

بررسی اثر تعدیل کنندگی فاموتیدین بر آثار کلاستوزنیک پرتوهای گاما در سلولهای اریتروسیتی مغز استخوان موش با روش آزمون میکرونوکلئی

مریم شهیدی * حسین مزادارانی ** فرhad سعیی *** (M.D.) (Ph.D.)

چکیده

سابقه و هدف : تحقیقات قبلی نشان داده اند که سایمتیدین و رانیتیدین اثرات ژنتوکسیک و کلاستوزنیک پرتوهای گاما را کاهش می دهند. در این تحقیق اثر حفاظت پرتوی داروی فاموتیدین که مانند سایمتیدین و رانیتیدین آنتاگونیست گیرنده H₂ هیستامین می باشد، به روش آزمون میکرونوکلئی در سلولهای مغز استخوان موشهای نر از نژاد Balb/c بررسی گردید.

مواد و روش ها : گروههای مختلف موش ها در معرض دوزهای مختلف این دارو (به تنهایی) قرار گرفتند. به گروههای دیگر دو ساعت قبل از تابش گیری با ۲ اشعه گاما، دوزهای مختلف این دارو به صورت داخل صفاقی تزریق شد. نمونه گیری از مغز استخوان ۲۴ ساعت پس از تابش گیری انجام شد. از سوسپانسیون مغز استخوان به روش استاندارد لام تهیه و با رنگ مای گرانوالد- گیمسا رنگ آمیزی شد. برای هر نمونه ۱۵۰۰ سلول پلی کروماتیک اریتروسیت (PCE) و به ازای آن سلولهای نورموکروماتیک اریتروسیت (NCE) و سلولهای پلی اروماتیک اریتروسیت حاوی میکرونوکلئی (MnPCE) شمارش شدند.

نتایج : نتایج نشان می دهند که تابش اشعه گاما به تنهایی سبب افزایش فراوانی میکرونوکلئی و کاهش نسبت تکثیر سلولی می گردد و تزریق هر یک از دوزهای این دارو قبل از تابش دهی سبب کاهش شدیدی (حدود دو برابر) در فراوانی میکرونوکلئی القاء شده توسط اشعه گاما می گردد (این کاهش وابسته به دوزداری مصرفی نمی باشد) ولی بر نسبت تکثیر سلولی تأثیری ندارد.

استنتاج : این دارو قادر به کاهش اثرات کلاستوزنیک اشعه گاما می باشد ولی تأثیری بر آثار سیتوکسیک اشعه گاما ندارد ($P < 0.01$). مکانیزمی که فاموتیدین توسط آن موجب کاهش اثرات کلاستوزنیک اشعه گاما می شود کاملاً مشخص نیست، احتمالاً فاموتیدین از طریق جاروب رادیکال هیدروکسیل و دارابودن خواص ضد اکسیداسیون، اثر حفاظتی خود را اعمال می نماید.

واژه های کلیدی : فاموتیدین، حفاظت پرتوی، اشعه گاما، جاروب رادیکال آزاد، آزمون میکرونوکلئی.

این تحقیق در سال ۱۳۷۴-۷۵ در دانشگاه تربیت مدرس و با حمایت مالی آن دانشگاه طی طرح مصوب شماره ۱۱۳/۳۰-۷۵ انجام پذیرفته است.

* کارشناس ارشد فیزیک پزشکی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی

☒ ساری - دانشکده پزشکی

** دکترای رادیویولوژی، عضو هیأت علمی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس

*** متخصص رادیو تراپی، عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

این تحقیق به منظور بررسی اثر داروی فاموتیدین که مانندسایمتیدین و رانیتیدین آتاگونیست گیرنده H2 هیستامین می باشد، درکاهش آثار کلاستوژنیک و سیتو توکسیک ناشی از تابش گاما، به روش آزمون میکرونوکلئی انجام شد.

فاموتیدین به منظور درمان زخم های گوارشی و درمان حالات مرضی ترشح بیش از حد اسید معده مورد استفاده دارد (۱۱). مقدار مصرف فاموتیدین ۲۰mg دو بار در روز یا ۴۰mg به هنگام خواب می باشد. مطالعات هیچ گونه اثر سرطان زایی برای فاموتیدین نشان نداده اند. در مطالعات آزمایشگاهی بر روی موش توسط آزمون میکرونوکلئی و آزمون کروموزومی عوارض موთاذن بودن برای فاموتیدین مشاهده نشده است (۱۱).

