مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
سال ۱۴، شماره ۲، صفحات ۸۱ تا ۸۷ (زمستان ۸۳)

Original Article

مطالعه تغییرات خودکشی سلولی حاصل از تزریق کورتیکواستروئیدها در تیموس موش صحرائی

دکتریوسف دوستار[۱]، مهرداد هاشمی[۲]، دکتر حیدرملایری[۳]، دکتررهبرقاضی جهانی [۱]، دکترمهرداد نشاط قراملکی[۱]

[۱] گروه پاتولوژی، دانشگاه آزاداسلامی، واحد تبریز
[۲] دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران
[۳] دانشگاه آزاد اسلامی، واحد دامپزشکی تبریز

چکیده

سابقه و هدف: *آپوپتوزیس و یا مرگ سازمان یافته، اصلی ترین مکانیسم در تکامل و هوموستاز بافتهای بالغ در جهت حذف سلولهای غیر ضروری، آلوده، موتاسیون یافته و یا آسیب دیده بواسطه مسیرهای خودکشی داخلی است. یکی ازعوامل ایجاد کننده این سیگنالها گلوکوکورتیکوئیدها هستند. دگزامتازون به عنوان نماینده داروهای کورتیکواستروئیدی قادر به القای آپوپتوزیس بواسطه آندونوکلئاز درونزاد است. از این رو ما دگزامتازون را به عنوان گلوکوکورتیکوئید سنتتیک در موشها به کار بردیم. هدف ما از این مطالعه بررسی اثرات دگزامتازون در تیموسیت های موش صحرائی، مطالعه خصوصیات مورفولوژیکی سلولهای آپوپتوتیک بوسیله میکروسکوپ الکترونی و نوری و نشان دادن ارتباط بین میزان داروی مصرفی و شدت آپوپتوزیس بود.*

مواد و روشها: *بدین منظور یک گروه تیمار دارای چهار زیر گروه (هر یک دارای ۵ موش صحرائی) به نام های T-a,T-b,T-c,T-d را انتخاب نمودیم که هر کدام به ترتیب.۰/۵ ، ۱/۵ ، ۲/۵ ، ۳/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به روش داخل صفاقی داروی دگزامتازون را دریافت نمودند. همچنین زیر گروههای مشابه را تحت عنوان گروه کنترل انتخاب و شش ساعت بعد از تجویز دارو، غده تیموس موشهای گروه کنترل و تیمار را خارج نمودیم و جهت تهیه مقاطع میکروسکوپ نوری و الکترونی به آزمایشگاه ارسال نمودیم.*

یافته‌ها: *در بررسی های میکروسکوپ نوری اجسام آپوپتوتیک سیتوپلاسمی گرد تا بیضی با یا بدون مواد بازوفیلی هسته ای به همراه توده های هلالی کروماتین در هسته سلولهای آپوپتوتیک و در بررسی های میکروسکوپ الکترونی تجمع حاشیه ای کروماتین هسته ای به صورت اسمیوفیلیک که از مرکز فیبریلار هسته ای جدا بود به همراه محدوده نامنظم سلولی و پیچیدگی رتیکولوم آندوپلاسمی و فراگمانتاسیون هسته ای مشاهده گردید. همچنین ارتباط مستقیم و معنی داری بین میزان داروی مصرفی و شدت آپوپتوزیس بدست آمد.*

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: *این مطالعه نشان داد که کورتیکواسترئیدها در مقادیر طبیعی و بالا موجب تحریک فراگمانتاسیون DNA در تیموسیت ها می شوندو مرگ تیموسیت ها ناشی از کورتیکواستروئیدها روندی وابسته به کلسیم می باشد.*

واژگان کلیدی: *آپوپتوزیس ،تیموس، کورتیکواستروئید.*

مقدمه

تعریف آپوپتوزیس و مکانیسم آن

خودکشی سلولی نخستین بار در مطالعات ژنتیکی روی نماتود کئنورابیدیس الگانس شناسائی گردید. مرگ سلولی برنامه ریزی شده در طول نمو این کرم شامل فعالیت ژنهای انتخابی مرگ می شد که دقیقا ۱۳۱ سلول را کشته و ۹۵۹ سلول از کرم را دست نخورده باقی می گذاشت. در سال ۱۹۷۲، کر و همکارانش واژه آپوپتوزیس که در زبان یونانی به

