

التشوهات المظهرية والآفات النسجية لبعض اجزاء الجهاز العصبي
المركزي المحدثة بعقار الريفامبسين Rifampicin في جنين

♦ *Mus musculus* الفأر الأبيض

هاني مال الله حمودي
هاني مال الله حمودي
قسم علوم الحياة / كلية التربية للبنات
قسم علوم الحياة / كلية التربية للبنات
جامعة الموصل

ABSTRACT

The present study aimed to investigating the effects of rifampicin drug to induce morphological malformations and histological defects in some divisions of central nervous system during embryogenesis of swiss albino mice *Mus musculus* at the level of light microscope. The pregnant female ingested of rifampicin orally as ascending concentrations 150, 250, 350 mg/kg body weight daily, which started at the 7th day of pregnancy until delivery of neonate. The result revealed at 150 mg/kg no morphological malformations were observed except some histopathological changes in the spinal cord. The ratio of malformes embryos at 250 mg/kg was 14% represented by embryos hypertrophy, Encephalauxe, Embryos cyanosis, and ophthalmoptosis. The histological injuries in the mantle layer of neuro epithelium were vaculation, bleeding, degeneration and necrosis. In addition, decreasing of central canal in the spinal cord appeared. At 350 mg/kg of rifampicin the malformed embryos, were 29%. The morphological defects were enencephalauxe, abdominal teresis with intestinal cenosis appeared lowering of the cranial skull, displacement of otic and straight microcaudale tail appears. Histopathologically many injures appeared as vaculation hypoplasia and necrosis in the mantle layer of neuroepithelium , as well as protrusion of brain laterally as external brain, in addition to spinal cord damages, compared with control group.

* البحث ملقى في المؤتمر الأول لعلوم الحياة في كلية التربية جامعة الموصل للفترة 4-5 أيلول 2007
* البحث مستل من رسالة ماجستير للباحث الثاني باشراف الباحث الاول.

الخلاصة

تناولت الدراسة الحالية تأثير عقار الريفامبيسين في احداث التشوهات المظهرية والتشوهات النسجية لبعض اجزاء الجهاز العصبي المركزي في جنين الفأر الايبيني السويسري باستخدام المجهر الضوئي. جرعت الاداءت الحوامل فموميا يترافق تصاعدية من عقار الريفامبيسين (150 ، 250 ، 250 ملغم/كغم) ملغم/كغم من وزن الجسم لكل يوم ابتداء من اليوم السادس من الحمل وحتى الولادة. او صحت النتائج عدم ظهور اليه تشوهات مظهرية عند التجربة بالعقار ترکيز 150 ملغم/كغم ، ماعدا تغيراً نسجياً في الجبل الشوكي. وفي ترکيز 250 ملغم/كغم ظهرت اجنحة مشوهة بنسبة (14%) تمثلت مظوريما بتشوه الجنين وازار قافه ، كبير حجم الدماغ ، قصر الاطراف العليا وجحوظ العينين.اما تشجيما ظهرت حالات التتجي ، الترثف الدموي ، التكس و التخثر في الطبقية الفطائية للظهارة العصبية ، مع تتخثر و تتجي وصغر القناة المركبة في الجبل الشوكي.اما عند الترکيز 350 ملغم/كغم بلغت الاجنة المشوهة مظوريما 29% تمثلت بكبر حجم الدماغ ، ظهور ثقب في الجبن و خروج الاعماء الدقيقة من منطقة السرة ، وانخفااض في المنطقة الفقحية للجمجمة ، وظهور ذنب مستقيم وقصير ، ووقوع صبوران الاذن في منطقة اعلى من الحالة الطبيعية.اما التغيرات المرضية النسجية فتمثلت بظهور حالات التتجي ، نقص التنسج ، التخثر في الطبقية الفطائية للظهارة العصبية ، بروز الدماغ جانبيا فوق العينين وكأنه دماغ خارجي ، واصرار نسبية في الخبل الشوكي مقارنة مع المجموعة الضابطة.

