جامعة الموصل

كلية الطب البيطري

تأثير أستخدام مستويات مختلفة من البسفينول أ في بعض الصفات الانتاجية والنسجية المرضية في فروج اللحم

إيمان يونس سليم العبيدي

رسالة ماجستير

الطب البيطري / أمراض دواجن

بإشراف

الأستاذ الدكتور

سيفان سعد فاضل المحمود

١٤٤٤هـ ٢٠٢٢م

تأثيرأستخدام مستويات مختلفة من البسفينول أ في بعض الصفات الانتاجية والنسجية المرضية في فروج اللحم

رسالة تقدمت بها

إيمان يونس سليم

الى

مجلس كلية الطب البيطري قي جامعة الموصل
وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير
في اختصاص الطب البيطري / أمراض الدواجن

بإشراف

الأستاذ الدكتور

سيڤان سعد فاضل المحمود

١٤٤٤هـ ٢٠٢٢م

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ

وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ

الصَّالِحِينَ)

صَدَقَ الله العَظِيم

سورة النمل الآية (١٩)

إقرار المشرف

أشهد بأن إعداد هذه الرسالة جرى تحت اشرافي في جامعة الموصل ، وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في إختصاص الطب البيطري / أمراض الدواجن.

التوقيع :

الاسم :**أ.د سيڤان سعد المحمود**

التاريخ : / / ٢٠٢٢م

إقرار المقوم اللغوي

اشهد بان هذه الرساله الموسومه (**تأثيرأستخدام مستويات مختلفة من البسفينول أ في بعض الصفات الانتاجية والنسجية المرضية في فروج اللحم**) تمت مراجعتها من الناحية اللغويه وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية ، وبذلك اصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الإسلوب وصحة التعبير.

التوقيع :

الاسم : **أ.م.د احمد يحيى علي**

التاريخ : / / ٢٠٢٢م

إقرار رئيس فرع الامراض وامراض الدواجن البيطرية

بناءاً على التوصيتين المقدمتين من قبل المشرف والمقوم اللغوي ، أُرشح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع :

الاسم : **أ.د هناء خليل اسماعيل**

التاريخ : / / ٢٠٢٢م

إقرار رئيس لجنة الدراسات العليا

بناء على التوصيات المقدمة من قبل المشرف والمقوم اللغوي ورئيس فرع الامراض وامراض الدواجن البيطرية ، أُرشح هذه الرسالة للمناقشة.

التوقيع :

الاسم : **أ.د رعدعبد الغني السنجري**

التاريخ: / / ٢٠٢٢

إقرار لجنة المناقشة

نشهد بأننا أعضاء لجنة التقويم والمناقشة ، إطلعنا على هذه الرسالة وناقشنا الطالبة أيمان يونس سليم في محتوياتها وفيما له علاقة بها بتأريخ / / ٢٠٢٢ ، وإنها جديرة لنيل شهادة الماجستير في إختصاص أمراض الدواجن.

التوقيع
م.د وسيم حنا كرومي
عضو لجنة المناقشة

التوقيع
أ.م.د احمد قاسم هادي
عضو لجنة المناقشة

التوقيع
الإستاذ المتمرس الدكتور
طارق سالم قبع
رئيس لجنة المناقشة

التوقيع
أ. د سيڤان سعد المحمود
عضو لجنة المناقشة (المشرف)

قرار مجلس الكلية

إجتمع مجلس كلية الطب البيطري في جامعة الموصل بجلسته ..... المنعقدة بتأريخ / / ٢٠٢٢ وقرر منحها درجة الماجستير في إختصاص الأمراض وأمراض الدواجن .

مقرر مجلس الكلية
أ.د.رعد عبدالغني السنجري
التاريخ : / / ٢٠٢٢

عميد الكلية
أ.د ظافر محمد عزيز
التاريخ : / / ٢٠٢٢

الشكر والتقدير

الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على أشرف الأنبياء والمرسلين سيدنا محمَّد وعلى آله وصحبه ومن تبعهم بإحسان إلى يوم الدين، وبعد

الحمد لله الذي وفقني لما أنا عليه اليوم فالفضل فضله والعطاء عطائه والمن منه .

كما اتقدم بوافر الشكر والتقديروالامتنان لعمادة كلية الطب البيطري والسيد رئيس الفرع الأمراض وأمراض الدواجن وأعضاء الهيئة التدريسية في الفرع وكافة الفروع العلمية في كليتنا لجهودهم الطيبة ودعمهم المتواصل طيلة فترة الدراسة .

أتقدم بالشكر الجزيل والامتنان البالغ والعرفان لأستاذي ومشرفي الفاضل الدكتور سيڤان سعد المحمود لإشرافه على انجاز هذا العمل وتزويدي بكل مالديه من معلومات ومراجع شكرا وعرفانا.

ومن دواعي الوفاء والعرفان بالجميل أتقدم بجزيل الشكر والعرفان اِلى زوجي وأفراد عائلتي لما قدموه لي من رعاية وعطف ومساندة .

مع خالص وفائي وتقديري اِلى كل يد امتدت لمساعدتي ولكل اِنسان لم يبخل علي بنصيحة أو دعاء .

وعذرا اِن كانت هذه السطور قد غيبت أسماء الكثيرين فذكرهم باقي لن يزول، وأسال الله العظيم الموفقية للجميع

اِيمان

الخلاصة

كان الهدف من هذه الدراسة هو التحري عن تأثيرات مستويات المختلفة للبسفينول أ لبعض الصفات الانتاجية والنسجية المرضية في فروج اللحم. استخدمت في الدراسة الاولية ثمانية ذكور أفراخ فروج لحم من نوع روز بعمر يوم واحد بوزن ٣٥±٥ غرام لتحديد الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ عن طريق التجريع الفموي وخلال ٢٤ ساعة، واستخدمت تقنية الصعود والنزول لهذا الغرض والتي حددت الجرعة المميتة الوسطية عند ٣٦٧,٤١ ملغرام/كيلوغرام من وزن الجسم وبعمر يوم واحد.

استخدمت في هذه الدراسة أفراخ فروج لحم ١١٢ فرخاً من نوع روز بعمر يوم واحد، غير مجانسة قسمت على أربع مجاميع (بواقع ٢٨ فرخاً لكل مجموعة)، المجموعة الأولى تركت بدون معاملة على طول مدة التجربة وعدت مجموعة السيطرة، أما المجموعة الثانية تم تجريعها فمويا بالبسفينول أ بجرعة ١٨٣,٧١ ملغرام / كغم من وزن الجسم بتركيز ٥% من الجرعة المميتة الوسطية والمجموعة الثالثة ٣٦٧,٤١ ملغرام/كيلوغرام من وزن الجسم بتركيز ١٠%، والمجموعة الرابعة جرعت ٧٣٤,٨٢ ملغرام / كغم من وزن الجسم بتركيز ٢٠%، تجريع عن طريق الفم بمعدل ثلاث مرات في الأسبوع ولمدة ثمانية وعشرون يوماً، عند بداية كل أسبوع أخذت المعايير الانتاجية مثل أوزان أفراخ أسبوعياً ولكافة المجاميع، ثم قتل سبعة افراخ من كل مجموعة، وجمعت عينات الدم في انابيب لغرض قياس تركيز فيتامين د٣ وجمع الأعضاء المشمولة في الدراسة المرضية من الكبد والكلية وثبتت الأعضاء في محلول فورمالين ١٠% دأرى متعادل، كما أخذت عينات من نسيج العضلات الصدرالرطب لغرض تقدير تركيز البسفينول أ في نسيج فروج اللحم.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن معدل الوزن الاسبوعي للمجاميع المجرعة انخفاض في معدل الوزن الاسبوعي بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وفي الاسابيع كافة، باستثناء اليوم الاول لم يلاحظ اي فرق معنوي بين المجاميع المجرعة ومجموعة السيطرة.

فيما يخص تاثير البسفينول أ على معدل وزن النسبي للكبد في فروج اللحم فقد أشارت نتائج الدراسة اِلى أن وزن الكبد النسبي في مجموعة السيطرة لم يسجل فروقات معنوية بينها وبين المجاميع الثلاثة المعاملة باالبسفينول أخلال مدة التجربة.

كما لوحظت نتائج وزن النسبي للكلية خلال مدة التجربة للمجموعة السيطرة مقارنة مع المجاميع كافة لم تسجل اي فرق معنوي للمجاميع المجرعة مع المجموعة السيطرة وخلال مدة التجربة.

أشارت نتائج الدراسة الحالية اِلى أن تركيز فيتامين د٣ في المصل لوحظ ارتفاعاً معنويا في المجاميع المجرعة بالبسفينول أ عند المقارنة مع مجموعة السيطرة في الأسبوع الأول ووجود فرق معنوي بين المجموعة الثانية والثالثة والرابعة وفي الاسبوع الثاني والثالث والرابع ومع تقدم مدة التجربة.

أما فيما يخص تركيز البسفينول أ في نسيج العضلات، أشارت النتائج اِلى وجود فروقات معنوية في تركيز المادة المجرعة مابين مجموعة السيطرة والمجاميع المعاملة، إذ أوضحت مجموعة السيطرة انخفاض معنوي ولكافة الاسابيع مقارنة مع المجاميع المعاملة،وأرتفاع معنوي بين المجاميع المجرعة ولكل الأسابيع ومع تقدم مدة التجربة.

أشارت نتائج الدراسة المرضية النسجية الى ظهور افات مرضية في نسيج كل من الكبد والكلية، إذ لوحظ في نسيج الكلية وجود تغيرات مرضية تنكسية في اليوم السابع مع انتشار التنكس الفجوي فضلا عن ارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية، وفي اليوم الرابع عشر لوحظ وجود النخر التجلطي وتورم الخلية الضبوبي، أما في اليوم الحادي والعشرين فقد لوحظ ارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية أحادية النواة وبالأخص اللمفية مع انتشار واضح للتنخر التجلطي في نسيج الكلية، اما في اليوم الثامن والعشرين فقد لوحظ التنخر التجلطي منتشراً في كامل نسيج الكلية مع تحطم في اللمة الكبيبية فضلاً عن ارتشاح الخلايا اللمفية. اما نسيج الكبد فقد أظهرت المقاطع النسيجية في اليوم السابع ألى وجود تنكس فجوي في عدد من الخلايا الكبدية، اما في اليوم الرابع عشر فقد لوحظ انتشار للتنكس الفجوي وتنخر الخلايا الكبدية حول الوريد المركزي، اما في اليوم الحادي والعشرين فقد لوحظ وجود التنخر التجلطي مع ارتشاحات بسيطة للخلايا الالتهابية أحادية النواة في نسيج الكبد وحول الباحة البابية وفي اليوم الثامن والعشرين فقط لوحظ فرط تنسج القنية الصفراوية مع التنكس الفجوي في الخلايا الكبدية.

نستنتج من الدراسة الحالية أن معاملة البسفينول أ لفروج اللحم في الدواجن ولمدة ثمانية وعشرون يوماً وبحرع مختلفة وبتركيز ٥%، ١٠% ، ٢٠% لمدة ثلاث مرات اسبوعيا أحدث تغيرات في الوزن الاسبوعي لفروج اللحم ، مع وجود تغيرات مرضية نسجية في كل من نسيج الكبد والكلية ، وعدم وجود فرق بالأوزان النسبية في كل من الكبد والكلية .

فضلاً عن أرتفاع تركيز البسفينول أ في العضلات مع تقدم عمر التجربة والتي ترافقت مع أرتفاع تركيز فيتامين د٣ في المصل مع زيادة الجرعة .

ثبتُ المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
الخلاصة	أ- ب
ثبتُ المحتويات	ج- ه
ثبتُ الجداول	ز
ثبتُ الأشكال والمخططات	ح
ثبتُ الصور	ط – ك
الفصل الأول : المقدمة	١-٣
الفصل الثاني : استعراض المراجع	٤- ١٤
٢-١ البسفينول أ وتركيبه الكيميائي	٤
٢-٢ نظرة تاريخية عن البسفينول أ	٤
٢-٣ الصفات الكيميائية والفيزيائية للبسفينول أ	٥
٢-٤ أنتاجه وأستخدامه	٥
٢-٥ مسأوى البسفينول أ	٧
٢-٦ اليه التعرض وأمتصاص وأيض مادة البسفينول أ	٨
٢-٧ التأثيرات السمية للبسفينول أ	٨
٢-٧-١ في الانسان	٨
٢-٧-٢ في الحيوانات	٩
٢-٧-٣ في الدجاج والسمان	١٠
٢- ٨ تأثير سمية البسفينول أ على الكبد	١٠
٢-٧-٥ تأثير سمية البسفينول أ على الكلية	١٢
٢- ٨ النشاط الحيوي للبسفينول أ	١٣
٢-٩ تاثير البسفينول أ على فيتامين (د٣) في فروفي فروج اللحم	١٤
الفصل الثالث : المواد وطراق العمل	١٥-٢٧
٣-١ أفراخ الدجاج	١٥
٣-٢ ثنائي الفينول (البسفينول أ)	١٥

٣-٣ الأجهزة والمواد المستخدمة في الدراسة الحالية	١٦
٣-٣-١الاجهزة المستخدمة	١٧
٣-٣-٢ المواد والمستلزمات المستخدمة في التجربة	١٧
٣-٤ تحضير المحلول المنظم المتعادل	١٨
٣-٥ تصميم التجارب	١٨
٣-٥-١ المحور الاول : تحديد الجرعة الوسطية المميتة للبسفينول أ في فروج اللحم	١٨
٣-٥-٢ المحور الثاني : دراسة التاثيرات المرضية والانتاجية للبسفينول ا في فروج اللحم	٢٠
٣-٦ تصميم تجريبي لمجاميع الأفراخ المستخدمة للدراسة	٢٠
٣-٧ حساب معدل الوزن الاسبوعي	٢١
٣-٨ اجراء الصفة التشريحية	٢١
٣- ٩ العمليات النسجية المرضية	٢١
٣-١٠اختبار الانزيم المناعي الممتز لتركيز البسفينول أ في نسيج عضلات الصدر	٢٢
٣-١١ مبدأ تقنية الانزيم المناعي الممتز	٢٢
٣-١٢ المواد والادوات المستخدمة في الفحص	٢٣
٣-١٣ خطوات الاختبار	٢٣
٣-١٤ تقدير مستوى فيتامين د٣(Cholcaliceferol) في المصل	٢٤
٣- ١٤-١ تقدير فيتامين د٣ في مصل الدم	٢٦
٣-١٤-٢ خطوات العمل	٢٦
٣- ١٤-٣ الكواشف	٢٧
الفصل الرابع : النتائج	٤٢-٢٨
٤-١ التجربة الاولى	٢٨
٤-١-١الجرعة المستخدمة في الدراسة الحالية	٢٩
٤- ٢ معدل الزيادة الوزنية الاسبوعي لأفراخ فروج اللحم	٢٩
٤-٣ وزن الكبد النسبي	٣٠
٤-٤ وزن الكلية النسبي	٣١
٤-٥ تأثير مادة البسفينول أ على تركيز فيتامين د ٣ في مصل دم فروج اللحم	٣٢
٤-٦ تأثير البسفينول أ في نسيج عضلات فروج اللحم	٣٤

٤-٧ التغيرات المرضية النسجية	٣٥
الفصل الخامس : المناقشة	٤٦-٤٣
٥- ١ تأثير البسفينول أ على معدل الوزن الاسبوعي	٤٣
٥- ٢ تأثير البسفينول أ على وزن النسبي للكبد	٤٣
٥- ٣ تأثير مادة البسفينول أ على الوزن النسبي للكلية	٤٤
٥-٤ : تأثير البسفينول أ على تركيز فيتامين D3	٤٤
٥-٥ التغيرات المرضية النسجية في الكبد والكلية	٤٥
الفصل السادس : الاستنتاجات والتوصيات	٤٨-٤٧
٦-١ الاستنتاجات	٤٧
٦-٢ التوصيات	٤٨
المصادر	٧٠-٤٩
أ – المصادر باللغة العربية	٤٩
ب- المصادر باللغة الانكليزية	٤٩

ثبتُ الجداول

رقم الجدول	عنوان الجدول	رقم الصفحة
٣-١	جدول الاجهزة والمواد المستخدمة في الدراسة	١٦
٣-٢	جدول المواد والمستلزمات المستخدمة في التجربة	١٧
٣-٣	يبين قيمة(k) الجدولية الثابتة	١٩
٤-١	الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ في افراخ فروج اللحم	٢٨
٤-٢	تأثير البسفينول على معدل الوزن الأسبوعي في فروج اللحم	٣٠
٤-٣	تأثير البسفينول على الوزن النسبي للكبد في فروج اللحم	٣١
٤-٤	تأثير البسفينول على الوزن النسبي للكلية في فروج اللحم	٣٢
٤-٥	تأثير البسفينول أ على تركيز فيتامين د ٣ في مصل دم فروج اللحم	٣٣
٤-٦	تركيز البسفينول في نسيج عضلات فروج اللحم	٣٥

ثبت الأشكال والمخططات

رقم الشكل	عنوان الشكل	رقم الصفحة
٢-١	التركيب الكيميائي للبسفينول أ	٤
٢-٢	مسارات الجينومية والمسارات الغير جينومية	١٣
٣-١	صورة لنموذج مادة ثنائي الفينول (البسفينول أ) المستخدمة	١٥
٣-٢	تصميم التجريبي لمجاميع الافراخ المستخدمة للدراسة	٢٠
٣-٣	المنحنى القياسي للبسفينول أ	٢٥

ثبتُ الصور

رقم	عنوان الصور	رقم الصفحة
٤-١	الشكل ٤-١: مقاطع نسجية في الكلية (A) والكبد(B) لليوم ٧ في المجموعة المعاملة باستخدام ٥ % من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم)، الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.	٣٦
٤-٢	الشكل ٤-٢: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد(B) لليوم ١٤ في المجموعة المعاملة باستخدام ٥ % من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.	٣٦
٤-٣	الشكل ٤-٣: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد (B) لليوم ٢١ في المجموعة المعاملة باستخدام ٥% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.	٣٧
٤-٤	الشكل ٤-٤: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد (B) لليوم ٢٨ في المجموعة المعاملة باستخدام ٥% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.	٣٧
٤-٥	الشكل ٤-٥: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد(B)لليوم (٧)في المجموعة المعاملة باستخدام ١٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم) ، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم)، النزف الخلالي (السهم)،). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×	٣٨

٤-٦	الشكل ٤-٦: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد (B) لليوم ١٤في المجموعة المعاملة باستخدام ١٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (السهم)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم)، الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×	٣٨
٤-٧	الشكل ٤-٧: مقاطع نسجية في الكلية (A) والكبد (B) لليوم٢١ في المجموعة المعاملة باستخدام ١٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (السهم)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم)، الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.	٣٩
٤-٨	الشكل ٤-٨: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد(B) لليوم ٢٨ في المجموعة المعاملة باستخدام ١٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (السهم)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم)، النزف الخلالي (السهم)، فضلا عن التليف (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×	٣٩
٤-٩	الشكل ٤-٩: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد(B) لليوم٧ في المجموعة المعاملة باستخدام ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (السهم)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×	٤٠
٤-١٠	الشكل ٤-١٠: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد (B) لليوم ٢١ في المجموعة المعاملة باستخدام ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (السهم)، التنكس الفجوي (السهم)، فضلا عن التليف (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.	٤٠
٤-١١	الشكل ٤-١١: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد(B) لليوم ٢٨ في المجموعة المعاملة باستخدام ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (السهم)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم)، النزف الخلالي (السهم)، فضلا عن التليف (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×	٤١

٤-١٢	الشكل ٤-١٢: مقاطع نسجية في الكلية (A) والكبد (B) لليوم ١٤ في المجموعة المعاملة باستخدام ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم)، النزف الخلالي (السهم)، فضلا عن التليف (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.	٤١
٤-١٣	الشكل ٤-١٣: مقاطع نسجية في الكلية (A) والكبد (B) للأيام ٧، ١٤، ٢١ و ٢٨ في مجموعة السيطرة، إذ يلاحظ التركيب السوي للمة الكبيبية (**السهم**)، النبيبات الكلوية (السهم)، الخلايا الكبدية (السهم)، الوريد المركزي (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.	٤٢

الفصل الاول

المقدمة

Introduction

أدى النمو السريع في عدد السكان العالم في العقود الأخيرة الى زيادة الطلب على أماكن المعيشة ومصادر الطاقة والأمن الغذائي لما لها من تأثير على الكائنات الحية وعلى البيئة ككل، وتتداخل العديد من المواد الناتجة عن نشاط الإنسان الصناعي مع الوظائف الفسلجية لكل من الحيوان والأنسان ومن ثم تؤثر سلباً على الحالة الصحية (Khan and Ahmed, 2015).

ومن اهم هذه المواد هو البسفينول أ وهو مركب كيميائي عضوي صناعي ويعد ملوثاً بيئياً بالاسم الكيميائي 2,2 bis(4-hydroxypheneyl) propane (Michalowicz, 2014; Geens *et al.*, 2010; Almeida *et al.*, 2018) .

تم اكتشافه لأول مرة على يد الكيميائي الروسي الكساندردياينن والذي يمتاز بوزن جزيئي ٢٨٨,٢٩ دالتون والصيغة الكيميائية له $C_{15}H_{16}O_2$، (Corrales *et al.*,2015). إذ يتم تصنيعه باستخدام تفاعل كيميائي يعمل من خلال تكثيف الفينول مع الأسيتون في وجود محفز حمضي (Geens *et al.*, 2012). يتم إنتاجها على نطاق واسع في العالم ليدخل في صناعة العديد من المنتجات الاستهلاكية، بما في ذلك مواد التعبئة والتغليف مثل إنتاج القناني البلاستيكية للمياه، ومستحضرات التجميل، والأصباغ، والورق الحراري ، ومانع تسرب المياه والرطوبة (Fleisch *et al.*, 2010; Liao and Kannan , 2013) وفي علبة حفظ الأغذية (Vandenberg , 2010) .

كما تدخل مادة البسفينول أ كمواد مضافة الى صناعة راتنجات الايبوكسي ومتعدد الكاربونات البلاستيكية للمنتوجات الاستهلاكية الصناعية والطبية بما في ذلك علب الأدوية واللقاحات والأجهزة الطبية وفي بطانة معلبات المواد الغذائية (Greiner *et al.*, 2007; Rubin *et al.*, 2001) كما يستخدم في تغليف خزانات المياه (Fahrenkopf and Wagner, 2020) .

كما يدخل بشكل أساسي في صناعة المواد البلاستيكية المستخدم في حقول الدواجن في حاويات العلف والمياه (Eldefrawy *et al.*, 2021). تم استخدامه البسفينول أ بشكل واسع ومتزايد ومستمر منذ عام ١٩٤٠ في صناعة المواد البلاستيكية لما له من خصائص ذات قيمة

عالية لكونه يعطي مرونة وقدرة على التحمل وطول العمر للمواد التي يدخل في صناعتها (Greiner *et al.*, 2007; Rubin *et al.*, 2001) ،فضلاً عن مقاومته للكسر ودرجة الحرارة العالية عند إضافته الى البولي كاربونات البلاستيكية وراتنجات الايبوكسي اليه (Bondesson *et al.*, 2009) .

وصل إنتاج البسفينول أ في العام ٢٠١٣ الى اكثر من 3.1 مليون طن (Cabaton *et al.*, 2013). ويتميز البسفينول أ بأنه لا يرتبط بأصرة تساهمية مع المواد المضاف اليها وهذا أدى إلى تحرره بمرور الوقت وبالأخص بعد الاستخدام المستمر والتعرض إلى أشعة الشمس المباشرة أو عند التعرض لدرجات الحرارة الأكثر من ٢٧ درجة مئوية أو عند إضافته في بيئة ذات أس حامضي اقل من أربعة درجات (Cimmino *et al.*, 2019; Vandenberg *et al.*, 2007) وبذلك يكون تحرره من المواد المرتبط معها سهلاً جداً ويسبب التلوث البيئي لكل من الهواء والتربة والمياه الملامسة له والتي تعد بدورها مصدراً إضافياً لإحداث التسمم (Kang *et al.*, 2006) ومن المثير للاهتمام أن البسفينول أ قد أستخدم في منتصف القرن العشرين كمحفز للنمو في صناعات الماشية والدواجن ولكن أثبت الدراسات تأثيراته السمية للإنسان لاحقاً، (Erler and Novak, 2010)، إذ سبب زيادة في الإجهاد التأكسدي (Oxidative stress) ، المرتبط بارتفاع إنتاج الجذور الحرة (Rahman *et* reactive oxygen species (ROS) *al.*, 2020; Rahman *et al.*, 2016) يرتبط التعرض للبسفينول أ في الإنسان بأمراض القلب والأوعية الدموية، وتشوهات في نمو الدماغ والسمنة، وإرتفاع ضغط الدم، وعطل في وظائف الغدة الدرقية، مرض السكري، وسرطان الثدي في الأشخاص البالغين والأطفال على حد سواء (Rochester, 2013). كما يتداخل في سميته من خلال تداخل عمله مع عمل الغدد الصماء محدثاً اضطرابات تناسلية وسلوكية في الحيوانات (Rogers, 2021).

