بررسی اثر حفاظتی سایمتیدین بر آثار ژنتیکی بنزن به روش سنجش میکرونوکلئی (Micronuclei Assay)

عبدالرحیم صادقی * ، دکتر حسین مزدارانی §

چکیده

هدف از این پژوهش بررسی اثر حفاظتی آنتی کلاستوژنی سایمتیدین در برابر عامل کلاستوژن بنزن بود. برای این منظور از روش سنجش میکرونوکلئی‌ها (ریز هسته‌ها) استفاده شد. در هر گروه آزمایشی از ۵ موش سوری نژاد Balb/C استفاده شد. ۲۴ ساعت بعد از تزریق داخل صفاقی، مغز استخوان جهت بررسی فراوانی میکرونوکلئی‌ها در اریتروسیت پلی کروماتیک‌ها Polychromatic Erythrocytes(PCEs) و اریتروسیت نوروموکروماتیک‌ها Normochromatic Erythrocytes(NCEs)استفاده شد. نتایج حاصل نشان داد خود سایمتیدین در غلظت‌های ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۳۰ mg/kg نقش کلاستوژنی ندارد. بنزن در غلظت ۱۰۰۰mg/kg بیشترین میکرونوکلئی را ایجاد کرد ($P<0.01$) و بنابراین، این غلظت جهت بررسی اثر غلظت‌های ۱۰،۱۵،۲۰ و ۳۰mg/kg سایمتیدین انتخاب شد. سایمتیدین با یک روش وابسته به غلظت باعث کاهش فراوانی میکرونوکلئی در سلولهای PCE گردید ($P<0.01$, $r=-0.82$).

در آخر جهت بررسی اثر زمانی تزریق سایمتیدین، سایمتیدین در غلظت ۲۰mg/kg در سه زمان متفاوت ۲ ساعت قبل، همزمان و ۲ ساعت بعد از تزریق ۱۰۰۰mg/kg بنزن تزریق شد. در سه زمان مختلف تزریق، سایمتیدین باعث کاهش فراوانی میکرونوکلئی در سلولهای PCE گردید ($P<0.01$) اما بیشترین تأثیر در تزریق همزمان بود ($P=0.007$).

با توجه به نتایج پژوهش، سایمتیدین در محدوده دوز درمانی باعث کاهش اثر کلاستوژنی بنزن می‌شود. بنابراین خاصیت آنتی کلاستوژنی دارد و بویژه در مواردیکه به دلایل مختلف تجویز می‌شود و فرد همچنین در معرض بنزن می‌باشد مناسب است. این دارو احتمالاً از طریق مهار سیتوکروم P_{450} و یا جاروب رادیکال آزاد و دارا بودن خواص ضد اکسیداسیون، اثر حفاظتی خود را اعمال می‌نماید.

گل واژگان: سایمتیدین، بنزن، آنتی کلاستوژن، کلاستوژن، میکرونوکلئی

مقدمه

امروزه مواد شیمیایی طبیعی و مصنوعی متعددی برای توانایی اشان جهت حفاظت DNA در برابر عوامل شیمیایی و فیزیکی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از جمله این مواد سیستئین، بتامرکاپتواتانل، سیستامین، WR-2721، ویتامین C و... هستند (۱،۲،۳،۴،۵،۶،۷).

دلایل انتخاب سایمتیدین در این مطالعه بقرار زیر بود: نخست اینکه سایمتیدین که بعنوان یکی از

* عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اراک
§ عضو هیئت علمی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس تهران

Scanned with CamScanner

آنتاگونیست‌های گیرنده H2 هیستامین مطرح است کاربرد درمانی گسترده‌ای دارد و سودمندی خود را در بهبود یکسری بیماریها نشان داده است. دوم، سایمتیدین بعنوان یک تعدیل کننده یا تقویت کننده سیستم ایمنی مطرح است و در درمان سوختگی و آلودگی باگاز خردل بکار می‌رود. سوم، سایمتیدین یک نقش حفاظتی در برابر اثرات ژنتیکی ناشی از اشعه گاما بر سلولهای مغز استخوان موش از خود نشان داده است (۶،۷،۸،۹).