المقدمة

تظهر دلالات تكون الجهاز العصبي في مرحلة مبكرة من عمر الجنين من الاديسم الظاهري Ectoderm وبعد تكون الصفيحة العصبية تظهر اولى تلك الدلالات ، اذ يتكون منها كل اجزاء الجهاز العصبي المركزي (1 ، 2).
لقد ركز الباحثون في دراساتهم البيولوجية والطبية ومن ضمنها الدراسات الدوائية على الفرقان والجرذان لتحديد الجرعة المميتة الوسطية LD₅₀ لضممان سلامه اعطاء المقاير للانسان ، ونظرًا لدخول عقاره كثيره جداً في الوقت الحاضر الى حقن التداوي ، فقد لاحظ المعنيون في الاختصاصات الطبية تأثيراتها الجانبيه السلبية في اجهزة الجسم المختلفة ومنها الجهاز العصبي المركزي (3 ، 4) ، على الرغم من كفاءة هذه المقاير في معالجة الامراض التي تصيب المرأة الحامل ومن ضمنها العقاير المضادة للتلدرن الرئوي Antituberculosis drugs والتي تعطى المرأة الحامل المصابة بداء السل. لذا جاء المهدف من دراسة الحالية التي تسهم في اضافة معرفة جديدة للعلاج بالحقن الطبي لعاقير التلدرن

الرئوي ومنها عقار الريفامبسين Rifampcin والتي يتزامن اعطاؤها مع خطر محتمل على جنين الفأر الابيض وما تحدثه من تشوهات جينية خلال عملية الانماء الجنيني للجهاز العصبي المركزي في الفأر الابيض مظهرياً ونسجياً خلال فترة الحمل pregnancy عند استخدام الجرعات العالية من العقار.

مواد وطرق العمل

اجريت الدراسة على الفأر الابيض السويسري *Mus musculus* معدل اوزانها (20) غم وبصحة جيدة ، وضعت الاناث المهيأة للاخصاب بعمر (10-12) اسبوع مع الذكور تحت ظروف مختبرية موحدة (5) ، وتم التأكيد من حصول التزاوج بلاحظة السداد المهبلية vaginal plug (6) واعتبر يوم التزاوج هو اليوم صفر من الحمل واليوم الذي يليه هو اليوم الاول من الحمل (7). استخدم في هذه الدراسة عقار الريفامبسين بشكل كبسولات تحوي كل عبوة على 300 ملغم من المادة الفعالة (8). تم تصميم التجارب باستخدام (60) انثى فأر حامل ، قسمت على (4) مجاميع تجريبية شملت مجموعة السيطرة (15) انثى فأر حامل جرعت بالماء المقطر و (3) مجاميع تجريبية (15) انثى فأر حامل لكل مجموعة تم تجريعها بعقار الريفامبسين عن طريق الفم بتركيز تصاعدية 150 ، 250 ، 350 ملغم/كغم من وزن الجسم (9) وحددت الجرعة وفق معادلة نسبة الوزن مليتر/غم من وزن الجسم (10). تم تشيريغ اناث الفأر الحامل في اليوم الثامن عشر من الحمل ، حضرت الشرائح المجهرية اعتماداً على الطريقة التي ذكرها (11). ثبّتت الاجنة في محلول بروين وغسلت العينات بالکحول الاثيلي (%) ، تمت عملية الانكار باستخدام تراكيز تصاعدية من الكحول الاثيلي وروقت وطمرت في شمع البارافين النقي ذي درجة انصهار (54) م وصبت في قوالب حديدية وقطعت بسمك (7) مايكروميتير ، ولونت بملون الهيماتوكسيلين-ابوسين المزدوج. حملت الشرائح بمادة DPX وفحست بالمجهر الضوئي المركب وصورت المقاطع النسجية باستخدام مجهر مزود بآلة تصوير.

