



**بنام خداوندی که در این نزدیکی است**

پای آن کج بلند

روی قانون گیاه

لای این شب بوها

روی آگاهی آب

خداوندا!

تو می دانی که انسان بودن و ماندن در این دنیا چه دشوار است چه رنجی

می کشد آن کس که انسان است و از احساس سرشار است.

۲۶۴۴۹

دانشگاه علوم پزشکی تهران

دانشکده داروسازی



پایان نامه

جهت دریافت درجه دکتری

موضوع:

تداخل اثر سیستم نیتریک اکساید با مسمومیت استات سرب در

عملکرد ترشحات غده تحت فکی موش صحرائی

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر محمد عبدالهی

جناب آقای دکتر احمد رضا دهپور

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر مرتضی ثمنی

نگارش: ۲، ۳۷۸۹

سیده فاطمه شفائی

۲۲۴۶۱

سال تحصیلی: ۷۸-۱۳۷۷

شماره پایان نامه: ۴۰۱۸

اگر این اثر راقدر و منزلتی باشد نخست آن را تقدیم می دارم ، به حضرت دوست که هر چه دارم از تقدس بارگاه اوست .  
بارالهی ، مرا عزت و بزرگی همان بس ، که بنده توام و فخر و سربلندی همان بس ، که پروردگار منی ، تو آنچنانی که من می خواهم ، پس مرا نیز آنچنان کن که خود می خواهی .

تقدیم به پدر و مادر عزیزم ، که شمیم دل انگیز عطر محبتشان ، رهرو  
راهم بود و پرتو عنایتشان ، هموارکننده فراز و نشیبهای زندگی من .  
مادر مهربان و با جان برابرم ، که وجودم برایش همه رنج است و وجودش  
برایم همه گنج ، گلی که همه زحمت من بر دوش اوست و همه رحمت او  
هدیه به من .

پدر بزرگوارم که با تلاش بی وقفه اش موجبات تحصیل مرا فراهم  
کرده است .

تقدیم به پدر و مادر مهربان همسرم ، که با دلسوزی و مهربانی خویش  
واژه محبت را برایم رونقی دوباره بخشیدند و در پیمودن این راه از هیچگونه  
کمک و همراهی مضایقه نکردند .

تقدیم به بهترین دوست و همسر بی همتایم :

همان که " پیام سعادت " را برایم به ارمغان آورد و خانه دلم را به نور  
مهرش روشن کرد ، او که نگاه امیدبخش همواره مشوق راهم بود و دستان  
پر مهرش تکیه‌گاه لحظات دشواری که به پایان آمد ، چون زحمات  
بی دریغش را پشتوانه خویش یافتم .

تقدیم به یگانه برادر عزیز و دوست داشتی ام ، جناب مهندس عادل شفائی  
که همواره ، یار و یاور و پشتیبان و دلسوز من بوده اند .

تقدیم به نرگس ، هایده و پونه که مهربان ترینند و چون خواهری ،  
بی حد دوستشان دارم .

تقدیم به تمام دوستان و یاران و همراهان عزیزم ، بخصوص فاطمه خوبم ،  
که در این مدت همواره در هر شرایطی بی منت مرا مورد لطف  
بی منتهای خودشان قرار دادند .

در پایان این پایان نامه را تقدیم می دارم به :  
آنان که دوستشان دارم

با تشکر و سپاس فراوان از استاد ارجمندم :  
جناب آقای دکتر عبدالهس که تهیه و تدوین این پایان نامه مرهون  
راهنماییها و توجهات بیدریغ ایشان بوده است .

با تشکر و سپاس فراوان از استاد گرامی :  
جناب آقای دکتر دهپور که راهنماییهایشان چراغ راهم بود .

با تشکر از هیئت محترم قضات که داوری این پایان نامه را تقبل فرمودند .



