دراسة التغييرات النسيجية والكيموحيويه المستحثه بفعل السم الفطري زيرالينون في الفئران البيض

د.شذى علي شفيق **مشتاق طالب كريم**

الجامعة المستنصرية/ كلية العلوم

الخلاصة

استهدفت هذه الدراسة بيان التاثيرات النسيجية والبايوكيمياوية في نسيجي الكبد والكلى لذكور الفئران البيض تحت تاثير سم الزيرالينون المستخلص من عزلة فطرية منتجة لسم الزيرالينون *Fusarium graminearum* وبتركيز (2)ملغم/كغم بجرعة احادية وجرعات متكررة من السم وتجريعها فمويا ، تم تقسيم الفئران الى ثلاث مجاميع (5 فئران لكل مجموعة) مع الاخذ بنظر الاعتبار وزن الجسم الحي واوزان الكبد والكلى،مجموعة عوملت بجرعة احادية من السم وتركت لمدة يومين (T1) ومجموعة اخرى عوملت بجرعتين اسبوعيا لمدة اسبوع (T2) ومجموعة عوملت بجرعتين كل اسبوع لمدة اسبوعين (T3)،وقد تم اخذ مجموعة السيطرة لكل معاملة وعوملت بالمحلول الذي اذيب فيه السم الفطري (1% ثنائي مثيل الكبريت) .

لقد لوحظ في نتائج هذه الدراسة تغييرات نسيجية في الكبد عند المعاملتين T2وT3 تمثلت باحتقان في الاوعية الدموية مع تنخر وتنكس في الخلايا الكبدية وقلة حبيبات الكلايكوبروتين ، بينما تضمنت التغيرات النسيجية في نسيج الكلى باحتقان دموي في الاوعية الدموية مع وجود تنكسات في الخلايا المبطنة الدانية والقاصية في المعاملتين T2وT3 ولم تظهر المعاملة T1 اي تغيرات نسيجية في الكبد والكلى مقارنة مع معاملة السيطرة ،اما نتائج الاختبارت البايوكيميائية لانزيمات الكبد والكلى فقد اظهرت نتائج التحليل الاحصائي عدم وجود فروقات معنوية في قيم انزيمي AST (Aspartate Aminotransferase) و ALT(Alanine Aminotransferase) عند المعاملتين T1وT2 ، اظهرت المعاملة T3 انخفاضا معنويا في فعالية كلا الانزيمين ALTوAST وقد انخفضت الى (12.333,14.000) وحدة دولية لكل لتر على الترتيب ، وفي انزيم (ALP (Alkaline Phosphatase اظهرت المعاملتين T2وT3 ارتفاعا معنويا بلغت

(23.000,18.666) وحدة دولية لكل لتر على الترتيب ، ولم تظهر المعاملة T1 اي اختلاف معنوي في قيم الانزيم ALP . اما تركيز اليوريا في مجانس نسيج الكليه فقد اظهر انخفاضا معنويا في المعاملة T3 اذ بلغت قيمته (23.666) ملغم / لتر ،اما المعاملتين T1 وT2 لم تظهر اي فروقات معنوية في قيم تركيز اليوريا ، كما لم تظهر فروقات معنوية ولكافة المعاملات في تركيز الكرياتنين في مجانس نسيج الكليه.

المقدمة

الزيرالينون هو سم استروجيني Estrogenic Toxin غير ستروييدي وزنه الجزيئي 318.36 دالتون يتم تخليقه حيويا عن طريق مسار Polyketide Pathway وينتج من قبل بعض انواع من جنس *Fusarium* التي تلوث الذرة والقمح والشعير والشوفان وغيرها من الحبوب، مثل *F. cerealis* ، *F.culmorum* و*F.equiseti* و *F.graminearum* و طوره الجنسي (*Gibberella zeae*) و *F.semitectum* . والزيرالينون مجموعة تضم عدد من مشتقاته اهمها α-Zearalenol و ß-Zearalenol وقد ثبت انه مسرطن Carcinogenic ومسؤول عن تورم الاعضاء التناسلية Estrogenism والعقم Infertility ويؤثر سلبا في هرمونات الغدة النخامية (FSH وLH) في اللبائن، ويسبب ضعفا للمقاومة ضد الامراض، و يؤدي الى تشوهات خلقية بالاجنة و حالات اجهاض ومما يزيد من خطورته امكانية انتقاله عبر حليب الماشية، مما دفع دولاً من اوربا وامريكا اللاتينية واسيا وافريقيا الى وضع حدود سماح لسم الزيرالينون تتراوح من 50 – 1000 مايكروغرام / كغم في الذرة الصفراء والحبوب الاخرى (1) و (2) . يسبب سم الزيرالينون الكثير من الاضطرابات في الجهاز التناسلي والهضمي للحيوانات (3) . ونظرا للتركيب الكيميائي الاستروجيني لسم الزيرالينون فانه له القدرة على الارتباط مع مستقبلات هرمون الاستروجين Estrogine Receptor (ER) مما يؤدي الى تحوير في التعبير الجيني للهرمون (4) و (5).ان الية تاثير سم الزيرالينون غير معروفة بصورة كاملة الى حد ما،لكنه اعتبر مؤخرا من السموم الفطرية عالية التاكسد (6).

المواد وطرائق العمل

الفطر *Fusarium graminearum*

تم الحصول على عزلة منتجة لسم الزيرالينون المعزولة من عليقة الدواجن،من قسم علوم الحياة/ كلية العلوم/ الجامعة المستنصرية،زرعت في اطباق بتري معقمة حاوية على اكار مستخلص البطاطا والدكستروز(PDA)مع اضافة المضاد الحيوي كلورامفينيكول 100مايكروغرام/لتر لمنع نمو البكتريا.حضنت الاطباق في درجة حرارة 25±2م° لمدة (4-5)ايام،بعد انتهاء مدة الحضن تم التاكد من تشخيصها.

