

VI.SUMMARY

X-rays represent a form of electromagnetic irradiation that may affect most exposed cells depending on the dose. This type of radiation may cause increased levels of reactive oxygen species (ROS), either directly or through radiolysis of water. Reactive oxygen species can damage electron transport chain proteins that in turn can create more radicals, which cause increased oxidative stress. Whenever the endogenous antioxidant mechanisms are not fully functional, it is expected that the increase in oxidative stress might cause cellular injury by inducing oxidative damage to various molecules, including increased lipid and protein oxidation. Free radicals can interfere with signaling cascades through regulation of protein activities. On the other hand, free radical signaling could be mediated by cytokines, the participation of which in cellular pathways is modulated by the redox status. The cytokine mediators of oxidative stress can alter redox equilibrium by affecting reduced/oxidized glutathione shuttling and recycling. This, by necessity, indicates alterations in the activity of the participating enzymes.

Our strategy of protection against cellular damage by deep x-irradiation was built on restoring homeostasis of the disturbed biochemical pathways by affording protection to and preventing damage of essential macromolecules. The use of agents known to preserve membrane integrity and protect the folding and hydration of proteins would, by necessity, preserve the function of receptors and the activities of the different enzymes including those with antioxidant or DNA repair properties. Compatible solutes, including ectoine, are known to possess such properties and therefore are worth trying to protect cellular elements against the damaging effect of x-irradiation.

The present study was undertaken to investigate the effect of acute exposure to low level of whole body deep x-irradiation on cellular oxidative stress in the mouse. Production of free radicals and the efficacy of antioxidant defense in the liver, brain and testicles were assessed. The relationship between the extent of oxidative stress and the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines as well as the changes in prostaglandin E₂ were also considered.

male Swiss albino mice, weighing 20-22 g each, were used as the experimental animals and were divided into the following groups:

Group 1: of six (6) animals served as negative controls.

Group 2: of 12 animals were irradiated by a single dose of 2 Gy by exposure for one minute. Six (6) animals were sacrificed after one day and the other six (6) after 7 days.

Group 3: of 12 animals were irradiated by a single dose of 6 Gy by exposure for three minutes. Six (6) animals were sacrificed after one day and the other six (6) after 7 days.

Animals in groups 2 and 3 received intraperitoneal injections of saline.

Group 4: of 12 animals were irradiated by a single dose of 2 Gy. Six (6) animals received a single dose of 200 mg ectoine per kg body weight, and were sacrificed after one day. The other six (6) received the same daily doses of ectoine and sacrificed after one week.

Group 5: of 12 animals were irradiated by a single dose of 6 Gy. Six (6) animals received a single dose of 200 mg ectoine per kg body weight, and were sacrificed after one day. The other six (6) received the same daily doses of ectoine and sacrificed after one week.

At the end of the designated times animals were sacrificed by cervical dislocation. Each sacrificed animal was decapitated and the bones at the top of the skulls were excised to remove the whole brain. The liver and the testicles were also dissected, and the three organs were quickly washed with ice-cold saline. All specimens were properly labeled and kept at -80 °C until assayed for the following parameters:

- Interleukin-1 β (IL-1) and interleukin-6, (IL-6) representing pro-inflammatory cytokines
- Interleukin-10 (IL-10), representing anti-inflammatory cytokines
- Malondialdehyde (MDA) as well as total, reduced (GSH) and oxidized glutathione (GSSG) to evaluate oxidative stress
- Prostaglandin E₂ (PGE₂).

The effects of whole body x-irradiation were qualitatively similar on all three organs tested, but quantitatively different depending on the organ and the radiation dose. Both of the pro-inflammatory cytokines, IL-1 and IL-6 increased at one day after irradiation with both x-ray doses (2Gy and 6 Gy) in the liver, brain and testicles with the highest rise seen in the liver.

After one day of irradiation with the 2 Gy dose the level of IL-1 in the liver almost doubled (93.1% increase) going up to 3-fold that of control after 7 days. The effect of the 6 Gy dose was more prominent, as the mean values of IL-1 were 3-fold the control after one day and 6-fold after seven days. The changes in the concentration of IL-1 in the brain were similar to those in the liver. The 2 Gy dose caused mean increases over control levels of 33.9% after one day and 121.5% after 7 days. Much higher increases were observed with the 6 Gy dose reaching 404.3% after one day and 555.4% after 7 days. The percentage changes were apparently high because the levels in the control group were lower than what was seen in the liver. Such control level was even lower in the testicles. The 2 Gy dose caused increases of 46.0% and 144.4% one and seven days post-irradiation. With the 6 Gy the calculated values were 6.5-fold and 9.3-fold the control in these 2 time points.

The effects of x-rays on IL-6 paralleled those of IL-1. One day after irradiation with 2 Gy the level of IL-6 in the liver was more than 3-fold the control value followed by a substantial increase to more than 10-fold that of control after 7 days. Irradiation with 6Gy gave higher values. The levels of IL-6 in the liver tissue, after one day and 7 days, were more than 8-fold and 16-fold that of control respectively. IL-6 in the brain showed a substantial relative increase as a result of x-irradiation. With the 2 Gy such increases were 521.8% after one day and 919.4% after 7 days. With the 6 Gy IL-6 reached levels more than 12-times the control value after one day and more than 17-times after 7 days. In mouse testicles, one day after the 2 Gy dose an increase of 88.2% of IL-6 was detected, that went up to 160.3% above control after 7 days. The effect of the 6 Gy was greater as IL-6 reached levels about 5.4-fold and 9.7-fold the control, one and seven days after irradiation respectively. These results indicated that the effects of radiation were not momentary, but were progressive with time. The reported effects of cytokines in case of irradiation are conflicting. Several possible mechanisms of radioprotection have emerged including reduction of oxidation damage and apoptosis. In contrast, sensitizing mechanisms may include increased oxidative damage, which may occur in absence of scavenger induction, as well as enhanced apoptosis.

