

## التغيرات الكيموحيوية والنسجية المرضية لمبيد دايمثويت في بعض أعضاء الفئران

### المختبرية *Mus musculus L.*

علي عبد اللطيف العلي و فارس شاكر كاطع و صفا محمد حسين \*

قسم علوم الحياة، كلية التربية للعلوم الصرفة، جامعة البصرة، البصرة، العراق

**المستخلص:** تم في الدراسة الحالية تقييم التغيرات البايوكيميائية والنسجية الناتجة في بعض اعضاء الفئران المختبرية *Mus musculus L.* عند حقنها بجرعتين من المبيد الحشري دايمثويت. قسمت الذكور الى ثلاث مجاميع وضمت كل مجموعة 8 فئران ومثلها بالنسبة للاناث، المجموعة الاولى اعطيت المحلول الملحي واستخدمت كمجموعة سيطرة، حقنت المجموعة الثانية والثالثة بمبيد الدايمثويت 6 و 12 (ملغ . كغم<sup>-1</sup>) من وزن الجسم على التوالي لمدة ثلاثون يوما. بينت النتائج زيادة معنوية ( $P<0.05$ ) في انزيمات الكبد (AST و ALT و ALP)، كما ارتفعت ايضا مستويات اليوريا والكرياتينين في الفئران المعاملة بالمبيد مقارنة مع مجموعة السيطرة. أظهر الفحص النسجي لمقاطع الكبد والكلى تغيرات نسجية مرضية معتمدة على الجرعة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة، وتمثلت في الكبد بحدوث تنكس Degeneration وتخر Necrosis لبعض خلايا الكبد و احتقان دموي Congestion وتوسع Explanations في الوريد البابي والمركزي وأشباه الجيوب الكبدية فضلا عن وجود نزف Hemorrhage في المساحة البابية وارتشاح Infiltration خلايا التهابية في مناطق متفرقة منه، اظهرت التغيرات في الكلية تنكس بعض خلايا بطانة النبيبات في حين لوحظت خلايا اخرى متخررة، انسلاخ Sloughing وحوؤل Metaplasia بعض خلايا بطانة النبيبات بالاضافة الى احتقان ونزف وارتشاح خلايا التهابية في الكبيبات. وممكن لكل تلك التغيرات النسجية المرضية في الكبد والكلى ان تؤدي الى الفشل الوظيفي فيها تشير الى ان مبيد دايمثويت قد يسبب الفشل الكلوي وهذا ما أكدته النتائج البايوكيميائية.

الكلمات المفتاحية : دايمثويت، فوسفوعضوي، اختبارات فيسيولوجية ، تغيرات نسجية مرضية.

\*البحث مستل من رسالة الباحث الثالث

### المقدمة

تعد مبيدات الآفات من أهم الملوثات الكيميائية المصنعة وأشدها تأثيراً في صحة الانسان والبيئة، نتيجة لتراكم متبقيات هذه المبيدات في التربة والمحيط مما ينعكس سلبا على صحة الكائنات الحية، إذ تشير إحصائيات منظمة الصحة العالمية لعام 1985 الى ان هناك 26 مليون حالة تسمم بسبب المبيدات سنويا ويتطور بعضها إلى حالات وفاة تقرب الى 220,000 حالة في الدول النامية [65 ، 66]. ازداد استخدام المبيدات الكيميائية في كثير من دول العالم

[43]، وهذا يؤدي الى تراكم جزيئات الالسيبتايل كولين وزيادة تفعيل المستقبلات الكولينرجية مما يسبب حدوث رجفات وتشنجات ثم توقف التنفس والموت [9]. تكون سمية المبيد معتدلة حيث صنفت منظمة الصحة العالمية (WHO) المبيد في الصنف الثاني "Class II" من ناحية الخطورة [67]. ويكون سام للانسان والحيوانات [16]. يتعرض الانسان بشكل مزمن لجرعات واطئة من مبيد الالسيبتايل عن طريق شرب الماء وتناول الغذاء الملوثين او عن طريق استعمال المبيدات الحشرية المنزلية المحتوية على المبيد [31] بينما يتعرض منتجو المبيد وعمال المزارع عالية منه [58]. الاستعمال المفرط واللاوعي لهذا المبيد يسبب تأثيرات مرضية عديدة كأعراض الكلى المزمنة وضمور الخصيتين و تضخم الغدة الدرقية واورام حميدة وخبيثة للغدد الصماء والجهاز اللمفاوي فضلا عن اضطرابات الكبد [54].

توجد دراسات سابقة قليلة حول التأثيرات النسيجية المرضية نتيجة التعرض لمبيد الالسيبتايل [50، 60] ولكون هذه الدراسات غير كافية فان الوكالة الدولية لاجتثاث السرطان غير قادرة على تصنيف المبيد فيما يتعلق بامكانية احداثه للسرطان [30]. استخدمت في محافظة البصرة المبيدات بأنواعها كافة لغرض مكافحة الآفات الزراعية والمنزلية والبيطرية، وقد احتلت المبيدات الحشرية الحيز الأكبر ومنها المبيدات الفوسفورعضوية التي تُستخدم على نطاق واسع، ونظراً للتأثيرات السلبية التي تخلفها المبيدات ومن ضمنها مبيد الالسيبتايل سواء للانسان او الحيوان كما ذكر سابقاً لذا ارتأت دراستنا الحالية لمعرفة التأثيرات المختلفة في بعض أعضاء الفئران المختبرية من جانبين:

في النصف الثاني من القرن العشرين، لما لها من أهمية في الزراعة والصحة العامة [1].

وتعد المبيدات الفوسفورعضوية من أكثر المبيدات استخداماً في العالم في المجال الزراعي والمنزلي، إذ تمثل أكثر من نصف عدد المبيدات المستخدمة [7]. أصبحت المبيدات ولاسيما الحشرية العضوية organophosphorus insecticides من أهم عوامل التلوث البيئي، نتيجة استخدامها المكثف وغير العلمي الذي إنعكس سلباً على البيئة [3]، إذ ظهرت سلالات مقاومة من الآفات مقاومة لفعل المبيدات فضلاً عن تأثيرها في العديد من الكائنات غير المستهدفة Non-target organism كاللبنان، والطيور، والاسماك [64، 76] مما سبب خللاً في التوازن الطبيعي وتأثيرات سلبية في الأراضي الزراعية وما عليها كائنات حية [52].

يعد مبيد الالسيبتايل Dimethoate احد اهم المبيدات الحشرية الفوسفورعضوية، ويستخدم لمكافحة الحشرات التابعة لعوائل ورتب متعددة منها الموجودة على نباتات الزينة والبرسيم والتفاح والذرة والبطاطم و القمح والبطيخ والبطاطا وغيرها من الخضروات، كما انه يُستخدم بوصفه رذاذاً للقضاء على ذباب المنزل في مباني المزرعة وكذلك للسيطرة على حشرة النبر botfly المتطفلة على الخيول والمواشي [20، 59].

وصف المبيد لأول مرة من قبل Hegberg وCassady عام 1915 ودخل الى السوق عام 1956 [22]، كما حظر استعماله لأول مرة في الولايات المتحدة عام 1962 [21]. يعمل مبيد الالسيبتايل على تثبيط انزيم الالسيبتايل كولين استريز

المحلول الفسيولوجي، حققت المجموعة الثانية بجرعة 0.1 مل من محلول مبيد دايمثويت وبتريز 6 (ملغ. كغم<sup>-1</sup>)، في حين حققت المجموعة الثالثة بجرعة 0.1 مل من محلول المبيد وبتريز 12 (ملغ. كغم<sup>-1</sup>) وحققت هذه المجاميع الثلاث ب8 حقنات بواقع حقنة واحدة لكل 48 ساعة ولمدة 30 يوماً.

**الاختبارات الكيموحيوية:** سحب الدم من القلب مباشرة Heart puncture في اليوم 31 من معاملة حيوانات التجارب بعد تخديرها بالكوروفورم ووضع المصل في انابيب خاصة للحفاظ بعد استخدام جهاز الطرد المركزي لحين إجراء الاختبارات الكيموحيوية.

**قياس فعالية انزيمات AST و ALT :** قيست فعالية الانزيمات باستعمال الطريقة اللونية وحسب طريقة [53] Reitmann and Frankel وباستخدام Kit المجهز من شركة Biolabo الفرنسية.

**قياس انزيم ALP:** قيست فعالية الانزيم حسب طريقة [36] Kind and King باستعمال الطريقة اللونية و Kit المجهز من شركة Biomerieux.

**قياس اليوريا:** قيس مستوى يوريا المصل اعتماداً على طريقة [68] Wills and Savory وعدة الاختبار المجهزة من شركة Biolabo الفرنسية.

**قياس الكرياتينين:** اعتمدت طريقة [61] Tietz في قياس مستوى الكرياتينين وباستعمال عدة الاختبار المجهزة من شركة Biolabo الفرنسية.

**الدراسة النسجية:** اعتمدت طريقة Humason [29] في تحضير المقاطع النسجية لاعضاء الكبد والكلى.

**الفسلجي:** ويشمل قياس الانزيمات الكبدية فضلاً عن قياس الكرياتينين واليوريا لتقدير السلامة الوظيفية للكبد والكلى، و**النسجي:** ويشمل دراسة تأثيراته المرضية النسجية في كبد وكلى الفئران المختبرية.

## المواد وطرائق العمل

### المواد الكيميائية

**مبيد Dimethoate:** مبيد حشري فوسفوعضوي تم شراؤه من الاسواق المحلية على هيئة سائل مستحلب في علبه بلاستيكية سعة 1L تحتوي على 400 غم من المادة الفعالة Dimethoate، وهو من انتاج شركة King Quenson الصينية.

**الحيوانات المختبرية:** استعملت في الدراسة الحالية الفئران المختبرية البيض *Mus musculus L.* من سلالة Balb/C التي جهزت من مركز الرقابة الدوائية لمحافظة بغداد وتمت تربيتها في البيت الحيواني التابع لقسم علوم الحياة- كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة البصرة تحت ظروف مماثلة ومسيطر عليها من حرارة (20-25 C°) وعند نظام إضاءة ثابت بمعدل 12 ساعة ضوء-12 ساعة ظلام [5].

**التصميم التجريبي:** استخدمت اناث الفئران المختبرية وذكرها بعمر 10-12 أسابيع، وبوزن 23-25 غم وحقنت في منطقة الخلب IP بواقع 0.1 مل لكل 25 غم من وزن الجسم اعتماداً على Balanchand [8] *et al.* واعتمد تقسيم المجاميع المعاملة على الجرعة النصف قاتلة 160 ملغ . كغم<sup>-1</sup> [28] اذ قسمت الفئران على ثلاث مجموعات (n=8) ، مجموعة السيطرة حقنت بجرعة 0.1 مل من

## التحليل الاحصائي

## تأثير مبيد الدايمثويت على كبد وكلى الفئران

بيّنت نتائج فحص المقاطع لأنسجة أعضاء الفئران المختبرية (الكبد والكلية) المحقونة بمبيد دايمثويت وجود تغيرات نسجية مرضية في تلك الاعضاء وازدادت شدة تلك التغيرات مع زيادة الجرعة عند مقارنتها بمجموعة السيطرة.

### 1- الكبد

**كبد مجموعة السيطرة:** بينت نتائج الفحص المجهرى لمقاطع كبد فئران مجموعة السيطرة تكونه من فصيصات lobules سداسية الشكل تمثل الوحدات البنوية للكبد، ويتمركز في كل فصيص وريد مركزي Central vein تترتب حوله الخلايا الكبدية على شكل أشرطة بنظام شعاعي، تحتوي الخلايا الكبدية Hepatocytes على نواة واحدة كروية الشكل مركزية الموقع وبنوية مركزية واحدة لكل منها وتتفصل هذه الاشرطة عن بعضها بمساحات صغيرة تمثل أشباه الجيوب الكبدية Sinusoids والمبطنة بطبقة واحدة غير مستمرة من خلايا ظهارية، وشخصت خلايا كبفر Kupffer cells ايضاً في جدران اشباه الجيوب شكل (1).

### كبد مجموعة الجرعة الواطنة 6 (ملغ . كغم<sup>-1</sup>)

بينت نتائج الفحص النسجي لكبد الفئران المعاملة بالجرعة الواطنة من مبيد دايمثويت تغيرات طفيفة مقارنة بمجموعة الجرعة العالية تمثلت بحدوث تنكس فجوي في سايتوبلازم بعض الخلايا الكبدية الاشكال (2 و 3) وتضخم بعض الخلايا الكبدية وانويتها (شكل 4)، وتوسع الوريد المركزي والوريد البابي الكبدى وأشباه الجيوب الكبدية ( الاشكال 3 و 5 و 6 و 7)، فضلا عن ارتشاح خلايا التهابية قرب الوريد البابي الكبدى المتوسع (الاشكال 5-7).

