مطالعهٔ آثار امبریوتوکسیک فنل در جنین موش

محمدرضا نیکروش Ph.D.☆، مهدی جلالی Ph.D.☆

☆ دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکدهٔ پزشکی، گروه علوم تشریح

آدرس مکاتبه: مشهد، کدپستی ۹۱۳۷۵، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکدهٔ پزشکی، گروه علوم تشریح

چکیده

* **هدف:** بررسی آثار امبریوتوکسیک فنل در جنین موش

* **مواد وروشها:** در این پژوهش که به منظور بررسی آثار امبریوتوکسیک فنل در طی دوران تکامل جنینی موش صورت گرفته است در محدودهٔ روزهای ۸، ۹ و ۱۰ بارداری، مقدار ۱۰۰ mg/kg فنل به صورت داخل صفاقی به موشهای باردار (به‌عنوان گروه تجربی) تزریق شد و در گروه کنترل نیز به صورت مشابه از سرم فیزیولوژی استفاده شد. در آخرین روز بارداری، ضمن بیهوشی و قطع نخاع در هر دو گروه، جنینهای سقط شده و در حال جذب در هریک از مادران به دقت مورد بررسی قرار گرفت. جنینهای زنده نیز در هریک از موارد شمارش و سپس وزن و طول سری-دمی (CR: Crown Rump) آنان به طور دقیق اندازه‌گیری شد و نتایج حاصل به ثبت رسید.

* **یافته‌ها:** نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که در جنینهای گروه تجربی نسبت به کنترل از نظر تعداد، کاهش چشم‌گیری وجود دارد تا آنجا که میانگین جنینهای متعلق به مادران گروه تجربی ۶/۸۳ و در گروه کنترل ۱۱/۵۰ ($P<0.001$) محاسبه شده است. علاوه بر این مقایسهٔ میانگین وزن در جنینهای دو گروه ($P<0.05$) و مقایسهٔ طول CR ($P<0.005$) در این گروهها به طور معنی داری با همدیگر تفاوت نشان می‌دهد. علاوه بر این مطالعات بافت شناسی مربوط به مقاطع حاصل از لوله‌های رحم مادران تجربی نیز پدیدهٔ سقط و جذب جنینی را در این گروه مورد تأیید قرار می‌دهد.

* **نتیجه‌گیری:** یافته‌های موجود بر این نکته دلالت دارند که فنل در دوران بارداری با تأثیر گذاری مستقیم یا غیر مستقیم بر ارگانیزم جنینی قادر است علاوه بر به تأخیر انداختن رشد، روند تکامل و زندگی طبیعی جنین را تحت تأثیر قرار داده و به مرگ بعضی از آنان نیز منجر شود و از این رهگذر سقط و جذب جنینی را نیز به دنبال داشته باشد.

گل واژگان: فنل، بارداری، تاخیر رشد، امبریوتوکسیک، موش

مقدمه

قابلیت نفوذ پذیری شدید فنل و خاصیت ضد عفونی کنندگی و ضد درد آن، کاربرد فنل را از سالها پیش در زمرهٔ بی‌حسی‌های موضعی قرار داده است تا برای مقاصد پزشکی، دندانپزشکی، جراحی پلاستیک، حذف خالها و زگیلهای پوستی و نظایر آن همواره مورد استفاده قرار گیرد (۱، ۲).

