



جامعة الموصل
كلية التربية للعلوم الصرفة

دور الاسبارتام في إحداث التشوهات العيانية والآفات
النسجية المرضية في بعض أعضاء الفئران البيض
Mus musculus وأجنحتها

آلاء عبد اللطيف صالح القزاز

رسالة ماجستير
علوم الحياة/ علم الحيوان

بإشراف
الأستاذ المساعد

الدكتور هاني مال الله حمودي الحمداني

الخلاصة

أجريت الدراسة الحالية للتحري عن تأثير الجرعات العالية من الأسبارتام المستعمل في المحليات المتنوعة، كمحليات المشروبات سريعة الذوبان (تروبىكانا سلم)، محليات نظام الحمية (الدايت)، والأسبارتام المستعمل في المستحضرات الصيدلانية (النقي) في إمكانية إحداث التشوهات العيانية والآفات النسجية المرضية في دماغ ورتة وكبد الفار الأبيض الحامل، فضلا عن التأثيرات التشويهية العيانية والنسجية لأجنتها.

استعملت (75) أنثى فأراً حاملاً قسمت إلى ثلاث مجاميع تجريبية رئيسة الأولى: جرعت بالمحلول المائي لأسبارتام محليات المشروبات سريعة الذوبان، والثانية: جرعت بالمحلول المائي لأسبارتام نظام الحمية، والثالثة: جرعت بالمحلول الزيتي للأسبارتام النقي المستعمل في المستحضرات الصيدلانية بالتراكيز (1500، 2500، 3500، 5000) ملغم/كغم من وزن الجسم ولمرة واحدة فمويا من اليوم السابع إلى اليوم الثامن عشر من الحمل.

وأُسفرت النتائج عن ظهور اضطرابات سلوكية على الفئران الحوامل وبدرجات متفاوتة عند التجريع بالأسبارتام المستعمل في المجاميع الثلاث، وتمثلت بنشاط حركي غير طبيعي والتسلق والقفز وقرض الأسنان بصورة هستيرية، ونهم شديد للطعام، والتعطش لشرب الماء في الأيام المبكرة من الحمل، في حين اختلفت التغيرات السلوكية من اليوم الثاني عشر حتى يوم التشريح فتمثلت بضعف النشاط الحركي، والخمول والانزواء الجماعي، والإسهال، والامتناع عن الطعام وشرب الماء، والنوم الشديد عند التجريع بأسبارتام محليات المشروبات ونظام الحمية. في حين تمثلت الأعراض السلوكية للمجموعات المجرعة بالأسبارتام النقي ببطء الحركة، وإصدار الأصوات الخافتة، وفقدان الشهية للطعام وشرب الماء، والانزواء في الأيام المبكرة من الحمل. أما عند اليوم الثاني عشر من الحمل فقد انعكست التغيرات السلوكية بظهور نشاط متميز في الحركة والشهية للطعام، وتنظيف نفسها والتصاق شعر الجلد، وازدياد كثافة الشعر وتساقطه في مناطق أخرى من جسم الفارة. فضلا عن حدوث حالات موت، ونزف دموي خلال فترة الحمل، والإجهاض التلقائي بنسبة 20%، وولادة مبكرة عند اليوم الخامس عشر من الحمل.

وسجلت الدراسة تشوهات في القرون الرحمية بظهور النزف الدموي والتجمع الجزئي للمواد الشحمية، وأجنة ممتصة ومشوهة متوقفة عن النمو، وعدم تساوي أحجام وانتظام الأجنة داخل القرون الرحمية، كذلك حدوث تشوهات عيانية في دماغ الفار الحامل باحتقان فصوصه وتضخمه، وشحوبه، وعدم انتظام الحويصلات، وظهور الاحتقان الشديد في فصي الرتة، وتجمع

المواد الشحمية، والندب البيضاء، وضرر في النسيج الرئوي، وظهور الكبد شبيهه بالجوزة، واتضح الندب الحمراء على بعض فصوصه، والاحتقان الدموي، بسبب استعمال الجرعات المختلفة من اسبارتام المحليات الثلاثة المستعملة.

