جمهورية العراق
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة ميسان
كلية العلوم
قسم علوم الحياة

عزل وتشخيص *E.coli* المسببة لالتهاب المجاري البولية وتحديد حساسيتها لجسيمات الفضة النانوية المخلقة حيويا

مشروع بحث

مقدم الى مجلس كلية العلوم – جامعة ميسان

كجزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في قسم علوم الحياة

من قبل الطالبة
حوراء قاسم محمد مذكور

بإشراف
أ.م. رشيد رحيم حتيت

2025 م 1446 هـ

بِسْمِ ٱللَّهِ ٱلرَّحْمَٰنِ ٱلرَّحِيمِ

((يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ))

صدق الله العلي العظيم المجادلة (11)

الاهداء

الى سيد الكائنات...حبيبنا وشفيعنا...محمد (ص)

الى امير المؤمنين...وقائد الغر المحلجين...علي (ع)

الى والدي العزيز...

الى والدتي العزيزة...

الى العين التي اخذت ولا زالت تراقبني بكل خطوه...

الى كل من شاركوني ثمرة جهدي...اساتذتي وفقهم الله.

شكر وتقدير

الحمد لله الذي جعل الحمد مفتاحا لذكره وخلق الاشياء ناطقة بحمده وشكره والصلاة والسلام على من لا نبي من بعده وعلى إلى بيته الطيبين الطاهرين احببت جدا ان اتيحت لي مثل هذه الفرصة الجميلة والتي من خلالها استطيع التعبير عن مدى شكري وتقديري الى تلك الاعمدة من العلم الى اولئك الذين امضوا معنا اعواما ولم يبخلوا عنا بشيء الى تلك المؤسسة العلمية التي قد قدمت لنا الكثير والكثير اود ان اقدم شكري وامتناني ومحبتي الى الذين حملوا اقدس رساله في الحياه الى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة الى جميع اساتذتي الافاضل كانوا لنا نعم الاساتذة الى قسمي قسم علوم الحياه إلى عمادة كلية العلوم وأخص شكري وتقديري الى ذلك المعلم والاستاذ الفاضل والمرشد إلى من كان لي منارا ينير لي الطريق إلى (الدكتور رشيد) شكرا جزيلا لحضرتك على كل تلك الجهود فلم تبخس على طلبتك بشيء وكنت نعم الاستاذة ونعم المرشد وأخيرا وليس أخرا أتقدم بفائق التقدير والاحترام والعرفان بالجميل الافراد عائلتي والتي تقاسمت معي أعباء رحلة الدراسة فقد حرمتهم الكثير ومنحوني الكثير وكانوا حقا شركائي في المعاناة فلهم مني كل الحب والى كل من قدم عونا ورأيا أو كلمة أو مشورة مهما صغرت والله الموفق لما فيه خير .

الفهرس

العنوان	الصفحة
الاهداء	I
الشكر والتقدير	II
الفهرست	III
الخلاصة	IV
المقدمة	1
المبحث الاول : مقاومة بكتريا *E.coli* للمضادات الحيوية	2
اولا : الصفات العامة لبكتريا *E.coli*	2
ثانيا : تصنيف بكتريا *E.coli*	3
ثالثا : امراضية بكتريا *E.coli*	3
رابعا : تصنيف اخماج المسالك البولية	5_4
خامسا : طرائق العدوى	5
سادسا : وبائية بكتريا *E.coli*	6
سابعا : عوامل ضراوة بكتريا *E.coli*	7_6
ثامنا : قابلية البكتريا على انتاج الغشاء الحيوي	8_7
تاسعا : كيف تقاوم بكتريا *E.coli* المضادات الحيوية	10
المبحث الثاني : جسيمات الفضة النانوية وفعاليتها في علاج بكتريا	11
اولا : ما هي جسيمات الفضة النانوية	12_11
ثانيا : طرق تحضير جسيمات الفضة النانوية	14_12
ثالثا : تقنية النانوجيل وفاعليتها في علاج التهابات المسالك البولية	15
رابعا : الية عمل جسيمات الفضه النانويه لقتل بكتريا *E.coli*	15
قائمة المصادر	17_16

الخلاصه

تهدف هذه الدراسة إلى عزل وتشخيص بكتيريا الأشريشيا القولونية المسببة لالتهاب المجاري البولية باستخدام تقنيات مختبرية متقدمة وتحديد حساسيتها لجسيمات الفضة النانوية المخلقة بطرق بيولوجية .

تم جمع عينات بولية من مرضى يعانون من أعراض التهاب المجاري البولية وعُزلت بكتيريا الأشريشيا القولونية باستخدام طرق الزراعة البكتيرية وتم تأكيد التشخيص باستخدام تقنيات الفحص المجهري والتحاليل الكيميائية الحياتية. كما تم تحضير جسيمات الفضة النانوية باستخدام عمليات حيوية تعتمد على كائنات حية دقيقة.

استخدمت طريقة انتشار القرص والطريقة التخفيفية لتقييم حساسية البكتيريا لجسيمات الفضة النانوية. أظهرت النتائج أن بكتيريا الأشريشيا القولونية الموجودة في العينات كانت حساسة بشكل كبير لجسيمات الفضة النانوية، مما يعزز إمكانية استخدام هذه الجسيمات كمضاد بكتيري فعال.توضح النتائج أن جسيمات الفضة النانوية يمكن أن تكون بديلاً واعدًا للمضادات الحيوية التقليدية، خاصة في ظل تزايد مقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية. تتطلب هذه النتائج إجراء مزيد من الدراسات لتحديد الجرعات المثلى وتقييم السلامة البيولوجية للاستخدام طويل الأمد لجسيمات الفضة النانوية.هذه الدراسة تسلط الضوء على أهمية استخدام التقنيات البيولوجية والكيميائية الحياتية في تطوير علاجات مبتكرة وفعالة للأمراض البكتيرية، مع التأكيد على ضرورة البحث المستمر في هذا المجال لضمان فعالية وسلامة العلاجات المقدمة.

Introduction المقدمة

بكتريا *Escherichia coli* هي احدى افراد العائله المعويه *Enterobacteriaceae* السالبه لصبغة كرام، عصوية الشكل، متحركة أو غير متحركة هوائية أو لا هوائية اختيارية facultative anaerobic مخمرة لسكر اللاكتوز lactose واغلبها مخمرة لسكر الرامنوز ramenose وسكر السوربتول sorbetole، منتجه لانزيم B-glucoronidase درجة الحرارة المثلى لنموها (36_37)م (Jawetz *et al*; 2016)

تعيش بصورة طبيعية في امعاء الانسان والحيوان وهي في الوقت نفسه بكتريا انتهازية opportunistic pathogens مسببة للعديد من الامراض مثل الاسهال diarrhea التهاب السحايا meningitis، تسمم الدم sepsis تجرثم الدم bacteremia وتعد من أكثر الأنواع البكتيرية المسببة الاصابات المسالك البولية urinary tract infections شيوعا، اذ تسبب حوالي (90%) من اصابات المسالك البولية في العالم، وتكون أكثر شيوعا في مرحلة الطفولة (Hadi ،2014)

تتميز بكتريا *E.coli* بامتلاكها صفة المقاومة المتعددة للمضادات الحيوية Multidrug Resistance (MDR)

يُعتقد أن جسيمات النانو الفضية تتفاعل مع عناصر الغشاء البكتيري، مما يتسبب في حدوث تغيرات بنيوية، وتبديد قوة الدفع البروتونية، وأخيرًا موت الخلايا البكتيريه(Sondi and Salopek, 2004)

