التغيرات الفيزيولوجية في الانزيمات الكبدية الناجمة عن مرض التسمم الحملي عند النعاج ودور بعض العلاجات المتبعة

د. أحمد العليوي* أ.د. أسعد العبد**

(الإيداع: 27 تشرين الثاني 2025، القبول: 14 كانون الثاني 2026)

الملخص :

أُجري هذا البحث في الشهر السادس حتى الشهر الحادي عشر من عام (2022) في حظائر كلية الطب البيطري في جامعة حماة لدراسة التغيرات الفيزيولوجية عند النعاج الحوامل من خلال معرفة بعض التغيرات البيوكيميائية لتركيز **الانزيمات الكبدية** (AST–ALT) وذلك في فترة الحمل من الأيام (120–132–135–138) من فترة الحمل وتقييم دور البروبيلين غليكول، حمض 2– ميثيل 2– فينوكسي بربيونيك، حمض ألف ليبويك في تحسين الحالة الفيزيولوجية المتمثلة **الانزيمات الكبدية** (AST–ALT) وعلاج التسمم الحملي الحاصل عند التعاج الحوامل. 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 للأتي: **المجموعة الأولى (G1):** تم إعطائها العليقة الكاملة التي تغطي احتياج الأم والجنين من البروتين والطاقة طول فترة الحمل ومراقبة التغيرات الفيزيولوجية الطبيعة الناتجة عن إجهاد الحمل.

المجموعة الثانية (G2): استحدث التسمم الحملي عندها ولم يتم علاجها بأي نوع من العلاجات المتبعة وعُدت كمجموعة شاهد إيجابي.

المجموعة الثالثة (G3): استحدث التسمم الحملي عندها 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 التسمم الحملي عندها 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 التسمم الحملي عندها وتم علاجها من خلال إعطائها 50 ملغ لكل 50 كغ يومياً من ألفا ليبويك عن طريق الفم.

المجموعة السادسة (G6): استحدث التسمم الحملي عندها وتم علاجها من خلال إعطائها10 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. تم جمع العينات الدموية من الوريد الوداجي للنعاج في المجموعات في اليوم –135–138) (120–132 من الحمل. حيث تم الجمع بأنابيب لا تحوي على مانع تخثر للتحاليل البيوكيميائية. أظهرت النتائج حدوث تغيرات فيزيولوجية تمثلت بحدوث ارتفاع معنوي في متوسطات تركيز **الانزيمات الكبدية** (AST–ALT) في مجموعات التجربة (G6–G5–G4–G3–G2) عند مقارنتهما مع مجموعة الشاهد الطبيعي (G1)، وحدوث انخفاض معنوي في متوسطات تركيز **الانزيمات الكبدية** (AST–ALT) في مجموعات التجربة (G6–G5–G4–G3) المعالجة بالبروبيلين غليكول، حمض 2– ميثيل 2– فينوكسي بربيونيك، حمض ألفا ليبويك على التوالي عند مقارنتهم مع مجموعة الشاهد (G1).

الكلمات المفتاحية: التسمم الحملي- البروبيلين غليكول - حمض 2- ميثيل 2- فينوكسي بربيونيك - حمض ألفا ليبويك – النعاج الحوامل – الأنزيمات الكبدية.

*طالب دراسات عليا (دكتوراه)–اختصاص الفيزيولوجيا – قسم وظائف الأعضاء–كلية الطب البيطري–جامعة حماة.

** أستاذ دكتور الفيزيولوجيا –قسم وظائف الأعضاء–كلية الطب البيطري– جامعة حماة.

Physiological changes in liver enzymes caused by toxemia of pregnancy in ewes and the role of some treatments used

Dr. Ahamad alilwi ** Prof. Dr. ASAD ALABED

(Received: 27 November 2025, Accepted: 14 January 2026)

Abstract:

This research was conducted to study the physiological changes in pregnant ewes by examining certain biochemical changes in liver enzyme concentrations (AST and ALT) during gestation days 120, 132, 135, and 138. The role of propylene glycol, 2-methyl-2-phenoxypropionic acid, and alpha-lipoic acid in improving the physiological state (specifically, liver enzyme levels, AST and ALT) and treating preeclampsia in pregnant ewes was also evaluated.

The ewes were divided into six groups, with their estrus timing synchronized by the insertion of vaginal sponges containing progesterone. Each group consisted of five ewes, as follows:

Group 1 (G1): This group received a complete ration covering the protein and energy requirements of both the mother and fetus throughout gestation, and the normal physiological changes resulting from pregnancy stress were monitored.

