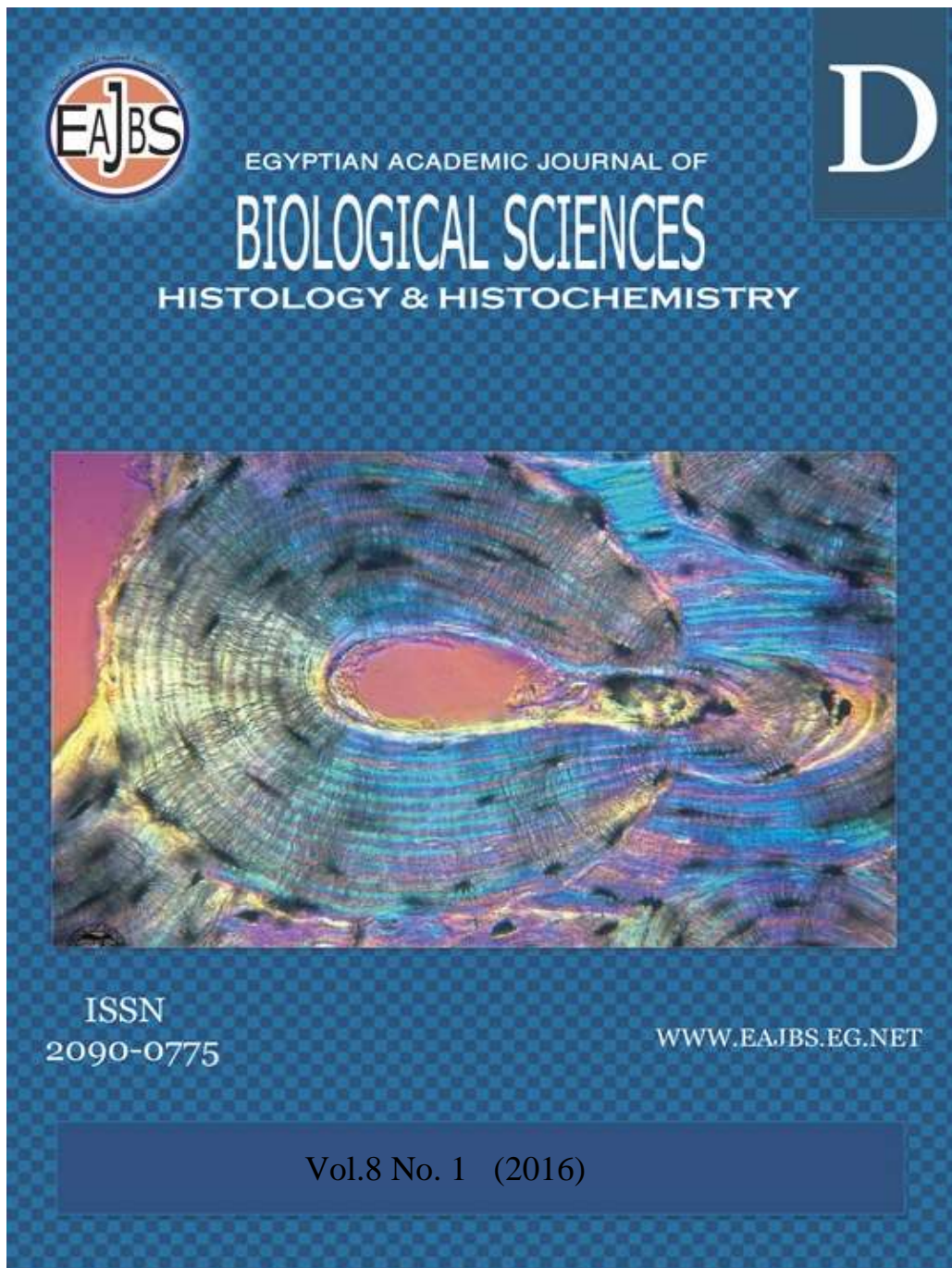


Provided for non-commercial research and education use.  
Not for reproduction, distribution or commercial use.



Egyptian Academic Journal of Biological Sciences is the official English language journal of the Egyptian Society for Biological Sciences ,Department of Entomology ,Faculty of Sciences Ain Shams University .

Histology& Histochemistry Journal include various morphological, anatomical, histological, histochemical, toxicological , physiological changes associated with individuals, and populations. In addition, the journal promotes research on biochemical and molecular-biological or environmental, toxicological and occupational aspects of pathology are requested as well as developmental and histological studies on light and electron microscopical level, or case reports..

[www.eajbs.eg.net](http://www.eajbs.eg.net)



Effect of Letrazol on External Malformation And Histopathological Changes In Mice  
*Mus mucluse* Fetus Brain

H. H. Hantoosh; Hana Khalil Ismail and G. H. Abd-Eftah

Department of biology, College of science, Mosul University, Mosul, Iraq.

ARTICLE INFO

Article History

Received: 12/3/2016

Accepted: 16/4/2016

Keywords:

Letrazol

Congenital malformation  
histopathological change  
mice fetus brain

ABSTRACT

Present study carried out to investigate the effect of letrazol on congenital malformation, and histopathological change in mice fetus brain, 32 pregnant albino mice were divided into 3 equal groups then letrazol were administrated by cavage in different concentration (2.5,5,7) mg/kg at 7<sup>th</sup> to the 18<sup>th</sup> day of gestation. The results showed That malformation reach to 100% at 7mg/kg body weight it represented as a cleft lip exophthalmia eye, lose eyes shortening of the fore limbs, the tail malformation, Microscopically histological lesions of fetus brain shows an infiltration of inflammatory cells, necrosis and vocal degeneration.

