۱۳۲۸ /۵/ ۸

مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکدهٔ داروسازی

پایان‌نامه

برای دریافت درجهٔ دکتری

موضوع

بررسی تأثیر تماس مزمن سرب روی *DNA*، پروتئین و *Ultrastructure* غده‌های تحت فکی موش صحرایی

اساتید راهنما

آقای دکتر محمد عبدالهی

آقای دکتر محمد شریف‌زاده

استاد مشاور

آقای دکتر حسن مرزبان

12837/1

نگارش

غلامرضا ابری

سال تحصیلی ۷۸ – ۱۳۷۷

شمارهٔ پایان‌نامه

به نام خدای دانا و توانا ، هستی بخش جانها

تقدیم به پدر بـزرگوارم کـه از او درس راسـتی و درستی آموخته‌ام

و

تقدیم به مادر فداکارم که همواره مرا سرشار از امید و محبت کرده است .

تقدیم به خواهر مهربانم رعنا و برادران عزیزم ،
جواد و محسن که در کنار آنها لحظات شیرینی را
گذرانده‌ام .

تقدیم به روح دوست عزیز از دست رفته‌ام دکتر سید مهدی تراب جهرمی که کلیه مراحل این کار با مشارکت او انجام شده است ، خداوند او را قرین رحمت سازد

و

با تشکر از دوست عزیزم آقای دکتر اکبر عبداللهی‌اصل و پسر دایی مهربانم آقای مسعود کارگر .

تقدیم‌به آنانکه مرا در تحصیل علم و دانش یاری نموده‌اند.

و

تقدیم به تمامی کسانیکه دوستشان دارم.

با احترام و تشکر از استاد ارجمندم جناب آقای دکتر محمد عبدالهی که در انجام این کار از هیچ گونه مساعدتی دریغ نفرمودند

و

با تشکر از راهنماییهای گرانقدر استاد عزیزم جناب آقای دکتر محمد شریف زاده

و

با سپاس از زحمات بی دریغی که جناب آقای دکتر مرزبان در انجام این کار متحمل شدند.

با تشکر از همکاری کارکنان بخش سم‌شناسی
دانشکده داروسازی و آزمایشگاه میکروآناتومی
دانشکده پزشکی .

فهرست مطالب :

عنوان	صفحه
خلاصه	۱
بخش اول : مقدمه	۳
بخش دوم : کلیات	۵
فصل اول : براق	۵
براق	۵
اجزای تشکیل دهنده براق	۵
میزان و سرعت ترشح روزانه براق	۷
بافت شناسی غده های ترشحی	۷
غده های ترشحی	۷
غدد براقی	۱۱
مکانیسم ترشح براق	۱۶
ترشح یونها	۱۶
ترشح آنزیمها و پروتئینها (روند اگروسیتوز)	۱۸
کنترل عملکرد غدد	۲۱
تنظیم عملکرد غدد براقی	۲۲
نقش براق	۲۴
وقایع داخلی دخیل در تشکیل و ترشح براق	۲۵
فصل دوم : سرب و مسمومیت با آن	۲۷
تاریخچه	۲۷
خواص سرب	۲۸
منابع مسمومیت و راههای ورود سرب به بدن	۲۸
توکسیکوکینتیک سرب	۲۹
جذب	۲۹
انتشار	۳۰
دفع	۳۱
متابولیسم ترکیبات آلی سرب	۳۱
توکسیکودینامی سرب	۳۲
مسمومیت با سرب	۳۲
مسمومیت حاد	۳۲

مسمومیت مزمن	۳۳
اثرات سرب روی ارگانهای مختلف	۳٤
سیستم خونسازی	۳٤
سیستم عصبی	۳۵
سیستم کلیوی	۳۶
سیستم گوارشی	۳۶
سیستم قلبی و عروقی	۳۷
سیستم تولید مثل	۳۷
تستهای تشخیصی برای ارزیابی مسمومیت با سرب	۳۷
یافته های آزمایشگاهی در مسمومیت با سرب	۳۸
درمان مسمومیتهای سربی	۳۸
فصل سوم : آماده سازی نمونه ها برای میکروسکوپ الکترونی	٤۰
مقدمه	٤۰
فیکساسیون	٤۰
مکانیسم فیکساسیون	٤۱
روشهای فیکس کردن	٤۳
شرایط فیکساسیون	٤٤
شستشو	٤٤
آبگیری	٤۵
انفیلتراسیون با حلالهای واسطه ای	٤۵
انفیلتراسیون با رزین	٤۵
خلاصه روش آماده سازی نمونه ها برای EM	٤۷
بخش سوم : مواد و روشها	٤۸
مواد	٤۸
حیوانات	٤۸
روش مسموم کردن حیوانات	٤۸
روش بیهوشی و جداکردن غده ها از حیوانات	٤۹
جمع آوری خون	۵۰
اندازه گیری پروتئین و DNA	۵۰
تعیین مقدار پروتئین به روش لوری	۵۰
تعیین مقدار DNA به روش بورتون	۵۲
اندازه گیری سرب و کلسیم	۵٤
آماده سازی نمونه ها برای میکروسکوپ الکترونی	۵۷

