مقاله تحقیقی

تاثیر حاد تزریق داخل صفاقی سولفورموستارد بر ماست‌سلهای پرده جنب ریه موش بزرگ صحرایی

حسین ایمانی .Ph.D*، حسین مهدوی‌نسب .M.Sc*، محمود مفید .M.Sc*، غلامرضا کاکا .M.Sc*، همایون صدرایی .Ph.D*

محمدحسین اسدی .Ph.D*، حسین دشت‌نورد .Ph.D*، حسین بهادران .Ph.D*، مهوش جعفری .Ph.D**

* گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... (عج) و مرکز تحقیقات شیمیایی

** گروه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌ا... (عج) و مرکز تحقیقات شیمیایی

تاریخ وصول: آبان ماه ۸۳، تاریخ پذیرش: آذر ماه ۸۳

چکیده

هدف: ارزیابی تاثیر دوزهای متفاوت سولفورموستارد بر ماست‌سلهای ریه به ویژه پرده جنب ریه موش

مواد و روشها: در این مطالعه ۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد Wistar به وزن ۳۰±۲۰۰ گرم انتخاب نموده و آنها به‌طور تصادفی در پنج گروه تقسیم شدند. گروه اول تنها یکبار حلال بافر فسفات و دی‌متیل‌سولفوراکسید (DMSO: Dimethyle sulfur oxid) ۵ درصد را از راه تزریق داخل صفاقی دریافت نمودند (گروه ششم). گروه دوم هیچ‌گونه تزریقی دریافت نکردند (گروه شاهد). سه گروه بعدی سولفورموستارد را با دوزهای ۲/۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از طریق داخل صفاقی تنها یکبار دریافت کردند. چهل و هشت ساعت بعد از تزریق، حیوانات راکشته و از ریه آنها نمونه‌گیری شد. نمونه‌ها پس از تثبیت شدن در محلول فرمالین ۱۰ درصد و طی آماده‌سازی بافت در پارافین قالب‌گیری شدند. سپس مقاطع پنج میکرونی از بلوکهای پارافینی به شکل سریال تهیه و با استفاده از روشهای رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین، تولوئیدین‌بلو و ون‌گیسن رنگ‌آمیزی شدند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از شمارش ماست‌سلها در گروههای مختلف نشان داد که بین گروه کنترل و شم اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. تعداد ماست‌سلها در دوز ۲/۵mg/kg در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان دادند ($p<0.016$). همچنین میانگین تعداد این سلولها در گروههای تجربی ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سولفورموستارد در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته بود که این افزایش معنی‌دار بوده است ($p<0.01$).

نتیجه‌گیری: چنین به نظر می‌رسد که افزایش تعداد ماست‌سلها پاسخی ایمنی در مقابله با آثار فیبروتیک و توکسیک سولفورموستارد است.

کلید واژه‌ها: سولفورموستارد، گاز خردل، ماست‌سل، موش صحرایی

مقدمه

طی ۸۵ سال گذشته از زمانی که برای اولین بار سولفورموستارد (Sulfurmustard) در جنگ ناحیه یپریت استفاده شد، دانشمندان علم توکسیکولوژی این ماده را در زمره مواد شیمیایی جنگی قرار دادند. پس از آن نیز بارها در مناطق مختلف جهان به ویژه به‌طور مکرر در جنگ هشت ساله عراق علیه ایران به کار رفته است [۱و۲]. پس از غرق شدن کشتی جنگی آمریکایی که حاوی گاز خردل بود و آلوده شدن آبهای اطراف شهرباری، یک سری آثار تاول‌زایی در چشم، پوست و مجاری تنفسی مردم آن ناحیه ایجاد شد [۳]. خردل گوگردی از ترکیب تیودی‌گلیکول با گاز اسیدکلریدریک یا از ترکیب اتیلن با منوکلر و گوگرد به‌دست می‌آید. از نظر شیمیایی به طور آهسته در آب هیدرولیزه شده و اسیدکلریدریک حاصل موجب آسیب

آدرس مکاتبه : تهران، دانشگاه بقیه‌ا... (ج)، گروه علوم تشریح، صندوق پستی ۵۴۶-۱۹۹۴۵ Email: Eimanih@yahoo.com

سلولی و بافتی می‌گردد [۴و۵]. این گاز با الکیله کردن نوکلئوفیل‌های سلول در روند توقف تقسیم سلولی و اختلال در اعمال غشای سلولی دخالت دارد. ضمناً با فعال کردن پلاسمینوژن و غیرفعال کردن هگزوکیناز در روند تخریب جدار مویرگها موثر است [۶].