The rise in the pro-inflammatory interleukins was coupled with concomitant increase in the anti-inflammatory IL-10. The pattern of change in IL-10 was the same as seen with the other determined interleukins. In the liver, exposure to the 2 Gy radiation dose caused increases, above the mean control level, of 151.8% after one day and 581% after 7 days. These values were higher after the 6Gy dose reaching 443.6% and 945.5% after one day and 7 days. Although the level in the brain was much lower than in the liver, it showed a large increase as a result of exposure to x-irradiation. At day one after the 2 Gy dose its level was about 3.4-fold that of control and went up to more than 6-fold after 7 days. The increase was even greater following irradiation with 6 Gy, as the level exceeded 7.6-times and 12.1-times that of control after one day and 7 days respectively. The level of IL-10 in the testes also increased as a result of exposure of the animals to x-irradiation. Exposure to the 2 Gy radiation dose caused increases of 86.8% after one day and 581% after 7 days, above the mean control level. These values were higher after the 6Gy dose reaching 6.6-fold and 18.5-fold the control value after one day and 7 days. Such increased production of this anti-inflammatory cytokine may represent an attempt of the affected cells to balance the actions of the pro-inflammatory cytokines or to modulate their effects on other signaling pathways. It is generally recognized that counteraction of the inflammatory response to radiation is important to attenuate acute radiation effects and prevent consequences. It has been proposed that the biological activities of IL-10 in modulating inflammation in this case may be caused, in part, by down-regulation of pro-inflammatory cytokines and the expression of their receptors and up-regulation of cytokine inhibitors.

The disturbance by low-dose x-irradiation was also seen in the changes in the levels of PGE₂. The behavior of this prostaglandin was again similar to what was seen with the interleukins. Both doses of x-rays caused an increase in its level starting on the first day

after irradiation and continued to rise to higher levels on day seven. It is known that cytokines, like IL-1, can increase the production of prostaglandins and it is postulated that the effects associated with the rise in interleukin- 1 may actually be due to induction of PG synthesis.

X-rays causes increased ROS production that result in increased lipid peroxidation. Malondialdehyde , the principal product in this case is generally used as indication of oxidative stress. After one day of irradiation by a 2Gy dose the mean level of MDA was 3.8-fold that of control. Contrary to what was expected, the level decreased by 7.1% after seven days although it was still 3.6-times the control level. The 6 Gy dose gave qualitatively similar results, but quantitatively higher levels. The level of MDA was 5.3-fold that of control after one day and only 2.9-fold after 7 days. Whether the decrease in MDA observed on day seven may be taken as an early sign of recovery or it may be due to excessive damage of cellular membranes causing depletion of fatty acids, particularly arachidonic acid, because of extensive production of interleukins and PGE₂ or due to decreased activity of the oxidative enzymes, needs to be clarified.

The effect of low-dose x-irradiation on glutathione was not as strong as may be expected. There were no statistically significant differences in the results of total glutathione among all the groups of mice as compared to control values. However, there were differences among the values of the reduced and oxidized forms. The effect was relatively higher after one day of irradiation with a tendency toward recovery and going back to near control. Because of the initial reduced and oxidized levels in the control group, the percentage changes in the irradiated groups were apparently large.

It could be clearly seen from the results obtained in this work that treatment with ectoine modulated the biochemical effects induced by x-irradiation. Such modulating action was dependent on frequency of dosing of this compatible solute. The effect after a single dose was variable, sometimes increasing the parameter tested and some other times causing a decrease, as could be seen after one day of treatment. However, repeated administration gave more uniform results. The seven consecutive doses given over one week caused all the tested biochemical parameters to go back to near normal values. This gave a clear indication that probably ectoine needs to accumulate in the cells before it affords protection. It should be noted that ectoine accumulates to molar levels in radio-resistant microorganisms. Accordingly, it should be recommended that ectoine be administered repeatedly to protect against irradiation effects. Whether pretreatment with ectoine would prevent cellular damaging effect of ionizing radiation is worth investigating. If successful, it would afford protection to radiologists and technicians continuously exposed to ionizing radiation whether from the x-ray imaging machines or from ionizing radiation devises for tumor treatment.

REFERENCES

1. Jagetia GC, Reddy TK, Modulation of radiation induced alteration in the antioxidant status of mice by naringin. *Life Sci* 2005; 77:780-94.
2. Lushbaugh CC, Cassarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer* 1976; 37: 1111-20.
3. L'Annuziata MF. Nuclear radiation, its interaction with matter and radioisotope decay. In: L'Annuziata MF, El-Baradei M, Burkat W (eds). *Handbook of radioactivity analysis*. 2nded. USA: Academic Press; 2003. 1-117.
4. Grupen C, Cowan G, Eidelman SD, Stroh T. *Astroparticle physics*. USA: Springer; 2005.
5. National Institute of Standards and Technology (NIST). The international system of units (SI). In: Taylor BN, Thompson A (eds). *NIST special publication 330*, Dept. of Commerce. Gaithersburg: National Institute of Standards and Technology; 2008. 1-89.
6. Bolus NE. Basic review of radiation biology and terminology. *J Nucl Med Technol* 2001; 29: 67-73.
7. Spitz DR, Azzam EI, Li JJ, Glus D. Metabolic oxidation/reduction reactions and cellular responses to ionizing radiation: a unifying concept in stress response biology. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23: 311-22.
8. Perkau A. Role of superoxide dismutase in modification of radiation injury. *Br J Cancer (Suppl. 8)* 1987; 87-95.
9. Kryston TB, Georgiev B, Pissis P, Georgakilas AG. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutat Res* 2011; 711: 193-201.
10. Tamminga J, Kovalchuk O. Role of DNA damage and epigenetic DNA methylation changes in radiation-induced genomic instability and bystander effects in germ line in vivo. *Current Mol Pharmacol* 2011; 4: 115-25.
11. Thannickal VJ, Fanburg BL. Reactive oxygen species in cell signaling. *Am J Physiol, Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279: L1005- 28.
12. Halliwell B, Cross CE. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. *Environ. Health Perspect* 1994; 102 (Suppl. 10):5-12.
13. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39: 44-84.
14. Inoue M, Sato EF, Nishikawa M, Park AM, Kira Y, Imada I, et al. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Curr Med Chem* 2003; 10: 2495-505.

References

15. Turrens JF. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. *J Physiol* 2003; 552:335–44.
16. Wickens AP. Ageing and the free radical theory. *Respir Physiol* 2001; 128(3): 379-91.
17. Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist Update* 2004;7: 97–110.
18. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160: 1-40.
19. Toyokuni S, Okamoto K, Yodoi J, Hiai H. Persistent oxidative stress in cancer. *FEBS Lett* 1995; 358: 1–3.
20. Chang CL, Marra G, Chauhan DP, Ha HT, Chang DK, Ricciardiello L. Oxidative stress inactivates the human DNA mismatch repair system. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 283: C148–54.
21. Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med* 2000; 28: 1685-96.
22. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrit Metab Cardiovascular Dis* 2005; 15: 316-28.
23. Cahoib AD, Cho SJ, Desbarats J, Lovrić J, Maysinger D. Quantum dot-induced cell death involves Fas upregulation and lipid peroxidation in human neuroblastoma cells. *J Nanobiotechnology* 2007; 5: 1.
24. Hecker M, Ullrich V. On the mechanism of prostacycline and thromboxane A2 biosynthesis. *J Biol Chem* 1989; 264: 141-50.
25. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malonaldehyde as a biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997; 43: 1209-14.
26. Esterbauer H, Schaur R, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 81-128.
27. Voitkun V, Zhitkovich A. Analysis of DNA-protein cross-linking activity of malondialdehyde in vitro. *Mutat Res* 1999; 424: 97-106.
28. Pastoret A, Federici G, Bertini E, Piemonti F. Analysis of glutathione: Implication in redox and detoxification. *Clin Chim Acta* 2003; 333: 19-39.
29. Schaffer FQ, Buettner GR. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of glutathione disulfide/glutathione couple. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 1191-212.