تنمية الفطر *F.graminearum* على وسط مستخلص الخميرة والسكروز (YES).

أستخدم وسط مستخلص الخميرة والسكروز(YES) لكونه وسطاً جيداً لنمو الفطريات وانتاج السموم (7) وزع في دوارق زجاجية سعة (250) مل بواقع (50) مل لكل دورق، عقمت الدوارق في جهاز المؤصدة ثم لقحت بعزلات فطر الفيوزاريوم من مزارعها على الوسط (PDA) بواقع قرص بقطر (7) ملم وعملت ثلاث مكررات لكل عزلة وحضنت الدوارق في الظلام بدرجة حرارة (2±25)م ولمدة اسبوعين مع الرج اليومي لها.

استخلاص سم الزيرالينون من الوسط السائل (YES)

اتبعت طريقة(8) في استخلاص سم الزيرالينون من الوسط السائل(YES) .

التقدير الكمي لسم الزيرالينون في الوسط السائل (YES)

اتبعت طريقة (9) وذلك لغرض التقدير الكمي لسم الزيرالينون في الوسط السائل (YES) . وتم تقدير الكمي والنوعي لسم الزيرالينون باستخدام جهاز كروموتوكرافيا السائل ذو الاداء العالي High Performance Liquid Chromatography (HPLC) بوجود السم القياسي لسم الزيرالينون .

الفأر الابيض

استخدم في هذه الدراسة الحيوانات المختبرية وهي ذكور الفئران المختبرية البيض من نوع *Musculus mus* الضرب balb/c وبمعدل اعمار يتراوح بين (8-6) اسابيع وبوزن (25-20) غم والتي جهزت من قبل دائرة الرقابة الدوائية/وزارة الصحة .

تحضير الجرعة المستخدمة من سم الزيرالينون

بعد التقدير الكمي لسم الزيرالينون بأستخدام جهاز ال HPLCاذيب السم بمحلول التخفيف ثنائي مثيل الكبريت Dimethyl Sulphate(DMSO) بتركيز 1%،حضر التركيز 2ملغم/كغم وفق ماجاء به (10).

تقسيم الفأر الى مجاميع

قسمت الفئران الى مجاميع مع الاخذ بنظر الاعتبار وزن الجسم الحي،وضمت كل مجموعة خمسة فئران وكالتالي:

المجموعة الاولى:

C1. جرعت فمويا Orally بمحلول ثنائي مثيل الكبريت (Dimythyl Sulphate DMSO) بتركيز (1%).

T1. جرعت فمويا مرة واحدة بسم الزيرالينون وبتركيز 2ملغم/كغم ولمدة يومين .

المجموعة الثانية:

C2. جرعت فمويا مرتين بمحلول (DMSO) بتركيز (1%) .

T2. جرعت فمويا مرتين من سم الزيرالينون وبتركيز 2ملغم/كغم ولمدة اسبوع واحد.

المجموعة الثالثة:

C3. جرعت فمويا بمحلول (DMSO) بتركيز (1%) .

T3. جرعت فمويا اربع مرات بسم الزيرالينون وبتركيز 2ملغم/كغم مرتين كل اسبوع ولمدة اسبوعين.

الدراسة النسيجية

شرحت الفئران المختبرية بعد قتل الحيوان بتحطيم الفقرات العنقية Cervical dislocation،وبعد التشريح تمت ملاحظة التغيرات الحاصلة في مظهر مجموعة من الاحشاء الداخلية المتمثلة بالكبد والكلى من حيث التغير في الحجم واللون وثم استأصالهما كلا على حدة ووزنها. وحفظت نماذج الكبد والكلى في محلول الفورمالين الدارئ المتعادل 10% تم بعدها تحضير الشرائح النسيجية بالاعتماد على طريقة Pousty و (11 Adibmoradi) .

الفحوصات البايوكيميائية

بعد تشريح الفئران تم استخراج الكبد ليحفظ في أنابيب حاوية على المحلول الملحي المتعادل تركيزه (0.9)% لغرض قياس فعالية الإنزيمات الكبد الثلاثة وتركيز اليوريا والكرياتنين حسب طريقة Morten (12) ، وبالاعتماد على الطريقة اللونية وفقا لما ورد من قبل Frankel و Reitman (13) .

النتائج والمناقشة

التقدير الكمي لسم الزيرالينون

اظهرت نتائج التحليل الكيميائي باستخدام جهاز الـ HPLC في تقدير كمية سم الزيرالينون في عزلة الفطر *Fusarium graminearum* المنتجة لسم الزيرالينون والمعزولة من اعلاف الدواجن ،اذ بلغ تركيز سم الزيرالينون في الوسط مستخلص الخميرة والسكروز (YES (101.66 نانوغرام/مل .

