

تأثير عقار الدلتيازيم Diltiazem في احداث التشوهات الولادية العيانية وبعض العيوب النسجية القلبية

لجنين الفأر الابيض السويسري *Mus musculus*

هاني مال الله حمودي ، محمد يونس احمد

قسم علوم الحياة ، كلية التربية ، جامعة الموصل ، الموصل ، العراق

الملخص:

تتاولت الدراسة الحالية تأثير عقار الدلتيازيم Diltiazem في احداث التشوهات المظهرية والتشوهات النسجية للقلب في جنين الفأر الابيض السويسري باستخدام المجهر الضوئي. جرعت الاناث الحوامل فموياً بتركيزات تصاعدية من عقار الدلتيازيم (100 200 300 400 500) ملغم/كغم من وزن الجسم لكل يوم ابتداءً من اليوم السابع من الحمل وحتى الولادة. اظهرت النتائج اطالة فترة الحمل في الفأر الابيض السويسري مقارنة مع مجموعة التحكم عند التركيزات (300 400 500) من العقار ، مع حدوث نزف دموي في اليوم الثامن عشر من الحمل. اوضحت النتائج عدم ظهور أية تشوهات مظهرية او نسجية عند التجريع بالعقار عند التركيزات (100 ، 200) ملغم/كغم. وفي تركيز (300) ملغم/كغم ظهرت اجنة مشوهة بنسبة 25% تمثلت مظهرياً بكبر حجم الرأس وظهوره بشكل يشبه رأس الطير ، تشوهات وحية وقحفية، صغر الاطراف الامامية والخلفية ، ذنب قصير رفيع، الشفة المشقوقة، ازدياد تجعدات الجلد واحتقان دموي في جسم الجنين. اما التغيرات المرضية النسجية في القلب فقد تمثلت بضخامة البطين الايمن وازدياد سمك الحاجز البطيني وتليفه، فضلاً عن نقص التنسج في طبقة عضل القلب للبطين الايمن. اما عند التركيز 400 ملغم/كغم بلغت الاجنة المشوهة مظهرياً 43% تمثلت بتشوه الجهاز الهيكلي، رأس كبير مشوه، ذنب واذان وعيون مفقودة، دماغ غير نام، تخرصات في المنطقة الظهرية، شق الحنك الكامل، تشوه منطقة البطن، صغر الاطراف الامامية والخلفية. اما نسجياً في القلب فقد ظهر انكماش في طبقة عضل القلب ونقص التنسج في البطين الايمن. اما عند التركيز 500 ملغم/كغم بلغت نسبة الاجنة المشوهة 50% ومن ابرز التشوهات المظهرية صغر حجم الجنين، ضمور في المنطقة الخلفية عين كبيرة جاحظة، فقدان الدماغ، رأس مستدير، جذع منتفخ بشكل الفارزة، في حين اظهر الفحص النسجي للقلب تشوهات عديدة متمثلة بظهور ثقب في الحاجز البطيني، نقص التنسج في الجهة اليمنى للقلب، انسداد القناة الاذينية البطينية ، تلف في طبقة عضل القلب للاذنين الايمن ، واضرار واسعة في جدار البطين مقارنة مع مجموعة التحكم.

الكلمات الدالة: الدلتيازيم ، التشوهات الخلقية ، الفأر الأبيض السويسري

المقدمة:

الجنين خلال فترة الحمل . لذا ارتأينا اجراء الدراسة الحالية والتي تهدف الى دراسة تأثير عقار الدلتيازيم واحتمالية احداث تشوهات جنينية خلال عملية النماء الجنيني للقلب في الفأر الابيض السويسري *Mus musculus* مظهرياً ونسجياً خلال فترة الحمل عند استخدام الجرعات العالية من العقار .

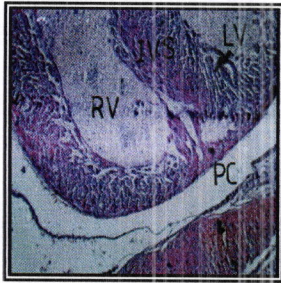
المواد وطرائق العمل:

اجريت الدراسة الحالية على الفأر الابيض السويسري *Mus musculus* معدل اوزانها (25) غم وبصحة جيدة. وضعت اناث الفأر المهياة للاخصاب بعمر (8-12) اسبوع مع الذكور وبنسبة ذكر واحد مع ثلاث اناث في كل قفص خلال ساعات الليل تحت ظروف مختبرية موحدة (13).

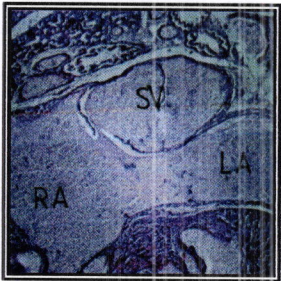
تم التأكد من حصول التزاوج في صباح اليوم التالي بملاحظة السداة المهبلية Vaginal plug (14) واعتبر يوم التزاوج هو اليوم صفر من الحمل ، واليوم الذي يليه هو اليوم الاول من الحمل. استخدم في هذه الدراسة عقار الدلتيازيم Diltiazem بشكل اقراص يحوي كل قرص على 90 ملغم من المادة الفعالة اذيب بالماء المقطر (15). تم تصميم التجارب باستخدام (72) انثى فأر حامل ، قسمت الى (6) مجاميع شملت مجموعة التحكم (12) انثى فأر حامل جرعت بالماء المقطر Distilled water و (5) مجاميع تجريبية (12) انثى فأر حامل لكل مجموعة تم تجريعها بعقار الدلتيازيم عن طريق الفم بتركيزات تصاعدية

القلب تركيب مخروطي الشكل ، يقع في الجوف التاموري بين الرئتين فوق الحجاب الحاجز وتمثل الحافة الامامية غير الحادة من المخروط " القمة Apex " ، في حين تمثل " القاعدة Base " الجزء الكبير المتسع في النهاية المعاكسة للجزء المخروطي من القلب (1). ولاهمية هذا العضو فقد درس من قبل العديد من الباحثين في مجالات بحثية متعددة وابتاع تقنيات مختلفة ومنها دراسات حول التركيب الشكلي والنسجي للقلب في مختلف الحيوانات الفقرية ومنها الثدييات (2 3 4 5) وكذلك من ناحية التكوين الجنيني (6 7 8 9). اشارت الدراسات حدوث تشوهات جنينية مختلفة في الجهاز القلبي الوعائي، والتي بدورها تساهم في احداث امراض القلب التي تؤدي الى الوفاة في كثير من الاحيان، يعد الجهاز القلبي الوعائي من الاجهزة المهمة الذي يكون هدفاً لتأثير عدة عوامل ومنها تأثير العقاقير (10) ، ونظراً لتنوع ادوية القلب والضغط في الوقت الحاضر وتناولها من قبل المرضى المصابين بامراض القلب ، فقد لاحظ الباحثون تأثيراتها الجانبية السلبية على اجهزة الجسم المختلفة وبضمنها الجهاز القلبي الوعائي (11) ، فضلاً عن دور هذه العقاقير في احداث تشوهات خلقية ، عند تناولها خلال فترة الحمل Pregnancy وخاصة في المراحل المبكرة من عملية النماء الجنيني ، على الرغم من دورها الايجابي في معالجة الامراض التي تصيب الام الحامل ، ويعد عقار الدلتيازيم Diltiazem من الادوية الفعالة لعلاج حالات ضغط الدم والذبحة الصدرية (12) ، والذي يترافق اعطائه مع خطر محتمل على

رقيقستين (الشكل: 7) ، واتضح الصمام الرئوي Pulmonary valve (الشكل: 8) ، وتمايز الوريد الاجوف الاسفل الذي يفتح في الجيب الوريدي (الشكل: 9)



(الشكل: 2): مقطع مستعرض لجنين الفأر الأبيض السويسري في مجموعة التحكم بعمر (18 يوم حمل). لاحظ البطين كبير الحجم يقع في الجزء البطني من الجوف التاموري واتضح الحاجز البطيني (IVS) Interventricles Septum. ملون الهيماتوكسيلين أ.يوسين . 182x .



