فصلنامه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی ۳۷، جلد ۱۰، شماره ۲، بهار۹۶، صفحه۷۵ تا ۸۱

بررسی تأثیر سولفات مس بر بافت کبد جنین موش صحرایی نژاد ویستار

راحیل جنتی فر[۱]، احمد فرخی[۲]، صونا زرگری[۳]، مهرداد قربانلو[۲]، **رضا نجات بخش**[۲]

۱–مرکز درمان ناباروری جهاد دانشگاهی، قم. ایران.

۲–گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زنجان. ایران. **Reza_nejat@yahoo.com**

۳–گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه زنجان. ایران.

تاریخ دریافت:۹۵/۱۱/۱۳ تاریخ پذیرش: ۹۶/۱/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: فلزات سنگین مانند مس در غلظت های پایین نیز می توانند به بافت موجودات زنده آسیب بزنند. با توجه به غلظت بالای مس در کبد نوزادان و اهمیت موضوع تکامل کبد جنین این مطالعه با هدف بررسی اثر سولفات مس بر بافت کبد جنین موش صحرایی انجام شد.

روش کار: در این مطالعه تجربی از تعداد ٤٨ سر موش صحرایی نژاد ویستار نر و ماده با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. قبل از بارداری موش های بالغ ماده به صورت تصادفی به چهار گروه کنترل و تجربی سولفات مس تقسیم شدند. گروه های تجربی به ترتیب، ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱گرم سولفات مس در هر ۱۰۰۰گرم غذای استاندارد به مدت ۲ هفته قبل از جفت گیری و طی دوره بارداری دریافت کردند. در روز ۲۱ بارداری حیوانات کشته و جنین ها از رحم موش های ماده خارج گردیدند. کبد جنین ها به منظور مطالعات بافت شناسی پس از گذراندن مراحل تهیه بافت با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شد. تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS در سطح معنی داری P<۰/۰۵ صورت گرفت.

یافته ها: میانگین طول سری-دمی در گروه کنترل در مقایسه با گروه های تجربی ۱ و ۳ تفاوت معنی داری نشان داد($P<۰/۰۵$). بررسی های بافت شناسی نشان داد که تکامل کلونی‌های سلول های خونی در گروه تجربی۲ سریع تر از گروه کنترل است. تغییرات نسبتاً شدیدی در هپاتوسیت‌های گروه های تجربی ۲ و ۳ در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: سولفات مس در دوزهای متوسط و بالاتر می تواند اثرات مخربی بر بافت و سلول های کبد جنین داشته باشد. این تغییرات و آسیب ها می تواند تابعی از میزان دوز مصرفی، مدت زمان و دوره مصرف سولفات مس باشد.

واژه های کلیدی: سولفات مس، کبد، جنین، موش صحرایی.

مقدمه

ویتامین ها و مواد معدنی نقش اساسی در متابولیسم سلولی، نگهداری و رشد در طول زندگی دارند. هم چنین، نیاز برای مقادیر بهینه از عناصر کم مصرف کلیدی در مراحل حساس دوره پیش از تخمک گذاری و زندگی رویانی پس از آن ضروری است. علاوه بر اسید فولیک و آنتی اکسیدان‌های A و E، مواد معدنی روی، آهن و مس دارای اهمیت ویژه‌ای در دوران بارداری دارند(۵). فلزات سنگین مانند مس آن دسته از عناصری هستند که وزن اتمی بالایی دارند و می توانند با افزایش استرس اکسیداتیو به بافت های موجودات زنده مانند کبد آسیب بزنند(۸). مکمل مس به طور کلی برای غلبه بر اثرات نامطلوب ناشی از کمبود این عنصر مورد نیاز است. دانشمندان قابلیت دسترسی مس به شکل مس آلی در مقایسه با نمک های معمول مس(منابع غیر آلی) را پیشنهاد نموده‌اند. بنابراین، استفاده از مس آلی می‌تواند سطح مس موجود در بدن را بهبود دهد(۷). این در حالی است که برخی مطالعات گزارش نموده اند که غلظت های بالا و پایین این عناصر کم مصرف گاهی می‌تواند تأثیرات پایداری در بسیاری از بافت‌ها و اندام‌های جنینی در زمان وجود علائم بالینی مادر داشته باشد(۵). اگر چه