تاثير سم الزيرالينون في معدل الوزن المكتسب واوزان الكبد والكلى لذكور الفئران

يظهر الجدول (1) الوزن المكتسب للفئران والذي يمثل (الفرق بين وزن الفار قبل المعاملة وبعد المعاملة) وجود ارتفاع لكن غير معنوي عند مستوى احتمالية ($P<0.01$) في جميع المعاملات T1و T2و T3اذ بلغ الوزن المكتسب (1.3,0.88,0.66) غرام على الترتيب مقارنة مع معاملة السيطرة وفيما يخص اوزان الكبد والكلى فقد بين نفس الجدول عدم وجود فروقات معنوية في اوزان الكبد للمعاملتين T1وT2 عدا المعاملة T3 والتي اظهرت فروقات معنوية اذ بلغت (1.90) غرام مقارنة مع معاملة السيطرة، كما اظهرت نتائج قيم اوزان الكلى تباينا في الاوزان للمعاملات الثلاثة T1و T2و T3، اذ بلغت (0.25,0.21,0.21)غرام مقارنة مع معاملة السيطرة .ان ارتفاع اوزان ذكور الفئران في المعاملات الثلاثة بسبب الخاصية الاستروجينية لسم الزيرالينون اذ يؤدي السم الى فرط الاستروجينية Hyperestrogenosis مما يؤدي الى تورم الاعضاء وزيادة في اوزانها وبالتالي زيادة وزن الكائن الحي،ويكون الكبد اول واكثر الاعضاء المتاثرة بالسم وذلك بسبب قيامه باغلب الفعاليات الحيوية اما الكلى فتكون اقل حساسية من الكبد تجاه الزيادة في الوزن (14)،ويتداخل سم الزيرالينون في عملية تصنيع هرمون الاستروید وذلك من خلال التداخل مع هرمون الاستروجين والذي يكون له دور في عملية استنساخ ونمو وتمايزالخلايامما يؤدي الى اضطرابات في الغدد الصماء (15) .

جدول(1) معدل الوزن المكتسب واوزان الكبد والكلى في ذكور الفئران مقدره بالغرام

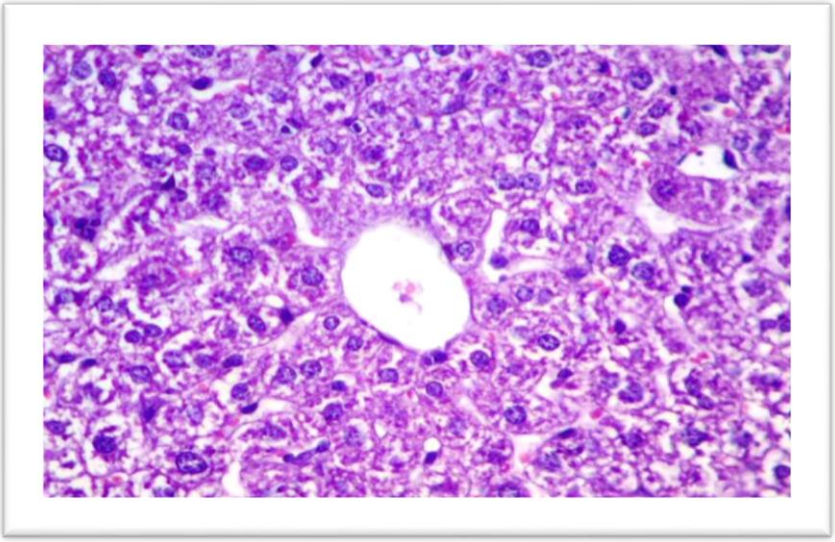
الاوزان / نوع المعاملة	الوزن المكتسب	اوزان الكبد	اوزان الكلى
معاملة السيطرة	0.46	1.10	0.32
T1	0.66	1.17	0.21
T2	0.88	1.25	0.21
T3	1.30	*1.90	0.25
L.S.D	2.425	0.456	0.12

*معنوي عند مستوى احتمالية (P<0.01)

تاثير سم الزيرالينون في نسيجي الكبد والكلى لذكور الفئران البيض

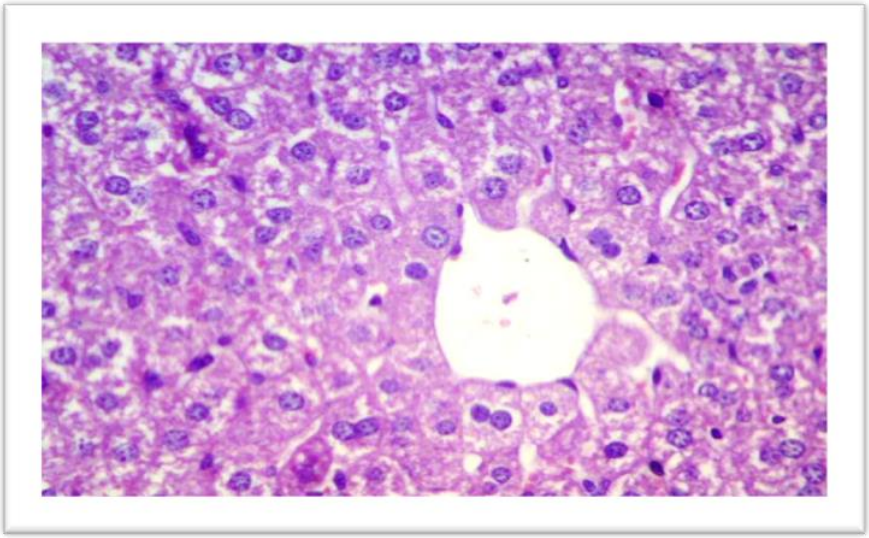
نسيج الكبد

يعد الكبد من اكبر الاعضاء في الجسم ويقع في اعلى البطن تحت الحجاب الحاجز تقريبا والى الامام من المعدة (16)،يقسم الكبد الى فصين الفص الايمن وهو اكبر الفصوص والفص الايسر (17)، ويقع الوريد المركزي Central Vein في وسط كل فص وتتحد الاوردة المركزية لتكون الوريد الكبدي Hepatic Vein،وان اغلب الفعاليات الايضية تقوم بها الخلايا الكبدية كما تقوم بازالة السموم وتنقية الدم من العقاقير السامة(18) . اوضحت الفحوصات النسيجية لمقطع نسيج الكبد في ذكور الفئران البيضاء غير المعاملة بسم الزيرالينون (معاملة السيطرة) بان الكبد يتكون من وعاء دموي وسطي والخلايا الكبدية مرتبة بشكل اشرطة متوازية تترتب بشكل طبيعي مع وجود حبيبات كلايكوبروتين Glycoprotein كما يظهر في الصورة (1). بينت نتائج معاملة ذكور الفئران فمويا بسم الزيرالينون بتركيز (2)ملغم/كغم في المعاملة T1 ولمدة يومين عدم وجود اي تغيرات نسيجية في نسيج الكبد كما موضح في الصورة (2) .