المقدمة

إن حدوث التشوهات في النمو الجنيني غير الطبيعي بعد الإخصاب يعود لتعرض الأجنة لمؤثرات خارجية أو داخلية قد تكون فيزيائية أو كيميائية خلال مراحل النمو (Bailey et al., 2005). أهتم علماء الأجنة بدراسة التشوهات الخلقية ومسبباتها وأدى ذلك إلى ظهور فرع مهم من علوم الطبيعة، هو علم التشوهات الخلقية (عبد المجيد، 1999) وتعتبر الأدوية من أهم المؤثرات الخارجية المسببة للتشوه فعلى الرغم من دورها الكبير في القضاء على العديد من الأمراض، إلا أن أي دواء لا يخلو من تأثيرات ومضاعفات جانبية (Russmann, 2002) وخاصة الأدوية المعالجة للسرطان التي لا يقتصر تأثيرها على الخلايا أو العضو المصاب بل يمتد تأثيرها إلى الأعضاء السليمة (Trush et al., 1982) وتعتبر معظمها مسببة لتشوهات جنينية في الحيوانات، وقد يعود ذلك لأوزانها الجزيئية الخفيفة التي تسمح لها بالعبور من الأم إلى الجنين عن طريق المشيمة (Van, 2010) يعتبر عقار الليترازول من ضمن الجيل الثالث من مثبطات الاستروجين (Fontham., 2010) حيث يعمل كمثبط عالي الخصوصية للأروماتيز وذلك بتنافسه للارتباط بالمواقع الفعالة للأنزيم (Murai., 2009). أستخدم الليترازول في عام 1998 كعلاج للمرحلة الثانية لسرطان الثدي من النوع المستقل الموجب لهرمون الأستروجين عند النساء ما بعد سن الطمث من قبل منظمة الصحة العالمية (Bhatnagar , 2007A)، ثم استخدم بعد ذلك في علاج سرطان بطانة الرحم Endometrial Cancer والتهاب بطانة الرحم (Holzer Endometritis et al. 2006)، عقار الليترازول لم يسوق تجارياً لمعالجة أي حالة مرضية عدا سرطان الثدي عند النساء بعد مرحلة الطمث (10)، بالرغم من هذا فهناك بحوث عديدة لاستخدامه في علاج العقم عند النساء (Jee, et al., 2006, Tiboniet al ., 2008) حيث يعمل على تحفيز الاباضة (Holzer et al., 2006).

المواد وطرائق العمل

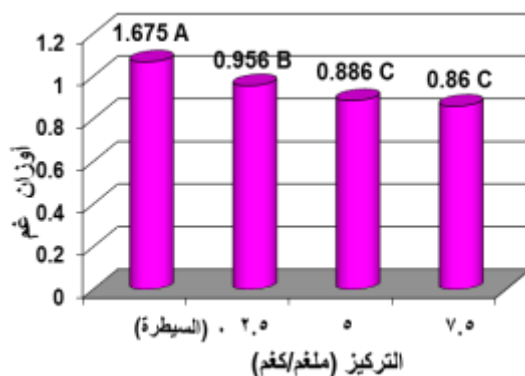
اجريت الدراسة الحالية على الفأر الأبيض السويسري، اختيرت الحيوانات بعمر (10-14) أسبوعاً لكلا الجنسين ومعدل أوزانها (26) غم، وضعت الأنثى المهياة للتزاوج مع ذكر بالغ من نفس النوع في كل قفص خلال ساعات الليل، وتم التأكد من حصول التزاوج عند نهاية دورة الظلام بالكشف عن وجود السداة المهبلية Vaginal Plug أو بالتأكد من وجود بقايا الحيوانات المنوية في الأنسجة المهبلية للفأرة، واعتبر ذلك اليوم هو اليوم صفر من الحمل.

والنتائج الدراسة العيانية عند اليوم ١٨ من الحمل :١- جنين السيطرة :أظهر الفحص العياني لجنين الفأر الأبيض معدل وزن (١,٠٧٨±٠,٠٠٣) غم ومعدل طول(٢٠,١٨±٠,٠٥) ملم ولون وردي غامق وانحناءات الجسم كانت مشابه للحرف C، مع اتضاح ملامح الوجه بشكل متطاول والعينين مغلقتين ونمو صيوان الاذن وبروزه على جانبي الرأس مع التقاف الذيل نحو الأعلى من الجهة البطنية وبصورة مستقيمه، ووضوح الأطراف والأصابع **(الشكل ١)**.