کمبود مس در رژیم غذایی در طول اولین ماه زندگی می‌تواند احتمال ابتلا به کمبود را افزایش دهد. با توجه به این که مقدار مس کبد نوزادان بالا می باشد، این میزان می تواند تضمینی برای عرضه مس در طول دوران نوزادی باشد. برای مثال، سندرم کمبود مس در نوزادانی که با شیر گاو تغذیه می شوند مشاهده شده است؛ زیرا غلظت مس شیر گاو به طور قابل توجه ای کمتر از شیر مادر می‌باشد(۱۱). کمبود اکتسابی مس به طور کلی نادر است و به طور عمده در نوزادان مبتلا به سوء تغذیه با توجه به علائمی از جمله کم خونی، نوتروپینا و اختلالات رشد توضیح داده می‌شود(۵). مس موجود در غذا از طریق ورید باب جذب سپس به سلول‌های کبدی وارد می‌شود(۸). کبد به طور معمول حاوی ۸٪ از کل مس بدن بوده و نشان دهنده آن است که بافت کبد دارای بالاترین غلظت مس می باشد. این در حالی است که کاهش غلظت مس در بافت‌ها می تواند موجب بروز کم خونی و افزایش بیش از حد آن موجب آسیب بافت کبدی شود(۶). مسمومیت حاد با مس در قالب سیروز کبدی و صدمه به اندام‌های دیگر در بیماری ویلسون(اختلال ژنتیکی متابولیسم مس) و در سیروز دوران کودکی مشاهده می‌گردد(۱۰). علاوه بر این ها مسمومیت مس ممکن است باعث همولیز داخل عروقی، زردی، نکروز کبدی، افت فشار خون، ضربان قلب، نارسایی حاد کلیه و در نهایت با مرگ همراه باشد(۶). بافت کبد نقش بسیار مهمی در سم زدایی از بدن دارد و در دوران جنینی موادی که از جفت عبور می کنند، وارد کبد می شوند و در صورتی که سمی باشند در تکامل کبد اختلال ایجاد می کنند. تاکنون تحقیقات گسترده‌ای بر روی تأثیر مواد مختلف در ارتباط با رشد و تکامل جنین صورت گرفته است. هم چنین با توجه به اهمیت موضوع تکامل کبد جنین و تأثیر داروهای مختلف و ریز مغذی‌ها و منابع آن‌ها، این مطالعه به بررسی تأثیر سولفات مس در دوزهای مختلف بر رشد و تکامل کبد جنین، مزایا و مضرات این ریزمغذی پرداخت.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی تعداد ۴۸ سر موش صحرایی آلبینو نژاد ویستار نر و ماده با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم از بخش حیوانات انستیتو پاستور تهران تهیه شد. موش‌ها در یک محیط کنترل شده، در دمای ۲۶-۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۵-۴۵ درصد و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. تمام موش‌ها به مدت یک هفته برای سازش با محیط به صورت جداگانه نگهداری و با غذای استاندارد تغذیه شدند. پس از این مدت موش های ماده بر اساس وزن به ۴ گروه ۹تایی تقسیم گردیدند. پس از بررسی مقادیر مورد نیاز سولفات مس موش صحرایی، غذای استاندارد به همراه سه دوز متفاوت از سولفات مس به مدت ۱۴ روز در اختیار موش ها قرار گرفت.گروه کنترل غذای استاندارد بدون سولفات مس و گروه های تجربی به ترتیب ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ گرم سولفات مس به ازای هر کیلوگرم از وزن غذای استاندارد دریافت کردند(۷). پس از ۱۴ روز، به هر قفس یک موش نر اضافه و عمل جفت گیری و تولید مثل در آن‌ها انجام شد. پس از مشاهده پلاک واژینال، آن روز به عنوان روز صفر بارداری در نظر گرفته و از این روز موش های باردار در قفس های مجزا نگهداری شدند. رژیم غذایی تا روز ۲۱ بارداری ادامه پیدا کرد. سپس موش‌های ماده با کلروفرم بیهوش و رحم حاوی جنین با کمک استریومیکروسکوپ از بدن حیوان خارج و پس از توزین جنین‌ها با خط کش اندازه طول سری-دمی آن‌ها اندازه گیری و ثبت شد. کبد جنین ها با فرمالین ۱۰٪ تثبیت و پس از تهیه بلوک های پارافینی، برش های عرضی از این بافت تهیه و با هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) رنگ آمیزی گردیدند. تمامی داده ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرف (ANOVA-