صورة(1) نسيج الكبد لمعاملة السيطرة

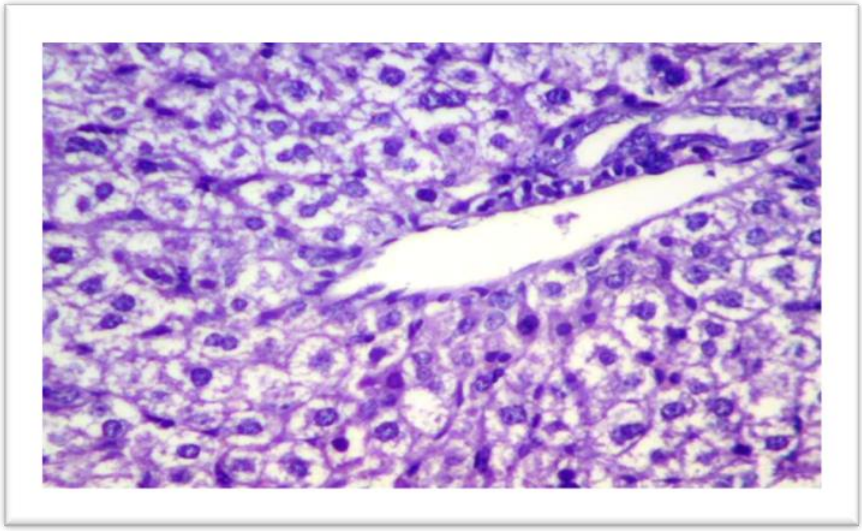
A.الوريد الوسطي ، B.الحبيبات الكلايكوبروتين



صورة(2) نسيج الكبد للمعاملة T1

A.الوريد الوسطي ، B.الحبيبات الكلايكوبروتين

اما المعاملة T2 اظهرت تغيرات نسيجية تمثلت بتنكسات في الخلايا الكبدية Degeneration وتنخر في الخلايا Necrosis و قلة في حبيبات الكلايكوبروتين Glycoprotein مع وجود خلايا التهابية قرب المنطقة البوابية Inflammation Cells مقارنة مع معاملة السيطرة كما هو موضح في الصورة(3) .

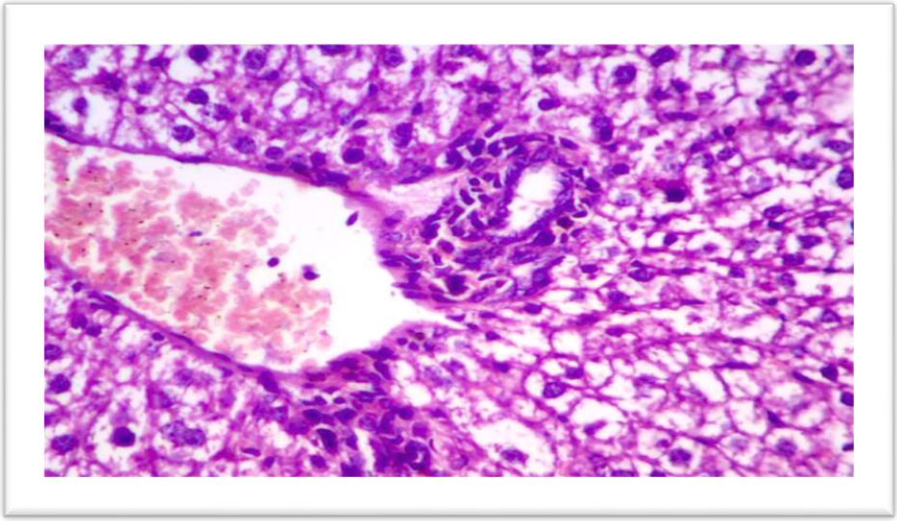


الصورة(3)نسيج الكبد للمعاملة T2

A.خلايا التهابية قرب المنطقة البوابية، B. تنكس في الخلايا

C. نقص في حبيبات الكلايكوبروتين، D. تنخر في الخلايا

واظهرت المعاملة T3 في نسيج الكبد وجود زيادة في شدة الاصابة وتنخر وتنكس في المنطقة القريبة للهضبة البوابية مع احتقان دموي واسع داخل الوريد الوسطي،كما موضح في الصورة (4).



صورة(4) نسيج الكبد للمعاملة T3

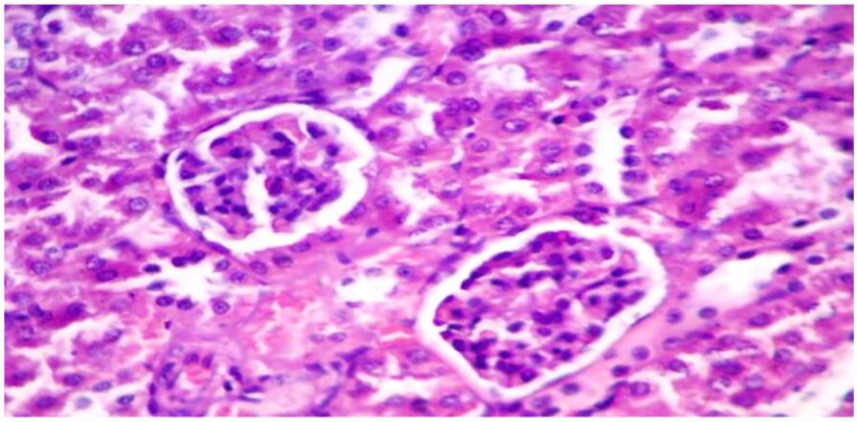
A. خلايا التهابية ، B. نقص في حبيبات الكلايكوبروتين، C. تنخر في الخلايا،

