



الجمهورية العربية السورية  
جامعة حماة  
كلية الطب البيطري  
قسم وظائف الأعضاء

دراسة التغيرات الفيزيولوجية للنعاج الحوامل وتقييم بعض البرامج العلاجية لمرض التسمم  
الحملي

**Studying the Physiological Changes of Pregnant Ewes and  
Evaluating some Treatment Programs of Pregnancy Toxemia**

بحث أعد لنيل درجة الدكتوراه في العلوم الطبية البيطرية

قسم وظائف الأعضاء

اختصاص

فيزيولوجيا بيطرية

إعداد طالب الدراسات العليا

أحمد العليوي

بإشراف

أ.د. أسعد العبد

مشرفاً علمياً

أستاذ الفيزيولوجيا - قسم وظائف الأعضاء

كلية الطب البيطري - جامعة حماة

2025  
2026



## المخلص

أُجري هذا البحث لدراسة التغيرات الفيزيولوجية عند النعاج الحوامل الطبيعية والنعاج الحوامل التي أحدث لديها مرض التسمم الحلمي، وذلك من خلال دراسة بعض التغيرات البيوكيميائية المتمثلة بتركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات، والأحماض الدهنية الحرة FFA ونشاط الأنزيمات الكبدية AST و ALT والشحوم الثلاثية والكوليسترول وتركيز شوارد الكالسيوم و الفوسفور وهرمونات قشرة الكظر (الكورتيزول) خلال مراحل حمل مختلفة وخاصةً في الأيام (120-132-135-138). بالإضافة إلى تطبيق المستحضرات التالية لمعرفة دورها في تحسين التغيرات الفيزيولوجية المذكورة أعلاه في علاج التسمم الحلمي الحاصل عند النعاج الحوامل وهي البروبيلين غليكول، وحمض 2-ميثيل 2-فينوكسي بروبينيك، وحمض ألف لبيوبيك.

قُسمت النعاج إلى ستة مجموعات وتم توحيد توقيت الشبق وذلك من خلال وضع الإسفنجات المهبلية الحاوية على هرمون البروجسترون وكل مجموعة تحوي على خمسة نعاج وفقاً للآتي:

**المجموعة الأولى (G1):** تم إعطاؤها العليقة الكاملة التي تغطي احتياج الأم والجنين من البروتين والطاقة طول فترة الحمل ومراقبة التغيرات الفيزيولوجية الطبيعية الناتجة عن إجهاد الحمل.

**المجموعة الثانية (G2):** استُحدث مرض التسمم الحلمي عندها ولم يتم علاجها بأي نوع من العلاجات المتبعة وُعدت كمجموعة شاهد إيجابي.

**المجموعة الثالثة (G3):** استُحدث مرض التسمم الحلمي عندها وتم علاجها من خلال إعطائها 10غ/50 كغ وزن حي من البروبيلين غليكول عن طرق الفم مقسمة على أربعة فترات خلال اليوم.

**المجموعة الرابعة (G4):** استُحدث مرض التسمم الحلمي عندها وتم علاجها من خلال إعطائها 500ملغ/50 كغ وزن حي يومياً من 2-ميثيل 2-فينوكسي بروبينيك عن طرق الحقن العضلي.

**المجموعة الخامسة (G5):** استُحدث مرض التسمم الحلمي عنها وتم علاجها من خلال إعطائها 50ملغ/50 كغ وزن حي يومياً من ألفا لبيوبيك عن طريق الفم.

**المجموعة السادسة (G6):** استحدث مرض التسمم الحلمي عندها وتم علاجها من خلال إعطائها 10 غ/50 كغ وزن حي من البروبيلين غليكول عن طرق الفم بالمشاركة مع 500 ملغ/50 كغ وزن حي يومياً من 2-ميثيل -2 - فينوكسي بروبيونيك عن طرق الحقن العضلي.

**جُمعت عينات الدم** من مجموعات النعاج في اليوم (120-132-135-138) من الحمل، حيث تم الجمع بأنابيب لا تحوي على مانع تخثر ، **وأظهرت النتائج** وجود تغيرات فيزيولوجية تمثلت بحدوث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في متوسطات تراكيز بيتا هيدروكسي بوتيرات، والأحماض الدهنية الحرة NEFA ونشاط الأنزيمات الكبدية AST و ALT والشحوم الثلاثية وهرمون الكورتيزول في مجموعات التجربة (G2-G3-G4-G5-G6) عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الطبيعي (G1) وذلك في اليوم (132) من الحمل، وحدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في متوسطات تركيز الغلوكوز والكوليسترول والكالسيوم والفوسفور في مجموعات التجربة (G2- G3- G4-G5- G6) عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد الطبيعي (G1) وذلك في اليوم (132) من الحمل، بينما عند المعالجة بالبروبيلين غليكول و حمض 2-ميثيل -2- فينوكسي بربونيك و حمض ألفا ليبويك عادت جميع المؤشرات الفيزيولوجية المدروسة في المجموعات (G5-G6) إلى حدود القيم الطبيعية تقريباً في اليوم (138) من الحمل وذلك عند مقارنتها مع مجموعة الشاهد (G1)، حيث كانت المعالجة بالبروبيلين غليكول و حمض 2-ميثيل -2- فينوكسي بربونيك معاً الطريقة الأفضل لعلاج التسمم الحلمي المُستحدث عند النعاج الحوامل في المجموعات (G3-G4-G5-G6) عند مقارنتها مع العلاجات الأخرى المنفردة.

**الكلمات المفتاحية:** التسمم الحلمي، بيتا هيدروكسي بوتيرات، النعاج الحوامل، 2-ميثيل -2 - فينوكسي بروبيونيك، الأجسام الكيتونية، البروبلين غليكول، حمض ألفا ليبويك.

## Abstract

This study was conducted to study the physiological changes in normal pregnant ewes and pregnant ewes with pregnancy Toxemia. This study examined biochemical changes, including beta-hydroxybutyrate concentrations, free fatty acids (FFA), glucose, liver enzymes (AST and ALT), triglycerides, cholesterol, calcium, phosphorus, and adrenal cortex hormones (cortisol), during different stages of pregnancy, specifically days 138, 135, 132, and 120. It also examined the role of propylene glycol, 2-methyl-2-phenoxypropionic acid, and alpha-lipoic acid in improving the aforementioned physiological changes in the treatment of pregnancy Toxemia in ewes. The ewes were divided into six groups, with estrus timing standardized by inserting vaginal sponges containing progesterone. Each group contained five ewes, as follows:

**The First group (G1):** They were fed a complete ration that covered the maternal and fetal protein and energy needs throughout pregnancy, and were monitored for normal physiological changes resulting from pregnancy stress

**The second group (G2):** Preeclampsia was induced in these ewes, but they were not treated with any standard treatment and served as a positive control group

**The third group (G3):** Preeclampsia was induced in these ewes and treated by administering 10 grams per 50 kg of propylene glycol orally, divided into four daily doses

**The Fourth group (G4):** Preeclampsia was induced in these ewes and treated by administering 500 mg per 50 kg of 2-methyl-2-phenoxypropionic acid daily via intramuscular injection.

**The Fifth group (G5):** Preeclampsia was induced and treated with 50 mg/50 kg of alpha lipoic acid daily orally

**The Sixth group (G6):** Preeclampsia was induced and treated with 10 g/50 kg of propylene glycol daily orally in combination with 500 mg/50 kg of 2-methyl-2-phenoxypropionic acid daily intramuscularly

**Blood samples were collected** from the jugular vein of ewes in the groups on days (138, 135, 132, and 120) of pregnancy. They were collected using tubes that did not contain anticoagulant for biochemical analysis

**The results showed** physiological changes, represented by a significant increase in the average concentrations of beta-hydroxybutyrate, free fatty acids (FFA), liver enzymes (AST and ALT), triglycerides, and cortisol in the experimental groups (G6-G5-G4-G3-G2) when compared with the normal control group (G1) on day (132) of pregnancy. A significant decrease in the average concentrations of glucose, cholesterol, calcium, and phosphorus in the experimental groups (G6-G5-G4-G3) when compared with the normal control group (G1) on day (132) of pregnancy was observed. However, when treated with propylene glycol, 2-methyl-2-phenoxy acid All the studied physiological indicators in the groups (G6-G5-G4-G3) returned to approximately normal values on day (138) of pregnancy when compared with the control group (G1), as treatment with propylene glycol and 2-methyl 2-phenoxypropionic acid together was the optimal method for treating induced preeclampsia in pregnant ewes in the groups (G6-G5-G4-G3) when compared with other single treatments

**Keywords:** Pregnancy toxemia, Beta-hydroxybutyrate, Pregnant ewes, 2-methyl-2-phenoxypropionic acid, Ketone bodies, Propylene glycol, Alpha-lipoic acid



## فهرس المحتويات

I	الملخص باللغة العربية
II	ABSTRACT
III	فهرس المحتويات
IX	فهرس الجداول
X	فهرس المخططات البيانية
XI	فهرس الأشكال التوضيحية
XIV	قائمة المختصرات العلمية
I	الملخص باللغة العربية

## الفصل الأول

### المقدمة وأهداف البحث

رقم الصفحة	الموضوع
14	1- المقدمة
17	2- أهداف البحث

## الفصل الثاني

### الدراسة المرجعية

رقم الصفحة	الموضوع
19	1- الاحتياجات الغذائية للنعاج
19	1-1 الطاقة
20	2-1 البروتينات
20	3-1 المعادن
20	4-1 كلوريد الصوديوم
21	5-1 الفيتامينات
22	6-1 الألياف
22	2- الاحتياجات الغذائية للنعاج في مراحل الحمل
22	1-2 الاحتياجات الغذائية للنعاج قبل فترة الحمل
22	2-2 الاحتياجات الغذائية للنعاج خلال فترة الحمل
23	3- التسمم الحلمي
25	4- الآلية الفيزيولوجية لحدوث مرض التسمم الحلمي
30	5- الآلية الاستقلابية في المجترات
30	1-5 استقلاب الغلوكوز في المجترات
31	2-5 استقلاب الدهون في المجترات

34	6- أسباب مرض التسمم الحمل
35	1-6 التغذية والهضم
36	2-6 العوامل الوراثية
37	7- الآليات الجزيئية المرتبطة بعملية التمثيل الغذائي للدهون
39	1-7 الجينات المرتبطة بأكسدة الأحماض الدهنية
40	2-7 الجينات المرتبطة باستقلاب أستيل الأنزيم المرتبط
43	3-7 الجينات المرتبطة باستقلاب الدهون الثلاثية
44	8- تشخيص تسمم الحمل
44	1-1-8 التغيرات النسيجية للكبد
45	2-1-8 المؤشرات البيوكيميائية في الدم
48	9- التغيرات البيوكيميائية المرافقة للتسمم الحمل
56	10- البرامج العلاجية الكلاسيكية في علاج مرض التسمم الحمل
60	11- الطرق العلاجية الحديثة
60	1-11 العلاج بحمض ألفا ليبويك
60	2-11 العلاج بـ 2-ميثيل 2-فينوكسي بروبيونيك
62	3-11 العلاج بالبروبيل غليكول
63	12- الوقاية من تسمم الحمل

## الفصل الثالث

### المواد وطرائق العمل

رقم الصفحة	الموضوع
66	1- حيوانات التجربة
66	2- الفحوصات الاكلينيكية لنعاج التجربة
66	3- تشخيص الحمل لدى نعاج التجربة
67	4- استحداث التسمم الحمل عند نعاج التجربة
67	5- تصميم التجربة
68	6- جمع العينات الدموية
68	7- التحاليل المخبرية لقياس ومعايرة مكونات الدم البيوكيميائية
68	1-7 تقدير تركيز الغلوكوز في مصل الدم
69	2-7 تقدير تركيز الكوليسترول في مصل الدم
69	3-7 تقدير تركيز الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم
70	4-7 تقدير تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم
70	5-7 تقدير تركيز الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم
70	6-7 تقدير تركيز الكرياتينين في مصل الدم
70	7-7 تقدير نشاط ناقله أمين الأسبارتات في مصل الدم
70	8-7 تقدير نشاط ناقله أمين الألانين في مصل الدم
70	9-7 تقدير تركيز شوارد الكالسيوم في مصل الدم
70	10-7 تقدير تركيز شوارد الفوسفور في مصل الدم
73	8- الدراسة الإحصائية

## الفصل الرابع

### النتائج

رقم الصفحة	الموضوع
75	1- نتائج تركيز الجلوكوز في مصل الدم عند نعاج التجربة
78	2- نتائج تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم عند نعاج التجربة
80	3- نتائج تركيز الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم عند نعاج
83	4- نتائج تركيز الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم عند نعاج التجربة
86	5- نتائج تركيز الكوليسترول في مصل الدم عند نعاج التجربة
89	6- نتائج تركيز هرمون الكورتيزول في مصل الدم عند نعاج التجربة
91	7- نتائج نشاط ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عند نعاج التجربة
96	8- نتائج نشاط ناقلة أمين الالانين في مصل الدم عند نعاج التجربة
98	9- نتائج تركيز الكرياتينين في مصل الدم عند نعاج التجربة
100	10- نتائج تركيز شوارد الكالسيوم في مصل الدم عند نعاج التجربة
103	11- نتائج تركيز شوارد الفوسفور في مصل الدم عند نعاج التجربة

## الفصل الخامس

### المناقشة

رقم الصفحة	الموضوع
105	تمهيد للمناقشة
107	1- مناقشة نتائج تركيز الجلوكوز في مصل الدم عند نعاج التجربة
109	2- مناقشة نتائج تركيز (بيتا هيدروكسي بوتيرات - الأحماض الدهنية الحرة - الغليسريدات الثلاثية - الكوليسترول ) في مصل الدم عند نعاج التجربة
113	3- مناقشة نتائج نشاط أنزيمات الكبد (AST-ALT) والكلى (الكرياتينين) في مصل الدم عند نعاج
117	4- مناقشة نتائج تركيز هرمون الكورتيزول في مصل الدم عند نعاج التجربة
118	5- مناقشة نتائج تركيز شوار الكالسيوم والفوسفور في مصل الدم عند نعاج التجربة

## الفصل السادس

## الاستنتاجات والتوصيات

رقم الصفحة	الموضوع
121	1- الاستنتاجات
123	2- التوصيات
124	المراجع

## فهرس الجداول

رقم الصفحة	عنوان الجدول
67	الجدول رقم (أ) يبين الاحتياجات الغذائية للنساء أثناء الحمل
76	الجدول رقم (1) نتائج متوسط مستوى الغلوكوز في مصل الدم
79	الجدول رقم (2) نتائج متوسط مستوى بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم
82	الجدول رقم (3) نتائج متوسط مستوى الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم
85	الجدول رقم (4) نتائج متوسط مستوى الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم
88	الجدول رقم (5) نتائج متوسط مستوى الكوليسترول في مصل الدم
91	الجدول رقم (6) نتائج متوسط مستوى هرمون الكورتيزول في مصل الدم
94	الجدول رقم (7) نتائج متوسط نشاط ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم
97	الجدول رقم (8) نتائج متوسط نشاط ناقلة أمين الألانين في مصل الدم
100	الجدول رقم (9) نتائج متوسط مستوى الكرياتينين في مصل الدم
102	الجدول رقم (10) نتائج متوسط مستوى تركيز الكالسيوم في مصل الدم
104	الجدول رقم (11) نتائج متوسط مستوى تركيز الفوسفور في مصل الدم

## فهرس المخططات البيانية"

رقم الصفحة	عنوان المخطط البياني
76	المخطط البياني رقم (1) يبين نتائج متوسط مستوى الغلوكوز في مصل الدم
79	المخطط البياني رقم (2) يبين نتائج متوسط مستوى بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم
83	المخطط البياني رقم (3) يبين نتائج متوسط مستوى الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم
85	المخطط البياني رقم (4) يبين نتائج متوسط مستوى الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم
88	المخطط البياني رقم (5) يبين نتائج متوسط مستوى الكوليسترول في مصل الدم
91	المخطط البياني رقم (6) يبين نتائج متوسط مستوى هرمون الكورتيزول في مصل الدم
94	المخطط البياني رقم (7) يبين نتائج متوسط نشاط ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم
97	المخطط البياني رقم (8) يبين نتائج متوسط نشاط ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم
100	المخطط البياني رقم (9) يبين نتائج متوسط مستوى الكرياتينين في مصل الدم
102	المخطط البياني رقم (10) يبين نتائج متوسط مستوى تركيز الكالسيوم في مصل الدم
104	المخطط البياني رقم (11) يبين نتائج متوسط مستوى تركيز الفوسفور في مصل الدم

## جدول المختصرات

## List of Abbreviations

المختصر	المصطلح الإنكليزي	المصطلح العربي
---------	-------------------	----------------

<b>BHBA</b>	<b><math>\beta</math>-Hydroxybutyrate</b>	بيتا هيدروكسي بوتيرات
<b>FFA</b>	Free fatty acids	الأحماض الدهنية الحرة
<b>AST</b>	Aspartate aminotransferase	ناقلة أمين الأسبارتات
<b>ALT</b>	Alanine aminotransferase	ناقلة أمين الالانين
<b>TDN</b>	Total Digestible Nutrients	العناصر الغذائية المهضومة
<b>PT</b>	Pregnancy Toxemia	التسمم الحملي
<b>TCA</b>	Tricarboxylic Acid Cycle	دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيلية
<b>TG</b>	Triglycerides	ثلاثي الغليسريد
<b>LDH</b>	Lactate dehydrogenase	اللاكتات ديهيدروجيناز
<b>PPAR-<math>\alpha</math></b>	Peroxisome proliferator-activated receptor alpha	عامل تنشيط تكاثر البيروكسيسوم ألفا
<b>HDL</b>	High-density lipoprotein	البروتين الدهني عالي الكثافة
<b>LDL</b>	Low-density lipoprotein	البروتين الدهني منخفض الكثافة
<b>VLDL</b>	Very low-density lipoprotein	البروتين الدهني منخفض الكثافة جداً
<b>GSH</b>	Glutathione	الغلوتاثيون
<b>MDA</b>	Malondialdehyde	المالونوالدهيد

# الفصل الأول

## 1-المقدمة

## 2-أهداف البحث

## 1- المقدمة Introduction:

تعد الثروة الغنمية في سوريا من أهم مصادر الدخل القومي بسبب منتجاتها من اللحم والحليب والصوف، كما تتميز أغنام العواس بأنها سرحية وتعتبر من الحيوانات الكانسة ما يجعل تربيتها لاحتياج تكاليف كبيرة مثل الأبقار أو الحيوانات الأخرى، وتنتشر أغنام العواس بنسبة كبيرة في البادية السورية وبحسب إحصائيات منظمة الأغذية والزراعة /FAO/ العالمية لعام 1997 فإن التعداد الدولي لهذا العرق من الأغنام يبلغ ما يقارب الـ/25/ مليون رأس حيث تمتلك سوريا حوالي /60% / منه، وتتميز أغنام العواس بظاهرة التوائم حيث تصل نسبة التوائم في هذا النوع من الأغنام لحدود الـ 10 % من الولادات. ولهذا فإن أغنام العواس ثروة متجددة في حال تم إدارتها بشكل جيد، وتشير الإحصائيات الرسمية التي تجريها وزارة الزراعة والإصلاح الزراعي تبين تدهور هذه الثروة. فبعد أن كان عدد رؤوس الأغنام في سوريا عام 2007 / 22865366 / رأس، انخفض هذا العدد في عام 2011 إلى /5511000/ أي أن نسبة الانخفاض بلغت أكثر من /50%/. ويأتي ذلك نتيجة لعدة أسباب في مقدمتها الجفاف وقلة الأمطار التي تؤدي إلى نقص الغذاء (Kassem et al., 2014; FAO., 2015).

تتغير الحالة الفيزيولوجية الطبيعية للنعاج أثناء الحمل ، وهذا ما يهدد الاستتباب الفيزيولوجي للجسم ويؤدي إلى حدوث تغيرات في مستويات العناصر البيوكيميائية والهرمونية لمصل الدم (El-Sherif and Assad.,2010)، حيث أثبتت الدراسات حدوث تغيرات في مستويات الغلوكوز والكولستيرول والشحوم الثلاثية والأحماض الدهنية الحرة والشوارد المعدنية ( Iriadam, 2007) ومستويات هرمون البروجستيرون والأستروجين ( Suganya and Gomathy., 2009) وتعود هذه التغيرات إلى النمو المتسارع للجنين وإجهاد الحمل وسوء التغذية والعمر والسلالة و الحمل التوأمي وغيرها ولا بد من الإشارة إلى أن هذه التغيرات هي تغيرات طبيعية في حال قدرة جسم النعاج على التكيف مع تلك التغيرات وتحقيق الاستتباب ولكن في حال عدم قدرة النعاج على تحقيق ذلك التوازن يمكن أن تصاب بأمراض تؤدي إلى نفوق الأم أو الجنين وأهمها مرض التسمم الحلمي (Cal-Pereyra et al., 2015).

ومرض التسمم الحلمي (OPT) Pregnancy Toxemia في النعاج هو اضطراب استقلابي شائع يصيب النعاج الحوامل خلال الثلث الأخير من الحمل، خاصة في الأسابيع الستة الأخيرة من

الحمل نتيجة عدم قدرة النعاج على الحفاظ على توازن الطاقة اللازمة لنمو الجنين في الفترة الأخيرة من الحمل (Duehlmeier et al., 2013). وتتميز بانخفاض تركيز الجلوكوز في الدم وارتفاع تركيز الأجسام الكيتونية (Sorondo & Cirio, 2011).

يتسبب التسمم الحلمي بحدوث خسائر اقتصادية كبيرة في قطعان الأغنام بسبب نفوق الأم والجنين (Tharwat & Al-Sobayil, 2014) ويحدث المرض بنسبة أكبر في النعاج التي تحمل جنينين أو أكثر (Schlumbohm and Harmeyer, 2008)، ويمكن ملاحظته أيضاً في النعاج التي تعاني من سوء التغذية والتي تحمل جنيناً واحداً (Al-Qudah, 2011)، وخاصة في حالات الجفاف ونقص في التغذية وذلك لإعتماد النعاج على المراعي بشكل أساسي (Cal-Pereyra et al., 2012). وفي معظم الحالات يصاحب هذا المرض تشحم كبدي نتيجة تحرر الدهون من مخازنها وذلك لتعويض نقص سكر الدم باعتبارها المصدر الثاني للطاقة بعد نضوب مخازن الغليكوجين في الكبد (Van Saun, 2000). وبعد ارتفاع مستوى الأجسام الكيتونية ونقص السكر في الدم من أهم العلامات البيوكيميائية عند النعاج المصابة بالتسمم الحلمي (Jyothi et al., 2014)، ويرافق المرض حدوث الحمض الاستقلابي (Marteniuk & Herdt, 1988)، وانخفاض الفركتوز أمين في الدم (Cantley et al., 2013)، وزيادة نشاط إنزيمات الكبد (ALT وAST) وغيرها من الإنزيمات (Cal et al., 2009)، وزيادة نشاط هرمون الكورتيزول في المصل (Cal-Pereyra et al., 2015a)، والأحماض الدهنية الحرة غير المؤسفرة (FFA) (Raofi et al., 2013).

ويعتبر تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات  $\beta$ -Hydroxybutyrate (BHOB) في المصل، مع الأخذ في الاعتبار التغيرات البيوكيميائية الأخرى، مؤشراً حساساً لضعف استقلاب الطاقة والدهون في التسمم الحلمي عند الأغنام (Roubies et al., 2003) هذه المتغيرات يمكن أن تشير إلى أنه يمكن تقدير حالة الطاقة للنعاج أثناء الحمل وأهمها قياس بيتا هيدروكسي بوتيرات (BHOB)، حيث يشير تركيز (BHOB) إلى سلامة أكسدة الدهون في الكبد (Guo et al., 2019).

ولهذا فإن العلاجات الموصوفة للتسمم الحلمي متغيرة وتصبح مكلفة جداً عندما يصيب المرض عدداً كبيراً من النعاج (Cal-Pereyra et al., 2012). وأن طرق العلاج التقليدية للمرض كثيرة ولكن في معظم الأحيان لا تحقق الفائدة المرجوة منها (Simpson et al., 2019). حيث يلعب البروبلين غليكول دوراً في رفع تركيز سكر الدم وبالتالي خفض نسبة الأحماض الدهنية الواردة إلى الكبد ولكن تبقى المعايير البيوكيميائية غير طبيعية (Andrson et al., 2009)، بينما يلعب

حمض 2-ميثيل - 2-فينوكسي بروبونيك دوراً في تنظيم استقلاب الطاقة وذلك من خلال تنشيط مستقبلات البيروكسيسوم (PPARs) (Georgiadi & Kersten, 2012). وأن هذه المستقبلات القابلة للتنشيط تلعب دوراً مهماً في استقلاب الدهون وتوازن الطاقة (Chawla et al., 2001). وهناك ثلاثة أنواع من هذه المستقبلات: PPARa و PPARb و PPARc موزعة في أنسجة مختلفة ذات وظائف محددة مختلفة (Michalik et al., 2006). حيث يتم تنشيط مستقبلات PPARa بشكل أساسي في الأنسجة ذات المحتوى العالي من الميتوكوندريا وكذلك ينشط أكسدة الأحماض الدهنية طويلة السلسلة جداً في البيروكسيسوم، كما هو الحال في الكبد بشكل أساسي، والعضلات الهيكلية والقلب والكلى والدهون البنية والغدد الكظرية (Georgiadi & Kersten, 2012)، ويحفز PPARa أكسدة الميتوكوندريا والبيروكسيسوم ب ، وبالتالي زيادة أكسدة الأحماض الدهنية وتقليل الأستر في الكبد (Steiner, 2005)، وتشارك PPARa أيضاً في توازن الطاقة الذي ينظم تكوين الغلوكوز الكبدي، حيث إنها تحفز إنزيم الفوسفونول بيروفات الكربوكسيناز (Gessner et al., 2015).

لذلك تم في هذا البحث دراسة التغيرات الفيزيولوجية عند النعاج الحوامل الطبيعية والنعاج الحوامل المُحدث لديها مرض التسمم الحلمي وذلك من خلال معرفة بعض التغيرات الفيزيولوجية خلال مراحل مختلفة من الحمل، بالإضافة إلى معرفة دور البروبيلين غليكول و حمض 2-ميثيل - 2-فينوكسي بروبونيك و حمض ألف ليبويك في تحسين التغيرات الفيزيولوجية أثناء مراحل الحمل في علاج التسمم الحلمي الحاصل عند النعاج الحوامل.

## 2- أهداف البحث:

- ❖ دراسة التغيرات الفيزيولوجية الطبيعية للنجاح الحوامل
- ❖ تقييم دور حمض 2-ميثيل - 2-فينوكسي بروبيونيك في علاج الأغنام المصابة بالتسمم الحلمي وذلك من خلال دراسة الأعراض تحت اكلينيكية والتغيرات البيوكيميائية المرافقة للمرض
- ❖ تقييم دور البروبيلين غليكول لعلاج الأغنام المصابة بالتسمم الحلمي وذلك من خلال دراسة الأعراض تحت اكلينيكية والتغيرات البيوكيميائية المرافقة.
- ❖ تقييم دور حمض 2-ميثيل - 2-فينوكسي بروبيونيك والبروبيلين غليكول معا في علاج الأغنام المصابة بالتسمم الحلمي وذلك من خلال دراسة الأعراض تحت اكلينيكية والتغيرات البيوكيميائية المرافقة للمرض.
- ❖ تقييم دور حمض ألفا ليبويك في علاج الأغنام المصابة بالتسمم الحلمي وذلك من خلال دراسة الأعراض تحت اكلينيكية والتغيرات البيوكيميائية المرافقة للمرض.

# الفصل الثاني

## الدراسة المرجعية

## 1- الاحتياجات الغذائية للنعاج Flock Nutritional Requirements

تحتاج الأغنام إلى الطاقة Energy والبروتين Proteins والفيتامينات Vitamins والمعادن Minerals وهذه الاحتياجات متغيرة وتتبع لعدة عوامل أهمها الهدف من تربية الحيوان (حليب- لحم - صوف-مواليد) والمرحلة العمرية وكذلك الحالة الصحية وكل هذه العوامل تتبع بالدرجة الأولى المتطلبات الفيزيولوجية اللازمة لعمل الأعضاء والمحافظة على صحة وسلامة الأغنام ( Johnson., 1997)

### 1-1 الطاقة Energy:

تحتاج النعاج إلى الطاقة أكثر من احتياجها إلى البروتينات للقيام بجميع الوظائف الفيزيولوجية في الجسم، وأن أهم مصادر الطاقة للجسم هي الكربوهيدرات، الدهون، البروتينات و تعتبر الكربوهيدرات المصدر الرئيسي للطاقة حيث أن العلف المركز Concentrate مثل الحبوب تكون غنية بالطاقة. و المصادر الرئيسية للطاقة في علائق الأغنام هي المرعى Pasture والدريس Hay و السيلاج Silage والحبوب Grains (Robinson., 2002). ويعتبر نقص الطاقة Energy Deficiency من الأمور الشائعة جداً في الأغنام ويؤثر نقص الطاقة في الحيوانات باتجاهات مختلفة. حيث أن نقص الطاقة في الحيوانات النامية يؤدي إلى انخفاض معدل النمو، نقص الوزن، وأخيراً النفوق. أما في النعاج فأن أولى علامات نقص الطاقة هي انخفاض نسبة الأخصاب، قلة المواليد التوأمية، انخفاض إنتاج الحليب. وأيضاً يؤثر نقص الطاقة إلى ببطء نمو الصوف وتقصفه ويقلل نقص الطاقة من وظيفة الجهاز المناعي وزيادة تعرض الحيوانات إلى الإصابة بالأمراض خصوصاً ديدان المعدة والأمعاء (Freer & Dove., 2002).

من جهة أخرى فإن زيادة استهلاك الطاقة من قبل الحيوانات قد يؤدي إلى العديد من المشاكل فالطاقة الزائدة تخزن على شكل دهون في الأنسجة الدهنية وهذا يؤثر على خصوبة النعاج والكباش. وفي الفترة الأخيرة من الحمل فأن النعاج السمينه تكون أكثر عرضة للإصابة بالتسمم الحلمي Pregnancy toxemia أو الكيتونية Ketosis .

ويستخدم مصطلح TDN Total Digestible Nutrients مجموع العناصر الغذائية المهضومة للتعبير عن الطاقة في علائق الأغنام (الكربوهيدرات المهضومة + البروتين المهضوم + الألياف

المهضومة + الدهن المهضوم مضروباً بـ (2.25) (Robinson., 2002; Freer & Dove., ) (2002).

### 1-2 البروتينات Proteins:

يعتبر البروتين الجزء الأكثر كلفة في العليقة، تقوم المجترات بتصنيع البروتينات من قبل الأحياء المجهرية في الكرش من الأحماض الأمينية والمواد النتروجينية غير البروتينية. وتزداد الاحتياجات إلى البروتين في الحيوانات النامية لغرض بناء العضلات والأنسجة، وعند النعاج الحلوب لغرض إنتاج الحليب، والنعاج الحوامل لهدف نمو الجنين (Robinson., 2002; Freer & Dove., 2002).

### 1-3 المعادن Minerals:

هناك 16 عنصر معدني أساسي يجب توفرها في علائق الأغنام وتشمل 1- العناصر الكبرى Macro minerals وهي العناصر التي يحتاجها الجسم بكميات كبيرة مثل الصوديوم و البوتاسيوم والكالسيوم والفسفور والمنغنيزيوم والكبريت والكلور، العناصر الصغرى (النادرة) Micro minerals وهي العناصر التي يحتاجها الجسم بكميات قليلة مثل اليود والنحاس والحديد والكوبالت والمنغنيز والسيلينيوم والزنك (White., 1996; Freer & Dove., 2002).

### 1-4 كلوريد الصوديوم (ملح الطعام) Salt:

يقوم كلوريد الصوديوم بدور مهم في تنظيم وظائف الجسم وأن نقصانه في الجسم يؤدي إلى انخفاض استهلاك العلف والماء، نقص النمو، انخفاض في إنتاج الحليب، ومن علامات نقص كلوريد الصوديوم أن يقوم الحيوان بلعق الأخشاب والتراب لذلك يجب اضافته الى علائق الأغنام بنسبة (0.5-1)% (Robinson., 2002; Freer & Dove., 2002).

## 5-1 الفيتامينات Vitamins:

تحتاج الأغنام إلى توفر فيتامينات E, D3, A, في غذائها أما مجموعة فيتامينات B وفيتامين C وفيتامين K فأنها تصنع داخل كرش الحيوان من قبل الأحياء الدقيقة المتواجدة فيه (Robinson., 2002; Freer & Dove., 2002).

## 6-1 الألياف Fibers:

إن وجود الألياف (التبن) في علائق الأغنام مهماً للمحافظة على وظائف الكرش من خلال زيادة عملية الأجتزاز وإنتاج اللعاب. وبصورة عامة يجب أن تستهلك الأغنام من الأعلاف الخشنة بما لا يقل عن 500 غ يومياً (Robinson., 2002; Freer & Dove., 2002).

## 2- الاحتياجات الغذائية للنعاج في مراحل الحمل:

### 2-1 الاحتياجات الغذائية للنعاج قبل فترة الحمل:

أن الهدف من تغذية النعاج خلال هذه المرحلة هو استعادة ما فقدته من وزنها خلال فترة الحمل والارضاع وعادةً تتم تغذية الإناث خلال هذه المرحلة على المراعي المتوفرة ويفضل أن يكون المرعى جيداً وفي حال عدم توفري المراعي يجب تقديم الدريس أو السيلاج أو أي مادة علفية وأن الاهتمام بتغذية النعاج قبل فترة الحمل مهماً من أجل تفادي انخفاض الخصوبة أثناء موسم التلقيح.

ويمكن من خلال هذه الفترة إجراء تحسين غذائي (كمي و نوعي) لمدة تتراوح من 3-4 أسابيع بهدف تحسين حالة جسم النعاج، حيث يقدم للنعاج احتياجات محافظة حسب معدل وزن النعاج وذلك من خلال الرعي وتقديم العلف المركز مثل حبوب الشعير ويجب أن لا تزيد مدة التحسين الغذائي عن

21يوم وأن فائدة هذا التحسين الغذائي هو زيادة أوزان النعاج وزيادة نسبة الخصوبة وزيادة نسبة الإياضة.

## 2-2 الاحتياجات الغذائية للنعاج خلال فترة الحمل:

الشهر الأول من الحمل: تعتبر هذه الفترة من الفترات المهمة في خلال الحمل حيث أشارت الدراسات إلى أن النفوق في الأجنة خلال الشهر الأول من الحمل (20-40%) يعود سبب ذلك إلى التغذية غير الكافية للنعاج الحوامل. وأشارت الدراسات أيضاً إلى أن هناك علاقة بين مستوى التغذية في هذه المرحلة ومستوى التوازن الهرمون عند النعاج. حيث أن انخفاض مستوى التغذية في هذه المرحلة يؤدي إلى انخفاض مستوى هرمون البروجسترون في الدم مما قد يؤدي إلى الإجهاض المبكر. وأن انخفاض وزن النعجة خلال هذه الفترة من الحمل أكثر من 5% يؤدي إلى زيادة نسبة الأجهاض أو امتصاص الأجنة والهدف من التغذية خلال هذه المرحلة هو المحافظة على أوزان وحالة النعاج التي تحسنت خلال فترة التحسين الغذائي (Phillips et al., 2014).

الشهر الثاني والثالث من الحمل: تمتاز هذه الفترة من الحمل بأن النمو الجنيني بطيئ ولكن على الرغم من ذلك فإنه خلال هذه الفترة تنمو الأغشية الجنينية (المشيمة) والفلقات حيث أن زيادة عدد وحجم الفلقات تزيد من أوزان الحمل أثناء الحمل وأن النقص الغذائي خلال هذه المرحلة يؤثر سلباً في نمو الأجنة (Phillips et al., 2014).

-الشهر الرابع والخامس من الحمل: تمتاز هذه الفترة بأن 70-85% من النمو الجنيني يحدث خلالها وأن 95% من الأنسجة الإفرازية للحليب (الضرع) تتطور خلال الشهرين الأخيرين من الحمل وأن الانخفاض البسيط في مستوى التغذية خلال هذه المرحلة قد يؤدي إلى انخفاض وزن الحمل عند

الولادة بينما النقص الغذائي الشديد خلال هذه المرحلة من الحمل يؤدي إلى إصابة النعاج بمرض التسمم الحلمي (Phillips et al., 2014).

### 3- التسمم الحلمي:

هو مرض استقلابي يحدث في الأسابيع الأخيرة من الحمل عند النعاج بسبب نقص الكربوهيدرات في العليقة وزيادة استقلاب الأحماض الدهنية. نقص التغذية في النعاج في الأسابيع الأخيرة من الحمل هو السبب الرئيسي لهذا المرض، والذي ينتج عن عدم كفاية الطاقة في النظام الغذائي أو بسبب انخفاض سعة الكرش، وذلك بسبب نمو الجنين والضغط عليه. تبلغ نسبة حدوث المرض من 5% إلى 20% ، مع معدلات نفوق تصل إلى 80% في الحيوانات غير المعالجة. علاوة على ذلك ينفق 40% من النعاج على الرغم من برامج العلاج المكثفة (Rook., 2000). بالإضافة إلى أن المرض قد يؤدي إلى الإجهاض وولادة جنين ميت، كما قد يحدث تسمم الدم الحاد ونفوق النعاج عندما يموت الجنين داخل الرحم (Kemp et al., 2013).

الحمل فترة حرجة يجب خلالها أن تتناول النعاج ما يكفي من التغذية للحفاظ على التمثيل الغذائي في الجسم، وكذلك لضمان النمو الكافي للجنين. إن تراكم الدهون في جسم النعاج يؤمن الطاقة الكافية للحفاظ على نمو الجنين وتلبية متطلبات الرضاعة. ومع ذلك ، فقد يحدث ضعف شهية النعاج أثناء الحمل وتبقى الحيوانات في توازن طاقة سلبي لفترة طويلة ، مما قد يثبط العمليات الخلوية الأساسية ، وبالتالي يؤثر على نمو وتطور كبد الجنين (Xue et al., 2019). مما قد تؤدي الى تكون الدهون الزائدة وحدث تراكم الدهون في كبد الأم وكبد الجنين.

تعد النعاج الحوامل حساسة للغاية للتغيرات البيئية والتغذوية حيث تؤدي التغيرات المفاجئة في طبيعة التغذية والإدارة إلى حدوث تغييرات في النبيت الجرثومي للكرش وإجهاد الجسم وتجعل الحيوانات أكثر عرضة للإصابة بالأمراض. يغير نقص التغذية من تنوع الأحياء الدقيقة المفيدة وتكوينها في كرش النعاج الحوامل ، بما في ذلك زيادة وفرة Peptococcaceae وانخفاض وفرة Ruminococcus ، و Ruminococcaceae ، و VadinBB60 (Xue et al., 2020). وبالتالي تضرر ظهارة الكرش ، كما تنخفض معظم معاملات التخمر في الكرش وتغيير تكوين الميكروبات المرتبطة بظهارة الكرش (Hu et al., 2018). بالتوازي مع ذلك ، قد يؤدي الحمض الاستقلابي والجفاف ونقص كالسيوم الدم والالتهابات الناتجة عن الإصابات الطفيلية و أمراض الهزال المزمنة إلى تسمم الحمل الثانوي (Bulgin., 2007). بالإضافة إلى ذلك ، النعاج الهزيلة بسبب قلة وسوء التغذية تحتوي الأنسجة الدهنية في جسمها على كمية قليلة من الدهون المدخرة وبالتالي تكون أكثر عرضة للإصابة بتسمم الحمل (Edmondson and Pugh., 2009). وكذلك قد تواجه النعاج متعددة الولادات صعوبة متزايدة في إنتاج الغلوكوز وإزالة الأجسام الكيتونية، مما يجعل هذه الحيوانات أيضاً أكثر عرضة للإصابة بتسمم الحمل ( Schlumbohm and Harmeyer.,2008).

في المراحل الأولى من التسمم الحلمي ينخفض تركيز سكر الدم ، ومن ثم يؤدي التحرر الزائد للدهون من مخازنها إلى استحداث كميات كبيرة من الغلوكوز وبالتالي ارتفاع نسبة الدهون والأجسام الكيتونية. وأن زيادة مستويات الأجسام الكيتونية بسبب المرض قد تسبب الجفاف واضطرابات الشوارد (Kolb et al., 2021). تظهر النعاج المصابة بالتسمم الحلمي أعراضاً متنوعة، أهمها انخفاض الشهية ، والخمول ، الترنح، تقصف الصوف، والعمى ، وارتعاش العضلات ، وصرير الأسنان ، والتشنجات ، وفي النهاية الغيبوبة والنفوق ( Lorenz et al.,

(2011; Vasava et al., 2016). تسمح مراقبة المؤشرات الدموية والمؤشرات البيوكيميائية في

الدم ومستويات الأجسام الكيتونية في النعاج بالكشف المبكر عن تسمم الحمل وعلاجه.

