The Histological changes in female Albino rats That exposed to permethrin during organization stage

التغيرات النسجية في اناث الجرذان البيض البالغة عند التعرض للبرمثرين خلال المراحل النشوئية

*وفاء كاظم جاسم
كلية الطب البيطري

**عبد الامير عودة اسماعيل
كلية التربية للعلوم الصرفة

*** فاضل جواد ال طعمة
كلية الطب

بحـــــث مستـــــل

المستخلص

اجريت الدراسة الحالية في كلية الطب البيطري /جامعة كربلاء لدراسة التغيرات النسيجية عند التعرض للبرمثرين خلال المراحل النشوئية في اناث الجرذان البيض. استعمل في التجربة (28 اناث و 12 ذكور) من الجرذان المختبرية البالغة قسمت الاناث الحوامل عشوائيا الى اربع مجاميع بالتساوي (7 اناث حامل لكل مجموعة)، المجموعة الاولى اعتبرت مجموعة سيطرة وجرعت فمويا ماء مقطر بتركيز 0.5 مل لكل كغم من وزن الجسم (0.001 من محلول الايثانول)، اما المجاميع الثلاثة الباقية فهي مجاميع المعاملة بالبرمثرين :1- ا جرعت المجموعة الاولى ب 0.02 والثانية 25 والثالثة 75) وجرعت في اليوم السابع من الحمل الى اليوم 21 ثم تركت جرذان الجيل الاول حتى عمر 60 يوم دون تجريع، بين الفحص النسيجي حدوث التنخروالاحتقان الملاحظ في الكبد والكلية والطحال وفقدان البويضة والنزف وتراكيب شبيهه بالاكياس وانسلاخ المبيض والرحم لاناث الجرذان البالغة خلال مرحلة الحمل.

نستنتج من الدراسة الحالية ان التعرض للبرمثرين خلال المراحل النشوئية من حياة اناث الجرذان (الحمل) يسبب تغيرات نسيجية مهمة في انسجة كل من الكبد والكلية والطحال والمبيض والرحم لاناث الجرذان البالغة خلال مرحلة الحمل ونوصي بتجنب تعرض الانسان او الحيوان لهذا المبيد وخصوصا الاناث والاطفال .

ABSTRACT

The present studay was conducted at Veterinary Medicine college / University of Karbala to investigate the Histological changes of exposure to Permethrin during gestaion stages of life in female rats . In the experiment 40 rats, 28 female and 12 male rats were used, then pregnant female albino rats were separated from the stud and divided into four main groups (7 for each group) . the first group served as control, in which the rats orally gaveged with distal water 0.5 ml/kg/BW of 0.001 ethanol Daily for period differently lasted according to the experiment protocol, the rest three treated groups, in which the rats orally

administered 0.02, 25, 75 mg/kg/day) respectively daily for 15 day extended for gestational day 7 of gestation till the day 21 and their offspring were reared and hold without more dosing untile day 60 of age then after the offspring were also hold to day 60 of age. Results showed changes including cell degeneration, necrosis and congestion observed in liver,kidney and spleen, Also loss ova ,bleeding, cyst like strucuter and sloughing observed in ovary. In conclusion , the present study suggest that the permethrin exposure during organization stages of life casues histopathological lesion in the organs of females and we recommended avoiding exposure human to Permethrin especially females and infant.

المقدمة

الاضطرابات التكاثرية كونت مفهوم عن معرقلات الغدد الصم التي لها القدرة على عرقلة جهاز الغدد الصم ، اذ تعمل هذه المركبات على تثبيط فعالية الهرمون اوالتحوير الوظيفي الطبيعي لجهاز الغددالصم ، ان اختلال الغدد الصماء هو انها تظهر الاثار السلبية بجرعات منخفضة حتى عندما تظهر جرعات اعلى اي اثار، ويجري حاليا ربط الاضطرابات التي زاد انتشارها في السنوات الاخيرة مثل النمو غير الطبيعي للغدد التناسلية والعقم والتغيرات النسيجية للاعضاء التناسلية.(1) احدى معرقلات الغدد الصم الاستروجينية هو البرمثرين اذ يظهر خصائص اختلال الغدد الصم هذه الاختلالات التي تتداخل مع نظام الغدد والهرمونات والمستقبلات الخلوية التي تتحكم في بناء الجسم من الحمل وحتى الولادة. يوجد البرمثرين في بيوتنا في طعامنا وحتى في الملابس التي نرتديها ،اثاره ليست واضحة على الفور مما يجعلها تبدوغير مؤذية ولكن لديه القدرة على التسبب بالضرر على المدى الطويل على الانظمة الحيوية واثاره شامله على الاطفال والنساء الحوامل. (2) وكاستروجين بنائي له القدرة على الارتباط مع مستقبلات

الاستروجين وبالتالي فان البرمثرين تمتلك القدرة على التغيير بالتطور للمراحل المختلفة من تطور الاعضاء .(3)ومن اكثر المراحل تاثرا بالمركبات المعرقلة للغدد الصماء ومنها البرمثرين هي سن البلوغ وهي الفترة المهمة من التغيرات الفسلجيةالسريعة مثل الطفرات في النمو ونضوج الغدد التناسلية والدماغ .(4) الاستروجين من الهرمونات الاساسية في سن البلوغ وهو مهم للتمايز الجنسي , الاستروجينات الطبيعية ترتبط مع مستقبلات الاستروجين ومن ثم ترتبط مع العناصر المستجيبة الاستروجينية وتحدث التعبيربالجينات بالخلايا الهدف وهذه الخلايا هي الاعضاء التكاثرية (المهبل ، الرحم ، قناة البيض ،المبيض ، الخصية) والغدد اللبنية والدماغ والغدة النخامية والغدد الدرقية وغيرها من الاعضاء . (5)

وتهدف الدراسة الحالية معرفة تاثير البرمثرين كمعرقل استروجيني وبيان تاثيره على التغيرات النسيجية في الاعضاء المدروسة (الكبد ، الكلى ، الطحال، الرحم والمبايض) باناث الجرذان البيض خلال المرحلة الجنينية.

المواد وطرائق العمل

الدراسة في البيت الحيواني لكلية الطب البيطري –جامعة كربلاء ، استخدم فيها 40 جرذ بالغ بحيث قسمت هذه الجرذان الى 4 مجاميع كل مجموعة تتكون من 10 من 7 اناث و3 ذكوروكانت اعمار هذه الجرذان 14-16 اسبوع مع معدل وزن الجسم 200-250 للذكور و 250-300 للاناث حيث وضعت الحيوانات في اقفاص معدة لهذا الغرض وتم توفير الماء لها عن طريق قناني زجاجية.وتركت للتاقلم لمدة شهر.

الجرذان الاناث تم فحصها باخذ المسحة المهبلية للتاكد ان لها دورة شبقية منتظمة

(6) و التي تكون بالدورة الشبقية يسمح لها بان تلتقي مع الذكور باقفاص منفصله. وبعد الالتقاء فان المسحة المهبلية تؤخذ منها ، وعدت الحيوانات حوامل عند وجود الحيوانات المنوية في مسحها المهبلية . (7)

وقسمت عشوائيا الى 4 مجاميع كل مجموعة تتكون كالاتي :

1-مجموعة السيطرة :7 اناث حوامل كمجموعة سيطرة اعطيت الماء المقطر0.5 مل لكل كغم من وزن الجسم محلول 0.001 محلول الايثانول وحسب مدة العلاج لكل تجربة.

2- المجموعة الاولى : 7 اناث حوامل اعطيت 0.02 من البرمثيرين فمويا ابتداءا من اليوم الاول السابع من الحمل الى21 من الحمل .

3- المجموعة الثانية : 7 اناث حوامل اعطيت 25 من البرمثرين فمويا ابتداءا من اليوم السابع من الحمل الى اليوم 21 من الحمل .

3- المجموعة الثالثة : 7 اناث حوامل اعطيت 75 من البرمثرين فمويا ابتداءا من اليوم السابع من الحمل الى اليوم 21 من الحمل .

تم ايقاف التجريع في اليوم 22 من الحمل وبعد الولادة تركت مواليد الجيل الاول الى مرحلة البلوغ (60 يوم من العمر) وفي نهاية التجربة وبعد الولادة فان الجرذان الاناث البالغة من مواليد الجيل الاول لكل مجموعة قد اخذت وشرحت وجمعت الاعضاء منها لاغراض الدراسات النسجية .