از سوی دیگر؛ به اعتبار اینکه بنزن به‌عنوان یک حلال صنعتی به مقدار قابل ملاحظه‌ای در سوختهای بدون سرب وجود دارد و فنل به‌عنوان یکی از مهمترین متابولیتهای آن (۳) شناخته می‌شود، می‌توان انتظار داشت که با احتراق این گونه سوختها مقادیر متنابهی از مشتقات بنزن و از جمله فنل به صورت غیر مستقیم به چرخهٔ حیات وارد می‌شود و بسیاری از مردم را از طریق استنشاق هوای آلوده در معرض اثرهای آن قرار می‌دهد (۴). علاوه بر مواردی که ذکر شد، نقش فنل در پتروشیمی، پلیمریزاسیون مواد، تهیهٔ لعابها و رزینهای صنعتی و صنایع میکروالکترونیک (۵) و نظایر آن غیر قابل انکار است تا آنجا که زندگی جوامع امروز بشری به تناسب استفادهٔ از مصنوعات صنعتی از این گونه ترکیبات بی‌نیاز نیست. بنابراین با یک نگاه سطحی به اطراف می‌توان دریافت که از اسباب بازی کودکان گرفته تا بسیاری از لوازم آموزشی و وسایل آشپزخانه و ظروف تفلون و طیف وسیع چسبها، شوینده‌ها، رنگهای صنعتی و ضد عفونی‌کننده‌ها و ترکیبات مختلف شیمیایی که به ظاهر، زندگی را برای نوع بشر آسان نموده است مقادیر متنابهی از این ماده را در معرض تماس انسان قرار می‌دهند. علاوه بر این در شرایطی که از بسیاری از این موارد گریزی نیست، این واقعیت را نیز باید در نظر داشت که چنانچه در مواجههٔ مستقیم با فنل (از قبیل کارگران بعضی از کارخانجات و متخصصین سالنهای تشریح دانشکده‌های پزشکی و...) سنجیده عمل نشود، این ماده از طریق مخاط تنفسی و مخاط لولهٔ گوارش و حتی پوست، به راحتی جذب بدن می‌شود و اثرهای سیستمیک نامطلوبی از خود برجای می‌گذارد (۶، ۷، ۸) تا آنجا که می تواند کارکبد را دچار اختلال نماید (۷، ۸، ۹) یا اینکه سیستم قلبی عروقی (۱۰)، سیستم عصبی (۱۱) و سلامت کلیه وکار آن را تحت تأثیر قرار دهد (۱۲) و در نهایت منجر به مرگ شود (۱۳، ۱۴). بنابراین طبیعی به نظر می‌رسد که چنین بسترهای آلوده کننده‌ای به راحتی بتوانند زندگی دوران جنینی را نیز که از آسیب پذیری و حساسیت بسیار بالایی برخوردار است تحت تأثیر قرار داده و آن را دست خوش مخاطره نمایند (۱۵). بنابراین به دلیل آسیب پذیری جنین از یک سو و آلاینده‌های محیطی متفاوت از قبیل فنل و متابولیتهای آن از سوی دیگر که مادران باردار را همواره در این گونه محیطها تهدید می‌کند، در این پژوهش سعی شده است تا اثرهای احتمالی فنل بر زندگی جنینی در دوران بارداری موش مورد مطالعه و ارزیابی قرار گیرد.

مواد و روشها

۱۲ موش ماکره از نژاد Balb/C به سن تقریبی ۲ ماه و با وزن متوسط ۶۰ تا ۷۰ گرم در شرایط استاندارد حیوانخانه (۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی، آب و غذای کافی و ۲۵±۱ سانتی‌گراد) مورد مراقبت قرار گرفتند. پس از اینکه آمیزش موفقیت‌آمیز موشها در قفسهای مخصوص جفت گیری انجام شد، با مشاهدهٔ واژینال پلاک، روز صفر بارداری در هریک از آنان مشخص شد.

سپس موشهای باردار به طور تصادفی به ۲ گروه تجربی و کنترل (n=۶) تقسیم شدند. به موشهای گروه تجربی در روز های ۸، ۹ و ۱۰ بارداری، حداقل دوز مؤثر تأثیرگذار فنل گزارش شده به صورت داخل صفاقی تزریق شد (۱۶). لازم به ذکر است که در این پژوهش روش تجویز فنل به صورت تزریقی به این دلیل انتخاب شده که محاسبهٔ دقیق جذب آن از طریق تماس پوستی یا مخاطی (استنشاق یا آب آشامیدنی) دقیقاً قابل کنترل نیست. به این ترتیب که مقدار mg/kg ۱۰۰ فنل Merk محلول در یک میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی با بهره گیری از سرنگ انسولین برای هر نوبت تزریق مورد استفاده قرار گرفت. مشابه این عمل در نمونه‌های کنترل فقط با تزریق واحد معادل از سرم فیزیولوژی صورت پذیرفت. سپس موشهای هر دو گروه در آخرین روز بارداری پس از بیهوشی، قطع نخاع شده و ضمن معاینه و باز نمودن شاخه‌های رحم، جنینهای باقیمانده و جنینهای در حال جذب در هر مورد شمارش و وزن و طول سری-دمی آنان مشخص شد. پس از تثبیت در محلول فرمالین ۱۰ درصد، جنینها ابتدا به صورت ماکروسکوپی و سپس با استفاده از استرئومیکروسکوپ مورد معاینهٔ دقیق قرار گرفته و هر گونه تغییر شکل در ساختمان ظاهری آنان به ثبت رسید. از شاخه‌های آن دسته از رحمهایی که دارای جنین نبودند ولی در بعضی از نقاط دارای التهابهای مشخصی بود و حکایت از جذب جنینی داشت، پس از تثبیت و آماده سازی برشهای میکروسکوپی تهیه شد. پس از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) مورد بررسی قرار گرفتند. آنگاه از نمونه‌هایی از جنینهای این دو گروه و همچنین از جنینهای در حال جذب و مقاطع میکروسکوپی لوله‌های رحم با جنینهای در حال جذب با استفاده از میکروسکوپ استرئوی دوربین دار، عکسبرداری شد. سپس نتایج به دست آمده از مقایسهٔ تعداد جنینهای موجود در گروه تجربی و کنترل، مقایسهٔ وزن و CR آنان و همچنین جنینهای در حال جذب ارزیابی و با استفاده از روشهای آماری مناسب (آنالیز واریانس و t-test) مقایسه شدند.