References

30. Droge W, Schulze-Osthoff K, Mihm S, Galter D, Schenk H, Eck HP, et al. Functions of glutathione and glutathione disulfide in immunology and immunopathology. *FASEB J* 1994; 8: 1331-8.
31. Esposito F, Agosti V, Morrone G, Morra F, Cuomo G, Rosso T, et al. Inhibition of the differentiation of human myeloid cell lines by redox changes induced through glutathione depletion. *Biochem J* 1994; 301: 649-53.
32. Sen CK, Khanna S, Reznick AZ, Roy S, Packer L. Glutathione regulation of tumor necrosis factor-alpha-induced NF kappa B activation in skeletal muscle-derived L6 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 237: 645-9.
33. Knoepfel L, Steikuhler C, Carri MT, Rotilio G. Role of zinc-coordination and of glutathione redox couple in the redox susceptibility of human transcription factor Sp1. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 201: 871-7.
34. Das SK, White AC, Fanburg BL. Modulation of transforming growth factor-beta 1 antiproliferative effect on endothelial cells by cysteine, cystine and N-acetylcysteine. *J Clin Invest* 1992; 90: 1649-56.
35. White AC, Das SK, Fanburg BL. Reduction of glutathione is associated with growth restriction and enlargement of bovine pulmonary artery endothelial cells produced by transforming growth factor-beta 1. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1992; 6: 364-8.
36. Cantin AM, Larivee P, Begin RO. Extracellular glutathione suppresses human lung fibroblast proliferation. *Am J Resp Cell Mol Biol* 1990; 3: 79-85.
37. Meister A, Tate SS. Glutathione and related gamma-glutamyl compounds: biosynthesis and utilization. *Annu Rev Biochem* 1976; 45: 559-604.
38. Circu ML, Aw TY. Glutathione and apoptosis. *Free Radic Res* 2008; 42: 689-706.
39. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Annu Rev Biochem* 1983; 52: 711-60.
40. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Atheroscler Thromb Vas Biol* 2011; 31: 986- 1000.
41. Rouzer CA, Marnett LJ. Structural and functional differences between cyclooxygenases (review): fatty acid oxygenases with a critical role in cell signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 34-44.
42. Henze B, Brune K. Cyclooxygenase-2: 10 years later. *J Pharmacol Exper Therap* 2002; 300(2): 367-75.
43. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 387-437.
44. Smith WL, De Witt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular and molecular biology. *Ann Rev Biochem* 2000; 69: 145-82.
45. Tai HH, Ensor CM, Tong M. Prostaglandin catabolizing enzymes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002; 68-69: 483-93.

References

46. Schuster VL. Prostaglandin transport. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002; 68-69: 633-47.
47. Schuster VL. Molecular mechanism of prostaglandin transport. *Annu Rev Physiol* 1998; 60: 221-42.
48. Fitzpatrick FA, Aguirre R, Pike JE. The stability of 13, 14-dihydro-15-keto PGE₂. *Prostaglandin* 1980; 19: 917-31.
49. Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structure, properties and functions. *Physiol Rev* 1999; 79: 1193-226.
50. Desia S, April H, Nwaneshiudu C, Ashby B. Comparison of agonist-induced internalization of human EP₂ and EP₄ prostaglandin receptors: role of the carboxyl terminus in EP₄ receptor sequestration. *Mol Pharmacol* 2000; 58: 1279-86.
51. Legler DF, Bruckne M, Uetz-von Allmen E, Krause P. Prostaglandin E₂ at new glance: novel insights in functional diversity offer therapeutic chances. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 198-201.
52. van Wyk JJ. Remembrances of our founders. Will growth factors, oncogenes, cytokines, and gastrointestinal hormones return us to our beginnings?. *Endocrinology* 1992; 130: 3-5.
53. Cannon JG. Inflammatory cytokines in nonpathological states. *News Physiol Sci* 2000; 15: 298-303.
54. Whiteside LT. Introduction to Cytokines as Targets for Immunomodulation. In: House RV, Descotes F (eds). *Cytokines in human health immunotoxicology, pathology, and therapeutic applications*. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2007. 1-16.
55. Neta R. Modulation with cytokines of radiation injury: suggested mechanism of action. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 1463-5.
56. Beg AA, Baltimore D. An essential role for NFκB in preventing TNF-α-induced cell death. *Nature* 1996; 274: 782-4.
57. Dinarello CA, Kluger MJ, Powanda MC. *The Physiological and pathological effects of cytokines*. New York: Liss; 1990.
58. Dinarello CA, Wolff SM. Mechanisms of disease: the role of interleukin 1 in disease. *N Engl J Med* 1993; 328:106–13.
59. Sorensen TT, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med* 1988; 318:727–32.
60. O'Neill LAJ. Toward an understanding of the signal transduction pathways for interleukin-1. *Biochem Biophys Acta* 1995;1266: 31-44.