Corresponding author: Mehrdad Hashemi
e-mail: hashemi_mehrdad@iautmu.ac.ir

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-23]

معنای برگ ریزان بود، مطرح نمودند (۳-۱). آپوپتوزیس شکلی از مرگ برنامه ریزی شده سلولی است که تا این اواخر توجه کمی به آن می شد ولی امروزه تحقیقات برروی موضوع آپوپتوزیس از هر زمینه بیومدیکالی سریعتر بوده و گسترش یافته است. دلیل توجه بیشتر بر روی موضوع تحقیقی آپوپتوزیس فقط به این دلیل نیست که آپوپتوزیس اصل بیولوژیکی مهم در تشکیل و تکامل بافتها و هوموستازیس است بلکه ارتباط تنگاتنگ این تغییر سلولی با انواع بیماریها آن را جزء مهمترین موارد پژوهشی قرار داده است. بیماریهای سرطانی و مخصوصا بعضی از بیماریهای ویروسی از جمله موارد بسیار مهم در این زمینه می باشد. خودکشی سلولی بیش از اندازه یا مهار نشده در پاتوژنز طیف وسیعی از بیماریها همانند ایسکمی قلبی یا انفارکتوس قلبی، تغییرات دژنراتیو عصبی، آلزایمر، بیماریهای اتوایمیون و عفونتهای ویروسی دخالت داشته و در رشد و تحلیل تومورهای سرطانی نقش بسیاری دارد. چهار سیستم اصلی در راه اندازی آپوپتوزیس سلولی نقش دارد: ۱- مسیرهای انتقال سیگنالها که انتقال سیگنالهای فوق باعث آغاز فعال شدن آبشاری آنزیمهایی بنام کاسپاز می گردد. مسیرهای انتقال سیگنالهای فوق از اتصال لیگاندهای اختصاصی به گیرنده های سطح سلولی می باشد. گیرنده های مربوطه دارای Death Recognition Domains بوده که با دومن های مشابه یا هومولوگ خود به نام پروتئینهای آداپتور واکنش می دهند. پروتئینهای فوق در نهایت سیگنالهای ارسالی را به بخشهای آغازگر مسیرهای آپوپتوزیس انتقال می دهند. ۲- Cell Damage Pathway: آسیبهای سلولی از این طریق باعث آپوپتوزیس می شوند: افزایش نفوذ پذیری غشاء میتوکندریها بدنبال آسیبهای سلولی و فعال شدن آنزیمهای کاسپازی اتفاق می افتد، رادیکالهای آزاد، آنوکسی سلولی، افزایش سطح کلسیم آزاد داخل سلولی و واسطه گری مرگ سلولی توسط سلولهای لنفوسیتی T سیتوتوکسیک با کاربرد Perforin/GranzymeB، ۳-DNA Damage/P53-P73: آسیب DNA منجر به تجمع پروتئین P53 و تسهیل ترمیم DNA توسط پروتئین فوق می شود. اگر این مسیر داخل هسته ای با موفقیت انجام نشود در آن صورت پروتئین P53 باعث تغییر و آغاز رونوشت برداری فاکتورهای یاری گر آپوپتوزیس خواهد شد، ۴- مسیر آسیبهای غشا سلولی باعث فعال شدن آنزیم اسفنگومیلیناز و در نهایت تولید عامل سرآمیدی از ترکیبات لیپیدی غشا سلول می شود. عامل سرآمیدی سپس با ایجاد سیگنال موجب آپوپتوزیس می گردد (۴-۱).