گزارش شده است که سولفورموستارد پس از ۶ ساعت موجب تجمع سلولهای التهابی در ریه موش شده است و واکنش التهابی در ساعت ۴۸ به حداکثر خود رسیده است. پس از هفت روز وجود واکوئله شدن و باد کردن سلولهای پارانشیم بافت ریه و تشکیل ترمبوز و دژنراسیون گرانو واکوئولر مشاهده شده است [۷]. تحقیقات نشان داده است که در دو گروه از موشها که تحت تاثیر سولفورموستارد خالص و سولفورموستارد همراه با فلاون‌ها قرارگرفته‌اند، طول عمر موشهای (گروه دوم که تحت تاثیر سولفورموستارد همراه با فلاون‌ها قرار گرفته‌اند) احتمالاً تحت اثر مواد معطر کننده (فلاون‌ها) که خاصیت ضدالتهابی، آنتی‌هیستامین داشته‌اند، افزایش یافته است [۸]. همچنین در محیط کشت سولفورموستارد موجب افزایش میزان هیستامین‌ها و افزایش فعالیت پلاسمینوژن، پروستاگلاندین E2 در مقایسه با گروه کنترل شده است. این محققین مدعی شده‌اند که هیستامین (موجود در ماست‌سلها) و پروستاگلاندین E2 و فعالیت پلاسیموژن که احتمالاً در ماست‌سلها به علت دارا بودن گلیکوزآمینوگلیکان‌ها، گیرنده‌های IgE و همچنین گرانولهای ترشحی هیستامین، هپارین و لکوترین‌ها در واکنشهای دفاعی و آلرژیک شرکت می‌نمایند [۱۰]. با توجه به تمرکز سلولهای ماست‌سل در پرده جنب ریه و نقش این سلولها در روند واکنشهای التهابی، آنژیوژنزو نواحی فیبروزه [۱۱] در تحقیق حاضر، آثار سولفورموستارد را با دوزهای مختلف در مرحله حاد (ساعت ۴۸) بر ماست‌سلهای ریه خصوصاً پرده جنب موش بزرگ صحرایی بررسی شد.

مواد و روشها

در این تحقیق تعداد ۳۰ سر موش بزرگ صحرایی نژاد Wistar سه ماهه تهیه شده از موسسه تحقیقاتی رازی به وزن ۳۰±۲۰۰ گرم انتخاب و به صورت تصادفی در پنج گروه آزمایشی قرار داده شد. حیوانات تحت شرایط آزمایشگاهی ازنظر غذا، نور، آب، حرارت در حیوانخانه دانشگاه علوم‌پزشکی بقیةالله«عج» نگهداری شدند. سولفورموستارد (HD) (تهیه شده از وزارت دفاع و پشتیبانی نیروهای مسلح) به صورت مایع در حلال با فرمول (بافر فسفات (PBS) همراه با دی‌متیل‌سولفوراکسید (DMSO) ۵ درصدی) تهیه و توسط روش داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد. گروه اول بافر (DMSO+PBS) را از راه تزریق داخل صفاقی تنها یکبار دریافت نمودند (گروه ششم). گروه دوم هیچگونه تزریقی دریافت نکردند (گروه کنترل). سه گروه تجربی سولفورموستارد را با دوزهای ۲/۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از طریق داخل صفاقی تنها یکبار دریافت نمودند. چهل و هشت ساعت بعد از تزریق، حیوانات کشته شده و از ریه آنها نمونه‌گیری به‌عمل آمد. نمونه‌ها پس از ثبوت در محلول فرمالین ۱۰ درصد و طی مراحل آماده‌سازی بافت در پارافین قالب‌گیری شدند. سپس مقاطع پنج میکرونی از بلوکهای پارافینی به‌طور سریال تهیه شد و با استفاده از روشهای رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین، تولوئیدین‌بلو ونگیسن رنگ‌آمیزی شدند. برای بررسی مطالعات میکروسکوپیک و شمارش ماست‌سلها از میکروسکوپ نوری Zenit مجهز به کراتیکول چشمی HWF-IOX. Holland Eye piece در ده ناحیه از پلورای احشایی با بزرگنمایی ۴۰۰ برابر به صورت تصادفی همراه با شمارش دو نفر (در سطح ۱۲۵۰ میکرومتر) انجام شد. از نرم‌افزار موتیک برای تصویربرداری استفاده شد. تجزیه و تحلیل اطلاعات توسط آزمونهای آماری Tukey و ANOVA به وسیله نرم‌افزار آماری SPSS انجام گرفت.