آزمون میکرونوکلئی توسط اشمید و همکارانش (Schmid *et. al.*) توسعه و تکامل یافت. این آزمون به عنوان روشی مطمئن و کارآمد در بررسی آثار موთاذنیک مواد شیمیایی و عوامل مختلف فیزیکی مورد استفاده قرار می گیرد (۱۵، ۱۳، ۱۴، ۱۲).

مواد و روش ها

موش های نر از نژاد Balb/c با سن چهار هفته از انتیتو رازی کرج خریداری شدند. موش ها به مدت ۲ هفته در حیوانخانه دانشگاه تربیت مدرس در قفس های مخصوص با جیره غذایی استاندارد تغذیه شدند. در تمامی مراحل تحقیق از موشهای با سن شش هفته استفاده شد.

حیوانات مورد بررسی در این تحقیق به ۵ گروه عمده تقسیم شدند:
الف- گروه کنترل
ب- گروه حلال که فقط تحت تزریق نرمال سالین قرار گرفتند؛

پرتوهای یونسانز قادرند به ماکرومولکولهایی که از لحاظ بیولوژیکی حائز اهمیت هستند مانند DNA، آسیب برسانند. اثربرمولکول DNA می تواند سلامت نسل را از نظر ژنتیکی و با افزایش فراوانی سرطان در جامعه به مخاطره اندازد (۱). پس از کشف قابلیت حفاظت پرتوی سیستئین در سال ۱۹۶۹ (۲)، تعداد متناهی از ترکیبات از لحاظ دارابودن خواص حفاظت پرتوی مورد آزمایش قرار گرفتند. بعضی از داروهای جدید مانند β -مرکاپتواتیل آمین (MEA)، سیستامین، آمینواتیل ایزو تیو اورونیم (AET) و WR-2721 به عنوان مؤثرترین محافظهای پرتوی معرفی شدند (۳). WR-2721 که مؤثرترین آنهاست دارای بالاترین فاکتور کاهش دوز (Dose Reduction Factor) برابر با ۲/۷ در مقابله با پرتوهای گاما می باشد (۴). متأسفانه کاربرد کلینیکی مواد محافظه پرتوی به علت سمیت آنها محدود است. تلاش در جهت تولید و شناسایی مواد محافظه پرتوی که بتوانند حفاظت مناسبی رادر دوزهایی که بتوان آنها را برای تحمیل کرد و همچنین دارای کمترین عوارض جانبی باشند ادامه دارد (۵).

تحقیقات نشان داده اند که سایمتیدین در دوز ۱۵mg/kg قادر است از آسیب بافت لمفو همپوپتیک در مقابله آسیهای ناشی از تابش گاما با DRF > ۱/۵ محافظت نماید (۶). همچنین توسط آزمون میکرونوکلئی نشان داده شده است که سایمتیدین قادر به کاهش اثرات کلاستوژنیک ناشی از تابش گاما، پرتوهای نوترون و بتزن، در سلول های اریتروسیتی مغز استخوان موش می باشد (۷، ۸، ۹). اثرات حفاظتی رانیتیدین نیز در مقابله اشعه گاما بررسی گردیده است و نشان داده شده که این دارو قادر به کاهش اثرات سیتوژنیک اشعه گاما می باشد (۱۰).

گروههای سه تایی در جعبه نگهدارنده مقوایی قرار داده شدند و تحت تابش 2Gy اشعه گاما قرار گرفتند. فاصله منبع تا موش‌ها 80cm و دوز ریت دستگاه $95/195\text{Gy/min}$ بود.