النتائج

1. مجموعة السيطرة المعاملة بالماء المقطر (اليوم 18 من الحمل).

أ. الوصف العياني (المظاهري) للجنين:

لوحظ من خلال الوصف المظاهري ظهور الجنين بلون احمر فاتح ، متخذًا شكلاً مشابهاً للحرف C بمعدل طول (17.3) ملم ومعدل وزن (0.8) غم ، وظهور الدماغ بشكل بصلي نتيجة لتواجد حويصلاته ، وتمايز ملامح الوجه بشكل متطاول ، ونمو صيوان الاذن وبروزه على جانبي الرأس ، فضلاً عن وضوح العينين المقلوبتين ، والتقاف الذيل وبروزه الى

الاعلى بصورة مستقيمة ، وتمايز الاطراف الامامية والخلفية ووضوح الاصابع فيها
(الشكل: 1).

ب. الوصف النسجي

اظهر الفحص النسجي للمقاطع المتسلسلة الى تمایز الدماغ الانتهائي (مقدم الدماغ) Telencephalon ، ووضوح البطينين الجانبيين الاول والثاني (I و II) first and second lateral ventricles ، وتمايز الظهارة العصبية التي تؤلف جدار الدماغ الى ثلاثة طبقات هي: البطانة العصبية Epidermal layer تظهر كخلايا عمودية ذات انبوية واضحة ، تليها الطبقة الغطائية Mantle layer تظهر كخلايا كروية ذات انبوية دائيرية ، وازدياد سمكها ، ثم الطبقة الحافية Marginal layer والتي تمثل المادة البيضاء ، فضلاً عن تمایز الدماغ البيني (سرير الدماغ) Diencephalon (الشكل: 2) ، وتمايز الحبل الشوكي Spinal cord الى الشكل الدائري وظهور قناة مرکزية متطلولة ، واتضاح المادة السنجدابية Gray matter بشكل يشبه الحرف H والمادة البيضاء White matter وتمايز القردون الظهرية Dorsal horns في المنطقة السنجدابية من الجهة الظهرية ، والقردون البطنية Ventral horns في الجهة البطنية للحبل الشوكي (الشكل: 3).

2. المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز 150 ملغم/كغم من وزن الجسم (اليوم 18 من الحمل).

اظهرت النتائج عدم ظور اجنحة مشوهة مظاهرياً ، عدا ظهور اختلافات نسجية في الحبل الشوكي تمثلت بشكله المتطلول ، وتضيق قناته المركزية ، وظهور حالات تخر Necrosis في المنطقة السنجدابية مقارنة مع السيطرة (الشكل: 4).

3. المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم (اليوم 18 من الحمل).

اشارت نتائج الدراسة الحالية عند استخدام هذا التركيز الى ظهور اجنحة مشوهة بنسبة (14%) بمعدل طول (25) ملم ، ومعدل وزن (2.52) غم ، ومن ابرز التشوهات المظهرية ظهور الجنين بشكل متضخم Hypertrophy وعدم تناسق مناطق جسمه المختلفة ، وكبير حجم الرأس ، وازدياد تجعدات الجلد السميكي ، وازرقاق لونه ، فضلاً عن قصر الاطراف الامامية وتضخمها وتمايز عينان كبيرتان جاحظتان للخارج Exophthalmic ، واذان مشوهة كبيرة Abnormal pinna ، وذنب سميكي ملتف نحو الجهة البطنية مقارنة مع مجموعة السيطرة (الشكل: 5).