References

61. Bomalaski JS, Steiner MR, Simon PL. IL-1 increases phospholipase A2 activity, expression of phospholipase A2-activating protein and release of linoleic acid from the murine T-helper cell line EL-4. *J Immunol* 1992; 148: 155-60.
62. Huwiler A, Pfeilschifter J. Interleukin-1 stimulates de novo synthesis of mitogen-activated protein kinase in glomerular mesangial cells. *FEBS Lett* 1993; 350: 135-8.
63. Xing Z, Gauldie J, Cox G, Baumann H, Jordana M, Lei ZF, et al. IL-6 is an anti-inflammatory cytokine required for controlling local or systemic acute inflammatory responses. *J Clin Invest* 1998; 101: 311-20.
64. Ward PA. Oxygen radicals, cytokines, adhesion molecules, and lung injury. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 10): 13-26.
65. Ward PA. Role of complement chemokines, and regulatory cytokines in acute lung injury. *Ann NY Acad Sci* 1996; 796: 104-12.
66. Kishimoto T, Akira S, Taga T. Interleukin-6 and its receptor: a paradigm for cytokines. *Science* 1992; 258: 593-7.
67. Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW. Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble Tumor Necrosis Factor receptor (p55). *Blood* 1994; 83: 113-8.
68. Sabat R, Grutz G, Warszawska K, Kirsch S, Witte E, Wolk K, et al. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21:331-44.
69. Hawrylowicz CM, O'Garra A. Potential role of interleukin-10-secreting regulatory T cells in allergy and asthma. *Nature Rev Immunol* 2005;5(4):271-83.
70. Louis H, Le Moine O, Goldman M, Devière J. Modulation of liver injury by interleukin-10. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* 2003;66(1):7-14.
71. Maynard CL, Weaver CT. Diversity in the contribution of interleukin-10 to T-cell-mediated immune regulation. *Immunol Rev* 2008; 226:219-33.
72. Galinski EA, Pfeffer HP, Trupper HG. 1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidine carboxylic acid. A novel cyclic aminoacid from halophilic phototropic bacteria of the genus *Ectothiodopspira*. *Eur J Biochem* 1995; 149: 135-9.
73. Galinski EA. Osmoadaptation in bacteria. *Adv Microb Physiol* 1995; 37:272-328.
74. Brown AD. Microbial water stress. *Bacteriol Rev* 1976; 40:803-46.
75. Kurz M. Compatible solute influence on nucleic acids: many questions but few answers. *Saline Syst* 2008; 4: 6-19.
76. Lentzen G, Schwarz T. Extremolytes: natural compounds from extremophiles for versatile applications. *Appl Microbiol Bacteriol* 2006; 72: 623-34.
77. Kline J, Schwarz T, Lenzen G. Ectoine as a natural component of food: detection in red smear cheeses. *J Dairy Res* 2007; 74(4): 446-51.

References

78. Abdel-Aziz H, Wadie W, Abdallah DM, Lenzen G, Khayyal MT. Novel effects of ectoine, a bacteria-derived natural tetrahydro pyrimidine, in experimental colitis. *Phytomed* 2013; 20: 585-91.
79. Lippert K, Galinski EA. Enzyme stabilization by ectoine-type compatible solutes: protection against heating, freezing and drying. *Appl Microbiol Biotechnol* 1992; 37: 61-5.
80. Barth S, Huhn M, Matthey B, Klimka A, Galinski EA, Engert A. Compatible-solute-supported periplasmic expression of functional recombinant protein in under stress conditions. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 1572-9.
81. Lois P, Trueper HG, Galinski EA. Survival of *Escherichia coli* during drying and storage in the presence of compatible solutes. *Appl Microbiol Biotechnol* 1994; 41: 684-8.
82. Hoeckstra FA, Wolker WF, Buitnik J, Golowina EA, Crowe JH, Crowe LM. Membrane stabilization in the dry state. *Comp Biochem Physiol* 1997; 116A: 335-41.
83. Allison SD, Anchordoquy TJ. Mechanisms of protection of cationic lipid-DNA complexes during halophilization. *J Pharm Sci* 2000; 89: 682-91.
84. Semrad K, Green R. Osmolytes stimulate the reconstitution of functional 50S ribosomes from in vitro transcripts of *Escherichia coli* 23S rRNA. *RNA* 2002; 8: 401-11.
85. Pastor JM, Salvador M, Argandona M, Bernal V, Reina-Bueno M, Casonka IN, et al. Ectoine in cell stress protection: uses and biotechnological production. *Biotechnol Advances* 2010; 28: 782-801.
86. Galinski EA. Compatible solutes of lipophilic eubacteria: Molecular principles, water-soluble interactions, stress protection. *Experientia* 1993;49: 487-96.
87. Arakawa T, Timasheff SN. The stabilization of proteins by osmolytes. *Arch Biochem Biophys* 1985; 224: 169-77.
88. Roychoudhury A, Hassinger D, Oesterhelt E. Effect of the compatible solute ectoine on the stability of the membrane proteins. *Protein Pept Lett* 2012;19: 791-4.
89. Yu I, Jindo Y, Nagaoka M. Microscopic understanding of preferential exclusion of compatible solute ectoine : direct interaction and hydration alteration. *J Phys Chem* 2007; B111: 10231-8.
90. Harishchandra RK, Wulff S, Lentzen G, Neuhaus T, Calla HJ. The effect of compatible solute ectoine on the structural organization of lipid monolayer and bilayer membranes. *Biophys Chem* 2010; 150: 37-46.
91. Buommino E, Schiraldi C, Baroni A, Paoletti I, Lamberti M, De Rosa M, et al. Ectoine from halophilic microorganisms induces the expression of hsp 70 and hsp 70B in human keratinocytes modulating the proinflammatory response. *Cell Stress Chaperons* 2005; 10: 197-203.

References

92. Rosa MS, Pinto AM. Cytokines. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE (eds). Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 4thed. St Louis: Elsevier Saunders; 2006. 645–744.
93. Burtis CA, Ashwood ER. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins and others cardiovascular risk factors, prostaglandins. In: Bruns DE (eds). Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 6thed. St Louis: Elsevier Saunders; 2008. 409–11.
94. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351–8.
95. Richardson RJ, Murphy SD. Effect of glutathione depletion on tissue deposition of methylmercury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1975; 31: 505–19.
96. Griffith OW. Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinyl pyridine. *Anal Biochem* 1980; 106:207-12.
97. Song JY, Han SK, Bae KG, Lim DS, Son SJ, Jung IS, et al. Radioprotective effects of ginsan, an immunomodulator. *Radiat Res* 2003;159(6):768-74.
98. Robinson CK, Webb K, Kaur A, Jaruga P, Dizaroglu M, Baliga NS, et al. A major role for nonenzymatic antioxidant processes in radioresistance of *Halobacterium salinarum*. *J Bacteriol* 2011; 193: 1653-62.
99. Anno GH, Baum SJ, Withers MR, Young RW. Symptomatology of acute radiation effect in humans after exposure to doses 0.5-30 Gy. *Health Phys* 1989; 56: 821-38.
100. Grether-Beck S, Bonizzi G, Schmitt-Brenden H, Felsner I, Timmer A, Sies H, et al. Non-enzymatic triggering of the ceramide signalling cascade by solar UVA radiation. *EMBO J* 2000; 19: 5793–800
101. Hogatt J, Singh P, Stilger KN, Plett PA, Sampson CH, Chua HL, et al. Recovery from hematopoietic injury by modulating prostaglandin E2 signaling post-irradiation. *Blood Cells Mol Dis* 2013; 50: 147-53.
102. Singh VK, Yadav VS. Role of cytokines and growth factors in radioprotection. *Exper Mol Pathol* 2005; 78: 156-69.
103. Kiang JG, Garrison BR, Gorbunov NV. Radiation combined injury: DNA damage, apoptosis, and autophagy. *Adapt Med* 2010; 2:1-10.
104. Pratheeshkumar P, Kuttan G. Protective role of *Vernonia cinerea* L. against gamma radiation-induced immunosuppression and oxidative stress in mice. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30:1022–38.
105. De S, Devasagayam TPA. Protective effect of an aminothiazole compound against γ -radiation induced oxidative damage. *Free Radic Res* 2011; 45:1342–53.