نمونه گیری از موش‌های تابش دیده 24 ساعت پس از تابش گیری و از موش‌هایی که فقط مورد تزریق دارو قرار گرفته بودند 24 ساعت پس از تزریق دارو انجام شد. در این عمل موش‌ها از طریق جابجایی مهره گردانی (قطع نخاع) کشته شدند. مغز استخوان فمور با فشار سرم جنین گوساله (انگلستان، Gibco) خارج گردید و سوسپانسیون سلولی تهیه شد. لوله محتوی سوسپانسیون به مدت 6 دقیقه و با سرعت 1000 دور دردقيقة سانتریفوژ شد. پس از سانتریفوژ، سرم موجود در بالای لوله دور ریخته شد و سلولهای رسب کرده، در باقیمانده سرم حل گردید و یک قطره از این محلول بر روی هر یک از لامها چکانده شد و گستره لام تهیه گردید. لامها به مدت 24 ساعت در دمای اتاق در مجاورت هوای معمولی قرار گرفتند تا کاملاً فیکس و آماده رنگ آمیزی شوند. رنگ آمیزی با استفاده از رنگ مای گرانوالد گیمسا (آلمن Merck) انجام شد. با این رنگ آمیزی سلولهای اریتروسیت پلی کروماتیک (PCEs) به رنگ آبی - بنفش و سلولهای اریتروسیت نورموکروماتیک (NCEs) به رنگ زرد - نارنجی در می‌آیند.

برای شمارش سلولها از میکروسکوپ با عدسی شیئی 100 برابر استفاده شد. برای هر حیوان 1000 سلول PCE به ازای آن سلولهای NCE و سلولهای PCE حاوی میکرونوکلئی (MnPCEs) به دقت مورد شمارش واقع شدند. به منظور بررسی اثربخشی بودن (سیتو توکسیک) بر سلول‌های مغز استخوان، نسبت PCEs/PCEs+NCEs به ازای 1000 سلول PCE تعیین شد. متغیرهایی که در این تحقیق تحت بررسی آماری قرار گرفتند عبارت بودند از سلولهای MnPCEs و نسبت PCEs/PCEs+NCEs.

ج - گروه اشعه گاما که ابتدا مورد تزریق نرمال سالین قرار گرفته و پس از 2 ساعت تحت تابش 2Gy اشعه گاما قرار گرفتند؛

د - گروه فاموتیدین که فقط مورد تزریق دوزهای مختلف فاموتیدین قرار گرفتند؛

ه - گروه فاموتیدین توأم با تابش اشعه گاما که ابتدا مورد تزریق دوزهای مختلف فاموتیدین قرار گرفته و 2 ساعت پس از آن تحت تابش 2Gy اشعه گاما قرار گرفتند؛

پودر داروی فاموتیدین (هند، Globe Organics Limited) از طریق شرکت دارویی کیمیدارو تهیه گردید. دوزهای $0/625$ ، $1/25$ ، $2/5$ ، 5 ، 10 و 20 میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از فاموتیدین توسط حل کردن مقادیر متفاوت پودر این دارو در نرمال سالین تهیه و به موش‌ها به طریق داخل صفاقی تزریق شد. دوزهای انتخاب شده بر مبنای مضاری از دوزهای مورد استفاده در درمان زخم‌های گوارشی بود.

جهت تهیه شکل دارویی فاموتیدین، با توجه به حلalit داروی فوق که در محدوده $1000-10000$ قسمت حلal soluble می‌باشد، تنها تهیه حداقل غلظت $\frac{mg}{ml} 1.1365$ (مناسب برای دوز 10 mg/kg به میزان $1/2$ سی سی برای میانگین وزنی موش‌های $22/73$ گرمی) امکان پذیر بود. لازم به توضیح است که با توجه به حلالیت پائین دارو و عدم امکان تهیه شکل تزریقی مناسب، برای دوز 20 mg/kg از دوز 10 mg/kg با حجم دو برابر (4 سی سی) استفاده گردید. جهت افزایش سرعت حلالیت از بالا بردن دما تا 37°C (دمای مطمئن بدون تخریب دارو) استفاده گردید.

جهت تابش دهی موشها با پرتوهای گاما، از یکی از دستگاههای کیالت 60 موجود در بخش رادیوتراپی بیمارستان امام خمینی تهران استفاده شد. موش‌ها در

بر فراوانی MnPCEs و نیز نسبت PCEs/PCEs+NCEs تأثیری نداشته اند ، همچنین بین گروههایی که دوزهای مختلف را دریافت نموده اند نیز در متغیرهای مذکور اختلاف معنی داری وجود ندارد.

بنابراین در این تحقیق دوزهای انتخابی از این دارو، به تنها بی فاقد اثرات کلاستوژنیک و سیتو توکسیک می باشد.

