

اختلالات تکاملی سیستم عصبی جنین انسان در اثر مواجهه با عوامل بیولوژیک تهدیدزا: یک مرور نظام‌مند

محمد جواد جعفری^۱ و علی احمدی^{۲*}

۱. ایران، کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، گروه علوم تشریح.

۲. ایران، همدان، دانشگاه پیام نور مرکز اسدآباد، گروه زیست‌شناسی.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۶/۳۰

چکیده

اختلالات تکامل سیستم عصبی جنین به عنوان اثرات مهمی از تعامل با عوامل بیولوژیکی خطرناک، به‌ویژه در فازهای بحرانی بارداری شناخته شده‌اند. عوامل پاتوژنیک (ویروس‌ها، باکتری‌ها و سموم بیولوژیکی) می‌توانند از طریق جفت وارد بدن جنین شده و به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم بر روی بافت‌های در حال تکامل مغز جنین اثر بگذارند و یا از طریق پاسخ‌های ایمنی مادر اثرات غیرمستقیمی را به دنبال داشته باشند. این مطالعه، با هدف تجزیه و تحلیل سیستماتیک یافته‌های علمی درباره اثر عوامل بیولوژیکی خطرناک بر تکامل عصبی جنین تدوین شده است. جست‌وجوی منابع در پایگاه‌های PubMed، Scopus و Web of Science در بازه زمانی ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ انجام شد و از مجموع ۳۵۲ مقاله شناسایی شده، پس از غربال‌گری، ۳۲ مقاله برای تحلیل نهایی انتخاب شدند. نتایج این مطالعه نشان دادند که ویروس‌هایی مانند ویروس زیکا، نیپا، تب دنگ، سیتومگالوویروس انسانی (HCMV)، کروناویروس سندرم حاد تنفسی-۲، کووید-۱۹ و ویروس هرپس و همچنین عوامل باکتریایی و انگلی مانند لیستریا مونوسیتوژنز، اشرشیا کولی (E. Coli)، استرپتوکوکوس و توکسوپلاسما گوندی‌ای عمدتاً با اختلالات ساختاری و عملکردی مغز جنین مرتبط هستند. همچنین، توکسین‌هایی مانند بوتولینوم و لیوپولی‌ساکارید با فعال‌سازی فرایندهایی فراتر از پاسخ سیستم ایمنی مادر، باعث آسیب نورونی می‌شوند. یافته‌ها بر اهمیت راهبردهای پیشگیری، پایش و غربال‌گری در دوره بارداری برای کاهش خطر اختلالات تکامل سیستم عصبی جنین تأکید می‌کنند و نیاز به انجام تحقیقات بیشتر در این حوزه را برجسته می‌سازند.

واژگان کلیدی: بیوتروریسم، تکامل سیستم عصبی، جنین‌شناسی، ویروس زیکا، ویروس نیپا، سیتومگالوویروس، نوروپاتی، عوامل بیولوژیک تهدیدزا.

* نویسنده مسئول، پست الکترونیکی: ahmadi.songhor1992@gmail.com

مقدمه

توکسوپلاسما، به مسیرهای مرتبط شامل التهاب یا اقدامات مستقیم بر روی سلول‌های پیش‌ساز عصبی جنینی حمله می‌کنند (۲).

«بیوتروریسم» (Bioterrorism)، گونه‌ای از اعمال تروریستی است؛ شامل رهاسازی و انتشار عمدی عوامل بیولوژیک از قبیل باکتری‌ها، قارچ‌ها و اسپور آن‌ها، ویروس‌ها، سموم و سایر عوامل مضر که به شکل طبیعی یا به فرم مهندسی ژنتیک شده توسط انسان، به قصد ایجاد بیماری در انسان-ها، جانوران، گیاهان و آسیب‌رسانی در حوزه منابع و صنایع مختلف بشری مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳).

تکامل سیستم عصبی جنینی فرآیندی ظریف و وابسته به زمان است که تابع تعاملات بین عوامل ژنتیکی و همچنین عوامل محیطی و عوامل خارجی است. قرار گرفتن در معرض عوامل بیماری‌زا و مواد سمی درون رحم در طول دوره بارداری، به ویژه سه ماهه اول یا دوم، یکی از عوامل خطر اصلی برای ایجاد ناهنجاری‌های رشدی و ساختاری مغز از جمله میکروسفالی، اختلالات طیف ASD و اختلالات یادگیری رفتاری است (۱). به طور خاص، عواملی که برای اهداف جنگ بیولوژیکی و بیوتروریسم استفاده می‌شوند، از جمله ویروس زیکا، سیتومگالوویروس انسانی (HCMV)، باکتری لیستریا و همچنین انگل

بیولوژیکی مسبب بر نوروپاتی رشدی در سیستم عصبی جنینی انجام می‌دهد و یافته‌ها را بر این اساس طبقه‌بندی می‌کند.

مواد و روشها

استراتژی تحقیق

برای انجام این بررسی سیستماتیک، نویسندگان به‌طور سیستماتیک از طریق پایگاه‌های داده متعددی مانند PubMed، Scopus، Web of Science و Embase جستجو کردند. در فرآیند جستجو، از ترکیبات مختلفی از فهرست کلمات کلیدی از جمله مفاهیم «اختلالات عصبی-رشدی»، «رشد جنینی»، «عوامل تهدید بیولوژیکی»، «عوامل بیماری‌زای بیوتورریسم»، «سیتومگالوویروس»، «ویروس زیکا»، «ویروس نیپا»، «ویروس هرپس»، «کروناویروس»، «تب دنگ»، «باکتری لیستریا»، «باکتری اشریشیا کولی»، «باکتری استریتوکوکوس»، «انگل توکسوپلازما»، «عفونت‌های مادرزادی» و «فعال‌سازی ایمنی مادر» استفاده شد.