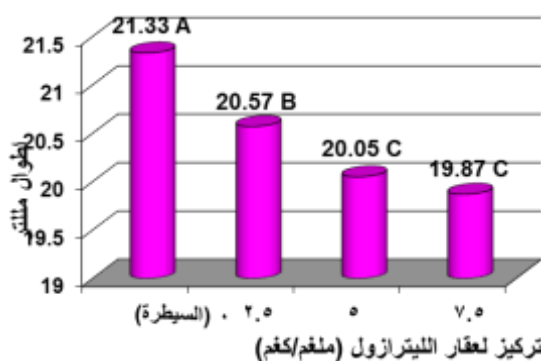
٢- المجموعات المعاملة بتركيز مختلفة من العقار: أظهرت نتائج الدراسة الحالية تشوهات مظهرية متعددة في أجنة الفأر الأبيض عند التركيز المختلفة من العقار المستخدم، كما أدت المعاملة بالعقار إلى انخفاض معنوي في أوزان الأجنة عند مستوى احتمالية ( $p < 0.01$ ) لمختلف التركيز مقارنة مع أجنة السيطرة **(الشكل ٢)**، وأيضاً انخفاضاً معنوياً في أطوالها عند مستوى احتمالية ( $p < 0.01$ ) لمختلف التركيز **(الشكل ٣)**، وأشارت النتائج عند المعاملة بالتركيز ٢,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم خلال فترة الحمل أن نسبة الأجنة المشوهة كانت ٦٣,٤% وسجلت أوزانها متوسطاً حسابياً.

والذي يليه هو الأول من الحمل ( Fox, et al., 2006). استعمل في هذه الدراسة عقار الليترazol بشكل اقراص يحوي كل قرص على ٢,٥ ملغم من المادة الفعالة، تم تصميم الدراسة باستخدام ٣٢ أنثى فأر حامل وزعت على أربع مجاميع تجريبية منها مجموعة السيطرة وشملت كل مجموعة ٨ أنثى فأر حامل وجرعت مجموعة السيطرة بالماء المقطر و المجاميع الثلاثة التجريبية بالعقار عن طريق الفم وبتركيز صاعية ٢,٥، ٥، ٧,٥ ملغم /كغم من وزن الجسم. تم تشريح الأنثى الحوامل عند اليوم ١٨ من الحمل ،ودراسة المظهر الخارجي للأجنة بعد تثبيتها بمثبت الفورمالين ثم حضرت الشرائح المهرجية لدماع الأجنة اعتماداً على طريقة الباحث (الحاج، ٢٠١٠) فقد غسلت العينات بالكحول الأيثلي وروقت وطمرت في شمع البارفين النقي وصب في قوالب خاصة .

وقطعت النماذج باستخدام المشراح الدوار rotary microtome الى اشربة بسمك ٧مايكرومتر، وحملت الأشربة المقطوعة بقطرات من أح ماير على الشرائح الزجاجية ولونت بملون الهيماتوكسلين- ايوسين وفحصت بالمجهر الضوئي.



شكل ١: تأثير عقار الليترazol بتركيز مختلفة على أوزان الأجنة



شكل ٢: تأثير عقار الليترazol بتركيز مختلفة على أطوال الأجنة

القيم معبر عنها بمتوسط حسابي الأشكال المقترنة بأحر فمختلفة تدل على وجود فرق معنوي عند مستوى احتمال ( $P \leq 0,01$ ) أما عند المجموعة المعاملة بتركيز ٧ ملغم/كغم من وزن الجسم فقد أشارت النتائج إلى أن نسبة الأجنة المشوهة هي ١٠٠%، وكان معدل أوزانها ( $0,01 \pm 0,860$ ) غم ومعدل أطوالها ( $0,19 \pm 19,87$ ) ملم، وشملت التشوهات مناطق الجذع والرأس والذنب (الشكل ١٠)، ولوحظ ازرقاق الجذع بالكامل وانتفاخ المنطقة الظهرية البطنية (الشكل ١١) وظهور أجنة ممسوخة مشوهة الجذع مع ضمور في العمود الفقري، وكذلك ظهور أجنة فاقدة للعيون ذات تشوه عند الأطراف والذنب (الشكل ١٢)، وظهور أجنة ممسوخة غير مكتملة النمو (الشكل ١٣)، وأجنة متضخمة محتقنة عند الرأس وحول صيوان الأذن مع ظهور تشوه شق الشفة وتشوه العين وانغمادها مع تشوه العمود الفقري (الشكل ١٤)، كما أظهرت نتائج الفحص المظهري أجنة ذات تشوه في انحناءات الجسم مع الاسوداد الشديد لمنطقة الجذع وقصر الأطراف الأمامية (الشكل ١٥).

بلغ ( $0,02 \pm 0,956$ ) غم وأيضاً انخفاضاً معنوياً في معدل أطوالها وبمتوسط حسابي ( $0,08 \pm 20,57$ ) ملم، وتمثلت التشوهات بظهور أجنة أقل وزناً وأقصر طولاً من مجموعة السيطرة مع ازرقاق المنطقة البطنية (الشكل ٤) وأجنة متضخمة مشوهة الرأس مع ازرقاق الجلد وليونته وبروز العينين (الشكل ٥)، كما أظهرت النتائج أجنة ذات تشوه في صيوان الأذن مع قصر الأطراف واعوجاج الذنب (الشكل ٦) وتشوه الأطراف الخلفية وازرقاق منطقة البطن (الشكل ٧).

القيم معبر عنها بمتوسط حسابي الأشكال المقترنة بأحر فمختلفة تدل على وجود فرق معنوي عند مستوى احتمال ( $P \leq 0,01$ ) أما عند المجموعة بتركيز ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم، فقد أشارت النتائج إلى ارتفاع نسبة الأجنة المشوهة إلى ٨٤,٥%، كما انخفضت أوزانها وبمتوسط حسابي ( $0,002 \pm 0,886$ ) غم، وأطوالها بمتوسط حسابي ( $0,19 \pm 20,05$ ) ملم، وقد تمثلت مظاهر التشوه لبعض الأجنة بظهور الدماغ الخارجي والتساقق الفم وتشوه الجذع وتجعّد الجلد وتشوه الذنب (الشكل ٨) وأجنة أخرى مشوهة الرأس والجذع والذنب وفاقدة للعيون (الشكل ٩).