یافته‌ها

تغییرات کیفی میکروسکوپ

با مقایسه گروههای کنترل و شم آثار پاتولوژیکی مشخص در پارانشیم بافت ریه مشاهده نشد. تعداد ماست‌سلها در گروههای تجربی، کنترل و شم در اطراف عروق به میزان کمی مشاهده می‌شد که به نظر می‌رسید که تفاوت مشخصی در تعداد ماست‌سلها در این گروهها مشاهده نمی‌شود. در گروه تجربی

۲/۵mg/kg انفیلتراسیون لنفوسیت‌ها همراه با ادم در اطراف برونشیول‌ها و دیواره‌های بین آلوئولی دیده شد. در گروه تجربی ۱۰mg/kg تا حدودی به هم‌ریختگی نظم و دیواره‌های بین آلوئولی و افزایش انفیلتراسیون سلولهای آماسی نسبت به گروه ۲/۵mg/kg مشاهده شد. ضمناً ضخامت غشای پایه برونش‌ها در این گروه نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود. در گروه تجربی ۲۰mg/kg تغییرات پاتولوژیک تا حدودی شبیه به گروههای تجربی قبلی بود ولی شدت تغییرات پاتولوژیک به نظر بیشتر بوده است. افزایش ضخامت دیواره‌های بین آلوئولی، افزایش وسیع کانونی سلولهای التهابی در نواحی مختلف پارانشیم ریه خصوصاً اطراف برونشیول‌ها و همچنین پرخونی مشاهده شد.

جدول ۱. مقایسه میانگین تعداد ماست‌سلها ماستوسیت بین گروههای تجربی و شاهد

ماست‌سلها / گروهها	Mean±S.E.	SD	تعداد	P value
کنترل	۶/۵±۱/۲۵	۲/۵۱	۸	-
۲/۵mg/kg تجربی	۱۴/۸±۲/۰۳	۴/۹۹	۸	۰/۰۱۶
۱۰mg/kg تجربی	۱۷/۷±۲/۶۶	۶/۵۳	۸	۰/۰۱۲
۲۰mg/kg تجربی	۲۷/۵±۲/۶۹	۷/۲۵	۸	۰/۰۰۱

تغییرات ماست‌سلها در پرده جنب ریه

نتایج حاصل از شمارش ماست‌سلها در گروههای مختلف نشان داد که میزان این سلولها در گروه شم افزایش نیافته است و بین گروههای کنترل و شم هیچ اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۱). تعداد ماست‌سلها در گروه تجربی ۲/۵mg/kg در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته بود (شکل ۱) که این افزایش در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($p<0.016$) (جدول ۱). میانگین تعداد ماست‌سلها در گروه تجربی ۱۰mg/kg در مقایسه با گروه کنترل نیز افزایش یافته بود (شکل ۲) که این افزایش نیز معنی‌دار بوده است. همچنین میانگین تعداد ماست‌سلها در گروه تجربی ۲۰mg/kg در مقایسه با گروه کنترل افزایش بیشتری داشته است (شکل ۳) که این افزایش نیز در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بوده است ($p<0.001$) (جدول ۱).