كانت هناك العديد من الدراسات عن مرض التسمم الحلمي وذلك لفهم مسارات التمثيل الغذائي

لدهون الكبدية وآلياتها الجزيئية ؛ وتشخيص أمراض التمثيل الغذائي وعلاجها والوقاية منها. وأن

هذه الدراسات كان الهدف منها هو فهم الحالة الفيزيولوجية التي تؤدي إلى حدوث مرض التسمم

الحلمي وبالتالي تصميم بروتوكولات فعالة في علاج المرض والسيطرة عليه.

#### 4- الفيزيولوجيا المرضية عند حدوث مرض التسمم الحلمي:

الشكل رقم (1)، يوضح مخطط عمليات التمثيل الغذائي التي تؤدي إلى مرض التسمم الحلمي.

وان السبب الرئيسي لهذا المرض هو اضطراب استقلاب الطاقة، وخاصة الآليات المشاركة في

توازن الطاقة (Hu et al., 2018). وعلى الرغم من أن الآلية المرضية غير معروفة تماماً، إلا

أن هذا المرض هو في الأساس شكل حاد من مرض الكيتوزس، يتميز بانخفاض مستوى الغلوكوز

في الدم وارتفاع مستويات الأجسام الكيتونية ( Bulgin., 2007; Lorenz et al., 2011 ).

أشار الباحث (Hu et al., 2018) أن عدم التوازن بين الطاقة في العليقة المتأولة واحتياجات

الجسم من الطاقة هو العنصر الأساسي في التسبب في تسمم الدم أثناء الحمل، وأضاف آخرون

(Schlumbohm and Harmeyer.,2008) أن المرض ناتج عن نقص الطاقة التي يوفرها

النظام الغذائي وبالتالي عدم القدرة على سد احتياجات الجنين المتزايدة من المواد الغذائية الأساسية

اللازمة لنمو الجنين، مما يؤدي إلى توازن طاقة سلبي.

تزداد متطلبات الطاقة في الأسابيع الأخيرة من الحمل بحوالي 150% في النعاج الحوامل بجنين

واحد، وتصل إلى 200% في النعاج ذات الحمل التوأمي. هذه الزيادة ناتجة عن حقيقة أن حوالي

85% من نمو الجنين يحدث خلال هذه المرحلة، مما يؤدي إلى زيادة استهلاك الجنين للجلوكوز (Bulgin., 2007). قد تمثل متطلبات طاقة الجنين والمشيمة حوالي 45% من جلوكوز الأم و 72% من إمدادات الأحماض الأمينية للأم ( Nichols et al., 2009; Edmondson and Pugh., 2009).

يضاف إلى هذه الزيادة الهائلة في متطلبات الطاقة ، انخفاض في تناول المادة الجافة ، ويرجع ذلك أساساً إلى انخفاض سعة الكرش نتيجة لزيادة حجم الرحم أثناء الحمل ( Duehlmeier et al., 2013)

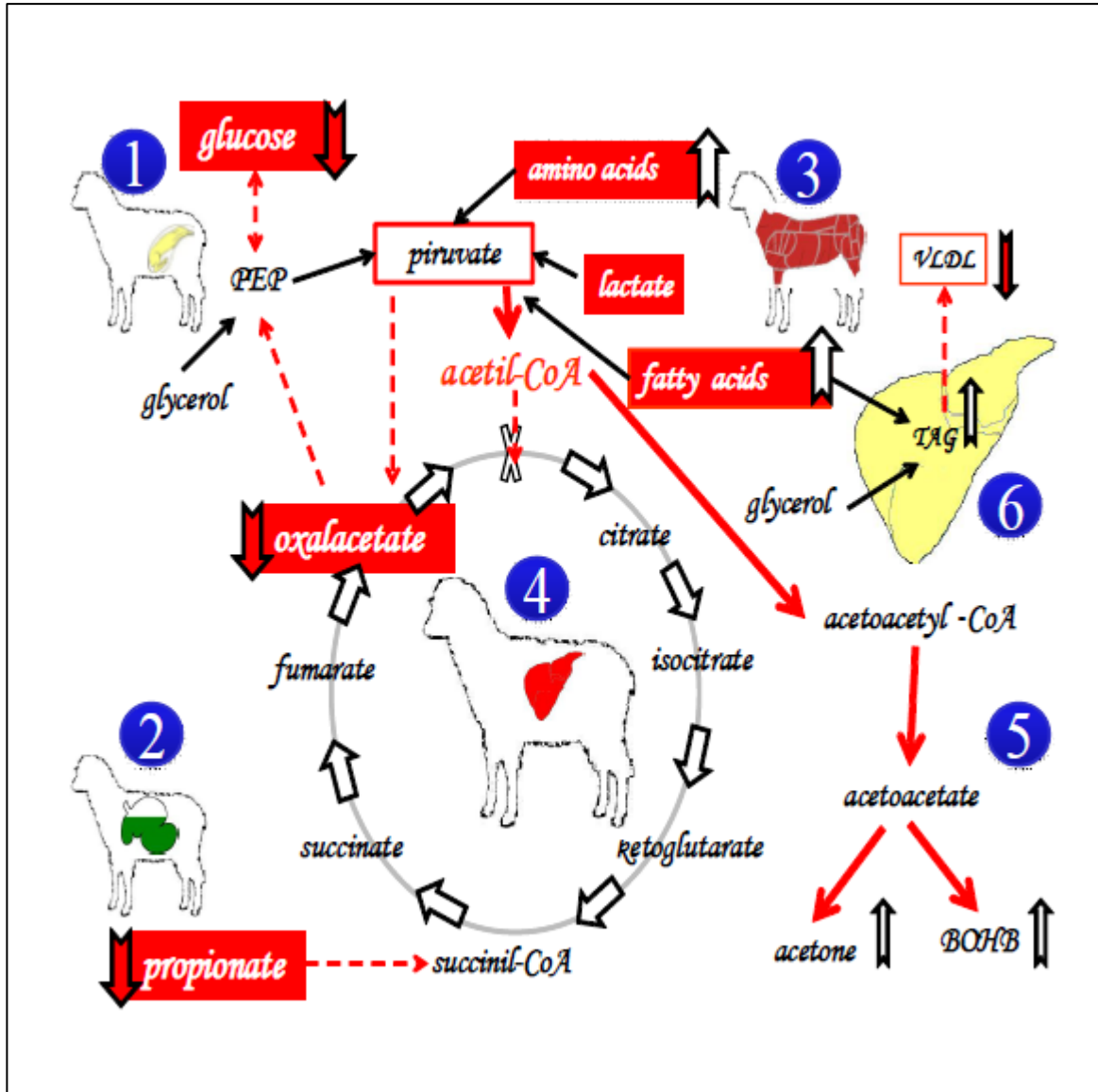
عندما تنخفض قدرة النعاج على تناول الكمية اللازمة من العليقة بسبب نقص سعة الكرش، ينخفض تركيز الجلوكوز في الدم. وتعتمد شدة الانخفاض للجلوكوز في الدم على عدد الأجنة ، حيث تكون أكبر في النعاج ذات الحمل التوأمي (Urrutia et al., 2020). السبب الأكثر شيوعاً لحدوث هذا المرض، أن آليات تنظيم تحقيق الاستتباب لتوازن الطاقة تفشل في النعاج ذات توازن الطاقة السلبي، مما يؤدي إلى عدم القدرة على الحفاظ على تركيز الجلوكوز في الدم والإنتاج الهائل للأجسام الكيتونية ( Bulgin., 2007; Schlumbohm and Harmeyer., 2008 ) . يحدث هذا الأخير بسبب الحث المفرط لتكوين الأجسام الكيتونية وانخفاض استخدامها (Schlumbohm and Harmeyer., 2008). ويعتقد أنه في مرحلة ما يتم استبدال الآليات التي تساهم في الحفاظ على توازن الكربوهيدرات وإمدادات الطاقة بنظام التغذية الراجعة السلبية negative feedback system، مما يؤدي إلى نقص السكر في الدم وزيادة سريعة في تركيز الأجسام الكيتونية في الدم (Alvarenga et al., 2015).

وإن من أهم العوامل المحددة لإصابة النعاج بالمرض أو عدم الإصابة بالمرض : هي وظائف الكبد ، حيث أن الكبد هو المنظم لتركيز الغلوكوز في الدم والأنسجة ، وهو العضو الوحيد تقريباً المسؤول عن تنظيم مستوى السكر في الجسم على الرغم من وجود مساهمات صغيرة من الكلى (Edmondson and Pugh., 2009; Xue et al., 2019).

لقد ثبت أن نقص الكربوهيدرات في العليقة باليوم (130) من الحمل لمدة أقصاها 6 أيام يؤدي إلى حدوث النموذج الإكلينيكي لمرض التسمم الحلمي عند النعاج التي تحمل جنيناً واحداً ( Chilliard et al., 2007) ؛ مما يدل أيضاً على أن نقص الكربوهيدرات في العليقة يتسبب في تحريك سريع للدهون الثلاثية من الأنسجة الدهنية ، وهو ما يؤدي الى الارتفاع السريع لقيم الأحماض الدهنية الحرة FFA التي تمثل مؤشراً تشخيصياً مبكراً لمرض التسمم الحلمي في الدم. تؤدي هذه الزيادة في تحريك الدهون إلى ارتفاع معدل حدوث التتسكس الدهني الكبدي في النعاج ( Chilliard et al., 2007). وتشير العلاقة الإيجابية الموجودة بين نشاط مصل إنزيم ناقلة أمين الأسبارتات (AST) في المصل ودرجة تآذي الكبد إلى أن هذا الإنزيم قد يكون مؤشراً مبكراً وموثوقاً لتلف الكبد في الأغنام المصابة بتسمم الحمل الإكلينيكي (Chilliard et al., 2007).

تؤدي الزيادة غير المتناسبة بين الأجسام الكيتونية في الدم إلى الحمض الاستقلابي ، لأنها تسلك سلوك الأحماض القوية. أيضاً، ينتج عن مرور أجسام الكيتون المؤينة مع البول ارتباطها ببعض الكاتيونات ( $Ca^{++}$  ،  $K^{++}$  ،  $Na^{++}$ ) مما يسبب فقدان كبير في هذه العناصر، و حدوث التجفاف ، والذي يمكن أن يؤدي إلى فشل الكلى. تؤثر الأسيتواسيتات أيضاً تأثير مباشر على الدماغ ، مما يسبب انخفاضاً في استهلاك الدماغ للأوكسجين والأعراض العصبية. من المرجح أن يكون سبب

آخر للعلامات العصبية الموجودة في هذا المرض اعتلال الدماغ نتيجة نقص السكر في الدم  
(Edmondson and Pugh., 2009; Xue et al., 2020 ) .



يبين الشكل رقم (1):

(1) انخفاض نسبة الغلوكوز في الدم عن طريق زيادة متطلبات الجنين. (2) انخفاض البروبيونات عن طريق الحد من تناول الطعام وانخفاض قدرة الكرش عن طريق ضغط الرحم على الكرش عن طريق الدهون الوفيرة داخل البطن. (3) زيادة تحلل البروتين والدهون لتشكيل البيروفات إلى أسيتيل CoA بحثاً عن الدخول في دورة كريبس لتوليد الطاقة أو تكوين الغلوكوز (استحداث). (4) دورة كريبس في الكبد. عندما تنخفض مستويات oxaloacetic بسبب نقص البروبيونات ، لا يمكن أن يدخل acetyl CoA الناتج عن تحلل الدهون وتحلل البروتين ، ويسلك طريقاً بديلاً. (5) إفساح المجال لتكوين أجسام الكيتون (أسيتو أسيتات ، أسيتون وبيتا هيدروكسي بوتيرات (6) من خلال الجانب الآخر الزائد من الأحماض الدهنية الناتجة عن زيادة تحلل الدهون ، والانضمام إلى الجلسرين في الكبد لتكوين TAG ، والتي تتراكم فيه لقلة إنتاج البروتين الصمغي اللازم لتكوين VLDL المسؤول عن النقل خارج الكبد ، والذي يتراكم في قطرات مؤدية إلى الكبد الدهني ( Cal-Pereyra et al , 2012).

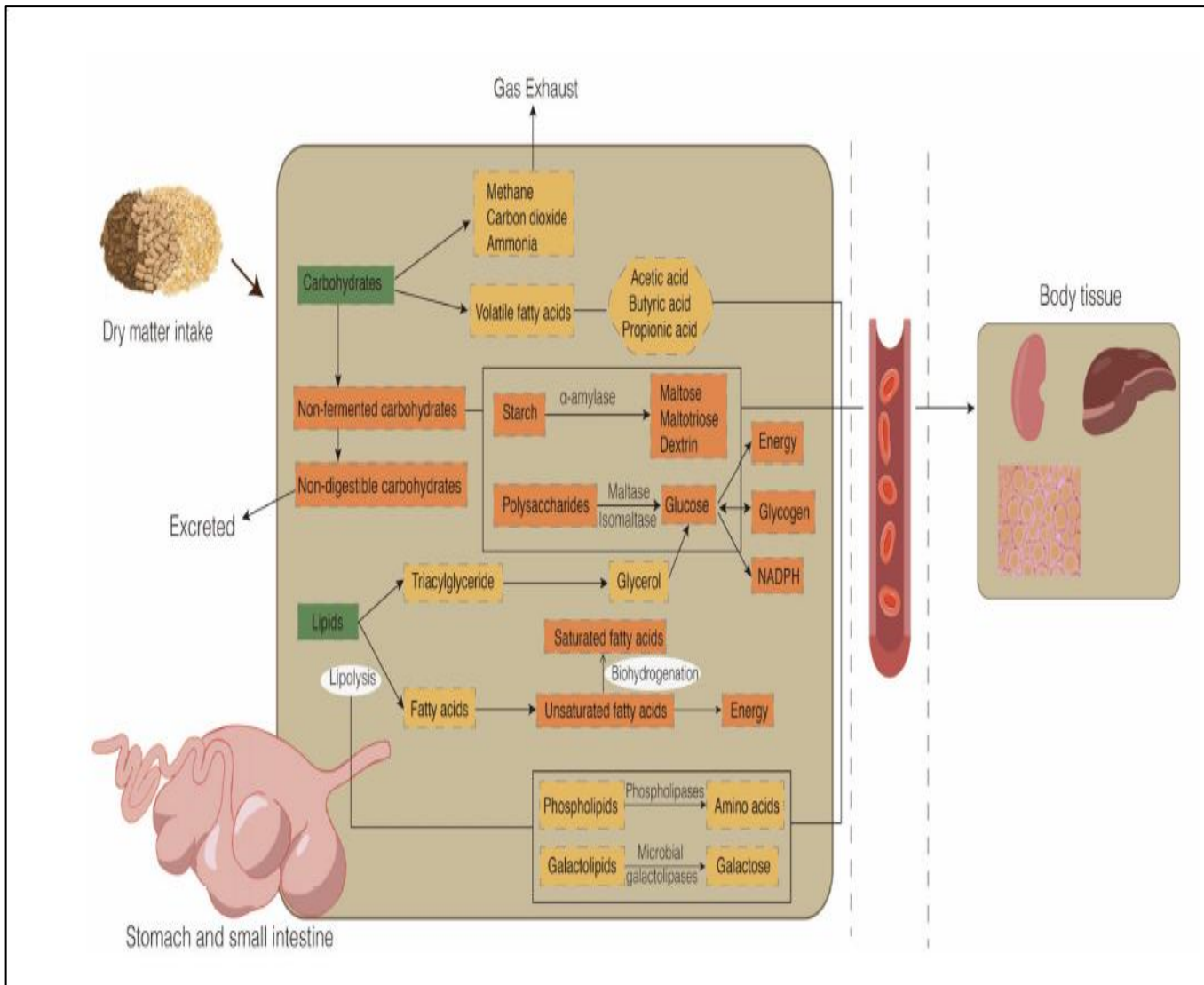
## 5- الآليات الاستقلابية في المجترات:

### 1-5 استقلاب الغلوكوز في المجترات:

يعد توفير العناصر الغذائية في غذاء الحيوانات أمراً أساسياً للحفاظ على التمثيل الغذائي للنمو المستقر وأداء الإنتاج. الكربوهيدرات لا غنى عنها لهذه العمليات. معظم الكربوهيدرات ، وخاصة السليلوز والنشاء تكون غير متوفرة مباشرة في النظام الغذائي للحيوانات المجترة. بدلاً من ذلك ، يتم هضم الكربوهيدرات وامتصاصها بشكل أساسي بطريقتين (الشكل 1). أولاً ، المنتجات الرئيسية للتخمير الميكروبي للكربوهيدرات و هي الأحماض الدهنية الطيارة (العضوية) (التي تتكون أساساً من حمض الأسيتيك 65% وحمض البروبيونيك 20% وحمض الزبدة 15%) والميثان وثنائي أكسيد الكربون والأمونيا. ثانياً ، ينتج عن التحلل الأنزيمي للكربوهيدرات في الأمعاء الدقيقة الذي يوفر الطاقة والجليكوجين ونيكوتين أميد أدنين ديونكليوتيد فوسفات (NADPH). تبدأ المرحلة الأولى من التحلل الأنزيمي للكربوهيدرات بإفراز أميلاز البنكرياس في الاثني عشر، والذي يحلل النشا الى سكر المالتوز والمالتوتريوز والدكسترين. بعد ذلك، يتم تحلل هذه السكريات إلى شقوق فردية بواسطة إنزيمات المالتاز والإيزومالتاز التي تفرز في غشاء حدود الفرشاة الظهارية للأمعاء الدقيقة. أخيراً، يتم نقل الكيموس الموجود في تجويف الأمعاء الدقيقة من منتجات تحلل السكريات إلى نظام الدورة الدموية البابي (Owens et al., 1986; Harmon et al., 2004). بالإضافة إلى ذلك ، ينتج عن استحداث السكر في الكبد كميات كبيرة من الغلوكوز لإمداد الطاقة. أثناء الجوع المطول أو تناول الأنظمة الغذائية منخفضة الكربوهيدرات ، قد يمثل الإنتاج من عملية تكوين السكر 90% من الغلوكوز المنتشر في الدم (Nichols et al., 2009).

## 2-5 استقلاب الدهون في المجترات:

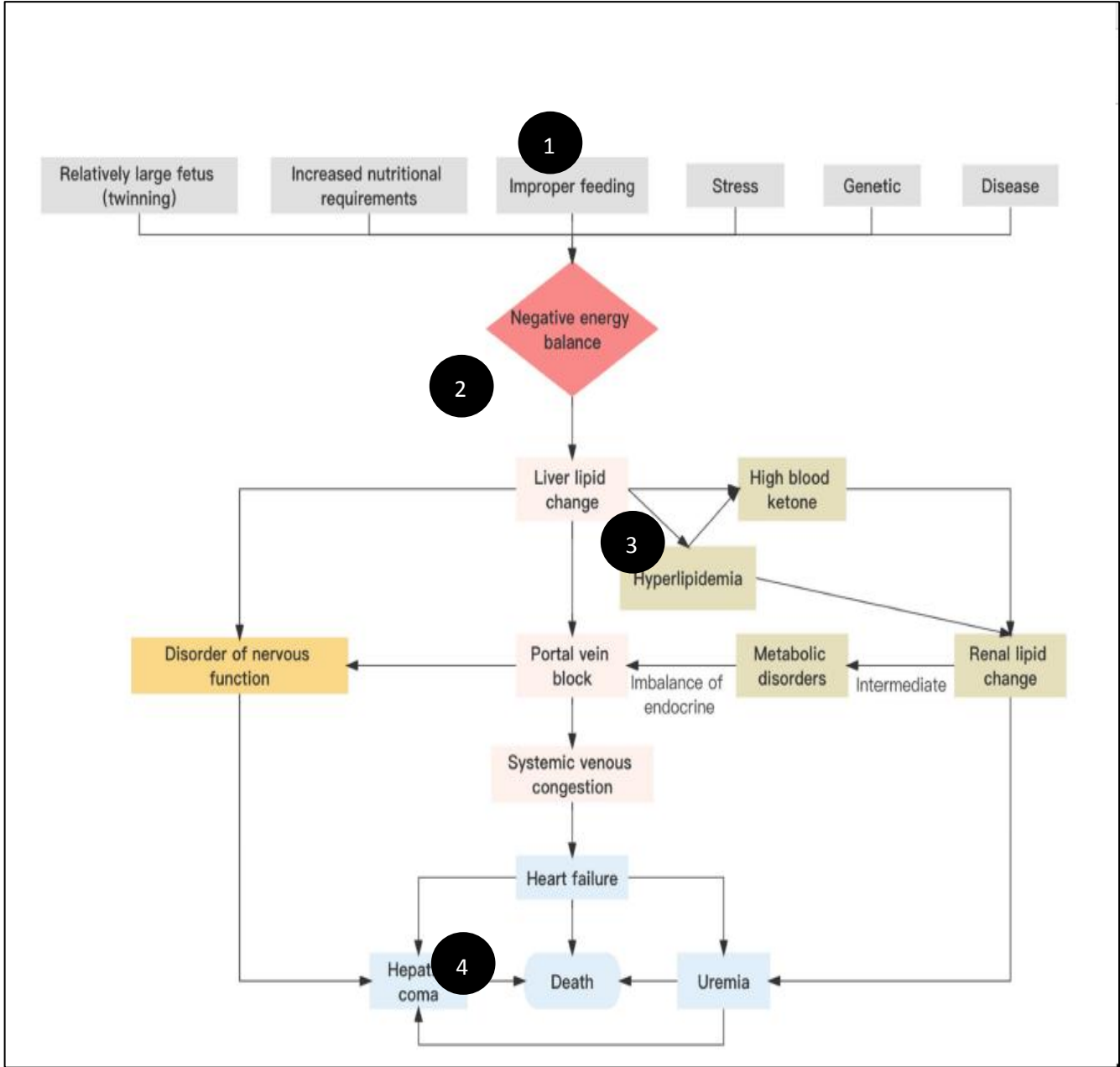
يتم استقلاب الدهون الغذائية في الكرش من خلال الهدرجة الحيوية وتحلل الدهون (الشكل 2). يتم تحلل معظم الدهون الموجودة في العلف تماماً بواسطة الكائنات الحية الدقيقة في الكرش لإنتاج الغلiserين والأحماض الدهنية. في هذه العملية ، تعمل أنزيمات الليباز ، والفوسفوليبياز ، والغالاکتوليبياز الميكروبي على تحلل روابط الإستر للدهون المعقدة ، بما في ذلك ثلاثي الغلiserيدات (TG) ، والفوسفوليبيدات (PL) ، والغالاکتوليبيدات ، مما يؤدي بشكل أساسي إلى إنتاج الأحماض الدهنية غير المؤسّرة والغلiserين ، بالإضافة إلى الأحماض الأمينية المشتقة من PL والغالاکتوز المشتق من الغالاکتوليبيد (Urrutia et al., 2020). هدرجة الدهون هي تحويل الأحماض الدهنية غير المشبعة التي تدخل إلى الكرش أو مشتقة من الدهون الثلاثية إلى أحماض دهنية مشبعة بفعل الكائنات الحية الدقيقة. الأحماض الدهنية المشبعة ، وسيطة الهدرجة الحيوية ، وال PL الميكروبي متوفرة بشكل أساسي للامتصاص في الأمعاء الدقيقة بعد الهدرجة الحيوية الكرشية (Alvarenga et al., 2015; Chilliard et al., 2007). ينتج عن تخليق TG و PL والكولستيرول والبروتينات الأبوبروتينات chylomicrons الكيموسات الميكرونية ، والتي تفرز في القناة الليمفاوية ثم يمتصها الدم عبر القناة الصدرية (Hocquette et al., 1999).



الشكل رقم (2): عمليات التمثيل الغذائي للغلوكوز والدهون في المجترات. يشير اللون الأخضر إلى تناول العليقة المركزة؛ يشير اللون الأصفر إلى استقلاب المواد الغذائية في الكرش؛ يشير اللون البرتقالي إلى استقلاب المواد الغذائية في الأمعاء الدقيقة (Ji et al., 2023).

## 6-أسباب مرض التسمم الحلمي:

يحدث مرض التسمم الحلمي في النعاج نتيجة لمجموعة من الأسباب التي قد تنتج عن العديد من العوامل المهيئة لحدوث المرض، وإن السبب الرئيسي للمرض هو توازن الطاقة السلبي ( Lima et al., 2012; Duehlmeier et al., 2013). وبشكل محدد تسمم الحمل في الأغنام ناتج عن خلل في استقلاب الغلوكوز ، مما يؤدي إلى اضطرابات في استقلاب الكربوهيدرات والدهون والبروتينات والعناصر الغذائية الأخرى، ويؤدي إلى نقص السكر في الدم وحدوث المرض(Kalyesubula et al., 2019). قد تؤثر العوامل التغذوية والوراثية والفيزيولوجية والبيئية وغيرها من العوامل الفردية أو المتآزرة على حدوث تسمم الحمل كما في الشكل رقم 3.



الشكل رقم (3): أسباب مرض التسمم الحملي عند النعاج (Ji et al., 2023).

- 1- العوامل المهيئة لحدوث التسمم الحملي (الحمل التوأمي- انخفاض العناصر الغذائية- الاجهاد- العوامل الوراثية - الأمراض)
- 2- أن العوامل المهيئة السابقة تؤدي إلى توازن طاقة سلبي السبب الرئيسي لمرض التسمم الحملي
- 3- الأمر الذي يؤدي إلى تغيرات على مستوى الاستقلاب في الكبد (ارتفاع تركيز أجسام الكيتون- ارتفاع مستوى الدهون ) هذه التغيرات تؤدي إلى اضطراب وظائف الكلى واضطرابات استقلابية مما يؤدي إلى حدوث اضطرابات عصبية
- 4- العوامل السابقة تؤدي إلى فشل قلبي والذي يؤدي إلى يوريميا أو استحالة كبدية ومن ثم حدوث النفوق

## 1-6 التغذية والهضم:

أن من أهم العوامل للحفاظ على سلامة النعاج أثناء الحمل هو تقديم عليقة متوازنة من العناصر الغذائية لضمان استمرارية الحمل والحفاظ على حياة النعاج من النفوق حيث أنه في أواخر الحمل ، تزداد متطلبات الطاقة للنعاج وبشكل خاص النعاج التي تحمل توائم وثلاثة توائم بنسبة 180% و 240% على التوالي (Edmondson and Pugh., 2009). وبالمثل ، تعتمد صحة الأم والجنين على الحصول على ما يكفي من الفيتامينات والمعادن. قد يؤدي عدم تلبية هذه المتطلبات الغذائية إلى تآهب للإصابة بتسمم الحمل. يؤدي النمو المستمر للجنين في الرحم إلى انخفاض سعة الكرش ، مما قد يؤدي إلى عدم كفاية المدخول الغذائي للأم. النعاج السمينه أكثر عرضة للإصابة بالمرض: حيث تأخذ الدهون نسبة كبيرة (حيز) في جسم النعجة ، مما يقلل من قدرة الكرش على استيعاب العلف وتحقيق هضم كافٍ (Kalyesubula et al., 2019) . أن جسم الأم يقوم بتغيرات فيزيولوجية تكيفية من خلال الهرمونات التي تفرزها الغدد الصماء المسؤولة عن التمثيل الغذائي للدهون والكربوهيدرات والبروتينات لتوفير العناصر الغذائية لنمو الجنين وتطوره (Xue et al., 2018). قد يؤدي انخفاض قيمة الطاقة الموجودة في العليقة إلى اضطراب التوازن الاستقلابي. ومع استمرار تناقص الإمداد بالمواد الغذائية المركزة، تؤدي عملية التمثيل الغذائي هذه إلى زيادة إنتاج الأجسام الكيتونية (Sargison et al., 1994). في النهاية ، تكون النعجة غير قادرة على التخلص من الأجسام الكيتونية بسبب الإنتاج الفائض منها، وحدث مرض التسمم الحمل (Van Saun., 2000). قد تواجه النعاج عوامل أخرى بسبب الطقس أو التغيرات المفاجئة في الأعلاف أو التغيرات البيئية الأخرى، مما قد يؤدي إلى تغيرات في النبيت الجرثومي للكرش والأمعاء كذلك يمكن أن تساهم بعض عوامل الإجهاد (كالإجهاد الحروري) في اضطراب

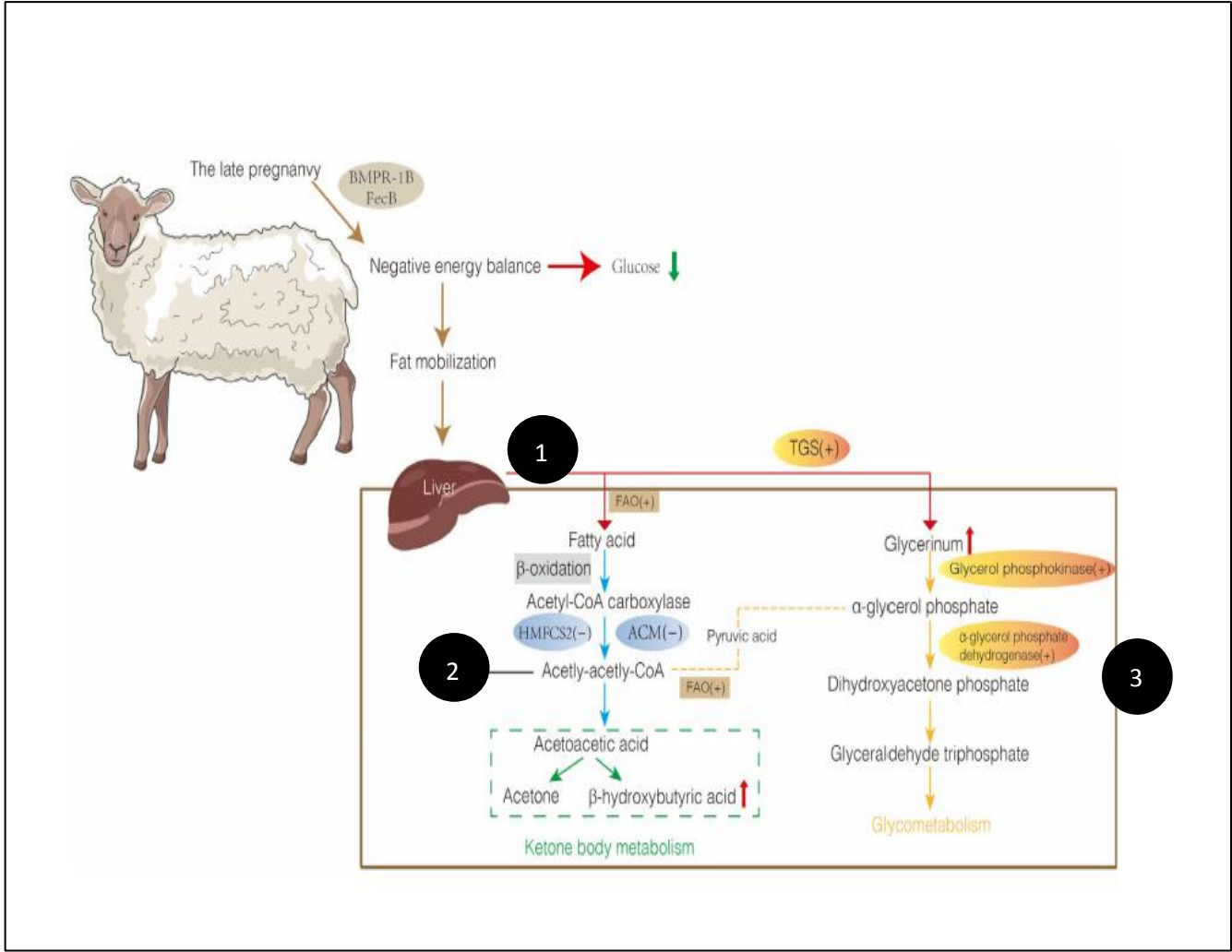
عملية التمثيل الغذائي. بالإضافة إلى ذلك، تؤدي عوامل الإجهاد إلى انخفاض المناعة وتحفيز المرض، مما يساهم أيضاً في تطور مرض التسمم الحمل (Al-Qudah., 2011).

## 6-2 العوامل الوراثية:

قد تكون العوامل الوراثية، التي يكون معدل حدوثها أعلى في الأغنام منها في الماعز ( Moallem et al., 2012 ) ، مهمة في حالات مرض التسمم الحمل. على سبيل المثال ، تكون النعاج متعددة الولادة عرضة لتوازن طاقة سلبي أثناء الحمل ، مما يؤدي إلى اضطرابات التمثيل الغذائي للدهون وتسمم الحمل بسبب التنافس على العناصر الغذائية بين الأم والجنين (Han., 2017). تشير هذه الملاحظات إلى أن العوامل الوراثية قد تلعب دوراً رئيسياً في تطور حالة تعدد الولادات وحدوث مرض التسمم الحمل. ( Barakat et al., 2017; Adkinson, 2013 )، أن الجين FecB هو جين رئيسي مرتبط بتكاثر النعاج، وهو جين مسؤول عن التحكم الوراثي في الأداء الإيجابي للأغنام (Zheng et al., 2019). النعاج ذات الجين من النوع BB (الطفرة السائدة) من FecB أكثر عرضة للإصابة بتسمم الحمل في الأغنام، وقد ثبت أيضاً أن النعاج ذات الحمل التوأمي أكثر عرضة للإصابة بتسمم الحمل (Wang et al., 2015).

## 7- الآليات الجزيئية المرتبطة بعملية التمثيل الغذائي للدهون في مرض التسمم الحمل:

يعد الكبد عضواً حيوياً في التمثيل الغذائي يشارك في جميع جوانب التمثيل الغذائي للدهون (الشكل 4). عادة ما تكون النعاج المصابة بتسمم الحمل في توازن طاقة سلبي يؤثر على أكسدة الأحماض الدهنية (FAO) ، واستقلاب الأسيثيل المرافق (ACM) ، وتخليق الغليسريدات الثلاثية (TGS) ، مما يؤدي إلى اضطراب التمثيل الغذائي للدهون وضعف وظائف الكبد. يعد البحث في الآليات الجزيئية التي توجه عملية التمثيل الغذائي للدهون في كبد النعجة أمراً ضرورياً للوقاية من تسمم الحمل وعلاجه.



الشكل رقم (4): آليات التمثيل الغذائي لتسمم الحمل في كبد الأغنام. TCA: دورة الأحماض ثلاثية الكربوكسيل ؛

FAO: أكسدة الأحماض الدهنية ؛ ACM: استقلاب أنزيم الأسيتيل ؛ TGS: تخليق الدهون الثلاثية ؛

HMGCS2: سينسيز هيدروكسي ميثيل جلوتاريل- CoA 2.

1. الثلث الأخير من الحمل وحدث توازن الطاقة السلبي

2. اضطراب استقلاب الدهون يؤدي الى تشكل كميات كبيرة من الأجسام الكيتونية

3. نواتج استقلاب الغليسرين وتكوين الغليسول (Ji et al., 2023).

## 1-7 الجينات المرتبطة بأكسدة الأحماض الدهنية:

تستلزم أكسدة الأحماض الدهنية التحلل المائي للدهون لإنتاج الغليسرول والأحماض الدهنية مع إطلاق كميات كبيرة من الطاقة. تتضمن العملية الخطوات المتسلسلة لتنشيط الأحماض الدهنية ، وأكسدة حمض أسيل CoA ، وتحلل الثيولات. يعد الكبد والعضلات أكثر الأنسجة نشاطاً لأكسدة الأحماض الدهنية ، والأكسدة هي عملية أساسية في استقلاب الأحماض الدهنية (الشكل رقم 4).

تنتج الأنسجة الدهنية في النعاج التي يكون لها توازن طاقة سلبي كميات متزايدة من الأحماض الدهنية الحرة (FFAs) لتوفير الطاقة (Xue et al., 2020). يؤدي التركيز المرتفع لـ FFAs إلى زيادة

التعبير عن إنزيم acyl-CoA synthetase طويل السلسلة (ACSL) و acyl-CoA dehydrogenase طويلة السلسلة (ACADL) وإنزيمات كارنيتين بالميتويل ترانسفيراز 1 carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) التي تشارك في استقلاب الأحماض الدهنية (Li et al., 2018; Young et al., 2013). تتراكم الأحماض الدهنية الحرة في الكبد والدم ، وتتحفز الجينات المرتبطة بتحليل الأحماض الدهنية ( ACADL ، CPT1 ، ASCL ) ، هيدروكسي أسيل-CoA ديهيدروجيناز [HADHA] ، وإنزيم أسيتيل إنزيم A أسيل ترانسفيراز [ACAA] يزيد من تطور مرض التسمم الحلمي (Hocquette and Bauchart., 1999). بالإضافة إلى ذلك ، لوحظ زيادة نشاط الجينات ACSL و ACADL و CPT1 بشكل ملحوظ مع زيادة FFAs في خلايا الكبد البقري المستزرعة ، مما يؤدي إلى اضطراب التمثيل الغذائي للدهون الكبدية والتنكس الدهني الكبدي (Zhu et al., 2019; Li et al., 2013). تظهر النعاج والأبقار بعض أوجه التشابه فيما يتعلق بآثار اضطرابات التمثيل الغذائي للدهون ، بما في ذلك الحالة الكيتونية . نتوقع أن اضطرابات التمثيل الغذائي للدهون يمكن أن تتحسن من خلال تنظيم التعبير عن هذه الجينات.

يتم التعبير عن جين ACSL1 ، وهو ينتمي إلى عائلة ACSL ، بشكل أساسي في الكبد وهو جين موجه لمستقبل ألفا المنشط لتكاثر البيروكسيسوم (PPAR) (Yan et al., 2015). يعتبر PPAR منظماً رئيسياً لعملية التمثيل الغذائي للأحماض الدهنية الحرة في الكبد ، وله أدوار في امتصاص الأحماض الدهنية ، والأسترة ، والنقل ، فضلاً عن تنظيم التمثيل الغذائي للبروتين الدهني والكوليستيرول ، وتكوين الشحوم ، وتكوين الأجسام الكيتونية ( Han et al., 2017; Montaigne et al., 2021 ). يؤدي تنشيط مسار إشارة PPAR / RXRA إلى تحسين أكسدة الأحماض الدهنية وتكوين الأجسام الكيتونية مع تقليل تراكم وأسترة FFA (Xue et al., 2020). علاوة على ذلك ، فإن الإفراط في التعبير ACSL1 يقلل من أكسدة الأحماض الدهنية في مسار مستقبلات تنشيط البيروكسيسوم (PPAR) ، مما يؤدي إلى تراكم TGs وترسب الدهون المفرط في الكبد (Li et al., 2020). يُعتقد أن Carnitine palmitoyltransferase I هو إنزيم يحد من معدل أكسدة الأحماض الدهنية FAO (Dai et al., 2018) وينظم أكسدة الأحماض الدهنية (Huh et al., 2020).

## 2-7 الجينات المرتبطة باستقلاب أسيتيل الإنزيم Acetyl Coenzyme

أسيتيل أنزيم أ (أسيتيل كوا) هو نتاج وأكسدة الأحماض الدهنية ونزع الكربوكسيل من البيروفات (الشكل 3). أسيتيل أنزيم أ يؤثر على العديد من عمليات خلايا الكبد المهمة ، بما في ذلك تخليق الأحماض الدهنية ، وإنتاج الكوليستيرول ، وتخليق الأجسام الكيتونية (Pietrocola et al., 2015). يتم تحويل الفائض من أنزيم الأسيتيل A إلى أجسام كيتونية ، وبشكل أساسي حمض الأسيتو أسيتيك (AcAc) وبيتا هيدروكسي بوتيرات (BHBA) ، عن طريق تكوين الأجسام الكيتونية في الميتوكوندريا في الكبد (Puchalska and Crawford., 2017; Watanabe et al., 2020). يدخل الغلوكوز والدهون والبروتين في دورة حمض الكربوكسيل (TCA) والفسفرة المؤكسدة عبر الأسيتيل CoA ، والذي يتأكسد

تمامًا لإنتاج ثاني أكسيد الكربون والماء ، مما يؤدي إلى إطلاق الطاقة لتخليق ATP. يقلل تقييد التغذية من مستويات الجلوكوز والتمثيل الغذائي للجلوكوز ، والذي يحفز تحلل الدهون من الأنسجة الدهنية وتكوين الكيتون ، بالإضافة إلى زيادة أكسدة الميتوكوندريا للجلوكوز من مصادر غير سكرية وتكوين أسيتيل CoA ، مما يحفز دورة TCA لإنتاج الطاقة (Perry et al., 2017; Bradshaw., 2021). تسم الحمل في النعاج يؤدي إلى كبح تنشيط الجينات المرتبطة بـ

ACM-related genes 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A(HMG-CoA), 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A synthase 1 and 2 (HMGCS1 and HMGCS2), and 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) (Hocquette and Bauchart,1999). يؤدي تثبيط مسار ACM إلى عدم القدرة على توفير الطاقة من خلال المسار الاستقلابي المعتاد ، وبالتالي سيستمر إنتاج FFA كمصدر بديل للطاقة. يتسبب هذا الاضطراب في تراكم FFAs وتكون الكبد الدهني. تنخفض تركيزات الأحماض الدهنية الحرة في الأغنام قبل موسم التلقيح بمرور الوقت ، بينما تزداد FFAs أثناء الحمل في الأغنام ثم تنخفض بعد الولادة ، مما يشير إلى نهاية توازن الطاقة السلبي وتعبئة الدهون (Pesántez-Pacheco et al., 2019). لوحظ زيادة في تركيزات FFA ومستويات BHBA وانخفاض مستويات التعبير الجيني HMGCS في المجترات المصابة بالكيتوزيس (Li et al., 2012). قد تؤدي التركيزات العالية من BHBA إلى الإجهاد التأكسدي في خلايا الكبد في الجنين وتؤثر على وظيفة الكبد في المجترات (Shi et al., 2014). علاوة على ذلك ، تمنع التغذية المقيدة نشاط إنزيمات HMGCS و HMG-CoA في كبد المجترات المصابة بالكيتوزيس (Loor et al., 2007).