one way) و تست Tukey مورد ارزیابی قرار گرفت. تحلیل و مقایسه میانگین داده ها در سطح معنی داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

میانگین وزن جنین در گروه کنترل در مقایسه با گروه های تجربی تفاوت معنی داری نبود(جدول ۱). طول سری-دمی در گروه تجربی ۱ در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان داد(P<۰/۰۵). هم چنین در گروه تجربی ۳ در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری مشاهده شد(P<۰/۰۵)(جدول ۱). لام های تهیه شده از نظر سمی بودن این ماده مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر طبیعی با عدد صفر،تغییرات کم با علامت +، تغییرات متوسط با علامت ++ و تغییرات بسیار شدید با علامت +++ مشخص شد. در گروه کنترل سینوزوئیدها و رده سلول‌های خونی(گلبول‌های قرمز) به صورت طبیعی بودند(جدول ۲). در گروه تجربی ۱ کلونی‌های سلول-های خونی افزایش پیدا کرده و سینوزوئیدها طبیعی بودند(جدول۲). در گروه تجربی ۲ کاهش کلونی‌های سلول‌های خونی و گشاد شدگی سینوزوئید نیز مشاهده شد(جدول۲). در گروه تجربی ۳ کاهش بسیار شدید گلبول‌های قرمز و افزایش تعداد گلبول‌های سفید مشاهده گردید. سینوزوئیدها گشادتر شده بودند(جدول ۲)(P<۰/۰۵).

جدول ۱ - اثر مصرف سولفات مس بر میانگین وزن و طول سری-دمی جنین های۲۱ روزه گروه های تحت تیمار

گروه ها	سولفات مس(gr/kg)	میانگین وزن (گرم)	طول سری-دمی (سانتی متر)
کنترل	۰	۵/۲۰±۰/۵۴	۶/۲۹±۰/۳۶
تجربی ۱	۰/۲۵	۵/۱۷±۰/۷۳	۶/۴۲±۰/۴۱[a]
تجربی ۲	۰/۵	۵/۳۵±۰/۵۳	۶/۳۴±۰/۵
تجربی ۳	۱	۵/۱۴±۰/۵	۶/۰۱±۰/۶۲[b]

داده های جدول براساس میانگین ± انحراف معیار درج شده است.

a. طول سری-دمی در گروه تجربی ۱ در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی دار داشت ($P<۰/۰۵$).

b. طول سری-دمی در گروه تجربی ۳ در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی دار داشت ($P<۰/۰۵$).

جدول ۲- بررسی تأثیر مصرف سولفات مس بر سلول های بافت کبد جنین های۲۱ روزه گروه های تحت تیمار.

