

الحمد لله العليم

٣١٩٩٠



مرکز اطلاعات مرکز علمی ایران  
تیمت مرکز

۱۳۷۹ / ۹ / ۲۰

## دانشگاه علوم پزشکی تهران دانشکده داروسازی

### پایان نامه

جهت دریافت درجه دکتری

### موضوع

بررسی اثر اسقات سرب بر روی ترشح آمیلاز از  
غده پاروتید موش صحرایی به صورت *in vitro* و نقش  
سیستم نیتریک اکساید در آن

۹۰۶۸

### اساتید راهنما

جناب آقای دکتر محمد عبدالمهدی  
جناب آقای دکتر احمد رضا دهپور

### نگارش

رومینا زاده کبیر

شماره پایان نامه: ۴۱۱۸

سال تحصیلی ۷۹-۱۳۷۸

۳۱۹۹۰

به نام خداوند یکتا و سپاس او را که هر چه دارم از اوست

این رساله را تقدیم می‌کنم به:  
پدر مهربانم استاد و معلم اولم،

او که وجود پرمهرش تکیه‌گام، روشنایی دلش فروغ راهم و دریای  
بیکران صبرش آرامش وجودم است. او که صبورانه به من آموخت  
چگونه در راههای دشوار زندگی محکم و مطمئن و با امید به آینده گام  
بردارم.

مادر خوبم

تمام وجود و هستی‌ام و تمامی بهانه زیستم. بر دستان پرمهر و  
عطوفتش بوسه می‌زنم.

لحظه لحظه موفقیت‌هایم را مدیون آنان هستم. امیدوارم که بتوانم  
ذره‌ای از محبت‌های بی‌دریغشان را ارج نهم.

**تقدیم به دارنده نیکبها:**

**همسر خوبم، شهریار**

**یاور همیشگی و بهترین تکیه‌گام در زندگی. او که با وجودش، زندگی  
برایم معنا یافت. همراهیش باعث افتخار من است.**

**تقدیم به:**

**خانواده محترم همسرم که همیشه مورد لطف و محبتشان هستم  
و دوستشان دارم.**

**تقدیم به:**

**برادر خوب و فداکارم آیدین و خواهر دلبندم نگار  
آنان که همواره مایه دلگرمی من هستند و وجودم سرشار از مهر  
آنهاست.**

**تقدیم به استادان گرانقدرم:**

**جناب آقای دکتر عبدالهی و جناب آقای دکتر دهپور**

**آنان که بی‌گمان بی‌وجودشان هرگز قادر نبودم حتی به قدر ذره‌ای از  
جهان بی‌کران دانش و معرفت توشه‌ای برم. همواره سپاسگزار لطف و  
محبتشان هستم.**

**تقدیم به دوست بسیار عزیزم:**

**سرکار خانم دکتر نادر رحمت جیرده**

**او که دوستیش فراتر از همه دوستیها بود. همواره یارم بود و لحظه‌ای  
تتھایم نگذاشت.**



با تشکر از تمامی پرسنل بخش سم شناسی بخصوص آقایان خراسانی و  
کازمی و خانم فتاح بواسطه کمکها و زحمات بی‌شائبه‌شان.

**تقدیم به:**

**تمامی دوستانم در ورودی ۷۳**

**که هرگز در تمام طول زندگیم روزهای خوش با آنها بودن را از یاد  
نخواهم برد.**

**در پایان این رساله را تقدیم می‌کنم به همه آنان که دوستشان دارم.**

# فهرست

عنوان صفحه

- ۱- خلاصه
- ۲- بخش اول : مقدمه
- بخش دوم : کلیات
- فصل اول : بزاق و غدد بزاقی
- ۱-۱- تاریخچه ۵
- ۱-۲- رشد جنینی غدد بزاقی ۵
- ۱-۳- طبقه بندی غدد بزاقی ۶-۷
- ۱-۴- ساختمان و عمل غدد بزاقی ۷-۹
- ۱-۵- مکانیسم تشکیل بزاق ۹-۱۰
- ۱-۶- مکانیسم های سلولی ترشح بزاق ۱۱-۱۳
- ۱-۷- ترکیب بزاق ۱۳-۱۴
- ۱-۸- میزان و سرعت ترشح روزانه بزاق ۱۴-۱۵
- ۱-۹- سرب بزاق ۱۵-۱۶

## فصل دوم : سرب و مسمومیت با آن

- ۲-۱- تاریخچه ۱۷
- ۲-۲- خواص سرب ۱۷-۱۸
- ۲-۳- منابع مسمومیت و راههای ورود سرب به بدن ۱۸
- ۲-۴- منابع دارویی مسمومیت به سرب ۱۸
- ۲-۵- توکسیکوکینتیک سرب ۱۹-۲۰
- ۲-۶- متابولیسم ترکیبات آلی سرب ۲۱
- ۲-۷- توکسیکو دینامی سرب ۲۱
- ۲-۸- مسمومیت با سرب ۲۲-۲۳