(الشكل: 3): مقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض السويسري في مجموعة التحكم بعمر (18 يوم حمل) . لاحظ إتضح الاذنين يحتل الجزء الظهري من الجوف التاموري ، وتمايز الجيب الوريدي Sinus venosus (SV) ذو جداران رقيقة. ملون الهيماتوكسيلين أ.يوسين . 172x



(الشكل: 4): مقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض في مجموعة التحكم بعمر (18 يوم حمل) . لاحظ تمايز البصلة الشريانية Bulbus arteriosus (BA) في الجزء الأمامي من الجوف التاموري . ملون الهيماتوكسيلين أ.يوسين . 72x

(100 ، 200 ، 300 400 500) ملغم/كغم من وزن الجسم (16) يومياً ابتداءً من اليوم السابع من الحمل حتى اليوم الثامن عشر حددت الجرعة وفق معادلة نسبة الوزن مللتر/غم من وزن الجسم. تم تشريح اناث الفأر الحامل في اليوم الثامن عشر من الحمل. حضرت الشرائح المجهرية اعتماداً على الطريقة التي ذكرها Humason (17). ثبتت الاجنة بمحلول بوين وغسلت العينات المثبتة بالكحول الايثيلي تركيز (70%) تمت عملية الانكاز باستخدام تراكيز تصاعدية من الكحول الايثيلي وروقت وطمرت في شمع البارافين النقي درجة انصهار 54 م وصبت في قوالب حديدية وقطعت بسمك (7) مايكرومتر ، ولونت بملون الهيماتوكسيلين - أ.يوسين المزودج حملت الشرائح بمادة الـ D.P.X وفحصت بالمجهر الضوئي المركب وصورت المقاطع النسيجية باستخدام مجهر مركب مزود بآلة تصوير .

النتائج:

أولاً : مجموعة التحكم المعاملة بالماء المقطر (اليوم 18 من الحمل):

1. الوصف العياني (المظهري) للجنين:

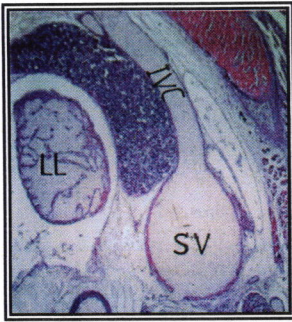
يظهر جنين الفأر الأبيض بمعدل طول (23) ملم ، ومعدل وزن (1.72) غم ، بشكل حرف "c" وبلون وردي ، واتضح منطقة الرأس بشكل مخروطي متطول ، واستقامة الجذع ، وتمايز الاطراف الامامية والخلفية واصابعهما ، فضلاً عن اتضح حويصلات الدماغ وصيوان الأذن والعينان المقفلتان ، وظهور الجلد بشكل سميك ومجدد ، واتضح الذنب بصورة مستقيمة والتفافه نحو الجهة البطنية ، (الشكل: 1).



(الشكل: 1): منظر جانبي لجنين الفأر الأبيض السويسري بعمر (18 يوم حمل). لمجموعة التحكم. 3x.

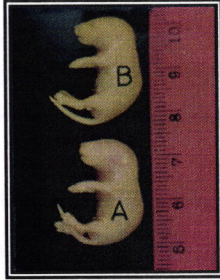
2. الوصف النسيجي:

أظهر الفحص النسيجي للمقاطع المتسلسلة إلى اتضح التراكيب الداخلية للقلب وظهوره بشكل مخروطي ، البطين كبير الحجم ، يقع في الجزء البطني من الجوف التاموري واتضح الحاجز البطيني (الشكل : 2) والاذنين يحتل جزئه الظهري، يقع خلفه الجيب الوريدي (الشكل: 3). كما أظهرت النتائج تمايز البصلة الشريانية في الجزء الامامي من الجوف التاموري (الشكل: 4)، وازدياد سمك جدار البطين نسبة إلى جوفه ، فضلاً عن ازدياد تفرعات طبقة عضل القلب فيه وتمايز خلاياها ذات نوى مفردة بيضوية الشكل ، واتضح العضلة الحليمية الامامية والخلفية Anterior & posterior papillary muscles (الشكل : 5) ، وتمايز طبقة عضل القلب في جدار الاذنين إلى خلايا عضلية قلبية ، واتضح بعض الحواجز العضلية ذات تفرعات قليلة (الشكل: 6) وظهور طيتي الصمام ثنائي الشرف Bicusped بنهائيتين حرتين

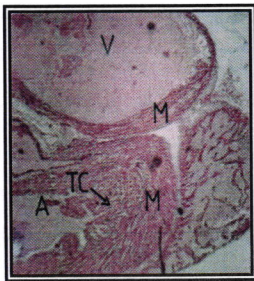


(الشكل: 9): مقطع مستعرض لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل). من مجموعة التحكم لاحظ الوريد الأجوف الاسفل (Inferior Vena Cava) (IVC) يفتح في الجيب الوريدي Sinus Venosus (SV) ملون الهيماتوكسيلين أيوسين . 122x .

ثانياً : المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار D تركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم (اليوم 18 من الحمل) :
أظهرت النتائج عدم ظهور أجنة مشوهة من خلال تشابه الملامح العامة للجنين لما هو عليه في مجموعة التحكم من الناحيتين المظهرية (الشكل : 10) والنسجية (الشكل : 11) .

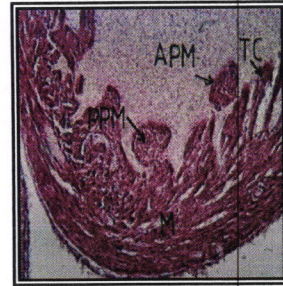


(الشكل: 10): منظر جانبي لجنين الفأر الأبيض السويسري بعمر (18 يوم حمل). معاملة بعقار الدلتايزيم (Diltiazem) (D) بتركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم . لاحظ تشابه الملامح العامة للجنين كما هو عليه في مجموعة التحكم . 2x . a: جنين معاملة بعقار الدلتايزيم بتركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم. 2x .