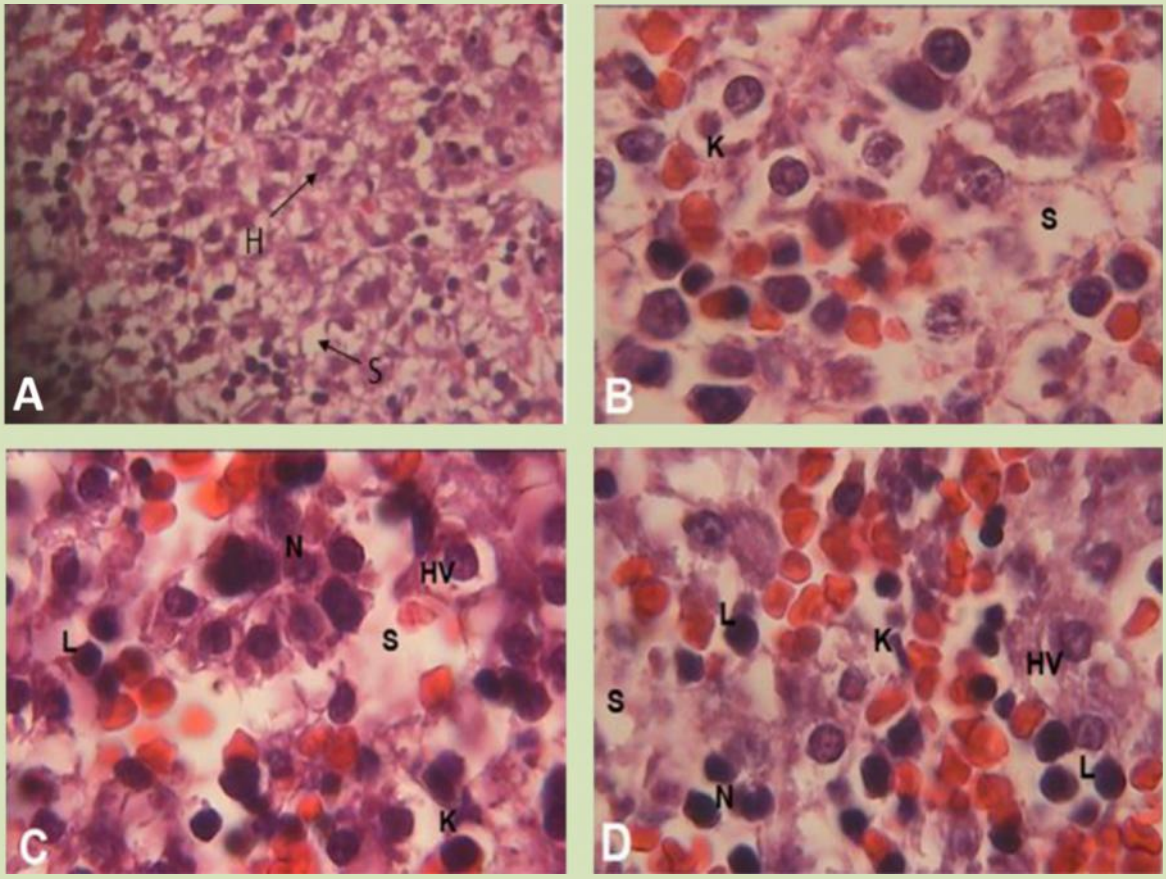
	کنترل	گروه دوم	گروه سوم	گروه چهارم
لوبول	۰	۰	+	+++
هپاتوسیت	۰	۰	+	++
سینوزوئید	۰	۰	+	++
کلونی سلول های خون ساز	۰	+	++	+++
کوپفر	۰	۰	+	+++
مونونوکلوئر	۰	۰	۰	++
دژنرسانس	۰	۰	۰	++

افزایش تعداد لوبول، سلول های کوپفر، مونونوکلوئر و دژنرسانس در گروه تجربی ۳ در مقایسه با گروه های کنترل، تجربی ۱ و ۲(P<۰/۰۵).

افزایش تعداد سلول های هپاتوسیت، سینوزوئید و تعداد کلونی های سلول های خون ساز در گروه تجربی ۳ در مقایسه با گروه های کنترل و تجربی ۱ (P<۰/۰۵).