تعد لحوم الدواجن هي إحدى المنتجات الحيوانية الأكثر استهلاكاً نظراً لاحتوائها على القليل من الدهون والبروتينات حيوانية المنشأ وذات قيمة غذائية عالية، للفيتامنات والمعادن فضلاً عن إنتاج هذه اللحوم بمدة زمنية قصيرة، وبشكل سهل وغير مكلف نسبيا مقارنة باللحوم الحمراء (Barbut, 2002).

لوحظ وجود عدد من الدراسات السابقة عن تأثير البسفينول أ في الحيوانات المختلفة واجنتها إلا أن هذه الدراسات لم تتناول بشكل مباشر تأثير مادة البسفينول أ على الدجاج والتأثيرات النسجية في الكبد والكلية وتأثيره بجرعة أقل من الجرعة المميتة الوسطية في إنتاجية الدواجن.

اهداف الدراسة :

تحديد الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ في فروج اللحم وتأثير الجرعات المختلفة من المادة عل فروج اللحم من خلال المعايير الاتية :

١. الوزن لفروج اللحم .
٢. الوزن النسبي لبعض الاعضاء الداخلية (الكبد والكلية).
٣. تركيز فيتامين د٣ في المصل الدم .
٤. تركيز البسفينول أ في نسيج عضلات فروج اللحم.
٥. دراسة التغيرات المرضية والنسجية في نسيج الكبد والكلية .

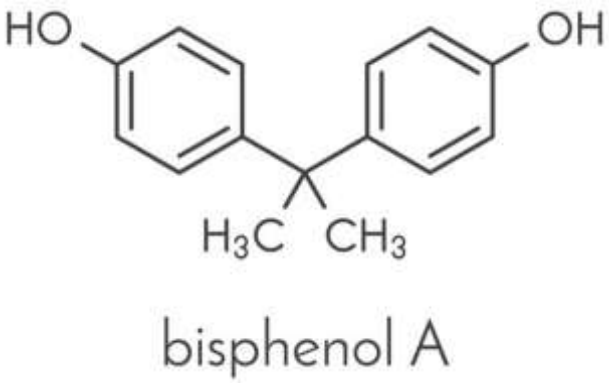
الفصل الثاني

استعراض المراجع

Literatures Review

٢-١: البسفينول أ وتركيبه الكيميائي

البسفينول أ (Bisphenol A- BPA) مركب كيميائي يعرف بالأسم الكيميائي 2,2,bis(4-hydroxy phenyl) propane يتواجد بشكل أحادي التركيب (Murata and Kang, 2018) صيغته الكيميائية $C_{15}H_{16}O_2$ حاوي على مجموعتين هيدروكسي فينيل (Ranjit *et al.*, 2010) (الشكل ٢-١). يدخل في صناعة راتنجات الايبوكسي ومتعدد الكاربونات وهو مركب صلب أبيض اللون (Hoekstra and Simoneau, 2013; Flint *et al.*, 2012) .



الشكل ٢-١: التركيب الكيميائي للبسفينول أ(Wang *et al.*, 2020)

٢-٢: نظرة تاريخية عن البسفينول أ

في عام ١٨٩١ تم اكتشاف البسفينول أ من قبل الكيميائي الروسي الكساندر ديانين، إذ يتم تصنيعه باستخدام تفاعل كيميائي يعمل من خلال تكثيف الفينول مع الأسيتون في وجود محفز حمضي (Das *et al.*,2004). وظهرت أول لمنشورات العلمية عن البسفينول أ في عام ١٩٠٥ ونشرت باسم الكيميائي ثوماس زنك الذي كان يعمل في جامعة ماربورغ في المانيا (Thomas Zinck, 1905). وفي عام ١٩٥٠ إستخدام هذا المركب في صناعة البلاستيك متعدد الكاربون، وفي الصمغ الايبوكسي الذي يغلف علبة الأغذية (Markis *et al.*, 2013).

وقد قام البريطاني ادوريد كارلوس بالكشف عن خصائصه الإستروجنية في بداية الثلاثينيات من القرن العشرين، وفي عام ١٩٧٧ تم الاشارة إلى أول تأثير ضار للجرع المنخفضة من البسفينول أ على صحة الانسان (Volkel *et al.*, 2002)، إذ تم تجريع ستة اشخاص متطوعين بجرعة منخفضة من البسفينول (٥ملغرام/كيلوغرام) أ ليتحول في الكبد الى – BPA glucoronid ثم يطرح مع الإدرار، وقد سبب اضطرابات آيضية وفي عملية التمثيل الغذائي لتأثيره الضار على خلايا البنكرياس وإنخفاض افراز الانسولين وأيض الكلولوز في الجسم (Almeida *et al.*,2018).

وفي عام 1993 تم إكتشاف إرتشاح البسفينول أ من عبوات المتعدد الكاربون التي يتم تعقيمها في المؤصدة والاعتقاد بأن له علاقة في ارتفاع نسبة الإصابات السرطانية للثدي في الانسان . (Krishnan *et al.*, 1993; Ikezuki *et al.*, 2002)

٢-٣: الصفات الكيميائية والفيزيائية للبسفينول أ

يعد البسفينول أ مركب صناعي صلب ذو لون أبيض يذوب في الماء ويذوب بشدة في المذيبات العضوية والحامضية والقلويات والمنظفات (Staples *et al.*, 1998)، والبسفينول أ يحتوي على مجموعتان وظيفتين من الهيدروكسي فينول تسمحان للبسفينول بالتفاعل مع مستقبلات هرمون الاستروجين والاندروجين (Michałowicz, 2014). لا يتاكسد البسفينول أ ضوئياً مما يمنحهُ القدرة على الحماية من التاكل لذلك يدخل في حفظ المنتوجات الغذائية المعلبة وتغليف المواد الغذائية البلاستيكية، وتغليف المواد الغذائية مثل مسحوق الخبز والحبوب والخميرة (Bowes and Halden, 2019).

٢-٤: إنتاجه وإستخدامه

ينتشر استخدام البسفينول أ في جميع أنحاء العالم بسبب الاستخدام الكبير له في صناعة المواد البلاستيكية إذ وصل إنتاجه العالمي الى مليون طن في العام ١٩٨٠(Fiege *et al.*, 2000). وفي عام ٢٠٠٩ بلغ إنتاجه 2.2 مليون طن (EDE ,2010) . إذ ان انتاج واستخدام هذه المادة مستمرومتزايد بشكل مضطرد إذ وصل انتاجه ٧.٧ مليون طن عام ٢٠١٥ ومن الممكن يصل الى ١٠٦ مليون طن في عام ٢٠٢٢(Lehmler *et al.*, 2018).

يدخل في الصناعة البلاستيكية الشائعة بصورة عامة مثل علبة الادوية واللقاحات وأنابيب المياه المعدنية وقناني المياه وغيرها (Huang *et al.*, 2012). كما يستخدم البسفينول أ كمبيد للفطريات في الزراعة (Watanabe *et al.*, 2003).

من خصائص هذه المادة والتي جعلتها تستعمل على نطاق واسع في انتاج اللدائن البلاستيكية أنها تكون أكثر مرونة ومقاومة للتكسر من باقي المواد الداخلة في صناعة المواد البلاستيكية وبالأخص في قناني وأنابيب المياه ويستخدم متعدد الكاربونات في صناعة المنتجات البلاستيكية الشائعة الاستخدام (Hoekstra and Simoneau, 2013; Mustatfa and Nasser, 2017) كما يدخل في تركيب حشوات الاسنان كمادة مانعة للتسرب وكذلك في صناعة العدسات والاجهزة الطبية والورق الحراري وكطلاء داخلي ويستخدم لحفظ الأطعمة والمشروبات (Ayazgok *et al*., 2017; Fic, *et al*., 2013; Lee *et al*., 2013; Qiu, *et al*., 2018; kazemi *et al*., 2017) يعد البسفينول أ من المواد التي عدت مؤخراً من المواد ذات العلاقة بالسمية في الانسان (Zeinab *et al*., 2012). ولها محاذير سمية على الكائنات الحية منها الإنسان والحيوان لذلك تم التقليل من إستخدامه في الاتحاد الأوربي وفرنسا وكندا بعد سنة 2008، فضلاً عن إجبار الشركات المصنعة للمواد البلاستيكية والتي تدخل في الصناعات الطبية الى البحث عن بدائل له (Fouyet *et al*., 2021).

ومن هذه البدائل bis(4-hydroxyphenyl) Sulfone (BPS) من المركبات الكيميائية العضوية (Lee *et al*., 2013). وذات وزن جزيئي ٢٥٠,٢٧دالتون (Zenata *et al*., 2017) ومن مميزاته ذات ثبات واستقرار لدرجات الحرارة العالية ومقاوم لأشعة الشمس أكثر من البسفينول أ (Skledar *et al*., 2016). يستخدم (BPS) في العديد من المنتجات الاستهلاكية كبديل للبسفينول أ (BPA)، حيث يستخدم بشكل شائع في انتاج الورق الحراري (Skledar *et al*., 2016) وعلبة حفظ الاغذية والفواكه (Mokra *et al*., 2017) . كما اثبت وجوده في مياه الصرف الصحي (Rochester *et al*., 2015; Macczak *et al*., 2017).

ومن البدائل الاخرى هو bis(4-hydroxyphenyl) Methane (BPF)، حيث كذلك يعتبر من المركبات الكيمائية العضوية يعرف بالنظير الاستخدام (BPA) يمتاز بوزن جزيئي ٢٠٠,٢٣دالتون ويستخدم في صناعة راتنجات البولي كاربونات (Qiu *et al*., 2018; Fic et *al*., 2013) بأضافة الى ذلك يدخل بشكل خاص في الادوات التي تستعمل في زيادة القوة والمتانة مثل راتنجات الايبوكسي والطلاءات (Qiu *et al*., 2018) . كما اظهرت دراسة حديثا الى وجود تراكم لهذه المركب في الأدرار الانسان (Mokra *et al*., 2017). كما أوضحت الدراسات لي وجود تشابه في التركيب الكيمائي لكل من (BPS)، (BPF)، تعتبر مركبات سامة للكائنات الحية مثل (BPA) . كما اشارت الدراسات أن (BPF) يسبب سمية حادة الى معتدلة ونشاط استروجين ضعيف (Qiu *et al*., 2018)، وفي دراسة اجريت على جسم الكائن الحي اشارت الى فعاليته الاستروجينية ، والاندروجينية وله تأثيرات فسيولوجية كيميائية حيوية أخرى

ولكن اظهرت هذه البدائل تأثيرات متماثلة لتلك التي يسببها البسفينول أ من سمية للجينات والدخول بعمل الغدد الصماء ولكنها تمتاز بالثبات عند درجات الحرارة العالية (Frenzilli *et al.*, 2021)

٢-٥: مساوئ مادة البسفينول أ

الاستخدام الواسع النطاق للبسفينول أ ادى الى تلوث بيئي واسع وتعرض الانسان والحياة البرية الى تأثيراته الضارة (Corrales *et al.*, 2015). إذ ان ارتفاع درجة الحرارة الى ٢٧ درجة مئوية او التعرض لمحيط حامضي يعمل على زيادة تحرر البسفينول أ من المنتجات البلاستيكية (Liao and Kannan, 2013).

ويعد المحيط من الأماكن التي حصل فيها التلوث بالبسفينول أ بسبب رمي المخلفات البلاستيكية في المياه أو الهواء المنبعث من المصانع المنتجة للمواد البلاستيكية أو من خلال رمي فضلات تلك المعامل في المياه ومصادرها بشكل مباشرة (Riberio *et al.*,2017).

وقد أجريت دراسة حول تحليل مكونات أحد علب الاغذية والمشروبات الحاوية على مادة البسفينول أ وجد في مكوناتها نسبة البسفينول أ يفوق الحد الادنى المسموح به للتعرض لهذه المادة، وقد تم إثبات تراكيزعالية لمادة البسفينول أ في الاغذية المعلبة من الاغذية الطازجة (Yonekubo *et al.*, 2008). كما أوضحت دراسات عديدة بأن تحرير مادة البسفينول أ الداخلة في صناعة البولي كاربونات وراتنجات الايبوكسي الى الاغذية ومياه الشرب عن طريق الكشف عن وجود مادة البسفينول أ بكميات كبيرة في الموادالغذائية منها اللحوم والاسماك والفواكه والخضروات والحبوب (Shao *et al.*,2007; Munguia-Lopez *et al.*,2005;Yoshida *et al.*,2001; Niu *et al.*,2012) كما وجدت مادة البسفينول أ في عينات الحليب المعلبة (O'Mahony *et* al., 2013).

٢-٦: الية التعرض وامتصاص وايض مادة البسفينول أ

اشارت الدراسات منذُ عام ٢٠٠٢ أن من الاليات امتصاص مادة البسفينول أ عندما يدخل الى الجسم وعن طريق الجهاز الهظمي يتم امتصاصه بسرعة ويكون استقلابه في الكبد والامعاء يطرح معظم (BPA) المبتلع مع الأدرارعلى شكل مستقلبات نشطة من ثنائي الفينول أ glucuronide و ثنائي الفينول أ sulphate (Dekant and Volkel., 2008) . وتتم هذه العملية خلال ٦ ساعات ولكن يتم التخلص مادة البسفينول أ بشكل كامل خلال ٢٤ ساعات ،

ولتقيم مستوى تركيزهذه المادة عن طريق الادرار والدم وبسبب طرحها من الجسم والمأخوذة عن طريق الطعام والشراب (Vandenberg *et al.*, 2010) .

توجد ثلاث آليات لدخول مادة البسفينول أ يتم امتصاص البسفينول أ عن طريق الجهاز الهضمي وينتقل الى الدورة الدموية مباشرة ثم الكبد إذيتم ايضه ليتحول الى مركب BPA-glucuronide (Yang *et al.*, 2015). وعند حقن مادة البسفينول أ تحت الجلد والتجويف البرتوني يدخل إلى الدم بشكل BPA-glucuronide ثم يطرح خارج الجسم عن طريق الإدرار وخلال نصف ساعة (Dekant and Volkel 2008; Volkel *et al.*,2002).

إن مسار دخول البسفينول أ من الجهاز الهضمي أو الجلد او الجهاز التنفسي إلى سائل الدم غير معروف لحد الان (Flint *et al.*,2012). كما إن إعطاء البسفينول أ فموياً يكون ذو تاثير أقل من إعطاءه عن طريق الحقن تحت الجلد (Tominaga *et al.*, 2006).

إن التعرض لهذه المادة ازداد في الآونة الاخيرة بسبب زيادة إنتاج هذه المادة بشكل مستمر إبتداءً من مصانع المنتجة للمواد البلاستيكية والهواء المستنشق والمنبعث بأضافة الى العاملين في تصنيع مادة البسفينول أ وراتنجات الايبوكسي (Yonghua *et al.*, 2009). إذ كان تعرض العمال لهذه المادة بشكل كبير عن طريق الأستنشاق وملامسته للجلد، عادة مايرتفع مستوى هذه المادة في الإدرار لدى العمال المعرضين للبسفينول أ،كما إجريت دراسة على العمال المعرضين لهذه المادة حيث أظهرت أن نصفهم يعانون من أعراض التهاب الجلد (Chu *et al.*, 2006).

٢-٧: التأثيرات السمية للبسفينول أ

٢-٧-١: في الإنسان

ان النظام الغذائي هو الطريق الحاسم للتعرض للبسفينول أ (Cichna, 2012). يدخل البسفينول أ إلى الأطعمة بشكل اساسي من خلال تحرره من بطانة المشروبات وعلبة الطعام وتحصل عملية التلوث للاطعمة اثناء عملية الانتاج والمعاملة والتعبئة والنقل (Chen *et al.*, 2016) ، كما ربطت الابحاث بين الشرب من قناني البولي كاربونات وزيادة تركيز البسفينول أ في الأدرار (Carwile, *et al.*, 2009).

تم الكشف عن وجود البسفينول أ بكميات عالية في عينات الدم والبول والانسجة والبلازما المأخوذة من الانسان (Vandenberg *et al.*,2007).

ان زيادة التعرض للبسفينول أ لها مخاطر عديدة منها السمنة والسكري وامراض القلب (Desai *et al.*, 2018;Teppala *et al.*,2012)

وفي الآونة الأخيرة تمت دراسات عديدة والمكثفة تشير إلى ضرورة تقدير الجرعة الضارة وتحديد نسبتها لما لها من اضرار مسخية ومسرطنة وأضطرابات في الغدد الصماء ولضمان سلامة المواد الملامسة للأغذية.

وضع الاتحاد الاوربي قيوداً على الاستخدام وتم تحديد الحد المقبول به من قبل الاتحاد الاوربي في الغذاء 0.6 ملغم / كغم غذاء (ECD, 2011). وقد اعتمدت هيئة السلامة الأوربية الحد الأقصى المقبول من البسفينول أ عند 4 مايكروغرام /كغم من وزن الجسم يومياً (EFSA, 2015) ومن الجديربالذكرتؤثرمادةالبسفينول أ على صحة الانسان حتى عند الترأكيز التي عدت اَمنة حالياً (Tonini *et al*., 2021).

ان لمادة البسفينول أ تأثيراً ضاراً على النسل النامي بسب عبوره المشيمة والسائل الامنيوسي الى الجنين اثناء فترة الحمل (Vandenberg *et al.*, 2012). كما وضحت احدى الدراسات للأجنة والنسل النامي أكثر عرضة لهذه المادة من الكائنات الحية البالغة بسب انخفاض نشاط الأنزيمات المرتبطة بهذا المركب (Geens *et al.*, 2009).

ينتقل البسفينول أ من الأم الى النسل عن طريق الانتقال داخل الرحم اثناء التطور الجنيني قبل الولادة وعن طريق الرضاعة الطبيعية خلال مدة الولادة المبكرة (Reddivari *et al.*, 2017)

يرتبط التعرض لمادة البسفينول أ بأمراض القلب والأوعية الدموية والسمنة،وأرتفاع ضغط الدم، واظطراب الغدة الدرقية،والسكري ،وأورام الثدي، والعقم، في الانسان،والحيوانات البرية والمائية (Rochester., 2013) .

٢-٧-٢: في الحيوانات

في القوارض يتم التعرض للبسفينول أ اثناء التطور المبكر محدثاً آثاراً ضارة طويلة المدى مثل تغير في الغدد التناسلية والرحم وقناة البيض (Newbold *et al.*, 2007; Williams *et al.*, 2014) وعند تعرض الفقريات التي تضع البيض مثل اسماك الزبرة والبرمائيات والدجاج للبسفينول أ اثناء التمايز الجنسي يحصل تغير في شكل الخصية والخناثة (Chen *et al.*, 2017; Tamschick *et al.*, 2016).

كما أن التعرض لمادة البسفينول أ قبل الولادة وبجرعة منخفضة يؤثر على الأعضاء التناسلية لذكور الجرذان والفئران مما يسبب ارتفاعاً في حجم البروستات وانخفاض حجم البربخ والإنتاج اليومي للحيوانات المنوية، فضلاً عن اضطراب في الإفرازات الهرمونية من خلايا ليدج وسرتولي (Tohei *et al.*, 2001). كما توصل الباحثون ان التعرض لهذه المادة طوال الحياة الجنينية وأثناء مدة الطفولة يحفز الإجهاد التاكسدي للانسجة، مما يؤدي في النهاية الى تلف

الدماغ والكلى والخصية في الفئران (Kabuto *et al.*, 2004). كما يقلل من مستويات الانزيمات المضادة للاكسدة في كبد ذكور الجرزان (Bindhumol *et al.*, 2003).

كما لوحظ انخفاض الخصوبة في ابقار الحلوب في السنوات الاخيرة ناتجا عن العديد من العوامل ،ولكن هناك أدلة على أن الفشل التناسلي في حيوانات المزرعة قد يكون نتيجة للتعرض الحاد أو الطويل الامد للمواد الكيميائية المسببة لاظطرابات الغدد الصماء مسببة تعطل الأستروجين ويعتبر من الهرمونات ضروري لتكاثرفي الأناث . ومن هذه المواد هو البسفينول أ (BPA) حيث تسبب زيادة في حدوث تكيس المبايض (Fortune and Yang , 2011).

٢-٧-٣: في الدجاج والسمان

توصلت دراسة حول تأثير البسفينول أ على أجنة الأفراخ الى إنخفاض كبير في مستوى الدهون والبروتين (Sadighara *et al.*, 2013). أجريت دراسة على بيض الدجاج بعد أن تم حقنه بمادة البسفينول أ إذ لوحظ إنخفاض نسبة الفقس مع حصول تشوهات في الأعضاء التناسلية للأجنة الفاقسة أو النافقة (Sashihara *et al.*, 2003). وإشارة دراسة أخرى أن الأفراخ الفاقسة والمعرضة للبسفينول أ خلال مدة الفقس تكون أكثر حساسية للهرمونات الاستروجنية من غيرها من الافراخ (Bern,1992). أما في الطيور فتكون مرحلة الحياة الجنينية المبكرة مرتبطة بالهرمونات، إذ يمكن لهرمون الاستروجين الخارجي ان يؤنث الغدد التناسلية لأجنة الذكور، إذ إن التعرض للبسفينول أ يحدث تأثيرات شبيهة بالإستروجين، مثل تأنيث الخصية اليسرى ovoteties وانخفاض سمك قشرة البيض في أجنة الدجاج، وكذلك تشوهات في قناة مولر Mullerian duts في إناث أجنة السمان فضلاً عن العثور على تراكيز عالية من البسفينول أ في الطيور البرية (Berg *et al.*, 2001; JessI *et al.*,2018b). اظهرت الدراسة للطيور المعاملة بمادة البسفينول أ مظهرا غير ناضج للخصية مع انابيب منوية صغيرة ومحدودة في تكوين الحيونات المنوية ،كما تشير هذه النتائج عن تاثير البسفينول أ لخاصية الاستروجين والتي بدورها تعطل نمو العرف والخصيتين عند الذكور من خلال ألية اظطرابات الغدد الصماء (Fueuya *et al.*, 2003) .

٢-٨: تاثير سمية البسفينول أ على الكبد

الكبد يعد من الأعضاء المهمة في جسم الكائن الحي بوصفه مصفاة لجميع المواد الداخلة الى الجسم حيث تتأثر خلاياه نسجيا ووظيفيا (Jaeschke, 2008) ، إذ ثبت أن مادة البسفينول أ من المواد التي تتسبب في تلف خلايا الكبد بسب الاجهاد التاكسدي (Oxidative stress) والى انخفاض كبير في أنزيمات مضادات الأكسدة وانخفاض مستوى الكلوتاثايون (GSH)

glutathione ، وان زيادة في إعطاء جرعة مادة البسفينول أ تؤدي إلى زيادة كبيرة في مستويات أنزيمات الكبد أنخفاض في نشاط الجينات المضادة للأكسدة في أنسجة الكبد الذي تسببه السمية الكبدية (Zeinab *et al.*, 2012). وقد لوحظ ان الجرعة المنخفضة من مادة البسفينول أ تسبب تلف خلايا الكبد مما يؤدي خلال الوظيفي للمتوكندريا ويؤدي إلى إنتاج الجذور الحرة للأوكسجين reactive oxygen species (ROS)، وتحرير الساتيوكينات، كما لوحظ الضرر التأكسدي لخلايا كبد الفئران (Moon *et al.*, 2012).

حيث يلعب الكبد دورا مهما في السيطرة على العديد من العملية الفسيولوجية للجسم ونتيجة لذلك فأنه له دورا مهم في القضاء على مادة البسفينول أ المبتلعة .حيث عند دخول مادة البسفينول أ النشط والغير مقترن عن طريق الفم ، فانه يتحد بسرعة في الكبد ويتم التخلص منه لاحقا عن طريق الصفراء أو الأدرار(Ginsberg and Rice, 2009) فضلاً عن وجود انزيم β-glucuronidase في العديد من الانسجة وقادر على تفكيك هذه المادة (Ginsberg, and Rice,2009) . كما اشارت دراسات حديثة أن معظم مادة البسفينول أ في البلازما مرتبطة ببروتين المصل وأن تراكم البسفينول أ أعلى بثلاث مرات في الدهون مقارنة بالأنسجة الأخرى (Csanády et al., 2002) . كما أن اعطاء (BPA) للحيوانات يكون مرتبطاً بتغير مستويات الدهون في الدم وهذا يتداخل مع الية الاكسدة ومضادات الاكسدة في الكبد (Ke *et al.*, 2016; Korkmaz *et al.*, 2010) ممايؤدي الى تلف الكبد .