حلت النتائج إحصائيا باستخدام اختبار تحليل التباين Analysis of Variance (ANOVA) واختبرت المعنوية بين المعدلات باستعمال إختبار أقل فرق معنوي المعدل Least Significant Difference (L.S.D.) عند مستوى معنوية  $P < 0.05$  ، وبالاستعانة بالبرنامج Statistical Package for the Social Sciences (SPSS ver. 19).

## النتائج

### 1- قياس وظائف الكبد

بينت نتائج التحليل الاحصائي الموضحة في جدول (1) لانزيمات كبد المختبرية وجود ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في انزيمات AST و ALP في مصل اناث الفئران المختبرية فقط وبالجرعة 6 و 12 (ملغ . كغم<sup>-1</sup>) في حين لم يوجد أي فارق معنوي لتلك الانزيمات في مصل ذكور الفئران مقارنة بمجموعة السيطرة، كما وجد ارتفاع معنوي في انزيم ALT لكلا الجنسين وفي التركيز 6 (ملغ . كغم<sup>-1</sup>) فقط عند المقارنة بمجموعة السيطرة.

### 2- قياس وظائف الكلى: يوضح الجدول (2)

وجود ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في يوريا مصل ذكور واناث الفئران المعاملة بالجرعة 12 (ملغ . كغم<sup>-1</sup>) فقط مقارنة بمجموعة السيطرة، في حين ارتفع كرياتنين مصل ذكور الفئران وعند التركيز 12 (ملغ . كغم<sup>-1</sup>) فقط ولم يوجد فرق معنوي لكرياتنين مصل اناث الفئران المحقونة بجرع 12 و 6 (ملغ . كغم<sup>-1</sup>) مقارنة بمجموعة السيطرة.

الغلاف النووي، ثم يتحلل جزء من الغشاء البلازمي لتنتهي أحداث التخر تلك بالتحلل الكامل للخلية تاركة محلها بقايا لخلايا ميتة (شكل 20).  
وبينت دراسة المقاطع النسجية ان تحلل انوية الخلايا المتخررة يحدث على مراحل تدريجية (شكل 22) تبدأ بظهور منطقة فاتحة اللون وسط النواة يكبر حجم المنطقة الفاتحة اللون لتصبح على شكل فجوة تحتل وسط النواة (شكل 23) وفي المرحلة الاخيرة لتحلل المادة الكروماتينية تصبح الاخيرة متركزة على شكل حلقة في محيط النواة (شكل 24).

## 2- الكلية

### مجموعة السيطرة

بين الفحص المجهرى لمقاطع كلية فئران مجموعة السيطرة انها متكونة من شبكة من الاوعية الدموية الشعرية تتداخل مع خلايا ظهارية محورة الشكل مشكلة كرية تدعى بالكبيبة Glumerulus وتُحاط الاخيرة بمحفظة ظهارية مزدوجة الجدار تدعى بمحفظة بومان Bowman capsule، تُطِن الطبقة الداخلية او الحشوية Visceral layer للمحفظة الشعيرات الدموية للكبيبة في حين تشكل الطبقة الخارجية او الجدارية Parietal layer منها السطح الخارجي للمحفظة، ويفصل بين الطبقة الحشوية والجدارية حيز محفظة بومان Bowman space، كما تحتوي الكلية على النبيبات البولية المبطننة بنسيج ظهاري بسيط يختلف نوعه باختلاف نوع النبيب (شكل 25).

### كلية مجموعة الجرعة الواطنة 6 (ملغ . كغم<sup>-1</sup>)

لوحظ من خلال نتائج فحص المقاطع النسجية لكلى مجموعة الجرعة الواطنة تغيرات نسجية مرضية طفيفة مقارنة بمجموعة الجرعة العالية وتمثلت تلك

### كبد مجموعة الجرعة العالية 12 (ملغ. كغم<sup>-1</sup>)

اوضحت المقاطع النسجية لكبد الحيوانات المعاملة بالجرعة العالية تغيرات نسجية مرضية مقارنة بمجموعة السيطرة وتمثلت هذه التغيرات بحدوث إحتقان دموي Congestion وتوسع في الوريد البابي الكبدي و المركزي واشباه الجيوب الكبدية (الاشكال 14-8)، فضلا عن حدوث نزف Bleeding في المساحة البابية الكبدية (10)، و ارتشاح Infiltration الخلايا التهابية في مناطق متفرقة من الكبد وزيادة اعداد الخلايا الملتهمة وخلايا كبفر (الاشكال 15-16).

وشخصت حالات من التتسكس الفجوي Vacuolation في سايتوبلازم الخلايا الكبدية وعانت هذه الخلايا الكبدية من مساحات واسعة من التخر Necrosis (الاشكال 10 و 13 و 16 و 17 و 19)، اذ لوحظ تتخر بعض الخلايا الكبدية انتشرت بين المساحات الكبدية portal area ذات الخلايا المتتكسة وتمر الخلايا الكبدية التي تعاني التخر بمجموعة من التغيرات على مستوى النواة والسايتوبلازم تنتهي بموت الخلايا ويبدو أن هذه التغيرات تبدأ بالتتسكس الفجوي في سايتوبلازم الخلية بعدها يحدث ضمور atrophy وتغلظ تدريجي karyopyknosis في أنوية بعض الخلايا التي مصيرها التخر وقد تختفي بعض هذه الخلايا (شكل 17)، في حين لوحظ في البعض الاخر تغير شكل الانوية فتبدو غير منتظمة الشكل (شكل 19 و 20) أو تبدو مفصصة (شكل 20 و 21) عندها يكون السايتوبلازم قد تحلل بالكامل وتبدو النواة سابحة في فراغ وسط الخلية او أحد جوانبها، وخلال ذلك تتحلل المادة النووية للنواة من الوسط باتجاه

ومن التغيرات المرضية التي سُجِّلتْ هو حدوث الحؤول Metaplasia اذ يتحول شكل النسيج الظهاري للنببيات في بعض المناطق من الشكل العمودي البسيط الى الحرشفي البسيط (الاشكال 37 و 38).

وتعاني الخلايا الظهارية للنببيات من تغيرات اخرى كبيرة تمثلت بتتكس الساييتوبلازم (شكل 38) في حين لوحظت خلايا اخرى متخثرة (الشكل 39) كما تغيرت أشكال بعض انويتها فتبدو ذات شكل هلامي (شكل 40) او باشكال غير منتظمة وبعضها قد عانت تحللا في مادتها الكروماتينية للنواة فتبقى بشكل حلقة في محيط النواة القريب من الغشاء النووي (الاشكال 41 و 42).

ولوحظ انسلاخ Sloughing لبعض خلايا ظهارة النببيات (شكل 43)، فضلا عن انتفاخ Swelling بعض خلايا بطانة النببيات واختفاء الحافة الفرشائية للسطح الحر لخلايا ظهارة النببيات الملتوية القريبة (شكل 44).

اما التغيرات المرضية في كبيبات الكلية فتتمثلت بحدوث نزف وارتشاح خلايا التهابية قرب الاوعية الدموية الشعرية فضلا عن احتقانها وتضخم انوية خلايا Mesengium وزيادة أعدادها في كبيبات اخرى ، فضلا عن تضيق في حيز محفظة بومان وتحلل جدارها (الاشكال 42 و 45 و 46).

التغيرات بحدوث تتكس بعض خلايا بطانة النببيات (شكل 26) وانسلاخ بعضها الاخر من محيط النبيب باتجاه تجويفه (شكل 27)، كما تغيرت أشكال انوية أعداد قليلة جدا من خلايا بطانة النببيات الى الشكل الكلوي وحؤول خلايا لنببيات اخرى لذا يبدو تجويف تلك النببيات متوسعا (شكل 28)، فضلا عن حدوث نزف بين النببيات (شكل 29). اما في الكبيبات فقد ارتشحت خلايا التهابية قريبا واختزل حيز بومان في بعض الكبيبات في حين توسع بشكل غير منتظم في بعضها الاخر، كما لوحظ نزف واحتقان الاوعية الدموية فيها (الاشكال 32-30).

#### كلية مجموعة الجرعة العالية 12 (ملغ . كغم<sup>-1</sup>)

لوحظ عدد من التغيرات النسجية المرضية في كلية فئران المجموعة المعاملة بالجرعة العالية من مبيد الدايثوثات تمثلت بوجود نزف وارتشاح الخلايا الإلتهابية قرب الاوعية الدموية (شكل 33 و 34) وتجمع لمواد غير حية زجاجية hyaline materials بين النببيات تصطبغ بلون وردي مع صبغة الايوسين (شكل 35).

وبينت دراسة المقاطع النسجية في الكلية حدوث تضخم في بعض خلايا النببيات اللبية والقشرية وتضييق في تجويف بعض النببيات والقنوات التي تضخمت خلاياها الظهارية (الشكل 36) وزيادة في اعداد بعض خلايا النببيات (شكل 37)، في حين توسع تجويف نببيات اخرى (شكل 33 و 37).

جدول (1): تأثير مبيد دايمثوات في وظائف الكبد لذكور الفئران المختبرية واناثها (المعدل  $\pm$  الخطأ المعياري n=8).

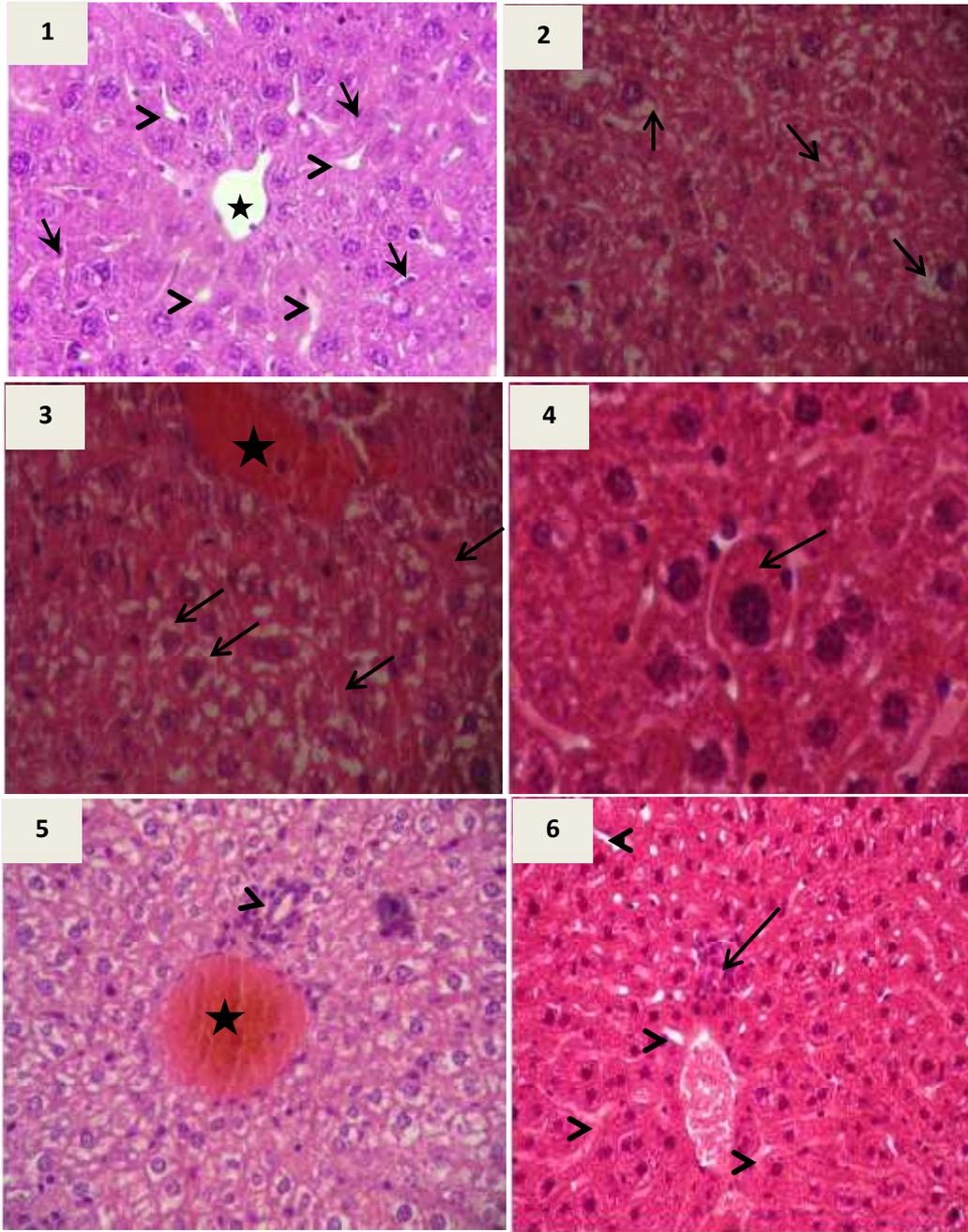
المعاملات	الجنس	ALP IU/L	AST IU/L	ALT IU/L
مجموعة السيطرة	ذكور	12.277 <sup>a</sup> $\pm 1.268$	328.125 <sup>a</sup> $\pm 41.581$	168.875 <sup>a</sup> $\pm 22.389$
	اناث	15.022 <sup>a</sup> $\pm 1.974$	83.750 <sup>a</sup> $\pm 7.851$	129.875 <sup>a</sup> $\pm 14.584$
التركيز الواطئ 6 (ملغ . كغم <sup>-1</sup> )	ذكور	11.801 <sup>a</sup> $\pm 1.361$	332.375 <sup>a</sup> $\pm 16.008$	129.250 <sup>b</sup> $\pm 12.487$
	اناث	19.597 <sup>b</sup> $\pm 3.225$	348.125 <sup>b</sup> $\pm 30.460$	174.000 <sup>b</sup> $\pm 11.326$
التركيز العالي 12 (ملغ . كغم <sup>-1</sup> )	ذكور	12.723 <sup>a</sup> $\pm 1.552$	315.250 <sup>a</sup> $\pm 2.113$	150.000 <sup>a</sup> $\pm 22.903$
	اناث	20.174 <sup>b</sup> $\pm 2.341$	342.625 <sup>b</sup> $\pm 31.066$	142.000 <sup>a</sup> $\pm 9.591$