في حين اظهر الفحص النسجي الى ظهور حويصلات الدماغ ، تحلل اكبر من نصف مقطع الجزء العلوي من الرأس مارأ بمنطقة العينين ، نتيجة لتضخم الدماغ وظهوره بحجم

كبير نسبة الى حجم المقطع الكامل (الشكل: 6) ، كما اظهرت النتائج ظهور حالات التتجي
والنزف الدموي Hemorrhage ، والتخثر وحالات التنسك Degeneration Vaculation
في الطبقة الغطائية للظهارة العصبية مقارنة بالسيطرة (الشكل: 7) ، فضلاً عن اختلاف حجم
و قطر الحبل الشوكي ، وصغر قناته المركزية ، وظهور حالات تخر وتفجي واضحة وتدخل
المادة البيضاء مع المادة السنحابية (الشكل: 8).

4.المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم (اليوم 18 من الحمل).

أوضحت النتائج عند استخدام هذا التركيز الى ظهور اجنة مشوهه مظاهرياً بنسبة
(%29) بمعدل طول (20) ملم ، ومعدل وزن (1.50) غم ومن ابرز التشوهات المظاهريه
ظهور الجنين بشكل غير طبيعي Abnormal ، وارتفاع تشوه المنطقة البطنية لجسم الجنين ،
تمثل بظهور فتحة (ثقب) في منطقة السرة وخروج الاماء الى خارج الجسم من خلالها ،
وكبر حجم الدماغ الامامي ، فضلاً عن ظهور انخفاض في المنطقة القحفية للجمجمة وبروز
صيوان الاذن على جنبي الرأس في غير موقعها الطبيعي ، وظهور تشوه واضح في الذنب
تمثل بذنب مستقيم وقصير جداً Straight microcaudal مقارنة مع السيطرة (الشكلين: 9 ،
(10).

في حين اظهر الفحص النسجي الى ظهور حالات التتجي ونقص التنسج
Hypoplasia والتخثر في الطبقة الغطائية من الظهارة العصبية لجدار الدماغ (الشكل: 11)
وتمايز بروز الدماغ الخارجي بشكل جنبي ، غير منظم ممتداً فوق احدى العينين ، مغطى
بطبقة من نسيج ظهاري بسيط (الشكل: 12) ، كما يلاحظ ظهور حيزاً مفتوحاً يمتد امام الجبهة
لينمو الدماغ فيه ، وبشكل مشابه لحالة الدماغ الخارجي Exencephaly ويعد نوعاً من انواع
تشوهات الدماغ (الشكل: 13). كما اظهرت النتائج اضرار نسجية في الحبل الشوكي تمثلت
بنقص التنسج وحالات التتجي والتخثر في المادتين السنحابية والبيضاء وظهور جداره بشكل
غير منظم ، وصغر قناته المركزية مقارنة بالسيطرة (الشكل: 14).

المناقشة

اظهرت الصفات المظاهريه لمجموعة السيطرة في الاجنة بعمر (18) يوم حمل ظهور
الجنين بشكل الحرف "C" لوجود الانحناءات الثلاث (القحفية والعنقية والذيلية) ، وتمايز
الاطراف الامامية والخلفية ، والعينين المقلتين وهذه الملاحظات تتفق مع ما اشار اليه الباحث
(12): في حين اظهر الفحص النسجي تممايز الظهارة العصبية لجدار الدماغ الى ثلاث طبقات

(البطانية ، الغطائية ، الحافية) ، وانضاح حويصلات الدماغ ، وهذه النتائج تتفق مع ما اشار اليه الباحثون (12 ، 14 ، 15). كما يلحظ تمایز الحبل الشوكي الى الشكل الدائري ذي قناة مركزية وتمایز القرون الظهرية والبطنية في المنطقة السنجدابية ، وهذه النتائج تتفق مع ما اشار اليه الباحثان (16 و 17).

اوضحت نتائج الدراسة عدم ظهور اجنة مشوهة مظهرياً المعاملة بعقار الريفامبسين تركيز 150 ملغم/كغم من وزن الجسم ، ويرجع ذلك لتركيز العقار الواطئ ، وهذه النتيجة تتفق مع ما اشار اليه الباحثان (18 ، 19). في حين اظهر الفحص النسجي بعض الاختلافات النسجية في الحبل الشوكي تمثلت بشكله المتطاول ، وتضيق قناته وتتخر في الخلايا العصبية المكونة للظهور ، وهذه النتيجة تتفق مع ما اشار اليه (8).