وفي دراسة أجريت على الفئران والجرذان لعدة اجيال حيث تم تجريعها فموياً لمادة البسفينول أ إذ لوحظ حدوث تغيرات نسجية كثيرة في الكبد والكلى تزامنا مع زيادة التركيز (آل فرحان ،٢٠١٥). كما توجد عدة تاثيرات للبسفينول أ منها الاجهاد التاكسدي (Rencuzogullari and Aydin, 2019)، تعطيل في وظائف المايتوكندريا (khan *et al.*, 2016)، أجهاد في الشبكة الاندوبلازمية الداخلية (Bhattarai *et al.*, 2021) ، الالتهابات (Wang *et al.*, 2019) . اما بالنسبة لتاثير البسفينول أ على انزيمات الكبد حيث اظهرت دراسة اجريت على الفئران التي تم تجريعها فموياً للبسفينول أ لمدة ٣٠ يوم أدى الى حدوث زيادة في انزيمي AST و ALT مقارنة مع مجموعة السيطرة (Sangai *et al.*, 2012) حيث يعتبر الكبد أكثر الاعضاء تأثراً للملوثات مما أدى الى ارتفاع مستوى انزيماته في المصل (Coughlin, 2011).

كما أوضحت الدراسات أن البسفينول أ دور كبير على أحداث تغيرات مرضية ونسجية عديدة على الكبد على الرغم من قابلية الكبد على أزالة السمية وله وظائف عديدة الا أنه سريع التأثر

والتلف بسبب أمتلكه الاوعية الدموية المزدوجة في التجهيز الدموي عن طريق الوريد البابي والشريان الكبدي (Grasso and Hinton, 1991).

٢-٩ : تأثير البسفينول أ على الكلية

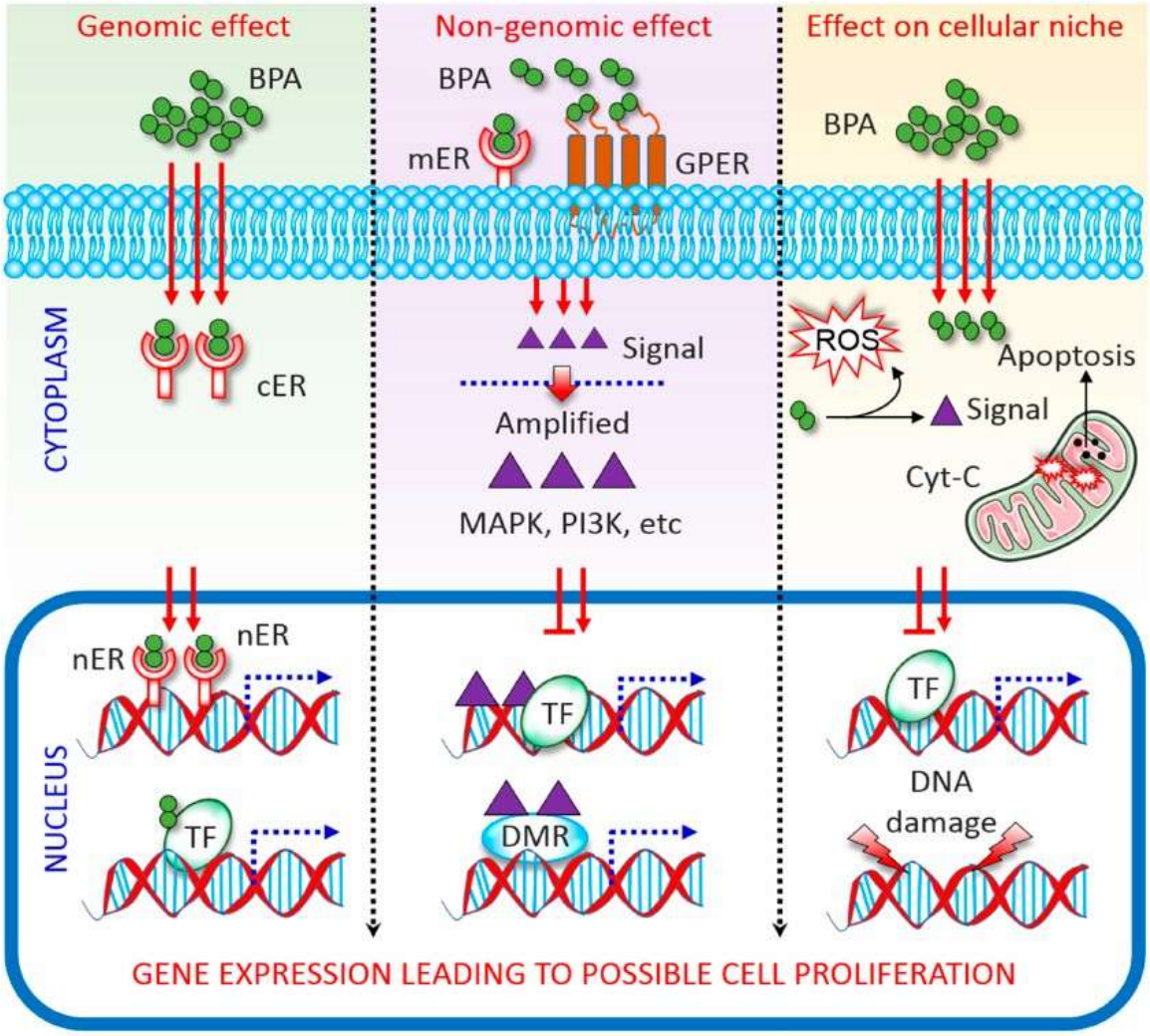
اشارات عدة دراسات أن البسفينول أ (BPA) يسبب العديد من الاضطرابات الكلوية ،حيث تمثل الكلية الهدف الاساسي اثناء دخول المادة عن الطريق الفموي حيث يلاحظ زيادة تركيزها لدى مرضى الكلى المزمن (Mas *et al.*, 2017) . أن سبب تعطيل في خلايا الكلية والبيلة البروتنية بسبب المعاملة بمادة البسفينول أ (Olea-Herrero *et al.*, 2014). من خلال دراسة اجرها (Stump, 2010) ،أن التجريع الفموي للبسفينول أ له تأثيرات على الكبد والكلية ووزن الجسم عند معاملة الجرذان بالتراكيزين (٥٠٠-٦٠٠) ملغم/كغم وفي دراسة اجرتها آل فرحان) (،٢٠١٥ حيث لوحظ حالات تنخر تجلطي ونزف وارتشاح الخلايا الالتهابية واحتقان وتغيرات تنكسية عند معاملة الجرذان باالبسفينول أ . كما أظهرت نتائج ايضا وجود زيادة معنوية في وزن الكلية في الجرذان المعاملة بتركيز ٢٠٠ ملغرام /كغم من البسفينول أ وفيتامين C .

٢-١٠: النشاط الحيوي للبسفينول أ

النشاط الحيوي للبسفينول أ والذي يعتبر مادة كيميائية معطلة للغدد الصماء يعمل بشكل انتقائي لمستقبلات الاستروجين estrogen receptor (ER) وتنشيط مستقبلات كاما (ER γ) وعوامل النمو المرتبطة بالاستروجين (Rahman *et al.*, 2015; Rahman *et al.*, 2016; Rahman *et al.*, 2020; Vandenberg *et al.*, 2009) ضلاً عن ذلك فهو مضاد لمستقبلات هرمون الغدة الدرقية وله خصائص مضادة للأندروجين (Vandenberg *et al.*, 2009) يمتلك البسفينول أ خصائص الكيميائية البنيوية المشابها لهرمون الأستروجين وله قابلية الارتباط بكل مستقبلات هرمون الأستروجين ألفا alpha Receptors (ERα) وبيتا Beta (ERβ) Receptors (kobroob *et al.*, 2018; Rahman *et al.*, 2020; Meli *et al.*, 2020) .

كما يمتلك البسفينول أ مسارات الجينومية (genomic pathway وغير الجينومية (non genomic pathway) (Amjad *et al.*, 2020)(الشكل ٢-٨) ، وان المسار الجينومي يرتبط بمستقبلات الاستروجين الواقعة في سايتوبلازم الخلية (cER) أو في النواة (nER). حيث يرتبط ثنائي ER-BPA مع الكروماتين ويعمل على تنشيط عامل النسخ (TF) (transcription factors)، مما يؤدي الى نسخ الجينات المستهدفة والتأثير على وظائف الخلية (Rahman et al., 2016; Heldring et al., 2007) . اما بالنسبة للمسارات

الجينومية ،يرتبط (BPA) باألمستقبلات المقترنة بالبروتين (GPCR) (G protein-coupled receptors) المرتبط بالمستقبلات (ER) (mER) ، مع غشاء الخلية وأن تنشيط كلا المستقبلين يؤدي الى اشارات الى لهرمون الأستروجين عبر الفسفرة (TF) وتنشيط العديد من انظمة الكيناز (Kinase) ، في الأنسان الخلايا السرطانية في المبيض أظهرت الفسفرة (TF) الى التوسط عن طريق تنشيط بروتين (Kinase) المنشط بالميتوجين mitogen-activated protein kinase MAPK) (و phosphatidylinositol 3-kinase والتغيرات في cAMP protein Kinase C) ومستويات protein Kinase A)، والتي تتبع أرتباط البسفينول أ مع (GPCR) و(mER) (Nadal *et al*., 2000) .



الشكل (٢-٨) : يوضح تأثير المسارات الجينومية والغير الجينومية (Amjad *et al*., 2020)

١١ - تأثير البسفينول أ على فيتامين د٣ في فروج اللحم

فيتامين D عبارة عن مجموعة من سيكوستيرويدات قابلة للذوبان في الدهون ، تلعب دوراً حيوياً في أيض العظام ويبدو أن لها بعض الخصائص المضادة للالتهابات والمناعة ، حيث توجد عدة أشكالمن فيتامينD وهي Lumisterol with Ergocalciferol (VD1) ، Ergocalciferol (VD2)، Cholecalciferol(VD3)، ومن اهمها هو VD3(Vaishya *et al.*, 2015) .

أن من أسباب النقص تؤدي الى تشوه العظام وزيادة التعرض لكسور العظام (Voulgaris *et al.*, 2017) بصورة عامة يلعب دوراً رئيساً في الوظائف المهمة في الانسان الحيوان ، و يساعد في عمل الجهاز العصبي والهيكلي والأوعية الدموية (Pludowski *et al.*, 2018) و يساعد في امتصاص الكالسيوم بشكل صحيح واستخدامه في العمليات البيولوجية المختلفة ، وبسب الحاجة الماسة لفيتامين د٣ مما أدى إلى زيادة متطلبات الدواجن الحديثة العالية الأداء لهذا الفيتامين لكونه له القابلية على زيادة هظم المعادن ، ومؤشرات المناعة ، وصحة العظام ، وجودة قشرة البيض (Swiatkiewicz *et al.*, 2017).

أ) النقص الشديد :<10 نانوغرام / مل

ب) النقص :<20 نانوغرام / مل

ج) عدم الكفاية :< 29 – 20 نانوغرام / مل

د) الكفاية :30-100 نانوغرام / مل

ه) السمية :> 100 نانوغرام / مل (Balci and Ergun, 2019).

كما أكدت الدراسات الى وجود ربط بين البسفينول أ والعديد من من أمراض الذكري الجنسي للجنين في مرحلة النمو، وأنخفاض الخصوبة عند الرجال، وفقا لتقريرعام ٢٠١٠ من منظمة الغذاء والدواء Food and Drug Administration (FDA) (FDA, 2010). كما أجريت دراسة عن تأثيرات فيتامين D3 بالاضافة الى مادة البسفينول أ على تمايزالخلايا الجذعية اللحمية المشتقة من الدهون البشرية (hADMSCs) الى الخلايا الشحمية حيث لوحظ تراكمات دهنية أكثر عند معاملة فيتامين D3 بتركيز ١٠ نانومتر مع البسفينول أ مقارنة مع تركيز ٠,١ نانومترفيتامين D3 مع البسفينول أ ، كما أظهرت هذه الدراسة الى أن الخلايا الجذعية اللحمية المشتقة من الدهون البشرية والمعاملة بتركيز ٠,١ نانومتر لفيتامين D3 مع البسفينول أ أدى الى تثبيط تحفيز للتعبير الجينية التي تظم على علامات شحمية مثل مستقبلات منشط للبيروكسيسوم γ (PPARY) (CCAAT) والبروتين الرابط المحسن الفا (CCAAT)،(C/EBP α) وبروتين الرابط المحسن بيتا(C/EBP β,) (Salehpour *et al.*, 2021).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

٣-١: أفراخ الدجاج

تم الحصول على أفراخ الدجاج من (مفقس النبراس الحديث)، اذا تم جلب ١١٢ فرخاً نوعية روز(٣٠٨) بعمر يوم واحد ، وتم أخذ الأوزان وكانت أوزانها ما بين ٣٥±٥غرام وتم ادخاله وتربيتها في بيت الحيوانات المختبرية التابع لكلية الطب البيطري، جامعة الموصل وتم وضعها في أقفاص خاصة لتربية الأفراخ وكان ابعاد الاقفاص ١٨٥× ١٥٠×١٥٠ سم وتم تهيئة الظروف الجيدة المناسبة والخاصة بأفراخ الدجاج من تهوية ودرجة حرارة ٣٢-٣٥ م مع اضاءة ٢٣ ساعة و ١ ظلام وأعطيت العلف طوال مدة التجربة ، كما أعطيت الماء وبشكل دائمي طول مدة التجربة .

٣-٢: ثنائي الفينول (البسفينول أ)

تم استعمال مادة البسفينول أ ويرمز لها (BPA) المجهز من قبل شركة سكما يمتاز هذا المنتج بكونه صلباً ابيض اللون وبصيغة كيميائية هي ($C_{15}H_{16}O_2$) ووزن جزيئي ٢٢٨,٢٩/ دالتون (Wang et al., 2020) .

الشكل(٣-١): صورة لنموذج مادة ثنائي الفينول (البسفينول أ) المستخدمة في الدراسة

٣-٣: الأجهزة والمواد المستخدمة في الدراسة الحالية

٣-٣-١: الأجهزة المستخدمة

الجدول (٣-١) الاجهزة والمواد المستخدمة في التجربة والشركات المصدر لها

ت	اسم الجهاز	الشركة المجهزة	المنشأ
١	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Chalice	Germany
٢	ميزان الكتروني حساس Electronic balance	AeADAM	أنكلترا
٣	حمام مائي Water bath	PORTEX	أنكلترا
٤	المشراح الدوارMicrotome Rotary	Leitz, Wetzler	Germany
٥	انابيب اختبار وانابيب حفظ الامصال	Chalice	Germany
٦	ميزان وزن الحيوانات Balance	Shimadzu	Japan
٧	ماصة احجام كبيرة وصغيرة		India
٨	كاميرا ديجتال Digital camera	Olympus OM-Japan	Italy
٩	جهاز المجانس الذاتي Homogenize		England
١٠	جهاز قياس البأها PH meter	Hanna	Germany
١١	جهاز كوباس cobas	روش	Germany

٣-٣-٢: المواد والمستلزمات المستخدمة في التجربة

تم استخدام مواد مُختلفة في هذه الدراسة كما موضح في الجداول (٣-٢)

الجدول (٣-٢): المواد الكيميائية المستخدمة في التجربة

ت	المواد والمستلزمات المستخدمة	المنشأ	الشركة
١	مادة البسفينول أ ابدرجة نقاوة ٩٩%	USA	Sigma Aldrich Company
٢	محلول الملح الفسيولوجي Phsiological saline solution	Iraq	Pioneer
٣	الفورمالديهايد Formaldehyde بتركيز ١٠%	Malaysia	AgrikimaK
٤	داي صوديوم هدروجين فوسفيت (disodium (Na2Hpo4) hydrogen phosphate	Denmark	LEO
٥	كلوريد الصوديوم NaCl	Denmark	LEO
٦	صوديوم داي هيدروجين فوسفيت sodium (NaH2PO4) dihydrogen phosphate	Denmark	LEO
٧	شمع البارفين Paraffin wax	UK	BDH
٨	الكحول الاثيلي المطلق Absolute Ethanol %100	Spain	Scharlam
٩	هيماتوكسلين Haematoxylin	U.K	LAP
١٠	مادة لاصقة D.P.X	England	BDH
١١	العد الجاهزة (kit) ELISA	(USA)	My BioSource
١٢	زايلول Xylole	Spain	Scharlam

٣ـ٤: تحضير المحلول المنظم المتعادل

محلول منظم ذو بأها ٧.٢ لغرض الإضافة إِلى عينات نسيج العضلات خلال عملية الساحن في جهاز المجانس الذاتي Homogenizer.

١. استخدام مادة داي صوديوم هيدروجين فوسفيت (disodium hydrogen phosphate18/gm Na2Hpo4) مضافاً اليها كلوريد الصوديوم (NaCl) ٢٣ غرام. وتم وضعها في دورق زجاجي ثم اكمال حجم المحلول الى ١٠٠٠مل بإضافة الماءالمقطر.
٢. استخدم صوديوم داي هيدروجين فوسفيت (NaH2PO4) disodium dihydrogen phosphate 8gm مضافا اليها كلوريد الصوديوم (NaCl)، وتم وضعها في دورق زجاجي وتم إكمال حجم المحلول الى ١٠٠٠ مل بإضافة الماء المقطر.
٣. تم أخذ ٢٨٠ مل من المحلول الثاني واضافته الى ١٠٠٠ مل من المحلول الاول.
٤. نهاية التحضير يتم معاينة الدالة الحامضية PHعن طريق PH meter للوصول الى محلول منظم ذو بأها ٧.٢ وذلك بمعاملة المحلول بمادة حامضية HCL أو مادة قاعدية NaOH حسب الحاجة للوصول الى بأها ٧.٢ (Sharma *et al.*, 2017).

٣ـ٥: تصميم التجارب

٣ـ٥ـ١: المحور الاول تحديد الجرعة الوسطية المميتة للبسفينول أ في فروج اللحم.

كان الهدف من هذه التجربة هو تحديد الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ عن طريق التجريع الفموي وخلال ٢٤ساعة، أُستخدم لهذا الغرض ثمانية ذكور أفراخ فروج اللحم من نوع روز٣٠٨ بعمر يوم واحد بوزن ٣٥ غرام (± ٥ غرام) واستخدمت تقنية الصعود والنزول لهذا الغرض (Dixon, 1980). أعطيت الجرعة الأولية والتي قدرت بحوال ٣٢٠٠ ملغرام/ كغم من وزن الجسم (Preethi *et al.*, 2014) مع مراقبة افراخ فروج اللحم لملاحظة نفوق الطائر (×) أو بقائه حياً (o) وخلال ٢٤ ساعة، مع زيادة الجرعة بمقدار ثابت (مقدار الزيادة في الجرعة ١٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم) عند بقاء الطائر حياً بعد إعطاء الجرعة فموياً،

اما عند نفوق الطائر فقد قللت الجرعة بمقدار ثابت (مقدار النقصان في الجرعة ١٠٠ ملغم / كغم من وزن الجسم)، وأُعيدت العملية صعوداً ونزولاً بالجرعة وبالمقدار الثابت وعند عدم وجود تغيير مع التكرار في نتائج نفوق أو بقاء الطائر حياً اوقفت التجربة ،وتم حساب أعداد

أفراخ فروج اللحم النافقة والحية لغرض تحديد الجرعة المميتة الوسطية ومن خلال تطبيق المعادلة الآتية:

$$\mathbf{LD_{50}} = X_f + kd$$

إذ ان $\mathbf{LD_{50}}$= مقدار الجرعة المميتة الوسطية لمادة معينة.

X_f = مقدار اخر جرعة **استخدمت** في الدراسة الأولية.

k= قيمة جدولية ثابتة (الجدول ٣-٣).

d= مقدار الزيادة والنقصان الثابتة في الجرعة المعطاة فموياً

الجدول ٣-٣: يبين قيمة k الجدولية الثابتة (Dixon, 1980).

الجزء الثاني من السلسلة	قيمة k للسلسلة التي تبدأ بـ				
	O	***OO***	***OOO***	***OOOO***	
XOOO	-0.157	-0.154	-0.154	-0.154	***OXXX***
XOOX	-0.878	-0.861	-0.860	-0.860	***OXXO***
XOXO	0.701	0.737	0.741	0.741	***OXOX***
XOXX	0.084	0.169	0.181	0.182	***OXOO***
XXOO	0.305	0.372	0.380	0.381	***OOXX***
XXOX	-0.305	-0.169	-0.144	-0.142	***OOXO***
XXXO	1.288	1.500	1.544	1.549	***OOOX***
XXXX	0.555	0.897	0.985	1.000	***OOOO***
	X	***XX***	***XXX***	***XXXX***	الجزء الثاني من السلسلة
	قيمة k- للسلسلة التي تبدأ بـ				

٣-٥-٢: المحور الثاني دراسة التأثيرات المرضية والانتاجية للبسفينول أ في فروج اللحم

اخذ ١١٢ فرخا بعمر يوم واحد وقسمت على أربع مجاميع بواقع ثمانية وعشرون طائراً في كل مجموعة وكالاتي:

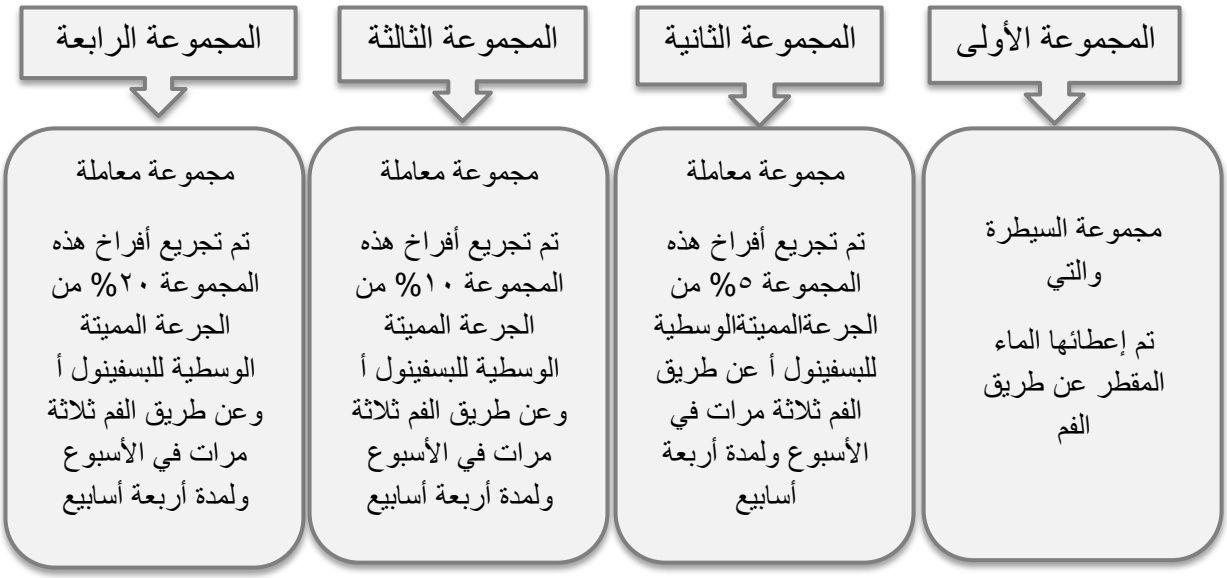
المجموعة الاولى: تعد مجموعة السيطرة، هذه المجموعة يتم اعطاه الماء المقطر عن طريق الفم.

المجوعة الثانية: تعد مجموعة معاملة بمادة البسفينول أ، ويتم تجريع أفراخ هذه المجموعة ٥% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ وعن طريق الفم ثلاث مرات في الاسبوع ولمدة أربعة أسابيع بجرعة ١٨٣,٧١ ملغرام / كغم من وزن الجسم.

المجموعة الثالثة: تعد مجموعة معاملة بمادة البسفينول أ، ويتم تجريع افراخ هذه المجموعة ١٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ وعن طريق الفم ثلاث مرات في الاسبوع ولمدة اربعة أسابيع **بجرعة** ٣٦٧,٤١ملغرام / كغم من وزن الجسم.

المجموعة الرابعة: تعد مجموعة معاملة، ويتم تجريع أفراخ هذه المجموعة ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ وعن طريق الفم ثلاث مرات في الاسبوع ولمدة أربعة أسابيع بجرعة ٧٣٤,٨٢ ملغرام / كغم من وزن الجسم.

تصميم التجربي لمجاميع الأفراخ المستخدمة للدراسة:



الشكل (٣-٢) : تصميم التجريبي لمجاميع الافراخ المستخدمة للدراسة

تم في هذه الدراسة تقسيم مدة التجربة الى ٢٨ يوما إذ تم قتل سبعة أفراخ من كل مجموعة وعند ٧،١٤، ٢١، ٢٨ واجراء الاتي:

١. تم تجريع الأفراخ ثلاث تجريعات فموية متتالية لمدة ثلاثة ايام من مادة البسفينول أ من كل اسبوع.

٢. تم اخذ الأوزان الاسبوعية لكافة الافراخ في بداية كل أسبوع.

٣. حساب الوزن النسبي للكبد والكلية .

٤. تم أخذ الأعضاء (الكبد والكلى) بعد اجراء الصفة التشريحية وتم وزنها بعد ها تم وضعها بالفور مالين بتركيز ١٠ % لحين اجراء التقطيع النسجية وفحصها.

٥. اخذ عينات الدم في أنابيب الاختبار لغرض اجراء فصل المصل وقياس تركيز فيتامين د٣

٦. أخذ عينات من نسيج عضلات الصدر وحفظها باتجميد لغرض قياس تركيز البسفينول أ فيها.