۲- بررسی تأثیر دوزهای مختلف فاموتیدین بر آثار اشعه گاما :
نتایج مربوط به ۲Gy تابش دهی با اشعه گاما و تأثیر تزریق دوزهای مختلف دارو دو ساعت قبل از تابش دهی ،

برای نشان دادن وجود اختلاف معنی دار بین گروههای مورد نظر از آنالیز واریانس یکطرفه و برای نشان دادن این که کدام یک از گروهها در سطح ۰/۰۵ و ۰/۰۱ با یکدیگر اختلاف معنی دار دارند از آزمون LSD استفاده شد.

نتایج

۱- بررسی اثر دوزهای مختلف فاموتیدین :
نتایج تزریق دوزهای مختلف فاموتیدین در فراوانی میکرونوکلئی و نیز نسبت تکثیر سلولی در جدول ۱ آمده است. بررسی های آماری و نتایج نشان می دهد دوزهای مختلف فاموتیدین در مقایسه با گروه کنترل ،

جدول شماره ۱: نتایج تأثیر دوزهای مختلف فاموتیدین در حضور یا عدم حضور اشعه گاما

PCEs/PCEs+NCEs — x ± SD	MnPCEs/1500CEs — x ± SD	گروه
۰/۴۱ ± ۰/۰۳	۵/۰۰ ± ۱/۰۳	کنترل
۰/۴۳ ± ۰/۰۵	۵/۰۰ ± ۰/۹۹	حال
۰/۳۷ ± ۰/۰۶	۲/۶۷ ± ۰/۳۳	* ۰ / ۶۲۵ FT
۰/۴۸ ± ۰/۰۴	۳/۰۰ ± ۰/۰۸	۱ / ۲۵ FT
۰/۳۷ ± ۰/۰۲	۳/۳۳ ± ۱/۴۵	۲ / ۵ FT
۰/۵۴ ± ۰/۰۵	۱/۶۷ ± ۰/۳۳	۰ FT
۰/۴۹ ± ۰/۰۳	۳/۶۷ ± ۰/۳۳	۱۰ FT
۰/۴۹ ± ۰/۰۳	۴/۰۰ ± ۰/۸	۲۰ FT
۰/۲۵ ± ۰/۰۳	۱۰/۶۴ ± ۱۱/۱۶	** (۲Gy) گاما
۰/۲۴ ± ۰/۰۵	۴۷/۶۷ ± ۷/۱۳	۰ / ۶۲۵ FT + گاما
۰/۱۸ ± ۰/۰۱	۶۰/۶۷ ± ۹/۱۱	۱ / ۲۵ FT + گاما
۰/۲۸ ± ۰/۰۵	۵۸/۶۷ ± ۴/۶۳	۲ / ۵ FT + گاما
۰/۲۳ ± ۰/۰۲	۴۳/۶۷ ± ۲/۳۳	۰ گاما + گاما
۰/۱۹ ± ۰/۰۲	۴۵/۰۰ ± ۱/۰۳	۱۰ گاما + گاما
۰/۱۴ ± ۰/۰۱	۴۵/۳۳ ± ۷/۳۱	۲۰ گاما + گاما

* دوز فاموتیدین بر مبنای mg/kg می باشد و FT نمایانگر داروی فاموتیدین می باشد.

** جهت حذف اثرات استرس زایی تزریق و تداخل آن در پاسخ با تابش اشعه، تابش دهی ۲ ساعت پس از تزریق ۰/۲ میلی لیتر نرمال سالین به عنوان بلانک صورت پذیرفت.

نتایج بالا نشان می دهند که تزریق دوزهای مختلف این دارو قادر به کاهش فراوانی MnPCEs القاء شده توسط اشعه گاما شده است و این کاهش وابسته به دوز داروی دریافتی قبل از تابش دهی نمی باشد.

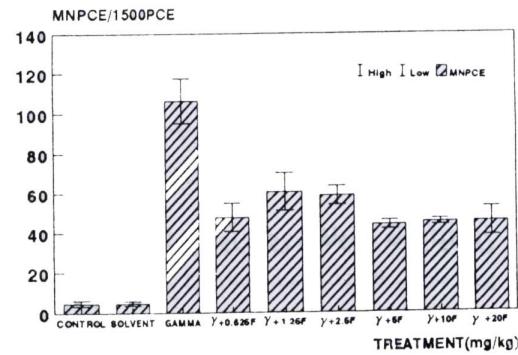
از لحاظ نسبت PCEs/PCEs+NCEs بررسی های آماری در سطح $P < 0.01$ نشان می دهد که الف- گروه کنترل و اشعه گاما اختلاف معنی دار دارند. ب- بین گروه کنترل و هر یک از گروههایی که دوزهای مختلف از این دارو را قبل از تابش گیری دریافت نموده بودند اختلاف معنی دار وجود دارد. ج- بین گروه اشعه گاما و هر یک از گروههای دارویی توأم با اشعه گاما اختلاف معنی دار وجود ندارد.

