دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان‌نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان:

بررسی تأثیر داروی سولینداک سولفید در برابر آسیب سیتوژنتیکی ناشی از پرتو یونیزان روی لنفوسیت‌های خونی انسان

توسط:

فرزانه نبی‌زاده حقیقی

اساتید راهنما:

دکتر مهدی انصاری

دکتر مهدی رضایی‌فر

استاد مشاور:

دکتر سیده عاتکه ترابی‌زاده

پاییز ۱۳۹۹ شماره پایان‌نامه: ۱۲۳۰

Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy

Pharm. D Thesis

Title:
Evaluation of effect of sulindac sulfide on genotoxicity induced by ionizing radiation on human lymphocytes

By:
Farzaneh Nabizadeh Haqiqi

Supervisors:
Dr. Mehdi Ansari Dogaheh
Dr. Mehdi Rezaeifar

Advisor:
Dr. Seyedeh Atekeh Torabizade

Autumn 2020 **Thesis No:1230**

اظهارنامه و حق انتشار

اینجانب **فرزانه نبی‌زاده حقیقی** متعهد می‌شوم موارد مذکور در این پایان‌نامه حاصل فعالیت‌های پژوهشی خود بوده و مسئولیت صحت داده‌ها و اطلاعات گزارش شده در این پایان‌نامه را به عهده می‌گیرم. تمامی حقوق مادی و معنوی این پایان‌نامه متعلق به دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان بوده و هرگونه استفاده تنها با کسب اجازه ممکن خواهد بود. استناد به مطالب و نتایج این پایان‌نامه درصورتی‌که به نحو مناسب ارجاع داده شود، بلامانع است.

امضا دانشجو

تاریخ ۱۳۹۹/۸/۲۱

خلاصه

مقدمه: رادیکال‌های آزاد، نقش مهمی در از بین بردن سلول‌های سرطانی و آسیب به سلول‌های سالم دارند. پرتوهای یونیزان به‌طور غیرمستقیم از طریق تولید رادیکال‌های آزاد H^+ و OH^- می‌توانند سبب مرگ سلولی شوند. سولینداک یک داروی غیرفعال درمانی است؛ که در صورت مصرف خوراکی در بدن متابولیزه شده و متابولیت سولفید آن، مانند سایر ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی، می‌تواند آنزیم سیکلواکسیژناز را مهار نماید. خاصیت آنتی‌اکسیدانی سولینداک سولفید ناشی از گروه گوگرد بوده و می‌تواند موجب کاهش آسیب سیتوژنتیکی ناشی از اشعه یونیزان شود. لنفوسیت‌های خونی به اشعه بسیار حساس هستند؛ برای ارزیابی آسیب سیتوژنتیکی در برابر اشعه به عنوان پروتکل پذیرفته شده‌اند. هدف از این مطالعه، تعیین میزان تأثیر سولینداک سولفید بر روی آسیب ژنتیکی ناشی از اشعه یونیزان بر روی لنفوسیت‌های خونی انسان است.

روش‌ها: برای بررسی اثر محافظتی داروی سولینداک سولفید، ۱۰ میلی‌لیتر از خون محیطی سه داوطلب گرفته شده و با غلظت‌های مختلف از دارو به مدت ۲ ساعت انکوبه گردید. به نمونه‌ها اشعه ایکس با دوز ۱/۵ گری تابیده شده، برای تحریک رشد سلول‌ها فیتوهماگلوتینین و برای توقف رشد سلول‌های دو هسته‌ای از سایتوکلازین استفاده شد. پس از جداسازی، لنفوسیت‌ها، با روش میکروسکوپی مورد ارزیابی قرار گرفتند. فعالیت آنتی‌اکسیدانی سولینداک سولفید با استفاده از روش FRAP (قدرت احیای آهن ترکیبات آنتی‌اکسیدانی) و DPPH اندازه‌گیری شد. همچنین سطح مالون‌دی‌آلدهید (MDA) و فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در سلول‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: یافته‌ها نشان می‌دهد که فراوانی میکرونوکلئای نسبت به گروه اشعه کاهش معنی‌داری یافته است ($p<۰/۰۰۱$) و بیشترین اثر محافظتی در برابر پرتو در غلظت ۲۵۰ میکرومولار دیده شده است. از طرفی مقدار مالون‌دی‌آلدهید نیز کاهش یافته و سطح فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در سلول‌های پرتو دیده افزایش یافته است.