هيدروكسي ميثيل جلوتاريل - CoA سينثاس 2 يحفز إنتاج HMG-CoA من أسيتو أسيتات أنزيم أ Hydroxy methylglutaryl-CoA (Asif et al., 2022) CoA وأسيتيل (AcAc-CoA) synthase 2 هو إنزيم يحد من معدل تخليق BHBA ويلعب دورًا بارزًا في تنظيم تكوين الأجسام الكيتونية (Kim et al., 2019). ينشط هيدروكسي بوتيرات بروتين كيناز المنشط للأدينوسين 5 أحادي الفوسفات (AMP) ، مما يزيد من الإمتصاص في العضلات الهيكلية ، ويعزز حساسية الأنسولين وأكسدة الأحماض الدهنية ، وينظم نسخ جينات معينة (Herzig and Shaw., 2018; Zou et al., 2021). يعد بروتين كيناز Adenosine 5-monophosphate active منظم رئيسيًا لعملية التمثيل الغذائي للجلوكوز والدهون ويقلل من إنتاج الدهون في الكبد عن طريق تقليل التعبير عن HMGCS و HMCGR (Liu et al., 2015). تثبط الأحماض الدهنية الحرة نشاط AMPK ، وتزيد من تعبير الجينات المشاركة في تخليق الدهون وتحلل السكر ، وتقلل من التعبير عن الجينات المطلوبة لتخليق الغليكوجين في نموذج خلايا الكبد للدجاج البياض المعالج بـ FFAs (Huang et al., 2022). علاوة على ذلك ، أدى تنشيط AMPK إلى تثبيط تكاثر خلايا الكبد وتقليل التتسكس الدهني (Arfianti et al., 2020). تشير هذه الملاحظات إلى أن التحقيق في أهمية AMPK كمنشط للجينات المرتبطة بالدهون في تسمم حمل الأغنام سيوفر أدلة مهمة بشأن آلية تكوين المرض وتطوره.

قد يكون تثبيط استقلاب استيل كو أ ACM في النعاج مرتبطًا بتعديل التعبير عن جينات أكسدة الأحماض الدهنية FAO: ويخفض PPAR من التعبير عن HMGCS2 وإنتاج BHBA (Kim et al., 2019). ويؤدي الإنتاج المستمر لـ BHBA وتراكمه ، بالإضافة إلى تنظيم التغذية الراجعة لمسار إنتاج أجسام الكيتون ، إلى تثبيط ACM وتكون الكبد الدهني. ومع ذلك ، لم يتم اقتراح حل لمشكلة تسمم حمل الأغنام بناءً على هذه النتائج

### 3-7 الجينات المرتبطة باستقلاب الدهون الثلاثية:

تعد الدهون الثلاثية هي مصدر مهم للطاقة. تتضمن الطرق الرئيسية لتشكيل الغليسيريدات الثلاثية TG في خلايا الكبد أسترة الأحماض الدهنية FFA لإنتاج الغليسيريدات الثلاثية TGs ، والتي يتم تخزينها في خلايا الكبد على شكل قطرات دهنية ، وتحويل الدهون السكرية (glycolipid) ، حيث يتم تصنيع الأحماض الدهنية من أسيتيل CoA وأسترة لإنتاج TGs. يتم نقل الدهون الثلاثية التي يتم إنتاجها في الكبد بواسطة البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جداً (VLDL) إلى الأنسجة الدهنية للتخزين.

يزيد التعبير عن الجينات المرتبطة بـ TGs لـ (GK) glycerol kinase و glycerol-3- phosphate dehydrogenase (GPD) و glycerol-3-phosphate acyltransferase (GPA) و diacylglycerol acyltransferase (DGAT) أثناء التسمم الحولي في النعاج (Xue et al., 2019). يمثل 1 Glycerophosphate acyltransferases و glycerophosphate acyltransferase 30-50% من إجمالي نشاط GPA في الكبد (Coleman et al., 2000). الفئران التي تفتقر إلى GPAT1 تظهر انخفاض مستويات TG وزيادة تركيزات BHBA في الجسم الحي (Neschen et al., 2005; Alves-Bezerra et al., 2017). يحفز Diacylglycerol acyltransferase الأسترة الجزئية لمجموعات الأسيل الدهنية إلى diacylglycerols لإنتاج TGs (Bhatt-Wessel et al., 2018). وفقاً لذلك ، انخفض محتوى الدهون الثلاثية إلى النصف في الفئران التي تفتقر إلى DGAT1 (Smith et al., 2000). علاوة على ذلك ، كان لدى الفئران التي تعاني من نقص DGAT2 أقل من 10% من محتوى TG الطبيعي ، بينما أدى التعبير الزائد لـ DGAT2 إلى زيادة ملحوظة في محتوى TG (Stone et al., 2004; Zhang et al., 2022).

وبالتالي ، فإن تركيز TG يتعلق بمستوى التعبير الجيني المرتبط بـ TGS في الكبد. بشكل عام ، يؤدي التراكم المفرط لـ TGs في الكبد إلى تسمم الكبد الدهني أثناء الحمل ( Hocquette and Bauchart, 1999).

ليباز البروتين الدهني (LPL) هو عامل مهم في توزيع الدهون في الجسم والتمثيل الغذائي. يرتبط LPL بالمستقبلات البطانية للجليكوزيل فوسفاتيديل اينوزيتول glycosylphosphatidylinositol (GPIHBP1) المرتبط بالبروتين الدهني عالي الكثافة وتتحلل البروتينات الدهنية الغنية بـ TG في الشعيرات الدموية ، مما يوفر الأحماض الدهنية للقلب والعضلات الهيكلية ( Basu and Goldberg., 2020 ). نقص في LPL أو GPIHBP1 يضعف تحلل الدهون الثلاثية ويؤدي إلى ارتفاع شحوم الدم الشديد (Kristensen et al., 2020).

## **1-8 تشخيص تسمم الحمل:**

### **1-1-8 التغيرات النسيجية للكبد:**

يتم تشخيص تسمم الحمل في النعاج بناءً على الملاحظات المرضية أثناء التشريح ، ولكن لا يتم اكتشاف الحالة بسهولة في المراحل المبكرة من المرض. لوحظ تراكم كبير للدهون في تجويف البطن وصغر حجم الكرش أثناء تشريح الجثة (Lima et al., 2012). يتضخم كبد النعاج المصاب بالتسمم الحلمي ويصبح مصفرًا وهشًا ، وقد يكون ذلك بسبب التراكم التدريجي للغليسريدات الثلاثية TGs (Xue et al., 2019). مع حدوث نخر وتآكل في نسيج الكبد. وقد لوحظ انتشار حبيبات الغليكوجين في السيتوبلازم مجهريًا ؛ وتراكم الدهون في الخلايا الكبدية ( Souto et al., 2019; Wang et al., 2014).

## 8-1-2 المؤشرات البيوكيميائية في الدم

يمكن تشخيص التسمم الحلمي عن طريق الفحوصات البيوكيميائية للدم. حيث أن درجة الحموضة في الدم ، وقيم الضغط الجزئي ل  $pCO_2$  ، ومستويات حمض الكربونيك  $HCO_3$  ، والبوتاسيوم K في الدم تكون منخفضة بشكل ملحوظ (Lima et al., 2016). ويمكن تفسير نقص بوتاسيوم الدم إلى توازن الطاقة السلبى والذي غالبًا ما يكون مصحوبًا بالحماض ، والذي قد يترافق مع ارتفاع الأيونات القوية (Gomez et al., 2020). يمكن أن يحدث نقص كالسيوم الدم أيضًا مع التسمم الحلمي. الحد الأمثل للكالسيوم في حالات تسمم الحمل الإكلينيكي هو 7.13 ملغ / ديسيلتر ( Iqbal et al., 2022). الطريقة الدقيقة الوحيدة للتمييز بين المرضى على مستوى المزرعة هي قياس مستويات الكالسيوم والبيتا هيدوكسي بوتيرات BHBA في دم الحيوانات المصابة (Brozos et al., 2011) الفركتوزامين ، الكرياتينين ، البوتاسيوم ، اللاكتات ديهيدروجينيز ومالونديالديهيد هي أفضل المؤشرات الإنذارية لتسمم الحمل (Iqbal et al., 2022). إذا انخفض الرقم الهيدروجيني في دم النعاج الحوامل وارتفعت مستويات L-lactate وغازات الدم  $pCO_2$  احدى المؤشرات السيئة المنذرة باقتراب النفوق (Andrade et al., 2019).

غلوكوز الدم في النعاج المصابة بالتسمم الحلمي يكون عادة أقل من 2 ملي مول / لتر ( Iqbal et al., 2022). أظهرت الأبحاث أن من بين النعاج المصابة بالتسمم الحلمي ، ان 15% كان لديهم ارتفاع السكر في الدم hyperglycemia ، و 30% لوحظ لديهم مستوى طبيعى من السكر في الدم ، و 55% لوحظ لديهم نقص السكر في الدم hypoglycemia (Iqbal et al., 2022). يعتبر الغلوكوز ضروريًا لوظيفة الأعضاء باعتباره الوقود الاستقلابي الأساسي لجميع العمليات الحيوية، ولكن نظرًا لأن الجسم يحافظ على تركيز مستوى السكر ضمن الحدود الطبيعية فهو مؤشر للطاقة غير حساس

(Rayan et al., 2019). خلال المراحل المبكرة ، يعتبر نقص السكر في الدم وسيلة مساعدة في التشخيص. ولكن مع تقدم المرض ترقد النعاج ويزداد عندها تركيز الجلوكوز في الدم ( Constable et al., 2017).

يعتبر الفركتوزامين و FFA من أفضل المؤشرات التشخيصية لتسمم الحمل الإكلينيكي وتحت الإكلينيكي (Iqbal et al., 2022). يُظهر مستوى الفركتوزامين متوسط جلوكوز الدم خلال الأسابيع 1-3 الماضية (Malkan et al., 2015). كانت العتبات المثلى لتسمم الحمل تحت الإكلينيكي وتسمم الحمل الإكلينيكي للفركتوزامين 1.005 ملي مول / لتر و 0.607 ملي مول / لتر على التوالي (Iqbal et al., 2022). عندما تكون مستويات الفركتوزامين أقل من 0.02 ملي مول / لتر ، فإن فرصة نفوق النعاج تقارب 98% ، مما يجعل الفركتوزامين مؤشراً تشخيصياً جيداً ، بالإضافة إلى أنه مؤشر تنبؤي جيد (Iqbal et al., 2022). يمكن أن يزداد تركيز FFA فوق 0.4 ملي مول / لتر. العتبات المثلى لـ FFA في تسمم الحمل الإكلينيكي وتحت الإكلينيكي هي 0.390 ملي مول / لتر و 0.657 ملي مول / لتر ، على التوالي (Iqbal et al., 2022). يمكن أن يعزى الارتفاع في مستويات FFA إلى نقص السكر في الدم ، مما يؤدي إلى التعبئة المفرطة للأنسجة الدهنية.

يمكن التعرف على تسمم الدم أثناء الحمل عن طريق زيادة تركيزات الكيتون في البول أو زيادة تركيزات بيتاهيدروكسي بوتيرات BHBA في الدم. في الدراسات السابقة التي أجريت على النعاج، تم تعريف تسمم الحمل خلال الشهر الأخير من الحمل بقيمة عتبة ثابتة من BHBA (Doré et al., 2015). عادة ما تكون تركيزات BHBA في المصل في النعاج الحوامل الطبيعية أقل من 0.5 ملي مول / لتر ، مع وجود علامات اكلينيكية لتسمم الحمل في النعاج التي تحتوي على تركيزات BHBA 3.0 ملي مول / لتر (Marteniuk and herdt., 1988) ، ويمكن اعتبار النعاج مصابة بمرض التسمم

الحملّي إذا كان تركيز BHBA < 1.1 ملي مول / لتر (Brozos et al., 2011). في الماعز ، يتم تعريف تسمم الحمل تحت الإكلينيكي على أنه BHBA > 0.6 ملي مول / لتر ( Bani et al., 2008). في الأغنام ، يتم تعريف تسمم الحمل تحت الإكلينيكي على أنه 0.8-2.5 ملي مول / لتر (Iqbal et al., 2022). تظهر الأجسام الكيتونية في البول (البيلة كيتونية) إذا وصلت مستويات البلازما من BHBA إلى 0.6 إلى 0.7 ملي مول / لتر (Lynch et al., 1983). تُستخدم شرائط الاختبار النوعية التجارية لقياس أجسام الكيتون في البول ، والنتيجة الإيجابية تشير إلى بيلة كيتونية (Cal-Pereyra et al., 2015). البيلة الكيتونية هي مرحلة أولية من مرض التسمم الحملّي (Marteniuk and herdt., 1988). قياس تركيزات BHBA في الدم في المختبر هو المعيار الاساسي لتشخيص الحالة الكيتونية (Oetzel., 2004). القياسات في الحظيرة لتركيزات BHBA و لتشخيص تسمم الحمل أو الكيتوزية ضرورية بسبب التكلفة والوقت اللّازمين لقياس BHBA في المختبر (Panousis et al., 2012). توفر الأجهزة المحمولة تشخيصًا مبكرًا موثوقًا وسريعًا لتشخيص مرض التسمم الحملّي في النعاج (Araújo et al, 2018)، يمكن مراقبة تركيزات BHBA في النعاج من نطاق 0.8 إلى 1.5 ملي مول / لتر في الأسابيع الأخيرة من الحمل ، ولكن لا ينبغي استخدام تركيزات BHBA وحدها للتمييز بين الحالة الكيتونية تحت الاكلينيكية من الكيتوزية الاكلينيكية (Jones et al., 2018).

وقد يلاحظ زيادة نشاط LDH بسبب تلف الكبد والعضلات الهيكلية وعضلة القلب في النعاج المصابة بمرض التسمم الحملّي (Iqbal et al., 2022). وكذلك زيادة نشاط AST و GGT يشير إلى تلف الكبد (Souito et al., 2019). قد تتعرض الماعز في مرض التسمم الحملّي إلى تلف عضلة القلب ، مما يزيد بشكل كبير من قيم التروبونين والكرياتين كيناز (Souza et al., 2020). وبالتالي ، قد تكون بعض قيم كيمياء الدم مفيدة في تشخيص تسمم الحمل في الأغنام .

## 9- التغيرات البيوكيميائية الدموية المرافقة لمرض التسمم الحمل:

❖ في دراسة للباحثان (ÖZTÜRK and MAMAK., 2023) كان الهدف منها هو تقييم العلاقة بين المؤشرات الحيوية الاستقلابية الموجودة (asprosin و FABP1 و PPAR $\alpha$  و FGF21) والمعايير الفيزيولوجية وتحديد دورها في التشخيص المبكر لتسمم حمل الأغنام. ضمت الدراسة على 70 رأساً من الأغنام تتراوح أعمارهم بين ثلاث إلى خمس سنوات في الأسابيع الثلاثة الأخيرة من الحمل قسمت إلى ثلاث مجموعات: مجموعة الشاهد (عددها 20)، مجموعة تحت اكلينيكية (عددها 30)، مجموعة اكلينيكية (عددها 20). تم إجراء الفحص الإكلينيكي (درجة حرارة الجسم، ومعدل التنفس، ومعدل ضربات القلب)، والكيمياء الحيوية لمصل الدم، وتحاليل ELISA. أظهرت نتائج الدراسة حدوث تغيرات معنوية في مستويات PPAR $\alpha$ ،  $\beta$ -HBA، FFA، HbA1c، HDL، الدهون الثلاثية، الكرياتينين، والفوسفور حيث كانت مستويات هذه العناصر أعلى وبشكل معنوي عند الأغنام المصابة بتسمم الحمل الإكلينيكي وتحت الإكلينيكي مقارنة مع مجموعة الشاهد، بينما كانت مستويات الجلوكوز في الدم ومستويات LDL ذات دلالة أقل وبشكل معنوي مقارنة مع مجموعة الشاهد. ومع ذلك، لم تكن قيم FGF21 و AST و ALT و VLDL في المصل عند هذه الأغنام مختلفة إحصائياً بين المجموعات الثلاث. بالإضافة إلى ذلك، كانت مستويات الأسبروزين في الدم و FABP1 أعلى معنوياً في المجموعة تحت الاكلينيكية بالمقارنة مع المجموعة الاكلينيكية. استنتج الباحثان أن نتائج تركيز الأسبروزين و FABP1 و PPAR $\alpha$  يمكن أن تكون مفيدة في تقييم التمثيل الغذائي للدهون والطاقة في الأشكال الاكلينيكية وتحت الاكلينيكية لمرض التسمم الحمل.

❖ أجرى الباحث (Iqbal et al., 2022) دراسة على النعاج المصابة بتسمم الحمل (PT) في محاولة لتقييم الحالة الاستقلابية والتأكسدية في مرض التسمم الحلمي الإكلينيكي وتحت الإكلينيكي وتحديد ارتباطها بتشخيص المرض والتنبؤ به. ضمت التجربة على ثلاثة مجموعات قُسمت على أساس تركيز حمض بيتا هيدروكسي بوتيرات  $\beta$ -HBA، حيث ضمت المجموعة الأولى 20 نعجة كان لديها تركيز حمض بيتا هيدروكسي بوتيرات أكبر من  $\beta$ -HBA > 2.5 مليمول / لتر وعلامات إكلينيكية تدل على إصابتها بالتسمم الحلمي PT، وصنفت على أنها تسمم حلمي سريري (CPT)؛ المجموعة الثانية ضمت 12 نعجة كان لديها تركيز حمض بيتا هيدروكسي بوتيرات بين 0.8-2.5 مليمول / لتر ولا توجد علامات إكلينيكية تدل على التسمم الحلمي PT، وصنفت على أنها تسمم حلمي تحت سريري (SPT)؛ المجموعة الثالثة ضمت 10 نعاج كان لديها تركيز حمض بيتا هيدروكسي بوتيرات ضمن الطبيعي 0.8 مليمول / لتر، وصنفت على أنها مجموعة شاهد طبيعي (CON). من بين 20 نعجة مصابة بمرض التسمم الحلمي الإكلينيكي CPT، كانت هناك 11 نعجة نتائجها سلبية (لم تستجيب للعلاج)، و 6 نعجات كانت نتائجها إيجابية (استجابت للعلاج وعادت المعايير البيوكيميائية ضمن الحدود الفيزيولوجية الطبيعية)، في حين نفقت 3 نعجات أثناء التجربة. وقد لوحظت تغيرات فيزيولوجية تمثلت بزيادة معنوية في الأحماض الدهنية الغير مؤسترة NEFA،  $\beta$ -HBA، الدهون الثلاثية، جاما جلوتاميل ترانسفيراز، لاكتات ديهيدروجينيز، ومالونديالديهيد malondialdehyde وانخفاض معنوي في الفركتوزامين في المجموعة الاكلينيكية وتحت الاكلينيكية CPT و SPT مقارنة بمجموعة الشاهد CON. وكذلك لوحظ زيادة معنوية في الكولستيرول، الأسبارتات أمينو ترانسفيراز، والكرياتينين كيناز وانخفاض معنوي في الألبومين، والبوتاسيوم، والكالسيوم، وسوبرأوكسيد ديسموتاز SOD، والكاتالاز في

المجموعة الاكلينيكية CPT فقط. وحصل انخفاض معنوي في تركيز الجلوكوز بشكل كبير في المجموعة تحت الاكلينيكية SPT فقط. و استنتج الباحث أن الفركتوزامين كان أفضل مؤشر تشخيصي لكل من التسمم الحلمي الإكلينيكي CPT وتحت الإكلينيكي SPT يليه الأحماض الدهنية الحرة. وأشار الباحث في استنتاجاته إلى أن الفركتوزامين، والكرياتينين، والبوتاسيوم، واللاكتات ديهيدروجيناز، ومالونديالدهايد من أفضل المؤشرات الإنذارية لمرض التسمم الحلمي PT.

❖ أوضح الباحث (Gaadee and Gehan. 2021) أن تسمم الحمل مشكلة شائعة تحدث

بسبب عدم التوازن بين متطلبات الطاقة في النعاج الحوامل والطاقة التي يوفرها النظام الغذائي. أجريت الدراسة على 45 من النعاج خضعت لنفس ظروف التربية وتم تقسيمها إلى ثلاث مجموعات حسب الحمل والحالة الصحية (المجموعة أ). حامل بأكثر من جنين وتعاني من مرض التسمم الحلمي الإكلينيكي (المجموعة ب) حامل بأكثر من جنين واحد وتعاني من مرض التسمم الحلمي تحت الإكلينيكي و (المجموعة ج) غير حامل وسليمة سريريًا وتستخدم كمجموعة شاهد. وهدفت الدراسة إلى تقييم دور الاضطرابات التغذوية في بدء عملية تسمم الحمل في النعاج الحوامل وما يرتبط بها من التغيرات الفيزيولوجية والاكلينيكية والكيميائية الحيوية والدموية التي تحدث مع هذا الاضطراب، وتم تأكيد مرض التسمم الحلمي في نعاج المجموعة الأولى والثانية بظهور العلامات الاكلينيكية للمرض وتأكيدده بواسطة تقييم مستوى  $\beta$ -hydroxybutyrate عن طريق التحليل الكيميائي. أظهرت نتائج البحث حدوث تغيرات معنوية تمثلت بحدوث انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في الجلوكوز والألبومين ومستويات البروتين الكلي في المجموعات الأولى وبشكل أقل في الثانية بالمقارنة مع الشاهد، وحدث ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في تركيز الدهون الثلاثية، ALT و AST والمالونوالدهيد MDA، وانخفاض الغلوتاثيون GSH بشكل كبير، بينما أظهرت التحاليل الدموية انخفاض

الهيماتوكريت ، وزيادة عدد الكريات البيض والكريات اللمفاوية في المجموعة الأولى والثانية بالمقارنة مع مجموعة الشاهد.

❖ درس الباحث (Souto et al., 2019) التغيرات الفيزيولوجية والبيوكيميائية والهرمونية والنسجية عند النعاج المصابة بمرض التسمم الحلمي العفوي، تضمنت الدراسة على 45 نعجة بعمر 1-7 سنوات ومتوسط وزنها 67 كغ، معظمها ذات حمل توأمي وكان لديها عدة ولادات بالنسبة للنعجة الواحدة، وخاضعة لنظام تربية مكثفة، وتتبع نظام غذائي مركز، وخلال التجربة قام الباحث باستخدام جهاز الأمواج فوق الصوتية (الإيكو) لمراقبة الحمل، وسحب العينات الدموية من الوريد الوداجي لمراقبة التغيرات الفيزيولوجية والبيوكيميائية والهرمونية والنسجية. أظهرت نتائج البحث حدوث تغيرات معنوية تمثلت بحدوث ارتفاع معنوي في تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات BHBA و الأحماض الدهنية الحرة FFA الكرياتينين، واليوريا، والفركتوزامين، والكورتيزول، والكلور، والأميلاز ، وأسبارتات أمينوترانسفيراز AST ، وغاما-جلوتاميل ترانسفيراز GGT ، وحمض الفوليك ، بينما حدث انخفاض معنوي في تركيز كلاً من الأنسولين والبوتاسيوم والكالسيوم. في حين بقي البروتين الكلي والألبومين والجلوبيولين والصدويوم والمغنيسيوم وفيتامين ب 12 ضمن المعدل الطبيعي. واستنتج الباحث أن الاضطرابات الاستقلابية في النعاج المرتبطة بأفات الكبد والكلى أكثر وضوحاً في الحيوانات ذات الوزن الزائد.

❖ درس الباحث (Aly and Elshahawy., 2016) التغيرات الفيزيولوجية الطبيعية للمقارنة بين النعاج الحوامل وغير الحوامل والمصابة بالتسمم الحلمي وذلك من أجل دعم التشخيص

الإكلينيكي لمرض التسمم الحلمي في النعاج مع إشارة خاصة إلى المؤشرات الحيوية الجديدة، حيث تضمنت الدراسة خمسة وخمسين نعجة تراوحت أعمارهم بين 3-5 سنوات وخضعت لجميع النعاج لفحوصات اكلينيكية ومخبرية دقيقة. وبناءً عليه تم تقسيم الحيوانات المختارة إلى ثلاث مجموعات. المجموعة (أ) تضمنت 20 نعجة ظهرت عليها علامات تسمم الحمل. والمجموعة (ب) تضمنت 20 نعجة حامل في جنين أو أكثر حيث تم فحصها بواسطة التصوير بالموجات فوق الصوتية. المجموعة (ج) تضمنت 15 نعجة غير حامل. كشف الفحص الإكلينيكي للنعاج المصابة بتسمم الحمل عن فقدان الشهية، الخمول، والحركة العصبية للعين (الرأفة) والزئير، صرير الأسنان، وزيادة إفراز اللعاب، وتشنجات في عضلات الرقبة والظهر والاستلقاء الجانبي، ورائحة الأسيتون في التنفس. أظهرت نتائج البحث انخفاضاً ملحوظاً في مستوى الغلوكوز والبروتين الكلي والألبومين والجلوبيولين و T3 و T4 والكالسيوم والصوديوم والبوتاسيوم في المجموعة A (تسمم الحمل) عند مقارنتها بالمجموعات B (ذات الحمل التوأمي) والمجموعة C (غير الحوامل)، أيضاً زيادة معنوية في الدهون الثلاثية والأحماض الدهنية الحرة (FFA) وبيتا هيدروكسي بوتيرات والكورتيزول و AST و ALT و GGT LDH واليوريا والكرياتينين عند مقارنتها بمجموعات النعاج B و C. علاوة على ذلك، فإن النعاج التي ظهر عليها أعراض تسمم الحمل (المجموعة أ) لديها زيادة ملحوظة في علامات هابتوغلوبين المصل (Hp)، أميلويد A و C- التفاعلي مقارنة بالنعاج الحامل بشكل كبير وغير الحوامل.

❖ أفاد الباحث (Xue et al., 2018) بأنه يُعتقد أن السبب الرئيسي في مرض التسمم الحلمي (PT) يرتبط باضطراب استقلاب الدهون. حيث هدفت دراسته إلى استكشاف الآليات الكامنة وراء اضطراب استقلاب الدهون في كبد النعاج المصابة بمرض التسمم الحلمي. صمم الباحث تجربته في مجموعتين المجموعة الأولى تم تغذية 10 نعاج حوامل بشكل طبيعي

(مجموعة الشاهد) والمجموعة الثانية ضمت 10 نعاج وُغذيت بنسبة 70٪ من كمية العلف لمدة 15 يومًا (الثالث الأخير من الحمل) لاستحداث مرض التسمم الحلمي. أظهرت النتائج حدوث ارتفاع ( $P < 0.05$ ) معنوي في مستويات بيثا هيدروكسي بوتيرات الدم (BHBA) والأحماض الدهنية الحرة (FFAs) والكولستيرول وحدث انخفاض معنوي ( $P < 0.05$ ) في مستوى السكر في الدم في المجموعة الثانية المصابة بالتسمم الحلمي مقارنة بمجموعة الشاهد. كانت محتويات FFAs و BHBA والكولستيرول والدهون الثلاثية أعلى ( $P < 0.05$ ) وكان محتوى الجلوسرين أقل ( $P < 0.05$ ) في الأنسجة الكبدية لنعاج المصابة بمرض التسمم الحلمي عن تلك الموجودة في الشاهد. بالنسبة للنعاج المصابة بـ PT ، لوحظ وجود فجوات دهنية زائدة في أقسام الكبد الملطخة بهيماتوكسيلين إيوزين. علاوة على ذلك ، تضررت الهياكل الداخلية لخلايا الكبد بما في ذلك النوى والميتوكوندريا والشبكة الإندوبلازمية بشكل خطير وفقًا للنتائج النسيجية. واستنتج الباحث من خلال نتائجه أن توازن الطاقة السلبية قد غير تعبير الجينات المشاركة في أكسدة الأحماض الدسمة ، ومعدل استقلاب الأستيل كو أنزيم - أ ACM ووالجليسيريدات الثلاثية TGS ، مما تسبب أيضًا في اضطراب التمثيل الغذائي للدهون في الكبد ، مما أدى إلى حدوث التسمم الحلمي في النعاج. وأفاد الباحث أن النتائج التي توصل إليها تمثل الأساس الجزيئي لاستراتيجيات علاجية جديدة ضد هذا المرض الاستقلابي في الأغنام.

❖ أشار الباحث (Xue et al., 2019) أن نقص التغذية عند النعاج خلال الثلث الأخير من الحمل يعمل على تسريع عملية تعبئة الدهون في الجسم للتخفيف من توازن الطاقة السلبية، مما يعطل التوازن في التمثيل الغذائي للدهون في كبد الأم. ومع ذلك ، لا يُعرف الكثير عن تأثيره على استقلاب الدهون عند الجنين. ونتيجة لذلك درس الباحث مرض التسمم الحلمي عند الأغنام لاستكشاف ما إذا كان نقص التغذية لدى الأمهات يؤدي إلى اضطراب التمثيل

الغذائي للدهون الجنينية ويمنع نمو الكبد لدى الجنين. ضمت التجربة 20 نعجة قسمت الى مجموعتين في المجموعة الأولى تم تغذية 10 نعاج حوامل بشكل طبيعي (مجموعة الشاهد) والمجموعة الثانية ضمت 10 نعاج غُذيت بنسبة 30٪ من كمية العلف لمدة 15 يوماً (الثالث الأخير من الحمل) لاستحداث مرض التسمم الحلمي. ، وبعد ذلك تم جمع عينات دموية لإجراء التحاليل البيوكيميائية والنسجية للأجنة المعالجة و أمهاتها. أظهرت النتائج أن نقص التغذية لدى الأمهات قد غيّر النمط الاستقلابي في كبد الجنين. حيث تم تنشيط أكسدة الأحماض الدهنية وتكوين الكيتون في كبد الأجنة للنعاج التي تعاني من نقص التغذية ، والتي تم تنشيطها عن طريق مستقبلات منشط البيروكسيسوم، في حين تم تثبيط تخليق الكولستيرول والستيرويد والأحماض الدهنية. أدى نقص تغذية الأمهات إلى زيادة تخليق الدهون الثلاثية ، وتقليل تحلل الدهون الثلاثية ، وتثبيط تحلل الفوسفوليبيد وتكوينه في كبد الجنين. بالإضافة إلى ذلك ، كشفت النتائج أن نقص التغذية لدى الأمهات يثبط بشدة تكوين الحمض النووي ، وتطور دورة الخلية، وحدوث خلل التوازن بين تكاثر الخلايا وموت الخلايا المبرمج في كبد الجنين ، مما يشير إلى أن نقص تغذية الأم يؤثر على نمو وتطور كبد الجنين. وأشار الباحث أنه بشكل عام ، تقدم هذه النتائج دليلاً على أن نقص تغذية الأم أثناء الحمل يسبب اضطراب التمثيل الغذائي للدهون لدى الجنين ويثبط تطور نمو الكبد في المواليد.

❖ كان الهدف من دراسة الباحثان (Öztürk & Mamak, 2023) هو تقييم العلاقة بين

المؤشرات الحيوية الأيضية الموجودة (asprosin و FABP1 و PPAR $\alpha$  و FGF21) والمعايير الاكلينيكية وتحديد دورها في التشخيص المبكر لتسمم حمل الأغنام. في الدراسة ، تم تقسيم 70 رأساً من أغنام عكارمان تتراوح أعمارهم بين ثلاث إلى خمس سنوات وهي في الأسابيع الثلاثة الأخيرة من الحمل إلى ثلاث مجموعات: مجموعة صحية (20نعجة)، مجموعة اكلينيكية (30نعجة) ، مجموعة إكلينيكية ( 20نعجة). تم إجراء الفحص الإكلينيكي

عندها (درجة حرارة الجسم ، ومعدل التنفس ، ومعدل ضربات القلب) ، وكما تم اجراء  
فحص الكيمياء الحيوية لمصل الدم ، وتحاليل ELISA. ومن الناحية الإحصائية في الأغنام  
المصابة بتسمم الحمل الإكلينيكي وتحت الإكلينيكي ، كانت مستويات  $\beta$ -HBA ،  $PPAR\alpha$  ،  
FFA ، HDL ، HbA1c ، الدهون الثلاثية ، الكرياتينين ، والفوسفور أعلى ، بينما كانت  
مستويات في الدم ومستويات LDL أقل من الأغنام السليمة. ومع ذلك ، لم تكن قيم المصل ل  
FGF21 و AST و ALT و VLDL مختلفة إحصائياً بين المجموعات الثلاث. بالإضافة إلى  
ذلك ، كانت مستويات الأسبروزين في الدم و FABP1 أعلى في المجموعة تحت الاكلينيكية  
عنها في المجموعة الاكلينيكية. وهكذا استنتج أن نتائج المصل للأسبروزين و FABP1 و  
 $PPAR\alpha$  يمكن أن تكون مفيدة في تقييم التمثيل الغذائي للدهون والطاقة في الأشكال الاكلينيكية  
وتحت الاكلينيكية لتسمم الحمل. نظرًا لأن هذه الدراسة استندت إلى عينات دم من قطعان  
الأغنام التي تم تربيتها بشكل فردي ، فلا يمكن مراعاة العديد من العوامل البيئية (مثل السكن  
والتغذية والكثافة السكانية). لهذا السبب ، يُعتقد أن هناك حاجة لدراسات تجريبية يمكن من  
خلالها التحكم في المتغيرات البيئية.

## 10- البرامج العلاجية الكلاسيكية في علاج مرض التسمم الحمل:

للتسمم الحلمي عدة مسارات ويسبب معدلات نفوق مرتفعة. العلاجات المتاحة ليست فعالة بشكل ملحوظ. غالبًا ما يؤدي تسمم الدم أثناء الحمل إلى نقص السكر في الدم وارتفاع نسبة الكيتونات في الدم والبول والحماض. لذلك ، يعتمد العلاج عادةً على مكملات وحماية الكبد وإزالة السموم. التدخل الفوري في المراحل المبكرة من المرض قبل حدوث تلف عصبي غير عكوس هو جوهر العلاج الفعال للحالة (Cal-Pereyra et al., 2015). حيث أن علاج النعاج المصابة بتسمم الدم أثناء الحمل بشكل مبكر يعطي استجابة سريعة . من الممكن تحديد مدى الخطر في القطيع عن طريق اختبار تراكيز BHBA في المصل في النعاج المتأخرة من الحمل. وذلك بأخذ عينة من 10-20 حيوانًا في أواخر الحمل. ويمكن تحديد مخاطر القطيع بناءً على قيمة BHBA: 0-0.7 مليمول / لتر نقص تغذية عادي (مخاطر منخفضة) ، ؛ نقص تغذية معتدل (مخاطر متوسطة) ، 0.8-1.6 ملي مول / لتر ؛ ونقص التغذية الشديد (مخاطر عالية) ، 1.7 - 3.0 ملي مول / لتر.

وان العلاج الرئيسي للمرض هو مكملات الجلوكوز، والأدوية التي تنشط استخدام الجلوكوز على مستوى الأنسجة ويزيد من معدل دوران أجسام الكيتون ويحل الحمض الكيتوني واضطرابات الكهارل. يساعد إعطاء محلول الجلوكوز في الوريد في حالات النقص الحاد للسكر في الدم على علاج المرض (Brozos et al., 2011). ومع ذلك ، فإن العلاج بالجلوكوز في النعاج السمينية المصابة بتسمم الحمل قد يكون ضارًا (Lima et al., 2016). يُعد البروبيلين غليكول الإضافي والجلسرين علاجًا شائعًا في المراحل المبكرة من تسمم الحمل (انخفاض الشهية ، والقليل من الأعراض الاكلينيكية للجهاز العصبي المركزي) (Alon et al., 2020). قد يكون إعطاء 100

مل / من الغلسترين مع محلول البروبيلين غليكول عن طريق الفم للنجاح كل 12 ساعة هو العلاج الأكثر فعالية ، لأنه يعمل على إعادة المؤشرات الكيميائية الحيوية الى الحدود الطبيعية في فترة زمنية أقصر بكثير (Cal-Pereyra et al., 2015).

ان إعطاء مزيج من 10 ملغ / 10 كغ من حمض 2-ميثيل -2-فينوكسي بروبيونيك (حقن عضلي) و 100 مل من البروبيلين غليكول بالفم يمكن أن يكون فعالاً في علاج الكبد الدهني وتسمم الحمل (Da Silva et al., 2016). مزيج من غلوكاغون ليسين في الوريد (0.08 وحدة دولية / كغ من وزن الجسم) ومحلول غلوكوز فموي (50 غ) قد يكون مفيداً أيضاً (Martín-Alonso et al., 2019). إن إعطاء فلونيكسين ميجلومين بجرعة 2.5 ملغ / كغ يحسن معدل بقاء النعاج وحملاتهم ، على الرغم من أن الآلية غير معروفة (Zamir et al., 2009).

الباحث كانغ وآخرون (Kang et al., 2019) اقترح بأن علاج الكيتوزيه من خلال المسارات الجزيئية المستهدفة هو علاج فعال لتسمم الحمل. خفضت أجسام الكيتون التكميلية من الأثر السمي ، وإعادة توليد أجسام الكيتون بالمسارات الطبيعية ، وزيادة إنتاج الكبد (Wang et al., 2019). كذلك إعطاء الموميلولاكتون ب والسيليبينين يثبط الكيتوزية في الدم عن طريق تثبيط HMGCS2 (Kang et al., 2017) مما يشير إلى أن هذه المركبات قد تكون عوامل علاجية واعدة لتسمم الحمل.

قد يُنصح أيضاً بإنهاء الحمل إذا كانت النعجة ضعيفة بشكل زائد ولا يمكنها تلبية متطلبات الجنين (Hunt., 1967). إن قيمة pH الدم هي مؤشر مهم لتحديد انهاء الحمل أو استمراره (Lima et al., 2012). عندما كان الرقم الهيدروجيني لماعز مصابة بالمرض أقل من 7.15 ، تم استمرار الحمل؛ بينما كان الرقم الهيدروجيني أعلى من 7.15 ، كان تحريض الولادة هو الخيار المستخدم

(Lima et al., 2016). إذا كان الحمل في نهايته والولادة قريبة (ثلاث أيام)، فيمكن إستمرار الحمل ومنع الولادة المبكرة (Menzies., 2007). يجب على المرين متابعة حالة النعجة خوفا من حدوث حالة عسر الولادة في الحث الاصطناعي للولادة. قد يتم إنقاذ النعجة والحملان إذا تم اتباع هذا الإجراء قريباً. يمكن حقن النعاج بالديكساميثازون (16 أو 25 ملغ) للحث على الولادة لغرض تقليل طلب استقلاب الرحم على الطاقة (Harrison., 1982). بشكل عام ، يحدث انهاء الحمل بين 36 و 60 ساعة بعد إعطاء الديكساميثازون (Menzies, 2007). على الرغم من التوصية به باعتباره الطريقة الأكثر فاعلية للحث على الولادة في النعاج ، فإن استخدام الديكساميثازون يبدو طريقة غير عملية بسبب الاختلافات الواسعة في وقت الحمل ( Sir and Bartlewski., 2010). يتم تشخيص تسمم الحمل خلال الأشهر الأخيرة من الحمل ، لذلك من المستحيل التنبؤ بمتى ومقدار استخدام الديكساميثازون (Özalp et al., 2018). في النعاج المصابة بتسمم الحمل ، يمكن لحقن aglepristone (10 ملغ / كغ) في اليومين 140 و 141 من الحمل أن يتحكم بدقة في توقيت الحمل دون أي آثار جانبية للأُم أو الحملان ( Özalp et al., 2017).