یافته‌ها

نتایج به دست آمده از شمارش تعداد، اندازه گیری وزن و CR در جنینهای گروه تجربی و کنترل به شرح زیر مشخص شد.

در این بررسی مشخص شد که تأخیر رشد چشمگیری در جنینهای گروه تجربی نسبت به کنترل وجود دارد که به صورت کاهش میانگین وزن جنینهای گروه تجربی نسبت به کنترل (جداول ۱ و ۲) مشاهده می‌شود. در این رابطه میانگین کلی وزن جنینهای تجربی ۰/۲۱ ± ۱/۲۰ گرم و در جنینهای گروه کنترل ۰/۱۷ ± ۲/۰۸ گرم محاسبه شده است. این در شرایطی است که جنینهای هر دو گروه زندگی داخل رحمی را به طور برابر طی کرده و تمایز اندامهای ظاهری در آنان یکسان

جلوه می‌کند.

یکی دیگر از یافته‌های مربوط به تأخیر در رشد عبارت از کاهش اندازهٔ CR جنینهای گروه تجربی نسبت به گروه کنترل است (جداول ۱ و ۲ و شکل ۳). در این مطالعه چنان‌که نتایج نشان می دهد میانگین کلی CR جنینهای تجربی ۱/۹۵±۰/۲۷ سانتیمتر و در جنینهای کنترل ۲/۴۵±۰/۱۱ محاسبه شده است که در مقایسهٔ بین گروهی اختلاف آن معنی‌دار به نظر می‌رسد.

در مشاهدهٔ ماکروسکوپیک، در شاخه‌های رحم مادران گروه تجربی درجات مختلفی از جذب و اتولیز جنینهای سقط شده دیده شد (شکل ۲). در این حالت بقایای جنینی باقیمانده در لوله‌های رحم به صورت توده‌هایی با ساختمان سلولی نامشخص به نظر رسید که از بقایای جفت قابل تفکیک نبود. در این رابطه، در مجموع از ۶ مادر باردار گروه تجربی ۲۴ جنین در حال جذب شمارش شد در حالی که این عدد در مادران گروه کنترل غیر قابل محاسبه (و تنها یک مورد) بود.

یافته‌های میکروسکوپیک مربوط به جنینهای در حال جذب مربوط به نمونه‌های تجربی نیز نشان داد که در درون شاخه‌های رحم این دسته از مادران، توده‌هایی از نسوج تروفوبلاستیک همراه با بافتهای جنینی در حال جذب وجود دارد (شکل ۲) تا آنجاکه در بعضی از آنان فقط بقایای جفت با ویلوزیته‌های غیرطبیعی قابل مشاهده بود.

جنینهای زندهٔ موجود در درون شاخه‌های رحم مادران تجربی نیز نسبت به گروه کنترل به شکل معنی‌داری کاهش یافته بود که آمار مربوط به میانگین و تعداد (جداول ۱ و ۲) و نمودار مقایسه‌ای بین دو گروه تاکیدکننده این مطلب است. میانگین مربوط به تعداد جنینهای باقی مانده ۶/۸۳ و میانگین جنینهای در حال جذب این گروه مساوی ۴ محاسبه شده است (جدول ۱).

