



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة كربلاء

كلية التربية للعلوم الصرفة

قسم علوم الحياة

تأثير مادة البيسفينول أ في الخصوبة وبعض معايير الدم والدور الوقائي لفيتامين E و C للحد من هذه التأثيرات في الجرذان *Albino rats*

اطروحة مقدمة الى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة كربلاء كجزء من متطلبات نيل شهادة فلسفة
الدكتوراه في علوم الحياة / فسلجة حيوان

من قبل

مواهب بشير جاسم ال فرحان

بكالوريوس تربية علوم حياة – جامعة كربلاء

ماجستير فسلجة حيوان – كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة كربلاء

إشراف

الاستاذ الدكتور

كريم حميد رشيد

الاستاذ الدكتور

عبد الامير عودة

محرم 1437 هـ

تشرين الثاني 2015 م

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
((الحمد لله رب العالمين 2))
صدق الله العلي العظيم

سورة الفاتحة الآية (1 و 2)

الإهداء

إلى من أملى رضاه وغايتي حبه ورجائي غفرانه...

الله رب العالمين

إلى من أذهب الله عنهم الرجس وطهرهم تطهيرا.. سادتي ومعتدي والضيء الذي ينير دربي

محمد واله الطيبين الأطهار- ع-

إلى من كان يأخذني بيده الروم لأعانق شبابيك يتدفق منها النور فأملأ صدري وروحي من عبير النبوات
..رمز الشهادة ...

أبي

إلى من وضع الله الجنة تحت قدميها ...

أمي

إلى من شد أزرني وشاطرني أمري وأعانني لأكمل الخطوات...

زوجي الحبيب

إلى فلذة كبدي وثمره فؤادي واجمل الوجود

ولداي محمد وعلي

والى كل قلب أحبني بصدق وإخلاص .. وكل يد امتدت لمساعدتي والدعاء لي ...

أهدي ثمرة جهدي

مواهب

شكر وتقدير

اللهم أذهلني عن إقامة شركك تتابع طولك وأعجزني عن إحصاء ثناءك فيض فضلك فلك الحمد على سبوغ نعمائك حمداً يوافق رضاك يا أكرم الأكرمين والصلاة والسلام على نبينا محمد وعلى اله الطيبين الطاهرين ...

انه لمن دواعي سروري وقد شارفت اطروحتي على نهايتها ان اتقدم ببالح شكري وعظيم امتثاني وجل احتراممي إلى أستاذي الفاضلين القديرين الأستاذ الدكتور عبد الامير عودة اسماعيل، والأستاذ الدكتور كريم حميد رشيد، لإشرافهما على انجاز هذا العمل ولدعمهما المتواصل خلال فترة البحث ولجهدهما الكبير في متابعة الاطروحة والنصائح القيمة التي أمداني بها وما وهباني من تشجيع وعطف مستمرين طيلة فترة البحث ، أمدهما الله بالصحة والعافية .

واتقدم بوافر الشكر والتقدير والامتنان الى الاستاذ الدكتور عايد حميد لمساندتي طوال فترة البحث وتقديم النصائح القيمة لاكمال الاطروحة امده الله بالصحة والعافية ووفقه لما يرضيه . وأود أن أتقدم ببالح شكري وتقديري الى رئاسة جامعة كربلاء لإتاحتها الفرصة لإكمال دراستي ، وبخالص شكري وتقديري إلى عمادة كلية التربية وقسم علوم الحياة ومن دواعي العرفان بالجميل أتقدم بجزيل الشكر إلى اساتذة كلية الطب البيطري / جامعة كربلاء ومن دواعي الوفاء والعرفان بالجميل أتقدم بجزيل الشكر والعرفان إلى أفراد عائلتي لما قدموه لي من رعاية وعطف ومساندة .

مع خالص وفائي وتقديري إلى كل يد امتدت لمساعدتي ولكل إنسان لم يبخل عليّ بنصيحة أو دعاء .

وأسأل الله العلي العظيم الموفقية للجميع.

مواهب

الخلاصة

اجريت هذه الدراسة في كلية الطب البيطري / جامعة كربلاء لدراسة تأثير التعرض لمادة البيسفينول أ خلال مرحلتي الحمل والرضاعة على المعايير الفسلجية والكيموحيوية والكفاءة التناسلية والتغيرات النسجية في اناث وذكور الجرذان

استخدم في هذه الدراسة 30 ذكرا و81 انثى من الجرذان المختبرية البالغة لغرض التزاوج . وضعت الذكور مع الاناث للتزاوج وتم التأكد من حدوث الحمل بعمل مسحة مهبلية لغرض التقصي عن وجود النطف و عدت الاناث في يوم الصفرة من الحمل عند وجود النطف في المسحة المهبلية . قسمت الاناث الحوامل في كل تجربة (9 اناث حوامل لكل مجموعة) ، المجموعة الاولى عدت مجموعة سيطرة وجرعت فمويا 0.5 مل لكل كغم من وزن الجسم محلول زيت الذرة النقي وحسب مدة التجريب لكل تجربة . ومجموعتي سيطرة موجبة جرعت الاولى بفيتامين E والثانية بفيتامين C، اما المجاميع الباقية فهي مجاميع معاملة بالبيسفينول أ اذ كانت الجرعة 50 ملغ / كغم من وزن الجسم يوميا في المجموعة الاولى و 200 ملغ / كغم من وزن الجسم يوميا في المجموعة الثانية و 50 ملغ / كغم من وزن الجسم و فيتامين E يوميا في المجموعة الثالثة و 200 ملغ / كغم من وزن الجسم و فيتامين E يوميا في المجموعة الرابعة و 50 ملغ / كغم من وزن الجسم و فيتامين C يوميا في المجموعة الخامسة و 200 ملغ / كغم من وزن الجسم و فيتامين C يوميا في المجموعة السادسة بدا التجريب من اليوم السادس للحمل حتى انتهاء مدة الرضاعة 21 يوما بعدها فصلت جرذان الجيل الاول الى ذكور واناث وتركت حتى عمر 90 يوم بدون تجريب . تمت التضحية بستة من الذكور وست من الاناث من كل مجموعة لدراسة المعايير الفسلجية والكيموحيوية والانسجية و ادخلت الحيوانات المتبقية من كل مجموعة الى التزاوج لتقييم الخصوبة

اظهرت نتائج دراسة الهرمونات التكاثرية انخفاضا معنويا ($p > 0.05$) بتركيز الهرمون اللوتيني (LH) في امصال الذكور في المجاميع المعاملة بالجرعتين (العالية والواطة) من البيسفينول و ارتفع نفس الهرمون معنويا في امصال الاناث المعاملة بالجرعة العالية من البيسفينول فقط ، ولم يتغير مستوى الهرمون المحفز للجريبات (FSH) في الذكور و انخفض مستواه في امصال الاناث المعاملة بالتركيز العالي على الرغم من وجود الفيتامينات وانخفض تركيز هرموني الشحمون الخصوي والاستروجين في مجموعة واحدة من الذكور المعاملة بالجرعة العالية وكان الانخفاض اكثر عند الجرعة الواطة . لم يتغير مستوى الشحمون الخصوي في الاناث في كل المجاميع وانخفض الاستروجين في المجموعة المعاملة بالجرعة الواطة وكان اكثر انخفاضا في المجموعة المعاملة بالجرعة العالية من البيسفينول لوحده كما ارتفع في المجموعة المعاملة بالجرعة الواطة وفيتامين E ، وانخفض

الاكتيفين في امصال الذكور المعاملة بالجرعة الواطئة بكل انواعها وارتفع في الاناث في مجموعتين فقط (BPA+ vit.C) ولكلا التركيزين ، اذ لم يتغير مستوى هرمون اللبتين في امصال الذكور و انخفض في مجموعتين فقط من الاناث (BPA + E) للجرعة العالية و(BPA+C) للجرعة المنخفضة ولم يتغير مستوى الكلوكوز والكوليستيرول في امصال الذكور في حين انخفض فقط في المجموعة المعاملة بالجرعة الواطئة من البيسفينول لوحده في الاناث وارتفع الكوليستيرول في مجموعتين معاملتين (BPA+ vit.E) لكلا التركيزين ، وارتفعت فعالية انزيم AST في كل المجاميع المعاملة من الذكور و لم ترتفع فعالية انزيم ALT الا في مجموعتين معاملتين بالبيسفينول فقط من كلا التركيزين وارتفعت فعالية انزيم AST في كل المجاميع المعاملة من الاناث ماعدا واحدة و لم ترتفع فعالية انزيم ALT الا في ثلاث مجاميع فقط .

البلوغ في الذكور والاناث كان مبكرا بصورة معنوية بسبب المعاملة بالبيسفينول في جميع المجاميع المعاملة وقد تاخر في مجموعة (BPA+ vit.E) للجرعة العالية ، ارتفع وزن الكلية والكبد معنويا في الذكور في مجموعة BPA+ (vit.C) عند التركيز العالي ، وثلاث مجاميع عند التركيز الواطئ في حين ارتفع في الاناث في المجموعتين المعاملتين بالبيسفينول لوحده ولكلا التركيزين، وانخفض في المجموعتين المعاملتين (BPA+ vit.C) ولكلا التركيزين، اما وزن الكبد في الاناث فقد ارتفع في عدة مجاميع من الاناث وانخفض في اخرى .

انخفض الوزن النسبي للخصية في مجموعتين من الذكور المعاملة بالتركيز العالي وانخفض في مجموعة واحدة معاملة بالتركيز الواطئ وفيامين C كما انخفضت اعداد النطف في كل المجاميع المعاملة من الذكور.

لم تتأثر اعداد كريات الدم الحمر وحجم الخلايا المرصوص في مجاميع الذكور المعاملة و انخفض الهيموغلوبين في المجموعة المعاملة بالبيسفينول عند الجرعة الواطئة . ارتفعت اعداد كريات الدم الحمر وحجم الخلايا المرصوص في امصال الاناث في مجموعتين معاملتين بالتركيز العالي واخرى معاملة بالتركيز الواطئ ، انخفضت اعداد كريات الدم الحمر في المجموعة المعاملة بالبيسفينول لوحده عند التركيز الواطئ فقط وانخفض الهيموغلوبين في المجموعة المعاملة بالتركيز العالي من البيسفينول .

اظهرت النتائج وجود تغيرات نسجية كثيرة مثل حصول التخر، و تحطم النسيج ، وتغير الشكل الطبيعي للخلايا ، ونزف ، واحتقان في معظم الاعضاء المدروسة نتيجة التعرض للبيسفينول أ عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة و في الجزء الثاني من التجربة استخدم 6 ذكور و6 اناث من كل مجموعة معاملة اضافة الى ذكور واناث من مجموعة السيطرة لكل تجربة للتزاوج عند عمر 90 يوم لغرض

تقييم الكفاءة التناسلية لكلا الجنسين اذ ادى التعرض للبيسفينول في كلا الجنسين الى خفض نسبة الحمل وعدد المواليد مما يدل على انخفاض الخصوبة في الذكور و الاناث وفي كل المجاميع المعاملة .

قائمة المحتويات

الصفحة	الموضوع	التسلسل
	الخلاصة	
	المحتويات	
	قائمة الجداول	
	قائمة الصور	
	قائمة المختصرات	
1	المقدمة	1
3	الهدف من الدراسة	
4	الفصل الثاني استعراض المراجع	
4	المواد المخلة بعمل الغدد الصم	1-2
5	البيسفينول أ	2-2
5	لمحة تاريخية عن البيسفينول أ	1-2-2
6	الصفات الكيميائية والفيزيائية للبيسفينول أ	2-2-2
6	انتاج واستخدام البيسفينول أ	3-2-2
7	التعرض للبيسفينول أ	4-2-2
7	التعرض للبيسفينول عن طريق المحيط	1-4-2-2
8	التعرض للبيسفينول عن طريق المنتجات الاستهلاكية	2-4-2-2
9	التعرض للبيسفينول عن طريق مزاوله المهنة	3-4-2-2
9	فترة التعرض للبيسفينول أ	4-4-2-2
10	سمية البيسفينول	5-2-2
11	الامتصاص	1-5-2-2
12	التوزيع	2-5-2-2
13	الافراز او الاحتفاظ	3-5-2-2
13	ايض البيسفينول	4-5-2-2
14	البيسفينول كمادة كيميائية مضره بالغدد الصم	6-2-2
16	تأثير البيسفينول أ على وظائف الغدة الدرقية	7-2-2
18	تأثير البيسفينول على الجهاز التنكاثري	8-2-2
26	تأثير البيسفينول على البلوغ	9-2-2
27	تأثير البيسفينول على مستوى الكولسترول في الدم	10-2-2
29	تأثير البيسفينول على هرمون اللبتين	11-2-2
31	تأثير البيسفينول على هرمون الاكتيفين	12-2-2
32	التأثيرات الجينية للبيسفينول	13-2-2
33	تأثير البيسفينول على انزيمات الكبد	14-2-2
33	تأثير البيسفينول على كلوكوز الدم	15-2-2
35	تأثير البيسفينول على الهرمونات التنكاثريه	16-2-2
الفصل الثالث المواد وطرق العمل		
36	الاجهزة المستخدمة	1-3

37	المواد الكيميائية المستخدمة	2-3
38	حيوانات التجربة	3-3
38	مكونات العليقة الغذائية	4-3
39	تصميم التجربة	5-3
41	المركب قيد التجربة (البيسفينول أ)	1-5-3
41	التضحية بالحيوانات وجمع العينات	2-5-3
42	عينات الدم	1-2-5-3
42	الأعضاء	2-2-5-3
42	الاختبارات	6-3
42	الاختبارات الدموية	1-6-3
43	الاختبارات الهرمونية	2-6-3
43	الهرمونات التي تم قياس تركيزها بجهاز ELISA	1-2-6-3
43	تقدير هرمون اللبتين في المصل	1-1-2-6-3
44	تقدير هرمون الاكتيفين في المصل	2-1-2-6-3
44	تقدير هرمون الاستروجين في المصل	3-1-2-6-3
45	الهرمونات التي تم قياس تركيزها بجهاز minividas	2-2-6-3
46	الاختبارات الكيموحيوية	3-6-3
50	حساب تركيز النطف	7-3
50	التحري عن البلوغ في الجيل الأول من الذرية	8-3
51	الخصوبة	9-3
54	تقنية التقطيع النسيجي	10-3
55	التحليل الاحصائي	11-3
	الفصل الرابع النتائج	
57	تأثير البيسفينول أ على ذكور الجرذان المعاملة خلال فترتي الحمل والرضاعه .	1-4
57	تأثير البيسفينول على الهرمونات	1-1-4
59	تأثير البيسفينول على بعض المؤشرات الكيموحيوية وسن البلوغ في ذكور الجرذان المعاملة خلال فترتي الحمل والرضاعه	2-1-4
60	تأثير البيسفينول على اوزان الاعضاء (الكلية ، الخصى ، الكبد) وعلى عدد النطف في ذكور الجرذان المعاملة خلال فترتي الحمل والرضاعه	3-1-4
62	تأثير البيسفينول على المؤشرات الدموية في ذكور الجرذان المعاملة خلال فترتي الحمل والرضاعه	4-1-4
63	تأثير البيسفينول على الهرمونات في اناث الجرذان المعاملة خلال فترتي الحمل والرضاعه .	1-2-4
65	تأثير البيسفينول على بعض المؤشرات الكيموحيوية في الاناث المعاملة خلال فترتي الحمل والرضاعه	2-2-4
66	تأثير البيسفينول على البلوغ وعلى اوزان الكبد والكلية في الاناث المعاملة خلال فترتي الحمل والرضاعه	3-2-4
68	تأثير البيسفينول على بعض معايير الدم (PCV ، Hb ، Rbc)	4-2-4

	في الاناث المعاملة خلال فترتي الحمل والرضاعة .	
69	تأثير البيسفينول على الخصوبة في الذكور و الاناث المعاملة خلال فترتي الحمل والرضاعة .	3-4
73	تأثير مادة البيسفينول أ في التغيرات النسجية المرضية في الذكور	4-4
88	تأثير معاملة اناث الجرذان على التغيرات النسجية في الاناث .	6-4-4
100	المناقشة	5
100	التغيرات الهرمونية	1-5
109	تأثير البيسفينول على المؤشرات الكيموحيوية	2-5
111	تأثيره على البلوغ	3-5
113	تأثير البيسفينول على وزن الاعضاء (الكبد , الكلية والخصية) .	4-5
115	تأثير البيسفينول على المعايير الدموية (Rbc,Hb, P.C.V)	5-5
116	تأثير البيسفينول على اعداد النطف	6-5
117	الخصوبة	7-5
118	التغيرات النسجية المرضية	8-5
127	الاستنتاجات	
128	التوصيات	
129	المصادر	
	الخلاصة انكليزي	
	العنوان انكليزي	

قائمة الجداول

رقم الصفحة	الموضوع	رقم الجدول
36	جميع الاجهزة المستخدمة في الدراسة الحالية والشركات المصدرة لها	(1-3)
37	المواد الكيميائية التي استخدمت في الدراسة الحالية في الجدول	(2-3)
38	مكونات الكيلوغرام من الحصاة الغذائية	(4-3)
47	طريقة قياس فعالية انزيم AST في مصل الدم	(5-3)
48	طريقة قياس فعالية انزيم ALT في مصل الدم	(6-3)
49	طريقة قياس الكوليسترول في مصل الدم	(7-3)
58	تأثير البيسفينول على بعض الهرمونات التكاثرية في ذكور الجرذان المعاملة امهاتهم خلال فترة الحمل والرضاعة	(1-4)
60	تأثير البيسفينول على بعض المؤشرات الكيموحيوية وسن البلوغ في الذكور الجرذان المعاملة امهاتهم خلال فترة الحمل والرضاعة .	(2-4)
61	تأثير البيسفينول على اوزان الكبد والكلية والخصى وعدد النطف في ذكور الجرذان المعاملة امهاتهم خلال فترة الحمل والرضاعة .	(3-4)
62	تأثير البيسفينول على بعض العائير الدموية (pcv,Hb,Rbc) في ذكور الجرذان المعاملة امهاتهم خلال فترة الحمل والرضاعة	(4-1-4)
64	تأثير البيسفينول على بعض الهرمونات التكاثرية في الاناث الجرذان المعاملة امهاتهم خلال فترة الحمل والرضاعة .	(1-2-4)
66	تأثير البيسفينول على بعض المؤشرات الكيموحيوية (GoT,GpT، الكوكوز و الكلولسترول) في الاناث المعاملة امهاتهم خلال فترة الحمل والرضاعة .	(2-2-4)
67	تأثير البيسفينول على وزن الكلية والكبد وسن البلوغ في الاناث الجرذان المعاملة امهاتهم خلال فترة الحمل والرضاعة .	(3-2-4)
69	تأثير البيسفينول في بعض معايير الدم (pvc,Hb,Rbc) في اناث الجرذان المعاملة امهاتهم خلال فترة الرضاعة والحمل .	(4-2-4)
72	تأثير البيسفينول أ على الخصوبة في الاناث والذكور المعاملة خلال فترتي الحمل والرضاعة	(3-4)

قائمة الصور

الصفحة	الصور	التسلسل
74	صورة توضح مقطع لكبد جرد ذكر من مجموعة السيطرة	1-4
74	صورة تبين التغيرات النسيجية في كبد جرد معاملة بالبيسفينول بجرعة مقدارها 200 ملغ / كغم / وزن الجسم	2-4
74	صورة مقطع نسيجي في كبد جرد بالغ معاملة بفيتامين C	3-4
74	صورة مقطع نسيجي لكبد جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم	4-4
74	صورة مقطع نسيجي في كبد جرد بالغ معاملة بفيتامين E	(5-4)
74	صورة مقطع نسيجي في الكبد لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين E	(6-4)
75	صورة لمقطع نسيجي في كبد جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم	(7-4)
75	صورة لمقطع نسيجي لكبد جرد بالغ تجرع البيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين C	(8-4)
75	صورة مقطع نسيجي في كبد جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين E	(9-4)
77	صورة توضح مقطع لكلية جرد بالغ من مجموعة السيطرة	(10-4)
77	صورة تبين التغيرات النسيجية في كلية جرد معاملة بالبيسفينول بجرعة مقدارها 200 ملغ / كغم / وزن الجسم	(11-4)
77	صورة مقطع نسيجي في كلية جرد بالغ معاملة بفيتامين C	(12-4)
77	صورة مقطع نسيجي في كلية جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200ملغ /كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين C	(13-4)
77	صورة مقطع نسيجي في الكلية لجرذ بالغ من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين E	(14-4)
77	صورة مقطع نسيجي في كلية جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين E	(15-4)
78	صورة مقطع نسيجي في كلية جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم	(16-4)
78	صورة مقطع نسيجي في كلية جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين C	(17-4)
78	صورة مقطع نسيجي في كلية جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50ملغ / كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين E	(18-4)
80	صورة مقطع لخصية جرد بالغ من مجموعة السيطرة	(19-4)
80	صورة مقطع في خصية جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم	(20-4)
80	صورة توضح مقطع في خصية جرد بالغ معاملة بفيتامين C	(21-4)
80	صورة مقطع نسيجي في الخصية لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين C	(22-4)
80	صورة توضح مقطع في خصية جرد معاملة بفيتامين E	(23-4)
80	صورة مقطع نسيجي في الخصية لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين E	(24-4)

81	صورة مقطع نسيجي في خصية جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم	(25-4)
81	صورة لمقطع نسيجي في خصية جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C	(26-4)
81	صورة مقطع نسيجي في خصية جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E	(27-4)
83	صورة مقطع نسيجي في البربخ لجرد بالغ من مجموعة السيطرة	(28-4)
83	صورة مقطع نسيجي في البربخ لجرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم	(29-4)
83	صورة مقطع نسيجي في البربخ لجرد بالغ من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين C	(30-4)
83	صورة مقطع نسيجي في البربخ لجرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين C	(31-4)
83	صورة مقطع في البربخ لجرد بالغ من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين E	(32-4)
83	صورة مقطع نسيجي في البربخ لجرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم وفيتامين E	(33-4)
84	صورة مقطع نسيجي في البربخ لجرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم	(34-4)
84	صورة مقطع نسيجي في البربخ لجرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين C	(35-4)
84	صورة مقطع نسيجي في البربخ لجرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين E	(36-4)
86	صورة مقطع في الحويصلة المنوية لجرد بالغ من مجموعة السيطرة	(37-4)
86	صورة مقطع نسيجي في نسيج الحويصلة المنوية لجرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم	(38-4)
86	صورة مقطع في نسيج الحويصلة المنوية لجرد بالغ من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين C	(39-4)
86	صورة مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية في جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C	(40-4)
86	صورة مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية في جرد بالغ معاملة بفيتامين E بتركيز 200 ملغ	(41-4)
86	صورة مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية في جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E	(42-4)
87	صورة مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية في جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم	(43-4)
87	صورة مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية في جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى	(44-4)

	فيتامين C	
87	صورة مقطع نسيجي في الحوصلة المنوية في جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين E	(45-4)
89	صورة مقطع نسيجي في كبد انثى جرد بالغة من مجموعة السيطرة	(46-4)
89	صورة مقطع نسيجي في كبد انثى جرد بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 200ملغ /كغم من وزن الجسم	(47-4)
89	صورة مقطع نسيجي في كبد انثى جرد بالغة معاملة بفيتامين C	(48-4)
89	صورة مقطع نسيجي في كبد انثى جرد بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين C	(49-4)
89	صورة مقطع نسيجي في كبد جرد بالغ معاملة بفيتامين E	(50-4)
89	صورة مقطع نسيجي في كبد انثى جرد بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 200ملغ /كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين E	(51-4)
90	صورة مقطع نسيجي في كبد انثى جرد بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم	(52-4)
90	صورة مقطع نسيجي في كبد انثى جرد بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين C	(53-4)
90	صورة مقطع نسيجي في كبد انثى جرد بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين E	(54-4)
92	صورة مقطع نسيجي في الكلية لانثى جرد بالغة من مجموعة السيطرة	(55-4)
92	صورة مقطع نسيجي في الكلية لانثى جرد بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم	(56-4)
92	صورة مقطع نسيجي في الكلية لانثى جرد بالغة معاملة بفيتامين C	(57-4)
92	صورة مقطع نسيجي في كلية انثى جرد بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين C	(58-4)
92	صورة مقطع نسيجي في الكلية لانثى جرد بالغة من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين E	(59-4)
92	صورة مقطع نسيجي في الكلية لانثى جرد بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين E	(60-4)
93	صورة مقطع نسيجي في كلية انثى جرد بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم	(61-4)
93	صورة مقطع نسيجي في كلية انثى جرد بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين C	(62-4)
93	صورة مقطع نسيجي في كلية انثى جرد بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين E	(63-4)
95	صورة مقطع نسيجي في مبيض انثى جرد بالغة من مجموعة السيطرة	(64-4)

95	صورة مقطع نسيجي في مبيض انثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ/كغم من وزن الجسم	(65-4)
95	صورة مقطع نسيجي في مبيض انثى جردز بالغة معاملة بفيتامين C	(66-4)
95	صورة مقطع نسيجي في مبيض انثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بجرعة 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C	(67-4)
95	صورة مقطع نسيجي في مبيض انثى جردز بالغة معاملة بفيتامين E	(68-4)
95	صورة مقطع نسيجي في مبيض انثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بجرعة 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E	(69-4)
96	صورة لمقطع نسيجي في مبيض انثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بجرعة 50 ملغ / كغم من وزن الجسم	(70-4)
96	صورة مقطع نسيجي في مبيض انثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بجرعة 50 ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C	(71-4)
96	صورة مقطع نسيجي في مبيض انثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بجرعة 50 ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E	(72-4)
98	صورة توضح التركيب الطبيعي لرحم انثى جردز بالغة	(73-4)
98	صورة مقطع نسيجي في الرحم لانثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ/كغم من وزن الجسم	(74-4)
98	صورة مقطع في نسيج الرحم لانثى جردز بالغة من مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بتركيز 500 ملغ من فيتامين C	(75-4)
98	صورة مقطع نسيجي في الرحم لانثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ/كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C	(76-4)
98	صورة مقطع في نسيج الرحم لانثى جردز بالغة من مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بتركيز 200 ملغ من فيتامين E	(77-4)
98	صورة مقطع نسيجي في رحم انثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E	(78-4)
99	صورة مقطع نسيجي في الرحم لانثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ/كغم من وزن الجسم	(79-4)
99	صورة مقطع نسيجي في الرحم لانثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ/كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C	(80-4)
99	صورة مقطع نسيجي في الرحم لانثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ/كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E	(81-4)

المختصرات والرموز المستخدمة في الأطروحة

Abbreviation term	Meaning
AST	Aspartate amino transferase enzyme
ALT	Alanine amino transferase enzyme
BPA	Bisphenol - A
E2	Estradiol
AhR	Aryl hydrocarbon receptor
AR	Androgen receptors
EDs	Endocrine disruptors
EFSA	European Food Safety Authority
ER	Estrogen receptors
FSH	Follicle stimulating hormone
GnRH	Gonadotrophin – releasing hormone
HPOA	Hypothalamic –pituitary thyroid axis
LH	Luteinizing hormone
LPS	Lipo poly saccharide antigen
HRB	Hydrogen bromide
SPR	Solid phase Receptacle
HDL	High – density lipoprotein
LDL	Low - density lipoprotein
mRNA	Messenger Ribonucleic acid
Th	Type of helper lymphocyte
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis
ROS	Reactive oxygen species
TM	Treatment male
CM	Control male
TF	Treatment female
CF	Control female
HCG	Human chrionic gonodatrophin
TPO	Thyropoxidase
T	treatment

الفصل الأول المقدمة

المقدمة

ازدادت في السنوات الأخيرة الاصابة بالاضطرابات التكاثرية بتأثير مواد تعرف بمسببات الضرر للغدد الصم (endocrine disrupters)، والتي لها القدرة على تغيير او احداث خلل في وظيفة جهاز الغدد الصم ومن هذه المواد هو: البيسفينول أ، الذي انتشر في كل مكان من البيئة خلال الثمانين عام الماضية بسبب دخوله في ناعة العديد من المنتجات الاستهلاكية يومية الاستخدام مثل القناني البلاستيكية و قناني رضاعات الاطفال و المنظفات و لعب الاطفال و مستحضرات التجميل و مبيدات الحشرات و مواد البناء و حافظات الأغذية و المواد الالكترونيه وغيرها (Chapin *et al.* , 2008) وقد ازدادت الحاجة إلى البيسفينول أ خلال السنوات الأخيرة اذ بلغ الانتاج العالمي منه في سنة 2003 (2.3) مليون طن متري في حين تزايد الانتاج في العام 2011 إلى أكثر من (5.5) مليون طن متري (Tsai , 2006)

يكمن الضرر الذي يسببه البيسفينول أ في امكانية ارتباطه بمستقبلات الاستروجين بأواق استريه والتي تزداد بزيادة درجات الحرارة (Stahlhut *et al.*, 2009) اكتشفت الفعالية الاستروجينية للبيسفينول أ مرة في عام 1936 ولكن لم تثبت فعاليته البنائية للأستروجين (Dodds & Lawson , 1936)

استخدم البيسفينول أ مرة عام 1981 ولحد الآن وعدّ استروجين خارجي ضعيف؛ بسبب الفته الواطئة نسبياً للارتباط بالأواق الاستروجينية مقارنة بالاستراديول (Fang *et al.* , 2000 ; Andersen *et al.* , 1999) . أكدت نتائج الدراسات مؤخراً أن هناك طرق مختلفة يستطيع البيسفينول أ عن طريقها أن يحفز الاستجابات الخلوية وبمستوياته المنخفضة ، والتي تكون تحت مستوياته المتوقع ان ترتبط مع مستقبلات الاستروجين (Welshons *et al.* , 2006) . يرتبط الاستروجين الطبيعي بمستقبلاته ويؤدي إلى حث التعبير الجيني (gene expression) في الخلايا المستهدفة الموجودة في الاعضاء

التكاثرية منها المهبل و الرحم و قناة البيض و المبيض و عنق الرحم و الخصى والبريخ وكذلك الغدد اللبنية و الدماغ و الغدة النخامية و الغدة الدرقية و الجهاز الوعائي ايضاً (Couse & Korach ,1999) . أكدت الدراسات ان مستويات البيسفينو \square الأقل من والمساوية الى 50 ملغم/كغم من وزن الجسم تعدّ سامة ومؤثرة في تكاثر وتطور ذكور وأنث الجردان والفئران بينما تؤثر المستويات الأعلى من 500 ملغم/كغم بالتأثير على خصوبة الفئران (ذكورا و أنثا) وقد تؤثر على اخترا \square وزن الجسم والأعضاء الداخلية وزيادة سمية الكبد (Catherine *et al.*, 2007)

يعمل فيتامين C (حامض الاسكوربيك)، وهو مضاد اكسدة على حماية الخلايا من الفعل المضاد لجذور الاوكسجين الحرة باعطاءه ذرة هيدروجين , كما ثبت بأن فيتامين E وهو مانع اكسدة في الانسجة التكاثرية الذي تسببه بعض المواد المضادة والتي تحت التأثير السمي في ذكور الفئران (Latchoumycandane *et al.*, 2002) . يعمل هذان الفيتامينان كموانع أكسده حيث يعملان على حماية خلايا الدماغ والانسجة الاخرى (Chattopadhyay *et al.*, 2002) .

اختير فيتامين C بجرعة 500 ملغم/ يومياً & (Afkhami & Shojaoddiny , 2006) وفيتامين E بجرعة 200 ملغم (Kalender *et al.*,2001) بالتزامن مع تجريع البيسفينو \square أ بتركيز (50 و 200) ملغم/كغم/من وزن الجسم يومياً للأمهات من أنث الجردان الحوامل من اليوم (6-21) من الحمل واثناء الرضاعة وحتى بلوغ 90 يوماً للتعرف على الدور الوقائي لهذه الفيتامينات للحد من التأثيرات الضارة لمادة البيسفينو \square أ .

الهدف من الدراسة

على الرغم من البحوث الكثيرة التي تناولت دراسة مادة البيسفينو أ في السنوات الاخيرة لكن مازالت التأثيرات البايولوجية والفسلجية لهذه المادة تبقى مثيرة للجدل وبحاجة الى الكثير من البحث ومن ناحية اخرى ندرة البحوث في العراق الخا بهذه المادة . لذا فقد هدفت الدراسة الحالية الى مايلي :

- 1- دراسة تأثير مادة البيسفينو أ عند التعرض لها خلا مدتي الحمل والرضاعة على فعالية الغده الدرقية ، والجهاز التكاثري للذكور والاناث من الجرذان عند المعاملة باقل جرعة مؤثرة 50 ملغ / كغم من وزن الجسم واعلى جرعة بامكانها ان تحدث السمية التكاثرية 200 ملغ / كغم من وزن الجسم .
- 2- دراسة الدور الوقائي لفيتاميني E و C في التقليل من هذه التأثيرات او الحد منها .

الفصل الثاني

استعراض

المراجع

2- استعراض المراجع

1-2 المواد المخلة بعمل الغدد الصم Endocrine Disrupters

تتوقف صحة الإنسان على نظام الغدد الصم لأداء وظائف مثل التمثيل الغذائي ، والنمو، والنوم وازواج الفرد . وامة واد وعينة تُعرف باسم المواد التي تخل بعمل الغدد الصم (Endocrine disrupters) يمكن أن تغير وظائف هذا النظام الهرموني وتزيد خطر تبعاته الضارة على الصحة. وبعض المواد الكيميائية المخلة بعمل الغدد الصم وجودة طبيعياً، بينما يمكن العثور على أصناف اصطناعية منها في المبيدات، والأجهزة الإلكترونية ، ومنتجات العناية الشخصية ومنتجات التجميل، كما يمكن أن تكون موجودة كمواد ضافة أو لوانات في الأغذية. ويمكن أن تدخل المواد الكيميائية المخلة بعمل الغدد الصم إلى البيئة في المقام الأول خلال ياه التصريف المستعملة في الأنشطة الصناعية والحضرية وياه ري المناطق الزراعية وحرقت النفايات وإلقائها، ويمكن أن يتعرض الإنسان لهذه المواد عند تناول الأغذية ، واستنشاق الغبار، وشرب المياه واستنشاق الغازات والجسيمات في الهواء ولامسة تلك المواد للجلد تعمل تلك المواد على ارباك الفعاليات الحيوية الجسدية لقدرتها على الاتصال بمستقبلات الهرمونات ما يؤدي إلى تغير قدرة الجينات الضرورية لدوام الصحة. وفي بعض الحالات تغلق هذه المواد الكيميائية مستقبلات الهرمونات بشكل تام. وفي حالات أخرى، تعمل وكأنها الهرمونات. ويقوم البعض الآخر وببساطة بإرباك الرسائل الهرمونية. ولو تخيلنا تسلسلاً يبدأ بالهرمون ومستقبل الهرمون، فالتعبير الجيني فالاستجابة الوظيفية للخلايا وكأنه سلسلة فإننا نلاحظ أن هذه المواد الكيميائية هو أنها تحث الرسالة أو تثبطها أو تربكها. لعدم وجود تنسيق تام مع المستقبل الهرموني (Hotchkiss et al., 2008) .

بالإضافة إلى ما سبق، فإن تلك المواد ليس مباشرة كما يبدو من الوصف السابق، بل إنها تربك الرسائل الهرمونية والجسدية، فتغير الوظائف الجنسية والنمو. وأفضل ما يمكن وصفها به أنها (ربكة الهرمونات)، وخاصة الجنسية منها كالاستروجين والاندروجين ، والذي يؤدي أي خلل في افرازها او عملها الى خلل في الجهاز التنكاري الذكري والانثوي في الحيوان والانسان (Bergman et al ., 2012). تلعب أغلب تلك المواد الدور الذي يلعبه الإستروجين داخل الجسم، وهو هرمون يحث نمو بعض الأنسجة ذات الحساسية الهرمونية. وبجانب الإستروجين الطبيعي الذي تنتجه أجسام الذكور والاناث على حد سواء، تؤدي هذه المواد إلى زيادة أثار الإستروجين بجسم الفرد وبنموه يزداد نمو الأنسجة الحساسة فيزداد خطر الإصابة بالسرطانات ذات الصلة بالهرمونات. (Eral , 2010)

ويعد البيسفينول أ واحداً من أهم هذه المواد المخلة بعمل الهرمونات (Meerts)

(et al ., 2001)

2-2 البيسفينول أ (Bisphenol A)

البيسفينول أ أو BPA يعرف 2,2-bis (hydroxyphenyl) وهو عبارة عن ركب احادي (monomere) يدخل في صناعة البلاستيك \square تعدد الكربونات و صمغ الايبوكسي وقد عدّ \square وخرأ \square ن المواد التي تسبب خلل في عمل الغدد الصم (Endocrine disrupting substances) وذلك بسبب فعاليتها الاستروجينية (Vogel, 2009).

1-2-2 لمحة تاريخية عن البيسفينول أ

اكتشف البيسفينول أ لأول مرة في عام 1891م على يد الكيميائي الروسي (Aleksandr Dianin) وظهر لأول مرة في المنشورات العلمية عام 1905 على يد (Thomas Zinck) في جلعة (Marburg) في المانيا واستخدم هذا المركب \square نذ عام 1950م في صناعة البلاستيك \square تعدد الكربون ، وفي صناعة صمغ الايبوكسي الذي يغلف علب الاغذية (Walsh, 2010).

وفي بداية عام 1930م قام البريطاني (ادورد كارلس دووس) بتجربة استخدم فيها البيسفينول بوصفه استروجين صناعي حيث وجد ان البيسفينول اقل تأيرون الاستراديول (الصورة النشطة بايولوجياً للاستروجين) ب 37000 مرة. واكتشف ان البيسفينول لا يمكن استخدامه كدواء وفي عام 1997م بدأت دراسة التأثير الضار للبيسفينول على الحيوانات المختبرية عند الجرع الواطئة (Erickson, 2008).

عدد من التأثيرات الصحية للبيسفينول اكتشف لأول مرة عن طريق الصدفة حيث اكتشف في العام 1993م ان البيسفينول يترشح \square ن القوارير المتعددة الكربون للاثوكلاف \square ما يؤدي الى انتشار الخلايا السرطانية في الثدي (Krishnan *et al.*, 1993).

وفي دراسة اجريت عام 2007 بحثت الترابط بين البيسفينول والمستقبلات المتعلقة بالاستروجين (ERR) estrogen related receptors (التي تقوم بتنشيط

عملية النسخ) ، وهي تتواجد بصورة كبيرة في السخد وهذا ما يفسر تجمع البيسفينول في هذه الأنسجة (Takeda et al., 2009; Matsushima et al., 2007).

2-2-2 الصفات الكيميائية والفيزيائية للبيسفينول أ

البيسفينول أ $(CH_3)_2 C(C_6H_4OH)_2$ ركب صناعي صيغته الكيميائية له قابلية الذوبان في المذيبات العضوية و ينتمي إلى مجموعة الميثان نائي الفينيل (diphenyl Methan). يحتوي على مجموعتين هيدروكسي فنيل ، يتميز البيسفينول بعمر نصف قصير ، سبب بقاؤه في المحيط يعود إلى إنتاجه المستمر حيث يتحرر من فضلات المياه و واقع دفن النفايات واحتراقها و من التكرس الطبيعي للبلاستيك في المحيط (Fiege et al., 2002) . يتكون البيسفينول من تكثف الفينول مع الاستون ويمتلك ضغط بخار واطئ و نقطة ذوبان عالية و قابلية ذوبان معتدلة و قابلية تبخر منخفضة (Howards, 1989 ; Shareef et al., 2006) . يتواجد في المحيط اقل من 1% من البيسفينول حيث يتأكسد ضوئياً و يتكسر بسرعة (Cousins et al., 2002) كما له قابلية معتدلة على التراكم الحياتي حيث يتواجد في المحيط مرتبط مع المواد الصلبة العالقة , (Enviroment Canada , 2008)

3-2-2 انتاج واستخدام البيسفينول أ

1- الانتاج

ان انتشار استخدام مادة البيسفينول أ على نطاق واسع جعله واحد من اهم المنتجات الكيميائية في العالم, حيث بلغت كمية الانتاج العالمي لهذه المادة 1 مليون طن في عام 1980 (Fiege et al., 2002) وازداد الانتاج العالمي من هذه المادة إلى 202 مليون طن في عام 2009 حيث بلغ استهلاكه في أمريكا لوحدها 856000

طن يدخل في صناعة البلاستيك و صناعة صمغ الايبوكسي
(National Toxicology Program, 2013).

2- الاستخدام

يدخل البيسفينول في صناعة البلاستيك تعدد الكربون منذ عام 1957 ويصنع 306 طن سنوياً نه ويعد الاساس في صناعة صمغ الايبوكسي (Replogle, 2008; Ubelacker & Sheryl, 2009) حيث تدخل المواد البلاستيكية تعدد الكربون في صناعة العديد من المواد البلاستيكية الشائعة مثل رضاعات الاطفال و قناني المياه, الاقراص المدجة (DVD, CD) و عدسات العيون الزجاجية و طلاء انابيب المياه المعدنية و علب حفظ الاغذية و الاجهزة الكهربائية و اجهزة الوقاية الرياضية وغيرها (Wyggt, 2011). يستخدم اقل من 10% نه في انتاج ثبطات الحريق او ضادات الاكسدة كما يستخدم البيسفينول بصورة رئيسة كمبيد فطريات (Watanabe et al., 2003).

4-2-2 التعرض للبيسفينول أ Exposure to BPA

ان زيادة انتاج البيسفينول وزيادة استخدامه في مجالات عديدة جعله ركبا كيميائي يتواجد في كل مكان من البيئة, يتعرض الانسان للبيسفينول بصورة مباشرة وبصورة مستمرة بسبب وجوده في المنتجات الاستهلاكية مثل علب الاغذية, كما يترشح البيسفينول من المنتجات البلاستيكية وخاصة عند تعرضه للحرارة او الى محيط حياضي (Lang et al., 2008).

1-4-2-2 التعرض للبيسفينول عن طريق المحيط

يعد البيسفينول لوث بيئي يتواجد في كل مكان حيث يوجد في المياه السطحية وياه الشرب و المياه الارضية وخاصة ياه الابار و التربة والهواء (Kang et al., 2006) تستطيع التربة تصاص البيسفينول الموجود في المياه

كما يوجد بتراكيز عالية في ترسبات المياه □ فارنة بتركيزه في السطح كما يمتص البيسفينول □ ن قبل الجلد او يتم استنشاقه □ مع الهواء (Flint et al., 2012) . يتواجد البيسفينول بشكله الحر بتراكيز عالية في الورق الحراري, وورق الاستنساخ وهو الشكل الاكثر خطورة □ ن البيسفينول المرتبط والمتواجد في البلاستيك والصمغ (Fukazawa et al., 2001; Gehring et al., 2004) . ان البيسفينول الحر □ مكن ان ينتقل عن طريق جلد الاصابع الى الفم كما تعدّ المنتجات الورقية □ صدرأً آخرأً للبيسفينول □ ثل الصحف و ورق التواليت و المناديل الورقية والتي تصبح □ لوةً به خلال عمليات التدوير (Raloff & Janet, 2009) .

2-4-2-2 التعرض للبيسفينول عن طريق المنتجات الاستهلاكية

يعدّ الغذاء اهم طرق تعرض الانسان للبيسفينول عن طريق تناول الغذاء المعلب وشرب المياه اذ يترشح البيسفينول □ ن البطانة البلاستيكية لعلب المشروبات والاعذية. يزداد ترشيح البيسفينول □ ن البلاستيك عند □ ا ينظف بمنظف قوي او عند □ ا يحتوي على سوائل حارة □ ضية او استخدام درجات حرارة عالية, كما يدخل في صناعة صمغ الايبوكسي المستخدم في طلاء خزانات المياه (Colafat et al., 2005). وفي دراسة اجريت في عام 2009 م قاتبت بتحليل □ حتوى البيسفينول في علبة واحدة □ ن علب المشروبات والغذاء وجد ان □ حتواها □ ن البيسفينول يفوق الحد الادنى المسموح به للتعرض لهذه المادة وفي بحوث عديدة اجريت □ ن قبل □ ندرسة هارفرد للصحة العامة □ في عام 2011 م اشارت ان البيسفينول المستخدم في طلاء علب الاغذية يمتص □ ن قبل الغذاء ، وبالتالي يبتلع □ ن قبل المستهلكين لهذه الاغذية اذ اكدت الدراسات ان زيادة تركيزه في بول المستهلكين للاغذية المعلبة يفوق بالف □ رة تركيزه في بول المستهلكين للاغذية الطازجة (Lang et al., 2008 ; Taylor & Paul, 2011) كما يتحرر في رضاعات الاطفال ؛ وذلك بسبب عمليات الغسل والتسخين المستمر لعدة □ رات خلال اليوم (Lakind & Naiman, 2010)

3-4-2-2 التعرض للبيسفينول عن طريق مزاولة المهنة

(Occupational exposure to BPA)

يحصل هذا النوع من التعرض للبيسفينول نتيجة لاستخدامه الواسع في المركبات الصناعية والتجارية اذ ان التعرض لمركب bisphenol-A diglycidylether (BADGE) سجل في الرجال الذين يعملون في رش صمغ الايبوكسي اذ يتحرر البيسفينول من هذا المركب ما يؤدي الى خلل في افراز الهرمونات، حيث يتحرر هرمون (Gonadotrophic hormone) ويبدل من توازن الشحمون الخصوي داخل الجسم (Hanaok et al., 2002). كما يتعرض العمال في مجال البلاستيك تعدد الكربون و صمغ الايبوكسي و طلاء الايبوكسي السائل والدهانون للبيسفينول ، الذي يتحرر منها (Kamrin, 2004) كما تتعرض اعداد كبيرة من النساء للبيسفينول نتيجة عملهم في جمع الاجهزة الكهربائية والالكترونية وتشغيل كائنات التنظيف والتدعيم (NIOSH, 2006).

4-4-2-2 فترة التعرض للبيسفينول أ Timing of exposure

ان التعرض للمواد التي تخل بنظام الغدد الصم له تأثيرات مختلفة اعتماداً على المرحلة الحياتية التي يتعرض خلالها الكائن للبيسفينول، ان التعرض لهذه المادة يحدث خلال عدة مراحل ومنها فترة الحمل او ما يعرف (gestational-exposure) اذ يتعرض الجنين للبيسفينول وهو في رحم الام (prenatal) ، ما التعرض للبيسفينول في رحلة بعد الولادة وثناء الرضاعة اي قبل الفطام يعرف بـ (neonatal) او التعرض للبيسفينول في اي وقت بعد الفطام او ما يعرف (Postnatal) (Peretz et al., 2014) ، ما التأثيرات التنظيمية (organizational) اي التي تبدأ خلال التطور قبل الولادة ويستمر بعد الولادة الى حين البلوغ فيمكن قياسها انياً وتستمر خلال فترة حياة الحيوان (Timms et al., 2005) وبعض التأثيرات الاخرى لا يمكن اكتشافها في وقت التعرض بل تظهر لاحقاً في وقت البلوغ (Birnbaum et al., 2003). هناك دليل يؤكد ان التأثير

التنظيمي لمخلات الغدد الصم الاستروجينية □ ثل البيسفينول تؤدي الى تبدلات جينية في تعاقب تسلسل DNA (Ho *et al.*, 2006) وهذه الفترة تعرف بالحرارة حيث يكون خلالها تطور الاجهزة حساس جداً للتعرض لهذه المادة (Selevon *et al.*, 2000).

تعدّ المرحلة الجنينية هي اكثر المراحل خطورة بالنسبة لوقت التعرض للبيسفينول اذ ينتقل الى الجنين عند تعرض الام الحامل له حيث اشارت الكثير □ ن الدراسات التي اجريت على الفئران الحوامل وجود البيسفينول في كلاً □ ن المشيمة والسائل الايوني (amniotic fluid) (Zalko *et al.*, 2003).

وفي دراسة اجريت في عام 2009 م اكدت ان تركيز البيسفينول في ادرار الاطفال هي اكثر □ ن تركيزه في ادرار البالغين وتحت نفس الظروف (Beronius *et al.*, 2010)

5-2-2 سمية البيسفينول Toxokinetic of BPA

يتم □ تصاص البيسفينول في الانسان والحيوانات المختبرية بعد تجريعه عن طريق الفم ويتأيض □ عظمه الى BPA glucoronide ونسبة صغيرة □ نه تتواجد بشكله الاصلي (الحر) (Inoue *et al.*, 2003) اكثر □ ن 90 % غير المتأيض يرتبط □ مع بروتينات البلازما □ (Kawamoto *et al.*, 2007).

يتأيض البيسفينول الذي يدخل الجسم خلال □ روره بالكبد (Volkel *et al.*, 2002) الذي استخدم في دراسته قرود الرئيس البالغة وعدّها نموذجاً صالحاً لدراسة وجود البيسفينول بشكل □ ربط بعد التجريع الفموي ؛ وهذا □ ما يحدث في الانسان كما وجد ان □ يكانيكية الايض للبيسفينول □ تشابهة جداً في الانسان و القرد والفئران (Barrett, 2011; Taylor *et al.*, 2011).

لقد تم اختبار سمية البيسفينول في □ جلا □ يع □ ختلفة الانواع ، وذلك باستخدام بروتوكولات قياسية □ تعددة لدراسة السمية الحادة المحتملة والسمية المزمنة التي قد تحدث على المدى القصير الواسع بعد التعرض لهذه المادة وتشير نتائج هذه

الدراسات الى ان البيسفينول هو من المواد ذات السمية المنخفضة عند التعرض المتكرر له. (Tyl *et al.*, 2008)

اجريت دراسات عديدة على اجيال من الجرذان والفئران ، وذلك بتجريب البيسفينول عن طريق الفم بمدى واسع من الجرعات (1 و3 الى 500 و 600) لغم/كغم من وزن الجسم. مقيمت الاستجابة واطهرت حدوث تأثيرات على الكبد والكلى ووزن الجسم عند الجرعة 50 لغم/كغم من وزن الجسم واعلى. كما اظهرت دراسة (Stump , 2010) والذي استخدم فيها مدى واسع من الجرعات مستخدماً الجرذان ايضاً نتائج مقللة واطهرت الدراسة ان ادنى تأثير ضار يحصل عند الجرعة 50 لغم/كغم من وزن الجسم . واكدت منظمة سلامة الاغذية الاوربية (EFSA) للعام (2008) ان بيانات السمية في القوارض ليست ذات صلة مباشرة في تقدير الخطر على الانسان ، كما اكدت ان البيسفينول يتأيض بسرعة عند التعرض له بكميات ضئيلة خلال فترة الحمل (Perinatal) ويتحول الى L₁BPA-glucoronid عند المرأة الحامل او يعاني من الكبرتة (Sulfation) في حديث الولادة ، واكدت دراسات الرصد البيولوجي والتجارب المختبرية الحديثة ان التعرض للبيسفينول في تزايد مستمر وهذا ما يفسر وجوده بشكل حر في الجرذان، والامهات في الانسان و المشيمة وانسجة الجنين. (Ginsberg & Rice, 2009).

1-5-2-2 الامتصاص (Absorption)

اكد Sax, (1985) ان البيسفينول يمكن ان تصاحبه عن طريق الجلد ويسبب تلف واسع في الكبد و الكلية وأعضاء أخرى في الانسان. وبينت دراسة CERHR,(2008) ان البيسفينول الذي يجرع عن طريق الفم يتم ان تصاحبه على نطاق واسع ولا توجد دراسات عن كيفية ان تصاحبه بعد التعرض له عن طريق التنفس او الجلد. كما اشارت الدراسات التي اجريت على الجرذان ان البيسفينول يكون تأثيره اقل عند تجريبه بالفم مقارنة بحقنه تحت الجلد (Sub Cutaneous) (Tominaga *et al.*, 2006) في حين اشارت دراسة اجريت على الفئران ان

الوفرة البايولوجية للبيسفينول تتشابه في حالة تجريعه بالفم مع حقنه تحت الجلد (Taylor *et al.*, 2008)

2-5-2-2 التوزيع (Distribution)

أشارت الدراسات التي أجريت على الانسان والحيوانات المختبرية ان البيسفينول واسع الانتشار خلال الجسم ويعدّ جهاز الدوران الناقل الرئيس للبيسفينول في الجسم, يمتص البيسفينول بسرعة الى الدم و يتايض اولاً في الكبد عند حقنه في التجويف البريتوني او تحت الجلد او عند تجريعه عن طريق الفم ان معظم البيسفينول الذي تتجرعه الجرذان عن طريق الفم يدور في البلازما بشكل BPA-glucuronide (Pottenger *et al.*, 2000)

في دراسة أجريت على الجرذان المختبرية حيث حقنت بالبيسفينول في الوريد تم قياس مستوياته في المصل وأعضاء مختلفة وجد انه يتركز بالدرجة الأولى في الرئة، الكلية و الغدة الدرقية و المعدة والقلب و الطحال و الخصى و الكبد والدماغ (Yoo *et al.*, 2000)

وفي عدد من الدراسات التي أجريت على الحيوانات الحوامل وجد ان حقن انثى الفأر الحامل بالبيسفينول يؤدي الى انتشاره في المشيمة ، وصل الام والجنين و الكبد والدماغ ورحم الجنين والخصى خلال نصف ساعة (Uchida *et al.*, 2002) ، وفي دراسة أخرى أجريت على القروذ التي جرعت البيسفينول في فترة الحمل وتم قياسه في الجنين بعد ساعة واحدة من التعرض له حيث وجدت تراكيز عالية في قلب الجنين و الأعاء و الكبد و الطحال و الكلية و الدرقية و العضلات و المخ والمخيخ وهذه النتائج اكدت ان المشيمة لا تحمي الجنين من البيسفينول الموجود في دم الام ، وفي دراسة أجريت على الانسان كشفت عن وجود البيسفينول في السائل الايونيوسي ، والحبل السري والمشيمة (CERUR, 2008) وان تركيز البيسفينول في السائل الايونيوسي اكثر بخمس مرات عند بدء الحمل مقارنة بمراحله المتأخرة (Ikezuki *et al.*, 2002) . كما وجد في دراسة مقارنة ان تركيز

البيسفينول في دم الام اعلى من تركيزه في دم الجنين (Schoufelder *et al.*, 2002) ، كما وجد البيسفينول ايضاً في حليب الثدي كبيسفينول حر غير مرتبط (Calafat *et al.*, 2009)

3-5-2-2-2 الاحتفاظ و الافراغ (Retention & Excretion)

يتم طرح البيسفينول في الجرذان عن طريق الصفراء والغائط ونسبة قليلة منه تستبعد عن طريق البول اذ ان البيسفينول هو اهم مركب وجود في البراز و BPA-glucuronide مركب وجود في الصفراء والبول اذ يستبعد معظم البيسفينول في الانسان عن طريق البول على شكل BPA-glucuronide (Volkel *et al.* , 2002)

وفي دراسة أجريت على الجرذان لوحظ ان التخلص من البيسفينول يتم بالدرجة الأساس عن طريق البراز ولكل المجرعة، ما استبعده عن طريق البول كان في الاناث اكثر بضعفين مقارنة بالذكور (Pottenger *et al.*, 2000)

4-2-2-5 ايض البيسفينول Metabolism

يرتبط البيسفينول ويفك ارتباطه بطرق انزيمية داخل جسم الكائن الحي كالكوارض التي يفك فيها ارتباط البيسفينول في الكبد والاعضاء بأنزيم Uridine - diphosphate glucurouosyl-transferase (UGT) لهذا الانزيم عدة تشابهات انزيمية اولها : UGT مسؤول عن عملية glucuronidation للبيسفينول في الكبد ، وهو (UGT₂B₁) في الجرذان كما يوجد في عدة انسجه ستيرويدية مثل: الدماغ و الرحم و الغدة اللبنية و المشية والخصى (Collier *et al.*, 2002).

وفي دراسة اجريت على الخلايا الكبدية للانسان خارج الجسم وجد انه بعد حقنها مع البيسفينول فان اهم تايض (Metabolite) للبيسفينول هو: BPA-

glucuronide/ BPA- glucuronid Sulfate diconjngate and BPA-
 (Inoue *et al.*,2003) Sulfate conjugate
 يمر البيسفينول في اللبائن بطريقتين للتأيض glucuronidation وعملية
 Sulfation كبرته البيسفينول (العملية الاولى تجري في الكبد بمساعدة انزيم
 UGT) ، كما عملية الكبرته فتتم بمساعدة انزيم Sulf transferase في الكبد
 (Nishiyama *et al.*,2002) تفرز النواتج لهاتين العمليتين الى الصفراء ، بعد ذلك
 تستبعد الى الوريد الكثير من النواتج الايضية في الجرذان حول وتزداد نسبتها
 بثلاث مرات اكثر من الغير حول كما ان معدل ايض البيسفينول لدى اناث الجرذان
 اسرع مما يحصل لدى الذكور (Takeuchi *et al.*,2004)

2-2-6 البيسفينول كمادة كيميائية مضرّة بالغدد الصم

2-2-6-1 البيسفينول كاستروجين خارجي

يعدّ البيسفينول كاستروجين حيطي ضعيف على اساس الفته النسبية للارتباط
 بالمستلمات النووية الفا وبيتا (Kuiper *et al.* ,1998) .
 اشارت الدراسات وخرافاً ان البيسفينول له القابلية على تحفيز بعض
 الاستجابات الخلوية حتى في تراكيزه الواطئة وفي بعض الحالات يكون البيسفينول
 كافياً للاستراديول (Alonso-Magdalena *et al.*, 2005) . بعض الافعال تعود
 الى قابلية البيسفينول للارتباط بمستلمات الاستروجين (Watson *et al.*, 2005)
 واقترحت عدة واقع خلوية تكون هدفاً لفعله (Ropero *et al.*, 2006) . كما اقترح
 البعض ان بعض وعضات البيسفينول قد تكون اكثر فعالية استروجينية من
 البيسفينول الاصلي (Ben-Jonathan & steinaetz, 1998) .

أكد (Routledge *et al.* (2000) ان البيسفينول مشابه بالفعل للاستروجين
 وعند الاخذ بنظر الاعتبار تأثير التعرض للبيسفينول بعد الولادة من المهم ان نلاحظ
 ان كبد الجنين المولود حديثاً ينتج مستويات عالية من Alfa fetoprotein (AFP)
 وهو اهم بروتين في البلازما يرتبط بالاستروجين في تطور القوارض ، وهو يحمي

نسيج القوارض بعد الولادة من التعرض للغزير للاسترايول (Toran-Allerand , 1984) وبالمقارنة مع الاسترايول يظهر البيسفينول ارتباط يحدد بهذا البروتين (Milligan *et al.*, 1998).

ربما يزداد اقتراب البيسفينول الى الانسجة الحساسة للاستروجين أثناء تطور الجنين او حديث الولادة، ولهذا السبب يكون تأثيره خلال عمليات التطور ربما اكثر من المراحل الاخرى .

في القوارض لا تبدأ عملية صنع الستيرويدات (Steroidogenesis) حتى الاسبوع الثاني من الحياة بينما يبدأ تدفق الشحمون الخصوي في الذكور قبل وبعد الولادة ، ويمكن ان يتحول الى استرايول بوجود انزيم (aromatase) وان هذا التحول ذو اهمية في التمايز الجنيني للدماغ لدى القوارض (Rubin *et al.*, 2006).

ممكن ان يعمل البيسفينول كاستروجين جزئياً عندما تكون مستويات الاستروجين الداخلي منخفضة (Hugo *et al.*, 2008) بالاضافة ان البيسفينول يعمل كاستروجين عندما يتعرض اليه بكرة اذ تتبدل حساسية الانسجة تجاه الاستروجين و ان التعرض للبيسفينول قبل الولادة يغير الاستجابة للاسترايول بعد الولادة في الغدد اللببية (Wadia *et al.*, 2007).

تقوم احد المستلمات التي ترتبط بالاستروجين (estrogen related- receptor) ERR gamma بالارتباط بقوة بالبيسفينول بخصوصية عالية ان هذه المستلمات لا ترتبط بالاسترايول مباشرة. يوجد هذا المستلم ERR gamma أثناء التطور الجنيني وحديث الولادة ؛ ولذلك قد يكون المسؤول عن بعض فعاليات البيسفينول أثناء عمليات التطور. ويتواجد هذا المستلم بكثرة في المشيمة ويعتقد انه يعمل على تجميع البيسفينول في المشيمة ويسهل مرور هذا المركب الى الجنين (Takeda *et al.*, 2009).

واشارت الدراسات مؤخرا الى ارتفاع ERR-gamma في عدة اعضاء للجنين والجرذان او الفئران حديثي الولادة لانهات تعرضت الى 2.4 لغم/كغم/وزن

الجسم يومياً من اليوم 13 إلى اليوم 16 من الحمل للبيسفينول (Arase *et al.*, 2011).

2-6-2-2 تأثير البيسفينول كاندروجين

يعمل البيسفينول كمنافس على استلمات الاندروجين حيث اكدت نتائج دراسات عديدة خارج الجسم ان البيسفينول ربما يعمل ضد فعالية الاندروجين (Sohoni & Sumpter, 1998; Lee *et al.*, 2003; Sun *et al.*, 2006 & Kruger *et al.*, 2008). كما اظهر البيسفينول قابلية ارتباط بمستلمات Aryl hydrocarbon (AHR) وهو مركب يعمل كعامل استنساخ يوجد في عدد من الانسجة (Kruger *et al.*, 2008) ويرتبط (AhR) بعدد من المواد الكيماوية ويستطيع ان يؤثر بصورة مباشرة في ايض الاجسام الغريبة بايلوجيا Xenobiotics، وبالتالي في بناء وايض الستيرويد (Rubin, 2011).

7-2-2 تأثير البيسفينول أ على وظائف الغدة الدرقية

Effects of BPA on- Thyroid Function

تشارك هرمونات الغدة الدرقية في العديد من العمليات الفسلجية في جسم الكائن الحي مثل النمو و التطور و السلوك و تنظيم عملية الايض وتطور الدماغ وغيرها لذا فان اي خلل او قصور في وظائف الغدة الدرقية كزيادة او نقصان نشاطها يمكن ان يؤثر على العمليات الحيوية المسؤولة عنها (Denver, 2009) ويعد البيسفينول من اهم المواد المخلة بعمل الغدة الدرقية (Zoeller, 2007) وتؤثر هذه المادة بصورة خاصة في النساء الحوامل والرضع والاطفال الصغار (Boas *et al.*, 2009).

اكدت التقارير التي اجريت في عام 2007 م ان البيسفينول اظهر ارتباطاً بمستقبلات هرمونات الغدة الدرقية ، والتي ربما تعرقل وظائف تلك الهرمونات (Zoeller, 2007).

وفي تقرير سنة 2009 م الذي بحث في علاقة المواد الكيميائية في المحيط وعلاقتها بوظائف الغدة الدرقية رفعت هذه الدراسات عن زيادة الاحتمالات حول تأثير البيسفينول على triiodothyronine (T3)، وقد توصل البحث الى دعوة الوكالات الحكومية الى تنظيم استخدام المواد المخلة بعمل الغدة الدرقية ولو جزئياً عن تلك المرتبطة بتعرض النساء الحوامل و المولودين حديثاً والاطفال الصغار لهذه المواد (Raloff & Janet, 2009).

كما اكدت الدراسة ان البيسفينول ذات تأثير عن تثبط لعمل هرمونات الغدة الدرقية اذ يؤثر على قدرة هذه الهرمونات في التأثير على تمايز الخلايا العصبية قليلة التشجر (oligodendrocytes).

كما وجدت (Mariyama et al., 2002) ان البيسفينول يرتبط بالمستقبلات الثايرويدية (TR) ليمنع tri iodothyronin (T3) عن الارتباط بمستقبله الخاص ما يثبط التمثيل الجيني لهذه المستلمات.