هدف اصلی در مطالعه حاضر بررسی اثر حفاظتی آنتی کلاستوژنیک[1] سایمتیدین در برابر اثرات ژنتیکی کلاستوژنی ناشی از بنزن بود. اثر سمی اصلی بنزن بر سیستم خونسازی است و باعث کم خونی آپلاستیک، لوکمیا و...است واز اینرو بعنوان یک سرطانزای انسانی طبقه بندی شده است. اثر کلاستوژنی و سرطانزایی آن بوسیله متابولیت‌های حاصل از متابولیسم بنزن چون فنل، هیدروکینون، کاتکول، بنزوکینون و...درکبد است (۵،۱۰،۱۱،۱۲).

هدف بالا با کاهش فراوانی میکرونوکلئی ایجاد شده بوسیله بنزن ارزیابی شد. بنابراین از روش سنجش میکرونوکلئی که بعنوان روشی مطمئن و کارآمد در بررسی آثار موتاژنیک مواد شیمیایی و عوامل فیزیکی است استفاده شد. در این روش میکرونوکلئی‌ها که عبارت از پاره‌های کروموزومی فاقد سانترومر، ناشی از شکست کروموزومی و سرگردان در سیتوپلاسم هستند شمارش می‌شوند (۱۳).

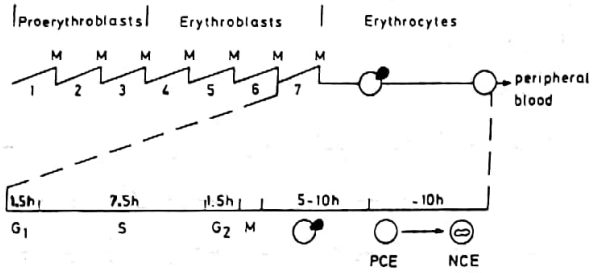
مواد و روش کار

مواد:

سایمتیدین خالص بصورت پودری و بنزن از شرکت سیگما خریداری و استفاده شد و از سرم فیزیولوژی بعنوان حلال سایمتیدین و از روغن زیتون بعنوان حلال بنزن استفاده شد.

سنجش میکرونوکلئی:

اساس این روش برشمارش قطعات کروموزومی میکرونوکلئی[2] است. میکرونوکلئی محصول عوامل کلاستوژنی[3] است که سبب شکست دو رشته‌ای ملکول DNA می‌گردندبنابراین عامل شیمیایی یا فیزیکی که میکرونوکلئی بیشتری ایجاد کند قدرت کلاستوژنی بیشتری دارد. معمولا" در این روش از سلولهای رده اریتروئیدی مغز استخوان که هسته خود را از دست میدهند استفاده می شود. در انتهای سیر تکاملی گلبول قرمز بترتیب اریترسیت پلی‌کروماتیک[4] (PCE) غنی از RNA و اریتروسیت نورموکروماتیک[5] (NCE) غنی از هموگلوبین بوجود می‌آید (شکل ۱و۲).



شکل ۱- مراحل بلوغ و تمایز ردهٔ اریتروئیدی.

G2= Second Gap, S=Synthesis, G1=First Gap, M=Mitosis

شکل ۲- پخش سلولی مغز استخوان ران موش تیمار.

1-Anticlastogenic
2-Micronuclei
3-Clastogenic
4-Polychromatic Erythrocyte
5-Normochromatic Erythrocyte