نتایج بالا نشان می دهند که تزریق دوزهای مختلف این دارو قادر به افزایش نسبت تکثیر سلولی که در اثر تابش گاما کاهش یافته بود، نشده است.

بحث

آزمون میکرونونکلئی یک روش جایگزین مطمئن برای ارزیابی اثرات کلاستورژنیک عوامل فیزیکی و شیمیایی است (۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵). چنانچه در جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۱ نشان داده شده است اشعه گاما به طور مؤثری فراوانی سلول های پلی کروماتیک اریتروسیت حاوی میکرونونکلئی (MnPCEs) را افزایش داده است. تابش گیری از پرتوهای یون ساز موجب ایجاد آسیب هایی در ماکرومولکول های سلول از جمله DNA می شود. بیش از ۳۰ درصد اثر پرتوهای ایکس و گاما بر مولکول DNA به طور مستقیم و حدود ۷۰ درصد اثرناشی از عمل غیرمستقیم است (۱۶، ۱۷). در اثر برخورد فوتونها به مولکول های آب درون سلولی، انواع گوناگونی از مولکول های فعال از جمله رادیکال های یونی و رادیکال های آزاد تولید می شوند. از این بین به ویژه رادیکال آزاد هیدروکسیل (OH^\bullet) موجب بیشترین اثر بیولوژیکی بر DNA می گردد (۱۸، ۱۹). مشخص شده

در مقایسه با گروه کنترل و اشعه گاما در جدول ۱ و نمودار ۱ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۱: تغییرات فراوانی MnPCEs در گروههای کنترل، اشعه گاما و گروههایی که دوزهای مختلف فاموتیدین را قبل از تابش دهی دریافت نموده اند.

همچنان که در جدول ۱ و نمودار ۱ مشاهده می شود، اشعه گاما فراوانی MnPCEs را نسبت به گروه کنترل شدیداً افزایش داده است. تزریق هر یک از دوزهای فاموتیدین قبل از تابش دهی، فراوانی MnPCEs را نسبت به گروهی که فقط تحت تابش اشعه گاما قرار داشتند کاهش داده و تقریباً به نصف رسانده است. بررسی های آماری نیز مطالب بالا را تأیید می کند به نحوی که با $P < 0.01$ از لحاظ فراوانی MnPCEs الف - بین گروه کنترل و اشعه گاما اختلاف معنی دار وجود دارد. ب- بین گروه کنترل با گروههایی که قبل از تابش دهی هر یک از دوزهای فاموتیدین را دریافت نموده بودند اختلاف معنی دار وجود دارد. ج- گروه اشعه گاما با هر یک از گروههایی که فاموتیدین را قبل از تابش دهی دریافت نموده بودند اختلاف معنی دار دارد. د- بین هر یک از گروههایی که دوزهای مختلف فاموتیدین را قبل از تابش دهی دریافت نموده بودند با یکدیگر اختلاف معنی داری وجود ندارد.

هیستامین را در معده مهار سازند قادرند به عنوان جاروب کننده های بسیار قدرتمند رادیکال هیدروکسیل نیز عمل کنند (۲۱، ۲۲). تحقیقات لپنا و همکارانش (Lapenna *et al.*) نشان داد که آنتاگونیست های گیرنده H₂ هیستامین جاروب کننده های مؤثری برای OH[°], HOCl, NH₂Cl, OH[°] داروها با OH[°] که سمی ترین رادیکال اکسیژن محسوب می شود به طور مشخصی بسیار بالاست. این ثابت برای فاموتیدین sec⁻¹ mol⁻¹ × 10¹⁰ ، برای سایمتیدین sec⁻¹ mol⁻¹ × 10¹⁰ و برای رانیتیدین sec⁻¹ mol⁻¹ × 10⁹ است در حالی که جاروب کننده های معروف OH[°] ، مانیتول و آلوپرینول ثابت دارای واکنش sec⁻¹ mol⁻¹ × 10⁹ می باشند (۲۱). این ثابت برای جاروب کننده فیزیولوژیک OH[°] ، گلوکر برابر sec⁻¹ mol⁻¹ × 10⁹ است (۲۱).