References

106. Kamiryo T, Kassell NF, Thai QA, Lopes MB, Lee KS, Steiner L. Histological changes in the normal rat brain after gamma irradiation. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138(4):451-9. Leibel SA, Sheline GE. Radiation therapy for neoplasms of the brain. *J Neurosurg* 1987;66(1):1-22.
107. Erol FS, Topsakal C, Ozveren MF, Kaplan M, Ilhan N, Ozercan IH, et al. Protective effects of melatonin and vitamin E in brain damage due to gamma radiation: an experimental study. *Neurosurg Rev* 2004;27(1):65-9. Gulbahar O, Aricoluglu A, Akmansu M, Turkozer Z. Effects of radiation on protein oxidation and lipid peroxidation in the brain tissue. *Transplant Proc* 2009; 41:4394-6.
108. Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, Heller CG. Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974; 59: 665-78.
109. Shalet SM, Boardwell CG, Jacobs HS, Pearson D. Testicular function following irradiation of the human prepubertal testis. *Clin Endocrinol* 1978; 9: 483-90.
110. Delic JI, Hendry JH, Morris ID, Shalet SM. Dose and time related responses of the irradiated prepubertal rat testis: 1. Leydig cell function. *Internat J Androl* 1985; 8: 459-71.
111. Delic JI, Hendry JH, Morris ID, Shalet SM. Leydig cell function in the pubertal rat following local testicular irradiation. *Radiat Oncol* 1986; 5: 29-37.
112. Delic JI, Hendry JH, Morris ID, Shalet SM. Dose and time relationships in the endocrine response of irradiated adult rat testis. *J Androl* 1986; 7: 32-41.
113. Shalet SM, Tsatsoulis E, Whitehead E, Read G. Vulnerability of the human Leydig cell to radiation damage is dependent upon age. *J Endocrinol* 1989; 120: 161-5.
114. Qian L, Cao F, Cui J, Wang Y, Huang Y, Chuai Y, et al. The potential cardioprotective effects of hydrogen in irradiated mice. *J Radiat Res* 2010; 51:741-7.
115. Prasad NR, Menon VP, Vasudev V, Pugalendi KV. Radioprotective effect of sesamol on gamma-radiation induced DNA damage, lipid peroxidation and antioxidants levels in cultured human lymphocytes. *Toxicology* 2005; 209:225-35.
116. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408: 239-47.
117. Mathey E, Pollard J, Armati P. In situ hybridization for cytokines in human tissue biopsies. *Methods Mol Biol* 2003; 204: 57-66.
118. Neta R, Oppenheimer JJ, Schreiber D, Chizzonitte R, Ledney GD, McVittie TJ. Role of cytokines (Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor and Transforming Growth Factor- β) in natural and lipopolysaccharide-enhanced radioresistance. *J Exper Med* 1991; 173: 1177-82.
119. McIntosh JK, Jablons DM, Mule JJ, Nordan RP, Rudikoff S, Lotze MT, et al. In vivo induction of IL-6 by administration of exogenous cytokines and detection of de novo serum levels of IL-6 in tumor-bearing mice. *J Immunol* 1989; 143: 162-7.

References

120. Neta R, Perlstein R, Vogel SN, Ledney GD, Abrams J. Role of interleukin-6 (IL-6) in protection from lethal irradiation and in endocrine response to IL-1 and tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1992; 175: 689-94.
121. Akbar AN, Borthwick NJ, Wickremasinghe RG, Panayoitidis P, Pilling D, Bofill M, et al. In- terleukin-2 receptor common gamma-chain signaling cytokines regulate activated T cell apoptosis in response to growth factor with- drawal: Selective induction of anti-apoptotic (bcl-2, bcl-xL) but not pro-apoptotic (bax, bcl-xS) gene expression. *Eur J Immunol* 1996; 26: 294-9.
122. Cohen SBA, Crawley JB, Kahan MC, Feldmann M, Foxwell BMJ. Interleukin-10 rescues T cells from apoptotic cell death: Association with an upregulation of Bcl-2. *Immunology* 1997; 92: 1-5.
123. Michalowski AS. On radiation damage to bnormal tissues and its treatment. II. Anti-inflammatory drugs. *Acta Oncologica* 1994; 33(2): 139-57.
124. Glocker EO, Kotlart D, Klein C, Shah N, Grimmbacher B. IL-10 and IL-10 receptor defects in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1246:102-7.
125. Rubin P, Johnson CJ, McDonald S, Finkelstein JN. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 99-109.
126. Dinarello CA, Interleukin-18, a proinflammatory cytokine. *Eur Cytokine Netw* 2000; 11(3):483-6.
127. Eisen V, Walker DI. Effect of ionizing radiation on prostaglandin-like activity in tissues. *Br J Pharmacol* 1976; 57: 527-32.
128. Nirra H, Otzuka T, Izuhara K, Yamaoka K, Ohshima K, Tanabe T, et al. Regulation by interleukin-10 and interleukin-4 of cyclooxygenase expression in human neutrophils. *Blood* 1997; 89: 1621-8.
129. Bernard ME, Kim H, Rwigema JC, Epperly MW, Kelley EE, Murdoch GH, et al. Role of the esophageal vagus neural pathway in ionizing irradiation-induced seizures in nitric oxide synthase-1 homologous recombinant negative NOS1-/- mice. *In Vivo* 2011; 25:861-9.
130. Mansour HH, Hafez HF, Fahmy NM, Hanafi N. Protective effect of N-acetylcysteine against radiation induced DNA damage and hepatic toxicity in rats. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:773-89.
131. El-Missiry MA, Fayed TA, El-Sawy MR, El-Sayed AA. Ameliorative effect of melatonin against gamma-irradiation-induced oxidative stress and tissue injury. *Ecotoxicol Environ Saf* 2007; 66:278-86.
132. Sinha M, Das DK, Bhattacharjee S, Majumdar S, Dey S. Leaf extract of *Moringa oleifera* prevents ionizing radition-induced oxidative stress in mice. *J Med Food* 2011; 14:1167-72.