كشفت الدراسة عن العديد من التشوهات المظهرية بنسب مختلفة تصل إلى 95% تمثلت بظهور أجنة مكورة، ومتضخمة ورأس مستدير شبيهة بمنقار الطير، ونزف دموي في قبو الجمجمة، والقيلة السحائية الدماغية، والقيلة النخاعينية، وجحوظ العينين، وازرقاق الجلد، والسنسة المشقوقة، واعوجاج العمود الفقري، وقصر الأطراف الأمامية والخلفية، وانتفاخ البطن وازرقاقه، وذنب سميك شبيه بعلامة الاستهزام، وذنب سميك طويل معقوف النهاية عند التجريع باسبارتام المشروبات، فضلا عن ظهور أجنة مشوهة متطاولة ومنغولية شبيهة بحورية الماء، فاقدة للأطراف الأمامية والخلفية وممسوخة، وتضخم الدماغ، وحدث انخفاض بين نصفي كرة المخ، وورم كيسي فوق قبو الجمجمة؛ دلالة على حدوث القيلة السحائية الدماغية، والقيلة النخاعينية في المنطقة الجذعية، والشفة المشقوقة، وفقدان العينين، وتقوس المنطقة الجذعية الظهرية، وانعدام العنق، وتشوه الجهاز الهيكلي، وشق الحنك الكامل، وتهدل الجلد وليونته وازرقاقه، وتسطح المنطقة الخلفية للجنين، وفقدان الأطراف الأمامية والخلفية، ونحافة الأطراف وانفراج أصابعها، وذنب قصير مندمج مع الطرف الخلفي، وذنب بشكل برعم محتقن، وذنب ملتو معقوف النهاية عند التجريع باسبارتام نظام الحمية. وأجنة ممسوخة بالكامل، وفاقدة للأطراف الأمامية، وضمور الأطراف الخلفية، وأجنة غير مكتملة النمو، ومتضخمة متطاولة، ومحتقنة مزرققة الجلد، ورأس مستدير شبيه بمنقار الطير، واللادماغية والدماغ الخارجي، ورأس شبيه برأس العائلة الكلبية، ورأس مدبب شبيه بمنقار البيغاء، والقيلة النخاعينية بشكل ورم كيسي في المنطقة العجزية، وتضخم الملامح الوجهية الأنفية، وفقدان العيون وإنعدامها، وتشوه في الجهاز الهيكلي، وتضاعف صيوان الأذن، واحتقان العنق وبروزه بشكل متضيق ومتطاول قياسا إلى بقية أجزاء الجسم، واعوجاج الرأس والعمود الفقري، وتشوه البطن وتمزقه وحدث ثقب في منطقة السرة وخروج الأحشاء خارج الجسم، وتجعد الجلد وطراوته وازرقاقه، وضمور الأطراف الخلفية، واعوجاج الأطراف الأمامية، وتشوه كامل في الأطراف الخلفية وظهورها بشكل شبيه بالكساح، وذنب قصير ذو نهاية شبيهة برأس السهم، وذنب حلزوني نحو الأسفل يشبه الرقم 3 باللغة الانكليزية، وذنب مضمور معقوف بشكل برعم، وذنب معقوف النهاية، عند التجريع بالأسبارتام النقي المستعمل في المستحضرات الصيدلانية.

النسجية في رئة الأجنة فقد تمثلت بتوسع القنوات السنخية والحوصلات السنخية، وانسلاخ الخلايا، والنزف الدموي، والخثار في النسيج الخلائي للرئة، والنفخ والنضحة المصلية، وارتشاح الخلايا الالتهابية متعددة الأشكال حول القصيبات، وفرط تنسج جدران الاسناخ، وتمزق الجدار، وازدياد حالات التنخر التجلطي والموضعي، والتنكس الفجوي، وخلايا غبارية وخلايا النواء، والتلف الواسع في النسيج الرئوي. في حين تمثلت التغيرات النسجية في كبد الأجنة باضطراب الترتيب السوي للحبال الكبدية، والتنخر الفجوي والتجلطي والبؤري، وهيولي غامق الصبغة، وخلايا بلعمية، وخلايا النواء، وتضخم خلايا كوبفر، وتوسع الجيبانيات، وتغلظ أنوية الخلايا الكبدية، وعدم نضوج الصفائح الكبدية، وضرر واسع في النسيج الكبدى عند التجريع باسبارتام المحليات الثلاثة المستعملة

Summary

The present study was designed to investigate the effect of high doses of aspartame (APM) on various sweeteners, to induce gross malformations and histopathological lesions in brain, lung and liver of pregnant white mice. In addition to investigate the embryonic teratogenic and pathologic effects in some organs.

Seventy five female pregnant female mice were divided into three equal groups of twenty five mice each. The first group was given water solution of APM of the sweeteners instant beverages, the second group was given water solution of APM of the sweeteners diet, and the third group was given pure aspartame that is used in pharmaceutical products. In concentration (1500, 2500, 3500, 5000) Mg/Kg in body weight. Dosing was done orally once daily from the 7th to the 18th. day of gestation.