كما اظهر الوصف المظهي لاجنة بعمر (18 يوم من الحمل) المعاملة بعقار الريفامبسين بتركيز 250 ملغم/كغم اجنة مشوهة بنسبة 14% امتازت بتضخم الجنين وكبير حجم الرأس ، وعدم تناقض مناطق الجسم المختلفة وازرقاء الجلد ، والتلواء الذنب سببها المعاملة بالعقار عند هذا التركيز ، وهذه النتائج مشابهة لما اشار اليه الباحثون (20) ، الى كبر الدماغ نتيجة تأثير عقار Doxylamine succinate (21) ، الى عيوب الذنب كالتواء الذنب في الفأر بسبب الاختزال في معدل التكاثر الخلوي للحبل العصبي.

كما اظهرت الدراسة تغيرات مرضية نسجية في حالة هذا التشوہ تمثلت بظهور الدماغ وحويصلاته بحجم كبير ومتضخم ، وهذه النتيجة تتفق مع ما اشار اليه الباحث (22) من ان تضخم الاجنة يحدث بسبب تأثير عقار الريفامبسين وتجمع الماء في الدماغ ، والى ما اشارت اليه الباحثة (23) من ظهور دماغ كبير الحجم بسبب تأثير الجرعات العالية من فيتامين A في اجنة الفأر الابيض ، فضلاً عن ظهور حالات تفجي ونزف دموي وتتخر في الطبقة الغطائية للظهور العصبية لجدار الدماغ ، وهذه الملاحظات تتفق مع ما اشار اليه الباحث (24) ، كما اظهر الفحص النسجي تغيراً في حجم وقطر الحبل الشوكي وتغيرات مرضية نسجية في حالات التتخر والتفجي ، وقد يعود السبب الى التركيز العالي والمدة الطويلة للمعاملة بالعقار الذي اثر بصورة كبيرة على الاجنة بهذا العمر. وهذه الملاحظات تتطابق مع ما اشار اليه الباحثان (25).

اظهرت الدراسة الحالية تمایز اجنة مشوهة بنسبة 29% نتيجة المعاملة بعقار الريفامبسين بتركيز 350 ملغم/كغم ، امتازت مظهرياً بتشوه في المنطقة البطنية وخروج الاماء من منطقة السرة وحدوث فتق فيها ، وهذا مشابه لما اشار اليه الباحثون (26 ، 27) ، بظهور فتق السرة نتيجة لفشل رجوع الاماء من الحبل السري الى التجويف البطني بعد اكمال نموها ، والتي تظهر بشكل كتلة كبيرة خارج التجويف البطني في مواليد الجرذان. كما