<sup>a,b</sup> أختلاف الحروف يشير الى جود معنوية عند مستوى احتمال (P<0.05)

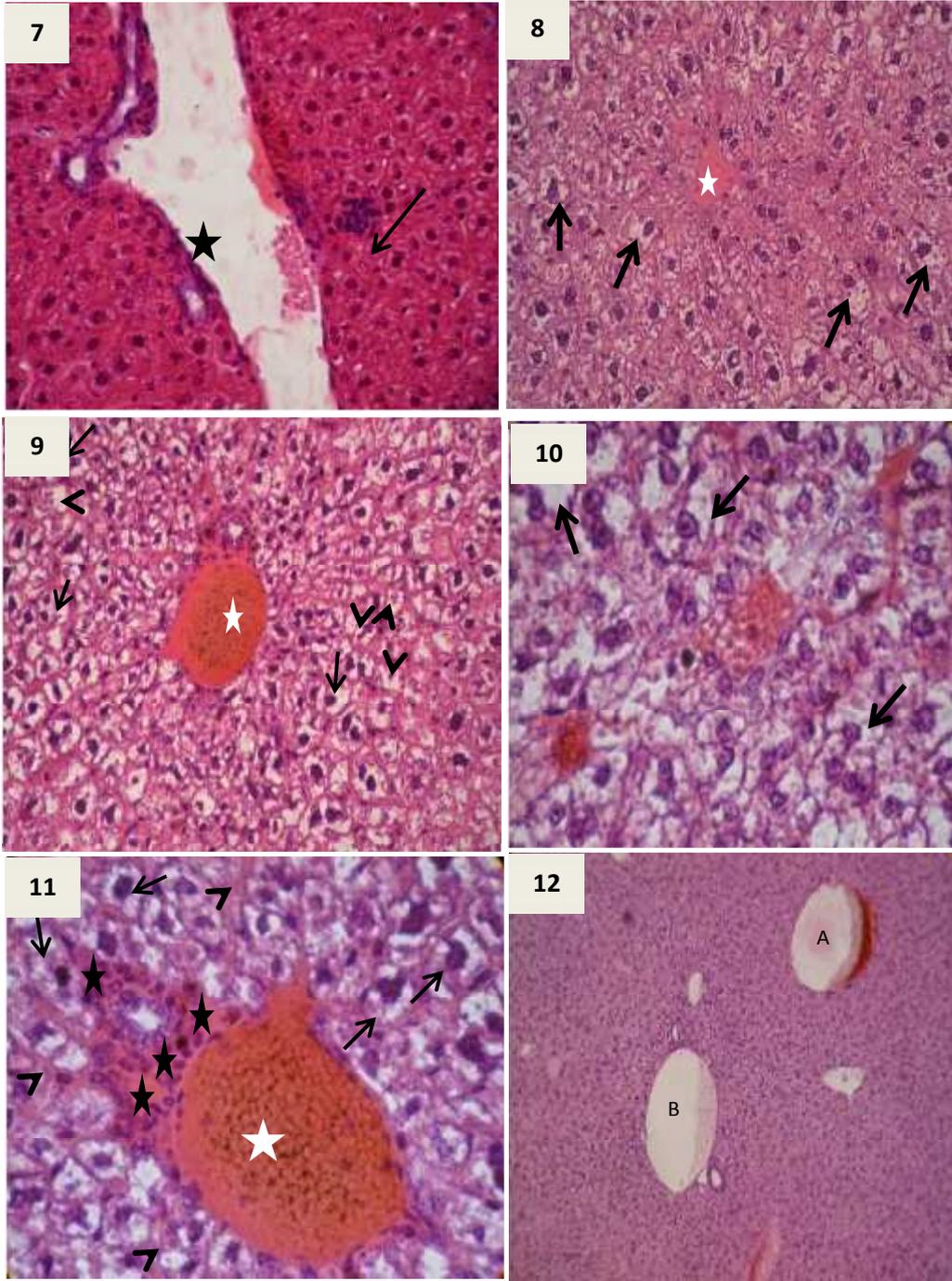
جدول (2): تأثير مبيد دايمثوات في وظائف الكلية لذكور الفئران المختبرية واناثها (المعدل  $\pm$  الخطأ المعياري n=8).

المعاملات	الجنس	اليوريا mg/dL	الكرياتينين mg/dL
مجموعة السيطرة	ذكور	31.807 <sup>a</sup> $\pm 1.959$	0.587 <sup>a</sup> $\pm 0.043$
	اناث	45.395 <sup>a</sup> $\pm 5.980$	0.689 <sup>a</sup> $\pm 0.268$
التركيز الواطئ 6 (ملغ . كغم <sup>-1</sup> )	ذكور	33.698 <sup>a</sup> $\pm 2.543$	0.683 <sup>a</sup> $\pm 0.131$
	اناث	50.547 <sup>a</sup> $\pm 7.575$	0.721 <sup>a</sup> $\pm 0.128$
التركيز العالي 12 (ملغ . كغم <sup>-1</sup> )	ذكور	42.178 <sup>b</sup> $\pm 4.583$	0.945 <sup>b</sup> $\pm 0.129$
	اناث	57.263 <sup>b</sup> $\pm 8.399$	0.851 <sup>a</sup> $\pm 0.358$

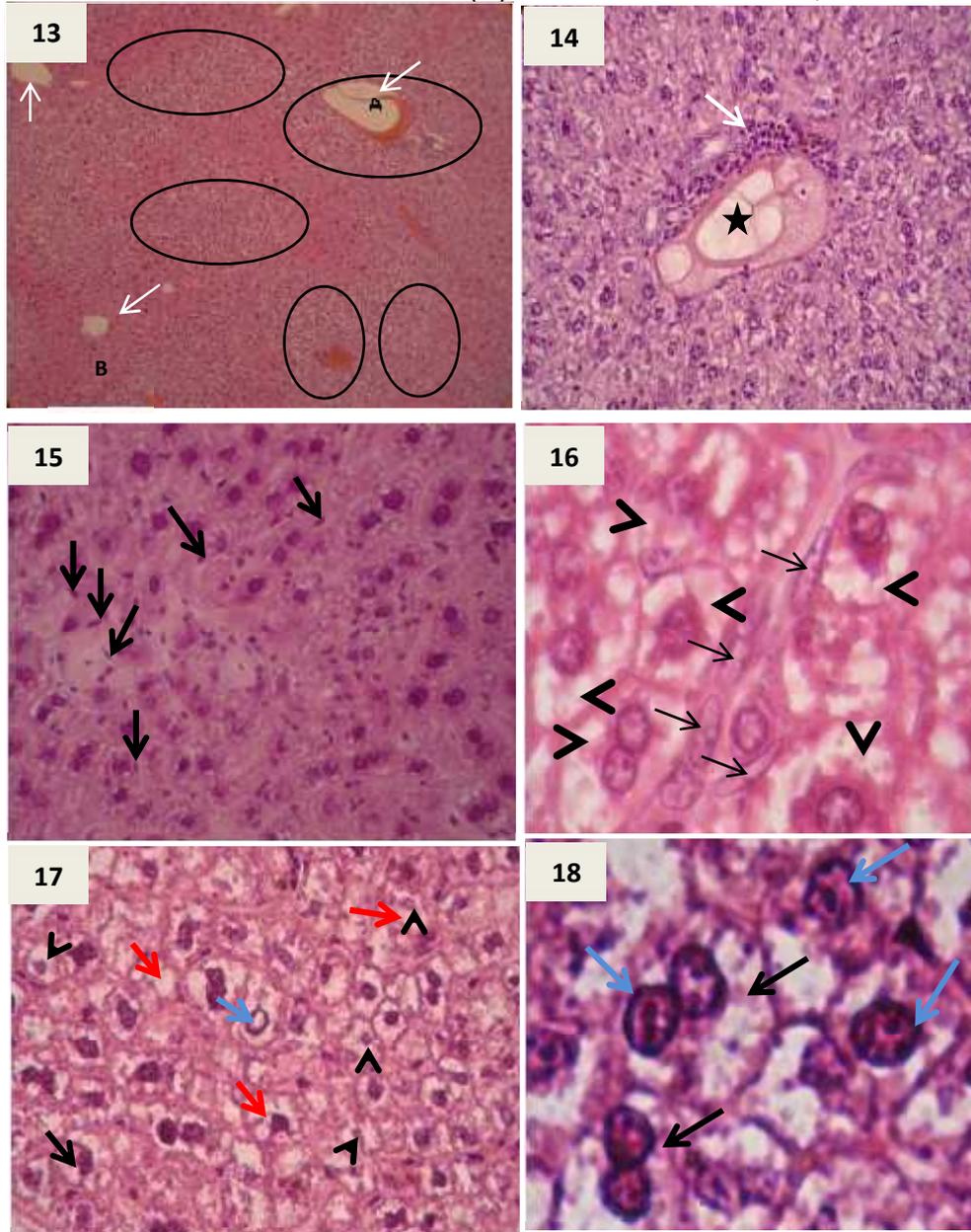
<sup>a,b</sup> أختلاف الحروف يشير الى جود معنوية عند مستوى احتمال (P<0.05).