جدول ۱: میانگین تعداد جنینها، وزن و طول سری-دمی آنان با در نظر گرفتن انحراف معیار در گروه تجربی

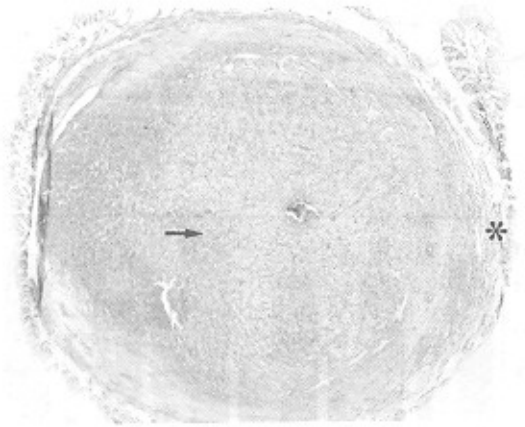
مادران تجربی	جنینهای هر مادر	میانگین‌وزن	میانگین CR	جنینهای در حال‌جذب
۱	۸	۱/۰۱۰۰/۲۱	۱/۲۱۰۰/۳۲	۳ عدد
۲	۷	۱/۳۱۰۰/۱۵	۲/۱۳۰۰/۲۴	۲ عدد
۳	۷	۱/۱۲۰۰/۳۱	۲/۲۷۰۰/۲۹	۳ عدد
۴	۶	۱/۱۸۰۰/۲۳	۱/۸۷۰۰/۲۷	۵ عدد
۵	۸	۱/۲۲۰۰/۲۸	۲/۱۲۰۰/۱۴	۲ عدد
۶	۵	۱/۲۸۰۰/۲۷	۱/۹۸۰۰/۳۱	۶ عدد

میانگین جنینهای باقیمانده در گروه کنترل ۱۱/۵ است در حالی که میانگین جنینهای در حال جذب به دلیل کافی نبودن محاسبه نشده است. در مقایسهٔ بین گروهی جنینهای تجربی و کنترل در رابطه با CR، $P<0.005$ و در ارتباط با کاهش وزن جنینی، $P<0.05$ است.

در شکل ۱، جنین اتولیز شده به صورت یک توده با دژنرسانس سلولی با دیواره‌های سلولی نامشخص دیده می‌شود که ضمائم سلولی از میان رفته است. در این حالت جنین در حال جذب و سلوم جنینی نامشخص و با جفت در هم آمیخته (مرز سلولی متراکم با سلولهای روشن نوک پیکان) و روند جذب را به خوبی نشان می‌دهد.

جدول ۲: میانگین تعداد جنینها، وزن (بر حسب گرم) و CR (بر حسب سانتیمتر) و محاسبهٔ انحراف معیار این میانگینها در گروه کنترل

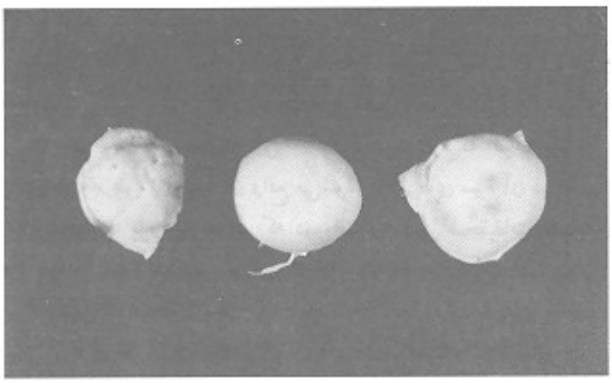
مادران تجربی	جنینهای هر مادر	میانگین‌وزن	میانگین CR	جنینهای در حال‌جذب
۱	۱۲	۲/۱۱۰۰/۲۷	۲/۳۱۰۰/۲۲	-
۲	۱۱	۲/۲۲۰۰/۱۴	۲/۳۸۰۰/۱۴	-
۳	۱۱	۱/۹۸۰۰/۱۱	۲/۵۷۰۰/۰۹	-
۴	۱۲	۲/۲۸۰۰/۲۲	۲/۵۷۰۰/۱۷	-
۵	۱۰	۲/۰۲۰۰/۳۸	۲/۴۲۰۰/۲۱	۱ عدد
۶	۱۲	۱/۷۷۰۰/۲۵	۲/۳۸۰۰/۱۱	-



شکل ۱: نمای میکروسکوپیک مقطع عرضی یک شاخهٔ رحم و یک جنین در حال جذب متعلق به یکی از نمونه‌های گروه تجربی رنگ‌آمیزی: H&E، بزرگنمایی: ۵۰×

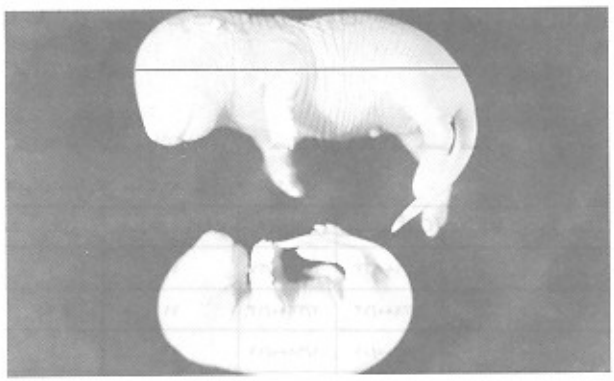
به مقطع بافتی شاخهٔ رحم (*) و جنین در حال جذب (پیکان نشانه) توجه شود.