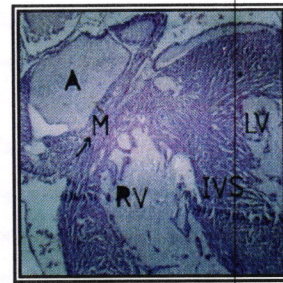


(الشكل: 11): مقطع مستعرض لجنين فأر بعمر (18 يوم حمل). معاملة بعقار الدلتايزيم بتركيز 100 ملغم / كغم من وزن الجسم . لاحظ تشابه الوصف النسيجي للتركيب الداخلية للقلب مع مجموعة التحكم عند هذا التركيز. ملون الهيماتوكسيلين أيوسين . 70x .

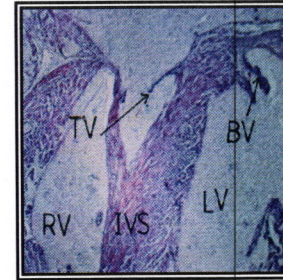
ثالثاً : المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز 200 ملغم/كغم من وزن الجسم (اليوم 18 من الحمل):
أشارت النتائج إلى عدم ظهور أية أجنة مشوهة ، ولم يظهر استخدام هذا التركيز أي تأثير في عملية تطور القلب ، من خلال تشابه الصفات المظهرية للأجنة (الشكل: 12) ، وتشابه الفحص النسيجي للجنة عند هذا التركيز مع مجموعة التحكم (الشكل : 13) .



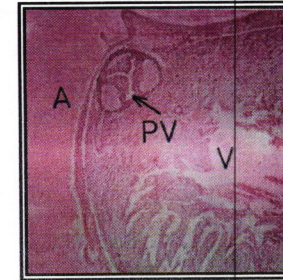
(الشكل: 5): مقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض في مجموعة التحكم بعمر (18 يوم حمل). لاحظ ازدياد سمك جدار البطين وازدياد تفرعات طبقة عضل القلب Myocardium (M) واتضاح العضلة الحليمية الأمامية (APM) Anterior Papillary Muscles والعضلة الحليمية الخلفية (PPM) Posterior papillary muscles. ملون الهيماتوكسيلين أيوسين . 190x .



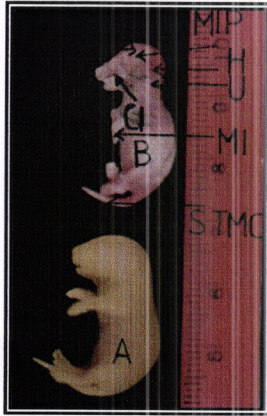
(الشكل: 6): مقطع مستعرض لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل) في مجموعة التحكم لاحظ تمايز عضلة القلب في جدار الأذين (M) واتضاح الخلايا العضلية القلبية (السهم). ملون الهيماتوكسيلين أيوسين . 176x .



(الشكل: 7): مقطع مستعرض لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل). من مجموعة التحكم لاحظ اتضاح الصمام ثنائي الشرف بنهايتين Bicuspid valve (BV) حرتين رقيقتين والصمام ثلاثي الشرف Tricuspid valve (TV) valve . ملون الهيماتوكسيلين أيوسين . 190x .



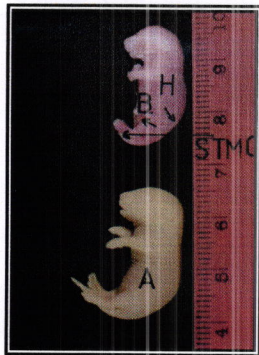
(الشكل: 8): مقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض لمقطع مستعرض بعمر (18 يوم حمل). من مجموعة التحكم لاحظ اتضاح الصمامات الرئوية Pulmonary Valve (PV). ملون الهيماتوكسيلين أيوسين . 48x .



(الشكل: 14): منظر جانبي لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل). معامل

بعقار (D) تركيز 300 ملغم / كغم . من وزن الجسم .

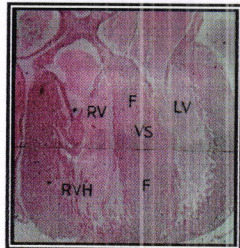
لاحظ: A: جنين التحكم. B: جنين مشوه ، يظهر بشكل غير طبيعي ، وكبر حجم رأسه بشكل يشبه رأس الطير (السهم) لاحظ التشوهات في المنطقة القحفية الوجهية Cranifacial malformation (CM) وظهور صيوان الأذن aurical (U) كندبة صغيرة في غير موقعها ، وصغر الأطراف الأمامية والخلفية (MI) Micromelia ، وتمايز ذنب قصير ومستقيم (STMC) Straight microcauda ، وعين صغيرة (MIP) Microphthalmia ، وظهور نزف دموي Hemorrhage في الجزء الخلفي للجمجمة ، واتساح الشفة المشقوقة (CL) Cleft Lip مقارنة مع مجموعة التحكم . 3x .



(الشكل: 15): منظر خارجي لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل). معامل

بعقار (D) تركيز 300 ملغم / كغم . لاحظ: A: جنين التحكم. B: جنين مشوه، لاحظ ظهور الجلد بشكل غير طبيعي مع ازدياد تجعدهاته (السهم) وتمايز احتقان دموي في جسم الجنين Hemorrhage (H) واتساح ذنب قصير رفيع

3x. (STMC) Straight Microcauda



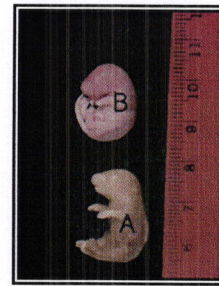
(الشكل: 16): مقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل).

معامل بعقار (D) تركيز 300 ملغم/كغم. لاحظ تضخمة البطين الايمن

(RV) Right Ventricular وازدياد سمك الحاجز البطيني (VS)

Ventricular septum وتليف الحاجز البطيني (F) Fibrosis. ملون

البيهماتوكسيلين -ايوسين. 3x.

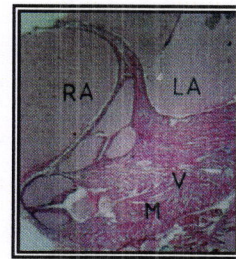


(الشكل: 12): منظر جانبي لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل). معامل

بعقار (D) تركيز 200 ملغم/كغم. لاحظ تشابه الملامح العامة للجنين كما هو

عليه في مجموعة التحكم. 2x. a: جنين التحكم. b: جنين معامل بعقار

الدلتايزيم بتركيز 200 ملغم / كغم من وزن الجسم . 2X.



(الشكل: 13): مقطع مستعرض لجنين الفأر الأبيض السويسري بعمر (18 يوم

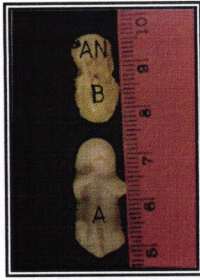
حمل). معامل بعقار (D) تركيز 200 ملغم / كغم . لاحظ تشابه الوصف النسيجي للتركيب الداخلية للقلب مع مجموعة التحكم. ملون البيهماتوكسيلين -ايوسين .