نتیجه‌گیری: با توجه به پژوهش حاصله می‌توان نتیجه گرفت که داروی سولینداک سولفید، یک رادیوپروتکتیو مناسب سلول‌های انسانی نرمال، در برابر استرس اکسیداتیو و آسیب ژنتیکی ناشی از پرتوهای یونیزان است.

واژه‌های کلیدی: سولینداک سولفید، آسیب سیتوژنتیکی، لنفوسیت‌های خونی، رادیوپروتکتیو.

Abstract

Introduction: Free radicals play an important role in killing cancer cells and damaging normal tissue. Ionizing radiation indirectly can cause cell death by producing free radicals H^+ and OH^-. Sulindac is a prodrug that is metabolized by oral administration. Sulfide metabolite which,like other non-steroidal anti-inflammatory drugs, can inhibit the cyclooxygenase enzyme. The antioxidant properties of sulindc sulfide are due to the sulfur group and can reduce the cytogenetic damage caused by ionizing radiation. Since blood lymphocytes are highly sensitive to radiation, they have been accepted as a protocol for evaluation of cytogenetic damage against radiation. Evaluation of effect of sulindac sulfide on genotoxicity induced by ionizing radiation on human lymphocytes.

Methods: To investigate the protective effect of sulindac sulfide 10 ml of blood, three volunteers were extracted and incubated with different concentrations of the drug for 2 hours. The specimens were irradiated with 1.5 Gray X-rays, to stimulate cell growth we added phytohaemagglutinin and then add cytochalasin B for stop growing cell. after Separation the lymphocyts observed with microscope. Total antioxidant activity of the SS was measured by using FRAP (Ferric reducing antioxidant power) and DPPH assay. Also the malondialdehyde (MDA) levels and the activity of superoxide dismutase (SOD) on the exposed cells were evaluated.

Results: The results showed that the frequency of micro-nuclei was significantly decreased compared to the radiation group ($p<0.001$) and the highest protective effect was observed at 250 μM concentration. On the other hand, which led to decrease malondialdehyde levels while superoxide dismutase activity showed an increase in the exposed cells.

Conclusion: It could be concluded that Sulindac sulfide as a good radioprotective agent protect the human normal cells against the oxidative stress and genetic damage induced by ionizing radiation.

Keywords: Sulindac Sulfide, Genotoxicity, Human lymphocytes, Radioprotective.

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

خلاصه II

Abstract IV

فهرست مطالب V

فهرست جدول‌ها VIII

فهرست شکل‌ها IX

فهرست نمودارها ۱۰

فصل اول: مقدمه

۱-۱- پیشگفتار و هدف ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۲- سرطان ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۲-۱- فاکتورهای ایجاد سرطان ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۲-۲- اتیولوژی سرطان ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۲-۳- روش‌های درمان سرطان ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۳- رادیوتراپی ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۳-۱- تاریخچه رادیوتراپی ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۳-۲- اصول کلی آسیب‌رسی در اثر رادیوتراپی ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۳-۳- انواع رادیوتراپی ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۳-٤- عوارض رادیوتراپی ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-٤- سرطان و پرتوهای یونیزان ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۵- محافظت سلولی در برابر پرتو ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۵-۱- داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) **Error! Bookmark not defined.**