شکل ۲، در هم آمیخته شدن جنین در حال اتولیز با جفت را نشان می‌دهد.



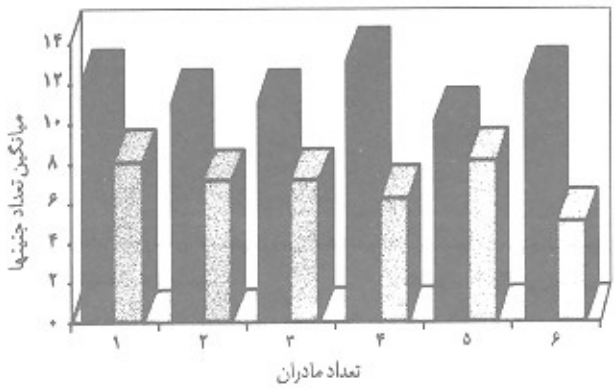
شکل ۲: تعدادی از جنینهای در حال جذب متعلق به مادران گروه تجربی خارج از لوله‌های رحم و بدون برش با استفاده از استرئومیکروسکوپ بزرگنمایی: ۱۰×

در شکل ۳ مشخص است که با وجود کامل شدن تمایز ظاهری در نمونه‌های هر دو گروه، اندازهٔ نمونه‌های تجربی به طور چشمگیری نسبت به نمونه‌های کنترل کاهش یافته است.



شکل ۳: مقایسهٔ طول CR دو جنین کنترل (بالا) و تجربی (پایین) بزرگنمایی: ۴×
Scale bar= 2cm

در نمودار ۱ محور طولی مشخص کنندهٔ تعداد جنینها و محور افقی بیانگر تعداد مادران هر گروه است. برای به دست آوردن این نتیجه، جنینهای متعلق به هریک از مادران کدگذاری شده و هم شمارهٔ تجربی و کنترل با همدیگر مقایسه شده‌اند.