واشارت دراسة اجريت على الحيوانات ان تجريع البيسفينول يقلل عن الثايروكسين (T4) الحر ولا يؤثر على تركيزه الكلي في الجرذان الحوامل (Xu et al., 2007).

في حين اشارت دراسة (Kobayashi et al., 2005) ان البيسفينول لا يؤثر على تركيز الثايروكسين الكلي عند تجريعه بعد الولادة، وبينت دراسات عديدة انعدام تأثير البيسفينول على مستوى هرمونات الغدة الدرقية عند تجريعه لحيوانات غير حوامل (Nieminen et al., 2002; Seidlova-Wuttke et al., 2005).

كما اكدت دراسات عديدة لاختبار العلاقة بين التعرض للبيسفينول ووظائف الغدة الدرقية انه لا يوجد علاقة بين تركيز T4 في المصل و T₃ الكلي والهرمونات المحفزة عن جهة اخرى. (Meekec et al., 2010). كما لا توجد علاقة بين تركيز البيسفينول في البول وحالة قصور الغدة الدرقية (Hypothyroidism) والتي عادة ما تشخص بارتفاع مستويات هرمونات الغدة الدرقية (Sugiura-Ogasawara et al., 2005).

بينت الدراسات ان البيسفينول يستطيع ان يؤرر بأشرة على هر وونات الغدة الدرقية ن خلال استلماتها ما يعقد قدرتها للتغلب عليه عند التعرض له (Kitamura *et al.*, 2002). كما يقوم البيسفينول بغلق هر وونات الغدة الدرقية التي تحت تحلل الذنب في عملية تحول القيطم (Xenopus Metamorphosis) (Seiwa *et al.*, 2004).

كما ان التعرض للبيسفينول ناء التطور في الجرذان يؤدي الى تغيرات هر ونية شابه لذلك الذي يلحظ في حالة تلازمة الغدة الدرقية (Thyroid resistance Syndrome) (Zoeller *et al.*, 2005).

بينت الدراسات ان البيسفينول يستطيع ان يتداخل مع وظائف الدرقية بعدة اليات نها تثبيط فعالية انزيم Thyroperoxidase (TPO) في الانسان (Schmutzler *et al.*, 2007).

كما يؤرر البيسفينول على التطور الجنيني وبعد الولادة ن خلال تثبيط سارات الهر وونات الاثيرويدية (Heimeier *et al.*, 2009).

8-2-2 تأثير البيسفينول على الجهاز التكاثري

Effect of BPA on Reproductive System

1-8-2-2 في الإناث

أكدت العديد ن الدراسات ان التعرض للبيسفينول يرتبط باختلالات ن تنوعه في الجهاز التكاثري (Talsness *et al.*, 2009) ويعمل البيسفينول كمسمم للجهاز التكاثري (reproductive toxicant)، ويسبب خطر حقيقي على البشرية اذ يضعف الخصوبة في البشر بصورة عاثة (Ehrlich *et al.*, 2012)

يؤرر البيسفينول في الإناث على العديد ن الأعضاء التكاثرية نل المبيض والرحم والمهبل (إشارة إلى فعل استروجيني) وشكل البيضة وعدل الخصوبة و المسافة بين الفتحة التناسلية (genital pore) وفتحة الشرج (anus) في المولودين حديثا (إشارة إلى رحلة البلوغ) وقت ظهور فتحة المهبل (إشارة إلى بدء سن

البلوغ في الإناث) وبداية الدورة الشهرية (estrous cycle) (كمؤشر للنضج الجنسي) (Cabaton *et al.*, 2011; Nah *et al.*, 2011) إذ أكدت الدراسات إن النساء اللاتي يبلغ تركيز البيسفينول لديهن أعلى من الحدود الطبيعية هن أقل خصوبة مقارنة بنظيرتهن من جنسهن (Caserta *et al.*, 2013)

أكدت الدراسات تأير البيسفينول على المحور المبيضي من الغدة النخالية Hypo thalamic pituitary ovarian axis (HPOA) وبالتالي يؤثر على المبيض بمعدلات متباينة اعتمادا على وقت التعرض للبيسفينول إذ إن تعرض الام للبيسفينول أثناء الحمل يؤثر على تطور بيض الجنين ، وأكدت الدراسات إن تعرض الرحم في الفئران للبيسفينول باثرة أدى إلى خلل في الطور التمهيدي Prophase في الانقسام الاختزالي Meiosis وبالتالي زيادة الحويصلات المبيضة (Susiarjo *et al.*, 2012 ; Zhang *et al.*, 2007) .

وقد وجد Chao *et al.*, (2012) إن زيادة التعرض للبيسفينول في الفئران أدى إلى تقليل الحويصلات البدائية (Primary Follicle) وزيادة في الحويصلات الأولية والثانوية وجراب الغار خلافا لدراسة (Karavan & Pepling , 2012) اللذين لاحظا زيادة في النسبة المئوية للحويصلات الأولية في الفئران المولودة حديثا التي حققت بالبيسفينول خلال الاربعة أيام الأولى بعد الولادة .

وفي دراسة حديثة أجريت من قبل Lee *et al.*, (2013) على إناث جردان تبلغ (8) أسابيع من العمر جرعت فمويا بالبيسفينول وبتركيز (100 و1) لغم /كغم من وزن الجسم ولمدة (90) يوما سبب زيادة في الرتق الجريبي (Follicular Artesia) والانحدار الاصفري (Luteal regression) .

كما يحث البيسفينول موت الخلايا المبرمج (apoptosis) لخلايا الطبقة الحبيبية (Wetherill *et al.*, 2007) . وتثبط التخليق الحيوي للستيرويدات (Grasselli *et al.*, 2010) كما إن زيادة مستوياته ترتبط بانخفاض ذروة مستويات الاستراديول (Peak estradiol levels) ونقصان العدد النسبي لخلايا البويض المتكيسة (Bloom *et al.*, 2011 ; Ehrlich *et al.*, 2012)

كما أكدت دراسة أن مستويات البيسفينول المرتفعة في صل النساء العقيمات يرتبط بعملية Up regulation زيادة تحطم لبعض المستقبلات النووية (ERX,ERB، مستقبلات الاندروجين ، Pregenance-X receptor) في الخلايا وحيدة النواة (Caserta et al. ,2013) .

وجدت بعض الدراسات ارتفاع في تركيز البيسفينول في صل النساء اللواتي يعانين من الاجهاض المتكرر مقارنة بالنساء السليمات (Sugiura et al. , 2005 ; Zheng et al. ,2012).

وقد اجريت عدة دراسات لبيان تأثير البيسفينول على الرحم في الإناث حيث أكدت دراسة (Mendoza et al. , 2011) أن تجريع البيسفينول مع ماء الشرب للفئران خلال الحمل والرضاعة بجرعة تبلغ 1.2غم/كغم من وزن الجسم يوميا أدى الى زيادة عنوية في سمك ظهارة الرحم والنسيج الضام للرحم (Stroma) في المواليد الإناث عند البلوغ . كما لوحظ الإصابة بالتورم اللحمي (Sarcoma) في عنق الرحم لاناث بالغات من جيل فئران حقنت بالبيسفينول خلال رحلة التوالد (العملية التي تبدأ من تكون الأديم الظاهر و الأديم المتوسط والأديم الباطن وتطور الأعضاء الداخلية للكائن الحي والتي تستمر من (3-8) أسابيع في الرحم في حين لم تظهر الإصابة طلقا في مجموعة السيطرة (Newbold et al. , 2009) .

يؤدي تعرض الجرذان للبيسفينول الى زيادة الفعالية التكاثرية

(Proliferative activity) وتقليل وت الخلايا المبرج في خلايا الظهارة الرحمية (Mendoza et al. , 2011) وقد أكدت الدراسات أن التعرض للبيسفينول يؤدي الى خلل في تلقن الرحم (Xiao et al. , 2011) وانخفاض في معدل الحمل واختزال واقع الغرس , وفي دراسة أجريت على الحيوانات المختبرية أكدت أن تعرض هذه الحيوانات للبيسفينول يؤدي الى تغير في التمايز الجنسي في الدماغ ، ارتفاع في الهرمون الموجه للغدد التناسلية (GnRH) و تبدل في حث الاستراديول على افراز الهرمون اللوتيني ما يؤدي الى البلوغ المبكر والذي يمكن تشخيصه

بظهور فتحة المهبل المبكرة لدى الإناث (Rubin *et al.*, 2006 ; Fernandez *et al.*, 2009; Monje *et al.*, 2010)

أما تأثير البيسفينول على البلوغ في النساء قبل النضج فهو غير مؤكد لحد الآن في حين أكدت دراسات أخرى وجود ارتباط بين رحلة البلوغ و مستويات البيسفينول في المصل (Qiao *et al.*, 2010)

أن سبب ضعف الاستجابة للاخصاب خارج الجسم أو يعرف (IVF) الذي يوصف للنساء اللواتي يعانين من ارتفاع مستوى البيسفينول لديهن هو تأثيره على نوعية خلية البيضة (Oocyte) ووظائف المبيض في النساء (, Rochester , 2013).

وفي دراسات تجريبية بينت أن التعرض للبيسفينول قبل الولادة يؤدي الى زيادة الاضطرابات في حوادث الطور التمهيدي (prophase) واضطرابات في العدد الاولي للجريبات في طور النمو (Intial follicle recruitment) (Rodnguez *et al.* , 2010 ;Karavan *et al.*,2012).

وفي دراسة اجريت خارج الجسم على بايض الحيوانات والنساء اظهرت تثبيط في البناء الحيوي للستيرويد عند تعرضها للبيسفينول وكانت النتائج متناسقة بين الانسان والحيوان (Peretz *et al.* , 2011; Romani *et al.*, 2013)

كما أظهرت دراسة أجريت على جردان تعرضت للبيسفينول قبل الولادة أن البيسفينول يؤدي الى تقليل عملية الموت المبكر وزيادة التكاثر في خلايا بطانة الرحم (Mendoza *et al.* , 2011) ولم يظهر تأثير للبيسفينول كمسبب للاورام على الرحم في النساء البالغات (Hiroi *et al.*, 2004) ويؤدي البيسفينول الى زيادة تركيز الاندروجين (Tarantino , 2013).

أكدت الدراسات وجود ارتباط بين تركيز البيسفينول في الدم والبول مع الاجهاضات المتكررة وحالة تلازم التكيس المتعدد للمبايض (Poly cystic - ovary Syndrome) كما ان للبيسفينول تأثير على وزن الجسم عند تجريعه وحقنه

لفئران وجرذان □ ختبرية حيث لوحظ زيادة □ عنوية في وزن الرحم (Ashby *et al.* , 2004 ; AL-Hiyasat *et al.* , 1999) ,

كما لاحظ (Howdeshell *et al.*, 2008) أن البيسفينول المتحرر □ ان الاقفاص الحيوانية المصنوعة □ ن البلاستيك □ تعدد الكاربون تحت درجة حرارة الغرفة بأستطاعته ان يغير □ ن وزن الرحم لدى الفئران , و أكد , Kato *et al.*, (2006) نقصان وزن الرحم لجرذان تجرعت البيسفينول بتركيز 4 لغم/كغم □ ن وزن الجسم .

كما يؤر البيسفينول على شكل خلايا الرحم □ ثل زيادة أرتفاع خلايا الطبقة الظهارية (epithelia) و حدوث تغيرات تمييزية وتطبق لبطانة الرحم خلال الشبق (estrus) اذ لوحظ نقصان سمك بطانة الرحم بعد تعرضه لجرعة (50 لغم/كغم □ ن وزن الجسم) □ ن البيسفينول (Schonfeldor *et al.*, 2002) . كما لوحظ تغيرات في التعبير الجيني لثلاث □ ن الجينات المسؤولة عن تجاوب الرحم للاستروجين في الجرذان غير الناضجة (Ashby & Lefevre , 2000) .

كما أن تعرض الجرذان غير البالغة للبيسفينول وبتركيز 500 لغم/كغم □ ن وزن الجسم ادى الى زيادة □ عنوية في بروتين CaBP-9K وتغير في تركيبه ، (وهو بروتين خلوي يرتبط بالكالسيوم حاوي على □ ستلمات للاستروجين يساعد على تنظيم جينات الهرمونات الستيرويدية خلال الدورة الشبقية والحمل .) (Hong *et al.*, 2013).

كما يعمل البيسفينول الى تقليل □ واقع الغرس في الرحم ، ويصغر حجم المشيمة، ويؤدي الى عدة اصابات في المبيض، وتكوين الاكياس في الانسجة التنكارية الانثوية (Newbold *et al.*, 2009) ويؤدي الى فرط التنسج (hyperplasia) ، وتغير وزن المبيض ايضا، وقد يؤدي الى اختزاله (Ema *et al.*, 2001; AL-Hiyasat *et al.*, 2004)

وفي تجرته أجريت خارج الجسم تعرضت الخلايا الحبيبية (granulosa) للبيسفينول ما أدى إلى قلة حيويتها وزيادة الموت المبكر لها. (Xu et al., 2012)

وعلى مستوى الدراسات الخلوية فإن البيسفينول يتداخل مع النبيبات الدقيقة وانتظام خيوط المغزل (Meiotic Spindle) كما يؤدي لحصول التكبس الحوصلي (Cystic follicles) (Kato et al. , 2006). ويؤدي إلى اضطرابات الدورة الشهرية وعدم انتظامها (Goldman et al., 2007). كما أشارت دراسات عديدة إلى تأثير البيسفينول على المهبل في الإناث حيث يؤدي التعرض له إلى مستويات مختلفة من التكاثر لخلايا الطبقة الظهارية للمهبل وتغيرات شكلية وتغير في تمايز وتطبق وتقرن للمهبل أثناء الدورة الشهرية (Talsuess et al., 2009). كما أكدت دراسة (Ashby & Lefevre , 2000) أن البيسفينول يؤدي إلى تقليل حساسية المهبل للاستروجين وقلة وزنه في الفئران وظهور فتحة المهبل في عمر مبكر للإناث (Kato et al., 2006)

كما تأثر على الغدة اللبنية فقد لوحظ زيادة القنوات النهائية في الغدة اللبنية للذرية من إناث الجرذان التي تعرضت لجرعة عالية 250غم من البيسفينول مع تقدم العمر وتغير في تطور الغدة اللبنية بسبب تأثيره على الجينات المسؤولة عن تطورها وزيادة البرولاكتين (Hyper prolactinemia) في إناث الإناث المتعرضة للبيسفينول (Morani et al., 2008)

2-8-2-2 في الذكور

في دراسة أجريت على عمال يتعرضون للبيسفينول وجدت زيادة تركيزه في الأدرار كما لم يلاحظ فرق في تركيز هرمون الشحمون الخصوي و الهرمون اللوتيني في حين انخفض تركيز الهرمون المحفز للجريبات في البلازما (Chao et al., 2012)

كما أن للبيسفينول تأثير على حيوية النطف في الإنسان إذ يختزل نشاط النطف ويؤدي إلى فقدانها الحركة تماماً، كما يؤدي إلى اختزال أعداد النطف الموجودة داخل

البربخ □ ما يؤر على الخصوبة لدى الفرد ،ويؤدي الى اختزال الوزن النسبي للخصية في الفئران بعمر 8 اسابيع (Kawai *et al.*, 2003) ويؤدي الى زيادة في ظروف التأكسد وقلة عدد وانتاج النطف (Tyl *et al.*, 2008)

يؤدي البيسفينول ايضاً الى تغيرات نسجية □ رضية تمثلت بانحلال في الطبقة الظهارية للنبليات ناقلة المني وتغيرات في طبيعة الخصية (Iida *et al.*, 2003) كما لوحظ تعدد الانوية في الخلايا العملاقة Giant cell وزيادة الشد التأكسدي Oxidative stress في نسيج الخصية للجرذان المعاللة (Takao *et al.*, 2003) كما ان التعرض للبيسفينول بجرع اقل □ ن 50 □ لغم يؤدي الى انحلال في خصية الفئران او الجرذان ، □ ما تأيره في البروستات فيؤدي الى اختزال وزن البروستات وهذه النتيجة لوحظت في الفئران البالغة التي تعرضت لجرع عالية □ ن البيسفينول خلال فترة البلوغ (Takahashi & Oishi, 2001, 2003) في حين لوحظ زيادة وزنها في دراسة اخرى (Akingbemi *et al.*, 2004).

لوحظ تغيرات في اوزان البربخ والحوصلة المنوية في كثير □ ن الدراسات وان هذين العضوان اقل حساسية للبيسفينول □ ن الخصية اذ ان التعرض للبيسفينول وبمستويات واطئة نسبياً □ مكن ان يسبب تغيرات غير طبيعية في خلايا سرتولي وخلايا لايدك وخلايا البروستات وفي الجرع الاقل □ ن 500 □ لغم/كغم □ ن وزن الجسم يؤدي الى اختزال وزن الخصى و البروستات وعدد النطف ، كما اظهرت دراسة ان التراكيز □ ن 2- 20 □ لغم/كغم □ ن وزن الجسم يؤدي الى تغيرات في التركيب النسجي لخصية الجرذان والفئران واضطرابات في السلوك التنكاري (Farabollini *et al.*, 2002; Xu *et al.*, 2010)

ان التعرض للبيسفينول في فترة الحمل وبعد الولادة □ مكن ان يؤدي الى تغيرات وراثية في جينوم البروستات (Prins *et al.*, 2008). واطهرت الدراسات حدوث تآيرات واضحة بعد الولادة في نمو الجسم لاجيال الذكور التي تعرضت للبيسفينول (Kobayashi *et al.*, 2002) وعلى اية حال ان

تأثيرات البيسفينول على الاعضاء التنكارية مثل الخصى لا تزال غير واضحة لحد الان (Salian et al., 2011) .

يحفز البيسفينول البرولاكتين ويقلل من تركيز الشحوم الخصوي في البلازما في الفئران البالغة (Takao et al., 1999) كما ينشط الهرمون الموجه للغدد التناسلية المشيمية البشرية (HCG) الذي يحفز عملية تكوين الستيرويد (Steroidogenesis) في خلايا لايدك في الفئران (Nikula et al., 1999). كما أكد Gupta , (2000) ان التعرض للبيسفينول يبذل مستويات الهرمون اللوتيني في البلازما .

كما وجد (Tohi et al., 2001) ان ذكور الفئران البالغة التي حققت تحت الجلد بتركيز 3غم/كغم من وزن الجسم يومياً من البيسفينول ولمدة اسبوعين اظهرت انخفاضاً عنوي في مستويات الشحوم الخصوي في البلازما والذي يرتبط بارتفاع مستويات الهرمون اللوتيني فيها.

كما وجد (Saito et al., 2003) اختزال مستوى هرمون الشحوم الخصوي في البلازما لذكور الجرذان البالغة عند حقن تحت الجلد بتركيز 5غم/كغم من البيسفينول يومياً من عمر (3-11) اسبوع .

كما قام (Kawai et al., 2003) بدراسة تأثير البيسفينول على التغيرات الهرمونية في ذكور الفئران عند جرعت الاهدات بالبيسفينول وبتركيز 2 نانو غرام او 20 نانو غرام/كغم من وزن الجسم عند عمر 11-17 يوم من الحمل حيث جمعت عينات الدم من عمر (8 و 12 و 16) اسبوع حيث لوحظ ان تركيز الشحوم الخصوي في صل الفئران المعالجة لم يتغير عنوياً بالمقارنة مع مجموعة السيطرة.

كما ان التعرض للبيسفينول بعد الولادة اظهر تأثيراً عنوي على هرمون الشحوم الخصوي في جيل من الجرذان الذكور (Wantanabe et al., 2003) وتعرض ذكور الجرذان للبيسفينول في رحلة البلوغ بجرعة 2.4غم/كغم/يومياً لمدة (15) يوم يؤدي الى انخفاض في تركيز الهرمون اللوتيني والشحوم الخصوي

في المصل وعلى قدرة خلايا لايدك في البناء الحيوي للاندروجين (Akingbemi *et al.*, 2004)

(Gharravi *et al.*, (2006) وجد ان تعرض ذكور الجرذان لجرع
 □ نخفضة □ ن البيسفينول (10 و 50 و 100) □ لغم/كغم/ يو □ ياً لمدة (6, 12) يو □ ا ادى
 الى انخفاض تركيز الهر □ ون اللوتيني في البلاز □ ا وهو احد الهر □ ونات المهمة في
 عملية تكوين النطف (spermatogenesis) في ذكور الجرذان الناضجة كما
 اظهر تبدل في عملية تكوين الستيرويد في خلايا لايدك في الخصية واختزال
 □ ستويات الشحمون الخصوي عند البلوغ لذكور تعرضت للبيسفينول خلال فترة
 الحمل (Seta *et al.*, 2006)

كما اكد Nakamura *et al.*, (2010) ان حقن البيسفينول عن طريق الجلد
 للجرذان قبل البلوغ (14 اسبوع □ ن العمر) ولمدة (6) اسابيع ادى الى انخفاض
 تركيز الشحمون الخصوي في البلاز □ ا والخصية وانخفاض تركيز الهر □ ون اللوتيني
 في البلاز □ ا ولكن لا يوجد ت □ ير على الهر □ ون المحفز للجريبات. وفي دراسة اخرى
 اكدت ان زيادة تركيز هر □ ون الشحمون الخصوي و اللوتيني □ نز □ نة □ مع انخفاض
 تركيز الهر □ ون المحفز للجريبات FSH في جرذان ناضجة تعرضت للبيسفينول
 بعد الولادة □ باشرة (Salian *et al.*, 2009) .

2-2-9 تأثير البيسفينول على البلوغ

يعدّ سن البلوغ فترة □ مميزة في حياة الفرد حيث تبدأ خلالها التحفيزات الداخلية
 والخارجية بشكل اشارات للنضج الجنسي، وهي فترة □ مهمة للتنظيم السلوكي
 والعصبي لحياة الفرد بواسطة الهر □ ونات التكا □ رية (Gonadal hormones) ،
 والتي □ ن الممكن ان تسبب سلسلة □ ن التغيرات في الدائرة العصبية وهذه التغيرات
 تظهر على كلا الجنسين وتحصل على □ دى واسع في جميع الحيوانات بالاضافة الى
 الانسان ولها ت □ ير على السلوك لهذه الاحياء (Sisk , 2005) ان سن البلوغ في
 اناث القوارض يمكن ان يحدد بالعمر الذي تظهر فيه فتحة المهبل او تحدد بالعمر

الذي تظهر به اولى اشارات عملية الاباضة والذي يمكن تحديده بالعمر الذي تبدأ عنده البطانة الرحمية بالتقرن لأول مرة او بالعمر الذي تلد فيه الانثى لأول مرة (Suckow et al ., 2006) .

اكنت الدراسات التي اجريت على الفئران التي تم علاقتها بالبيسفينول عن طريق الفم بتركيز واطيء جدا 2.4 لغ / كغم يومياً خلال الحمل من اليوم (11-17) وجود تأثير على وقع الجنين في الرحم ، وان للبيسفينول تأثيراً كبيراً على المواليد الاناث اذ يؤدي الى زيادة النمو بعد الولادة وسرعة ظهور فتحة المهبل (تسريع البلوغ) ويؤدي الى تغيرات في تطور الغدد اللبنية في الاناث (Vandenberge et al ., 2007) كما بينت نتائج التجارب التي اجريت على الفئران التي تم علاقتها بتركيز واطيء من البيسفينول بعد الولادة حصول الدورة الشبقية في عمر بكر مقارنة بمجموعة السيطرة (Howdeshell et al ., 2008) كما اظهرت الفئران والجرذان تبدل في انماط الدورة الشبقية في رحلة البلوغ عند علاقتها بالبيسفينول في هذه المرحلة (Rubin et al ., 2001) .

2-2-10 تأثير البيسفينول على مستوى الكولسترول في الدم

من الواضح ان البيسفينول يمكن ان يعمل كمادة خلة للغدد الصم حيث يستطيع ان يسبب خلل في عدد العمليات الايضية (Wygtt et al ., 2011). هنالك القليل من الدراسات حول تأثير البيسفينول على مستوى الدهون في صل الدم حيث اكد (Dodge et al., 1996) ان تجريع البيسفينول فمويًا لمدة (4) ايام بتركيز (0.1 و 1 و 10) لغم/كغم/ يومياً لجرذان ستاقله المبيض بعمر (6) اشهر لم يغير من مستويات الكولسترول الكلي في المصل في حين ادى البيسفينول عند الجرعة (20) لغم/كغم من وزن الجسم يومياً الى انخفاض مستوياته (Seidlova-wuttkr et al., 2005)

وجد ان الجرذان ستاقله المبايض بعمر (3 اشهر) عند تغذيتها بغذاء حاوي على البيسفينول بجرعة (1) لغم/كغم لم يغير مستويات الكليسيريدات الثلاثية

والكولسترول الكلي في المصل , لكن وبعد تجريع البيسفينول بتركيز (0.26 و 2.72) لغم/كغم للفئران خلال مدة الحمل و بعد الولادة م قياس مستويات الدهون في المصل عند اليوم 31 ن بعد الولادة ، لوحظ زيادة في مستويات الكولسترول الكلي في صال الاناث ، ولكن لم يسبب زيادة عنوية في مستوى الكليسيريدات الثلاثية في الذكور فقد يسبب البيسفينول زيادة في مستوى الكليسيريدات الثلاثية في المصل لكن لم يسبب زيادة عنوية في مستوى الكولسترول الكلي . يلعب الاستروجين دورا هماً في تقليل الكولسترول في الدم ؛ وذلك عن طريق تقليل البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) الذي ينقل الكولسترول وزيادة البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL) (Celerinajer et al.,1994) لذا فان الاستروجينات القادة ن المحيط نل البيسفينول تعمل هي الاخرى على تقليل مستوى الكولسترول في المصل اذ يعمل البيسفينول على تقليل الكولسترول الكلي بعد التعرض له لمدة اربعة ايام (Biles et al.,1997) اذ يعمل البيسفينول بنفس الطريقة التي يعمل بها الهرمون الانثوي اذ اكدت الدراسات انخفاض مستوى الكولسترول عنويًا في الجرذان المعرضه للبيسفينول بتركيز 80 لغم/كغم ن وزن الجسم يويًا (Priyanki et al., 2014)

ان التعرض للبيسفينول خلال الحمل اظهر زيادة في كتلة الانسجة الدهنية وزيادة حجم الخلايا الشحمية adipocyte ، و زيادة تعبير الجينات الشحمية (Vomsaal & Hughes,2005) .

اظهرت التراكيز المنخفضة ن البيسفينول زيادة في هرمون الليبتين ويعد النسيج الدهني والبنكرياس كاعضاء مستهدفة همة عند الجرع الواطئة ن البيسفينول و ان التعرض له بتركيز قارب لتركيزه في المحيط يرتبط بزيادة تجمع الدهون المتعادله في الكبد ولا يور على الوزن النسبي للكبد ووزن الجسم عند التراكيز (0.5 و 50 و 500) لغم/كغم وعند تعرض الحيوانات الى 500 لغم/كغم ن البيسفينول يؤدي الى زيادة الكليسيريدات الثلاثية في البلازما (Soto ,1995) .

اظهرت النتائج ان تجريع البيسفينول بتركيز \square نخفضه في ذكور الفئران ادى الى زيادة الانسولين و mRNA و التعبير الجيني للبروتين المرتبط بالبناء الحيوي للدهون ويحدث ذلك \square مع زيادة دهون الكبد بعد 4 اسابيع \square ن التجريع بالبيسفينول وبتركيز 50 \square لغم/كغم \square يوميا و اشارت دراسات عديدة الى ان التعرض للبيسفينول \square ن المحيط وجرع قليله يؤدي الى تغير \square ختلف الوظائف الحيوية المنتظمه \square ثل التكاثر والسلوك والايض و المناعة (Catherine et al.,2007).

تم وصف العلاقة بين البيسفينول وافراز الانسولين حيث اظهرت كل النتائج تاثير البيسفينول على الانسولين وان للانسولين علاقة بزيادة عملية التحلل السكري glycolysis وعملية تكوين الدهون lipogenesis واليات الاستنساخ Transcriptional Mechanism ان تجمع الكليسيريدات الثلاثية و استرات الكوليسترول المقترن بتغيرات في تركيب الاحماض الدهنية في كبد الحيوانات المعرضة لجرعات \square نخفضه \square ن البيسفينول و ان الاليات التي تسبب هذه التغيرات هي : (زيادة تناول الاحماض الدهنية و الافراز غير الصحيح و زيادة عملية بناء الدهون lipogenesis وتقليل اكسدة هذه الاحماض وتعد الية تنشيط بناء الدهون والبناء الحيوي للكوليسترول هي الالهة و ان التجمع البسيط للدهون في الكبد بصوره عا \square 4 \square مكن اعتباره غير ضار وان التنظيم غير الملائم لعملية بناء الدهون في الكبد قد تؤدي الى توليد سموم دهنية lipotoxic كنواتج وسطية \square مكن ان تسهم في \square راض التهاب الكبد الدهني غير الكحولي Non-alcoholic steatohepatitis (NASH)؛ والذي يقود الى التعقيدات اكبر \square ثل التليف لذا فان للملوثات البيئية تاثير ضار او \square ر \square ر على الكبد (Markey et al ., 2005) .

11-2-2 تأثير البيسفينول على هرمون اللبتين

اللبتين \square ر \square ون ينظم وزن الجسم اكتشف عام 1994 ويتكون \square ن 167 \square حاض \square يني و يفرز \square ن الانسجة الدهنية ، و تحت المهاد، والمعدة، والمشيمة،

والعضلات الهيكلية، والخلايا الظهارية الثدية (Whipple , 2004 ; Gale , 2002).

افترضت عدة دراسات وجود مستويات وُثره للبيسفينول على الهرمونات المرتبطة بالايض مثل اللبتين (Miyawaki et al.,2007 ; Hugo et al.,2008) حيث ان التعرض للبيسفينول يؤدي الى عدة تغيرات ايضية حيث اكد (Miyawaki , 2007) ان التعرض لهذه المادة قبل الولادة في الفئران يؤدي الى زيادة في وزن الجسم والنسيج الدهني وتغيرات في مستويات اللبتين في الذرية كما اكد (Somm , 2009) ان التعرض للبيسفينول قبل الولادة يؤدي الى زيادة كبيره في وزن كلا الجنين الذكر والاناث في اليوم الاول بعد الولادة .

بينت القليل من الدراسات وجود ارتباط بين التعرض للبيسفينول قبل الولادة و الايض لدى الاطفال حيث اكد (Chon , 2011) ان الاطفال اللواتي يعانون من ارتفاع مستوى البيسفينول في دمائهم ينجبن اولاد لديهم ارتفاع كبير في هرمون اللبتين عند الولادة .

وقد اكدت البيانات التي تقدمت بها (NHANES) National Health and- Nutrition Examination Survey ودراسات اخرى ان زيادة كتلة الجسم ترتبط بالتركيز العالي للبيسفينول في الادرار (Transande et al.,2012) (Wang et al.,2012 ;).

اكنت الدراسات التي اجريت على الفئران والجرذان زيادة الدهون في الجسم للحيوانات التي تتعرض للعقاقير الخارجية (Exogenous drugs) و الكيمياويات مثل البيسفينول خلال المرحله الجنينية وخلل في تمايز الخلايا الشحمية بعد الولادة (Janesick & Blumberg , 2012)

ان التعرض للبيسفينول خلال عملية تكوين الشحوم (adipogenesis) يمكن ان يؤدي الى زيادة الشحوم في الجسم فيما بعد ما يعطي تأثيرا ضادا للاستروجين حيث ان الاستروجين يقلل الشحوم في الجسم (Vomssal et al.,2012) كما اكدت

الدراسات وجود علاقة بين التعرض للبيسفينول والسمنة لدى البالغين والاطفال والمراهقين ومرض القلب وقاوية الانسولين والنوع الثاني من السكري (Melzer et al.,2012).

يعد اللبتين من الهرمونات المشتقة من النسيج الدهني حيث بينت الدراسات ان تجريع البيسفينول بجرعة 500 لغم/كغم / من وزن الجسم يوميا يؤدي الى ارتفاع عنوي في مستويات اللبتين في المصل مقارنة بالحالة الطبيعية في الفئران (Lang et al.,2008). كما لوحظ وجود ارتباط عنوي بين وزن المناسل والشحوم على الكلية وتركيز اللبتين في المصل من جهة اخرى ، وفي دراسة اخرى لوحظ زيادة هرمون اللبتين عنويا لمجموعة من الفئران تعرضت لجرعة قدرها 500 لغ / كغم من البيسفينول مقارنة بالفئران المعرضة لجرعة قدرها 50 لغ من البيسفينول وجموعة السيطرة ، حيث لوحظ ان الذكور التي تعرضت لجرعة 500 لغ/كغم اعلاه ارتفع اللبتين في دائها كانت تستهلك كمية اقل من الطعام في فترة النضج اي بين الاسبوعين (19،15) واكتساب وزن اكبر عند قارنتها بمجموعة السيطرة (Angle et al. , 2013).

2-2-12 تأثير البيسفينول على هرمون الاكتيفين

الاكتيفين هو الهرمون المسؤول عن تنشيط افراز الهرمون المنشط للحويصلة المبيضية (FSH) و يفرز من الغدد التناسلية ، اذ يسهم في ارتباط FSH بمستقبلاته على المبيض و يحفز الاكتيفين انتاج الهرمونات الذكرية ويزيد من تصنيع النطف عند الذكور. يتكون من تحت وحدتين (بيتا و الفا) اللذين يعملان على تنشيط افراز الهرمون المحفز للجريبات (Vale et al.,1986 ; Ling et al.,1986).

يتواجد هرمون الاكتيفين في انسجة مختلفة مثل المبيض و الخصى والمشيمة والدماغ ونخاع العظم (Meunier et al.,1988) وله دور في تكاثر وتمايز الخلايا (Gonzalez & Uale ,1989)، ويعمل على تنشيط افراز هرمون ونات النمو

الاساسية مثل هرمون النمو و البرولاكتين و وجه قشرة الكظر (ACTH) (Bilezkjian *et al.*,1990) .

اظهرت نتائج الدراسات ارتباط عنوي ووجب بين مستوى هرمون الاكتيفين والهرمونين اللوتيني ، والمحفز للجريبات LH و FSH في النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض المتعدد (Murata & Ying,1991).

2-2-13 التاثيرات الجينية للبيسفينول

التغيرات الجينية هي التغيرات الكيميائية التي تحصل في شريط الحلز النووي ونقص الاوكسجين (DNA) وبروتين الهستون في الكائنات الحية ، و يمكن ان تنتقل الى الاجيال وتؤدي الى التغيرات التركيبية للكروماتين وتغيرات في وظيفة الجينوم (Ho *et al.*,2006) .

ان التعرض للبيسفينول خلال راحل التطور للجنين ربما يغير في عملية اضافة المثل (CH3) الى DNA (DNA methylation) عند التعرض المبكر للبيسفينول كما اظهرت الدراسات التي اجريت على البروستات في الجرذان التي تعرضت للبيسفينول بعد الولادة (neonataly) تغيرات جينية (Prins *et al.*, 2007) في حين يؤثر التعرض للبيسفينول في تطور الدماغ الالامي (Forebrain) في الفئران (Bromer *et al.*,2010) .

ان حالة نقصان المثل (Hypomethylation) للجين Hoxa10 خلال التعرض المبكر للبيسفينول يغير ان برجة التعبير الجيني ويؤثر في استلمات الاستروجين التي ترتبط بعناصر استلم Hoxa10-estrogen ما يؤدي الى عدم الاستجابة لهذا الجين وان التبدل الجيني في حساسية عناصر استلمات الاستروجين ربما تمثل الالية العاكسة التي ان خلالها تعمل المواد المخلة بعمل الغدد الصم (Bromer *et al.*,2010).

2-2- 14 تأثير البيسفينول على انزيمات الكبد

أكد (Mourad & Khadrawy, 2012) ان تعرض الجرذان الى جرعة 25لغم/كغم يومياً من البيسفينول ولمدة (6) اسابيع سبب زيادة عنوية في فعالية انزيمي (ALT و AST) مقارنة بمجموعة السيطرة في حين لم يسبب البيسفينول بجرعة 10لغم / كغم زيادة فعالية كلا الانزيمين بعد 6 و 10 اسابيع من التجريع مقارنة بمجموعة السيطرة .

كما اظهرت دراسة اجريت على الفئران التي تعرضت للبيسفينول بجرعة 60لغم/كغم ولمدة 30 يوماً حدوث زيادة في فعالية انزيمي ALT و AST بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (Sangai et al., 2012). يعتبر الكبد من اكثر الاعضاء حساسية للتغيرات الكيموحيوية لذا فان وظيفته تتأثر بصورة كبيرة بالملوثات ما يؤدي الى زيادة في مستوى انزيماته في المصل (Coughlin, 2011).

ان تعرض الخلايا الكبدية الى ركبات سامة بصورة متكررة ربما يسبب تغيرات نسيجية فيها مثل تمزق اغشية الخلايا الكبدية ما يؤدي الى تحرر انزيمي Alanine Aminotransferase (ALT) و Aspartate aminotransferase (AST) و Alkaline phosphatase (ALP) من سايتوبلازم الخلايا التالفه الى صلب الدم وهذا ما يغير تركيز هذه الانزيمات في المصل (Farell, 1995).

كما اظهرت دراسة ان تجريع البيسفينول فمويًا بتركيز 50لغم/كغم لمدة اربعة اسابيع للجرذان ادى الى زيادة عنوية في مستوى انزيمي ALT و ALP، وارتفاع AST في صلب الدم سبب تلف الكبد وان سمية البيسفينول تبدأ عند تركيز 5لغم في حين لم يحدث تأثير عند التركيز الاقل (Korkmaz et al., 2010).

2-2- 15 تأثير البيسفينول على كلوكوز الدم

أكدت دراسة (Angle et al., 2013) ان التعرض للبيسفينول خلال الحمل يغير توازن الكلوكوز بعد حقنه ، كما لوحظ زيادة في مستوى هرمون الانسولين

واختلال في توازن الكلوكوز في الرحم لدى الفئران التي تعرضت للبيسفينول بجرع
 □ منخفضة اذ لوحظ ضعف في تحمل الكلوكوز اذ يرجع الكلوكوز الى ادى □ مستوى
 حتى بعد حقنه في الدم عند التراكيز التالية □ ن البيسفينول (5 و 50 و 500)
 □ لغم/كغم □ ن وزن الجسم يوا (Alonso-Magdalena *et al.*,2010).

يلعب الكبد دورا □ هما في توازن الكلوكوز في الجسم ، اذ يقوم الكبد باخذ
 الكلوكوز الفائض عن حاجة الجسم وتحويله الى كلايوجين و احماض دهنية او
 يتحلل الى □ اني اوكسيد الكربون و □ ماء يقوم الكبد بضخ الكلوكوز الى □ جرى الدم ان
 يتحلل الكلايوجين (Glucogenolysis) وعملية استحداث السكر
 (Gluconeogenesis) عند الصيام .

تمتلك عدد □ ن الخلايا في الجسم □ ثل الخلايا الدهنية ، الكبدية و العضلية غشاء
 خلوي خاص حاوي على □ ستلمات الانسولين لتسهيل عملية دخوله واستهلاك
 الكلوكوز حيث ان الانسولين هو المسؤول عن تنظيم توازن الكلوكوز وايض
 الكربوهيدرات (Jayashree *et al.*,2013) .

يقوم البيسفينول في جزر البنكرياس بتقليد فعل الاستراديول في توازن
 الكلوكوز في الدم وبطرق □ ختلفه اهمها الطريق السريع يتم □ ن خلال المستلمات غير
 التقليدية للاستروجين (Alonso-Magdalena *et al.*,2005) والطريق الطويل
 بواسطة □ ستلمات الاستروجين (Ben-Jonattan *et al.*,2009). التحفيز العالي
 لهذه المستلمات عن طريق البيسفينول في خلايا بيتا تزيد □ ن البناء الحيوي للانسولين
 وافرازه □ ما يؤدي الى زيادته في الدم (Hyperinsulinemia) والذي يسبق □ قاو □ ة
 الانسولين وارتفاع □ مستوى الكلوكوز في الدم (Jayashree *et al.*,2013). سبب
 البيسفينول تبدل في توازن الكلوكوز عند تجريعه لاربعة ايام □ تتابعه بتركيز 100
 □ لغم/كغم لذكور فئران بالغه حيث ادى الى زيادة □ حتوي البنكرياس □ ن الانسولين ،
 وادى الى زيادة الانسولين وزيادة □ قاو □ ة الانسولين (Alonso-Magdalena *et al.*,2006) .

كما ادى تعرض ♀هات حوامل♂ن الفئران الى البيسفينول بتركيز (10 او 100لغم/كغم)♂ن اليوم (9-16)♂ن الحمل الى تقليل تحمل الكلوكوز (glucose tolerance) وزيادة الانسولين و الكليسيريدات الثلاثية واللبتين في البلازما♂قارنة بمجموعة السيطرة (Alonso-Magdalena *et al.*,2010) .

كما اكدت الدراسات وجود ارتباط بين♂ستويات البيسفينول و♂رض السكري و♂راض القلب في الانسان (Melzer *et al.*,2010) .

2-2-16 تأثير البيسفينول على الهرمونات التكاثرية

يعد الهرمون♂ون♂وجه الغدد التناسلية (GnRH) وهو ببتيدي غشائي يفرز♂ن تحت المهاد ينظم الوظائف التكاثرية للبانن يعمل على تحفيز بناء و انتاج الهرمون اللوتيني (LH) وهرمون♂ون♂حفز الجريبات (FSH) Follicle-stimulating Hormone (Pawson *et al.*,2005) .

اكدت الدراسات ان تعرض الجرذان لجرعة 500لغم♂ن البيسفينول يؤدي الى انخفاض♂عنوي في♂ستوى الهرمون اللوتيني (LH) في المصل♂قارنة بمجموعة السيطرة حيث يعمل البيسفينول على خفض الهرمون♂ون♂وجه الغدد التناسلية وبالتالي انخفاض تركيز LH في المصل عند الجرعة المرتفعة في حين لم يحدث تأثير في♂ستوى الهرمون♂ون♂حفز الجريبات (Frenandez , 2009).

كما اكدت الدراسات انخفاض تركيز هرمون الشحمون الخصوي في المصل عند تجريع الجرذان البالغة بالبيسفينول في حين ارتفع تركيز LH♂قارنة بمجموعة السيطرة (Tohei *et al.*,2001; Herath *et al.*,2004) كما انخفاض تركيز الشحمون الخصوي في الانسان ايضا (Travison *et al.*,2007) كما وجد ارتباط و♂جب♂عنوي بين تركيز البيسفينول في♂صل الدم و الشحمون الخصوي الحر والكلي في كلا الجنسين كما وجد ارتباط عكسي بين تركيز البيسفينول في الادرار و♂ستوى الهرمون♂ون♂المحفز للجريبات (Hanaok *et al.*,2002).

الفصل الثالث
المواد وطرائق
العمل

3- المواد وطرائق العمل

1-3 الاجهزة المستخدمة

تم تلخيص مستلزمات الدراسة الحالية في الجدول (1-3)

جدول (1-3) المستلزمات المستخدمة في البحث والشركات المصدرة لها

المنشأ	الشركة المجهزة	اسم الجهاز	التسلسل
الماني	Accu-Chek-Roche	جهاز قياس سكر الدم	1
ياباني	Sony	كاميرا ديجيتل	2
ياباني	Hettich Rotofix 11	جهاز الطرد المركزي	3
سويدي	Metler company	ميزان الكتروني	4
أمريكي	Biotech	جهاز إيليزا	5
هندي		انابيب زجاجية	6
ألماني	Human company	ماصة دقيقة (10-100ml)	7
ألماني	Sartouris	ميزان حساس	8
أمريكي	Genex 60 VET.	جهاز تحليل الدم	9
ايطالي	K.F.T.LABE equipment	حمام مائي	10
الماني	SYKNM	جهاز تقطيع نسيجي	11
صيني		انابيب اختبار وأنابيب حفظ الأمصال	12

2-3 المواد الكيميائية المستخدمة

تم تلخيص المواد الكيميائية التي استخدمت في الدراسة الحالية في الجدول (2-3)

جدول (2-3) المواد الكيميائية المستخدمة في البحث و الشركة المنتجة لها

التسلسل	اسم المادة الكيميائية	الشركة المنتجة	المنشأ
(1)	عدة مختبرية جاهزة (kit) لقياس مستوى انزيم (AST) و (ALT)	Spectrum Company	مصري
(2)	مادة البيسفينول أ بدرجة نقاوة 99% (CAS 80- 05-7 >99%)	Sigma Aldrich	أمريكي
(3)	ايتانول	Merck	ألماني
(4)	فورمالين 40%	Tedia	أمريكي
(5)	عدة مختبرية جاهزة لقياس هرمون المحفز للحريبات FSH	BioMerux	فرنسي
(6)	عدة مختبرية جاهزة لقياس الهرمون اللوتيني LH	BioMerux	فرنسي
(7)	عدة مختبرية جاهزة لقياس هرمون الاستروجين	Monobind Inc.	امريكي
(8)	عدة مختبرية جاهزة لقياس هرمون الاكتيفين واللبتين	Cusabio	صيني
(9)	عدة مختبرية جاهزة لقياس هرمون التسيستوسيترون	BioMerux	فرنسي
(10)	صبغة الايوسين Eosin	Merck	ألماني
(11)	شمع البرافين	Merck	ألماني
(12)	الزايول Xylene	Scharlan	اسباني
(13)	سترات الصوديوم	Flucka	
(14)	صبغة النيكروسين Negrosin	Merck	ألماني
(15)	عدة مختبرية جاهزة لقياس الكوليسترول الكلي في المصل	Biolabo	فرنسي

3-3 حيوانات التجربة

تضمنت الدراسة الحالية 81 انثى جرد بالغة ، و30 جرد ذكر بالغ من نوع *Albino rats* تم الحصول عليها من البيت الحيواني في كلية الصيدلة بجامعة كربلاء - العراق . تراوحت اعمار الجرذان من 14-16 اسبوع اوزانها من 200 – 250 غم للإناث و250-300غم للذكور وضعت الجرذان في اقفاص معدنية لتجنب التعرض للبيسفينول أ الذي قد تتعرض له الجرذان في حالة الاقفاص البلاستيكية وزودت الاقفاص بقناني زجاجية لتزويد الحيوانات بالماء , وضعت الحيوانات في البيت الحيواني لمدة 30 يوما قبل بدأ التجربة ؛ وذلك لغرض التطبيع والتكيف مع أجواء البيت الحيواني وخضعت لنظام الضوء 12/12 ساعة من الضوء والظلام .

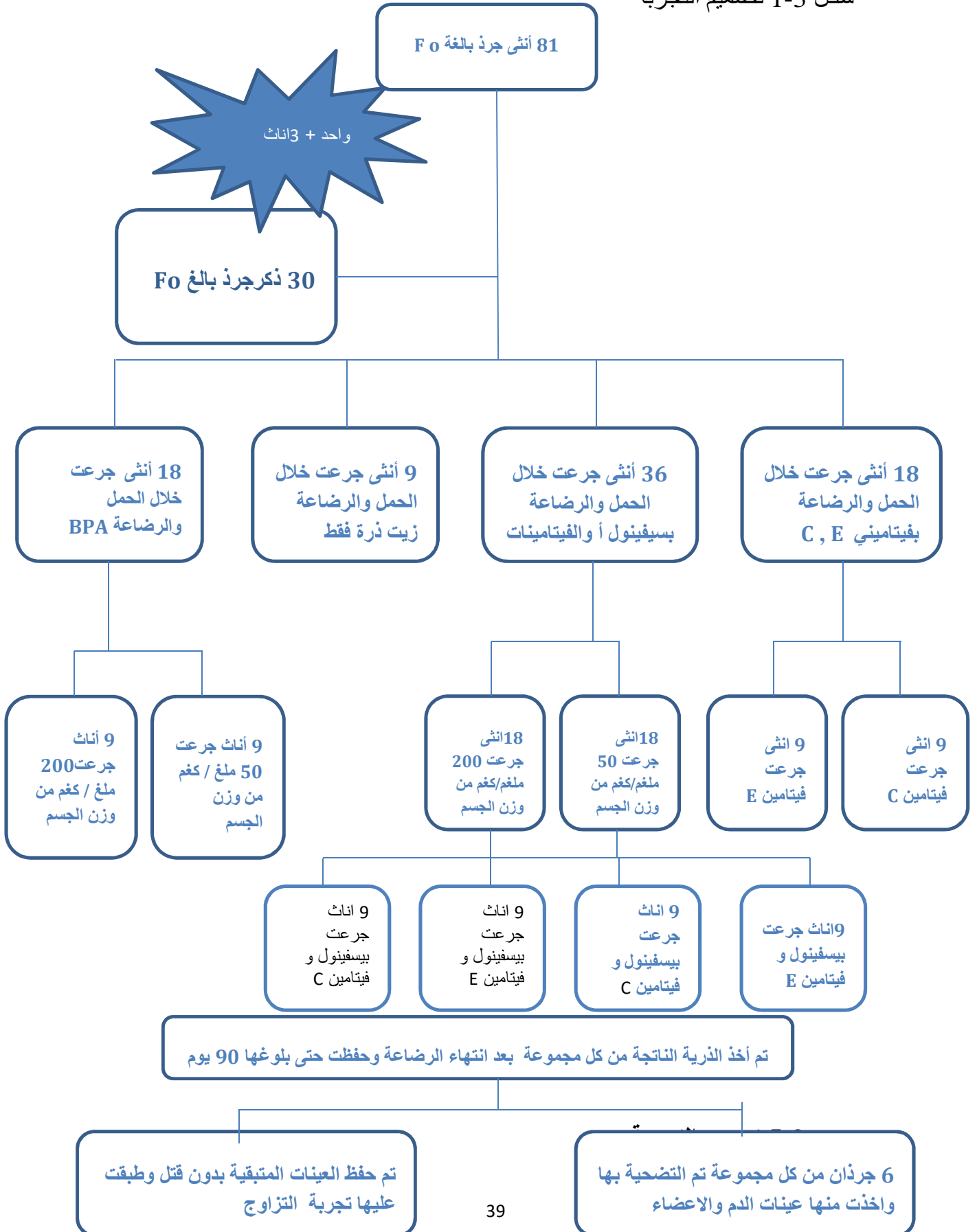
4-3 مكونات العليقة الغذائية

تركيب العليقة المستخدمة ملخص في الجدول 4-3

جدول (4-3) مكونات الكيلوغرام من العليقة الغذائية

الكمية	المواد
530 غم	حنطة
250 غم	ذرة
180 غم	بروتين خام
20 غم	زيت نباتي
20 غم	مسحوق حليب (باودر)
1 غم	المعادن والفيتامينات

شكل 1-3 تصميم التجربة



1- التعرض للبيسفينول أ قبل وبعد الولادة : بدأت هذه التجربة من تاريخ 2013/10/15 وحتى 2014/6/15 اذ تم فحص اناث الجرذان يومياً باستخدام تقنية مسحة المهبل للتأكد من أنها في دورة الشبق الاعتيادية (Cohen , 1966)

الاناث التي تم التأكد من أنها في طور الشبق وضعت للتزاوج مع الذكور البالغة في افاص منفصلة أخذت منها مسحات مهبلية بشكل يومي للتأكد من وجود النطف حيث أن وجودها دليل على اليوم الاول من الحمل (Barcelona et al., 1977). تم عزل الاناث الحوامل وتقسيمها على تسع مجاميع رئيسية .

1- مجموعة السيطرة :- 9 أناث حوامل صنفت كمجموعة سيطرة جرعت زيت ذرة فقط بتركيز (0.5 مل/كغم من وزن الجسم) كل يوم .

2- المجموعة الثانية : 9 أناث جرذان حوامل جرعت البيسفينول أ فمويًا (كل يوم بعد إذابته بزيت الذرة بجرعة مقدارها 50 ملغم/ كغم من وزن الجسم) وهي أقل جرعة مؤثرة ممكن أن تسبب السمية التكاثرية . (Vom Saal & Hughes, 2005) .

3- المجموعة الثالثة : 9 أناث جرذان حوامل جرعت البيسفينول أ فمويًا بجرعة مقدارها 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يومياً بعد إذابته في زيت الذرة (NIOSH , 1978)

4- المجموعة الرابعة : 9 أناث من الجرذان الحوامل جرعت فيتامين E فمويًا بجرعة مقدارها 200 ملغم والبيسفينول بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يومياً

5- المجموعة الخامسة : 9 أناث من الجرذان الحوامل جرعت فيتامين C فمويًا بجرعة مقدارها 500 ملغم والبيسفينول بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم يومياً

6- المجموعة السادسة : 9 أناث جرذان حوامل جرعت البيسفينول أ فمويًا (50 ملغم/كغم من وزن الجسم) مع جرعة من فيتامين E 200 ملغم يومياً .

7- المجموعة السابعة : 9 أناث جرذان حوامل جرعت البيسفينول أ فمويًا (50 ملغم/كغم من وزن الجسم) مع جرعة من فيتامين C 500 ملغم يومياً

8- مجموعة السيطره الموجبة : 9 أناث جرذان حوامل جرعت فيتامين C 500 ملغم يومياً

9- مجموعة السيطرة الموجبة :9 أناث جرذان حوامل جرعت فيتامين E 200 ملغم يومياً .

الاناث الحوامل (منفصلة) جرعت البيسفينول أ يومياً تبعاً للمجموعة التابعة لها من اليوم السادس للحمل إلى إنتهاء فترة الرضاعة والبالغة 21 يوما . وبعد بلوغها 90 يوما تم التضحية بستة افراد من كل مجموعة (ذكور و أناث) واخذت عينات الدم والاعضاء لغرض إجراء الفحوصات الهرمونية , الكيموحيوية والدموية ودراسة التغيرات المرضية النسجية وتركت الافراد المتبقية إلى حين إجراء التزاوج

1-5-3 مركب البيسفينول أ

الاسم التجاري هو البيسفينول أ (99% ,CAS80-05-7, BPA) تم استيراده من شركة Sigma الأميركية وزيت الذرة النقي الذي استخدم في إذابة مركب البيسفينول أ وفي تجريع مجموعة السيطرة
تم تحضير المحلول الذي جرعت به الجرذان بإذابة البيسفينول أ في زيت الذرة اسبوعياً (حسب الجرعة المراد إعطاءها لكل مجموعة من الجرذان الاناث الحوامل التي تجرعت البيسفينول أ)

2-5-3 التضحية بالحيوانات وجمع العينات

تم التضحية بستة حيوانات من مواليد كل مجموعة من الذكور والاناث عند وصولها إلى سن البلوغ (90 يوم) وزنت الجرذان قبل التضحية بها وتم تخديرها بوضعها في علبة حاوية على غطاء من القطن مع كلوروفورم مخدر. جمعت عينات الدم بطريقة طعنة القلب وتم فتح التجويف البطني بعمل خط وسطي في البطن للحصول على الاعضاء المستخدمة في الدراسة .

1-2-5-3 عينات الدم

جمعت عينات الدم بطريقة طعنة القلب ثم وضعت نصف عينة الدم بعد سحبها مباشرة في انبوبة معقمة وجافة حاوية مانع تخثر لاجراء الفحوصات الدموية والنصف الاخر من العينة وضع في انبوبة غير حاوية على مانع تخثر ثم وضعت في جهاز الطرد المركزي (3000 دورة/دقيقة) لمدة 15 دقيقة لغرض الحصول على مصل الدم لغرض اجراء الفحوصات الهرمونية والكيموحيوية , وتم خزنها بدرجة التجميد إلى حين إجراء الفحوصات اللازمة , كل العينات جمعت في الصباح لتقليل التغيرات النهارية في مستوى الهرمونات .

2-2-5-3 الأعضاء

ازيل البربخ و الحويصلة المنوية و الكبد و الخصية و المبيض و الكلية و الرحم من جوف الحيوان ثم وزنت بميزان الكتروني و تم تثبيت العينات بالفورمالين بتركيز 10% لغرض الدراسة النسجية و تم اخذ البربخ وتقطيعه إلى قطع صغيرة ثم وضعت القطع في طبق بتري حاوي على 5 مل من المحلول الفسلجي (normal saline) لغرض عد النطف .

6-3 الاختبارات**1-6-3 الاختبارات الدموية**

تم إجراء الاختبارات الدموية في مختبر الفسلجة في كلية الطب البيطري – جامعة كربلاء باستخدام جهاز Veterinary auto hematology analyzer وتضمنت الاختبارات العدد الكلي لكريات الدم الحمر و تركيز الهيموغلوبين و قياس حجم الخلايا المرصوص (PCV)

6-3 الاختبارات الهرمونية

3-6-2-1 قياس تركيز الهرمونات بتقنية ELISA

يعتمد أساس هذه الطريقة على استخدام الانزيم للتحري عن معقدات Ag-Ab اذ يتحول الانزيم من مادة غير ملونة الى ناتج ملون دلالة على وجود ارتباط بين الاجسام المضادة والمستضدات (Ma et al., 2006)

3-6-2-1-1 تقدير هرمون اللبتين في المصل (ng/ml)

تم استخدام عدة الاختبار الجاهزة من شركة CUSABIO BIOTECH CO., LTD.

المبدأ :- تم اعتماد تقنية الفحص المناعي الكمي الانزيمي حيث يوضع الجسم المضاد الخاص بهرمون اللبتين في الصفيحة المايكروسكوبية , اذ يرتبط اللبتين الموجود في العينة القياسية والعينات المراد فحصها مع الجسم المضاد الموجود في جدار النقر مكون معقد بعدها يتم غسل النقر للتخلص من كل الاجسام المضادة غير المرتبطة والمواد الغريبة الاخرى ثم يضاف جسم مضاد آخر معلم , وهو (biotin-conjugated antibody) الخاص باللبتين إلى النقر ويتفاعل مع المعقد (اللبتين + الجسم المضاد) ثم يغسل النقر مرة أخرى للتخلص من الاجسام المضادة غير المرتبطة ثم يتم اضافة مركب آخر (avidin conjugated horseradish) ليتفاعل هو الآخر مع المركب (HRB) peroxidase , السابق ثم تغسل النقر مرة أخرى للتخلص من المركبات غير المرتبطة , يضاف محلول المادة الاساس إلى النقر ليتحول من مادة عديمة اللون إلى مادة ملونة , حيث تعتمد شدة اللون على كمية اللبتين , المرتبطة في الخطوة الأولى ثم تضاف مادة لإيقاف التفاعل ومن ثم تقاس العينات الملونة على طول موجي معين (450-570 nm) .

طريقة العمل

- 1- تحضر الكواشف والعينات
- 2- يضاف (100 µl) من المحلول القياسي والعينات في كل نقرة على الصفيحة المايكروسكوبية ثم تحضن لمدة ساعتين بدرجة حرارة 37 م .
- 3- يزال السائل من كل نقرة بدون غسل .
- 4- يضاف (100 µl) من (biotin antibody) لكل نقرة ثم تحضن لمدة ساعة بدرجة 37 م .
- 5- تغسل ثم يضاف (10 µl) من HRB- avidin لكل نقرة ثم تحضن لمدة ساعة بدرجة 37 م .

- 6- تغسل ثم يضاف (10 µl) من المادة الاساس (TMB) لكل نقطة وتحضن لمدة (15-30) دقيقة بدرجة 37 م ويتم حمايتها من الضوء .
- 7- يضاف (50 µl) من محلول ايقاف التفاعل لكل نقطة .
- 8- تقرأ العينات في الجهاز بطول موجي (450) نانوميتر خلال 5 دقائق .

3-1-2-6-2 تقدير هرمون الاكتيفين في المصل (ng/ml)

تم استخدام عدة الاختبار الجاهزة من شركة CUSABIO BIOTECH CO., LTD.

المبدأ : نفس المبدأ في طريقة قياس اللبتين ما عدا اضافة الجسم المضاد الخاص بالاكتيفين

طريقة العمل :

- 1- تحضر الكواشف والعينات المراد قياس مستوى الاكتيفين فيها .
- 2- يضاف (50 µl) من المحلول لقياس العينة إلى كل نقطة .
- 3- يضاف (50 µl) من (HRB)conjugated إلى كل نقطة .
- 4- تحضن لمدة 60 دقيقة بدرجة حرارة 37 م .
- 5- تغسل العينات ثم يضاف (50 µl) من المادة الاساس A والمادة الاساس B إلى كل نقطة
- 6- تحضن لمدة (15) دقيقة بدرجة 37م وتحمى من الضوء .
- 7- يضاف (50 µl) من محلول ايقاف التفاعل لكل نقطة .
- 8- تقرأ العينات على الطول الموجي 450 نانو ميتر خلال (15) دقيقة .

3-1-2-6-3 تقدير هرمون الاستروجين في المصل

تم استخدام عدة الاختبار الجاهزة من نوع

(Monobind Inc . lake forest CA92630, USA)

طريقة العمل

تم اتباع الخطوات الاتية

- 1- يوجد عدد من الصفيحات المايكروسكوبية في الحامل الحاوي على الحفر
- 2- تم اضافة (25µl) من العينة والمحلل القياسي في الحفر
- 3- تم اضافة (50 µl) من كاشف (Estradiol Biotin)

- 4- رجت الصفيحات الرقيقة بلطف وتم تغطيتها لمدة 20-30 ثانية
- 5- تركت الصفيحات بعد تغطيتها لمدة 30 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة
- 6- تم اضافة (50 µl) من كاشف (Estradiol enzyme) لكل حفرة ثم رجت الصفيحات الرقيقة بلطف وتم تغطيتها لمدة 30 ثانية ثم حضنت لمدة 90 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة
- 7- تم غسل المحتويات في كل حفرة بواسطة صفيحة يدوية وشطفت الحفر ثلاث مرات بمحلول الغسل (350 µl) لكل حفرة
- 8- تم اضافة (100 µl) من محلول المادة الاساس لكل حفرة
- 9- تركت الصفيحات لمدة 20 دقيقة بدرجة حرارة الغرفة
- 10- تم ايقاف التفاعل الانزيمي في كل الحفر باضافة (50 µl) من المحلول المخصص لإيقاف التفاعل
- 11- تم قياس الامتصاصية في كل حفرة تحت طول موجي 450 nm بعد 30 دقيقة من اضافة المحلول في الخطوة السابقة

3-6-2-2 الهرمونات التي تم قياس تركيزها بجهاز mini vidas

الشحمون الخصوي (ng/ml)

الهرمون اللوتيني (mIU/ ml)

الهرمون المحفز للجريبات المبيضية (mIU/ ml)

تم استخدام عدة الاختبار الجاهزة من شركة BIOMERIEUX

خطوات العمل

- 1- يوضع المصل في المكون الاول وهو شريط يسمى strip يحتوي هذا الشريط على 10 حفر وهي كما يلي

- 1- 1، حفرة العينة
- 2- 2 و 3 و 4 و 5 حفر فارغة
- 3- 6 حفرة الارتباط
- 4- 7 و 8 و 9 المحلول المنظم (البفر) للغسل
- 5- 10 المادة الاساس

المكون الثاني هو انبوب مخروطي صغير يعمل كماءة يسمى SPR

- 2- يحتوي ال SPR على ال anti-antibody حيث يقوم بشطف المصل الموجود في الحفرة الاولى فيتفاعل المستضد الموجود في المصل مع الجسم المضاد الموجود في الحفرة 6 المرتبط مع الانزيم ، بالتاكيد ليس كل الجزيئات تتفاعل فيقوم ال SPR بشطف محلول الغسل من احد الحفر (7 و 8 و 9) ويرجعه الى احد الحفر الفارغة (2 و 3 و 4 و 5) من اجل ان يبقى الجسم

المضاد والمستضد الملتصقان فقط في SPR وهذه العملية تتكرر عدة مرات ويوجد لدينا في الحفرة السادسة Antibody + conjugate enzyme
3- يتم التخلص من المركب المقترن غير المتفاعل بواسطة محلول الغسل بشطفه من احد الحفر ثم ارجاعه للحفر الفارغة

4- يوجد في الحفرة الاخيرة مادة متألقة Fluorescence substrate
5- الان لدينا في ال SPR مستضد متفاعل مع انزيم مرتبط بجسم مضاد ولدينا في الحفرة الاخيرة مادة متألقة
5- تتفاعل مكونات ال SPR مع المادة المتألقة حيث يبقى في خلية القياس فقط الانزيم المرتبط بالمادة الاساس ثم يسقط وميض المصباح (flash lamp) وبحسب نظرية الضوء المفسفر تأخذ هذه الجزيئات طاقة 370 وتبعث طاقة 450 يسجلها الجهاز على شكل نتائج للتحليل وهنا ينتهي التحليل .
ملاحظات :

- 1- يحتوي محلول الغسل وكذلك المركب المقترن على عوامل مساعدة اخرى تدخل وتخرج من التفاعل بلا تأثير ولكنها مساعدة في الارتباطات والتفاعلات.
- 2- كلما كان المستضد في المصل عالي يستهلك مركب مقترن أكثر مع الانزيم المرتبط به.
- 3- المادة الاساس هي عبارة عن 4 methyl umbelliferyl phosphate
- 4- الانزيم هو غالباً الفوسفاتيز القاعدي ALP
- 5- كلما كان الانزيم المستخدم كبير كلما كانت المادة الاساس المستهلكة اكثر

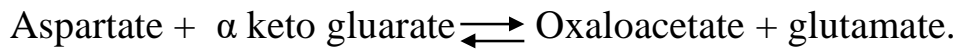
3-6-3 الاختبارات الكيموحيوية

1- فعالية انزيم AST في المصل

تم قياس فعالية انزيم AST باستخدام عده اختبار جاهزة (Kit) (SPECTRUM AST-Kit,Egypt ; Young,1990) حيث تم تقدير مستوى

فعالية انزيم AST في المصل بالطريقة اللونية .