نقش کورتیکواستروئیدها در القا آپوپتوزیس تیموسیتها

گلوکوکورتیکوئیدها از جمله عواملی هستند که نقش القائی در آپوپتوزیس دارند. میزان گلوکوکورتیکوئیدها در بافت تیموس بالا می باشد بنابر این سلولهایی که در بافت تیموس به حیا ت خود ادامه می دهند دارای سیگنالهای مهاری آپوپتوزیس می باشند (۶،۵). بطور کلی گلوکوکورتیکوئیدها در سیتوپلاسم تیموسیتها با گیرنده هایی بنام گلوکوکورتیکوئید-رسپتور یا GR باند شده و با تشکیل کمپلکس گلوکوکورتیکوئید و گیرنده وارد هسته سلول می شوند (۷). پس از ورود کمپلکس GR به داخل هسته سلول، با DNA سلول واکنش داده و باعث بروز بیشتر ژن Bax و در نهایت تولید پروتئین Bax می شود. پروتئین فوق بطرف میتوکندریها حرکت کرده و باعث شکل گیری منافذ خاص در غشا میتوکندری می شود. حضور این منافذ در غشاء میتوکندری باعث می شود سیتوکروم C یا Apoptotic Activating Factor-2 که یک ملکول مهم در تنفس سلولی است از میتوکندری بداخل سیتوپلاسم وارد شده و در مسیر القاء آپوپتوزیس شرکت کند، بطوری که با همکاری سایر ملکولها نظیر Apoptotic Activating Factor-1 و Apoptotic Activating Factor-3 باعث فعال شدن یک مسیر آبشاری آنزیمی بنام آنزیمهای کاسپازی شده و آنزیمهای نامبرده باعث فعال شدن آنزیم آندونوکلئاز درونزاد شوند که با تخریب DNA سلول همراه خواهد شد (۹،۸). از طرف دیگر آنزیمهای کاسپازی باعث شکافته شدن آنزیمی بنام PARP[1] می شوند که آنزیم فوق در حالت طبیعی در مسیرهای ترمیم سلولی نقش مهمی ایفا می کند و مهار ترمیم DNA سلول توسط شکافت آنزیم PARP توسط آنزیمهای کاسپازی صورت گرفته و شرایط برای اثرات آنزیم آندونوکلئاز مساعد می گردد

[1] Poly ADP Ribose Polymerase

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-23]

(۱۳-۱۰). با حضور پروتئین Bax و تشکیل منافذ غشاء میتوکندری عاملی بنام AIF[2] از میتوکندری خارج و باعث تراکم شدید کروماتین و فراگمانتاسیون DNA سلول می شود. همچنین AIF با تاثیر روی آنزیم ترانس لوکاز آن را غیرفعال نموده و با فعال کردن آنزیمهای Floppase و Scramblase باعث تشکیل ملکولهای فسفاتیدیل سرین در غشاء سلولهای آپوپتوتیک می شود. با ایجاد این ملکولها شناسائی اجسام آپوپتوتیک برای سلولهای ماکروفاژی امکان خواهد داشت (۱۸-۱۴).

مواد و روشها

در این تحقیق از موشهای صحرائی با نژاد Wister استفاده شد. موشها از بخش نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی تبریز تهیه گردیدند. ۴۰ موش از جنس نر با میانگین وزنی ۲۵۰ گرم انتخاب شدند.

موشها به دو گروه ۲۰ تایی تحت عناوین تیمار و کنترل تقسیم بندی شدند. هر کدام از این گروهها نیز به چهار زیر گروه (هر زیر گروه حاوی پنج موش) تقسیم بندی و نامگذاری گردیدند. شرایط محیطی کاملا یکسان و محیطی با حداقل استرس برای تمامی گروهها مهیا گردید تا استرسی به موشها وارد نشود چراکه استرس تیمولیتیک است.

ما دگزامتازون را به عنوان داروی کورتیکواستروئیدی جهت تزریق در گروه تیمار و سرم فیزیولوژی را به عنوان ماده خنثی و بی اثر جهت تزریق در گروه کنترل انتخاب کردیم. دگزامتازون به شکل آمپولهای تزریقی انسانی 8mg/2cc از داروخانه های انسانی تهیه و تا زمان مصرف در دما و شرایط توصیه ای کارخانه سازنده نگهداری شد. در زمان مصرف هر شیشه با ۶ سی سی آب مقطر رقیق گردید و بدین ترتیب محلولی بدست آمد که هر سی سی از آن حاوی یک میلی گرم ماده موثر بود (هر واحد حاوی ۰/۰۱ میلی گرم ماده موثر). تزریق در موشها توسط سرنگ انسولین انجام گردید. مقیدسازی به شکلی انجام گرفت که ناحیه شکمی موشها برای تزریق از راه داخل صفاقی قابل دسترسی باشد. گروه تیمار داروی دگزامتازون و گروههای کنترل سرم نمکی دریافت کردند. دگزامتازون را به ترتیب با مقادیر ۰/۵، ۱/۵، ۲/۵ و ۳/۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به گروههای T-a, T-b, T-c, T-d تزریق نمودیم. زیر گروههای مشابه در گروه کنترل به همان میزان سرم نمکی دریافت کردند.