ويمكن استخدام المعادن النانوية المضادة للميكروبات بشكل فعال عن طريق طلائها على الأسطح التي تتطلب وظائف مضادة للميكروبات، على سبيل المثال، في الأجهزة الطبية ومرشحات معالجة المياه (Park and Jang, 2003)

الفضة والنحاس من المواد المضادة للميكروبات المعروفة تقليديًا. يُعتقد أن هذه المعادن تتفاعل مع البروتينات عن طريق الجمع بين مجموعاتSH- من الإنزيمات وبالتالي، يؤدي هذا التفاعل إلى تعطيل البروتينات (Jeon *et al* ; 2003) عندما يتم تحضير هذه المعادن في شكل جزيئات صغيرة جدًا، فمن المتوقع أن تظهر خصائص مضادة للميكروبات أفضل بسبب مساحتها السطحية النوعية الأكبر. مع تطورات تكنولوجيا النانو، تم تطوير هذه المعادن في أشكال الجسيمات النانوية وتم التحقيق في خصائصها المضادة للميكروبات في هذه الدراسة وفي العديد من الدراسات. قام (2004 , Sondi) بالتحقيق في التأثير المضاد للميكروبات لجسيمات الفضة النانوية ضد Escherichia coli وحقق (Hsiao *et al*; 2006) في الأنشطة المضادة للميكروبات للهياكل النانوية المحتوية على النحاس. من خلال نتائج تحليل المجهر الإلكتروني النافذ والتحليل البروتيني، تم تحديد خصائص مضادة للميكروبات لجزيئات الفضة النانوية المضادة للميكروبات ضد Escherichia coli.

المبحث الاول

مقاومة بكتريا للمضادات الحياتية

اولا : الصفات العامة لبكتريا *Escherichia coli*

تعد من اهم افراد العائلة المعوية، وتنمو كنبات طبيعي normal flora في الجهاز الهضمي، كما انها تعد من البكتريا الانتهازية الممرضة opportunistic pathogen اذ تسبب الاسهال diarrheal diseases فتسمى DEC Diarrheagenic E.coli فضلا عن العديد من الامراض خارج مواطنها الطبيعية منها التهاب السحايا للأطفال حديثي الولادة neonatal meningitis، تسمم الدم sepsis واصابات المسالك البوليه urinary tract infection فتسمى بكتريا *Uropathogenic E.coli* (UPEC) اذ تسبب حوال 90% من اصابات المسالك البوليه ويمكن ان تنتقل بسهوله من منطقة الشرج الى المسالك البوليه والمثانه التي تكون اكثر شيوعا في الاناث منها في الذكور بحوالي 14 مره بسبب قصرالاحليل في الاناث (Levinson, 2016)

وهي عباره عن عصيات سالبه لصبغة كرام متحركه بواسطة الاسواط المحيطيه التي تحيط بكامل الجسم وغير مكونه للابواغ مستعمراتها ملساء ناعمه ومحدبه قليلا رطبه غير مخاطيه او مخاطيه عند امتلاكها لتركيب المحفظة Capsule ذات حافه حاده كامله ورديه لماعه على وسط اكار المكونكي MacConkey aga خضراء معدنيه لماعه Green Metalic Sheen على وسط الايوسين مثيلين الازرق Eosin Methylene Blue Aare EMB تكون مستعمرات وردية على وسط اكار الكروماجين اورينتيشن Cromagar Orientation غير مخمرة السكر السليلوبايوز cellulobios واكثر من 80% منها مخمرة لسكر الرامنوز ramenose، وأكثر من 90% منها مخمرة السكر السوريتول sorbetole كما انها غير محللة للجيلاتين gelatin وغير منتجة لغاز كبريتيد الهيدروجين HS في وسط ثلاثي السكر والحديد Triple Sugar iron agar (SI)، معظمها منتجة الأنزيم B-glucoronidase (GUD)، ولا تنمو بوجود سيانيد البوتاسيوم (KCN)، وتنمو في أس هيدروجيني يتراوح بين (4.4-9) ودرجة الحرارة المثلى لنموها هي (36-37)م (Jawetz *et al*; 2016) وسالبة لاختبار catalase كما انها تكون موجبة لاختبار الأوكسديز oxidase واليوريز urease وموجبة لإختبار الاندول indole الذي يعد الاختبار الافضل الذي يميزها عن افراد العائلة المعوية الأخرى. فضلا عن انها غير مستهلكة للسترات citrate كمصدر وحيد للكاربون، كما انها موجبة لاختبار المثيل الأحمر methyl red وسالبة لاختبار الفوكس بروسكاور (Hemraj *et al;* 2013)

ثانيا : تصنيف بكتريا *E.coli* Classification of *E.coli*

يكون جنس *Esherichia* قريب من اجناس العائله المعويه الاخرى لاسيما جنس *Shigella* ويضم هذا الجنس خمسة انواع *E.Vuneris E.blattae E.hermanii E.coli E.fergosonii* تختلف فيما بينها ببعض التفاعلات الكيموحيويه . ويعد النوع *E.coli* الاكثر اهميه وشيوعا الاكثر اهميه وشيوعا في امراضية الانسان (Olowe,2017)

صنفت بكتريا E.coli في مصنف العالم برجي Bergey's manual ضمن العائلة المعوية وكالاتي:

Kingdom : *Bacteria*

Phylum : *Proteobacteria*

Class : *Gammaproteobacteria*

Order : *Enterobacteriales*

Family : *Enterobacteriaceae*

Genus : *Escherichia*

Species : *coli*

.(Garrity *et al*., 2005)

ثالثا : امراضية بكتريا *E. coli* Pathogenicity of:

للبكتريا القدرة على احداث العديد من الأمراض داخل الامعاء وخارجها ومن هذه الامراض :

1-اصابات المسالك البولية Urinary tract infection

تعد من أهم وأكثر الأمراض شيوعا اذ تحدث نتيجة الاصابة بالبكتريا وتكاثرها في الجهاز البولي، الذي يتكون من المسالك البولية السفلى الاحليل والمثانه والمسالك البولية العليا الحالبين والكليتين، يبدأ الالتهاب عادة بالمسالك البولية لسفلي فيسمى بالتهاب المثانة والتهاب الاحليل لذي يحدث بالبكتريا ويكون بدون اعراض والتهاب المسالك البولية المرتبط بالقسطرة ويمكن أن يتطور إلى المسالك البولية العليا مسببا التهاب بعد تجرثم البول المسبة الاصابات المسالك البولية المصدر الرئيس للإصابة بتجرثم الدم bacteremia (Foxman,2016) الحالبين واصابات الكلى وحويض الكلى وتعد الاصابة ببكتربا *E.coli*

تعد بكتريا E.coli من أكثر افراد العائلة المعوية المسببة الاصابات المسالك البولية اذ تشكل حوالي 90% من اصابات المسالك البولية Jawets (,2016)

2-التهاب السحايا /تسمم الدم Menengitis Septicemia

3-الأمراض المعوية أو الاسهال Enteric or diarrheal diseas

رابعا : تصنيف اخماج المسالك البولية :

1. تصنيف اخماج المسالك البولية من حيث الامراضية الى :

*** اخماج المسالك البولية المعقد Complicatated U:**

ان إصابات بكتريا المتقلبات Proteus mirabilis للمسالك البولية غالبا ما يكون مترافقا مع اخماج المسالك البولية المعقدة إضافة إلى المرضى المقثطرين ويكون عادة مترافق مع التشوهات التركيبية في القناة البولية والانسدادات والتشوهات الولادية هذا النوع من الاخماج صعب العلاج بواسطة المضادات الحيويه وذلك بسبب وجود هذه البكتريا بداخل قالب الحصوه(Dattelbaum *et al*., 2003).