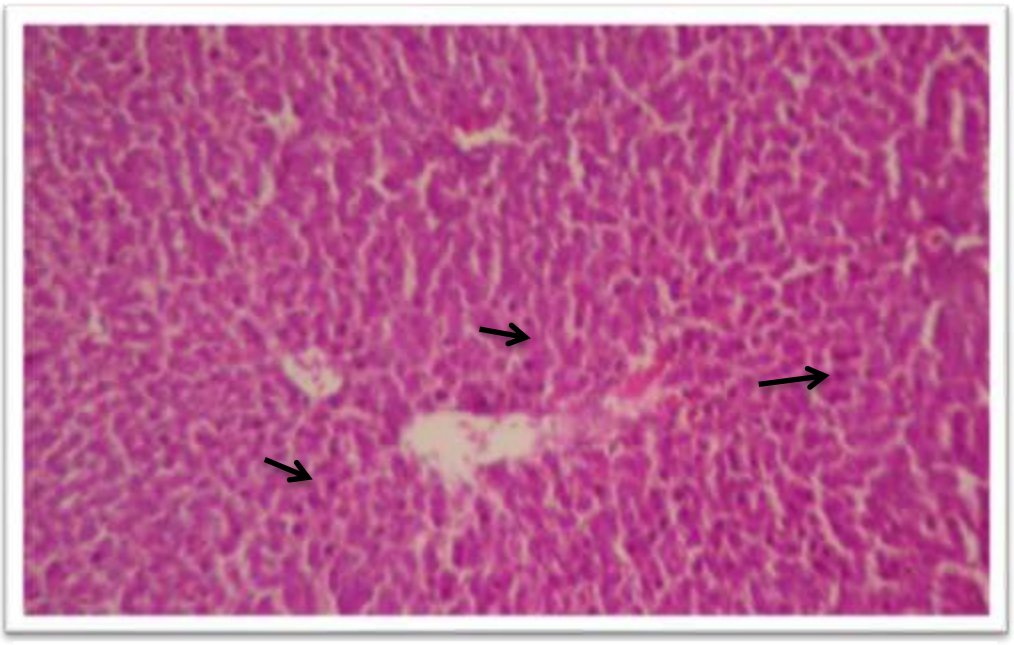
ازيل الكبد و الكلى والطحال والمبيض والرحم لكل حيوان بسرعة وحضرت للدراسة النسيجية تبعا لطريقة (8) وفحصت بالمجهر الضوئي من نوع Olympus ياباني المنشأ ، وبعد الفحص تم تصوير المقاطع النسجية باستخدام مجهر من نوع - SM LuxLeitz مزود بآلة تصوير .

بُينت نتائج الدراسة باستخدام المتوسط +_ الخطا القياسي و أنجزت التحليلات الإحصائية الخاصة بهذه الدراسة باستخدام اختبار(anova)واختبار التباين على مستوى الاحتمالية 0.05 وباستعمال برنامج التحليل الإحصائي SPSS، بالإضافة إلى الطرائق المعيارية المستخدمة في تحديد المتوسط Mean والخطأ القياسي Standard Error(SE) .(9)

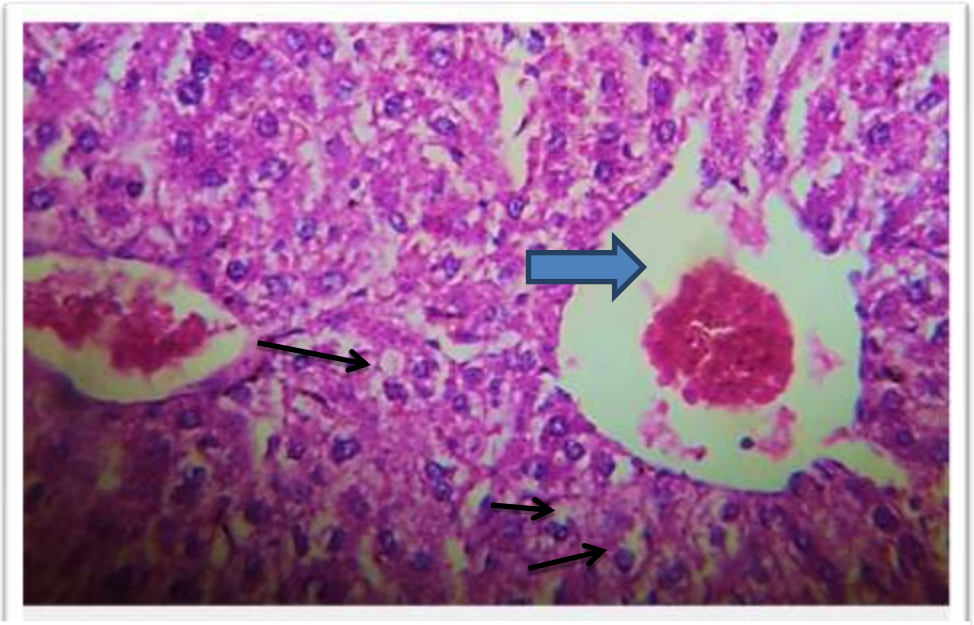
النتائج

يلاحظ من المقطع النسيجي (صورة 1) لمجاميع السيطرة التركيب الطبيعي لنسيج الكبد اذ يظهر المقطع النسيجي وجود الوريد المركزي الطبيعي central Veinومايحيط به من الخلايا الكبدية Hepatocytes مرتبة على شكل شعاعي طبيعي ، اما المقطع النسيجي للكبد لاناث الجرذان المعرضة للبرمثرين بالتركيز 0.02خلال مرحلة الحمل اظهر وجود احتقان بالوريد المركزيcentral vein congestionاضافة الى وجود تغيرات تنكسية من نوع Hydropic degeneration اذ تظهر الفراغات او الفجوات الحاوية على سائل لذلك تكون الخلايا متورمة وقريبة من بعضها .(صورة 2)

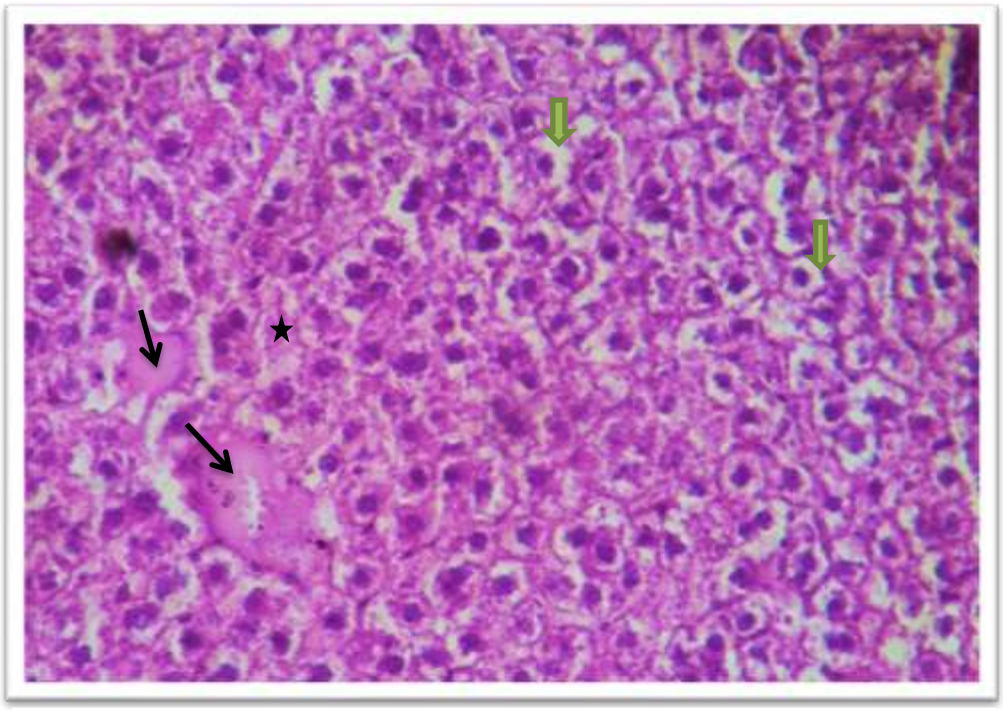
اما الاناث التي تعرضت الى تراكيز اعلى للبرمثرين mg/kg/day(25-75)اظهرت تغيرات اكثر شدة مما هو عليه في التركيز (0.02) في الكبد اذ اظهر التقطيع النسيجي وجود الوذمةOedema و تنخر تجلطي coagulative necrosisاضافة الى الاحتقان في الوريد المركزي كما في (الصورة 3 و 4)