شکل ۱ نشان می دهد که تجویز سولفات مس در سطح ۰/۲۵ g/kg موجب شد تا هپاتوسیت‌ها مشخص، عروق پرخون، سینوزوئیدها طبیعی و پرخون باشد. هم چنین سلول‌های خونی به صورت کلونی دیده شدند و اثر سمی نیز مشاهده نشد که این نشان دهنده جلوتر بودن گروه تجربی اول نسبت به گروه کنترل به لحاظ تکاملی می-باشد. مطابق شکل ۱ در گروه تجربی ۲ که ۰/۵ g/kg غذای مصرفی دریافت کرده بودند، هپاتوسیت‌ها مشخص

و تعداد سلول‌های کوپفر افزایش معنی داری داشت(P<۰/۰۵). در این گروه کاهش سلول‌های خونی و عدم خون سازی کبد مشاهده شد. هم چنین، در این گروه تجربی رده گلبول‌های سفید نسبت به گلبول‌های قرمز کاهش پیدا کرده بود که این امر منجر به کاهش ایمنی و هم چنین گشاد شدگی در سینوزوئید شد. همچنین این افزایش در گروه تجربی ۳ که g/kg ۱ غذای مصرفی دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه های کنترل، تجربی ۱ و ۲ معنی دار بود(P<۰/۰۵).



شکل ۱- اثرات سولفات مس بر بافت کبد در گروه های کنترل و تجربی

A: مقطعی از بافت کبد گروه کنترل (بزرگنمایی ۴۰۰×)، B: مقطعی از بافت کبد گروه تجربی ۱ (بزرگنمایی ۱۰۰۰×)، C: مقطعی از بافت کبد گروه تجربی ۲ (بزرگنمایی ۱۰۰۰×)، D: مقطعی از بافت کبد گروه تجربی ۳ (بزرگنمایی ۱۰۰۰×).

H: هپاتوسیت، S: سینوزوئید، K: سلول های کوپفر، HV: هپاتوسیت های واکوئل دار، L: لنفوسیت، N: نوتروفیل.

بحث و نتیجه گیری

مس از عناصری است که وزن اتمی بالایی دارند و ممکن است در غلظت های پایین هم به بافت موجودات زنده آسیب بزنند(۸). از آن جایی که مقدار مس کبد نوزادان بالا می باشد، این بافت خود تضمینی برای عرضه مس در طول دوران نوزادی است. بنابراین کمبود مس رژیم غذایی در طول اولین ماه زندگی منجر به خطر ابتلا به کمبود این عنصر وجود دارد(۱۱). مکمل مس به طور کلی برای غلبه بر اثرات نامطلوب ناشی از کمبود این عنصر مورد نیاز است(۷).کبد تقریباً حاوی ۸ درصد کل مس بدن می‌باشد و این نشان می‌دهد بافت کبد بالاترین غلظت مس را دارا می‌باشد. در این زمینه غلظت بسیار