*** اخماج المسالك البولية غير المعقد Uncomplicatated U:**

يؤلف خمج المسلك البولي غير المعقد نسبة كبيرة من الاخماج، ويحدث عندما لا يكون هناك تغيرات واختلالات تشريحية ووظيفية عصبية غير طبيعية في القناة البولية بحيث تؤدي الكلية وظائفها بشكل طبيعي فضلا عن أنه لا يتوافق مع الاضطرابات التي تؤدي إلى عمل في اليات دفاع الجسم تشمل الخماج القناة البولية غيرلمعقدة بدورها كلا من تجرثم الإدرار عديم الاعراض (Asymptomatic Bacteriuria) والخماج المثانة واخماج الكلية و حويضها (Gunther, 2001).

2. تصينف اخماج المسالك البولية بحسب مكان الاصابة إلى :

***اخماج المسالك البولية العليا Upper U.T.I :**

يشمل اخماج الكلية وحوضها (Pyelonephritis) الناتجة من غزو البكتريا للطبقة البارنيكيمية للكلية تصاحب اخماج المسالك البولية العليا أعراض منها الحمى (Fever) والقشعريرة ((Chills) والتعب والم الخاصرة واسفل الظهر مع قلة التبول وتكراره وفي بعض الأحيان تكون مصحوبة بالتميز (Vomiting) والإسهال (Diarrhea) مع الم في البطن والغثيان (Nausea) (Lane and Takhar 2011). ويعد اخماج المسالك البولية العليا أكثر خطورة من اخماج المسالك البولية السفلى ولكنها اقل شيوعا منها ولهذا فإن تجنب اصابة الاحليل يمنع من وصول البكتريا إلى المثانة وإن عدم علاجها يؤدي إلى خمج المسالك البولية العليا (Reddy's،2002)

***اخماج المسالك البولية السفلي Lower U.T.I:**

يتضمن كل من خمج المثانة (cystitis) وخمج الاحليل(Urethritis) يشكو مرضى خمج المثانة الحاد من مجموعة من الأعراض السريرية المتضمنة عصر البول Dysuria وكثرة عدد مرات التبول والحاجة للتبول Urgency وألم فوق منطقة العانه Suprapubic Lane and (Takhar, 2011)٠

3. تصنيف اخماج المسالك البولية بحسب شدة الإصابة الى :

*** الاخماج الاوليه Primary infection**

يحصل هذا النوع من الاخماج نتيجة غزو البكتريا للمسالك البولية والاستيطان فيها لأول مرة. ومصحوب ذلك بأعراض كالحمى مع وجود خلايا فيحية يستدل عليها بوجود الخلايا الدموية البيضاء(Bethasda,2002)فالاخماج الأولية هي أول اصابة تحدث بالأشخاص سليمي الجهاز البولي من الناحية التشريحية والوظيفية وتسببها أحياء مجهرية حساسة لأغلب المضادات الحيوية، ولا تستمر لفترة طويلة (Nicolle,2008)

ان تكرار الخمج Re-infiction قد يرجع ، في تكرار خمج المسالك البولية إلى عدم استعمال علاج كاف أو عدم الالتزام بالعلاج بالإضافة إلى مقاومة الكائن الممرض للمضادات الحيوية (Schaeffe,1997)

*** الاخماج المتواصلة Persistent infection**

عرف هذه الأخماج بأنها حالة استمرار تواجد البكتريا المرضية بعد المعالجة ، وهذا يعني أن بؤرة الإصابة في المسلك البولي لم تعالج بعد، وأن الكائن الممرض يستوطن في كثير من الأحيان في مواقع محمية من وصول المضادات الحيوية، والمواقع المحمية هي غالبا ما تكون التشوهات التشريحية والحصاة البولية والأجسام الغريبة كالقناطر البولية (Abrahams،2003)

خامسا : طرائق العدوى Methods of infection

هناك ثلاث طرائق محتملة من قبل البكتريا التي يمكن أن تغزو وتنتشر داخل المسالك البولية وهي :

الطريق الصاعد ascending route

الطريق الدموي hematogenous rout

الطريق أو المسار اللمفاويlymphatic (Soble and Kaye, 2000)

سادسا : وبائية بكتريا *E.coli* Epidemiology of *E. coli*

تمثل بكتريا E.coli الجزء الرئيس من بين افراد العائلة المعوية التي تغزو الأمعاء بعد الولادة وتتعايش فيها بصورة طبيعية، في حين أن لبعض سلالاتها القابلية الانتهازية الإصابة العائل بالأمراض بعد توافر لظروف المثلى للنمو(Sofiani ,2017)

أن الإصابة بإصابات المسالك البولية من الأمراض الأكثر شيوعا كما أن هذه البكتريا تعد المسؤول الرئيس عن حوالي 90% من حالات اصابات المسالك البولية للفئات العمرية ما بين(30 - 39) سنة وما بين (60 - 69) سنة، فضلا عن أن نسبة الاصابة في الاناث أكبر منها في الذكور للفئات العمرية ما بين (10- 19) سنة، كما أنها تعد من المشاكل الرئيسة في اصابات المستشفيات وذلك لتسببها بالعدوى الأشخاص في دور النقاهة (Hadi et al.،2017).

تختلف نسبة الإصابة ببكتريا المسالك البولية (UPEC) بين شخص وآخر وتكون أكثر شيوعا في مرحلة الطفولة، كما تزداد نسبة الاصابة بها عند استعمال انابيب القسطرة البولية catheters التي تصل إلى المثانة عبر الاحليل، اذ تساعد في ادخال البكتريا إلى الاحليل. كما تختلف نسبة انتشار الإصابة باختلاف الظروف الجغرافية والصحية ان تزداد نسبة الإصابة في الظروف الصحية الرديئة وسوء التغذية أن الإصابة بإصابات المسالك البولية تحدث في حوالي نصف سكان العالم، ويأتي بالمرتبة الثانية بعد اصابات الجهاز التنفسي في المجتمعات الفقيرة، اذ تحدث حوالي 150 مليون اصابة في العالم في كل عام، وإن وجود ما لا يقل عن 10 خلية بكتيرية / ملليتر من البول دليل على حدوث الاصابة (Jaweetz et al., 2016)

سابعا : عوامل ضراوة بكتريا *E.coli* Virulence factors

تمتلك بكتريا E.coli العديد من عوامل الضراوة التي تزيد من قابليتها على الاصابة بالأمراض اهمها اصابات المسالك البولية، ومن هذه العوامل هو القدرة على تحليل كريات الدم الحمر وذلك لامتلاكها الانزيم الحال للدم hemolysin الذي يكون على عدة انواع حسب شكل التحلل هي (الفا ، بيتا ، كاما)، اذ ان النوع الاول الفاهيمولايسين ahemolysin يمنح البكتريا القدرة على تحلل كريات الدم الحمراء للإنسان تحللا جزئيا، والنوع الثاني بيتاهيمولاسين B-hemolysin فيمنح البكتريا القدرة على تحلل كريات الدم الحمراء تحللا كاملا، اما النوع الثالث وهو كاما هيمولايسين hemolysin فيمنح البكتريا القدرة على تحلل كريات الدم الحمر للحيوانات الاخرى وليس الانسان. وتمتلك البكتريا ايضا عامل التنخر السمي cytotoxic necrotizing factor الذي يعمل على تحليل كريات الدم الحمراء (Jaweetz et al., 2016)