Group 2 (G2): This group, suffering from preeclampsia, did not receive any treatment and served as a positive control group. Group 3 (G3): Patients with pre-eclampsia were treated with 10 grams per 50 kg of body weight of propylene glycol orally, divided into four doses throughout the day.

Group 4 (G4): Patients with pre-eclampsia were treated with 500 mg per 50 kg of body weight daily of 2-methyl-2-phenoxypropionic acid intramuscularly.

Group 5 (G5): Patients with pre-eclampsia were treated with 50 mg per 50 kg of body weight daily of alpha-lipoic acid orally.

Group 6 (G6): Patients with pre-eclampsia were treated with 10 grams per 50 kg of body weight daily of propylene glycol orally, in combination with 500 mg per 50 kg of body weight daily of 2-methyl-2-phenoxypropionic acid intramuscularly. Blood samples were collected from the jugular vein of ewes in the groups on days 120, 132, 135, and 138 of gestation. The samples were collected in tubes without anticoagulant for biochemical analysis.

The results showed physiological changes, specifically a significant increase in the mean concentrations of liver enzymes (AST and ALT) in the experimental groups (G2, G3, G5, G4, G6) compared to the control group (G1). Conversely, a significant decrease in the mean concentrations of liver enzymes (AST and ALT) was observed in the experimental groups (G3, G4, G5, G6) treated with propylene glycol, 2-methyl-2-phenoxypropionic acid, and alpha-lipoic acid, respectively, compared to the control group (G1).

Keywords: Pregnancy Toxemia - Propylene Glycol - 2-Methyltyl-2-phenoxypropionic Acid - Alpha Lipoic Acid - Pregnant Ewes - Liver Enzymes (AST-ALT).

*Postgraduate student (doctorate) –physiology- Department of Physiology - Faculty of Veterinary Medicine - Hama University.

**Professor of physiology - Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Hama University.

1- المقدمة Introduction:

التسمم الحملي في نهاية الحمل لدى النعاج مرض استقلابي غذائي ينشأ بسبب ضعف استقلاب الكربوهيدرات والأحماض الدهنية، فقد يُعد نقص التغذية لدى النعاج في الفترة المتأخرة من الحمل عامل الخطر الرئيس لهذه الحالة (Rook., 2000)، والذي ينتج عن نقص الطاقة في النظام الغذائي أو انخفاض سعة الكرش بسبب نمو الجنين. وتتراوح نسبة الإصابة بالمرض بين 5% و20% تقريباً، مع معدلات نفوق تصل إلى 80% في الحيوانات غير المعالجة. علاوة على ذلك، تنفق 40% من النعاج على الرغم من البرامج العلاجية المكثفة (Rook., 2000). بالإضافة إلى ذلك، قد يؤدي المرض إلى الإجهاض وولادة جنين ميت، وقد يسبب أيضاً تسمماً حاداً ونفوق النعاج عند موت الجنين داخل الرحم (Kemp et al., 2013).

تعتبر فترة الحمل المتأخر فترة استثنائية يجب أن تستهلك فيها النعاج تغذية كافية للحفاظ على عملية الاستقلاب الغذائي لجسم الأم، وكذلك لضمان نمو الجنين بشكل كافٍ (Xue et al., 2019)، وأن تراكم الدهون أثناء الحمل هو عملية تكيفية لضمان حصول النعاج على طاقة كافية لدعم نمو الجنين وتلبية متطلبات الرضاعة (Xue et al., 2019). ومع ذلك، يحدث ضعف في شهية النعاج أثناء الحمل وتبقى الحيوانات في توازن طاقة سلبي لفترة طويلة، مما قد يثبط العمليات الخلوية الأساسية، وبالتالي يؤثر على نمو وتطور الجنين (Xue et al., 2019). وقد يؤدي تحريك الدهون الزائدة في هذه الحالة إلى تراكم الدهون في الكبد وارتفاع تركيز انزيمات الكبد (Xue et al., 2020). وإن التغيرات المفاجئة الناجمة عن ضعف الشهية يؤدي إلى تغيرات في بيئة النبيت الجرثومي ضمن الكرش والأمعاء وتجعل النعاج أكثر عرضة للأمراض. تشمل هذه التغيرات تغيير في تنوع البكتيريا القولونية وتكوينها في النعاج الحوامل (Xue et al., 2020)، بما في ذلك زيادة وفرة البكتريا الضارة على حساب البكتريا النافعة ضمن الكرش (Xue et al., 2020). والتي قد تؤثر على وظيفة حاجز ظهارة الكرش بسبب التقييد الشديد للأعلاف، حيث يؤدي ذلك إلى انخفاض معظم معايير التخمير في الكرش وتغيير تكوين الميكروبات المرتبطة بظهارة الكرش (Hu et al., 2018). وبالتوازي مع ذلك، قد يؤدي الحماض أو التجفاف أو نقص كالسيوم الدم أو العدوى الطفيلية أو أمراض الهزال المزمنة الناجمة عن تلك التغيرات إلى تسمم الحمل الثانوي (Youngquist & Threlfall., 2006). بالإضافة إلى ذلك، تكون النعاج الهزيلة أكثر عرضة لتسمم الحمل بسبب سوء التغذية (Edmondson & Pugh, 2009). علاوة على ذلك، قد تواجه النعاج متعددة الولادات (الحمل التوأمي – بعد الولادة الثالثة) صعوبة متزايدة في إنتاج الغلوكوز وإزالة أجسام الكيتون، مما يجعل النعاج أيضاً أكثر عرضة لتسمم الحمل (Schlumbohm & Harmeyer., 2009).