اظهرت الدراسة بروز انخفاض في المنطقة القحفية للجمجمة ، وهذه النتيجة تتفق مع ما ملاحظة الباحثين (28 ، 29) عند المعاملة بعقار فالبروات الصوديوم Sodium valporat ، فضلاً عن بروز الاذان المشوهة بالشكل والموقع وهذا يتفق مع ما لحظه الباحثون (23 ، 30) ، وكذلك ظهور ذنب مشوه وقصير ومستقيم وهذا مشابه لما اشار اليه الباحثون (31) من تمایز هذا التشوہ في اجنة الفئران. كما اظهرت الدراسة تغيرات مرضية نسجية نتيجة المعاملة بالعقار عند هذا التركيز تتمثل بظهور حالات التقجي ونقص التنسج والتخر في الطبقة الغطائية من الظهارة العصبية لجدار الدماغ البيني عما هو عليه في مجموعة السيطرة ، بسبب التركيز العالي للعقار الذي تسبب بوجود التغيرات النسجية وهذه النتيجة تتفق مع ما اشار اليه الباحثون (32 ، 33) الى حدوث تغيرات نسجية مرضية في مناطق مختلفة من الدماغ البيني عند معاملة اجنة الفأر بعقار فالبروات الصوديوم ، ومشابهة لما لحظه الباحثان (34) في حدوث اضرار في الدماغ نتيجة المعاملة بعقار Ethanmbutol. كما اظهرت النتائج اتضاح الدماغ الخارجي من خلال بروز الدماغ بشكل جانبي ، ينمو في حيز مفتوح ممتد امام الجبهة فوق احدى العينين ، وهذه الملاحظات تتفق مع ما اشار اليه الباحثون (35) بسبب الجرعة العالية من حامض الفوليك والباحثون (36) عند تعاطي المورفين ، ومشابهة لما لحظته الباحثة (23) في اشارتها الى تشوہ الدماغ الخارجي نتيجة تأثير الجرعات العالية من فيتامين A في جنين الفأر الابيض. كما اظهر الفحص النسجي للحبل الشوكي اضرار نسجية مختلفة ، كنقص التنسج والتخر في المادتين البيضاء والسنجدانية وصغر قناته المركزية ، وقد يعزى السبب الى الفترة الطويلة ، والتركيز العالي ، او ربما نتيجة للتغيرات الـ PH داخل الخلية نتيجة المعاملة بالعقار والذي يؤدي الى تشوہات جنينية كما اشار اليه الباحثون (37) ، ومشابهة لما لحظه الباحث (38) من التغيرات المرضية النسجية في الحبل الشوكي ، نتيجة تأثير الجرعات العالية من عقار الباراسيتامول في جنين الفأر الابيض.

المصادر

- 1.Ono, K. ; Bansal, R. ; Payne, J. ; Rutishauser, U. and Miller, R.H., Development, 121:1743-1754 (1995).
- 2.Karfunel, P. Int. Rev. Cytol., 38:245-272(1974).
- 3.Insel , T.R. 5th Generation of progress ; WWW.bion.com/bioline/neursic/papers/neuroveiws.htm (2000) .
- 4.White, J.C. ; Highland, M. asier, Mand Clayett-Dame, M., Dev. Biol., 15,220 (2):263-284 (2000).
- 5.Baldacci-Rslindo, E. ; Silvirio, K ; Gorge, M. and GonaZaga, H. Braz.Dent J., 12 (2), 115-119 (2001).
- 6.Nau, H., Pharmocol. Ther., 19,169-204 (1992).
- 7.Biernaki, B., Wfood, Z.B., and Bull-Minta, M. Vet. tnts. Pulaway.; 44,201-205 (2000).
- 8.Thomson, M. dry international. www.uspdqi.org/pupcs/.../rifampinisoniazid-ethambnto-Land pyrazinamid.pdf.(2002).
9. Hartigan, K., Rifampicin. www.inchem.rg/documents/pims/pharm/rifam.htm. (1990).
- 10.Neubert,D., Marker, H.J. and Kwasigrch, T.E. Geory thieme publishers Stuttgart. pp:1-12 (1977).
- 11.Humason, G.L. 4th ed. W.H. Freeman and company, U.S.A., pp:569 (1979).
- 12.Rugh, R., Harcourt, Brace and World, INC. New York. pp:237-303 (1964).
- 13.Theiler, K., Spring-veriag, Berlin. pp:168(1972).
- 14.Pratt, N.E. and Depace, D.M., Lippincott-Raven:238-268 (1999).
- 15.Parker, K. <http://www.niaaa.nih.gov> (2004).
- 16.Bodemer, C.W. 3rd ed. Holt. Rinehard and winstar, Tornoto., pp:232-248.(1970).
- 17.Bohme, G. J. Anat, 159:37-47 (1988).
- 18.Bthamley, G. Drug safety, 24 (7): 553-561 (2001).
- 19.Snider, DE. ; Layed, P.M. and Johnson, M.W. Am. Rev., Respir. Dis. 122:65-79 (1980).
- 20.Heinonen, O.P. ; Slone, D.A. and Shapiro, S. ; Litteton, Mass. Publishing Science Group, pp:516.
- 21.Martins-Green, M. Development, 103: 687-706 (1988).
- 22.Ormerod, D. Thorax. 56:494-499 (2001).
- 23.الحالي ، جنان حسيب عبد الفتاح مصطفى. اطروحة دكتوراه ، كلية العلوم / جامعة الموصل (2004).
- 24.Denoon, D. J. Chemi. and Biol., 11:1513-1521 (2005).
- 25.Nau, H. and Scott, W.J., Arch, Toxicol. 11:128-139 (1987).