من عوامل الضراوة الأخرى هي امتلاك البكتريا للتراكيب السطحية مثل السموم الداخلية endotoxins التي تتكون من lipopolysaccharide (LPS) الذي يحتوي على المستضد الجسمي O (somatic antigen O)، فتمنح البكتريا القدرة على التوطن على خلايا المضيف بالأخص بطانة المثانة وتمكنها ايضا من التغلب على مناعة المضيف، ولبعضها القابلية على انتاج المحفظة capsule المتعددة السكريات التي تحتوي على المستضد المحفظي (capsular antigen K)، وايضا تمتلك تراكيب سطحية اخرى هي الاسواط flagella التي تستعمل كوسائل للحركة في الانواع المتحركة وايضا تحتوي هذه التراكيب على المستضد السوطي H (flagellar antigen H)، اذ ان هذه المستضدات تمنح البكتريا القدرة على التغلب على الجهاز المناعي للمضيف. كما تمتلك ايضا الياف كورلي curli fibers التي تمتلك صفات فيزيائية وكيميائية تسهل

عملية انتاج الغشاء الحيوي biofilm بوساطة البكتريا. تمتلك البكتريا ايضا الحويصلات الموجودة في الغشاء الخارجي outer-membrane vesicles التي ترتبط مع السموم البكتيرية، الانزيمات وعوامل الالتصاق، اذ تعمل بمثابة نظام تسهيل يسهل ارسالها الى خلايا العائل. وهنالك ايضا السموم المفرزة الافراز toxins و بروتينات الغشاء الخارجي outer-membrane proteins (OMPs) كلها تعمل على زيادة قدرة البكتريا على الاصابة (Terlizzi et al.، 2017). وتعد الاهداب F- Fimbrial و S-fimbrial P-fimbrial (بأنواعها الثلاث)والنوع (Typel Pilli) الذي يعد من اهم العوامل التي تساعد البكتريا على الالتصاق على انسجة العائل، مانحة اياها القدرة على تكوين الغشاء الحيوي ومن ثم زيادة قابليتها على اكتساب صفة المقاومة للمضادات الحيوية (Spaulding et al., 2017; Neamati et al., 2015) هذا فضلا عن امتلاكها البكتريوسين bacteriocin الذي يدعى colicin الذي يقتل الاجناس البكتيرية الاخرى وبالتالي يساهم في حماية البكتريا، وسموم cyclomodulins التي تعد من السموم المثبطة للحامض النووي الجينومي DNA في الخلايا التابعة للأجناس البكتيرية الاخرى، وتمتلك ايضا السموم الثابتة بالحراره ETEC heat-stable السموم ، التي تفرزها بكتريا بالحرارة المعوية الثابتة بالحرارة Enteroaggregative heat-stable toxin enterotoxin والسموم المعوية المتكتلة بالحرارة heat-labile enterotoxin toxin التي تفرزها بكتريا ETEC والسموم المشفرة بالبلازميد Plasmid-encoded toxin (Pet) ، التي تفرزها بكتريا ETEC التي تكون سامة لكريات الدم الحمراء وللخلايا المعوية السموم الشبيهة بسموم الشكيلا Shigella enterotoxin والسموم الحوصلية vacuolating autotransporte (Soltani et al., 2018) كذلك تمتلك انزيمات الكاربينيميز carbapenems التي تمنح البكتريا صفة المقاومة لمضادات الكاربينيم carbapenemase و البيتا لاكتاميز B_lactamases التي تشمل cephalosporines و penicillins التي تمنح البكتريا صفة المقاومة لمضادات البيتا لاكتام -B وانزيمات phosphotransferase و adenyltransferase acetyltransferase والتي تمنح البكتريا المقاومه لمضادات aminoglycosides (Zowawi et al., 2015)وتمتلك البكتريا ايضا المخلباتsiderophores المقاومة لمضادات الحديد التي تساعد البكتريا على النمو في بيئة قليلة الحديد (Terlizzi et al.، 2017).

ثامنا : قابلية البكتريا على انتاج الغشاء الحيوي Biofilm production

غشاء الحيوي عبارة عن تجمع الخلايا البكتيرية والتصاقها بالأسطح الصلبة، وتكون محاطة بمادة بينية خارج خلوية التي تكون عبارة عن سكريات متعددة وبروتينات الدنا من الاحياء المجهرية، وتساعد هذه المادة الخارج خلوية في تثبيت الغشاء الحيوي، ويساهم هذا الغشاء في عمليات اصابة المضيف ويزيد من قابلية البكتريا على مقاومة المضادات الحيوية، كما يوفر الحماية للخلايا من الآليات الدفاعية للجسم منها خلايا البلعمة عملية تكوين الغشاء الحيوي تمر بعدة مراحل وكالاتي:

1- الالتصاق العكسي reversible attachment على الاسطح مرحلة وصول الخلايا والتصاقها بالأسطح، تتم هذه المرحلة بوساطة الاسواط flagella و عوامل الجذب الكيميائية chemotaxis للبكتريا .

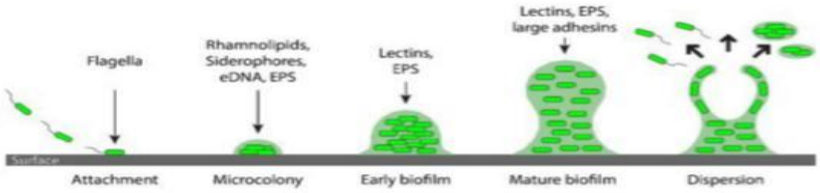
2- الالتصاق غير العكسي irreversible attachment على الاسطح مرحلة ثبات الخلايا وقلة استطالتها، يتوسط هذه المرحلة النوع الأول من الاهداب typelpilli الياف كورلي curli fbres ونوع من المستضدات يدعى antigen 43.

3- مرحلة تكوين المادة الخارج خلوية extemal matrix، اذ تنتج البكتريا السكريات المتعددة لتسهل عملية تجمع والتصاق الخلايا على الاسطح ، وتتكون هذه المادة من السليلوز cellulose، متعدد الكلوكوز الاميني polyglucosamine و حامض الكولونك colonic acid فضلا عن العديد من المواد كالأحماض النووية والبروتينات وغيرها.

4- مرحلة اكتساب الغشاء الحيوي للتركيب الثلاثي الاسطح three-dimensional structure وهذه تشمل تكون مستعمرات بكتيرية مطمورة في العديد من

المواد كالمغذيات والماء والنواتج الايضية.

5- الانفصال deattachment مرحلة نضج الغشاء الحيوي و انفصاله ليبدأ العملية من جديد على اسطح اخرى 1-1 كما في الشكل (Soto 2014)



الشكل (1–1): مراحل تكوين الغشاء الحيوي في بكتريا *E. coli*: الالتصاق attachment، تكوين مستعمرات بكتيرية صغيرة، تكوين المادة الخارج خلوية external matrix وتكوين غشاء حيوي اولي، اكتساب الغشاء الحيوي للتركيب الثلاثي الاسطح three-dimensional structure وتكوين غشاء حيوي ناضج، الانفصال deattachment (Silva *et al.*, 2017).