٣ ـ٧: حساب معدل الوزن الاسبوعي

تم وزن الافراخ عند بداية كل اسبوع من بدا التجربة، وان معدل الزيادة الوزنية فيتم قياسها من خلال طرح وزن الاسبوع الحالي من وزن الأسبوع السابق (Shewita and Ahmed, 2015).

٣ـ٨: اجراء الصفة التشريحية:

تم قتل الافراخ من خلال قطع الاوردة الوداجية وعند انتهاء العملية تم رش الماء على الأفراخ لغرض تسهيل عملية التشريح المرضي، لاحقا تم اجراء قطع من منطقة المجمع صعوداً الى البطن ثم الى القفص الصدري وانتهاءً في منطقة الرقبة، تم لاحقاً عملية جمع الأعضاء المشمولة بالدراسة وهي كل من الكبد والكلية ووضعت في الفورمالين الداري المتعادل بتركيز ١٠% لغرض التثبيت ولحين إجراء العمليات النسجية المرضية عليها (Luna, 1968).

٣ـ٩: العمليات النسجية المرضية:

بعد مرور ٧٢ ساعة من وضع العينات النسجية في الفورمالين بتركيز ١٠% ثم أخذت عينات ممثلة للحالة من كل عضو بحجم لايزيد عن ١ سنتمتر مكعب، وضعت هذه العينات النسجية في حاوية التمرير النسجي المعلمة لغرض التعرف عليها لاحقاً.

تم سحب الماء من العينات النسجية باستخدام تراكيز تصاعدية من الكحول المثيلي ولمدة ساعتين عند كل تركيز والتي شملت ٧٠، ٨٠، ٩٥، ١٠٠%، لاخقاً تم ترويق العينات النسجية باستخدام الزايلين بمرحلتين لمدة نصف ساعة في كل مرحلة ولحين تحول لون العينة الى اللون الأصفر الجلاتيني والتي أشارت الى انتهاء عملية سحب الكحول الأثيلي من العينة وانتهاء عملية الترويق، ثم وضعت العينات في ثلاث مراحل من شمع البرافين السائل الحار عند درجة ٥٨ درجة مئوية ولمدة ساعة في كل مرحلة لغرض إتمام عملية التشريب، وبعد انتهاء هذه العملية تم صب العينات النسجية في قوالب من الالمنيوم لغرض تسهيل عملية التقطيع النسجي (Luna, 1968). تم اجراء التقطيع النسجي باستخدام المشراح الدوار سمك ٥ مايكروميتر، ثم طوفت الشرائح في حمام مائي ساخن عند درجة حرارة ٥٠ مئوية ثم حملت على شرائح نسجية زجاجية وتركت لتجف في درجة حرارة الغرفة لغرض التلوين النسجي الروتيني لاحقا (Luna, 1968). تم تلوين المقاطع النسجية باستخدام ملون الهاريس هيماتوكسيلين والايوسين الأحمر الكحولي وحسب الطريقة التي ذكرت من قبل (Suvarna *et al.*, 2017).

٣-١٠: اختبارالانزيم المناعي الممتز لتركيز البسفينول أ في نسيج عضلات الصدر

أستعمل هذا الاختبار لغرض قياس تركيز البسفينول أ في نسيج العضلات لأفراخ فروج اللحم، اذ استعملت عدة قياس التي جهزته من شركة MyBioSource.

العينات : جمعت عينات العضلات الصدربوزن غرام واحد عينة واحدة من نسيج العضلات، وتم غسل العينات بمحلول الملحي الفسيولوجي وتم إضافة المحلول المنظم المحضرسابقاً ووضعها في أنبوبة جهازالمجانس الذاتي وأضيف اليها المحلول المنظم المحضر سابقاً سحنت العينات بالكامل ووضعها في انابيب اختبار نظيفة ثم وضعها في جهاز الطرد المركزي، وطردت عند سرعة ٤٠٠٠ دورة / دقيقة ولمدة ١٥ دقيقة ، وتم جمع السائل الرائق الطافي ووضع في انابيب بندروف وحفظت عند درجة – ٢٠ درجة مئوية لحين أجراء الفحص عليها.

٣-١١: مبدأ تقنية الانزيم المناعي الممتز ELISA

أستخدمت تقنية الانزيم المناعي الممتز للتحري عن معقدات (Ab-Ag)، وجود ارتباط بين المستضدات والاجسام المضادة الخاصة بها يستدل عليه بتحول لون المزيج عديم اللون الى مزيج مُلَوّن. ان مبدأ التقنية (Double Antibody Sandwich) تعتمد على خصائص المادة المراد تحليلها (المادة الهدف) لأكثر من أثنين المحددات المستضدية (epitopes)، ويمكن تحديد

بواسطة كل من الاجسام المضادة المغطاة والملتقط مسبقاً، والجسم المضاد للكشف عنها بوقت واحد.

٣-١٢: المواد والادوات المستعملة في الفحص

١. قارئ الصحيفة الدقيق (مرشح ذات طول موجي ٤٥٠نانوغرام أو٥٧٠ نانوغرام).
٢. مرحلة الغسل (حقن كمية ٣٥٠ مايكرو ليترفي كل حفرة بشكل دقيق).
٣. ماصات أحادية القناة عالية الدقة (تتراوح ٠.٥-١٠مايكرو ليتر والى ١٠٠٠ مايكرو ليتر).
٤. ماصات متعددة القنوات عالية الدقة (تتراوح ٨ أو ١٢ وعلى نطاق ٥٠-٣٠٠ مايكرو ليتر).
٥. حاضنة وعلى درجة ٣٧م°.
٦. جهاز الطرد المركزي ذات درجة منخفضة فضلاً عن تبريد (-٤،-٢٠،-٨٦).

٣-١٣: خطوات الاختبار

١. تم اخراج عدة الأليزا من الثلاجة قبل ٢٠ دقيقة والبدء في الاختبار حال وصول عدة الاختبار إلى درجة حرارة الغرفة.
٢. تم تخفيف محلول الغسل المركز بالماء المقطر المزدوج بنسبة ١:٢٥ وإعادة المتبقي من المحلول المركز غير المستخدم الى العلبة.
٣. حضر المحلول القياسي بإضافة ١ مل من محلول التخفيف الى المادة القياسية المجففة بالتجميد وترك لمدة ٣٠ دقيقة. بعد التأكد من اكتمال الذوبان للمادة القياسية تم مزجه برفق بشكل جيد وتم تعليمه إذ استخدمت التراكيز ٢٠٠، ١٠٠، ٥٠، ٢٥، ١٢.٥ ٦.٢٥، ٣.١٢ نانوغرام/مل لرسم المنحنى القياسي.
٤. تم أخذ سبعة أنابيب اختبار نظيفة وتم تعليمها بالتراكيز٦.٢٥، ١٢.٥، ٢٥، ٥٠، ١٠٠ نانوغرام/مل. تم اضافة ٣٠٠ مايكرو ليتر من محلول التخفيف القياسي الى كل انبوبة اختبار. تم سحب ٣٠٠ مايكروليتر من محلول التخفيف من المادة القياسية المعاد تحضيرها ٢٠٠ نانوغرام/مل وأضيفت الى الأنبوبة الحاوية على ٥٠ نانوغرام/مل ومزجت بشكل جيد. كذلك تم سحب ٣٠٠ مايكرو ليتر من محلول التخفيف من أنبوبة الاختبار الحاوية على ١٠٠ نانوغرام/مل وأضيفت إلى الأنبوبة الحاوية على 50

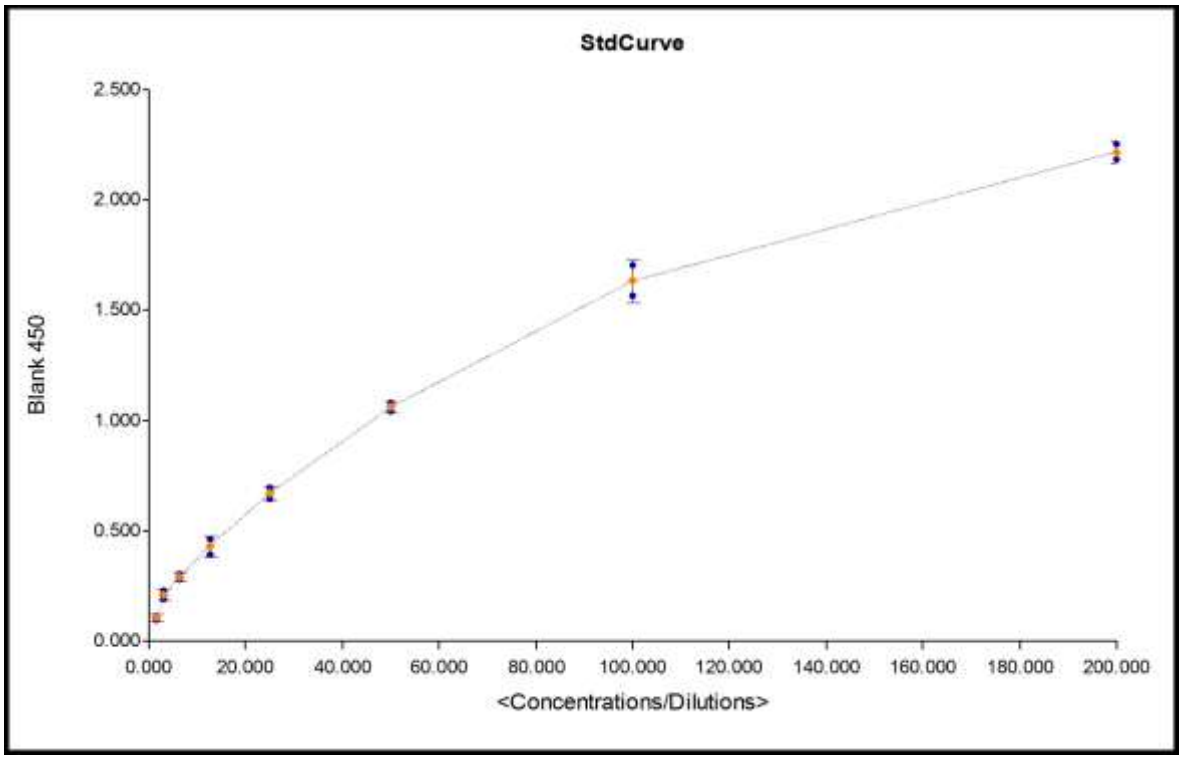
نانوغرام/مل ومزجت بشكل جيد. كررت هذه الخطوات مع انبوبة الاختبار الحاوية على 3.12 نانوغرام/مل من المحلول القياسي. اعتبر محلول التخفيف القياسي في أنبوبة الاختبار الحاوية على صفر نانوغرام/مل محلول قياسي سالب. من الجدير بالذكر ضرورة التخلص من المحلول القياسي المعاد تحضيره (٢٠٠ نانوغرام / مل) بعد اجراء الاختبار إذ أنه لا يمكن إعادة استخدامه.

٥. تم أخذ الحجم المناسب من محلول الاجسام المضادة بما يتلاءم مع اعداد الحفر الصغيرة المطلوب فحصها حيث تم تخفيفه بمحلول التخفيف للأجسام المضادة بنسبة ١:١٠٠ مع مراعاة تحضير المحلول المخفف قبل ٣٠ دقيقة وعدم إعادة استخدام المحلول المخفف مرة ثانية.

٦. تم أخذ الحجم المناسب من محلول المقترن بالأنزيم بما يتلاءم مع اعداد الحفر الصغيرة المطلوب فحصها حيث تم تخفيفه بمحلول التخفيف للمقترن بنسبة ١:١٠٠ مع مراعاة تحضير المحلول المخفف قبل ٣٠ دقيقة وعدم إعادة استخدام المحلول المخفف مرة ثانية.

٧. حضر محلول كاشف اللون قبل ٣٠ دقيقة من خلال إضافة كاشف اللون A وكاشف اللون B بنسبة ١:٩

اعتماداً اِلى التراكيز القياسية وقراءات الكثافة البصرية (O.D) تم تحديد معدلة الانحدار المنحنى القياسي يليها حساب تركيز مادة السمية في عينات الدراسة بوجود قراءات الكثافة البصرية (O.D) لها باستعمال برنامج (Software)، كما في الشكل (٣-٣).



الشكل (٣-٣) المنحنى القياسي للبسفينول أ(MyBioSource)

٣-١٤: تقدير مستوى فيتامين د٣ (Cholcaliceferol) في المصل

تم جمع العينات الدم للأفراخ والبالغ عددها ١١٢عينة مقسمة على أربع مجاميع والمجرعة لمدة ثمانية وعشرون يوماً، ثم وضعت العينات الدم في أنابيب مفرغة من الهواء ومعقمة وكان جحجم العينة ٥مل أضيف اليها هلام Glot Activator Gel، وخالية من مانع التخثر وتركت بشكل مائل لمدة ساعة واحدة لفصل أكبر كمية ممكنة من مصل الدم من خلال التقليل من عملية التحلل الدموي. بعد ذلك تم وضعها في جهاز الطرد المركزي وطردت عند سرعة ٣٠٠٠ دورة / دقيقة ولمدة عشرة دقائق، بعد ذلك بواسطة ماصة دقيقة يُسحب وتم جمع السائل الرائق الطافي (مصل الدم) ووضع في أنابيب بندروف وحفظت عند درجة – ٢١ درجة مئوية لحين إجراء الفحص عليها (Kuo and Li, 2014).

٣ـ١٤ـ١: تقدير فيتامين د٣ في مصل الدم

أستخدم جهاز كوباس من شركة Roche الألمانية من نوع 411e لتقدير تركيز فيتامين د٣ في مصل الدم ومبدأ التقنية المستخدمة يعتمد على قياس الطيف الضوئي الممتص من جزيئات المواد المراد قياسها في المصل.

٣ـ١٤ـ٢: خطوات العمل

١. اخراج الكواشف المطلوبة من التبريد ووضعها بدرجة حرارة الغرفة لمدة ٣٠ دقيقة.
٢. وضع عينات المصل في أنابيب اختبار من نوع Hitachi Tube وترقم على نفس الارقام المطلوبة داخل جهاز الكوباس نوع 411e ثم تسجل المعلومات والفحوصات المراد قياسها .
٣. تحضن العينات لمدة ١٥ دقيقة أذ يحرر فيتامين (OH-25) د٣ من البروتين المرتبط مع الفيتامين.
٤. تحضن العينات المعالجة مسبقاً بالروثينيوم (فيتامين د٣) المرتبط بالبروتين ،لاحتوائه على معقد من فيتامين (OH- 25) د٣ وروثينيلاتيد Ruuthenylated (فيتامين د٣ المرتبط بالبروتين VDBP).
٥. اِضافة الجسيمات الدقيقة المغلفة بالستربتافيدين وفيتامين (OH- 25) د٣ والمسمى بالبايوتين وغير المرتبطة بالريثينيوم والمسمى بفيتامين د٣ المرتبط بالبروتين ، يتكون معقد من الروثينيلايتيد نتجة لتكوين فيتامين (OH- 25) د٣ ويكون ارتباط عبر تفاعل البيوتين والستربتافيدين . ينتج عنه مركب يسحب الى خلية الجهاز القياسية وعندها تلتصق مغناطيسياً على سطح قطب كهربائي والمواد غير الملتصقة تهمل بواسطة Pro Cell - ProCell وعمل تطبيق جهد القطب ثم يحفز انبعاث كيميائي يقاس بواسطة مضاعف الضوئي تسجل النتائج من خلال منحنى المعايرة الذي يُقاس بواسطة الباركود الكاشف .
٦. تقرأ النتائج تلقائياً في نهاية كل اختبار وعن طريق الجهاز وذلك من خلال منحني المعايرة المخزون في ذاكرة الجهاز.

٣ـ١٤ـ٣: الكواشف

PT1 Pretreatment reagent 1 (white cap), 1 bottle, 4 mL: Dithiothreitol 1 g/L, pH 5.5.

PT2 Pretreatment reagent 2 (gray cap), 1 bottle, 4 mL: Sodium hydroxide 55 g/L.

M Streptavidin-coated microparticles (transparent cap), 1 bottle, 6.5 mL:Streptavidin-coated microparticles 0.72 mg/mL; preservative.

R1 Vitamin D binding protein-BPRu (gray cap), 1 bottle, 9 mL: Ruthenium labeled vitamin D binding protein 150 µg/L; bis-tris propane buffer 200 mmol/L; albumin 25 g/L; pH 7.5; preservative.

R2 25-hydroxyvitamin D~biotin (black cap), 1 bottle, 8.5 mL: Biotinylated vitamin D (25-OH) 14 µg/L; bis-tris propane buffer200 mmol/L; pH 8.6; preservative.

الفصل الرابـع

النـتـائج

Results

التجربة الاولى : تم حساب الجرعة الوسطية المميتة لمادة البسفينول أ وخلال ٢٤ ساعة من خلال التجريع الفموي للأفراخ وبعمر يوم واحد وفقا (الجدول ٤-١).

أشارت نتائج الدراسة الحالية المتعلقة بتحديد الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ وخلال أربعة وعشرين ساعة من خلال استخدام الصعود والنزول في الجرعة المعطاة لأفراخ فروج اللحم بعمر يوم واحد كانت ٣٦٧,٤١ مليغرام / كيلوغرام من وزن الجسم وعن طريق الفم (الجدول ٤-١).

الجدول ٤-١: الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ في افراخ فروج اللحم

المعايير	النتائج
الجرعة المميتة الوسطية	٣٦٧,٤١ مليغرام/ كيلوغرام من وزن الجسم عن طريق الفم
مدى الجرعة	٣٢٠٠ – ٣٦٠٠ مليغرام/ كيلوغرام من وزن الجسم
الجرعة الاولية	٣٢٠٠ مليغرام/ كيلوغرام من وزن الجسم
الجرعة النهائية	٣٦٠٠ مليغرام/ كيلوغرام من وزن الجسم
مقدار الزيادة والنقصان	١٠٠ مليغرام/ كيلوغرام من وزن الجسم
عدد الافراخ المستخدمة	٨ (ثمانية) (OOOO XOXO)
مدى وقت ظهور العلامات السريرية	٨ - ١٢ ساعة
علامات التسمم	تهدل الاجنة والتدمع ونفوش الريش مع صعوبة في التنفس، ثم الخمول والرقود ومن ثم اختلاجات عصبية وتنفسية ثم الموت

X موت الافراخ خلال ٢٤ ساعة، O بقاء الافراخ حية خلال ٢٤ ساعة.

٤-١-١:الجرع المستخدمة في الدراسة الحالية

بالاعتماد على نتائج الجدول السابق فان الجرعة المستخدمة في الدراسة كانت كالاتي:

جرعة ٥% من الجرعة المميتة الوسطية كانت ١٨٣,٧١ ملغرام / كغم من وزن الجسم (المجموعة الثانية) ،جرعة ١٠% من الجرعة المميتة الوسطية كانت ٣٦٧,٤١ملغرام / كغم من وزن الجسم (المجموعة الثالثة) ، جرعة ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية كانت ٧٣٤,٨٢ ملغرام / كغم من وزن الجسم (المجموعة الرابعة).

٤-٢: معدل الزيادة الوزنية الاسبوعي لأفراخ فروج اللحم

تشير نتائج التحليل الإحصائي الى عدم وجود فرق معنوي بين مجموعة السيطرة (الاولى) والمجاميع الثانية والثلاثة والرابعة المعاملة في اليوم الاول وعدم وجود فرق معنوي بين المجاميع المعاملة نفسها وكانت التراكيز مختلفة لمادة البسفينول أ المجرعة فموياً أذ بلغ معدل الأوزان ٣٩,٢ ،٣٩,٧ ، ٣٨,١ ،٤٠,٠غم على التوالي .

في الاسبوع الأول من التجربة لوحظ وجود فرق معنوي لمعدل وزن الاسبوعي عند مستوى معنوية (أ<٠.٠٥) في مجموعة السيطرة (الأولى)عن باقي المجاميع المعاملة ، حيث سجلت ارتفاع معدل وزن اسبوعي هي مجموعة السيطرة ١٤٧,٨±٠,٩، عدم وجود فرق معنوي بين المجاميع المعاملة خلال الأسبوع نفسه عند (أ<٠.٠٥)، اِذ بلغت معدل الأوزان ١٢٩,٠،١٣٠,٤،١٣١,٤،١٤٧,٨غم .

في الأسبوع الثاني أظهرت نتائج أرتفاع معنوي (أ<٠.٠٥) لمجموعة السيطرة (الاولى) على المجاميع الثلاثة المعاملة بمعدل وزن أسبوعي ٤٨١.٥±٢.٧ غم ثم يليها المجموعة الرابعة والثالثة والثانية إذ لم يلاحظ فرق معنوي بينهما وبمعدل وزن ٤١٤,٤±٢,٧ ، ٤١٠,٦±٥,٦ ، ٤١١,٢±٦,٩،غم على التوالي .

وفي الاسبوع الثالث من التجربة أرتفاع معنوي لمجموعة السيطرة (الأولى) عن باقي المجاميع بمعدل وزن أسبوعي ٧٩٤,٢±٥,٠غم، أما المجموعة الثانية والرابعة لم يلاحظ هناك فروقات معنوية بينهما وبمعدل وزن ٦٨٩,٣±٢,١ ،٦٨٨,١ ±٤,٧ غم على التوالي ، أما بالنسبة لمجموعة الثالثة سجلت وزن ٦٧٥,٤± ٢,٩غم إذ لوحظ أنخفاض فرق معنوي بينها وبين الاولى والثانية والرابعة ٧٩٤,٢±٥,٠غم،٦٨٩,٣ ±٦٨٨,١،٢,١±٤,٧غم .

أما في الأسبوع الرابع من التجربة أعطت المجموعة السيطرة (الأولى) أعلى قيمة للوزن الاسبوعي بمعدل ١٣٢٨,٢±٤,١غم وسجلت أرتفاع معنوي عند مستوى معنوية (أ<٠.٠٥) على باقي المجاميع، أما المجاميع الثانية والثالثة والرابعة فلم تسجل اية فروقات معنوية بينهم من حيث الاوزان ١١٤٨,٣±٥,٤ ، ١١٦٧,٢±٥,٥، ١١٥٥,٥±٨,٧غم ، أما المجموعة الثانية سجلت أقل معدل وزن اسبوعي بمعدل ١١٤٨,٣±٥,٤غم .

الجدول (٤-٢) : يوضح تأثير البسفينول على معدل الوزن الأسبوعي في فروج اللحم

المجاميع	العمر (معدل الوزن [غم/طائر] ± الخطاء القياسي)				
	اليوم الأول	الأسبوع الأول	الأسبوع الثاني	الأسبوع الثالث	الأسبوع الرابع
السيطرة	a٣٩,٢±٠,٤a	a١٤٧,٨±٠,٩a	a٤٨١,٥±٢,٧a	a٧٩٤,٢±٥,٠a	a١٣٢٨,٢±٤,١a
البسفينول ٥%	a٣٩,٧±٠,٨a	b١٣١,٤±٠,٩b	b٤١١,٢±٦,٩b	b٦٨٩,٣±٢,١b	b١١٤٨,٣±٥,٤b
البسفينول ١٠%	a٣٨,١±٠,٤a	b١٣٠,٤±٠,٨b	b٤١٠,٦±٥,٦b	b٦٧٥,٤±٢,٩b	b١١٦٧,٢±٥,٥b
البسفينول ٢٠%	a٤٠,٠±٠,١a	b١٢٩,٠±٠,٧b	b٤١٤,٤±٢,٧b	b٦٨٨,١±٤,٧b	b١١٥٥,٥±٨,٧b

- الأحرف المختلفة عمودياً تشير إلى وجود فرق معنوي بين المجاميع خلال الأسبوع نفسه عند P<0.05.

٤-٣ : وزن الكبد النسبي

اِذ تشير نتائج التحليل الاحصائي اِلى عدم وجود فرق معنوي بين المجاميع الاربعة في الاسبوع الاول اِذ بلغت الاوزان الكبد في المجاميع ٥,٦٤±٠,٦١، ٥,٣٢±٠,٨١، ٥,٢٤±٠,٦٢ ، ٥,٠٠±٠,٥١ غم على التوالي .

في الأسبوع الثاني من التربية أشارت النتائج اِلى عدم وجود فروقات معنوية بين المجاميع السيطرة (الاولى) والمجاميع المعاملة بمادة البسفينول أ وهي الثانية والثالثة والرابعة من حيث بلغت أوزان الكبد ١٤,٠٠±٠,١٢، ١٤,٠٠±١,٥٢، ١٣,٣٢±١,٣٣ ، ١٣,٣٧±٢,٠٢ غم .

أظهرت نتائج الاسبوع الثالث عدم وجود فرق معنوي بين المجاميع الاربعة من ضمنها السيطرة (الاولى) والمجاميع الاخرى المعاملة بمادة البسفينول أ وهي الثانية والثالثة والرابعة من حيث

بلغت أوزان الكبد أبتدأ من السيطرة ٢٢,٠٩±١,٨٩ ، ٢١,٨٥±٢,٧١، ٢١,٤٨±٠,٥٠، ٢٢,٠٦±١,٤٥غم وعلى التوالي .