References

133. Azab KSh, Mostafa AH, Ali EM, Abdel-Aziz MA. Cinnamon extract ameliorates ionizing radiation-induced cellular injury in rats. *Ecotoxicol Environ Saf* 2011; 74: 2324-9.
134. Kalpana KB, Devipriya N, Srinivasan M, Vishwanathan P, Thayalan K, Menon VP. Evaluating the radioprotective effect of hesperidin in the liver of Swiss albino mice. *Eur J Pharmacol* 2011; 658:206-12.
135. Karslioglu I, Ertekin MV, Kocer I. Protective role of intramuscularly administered vitamin E on the levels of lipid peroxidation and the activities of antioxidant enzymes in the lens of rats made cataractous with gamma radiation. *Eur J Ophthalmol* 2004; 14:478-95.
136. Hu Y, Guo DH, Liu P, Cao JJ, Wang YP, Yin J, et al. Bioactive components from the tea polyphenols influence on endogenous antioxidant defense system and modulate inflammatory cytokines after total-body irradiation in mice. *Phytomedicine* 2011; 18:970-5.
137. Yilmaz S, Yilmaz E. Effects of melatonin and vitamin E on oxidative-antioxidative status in rats exposed to irradiation. *Toxicology* 2006; 222:1-7.
138. Choi AO, Cho SJ, Desbarats J, Lovrić J, Maysinger D. Quantum dot-induced cell death involves Fas upregulation and lipid peroxidation in human neuroblastoma cells. *J Nanobiotechnology* 2007; 5:1.
139. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008; 451:1069–75.
140. Bacq ZM, Dechamp G, Fischer P, Harves A, Le Beham H, Lecomte J, et al. Protection against x-rays and therapy of radiation sickness with v-mercaptoethylamine. *Science* 1953; 117: 633-6.
141. Inoue M, Sato EF, Nishikawa M, Park AM, Kira Y, Imada I, et al. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life. *Curr Med Chem* 2003; 10(23): 2495-505.
142. Zhao W, Robbins ME. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications. *Curr Med Chem* 2009; 16: 130-43.
143. Peuschel H, Sydlik U, Haendeler J, Buchner N, Strockmann D, Kroker M, et al. cSrc-mediated activation of Erk ½ is a reaction of epithelial cells to carbon nanoparticle treatment and may be a target for molecular preventive strategy. *Biol Chem* 2010; 391: 1327-32.
144. Bump EA, Brown JM. Role of glutathione in the radiation response of mammalian cells in vitro and in vivo. *Pharmacol Ther* 1990; 47:117–36.
145. Adaramoye OA, Popoola BO, Farombi EO. Effects of *Xylopi aethiopia* (Ammonaceae) fruit methanol extract on γ -radiation-induced oxidative stress in brain of adult male Wistar rats. *Acta Biol Hung* 2010; 61: 250–61.

المخلص العربي

تمثل أشعة أكس نوعا من الإشعاعات التي تؤثر في معظم الخلايا التي تتعرض لها مما قد يؤدي الى زيادة في شقائق الأوكسوجين الحرة بطريقة مباشرة أو عن طريق تحلل الماء و في حالة عدم عمل مضادات الأوكسدة داخل الخلايا بكامل طاقتها فمن المتوقع زيادة الاجهاد التأكسدي مما قد يسبب زيادة أكسدة الدهون و جزيئات البروتينات اللازمة لعمل الخلية . و كما يمكن للشقائق الحرة لتنظيم نشاط البروتينات فإن عملها يتأثر بواسطة السيتوكينات التي تنظم عملها الحالة التأكسدية للخلية عن طريق التأثير في الانزيمات المشاركة.

و قد قامت استراتيجية حماية الخلايا في هذا البحث على استعادة توازن المسارات الكيميائية في الخلايا بواسطة تقديم الحماية و منع الاضرار التي قد تقع للجزيئات اللازمة لحماية الخلية و أن استخدام المركبات التي تحافظ على الأغشية و تحمي شكل جزيئ البروتين في الفراغ يؤدي الى الحفاظ على عمل المستقبلات و نشاط الانزيمات بما في ذلك الانزيمات التي لها نشاط مضاد للاكسدة أو اصلاح الاحماض النووية . و هذه الخواص موجودة في المواد الذاتية المتوافقة بما في ذلك مركب أكتوين.

و قد أجرى هذا البحث لدراسة تأثير التعرض الحاد للمستويات الضعيفة من أشعة أكس العميقة على الاجهاد التأكسدي في خلايا الفئران . و قد تم تعيين انتاج الشقائق الحرة و مدى فاعلية مضادات الاكسدة في الكبد و المخ و الخصية كما تم تقييم العلاقة بين السيتوكينات المسببة للالتهابات و تلك المضادة للالتهابات E_2 و كذلك انتاج بروتنا جلاندين

و قد استخدم في هذا البحث ذكور الفئران البيضاء بترراوح وزنها بين ٢٠ و ٢٢ جم و تم تقسيمها الى المجموعات التالية:

المجموعة ١- من ٦ فئران تم استخدامهم كمجموعة حاكمة سالبة

المجموعة ٢- من ١٢ فأرا تم استخدامهم كمجموعة حاكمة موجبة تم تعريضهم لجرعة أشعة أكس ٢ جرای و تم التضحية بعدد ٦ فئران بعد يوم واحد و ٦ فئران بعد ٧ أيام من التعرض للإشعاع و تم استخدامهم كمجموعتين قابضتين موجبتين لمعرفة تأثير جرعة أشعة اكس الأقل.

المجموعة ٣- مكونة من ١٢ فار كمجموعة حاكمة موجبة تم تعريضهم لمستوى ٦ جرای من أشعة اكس و قد تم التضحية بعدد ٦ فئران بعد يوم واحد و ٦ فئران بعد ٧ أيام

المجموعة ٤- من ١٢ فارا تم تعريضهم لمستوى ٢ جرای من الأشعة تمت معالجة ٦ فئران بجرعات أكتوين ٢٠٠ مجم/كجم و تم التضحية بهم بعد يوم واحد كما تمت معالجة ٦ فئران بنفس الجرعة لمدة ٧ أيام و تمت التضحية بهم في اليوم السابع.

المجموعة ٥- من ١٢ فارا تم تعريضهم لمستوى ٦ جرای من الأشعة و قد تمت معالجة عدد ٦ فئران بجرعة اکتوين ٢٠٠ مجم/كجم و تمت التضحية بهم بعد يوم واحد كما تمت معالجة ٦ فئران بنفس الجرعة لمدة ٧ أيام و تمت التضحية بهم في اليوم السابع.