اشارت الدراسات الى ان الغشاء الحيوي يكون مسؤولا عن 80% من الاصابات البكتيرية للمسالك البولية في الانسان، ويمكن تثبيط الغشاء الحيوي باستعمال مواد عديدة قد تكون مستخلصات نباتية او مواد كيميائية، اذ يظهر تأثيرها في نظام نقل الاشارات الكيميائية بين الخلايا البكتيرية والذي يدعى نظام .quorum sensing (QS)

تزداد صفة المقاومة للمضادات الحيوية في البكتريا المنتجة للغشاء الحيوي نتيجة لعدم قدرة المضادات الحيوية على اختراق الغشاء الحيوي ، لجينات المشفرة عن نظام(QS), وتأثير مضخات الدفق المتعددة المقاومه للمضادات الحيويه (Poursina *et al.*, 2018)تفعيل

تاسعا : كيف تقاوم بكتريا *E.coli* المضادات الحيوية :

المضادات الحيوية عبارة عن نواتج ايضية ثانوية طبيعية او مصنعة، تنتج من قبل الاحياء المجهرية في الطور الثابت ولها القدرة على تثبيط الاحياء المجهرية الأخرى دون التأثير في خلايا جسم المضيف يمتلك بعضها طيفا محدودا narrow spectrum antibiotics اي تكون محددة بنوع معين أو مجموعة محددة من الاحياء المجهرية، والبعض الآخر يمتلك طيفا واسعا broad spectrum antibiotics أي تعمل على مختلف مجاميع الاحياء المجهرية. البعض منها يكون ذا تأثير قاتل bactericidal والبعض الآخر يكون ذا تأثير مثبط bacteriostatic تم اكتشافها اولا من قبل العالم الكسندر Alexander Fleming في عام (1928) م بعد اكتشافه لعقار البنسيلين penicillin بالصدفة، لكن هذا العقار بقي حتى قام العالمان Haward Flory و Ernst Chain باستخلاصه، وفي عام (1941) م انتشر بشكل واسع (Ali et al., 2018; 2011) تعد صفة المقاومة للمضادات الحيوية التي تمتلكها البكتريا احدى اهم المشاكل الصحية والاقتصادية في العالم، الأمر الذي دفع الباحثين الى التحري عن مضادات جديدة للتغلب على السلالات البكتيرية المقاومة. اذ تؤدي الاصابة بالبكتريا المقاومة الى طول مدة العلاج وزيادة خطورة الاصابة. وهناك عدة انماط من المقاومة للمضادات الحيوية منها(XDR) extensively-drug resistant و(MDR) multi-drug resistant و(Pan-Drug Resistant (PDR

المقاومة من نوع (MDR) تعني ان البكتريا مقاومه على الاقل لواحد من بين ثلاث مضادات حيوية والمقاومة من نوع (XDR) تعني ان البكتريا مقاومه لاثنين او كل المضادات الحيوية المأخوذة اما المقاومة من النوع (PDR) فتعني ان البكتريا تكون مقاومه لجميع المضادات الحيوية Basak) et (et *al* 2016

صفة المقاومة هذه تكون اما فطرية innate او مكتسبة acquired تكتسبها اما عن طريق الطفرات في الجينات (طفرات كروموسومية chromosomal mutations)، أو تكتسبها عن طريق انتقال المادة الوراثية من بكتريا الى اخرى بعدة طرائق، اما عن طريق الاقتران البكتيري conjugation ويتم فيها انتقال المادة الوراثية بين خلية واخرى مباشرة مثل البلازميدات plasmids و الجينات القافزة transposons، أو عن طريق التحول transformation ويتم فيها اخذ الجينوم البكتيري المتحرر من البكتريا الميتة، أو عن طريق الحث transduction ويتم فيها انتقال المعلومات الوراثية بين الخلايا البكتيرية بوساطة العاثيات وقد ادت الطفرات الى زيادة مقاومة البكتريا للمضادات الحيوية (Laird, 2016) bacteriophages فكانت سابقا مقاومة لما يقارب ال 70% من التتراسايكلين tetracycline الستربتومايسين streptomycin والسلفيزوكسازول sulfisoxazole، لكن بعد حصول الطفرات وانتقال بلازميدات المقاومة لها اصبحت مقاومة ايضا الى الامبسلين ampicillin الكنامايسين kanamycin و التيكارسيلين ticarcillin (Afzal 2017)

تظهر البكتريا عددا من اليات المقاومة للمضادات الحيوية بعد انتقال جينات المقاومة اليها وهي كالاتي:

Target modificationتغيير في موقع الهدف :

تؤثر هذه الآلية في بناء الاحماض النووية nucliec acids فتزيد من مقاومة البكتريا المضادات الفلوروكينولينات fluoroquinolones مثل السبروفلوكساسين ciprofloxacin والريفامايسين rifamycin، فضلا عن تأثيرها في الرايبوسومات ribosomes محدثة خللا في صنع البروتين مما يؤدي الى زيادة مقاومة البكتريا لمضادات الارثرومايسين rifamycin والريفامايسينerythromycin (Kotsyuba et al., 2014)

تغيير في نفاذية الغشاء الخلويAlteration of cell membrane permeability

نتيجة لتغير طبيعة البروتين في الغشاء الخلوي تتغير ثقوب الغشاء الخلوي او انظمة النقل فيه membrane transport system، مما يؤثر في عمل المضاد الحيوي ويجعل منه غير قادر على عبور انظمة النقل في الغشاء، ونتيجة لهذه التغيرات تمنح هذه الآلية مقاومة البكتريا المضادات التتراسايكلين tetracycline والكينولينات quinolones مثل السبروفلوكساسين ciprofloxacin وبعض انواع الامينوكلايكوسايد aminoglycoside مثل الجنتامايسين gentamicin (Kapoor et al., 2017) فضلا عن المضاد الحيوي nitrofurantoin ومضادات السلفانمايد sulfonamides

انتاج الانزيمات Production of enzymes

تؤثر هذه الآلية في بناء الجدار الخلوي، اذ يتم تحطيم حلقة البيتا لاكتام Blactam ring الموجودة في مضادات البنسلينات penicillins والسيفالوسبورينات cephalsporins بوساطة انزيمات البيتا لاكتاميز Blactamases مؤديا الى اكتساب البكتريا المقاومة لهذه المضادات فضلا عن دور الانزيمات في تحطيم مضادات الامينو كلايكوسايد aminoglycosides الكلورامفينيكول chloramphenicol الكلايكو ببتايد glycopeptide والكينولينات Kotsyuba et التي تنتج انزيماتtopoisomerase المثبطة لتضاعف الدنا (Paltansing, 2015).