بحث

سولفورموستارد یک عامل الکیله کننده قوی با آثار سایتوتوکسیک، موتاژنیک و کارسینوژنیک است [۳ و ۱۲]. گاز خردل به‌طور ویژه روی بافتهای اپیتلیوم آسیب وارد می‌کند که این آسیب‌ها در پوست، چشم و راههای تنفسی بیشترین تأثیر راگذاشته است [۶]. در بعضی از مصدومین جنگ تحمیلی عراق بر علیه ایران که در معرض سولفورموستارد بودند، ضایعات ریوی مانند آسم، برونشیت مزمن، برونشکتازی، گرانولاسیون، انفیلتراسیون سلونهای التهابی و فیبروز ریه گزارش شده است [۱۳]. محققین دیگر تاثیر سولفورموستارد با دوزهای متفاوت در زمانهای مختلف روی موش را به صورت افزایش ضخامت غشای بازال برونش‌ها، انفیلتراسیون همراه با ادم، آتلکتازی، رسوب ماده ائوزینوفیلی، فیبروز بینابینی ریه گزارش نموده‌اند [۱۴]. محققین تاثیر گاز خردل در یک دوز را پس از ۶ ساعت در بافت ریه به‌صورت سلولهای التهابی مشاهده نمودند و پس از ۲۴ ساعت سلولهای موکوسی برونش‌ها دیستروفی شده و واکنش التهابی در ساعت ۴۸ به حداکثر رسیده و کونژسیون و تشکیل ترمبوز در آلوئول‌ها مشاهده شده است [۷]. در مطالعه حاضر آثار گاز خردل در زمان چهل و هشت ساعته با دوزهای مختلف بررسی شد. انفیلتراسیون لنفوسیت‌ها همراه با ادم در اطراف برونشیول‌ها و افزایش ضخامت دیواره‌های بین آلوئولی همراه با خونریزی مشاهده شد. این آثار التهابی در دوزهای بالاتر افزایش یافته است که نشان دهنده عکس‌العمل التهاب وابسته به دوز عامل است [۱۵].

تعداد سلولهای ماست‌سل در گروهی از بیماریها افزایش می‌یابد که شامل بیماریهای عفونتهای انگلی، سرطان‌ها، عفونی حاد، فیبروزیت و ماستوسیتوزیت است [۱۶]. یکی از آثار گاز خردل تاثیرات کارسینوژنیک روی اپیتلیوم تراکئوبرونشیال است [۱۷]. ارتباطی بین تعداد سلولهای ماست‌سل و میزان بافت تومورال مشاهده شده است [۱۸]. بعضی از مدیاتورهای رها شده از ماست‌سلها ممکن است رشد سرطان را از طریق

فاکتورهای آنژیوژنیک افزایش دهند [۱۹]، هرچند عوامل دیگری مانند اینترلوکین ۴ یا TNF-X مانع رشد سرطان می‌شوند [۲۰ و ۲۴]. محققین دیگر ارتباطی بین تعداد ماست سل‌ها و میزان طول عمر در آدنوکارسینوما گزارش کرده‌اند [۲۱]. در مطالعات ما افزایش تعداد ماست‌سلها در دوزهای مختلف گاز خردل مشاهده شده است و با توجه به اینکه شاید این افزایش در آینده بر روند کارسینوژنیک تاثیرگذار باشد، به نظر می‌رسد که برای مطالعه دقیق‌تر این پدیده می‌بایست آثار طولانی مدت آن را بررسی کرد. گاز خردل از طریق غیرفعال کردن هگزوکیناز و فعال کردن پلاسمینوژن باعث تخریب جدار مویرگها می‌شود [۶]. در محیط کشت گاز خردل باعث افزایش میزان هیستامین، افزایش فعالیت پلاسمینوژن و پروستاگلاندین E2 در مقایسه با محیط کشت در گروه کنترل شده است. هیستامین (که متمرکز در ماست‌سلها است) و پروستاگلاندین E2 و فعالیت پلاسمینوژن (که احتمالاً هم در ماست‌سلها و هم سلولهای اپیدرمال وجود دارد) می‌توانند به عنوان پاسخهای التهابی عمل نمایند [۹]. ماست‌سلهای فعال به علت دارابودن مدیاتورهای گوناگون مانند ترومبوکسانها، PAF ، هیستامین، پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها بر انقباض عضلات صاف، افزایش نفوذپذیری عروق و شیموتوکسیک نوتروفیل‌ها تاثیر می‌گذارند. این لکوسیت‌ها به علت رهاسازی واسطه‌های سمی خصوصاً پروتئازها به‌طور مستقیم در تخریب ریه هدایت می‌شوند [۲۲]. نتایج تحقیق حاضر نیز نشان می‌دهد که تعداد ماست‌سلها در اطراف عروق خونی در گروههای تجربی در مقایسه با گروه شاهد به نظر افزایشی را نشان نمی‌دهد. گاهی ممکن است افزایش تعداد ماست‌سلها در اطراف عروق جدید مشاهده شود [۲۳]. اما مکانیسم‌های مولکولی روند آنژیوژنز ماست‌سلها هنوز مشخص نشده است [۲۴].