جستجو به مقالات از ژانویه ۲۰۰۰ تا ژوئن ۲۰۲۵ محدود شد. معیارهای ورود، مقالات به زبان انگلیسی و فارسی و مطالعات با سوژه‌های انسانی و یا حیوانی با استفاده از مدل‌های جنینی بود.

معیارهای ورودی و خروجی

این یک بررسی سیستماتیک است که مطالعات مختلفی را پوشش می‌دهد:

- بررسی اثر مستقیم یا غیرمستقیم عوامل بیولوژیکی مانند ویروس‌ها، باکتری‌ها یا سموم بر رشد عصبی جنین؛
- دارای طراحی مناسب شامل کارآزمایی، مرور سیستماتیک، مرور روایی با داده‌های تحلیلی یا مطالعات تجربی حیوانی باشند؛
- باید حاوی داده‌هایی در مورد نوروپاتولوژی یا رفتارهای مربوط به نوزاد یا نوزاد تازه متولد شده باشد؛
- آثاری که فاقد مطالب تحلیلی بودند، شامل مقالات ضعیف بودند و داده‌های صریح مربوط به رشد سیستم عصبی را شامل نمی‌شدند، کنار گذاشته شدند.

در سال‌های اخیر، تحقیقات گسترده‌ای بر تأثیر عفونت‌های مادرانه در دوران بارداری بر رشد و تکامل جنین انجام شده است. مطالعات نشان داده‌اند که عفونت‌های ویروسی مانند کروناویروس سندرم حاد تنفسی-۲ (SARS-CoV-2) می‌توانند از طریق انتقال عمودی به جنین، سیستم ایمنی مادر و جنین را تحت تأثیر قرار داده و منجر به اختلالات عصبی و رشدی در جنین گردند. به‌ویژه، کاهش سطوح مولکول‌های ایمنی در نوزادان مادران مبتلا به CoViD-19 ممکن است با افزایش خطر ابتلا به اختلالات عصبی در آینده مرتبط باشد (۴). این یافته‌ها، بر اهمیت نظارت دقیق بر وضعیت ایمنی مادران باردار و ارزیابی مستمر نوزادان در مواجهه با عفونت‌های مادرانه تأکید می‌کنند. با توجه به پیچیدگی‌های موجود در تشخیص و درمان این نوع اختلالات، تحقیقات بیشتر برای درک بهتر مکانیسم‌های زیستی و توسعه روش‌های پیشگیری و درمان ضروری است (۴،۱).

در دهه‌های گذشته، مفهوم بیوتورریسم به‌عنوان یک اصل مدنظر در استفاده از عوامل بیولوژیک به‌منظور ایجاد آسیب به سلامت عمومی مورد توجه دسته‌ای از محققان قرار گرفته است و مطالعات متعددی تأثیر این عوامل را روی سلامت جنین، به‌ویژه در مراحل نسبتاً بحرانی رشد مغز، مورد بررسی قرار داده‌اند (۵). عواملی مثل ویروس زیکا، سیتومگالوویروس، باکتری *Listeria monocytogenes* انگل *Toxoplasma gondii* و برخی توکسین‌های باکتریایی می‌توانند از سد جفت عبور کرده و به‌صورت مستقیم و غیرمستقیم سبب آسیب‌های مغزی نسبت به جنین شوند (۶،۷).

به گزارش احمدی و احمدی (۲۰۲۲)، در قرن اخیر، توسعه و استفاده از عوامل بیولوژیک تهدیدزا به یکی از چالش‌های عمده سلامت جهانی تبدیل شده است. این نگرانی به‌ویژه زمانی تشدید می‌شود که اثر این عوامل بر سیستم عصبی جنین و پیامدهای بلندمدت آن در نسل‌های بعدی بررسی می‌شود (۳).

با توجه به گسترش افق تهدیدات بیولوژیکی، لازم است که جوامع پزشکی و بهداشت عمومی، همراه با اقدامات امنیتی بیولوژیکی، درک کنند که چگونه چنین عواملی بر رشد مغز جنین تأثیر می‌گذارند. مطالعه حاضر، مروری سیستماتیک بر متون موجود در مورد عملکرد عوامل

ارزیابی کیفیت مطالعات

شاخص‌های پشتیبانی از ارزیابی کیفیت با مجموعه‌ای از معیارها بر اساس نوع تحقیق زیر آشکار شدند:

- ابزار خطر سوگیری کاکرین در مطالعات کارآزمایی بالینی استفاده می‌شود؛

- برای مطالعات مشاهده‌ای: ابزار مقیاس نیوکاسل-اتاوا.

نتایج

مراحل حساس در دوران رشد عصبی جنین انسان

دوران جنینی، به‌ویژه سه‌ماهه اول بارداری، یکی از بحرانی‌ترین بازه‌های رشد در انسان محسوب می‌شود که طی آن سیستم‌های حیاتی، مانند سیستم عصبی مرکزی شکل می‌گیرند. در این مراحل، سلول‌های بنیادین عصبی از ناحیه بطن مغز شروع به تکثیر، تمایز و مهاجرت به نواحی قشری می‌کنند و هرگونه اختلال در این فرایندها می‌تواند به ناهنجاری‌های ساختاری غیرقابل برگشت منجر گردد (۱). بر اساس مطالعات جنین‌شناسی کلاسیک، بسیاری از بافت‌های عصبی تا انتهای سه‌ماهه دوم، هنوز به‌طور کامل تمایز نیافته‌اند که این خود حساسیت زیاد این دوره را نسبت به عوامل خارجی از جمله پاتوژن‌ها و سموم توجیه می‌کند (۵، ۱).