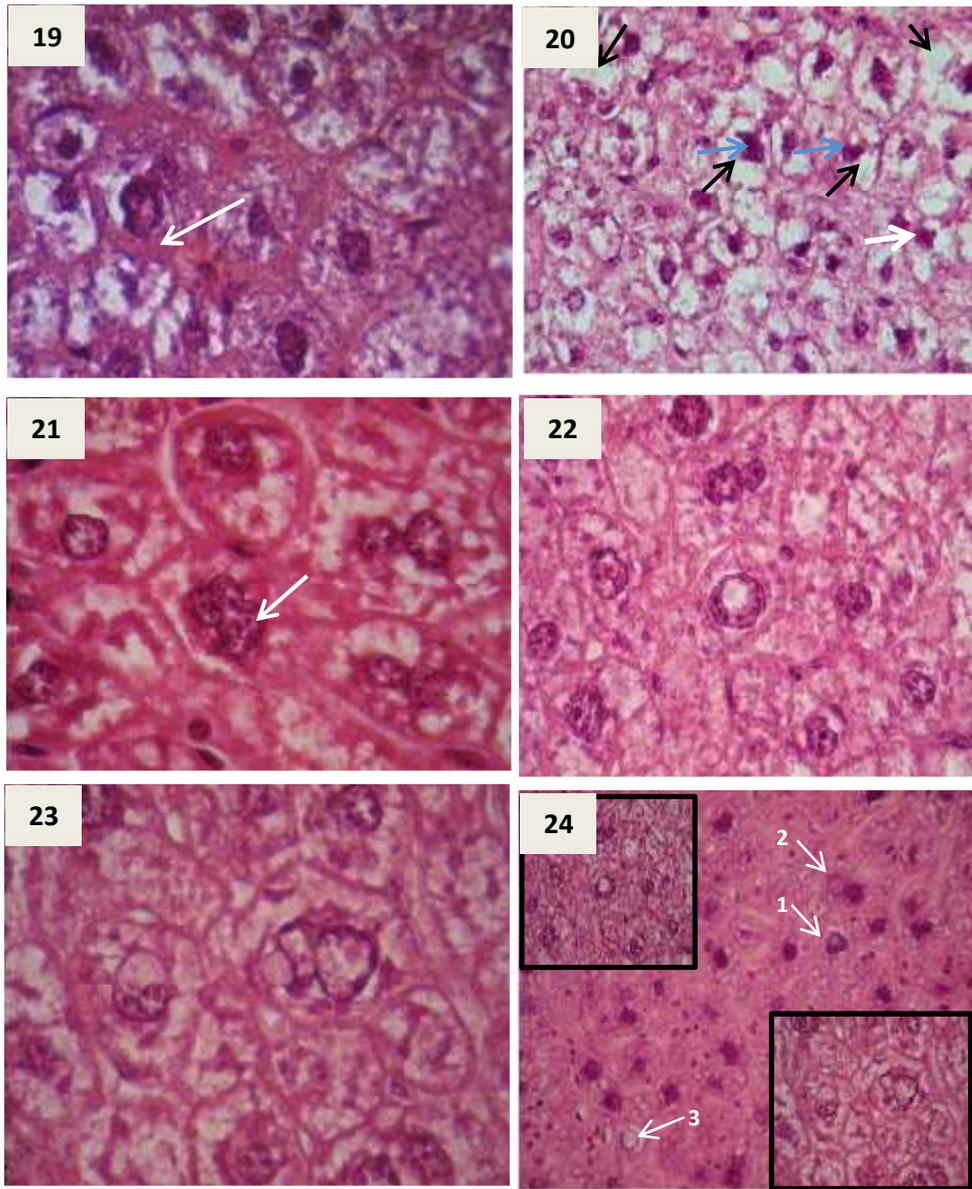
شكل(1): مقطع في كبد فنران مجموعة السيطرة يوضح تركيب الكبد لاحظ خلايا كوبفر (السهم) وأشباه الجيوب الكبدية (رؤوس الاسهم) والوريد المركزي (النجمة السوداء) (H&E) 400X. شكل 2 - كبد فنران مجموعة الجرعة الواطنة يوضح تنكس فجوي في سايتوبلازم بعض الخلايا الكبدية (السهم) (H&E) 400X. شكل 3- كبد مجموعة الجرعة الواطنة يوضح توسع واحتقان الوريد المركزي (النجمة) وتنكس بعض الخلايا الكبدية وتغلظ انوية الخلايا الكبدية بالقرب منه (السهم) (H&E) 400X. شكل 4 - كبد مجموعة لجرعة الواطنة يوضح تضخم الخلايا الكبدية وانويتها (السهم) (H&E) 400X. شكل 5 - كبد مجموعة الجرعة الواطنة يوضح احتقان الوريد البابي الكبدي (النجمة) وارتشاح طفيف لخلايا التهابية(رأس السهم) (H&E) 400X. شكل 6- كبد مجموعة الجرعة الواطنة يوضح توسع اشباه الجيوب الكبدية رؤوس (السهم) وارتشاح طفيف خلايا التهابية قرب الوريد المركزي المحتقن بالدم (النجمة)(H&E) 400X.



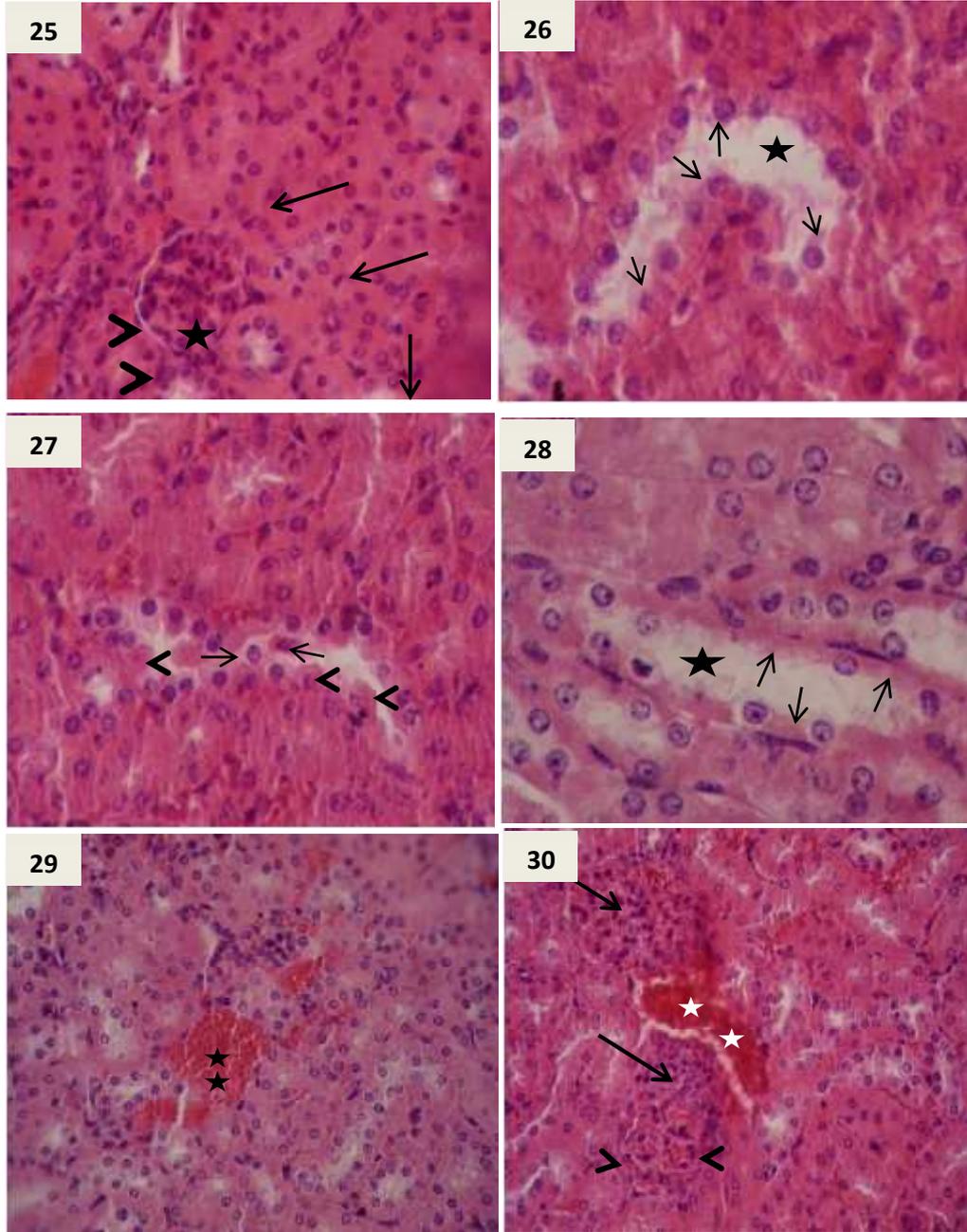
شكل (7): توسع الوريد البابي الكبدي (النجمة) وارتشاح خلايا التهابية قربه (السهم) 400X (H&E). شكل 8- مقطع في كبد فئران مجموعة الجرعة العالية يبين احتقان الوريد المركزي (النجمة) و تنكساً فجوياً للخلايا الكبدية من حوله وتغلظ انوية الخلايا الكبدية (السهم) 400X (H&E). شكل 9- مقطع في كبد فئران مجموعة الجرعة العالية يوضح احتقان الوريد البابي الكبدي (النجمة) وتنكساً فجوياً للخلايا الكبدية حول المساحة البابية (الاسهم) وتنخر لبعض الخلايا الكبدية (رؤوس السهام) (H&E) 400X. شكل 10 - مقطع مكبر لكبد فئران الجرعة العالية إحتقان وتوسع أشباه الجيوب الكبدية (الاسهم الحمر) ويظهر التنكس بشكل واضح (الاسهم السود) 1000X (H&E). شكل 11- كبد مجموعة الجرعة العالية يوضح إحتقان الوريد البابي الكبدي (النجمة البيضاء) ونزفاً في المساحة البوابية (الانجم السوداء) وإحتقان أشباه الجيوب الكبدية (رؤوس السهام) وتنكس الخلايا الكبدية (السهم) 1000x (H&E). شكل 12- كبد فئران مجموعة الجرعة العالية يوضح توسع الوريد البابي الكبدي (A) والمركزي (B) 400X (H&E).



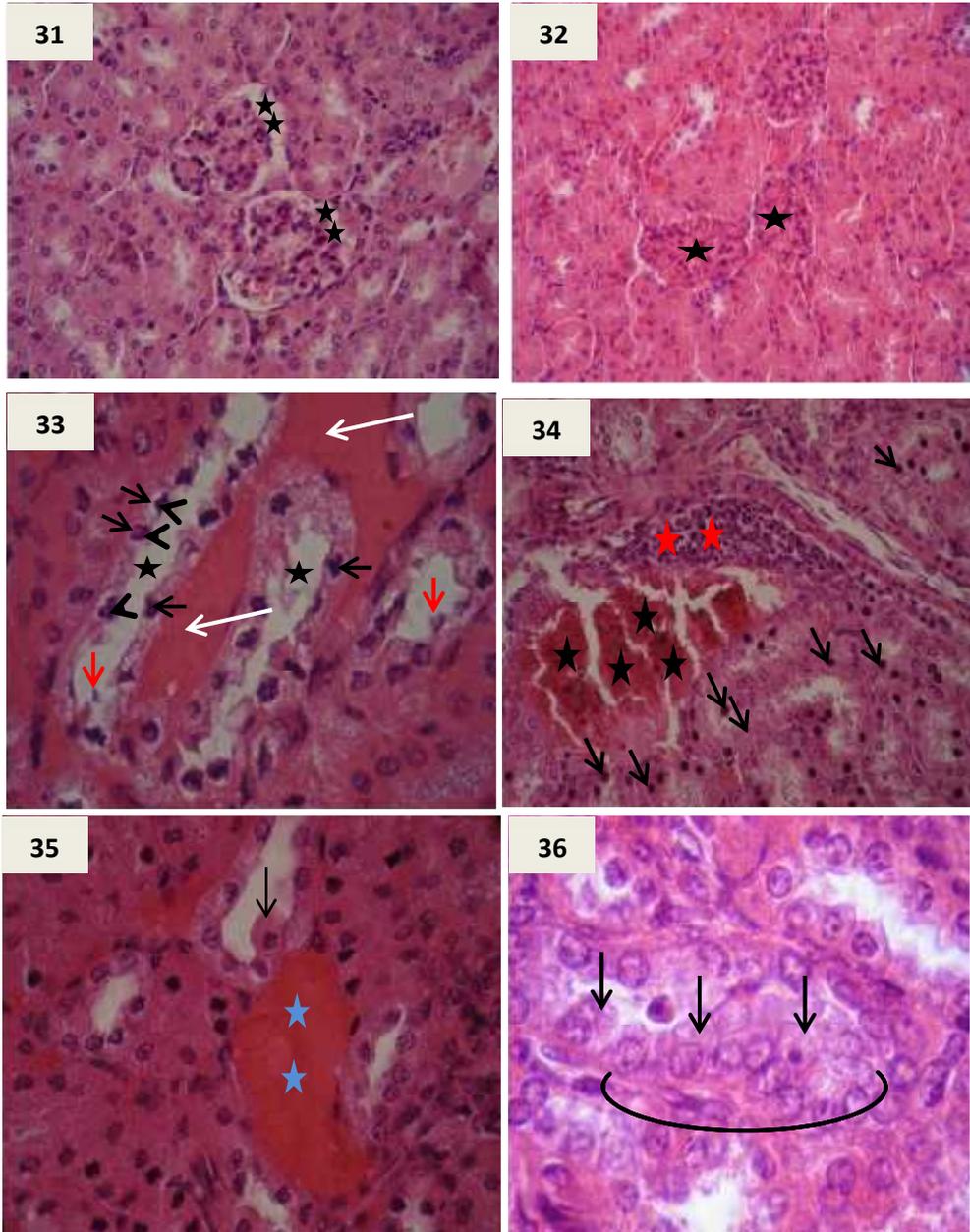
شكل (13): كبد فئران مجموعة لجرعة العالية يوضح تغيرات مرضية نسيجية بؤرية في مساحات واسعة تتضمن تنكس الخلايا (الاشكال البيضوية) وتوسع الاوعية الدموية (الاسهم البيض) A تشير الى الوريد البابي الكبدي B تشير الى الوريد المركزي. 100X. (H&E). شكل 14- كبد فئران مجموعة الجرعة العالية يوضح تجمع خلايا التهابية في المساحة البابية (السهم) وتوسع الوريد البابي الكبدي (النجمة) (H&E) 400X. شكل 15- كبد فئران الجرعة العالية يوضح زيادة اعداد خلايا كبفر (السهم) (H&E) 400X. شكل 16- كبد فئران الجرعة العالية يوضح زيادة اعداد الخلايا الملتهمة (السهم) في بعض مناطق الكبد التي تنكست خلاياها (رؤوس السهم) (H&E) 1000X. شكل 17- كبد فئران مجموعة الجرعة العالية يوضح تنخر الخلايا وتظهر مراحل التنخر بوضوح بتحلل الساييتوبلازم (السهم الحمر) وتحلل المادة النووية للنواة (السهم الازرق) من الوسط باتجاه الغلاف النووي اذ يلاحظ ظهور النواة بشكل حلقة كما يبين الشكل الخلايا المتكسنة (السهم الاسود) وفي خلايا اخرى يلاحظ ضمور الانوية ثم اختفاؤها (رؤوس السهم). (H&E) 1000X. شكل 18- كبد فئران مجموعة الجرعة العالية تغلظ المادة الكروماتينية في محيط الانوية (الاسهم الزرقاء) وظهورها بشكل حلقة غامقة اللون حول نواة الخلايا المتكسنة (الاسهم السود) (H&E) 1000X.