تیموس موشها بمنظور تهیه مقاطع میکروسکوپ نوری و الکترونی بایستی از حفره سینه ای موشها خارج می گردید. برای این منظور، ۶ ساعت پس از تزریق، تیموس آنها به روش جراحی خارج و به منظور تهیه مقاطع مناسب میکروسکوپ نوری و الکترونی نمونه برداری انجام پذیرفت (۲۰،۱۹).

یافته‌ها

مطالعات میکروسکوپ نوری نمونه هایی که داروی دگزامتازون را دریافت کرده بودند، بیانگر تغییرات پاتولوژیک حاصل از تاثیر داروی دگزامتازون بر روی تیموسیتها بود. چروکیدگی و چگالش کلی در این قبیل سلولها دیده می شد که موجب کاهش حجم سلول به اندازه نصف سلولهای طبیعی و ایجاد فاصله با همسایگان خود شده بود. این سلولها جلوه ای از تراکم شدید کروماتین به همراه فراگمانتاسیون هسته را از خود نشان می دادند. این خصوصیات گواه آپوپتوز واضح و آشکار درتیموسیتهای موش رت هستند. فتومیکروگرافهای ثبت شده بیانگر یافته های فوق است. در نمونه های EM، فراگمانتاسیون هسته و چگالش کروماتین به طور کاملا مشخصی مشاهده گردید. در این نمونه ها حبابهای سطح سلول، ظاهری شبیه به جوشیدن را به سلول داده بود. اما شاید از مشخصترین و بارزترین تغییرات هسته، بتوان به حاشیه نشینی و تشکیل اجسام هلالی کروماتین[3] در این قبیل سلولها اشاره نمود که از قاطع ترین مشخصات مورفولوژیکی سلولهای آپوپتوتیکی است. نمونه های کنترل که سرم نمکی دریافت کرده بودند، بیانگرسیمای مورفولوژیکی طبیعی بافت تیموس بودند. تعداد سلولهای آپوپتوتیک را در گروه های تیمار و کنترل در ۵ میدان میکروسکوپ نوری با بزرگنمائی ۴۰ شمارش و میانگین آن محاسبه گردید (جدول۱).

همانطوریکه قبلاً توضیح داده شد، یکی از اهداف ما در این مطالعه بررسی ارتباط بین دوز و شدت آپوپتوز بود. ما تعداد سلولهای آپوپتوتیکی را در ۵ میدان میکروسکوپی (شکلهای ۱ تا ۵) با بزگنمائی ۴۰ شمارش نمودیم و پس از محاسبه میانگین تعداد سلولهای آپوپتوتیک با انجام آزمون های پارامتری تحلیلی آنالیز واریانس(ANOVA) مورد تجزیه آماری قرار دادیم که محاسبات آماری همواره ارتباط معنی داری

[2] Apoptosis Inducing Factor

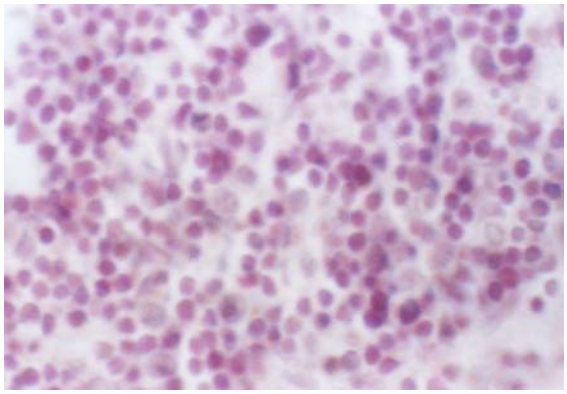
[3] Nuclear Cresentic Bodies

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-23]

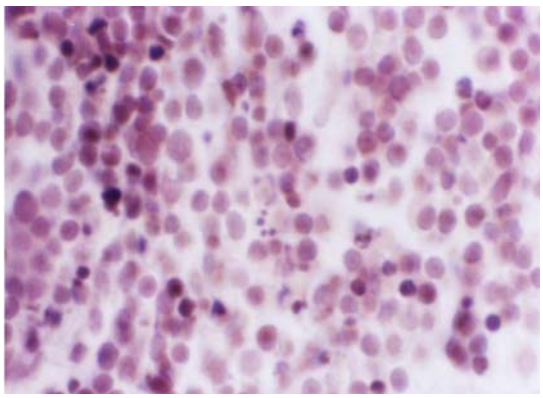
مثبتی بین میزان داروی مصرفی و تعداد سلولهای آپوپتوتیک نشان می داد ($p<۰/۰۰۵$). به طوریکه با افزایش دوز دارو تعداد سلولهای آپوپتتیک نیز افزایش می یافت.