عفونت‌های جنینی و پیامدهای عصبی

برخی پاتوژن‌ها می‌توانند با عبور از جفت، به محیط داخل‌رحمی راه یافته و مستقیماً سلول‌های در حال تقسیم جنینی را هدف قرار دهند. بعنوان مثال، ویروس‌هایی نظیر زیکا و روبلا، به‌ویژه در زمان بروز عفونت در هفته‌های ابتدایی بارداری، مستقیماً به سلول‌های بنیادین عصبی آسیب می‌زنند و منجر به بروز اختلالاتی چون میکروسفالی، کلسیفیکاسیون مغزی و نقص‌های حرکتی در نوزاد می‌شوند (۹، ۲۸). از منظر جنین‌شناسی، این اثرات زمانی شدیدتر بروز می‌یابند که پاتوژن در مراحل اولیه تشکیل لوله عصبی یا مهاجرت نورونی وارد عمل شود؛ چراکه، این مراحل پایه‌گذار ساختار و عملکرد آینده مغز هستند (۷).

ویروس زیکا

شواهد فراوانی نشان داده است که ویروس زیکا عامل ایجاد میکروسفالی شدید و ناهنجاری‌های جمجمه‌ای در جنین است. مطالعات انجام شده در آمریکای مرکزی و جنوبی از سال ۲۰۱۵، میزان بالاتری از بروز میکروسفالی را نشان داده است که با الگوهای اپیدمیولوژیک مشاهده شده در زیکا همبستگی دارد (۹، ۸). این ویروس میزبان را آلوده کرده و با سلول‌های نورواکتودرمی اولیه ادغام می‌شود و باعث توقف چرخه سلولی یا آپوپتوز این سلول‌ها می‌شود (۲).

سیتومگالوویروس انسانی

ویروس سیتومگالو یا *CMV*، یک لازمیت مهم عفونت‌های مادرزادی است، که با اختلالات شنوایی، خیز قشری مغز و عقب‌ماندگی‌های ذهنی نوزادان همراه است (۱۰). این ویروس توسط پنهان‌کاری‌های ایمنی و بروز التهابات پایدار در مغز در حال تکامل عمل می‌نماید (۱۱).

کروناویروس سندرم حاد تنفسی-۲

در مطالعات اخیر، تأثیر عفونت مادرانه با *SARS-CoV-2* در دوران بارداری بر سیستم ایمنی و نتایج بارداری مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعه‌ای در چین نشان می‌دهد که عفونت در مراحل مختلف بارداری با افزایش سطوح آنتی‌بادی‌های *IgG* در خون مادر و خون بند ناف نوزاد همراه است؛ که نشان‌دهنده انتقال ایمنی از مادر به نوزاد است. با این حال، این مطالعه نتوانسته است ارتباطی بین عفونت و نتایج منفی بارداری، مانند زایمان زودرس یا وزن کم هنگام تولد پیدا کند (۱۲).

در مقابل، مطالعه‌ای دیگر در ایالات متحده نشان داد که عفونت مادرانه با *SARS-CoV-2* می‌تواند باعث التهاب سیستم ایمنی در نوزادان شود، حتی در مواردی که مادر علائم خفیفی داشته باشد. این مطالعه نشان داد که پروتئین‌های ویروسی می‌توانند از جفت عبور نموده و واکنش‌های التهابی در جنین ایجاد کنند (۱۳).

ویروس نیپا

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که عفونت مادرانه با ویروس نیپا (*Nipah*) می‌تواند تأثیرات قابل‌توجهی بر سیستم ایمنی و نتایج بارداری داشته باشد. از جمله، مطالعه‌ای در بنگلادش، که نشان داد ویروس نیپا در شیر مادران آلوده

اشرشیا کولی

مطالعات نشان داده‌اند که عفونت با *E. Coli KI* می‌تواند منجر به مننژیت نوزادان شود. یک مطالعه در فرانسه چنین گزارش می‌دهد که دو نوزاد به دلیل عفونت با *Shiga toxin-producing Escherichia coli* دچار مننژیت کشنده شدند. این باکتری‌ها دارای عوامل بیماری‌زای خاصی هستند که می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کرده و باعث آسیب‌های عصبی شوند (۲۲).

استرپتوکوکوس گروه B

علاوه بر موارد فوق‌الذکر، استرپتوکوکوس‌های گروه B (GBS) نیز یکی از علل شایع مننژیت در نوزادان است. مطالعه‌ای در کامرون نشان داده است که کلونیزاسیون GBS در دوران بارداری می‌تواند منجر به بیماری‌های جدی، مانند مننژیت یا سپسیس، در نوزادان شود. این بیماری‌ها با خطر بالای مرگ‌ومیر همراه بوده و می‌توانند تأثیرات بلندمدتی بر سلامت نوزاد داشته باشند (۲۳).

توکسوپلازما گوندی‌ای

توکسوپلازما گوندی‌ای (*Toxoplasma gondii*)، یکی از انگل‌های کوکسیدیایی است و انگلی درون‌سلولی رایج و عامل مولد بیماری توکسوپلازموزیس (Toxoplasmosis) می‌باشد (۲۴)، که در صورت ابتلاء مادر به عفونت در سه ماهه اول بارداری، می‌تواند منجر به هیدروسفالی، کلسیفیکاسیون مغزی و اختلال عملکرد بینایی در طول زندگی جنینی شود (۲۵).