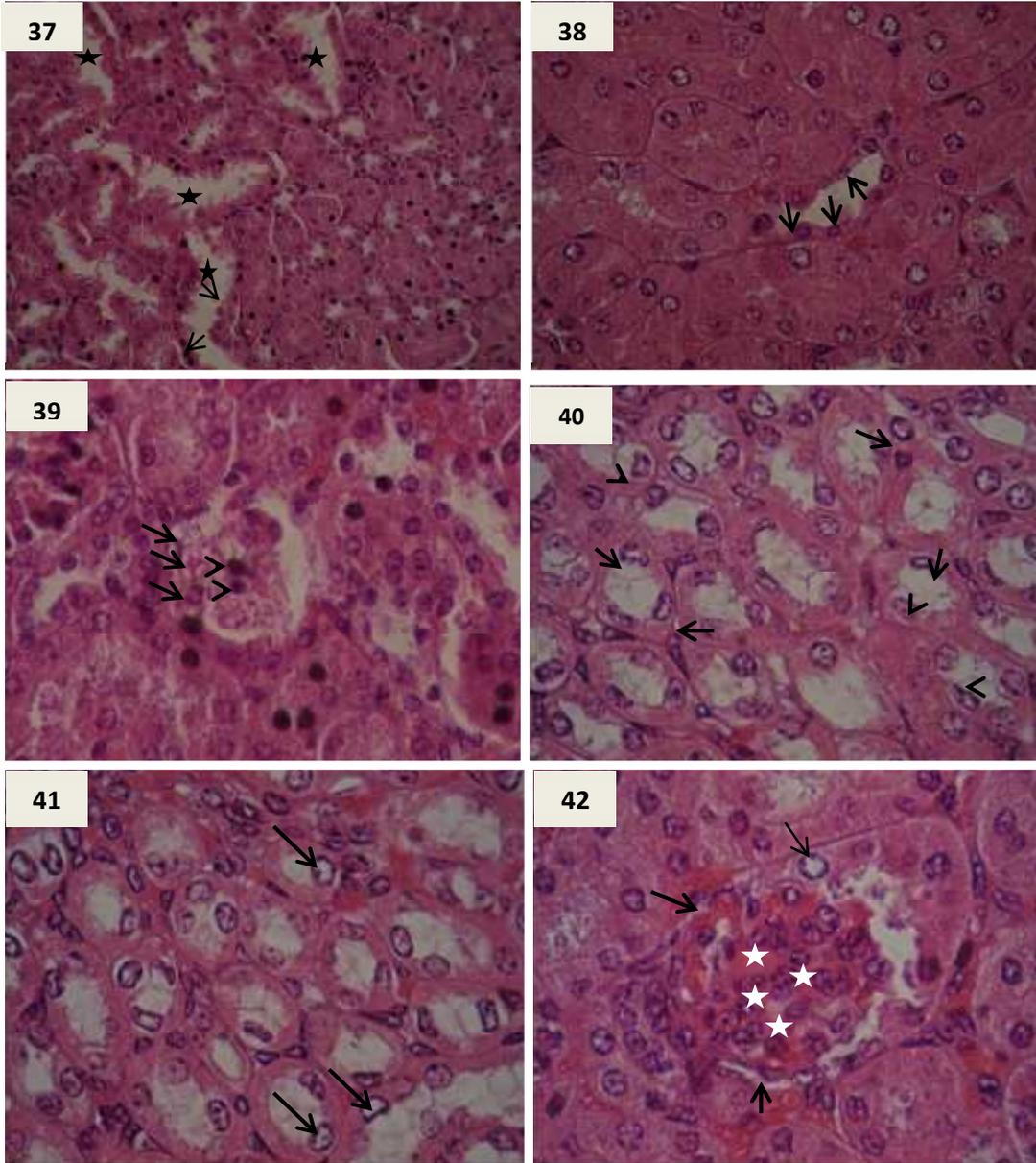
شكل (19): كبد فئران مجموعة الجرعة العالية يوضح تضخم أنوية بعض ا لخلايا الكبدية وتغير شكل النواة الى الشكل غير المنتظم(السهم) (H&E) 1000X. شكل20- كبد فئران مجموعة الجرعة العالية يوضح تغيرات في أنوية الخلايا (الاسهم الزرق)التي تعاني من التنكس الفجوي (الاسهم السود) فتبدو بعضها متغلضة غامقة الصبغة فضلا عن تغير أشكالها من الشكل الكروي الى الشكل غير المنتظم وبعضها يبدو مفصص (السهم الابيض). (H&E) 1000X. شكل 21- كبد مجموعة الجرعة العالية يوضح مقطع مكبر لتفصص نواة الخلايا الكبدية (H&E) 1000X. شكل22- مقطع مكبر من كبد فئران مجموعة الجرعة العالية يوضح المرحلة الثانية لتحلل النواة ظهور الفجوة في النواة (السهم الاحمر) (H&E) 1000X. شكل 23- كبد فئران مجموعة الجرعة العالية يوضح المرحلة الاخيرة لتحلل النواة (السهم ) (H&E) 1000X. شكل 24- كبد فئران الجرعة العالية يوضح تغيرات في النواة تظهر المراحل الثلاثة لتحلل النواة (A) توضح جزء مكبرمن مرحلة2، B توضح جزء مكبرمن مرحلة 3 للتحلل (H&E) 400X.



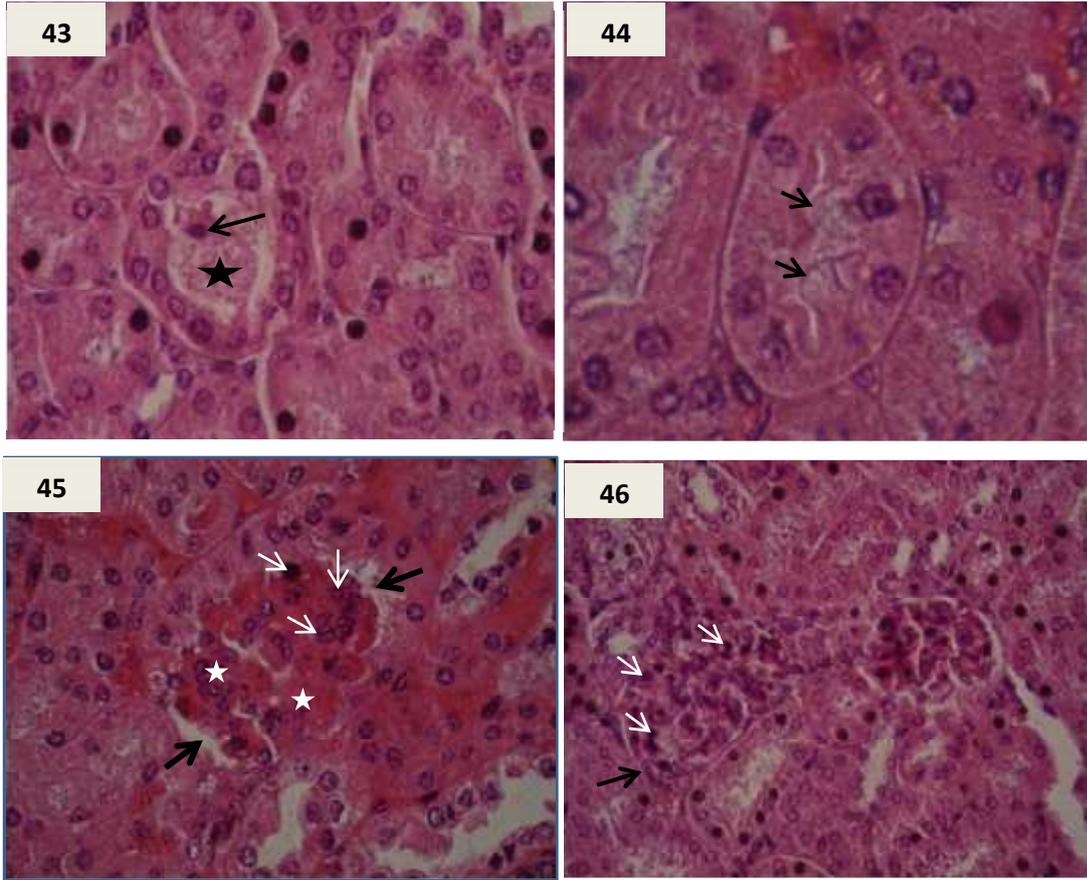
شكل (25): كلية مجموعة السيطرة توضح النيببات الكلوية (السهام) والكبيبة (النجمة) وحيز محفظة بومان (رؤوس السهام).  
 شكل 26- كلية مجموعة الجرعة الواطنة يوضح تنكس بعض خلايا بطانة النيببات (السهام) وتوسع تجويف النيبب (النجمة) 400X (H&E). شكل 27- كلية مجموعة الجرعة الواطنة يوضح انسلاخ بعض الخلايا المبطنة للنيببات (السهام) وانتفاخ بعضها (رؤوس السهام) 400X (H&E). شكل 28- كلية مجموعة الجرعة الواطنة يوضح حؤول بطانة النيببات وتغّر شكل انوية اعداد قليلة جدا من خلايا بطانة النيببات الى الشكل الكلوي (السهام) وتوسع تجويف النيبب (النجمة) 400X (H&E). شكل 29- كلية مجموعة الجرعة الواطنة يوضح نزف بين النيببات (الانجم) 400X (H&E). شكل 30- كلية مجموعة الجرعة الواطنة يوضح ارتشاح خلايا التهابية قرب الكبيبة (السهام) وتضيق حيز بومان (رؤوس السهام) ونزف دموي واحتقان الاوعية الشعرية (الانجم) (H&E) 400X.



شكل 31): كلية مجموعة الجرعة الواطنة يوضح توسع غير منتظم في حيز بومان لعدد قليل من الكبيبات (الانجم) (H&E) 400X. شكل 32- كلية مجموعة الجرعة الواطنة يوضح احتقان الاوعية الشعرية في الكبيبات (الانجم) (H&E) 400X. شكل 33- كلية مجموعة الجرعة العالية يوضح النزف (السهم البيض) وتنكس خلايا بطانة النبيبات الكلوية (السهم السوداء) وتنخر بعضها (الاسهم الحمراء) وتوسع تجاويف النبيبات الكلوية (الانجم السود) وتغير شكل انوية خلايا النبيبات الى الشكل غير المنتظم (رؤوس السهم) (H&E) 1000X. شكل 34- كلية فئران الجرعة العالية يوضح نزفاً (نجوم سود) وارتشاح الخلايا الالتهابية قرب الاوعية الدموية (الانجم الحمر) وتغلظ انوية الخلايا المبطنة للنبيبات (السهم السود) 400x (H&E). شكل 35- كلية مجموعة الجرعة العالية يوضح تجمع مواد غير حية وردية اللون مع صبغة الايوسين بين النبيبات (لانجم الزرق) وتضخم في بعض خلايا بطانة النبيبات الملتهبة البعيدة (السهم) (H&E) 1000X. شكل 36- كلية مجموعة الجرعة العالية يوضح تضخم خلايا النبيبات الملتهبة القريبة (الاسهم) وزيادة اعداد الخلايا في بعض مناطق النبيبات (المنطقة المحصورة بين القوس) (H&E) 1000X.