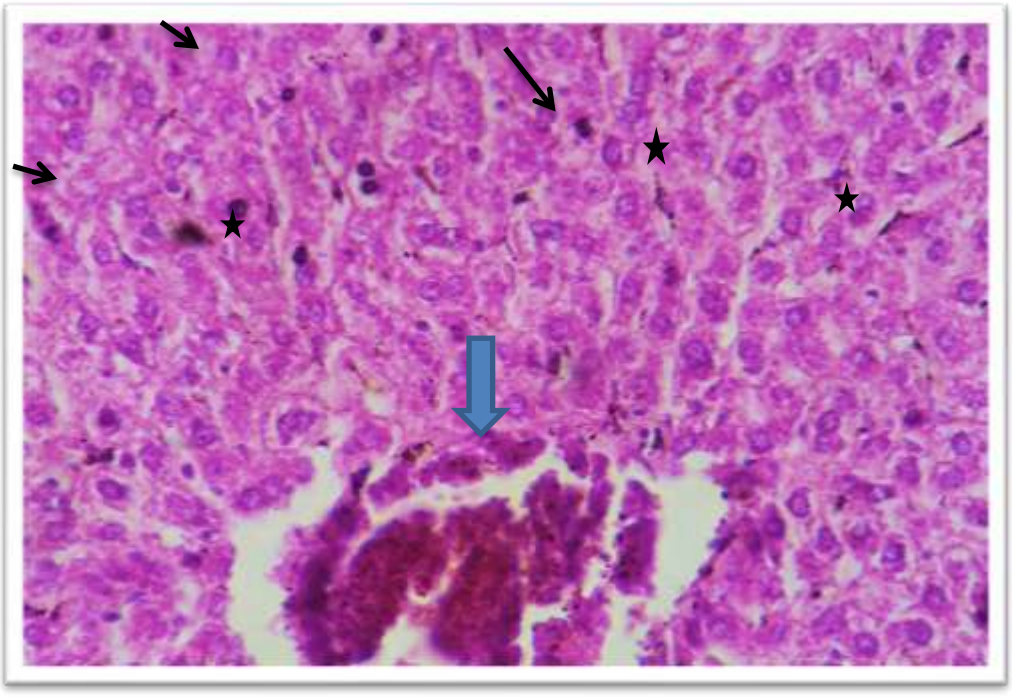
صورة (1) توضح الخلايا الكبدية (السهم باللون الاسود) للكبد بمجاميع السيطرة بمرحلة الحمل (100x)،(H&E)



صورة (2) تمثل مقطع عرضي لنسيج الجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز0.02 (mg/kg/day) ويظهر وجود احتقان في الوريد المركزي (السهم الازرق) مع وجود تغيرات تنكسية (السهم الاسود) بمرحلة الحمل.(H&E)،(40x)



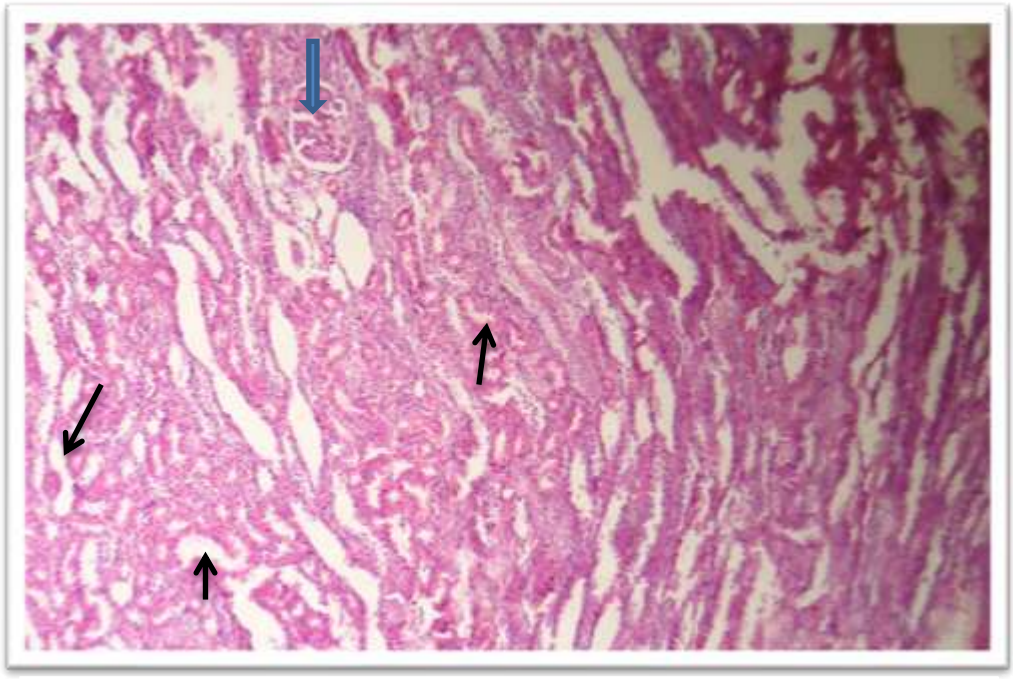
صورة(3) توضح مقطع عرضي لنسيج كبدالجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 25 (mg/kg/day) توضح الوذمة (السهم الاسود) كما توضح تغيرات تنكسية (السهم الاخضر) وتوضح تنخر تجلطي (النجمة) بمرحلة الحمل.(H&E)، (100x)



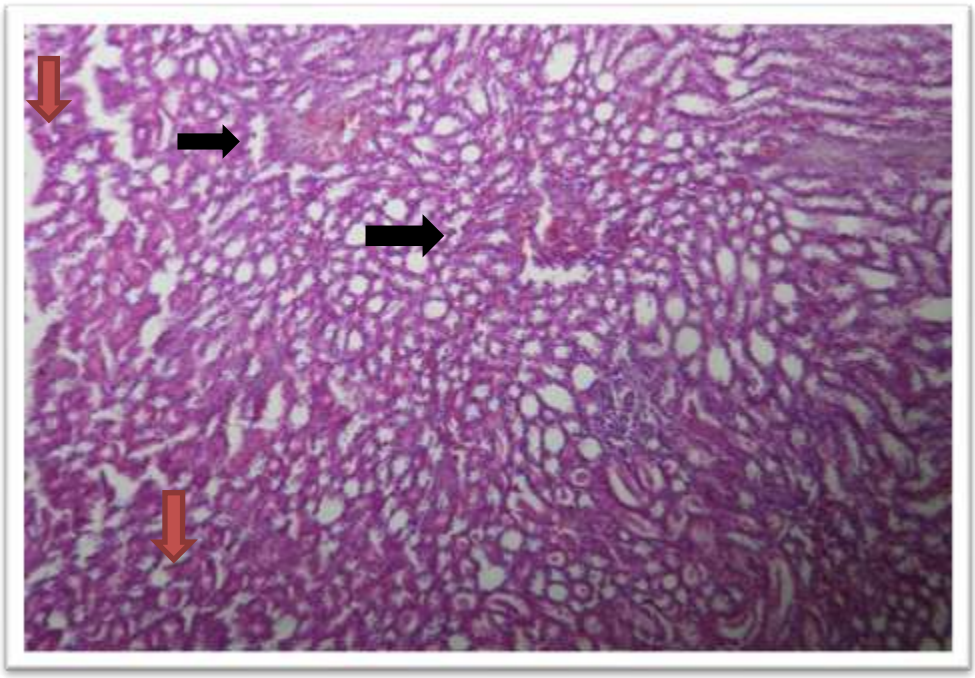
صورة(4) توضح مقطع عرضي لنسيج كبد الجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز75 (mg/kg/day) توضح الاحتقان الدموي (السهم الازرق) وتوضح تغيرات تنكسية (السهم الاسود) كما توضح تنخر تجلطي (النجمة) بمرحلة الحمل.(H&E)،(100x)

يلاحظ من المقطع النسجي (صورة 5) لنسيج الكلية لمجموعة السيطرة التركيب الطبيعي للنبيبات الكلوية renal tubules و الكبيبةGlomeruli.