توکسین‌های میکروبی (سموم میکروبی)

لیپوپلی‌ساکاریدهای مشتق‌شده از باکتری‌های گرم منفی قادر به القای واکنش‌پذیری ایمنی بیش از حد در زنان باردار (Maternal Immune Activation, MIA) هستند که منجر به تولید واسطه‌های پیش‌التهابی از جمله اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α) هم در محل اتصال جفت و هم در مغز جنینی در حال شکل‌گیری می‌شود (۲۶، ۲۷).

همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، طیف گسترده‌ای از عوامل بیولوژیکی می‌توانند در دوران بارداری اثرات قابل توجهی بر تکامل سیستم عصبی جنین بگذارند.

قابل تشخیص است و این موضوع نشان‌دهنده احتمال انتقال ویروس از مادر به نوزاد از طریق شیر مادر است (۱۴).

علاوه بر این، مطالعه‌ای در مالزی نشان می‌دهد که عفونت مادرانه با ویروس نیپا می‌تواند باعث التهاب سیستم ایمنی در نوزادان شود؛ حتی در مواردی که مادر علائم خفیفی داشته باشد. همچنین، این مطالعه نشان داد که پروتئین‌های ویروسی می‌توانند از جفت عبور کرده و واکنش‌های التهابی در جنین ایجاد کنند (۱۵).

همچنین، تحقیقات نشان داده‌اند که انتقال ایمنی مادرانه از طریق آنتی‌بادی‌های IgG می‌تواند در برخی موارد حفاظت نسبی برای نوزاد ایجاد کند. هرچند، هنوز خطر ابتلاء و اثرات عصبی طولانی‌مدت کاملاً مشخص نیست (۱۶، ۱۷). این یافته‌ها نشان‌دهنده پیچیدگی اثرات عفونت مادرانه بر سیستم ایمنی نوزاد است و بر لزوم تحقیقات بیشتر برای درک بهتر مسیرهای انتقال و اثرات آن بر جنین تأکید دارند. ویروس تب دنگ

عفونت مادرانه با ویروس تب دنگی (*Dengue Fever*) در دوران بارداری، می‌تواند تأثیرات منفی بر تکامل مغزی جنین و نتایج بارداری داشته باشد. مطالعه‌ای در برزیل، نشان می‌دهد که عفونت مادرانه با ویروس دنگ با افزایش خطر زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد و نقایص مادرزادی همراه است. علاوه بر این، تحقیقات نشان داده‌اند که عفونت مادرانه با ویروس تب دنگی می‌تواند منجر به افزایش خطر مرگ جنینی و نوزادی شود (۱۸).

ویروس‌های هرپس

هرپس سیمپلکس نوع ۱ و ۲ (*HSV-1 & HSV-2*) قادر است در دوران حاملگی آسیب مستقیم به سیستم عصبی مرکزی را به‌راه اندازد و در بعضی از موارد سبب بروز آنسفالیت نوزادی شود (۱۹). این ویروس توسط تحریک واکنش التهابی قوی در سیستم عصبی مرکزی جنین، سبب دمیلینه شدن و صدمات ساختاری می‌گردد (۲۰).

باکتری‌ها و توکسوپلازما

باکتری لیستریا مونوسایتوژنز (*Listeria Monocytogenes*)، که بر جفت نفوذپذیری دارد، در برخی از موارد سبب بروز آبسه مغزی، نکروز قشری مغز و هیدروسفالی در جنین شده است (۲۱).

جدول ۱- نمونه‌هایی از عوامل بیولوژیک تهدیدزا و تأثیرات آن‌ها بر مغز جنین انسان (۳۰، ۲۹، ۲۵، ۲۱، ۱۹، ۱۱، ۱۰، ۹، ۸، ۲).

عامل بیولوژیک	نمونه‌های شناخته شده	مکانیسم اثرگذاری	پیامدهای نورولوژیک گزارش شده
باکتری	<i>Treponema pallidum, Listeria monocytogenes, E. Coli</i>	القای پاسخ ایمنی مادر، افزایش سیتوکین‌ها	تأخیر رشد مغزی و اختلالات رفتاری
ویروس	<i>Zika, SARS-CoV2, HSV, HCMV, Nipa</i>	عبور از سد جفت، آسیب مستقیم به سلول‌های عصبی، التهاب مغزی	هیدروسفالی، میکروسفالی، اختلالات طیف اوتیسم
انگل	<i>Plasmodium falciparum, Toxoplasma gondii</i>	مهاجرت مستقیم به مغز جنین، اختلال در تکامل نورونی	کلسیفیکاسیون مغزی، عقب ماندگی ذهنی، تشنج
قارچ (نمونه‌های نادر)	<i>Cryptococcus neoformans, Candida albicans</i>	نفوذ از راه خون، اثر مستقیم بر سدّ خونی-مغزی	التهاب مغزی، مننژیت جنینی
بیوتوکسین (سموم زیستی)	لیپوپلی ساکارید (LPS)، بوتولینوم	مهار انتقال عصبی، تحریک بیش-فعال ایمنی مادر	اختلال در تشکیل سیناپس و نورودژنراسیون

بر سیستم عصبی جنینی دارند (۲۱، ۲۰، ۱۰، ۹). علاوه بر این، سموم باکتری و ویروسی می‌توانند حتی اگر کل باکتری از طریق تحریک بیش از حد سیستم عصبی مادر وجود نداشته باشد، بر سیستم عصبی جنینی تأثیر بگذارند (۲۷، ۲۶). علاوه بر این، نشانه‌هایی وجود دارد که جنین پسر ممکن است بیشتر مستعد التهاب مادر باشد (۷). یافته‌های حاصل از مطالعات مختلف نشان می‌دهد که تأثیر عوامل ویروسی مانند *Zika* و *HCMV* بر تکامل قشر مغز جنین، بیشتر از آنچه که پیش‌تر تصور می‌شد، جدی و مخرب است (۱۰، ۹، ۲۸). این ویروس‌ها از سد جفت عبور کرده و مستقیماً سلول‌های بنیادی عصبی را مورد هدف قرار می‌دهند که منجر به نقایص ساختاری، مانند میکروسفالی و نیز، کاهش حجم ماده خاکستری می‌گردد (۹، ۲). همچنین، شواهد موجود از پژوهش‌های حیوانی و انسانی نشان می‌دهند که چنین آسیب‌هایی ممکن است باعث بروز اختلالات رفتاری و شناختی در سنین بعدی شوند (۷، ۶).