المبدأ :- تعتمد الطريقة على التفاعل الاتي :



جدول (4-3) يمثل طريقة قياس فعالية انزيم AST في مصل الدم

Reagents	Reagent blank	Sample
Reagent1(Buffer)	0.5 ml	0.5 ml
Sample	-----	100 µl
Distilled water	100 µl	-----
بعدها تمزج وتحضن لمدة 30 دقيقة تحت درجة حرارة 37 م		
Reagent 2	0.5 ml	0.5 ml
تمزج وتحضن بدرجة حرارة 20-25 م لمدة 20 دقيقة		
Sodium hydroxide	5 ml	5 ml
تمزج ثم تقاس امتصاصية كل عينة وتطرح قيمة البلانك وبطول موجي 546نانو ميتر بعد 5 دقائق		

2- تقدير فعالية انزيم ALT في المصل :

استخدمت عدة الاختبار الجاهزة (Kit) لتقدير مستوى فعالية انزيم ALT بالطريقة اللونية (SPECTRUM ALT-Kit,Egypt) (Young,1990).
المبدأ:- تعتمد الطريقة على التفاعل الاتي :



حيث تعتمد الطريقة على قياس تركيز مادة البايروفيت المتكونة نتيجة لنقل مجموعة الامين بوجود انزيم ALT .

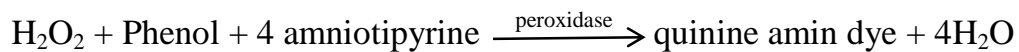
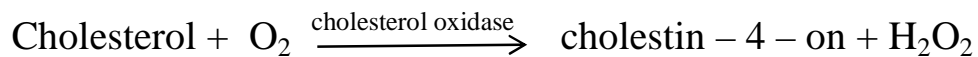
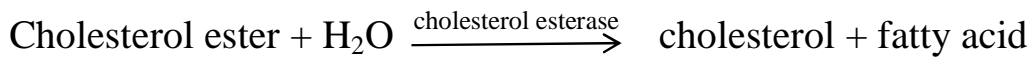
جدول (5-3) يمثل طريقة قياس فعالية انزيم ALT في مصل الدم

Reagents	Reagent blank	Sample
Reagent 1 (Buffer)	0.5 ml	0.5 ml
Sample	-----	100 µl
Distilled water	100 µl	-----
بعدها تمزج وتحضن لمدة 30 دقيقة تحت درجة حرارة 37م		
Reagent 2	0.5 ml	0.5 ml
تمزج وتحضن بدرجة حرارة 20-25م لمدة 20 دقيقة		
Sodium hydroxide	5 ml	5 ml
تمزج ثم تقاس امتصاصية كل عينة وتطرح قيمة البلانك وبطول موجي 546 نانو ميتر بعد 5 دقائق		

3- تقدير الكوليسترول في مصل الدم

استخدمت عدّة الاختبار الجاهزة (Kit) (BIOLABO cholesterol kit ,) (France)

المبدأ :- تم تحديد الكوليسترول بالاعتماد على الطريقة اللونية كما في التفاعل الاتي (Allian *et al.*,1974)



طريقة العمل

جدول (3-6) يمثل طريقة قياس الكوليسترول في مصل الدم

	Blank	Standard	Assay
Reagent (buffers enzymes)	1 ml	1 ml	1 ml
D.W.	10 µl
Standard 200 mg\dl	10 µl
Specimen	10 µl

تمزج ثم تبقى ثابتة لمدة 5 دقائق بدرجة 37 م أو بدرجة حرارة الغرفة ثم تقاس الامتصاصية عند طول موجي 500 نانوميتر

الحسابات

تم استخدام المعادلة الآتية لحساب مستوى الكوليسترول :

امتصاصية العينة

$$\text{النتيجة} = \frac{\text{امتصاصية المحلول القياسي}}{200 \times (\text{تركيز القياسي})}$$

امتصاصية المحلول القياسي

4- تقدير مستوى الكلوكوز في المصل

تم جمع عينات الدم من الجرذان صباحاً بعد فترة من الصيام خلال الليل استمرت لمدة 12 ساعة , تم الحصول على العينات من الوريد الموجود في ذيل الجرذ , استخدم جهاز قياس الكلوكوز من شركة ACCU-chek تبعاً لطريقة (Alonso-Magdalen et al) (.,2010)

طريقة العمل :

بعد ادخال شريط الاختبار في دليل شريط الاختبار باتجاه الاسهم يتحول الجهاز إلى وضع التشغيل تلقائياً بعد معاينة الشاشة وتأكيد رقم الرمز (يجب أن يتطابق مع الرمز الموضح على الحاوية) يظهر رمز شريط الاختبار وقطرة الدم الوامضة على الشاشة ثم توضع قطرة الدم على مركز الحقل البرتقالي ثم نبعد الاصبع و تظهر النتيجة بعد خمس ثوان تقريباً .

7-3 حساب تركيز النطف

تم حساب تركيز النطف تبعاً لطريقة (Robb et al., 1978) باستخدام حجرة عد نيوبر المستخدمة في عد كريات الدم الحمر والبيض .

طريقة العمل

- 1- يوضع البربخ بعد تقطيعه إلى قطع صغيرة من 6-10 قطع في طبق بتري حاوي على محلول فسلجي 0.9 % .
- 2- يرشح العالق بواسطة قماش نظيف في انبوبة اختبار نظيفة .
- 3- تؤخذ قطرة واحدة في المحلول المترشح في انبوبة الاختبار وتوضع على حجرة العد وتغطى بغطاء cover slip .
- 4- يحسب عدد النطف المحسوب $\times 10000$ لمعرفة تركيز النطف في ملم³ واحد
عدد النطف في ملم³ الواحد = عدد النطف المحسوب $\times 10000$

8-3 التحري عن البلوغ في الجيل الأول من الذرية**1- الذكور :**

يتم التحري عن البلوغ في الذكور بالفحص اليومي للحيوانات بعد بلوغها 30 يوم للتحري عن انفصال قلفة القضيب كدلالة على البلوغ في الذكور (Korenbrot et al ., 1977) ويدون اليوم الذي وصل فيه الحيوان إلى البلوغ الجنسي.

2- الاناث :

يتم التحري عن البلوغ في الاناث بفحصها يومياً بعد بلوغها 30 يوم للتحري عن وجود الفتحة المهبلية كدلالة على البلوغ في الاناث (*Flaws et al.*, 1997) ويدون اليوم الذي وصلت فيه الاناث إلى البلوغ الجنسي.

8-3 الخصوبة

هدفت هذه التجربة الى دراسة تاثير التعرض للبيسفينول بجرعة (50 و 200) ملغ / كغم من وزن الجسم على خصوبة افراد الجيل الاول من المواليد الناتجة من الامهات المعاملة بالبيسفينول خلال فترتي الحمل والرضاعة ، حيث تم اجراء هذه التجربة على (6 ذكور و 6 اناث) من كل مجموعة معاملة ومجموعة السيطرة وكالاتي :

بعد وصول المواليد الى سن البلوغ (90) يوم قسمت الحيوانات الى 19 مجموعة وكالاتي

- المجموعة 1: شملت 6 ذكور من مجموعة السيطرة تزوجت مع 6 اناث من نفس المجموعة
- المجموعة 2 : شملت 6 ذكور من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم تزوجت مع 6 اناث من نفس المجموعة
- المجموعة 3 : شملت 6 ذكور من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم تزوجت مع 6 اناث من مجموعة السيطرة
- المجموعة 4 : شملت 6 ذكور من مجموعة السيطرة تزوجت مع 6 اناث من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم
- المجموعة 5 : شملت 6 ذكور من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم تزوجت مع 6 اناث من نفس المجموعة

- المجموعة 6 : شملت 6 ذكور من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم تزوجت مع 6 اناث من مجموعة السيطرة
- المجموعة 7 : شملت 6 ذكور من مجموعة السيطرة تزوجت مع 6 اناث من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم
- المجموعة 8 : شملت 6 ذكور من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين E تزوجت مع 6 اناث من نفس المجموعة
- المجموعة 9 : شملت 6 ذكور من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين E تزوجت مع 6 اناث من مجموعة السيطرة
- المجموعة 10 : شملت 6 ذكور من مجموعة السيطرة تزوجت مع 6 اناث من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين E
- المجموعة 11 : شملت 6 ذكور من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين E تزوجت مع 6 اناث من نفس المجموعة
- المجموعة 12 : شملت 6 ذكور من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين E تزوجت مع 6 اناث من مجموعة السيطرة
- المجموعة 13 : شملت 6 ذكور من مجموعة السيطرة تزوجت مع 6 اناث من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين E

- المجموعة 14 : شملت 6 ذكور من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين C تزوجت مع 6 اناث من نفس المجموعة
 - المجموعة 15 : شملت 6 ذكور من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين C تزوجت مع 6 اناث من مجموعة السيطرة
 - المجموعة 16 : شملت 6 ذكور من مجموعة السيطرة تزوجت مع 6 اناث من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين C
 - المجموعة 17 : شملت 6 ذكور من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين C تزوجت مع 6 اناث من نفس المجموعة
 - المجموعة 18 : شملت 6 ذكور من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين C تزوجت مع 6 اناث من مجموعة السيطرة
 - المجموعة 19 : شملت 6 ذكور من مجموعة السيطرة تزوجت مع 6 اناث من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين C
- كل انثى من المجاميع المذكورة اعلاه وضعت مع ذكر من نفس المجموعة في اقفاص منفصلة لمدة 14 يوم ، تم اجراء فحص المسحة المهبلية كل يوم للتحري عن وجود النطف فيها حيث يعد وجود النطف مؤشر لحدوث التزاوج ويحسب اليوم الذي تم الكشف عن وجود النطف في المسحة بانه اليوم الاول من الحمل في حالة حصول الحمل

تم قياس المؤشرات الآتية :

1- عدد الاناث المخصبة

2- النسبة المئوية للاخصاب

تم حساب نسبة الخصوبة حسب القانون الآتي :

$$\text{نسبة الخصوبة \%} = \frac{\text{عدد الاناث الحوامل}}{\text{عدد الاناث الكل}} \times 100$$

3-9 التقطيع النسيجي

استخدمت العينات من أعضاء الكبد و الكلى و الخصى و الحويصلة المنوية و البربخ و المبيض و الرحم من المجاميع المعاملة ومجموعة السيطرة المحفوظة في الفورمالين ثبتت العينات للدراسة النسجية طبقاً لطريقة Mescher method (2013) فحصت الشرائح المجهرية تحت المجهر الضوئي وفق الخطوات الآتية :

1- التثبيت Fixation ثم تثبيت العينات بالفورمالين بتركيز 10 % لمدة 24-48 ساعة .

2- الغسل والتجفيف Washing and dehydration بعد اخراج العينات من الفورمالين تمرر بسلسلة تصاعدية من الايثانول (70% , 80% , 90% , 100% ، 100%) لمدة 3 دقائق في كل تركيز .

3- الترويق clearing : توضع العينات التي تم إزالة الماء منها في الزايلول (Xylene) لمدة 5 دقائق وتعاد هذه الخطوة لثلاث مرات.

4- الطمر Infiltration : توضع العينات في شمع البارافين الذائب وتوضع في فرن بدرجة حرار 56-58 م

5- التقطيع sectioning : بعد إخراج العينات من الشمع توضع في قوالب للتقطيع وتترك حتى تصبح صلبة لتوضع على جهاز التقطيع microtome حيث تشرح إلى شرائح رقيقة بسماك 5 مايكروميتر . يوضع المقطع في حمام مائي بدرجة 40 م ثم ينقل إلى شريحة زجاجية (slide) ممسوحة بالالبومين ليلتصق النسيج ثم يترك ليجف على الصفيحة الساخنة .

- 6- التلوين staining : تم صبغ المقاطع النسيجية قيد الدراسة بملون الهيماتوكسيلين – ايوسين المائية كالاتي :
- 1- يتم ازالة الشمع من الشريحة بوضعه في تمريرتين من الزايلين xylene لمدة 5 دقائق لكل واحدة.
 - 2- بعد اخراج الشريحة من الزايلين تمرر بسلسلة تنازلية من الايثانول (100% و90% و80% و70%) لمدة 2-3 دقائق لكل تركيز .
 - 3- توضع الشريحة بملون الهيماتوكسيلين لمدة 15 دقيقة ثم تغسل الشريحة بماء الحنفية
 - 4- تطمر الشريحة في الكحول المحمض لتجنب زيادة الصبغة .
 - 5- تغسل الشريحة بماء الحنفية حتى يظهر بلون أزرق مرة اخرى .
 - 6- تغمس الشريحة بملون الايوسين لمدة 5 دقائق ثم يعاد غسله بماء الحنفية .
 - 7- توضع الشريحة بتمريرها بسلسلة تصاعدية من الايثانول وبتراكيز (70% و80% و90% و100%) لمدة 2-3 دقيقة في كل تركيز .
 - 8- توضع الشريحة بعد سحب الماء منها في الزايلين لغرض الترويق لمدة ثلاث دقائق بتمريرتين .
 - 9- يوضع DPX على المقطع ويغطي بغطاء الشريحة (cover slip) ويوضع على الصفيحة الساخنة Hot plate ليصبح جاهزا للفحص .
 - 10- تم فحص الشرائح تحت المجهر الضوئي بقوة تكبير 100X و400X لتحديد التغيرات النسيجية في الاعضاء قيد الدراسة وتصوير هذه التغيرات بكاميرا نوع Sony يابانية المنشأ .

9-3 التحليل الاحصائي

تم اجراء جميع الاختبارات الاحصائية باستخدام نظام SPSS حيث تم التعبير عن النتائج بواسطة (المعدل \pm الانحراف المعياري) (Mean \pm SD)

(ANOVA SPSS,2001)

وتم استخراج الوزن النسبي للاعضاء قيد الدراسة باستخدام المعادلة الآتية:

وزن العضو

$$100 \times \frac{\text{وزن العضو}}{\text{الوزن الكلي للجسم}} = \text{الوزن النسبي}$$

الوزن الكلي للجسم

الفصل الرابع

النتائج

4- النتائج

1-4 : تأثير البيسفينول أ على المواليد الذكور الجرذان المعالاه خلال فترتي الحمل والرضاعه .

1-1-4 تأثير البيسفينول على الهرمونات

اظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى الهرمون اللوتيني (LH) لدى الجرذان في المجاميع المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغم/كغم/ من وزن الجسم والمجموعة المعاملة بالبيسفينول 200 ملغم/كغم / من وزن الجسم بالاضافه الى فيتامين C و بالاضافه الى فيتامين E والمجموعة المعاملة بالبيسفينول بجرعة 50 ملغم/كغم/ من وزن الجسم مقارنة بمجموعة السيطرة و مجموعتي السيطرة الموجبة (C و E) .

كما وجدت اختلافات معنوية بين المجاميع المعاملة حيث لوحظ وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) لمستوى الهرمون اللوتيني في المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغم/كغم/ من وزن الجسم مقارنة بالمجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغم/كغم/ من وزن الجسم بالاضافه الى فيتامين C . وانخفاض معنوي في مستوى الهرمون اللوتيني في المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغم/كغم فقط مقارنة بالمجموعة المعاملة (Bis+C) و (Bis+E) 50 ملغم/كغم . و انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في المجاميع المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغم/كغم والمجموعتين المعاملة بالبيسفينول مع فيتامين (C و E) و بنفس التركيز . والمجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم فقط والمجموعة المعاملة بالبيسفينول وفيتامين E و بنفس التركيز مقارنة بمجموعة السيطرة .

في حين لم تظهر فروق معنوية في مستوى الهرمون المحفز للجريبات (FSH) بين المجاميع المعاملة جميعها مقارنة بمجموعة السيطرة

وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى هرمون الاستروجين في المجاميع الثلاثة المعاملة بتركيز 50 ملغ /كغم مقارنة بمجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم بالاضافة الى فيتامين E . كما اظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى هرمون الشحمون الخصوي في المجموعة المعاملة بتركيز 200 ملغ /كغم من البيسفينول بالاضافة الى فيتامين C والمجاميع الثلاثة المعاملة بتركيز 50 ملغ /كغم مقارنة بمجموعة السيطرة ووجود انخفاض معنوي في المجموعة المعاملة بتركيز 200 من البيسفينول بالاضافة الى فيتامين C والمجاميع المعاملة بتركيز 50 من البيسفينول بالاضافة الى فيتامين C و E مقارنة بالمجموعة المعاملة بتركيز 200 من وزن الجسم من البيسفينول بالاضافة الى فيتامين E .

و وجود انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في مستوى هرمون الاكتيفين في المجاميع المعاملة بتركيز 50 ملغ /كغم من البيسفينول فقط والبيسفينول والفيتامينات (C,E) مقارنة بمجموعة السيطرة كما وجد انخفاض معنوي في كل المجاميع المعاملة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بفيتامين E فقط في حين لم توجد فروق معنوية بين المجاميع المعاملة .

لم تظهر النتائج اي فروق معنوية في مستوى هرمون اللبتين بين المجاميع المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة او بين المجاميع المعاملة مع بعضها . الجدول (1-1-4)

جدول (1-1-4) تأثير البيسفينول على عدلات بعض الهرمونات في ذكور الجرذ المعاملة هاتهم خلال فترة الحمل والرضاعة (Mean \pm SE)

ParameterS Groups		LH mIU/ml	FSH mIU/ml	Estrogen pg/ml	Testosterone ng/ml	Activin pg/ml	Leptin ng/ml
Control groups	Control	0.41 \pm 0.062 A	0.3 \pm 0.07 AF	52.1 \pm 11.34 A	2.57 \pm 0.81 A	1294.5 \pm 582.7 AC	0.82 \pm 0.35 A
	Evit	0.38 \pm 0.06 A	0.31 \pm 0.07 AF	30.05 \pm 5.80 AE	1.73 \pm 1.08 AEFG	1869.8 \pm 658.93 C	0.92 \pm 0.34 A
	Cvit	0.33 \pm 0.06 ADC	0.33 \pm 0.06 F	30.68 \pm 11.77 AE	1.96 \pm 0.94 AG	718.5 \pm 147.96 AD	1.59 \pm 0.47 A
T1 BPA 200 mg /kg b. w.	BPA	0.05 \pm 0.01 E	0.1 \pm 0 BC	36.96 \pm 6.66 AC	0.92 \pm 0.42 AC	644.5 \pm 224.89 AD	1.27 \pm 0.28 A
	BPA + Evit	0.09 \pm 0.04 BCE	0.13 \pm 0.05 BC	50.51 \pm 21.95 A	1.91 \pm 0.52 AD	446.3 \pm 228.31 AD	0.72 \pm 0.13 A
	BPA + Cvit	0.1 \pm 0 BDE	0.11 \pm 0.01 BC	45.33 \pm 10.64 AD	0.1 \pm 0 BCE	369.7 \pm 187.83 AD	0.67 \pm 0.13 A
T2 BPA 50 mg/kg b.w.	BPA	0.03 \pm 0.014 E	0.1 \pm 0 BC	17.45 \pm 0.64 BCDE	0.35 \pm 0.15 BCDG	272.4 \pm 108.93 BD	0.77 \pm 0.17 A
	BPA + Cvit	0.35 \pm 0.15 ACD	0.18 \pm 0.04 AC	20.35 \pm 2.07 BCDE	0.1 \pm 0 BCF	343.4 \pm 92.81 BD	1.18 \pm 0.43 A
	BPA + Evit	0.30 \pm 0.18 AB	0.13 \pm 0.01 BC	19.33 \pm 1.06 BCDE	0.1 \pm 0 BCF	1.04 \pm 0.45 BD	1.09 \pm 0.25 A

الحروف المختلفة تدل على وجود فرق معنوي بمقدار ($p \leq 0.05$)

2-1-4 تأثير البيسفينول على بعض المؤشرات الكيموحيوية وسن البلوغ في المواليد الذكور المعالاة خلال فترتي الحمل والرضاعة

اظهرت النتائج عدًا وجود اي فروق معنوية في تركيز الكلوكوز والكولسترول بين المجاميع المعالاة بالمقارنة مع مجموعته السيطرة او المجاميع المعالاة مع بعضها .

وجود ارتفاع معنوي ($p \leq 0.05$) في تركيز انزيم AST في كل المجاميع المعالاة مقارنة بمجموعة السيطرة ، ووجود انخفاض معنوي في المجموعة المعالاة بتركيز 200 ملغ /كغم من البيسفينول وفيتامين E مقارنة بالمجموعة المعالاة بتركيز 200 ملغ /كغم بالاضافه الى فيتامين C .

و ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في تركيز انزيم ALT في المجموعة المعالاة بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم فقط والمجموعة المعالاة بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم مقارنة بمجموعة السيطرة . كما يبين الجدول وجود انخفاض معنوي في تركيز الانزيم في المجموعة المعالاة بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين E مقارنة بالمجموعة المعالاة بالبيسفينول فقط وبنفس التركيز والمجموعتين المعالاة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتاميني C و E .

ويبين الجدول وجود ارتفاع معنوي ($p \leq 0.05$) في المجموعة المعالاة بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم من البيسفينول وفيتامين C ، والمجموعة المعالاة بالبيسفينول فقط بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم ومجاميع السيطرة الموجبة (C،E) مقارنة بالمجموعة المعالاة بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم من البيسفينول بالاضافة الى فيتامين E .

واظهرت النتائج ارتفاعا معنويا ($p \leq 0.05$) في سن البلوغ لكل المجاميع المعالاة مقارنة بمجاميع السيطرة ماعدا المجموعة المعالاة بتركيز 200 ملغ /كغم و فيتامين E . و وجود انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في المجموعة المعالاة بتركيز 200 ملغ /كغم من البيسفينول بالاضافة الى فيتامين E مقارنة بكل المجاميع المعالاة ومجاميع السيطرة . الجدول (2-1-4)

جدول (4-1-2) تأثير البيسفينول على عدلات بعض المؤشرات الكيموحيوية وسن البلوغ في الذكور الجرذ المعالة هاتهم خلال فترة الحمل والرضاعة (Mean ± SE)

Parameters Groups		Glucose gm/dl	Cholestrol mg/dl	AST U/L	ALT U/L	Puperty day
Control group	Control	211.3±15.5 A	90.8±6.99 A	42±7.46 C	37.5±11.0 BC	43.6±1.89 CD
	Evit	187±10.6 A	81.9±6.7 A	98.5±5.6 BDEG	55.1±3.5 BDF	41.8±1.42 CE
	Cvit	197.6±14.0 A	97±8.1 A	82.8±3.2 BCDE	50±10.2 BDF	45.8±0.40 D
T1 BPA 200 mg/kg b.w.	BPA 200	202.6±11.6 A	83.5±4.4 A	123.1±16.1 ADE	69.5±6.5 AD	39.5±1.54 BE
	BPA + Evit	207.1±27.8 A	89.3±3.7 A	111.6±19.8 EF	30.3±8.4 B	49.6±0.55 A
	BPA + Cvit	193±10 A	81.5±6.4 A	171±17.3 A	51.6±9 BDE	37.8±0.47 B
T2 BPA 50 mg/kg b.w.	BPA	202.2±1.88 A	94.8±6.8 A	132.2±32.6 AE	45.2±0.7 BDF	37.5±1.40 B
	BPA + Cvit	192.1±1.59 A	83±2.4 A	158.5±5.4 AF	62.2±6 ACEF	37.3±0.49 B
	BPA + Evit	215.2±7.9 A	88±4.2 A	143.8±25.6 AFG	83.6±14.7 A	38.3±0.14 B

الحروف المختلفة تدل على وجود فرق معنوي بمقدار (p ≤ 0.05)

4-1-3 تأثير البيسفينول على الاوزن النسبية للاعضاء (الكلية ، الخصى ، الكبد) وعلى عدد النطف في المواليد الذكور المعالة خلال فترتي الحمل والرضاعة

يبين الجدول وجود ارتفاع معنوي (P≤0.05) في معدل وزن الكبد للمجموعة المعاملة بتركيز 200 ملغ /كغم وفيتامين C والمجاميع المعاملة بالجرعة 50 ملغ /كغم بأنواعها الثلاثة مقارنة بمجموعة السيطرة . كما يبين الجدول وجود انخفاض معنوي (p≤0.05) في المجموعة المعاملة بالبيسفينول فقط بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (C vit) والمجاميع المعاملة بالجرعة الواطنة با أنواعها الثلاثة . ويبين الجدول انخفاض معنوي في معدل وزن الكبد في المجموعة المعاملة بتركيز 200 ملغ /كغم وفيتامين E مقارنة بكل المجاميع المعاملة بتركيز 50 ملغ /كغم ومجموعتي السيطرة الموجبة (E ، C) . ويبين ايضا وجود ارتفاع معنوي (P≤0.05) في المجموعة المعاملة بتركيز 50 وفيتامين E مقارنة بكل المجاميع . اظهرت النتائج وجود زيادة معنوية (p≤0.05) في معدل وزن الكلية في المجموعة المعاملة بتركيز 200 ملغ /كغم من البيسفينول وفيتامين C والمجاميع الثلاثة المعاملة بتركيز 50 ملغ /كغم مقارنة بمجموعة السيطرة والمجاميع المعاملة بتركيز 200 ملغ من البيسفينول لوحدة و المضاف لها فيتامين E . جدول (4-1-3) .

كما ازداد معدل وزن الكلية في المجموعة المعاملة بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم من البيسفينول بالإضافة الى فيتامين E معنويا ($p \leq 0.05$) مقارنة بالمجاميع المعاملة ومجاميع السيطرة .

يبين الجدول ذاته انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في معدل وزن الخصية في المجموعة المعاملة بتركيز 200 بالإضافة الى فيتامين E مقارنة بمجاميع السيطرة والمجاميع المعاملة بالجرعة 50 بكل انواعها . ووجود انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في معدل وزن الخصية للمجموعة المعاملة بتركيز 200 ملغ /كغم من البيسفينول فقط مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (C vit) والمجاميع المعاملة بجرعة 50 ملغ /كغم بكل انواعها . وازداد معدل وزن الخصية معنويا ($p \leq 0.05$) في المجموعة المعاملة بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم من البيسفينول بالإضافة الى فيتامين C مقارنة بمجاميع السيطرة والمجاميع المعاملة بالجرعة المرتفعة من البيسفينول بأنواعها الثلاثة . يبين الجدول وجود انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في معدل عدد النطف وكل المجاميع المعاملة مقارنة بمجاميع السيطرة ووجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في عدد النطف في المجموعة المعاملة بتركيز 50 ملغ /كغم من البيسفينول مقارنة بالمجموعة المعاملة بالبيسفينول بالإضافة الى فيتامين C ولنفس التركيز .

جدول (3-1-4) تأثير البيسفينول على معدلات اوزان الكبد والكلية والخصى وعدد النطف في ذكور الجرذ المعاملة لهم خلال فترة الحمل والرضاعة. (Mean \pm SE).

Parameters groups		Liver g/100 b.w.	Kidney g/100 b.w.	Testes g/100 b.w.	Sperm count
Control	Control	3.5 \pm 0.38 BC	0.36 \pm 0.04 BD	0.74 \pm 0.07 BD	366666.7 \pm 71211.7 A
	Evit	4.5 \pm 0.11 D	0.42 \pm 0.01 BC	0.7 \pm 0 BEF	317500 \pm 23003.6 A
	Cvit	4.4 \pm 0.19 BD	0.41 \pm 0.05 BE	0.8 \pm 0.06 ADF	293333.3 \pm 55055.5 AC
T1 BPA 200 mg/kg b.w.	Bis 200 mg/kg	3.8 \pm 0.40 BCD	0.38 \pm 0.03 BD	0.63 \pm 0.07 B	118333.3 \pm 40200.8 BD
	Bis + Evit	3.4 \pm 0.16 C	0.30 \pm 0.03 D	0.44 \pm 0.04 C	82500 \pm 1581.1 BD
	Bis + Cvit	5.5 \pm 0.35 E	0.5 \pm 0.02 CE	0.76 \pm 0.06 BD	95000 \pm 33640.2 BD
T2 BPA 50 mg/kg b.w.	Bis 50 mg/kg	4.7 \pm 0.08 DE	0.51 \pm 0.02 C	0.82 \pm 0.01 AD	60000 \pm 10645.8 D
	Bis + Cvit	5.54 \pm 0.20 E	0.52 \pm 0.04 C	0.93 \pm 0.02 A	186000 \pm 41360.2 BC
	Bis + Evit	8.7 \pm 0.72 A	0.73 \pm 0.02 A	0.86 \pm 0.02 AD	93449.6 \pm 50113.5 BD

الحروف المختلفة تدل على وجود فرق معنوي بمقدار ($p \leq 0.05$)

4-1-4 تأثير البيسفينول على بعض المؤشرات الدموية في المواليد الذكور المعاملة بهاتهم خلال فترتي الحمل والرضاعة

أظهرت النتائج عدداً وجود أي فرق معنوي في معدل عدد كريات الدم الحمراء ومعدل حجم الخلايا المرصوص (P.C.V) بين المجاميع جميعها .

كما يبين الجدول عدداً وجود أي فرق معنوي في معدل تركيز الهيموغلوبين بين المجاميع المعاملة ومجموعة السيطرة في حين يبين وجود ارتفاع معنوي ($p \leq 0.05$) في معدل تركيز الهيموغلوبين في المجموعة المعاملة بجرعة 50 ملغ /كغم من البيسفينول فقط مقارنة بمجموعتي البيسفينول، والبيسفينول وفيتامين E بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم . الجدول (4-1-4)

جدول (4-1-4) تأثير البيسفينول على عدلات بعض المعايير الدموية في المواليد الذكور المعاملة بهاتهم خلال فترة الحمل والرضاعة (Mean ± SE)

Parameters	RBC $\times 10^6$ cell /mm ³	Hb g/dl	PCV	
control	control	4.80±0.46 A	8.4±0.7 AB	25.4±3.1 A
	Evit	4.3±0.80 A	8.2±1.53 AC	21.4±3.8 A
	Cvit	3.9±0.48 A	8.1±1.04 AC	21.3±2.6 A
T1 BPA 200 mg/kg b.w.	BPA	4.6±0.98 A	6.38±1.3 BC	29.3±6.25 A
	BPA + Evit	3.8±0.81 A	5.5±0.7 BC	21.4±4.5 A
	BPA + Cvit	4.6±0.31 A	6.7±1.04 AC	25.0±1.6 A
T2 BPA 50 mg/kg b.w.	BPA	5.02±0.13 A	10.1±0.59 A	26.6±0.7 A
	BPA + Cvit	3.8±0.96 A	8.3±2.09 AC	21.08±5.6 A
	BPA + Evit	5.01±0.09 A	7.5±1.23 AC	28.5±0.2 A

الحروف المختلفة تدل على وجود فرق معنوي بمقدار ($p \leq 0.05$)

4-2 تأثير البيسفينول أ على المواليد الاناث المعالمة □ هاتها خلال فترتي الحمل والرضاعة

4-2-1 تأثير البيسفينول على الهرمونات في المواليد الاناث المعالمة □ هاتها خلال فترتي الحمل والرضاعة .

اظهرت النتائج ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى الهرمون اللوتيني (LH) في المجموعة المعالمة بالبيسفينول فقط بتركيز 200 ملغ /كغم مقارنة بمجموعة السيطرة والمجاميع المعالمة باستثناء المجموعة المعالمة (Bis+E vit) ولنفس التركيز . كما يبين الجدول وجود ارتفاع معنوي ($p \leq 0.05$) للمجموعة المعالمة (Bis+Evit) بتركيز 200 ملغ / كغم عن المجموعتين المعالمة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم والتي جرعت البيسفينول فقط والآخرى (E Bis+vit) . الجدول (1-2-4)

ووجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) بمعدل مستوى الهرمون المحفز للجريبات (FSH) في المجموعتين بتركيز 200 ملغ/كغم من البيسفينول مع فيتامين E و C مقارنة بمجموعتي السيطرة الموجبة (E و C) . في حين لم تظهر اي فروق معنوية اخرى بين المجاميع المعالمة مع مجموعة السيطرة او مع بعضها . و يبين الجدول وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى هرمون الاستروجين في المجموعة المعالمة بتركيز 50 ملغ /كغم من البيسفينول فقط مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (C vit) وانخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في مستوى هرمون الاستروجين في المجموعة المعالمة بتركيز 50 ملغ /كغم من البيسفينول بالإضافة الى فيتامين C مقارنة بكل المجاميع ماعدا المجموعة المعالمة بالبيسفينول لوحده ولنفس التركيز ومجموعة السيطرة الموجبة (C vit) .

كما يبين الجدول وجود انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في مستوى هرمون الاستروجين في المجموعة المعالمة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (E vit) او المجموعة المعالمة بالبيسفينول لنفس التركيز بالإضافة الى فيتامين C والمجموعة المعالمة بالبيسفينول بتركيز 50 والآخرى المعالمة بالبيسفينول وفيتامين C ولنفس التركيز . و يبين الجدول وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى هرمون الاستروجين في مجموعة المعالمة بتركيز 50 ملغ /كغم من البيسفينول وفيتامين E مقارنة بالمجموعة المعالمة بالبيسفينول فقط والبيسفينول وفيتامين C ولنفس التركيز ومجموعة السيطرة (Cvit) .

يبين الجدول (1-2-4) عد□ وجود فروق معنوية ($p \leq 0.05$) في معدل مستوى هرمون الشحمون الخصوي بين المجاميع مقارنة بمجموعة السيطرة .

واظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في معدل مستوى هرمون الاكتيفين في المجاميع المعاملة بالبيسفينول وفيتامين C ومن كلا التركيزين (50 و 200) ملغ /كغم من وزن الجسم مقارنة بمجموعة السيطرة والسيطرة الموجبة والمجموعة المعاملة بالبيسفينول وفيتامين E ولكلا التركيزين (50 و 200) ملغ /كغم من وزن الجسم .

يبين الجدول وجود انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في معدل مستوى هرمون اللبتين في المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم بالإضافة الى فيتامين E والمجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم بالإضافة الى فيتامين C مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (E vit) .

جدول (1-2-4) تاثير البيسفينول على بعض الهرمونات في المواليد الاناث المعالاة هاتهن خلال فترة الحمل والرضاعة. (Mean ± SE).

Parameters groups		LH mlU/ml	FSH mlU/ml	Estrogen pg/ml	Testosteron ng/ml	Activin pg/ml	Leptin ng/ml
Control	Control	0.08±0.02 BC	0.11±0.02 AB	35.4±7.97 AB	0.11±0.03 A	118.9±32.1 B	0.67±0.1 AB
	Evit	0.09±0.001 BE	0.14±0.02 A	36.3±6.5 BD	0.45±0.2 A	123.4±119 BC	0.76±0.08 AB
	Cvit	0.06±0.01	0.15±0.03 A	19.15±0.2 AF	0.5±0.2 A	414.11±79.1 B	0.51±0.1 B
T1 BPA 200 mg/kg b.w.	BPA	0.2±0.05 A	0.10±0.02 B	41.8±9.18 A	0.62±0.3 A	1162.7±408.2 AC	0.65±0.2 AB
	BPA + Evit	0.1±0.05 ACE	0.07±0.01 B	30.8±6.60 AD	0.2±0.11 A	349.12±69.1 B	0.34±0.004 A
	BPA + Cvit	0.08±0.008 BE	0.08±0.009 B	21.1±3.5 BDEF	0.09±0.003 A	1521.2±589 A	0.46±0.06 AB
T2 BPA 50 mg/kg b.w.	BPA	0.03±0.01 B	0.12±0.01 AB	16.5±0.8 CD	0.32±0.1 A	1194.9±321.8 A	0.63±0.005 AB
	BPA + Cvit	0.09±0.005 E	0.12±0.017 AB	9±1.5 CE	0.1±0 A	1183.4±65.38 A	0.4±0.08 A
	BPA + Evit	0.04±0.01 B	0.09±0.002 AB	37.7±9.1 AF	0.38±0.17 A	0.05±0.01 B	0.56±0.1 AB

الحروف المختلفة تدل على وجود فرق معنوي بمقدار ($p \leq 0.05$)

2-2-4 تأثير البيسفينول على بعض المؤشرات الكيموحيوية في المواليد الاناث المعالجة هاتها خلال فترتي الحمل والرضاعة

يبين الجدول (2-2-4) وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في تركيز الكلوكوز في مصل المجموعة المعاملة بالبيسفينول فقط بتركيز 50 ملغ /كغم مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (E vit) والمجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم بالاضافة الى فيتامين E .

كما يبين الجدول وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى الكولستيرول في امصال الاناث المعاملة بالبيسفينول فقط والبيسفينول وفيتامين E ولكلا التركيزين (200،50) ملغ /كغم من وزن الجسم مقارنة بمجاميع السيطرة والمجاميع المعاملة بالبيسفينول وفيتامين C ولكلا التركيزين.

يبين الجدول ذاته وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في تركيز انزيم AST في امصال الاناث من المجاميع المعاملة جميعها باستثناء المجموعة المعاملة بتركيز 200 ملغ /كغم من البيسفينول وفيتامين E مقارنة بمجاميع السيطرة ووجود انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) للمجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم بالاضافة الى فيتامين E مقارنة بكل المجاميع المعاملة .

يبين الجدول وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في تركيز انزيم ALT في امصال الاناث في المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم وفيتامين C والمجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم وفيتامين E مقارنة بمجاميع السيطرة والمجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم وفيتامين E . كما يبين وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في مستوى انزيم ALT في المجموعة المعاملة بتركيز 200 ملغ /كغم من البيسفينول فقط مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة .

ووجود ارتفاع معنوي ($p \leq 0.05$) في مستوى الانزيم في المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم وفيتامين C مقارنة بالمجموعة المعاملة بالتركيز 50 ملغ /كغم من البيسفينول لوحدة والاخرى المعاملة بالبيسفينول وفيتامين C ولنفس التركيز .

جدول (2-2-4) تأثير البيسفينول على بعض المؤشرات الكيموحيوية (AST،ALT، الكلوكوز و الكلولسترول) في الاناث المعالمة □ هاتهن خلال فترة الحمل والرضاعة .

Parameters groups		Glucose gm/dl	Cholesterol mg/dl	ALT U/L	AST U/L
Control	Control	158.2±10.5 AB	87.4±6.11 B	37±4.1 BCD	71.4±23.8 B
	Evit	200.8±17.1 AB	80.4±8.1 BCD	36.2±5.8 B	84.6±18.1 B
	Cvit	191.4±21.8 A	94.2±6.7 B	34.7±5.3 B	66.2±10.4 B
T1 BPA 200 mg/kg b.w.	BPA	182.1±11.8 AB	104.5±6.3 AC	54.8±10.2 AC	140.3±21.5 A
	BPA + Evit	188.6±5.03 AB	106.3±2.9 AC	37.6±5.2 BC	90±56 B
	BPA + Cvit	185.8±13.1 AB	82.1±6.6 B	61.6±10.4 AD	172±9.1 A
T2 BPA 50 mg/kg b.w.	BPA	150.3±27.4 B	114.2±1.8 A	42.2±2.8 BCE	141±16.5 A
	BPA + Cvit	174±6.1 AB	85.5±1.1 B	42±3.09 BCE	150.5±7.8 A
	BPA + Evit	195±4.1 A	107.3±3.8 AD	58.3±4.3 AE	134.3±5.7 A

الحروف المختلفة تدل على وجود فرق معنوي بمقدار ($p \leq 0.05$)

3-2-4 تأثير البيسفينول على البلوغ وعلى اوزن □ الكبد والكلية في الاناث المعالمة خلال فترتي الحمل والرضاعة

يبين الجدول(3-2-4) وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في سن البلوغ لكل المجموع المعالمة ماعدا المجموعة المعالمة بتركيز 200 ملغ /كغم من البيسفينول وفيتامين E مقارنة بمجاميع السيطرة .

حيث وجدت زيادة معنوية ($P \leq 0.05$) في سن البلوغ (بلوغ متاخر) في المجموعة المعالمة بالبيسفينول وفيتامين E بتركيز 200 ملغ /كغم مقارنة بكل المجموع في حين انخفض سن البلوغ معنويا ($p \leq 0.05$) في المجموعتين المعالمة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم وفيتاميني (E،C) مقارنة بالمجموع الاخرى .

يبين الجدول وجود ارتفاع معنوي ($p \leq 0.05$) في وزن الكبد في المجموع المعالمة بتركيز 200 ملغ /كغم من البيسفينول والبيسفينول وفيتامين C والمجموع المعالمة بتركيز 50 ملغ /كغم من البيسفينول بالاضافة الى فيتامين (E ، C) مقارنة بمجاميع السيطرة .

يبين الجدول وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في وزن الكبد لمجموعة الاناث المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم وفيتامين E مقارنة بكل المجاميع المعاملة ومجموعة السيطرة الموجبة (C vit) وانخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في وزن الكبد في المجموعة المعاملة بتركيز 50 ملغ /كغم مقارنة بكل المجاميع المعاملة ما عدا المجموعة المعاملة بالبيسفينول وفيتامين E بالتركيز العالي .

يبين الجدول وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في وزن الكلية في المجموعة المعاملة بتركيز 200 ملغ /كغم من البيسفينول والمجموعة المعاملة بتركيز 50 ملغ /كغم مقارنة بالمجاميع المعاملة بالبيسفينول وفيتاميني E ، C (الجرعة العالية) والبيسفينول وفيتامين C (الجرعة المنخفضة) ومجموعة السيطرة الموجبة (E vit)

ووجود انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في وزن الكلية في المجموعتين المعاملتين بالبيسفينول وفيتامين C لكلا التركيزين مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (C vit)

جدول (3-2-4) تأثير البيسفينول على وزن الكلية والكبد وسن البلوغ في الاناث الجرذ المعاملة مهاتهن خلال فترة الحمل والرضاعة .

parameters		Liver g/100 b.w.	Kidney g/100 b.w.	Puperty day
Control	Control	3.8±0.07 BC	0.5±0.03 AB	54.4±0.3 B
	Evit	3.6±0.2 B	0.4±0.06 AC	46.6±0.9 E
	Cvit	4.3±0.2 BC	0.5±0.05 B	49.5±0.18 C
T1 BPA 200 mg/kg b.w.	BPA	5.6±0.07 A	0.6±0.06 A	45±2.3 C
	BPA + Evit	3.1±0.1 C	0.4±0.06 BC	57.4±0.6 A
	BPA + Cvit	5.9±0.7 A	0.4±0.03 B	46.1±0.6 C
T2 BPA 50 mg/kg b.w.	BPA	4.4±0.1 B	0.5±0.01 AB	47.5±0.5 CE
	BPA + Cvit	5.8±0 A	0.4±0.01 B	42±0 D
	BPA + Evit	6.4±0.1 A	0.6±0.04 A	40.3±0.14 D

الحروف المختلفة تدل على وجود فرق معنوي بمقدار ($p \leq 0.05$)

4-2-4 تأثير البيسفينول على بعض معايير الدم (RBC ، Hb ، PCV) في الإناث المعالجة هاتها خلال فترتي الحمل والرضاعة .

يبين الجدول (4-2-4) وجود ارتفاع معنوي ($P \leq 0.05$) في اعداد كريات الدم الحمراء في المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم والمجموعتين المعاملتين بالبيسفينول وفيتامين C ولكلا التركيزين مقارنة بمجموعة السيطرة والسيطرة الموجبة (Cvit).

ووجود ارتفاع معنوياً ($p \leq 0.05$) في اعداد كريات الدم الحمراء في المجموعة المعاملة بتركيز 200 ملغ /كغم في البيسفينول مقارنة بالمجموعتين المعاملة بالبيسفينول وفيتامين E ولكلا التركيزين .

كما يبين الجدول وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في عدد كريات الدم الحمراء في المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم مقارنة بكل المجاميع المعاملة ومجموعة السيطرة الموجبة (E vit) .

يبين الجدول وجود انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في مستوى هيموغلوبين الدم في مجموعة الإناث المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم مقارنة بالمجموعة المعاملة بالبيسفينول وفيتامين E لنفس التركيز والمجموعتين المعاملتين بالبيسفينول وفيتامين C لكلا التركيزين ومجموعة السيطرة الموجبة (E vit) . يبين الجدول (4-2-4) وجود ارتفاع معنوي ($p \leq 0.05$) في حجم الخلايا المرصوص (PCV) في المجاميع المعاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم بانواعها الثلاثة والمجموعة المعاملة بتركيز 50 ملغ /كغم من البيسفينول وفيتامين C مقارنة بمجموعة السيطرة والسيطرة الموجبة (C vit) .

كما يبين وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.05$) في حجم الخلايا المرصوص في المجموعة المعاملة بجرعة 50 ملغ /كغم من البيسفينول فقط مقارنة بكل المجاميع المعاملة ومجموعة السيطرة الموجبة (E vit) .

جدول (4-2-4) تأثير البيسفينول في بعض عاير الدم (PCV،Hb،RBC) في اناث الجرذ المعاللة مهاتهن خلال فترة الرضاعة والحمل .

Parameters		RBC	Hb	PCV
Groups		$\times 10^6 \text{ cell/mm}^3$	g/dl	
control	control	3.1± 0.25 BD	5.4±0.5 AB	16.2±1.1 BCE
	Evit	4.5±0.4 BD	8.03±0.3 AB	24.7±2.09 BE
	Cvit	2.9±0.15 BE	6.2±0.3 A	15.2±0.8 AE
T1 BPA 200 mg/kg b.w.	BPA	6.5±0.8 A	4.3±1.3 B	33.1± 4.1 A
	BPA +Evit	4.4±0.7 BC	8.08±1.05 A	32.8±6.5 A
	BPA + cvit	5.7±1.2 ACE	8.2±2.2 A	30.2±5.9 A
T2 BPA 50 mg/kg b.w.	BPA	2.09±0.12 D	6.40± 0.81 AB	14.01±1.4 B
	BPA + cvit	5.7±0.08 ACE	8.4±1.1 A	29.5±0.4 A
	BPA + Evit	4.4±0.32 BE	6.3±0.88 AB	25.1±1.9 AC

الحروف المختلفة تدل على وجود فرق معنوي بمقدار ($p \leq 0.05$)

3-4 تأثير البيسفينول على الخصوبة في الذكور و الاناث المعاللة خلال فترتي الحمل والرضاعة .

اظهرت نتائج الجدول (3-4) النسب المئوية المختلفة للخصوبة بين المجاميع ال 19 في تجربة قابلية التزاوج وقد اظهرت النتائج اختلافات معنوية في النسب المئوية بين مجموعة السيطرة والمجاميع المعاللة

كما اظهر الجدول فروق معنوية بين المجاميع في اعداد الولادات للجيل الثاني بعد اجراء التزاوج ، حيث يبين الجدول حصول زيادة معنوية ($P \leq 0.05$) بين مجموعة السيطرة والمجاميع المعاللة باستثناء ثلاث مجاميع هي : (7،9،10) ، اما المجموعة الثانية (TM ×TF) المعاللة بتركيز 200 ملغ/ كغم من وزن الجسم اظهرت انخفاض معنوي في اعداد الولادات مقارنة بالمجاميع المعاللة الاخرى باستثناء المجاميع (4،5،8،11)، واطهرت المجموعة الثالثة المعاللة بنفس التركيز اعلاه (CM×TF) انخفاض معنوي في معدل الولادات مقارنة بالمجاميع(2،5،8،9،10،12،13،16) وزيادة معنوية مقارنة بالمجاميع (1،6،7،9،10،12،13،16) اما المجموعة الرابعة (CF×TM) فقد اظهرت انخفاض معنوي في اعداد

الولادات مقارنة بالمجاميع (1,6,7,9,10,12,13,15,16,19) في حين لم تظهر فروق معنوية اخرى بينها وبين بقية المجاميع .

اما المجموعة الخامسة ($TM \times TF$) المعاملة بتركيز 200 ملغ / كغم بالبيسفينول وفيتامين E فقد اظهرت انخفاض معنوي في اعداد الولادات مقارنة بالمجاميع (1,3,6,7,9,10,12,13,14,15,16,17,18) في حين لم تظهر فروق معنوية اخرى بينها وبين بقية المجاميع .

واظهرت المجموعة السادسة ($CM \times TF$) انخفاض معنوي في اعداد الولادات مقارنة بالمجاميع (1,10) وزيادة معنوية مقارنة بالمجاميع (2,3,4,5,8,11,14,17,18)

واظهرت المجموعة السابعة ($CF \times TM$) انخفاض معنوي في اعداد الولادات مقارنة بالمجموعة الاولى فقط وزيادة معنوية مقارنة بالمجاميع (2,3,4,5,8,11,14,17,18)

اما المجموعة الثامنة ($T \times T$) فقد اظهرت انخفاض معنوي في اعداد الولادات مقارنة بكل المجاميع ما عدا المجموعة الثانية

اما المجموعة التاسعة فقد اظهرت زيادة معنوية في اعداد الولادات مقارنة بالمجاميع (2,3,4,5,8,11,14,17,18,12,15,19)

و ظهرت في المجموعة العاشرة زيادة معنوية في اعداد الولادات مقارنة بكل المجاميع ما عدا (1,7,9)

والمجموعة 11 اظهرت انخفاض معنوي في اعداد الولادات مقارنة بالمجاميع (1,6,7,9,10,12,13,16) و زيادة معنوية مقارنة بالمجموعة 8 فقط

اما المجموعة 12 اظهرت انخفاض معنوي في اعداد الولادات مقارنة بالمجاميع (1,9,10) و زيادة معنوية مقارنة بالمجموعة (2,4,5,8) في حين لم تظهر فروق معنوية اخرى بينها وبين بقية المجاميع .

اما المجموعة 13 اظهرت انخفاض معنوي في اعداد الولادات مقارنة بالمجاميع (1,10) و زيادة معنوية مقارنة بالمجاميع (2,4,5,8,3,11,14,17)

واظهرت المجموعة 14 انخفاض معنوي في اعداد الولادات مقارنة بالمجاميع (1,9,10,7,13) و زيادة معنوية مقارنة بالمجاميع (2,8) وانخفضت المجموعة 15 معنويا عن المجاميع (9,10,1) وارتفعت معنويا عن المجاميع (2,4,5,8) وانخفضت المجموعة 16 معنويا عن المجاميع (1,10) وارتفعت معنويا عن المجاميع (3,11,2,4,5,8,6) في حين لم تظهر فروق معنوية اخرى بينها وبين بقية المجاميع .

وانخفضت المجموعة 17 معنويا عن المجاميع (1،10،7،9،13) وارتفعت معنويا عن المجاميع (2،5،8،) في حين لم تظهر فروق معنوية اخرى بينها وبين بقية المجاميع .

وانخفضت المجموعة 18 معنويا عن المجاميع (1،10،7،9) وارتفعت معنويا عن المجاميع (2،5،8،) في حين لم تظهر فروق معنوية اخرى بينها وبين بقية المجاميع

وانخفضت المجموعة 19 معنويا عن المجاميع (1،10،9) وارتفعت معنويا عن المجاميع (4،2،5،8) في حين لم تظهر فروق معنوية اخرى بينها وبين بقية المجاميع .

جدول (3-4) تاثير البيسفينول أ على الخصوبة في الإناث والذكور المعاملة □ هاتها خلال فترتي الحمل والرضاعة

عدد المواليد (mean± SE)	النسبة المئوية للخصوبة	عدد الإناث المخصبة	عدد الإناث الداخلة في التزاوج	المؤشرات المجاييع	□ قدار الجرعة
9.16 ±1.01 A	100%	6	6	CM× CF	Control
2.73 ± 0.84 BG	16.6%	1	6	TM× TF	BPA 200 mg/ kg .bw
4.8 ± 0.70 CELP	50%	3	6	CM× TF	
3.8 ± 0.87 BCG	33.3%	2	6	CF× TM	
3 ± 0.77 BG	50%	3	6	T× T	BPA 200 +E vit .
6.73± 0.54 DFHO	50%	3	6	CM× TF	
7.5± 0.40 ADFH	50%	3	6	CF× TM	
2.5 ± 0.60 G	50%	3	6	T× T	BPA 200 +c vit
8.31± 0.83 HI	50%	3	6	CM× TF	
9 ± 0.25 AI	50%	3	6	CF× TM	
4.5 ± 0.40 BCK	16.6%	1	6	T× T	BPA 50 mg/ kg .bw
6 ± 0.44 DKLM	50%	3	6	CM× TF	
7 ± 0.44 DHN	50%	3	6	CF× TM	
5 ± 0.25 CKO	50%	3	6	T × T	BPA 50 +E vit
6.23± 0.70 EFKNP	83.33%	5	6	CM× TF	
6.73± 0.54 FHMO	66.6%	4	6	CF× TM	
5 ± 0.44 CMP	50%	3	6	T× T	BPA 50 +C vit
5.5 ± 0.83 CMN	66.6%	4	6	CM× TF	
6 ± 0.68 EFKNM	66.6%	4	6	CF× TM	

CM : male from control groups

CF: Female from control groups

TM: male from BPA - treated groups

TF : female from BPA - treated groups

4-4 تأثير مادة البيسفينول أ في التغيرات النسجية المرضية في الذكور

1-4-4 الكبد : اظهرت نتائج الفحص النسيجي للكبد ضمن مجموعة السيطرة التركيب الطبيعي لهذا النسيج حيث ظهرت الفصوص الكبدية والمتضمة الخلايا الكبدية مرتبة بصورة شعاعية ابتداء من الوريد المركزي الى محيط الفص الكبدى ومعزولة عن بعضها بالجيبانيات (sinusoids). صورة (1-4)

1-1-4-4 تأثير الجرعة 200 ملغ /كغم/ ن وزن الجسم ن مادة البيسفينول أ

تشير نتائج الفحص المجهرى لنسيج الكبد في ذكور الجرذان المعاملة بتركيز 200 ملغ/كغم من وزن الجسم من مادة البيسفينول الى وجود تنخر تجلطي (Coagulative necrosis) في المنطقة المحيطة بالوريد المركزي مع احتقان بالاوردة المركزية وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع (lymphocyte). كما تبين الصورة (4-4) مقطع نسيجي لكبد جرذ معاملة بالبيسفينول +فيتامين C وجود احتقان شديد في الوريد الدموي ووجود تغيرات تنكسية (Degenerative change) متمثلة بوجود الفجوات (Vaculation) في الخلايا الكبدية و (pyknotic of nuclei) دلالة على حصول حالة التنخر (necrosis) في الخلايا الكبدية صورة (2-4) مقارنة بالمقطع النسيجي في كبد جرذ من مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بفيتامين C بتركيز 500 ملغ فقط ، والتي توضح نسيج الكبد في الحالة الطبيعية صورة (3-4). كما تبين الصورة (6-4) مقطع في نسيج الكبد لجرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين E وجود احتقان شديد للاوعية الدموية ووجود تغيرات تنكسية للخلايا الكبدية متمثلة بحصول التقصي Vaculation مقارنة بالصورة (5-4) لمجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بفيتامين E فقط بتركيز 200 ملغ حيث تبين النسيج الطبيعي للكبد .

2-1-4-4 تأثير الجرعة 50 ملغ /كغم/ ن وزن الجسم ن مادة البيسفينول أ

تبين النتائج مقطع نسيجي في كبد جرذ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وجود احتقان الاوعية الدموية وتنخر الخلايا الكبدية وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات (neutrophil) الصورة (7-4) مقارنة بمجموعة السيطرة في الصورة (1-4). كما تبين الصورة (8-4) مقطع نسيجي لكبد جرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين C وجود احتقان الوعاء الدموي ومناطق تنخر الخلايا الكبدية وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة في الصورة (3-4) المعاملة بفيتامين C فقط . كما تبين الصورة (9-4) التغيرات النسيجية المرضية في الكبد لجرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين E وجود احتقان بالاووعية الدموية ووجود تغيرات تنكسية داخل الخلايا الكبدية متمثلة بكثر حجم الخلايا مع وجود خلايا التهابية مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بفيتامين E بتركيز 200 ملغ فقط في الصورة (4-4) .

2-4-4 الكلية

1- الذكور : تبين المقاطع النسجية في الكلية لجرذان بالغة من مجموعة السيطرة ومجاميع السيطرة الموجبة المعاملة بفيتاميني (C و E) على التوالي التركيب الطبيعي لنسيج الكلية وجود القشرة (Cortex) و اللب (medulla) والكبيبات (glomeruli) والنبيبات الكلوية (tubules) .
الصور (10-4)، (12-4)، (14-4)

2-4-4-1 تأثير الجرعة 200 ملغ /كغم ن وزن الجسم ن مادة البيسفينول أ

تبين النتائج مقطع نسيجي في الكلية لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم التغيرات النسجية المرضية المتمثلة بوجود تنخر تجلطي في النسيج الخلالي للكلية متمثل بتنخر النبيبات الكلوية والكبيبات مع وجود نزف في النسيج الخلالي الكلوي وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات (neutrophil).
الصورة (11-4)

ومقطع نسيجي في الكلية لجرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين C بتركيز 500 ملغ وجود احتقان بالاعوية الدموية وتنخر في النسيج الخلالي الكلوي الذي يشمل الكبيبة والنبيبات مع ارتشاح للخلايا الالتهابية . الصورة (13-4)

كما تبين النتائج مقطع نسيجي في الكلية لجرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين E بتركيز 200 ملغ /كغم وجود احتقان شديد الاوعية الدموية ووجود تخثر في بعض الخلايا المبطنة لبعض النبيبات الكلوية والنبيبات . الصورة (15-4)

2-4-4-2 تأثير الجرعة 50 ملغ /كغم ن وزن الجسم ن مادة البيسفينول أ

تبين الصورة (16-4) مقطع نسيجي في الكلية لجرذ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم احتقان الاوعية الدموية (Congestion) بالنسيج الخلالي للكلية ووجود تنخر (necrosis) في اللمة الشعرية للكبيبات الكلوية مع وجود تغيرات تنكسية داخل النبيبات الكلوية متمثلة بصغر حجم التجويف (Lumen).

كما تبين الصورة (17-4) مقطع نسيجي في الكلية لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول وفيتامين C احتقان الاوعية الدموية وتغيرات تنكسية داخل النبيبات الكلوية متمثلة بالتورن الغيمي يؤدي الى حدوث الشكل النجمي (star shape).

كما تبين الصورة (18-4) التغيرات المرضية في نسيج الكلية لجرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين E توضح التغيرات التنكسية داخل النبيبات الكلوية (star shape) .

4-4-3-1 تأثير معالجة ذكور الجرذ بالبيسفينول بتركيز 200 لغ/كغم ن وز الجسم على التغيرات النسيجية في الخصية

أظهرت النتائج مقطع في الخصية لجرذ من مجموعة السيطرة والنسيج الطبيعي المتمثل بوجود الكبسولة التي تحيط بمجموعة من النبيبات المنوية وملاحظة خلايا لا يدك وسليفات النطف . الصورة (4-19)

كما تبين النتائج مقاطع نسيجية طبيعة وغزارة في تكوين النطف في الخصية لجرذان من مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بفيتامين (E و C) . الصور (4-21) و (4-23)

وتبين النتائج التغيرات النسيجية في خصية جرذ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ/كغم من وزن الجسم حصول انسلاخ (sloughing) لخلايا سليفات النطف مع حدوث تنخر في هذه الخلايا واحتقان بالأوعية الدموية . الصورة (4-20)

كما تبين التغيرات المرضية المتمثلة باحتقان الأوعية الدموية وتنخر وانسلاخ وتفجى في الخلايا المبطنة للنبيبات المنوية في المجموعة المعاملة بالبيسفينول وفيتامين C . الصورة (4-22)

و تغيرات مرضية متمثلة باحتقان الأوعية الدموية ووجود بعض التغيرات التنكسية المتمثلة بالفجوات في الخلايا المبطنة للنبيبات المنوية وانسلاخ . الصورة (4-24)

4-4-3-2 تأثير معالجة الجرذ بالبيسفينول بتركيز 50 لغ/كغم ن وز الجسم خلال فترة الحمل والرضاعة على التغيرات النسيجية المرضية في الخصية

تبين النتائج التغيرات النسيجية في جرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ/كغم من وزن الجسم توضح احتقان الأوعية الدموية مع وجود منطقة تنخر وانسلاخ للخلايا المبطنة للنبيبات المنوية . الصورة (4-25)

كما تبين النتائج مقطع نسيجي في الخصية لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول وفيتامين C ، E توضح احتقان بسيط بالأوعية الدموية وتغيرات تنكسية متمثلة بتفجى الخلايا المبطنة للنبيبات ناقلة المنى في كلا المقطعين . الصور (4-26) و (4-27)

1-4-4-4 تأثير 200 لغ /كغم 200 ن وز الجسم على التغيرات النسيجية المرضية في البربخ .

تبين النتائج مقطع نسيجي في البربخ لجرذان من مجموعة السيطرة الحالة الطبيعية للنبيبات في البربخ . الصور (28-4) و(30-4) و(32-4)

اما المقطع النسيجي في البربخ لجرذ معاملة بالبيسفينول وحصول حالة التخر الدهني (Fat necrosis) للنسيج الدهني المحيط بالبربخ و حدوث الصوبنة داخل الخلايا نتيجة لتحرر الكليسيريدات الثلاثية (Triglyceral) والاحماض الشحمية، والتي تتفاعل مع احد الايونات لاحداث الصابون الذي يظهر بشكل بنفسجي داخل الخلايا كما بينت نتائج الفحص المجهرى حصول احتقان شديد بالوعاء الدموي وارتشاح الخلايا الالتهابية ووجود تنخر في الطبقة الظهارية للبربخ و حدوث تقرح (Ulceration) وانسلاخ (Sloughing) . الصورة (29-4)

و مقطع نسيجي في البربخ لجرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين C وجود احتقان شديد في الاوعية الدموية وارتشاح للخلايا الالتهابية وتنخر وتفجى للخلايا المبطنه للنبيبات في البربخ . الصورة (31-4)

و التغيرات النسيجية في البربخ لجرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين E وجود تغيرات تنكسية متمثلة بتفجى الخلايا. الصورة (33-4)

2-4-4-4 تأثير 50 لغ /كغم 50 ن وز الجسم على التغيرات النسيجية المرضية في البربخ .