۱-۵-۲- سولینداک..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۶- روش‌های ارزیابی آسیب به سلول ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۷- ارزیابی فعالیت آنتی‌اکسیدانی ..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۷-۱- روش DPPH..... **Error! Bookmark not defined.**

۱-۷-۲- روش قدرت احیای آهن ترکیبات آنتی‌اکسیدانی **Error! Bookmark not defined.**

فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها

۲-۱- مواد مورد استفاده ..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۲- دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده ..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۳- نرم‌افزارها ..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴- روش انجام آزمایش ..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱- روش میکرونوکلئای سلول خونی..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۱- نمونه‌گیری خون از داوطلب سالم..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۲- جمع‌آوری نمونه‌های خون..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۳- آماده‌سازی تجهیزات..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۴- تهیه محیط کشت..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۵- تهیه محلول استوک ..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۶- تهیه نمونه برای پرتودهی..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۷- پرتودهی..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۸- اضافه کردن فیتوهماگلوتینین..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۹- اضافه کردن سایتوکلازین B..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۱۰- جداسازی لنفوسیت‌ها..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۱۱- تهیه لام..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۱۲- رنگ‌آمیزی لام..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۱۳- شمارش سلول..... **Error! Bookmark not defined.**

۲-۴-۱-۱۴- شرایط شمارش سلول‌های دوهسته‌ای... **Error! Bookmark not defined.**

۲-٤-۱-۱۵- شرایط شمارش میکرونوکلئای در سلول‌ها **Error! Bookmark not defined.**
۲-٤-۲- اندازه‌گیری فعالیت آنتی‌اکسیدانی **Error! Bookmark not defined.**.....
۲-٤-۲-۱- آزمون DPPH **Error! Bookmark not defined.**.....
۲-٤-۲-۲- آزمون قدرت احیای آهن ترکیبات آنتی‌اکسیدانی (FRAP) **Error! Bookmark not defined.**
۲-٤-۳- اندازه‌گیری مالون‌دی‌آلدهید **Error! Bookmark not defined.**.....
۲-٤-٤- اندازه‌گیری آنزیم سوپراکسید دیسموتاز **Error! Bookmark not defined.**.....
۲-۵- آزمون‌های آماری ..... **Error! Bookmark not defined.**

فصل سوم: نتایج

۳-۱- نتایج حاصل از شمارش میکرونوکلئای ..... **Error! Bookmark not defined.**
۳-۲- نتایج حاصل از آزمون DPPH ..... **Error! Bookmark not defined.**
۳-۳- نتایج حاصل از آزمون FRAP..... **Error! Bookmark not defined.**
۳-٤- نتایج حاصل از اندازه‌گیری مالون‌دی‌آلدهید ..... **Error! Bookmark not defined.**
۳-۵- نتایج حاصل از اندازه‌گیری آنزیم سوپراکسید دیسموتاز **Error! Bookmark not defined.**

فصل چهارم: بحث و نتیجه‌گیری

٤-۱- بحث و نتیجه‌گیری..... **Error! Bookmark not defined.**
٤-۲- پیشنهادات ..... **Error! Bookmark not defined.**

منابع

منابع ۱۱

پیوست‌ها

پیوست الف: تصویر مقاله چاپ شده از نتایج حاصل از پایان‌نامه **Error! Bookmark not defined.**

پیوست ب: داده‌های آنالیز آماری در آزمون میکرونوکئای **Error! Bookmark not defined. ..**

فهرست جدول‌ها

عنوان **صفحه**

جدول ۱-۱- فاکتور تغذیه‌ای و خطر ابتلا به سرطان.ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

جدول ۲-۱- مواد و وسایل یک بار مصرف مورد استفاده ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

جدول ۲-۲- دستگاه‌ها و تجهیزات مورد استفاده... .ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

جدول ۲-۳- نرم‌افزارهای مورد استفاده..... .ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