. D احتقان دموي

ان سبب حدوث تغييرات نسيجية مرضية في الكبد عند معاملة الفئران بسم الزيرالينون بتركيز (2)ملغم/كغم عند المعاملتين T2وT3 هو ان عملية ايض سم الزيرالينون تتم بشكل اساسي في الكبد حيث يتم انتاج مواد ايضية منها الفا وبيتا زيرالينول مما يؤدي الى احداث تغييرات نسيجية متمثلة بالتهابات حادة في الخلايا الكبدية وانتفاخ في الخلايا مسببا استرخاء وتمدد في الاوعية مما يؤدي الى تجمع الدم داخل الوريد الوسطي واحتقان في الاوعية الدموية (Congestion Vascular) وتنكسات وتنخرات في الخلايا واختفاء الترتيب الشعاعي، خاصة عند مراحل التجريع الطويلة،

نسيج الكلى

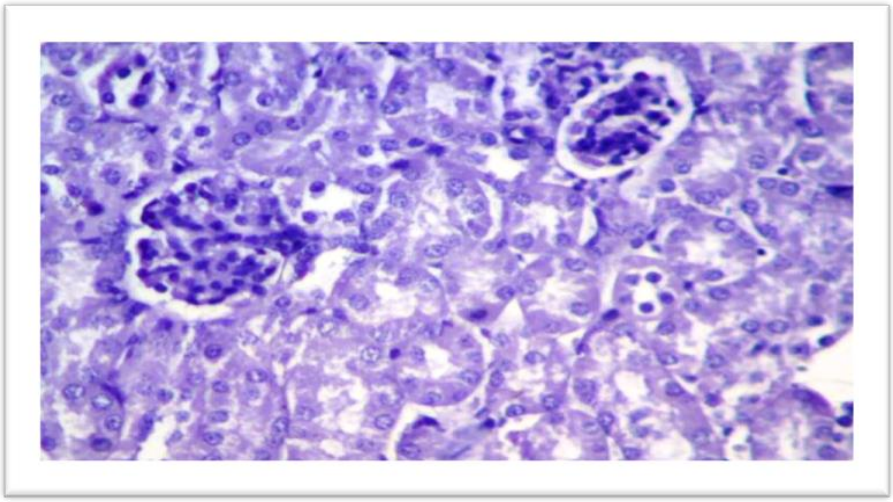
تتكون الكلية من قشرة خارجية عبارة عن كبسولة بومان والشعيرات الدموية الكبيبية ونبيبات الكلية ، كذلك من النخاع الداخلي والذي يتكون من القنوات الناقلة بالاضافة الى حلقة هنلي loop Henley مجتمعة مع الاوعية الدموية لتعطي مظهر النخاع الداخلي للكلية وكذلك وجود الكبيبة الكلوية Glomerular Capillaries والانبوبي الداني والقاصي Distal and Proximal Tubules (19) كما موضح في الصورة (5).تقوم الكلية بطرح العديد من المواد السامة عن طريق الترشيح الكبيبي والافراز الانبوبي وذلك من خلال عملية نقل نشطة وفعالة وتعتبر السمية الكلوية صفة مشتركة عند التعرض للسموم الفطرية (20) .



صورة(5) نسيج الكلية لمعاملة السيطرة

A.الكبيبة الكلوية، B.الانبوب الكلوي الداني ، C.الانبوب الكلوي القاصي

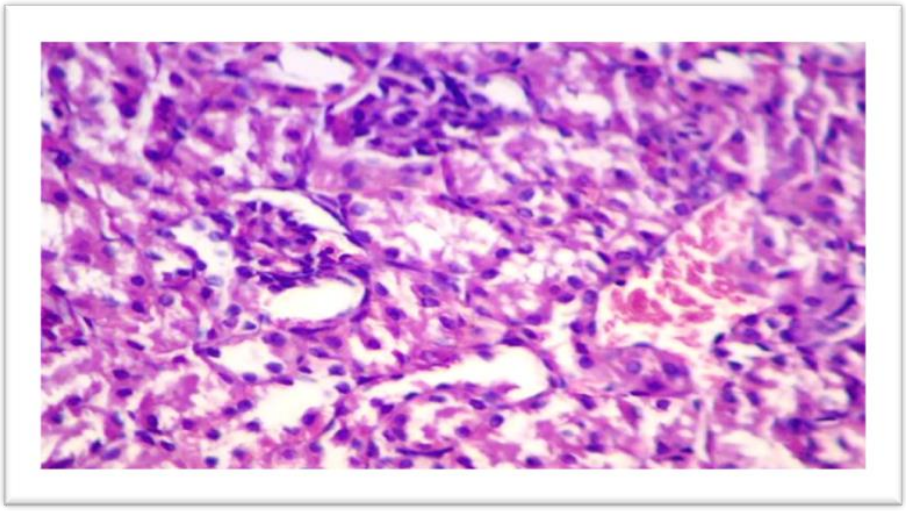
بينت الفحوصات النسيجية لمقاطع في نسيج الكلية للدراسة الحالية عدم ظهور اي تغيرات لنسيج الكلية لذكور الفئران في المعاملة T1 مقارنة مع معاملة السيطرة كماموضح في الصورة (6)،اذ تظهر الكبيبة والانابيب الكلوية الداني والقاصي دون حدوث اي تغيرات.