Scanned with CamScanner

در این مطالعه ابتدا ماده شیمیایی بطریق داخل صفاتی به موش‌ها تزریق شد و ۲۴ ساعت بعد موشها کشته شدند. مغز استخوان دو ران موش با استفاده از ۲ cc سرم گوساله جنینی خارج و یک سوسپانسیون سلولی از آن ساخته شد. سپس سلولها برای مدت ۵ دقیقه در دور ۱۵۰۰۰ سانتریفوژ شدند. از سوسپانسیون رسوب باقیمانده، چهارگسترش لام تهیه شد و فیکساسیون بمدت ۲۴ ساعت در هوای آزاد صورت گرفت. سپس با استفاده از رنگ‌های مای‌گرانوالد و گیسما رنگ‌آمیزی لام‌ها صورت گرفت. در مرحله آخر آنالیز میکروسکپی لامها صورت گرفت. PCE از چهار لام تهیه شده برای هر موش بطور تصادفی ۱۵۰۰ سلول شمارش PCE و به ازای ۱۵۰۰ سلول سلولهای NCE شدند و فراوانی سلولهای t-میکرونوکلئی دار و MNPCE[1] و MNNCE[2] محاسبه گردید و از روش آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون همبستگی برای بررسی آماری استفاده شد.

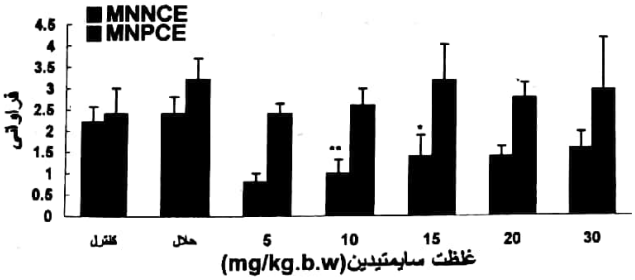
در این پژوهش چهار گروه آزمایش طراحی شد. گروه اول که غلظت‌های ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۳۰mg/kg سایمتیدین دریافت کرد. گروه دوم که غلظت‌های ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۲۰۰۰mg/kg بنزن را دریافت کرد. گروه سوم که غلظت‌های ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۳۰ mg/kg سایمتیدین را ۲ ساعت قبل، از تزریق ۱۰۰۰mg/kg بنزن دریافت کرد. سرانجام گروه چهارم که ۲۰mg/kg سایمتیدین را ۲ ساعت قبل، همزمان و ۲ ساعت بعد از تزریق ۱۰۰۰mg/kg بنزن دریافت کرد. انتخاب غلظت ۱۰۰۰mg/kg بنزن در گروههای سوم و چهارم بخاطر این بود که بیشترین میکرونوکلئی را ایجاد و سیتوتوکسی سیته نداشت.

حیوان مورد مطالعه: در این بررسی از موش سوری نژاد Balb/C استفاده شد. این موش از حساسیت بیشتری برای مطالعات ژنتیکی و ایمونولوژیکی برخوردار است. سن موشها بین ۲تا۳ ماه و وزن آنها بین ۲۰تا۲۵ گرم بود و در هر آزمایش از ۵ موش استفاده شد.

نتایج

با استفاده از روش سنجش میکرونوکلئی به مطالعه سه موضوع پرداخته شد. اول، بررسی فراوانی میکرونوکلئی در سلولهای PCE بود که در واقع موضوع اصلی مورد سنجش بود. دوم، بررسی فراوانی سلولهای NCE میکرونوکلئی‌دار بود. سوم بررسی میزان تکثیر سلولی بود که از درصد نسبت $\left[\frac{PCE}{PCE+NCE}\right]$ بدست می‌آید. نتایج در جدول ۱- آمده است.

گروه اول: در این گروه که غلظت‌های ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰mg/Kg سایمتیدین استفاده شد معلوم گردید که در زیر گروههای تیمار سایمتیدین فراوانی MNNCE، MNPCE و میزان تکثیر سلولی در حد زیرگروههای کنترل و حلال است ($P>0.05$). بنابراین خود سایمتیدین نمی‌تواند یک عامل کلاستوژن و سیتوتوکسی‌سیته باشد (شکل ۳).



شکل ۳- میانگین فراوانی میکرونوکلئی در سلولهای PCE و NCE در اثر تزریق غلظت‌های مختلف سایمتیدین.