جدول ۳-۱- میانگین و انحراف معیار میکرونوکلئاهای شمارش شده در ۳ داوطلب ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

فهرست شکل‌ها

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱- بیشترین سرطان تخمین زده شده و مرگ‌ومیر در ایالت متحده آمریکا به تفکیک جنسیت در سال ۲۰۱۹ ..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

شکل ۱-۲- اثرات مستقیم و غیرمستقیم اشعه بر DNA ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

شکل ۱-۳- اثر پرتو یونیزان و زمان رخداد حوادث ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

شکل ۱-٤- ساختار ۲،۲-diphenyl-1-picrylhydrazyl ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

شکل ۲-۱- لنفوسیت دوهسته‌ای (بزرگنمایی ۱۰۰۰×) ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

فهرست نمودارها

عنوان **صفحه**

نمودار ۳-۱- میانگین میکرونوکلئای‌های شمارش شده در داوطلبین ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار ۳-۲- اثرات به دام انداختن رادیکال‌های آزاد توسط غلظت‌های مختلف سولینداک سولفید را در برابر آسکوربیک اسید ..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار ۳-۳- اثرات غلظت‌های مختلف سولینداک سولفید و آسکوربیک اسید بر احیاکنندگی فریک ..... ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار ۳-٤- میزان مالون‌دی‌آلدهید در برابر گروه‌های مختلف ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

نمودار ۳-۵- میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز را در برابر گروه‌های مختلف ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

منابع

[1] Vogelstein B, Kinzler KW. **The genetic basis of human cancer**. NewYork: McGraw-Hill, 2002: 211-2٢٠.

[2] Bentzen SM. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. **Nat Rev Cancer** 2006; 6:702.

[3] Dunavoelgyi R, Dieckmann K, Gleiss A, Sacu S, Kircher K, Georgopoulos M, *et al.* Radiogenic side effects after hypofractionated stereotactic photon radiotherapy of choroidal melanoma in 212 patients treated between 1997 and 2007. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2012; 83:121-8.

[4] Attar M, Molaie KY, Khansari NE. Effect of high dose natural ionizing radiation on the immune system of the exposed residents of Ramsar Town, Iran. **Iran J Allergy Asthma Immunol** 2007; 6(2): 1-5.

[5] Santos F, Teixeira L, Lúcio M, Ferreira H, Gaspar D, Lima JL, *et al.* Interactions of sulindac and its metabolites with phospholipid membranes: an explanation for the peroxidation protective effect of the bioactive metabolite. **Free Radic Res** 2008; ٤٢:٦٣٩–٥٠.

[6] Walter G, Gunn MD. Ackerman and del Regato's cancer: diagnosis, treatment, and prognosis. **J Am Med Assoc** 1985, 254(9): 1227.

[7] Morris D, Kearsley J, Williams CH. **Cancer: a comprehensive clinical guide**. ١□□ □□. □□□: □□□ □□□□□ ١٩٩٨: ٢١١–٢٢٥.

[8] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. **CA Cancer J Clin** 2019; ٦٩:٧–٣٤.

[9] Boogar IR, Rostami R. The psychosocial and demographical risk factors of cancer (Tehran 2011). **J Kermanshah Univ Med Sci** 2013; 17:30-40.

[10] Amereh F, Jahangiri-Rad M, Mazloomi S, Rafiee M. The role of environmental and lifestyle factors in the incidence and prevalence of cancer. **J Environ Health Eng** ٢٠١٦□ ٤:٣٠–٤٢.

[11] Pourfallah T. Technology-driven improvement in cancer treatment. **Razi J Med Sci** 2018; 25:30.

[12] Lerner IJ, Kennedy B. The prevalence of questionable methods of cancer treatment in the United States. **CA Cancer J Clin** 1992;42:181-91.
[13] Bonan PRF, Pires FR, Lopes MA, Di Hipólito Jr O. Evaluation of salivary flow in patients during head and neck radiotherapy. **Pesquisa Odontológica Brasileira** 2003; ١٧:١٥٦–٦٠.