70x

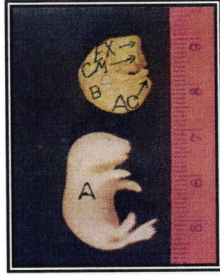
رابعا : المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز 300 ملغم / كغم من

وزن الجسم (اليوم 18 من الحمل):

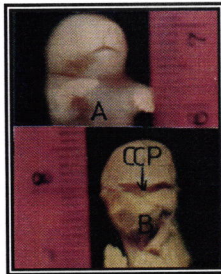
اوضحت النتائج ظهور أجنة مشوهة بنسبة 25% بمعدل طول (23) ملم ومعدل وزن (0.81) غم. ومن ابرز التشوهات المظهرية ظهور الجنين بشكل غير طبيعي لعدم تناسق مناطق جسمه المختلفة ، وكبر حجم الرأس وظهوره بشكل مستدير يشبه رأس الطير ، فضلاً عن ظهور تشوهات في المنطقة القحفية الوجهية Craniofacial malformation ، وظهور صيوان الاذن كندبة صغيرة في غير موضعها الطبيعي، وصغر الاطراف الامامية والخلفية ، واتساح ذنب قصير مستقيم ، وعين صغيرة ، وحدوث تخرصات في المنطقة الجذعية ، وظهور نزف دموي في الجزء الخلفي للجمجمة ، و اتساح الشفة المشقوقة Cleft Lip وظهور الجنين بجلد غير طبيعي مع ازدياد تجعدهاته ، واحتقان دموي في جسم الجنين مقارنة مع مجموعة التحكم (الشكلين 14 : 15). في حين أظهر الفحص النسيجي إلى تضخمة البطين الايمن Right ventricular hypertrophy وكبر حجمه مقارنة بالبطين الايسر ، وازدياد سمك الحاجز بين البطينين Ventricular septum الذي يفصل البطين الأيمن الأيسر ، وتليف نسيج الحاجز البطيني Fibrosis (الشكل : 16) كما لاحظ ظهور نقص التتسج Hypoplasia في طبقة عضل القلب للبطين الايمن (الشكل : 17).



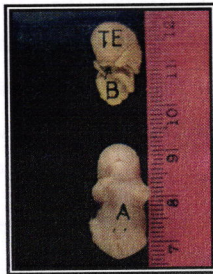
(الشكل: 19): منظر جانبي لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل) معامل بعقار الدلتايزيم (D) تركيز 400 ملغم/كغم. لاحظ A: جنين طبيعي. B: جنين مشوه، وظهور ثقب في الجزء العلوي من الرأس، وظهور الدماغ غير نام 3x. (AN) Anencephaly.



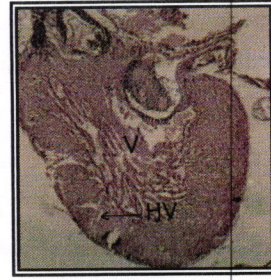
(الشكل: 20): منظر جانبي لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل) معامل بعقار (D) تركيز 400 ملغم/كغم. لاحظ A: جنين التحكم. B: جنين مشوه، لاحظ تجعدات الجلد وظهور تشوهات قحفية وجبهة Craniofacial malformation (CM) وجحوظ العينين (EX) Exophthalmia وفقدان الذنب (AC) Acaudate. 3x.



(الشكل: 21): منظر جانبي لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل) معامل بعقار (D) تركيز 400 ملغم/كغم. لاحظ A: جنين التحكم. B: جنين مشوه، لاحظ ظهور شق الحنك من النوع الكامل Complete Cleft Palate (CCP). 2x.

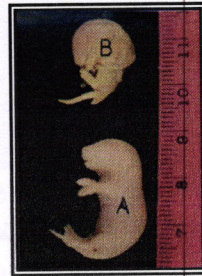


(الشكل: 22): منظر جانبي لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل) معامل بعقار (D) تركيز 400 ملغم/كغم. لاحظ A: جنين التحكم. B: جنين مشوه، لاحظ كبر حجم مقدم الدماغ (TE) Telencephalen وانعدام العيون والأذان وظهور شق كبير في المنطقة البطنية المشوهة (السهم) وجذع صغير وصغر الاطراف الامامية والخلفية. 2x.



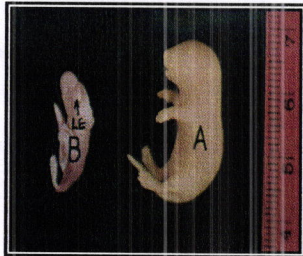
(الشكل: 17): مقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل). معامل بعقار الـ (D) بتركيز 300 ملغم/كغم. لاحظ: نقص التنسج (HY) Hypoplasia. ملون الهيماتوكسيلين أيوسين. 121x.

خامساً: المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيز 400 ملغم / كغم من وزن الجسم (اليوم 18 من الحمل):
أظهرت نتائج الدراسة الحالية عند استخدام هذا التركيز إلى ظهور أجنة مشوهة بنسبة 43%. بمعدل طول (20) ملم، ومعدل وزن (0.89) غم ، ومن ابرز التشوهات المظهرية ظهور الجنين بشكل غير طبيعي Abnormal ، واتضاح التشوهات الجنينية في الجهاز الهيكلي ، وظهور رأس مشوه منحني كبير الحجم ، وعدم اتضاح ملامح الوجه الفمية والأنفية ، الاذان والعيون مفقودة ، الجذع صغير ومشوه (الشكل : 18) فضلاً عن ظهور ثقب في الجزء العلوي من الرأس ، وظهور الدماغ بشكل غير نام Anencephaly (الشكل: 19) ، وكذلك ازدياد تجعدات الجلد وظهوره بلون غير طبيعي ، وتشوهات قحفية وجبهة وجحوظ العين وفقدان الذنب Acaudate وجذع منتفخ ، وتشوه الأطراف الأمامية (الشكل : 20) ، واتضاح شق الحنك الكامل Complete cleft palate (الشكل : 21) وكبر حجم مقدم الدماغ وانعدام العيون والأذان ، وحدث تشوه في المنطقة البطنية تسبب بظهور شق كبير ، وجذع صغير وصغر الأطراف الأمامية والخلفية مقارنة بمجموعة التحكم (الشكل: 22). في حين اظهر الفحص النسيجي إنكماش Shrinkage وتخلخل طبقة عضل القلب للبطين الأيمن (الشكل : 23) ، ونقص التنسج في البطين الأيمن ، وحدث تشوه في الحاجز البطيني بظهور حالات تفجي Vacuolation وتخر Necrosis (الشكل : 24) وكذلك ظهور حالات تفجي في الاذنين الايمن وتضاؤل عضل القلب فيه وقلة تفرعاته (الشكل : 25).