شكل ٤: منظر جانبي لجنين فأر أقل وزناً وطولاً من مجموعة السيطرة، مع ازرقاق المنطقة البطنية عند المعاملة بعقار الليترازول بتركيز ٢,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل



شكل ٣: منظر جانبي لجنين فأر طبيعي، عند اليوم ١٨ من الحمل (مجموعة السيطرة).



الشكل ٦: منظر جانبي لجنين فأر يوضح التشوه في صيوان الأذن مع قصر الأطراف والتواء الذنب عند المعاملة بعقار الليترازول بتركيز ٢,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل



شكل ٥: منظر جانبي لجنين فأر متضخم، يوضح ازرقاق الجلد وبروز العينين عند المعاملة بعقار الليترازول ٢,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل



شكل ٨: منظر جانبي لجنين فأر يظهر تشوه الأطراف الخلفية، وازرقاق الجلد عند المعاملة بعقار الليترازول بتركيز ٢,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من



شكل ٧: منظر جانبي لجنين فأر يبين ظهور الدماغ الخارجي، والتساق الفم، وتشوه الجلد والذنب عند المعاملة بعقار الليترازول بتركيز ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل



شكل ١٠: منظر جانبي لجنين فأر يظهر فيه تشوه الذراع والرأس والذنب عند المعاملة بعقار الليترازول بتركيز ٧ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل.



شكل ٩: منظر جانبي لجنين فأر يبين تشوه الحامل في الرأس والذراع والذنب، وفاقده للعيون عند المعاملة بعقار الليترازول بتركيز ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل.



شكل ١٢: منظر جانبي لجنين فأر ممسوخ ومشوه الذراع وفاقده للعين مع تشوه الاطراف النمو عند المعاملة بعقار الليترازول بتركيز ٧ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل.



شكل ١١: منظر جانبي لجنين فأر يظهر فيه ازرقاق الذراع، وانتفاخ المنطقة البطنية عند المعاملة بعقار الليترازول بتركيز ٧ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل.



الشكل ١٤: منظر جانبي لجنين فأر متضخم الرأس، واحتقان حول صيوان الأذن، وشق الشفة، وتشوه العين عند المعاملة بعقار الليترازول بتركيز ٧ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل



شكل ١٣: منظر جانبي لجنين فأر ممسوخ غير كامل النمو عند المعاملة بعقار الليترازول بتركيز ٧ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل

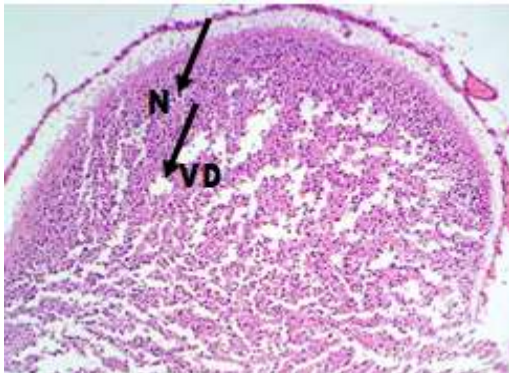


الشكل ١٥: منظر جانبي لجنين فأر يظهر تشوه انحناوات الجسم، واحتقان الجذع، وقصر الأطراف الأمامية عند المعاملة بعقار الليترازول بتركيز ٧ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل

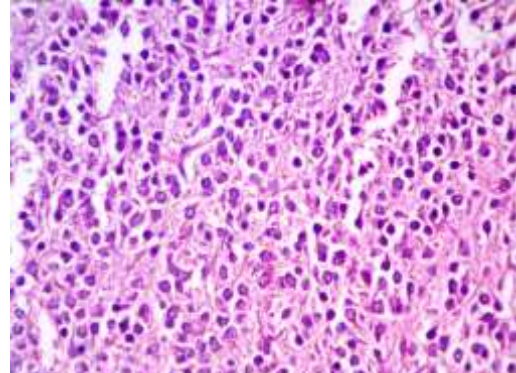
(الشكل ١٧)، أما المجموعة المعاملة بتركيز ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم من العقار فقد أظهر الفحص المجهرى حصول ارتشاح للخلايا الالتهابية وتخر في خلايا النسيج مع تنكس فجوي (الشكل ١٨)، (الشكل ١٩). أما أجنة الفئران المعاملة أمهاتهم بتركيز ٧ ملغم/كغم من وزن الجسم، فقد أظهر الفحص النسيجي للدماغ ارتشاح للخلايا الالتهابية (الشكل ٢٠)، وتخر وحصول تنكس فجوي مع استسقاء موضعي (الوذمة Odema) (الشكل ٢١).