نمودار ۱: مقایسهٔ بین تعداد جنینهای متعلق به هریک از مادران تجربی و کنترل

بحث

با توجه به قدرت تبخیر سریع محلول فنل و استنشاق آن در محیطهای آزمایشگاهی یا کارخانجات صنعتی و با علم به قدرت نفوذ پذیری شدید آن، همیشه این احتمال وجود دارد که افرادی که به هر نحو در معرض تماس با آن واقع می‌شوند از اثرهای سوء آن در امان نباشند. بنابراین، پژوهش حاضر که در راستای سایر تحقیقات مشابه انجام گرفته است، مشخص می‌کند که فنل باتوجه به قدرت جذب و سمیت بالایی که از خود نشان می‌دهد، می‌تواند با ورود به بدن، طیف وسیعی از عوارض سیستمیک را از خود برجای گذارد و به نارسایی در کار بسیاری از اندامهای بدن منجر شود (۱۷، ۱۸، ۱۹). مسمومیت با فنل و رادیکالهای فنلی موضوع دیگری است که می‌تواند در کار سیستم ایمنی ایجاد اختلال نماید و مرگ سلولی را در بعضی از بافتهای بدن (چه در دورهٔ جنینی و چه بعد از تولد) به دنبال داشته باشد (۲۰، ۲۱، ۲۲). بنابراین ممکن است این امکان وجود داشته باشد که با ورود فنل به بافتهای جنینی و مداخلهٔ آن در واکنشهای مربوط به تمایزات سلولی، روند تکامل جنین دچار اختلال شود. به عبارت دیگر، حداقل پیامد این تأثیرگذاری می‌تواند فراهم کردن زمینهٔ کاهش رشد در جنینها باشد و به این ترتیب به طور غیر مستقیم مکانیسم تکامل طبیعی را در جنین تحت تأثیر قرار دهد. از سوی دیگر بعید به نظر نمی‌رسد که این آثار تداخلی زمینهٔ شدت یافتن روند مرگ سلولی را به گونه‌ای فراهم نماید (۲۳) که در طی دوران بارداری به سقط و جذب جنینی منجر شود و زمینهٔ کاهش جنینهای باقیمانده را مشابه آنچه که در این مطالعه دیده شد به دنبال داشته باشد. بنابراین با این احتمال که فنل می‌تواند به راحتی از جفت بگذرد و از این طریق بر جنین تأثیر بگذارد احتمال دارد که آن دسته از عوارض توکسیک و موتاژنیک که در مورد بالغین تماس یافته با فنل گزارش شده است به جنین نیز تعمیم یابد و به مرگ جنینی منجر شود (۲۲، ۲۳، ۲۴). بنابراین با توجه به گزارشهای فوق و نتایج حاصل از این تحقیق، می‌توان گفت که فنل پس از نفوذ به بدن، حداقل به دو صورت اعمال اثر می‌کند. اول اینکه مستقیماً بر سیستم زنده تأثیر می‌گذارد و فعالیت بسیاری از ارگانهای بدن را دچار اختلال می‌کند تا آنجا که اختلال در کار ارگانیزم مادری، ارگانیزم جنینی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. دوم اینکه از طریق تجزیهٔ کبدی و فراهم شدن متابولیتهای سمی و پایدار جدید و ورود آن به سیستم جنینی، زمینهٔ واکنشهای بعدی را فراهم می‌نماید. در این رابطه مشخص شده است که کبد ضمن متابولیزه کردن فنل که تحت تأثیر فعالیت میکروزومهای کبدی صورت می‌گیرد (۷، ۸، ۹)، آن را به ترکیبات سمی مختلفی از قبیل کاتکول[1] و کینول[2] تبدیل می‌کند (۳، ۱۵، ۱۷). بررسی ساختمان مولکولی این گونه ترکیبات نشان می‌دهد که کاتکول بخش آروماتیک و مقلد سمپاتیک میانجی‌هایی از قبیل دوپامین، آدرنالین و نورآدرنالین است و از این رو، برای سیستم سمپاتیک نقش آدرنرژیک پیدا می‌کند. به این لحاظ هر سه ترکیب فوق ضمن اینکه در شمار کاتکول آمینها قرار می‌گیرند؛ باید نقش آنها را در رابطه با عوارضی از قبیل اختلالات تنفسی (اسپاسم عضلات صاف) (۳، ۲۵) و عوارض قلبی عروقی (اسپاسم عروقی و بروز تاکیکاردی) مورد توجه قرار داد (۱۰). بنابراین با توجه به این گزارشها می‌توان نتیجه گرفت که فنل ممکن است با بهره‌گیری از مکانیسم فوق باعث اسپاسم عروقی جفت و بند ناف و در نتیجه موجب اختلال در امر جابجایی متابولیتهای بین مادر و جنین شود. علاوه بر این؛ گزارش شده است که تشدید فعالیت مقلدهای سمپاتیک خود می‌تواند به صورت تحریک سیستم عصبی مرکزی و در نتیجه بی‌خوابی، کم اشتهایی، اختلالات تنفسی و همچنین تحریک قلب و افزایش نیروی انقباضی آن بروز نماید (۲۶). بنابراین طبیعی به نظر می‌رسد که هر گونه اختلال در متابولیسم دوران بارداری بتواند زندگی جنینی را نیز متأثر نماید. در این رابطه بر اساس پاره‌ای از مطالعات مشخص شده است که فنل و بعضی از متابولیتهای آن قادرند با تأثیرگذاری بر متابولیسم و بالا بردن مصرف اکسیژن، روند گلیکوژنولیز

1. Catechol
2. Quinol

کبدی و عضلانی را افزایش دهند و به تبع آن موجب افزایش سطح اسیدهای چرب آزاد خون شوند (۹، ۱۵، ۱۹). در چنین شرایطی، طبیعی به نظر می‌رسد که با به هم خوردن تعادل سطح رادیکالهای آزاد خون مادر، روند این تغییرات از طریق جفت به جریان خون جنین نیز منتقل شود و سلامت تغذیه و فعالیتهای حیاتی جنین را نیز تحت تأثیر قرار دهد. علاوه بر این، امروزه مشخص شده است که مقلدهای سمپاتیک (از جمله فنل و متابولیتهای آن) می‌توانند موجب اسپاسم عضلات جداری عروق تغذیه‌کنندهٔ غشاهای مخاطی و به موازات آن منجر به کاهش تونیسیتهٔ عضلات جداری عروق تغذیه‌کنندهٔ عضلات اسکلتی شوند (۲۶). بنابراین علاوه بر انقباض عضلات صاف سیستم تنفسی، عضلات صاف جدار لولهٔ گوارش نیز در اثر این تأثیر گذاری دچار اسپاسم عضلانی می‌شوند و درکار این دستگاه نیز اختلال حاصل می‌شود (۲۶). با بروز چنین پیش آمدهایی در دوران بارداری احتمالاً بازتاب تأثیر آن بر رشد و تکامل جنینی زمینه ساز بروز بعضی از یافته هایی باشد که مورد مشاهده قرار گرفت.