پایین مس در بافت‌ها موجب بروز کم خونی و غلظت بسیار بالای مس موجب آسیب بافت کبدی می‌شود (۶). با توجه به بالا بودن مقدار مس کبد نوزادان و احتمال ایجاد آسیب های کبدی، این مطالعه به بررسی تأثیر سولفات مس بر بافت کبد جنین موش صحرایی پرداخت. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که با افزایش مقدار سولفات مس در رژیم غذایی، باعث افزایش گلبول های قرمز، هپاتوسیت ها، تعداد لوبول، سلول های کوپفر و هم چنین گشادتر شدن سینوزوئیدها می شود. اگرچه در مورد هپاتوسیت، لوبول، سلول های کوپفر و سینوزوئیدها بین گروه های تجربی ۱ و کنترل تفاوت معنی داری مشاهده نشد. این در حالی است که مونونوکلئر و دژنرسانس در گروه تجربی ۳ در مقایسه با گروه کنترل و گروه های تجربی ۱ و ۲ افزایش معنی داری داشت($P<۰/۰۵$). مطالعات مختلف مؤید این موضوع است که تجمع مزمن مس در کبد باعث بیماری هپاتیت منجر به نارسایی کبدی، نکروز کبدی، کلستاز، سیروز می‌شود(۸). رستمی بشمن و همکاران(۱۳۷۹) مطالعه ای بر روی اثر فلزات سنگین از جمله سولفات مس بر بافت های ماهی کپور معمولی انجام دادند که نشان داد فلزات سنگین اثرات منفی روی آبشش، کلیه و کبد ماهی ها دارد. به طوری که در کبد پر خونی، خون-ریزی، آتروفی سلول ها، دژنرسانس چربی و تغییرات سیتوپلاسم و هسته و شکل سلول ها و حفره دار شدن سیتوپلاسم و غیره مشاهده کردند(۳). جعفری و همکاران در سال ۱۳۸۴ نیز اثر سولفات مس بر ساختار کبد و عملکرد جوجه‌های گوشتی را مورد بررسی قرار دادند و عنوان نمودند جوجه‌هایی که تا ۱۵ روزگی از آب حاوی ۵۰۰ppm سولفات مس استفاده کردند، دارای شدیدترین جراحات میکروسکوپی به صورت پرخونی، تغییرات چربی، به ویژه در هپاتوسیت‌ها و فیبروز همراه با هایپرپلازی سلول‌های پوششی مجاری صفراوی درکبد بودند(۲). این نتایج با نتایج به دست آمده برای گروه تجربی ۳ در این پژوهش هم خوانی دارد. همان طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود در گروه تجربی ۳(۱g/kgسولفات مس)، تغییرات ظاهری در هپاتوسیت-ها، عدم تشخیص هپاتوسیت‌ها، افزایش سلول‌های منونوکلوئر و کوپفر، کاهش شدید رده گلبول های قرمز، بیشترین رده گلبول‌های سفید و هم چنین سینوزوئیدهای گشادتر مشاهده شد. محمدی و همکاران در سال ۱۳۹۳ با بررسی تأثیر مورفین خوراکی بر بافت کبد جنین موش صحرایی، به این نتیجه رسیدند که کمترین دوز مورفین(۰/۱mg/ml) در جنین تأثیرات کمتری دارد. اگر چه دوزهای میانی(۰/۲mg/ml) و بالا(۰/۳mg/ml) باعث ایجاد ناهنجاری و آسیب های بافتی قابل توجهی در جنین می‌شود(۹). توسل و همکاران ۱۳۸۹در مطالعه‌ای مشابه با بررسی تأثیر پیروکسیکام بر بافت کبد موش صحرایی، نشان دادند کم ترین دوز پیروکسیکام(۰/۳mg/kg) در جنین موجب سمیت نمی-شود. این در حالی است که در دوز میانی(۳mg/kg) و دوز بالاتر(۱۰mg/kg) باعث ایجاد واکنش های مضری در بافت کبد جنین موش شده است(۱). شریعت‌زاده و همکاران در سال ۱۳۹۲با بررسی اثر عصاره زرشک آبی بر بافت کبد جنین موش سوری نشان دادند که تجویز ۴۰mg/kg از این عصاره به موش باردار می‌تواند سبب بروز ناهنجاری در رشد و نمو جنین و تغییرات بافت شناسی در روند تکامل بافت کبد گردد(۴). ترکیبات سولفات مس در دوزهای پایین اثرات منفی بر بافت کبد جنین موش صحرایی ندارد. در حالی که در دوزهای میانی و بالا می تواند اثرات مخربی بر بافت و سلول های کبد جنین داشته باشد. این تغییرات و آسیب ها می تواند تابعی از میزان دوز مصرفی، مدت زمان و دوره مصرف سولفات مس باشد.

منابع

۱–توسل، آ.، حیدری، م .ح.، صدوقی، م.، نجات‌بخش، ر.، دادپی، م.، بهرامی، م. ۱۳۸۹. بررسی تأثیر پیروکسیکام بر بافت کبد جنین موش صحرایی نژاد ویستار. فصلنامه زیست شناسی تکوینی. سال ۲. شماره ۷. ص۱–۹.

۲–جعفری، ر.، میاحی، م.، موثقی، ا.، ضرغامی، ف. ۱۳۸۴. اثر سولفات مس بر ساختار کبد و عملکرد جوجه های گوشتی. مجله دامپزشکی ایران. دوره ۹. شماره ۱۱. ص ۲۳–۱۷.