و في الأوقات المحددة تمت التضحية بالفئران و تشریحهم بسرعة و استخراج الكبد و المخ و الخصيتين و تم حفظهم عند درجة حرارة - ٨٠° حتى تعيين الاتي:

- انترلوكين ١ و انترلوكين ٦ كمثليين للسيتوكينات المسببة للالتهابات-
- انترلوكين-١٠ كممثل للسيتوكينات المضادة للالتهاب
- مالونداي الدهيد و أشكال جلوتاثيون (المختزلة و المؤكسدة و المجموع)
- E_2 - بروتاجلاندين

و قد تبين من النتائج ان تأثيرات تشعيع جسم الفئران بالكامل كانت متشابهة من ناحية الكيف و لكنها مختلفة من ناحية الكم ممتدة في ذلك على عضو الجسم المعنى و جرعة الإشعاع. حيث وجد أكبر تأثير في الكبد و بمستوى أقل في المخ و الخصيتين و كما هو متوقع كان تأثير الجرعة العالية ٦ جرای أكبر من ٢ جرای.

بعد يوم واحد من التعرض لجرعة ٢ جرای من أشعة أكس فقد تبين ان مستوى انترلوكين-١ في الكبد قد بلغ الضعف تقريبا متزايد الى ثلاثة اضعاف مستوى المجموعة الحاكمة بعد ٧ أيام و كان تأثير جرعة ٦ جرای أكبر حيث تضاعف مستوى انترلوكين-١ ثلاث مرات بعد يوم واحد و تزايد بعد ذلك الى ٦ أضعاف بعد ٧ أيام.

و قد كانت التغيرات في انترلوكين-١ في المخ متشابهة مع الكبد حيث تسببت جرعة الإشعاع ٢ جرای في زيادة حوالى ٣٣.٩% بعد يوم واحد و ٢١% بعد ٧ أيام و قد لوحظ ارتفاعات أعلى بكثير بعد جرعة ٦ جرای بلغت ٤٠٤.٣% بعد يوم واحد و ٥٥٥.٤% بعد ٧ أيام و قد كانت التغيرات ظاهريا كبيرة حيث أن المستوى في المجموعة الحاكمة أقل مما هو موجود بالكبد و كان هذا المستوى في المجموعة الحاكمة أقل في الخصيتين حيث تسببت جرعة الإشعاع ٢ جرای في زيادة ٤٦% و ١٤٤.٤% بعد يوم واحد و سبعة أيام. و قد تسببت جرعة ٦ جرای في وصول لمستوى انترلوكين-١ إلى ٦.٥ و ٩.٣ ضعفا من مستوى المجموعة الحاكمة في هذين الوقتين.

و قد كان تأثير التشعيع بأشعة اكس على انترلوكين-٦ موازيا لما لوحظ في انترلوكين-١ حيث ارتفع مستوى انترلوكين-٦ في الكبد الى اكثر من ٣ أضعاف مستوى المجموعة الحاكمة بعد يوم واحد متبوعا بزيادة كبيرة الى أكثر من ١٠ أضعاف بعد ٧ أيام . وبعد جرعة الإشعاع ٦ جرای كان مستوى انترلوكين -٦ في الكبد بعد يوم واحد و ٧ أيام اكثر من ٨ أضعاف و ١٦ ضعف مستوى المجموعة الحاكمة على التوالي. أما في المخ فقد ارتفع تركيز انترلوكين -٦ الى أكثر من ٦ أضعاف و ١٠ أضعاف مستوى المجموعة الحاكمة بعد يوم واحد و سبعة أيام من جرعة الإشعاع . و كما هو متوقع فقد كان تأثير الجرعة الإشعاعية ٦ جرای أكبر بكثير حيث بلغ مستوى انترلوكين-٦ اثني عشر ضعف مستوى المجموعة الحاكمة بعد يوم واحد و ١٧ ضعفا بعد ٧ أيام. أما في خصية الفأر فقد كانت الزيادة في مستوى انترلوكين-٦ من جرعة اشعاع ٢ جرای حوالى ٨٨% و قد ازدادت بعد ٧ أيام الى ١٦٠.٣% فوق المستوى الاصلى. و قد كان تأثير ٦ جرای أكبر حيث بلغ المستوى ٥.٤ و ٩.٤ أضعاف المستوى الاصلى بعد يوم واحد و ٧ أيام من التشعيع.

و قد دلت هذه النتائج على أن تأثير اشعة اكس ليس تأثيرا مؤقتا بل متزايد بمرور الوقت.

وقد تزامن ارتفاع مستوى السيتوكينات المسببة للالتهاب مع زيادة في انترلوكين-١٠ المضاد للالتهاب. ففي الكبد تسبب تعرض الفئران إلى جرعة إشعاع ٢ جرای في زيادة انترلوكين-١٠ فوق مستوى المجموعة الحاكمة السلبية بمقدار ١٥١.٨% بعد يوم واحد و ٥٨١% بعد ٧ أيام وقد كانت هذه الزيادات أعلى بعد التعرض لجرعة إشعاع ٦ جرای حيث بلغت ٤١٣.٦% و ٩٤٥.٥% بعد يوم واحد و ٧ أيام على التوالي.

وعلى الرغم من أن المستوى في المخ كان أقل بكثير من الكبد فقد تسبب التعرض لأشعة اكس في زيادة ملحوظة فبعد يوم واحد من التعرض لجرعة إشعاع ٢ جرای بلغ مستوى (انترلوكين- ١٠) ٣.٤ أضعاف مستوى المجموعة الحاكمة وتعاقبت الزيادة إلى أكثر من ٦ أضعاف بعد ٧ أيام. وقد كانت الزيادة أكبر بعد جرعة الإشعاع ٦ جرای حيث تخطى المستوى ٧.٦ أضعاف بعد يوم واحد و ١٢.١ ضعفا بعد ٧ أيام كما ارتفع مستوى انترلوكين-١٠ في الخصية بعد التعرض لجرعة ٢ جرای من أشعة اكس بمقدار ٨٦.٨% بعد يوم واحد و ٥٨١% بعد ٧ أيام. وقد كانت هذه المستويات أعلى بعد التشعيع بجرعة ٦ جرای بالغين ٤٣.٦% و ٩٤٥.٥% بعد يوم واحد و ٧ أيام على التوالي.

قد تمثل محاولة من الخلايا المصابة لمعادلة تأثير السيتوكينات المسببة للالتهابات. حيث أن من المعروف ان رد الفعل المضاد للالتهابات الناتجة عن الإشعاع مهم لتثبيت تأثيرها الحاد ولمنع المضاعفات.

وقد تم اقتراح أن تأثير انترلوكين-١٠ البيولوجي في تغير مستوى الالتهاب الناتج عن الإشعاع في هذه الحالة قد ينتج جزئيا عن تثبيط تركيزات السيتوكينات المسببة للالتهابات وتكوين مستقبلاتهم وزيادة مثبطات السيتوكينات.