صورة(6)نسيج اللكلية للمعاملة T1

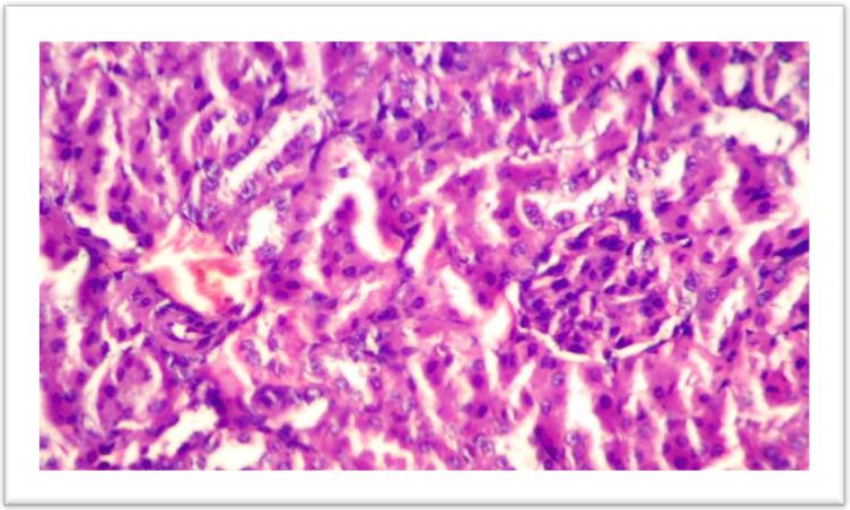
A.الكبيبة الكلوية ، B.الانبوب الداني ، C.الانبوب القاصي

اما المعاملتان T2 و T3 فقد بينت النتائج الى حدوث تغيرات نسيجية واضحة في نسيج الكلية،اذ ظهر احتقان دموي في الاوعية الدموية مع وجود تنكسات في الخلايا المبطنة الدانية والقاصية كما مو ضح في الصورتين (7) و (8).



صورة(7) نسيج الكلية للمعاملة T2

A. احتقان دموي B .، تنكس في الخلايا المبطنة للنبيب ، C. تنخر في الخلايا المبطنة للنبيب



صورة(8) نسيج الكلية للمعاملة T3

A. تنكس وتنخر في الخلايا المبطنة للانابيب ، B. احتقان دموي

من خلال نتائج الدراسة الحالية تبين وجود اختلافات نسيجية في معاملة ذكور الفئران بسم الزيرالينون عند المعاملتين T2وT3 مقارنة مع معاملة السيطرة ومعاملة T1،تمثلت بالعديد من التغيرات النسيجية في الكلية مثل حدوث تنكس وتنخرفي الخلايا واحتقان دموي للاوعية،وقد يعود السبب الى ذلك الى طبيعة التركيب الكيميائي لسم الزيرالينون وسميته الشديدة ممايؤثر على الانسان والحيوان على حدا سواء، بالاضافة الى تاثيراته الاخرى على الكلية اذ يؤدي الى اصابة غشاء الخلية وبالتالي تاثيره على المايتوكوندريا ويؤدي هذا التاثير الى نضوب في جزيئات الطاقه ATP او الى خلل في مضخة الصوديوم والبوتاسيوم كما يسبب الى تغير في عملية دخول وخروج السوائل في الخلية(21).

الاختبارات الانزيمية

انزيمات الكبد

يعد تقدير فعالية انزيمات الكبد من المؤشرات المهمة في تشخيص سمية الكبد وتضرر خلاياه من قبل المركبات السامة(22).يشير الجدول (2) الى معدل قيم الفعالية النوعية لانزيمات الكبد الثلاثة (ALP,ALT,AST) في مجانس خلايا الكبد للفئران غير المعاملة والمعاملة بسم الزيرالينون بتركيز (2)ملغم/كغم.

جدول(2):تاثير سم الزيرالينون في الفعالية النوعية لبعض الانزيمات في مجانس خلايا الكبد والمقدرة بوحدة دولية لكل لتر

نوع الانزيم / نوع المعاملة	AST	ALT	ALP
السيطرة	20.333	22.000	13.333
T1	21.000	20.333	14.333
T2	21.000	21.333	*18.666
T3	*14.000	*12.333	*23.000
L.S.D	2.234	3.059	2.371

***معنوي عند مستوى احتمالية (P<0.01)**

اذ يلاحظ من النتائج الموضحة في الجدول نفسه عدم وجود فروقات معنوية في قيم انزيمي ASTوALT عند المعاملتين T1وT2 مقارنة مع معاملة السيطرة ، بينما اظهرت المعاملة T3 انخفاضا في فعالية كلا الانزيمين ASTوALT وقد انخفضت الى (12.333,14.000) وحدة دولية لكل لتر على الترتيب . و بينت نتائج التحليل الاحصائي وجود ارتفاع معنوي في الانزيم ALP عند المعاملتين T2وT3 اذ ارتفعت الى (23.000,18.666) وحدة دولية لكل لتر على الترتيب مقارنة مع معاملة السيطرة ،ولم تظهر المعاملة T1 اختلاف معنوي في قيمة انزيم ALP اذ بلغت (14.333) وحدة دولية لكل لتر.ان انخفاض فعالية انزيمي الكبد ASTوALT في مجانس خلايا الكبد قد يعزى السبب الى ان سم الزيرالينون يمتلك تاثيرات سمية او الى امتلاك هذا السم اثار سمية على الخلايا الكبدية تزيد من نفاذية الاغشية لينتج عنه نضوح لهذه الانزيمات وانزيمات اخرى الى مصل الدم،وهذا مايفسر ارتفاع مستوياتها في مصل الدم مقابل انخفاضها في مجانس خلايا الكبد (22)،او ان وجود مثل هذه المواد السامة سواء كان سم الزيرالينون بصورة خاصة او السموم الفطرية بصورة عامة تسبب تحلل ذاتي للخلايا الكبدية نتيجة زيادة فعالية الاجسام الحالة Lysosomes الموجودة في الاغشية الخلوية لخلايا الكبد مسببا تحطم الخلايا الكبدية ومحررة الانزيمات الى مجرى الدم (23). يعتبر انزيم ALP من الانزيمات التي تحافظ على المستوى الجنسي في الجهاز التناسلي وتزداد مستوياته في الانسجة مع علاجات الحمل،وكذلك عند المعاملة بالاستروجين(24) وبما ان سم الزيرالينون قيد الدراسة من

السموم الاستروجينية فانه يؤدي الى زيادة مستوى انزيم ALP بصورة عالية اكبر من انزيمي ALTوAST .