[14] Kerr JF, Winterford CM, Harmon BV. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy. **Cancer** 1994;73:2013-26.

[15] Khan FM, Gibbons JP. **Khan's the physics of radiation therapy**. 5th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2014: 114-13٤.
[16] HamzaviJahromi Z, ZolghadriJahromi S, HemayatkhahJahromi V, KargarJahromi H, Erfanian S. Protective effect of curcumin agains gamma-radiation on testis of Rats. **Hormozgan Med J** 2014;18:121-31.

[17] Weinberg RA. **The biology of cancer: second international student edition**. Armenia:W.W. Norton & Company, 2013: 1-28.
[18] Nasca P, Pastides H. **Fundamentals of cancer epidemiology**. 14th ed. NewYork: Jones & Bartlett Publishers, 2001: 231-240.
[19] Mukherjee D, Coates PJ, Lorimore SA, Wright EG. Responses to ionizing radiation mediated by inflammatory mechanisms. **Am J Pathol** 2014; 232:289-9٩.
[20] Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. **Lancet Oncol** ٢٠٠٩ ١٠:٧١٨–٢٦.

[21] Jagetia GC. Radioprotective potential of plants and herbs against the effects of ionizing radiation. **J Clin Biochem Nutr** 2007;40:74-81.
[22] Ahmed N. Alloxan diabetes-induced oxidative stress and impairment of oxidative defense system in rat brain: neuroprotective effects of cichorium intybus. **Int J Diabetes Metab** 2009; 17:105-9.

[23] Bender MA, Griggs HG, Bedford JS. Mechanisms of chromosomal aberration production III. Chemicals and ionizing radiation. **Mutat Res** 1974;23:197-2١٢.
[24] Haghparast A, Seidi M, Moradhas B, Taghipour M. Uniformity of dose distribution in target volume in radiotherapy techniques for breast after mastectomy. **J Shahrekord Univ Med Sci** 2014; 3-6.

[25] Ward JF. DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability. **Prog Nucleic Acid Res Mol Biol** ۱۹۸۸؛ ۳۵:۹۵–۱۲۵.

[26] Azzam EI, Jay-Gerin J-P, Pain D. Ionizing radiation-induced metabolic oxidative stress and prolonged cell injury. **Cancer Lett** 2012; 327:48-60.

[27] Yashar CM. Basic principles in gynecologic radiotherapy. **Clinical gynecologic oncology**. armenia: Elsevier. 2018:586-605.

[28] Hunt B. A Practical guide to IMRT. **Med Phys** 2003; 30:2565-6.

[29] West CM, Barnett GC. Genetics and genomics of radiotherapy toxicity: towards prediction. **NPJ Genom Med** 2011; 3:52.

[30] AMERI A, Abbasinazari M, Fazeli A, Sarafzadeh F, Mahboubi A. The effect of oral selenium on radiotherapy induced mucositis in patients with head and neck cancer: a pilot double-blind study. **J Kerman Univ Med Sci** 2016; 13-20.

[31] Zakaryaee V, Hosseinimehr SJ. Supplement antioxidant administration during radiotherapy in cancer, yes or no? **Clin Excell** 2013;1:44-63.

[32] Ron E. Ionizing radiation and cancer risk: evidence from epidemiology. **Radiat Res** 1998;150:S30-S41.

[33] Sachs RK, Brenner DJ. Solid tumor risks after high doses of ionizing radiation. **Proc Natl Acad Sci** 2005;102:13040-5.

[34] Kleinerman RA. Cancer risks following diagnostic and therapeutic radiation exposure in children. **Pediatr Radiol** 2006;36:121-5.

[35] Kwabi-Addo B, Lindstrom TL. Cancer causes and controversies: Understanding risk reduction and prevention. 1st ed. Armenia: **Understanding Risk Reduction and Prevention**, 2011: 214-226.