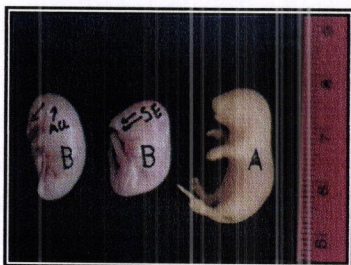


(الشكل: 18): منظر جانبي لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل) معامل بعقار الدلتايزيم (D) تركيز 400 ملغم/كغم. لاحظ A: جنين طبيعي. B: جنين مشوه، بشكل غير طبيعي وتمايز التشوه في الجهاز الهيكلي (السهم) وظهور الرأس مشوه منحني، وعدم اتضاح ملامح الوجه الفمية والأنفية والأذن والعيون مفقودة. 3x.

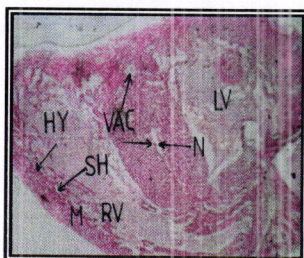
(الشكل : 27). في حين أظهر الفحص النسيجي حدوث ضرر واسع في الحاجز البطيني تمثل بظهور ثقب واسع وتخر وتفتحي. فضلاً عن تضاول وتخلخل طبقة عضل القلب للبطين الأيمن والأيسر ونقص التنسج في الجهة اليمنى للقلب (الشكل :28). وإنسداد القناة الأذينية البطينية وتلف في طبقة عضل القلب للاذنين الايمن (الشكل : 29) ، وازدياد سمك جدار البطين الأيمن (الشكل : 30).



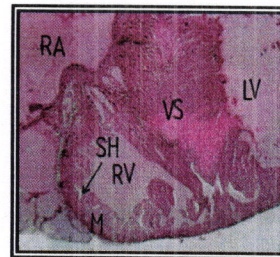
(الشكل: 26) المظهر الخارجي لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل) معامل بعقار (D) تركيز 500 ملغم/كغم. لاحظ A: جنين التحكم. B: جنين مشوه صغير الحجم، لاحظ ذنب قصير ملتو ذي نهاية عريضة، وضومور في المنطقة الخلفية (السهم) وظهور عين كبيرة جاحظة (LE) Large Exophthalmia وتمايز تشوهات في المنطقة القحفية والوجيهية 2x.



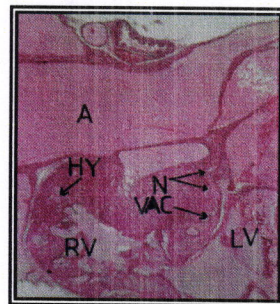
(الشكل: 27): المظهر الخارجي لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل) معامل بعقار (D) تركيز 500 ملغم/كغم. لاحظ A: جنين التحكم. B: جنين مشوه ، لاحظ ظهور الرأس بشكل يشبه منقار الطير (السهم) الجذع صغير منتفخ يشبه شكل الفارزة. الاذان مشوهة (AU) Abnormal auricle وعينان صغيرتان جاحظتان (SE) Small Exophthalmia وتمايز الحنك المشقوق. 3x.



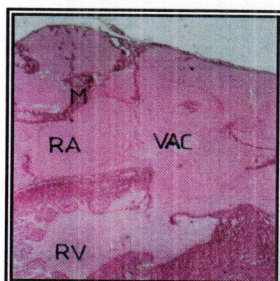
(الشكل: 28): مقطع مستعرض في جنين الفأر الابيض بعمر(18 يوم حمل) معامل بعقار (D) تركيز 500 ملغم / كغم . لاحظ ظهور ضرر واسع في الحاجز البطيني تمثل بظهور ثقب واسع (السهم) تخر Necrosis (N) وتفتحي (VAC) ، وتضاول Shrinkage (SH) طبقة عضل القلب للبطين الايمن والايسر ، ونقص التنسج في الجهة اليمنى للقلب (HY) ملون الهيماتوكسيلين - أيوسين . 70 ×



(الشكل: 23): مقطع مستعرض لجنين فأر بعمر (18 يوم حمل) معامل بعقار (D) تركيز 400 ملغم/كغم. لاحظ انكماش Shrinkage (SH) وتخلخل طبقة عضل القلب للبطين الايمن ملون (RV) Right Ventricle الهيماتوكسيلين أيوسين 110x.



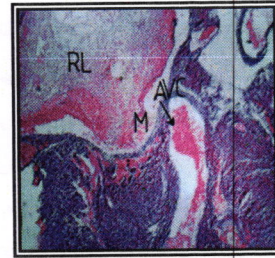
(الشكل : 24): مقطع مستعرض لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل). معامل بعقار الـ (D) بتركيز 400 ملغم / كغم . لاحظ ظهور نقص التنسج (HY) Hypoplasia في البطين الايمن (RV) Right Ventricle، وتشوه الحاجز البطني بظهور حالات التفتحي Vacuolation والتخر Necrosis. ملون الهيماتوكسيلين أيوسين . 163x .



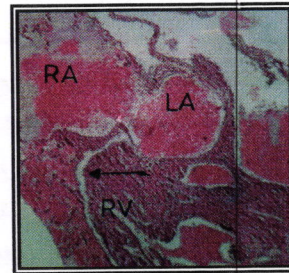
(الشكل: 25): مقطع مستعرض لجنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل). معامل بعقار الـ (D) بتركيز 400 ملغم / كغم. لاحظ ظهور حالات تفتحي Vacuolation (VAC) في الاذنين الايمن، وتضاول وتخلخل طبقة عضل القلب فيه (M). ملون الهيماتوكسيلين أيوسين. 99x. سادساً: المجموعة التجريبية المعاملة بالعقار تركيزه 500 ملغم / كغم من وزن الجسم (اليوم 18 من الحمل):

أظهرت نتائج الدراسة ، عند استخدام هذا التركيز إلى ظهور أجنة مشوهة بنسبة 50% وبمعدل طول (18) ملم ، ومعدل وزن (0.79) غم. ومن ابرز التشوهات المظهرية ظهور الجنين صغير الحجم ، وذنب قصير وملتوي ذو نهاية عريضة ، وضومور في المنطقة الخلفية والأطراف السفلى ، وظهور عين كبيرة جاحظة Large Exophthalmia ، وتشوهات واضحة في المنطقة القحفية والوجيهية ، ورأس مستدير مشوه متجه نحو الأعلى (الشكل : 26) ، فضلاً عن ظهور الرأس بشكل مستدير ذو نهاية مدببة يشبه منقار الطير ، الجذع صغير ومنتفخ يشبه شكل الفارزة Comma shape ، الأذان مشوهة ، العينان صغيرتان جاحظتان Small Exophthalmia الحنك مشقوق