**فهرست:**

خلاصه:

**فصل اول:**

غدد بزاقی:

۱	۱-۱ تاریخچه
۱	۲-۱ رشد جنینی غدد بزاقی
۲	۳-۱ طبقه بندی غدد بزاقی
۲	۱-۳-۱ غدد بناگوشی
۲	۲-۳-۱ غدد تحت فکی
۲	۳-۳-۱ غدد زیر زبانی
۲	۴-۱ ساختمان غدد بزاقی
۴	۱-۴-۱ سلولهای سروزی
۴	۲-۴-۱ سلولهای موکوسی
۵	۳-۴-۱ سلولهای سبیدی
۶	۵-۱ مکانیسم تشکیل بزاق
۸	۶-۱ شبکه خونی غدد بزاقی
۸	۷-۱ عصب گیری غدد بزاقی
۱۰	۸-۱ مکانیسم سلولی ترشح بزاق
۱۲	۹-۱ تنظیم ترشح غدد بزاقی
۱۳	۱۰-۱ ترکیب بزاق
۱۵	۱۱-۱ عملکرد بزاق
۱۶	۱۲-۱ ارتباط بین سرب خون و بزاق

**فصل دوم**

نیتریک اکساید:

۱۸	۱-۲ تاریخچه
۲۰	۲-۲ آزاد سازی و تولید نیتریک اکساید در بدن
۲۲	۳-۲ مهار کننده های سنتز نیتریک اکساید
۲۲	۴-۲ مکانیسم عمل نیتریک اکساید
۲۳	۵-۲ فیزیولوژی، پاتوفیزیولوژی و فارماکولوژی نیتریک اکساید
۲۴	۱-۵-۲ سیستم عروقی
۲۵	۲-۵-۲ پلاکتها
۲۵	۳-۵-۲ سیستم عصبی:
۲۵	الف - سیستم عصبی مرکزی
۲۶	ب - سیستم عصبی محیطی
۲۶	۴-۵-۲ سیستم ایمنی:
۲۶	الف - ماکروفاژها
۲۷	ب - نوتروفیلها
۲۷	۵-۵-۲ سایر موارد

## فصل سوم

سرب:

۲۸	۱-۳ تاریخچه
۲۹	۲-۳ اثر سرب بر دستگاه گوارش
۳۰	۳-۳ اثر سرب بر دهان و دندان
۳۱	۴-۳ اثرات کلیوی سرب
۳۲	۵-۳ تاثیر سرب بر دستگاه تولید مثل و غدد مترشحه داخلی
۳۳	۶-۳ اثرات سرب بر روی سیستم قلبی - عروقی
۳۴	۷-۳ اثرات سرب روی استخوان
۳۴	۸-۳ اثرات سرب روی سیستم ایمنی

۳۵	۳-۹ اثرات موتاژنیستی ( جهش زایی ) سرب
۳۵	۳-۱۰ سرطان زایی
۳۶	۳-۱۱ اثرات سرب روی سنتز هم و خونسازی
۳۷	۳-۱۲ اثرات سرب بر سیستم عصبی
۳۷	۳-۱۲-۱ تداخل سرب با سیستم نیتریک اکساید در سیستم عصبی

## فصل چهارم

### مواد و روش کار

۳۹	۴-۱ حیوانات مورد آزمایش
۳۹	۴-۲ شرایط نگهداری حیوانات
۳۹	۴-۳ گروه‌های مورد آزمایش
۴۰	۴-۴ روش ایجاد مسمومیت مزمن با سرب
۴۰	۴-۵ روش رژیم درمانی با L-arg, L-NAME
۴۰	۴-۶ مرحله جمع آوری بزاق
۴۲	۴-۷ آنالیز
۴۲	۴-۷-۱ اندازه‌گیری آمیلاز
۴۲	۴-۷-۱-۱ مکانیسم واکنش
۴۲	۴-۷-۱-۲ روش اندازه‌گیری
۴۳	۴-۷-۲ تعیین مقدار پروتئین
۴۳	۴-۷-۲-۱ متدلوری
۴۴	۴-۷-۲-۲ معرف فولین سیوکالتو
۴۴	۴-۷-۲-۳ تهیه معرف مس قلیایی
۴۵	۴-۷-۲-۴ تهیه منحنی استاندارد
۴۶	۴-۷-۳ اندازه‌گیری کاتیونها
۵۱	۴-۷-۴ آنالیز آماری