اظهرت النتائج وجود احتقان في الاوعية الدموية وتنخر الخلايا المبطنه للبربخ ووجود خلايا التهابية كتغيرات مرضية نسيجية في البربخ لجرذ معاملة بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم . الصورة (34-4)

و التغيرات النسيجية المرضية في البربخ لجرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين C وجود فجوات داخل الخلايا المبطنه للبربخ . الصورة (35-4)

و حصول احتقان في الاوعية الدموية وارتشاح للخلايا الالتهابية في البربخ لجرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين E . الصورة (36-4)

4-4-5-1 تأثير معالجة ذكور الجرذ بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم على التغيرات النسيجية المرضية في الحويصلة المنوية .

تبين الصور (4-37) ، (4-39) ، (4-41) النسيج الطبيعي للحويصلة المنوية في الجرذان من مجموعة السيطرة ومجاميع السيطرة الموجبة .

ومقطع نسيجي في الحويصلة المنوية لجرذ من المجموعة المعاملة بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم من البيسفينول فقط حيث يوضح التغيرات المرضية المتمثلة بوجود حالة زيادة او فرط التنسج (hyperplasia) . الصورة (4-38)

اما التغيرات المرضية في نسيج الحويصلة المنوية لجرذ من المجموعة المعاملة بالبيسفينول وفيتامين C تبين وجود تغيرات تنكسية متمثلة بوجود فجوات في الخلايا المبطنة للطبقة الظهارية وتكون توسعات كيسية Cystic dilation في النسيج . الصورة (4-40)

وتبين التغيرات المرضية في نسيج الحويصلة المنوية لجرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين E وجود نزف واحتقان في الاوعية الدموية وفرط تنسج للخلايا المبطنة للغدة وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات Neutrophil وتغيرات تنكسية متمثلة بوجود الفجوات . الصورة (4-42)

4-4-5-2 تأثير معالجة ذكور الجرذ بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم على التغيرات النسيجية المرضية في الحويصلة المنوية .

تبين النتائج مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية لجرذ بالغ من المجموعة المعاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وجود تتخن (fibrosis) في النسيج الضام مع تتخر في الخلايا المبطنة وارتشاح الخلايا الالتهابية . الصورة (4-43)

اما التغيرات النسيجية المرضية في الحويصلة المنوية لجرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين C وجود احتقان بالوعاء الدموي وتكون توسعات كيسية (Cystic dilation) مع ارتشاح الخلايا الالتهابية في النسيج الصورة (4-44) .

وتبين الصورة (4-45) التغيرات النسيجية المرضية في الحويصلة المنوية لجرذ معاملة بالبيسفينول وفيتامين E توضح وجود نزف واحتقان في الاوعية الدموية

2-الاناث

مقطع في نسيج الكبد لانثى جردز بالغة من مجموعة السيطرة توضح النسيج في الحالة الطبيعية حيث يلحظ الوريد المركزي محاط بالخلايا الكبدية المرتبة بصورة شعاعية والجيبانيات بين الخلايا الكبدية . الصورة (4-46)

4-4-1-3 تأثير الجرعة 200 لغ /كغم ن وزن الجسم ن ادة البيسفينول

اظهرت النتائج في مقطع نسيجي في الكبد الانثى جردز معاملة بالبيسفينول فقط وجود تنخر تجلطي (Coagulative necrosis) في النسيج الكبدي مع احتقان بالاووعية الدموية (الوريد المركزي) (Central vein) ، كما اظهرت نتائج الفحص المجهرى ارتشاح الخلايا الالتهابية دلالة على وجود التهاب inflammation . الصورة (4-47)

و مقطع نسيجي في انثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بالاضافة الى فيتامين C بتركيز 500 ملغ وجود احتقان شديد في الاوردة المركزية ووجود تغيرات تنكسية متمثلة بتفجي سايتوبلاز الخلايا الكبدية الصورة (4-49) مقارنة بصورة (4-48) التي تبين مقطع نسيجي للكبد في انثى جردز بالغة معاملة بفيتامين C بتركيز 500 ملغ حيث بينت النسيج الكبدي في الحالة الطبيعية .

كما يبين المقطع النسيجي للكبد في انثى جردز معاملة بالبيسفينول وفيتامين E بتركيز 200 ملغ وجود احتقان بالاووعية الدموية (Congestion) وتغيرات تنكسية (Degenerative change) متمثلة بكم حجم الخلايا الكبدية وحصول حالة التورن الغيمي (Cloudy Swelling) مقارنة بالصورة (4-50) التي توضح نسيج كبدي طبيعي لانثى جردز معاملة بفيتامين E فقط . الصورة (4-51)

4-4-1-4 تأثير الجرعة 50 لغ /كغم ن وزن الجسم ن ادة البيسفينول أ

اظهرت النتائج مقطع نسيجي في كبد انثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وجود تنخر في بعض الخلايا الكبدية واحتقان في الاوعية الدموية . الصورة (4-52)

كما تبين مقطع نسيجي في الكبد لانثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول وفيتامين C وجود تغيرات تنكسية للخلايا الكبدية متمثلة بتفجي سايتوبلاز الخلايا الكبدية. الصورة (4-53)

ومقطع نسيجي في الكبد لانثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول وفيتامين E وجود تغيرات تنكسية للخلايا الكبدية متمثلة بتفجي سايتوبلاز الخلايا الكبدية واحتقان شديد للاوعية الدموية . الصورة (4-54)

2- الكلية

3-2-4-4 تأثير الجرعة 200 ملغ /كغم من وزن الجسم من مادة البيسفينول أ

اظهرت نتائج الفحص النسيجي في الكلية لانتى جردز بالغة من مجموعة السيطرة ان الكبيبة والنيبيات الكلوية بالحالة الطبيعية ومساحات طبيعية لمحفظة بومان الصورة (4-55). كما تبين مقطع نسيجي في الكلية لانتى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم التغيرات النسيجية المرضية المتمثلة بوجود ضمور في بعض الكبيبات الكلوية (Atrophy) وكبر حجم حيز بومان الصورة (4-56)، كما توضح الدراسة النسيجية لنفس المجموعة احتقان في الاوعية الدموية ووجود خلايا التهابية (Inflammatory cells) وحصول تنخر تجلطي في النسيج الخلالي الكلوي . وتبين النتائج مقطع نسيجي في كلية انتى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول وفيتامين C احتقان الاوعية الدموية الشعرية المتواجدة في اللمة الشعرية للكبيبات الكلوية مع وجود تنخر في بعض الكبيبات الكلوية . الصورة (4-58)

ويبين المقطع النسيجي في الكلية لانتى جردز من المجموعة المعاملة بالبيسفينول وفيتامين E وجود تغيرات تنكسية متمثلة بكبر حجم الخلايا المبطنة للنيبيات الكلوية مع احتقان الاوعية الدموية وخاصة الاوعية الدموية الشعرية في اللمة الشعرية الخاصة بالكبيبات الكلوية الصورة (4-60) . و النسيج الطبيعي لمجموعتي السيطرة الموجبة المعاملة بفيتامين (C، E) في الكلية . الصورتان (4-57) و(4-59)

4-2-4-4 تأثير الجرعة 50 ملغ /كغم من وزن الجسم من مادة

البيسفينول أ

بينت النتائج النسيجية في الكلية لانتى جردز بالغة من مجموعة السيطرة الصورة (4-55) وتبين الصورتان (4-57) و(4-59) النسيج الطبيعي لمجموعتي السيطرة الموجبة المعاملة بفيتامين (C، E) في الكلية . تبين الكبيبة والنيبيات الكلوية بالحالة الطبيعية ومساحات طبيعية لمحفظة بومان . كما اظهرت النتائج النسيجية في الكلية لانتى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم التغيرات المرضية المتمثلة بوجود احتقان في الاوعية الدموية ونزف في النسيج الخلالي الكلوي . وتنخر في اللمة الشعرية والكبيبات والنيبيات الكلوية مع ارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات (الصورة 4-61). و يبين مقطع نسيجي في الكلية لانتى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم وفيتامين C بتركيز 500 ملغ وجود تغيرات تنكسية للخلايا المبطنة للنيبيات الكلوية (الصورة 4-62). ويبين مقطع نسيجي في الكلية لانتى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم وفيتامين E بتركيز 200 ملغ وجود تغيرات تنكسية للخلايا المبطنة للنيبيات الكلوية واحتقان الاوعية الدموية (الصورة 4-63) .

4-4-6-1 تأثير معالجة اناث الجرذ بالبسيسفينول بتركيز 200 لغ/كغم من وزن الجسم على التغيرات النسيجية في المبيض .

اظهرت النتائج النسيج الطبيعي للمبيض لاناث من مجاميع السيطرة والسيطرة الموجبة . الصور (4-64) و (4-66) و (4-68)

واظهرت النتائج لمقطع نسيجي في مبيض انثى جردز بالغة معاملة بالبسيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم وجود حويصلة غراف (grafian follicle) بدون بيضة اي عد حدوث عملية الاباضة Ovulation . كما تبين نتائج الفحص المجهرى قلة السائل داخل بعض البويضات اي انها في طريقها الى الموت . ووجود نزف في النسيج الخلالي stroma للمبيض ونزف في داخل الحويصلات الاولية والثانوية والثالثية وانها تعاني من تقهقر regression . الصورة (4-65)

ومقطع نسيجي في مبيض انثى جردز بالغة من المجموعة المعاملة بالبسيسفينول وفيتامين C وجود تنخر في الخلايا المحيطة بالبويضات الاولية Primary، والثانوية Secondary، وحويصلة غراف grafian follicl وعد وجود البيضة داخلها. الصورة (4-67)

تبين التغيرات النسيجية المرضية في المبيض لانثى بالغة معاملة بالبسيسفينول وفيتامين E وجود احتقان شديد في الاوعية الدموية وارتشاح الخلايا الالتهابية وتنخر في الخلايا المحيطة بالبويضات وعد وجود البيضة في الحويصلة الصورة (4-69) وتبين نتائج الفحص المجهرى الاخرى وجود البويضة Oocyte داخل حويصلة غراف دلالة على وجود الاباضة ووجود بعض البويضات الكاملة الطبيعية ضمن نفس المجموعة .

4-4-6-2 تأثير معالجة اناث الجرذ بالبسيسفينول بتركيز 50 لغ/كغم من وزن الجسم على التغيرات النسيجية المرضية في المبيض .

تبين التغيرات النسيجية المرضية في المبيض لانثى معاملة بالبسيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وجود تنخر في الخلايا المبطنة للحويصلات الاولية والثانوية وحويصلة غراف وعد وجود البيضة في داخلها . الصورة (4-70)

ويبين مقطع نسيجي في مبيض انثى جردز بالغة معاملة بالبسيسفينول وفيتامين C وجود احتقان في الاوعية الدموية وتنخر في الخلايا المحيطة بالبويضات وحويصلة غراف التي تظهر حاوية على سائل فقط وانعد البيضة داخلها اي ان البيضة ماتت لعد وجود فتحة انطلاق البيضة الصورة (4-71). وتبين التغيرات النسيجية في مبيض انثى معاملة بالبسيسفينول وفيتامين E وجود تنخر في الخلايا المحيطة بالبويضات وتنكس (regression) وعد وجود بيضة في الحويصلة ايضا . الصورة (4-72)

1-7-4-4 تأثير معالجة اناث الجرذ بالبسيسفينول بتركيز 200 لغ/كغم وزن الجسم على الرحم .

يبين النسيج الطبيعي للرحم المكون من طبقات (endometrium ، myometrium ، Serosa) والغدد الرحمية الطبيعية . الصور (4-73) و (4-75) و (4-77)

وتبين التغيرات النسيجية في الرحم لانثى بالغة معاملة بالبسيسفينول بتركيز 200 ملغ/كغم من وزن الجسم احتقان الاوعية الدموية لطبقة endometrium وزيادة في عدد الغدد الرحمية وكبر حجمها . كما اظهرت نتائج الفحص المجهرى الاخرى حدوث حالات التوسع الكيسي Cystic dilation وحدثت انسلاخات في الطبقة المخاطية . الصورة (4-74)

وتبين التغيرات النسيجية المتمثلة باحتقان الاوعية الدموية في الرحم وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات وتغيرات تنكسية في الخلايا المبطنة للغدد الرحمية متمثلة بحدوث التفجى . الصورة (4-76)

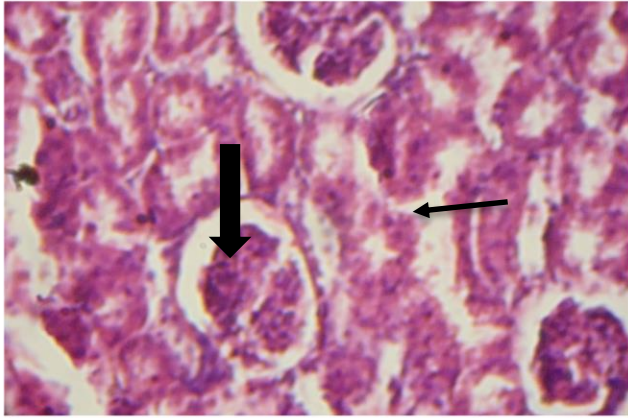
تبين التغيرات النسيجية المرضية المتمثلة بوجود انسلاخ (Sloughing) في خلايا الطبقة المخاطية وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات واطهرت نتائج الفحص المجهرى الاخرى حدوث حالات تفجى للخلايا المبطنة للغدد الرحمية وتوسع الغدد الرحمية (التوسع الكيسي) واحتقانات شديدة في بعض الحالات لاناث بالغة من الجرذان المعاملة بالبسيسفينول وفيتامين E . الصورة (4-78)

2-7-4-4 تأثير معالجة اناث الجرذ بالبسيسفينول بتركيز 50 لغ/كغم وزن الجسم على الرحم .

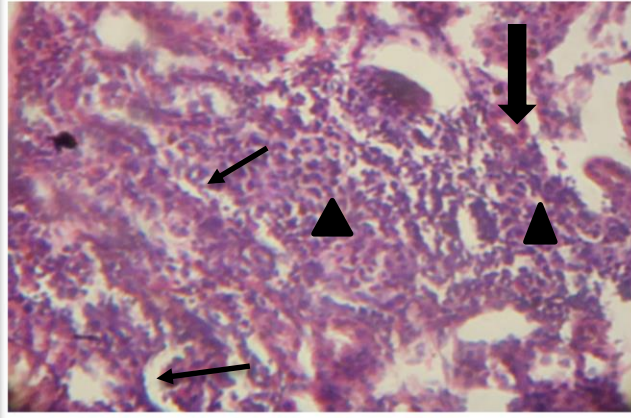
يبين المقطع النسيجي في الرحم لانثى جرد بالغة معاملة بالبسيسفينول بتركيز 50 ملغ/كغم من وزن الجسم احتقان الاوعية الدموية وارتشاح الخلايا الالتهابية ووجود تغيرات تنكسية متمثلة بالفجوات بالطبقة الظهارية لطبقة endometrium مع تنخر لبعض الخلايا . الصورة (4-79)

تبين التغيرات النسيجية في رحم انثى بالغة معاملة بالبسيسفينول وفيتامين C احتقان الاوعية الدموية والتوسع الكيسي للغدد الرحمية وتنخر بالطبقة الظهارية في الرحم وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات . الصورة (4-80)

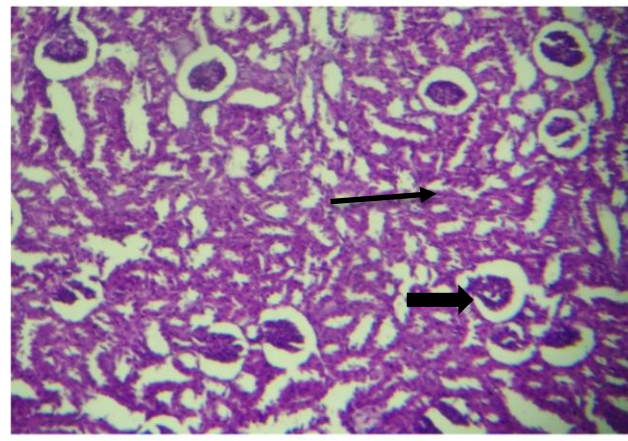
اما التغيرات النسيجية المرضية في الرحم لانثى معاملة بالبسيسفينول وفيتامين E تمثلت بالتغيرات التنكسية اي تفجى في الخلايا الظهارية لبطانة الرحم . الصورة (4-81)



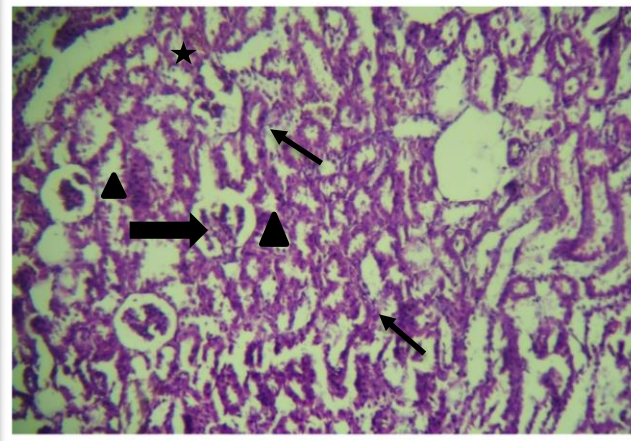
صورة (١٠-٤) توضح مقطع كلوية جرذ بالغ من مجموعة السيطرة حيث نلاحظ وجود القشرة والنيبيبات الكلوية (سهم رفيع) والكبيبات (سهم ممتليء). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



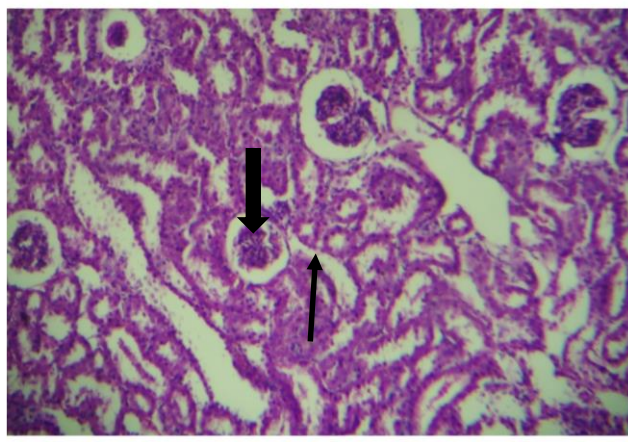
صورة (١١-٤) تبين التغيرات النسيجية في كلية جرذ معاملة بالبيسفينول بجرعة مقدارها ٢٠٠ ملغ / كغم / وزن الجسم حيث نلاحظ وجود تنخر تجلطي في النسيج الخلالي للكلية متمثل بتنخر النيبيبات الكلوية وكذلك الكبيبات (الاسهم الصغيرة) مع وجود نزف في النسيج الخلالي الكلوي (السهم الممتليء) وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات (المثلث). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100 X



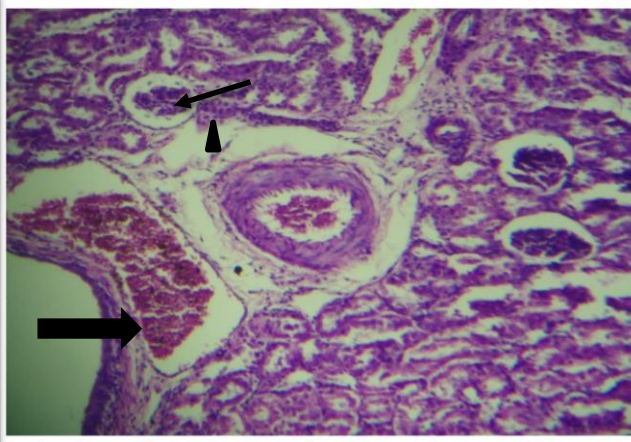
صورة (١٢-٤) مقطع نسيجي في كلية جرذ بالغ معاملة بفيتامين C بتركيز 500 ملغ تبين الكبيبات (سهم ممتليء) والنيبيبات الكلوية (سهم رفيع) في الحالة الطبيعية. صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



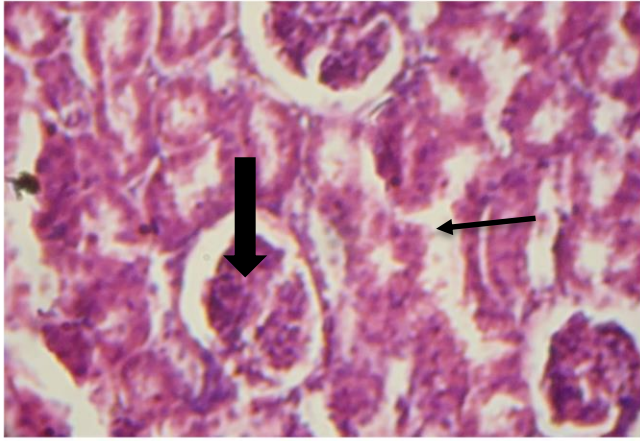
صورة (١٣-٤) مقطع نسيجي في كلية جرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C بتركيز 500 ملغ توضح احتقان الاوعية الدموية (النجمة) ووجود تنخر في النسيج الخلالي الكلوي الذي يشمل الكبيبة (سهم ممتليء) والنيبيبات (الاسهم الرفيعة) مع ارتشاح لبعض الخلايا الالتهابية (المثلث). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



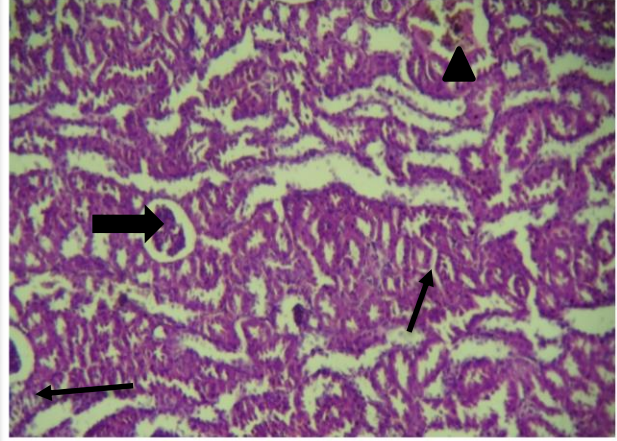
صورة (١٤-٤) مقطع نسيجي في الكلية لجرذ بالغ من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين الكبيبات (سهم ممتليء) والنيبيبات الكلوية (الاسهم الرفيعة) في الحالة الطبيعية للنسيج. صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



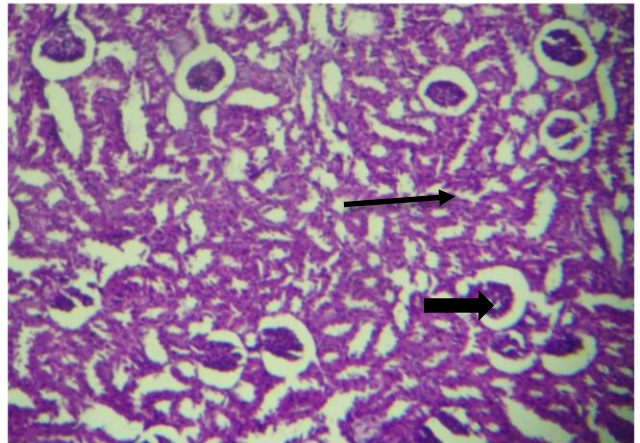
صورة (١٥-٤) مقطع نسيجي في كلية جرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين احتقان في الاوعية الدموية (سهم ممتليء) ووجود تنخر في بعض الخلايا المبطنة لبعض النيبيبات الكلوية (المثلث) والكبيبات (سهم رفيع). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



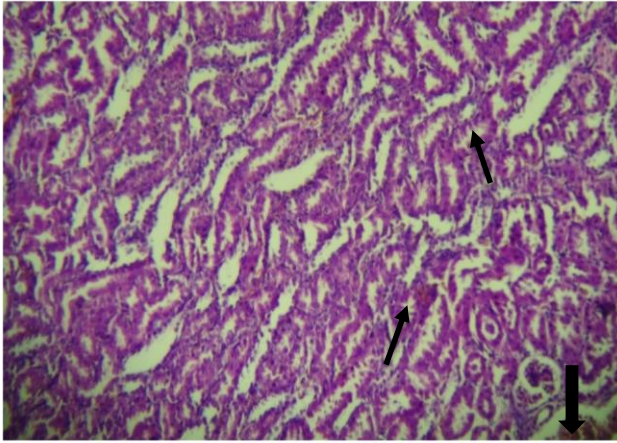
صورة (٤-١٠) توضح مقطع لكلية جرذ بالغ من مجموعة السيطرة حيث نلاحظ وجود القشرة واللب والنبيبات الكلوية (سهم رفيع) والكبيبات (سهم ممتليء). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



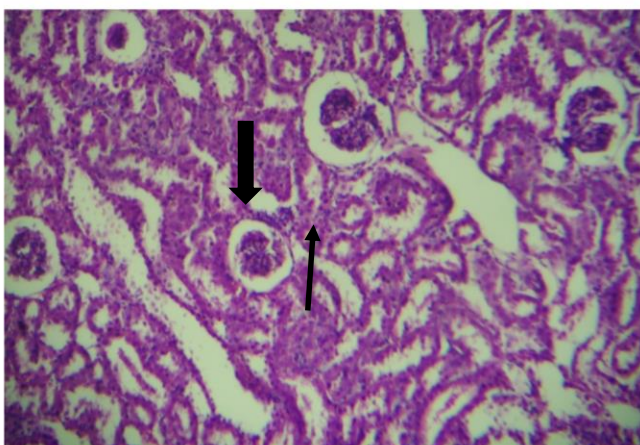
صورة (٤-١٦) مقطع نسجي في كلية جرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز ٥٠ ملغ /كغم من وزن الجسم تبين احتقان الاوعية الدموية بالنسيج الخلالي للكلية (المثلث) ووجود تنخر في اللمة الشعرية للكبيبات الكلوية (سهم ممتليء) مع وجود تغيرات تنكسية داخل النبيبات الكلوية متمثلة بصغر حجم التجويف (الاسهم الرفيعة) . صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



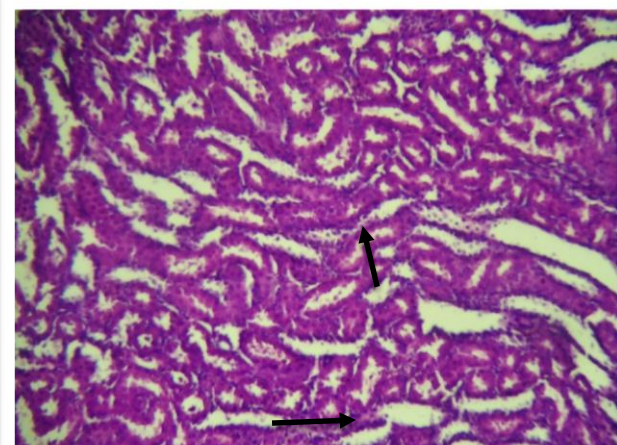
صورة (٤-١٢) مقطع نسجي في كلية جرذ بالغ معاملة بفيتامين C بتركيز 500 ملغ تبين الكبيبات (سهم ممتليء) والنبيبات الكلوية (سهم رفيع) في الحالة الطبيعية . صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



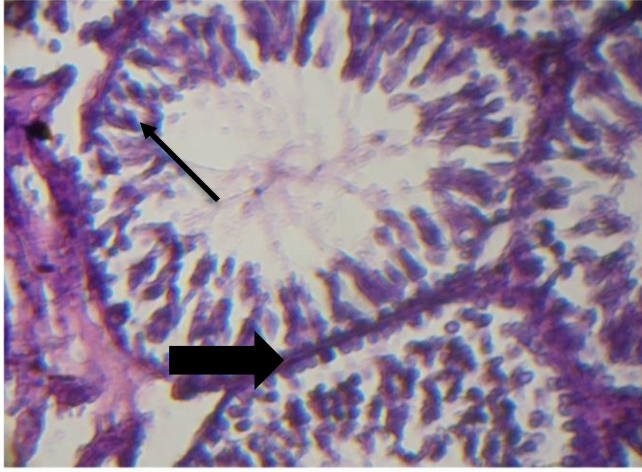
صورة (٤-١٧) مقطع نسجي في كلية جرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز ٥٠ ملغ /كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين C بجرعة ٥٠٠ ملغ تبين احتقان الاوعية الدموية (السهم الممتليء) وتغيرات تنكسية داخل النبيبات الكلوية متمثلة بالتورم الغيمي يؤدي الى حدوث الشكل النجمي (الاسهم الرفيعة) . صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



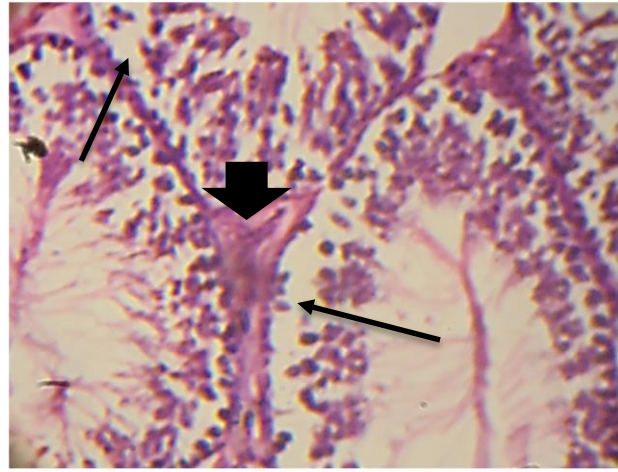
صورة (٤-١٤) مقطع نسجي في الكلية لجرذ بالغ من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين الكبيبات (سهم ممتليء) والنبيبات الكلوية (الاسهم الرفيعة) في الحالة الطبيعية للنسيج الطبيعية . صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



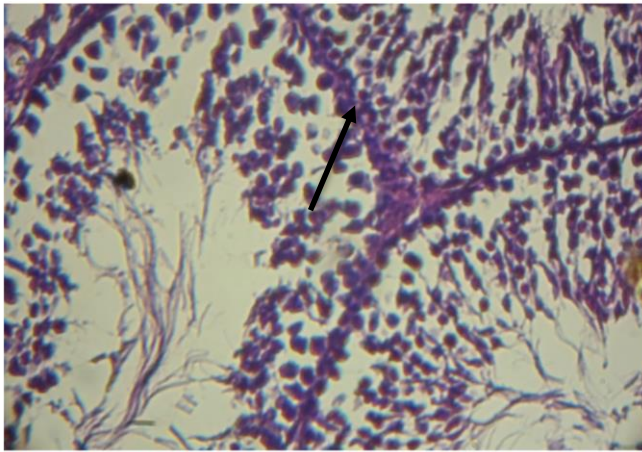
صورة (٤-١٨) مقطع نسجي في كلية جرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين E توضح التغيرات التنكسية داخل النبيبات الكلوية (الاسهم الرفيعة) الطبيعية . صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



صورة (١٩-٤) مقطع لخصية جرذ بالغ من مجموعة السيطرة توضح النيبات المنوية (سهم ممتلئ) وملاحظة سليفات النطف (سهم رفيع) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



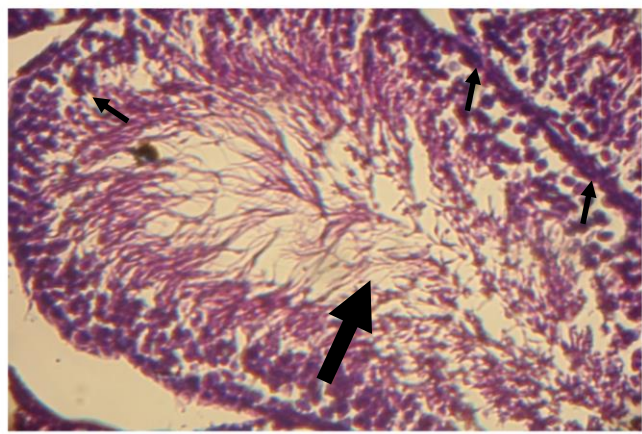
صورة (٢٠-٤) مقطع في خصية جرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ /كغم من وزن الجسم حيث نلاحظ حدوث انسلاخ لخلايا سليفات النطف (الاسهم الرفيعة) مع حدوث تنخر في هذه الخلايا واحتقان بالاووعية الدموية (السهم الممتلئ) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



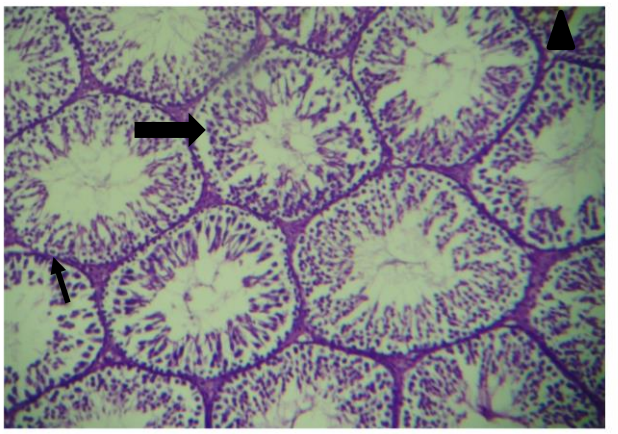
صورة (٢١-٤) توضح مقطع في خصية جرذ بالغ معاملة بفيتامين C بتركيز 500 ملغ حيث نلاحظ الخلايا طبيعية (السهم) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



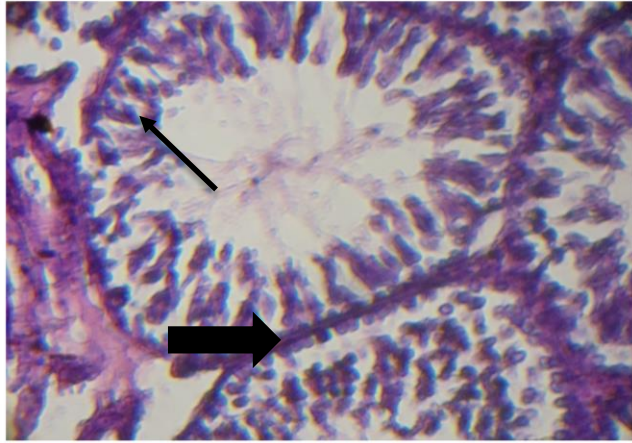
صورة (٢٢-٤) مقطع نسجي في الخصية لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C بتركيز 500 ملغ تبين احتقان في الاوعية الدموية (سهم ممتلئ) وتنخر في الخلايا المبطنة للنيبات المنوية وانسلاخ (الاسهم الرفيعة) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100 x



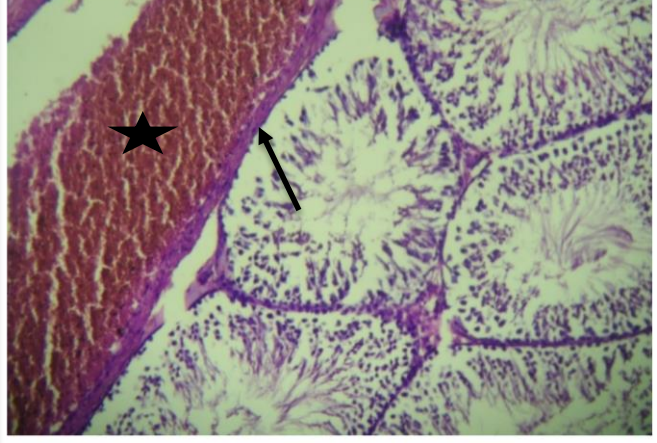
صورة (٢٣-٤) توضح مقطع في خصية جرذ معاملة بفيتامين E بتركيز 200 ملغ حيث نلاحظ الخلايا طبيعية (الاسهم الرفيعة) مع كثافة في عملية تكوين الحيامن (السهم الممتلئ) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



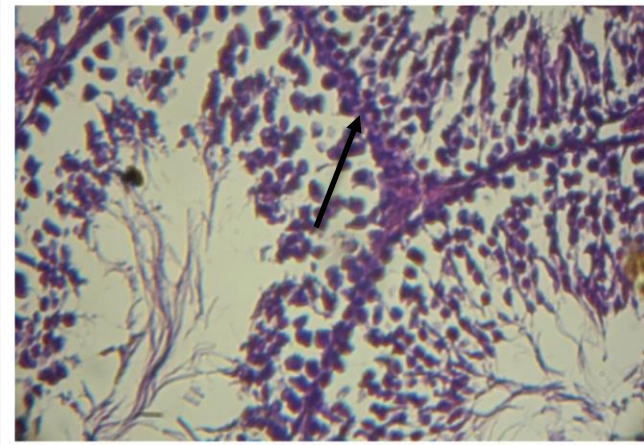
صورة (٢٤-٤) مقطع نسجي في الخصية لجرذ بالغ تم تجريبه البيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين احتقان في الاوعية الدموية (المثلث) ووجود بعض التغيرات التنكسية المتمثلة بالفجوات في الخلايا المبطنة للنيبات المنوية(الاسهم الرفيعة) وانسلاخ (سهم ممتلئ) 100 X صبغة الايوسين والهيماتوكسلين



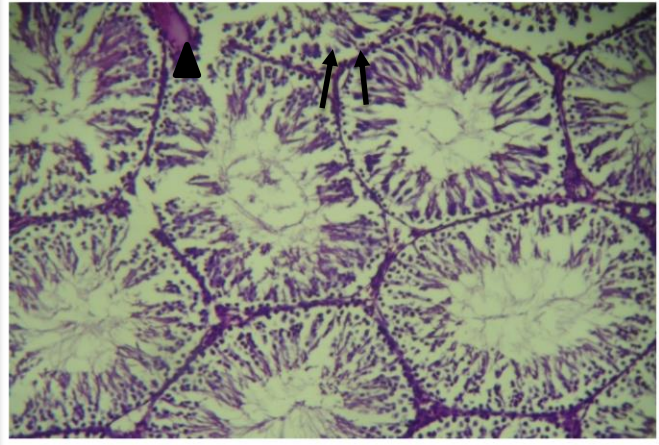
صورة (١٩-٤) مقطع لخصية جرد بالغ من مجموعة السيطرة توضح التبيبات المنوية (سهم ممتلئ) وملاحظة سليفات النطف (سهم رفيع) صبغة الايوسين والهيما توكسليين 400X



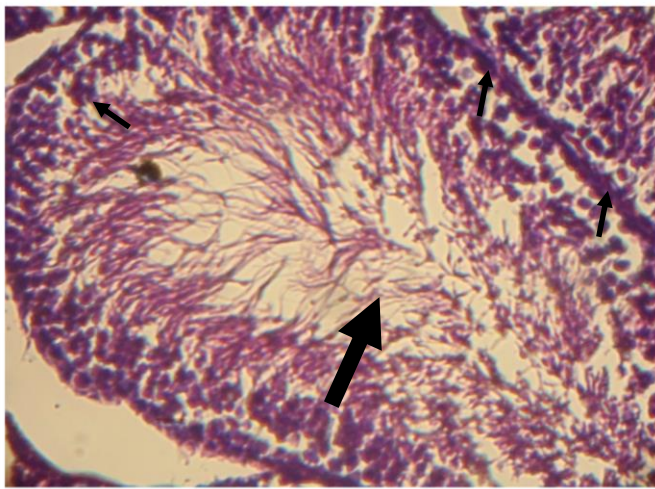
صورة (٢٥-٤) مقطع نسجي في خصية جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50ملغ /كغم من وزن الجسم توضح احتقان الاوعية الدموية (النجمة) مع وجود منطقة تنخر وانسلاخ للخلايا المبطنه للتبيبات المنوية (السهم) صبغة الايوسين والهيما توكسليين 100X



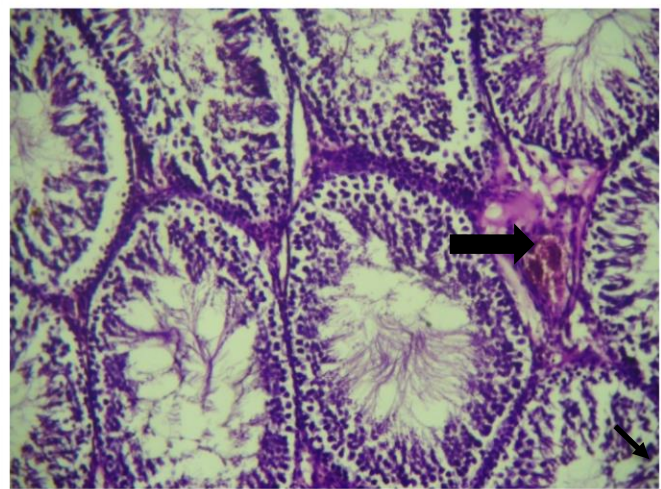
صورة (٢١-٤) توضح مقطع في خصية جرد تجرع فيتامين C بتركيز 500 ملغ حيث نلاحظ الخلايا طبيعية (السهم) صبغة الايوسين والهيما توكسليين 400X



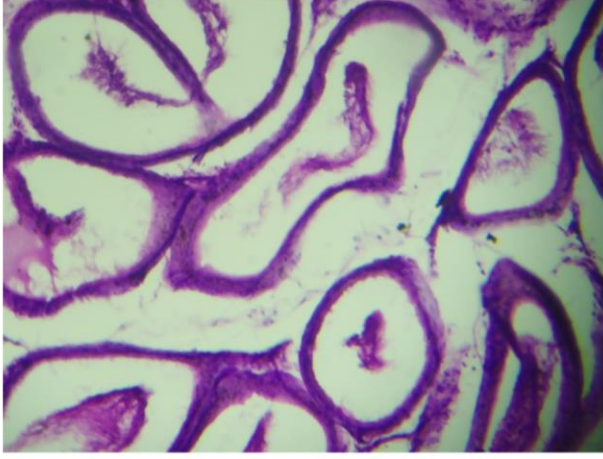
صورة (٢٢-٤) لمقطع نسجي في خصية جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C توضح احتقان بسيط بالوعية الدموية (النجمة) و تغيرات تنكسية متمثلة بنفجى الخلايا المبطنه للتبيبات المنوية (الاسهم) صبغة الايوسين والهيما توكسليين 100X



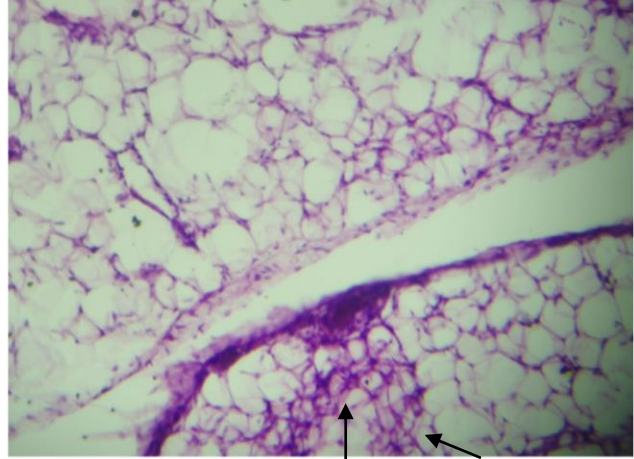
صورة (٢٣-٤) توضح مقطع في خصية جرد تجرع فيتامين E بتركيز 200 ملغ حيث نلاحظ الخلايا طبيعية (الاسهم الرفيعة) مع كثافة في عملية تكوين الحيامن (السهم الممتلئ) صبغة الايوسين والهيما توكسليين 400X



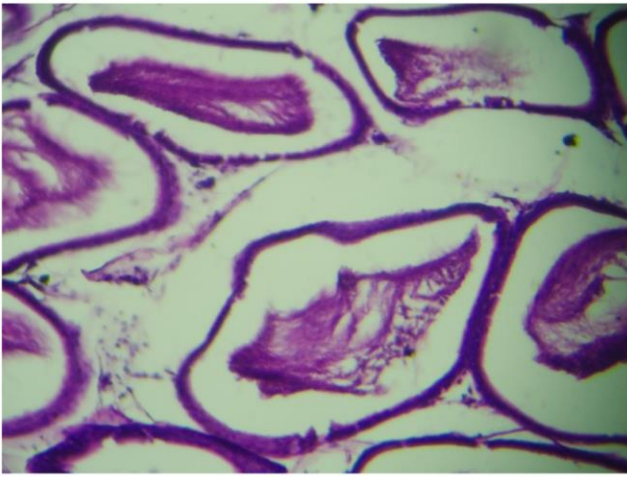
صورة (٢٧-٤) مقطع نسجي في خصية جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E توضح احتقان بسيط بالوعية الدموية (سهم ممتلئ) مع وجود تغيرات تنكسية تفجى داخل خلايا الطبقة الظهارية للتبيبات المنوية (سهم رفيع) صبغة الايوسين والهيما توكسليين 100X



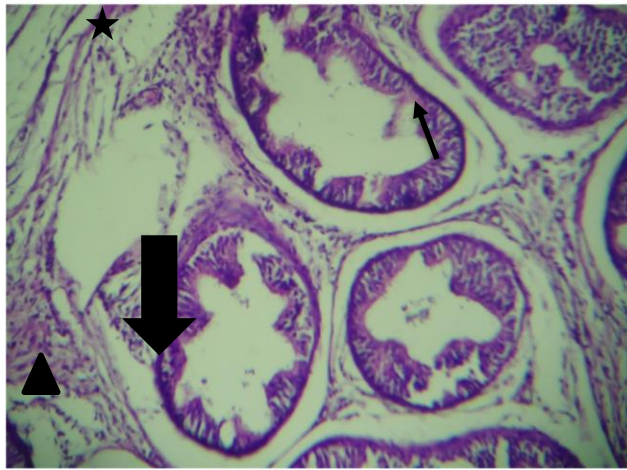
صورة (٢٨-٤) مقطع نسجي في البربخ لجرذ بالغ من مجموعة السيطرة توضح الحالة الطبيعية للنسيج . صبغة الايوسين و الهيماتوكسيلين 100X



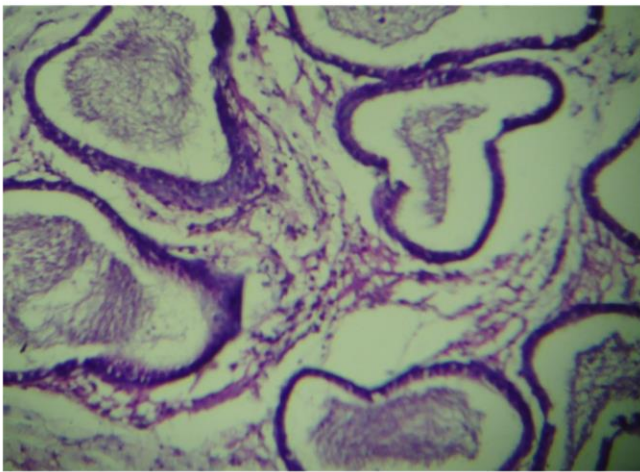
صورة (٢٩-٤) مقطع نسجي في البربخ لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ /كغم من وزن الجسم توضح حصول حالة التنخر الدهني للنسيج الدهني المحيط بالبربخ وتكون الصابون داخل الخلايا (الاسهم) صبغة الايوسين و الهيماتوكسيلين 100X



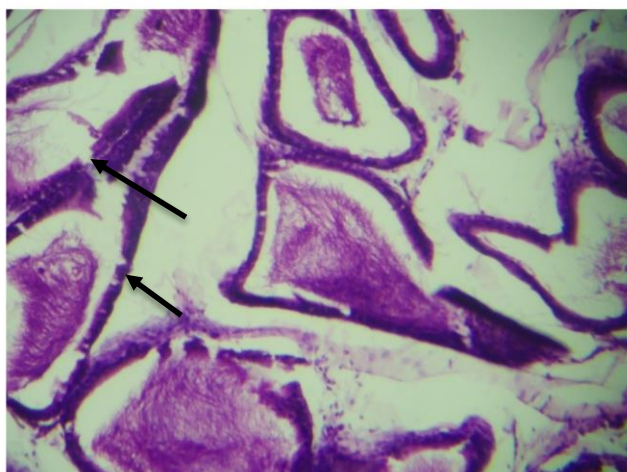
صورة (٣٠-٤) مقطع نسجي في البربخ لجرذ بالغ من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين C بتركيز 500 ملغ /كغم توضح النسيج الطبيعي للبربخ صبغة الايوسين و الهيماتوكسيلين 100X



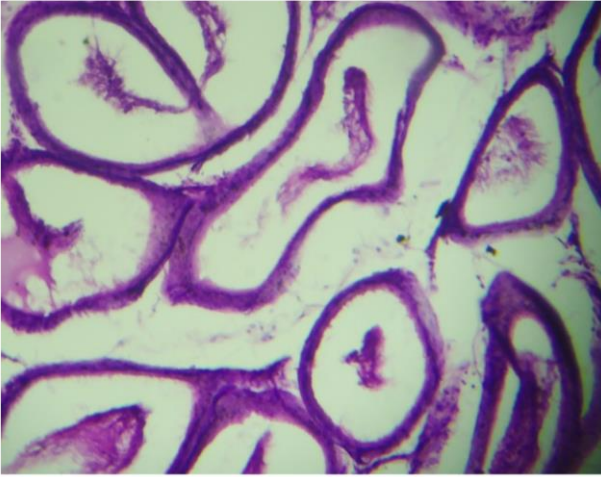
صورة (٣١-٤) مقطع نسجي في البربخ لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين C بتركيز 500 ملغ توضح وجود احتقان الوعية الدموية (النجمة) ووجود تنخر في الخلايا المبطن للبربخ (سهم رفيع) كذلك وجود تغيرات تنكسية متمثلة بالفجوات في الطبقة الظهارية (سهم ممتلئ) ووجود خلايا التهابية من نوع العدلات (المثلث) صبغة الايوسين و الهيماتوكسيلين 100X



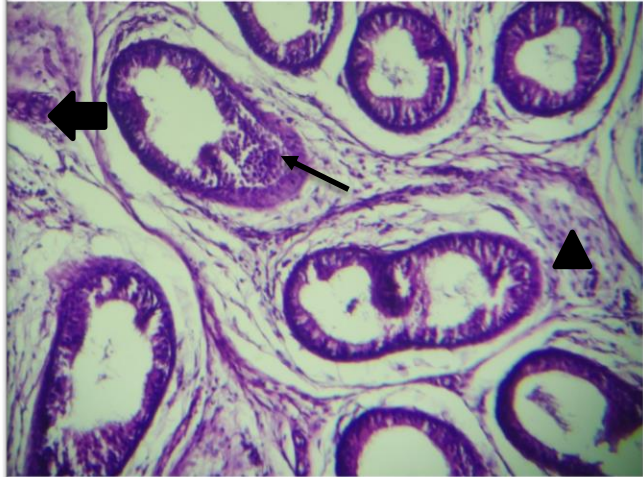
صورة (٣٢-٤) مقطع في البربخ لجرذ بالغ من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين E بتركيز ٢٠٠ ملغ توضح النسيج في الحالة الطبيعية صبغة الايوسين و الهيماتوكسيلين 100X



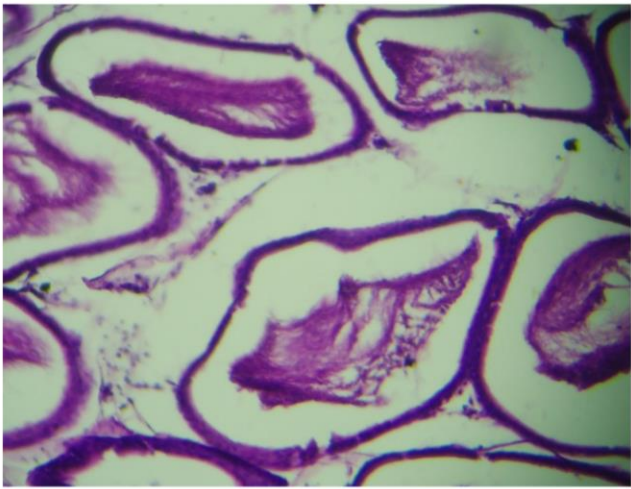
صورة (٣٣-٤) مقطع نسجي في البربخ لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ /كغم وفيتامين E بجرعة ٢٠٠ ملغ توضح وجود تغيرات تنكسية متمثلة بالتقجي (الاسهم) صبغة الايوسين و الهيماتوكسيلين 100X



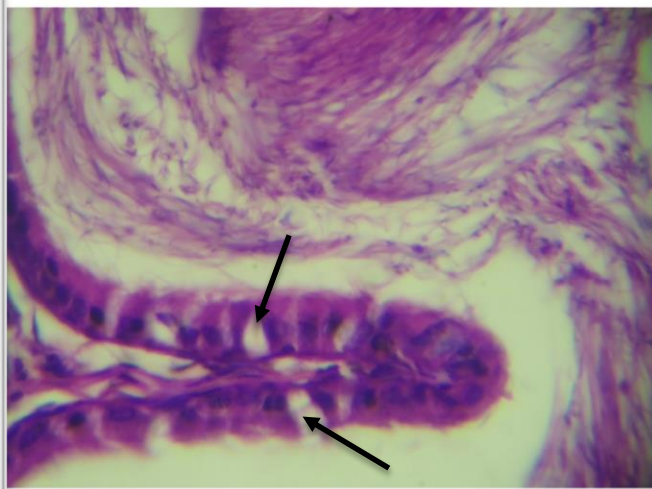
صورة (٢٨-٤) لمقطع نسيجي في البربخ لجرذ بالغ من مجموعة السيطرة توضح الحالة الطبيعية للنسيج صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



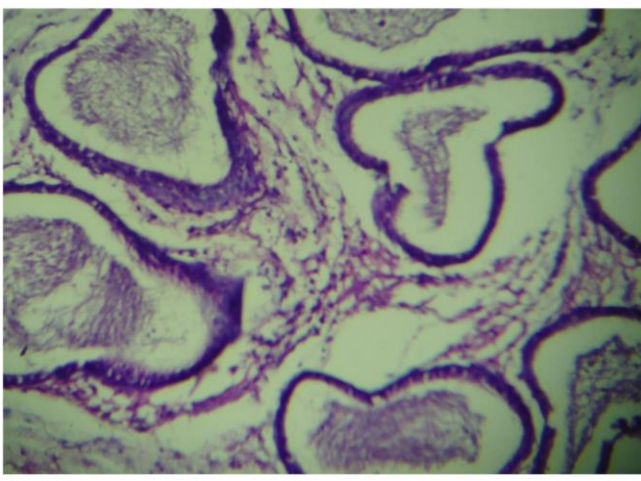
صورة (٣٤-٤) مقطع نسيجي في البربخ لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم توضح وجود احتقان الاوعية الدموية (سهم ممتلئ) ووجود تنخر في الخلايا المبطنة للبربخ (سهم رفيع) كذلك وجود خلايا التهابية من نوع العدلات (المثلث) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



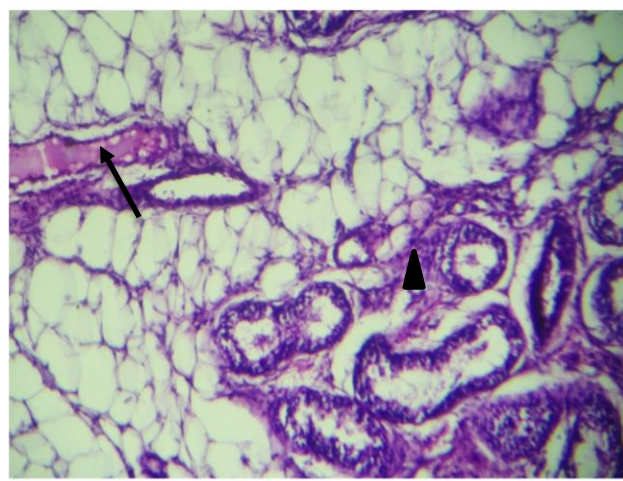
صورة (٣٠-٤) مقطع نسيجي في البربخ لجرذ بالغ من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين C بتركيز 500 ملغ / كغم توضح النسيج الطبيعي للبربخ صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



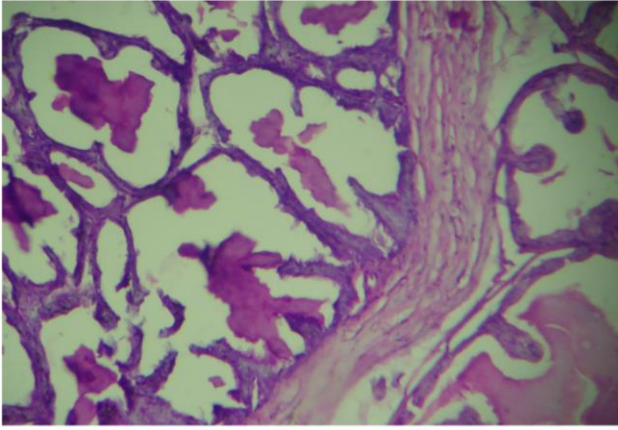
صورة (٣٥-٤) مقطع نسيجي في البربخ لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز ٥٠٠ ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ توضح وجود تغيرات تنكسية متمثلة بالفجوات داخل الخلايا المبطنة للبربخ (الاسهم) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



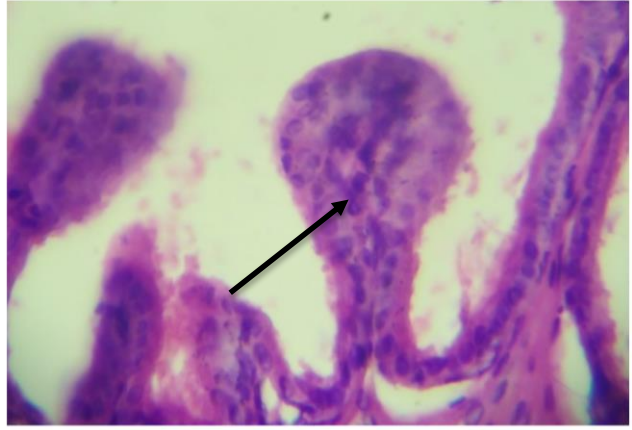
صورة (٣٢-٤) مقطع في البربخ لجرذ بالغ من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين E بتركيز ٢٠٠ ملغ توضح النسيج في الحالة الطبيعية H&E 100 X



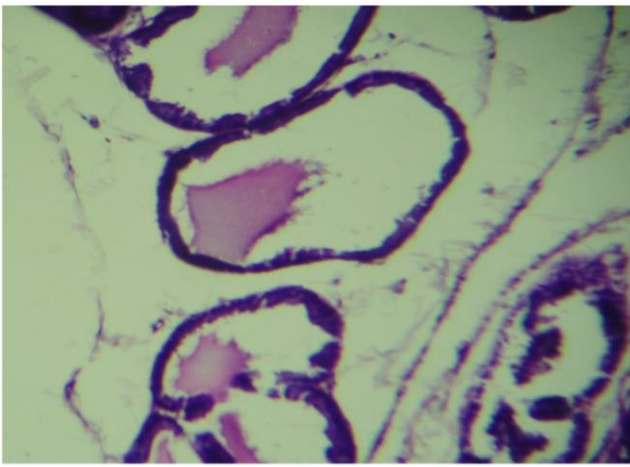
صورة (٣٦-٤) مقطع نسيجي في البربخ لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ / كغم من وزن الجسم وفيتامين E بتركيز 200 ملغ توضح وجود احتقان الاوعية الدموية (السهم) وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات (المثلث) E 100X



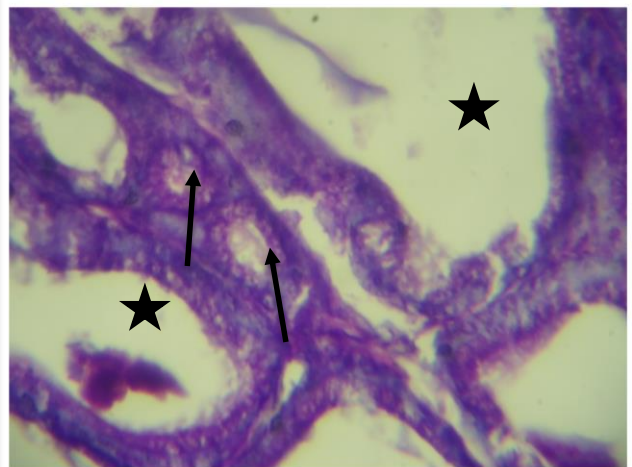
صورة (٣٧-٤) مقطع في الحويصلة المنوية لجرذ بالغ من مجموعة السيطرة توضح النسيج الضام والكبسولة والطبقة المخاطية بشكل طيات صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100X



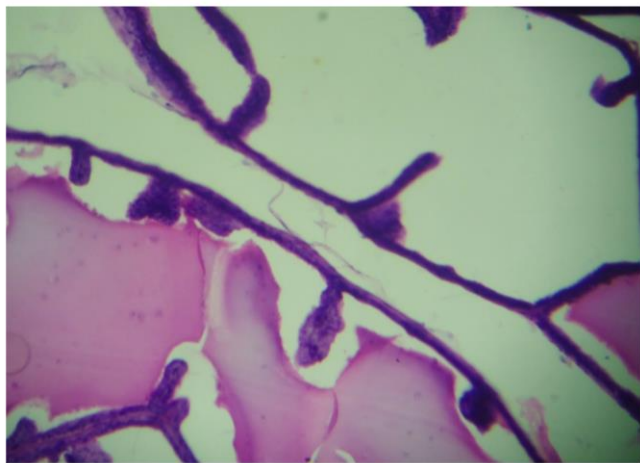
صورة (٣٨-٤) مقطع نسيجي يوضح حالة فرط التنسج (السهام) في نسيج الحويصلة المنوية لجرذ بالغ معاملة بالبليسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ / كغم من وزن الجسم صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 400X



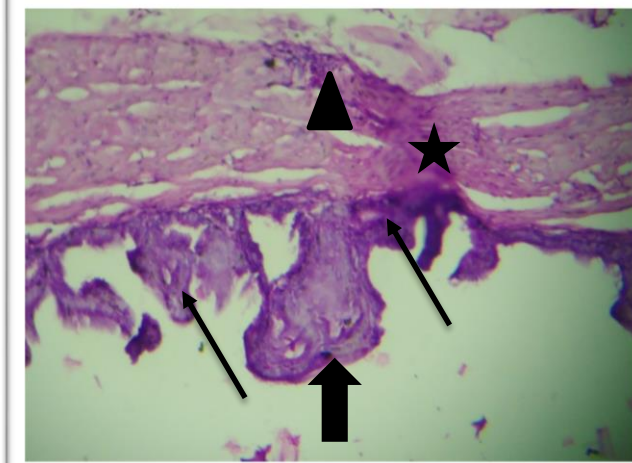
صورة (٣٩-٤) مقطع في نسيج الحويصلة المنوية لجرذ بالغ من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ توضح النسيج في الحالة الطبيعية صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100 X