شكل (37): كلية مجموعة الجرعة العالية يوضح توسع تجويف بعض النبيبات (الانجم السود) وحوؤلاً في النسيج المبطن لبعضها الاخر (السهم) (H&E) 400X. شكل 38- كلية مجموعة الجرعة العالية يوضح حوؤلاً في النسيج الظهاري المبطن للنبيبات الكلوية (السهم) (H&E) 1000X. شكل 39- كلية ففران الجرعة العالية يوضح تنخر خلايا بطانة النبيبات (السهم) وانسلاخها (رؤوس السهام) (H&E) 400X. شكل 40- كلية مجموعة الجرعة العالية يوضح تغير اشكال انوية النبيبات اللبية واتخاذها شكل هلالى (الاسهم) وتنكس فجويفي بعض خلاياها (رؤوس السهام) (H&E) 1000X. شكل 41- كلية مجموعة الجرعة العالية يوضح تغيراً في انوية معظم خلايا النبيبات اللبية فتبدو متضخمة ومادتها الكروماتينية متحللة في معظم اجزاء النواة اذ تظهر بشكل حلقة في محيط النواة (السهم) (H&E) 1000X. شكل 42- كلية مجموعة الجرعة العالية يوضح تحلل جدار محفظة بومان (السهم الغليظة) واحتقان الاوعية الشعرية للكبيبة (الانجم البيض) وتغير عدد قليل من انوية خلايا النبيبات القشرية بتحلل مادتها الكروماتينية وظهور النواة بشكل حلقة (السهم النحيف) (H&E) 1000X.



شكل (43): كلية مجموعة الجرعة العالية يوضح انسلاخ خلايا النبيبات (السهم) وتوسع تجويف بعض القنوات ( النجمة) (H&E)400X. شكل 44-كلية مجموعة الجرعة العالية يوضح انتفاخ بعض خلايا بطانة النبيبات (السهم) واختفاء حافظها الفرشائية (H&E)1000X. شكل 45-كلية مجموعة الجرعة العالية يوضح احتقان الاوعية الشعرية في الكببية ( الانجم البيض) وتحلل جدار محفظة بومان (الاسهم السود) وتضخماً في انوية خلايا mesengium (الاسهم البيض) (H&E)1000X. شكل 46-كلية مجموعة الجرعة العالية يوضح تضيق حيز بومان (السهم الاسود)وزيادة اعداد خلايا mesengium (السهم البيض) (H&E)400x.

## المناقشة

الاحصائي ارتفاع معنوي في مستوى اليوريا والكرياتينين لمصل الفئران المحقونة بمبيد الاديمثويت مقارنة بمجموعة السيطرة. تتكون اليوريا كنتاج نهائي لتقويض البروتين ويعتبر قياس مستواها في المصل احد الدلائل الحيوية لصحة وظائف الكلية [15]، وقد عزي [19] El-Shanty بسبب ارتفاع يوريا المصل الى انخفاض في معدل الترشيح الكبيبي glomerular filtration rate، وقد يرتبط ارتفاع مستوى اليوريا في الدم الى زيادة تقويض البروتين الناتجة عن زيادة تصنيع انزيم Arginase الضروري لانتاج اليوريا [70].

اما الكرياتينين فيشتق من كرياتين العضلة اذ يعتبر مصدر الحرارة والطاقة فيها، ويتحطم الكرياتين باستمرار ويتحول الى كرياتينين بعد تسريه الى الدم، وان مستواه في المصل اكثر ثباتا من اليوريا وارتفاع مستواه في المصل يشير الى حدوث امراض كلوية [71]، وقد يشير ارتفاع مستوى اليوريا والكرياتينين في المصل الى اضرار وظيفية للكلية [22]، كما بين Walmsley and White [63] بان ارتفاع مستوى الكرياتينين واليوريا في المصل يعود الى نقصان في معدل الترشيح الكبيبي واضطرابات وظيفية لنبيبات الكلى.

ان ارتفاع مستوى يوريا وكرياتينين المصل فضلا عن التغيرات النسجية لكبيبات الكلى في الدراسة الحالية تشير الى انخفاض معدل الترشيح الكبيبي والناتجة عن سمية مبيد الاديمثويت.

**3-التأثيرات النسجية المرضية لمبيد الاديمثويت على كبد ولى الفئران المختبرية**

**1-التأثيرات الكيموحيوية لمبيد الاديمثويت في كبد الفئران المختبرية :** اوضحت نتائج التحليل الاحصائي وجود ارتفاع معنوي في مستوى انزيمات ALT و AST و ALP لاناث الفئران المختبرية المحقونة بمبيد الاديمثويت، في حين انخفض مستوى انزيم ALT في مصل الفئران المحقونة بجرعة 6 ملغ/ كغم فقط من المبيد، ويعود سبب ارتفاع نشاط الانزيمات الكبدية الى تتخر الخلايا الكبدية وتلف أغشيتها الخلوية والتي لوحظت من خلال الفحص النسيجي لمقاطع كبد الفئران المحقونة بالمبيد، اذ تزداد نفاذية الاغشية الخلوية لخلايا الكبد مما ينتج عنه تحرر تلك الانزيمات الى مجرى الدم [42 ، 57] كما يعتبر زيادة نشاط انزيمات ALT وAST في البلازما او المصل مؤشرا لتضرر الانسجة وتمزق الخلايا الكبدية [38 ، 69].

انخفاض مستوى انزيم ALT في المصل مقارنة بمجموعة السيطرة ويبدو ان سبب انخفاضه يعود الى الضرر الذي لحق بالخلايا الكبدية نتيجة ارتباط المبيد او من متأبطاته والذي أكدته نتائج دراسة المقاطع النسجية وسبب تكسر ال DNA الامر الذي انعكس على عدم تكون اشربة mRNA الخاصة بتصنيع هذه الانزيمات والبروتينات الاخرى [35 ، 48 ، 62] .

**2-التأثيرات الكيموحيوية لمبيد الاديمثويت في كلى الفئران المختبرية:** يتم قياس تركيز جزيئات كرياتينين ويوريا المصل لتقدير الحالة الفسيولوجية لعملية الترشيح للوحدات الوظيفية للكلية (nephrons) [69 ، 73]. بينت نتائج التحليل

الكبدية والنسيج القلبي للجرذان اضافة الى تنشيط انزيماتها وقد عزا الباحثين هذا التغير الموفولوجي للمايتوكوندريا الى زيادة الطلب على الطاقة للخلية، بينما ذكر [23]. Cokcimen *et al.* بان المبيدات الفوسفورية تؤثر على نظام cytochrome p450 او نظام النقل الغشائي لمايتوكوندريا خلايا الكبد، ونتيجة لحدوث هذه التغيرات الغشائية في المايتوكوندريا يتناقص مستوى مركب ATP ونتيجة لذلك تتغير عملية تصنيع البروتين المعتمدة على الطاقة وبالتالي تقل الاستفادة من الدهون في عملية تكوين البروتينات الدهنية والتي قد تتوقف اذ تتراكم على شكل قطيرات داخل سايتوبلازم الخلايا [12]، ويمكن ان تعزى احداث التنكس الى تأثير الاجهاد التأكسدي الناتج عن الجذور الحرة المتولدة بسبب مبيد الدايثويت، اذ تتفاعل هذه الجذور مع الاحماض الدهنية غير المشبعة للاغشية الخلوية مما يؤثر على سيولة الغشاء وهشاشته وتزيد من نفاذيته مما يسهل دخول المواد للخلايا وحدث تشوه للمكونات الخلوية [25].

تنتقل التأثيرات المرضية النسجية من التغيرات المرضية الانعكاسية الى غير الانعكاسية اذ ظهر التنكس في السايتوبلازم في وقت مبكر من ظهور التغيرات في نواة الخلايا الكبدية التي عانت التنخر وهذه النتيجة توصل اليها [2] Abdel Hammed اذ اثبت ان الضرر النووي يتبع الضرر السايتوبلازمي. تحصل تغيرات في الخلايا التي تعاني التنخر على مستوى السايتوبلازم والنواة وتتمثل بحدوث تغلط نووي Pyknosis وتغير أشكالها واتخاذها أشكال غير منتظمة ويبدو ان تكثف الكروماتين خطوة اولية لعملية الموت

أكدت دراسة المقاطع النسجية لاعضاء الكبد والكلية في الفئران المختبرية المحقونة بمبيد دايثويت سميته وتأثيراته الضارة من خلال حدوث تغيرات نسجية مرضية واضحة على الاعضاء المذكورة والتي تمثلت بحصول تنكس في سايتوبلازم الخلايا وسجلت تغيرات في انويتها التي عانت التنخر والتي قد تؤدي في نهاية المطاف الى الموت. تبدأ التغيرات بحدوث تقجي Vaculation في سايتوبلازم الخلايا اذ يعتبر هذا تكيف للحالة المرضية بسبب المواد الضارة [2]، وازاف Cheville and Rimler [13] بأن هذه الفجوات مسؤولة عن جمع العناصر الضارة ومنعها من التداخل مع الفعاليات البيولوجية لتلك الخلايا.

أظهرت الدراسة الحالية حدوث تنكس فجوي في الخلايا الكبدية وخلايا بطانة النبيبات الكلوية ويمكن تفسير ذلك الى حدوث خلل في أيض الدهون بالاضافة الى حدوث زيادة في تكوين البروتينات الدهنية التي يمكن تحويلها الى كلسيريدات ثلاثية والتي يتم ترشيحها في الكبد مسببة ظهور فجوات واضحة تزيح النواة الى محيط الخلية [4]، كما وصف هذا التغير الخلوي بمصطلح التنكس الدهني fatty degeneration والذي يمكن تفسيره كنتيجة لحدوث تغيرات مظهرية على مستوى المايتوكوندريا اذ تعتبر هذه العضية من أكثر العضيات تأثرا بالمبيدات ويرجع هذا الى دورها الاساس في العمليات الايضية اذ ذكر [74]. Yusuf *et al.* بأن مبيد ديازينون ودايثويت يسببان انتفاخ المايتوكوندريا واخذها للشكل الفجوي vaculated and swelling mitochondria في الخلايا

يعزى ذلك الى التفاعلات الالتهابية المثارة من قبل الوسائط الكيميائية mediator كالهستامين والبروستاكلاندين المفرزة من قبل خلايا mast cells والخلايا الالتهابية الاخرى التي تسبب توسع وعائي وزيادة موضعية في تدفق الدم المرتبط بالتهام engorgement لوسائد الشعيرات الدموية capillary beds اذ تصبح تلك الشعيرات اكثر نفاذية للسائل الغني بالبروتينات وبالتالي تزداد لزوجة الدم مما يسبب بطئ جريان الدم فيها وظهورها محتقنة بالدم [39]، وقد يرجع سبب الاحتقان الدموي الى فرط الدم الفاعل (ازدياد جريان الدم) hyperaemia نتيجة للتوسع الشرياني اذ ذكر [47] ان إرتخاء او تمدد الشرايين الذي يسبب لاحقا ارتفاع ضغط الدم يؤدي الى زيادة مرور الدم من الحيز الشرياني الى الحيز الوريدي مسببا احتقانها وعليه فان الشرايين والاوردة تتوسع كثيرا في حالة فرط الدم الفاعل لامتلائها الكامل بالدم.

أكد [26] Hinton and Girgis في دراستهما بان حدوث الالتهابات تحدث نتيجة التعرض للمواد السامة وبدورها تؤدي الى إحتقان الاوعية الدموية في المنطقة المصابة مما يسبب قلة التجهيز الطبيعي للخلايا بالاكسجين والمواد المغذية والتي يرافقها بدء التنخر البسيط للخلايا في المنطقة المحيطة بالمناطق الالتهابية وصولا الى التنخر الشامل اذ تكون التغيرات فيه غير انعكاسية. اما النزف الدموي فيمكن تفسيره بسبب حدوث التهاب في بطانة الاوعية الدموية اذ تطرح الخلايا الحمر خارج الاوعية الدموية من خلال ثغرات بين الخلايا الاندوثيلية [47]، ويمكن ان يعزى النزف الى تأثير السموم على الاتصالات الخلوية التي تربط الخلايا الظهارية

المبرمج Apoptosis للخلايا [18]، كما يعتبر تغلط الانوية من ابرز الصفات المظهرية للموت الخلوي المبرمج [34].