في الأسبوع الرابع من التجربة اِذ تشير نتائج التحليل الاحصائي اِلى عدم وجود فرق معنوي بين المجاميع الاربعة من ضمنها السيطرة (الاولى) والمجاميع الاخرى المعاملة بمادة البسفينول أ وهي الثانية والثالثة والرابعة من حيث بلغت أوزان الكبد أبتدأ من السيطرة ٣٧,٦٠±٣,٢٥ ، ٣٨,٢٣±٣,٠٤ ، ٣٧,٤٨±٢,٥٩ ، ٣٧,٠٢±٠,٥٣ غم على التوالي عند مستوى معنوية (أ<٠.٠٥) .

الجدول (٤-٣) : يوضح تأثير البسفينول أ على الوزن النسبي للكبد في فروج اللحم

المجاميع	الأسابيع (الوزن النسبي للكبد [غرام] ± الخطاء القياسي)			
	الأسبوع الأول	الأسبوع الثاني	الأسبوع الثالث	الأسبوع الرابع
السيطرة	a ٥,٦٤±٠,٦١	a ١٤,٠٠±٠,١٢	a ٢٢,٠٩±١,٨٩	a ٣٧,٦٠±٣,٢٥
البسفينول ٥%	a ٥,٣٢±٠,٨١	a ١٤,٠٠±١,٥٢	a ٢١,٨٥±٢,٧١	a ٣٨,٢٣±٣,٠٤
البسفينول ١٠%	a ٥,٢٤±٠,٦٢	a ١٣,٣٢±١,٣٣	a ٢١,٤٨±٠,٥٠	a ٣٧,٤٨±٢,٥٩
البسفينول ٢٠%	a ٥,٠٠±٠,٥١	a ١٣,٣٧±٢,٠٢	a ٢٢,٠٦±١,٤٥	a ٣٧,٠٢±٠,٥٣

- الأحرف المختلفة عمودياً تشير إلى عدم وجود فرق معنوي بين المجاميع خلال الأسبوع نفسه عند P<0.05.

٤-٤ : وزن الكلية النسبي

أشارت نتائج التحليل الاحصائي اِلى عدم وجود فروقات معنوية بين المجاميع الاربعة منها السيطرة والمجاميع الثلاثة الاخرى الثانية والثالثة والرابعة في الاسبوع الاول من التجريع الفموي لمادة البسفينول أ ، حيث لوحظت أوزان الكلية النسبي ١,٢٢±٠,٠٢ ، ١,٢١±٠,٠٥، ١,٢٣±٠,٠٧ ، ١,١١±٠,٠٥ غم عند مستوى معنوية أ<٠.٠٥.

كما أشارت نتائج الاسبوع الثاني أيضا بعدم وجود اي فروقات معنوية بين أوزان النسبي للكلية في كافة المجاميع الاربعة المجرعة فموياً منها الأولى والثانية والثلاثة والرابعة إذ سجلت أوزان النسبي للكلية ٣,٠٠±٠,١٤، ٣,٣٢±٠,٣٣، ٢,٦٥±٠,٣٣، ٤,٠٠±٠,٥٧ غم على التوالي .

في الاسبوع الثالث من التجربة أعطيت نفس النتائج بعدم وجود اي فرق معنوي بين أوزان النسبي للكلية وحسب الجدول ٤-٤ من الاسبوع الثالث سجلت الأوزان للكلية ٥,٤١ ±٠,١٩ ، ٥,٦٤±٠,٤٧، ٦,٢٦±٠,٢١ ، ٤,٨٧±٠,٤٤ غم على التوالي للمجاميع الاربعة أبتداءً من السيطرة عند مستوى معنوية أ<٠.٠٥.

في الأسبوع الرابع والأخير من التجربة لوحظ ان الأوزان الكلية لم تسجل أية فرق معنوي بين الأوزان الكلية في كافة المجاميع الاربعة المعاملة بمادة البسفينول أ أعطيت أوزان مجموعة السيطرة ٧,٩٥±٠,٤٧ ، وأوزان المجموعة الثانية ٨,٩٩±١,٣١ ، والمجموعة الثالثة ٦,٥٣±٠,٥٠ ، والمجموعة الرابعة ٨,٥٩±٠,٦٠ غم.

الجدول (٤-٤) : يوضح تأثير البسفينول على الوزن النسبي للكلية في فروج اللحم

المجاميع	الأسابيع (الوزن النسبي للكلية [غرام] ± الخطاء القياسي)			
	الأسبوع الأول	الأسبوع الثاني	الأسبوع الثالث	الأسبوع الرابع
السيطرة	a ٠,٠٢±١,٢٢	a ٠,١٤±٣,٠٠	a ٠,١٩±٥,٤١	a ٠,٤٧±٧,٩٥
البسفينول ٥%	a ٠,٠٥±١,٢١	a ٠,٣٣±٣,٣٢	a ٠,٤٧±٥,٦٤	a ١,٣١±٩٩و٨
البسفينول ١٠%	a ٠,٠٧±١,٢٣	a ٠,٣٣±٣,٦٥	a ٠,٢١±٥,٢٦	a ٠,٥٠±٥٣و٧
البسفينول ٢٠%	a ٠,٠٥±١,١١	a ٠,٥٧±٤,٠٠	a ٠,٤٤±٤,٩٤	a ٠,٦٠±٨,٥٩

- الأحرف المختلفة عمودياً تشير إلى عدم وجود فرق معنوي بين المجاميع خلال الأسبوع نفسه عند P<0.05.

٤-٥ : تاثير تركيز البسفينول أ على فيتامين د ٣ في مصل فروج اللحم

أشارت نتائج التحليل الاحصائي عند أعطاء مادة البسفينول أ فموياً وبجرعة مختلفة التراكيز إلى المجاميع الاربعة بأستثناء مجموعة السيطرة (الاولى) ،إذ لوحظ منذ الأسبوع الأول وجود فروقات معنوية بين مجموعة السيطرة والمجاميع الاخرى ، إذ سجلت المجموعة الرابعة أعلى

قيمة لتركيز فيتامين د ٣ بتركيز٨٦,٢٩±٢,٣١ بيكوغرام من المجموعة الثانية والثالثة ٧١,٢٠±٤,٧١، ٨٠,٣٦±٧,٢٣ بيكوغرام على التوالي ، وسجلت أقل قيمة هي مجموعة السيطرة بتركيز ٦٥,٩٢±١,٠٣بيكو غرام عند مستوى معنوية أ< ٠.٠٥.

أظهرت نتائج الاسبوع الثاني أرتفاعاً معنويا لمجموعة الرابعة على بقية المجاميع الاربعة بتركيز ١٠١,٨٩±١,١١ بيكوغرام ثم يليها المجموعة الثالثة والثانية إذ لوحظ فرق معنوي بينهما وبترأكيز ٩١,٧٢±٤,٤٦ ، ٨٠,٨٥±٧,٥٩ بيكو غرام على التوالي ، وسجلت مجموعة السيطرة أقل تركيز لفيتامين د٣ بتركيز ٦٦,٢٨±٢,٠٦ بيكو غرام عن باقي المجاميع الثانية والثالثة والرابعة عند مستوى معنوية أ< ٠.٠٥.

وفي الاسبوع الثالث من التجربة أرتفاعاً معنويا للمجموعة الرابعة على باقي المجاميع بتركيز ١٢١,٦٧±٩,٩٥ بيكو غرام ، أما باقي المجاميع من الثانية والثالثة سجلت فروقات معنوية حيث بلغت تراكيز٨٩,٩٥±٦,٩٤، ١٠٥,٩٥±٦,٩١ بيكو غرام على التوالي عن المجموعة الاولى والتي سجلت أقل تركيز ٦٩,٢٩±٢,٢٦ بيكو غرام .

أما في الاسبوع الرابع أظهرت النتائج فرقاً معنوياً في المجموعة الرابعة بتركيز ١٤٢,٣٨±٩,٢٣ بيكو غرام وسجلت ارتفاع عند مستوى معنوية أ<٠.٠٥. مقارنة مع المجموعة الاولى والثانية والثالثة إذ وصلت التراكيز اِلى ٦٨,٢٣±٥,٩٥ ، ٩٧,٣٥±٢,٨٧ ، ١١٩,٥٤±٧,١٩ بيكو غرام.

الجدول (٤-٥) : يوضح تأثير البسفينول أعلى تركيز فيتامين د ٣ في مصل دم فروج اللحم

المجاميع	الأسابيع (تركيز فيتامين د٣ [بيكوغرام/مل مصل دم] ± الخطاء القياسي)			
	الأسبوع الأول	الأسبوع الثاني	الأسبوع الثالث	الأسبوع الرابع
السيطرة	d ١,٠٣±٦٥,٩٢	d ٢,٠٦±٦٦,٢٨	d ٢,٢٦±٦٩,٢٩	d ٥,٩٥±٦٨,٢٣
البسفينول ٥%	c ٤,٧١±٧١,٢٠	c ٧,٥٩±٨٠,٨٥	c ٦,٩٤±٨٩,٩٥	c ٢,٨٧±٩٧,٣٥
البسفينول ١٠%	b ٧,٢٣±٨٠,٣٦	b ٤,٤٦±٩١,٧٢	b ٦,٩١±١٠٥,٩٥	d٧,١٩±١١٩,٥٤
البسفينول ٢٠%	a ٢,٣١±٨٦,٢٩	١,١١±١٠١,٨٩ a	a ٩,٩٥±١٢١,٦٧	a٩,٢٣±١٤٢,٣٨

- الأحرف المختلفة عمودياً تشير إلى وجود فرق معنوي بين المجاميع خلال الأسبوع نفسه عند P<0.05

٤-٦ : تركيز البسفينول أ في نسيج العضلات الصدر (الرطب) لفروج اللحم

من خلال التحليل الاحصائي لتأثير مادة البسفينول أ على عضلات فروج اللحم اِلى وجود فرق معنوي في المجموعة الرابعة من الأسبوع الأول إذ سجلت أعلى قيمة لتركيز البسفينول أ ١١,٠٣±٢,٤٧ نانوغرام/غرام نسيج رطب مقارنة مع مجموعة الثانية والثالثة إذ سجلت المجاميع قيمة لتركيز البسفينول أ ٣,٤٣±٠,٥٧، ٥,٩٤±٠,٦٢نانو غرام/ غرام نسيج رطب، وقد سجلت المجموعة الاولى أقل قيمة تركيز ٠,٠٠ ± ٠,٠٠ نانوغرام/ غرام نسيج رطب بالنسبة للمجاميع كلها حيث لوحظ وجود فرق معنوي عند مستوى معنوية أ<٠.٠٥.

لوحظت النتائج في الاسبوع الثاني اِلى وجود فرق معنوي في المجموعة الرابعة امتازت بأعلى قيمة مقارنة مع المجاميع الاولى والثانية والثالثة حيث لوحظت قيمة التركيز ١٢,٧٢±٢,٠٩ نانوغرام/ غرام نسيج رطب للمجموعة الرابعة ، كما سجل فرقاً معنوياً بين المجموعة الثانية والثالثة إذ كانت التراكيز ٤,٦٩±٠,١٩ ، ٦,٦٨±٠,٣٥ نانو غرام/ غرام نسيج رطب عند مستوى معنوية أ<٠.٠٥.

في الاسبوع الثالث من التربية امتازت المجموعة الرابعة على المجاميع الثلاثة بقيمة تركيز ١٣,٤٢±٠,٩٥ نانوغرام/ غرام نسيج رطب ، ويليها المجموعة الثالثة والثانية والأولى ،حيث لوحظ فرق معنوي بين كافة المجاميع وحسب التراكيز ٧,٣٤±٠,٧٩، ٥,٢٢±١,٠٩، ٠,٠٠±٠,٠٠نانوغرام/ غرام نسيج رطب في حين سجلت المجموعة الأولى فرق معنوي عن باقي المجاميع بأقل قيمة ٠,٠٠±٠,٠٠ نانوغرام/ غرام نسيج رطب عند مستوى معنوية أ<٠.٠٥. في الاسبوع الرابع من المعاملة بمادة البسفينول أ أظهرت النتائج في المجموعة الرابعة فرقاً معنوياً عند المقارنة بالمجاميع الاربعة بتركيز١٤,١٥±١,٩٠ نانوغرام/ غرام نسيج رطب وقد سجلت المجموعة الاولى أقل تركيز٠,٠٠±٠,٠٠ نانوغرام/ غرام نسيج رطب عند مستوى معنوي أ<٠.٠٥. مع وجود فرق بين المجموعة الثانية والثالثة إذ سجلت قيم التراكيز٦,٠٦±٠,٣٣ ، ٨,٧٨±٠,٧٤ نانو غرام/غرام نسيج رطب.

الجدول ٤-٦: يوضح تركيز البسفينول في نسيج عضلات فروج اللحم

المجاميع	الأسابيع (تركيز البسفينول في العضلات [نانوغرام/غرام نسيج رطب] ± الخطاء القياسي)			
	الأسبوع الأول	الأسبوع الثاني	الأسبوع الثالث	الأسبوع الرابع
السيطرة	٠,٠٠±٠,٠٠	٠,٠٠±٠,٠٠	٠.٠٠±٠,٠٠	٠,٠٠±٠,٠٠
البسفينول ٥%	c٠.٥٧±٣.٤٣	c٠.١٩±٤.٦٩	c١.٠٩±٥.٢٢	c٠,٣٣±٦,٠٦
البسفينول١٠%	b٠,٦٢±٥,٩٤	b٠,٣٥±٦,٦٨	b٠,٧٩±٧,٣٤	b٠,٧٤±٨,٧٨
البسفينول ٢٠%	a٢,٤٧±١١,٠٣	a٢,٠٩±١٢.٧٢	a٠,٩٥±١٣.٤٢	a١,٩٠±١٤,١٥

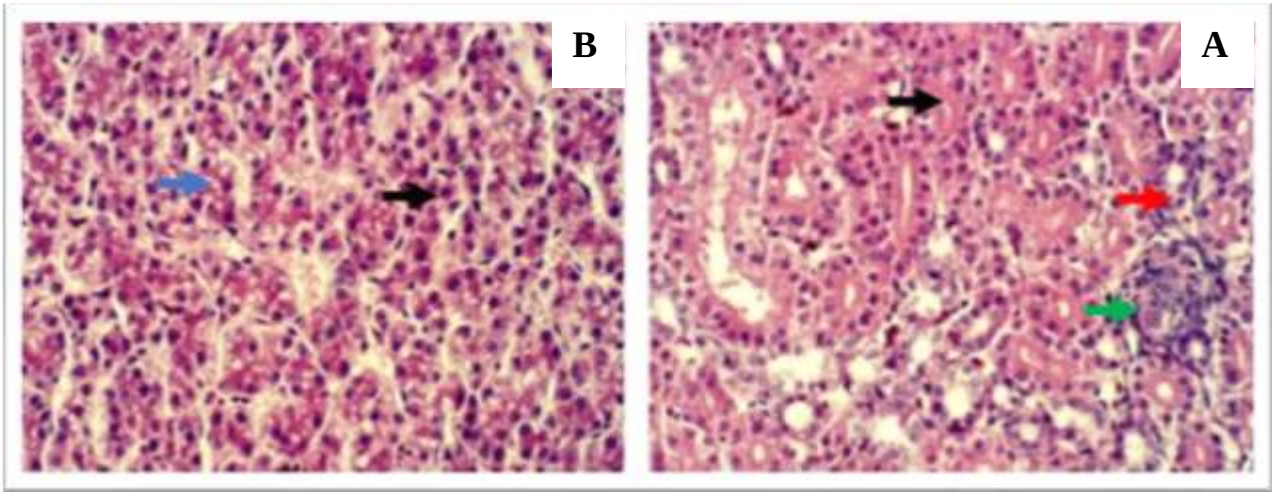
- الأحرف المختلفة عمودياً تشير إلى وجود فرق معنوي بين المجاميع خلال الأسبوع نفسه عند P<0.05.

٤- ٧: التغيرات المرضية النسجية

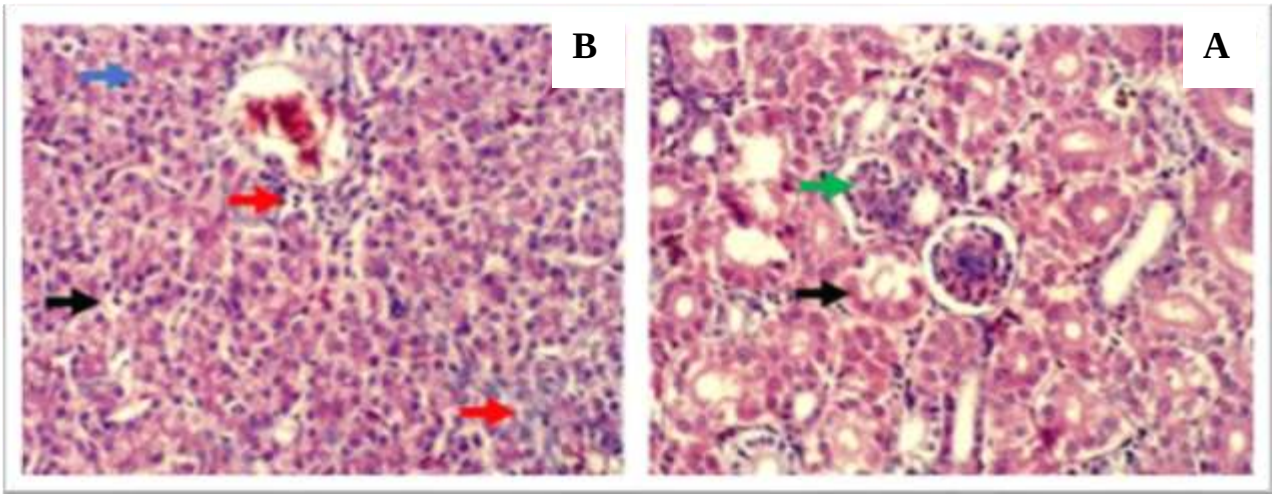
تبين من المقطع النسيجي في الكلية لأفراخ فروج اللحم من مجموعة السيطرة ، والمجاميع المعاملة بالبسفينول أ .حيث يشمل التركيب الطبيعي لنسيج الكلية وجود قشرة واللب والكبيبات و والنبيبات الكلوية . أشارت نتائج الدراسة المرضية النسجية إلى ظهور آفات مرضية في نسيج كل من الكبد والكلية، إذ لوحظ في نسيج الكلية وجود تغيرات مرضية تنكسية في اليوم السابع مع انتشار التنكس الفجوي فضلاً عن ارتشاح بسيط للخلايا الالتهابية مع أحتقان في الاوعية الدموية

الدموية ، وفي اليوم الرابع عشر لوحظ وجود النخر التجلطي وتورم الخلية الضبوبي متمثل بتنخر للنبيبات الكلوية وكذلك الكبيبات ، أما في اليوم الحادي والعشرين فقد لوحظ ارتشاح كثيف للخلايا الالتهابية أحادية النواة وبالأخص اللمفية مع انتشار واضح للتنخر التجلطي في نسيج الكلية مع وجود تنخر في النسيج الخلالي الكلوي ، أما في اليوم الثامن والعشرين فقد لوحظ التنخر التجلطي منتشراً في كامل نسيج الكلية مع تحطم في اللمة الكبيبية فضلاً عن ارتشاح الخلايا اللمفية. أما بالنسبة للمقطع النسيجي في الكبد في مجموعة السيطرة التي توضح النسيج الطبيعي ، حيث يلاحظ الوريد المركزي محاط بالخلايا الكبدية المرتبة بصورة شعاعية والجيبانيات بين الخلايا الكبدية. أما نسيج الكبد لأفراخ فروج اللحم المعاملة بمادة البسفينول أ فقد أظهرت المقاطع النسيجية في اليوم السابع إلى وجود تنكس فجوي في عدد من الخلايا الكبدية، أما في اليوم الرابع عشر فقد لوحظ انتشار للتنكس الفجوي وتنخر الخلايا الكبدية حول الوريد

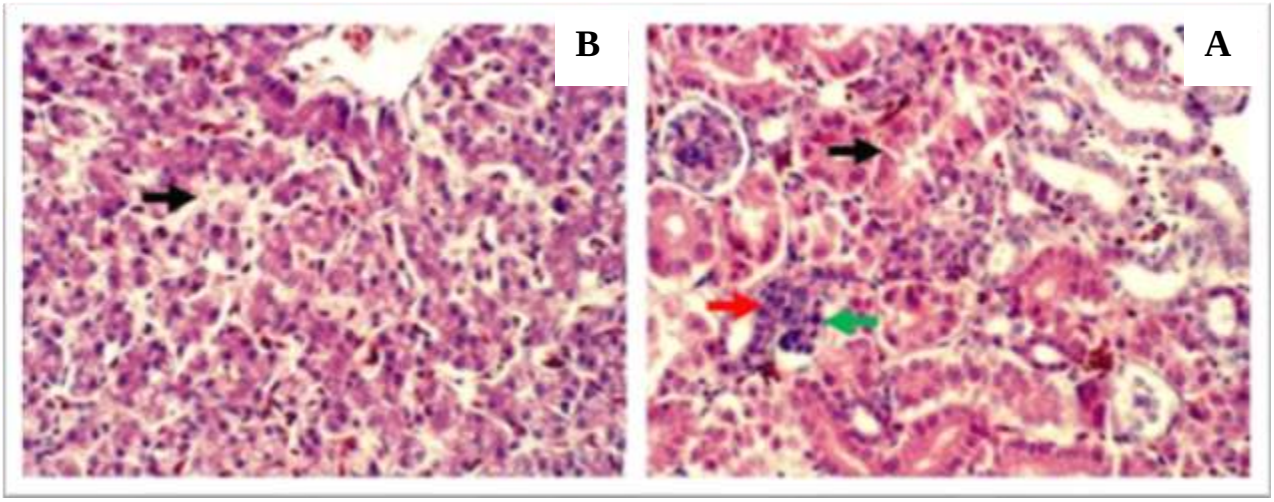
المركزي، أما في اليوم الحادي والعشرين فقد لوحظ وجود التنخر التجلطي مع ارتشاحات بسيطة للخلايا الالتهابية أحادية النواة في نسيج الكبد وحول الباحة البابية وفي اليوم الثامن والعشرين فقط لوحظ فرط تنسج القنية الصفراوية مع التنكس الفجوي في الخلايا الكبدية.



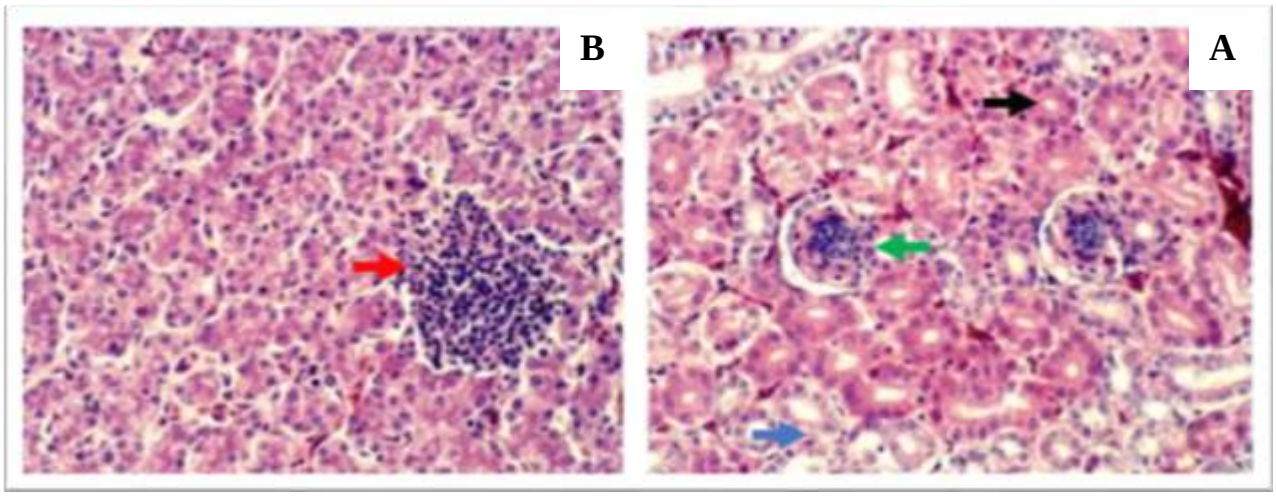
الشكل ٤-١: مقاطع نسجية في الكلية (A) والكبد(B) لليوم (٧) في المجموعة المعاملة باستخدام ٥ % من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي (**السهم**)، التنكس الفجوي (**السهم**)، ارتشاح خلايا التهابية (**السهم**)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (**السهم**)، الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.