همان‌گونه که در بخش نتایج اشاره شد، یکی از تغییرات عمده‌ای که در ارتباط با جنینهای گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل به چشم می‌خورد، موضوع کاهش وزن و کاهش طول سری - دمی، در جنینهای گروه تجربی است. بررسی نتایج حاصل، بازگو کنندهٔ این واقعیت است که مکانیسم عمل تأثیر گذاری فنل یا متابولیتهای حاصل از آن‌که در این مطالعه مورد توجه است، اگر چه دقیقاً مشخص نیست اما علت هر چه باشد به احتمال قوی در اواخر نیمهٔ اول تا اوایل نیمهٔ دوم بارداری (حدود روزهای انتخاب شده در این پژوهش) که دورهٔ بحرانی تکامل و تمایز در جنین موش به حساب می‌آید (۲۷)، تأثیر فنل، هرچند به مقدار اندک می‌تواند آثار نامطلوبی بر جنین بگذارد و احتمالاً به اختلال در روند رشد و تکامل جنین منجر شود. براساس این گونه شواهد به نظر می‌رسد که مداخلهٔ هر گونه عامل مزاحمتی که بتواند بر روند القا و میان‌کنشهای سلولی مرتبط با تمایزات سلولی جنین تأثیر بگذارد، احتمالاً می‌تواند، پدیده‌های منتهی به تکامل جنین تحت روند طبیعی شکل‌گیری و رشد جنینی را تحت تأثیر قرار دهد تا آنجاکه حتی ممکن است به سقط و جذب جنینی منجر شود. با این توصیف بعید احتمالاً با تأثیر گذاری ترکیبات فنلیک و متابولیتهای حاصل از شکسته شدن آنها، زمینهٔ پیوند شدن این گونه رادیکالها با پروتئینهای موجود در پلاسمای خون مادر فراهم شده و به جنین نیز منتقل می‌شود؛ زیرا در شرایطی که در هر یک از سلولهای هدف بین ۵ تا ۱۰ هزار گیرندهٔ پیکهای شیمیایی وجود دارد، این مولکولها ممکن ست بتوانند جذب آنها شوند و از طریق بلوک کردن آنها مسیر صحیح علائمی راکه باید به این گیرنده‌ها برسد مسدود نمایند (۲۸). به استناد این فرضیه، یک احتمال دیگر این است که در این دوره حساس زمانی (روزهای ۸ تا ۱۰ بارداری موش) که یکی از مهمترین مراحل رشد و تکاملی دوران جنینی محسوب می‌شود، بلوک شدن گیرنده‌های سلولی ممکن است خود مانعی برای دریافت صحیح پیامهای القایی از جانب سایر سلولها و بافتها باشد که از این راه بر فعالیتهای تکثیر سلولی نیز اثر بگذارد و از این طریق زندگی جنینی را به مخاطره اندازد. بنابراین با توجه به آنچه که در این مطالعه دیده شد می‌توان انتظار داشت که تظاهرات مربوط به این‌گونه بازتابهای تکاملی به ترتیبی باشد که می‌تواند به صورت تأخیر در رشد، کاهش وزن، سقط و جذب جنینی نمود پیدا کند.

References

1. Gluqua RY: Chemical peels. Dermatology 1995; 13(2): 26-67

2. Bottle MJ, Abrams RA: Treatment of aquaired muscles plasticity with phenol. Orthopedics 1995; 18(2): 151-159

3. Chen H, Eastmond DA: Synergistic increase in chromosomal breakage within the euchromatin induced by an intraction of the benzen metabolites phenol and hydroquinone in mice. Carcinogenesis 1995; 16(8): 1963-1969

4. Katsnelson BA, Kosheleva AA, Privalova LI: Impact of short-term increase in air pollution on mortality of the population. Gig-Sanit 2000; 1: 15-18

5. Zeman K: The effects of occupational exposure to hydrocarb ons on some immune parameters of workers of the phenol division of a petrochemical plant. Pol J Occup Med 1990; 3(4): 399-407