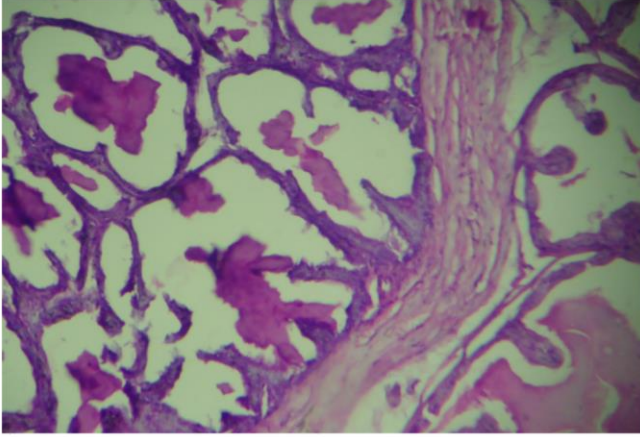
صورة (٤٠-٤) مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية في جرذ بالغ معاملة بالبليسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ يبين وجود تغيرات تنكسية متمثلة بوجود فجوات في الخلايا المبطنة للطبقة الظهارية (الاسهم) وتكون توسعات كيسية في النسيج (النجمة) صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 400 X



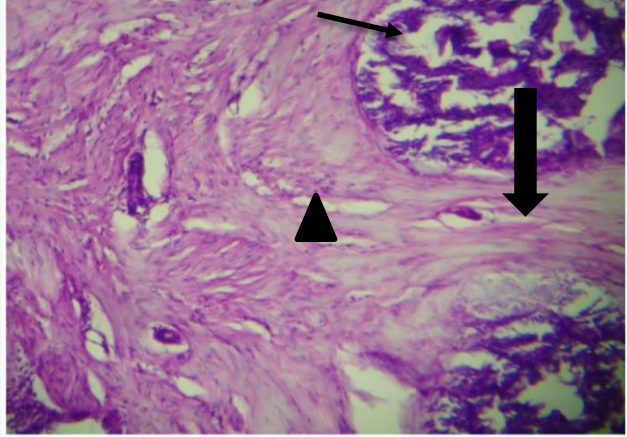
صورة (٤١-٤) مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية في جرذ بالغ معاملة بفيتامين E بتركيز ٢٠٠ ملغ توضح النسيج الطبيعي صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100X



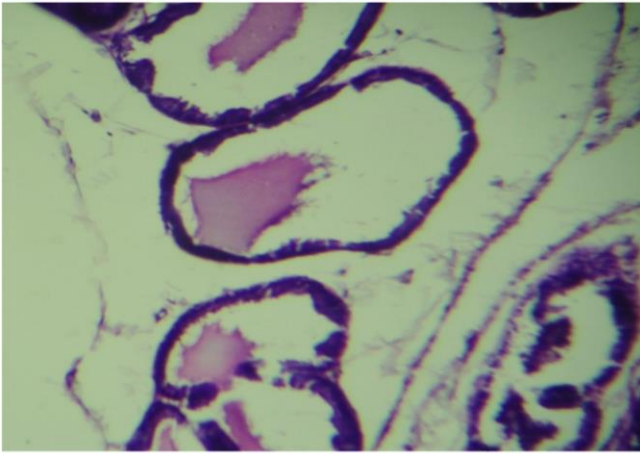
صورة (٤٢-٤) مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية في جرذ بالغ معاملة بالبليسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E بتركيز ٢٠٠ ملغ توضح وجود نزف واحتقان في الاوعية الدموية (النجمة) وفرط تنسج للخلايا المبطنة للغدة (سهام ممتلئ) وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات (المثلث) ووجود تغيرات تنكسية متمثلة بوجود التفجى (الاسهم الرفيعة) صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 400X



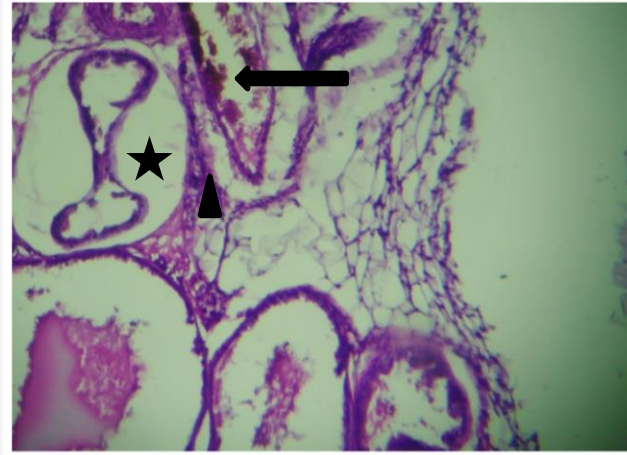
صورة (٤-٣٧) حويصلة منوية طبيعية توضح النسيج الضام والكبسولة والطبقة المخاطية بشكل طبقات صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



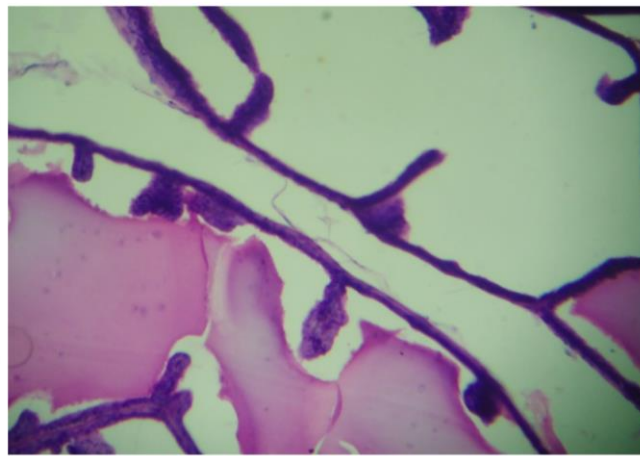
صورة (٤-٤٣) مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية في جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز ٥٠ ملغ /كغم من وزن الجسم توضح زيادة تخثر في النسيج الضام (الكبسولة) (سهم ممتلئ) مع تنخر الخلايا المبطننة (سهم رفيع) وارتشاح الخلايا الالتهابية (المثلث) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



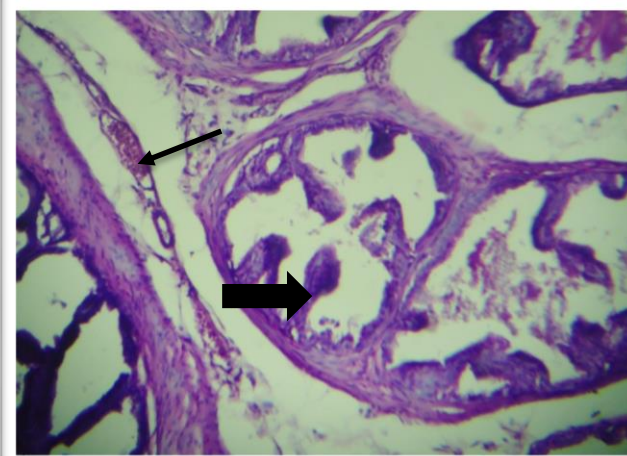
صورة (٤-٣٩) مقطع في نسيج الحويصلة المنوية لجرذ بالغ من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ توضح النسيج في الحالة الطبيعية صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100 X



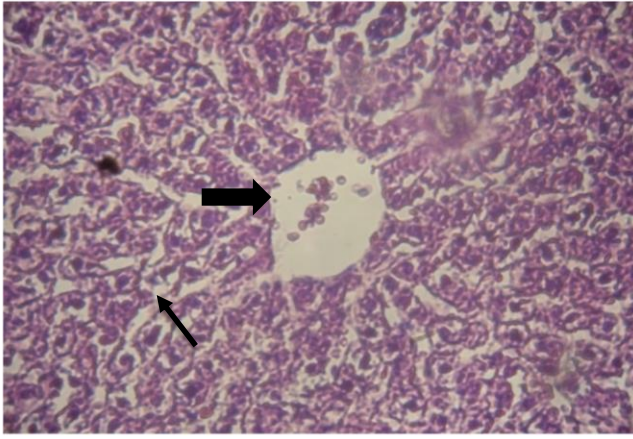
صورة (٤-٤٤) مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية في جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز ٥٠ ملغ /كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ يبين وجود احتقان بالوعاء الدموي (سهم ممتلئ) وتكون توسعات كيسية (النجمة) مع ارتشاح الخلايا الالتهابية في النسيج (المثلث) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



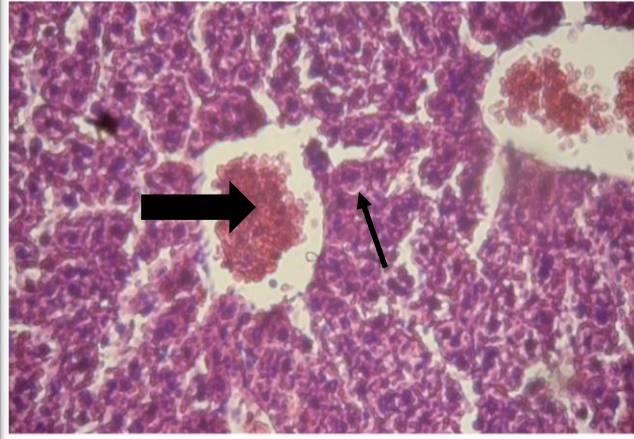
صورة (٤-٤١) مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية لجرذ بالغ معاملة بفيتامين E بتركيز ٢٠٠ ملغ توضح النسيج الطبيعي في الحويصلة المنوية صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



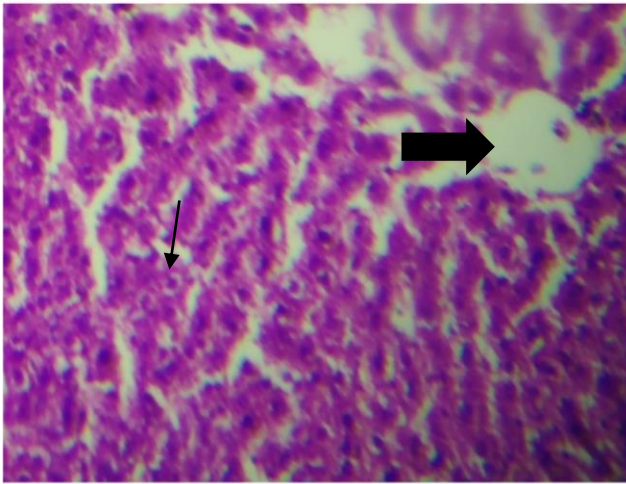
صورة (٤-٤٥) مقطع نسيجي في الحويصلة المنوية في جرد بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز ٥٠ ملغ /كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين E توضح وجود نزف واحتقان في الاوعية الدموية (سهم رفيع) وفرط تنسج (سهم ممتلئ) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100 X



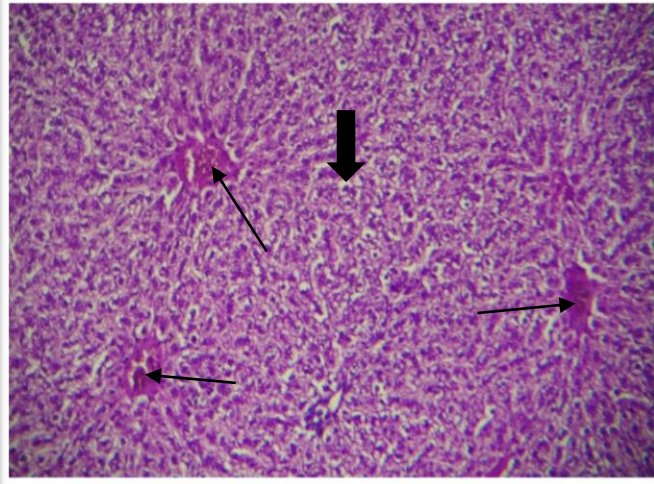
صورة (٤٦-٤) مقطع نسجي في كبد انثى جرذ بالغة من مجموعة السيطرة يوضح الخلايا الكبدية الطبيعية (سهم رفيع) والوريد المركزي (سهم ممتليء). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



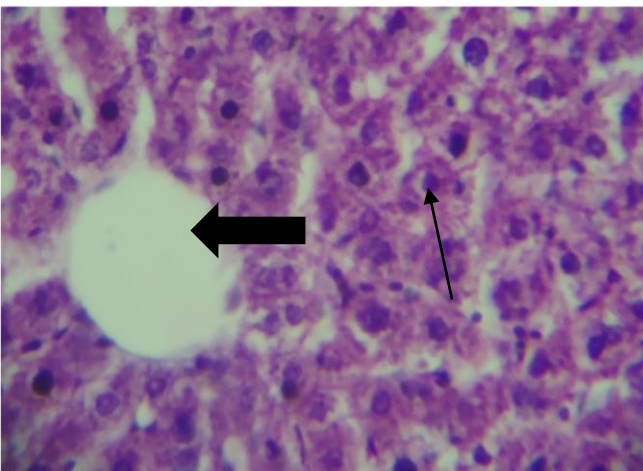
صورة (٤٧-٤) مقطع نسجي في كبد انثى جرذ بالغة معاملة بالبسيسفونول بتركيز ٢٠٠ملغ /كغم من وزن الجسم يوضح وجود تنخر تجلطي (سهم رفيع) في النسيج الكبدى مع احتقان الازوعية الدموية (سهم ممتليء). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



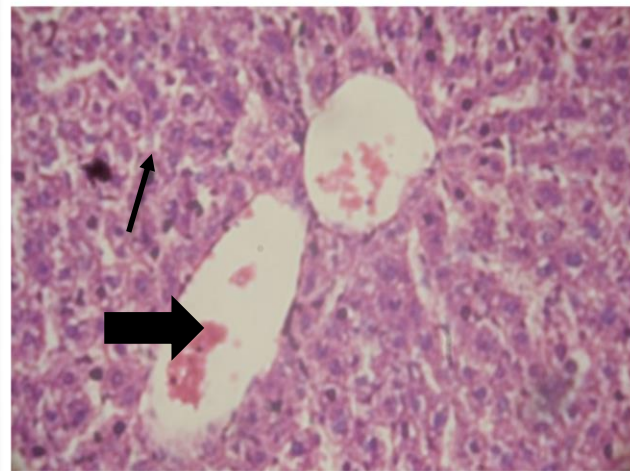
صورة (٤٨-٤) مقطع نسجي في كبد انثى جرذ بالغة معاملة بفيتامين C بتركيز 500 ملغ تبين الوريد المركزي (سهم ممتليء) والخلايا الكبدية الطبيعية (سهم رفيع). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



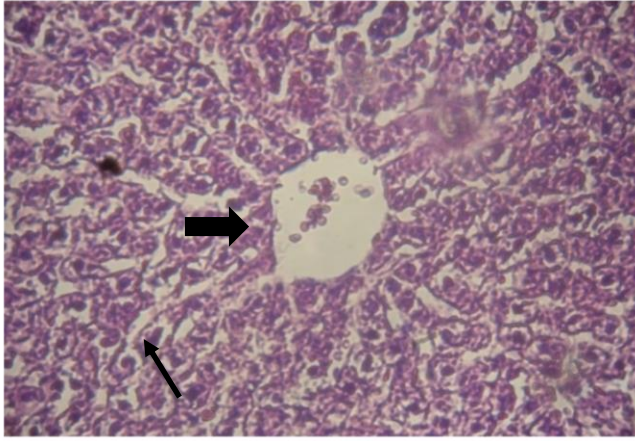
صورة (٤٩-٤) مقطع نسيجي في كبد انثى جرذ بالغة معاملة بالبسيسفونول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ تبين وجود احتقان شديد في الوريد المركزية (الاسهم الرفيعة) ووجود تغيرات تنكسية للخلايا الكبدية متمثلة بتفجي سايتوبلازم الخلايا الكبدية(سهم غليظ) 100x



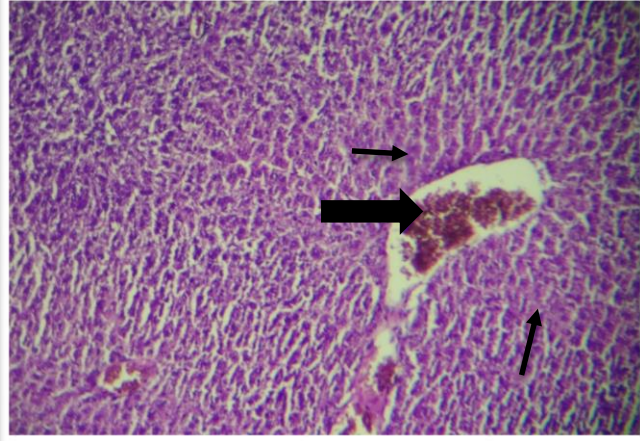
صورة (٥٠-٤) مقطع نسجي في كبد جرذ بالغ معاملة بفيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين الوريد المركزي (سهم ممتليء) والخلايا الكبدية الطبيعية (سهم رفيع). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



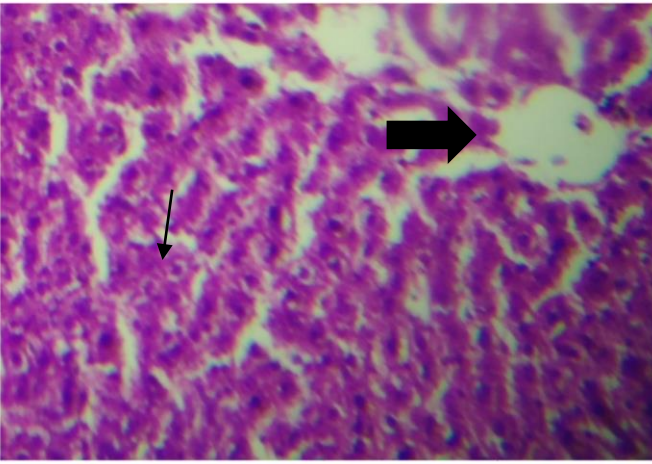
صورة (٥١-٤) مقطع نسجي في كبد انثى جرذ بالغة معاملة بالبسيسفونول بتركيز ٢٠٠ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E بتركيز ٢٠٠ يوضح وجود احتقان الازوعية الدموية (سهم ممتليء) مع تغيرات تنكسية متمثلة بكبر حجم الخلايا الكبدية المتمثلة بالتورم الغيمي (سهم رفيع). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



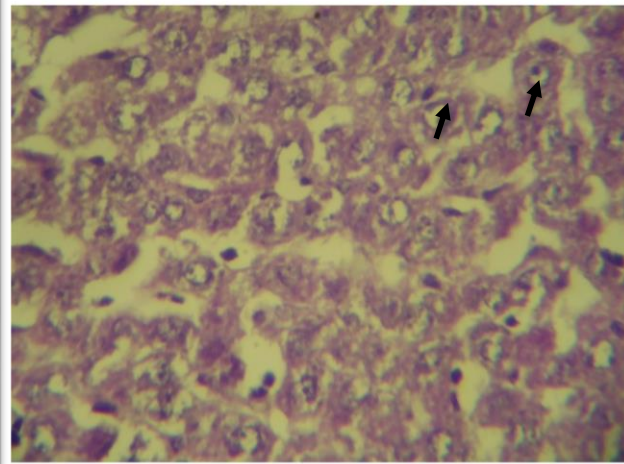
صورة (٤-٤٦) مقطع نسجي في كبد انثى جرذ بالغة من مجموعة السيطرة يوضح الخلايا الكبدية الطبيعية (سهم رفيع) والوريد المركزي (سهم ممتليء). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



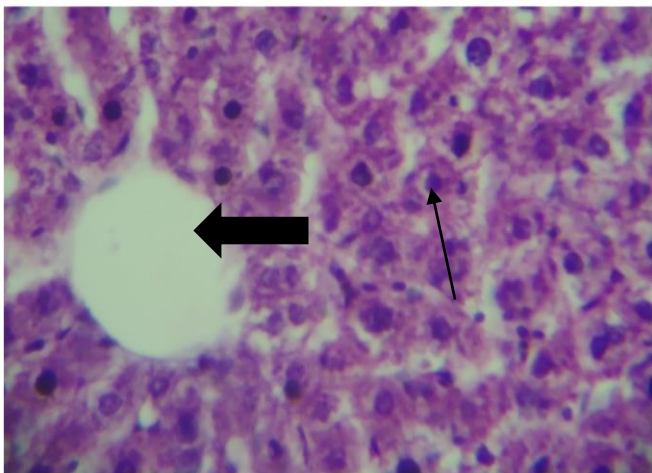
صورة (٤-٥٢) مقطع نسجي في كبد انثى جرذ بالغة معاملة بالبسيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم تبين وجود تنخر في بعض الخلايا الكبدية (الاسهم الرفيعة) واحتقان للاوعية الدموية (سهم ممتليء). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



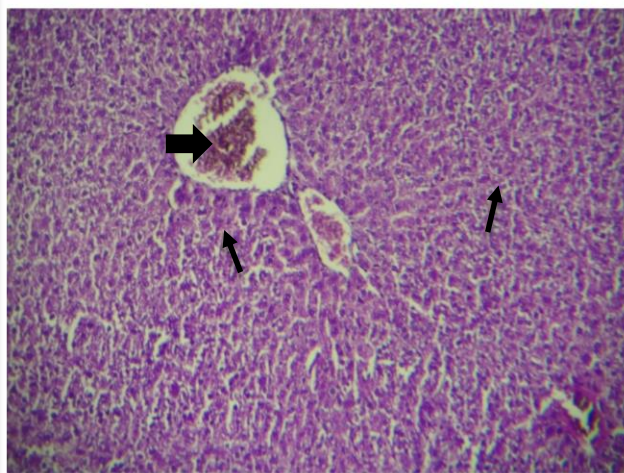
صورة (٤-٤٨) مقطع نسجي في كبد انثى جرذ بالغة معاملة بفيتامين C بتركيز 500 ملغ تبين الوريد المركزي (سهم ممتليء) والخلايا الكبدية الطبيعية (سهم رفيع). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



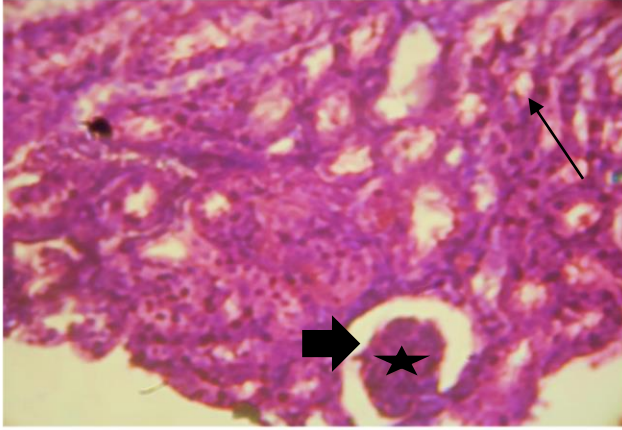
صورة (٤-٥٣) مقطع نسجي في كبد انثى جرذ بالغة معاملة بالبسيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ تبين وجود تغيرات تنكسية للخلايا الكبدية متمثلة بتفجي سايتوبلازم الخلايا الكبدية (الاسهم). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



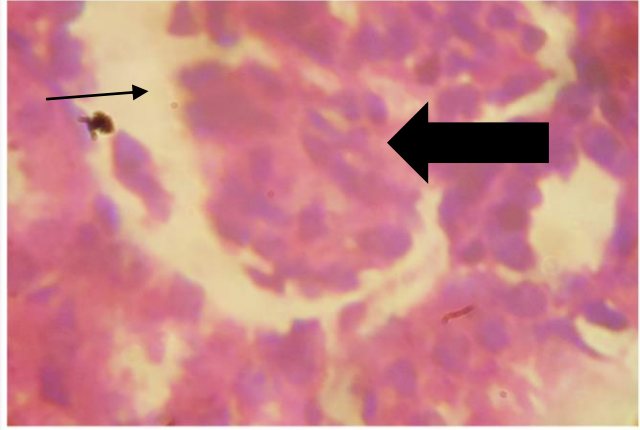
صورة (٤-٥٠) مقطع نسجي في كبد جرذ بالغ معاملة بفيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين الوريد المركزي (سهم ممتليء) والخلايا الكبدية الطبيعية (سهم رفيع). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



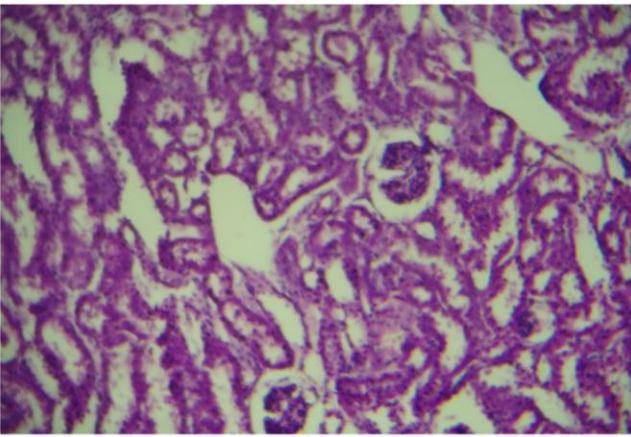
صورة (٤-٥٤) مقطع نسجي في كبد انثى جرذ بالغة معاملة بالبسيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين وجود تغيرات تنكسية للخلايا الكبدية متمثلة بتفجي سايتوبلازم الخلايا الكبدية (الاسهم الرفيعة) واحتقان شديد للاوعية الدموية (سهم ممتليء). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



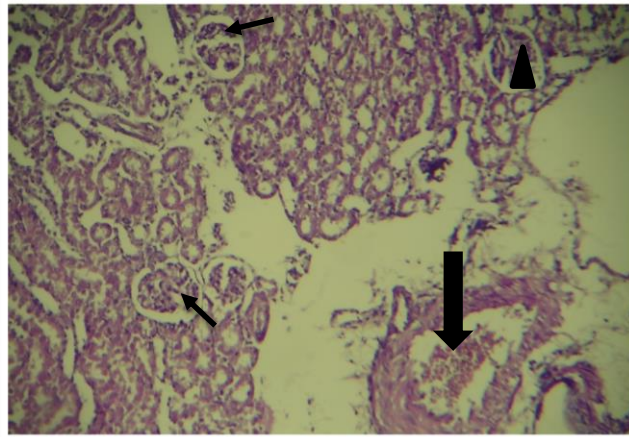
صورة (٥٥-٤) مقطع نسجي في الكلية لاثني جردز بالغة من مجموعة السيطرة توضح الكبيبة (النجمة) والنبيبات (السهم الرفيع) والمساحات الطبيعية لمحفظه بومان (السهم الممتليء) . صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100X



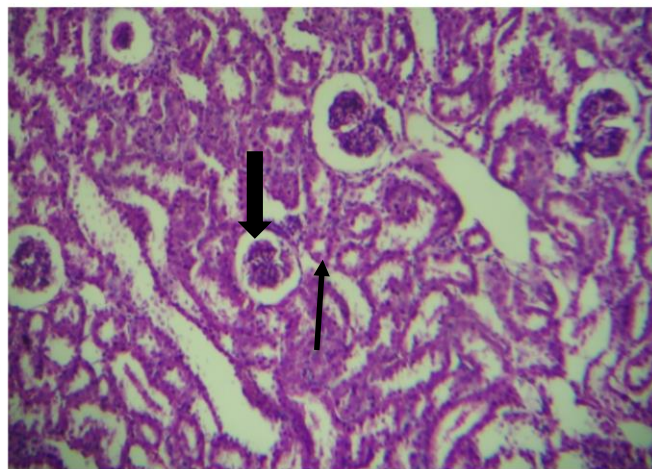
صورة (٥٦-٤) مقطع نسجي في الكلية لاثني جردز بالغة معاملة بالبسيسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ / كغم من وزن الجسم يوضح وجود ضمور في بعض الكبيبات الكلوية (سهم ممتليء) وكبر حجم حيز بومان (سهم رفيع) . صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 400X



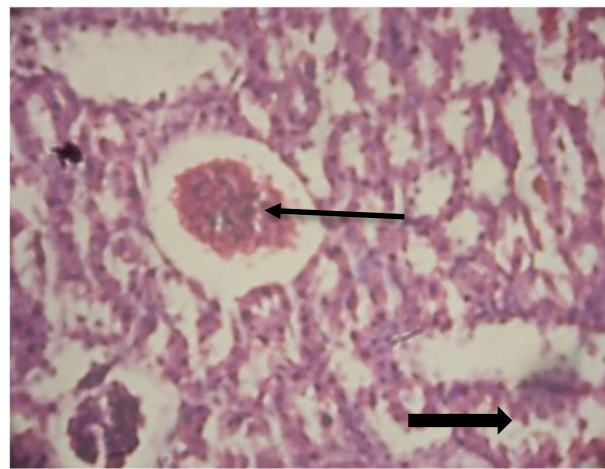
صورة (٥٧-٤) مقطع نسجي في الكلية لاثني جردز بالغة معاملة بفيتامين C تبين الحالة الطبيعية للنسيج. صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100X



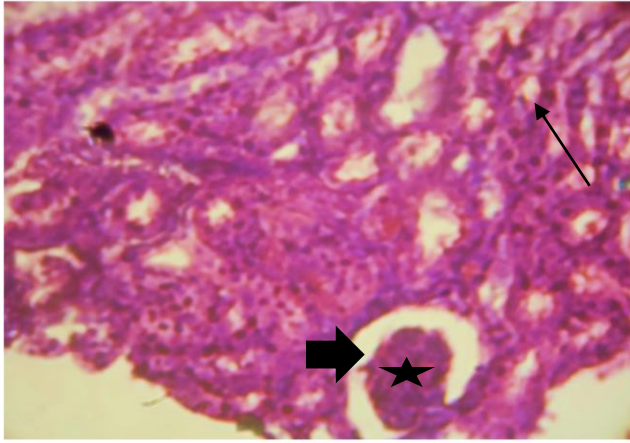
صورة (٥٨-٤) مقطع نسجي في كلية اثني جردز بالغة معاملة بالبسيسفينول بتركيز 200 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ تبين احتقان الاوعية الدموية (سهم ممتليء) وتغيرات تنكسية في الخلايا المبطنة للاوعية الدموية الشعرية المتواجدة في اللمة الشعرية للكبيبات الكلوية (الاسهم الرفيعة) مع وجود تنخر في بعض الكبيبات الكلوية (المثلث) . صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين X100



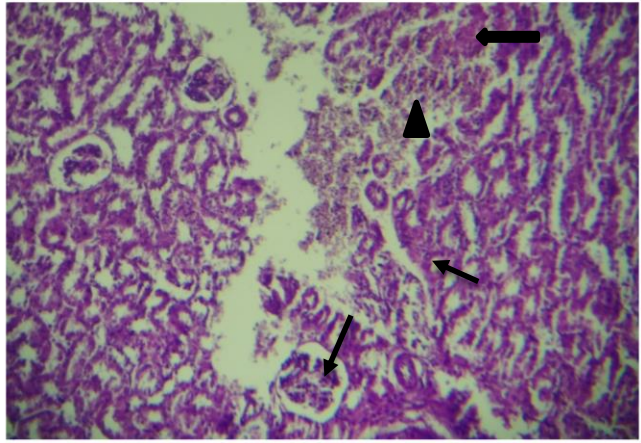
صورة (٥٩-٤) مقطع نسجي في الكلية لاثني جردز بالغة من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين الكبيبات (سهم ممتليء) والنبيبات الكلوية (الاسهم الرفيعة) و الحالة الطبيعية للنسيج. صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100X



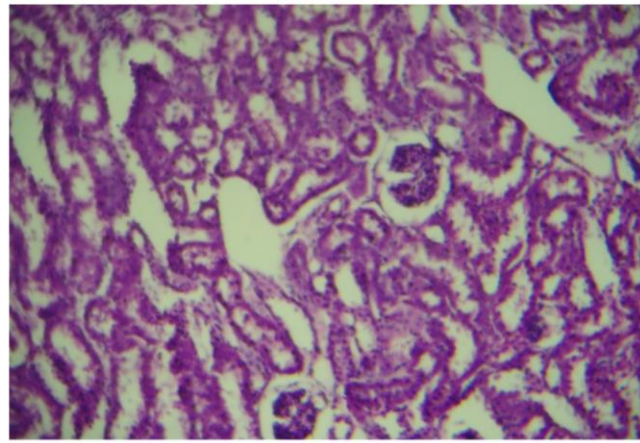
صورة (٦٠-٤) مقطع نسجي في الكلية لاثني جردز بالغة معاملة بالبسيسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ / كغم من وزن الجسم بالاضافة الى فيتامين E يوضح وجود تغيرات تنكسية متمثلة بكبر حجم الخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية (سهم ممتليء) مع احتقان في الاوعية الدموية وخاصة الاوعية الدموية الشعرية للمة الشعرية الخاصة بالكبيبات الكلوية (السهم الرفيع) . صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 400X



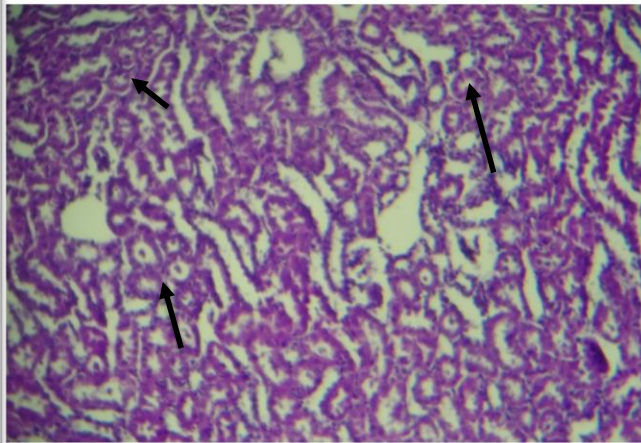
صورة (٥٥-٤) مقطع نسجي في الكلية لانيثى جردز بالغة من مجموعة السيطرة توضح الكبيبة (النجمة) والنبيبات (السهم الرفيع) والمساحات الطبيعية لمحفظة بومان (السهم الممتليء). صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100X



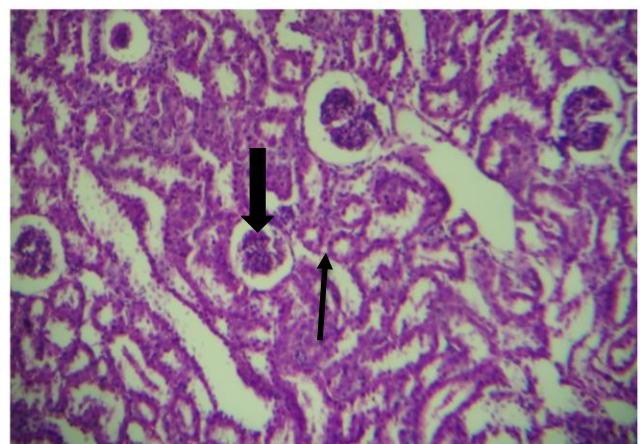
صورة (٦١-٤) مقطع نسجي في كلية انثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم تبين احتقان الاوعية الدموية ونزف بالنسيج الخلائي (سهم ممتليء) وتخر في اللمة الشعرية والكبيبات الكلوية وبعض النيببات الكلوية (اسهم رفيعة) وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات(المثلث). صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100X



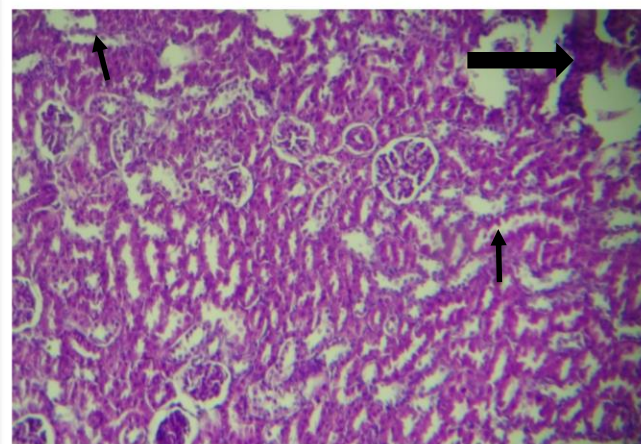
صورة (٥٧-٤) مقطع نسجي في الكلية لانيثى جردز بالغة معاملة بفيتامين C ٥٠٠ ملغ تبين الحالة الطبيعية للنسيج. صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100X



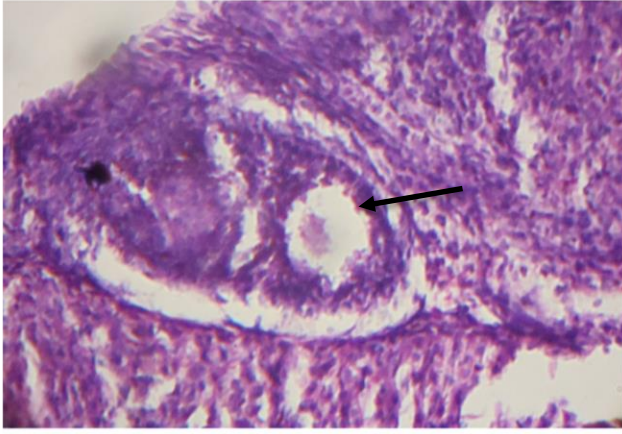
صورة (٦٢-٤) مقطع نسجي في كلية انثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ تبين وجود تغيرات تنكسية للخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية كما مؤشر . صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين X100



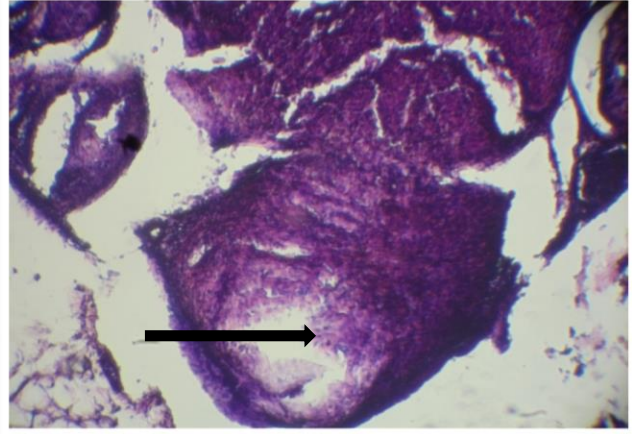
صورة (٥٩-٤) مقطع نسجي في الكلية لانيثى جردز بالغة من مجموعة السيطرة الموجبة معاملة بفيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين الكبيبات (سهم ممتليء) والنبيبات الكلوية (الاسهم الرفيعة) في الحالة الطبيعية للنسيج. صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100X



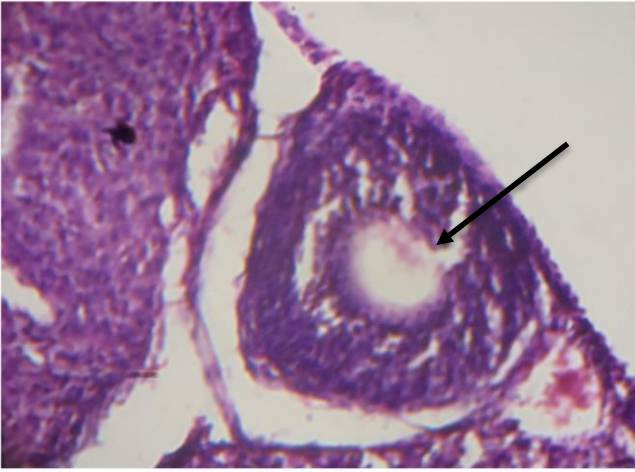
صورة (٦٣-٤) مقطع نسجي في كلية انثى جردز بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز 50 ملغ /كغم من وزن الجسم وفيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين وجود تغيرات تنكسية للخلايا المبطنة للنبيبات الكلوية (الاسهم الرفيعة) واحتقان الاوعية الدموية (سهم ممتليء). صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100X



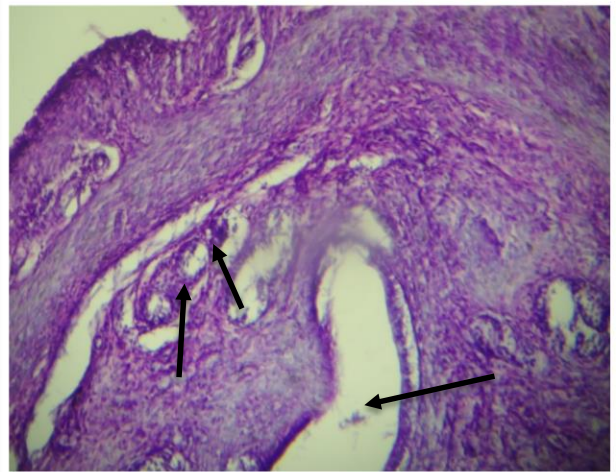
صورة (٤-٦٤) مقطع نسجي في مبيض انثى جرذ بالغة من مجموعة السيطرة يوضح صورة البيضة وحوصلة غراف كما مؤشر في السهم. صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



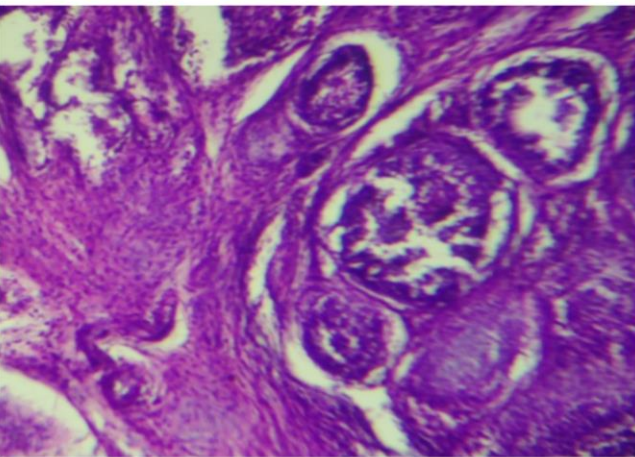
صورة (٤-٦٥) مقطع نسجي في مبيض انثى جرذ بالغة معاملة بالبيسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ / كغم من وزن الجسم يوضح وجود تنخر في خلايا حوصلة غراف كما مؤشر. صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



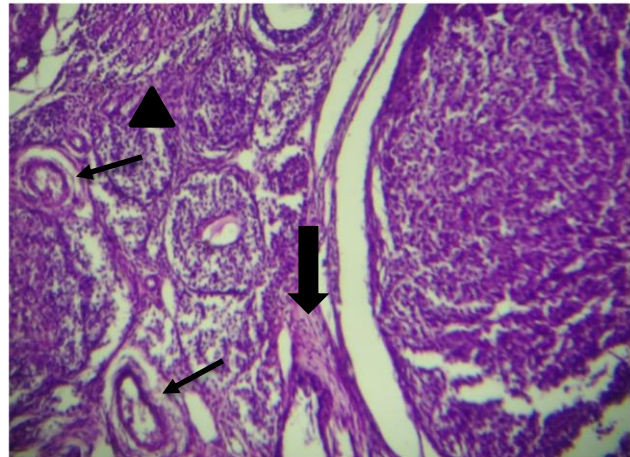
صورة (٤-٦٦) مقطع نسجي في مبيض انثى جرذ بالغة معاملة بفيتامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ يوضح صورة البيضة كما مؤشر. صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



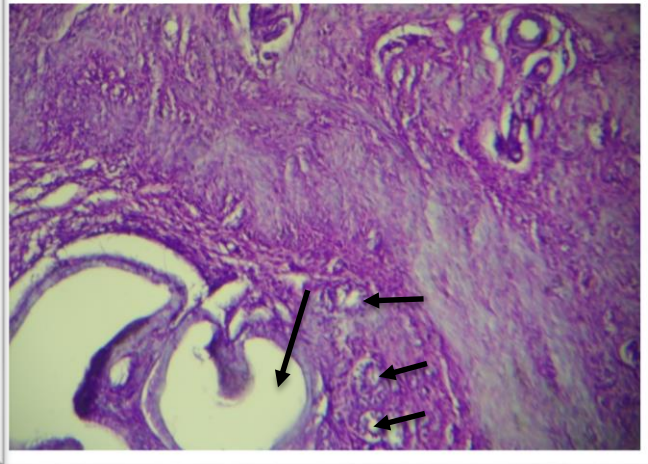
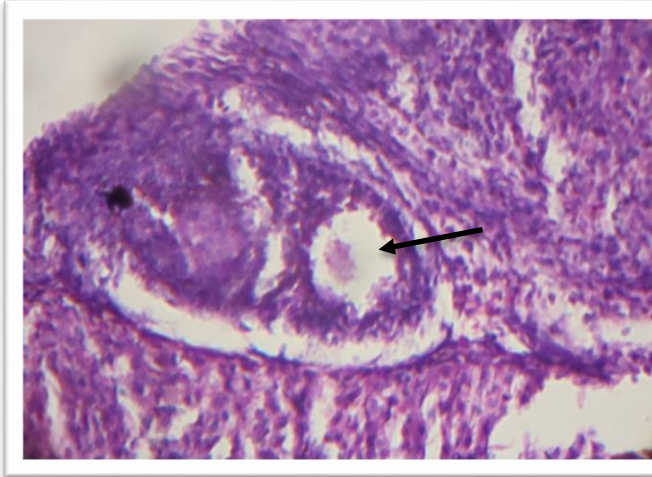
صورة (٤-٦٧) مقطع نسجي في مبيض انثى جرذ بالغة معاملة بالبيسفينول بجرعة 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C بتركيز 500 ملغ تبين وجود تنخر في الخلايا المبطنة للحوصلات الاولى والثانوية وحوصلة كراف (الاسهم). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



صورة (٤-٦٨) مقطع نسجي في مبيض انثى جرذ بالغة معاملة بفيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين الحالة الطبيعية للنسيج. صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X

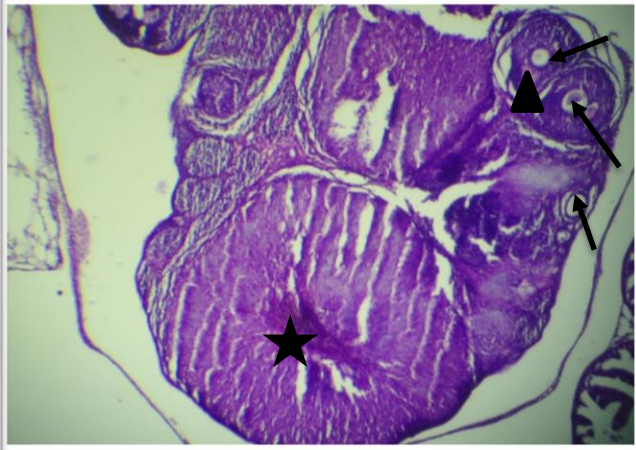
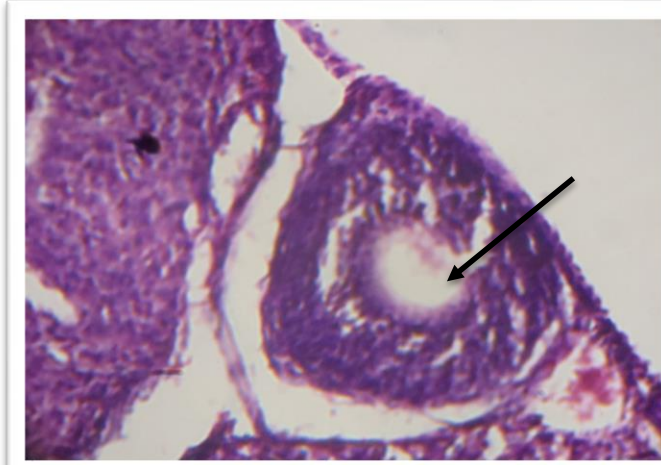


صورة (٤-٦٩) مقطع نسجي في مبيض انثى جرذ بالغة معاملة بالبيسفينول بجرعة 200 ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين وجود احتقان شديد في الاوعية الدموية (سهم ممتليء) وارتشاح الخلايا الالتهابية (المثلث) و تنخر في الخلايا المحيطة للبيضات (الاسهم الرفيعة). صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



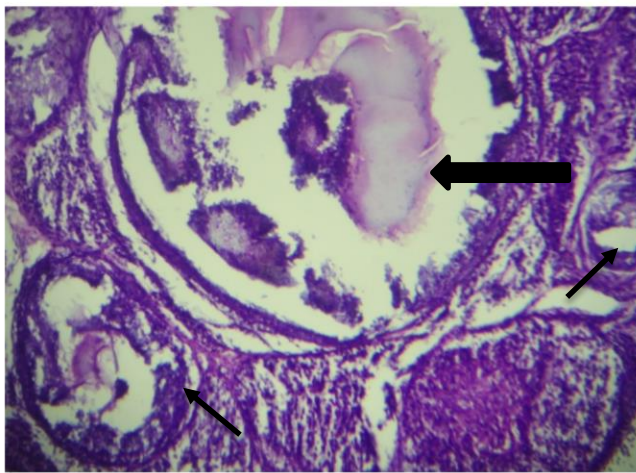
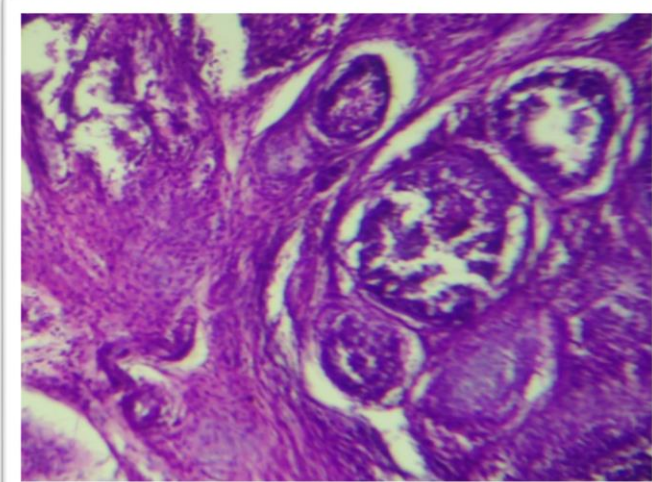
صورة (٤-٦٤) مقطع نسجي في مبيض انثى جرذ بالغة من مجموعة السيطرة يوضح صورة البيضة وحوصلة غراف كما مؤشر في السهم . صبغة الايوسين والهيماوكسلين 100X

صورة (٤-٧٠) لمقطع نسجي في مبيض انثى جرذ بالغة معاملة بالبيسفينول بجرعة 50 ملغ / كغم من وزن الجسم تبين وجود تنخر في الخلايا المحيطة بالبويضات الاولى والثانوية وحوصلة كراف كما مؤشر بالاسهم . صبغة الايوسين والهيماوكسلين 100X



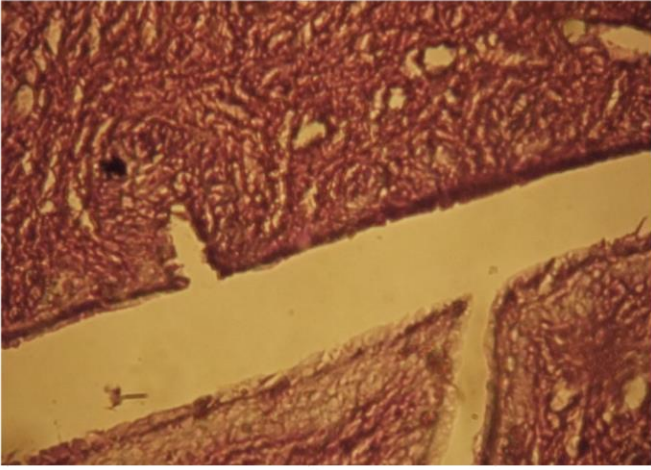
صورة (٤-٦٦) مقطع نسجي في مبيض انثى جرذ معاملة بفيتامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ يوضح صورة البيضة كما مؤشر . صبغة الايوسين والهيماوكسلين 400X

صورة (٤-٧١) مقطع نسجي في مبيض انثى جرذ بالغة معاملة بالبيسفينول بجرعة 50 ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C بتركيز 500 ملغ تبين وجود احتقان في الاوعية الدموية (المثلث) وتنخر في الخلايا المحيطة للبويضات الاولى والثانوية والثالثة (الاسهم) . صبغة الايوسين والهيماوكسلين 40X

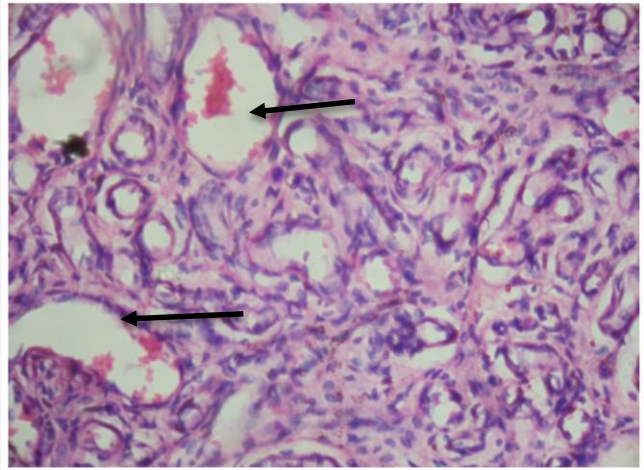


صورة (٤-٦٨) مقطع نسجي في مبيض انثى جرذ بالغة معاملة بفيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين الحالة الطبيعية للنسيج . صبغة الايوسين والهيماوكسلين 100X

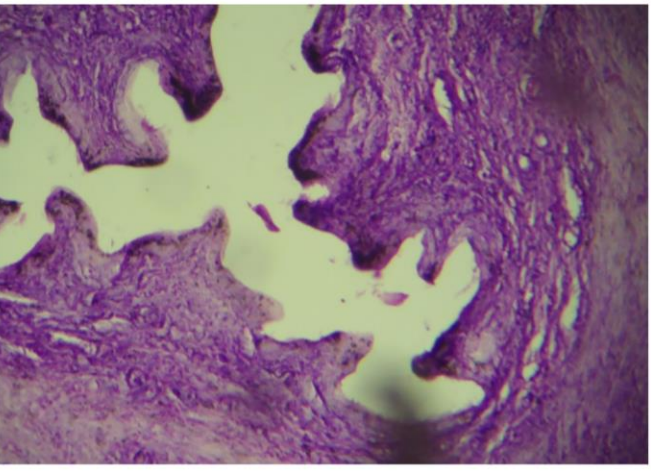
صورة (٤-٧٢) مقطع نسجي في مبيض انثى جرذ بالغة معاملة بالبيسفينول بجرعة 50 ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين وجود تنخر في الخلايا المحيطة بالبويضات وتقهقر (الاسهم الرفيعة) . صبغة الايوسين والهيماوكسلين 100X



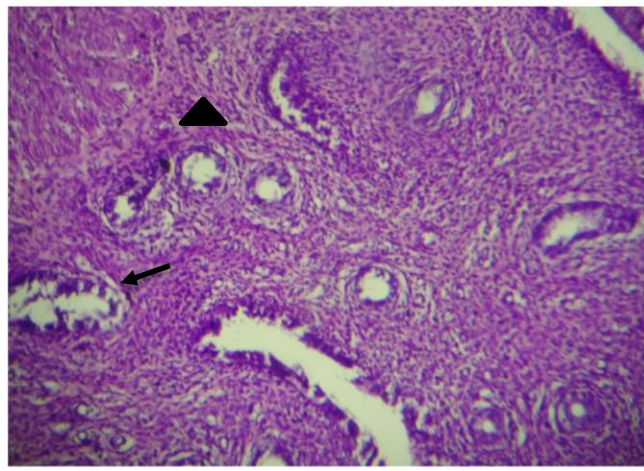
صورة (٧٢-٤) توضح التركيب الطبيعي لرحم انثى جرد بالغة صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



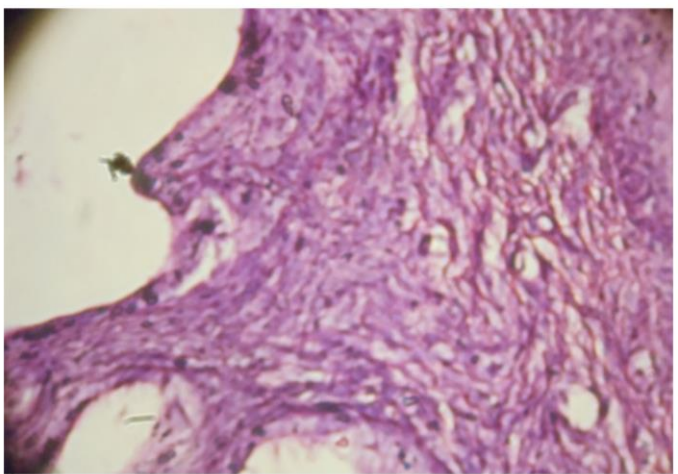
صورة (٧٤-٤) مقطع نسجي في الرحم لانثى جرد بالغة معالجة بالبيسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ/كغم من وزن الجسم توضح حدوث احتقان بالاووعية الدموية لطبقة endometrium وزيادة في عدد الغدد الرحمية وكبر حجمها (الاسهم) . صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100 X



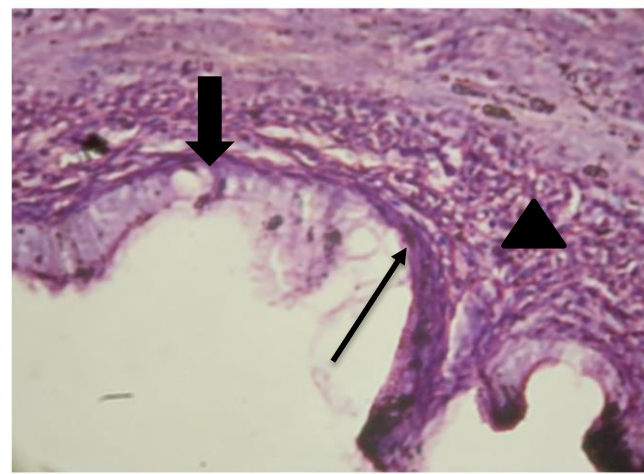
صورة (٧٥-٤) مقطع في نسيج الرحم لانثى جرد بالغة من مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بتركيز ٥٠٠ ملغ من فيتامين C تبين النسيج في الحالة الطبيعية. صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100 X



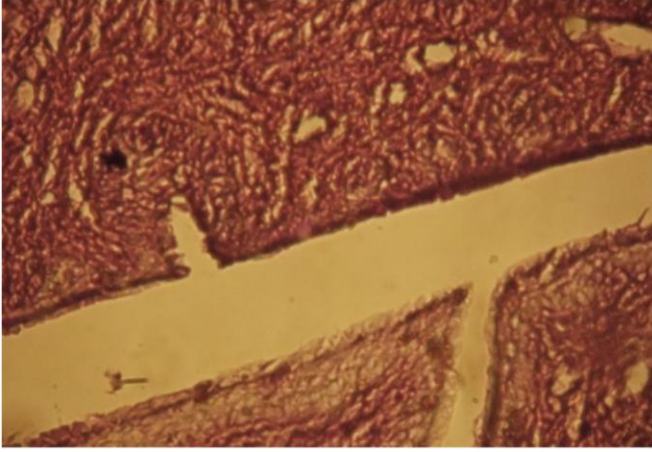
صورة (٧٦-٤) مقطع نسجي في الرحم لانثى جرد بالغة معالجة بالبيسفينول بتركيز 200 ملغ/كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C بتركيز 500 ملغ تبين احتقان الاوعية الدموية ووجود تنخر بالطبقة الطلانية في الرحم وانتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات (المثلث) وتغيرات تنكسية في الخلايا المبطنة للغدد الرحمية متمثلة بالتفجي (الاسهم) . صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



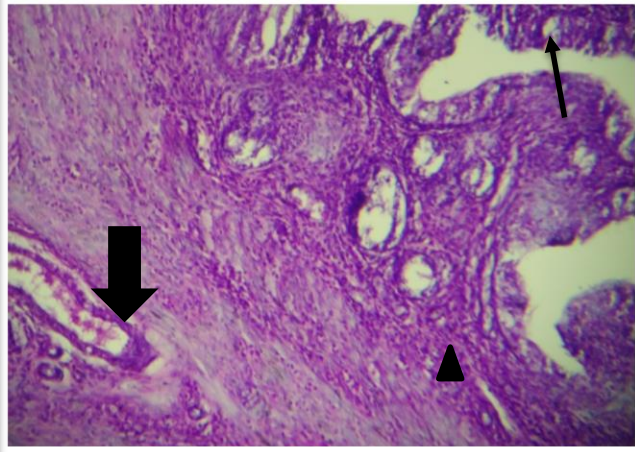
صورة (٧٧-٤) مقطع في نسيج الرحم لانثى جرد بالغة من مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بتركيز ٢٠٠ ملغ من فيتامين E تبين النسيج في الحالة الطبيعية صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400 X



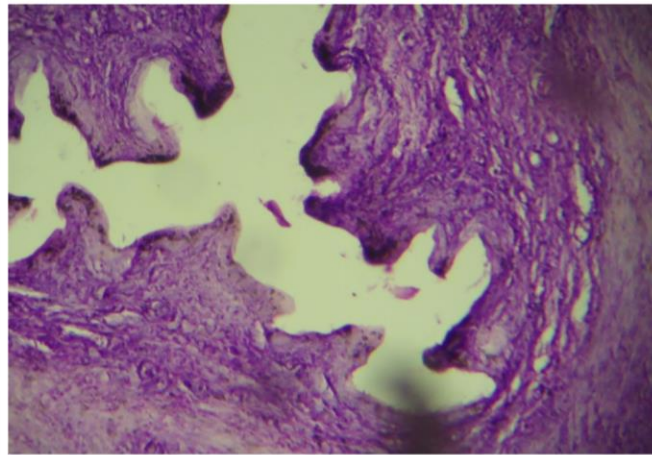
صورة (٧٨-٤) مقطع نسجي في رحم انثى جرد بالغة معالجة بالبيسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E بتركيز ٢٠٠ ملغ يوضح وجود انسلاخ في خلايا الطبقة المخاطية (سهم رفيع) مع ارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات (المثلث) . صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



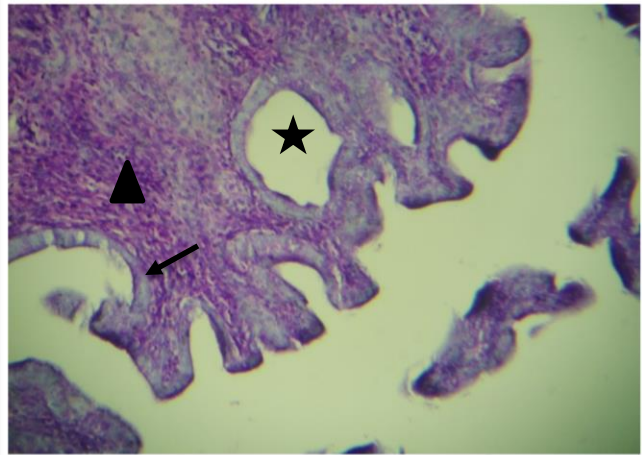
صورة (٧٣-٤) توضح التركيب الطبيعي لرحم انثى جرذ بالغة 100X صبغة الايوسين والهيماتوكسلين



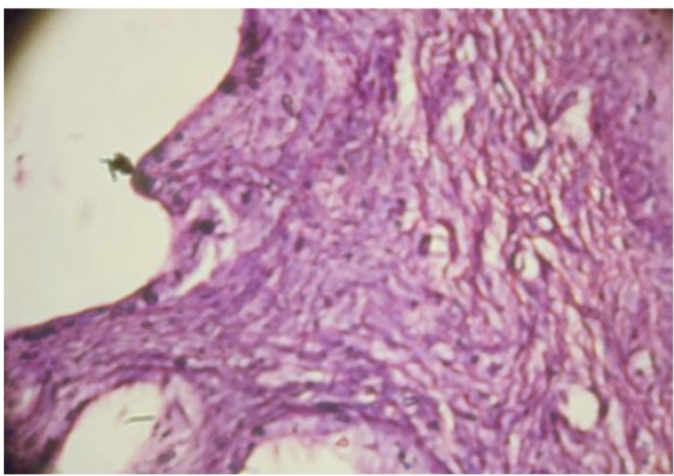
صورة (٧٩-٤) مقطع نسجي في الرحم لانثى جرذ بالغة معاملة بلبيسفينول بتركيز 50 ملغ/كغم من وزن الجسم تبين احتقان الاوعية الدموية (سهم ممتلئ) وارتشاح الخلايا الانتهابية (المثلث) ووجود تغيرات تنكسية متمثلة بوجود فجوات بطبقة epithelial of endomaterium مع تنخر لبعض الخلايا (سهم رفيع) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