غالباً ما يصاحب تسمم الحمل انخفاض سكر الدم، وارتفاع مستوى الدهون في الدم وكذلك ارتفاع نشاط الانزيمات الكبدية (AST–ALT)، وحالة تخلون الدم (Duehlmeier et al., 2011). قد يؤدي ارتفاع تركيز الأجسام الكيتون بسبب المرض إلى التجفاف واضطرابات استقلاب الشوارد (Kolb et al., 2021). تظهر على النعاج المصابة أعراض متنوعة، تشمل فقدان الشهية، والخمول، وترنح المشية، وخشونة الجلد، والعمى، وارتعاش العضلات، وصرير الأسنان، والتشنجات، وفي النهاية الغيبوبة والنفوق (Lorenz et al., 2010). تتيح مراقبة المؤشرات الفيزيولوجية –الدموية، والمؤشرات الكيميائية الحيوية في المصل، وتراكيز أجسام الكيتونية لدى النعاج الكشف المبكر عن تسمم الحمل وعلاجه (Vasava et al., 2016).

درس العديد من الباحثين التسمم الحملي عند النعاج وأوضحوا أنه اضطراب استقلابي يصيب النعاج في الأسابيع الستة الأخيرة من الحمل نتيجة عدم قدرتها على الحفاظ على توازن الطاقة الكافي (Da Silva et al., 2016). حيث تم دراسة العديد من العلاجات المختلفة وكانت النتائج في الغالب متغيرة. حيث عمل الباحثين على العديد من العلاجات وكان الهدف من الأبحاث هو تقييم العلاجات المختلفة حيث تم دراسة تأثير حمض بروبيونيك 2–ميثيل –2–فينوكسي (MFPA) والذي

يعد منبه مستقبلات ألفا (PPARα) التي تنشط بالبروكسيسوم كبديل لعلاجات تسمم الحمل السريري التقليدية (Da Silva et al., 2016). وكذلك أجريت العديد من التجارب العلمية والتي تم فيها توحيد توقيت الشبق ، وتم إحداث مرض التسمم الحملي لدى النعاج بتصويمها عن العليقة لمدة ثلاثة أيام حتى ظهر على النعاج أعراض التسمم الحملي (Da Silva et al., 2016). وبعد ذلك، عولجت الأغنام خلال 6 أيام بثلاثة بدائل علاجية مختلفة: منها عولجت بـ 10 ملغ / كغ من حمض 2–ميثيل –2–فينوكسي–بروبيونيك. وكذلك العلاج بـ 10 ملغ / كغ من حمض 2–ميثيل –2–فينوكسي–بروبيونيك + 100 مل من البروبيلين غليكول عن طريق الفم ؛ وأيضا العلاج فقط بـ 100 مل من البروبيلين غليكول عن طريق الفم. أظهرت نتائج الأبحاث أن النعاج المعالجة بحمض 2–ميثيل –2–فينوكسي–بروبيونيك نتائج إيجابية في حين كانت نتائج العلاج بـ حمض 2–ميثيل –2–فينوكسي–بروبيونيك والبروبيلين غليكول عن طريق الفم ذات معنوية أعلى من المجموعة من العلاج فقط بكل مادة دوائية على حدا، وأستنتج الباحثون أنه يمكن استخدام حمض 2–ميثيل –2–فينوكسي–بروبيونيك بمفرده أو مع البروبيلين جليكول كبديل فعال لعلاج الكبد الدهني ، وبالتالي لعلاج مرض التسمم الحملي عند النعاج. (Da Silva et al., 2016)

2- الهدف من البحث The Aim of the Research:

دراسة التغيرات الفيزيولوجية من خلال معرفة التغيرات البيوكيميائية في تركيز مستوى نشاط **الانزيمات الكبدية** (AST–ALT) عند النعاج الحوامل والنعاج الحوامل المصابة بمرض التسمم الحملي ومعرفة دور المعالجة بالبروبيلين غليكول، حمض 2– ميثيل 2– فينوكسي بربيونيك، حمض ألفا ليبويك في رفع مستوى الغلوكوز وعلاج التسمم الحملي.