لا يوجد علاج فعال لتسمم الحمل في مرحلة متأخرة من الحمل (Duehlmeier et al., 2013). يجب التخلص من النعاج المتقدمة بالمرض ، ويجب معالجة بقية القطيع. إذا كان المرين مصممين على علاج النعجة على الرغم من سوء التشخيص ، فيجب توجيه العلاج المكثف ضد الحمض الكيتوني ونقص السكر في الدم. يجب فحص الأجنة طول مدة الحمل (بالأمواج فوق الصوتية أو دوبلر) قبل بدء العلاج (Fthenakis et al., 2012). يمكن النظر في إجراء عملية قيصرية طارئة إذا كان الأجنة على قيد الحياة ولم يبقى سوى ثلاثة أيام للولادة (Menzies.,

2007). إذا نفق الجنين أو أن الحمل مبكرًا يستخدم الديكساميثازون للحث على الولادة المبكرة في

النجاح. عندما تكون الأجنة ميتة ، يوصى بالعلاج بالمضادات الحيوية (Menzies., 2007).

- العلاج الفموي: يعتبر البروبيلين غليكول من المصادر السريعة للطاقة وتم إعطاؤه بمعدل 200 مل (10 غرام يوميًا) أربع مرات يوميًا ولكن لم تكن النتائج مرضية حيث كانت نسبة الشفاء من المرض أقل من 50% ( Burswell et al., 2001 )

- العلاج بالحقن: إن العلاج بالغلوكوز مصحوبًا بالحقن الوريدي لبيكربونات الصوديوم متساوي التوتر أو محلول رينجر اللاكتاتي وإعطاء المزيد من السوائل عن طريق اللي المعدي كذلك لم تكن النتائج مرضية (Andrews and Wilkinson, 1998)

- العلاج باستخدام سوماتوتروفين بالتزامن مع الديكستروز والإلكتروليتات ، يبقى النجاح على قيد الحياة ولكن حسب وصف الباحث النتائج ليست مثيرة للإعجاب ( Andrews and Wilkinson, 1998).

- العلاج عن طريق الفم بالبروبيلين غليكول أو الغلوسرين (10 غرام يوميًا) عن طريق الفم ومشاركته ب حَقْنًا بالوريد، كل 4-8 ساعات ، 160 مل من محلول يحتوي على 45 غ غلوكوز ، 8.5 غ كلوريد الصوديوم ، 6.17 غ غلايسين وإلكتروليت ، حيث بلغت معدلات الشفاء 55% في الحالات المتقدمة ( Burswell et al., 2001 ).

- يُظهر العلاج بالأنسولين بالإضافة إلى العلاج بطلائع الغلوكوز الفموية والإلكتروليتات معدل شفاء (68%) مقارنةً بالعلاج بمواد الفموية والكهارل وحدها ( Henze et al., 1998).

## 11- الطرق العلاجية الحديثة للمرض

### 1- العلاج بحمض ألفا ليبويك:

درس الباحث (Kaya-Dagistanli et al., 2013) تأثير حمض ألفا ليبويك في علاج خلايا الكبد المتضررة من تراكم الدهون، حيث بينت الدراسة الدور الفعال لحمض ألفا ليبويك في علاج هذه الخلايا المتضررة وفي دراسة أخرى بين الباحث أن حمض ألفا ليبويك يعمل على زيادة أكسدة الدهون مما يقلل من تراكم الدهون في الكبد (Pilar Valdecantos et al., 2015)

### 2- العلاج بـ 2-ميثيل -2 - فينوكسي بروبيونيك

2-ميثيل -2-فينوكسي حمض بروبيونيك (MFPA) هو مادة تنتمي إلى عائلة الرباطات Ligands المستخدمة في علاج اضطراب شحميات الدم (Kersten et al., 2021). هذه الروابط مسؤولة عن تنشيط مستقبلات البيروكسيسوم (PPARs). يتم تصنيف PPARs إلى ثلاثة أنماط متشابهة -  $\alpha$  و  $\beta$  و  $\gamma$  (Bionaz et al., 2008).

يؤدي إعطاء 2-ميثيل -2 - فينوكسي بروبيونيك MFPA خلال فترة ما قبل الولادة إلى تنشيط مستقبلات البيروكسيسوم (PPARs) وبالتالي تنظيم أكسدة الدهون وزيادة أكسدة الأحماض الدهنية طويلة السلسلة الناتجة من تحلل الدهون من المخازن الدهنية وتنشيط تشكل الأجسام الكيتونية (بيتا هيدروكسي بوتيرات والأسيتوأسيتات) وبالتالي منع حالة التشم الكبدية وتحسين القدرة الوظيفية للكبد عند النعاج (Da Silva et al., 2015).

- أفاد الباحث (Da Silva et al., 2015) أن التسمم الحلمي عند النعاج هو اضطراب استقلابي يصيب الأغنام في الأسابيع الستة الأخيرة من الحمل نتيجة عدم قدرتها على الحفاظ على توازن الطاقة الكافي. وتتوفر العديد من العلاجات المختلفة وتكون النتائج في الغالب

متغيرة. حيث عمل الباحث على العديد من العلاجات وكان الهدف من بحثه هو تقييم تأثير حمض بروبيونيك 2-ميثيل-2-فينوكسي (MFPA) والذي يعد منبه مستقبلات ألفا (PPAR $\alpha$ ) التي تنشط بالبروكسيسوم كبديل لعلاجات تسمم الحمل الإكلينيكي التقليدية. ضمت التجربة ثلاثة وثلاثون نعجة قُسمت إلى ثلاث مجموعات، حيث تم توحيد توقيت الشبق لديها وحملت جنينًا واحدًا ، تم إحداث مرض التسمم الحلمي لدى النعاج بتصويمها من اليوم 130 من الحمل حتى ظهر على النعاج التسمم الحلمي الإكلينيكي. وبعد ذلك، عولجت الأغنام خلال 6 أيام بثلاثة بدائل علاجية مختلفة: المجموعة الأولى عولجت بـ 10 ملغ / كغ من حمض 2-ميثيل-2-فينوكسي-بروبيونيك. والمجموعة الثانية عولجت بـ 10 ملغ / كغ من حمض 2-ميثيل-2-فينوكسي-بروبيونيك + 100 مل من البروبيلين غليكول عن طريق الفم ؛ والمجموعة الثالثة عولجت فقط بـ 100 مل من البروبيلين غليكول عن طريق الفم. أجريت الأختبارات التشخيصية حيث تم تحديد نسبة السكر و البيتا هيدروكسي بوتيرات (BHOB) في مصل الدم يوميًا. وتم أخذ خزعات الكبد في اليوم 130 من الحمل ، في بداية ونهاية العلاج وفي 5 أيام بعد الولادة ، لتقييم مدى ودرجة آفة التتسكس الدهني. أظهرت نتائج الباحث أن النعاج المعالجة بحمض 2-ميثيل-2-فينوكسي-بروبيونيك نتائج إيجابية في المجموعة الأولى، على الرغم من إن تركيزات الغلوكوز و BHOB في المصل عادت إلى نطاقها الفيزيولوجي بشكل بطيء بالمقارنة مع المجموعة الثانية، في حين كانت نتائج المجموعة الثانية المعالحة بـ حمض 2-ميثيل-2-فينوكسي-بروبيونيك والبروبيلين غليكول عن طريق الفم كانت النتائج ذات معنوية أعلى من المجموعة الأولى والثالثة حيث كانت عودة تراكيز الغلوكوز و BHOB سريعة بالمقارنة مع المجموعات الأخرى، وأستنتج الباحث أنه يمكن استخدام حمض 2-ميثيل-2-

فينوكسي-بروبيونيك بمفرده أو مع البروبيلين جليكول بديل فعال لعلاج الكبد الدهني ، وبالتالي علاج مرض التسمم الحلمي عند النعاج.

### 3- العلاج بالبروبيلين غليكول :

- أوضح الباحث ( Kalyesubula et al., 2019 ) أن التسمم الحلمي الأغنام هو اضطراب استقلابي شائع في النعاج بسبب زيادة متطلبات طاقة الجنين في أواخر الحمل. هذه الحالة المرضية هي حالة استقلابية تتميز بنقص سكر الدم وفرط الكيتونات في الدم مما يؤدي إلى عدم قدرة الحيوان على الحفاظ على توازن الطاقة المناسب. تكون الاستجابة للعلاج فعالة ، إذا بدأت في المراحل المبكرة من المرض ، وقبل ظهور الأعراض العصبية الغير قابلة للعلاج .هدفت الدراسة إلى تقييم ثلاثة بدائل علاجية لعكس مسار المرض بشكل فعال في مرحله المبكرة. ضمت التجربة ثلاثين نعجة قسمت إلى ثلاث مجموعات كل منها عشرة حيوانات ، في اليوم 130 من الحمل ، تم حبس النعاج ومنع العلف عنها حتى وصل سكر الدم إلى القيم الاكلينيكية التي تحدد التسمم الحلمي الإكلينيكي ( $0.24 \pm 1.59$  مليمول / لتر). بعد الصيام تركت النعاج ترعى وتعالج لمدة 4 أيام: المجموعة الأولى عولجت بتسريب الجلوكوز ب50 مل في الوريد بتركيز 30%. و 20 وحدة دولية من الأنسولين لكل نعجة في اليوم . والمجموعة الثانية عولجت ب 100 مل / لكل نعجة /كل 12 ساعة من الغلوسرين مع محلول البروبيلين غليكول الفموي والمجموعة الثالثة تم تغذيتها بالذرة المجروشة بمعدل يومي 300 غ / للنعجة. وأجريت الاختبارات التشخيصية لتحديد نسبة السكر في الدم وبيتا هيدروكسي بوتيرات في جميع الحيوانات من بداية الصيام حتى الانتهاء من العلاج. أظهرت نتائج الباحث أن الصيام سبب انخفاض نسبة السكر في الدم في المجموعات الثلاث. واستمر هذا الانخفاض حتى إعادة العليقة وبداية العلاج. بعد ذلك ، ارتفع مستوى السكر في الدم في المجموعات الثلاث ، على الرغم من أنه في المجموعة المعالجة بالغلوسرين والبروبيلين

غليكول ، بدأ في الزيادة بشكل ملحوظ بعد 12 ساعة. انخفضت قيم بيتا هيدروكسي بوتيرات في المجموعات الثلاث في بداية العلاج ، وكان هذا الانخفاض أكثر وضوحًا في المجموعة المعالجة بالجلسرين والبروبيلين غليكول. ولم تكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين جميع المجموعات التجريبية. حيث لم يظهر على أي نعجة علامات اكلينيكية لتسمم الحمل خلال فترة البحث. واستنتج الباحث أن العلاجات الثلاثة التي تم إعطاؤها للأغنام المصابة بتسمم الحمل الإكلينيكي قادرة على استعادة التركيز الطبيعي للغلوكوز في مصل الدم، على الرغم من أن إعطاء 100 مل / للنعجة/ كل 12 ساعة من الجلسرين مع البروبيلين غليكول كان الأكثر نجاحًا في العلاج، وعودة المؤشرات البيوكيميائية المذكورة أعلاه في وقت أقصر.

## 12- الوقاية من تسمم الحمل:

في معظم الحالات ، يمكن منع تسمم الحمل من خلال موازنة المتطلبات الغذائية لسد زيادة متطلبات الجنين أثناء الحمل المتأخر. قد يمنع المربون تسمم الحمل عن طريق تحسين إدارة النعاج. أولاً ، قد يكون تحسين بيئة التربية وتجنب إجهاد النعاج مفيداً (Sejian et al., 2021). ثانياً ، يمكن تعديل التغذية لمنع النعاج من اكتساب الدهون الزائدة أو فقدان الوزن (Kasimanickam, 2016). يجب ألا تحتوي علف النعاج الحامل على البروتين والفيتامينات والمعادن والمواد المغذية الأخرى فحسب ، بل يجب الانتباه أيضاً إلى التركيبة المعقولة من العناصر الغذائية المختلفة ، كما يجب تعديل العناصر الغذائية في العلف وفقاً لوزن النعاج الحامل. في الوقت المناسب. يستطيع المربي توفير 250 غ من العلف المركز يوميًا خلال الشهرين الثانيين من الحمل وزيادته إلى 300-400 غ/ يوم قبل أسبوعين من الولادة ( Qing, 2012). ثالثاً ، قد تكون التغذية المنفصلة للنعاج الفردية والمتعددة مفيدة ( Lacetera et al., 2001). رابعاً ، رصد المؤشرات الفيزيولوجية والكيميائية الحيوية للنعاج طوال فترة الحمل قد ينبه

المربين إلى تطور تسمم الحمل في مرحلة مبكرة (Silva et al., 2022). بالإضافة إلى ذلك ، تُعد مراقبة هرمونات الغدة الدرقية والأنسولين وتغيرات مستوى جلوكوز الدم أداة مهمة لتقييم التكيف الالتهابي أو التقويضي استجابة للحمل والرضاعة في الأبقار الحلوب (Fazio et al., 2022). نتوقع أن هذه الطرق قابلة للتطبيق أيضًا على توازن الطاقة السلبي ومشاكل التمثيل الغذائي في النعاج.

تساعد الأدوية التي تعمل على تحسين التمثيل الغذائي في تقليل انتشار تسمم الحمل. على سبيل المثال ، يعمل الغلiserين الخام التكميلي بنسبة 10% في النظام الغذائي (Polizel et al., 2017) أو 6 مل / نعجة فوسفات البوتيل في الوريد ومركب فيتامين ب 12 المركب السيانوكوبالامين (Barimanloo et al., 2021) على تحسين توازن الطاقة والتمثيل الغذائي للنعاج في الفترة المحيطة بالولادة. يحسن النيكوتيناميد وحمض الفوماريك والكولين المحمي بالكرش أداء النعاج ومعدلات بقاء الحمل (Jia et al., 2020). بالإضافة إلى ذلك ، من المحتمل أن يكون لحقن جرعة واحدة من سوماتوتروبين البقري 16 ملغ/10 كغ تأثير وقائي على تسمم الحمل في الأغنام (Araújo et al., 2018).

# الفصل الثالث

## مواد وطرائق العمل

## 1. حيوانات التجربة Experimental Animals:

شملت الدراسة على 30 نعجة جميعها من الأغنام العواس متماثلة بالعمر والوزن تم انتقاؤها بوزن 45-55 كغ وبعمر 2-4 سنوات وكانت سليمة صحياً وخالية من الأمراض السارية والمعدية، حيث تمت التربية في حظائر كلية الطب البيطري - جامعة حماة. 2022/6/1 وجُرت جميع النعاج قبل التلقيح بطاردات الديدان الداخلية (ليفاميزول مع أوكسي كلوزانيد) وطارادات الديدان الخارجية عن طريق حقنها تحت الجلد ب الأيفرمكتين بمعدل 1سم/50 كغ ومن أجل توحيد دورة الشبق لكل نعاج التجربة تم تركيب الإسفنجات المهبلية لمدة 14 يوم، ثم بعد اليوم الرابع عشر تم سحب الإسفنجات من المهبل وحقن (500) وحدة دولية من هرمون مصل دم الفرس الحامل PMSG لكل نعجة من نعاج التجربة و تم عرضها على كباش التلقيح في اليوم التالي.

## 2. الفحوصات الإكلينيكية لنعاج التجربة:

تم الفحص الإكلينيكي لجميع النعاج قبل البدء بالتجربة، وبدأت جميعها سليمة وتبين ذلك من خلال أنها تبدي مؤشرات إكلينيكية طبيعية وضمن الحدود الفيزيولوجية من حيث درجة الحرارة ومعدل النبض والتنفس والأغشية المخاطية وعدد حركات الكرش.

## 3. تشخيص الحمل لدى نعاج التجربة:

تم التأكد من الحمل عند نعاج التجربة بعد شهرين من التلقيح من خلال فحصها بجهاز الإيكوغراف (الأمواج فوق الصوتية).

## 4. استحداث التسمم الحلمي عند نعاج التجربة:

تم تغذية جميع نعاج التجربة على العليقة الكاملة التي تغطي احتياج الأم والجنين من البروتين والطاقة وذلك حسب الجدول رقم (1)، وفيما بعد تم استحداث التسمم الحلمي في المجموعة الثانية والثالثة والرابعة والخامسة والسادسة ، كذلك من خلال الحرمان الجزئي للعلف في اليوم 120 من الحمل ومن ثم الحرمان التام للعلف في اليوم 130 من الحمل وتم التأكد من حدوث التسمم الحلمي التجريبي من خلال أخذ عينات دموية قدرت فيها مستوى الغلوكوز وبيتا هيدروكسي بوتيرات وتم التأكد من حدوث المرض وذلك حسب (Da Silva et al., 2016).

## الجدول رقم (1) يبين نسبة المكونات العلفية خلال فترة الحمل

المكونات	النسبة %
نخالة	17
شعير	50.5
ذرة صفراء	17
كسبة صويا	13
كلس	2
ملح	0.5
المجموع	%100

وذلك حسب (Freer & Dove., 2002)

### 5. تصميم التجربة Design Experiment:

تم تقسيم النعاج إلى ستة مجموعات مع توحيد توقيت الشبق وذلك من خلال وضع الإسفنجات المهبلية الحاوية على هرمون البروجسترون وكل مجموعة تحوي على خمسة نعاج وفقاً للآتي:

**المجموعة الأولى (G1):** تم إعطائها العليقة الكاملة التي تغطي احتياج الأم والجنين من البروتين والطاقة طول فترة الحمل ومراقبة التغيرات الفيزيولوجية الطبيعية الناتجة عن إجهاد الحمل.

**المجموعة الثانية (G2):** استحدث مرض التسمم الحلمي لديها ولم يتم علاجها بأي نوع من العلاجات المتبعة وُعدت كمجموعة شاهد إيجابي.

**المجموعة الثالثة (G3):** استحدث مرض التسمم الحلمي لديها وتم علاجها من خلال إعطائها 10 غرام لكل 50 كغ من البروبيلين غليكول عن طرق الفم مقسمة على أربعة فترات خلال اليوم.

**المجموعة الرابعة (G4):** استحدث مرض التسمم الحلمي لديها وتم علاجها من خلال إعطائها 500 ملغ لكل 50 كغ يومياً من 2-ميثيل -2- فينوكسي بروبيونيك عن طرق الحقن العضلي.

**المجموعة الخامسة (G5):** استحدث مرض التسمم الحلمي لديها وتم علاجها من خلال إعطائها 50 ملغ لكل 50 كغ يومياً من ألفا ليبويك عن طريق الفم.

المجموعة السادسة (G6): استحدث مرض التسمم الحملي لديها وتم علاجها من خلال إعطائها 10 غرام لكل 50 كغ يومياً من البروبيلين غليكول عن طرق الفم بالمشاركة مع 500 ملغ لكل 50 كغ يومياً من 2-ميثيل -2 - فينوكسي بروبيونيك عن طرق الحقن العضلي.

### جمع العينات Samples Collection:

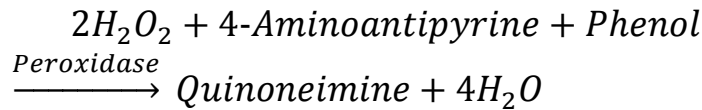
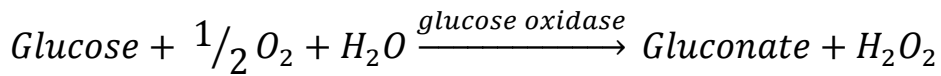
تم جمع العينات الدموية من الوريد الوداجي للنعاج في المجموعات في اليوم 120-132-135-138 من الحمل. حيث تم الجمع بأنابيب لا تحوي على مانع تخثر للتحاليل البيوكيميائية.

### 1. التحاليل المخبرية لقياس ومعايرة مكونات الدم الخلوية والبيوكيميائية:

أُنجزت كافة الاختبارات الدموية والاختبارات الكيميائية الحيوية المطلوبة في مخابر قسم وظائف الأعضاء في كلية الطب البيطري في جامعة حماه وبالتعاون مع مخبر خاص حيث تم استخدام جهاز المطياف الضوئي للاختبارات الأنزيمية اللونية (Spectrophotometer-20 Genesys) ياباني المنشأ وجهاز للتحليل الشوارد صيني المنشأ.

### تقدير تركيز الجلوكوز في مصل الدم: Determination of Serum Glucose Concentration

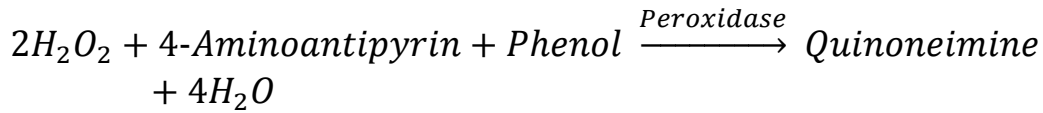
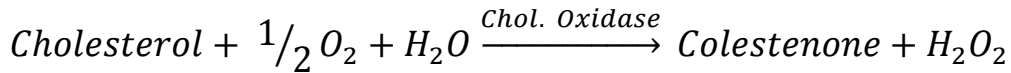
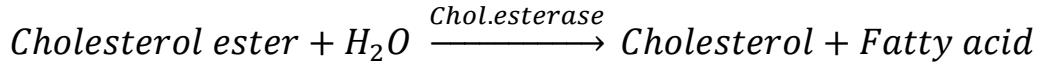
تم قياس مستوى الجلوكوز في مصل الدم باستخدام الطريقة الأنزيمية (Trinder., 1969) التي تضمنت استخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:



حيث أُجري الاختبار حسب توصيات الشركة المُنتجة، وتمت قراءة نتائج العينات على طول موجة (505) نانومتر.

## تقدير تركيز الكوليستيرول في مصل الدم: Determination of Serum Cholesterol Concentration

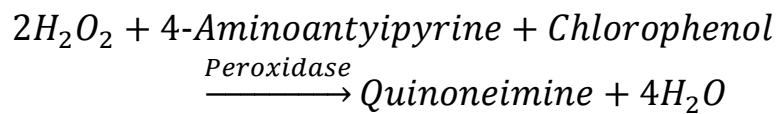
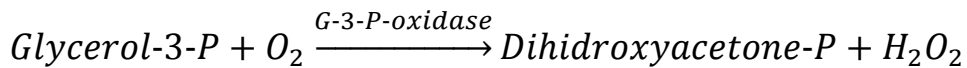
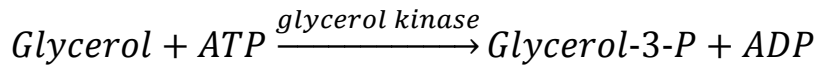
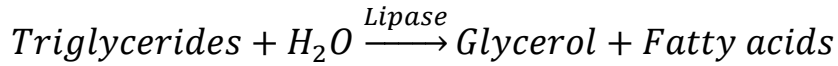
استُخدمت الطريقة الأنزيمية لتقدير مستوى الكوليستيرول في مصل الدم (Allain et al., 1974) باستخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:



حيثُ أُجري الاختبار حسب توصيات الشركة المنتجة، وتمت قراءة نتائج العينات على طول موجة (500±20) نانومتر.

## تقدير تركيز الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم: Determination of Serum Triglycerides Concentration

استُخدمت الطريقة الأنزيمية لتقدير مستوى الشحوم الثلاثية في مصل الدم (Fossati and Prencipe, 1982) باستخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:

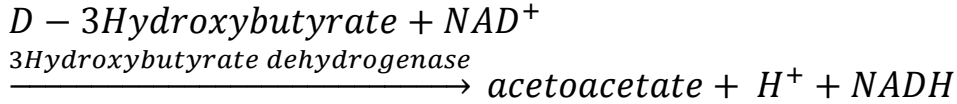


حيثُ أُجري الاختبار حسب توصيات الشركة المنتجة، وتمت قراءة نتائج العينات على طول موجة (520) نانومتر.

## تقدير تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم: Determination of Serum

### D-3-Hydroxybutyrate Concentration

استُخدمت الطريقة الأنزيمية لتقدير مستوى بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم ( McMurray., 1984) باستخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (RANDOX) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:

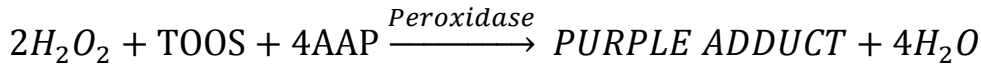
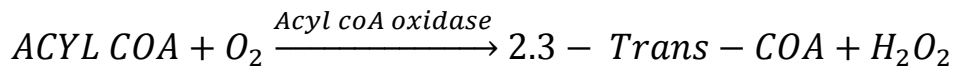
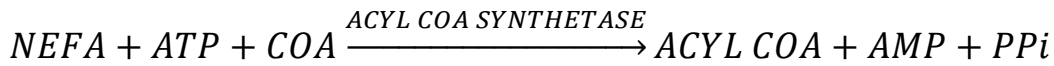


حيث أُجري الاختبار حسب توصيات الشركة المُنتجة، وتمت قراءة نتائج العينات على طول موجة (340) نانومتر.

## تقدير تركيز الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم: Determination of Serum

### Concentration

استُخدمت الطريقة الأنزيمية لتقدير مستوى الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم ( Mulder., 1983) باستخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (RANDOX) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:



حيث أُجري الاختبار حسب توصيات الشركة المُنتجة، وتمت قراءة نتائج العينات على طول موجة (550) نانومتر.

## تقدير تركيز الكرياتينين في مصل الدم: Determination of Serum Creatinine

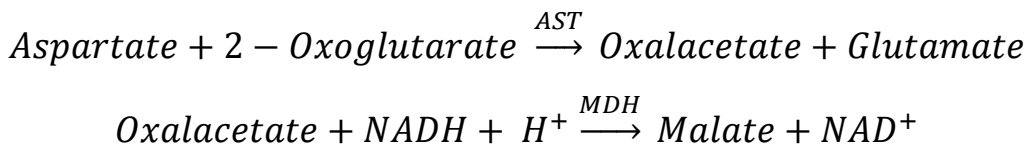
### Concentration

تمَّ قياس تركيز الكرياتينين في مصل الدم باستخدام الطريقة اللونية (Colorimetric Method) (Burtis et al., 1999) التي تضمنت استخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ الطريقة بالشكل التالي: Creatinine +

Sodium Picrate → Red Color (Complex) حيث أُجري الاختبار حسب توصيات الشركة المُنتجة، وتمت قراءة نتائج العينات على طول موجة (500±20) نانومتر.

### **Determination of Serum Aspartate Concentration**

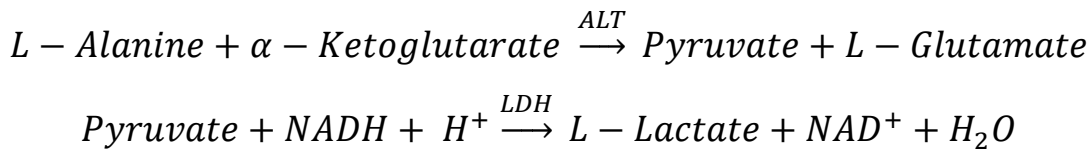
تمَّ قياس مستوى ناقله أمين الأسبارتات في مصل الدم باستخدام الطريقة الأنزيمية (Gella et al., 1985) التي تضمنت استخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:



حيث أُجري الاختبار حسب توصيات الشركة المُنتجة، وتمت قراءة نتائج العينات على طول موجة (340) نانومتر.

### **Determination of Serum Alanine Concentration**

تمَّ قياس مستوى ناقله أمين الآلانين في مصل الدم باستخدام الطريقة الأنزيمية (Huang et al., 2006) التي تضمنت استخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:



حيث أُجري الاختبار حسب توصيات الشركة المُنتجة، وتمت قراءة نتائج العينات على طول موجة (340) نانومتر.

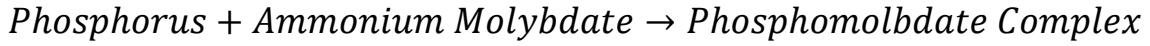
### **Determination of Calcium Ions Concentration**

تمَّ قياس تركيز شوارد الكالسيوم في مصل الدم باستخدام الطريقة اللونية (Colorimetric Method) (Gindler & King., 1972) التي تضمنت استخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ الطريقة بالشكل

التالي: يتفاعل الكالسيوم الموجود في العينة مع الميثيلثيمول الأزرق Methylthymol في وسط قلوي مكوناً معقداً ملوناً يمكن قياسه بواسطة المقياس الطيفي. يتم تضمين الهيدروكسي كينولين في الكاشف لتجنب تداخل المغنيسيوم حيث أُجري الاختبار حسب توصيات الشركة المُنتجة، وتمت قراءة نتائج العينات على طول موجة  $(610 \pm 20)$  نانومتر.

#### تقدير تركيز شوارد الفوسفور: Determination of Phosphorus Ions Concentration

تمَّ قياس تركيز شوارد الفوسفور في مصل الدم باستخدام الطريقة اللونية (Colorimetric Method) (Goodwin., 1970) التي تضمنت استخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ الطريقة بالشكل التالي:



حيث أُجري الاختبار حسب توصيات الشركة المُنتجة، وتمت قراءة نتائج العينات على طول موجة (340) نانومتر.

#### 2. الدراسة الإحصائية: Statistical Study

تمَّ إدخال النتائج التي تمَّ الحصول عليها إلى الحاسوب وحُلَّت باستخدام برنامج ( IBM SPSS Statistics /version 25 ) وحُسبت قيمة P بطريقة تحليل التباين وحيد الاتجاه ( One-way ANOVA )، وتمَّ الحصول على المتوسط (Mean) والانحراف المعياري للمتوسط (SD) Standard Deviation of Mean، وذلك في كل مجموعة معاملة، وفي كل مرحلة من مراحل التجربة، لتحديد فيما إذا كانت الفروق معنوية أم لا. وتمَّ احتساب الفرق معنوياً عند مستوى احتمال  $(P \leq 0.05)$ . وكذلك تم استخدام المعادلات الإحصائية للعلماء (Tukey, LSD) و ( Tamhane, Dunnett ) التي تستخدم في المجتمعات الإحصائية الصغيرة التي تقل عن ستة عينات وذلك من أجل معرفة دقة الفروقات المعنوية.

الفصل الرابع

النتائج

Results

## 1- نتائج تركيز الجلوكوز في مصل الدم عند نعاك التجربة:

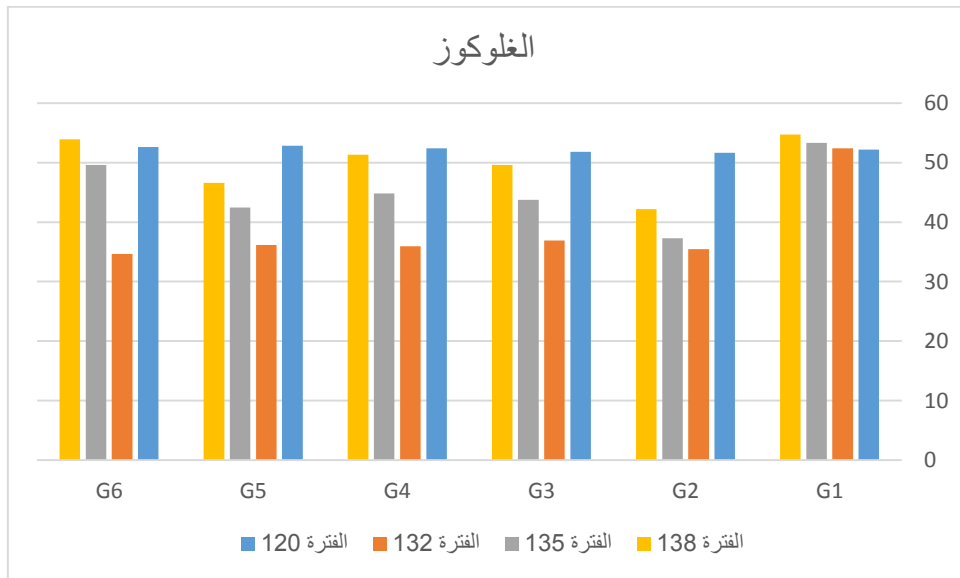
- لقد أظهرت نتائج الدراسة لقيم الجلوكوز في الجدول رقم (1) أنه في اليوم 120 من الحمل لم تكن هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز الجلوكوز في مصل الدم عند نعاك مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ مستواه (51.64) ملغ/دل مقارنة مع تركيزه عند نعاك مجموعة الشاهد السلبي حيث بلغ تركيزه في المصل (52.20) ملغ/دل، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى تركيز الجلوكوز لدى نعاك مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (51.80-52.40-52.83-52.60) ملغ/دل مقارنةً مع تركيز في المصل عند نعاك المجموعة الثانية (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (51.64) ملغ/دل وهذا يدل على سير نفس الاستجابة الفيزيولوجية للنعاك أثناء الحمل في الفترة 120 يوم من الحمل.
- وفي اليوم 132 من الحمل ظهر هناك انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الجلوكوز في مصل الدم عند نعاك مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (35.44) ملغ/دل مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نعاك مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (52.43) ملغ/دل، وكذلك أيضاً حدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الجلوكوز في مصل الدم عند نعاك مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (36.90-35.92-36.18-34.65) ملغ/دل على التوالي مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نعاك مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (52.43) ملغ/دل وهذا يدل على حدوث مرض التسمم الحلمي التجريبي عند هذه النعاك.
- وفي اليوم 135 من الحمل كان هناك ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الجلوكوز في مصل الدم عند نعاك التجربة المعالجة (G3-G4-G5-G6) حيث ان تركيز الجلوكوز في مصل الدم عندها (43.74-44.88-42.47-49.59) ملغ/دل مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند نعاك مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (37.29) ملغ/دل.
- في اليوم 138 من الحمل حدث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الجلوكوز في مصل الدم لدى نعاك مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيز في المصل عندها (49.61-51.31-46.57-53.92) ملغ/دل على التوالي مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند مجموعة نعاك الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (42.19) ملغ/دل مع ملاحظة اقتراب مستوى تركيزه إلى القيمة الفيزيولوجية الطبيعية في مجموعات النعاك المعالجة بالأدوية المختلفة وهذا يدل على استجابة جيدة لنعاك التجربة للأدوية المستخدمة ولكن بنسب متفاوتة.

- وعند المقارنة فيما بين نعاج المجموعة الثالثة المعالجة بالبروبيلين غليكول و نعاج المجموعة الرابعة المعالجة بحمض 2- ميثيل 2- فينوكسي بريونيك و نعاج المجموعة الخامسة المعالجة بحمض الفا ليبويك و نعاج المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بريونيك. نجد أن نعاج المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بريونيك خلال الفترات الزمنية المختلفة للحمل أعطت أفضل النتائج فيما يخص تركيز الغلوكوز في مصل الدم عندها.

يبين الجدول رقم (1) نتائج متوسط مستوى الغلوكوز في مصل الدم (mg/dl)

G6	G5	G4	G3	G2	G1	المجموعات فترة الحمل
52.60 <sup>a</sup> ±2.72	52.83 <sup>a</sup> ±4.21	52.40 <sup>a</sup> ±4.22	51.80 <sup>a</sup> ±3.90	51.64 <sup>a</sup> ±4.11	52.20 <sup>a</sup> ±4.71	اليوم 120 من الحمل
34.65 <sup>b*</sup> ±4.31	36.18 <sup>b*</sup> ±2.92	35.92 <sup>b*</sup> ±3.35	36.90 <sup>b*</sup> ±3.21	35.44 <sup>b*</sup> ±2.56	52.43 <sup>a</sup> ±2.41	اليوم 132 من الحمل
49.59 <sup>c*</sup> ±3.81	42.47 <sup>b*</sup> ±4.51	44.82 <sup>b*</sup> ±2.12	43.74 <sup>b*</sup> ±4.43	37.29 <sup>b*</sup> ±3.51	53.31 <sup>a</sup> ±4.35	اليوم 135 من الحمل
53.92 <sup>a</sup> ±2.34	46.57 <sup>ab*</sup> ±1.96	51.31 <sup>a</sup> ±3.76	49.61 <sup>c*</sup> ±2.77	42.19 <sup>b*</sup> ±2.25	54.71 <sup>a</sup> ±2.11	اليوم 138 من الحمل

تدل الرموز a ، b ، c على وجود فروق معنوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود خلال نفس الزمن المدروس وذلك عند المقارنة ما بين المجموعات فيما بينها باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه One Way ANOVA ، أما الرمز \* فيدل على وجود فروق معنوية في حال وجوده وذلك عند المقارنة ما بين زمن البداية (اليوم 120) من جهة مع الأزمنة التالية (اليوم 132-اليوم 135-اليوم 138) من جهة أخرى باستخدام اختبار T-student في البرنامج الإحصائي SPSS 20.



المخطط البياني رقم (1) نتائج متوسط مستوى الغلوكوز في مصل الدم (mg/dl) في مجاميع التجربة

## 2- نتائج تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم عند نجاج التجربة:

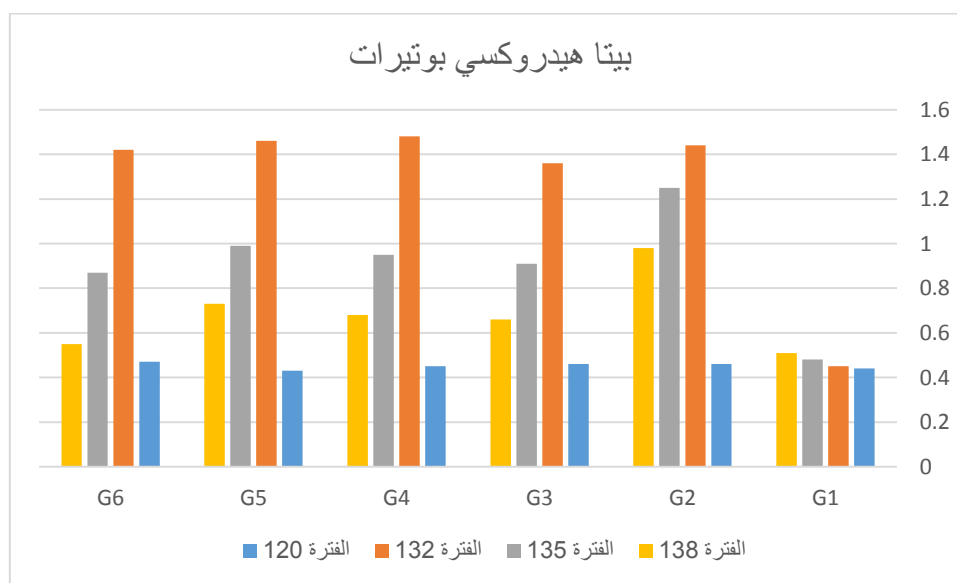
- يتبين من نتائج الدراسة لقيم بيتا هيدروكسي بوتيرات في الجدول رقم (2) أنه في اليوم 120 من الحمل لم تكن هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم عند نجاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) المحدث عندها التسمم الحلمي حيث بلغ مستواها (0.46) mmol/l مقارنةً مع تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات عند نجاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (0.44) mmol/l ، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات لدى نجاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (0.46- 0.45-0.43-0.47) mmol/l مقارنةً مع تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم عند نجاج المجموعة الثانية (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (0.46) mmol/l وهذا يدل على سير نفس الاستجابة الفيزيولوجية للنجاج أثناء الحمل في تلك المجموعات.
- أما في اليوم 132 من الحمل فقد ظهر هناك ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم عند نجاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (1.44) mmol/l مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نجاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (0.45) mmol/l ، وكذلك أيضاً حدث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم عند نجاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه بالمصل عندها (1.36-1.48-1.46-1.42) mmol/l على التوالي مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نجاج الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (0.45) mmol/l وهذا يدل على حدوث مرض التسمم الحلمي التجريبي عند نجاج مجموعات التجربة.
- وفي اليوم 135 من الحمل كان هناك انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم عند نجاج التجربة المعالجة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (0.91-0.95-0.99-0.87) mmol/l مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند نجاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (1.25) mmol/l وهذا يدل على حدوث استجابة بدئية للعلاج بالأدوية المستخدمة.

- كذلك في اليوم 138 من الحمل حدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم لدى نعاك مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات في المصل عندها (0.66-0.68-0.73-0.55) mmol/l على التوالي مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند مجموعة نعاك الشاهد الايجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (0.98) mmol/l مع ملاحظة اقتراب مستوى تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات إلى قيمه الفيزيولوجية الطبيعية في مجموعات النعاك المعالجة بالأدوية المختلفة وهذا يدل على استجابة جيدة لنعاك التجربة للأدوية المستخدمة.
- وعند المقارنة فيما بين نعاك المجموعة الثالثة المعالجة بالبروبيلين غليكول ونعاك المجموعة الرابعة المعالجة بحمض 2- ميثيل 2- فينوكسي بريونيك ونعاك المجموعة الخامسة المعالجة بحمض الفا ليبويك ونعاك المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بريونيك. نجد أن نعاك المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بريونيك خلال الفترات الزمنية المختلفة للحمل أعطت أفضل النتائج فيما يخص تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات في مصل الدم عندها.