الفحص النسيجي لنسيج دماغ الأجنة عند اليوم ١٨ من الحمل:

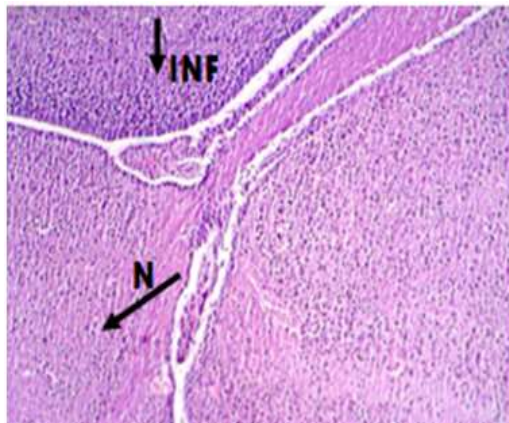
جنين السيطرة: أظهر الفحص النسيجي تمايز الطبقة الجذبية وظهور النسيج بالشكل الطبيعي لمراحل تطوره الجنينية. (الشكل ١٦). المجموعات المعاملة بتركيز مختلفة من العقار: أوضحت نتائج الفحص النسيجي للمجموعة المعاملة بتركيز ٢,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم من عقار الليترازول اتضاح التخر Necrosis مع التنكس الفجوي في قشرة المخ



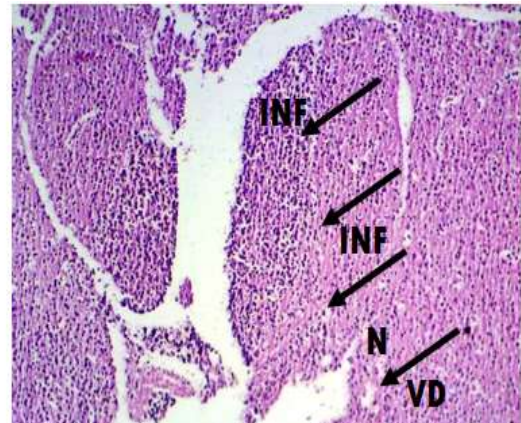
الشكل ١٧: مقطع مستعرض في دماغ جنين الفأر الأبيض لأم معاملة بعقار الليترازول بتركيز ٢,٥ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل يوضح فيه التخر N والتكس الفجوي في قشرة المخ VD200X (H&E)



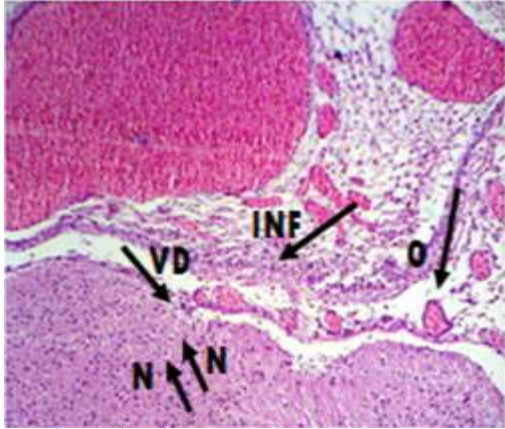
الشكل ١٦: مقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض لمجموعة السيطرة يبين تمايز الطبقة الجذبية من اليوم ٧-١٨ من الحمل 190X (H & E)



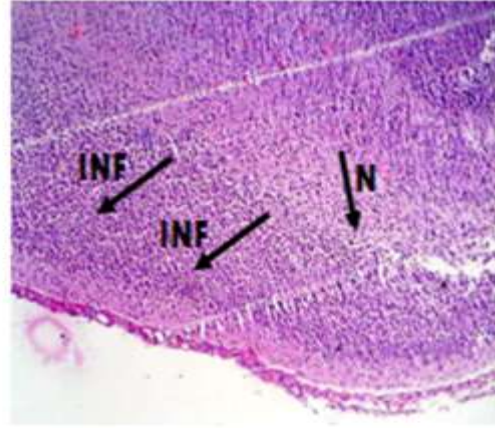
شكل ١٩: مقطع مستعرض في دماغ جنين الفأر الأبيض لأم معاملة بعقار الليترازول بتركيز ٧ ملغم/كغم من وزن الجسم يوضح فيه التخر N وارتشاح الخلايا الالتهابية من اليوم ٧-١٨ من الحمل 200X (H&E)



شكل ١٨: مقطع مستعرض في دماغ جنين الفأر الأبيض لأم معاملة بعقار الليترازول بتركيز ٥ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل يوضح ارتشاح الخلايا الالتهابية INF والتخر N والتكس الفجوي 40X (H)



شكل ٢١: مقطع مستعرض في دماغ جنين الفأر الأبيض لأم معاملة بعقار الليترازول بتركيز ٧ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم ٧-١٨ من الحمل يوضح فيه التخر N وارتشاح الخلايا الالتهابية مع ظهور الودمة O 100X (H&E)



شكل ٢٠: مقطع مستعرض في دماغ جنين الفأر الأبيض لأم معاملة بعقار الليترازول بتركيز ٧ ملغم/كغم من وزن الجسم يوضح فيه التخر N وارتشاح الخلايا الالتهابية من اليوم ٧-١٨ من الحمل 200X (H&E)

#### المناقشة

في الدراسة الحالية أختير اليوم السابع من الحمل لدراسة تأثير العقار لانه يتضمن عملية تكوين الغشاء السلي Aminion وعملية التمايز differentiation كما تعتبر مرحلة ما قبل البديئات somites ففي فترة مهمة وحرجة لانها تسبق عملية تكوين الاعضاء (Theiler, 1972)، أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى تأثير عقار الليترازول في إحداث التشوهات المظهرية بزيادة نسبة الأجنة المشوهة لتصل إلى ١٠٠% عند المعاملة بالعقار بتركيز ٧ ملغم / كغم من وزن الجسم.