حدث تحلل للمادة النووية في انوية الخلايا التي عانت التنخر وقد يعود السبب لتأثير انواع الاوكسجين التفاعلية (ROS) والجذور الحرة الناتجة عن المبيد [45]، اذ تعمل جذور الهيدروكسيل OH على التفاعل مع كل مكونات جزيئة DNA للخلاية مسببة ضرر بقواعد البيورين والبايرمدين اضافة الى العمود الفقري deoxyribose المكون لجزيئة ال DNA [24]، وقد حدث تحلل المادة النووية للخلايا على مراحل تدريجية بأن المرحلة الاولى بظهور منطقة فاتحة اللون وسط النواة ثم تتكون فجوة والتي تمثل المرحلة الثانية للتحلل. ذكرت عدة دراسات بان وجود الفجوات الكبيرة في الانوية مرتبط بفشل في عملية تكثيف الكروماتين [11 ، 49]، وظهرت النواة في المرحلة الاخيرة لتحللها على شكل حلقة في محيط النواة اذ يميل الكروماتين للتجمع في حواف النواة margination والتكثف بشكل كتل تقع على الغشاء النووي [34]، وذكر [32] Jones et al. و [41] Kumar et al. بان تجزؤ الكروماتين في الخلايا المتنخرة يحصل بواسطة non-lysosomal endonuclease في انوية الخلايا الكبدية، وهذه التغيرات النووية تعتبر مظاهر مميزة للموت المبرمج.

تشير التغيرات النسجية المرضية التي لوحظت في كبد وكلية الفئران المعاملة بمبيد دايمثويت الى حدوث الالتهابات ومن اشكالها احتقان الوريد البابي والمركزي وأشباه الحيوب الكبدية فضلا عن حدوثه في الاوعية الدموية الشعرية للكبيبات الكلوية وربما

سبب مبيد دايثوثيت زيادة في اعداد خلايا كوفبر فقد بين [55] Rubin and Strayer بان زيادة اعداد خلايا كوفبر في اشباه الجيوب الكبدية يحصل نتيجة الضرر الكيميائي المزمن، وتساهم خلايا كوفبر الالتهامية في ازالة الخلايا الكبدية التي تعاني من الموت المبرمج وتنشط هذه الخلايا نتيجة لتحتر الساييتوكينات بعد الضرر السمي [6]، كما اكد [51] Poper and Schaffner بان الزيادة في اعداد خلايا كوفبر الالتهامية تعتبر الية دفاع ضد العناصر الضارة في بعض الامراض الكبدية.

ومن التغيرات النسجية المرضية لوحظ انتفاخ Swelling لبعض خلايا الاعضاء المدروسة ويمكن تفسير سبب ذلك الى تسبب المواد السامة في تثبيط عملية التحلل السكري وعملية الفسفرة التأكسدية التي تؤدي لاحقا الى نقصان في انتاج ATP التي تؤدي بدورها الى فشل في عمل مضخات الصوديوم والبوتاسيوم  $Na^+, K^+$  pump اذ يحصل انسياب للصوديوم والماء الى داخل الخلايا وخروج البوتاسيوم منها مما يسبب انتفاخ المايوتوكندريا والشبكة الاندوبلازمية الداخلية التي تتبع بفصل الرايبوسومات وتظهر الخلية منتفخة [39].

أظهرت النيببات الكلوية ردود فعل مناعية تجاه التأثير السمي للمبيد اذ ظهرت بعض النيببات تضيق في تجويفها او اختفائه ويمكن تفسير ذلك بحدوث انتفاخ أو انسلاخ الخلايا المبطن لها نتيجة للتأثير الضار للمواد الكيميائية على الاتصالات الخلوية التي تربط الخلايا الظهارية بالغشاء القاعدي وبالتالي انسلاخها وتراكمها داخل النيببات [56] ، [72]، بينما توسعت تجاويف نيببات اخرى ويعود

للأوعية الدموية فقد اثبتت الدراسات بان المركبات السامة يسبب اعاقه عملية فسفرة البروتينات والتي تؤدي لاحقا الى خلل في عملية بناء وبلمره مكونات الهيكل الخلوي [10] التي تشترك في تكوين وتركيب الاتصالات الخلوية [27].

بعد ارتشاح الخلايا الالتهابية شكلا من أشكال الالتهاب التي تحدث نتيجة التأثيرات التي تسببها المادة السامة [37]، وقد يعود سبب ارتشاح الخلايا الالتهابية الى زيادة نفاذية الاوعية الدوية نتيجة لنقل خلايا الطلائية المبطنه لها استجابة لبعض المواد الكيميائية او نتيجة لفقدان الجسيمات الرابطة Desmosomes التي تربط الخلايا المبطنه للاوعية الدموية مما يسمح بمرور الدم [47] فعند توسع الاوعية الدموية يسمح لمرور مركبات كبيرة من خلايا الدم البيض وتتحرك الى خارج الوعاء الدموي [14]، كما ان وجود بقايا لخلايا متنخرة ربما يكون سببا في تجمع الخلايا الالتهابية، اذ تعمل تلك البقايا كمواذ جاذبة للخلايا الدفاعية بطريقة الجذب الكيميائي ، وقد بين [44] Lindberg *et al.* بان الخلايا الكبدية المتضررة تطلق مركبات مثل prostaglandin E1 التي تمتلك خاصية الجذب الكيميائي للخلايا العدة ، كما ان الخلايا العدة المهاجرة التي ذكرها MacSween and Whaley [46] في دراستهما في النسيج الملتهب تفرز عاملا للجذب الكيميائي لغرض جذب المزيد من الخلايا العدة ، كما تعد البروتينات المتحررة من الخلايا الكبدية المتحللة ذات خاصية جذب كيميائي للخلايا الدفاعية الالتهامية.

effect of orally administered formalin on liver and kidney of guinea pig. Egypt, J. Ger. Soc. Zool., 45: 203-224.

[3]-Al-Haj, M. ; Nasser, A. and Anis, A. (2005). Survey of pesticides used in Qat cultivation in Dhale and Yafe and their adverse effects. J. Nat. Appl. Sci., 9 (1): 103-110.

[4]-Al-Hamdauy, M. Z. and Al-Hubaity, A.Y. (2014). The histological and histochemical changes of the rats liver induced by 5-flurouracil. Iraqi. Vet. Sci., 28(2): 95-103.

[5]-Al-Maliki, S.J. (2000). A behavioral and some physiological effect of (*Apium graveolens*) seeds in albino mice. Basrah, J. Sci. 18: 77-88.

[6]-Alokail, M. S. and Alarifi, S. A. (2004). Histopathological change in lung of Wister albino rats (*Rattus norvegicus*) after exposure to Arabianincence (Genus: *Boswellia*) Ann. Sau. Med., 24: 217-219.

[7]-Anugya, M.; Radhey, S. V. and Nalini, S. (2009). Chlorpyrifos induced alterations in the levels of hydrogen peroxide, nitrate and nitrite in rat brain and liver. Pesticide Biochem. Physiol., 94: 55-59.

[8]-Balanchand, R. J.; Hori, K. and Blanchard, D. C. (1987). Ethanol effects in aggression of rat selected for different levels of aggressiveness pharmacology. Bio. Beh., 27: 641.

[9]-Breckenridge, C.B. and Stevens, J.T. (2008). Crop protection chemicals: mechanism of action and hazard profiles Pp: 727-774. In: Hayes. A.W. (Ed.). Principles and methods of Toxicology CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, 2113p.

سبب ذلك الى حؤول Metaplasia البطانة الظهارية للنبيبات الكلوية وتحوله من العمود البسيط الى الحرشفي البسيط وربما يكون ذلك بسبب تأثير المواد السامة على مكونات الهيكل الخلوي لخلايا تلك البطانة [17]، وربما يفسر ايضا سبب فقدان الحافة الفرشائية للخلايا المبطنة للنبيبات القريبة اذ ذكر [56] Schellmann بان فقدان الحافة الفرشائية قد ينتج من تأثير المواد السامة على سلامة الغشاء ومكونات الهيكل الخلوي فضلا عن استنزاف ال ATP، ومن اشكال الاستجابة المناعية التي ابدتها النبيبات الكلوية هي افرازها للامايلاويد Amyloid الذي اصطبغ بلون وردي مع صبغة الايوسين عند تحضير المقاطع النسجية [33]، وقد يعود سبب افراز الامايلاويد الى زيادة نفاذية الاوعية الدموية للسوائل الغنية بالبروتينات [44].

أحدث المبيد اضطرابا في مساحة حيز بومان في الكبيبات وربما يعزى ذلك الى التأثيرات المتنوعة التي ظهرت في الكبيبات ففي الكبيبات التي حدث فيها احتقان دموي وارتشاح الخلايا الالتهابية فضلا عن تولد خلايا mesangium والخلايا البطانية للكبيبات لوحظ تضيق حيز بومان، في حين توسع الحيز في الكبيبات التي ظهرت منكمشة وتتعكس كل تلك التغيرات في مساحة حيز بومان على اداء الكبيبات وتأثيرها على ضغط الدم فضلا عن كفاءتها في عملية الترشيح [56؛ 40].

### المصادر

[1]- شحاتة، احمد حسن (2007). قضايا بيئية.

www.kotobarabia.com.. ص 55

[2]-Abdel Hamed, T. F. (2004). Light and electron microscopic studies on the

- [19]- English, H.F.; Kyprianou, N. and Isaacs, J.T. (1989). Relationship between DNA fragmentation and apoptosis in programmed cell death in rat prostate following castration. *Prostate*, 15: 233-250.
- [20]-Environmental Protection Agency, EPA (2006). Interim Reregistration eligibility Decision for dimethoate. Case No. (0088). Available at URL:<http://www.epa.gov/pesticides>.
- [21]-Fisher, E.; Farkas, S. ; Hornung, E. and Past, T.(1997). Sublethal effects of an organophosphorus insecticide, Dimethoate, on the isopod *Porcellio scaber* Latr. *Comp. Biochem. Physiol.*, 116(2): 161-166.
- [22]-Garba, S.H.; Adelaiye, A.B. and Mshelia, L.Y. (2007). Histopathological and biochemical changes in the rats kidney following exposure to a pyrethroid based mosquito coil. *J. Appl. Sci. Res.*, 3: 1788-1793.
- [23]-Gokcimen, A.; Gulle, K.; Demirin, H.; Bayram, D.; Kocak, A. and Altuntas, I. (2007). Effects of diazinon at different doses on rat liver and pancreas tissues. *Pesticide Biochem. Physiol.*, 87: 103-108.
- [24]-Halliwell, B. and Gutteridge, J. M. C. (2015). *Free radicals in biology and medicine*. 5<sup>th</sup> ed. Oxford University Press. 896pp.
- [25]-Heikal, T. M.; Mossa, A.T.H.; Marei, G.I.K. and Abdel Rasoul, M.A. (2012). Cyromazine and chlorpyrifos induced renal toxicity in rats: The Ameliorating effects of green tea extract. *J Environ Anal Toxicol*. 2-146p.
- [26]-Hinton, H. and Girgis, F. (1993). liver ultrastructure alteration accompanying chronic toxicity in rat. *Bull. Environ. Toxicol.*, 87: 81-89.
- [10]-Carmichael, W.W. (1994). The toxin of cyanobacteria. *J. Sci. Am.*, 270: 78- 86.
- [11]-Cassuto, N.G.; Hazout, A. and Hammoud, I. (2012). Correlation between Dna defect and sperm-head morphology. *Reprod. Bio. Med.*, 4(2): 211-218.
- [12]- Cheville, N. F. and Rimler, R.A. (1989). A protein toxin from pasteur-type D cause acute and chronic hepatic toxicity in rat. *Vet. Pathol.*, 26: 148-157.
- [13]-Cheville, N.F. (2009). *Ultrastructural pathology: The comparative cellular basis of disease*. 2<sup>nd</sup> ed. Wiley-Blackwell. A John Wiley of Sons, Inc. 1000 pp.
- [14]-Criddle, W. J. and Ellis, G.P. (1994). *Spectral and chemical characterization of organic compounds : Laboratory Hand book*. 3<sup>rd</sup> ed. John Wiley and Sons, Chichester . New York . Brisbane. Toronto. Singapore. 132 p.
- [15]-Debra Manzella R.N. (2008). *Kidney disease in diabetes*. [http://diabetes.about.com/od/preventing\\_omplications/p/kidneydisease.htm](http://diabetes.about.com/od/preventing_omplications/p/kidneydisease.htm).
- [16]-Dikshith, T.S.S. (2010). *Handbook of chemical and safety*. CRC press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, F.L. 529 pp.
- [17]-Ding, W.X., Shen, H.M., and Ohng, C.N. (2000). Critical role of reactive oxygen species and mitochondrial permeability transition in microcystin induced rapid apoptosis in rat hepatocytes. *Hepatology*, 32: 547-555.
- [18]- El-Shanty, T.A. (2009). *Organophosphate Pesticides Poisoning among children in Gaza City, Gaza Strip*. M. Sc. Thesis. The Islamic University. Gaza. 92 pp.