- 26.Langman, J., 3rd ed. William and Wilkins Baltimore/London. pp: 421 (1975).
- 27.Fujimora, H. ; Yamada, F. ; Shibukawa, N. and *et al.*, proc. Cngenital Anmm. Res. Assoc. Jpn, 5:34-35 (1965).
- 28.Koch, S. ; Losche, G. and Jager. Roman, E., Neurology, 42:83-88 (1992).
- 29.Sadler, T.W., 8th ed. Lippincott Williams and Wilkins, pp: 502 (2000).
- 30.Cohlan, S.Q. Science, 117:535-536 (1953).
- 31.Amini, A. ; Cheraghi, E. ; Safaee, M.R. and Hill, M. New page, O, pp: 1-6 (1997).
- 32.Paulson, R.B. ; Matrtha, D.D.S. and Hayes, T.G. Arch neural. 42:980-983 (1985).
- 33.Yerby, M.S., Ped. Neu. Gent. 12 (4):749-771 (1994).
- 34.Badri, M. and Wood, R. Use Anti tuberculosis drugs. <http://www.who.int/HIV-AIDS> (2003).
- 35.Christensen, B. ; Arbour, L. ; Tran, P. ; Leclerc, D. ; Sabbaghian, N. ; Platt, R. ; Gilfir, B.M. ; Rsenblatt, D.S. ; Gravel, R.A. and Frbes, P. Am. J. Med. Genet. 84:151-157 (1999).
- 36.Fazel, A. and Jalali, M. Original article. E.mail: fazelalireza@hotmail.com (2002).
- 37.Khedum, S.M. ; Maharaj, B. ; Leary, W.P. and Naicer, T. J. Pharm. Pharmacol. 45(6):566-5969 (1993).
- 38.حمودي. هاني مال الله. مجلة التربية والعلم ، المجلد (7) ، العدد (1) : 149-165 . (2005)

(الشكل : 1) صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (18) يوم حمل لمجموعة السيطرة. لاحظ شكل الجنين وانضاج الدماغ وحيصلاته (الأسهم). XIX

(الشكل : 2) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (18) يوم حمل لمجموعة السيطرة. لاحظ تمایز البطينين للدماغ الانتهائي (I,II) وانضاج الظهارة العصبية لجدار الدماغ الى ثلاثة طبقات (EL) Epenymal layer ، (ML) Marginal layer ، (MAL) Mantle layer وتمایز سرير الدماغ (D) Diencephalon ملون الهيماتوكслиن-أيوسين. 55X

(الشكل : 3) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (18) يوم حمل لمجموعة السيطرة. لاحظ تمایز (WM) White matter (GM) Gray matter (Sc) spinal cord وانضاج (DH) Dorsal horns (VH) Ventral horns ملون الهيماتوكслиن-أيوسين. 60X

(الشكل : 4) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض عمر (18) يوم حمل معامل بعقار (Ri) Rifampcin بتركيز 150 ملغم/كغم من وزن الجسم يمر خلال المنطقة الخلفية ، لاحظ شكل (Sc) وضيق (Nc) Neural canal وحالات التخر (N) Necrosis ، ملون الهيماتوكслиن-أيوسين. 50X

(الشكل : 5) صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الأبيض عمر (18) يوم حمل معامل بعقار (Ri) Rifampcin بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم. a:جنين سيطرة، b:جنين مشوه. لاحظ ظهور الجنين المشوه بشكل متضخم ، وكبر حجم الرأس وتمایز تجعدات الجلد السميكة ، وازرقاق لونه (الأسهم) واذان غير طبيعية (Au) Abnormal auricle ، وجحوظ العينان نحو الخارج (EX) . Exophthalmia (EX) . X .