ماست‌سلها به سرعت در جاهایی که به‌طور دایمی با محیط‌های خارجی در تماس هستند، ظاهر می‌شوند. مانند پوست، دستگاه ادراری، دستگاه گوارش، راههای هوایی و ریه‌ها، زیراکه به‌طور ویژه پاسخهای ایمونولوژیک و واکنشهای التهابی در آنها مشاهده می‌شود [۲۵]. محققین مکانیسمهایی را عنوان نموده‌اند که موضوع مهاجرت ماست‌سلها را از ناحیه گوارش به سمت صفاق مطرح کرده است [۲۶].

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که حضور بیشتر ماست‌سلها در پرده جنب گروه تجربی شاید به علت پاسخهای ایمونولوژیک التهابی مهاجرت ماست‌سلها به این ناحیه است.

نتایج تحقیقات نشان داده است که گاز خردل می‌تواند آثار فیبروز در ریه به جا گذارد [۱۳،۱۴و۲۷]. محققین وجود ارتباط بین تعداد ماست‌سلها و میزان فیبروز ریوی را گزارش نموده‌اند. نتایج آنها نشان داده است که ماست‌سلها نقش مهمی در پاتوژنز فیبروز ریه مانند بیماری اسکلرودرما وجود دارند [۲۸]. کلامان (Claman) و همکاران [۲۹] دریافتند که تعداد ماست‌سلها در بیوپسی ناحیه پوست بیماران اسکلرودرما در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است. آنها افزایش تعداد این سلولها را در روند پیشرفت بیماری موثر می‌دانستند. فیبروز آلوئولتیک یکی از پیشرفته‌ترین روند بیماریهای اسکلرودرما است. جانز (Chanez) و همکاران [۳۰] تعداد ماست‌سلها را در مایع لاواژبرونکوآلوئولار ۱۷ بیمار مبتلا به اسکلرودرما با گروه کنترل مقایسه کردند. نتایج نشان داد تعداد واسطه‌های ماست‌سلهای بیماران اسکلرودرما در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته بود. تعداد زیاد و غیرطبیعی ماست‌سلها در دیگر بیماریهای فیبروتیک ریه گزارش شده است. پیسی (Pesci) و همکاران [۲۸] مشخص کردند که تعداد ماست‌سلها در بیوپسی برونشیول در ۴۹ بیمار مبتلا به فیبروز ریوی که دچار بیماریهای سارکوئیدوز و Farmer´s luny بوده است، افزایش یافته است. گزارشهایی در مورد تاثیر سولفورموستارد در افزایش رها شدن مدیاتورهای بافتی در محیط کشت وجود دارد [۹]. نتایج به ما نشان می‌دهد که میزان ماست‌سلها در گروههای تحت تاثیر سولفورموستارد افزایش یافته است. بنابراین این افزایش می‌تواند روند پاتوژنزفیبروز ریوی را تسریع نماید. زیرا در پاتوژنز بیماریهای بینابینی ریه ابتدا برخورد آنتی‌ژن باعث رها شدن سایتوکین‌ها از سلول T و سلولهای پردازش کننده آنتی‌ژن می‌شود و تماس ماکروفاژها و سلولهای T داخل ریه منجر به آلوئولیت می‌شود ولی حضور دایمی آنتی‌ژن آسیب‌بافتی و فیبروزیس را به‌وجود می‌آورد [۳۱].