[36] Boice Jr JD, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, *et al.* Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. **Radiat Res** 1988;116:3-55.

[37] Paul P, Unnikrishnan M, Nagappa A. Phytochemicals as radioprotective agents-A review. **J Nat Prod Resour** 2011; 2(2): 137-150.

[38] Sasse AD, de Oliveira Clark LG, Sasse EC, Clark OAC. Amifostine reduces side effects and improves complete response rate during radiotherapy: results of a meta-analysis. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 2006; 64:784-91.

[39] Arora R, Gupta D, Chawla R, Sagar R, Sharma A, Kumar R, *et al.* Radioprotection by plant products: present status and future prospects. **Phytother Res** 2005;19:1-2۲.

[40] Pillai TG, Damodharan DP. Prevention of radiation-induced chromosome damage in mouse bone marrow by aqueous leaf extract of *Chicorium intybus*. **J Cell Mol Biol** ۲۰۰۷؛ ٦:٥٩–٦٤.

[41] Hosseinimehr SJ. Trends in the development of radioprotective agents. **Drug Discov Today** 2007; 12:794-805.

[42] Alok A, Adhikari J, Chaudhury N. Radioprotective role of clinical drug diclofenac sodium. **Mutat Res** 2013;755:156-62.

[43] Hedayati M, Shafaghati N, Hosseinimehr SJ. Resveratrol mitigates genotoxicity induced by iodine-1۳۱ □□ □□□□□□□□ □□□□□ □□□□□□□□□□□□. □□□□□□ □□□□□□□□ □□□□□□□□ ۲۰۱۳؛ ٥۲:۲۸۷–۹۱.

[44] Velioğlu-Öğünç A, Şehirli Ö, Toklu HZ, Özyurt H, Mayadağli A, Ekşioğlu-Demiralp E, *et al.* Resveratrol protects against irradiation-induced hepatic and ileal damage via its anti-oxidative activity. **Free Radic Res** 2009;43:1060-71.

[45] Cheki M, Yahyapour R, Farhood B, Rezaeyan A, Shabeeb D, Amini P, *et al.* COX-۲ □□ □□□□□□□□□□□□□: □ □□□□□□□□□□ □□□□□□ □□□ □□□□□□□□□□□□□□□□ □□□ radiosensitization. **Mol Pharmacol** 2018;11:173-83.

[46] Borek C. Antioxidants and radiation therapy. **J Nutr** 2004;134:3207S-9S.

[47] Laube M, Kniess T, Pietzsch J. Development of antioxidant COX-2 inhibitors as radioprotective agents for radiation therapy-a hypothesis-driven review. **Antioxidants** ۲۰۱٦؛ ٥:١٤.

[48] Juchelková L, Hofer M, Pospíšil M, Pipalová I. Radioprotective effects of flurbiprofen and its. **Physiol Res** 1998;47:73-80.

[49] Scheper MA, Nikitakis NG, Chaisuparat R, Montaner S, Sauk JJ. Sulindac induces apoptosis and inhibits tumor growth *in vivo* in head and neck squamous cell carcinoma. **Neoplasia** 2007; 9:192.

[50] Lee TK, Stupans I. Radioprotection: the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and prostaglandins. **J Pharm Pharmacol** 2002;54:1435-45.

[51] Cimolai N. The potential and promise of mefenamic acid. **Expert Rev Clin Pharmacol** 2013; 6:289-305.

[52] Hosseinimehr SJ, Nobakht R, Ghasemi A, Pourfallah TA. Radioprotective effect of mefenamic acid against radiation-induced genotoxicity in human lymphocytes. **Radiat Oncol J** 2015;33:256.

[53] Rice PL, Goldberg RJ, Ray EC, Driggers LJ, Ahnen DJ. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase 1/2 phosphorylation and induction of apoptosis by sulindac metabolites. **Cancer Res** 2001;61:1541-7.