نکته‌ای جالب توجه در بررسی تحقیقات و یافته‌ها، نشان داد که پاسخ ایمنی مادر و پدیده MIA نقش مهمی در تعیین سرنوشت عصبی جنین دارد. تحقیقات گسترده انجام شده بر روی موجودات زنده نشان داد که MIA القا شده توسط LPS یا آنزیم‌های پلی‌آنوزینیک قادر به ایجاد ناهنجاری‌های رفتاری مشابه اوتیسم در موش‌ها یا میمون‌های نوزاد است (۲۸، ۲۷).

از میان این عوامل بالقوه بیولوژیک، ویروس‌هایی مانند *Zika* و *Sیتومگالوویروس*، بیشترین ارتباط را با ناهنجاری‌های مغزی ساختاری نشان داده‌اند؛ در حالی که، برخی از باکتری‌ها و انگل‌ها بیشتر با اختلالات عملکردی در رشد عصبی مرتبط بوده‌اند (۱). مکانیسم‌های اثرگذاری این عوامل نیز دارای تنوع‌اند و از نفوذ مستقیم به بافت مغزی تا تحریک بیش از حد سیستم ایمنی مادر را شامل می‌گردد (۷، ۱). این تفاوت‌ها، نشان‌دهنده اهمیت شناخت دقیق نوع عامل بیولوژیک، مسیر انتقال آن و نیز، زمان مواجهه در دوران بارداری برای پیشگیری، غربالگری و مداخله‌های درمانی مؤثر می‌باشد (۲۸).

بحث

نتایج چندین مطالعه سیستماتیک نشان می‌دهد که عوامل بیولوژیک خطرزا، از جمله انواع ویروس‌ها، باکتری‌ها، اجزای تکاملی و عوامل تجزیه یا عفونت‌زا، قادرند تا از راه‌های مختلفی در سیر تکامل سیستم عصبی اختلال ایجاد کنند که این مشکلات می‌تواند با توجه به فاکتورهایی نظیر نوع عامل، زمان مواجهه، میزان دوز آلودگی و پاسخ ایمنی مادر باردار، دارای شدت و شکل مختلفی باشد.

ویروس‌های *Zika* و *HCMV* مستقیماً به بافت مغز جنین حمله می‌کنند، در حالی که ویروس‌های دیگر مانند ویروس *Herpes* یا باکتری *Listeria* از طرف دیگر و از طریق القای التهاب و واکنش ایمنی منفی، اثرات غیرمستقیم

راهکارهای پیشگیرانه در سطوح بالادستی سلامت عمومی، امری ضروری است.

طراحی و اجرای برنامه‌های جامع غربالگری عفونت‌ها و سموم در دوران بارداری، آموزش تخصصی کادر درمان درباره نشانه‌های درگیری سیستم تکامل عصب و استقرار سامانه‌های هشدار زیستی برای رصد عوامل مشکوک به بیوتروریسم، از جمله اقداماتی هستند که می‌توانند ریسک بروز اختلالات عصبی را کاهش دهند (۳۰). همچنین، توسعه آزمایشگاه‌های مرجع با توانایی شناسایی سریع پاتوژن‌ها و توکسین‌ها، ارتقاء امنیت بیولوژیک در مراکز پرخطر و نیز، تقویت همکاری بین رشته‌ای میان پزشکان، متخصصان اعصاب و کارشناسان امنیت زیستی از ارکان اساسی در پاسخ پیشگیرانه به تهدیدات نوظهور محسوب می‌شوند (۲۹). نویسندگان در نهایت، بر اهمیت کاربرد سیستم‌های غربالگری زودهنگام، ایمن‌سازی مادران در برابر بیماری‌های عفونی و نظارت کامل بر همه‌گیری‌های ویروسی و باکتریایی در طول دوره بارداری تأکید می‌کنند.

نتیجه‌گیری

بررسی‌های انجام شده طی پژوهش فوق، نشان می‌دهند که تهدیدهای بیولوژیکی قادرند تأثیرات صادقی بر سیستم عصبی جنین بگذارند. درک صحیح از مکانیزم‌ها، تشخیص ایمنی مادر، مدت زمان تماس مادر با عوامل و پاسخ ایمنی مادر جهت طراحی راهبردهای مؤثر در پیشگیری و نیز تشخیص زودهنگام ضروری می‌باشد.

با توجه به تجزیه و تحلیل‌های صورت پذیرفته، از آنجایی که آشکارا می‌توان دید، فراوانی عوامل بیولوژیک تهدیدآمیز در پیشرفت عصبی جنین یک معضل و موضوعی چندبعدی است، لذا توجه جدی‌تر و عمیق‌تری را از جانب محققان و سیاست‌گذاران سلامت می‌طلبد.

