

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

راحیل جنتی فر<sup>۱</sup>، احمد فرخی<sup>۲</sup>، صونا زرگری<sup>۳</sup>، مهرداد قربانلو<sup>۳</sup>، رضا نجات بخش<sup>۲</sup>

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 ۴۸ 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 ۱۰/۰۰۰ گرم سولفات مس در هر ۱۰۰۰ گرم 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 همتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شد. تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS در سطح معنی داری  $P < 0/05$  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 ( $P < 0/05$ ). بررسی های بافت شناسی نشان داد که تکامل کلونی های سلول های خونی در گروه تجربی ۲ سریع تر از گروه کنترل است. تغییرات نسبتاً شدیدی در هپاتوسیت های گروه های تجربی ۲ و ۳ در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). نتیجه گیری: 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 اکسیدان های A و E، مواد معدنی روی، آهن و مس دارای اهمیت ویژه ای 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 نموده اند. بنابراین، استفاده از مس آلی می تواند 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 می تواند تأثیرات پایداری در بسیاری از بافت ها و اندام های جنینی در زمان وجود علائم بالینی مادر داشته باشد (۵). اگر چه

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 صحرائی 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 موش‌های ماده بر اساس وزن به ۴ گروه ۹تایی تقسیم گردیدند. پس از بررسی مقادیر مورد نیاز سولفات مس موش صحرائی، غذای استاندارد به همراه سه دوز متفاوت از سولفات مس به مدت ۱۴ روز در اختیار موش‌ها قرار گرفت. گروه کنترل غذای استاندارد بدون سولفات مس و گروه‌های 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 جفت‌گیری 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 موش‌های باردار در قفس‌های مجزا نگهداری شدند. رژیم غذایی تا روز ۲۱ بارداری ادامه پیدا کرد. سپس موش‌های ماده با کلروفورم 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 اندازه‌گیری و ثبت شد. کبد جنین‌ها با فرمالین ۱۰٪ تثبیت و پس از تهیه بلوک‌های پارافینی، برش‌های عرضی از این بافت تهیه و با هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) رنگ آمیزی گردیدند. تمامی داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرف (ANOVA-

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 می‌باشد، این میزان می‌تواند تضمینی برای عرضه مس در طول دوران نوزادی باشد. برای مثال، سندرم کمبود مس در نوزادانی که با شیر گاو تغذیه می‌شوند مشاهده شده است؛ زیرا غلظت مس شیر گاو به طور قابل توجهی 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 کم‌خونی، 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 نشان‌دهنده آن است که بافت کبد دارای بالاترین غلظت مس می‌باشد. این در حالی است که کاهش غلظت مس در بافت‌ها می‌تواند موجب بروز کم‌خونی 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 این‌ها 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 سم‌زدایی از بدن دارد و در دوران جنینی موادی که از جفت عبور می‌کنند، وارد کبد می‌شوند و در صورتی که سمی باشند در تکامل کبد اختلال ایجاد می‌کنند. تاکنون تحقیقات گسترده‌ای بر روی تأثیر مواد مختلف در ارتباط با رشد و تکامل جنین صورت گرفته است. هم‌چنین با توجه به اهمیت موضوع تکامل کبد جنین و تأثیر داروهای مختلف و ریزمغذی‌ها و منابع آن‌ها، این مطالعه به بررسی تأثیر سولفات

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 (جدول ۲). در گروه تجربی ۲ کاهش کلونی‌های سلول‌های خونی و گشاد شدگی سینوزوئید نیز مشاهده شد (جدول ۲). در گروه تجربی ۳ کاهش بسیار شدید گلبول‌های قرمز و افزایش تعداد گلبول‌های سفید مشاهده گردید. سینوزوئیدها گشادتر شده بودند (جدول ۲) ( $P < 0/05$ ).

(one way) و تست Tukey مورد ارزیابی قرار گرفت. تحلیل و مقایسه میانگین داده‌ها در سطح معنی داری  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

### نتایج

میانگین وزن جنین در گروه کنترل در مقایسه با گروه‌های 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 ( $P < 0/05$ ). هم چنین در گروه تجربی ۳ در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ) (جدول ۱). لام‌های تهیه شده از نظر سمی بودن این ماده مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر طبیعی با عدد صفر، تغییرات کم با علامت +،

جدول ۱- اثر مصرف سولفات مس بر میانگین وزن و طول سری-دمی جنین‌های ۲۱ روزه گروه‌های تحت تیمار

گروه‌ها	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 <sup>a</sup>
تجربی ۲	۰/۵	۵/۳۵±۰/۵۳	۶/۳۴±۰/۵
تجربی ۳	۱	۵/۱۴±۰/۵	۶/۰۱±۰/۶۲ <sup>b</sup>

داده‌های 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 ( $P < 0/05$ ).

b. طول سری-دمی در گروه تجربی ۳ در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی دار داشت ( $P < 0/05$ ).