روش آماری	۵۹
بخش چهارم : نتایج	۶۰
آنالیزها	۶۰
مطالعات ساختمانی توسط میکروسکوپ الکترونی	۷۰
بخش پنجم : بحث و نتیجه گیری	۷٤
مراجع	۷۸

خلاصه :

تغییرات ساختمانی غده‌های تحت فکی موشهای صحرایی پس از تجویز طولانی مدت (۲۴ روزه) دوزهای مختلف سرب شامل دوزهای ۰/۰۱ ، ۰/۰۴ و ۰/۰۵ ٪ هدف این مطالعه است . حیوانات بوسیله آب حاوی دوزهای ذکر شده از سرب مسموم گشتند . یک گروه از موشها به عنوان گروه کنترل آب معمولی دریافت کردند . پس از اتمام دوره مسمومیت ابتدا غده‌های تحت فکی در حالت بیهوشی از حیوانات جدا شدند سپس میزان پروتئین ، DNA ، کلسیم داخل سلولی و سرب آنها اندازه‌گیری شد .

همچنین غده‌ها پس از مراحل آماده سازی تحت مطالعات میکروسکوپ الکترونی (EM) قرار گرفتند و نیز از حیوانات نمونه‌های خون تهیه شده و میزان سرب آنها اندازه‌گیری شد .

میزان پروتئین و DNA غده‌ها در گروههایی که سرب ۰/۰۴ و ۰/۰۵ ٪ دریافت کرده بودند کاهش محسوسی نشان داد .

کلسیم داخل سلولی در گروههای ۰/۰۴ و ۰/۰۵ ٪ کاهش داشت اما سرب غده‌ها در این دو گروه افزایش نشان داد که نشان دهنده تجمع سرب در غده است .

مطالعات EM در گروههای ۰/۰۴ و ۰/۰۵ ٪ نشان دهنده آسیبهای متوسطی به اجزا سلولی بود که شامل تورم و تغییر شکل میتوکندری‌ها و dilation متوسط اندوپلاسمیک رتیکولوم خشن (RER) و وجود وزیکولهای ریز در RER می‌شد .

بطور خلاصه سرب با دوزهای ۰/۰۴ و ۰/۰۵ ٪ باعث دژنراسیون متوسط سلولی شده است . به نظر می‌رسد که سرب با کاهش سطح انرژی داخل سلولی و آسیب به RER و نیز کاهش کلسیم که در روند اگزوسیتوز نقش مهمی دارد باعث کاهش این پروسه می‌گردد و

در ضمن با کاهش سطح cAMP در سنتز پروتئین اختلال ایجاد کرده که به نوبه خود باعث کاهش DNA سلول می‌شود.

بخش اول

مقدمه

مقدمه :

گزارشهای زیادی مبنی بر تغییرات ساختمانی و بیوشیمیایی در سلولهای مختلف بدن به علت اثرات سرب وجود دارد اما مطالعات اندکی روی غدههای بزاقی به عنوان ارگانهای exocrine انجام شده است . ترشح در غدههای اگزوکرین مانند غدههای بزاقی مراحل پیچیدهای دارد که فاکتورهای زیادی در آن درگیر هستند .

ترشح بزاق بوسیله اعصاب اتونومیک کنترل میشود [۲۹] . بزاق شامل آب ،الکترولیتها ، پروتئین و آنزیمها است [۵۷] که ترشح آب و الکترولیتها عمدتاً بوسیله رسپتورهای آلفا - آدرنرژیک و کولینرژیک اعمال میشود و رسپتورهای بتا - آدرنرژیک در ترشح پروتئین دخیل هستند [۱۱] .

دو مکانیسم داخل سلولی عمده برای ترشح وجود دارد که شامل تولید cAMP و شکسته شدن پلی فسفواینوزیتول غشاء پلاسمایی است [۱۱] .

تولید cAMP ترشح اگزوکرین پروتئین را رهبری میکند [۱۸] و هیدرولیز سریع فسفاتیدیل اینوزیتول بیفسفات (PIP2) با واسطه رسپتورهای موسکارینی کولینرژیک در ترشح مایعات دخیل است [۱۰، ۳۳ و ۶۳] .

برخی فاکتورهای داخل سلولی نقش مهمی در ترشح بزاق دارند مانند کلسیم (که گوانیلات سیکلاز را تحریک کرده و غلظت cGMP را افزایش میدهد) [۱۰ و ۱۶] و برخی از پروتئینهای تنظیمی مثل کالمودولین و PKC .

به خوبی ثابت شدهاست که سرب میتواند در چند مسیر تنظیمی جایگزین کلسیم شود [۳۸، ۳۷، ۶۶ و ۶۸] ، همچنین برخی گزارشها نشان دادهاند که سرب میتواند سنتز کالمودولین و PKC را مهار کند [۳۵ و ۵۳] .