References

1. **United Nations.** Report of the specialists appointed by the secretary-general to investigate allegations by the Islamic Republic of Iran concerning the use of chemical weapons. S/16513. United Nations. 1984, New York.
2. **United Nations.** Report of the mission dispatched by the secretary general to investigate allegations of the use of chemical weapons in the conflict between Iran and Iraq. S/17911. United Nations. 1986, NewYork.
3. **Somani SM, Babu SR.** Toxicodynamics of sulfur mustard. INT J Clin Pharmacol Terapy Toxicol 1989; 27: 419-35.
4. **Bijani Kh, Moghadamnia AP.** Long - term effects of chemical weapons on respiratory tract in Iran-Iraq war. Ecotoxic environ Saf 2002; 53(3): 422-4.
5. **Timothye M, Roert L.** Mynar, chemical warfar agent. Toxicol Treatment 1996; 28: 76-84.
6. **Papirmeister B, Feister Aj, Robinson SI, Ford RD.** Medical defense against mustard gas: toxic mechanisms and pharmacological implications. CRC press Bocaraton florida. 1991, P. 42.
7. **Pants C, Vijayaraghavan R.** Histomorphological and histochemical alterations following short-term inhalation exposure to sulfur mustard on visceral organs of mice. Biomed Environ Sci 1999; 12(3): 201-13.
8. **Vijayaraghavan R, sugendran K, Pant Sc, Husain K, Malhotra Rc.** Dermal intoxication of mice with bis(2-chloroethyl) sulphide and the protective effect of flavonoids: Toxicology 1991; 96(1): 35-42.
9. **Rikimarut. Nakamura, yano T, Beck G, Habicht Gs, Renniell. Widram and hirshman CA.** Mediators, intiating the inflammatory response released in organ culture by full-thickness human skin explants exposed to the in ritant, sulfur mustard. J Invest Dermatol 1991; 96(6): 888-97.
10. **Junqueria LC, Carneiro J, Long JA.** Basic histology. 1995, pp. 150-55.
11. **Deoliveira muscel Rl, Silva ED, Casta AM, lacerda, CA.** Mastcells in tissue response to dentisty materials: an adhesive resin, a calcum hydroxide and a glass innomer cement. J Cell Mol Med 2003; 7(2): 171-8.
12. **Wormser U.** Toxicology of mustard gas. Trends Pharmacol 1997.
13. **Emad A, Rezaian GR.** The diversity of the effect of sulfur mustard gas inhalation an respiratory system to years after a single heavy exposure (Analysis of 197 cases). 1997; Chest 112: 734-38.
14. **Mahdavinasab sab H, Mofid M, Eimani H, Asadi MA, Bahadoran H, Mirshafiei GH.** Histopathological changes in long rat of the acute and chronic exposure sulfur mustard. J Mili Med 2003; 5(3): 211-7.
15. **Papirmeister B. Fenster AJ, Robinson. SI, ford RD.** Molecular basis for mustard induced vesication. Fundam. Appl Toxicol 1991; 5: 134-49.
16. **Nechushtan H, Razin E.** Regulation of mast cell growth and proliferation. Critical reviews in oncology hematology 1996; 23: 131-50.
17. **Egawa H.** Histological studies on pricarcinematous and early carcinomatous of the tracheobronchial epithelium in mustard gas ex-workers. Hiroshima Med J 1982; 30: 341-56.
18. **Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T.** Distribution of mast cells mediastinal lymph nodes from lung cancer patients. World J Surg Oncol 2003; 1(1): 25-31.
19. **Bashkin P, Razin E, Eldor A, Vlodavsky I.** Degranulating mast cells secrete and endoglycosidase the degrades heparan sulfate in subendothelial extracellular matrix. Blood 1990; 75: 2209-412.
20. **Toi M, Bicknell R, Harris Al.** Inhibition of colon and breast carcinoma cell growth by IL-4. Cancer Res 1992; 52: 275-80.
21. **Tomita M, Matsuzakiy, Onitsuka T.** Correlation between mast cells and survival rates in patients with pulmonary edenocarcimoma. Lung cancer 1999; 26: 103-8.
22. **Hierholzer C, Kelly E, Tsukada K.** G-CSF instillation into rat lungs mediates neutropil recruitment, pulmonary edema and hypoxia. J Leukoc Biol 1997; 63: 169-74.
23. **Galli sj.** New concepts about the mast cell. N Engl J Med 1993; 328: 257-8.
24. **Gordon JR, Galli SJ.** Release of both preformed and Newly synthesized tumor necrosis factor alpha (TNF-X) cachectin by mouse mast cells stimulated Via the FCERI. A mechanism for the sustained action of mast cell-derived TNF-X during IgE - dependent biological response. J Exp Med 1991; 174: 103-7.
25. **Shaoheng HE, Walls AF.** Human mast cells tryptase: a

cells in fibrotic lung disorders. 1993; Chest 103: 989-96.