التشوهات المظهرية والآفات النسجية لبعض....

- (الشكل: 6) صورة فوتوغرافية لمقطع مماسي في جنين الفأر الايبisin عمر (18) يوم حمل معامل بعقار (Ri) بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم يمر بالمنطقة الرئيسية لاحظ تمایز Fore brain (FB) ، Mid brain (MB) ، Hind brain (HB) بشكل متضخم جداً. ملون الهيماتوكслиن-ايوسين. 60X
- (الشكل: 7) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الايبisin عمر (18) يوم حمل معامل بعقار (Ri) بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم. لاحظ حالات التفجي Vaculation ونزف الدموي Hemorrhage (N) و حالات التنسك Degeneration (De) في طبقة (MAL) ملون الهيماتوكслиن-ايوسين. 266X
- (الشكل: 8) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الايبisin عمر (18) يوم حمل معامل بعقار (Ri) بتركيز 250 ملغم/كغم من وزن الجسم. لاحظ ازدياد حجم (Sc) وصغر (Nc) وظهور حالات (N) ، (V) وتدخل المادتين (GM) و (WM) (الاسهم). ملون الهيماتوكслиن-ايوسين 33X
- (الشكل: 9) صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الايبisin عمر (18) يوم حمل معامل بعقار (Ri) بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم. a:جينين سيطرة ، b:جينين مشوه. لاحظ تشوّه المنطقة البطنية وخروج الاماء من خلال السرة (السهم). 1X
- (الشكل: 10) صورة فوتوغرافية لمنظر جانبي في جنين الفأر الايبisin عمر (18) يوم حمل معامل بعقار (Ri) بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم. a:جينين سيطرة ، b:جينين مشوه. لاحظ تمایز ذنب مستقيم قصير Straight Auricle (SM) مقارنة بالسيطرة وظهور انخفاض في المنطقة القحفية (الاسهم) ، واتضاح الاذان microcaudale (U) في غير موقعها الطبيعي. IX
- (الشكل: 11) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الايبisin عمر (18) يوم حمل معامل بعقار (Ri) بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم. لاحظ جدار الدماغ البيني (D) غير منتظم الشكل ، وحالات — (V) ونقص التنسج Hypoplasia (HY) و N في — (MAL) للظهارة العصبية. ملون الهيماتوكслиن-ايوسين. 50X
- (الشكل: 12) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الايبisin عمر (18) يوم حمل معامل بعقار (Ri) بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم. لاحظ بروز الدماغ الخارجي Exencephaly (E) بشكل جانبي غير منتظم فوق احدى العينين. ملون الهيماتوكслиن-ايوسين. 33X
- (الشكل: 13) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الايبisin عمر (18) يوم حمل معامل بعقار (Ri) بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم. لاحظ اتضاح حيز مفتوح امام الجبهة (الاسهم). ملون الهيماتوكслиن-ايوسين 37X
- (الشكل: 14) صورة فوتوغرافية لمقطع مستعرض في جنين الفأر الايبisin عمر (18) يوم حمل معامل بعقار (Ri) بتركيز 350 ملغم/كغم من وزن الجسم. لاحظ حالات (Hy) ، (V) ، (N) في (GM) و (WM) فضلاً عن صغر (NC) وظهور جدارها بشكل غير منتظم. ملون الهيماتوكслиن-ايوسين 37X .