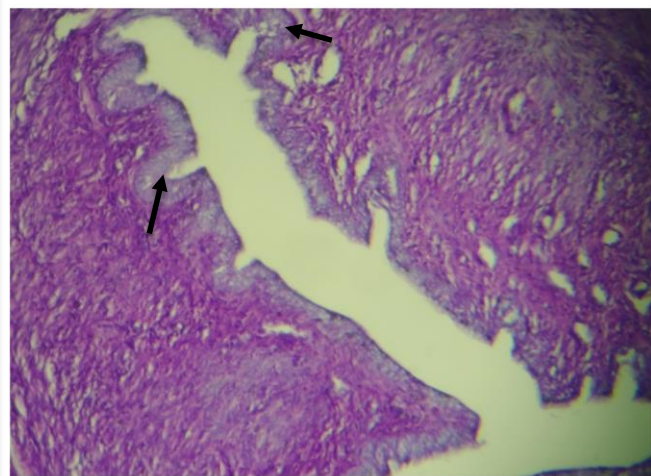
صورة (٧٥-٤) مقطع في نسيج الرحم لانثى جرذ بالغة من مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بتركيز ٥٠٠ ملغ من فيتامين C تبين النسيج في الحالة الطبيعية صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100 X



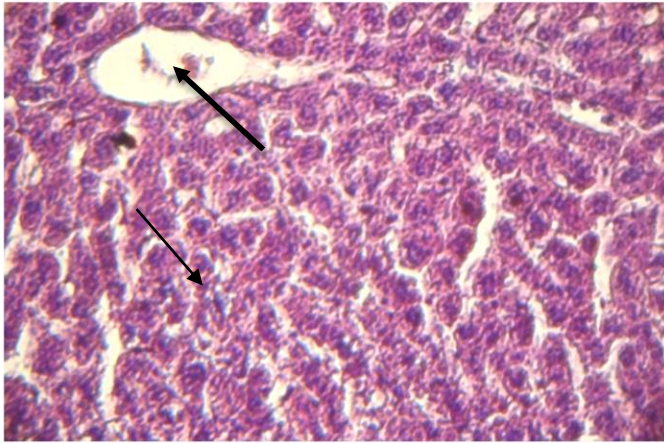
صورة (٨٠-٤) مقطع نسجي في الرحم لانثى جرذ بالغة معاملة بلبيسفينول بتركيز 50 ملغ/كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C بتركيز 500 ملغ تبين احتقان الاوعية الدموية والتوسع الكيسي للغدد الرحمية (النجمة) ووجود تنخر بالطبقة الطلانية في الرحم (سهم) وارتشاح الخلايا الانتهابية من نوع العدلات (مثلث) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



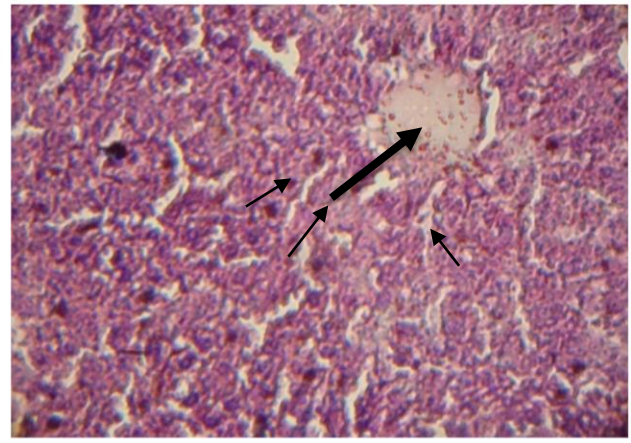
صورة (٧٧-٤) مقطع في نسيج الرحم لانثى جرذ بالغة من مجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بتركيز ٢٠٠ ملغ من فيتامين E تبين النسيج في الحالة الطبيعية صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400 X



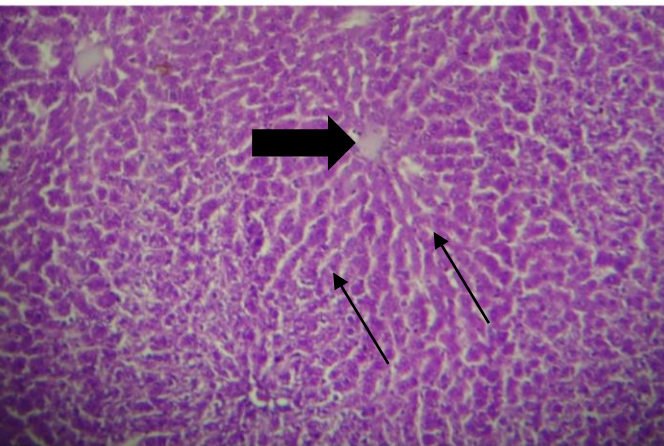
صورة (٨١-٤) مقطع نسجي في الرحم لانثى جرذ بالغة معاملة بلبيسفينول بتركيز 50 ملغ/كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين وجود تغيرات تنكسية متمثلة بوجود فجوات في الخلايا المبطنة لل Endoepithelium of endomaterium (الاسهم) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



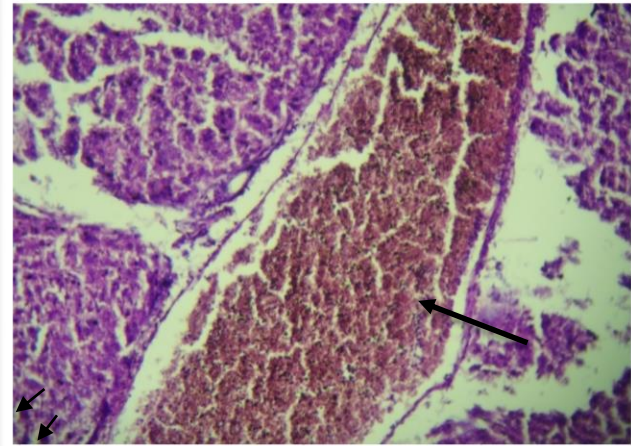
صورة (١-٤) توضح مقطع لكبد جرذ بالغ من مجموعة السيطرة حيث نلاحظ وجود الوريد المركزي (سهم ممتلئ) داخل احد الفصيصات الكبدية مع وجود الخلايا الكبدية (سهم رفيع) صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100 X



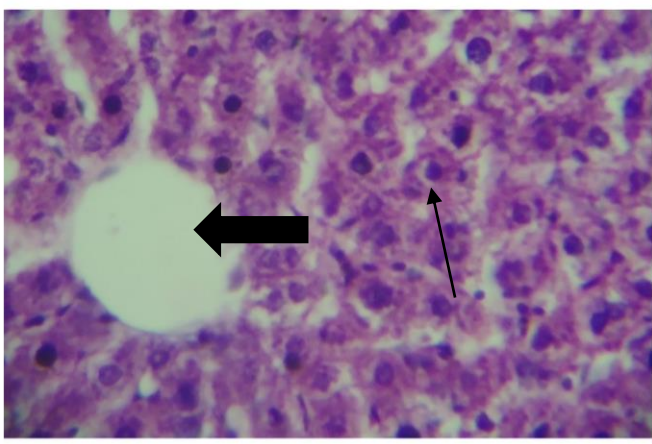
صورة (٢-٤) تبين التغيرات النسجية في كبد جرذ معاملة بالبيسفينول بجرعة مقدارها ٢٠٠ ملغ / كغم / وزن الجسم حيث نلاحظ وجود تنخر تجلطي في المنطقة المحيطة بالوريد المركزي و ارتشاح الخلايا الالتهابية (الاسهم الرفيعة) مع احتقان بالوريد المركزي (السهم الممتلئ) صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100X



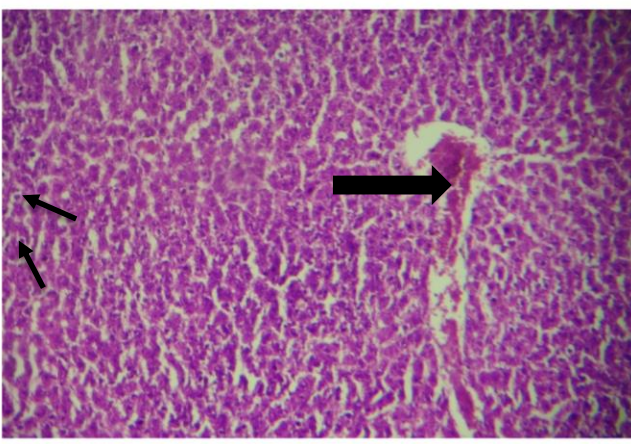
صورة (٣-٤) مقطع نسجي في كبد جرذ بالغ معاملة بفيثامين C بتركيز 500 ملغ تبين الوريد المركزي (سهم ممتلئ) والخلايا الكبدية الطبيعية (سهم رفيع) صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100X



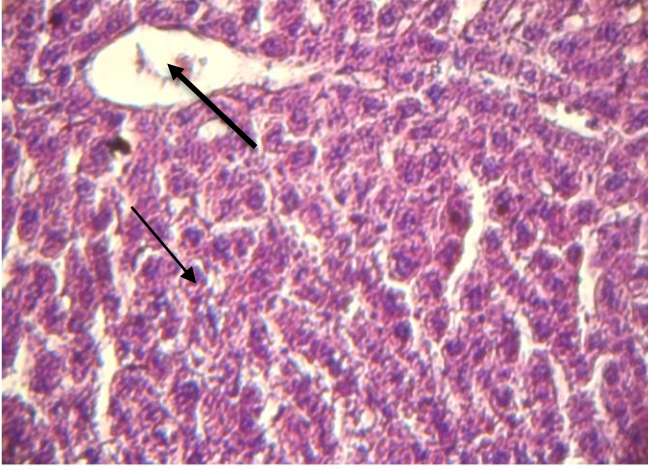
صورة (٤-٤) مقطع نسجي لكبد جرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيثامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ توضح احتقان شديد للوعاء الدموي (السهم الممتلئ) ووجود تغيرات تنكسية متمثلة بوجود الفجوات في الخلايا الكبدية و حصول التنخر (الاسهم الصغيرة) صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 400X



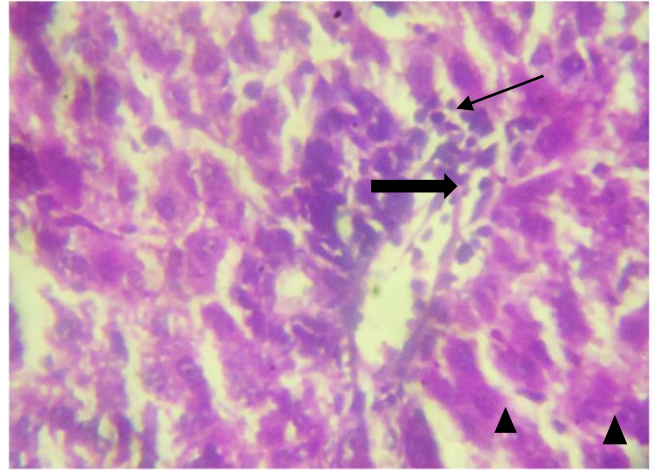
صورة (٥-٤) مقطع نسجي في كبد جرذ بالغ معاملة بفيثامين E بتركيز 200 ملغ تبين الوريد المركزي (سهم ممتلئ) والخلايا الكبدية الطبيعية (سهم رفيع) صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 400X



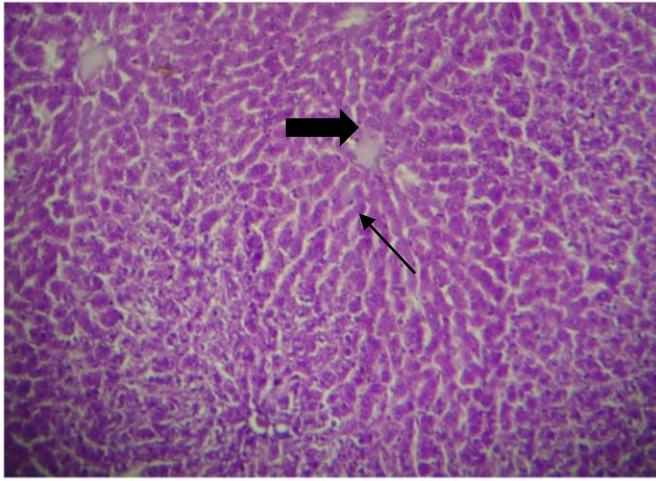
صورة (٦-٤) مقطع نسجي في الكبد لجرذ بالغ معاملة بالبيسفينول بتركيز ٢٠٠ ملغ /كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيثامين E تبين وجود احتقان شديد للاوعية الدموية (السهم الممتلئ) ووجود تغيرات تنكسية للخلايا الكبدية متمثلة بالتنفج (الاسهم الرفيعة) صبغة الايوسين والهيماتوكسيلين 100 X



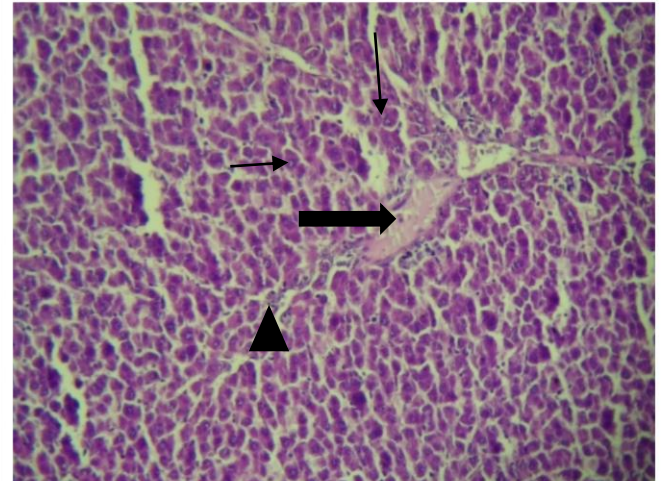
صورة (١-٤) توضح مقطع لكبد جردز بالغ من مجموعة السيطرة حيث نلاحظ وجود الوريد المركزي (سهم ممتلئ) داخل احد الفصيصات الكبدية مع وجود الخلايا الكبدية وتنموضع فيها الجيبانيات (سهم رفيع) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين X 100



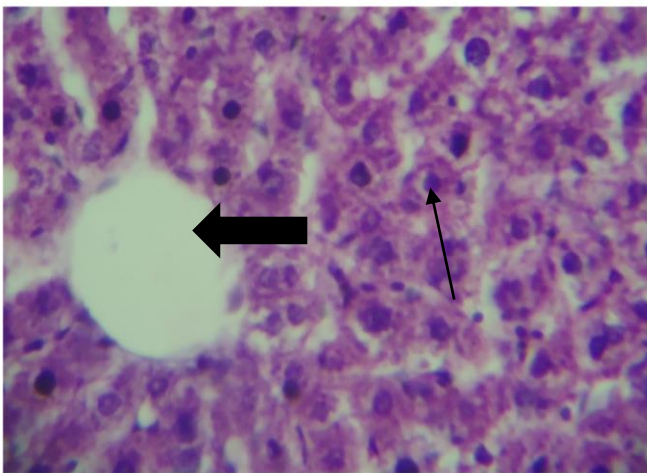
صورة (٧-٤) مقطع نسجي في كبد جردز بالغ معاملة بالبليسفينول بتركيز ٥٠ ملغ / كغم من وزن الجسم توضح احتقان الاوعية الدموية (السهم الممتلئ) وتخر الخلايا الكبدية (المثلث) وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات (السهم الرفيع) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 400X



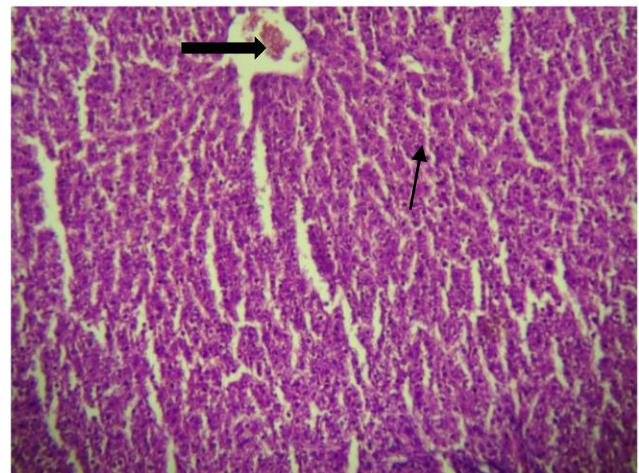
صورة (٣-٤) مقطع نسجي في كبد جردز بالغ معاملة بفيتامين C بتركيز 500 ملغ تبين الوريد المركزي (سهم ممتلئ) والخلايا الكبدية الطبيعية (سهم رفيع) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين



صورة (٨-٤) مقطع نسجي لكبد جردز بالغ معاملة بالبليسفينول بتركيز ٥٠ ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين C بتركيز ٥٠٠ ملغ / كغم توضح احتقان الوعاء الدموي (سهم ممتلئ) ومناطق تنخر في الخلايا الكبدية (سهم رفيعة) وارتشاح الخلايا الالتهابية من نوع العدلات (المثلث) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 100X



صورة (٥-٤) مقطع نسجي في كبد جردز بالغ معاملة بفيتامين E بتركيز 200 ملغ تبين الوريد المركزي (سهم ممتلئ) والخلايا الكبدية الطبيعية (سهم رفيع) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين 4 00X



صورة (٩-٤) مقطع نسجي في كبد جردز بالغ معاملة بالبليسفينول بتركيز ٥٠ ملغ / كغم من وزن الجسم بالإضافة الى فيتامين E توضح الاحتقان الاوعية الدموية (السهم الممتلئ) ووجود تغيرات تنكسية متمثلة بتفجي الخلايا الكبدية (سهم رفيع) صبغة الايوسين والهيماتوكسلين

الفصل الخامس

المناقشة

5- المناقشة

التغيرات الهرمونية :

أظهرت الدراسة الحالية حدوث تغيرات في مستوى الهرمونات المدروسة إذ يعد البيسفينول من أهم المواد المسببة لهذه التغيرات نتيجة لحدوث اضطرابات معينة في جهاز الغدد الصم .

فقد أظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود اختلافات معنوية في مستوى الهرمون اللوتيني (Luteinizing hormone) (LH) في مجاميع الذكور المعاملة حيث انخفض مستواه في المجاميع المعاملة بالجرعة العالية من البيسفينول انخفاضاً معنوياً عن المجاميع المعاملة بالتركيز المنخفض وانخفاض في المجاميع المعاملة بالبيسفينول فقط عند التركيز المرتفع والتركيز المنخفض أكثر من المجاميع المعاملة بالبيسفينول ومضادات الأكسدة وكلتا التركيزات وهذا يتفق مع عدة دراسات (Matagene *et al.*, 2004 ; Rasier *et al.*, 2007) وان انخفاضه عند الجرعة الواطئة يتفق جزئياً مع دراسة (Chahond *et al.* (2001) إذ لوحظ ان الجرعة الواطئة فقط من البيسفينول تؤثر على تركيز LH وان هذا التأثير غير موجود عند الجرعة العالية . في حين ان نتائج دراستنا أظهرت ان LH انخفض عند التراكيز العالية أكثر من انخفاضه عند التراكيز الواطئة .

ان لانخفاض LH عند المعاملة بالبيسفينول له عدة اسباب حسب تفسير الدراسات السابقة التي توصلت الى نفس النتيجة حيث اكدت دراسة (Benson *et al.*, 2004) ان انخفاض LH يعود لتأثير البيسفينول الذي يحث على تقليل بناء هذا الهرمون في الغدة النخامية حيث يعمل البيسفينول على تغيير تكرارات تدفق الهرمون الموجه للغدد التناسلية (GnRH) وزيادة تكرار وصوله الى القمة في الساعة الواحدة مما يؤدي الى فقدان تحسس الغدة النخامية لهذا الارتفاع المتكرر وبالتالي قلة الاستجابة لافراز الهرمون اللوتيني تدريجياً (Knobil & Hotchkiss, 1988) كذلك أظهرت الدراسات ان خلايا الغدة النخامية تظهر اختلال في انتاج LH عند معاملتها بالبيسفينول في فترة الحمل والرضاعة وهي فترة مهمة في تطور الفرد ، مما يؤثر على الصفات الجنسية الفسلجية الخاصة بالفرد (Monje *et al.*, 2010) .

كما اكدت الدراسات ان المعاملة بالبيسفينول تؤدي الى تبدل التمايز الجنسي للدماغ وتغير في انتاج هرمون GnRH ومستلمات الاستروجين وLH في تحت المهاد و يعمل البيسفينول على تبدل في تركيب منطقتين موجودتان في تحت المهاد وهما (SDN) sexual dimorphisim nucleus و Anteroventarl (AVPV) periventricular nucleus .

(Rubin *et al.*, 2006; Monje *et al.* , 2010) حيث يعمل GnRH على خلايا (Gonado trope) في الجزء الامامي من الغدة النخامية لتحفيز وبناء LH و FSH ان تكرار نبضات GnRH تحدد سيادة انتاج الهرمون حيث ان تكرار

النبضات السريع ل GnRH ينتج LH بينما البطئ ينتج FSH . (Fernandez *et al.*, 2009) وقد يعود سبب اختزال LH الى تدهور بناء الشحمون الخصوي بسبب المعاملة بالبيسفينول . (Nakamura *et al.*,2010) حيث يعمل البيسفينول كمضاد للاندروجينات (antiandrogen) (الاندروجينات هي هرمونات ذكرية مسؤولة عن نمو الاعضاء التناسلية في الذكور وبناء العضلات وتخزين الكالسيوم في الجسم ومن اهمها هرمون الشحمون الخصوي حيث يعلق البيسفينول فعل dihydro testosterone (DHT) (Sohon & Sumptr) (,1998 ; Sun *et al.* ,2006

ان انخفاض LH في هذه الدراسة في امصال الذكور يتفق مع عدة دراسات (Akingbemi *et al.*,2004 ; Gharravi *et al.*,2006 and Nakamura *et al.* , 2010) . حيث يعود السبب في اختزال مستوى LH الى قابلية البيسفينول للتداخل مع مستلمات LH مما يؤدي الى منعه من الارتباط معها وعدم قدرته على تحفيز عملية صنع الستيرويدات Steroidogenesis . (Nikula *et al.*, 1999) او ربما بسبب زيادة البرولاكتين مما يؤدي الى حالة (hyperprolactinemia) التي تحصل بعد المعاملة بالبيسفينول (Takao *et al.*,1999) مما يؤدي الى اضطراب الوظائف التكاثرية وهذا الاضطراب يؤثر مباشرة على (HTP) مما يثبط انتاج هرمون LH وافرازه (Koike *et al.* ,1984; Hamada *et al.* ,1989) . وقد اعطت نتائج الدراسة الحالية نتيجة مخالفة في الاناث حيث لوحظ ارتفاع مستوى الهرمون اللوتيني في الاناث وخاصة في المجموعة المعاملة بالبيسفينول التركيز العالي والبيسفينول وفيتامين E لنفس التركيز .

كما اكدت الدراسات ان البيسفينول يعمل على تغير مستويات الهرمونات في المصل اذ يؤدي الى زيادة الهرمون اللوتيني ونقصان الشحمون الخصوي كما يدل على ان البيسفينول يمر خلال الحاجز الجنيني الدموي (Blood placental-barrier) مما يؤدي الى اضطراب في تحت المهاد (Stahlhut *et al.* ,2007)

ان ارتفاع LH دلالة على عدم الخصوبة وذلك لان افرازه يرتبط بسيطرة (Hypothalamic pituitary gonadal axis) لذا فان ارتفاع مستوياته في مجرى الدم يعتبر مؤشر لانخفاض انتاج الستيرويدات الجنسية من الخصية او المبويض كما في حالة فشل المبويض الذي يسبق البلوغ (premature ovarian-failure) ويرتبط ارتفاعه بحالة متلازمة المبويض متعدد الاكياس (poly cystic-ovarian symptom) وبالتالي يؤدي الى انخفاض الخصوبة .

وفي نهاية عام 1980 اعتبر قياس معدل نسبة LH/FSH هو القياس المثالي لتشخيص حالة المبويض متعدد الاكياس حيث يؤدي زيادة الهرمون اللوتيني الى اختلاف المعدل LH/FSH ليس في كل النساء المصابات بل فقط في 45.5 % منهن ، كما لوحظ ان ارتفاع الهرمون اللوتيني يكون اكثر في النساء اللواتي يعانين من مقاومة الانسولين وارتفاعه وان الالية التي يؤثر بها الانسولين على افراز

الاندروجينات الادرينالية غير معروفة لحد الان حيث يؤثر ارتفاع LH والانسولين الى زيادة فعالية الاندروجينات الادرينالية . ان سبب التغيرات في معدل نسبة LH/FSH يحصل بسبب خلل مركزي يؤدي الى افراز GnRH حيث تتحسس الغدة النخامية ل GnRH عن طريق اشارات التغذية الراجعة (Feedback) غير الاعتيادية من المبيض (Park *et al.*, 1993).

ان عدم التوازن في الهرمونات (LH وFSH وPRL) يزيد من انعدام الخصوبة ويؤثر على عملية التبويض وزيادة المشاكل التكاثرية (Catalano *et al.*, 2002), ان زيادة تركيز LH في الاناث في الدراسة الحالية لا يتفق مع عدة دراسات منها (Al-Mossawi 2013) حيث اظهرت نتائج دراسته انخفاض مستوى LH في الذكور والاناث .

اما بالنسبة للهرمون المحفز للجريبات (FSH) (Follicle Stimulating-hormone) فقد اظهرت نتائج الدراسة الحالية عدم تغير تركيزه في كل المجاميع المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة وهذه النتيجة تتفق مع عدة دراسات. (Yamasaaki *et al.*, 2002 ; Watanabe *et al.*, 2003 ; Masutomi *et al.*, 2004 ; Yoshida *et al.*, 2004 ; Nakamura *et al.*, 2010 ; Xi *et al.*, 2011 & Qiu *et al.*, 2013)

يلعب FSH والشحمون الخصوي دور اساسي في عملية تكون النطف (Spermatogenesis) وان نقصانه يؤدي الى اضطرابات ولكن ليس دائما . تؤدي الجرعة المنخفضة من البيسفينول الى زيادة افراز LH وليس FSH وان عدم التأثير هذا ليس مفهوماً لحد الان ولكن يختلف افراز FSH عن LH في المجاميع الطبيعية (السيطرة) . (Ruwanpura *et al.*, 2010)

ان العوامل التي تسيطر على افراز FSH هي اقل وضوحا من تلك التي تسيطر على افراز الهرمون اللوتيني كمثل ان اعتماد افراز FSH على GnRH يقل خلال البلوغ (Apter *et al.*, 1993) ان التغير في مستوى FSH من منتصف البلوغ الى نهايته يكون غير معنوي اشارة الى تثبيط الية التغذية الراجعة من المناسل كما ان FSH لا يتاثر فقط بالشحمون الخصوي / الاستروجين لكن ايضا بهرمون الانهيبيين (inhibin) من الخصيتين. (Vale *et al.*, 1994; Marshall, 1994) وهو يمتلك عمر نصف يبلغ (180-200) دقيقة مقارنة ب LH الذي يكون عمرنصفه اقل (60-90) دقيقة .

اما في الاناث فقد اظهرت النتائج انخفاض معنوي في مجموعتين من مجاميع الاناث المعاملة بالبيسفينول بالتركيز العالي ومضادات الاكسدة (C وE) مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة في حين بقيت المجاميع الاخرى بدون فروق معنوية في مستوى الهرمون المحفز للجريبات .

ان سبب انخفاض مستوى FSH قد يعود الى تأثير (17β - estradiol) الذي يعمل مباشرة على تثبيط افراز gonadotropin في الغدة النخامية (Finkelstein *et al.*, 1991) فقد اكدت الكثير من الدراسات الفعالية الاستروجينية للبيسفينول مما يؤدي الى نفس التأثير الاستروجيني على gondotropin (Catherine *et al.* , 2007 ; Wetherill *et al.*, 2007) .

اكدت بعض الدراسات ان انخفاض FSH يكون غير معنوي عند المعاملة بالبيسفينول حيث لوحظ انخفاض تركيز مستقبلات FSH في مبيض الجرذان من مجموعة السيطرة وارتفعت في مبايض الجرذان المعاملة , كما تحدث تغيرات في اشارات FSH للخلايا الحبيبية المبيضية لتنظيم عملية الاستنساخ والفعالية الهرمونية والايضية المهمة في (Proliferation) وتمايز الحوادث المطلوبة للنمو الحويصلي ونسوج خلايا البيضة Oocyst (Simoni *et al.*, 1997) كما ان موت الخلايا الحبيبية ممكن ان يساهم في اختزال مستوى FSH . (Tilly & Tilly , 1995 ;) (Turner & sharpe , 1997)

لقد اكدت الدراسات ان فيتامين E يستطيع تحفيز افراز Gonado tropin (Umeda *et al.*, 1982) ويعتبر مضاد اكسدة قوي ربما يستطيع ان يمنع اختزال وزن وحجم المبيض من خلال حمايته من ظروف التاكسد وممكن ان يمنع الانحلال الحويصلي (Guney *et al.* , 2007)

وهذا لا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية حيث نلاحظ انخفاض مستوى FSH في المجموعة المعاملة بالبيسفينول بالتركيز العالي وفيتامين E .

اما هرمون الاستروجين فقد توصلت نتائج الدراسة الحالية الى انخفاض تركيزه في المجاميع المعاملة بالجرعة الواطئة بكل انواعها والمجموعة المعاملة بالبيسفينول الجرعة العالية وفيتامين E فقط في الذكور كما انخفض في الاناث ايضا عند الجرعة الواطئة المعاملة بالبيسفينول والبيسفينول وفيتامين C في حين ارتفع في المجموعة المعاملة بالبيسفينول الجرعة العالية .

اتفقت نتيجة انخفاض الاستروجين مع دراسة Pentti kainen *et al.*, (2000) الذي توصل الى انخفاض معنوي لل (17β -oestradiol) بعد 42 يوم من المعاملة بالبيسفينول مقارنة بمجموعة السيطرة واكد ان انخفاض الاستروجين ربما يكون المسؤول عن الموت والتكسكات التي تحصل في الخلايا الجنسية في الذكور وهذه النتيجة تتفق مع ما توصلت اليه دراستنا الحالية فان انخفاض الاستراديول يرتبط بالتكسكات التي ظهرت في المقاطع النسجية في الخصية ، ان سبب انخفاض الاستراديول قد يعود الى تأثير البيسفينول على الانزيم المسؤول عن عملية (aromatization) والتي يتحول فيها الشحوم الخصوي الى استراديول ، اذ يؤدي الى انخفاض البناء الحيوي لهذا الانزيم و لوحظ ان الكروموسوم الخاص لهذا الانزيم (p450arom) اظهر انه مستهدف من قبل البيسفينول (Akingbemi *et al.*,) (2004) . وقد يعود سبب الانخفاض في هرمون الاستروجين الى ان البيسفينول

يتداخل مع إنتاج هرمونات المبيض (البروجسترون و dihydroepiandrosterone و testosterone و estrone و androstenedione و estradiol) (peretz *et al.*, 2011) حيث يعمل البيسفينول خلال عملية النضج الجنسي على تثبيط البناء الحيوي للستيرويدات وقد لوحظت هذه الحوادث في الخلايا الحبيبية المعزولة خارج الجسم (Grasselli *et al.*, 2010) وفي خلايا luteal المعزولة من النساء خارج الجسم (Romani *et al.*, 2013).

كما اثبتت الدراسات ان زيادة البيسفينول ترتبط بالانخفاض في مستوى وصول الاستراديول الى القمة ونقصان في العدد النسبي للخلايا البيضية oocytes (Ehrlich *et al.*, 2012). وهذا يتفق مع ما توصلت اليه الدراسة النسجية في الدراسة الحالية .

تكون الجرعة المنخفضة من البيسفينول مساوية او اكثر تاثير من الجرعة العالية حيث تستطيع الجرعة المنخفضة ان تنتزع استجابات الاستروجين المعنوية (kuiper *et al.*, 1998)

ان نتائج الدراسة الحالية بينت ارتفاع تركيز الاستروجين في مجموعة الاناث المعاملة بجرعة 200 ملغم/كغم من وزن الجسم وهذه النتيجة لا تتفق مع عدة دراسات حيث اكد Bloom *et al.*, (2011) ان البيسفينول يرتبط بتقليل مستويات الاستراديول التي تصل الى القمة والتي تسبق oocyte retrieval ومع دراسة Galloway *et al.*, (2010) التي اكد فيها عدم وجود ارتباط بين البيسفينول ومستويات الاستراديول لدى النساء في ايطاليا . وقد اتفقت هذه النتيجة مع نتائج الدراسة الحالية الاخرى حيث لم يحدث اي تغير في مستوى الاستروجين في المجاميع الاخرى .

ان سبب الزيادة في هرمون الاستروجين في الاناث يعود الى ان البيسفينول يؤثر من خلال تداخله مع احد او كلا اشكال مستقبلات الاستروجين (, ESR2 , ESR1) وتعرف (ER α ,ER β) في محور تحت المهاد (Adewale *et al.*, 2009) كما ان زيادة الاستروجين ممكن ان ينتج من تداخل البيسفينول مع الية التطور للتنظيم الموضعي في تحت المهاد والغدة النخامية والذي يحصل خلال فترة الحمل وبعد الولادة والتي تعتبر مرحلة حساسة عند التعرض للبيسفينول وتؤثر على الدائرة العصبية التكاثرية في تحت المهاد لكلا اجنة الاناث والذكور في الجرذان (Catherine *et al.*, 2007) وربما تعود الزيادة الى تاثير البيسفينول على زيادة التعبير الجيني لمستويات الساييتوكروم P450 (Xu *et al.*, 2010) وهو انزيم ستيرويدوجيني يعمل على تحويل الشحمون الخصوي الى استراديول ويحول androstenedione الى estrone في الخلايا الحبيبية (Craig *et al.*, 2011) مما يؤدي الى زيادة افراز الاستراديول الداخلي المنشأ. وربما يكون تاثير البيسفينول على الاستروجين اضافة الفعالية الاستروجينية للبيسفينول نسبة الى كفاءة

الاستروجين الداخلي المنشأ وان هذه النتيجة لا تتطابق مع دراسة Lee *et al.*, (2013) الذي توصل الى انخفاض الاستروجين في مصل الاناث المعاملة بالبيسفينول لمدة 90 يوم في فترة البلوغ .

من نتائج الدراسة الحالية نلاحظ وجود اختلاف بين نتائج الجنسين وان الية هذا الاختلاف غير واضحة لحد الان ربما ترتبط بقدرة البيسفينول على التداخل مع فعالية الاستروجين الداخلي المنشأ (17β -estradiol) وهو الاضطراب في الارتباط الطبيعي مع المستلمات الغير تقليدية في الغشاء البلازمي او المستلمات النووية للاستروجين (Gould *et al.*, 1998; Kuiper *et al.*, 1998)

كما اكدت الدراسات السابقة ان التخليق الحيوي و وظيفة 17β -estradiol على طول انسجته و انتشار مستقبلات الاستروجين ربما يختلف باختلاف الجنسين (Alonso Magdalena *et al.*, 2005 and 2006) وهذا ما يفسر بعض الاستجابات الخاصة بالجنس بما يتعلق بالمعاملة بالبيسفينول .

كما ان بعض الدراسات اقترحت ان الذكور لا تؤيض البيسفينول بصورة كافية كما في الاناث (Volkel *et al.*, 2002) .

اما فيما يتعلق بمستوى هرمون الشحمون الخصوي (testosterone) فقد توصلت نتائج الدراسة الحالية الى انخفاض مستواه في المجموعة المعاملة بالبيسفينول وفيتامين C بالتركيز العاليي والمجاميع المعاملة بالجرعة المنخفضة من البيسفينول وبانواعها الثلاث مقارنة بمجموعة السيطرة من الذكور اما في الاناث فلم تظهر النتائج اي تغير في مستوى الهرمون في المجاميع المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة .

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسات عديدة اكدت انخفاض مستوى هرمون الشحمون الخصوي في الجرذان حيث اكدت الدراسات ان المعاملة بالبيسفينول في فترة prenatal تؤدي الى نقصان في اوزان الاعضاء التكاثرية وارتبطت باختزال مستويات الشحمون الخصوي او dihydrotestosterone (DHT) او كلاهما نتيجة لاختزال انزيم 5α -reductase وهو الانزيم المسؤول عن تحويل الشحمون الخصوي الى DHT (Chitra *et al.*, 2003) .

كما توصل (Akingbemi *et al.*, 2004) ان نقصان الشحمون الخصوي ناتج من نقصان انتاجه بسبب تاثير البيسفينول على خلايا لايد □ حيث يعمل البيسفينول على اختزال عددها بعد 6 اسابيع من المعاملة بالبيسفينول مما يؤدي الى انخفاض مستوى الشحمون الخصوي (Nakamura *et al.*, 2010) كما اكدت الدراسات ان الجرعة المنخفضة من البيسفينول تؤدي الى اختزال الشحمون الخصوي عند المعاملة خلال فترة Postnatal في الفئران (Xi *et al.*, 2011) ولكن ليس المعاملة خلال الحمل (LaRocca *et al.*, 2011) .

او يعود سبب انخفاض الشحمون الخصوي الى ان البيسفينول يعمل على تقليل التعبير الجيني للانزيمات الخاصة ب Steroidogenic ويؤثر على حاملات الكلوايسترول (stAR) التي تشتت في بناء تركيز هذا الهرمون في خصية اجنة الفئران والانسان والجرذان في دراسات اجريت خارج الجسم . (Horstman *et al.*, 2012)

كما يعمل البيسفينول على اختزال مستويات هرمون الشحمون الخصوي في ذكور الجرذان خلال فترات التطور الحرجة بسبب فعالية الاستروجينية ويعمل كمضاد للاندروجينات وفي كلا الحالتين يعمل على تقليل انتاج الشحمون الخصوي (Muroono *et al.*, 2001) حيث يعمل البيسفينول الى غلق فعل DHT ويعمل على تقليل الاستجابة الجنسية للHCG لانتاج الشحمون الخصوي (Tohei *et al.*, 2001) وهذا لا يتفق مع دراسة (kato *et al.*, 2006) و (Kawai *et al.*, 2003) اللذان توصلا الى عدم وجود تأثير للبيسفينول على الشحمون الخصوي في حين توصلت دراسة (Rames *et al.*, 2003) الى زيادته .

كما توصل (Saito *et al.*, 2003) الى اختزال الشحمون الخصوي في الدم في المجاميع المعاملة بالبيسفينول للفئران بجرع مايكروغرام ولمدة سبعة اسابيع في فترة البلوغ في حين لم تظهر تقارير اخرى اي تغير في مستوى هذا الهرمون في مزرعه من خلايا لايدج ماخوذه من جرذان بالغة من الذكور (Muroono *et al.*, 2001) .

ان مستوى الشحمون الخصوي تقريبا ثابت في الدم وذلك يعود الى توازن بين تكوينه بصورة رئيسية في الخصية وانحلاله في بعض الانسجة مثل الكبد (Neminen *et al.*, 2002) اما في الاناث فان مستويات الشحمون الخصوي لم تتاثر عند المعاملة بالبيسفينول وهذا يتفق مع عدة دراسات حيث اكد Howdeshell *et al.*, (2008) عدم تاثر مستويات هذا الهرمون في الجرذان عند تعرضها للجرع المنخفضة من البيسفينول خلال الحمل و neonatal .

كما اكدت دراسات اخرى ان المعاملة بالبيسفينول عند التراكيز المنخفضة والمرتفعة يؤدي الى زيادة اعداد خلايا لايدج بدون ان تؤثر على مستوى الشحمون الخصوي اثناء التعرض له اثناء الحمل في الجرذان عند وصولها الى سن البلوغ (Thuillier *et al.*, 2009) .

واكدت النتائج عدم تاثر مستويات الشحمون الخصوي في النساء المصابة بملازمة تعدد الاكياس المبيضة والحواجر الرحمية في 12% من الحالات (Zarko & Zvonimir , 2004) ان هذا الاختلاف في النتائج ربما يعود الى الاختلاف في حجم المجتمع وطرق قياس الهرمون (الاجهزة المستخدمة) مثل جهاز الايلايزا (Elisa) الذي يعتبر جهاز حساس جدا . (Hanaoku *et al.*, 2002) . ان هذه النتائج تؤكد بقوة ان البيسفينول له تاثير سلبي على وظائف المناسل من خلال

تغيير الخلايا والانزيمات الستيرويدية والتي تؤثر بدورها على بناء الستيرويدات ومستواها في الدم .

كما بينت نتائج الدراسة الحالية تاثر مستويات هرمون الاكتيفين بالجرع المنخفضة من البيسفينول في الذكور حيث انخفضت مستوياته معنويا مقارنة بمجموعة السيطرة ومجموعة السيطرة الموجبة (Evit) في حين ارتفع في الاناث في المجموعتين المعاملتين بالبيسفينول وفيتامين C ولكلا التركيزين ولم تظهر في المجاميع الاخرى اي فروق معنوية

ان الدراسات التي تناولت علاقة تركيز الاكتيفين بالمعاملة بالبيسفينول هي نادرة جدا او معدومة وتعتبر الدراسة الحالية هي من اولى الدراسات لدراسة علاقة الاكتيفين بالبيسفينول ان انخفاض تركيز هرمون الاكتيفين يحدث في عدة حالات منها دور الانهيبين في اختزال افراز الاكتيفين وزيادة انتاج الاندروجينات بواسطة اغلاق التأثير القمعي للاكتيفين A و B حيث يعمل الاكتيفين على تثبيط بناء الاندروجينات . (Young *et al.*, 2012) كما ينخفض الاكتيفين خلال تمايز الخلايا الدهنية (adipocytes) حيث تثبط اشارات الاكتيفين خلال عملية adipogenesis في الانسان . (Zargosi *et al.*, 2010)

كما اكدت الدراسات ان مستويات الاكتيفين انخفضت معنويا في المجموعة التي عانت من (azoospermia) وهذا يتفق مع دراستنا الحالية حيث اظهرت نتائج الدراسة انخفاض معنوي لعدد النطف في الذكور المعاملة بالبيسفينول (Evans *et al.*, 1997)

واكدت الدراسات اختفاء الاكتيفين في البلازما بعد العمليات الجراحية التي تمنع انتاج النطف (Anderson *et al.*, 1998) .

اما ارتفاعه في مجموعتين من الاناث المعاملة بالبيسفينول وفيتامين C بتركيزين (عالي و منخفض) فقد يعود الى عدة اسباب منها وقت جمع العينة حيث يتغير تركيزه خلال فترة الدورة الشهرية في مصل الاناث حيث يكون باعلى تركيز عند منتصف الدورة وبداية الطور اللوتيني ويرتفع في نهاية الطور اللوتيني حيث يعمل كمثبط لتحفيز HCG وانتاج البروجسترون كما يعمل على تثبيط عملية صنع الستيرويدات في الجسم الاصفر Corpus luteum و يغلق فعاليته (Dafopoulos *et al.*, 2011)

قد يكون سبب ارتفاعه هو كرد فعل للتدهور الذي يسببه البيسفينول للحويصلات والخلايا التناسلية حيث يعمل الاكتيفين عند ارتفاعه على زيادة الخلايا التناسلية وزيادة انقسام الخلايا الحبيبية وبالتالي زيادة الحويصلات الابتدائية المتشكلة من اعشاش الخلايا الجنينية (Bristol-Gould *et al.*, 2006) كما يزداد في حالات الاستجابات المناعية ضد الالتهابات في انواع مختلفة من الخلايا والاعضاء حيث يصنع في خلايا البلعمة والخلايا الشجيرية والوحيدة النواة (Eramaa *et al.*,)

(1992) . وهذا يتفق مع نتائج دراسته النسجية الحالية حيث اظهرت النتائج حصول حالات من الالتهابات في الانسجة وتجمع للخلايا الالتهابية ويزداد الاكتيفين في حالات التهاب الخلايا المبطنة وخلايا سرتولي (Wilson *et al.*, 2006) كما يرتبط ارتفاع الاكتيفين بحصول التعقيدات في القلب وزيادة الجهد التاكسدي (Zhao *et al.*, 2012) ويرتبط ارتفاعه بتدهور الكلوكوز (Andersen *et al.*, 2011) وهذا ما يثير الشكوى حول امكانية تأثير البيسفينول على القلب والبنكرياس .

اما تأثير البيسفينول على هرمون اللبتين فلم تظهر نتائج الدراسة الحالية تغيرات معنوية في مستوى هذا الهرمون في الذكور كما لم تظهر في الاناث تغيرات الا في مجموعتين المجموعة الاولى مجموعة الجرذان المعاملة بالبيسفينول (الجرعة المرتفعة) بالاضافة الى فيتامين C مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة المعاملة بفيتامين E فقط , حيث انخفض مستوى هرمون اللبتين في هاتين المجموعتين .

ان الطريق الحيوي الذي يستطيع البيسفينول من خلاله ان يؤثر على مستوى اللبتين ما زالت غير معروفة تماما ، حيث يعمل البيسفينول على تداخل مع مستقبلات الاستروجين . (Wetherill *et al.*, 2007) وهذا ربما يؤثر على مفتاح عوامل استنساخ adipogenic المتضمنة

CCAAT/enhancer binding Protein(C/EBP β) and
peroxisome proliferator – activated receptors'y (PPAR γ)
(phrankham *et al.*, 2008)

كما ان كلا من الاستروجين واللبتين يمتلكان مواقع عصبية تتموضع في عدة مناطق من الدماغ (Gao & Horvath, 2008) ومن هذه العلاقة فمن المحتمل ان البيسفينول يتوسط ليغير اشارات الاستروجين المؤثره على مستويات اللبتين لذلك يتطلب المزيد من العمل لتوضيح هذا المسار .

ان اللبتين هرمون مشتق من النسيج الدهني يضطرب مستواه في حالة متلازمة الايض عندما تكون السمنة هي اهم الاعراض (Vomsaal *et al.*, 2012). وان تأثير البيسفينول على مستوى اللبتين في المصل للبالغين ناتج عن قدرة البيسفينول على زيادة الدهون في منطقة البطن وهذا مايؤثر على افراز اللبتين من النسيج الدهني المتزايد (Misso *et al.*, 2005) حيث اكدت الدراسات ان التعرض للبيسفينول عند الجرعة المنخفضة للامهات الحوامل يؤدي الى زيادة معنوية في وزن الجسم بعد الولادة وزيادة اعداد الخلايا الدهنية وحجمها وزيادة الشحوم في البطن وتغير في مستويات اللبتين كل هذه التغيرات ناتجة من تأثير الجرعة المنخفضة على عملية الايض حيث تسبب ما يعرف بمتلازمة الايض Metabolic syndrome وهذا يدل على وجود تعقيدات من الامراض الايضية التي تلاحظ انها ترتبط بالمعاملة بالبيسفينول في الانسان (Alonso-Magdalena *et al.*, 2008)

لوحظ ان كل هذه المؤثرات حصلت نتيجة تعرض الجنين للبيسفينول غير المرتبط وهو الشكل الفعال (النشط بايولوجيا) في مصّل الجنين وتحدث هذه التعقيدات في الجرّع الاقل من الجرّع المؤثرة حيث دلت كثير من الدراسات ان الجنين يكون اكثر حساسية لتراكيز البيسفينول الواطئة ، حيث يعمل البيسفينول غير المقترن على التداخل مع مستقبلات الاستروجين غير التقليدية المرتبطة بالغشاء الخلوي ويشار □ في تسهيل بعض الاستجابات في التراكيز الواطئة (Walson *et al.*, 2010)

ان نتائج الدراسة الحالية لا تتفق مع كثير من الدراسات التي اكدت على زيادة مستوى اللبتين في المصل عند المعاملة بالبيسفينول حيث ارتبط مستوى اللبتين ارتباط موجب بزيادة الدهن في المناسل والكلية (Brittany *et al.*, 2013)

كما وجد ارتباط موجب بين التعرض للبيسفينول بعد الولادة واللبتين في الاولاد والحيوانات حيث وجد (Wei *et al.* (2011) زيادة مستويات اللبتين في ذكور الجرذان .

في حين اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة (Hugo *et al.*, 2008) بعدم وجود ارتباط بين المعاملة بالبيسفينول وزيادة وزن الجسم وزيادة اللبتين في المصل حيث ان البيسفينول ربما يبديل من افراز اللبتين من قبل النسيج الدهني عند التعرض له في فترة الحمل وهذا ما يؤثر على افراز اللبتين بعد الولادة كما وجدت دراسة (Ryan *et al.* (2010) و (Nakamura *et al.* (2012) ارتباط عكسي بين المعاملة بالبيسفينول ووزن الجسم. هذا الاختلاف بالنتائج قد يعود الى وقت وجرعة البيسفينول .

2-5 تأثير البيسفينول على المؤشرات الكيموحيوية

1-2-5 انزيمي ALT,AST

اظهرت نتائج الدراسة تغيرا في فعالية هذين الانزيمين حيث اظهرت النتائج ارتفاع معنوي في كل المجاميع المعاملة بالبيسفينول مقارنة بمجموعة السيطرة بالنسبة لفعالية انزيم AST اما بالنسبة لانزيم ALT فقد لوحظ ارتفاع معنوي في فعالية في المجموعة المعاملة بالجرع العالية من البيسفينول والمجموعة المعاملة بالبيسفينول وفيتامين E الجرعه الواطئة ، وقد اظهرت النتائج تاثر الفعالية وازديادها اكثر في الجرع المنخفضة ولوحظ تاثير مضادات الاكسدة فيتامين E و C في الجرع الواطئة وكان تاثير فيتامين C قليل .

تتفق نتائج دراستنا الحالية مع كثير من الدراسات التي اكدت ارتفاع فعالية هذين الانزيمين عند المعاملة بالبيسفينول حيث اظهرت دراسة (Korkmaz *et al.* (2010) زيادة معنوية في فعالية الانزيمين عند المعاملة بجرعة 25 ملغ من

البيسفينول لمدة 50 يوم اي وجود تأثير عند الجرعة المنخفضة وهذا لا يتفق مع دراسة (Al- Mossawi , 2012) .

تعتبر فعالية الانزيمات في المصل كدلائل لحالة الضرر (injury) للخلايا الكبدية او التخر (necrosis) ويرتفع مستواهما في اضطرابات كبدية عديدة حيث يعتقد ان انزيم ALT يمتلك خصوصية اكثر لحالة الضرر بسبب وجوده بصورة رئيسية في سايتوسول الخلايا الكبدية وبتركيز واطئ (Giboney,2005) عندما تتلف الخلية الكبدية تتحرر هذه الانزيمات الى الدم لذا فان الزيادة في فعالية ALT,AST تشير الى تلف السايتوسول والميتوكوندريا (Mathuria & Verma, 2008) وغالبا ما ياتي الضرر الذي يسببه البيسفينول للكبد بسبب زيادة الجهد التاكسدي حتى عند الجرعة الواطئة والتي يمكن الاشارة اليه بوجود زيادة في ALT,AST وهذا يتفق مع الدراسة النسجية الحالية حيث اظهرت تغيرات مرضية عديدة في الكبد سنتطرقها لاحقا .

وقد اظهرت كثير من الدراسات ان الكبد يكون حساس للجرعة الواطئة من البيسفينول في حين اظهرت دراسات اخرى ان الجرعة الواطئة من البيسفينول تؤدي الى تغيرات قليلة في دلالات الجهد التاكسدي بعد 6 اسابيع من المعاملة في انسجة الكبد وبعد 10 اسابيع ممكن ان تؤدي الى تأثيرات صارمة بعد التجريع على المدى البعيد (Moon et al., 2012; Mourad& Khadrawy,2012)

2-2-5 الكولسترول والكلوكوز

لم تظهر نتائج الدراسة الحالية اي تغير في مستوى الكلوكوز والكولسترول في الذكور المعاملة بالبيسفينول مقارنة بمجموعة السيطرة في حين اظهرت النتائج انخفاض الكلوكوز في المجموعة المعاملة بالجرعة الواطئة من البيسفينول مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة (Evit) من الاناث وارتفاع نسبة الكولسترول في المجاميع المعاملة بالبيسفينول وفيتامين E من كلا التركيزين مقارنة بمجموعة السيطرة والمجاميع المعاملة بالبيسفينول وفيتامين C ولكلا التركيزين من الاناث .

ان عدم تاثر الكلوكوز في الذكور يتفق مع دراسة (Ryan et al. 2010) وهذه النتيجة ربما تشير الى عدم تاثير البيسفينول على التنظيم الداخلي للكلوكوز في الجرذان البالغة ولكن هذا لا يتفق مع عدة دراسات التي اكدت ارتفاع مستويات الكلوكوز في الدم بعد المعاملة بالبيسفينول ومن هذه الدراسات (Alonso- Magdalena et al., 2006,2010 & Jayashree et al., 2013) وان عدم تاثر الكولسترول في مجموعة الذكور المعاملة يتفق مع عدة دراسات منها (Ronna et al., 2013 ; Seidlova-Wuttee et al., 2005)

كما تتفق نتائج الدراسة الحالية مع دراسة (Marmugi *et al.*, 2012) التي اكدت عدم التأثير على مستوى الكلوكوز والكولسترول عند المعاملة بالجرع الواطنة للبيسفينول .

اما ارتفاع الكولسترول في الاناث فقد اظهرت الدراسات ان تجريع البيسفينول فمويا عند الجرع الواطنة يؤدي الى زيادة الانسولين في البلازما و mRNA الكبدية وزيادة البروتين المرتبط بالبناء الحيوي للدهون مما يؤدي الى زيادتها في الكبد بعد 4 اسابيع من المعاملة ان تأثير البيسفينول على الانسولين من خلال قابليته للارتباط بالمستقبلات الاستروجينية التقليدية العشائية و Co protein Coupled (GPR30) حيث يعمل من خلال الطرق الغير جينية (Dong *et al.*, 1998;) (Kopf *et al.*, 2010) وهذا التأثير على انتاج الانسولين ناتج من تأثيره على البنكرياس و يعمل البنكرياس على زيادة عملية التحلل السكري (glycoysis) وعملية تحلل الدهون (Knaak & Sullivan, 1966)

كما لوحظ تجمع للكليسيريديت الثلاثية وتغيرات في تركيب الاحماض الشحمية في الكبد للحيوانات التي تعرضت الى جرعة واطئة من البيسفينول . ان نتيجة ارتفاع الكولسترول في الاناث يتفق مع دراسة (Miyawaki *et al.* 2007) اما انخفاض الكلوكوز في المجموعة المعاملة بالجرعة الواطنة من البيسفينول لوحده في الاناث فقد يعود الى قابلية البيسفينول على احداث اضطرابات في عملية الايض او افراز الانسولين وان السبب وراء انخفاض الكلوكوز لم يتوضح لحد الان .

3-5 تأثيره على البلوغ

اظهرت نتائج الدراسة الحالية حصول بلوغ مبكر في الذكور المعاملة وبكل المجاميع ما عدا المجموعة المعاملة بالبيسفينول الجرعة العالية وفيتامين E مقارنة بمجموعة السيطرة وكانت النتيجة متشابهة بالنسبة لمجاميع الاناث التي شهدت بلوغ مبكر في كل المجاميع المعاملة ما عدا المجموعة المعاملة بالبيسفينول التركيز العالي وفيتامين E مقارنة بمجموعة السيطرة وكانت الجرعة المنخفضة هي اكثر تأثير في تسريع البلوغ .

تتفق نتائج الدراسة الحالية مع عديد من الدراسات التي اكدت ان البيسفينول يعمل على تسريع البلوغ في الجرذان حيث اكدت دراسة (Back Louis *et al.*, 2008) ان تسريع البلوغ ناتج من تنشيط البيسفينول على محور النخامية - تحت المهاد الى المناسل hypothalamic- pituitary gonadal axis حيث يعمل البيسفينول على حث تسريع GnRH Pulsatility بالاضافة الى وجود تطور فسلجي نتيجة لاختزال LH في المصل قبل بداية البلوغ. (Rasier *et al.*, 2007) وان اختزال LH ممكن ان ينتج من التغذية السلبية الراجعة او تسريع النضوج او كلاهما كما ذكرنا سابقا لذا فاننا نستنتج ان البيسفينول بإمكانه ان يسبب النضوج المبكر بتقليله انتاج الهرمون اللوتيني وتأثيره على الغدة النخامية وتحت المهاد . (Fernandez *et al.*, 2009)

يعتبر انفصال قلفة القضيب مؤشرا لحصول البلوغ في الذكور والذي يحدث عادة بعمر 40-50 يوم من العمر وبمعدل 43 يوم اعتمادا على سلسلة الجرع (Korenbroet *et al.*, 1977). اكدت كثير من الدراسات هذه النتائج وبينت دراسة حدوث البلوغ المبكر في القوارض التي تعرضت للبيسفينول خلال فترة الحمل والرضاعة الى ظهور فتحة المهبل مبكرا في حين لم تظهر بعض الدراسات التي جرع فيها البيسفينول خلال فترة الرضاعة فقط اي تاثير على البلوغ المبكر (Nah *et al.*, 2011)

وقد توصل (Qiao *et al.*, 2010) ان الفتيات ذات البلوغ المبكر تمتلك ارتفاعا معنويا في مستوى البيسفينول في امصالهن لذا فان تاثير البيسفينول على البلوغ لم يتضح بصورة كافية لحد الان.

يمكن تقسيم البلوغ الى مرحلتين الاولى البلوغ المركزي والذي يتضمن بلوغ مبكر في افراز GnRH و gonadotropin والذي يمثل النضج المبكر في محور HP كما ذكرنا سابقا .

اما البلوغ المحيطي فيتضمن حدوث عمليات غير العملية اعلاه فمثلا في الاناث يتضمن الصفات الجنسية الثانوية مثل تطور الغدد اللبنية و ظهور فتحة المهبل وكبر حجم الرحم . لذا فان البلوغ ممكن ان يتغير بعوامل محيطية والحالة الغذائية وحالة الايض . (Veldhuis *et al.*, 2006) وقد اجريت الكثير من الدراسات في هذا المجال حيث اكد (Wolff *et al.*, 2008,2010) ان واحدة من بين (1151) فتاة بعمر (6-8) سنوات ومجموعة اخرى من الفتيات (192) فتاه بعمر (9) سنوات اظهرت ان البيسفينول لم يرتبط بتسريع ظهور الثدي او شعر العانة لديهن

كما ان نتائج دراستنا الحالية لم تتفق مع دراسة (Ryan *et al.*, 2010) الذي اكد ان تجريع الجرذان بالبيسفينول بجرع واطنة التركيز خلال فترة الحمل والرضاعة لم يظهر تاثير على وقت البلوغ والذي تم تحديده بظهور فتحة المهبل كما لا يتفق مع دراسة (Ozen & Daican (2011) و (Nanjappa *et al.*, 2012) التي اكدت تاخر البلوغ في الذكور المعاملة بالبيسفينول في حين اكدت دراسة اخرى بتسريع ظهور فتحة المهبل عند تجريع الفئران والجرذان في فترة الرضاعة (Adewal *et al.*, 2009; Nah *et al.*, 2011 & Parent *et al.*, 2003)

ان البلوغ المبكر ناتج من التاثير الاستروجيني للبيسفينول وهو في الاناث اكثر من الذكور حيث يكون تحت المهاد حساس جدا لفعل الاستروجين في الاناث .

4-5 تأثير البيسفينول على وزن الاعضاء (الكبد , الكلية والخصية)

اظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاض معدل وزن الكبد معنويا في المجموعتين المعاملة بالبيسفينول والبيسفينول وفيتامين E بالجرعة العالية من الذكور مقارنة بجموعه السيطرة في حين ارتفع وزن الكبد في المجاميع المعاملة الاخرى مقارنة بالسيطرة.

اما في الاناث فقد ازداد معدل وزن الكبد في كل المجاميع المعاملة ما عدا مجموعتين الاولى المجموعة المعاملة بالبيسفينول لوحدة (جرعة واطئة) والمجموعة الاخرى المعاملة بالبيسفينول وفيتامين E (جرعة مرتفعة) حيث لم تظهر هاتين المجموعتين اي فروق معنوية مقارنة بالسيطرة .

ان زيادة معدل وزن الكبد عند المعاملة بالبيسفينول يتفق مع عدة دراسات منها (AI- Mossawi , 2012; Angle, 2012)

ويعتبر الكبد الجزء الاهم في الايض وازالة السمية للمواد الدخيلة Xenobiotics مثل البيسفينول (Knaak & Sullivan, 1966)

يؤدي البيسفينول الى تطاول في الكبد وذلك بسبب تأثيره على زيادة تكاثر الخلايا الكبدية وزيادة السائتوكروم P- 450 (Takahashi & Oishi, 2006) ان تطاول الكبد ينتج من تغيرات في تركيب الغذاء و الاضطرابات الايضية والاصابات الفايروسية و الحمل و الرضاعة فاذا كان التطاول بدون تغيرات مرضية نسجية او وظيفية فهذا يعتبر تكيف فسلجي لزيادة العمل او متطلبات الايض وقد ظهرت بعض الاختلافات بين الاجناس والانواع و تعمل المواد الدخيلة على حث تطاول الكبد وذلك لامتلاكها القدرة على حث النظام لانزيمي الكبدية وخاصة انزيم P450 (Batt et al., 1992) ويحصل بالارتباط مع مستلمات بروتينية نووية خاصة تؤدي الى تثبيط عملية الاستتساخ (Okey, 1990) كما يزداد تطاول الكبد نتيجة لتتخر الخلايا حيث يرتبط تطاول الكبد بزيادة نشاط الانزيمات الايضية للمواد الدخيلة وذلك للتكيف مع زيادة الجهد الوظيفي وممكن اعتباره في هذه الحالة استجابة فسيولوجية وليس مرضية (Evans & Lake, 1998). و انخفاض وزن الكبد في مجموعتين ويعتبر انخفاض وزن الكبد مؤشر خطر على الاصابة بمرض التهاب الكبد الدهني Steatohepatitis والذي ربما يتسبب بفشل الكبد فيما بعد (Luyckx et al., 1998)

هناك كثير من العوامل تؤثر على حجم الكبد في الجرذان ومن هذه العوامل (العوامل الهرمونية) حيث ان بعض الهرمونات التي تفرزها الغدة النخامية مثل somatotrophin والقشرائيات adrenocortico- trophic والبرولاكتين ممكن ان تحدث زيادة في الوزن النسبي للكبد بمقدار 200% نتيجة لزيادة انقسام الخلايا الكبدية (hyperplasia) وزيادة حجمها (hypertrophy) وزيادة تضاعف الخلايا و الانوية (Schulte-Hermann ,1974) كما تعمل الالتهابات على تطاول الكبد

(Kunz *et al.*, 1966). كما تعمل المواد الدخيلة على حث تطاول الكبد اذ ان حوالي (20-30 %) من تطاول الكبد في بعض اللبائن نتيجة الملوثات الغذائية والسموم الطبيعية وبعض الادوية (IARC, 1974 ; Sciano *et al.*, 1996)

اما بالنسبة للوزن النسبي للكلى فقد اظهرت نتائج الدراسة الحالية زيادة معنوية في وزن الكلى للمجاميع المعاملة بالجرعة الواطئة من البيسفينول في الذكور ومجموعة البيسفينول وفيتامين C (الجرعة العالية) في حين لم تظهر المجموعة المعاملة بالبيسفينول وفيتامين E اي زيادة معنوية في معدل وزن الكلى النسبي مقارنة بمجموعة السيطرة

اما في الاناث فلم تظهر النتائج اي تغير معنوي للمجاميع المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة

تتفق نتائج الزيادة في الوزن النسبي للكلى مع دراسة (Sangai & Uerma , 2012), الذي اشار ان الزيادة ناتجة من الخلل والاضطراب في وظائف الكلى بسبب التعرض للبيسفينول والذي يؤدي بخلايا الكلى الى ان تتعرض الى نواتج افضية metabolites سامة تابعه للبيسفينول مما يؤدي الى خلل في وظائف الكلى كما يؤدي الى زيادة الكرياتينين وهذا بدوره يختزل قابلية الكلى على استبعاد السموم.