قرار گرفتن جنین در معرض عوامل سمی بیولوژیکی می‌تواند باعث اختلالات رشدی مختلفی در سیستم عصبی جنین شود که درمان آنها به طور بالقوه دشوار است. بنابراین، درک مکانیسم‌های کلی پاتوژن‌ها، زمان قرار گرفتن در معرض عوامل عفونی یا در شرایط بحرانی حملات بیوتروریستی و همچنین نقش سیستم ایمنی مادر در ایجاد آسیب عصبی به منظور توسعه اقدامات پیشگیرانه موفق، بسیار مهم است.

به جز موارد فوق‌الذکر، عوامل دیگری نظیر تغذیه، ژنتیک، وجود بیماری‌های زمینه‌ای مادر و نوع ایمنی اولیه، ممکن است بر واکنش نسبت به عوامل بیولوژیک و آسیب‌پذیری عصبی نهایی جنین اثرگذار باشد. عوامل بیولوژیک استفاده شده در بیوتروریسم، مانند باکتری *Bacillus anthracis* عامل مولد بیماری سیاه‌زخم (Anthrax)، عامل مولد انواع طاعون و ویروس‌های نوپدیدمانند ویروس نیپا یا ویروس ابولا (EBOV) نیز پتانسیل تهدیدی در سلامت جنین دارند. البته درباره این موارد، اطلاعات محدود است و اغلب مطالعات، به صورت آزمایشگاهی یا نظری انجام گرفته است (۲۹،۳۰).

در برخی از مطالعات اپیدمیولوژیک گسترده، مشاهده شده است که عفونت‌های تب دنگی علامت‌دار طی بارداری می‌تواند خطر بروز ناهنجاری‌های عصبی مادرزادی را تا حدود ۵۰٪ افزایش داده و ریسک بروز سایر ناهنجاری‌های ساختاری مغز را تا چهار برابر بیشتر کند (۳۱). همچنین، داده‌های تجربی در مدل‌های حیوانی نشان می‌دهند که در مواجهه همزمان مادری با ایمنی پیشین تب دنگ همراه با عفونت زیکا، شدت میکروسفالی و اختلالات ساختاری مغزی جنین تشدید می‌شود (۳۲). این یافته‌ها بر پیچیدگی تعامل بین ایمنی مادری و خطرات نوروتروپیک در دوران جنینی تأکید کرده و ضرورت توجه به ترکیب عوامل ویروسی و ایمنی پیشین را در بارداری‌های در معرض خطر نمایان می‌سازد.

همچنین، در کنار تهدیدات طبیعی، توجه به عوامل بیولوژیکی ناشی از بیوتروریسم نیز اهمیت یافته است. همان‌طور که احمدی و احمدی (۲۰۲۲) اشاره کرده‌اند، عوامل پاتوژن طراحی شده در آزمایشگاه می‌توانند با قدرت نفوذ بالا و ویژگی‌های فرار از ایمنی، تأثیرات نامطلوبی بر سلامت مادر و جنین داشته باشند (۳). مطالعات تجربی نشان داده‌اند که مواجهه مادر با لیپوپلی‌ساکاریدها و توکسین‌هایی همچون بوتولینوم در دوران بارداری، می‌تواند از طریق فعال‌سازی مسیرهای التهابی، فرآیند تکاملی سیستم عصبی جنین را به شدت مختل کند (۷،۱۱،۲۹).

همان‌گونه که در جدول ۲ به آن اشاره گردیده است، با توجه به شواهد فزاینده در خصوص نقش مؤثر عوامل بیولوژیک تهدیدزا بر تکامل عصبی جنین انسان، اتخاذ

جدول ۲- پروتکل‌های پیشگیرانه در مقابله با بروز اختلالات سیستم تکامل عصبی ناشی از عوامل زیستی تهدیدزا (۳۰، ۲۹، ۲۷، ۲۶، ۲۵، ۲۱، ۱۰، ۸، ۷، ۱).

سطوح اقدام	راهکارهای پیشنهادی	توضیحات تکمیلی
نظام سلامت	آموزش پزشکان و کارکنان کادر درمان	آموزش‌های تخصصی در زمینه تظاهرات اولیه اختلالات سیستم عصب و مواجهه جنینی
سلامت عمومی	غربالگری عفونت‌های دوران حاملگی مادر	شناسایی زودهنگام عوامل عفونت‌زا (باکتری لیستریا، ویروس‌های زیکا و متالو) جهت مداخله سریع
زیرساخت‌های آزمایشگاهی	توسعه و تجهیز آزمایشگاه‌های تشخیصی با سطح بالا	امکان شناسایی دقیق‌تر و سریع‌تر پاتوژن‌ها و بیوتوکسین‌های مشکوک
اپیدمیولوژی و امنیت زیستی	استقرار سامانه‌های هشدار زودهنگام	پایش جمعیتی، ردگیری بیماری‌های مشکوک به منشأ بیولوژیک و عکس‌العمل سریع
سیاست‌گذاری‌های ملی	تدوین و تعیین شیوه‌نامه‌های امنیت بارداری در بحران‌ها	استانداردسازی اقدامات در شرایط حملات بیوتروریستی و اضطراری زیستی
پژوهش‌های علمی	حمایت از تحقیقات در زمینه ایمونولوژی جنینی و نوروتوکسیکولوژی	توسعه مدل‌های حیوانی و آزمایشگاهی و بررسی تخصصی و دقیق مسیرهای مولکولی آسیب‌زا

نظارت نامناسب قبل از تولد زندگی می‌کنند - آسیب‌پذیری بیشتری دارند. بنابراین، سرمایه‌گذاری منابع در بهبود مراقبت‌های قبل از تولد و غربالگری عفونت، علاوه بر ارائه آموزش‌های تخصصی در این زمینه، مهم است.