وموقعاً مشابهاً لما لاحظته Chohlan (25) في الفئران الحوامل، وظهور ذنب قصير ومشوه في اجنة الفأر (26). كما لوحظ ظهور تشوه في الاطراف الامامية والخلفية وربما يعزى ذلك الى تأثير العقار على نمو الغضروف في الفأر الحامل وبالتالي يؤدي الى صغر في عظام الاطراف وتشوهاً مشابهاً لما اشار اليه Deluca وجماعته (27) في مواليد الجرذان عند استخدام عقار Nifedipin بتركيز 800 ملغم /كغم. كما اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع ما ذكره Paul , Briggs (28) من ظهور حالات نزف دموي في الفأر الحامل عند استخدام عقار Verapamil بتركيز (300) ملغم/كغم، و Ozeki و Shirai (29) في تشوه الفم واتساح الشفة المشقوقة ، فضلاً عن ظهور الجلد بشكل غير طبيعي وازدياد تجعدهاته وهذه النتيجة تتفق مع ما لاحظته McEvoy (30) نتيجة المعاملة بعقار الدلتايزم في الفئران والجرذان والارانب . كما اظهرت الدراسة تغيرات مرضية نسجية في حالة هذه التشوهات تمثلت بضخامة البطين الايمن (31) في حين تشابه مع ما جاء به Briggs وجماعته (32) من تليف الحاجز البطيني نتيجة المعاملة بعقار captopril في الاشهر الثلاث الاولى من الحمل ، وظهور اضرار نسجية في الجهة اليمنى للقلب تمثلت بنقص التنسج لطبقة عضل القلب للبطين الايمن وهذه الملاحظات تشابه مع ما اشار اليه Dudek و Fix (33) عند استخدام عقار D بتركيز 350 ملغم/كغم. كما اظهرت الدراسة الحالية ظهور اجنة مشوهة بنسبة 43% عند زيادة تركيز عقار الدلتايزم الى 400 ملغم /كغم في الفأر الابيض الحامل ، امتازت مظهرها بتشوه الجهاز الهيكلي وظهور الجنين بشكل غير طبيعي، وهذه النتيجة تتفق مع ما اشار اليه Briggs وجماعته (32) من حدوث تشوهات في الجهاز الهيكلي للاغنام، وتطابقاً لما أشار اليه Marin-padilla (34) في ظهور تشوهات في العمود الفقري لاجنة الفئران نتيجة استخدام الجرعات العالية من فيتامين A. فضلاً عن عدم اتساح ملامح الوجه الفمية والانفية وتشوهات قحفية وجبهة مشابهاً لما اشار اليه Werler وجماعته (35) نتيجة الجرعات العالية من فيتامين A. كما اظهرت نتائج الدراسة الحالية تماثلاً لما لاحظته جنان (24) من فقدان الاذان والعيون عند تجريب حوامل الفئران بتركيز عالية من فيتامين A. كما اشار McEvoy (30) الى ظهور الجلد بشكل مجعد وبلون غير طبيعي نتيجة استخدام الجرعات العالية من عقار الدلتايزم في اجنة الفئران والجرذان والارانب بتركيز 350 ملغم/كغم وهذا يتتطابق مع نتائج دراستنا الحالية. كما اظهرت النتائج ظهور تشوه في المنطقة البطنية وهذا مشابه لما اشار اليه Langman ، Fugimora (36، 37) بظهور شق في التجويف البطني في مواليد الجرذان عند استخدام عقار Captopril بتركيز 900 ملغم /كغم كما يلحظ ظهور دماغ غير نام نتيجة لعدم انغلاق الصفیحة العصبية اثناء غلق الدماغ وهذا مشابه لما ذكره Fleming (38) عند استخدام عقار Atenolol. فضلاً عن عدم استقامة المنطقة الظهرية وصغر الاطراف الامامية والخلفية وهذه الملاحظات مشابهة الى ما اشار اليه Hunterm ، Warren (39) عند المعاملة بعقار البايرزين امايد بتركيز 2500 ملغم/كغم. كما اظهرت الدراسة تغيرات مظهرية نسجية في حالة التشوهات اعلاه تمثلت بتضاؤل وتخلخل طبقة عضل القلب



(الشكل: 29): مقطع مستعرض في جنين الفأر الابيض بعمر (18 يوم حمل) معاملة بعقار (D) بتركيز 500 ملغم / كغم. لاحظ انسداد القناة البطينية الاذينية Atrioventricular Canal (AVC) وتلف طبقة عضل القلب للأذين الايمن. ملون الهيماتوكسيلين - ايوسين. 70x.



(الشكل: 30): مقطع مستعرض في جنين الفأر الأبيض بعمر (18 يوم حمل). معاملة بعقار (D) تركيز 500 ملغم / كغم. لاحظ ازدياد سمك جدار البطين الايمن. ملون الهيماتوكسيلين ايوسين . 66x.

المناقشة:

اظهر الوصف المظهري لمجموعة التحكم للاجنة بعمر (18) يوم حمل تشابه الملامح العامة للجنين لما هو عليه في الجنين المولود حديثاً وتمايز حويصلات الدماغ وازدياد تجعدهات الجلد وعدت بمرحلة الجنين حديث الولادة ، وهذه النتائج تتفق مع ما لاحظته (Theiler Rugh) (18) في حين اظهر الفحص النسيجي اقتراب القلب من شكله البالغ وظهور البطين واقعا في الجزء البطني من الجوف التاموري والاذنين في جزئه الظهر (20). وكذلك ازدياد سمك عضلات القلب لجدار الاذنين وهذه النتائج تتفق مع ما لاحظته Totu وجماعته (21)، فضلاً عن تمايز الجهاز الوعائي القلبي واتخاذ الشكل النهائي في جنين الفأر الابيض في اليوم الثاني عشر (19) وتمايز السطح الداخلي المتعرج للبطانة الشريانية بسبب وجود الغشاء المطاطي الداخلي مما يؤدي الى احداث طيات طولية بارزة في الجوف ، في حين لم تلاحظ هذه الطيات في السطح الداخلي الاملس للابهر (22). اوضحت نتائج الدراسة الحالية عند معاملة الفأر الابيض بعقار الدلتايزم بتركيز (100 200) ملغم/كغم من وزن الجسم الى عدم ظهور اجنة مشوهة عياناً ونسجياً مما يدل على ان العقار المستخدم عند هذا التركيز ليس له اي تأثير على عملية تطور القلب لجنين الفأر خلال فترة الحمل ، ويعزى ذلك الى التركيز الواطئ للعقار وهذه النتيجة تتفق مع ما اشار اليه Ellenhorn وجماعته (23). في حين اظهر الوصف المظهري للاجنة بعمر (18) يوم حمل المعاملة بعقار الدلتايزم بتركيز (300) ملغم/كغم الى ظهور اجنة مشوهة بنسبة 25% امتازت بكبر حجم الرأس وظهوره بشكل يشبه رأس الطير ، وهذه النتيجة توازي ما ظهر على اجنة الفئران بسبب تأثير الجرعات العالية من فيتامين A (24) . فضلاً عن بروز صيوان الاذان المشوهة شكلاً