الجدول رقم (2) نتائج متوسط مستوى بيتا هيدروكسي بوتيرات (الأجسام الكيتونية) في مصد الدم (mmol/l)

G6	G5	G4	G3	G2	G1	المجموعا ت
						فترة الحمل
<b>0.47<sup>a</sup></b> <b>±0.03</b>	0.43 <sup>a</sup> ±0.02	0.45 <sup>a</sup> ±0.02	0.46 <sup>a</sup> ±0.03	0.46 <sup>a</sup> ±0.02	0.44 <sup>a</sup> ±0.03	اليوم 120 من الحمل
<b>1.42<sup>b*</sup></b> <b>±0.19</b>	1.46 <sup>b*</sup> ±0.11	1.48 <sup>b*</sup> ±0.13	1.36 <sup>b*</sup> ±0.24	1.44 <sup>b*</sup> ±0.18	0.45 <sup>a</sup> ±0.03	اليوم 132 من الحمل
<b>0.87<sup>c*</sup></b> <b>±0.04</b>	0.99 <sup>c*</sup> ±0.07	0.95 <sup>c*</sup> ±0.05	0.91 <sup>c*</sup> ±0.05	1.25 <sup>b*</sup> ±0.11	0.48 <sup>a</sup> ±0.05	اليوم 135 من الحمل
<b>0.55<sup>a</sup></b> <b>±2.34</b>	0.73 <sup>bc*</sup> ±0.04	0.68 <sup>c*</sup> ±0.05	0.66 <sup>c*</sup> ±0.04	0.98 <sup>b*</sup> ±0.08	0.51 <sup>b</sup> ±0.04	اليوم 138 من الحمل

تدل الرموز a ، b ، c على وجود فروق معنوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود خلال نفس الزمن المدروس وذلك عند المقارنة ما بين المجموعات فيما بينها باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه One Way ANOVA ، أما الرمز \* فيدل على وجود فروق معنوية في حال وجوده وذلك عند المقارنة ما بين زمن البداية (اليوم 120) من جهة مع الأزمنة التالية (اليوم 132-اليوم 135-اليوم 138) من جهة أخرى باستخدام اختبار T-student في البرنامج الإحصائي SPSS 20.



المخطط البياني رقم (2) نتائج متوسط مستوى بيتا هيدروكسي بوتيرات (الأجسام الكيتونية) في مجاميع التجربة في مصد الدم (mmol/l)

### 3- نتائج تركيز الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم عند نعاك التجربة:

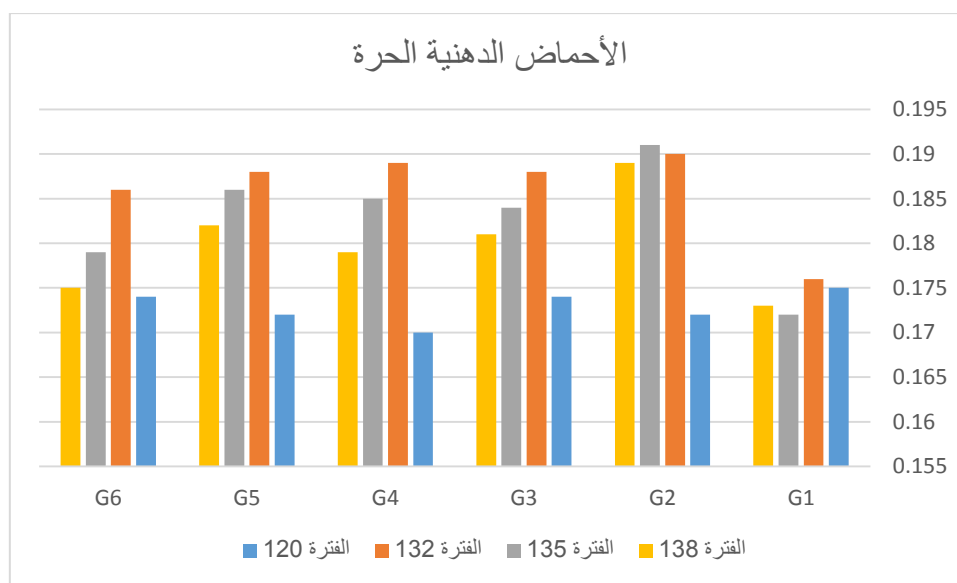
- لقد أظهرت نتائج الدراسة لقيم الأحماض الدهنية الحرة في الجدول رقم (3) أنه في اليوم 120 من الحمل لم تظهر هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم عند نعاك مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) المحدث عندها التسمم الحلمي حيث بلغ مستواها  $0.172 \text{ mmol/l}$  مقارنةً مع تركيز الأحماض الدهنية الحرة عند نعاك مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها  $0.175 \text{ mmol/l}$  ، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى تركيز الأحماض الدهنية الحرة لدى نعاك مجموعات التجربة (G3-G4-G5) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها  $0.174-0.170-0.172-0.174 \text{ mmol/l}$  مقارنةً مع تركيز الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم عند نعاك المجموعة الثانية (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها  $0.172 \text{ mmol/l}$  وهذا يدل على سير نفس الاستجابة الفيزيولوجية للنعاك أثناء الحمل في تلك المجموعات.
- أما في اليوم 132 من الحمل فقد ظهر هناك ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم عند نعاك مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها  $0.190 \text{ mmol/l}$  مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نعاك مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها  $0.176 \text{ mmol/l}$  ، وكذلك أيضاً حدث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم عند نعاك مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه بالمصل عندها  $0.188-0.189-0.188-0.186 \text{ mmol/l}$  على التوالي مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نعاك الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها  $0.176 \text{ mmol/l}$  وهذا يدل على حدوث مرض التسمم الحلمي التجريبي عند نعاك مجموعات التجربة.
- وفي اليوم 135 من الحمل كان هناك انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم عند نعاك التجربة المعالجة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها  $0.184-0.185-0.186-0.179 \text{ mmol/l}$  مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند نعاك مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه  $0.191 \text{ mmol/l}$  وهذا يدل على حدوث استجابة بدنية للعلاج بالأدوية المستخدمة.

- كذلك في اليوم 138 من الحمل حدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم لدى نعاك مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيز الأحماض الدهنية الحرة في المصل عندها (0.181-0.179-0.182-0.175) mmol/l على التوالي مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند مجموعة نعاك الشاهد الايجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (0.189) mmol/l مع ملاحظة اقتراب مستوى تركيز الأحماض الدهنية الحرة إلى قيمه الفيزيولوجية الطبيعية في مجموعات النعاك المعالجة بالأدوية المختلفة وهذا يدل على استجابة جيدة لنعاك التجربة للأدوية المستخدمة.
- وعند المقارنة فيما بين نعاك المجموعة الثالثة المعالجة بالبروبيلين غليكول ونعاك المجموعة الرابعة المعالجة بحمض 2- ميثيل 2- فينوكسي بربيونيك ونعاك المجموعة الخامسة المعالجة بحمض الفا ليبويك ونعاك المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بربيونيك. نجد أن نعاك المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بربيونيك خلال الفترات الزمنية المختلفة للحمل أعطت أفضل النتائج فيما يخص تركيز الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم عندها.

الجدول رقم (3) نتائج متوسط مستوى الأحماض الدهنية الحرة (FFA) في مصل الدم (mmol/l):

G6	G5	G4	G3	G2	G1	المجموعات فترة الحمل
0.174 <sup>ab</sup> ±0.02	0.172 <sup>a</sup> ±0.01	0.170 <sup>a</sup> ±0.01	0.174 <sup>ab</sup> ±0.02	0.172 <sup>a</sup> ±0.02	0.175 <sup>a</sup> ±0.01	اليوم 120 من الحمل
0.186 <sup>b*</sup> ±0.02	0.188 <sup>b*</sup> ±0.05	0.189 <sup>b</sup> ±0.03	0.188 <sup>b*</sup> ±0.03	0.190 <sup>b*</sup> ±0.03	0.176 <sup>ab</sup> ±0.01	اليوم 132 من الحمل
0.179 <sup>c*</sup> ±0.03	0.186 <sup>c*</sup> ±0.03	0.185 <sup>c*</sup> ±0.02	0.184 <sup>c*</sup> ±0.07	0.191 <sup>b*</sup> ±0.02	0.172 <sup>a</sup> ±0.01	اليوم 135 من الحمل
0.175 <sup>a</sup> ±0.01	0.182 <sup>c*</sup> ±0.02	0.179 <sup>c*</sup> ±0.01	0.181 <sup>c*</sup> ±0.01	0.189 <sup>b*</sup> ±0.05	0.173 <sup>a</sup> ±0.01	اليوم 138 من الحمل

تدل الرموز a ، b ، c على وجود فروق معنوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود خلال نفس الزمن المدروس وذلك عند المقارنة ما بين المجموعات فيما بينها باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه One Way ANOVA ، أما الرمز \* فيدل على وجود فروق معنوية في حال وجوده وذلك عند المقارنة ما بين زمن البداية (اليوم 120) من جهة مع الأزمنة التالية (اليوم 132-اليوم 135-اليوم 138) من جهة أخرى باستخدام اختبار T-student في البرنامج الإحصائي SPSS 20.



المخطط البياني رقم (3) نتائج متوسط مستوى الأحماض الدهنية الحرة (FFA) في مصل الدم (mmol/l) في مجاميع التجربة

#### 4- نتائج تركيز الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم عند نجاج التجربة:

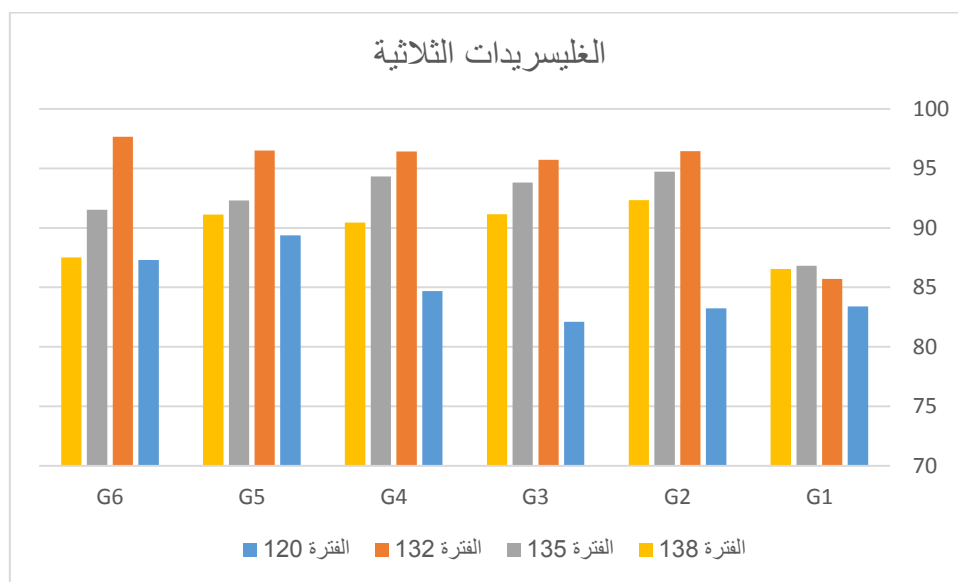
- لقد أظهرت نتائج الدراسة لقيم الغليسريدات الثلاثية في الجدول رقم (4) أنه في اليوم 120 من الحمل لم تظهر هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم عند نجاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) المحدث عندها التسمم الحلمي حيث بلغ مستواها (83.24) ملغ/دل مقارنةً مع تركيز الغليسريدات الثلاثية عند نجاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزها في المصل عندها (83.40) ملغ/دل ، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى تركيز الغليسريدات الثلاثية لدى نجاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (82.12-84.70-89.36-87.30) ملغ/دل مقارنةً مع تركيز الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم عند نجاج المجموعة الثانية (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (83.24) ملغ/دل وهذا يدل على سير نفس الاستجابة الفيزيولوجية للنجاج أثناء الحمل في تلك المجموعات.
- أما في اليوم 132 من الحمل فقد ظهر هناك ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم عند نجاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (96.44) ملغ/دل مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نجاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (85.72) ملغ/دل ، وكذلك أيضاً حدث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم عند نجاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه بالمصل عندها (95.72-96.42-96.50-97.66) ملغ/دل على التوالي مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نجاج الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (85.72) ملغ/دل وهذا يدل على حدوث مرض التسمم الحلمي التجريبي عند نجاج مجموعات التجربة.
- وفي اليوم 135 من الحمل كان هناك انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم عند نجاج التجربة المعالجة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (93.82-94.32-92.30-91.53) ملغ/دل مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند نجاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (94.73) ملغ/دل وهذا يدل على حدوث استجابة بدئية للعلاج بالأدوية المستخدمة.

- كذلك في اليوم 138 من الحمل حدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم لدى نعاك مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيز الغليسريدات الثلاثية في المصل عندها (91.15-90.44-91.12-87.52) ملغ/دل على التوالي مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند مجموعة نعاك الشاهد الايجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (92.34) ملغ/دل مع ملاحظة اقتراب مستوى تركيز الغليسريدات الثلاثية إلى قيمه الفيزيولوجية الطبيعية في مجموعات النعاك المعالجة بالأدوية المختلفة وهذا يدل على استجابة جيدة لنعاك التجربة للأدوية المستخدمة.
- وعند المقارنة فيما بين نعاك المجموعة الثالثة المعالجة بالبروبيلين غليكول ونعاك المجموعة الرابعة المعالجة بحمض 2-ميثيل 2-فينوكسي بربيونيك ونعاك المجموعة الخامسة المعالجة بحمض الفا ليبويك ونعاك المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2-ميثيل 2-فينوكسي حمض بربيونيك. نجد أن نعاك المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2-ميثيل 2-فينوكسي حمض بربيونيك خلال الفترات الزمنية المختلفة للحمل أعطت أفضل النتائج فيما يخص تركيز الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم عندها.

الجدول رقم (4) نتائج متوسط مستوى الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم (mg/dl)

G6	G5	G4	G3	G2	G1	المجموعات فترة الحمل
87.30 <sup>ab</sup> ±3.15	89.36 <sup>ab</sup> ±4.23	84.70 <sup>a</sup> ±4.47	82.12 <sup>a</sup> ±4.06	83.24 <sup>a</sup> ±4.42	83.40 <sup>a</sup> ±2.49	اليوم 120 من الحمل
97.66 <sup>b*</sup> ±1.88	96.50 <sup>b*</sup> ±2.39	96.42 <sup>b*</sup> ±2.28	95.72 <sup>b*</sup> ±2.44	96.44 <sup>b*</sup> ±2.39	85.72 <sup>a</sup> ±3.10	اليوم 132 من الحمل
91.53 <sup>b*</sup> ±2.14	92.30 <sup>b*</sup> ±1.44	94.32 <sup>b*</sup> ±2.65	93.82 <sup>b*</sup> ±1.94	94.73 <sup>b*</sup> ±1.55	86.82 <sup>a</sup> ±1.19	اليوم 135 من الحمل
87.52 <sup>b</sup> ±0.87	91.12 <sup>b</sup> ±1.31	90.44 <sup>b*</sup> ±1.82	91.15 <sup>b*</sup> ±1.84	92.34 <sup>b*</sup> ±1.31	86.54 <sup>a</sup> ±1.26	اليوم 138 من الحمل

تدل الرموز a ، b ، c على وجود فروق معنوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود خلال نفس الزمن المدروس وذلك عند المقارنة ما بين المجموعات فيما بينها باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه One Way ANOVA ، أما الرمز \* فيدل على وجود فروق معنوية في حال وجوده وذلك عند المقارنة ما بين زمن البداية (اليوم 120) من جهة مع الأزمنة التالية (اليوم 132-اليوم 135-اليوم 138) من جهة أخرى باستخدام اختبار T-student في البرنامج الإحصائي SPSS 20.



المخطط البياني رقم (4) نتائج متوسط مستوى الغليسريدات الثلاثية في مصل الدم (mg/dl) في مجاميع التجربة

#### 5- نتائج تركيز الكولستيرول في مصل الدم عند نعاك التجربة:

- لقد أظهرت نتائج الدراسة لقيم الكولستيرول في الجدول رقم (5) أنه في اليوم 120 من الحمل لم تظهر هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز الكولستيرول في مصل الدم عند نعاك مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) المحدث عندها التسمم الحلمي حيث بلغ مستواها (66.80) ملغ/دل مقارنةً مع تركيز الكولستيرول عند نعاك مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (67.20) ملغ/دل ، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى تركيز الكولستيرول لدى نعاك مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (67.00-68.20-67.60-69.00) ملغ/دل مقارنةً مع تركيز الكولستيرول في مصل الدم عند نعاك المجموعة الثانية (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (66.80) ملغ/دل وهذا يدل على سير نفس الاستجابة الفيزيولوجية للنعاك أثناء الحمل في تلك المجموعات.
- أما في اليوم 132 من الحمل فقد ظهر هناك ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الكولستيرول في مصل الدم عند نعاك مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (75.80) ملغ/دل مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نعاك مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (68.60) ملغ/دل ، وكذلك أيضاً حدث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الكولستيرول في مصل الدم عند نعاك مجموعات التجربة (-G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه بالمصل عندها (75.60-75.20-76.00-76.60) ملغ/دل على التوالي مقارنةً مع تركيزه في المصل عند مجموعة نعاك الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (68.60) ملغ/دل وهذا يدل على حدوث مرض التسمم الحلمي التجريبي عند نعاك مجموعات التجربة.
- وفي اليوم 135 من الحمل كان هناك انخفاض غير معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الكولستيرول في مصل الدم عند نعاك التجربة المعالجة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (74.00-73.60-74.60-73.20) ملغ/دل مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند

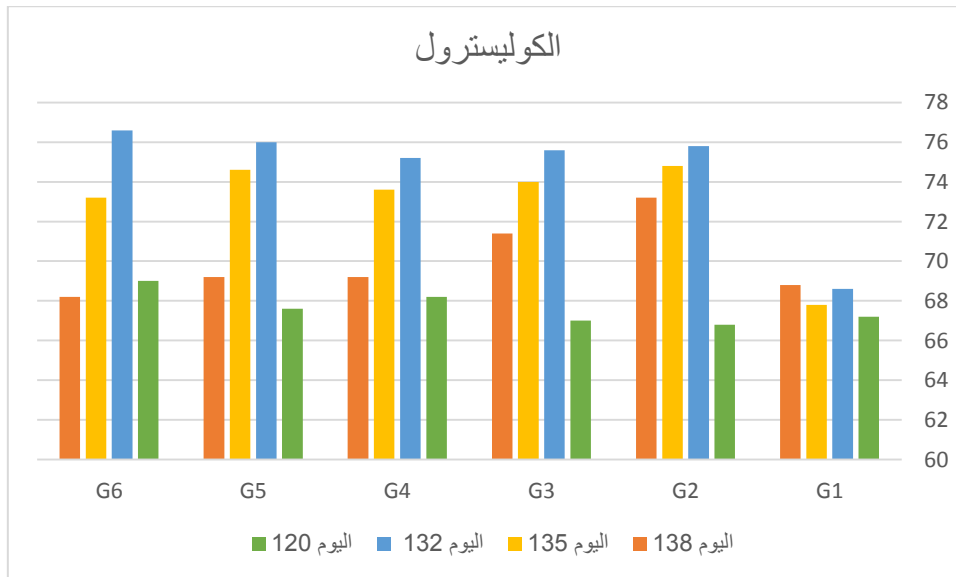
نعاج مجموعة الشاهد الايجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (74.80) ملغ/دل وهذا يدل على حدوث استجابة بدئية للعلاج بالأدوية المستخدمة.

- كذلك في اليوم 138 من الحمل حدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الكولستيرول في مصل الدم لدى نعاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيز الكولستيرول في المصل عندها (71.40-69.20-69.20-68.20) ملغ/دل على التوالي مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند مجموعة نعاج الشاهد الايجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (73.20) ملغ/دل مع ملاحظة اقتراب مستوى تركيز الكولستيرول إلى قيمه الفيزيولوجية الطبيعية في مجموعات النعاج المعالجة بالأدوية المختلفة وهذا يدل على استجابة جيدة لنعاج التجربة للأدوية المستخدمة.
- وعند المقارنة فيما بين نعاج المجموعة الثالثة المعالجة بالبروبيلين غليكول ونعاج المجموعة الرابعة المعالجة بحمض 2- ميثيل 2- فينوكسي بربيونيك ونعاج المجموعة الخامسة المعالجة بحمض الفا ليبويك ونعاج المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بربيونيك. نجد أن نعاج المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بربيونيك خلال الفترات الزمنية المختلفة للحمل أعطت أفضل النتائج فيما يخص تركيز الكولستيرول في مصل الدم عندها.

الجدول رقم (5) نتائج متوسط مستوى الكوليستيرول في مصل الدم (mg/dl):

المجموعات	G1	G2	G3	G4	G5	G6
اليوم 120 من الحمل	67.20 <sup>a</sup> ±2.95	66.80 <sup>a</sup> ±2.17	67.00 <sup>a</sup> ±3.81	68.20 <sup>a</sup> ±3.83	67.60 <sup>a</sup> ±2.88	69.00 <sup>a</sup> ±2.55
اليوم 132 من الحمل	68.60 <sup>a</sup> ±2.70	75.80 <sup>b*</sup> ±1.79	75.60 <sup>b*</sup> ±1.52	75.20 <sup>b*</sup> ±2.59	76.00 <sup>b*</sup> ±2.24	76.60 <sup>b*</sup> ±1.52
اليوم 135 من الحمل	67.80 <sup>a</sup> ±1.10	74.80 <sup>b*</sup> ±2.17	74.00 <sup>b*</sup> ±1.87	73.60 <sup>b*</sup> ±2.07	74.60 <sup>b*</sup> ±1.82	73.20 <sup>ab*</sup> ±1.30
اليوم 138 من الحمل	68.80 <sup>a</sup> ±3.19	73.20 <sup>b*</sup> ±1.10	71.40 <sup>b*</sup> ±3.78	69.20 <sup>ab*</sup> ±1.10	69.20 <sup>b*</sup> ±1.14	68.20 <sup>a*</sup> ±1.10

تدل الرموز a ، b ، c على وجود فروق معنوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود خلال نفس الزمن المدروس وذلك عند المقارنة ما بين المجموعات فيما بينها باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه One Way ANOVA ، أما الرمز \* فيدل على وجود فروق معنوية في حال وجوده وذلك عند المقارنة ما بين زمن البداية (اليوم 120) من جهة مع الأزمنة التالية (اليوم 132-اليوم 135-اليوم 138) من جهة أخرى باستخدام اختبار T-student في البرنامج الإحصائي SPSS 20.



المخطط البياني رقم (5) نتائج متوسط مستوى الكوليستيرول في مصل الدم (mg/dl) في مجاميع التجربة

#### 6- نتائج تركيز هرمون الكورتيزول في مصل الدم عند نعاك التجربة:

- لقد أظهرت نتائج الدراسة لقيم هرمون الكورتيزول في الجدول رقم (6) أنه في اليوم 120 من الحمل لم تظهر هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز هرمون الكورتيزول في مصل الدم عند نعاك مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) المحدث عندها التسمم الحلمي حيث بلغ مستواه (7.33) (ng/ml) مقارنةً مع تركيز هرمون الكورتيزول عند نعاك مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (7.25) (ng/ml) ، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى تركيز هرمون الكورتيزول لدى نعاك مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (7.42-7.64-7.28-7.73) (ng/ml) مقارنةً مع تركيز هرمون الكورتيزول في مصل الدم عند نعاك المجموعة الثانية (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (7.33) (ng/ml) وهذا يدل على سير نفس الاستجابة الفيزيولوجية للنعاك أثناء الحمل في تلك المجموعات.
- أما في اليوم 132 من الحمل فقد ظهر هناك ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز هرمون الكورتيزول في مصل الدم عند نعاك مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (16.44) (ng/ml) مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نعاك مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (7.66) (ng/ml) ، وكذلك أيضاً حدث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز هرمون الكورتيزول في مصل الدم عند نعاك مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه بالمصل عندها (17.18-17.13-16.93-17.28) (ng/ml) على التوالي مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نعاك الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (16.44) (ng/ml) وهذا يدل على حدوث مرض التسمم الحلمي التجريبي عند نعاك مجموعات التجربة.
- وفي اليوم 135 من الحمل كان هناك انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز هرمون الكورتيزول في مصل الدم عند نعاك التجربة المعالجة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في

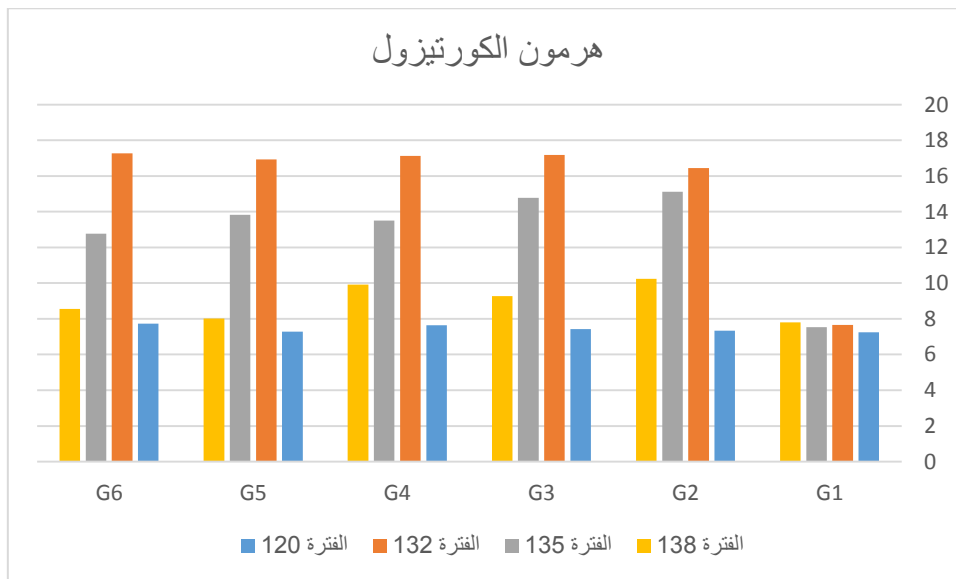
مصل الدم عندها (14.77-13.51-13.83-12.77) (ng/ml) مقارنةً مع تركيزه في مصّل الدم عند نعاآ مجموعة الشاهد الايجابى (G2) حيث بلغ تركيزه (15.12) (ng/ml) وهذا يدل على حدوث استجابة بدئية للعلاآ بالأدوية المستخدمة.

- كذلك في اليوم 138 من الحمل حدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز هرمون الكورتيزول في مصّل الدم لدى نعاآ مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيز هرمون الكورتيزول في المصل عندها (9.27-9.92-8.02-8.55) (ng/ml) على التوالي مقارنةً مع تركيزه في مصّل الدم عند مجموعة نعاآ الشاهد الايجابى (G2) حيث بلغ تركيزه (10.24) (ng/ml) مع ملاحظة اقتراب مستوى تركيز هرمون الكورتيزول إلى قيمه الفيزيولوجية الطبيعية في مجموعات النعاآ المعالآة بالأدوية المختلفة وهذا يدل على استجابة جيدة لنعاآ التجربة للأدوية المستخدمة.

الجدول رقم (6) نتائج متوسط مستوى هرمون الكورتيزول في مصل الدم (ng/ml):

المجموعات	G1	G2	G3	G4	G5	G6
فترة الحمل						
اليوم 120 من الحمل	7.25 <sup>a</sup> ±0.02	7.33 <sup>a</sup> ±0.09	7.42 <sup>a</sup> ±0.07	7.64 <sup>b</sup> ±0.08	7.28 <sup>a</sup> ±0.09	7.73 <sup>b</sup> ±0.07
اليوم 132 من الحمل	7.66 <sup>a</sup> ±0.07	16.44 <sup>b*</sup> ±0.07	17.18 <sup>b*</sup> ±0.09	17.13 <sup>b*</sup> ±0.08	16.93 <sup>b*</sup> ±0.07	17.28 <sup>b*</sup> ±0.07
اليوم 135 من الحمل	7.53 <sup>a</sup> ±0.07	15.12 <sup>b*</sup> ±0.08	14.77 <sup>b*</sup> ±0.06	13.51 <sup>b*</sup> ±0.07	13.83 <sup>b*</sup> ±0.06	12.77 <sup>b*</sup> ±0.09
اليوم 138 من الحمل	7.81 <sup>ab</sup> ±0.11	10.24 <sup>b*</sup> ±0.07	9.27 <sup>b*</sup> ±0.08	9.92 <sup>b*</sup> ±0.03	8.02 <sup>b*</sup> ±0.07	8.55 <sup>b*</sup> ±0.06

تدل الرموز a ، b ، c على وجود فروق معنوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود خلال نفس الزمن المدروس وذلك عند المقارنة ما بين المجموعات فيما بينها باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه One Way ANOVA ، أما الرمز \* فيدل على وجود فروق معنوية في حال وجوده وذلك عند المقارنة ما بين زمن البداية (اليوم 120) من جهة مع الأزمنة التالية (اليوم 132-اليوم 135-اليوم 138) من جهة أخرى باستخدام اختبار T-student في البرنامج الإحصائي SPSS 20.



المخطط البياني رقم (6) نتائج متوسط مستوى هرمون الكورتيزول في مصل الدم (ng/ml) في مجاميع التجربة

#### 7- نتائج نشاط ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عند نعاج التجربة:

- لقد أظهرت نتائج الدراسة لنشاط ناقلة أمين الأسبارتات في الجدول رقم (7) أنه في اليوم 120 من الحمل لم تظهر هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عند نعاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) المحدث عندها التسمم الحلمي حيث بلغ مستواها (44.56) U/L مقارنةً مع نشاط ناقلة أمين الأسبارتات عند نعاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ نشاطه في المصل عندها (42.32) U/L ، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى نشاط ناقلة أمين الأسبارتات لدى نعاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ نشاطه في مصل الدم عندها (41.01-47.32-38.28-44.16) U/L مقارنةً مع نشاط ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عند نعاج المجموعة الثانية (G2) حيث بلغ نشاطه في المصل عندها (44.56) U/L وهذا يدل على سير نفس الاستجابة الفيزيولوجية للنعاج أثناء الحمل في تلك المجموعات.
- أما في اليوم 132 من الحمل فقد ظهر هناك ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى نشاط ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عند نعاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ نشاطه في المصل عندها (88.44) U/L مقارنةً مع نشاطه في المصل عند نعاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ نشاطه في المصل عندها (39.24) U/L ، وكذلك أيضاً حدث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى نشاط ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عند نعاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ نشاطه بالمصل عندها (93.56-91.66-97.48-97.98) U/L على التوالي

مقارنةً مع نشاطه في المصل عند مجموعة نعاك الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ نشاطه في المصل عندها (39.24) U/L وهذا يدل على حدوث مرض التسمم الحملي التجريبي عند نعاك مجموعات التجربة.

● وفي اليوم 135 من الحمل كان هناك انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى نشاط ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عند نعاك التجربة المعالجة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ نشاطه في مصل الدم عندها (63.96-61.66-64.12-59.20) U/L مقارنةً مع نشاطه في مصل الدم عند نعاك مجموعة الشاهد الايجابي (G2) حيث بلغ نشاطه (75.68) U/L وهذا يدل على حدوث استجابة بدئية للعلاج بالأدوية المستخدمة.

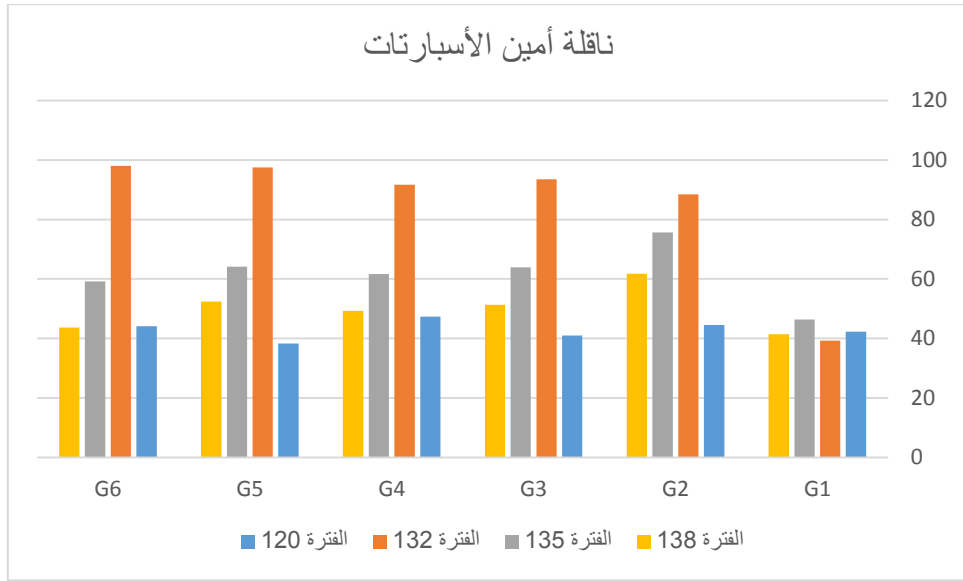
● كذلك في اليوم 138 من الحمل حدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى نشاط ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم لدى نعاك مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ نشاط ناقلة أمين الأسبارتات في المصل عندها (51.28-49.24-52.46-43.68) U/L على التوالي مقارنةً مع نشاطه في مصل الدم عند مجموعة نعاك الشاهد الايجابي (G2) حيث بلغ نشاطه (61.72) U/L مع ملاحظة اقتراب مستوى نشاط ناقلة أمين الأسبارتات إلى قيمه الفيزيولوجية الطبيعية في مجموعات النعاك المعالجة بالأدوية المختلفة وهذا يدل على استجابة جيدة لنعاك التجربة للأدوية المستخدمة.

● وعند المقارنة فيما بين نعاك المجموعة الثالثة المعالجة بالبروبيلين غليكول ونعاك المجموعة الرابعة المعالجة بحمض 2- ميثيل 2- فينوكسي بربيونيك ونعاك المجموعة الخامسة المعالجة بحمض الفا ليبونيك ونعاك المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بربيونيك. نجد أن نعاك المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بربيونيك خلال الفترات الزمنية المختلفة للحمل أعطت أفضل النتائج فيما يخص نشاط ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عندها.

الجدول رقم (7) نتائج متوسط نشاط ناقلة أمين الأسبارتات AST في مصل الدم (U/L):

G6	G5	G4	G3	G2	G1	المجموعات فترة الحمل
44.16 <sup>b</sup> ±2.13	38.28 <sup>c</sup> ±1.54	47.32 <sup>b</sup> ±1.95	41.01 <sup>a</sup> ±2.01	44.56 <sup>a</sup> ±2.43	42.32 <sup>a</sup> ±2.40	اليوم 120 من الحمل
97.98 <sup>c*</sup> ±1.27	97.48 <sup>c*</sup> ±1.64	91.66 <sup>b*</sup> ±1.21	93.56 <sup>bc*</sup> ±1.42	88.44 <sup>b*</sup> ±1.55	39.24 <sup>a</sup> ±1.08	اليوم 132 من الحمل
59.20 <sup>c*</sup> ±0.85	64.12 <sup>b*</sup> ±1.57	61.66 <sup>bc*</sup> ±1.20	63.96 <sup>bc*</sup> ±1.28	75.68 <sup>b*</sup> ±1.43	46.40 <sup>a</sup> ±0.64	اليوم 135 من الحمل
43.68 <sup>a</sup> ±1.22	52.46 <sup>ab*</sup> ±1.34	49.24 <sup>ab</sup> ±0.89	51.28 <sup>ab*</sup> ±0.99	61.72 <sup>b*</sup> ±1.25	41.42 <sup>a</sup> ±0.73	اليوم 138 من الحمل

تدل الرموز a ، b ، c على وجود فروق معنوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود خلال نفس الزمن المدروس وذلك عند المقارنة ما بين المجموعات فيما بينها باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه One Way ANOVA ، أما الرمز \* فيدل على وجود فروق معنوية في حال وجوده وذلك عند المقارنة ما بين زمن البداية (اليوم 120) من جهة مع الأزمنة التالية (اليوم 132-اليوم 135-اليوم 138) من جهة أخرى باستخدام اختبار T-student في البرنامج الإحصائي SPSS 20.



المخطط البياني رقم (7) نتائج متوسط نشاط ناقلة أمين الأسبارتات AST في مصلى الدم (U/L):

#### 8- نتائج نشاط ناقلة أمين الآلانين في مصلى الدم عند نجاج التجربة:

- لقد أظهرت نتائج الدراسة لقيم ناقلة أمين الآلانين في الجدول رقم (8) أنه في اليوم 120 من الحمل لم تظهر هناك فروقات معنوية في مستوى نشاط ناقلة أمين الآلانين في مصلى الدم عند نجاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) المحدث عندها التسمم الحملي حيث بلغ مستواها (U/L 18.55) مقارنةً مع نشاط ناقلة أمين الآلانين عند نجاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ نشاطه في المصل عندها (U/L 19.02) ، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى نشاط ناقلة أمين الآلانين لدى نجاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ نشاطه في مصلى الدم عندها (U/L 19.18-19.14-18.12-19.40) مقارنةً مع نشاط ناقلة أمين الآلانين في مصلى الدم عند نجاج المجموعة الثانية (G2) حيث بلغ نشاطه في المصل عندها (U/L 18.55) وهذا يدل على سير نفس الاستجابة الفيزيولوجية للنجاج أثناء الحمل في تلك المجموعات.

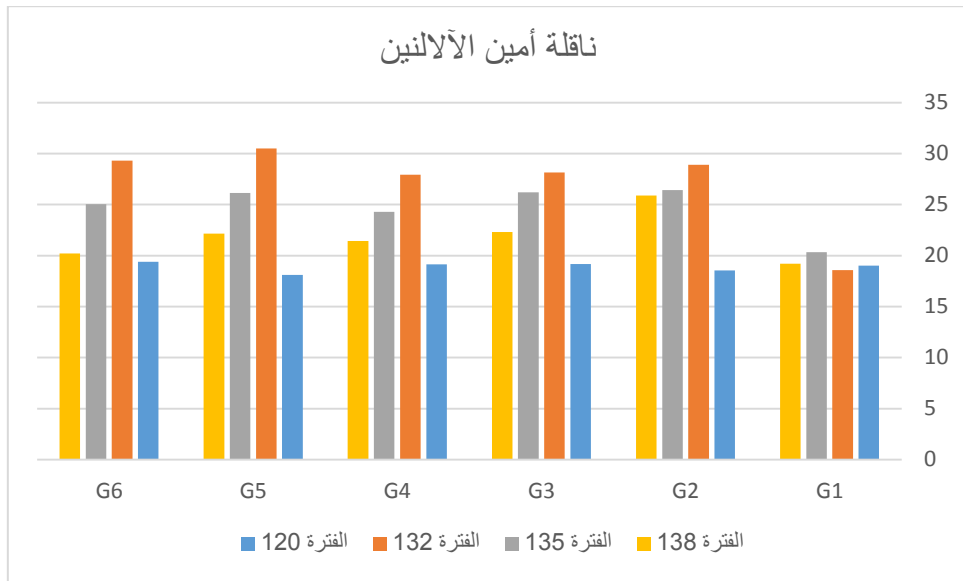
- أما في اليوم 132 من الحمل فقد ظهر هناك ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى نشاط ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم عند نعالج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ نشاطه في المصل عندها (28.92) U/L مقارنةً مع نشاطه في المصل عند نعالج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ نشاطه في المصل عندها (18.58) U/L ، وكذلك أيضاً حدث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى نشاط ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم عند نعالج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ نشاطه بالمصل عندها (28.14-27.94-30.52-29.32) U/L على التوالي مقارنةً مع تركيزه في المصل عند مجموعة نعالج الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (18.58) U/L وهذا يدل على حدوث مرض التسمم الحلمي التجريبي عند نعالج مجموعات التجربة.
- وفي اليوم 135 من الحمل كان هناك انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى نشاط ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم عند نعالج التجربة المعالجة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ نشاطه في مصل الدم عندها (26.21-24.30-26.14-25.04) U/L مقارنةً مع نشاطه في مصل الدم عند نعالج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ نشاطه (26.44) U/L وهذا يدل على حدوث استجابة بدئية للعلاج بالأدوية المستخدمة.
- كذلك في اليوم 138 من الحمل حدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى نشاط ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم لدى نعالج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ نشاط ناقلة أمين الآلانين في المصل عندها (22.30-21.44-22.15-20.22) U/L على التوالي مقارنةً مع نشاطه في مصل الدم عند مجموعة نعالج الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ نشاطه (25.88) U/L مع ملاحظة اقتراب مستوى نشاط ناقلة أمين الآلانين إلى قيمه الفيزيولوجية الطبيعية في مجموعات النعالج المعالجة بالأدوية المختلفة وهذا يدل على استجابة جيدة لنعالج التجربة للأدوية المستخدمة.
- وعند المقارنة فيما بين نعالج المجموعة الثالثة المعالجة بالبروبيلين غليكول ونعالج المجموعة الرابعة المعالجة بحمض 2- ميثيل 2- فينوكسي بربيونيك ونعالج المجموعة الخامسة المعالجة

بحمض الفا ليبويك ونعاج المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بريونيك. نجد أن نعاج المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بريونيك خلال الفترات الزمنية المختلفة للحمل أعطت أفضل النتائج فيما يخص تركيز ناقلة أمين الألانين في مصل الدم عندها.