۳– رستمی، م.، سلطانی، م.، ساسانی، ف. ۱۳۷۹. مطالعه اثرات هیستوپاتولوژی برخی ازفلزات سنگین(سولفات مس، سولفات روی و سولفات جیوه– کلرور کادمیوم) بر بافت های ماهی کپور. مجله تحقیقات دامپزشکی. دوره ۵۵. شماره ۴. ص ۳–۱.

٤–شریعت زاده، م.، آذرنیا، م.، کاکا، غ.، شوق، ن.، صدرایی، ه. ۱۳۹۲. بررسی اثرات تراتوژنیک عصاره زرشک آبی بربافت کبد جنین موش سوری. مجله سلول و بافت. جلد ۴. شماره ۱. ص ۷۰–۶۳.

5.Ashworth, CJ., Antipatis, C. (2001). Micronutrient programming of development throughout gestation. Reproduction, 122(4); 527-535.

6.Bahve, A. (1997). The world health report 1996--fighting disease, fostering development. World Health Forum, 18(1); 1-8**7.**Correa, LB., Zanetti, MA., Del Claro, GR., de Melo, MP., Rosa, AF., Netto, AS. (2012). Effect of supplementation of two sources and two levels of copper on lipid metabolism in Nellore beef cattle. Meat science, 91(4); 466-471.

8.García-Niño, WR., Pedraza-Chaverrí, J. (2014). Protective effect of *Curcumin against* heavy metals-induced liver damage. Food Chem Toxicol, 69; 182-201.

9.Mohammadi, N., Bayati, V., Nejatbakhsh, R., Heidari, MH., Dadpay, M., Tavassol, A. (2015). Effect of oral morphine on the liver of Wistar rat fetuses in the second week of development: a histopathological study. Razi Journal of Medical Sciences, 21(129); 1-9.

10. Pandit, A., Bavdekar, A., Bhave, S. (2002). Wilson’s disease. The Indian Journal of Pediatrics, 69(9); 785-791.

11. Rukgauer, M., Klein, J., Kruse-Jarres, JD. (1997). Reference values for the trace elements copper, manganese, selenium, and zinc in the serum/plasma of children, adolescents, and adults. J Trace Elem Med Biol, 11(2); 92-98.

Effect of Copper Sulfateon the Wistar Rat's Fetal Liver Tissue

R. Jannatifar[1], A. Farrokhi[2], S. Zargari[3], M. Ghorbanlou[2], **R. Nejatbakhsh[2]**

1. ACECR Center for Infertility Treatment, Qom Branch, Qom, Iran

2. Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran. **Reza_nejat@yahoo.com**

3. Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, University of Zanjan, Zanjan, Iran

Received:2017.2. 2 **Accepted: 2017.14. 4**

Abstract

Inroduction & Objective: Heavy metals like copper, even at low concentrations, can damage the tissue of creatures. According to high doses of copper in neonate's liver and the importance of liver development, this study was conducted by the purpose of the evaluation of the effect of copper sulfate on the Wistar rat's fetal liver tissue.

Material and Method: In this experimental study, 48 male and female Wistar rats with weight range of 200 to 250 gr were used. Before pregnancy, adult female rats were divided randomly into four control and copper sulfate experimental groups. Experimental groups respectively delivered 0.25, 0.5 and 1 gr copper sulfate in each 1000 gr of standard diet for 2 weeks before mating and during pregnancy. At the 21th day of pregnancy, rats were euthanized and the fetuses were removed from the female uteri and the liver was prepared for the purpose of histological studies. Data were analyzed by SPSS software and *P<0.05* was considered significant.

Results: Average cephalocaudal length in the control group in comparison to experimental groups of 1 and 3 indicated significant difference (P<0.05). Histological studies showed that the development of the blood cells colony in the experimental group 2 is sooner than the control group. Relatively extensive changes in hepatocytes were observed in experimental groups 2 and 3 (P<0.05).

Conclusions: : Copper sulfate at average and higher concentrations may have destructive effects on histology and cells of fetal liver. These changes and damages can be a function of the amount of consumption dose, time period and consumption period of copper sulfate.

Keywords: Copper Sulfate, Liver, Fetus, Rat.