الذنبى للجنين وتشوّهه، وهذا يتطابق مع ما تم التوصل اليه في الدراسة الحاضرة من ظهور ذنب قصير مشوه. وكما اشار Gilbert (44) الى جحوظ العينين وظهورها في اجنة المرأة الحامل نتيجة تناولها جرعة من فيتامين A مقدارها (10.000 IU) في مرحلة مبكرة من الحمل وهذا مشابه مع ما تم ملاحظته في دراستنا الحالية. في حين تطابقت النتائج مع ما اشار اليه Wischnitzer (49) في ظهور جذع صغير ومشوه يشبه شكل الفارزة في الفئران الحوامل عند اعطائها جرعة مفردة من فيتامين A مقدارها (15.000IU). كما اظهرت الدراسة تغيرات مرضية نسجية تمثلت بظهور ثقب واسع في الحاجز البطني وهذا مشابه مع ما لاحظته Banardeau (50) نتيجة استعمال عقار الدلتايزم بجرعة 500 ملغم/كغم، فضلا عن تضاول طبقة عضل القلب للبطين الايمن واليسر، ونقص التنسج في الجهة اليمنى للقلب وبشكل مشابه للحالة التي ظهرت في الدراسة الحالية عند المعاملة بعقار الدلتايزم بتركيز 400 ملغم/كغم، مما يشير الى ان هذا العقار عند التركيزين العاليين يحدثان تشوهات واضرار نسجية في طبقة عضل القلب، وهذه النتائج تتفق مع ما لاحظته Kilaszyk (40) بعد استعمال عقار Kardioval 300 ملغم/كغم. كما اظهرت النتائج تماثلا لما اشار اليه Ellenhorn وجماعته (23) في انسداد القناة الاذينية البطينية نتيجة استخدام عقار Verapamil بتركيز عالية في الجرذان الحوامل بتركيز 900 ملغم/كغم وازدياد سمك جدار البطين وظهور حالات تفجي فيه واضرار في طبقة عضل القلب للاذنين الايمن.

ومما تقدم أعلاه يتضح تأثير التراكيز العالية من عقار الدلتايزم في احداث تشوهات جنينية مظهرية ونسجية خلال فترة الحمل في أجنة الفأر الأبيض، فضلا عن تصنيف بعض الهيئات الطبية من أن عقار الدلتايزم من العقاقير التي يترافق إعطاؤها مع خطر محتمل على الجنين (51). لذا ننصح الامهات الحوامل المصابات بأمراض القلب والضغط بمراجعة الطبيب الأخصائي خلال فترة الحمل لتحديد الجرعات الملائمة لهذا العقار

للـبطين الايمن، وهذا يتفق مع ما اشار اليه Klimaszyk (40) من حدوث تضاول وتخلخل في العضلة القلبية نتيجة لتناول عقار Verapamil بتركيز 850 ملغم/كغم، و McEvoy (30) من ظهور خلل في العضلة القلبية نتيجة تناول عقار الدلتايزم بجرعات عالية في الجرذان الحوامل بتركيز 450 ملغم/كغم في حين اشار Pansky (41) الى ظهور بعض التشوهات القلبية الخلقية ومنها نقص التنسج في البطين الايمن عند استخدام العقار Nifedipin بتركيز 200 ملغم/كغم وهذا يتطابق مع نتائج الدراسة الحالية. كما اظهرت النتائج تشابهاً لما لاحظته Miller و Harley (42) من حدوث تشوه في الحاجز البطني نتيجة لتناول عقار الثالوميد Briggs وجماعته (32) من ظهور هذا التشوه في الام الحامل، وتلف في الاذنين في اجنة الجرذان نتيجة تناول العقار Atenolol بتركيز 300 ملغم/كغم (43)، هذا مشابه مع نتيجة الدراسة الحالية بحدوث اضرار في الاذنين الايمن. كما اظهرت الدراسة الحالية ظهور اجنة مشوهة بنسبة 50% عند زيادة تركيز عقار الدلتايزم الى 500 ملغم/كغم من وزن الجسم في الفار امتازت بصغر حجم الاجنة وانخفاض اوزانها، وهذا مشابه لما ذكره Gilbert، McEvoy، Lydak (30، 44، 45) عند المعاملة بالعقار Captopril وعقار الدلتايزم كل على افراد، كما يلاحظ ظهور تشوهات في الاطراف الامامية والخلفية، ورأس مستدير يشبه منقار الطير واضرار في المنطقة القحفية الوجهية وهذا ما أشار إليه Al-Shabanah (46) في مواليد الجرذان نتيجة الجرعات العالية لعقار Captopril، جنان (24) في مواليد الفأر الابيض نتيجة تأثير الجرعات العالية من فيتامين A، كما يلاحظ ظهور تشوهات في الجهاز الهيكلي وعظام رخوة وهذا مشابه ما لاحظته Briggs وجماعته (32) نتيجة تأثير عقار الدلتايزم في اجنة الفئران. كما اظهرت الدراسة تماثلا لما لاحظته Omar (47) في ظهور الحنك المشقوق وهذا يتفق مع نتائج دراستنا الحالية، وتشابها لما اشار اليه Kessek و Gruss (48) بظهور ذنب قصير وملتوي نتيجة تأثير الجرعات العالية من فيتامين A في الانثى الحامل، ويعزى ذلك الى تغيير ترتيب فقرات المنطقة الخلفية مما يؤدي الى فشل تكوين الجزء

المصادر:

1. R.R, Seeley, T.D, Stephens and P, Tate. Anatomy and Physiology. Forth edition, Missouri, (1998) pp: 329-337.
2. L.D, Leake, Comparative histology. Academic press, London. (1975).pp:33-40.
3. G.T, Tortora. Principles of Human Anatomy. 5th edition., Sidney, (1983). pp:651-657.
4. L.C, Jungueira; J. Carneiro; O. kelley. Basic histology. 8th edition., Beirut, Lebanon, (1995), pp:202-281.
5. G.A, Thibodeau and K.T, Patton. Structure and Function of the body. 11th ed., Mosby, Toronto, (2000). pp:271-299.
6. J, Manner. Anat. Embryol., (1993). 187: 281-289.
7. T.W, Sadler. Langman's medical embryology. 7th ed., Tokyo (1995). pp:183-214.
8. T.J, Mohun; M.L, Li; J.W, Walfgang, and P.S, Duncan. The morphology of heart development in *Xenopus laevis*. Dev. Biol, (2000) 218: 79-88.
9. جنان برهان علوان ، الناصري. التركيب النسيجي والتكوين الجنيني لقلب سمكة البعوض (*Gambusia affinis* (Baird and Girard) ، رسالة ماجستير ، كلية التربية للبنات ، جامعة بغداد (2001).
10. T.E, Kelly. Review of literature. Am. J. Med. Genet. (1984). 19: 413-434.
11. H.R, Adams. J. Am. Vet. Med. Assoc. (1975). (166): 983-987.
12. H.P, Rang; M.M, Dale; M.J, Pitter, and P.K, Moor. Pharmacology. 5th edition. Churchill Livingstone. Toronto, (2003), pp: 263-305.
13. رفاة هادي لطيف، المعموري. تأثير الكحول على غرس الاجنة والخصوبة في الفأر . رسالة ماجستير ، كلية الطب ، جامعة تكريت (2001).
14. H, Nau. Dev. Pharmacol., Ther (1992), 19: 169-204.
15. L.R, France; M.G, Leal; E, Sasso-Cerri; A, Vasconcelos; L, Debeljuk and L.D, Russell. Biol. Reprod., (2000), 63: 1403-1412.
16. D, Neubert; H.J, Marker and T.E, Kwasigrocl . Methods in prenatal toxicology evaluation of embryo toxic effects in experimental animals. Geory thieme publishers Stuttgart (1977), p: 1-12.
17. G.L, Humason, Animal tissue techniques. 4th ed. W.H. Freeman and Company, U.S.A. (1979). pp: 569-579.
18. R, Rugh. Vertebrate Embryology. The Dynamic of development. Harcourt, Brace and World New York, (1964). pp: 237-303.
19. K, Theiler. The house mouse Development and normal stage from fertilization to 4 weeks of Age, Berlin Heidelberg: New York., (1972). p: 168.
20. C. W, Bodemer. Modern embryology. London., (1968). pp: 349-364.
21. B, Totu; V, Cimini; G, Salvatore and G, Zummo. Amer. J. Anat., (1993)., 167:15-32.
22. W, Harder. Anatomy of the fishes, (part I and part II). E. Schweizerbert, Schc Verlagschh and Lung. Stuttgart., (1975). p:520.
23. M.J, Ellenhorn; S, Schonwald; G, Ordog and J. Wasserberge. Ellenhorn's Medical Toxicity: Diagnosis and Treatment of human Poisoning. 2nd ed., Baltimore, MD: Williams and Wilkins(1997). p: 533.
24. جنان حسيب عبد الفتاح مصطفى، الحياي . تأثير الجرعات العالية من فيتامين A على احداث التشوهات الخلقية الظاهرية وبعض التشوهات النسجية في جنين الفأر الابيض السويسري . اطروحة دكتوراه، كلية العلوم، جامعة الموصل (2004) .
25. S.Q, Cohlan. Science (1953). 117:535-536.
26. A, Amini; E, Cheraghi; M.R, Safae and M, Hill. The role of eugenol in the reduction of teratogenic effects of retinoic acid on skeletal morphology of mice embryo. New page O, (1997). pp:1-6.
27. F, Deluca; J.A, Uyeda; V, Merica; E.E, Mancilla; J.A, Yanoviski; K.M, Barnes; M.H, Zile and J, Baron. Rentionic acid is apotent vegular of growth plate chondro genesis. Endocrinology. (2000). 141:346-353.
28. G.G, Briggs; C.R, Paul. Med, J. (2003). 26:890-935.
29. H, Ozeki and S, Shirai. Jpn. J. ophthalmol (1998). 42(3): 162-167.
30. G.K, McEvoy. American hospital formulary Service-Drug Information. Bet. (2002).p:1260.
31. Toscano. Am. J. Med. (2003). 279:199-204.
32. G.G, Briggs; R.K, Freeman and S.J, Yaffe. A reference Guide to fetal and neonatal risk Drug in pregnancy and Lactation, 4th ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins. (1994). P:287.
33. R. W, Dudek; J. D, Fix. Embryology 2nd edition, Awolters kluner company, Tokyo, (1998) pp:41-57.
34. M, Marin-padilla. Embryology. Exp. Morph. (1966). 15:261-269.
35. M.M, Werler; E.J, Lammer; L, Rosenberg and A.A, Mitchell. Teratology, (1992). 45:335-336.
36. J, Langman. Medical embryology human development normal and abnormal . 3rd ed. Williams and Wilkins. Baltimore /London, (1975). pp: 421.
37. H, Fugimora; F, yamada and N, Shibukawa. Anomm. Res. Assoc. Jpn (1965).5:35-39.
38. A, Fleming. Human and animal studies. Nutru. Rev: (2001)., 56:513-523.
39. E.S, Hunterm and W.K, Warren. AIDS Therapearies Toxicity report. (1997). 1:1-21.
40. D, Kilmaszyk.. Human exposure studies. Praegl lek(2000). 57(10): 600-605.
41. B, Pansky. Review of medical Embryology, London (1982). pp: 292-355.
42. S.A, Miller and J.P, Harley. Zoology 3rd ed. WCB/McGraw hill. New York., (1996). pp:547-560.
43. Medical Economics Co. Physicians Desk. Reference. 56th ed., (2002).P: 1509.
44. S.F, Gilbert. Development Biology 6th ed. Sinauer Associates. Inc.. Sunderland, (2000). pp:829-835.
45. C, Lydakiss. Human exposure studies Am. J. Hypptens. (1999). 13(6): 541-547.
46. O.A, Al-Shabanah. Res Comma. Pathol. Farmacol (1991). 37: 221-230.
47. S.K, Omar. Ann. Coll. Med. Mosul (2001). 27(1): 30-33.
48. M, Kessek and P, Gruss. Cell (1991). 67:89-104.
49. S, Wischnitzer. Atlas and laboratory guide for vertebrate embryology. McGraw-hill Book Company. New York., (1975).pp:137-144.
50. A, Benardeau. Cardio vase Res. (2001). 50: 85-96.
51. فهد، نتوف . المرجع الشامل في استخدام الأدوية أثناء الحمل والإرضاع (2002).

www.cchildlinic.net/pain/drugs.htm.19k

Effect of Diltiazem drug in inducing gross congenital malformation and some histological cardiac defects in swiss albino mouse embryo *Mus musculus*

Hani Malallah Hamodi , Mohammed Yonis ahmed

Biology Department , College of Education , University of Mosul , Mosul, Iraq

Abstract:

The present study aimed to investigate the effect of diltiazem drug to induce morphological malformations and histological defects of heart during embryogenesis of Swiss albino mice *Mus musculus* at the level of light microscope. The pregnant female were ingested orally ascending concentrations of diltiazem. (100,200,300,400,500) mg/kg body weight daily, which started at 7th day of pregnancy until delivery of neonate. The result revealed that the pregnancy period was prolonged as a result of diltiazem drug effect at the concentrations: 300,400,500 mg/kg body weight coupled with a bleeding in pregnant females at 18th day of pregnancy period. On the other hand, no deformity was observed at the concentrations 100 and 200 mg/kg body weight, malformations ratio was 25% at 300 mg/kg and the distinct signs were macrocephaly represented by the big size of head which looks like a bird head, craniofacial deformities, micromelia, short tail, skin wrinkles, and cyanosis. The cardiac histopathological changes were represented by the right ventricle hypertrophy, thickening, fibrosis of ventricular septum and hypoplasia of cardiac muscles at the right ventricle. The ratio of malformed embryo at the concentration 400 mg/kg of the body weight was 43%, The most distinct morphological defects were: macrocephally, loss of ear, anophthalmia, loss of tail, incomplete encephalon, palate clefts, abdomen deformities and micromelia. Histopathologically effects the rarefaction and degeneration of myocardium were occurred. Additionally, hypoplasia of right ventricle, vacuolation of right atrium and ventricular septum deformity were also observed. At the concentration 500 mg/kg of body weight, the ratio of malformed embryos was 50%. The more apparent morphological deformities were: miniature embryos, posterior region hypotrophy of the embryos, Exophthalmia, rounded head, swelling trunk as coma form, and brain loss. Within the same concentration histopathological effects were as follows: interventricular septum foramen, hypoplasia of right ventricle, block of atrioventricular canal, damage of myocardium of right atrium, wide injuries of ventricle walls as compared with the control embryos.