جدول ۱- میانگین تعداد سلولهای آپوپتوتیک در نمونه ها

گروه	زیر گروه	مقدار ماده تزریقی	میانگین تعداد سلولهای آپوپتوتیک در ۵ میدان میکروسکوپی با بزرگنمائی۴۰×
تیمار	T-a	۰/۵	۶
(دگزامتازون)	T-b	۱/۵	۹
	T-c	۲/۵	۱۴
	T-d	۳/۵	۲۱
کنترل	S-a	۰/۵	۲
(سرم نمکی)	S-b	۱/۵	۱
	S-c	۲/۵	۳
	S-d	۳/۵	۴

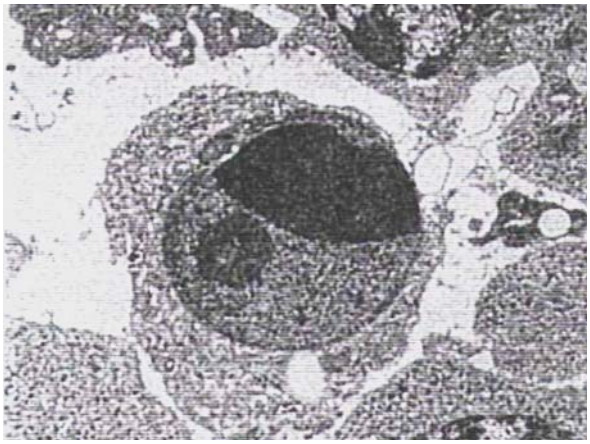


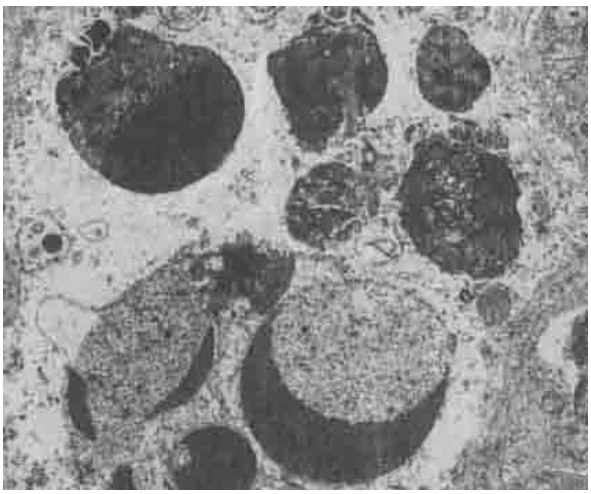
شکل ۱- فتو میکروگراف مقطع تیموس موش رت از گروه کنترل (H&E -100×)



شکل ۲- فتو میکروگراف مقطع تیموس موش رت از گروه تیمار که داروی دگزامتازون دریافت کرده اند. لنفوسیتها با تراکم و فراگمانتاسیون کروماتین که به نسبت گروههای قبلی افزایش یافته است. (H&E ـ100×)

شکل ۳- اولترا فتو میکروگراف انفرادی سلولهای لنفوسیتی از گروه کنترل. کروماتین یکدست، هسته با اندازه طبیعی در برگیرنده بیشترین حجم سلول و سیتوپلاسم محدود به اطراف هسته (رنگ آمیزی اورانیل استات ـ13600 ×)





شکل ۴ و ۵- اولترا فتو میکروگراف انفرادی سلول تیموسیتی تحت تاثیر دگزامتازون اشکال هلالی و فراگمانتاسیون کروماتین هسته (رنگ آمیزی اورانیل استات ـ 12800 ×)

بحث

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-23]

در سال ۱۹۸۰ ویلی و همکاران تغییرات مورفولوژیکی آپوپتوزیس تیموسیت هایی که با گلیکوکورتیکواستروئیدها در تماس بودند را گزارش نمودند. آنها حدس زدند که استروئیدها سنتز یک آندونوکلئاز را تحریک می نمایند (۱۷،۱۵،۳).