وقد لوحظ كذلك أن الاضطرابات الناتجة عن الجرعات المتدنية من أشعة اكس قد تسببت في تغيرات في مستوى بروستاغلاندين E2. وقد كانت هذه التغيرات مشابهة لما تمت ملاحظته مع مركبات انترلوكين حيث تسببت جرعة أشعة أكس في ارتفاع مستوياتها بدءا من اليوم الأول بعد التشعيع مع استمرار الارتفاع لمستويات أعلى في اليوم السابع.

ومن المعروف أن السيتوكينات مثل انترلوكين-1 تسبب زيادة في إنتاج البروستاجلاندينات ومن المفترض أن التأثيرات المصاحبة لارتفاع مستوى انترلوكين-1 قد تكون في الواقع ناتجة عن زيادة تصنيع البروستاجلاندينات.

وتتسبب أشعة اكس في زيادة إنتاج شقائق الأوكسجين الحرة مما يؤدي إلى ارتفاع أكسدة الدهون ويستخدم مركب مالون داي ألدهيد المنتج الرئيسي في هذه الحالة كمؤشر للإجهاد التأكسدي. وقد كان مستوى مالون داي ألدهيد حوالي 3.8 أضعاف المجموعة الحاكمة بعد يوم واحد من التشعيع بجرعة 2 جراي. وعلى عكس ما كان متوقعا فقد انخفض المستوى بحوالي 7.1% بعد 7 أيام بالرغم من أنه مازال 3.6 أضعاف مستوى المجموعة الحاكمة. وقد أعطت جرعة 6 جراي نتائج مشابهة من ناحية الكيف ولكن أعلى من ناحية الكم حيث بلغ مستوى مالون داي ألدهيد 5.3 أضعاف المجموعة الحاكمة بعد يوم واحد و 2.9 أضعاف بعد 7 أيام. ولعل هذا الانخفاض الملحوظ في اليوم السابع قد يكون علامة مبدئية للتعافي أو ربما يكون ناتجا عن هدم متزايد لأغشية الخلايا متسببا في نزوب الأحماض الدهنية خاصة حمض أراكيدونيك وذلك بسبب الإنتاج المتزايد للانترلوكينات والبروستاجلاندينات أو بسبب انخفاض نشاط الإنزيمات المؤكسدة وهذا يحتاج إلى دراسة مستقبلية.

لم يكن تأثير الجرعات المنخفضة من أشعة أكس على الجلوتاثيون بالقوة المنتظرة حيث لم يكن هناك فروق معنوية في نتائج الجلوتاثيون الكلية في كل المجموعات مقارنة بالمجموعة الحاكمة. ولكن كانت هناك فروق في مستويات الجلوتاثيون المختزلة وكذلك المؤكسدة. وكان التأثير أكبر بعد يوم واحد مع الميل للعودة نحو مستويات المجموعة الحاكمة بعد 7 أيام.

وتدل نتائج هذا البحث على أن العلاج بمادة اکتوين كان ذو تأثير واضح على التغيرات التي أحدثها التشعيع بواسطة أشعة اكس وهذا التأثير كان معتمدا على مدى تكرار العلاج بهذه المادة. حيث كان التأثير متباينا بعد جرعة واحدة ولكن تكرار الجرعات أعطى نتائج متشابهة. وقد تسبب إعطاء 7 جرعات يومية في خلال أسبوع في عودة المتغيرات التي تم تعيينها إلى مستويات قريبة من مستويات المجموعة الحاكمة. وقد أعطت هذه النتائج انطبعا واضحا أن مادة اکتوين تحتاج إلى الوصول إلى تركيزات عالية في الخلايا لتسبب في حمايتها.

وفي هذا الصدد يجب ملاحظة أن مادة اکتوين تتجمع إلى تركيزات عالية في الأحياء الدقيقة المقاومة للإشعاع. وعلى ذلك يمكن التوصية بالتناول المتكرر لمادة اکتوين حتى نحصل على تأثيرها الواقى من الإشعاع. وكذلك التوصية بإجراء بحوث مستقبلية لمعرفة هل العلاج المسبق باکتوين يحمى من تأثير الإشعاع المؤين. وفي حالة نجاح ذلك يمكن استخدامه لحماية الأطباء ومعاونيهم الذين يتعرضون باستمرار للإشعاع المؤين سواء من التصوير بأشعة أكس أو الإشعاع المستخدم في علاج السرطان.



جامعة الإسكندرية
معهد البحوث الطبية
قسم الاقربازين والعلاج التجريبي

التغيرات في الإجهاد التأكسدي والدفاع المضاد للأكسدة و بعض السيتوكينات المحدثة بأشعة
إكس العميقة و الحماية المحتملة بواسطة المادة الذائبة المتوافقة إكتوين

رسالة علمية

مقدمة إلى معهد البحوث الطبية- جامعة الإسكندرية
ايفاءا جزئيا لشروط الحصول على درجة

الماجستير

فى

الاقربازين والعلاج التجريبي

مقدمة من

داليا عادل على محمود سرحان

بكالوريوس العلوم الصيدلانية
جامعة الإسكندرية، ٢٠٠٢

معهد البحوث الطبية
جامعة الإسكندرية
٢٠١٤/٨



جامعة الإسكندرية
معهد البحوث الطبية
قسم الاقربازين والعلاج التجريبي

التغيرات في الإجهاد التأكسدي والدفاع المضاد للأكسدة و بعض السيتوكينات المحدثه بأشعة
إكس العميقة و الحماية المحتملة بواسطة المادة الذائبة المتوافقة إكتوين

مقدمة من

داليا عادل على محمود سرحان

للحصول على درجة
الماجستير

فى

الاقربازين والعلاج التجريبي

موافقون

.....

.....

.....

لجنة المناقشة والحكم على الرسالة

أ.د. عماد الدين البسيونى

أستاذ بقسم الفارماكولوجى

معهد البحوث الطبية

جامعة الإسكندرية

أ.د. مصطفى عبد العزيز

أستاذ بقسم الفارماكولوجى

كلية طب بيطرى

جامعة كفر الشيخ

أ.د. منى عبد الرازق سلامة

أستاذ مساعد بقسم الفارماكولوجى

معهد البحوث الطبية

جامعة الإسكندرية

السادة المشرفون

.....

الأستاذ الدكتور. عماد الدين عبد الحميد البسيوني

أستاذ بقسم الفارماكولوجي

معهد البحوث الطبية

جامعة الإسكندرية

.....

الأستاذ الدكتور. متولى على متولى

أستاذ بقسم الطبيعة الحيوية

معهد البحوث الطبية

جامعة الإسكندرية

.....

الدكتورة. رويده رفعت شحاتة

مدرس بقسم الفارماكولوجي

معهد البحوث الطبية

جامعة الإسكندرية