۲-۹- اثرات سرب روی ارگانهای مختلف ----- ۲۳-۲۵

۲-۱۰- تستهای تشخیصی برای ارزیابی

مسمومیت با سرب ----- ۲۵

۲-۱۱- یافته های آزمایشگاهی در

مسمومیت با سرب ----- ۲۵

۲-۱۲- درمان مسمومیت های سربی ----- ۲۶-۲۷

فصل سوم : سیستم نیتریک اکساید

۳-۱- تاریخچه ----- ۲۸-۳۰

۳-۲- آزادسازی و تولید NO در بدن ----- ۳۰-۳۱

۳-۳- مهارکننده های سنتز NO ----- ۳۱

۳-۴- مکانیسم عمل NO ----- ۳۱-۳۲

۳-۵- فیزیولوژی ، پاتولوژی و فارماکولوژی NO ----- ۳۲-۳۵

۳-۶- تداخل سرب با سیستم NO در سیستم عصبی ----- ۳۵-۳۶

بخش سوم : مواد و روش کار

مواد ----- ۳۷

روش کار ----- ۳۷-۳۸

سنجش آمیلاز ----- ۳۸-۳۹

آنالیز آماری ----- ۳۹

بخش چهارم : نتایج

نتایج ----- ۴۰-۴۲

بخش پنجم : بحث و نتیجه گیری

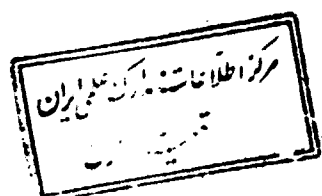
بحث ----- ۴۵-۴۷

مراجع ----- ۴۸-۵۹

## خلاصه :

سرب یکی از مهمترین آلاینده هایی است که اثرات سمی آن تاکنون در بسیاری از ارگانهای مختلف بدن مورد مطالعه قرار گرفته است. در این مطالعه اثر سرب بر روی سرعت ترشح آمیلاز از غده پاروتید موش صحرایی و همچنین ارتباط آن با سیستم نیتریک اکساید به صورت *in vitro* مورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق سرب با سه غلظت  $3 \times 10^{-6}$  M و  $3 \times 10^{-5}$  M و  $3 \times 10^{-2}$  M و L-NAME و L-Arg هر کدام با غلظت 100 میکرومول بکار گرفته شدند. نتایج نشان داد که سرب با هر سه غلظت بکار رفته باعث کاهش سرعت ترشح آمیلاز به صورت وابسته بمقدار شده است. به نظر می رسد که سرب این عمل را از طریق کاهش کلسیم داخل سلولی و در نتیجه کاهش روند آگزوسیتوز انجام می دهد. همچنین نشان داده شد که L-NAME تغییر قابل توجهی را در سرعت ترشح آمیلاز ایجاد نکرد، در حالیکه L-Arg باعث کاهش سرعت ترشح آمیلاز نسبت به گروه کنترل شد. کاربرد همزمان سرب  $[3 \times 10^{-2} \text{ M}]$  با هریک، کاهش چشمگیری را در سرعت آمیلاز ترشحی نسبت به هر کدام به تنهایی ایجاد کرد. همچنین نتایج نشان دادند که سرب اثر تحریکی افزایش ترشح آمیلاز توسط ایزوپروتینول را نیز کاهش می دهد. بر اساس این نتایج به نظر می رسد که آنزیم NOS موجود در غده پاروتید بیشتر از نوع القایی بوده و سرب اثر کاهش دهنده خود را بیشتر از طریق کاهش کلسیم و کاهش cAMP درون سلولی به انجام می رساند.

# بخش اول



# مقدمه

## مقدمه :

گزارشهای زیادی مبنی بر اثرات سرب روی غدد بزاقی بویژه آنزیمهای مترشح آن وجود دارد. اما مطالعه اندکی بر روی غده پاراتیروئید که بیشترین میزان آمیلاز مترشح در بزاق را تولید میکند، انجام شده است.

آنزیم آمیلاز یکی از مهمترین آنزیمهای موجود در بزاق میباشد، به گونه ای که قسمت اصلی هیدرولیز و هضم کربوهیدراتها در دهان وابسته به فعالیت آن میباشد.

ترشح در غده های اگزوکراین مانند غده های بزاقی، مراحل پیچیده ای دارد که فاکتورهای زیادی در آن دخیل هستند. ترشح بزاق به وسیله اعصاب اتونومیک کنترل میشود (۱۰۲). به این ترتیب که ترشح آب و الکترولیتها عمدتاً به واسطه رسپتورهای آلفا آدرنرژیک و کولینرژیک اعمال میشود و رسپتورهای بتا آدرنرژیک در ترشح پروتئین از جمله آمیلاز دخیل هستند (۸۲).

دو مکانیسم داخل سلولی عمده برای ترشح وجود دارد که شامل تولید cAMP و شکسته شدن پلی فسفوااینوزیتول غشاء پلاسمایی است (۸۲).

تولید cAMP ترشح اگزوکراین پروتئین را هدایت میکند (۸۲) و هیدرولیز سریع فسفاتیدیل اینوزیتول بی فسفات (PIP2) با واسطه رسپتورهای موسکارینی کولینرژیک، در ترشح مایعات دخیل است (۱۰۵، ۱۰۴، ۸۹).

برخی فاکتورهای داخل سلولی نیز نقش مهمی در ترشح بزاق بوسیله پروتئینها دارند، که از جمله میتوان به کلسیم، که گوانیلات سیکلاز را تحریک کرده و غلظت cGMP را افزایش میدهد (۸۹)، (۹۰) و برخی از پروتئینهای تنظیمی مثل کالمودولین و PKC اشاره کرد.

سرب که از آلاینده های بسیار مهم جامعه است، میتواند باعث اختلال در بسیاری از روندهای سنتز و ترشح پروتئینها در بدن شود. به خوبی ثابت شده است که سرب میتواند در چند مسیر تنظیمی جایگزین کلسیم شود (۷۹، ۱۰۶، ۱۰۷، ۸۲).

همچنین برخی گزارشها نشان داده اند که سرب میتواند سنتز کالمودولین و PKC را مهار کند (۱۱۲، ۱۱۱).

گزارشهایی هم نشان میدهند که فسفریلاسیون پروتئین وابسته به cAMP، توسط سرب مهار میشود (۱۱۰، ۱۰۹، ۱۰۸).