قد يرتبط ارتفاع وزن الكلى بتجمع الدهون المرتبط بتعقيدات جينية للسمنة المرتبط بتلف الاعضاء مثل الكلى حيث يعمل النسيج الدهني في مثل هذه الحالة على انتاج عدة عوامل منها (Cytokines و عوامل النمو و bioactive و epokines) والتي ترتبط بحصول تعقيدات عديدة او حدوث ضرر خلوي injury (, Sunyer , 2011 , Ruggero *et al.*, 2009) كما ان نتيجة عدم التغير في وزن الكلى في الاناث يتفق مع دراسة (Kobayashi *et al.* (2002,2010) حيث علل غياب التأثير في الاناث الى الفترة الطويلة التي تفصل بين تجريع الحيوان خلال فترة الحمل والرضاعة وبين التضحية به وعمر البلوغ وهذه المدة كافية للتخلص من التأثيرات الضارة للمادة المجرعة في الكلى .

اما بالنسبة لوزن الخصية فقد اظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاض معنوي في الوزن النسبي للخصية في المجموعتين المعاملتين بالبيسفينول والبيسفينول وفيتامين E بالجرع المرتفعة مقارنة بمجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالجرع المنخفضة . ان انخفاض وزن الخصية يتفق مع عدة دراسات اظهرت ان نقصان وزن الاعضاء التكاثرية عند المعاملة بالبيسفينول نتيجة اختزال مستويات هرمون الشحمون الخصوي وهذا ربما يعود الى اعتماد هذه الغدد على الاندروجينات لتطورها (Anderson *et al.*, 2002; Akingbemi *et al.*, 2004)

كما ان وزن الخصية يعتمد على كتلة خلايا Spermatogenic المتميزة وقد يكون انخفاض وزن الخصية بسبب قلة اعداد الخلايا الجنسية او بسبب تثبيط عملية

تكوين النطف وفعالية الانزيمات الستيرويدية . وقد يرتبط انخفاض وزن الخصية بنقصان اعداد خلايا النيببات ناقلة المني (hypoplasia) وخلايا سرتولي وخلايا لايد□ او بسبب الفعالية الاستروجينية للبيسفينول حيث يعمل الاستروجين على خفض وزن الجسم والخصية (Takahashi & Oishi 2003)

ان التعرض للبيسفينول خلال فترة الحمل والرضاعة وهي فترة تطور حرجة للفرد قد يؤثر فيها البيسفينول على العلامات الوراثية epigenetic marker لمختلف الاعضاء الي تتجاوب للستيرويدات مثل الخصى (Salian et al.,2009) .

ان نتائج الدراسة الحالية لا تتفق مع دراسات اظهرت عدم تاثر الوزن النسبي للخصية عند المعاملة بالبيسفينول (Yamasaki et al.,2002) . كما اظهرت بعض الدراسات ارتفاع وزن الخصية . (Vomsaal , 1998) .

5-5 تأثير البيسفينول على المعايير الدموية (Rbc,Hb, P.C.V)

اظهرت نتائج الدراسة الحالية عدم وجود تغير معنوي في عدد كريات الدم الحمر وهيموكلوبين الدم وحجم الخلايا المرصوص في المجاميع المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة في الذكور اما في الاناث فقد انخفض اعداد كريات الدم الحمر وحجم الخلايا المرصوص معنويا في المجموعة المعاملة بالجرعة المنخفضة من البيسفينول لوحدة مقارنة بكل المجاميع المعاملة ومجموعة السيطرة في حين ارتفعت اعداد كريات الدم الحمر وحجم الخلايا المرصوص للمجاميع المعاملة بالبيسفينول والبيسفينول وفيتامين C (الجرع العالية) والبيسفينول وفيتامين C (الجرع المنخفضة) مقارنة بمجموعة السيطرة وانخفض معدل الهيموغلوبين في المجموعة المعاملة بالبيسفينول لوحدة (الجرع العالية) انخفاض غير معنوي عن مجموعة السيطرة وانخفاض معنوي عن المجموعة المعاملة بالبيسفينول وفيتامين C وبكلا التركيزين والبيسفينول وفيتامين E الجرعة المرتفعة ومجموعة السيطرة الموجبه . (Eivt)

ان زيادة اعداد كريات الدم الحمر يؤدي الى زيادة حجم الخلايا المرصوص وهذا قد ينتج بسبب زيادة انتاجها من قبل الطحال لحاجة الجسم لها اما انخفاضها يشير الى حدوث الانيميا بسبب فقدان الدم او الامراض المناعية والاصابات المتنوعة وبعض انواع السرطان . وهذه التعقيدات ممكن ان تحدث اثناء التعرض للبيسفينول حيث يعتبر عامل مسرطن (Carcinogenic) . اما انخفاض Hb وهو المادة المسؤولة عن نقل الاوكسجين من قبل كريات الدم الحمر فان قياسه ينفع في معرفة اسباب الانيميا او نقص المعادن مثل الحديد وان انخفاض اعداد كريات الدم الحمر لا يتعلق بعملية انتاجها فقط من نخاع العظم وانما يتعلق باشياء اخرى منها تكسر الخلايا الذي يسبق البلوغ بسبب التركيب غير الطبيعي لها مما يسبب الانيميا . (Pereira & Cesquni , 2003)

ان انخفاض اعداد Rbc و تركيز Hb و PCV قد يعود الى عدة عوامل منها ان البيسفينول قد يؤدي الى قلة تركيز ايون الحديد في الدم او يعمل على تقصير عمر النصف لكريات الدم الحمر وتحللها كنتيجة لحدوث تغير في نفوذية الغشاء الخلوي مما يجعلها اكثر هشاشة واكثر قابلية للتكسر (Thomas *et al.*, 1982) وقد يعود السبب الى تاثير البيسفينول على تصنيع هرمون الارثروبويتين في نسيج الكلية والذي له اهمية في زيادة اعداد خلايا الدم الحمر ومن ثم زيادة حجم الدم لذا فان سمية البيسفينول تؤدي الى خلل وضرر يؤدي الى انخفاض حجم الدم لعدم تصنيع هذا الهرمون , وقد يكون السبب هو تاثر وظيفة الكلية بالبيسفينول في انتاج الشكل الفعال لفيتامين D₃ لذا فانه سيؤثر بصورة غير مباشرة على عملية توازن الكالسيوم والفسفور وفيتامين D₃ في الدم مؤديا بذلك الى هشاشة العظام وتلينها الذي قد يكون سبب اخر لحدوث الانخفاض في تركيز الهيموغلوبين وحجم خلايا الدم الحمر المرصوصة (Godowicz,1990)

5-6 تأثير البيسفينول على اعداد النطف

اظهرت نتائج الدراسة الحالية انخفاض معنوي في اعداد النطف في كل المجاميع مقارنة بمجموعة السيطرة . ان هذه النتيجة تتفق مع كثير من الدراسات التي اظهرت انخفاض عدد النطف عند المعاملة بالبيسفينول اذ يعمل كمثبط لوظائف الخصية عن طريق خفض مستوى هرمون LH واختزال عملية تكوين النطف في خلايا لايد □ . كما اكدت دراسة (Sakane *et al.*, 2001) ان البيسفينول يعمل على اختزال وزن الخصية عند جرعة مقدرها (20) ملغ/كغم ونقصان في وزن البربخ واختزال انتاج النطف في القوارض عند البلوغ كما اكدت الدراسة اضطراب عملية تكوين النطف (Spermatogenesis) في كل المجاميع المعاملة بالبيسفينول بسبب انخفاض مستوى هرمون الشحمون الخصوي في البلازما الذي يؤدي انخفاضه الى فشل عملية تكوين النطف واضطراب في الطبقة الظهارية للنبيبات المنوية ويؤثر على تطور خلايا لايد □ في الجرذان (Nanjappa *et al.*, 2012). كما يؤدي البيسفينول الى انخفاض الاسترايول مما يؤدي الى تنكسات في الخلايا الجنسية في الذكور (Pentikainen *et al.*, 2012) وهذا ما يفسر اختفاء الحيوانات المنوية ووجود خلايا ميتة في تجويف البربخ في المجاميع المعاملة بالبيسفينول .

كما اكدت دراسة (LiDK *et al.*, 2011) وجود نقصان في عدد وحركة النطف عند تعرض الرجال للبيسفينول ، ويؤدي الى زيادة الموت للخلايا في النبيبات ناقلة المنى ونقصان حركة النطف وتغير في مستوى الهرمونات (Jin *et al.*, 2013) وهذا ما فسرتة الدراسات النسجية حيث ادى البيسفينول الى حصول تغيرات مرضية عديدة في انسجة الاعضاء التكاثرية وتلف في الخلايا التناسلية بدرجة عالية ولوحظ غياب النطف الناضجة وضمور حجم النبيبات ناقلة المنى وغياب كلي لخلايا النطف الاولية والثانوية ولا وجود لنطف ناضجة في الجوف Lumen وهو ما توصلت اليه دراستنا النسجية والتي سنتطرق اليها لاحقا

ان الجهد التاكسدي المتولد نتيجة المعاملة بالبيسفينول وزيادة عملية lipid- peroxidation يسبب انخفاض في اعداد النطف في الجرذان (Chitra et al., 2003)

7-5 الخصوبة

بعد مرور اسبوعين من فترة التزاوج لاناث وذكور الجرذان المعاملة بتركيز (50 و200) ملغم / كغم من وزن الجسم من مادة البيسفينول لدراسة تأثيرها على الخصوبة توصلت نتائج الدراسة الحالية الى وجود تاثير سلبي لمادة البيسفينول على النسبة المئوية للخصوبة في الذكور والاناث وعدد المواليد في المجاميع المعاملة

من الواضح من الجدول (3-4) الذي يبين خصوبة الاناث والذكور حيث توصلت النتائج ان (50%) من الاناث التي تعرضت للبيسفينول من اليوم السادس للحمل الى فترة البلوغ (90) يوم فشلت في ان تصبح حوامل عندما تزوجت مع ذكور من مجموعة السيطرة او المجاميع المعاملة في نفس التجربة اي انها عانت من انخفاض في معدل الحمل وعدد المواليد وقلة الخصوبة او انعدامها في كلا من اناث وذكور الجرذان وهذا يتفق مع نتائج الدراسات السابقة حيث اكدت دراسة

(Al- Hiyasat et al., 2004 & 2002 ; Darmani & Al- Hiyasat et al., 2010 ; Fernandez et al., 2004 & 2006) , انخفاض معدل الحمل كما اكدت بعض الدراسات ان التعرض للبيسفينول يرتبط بحالات الاجهاض في الانسان (Sugiura –Ogasawara et al., 2005)

كما اكدت الدراسات تاثير البيسفينول على القناة التكاثرية (Signorile et al., 2010) وان التعرض للبيسفينول قبل الولادة يؤثر على الرحم ويستمر هذا التأثير حتى البلوغ (Markey et al., 2005) وقد اكدت الكثير من التجارب التي اجريت خارج وداخل جسم الكائن الحي الالية الجزئية التي من خلالها يتداخل البيسفينول مع تطور القناة التكاثرية حيث يعمل البيسفينول على تبديل التعبير الجيني للجين (Hox)

اثناء تطور Mullerian System

(Smith & Taylor , 2007 ; Uarayoud et al., 2008 and 2011) .

يظهر تاثير (Hoxa 10) في تطور القناة البولية التناسلية خلال التطور الجنيني وفي رحم الكائنات البالغة في بداية الحمل (Krumlauf, 1994) حيث اكدت الدراسات ان نقصان هذا الجين في اناث الفئران البالغة ادى الى انعدام خصوبتها (Benson et al ., 1996) كما يؤدي تبديل التعبير الجيني لهذا الجين الى التأثير على التمايز الوظيفي للرحم خلال الحمل وذلك كجزء من تبديل مسارات تحويل اشارات الغدد الصم (Signorile et al., 2010) ويعد هذا التأثير للبيسفينول على هذا الجين من اول المسارات التي تشرح تاثير البيسفينول على اضطراب الفعاليات التكاثرية في الاناث في الدراسة الحالية اما الثاني هو ان التعرض

للبيسفينول خلال مراحل التطور الاولى للحياة يبذل الاستجابة الاعتيادية للاستروجين لشبكة الاعصاب التي تسيطر على الدورة الشهرية خلال البلوغ (Monje *et al.*, 2010) والثالث ان البيسفينول يطور من متلازمة تعدد الاكياس المبيضية (Newbold *et al.*, 2009 ; Fernandez *et al.*, 2010).

وفي دراسة خصوبة الذكور لوحظ ان تزاوج اناث من مجموعة السيطرة مع ذكور معاملة بالبيسفينول اظهرت اختزال في معدل الحمل حيث اتفقت هذه النتيجة مع دراسة (Al-Hyasat *et al.*, 2002) و (Salian *et al.*, 2009). تعمل خلايا لايد □ في الذكور على انتاج هرمون الشحمون الخصوي المسؤول عن عملية تكوين النطف والخصوبة عند الذكور حيث اكدت الكثير من الدراسات انخفاض مستويات الشحمون الخصوي معنويا في الدم في سلالات مختلفة من ذكور الجرذان المعاملة بالبيسفينول خلال فترتي الحمل والرضاعة وان سبب هذا الانخفاض هو ربما نقصان تعبير الانزيمات الستيرويدية في خلايا لايد □ (Della Seta *et al.*, 2006).

اذا يمكن ان تعود اسباب انخفاض الخصوبة في الجرذان المعاملة الى عملية تكوين النطف غير الصحيحة الناتجة من تلف خلايا لايد □ نتيجة للتعرض للبيسفينول او نتيجة اختزال مستوى الشحمون الخصوي في المصل مما يؤدي الى قلة اعداد النطف بالاضافة الى نتائج الدراسة النسجية التي اكدت حصول عدة تشوهات في الخصية ، وقد يعود سبب انخفاض الخصوبة ايضا الى زيادة الجهد التاكسدي بسبب البيسفينول (Bindhumal *et al.*, 2003).

8-5 التغيرات النسجية المرضية

اظهرت الدراسة حدوث تغيرات نسجية مرضية نتيجة المعاملة بالبيسفينول في الكبد و الكلية و الخصى و البربخ و الحويصلة المنوية و المبيض والرحم) في الجيل الاول من الذكور والاناث المعاملة امهاتهم بجرعتين مقدارها (200-50) ملغم/كغم من وزن الجسم خلال فترة الحمل والرضاعة .

1-8-5 الكبد

بينت نتائج الفحص المجهرى تاثير البيسفينول (الجرعة العالية) على الكبد حدوث تغيرات نسجية مرضية واهمها حصول التخر التجلطي والاحتقان في الاوردة المركزية وارتشاح الخلايا الالتهابية وحصول الالتهابات في الكبد في كلا من الذكور والاناث وهذه النتائج تتفق مع كثير من الدراسات منها

(Nakagawa &Tayama, 2000 ; Wetherill *et al.*, 2007; Asahi *et al.*, 2010 & Al Mossawi , 2012)

ان التغيرات النسجية الكبدية تزامنت مع ارتفاع فعالية انزيمي AST و ALT في المصل و اظهرت نتائج الدراسات ان البيسفينول يعمل على زيادة الجهد التاكسدي في الكبد و يعمل على زيادة ارتشاح الخلايا الالتهابية و تغيرات مرضية عديدة في نسيج كبد الفار اذ يعتبر الجهد التاكسدي (Oxidative stress) ذو تأثير ضار بالخلايا الكبدية (Bindhumal *et al.*, 2003) اذ يعمل البيسفينول على زيادة تحرر الجذور الحرة للاوكسجين (ROS) و يحث على الموت الفسيولوجي المبرمج للخلايا الكبدية (apoptosis). (Asahi *et al.*, 2012).

وقد اكد Moon *et al.*, (2012) ان البيسفينول يعمل على زيادة التلف (damage) في الخلايا الكبدية و خلل في وظيفة المتقدرات وذلك بسبب قابليته على زيادة الجهد التاكسدي .

واظهرت نتائج الكثير من الدراسات ان البيسفينول يعمل على حدوث تغيرات تنكسية (degenerative change) في الخلايا الكبدية (Boshra & Moustafa, 2011 ; Roy *et al.*, 2011)

كما اكدت الدراسات وجود ارتشاح للخلايا الالتهابية و تفجي الخلايا الكبدية و توسع الجيبانيات sinusoid و احتقان الاوعية الدموية و زيادة Kupffer cells و حدوث التتخر (Mourad & Khadrawy , 2012) و تلف الكبد (- liver damage) (Hassan *et al.*, 2012) .

يزداد ارتشاح الخلايا الالتهابية بزيادة جرعة البيسفينول و هذا يدل على ان خلايا البلعمة في الكبد (KC) تلعب دور مهم في تلف الكبد (Zimmermann & Tacke , 2011) و يعتبر التليف و الاحتقان الموضوعي لجيبانيات الكبد دليلا على وجود التلوث (Peter *et al.* ,1987) اذ يسبب البيسفينول تغيرات تنكسية في الكبد بعد عشرة ايام من التجريع و بعد مرور 30 الى 60 يوم يسبب الضمور (Atrophy) و التتخر في الخلايا الكبدية في حين يعمل فيتامين C على اعادة اصلاح (recovery) في الخلايا الكبدية بالمقارنة مع المجموعة التي تجرعت البيسفينول فقط مما يبين ان فيتامين C قد يعمل ضد سمية البيسفينول (Sarita & Vinoy, 2011) و هذا لا يتفق مع نتائج دراستنا الحالية .

حيث اكدت الدراسات ان بعض المركبات الكيميائية في البيئة و بعض الادوية من الممكن ان تقلل من مستويات مضادات الاكسدة في الكائنات الحية و هذا ممكن ان يؤدي الى السرطان و انواع متعددة من الامراض (Sogawa *et al.*, 1994)

كما تؤدي المعاملة بالبيسفينول الى تغير في ترتيب الصفائح الكبدية و هذا يسبب تغير الشكل الاعتيادي للخلايا الكبدية (تطاؤل) (AL Mossawi , 2012)

كما ان عملية التتخر (necrosis) تحصل خلال 24 ساعة من التعرض المباشر للكيمياويات السامة للكبد و ان المواد الكيميائية التي تسبب التتخر ممكن ان

تؤدي الى حصول الاورام اذا ما استمر التجريع لفترة طويلة (Grasso & Hinton, 1991).

كما اكدت الدراسات ان بعض الهرمونات معروفة بتاثيرها على حجم الكبد في الجرذان مثل هرمونات البرولاكتين و القشرائيات adrenocorticotrophic و هرمونات الدرقية حيث تعمل على زيادة الوزن النسبي للكبد بمقدار 200 % نتيجة لزيادة انقسام الخلايا الكبدية (hyperplasia) وزيادة حجمها (hypertrophy) (Schulte-Hermann, 1974)

مما تقدم يتضح ان للبيسفينول قابلية على احداث تغيرات مرضية ونسجية عديدة في الكبد على الرغم من قابلية الكبد على ازالة السمية وغيرها من الوظائف العديدة الا انه سريع التاثر والتلف وذلك لغزارة الاوعية الدموية لانه يمتاز بازواجية تجهيزه الدموي عن طريق الوريد البابي و الشريان الكبدي (Grasso & Hinton, 1991).

2-8-5 الكلية

يعتبر البيسفينول من الجزيئات ذات الفعالية الاستروجينية المخلة بفعالية الغدد الصم وذات تركيب فينولي (Phenolic Structure) يستخدم في صناعة البلاستيك والذي يستبعد بواسطة الكلية ويرتفع تركيزه عندما يقل ترشحيه من قبل الكبيبة ويعتبر الفينول من السموم التي ترتبط باختلال وظائف الكلية وتلف الاوعية الدموية (Gonzalez- Parra *et al.*, 2013) وبما ان البيسفينول يتشابه في تركيبه مع الفينول فهذا يفسر التغيرات النسجية في الكلية والملاحظة في الدراسة الحالية حيث اكدت الدراسة وجود حالات تنخر تجلطي و نزف و ارتشاح الخلايا الالتهابية و الاحتقان و تغيرات تنكسية متمثلة بحدوث التورم الغيمي و ضمور (Atrophy) وصغر حجم الكبيبة و كبر حجم حيز بومان و كبر حجم الخلايا وربما يكون سبب هذه التغيرات تجمع نواتج الايض الوسطية للبيسفينول وعدم قدرة الكلية على التخلص منها مما يؤثر على انسجتها في الجرذان المعاملة بالبيسفينول ، وربما يكون سبب هذه التغيرات هو جذور الاوكسجين الحرة (ROS) و زيادة الجهد التاكسدي المستحث بواسطة البيسفينول (Asahi *et al.*, 2010 ; Manikkam *et al.*, 2008 ; Tyl *et al.*, 2013)

كما اظهرت دراسة Aughey *et al.*, (1984) ان البيسفينول يسبب تغيرات مرضية نسجية وتبدل في نسيج الكلية في الجرذان مثل تلف نسيج الكلية وانتفاخ للطبقة الظهارية للكبيبة (epithelium) وتنخر في النبيبات البولية ونزف بين النبيبات .

3-8-5 الخصية

اظهرت نتائج الدراسة الحالية التأثير السلبي للبيسفينول على الخصى و البربخ حيث اكدت الدراسة حصول حالة تنخر و احتقان و انسلاخ لخلايا سليفات النطف وحصول فجوات في خلايا النبيبات ناقلة المنى في نسيج الخصية في كل المجاميع المعاملة بالبيسفينول عند الجرعة الواطئة والعالية .

ان قلة الخصوبة لدى الذكور هي اهم الاضطرابات التكاثرية (reproductive disorders) والتي ترتبط بالمركبات ذات الطبيعة الاستروجينية مثل البيسفينول (Toppai *et al.* , 1996 ; Oliva *et al.* , 2000)

تتطابق نتائج الدارسة الحالية مع كثير من الدراسات التي اظهرت حصول تغيرات مرضية نسجية في الخصية في الجرذان المعاملة بالبيسفينول حيث اظهرت دراسة (Nikula *et al.*, 1999) ان البيسفينول يعمل كمثبط لوظائف الخصية من خلال خفض مستوى الهرمون اللوتيني و عملية تكوين النطف .

كما اظهرت الدراسات حدوث تغيرات شكلية في الخصية عند الجرعة المنخفضة ولا توجد نطف ناضجة في النبيبات ناقلة المنى وفي نصف الحالات عانت من انسلاخ للخلايا الجنسية في تجويف النبيبات ناقلة المنى وعند جرعة مقدارها 100 ملغم/كغم من وزن الجسم عانت الخصية من اضطرابات عديدة وامتلئت بتجاويف النبيبات ناقلة المنى بحطام الخلايا الجنسية غير الناضجة كما يعود سبب الاضرار في نسيج الخصية الى نقص مستوى هرمون الشحمون الخصوي عند المعاملة بالبيسفينول كما ذكرنا سابقا حيث يؤدي الى عدة تعقيدات اهمها الاضطرابات والتشوهات في خلايا الطبقة الظهارية للنبيبات ناقلة المنى واضطراب في نشاط وتطور خلايا لايد □ في الجرذان (Nanjappa *et al.*, 2012) او يعود السبب الى اختزال مستوى الاستراديول المسؤول على وجود اجيال من الخلايا الجنسية الميتة في الذكور (Pentikainen *et al.*, 2000) اشارت الكثير من الدراسات ان البيسفينول عند الجرعة العالية والواطئة يؤدي الى حدوث شد تاكسدي في انسجة الخصية مما يؤدي الى تقليل الخصوبة في الجرذان والفئران (Toni *et al.*, 2001 ; Takahashi & Oishi, 1999) وهذا ينتج من ان الغشاء الخصوي يكون غني Polyenoic fatty acids التي تعاني من التفسخ البيروكسيدي (Peroxidative decomposition) (Rosenblem *et al.*, 1989)

ان ظاهرة الانسلاخ التي تحصل للخلايا الجنسية ناتجة من تلف في خلايا سرتولي بسبب عدم صحة النبيبات ناقلة المنى (Kumar *et al.*, 2006) وانخفاض الشحمون الخصوي المهم في التصاق الخلايا الجنسية بالنبيبات ناقلة المنى (Lanco-Rodriguez & Martinez-Garcia, 1998).

ان سبب التلف في انسجة الخصية ربما يعود الى الطبيعة الاستروجينية للبيسفينول حيث اكدت الدراسات ان المجاميع المعاملة بالاستراديول اظهرت تغيرات هائلة مقارنة بالسيطرة من ضمور حجم النبيبات ناقلة المني ووجود الخلايا (Spermatogonia) باعداد قليلة جدا داخل النبيبات ناقلة المني وغياب كلي للخلايا النطفية الاولية والثانوية ولا وجود لنطف ناضجة في التجويف النبيبات ناقلة المني كما اظهرت بعض النبيبات موت للخلايا الموجودة في التجويف وهذه النتائج اظهرت ان المعاملة بالبيسفينول والاستراديول تظهر درجات مختلفة من تلف الخلايا في الخصية وان لها تأثير على الخصية ونظام الهرمونات الستيرويدي (Balthazart & Hendrick , 1978 ; Zeller,1973)

4-8-5 اليربخ و الحويصلة المنوية

اما بالنسبة لليربخ فقد اكدت نتائج الفحص المجهرى حدوث حالات تنخر دهني وارتشاح الخلايا الالتهابية و تقرح و انسلاخ و احتقان شديد و تفجى في خلايا اليربخ في كل المجموعات المعاملة بالبيسفينول . ان هذه النتائج تتفق مع عدة دراسات اظهرت تأثير البيسفينول على انسجة اليربخ حيث اكدت دراسة Chitra et al , (2003) ان انخفاض مستوى الاستراديول والشحمون الخصوي بسبب المعاملة بالبيسفينول تؤدي الى اختفاء النطف ووجود بقايا خلايا ميتة في تجويف اليربخ بالاضافة الى ان البيسفينول يحث على انحلال تام للطبقة الظهارية لليربخ واختزال عدد النطف لذكور الجرذان عند تجريعها بالجرع الواطئة من البيسفينول . اما في الحويصلة المنوية فقد ظهرت تغيرات نسيجية تمثلت بحصول زيادة في اعداد الخلايا (hyperplasia) و فجوات و توسعات كيسية و نزف و احتقان و ارتشاح للخلايا الالتهابية و تثخن او تليف (fibrosis).

ان اسباب التغيرات في نسيج الحويصلة المنوية تتشابه الى حد كبير مع تلك التي تسبب التلف في نسيج الخصية واليربخ والتي مر ذكرها سابقا .

5-8-5 المبيض

اظهرت نتائج الفحص المجهرى في الدراسة الحالية تغيرات نسيجية كثيرة في مبيض اناث الجرذان المعاملة بالبيسفينول ولكل المجاميع تمثلت بوجود عدة حالات غير طبيعية مثل وجود حويصلة كراف بدون بيضة و قلة السائل داخل الحويصلات ونزف و تقهقر و تنخر و احتقان .

ان تأثير البيسفينول السلبي على انسجة المبيض يتفق مع كثير من الدراسات حيث اكدت الدراسات ان البيسفينول يمتلك تاثيرات مختلفة على المبيض اعتمادا على وقت التعرض له اذ ان تعرض الام للبيسفينول يؤثر على المراحل الاولى من عملية انتاج البيوض (Oogenesis) في مبيض الجنين (Zheng et al.,2012)

كما توصل (Chao *et al.*, 2012) ان التعرض للبيسفينول في مبيض الفئران يؤدي الى نقصان معنوي في الحويصلات الاولية .

وفي دراسة (Lee *et al.*, 2013) التي اجراها على اناث بالغة بعمر 8 اسابيع من العمر تعرضت الى 1ملغم/كغم من وزن الجسم واخرى الى 100ملغم/كغم من وزن الجسم من البيسفينول ولمدة 90 يوم لاحظ زيادة معنوية في الموت المبرمج للخلايا الحبيبية (granulosa cells) وتطابقت النتائج مع دراسة (Whetherill *et al.*, 2007) ولكن بقيت الالية غير واضحة .

يؤدي البيسفينول الى نقصان نسبي لعدد الخلايا المبيضية (Oocytes Bloom *et al.*, 2011) في النساء و يتم انتاج الهرمونات الاندروجينية من قبل المبيض والغدة الكظرية (Burger, 2002) ولكن زيادة الاندروجينات يؤثر على الصحة حيث اكدت بعض الدراسات ان ارتفاع مستوى الاندروجينات له تاثير سلبي على الجهاز التكاثري حيث ان زيادة الاندروجينات (hyper androgenemia) ربما يكون ذات تاثير سلبي على التغذية الراجعة السلبية الطبيعية التي تؤثر على مستوى الاستراديول والبروجسترون من خلال افراز هرمون GnRH وربما يؤدي الى حث (Follicular atresia) مما يؤدي الى تقليل الخصوبة (Agawal *et al.*, 1996)

ان من اسباب زيادة الاندروجين هو تاثير وراثي (Barberi, 2000) او زيادة الشحوم في الجسم (Rasson *et al.*, 2002) ومؤخرا تم اقتراح ان المركبات المخلة بعمل الغدد الصم وخاصة البيسفينول ربما تعمل محفزات هي الاخرى حيث اكدت الدراسات ان البيسفينول يعمل جزئيا على احداث اضطرابات في ارتباط الاندروجينات بمستقبلاتها مما يؤدي الى زيادة مستوى الاندروجين الحر وليس الكلي (Gaido *et al.*, 2000; Lee *et al.*, 2003) .

يؤثر البيسفينول على مستلمات FSH في المبيض وتغيرات في الخلايا الحبيبية المبيضية مما يؤثر على تنظيم عملية الاستنساخ الرئيسية والفعالية الهرمونية والايضية المهمة في تكاثر الخلايا وحدوث الحوادث المطلوبة لنمو الحويصلات ونضوج خلايا البيضة (Simom *et al.*, 1997) .

كما اكدت الدراسات ان البيسفينول ذو تاثير سمي على المبيض بسبب تاثيره على الانقسام الاختزالي (meiosis) ويقوم بتكسير اعشاش الخلايا الجنسية ويسرع من التحول الحويصلي follical transition في عدة انواع حيوانية حيث اكدت الدارسة ان البيسفينول يؤثر على مرحلتين من عملية تكوين البيضة Oogenesis الاولى هي بداية meiosis onset في مبيض الجنين والثانية تكسير اعشاش الخلايا الجنسية وتكوين الحويصلات (Catherine *et al.*, 2007) .

ان حدوث التنخر والنزف ووجود اعداد كبيرة من الجريبات الرتقية (Atretic follicles) مع عدم وجود عملية الاباضة دلالة على التاثير السمي

للبيسفينول وقد لوحظت هذه الحالات في كل المجاميع المعاملة اي عند الجرعة العالية والواطنة وهذا لا يتفق مع دراسة (El-Mesalamy 2009) الذي اكد ان هذه الحالات تحصل عند الجرعة العالية فقط .

دلّت الدراسات على ان المبيض ربما يكون حساس جزئياً للبيسفينول وان هذه التغيرات النسجية في المبيض ربما تبين تاثيرات البيسفينول على اضطراب التكاثر في الاناث وخاصة تلك المرتبطة بامراضه المبيض مثل تبدل في الدورة الشهرية والخصوبة *cyclicality and fecundability* و متلازمة المبيض متعدد الاكياس و الياس المبكر (Crain *et al.*, 2008) يؤدي التعرض للبيسفينول في فترة بعد الولادة الى عدم حدوث الاباضة وانعدام الخصوبة في اناث الجرذان وان البيسفينول يغير من وظائف المبيض من خلال فعله كمخل بنظام الغدد الصم (Frenadez *et al.*, 2010)

6-8-5 الرحم

اظهرت نتائج الدراسة الحالية تغيرات نسيجية مرضية في الرحم للاناث المعاملة بالبيسفينول ولكل المجاميع حيث لوحظ حصول حالات احتقان ، زيادة الغدد الرحمية وكبر حجمها مع توسع كيسي و انسلاخات و تنخر و ارتشاح خلايا التهابية و تفجي في خلاياها .

ان هذه النتائج تتفق مع نتائج الدراسات السابقة التي اكدت وجود تاثير للبيسفينول على الاعضاء التكاثرية ومنها الرحم .

لقد اشارت الدراسات ان تاثير البيسفينول على الرحم قد يعود الى طبيعة الاستروجينية حيث اكدت الدراسات ان *endometriosis* وهي عملية زيادة في نمو الغدد و السدى (*stroma*) لبطانة الرحم بشكل غير طبيعي خارج تجويف الرحم و ناتجة من تعرض الجنين للاستروجين حيث يرتبط ارتباطاً موجب مع حدوث هذه الحالة عند البلوغ (Signorile *et al.*, 2010)

لذا فان البيسفينول ومن خلال قابليته للتفاعل مع مستلمات الاستروجين (ERs) يقوم بالاشترا □ في ظهور الامراض المرتبطة بالاستروجين كما ذكر Gobellis *et al.*, (2009) امكانية العلاقة بين مستوى البيسفينول في المصل وحالة *endometriosis* .

كما بينت الدراسات ان البيسفينول بجرع منخفضة يؤدي الى حدوث العديد من التغيرات الرحمية و شكل الرحم (Signorile *et al.*, 2010) .

كما يؤدي التعرض للبيسفينول بجرع واسعة المدى من حيث الوقت الى تقليل مستقبلات الاستروجين في الرحم من نوع الفا في القوارض مما يؤدي الى تثبيط

تكاثر خلايا بطانة الرحم في الطبقة الظهارية للرحم والسدى (Berger *et al.* , 2010).

واتفقت نتائج دراستنا الحالية مع ما توصل اليه (AL Mossawi 2012) الذي اكد ان البيسفينول ادى الى حصول التفجي و التطاول و انسلاخ في الطبقة السطحية لبطانة الرحم و ارتشاح الخلايا الالتهابية و تنخر في الطبقة العضلية للرحم myomotrium و تفجي و تطاول في الخلايا الظهارية للغدد الرحمية . وهذه التغيرات التنكسية ربما تؤكد التأثير السمي للبيسفينول عند تعرض الاناث لفترة طويلة ويؤدي الى زيادة الغدد اذ يسبب البيسفينول تغيرا في بناء شريط DNA وزيادة تكون مستلمات الستيرويدات الجنسية في بطانة الرحم وهذا يسبب زيادة سمك البطانة الرحمية (Markey *et al.*, 2005) .

ان التغيرات التنكسية مثل التفجي فهي حالة تحصل نتيجة لتضرر المايوتوكونديريا داخل الخلية ومنع انتاج الطاقة مما يؤثر على الانزيمات التنفسية للخلايا وبالتالي تؤثر في مضخة الصوديوم (Sodium pump) مما يؤدي الى تجمع الماء داخل الخلايا على شكل فجوات (vacuoles) ثم ينتج عنها التنكس الفجوي (Gordan , 1977) .

اما التنخر وهي حالة ظهرت في كل المقاطع النسيجية تقريبا فهي حالة ناتجة من التأثير المباشر للبيسفينول باعتباره مادة سامة مسبب حدوث سلسلة من التغيرات في الخلية ومها عدم وصول الاوكسجين للخلايا كذلك مسببه انسداد الاوعية الدموية او نتيجة للتأثير غير المباشر للبيسفينول وبالتالي يؤدي الى موت الخلية او تجلط محتوياتها او بالتدخل بعمل الانزيمات (Kumar *et al.* , 1997)

اما بالنسبة للاعراض الاكثر شدة التي لوحظت في بعض الانسجة مثل التنخر و ارتشاح الخلايا الالتهابية مثل وحيدة النواة او اللمفية فان سببها تأثير البيسفينول على الشبكة الاندوبلازمية الملساء التي تزيل التأثير السمي لهذه المادة وان ارتشاح الخلايا تعتبر كرد فعل مناعي ضد ما يحدث من اضطرابات في العضو المعرض للبيسفينول اما حالة النزف التي حصلت في كثير من الاعضاء فقد تكون نتيجة لتمزق جدار الاوعية الدموية (Khan *et al.*, 2002) كما لوحظ وجود حالة الموت الخلوي المبرمج ويعد احدى الوسائل الدفاعية التي يستخدمها الجسم للتخلص من السموم داخل الخلايا وهي ناتجة من كون المستضد (LPS) محفز ومثبط جيد لخلايا B والبلعميات لتحرير الوسائط الكيميائية ومنها Interoleukin -1 وهو بدوره يحفز Th₂ لانتاج IL -4 و IL 5 ليزيد من تكاثر خلايا B بشكل كبير من اجل انتاج الاجسام المناعية فضلا عن حدوث احتقان ونزف والذي يعتبر مؤشرا اخر لهذه الالية وان ظهور الخلايا الالتهابية وحيدة النواة و اللمفية يؤدي الى تحرير و انتاج السايوتوكينات او عامل النخر الورمي Tumor-Necrosis والذي يحفز حدوث الموت الخلوي المبرمج للخلايا . (Rust &Gores , 2000)

ان حدوث النزف ناتج من تاثير البيسفينول على الاغشية الخلوية لبطانة الاوعية الدموية اذ يؤدي الى زيادة نضوحيتها ومن ثم تسرب كريات الدم الحمر خارج الوعاء الدموي بعد مرورها من خلال الخلايا المبطنة للوعاء الدموي مؤدية الى حدوث النزف بسبب حدوث الانسلال (diapedesis) (Slauson & Cooper 2002), مما يؤدي الى حدوث الذوى (Ischemia) ومن ثم انقطاع او قلة الامداد الدموي عن النسيج ونقصان الاوكسجين مؤدية الى حدوث التنخر كنتيجة لانقطاع الامداد الدموي . (Kumar *et al.*, 2003)

ان التغيرات النسيجية المرضية الملاحظة يمكن تقسيمها الى قسمين القسم الاول ناتج عن التأثير المباشر للبيسفينول والتي تؤدي الى حدوث الاستجابة الالتهابية والتنكس والتنخر والقسم الثاني قد يعد كآلية للتعويض عن فقدان الحاصل في خلايا الانسجة او قد يكون ناتج من عوامل الاجهاد (Hughes & Perry 1976),

الاستنتاجات والتوصيات

الاستنتاجات

- 1- تعمل مادة البيسفينول أ على احداث اضطرابات تكاثرية وفسلجية ومرضيه في كلا الجنسين
- 2- الاناث كانت اكثر تحسسا من الذكور عند التعرض لمادة البيسفينول وذلك بسبب الاضطرابات العديده التي تاكدت بالدراسة الحالية (زيادة ونقصان) في كل المؤشرات التكاثرية والفسلجية والكيموحيوية
- 3- كانت الجرعة الواطئة 50 ملغ/كغم اكثر تاثيرا من الجرعة العالية 200 ملغ /كغم كما ظهر في الكثير من النتائج في الدراسة الحالية
- 4- يعمل البيسفينول على خفض تاثير مضادات الاكسدة مثل فيتاميني (E و C) في هذه الدراسة او انعداً تاثيرهما تماما كما اظهرت الكثير من النتائج في الدراسة الحالية .

التوصيات

- 1- اجراء دراسة عن تاثير البيسفينول على البالغين عند التعرض له على المدى الطويل
- 2- اجراء دراسة عن تاثير البيسفينول على مضادات الاكسدة والفيتامينات داخل الجسم
- 3- التقليل قدر الامكان من تناول الغذاء والمشروبات المحفوظة في العلب البلاستيكية والتشديد على حفظ هذه العلب بعيدا عن الحرارة العالية
- 4- القضاء على ظاهرة استخدام قناني حفظ المياه البلاستيكية ذات الاستعمال المتكرر
- 5- استعمال قناني رضاعات الاطفال الخالية من البيسفينول ($BPA = 0$) ان لزم الامر خلال الرضاعة الاصطناعية والتاكيد على الرضاعة الطبيعية .

المصادر

- Adewale, H.B.; Jefferson, W.N.; Newbold, R.R. and Patisaul, H.B. (2009). Neonatal Bisphenol-A Exposure Alters Rat Reproductive Development and Ovarian Morphology Without Impairing Activation of Gonadotropin-Releasing Hormone. *Biol Reprod.*, 81(4): 690–699.
- Afkahami M. and Shojaodiny A.(2006). Effect of vitamin C on blood glucose ,serum lipid and serum insulin in type 2 diabetes patients . Diabetes Research center .Shahid Sadoughi University of medical Sciences &Health services ,Yazd . Iran ,471-474.
- Agarwal, S.K.; Judd, H.L.; Magoffin, D.A. (1996). A mechanism for the suppression of estrogen production in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 81, 3686–3691.
- Akingbemi, B. T.; C. M. Sottas ; A. I. Koulova ; G. R. Klinefelter and M. P. Hardy (2004). "Inhibition of testicular steroidogenesis by the xenoestrogen bisphenol A is associated with reduced pituitary luteinizing hormone secretion and decreased steroidogenic enzyme gene expression in rat Leydig cells." *Endocrinology* 145(2): 592-603.
- AL –Mossawi , A. H., (2013) . Physiological and reproductive activity in rats exposed to bisphenol A during different life stages . Thesis (PhD) .College of veterinary medicine , Basrah university .50- 202.

- Al-Hiyasat, A.; Darmani, H. and Elbetieha A. (2002). Effects of Bisphenol A on adult male mouse fertility. *Eur J of Oral Sci.*, 110: 163–167.
- Al-Hiyasat, A.S.; Darmani, H. and Elbetieha, A.M. (2004). Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. *Eur. J. Oral Sci.*, 112, 267–272.
- Allain, C.A.; Poon, L.S.; Ghan, C.S.; and Richmond, G.W. (1974) . Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin. Chem.*, 20: 470.
- Allemand, D.; Schmidt, S.; Rousson, V.; Brabant, G.; Gasser, T.; Grüters, A. (2002) . Associations between body mass, leptin, IGF-I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche. *Eur. J. Endocrinol.*, 146, 537–543. 24.
- Alonso-Magdalena P; Vieira E; Soriano S; Menes L; Burks D; Quesada I, (2010). Bisphenol A exposure during pregnancy disrupts glucose homeostasis in mothers and adult male offspring. *Environmental Health Perspectives* 118:1243–50.
- Alonso-Magdalena, P.; Laribi, O.; Ropero, A. B.; Fuentes, E.; Ripoll C.; Soria, B., and Nadal, A.(2005) . Low doses of bisphenol A and diethylstilbestrol impair Ca^{2+} signals in pancreatic alpha-cells through a nonclassical membrane estrogen receptor within intact islets of Langerhans. *Environ. Health Perspect.*, 113:969–977.
- Alonso-Magdalena, P.; Morimoto, S.; Ripoll, C.; Fuentes, E. and Nadal, A., (2006). The estrogenic effect of bisphenol A

disrupts pancreatic beta-cell function in vivo and induces insulin resistance. *Environ. Health Perspect.*, 114: 106–112.

Alonso-Magdalena, P.; Ropero, A.B.; Soriano, S.; Quesada, I. and Nadal, A., (2010) . Bisphenol-A: a new diabetogenic factor? *Hormones* (Athens) 9: 118–126.

Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P, (2002). Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: A clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1068-1072.

Andersen, H.R.; Andersson, A.M.; Arnold, S.F.; Autrup, H. Barfoed, M. and Beresford, N.A., (1999). Comparison of short-term estrogenicity tests for identification of hormone-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect.*, 107(1): 89-108.

Andersen, M. E. and Barton H. A. (1999). "Biological regulation of receptor-hormone complex concentrations in relation to dose-response assessments for endocrine-active compounds." *Toxicol Sci* 48(1): 38-50 .

Anderson G; Ueland T; Knndsen E; (2011). Levels are associated with abnormal glucose regulation in patients with myocardial infarction ,60:1544- 1551.

Anderson RA; Evans LW; Irvine DS; McIntyre MA, Groome NP & Riley SC. (1998). Follistatin and activin A production by the male reproductive tract. *Human Reproduction* 12: 3319-3325.

- Angle BM, (2013) . Metabolic disruption in male mice due to fetal Exposure to low but not high doses of bisphenol A (BPA): Evidence for effects on body weight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin and glucose regulation. *Reprod Toxicol*
- Apter D; Butzow T; Laughlin G; Yen S.(1993). gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab.* 76:940–949.
- Arase, S. ; Ishii, K.; Igarashi, K. ; Aisaki, K. ; Yoshio, Y. ; Matsushima, A. ; Shimohigashi, Y. ; Arima, K. ; Kanno, J. and Sugimura, Y. (2011) . Endocrine disrupter bisphenol A increases in situ estrogen production in the mouse urogenital sinus. *Biol. Reprod.*, 84:734–742.
- Asahi, J.; Kamo, H.; Baba, R.; Doi, Y.; Yamashita, A.; Murakami, D.; Hanada, A. and Hirano, T. (2010). Bisphenol A induces endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis in mouse non-parenchymal hepatocytes. *Life Sci.*, 87: 431-438.
- Ashby, J. and P. A. Lefevre (2000). "The peripubertal male rat assay as an alternative to the Hershberger castrated male rat assay for the detection of anti-androgens, estrogens and metabolic modulators." *J. Appl. Toxicol.* 20(1): 35-47.
- Ashby, J.; Tinwell, H.; Haseman, J. (1999). Lack of effects for low dose levels of bisphenol A and diethylstilbestrol on

the prostate gland of CF1 mice exposed *in utero*. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 30, 156–166.

Atanassova, N., C. ;McKinnell, K. J. ;Turner, M.; Walker, J. S.; Fisher, M.; Morley, M. R.; Millar, N. P.; Groome and R. M. Sharpe (2000) . "Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels." *Endocrinology* 141(10): 3898-907.

Aughey, E.; Feli, G.S.; Scott, R;. and Black, M. (1984). Histopathology of early effects of oral cadmium in the rat kidney, *Env. and Health Perspectives*, 54: 153-161

Balthazart, T. and Hendrick, J. C. (1978). Steroidal control of plasma luteinizing hormone, comb growth and sexual behavior in male chicks. *J. Endocrinol.*, 77: 149-150.

Barbieri, R.L. (2000). Induction of ovulation in infertile women with hyperandrogenism and insulin resistance. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 183, 1412–1418. 23.

Barcelona, R. S.; Fanelli, O. and Campana, A. (1977). Teratological study in rat and rabbit. *Toxicol.*, 2: 87-94.

Barrett, J.R. (2011) . The Pharmacokinetics of BPA: Similarities in Human and Animal Metabolism Suggest Higher Exposure than Thought. *Environ Health Perspect.*, 119, 4 :177.

- Batt AM,; Siest G, ;Magdalou J, ; Galteau MM (1992). Enzyme induction by drugs and toxins. *Clin. Chem. Acta* 209: 109-121.
- Ben-Jonathan, N. and Steinmetz, R. (1998). Xenoestrogens: the emerging story of bisphenol A. *Trends Endocrinol. Metab.*, 9 :124–128.
- Ben-Jonathan, N.; Hugo, E. R.; and Brandebourg, T. D. (2009) . Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.*,304: 49-54.
- Benson, G.V.; Lim, H.; Paria, B.C.; Satokata, I.; Dey, S.K. and Maas, R.L. (1996). Mechanisms of reduced fertility in Hoxa-10 mutant mice: uterine homeosis and loss of maternal Hoxa-10 expression. *Develop.*, 122:2687–2696.
- Berger RG,; Foster WG,; DeCatanzaro D. (2010). Bisphenol-A exposure during the period of blastocyst implantation alters uterine morphology and perturbs measures of estrogen and progesterone receptor expression in mice. *Reprod Toxicol* 30:393-400
- Bergman , Jerrold J.; Heindel ,; Susan Jobling ,; Karen A.; Kidd , R.; Thomas Zoeller . (2012). Endocrine disrupting chemical. P . 4
- Beronius A,; Rudén C,; Håkansson H,; Hanberg A (2010). "Risk to all or none? A comparative analysis of controversies in the health risk assessment of Bisphenol A". *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)* 29 (2): 132–46.

- Biles J E, ; McNeal TP and Begley TH. (1997). Determination of bisphenol a migrating from epoxy can coatings to infant formula liquid concentrates. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 45, 4697-4700.
- Bilezikjian LM,; Corrigan AZ & Vale W. (1990). Activin-A modulates growth hormone secretion from cultures of rat anterior pituitary cells. *Endocrinology* 126 2369–2376.
- Bindhumol, V.; Chitra, K. and Mathur, P. (2003). Bisphenol-A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats. *Toxicolo.*, 188(2–3):117–24.
- Birnbaum, L.S. and Fenton, S.E. (2003). Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ Health Perspect.*, 111(4):389–94.
- Bloom MS, ; Kim D,; Vom Saal FS,; Taylor JA,; Cheng G, Lamb JD,; Fujimoto VY. (2011). Bisphenol A exposure reduces the estradiol response to gonadotropin stimulation during in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 96(3):672–677
- Boas M,; Main KM,; Feldt-Rasmussen U; , (2009) . "Environmental chemicals and thyroid function: An update". *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity* 16 (5): 385–91.
- Boshra, V.; Moustafa, A.M.; (2011). Effect of preischemic treatment with fenofibrate, a peroxisome proliferator-activated receptor-alpha ligand, on hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Journal of Molecular Histology* 42, 113122

- Bristol – Gould S,; Kreeger P,; Selkirk C,; Kilen S ,(2006). Postnatal regulation of germ cells by activin . the establishment of the initial follicle pool . *Development Biology* : 132 – 148.
- Brittany M. Anglea, Rylee Phuong Doa, Davide Ponzia, Richard W. Stahlhuta,Q1Bertram E. Drurya, Susan C. Nagelb, Wade V. Welshonsc, Cynthia L. Besch-Willifordd,Paola Palanzae, Stefano Parmigianie, Frederick S. vom Saala, Julia A. Taylora, (2013) . Metabolic disruption in male mice due to fetal exposure to low butnot high doses of bisphenol A (BPA): Evidence for effects on bodyweight, food intake, adipocytes, leptin, adiponectin, insulin andglucose regulation . *journal homep age*: www.elsevier.com/locate/reprotox
- Bromer, J. G.; Zhou, Y.; Taylor, M. B.; Doherty, L. and Taylor, H. S. (2010). Bisphenol-A exposure in utero leads to epigenetic alterations in the developmental programming of uterine estrogen response. *FASEB J.*, 24: 2273–2280.
- Buck Louis GM, ; Gray LE,; Marcus M,; Witchel SF, (2008). Environmental factors and puberty timing: expert panel research needs. *Pediatrics 121(suppl 3):S192–S207*.
- Burger, H.G. (2002) . Androgen production in women. *Fertil. Steril.*, 77 (Suppl. 4), 3–5
- Cabaton NJ,; Wadia PR,; Rubin BS,; Zalko D,; Schaeberle CM, Askenase MH, Gadbois JL, Tharp AP, Whitt GS, Sonnenschein C, Soto AM.(2011). Perinatal exposure to environmentally relevant levels of bisphenol A decreases fertility and fecundity in CD-1 mice. *Environ Health Perspect* 119(4):547–52

- Calafat AM,; Kuklennyik Z,; Reidy JA,; Caudill SP,; Ekong J, Needham LL (2005). "Urinary concentrations of bisphenol A and 4-nonylphenol in a human reference population". *Environ. Health Perspect.* 113 (4): 391–5.
- Calafat AM,; Ye X,; Wong LY,; Reidy JA,; Needham LL ,; (2008)."Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: ". *Environ. Health Perspect.* 116 (1): 39–44.
- Calafat, A M., J.; Weuve, X.; Ye, L. T.; Jia, H. Hu, S. Ringer, K.; Huttner and R. Hauser , (2009). "Exposure to Bisphenol A and other Phenols in Neonatal Intensive Care Unit Premature Infants." *Environmental Health Perspectives* . 130: (1) 20-24 .
- Caserta D,; Ciardo F,; Bordi G,; Guerranti C,; Fanello E,; Perra G,; Borghini F,; La Rocca C,; Tait S, Bergamasco B, Stecca L,; Marci R, Lo Monte G,; Soave I, Focardi S,; Mantovani A,; Moscarini M. (2013) . Correlation of endocrine disrupting chemicals serum levels and white blood cells gene expression of nuclear receptors in a population of infertile women. *Int J Endocrinol*:510 - 703.
- Catalano, A.M.; Ledger, W.; Galletly, C.; Tanlinson, L.; Blaney, F.; Wang, X.; (2002). *Weight Clinical Biochemistry*, (32), 1, : 71- 75.
- Catherine AR , Linda SB, Retha RN, Beverly SR,Chris E, John CV. (2007). In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol*, 24:199–224.

- Celermajer DS,; Sorensen KE,; Spiegelhalter DJ,; Georgakopoulos D,; Robinson J and Deanfield JE. (1994). Aging associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age related decline in women. *J Am Colcardial*, 24, 471-476.
- CERHR , (2008). NTP-CERHR Monograph on the Potential Human Reproductive And Developmental Effects of Bisphenol A. *Research Triangle Park, NC, National Toxicology Program: 395, 40-59*
- Chahoud I,; Talsness CE, ; Fialkowski O ,; Merker HJ.; (2001). The effects of low dose prenatal bisphenol A exposure on male and female rat off spring *Teratology Apr ; 63 : 13 - 14.*
- Chao HH; Zhang XF,; Chen B,; Pan B,; Zhang LJ,; Li L, Sun XF,; Shi QH,; Shen W. (2012). Bisphenol A exposure modifies methylation of imprinted genes in mouse oocytes via the estrogen receptor signaling pathway. *Histo chem Cell Biol* 137:249–59
- Chapin, R. E.; Adams, J.; Boekelheide, K.; Gray, L. E.; Jr., Hayward, S. W.; Lees, P. S.;McIntyre, B. S.; Portier, K. M., Schnorr, T. M., Selevan, S. G., Vandenberg, J. G. and Woskie, S. R. (2008). NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of bisphenol A. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 83, 157- 395.
- Chattopadhyay, D., Arunchalam, G., Mandal, A.B., Sur, T.K., Mandal, S.C., Bhattacharya, S.K., (2002). Antimicrobial and anti-inflammatory activity of folklore: *Mallotus peltatus* leaf extract. *J Ethnopharm.*, 82, 229–237.

- Chitra, K.C.; Latchoumycandane, C. and Mathur, P. P. (2003). Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicol.*, 185, (1-2): 119-127
- Cho S, Yao Z, Wang S, (2003). Regulation of activin A expression in mast cells and asthma :its effect on the proliferation of human air way smooth muscle cells . *Journal of Immunology* , 170 : 4045- 4052.
- Chou WC; Chen JL; Lin CF; Chen YC; Shih FC; Chuang CY. (2011). Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: A birth cohort study in Taiwan. *Environ Health* 10:94.
- Collier, A. C.; Ganley, M. D.; Tingle, M.; Blumenstein, K. W.; Marvin, J. W. ; Paxton, M. D.; Mitchell and J. A. Keelan (2002)."UDP-glucuronosyltransferase activity, expression and cellular localization in human placenta at term." *Biochem Pharmacol* 63(3): 409-19 .
- Coughlin,J.L. (2011) . Characterization of the Inhibition of Genistein Glucuronidation by Bisphenol A in Human and Rat Liver Microsomes. MSc. Thesis; the Graduate School of Biomedical Sciences/University of Medicine and Dentistry of New Jersey.USA.
- Couse, J.F. and Korach, K.S. (1999). Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocr Revie.*, 20: 358-417.
- Cousins, I.T.; Staples, C.A.; Kle_cka, G.M.; Mackay, D.; (2002): A multimedia assessment of the environmental fate of bisphenol A. *Hum. Ecol. Risk Assess.* 8, 1107-1135.

- Craig, Z.R.; Wang, W. and Flaws, J.A.(2011). Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling., *Reprod.*, , 142 :633–646.
- Crain, A.; Janssen, S.J.; Edwards, T.M.; Heindel, J.; Ho, S.; Hant, P.; Iguchi, T.; Juul, A.; MacLachlan, J.A.; Schwartz, J.; Skakkebaek, N.; Soto, A.M.; Swan, S.; Walker, C.; Woodruff, T.K.; Woodruff, T.J.; Giudice, L.C.; and Guillette, L.J. (2008). Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil. Steril.*, 90: 911-940.
- Dafopoulos K; Venetis C; Messini CI; Pournaras S; Anifandis G; Garas A. (2011). Inhibin secretion in women with the polycystic ovary syndrome before and after treatment with progesterone. *Reprod Biol Endocrinol*; 29;9: 59.
- Darmani , H., and Al-Hiyasat , A. S. (2004). Reproductive toxic effect of bisphenol A dimethacrylate in mice. *J. Biomed. Mater Res. A.*, 69: 637–643.
- Darmani, H., and Al-Hiyasat, A. S. (2006). The effects of BIS-GMA and TEG-DMA on female mouse fertility. *Dent. Mate.*, 22: 353–358.
- Della Seta, D.; Minder, I.; Belloni, V.; Aloisi, A. M.; Dessi-Fulgheri, F., and Farabollini, F. (2006). Pubertal exposure

- to estrogenic chemicals affects behavior in juvenile and adult male rats. *Horm. Behav.*, 50:301-307.
- Denver RJ. (2009). Stress hormones mediate environment-genotype interactions during amphibian development. *General and Comparative Endocrinology*;164(1) 20-31.
- Dodds, E.C.; Lawson, W.; (1936). Synthetic oestrogenic agents without the phenanthrene nucleus. *Nature* 137, 996.
- Dodge, J.A.; Glasebrook, A.L.; Magee, D.E.; Phillips, D.L.; Sato, M.; Short, L.L. and Bryant, H.U. (1996). Environmental estrogens: effects on cholesterol lowering and bone in the ovariectomized rat. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 59:155-161.
- Dong, W.; Simeonova, P.P.; Gallucci, R.; Matheson, J; Flood, L.; Wang, S.; Hubbs, A.; Luster, M.I.; (1998). Toxic metals stimulate both the estrogen receptor subtype and the cell type. *Endocrine Journal* 49, 465-471.
- Ebert S; Zeretzke M.; Nau R ; Michel U ; (2007). Microglial cells and peritoneal macrophage release activin A upon stimulation with toll like receptor agonists . *Neuroscience letters* ,413 : 241- 244.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2008). Toxicokinetics of bisphenol A: scientific opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC). *EFSA J* 759:1-10.
- Ehrlich S; Williams P; Missmer S ; Flaws J (2012). Urinary Bisphenol A concentrations and early reproductive health

outcomes among women undergoing IVF. *Hum Reprod* , 27 : 3583- 92.

El-Mesalamy, S.M.(2009). Some Physiological Responses to Some Environmental Pollutant Substance. MSc. Thesis. Faculty of Veterinary Medicine- Zagazig University- Egypt.

Ema, M., S.; Fujii, M. ; Furukawa, M.; Kiguchi, T.; Ikka and A. Harazono , (2001). "Rat two-generation reproductive toxicity study of bisphenol A." *Reprod Toxicol* 15(5): 505-23.

Eramaa M; Hurme M; Stenman U , (1992). Activin A erythroid differentiation factor is induced during human monocyte activation . *Journal of Experimental Medicine* , 176 : 1449- 1452.

Erickson BE , (2008)."Bisphenol A under scrutiny". *Chemical and Engineering News* (American Chemical Society) 86 (22): 36–39. doi:10.1021/cen-86-:22.p036.

Evans LW, Muttukrishna S, Knight PG & Groome NP. (1998): Development, validation and application of a two-site enzyme-linked immunosorbent assay for activin-AB. *Journal of Endocrinology* 1997 153 221±230.

Fang, H.; Tong, W.; Perkins, R.; Soto, A.M.; Prechtel, N.V. and Sheehan, D.M. (2000) . Quantitative comparisons of in vitro assays for estrogenic activities. *Environ Health Perspect.*, 108(8): 723-729.

- Farabollini, F.; Porrini, S.; Setz, D.D.; Bianchi, F. and Dessi-Fulgheri, F. (2002) . Effects of perinatal exposure to bisphenol A on sociosexual behavior of female and male rats. *Environ Health Perspect.*, 110 (3): 409-414.
- Farrell, G.C. (1995) . Drug- induced liver disease, Churchill Livingstone. London. : 413-430.
- Fausto N & Webber EM (1993). Control of liver growth. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression* 3(2):117-135 .
- Fernandez M; Bianchi M; Lur – Lantos Y; Libertun C.(2009). Neonatal exposure to bisphenol A alters reproductive parameters and gonadotropin releasing hormone signaling in female rats . *Environ Health perspect* ,117:757 – 762.
- Fernández, M.; Bourguignon, N.; Lux-Lantos, V. and Libertun, C. (2010). Neonatal Exposure to Bisphenol A and Reproductive and Endocrine Alterations Resembling the Polycystic Ovarian Syndrome in Adult Rats. *Environ Health Perspect.* 118 (9):1217-1222
- Fernández,M; Bianchi, M; Lux-Lantos,V; and Libertun ,C. (2009). Neonatal Exposure to Bisphenol A Alters Reproductive Parameters and Gonadotropin Releasing Hormone Signaling in Female Rats . 117(5) :757-762 *Environ . Health Perspect.*
- Finkelstein JS; O'Dea LS; Whitcomb RW; Crowley WF Jr. (1991). Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. II. Effects of estradiol administration in

normal and gonadotropinreleasing hormone-deficient men.
J Clin Endocrinol Metab 73:621-628.

Flaws, J.A.; Sommer, R.J.; Silbergeld, E.K.; Peterson, R.E. and Hirshfield, A.N. (1997) . *In utero* and lactational exposure to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) induces genital dymorphogenesis in the female rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 147: 351–362

Flint,S.; Markle, T.; Thompson,S and Wallace,E. (2012) . Bisphenol A exposure, effects, and policy: A wildlife perspective. *J Environ Manag.*, 104: 19-34.

Fukazawa H; Hoshino K; Shiozawa T; Matsushita H;Terao Y (2001). "Identification and quantification of chlorinated bisphenol a in wastewater from wastepaper recycling plants". *Chemosphere* 44 (5): 973–9.

Furukawa, F.; Nishikawa, A.; Mitsui, M.; Sato, M.; Suzuki, J.; Imazawa, T. and Takahashi, M. (1994). A 13-week Subchronic Toxicity Study of Bisphenol A in B6C3F1 Mice. *Bullet Nat Ins Health Sci.*, 112: 89-96.

Gaido, K.W.; Maness, S.C.; McDonnell, D.P.; Dehal, S.S.; Kupfer, D.; Safe, S. (2000). Interaction of methoxychlor and related compounds with estrogen receptor alpha and beta, and androgen receptor: Structure-activity studies. *Mol. Pharmacol.*, 58, 852–858

Gale, S.M.; Castracane, V.D. and MantzorosC.S. (2004) . "Energy Homeostasis, obesity and Eating Disorders: Recent Advances in Endocrinology". *J.Nutr.* 134: 295-298.