الجدول رقم (8) نتائج متوسط نشاط ناقلة أمين الألانين ALT في مصل الدم (U/L):

G6	G5	G4	G3	G2	G1	المجموعات فترة الحمل
19.40 <sup>a</sup> ±0.65	18.12 <sup>a</sup> ±0.88	19.14 <sup>a</sup> ±1.08	19.18 <sup>a</sup> ±1.33	18.55 <sup>a</sup> ±1.22	19.02 <sup>a</sup> ±0.99	اليوم 120 من الحمل
29.32 <sup>bc*</sup> ±1.36	30.52 <sup>c*</sup> ±1.69	27.94 <sup>b*</sup> ±0.99	28.14 <sup>bc*</sup> ±1.31	28.92 <sup>bc*</sup> ±1.70	18.58 <sup>a</sup> ±1.60	اليوم 132 من الحمل
25.04 <sup>bc*</sup> ±3.68	26.14 <sup>b*</sup> ±1.07	24.30 <sup>c*</sup> ±2.73	26.21 <sup>b*</sup> ±3.37	26.44 <sup>b*</sup> ±1.23	20.34 <sup>a</sup> ±1.54	اليوم 135 من الحمل
20.22 <sup>bc</sup> ±2.50	22.15 <sup>bc*</sup> ±1.52	21.44 <sup>bc*</sup> ±1.22	22.30 <sup>bc*</sup> ±1.60	25.88 <sup>b*</sup> ±1.43	19.22 <sup>bc</sup> ±1.77	اليوم 138 من الحمل

تدل الرموز a ، b ، c على وجود فروق معنوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود خلال نفس الزمن المدروس وذلك عند المقارنة ما بين المجموعات فيما بينها باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه One Way ANOVA ، أما الرمز \* فيدل على وجود فروق معنوية في حال وجوده وذلك عند المقارنة ما بين زمن البداية (اليوم 120) من جهة مع الأزمنة التالية (اليوم 132-اليوم 135-اليوم 138) من جهة أخرى باستخدام اختبار T-student في البرنامج الإحصائي SPSS 20.



المخطط البياني رقم (7) نتائج متوسط نشاط ناقلة أمين الألانين ALT في مصل الدم (U/L) في مجاميع التجربة:

#### 9- نتائج تركيز الكرياتينين في مصل الدم عند نجاج التجربة:

- لقد بينت نتائج الدراسة لقيم الكرياتينين في الجدول رقم (9) أنه في اليوم 120 من الحمل لم تظهر هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز الكرياتينين في مصل الدم عند نجاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) المحدث عندها التسمم الحملي حيث بلغ مستواها (1.48) ملغ/دل مقارنةً مع تركيز الكرياتينين عند نجاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (1.51) ملغ/دل ، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى تركيز الكرياتينين لدى نجاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (-1.42-1.46) ملغ/دل مقارنةً مع تركيز الكرياتينين في مصل الدم عند نجاج المجموعة الثانية (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (1.48) ملغ/دل وهذا يدل على سير نفس الاستجابة الفيزيولوجية للنجاج أثناء الحمل في تلك المجموعات.

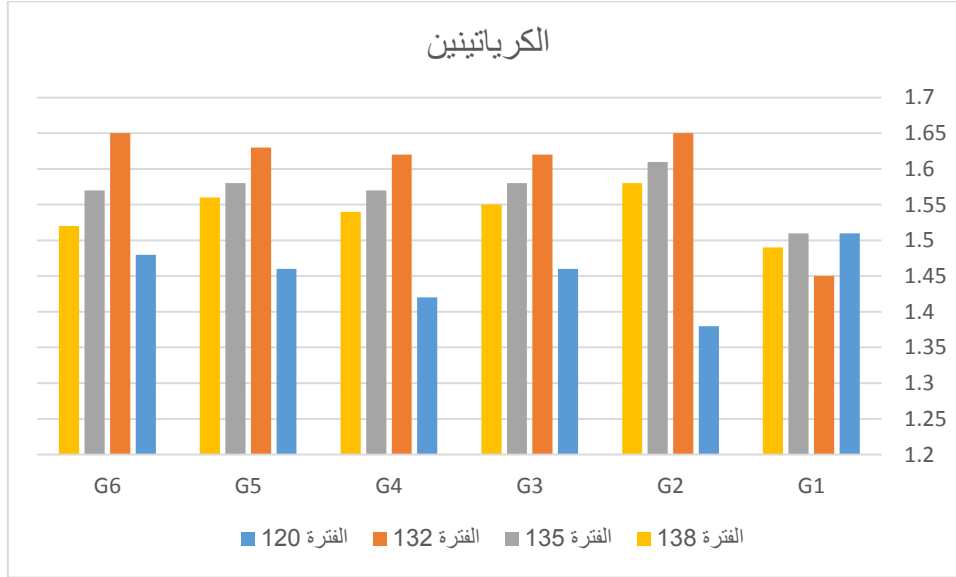
- أما في اليوم 132 من الحمل فقد ظهر هناك ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الكرياتينين في مصل الدم عند نعاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (1.65) ملغ/دل مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نعاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (1.45) ملغ/دل ، وكذلك أيضاً حدث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الكرياتينين في مصل الدم عند نعاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه بالمصل عندها (1.62-1.62-1.63-1.65) ملغ/دل على التوالي مقارنةً مع تركيزه في المصل عند مجموعة نعاج الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (1.45) ملغ/دل وهذا يدل على حدوث مرض التسمم الحلمي التجريبي عند نعاج مجموعات التجربة.
- وفي اليوم 135 من الحمل كان هناك انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الكرياتينين في مصل الدم عند نعاج التجربة المعالجة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (1.58-1.57-1.58-1.57) ملغ/دل مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند نعاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (1.61) ملغ/دل وهذا يدل على حدوث استجابة بدئية للعلاج بالأدوية المستخدمة.
- كذلك في اليوم 138 من الحمل حدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الكرياتينين في مصل الدم لدى نعاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيز الكرياتينين في المصل عندها (1.55-1.54-1.56-1.52) ملغ/دل على التوالي مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند مجموعة نعاج الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (1.58) ملغ/دل مع ملاحظة اقتراب مستوى تركيز الكرياتينين إلى قيمه الفيزيولوجية الطبيعية في مجموعات النعاج المعالجة بالأدوية المختلفة وهذا يدل على استجابة جيدة لنعاج التجربة للأدوية المستخدمة.
- وعند المقارنة فيما بين نعاج المجموعة الثالثة المعالجة بالبروبيلين غليكول ونعاج المجموعة الرابعة المعالجة بحمض 2-ميثيل 2-فينوكسي بربونيك ونعاج المجموعة الخامسة المعالجة بحمض الفا ليبونيك ونعاج المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2-ميثيل 2-فينوكسي حمض بربونيك. نجد أن نعاج المجموعة السادسة المعالجة بالبروبيلين غليكول و 2-ميثيل 2-فينوكسي حمض بربونيك خلال الفترات الزمنية المختلفة للحمل أعطت أفضل النتائج فيما يخص تركيز الكرياتينين في مصل الدم عندها.

الجدول رقم (9) نتائج متوسط مستوى الكرياتينين في مصل الدم (mg/dl):

G6	G5	G4	G3	G2	G1	المجموعات فترة الحمل
1.48 <sup>a</sup> ±0.05	1.46 <sup>a</sup> ±0.05	1.42 <sup>a</sup> ±0.05	1.46 <sup>a</sup> ±0.03	1.48 <sup>a</sup> ±0.05	1.51 <sup>a</sup> ±0.26	اليوم 120 من الحمل
1.65 <sup>b*</sup> ±0.02	1.63 <sup>b*</sup> ±0.04	1.62 <sup>b*</sup> ±0.04	1.62 <sup>b*</sup> ±0.04	1.65 <sup>b*</sup> ±0.04	1.45 <sup>a</sup> ±0.03	اليوم 132 من الحمل
1.57 <sup>b*</sup> ±0.03	1.58 <sup>b*</sup> ±0.05	1.57 <sup>b*</sup> ±0.02	1.58 <sup>b*</sup> ±0.02	1.61 <sup>b*</sup> ±0.06	1.51 <sup>a</sup> ±0.03	اليوم 135 من الحمل
1.52 <sup>a*</sup> ±0.03	1.56 <sup>ab*</sup> ±0.02	1.54 <sup>ab*</sup> ±0.04	1.55 <sup>ab*</sup> ±0.04	1.58 <sup>b*</sup> ±0.03	1.49 <sup>a</sup> ±0.04	اليوم 138 من الحمل

تدل الرموز a ، b ، c على وجود فروق معنوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود خلال الزمن المدروس وذلك عند المقارنة ما بين المجموعات فيما بينها باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه One Way ANOVA ، أما الرمز \* فيدل على وجود فروق معنوية في حال وجوده وذلك عند المقارنة ما بين زمن البداية (اليوم 120) من

جهة مع الأزمنة التالية (اليوم 132- اليوم 135- اليوم 138) من جهة أخرى باستخدام اختبار T-student في البرنامج الإحصائي SPSS 20.



**المخطط البياني رقم (9) نتائج متوسط مستوى الكرياتينين في مصل الدم (mg/dl) في مجاميع التجربة**

#### 10- نتائج تركيز الكالسيوم في مصل الدم عند نجاح التجربة:

- لقد بينت نتائج الدراسة لقيم الكالسيوم في الجدول رقم (10) أنه في اليوم 120 من الحمل لم تظهر هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز الكالسيوم في مصل الدم عند نجاح مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) المحدث عندها التسمم الحلمي حيث بلغ مستواها (2.34) mmol/l مقارنةً مع تركيز الكالسيوم عند نجاح مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (2.32) mmol/l ، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى تركيز الكالسيوم لدى نجاح مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (-2.29-2.33) mmol/l مقارنةً مع تركيز الكالسيوم في مصل الدم عند نجاح المجموعة الثانية

(G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (2.34) mmol/l وهذا يدل على سير نفس الاستجابة الفيزيولوجية للنعاج أثناء الحمل في تلك المجموعات.

- أما في اليوم 132 من الحمل كان هناك انخفاض ولكنه غير معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الكالسيوم في مصل الدم عند نعاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (2.17) mmol/l مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نعاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (2.28) mmol/l ، وكذلك أيضاً حدث انخفاض غير معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الكالسيوم في مصل الدم عند نعاج مجموعات التجربة (-G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه بالمصل عندها (2.16-2.20-2.15-2.20) mmol/l على التوالي مقارنةً مع تركيزه في المصل عند مجموعة نعاج الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (2.28) mmol/l .

- وفي اليوم 135 من الحمل كان هناك ارتفاع غير معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الكالسيوم في مصل الدم عند نعاج التجربة المعالجة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (2.20-2.22-2.19-2.24) mmol/l مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند نعاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (2.20) mmol/l .

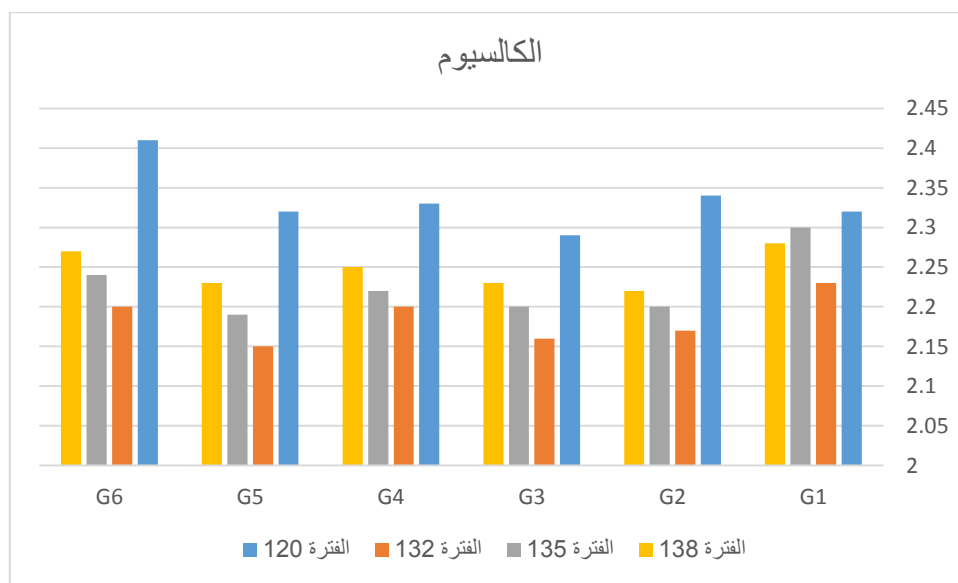
- كذلك في اليوم 138 من الحمل حدث ارتفاع غير معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الكالسيوم في مصل الدم لدى نعاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيز الكالسيوم في المصل عندها (2.23-2.25-2.23-2.27) mmol/l على التوالي مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند مجموعة نعاج الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (2.22) mmol/l .

**الجدول رقم (10) نتائج متوسط مستوى الكالسيوم في مصل الدم (mmol/l):**

المجموعات فترة الحمل	G6	G5	G4	G3	G2	G1
اليوم 120 من الحمل	2.41 <sup>b</sup> ±0.03	2.32 <sup>a</sup> ±0.04	2.33 <sup>a</sup> ±0.08	2.29 <sup>a</sup> ±0.05	2.34 <sup>a</sup> ±0.05	2.32 <sup>a</sup> ±0.05
اليوم 132 من الحمل	2.20 <sup>b*</sup> ±0.04	2.15 <sup>b*</sup> ±0.04	2.20 <sup>b*</sup> ±0.04	2.16 <sup>b*</sup> ±0.03	2.17 <sup>b*</sup> ±0.04	2.28 <sup>a</sup> ±0.05
اليوم 135 من الحمل	2.24 <sup>b*</sup> ±0.03	2.19 <sup>b*</sup> ±0.04	2.22 <sup>b*</sup> ±0.05	2.20 <sup>b*</sup> ±0.04	2.20 <sup>b*</sup> ±0.05	2.30 <sup>a</sup> ±0.06

2.27 <sup>a</sup> ±0.05	2.23 <sup>b*</sup> ±0.05	2.25 <sup>b*</sup> ±0.04	2.23 <sup>b*</sup> ±0.05	2.22 <sup>b*</sup> ±0.04	2.28 <sup>a</sup> ±0.04	اليوم 138 من الحمل
----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------	----------------------------	-----------------------

تدل الرموز a ، b ، c على وجود فروق معنوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود خلال نفس الزمن المدروس وذلك عند المقارنة ما بين المجموعات فيما بينها باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه One Way ANOVA ، أما الرمز \* فيدل على وجود فروق معنوية في حال وجوده وذلك عند المقارنة ما بين زمن البداية (اليوم 120) من جهة مع الأزمنة التالية (اليوم 132-اليوم 135-اليوم 138) من جهة أخرى باستخدام اختبار T-student في البرنامج الإحصائي SPSS 20.



### المخطط البياني رقم (10) نتائج متوسط مستوى الكالسيوم في مصل الدم (mmol/l) في مجاميع التجربة

#### 11- نتائج تركيز الفوسفور في مصل الدم عند نجاج التجربة:

- لقد بينت نتائج الدراسة لقيم الفوسفور في الجدول رقم (11) أنه في اليوم 120 من الحمل لم تظهر هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز الفوسفور في مصل الدم عند نجاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) المحدث عندها التسمم الحملي حيث بلغ مستواها (1.69) mmol/l مقارنة مع تركيز الفوسفور عند نجاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (1.70) mmol/l ، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى تركيز الفوسفور لدى

نجاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (-1.68-1.66 mmol/l) مقارنةً مع تركيز الفوسفور في مصل الدم عند نجاج المجموعة الثانية (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (1.69) mmol/l وهذا يدل على سير نفس الاستجابة الفيزيولوجية للنجاج أثناء الحمل في تلك المجموعات.

- أما في اليوم 132 من الحمل لم تكن هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز الفوسفور في مصل الدم عند نجاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (1.62) mmol/l مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نجاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (1.68) mmol/l ، وكذلك أيضاً حدث انخفاض غير معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الفوسفور في مصل الدم عند نجاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه بالمصل عندها (1.63-1.62-1.63-1.64) mmol/l على التوالي مقارنةً مع تركيزه في المصل عند مجموعة نجاج الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (1.68) mmol/l .

- وفي اليوم 135 من الحمل لم تكن هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز الفوسفور في مصل الدم عند نجاج التجربة المعالجة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (-1.65-1.66-1.64-1.65) mmol/l مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند نجاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (1.63) mmol/l .

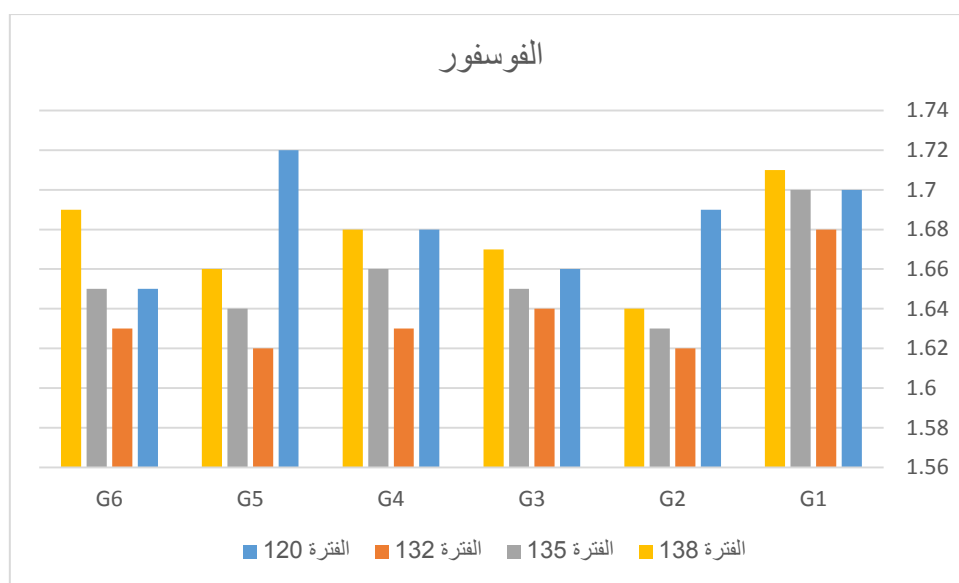
- كذلك في اليوم 138 لم تكن هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز الفوسفور في مصل الدم لدى نجاج مجموعات التجربة (G3-G4-G5-G6) حيث بلغ تركيز الفوسفور في المصل عندها (-1.67-1.68-1.66-1.69) mmol/l على التوالي مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند مجموعة نجاج الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (1.64) mmol/l .

**الجدول رقم (11) نتائج متوسط مستوى الفوسفور في مصل الدم (mmol/l):**

المجموعات	G1	G2	G3	G4	G5	G6
فترة الحمل						
اليوم 120 من الحمل	1.70 <sup>a</sup> ±0.03	1.69 <sup>a</sup> ±0.05	1.66 <sup>a</sup> ±0.05	1.68 <sup>a</sup> ±0.08	1.72 <sup>a</sup> ±0.04	1.65 <sup>a</sup> ±0.03
اليوم 132	1.68 <sup>a</sup>	1.62 <sup>a</sup>	1.64 <sup>a</sup>	1.63 <sup>a</sup>	1.62 <sup>a*</sup>	1.63 <sup>a</sup>

±0.04	±0.04	±0.04	±0.03	±0.04	±0.04	من الحمل
1.65 <sup>b</sup>	1.64 <sup>b</sup>	1.66 <sup>b</sup>	1.65 <sup>b</sup>	1.63 <sup>b</sup>	1.70 <sup>a</sup>	اليوم 135
±0.03	±0.04	±0.05	±0.04	±0.05	±0.04	من الحمل
1.69 <sup>b</sup>	1.66 <sup>b</sup>	1.68 <sup>b</sup>	1.67 <sup>b</sup>	1.64 <sup>b</sup>	1.71 <sup>a</sup>	اليوم 138
±0.05	±0.05	±0.04	±0.05	±0.04	±0.04	من الحمل

تدل الرموز a ، b ، c على وجود فروق معنوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود خلال نفس الزمن المدروس وذلك عند المقارنة ما بين المجموعات فيما بينها باستخدام اختبار تحليل التباين وحيد الاتجاه One Way ANOVA ، أما الرمز \* فيدل على وجود فروق معنوية في حال وجوده وذلك عند المقارنة ما بين زمن البداية (اليوم 120) من جهة مع الأزمنة التالية (اليوم 132-اليوم 135-اليوم 138) من جهة أخرى باستخدام اختبار T-student في البرنامج الإحصائي SPSS 20.



المخطط البياني رقم (11) نتائج متوسط مستوى الفوسفور في مصل الدم (mmol/l) في مجاميع التجربة

# الفصل الخامس

## المناقشة

# Discussions

### تمهيد للمناقشة:

تسم الحمل هو اضطراب استقلابي شائع يصيب النعاج الحوامل خلال الثلث الأخير من فترة الحمل ويتطور تدريجياً إلى عدم قدرة النعاج على الحفاظ على توازن الطاقة أثناء الحمل مما يؤدي إلى توازن الطاقة السلبي (Harmeyer and Schlumbohm, 2006). يمكن أن يسبب هذا الاضطراب في

استقلاب الطاقة شكلاً حاداً من الكيتوزية، والذي يتميز بانخفاض مستويات السكر في الدم وارتفاع مستويات الأجسام الكيتونية (Sorondo and Cirio, 2011 ; Rook, 2000). يتجاوز الطلب المرتفع على الطاقة لنمو الجنين إمدادات طاقة الأم خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل ويشكل السبب الرئيسي لتطور هذا المرض ( El-Far et al., 2010 ; Schlumbohm and Harmer,2008).

أثبتت الدراسات أنه في القطعان التي تتم تربيتها بشكل مكثف، يكون تسمم الحمل تحت الإكلينيكي مرتفعاً جداً، حيث بلغت نسبة الإصابة بالتسمم الحلمي تحت الإكلينيكي أكثر من 20% ( Feijó et al., 2016)، ولهذا أهمية اقتصادية كبيرة نظراً لأنه يؤدي في نفوق الجنين وأحياناً نفوق الأم (Moghaddam and Hassanpour, 2008). تعتبر المعدلات المتزايدة بشكل مطرد لنقص السكر في الدم وفرط كيتون الدم في غياب العلامات الاكلينيكية سمة من سمات المراحل تحت الاكلينيكية المبكرة للمرض (Barbagianni et al., 2015; Cal-Pereyra et al., 2015). يعد التشخيص تحت الإكلينيكي ذا أهمية قصوى لأن اكتشاف الحالات الاكلينيكية الأولى لتسمم الدم أثناء الحمل يعكس وجود مشكلة استقلابية أكثر أهمية في بقية القطيع ( Rook, 2000 ; Marteniuk and Herdt, 1988). لقد ثبت أن تقييم نسبة السكر في الدم وبيتا هيدروكسي بويترات (BHB) والكورتيزول في المصل يحدد ويشخص التسمم الحلمي تحت الإكلينيكي ( Cal-Pereyra et al., 2015). يمكن تشخيص الشكل تحت الإكلينيكي للمرض عندما يصل مستوى الغلوكوز في الدم إلى قيم (4.33±28.62) ملغ / دل وقيم BHB في الدم إلى (1.03±2.26) ملي مول / لتر عند 48 ساعة بعد بداية فترة الصيام (Cal-Pereyra et al., 2015). تميل النعاج التي تعاني من تسمم الحمل الإكلينيكي والتي تبقى على قيد الحياة حتى وقت متأخر من الحمل إلى الإصابة بعسر الولادة واحتباس المشيمة، مما يؤدي إلى التهاب الرحم والنفوق (Rook, 2000 ; Andrews, 1997). ومع ذلك، فإن آثار العرض تحت الإكلينيكي لهذا المرض على هذه المعايير الإنجابية لم يتم وصفها بعد.

### 1- مناقشة نتائج تركيز السكر في مصل الدم عند نعاج التجربة:

كان متوسط تركيز الغلوكوز في اليوم (120) من الحمل لدى نعاج مجاميع التجربة ضمن الحدود الفيزيولوجية الطبيعية أثناء الحمل حيث بلغ مستواه أثناء الحمل عند النعاج في مجموعة الشاهد السلبي

(52.20) ملغ /دل وجاءت نتائجنا متوافقة مع العديد من الأبحاث والدراسات التجريبية ( Simões et al., 2020; Crilly et al., 2021; Ji et al., 2023).

في حين حدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في متوسط تركيز الجلوكوز في اليوم (132) من الحمل لدى نعاج المجموعات التي استُحدث لديها مرض التسمم الحلمي (G2-G3-G4-G5-G6) وهذا يعود إلى أنه يمكن أن يكون التوازن السلبي بين إنتاج الطاقة واستهلاكها هو العامل الرئيس لمثل هذا الانخفاض المفاجئ والمهم في نسبة السكر في الدم. وفي الظروف التجريبية، أفادت بعض الدراسات أنه من المرجح أن النعاج الحوامل يمكن أن تحافظ على تركيز الجلوكوز في مصل الدم عن طريق استحداث السكر من مصادر غير سكرية مثل الغليسرول بعد تحلل الدهون مما يؤدي إلى خلل في وظائف الأعضاء الأخرى مثل الكبد نتيجة الطلب الزائد للطاقة ولفترات طويلة ( Dantas et al., 2019). وكذلك قد يفسر ذلك الانخفاض المعنوي في متوسط تركيز الجلوكوز في اليوم (132) إلى الطلب المتزايد على الجلوكوز خلال الثلث الأخير من الحمل والذي يؤدي إلى انخفاض تركيز السكر نتيجة ضعف المردود الغذائي وزيادة عمليات الاستقلاب لتلبية نمو الجنين أثناء الحمل (Duehlmeier et al., 2011). حيث يزداد الطلب على الطاقة بنسبة 150% في النعاج التي تحمل جنيناً واحداً، وتصل إلى 200 % تقريباً في النعاج ذات الحمل التوئمي (Rook 2000).

وتوافقت نتائجنا مع الباحث (Adam et al., 2024) الذي بين أنه غالباً ما يرتبط التسمم الحلمي وانخفاض تركيز الجلوكوز عند النعاج بتوازن الطاقة السلبي، وتكون النعاج التي تحمل عدة حملان معرضة للخطر بسبب متطلبات الطاقة العالية والذي يؤدي إلى حدوث الاجهاد التأكسدي بغض النظر عن اجهاد الحمل نفسه. وقد فُسر ذلك بنقص المدخول الغذائي مع ما يترتب على ذلك من دورات تحلل الدهون في الجسم للحصول على الطاقة، والذي غالباً ما يؤدي إلى إنتاج أنواع الأكسجين النفاعية مما يؤدي إلى تغيرات مرضية خطيرة.

وأظهرت نتائج الدراسة حدوث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز الجلوكوز في نعاج المجموعات (G3-G4-G5-G6) خلال الفترتين (135-138) من الحمل والمعالجة بالبروبيلين غليكول وحمض 2-ميثيل 2-فينوكسي بربيونيك وحمض الفا ليبويك والمشاركة بين البروبيلين غليكول و 2-ميثيل 2-فينوكسي حمض بربيونيك معاً.

تعد زيادة نسبة السكر في الدم إلى الحدود الطبيعية أحد الأهداف الرئيسية في علاج هذا المرض (Sargison, 2007; Brozos et al., 2011)، وأظهرت الدراسات أن زيادة تركيز السكر في مصل الدم يلاحظ بمجرد بدء العلاج. حيث يتم امتصاص البروبيولين غليكول من الكرش بمعدل 40 % في الساعة الأولى من العلاج دون أن يتم استقلابه مما يؤدي إلى زيادة سريعة في تركيز الجلوكوز في مصل الدم بعد حوالي 4 ساعات من إعطائه (Herdt & Emery., 2009)، وهو ما يفسر زيادة تركيز السكر في مصل الدم في المجموعة الثالثة (G3).

في حين بينت العديد من الدراسات أن العلاج بحمض 2-ميثيل 2-فينوكسي بريونيوك والذي هو عبارة عن فايبرات تعمل على تنظيم التعبيرات الجينية المشاركة في تكوين الجلوكوز ، ولكنه ليس مقدمة أو طليعة للجلوكوز (Georgiadi & Kersten, 2012, Gessner et al., 2015)، في حين يقتصر عمل 2-ميثيل 2-فينوكسي بريونيوك على تنظيم العمليات الكيمياحيوية لإنتاج الجلوكوز من مصار غير سكرية، وبالتالي الحفاظ على تركيز الجلوكوز في مصل الدم ضمن الحدود الطبيعية وهذا ما يفسر ارتفاع تركيز السكر في مصل الدم لدى المجموعة الرابعة (G4).

وكذلك بيت الدراسات أيضاً أن حمض ليبويك له دوراً رئيسياً في استقلاب الطاقة والأحماض الأمينية من خلال تكوين روابط تساهمية مع البروتينات، ويعمل أيضاً كجزء من الإنزيمات المتعددة الأساسية للميتوكوندريا التي تساهم في الاستقلاب المنتج للطاقة (Parente et al., 2017). يوجد حالياً اهتمام علمي وطبي عالمي متزايد بالاستخدام العلاجي لحمض الليبويك، وقد تم إدخاله مؤخراً في حالات الحمل المعرضة لخطر الإجهاض/الولادة المبكرة، أو في حالات ضعف نمو الجنين (Smith et al., 2004). في حين أكدت العديد من الدراسات أن حمض ألفاليبويك له دور كبير في إزالة الجذور الحرة المتولدة أثناء التسمم الحلمي والتي تمت دراستها من قبل العديد من الباحثين حيث يمكن أن يساهم حمض ألفاليبويك في تنظيم مستوى تركيز الجلوكوز بالخاصية المضادة للأكسدة وهذا قد يفسر الارتفاع المعنوي في مستوى تركيز الجلوكوز في المجموعة الخامسة (G5).

## 2- مناقشة نتائج تراكيز الدهون (بيتا هيدروكسي بوتيرات - الأحماض الدهنية الحرة - الجليسريدات الثلاثية - الكولستيرول) في مصل الدم عند نعاج التجربة:

كان متوسط تركيز (بيتا هيدروكسي بوتيرات - الأحماض الدهنية الحرة - الغليسريدات الثلاثية - الكولستيرول) في اليوم (120) من الحمل لدى نعاك مجاميع التجربة ضمن الحدود الفيزيولوجية الطبيعية أثناء الحمل حيث بلغت مستوياتها أثناء الحمل عند النعاك في مجموعة الشاهد السليبي (0.46) mmol/l، (0.175) mmol/l، (83.40) mg/dl، (67.20) mg/dl على التوالي وجاءت نتائجنا متوافقة مع العديد من الأبحاث والدراسات التجريبية ( Cal-Pereyra et al., 2015; ) (Cal et al., 2009; Ji et al., 2023).

في حين حدث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في متوسط تراكيز (بيتا هيدروكسي بوتيرات - الأحماض الدهنية الحرة - الغليسريدات الثلاثية - الكولستيرول) في اليوم (132) من الحمل لدى نعاك المجموعات التي استحدث لديها مرض التسمم الحلمي (G2-G3-G4-G5-G6).

تعتبر مستويات بيتا هيدروكسي بوتيرات  $\beta$ -HBA هي المعيار الذهبي في تشخيص تسمم الدم أثناء الحمل وذلك نظراً لأن تركيزها ثابت نسبياً في البلازما والمصل، (Marutsova et al., 2015). وقد بين الباحث (Jones et al., 2018) أن النعاك التي لديها قيم  $\beta$ -HBA أعلى من (0.8) mmol/l مصابة بالتسمم الحلمي تحت الإكلينيكي في حين تعتبر النعاك التي لديها قيم  $\beta$ -HBA أعلى من (3) mmol/l تكون مصابة بالتسمم الحلمي الإكلينيكي.

في دراستنا، وفقاً للفحوصات البيوكيميائية تبين أن النعاك تراوحت لديها قيم  $\beta$ -HBA من (0.44) mmol/l في مجموعة الشاهد السليبي إلى (1.46) mmol/l في مجموعة الشاهد الإيجابي وهذا يدل على اصابتها بالتسمم الحلمي تحت الإكلينيكي وذلك وفقاً للباحث (Jones et al., 2018). وكذلك أيضاً أظهرت النعاك التي لديها قيم  $\beta$ -HBA أكثر من (1.46) mmol/l، والتي اعتبرت مصابة بالتسمم الحلمي تحت الإكلينيكي علامات عيانية تحت اكلينيكية غير محددة، مثل انخفاض استهلاك الأعلاف والخمول وصرير الأسنان.

في حين أظهرت العديد من الدراسات السابقة حول تسمم الدم أثناء الحمل أن مستويات  $\beta$ -HBA التي تصل إلى (0.8) mmol/l تشير إلى كمية كافية من الطاقة، وتشير المستويات التي تتراوح بين (0.8) إلى (2.6) mmol/l إلى عدم كفاية الطاقة اللازمة للعمليات الاستقلابية والاصابة بالتسمم الحلمي تحت الإكلينيكي، وتلك التي تزيد عن (2.6) mmol/l تعتبر مؤشراً على سوء التغذية الحاد والاصابة بالتسمم الحلمي الإكلينيكي (Radostits et al., 2007). في حين بين الباحث (Duehlmeier et al., 2011) أنه يمكن أن تتجاوز قيمة  $\beta$ -HBA هذه المستويات وتصل إلى

أعلى من (3) mmol/l في الأغنام المصابة بتسمم الدم الإكلينيكي أثناء الحمل. تظهر هذه الدراسات أنه لا يوجد إجماع على القيم التي تميز التسمم الحولي الإكلينيكي عن التسمم الحولي تحت الإكلينيكي.

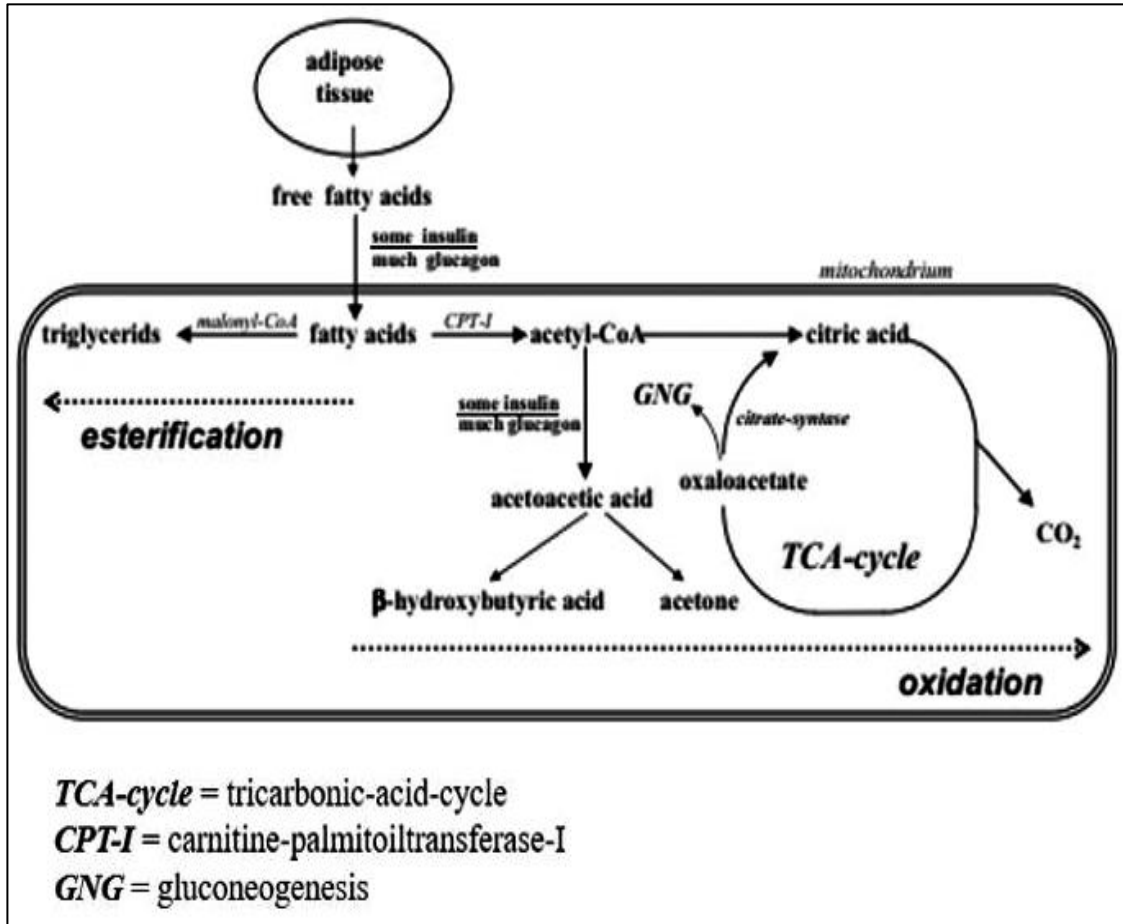
وقد يعزى الارتفاع في تركيز بيتا هيدروكسي بيوتيرات  $\beta$ -HBA والأحماض الدهنية الحرة (FFA) إلى تحرر كميات كبيرة من الدهون من مخازنها مع تخليق الأحماض الدهنية غير المشبعة (FFAs) مما يؤدي إلى زيادة تركيزها في مجرى الدم، والتي تخضع لأكسدة بيتا وتشكل عند زيادة تركيزها كميات كبيرة من أجسام الكيتون وأهمها بيتا هيدروكسي بيوتيرات  $\beta$ -HBA، وهذه التغيرات تحدث كاستجابة فيزيولوجية لنقص الطاقة الناجم إما عن زيادة نمو الجنين المتسارعة خلال الثلث الأخير من الحمل أو كنتيجة لتقييد الغذاء وعدم كفايته (Souto et al., 2019). وتتفق نتائجنا مع العديد من الباحثين (Moghaddam & Hassanpour., 2008; Hefnawy et al., 2011; Souto et al., 2019) الذين لاحظوا زيادة في تركيز بيتا هيدروكسي بيوتيرات والأحماض الدهنية الحرة في الأغنام والماعز المصابة بالتسمم الحولي، وعلى الرغم من أن الكبد ينتج أجسام الكيتون في الحالة الطبيعية إلا أن الأنسجة الأخرى تستخدمها بشكل كامل، وقد تكون الحالة الكيتونية نتيجة لقلة استهلاكها أو الإفراط في إنتاجها.

وتتفق نتائجنا أيضاً مع للباحثين (Harmeyer & Schlumbohm., 2006) اللذين أوضحوا أن هذه الزيادة ناجمة عن زيادة تراكم الأحماض الدهنية الحرة والانخفاض في قدرة النعاج الحوامل على استخدام  $\beta$ -هيدروكسي بيوتيرات وتسبب العديد من التأثيرات السلبية على توازن الطاقة واستقلاب الدهون، مما يساهم في التطور السريع لمرض التسمم الحولي PT، وخاصة في النعاج ذات الحمل التوأمي/المتعدد.

وقد لاحظنا ارتفاعاً في تركيزات BOHB والأحماض الدهنية الحرة بعد تقييد الطعام في المجموعات المستحدث لديها التسمم الحولي (G6-G5-G4-G3-G2) مقارنة بمجموعة الشاهد السلبي (G1)، والذي تزامن مع انخفاض تركيز الجلوكوز في المجموعات المستحدث لديها التسمم الحولي. وأن الدراسات السابقة لا تحدد الوقت الذي ترتفع فيه مستويات BOHB استجابةً للجوع (Guliński., 2021).

وتتفق نتائج دراستنا مع الباحث (Steenefeld et al., 2020) الذي أشار أيضاً إلى أن فرط الكيتون هو نتيجة حتمية في مرض التسمم الحولي الإكلينيكي وتحت الإكلينيكي، وذلك نظراً لزيادة تركيز

الأحماض الدهنية الحرة وإنتاج أجسام الكيتون بالإضافة إلى انخفاض استهلاكها كمصدر للطاقة. وأن الأجسام الكيتونية هي مجموعة من المواد الكيميائية العضوية التي تعمل كوسطاء في عملية استقلاب الدهون، وهي ناتجة عن أكسدة الأحماض الدهنية الحرة في الكبد، وتتشأ عندما يستمد الجسم الطاقة من جزيئات الدهون بدلاً من الكربوهيدرات . وهناك ثلاث أنواع من الأجسام الكيتونية وهي بيتا هيدروكسي بوتيرات وأسييتو أسيتات و الأسييتون (  $\beta$ HBA و ACAC و AC ) كما في المخطط رقم (1) (Steeneveld et al., 2020).