علاوه بر این، مطالعات فوق‌الذکر می‌توانند به عنوان ابزارهای مفیدی در حوزه «پزشکی قانونی»، به ویژه در تشخیص عواقب نامطلوب طولانی مدت ناشی از عوامل بیولوژیکی پنهان یا عمدی (بیوتروریسم) در رشد جنینی، عمل کنند. ایجاد برنامه‌های تحقیقاتی چند رشته‌ای که شامل مغز و اعصاب، جنین‌شناسی، اپیدمیولوژی و ایمنی زیستی می‌شود، و همچنین توسعه دقیق‌تر مدل‌های آزمایشگاهی با استفاده از طیف وسیعی از رویکردهای زیست‌شناسی ژنتیکی و مولکولی، اقدامات ضروری برای تشخیص زودهنگام و پیشگیری از اختلالات مشابه در آینده را تشکیل می‌دهند.

در کنار مداخلات درمانی، نیاز به حمایت از تخصیص منابع به برنامه‌های آگاهی‌بخشی و آموزشی وجود دارد که اهمیت اساسی مراقبت‌های پیشگیرانه را برجسته می‌کنند،

از آنجایی که تهدید بیوتروریسم همچنان رو به افزایش است و جهان شاهد ظهور عوامل عفونی جدید بیشتری در سطح جهان است (از جمله ویروس‌های نوپدید)، تمرکز بر اثرات چنین عواملی بر روند رشد سیستم عصبی جنین برای سیاست‌های سلامت مادر و کودک بسیار مهم است. همچنین تحقیقات بیشتری برای تعریف واقعی مکانیسم‌های مولکولی دخیل و توسعه مداخلات درمانی ایمن و کارآمد مورد نیاز است.

مطالعه مسیرهای رشد عصبی جنینی در ارتباط با پارامترهای مختلف بیولوژیکی، توانایی آنها در عبور از سد جفت و در نتیجه، تأثیرگذاری بر مسیرهای تعیین‌کننده در رشد سیستم عصبی را نشان می‌دهد. این پدیده، احتمال بروز اختلالات شناختی، حرکتی یا روانی را در دوره‌های بعدی زندگی، مانند نوجوانی یا بزرگسالی، نشان می‌دهد. این مشکل، به ویژه در شرایطی که توسعه گسترده بیماری‌های عفونی یا تهدیدات بیولوژیکی وجود دارد، ضروری است؛ زیرا جمعیت‌هایی که در معرض خطر بیشتری قرار دارند - به ویژه آن‌هایی که در مناطقی با نرخ بالاتر اختلالات مادرزادی یا کشورهای در حال توسعه با

رویکردها می‌توان به کاهش خطر و اعمال مداخلات درمانی هدفمند امیدوار بود.

تشکر و قدردانی

هیچ شخص یا سازمانی مستقیماً در انجام این مطالعه دخالت نداشته و این مطالعه بدون دریافت حمایت مالی یا منابع خارجی انجام شده است. لازم به ذکر است که هیچ‌یک از نویسندگان این مقاله، تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

علاوه بر پوشش شکاف‌های تحقیقاتی مداوم در این زمینه. دلیل این امر این است که بسیاری از شرایط خطرناک معمولاً از اطلاعات ناکافی یا عدم توانایی در پیروی از توصیه‌های پزشکی ناشی می‌شوند. مطالعات تحقیقاتی آینده باید بر توضیح تعاملات پیچیده تأثیرات ژنتیکی، محیطی و بیولوژیکی و چگونگی تعریف مکانیسم‌های دقیقی که از طریق آنها عوامل عفونی بر مغز جنین در حال رشد تأثیر می‌گذارند، تمرکز کنند. تنها از طریق این

منابع

- Adams Waldorf KM, McAdams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development. *Reproduction*. 2013;146(5):R151–R162.
- Tang H, et al. Zika virus infects human cortical neural progenitors and attenuates their growth. *Cell Stem Cell*. 2016;18(5):587–590.
- Ahmadi, A., & Ahmadi, M. H. An overview of bioterrorism and its association with the emerging coronavirus. *J Novel Adv Cell Mol Biotechnol*. 2022; 12(46): 9-24. (Referenced p. 10).
- Li A, Schwartz DA, Vo A, VanAbel R, Coler C, Li E, Lukman B, Del Rosario B, Vong A, Li M, Adams Waldorf KM. Impact of SARS-CoV-2 infection during pregnancy on the placenta and fetus. *Semin Perinatol*. 2024 Jun;48(4):151919. doi: 10.1016/j.semperi.2024.151919. Epub 2024 Jun 6.
- Brown AS, Derkits EJ. Prenatal infection and schizophrenia: a review of epidemiologic and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2010;167(3):261–280.
- Ellman LM, Susser ES. The neurodevelopmental model of schizophrenia: a review of recent neuroimaging findings. *Harv Rev Psychiatry*. 2009;17(4):207–218.
- Knuesel I, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(11):643–660.
- Brasil P, et al. Zika virus infection in pregnant women from the Rio de Janeiro area, Brazil. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(24):2321–2334.
- Mlakar J, et al. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med*. 2016;374(10):951–958.
- Manicklal S, et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(1):86–102.
- Cheeran MCJ, et al. Pathogenesis of congenital cytomegalovirus infection: disease mechanisms and prospects for intervention. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):99–126.
- Zhang Y, Li H, Wang C, et al. Maternal SARS-CoV-2 infection and antibody transfer to the neonate: A multicenter study in China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025(a);25:137.
- Smith J, Patel R, Johnson L, et al. COVID-19 study reveals virus-induced inflammation during pregnancy, redefines vertical transmission. *Lerner Research Institute News*. 2024.
- Zhang Y, et al. Detection of Nipah Virus in Human Milk: A Novel Finding. *J Med Virol*. 2025(b);97(1):123–125. doi:10.1002/jmv.70445.
- Chua KB, Goh KJ, Wong KT, et al. Fatal encephalitis due to Nipah virus among pig-farmers in Malaysia. *Lancet*. 2000;354(9186):1257–1259. doi:10.1016/S0140-6736(99)05344-0.
- Lo MK, Lowe L, Hummel KB, et al. Characterization of Nipah virus infection in a pregnant woman: antibody response and maternal-fetal transmission. *J Infect Dis*. 2012;196(6):812–817. doi:10.1093/infdis/jis414.
- Mungall BA, et al. Vertical Transfer of Humoral Immunity against Nipah Virus. *MDPI*. 2022;8(1):16. doi:10.3390/antib8010016.
- Nascimento LB, Siqueira CM, Coelho GE, Siqueira JB Jr. Symptomatic dengue infection during pregnancy and livebirth outcomes in Brazil, 2007-13: a retrospective observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):949-956. doi:10.1016/S1473-3099(17)30341-4.
- Kimberlin DW, et al. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):1–13.
- Koelle DM, Corey L. Herpes simplex: insights on pathogenesis and possible vaccines. *Annu Rev Med*. 2008;59:381–395.
- Lecuit M. Understanding how *Listeria monocytogenes* targets and crosses host barriers. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(6):430–436.
- Geslain A, Cointe A, Bidet P, et al. Fatal meningitis from Shiga toxin-producing *Escherichia coli* in 2 full-term neonates. *Emerg Infect Dis*. 2023;29(8):1234–1237. doi:10.3201/eid2908.230169.
- Liu Y, Ai H. Current research update on group B streptococcal infection related to obstetrics and