3- المواد وطرائق العمل Materials and Methods:

3-1 حيوانات التجربة Experimental Animals:

شملت الدراسة على 30 نعجة جميعها من الأغنام العواس متماثلة بالعمر والوزن تم انتقائها 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 وذلك في الشهر السادس من عام 2023. وجُرعت جميع النعاج قبل التلقيح بطاردات الديدان الداخلية (ليفاميزول مع أوكسي كلوزانيد) وطاردات الديدان الخارجية عن طريق حقنها تحت الجلد بـ الأيفرمكتين بمعدل 1سم/50 كغ كما تم تحصين جميع نعاج التجربة باللقاحات الضرورية لوقايتها من الامراض المعدية، 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 ثم تم عرضها على كباش التلقيح في اليوم التالي. حيث كان عدد كباش التلقيح (15) رأساً من الكباش ذات الصفات الوراثية الجيدة وعمرها من (2–6) سنوات حيث كانت معدة لذلك الغرض حيث تم تلقيح النعاج من اليد صباحاً ومساءً بمعدل نعجتين لكل كبش لتجنب إنهاك كباش التلقيح.

1. الفحوصات الإكلينيكية لنعاج التجربة:

تم إجراء فحص اكلينيكي شامل لجميع نعاج التجربة وكانت جميع المؤشرات الاكلينيكية طبيعية وضمن الحدود الفيزيولوجية وتبين من خلال الفحص أنها تبدي مؤشرات إكلينيكية طبيعية وضمن الحدود الفيزيولوجية من حيث درجة الحرارة ومعدل النبض والتنفس والأغشية المخاطية وعدد حركات الكرش.

2. تشخيص الحمل لدى نعاج التجربة:

تم التأكد من الحمل عند نعاج التجربة من خلال فحصها بجهاز الأمواج فوق الصوتية (الإيكوغراف) وذلك في اليوم (75) من تلقيح النعاج.

3. استحداث التسمم الحملي 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 الحملي في المجموعة الثانية والثالثة والرابعة والخامسة والسادسة، وتم التأكد من حدوث التسمم الحملي التجريبي من خلال أخذ عينات دموية قدرت فيها مستوى الغلوكوز وبيتا هيدروكسي بوتيرات والانزيمات الكبدية وتم التأكد من حدوث المرض وذلك حسب (Da Silva et al., 2016) وأيضاً تم التأكد من خلال العلامات الإكلينيكية على النعاج حيث ظهر عليه الخمول وصرير الأسنان.

الجدول رقم (1) يبين الاحتياجات الغذائية للنعاج أثناء الحمل

الخلطة	المكونات	مواصفات المكونات	
شعير حب	65كغ	(13 ميجاجول طاقة تمثيلية / كغم،	12% بروتين خام)
تبن شعير	14كغ	(5 ميجاجول طاقة تمثيلية / كغم،	4% بروتين خام)
كسبة فول الصويا	15كغ	(12 ميجاجول طاقة تمثيلية / كغم،	45% بروتين خام)
تبن عدس	5كغ	(10 ميجاجول طاقة تمثيلية / كغم،	16% بروتين خام)
يوريا	1كغ	(صفر طاقة تمثيلية / كغم،	250% بروتين خام)
نحاتة	1.5كغ	–	–
ملح طعام	1.5كغ	–	–
محتويات الخلطة من الطاقة والبروتين		11.7 ميجاجول / كغم مادة جافة	16.2% بروتين خام

حيث تمت مراعاة إعطاء العليقة المتوازنة المذكورة أعلاه قبل استحداث مرض التسمم الحملي في مجموعات التجربة المراد استحداث المرض فيها.(Freer & Dove., 2002)

3-2 تصميم التجربة Design of 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 للأتي:

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

المجموعة الثانية (G2): مصابة بالتسمم الحملي ولم يتم علاجها بأي نوع من العلاجات المتبعة وعُدت كمجموعة شاهد إيجابي.

المجموعة الثالثة (G3): مصابة بالتسمم الحملي 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): مصابة بالتسمم الحملي وتم علاجها من خلال إعطائها 500 ملغ لكل 50 كغ يومياً من **2–ميثيل –2 – فينوكسي بروبيونيك** عن طرق الحقن العضلي.