جدول ۲- بررسی تأثیر مصرف سولفات مس بر سلول‌های بافت کبد جنین‌های ۲۱ روزه گروه‌های تحت تیمار.

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

افزایش تعداد لوبول، سلول‌های کوپفر، مونونوکلوئر و دژنرسانس در گروه تجربی ۳ در مقایسه با گروه‌های کنترل، تجربی ۱ و ۲ ( $P < 0/05$ ).

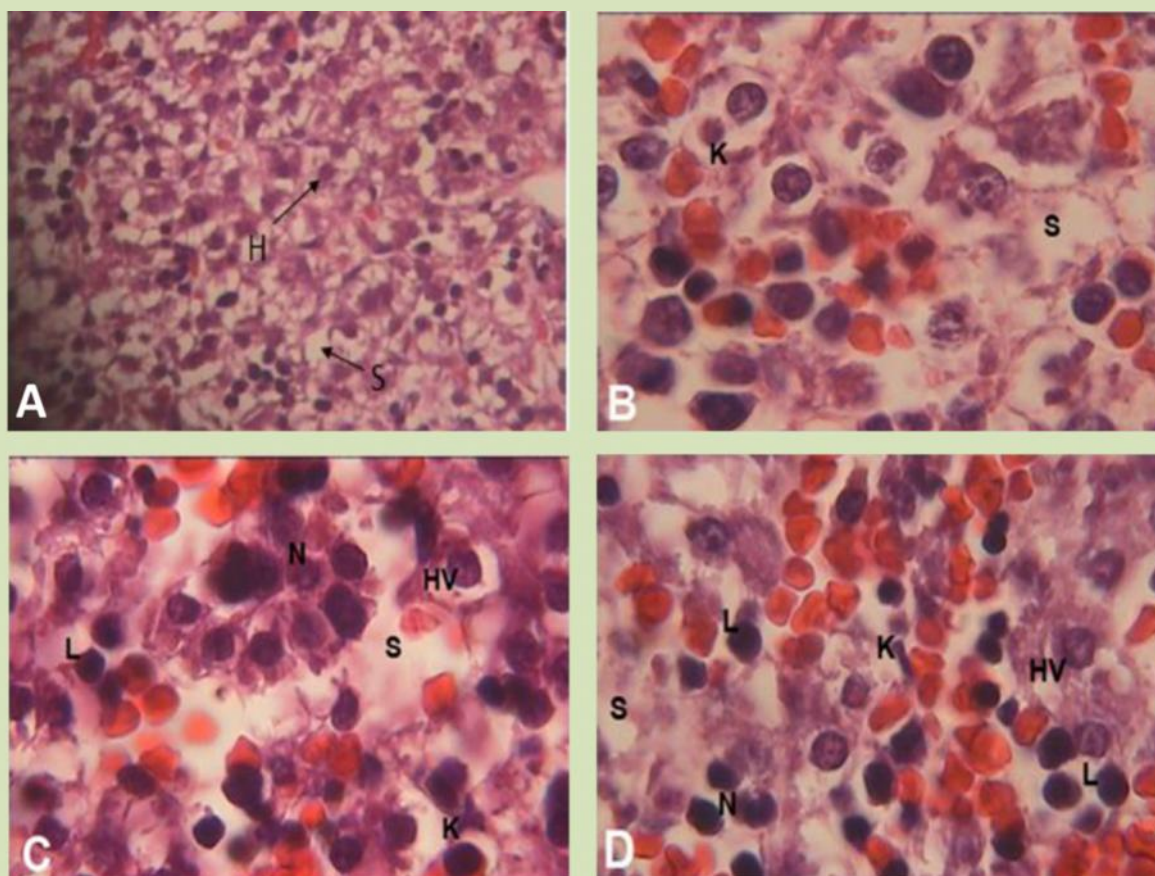
افزایش تعداد سلول‌های هپاتوسیت، سینوزوئید و تعداد کلونی‌های سلول‌های خون ساز در گروه تجربی ۳ در مقایسه با گروه‌های کنترل و تجربی ۱ ( $P < 0/05$ ).

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  $0/5 \text{ g/kg}$  غذای مصرفی دریافت کرده بودند، هپاتوسیت‌ها مشخص

شکل ۱ نشان می‌دهد که تجویز سولفات مس در سطح  $0/25 \text{ g/kg}$  موجب شد تا هپاتوسیت‌ها مشخص، عروق پرخون، سینوزوئیدها طبیعی و پرخون باشد. هم چنین سلول‌های خونی به صورت کلونی دیده شدند و اثر سمی

ایمنی و هم چنین گشاد شدگی در سینوزوئید شد. همچنین این افزایش در گروه تجربی ۳ که ۱ g/kg غذای مصرفی دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه های کنترل، تجربی ۱ و ۲ معنی دار بود ( $P < 0.05$ ).