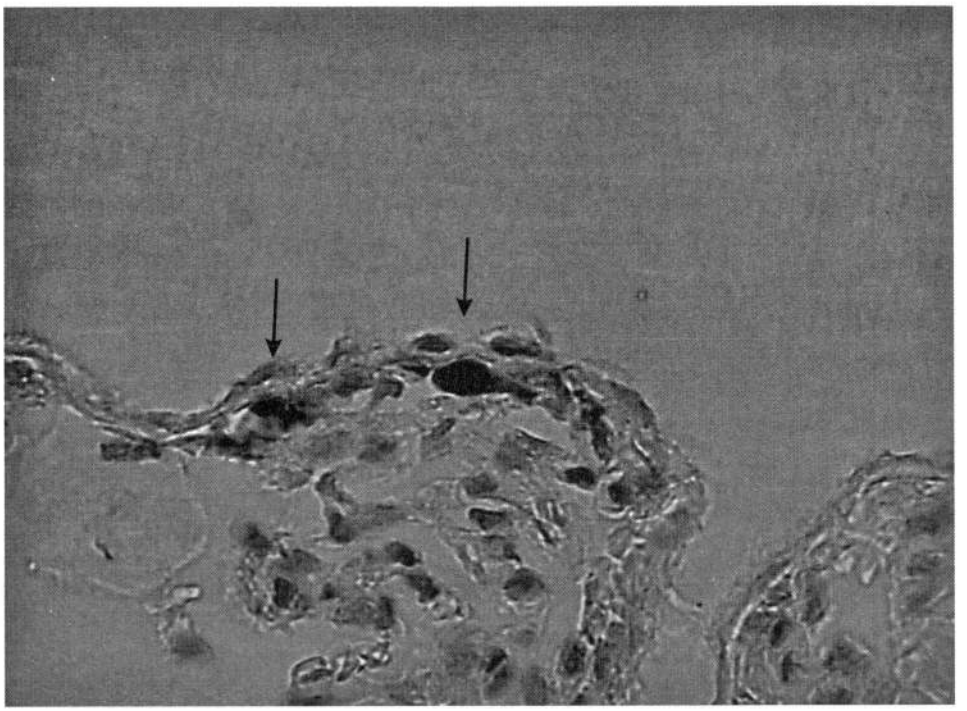
29. **Seibold JR, Giorno RC, Claman HN.** Dermal mast cell degranulation in systemic sclerosis. Arthritis Rheumat 1990; 33: 1702-9.
30. **Chanez P, Lacoste YJ, Guillot B.** Mast cell contribution to the fibrosing alveolitis of the lung. Am Rev Res Dis 1993; 147: 1497-502.
31. **Menzato G, Adami F, Maschio N, Agostini C.** Immune mechanisma in interstitial lung diseases. Euro J Aller Clin Immunol 2000; 55(12): 1103-20.

stimulus of microvascular leak age and mast cell activation. Euro J Pharmacy 1997; 328: 89-97.

26. **Kasacka I, Zybala MH, Debek W, Chyczewski L, Niczyporuk M, Mycko G.** The evalution of murine pleural lavage fluid cellular composition in experimental hemorrhagic shok with special regard to mast cells morphometry. J Physiol Pharmacy 2001; 52(2): 293-301.

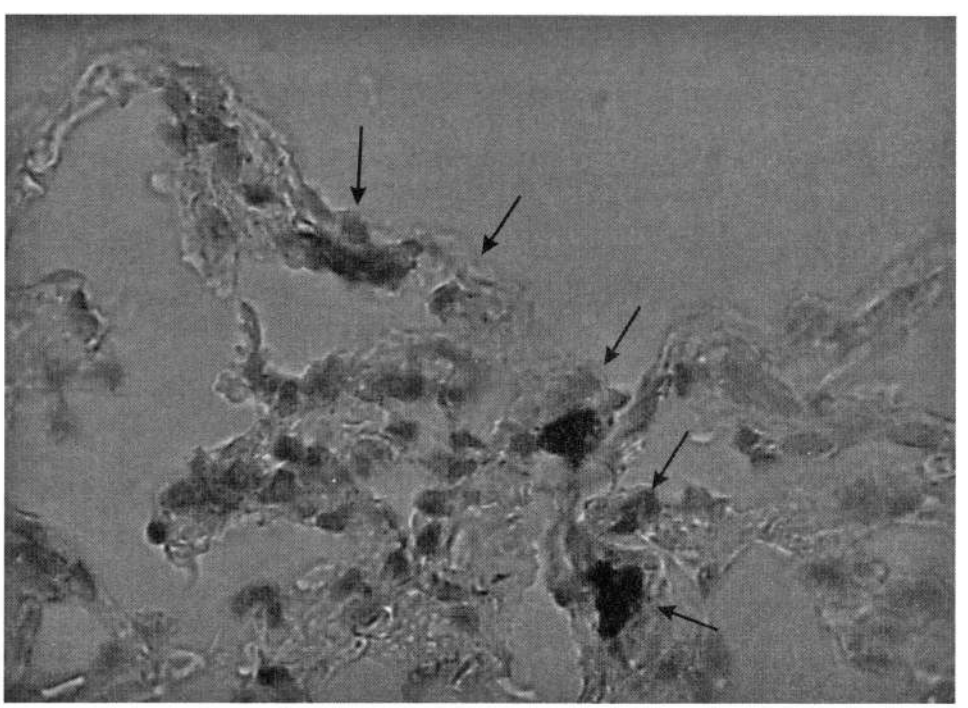
۲۷. **قانعی م، پناهی ی، اصلانی م، مجتهدزاده م.** درمان موفق تنگی پولوناری ریه در بیماران جانباز شیمیایی با گاما - اینترفرون. کوثر، ۸۲، ۸(۲): ۲۲۱-۲۲۰.