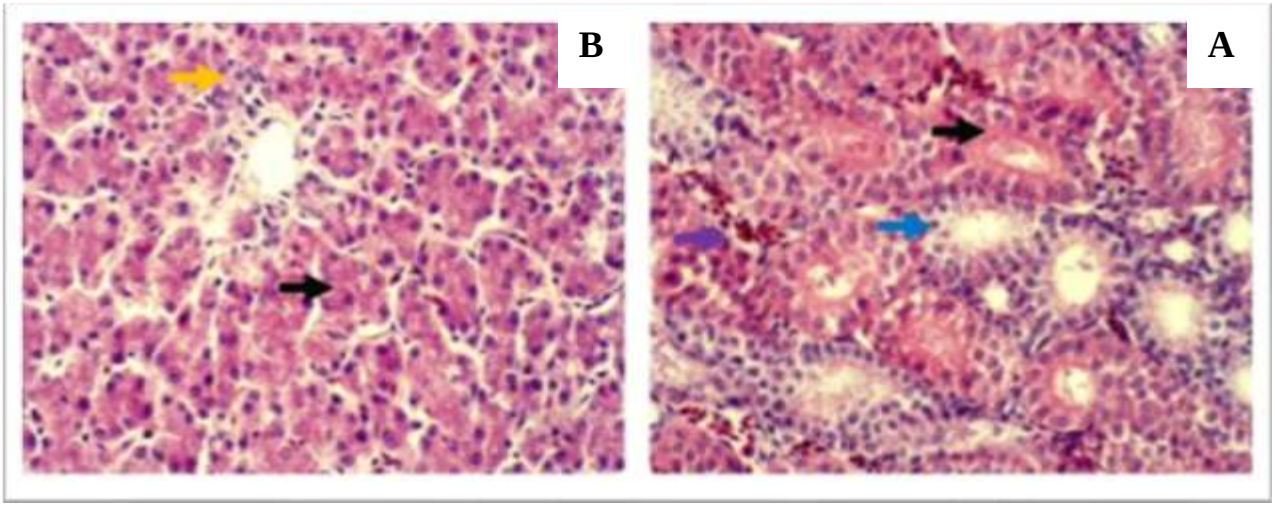
الشكل ٤-٢: مقاطع نسجية في الكلية (A) والكبد(B) لليوم (١٤) في المجموعة المعاملة باستخدام ٥ % من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (**السهم**)، ارتشاح خلايا التهابية (**السهم**)، تحطم في اللمة الكبيبية (**السهم**). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.



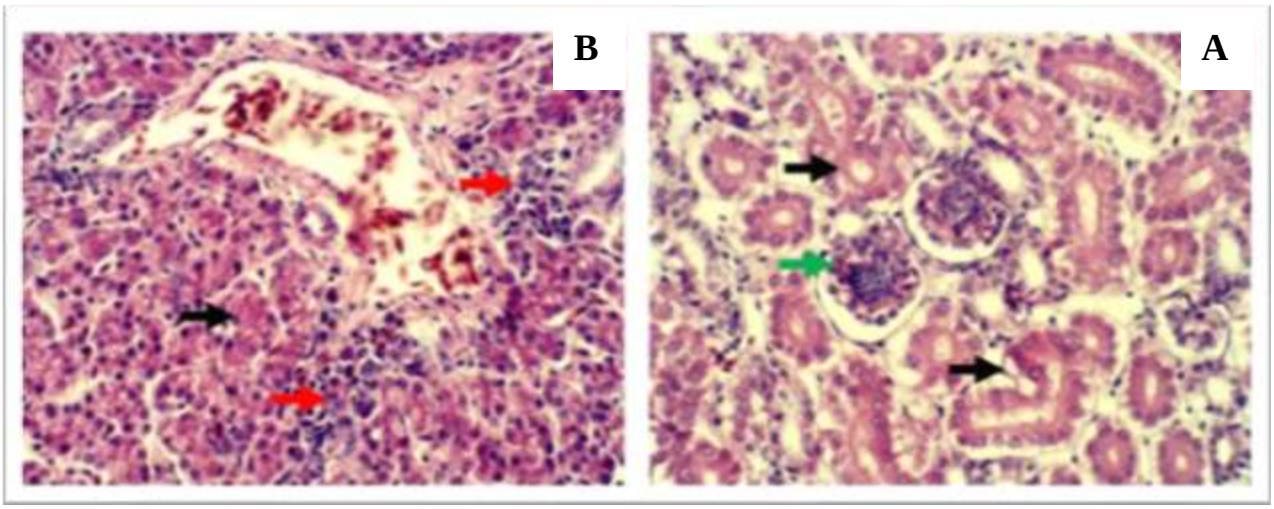
الشكل ٤-٣: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد (B) لليوم ٢١ في المجموعة المعاملة باستخدام ٥% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.



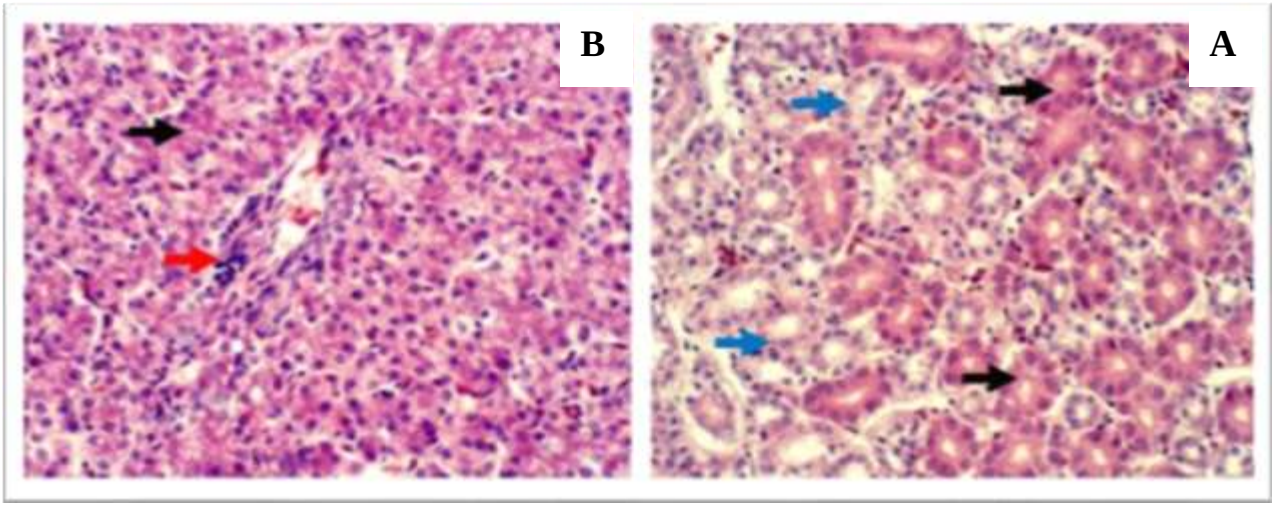
الشكل ٤-٤: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد (B) لليوم ٢٨ في المجموعة المعاملة باستخدام ٥% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.



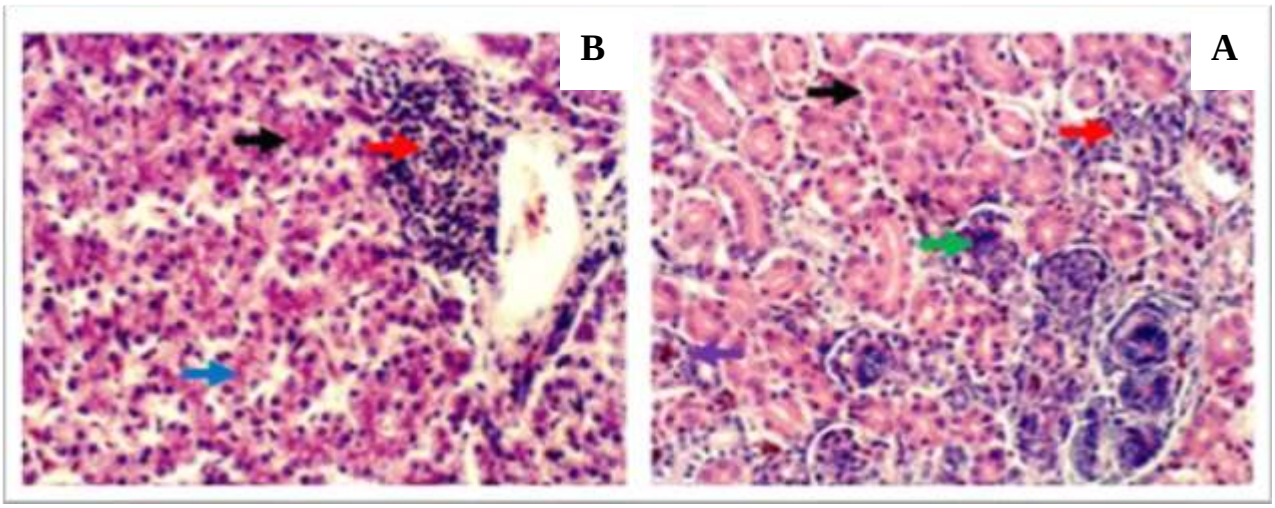
الشكل ٤-٥ : مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد(B) لليوم (٧) في المجموعة المعاملة باستخدام ١٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم) ، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم)، النزف الخلالي (السهم)، الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.



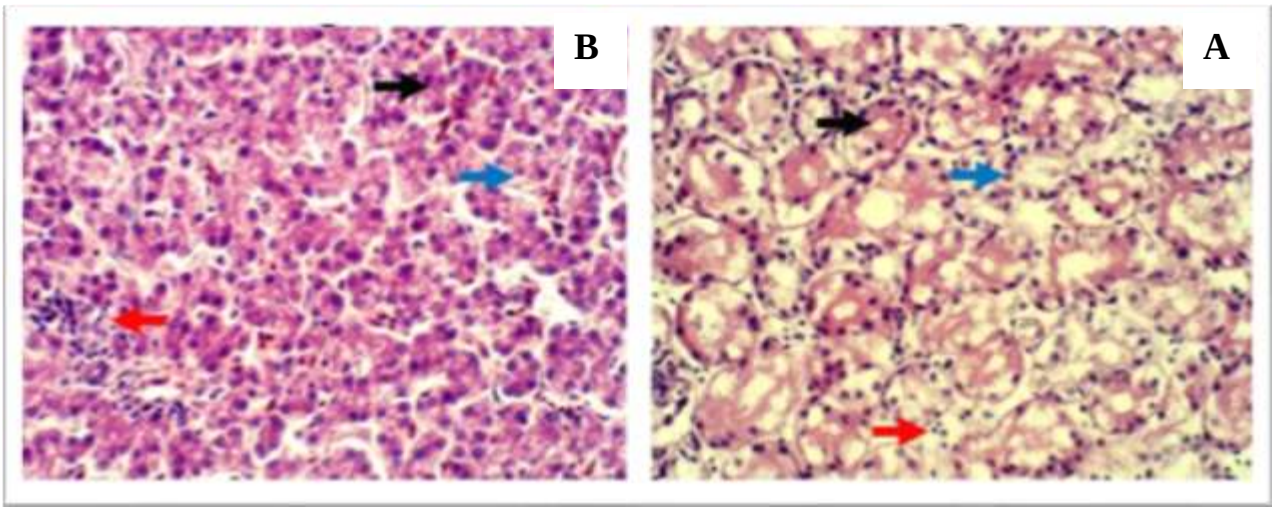
الشكل ٤-٦: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد (B) لليوم ١٤في المجموعة المعاملة باستخدام ١٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم)، الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.



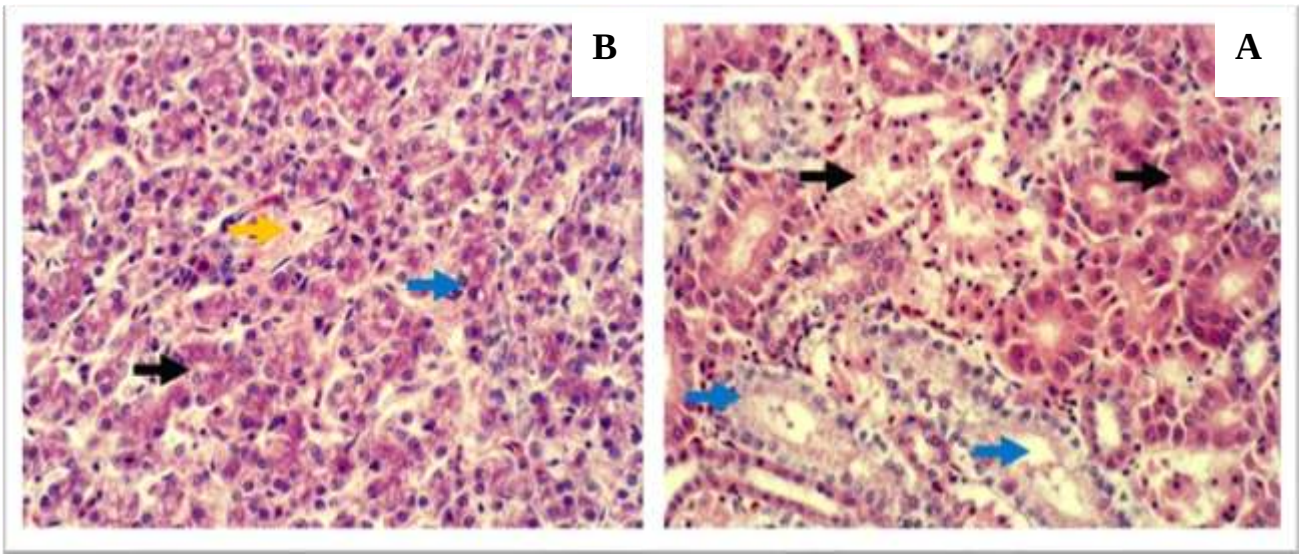
الشكل ٤-٧: مقاطع نسجية في الكلية (A) والكبد (B) لليوم٢١ في المجموعة المعاملة باستخدام ١٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.



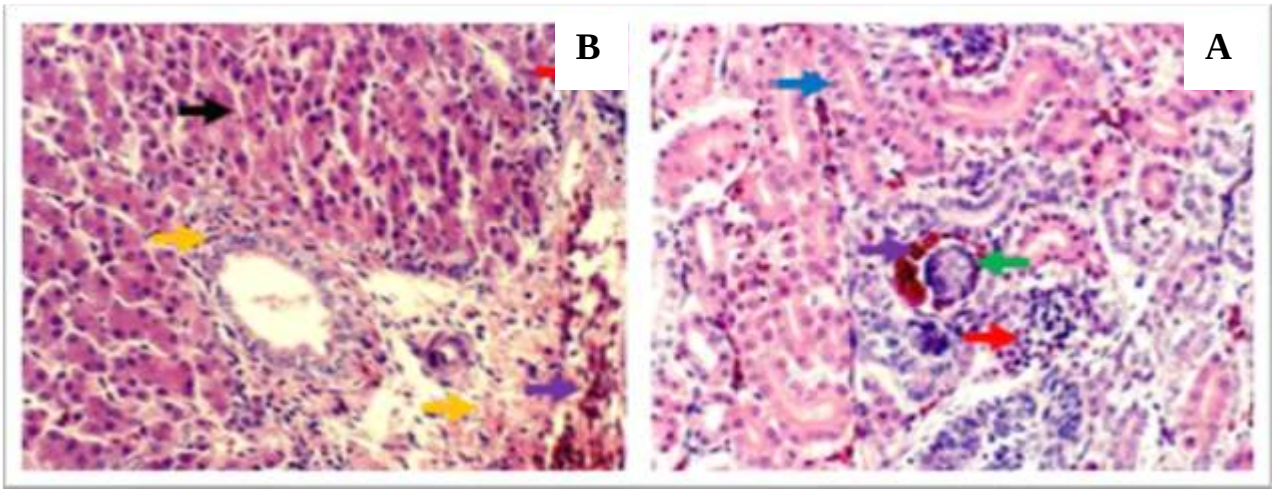
الشكل ٤-٨: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد(B) لليوم ٢٨ في المجموعة المعاملة باستخدام ١٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم)، النزف الخلالي (السهم)، الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.



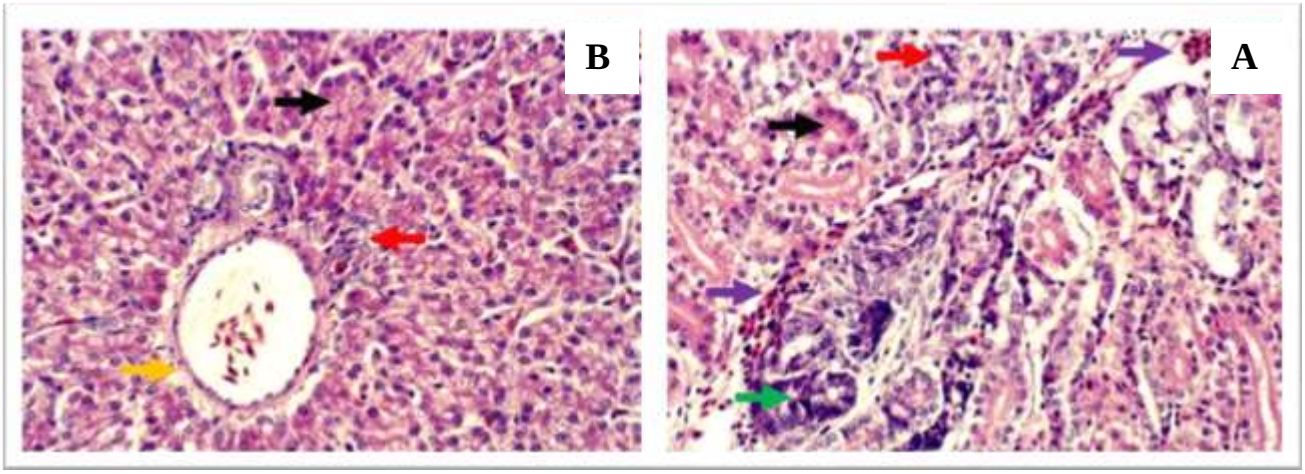
الشكل ٤-٩: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد(B) لليوم٧ في المجموعة المعاملة باستخدام ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.



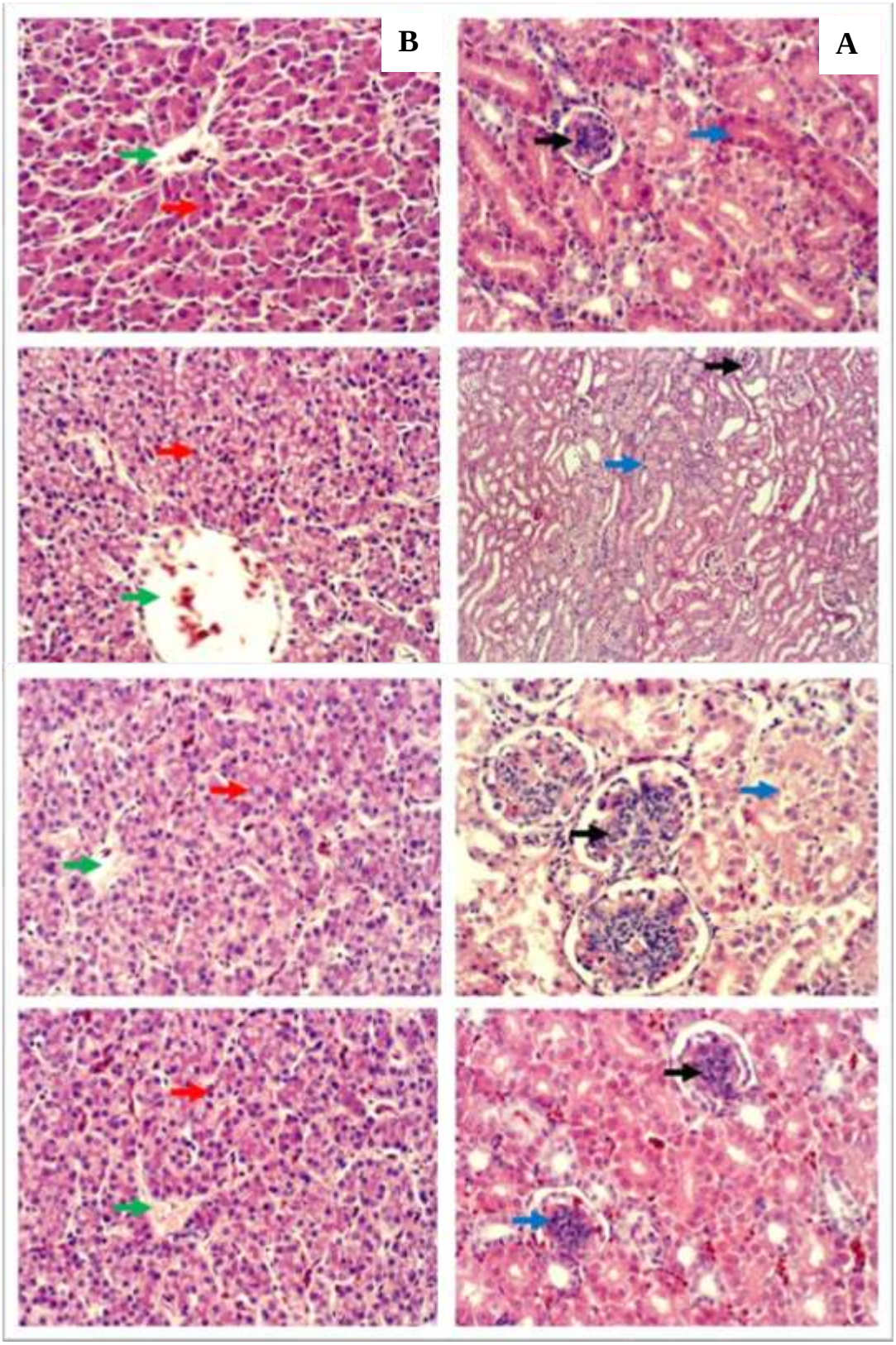
الشكل ٤-١٠: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد (B) لليوم ٢١ في المجموعة المعاملة باستخدام ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم)، فضلا عن التليف (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×



الشكل ٤-١١: مقاطع نسجية في الكلية(A) والكبد(B) لليوم ٢٨ في المجموعة المعاملة باستخدام ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم)، النزف الخلالي (السهم)، فضلا عن التليف (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.



الشكل ٤-١٢: مقاطع نسجية في الكلية (A) والكبد (B) لليوم ١٤ في المجموعة المعاملة باستخدام ٢٠% من الجرعة المميتة الوسطية للبسفينول أ، إذ يلاحظ النخر التجلطي مع انقاض خلوية (**السهم**)، التنكس الفجوي (السهم)، ارتشاح خلايا التهابية (السهم)، تحطم في اللمة الكبيبية مع توسفها بشكل انقاض خلوية (السهم)، النزف الخلالي (السهم)، فضلا عن التليف (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.



الشكل ٤-١٣: مقاطع نسجية في الكلية (A) والكبد (B) للأيام ٧، ١٤، ٢١ و ٢٨ في مجموعة السيطرة، إذ يلاحظ التركيب السوي للمة الكبيبية (**السهم**)، النبيبات الكلوية (السهم)، الخلايا الكبدية (السهم)، الوريد المركزي (السهم). الهيماتوكسيلين والايوسين. ٤٠٠×.

الفصل الخامس

المناقشة

Discussion

٥-١: تأثير البسفينول أ على معدل الوزن الاسبوعي

أشارت نتائج الدراسة الحالية ان أعطاء مادة البسفينول أ للأفراخ فروج اللحم والمجرعة فموياً وبتراكيز مختلفة من اليوم الأول للمجاميع الثلاثة لم يلاحظ أي فرق معنوي مابين معدل الوزن الاسبوعي للمجاميع مقارنة مع مجموعة السيطرة ، وفي الاسبوع ألاول من التربية كان معدل الوزن الاسبوعي في انخفاض في كافة المجاميع مقارنة مع مجموعة السيطرة وهذا ينطبق على كافة المجاميع ، في الاسبوع الثاني والثالث والرابع ، كما لوحظ عدم وجود فروقات معنوية بين المجاميع المعاملة خلال الاسبوع نفسه ، وهذه النتائج لاتتفق مع ماذكره (Vom saal *et al.*, 2012) عند معاملة الجرذان بمادة البسفينول أ يسبب زيادة في الوزن الجسم ويعزى اِلى زيادة في النسيج الدهني وحجم الخلايا الشحمية Adipocyte ، ومماثلة لدراسة أجراها في اسماك (Nile tilapia نوعية (Abdel-Tawwab and Hamaed , 2018). Oreochromis niloticus(L) ، لم يلاحظ أية فروقات معنوية. ومن خلال الدراسة الحالية لوحظ وجود أنخفاض بالوزن نتيجة خمول ،وعدم القدرة على التنفس ، وظهور علامات عصبية وتدلي الاجنحة .