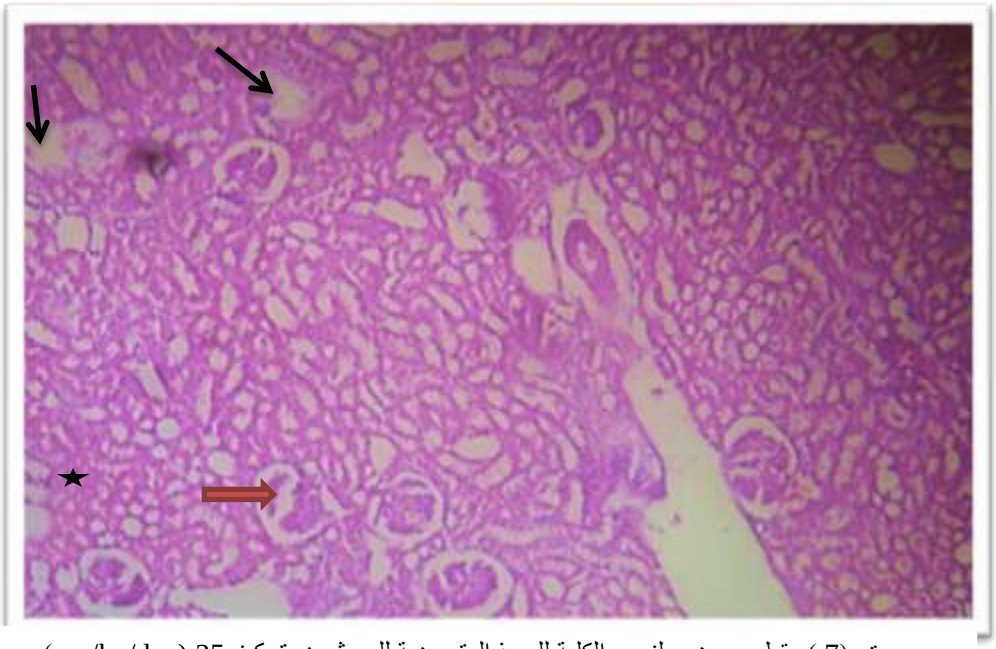
اما المقاطع النسيجية للكلية لاناث الجرذان المعرضة للبرمثرين بالتركيز 0.02اظهرت احتقان بالاوعية الدموية كما لوحظ تغيرات تنكسية (صورة 6) ،و الاناث التي تعرضت للتراكيز العالية من البرمثرين(25-75) لوحظ فيها تحلل الكبيبة اضافة الى توسع محفظة بومان اضافة الى تنخر تجلطي (صورة 7 و 8)



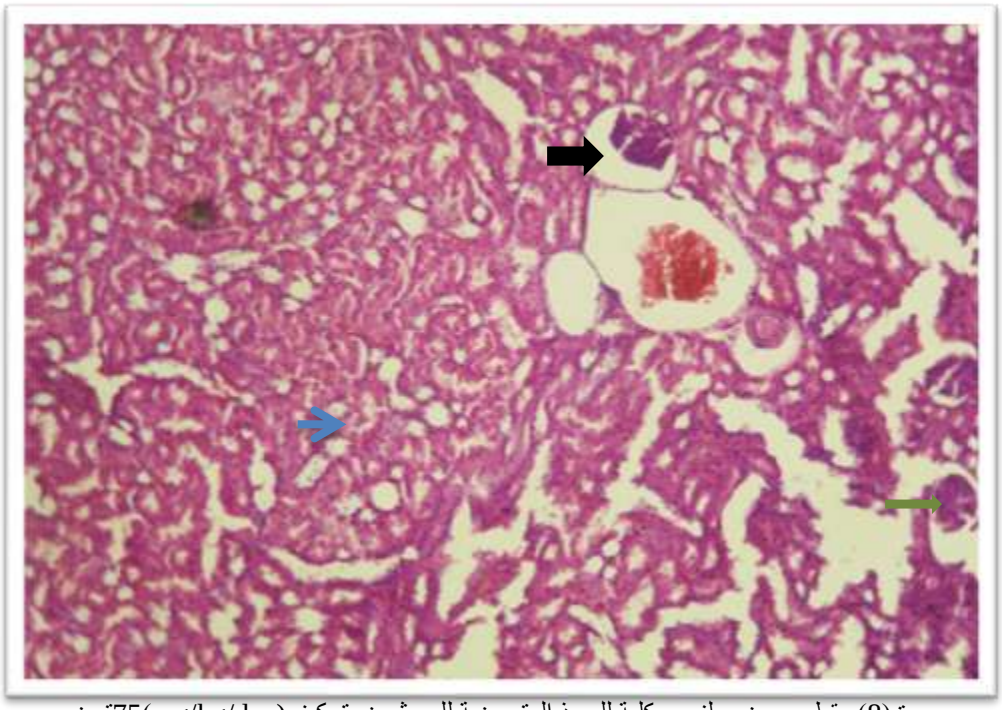
صورة (5) توضح الكبيبة الكلوية (السهم باللون الازرق) كما توضح النبيب الكلوي (السهم باللون الاسود) للكلية بمجاميع السيطرة بمرحلة الحمل (H&E 40X)



صورة (6) تمثل مقطع عرضي لنسيج كلية الجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز0.02 (mg/kg/day) يظهر وجود الاحتقان الدموي (السهم الاسود) مع وجود تغيرات تنكسية (السهم الاحمر) بمرحلة الحمل.(H&E) ،(100x)

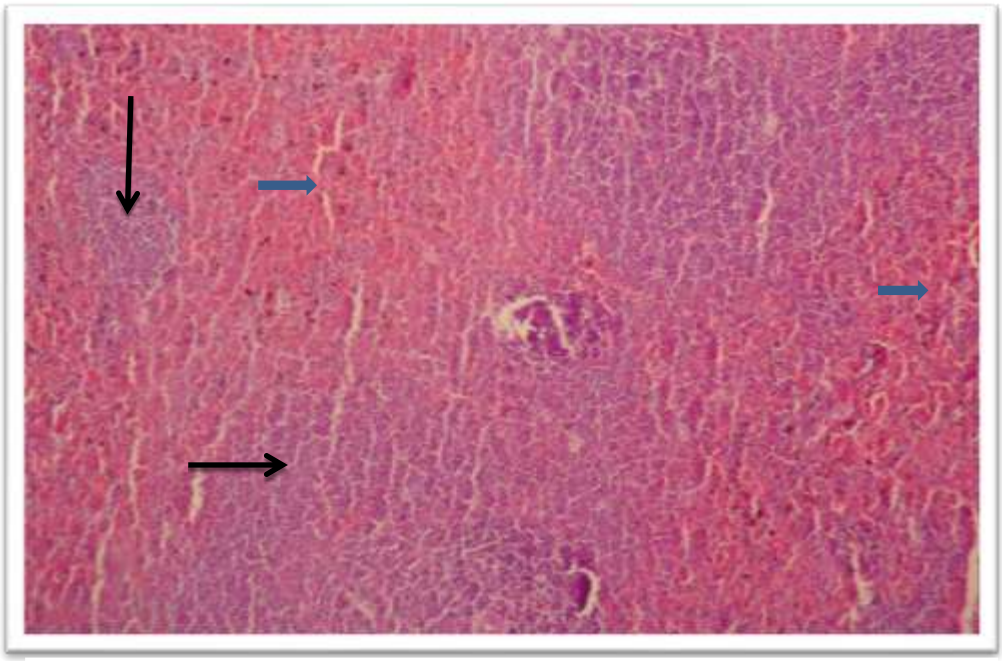


صورة (7) مقطع عرضي لنسيج الكلية للجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 25 (mg/kg/day) توضح تحلل الكبيبة (السهم الاسود) كما توضح توسع محفظة بومان (السهم الاحمر) وتوضح تنخر تجلطي (النجمة) بمرحلة الحمل.(H&E)، (40x)

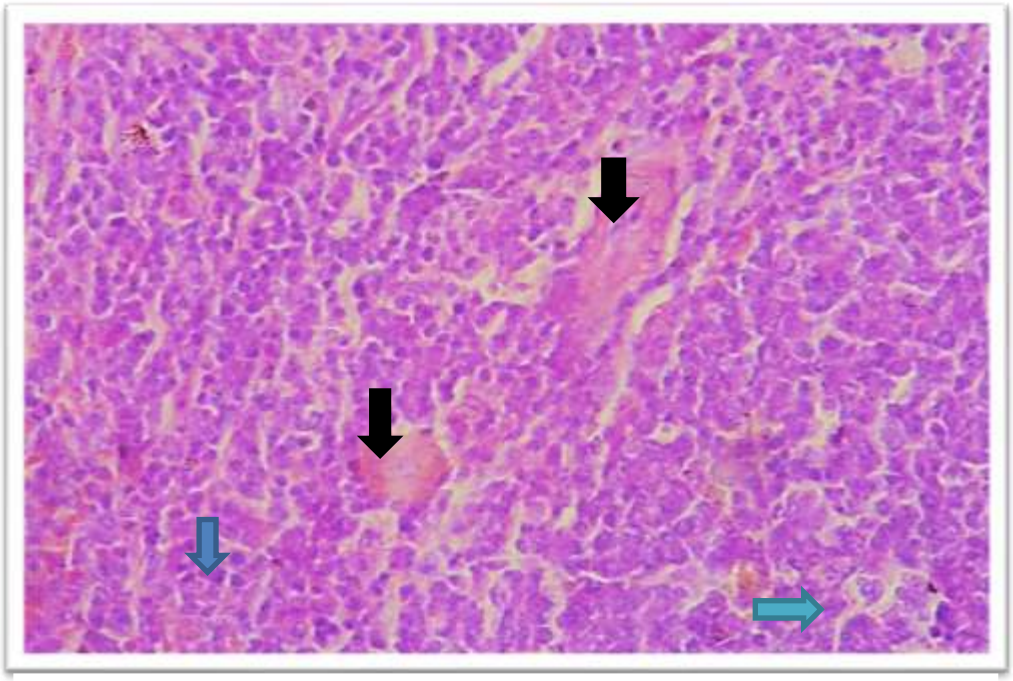


صورة (8) مقطع عرضي لنسيج كلية للجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز (mg/kg/day)75توضح توسع محفظة بومان (السهم الاسود) وتوضح تحلل الكبيبة (السهم الاخضر) وتوضح تنخر تجلطي (السهم الازرق) بمرحلة الحمل.(H&E)، (40x)