در این کار پژوهشی ما نشان دادیم که عوامل کورتیکواستروئیدی نظیر داروی دگزامتازون تشکیل فراگمانتاسیون DNA را در تیموسیتهای موش صحرائی تحریک می نمایند و آن زمانی است که در مقادیر بالای داروی مصرفی در حد ۲ الی ۳ برابر، میزان تغییرات آپوپتوزیس بدلیل تشکیل و یا سنتز مقادیر زیادی از آنزیم آندونوکلئاز درونزاد بسیار بالا می باشد. تحقیقات نشان می دهد که گلیکوکورتیکوئیدها نقش بسیار مهمی در حفظ اندازه طبیعی تیموس دارند، بطوری که برداشت غده آدرنال منجر به افزایش اندازه تیموس می گردد، بنابراین بدیهی است که عوامل گلیکوکورتیکوئیدی در القای آپوپتوزیس سلولهای تیموسی موثر می باشند (۹).

با کاربرد مقادیر مختلف داروی دگزامتازون احتمالا تغییراتی در مورد توزیع منیزیم و کلسیم داخل سلولی اتفاق می افتد. داروی دگزامتازون مکانیسمهای انتقال کلسیم و منیزیم را فعال و باعث انتقال آنها به داخل سلول شده و از این طریق موجب فعال شدن آنزیم آندونوکلئاز درونزاد می گردد (۲۶-۲۰).

ما دریافتیم که شدت تغییرات آپوپتوزیس در تیموسیتهایی که تحت تاثیر داروی دگزامتازون قرار گرفته اند با افزایش میزان داروی مصرفی به طور معنی داری افزایش می یابد، زیرا تیموسیتهای موش صحرائی گیرنده های استروئیدی ویژهای دارد و با افزایش میزان داروی مصرفی بیان و بروز ژنهای محرک آپوپتوزیس افزایش می یابد (۲۳،۱۴،۱۳). بطور کلی نحوه اثر داروی دگزامتازون از طریق اتصال آن به گیرنده های ویژه می باشد. گیرنده های مربوطه در حالت عادی با پروتئینهای بنام پروتئینهای شوک حرارتی باند بوده و پروتئینهای یاد شده مانع تشکیل تغییرات ساختاری یا Conformational درگیرنده های گلیکوکورتیکواستروئیدی می گردند، اما به محض ورود مقادیر طبیعی و بالای داروی دگزامتازون به داخل سلول تیموسی و اتصال آن به گیرنده ویژه (GR) تغییرات ساختاری در گیرنده ویژه ایجاد و همودیمری با اجتماع دگزامتازون و گیرنده ویژه تشکیل شده و داروی فوق وارد هسته سلول می گردد. بدین ترتیب افزایش بیان و بروز ژن Bax و تشکیل کانالهای PTPC[4] حاصل گردیده و بواسطه حضور پروتئین فوق در غشای میتوکندریها مقادیر زیادی از سیتوکروم C و AIF از میتوکندری خارج و باعث فعال شدن آنزیمهای کاسپازی (۱۰،۹،۸،۲) می گردد. در نهایت آپوپتوزیس تیموسیتی با تجویز مقادیر مختلف داروئی بدین ترتیب اتفاق می افتد.

به هرحال استفاده از مقادیر مختلف داروی دگزامتازون می تواند در شدت تغییرات آپوپتوزیس موثر واقع گردد، بطوری که از یک طرف با افزایش توزیع کلسیم و منیزیم و از طرف دیگر با افزایش بیان ژنهای محرک آپوپتوزیس همگی می توانند، افزایش شدت تغییرات آپوپتوزیس، با میزان داروی مصرفی راتوجیح نمایند (۹،۷).

تشکر و قدردانی

با تشکر از حوزه معاونت محترم پژوهشی و پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی.

[4] Permeability transition pore complex

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-23]

REFERENCES

1. Allen RT. Morphological and biochemical characterization and analysis of apoptosis. J Pharmacol Toxicol 1997; 37: 215-28.

2. Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972; 26: 239-57.

3. Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death: The significance of apoptosis. Int Rev Cytol 1980; 68: 251-306.

4. Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide. Science 1995; 267: 1445-9.

5. Krenger W, Rossi S, Hollander GA. Apoptosis of thymocytes during acute graft-versus-host disease is independent of glucocorticoids. Transplantation 2000; 69(10): 2190-3.

6. Lechner O, Wiegers GJ, Oliveira-Dos-Santos AJ, Dietrich H, Recheis H, Waterman M, et al. Glucocorticoid production in the murine thymus. Eur J Immunol 2000; 30(2): 337-46.