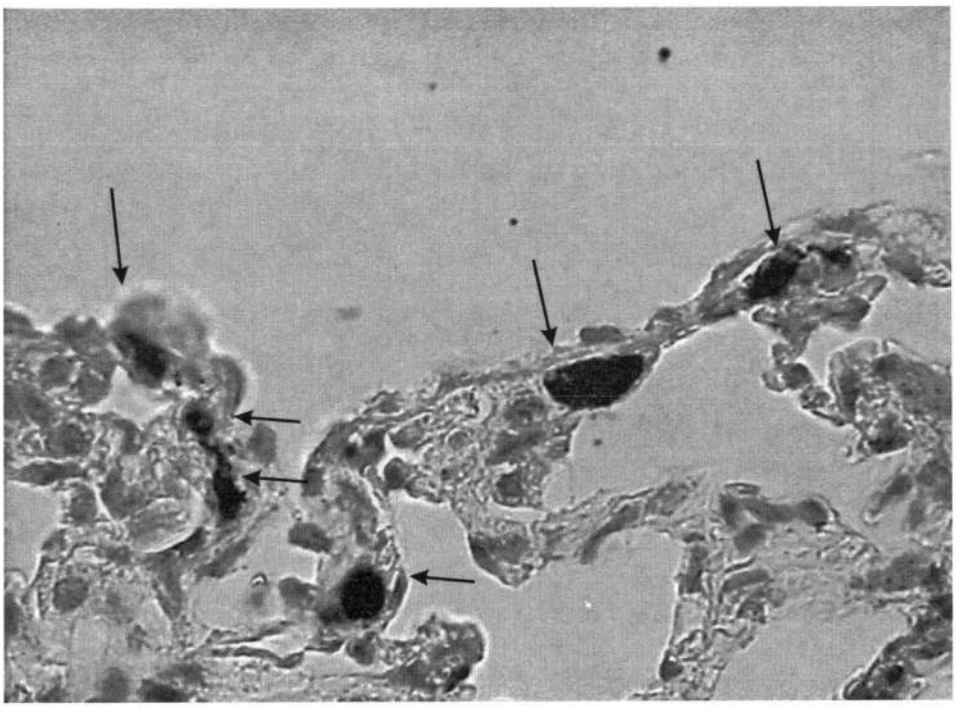
28. **Pesci A, Bertorelli G, Gabrielli M, Olivieri D.** Mast



شکل ۱. تعداد کم سلولهای Mast (علامت ↑) در پلور ریه موش سالم گروه کنترل. رنگ‌آمیزی: تولوئیدین بلو، بزرگنمایی: ۱۰۰۰ ×

شکل ۲. تعداد متوسط سلولهای Mast (علامت ↑) در پلور ریه موش سولفورموستاردی ۱۰mg/kg . رنگ‌آمیزی: تولوئیدین بلو، بزرگنمایی: ۱۰۰۰ ×





شکل ۳. تعداد زیاد سلولهای Mast (علامت ↑) در پلور ریه موش سولفورموستاردی ۲۰mg/kg. رنگ‌آمیزی: تولوئیدین بلو، بزرگنمایی: ۱۰۰۰ ×