**** $P<0.01$ و * $P<0.05$ - اختلافات نسبت به زیر گروه کنترل می‌باشند.**

گروه دوم: در این گروه که غلظت‌های ۵۰۰، ۱۰۰۰، و ۲۰۰۰ mg/kg بنزن تزریق شد فراوانی MNPCE با

1-Micronucleated Normochromatic Erythrocytes
2-Micronucleated Polychromatic Erythrocytes

Scanned with CamScanner

افزایش دوز بنزن تا غلظت ۱۰۰۰Mg/kg افزایش دارد و در دوز ۲۰۰۰ بنزن از فراوانی آن کاسته شده است. از جهت فراوانی MNPCE بین زیر گروههای سوم و چهارم ۵۰۰ و ۱۰۰۰Mg/kg با زیر گروههای حلال و کنترل اختلافی در سطح (P<0.01) وجود دارد اما بین زیر گروه پنجم که ۲۰۰۰mg/kg بنزن را دریافت نموده است با زیر گروههای کنترل و حلال اختلاف معناداری مشاهده نمی‌شود. این غلظت را موشها بخوبی تحمل نمی‌کردند بطوریکه نیمی از آنها پس از ۲۴ ساعت می‌مردند. فراوانی MNNCE در زیرگروههای مختلف در حد پایینی است و بین فراوانی MNNCE در زیر گروههای تیمار بنزن با زیرگروههای کنترل و حلال اختلاف معناداری وجود ندارد (شکل ۴).

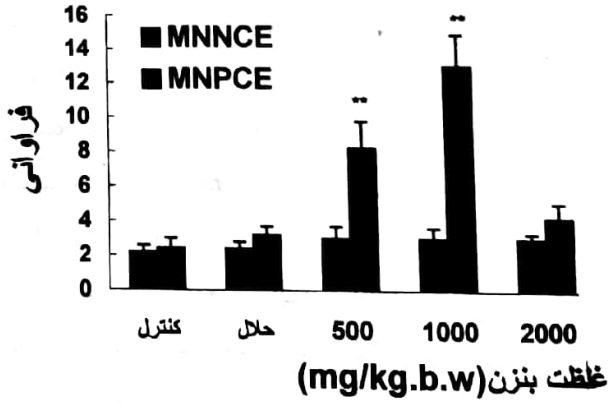
تکثیر سلولی در زیر گروههای تیمار بنزن نسبت به زیر گروههای کنترل و حلال تغییرات عمده‌ای وجود ندارد و تنها بین زیر گروهی که ۵۰۰mg/kg بنزن دریافت نموده (۰±۴۵) با زیر گروههای کنترل و حلال اختلاف معنادار در سطح P<0.05 وجود دارد (شکل ۴).

در ضمن بین افزایش غلظت بنزن و فراوانی MNPCE، MNNCE و نسبت تکثیر سلولی به ترتیب ضرایب همبستگی ۰/۰۸، ۰/۱۷ و ۰/۲۴- وجود دارد.

گروه سوم: در این گروه که غلظت‌های ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۳۰mg/kg سایمتیدین، ۲ ساعت قبل از تزریق ۱۰۰۰mg/kg بنزن تزریق شد بین افزایش سایمتیدین دریافتی و فراوانی MNPCE یک رابطه معکوس وجود دارد و بیشترین کاهش در فراوانی MNPCE با غلظت ۳۰mg/kg سایمتیدین حاصل شده است.

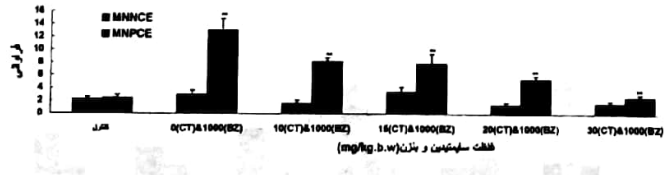
تغییرات عمده‌ای در فراوانی MNNCE و تکثیر سلولی در زیرگروههایی که سایمتیدین و بنزن دریافت نموده‌اند نسبت به زیر گروهی که تنها بنزن دریافت نموده است وجود ندارد(P>0.05). از جهت فراوانی MNPCE بین تمام زیرگروههایی که بنزن و سایمتیدین دریافت نموده است اختلاف در سطح P<0.01 وجود داشت (شکل ۵).