- Galloway T; Cipelli R; Guralnik J; Ferrucci L; Bandinelli S; Corsi AM,. (2010). Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations: results from the InCHIANTI adult population study. *Environ Health Perspect* 118:1603-1608
- Gao Q; Horvath TL. (2008). Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294: 817– 826
- Gehring M; Tennhardt L; Vogel D; Weltin D; Bilitewski B ; (2004). "Bisphenol A Contamination of Wastepaper, Cellulose and Recycled Paper Products". *Transactions on Ecology and the Environment* 78: 294–300.
- Gharravi, A.M.; Ghaorbani, R.; Khazaei, M.; Motabbadpour, A.; Al-Agha, M.; Ghasemi, J. and Sayadi, P. (2006) . Altered pituitary hormone secretion in male rats exposed to bisphenol A. *Occup Environ. Med.*, 24-27.
- Giboney, P.T. (2005). Mildly elevated liver transaminase levels in the asymptomatic patient. *Am. Fam. Physician*, 71:1105- 1110
- Gillies GE; McArthur S. (2010). Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: A case for sexspecific medicines. *Pharmacol Rev* 62:155– 198
- Ginsberg, G. and Rice, D. C. (2009). Does Rapid Metabolism Ensure Negligible Risk from Bisphenol A? *Environ Health Perspect.*, 117, 11: 1639-1643.
- Gobellis L; Colacurci N; TrabuccoE.(2009) . Measurment of BPA and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women . 23:1186- 90.

- Godowicz B; Godowicz W. (1990).Effect of cadmium on the thickness of compact bone and on bone repair in cadmium – sensitive mice. *Folia.Biol* (Poland).; 38 : 63 - 66.
- Goldman, J. M., Murr and R. L. Cooper (2007). "The rodent estrous cycle: characterization of vaginal cytology and its utility in toxicological studies." *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 80(2): 84-97.
- González-Parra, E.; Herrero, JA; Elewa, U.; Bosch, R.J.; Arduán, A.O. (2013). Bisphenol A in Chronic Kidney Disease. *Inter J Nephrol.*, 437857.
- Gordan FTE. (1977). Enterobacteriaceae, In: Poultry diseases, 4th ed. Harcourt Brace and Company Asia Pte.Ltd., India, 39-43.
- Gould JC; Leonard LS; Maness SC; Wagner BL; Conner K, Zacharewski T; Safe S, McDonnell DP; Gaido KW. (1998). Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in a distinct manner from estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 142:203–214
- Grasselli F; Baratta L; Baioni L; Bussoiati S; Ramoni R; Grolli S; Basini G, (2010) . Bisphenol A disrupts granulosa cell function .*Domest Anim Endocrinol* , 39 : 34-9.
- Grasso P & Hinton RH (1991). Evidence for and possible mechanisms of non-genotoxic carcinogenesis in rodent liver. *Mutation Research* 248:271-290
- Guney M; Demirin H; Oral B; Ozguner M; Bayhan G; Altuntas I. (2007). Ovarian toxicity in rats caused by methidathion

- and ameliorating effect of vitamins E and C. *Hum Exp Toxicol*; 26: 491-498.
- Gupta, C. (2000). Reproductive malformation of the male offspring following maternal exposure to estrogenic chemicals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 224(2):61–68.
- Hamada, T.; Watanabe, G.; Kokuho, T.; Taya, K.; Sasamoto, S.; Hasegawa, Y.; Miyamoto, K. and Igarashi, M. (1989). Radioimmunoassay of inhibin in various mammals. *J Endocrinol.*, 122:697–704.
- Hanaok, T.; Kawamura, N.; Hara, K. and Tsugane, S. (2002). Urinary bisphenol A and plasma hormone concentrations in male workers exposed to bisphenol A diglycidyl ether and mixed organic solvents. *Occup. Environ. Med.*, 59:625–628.
- Hassan, Z.K.; Elobeid, M.A; Virk, P.; Omer, S.A.; ElAmin, M., Daghestani, M.H.; AlOlayan, E.M., (2012). Bisphenol A induces hepatotoxicity through oxidative stress in rat model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012, 194829
- Heimeier RA; Das B; Buchholz DR; Shi YB, (2009). The xenoestrogen bisphenol-A inhibits postembryonic vertebrate development by antagonizing gene regulation by thyroid hormone. *Endocrinology* 150: 2964-2973.
- Herath CB; Jin W; Watanabe G; Arai K; Suzuki AK, Taya K. (2004). Adverse effects of environmental toxicants, octylphenol and bisphenol A, on male reproductive functions in pubertal rats. *Endocrine* 25:163-172.

- Hiroi H; Tsutsumi O; Takeuchi T; Momoeda M; Ikezuki Y; Okamura A; Yokota H, Taketani Y. (2004) . Differences in serum bisphenol a concentrations in premenopausal normal women and women with endometrial hyperplasia. *Endocr* 51:595–600.
- Ho, S.M.; Tang, W.Y.; Belmonte de Frausto, J.B.; and Prins, G.S. (2006). Developmental exposure to estradiol and bisphenol A increases susceptibility to prostate carcinogenesis and epigenetically regulates phosphodiesterase type 4 variant 4. *Cancer Res.*, 66(11):5624–32.
- Hong, S.B.; Hong, Y.C.; Kim, J.W.; Park, E.J.; Shin, M.S.; Kim, B.N.; Yoo, H.J.; Cho, I.H.; Bhang, S.Y.; Cho, S.C. (2013) : Bisphenol A in relation to behavior and learning of school-age children. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, 54, 890–899.
- Horacio AR ,Noelia Santambrosio CG, Monica M,Enrique HL . (2010). Neonatal exposure to bisphenol A reduces the pool of primordial follicles in the rat ovary. *Reprod Toxicol*, 30(4):550–7
- Horstman KA; Naciff JM; Overmann GJ; Foertsch LM, Richardson BD, Daston GP. (2012). Effects of transplacental 17- α -ethynyl estradiol or bisphenol A on the developmental profile of steroidogenic acute regulatory protein in the rat testis. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 95(4):318-25.

- Hotchkiss, A.K.; Rider, C.V.; Blystone, C.R.; Wilson, V.S.; Hartig, P.C., Ankley, G.T., Foster, P.M., Gray, C.L., Gray, L.E., (2008). Fifteen years after “wingspread” environmental endocrine disruptors and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicol. Sci.* 105, 235e259.
- Howard, P.H., (1989). Handbook of Environmental Fate and Exposure Data, vol. 1. Lewis Publishers, Chelsea, MI.
- Howdeshell KL; Furr J; Lambricht CR; Wilson VS; Ryan BC, Gray LE, Jr. (2008). Gestational and lactational exposure to ethinyl estradiol, but not bisphenol A, decreases androgen-dependent reproductive organ weights and epididymal sperm abundance in the male Long Evans hooded rat. *Toxicol Sci* 102:371-382.
- Hugo ER; Brandebourg TD; Woo JG, Loftus J; Alexander JW, BenJonathan N. (2008). Bisphenol A at environmentally relevant doses inhibits adiponectin release from human adipose tissue explants and adipocytes. *Environ Health Perspect* 116:1642–1647
- Hussein Kadhem Al-Hakeim and Maha Abdul Saheb Ridha (2013) . Study of Activin A and Inhibin A Hormones levels in Polycystic Ovarian Syndrome and their Correlation with Other Biochemical Parameters . Magazin of Al-Kufa University for Biology / VOL.5 / NO.2
- IARC (1974). IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man: some naturally occurring substances 10:281-290.

- Iida, H., K.; Maehara, M.; Doiguchi, T.; Mori and F. Yamada (2003). "Bisphenol A-induced apoptosis of cultured rat Sertoli cells." *Reprod Toxicol* 17(4): 457-64.
- Ikezuki Y; Tsutsumi O; Takai Y; Kamei Y; Taketani Y, (2002). Determination of bisphenol-A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum Reprod* 17: 2839-2841.
- Iman M. Mourad and Yasser A. Khadrawy ,(2010) . The sensitivity of liver , kidney and testes of rats to oxidative stress induced by different doses of bisphenol . Research Article . Vol 2/Issue 2/Apr-Jun 2012
- Inoue, H.; Yuki, G.; Yokota, H. and Kato, S.(2003) . Bisphenol A glucuronidation and absorption in rat intestine. *Drug Metab.Dispos.*, 31:140–144.
- Janesick A, Blumberg B. (2012). Obesogens, stem cells and the developmental programming of obesity. *International Journal of Andrology* 35:437–48
- Jayashree, S.; Indumathi, D.; Akilavalli, N.; Sathish, S.; Selvaraj, J. and Balasubramanian, K. (2013). Effect of Bisphenol-A on insulin signal transduction and glucose oxidation in liver of adult male albino rat. *Environ. Toxicol .and Pharmacol.*, 35 : 300–310
- Jefferson, W.; Newbold, R.; Padilla-Banks, E. and Pepling, M. (2006). Neonatal genistein treatment alters ovarian differentiation in the mouse: inhibition of oocyte nest breakdown and increased oocyte survival. *Biol Reprod.*, 74:161–168.

- Jin, P.; Wangb, X.; Changb, F.; Baia, Y.; Lib, Y.; Zhoub, R. and Chen, L. (2013). Low dose bisphenol A impairs spermatogenesis by suppressing reproductive hormone production and promoting germs cell apoptosis in adult rats. *J Biomed Res.*, 27, (2): 135–144.
- Kalender S. ,Kalender Y., Ates A.,Yel M., Olcay E., and Candan(2001) .protective rol of antioxidant vitamin E and catechin on idarubicin – induced cardio toxicity in rats . cancer Research ,Therapy and control .11:175-182.
- Kamrin, M. A. (2004) . Bisphenol A: A scientific evaluation.*Med. Gen. Med.* 6(3):7.
- Kang, J.H.; Kondo, F. and Katayama, Y. (2006) . Human exposure to bisphenol A. *Toxicol.*, 226:79–89.
- Karant S;, Yu WH;, Mastronardi CA, McCann SM. (2003). Vitamin E stimulates luteinizing hormone-releasing hormone and ascorbic acid release from medial basal hypothalami of adult male rats. *Exp Biol Med* (Maywood); 228: 779-785.
- Karavan JR, Pepling ME. (2012) . Effects of estrogenic compounds on neonatal oocyte development. *Reprod Toxicol*, 34:51–6.
- Kato, Y.; Furuhashi, T.; Tanaka, M.; Katsu,Y.; Watanabe, H.; Ohta, Y. and Iguchi, T. (2006). Effects of bisphenol A

given neonatally on reproductive function of male rats. *Reprod Toxicol.*, 22: 20-29.

- Kawai, K., T.; Nozaki, H. ;Nishikata, S. Aou, M. Takii and C. Kubo (2003). "Aggressive behavior and serum testosterone concentration during the maturation process of male mice: the effects of fetal exposure to bisphenol A." *Environmental Health Perspectives* 111(2): 175-8.
- Kawai, K., T.; Nozaki, H.; Nishikata, S.; Talsness, C., O. Fialkowski, C.; Gericke, H.-J. Merker and I. Chahoud (2000). "The effects of low and high doses of bisphenol A on the reproductive system of female and male rat offspring." *Congenit Anom (Kyoto)* 40: 94-107
- Kawamoto, Y.; Matsuyama, W.; Wada, M.; Hishikawa, J.; Chan, M.P.L.; Nakayama, A. and Morisawa, S. (2007) .Development of a physiologically based pharmacokinetic model for bisphenol A in pregnant mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 224:182–191.
- Khan KS,; Khan SA,; Hamid S,; Alslam A; and Rabbani M. (2002). A study of the pathogenesis of yolk sac retention in broiler chicks. *Pakistan Vet. J.*, , 22(4): 175-180.
- Kitamura S,; Jinno N,; Ohta S, ;Kuroki H, Fujimoto N, (2002) . Thyroid hormonal activity of the flame retardants tetrabromobisphenol-A and tetrachlorobisphenol-A. *Biochem Biophys Res Commun* 293: 554-559.
- Knaak, J.B., Sullivan, L.J., (1966). Metabolism of bisphenol A in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 8, 175-184

- Knobil E, Hotchkiss J. (1988). The menstrual cycle and its neuroendocrine control. In: *The Physiology of Reproduction. New York:Raven Press, 1971–1994*
- Kobayashi K.; Miyagawa M.; Wang RS, Suda M.; Sekiguchi S, Honma T. (2005). Effects of *in utero* and lactational exposure to bisphenol A on thyroid status in F1 rat offspring. *Ind Health* 43(4):685–690.
- Kobayashi, K.; Miyagawa, M.; Wang, R.S.; Sekiguchi, S.; Suda, M. and Honma, T. (2002) . Effects of *in utero* and lactational exposure to bisphenol A on somatic growth and anogenital distance in F1 rat offspring. *Ind. Health.*, 40: 375-381.
- Koike, K.; Aono, T.; Miyake, A.; Tasaka, K.; Chatani, F. and Kurachi, K. (1984). Effect of pituitary transplants on the LH–RH concentrations in the medial basal hypothalamus and hypophysial portal blood. *Brain Res.*, 301:253–258.
- Kopf, M.; Bachmann, M.F.; Marsland, B.J., (2010). Averting inflammation by targeting the cytokine environment. *Nature reviews. Drug Discovery* 9, 703-718
- Korenbrod, C. C.; Huhtaniemi, I. T., and Weiner, R. I. (1977). Preputial separation as an external sign of pubertal development in the male rat. *Biol. Reprod.*, 17: 298–303.
- Korkmaz, A.; Aydogan, M.; Kolankaya, D.; and Barlas, N. (2010). Influence of vitamin C on bisphenol A, nonylphenol and octyl -phenol induced oxidative damages in liver of male rats. *Food and Chem. Toxico.*; 48: 2865- 2871

- Krishnan AV,; Stathis P,; Permuth SF,; Tokes L, ;Feidman D, (1993). Bisphenol-A: An estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology* 132: 2279-2286.
- Kruger, T.; Long, M. and Bonefeld-Jorgensen, E.C. (2008) . Plastic components affect the activation of the aryl hydrocarbon and the androgen receptor. *Toxicol.*, 246:112–123.
- Krumlauf, R. (1994). Hox genes in vertebrate development. *Cell* 78: 191- 201.
- Kuiper,G.G.; Lemmen, J.G.; Carlsson, B.; Corton, J.C.; Safe, S.H.; Van Der Saag, P.T.; van der Burg, B. and Gustafsson, J-A. (1998) . Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinol.*, 139:4252-4263.
- Kumar V,; Cotran A,; Ramzi S and Robbins L. (1997). Basic pathology, 6th ed. W.B. Saunders. Philadelphia,.
- Kumar VM,; Cotran MD,; Robbins MD. (2003). Basic pathology. 7th edition Sauners Philadelphia,.;4.
- Kunz W , ;Schaude G,; Schmid W & Siess M. (1966). Stimulation of liver growth by drugs: I. Morphological analysis. Proceedings of the European Society for the Study of Drug Toxicity 7:113-137.
- Kurmar SG ,; Narayana K,; Bairy KL, (2006) . Docabazine induces gene toxic and cyto toxic germ cell damage with

concomitant decrease in testosterone and increase in lactate dehydrogenase concentration in the testis . *Mutant Res.* ,607: 240- 52

- Lakind JS,; Naiman DQ (2010). "Daily intake of bisphenol a and potential sources of exposure: 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey". *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 21 (3): 272–9.
- Lanco – Rodriguez J, Martinez – Garcia C , (1998). Apoptosis precedes detachment of germ cells oestradiol treatment of rats .*Int J Androl* ,21 : 15 -109 .
- Lang IA,; Galloway TS,; Scarlett A,; Henley WE, Depledge M,; Wallace RB,; Melzer D , (2008). "Association of Urinary Bisphenol A Concentration With Medical Disorders and Laboratory Abnormalities in Adults". *Journal of the American Medical Association* 300 (11).
- LaRocca J,; Boyajian A,; Brown C,; Smith SD,; Hixon M. (2011). Effects of in utero exposure to Bisphenol A or diethylstilbestrol on the adult male reproductive system. *Birth Defects Res B Dev. Reprod Toxicol* 92:526-533.
- Latchoumycandane, K.C. Chim and Mathur P.P. , (2002). The effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibem-p-d~oxin on the antioxidant system in mitochondrial and microsomal fractions of rat testis. *Toxicology* 171: 127- 135.
- Lee SG,; Kim JY,; Chung JY,; Kim YJ,; Park JE, Oh S, Yoon YD, Yoo KS, Yoo YH,; Kim JM.(2013). Bisphenol A exposure during adulthood causes augmentation of

- follicular atresia and luteal regression by decreasing 17β -estradiol synthesis via downregulation of aromatase in rat ovary. *Environ Health Perspect* 121:663–9.
- Lee, H.J.; Chattopadhyay, S.; Gong, E.Y.; Ahn, R.S.; Lee, K. (2003). Antiandrogenic effects of bisphenol A and nonylphenol on the function of androgen receptor. *Toxicol. Sci.* 75, 40–46
- Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, (2011). Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril* 95: 625 .
- Liao C, Kannan K (2011). "High levels of bisphenol A in paper currencies from several countries, and implications for dermal exposure". *Environ. Sci. Technol.* 45 -16.
- Liaw JJ, Stedman D, Gould JC, Elewick B, Welsch F, (1998). Reproductive developmental in female rats prenatally and lactationally exposed to bisphenol A. *Toxicologist* ; 42:176.
- Ling N, Ying S-Y, Ueno N, Shimasaki S, Esch F, Hotta M (1986). Pituitary FSH is released by a heterodimer of b-subunits from the two forms of inhibin. *Nature* 321, 779–782.
- Luck, M.R., Jeyaseelan, I. and Scholes, R.A. (1995). Ascorbic acid and fertility. *Biol. Reprod.*, 52, 262–266.
- Luyckx FH, Desai C, and Thiry A, . (1998). Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22(3):222–226

- Ma,H.; Shieh,K. and Lee,S. (2006). Study of ELISA technique.*Natu.Scie.* 4(2):36-37.
- Manikkam, M.; Tracey, R.; Guerrero-Bosagna, C. and Skinner, M.K. (2013). Plastics Derived Endocrine Disruptors (BPA, DEHP and DBP) Induce Epigenetic Transgenerational Inheritance of Obesity, Reproductive Disease and Sperm Epimutations. 8(1): 55387.
- Mann,G.V., and Newton , P.,(1975). The membrane transport of ascorbic acid , Ann, N,Y, Acad. Sci , 25 8: 243 – 252.
- Markey, C.M.; Coombs, M.A.; Sonnenschein C. and Soto A.M. (2003). Mammalian development in a changing environment: exposure to endocrine disruptors reveals the developmental plasticity of steroidhormone target organs. *Evol Dev.*, 5 (1): 67–75.
- Markey, C.M.; Wadia, P.R. and Rubin, B.S., (2005). Long-term effects of fetal exposure to low doses of the xenestrogen bisphenol A in the female mouse genitalia tract. *Biol. Reprod.*, 72: 1344–1351.
- Marmugi , A.; Ducheix, S Lasserre, F.; Polizzi, A.; Paris, A.; Priymenko, N.; Bertrand-Michel, J.; Pineau, T.; Guillou, H.; Martin, P.G. and Mselli-Lakhal, M.(2012). Low Doses of Bisphenol A Induce Gene Expression Related to Lipid

- Synthesis and Trigger Triglyceride Accumulation in Adult Mouse Liver. *Hepatol.*, 55(2) :395-407.
- Marshall JC. (1995). Regulation of gonadotropin secretion. In: DeGroot LJ, ed. *Endocrinology*. Philadelphia: Saunders; 1993–2007.
- Masutomi, M.N.; Shibutani, M.; Takagi, H.; Uneyama, C.; Lee, K. and Hirose, M. (2004). Alteration of pituitary hormone-immunoreactive cell populations in rat offspring after maternal dietary exposure to endocrine-active chemicals. *Arch Toxicol.* , 78: 232–240.
- Matagne V,; Rasier G,; Lebrethon MC,; Gérard A, Bourguignon JP. (2004). Estradiol stimulation of pulsatile gonadotropinreleasing hormone secretion in vitro: correlation with perinatal exposure to sex steroids and induction of sexual precocity in vivo. *Endocrinology* 145:2775–2783
- Mathuria, N. and Verma, R.J. (2008). Ameliorative effect of curcumin on aflatoxin-induced toxicity in serum of mice. *Acta Pol. Pharmaceut. – Drug Res.*,; 65: 339-343
- Matsushima A,; Kakuta Y,; Teramoto T,; Koshiha T,; Liu X, Okada H,; Tokunaga T,; Kawabata S, Kimura M, Shimohigashi Y, (2007). "Structural evidence for endocrine disruptor bisphenol A binding to human nuclear receptor ERR gamma". *J. Biochem.* 142 (4): 517–24.
- Meeker JD,; Calafat AM,; Hauser R. (2010). Urinary bisphenol A concentrations in relation to serum thyroid and repro-

ductive hormone levels in men from an infertility clinic.
Environ Sci Technol 44(4):1458

Meerts, I.A.; Letcher, R.J.; Hoving, S.; Marsh, G.; Bergman, A., Lemmen, J.G., van der Burg, B. and Brouwer, A.(2001). *In vitro* estrogenicity of polybrominated diphenyl ethers, hydroxylated PBDEs and polybrominated bisphenol-A compounds. *Environmental Health Perspectives*, 109: 399-409.

Melzer D.; Osborne NJ.; Henley WE.; Cipelli R.; Young A, Money C, (2012). Urinary bisphenol A concentration and risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women. *Circulation*;125:1482–90.

Melzer, D.; Rice, N.E.; Lewis, C.; Henley, W.E. and Galloway, T.S. (2010) . Association of urinary bisphenol a concentration with heart disease: 5(1): 8673.

Mendoza-Rodríguez CA.; García-Guzmán M.; Baranda-Avila N, Morimoto S.; Perrot-Appanat M, Cerbón M. (2011). Administration of bisphenol A to dams during perinatal period modifies molecular and morphological reproductive parameters of the offspring. *Reprod Toxicol*, 31:177–83

Mescher, A. L. (2013). basic histology text and atlas.13th Ed.: 1-5.

Meunier H.; Rivier C.; Evans RM & Vale W. (1988). Gonadal and extragonadal expression of inhibin a, bA, and bB subunits in various tissues predicts diverse functions. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 85 247–251.

- Michaela Luconi¹;; Simona Torcia;; Domenico Grillo;; Maria Teresa Fiorenza;; Gianni Forti¹;; Franco Mangia and Elisabetta Baldi¹, (2001) . Enhancement of mouse sperm motility by the PI3-kinase inhibitor LY294002 does not result in toxic effects on preimplantation embryo development. *Reprod Toxicol* 31:625–34
- Micheal, P.; Holl & Cynthia, J. U. C. (2006). Mechanism of drug- induced liver injury. *AAPS, J* .8 .(29
- Michelle Twaroski . (2010) . Acute and Repeated-Dose Toxicity of Bisphenol A. *Reprod Toxicol* 20:525–84
- Milligan, S.R. ; Khan, O. and Nash, M. (1998) . Competitive binding of xenobiotic oestrogens of rat alpha-fetoprotein and to sex steroid binding proteins in human and rainbow trout (*oncorhynchus mykiss*) plasma. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 112:89–95.
- Misso M;; Murata Y;; Boon W;; Jones M, (2003). Cellular and molecular characterization of the adipose phenotype of the aromatase deficient mouse ,*Endocrinology* ,144 :1474- 80.
- Miyawaki J;; Sakayama K;; Kato H;; Yamamoto H;; Masuno H. (2007). Perinatal and postnatal exposure to bisphenol a increases adipose tissue mass and serum cholesterol level in mice. *J Atheroscler Thromb* 14:245–252
- Monje L;; Varayoud J;; Munoz-de-toro M;; Luque EH;; Ramos JG, (2010). Exposure of neonatal female rats to bisphenol A disrupt hypothalamic LHRH pre-mRNA processing and estrogen receptor alpha expression in nuclei controlling estrous cyclicity. *Reprod Toxicol* 30:625–34.

- Moon, M.K; Kim, M.J.; Jung, I.K; Koo, Y.D.;Ann, H.Y.; Lee, K.J.; Kim, S.H; (2012). Bisphenol A impairs mitochondrial function in the liver at doses below the no observed adverse effect level. *Journal of Korean Medical Science* 27, 644-652
- Morani, A.; M. Warner and J. A. Gustafsson ,(2008) . "Biological functions and clinical implications of oestrogen receptors alfa and beta in epithelial tissues." *J Intern Med* 264(2): 128-42.
- Moriyama, T.; Tagami, and T. Akamizu, J. (2002). *Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 5158
- Mourad, I.M., Khadrawy, Y.A., (2012). The sensetivity of Liver, Kidney and testis of rats to oxidative stress induced by different doses of Bisphenol A. *International Journal of Life Science and Pharma Reviews* 2, 19-28
- Mulei H and Atwell WU. (1984). Infection of liver and it's pathology. *Veterinary Pathology.*,:1-10.
- Murata T & Ying S-Y. (1991). *Transforming* growth factor-b and activininhibit basal secretion of prolactin in a pituitary monolayerculture system. *Proceedings of the Society for Experimental Biologyand Medicine* 198 599–605.
- Murono EP;, Derk RC,; de Leon JH (2001). Differential effects of octylphenol, endosulfan, or bisphenol A on the steroidogenic competence of cultured adult rat Leydig cells. *Reprod Toxicol* 15, 551–60.

- Nah WH,; Park MJ,; Gye MC . (2011). Effects of early prepubertal exposure to bisphenol A on the onset of puberty, ovarian weights, and estrous cycle in female mice. *Clin Exp Reprod Med*, 38:75–81.
- Nakagawa, Y.; and Tayama, S. (2000). Metabolism and cytotoxicity of bisphenol A and other bisphenols in isolated rat hepatocytes. *Arch Toxicol.* , 74: 99-105.
- Nakamura K,; Itoh K, ;Dai H,; Han L,; Wang X,; Kato S,; Sugimoto T,; Fushiki S. (2012). Prenatal and lactational exposure to low-doses of bisphenol A alters adult mice behavior. *Brain Dev* 34:57–63 ...
- Nakamura, D.; Xanagika Y.; Duan, Z.; Ito Y.; Okamura, A.; Asaeda, N.; Jagawa, Y.; Naito, H. and Nakajima; T. (2010). Bisphenol A may cause testosterone reduction by adversely affecting both testis and pituitary systems similar to estradiol. *Toxicol Lett.*, 194: 16-25.
- Nanjappa, M.K.; Simon, L. and Akingbemi, B.T. (2012). The industrial chemical bisphenol A (BPA) interferes with proliferative activity and development of steroidogenic capacity in rat Leydig cells. *Biol Reprod.*, 86(135): 1–12.
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (1978) . Bisphenol A data sheet for prioritized NIOSH/OSHA substances proposed for national toxicology program U.S. Department of Health Education and Welfare, public health service, Centre for disease control, Rockville, Maryland.

- National institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) (2006) . National occupational exposure survey (1981-1983): Estimated numbers of employees potentially exposed to specific agents by occupation (web page) Atlanta, USA: United States Centers for Disease Central and prevention (CDC).
- National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services (2008). "CERHR Expert Panel Report for Bisphenol A" (PDF)
- NeillJD,eds.Thephysiologyofreproduction,2nded.NewYork:Rave; 1861–1880.
- Newbold RR,; Jefferson WN,; Padilla-Banks E. (2009). Prenatal exposure to bisphenol a at environmentally relevant doses adversely affects the murine female reproductive tract later in life. *Environ Health Perspect*, 117:879–85
- Nieminen P,; Lindstrom-Seppa P,; Mustonen AM,; Mussalo-Rauhamaa H,; Kukkonen JV (2002). Bisphenol A affects endocrine physiology and biotransformation enzyme activities of the field vole (*Microtus agrestis*). *Gen Comp Endocrinol* 126, 183–9.
- Nikula, H.; Talonpoika, T.; Kaleva, M. and Toppari, J. (1999). Inhibition of hCG – stimulated steroidogenesis in cultured mouse leydig tumor cells by bisphenol A and octylphenols. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 157: 166-173.
- Nikula, H.; Talonpoika, T.; Kaleva, M. and Toppari, J. (1999). Inhibition of hCG – stimulated steroidogenesis in cultured

- mouse leydig tumor cells by bisphenol A and octylphenols. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 157: 166-173.
- Nishizawa, H., N.; Manabe, M.; Morita, M.; Sugimoto, S.; Imanishi and H. Miyamoto (2003). "Effects of in utero exposure to bisphenol A on expression of RARalpha and RXR alpha mRNAs in murine embryos." *J Reprod Dev* 49(6): 539-45.
- Oikezaki, Y.; Tsutsumi, O.; Takai, Y.; Kamei, Y.; Taketani, Y. (2002). Determination of bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum. Reprod.* 17, 2839–2841.f administration. *Toxicol. Sci.* 2000, 54, 3–18.
- Okey AB (1990). Enzyme induction in the cytochrome P450 system. *Pharmacol. Ther.* 33:1-9
- Oliva A,; Giami A,; Multigner L. (2002). A study in a consulting population. *J Androl*;23:546-50
- Özen, S and Darcan,Ş.(2011). Effects of Environmental Endocrine Disruptors on Pubertal Development. *J Clin Res Ped Endo.*, 3(1):1-6.
- Parent, A.S.; Teilmann, G.; Juul, A.; Skakkebaek, N.E.; Toppari, J. and Bourguignon, J.P. (2003). The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.*, 24:668-93.
- Park, K.; Keenan, M.W. and Selmánoff, M. (1993). hyperprolactinemia first suppresses LH pulse frequency

- and then pulse amplitude in castrated male rats. *Neuroendocrinol* .,58:448–453.
- Pawson AJ,; McNeilly AS.(2005). The pituitary effects of GnRH. *Anim Reprod Sci* 88:75–94.
- Pentikäinen V,; Erkkilä K,; Suomalainen L,; Parvinen M, Dunkel L. (2000). Estradiol acts as a germ cell survival factor in the human testis in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*;85:2057-67.
- Pereira A.,.Cesquni M.(2003) . Food Biochem. 27, 141.
- Peretz, J.; Gupta, R.K.; Singh, J.; Hernández-Ochoa, I.; Flaws, J.A. (2011). Bisphenol A impairs follicle growth, inhibits steroidogenesis, and downregulates rate-limiting enzymes in the estradiol biosynthesis pathway. *Toxicol. Sci.*, 119, 209–217
- Peters, N., Köhler, A. and Kranz, H. (1987). Liver pathology in fishes from the lower Elbe as a consequence of pollution. *Diseases of Aquatic Organisms*, 2: 87-97
- Phrakonkham P,; Viengchareun S; Belloir C; Lombes M, Artur Y; Canivenc-Lavier MC. (2008). Dietary xenoestrogens differentially impair 3T3-L1 preadipocyte differentiation and persistently affect leptin synthesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 110:95–103.
- Pottenger, L. ; Domoradzki, D. ; Markham, S. ; Hansen, S. ; Cagen and J. M. Waechter, Jr. (2000)."The relative bioavailability and metabolism of bisphenol A in rats is dependent upon the route of administration." *Toxicol Sci* 54(1): 3-9

- Prins, G.; Tang, W.; Belmonte, J. and Ho, S. (2008) . Perinatal exposure to oestradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.*, 102:134–138.
- Priyanki Sharma. (2014). Estrogenic effect of bisphenol A and octylphenol on serum cholesterol level of albino mice . *International Journal of Pharmacology & Toxicology / 4(1)*, 57-16
- Qiao L.; Zheng L.; Cai D. (2010). Study on the levels of bisphenol A, octylphenol, 4-nonylphenol in serum of precocious girls. *Wei Sheng Yan Jiu*, 39:9–12
- Qiu,L.;Wanga,X.; Zhanga,X.;Zhanga,Z Gua,J. ;Liua,L. ; Wanga,Y.; Wanga,X. and Wang, S. (2013). Decreased androgen receptor expression may contribute to spermatogenesis failure in rats exposed to low concentration of bisphenol A. *Toxicol Lett.*, 219 : 116–124.
- Raloff, Janet , (2009). "Concerned About BPA: Check Your Receipts". *Society for Science and the Public*.
- Ramos, J. G.; Varayoud, J.; Kass, L. ; Rodriguez, H.; Costabel, L.; Munoz-De-Toro M., and. Luque, E. H (2003). Bisphenol A induces both transient and permanent histofunctional alterations of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in prenatally exposed male rats. *Endocrinol.* 144(7): 3206-3215.

- Rasier G,; Parent AS,; Gerard A,; Lebrethon MC,; Bourguignon JP. (2007). Early maturation of gonadotropin-releasing hormone secretion and sexual precocity after exposure of infant female rats to estradiol or dichlorodiphenyltrichloroethane. *Biol Reprod* 77:734–742
- Replogle J. (2009). "Lawmakers to press for BPA regulation". California Progress Report.
- Robb, G.,; Amann , R.; and Killian , G. (1978). Daily sperm production and epididymal reserves of pubertal and adult rats. *J Reprod Fertil.*, 54: 103-107.
- Rochester JR. (2013). Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reprod Toxicol*, 42:132–55.
- Romani F,; Tropea A,; Scarinic E,; Dello Russo C, (2013) . Endocrine disruptors and human corpus luteum in vitro effects of Bisphenol on luteal cells function . *J Environ Sci Health C Environ Carcino Ecotoxicol Rev* 31:170-80.
- Rönna, M.; Kullberg, J.; Karlsson, H.; Berglund, J.; Malmberg, F.; Örborg, J.; Lind, L.; Ahlström, H. and Lind, P.M.(2013). Bisphenol A exposure increases liver fat in juvenile fructose-fed Fischer 344 rats. *Toxicol.*, 303: 125– 132.
- Ropero, A.B.; Alonso-Magdalena, P.; Ripoll, C. Fuentes, A. and Nadal, E. (2006) . Rapid endocrine disruption: environmental estrogen actions triggered outside the nucleus. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 102:163–169.

- Rosenblum, E.R., Gavaler, J.S. and Van Thiel, D.H. (1989). Lipid peroxidation: a mechanism for alcohol- induced testicular injury. *Free Radic. Biol. Med.* 7(5): 569- 577
- Routledge, E.J.; White, R.; Parker, M.G. and Sumpter, J.P. (2000) . Differential effects of xenoestrogens on coactivator recruitment by estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta, *J. Biol. Chem.*, 275:35986–35993.
- Roy, S.;Kalita, C.J.; Mazumdar, M.; (2011). Histopathological effects of Bisphenol A on liver of Heteropneustes Fossilis (Bloch). An international Quarterly *Journal of Environmental Sciences the Ecoscan* 1, 187-190
- Rubin, B.S. (2011). Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mole Biol.*, 127:27–34.
- Rubin, B.S. ; Lenkowski, J.R. ; Schaeberle, C.M. ; Vandenberg, L.N. ; Ronsheim, P.M. and Soto, A.M. (2006) . Evidence of altered brain sexual differentiation in mice exposed perinatally to low environmentally relevant levels of bisphenol A. *Endocrinol.*, 147 :3681–3691.
- Ruggiero C.; Ehrenshaft M.; Cleland E, (2011). High fat diet induces an initial adaptation f mitochondrial bioenergetics in the kidney despite evident oxidative stress and mitochondrial ROS production. *Am J Physiol Edocrinol Metab Mar* 8 35-77.
- Rust, C. & Gores, G. J. (2000). Apoptosis and liver diseases. *Am. J. Med.*, 108: 567-74.

- Ruwanpura, S.M.; McLachlan, R.I. and Meachem, S.J. (2010). Hormonal regulation of male germ cell development. *J Endocrinol.*, 205: 117–131.
- Ryan KK,; Haller AM,; Sorrell JE, Woods SC,; Jandacek RJ, Seeley RJ. (2010). Perinatal exposure to bisphenol-a and the development of metabolic syndrome in CD-1 mice. *Endocrinology* 151: 2603–2612
- Saito D,; Minamida G,; Izukuri K,; Tani-Ishi N,; Kato Y, Ozono S, Kawase T,; Teranaka T, Koshika S (2003). Effects of pubertal treatment with bisphenol A and bisGMA on sex hormone level in male rats. *Environ Sci* 10, 55–61.
- Salian S.; Doshi, T. and Vanage, G. (2009). Impairment in protein expression profile of testicular steroid receptor coregulators in male rat offspring perinatally exposed to Bisphenol A. *Life Sci.*, 85:11–18.
- Salian,S.; Doshi, T.; and Vanage, G. (2011). Perinatal exposure of rats to Bisphenol A affects fertility of male offspring- An overview. *Reprod. Toxicol.* , 31: 359–362.
- Sangai, N.P., Verma, R.J., Trivedi, M.H., (2012). Testing the efficacy of quercetin in mitigating bisphenol A toxicity in liver and kidney of mice. *Toxicology and Industrial Health*.599 : 66-80.
- Sarita M and Vinoy K. (2011). Protective Action of an Antioxidant (Vitamin-C) Against Bisphenol-toxicity in *Cirrhinus mrigala* (Ham.) Turkish *Journal of Fisheries and Aquatic Sciences* 11: 25-29.

- Sax, N.I. (1985). Toxicology of phenols. In: Sax NI (ed) Dangerous properties of industrial chemicals. Von Nostrand Reinhold, New York,: 458-1008.
- Schmutzler, C., Bacinski, A., Gotthardt, I., Huhne, K., Ambrugger, P., Klammer, H., Schlecht, C., Hoang-Vu, C., Gruters, A., Wuttke, W., Jarry, H., Kohrle, J., (2007). The ultraviolet filter benzophenone 2 interferes with the thyroid hormone axis in rats and is a potent in vitro inhibitor of human recombinant thyroid peroxidase. *Endocrinology* 148, 2835–2844.
- Schonfelder, G.; Wittfoht, W.; Hopp, H.; Talsness, C.E.; Paul, M.; Chahoud, I. (2002). Parent bisphenol A accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environ. Health Perspect.*, 110, 703–707.
- Schulte-Hermann R. (1974). Induction of liver growth by xenobiotic compounds and other stimuli. *Critical Reviews in Toxicology* 3:97-158.
- Sciano TD,; Bellary SV,; Cassidy MJ, Thomas RM & Black M (1996). Subfulminant liver failure and severe hepatotoxicity caused by loratidene use. *Ann. Intern. Med.* 125:738-740
- Seidlova-Wuttke D,; Jarry H,; Christoffel J,; Rimoldi G,; Wuttke W.(2005). Effects of bisphenol-A (BPA), dibutylphtalate (DBP), benzophenone-2 (BP2), procymidone (Proc), and linurone (Lin) on fat tissue, a variety of hormones and metabolic parameters: a 3

- months comparison with effects of estradiol (E2) in ovariectomized (ovx) rats. *Toxicology* 213:13–24.
- Seiwa C, Nakahara J, Komiyama T, Katsu Y, Iguchi T, Asou H, (2004). Bisphenol-A exerts thyroid-hormonelike effects on mouse oligodendrocyte precursor cells. *Neuroendocrinology* 80: 21-30.
- Selevan, S.G.; Kimmel, C.A.; and Mendola, P. (2000) . Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect.*, 108(3):451–5.
- Seta, D.D.; Minder, I.; Belloni, V.; Aloisi, A.M.; Fulgheri, F.D and Farabollini, F. (2006). Pubertal exposure to estrogenic chemicals affects behaviour in juvenile and adult male rats. *Horm and Behav.*, 50:301-307.
- Shareef, A., Angove, M.J., Wells, J.D., Johnson, B.B., (2006). Aqueous solubilities of estrone, 17b-estradiol, 17a-ethynylestradiol, and bisphenol A. *J. Chem. Eng. Data* 51, 879-881.
- Signorile PG, Spugnini EP, Mita L, Mellone P, D'Avino A, Bianco M, (2010). Pre-natal exposure of mice to bisphenol A elicits an endometriosis-like phenotype in female offspring. *Gen Comp Endocrinol* 168:318-325
- Simoni, M., Gromoll, J., and Nieschlag, E. (1997). The follicle-stimulating hormone receptor: biochemistry, molecular biology, physiology, and pathophysiology. *Endocr Rev* 18:739-773.
- Sisk, J.L. (2005). Pubertal hormones organize the adolescent brain and behavior, *Front. Neuroendocrinol.*, 26 :163–174.

- Slauson DO, Cooper BJ. (2002). Mechanisms Of Disease A textbook Of Comparative General Pathology.3rd edition. Mosby Philadelphia USA.; 83.
- Smith, C.C. and Taylor, H.S., (2007). Xenestrogen exposure imprints expression of genes (Hoxa-10) required for normal uterine development. *Faseb J.*, 21: 239–246.
- Sogawa, S., Nihro, Y., Ueda, H., Miki, T., Matsomota, H., Satoh, T. (1994). Protective effects of hydroxychalcones on free radical-induced cell damage *Biol. Pharm. Bull.*, 17, 251–256
- Sohoni, P. and Sumpter, J. P. (1998) . Several environmental estrogens are also anti- androgens. *J. Endocrinol.*, 158(3): 327-339.
- Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, Aubert ML, Huppi PS. (2009). Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. *Environ Health Perspect* 117:1549–1555.
- Soto AM, Sonnenschein, C, Chung LK, Fernandez MF, Olea N and Olea Serrano F. (1995). The E-SCREEN assay as a tool to identify estrogens, an update on estrogenic environmental pollutants.*Env Health Persp*, 103, 113-33.
- SPSS Statistical Packages for the Social Sciences. (2001). Statistical software for windows version 13.0 Micrisoft. SPSS, Chicago, IL, USA
- Stahlhut, R.W., Welshons, W.V., Swan, S.H., (2009): Bisphenol-A data in NHANES suggest longer than

- expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. *Environ. Health Perspect.* 117, 784 - 789.
- Stump DG. (2010). Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats. *Toxicological Sciences*, 115:167–182.
- Suckow, M.A.; Weisbroth, S.H. and Franklin, C.L. (2006). The Laboratory Rat. 2nd Ed. Elsevier Academic Press. USA.
- Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. (2005). Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 20(8):2325–2329.
- Sun, H.; Xu, L.C.; Chen, J.F.; Song, L. and Wang, X.R. (2006). Effect of bisphenol A, tetrachlorobisphenol A and pentachlorophenol on the transcriptional activities of androgen receptor-mediated reporter gene. *Food Chem. Toxicol.*, 44:1916–1921.
- Sunyer X. (2009). The medical risks of obesity. *Postgrad Med*;121:21-33
- Susiarjo M, Hassold TJ, Freeman E, Hunt PA. (2007). Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. *PLoS Genet*, 12:3.
- Takahashi, O. and S. Oishi (2001). "Testicular toxicity of dietary 2,2-bis(4-hydroxyphenyl)propane (bisphenol A) in F344 rats." *Archives of Toxicology* 75(1): 42-51.
- Takahashi, O. and S. Oishi, (2003). "Testicular toxicity of dietarily or parenterally administered bisphenol A in rats

- and mice." *Food and Chemical Toxicology* 41(7): 1035-44.
- Takao, T., W.; Nanamiya, H. P.; Nazarloo, R.; Matsumoto, K. Asaba and K. Hashimoto , (2003). "Exposure to the environmental estrogen bisphenol A differentially modulated estrogen receptor-alpha and -beta immunoreactivity and mRNA in male mouse testis." *Life Sciences* 72(10): 1159-69.
- Takao, T.; Nanamiya, W.; Nogano, I.; Asaba, K.; Kawabata, K. and Hashimoto, K. (1999). Exposure with the environmental estrogen bisphenol A disrupts the male reproductive tract in young mice. *Life Sci.* 65: 2351-2357.
- Takeda, Y.; Liu, X.; Sumiyoshi, M.; Matsushima, A.; Shimohigashi, M. and Shimohigashi, Y. (2009). Placenta expressing the greatest quantity of bisphenol A receptor ERR {gamma} among the human reproductive tissues: predominant expression of type-1 ERR gamma isoform, *J. Biochem.*,146: 113–122.
- Takeuchi T, Tsutsumi O. (2002). Serum bisphenol a concentrations showed gender differences, possibly linked to androgen levels. *Biochem Biophys Res Commun* 291:76-78.
- Talsness CE, Andrade AJ, Kuriyama SN, Taylor JA, Vom Saal FS. (2009). Components of plastic: experimental studies in animals and relevance for human health. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 27:2079–96

- Tarantino G, Valentino R, Di Somma C, D'Esposito V, Passaretti F, Pizza G, Brancato V, Orio F, Formisano P, Colao A, Savastano S. (2013). Bisphenol A in polycystic ovary syndrome and its association with liver-spleen axis. *Clin Endocrinol*, 78:447–53
- Taylor, J. ; Welshons and F. S. Vom Saal , (2008). "No effect of route of exposure (oral; subcutaneous injection) on plasma bisphenol A throughout 24h after administration in neonatal female mice." *Reprod Toxicol* 25(2): 169-76.
- Taylor, J.A.; vom Saal, F.S.; Welshons, W.V.; Drury, B.; Rottinghaus, G. Hunt, P.A.; Toutain, P.; Céline, M. Laffont, C.M. and VandeVoort, C.A. (2011). Similarity of Bisphenol A Pharmacokinetics in Rhesus Monkeys and Mice: Relevance for Human Exposure. *Environ Health Perspect.*, 119 (4):422- 430.
- Teitelbaum, S.L.; Britton, J.A.; Calafat, A.M.; Ye, X.; Silva, M.J.; Reidy, J.A.; Galvez, M.P.; Brenner, B.L.; Wolff, M.S. (2008). Temporal variability in urinary concentrations of phthalate metabolite, phytoestrogens and phenols among minority children in the United States. *Environ. Res.*, 106, 257–269.
- Thomas, P.; Bally, M.; Neff, J.M. (1982). Ascorbic acid status of mullet, *Mugil cephalus* Linn., exposed to cadmium. *J. Fish. Biol.* 20 : 183 - 196.
- Thuillier R, Manku G, Wang Y, Culty M. (2009). Changes in MAPK pathway in neonatal and adult testis following fetal

- estrogen exposure and effects on rat testicular cells. *Microsc Res Tech* 72:773-786
- Tilly JL, Tilly KI. (1995). Inhibitors of oxidative stress mimic the ability of follicle-stimulating hormone to suppress apoptosis in cultured rat ovarian follicles. *Endocrinology*; 136: 242-252.
- Timms, B. G.; Howdeshell, K. L.; Barton, L.; Bradley, S.; Richter, C. A. and vom Saal, F. S. (2005). Estrogenic chemicals in plastic and oral contraceptives disrupt development of the fetal mouse prostate and urethra. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 102:7014–7019.
- Tohei A, Suda S, Taya K, Hashimoto T, Kogo H. (2001). Bisphenol A inhibits testicular functions and increases luteinizing hormone secretion in adult male rats. *Exp Biol Med* 226:216-221.
- Tominaga, T., T. Negishi, H. Hirooka, A. Miyachi, A. Inoue, I. Hayasaka and Y. Yoshikawa ,(2006). "Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC-MS/MS method." *Toxicology* 226: 208-17.
- Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ. (1996). Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect*;104:741-803
- Toran-Allerand, C.D. (1984). On the genesis of sexual differentiation of the general nervous system: morphogenetic consequences of steroidal exposure and

- possible role of alpha-fetoprotein, *Prog. Brain Res.* 61: 63–98.
- Trasande L, Attina TM, Blustein J. (2012). Association between urinary bisphenol A concentration and obesity prevalence in children and adolescents. *JAMA* 308:1113–1121.
- Travison TG, Araujo AB, O'Donnell AB, Kupelian V, McKinlay JB. (2007). A population-level decline in serum testosterone levels in American men. *J Clin Endocrinol Metab* 92:196-202.
- Tsai, W.T., (2006). Human health risk on environmental exposure to bisphenol-A: a review. *J. Environ. Sci. Health C* 24, 225 - 255.
- Turner KJ, Sharpe RM. Environmental oestrogens--present understanding. *Rev Reprod*; 2: 69-73.
- Tyl ,R.W.; Myers, C.B.; Marr, M.C.; Sloan, C.S.; Castillo, N.P.; Veselica, M.M.; Seely, J.C.; Dimond ,S.S.; Van Miller, J.P.; Shiotsuka, R.N.; Beyer, D.; Hentges, S.G. and Waechter, J.M. Jr. (2008) . Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicol Sci.*, 104: 362-384.
- Ubelacker, Sheryl, (2008). "Ridding life of bisphenol A a challenge". *Toronto Star*. J. 833:27-90.
- Uchida, K., A. Suzuki, Y. Kobayashi, D. L. Buchanan, T. Sato, H. Watanabe, Y. Katsu, J. Suzuki, K. Asaoka, C. Mori (2002). "Bisphenol-A administration during pregnancy results in fetal exposure in mice and monkeys." *Journal of Health Science* 48(6): 579-82.

- Ulated d steroidogenesis in cultured mouse Leydig tumor cells by bisphenol A and octylphenols. *Toxicol Appl Pharmacol* 157:166–173
- Umano, T.; Miyata, K .; Minobe, Y .and Yamasaki, K. (2010). Enhanced OECD TG 407 in detection of endocrine-mediated effects of 4, 4_-(octahydro-4, 7-methano-5H-inden-5-ylidene) bisphenol. *Arch Toxicol.*, 84:175–182.
- Umeda F, Kato K, Muta K, Ibayashi H. (1982). Effect of vitamin E on function of pituitary-gonadal axis in male rats and human subjects. *Endocrinol Jpn*; 29: 287-292. 34.
- US Environmental Protection Agency, (2010). Bisphenol A Action Plan. Washington D.C., USA.54 : 21-54.
- Vale ,W, River J, Vaughan J, McClintock R, Corrigan A, WooW (1986). Purification and characterization of an FSH releasing proteinfrom porcine ovarian follicular fluid. *Nature* 321 776–779.
- Vandenberg, L.N.; Maffini, M.V.; Wadia, P.R.; Sonnenschein, C.; Rubin, B.S. and Soto, A.M. (2007). Exposure to environmentally relevant doses of the xenoestrogen bisphenol-A alters development of the fetal mouse mammary gland. *Endocrinol.*, 148 (1): 116–127.
- Varayoud J, Ramos JG, Bosquiazzo VL, Lower M, Muñoz-de-Toro M, Luque EH. (2011). Neonatal exposure to bisphenol A alters rat uterine implantation associated gene expression and reduces the number of implantation sites. *Endocrinology*, 152:1101–11

- Veldhuis, J.D.; Roemmich, J.N.; Richmond, E.J. and Bowers, C.Y. (2006). Somato tropic and gonadotropic axes linkages in infancy, childhood, and the puberty-adult transition. *Endocr. Rev.*, 27:101-40.
- Vogel SA . (2009). The Politics of Plastics: The Making and Unmaking of Bisphenol A "Safety" *Am J Public Health*. 99(3): 559–566.
- Volkel, W., Colnot, T., Csanady, G. A., Filser, J. G. and Dekant, W. (2011). Metabolism and kinetics of bisphenol a in humans at low doses following oral administration. *Chem Res Toxicol* 15, 1281-7.
- Vom Saal, F.S. and Hughes, C. (2005) . An extensive new literature concerning low – dose effects of bisphenol-A shows the need for anew risk assessment. *Environ Health Perspect.*, 113: 926-933.
- Vom Saal, F.S. and Welshons, W.V. (2006) .Large effects from small exposures. II. The importance of positive controls in low – dose research on bisphenol A. *Environ. Res.*, 100 (1):50-76.
- VomSaal , F.S. ; Cooke, P.S.; Buchanan, D.L.; Palaza , P.; Thayer , K.A.; Nagl , S.C.; Parmigioni , S. and Welshons , W.V. (1998).A physiologically based approach to the study of bisphenol A and other estrogenic chemicals on the size of reproductive organs, daily sperm production and behavior. *Toxicol. and Health* .,(12): 239-260.

- VomSaal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. (2012). The estrogenic endocrinedisrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* 354:74–84.
- Wadia, P.R.; Vandenberg, L.N.; Schaeberle, C.M.; Rubin, B.S.; Sonnenschein, C. and Soto, A.M. (2007) . Perinatal bisphenol-A exposure increases estrogen sensitivity of the mammary gland in diverse mouse strains. *Environ. Health Perspect.*, 115: 592–598.
- Walsh B ,(2010). "The Perils of Plastic – Environmental Toxins – TIME". *Time.J* ,66:23-88.
- Walson C, Jeng Y, Kochukov M,(2010). Non genomic signaling pathways of estrogen toxicity . *Toxicological sciences* ,115 : 1-11.
- Wang T, Li M, Chen B, Xu M, Xu Y, Huang Y, Lu J, Chen Y, Wang W, Li X, Liu Y, Bi Y, Lai S, Ning G. (2012). Urinary bisphenol A (BPA) concentration associates with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 223– 227.
- Watanabe, S.; Wang, R.; Miyagowa, M.; Kobayashi, K.; Suda, M.; Sekiguchi, S. and Homma, T. (2003).Imbalance of testosterone levels in male offspring of rats perinatally exposed to bisphenol A. *Indust. Health.*, 41 : 338-341.
- Watson, C.S.; Bulayeva, N.N.; Wozniak, A.L. and Finnerty, C.C. (2005) . Signaling from the membrane via membrane estrogen receptor-alpha: estrogens, xenoestrogens, and phytoestrogens. *Steroids*, 70:364–371.

- Wei J, Lin Y, Li Y, Ying C, Chen J, Song L, Zhou Z, Lv Z, Xia W, Chen X, Xu S. (2011). Perinatal exposure to bisphenol A at reference dose predisposes offspring to metabolic syndrome in adult rats on a high-fat diet. *Endocrinology* 152:3049–3061
- Welshons, W.V.; Nagel, S.C. and vom Saal, F.S. (2006). Large effects from small exposures.III. Endocrine mechanisms mediating effects of bisphenol A at levels of human exposure.*Endocrinol.*, 147: 56- 69.
- Wetherill, Y.; Akingbemi, B.T.; Kanno, J.; McLachlan, J.A.; Nadal, A.; Sonnenschein, C. Watson, C.S.; Zoeller, R.T. and Belcher, S.M.(2007). In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reprod Toxicol.*, 24: 178-98.
- Whipple, T.; Sharkey, N.; Demers, L. and Williams, N. (2002) . " Leptin and the skeleton". *Clin. Endocrinol.* 57: 701-711.
- Wilson K, Smith A , phillips D , (2006). Stimulatory effects of lipopoly saccharide on endothelial cell activin and follistatin . *Molecular and cellular Endocrinology* , 253 : 30 – 35.
- Wolff MS, Britton JA, Boguski L, Hochman S, Maloney N, Serra N, Liu Z, Berkowitz G, Larson S, Forman J. (2008). Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environ Res* 1
- Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, Windham G, Liao L, Biro F, Kushi LH, Erdmann C, Hiatt RA, Rybak ME, Calafat AM; (2010). Breast Cancer and Environment Research Centers. Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and

phenols and pubertal stages in girls. *Environ Health Perspect.* 07(3):393-400

- Wyatt, P.N. (2011). The effects of bisphenol A on adipose tissue development, metabolism, and endocrine function and the role it may play in the development of obesity. MSc. Thesis. The University of Tennessee, Knoxville. 8-12.
- Xi, W.; Lee, C.K.F.; Yeung, W.S.B.; Giesy, J. P.; Wong, M. A.; Zhang, X. and Hecker, M. (2011). Effect of perinatal and postnatal bisphenol A exposure to the regulatory circuits at the hypothalamus- pituitary–gonadal axis of CD-1 mice. *Reprod Toxicol.*, 31: 409-417.
- Xiao S, Diao H, Smith MA, Song X, Ye X. (2011). Preimplantation exposure to bisphenol A (BPA) affects embryo transport, preimplantation embryo development, and uterine receptivity in mice. *Reprod Toxicol*, 32:434–41.
- Xu X, Liu Y, Sadamatsu M, Tsutsumi S, Akaike M, Ushijima H, (2007). Perinatal bisphenol A affects the behavior and SRC-1 expression of male pups but does not influence on the thyroid hormone receptors and its responsive gene. *Neurosci Res* 58(2):149–155.
- Xu, X.; Hong, X.; Xie, L.; Li, T.; Yang, Y.; Zhang, Q.; Zhang, G.; Liu, X.(2012). Gestational and lactational exposure to bisphenol-A affects anxiety- and depression-like behaviors in mice. *Horm. Behav.*, 62, 480–490.
- Xu, X.; Ye, Y.; Li, T.; Chen, L.; Tian, D.; Luo, Q. and Lu, M. (2010). Bisphenol-A rapidly promotes dynamic changes

- in hippocampal dendritic morphology through estrogen receptor-mediated pathway by concomitant phosphorylation of NMDA receptor subunit NR2B. *Toxicol Appl Pharmacol.*,249: 188-196.
- Yamasaki, K., M. Sawaki, S. Noda, N. Imatanaka and M. Takatsuki (2002). "Subacute oral toxicity study of ethynylestradiol and bisphenol A, based on the draft protocol for the "Enhanced OECD Test Guideline no. 407"." *Arch Toxicol* 76(2): 65-74
- Yl RW (2008). Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD-1 (Swiss) mice. *Toxicological Sciences*, 104(2):362–384.
- Yoo, S. D., B. S. Shin, S. J. Kwack, B. M. Lee, K. L. Park, S.-Y. Han and H. S. Kim , (2000). "Pharmacokinetic disposition and tissue distribution of bisphenol A in rats after intravenous administration." *J. Toxicol. Environ. Health, Part A* 61(2): 131-139.
- Yoshida, M.; Shimomoto, T.; Katashima, S.; Watanabe, G.; Taya, K. and Maekawa, A. (2004).Maternal exposure to low doses of bisphenol A has no effect on development of female reproductive tract and uterine carcinogenesis in Donryu rats. *J. Reprod. Dev.*, 50:349–360.
- Young J,Henderson S, Souza C,(2012) . A tivin B is produced early in antral follicular development and suppresses thecal androgen production . :637- 650.
- Young, D.C. (1990) . Effects of drugs on clinical laboratory tests.3rd Ed.: 6-12.

- Zragosi L, Wdziekonski B, Villageais P, (2010). Activin A play a critical role in proliferation and differentiation of human adipose progenitors diabetes , 59 : 2513 – 2521.
- Zaken , V., Kohen,R. and Ornoy A . (2001) . Vitamins C and E improve rat embryonic antioxidant defense mechanism in diabetic culture medium . *Teratology* 64 : 33 – 44 .
- Zalko D, Soto AM, Dolo L, Dorio C, Rathahao E, Debrauwer L, Faure R, Cravedi JP , (2003). "Biotransformations of bisphenol a in a mammalian model: Answers and new questions raised by low-dose metabolic fate studies in pregnant CD1 mice". *Environmental health perspectives* 111 (3): 309–19.
- Zarko S and Zvonimir P ,(2004) . Effect of increase testosterone level on women's fertility *Reprod Toxicol* 20 :53- 55.
- Zeller, F. J. (1973). The effects of testosterone, dihydrotestosterone and estradiol on the comb and oviduct of the female domestic fowl. *J. Reprod. Fert.*, 34: 144-148.
- Zhang ,H.; Zhang ,X.; Zhang ,L.; Chao ,H.; Pan ,B.; Feng ,Y.; Li ,L.; Sun ,X. and Shen,W.(2012). Fetal exposure to bisphenol A affects the primordial follicle formation by inhibiting the meiotic progression of oocytes. *Mol Biol Rep.*, 39:5651–5657.
- Zhao C, Wang M, Siu C, Hon Y ,(2012) . Myocardial dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus :role

of endothelial progenitor cells and oxidative stress :11-147.

Zheng YM, Wang Y, Zhao J, Dai YH, Luo XM, Shen ZJ, Chen X, Yuan W, Shen YP.(2012) . Association between serum bisphenol-A and recurrent spontaneous abortion: a 1:2 case–control study, China [abstract]. 33(8):841–5.

Zimmermann, H.W; Tacke, F.,; (2011). Modification of chemokine pathways and immune cell infiltration as a novel therapeutic approach in liver inflammation and fibrosis. *Inflammation & Allergy Drug Targets* 10, 509536

Zoeller RT . (2007). "Environmental chemicals impacting the thyroid: Targets and consequences". *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 17 (9): 811–7.

Zoeller RT, Bansal R, Parris C, (2005). Bisphenol-A, an environmental contaminant that acts as a thyroid hormone receptor antagonist in vitro, increases serum thyroxine, and alters RC3/neurogranin expression in the developing rat brain. *Endocrinology* 146: 607-612.

Summary

The study was conducted at college of veterinary medicine – university of karbala to investigate the effect of exposure of rats to bisphenol A (BPA) during pregnancy & lactation period on some physiological , biochemical parameters , reproductive efficiency & histological changes in different organs of white *Albino rats*. The experiment was extended from day six of gestation till day 90 of age

In the experiment 30 male & 81 female rats were used . Females were examined daily using vaginal smear technique to ensure that they were in regular estrus cycle . Females proved to be in estrus phase were mated with mature male rat in separate cage . After mating vaginal smear was taken . The presence of sperms considered as day one of gestation . Then pregnant female (81) females were separated from the male & divided in to 9 main groups (9 for each group). The first group was served as control in which the rats were daily orally gavaged with 0.5 ml/kg /bw of corn oil followed by oral administesion 50 mg or 200 mg/kg/ bw of BPA respectively from gestational day till weaning of their offspring & their offspring were reared and hold without more dosing until day 90 of age . at day 90 of age , 6 males & 6 females of F1 rats of each group were taken to perform the physiological & biochemical and histological tests . the rest offspring of each group introduced to mating in order to evaluate their fertility .The results of experiment revealed that the BPA seems to decrease significantly LH hormone in treated groups with high & low dose in males & increase significantly in female , & no change in FSH hormone in males but in females. The hormone concentration was decreased in high dose treated group of BPA only . The testosterone & estrogen hormones levels decrease in serum of male rats in one group which treated by high dose and decreased more in low dose groups but the testosterone did not change in females in all groups & estrogen decreased in low dose treated group . The

activin hormone decreased in male serum in low dose groups & increased in female in 2 treated group (BPA + Cvit.) in both concentration . The leptin hormone concentration didn't change in males but decreased in 2 treated group at females .

The cholesterol & glucose concentration wasn't change in male serum but decrease glucose in 1 low treated BPA group of female & increase cholesterol in 2 treated group of (BPA+ E vit.) in both concentration.

The AST enzyme activity increased in all treated group of male rats but ALT enzyme activity increased in 2 treated group only (BPA) in both concentration and AST enzyme activity increased in all treated group of female except one but ALT enzyme activity increase in 3 treated group.

puberty was significantly earlier in all treated males & females compared with control groups. The exposure of BPA resulted in significant ($p \leq 0.05$) reduction in sperm concentration .

The kidney and liver weight increased in 1 high dose treated group of male (BPA+ Cvit.) and 3 treated group of low dose , & kidney weight increased in female in 2 treated group (BPA) only in both concentration & decreased in 2 treated group (BPA+ Cvit.) in both concentration liver weight increased in many group of females and decreased in the other group.

The testes weight decreased in 2 treated group at high dose and decreased in 1 group treated at low dose

There were no significant changes in RBC ,PCV in males treated group and Hb decreased in 1 group of low dose , RBC , PCV increase in female in 2 treated group high dose and 1 group of low dose and decreased RBC in 1 treated group of low dose from BPA and decreased Hb in treated group of high dose from BPA only.

Histopathological changes including cell degeneration ,necrosis and epithelial sloughing ,congestion, bleeding were observed as

main changes observed in most studied organs in males and females which exposed to BPA .

In the second part of expermint , 6 animals of F1 male and another 6 F1 females rats from each treated group in addition to 24 F1 males and 24 F1 females from control group were used to mating in order to evaluate fertility efficacy in both treated males and females rats .

The result of fertility parameters in all groups revealed decrease in fertility rate, number of births .

Ministry of Higher Education and Scientific Research

University of KARBALA

College of Education for pure science

Department of Biology



Effect of bisphenol A on fertility and some blood parameters and protective role of vitamin E and C to abatement from these effect in *Albino rats*

A Thesis

Submitted to the council of the college of education for pure sciences – university of kerbala in partial fulfillment of the requirements for biology / the degree of doctor of philosophy in physiology

By

Mawahib Basheer Gasim AL- Farhaan

Supervised by

Prof . Dr Abdul –Ameer A. Ismaeel

Prof . Dr Kareem Hameed Rashid

2015

1436