واختلفت مظاهر التشوه بين عدم اكتمال الدماغ وتشوهات العين والأذن وعدم وضوح ملامح الوجه وشق الحنك وتشوهات في الجذع وتجعد الجلد وازرقاقه وتشوه الأطراف والذنب، وقد اتفقت هذه النتائج مع ما توصل إليه الباحث المطيري (٢٠٠٧) من تأثير عقار الجيستامبين Gestambien عند معاملة الفئران بالجرع ١،٢٥، ٢،٥، ٥ ملغم/ كغم في الأيام ٦، ٨، ١٠ على التوالي من الحمل كما أشارت الباحثة (الجوالي، ٢٠٠٥) إلى ظهور تشوهات خلقية كالرأس المسطح والمنحني ومعالم وجه غير واضحة وظهور شق الحنك مع انخفاض في أوزان وأطوال الأجنة عند معاملة الفئران بعقار السايكلوفوسفاميد المعالج للسرطان بتركيز ٢٢٥ ملغم/كغم من وزن الجسم من اليوم الثاني عشر إلى اليوم السادس عشر من الحمل. كما اتفقت النتائج للدراسة الحالية مع الباحث (Hrab et al., 1994) وجماعته عند معاملة الفئران الحوامل بعقار اتروفاستاتين Atrovastatin حيث أشار إلى تأثير العقار في إحداث التشوهات الخلقية مع انخفاض في أوزان الأجنة ، وهذا ما أشارت إليه أيضا الباحثة (طيفور، ٢٠٠٩) من تأثير عقار الديكساميثازون dexamethzon في زيادة حالات الإجهاض والتشوه عند معاملة إناث الفئران الحوامل و ما أشارت إليه (الحيالي، ٢٠٠٤) عند استعمالها لجرع

عالية من فيتامين A، وقد جاءت النتائج متفقة أيضاً مع ما أشار إليه الباحث وجماعته (Manson, et al., 1996) من تسبب عقار سمفستاتين Simvastatin بعد تسويقه بحالات إجهاض تلقائي وموت للأجنة مع ظهور تشوهات خلقية تمثلت بتشوه القدم chubfoot وشق الشفة cleft lip وتعدد الأصابع poly dactyly، أشار الباحث وجماعته (Alwan, et al., 2005) إلى أن التأثير السام للعقاقير في مراحل تكوين الاعضاء يتحول مع ازدياد تركيز العقار إلى تأثير مميت يؤدي إلى امتصاص الأجنة وتشوه البعض الآخر، قد يكون سبب قصر الجذع هو حصول ضرر في المشيمة وقلة وصول المواد المغذية الى الجنين مما يؤثر في عملية بناء البروتين للجنة، وهذا ما أشارت إليه (العمرائي، ٢٠١٣) من وجود ارتباط عكسي بين وزن الجنين وتركيز (MDA) Malondialaehyde على المستوى المشيمة مع وجود ارتباط سلبي بين وزن المشيمة والتسمم الجنيني.

واظهرت نتائج الفحص العياني أيضا ظهور الدماغ الخارجي وقد اتفقت مع الباحثة (الطائي، ٢٠٠٩) عند معاملة فئران حوامل بعقار tapromate حيث أشارت الى ان ظهور الدماغ الخارجي قد يعود إلى تدخل العقار في عملية التكوين الجنيني والذي يؤدي إلى عيوب في انفلاق الانبوب العصبي مسبباً ثقباً في قحف الجمجمة ومن ثم بروز الدماغ إلى الخارج .

أظهر الفحص النسيجي حدوث حالات تنخرو ارتشاح للخلايا الالتهابية مع حالات تفجي للخلايا العصبية وقد اتفقت هذه النتائج مع أشارت إليه الباحثة (البروراي، ٢٠١٣) عند معاملة الفئران الحوامل بعقاري كاربونات الكالسيوم والكلافورانكما اتفقت النتائج مع الباحث وجماعته (Gholami, et al., 2015) عند معاملة فئران حوامل بتركيز مختلفة من عقار سليماريم Silymarium عند التراكيز ٥٠، ١٠٠، ١٢٠ ملغم/كغم يومياً خلال مراحل تكوين