بین افزایش غلظت سایمتیدین دریافتی و فراوانی MNNCE, MNPCE و میزان تکثیر سلولی به ترتیب ضرایب همبستگی ۰/۸۲-، ۰/۳۱- و ۰/۲۳- وجود دارد.



شکل ۴- میانگین فراوانی میکرونوکلئی در سلولهای PCE و NCE در اثر تزریق غلظت‌های مختلف بنزن.

P<0.01 **-اختلاف معنادار نسبت به زیرگروههای کنترل و حلال (روغن زیتون) می‌باشد.



شکل ۵- اثر غلظت‌های مختلف سایمتیدین بر فراوانی میکرونوکلئی القاء شده توسط بنزن (۱۰۰۰mg/kg) در سلولهای PCE و NCE.

P<0.01**- اختلافات معنادار نسبت به زیر گروهی است.-

اختصارات: CT سایمتیدین، BZ بنزن.

که تنهاmg/kg ۱۰۰۰ بنزن دریافت نموده است.

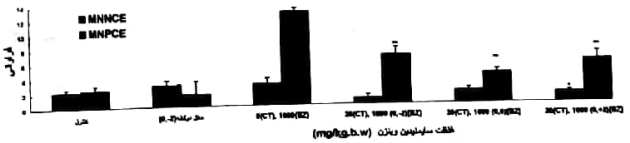
Scanned with CamScanner

گروه چهارم: در این گروه که غلظت ۲۰mg/kg سایمتیدین ۲ ساعت قبل، همزمان و ۲ ساعت بعد از تزریق ۱۰۰۰mg/kg به موشها تزریق شد.

اگر چه بین زیرگروههایی که سایمتیدین را در سه زمان متفاوت دریافت نموده‌اند با زیرگروهی که تنها بنزن دریافت نموده است اختلافی در سطح $P<0.01$ از جهت فراوانی MNPCE وجود دارد اما بیشترین اختلاف در این مورد، در زیرگروهی است که بنزن و سایمتیدین را بطور همزمان دریافت نموده‌اند.

سایمتیدین باعث کاهش فراوانی MNNCE القاء شده بوسیله بنزن نیز شده است. بیشترین تأثیر سایمتیدین بر کاهش فراوانی MNNCE القاء شده بوسیله بنزن در وقتی بود که سایمتیدین ۲ ساعت قبل از بنزن تزریق شده است $P<0.01$. تزریق سایمتیدین در سه زمان مختلف اثری بر تکثیر سلولی نداشته است. همچنین نتایج نشان دادند که تزریق حلالهای سایمتیدین و بنزن در زمانهای مختلف اثری بر سه موضوع مورد بررسی ندارد (شکل ۶).

در ضمن بین زمان تزریق سایمتیدین و فراوانی MNPCE, MNNCE و میزان تکثیر سلولی به ترتیب ضرایب همبستگی ۰/۶۴-، ۰/۳۵- و ۰/۱۵- وجود دارد.



شکل ۶- مقایسه فراوانی میکرونوکلئی در سلولهای PCE و NCE در اثر تزریق سایمتیدین و بنزن در زمانهای مختلف با زیرگروه‌های حلال.

- زیر گروه ۱۰۰۰، زیر گروهی است که تنها ۱۰۰۰mg/kg بنزن دریافت نموده است.

- زمانهای تزریق مواد برحسب ساعت در داخل پرانتز نوشته شده است.

- اختصارات: CT سایمتیدین، BZبنزن.

- غلظت mg/kg ۱۰۰۰ و ۲۰ بترتیب مربوط به بنزن و سایمتیدین است.

$P<0.01$** و $P<0.05$ * - اختلافات معنادار نسبت به زیر گروه حلال مربوطه هستند.

بحث و نتیجه گیری

نتایج نشان می‌دهد بنزن بیشترین تأثیر خود را بر افزایش فراوانی MNPCE گذاشته است و اثر کمی برفراوانی MNNCE و میزان تکثیر سلولی دارد ($P>0.05$). از اینرو توجه اصلی در این مطالعه بر تأثیر غلظت‌ها و زمانهای مختلف تزریق سایمتیدین بر فراوانی میکرونوکلئی القاء شده در سلولهای PCE مغز استخوان متمرکز شد.