The results showed behavioral changes were seen in mice treated with aspartame used in the three experimental groups and included abnormal movements such as climbing, jumping, and biting on their teeth. Furthermore, an obvious increase in food and water intake was observed during the early gestation days. A shift of these behavioral changes was seen from the 12th. gestation day till the end of the experiment; the animal exhibited weak movement activity, become sluggish, gathered in group, diarrheic, sleepy and decreased food and water intake (the first and second groups). Mice of the third group (pure APM) showed sluggish movement, decreased food and water ingestion and gathering in a group at the early gestation days. At the 12th. gestation day onward the mice exhibited high movement activity, increased food and water intake, cleaning her self, increased hair density, alopecia and death. Hemorrhage during pregnancy, spontaneous abortion (20%) and early parturition were seen at the 15th. gestation day. Gross abnormalities

of the uterine horns were noted in mice of experimental groups and included hemorrhage, partial accumulation of fat, resorped fetuses, malformed and stunted fetuses, abnormal distribution of fetuses of variable sizes in the uterine horns, malformations and circulatory disturbances and hypertrophy of the brain vesicles, severe hemorrhages and damage of the lungs, white scarring and accumulation of fat in the lungs, nutmeg-like liver, and scarring and congestion of the hepatic lobes.

Congenital defects in various percentage till reach 95% were detected in fetuses from the three experimental groups and included rounded fetuses, bird-peak-like heads, myelocele, meningocele, xerophthalmia, cyanosis of the skin, cleft palate, curved vertebral column, shortness of the limbs, swelling and cyanosis of the abdomen, tail that looks like question mark, thick and long tail with twisted end in the AMP of soft drink group. In the second group treated with low-calorie APM, the malformations included elongated Mongolic fetuses that lack the limbs, meningocele, myelocele, cleft lip, anophthalmia, lack of cervical vertebrae, arching of the vertebral column, cyanosis of the skin, shortness of the tail, bud-like tails, and twisted tail. In the pure APM treated group, there were stunted fetuses, lack of limbs, bird peak-like heads, agenesis of the brain, external brain, dog head-like fetuses, myelocele, anophthalmia, malformations of the skeletal system, curving of the vertebral column, cyanosis of the skin, atrophy and involution of the limbs, short tail that looks like arrow's head, tail that looks like the number 3, bud-like tail, and tail with twisted end.

Histological examination showed histopathological changes in the brain, lung and liver of pregnant mice and their embryos. The brain lesions of pregnant mice included edema, swelling and necrosis of the nerve cells (APM of drinks group), congestion, pyknosis, apoptosis, infiltration of inflammatory cells and infarction (low calorie APM group),

swelling and degeneration of the nerve cells (pure APM group). The lungs showed emphysema, congestion, pyknosis, serous exudation, focal necrosis, hemorrhages, hyperplasia of the bronchiolar epithelium and hyperplasia of the bronchial associated lymphoid tissue (BALT) (APM of soluble drinks group), thrombosis, granulomatous inflammation, emphysema, exudation, and degeneration of the bronchiolar epithelium (low calorie APM group), focal infiltration of mononuclear (MON) cells, thickening of the interalveolar septa and thickening of the bronchiolar epithelium (pure APM group). The liver exhibited cell swelling, necrosis, apoptosis, sinusoidal dilatation, hemolysis, and the infiltration of MON cells (APM of soluble drinks group), pyknosis, congestion of central veins, hemorrhages, and the presence of macrophages (low calorie APM group). Hemorrhages, coagulative necrosis, hemosiderosis, infiltration of MON cells, and foamy cytoplasm of the hepatocytes (pure APM).

The embryos showed histological injuries at the levels of many concentrations of the sweetener aspartame. The lesions of the brain of fetuses included necrosis, vacuolation, hemorrhage, edema in brain cortex, hyperplasia of glia cells, apoptosis, fibrosis, infarction and shrinkage of nerve cells. The lesions of the lung of fetuses included, the dilated alveolar sac, desquamation cells, hemorrhages, thrombosis, emphysema, serous exudate and infiltration of the inflammatory cells, hyperplasia and thickening of the alveolar wall. Increased of the coagulative necrosis and vascular degeneration, appearance of dust cells, megakaryocytes and damage of the lung tissue. Fetal liver showed vacuolar degeneration, coagulative necrosis, presence of megakaryocytes, dilatation of the sinusoids, disarrangement of the hepatic cord and damage of the hepatic tissue of the three experimental groups.

**University of Mosul
College of Education for Pure
Science**



**The Role of the Aspartame to Inducing Gross
Malformations and Histopathological Lesions in
some organs of White Mice *Mus musculus* and
their Embryos**

A'ala Abdaulteef Salih AL- Kazzaz

**M. Sc. Thesis
Biology/ Zoology**

**Supervised By
Assistant Professor
Dr. Hani Malallah Hamodi Al-Hamdani**

2017 A. D.

1438 A. H.