المجموعة الخامسة (G5): مصابة بالتسمم الحملي وتم علاجها من خلال إعطائها 50 ملغ لكل 50 كغ يومياً من **ألفا ليبويك** عن طريق الفم.

المجموعة السادسة (G6): مصابة بالتسمم الحملي وتم علاجها من خلال إعطائها10 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

3–3 العينات الدموية Blood Samples:

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 لتحليل مستوى تركيز الانزيمات الكبدية (AST–ALT) بعد السحب مباشرةً.

1. التحاليل المخبرية لقياس ومعايرة الانزيمات الكبدية (AST–ALT):

أُنجزت الاختبار الكيميائي الحيوي المطلوب 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.

تقدير تركيز ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم: Determination of Serum Aspartate Concentration

تمَّ قياس مستوى ناقلة 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، وبرقم (11830).

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

تقدير تركيز ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم: Determination of Serum Alanine Concentration

تمَّ قياس مستوى ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم باستخدام الطريقة الأنزيمية (Huang et al., 2006) التي تضمنت استخدام عتيدة التحليل (Kits) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) لصناعة الكواشف، وبرقم (41282).

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 وحُللت باستخدام برنامج (IBM SPSS Statistics /version 25) وحُسبت قيمةَ P بطريقة تحليل التباين وحيد الاتجاه (One-way ANOVA)، وتمَّ الحصولَ على المتوسط (Mean) والانحراف المعياري للمتوسط Standard Deviation of Mean (SD)، وذلك في كل مجموعة معاملة، وفي كل مرحلة من مراحل التجربة، لتحديدِ فيما إذا كانت الفروق معنوية أم لا. وتمَّ احتساب الفرق معنوياً عند مستوى احتمال (P≤0.05).

4- النتائج :

1- نتائج الأعراض الاكلينكية:

الأعراض الإكلينيكية	*الأعراض قبل إكلينيكية*
خمول	**خمول**
صرير اسنان	**صرير اسنان**
فقدان شهية	**.....**
الاستلقاء على الأرض	**.....**
الحماض	**.....**

2- نتائج تركيز ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عند نعاج التجربة:

- لقد أظهرت نتائج الدراسة لقيم ناقلة أمين الأسبارتات في الجدول رقم (1) 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 الحملي حيث بلغ مستواها (44.56) U/L مقارنةً مع تركيز ناقلة أمين الأسبارتات عند نعاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (42.32) U/L ، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى تركيز ناقلة أمين الأسبارتات لدى نعاج مجموعات التجربة (G3–G4–G5–G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (44.16–38.28–47.32–41.01) U/L مقارنةً مع تركيز ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عند نعاج المجموعة الثانية (G2) حيث بلغ تركيزه 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 ($P\leq0.05$) في مستوى تركيز ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عند نعاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (88.44) U/L مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نعاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (39.24) U/L ، وكذلك أيضاً حدث ارتفاع معنوي ($P\leq0.05$) في مستوى تركيز ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عند نعاج مجموعات التجربة (G3–G4–G5–G6) حيث بلغ تركيزه بالمصل عندها (97.98–97.48–91.66–93.56) U/L على التوالي مقارنةً مع تركيزه في المصل عند مجموعة نعاج الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (39.24) U/L وهذا يدل على حدوث مرض التسمم الحملي التجريبي عند نعاج مجموعات التجربة.
- وفي اليوم 135 من الحمل كان هناك انخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في مستوى تركيز ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عند نعاج التجربة المعالجة (G3–G4–G5–G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (63.96–61.66–59.20–64.12) U/L مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند نعاج مجموعة الشاهد الايجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (75.68) U/L وهذا يدل على حدوث استجابة بدئية للعلاج بالأدوية المستخدمة.
- كذلك في اليوم 138 من الحمل حدث انخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في مستوى تركيز ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم لدى نعاج مجموعات التجربة (G3–G4–G5–G6) حيث بلغ تركيز ناقلة أمين الأسبارتات في المصل عندها (43.68–52.46–49.24–51.28) U/L على التوالي مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند مجموعة نعاج الشاهد الايجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (61.72) U/L مع ملاحظة اقتراب مستوى تركيز ناقلة أمين الأسبارتات إلى قيمه