- research is *in vitro*. *Biogenic Amines.*, 19(2): 97-140
- Bhatnagar A. The discovery and mechanism of action of letrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 7-17
- Dudek, R.W. (2001). *High-yield Embryology*, 2ed edition (Lippincott Williams and wilkins). 137-157.
- Floyd, R. A. and Carney, J. M. (1992). Free radical damage to protein and DNA: mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress *Ann. Neurol*; 32: S22-S27
- Fontham, E. T. H.; Thun, M.J.; Ward, E.; Balch, A. J.; Delancey, J. O. and Samet, J. M. (2009). American Cancer Society perspectives on environmental factors and cancer. *CA. Cancer J. Clin.*, 59: 343-351
- Fox, J.; Barthold, S.; Davisson, M.; Newcomer, C.; Quimby, F.; Smith, A. (2006). *The Mouse in Biomedical Research: Normative Biology, Husbandry, and Models*. 2nd edition. Elsevier.
- Ghaseminezhad, K. And Hejazi, S. (2015). Teratogenic effect of Cisplatin-Treatment in mice fetus. *Cibtech. Journal of Zoolog*, 4(2): 25-30
- Gholami, M.; Moallem, S. A.; Afshar, M.; Etemad, L. and Karimi, G. (2015). maternal exposure to silymarin leads to pathological changes in mouse foetuses. *Archives*. 2: 38-43
- Halliwell, B. (1992). Reactive oxygen species and the central nervous system *J. Neurochem*, 59: 1609-1623
- Holzer, H. R.; Casper and Tulandi, T. (2006). A new era in ovulation induction. *Fertil. Steril*. 85: 277-284.
- Hrab, R.V.; Hartman, H. A. and Cox, R.H. (1994). Prevention of fluvastatin-induced toxicity, الأعضاء حيث تسبب العقار بظهور حالات تفجي وتنخر في نسيج الدماغ، يعتبر الدماغ عضو غني بالأحماض الدهنية غير المشبعة و يؤثر التعرض للعقار في زيادة نسبة الجذور الحرة مما يزيد من تفاعلاته (Menon, *et al.*, 2012)، فالدماغ من أكثر الأعضاء إنتاجاً للجذور الحرة ( Sokoloff, (1999)) وبالمقابل يحتوي على كمية قليلة من مضادات الاكسدة الأنزيمية مقارنة بالكلى والكبد وهذا ما يجعله أكثر عرضة للكرب التأكسدي (30) وهذا ما قد يعزي إليه سبب الضرر في دماغ الأجنة في الدراسة الحالية. لقد أشارت الباحثة (العمراني، ٢٠١٣) إلى تأثير عقار Volaric acid في إحداث التشوهات الجينية وارتفاع تركيز MDA على مستوى الجنين وارجحت ذلك إلى عدم نضج آليات الدفاع المضادة للأكسدة لدى الجنين خلال فترة الحمل (Ornoy., (2007))
- كما أشار الباحث (Sahu, 2009) أن معاملة الفئران الحوامل بعقار البروفين buprofen يحدث تغييراً في مستوى بناء الاحماض النووية DNA , RNA على مستوى نسيج الدماغ في الحيوانات المعاملة مقارنة مع السيطرة وقد يعود سبب ذلك إلى التأثير السلبي للعقار في تكاثر الخلايا العصبية وتمييزها في مختلف مراحل تطور الجنين مما يعكس نقص الاحماض. إن تطور أفات الدماغ في المجاميع المعاملة بالعقار قد يعود أيضاً إلى تنشيط المناعة من الخلايا الدبقية والخلايا اللمفاوية مما يساهم في تطوير هذه الأفات (Mazur-Kolecka, *et al.*, 2006).
- كما اتفقت مع هذه النتائج الباحثة (الطائي، ٢٠٠٩) عند معاملة الفئران بعقار Toprimate بجرعة ٨,٤ ملغم/كغم من وزن الجسم من ظهور حالات التنخروالفجي في نسيج دماغ الاجنة، إن وصول التأثير السمي للعقار يكون من خلال عبوره الحاجز المشيم (Dudek, 2001, Naghizadeh *et al.*, 2007) وهذا ما أشار إليه أيضاً الباحثان (Ghaseminezhad, And Hejazi, (2015) من تأثير عقار السسبلاتين Cisplatin بتركيز ١٠ ملغم/كغم عند معاملة الفأر الحامل في اليوم السادس والثاني عشر من الحمل في تشوه أجنة الفئران من خلال عبوره للحاجز المشيمي.

## المصادر

- Alwan, S.; Polifka, J.; Friedman, J.M. (2005). Addendum: Sartan treatment during pregnancy. *Birth Defects Research Part A: Clinic and Molecula. Teratolog*. 37(11): 904-905.
- Bailey, F.; Knight, K. and Balcomb, J. (2005). The future of teratology



- on diabetic embryopathy. *Reprod. Toxicol.*, 24: 31-41.
- Russmann S., Lauterburg B. H. (2002). Lésions hépatiques toxiques Médicamenteuses. *Forum Med Suisse*, 44: 1044-1050.
- Sahu, C. R. (2009). Developmental toxicity of ibuprofen treated mice. *Intern. Jour. of Pharm. and Pharmaceutical Sci.*, 1(1).
- Sokoloff, L. (1999). Energetics of functional activation in neural tissues *Neurochem. Res*; 24: 321-329.
- Theiler, K. (1972). The house mouse development and normal stages from fertilization to 4 weeks of age Springer-verlag, Berlin: 123.
- Tiboni, G.M.; Marotta, F.; Rossi, C. and Giampietro, F. (2008). Effects of the aromatase inhibitor letrozole on in utero development in rats. *Hum. Reprod.*, 23: 1719-1723.
- Trush M.A., Mimnaugh E.G., Gram T.E. (1982). Activation of pharmacologic agents to radical intermediates. Implications for the role of free radicals in drug action and toxicity *Biochem Pharmacol*, 31(21): 3335-46.
- Van Calsteren, K.; Verbesselt, R.; Ottevanger, N.; Halaska, M.; Heyns, L. and Van Bree, R., (2010). Pharmacokinetics of chemotherapeutic agents in pregnancy: a preclinical and clinical study. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 89:1338-45
- العمراني، أمال (٢٠١٣). دور فيتامين C، E والمستخلص الباتانولي لنباتي *Rhantherium Chrysanthmum fontanesii*, suaveolens في الوقاية من التسمم المحرض بدواء Valproic acid في الفئران الحوامل دراسة *in vivo in vivo*.
- الطائي، فائق ذنون عبد الرحمن (٢٠٠٩). دور حامض الفوليك في تقليل تأثير أدوية الصرع على تشوهات الجهاز العصبي المركزي لأجنة الفئران المهقاة، رسالة ماجستير، كلية العلوم- جامعة الموصل، الموصل
- mortality, and cardiac myopathy in pregnant rats by mevalonic acid supplementation. *Teratolog.*, 50: 19-29.
- Jee, C.; Ku, Y.; Suh, S.; Kim, C.; Lee, D. and Kim, H. (2006). Use of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles: a pilot study. *Fertil. Steril.*, 85: 1774-1777.
- Manson, J. M.; Freyssinges, C., Ducrocq, M. B. and Stephenson, W.P.(1996). Postmarketing surveillance of lovastatin and simvastatin exposure during pregnancy. *Reprod. Toxicol.*; 10(6): 439-46.
- Mazur-Kolecka, B.; Dickson, D. and Frackowiak, J. (2006). Induction of vascular amyloidosis-beta by oxidative stress depends on APOE genotype *Neurobio. Aging.*;27(6):804-143.
- Menon, B.; Ramalingam, K. and Kumar, R.V. (2012). Oxidative stress in patients with epilepsy is independent of antiepileptic drugs. *Seizure*; 21: 780-784
- Murai, K.; Yamazaki, H.; Nakagawa, K.; Kawai, R. and Kamataki, T. (2009). Deactivation of anticancer drug letrozole to a carbinol metabolite by polymorphic cytochrome P450 2A6 in human liver microsomes. *Xenobiotica.*, 39: 795-802
- Naghizadeh, B.; Boroshaki, M.T. and Mofidpour, H. (2007). Protective effect of crocin against cisplatin-induced acute renal damage in rat. *Iranian Journal of Basic Medical Science*.9(32) 281-286.
- Novartis. 2006. Femara®, Product Monograph. Available from [http://www.femara.info.com/pdf/femara\\_global\\_monograph.pdf](http://www.femara.info.com/pdf/femara_global_monograph.pdf)
- Ornoy, A. (2007). Embryonic oxidative stress as a mechanism of teratogenesis with special emphasis