الاختبارات البايوكيميائية في الكلى

ان قياس تركيز اليوريا والكرياتينين من المؤشرات المهمة في الكشف عن اي ضرر او اعتلال في وظائف الكلى.يظهر الجدول(3) التغيرات البايو كيميائية والمتمثلة بقياس تركيز الكرياتينين واليوريا والمقدرة بوحدات ملغم/لتر في نسيج الكلية.اظهرت نتائج التحليل الاحصائي عدم وجود اي فروقات معنوية في تركيز الكرياتينين المستخلص من نسيج الكلى عند مستوى احتمالية (P<0.01) في جميع المعاملات T1 و T2وT3.

جدول (3) تركيز الكرياتينين واليوريا في مجانس خلايا الكلى ملغم/لتر

نوع الانزيم / نوع المعاملة	الكرياتينين	اليوريا
السيطرة	0.700	27.166
T1	0.656	26.333
T2	0.703	24.833
T3	0.760	*23.666
L.S.D	0.090	2.234

كل قراءة تمثل المعدل ± الانحراف المعياري

*** معنوي عند مستوى احتمالية (P<0.01)**

يعتبر الكرياتينين من المركبات النتروجينية غير البروتينية وهو منتوج عديم الفائدة يطرح من الدم الى البول بواسطة الكليتين (25). ان عدم وجود فروقات معنوية في تركيز الكرياتينين قد يعود الى عدم تاثر الكبيبة الكلوية بسم الزيرالينون اذ ان الكرياتينين يعكس عمل الكبيبة(19) وبما ان الكبيبة الكلوية لم تتاثر بالسم كما هو واضح من خلال الفحوصات النسيجية للكلية قيد الدراسة فان مستوى الكرياتينين لم يتاثر.وفيما يخص تركيز اليوريا في الجدول نفسه فقد اظهرت نتائج التحليل الاحصائي عدم وجود اي فروقات معنوية عند مستوى احتمالية (P<0.01) في المعاملتين T1وT2،بينما ظهرت الفروقات المعنوية في المعاملة T3، اذ بلغت قيم تركيز اليوريا (23.666) ملغم/لتر مقارنة مع معاملة السيطرة .تعد اليوريا الناتج النهائي الحاوي على النيتروجين من عمليات هدم البروتين اذ تتكون اليوريا في الكبد وتنتقل الى الدم ثم الى الكليتين و تترشح وتطرح عن طريق البول

(26). وقد يعزى السبب في ذلك الى التنخروالتنكس النسيجي Tissue Necrosis and Degeneration وهدم البروتين Protein Catabolism و وظائف النبيبات Renal Function في الكلية،مما يسبب في انخفاض تركيز اليوريا في مستخلص مجانس الكلية و تسربه الى مصل الدم (19).

المصادر

1-(EFSA), European Food Safety Authority 2004. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the Commission related to zearalenone as undesirable substance in animal feed. The EFSA Journal 89: 1-35.

2-F.A.O,2004.Worldwideregulation for mycotoxin 2003. Acompendium FAO food and nutrition paper.Rome, Italy.cited from (EFSA, 2004).

3-Zinedine, A.; Soriano, J.M.; Molto, J.C. and Mafres, J. ,2007. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: An oestrogenicmycotoxin. Food Chem. Toxicol. 45: 1-18.

4-Minervini, F. and Dell'Aquila, M.E. 2008. Zearalenone and reproductive function in farm animals. Int J MolSci 9: 2570-2584.

5-Jakimiuk, E., Gajęcka, M., Jana, B., Brzuzan, P., Zielonka, Ł., Skorska-Wyszyńska, E. and Gajęcki, M. 2009. Factors determining sensitivity of prepubertal gilts to hormonal influence of zearalenone. Pol J Vet Sci 12: 149-158.

6-El Golli-Bennour, E. and Bacha, H. 2011. Hsp70 expression as biomarkers of oxidative stress: Mycotoxins' exploration. Toxicology 287: 1-7.

7-Stancic, A. S. B.; Levic, J.T.; Stancov, C., S.Z.; Stanisic, M.M. and Bilek, S. O. 2009.Dynamics of deoxynivalenol and zearalenone production by *Fusarium graminearum* under laboratory conditions, Proc. Nat.Scr, No.116:15-24.

8-Okazaki , H. and Saito , M.1992 . population levels of A. flavus and A. parasiticus in field soils in two areas of Kyushu distrit . phyto .path .soci .Japan .58:208-213.

9-Liao, C.H. ;Chiueh, L.CH. And Shih, D.Y.C. 2009. Determination of Zearalenone in Cereals by High-Performance Liquid Chromatography and Liquld Chromatography – Electrospray Tandem Mass Spectrometry. Journal of Food and Drug Analysis, 17 (1). 52-58.