يلاحظ من المقطع النسيجي (صورة 9) لمجاميع السيطرة التركيب الطبيعي لنسيج الطحال حيث يلاحظ اللب الابيض White Pulpواللب الاحمر Red Pulp ،و اوضحت المقاطع النسيجية لاناث الجرذان المعرضة للبرمثرين بالتراكيز الثلاثة وجود احتقان بالاوعية الدموية Congestion(صورة 10)

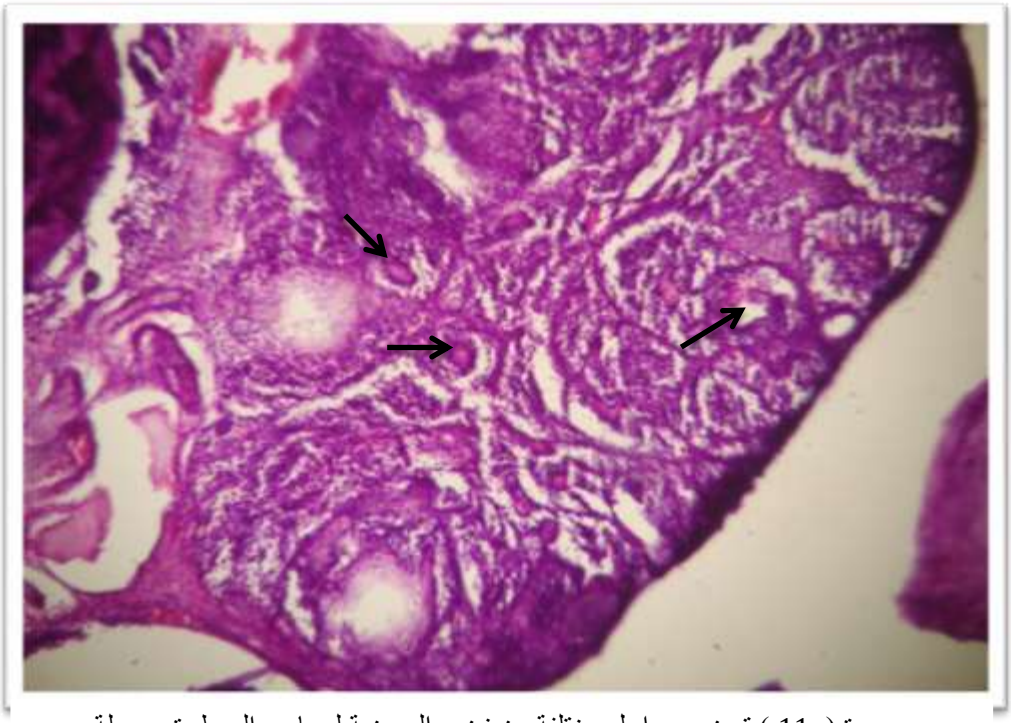


صورة (9) توضح اللب الاحمر (السهم الاسود) وتوضح اللب الابيض (السهم الازرق) للطحال لمجموعة السيطرة بمرحلة الحمل. (H&E)، (100x)

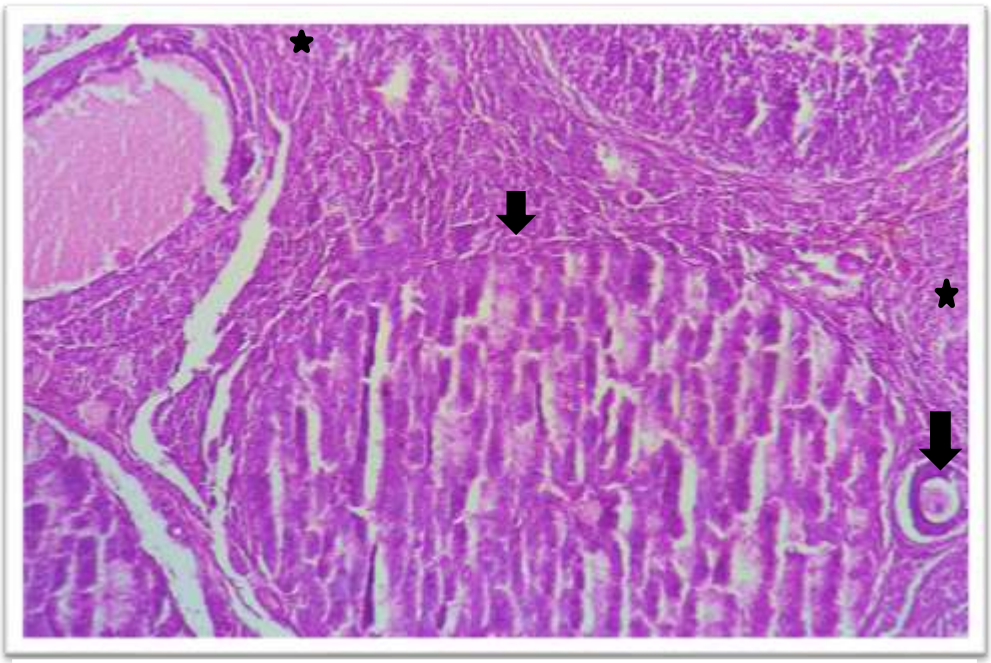


صورة (10)توضح الاحتقان بالاوعية الدموية (السهم الاسود) كما توضح الخلايا العملاقة ضخمة النوى (السهم الازرق) للطحال بمرحلة الحمل.(H&E) ، (40x)

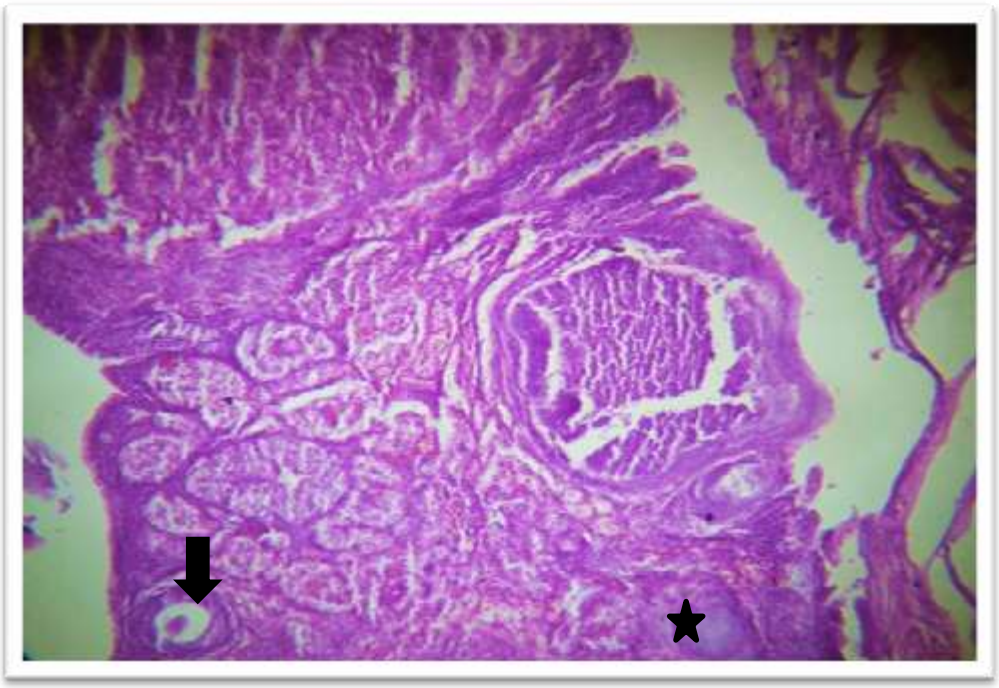
المقاطع النسيجية لمجاميع السيطرة (صورة 11) اظهرت الجريبات المبيضية الابتدائية والثانوية وجريبات كراف Graafin Follicles والجسم الاصفر Corpus Luteum .في حين ان المقاطع النسيجية لاناث الجرذان المعرضة للبرمثرين بالتركيز 0.02اظهرت قلة في عدد البويضات في مراحلها التطورية كافة اضافة الى تنخر تجلطي كما في (صورة رقم 12) وعند التراكيز العالية من البرمثرين (25-75) اصبحت التغيرات اكثر شدة حيث اظهرالتقطيع النسيجي لها وجود تنخر تجلطي وقلة عدد جريبات كراف بدون Ova(صورة 13 و 14)