مقایسه این ارقام نشان می دهد که آنتاگونیست های گیرنده H₂ هیستامین به ویژه سایمتیدین و فاموتیدین از قدرت نسبتاً بالاتر در جاروب رادیکال هیدروکسیل (OH[°]) برخوردار می باشند.

آچی (Achey) مشاهده کرد که جاروب کننده های رادیکال OH[°] مؤثرترین نقش را در حفاظت مولکول ایفا می کنند (۲۴). بنابراین کاهش فراوانی DNA میکرونوكلئی در این مطالعه ممکن است ناشی از اثر فاموتیدین در سطح سلولی بوده باشد.

در نتیجه این تحقیق نشان می دهد که اشعه گاما موجب ایجاد میکرونوكلئی در سلول های PCE مغز استخوان می شود و فاموتیدین به طور مؤثری تعداد MnPCEs را کاهش می دهد که روند کاهش وابسته به دوز فاموتیدین نیست. مکانیزمی که فاموتیدین اثر کلاستوژنیک پرتوهای گاما را کاهش می دهد مشخص نیست احتمال دارد این اثر از طریق مکانیزم جاروب

است که بخش بزرگی از پارگی های تک رشته ای و دو رشته ای DNA در اثر عمل رادیکال های آزاد هیدروکسیل ایجاد می شوند (۱۷، ۱۸، ۱۹). از آن جا که پارگی های دو رشته DNA منجر به شکست کروموزومی می شوند (۲۰، ۱۹) و همچنین ایجاد میکرونوكلئی میین رخداد شکست ساده کروموزومی است (۱۳)، احتمال دارد که قسمت اعظم میکرونوكلئی های ایجاد شده در اثر تابش اشعه، ناشی از ایجاد و عمل رادیکال آزاد هیدروکسیل در اریتروسیت های مغز استخوان باشد.

وقتی دوزهای مختلف فاموتیدین دو ساعت قبل از تابش گیری تزریق شد، فراوانی اریتروسیت های حاوی میکرونوكلئی با فاکتور کاهش دوز (DRF) بین ۱/۸ تا ۲/۳ کاهش یافت.

بررسی هایی که با سایمتیدین همراه با اشعه گاما (۷) و نوترون های سریع در دوزهای کم (۸) انجام شد نشان داده که سایمتیدین فراوانی میکرونوكلئی ایجاد شده توسط اشعه گاما یا نوترون را در اریتروسیت های مغز استخوان موش با DRF بیش از ۱/۵ برابر کاهش می دهد. در ادامه این بررسی ها گزارش شد که سایمتیدین اثر بتنز را که به احتمال زیاد از طریق ایجاد رادیکال آزاد در سیستم مغز استخوان اثر ژنوتوكسیک ایجاد می کند، تا دو برابر کاهش می دهد (۹). آزمایش های انجام شده با یکی دیگر از داروهای این گروه، رانیتیدین نیز قابلیت حفاظت پرتوی این دارو را اثبات نموده است (۱۰). نتایج این تحقیقات میین آن است که علی رغم تفاوت ساختاری شیمیابی، همه این داروها با مکانیزم مشابهی از ایجاد اثرهای ژنتیکی پرتوهای یون ساز جلوگیری می کنند.

چینگ و همکاران (Ching *et.al.*) نشان داده اند که آنتاگونیستهای گیرنده های H₂ هیستامین مانند سایمتیدین، بوریم آمید، رانیتیدین، فاموتیدین و تیوتیدین علاوه بر این که به خوبی می توانند ترشح اسیدناشی از تحریک با

آقای دکتر علی اکبر شرفی و جناب آقای دکتر دهشیری و پرسنل بخش پرتو درمانی بیمارستان امام خمینی تهران و همچنین از مسئولین محترم شرکت دارویی کیمیدارو که داروی فاموتیدین را به رایگان در اختیارمان قرار دادند قدردانی می نماییم.

رادیکال های آزاد به ویژه رادیکال آزاد هیدروکسیل انجام پذیرد.