تغيير المسالك الايضية Alteration of metabolic pathways

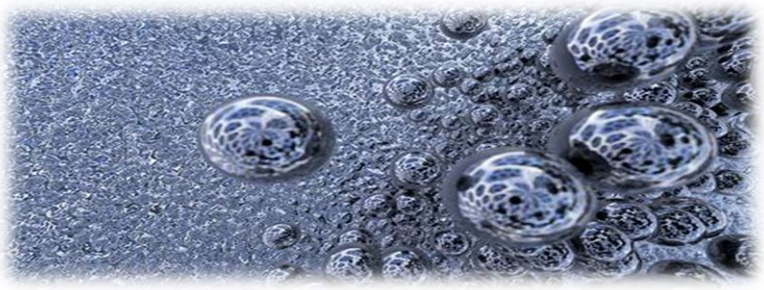
تستعمل البكتريا حامض الفوليك folic acid الذي تحصل عليه من البيئة جاهزا، محدثة تغييرا في المسالك الايضية لها، مما يتيح لها اكتساب المقاومة لمضادات الترامیثوبريمtrimethoprim ومضادات السلفا اsulfonamides فضلا عن امتلاكها الى مضخات الدفق efflux pumps التي تضخ المواد الضارة خارج البكتريا وتسمح لها بلبقاء في بيئة غير ملائمة (Kapoor et al., 2017) .

المبحث الثاني

جسيمات الفضة النانوية وفعاليتها في علاج البكتريا

اولا : ما هي جسيمات الفضة النانوية ؟

تعرف جسيمات الفضة النانوية بكونها جسيمات صغيرة جدًا في الحجم تتراوح ما بين 1 إلى 100 نانومتر مصنوعة من الفضة، ويمكن تصنيعها بهياكل مختلفة وبثمن منخفض نسبيًا، وتتميز هذه الجسيمات بخصائص كيميائية وفيزيائية مميزة ساعدتها في الدخول إلى العديد من المجالات والصناعات .



ويتأثر تصنيع جسيمات الفضة النانوية بعدد من العوامل، منها ما يأتي :

طريقة التصنيع :

يمكن تصنيع جسيمات الفضة النانوية بطرق كيميائية وفيزيائية وبيولوجية، وتفضل الطرق البيولوجية التي تعتمد على بعض أنواع الكائنات الحية في التصنيع لكونها صديقة للبيئة ومنخفضة الثمن ولأنها لا تستخدم طاقة ودرجات حرارة عالية أو مواد كيميائية سامة.

درجة الحرارة :

تؤثر درجة الحرارة في كفاءة التصنيع، إذ إن درجات الحرارة التي تتراوح ما بين 30 إلى 90 درجة مئوية تزيد من نسبة التصنيع، كما أن درجات الحرارة المرتفعة تساعد في تكوين جسيمات فضة نانوية كروية الشكل، بينما تتكون جسيمات الفضة المثلثية على درجات حرارة منخفضة نسبيًا.

درجة الحموضة

يزداد استقرار جسيمات الفضة النانوية على درجات الحموضة القاعدية، ولكن درجات الحموضة الأعلى من 11 تتسبب في تكون تراكم هذه الجسيمات سوية والتقليل من استقراره

تحتوي جسيمات الفضة النانوية على خصائص فيزيائية وكيميائية وبيولوجية مميزة مقارنة بموادها الخام، مما أدى إلى دخولها في العديد من التطبيقات:

الطب: تستخدم جسيمات الفضة النانوية كمضادات للبكتيريا والسرطان والأكسدة والالتهابات والملاريا، كما أن لها آثار إيجابية في معالجة الجروح

المستشعرات: استخدام جسيمات الفضة النانوية المغطاة بالبيتيد للاستشعار اللوني، كما يتوقع بأن تكون أجهزة الاستشعار الفلورية التي تستخدم جسيمات الفضة النانوية ذات كفاءة أكبر.

التعقيم يدخل استخدام جسيمات الفضة النانوية في تعقيم المنتجات الطبية، حيث تتميز هذه الجسيمات بقدرتها على إطلاق أيونات الفضة الحرة المضادة للبكتيريا، ويمكن استخدام جسيمات الفضة النانوية في تعقيم؛ المنسوجات، وأكياس تخزين الطعام، وأسطح الثلاجة، ومنتجات العناية الشخصية. المحفزات تمتلك جسيمات الفضة النانوية خصائص تعنى بتحفيز الأكسدة والاختزال للمواد البيولوجية مثل الأصباغ، بالإضافة إلى إمكانية استخدامها كمادة محفزة للعوامل (Retrieved 6/1/2022)الكيميائية مثل البنزين، إذ إن جسيمات الفضة النانوية تستخدم مع ثاني أكسيد التيتانيوم كمحفز للتفاعلات الكيميائية.

ثانيا : طرق التحضير الحيوية للفضة النانوية :

توجد عدة طرائق لتحضير جسيمات الفضة النانوية وهي كالاتي :

طرائق تعتمد على الحث بالحرارة

.طرائق الحث بالموجات الدقيقة

طرائق الحث بالأمواج فوق الضوئية

طرق تحضير كيميائية

طرق تحضير فيزيائية

طرق تحضير حيوية

ان الطرائق الفيزيائية والكيميائية قد تؤدي الى وجود بعض المواد السامة والمرافقة لجسيمات الفضة النانوية ، وهي عادة تكون بشكل مواد ممتزة على السطح والتي ربما ستتداخل او تؤثر على الفعالية الدوائية للجسيمات.

ان الطريقة الافضل للتغلب على المساوئ المذكورة اعلاه هي اعتماد طرق التحضير الحيوية التي لها المميزات الآتي :

معظم المواد المتفاعلة متوفرة ورخيصة

امنه كيميائيا اذ لا تنتج مواد سامة

سهولة الطريقة

نقاوة الناتج

ان دقائق الفضة النانوية المحضرة بالطرائق البايولوجية عموما تمتاز بالنقاوة العالية والتوصيلية الكهربائية الجيدة والثباتية الكيميائية والفعالية التحفيزية العالية والتي تعتمد على حجم الدقائق وتوزيع الحجم وشكل الدقائق ودرجة البلورة والتركيب ونسب المكونات ومن بين جميع المعادن فانه الفضة تمتلك التوصيلية الكهربائية والحرارية الأعلى .

تم تحضير الفضة النانوية بأستخدام مستخلصات الأوراق النباتية والنشأ ومستخلص الموز ومستخلص الليمون ومستخلص البذور والسكروز والمالتوز. (K. J. Sreeram,2008) [كمواد مختزلة لنترات الفضة

Partheniu hysterophorusتم استخدام الاوراق الجاهزه لنبات

وذلك بوزن 25 غرام وغسلها بالماء المقطر لمدة 15 دقيقة ، ثم التجفيف والتقطيع الى قطع صغيرة ، ثم الغليان في دورق ايرلنماير 500 مللتر (AgNO3) بأضافة 100 مللتر من الماء المقطر المعقم لمدة 5 دقائق ، ثم الترشيح بعدها بأضافة 50 مللتر من المستخلص ل الى المحلول المائي بتركيز1 ملي مول/ لتر .

ثم التحريك للحصول على دقائق الفضة النانوية ، ثم الحصول على معدل حجم 50 نانومتر با حجام تتراوح بين 30 - 80 نانو متر مع اشكال غير منتظمة . تم الحصول على هذه الدقائق بعد فصلها بجهاز الفرد المركزي عند 1200 دورة في الدقيقة ، لمدة 15 دقيقة ، وكان حجم محلول المستخلص الى حجم محلول نترات الفضة هو 1:1

. تحضير دقائق الفضة النانوية أيضا بأستخدام مستخلص Partheniu

ان تحليل ناتج التحضير اثبت ان حجم الدقائق كان حوالي 50 نانومتر وظهرت الدقائق اشكالاً غير منتظمة و مورفولجية متغيرة

الدقائق بأستخدام المستخلص كذلك حضرت D.Carota

كان معدل الحجم 20 نانوية مع شكل كروي ، واثبت ان وجود حامض الاسكوربيك له الدور الاكبر في اختزال ايونات الفضة الى معدن الفضة .