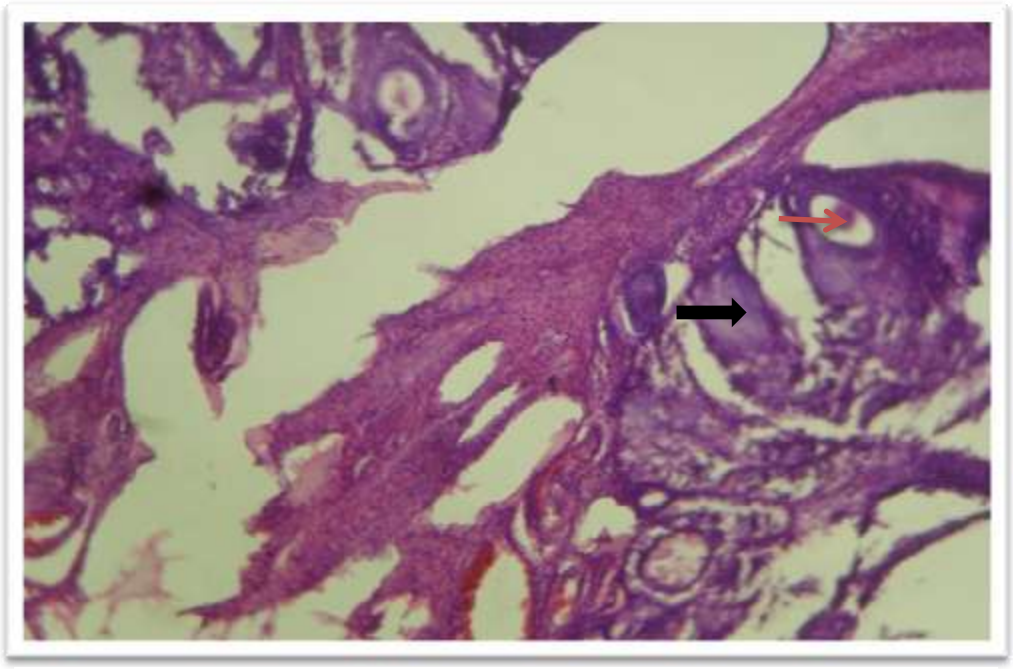
صورة (11) توضح مراحل مختلفة من نضج البويضة لمجاميع السيطرة بمرحلة الحمل.(H&E)، (40x)



صورة (12) مقطع عرضي لنسيج المبيض للجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 0.02 توضح تنخر تجلطي (نجمة) كما توضح قلة عدد الجريبات (السهم الاسود) بمرحلة الحمل .(H&E)، (40x)

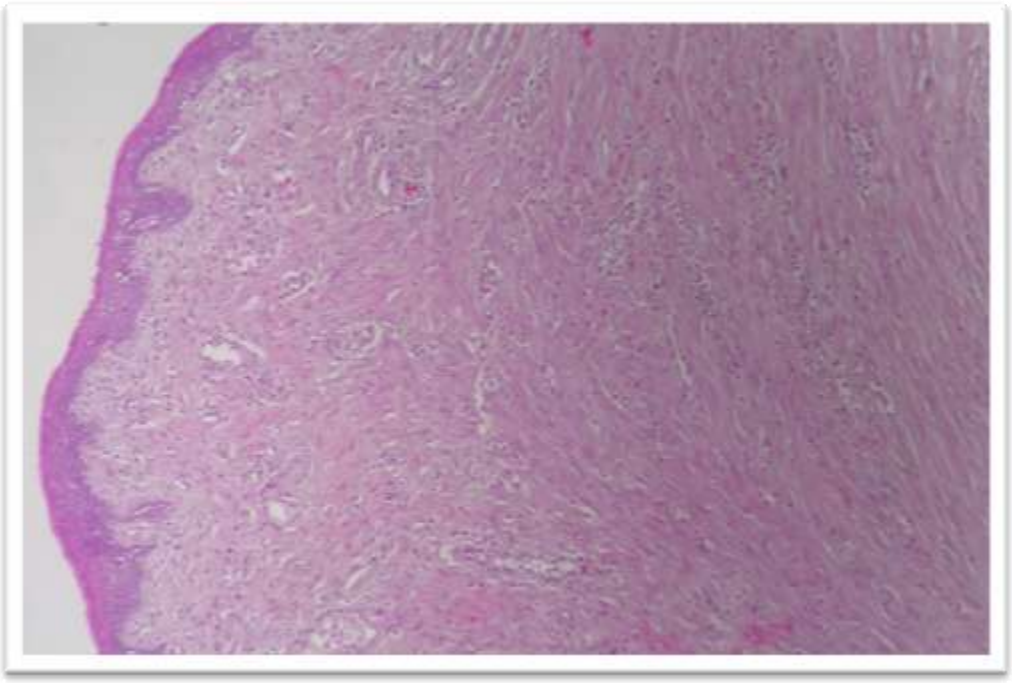


صورة (13) تمثل مقطع عرضي لمبيض الجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 25 توضح تنخر تجلطي (نجمة) وقلة عدد الجريبات (السهم الاسود) بمرحلة الحمل.(H&E)، (40x)

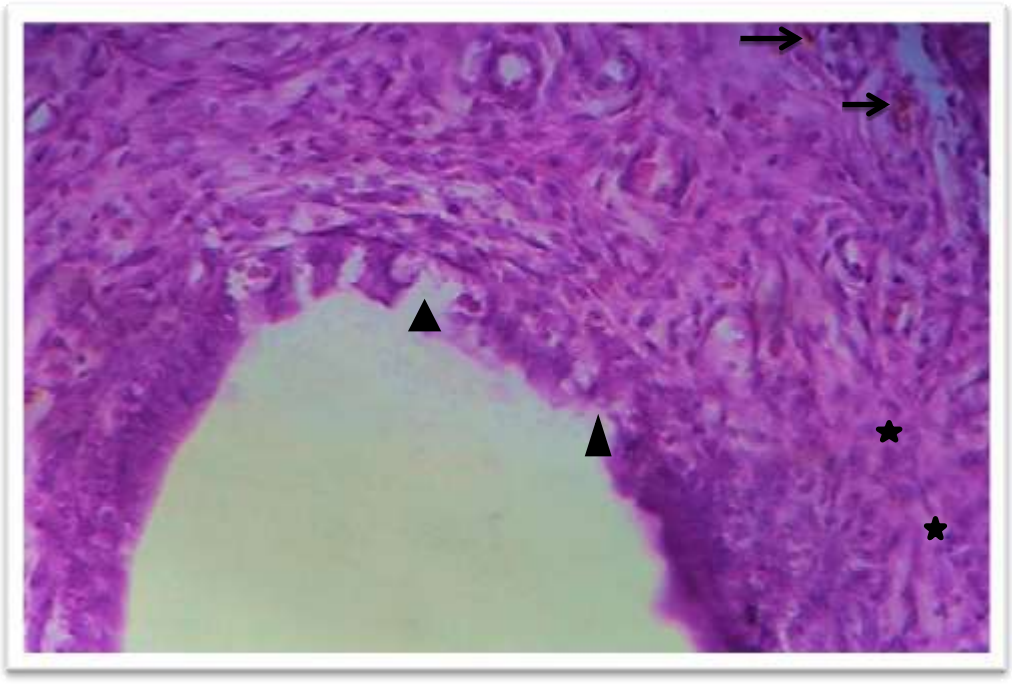


صورة (14) مقطع عرضي لنسيج المبيض للجرذالمتعرضة للبرمثرين بتركيز 75 توضح قلة عدد الجريبات (السهم الاحمر) وتنخر تجلطي (السهم الاسود) بمرحلة الحمل.(H&E)، (40x)