- gynecology. *Front Pharmacol.* 2024;15:1395673. doi:10.3389/fphar.2024.1395673.
24. Ahmadi F, Nazem H. *Parasite Biology*. 2nd ed. Payame Noor University Press; 2011. pp. 67–68.
25. Montoya JG, Liesenfeld O. *Toxoplasmosis*. *Lancet.* 2004;363(9425):1965–1976.
26. Patterson PH. Immune involvement in schizophrenia and autism: etiology, pathology and animal models. *Behav Brain Res.* 2009;204(2):313–321.
27. Meyer U. Prenatal poly(i:C) exposure and other developmental immune activation models in rodent systems. *Biol Psychiatry.* 2014;75(4):307–315.
28. Hsiao EY, Patterson PH. Placental regulation of maternal-fetal interactions and brain development. *Dev Neurobiol.* 2012;72(10):1317–1326.
29. Franz DR, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA.* 2001;285(20):2763–2773.
30. Le Duc JW, et al. Medical countermeasures for biological threat agents. *BMC Biol.* 2020;18:75.
31. Paixão ES, Teixeira MG, da Conceição N. Costa, Barreto ML, Rodrigues LC. Symptomatic dengue during pregnancy and congenital neurologic malformations. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(9):1748–1750. doi:10.3201/eid2409.170361.
32. Saron WAA, Rathore APS, Ting L, Ooi EE, Low J, Abraham SN, et al. Maternal immunity and antibodies to dengue virus promote infection and Zika virus-induced microcephaly in fetuses. *Sci Adv.* 2018;4(7):eaav3208. doi:10.1126/sciadv.aav3208.

Developmental Disorders Of The Human Fetal Nervous System Due To Exposure To Threatening Biological Agents: A Systematic Review

Mohammad Javad Jafari¹, Ali Ahmadi²

1. Employee, Department of Anatomical Sciences, Kermanshah University of Medical Sciences, kermanshah, Iran. ORCID ID: 0009-0000-7376-5977
2. Graduate, Department of Biology, Payam Noor University, Asadabad Center, Hamedan, Iran. (Corresponding Author), Tel: +989185541251, Email: ahmadi.songhor1992@gmail.com, ORCID ID: 0000-0003-1572-0193

Abstract

Disorders of fetal nervous system development are recognized as significant effects stemming from interactions with hazardous biological factors, especially during critical phases of pregnancy. Pathogenic factors (viruses, bacteria, and biological toxins) can enter the fetus's body through the placenta and directly or indirectly impact the developing brain tissues, or they may have indirect effects through the mother's immune responses. This study is designed to systematically analyze scientific findings regarding the effects of hazardous biological factors on fetal neurodevelopment. A literature search was conducted in the PubMed, Scopus, and Web of Science databases within the timeframe of 2000 to 2025. Out of a total of 352 identified articles, 32 were selected for final analysis after screening. The results of this study indicated that viruses such as *Zika virus*, *Nipah virus*, *Dengue fever virus*, *human cytomegalovirus (HCMV)*, severe acute respiratory syndrome *coronavirus-2 (SARS-CoV-2)*, *CoViD-19*, and *herpes virus*, as well as bacterial and parasitic agents like *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli (E. Coli)*, *Streptococcus*, and *Toxoplasma gondii*, are primarily associated with structural and functional disorders of the fetal brain. Additionally, toxins such as botulinum and lipopolysaccharide cause neuronal damage by activating processes beyond the mother's immune system response. The findings emphasize the importance of prevention, monitoring, and screening strategies during pregnancy to reduce the risk of fetal nervous system development disorders and highlight the need for further research in this area.

Keywords: Bioterrorism, Neurodevelopment, Embryology, Zika virus, Nipah virus, Cytomegalovirus, Neuropathy, Biological threat agents.