سپاسگزاری
بدین وسیله از راهنمایی های ارزشمند جناب

فهرست منابع

- 1- Coggle JE. Biological Effects of Radiation. Taylor and Francis Ltd. 2nd edition, 1987.
- 2- Patt HM, Mayer SH. Radiation dose reduction by cysteine. Journal of Comparative Physiology. 1953; 42: 327-41.
- 3- Davidson DE, Greman MM. Radiological characterization of some improved radioprotectors. In: Radiation Sensitizers; Their use in the Clinical Management of Cancer. Edited by: W. Brady (Masson , New York) ,1980; PP: 309-20.
- 4- Durand RE. Radioprotection by WR-2721 in vivo at low oxygen tension: implication for its mechanisms and actions. British Journal of Cancer, 1983; 47: 387-92.
- 5- Tubiana M, Dutreix J. Introduction to Radiobiology. Taylor and Francis Ltd, 1990.
- 6- Mozdarani H, Vessal NJ. Cimetidine can modify the effects of whole body gamma irradiation on lymphohematopoietic systems. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran. 1993; 7(2):95-99.
- 7- Mozdarani H, Garbail A. Radioprotective effects of cimetidine in mouse bone marrow cells exposed to gamma rays as assayed by the micronucleus test. Int. J. Radiat. Biol. 1993; 64(2) : 189-94.
- 8- Mozdarani H, Khoshbin-khoshnazar AR. In vivo protection by cimetidine against fast neutron induced micronuclei in mouse bone marrow cells. Cancer letters. 1998; 124 : 65-71.
- 9- Mozdarani H, kamali S. Antigenotoxic effects of cimetidine against benzene induced micronuclei in mouse bone marrow erythrocytes. toxicology letters. 1998; 99 : 53-61.
- 10- شهیدی م، مزدارانی ح ، بررسی اثر حفاظت پرتوی داروی رانیتیدین در مقابل پرتوهای گاما، نامه دانشگاه مجله علمی-پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، زمستان ۷۶ و بهار ۷۷، شماره ۱۷ و ۱۸ صفحات ۵۰-۵۵
- 11- Physician's Desk Reference (PDR) , 47th Edition.1993.
- 12- Matter B, Schmid W. Trenimon induced chromosomal damage in bone marrow cells of six mammalian species, evaluated by the micronucleus test. Mutation Research , 1971; 12: 417-25.
- 13- Savage JRK. A comment on the quantitative relationship between micronuclei and chromosomal aberration. Mutation Research. 1989; 207 : 33-36.
- 14- Schmid W.The Micronucleus Test.Mutation Research. 1975; 31: 9-15.

- 15- Heddle JA. A rapid in vivo test for chromosomal damage. *Mutation research*, 1973; 18 : 187-90.
- 16- Walter H, Hubert VL. *Biophysics*. Springer-Verlag, H. 1983; 6: 289-99.
- 17- Chapman JD, Reuvers AP. The time-scale of radioprotection in mammalian cells. *Experientia. Suppl.* 1977; 27: 9-18.
- 18- Copeland ES. Mechanism of radioprotection- A review. *Photochem. Photobiol.* 1978; 28: 839- 44.
- 19- Siddiqi MA, Bothe E. Single and double strand break formation in DNA irradiated in aqueous solutions: dependence on dose and OH radical scavenger concentration. *Radiat. Res* 1987;112 : 449- 63 .
- 20- Alpen EL. *Radiation Biophysics* Prentice- Hall International Editions, 1990.
- 21- Ching TL, Haenen GR, Bast A. Cimetidine and other H2 receptor antagonists as powerful hydroxyl radical scavengers. *Chem. Biol. Interact* 1993; 86 (2): 119-29.
- 22- Ching TL, Jong J. Structural characteristics of histamine H2 receptor antagonists that scavenge hypochlorous acid. *European Journal of pharmacology Molecular pharmacology section*.1994;268:89-93.
- 23- Lapenna D, DeGioia S, Mezzetti L. H2-receptor antagonists are scavengers of oxygen radicals. *European Journal of Clinical Investigation*. 1994; 24: 476-81.
- 24- Achey Ph, Duryea H. Production of DNA Strand breaks by the hydroxyl radicals. *Int. J. Radiat. Biol.* 1974; 25(6): 595-601.