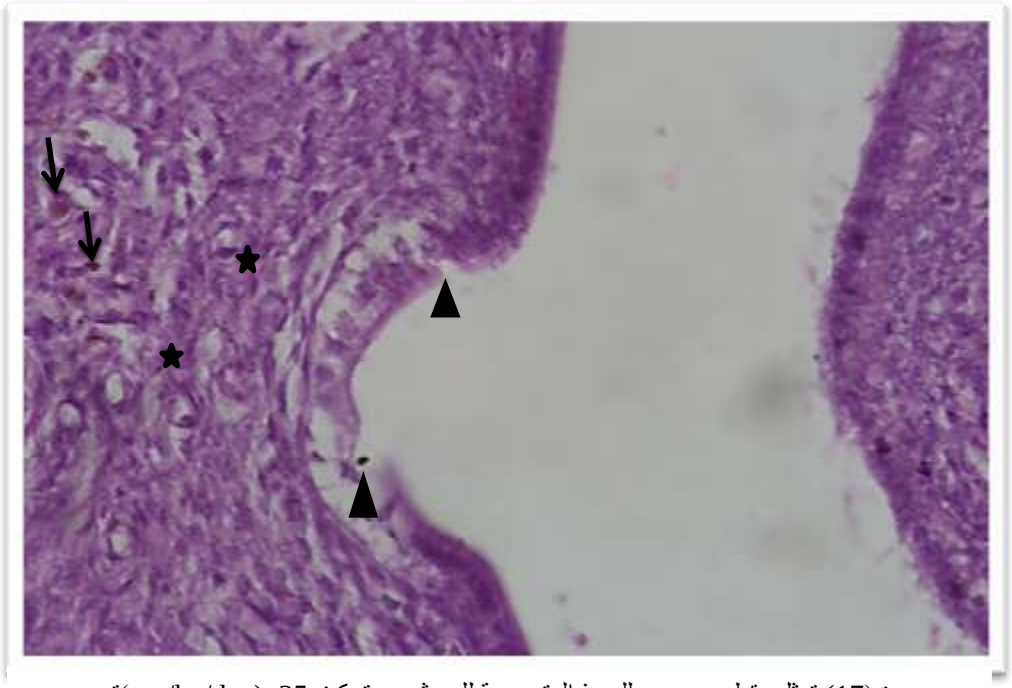
الفحوصات النسيجية للرحم لمجاميع السيطرة اظهرت التركيب الطبيعي للبطانة الرحمية Endometrium والتجويف الرحمي Uterine Lumen (صورة 15) اما اناث الجرذان المعرضة للبرمثرين بالتراكيز 75-25-0.02 المقاطع النسيجية لها اظهرت وجودتنخر مع انسلاخ بالبطانة الرحمية مع وجود نزف محدد في مناطق محددة (صورة 16 و 17 و18



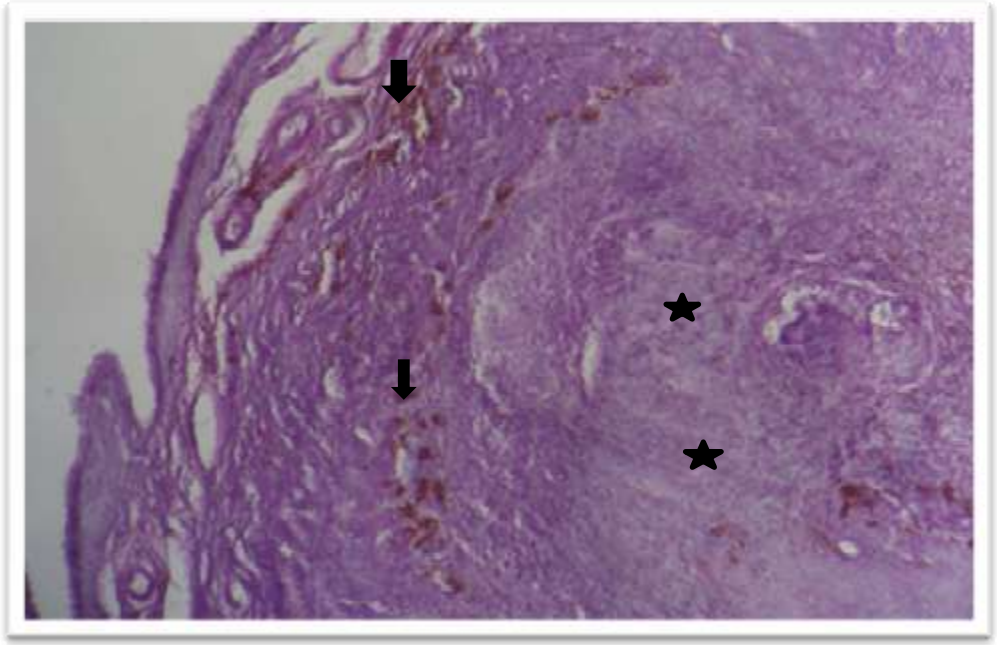
صورة رقم 15 توضح التركيب الطبيعي للبطانة الرحمية لمجموعة السيطرة لمرحلة الحمل(H&E.40x



صورة (16) تمثل مقطع عرضي للرحم للجرذ المتعرضة بتركيز 0.02 (mg/kg/day) توضح نزف (السهم الاسود) كما توضح انسلاخ البطانة الرحمية (راس السهم) وتوضح تنخر تجلطي (نجمة) بمرحلة الحمل.(H&E) ،(40x)



صورة (17) تمثل مقطع عرضي للجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 25 (mg/kg/day)توضح انسلاخ البطانة الرحمية (راس السهم) كما توضح نزف (السهم الاسود) وتنخر تجلطي (نجمة) بمرحلة الحمل .(H&E) (100x)



صورة (18)تمثل مقطع عرضي لنسيج الرحم للجرذ المتعرضة للبرمثرين بتركيز 75 توضح تنخر بالبطانة الرحمية (نجمة) كما توضح نزف (السهم الاسود) بمرحلة الحمل .(H&E) (100x)

المناقشة

اظهرت الفحوصات النسيجية بعض التغيرات التنكسية والاحتقان بالوريد المركزي خلال المرحلة الجنينية ومرحلة الرضاعة .

(10,11) الكبد هو العضو الاساسي للايض وازالة سمية المبيدات ومنها البرمثرين لهذا فأن الكبد يكون حساس للجرعات السمية حتى لو كانت واطئة اكثر من اي عضو اخر. (12)

كما ان التغيرات الملاحظة نسيجيا بالكبد يمكن ان تُعزى الى الاجهاد التاكسديOxidative Stress حيث ان الاجهاد يستطيع احداث الضرر بالمقدرات وبدوره هذا الضرر يولد مركبات (Ros) اكثر او من الممكن ان يعود هذا لتجمع المركبات السامة وموادها الايضية بالخلايا الكبدية بالجرع المستخدمة خلال التجربة. (13) كما لوحظ بالدراسة الحالية ان البرمثرين سبب ارتشاح الخلايا والنخر necrosis .(14)

وزيادة عدد الفجوات بين الخلايا الكبدية Vacuolated hepatocytes والوذمة odma . (15,16)

اظهرت الفحوصات النسيجية للكلية في الدراسات السابقة العديد من التغيرات منها تغيرات تنكسية hydropic degenerationبضمور اللمة الشعرية وتوسع محفظة بومان واحتقان بالاوعية الدموية وتحلل الكبيبة ونخر تجلطي .(17) كما لوحظ ايضا الترشيح اللمفاوي (18) قد تكون هذه التغيرات راجعة الى تجمع المواد السامة لهذه المبيدات وعدم قدرة الكلية على اخراج هذه المواد وايضا الاجهاد التأكسدي الحاصل على مستوى النبيبات الكلوية الحاصل بسبب البرمثرين.

(13, 19) .او قد يعزى الى hypoxia قلة الاوكسجين الحاصل داخل الخلايا. (18)

بينت الفحوصات النسيجية للطحال وجود احتقان بالاوعية الدموية وهذا يعزى الى تأثير البرمثرين على احداث الضرر البرتكيمي وبالتالي احداث الاجهاد .(15)

كما لوحظ انتشار الخلايا العملاقة ضخمة النوى Megakaryocyte وتسمى ايضا (large nuclear cell)التي تكون مسؤولة عن انتاج الصفائح الدموية Platelet وهي تنشأ من نخاع العظم وتنتج بصورة اساسية من الكبد والكلية والطحال ونخاع العظم .

(21, 20) . وهي نوع من الخلايا الالتهابية تعتبر هي الخلايا الام للصفيحات الدموية وقد يكون سبب تكونها هو حدوث الاحتقان فيكونها الجسم للوقاية من النزف الحاصل لتكون مصدر للصفيحات الدموية لوقف هذا النزف . (22)

اظهرت الفحوصات النسيجية الملاحظة بالجرذان المعرضة لتراكيز مختلفة من البرمثرين خلال مرحلة الحمل ومرحلة الرضاعة تنخر تجلطي وقلة عدد البويضات في مراحلها التطورية . (23) و ان البرمثرين يؤثر على الجهاز التكاثري وبالتالي يؤثر على تثبيط المبيض مؤديا الى قلة اعداد الخلايا البيضية Oocyte . (11, 24).