وامكن تحضير جسيمات المعادن النانوية بأستخدام بكتريا Klebsiella التي تقوم بأختزال الايونات المعدنية الى معادن حيث تم الحصول على جسيمات بأحجام 20 - 200 نانومتر. (Joohomoon. 2006)

و كذلك تم اختزال ايونات الذهب أو الفضة بتعريضها الى فطريات(Verticillium sp و Fusarium Oxysporum) حيث تم اختزالها بسرعة الى معادن بشكل جسيمات نانوية ، كذلك تم تحضير دقائق الفضة النانوية بأستخدام Verticillium وتم اثبات ذلك بأستخدام UV والمجهر الالكتروني Transmission electron microscopy .

و تم كذلك تحضير وJatropha Curcas و Citrus Limon Honey باستخدام AgNps وهي جميعا طرق صديقة للبيئه .

ان استخدام جسيمات الفضة النانوية كعوامل مضادة للبكتريا ماتزال نسبيا جديدة ، بسبب الفعالية العالية لهذه الجسيمات والذي يرجع الى المساحة المسطحة العالية لها ، فهي يمكن ان تؤدي دوراً مهماً في تثبيط نمو البكتريا في الأوساط المائية والصلبة ، كذلك فأن المواد الحاوية على الفضة النانوية يمكن ان تستخدم لإزالة الاحياء المجهرية على الألياف النسيجية ويمكن ايضا ان تستخدم لمعالجة المياه الملوثة على عكس التأثيرات المحفزة للبكتريا لايونات الفضة فأن الفعالية المضادة للبكتريا لدقائق الفضة المعلقة يمكن ان تتأثر بأبعاد الجسيمات ، كلما كانت الجسيمات اصغر كامل زادت الفعالية المضادة للبكتري(Zhao,2001),

إن تقليل ابعاد المواد له تأثيرات كبيرة على الخصائص الفيزيائية لها ، والذي سينعكس على تحسين تطبيقاتها ، هنالك بعض الخصائص التي تظهر في المواد النانوية والتي ترجح الى:

زيادة المساحة السطحية

زيادة طاقة السطح

الحبس المكاني

تقليل العيوب-

طرق أخرى لتحضير

الطريقة الكهروكيميائية

طريقة التفكك الحرارية

التقشر بالليزر

التشعيع بالموجات فوق الدقيقة

التقنيات المستخدمة في تشخيص جسيمات الفضة النانوية

(XRD) مطيافية انحراف الاشعة السينية

(UV-Vis) مطيافية امتصاص الاشعة المرئية وفوق البنفسجية

(FT-IR) مطيافية امتصاص الاشعة تحت الحمراء

(SEM) المجهر الالكتروني الماسح

(TEM) المجهر الالكتروني الناقد

مزايا الطرق البايولوجية لتحضيرAgNps

لا توجد حاجة لاستخدام ضغوط عالية ودرجات حرارة عالية

انخفاض كلفة التحضير نظراً لتوفر معظم المواد

الطريقة آمنه ولا تستخدم او تنتج مواد سامة أو ضارة بالبيئة

كمية ناتجة عالية في مدة قصيرة نسبياً

سهولة الطريقة لا تحتاج الى تقنيات معقدة

استخداماتAgNps

في صناعة الطلاءات

الصناعات الدوائية والطبية

احبار الطباعة في الطابعات الليزرية

الترقيم الحيوي

التصوير الفوتوغرافي

Catalysis التحفيز

التحسس الحيوي

توصيل الادوية

الصناعات البصرية

ثالثا : تقنية النانوجيل وفاعليتها في علاج التهابات المسالك البولية :

UTIsوصل فريق من الباحثين إلى طريقة حديثة وفعالة لعلاج التهابات المسالك البولية باستخدام تقنية النانوجيل، التي تتيح توصيل المضادات الحيوية مباشرة إلى الخلايا المصابة في المثانة، تساهم هذه الطريقة في القضاء على البكتيريا بشكل أكثر كفاءة، مع تقليل الآثار الجانبية ومقاومة المضادات الحيوية.

اختراق علمي في علاج التهابات المسالك البولية :

قام باحثون من جامعة كولورادو أنشوتز بتطوير تقنية جديدة لتوصيل المضادات الحيوية بشكل أكثر فعالية لعلاج الالتهابات البولية، تعتمد هذه الطريقة على استخدام النانوجيل مع ببتيد خاص، وهو نوع من البروتينات الصغيرة، يساعد في نقل المضاد الحيوي "جنتاميسين" مباشرة إلى خلايا المثانة المصابة، حيث من القضاء على اكثر من 90% من البكتريا المسببه للعدوى في المثانه ان هذه التقنيه حققت نجاحا في التجارب على الحيوانات حيث تمكنت وصرّح الدكتور مايكل شور، الأستاذ المشارك في قسم المناعة والميكروبيولوجيا بجامعة كولورادو، قائلاً":لقد أثبتنا ليس فقط أن هذه التقنية قابلة للتنفيذ، بل إنها قد تكون فعالة جدًا في الاستخدام السريري مستقبلاً، مما قد يؤدي إلى علاج دائم للالتهابات المتكررة".

علاج أسرع وأكثر دقة :

تتميز هذه التقنية بقدرتها على نقل كمية أكبر من المضاد الحيوي إلى الخلايا المصابة، حيث أظهرت الأبحاث أن النانوجيل يستطيع حمل 36% أكثر من الجنتاميسين مقارنة بالطرق التقليدية. كما أنه يُعد آمنا، إذ يسبب ضررا طفيفا للخلايا السليمة . إضافةً إلى ذلك، يعمل النانوجيل على إطلاق الدواء بسرعة، مما يسمح بالقضاء على البكتيريا بشكل أسرع وأكثر كفاءة.

رابعا : الية عمل جسيمات الفضه النانويه لقتل البكتريا*E.coli*

جسيمات الفضة النانوية تستخدم آليات متعددة لقتل بكتيريا E. coli على وجه الخصوص. هذه الآليات تتداخل مع العمليات الحيوية للبكتيريا وتؤدي إلى موتها. وهي تتم كالاتي :

1. **تدمير الجدار الخلوي للبكتيريا**: جسيمات الفضة النانوية ترتبط بجدار خلية E. coli مما يؤدي إلى إحداث ثقوب في الغشاء الخارجي، مما يسبب تسرب المكونات الحيوية داخل الخلية
2. **إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)**: يتم تحفيز إنتاج مركبات تفاعلية للأكسجين مثل H2O2 وO2-، التي تسبب تلفًا في الحمض النووي والبروتينات والدهون داخل خلية E. coli
3. **تعطيل البروتينات والإنزيمات:** جسيمات الفضة النانوية أو أيونات الفضة الناتجة عنها ترتبط بالإنزيمات والبروتينات داخل الخلية، مما يؤدي إلى إعاقة وظيفتها الحيوية.
4. **التداخل مع الحمض النووي (DNA):** جسيمات الفضة النانوية ترتبط بالحمض النووي في الخلية البكتيرية، مما يمنع تكاثر E. coli وتعطيل عملية نسخ الجينات.

هذه العمليات مجتمعة تجعل جسيمات الفضة النانوية أداة فعّالة في القضاء على البكتيريا مثل E. coli.

المصادر

.