[54] Williams CS, Goldman AP, Sheng H, Morrow JD, DuBois RN. Sulindac sulfide, but not sulindac sulfone, inhibits colorectal cancer growth. **Neoplasia**1999;1:170.

[55] Wu Y-L, Sun B, Zhang X-J, Wang S-N, He H-Y, Qiao M-M, *et al.* Growth inhibition and apoptosis induction of sulindac on human gastric cancer cells. **World J Gastroenterol** 2001;7:796.

[56] Masunaga R, Kohno H, Dhar DK, Kotoh T, Tachibana M, Kubota H, *et al.* Sulindac inhibits growth of rat colon carcinoma by inducing apoptosis. **Eur Surg Res** ٢٠٠٠; ٣٢:٣٠٥–٩.

[57] Piazza GA, Keeton AB, Tinsley HN, Gary BD, Whitt JD, Mathew B, *et al.* A novel sulindac derivative that does not inhibit cyclooxygenases but potently inhibits colon tumor cell growth and induces apoptosis with antitumor activity. **Cancer Prev Res** ٢٠٠٩; ٢:٥٧٢–٨٠.

[58] Li X, Pathi SS, Safe S. Sulindac sulfide inhibits colon cancer cell growth and downregulates specificity protein transcription factors. **BMC Cancer** 2015;15:974.

[59] Piazza GA, Rahm ALK, Krutzsch M, Sperl G, Paranka NS, Gross PH, *et al.* Antineoplastic drugs sulindac sulfide and sulfone inhibit cell growth by inducing apoptosis. **Cancer Res** 1995;55:3110-6.

[60] Ma L, Xie Y-L, Yu Y, Zhang Q-N. Apoptosis of human gastric cancer SGC-٧٩٠١ cells induced by mitomycin combined with sulindac. **World J Gastroenterol** 2005; ١١:١٨٢٩.

[61] Choi H, Kim H, Lee H, Huh G, Seo S, Jeong J, *et al.* Lactacystin augments the sulindac-induced apoptosis in HT-29 cells. **Apoptosis** 2003;8:301-5.

[62] Shao J, Xin X-y, Wei Y, Duan H-x. Sulindac resensitizes cisplatin-resistant human ovarian cancer cells CP70. **Obstet Gynecol** 2011; 208-0211.

[63] Esteghamati A, Zarban A, Doosti M. Evaulation of antioxidant status and oxidative stress markers in type II diabetes mellitus. **Int J Endocrinol Metab** 2001;3:239-4٥.

[64] Iarmarcovai G, Ceppi M, Botta A, Orsiere T, Bonassi S. Micronuclei frequency in peripheral blood lymphocytes of cancer patients: a meta-analysis. **Mutat Res** 2008; ٦٥٩:٢٧٤–٨٣.

[65] Fenech M. The *in vitro* micronucleus technique. **Mutat Res** 2000;455:81-9٥.

[66] Szabo M, Idiţoiu C, Chambre D, Lupea A. Improved DPPH determination for antioxidant activity spectrophotometric assay. **Chem Paper** 2007; 61:214-6.

[67] Leaves L. Antioxidant activity by DPPH radical scavenging method of ageratum conyzoides. **Am J Med** 2014;1:244-9.

[68] Hosseini S, Gharachorloo M, Ghiassi TB, Ghavami M. **A review of antioxidant capacity assays (reactions, methods, pros and cons)**. Tehran: Amirkabir 2014; 4(44): ٨٩–١١١.

[69] Organisation for economic co-operation and development. Test No. 487: ***in vitro* mammalian cell micronucleus test**, Pentead: OECD Publishing 2014; 26.

[70] Davis JM. **Animal cell culture: essential methods**. NewYork: John Wiley & Sons, 2011: 245-280.