٥- ٢: تأثير البسفينول أ على وزن النسبي للكبد

من خلال الدراسة الحالية على وزن الكبد النسبي لم يلاحظ أية فروقات معنوية في كافة المجاميع مقارنة مع السيطرة ، ومع كافة الأسابيع ، وهذه النتائج تتطابق ماتوصل اليهو (Stump *et al.*, 2010) إذ وضحت دراسته للبسفينول أ وعن طريق التجريع الفموي له تأثيرات على الكبد والكلية ووزن الجسم عند المعاملة الجرذان لعدة أجيال باالبسفينول أ ، وهذه النتائج غير مطابقة لما توصلت (اَل فرحان ،٢٠١٥) انخفاض معدل وزن الكبد معنوياً في الجرذان المجرعة فموياً وبجرعة عالية للذكور الجرذان ، ومن تأثيرات البسفينول أ على الكبد زيادة تكاثر الخلايا الكبدية (Takahashi and Oishi , 2003) . اذا كانت هذه الزيادة بدون تغيرات مرضية نسجية عُدّ تغيراً فسلجياً لزيادة العمل أو متطلبات الأيض (Evans *et al.*, 1997) . وقد تؤثربعض

الجرعة من البسفينول أ انخفاض في وزن الجسم والاعضاء الداخلية وارتفاع في سمية الكبد (Richter *et al*., 2007) .

٥-٣: تأثير مادة البسفينول أ على الوزن النسبي للكلية

بينت نتائج الدراسة الحالية بالنسبة لوزن النسبي للكلية لم تظهر أية تغيرات معنوية للمجاميع المعاملة مقارنة مع السيطرة، وهذه النتائج تتفق مع (آل فرحان ،٢٠١٥) كذلك لم تلاحظ أية تغيرات معنوية في وزن الكلية النسبي للجرذان (الإناث) عند المعاملة بنفس المادة ،وجاءت مشابهة في عدم تغير وزن الكلية في الجرذان الإناث المعاملة باالبسفينول أ في دراسة (Kobayashi *et al*., 2005). ولاتتفق مع نتائج الزيادة الوزن النسبي للكلية في دراسة أجراها (Sangai *et al*., 2014)، وأشار إلى سبب الزيادة هو الخلل والاعتلال في وظائف الكلية نتيجة المعاملة باالبسفينول أ وخلل في ايض النواتج السامة وتراكم وزيادة الكرياتنيين ويؤدي الى عدم قابلية الكلية في طرح هذه السموم.

٥-٤ : تأثير البسفينول أ على تركيز فيتامين D3

كما أشارت نتائجا دراستنا عند معاملة أفراخ فروج اللحم بمادة البسفينول أ ارتفاع بتركيز فيتامين D3 طردياً مع زيادة تركيز الجرعة المميتة الوسطية ٥%،١٠%،٢٠% ، كما لاتتفق هذه الدراسة مع ما جاء به دراسة أن الافراد المعرضين لتركيز أعلى من الفئالات يلاحظ مستوى تركيز فيتامين D3 اقل من الافراد الذين لم يتم التعرض لهذه المادة (Johns *et al*., 2016; Johns *et al*., 2017) وأن نتيجة هذا الاختلاف يعود الى ان مادة البسفينول أ هي من المواد المسببة لاضطرابات الغدد الصماء فتعمل على أرتفاع وانخفاض في الفيتامينات ومنها فيتامين D3. .

٥-٥: التغيرات المرضية النسجية في الكبد والكلية

أشارت نتائج الدراسة الحالية الى أن إعطاء البسفينول أ بجرع مختلفة من الجرعة المميتة الوسطية الى حدوث آفات تنكسية فجوية في الأيام الأولى من الدراسة وازدادت شدة هذه الآفات مع تقدم المدة الزمنية لتتغير الى تأثيرات مرضية نسجية لارجعية تمثلت بالتنخر التجلطي في نسيج الكبد والكلية مع توسفها بشكل انقاض خلوية مما سبب ارتشاح لخلايا التهابية أحادية النواة متمثلة بالخلايا البلعمية، والخلايا اللمفية ،في النسيج المتضرركما تتفق مع ما جاء به في لكبد الفئران (Al-Mossawi *et al*.,2013)، وكذلك تتفق مع (Wang *et al*., 2019) . كذلك شملت الآفات في الكلية حدوث توسع في حيز بومان في اللمة الكبيبية وفي الأيام المتقدمة تم تسجيل تحطم في اللمة الكبيبية وتجمعها بشكل انقاض خلوية ، أما في الكبد فقد سجل

ارتشاح لخلايا التهابية أحادية النواة مع فرط تنسج خلايا كوبفر فضلاً عن النزف الخلالي (Helal *et al.*, 2018).

أشارت العديد من الدراسات السابقة الى تأثير البسفينول أ على نسيج الكبد والسمية المرضية في هذه الخلايا، إذ أشارت الدراسة التي اجراها (Mahdavinia *et al.*, 2021) إلى إحداث تأثيرات مرضية في الكبد تمثلت في تنكس وتنخر الخلايا الكبدية وفرط تنسيج في الباحات البابية لكبد الفئران وسبب ارتفاع في مستوى صورة الدهن في الدم، كما أشارت الدراسة التي قام بها (Bindhumol *et al.*, 2003) الى أن البسفينول أ يحدث تغيرات تنكسية مرضية في الكبد والتي يمكن علاجها بتجريع فيتامين ج مع ارتفاع في معايير الاجهاد التأكسدي في نسيج الكبد. ان الدراستان السابقتان جاءتا متطابقتان مع نتائج الدراسة الحالية من ان إعطاء البسفينول أ يحدث تغيرات مرضية نسجية في كبد افراخ الدجاج عند إعطاء البسفينول أ بتراكيز مختلفة من الجرعة المميتة الوسطية والتي تناسبت شدتها مع مقدار الجرعة، ان هذا التأثير للبسفينول أ في نسيج الكبد يوعز الى التأثيرات المحتملة من خلال التأثير على تفاعلات جذور الاوكسجين الحرة والاجهاد التأكسدي والتي تسبب عرقلة او إعاقة في عمل الخلية الكبدية المتمثلة بالأيض عموماً وايض الدهون خصوصاً، اذ ان البسفينول أ يسبب اضطرابات في انتاج انزيمات سايتوكروم وفي عملها في الخلية الكبدية مما يسبب إعاقة لعلمية الفسفور التأكسدية oxidative phosphorylation مما يسبب انتاج جذور الاوكسجين الحرة والتي تعمل على احداث الاجهاد التأكسدي والتي تتمثل في اضطرابات ايض الخلية الكبدية ثم ظهور آفة التنكس الفجوي والتي ومع مرور الوقت وتراكم المادة السامة في الخلية تصبح غير قادرة على العمل مما يؤدي بالخلية الى الموت من خلال افة النخر التجلطي (Hassan *et al.*, 2012).

اشارت الدراسة التي اجراها (Toledano *et al.*, 2022) الى ان إعطاء البسفينول أ يسبب تغيرات مرضية في نسيج الكلية متمثلة ارتفاع في انزيمات وظائف الكلية مثل ارتفاع في الكرياتنين والالبومين واليوريا في مصل دم الفئران، كما أشارت دراسة أجراها (Herrero *et al.*, 2014) الى ان إعطاء البسفينول أ يسبب حدوث ارتفاع تركيز الالبومين في البول مع ارتفاع في اظهار على التعبير overexpression عامل نمو الأورام (TNFB) من الصنف بيتا في نسيج الكلية بسبب الأذى الأصل في الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية. ان نتائج الدراستين السابقتين جاءت مطابقة للدراسة الحالية من ان إعطاء البنسفينول أ سبب تغيرات مرضية في نسيج الكلية وبالأخص في اللمة الكبيبية والخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية، والتي يمكن أن توعز الى تاثير البسفنيول أ على الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية

والمبطنة ايضاً لتلك الموجودة في الأوعية الدموية ضمن تركيب اللمة الكبيبية والتي تعمل من خلال تفعيل الموت الخلوي المبرمج لتلك الخلايا من خلال تحفيز اظهار الكاسبيز السادس في تلك الخلايا والذي بدوره يقود الخلية الى الموت الخلوي المبرمج في المراحل الأولى من التسمم الا ان ارتفاع تركيز البسفينول في النسيج مع تقدم عمر التجربة يمكن أن يسبب اضطرابات في الوظيفية الافرازية والتي تتمثل بعدم قدرة الخلايا على ترشيح البول أو إعادة امتصاص البروتين من البول المترشح والتي تنتهي بتنخر الخلية التجلطي وفي النهاية إمكانية حدوث الفشل الكلوي (Priego *et al.*, 2021).

الفصل السادس

الإستنتاجات والتوصيات

Conclusions and Recommendations

٦-١ : الإستنتاجات

١. كانت الجرعة الوسطية المميتة للبسفينول أ ٣٦٧,٤١ مليغرام / كيلوغرام من وزن الجسم وعن طريق الفم .
٢. أن التعرض للبسفينول أ سبب انخفاضاً في الأوزان الاسبوعي لافراخ فروج اللحم مقارنة مع مجموعة السيطرة .
٣. قدمت الدراسة الحالية دليلاً ملموساً على أن التعرض للبسفينول أ وبالجرعة المختلفة لم يعطِ تأثيراًعلى الأوزان النسبي للكبد والكلية خلال مدة التجربة .
٤. أن ارتفاع نسبة تركيز فيتامين د٣ للطيور المجرعة فموياَ للبسفينول أ مع تقدم عمر التجربة .
٥. زيادة تركيز البسفينول أ في نسيج العضلات في الأفراخ المعاملة ومقارنة مع مجموعة السيطرة.
٦. من خلال الدراسة الحالية لتغيرات المرضية النسجية لوحظت تغيرات نسجية تنخرية وتنكسية في كل من الكبد الكلية .

٦-٢: التوصيات

١. عدم استخدام المنتوجات *البلاستيكية* والتي يدخل في صناعتها البسفينول أ ولاسيما تلك التي تستعمل في حقول الدواجن من معلف ومناهل، باضافة الى علب الادوية واللقاحات.
٢. إجراء عمليات مسحية وإحصائية لمستوى تركيز البسفينول أ في الدم الانسان والحيوانات ولاسيما الدواجن والأسماك لما لها من تأثير كبيرعلى صحة والبيئة لكون هذه المادة تدخل في صناعة الأغذية المستهلكة من قبل الانسان والحيوانات.
٣. إجراء دراسة على مدى تأثير ودور الفيتامينات ومضادات الاكسدة في التقليل من سمية وأذى مادة البسفينول أ.
٤. أضافة مواد علفية تحتوي على مضادات الاكسدة لغرض حماية الدواجن والمستهلك.

المصادر

References

أ – المصادر باللغة العربية :

آل فرحان ، مواهب بشير جاسم (٢٠١٥) . تأثير مادم البسفينول أ في الخصوبة وبعض معايير الدم والدور الوقائي لفيتامين E و C للحد من هذه التأثيرات في الجردان Albino Rat اطروحة دكتورة ، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة كربلاء ، العراق.

ب – المصادر باللغة الانكليزية

A. Korkmaz, M. A. Ahbab, D. Kolankaya, and N. Barlas,"Influence of vitamin C on bisphenol A, nonylphenol andoctylphenol induced oxidative damages in liver of male rats,"Food and Chemical Toxicology, vol. 48, no. 10, pp. 2865–2871, 2010.

Abdel-Tawwab, M., & Hamed, H. S. (2018). Effect of bisphenol A toxicity on growth performance, biochemical variables, and oxidative stress biomarkers of Nile tilapia, Oreochromis niloticus (L.). *Journal of Applied Ichthyology*, *34*(5), 1117-1125.

Almeida, S., Raposo, A., Almeida González, M., & Carrascosa, C. (2018). Bisphenol A: Food exposure and impact on human health. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *17*(6), 1503-1517.

AL-Mossawi, A. H. (2013). Physiological and reproductive activity in rats exposed to bisphenol A during different life stages. PhDThesis. College of Veterinary Medicine, Basrah University, 50-202.

Amjad, S., Rahman, M. S., & Pang, M. G. (2020). Role of antioxidants in alleviating bisphenol A toxicity. *Biomolecules*, *10*(8), 1105.

Ayazgök, B., & Küçükkilinç, T. T. (2017). Düşük Doz Bisfenol A'nın Büyük Etkileri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, *42*(2), 139.

Barbut, S. (2002). An Industry Guide. Poultry Products Processing.

Berg, C., Halldin, K., & Brunström, B. (2001). Effects of bisphenol A and tetrabromobisphenol A on sex organ development in quail and chicken embryos. *Environmental Toxicology and Chemistry: An International Journal*, *20*(12), 2836-2840.

Bern, H.A. (1992). The fragile fetus. In: Colborn T., Clement C., eds. Chemicallyinduced Alterations in Sexual and Functional Development: The Wildlife/Hurnan Connection. Princeton Scientific Publishing Co. pp. 9-15.

Bindhumol, V., Chitra, K. C., & Mathur, P. P. (2003). Bisphenol A induces reactive oxygen species generation in the liver of male rats. *Toxicology*, *188*(2-3), 117-124.

Bondesson, M., Jönsson, J., Pongratz, I., Olea, N., Cravedi, J. P., Zalko, D.,& Gustafsson, J. A. (2009). A CASCADE of effects of bisphenol A. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)*, *28*(4), 563-567.

Bowes, D. A., & Halden, R. U. (2019). Breast cancer and dietary intake of endocrine disruptors: a review of recent literature. *Current Pathobiology Reports*, *7*(3), 41-46.

Cabaton, N. J., Canlet, C., Wadia, P. R., Tremblay-Franco, M., Gautier, R., Molina, J.,& Zalko, D. (2013). Effects of low doses of bisphenol A on the metabolome of perinatally exposed CD-1 mice. *Environmental health perspectives*, *121*(5), 586-593.

Carwile, J. L., Luu, H. T., Bassett, L. S., Driscoll, D. A., Yuan, C., Chang, J. Y., & Michels, K. B. (2009). Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environmental health perspectives*, *117*(9), 1368-1372.

Chen, J., Saili, K. S., Liu, Y., Li, L., Zhao, Y., Jia, Y., & Huang, C. (2017). Developmental bisphenol A exposure impairs sperm function and reproduction in zebrafish. *Chemosphere*, *169*, 262-270.

Chen, W. Y., Shen, Y. P., & Chen, S. C. (2016). Assessing bisphenol A (BPA) exposure risk from long-term dietary intakes in Taiwan. *Science of the Total Environment*, *543*, 140-146.

Chu, C. Y., Pontén, A., Sun, C. C., & Jee, S. H. (2006). Concomitant contact allergy to the resins, reactive diluents and hardener of a bisphenol A/Fbased epoxy resin in subway construction workers. *Contact Dermatitis*, *54*(3), 131-139.

Cichna-Markl, M. (2012). Sample clean-up by sol–gel immunoaffinity chromatography for the determination of bisphenol A in food and urine. *Methods*, *56*(2), 186-191.

Cimmino, I., D'Esposito, V., Liguoro, D., Liguoro, P., Ambrosio, M. R., Cabaro, S.,& Valentino, R. (2019). Low-dose Bisphenol-A regulates inflammatory cytokines through GPR30 in mammary

adipose cells. *Journal of molecular endocrinology*, *63*(4), 273-283.

Corrales, J., Kristofco, L. A., Steele, W. B., Yates, B. S., Breed, C. S., Williams, E. S., & Brooks, B. W. (2015). Global assessment of bisphenol A in the environment: review and analysis of its occurrence and bioaccumulation. *Dose-response*, *13*(3), 1559325815598308.

Coughlin,J.L. (2011) . Characterization of the Inhibition ofGenistein Glucuronidation by Bisphenol A in Human andRat Liver Microsomes. MSc. Thesis; the Graduate Schoolof Biomedical Sciences/University of Medicine andDentistry of New Jersey.USA.

Das, D., Lee, J. F., & Cheng, S. (2004). Selective synthesis of Bisphenol-A over mesoporous MCM silica catalysts functionalized with sulfonic acid groups. *Journal of catalysis*, *223*(1), 152-160.

Dekant, W., & Völkel, W. (2008). Human exposure to bisphenol A by biomonitoring: methods, results and assessment of environmental exposures. *Toxicology and applied pharmacology*, *228*(1), 114-134.

Desai, M., Ferrini, M. G., Han, G., Jellyman, J. K., & Ross, M. G. (2018). In vivo maternal and in vitro BPA exposure effects on hypothalamic neurogenesis and appetite regulators. *Environmental research*, *164*, 45-52.

Dianin, A. P. (1891). Condensation of ketones with phenols. *Zhurnal Russkogo Fiziko-Khimicheskogo Obshchestva. J. Russ. Phys. Chem. Soc. St. Petersburg*, *23*(488-517), 601-611.

Dixon, W. J. (1980). Efficient analysis of experimental observations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, *20*, 441-462.

E. Rencüzoğulları and M. Aydın, "Genotoxic and mutagenicstudies of teratogens in developing rat and mouse," Drug andChemical Toxicology, vol. 42, no. 4, pp. 409–429, 2019.

EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). (2015). Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. *EFSA Journal*, *13*(1), 3978.

Eldefrawy, F., Xu, H. S., Pusch, E., Karkoura, A., Alsafy, M., Elgendy, S., & Guo, T. L. (2021). Modulation of folliculogenesis in adult laying chickens by bisphenol A and bisphenol S: Perspectives on ovarian morphology and gene expression. *Reproductive Toxicology*, *103*, 181-190.

Erler, C., & Novak, J. (2010). Bisphenol a exposure: human risk and health policy. *Journal of pediatric nursing*, *25*(5), 400-407.

European Commission Directives. Commission Directive 2011/8/EU of 28 January 2011 Amending Directive 2002/72/EC as regards the restriction of use of Bisphenol A in plastic infant feeding bottles.Ofcial Journal of the European Union (2011).

Evans, L. W., Muttukrishna, S., Knight, P. G., & Groome, N. P. (1997). Development, validation and application of a two-site enzyme-linked immunosorbent assay for activin-AB. *Journal of Endocrinology*, *153*(2), 221-230.

Experts demand European action on plastics chemical".Reuters. 22 June 2010.

Fahrenkopf, A., & Wagner, C. K. (2020). Bisphenol A (BPA) induces progesterone receptor expression in an estrogen receptor α-dependent manner in perinatal brain. *Neurotoxicology and teratology*, *78*, 106864.

FDA. *Update on Bisphenol A for Use in Food Contact Applications* . U.S. Food and Drug Administration, 2010. (available at: https://www.fda. gov/media/78088/download).

Fic A, Žegura B, Sollner Dolenc M, Filipič M, Peterlin Mašič L. Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells. Arh Hig Rada Toksikol. 2013;64:189-200.

Fic A., Sollner Dolenc, M., Filipič, M., & Peterlin Mašić, L. (2013). Mutagenicity and DNA damage of bisphenol A and its structural analogues in HepG2 cells. Arhiv za higijenu rada i toksikologiju, 64(2), 189-199.

Fiege, H., Voges, H. W., Hamamoto, T., Umemura, S., Iwata, T., Miki, H., & Paulus, W. (2000). Phenol derivatives. Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry.

Fleisch, A. F.; Sheffield, P. E.; Chinn, C., Edelstein, B. L., and Landrigan, P. J. (2010). Bisphenol A and related compounds in dental materials. Pediatrics. 126(4)P: 760-768.

Flint, S.; Markle, T.; Thompson, S., and Wallace, E. (2012). Bisphenol A exposure, effects, and policy: a wildlife perspective. Journal of environmental management, 104, 19-34.

Fortune JE, Yang MY. Effects of Endocrine Disrupting Chemicals (Estrogens) on Bovine Ovaries. Society for the Study of Reproduction. 2011; 305:1-6.

Fouyet, S., Olivier, E., Leproux, P., Dutot, M., & Rat, P. (2021). Bisphenol A, Bisphenol F, and Bisphenol S: The Bad and the Ugly. Where Is the Good?. *Life*, *11*(4), 314.

Frenzilli, G.; Martorell-Ribera, J.; Bernardeschi, M.; Scarcelli, V.; Jönsson, E.; Diano, N., and Asker, N. (2021). Bisphenol A and Bisphenol S Induce Endocrine and Chromosomal Alterations in Brown Trout. Frontiers in Endocrinology, 12.p:1-13.

Furuya, M., Sasaki, F., Hassanin, A. M., Kuwahara, S., & Tsukamoto, Y. (2003). Effects of bisphenol-A on the growth of comb and testes of male chicken. *Canadian journal of veterinary research*, *67*(1), 68.

G. Csanády, H. Oberste-Frielinghaus, B. Semder, C. Baur,K.T.Schneider, and J. G. Filser, "Distribution and unspecific proteinbinding of the xenoestrogens bisphenol A and daidzein,"Archives of Toxicology, vol. 76, no. 5-6, pp. 299–305, 2002.

G. Ginsberg and D. C. Rice, "Does rapid metabolism ensurenegligible risk from bisphenol A?," Environmental Health Perspectives,vol. 117, no. 11, pp. 1639–1643, 2009.

Geens, T., Aerts, D., Berthot, C., Bourguignon, J. P., Goeyens, L., Lecomte, P., & Covaci, A. (2012). A review of dietary and non-dietary exposure to bisphenol-A. *Food and chemical toxicology*, *50*(10), 3725-3740.

Geens, T., Apelbaum, T. Z., Goeyens, L., Neels, H., & Covaci, A. (2010). Intake of bisphenol A from canned beverages and foods on the Belgian market. *Food Additives and Contaminants*, *27*(11), 1627-1637.

Geens, T., Roosens, L., Neels, H., & Covaci, A. (2009). Assessment of human exposure to Bisphenol-A, Triclosan and Tetrabromobisphenol-A through indoor dust intake in Belgium. *Chemosphere*, *76*(6), 755-760.

Grasso P & Hinton RH (1991). Evidence for and possiblmechanisms non-genotoxic carcinogenesis in rodentliver. *Mutation Research* 248:271-290.

Greiner, E., Kaelin, T., & Nakamura, K. (2007). Bisphenol A. CEH Report by SRI Consulting. daycare. *Environ Res*, *103*(1), 9-20.

Helal, E. G.; Soliman, M. G.; Badawi, M. M.; Abdel-Kawi, N. A. Fadel, H. A., and Abozaid, N. M. (2018). Physiological and Histopathological studies on Bisphenol-A compound as xenoestrogen in male albino rats. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 50(1).P 127-136.

Heldring, N.; Pike, A.; Andersson, S.; Matthews, J.B.; Cheng, G Hartman, J.; Tujague, M.; Ström, A.;Treuter, E.; Warner, M.; et al. Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets. Physiol.Rev. 2007, 87, 905–931. [CrossRef].

Hoekstra, E. J., & Simoneau, C. (2013). Release of bisphenol A from polycarbonate—a review. *Critical reviews in food science and nutrition*, *53*(4), 386-402.

Huang, Y. Q., Wong, C. K. C., Zheng, J. S., Bouwman, H., Barra, R., Wahlström, B., ... & Wong, M. H. (2012). Bisphenol A (BPA) in China: a review of sources, environmental levels, and potential human health impacts. Environment *international*, *42*, 91-99.

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. *Human reproduction*, *17*(11), 2839-2841.

Jaeschke, H. (2008). Toxic responses of the liver. *Casarett's & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisoning*, 557-582.

Jessl, L., Scheider, J., & Oehlmann, J. (2018). The domestic fowl (Gallus gallus domesticus) embryo as an alternative for mammalian experiments–Validation of a test method for the detection of endocrine disrupting chemicals. *Chemosphere*, *196*, 502-513.

Johns LE, Ferguson KK & Meeker JD. Relationships between urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations and vitamin D levels in U.S. adults: National Health and Nutrition ExaminationSurvey (NHANES), 2005–2010. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2016 101 4062–4069. (https://doi.org/10.1210/jc.2016- 2134).

Johns LE, Ferguson KK, Cantonwine DE, McElrath TF, Mukherjee B & Meeker JD. Urinary BPA and phthalate metabolite concentrations and plasma vitamin D levels in pregnant women: a repeated measures analysis. *Environmental Health Perspectives* 2017 125 087026. (https:// doi.org/10.1289/EHP1178) .

K. R. Bhattarai, T. A. Riaz, H. R. Kim, and H. J. Chae, "Theaftermath of the interplay between the endoplasmic reticulumstress response and redox signaling," Experimental and MolecularMedicine, vol. 53, no. 2, pp. 151–167, 2021.

K. Wang, Z. Zhao, and W. Ji, "Bisphenol A induces apoptosis,oxidative stress and inflammatory response in colon and liverof mice in a mitochondria-dependent manner," Biomedicineand Pharmacotherapy, vol. 117, article 109182, 2019.

Kabuto, H., Amakawa, M., & Shishibori, T. (2004). Exposure to bisphenol A during embryonic/fetal life and infancy increases oxidative injury and causes underdevelopment of the brain and testis in mice. *Life sciences*, *74*(24), 2931-2940.

Kang, J. H., Kondo, F., & Katayama, Y. (2006). Human exposure to bisphenol A. *Toxicology*, *226*(2-3), 79-89.

Kazemi, S., Kani, S. N. M., Rezazadeh, L., Pouramir, M., Ghasemi-Kasman, M., & Moghadamnia, A. A. (2017). Low dose administration of Bisphenol A induces liver toxicity in adult rats. *Biochemical and biophysical research communications*, *494*(1-2), 107-112.

Khan, D., & Ahmed, S. A. (2015). Epigenetic regulation of non-lymphoid cells by bisphenol A, a model endocrine disrupter: potential implications for immunoregulation. *Frontiers in endocrinology*, *6*, 91.