**فصل پنجم**

نتایج

۵۲

**فصل ششم**

بحث

۶۱

خلاصه انگلیسی

۶۶

منابع

۶۷

## چکیده

سرب قادر به تشکیل لیگاندهای کمپلکس با بسیاری از ترکیبات می باشد. این عنصر با فعالیت آنزیمها و اعمال بسیاری از ارگانهای بدن تداخل می نماید. نقش نیتریک اکساید در جهت کنترل عملکرد بسیاری از ارگانهای بدن از طریق بخش NANC سیستم عصبی اتونومیک مشخص شده است. این مطالعه اثر استات سرب روی غده تحت فکی و ارتباط آنرا با سیستم نیتریک اکساید بررسی می کند. ۴۲ موش نر آلبینو به صورت رندم در شش گروه انتخاب شدند: تحت رژیم سرب ۰/۰۵٪ یا بدون سرب، با یا بدون ال-آرژنین ۱٪ یا L-NAME ۲/۲۲ میلیگرم برای هر موش، در آب آشامیدنی آنها، بودند. غدد تحت فکی با تیوبهای پلی اتیلنی، کانول گذاری گردیدند. و تحریک ترشح بزاق از طریق پیلوکارپین در موشهای بیهوش انجام شد و سپس غدد تحت فکی خارج شدند. غلظت پروتئین و کلسیم و فلوریت کاهش معنی داری در گروه سرب داشتند. غلظت پروتئین و فلوریت افزایش معنی داری و غلظت کلسیم کاهش معنی داری در گروه ال-آرژنین نشان داد. در غلظت آمیلاز سدیم، پتاسیم و منیزیم در بزاق ترشح شده از غده تحت فکی تغییری ایجاد نشد. اثر تجویز توام سرب با ال-آرژنین یا L-NAME بررسی گردید. ال-آرژنین اثر سرب را روی ترشح غده تحت فکی کاهش داده بود و L-NAME افزایش معنی داری در آن ایجاد کرده بود. این مطالعه پیشنهاد می کند ممکن است سرب در سیستم نیتریک اکساید در غده تحت فکی موش مداخله نماید. تاثیر مهاری مسمومیت سرب ممکن است بر روی سایتهای کاتالیتیکی از طریقی پیوند مستقیم با آن یا با تداخل در انتقال الکترونی طی عمل کاتالیز انجام پذیرد.

فصل الأول

## (( غدد بزاقی ))

### ۱-۱ تاریخچه:

مدارک بدست آمده از تاریخچه اولیه دانش مربوط به غدد بزاقی و بزاق بسیار ناقص بود در تمدنهای قدیم از جمله یونان و رم توجه کمتری نسبت به غدد بزاقی اصلی وجود داشت و این شاید به دلیل محدودیتهای کالبد شناسی و سنت آن دوران بوده که تشریح سروگردن را جایز نمی دانستند. عامل دیگری که سبب تأخیر در شناخت غدد بزاقی شد این اعتقاد بود که بزاق را به عنوان سیال یا Humour در خون میدانستند مانند صفرا، شیره معده و ادرار؛ و این اعتقاد تا دوران رنسانس پا برجا بود. (۱-۲-۳)

### ۲-۱ رشد جنینی غدد بزاقی:

همه غدد بزاقی اصلی از لایه اکتودرم جنینی منشأ می گیرند ولی تعدادی از غدد بزاقی فرعی از آندودرم منشأ می گیرند. تشکیل و به وجود آمدن تمامی غدد بزاقی از الگوی تکاملی یکسانی تبعیت میکند، بدین ترتیب که از یک بیرون زدگی اولیه اپی تلیوم دهانی منشأ می گیرد که مراحل اولیه این روند شامل تکثیر و تزاید سلولی و سپس جوانه زدن دیورتیکول و منشعب شدن آن می باشد؛ در مراحل بعدی در داخل نسوج مزانشیمی مجاور خود جای می گیرند و سپس در داخل این سیستم انشعابی یک مجرا پدیدار می گردد، که انشعابات انتهایی آن آسینی های غدد بزاقی آینده را تشکیل میدهند. و با ورود عروق خونی در رشته عصبی، غدد بزاقی به شکل طبیعی خود به وجود می آیند. (۱) در بین غدد بزاقی اصلی، غدد بناگوشی Parotid Glands زودتر از سایر غدد یعنی در هفته های چهارم تا ششم زندگی جنینی بوجود می آیند و شکل می گیرند بنا به عقیده Gasser (۱۹۷۰) رشد پیش هنگام پاروتید به خاطر اثر عصب صورتی می باشد که از مجاورت و داخل پاروتید عبور