المخطط رقم (1): يبين طريقة تشكل الأجسام الكيتونية وعلاقتها بدورة TCA. (Baticz et al., 2002).

وقد يعزى الارتفاع المعنوي في متوسطات تركيز الدهون الثلاثية و الكوليستيرول في المصل إلى زيادة تحرر الدهون وتحركها من مخازنها استجابةً لحدوث الانخفاض المعنوي في تركيز الجلوكوز وقد يعزى

ايضاً ارتفع متوسط تركيز الكولستيرول إلى تقييد العلف المقدم للنعاج الحوامل وكذلك ضعف نشاط الكبد الوظيفي (Aly & Elshahawy., 2016).

تتفق نتائجنا مع العديد من الأبحاث التي أجريت على العديد من النماذج الحيوانية التجريبية والدراسات الاكلينيكية حيث بينت الأبحاث أن زيادة مستويات تراكم الدهون في الدورة الدموية والناشئة عن زيادة تحررها من مستودعات الدهون تعتبر من العوامل الأساسية التي تؤدي إلى تطور الأمراض الأيضية وبشكل خاص مرض التسمم الحلمي. حيث تلعب الدهون المتراكمة في الكبد أيضاً دوراً حاسماً في تطور فرط شحميات الدم (Öztürk & Mamak, 2023).

وأظهرت نتائج الدراسة حدوث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في متوسط تراكيز (بيتا هيدروكسي بوتيرات - الأحماض الدهنية الحرة - الغليسريدات الثلاثية- الكولستيرول ) في نعاج المجموعات (G3-G4-G5-G6) خلال الفترتين (138-135) من الحمل والمعالجة بالبروبيلين غليكول وحمض 2- ميثيل 2- فينوكسي بربيونيك وحمض الفا ليبويك والمشاركة بين البروبيلين غليكول و 2- ميثيل 2- فينوكسي حمض بربيونيك معاً.

قد يعود ذلك إلى البروتوكول العلاجي المتبع في جميع المجموعات العلاجية المجموعات (G3-G4-G5-G6) خلال الفترتين (138-135) من الحمل حيث يتمحور العلاج بالدرجة الأولى إلى إزالة توازن الطاقة السلبي وكذلك تعويض النقص الحاصل بمصدر الطاقة من خلال العديد من العلاجات. في المقابل تتفق نتائجنا مع الباحث (Kalyesubula et al., 2019) الذي أشار إلى العلاج بالبروبيلين غليكول بتركيز 15% يعمل على عودة تركيز الغلوكوز إلى مستواه الطبيعي والذي يؤدي إلى تنظيم مستويات تراكيز بيتا هيدروكسي بوتيرات - الأحماض الدهنية الحرة - الغليسريدات الثلاثية - الكولستيرول.

وكذلك تتفق نتائجنا مع الباحث (Da Silva et al., 2016) الذي وجد أن الإعطاء العضلي اليومي لحمض 2-ميثيل-2-فينوكسي-بروبيونيك (الذي ينظم الجينات المشاركة في تكوين الغلوكوز وأكسدة بيتا للدهون) بالإضافة إلى البروبيلين غليكول عن طريق الفم مرتين يومياً أدى إلى عودة مبكرة إلى مستويات BHB الطبيعية وانخفاض دهون الكبد في النعاج المصابة بتسمم الحمل الإكلينيكي مقارنة بالبروبيلين غليكول عن طريق الفم مرتين يومياً وحده.

### 3- مناقشة نتائج نشاط أنزيمات الكبد (AST-ALT) والكلية (الكرياتينين) في مصل الدم عند نعاك التجربة:

كان متوسط نتائج نشاط أنزيمات الكبد والكرياتينين في اليوم (120) من الحمل لدى نعاك مجاميع التجربة ضمن الحدود الفيزيولوجية الطبيعية أثناء الحمل حيث بلغ تركيزه أثناء الحمل عند النعاك في مجموعة الشاهد السلبى (G1) (42.32) U/L (19.02) U/L (1.51) ملغ/دل على التوالي وجاءت نتائجنا متوافقة مع العديد من الأبحاث والدراسات التجريبية ( Öztürk, & Mamak 2023; Souto et al., 2019; Hassan et al., 2024 ).

في حين حدث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في متوسط تراكيز (ناقلة أمين الأسبارتات - ناقلة أمين الألانين - والكرياتينين) في اليوم (132) من الحمل لدى نعاك المجموعات التي استحدثت لديها مرض التسمم الحملى (G2-G3-G4-G5-G6).

قد يكون ارتفاع مستويات نشاط إنزيمات الكبد (ALT) و (AST) ناتجاً عن تحرر وحركة الدهون في الجسم نحو الكبد وذلك بسبب توازن الطاقة السلبى وبداية تراكم الدهون في خلايا الكبد ( Aly & Elshahawy., 2016). وفي الحالات المتقدمة يمكن أن يؤدي تحرر الدهون إلى خلايا الكبد إلى تدمير خلايا الكبد والأنسجة وظهور الآفات المرضية، حيث يُعزى ارتفاع مستوى إنزيمات الكبد، مثل ALT و AST و GGT، إلى ضعف قدرة الكبد الوظيفية. يُعتبر تحلل الأنسجة بواسطة إنزيم AST الكبدى هو الأكثر استجابة للتغيرات النسيجية المرضية في الكبد. و بين بعض الباحثين، فإن زيادة مستوى إنزيمات الكبد في مصل الدم هي دليل قاطع على ضعف نشاط الكبد، حيث يصاحبها تراكم الدهون في خلايا الكبد وخلل في الميتوكوندريا وتدمير العضيات الخلوية (Mustafa et al., 2023). ويمكن أن تعزى الزيادة في تركيز الكرياتينين إلى زيادة استقلاب البروتين أو ضعف وظائف الكلية (اليوريميا) وهذا ما اتفق عليه (Andrews, 1997).

وتتفق نتائج دراستنا مع (EL-Deeb., 2012) حيث ذكرنا أن مستويات نشاط ALT و AST و GGT و LDH كانت أعلى بشكل ملحوظ وارتبطت بشكل إيجابى بارتفاع الكيتون في الدم.

وكذلك تتفق مع الباحث (Öztürk & Mamak 2023) الذي درس التغيرات الكيميائية الحيوية والغدد الصماء والتغيرات المرضية للكبد والكلية في الأغنام المصابة بتسمم الحمل حيث لاحظ الباحث حدوث ارتفاع معنوي في تراكيز نشاط أنزيمات الكبد (AST-ALT) وأنزيمات الكلية وأهمها الكرياتينين.

وأظهرت نتائج الدراسة حدوث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في متوسط تراكيز نشاط أنزيمات الكبد (AST-ALT) والكلية (الكرياتينين) في نعاج المجموعات (G3-G4-G5-G6) خلال الفترتين (135-138) من الحمل والمعالجة بالبروبيلين غليكول وحمض 2-ميثيل-2-فينوكسي بروبونيك وحمض الفا ليبويك والمشاركة بين البروبيلين غليكول و 2-ميثيل-2-فينوكسي حمض بروبونيك معاً.

قد يعود ذلك إلى حمض 2-ميثيل-2-فينوكسي-بروبونيك هو فايبرات يرتبط ب PPAR $\alpha$  (المستقبلات المنشطة بمكاثير البيروكسيسوم Peroxisome proliferator-activated receptor) وينشطه، وبالتالي يقلل من تكوين الأجسام الكيتونية. وبمجرد تنشيط PPAR $\alpha$ ، يتفاعل مع الجينات المشاركة في عملية استقلاب الدهون، حيث ينشط أكسدة البيتا في الميتوكوندريا والبيروكسيسوم (Da Silva et al., 2016). وبالتالي تحسن قدرات الكبد الوظيفية.

كما تتفق نتائجنا مع الباحث (Rook., 2000) والباحث (Cal et al., 2009) اللذان أشارا إلى إن الزيادة في نشاط أنزيمات الكبد ناتجة عن تحرر الدهون من مخازنها والنتيجة بشكل رئيسي عن الصيام والتي قد تسبب ارتفاع معدل الإصابة بتشم الكبد وكذلك أوضح الباحث (Cal et al., 2009) أن في جميع الأغنام المعرضة للجوع تقريباً، تتأثر المناطق النسيجية I و II و III داخل حويصلة الكبد بدرجة عالية من الضرر. وأضاف أيضاً أن العلاج بـ حمض 2-ميثيل-2-فينوكسي-بروبونيك أظهر تعافي تام بعد فحص الخزعات الكبدية من تراكم الدهون فور الانتهاء من العلاج بينما لاحظ الباحث (Cal et al., 2009) أن العلاج بالبروبيلين غليكول لم يظهر تحسن ملحوظ في نسيج الكبد بالرغم من تحسن نشاط أنزيمات الكبد (AST-ALT)، وهو ما يتفق مع (Cal-Pereyra et al., 2012) الذين لم ينجحوا في تنفيذ نفس العلاج في تعافي الكبد الدهني الناجم عن هذا المرض. قد تكون الفعالية الأكبر لعلاج حمض 2-ميثيل-2-فينوكسي-بروبونيك في تعافي الكبد الدهني لأن هذا الفايبرات تقلل من استرة الأحماض الدهنية في الكبد مما يقلل من تراكمها في الخلايا الكبدية (Steiner., 2005). علاوة على ذلك، تعمل الفايبرات على تعزيز أكسدة الأحماض الدهنية وتحفيز نشاط ليباز البروتين الدهني (LPL)، مما يقلل من ثلاثي أسيل الغليسريد (Georgiadi & Kersten., 2012).

#### 4- مناقشة نتائج تركيز هرمون الكورتيزول في مصل الدم عند نعاج التجربة:

كان متوسط تركيز هرمون الكورتيزول في اليوم (120) من الحمل لدى نعاج مجاميع التجربة ضمن الحدود الفيزيولوجية الطبيعية أثناء الحمل حيث بلغ تركيزه أثناء الحمل عند النعاج في مجموعة الشاهد السلبي (G1) (7.25) (ng/ml) وجاءت نتائجنا متوافقة مع العديد من الأبحاث والدراسات التجريبية (Al- Qudah,2011; Souto et al., 2019; Hassan et al., 2024).

يتراوح نطاق تركيزات الكورتيزول في البلازما من 4 إلى 240 نانوغرام/مل في النعاج ويعود السبب في ذلك إلى تأثير النعاج بدرجة الخوف والاضطراب وذلك عند التعامل مع النعاج أثناء سحب الدم ( Ford et al., 1990).

في حين حدث ارتفاع معنوي ( $P \geq 0.05$ ) في متوسط تركيز هرمون الكورتيزول في اليوم (132) من الحمل لدى نعاج المجموعات التي استحدثت لديها مرض التسمم الحلمي (G2-G3-G4-G5-G6). ويمكن أن يعود السبب إلى الاستجابة الفيزيولوجية للغدة الكظرية وذلك نتيجة لانخفاض تركيز الغلوكوز في الدم (Cal-Pereyra et al., 2006)، وقد تكون الأسباب الأخرى هي الإجهاد البيئي، وربما انخفاض قدرة الكبد على استقلاب هرمون الكورتيزول (Andrews., 1997).

تتشارك منطقة ما تحت المهاد في الدماغ مع الغدة المختلفة في الجسم لتنظيم مستويات الهرمونات. إذ تعمل مع الغدة الكظرية والنخامية لتنظيم مستويات الكورتيزول، فعندما يكون مستوى الكورتيزول منخفضاً تطلق منطقة ما تحت المهاد هرمون الكورتيكوتروبين والذي يحفز الغدة النخامية الأمامية على إطلاق الهرمون الموجه لقشرة الكظر لتحفيز الغدة الكظرية على إفراز الكورتيزول. وفي الحقيقة، هناك عدة أسباب تحفز الغدة الكظرية على زيادة إفراز هرمون الكورتيزول أثناء الحمل أهمها الاجهاد وكذلك توازن الطاقة السلبي الذي يؤدي إلى تطور مرض التسمم الحلمي.

وتتفق هذه النتائج مع الباحث (Radostits et al., 2000) الذي أوضح أنه قد تكون الزيادة في تركيز هرمون الكورتيزول إلى عدم قدرة الجهاز الكبدي على معالجة الكورتيزول نتيجة التغيرات التي تحصل في الكبد.

وكذلك تتفق نتائج دراستنا مع ما توصل إليه الباحثان (Adel et al., 2005) اللذان ذكرا أن التسمم الحلمي أدى إلى انخفاض كبير في هرموني T3 و T4 واللذان توافقان مع الباحث (Kulcsár et al., 2006) الذين ذكروا أن تسمم الحمل في النعاج يؤدي إلى انخفاض كبير في الأنسولين و T3 و T4 إلى جانب زيادة كبيرة في هرمون الكورتيزول.

في حين بين الباحث ( Fira & Ozpinar., 2002 ) أنه تختلف مستويات الكورتيزول حتى في النعاج الحوامل السليمة حتى نهاية الحمل. حيث لاحظ الباحث انخفاضاً في تركيزات مستوى الكورتيزول في نهاية الحمل، ولكن لاحظ الباحث (Al- Qudah., 2011) زيادة معنوية في تركيز هرمون الكورتيزول في بداية ونهاية الحمل في حالات النعاج المصابة بالتسمم الحلمي. في حين عزى الباحث (Andrews., 1997) السبب في ذلك يرجع إلى أنه قد ترتفع مستويات الكورتيزول في المصل نتيجة لانخفاض التمثيل الغذائي للكبد وانخفاض سكر الدم والتعرض لمستويات مستمرة من الإجهاد. ووفقاً للباحث (Kimberling., 1988)، يزيد التسمم الحلمي من حجم الغدد الكظرية استجابة لزيادة إنتاج مستويات الكورتيزول التي قد تمنع استخدام الغلوكوز بواسطة الأنسجة وتسبب مظاهر تحت سريرية واكليميكية خاصة المرتبطة بالعلامات العصبية. وفقاً (Reid., 2016)، قد يزداد هذا التأثير المثبط على استخدام الغلوكوز في ظل ظروف نقص الأنسولين الشديد. وقد تم التحقق من هذه الحقيقة ، حيث كان هناك ارتباط سلبي مرتفع بين الكورتيزول والأنسولين وهذا ما بينته دراسة حديثة أوضحت ذلك حيث تم تسجيل نفس الملاحظة من قبل الباحث (Affan et al., 2022) وزملاؤه الذين أفادوا بأن مستويات الأنسولين لدى الماعز انخفضت وارتفعت مستويات الكورتيزول لدى المصابين بتسمم الحمل.

وأظهرت نتائج الدراسة حدوث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في مستوى تركيز هرمون الكورتيزول في نعاج المجموعات (G3-G4-G5-G6) خلال الفترتين (135-138) من الحمل والمعالجة بالبروبيلين غليكول وحمض 2-ميثيل 2- فينوكسي بربيونيك وحمض الفا ليبويك والمشاركة بين البروبيلين غليكول و 2-ميثيل 2- فينوكسي حمض بربيونيك معاً. يمكن أن يعود ذلك إلى الطرق العلاجية المستخدمة لتوازن الطاقة السلبية حيث أنه كما ذكرت الأبحاث سابقاً أن انخفاض تركيز السكر وانخفاض تركيز الأنسولين يؤدي إلى زيادة تركيز هرمون الكورتيزول وبالتالي فإن تعويض الطاقة يعمل على استقرار تركيز هرمون الكورتيزول ضمن الحدود الفيزيولوجية أثناء الحمل.

حيث أظهرت العديد من الدراسات أن زيادة تركيز الغلوكوز في مصل الدم يلاحظ بمجرد بدء العلاج. حيث يتم امتصاص البروبيلين غليكول من الكرش بمعدل 40 % في الساعة الأولى من العلاج دون أن يتم استقلابه مما يؤدي إلى زيادة سريعة في تركيز الغلوكوز في مصل الدم بعد حوالي 4 ساعات من إعطائه (Herdt & Emery., 2009)، وهو ما يفسر انخفاض تركيز هرمون الكورتيزول في مصل الدم في المجموعة الثالثة (G3).

في حين بينت العديد من الدراسات أن العلاج بحمض 2-ميثيل 2-فينوكسي بريونيك والذي هو عبارة عن فايبرات تعمل على تنظيم التعبيرات الجينية المشاركة في تكوين ، ولكنه ليس مقدمة أو طليعة للجلوكوز (Gessner et al., 2015, Georgiadi & Kersten, 2012)، في حين يقتصر عمل 2-ميثيل 2-فينوكسي بريونيك على تنظيم العمليات الكيميائية لإنتاج من مصاد غير سكرية، وبالتالي الحفاظ على تركيز في مصل الدم ضمن الحدود الطبيعية وهذا ما يفسر انخفاض تركيز هرمون الكورتيزول في مصل الدم لدى المجموعة الرابعة (G4).

وكذلك بينت الدراسات أيضاً أن حمض ألفالبيويك له دوراً رئيسياً في استقلاب الطاقة والأحماض الأمينية من خلال تكوين روابط تساهمية مع البروتينات، ويعمل أيضاً كجزء من الإنزيمات المتعددة الأساسية للميتوكوندريا التي تساهم في الاستقلاب المنتج للطاقة (Parente et al., 2017). في حين أكدت العديد من الدراسات أن حمض ألفا لبيويك له دور كبير في إزالة الجذور الحرة المتوالدة أثناء التسمم الحلمي والتي تمت دراستها من قبل العديد من الباحثين حيث يمكن أن يساهم حمض ألفالبيويك في تنظيم مستوى تركيز الجلوكوز بالخاصية المضادة للأكسدة وهذا قد يفسر الانخفاض المعنوي في تركيز هرمون الكورتيزول في المجموعة الخامسة (G5).

## 5- مناقشة نتائج تركيز الكالسيوم والفسفور في مصل الدم عند نجاج التجربة:

كان متوسط نتائج تركيز الفسفور والكالسيوم في اليوم (120) من الحمل لدى نجاج مجاميع التجربة ضمن الحدود الفيزيولوجية الطبيعية أثناء الحمل حيث بلغ تركيزها أثناء الحمل عند النجاج في مجموعة الشاهد السليبي (G1):  $mmol/l (1.70) U/L (2.32) mmol/l$  على التوالي وجاءت نتائجنا متوافقة مع العديد من الأبحاث والدراسات التجريبية (Roubies et al., 2003; Öztürk & Mamak., 2023).

في حين حدث ارتفاع معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في متوسط تركيز الفسفور وحدث انخفاض معنوي ( $P \leq 0.05$ ) في متوسط تركيز الكالسيوم في اليوم (132) من الحمل لدى نجاج المجموعات التي استحدثت لديها مرض التسمم الحلمي (G2-G3-G4-G5-G6).

يمكن تفسير الانخفاض والارتفاع المعنوي في تركيز الفسفور بأنه في حالة تسمم الحمل ونتيجة لنقص سكر الدم وفرط كيتون الدم، تتأثر تركيبات المعادن داخل الخلايا وخارجها، مما يؤدي إلى اختلال التوازن الحمضي القاعدي (Roubies et al., 2003). حيث افاد الباحث (Öztürk & Mamak., 2023) بأنه كلما زاد تركيز الأجسام الكيتونية زادت نسبة تركيبات الفسفور أي أنه في تسمم الحمل يمكن أن يكون اضطراب تركيز المعادن مرتبطاً باضطراب التمثيل الغذائي لها.

في حين ذكر الباحث (Brozos et al., 2011) إن التسمم الحلمي ونقص كالسيوم الدم هما من أهم الاضطرابات الاستقلابية لدى النجاج الحوامل، والتي تحدث بسبب الاستقلاب غير الطبيعي للكربوهيدرات والدهون والظروف المجهدة، والتي تحدث في المرحلة الأخيرة من الحمل.

وقد ورد في بعض الأبحاث العلمية أن تراكم الدهون في كبد الأبقار المصابة بالتسمم الحلمي يضعف جذور الهيدروكسيل وتحويل فيتامين د، مما يؤدي إلى انخفاض امتصاص الكالسيوم في الأمعاء (Thebault et al 2008، Yameogo et al. 2005). يمكن أيضاً استخدام التفسير المماثل لشرح نتائج الدراسة الحالية. حيث يسبب الحمل المتقدم في النجاج الحوامل مع زيادة تركيز الأحماض الدهنية الحرة وكذلك زيادة تراكم الدهون في الكبد الأمر الذي يؤدي إلى ضعف في استقلاب فيتامين د وبالتالي انخفاض تركيز الكالسيوم. وذكر الباحث (Lotfollahzadeh et al., 2016) أن زيادة شدة انخفاض الكالسيوم في المصل في النجاج الحوامل بالتوأم أكثر من النجاج الحوامل بجنين واحد.

وتتفق نتائجنا مع الباحث (Abd El-Raof & Ghanem et al., 2006) الذي أجرى دراسة على اثنين وعشرين نعجة حامل (3-5 سنوات) في آخر 2-4 أسابيع من الحمل. أظهرت 12 نعجة منها علامات تسم الحمل تحت الإكلينيكي. كانت النعاج العشر الأخرى سليمة سريريًا واعتبرها مجموعة ضابطة. أشار التحليل الكيميائي الحيوي لمصل هذه الحيوانات إلى اضطراب كبير في الجلوكوز والكالسيوم والفوسفور والمغنيسيوم والصوديوم والبروتينات الكلية عندها. بينما كان هناك زيادة كبيرة في الدهون الكلية والكوليستيرول والأحماض الدهنية الحرة وALP وALT وAST واليوريا والكرياتينين. حيث فسّر الباحث تذبذب قيم الفوسفور والكالسيوم إلى لنقص سكر الدم وفرط كيتون الدم وتراكم الأحماض الدهنية في الكبد.

وتتفق نتائجنا أيضاً مع الباحثان (Moghaddam & Hassanpour., 2008) اللذان أجريا دراسة لمقارنة تركيزات حمض بيتا هيدروكسي بوتيريك ونيتروجين اليوريا في الدم والكالسيوم خلال فترتي ما قبل الولادة وما بعد الولادة لدى النعاج. حيث أخذ 134 عينة دم بشكل عشوائي من النعاج الحوامل. ومن ثم تم قياس مستويات الجلوكوز وحمض بيتا هيدروكسي بوتيريك (BHBA) واليوريا والكالسيوم بواسطة مطيافية ضوئية. كان متوسط مستوى BHBA في فترة ما قبل الولادة أعلى بكثير مما كان عليه في فترة ما بعد الولادة. وكان متوسط مستوى الجلوكوز في فترة ما قبل الولادة أقل بكثير من فترة ما بعد الولادة ( $P < 0.05$ ). وكان مستوى الكالسيوم في فترة ما قبل الولادة أخفض بشكل ملحوظ مما كان عليه في فترة ما بعد الولادة ( $P < 0.01$ ). في حين عانت 20 نعجة (14.9%) من ( $P < 0.05$ ) من تسم الحمل دون الإكلينيكي، وكذلك اعتبر الباحث نقص السكر في الدم واليوريميا وفرط كيتون الدم وانخفاض الكالسيوم في أواخر الحمل بمثابة تسم الحمل دون الإكلينيكي.

وكذلك تتفق نتائجنا مع الباحث (Sy et al., 2009) الذي درس التأثيرات المحتملة للحالة الإنجابية على كيمياء المصل والعناصر المعدنية في النعاج العواسية في 21 و 120 و 145 يوماً من الحمل و 7 و 14 يوماً بعد الولادة. تم تحليل معظم عناصر الدم في 20 نعجة عواسية حامل سليمة. كانت اليوريا في المصل، البيليروبين الكلي، البيليروبين المباشر، البروتين الكلي، الألبومين، الأنانين ترانساميناز (ALT)، كرياتين كيناز (CK) أعلى في الحمل بينما كانت مستويات في المصل، الكرياتينين، الفوسفاتيز القلوية (ALP)، الفسفور والكالسيوم أعلى في الرضاعة. تم تسجيل مستويات جلوكوز مصل أقل ( $P < 0.001$ ) في الأيام 21 و 120 و 145 من الحمل، مقارنة بالأيام 7 و 14 بعد الولادة. انخفضت مستويات البروتين الكلي في الدم، بينما زاد البيليروبين الكلي والبيليروبين المباشر، وخاصة في اليوم 120 من الحمل. ارتفعت مستويات اليوريا في المصل والألانين أمينو

ترانسفيراز في اليوم 121 من الحمل، مقارنة بأي مراحل أخرى من الحمل واليومين 7 و 14 بعد الولادة. وكان متوسط مستوى الكالسيوم في المصل في اليوم 14 بعد الولادة أعلى بشكل ملحوظ من فترة ما قبل الولادة. كانت مستويات الفوسفور في المصل أقل في اليوم 120 من الحمل وكانت أعلى بعد 14 يومًا من الولادة. تم تسجيل زيادة تدريجية في مستويات الحديد في المصل أثناء الحمل عند مقارنتها باليوم 7 و 14 بعد الولادة ولكنها لم تكن ذات دلالة إحصائية. واستنتج الباحث أن النتائج الحالية تشير إلى أن تركيزات الجلوكوز والكرياتينين واليوريا والبيلبروبين الكلي والبيلبروبين المباشر والبروتين الكلي والألبومين و ALT و CK و ALP والكالسيوم والفوسفور في النعاج التي تتغذى على نحو مماثل، يمكن أن تتغير اعتمادًا على فترة الحمل والولادة والتي يجب أخذها في الاعتبار للتفسير الصحيح لكيمياء المصل وحالة العناصر المعدنية

الاستنتاجات

والتوصيات

## 6\_ الاستنتاجات :

- ❖ من خلال دراسة التغيرات الفيزيولوجية عند النعاج الحوامل تبين أن تقييد العليقة أو تخفيفها يؤدي إلى ارتفاع المؤشرات الفيزيولوجية وخاصةً مستوى تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات - الأحماض الدهنية الحرة وبالتالي حدوث مرض التسمم الحلمي.
- ❖ يمكن استخدام مؤشر نسبة تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات - الأحماض الدهنية الحرة في مصل الدم كدلالة على حدوث مرض التسمم الحلمي.
- ❖ إن إعطاء البروبيلين غليكول عن طريق الفم أدى إلى تحسين المؤشرات الفيزيولوجية من خلال رفع مستوى تركيز الجلوكوز في الدم خلال فترة قصيرة ولكن لم تتحسن وظائف الكبد الفيزيولوجية المتمثلة في تركيز مستوى أنزيمات الكبد.
- ❖ إن إعطاء حمض ألفا ليبويك عن طريق الفم أدى إلى تحسين المؤشرات الفيزيولوجية في الدم ولكن خلال فترة طويلة من العلاج.
- ❖ إن إعطاء حمض 2-ميثيل 2-فينوكسي بربيونيك أدى إلى تنظيم مستوى تركيز الجلوكوز وبيتا هيدروكسي بوتيرات والأحماض الدهنية الحرة وذلك من خلال قدرته على تنشيط استقلاب الدهون في الكبد وكذلك تنشيط دورات استحداث السكر من مصادر غير سكرية وبالتالي تنشيط وظائف الكبد الفيزيولوجية ولكن خلال فترة ثلاث أيام من العلاج.
- ❖ إن إعطاء البروبيلين غليكول و حمض 2-ميثيل 2-فينوكسي بربيونيك أدى إلى تنظيم المؤشرات الفيزيولوجية وخاصةً مستوى تركيز الجلوكوز وبيتا هيدروكسي بوتيرات - الأحماض الدهنية الحرة في المجموعة السادسة بشكل أفضل من باقي مجموعات التجربة المعالجة بالأدوية كلاً على حدا.

## 7- التوصيات:

- ❖ إن مرحلة الحمل عند النعاج تعد مرحلة هامة وخطيرة لذا نوصي بمراقبة التغيرات الفيزيولوجية لها لأنها تمثل الحد الفاصل بين حدوث مرض التسمم الحلمي والاضطرابات المرضية الأخرى.
- ❖ إجراء دورات تثقيفية لمربين الأغنام أو توزيع بروشورات تعريفية عن المرض و أسبابه وآلية حدوث المرض وذلك ليتعرف المربي كيفية الوقاية من المرض وبالتالي كبح انتشار المرض.
- ❖ تعتبر الوقاية من مرض التسمم الحلمي أهم عامل في درئ هذا المرض كونه مرض استقلابي يمكن السيطرة عليه قبل حدوثه لذا نوصي بإعطاء العليقة المناسب التي تلبي حاجة النعاج الحوامل وكذلك الجنين أثناء فترة الحمل.
- ❖ نوصي بإعطاء البروبيلين غليكول و حمض 2- ميثيل 2- فينوكسي بريونيك معاً لعلاج مرض التسمم الحلمي لما له من دور في علاج المرض وكذلك كون إحداهم يعمل على رفع مستوى سكر الدم والأخر يعمل على تنشيط الكبد وتنظيم تراكيز الدهون (تركيز بيتا هيدروكسي بوتيرات - الأحماض الدهنية الحرة).
- ❖ تكثيف الأبحاث الفيزيولوجية على نعاج العواس أثناء فترة الحمل ودراسة متغيرات فيزيولوجية أخرى وذلك للحد من التدهور الاقتصادي الناجم عن مرض التسمم الحلمي.

## المراجع:

- Abd El-Raof, Y. M., & Ghanem, M. M. (2006). **biochemical study on some cases of pregnancy toxemia among ewes.** In *Proceedings of the 8th Scientific Veterinary Medicine Zagazig Conference* (pp. 31-08).
- Adam, M., Ajadi, A. A., Atata, J. A., Olaniyi, M. O., Raufu, I. A., Lawal, F. M., ... & Ghali-Mohammed, I. (2024). **Pathology and Oxidative Stress Changes Associated with Pregnancy Toxaemia in Ewes.** *Sahel Journal of Veterinary Sciences*, 21(1), 25-33.
- Adel, M. A., Sahar, S., & El-Hamied, A. (2005). **Anion gap determination and its relationship to some serum biochemical indicators in pregnancy toxemia in does.** *Zagazig Veterinary Journal*, 33, 162-168.
- Adkinson, R.W.(2013). **The FecB (Booroola) Gene and Implications for the Turkish Sheep Industry.** *Turk. J. Vet. Anim. Sci.*, 37, 621–624
- Affan, A. A., Salleh, A., Zamri-Saad, M., Jayanegara, A., & Hassim, H. A. (2022). **Clinical signs and blood variables of pregnancy toxemia goats during late gestation and postpartum.** *Tropical Animal Science Journal*, 45(1), 84-90.
- Al-Qudah, K.M.(2011). **Oxidant and Antioxidant Profile of Hyperketonemic Ewes Affected by Pregnancy Toxemia.** *Vet. Clin. Pathol.* 2011, 40, 60–65
- Alon, T.; Rosov, A.; Lifshitz, L.; Dvir, H.; Gootwine, E.; Moallem, U.(2020) **The Distinctive Short-Term Response of Late-Pregnant Prolific Ewes to Propylene Glycol or Glycerol Drenching.** *J. Dairy Sci.* 2020, 103, 10245–10257.
- Alvarenga, T.I.R.C.; Chen, Y.; Furusho-Garcia, I.F.; Perez, J.R.O.; Hopkins, D.L. (2015). **Manipulation of Omega-3 PUFAs in Lamb: Phenotypic and**

**Genotypic Views.** *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2015, 14, 189–204  
Adkinson, A.Y.;

Alves-Bezerra, M.; Cohen, D.E.(2017) **Triglyceride Metabolism in the Liver.** *Compr. Physiol.*, 8, 1–8.

Aly, M., & Elshahawy, I. (2016). **Clinico-biochemical diagnosis of pregnancy toxemia in ewes with special reference to novel biomarkers.** *Alex. J. Vet. Sci*, 48(2), 96-102.

Andrade, I.M.; Simões, P.B.A.; Lamas, L.P.; Carolino, N.; Lima, M.S. (2019). **Blood Lactate, PH, Base Excess and PCO2 as Prognostic Indicators in Caesarean-Born Kids from Goats with Pregnancy Toxaemia.** *Ir. Vet. J*, 72, 10.

Andrews, A. (1997). **Pregnancy toxemia in the ewe.** *In Practice*, 19(6), 306-314.

Andrews, A and Wilkinson, J. 1998. **Treatment of pregnancy toxemia with glucose and electrolytes.** *Large Animal Practice*, 19:31.

Araújo, C.A.S.C.; Sousa, R.S.; Monteiro, B.M.; Oliveira, F.L.C.; Minervino, A.H.H.; Rodrigues, F.A.M.L.; Vale, R.G.; Mori, C.S.; Ortolani, E.L.(2018). **Potential Prophylactic Effect of Recombinant Bovine Somatotropin (RbST) in Sheep with Experimentally Induced Hyperketonemia.** *Res. Vet. Sci.* 2018, 119, 215–220.

Arfianti, A.; Pok, S.; Barn, V.; Haigh, W.G.; Yeh, M.M.; Ioannou, G.N.; Teoh, N.C.-H.; Farrell, G.C. (2020). **Exercise Retards Hepatocarcinogenesis in Obese Mice Independently of Weight.** *Control. J. Hepatol*, 73, 140–148

Asif, S.; Kim, R.Y.; Fatica, T.; Sim, J.; Zhao, X.; Oh, Y.; Denoncourt, A.; Cheung, A.C.; Downey, M.; Mulvihill, E.E.; et al.(2022) **Hmgcs2-Mediated Ketogenesis Modulates High-Fat Diet-Induced Hepatosteatosi.** *Mol. Metab.* 2022, 61, 101494

Bani Ismail, Z.A.; Al-Majali, A.M.; Amireh, F.; Al-Rawashdeh, O.F. (2008). **Metabolic Profiles in Goat Does in Late Pregnancy with and without Subclinical Pregnancy Toxemia.** *Vet. Clin. Pathol*, 37, 434–437

Barakat, I.A.; Salem, L.M.; Daoud, N.M.; Khalil, W.K.; Mahrous, K.F.(2017). **Genetic Polymorphism of Candidate Genes for Fecundity Traits in Egyptian Sheep Breeds.** *Biomed. Res.*, 28, 851–857.

Barbagianni, M. S., Spanos, S. A., Ioannidi, K. S., Vasileiou, N. G. C., Katsafadou, A. I., Valasi, I., ... & Fthenakis, G. C. (2015). **Increased incidence of peri-parturient problems in ewes with pregnancy toxemia.** *Small Ruminant Research*, 132, 111-114.

Barimanloo, A.M.; Chalmeh, A.; Pourjafar, M.; Mirzaei, A.(2021) **Effects of Intravenous Butaphosphan and Cyanocobalamin to Late Pregnant Ewes on the Metabolic Indices around Parturition and Weight Gain of Their Lambs after Birth.** *Vet. Med. Sci.* 20218, 781–791.

Basu, D.; Goldberg, I.J.(2020). **Regulation of Lipoprotein Lipase-Mediated Lipolysis of Triglycerides.** *Curr. Opin. Lipidol*, 31, 154–160.

Baticz, O., Tömösközi, S., Vida, L. (2002). **Concentrations of citrate and ketone bodies in cow's raw milk.** *Period. Polytech. Chem. Eng.*, 46(1-2): 93-104.

Bhatt-Wessel, B.; Jordan, T.W.; Miller, J.H.; Peng, L.(2018). **Role of DGAT Enzymes in Triacylglycerol Metabolism.** *Arch. Biochem. Biophys*, 655, 1–11

Bionaz, M., Baumrucker, C. R., Shirk, E., Vanden Heuvel, J. P., Block, E., & Varga, G. A. (2008). **Characterization of Madin-Darby bovine kidney cell line for peroxisome proliferator-activated receptors: Temporal response and sensitivity to fatty acids.** *Journal of Dairy Science*, 91(7), 2808-2813.

Bradshaw, P.C.(2021). **Acetyl-CoA Metabolism and Histone Acetylation in the Regulation of Aging and Lifespan.** *Antioxidants*, 10, 572.

Brozos, C., Mavrogianni, V. S., & Fthenakis, G. C. (2011). **Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia.** *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 27(1), 105-113.

Bulgin, M.(2007). **Diseases of the Periparturient Ewe. In Current Therapy in Large Animal.** Theriogenology, 2nd ed.; Youngquist, R.S., Threlfall, W.R., Eds.; W.B. Saunders: Saint Louis, MO, USA; pp. 695–700.

Burswell, J, Hadd, P and Bywater, J. (2001). **Treatment of pregnancy toxemia in sheep using a concentrated oral rehydration solution.** *Veterinary Record*, 118:208-209.

Cal-Pereyra L, Benech A, Abreu MN, Borteiro C, Cruz JC, Ricciardi L, Godiño L, Nievas C, Rodas E, González Montaña JR.(2006). **Preliminary assessment of the risk of toxemia of pregnancy in sheep under different nutritional handlings and subjected to fasting for 48 hours.** *Veterinaria Montevideo* 41, 39–44.

Cal, L., Borteiro, C., Benech, A., Rodas, E., Abreu, M. N., Cruz, J. C., & González Montaña, J. R. (2009). **Histological changes of the liver and metabolic correlates in ewes with pregnancy toxemia.** *Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia*, 61, 306-312.

Cal-Pereyra, L., Acosta-Dibarrat, J., Benech, A., Da Silva, S., Mart\_in, A. & Gonz\_alez Monta~na, J.R. (2012). **Ewe pregnancy toxemia. Review.** *Revista Mexicana de Ciencias Pecuarias*, 3, 247–264.

Cal-Pereyra, L., Benech, A., Gonz\_alez-Monta~na, J.R., Acosta-Dibarrat, J., Da Silva, S. & Mart\_in, A. (2015). **Changes in the metabolic profile of pregnant ewes to an acute feed restriction in late gestation.** *New Zealand Veterinary Journal*, 63, 141–146.

Cantley, C.E., Ford, C.M. & Heath, M.F. (2013). **Serum fructosamine in ovine pregnancy toxemia: a possible prognostic index.** *Veterinary Record*, 128, 525–526.

Chawla, A., FAU, R.J., FAU, E.R. & Mangelsdorf, D.J. (2001). **Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files.** *Science*, 294, 1866–1870.

Chilliard, Y.; Glasser, F.; Ferlay, A.; Bernard, L.; Rouel, J.; Doreau, M. (2007). **Diet, Rumen Biohydrogenation and Nutritional Quality of Cow and Goat Milk Fat.** *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 109, 828–855.

Coleman, R.A.; Lewin, T.M.; Muoio, D.M.(2000). **Physiological and Nutritional Regulation of Enzymes of Triacylglycerol Synthesis.** *Annu. Rev. Nutr*, 20, 77–103.

Constable, P.D.; Hinchcliff, K.W.; Done, S.H.; Grünberg, W.; Radostits, O.M.(2017). **Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats**, 11th ed.; Elsevier: St. Louis, MO, USA.

Crilly, J. P., Phythian, C., & Evans, M. (2021). **Advances in managing pregnancy toxemia in sheep**. *In Practice*, 43(2), 79-94.

Crnkic, C, Hodzic, A. (2012). **Nutrition and Health of Dairy Animals. Overview of Animal Nutrition, Management and Health**, Chapter 2, 1-64.

Dai, J.; Liang, K.; Zhao, S.; Jia, W.; Liu, Y.; Wu, H.; Lv, J.; Cao, C.; Chen, T.; Zhuang, S.; et al.(2018). **Chemoproteomics Reveals Baicalin Activates Hepatic CPT1 to Ameliorate Diet-Induced Obesity and Hepatic Steatosis**. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 115, E5896–E5905.

Dantas, A. F. M., Cajueiro, J. F., Gonçalves, D. N., Filho, E. F. O., & Soares, P. C. (2019). **Biochemical, endocrine, and histopathological profile of liver and kidneys of sheep with pregnancy toxemia** Rodolfo JC Souto<sup>2</sup>. *Pesq. Vet. Bras*, 39(10), 780-788.

Da Silva, S., Cal-Pereyra, L. G., Benech, A., Acosta-Dibarrat, J., -1 Martin, M. J., Abreu, M. C., Perini, S., Gonz\_alez-Monta~na, J. R. (2015). **Evaluation of a fibrate, specific stimulant of PPAR $\alpha$ , as a therapeutic alternative to the treatment of clinical ovine pregnancy toxemia**. *J. vet. Pharmacol. Therap.* doi: 10.1111/jvp.12304

Da Silva, S.; Cal-Pereyra, L.G.; Benech, A.; Acosta-Dibarrat, J.; Martin, M.J.; Abreu, M.C.; Perini, S.; González-Montaña, J.R.(2016). **Evaluation of a Fibrate, Specific Stimulant of PPAR $\alpha$ , as a Therapeutic Alternative to the Treatment of Clinical Ovine Pregnancy Toxaemia**. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2016, 39, 497–503.