اشارت الدراسات الحديثة الى ان المركبات الشبيهة بالاستروجين يمكن ان تثبط عملية تكوين الجزيئات .(25) كما ان الفحوصات النسيجية للمبيض عند التعرض للبرمثرين خلال مرحلة الرضاعة اظهرت تراكيب شبيه بالاكياس كأحدى التغيرات النسيجية الرئيسية في المبيض . (26) ان مبايض الاناث تكون حساسة للتداخل مع معرقلات الغدد الصم Endocrine disruptors ومنها البرمثرين (27)

مؤديا الى خلل بالجهاز التكاثري والعديد من الحالات المرضية للمبايض ومنها ظهور هذه الاكياس .(28,29)

هذه المواد السامة تؤدي الى تغيرات جنينية في الموروثات و ان تطور ونضج الجربيات المبيضية تكون اكثر تحسس للتغيرات بتعبيرات الجينات حيث ان التعرض لهذه المبيدات يؤدي الى العديد من الطفرات التي بدورها تحدث تغيرات لتعبير الجينات بالخلايا وبالنسيج كله . (11, 30)

بينت الفحوصات النسيجية للرحم في الجرذان المعرضة للبرمثرين خلال مرحلة الحمل ومرحلة الرضاعة بالتراكيز الثلاثة تنخر مع انسلاخ بالبطانة الرحمية والنزف والتغيرات التنكسية ، و الضرر الحاصل بالخلايا واختزال حجمها يؤدي الى ضعف استخدام الطاقة وان الخلل بمسار استخدام الطاقة يؤدي الى موت الخلية او الاستلاخ بالخلايا الطلائية .

(11, 23) . ان هذه التغيرات النسيجية تدل على سُمية البرمثرين نتيجة التعرض الطويل للمبيد و ان التعرض لهذه المركبات يحدث تغيرات بتعبير العديد من الجينات التي تؤثر على تطور الجهاز التكاثري ومنها قناة مولر Mullerian dnctالتي تبقى مع تطور هذا الجهاز لتشكل قنوات فالوب والرحم والجزء الاعلى من المهبل . (31)

المصادر

1- Mnif , W.; Pillion , A.; Bartegi, A. and Balsguer, P. (2011) :effects of endocrine disruptor pesticides :Areview . International J. , P:2265-2303.

2- Kim, I. Y.; Han, S. Y.; Kang, T. S.; Lee, B. M.; Choi, K. S.; Moohn, H. J.; Kim, T. S.; Kang, I. H.; Kwack, S. J.; Moon, A.; Ahn, M. Y.and Kim, H. S. (2005) :Pyrethroid Insecticides, Fenvalerate and Permethrin, Inhibit Progesterone-induced Alkaline Phosphatase Activity in T47D Human Breast Cancer Cells. J. Toxicol. Environ. Health , 68, 2175-2786.

3-Roy ,J.; chakraborty, S. and chakraborty,T.(2009): Estrogen-like endocrine disrtrupting chemicals affecting puberty in humans-areview. Med .Sci.Monit.,15(6):RA134-45

4-. Welsons, W.V.; Thayer , K. S.; Taylor ,J. ;Judy , B. and vom Saal , F.S. (2003) : Large effects from small exposure : I.Mechanisms for endocrine disrupting chemicals with estrogen activity .Environ . Health Perspect ., 111(8) :994- 1006.

5- Couse , J.F. and Korach , K. S.(1999) : Estrogen receptor null mice : what have we learned and where will they lead us ? Endocr Revie ., 20:358-417**.**

6- Ge0ffrey , M. (2007) :Ovulatory cycle effects on tip earnings by lap dancers :e conomic evidence for human estrus.Evolut.,28:375-391.

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

8- Mescher,A.L. (2010): Junqueira, a basic histology text and atlas.12th Ed.PP:1-5.

9- AL-Rawi, K. M. and Khalaf –Allah, A. M. (2000): Design and analysis of agriculture experiments . Musel University. Ministry of Higher Education and Scientific Reesearch. P. 488.

10- Tos, S.; Haratym, A.; Latuszynska, J. ; Obuchowska, P. and Tokaryskaroda, B.(2001): Oral toxicity of permethrin and fenalerate swiss mice Ann agric. Environ.Med. ,8(2):245-54.

11- Mohamed, H.;Egla, H.; Syyad, A. and Sabagl, A. (1993): Effects of fevalerate and permethrin treatment on the histological picture of some organs of non- pregnant and pregnant rats and thrir newborn . J.Sci., 5:77-94.

12- Moon, M.; Kim, J.; Juny, I.; Koo, Y.; Ann, H.; Lee,K. and Yoon, Y.(2012): Permethrin A impair mitochondrial function in the liver at doses below the no observed advers effect level. J.Med.Sci., 27:644-652.

13- Asahi, J.; Kamo, H.; Baba, R.; Doi, Y.; yamashita, A. and Hirano, T.(2010): Permethrin induced endoplasmic reticulum stress associated apoptosis in mouse –non-parenchymal hepatocyteeslife. Sci.,87:431-438.

14- Khurshid, N. (2003): Toxicological effect of single treatment of permethrin injected into the eggson 0 day of incubation on the liver of newly hatched chick.J. Biol. Scie.,3(7): 660-673.

15- Roma, G.; Olivera, P. ;Bechara. G. and Camargo, M. (2012): Cytotoxic effect of permethrin on mouse liver and spleen cells. Aveni. ,75(2); 229-38.

16- Kostka, G.; Palut, D.;Kopec, J. and Ludwicki, J.(2000): Early hepatic changes in rats induced by permethrin in comparison with DDT. Toxicol., 142(2): 135-43.

17- Nahed, M. ; Hassanein , M. and Roauf, H.(2003): comparative histopathological evaluation of permethrin, pirimiphos, methyl and bendiocarb toxicities intestis liver are kidney of rat.4(20): 228-240.

18- Manikkam ,M.; Rebcca, T. ;Carlos, G. and Michael , K.(2013): Pesticide and insect repellen mixture (permethrin and DEET) induces epigenetic trans generational in heritance of disease and sperm epimutations. Vol.,34,P: 708-719.

19- Poovala, V.;Huang , H. and Salahudeen , A.(1999): Role of reactive oxygen metabolites in organophosphate –bidrin-induced renal tubular cytotoxicity.J.Am Soc Nephrol, 10(8):1746-52.

20- Deutsch, V. and Tomer, A.(2006): Megakarocyte development and platlet production. Bri. J. Heam.,134(5): 55- 46.

21- Sunita,R,; John, H.; hartwig, H. and Joseph, E.(2005): The biogensis of platelets from megakaryocyte proplatelets. J. Clin. Invest., 115(12): 3329.

22- Pang, L.; Weiss, M. and Poncz,M.(2005): Megakaryocyte biology and related disordes. Clin. Invest.,115(12): 3332-3338.

23- Ullah, M.; Ahmed, N.; Ahmed, Z. and Khan, I.(2006): Toxic effect of permethrin in female rabbits. J. Vet.,26(4): 193-196.

24- Braz, J.(2005):Effect of sub lethal concentrations of permethrin on ovary activation in the predator suppution cincticeps (Heteroptera: peutaomidae). J.Biol., Vol. 65.

25- Jafferson, W.; Newbold, R.; Padilla, E. and Pepling , M.(2012): Neonatal genistein treatment alters ovarian differentioation in the mouse, inhabition of oocyte nest breakdown and increased oocyte survival. Biol.Repr.,74:161-168.

26- Newbold, R.;Padilla,E.;Snyder,R,;Phillips, T. and Jefferson, W.(2007): Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. Reprod. Toxico., 23(3):290-296.

27- Bradraoui, R.; Abdelmoula,N.; Feki, N;Ben, H. and Rebai, T.(2010): Endocrine disruotprs and ovarian morphometric response in rats following exposure to tetradifon. Gen. Endocri.,166:268-272.

28- Padmanabhan, V.;Sarma, H.;Savabieasfahani, M. and Veiga, A.(2011):Developmental reprogramming of reproductive and metabolic dysfunction in sheep: native steroid vs,environmental steroid receptors modulation . Int.J.Androl., 33:394-404.

29- Uzumcu, M. and Zachow, R. (2007):Deveopmental exposure to environmental endocrine disruptors: consequences within the ovary and on female reproductive function. Reprod. Toxicol. , 33:337-352.

30- Nilsson, E.; Larsen, G.; Manikkam, M.; Guerrero, B. and Savenkova, M.(2012): Environmentally induced epigenetic transgenerational in heritance of ovarian disease. Plos.,7:361.

31- Taylor, H.S.(2008): Endocrine disruptors effect developmental programming of HOX gene expression. Fertil.Steril, 89:57-58.