و تعداد سلول های کوپفر افزایش معنی داری داشت ( $P < 0.05$ ). در این گروه کاهش سلول های خونی و عدم خون سازی کبد مشاهده شد. هم چنین، در این گروه تجربی رده گلبول های سفید نسبت به گلبول های قرمز کاهش پیدا کرده بود که این امر منجر به کاهش



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

A: مقطعی از بافت کبد گروه کنترل (بزرگنمایی  $\times 400$ )، B: مقطعی از بافت کبد گروه تجربی ۱ (بزرگنمایی  $\times 1000$ )، C: مقطعی از بافت کبد گروه تجربی ۲ (بزرگنمایی  $\times 1000$ )، D: مقطعی از بافت کبد گروه تجربی ۳ (بزرگنمایی  $\times 1000$ ).  
H: هپاتوسیت، S: سینوزوئید، K: سلول های کوپفر، HV: هپاتوسیت های واکوئل دار، L: لنفوسیت، N: نوتروفیل.

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 می باشد و این نشان می دهد بافت کبد بالاترین غلظت مس را دارا می باشد. در این زمینه غلظت بسیار

### 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

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 می شود در گروه تجربی ۳ (۱g/kg سولفات مس)، تغییرات ظاهری در هیپاتوسیت ها، عدم تشخیص هیپاتوسیت ها، افزایش سلول های منونوکلوتر و کوپفر، کاهش شدید رده گلبول های قرمز، بیشترین رده گلبول های سفید و هم چنین سینوزوئیدهای گشادتر مشاهده شد. محمدی و همکاران در سال ۱۳۹۳ با بررسی تأثیر مورفین خوراکی بر بافت کبد جنین موش صحرائی، 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 می شود (۹). توسل و همکاران ۱۳۸۹ در مطالعه ای مشابه با بررسی تأثیر پیروکسیکام بر بافت کبد موش صحرائی، 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 مضر در بافت کبد جنین موش شده است (۱). شریعت زاده و همکاران در سال ۱۳۹۲ با بررسی اثر عصاره زرشک آبی بر بافت کبد جنین موش سوری نشان دادند که تجویز ۴۰mg/kg از این عصاره به موش باردار می تواند 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 صحرائی 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.

پایین مس در بافت ها موجب بروز کم خونی و غلظت بسیار بالای مس موجب آسیب بافت کبدی می شود (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 صحرائی پرداخت. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که با افزایش مقدار سولفات مس در رژیم غذایی، باعث افزایش گلبول های قرمز، هیپاتوسیت ها، تعداد لوبول، سلول های کوپفر و هم چنین گشادتر شدن سینوزوئیدها می شود. اگرچه در مورد هیپاتوسیت، لوبول، سلول های کوپفر و سینوزوئیدها بین گروه های تجربی ۱ و کنترل تفاوت معنی داری مشاهده نشد. این در حالی است که مونونوکلتر و دژنرسانس در گروه تجربی ۳ در مقایسه با گروه کنترل و گروه های تجربی ۱ و ۲ افزایش معنی داری داشت ( $P < 0/05$ ). مطالعات مختلف مؤید این موضوع است که تجمع مزمن مس در کبد باعث بیماری هیپاتیت منجر به نارسایی کبدی، نکروز کبدی، کلتاز، سیروز می شود (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 جوجه های گوشتی را مورد بررسی قرار دادند و عنوان نمودند جوجه هایی که تا ۱۵ روزگی از آب حاوی ۵۰۰ppm سولفات مس استفاده کردند، دارای شدیدترین جراحات میکروسکوپی به صورت پرخونی، تغییرات چربی، به ویژه در هیپاتوسیت ها و فیروز همراه با هایپرپلازی سلول های پوششی مجاری صفراوی در کبد



## منابع

6. Bahve, A. (1997). The world health report 1996--fighting disease, fostering development. World Health Forum, 18(1); 1-87.
- 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-Chaverri, 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.
- 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. ص ۱-۹.
- 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 ۱۷-۲۳.
- ۳- رستمی، م.، سلطانی، م.، ساسانی، ف. ۱۳۷۹. مطالعه اثرات هیستوپاتولوژی برخی از فلزات 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.
- ۴- شریعت زاده، م.، آذرینیا، م.، کاکا، غ.، شوق، ن.، صدرایی، ه. ۱۳۹۲. بررسی اثرات تراوتوزنیک عصاره زرشک آبی بر بافت کبد جنین موش سوری. مجله سلول و بافت. جلد ۴. شماره ۱. ص ۶۳-۷۰.
5. Ashworth, CJ., Antipatis, C. (2001). Micronutrient programming of development throughout gestation. Reproduction, 122(4); 527-535.

## Effect of Copper Sulfate on the Wistar Rat's Fetal Liver Tissue

R. Jannatifar<sup>1</sup>, A. Farrokhi<sup>2</sup>, S. Zargari<sup>3</sup>, M. Ghorbanlou<sup>2</sup>, **R. Nejatbakhsh**<sup>2</sup>

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

**Introduction & 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.