فراوانی MNPCE در غلظت ۲۰۰۰mg/kg از فراوانی آن در غلظت ۱۰۰۰mg/kg بنزن کمتر است. این کاهش فراوانی MNPCE در غلظت بالاتر بنزن به القاء سیستم حفاظتی گلوتاتیون نسبت داده شده است (۱۰). در زمینه تأثیر غلظت‌های مختلف سایمتیدین بر اثرات ناشی از بنزن ملاحظه شد که سایمتیدین با یک روش وابسته به دوز باعث کاهش MNPCEهای القاء شده بوسیله mg/kg ۱۰۰۰ بنزن می‌گردد ($P<0.01, r=-0/82$).

بنابراین، نتایج نشان دادند که سایمتیدین در محدوده دوز درمانی می‌تواند یک اثر حفاظتی یا آنتی کلاستوژنیک در برابر اثرات ناشی از بنزن از خود نشان دهد و این اثر حفاظتی در وقتی که سایمتیدین و بنزن بطور همزمان تزریق می‌شوند حداکثر خواهد بود. در ادامه پژوهش اثر حفاظتی سایمتیدین بر داروهای شیمی درمانی سیتارابین و میتومایسین C نیز بررسی گردیده است و اثر آنتی کلاستوژنی سایمتیدین تایید شد و نتایج در مقاله‌ای دیگر گزارش خواهد شد.

Scanned with CamScanner

بنابراین می‌توان پیشنهاد استفاده از سایمتیدین را در مواردی که فرد بطور ناخواسته در معرض عوامل شیمیایی کلاستوژن مثل بنزن قرار دارد و از بیماریهایی چون زخم معده، سوختگی و...نیز رنج می‌برد را داد.

در اینجا دو مکانیسم را برای اثر حفاظتی سایمتیدین پیشنهاد می‌کنیم، اول از آنجائیکه متابولیت‌های بنزن باعث صدمه به DNA و شکست آن می‌شوند و متابولیت‌های بنزن از طریق سیستم سیتوکروم P_{450} ایجاد می‌شوند (۱۲،۱۱،۱۰) و با توجه به اینکه سایمتیدین قادر به مهار قابل برگشت این سیستم است (۹). بنابراین، یک راه ممکن کاهش اثرات ژنوتوکسیک بنزن توسط سایمتیدین جلوگیری از تشکیل متابولیت‌های ژنوتوکسیک بنزن می‌باشد. این مکانیسم با سایر مهارکننده‌های سیتوکروم P_{450} که مانع از تشکیل متابولیت‌های سمی بنزن شده‌اند نیز مطابقت دارد (۱۱). مکانیسم دوم، از طریق جاروب رادیکال آزاد است که قبلاً پیشنهاد شده است و می‌تواند به روش مستقیم یا غیرمستقیم باشد آنتاگونیست‌های گیرندهٔ H2 نظیر فاموتیدین، رانیتیدین و سایمتیدین جاروب کننده‌های قدرتمندی برای رادیکالهای آزاد NH2CL, HOCL ,OH می‌باشند. ثابت میزان واکنش برای واکنش این داروها با OH - که سمی‌ترین رادیکال اکسیژن می‌باشد - بطور مشخصی بسیار بالا می‌باشد (۱۵،۱۴،۱). جاروب کننده‌های رادیکال آزاد OH مؤثرترین نقش را در حفظ DNA از شکست دارند (۱۶،۵،۱). روش مستقیم به این صورت است که از آنجائیکه سایمتیدین دارای عوامل نیتروژنی است و مشابهت ساختمانی با یکسری رادیکال اسکاونجرها (WR۲۷۲۱، سیستامین و...) دارد خود بتواند رادیکالهای آزاد الکتروفیل را جاروب کند چراکه نشان داده شده ترکیبات نیتروژن‌دار نظیر سایمتیدین و ایمیدازول قادرند سبب کاهش ایجاد H_2O_2 و اکسیداسیون NADPH شوند. H_2O_2 و NADPH به ترتیب در ایجاد و مهار تشکیل رادیکال آزاد نقش دارند (۶،۷). روش غیرمستقیم جاروب رادیکال آزاد بدین صورت است که سایمتیدین با مهار سلولهای CD_8^+ و افزایش سلولهای CD_4^+ که در افزایش آنزیمهای گلوتاتیون ردوکتاز و کاتالاز نقش دارند و با افزایش سلولهای T کشنده که مانع فعالیت نوتروفیلی خون و از اینرو مانع ایجاد رادیکالهای آزاد می‌شوند نقش کاهش اثرات کلاستوژنی یا نقش آنتی کلاستوژنی را اجرا می‌کند (۸،۷،۶).