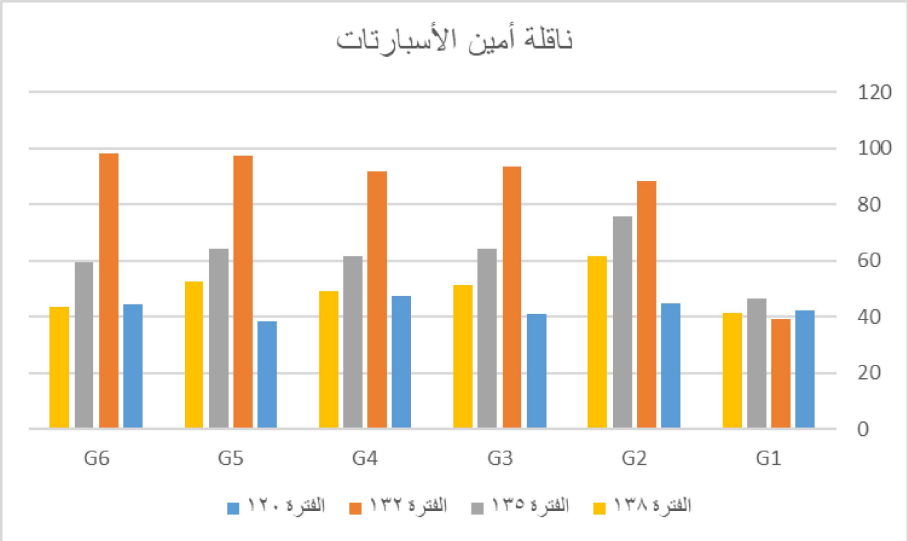
الفيزيولوجية الطبيعية في مجموعات النعاج المعالجة بالأدوية المختلفة وهذا يدل على استجابة جيدة لنعاج التجربة للأدوية المستخدمة.

- 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 ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم عندها.

الجدول رقم (1) : نتائج متوسط مستوى ناقلة أمين الأسبارتات AST في مصل الدم (U/L):

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

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.



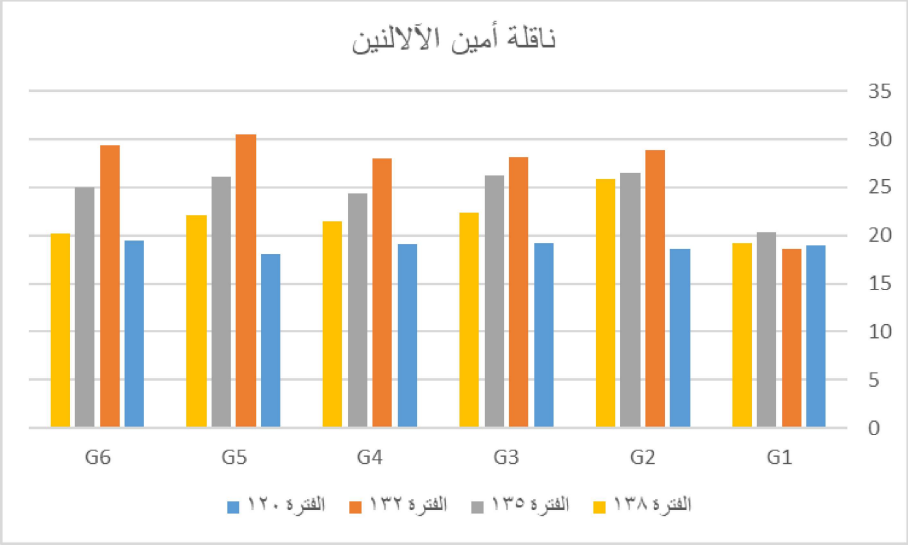
المخطط البياني رقم (1): نتائج متوسط مستوى ناقلة أمين الأسبارتات AST في مصل الدم (U/L):

3- نتائج تركيز ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم عند نعاج التجربة:

- لقد أظهرت نتائج الدراسة لقيم ناقلة أمين الآلانين في الجدول رقم (2) أنه في اليوم 120 من الحمل لم تظهر هناك فروقات معنوية في مستوى تركيز ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم عند نعاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) المحدث عندها التسمم الحملي حيث بلغ مستواها (18.55) U/L مقارنةً مع تركيز **ناقلة أمين الآلانين** عند نعاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (19.02) U/L ، وكذلك أيضاً لم تكن هنالك فروقات معنوية في مستوى تركيز ناقلة أمين الآلانين لدى نعاج مجموعات التجربة (G3–G4–G5–G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (19.40–18.12–19.14–19.18) U/L مقارنةً مع تركيز ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم عند نعاج المجموعة الثانية (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (18.55) 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 ($P\leq0.05$) في مستوى تركيز ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم عند نعاج مجموعة الشاهد الإيجابي (G2) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (28.92) U/L مقارنةً مع تركيزه في المصل عند نعاج مجموعة الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (18.58) U/L ، وكذلك أيضاً حدث ارتفاع معنوي ($P\leq0.05$) في مستوى تركيز ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم عند نعاج مجموعات التجربة (G3–G4–G5–G6) حيث بلغ تركيزه بالمصل عندها (29.32–30.52–27.94–28.14) U/L على التوالي مقارنةً مع تركيزه في المصل عند مجموعة نعاج الشاهد السلبي (G1) حيث بلغ تركيزه في المصل عندها (18.58) U/L وهذا يدل على حدوث مرض التسمم الحملي التجريبي عند نعاج مجموعات التجربة.
- وفي اليوم 135 من الحمل كان هناك انخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في مستوى تركيز ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم عند نعاج التجربة المعالجة (G3–G4–G5–G6) حيث بلغ تركيزه في مصل الدم عندها (24.30–26.21–25.04–26.14) U/L مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند نعاج مجموعة الشاهد الايجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (26.44) U/L وهذا يدل على حدوث استجابة بدئية للعلاج بالأدوية المستخدمة.
- كذلك في اليوم 138 من الحمل حدث انخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في مستوى تركيز ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم لدى نعاج مجموعات التجربة (G3–G4–G5–G6) حيث بلغ تركيز ناقلة أمين الآلانين في المصل عندها (20.22–22.15–21.44–22.30) U/L على التوالي مقارنةً مع تركيزه في مصل الدم عند مجموعة نعاج الشاهد الايجابي (G2) حيث بلغ تركيزه (25.88) U/L مع ملاحظة اقتراب مستوى تركيز ناقلة أمين الآلانين 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 ناقلة أمين الآلانين في مصل الدم عندها.

الجدول رقم (2): نتائج متوسط مستوى ناقلة أمين الآلانين ALT في مصل الدم (U/L):

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



المخطط البياني رقم (2) نتائج متوسط مستوى ناقلة أمين الآلانين ALT في مصل الدم (U/L) في مجاميع التجربة:

5- المناقشة:

مناقشة نتائج نشاط أنزيمات الكبد (AST-ALT) في مصل الدم عند نعاج التجربة:

كان متوسط نتائج نشاط أنزيمات الكبد 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) (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 ($P\leq0.05$) في متوسط تراكيز **(ناقلة أمين الأسبارتات- ناقلة أمين الألانين-)** في اليوم (132) من الحمل لدى نعاج المجموعات التي استحدث لديها مرض التسمم الحملي (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 السلبي 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 الكبدي هو الأكثر استجابة للتغيرات النسيجية المرضية في الكبد. ومن 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 (Khames Mustafa et al., 2023). وتتفق نتائج البحث مع (EL–Deeb., 2012) حيث ذكر أن مستويات نشاط AST وALT وGGT وLDH كانت أعلى بشكل ملحوظ وارتبطت بشكل إيجابي بارتفاع الكيتون في الدم.

وكذالك تتفق مع الباحثان (Öztürk & Mamak 2023) اللذان درسا التغيرات الكيميائية الحيوية والغدد الصماء والتغيرات المرضية للكبد والكلى في الأغنام المصابة بتسمم الحمل حيث لاحظ الباحثان حدوث ارتفاع معنوي في تراكيز نشاط أنزيمات الكبد (AST–ALT) ووظائف الكلى وأهما الكرياتينين.

وأظهرت نتائج الدراسة حدوث انخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في متوسط تراكيز نشاط أنزيمات الكبد (AST–ALT) 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.

قد يعود ذلك إلى حمض 2–ميثيل–2–فينوكسي–بروبيونيك هو فايبرات يرتبط بـ PPARa (المستقبلات المنشطة بمكاثر البيروكسيسوم Peroxisome proliferator–activated receptor) وينشطه، وبالتالي يقلل من تكوين الأجسام الكيتونية. وبمجرد تنشيط PPARa، يتفاعل مع الجينات المشاركة في عملية استقلاب الدهون، حيث ينشط أكسدة البيتا في الميتوكوندريا والبيروكسيسوم (Schüutze Segen Farmazeutik، 2008). وبالتالي تحسن قدرات الكبد الوظيفية.

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 والناتجة بشكل رئيسي عن الصيام والتي قد تسبب ارتفاع معدل الإصابة بتشحم الكبد وكذلك أوضح الباحث (Cal et al., 2009) أن في جميع الأغنام المعرضة للجوع تقريبا، تتأثر المناطق النسيجية I و II و III داخل حويصلة الكبد بدرجة عالية من الضرر. وأضاف أيضاً أن العلاج بحمض 2–ميثيل–2–فينوكسي–بروبيونيك 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–بروبيونيك 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).

