وتعمل على تحسين القدرة العلاجية لالتهابات القرنية وذلك كما أوضحه العالم (Vega et al., 2006).

٣– حامض بولي لاكتيك PLA

أمكن تقييم حامض بولي لاكتيك [Poly lactic acid (PLA)] من حيث كفاءته كعقار وأيضاً كوسيلة لتوصيل الجين في العين. وفي هذا المجال، قام العالم (Bourges et al., 2003) باستخدام هذا المركب بعد تجهيزه على هيئة جسيمات نانوية ووضعه في كبسولات مع صبغات وبعدها يتم الحقن بداخل الجسم الزجاجي للعين. وقد تبين أن هذه المعاملة كانت غير سامة ولكن تسببت في حدوث التهابات التي تضاءلت مع مرور الوقت.

٤– الكيتوزان Chitosan

إن الكيتوزان كمركب مشتق من الكيتين أمكن تجهيزه على هيئة جسيمات نانوية يتم استخدامها في توصيل المواد الدوائية وكذلك في حالات العلاج بالجينات. وفي هذا الشأن، فقد قام العالمان (Alonso and Sanchez, 2003) بتقييم كفاءة استخدام الجسيمات النانوية للكيتوزان في توصيل المركبات العقارية ذات التأثير الدوائي خاصة عند المعاملة الخارجية للعين. وقد كانت فكرة الاستخدام تعتمد على أن المجاميع الكيميائية المشحونة بشحنات موجبة على جسيمات الكيتوزان ترتبط بالمجاميع سالبة الشحنة بالميوسين وهذا مما يتيح ويزيد من فترة بقاء الكيتوزان بالسوائل الموجودة خارج العين وعلى أسطحها وهذا مما يضمن إتمام عملية انسياب وتحرر بطيء للمركبات الدوائية

المرتبطة بالكيتوزان. وفي هذا الشأن، فقد قام الاعالم (De Campos et al., 2004) باختبار سمية الكيتوزان على خلايا العين وتبين أن ليست هناك أية تأثيرات سامة للجسيمات النانوية للكيتوزان سواءً خارج الجسم الحي (*in vitro*) أو داخله (*in vivo*).

٥- جسيمات حامض البولي كربوكسيليك النانوية Polycarboxylic acid nanoparticles

منذ بداية أعوام الألفية الجديدة، قام العالم (De et al., 2004) بتقييم كفاءة نوعين من جسيمات حامض البولي كربوكسيليك النانوية المستخدمة في الانسياب المتحكم فيه من عقار بريمونيدين (Brimonidine) عندما يتم وضعهم على أسطح القرنية. والسبب في إختيار ذلك العقار بالتحديد (Brimonidine) راجعاً إلى أنه مركب مضاد لمجموعة (ألفا-٢) (Alpha2 agonist) ومن ثم يستخدم لعلاج الضغط بداخل العين في حالة الإصابة بالجلوكوما ومن ثم فمن المرغوب الوصول إلى علاج موضعي يتم انسياب أو تحرير المركب العقاري منه ببطء. وقد تم إجراء تجارب اختبارات السمية التي أجريت على الخلايا الطلائية من قرنية الإنسان خارج الجسم الحي (*in vitro*) وأشارت النتائج المتحصل عليها أن النوع الأول من الجسيمات النانوية المختبرة (جسيمات حامض بولي أكريليك النانوية Polyacrylic acid NP) أنها غير سامة للخلايا بينما النوع الآخر من الجسيمات (جسيمات حامض بولي إيتانكونيك النانوية Polyitanconic acid NP) كانت سامة للخلايا.

٦- جسيمات إيودراجيت النانوية Eudragit nanoparticles

إن البوليمرات الراتنجية الخاملة المعروفة باسم إيودراجيت (Eudragit) من النوع (RS100) وأيضاً (RL100) قد أمكن تصنيعهم على هيئة جسيمات نانوية وتم تقييم تأثيراتهم السامة على العين باتباع إختبار درايز (Draize test) ولم تظهر أية تأثيرات سامة (Pignatello et al., 2002). بعد ذلك، فقد أمكن تحميل جزيئات من عقار أيبوبروفين (Ibuprofen) (كعقار مضاد للإلتهابات غير ستيرويدي) على هذه الجسيمات النانوية من البوليمر الراتنجي (Eudragit RS100 NP) وأمكن فحص وإختبار التأثير الدوائي على العين بعد إصابتها وقد تبين أن هذه الجسيمات النانوية غير سامة كما لوحظ أن كمية مناسبة من العقار قد إنسابت ووصلت إلى بعض أنسجة العين. ونفس الفكرة قد أمكن تكرارها ولكن مع عقار كلوريكرومين (Cloricromeno) المستخدم في علاج حالات التهابات عنبية العين (Uveitis) حيث تم تحميل ذلك العقار على الجسيمات النانوية المصنعة من البوليمر الراتنجي (Eudrgit RL100 NP) وقد تبين أن هذه المعاملة كانت غير سامة بل كانت لها تأثيرات مضادة للالتهاب المستهدف علاجه (Bucolo et al., 2004).