Scanned with CamScanner

جدول ۱- نتایج غلظت‌های مختلف بنزن و سایمتیدین بر فراوانی سلولهای MNNCE, MNPCE و نسبت PCE/PCE+NCE مغز استخوان موش Balb/C

گروه	زیر گروه‌ها	زمان تزریق CT نسبت به تزریق بنزن	میانگین فراوانی MNPCE	میانگین فراوانی MNNCE	میانگین نسبت PCE/PCE+NCE
۱	کنترل	-	۲/۴±۰/۶۰	۲/۲±۰/۳۷	۵۲±۰
	حلال(سرم‌فیزیولوژی)		۳/۲±۰/۵۰	۲/۴±۰/۴۰	۵۵±۰
	۵CT	-	۲/۴±۰/۲۴	۰/۸±۰/۲۰	۵۳±۰
	۱۰CT	-	۲/۶±۰/۴۰	۱/۰±۰/۳۲**	۵۴±۰
	۱۵CT	-	۳/۲±۰/۸۶	۱/۴±۰/۵۰*	۴۸±۲
	۲۰CT	-	۲/۸±۰/۳۷	۱/۴±۰/۲۴	۵۸±۱
	۳۰CT		۳/۰±۱/۲۶	۱/۶±۰/۴۱	۵۱±۲*
۲	حلال(روغن‌زیتون)	-	۳/۲±۰/۵۰	۲/۴±۰/۴۰	۵۵±۱
	۵۰۰BZ	-	۸/۲±۱/۵۶**	۳/۰± ۰/۷	۴۵±۵*
	۱۰۰۰BZ	-	۱۳/۰±۱/۸۴**	۳/۰±۰/۶۳	۵۰±۱
	۲۰۰۰BZ	-	۴/۲±۰/۸۶	۳/۰±۰/۳۲	۴۸±۱
۳	۱۰۰۰BZ،۱۰CT	-۲h	۸/۲±۰/۵۸**	۱/۶±۰/۵۱	۵۴±۱
	۱۰۰۰BZ،۱۵CT	-۲h	۷/۸±۱/۵۹**	۳/۴±۰/۸۱	۴۴±۳
	۱۰۰۰BZ،۲۰CT	-۲h	۵/۴±۰/۵۱**	۱/۴± ۰/۴	۴۸±۳
	۱۰۰۰BZ،۳۰CT	-۲h	۲/۶±۰/۴۱**	۱/۶± ۰/۴	۴۸±۴
۴	۱۰۰۰BZ،۲۰CT	۰h	۴/۲±۰/۴۹**	۱/۸۰±۰/۳۷	۵۴±۳
	۱۰۰۰BZ،۲۰CT	۲h	۶/۰±۱/۰۹**	۱/۴±۰/۲۴*	۵۱±۲
	حلال‌دوگانه (روغن‌زیتون+سرم)	۲h	۱/۶۶±۰/۴۷	۳/۰±۰/۸۲	۵۱±۰

-غلظت‌های بنزن (BZ) و سایمتیدین (CT) بر مبنای mg/kg وزن بدن موش Balb/C است.

-در هر زیر گروه آزمایشی از ۵ موش استفاده شد.