6–الاستنتاجات :

- ❖ من خلال دراسة التغيرات البيوكيميائية عند النعاج الحوامل تبين أن تقييد العليقة أو تخفيفها يؤدي إلى ارتفاع مستوى تركيز الانزيمات الكبدية (AST–ALT).

- ❖ إن إعطاء البروبيلين غليكول و حمض 2- ميثيل 2- فينوكسي بربيونيك أدى إلى ضبط مستوى تركيز الانزيمات الكبدية 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 الحملي والاضطرابات المرضية الأخرى.
- ❖ نوصي بإعطاء البروبيلين غليكول و حمض 2- ميثيل 2- فينوكسي بربيونيك معاً لعلاج مرض التسمم الحملي لما له من دور في علاج المرض وكذلك كون إحداهم يعمل على ضبط مستويات تراكيز الانزيمات الكبدية والأخر يعمل على تنشيط الكبد.
- ❖ تكثيف الأبحاث الفيزيولوجية على نعاج العواس أثناء فترة الحمل ودراسة متغيرات فيزيولوجية أخرى وذلك للحد من التدهور الاقتصادي الناجم عن مرض التسمم الحملي.

8- المراجع References :

- **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.
- **Brozos, C., Mavrogianni, V.S. & Fthenakis, G.C. (2011).** Treatment and control of peri-parturient metabolic diseases: pregnancy toxemia, hypocalcemia, hypomagnesemia. Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice, 27, 105–113.
- **Crilly, J. P., Phythian, C., & Evans, M. (2021).** Advances in managing pregnancy toxaemia in sheep. *In Practice*, *43*(2), 79-94.
- **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_, as a Therapeutic Alternative to the Treatment of Clinical Ovine Pregnancy Toxaemia. J. Vet. Pharmacol. Ther. 2016, 39, 497–503
- **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 toxemia1 Rodolfo JC Souto2. Pesq. Vet. Bras, 39(10), 780-788.
- **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. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, *97*(5), 971–985. https://doi.org/10.1111/jpn.12010
- **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 toxaemia. *Small Ruminant Research*, *96*(2-3), 178-184.

- **Edmondson, M. A., & Pugh, D. G. (2009).** Current veterinary therapy food animal practice. *Pregnancy toxemia in sheep and goats*, 144-145.
- **Freer, M., & Dove, H. (Eds.). (2002).** *Sheep nutrition*. CABI.
- **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 PPARa does not influence milk fat content and gains of litters. BMC Veterinary Research, 11, 54.
- **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.
- **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. *Journal of animal science*, *96*(10), 4293–4305. https://doi.org/10.1093/jas/sky306
- **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.
- **Kemp, M. W., Musk, G. C., & Saito, M. (2013).** *Animal Models for the Study of Human Disease: Chapter 35. Animal Models for the Study of Infection-Associated Preterm Birth*. Elsevier Inc. Chapters.
- **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 medicine*, *19*(1), 313. https://doi.org/10.1186/s12916-021-02185-0
- **Lorenz, M. D., Coates, J., & Kent, M. (2010).** *Handbook of Veterinary Neurology-E-Book: Handbook of Veterinary Neurology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- **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.
- **Rook J. S. (2000).** Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, *16*(2), 293–vii. https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30107-9

- **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 toxaemia. A preliminary study. British Veterinary Journal, 150, 271–277.

- **Schlumbohm, C., & Harmeyer, J. (2008).** Twin-pregnancy increases susceptibility of ewes to hypoglycaemic stress and pregnancy toxaemia. *Research in veterinary science*, *84*(2), 286–299. https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2007.05.001
- **Sch€utze-Segen Farmazeutik (2008):** Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR). Hepagenâ. Retrieved from: www.schutze-segen com/site/doctos/z_hepagen.pdf. Accessed: November 24, 2012.
- **Simões, P. B. A., Bexiga, R., Lamas, L. P., & Lima, M. S. (2020).** Pregnancy toxaemia 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 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.
- **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. *Veterinary world*, *9*(8), 869–874. https://doi.org/10.14202/vetworld.2016.869-874
- **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 journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *33*(9), 9990–10004. https://doi.org/10.1096/fj.201900406R
- **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. *Applied microbiology and biotechnology*, *104*(13), 5973–5984. https://doi.org/10.1007/s00253-020-10662-4
- **Youngquist, R. S., & Threlfall, W. R. (2006).** *Current therapy in large animal theriogenology*. Elsevier Health Sciences.