Kobayashi, K., Miyagawa, M., Wang, R. S., Suda, M., Sekiguchi, S., & Honma, T. (2005). Effects of in utero and lactational exposure to bisphenol A on thyroid status in F1 rat offspring. *Industrial Health*, *43*(4), 685-690.

Kobroob, A.; Peerapanyasut, W.; Chattipakorn, N.; Wongmekiat, O. Damaging (2018) E_ects of Bisphenol A on theKidney and the Protection by Melatonin: Emerging Evidences from In Vivo and In Vitro Studies. Oxidative Med. Cell. Longev. 2018, 2018, 1–15. [CrossRef]

Krishnan AV, Stathis P, Permuth SF, Tokes L, Feldmen D.(1993) Bisphenol-A: An estrogenic substance is released from

polycarbonate flanks during autoclaving. Endocrinol 132:2279–2286.

Kuo, J. N., & Li, B. S. (2014). Lab-on-CD microfluidic platform for rapid separation and mixing of plasma from whole blood. *Biomedical microdevices*, *16*(4), 549-558.

Lee S, Liu X, Takeda S, Choi K. Genotoxic potentials and relatedmechanisms of bisphenol A and other bisphenol compounds: comparison study employing chicken DT40 cells. Chemosphere.2013;93:434-440.

Lee, M., Kwon, J., & Chung, M. K. (2003). Enhanced prediction of potential rodent carcinogenicity by utilizing comet assay and apoptotic assay in combination. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *541*(1-2), 9-19.

Lee, S., Suk, K., Kim, I. K., Jang, I. S., Park, J. W., Johnson, V. J., & Kim, S. H. (2008). Signaling pathways of bisphenol A–induced apoptosis in hippocampal neuronal cells: Role of calcium-induced reactive oxygen species, mitogen-activated protein kinases, and nuclear factor–κB. *Journal of neuroscience research*, *86*(13), 2932-2942.

Lehmler, H. J., Liu, B., Gadogbe, M., & Bao, W. (2018). Exposure to bisphenol A, bisphenol F, and bisphenol S in US adults and children: The national health and nutrition examination survey 2013–2014. *ACS omega*, *3*(6), 6523-6532.

Liao, C., & Kannan, K. (2013). Concentrations and profiles of bisphenol A and other bisphenol analogues in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *Journal of agricultural and food chemistry*, *61*(19), 4655-4662.

Liao, C., Liu, F., & Kannan, K. (2012). Bisphenol S, a new bisphenol analogue, in paper products and currency bills and its association with bisphenol A residues. *Environmental science & technology*, *46*(12), 6515-6522.

Luna, L. G. (1968). Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology.

Maćczak A, Cyrkler M, Bukowska B, Michałowicz J. Bisphenol A,bisphenol S, bisphenol F and bisphenol AF induce different oxidativestress and damage in human red blood cells (*in vitro* study). Toxicol *In Vitro*. 2017;41:143-149.

Mahdavinia, M., Khorsandi, L., Alboghobeish, S., Samimi, A., Dehghani, M. A., & Zeidooni, L. (2021). Liver histopathological alteration and dysfunction after bisphenol A administration in male rats and protective effects of naringin. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, *11*(4), 394.

Markris, K. C., Andra, S. S., Jia, A., Herrick, L., Christophi, C. A., Snyder, S. A., & Hauser, R. (2013). Association between water consumption from polycarbonate containers and bisphenol A intake during harsh environmental conditions in summer. *Environmental science & technology*, *47*(7), 3333-3343.

MAS, S.; EGIDO, J.; GONZALEZ-PARRA, E. and EN REPRESENTACION DEL GRUPO DE ANALISIS DEL PAPEL DEL BISFENOL, A. E. E. P. E. H. (2017). The Importance of Bisphenol A, an Uraemic Toxin from Exogenous Sources, in Haemodialysis Patients. Nefrologia. 37(3). P: 229-234.

Meli, R., Monnolo, A., Annunziata, C., Pirozzi, C., & Ferrante, M. C. (2020). Oxidative stress and BPA toxicity: an antioxidant approach for male and female reproductive dysfunction. *Antioxidants*, *9*(5), 405.

Michałowicz, J. (2014). Bisphenol A–sources, toxicity and biotransformation. *Environmental toxicology and pharmacology*, *37*(2), 738-758.

Mokra K, Kuźmińska-Surowaniec A, Woźniak K, Michałowicz J. Evaluation of DNA-damaging potential of bisphenol A and its selected analogs in human peripheral blood mononuclear cells (*in vitro*study). Food Chem Toxicol. 2017;100:62-69.

Moon, M. K., Kim, M. J., Jung, I. K., Do Koo, Y., Ann, H. Y., Lee, K. J., & Park, Y. J. (2012). Bisphenol A impairs mitochondrial function in the liver at doses below the no observed adverse effect level. *Journal of Korean medical science*, *27*(6), 644-652.

Moreno-Gómez-Toledano, R., Arenas, M. I., Muñoz-Moreno, C., Olea-Herrero, N., Reventun, P., Izquierdo-Lahuerta, A., ... & Bosch, R. J. (2022). Comparison of the renal effects of bisphenol A in mice with and without experimental diabetes. Role of sexual dimorphism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, *1868*(1), 166296.

Munguia-Lopez, E. M., Gerardo-Lugo, S., Peralta, E., Bolumen, S., & Soto-Valdez, H. (2005). Migration of bisphenol A (BPA) from can coatings into a fatty-food simulant and tuna fish. *Food additives and contaminants*, *22*(9), 892-898.

Murata, M., & Kang, J. H. (2018). Bisphenol A (BPA) and cell signaling pathways. *Biotechnology Advances*, *36*(1), 311-327.

Mustafa, S. R., & Nasser, H. S. (2017). Effect of environmental condition on contamination of plastic bottles withbisphenol a (bpa) by using histo pathological diagnosis and hormonal test. *Iraq journal of agricultural research*, *22*(5).

Nadal, A.; Ropero, A.B.; Laribi, O.; Maillet, M.; Fuentes, E.; Soria, B. Nongenomic actions of estrogens andxenoestrogens by binding at a plasma membrane receptor unrelated to estrogen receptor alpha and estrogenreceptor beta. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000, 97, 11603–11608. [CrossRef] [PubMed]

Newbold, R. R., Jefferson, W. N., & Padilla-Banks, E. (2007). Long-term adverse effects of neonatal exposure to bisphenol A on the murine female reproductive tract. *Reproductive toxicology*, *24*(2), 253-258.

Niu, Y., Zhang, J., Wu, Y., & Shao, B. (2012). Analysis of bisphenol A and alkylphenols in cereals by automated on-line solid-phase extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of agricultural and* food *chemistry*, *60*(24), 6116-6122.

O'Mahony, J., Moloney, M., McCormack, M., Nicholls, I., Mizaikoff,B., Danaher, M., 2013. Design and implementation of animprinted material for the extraction of the endocrinedisruptor bisphenol A from milk. J. Chromatogr. B 931,164–169.

Olea-Herrero, N., Arenas , M. I., Muñóz-Moreno, C., Gómez-Toledano, R. M., González-Santander, M., Arribas , I. and Bosch, R. J. (2014). Bisphenol-A Induces Podocytopathy with Proteinuria in Mice. journal of cellular physiology. 229(12). p. 2057-2066 .

Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., & Wimalawansa, S. J. (2018). Vitamin D supplementation guidelines. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 175, 125-135.

Preethi, J., Singh, H. K., Venkataraman, J. S., & Rajan, K. E. (2014). Standardised extract of Bacopa monniera (CDRI-08) improves contextual fear memory by differentially regulating the activity of histone acetylation and protein phosphatases (PP1α, PP2A) in hippocampus. *Cellular and Molecular Neurobiology*, *34*(4), 577-589.

Priego, A. R., Parra, E. G., Mas, S., Morgado-Pascual, J. L., Ruiz-Ortega, M., & Rayego-Mateos, S. (2021). Bisphenol A modulates autophagy and exacerbates chronic kidney damage in mice. *International journal of molecular sciences*, *22*(13), 7189.

Qiu, W., Shao, H., Lei, P., Zheng, C., Qiu, C., Yang, M., & Zheng, Y. (2018). Immunotoxicity of bisphenol S and F are similar to that of bisphenol A during zebrafish early development. *Chemosphere*, *194*, 1-8.

Rafael Moreno-Gómez-Toledano, María I. Arenas, Carmen Muñoz-Moreno, Nuria Olea-Herrero, Paula Reventun, Adriana Izquierdo-Lahuerta, Alba Antón-Cornejo, Marta González-Santander, Carlos Zaragoza, Marta Saura, Ricardo J. Bosch. Comparison of the renal effects of bisphenol A in mice with and without experimental diabetes. Role of sexual dimorphism. Biochimica et Biophysica Acta. 2022, Volume 1868, Issue 1, 166296.

Rahman, M. S., Kwon, W. S., Lee, J. S., Yoon, S. J., Ryu, B. Y., & Pang, M. G. (2015). Bisphenol-A affects male fertility via fertility-related proteins in spermatozoa. *Scientific reports*, *5*(1), 1-9.

Rahman, M. S., Pang, W. K., Ryu, D. Y., Park, Y. J., & Pang, M. G. (2020). Multigenerational and transgenerational impact of paternal bisphenol A exposure on male fertility in a mouse model. *Human Reproduction*, *35*(8), 1740-1752.

Rahman, S.; Kwon, W.-S.; Yoon, S.-J.; Park, Y.-J.; Ryu, B.-Y.; Pang, M.-G. A novel approach to assessingbisphenol-A hazards using an in vitro model system. BMC Genom. 2016, 17, 577. [CrossRef] [PubMed]

Ranjit, N., Siefert, K., & Padmanabhan, V. (2010). Bisphenol-A and disparities in birth outcomes: a review and directions for future research. *Journal of Perinatology*, *30*(1), 2-9.

Reddivari, L., Veeramachaneni, D. R., Walters, W. A., Lozupone, C., Palmer, J., Hewage, M. K., & Vanamala, J. K. (2017). Perinatal bisphenol A exposure induces chronic inflammation in rabbit offspring via modulation of gut bacteria and their metabolites. *MSystems*, *2*(5), e00093-17.

Ribeiro, E., Ladeira, C., & Viegas, S. (2017). Occupational exposure to bisphenol A (BPA): a reality that still needs to be unveiled. *Toxics*, *5*(3), 22.

Richter, C. A., Birnbaum, L. S., Farabollini, F., Newbold, R. R., Rubin, B. S., Talsness, C. E., & vom Saal, F. S. (2007). In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. Reproductive toxicology, 24(2), 199-224.

Rochester JR, Bolden AL. Bisphenol S and F: A SystematicReview and Comparison of the Hormonal Activity of Bisphenol ASubstitutes. Environ Health Perspect. 2015;123:643-650.

Rochester, J. R. (2013). Bisphenol A and human health: a review of the literature. *Reproductive toxicology*, *42*, 132-155.

Rogers, K.(2021)"Bisphenol A". Encyclopedia Britannica,. https://www.britannica.com/science/bisphenol-A

Rubin, B. S., Murray, M. K., Damassa, D. A., King, J. C., & Soto, A. M. (2001). Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environmental health perspectives*, *109*(7), 675-680.

S. Khan, S. Beigh, B. P. Chaudhari et al., "Mitochondrial dysfunction induced by Bisphenol A is a factor of its hepatotoxicityin rats," Environmental Toxicology, vol. 31, no. 12,pp. 1922–1934, 2016.

Sadighara, P., Jahed Khaniki, G., Baseri, E., Dehghani, M. H., Barin, A., & Mazaheri Nezhad Fard, R. (2013). Effect of bisphenol A on the quality characteristics of meat in a chicken embryo model. *Sci Int*, *1*(11), 375-378.

Salehpour, A., Shidfar, F., Hedayati, M., Farshad, A. A., Tehrani, A. N., & Mohammadi, S. (2021). Molecular mechanisms of vitamin D plus Bisphenol A effects on adipogenesis in human adipose-derived mesenchymal stem cells. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, *13*(1), 1-9.

Sangai, N. P., Verma, R. J., & Trivedi, M. H. (2014). Testing the efficacy of quercetin in mitigating bisphenol A toxicity in liver and kidney of mice. *Toxicology and industrial health*, *30*(7), 581-597.

Sangai, N.P., Verma, R.J., Trivedi, M.H., (2012). Testing theefficacy of quercetin in mitigating bisphenol A toxicity inliver and kidney of mice. *Toxicology and IndustrialHealth.5*99 : 66-80.

Sashihara, K., Yamashita, T., Takagi, T., Nakanishi, T., & Furuse, M. (2003). Effects of intrayolk injection of bisphenol A on hatchability and sex ratio in chickens. Journal of Applied Animal Research, 24(2), 113-122.

Shao, B., Han, H., Li, D., Ma, Y., Tu, X., & Wu, Y. (2007). Analysis of alkylphenol and bisphenol A in meat by accelerated solvent extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Food chemistry*, *105*(3), 1236-1241.

Sharma, N., Arora, S., & Madan, J. (2017). UV-Visible Spectrophotometry Method Validation for Analysis of Nefopam HCl in Poly-3-Hydroxybutyrate and Poly-ε-Caprolactone Microspheres. *Inter J Chem Tech Res*, *10*(6), 74-280.

Shewita, R. S., & Ahmed, H. A. (2015). Influence of dietary phytase and multiple enzymes supplementations on growth performance, carcass characteristics and immune response in Japanese quail. *American Journal of Life Science Researches*, *3*(1).

Skledar DG, Schmidt J, Fic A, Klopčič I, Trontelj J, Dolenc MS, Finel M, Mašič LP. Influence of metabolism on endocrine activities of bisphenol S. Chemosphere. 2016;157:152-159.

Staples, C. A., Dome, P. B., Klecka, G. M., Oblock, S. T., & Harris, L. R. (1998). A review of the environmental fate, effects, and exposures of bisphenol A. *Chemosphere*, *36*(10), 2149-2173.

Stump, D. G., Beck, M. J., Radovsky, A., Garman, R. H., Freshwater, L. L., Sheets, L. P., & Hentges, S. G. (2010). Developmental

neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats. *Toxicological Sciences*, *115*(1), 167-182.

Suvarna, S. K., Layton, C., & Bancroft, J. D. (2013). Theory and practice of histological techniques. *Pbl. London, Churchill Livingstone, Elsiver*, 173-187.

Suvarna, S., Das, U., Kc, S., Mishra, S., Sudarshan, M., Saha, K. D., ... & Narayana, Y. (2017). Synthesis of a novel glucose capped gold nanoparticle as a better theranostic candidate. *PloS one*, *12*(6), e0178202.

Świątkiewicz, S., Arczewska-Włosek, A., Bederska-Lojewska, D., & Józefiak, D. (2017). Efficacy of dietary vitamin D and its metabolites in poultry-review and implications of the recent studies. *World's Poultry Science Journal*, *73*(1), 57-68.

Takahashi, O., & Oishi, S. (2003). Testicular toxicity of dietarily or parenterally administered bisphenol A in rats and mice. *Food and chemical toxicology*, *41*(7), 1035-1044.

Tamschick, S., Rozenblut-Kościsty, B., Ogielska, M., Kekenj, D., Gajewski, F., Krüger, A., & Stöck, M. (2016). The plasticizer bisphenol A affects somatic and sexual development, but differently in pipid, hylid and bufonid anurans. *Environmental Pollution*, *216*, 282-291.

Teppala, S., Madhavan, S., & Shankar, A. (2012). Bisphenol A and metabolic syndrome: results from NHANES. *International journal of endocrinology*, *2012*.

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. *Experimental biology and medicine*, *226*(3), 216-221.

Tominaga, T., Negishi, T., Hirooka, H., Miyachi, A., Inoue, A., Hayasaka, I., & Yoshikawa, Y. (2006). Toxicokinetics of bisphenol A in rats, monkeys and chimpanzees by the LC–MS/MS method. *Toxicology*, *226*(2-3), 208-217.

Tonini, C., Segatto, M., Bertoli, S., Leone, A., Mazzoli, A., Cigliano, L., & Pallottini, V. (2021). Prenatal exposure to BPA: The effects on hepatic lipid metabolism in male and female rat fetuses. *Nutrients*, *13*(6), 1970.

Vaishya, R., Vijay, V., Agarwal, A. K. and Jahangir, J. (2015).esurgence ofvitamin D: Old wine in new bottle. *journal of clinical orthopaedicsand trauma*, 6(3), 173-183.

Vandenberg, L. N., Chahoud, I., Heindel, J. J., Padmanabhan, V., Paumgartten, F. J., & Schoenfelder, G. (2010). Urinary, circulating, and tissue biomonitoring studies indicate widespread exposure to bisphenol A. *Environmental health perspectives*, *118*(8), 1055-1070.

Vandenberg, L. N., Chahoud, I., Heindel, J. J., Padmanabhan, V., & Paumgartten, F. J. R. (2012). Urinary, Circulating, and Tissue Biomonitoring Studies Indicate Widespread Exposure to Bisphenol A. Ciência & Saúde Coletiva.

Vandenberg, L. N., Hauser, R., Marcus, M., & Olea, N. (2007). Welshons WV2007 Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol*, *24*(2), 139-177.

Vandenberg, L. N., Maffini, M. V., Sonnenschein, C., Rubin, B. S., & Soto, A. M. (2009). Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. Endocrine reviews, 30(1), 75-95.

Völkel, W., Colnot, T., Csanády, G. A., Filser, J. G., & Dekant, W. (2002). Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low

doses following oral administration. *Chemical research in toxicology*, *15*(10), 1281-1287.

Vom Saal, F. S., Nagel, S. C., Coe, B. L., Angle, B. M., & Taylor, J. A. (2012). The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. *Molecular and cellular endocrinology*, *354*(1-2), 74-84.

Voulgaris, N., Papanastasiou, L., Piaditis, G., Angelousi, A., Kaltsas, G., Mastorakos, G., & Kassi, E. (2017). Vitamin D and aspects of female fertility. Hormones, *16*(1), 5-21.

Wang, K.; Zhao, Z., and Ji, W. (2019). Bisphenol A induces apoptosis, oxidative stress and inflammatory response in colon and liver of mice in a mitochondria-dependent manner. Biomedicine and Pharmacotherapy. 117. 109182.

Wang, M., Cao, R., Zhang, L., Yang, X., Liu, J., Xu, M., & Xiao, G. (2020). Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell research*, *30*(3), 269-271.

Watanabe, S., Wang, R. S., Miyagawa, M., Kobayashi, K., Suda, M., Sekiguchi, S., & Honma, T. (2003). Imbalance of testosterone level in male offspring of rats perinatally exposed to bisphenol A. *Industrial health*, *41*(4), 338-341.

Williams, C., Bondesson, M., Krementsov, D. N., & Teuscher, C. (2014). Gestational bisphenol A exposure and testis development. *Endocrine disruptors*, *2*(1), e29088.

Yang, X., Doerge, D. R., Teeguarden, J. G., & Fisher, J. W. (2015). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for assessment of human exposure to bisphenol A. *Toxicology and applied pharmacology*, *289*(3), 442-456.

Yonekubo, J., Hayakawa, K., & Sajiki, J. (2008). Concentrations of bisphenol A, bisphenol A diglycidyl ether, and their derivatives in canned foods in Japanese markets. *Journal of agricultural and food chemistry*, *56*(6), 2041-2047.

Yonghua, H-E., Maohua, M., Chunhua, W-U., Wei, Y., Ersheng, G.,Zhijun, Z., De-Kun, L., 2009. Occupational exposure levels ofbisphenol A among Chinese workers. J. Occup. Health 51,432–436.

Yoshida, T., Horie, M., Hoshino, Y., Nakazawa, H., Horie, M., & Nakazawa, H. (2001). Determination of bisphenol A in canned vegetables and fruit by high performance liquid chromatography. *Food Additives & Contaminants*, *18*(1), 69-75.

Z. H. Ke, J. X. Pan, L. Y. Jin et al., "Bisphenol A exposure mayinduce hepatic lipid accumulation via reprogramming theDNA methylation patterns of genes involved in lipid metabolism,"Scientific Reports, vol. 6, no. 1, 2016.

Zeinab, K., Hassan, Z., Elobeid, M., Virk, P., Omer, S., ElAmin, M.,Daghestani, M., Ebtisam, M., Al Olayan, E., 2012. Bisphenol Ainduces hepatotoxicity through oxidative stress in rat model.OxidativeMed. Cell. Longevity, http://dx.doi.org/10.1155/2012/194829.

Zenata O, Dvorak Z, Vrzal R. Profiling of bisphenol S towards nuclear receptors activities in human reporter cell lines. Toxicol Lett. 2017;281:10-19.

Zincke T (1905). "Ueber die Einwirkung von Brom und von Chlor auf Phenole: Substitutionsprodukte, Pseudobromide und Pseudochloride". Justus Liebig s Annalen der Chemie 343: 75–99. doi: 10.1002/jlac.19053430106.

Abstract

This study was planned in order to identify the pathological and productive changes caused by Bisphenol A in broilers. In the primary study, eight males of one-day-old rose broiler chicks, weighing 40 g, were used to determine the median LD50 of bisphenol A by oral administration and within 24 hours, and the up-and-down technique was used for this purpose, which determined the median lethal dose at 367.41 mg/kg body weight. body at one day old.

In this study, 112 broiler chicks of one day old, heterozygous, were used, which were divided into four groups (28 chicks for each group). At a dose of 183.71 mg / kg of body weight at a concentration of 5% of the lethal median dose, and the third group dosed 367.41 mg / kg of body weight at a concentration of 10%, and the fourth group dosed 734.82 mg / kg of body weight at a concentration of 20%, oral dose at a rate of three times per week for a period of twenty-eight days, and at the beginning of each week, productivity parameters such as the weights of chicks per week for all groups were taken, then seven chicks from each group were killed, blood samples were collected in tubes for the purpose of measuring the concentration of vitamin D3, and the organs included in the pathological study were collected from the liver and kidney Organs were fixed in 10% round-neutral formalin solution, and samples were taken from moist muscle tissue for the purpose of estimating the bisphenol-A concentration in broiler tissue.

The results of the current study showed that the average weekly weight of the dosed groups decreased in the average weekly weight compared to the control group and in all weeks, except for the first day,

no significant difference was observed between the dosed groups and the control group.

Regarding the effect of bisphenol A on the average relative weight of the liver in broilers, the results of the study indicated that the relative weight of the liver in the control group did not record significant differences between it and the three groups treated with bisphenol A in the first, second, third and fourth weeks.

The results of the relative weight of the kidney were also observed during the experiment period for the control group compared with all groups, no significant difference was recorded for the dosed groups and with the control group and during the first, second, third and fourth weeks of the experiment.

The results of the current study indicated that the concentration of vitamin D3 in the serum was significantly higher in the groups dosed with bisphenol A when compared with the control group in the first week, and there was a significant difference between the second, third, third and fourth group, and in the second, third and fourth weeks, and with the advancing age of the experiment.

As for the concentration of bisphenol A in muscle tissue, the results indicated that there were significant differences in the concentration of the dosed substance between the control group and the treated groups. Experience.

The results of the histopathological study indicated the emergence of pathological lesions in the tissues of both the liver and the kidney, where it was observed in the tissue of the kidney the presence of degenerative pathological changes on the seventh day with the spread of vacuolar degeneration as well as a slight infiltration of inflammatory cells, and on

the fourteenth day the presence of thrombotic necrosis and foggy cell swelling was observed. On the twenty-first day, a dense infiltration of mononuclear inflammatory cells, especially lymphocytes, was observed, with a clear spread of thrombotic necrosis in the kidney tissue. As for the liver tissue, on the seventh day, the histological sections showed the presence of vacuolar degeneration in a number of hepatocytes, while on the fourteenth day it was observed the spread of vacuolar degeneration and necrosis of hepatocytes around the central vein. For mononuclear inflammatory cells in the liver tissue and around the portal area and on the 28th day only bile duct hyperplasia with vacuolar degeneration of hepatocytes was observed.

We conclude from the current study that the treatment of bisphenol A for broilers in poultry for a period of twenty-eight days at a different dosage and at a concentration of 20% 10% 5% for three times a week caused changes in the weekly weight of broilers, with small histopathological changes in both liver and kidney tissue. And there is no difference in relative weights in both the liver and kidney. In addition, the concentration of bisphenol A in the muscles increased with the age of the experiment, which was accompanied by a rise in the concentration of vitamin D3 in the serum with an increase in the dose.

Effect of using different levels of Bisphenol A on some productive and histopathological characteristics in broilers

A Thesis submitted

By

Eman Younis Saleem

To

The Council of the Collge of Veterinary Medicine

University Mosul

In

Partial Fulfillment of Requirement

For the Degree of Master of Science

In

Veterinary Medicine / Poultry Diseases

Supervised by professer

Dr. Saevan Saad AL-Mahmood

2022 A.D **1444 A.H**

University of Mosul

College of Veterinary Medicine

Effect of using different levels of Bisphenol A on some productive and histopathological characteristics in broilers

Eman Younis Saleem

M.Sc. / Thesis

Veterinary Medicine / Poultry Diseases

Supervised by professer

Dr. Saevan Saad AL-Mahmood

2022 A.D **1444 A.H**