- تزریق‌ها بصورت I.P و حجم تزریق ۰/۲cc و موش‌ها ۲۴ ساعت بعد از تزریق کشته شدند و نمونه برداری انجام شد.

-در هر زیر گروه آزمایشی ۱۵۰۰ سلول PCE و بازای آن سلولهای MNNCE,MNPCE و NCE شمارش شدند.

* اختلافات معنادار $P<0.05$* و $P<0.01$** در گروههای ۱ و ۲ نسبت به زیر گروههای حلال و کنترل و در گروههای ۳و۴ نسبت به زیر گروهی است که تنها ۱۰۰۰mg/kg بنزن دریافت نموده است.

Scanned with CamScanner

REFERENCES

۱- شهیدی، مریم و مزدارانی، حسین، بررسی اثر حفاظت پرتوی داروی رانیتیدین در مقابل پرتوهای گاما، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، شماره‌های ۱۷و۱۸، زمستان ۷۶ و بهار ۱۳۷۷.

2- Nejagae, Y., Effect of estrogen on induction of micronuclei by mutagens in male mice, Muta. Res., 1991, 263(2), 21-26.

3- Sasaki, N., In vivo Anticlastogenic and antimutagenic effects of tannic acid in mice, Cell. Res., 1990, 244(7), 43-47.

4- Parmial, K.K., Soresh, P.S., Antimutagenic efficacy of higher doses of vitamin C, Muta. Res., 1993, 29(8), 157-161.

5- Reuvers, A.P., Studies on the mechanism of chemical radioprotection by dimethyl sulphoxide, Int. J. Rad., 1998, 24(5), 533-536.

6- Mozdarani, H., Vesal, N.J., Cimetidine can modifies the effects of whole body irradiation on lymphohematopoietic system, Med. J. IR., 1993, 7(2), 95-99.

7- Mozdarani, H., Gharbali, A., Radioprotective effects of cimetidine in mouse bone marrow cells exposed to γ-rays as assayed by the micronucleus test, Int. J. Rad. Biol., 64(2), 189-194.

۸- ابتکار، معصومه و حسن، ظهیرمحمد، اثر تعدیل کننده‌های سیستم ایمنی (سایمتیدین و پریمتامین) بر مهار القاء شده بوسیله گاز خردل، پایان نامه کارشناسی ارشد ایمونولوژی، ۱۳۶۷، دانشگاه تربیت مدرس.

9- Stuart, E., Goodman & Gilman pharmacological basis of therapeutic, New York, Saunders, 1995, 2, 16th ed., PP: 1236-1237.

۱۰- ارقامی، شیرازه و همکاران، بررسی سیتوژنتیکی افرادی که بطورشغلی در معرض تینر و برخی حلالهای آروماتیک قرار دارند، پایان نامه کارشناسی ارشد بهداشت حرفه‌ای، ۱۳۷۳، دانشگاه تربیت مدرس.

11- Kimilo, F., Acute cytogenetic effect of benzene on rat bone marrow cells in vivo and the effect of inducer or inhibitor of drug-metabolizing enzymes, mut. Res., 293(8), 81-90.

12- Yager, J.W., Characterisation of micronuclei induced in human lymphocytes by benzene metabolites, Canc. Res., 1990, 50(2), 393-399.

13- Heddle, J.A., Hayashi, M., Micronuclei as index of cytogenetic damage past and future; Environmental and mutagenesis, 1991, 18(1), 277-291.

14- Ching, T.L, Cimetidine and other H2-receptor antagonists as powerful hydroxyl radical scavengers, Chem. Biol. Interact., 1993,86(2), 119-127.

15- Lapenna, D., H2-receptor antagonists are scavengers of oxygen radicals, Eur. J. Clin. Invest., 1994, 24(5), 476-481.

۱۶- شریعت‌زاده. سید محمدعلی و صادقی. عبدالرحیم، رادیکالهای‌آزاد و ارتباط آنها با لیپوفوشین‌زایی بعنوان یک عامل آزار سلولی و پیری، (در دست چاپ) مجله دانشگاه علوم پزشکی ارومیه.

Scanned with CamScanner