1 . Abrahams,H.M.;and Stoller, M.L. (2003) . Infection and urinary

2 . Afzal, A. M. S. (2017). Antibiotic Resistance Pattern of Escherichia coli and Klebsiella Species in Pakistan: A Brief Overview. J Microb. Biochem. Technol. .277-279 :)6(9

3 . Ali, J ; Rafq, Q. A. and Ratcliffe, E. (2018). Antimicrobial Resistance Mechanisms and Potential Synthetic Treatments. Future Sci. 4(4):1-6 .

4 . Basak, S.; Singh, P. and Rajurkar, M. (2016). Multidrug Resistant and Extensively Drug Resistant Bacteria: A Study. Journal of Pathogens . 1-5.

5 . Bethesda, A. (2002). Urinary tract infection in adults. NIH Publication . 2095-2097.

6 · Dattelbaum, J. D. ; Lockatell ,C. V.; Johnson, D. E. ; Harry ,L. and Mobley, T. (2003). UreR , the transcriptional activator of the Proteus mirabilis urease gene cluster is required for urease activity and virulence in experimental urinary tract infections. Infections and Immunity. 71(2):1026-1030.

for antibacterial behavior. J Colloid Interface Sci 2003;261:238-43

7 . Foxman, B. (2014). Urinary Tract Infection Syndromes Occurrence, Recurrence, Bacteriology, Risk Factors, and Disease Burden. Infect Dis Clin N Am. 28: 1–13.

8 . Garrity, G. M.; Brenner, D. J.; Krieg, N. R.; Staley, J. T.; Chairman, J. Boone, D. R.; Chairman, V.; Devos, P.; Goodfellow, M.; Rainey, F. A. and Schleifer, K-H. (2005). Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. Vol

9 . Gunther , N.W. ; Virginia , L. ; David , E.and Harry , L.(2001). In Vivo Dynamics of Type 1 Fimbriae Regulation in Uropathogenic Escherichia coli During Experimental Urinary Tract Infection . Infec.and Innune . 69(5) : 2838- 2846 Hassan,Talib Falah.(2008).Study of Proteus mirablis Infections in

10 . Hadi, O. M.; Al-Maliki, A. H.; Al-Zubaidy, M. S. M. and Nihmah, Y. K. (2014). Prevalence of Uropathogeni Escherichia coli in Al-Hashymia District of Babylon Province. JUBPAS. 9(22): 2479-2488

11 . Hemraj. V.; Diksha, S. and Avneet, G. (2013). A Review on Commonly Used Biochemical Test for Bacteria. IJLS. 1(1): 1-7

-https://ida2at.org/article/121522

Infection Disease, 159(4): 400- 600.. Medicine. 4thed. Wolters kluwer company.USA.

12 . Jawetz, E.; Melnick, J. A. and Adelberg, E. A. (2016). Review of Medical Microbiology 27th ed. McGraw-Hill education, Inc: 851p

13 . Joohomoon., 2006. Institute of Physics Publishing. Nanotechnology. 17: 4019-4024.

14 . K. J. Sreeram, M. Nidhin and B. U. Nair. 2008.. Bull. Mater. Sci. Indian Academy of Sciences. 31(7): 937-942.

15 . Kapoor, J.; Saigal, S. and Elongavan, A. (2017). Action and Resistance Mechanisms of Antibiotics: A Guide for Clinicians. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 33(3):300-305.

16 . Kotsyuba, K. R.; Voronkova, O. S.; Vinnikov, A. I. and Shevchenko, T. M. (2014). Mechanisms of Antibiotic Resistance of Enterobacteriaceae Family Representatives. Vìsn Dnìpropetr Unìv Ser Bìol Med. 5(1): 33-38.

17 . Laird, E. D. (2016). Characterization of Antibiotic Resistance Profiles of Surface Water Bacteria in an Urbanizing Watershed. Msc. Thesis. Texas A and M Universit . 59 PP.

18 . Lane, D.R. and Takhar, S.S. (2011). Diagnosis and management of urinary tract infection and pyelonephritis. Emergency medicine clinics of North America. 29 (3): 539–52

19 . Levinson, W. (2016). Review of Medical Microbiology and Immunology. 14thed. McGraw-Hill education, Inc. PP 821

20 . Nicolle, L.E. (2008). Uncomplicated urinary tract infection in adults including uncomplicated pyelonephritis. Urol. Clin. North Am., 35 (1): 1–12

North Am., 11(3):623–646.

21 . Olowe, B. M.; Oluyege, J. O.; Famurewa, O.; Ogunniran, A. O. and Adelegan, O. (2017). Molecular Identification of Escherichia coli and New Emerging Enteropathogen, Escherichia fergusonii, from Drinking Water Sources in Ado- Ekiti, Ekiti State, Nigeria. J Microbiol Res. 7(3): 45-54

22 . Paltansing, S. (2015). Antimicrobial Resistance In Enterobacteriaceae : Characterization and Detection . Leiden University. 155pp.

23 . Park SJ, Jang YS. Preparation and characterization of activated carbon fibers supported with silver metal

24. Poursina, F.; Sepehrpour, S. and Mobasherizadeh, S. (2018). Bioflm Formation in Nonmultidrug-Resistant Escherichia coli Isolated from Patients with Urinary Tract Infection in Isfahan, Iran. Adv Biomed Res. 7(40)

25 . Reddy's, S. (2002). Urinary tract (Kidney and Bladder) infection. J. of

Schaeffer, A. J. (1997) . Urinary tract infection in urology, including acute and chronic prostatitis.Infect Dis Clin

26 . Silver nanoparticles: synthesis, characterisation and biomedical applications", ncbi, Retrieved 6/1/2022. Edited.

27 . Sobel .**JD.;Kaye, D**. (2000). Urinary tract infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (ed). Mandell, Douglas and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases. (5th ed). Philadelphia: Churchill Livingstone; 62: p 773-805.

28 . Sondi 1, Salopek-Sondi B. Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on E. coli as a for Gram-negative bacteria. J Colloid Interface Sci 2004:275:177-82

29 . Soto, S. M. (2014). Importance of Biofilms in Urinary Tract Infections: New Therapeutic Approaches. Advances in Biology. 13pp.

30 . Spaulding, C. N.; Klein, R. D.; Ruer, S.; Kau, A. L.; Schreiber, H. L.; Cusumano, Z. T.; Dodson, K. W.; Pinkner, J. S.; Fremont, D. H.; Janetka, J. W.; Remaut, H.; Gordon, J. I. and Hultgren, S. J. (2017). Selective Depletion of Uropathogenic E coli from the Gut by a FimH Antagonist. Nature. 546: 528-532 .

stones.Curr Opin Urol, 13(1):63 – 67..

31 . Terlizzi, M. E.; Gribaudo, G. and Maffei, M. E. (2017). UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-Antibiotic Antimicrobial Strategies. Front Microbiol. 8(1566): .1-23

Two. Part B. 2nded. Springer. USA. PP 1106.

32 . V. Parashar, B. Sharma and A.C. Pandey. 2009. Journal of Nanomaterials and Biostructures. 4(1): 45-50.

33 . Zhao X.N. and Hen H.Y. 2001. Materials Letters. 49: 91-95.

34 . Zowawi, H. M.; Harris, P. N. A.; Roberts, M. J.; Tambyah, P. A.; Schembri, M. A.; Pezzani, M. D.; Williamson, D. A. and Paterson, D. L. (2015).The Emerging Threat of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacteria in Urology. Nat Rev Urol.