Doré, V.; Dubuc, J.; Bélanger, A.M.; Buczinski, S.(2015). **Definition of Prepartum Hyperketonemia in Dairy Goats**. *J. Dairy Sci.*, 98, 4535–4543.

Duehlmeier, R., Fluegge, I., Schwert, B., Parvizi, N., & Ganter, M. (2011). **Metabolic adaptations to pregnancy and lactation in German Blackheaded Mutton and Finn sheep ewes with different susceptibilities to pregnancy toxemia**. *Small Ruminant Research*, 96(2-3), 178-184

Duehlmeier, R.; Fluegge, I.; Schwert, B.; Ganter, M. (2013). **Post-Glucose Load Changes of Plasma Key Metabolite and Insulin Concentrations during Pregnancy and Lactation in Ewes with Different Susceptibility to Pregnancy Toxaemia.** *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 97, 971–985.

Duehlmeier, R.; Noldt, S.; Ganter, M.(2013). **Pancreatic Insulin Release and Peripheral Insulin Sensitivity in German Black Headed Mutton and Finish Landrace Ewes: Evaluation of the Role of Insulin Resistance in the Susceptibility to Ovine Pregnancy Toxemia Domest.** *Anim. Endocrinol*, 44, 213–221.

Edmondson, M.A.; Pugh, D.G.(2009). **Pregnancy Toxemia in Sheep and Goats.** In *Food Animal Practice*, 5th ed.; Anderson, D.E., Rings, D.M., Eds.; W.B. Saunders: Saint Louis, MO, USA, pp. 144–145.

EL-Deeb, W.M. (2012). **Novel biomarkers for Pregnancy Toxemia in Ewes: Acute Phase Proteins and Pro-inflammatory Cytokines.** *Scientific Rep.*1: 243.

El-Far, A. H., Mahfouz, M. K., & Abdel Maksoud, H. A. (2010). **Biochemical changes in glutathione redox system and glucose regulation in late pregnant Ossimi ewes.** *Journal of American science*, 6(12).

El-Sherif ,M.M. and Assad. F. (2010). **Changes in some blood constituents of Barki ewes during pregnancy and lactation under semi-arid condition.** *Small Rumin. Res.* , 40: 269–27.

Fazio, E.; Bionda, A.; Chiofalo, V.; Crepaldi, P.; Lopreiato, V.; Medica, P.; Liotta, L.(2022). **Adaptive Responses of Thyroid Hormones, Insulin, and Glucose during Pregnancy and Lactation in Dairy Cows.** *Animals* 2022, 12, 1395.

Feijó, J. D. O., Oliveira, A. M., Pereira, R. A., Martins, C. F., Pino, F. D., Ferreira, M. B., ... & Corrêa, M. N. (2016). **Protocol of induction of**

**subclinical ketosis and its effect on biochemical parameters in pregnant ewes.**

Firat, A., & Ozpinar, A. (2002). **Metabolic profile of pre-pregnancy, pregnancy and early lactation in multiple lambing Sakiz ewes.** *Annals of nutrition & metabolism*, 46(2), 57.

Ford, E. J. H., Evans, J., & Robinson, I. (1990). **Cortisol in pregnancy toxoemia of sheep.** *British Veterinary Journal*, 146(6), 539–542. doi:10.1016/0007-1935(90)90057-a

Freer, M., & Dove, H. (Eds.). (2002). *Sheep nutrition*. CABI.

Fthenakis, G.C.; Arsenos, G.; Brozos, C.; Fragkou, I.A.; Giadinis, N.D.; Giannenas, I.; Mavrogianni, V.S.; Papadopoulos, E.; Valasi, I.(2012). **Health Management of Ewes during Pregnancy.** *Anim. Reprod. Sci.* 2012, 130, 198–212.

Gaadee, H. I. M., & Gehan, M. S. (2021). **Pregnancy toxemia in Ovis aries, and role of metabolic disorder causing it.** *Res J. Vet. Pract*, 9(1), 1-8.

Georgiadi, A. & Kersten, S. (2012). **Mechanisms of gene regulation by fatty acids.** *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 3, 127–134.

Gessner, D.K., Gr€one, B., Rosenbaum, S., Most, E., Hillen, S., Becker, S., Erhardt, G., Reiner, G. & Eder, K. (2015). **Treatment of lactating sows with clofibrate as a synthetic agonist of PPAR $\alpha$  does not influence milk fat content and gains of litters.** *BMC Veterinary Research*, 11, 54.

Gomez, D.E.; Bedford, S.; Darby, S.; Palmisano, M.; MacKay, R.J.; Renaud, D.L.(2020). **Acid-base Disorders in Sick Goats and Their Association with Mortality: A Simplified Strong Ion Difference Approach.** *J. Vet. Intern. Med*, 34, 2776–2786

Guo, C., Xue, Y., Seddik, H., Yin, Y., Hu, F., & Mao, S. (2019). **Dynamic Changes of Plasma Metabolome in Response to Severe Feed Restriction in Pregnant Ewes.** *Metabolites*, 9(6), 112. doi:10.3390/metabo9060112

Guliński, P. (2021). **Ketone bodies—causes and effects of their increased presence in cows' body fluids: A review.** *Veterinary world*, 14(6), 1492.

Han, L.; Shen, W.J.; Bittner, S.; Kraemer, F.B.; Azhar, S.( 2017). **PPARs: Regulators of Metabolism and as Therapeutic Targets in Cardiovascular Disease.** Part I: PPAR- $\alpha$ . *Future Cardiol.*, 13, 259–278.

Han, S.B. (2017). **Correlation of HMGCS2 and DAGLA Genes with Toxemia of Pregnancy in Sheep.** Master's Thesis, Henan Agricultural University, Zhengzhou, China.

Harmon, D.L.; Yamka, R.M.; Elam, N.A.( 2004). **Factors Affecting Intestinal Starch Digestion in Ruminants: A Review.** *Can. J. Anim. Sci.*, 84, 309–318.

Harrison, F.A.D (1982). **examethasone-Induced Parturition in Sheep.** *Br. Vet. J.* 1982, 138, 402–408.

Harmeyer, J., & Schlumbohm, C. (2006). **Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: Implications for onset of pregnancy toxemia.** *Research in veterinary Science*, 81(2), 254-264.

Hassan, H., Kamr, A., Elkholy, A., & Arbag, A. (2024). **Conventional and Doppler ultrasonographic diagnosis of subclinical pregnancy toxemia with altered serum cortisol and biochemical parameters in pregnant does.** *Research in veterinary science*, 176, 105337.

Hefnawy A.E., Shousha S. & Youssef S. (2011). **Hematobiochemical profile of pregnant and experimentally pregnancy toxemic goats.** *J. Basic Appl. Chem.* 1:65-69.

Henze, P, Bickhardt, K, Fuhrmann, H and Sallmann, H.(1998). **Spontaneous pregnancy toxemia in sheep and the role of insulin.** *Zentralblatt Veterinary Medicine Research*, 45:255-266.

Herdt, T.H. & Emery, R.S. (2009). **Therapy of diseases of ruminant intermediary metabolism.** *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 8, 91–106.

Herzig, S.; Shaw, R.J.(2018) **AMPK: Guardian of Metabolism and Mitochondrial Homeostasis.** *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*, 19, 121–135.

Hocquette, J.F.; Bauchart, D.(1999). **Intestinal Absorption, Blood Transport and Hepatic and Muscle Metabolism of Fatty Acids in Preruminant and Ruminant Animals.** *Reprod. Nutr. Dev*, 39, 27–48.

Hu, F.; Xue, Y.; Guo, C.; Liu, J.; Mao, S.(2018). **The Response of Ruminal Fermentation, Epithelium-Associated Microbiota, and Epithelial Barrier Function to Severe Feed Restriction in Pregnant Ewes.** *J. Anim. Sci.*, 96, 4293–4305.

Huang, C.; Gao, X.; Shi, Y.; Guo, L.; Zhou, C.; Li, N.; Chen, W.; Yang, F.; Li, G.; Zhuang, Y.; et al. (2022). **Inhibition of Hepatic AMPK Pathway Contributes to Free Fatty Acids-Induced Fatty Liver Disease in Laying Hen.** *Metabolites*, 12, 825. [CrossRef]

Huh, J.Y.; Reilly, S.M.; Abu-Odeh, M.; Murphy, A.N.; Mahata, S.K.; Zhang, J.; Cho, Y.; Seo, J.B.; Hung, C.-W.; Green, C.R.; et al.(2020). **TANK-Binding Kinase 1 Regulates the Localization of Acyl-CoA Synthetase ACSL1 to Control Hepatic Fatty Acid Oxidation.** *Cell Metab*, 32, 1012–1027.

Hunt, E.R.(1976). **Treatment of Pregnancy Toxaemia in Ewes by Induction of Parturition.** *Aust. Vet. J.* 1976, 52, 338–339.

Iqbal, R., Beigh, S. A., Mir, A. Q., Shaheen, M., Hussain, S. A., Nisar, M., & Dar, A. A. (2022). **Evaluation of metabolic and oxidative profile in ovine pregnancy toxemia and to determine their association with diagnosis and prognosis of disease.** *Tropical Animal Health and Production*, 54(6), 338.

Iriadam M (2007) **Variation in certain haematological and biochemical parameters during the peri-partum period in Kilis does.** *Small Ruminant Research*. 73: 54-57.

Jia, X.J.; Tang, J.H.; Zhang, K.; Tu, Y.L.; Gao, L.P.; Bai, Y.F.(2020). **Progress in Nutritional Regulation of Pregnancy Toxemia in Perinatal Ewes.** *Feed Res.* 2020, 43, 121–124.

Ji, X., Liu, N., Wang, Y., Ding, K., Huang, S., & Zhang, C. (2023). **Pregnancy Toxemia in ewes: a review of Molecular Metabolic mechanisms and Management Strategies.** *Metabolites*, 13(2), 149.

Johnson, K. A. (1997). **Nutritional management of the sheep flock.**

Jones A. K., Gately R. E., Kellogg T. D., Zinn S. A., Govoni K. E., Reed S. A. (2018). **Evaluation of the Nova Vet Meter for sheep-side monitoring of  $\beta$ -hydroxybutyric acid ( $\beta$ -HBA) and description of ewe  $\beta$ -HBA during late gestation in three flocks from the Northeastern US.** *Research in Veterinary Science* 2018, 118, 491-497.

Jyothi, K., Sudhakara Reddy, B., Pridhvidhar Reddy, Y.V., Rao, K.P., Sivajothi, S. & Ganesan, A. (2014) **Pregnancy toxemia associated with dystocia in a Nellore Brown Ewe.** *Pelagia Research Library Advances in Applied Science Research*, 5, 325–327.

Kalyesubula, M., Rosov, A., Alon, T., Moallem, U., & Dvir, H. (2019). **Intravenous infusions of glycerol versus propylene glycol for the regulation of negative energy balance in sheep: a randomized trial.** *Animals*, 9(10), 731.

Kang, D.Y.; SP, N.; Darwin, P.; Joung, Y.H.; Byun, H.J.; Do, C.H.; Park, K.D.; Park, M.N.; Cho, K.H.; Yang, Y.M.(2017). **Momilactone B Inhibits Ketosis In Vitro by Regulating the ANGPTL3-LPL Pathway and Inhibiting HMGCS2.** *Anim. Biotechnol.* 2017, 28, 189–197.

Kang, D.Y.; Sp, N.; Do Park, K.; Lee, H.K.; Song, K.D.; Yang, Y.M. **Silibinin Inhibits in Vitro Ketosis by Regulating HMGCS2 and NF-KB: Elucidation of Signaling Molecule Relationship under Ketotic Conditions.** *Vitr. Cell Dev. Biol. Anim.* 2019, 55, 368–375.

Kasimanickam, R.K.(2016) **Subclinical Pregnancy Toxemia-Induced Gene Expression Changes in Ovine Placenta and Uterus.** *Front. Vet. Sci.* 2016, 3, 69.

Kassem, R., AL-Azzawi, W.,ALnajjar, K.,Masri, Y.,Salhab, S.,Abdo, Z., EL-herak ,I.,Omed ,H.,Saatci, M (2014) .**Factors influencing the milk production of Awassi sheep in a flock with the selected line at the Agricultural.** Scientific Research Center in Salamieh\ Syria. *Kafkas Univ Vet FakDerg*, 16(3) :425-430.

Kaya-Dagistanli, F., Tanriverdi, G., Altinok, A., Ozyazgan, S., & Ozturk, M. (2013). *The effects of alpha lipoic acid on liver cells damages and apoptosis induced by polyunsaturated fatty acids.* *Food and Chemical Toxicology*, 53, 84–93. doi:10.1016/j.fct.2012.11.026

Kelay, A. and Assefa, A., 2018.**Causes, Control and Prevention Methods of Pregnancy Toxemia in Ewe: A Review.** *Journal of Life Science and Biomedicine. J Life Sci Biomed*, 8 (4): 69-76, 2018.

Kemp, M.W.; Musk, G.C.; Saito, M. (2013). **Animal Models for the Study of Infection-Associated Preterm Birth. In Animal Models for the Study of Human Disease;** Conn, P.M., Ed.; Academic Press: Boston, MA, USA; pp. 863–888.

Kersten, S. (2021). **Role and mechanism of the action of angiopoietin-like protein ANGPTL4 in plasma lipid metabolism.** *Journal of lipid research*, 62, 100150.

Kim, J.T.; Li, C.; Weiss, H.L.; Zhou, Y.; Liu, C.; Wang, Q.; Evers, B.M.(2019). **Regulation of Ketogenic Enzyme HMGCS2 by Wnt/\_-Catenin/PPAR Pathway in Intestinal Cells.** *Cells*, 8, 1106.

Kimberling C.V. (1988). **Jensen and Swift’s: diseases of sheep.** 3rd ed. Lea and Febiger, Philadelphia. 394p.

Kolb, H.; Kempf, K.; Röhling, M.; Lenzen-Schulte, M.; Schloot, N.C.; Martin, S. (2021) **Ketone Bodies: From Enemy to Friend and Guardian Angel.** *BMC Med*, 19, 313.

Kristensen, K.K.; Leth-Espensen, K.Z.; Mertens, H.D.T.; Birrane, G.; Meiyappan, M.; Olivecrona, G.; Jørgensen, T.J.D.; Young, S.G.; Ploug,

M.(2020). **Unfolding of Monomeric Lipoprotein Lipase by ANGPTL4: Insight into the Regulation of Plasma Triglyceride Metabolism.** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 117, 4337–4346.

Kulcsár, M., Dankó, G., Delavaud, C., Mircu, C., Nikolic, A. J., Gaspardy, A., ... & Huszenicza, G. (2006). **Endocrine characteristics of late pregnant hyperketonaemic ewes and their reproductive performance following the induction of ovarian cyclicity out of the breeding season.** *Acta Veterinaria Hungarica*, 54(2), 235-249.

Kulcsár, M., Dankó, G., Magdy, H. G. I., Reiczigel, J., Forgach, T., Proháczik, A., ... & Huszenicza, G. Y. (2006). **Pregnancy stage and number of fetuses may influence maternal plasma leptin in ewes.** *Acta Veterinaria Hungarica*, 54(2), 221-234.

Lacetera, N.; Bernabucci, U.; Ronchi, B.; Nardone, A. **Effects of Subclinical Pregnancy Toxemia on Immune Responses in Sheep.** Am. J. Vet. Res. 2001, 62, 1020–1024.

Li, P.; Li, X.B.; Fu, S.X.; Wu, C.C.; Wang, X.X.; Yu, G.J.; Long, M.; Wang, Z.; Liu, G.W.(2012) **Alterations of Fatty Acid  $\beta$ -Oxidation Capability in the Liver of Ketotic Cows.** J. Dairy Sci., 95, 1759–1766.

Li, P.; Liu, Y.; Zhang, Y.; Long, M.; Guo, Y.; Wang, Z.; Li, X.; Zhang, C.; Li, X.; He, J.; et al.( 2013) **Effect of Non-Esterified Fatty Acids on Fatty Acid Metabolism-Related Genes in Calf Hepatocytes Cultured in Vitro.** Cell. Physiol. Biochem, 32, 1509–1516.

Li, T.; Li, X.; Meng, H.; Chen, L.; Meng, F.(2020). **ACSL1 Affects Triglyceride Levels through the PPAR Pathway.** Int. J. Med. Sci, 17, 720–727.

Lima, M.S.; Pascoal, R.A.; Stilwell, G.T.(2012). **Glycaemia as a Sign of the Viability of the Foetuses in the Last Days of Gestation in Dairy Goats with Pregnancy Toxaemia.** Ir. Vet. J, 65, 1. [CrossRef]

Lima, M.; Pascoal, R.A.; Stilwell, G.; Hjerpe, C.A.(2012). **Clinical Findings, Blood Chemistry Values, and Epidemiologic Data from Dairy Goats with Pregnancy Toxemia.** Bov. Pract. 2012, 46, 102–110.

Lima, M.S.; Silveira, J.M.; Carolino, N.; Lamas, L.P.; Pascoal, R.A.; Hjerpe, C.A. (2016). **Usefulness of Clinical Observations and Blood Chemistry Values for Predicting Clinical Outcomes in Dairy Goats with Pregnancy Toxaemia.** *Ir. Vet. J.*, 69, 16.

Liu, S.; Jing, F.; Yu, C.; Gao, L.; Qin, Y.; Zhao, J.(2015). **AICAR-Induced Activation of AMPK Inhibits TSH/SREBP-2/HMGCR Pathway in Liver.** *PLoS ON*, 10, e0124951.

Lorenz, M.D.; Coates, J.R.; Kent, M.(2011). **Systemic or Multifocal Signs. In Handbook of Veterinary Neurology**, 5th ed.; Lorenz, M.D., Coates, J.R., Kent, M., Eds.; W.B. Saunders: Saint Louis, MO, USA,; pp. 432–487.

Loor, J.J.; Everts, R.E.; Bionaz, M.; Dann, H.M.; Morin, D.E.; Oliveira, R.; Rodriguez-Zas, S.L.; Drackley, J.K.; Lewin, H.A.(2007). **Nutrition-Induced Ketosis Alters Metabolic and Signaling Gene Networks in Liver of Periparturient Dairy Cows.** *Physiol. Genom*, 32, 105–116. [CrossRef] [PubMed]

Lotfollahzadeh, S., Zakian, A., Tehrani-Sharif, M., & Watson, D. G. (2016). **Assessment the alterations of some biochemical parameters in Afshari sheep with possible metabolic disorders.** *Small Ruminant Research*, 145, 58-64.

Lynch, G. P., & Jackson Jr, C. (1983). **A method for assessing the nutritional status of gestating ewes.** *Canadian Journal of Animal Science*, 63(3), 603-611.

Malkan, U.Y.; Gunes, G.; Corakci, A.(2015). **Rational Diagnoses of Diabetes: The Comparison of 1,5-Anhydroglucitol with Other Glycemic Markers.** *Springerplus*, 4, 587. [CrossRef] [PubMed]

Marteniuk, J.V. & Herdt, T.H. (1988). **Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does.** *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 4, 307–315.

Martín-Alonso, M.J.; Escalera-Valente, F.; Cal-Pereyra, L.G.; Benech, A.; Alonso, M.P.; González-Montaña, J.R.(2019). **Energetic Metabolism in Fasting Sheep: Regularization of Metabolic Profile by Treatment with**

**Oral Glucose, with Prior Handling of Gastric Groove.** Rev. Bras. Zootec. 2019, 48, e20180290.

*Marutsova V., Binev R., Marutsov P.*(2015): **Comparative clinical and haematological investigations in lactating cows with subclinical and clinical ketosis.** Mac. Vet. Rev. 2015, 2, 1-7.

Menzies, P.I.(2007). **Lambing Management and Neonatal Care. In Current Therapy in Large Animal Theriogenology**, 2nd ed.; Youngquist, R.S., Threlfall,W.R., Eds.;W.B. Saunders: Saint Louis, MO, USA, 2007; pp. 680–695.

Michalik, L., Auwerx, J., Berger, J.P., Chatterjee, V.K., Glass, C.K., Gonzalez, F.J., Grimaldi, P.A., Kadowaki, T., Lazar, M.A., O’Rahilly, S., Palmer, C.N., Plutzky, J., Reddy, J.K., Spiegelman, B.M., Staels, B. & Wahli, W. (2006). **International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors.** Pharmacological Reviews, 58, 726–741.

Moallem, U.; Rozov, A.; Gootwine, E.; Honig, H.(2012). **Plasma Concentrations of Key Metabolites and Insulin in Late-Pregnant Ewes Carrying 1 to 5 Fetuses.** J. Anim. Sci., 90, 318–324.

Moghaddam, G. H., & Hassanpour, A. (2008). **Comparison of blood serum glucose, beta hidroxybutiric acid, blood urea nitrogen and calcium concentrations in pregnant and lambed ewes.** J. Anim. Vet. Adv. 7(3):308-311.

Montaigne, D.; Butruille, L.; Staels, B.(2021). **PPAR Control of Metabolism and Cardiovascular Functions.** Nat. Rev. Cardiol,18, 809–823.

Mustafa, M. K., Saed, O. S., & Ismaeel, M. A. (2023). **Clinical and biochemical study of pregnancy toxemia in Iraqi ewes.** Archives of Razi Institute. 2023 Jun;78(3):1131-1139. DOI: 10.22092/ari.2022.359922.2515. PMID: 38028820; PMCID: PMC10657932.

Neschen, S.; Morino, K.; Hammond, L.E.; Zhang, D.; Liu, Z.X.; Romanelli, A.J.; Cline, G.W.; Pongratz, R.L.; Zhang, X.-M.; Choi, C.S.; et al. (2005). **Prevention of Hepatic Steatosis and Hepatic Insulin Resistance in**

**Mitochondrial Acyl-CoA:Glycerol-Sn-3-Phosphate Acyltransferase 1 Knockout Mice.** *Cell Metab*, 2, 55–65. [CrossRef] [PubMed]

Nichols, B.L.; Quezada-Calvillo, R.; Robayo-Torres, C.C.; Ao, Z.; Hamaker, B.R.; Butte, N.F.; Marini, J.; Jahoor, F.; Sterchi, E.E.(2009). **Mucosal Maltase-Glucoamylase Plays a Crucial Role in Starch Digestion and Prandial Glucose Homeostasis of Mice.** *J. Nutr*, 139, 684–690.

Oetzel, G. R. (2004). **Monitoring and testing dairy herds for metabolic disease.** *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, 20(3), 651-674.

Owens, F.N.; Zinn, R.A.; Kim, Y.K.(1986). **Limits to Starch Digestion in the Ruminant Small Intestine.** (1986). *J. Anim. Sci*, 63, 1634–1648.

Özalp, R.G.; Yavuz, A.; Orman, A.; Seker, I.; Udum Küçük, sen, D.; Ri,svanlı, A.; Demiral, Ö.O.; Wehrend, A.(2017). **Parturition Induction in Ewes by a Progesterone Receptor Blocker, Aglepristone, and Subsequent Neonatal Survival: Preliminary Results.** *Theriogenology*2017, 87, 141–147.

Özalp, G.R.; Yavuz, A.; Seker, I.; Udum-Küçük, sen, D.; Ri,svanlı, A.; Korlu, Y.(2018). **Evaluation of an Alternative Treatment Protocol by Aglepristone to Induce Parturition in Ewes with an Experimental Model of Early Pregnancy Toxemia.** *Theriogenology* 2018, 116, 112–118.

ÖZTÜRK, M., & MAMAK, N. (2023). **Current energy and lipid metabolism biomarkers in sheep with subclinical and clinical pregnancy toxemia.** *Med. Weter*, 79(3), 123-129.

Panousis, N., Brozos, C., Karagiannis, I., Giadinis, N. D., Lafi, S., & Kritsepi-Konstantinou, M. (2012). **Evaluation of Precision Xceed® meter for on-site monitoring of blood  $\beta$ -hydroxybutyric acid and glucose concentrations in dairy sheep.** *Research in Veterinary Science*, 93(1), 435-439.

Parente E, Colannino G, Picconi O and Monastra G., (2017) **Safety of oral alpha-lipoic acid treatment in pregnant women: A retrospective observational study.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 18:4219–4227.

Perry, R.J.; Peng, L.; Cline, G.W.; Petersen, K.F.; Shulman, G.I. A (2017) **Non-Invasive Method to Assess Hepatic Acetyl-CoA in Vivo.** *Cell Metab*, 25, 749–756. [CrossRef]

Pesántez-Pacheco, J.L.; Heras-Molina, A.; Torres-Rovira, L.; Sanz-Fernández, M.V.; García-Contreras, C.; Vázquez-Gómez, M.; Feyjoo, P.; Cáceres, E.; Frías-Mateo, M.; Hernández, F.; et al. (2019) **Influence of Maternal Factors (Weight, Body Condition, Parity, and Pregnancy Rank) on Plasma Metabolites of Dairy Ewes and Their Lambs.** *Animals*, 9, 122.

Phillips, K., Pythian, C., Wright, N., & Morgan, M. (2014). **Sheep health, welfare and production planning 2. Assessing nutrition of the ewe in late pregnancy.** *In Practice*, 36(3), 133-143

Pietrocola, F.; Galluzzi, L.; Bravo-San Pedro, J.M.; Madeo, F.; Kroemer, G. (2015). **Acetyl Coenzyme A: A Central Metabolite and Second Messenger.** *Cell Metab.*, 21, 805–821.

Pilar Valdecantos, M., Prieto-Hontoria, P. L., Pardo, V., Módol, T., Santamaría, B., Weber, M., ... Valverde, Á. M. (2015). **Essential role of Nrf2 in the protective effect of lipoic acid against lipoapoptosis in hepatocytes.** *Free Radical Biology and Medicine*, 84, 263–278. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2015

Polizel, D.M.; Susin, I.; Gentil, R.S.; Ferreira, E.M.; de Souza, R.A.; Freire, A.P.A.; Pires, A.V.; Ferraz, M.V.C.; Rodrigues, P.H.M.; Eastridge, M.L.(2017). **Crude Glycerin Decreases Nonesterified Fatty Acid Concentration in Ewes during Late Gestation and Early Lactation.** *J. Anim. Sci.* 2017, 95, 875–883.

Puchalska, P.; Crawford, P.A.(2017) **Multi-Dimensional Roles of Ketone Bodies in Fuel Metabolism, Signaling, and Therapeutics.** *Cell Metab.*, 25, 262–284.

Qing, G.L.T.(2012). **Causes, Differential Diagnosis and Prevention of Pregnancy Toxaemia in Sheep.** *China Anim. Health* 2021, 23, 40

Radostits, O. M., Gay, C. C., Blood, D. C., & Hinchcliff, K. W. (2000). **A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses.** *Vet. Med*, 9, 603-700.

Radostits, M, Gay C, Blood, C and Kenneth, W. (2006). **Veterinary Medicine A Text Book of The Disease of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats.** 10th ed, Baillire Tindall publisher, London, Pp: 1668-1671.

*Radostits O. M., Gay C. C., Hinchcliff K. W., Constable P. D. (2007): A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats. Veterinary Medicine 2007, 10, 2045-2050.*

Raoofi, A., Jafarian, M., Safi, S. & Vatankhah, M. (2013) **Fluctuations n energy-related metabolites during the peri-parturition period in iLori-Bakhtiari ewes.** *Small Ruminant Research*, 109, 64–68.

Rayan, M.; El-abedeen, A.E.Z.; Ellah, M.F.A.(2019). **Some Metabolic Parameters during Transition Period in Dairy Cows with and without Retained Fetal Membranes.** *J. Adv. Vet. Res*, 9, 45–48

Reid R.L. (2016). **Studies on the carbohydrate metabolism of sheep. XI. The role of the adrenals in ovine pregnancy toxemia.** *Aust. J. Agric. Res.* 11(3):364-382.

Robinson, J. J. (2002). **Review of nutritional standards for sheep.** *Review nutritional standards for livestock: A report for BSAS and DEFRA*, 16.

Rook, J.S. (2000) **Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows.** *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice*, 16, 293–317.

Roubies, N., Polizopoulou, Z. S., Minas, A., & Papasteriadis, A. (2003). **A pre-and postpartum study of selected biochemical parameters in ewes for the early detection of pregnancy toxemia.** *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 54(1), 11-20.

Sargison, N.D.; Scott, P.R.; Penny, C.D.; Pirie, R.S.; Kelly, J.M.(1994) **Plasma Enzymes and Metabolites as Potential Prognostic Indices of Ovine Pregnancy Toxaemia—a Preliminary Study.** *Br. Vet. J.*, 150, 271–277.

Sargison, N. (2007). **Pregnancy toxemia.** In: *Diseases of Sheep*, 7:359-362.

Sargison, N.D., Scott, P.R., Penny, C.D., Pirie, R.S. & Kelly, J.M. (2007)

**Plasma enzymes and metabolites as potential prognostic indexes of ovine pregnancy toxemia.** A preliminary study. *British Veterinary Journal*, 150, 271–277.

Schlumbohm, C and Harmeyer, J. (2004). **Hyperketonemia impairs glucose metabolism in pregnant and non pregnant ewes.** *Journal of dairy science*, 87:350-358.

Schlumbohm, C.; and Harmeyer, J.(2008). **Twin-Pregnancy Increases Susceptibility of Ewes to Hypoglycaemic Stress and Pregnancy Toxaemia.** *Res. Vet. Sci.*, 84, 286–299.

Sejian, V.; Silpa, M.V.; Nair, M.R.; Devaraj, C.; Krishnan, G.; Bagath, M.; Chauhan, S.S.; Suganthi, R.U.; Fonseca, V.F.C.; König, S.; et al(2021). . **Heat Stress and Goat Welfare: Adaptation and Production Considerations.** *Animals* 2021, 11, 1021.

Shi, X.; Li, X.; Li, D.; Li, Y.; Song, Y.; Deng, Q.; Wang, J.; Zhang, Y.; Ding, H.; Yin, L.; et al. (2014) **Hydroxybutyrate Activates the NF-KB Signaling Pathway to Promote the Expression of pro-Inflammatory Factors in Calf Hepatocytes.** *Cell. Physiol. Biochem.*33, 920–932.

Silva, S.R.; Sacarrão-Birrento, L.; Almeida, M.; Ribeiro, D.M.; Guedes, C.; Montaña, J.R.G.; Pereira, A.F.; Zaralis, K.; Geraldo, A.; Tzamaloukas, O.; et al (2022). **Extensive Sheep and Goat Production: The Role of Novel Technologies towards Sustainability and Animal Welfare.** *Animals* 2022, 12, 885.

Simpson, K. M., Taylor, J. D., & Streeter, R. N. (2019). **Evaluation of prognostic indicators for goats with pregnancy toxemia.** *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 254(7), 859-867.

Sir, C.; Bartlewski, P.M.(2010). **Analyses of Parental and Seasonal Influences on the Synchrony of Dexamethasone-Induced Lambing and Lamb Characteristics.** *Livest. Sci.* 2010, 131, 119–124

Sigurðsson, H. (1991). **Metabolic disorders in ewes during late pregnancy.** *Búvísindi Icel. Agr. Sci*, 5, 25-31.

Simões, P. B. A., Bexiga, R., Lamas, L. P., & Lima, M. S. (2020). **Pregnancy toxemia in small ruminants.** In *Advances in Animal Health, Medicine and Production: A Research Portrait of the Centre for Interdisciplinary Research in Animal Health (CIISA), University of Lisbon, Portugal* (pp. 541-556).

Springer International Publishing.

Smith, S.J.; Cases, S.; Jensen, D.R.; Chen, H.C.; Sande, E.; Tow, B.; Sanan, D.A.; Raber, J.; Eckel, R.H.; Farese, R.V. (2000) **Obesity Resistance and Multiple Mechanisms of Triglyceride Synthesis in Mice Lacking Dgat.** *Nat. Genet.*, 25, 87–90. [CrossRef]

Smith AR, Shenv SV, Widlansky M, Suh JH and Hagen TM., (2004) **Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress.** *Curr Med Chem.* 11:1135–1146.

Sorondo, M. & Cirio, A. (2011) **Evaluation of the serum fructosamine to monitor plasma glucose concentration in the late-pregnant sheep.** *Animal Production Science*, 51, 662–666

Souto, R. J., Afonso, J. A., Mendonça, C. L., Dantas, A. F. M., Cajueiro, J. F., Gonçalves, D. N., ... & Soares, P. C. (2019). **Biochemical, endocrine, and histopathological profile of liver and kidneys of sheep with pregnancy toxemia.** *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 39, 780-788.

Souza, L. M., Mendonça, C. L., Assis, R. N., Oliveira Filho, E. F., Soares, G. S. L., Souto, R. J. C., ... & Afonso, J. A. B. (2020). **Changes in cardiac biomarkers in goats naturally affected by pregnancy toxemia.** *Research in Veterinary Science*, 130, 73-78.

Steenefeld, W., Amuta, P., Van Soest, F.J.S., Jorritsma, R. and Hogeveen, H. (2020) **Estimating the combined costs of clinical and subclinical ketosis in dairy cows.** *PLoS One*, 15(4): e0230448.

Steiner, G. (2005) **Fibrates and coronary risk reduction.** *Atherosclerosis*, 182, 199–207.

Stone, S.J.; Myers, H.M.; Watkins, S.M.; Brown, B.E.; Feingold, K.R.; Elias, P.M.; Farese, R.V. (2004) **Lipopenia and Skin Barrier Abnormalities in DGAT2-Deficient Mice.** *J. Biol. Chem.*, 279, 11767–11776.

Suganya:G and Gomathy:V.(2009). **Hormone profile of tellicherry sheep during periparturient period.**Tamilnadu.j.vet.Anim.Sci:5211-213.

Sy, G., AK, Z., Özyurtlu, N., & Icen, H. (2009). **Investigation of some biochemical parameters and mineral substance during pregnancy and postpartum period in Awassi ewes.** *Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 15(6).

Tharwat, M. & Al-Sobayil, F. (2014) **Cord and jugular blood acid–base and electrolyte status and haematobiochemical profiles in goats with naturally occurring pregnancy toxemia.** *Small Ruminant Research*, 117, 73–77.

Thebault, A.,(2005) **L’acetonemie des vacheslaitieres.** *L’Hebdo Veterinaire* 2005; 153:24-29 (in French).

Urrutia, O.; Mendizabal, J.A.; Alfonso, L.; Soret, B.; Insausti, K.; Arana, A .(2020) **Adipose Tissue Modification through Feeding Strategies and Their Implication on Adipogenesis and Adipose Tissue Metabolism in Ruminants.** *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 3183

Van Saun, R.J. (2000) Pregnancy toxemia in a flock of sheep. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 217, 1536–1539.

Van, S. (2000). **Pregnancy toxemia in a flock of sheep.** *Journal of American Veterinary Medical Association*, 217:1536.

Vasava, P.R.; Jani, R.G.; Goswami, H.V.; Rathwa, S.D.; Tandel, F.B.(2016) **Studies on Clinical Signs and Biochemical Alteration in Pregnancy Toxemic Goats.** *Vet. World*, 9, 869–874.

Wang, M.; Li, E.; Wang, G. (2014). **Histopathological Analysis of Liver During Pregnancy Toxemia in Small-tailed Han Sheep.** *Agri. Sci. Technol*, 15, 470–473.

Wang, W.; Liu, S.; Li, F.; Pan, X.; Li, C.; Zhang, X.; Ma, Y.; La, Y.; Xi, R.; Li, T. (2015). **Polymorphisms of the Ovine BMPR-IB, BMP-15 and FSHR and Their Associations with Litter Size in Two Chinese Indigenous Sheep Breeds.** *Int. J. Mol. Sci.*, 16, 11385–11397.

Wang, Y.H.; Liu, C.L.; Chiu, W.C.; Twu, Y.C.; Liao, Y.J.(2019). **HMGCS2 Mediates Ketone Production and Regulates the Proliferation and Metastasis of Hepatocellular Carcinoma.** *Cancers* 2019, 11, 1876.

Watanabe, M.; Tozzi, R.; Risi, R.; Tuccinardi, D.; Mariani, S.; Basciani, S.; Spera, G.; Lubrano, C.; Gnassi, L .(2020) **Beneficial Effects of the Ketogenic Diet on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Comprehensive Review of the Literature.** *Obes. Rev*, 21, e13024

White, C. L. (1996). **Understanding the mineral requirements of sheep.** *ACIAR MONOGRAPH SERIES*, 37, 15-30.

Xue, Y.; Guo, C.; Hu, F.; Liu, J.; Mao, S (2018). **Hepatic Metabolic Profile Reveals the Adaptive Mechanisms of Ewes to Severe Undernutrition during Late Gestation.** *Metabolites*, 8, 85.

Xue, Y. F., Guo, C. Z., Hu, F., Sun, D. M., Liu, J. H., & Mao, S. Y. (2018). **Molecular mechanisms of lipid metabolism disorder in livers of ewes with pregnancy toxemia.** *Animal*, 1–8

Xue, Y.; Guo, C.; Hu, F.; Zhu, W.; Mao, S.(2019). **Maternal Undernutrition Induces Fetal Hepatic Lipid Metabolism Disorder and Affects the Development of Fetal Liver in a Sheep Model.** *FASEB J*, 33, 9990–10004.

Xue, Y.F.; Guo, C.Z.; Hu, F.; Sun, D.M.; Liu, J.H.; Mao, S.Y. (2019) **Molecular Mechanisms of Lipid Metabolism Disorder in Livers of Ewes with Pregnancy Toxemia.** *Animal*, 13, 992–999.

Xue, Y.; Guo, C.; Hu, F.; Zhu, W.; Mao, S.( 2020) **PPARA/RXR $\alpha$  Signalling Regulates the Fate of Hepatic Non-Esterified Fatty Acids in a Sheep Model of Maternal Undernutrition.** *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, 1865, 158548.

Xue, Y.; Hu, F.; Guo, C.; Mei, S.; Xie, F.; Zeng, H.; Mao, S.(2020) **Undernutrition Shifted Colonic Fermentation and Digest-Associated Bacterial Communities in Pregnant Ewes.** *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 104, 5973–5984.

Yameogo, N., Ouedraogo, G. A., Kanyandekwe, C., & Sawadogo, G. J. (2008). **Relationship between ketosis and dairy cows' blood metabolites in**

**intensive production farms of the periurban area of Dakar.** *Tropical animal health and production*, 40, 483-490.

Yan, S.; Yang, X.F.; Liu, H.L.; Fu, N.; Ouyang, Y.; Qing, K. (2015). **Long-Chain Acyl-CoA Synthetase in Fatty Acid Metabolism Involved in Liver and Other Diseases: An Update.** *World J. Gastroentero* 21, 3492–3498.

Young, P.A.; Senkal, C.E.; Suchanek, A.L.; Grevenkoed, T.J.; Lin, D.D.; Zhao, L.; Crunk, A.E.; Klett, E.L.; Füllekrug, J.; Obeid, L.M.; et al. (2018) **Long-Chain Acyl-CoA Synthetase 1 Interacts with Key Proteins That Activate and Direct Fatty Acids into Niche Hepatic Pathways.** *J. Biol. Chem.*, 293, 16724–16740.

Zamir, S.; Rozov, A.; Gootwine, E.(2009). **Treatment of Pregnancy Toxaemia in Sheep with Flunixin Meglumine.** *Vet. Rec.* 2009, 165, 265–266.

Zheng, J.; Wang, Z.; Yang, H.; Yao, X.; Yang, P.; Ren, C.; Wang, F.; Zhang, Y (2019). **Pituitary Transcriptomic Study Reveals the Differential Regulation of LncRNAs and MRNAs Related to Prolificacy in Different FecB Genotyping Sheep.** *Genes*, 10, 157. [CrossRef]

Zhang, J.F.; Choi, S.H.; Li, Q.; Wang, Y.; Sun, B.; Tang, L.; Wang, E.Z.; Hua, H.; Li, X.Z. (2022) **Overexpression of DGAT2 Stimulates Lipid Droplet Formation and Triacylglycerol Accumulation in Bovine Satellite Cells.** *Animals*, 12, 1847.

Zhu, Y.; Liu, G.; Du, X.; Shi, Z.; Jin, M.; Sha, X.; Li, X.; Wang, Z.; Li, X. **Expression Patterns of Hepatic Genes Involved in Lipid Metabolism in Cows with Subclinical or Clinical Ketosis.** *J. Dairy Sci.* 2019, 102, 1725–1735.

Zou, D.; Liu, R.; Shi, S.; Du, J.; Tian, M.; Wang, X.; Hou, M.; Duan, Z.; Ma, Y.(2021) **BHBA Regulates the Expressions of Lipid Synthesis and Oxidation Genes in Sheep Hepatocytes through the AMPK Pathway.** *Res. Vet. Sci.*, 140, 153–163.