٧- جسيمات الألبيومين النانوية Albumen nanoparticles

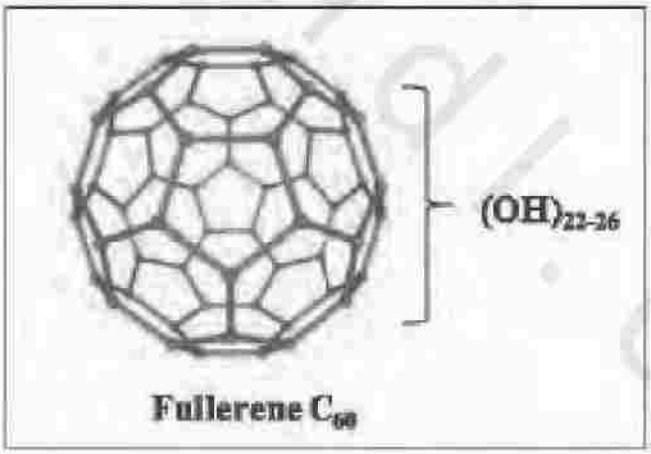
قام بعض العلماء بادخال بعض العقاقير وتحميلها على جسيمات نانوية من الألبيومين من أجل اختبار التأثير العلاجي لهذه العقاقير نتيجة تحسين درجة توصيلها لمكان النسيج بالعين الموجود به الضرر المراد علاجه (الجسم

الزجاجي والشبكية). وفي هذا الشأن، فقد تم حقن هذه الجسيمات النانوية من الأنيومين بعد تحميلها بالمركبات العقارية وأفادت النتائج إلى إزالة حالة الإلتهاب بعد مرور أسبوعين من الحقن وكذلك في تحسين العلاج بالعقار المضاد للفيروسات (Gancyclovir) وذلك كما أشار إليه بعض العلماء (Merodio et al., 2002; Irache et al., 2005).

٨- جسيمات الفوليرول النانوية Fullerol nanoparticles

كما سبق التنويه إليه، فإن جسيمات الفوليرول (Fullerol) هي عبارة عن جسيمات الفوليرين (Fullerene) ولكن مضاف إليها مجاميع هيدروكسيل (الشكل رقم ٤،١٨). وقد أشارت بعض الدراسات إلى إمكانية استخدام جسيمات الفوليرول النانوية كحوامل للعديد من المركبات ذات التأثيرات الدوائية لتسلك طريق جانبي هروباً من الحاجز الدموي للعين. من أجل ذلك، فقد قام العالم (Roberts et al., 2008) بتقييم سمية جسيمات الفوليرول النانوية على الخلايا الطلائية لقرنية الإنسان. وقد اتضح أن لهذه الجسيمات النانوية تأثيرات سامة خلوياً (Cytotoxic) وأيضاً سامة ضوئياً (Phototoxic).

علاوة على ذلك، فقد أشارت دراسات عديدة أخرى إلى أن جسيمات الفوليرول النانوية تظل لفترات زمنية طويلة مما قد يكون له تأثيرات سامة مزمنة. لذلك، فقد كانت توصيات ذلك العالم بضرورة إجراء دراسات لتقييم سمية جسيمات الفوليرول النانوية ولكن باستخدام الحيوانات المعملية.



الشكل رقم (٤،١٨). رسم تخطيطي مبسط يوضح تركيب الجسيم النانوي للفوليرول $[C_{60}(OH)_{22-26}]$ (نقلاً عن: Roberts et al., 2008).

وفي نهاية ذلك الاستعراض المبسط عن سمية المواد والجسيمات النانوية على العين، فإنه على القارئ المهتم بالحصول على المزيد من التفاصيل الخاصة بسمية هذه المواد الرجوع إلى المقالة المرجعية التي قام بنشرها العالم (Prow, 2010). في هذه المقالة، قام العالم بوضع قائمة تشمل جميع أنواع الجسيمات النانوية التي يتم اختبار سميتها وكفاءتها في توصيل المركبات ذات التأثيرات الدوائية وأماكنها النسيجية المستهدفة مع توضيح نوعية التجارب التي أجراها إن كانت داخل الجسم الحي (*in vivo*) أو خارجه (*in vitro*) باستخدام الخلايا المزروعة.