- [37]-Krishnamoorthy, P.; Vairamuthu, S.; Balachandran, C. and Muralimanohar, B. (2007). Pathology of chlorpyrifos and T-2 toxin on broiler chicken. *Vet. Archiv.*, 77(1): 47-57.
- [38]-Kubrak, O.I.; Atamaniuk, T.M.; Storey, K.B. and Lushchak, V.I. (2013). Goldfish can recover after short-term exposure to 2,4 dichlorophenoxy acetate: Use of blood parameters as vital biomarkers. *Compar. Biochem. Physiol., Part C* 157: 259-265.
- [39]-Kumar, V.; Abbas, A. K.; Fausto, N. and Mitchell, R. N. (2007). *Robbins basic pathology*. 8<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier, 690 pp.
- [40]-Kumar, V.; Abbas, A.K.; Fausto, N. and Mitchell RN (2012). *Text book of Robbins basic pathology*. (8<sup>th</sup> ed.) Published by Elsevier, a division of Reed and Elsevier India private ltd: 559-567pp.
- [41]-Kumar, V.; Abbas, A.K. and Aster, J.C. (2015). *Robbins and cortan pathologic basis of disease*. 9<sup>th</sup> ed. Saunders Elsevier, 1407 pp.
- [42]-Kuzu, N.; Metin, K.; FerdaDagli, A.; Akdemir, F.; Orhan, C.; Yalniz, M.; HanifiOzercan, I.; Sahin, K. and HalilBahcecioglu, I. (2007). Protective role of genistein in acute liver damage induced by carbon tetrachloride. *Mediators Inflamm.*, 12: 1-6.
- [43]-Ladou, J. (2014). *Occupational & Environmental Medicine*, Lange Medical Books/McGraw-Hill, USA. 864pp.
- [44]-Lindberg, R.; Johansen, M.V.; Montrad, J.; Christen, N. and Nassen, P.J. (1997) Experimental *Schistosoma bovis* infection in goats: The inflammatory response in small intestine and liver in various phase of
- [27]-Hooser, S.B. (2000). Fulminant hepatocyte apoptosis in vivo following rocystin-LR administration to rats. *Toxico. Pathol.*, 28 (5): 726-733.
- [28]-Howard, P.H. (1997). *Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals*. Chelsea: Lewis Publishers, CRC Press. 528pp.
- [29]-Humason, G.L. (1972). *Animal tissue techniques*. Freeman, W.H. (3<sup>rd</sup> ed. San Francisco press, 641pp.
- [30]-International Agency for Research on Cancer (IARC) (1983). *Miscellaneous pesticides IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans*, 30: 1-424.
- [31]-IPCS/WHO (2001). *Classification of pesticides by hazard and guidelines to classification*. Switzerland: Geneva.
- [32]-Jones, D.P.; McConkey, D. J.; Nicotera, P. and Orrenius, S. (1989). Calcium activation DNA fragmentation in rat liver nuclei. *J. Bio. Chem.*, 264: 6398-6403.
- [33]-Karp, J. E. (2010). *Amyloidosis diagnosis and treatment*. Rochester: Humana Press. 243pp.
- [34]-Karpman, D.; Hakansson, A.; Perez, M.; Isakasson, C.; Corlemalm, E.; Coprioli, A. and Svanbrog, C. (1998). Apoptosis of renal cortical cells in the hemolytic uremic syndrome: *invivo* and *invitro* studies. *Infect. Immun.*, 66: 636-644.
- [35]-Khare, A. and Singh, S. (2002). Impact of malathon on protein content in the freshwater fish *Clarias batrachus* J. *Ecotoxicol. Environment. Monitoring*, 12(2): 129-132.
- [36]-Kind, P.R. and King, E.J. (1954). Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with amino-antipyrine. *J. Clin. Pathol.*, 7: 322-326.

- approach. Pest. Biochem. Physiol., 74: 91-101.
- [53]-Reitman, S. and Frankel, S. (1957). A colorimetric method for the determination of sperm GOT and GPT. Amer. J. Clin. Path., 28: 56-63.
- [54]-Reuber, M. D. (1984). Arcinogenicity of Dimethoate. Environ. Res., 34: 193-211.
- [55]-Rubin, R. and Strayer, D.S. (2008). Rubin's pathology: Clinicopathologic foundation of medicine. 5<sup>th</sup>ed. WoltersKlwer/Lippincott Williams and Wilkins. Maryland. 1341 pp.
- [56]-Schellmann, R.G. (1995). Toxic responses of the kidney. Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. Klaassen C.D. 7<sup>th</sup> ed. McGraw Hill Companies Inc, New York. 1280pp.
- [57]-Sharma, M.K., Kumar, M. and Kumar, A. (2002). *Ocimum sanctum* aqueous leaf extract provides protection against mercury induced toxicity in Swiss albino mice. Ind. J. Exp. Biol., 40: 1079-1082.
- [58]-Sharma, Y.; Bashir, S.; Irshad, M.; Gupta, S.D. and Dogra, T.D. (2005). Effects of acute dimethoate administration on antioxidant status of liver and brain of experimental rats. Toxicol., 206: 49-57.
- [59]-Srivastav, A.K.; Mirshra, D.; Shrivastava, S. and Srivastav, S.K. (2010): Acute toxicity and behavioural responses of *Heteropneustes fossilis* to an organophosphate insecticide, dimethoate. Int. J. Pharm. Bio. Sci., 1: 359-363.
- [60]-Thangavel, P.; Baby Skaikila, I. and Ramaswamy, M. (1994). Synergistic effect of Dimecroncuman L. on the histology of liver and brain of infection and reinfection. J. Parasitol, 83: 454-459.
- [45]-Lukaszewicz-Hussain A. (2010). Role of oxidative stress in organophosphate insecticide toxicity. Pest Biochem. Physiol., 98: 145-150.
- [46]-MacSween, R. and Whaley, K. (1997). Muir's text book of pathology. 13<sup>th</sup> ed. Edward Arnold. London. 1245 pp.
- [47]-MacSween, R.N.M. and Whaley, K. (1992). Muir's text book of pathology. 13<sup>th</sup> ed.. Oxford University Press New York. 1245pp.
- [48]-Mitchelmore, C.L. and Chipman, J.K. (1998). DNA strand breakage in aquatic organisms and the potential value of the comet assay in environmental monitoring. Mutat. Res., 399: 135-147.
- [49]-Perdrix, A. A.; Travers, M. H.; Chelli, M. H.; Escalier, D.; Do Rego, J. L.; Milazzo, J. P.; Mousset-Simeon, N.; Mace, B. and Rives, N. (2011). Assessment of acrosome and nuclear abnormalities in human spermatozoa with large vacuoles. Hum. Reprod., 26: 47-58.
- [50]-Persis, V.T. and Kalaiarasi, J.M.V. (2001). Histopathological responses of *Mystus vittatus* to chronic sublethal and acute lethal toxicity of an organophosphate pesticide .J. Expt. Zooindia, 4(1): 103-108.
- [51]-Popper, H. and Schaffner, F. (1957). Liver structure and function. The Blackiston division. McGraw-Hill Book Company. Inc., New York., 777pp.
- [52]-Rauch, N. and Nauen, R. (2003). Spirodiclofen resistance risk assessment in Tetranychusurticae (Acari: Tetranychidae) abiochemical

- strumarium* L. fruits. Ethnopharmacol., 152: 272-282.
- [70]-Yanardag, R. and Sacan, O.O. (2007). Combined effects of vitamin C, vitamin E, and sodium selenate supplementation on absolute ethanol-induced injury in various organs of rats. Int. J. Toxicol., 26(6): 513-523.
- [71]-Yassin, M. M. (2003). Biological parameters of organophosphorus pesticides sprayers in the Gaza Strip. Egypt. J. Forensic Sci. Appl. Toxicol., 3: 11-21.
- [72]-Young, B.; Woodford, P.H. and Dowd, G. O. (2014) Wheater's functional histology and colour atlas. 6<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone, 464 pp.
- [73]-Yuan, G.; Dai, Sh.; Yin, Z.; Lu, H.; Jia, R.; Xu, J.; Li, L.; Shu, Y.; Zhao, X. and Song, X. (2014). Toxicological assessment of combined lead and cadmium: Acute and sub-chronic toxicity study in rats. Food Chem. Toxicol., 65: 260-268.
- [74]-Yusuf, K. ; Meltem, U. ; Ayse, O.; Fatma, A. and Kalender, S. (2006). Effects of diazinon on pseudocholinesterase activity and haematological indices in rats: The protective role of Vitamin E. Environmen. Toxicol. Pharmacol., 22: 46-51.
- [75]-Zettler, J. L. and Cuperus, G. W. (1990). Pesticides resistance in *Tribolium castaneum* (Coleoptera Tenebrionidae) and *Rhyzopertha dominica* (Coleoptera: Bostrichidae) in wheat J. Econ. Entomol., 83: 1677-1681.
- Saratherodonmos sambicus*. J. Ecobiol., 6(3): 173-178.
- [61]-Tietz, N.W. (1999). Text book of clinical chemistry. 3<sup>rd</sup> ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders. 1917pp.
- [62]-Tripathi, P. K. (2003). Toxic effects of dimethoate (Organophosphate) on metabolism and enzyme system of freshwater teleost fish *Channa punctatus*. Asian Fisheries Sci., 16: 349-359.
- [63]-Walmsley, R.N. and White, G.H. (1994). A guide to diagnostic clinical chemistry. 3<sup>rd</sup> ed. Oxford Blackwell Scientific Publication, London, 543p.
- [64]-White, N. D. G. (1995). Insects, Mites and insecticides in stored grain ecosystem Pp: 123-168 In: Jayas, D. S.; White, N. D. G. and Muir, W. E. (Eds.). Stored grain ecosystems, Marcel Dekker, New-York: 484pp.
- [65]-WHO. (1985). The environmental health criteria series "Mutagenic and Carcinogenic chemicals Guide to short-term tests for detecting", No. 5: 130.
- [66]-WHO (2001). Environmental and peoples health in China. United Nation Development program, Chap. 1, Air Pollution, 4 pp.
- [67]-WHO (2012). Recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2009 [displayed 6 September 2012]. Available at <http://www.inchem.org/documents/pds/pdsother>.
- [68]-Wills, M.R. and Savory, J. (1981). Biochemistry of renal failure. Ann. Clin. Lab. Sci., 11: 292-299.
- [69]-Xue, Li.; Zhang, Q.; Han, P.; Jiang, Yi.; Yan, R.; Rahman, Kh.; Jia, M.; Han, T.; Qin, Lu. and Wang, Y. (2014). Hepatotoxic constituents and toxicological mechanism of *Xanthium*

**Biochemical and Histopathological Changes of Dimethoate in some Organ of Laboratory Mice *Mus musculus* L.**

Ali A. Al-Ali, Faris S. Kata and Safa M. Hussein\*

Department of Biology, College of Education for Pure Sciences, University of Basrah,  
Iraq

\*e-mail: safamusstafa@gmail.com

**Abstract:** In the present study was investigated the biochemical and histopathological changes in some organs of laboratory mice when injected by two doses of Dimethoate, an organophosphorus insecticide. male mice were divided into three groups of 8 animals per groups, and the same for females, the first group was given normal saline and used as a control group, The second and third groups were intraperitoneally injected 6 and 12 mg/kg of body weight Dimethoate respectively for thirty days. The results showed significant increases ( $p < 0.05$ ) in liver enzymes (AST, ALT and ALP), furthermore, urea and creatinine were increased in mice treated with dimethoate when compared with the control group. Histological examination of liver and kidney sections showed histopathological alternations were dependent on the dose. Histopathological findings of liver included degeneration and necrosis of some liver cells, blood congestion and expansions in the portal vein, central vein and hepatic sinusoids, as well as, the presence of hemorrhage in the portal area, infiltration of inflammatory cells in scattered area of it. In the kidney, histopathological changes showed degeneration of some tubular epithelium, while other cells where observed necrotic, sloughing and metaplasia of some tubular lining cells, as well as, congestion, hemorrhage, infiltration of inflammatory cells in the glomeruli. The results of histopathological changes that observed in liver and kidney indicate that dimethoate may cause renal failure and this was confirmed by biochemical results.

**Keywords:** Dimethoate, organophosphorus, physiological tests, histopathological changes.