6. Sevenson A, Zhang L: Acute aquatic toxicity of protolyzing substances studied as the microtox effect. Ecotoxicol Enviromental Safety 1995; 30(3): 283-288

7. Corti M, Snyder CA: Gender and age-specific cytotoxic susceptibility to benzene metabolites *in vitro*. Toxicol Sci 1998; 41(1): 42-48

8. Osawa S, Chou HC, Kadlubar FF, Nagata K, Yamazo Y, Kato R: Activation of 2-hydroxyamino- 1-methyl- 6- phenyimidazol [4,5b] pyridine by cDNA-expressed human and rat arylsulfotransferases. Jpn J Cancer Res 1994; 85(12): 1220-1228

9. Seaton MG, Schlosser PM, Bond JA, Medinsky MA: Benzen metabolism by human liver microsomes in relation to cytochrome P450 2E1 activity. Carcinogenesis 1994; 15(9): 1799-1806

10. Morisson JE: Phenol motor point blocks in children plasma concentrations and cardiac dysarythmias. Anesthesiology 1991; 75(2): 359-362

11. Campanella L, Favero G, Tomasseti M: Immobilised yeast cells biosensor for total toxicity testing. Sci Toyal Environ 1995; 171(1-3): 227-234

12. Chan TY, Critchley JA: Is chloroxilenol nephrotoxic

like phenol? A studuy of patients with DETTOL poisoning. Vet Hum Toxicol 1994; 36(3): 250-251
13. Dosemeci M: Mortality among industerial workers exposed to phenol. Epidemiology 1991; 2(3): 188-193
14. Hadad LM, Winchester JF: Clinical management of poisoning and drug overdose. 2ed, WB Sunders company, Philadelphia, 1990, p 385
15. Chapman DE, Namkung MJ, Juchau MR: Benzen and benzen metabolites as embryotoxic agents: effects on cultured rat embryos. Toxicol Appl Pharmacol 1994; 128 (1): 129-137
16. Itho M: The role of brain acetylcoline in phenol induced tremor in mice. Arch Oral Biol 1995; 40(5): 365-372
17. Orzechowski A, Schrenk D, Schut HA, Bock KW: Concequences of 3-methylcholanthrene-type induction for the metabolism of 4-aminobiphenyl in isolated rat hepatocytes. Carcinogenesis 1994; 15(3): 489-494
18. Tysse L, Troutaud D, Khan NA, Deschaux P: Structure-activity relationship of phenolic compounds (phenol, pyrocatechol and hydroquinone) on naturallymphocytotoxicity of carp (Cyprinus carpio). Toxicology 1995; 98(1-3): 207-214
19. Chou HC, Lang NP, Kadlubar FF: Metabolic activation of N-hydroxy arylamines by human sulfotransferase(s). Cancer Res 1995; 55(3): 525-529
20. Vecchini F, Mace K, Magdalou J, Mahe Y, Bernard BA, Shroot B: Constitutive and inducible expression of Drug metabolizing enzymes in cultured human keratinocytes. Br J Dermatol 1995; 132(1): 14-21
21. Wang YG, Lin JK: Estimation of selected phenolsin drinking water with in situ acetylation and study on the DNA damaging properties of polychlorinated phenols. Arch Environ Contam Toxicol 1999; 28(4): 537-542
22. Narotosky MG, Kavlock RJ: A multidiscipilinary approach to toxicological screening: II-Developmental toxicity. J Toxicol Environ Health 1995; 45(2): 145-171
23. Cernakova M: Effects of chlorinated phenol derivatives on various cell models. Folia microbiol Praha 1994; 39(4): 315-320
24. Orzechowski A, Schrenk D, Bock-hening BS, Bock KW: Glucuronidation of carcinogenic arylamines and thier N-hydroxy derivatives by rat and human phenol UDP-glucuronyltransferase of the UGT1 gen complex. Carcinogenesis 1994; 15(8): 1549-1553
25. Shvedova AA, Menshicova EV, Ritov VB, Kagan VE, Karol MH: Murine pulmonary ca 2^{+} -transport system activated by allergic immune response retains sensitivity to oxidative stress. Exp Lung Res 1995; 21(5): 743-770
26. Reynold GFE: Martindale, The extera pharmacopoeia 28th edition, royal pharmaceutical society, London, 1982, pp: 1, 495
27. Bernard FS, Stata N: Equivalent ages in rat, mouse and chick embryos. Tratology 1979; 19: 273-287
28. Greenspan FS, Baxter JD: Basic and clinical endocrinology 4th ed. Prentice-Hall International Inc. Newjerscy, 1994, pp 424-426