10-Al-Seeni, M., Nagwa El-S., Soad S., AsmaA.. 2011. Investigation of the Biochemical and Histological Changes Induced by ZearalenoneMycotoxin on Liver in Male Mice and the Protective Role of Crude Venom Extracted from Jellyfish *Cassiopea Andromeda*. Food and Nutrition Sciences, 2, 314-322.

11-Aziz.N.H .and Moussa L.A.A. 2004. Reproduction of fungi and mycotoxins formation in seeds by gamma radiation.J.of food safety 24: 109-127.

12-Morten,R.K.1954.The purification of alkaline phosphate of animal tissue , biochemistry J. , Vol(57) : 595-603.

13-Reitman, S. and Frankel, A.S. 1957 : A.colorimetric method for the determination of serum glutamic oxaloacetate and glutamic pyruvic transamines . Amer .J.Clin . Path .28 : 56-58.

14-Jiang, S. Z., Z. B. Yang, W. R. Yang, J. Gao, F. X. Liu, J. Broomhead, and F. Chi. 2011. Effects of purified zearalenone on growth performance, organ size, serum metabolites, and oxidative stress in postweaning gilts. J. Anim. Sci. 89:3008-3015.

15-Chen , X.X.; Yang , C.W. ;Huang , L.B.;Niu,Q.S.;Jiang,S.Z.and Chi2,F.2015.Zearalenone Altered the serum hormones morphologic and apoptosis measurements of genital organs in post weaning , Gilts Asian Aust .J. Anim. Sci., 28(2): 171-179.

16-Stine, K.E. and Brown,T.M.(2006).Prinsiples of Toxicology.2th ed.Taylor and Francis,Pp:219-245.

17-Mader, S.S. 2001.Human anatomy and physiology.4th ed. McGraw-Hillcompanies,pp:104,305,322,323.

18-Guyton, A.C. and Hall, J.E. 2006.Textbook of medical physiology.10thed. W.B.Saunders Company.Philadelphia.,Pp:104-121,308-309,371-372.862.

19-EL-Sawi, N. M., Madeha N. A., Sabry H. H., Salma M. A., and Soad S. A. 2012. Biochemical and Histological Studies on the effect of Zearalenone Mycotoxin and Thymoquinone on Male Mice Kidney.Journal of American Science 8(10).

20-Bokhari, F. and Ali S. S. 2008. Effects of Ochratoxin a Contaminated Arabian Coffee Seeds on Liver and Kidney Functions and Structure in Mice: Protective Role of Roasting and Vitamin C, Advances in Biological Research 2 (1-2): 17-25.

21-Shekhany, K.A.M. 2008.Study on toxicity and detoxification of Zearalrnone. PhD.thesis. University of Sulaimani.

22- Shafiq , Sh. A. & Abdul-Jalil , R. D. 2009. Effect of flavenoids extracted from some medical plants on decreases toxic effect of MTX methotraxate and contaminated diet by Aflatoxin B1. j. al-Mustansiryia Science ,Vol: 20 , No: 1.

23-Sharma R. P., He Q., Johnson V. J. and Voss K. A. 2003. "In-creased Expression of CD95-Ligand and Other Apoptotic Signaling Factors by Fumonisin B1, a Hepatotoxic My-cotoxin, in Livers of Mice Lacking Tumor Necrosis Fac-tor Alpha," *Cytokine*, Vol. 24, No. 5, , pp. 226-236.

24-Karri, S. and Vanithakumari G. 2012. Impact of Methotrexate and Leucovorin on Hormonal Regulated Enzymes of Carbohydrate Metabolism in Accessory Reproductive Tissues of Ovariectomized Rats. Translational Medicine Karri and Vanithakumari, Transl Med, 2:2

25-Pandey, P. C. and Mishra, A. P. 2004. Novel potentiometric sensing of creatinine, Sensors and Actuators B 99: 230-235.

26-Zubay, G. (1993) . Biochemistry .3rded .Wm.C.Brown Publishers .USA.,Pp:517 .

Study the Histological and Biochemical Changes Induced by Mycotoxin Zearalenone in White Mice

Dr.Shatha Ali Shafiq ;Mushtaq Talib Kareem
Department of Biology , College of Science – Mustansiriyah university

Summary

The present study was to evaluate the histological and biochemical toxic effects of mycotoxin Zearalenone on liver and kidney tissues of males white mice that extracted from fungal isolate *Fusarium graminearum* produced Zearalenone at concentration (2 mg / kg body weight) given single and repeated doses of toxin via oral administration. Mice were divided into three groups (five mice for each group), taking into consideration body weight, liver and kidney weights .T1: receiving the toxin once and sacrificed after two days. T2: given the toxin twice for one week. T3: given the toxin twice a week for two weeks. Each treated group has its corresponding control which received 1% Dimethyl Sulphoxide (DMSO).The results showed the histological changes in liver tissue in T2 and T3 groups which represented by congestion vascular with necrosis and degeneration in hepatic cells in addition to reduction in glycoprotein granules. While, the histological changes in kidney tissue included congestion vascular and degeneration in distal and proximal tubules. No obvious histological changes were noticed in liver and kidney tissues in T1 group. The results of biochemical tests for kidney and liver enzymes AST (Aspartate Aminotransferase), ALT (Alanine Aminotransferase) were shown no significant differences in means of the specific activity of these enzymes , AST and ALT in T1 and T2 groups .In contrast T3 group showed significant decreasing in specific activity for both enzymes AST and ALT (14.000 , 12.333) IU/ L respectively . ALP (Alkaline Phosphatase) enzyme was increased significantly in T2 and T3 groups (23.000, 18.000) IU/L respectively compared with T1 and control groups . The results of Creatinine concentration in kidney tissue revealed no significant differences in all groups. In regard to Urea concentration in kidney tissue was decreased significantly only in T3 group (22.666) mg / L compared with the rest of groups.