[71] Harrison MA, Rae IF. **General techniques of cell culture**. USA: Cambridge University Press, 1997: 118-142.

[72] Berthois Y, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS. Phenol red in tissue culture media is a weak estrogen: implications concerning the study of estrogen-responsive cells in culture. **Proc Natl Acad Sci** 1986;83:2496-500.

[73] Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, Hiraku Y, Murata M. Crosstalk between DNA damage and inflammation in the multiple steps of carcinogenesis. **Int J Mol Sci** 2017; ١٨:١٨٠٨.

[74] Milligan J, Aguilera J, Ward J. Variation of single-strand break yield with scavenger concentration for plasmid DNA irradiated in aqueous solution. **Radiat Res** ١٩٩٣; ١٣٣:١٥١–٧.

[75] Gruber BM, Bubko I, Krzyszton-Russjan J, Anuszewska EL. Synergistic action of doxorubicin and sulindac in human cervix carcinoma cells-studies on possible mechanisms. **Med Sci Monit** 2009;16:BR45-BR51.

[76] Pangburn HA, Ahnen DJ, Rice PL. Sulindac metabolites induce proteosomal and lysosomal degradation of the epidermal growth factor receptor. **Cancer prev rev** 2010; ٣:٥٦٠–٧٢.

[77] Runge R, Oehme L, Kotzerke J, Freudenberg R. The effect of dimethyl sulfoxide on the induction of DNA strand breaks in plasmid DNA and colony formation of PC Cl3 mammalian cells by alpha, beta, and auger electron emitters 223 Ra, 188 Re, and ٩٩ □□. □□□□□□ □□□ ٢٠١٦□٦:٤٨.

[78] Mavragani IV, Laskaratou DA, Frey B, Candéias SM, Gaipl US, Lumniczky K, *et al.* Key mechanisms involved in ionizing radiation-induced systemic effects. A current review. **Toxicol Res** 2016;5:12-33.

[79] Mukherjee D, Coates PJ, Lorimore SA, Wright EG. The *in vivo* expression of radiation-induced chromosomal instability has an inflammatory mechanism. **Radiat Res** 2011; 177:18-24.

[80] Cosar M, Kaner T, Sahin O, Topaloglu N, Guven M, Aras AB, *et al.* The neuroprotective effect of sulindac after ischemia-reperfusion injury in rats. **Acta Cir Bras** 2014; 29:268-73.

[81] Modi JP, Prentice H, Wu J-Y. Sulindac for stroke treatment: neuroprotective mechanism and therapy. **Neural Regen Res** 2014;9:2023.

[82] Hosseinimehr SJ, Ahmadi A, Mahmoudzadeh A, Mohamadifar S. Radioprotective effects of Daflon against genotoxicity induced by gamma irradiation in human cultured lymphocytes. **Environ Mol Mutagen** 2009;50:749-52.

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی

پایان نامه خانم فرزانه نبی زاده حقیقی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۳ به شماره: ۱۲۳۰

تحت عنوان:

بررسی تاثیر داروی سولیندک سولفید در برابر آسیب سیتوتوکسیکی ناشی از پرتو نیزان روی لنفوسیتهای خونی انسان

استاد (اساتید) راهنما:

دکتر مهدی انصاری

دکتر مهدی رضایی فر

استاد مشاور:

دکتر عاتکه السادات ترابی زاده

هیئت محترم داوران:

۱- دکتر غلامرضا دهقان ۲-دکتر محمدحسن مصحفی

در تاریخ ۹۹/۰۸/۲۱ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ۱۹,۷۸
(با حروف) نوزده و هفتاد و هشت صدم به تصویب رسید.

محمدرضا نخعی
کارشناس اداره پایان‌نامه

دکتر مصطفی پورنامداری
رئیس اداره پایان‌نامه

دکتر میترا مهربانی
معاون پژوهشی دانشکده

دکتر باقر امیرحیدری
رئیس دانشکده