7. Tonomura N, McLaughlin K, Grimm L, Goldsby RA, Osborne BA. Glucocorticoid-induced apoptosis of thymocytes: requirement of proteasome-dependent mitochondrial activity. Immunol 2003; 170(5): 2469-78.

8. Nakamura M, Yagi H, Ishii T, Kayaba S, Soga H, Gotoh T, et al. DNA fragmentation is not the primary event in glucocorticoid-induced thymocyte death in vivo. Eur J Immunol 1997; 27(4): 999-1004.

9. Tarcic N, Ovadia H, Weiss DW, Weidenfeld J. Restraint stress-induced thymic involution and cell apoptosis are dependent on endogenous glucocorticoids. J Neuroimmunol 1998; 82(1): 40-6.

10. Dimri R, Sharabi Y, Shoham J. Specific inhibition of glucocorticoid-induced thymocyte apoptosis by substance P. J Immunol 2000; 164(5): 2479-86.

11. Gruber J, Sgonc R, Hu YH, Beug H, Wick G. Thymocyte apoptosis induced by elevated endogenous corticosterone levels. Eur J Immunol 1994; 24(5): 1115-21.

12. Hegardt C, Andersson G, Oredsson SM. Changes in polyamine metabolism during glucocorticoid-induced programmed cell death in mouse thymus. Cell Biol Int 2000; 24: 871-80.

13. Hegardt C, Andersson G, Oredsson SM. Different roles of spermine in glucocorticoid- and Fas-induced apoptosis. Exp Cell Res 2001; 266: 333-41.

14. Hegardt C, Andersson G, Oredsson SM. Spermine prevents cytochrome c release in glucocorticoid-induced apoptosis in mouse thymocytes. Cell Biol Int 2003; 27(2): 115-21.

15. Hirano T, Horigome H, Ishishita H, Uda S, Oka K. Oxidized glucocorticoids counteract glucocorticoid-induced apoptosis in murine thymocytes in vitro. Life Sci 2001; 68(26): 2905-16.

16. Islam Z, Nagase M, Yoshizawa T, Yamauchi K, Sakato N. T-2 toxin induces thymic apoptosis in vivo in mice. Toxicol Appl Pharmacol 1998; 148(2): 205-14.

17. Iwata M. Thymocyte apoptosis and thymic selection. Seikagaku 1994; 66(6): 521-5.

18. Lutz CT, Browne G, Petzold CR. Methylcholanthrene causes increased thymocyte apoptosis. Toxicology 1983; 128(2): 151-67.

19. Chmielewski V, Drupt F, Morfin R. Dexamethasone-induced apoptosis of mouse thymocytes: prevention by native 7alpha-hydroxysteroids. Immunol Cell Biol 2000; 78(3): 238-46.

20. Cifone MG, Migliorati G, Parroni R, Marchetti C, Millimaggi D, Santoni A, et al. Dexamethasone-induced thymocyte apoptosis: apoptotic signal involves the sequential activation of phosphoinositide-specific phospholipase C, acidic sphingomyelinase, and caspases. Blood 1999; 93(7): 2282-96.

21. Asada A, Zhao Y, Kondo S, Iwata M. Induction of thymocyte apoptosis by Ca2+-independent protein kinase C (nPKC) activation and its regulation by calcineurin activation. J Biol Chem 1998; 273(43): 2832-8.

22. Berki T, Palinkas L, Boldizsar F, Nemeth P. Glucocorticoid (GC) sensitivity and GC receptor expression differ in thymocyte subpopulations. Int Immunol 2002; 14(5): 463-9.

23. Dallaporta B, Marchetti P, de Pablo MA, Maisse C, Duc HT, Metivier D, et al. Plasma membrane potential in thymocyte apoptosis. J Immunol 1999; 162(11): 6534-42.

24. Allen TD. Ultrastructural aspects of cell death. In: Potten CS, editor. Perspectives on mammalian cell death. Oxford University Press. Oxford. 1987. p. 39-65.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-23]

25. Miura N, Yamamoto M, Ueki T, Kitani T, Fukuda K, Komatsu Y. Inhibition of thymocyte apoptosis by berberine. Biochem Pharmacol 1997; 53(9): 1315-22.

26. Nagy P, Panyi G, Jenei A, Berne L, Gaspar R Jr, Matko J, et al. Ion-channel activities regulate transmembrane signaling in thymocyte apoptosis and T-cell activation. Immunol Lett 1995; 44(2-3): 91-5.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-23]