- البرواري، بيداء عبد العزيز محمد (٢٠١٣). دراسة تأثير بعض العوامل الكيميائية والفيزيائية في إحداث التشوهات العيانية والآفات النسجية المرضية في بعض أعضاء الفئران *Mus musculus* علم الحيوان، كلية التربية - جامعة الموصل، الموصل
- الحياي، جنان حسيب عبد الفتاح (٢٠٠٤). تأثير الجرعات العالية من فيتامين A على إحداث التشوهات الخلقية الظاهرية وبعض التشوهات النسجية في جنين الفأر الأبيض السويسري *Mus musculus*، أطروحة دكتوراه، كلية العلوم-جامعة الموصل، الموصل
- المطيري، خلدون حامد حفيظ (٢٠٠٧). التأثيرات النسجية والتشويبية والوراثية والخلوية لعقار الجيستاميين المضاد للسرطان على الفئران المختبرية. رسالة ماجستير، قسم علوم الحيوان، كلية العلوم-جامعة الملك سعود. الرياض.
- الجوالي، نجلاء خزعل فتحي (٢٠٠٥). تأثير استخدام جرع مختلفة وبفترات مختلفة لعقار Cyclophosphamide على إحداث التشوهات في أجنة الفئران المهقاء *Mus musculus*. رسالة ماجستير، علم الحيوان، كلية العلوم-جامعة الموصل، الموصل
- الحاج، حميد أحمد (2010). التحضيرات المجهرية الضوئية (التقانات المجهرية). الأسس النظرية والتطبيقات (الطبعة الأولى)، مركز الكتب الأردني، عمان
- التهام، عبد المجيد محمد، أسس علم الأجنة (١٩٩٩). جامعة الملك سعود للنشر الأهلي والمطبعي، السعودية: ص ٤٥١
- طيفور، سندس محمد (٢٠٠٩). التأثيرات المظهرية والانسجية لعقار الديكساميثازون على بعض أعضاء الجسم في إناث الفئران البيض *Mus musculus* الحوامل ونسلها، رسالة ماجستير، كلية العلوم-جامعة تكريت، تكريت.

## ARABIC SUMMERY

تأثير عقار الليترازول Letrazol في إحداث التشوهات المظهرية و التغيرات النسجية في دماغ أجنة الفأر الأبيض *Mus mucluse*

حسنا حامد جمعة حنتوش - هناء خليل إسماعيل - جنان حسيب عبد الفتاح  
قسم علوم الحياة، كلية العلوم، جامعة الموصل، الموصل العراق

تناولت الدراسة الحالية تأثير عقار الليترازول في إحداث التشوهات المظهرية والتركيب النسجي لدماغ أجنة الفأر الأبيض السويسري . جرعت 32 أنثى حامل عند اليوم السابع من الحمل بتركيز تصاعدي من العقار ٥،٢،٥، ٧، ملغم/كغم من وزن الجسم وحتى اليوم ١٨ من الحمل.

أوضحت النتائج ظهور تشوهات مظهرية مختلف التراكيز ووصلت نسبة 100% عند التركيز 7ملغم/كغم من وزن الجسم وتمثلت التشوهات بظهور شق الحنك وأجنة فاقدة للعيون وأخرى ذات تشوه في ملامح الوجه والرأس مع تشوه الأطراف والذنب . أما الفحص النسيجي فقد أظهرت كل المجاميع المعاملة حصول تغيرات نسجية تمثلت بارتشاح للخلايا الالتهابية وظهور تنخر وتفج في مكونات الدماغ الامامي والوسطي مقارنة مع مجموعة السيطرة.