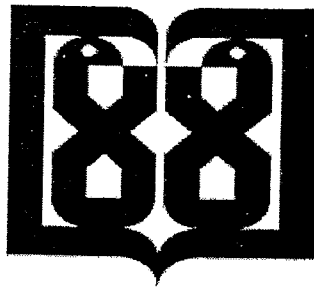


بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

٩٠٢٦



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکتراى عمومى داروسازى

موضوع:

بررسی نقش مهارکننده فسفو دی استراز cGMP بر اثرات ترکیب ارگانوفسفره در
ایجاد اکسیداتیو استرس و تغییرات نیتریک اکساید گلوکز و انسولین در جزایر
لانگرهانس ایزوله پانکراس

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر محمد عبداللهی

جناب آقای دکتر سید ناصر استاد

نگارش:

الهام درمنکی فراهانی

۱۳۸۶/۶/۳

شماره پایان نامه: ۴۶۵۵

سال تحصیلی: ۸۶ - ۱۳۸۵

۹۰ ۷۲ ۶

همه عمر بر ندارم سر از این خمار مستی

که هنوز من نبودم که تو در دلم نشستی

تو نه مثل آفتابی که حضور و غیبت افتد

دگران روند و آیند و تو همچنان که هستی

تقدیم به

پدر عزیزم به پاس زحمات و محبت‌های بی‌کرانش

مادر مهربان و با جان برابرم، او که زلال‌چشمانش
جاری عشق، صدای پر مهرش ترنم عاطفه و قلبش به
وسعت بیکرانه هاست، وجود پر مهربی که تمام زیباییهای
زندگیم را مدیون محبت‌های بی‌دریغش هستم

تقدیم به

برادران عزیز و خواهر مهربانم که دل‌هایشان به پاکی و
بزرگی دریاست، به پاس تمام صداقتها و خوبی‌هایشان
بهترین‌ها را برایشان آرزومندم

تقدیم به

دوستی پر مهر و گرانقدر، خانم غفور رشیدی به پاس
همدلی و همراهیش، تشکرم از او را با بهترین آرزوهای
قلبی ام برایش همراه می کنم

با تشکر و سپاس فراوان از

استاد ارجمند ، جناب آقای دکتر عبداللهی که تهیه و
تدوین این پایان نامه مرهون راهنماییها و توجهات
بی دریغ ایشان بوده است

استاد بزرگوار جناب آقای دکتر استاد به پاس
راهنماییهای ارزنده اشان

با تشکر فراوان از سرکار خانم علی احمدی که با کمکهای
دلسوزانه خود همواره مرا یاری کردند

با تشکر از هیئت قضات محترم که زحمت قضاوت این
پایان نامه را به عهده داشتند

و سپاس فراوان از دوستانم در ورودی ۷۹، بستگان و
عزیزانم که مرا به حضور خود در جلسه دفاع مفتخر
نمودند

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده.....	۱
فصل اول: مقدمه	۳
بخش اول: ارگانو فسفره ها.....	۴
۱-۱-۱- کلیات.....	۵
۲-۱-۱- مکانیسم اثر ارگانو فسفره ها.....	۵
۳-۱-۱- فارماکو کینتیک.....	۶
۱-۳-۱- جذب.....	۶
۲-۳-۱- توزیع.....	۷
۳-۳-۱- متابولیسم.....	۷
۴-۳-۱- دفع.....	۷
۴-۱-۱- علایم.....	۸
۵-۱-۱- علایم کلینیکی و تشخیص بالینی مسمومیت.....	۸
۱-۵-۱- بحران حاد کولینرژیک.....	۸
۲-۵-۱-۱- سندرم بینا بینی.....	۹
۳-۵-۱-۱- نوروپاتی تاخیری.....	۹
۶-۱-۱- عوارض.....	۹
۷-۱-۱- آثار ارگانو فسفره ها بر حیوانات آزمایشگاهی.....	۱۰
۸-۱-۱- درمان مسمومیت با سموم ارگانو فسفره.....	۱۱
۹-۱-۱- دیازینون.....	۱۲
۱-۹-۱-۱- کینتیک و متابولیسم.....	۱۳
۲-۹-۱-۱- تاثیر بر حیوانات آزمایشگاهی.....	۱۴
۳-۹-۱-۱- تاثیر بر انسان.....	۱۴
۱۰-۱-۱- آنزیم کولین استراز.....	۱۵
بخش دوم: گلوکز خون.....	۱۸
۱-۲-۱- گلوکز خون.....	۱۹

۱۹	۲-۲-۱-انتقال گلوکز از غشاء سلول.
۲۰	۲-۲-۱-اثر انسولین بر انتشار تسهیل شده گلوکز.
۲۰	۴-۲-۱-مکانیسمهای کنترل دقیق گلوکز خون.
۲۲	بخش سوم: انسولین
۲۳	۱-۳-۱-توزیع آناتومیکی و سازمان سلولی جزایر لانگرهانس.
۲۶	۲-۳-۱-انسولین.
۲۶	۳-۳-۱-عوامل موثر در تنظیم ترشح انسولین.
۲۶	۱-۳-۳-۱-گلوکز.
۲۸	۲-۳-۳-۱-عوامل هورمونی.
۲۸	۳-۳-۳-۱-عوامل دارویی.
۲۸	۴-۳-۳-۱-cAMP
۳۰	بخش چهارم: سیکلیک نوکلئوتیدها و مهارکننده‌های فسفودی استراز.
۳۱	۱-۴-۱-پیامبرهای ثانویه.
۳۱	۲-۴-۱-انواع پیامبرهای ثانویه.
۳۱	۱-۲-۴-۱-cyclic AMP
۳۲	۲-۲-۴-۱-cyclic GMP
۳۲	۱-۲-۲-۴-۱-آنزیم گوانیل سیکلاز.
۳۲	۲-۲-۲-۴-۱-مسیرهای عملکردی cGMP
۳۳	۳-۲-۲-۴-۱-اثر آنزیم فسفودی استراز بر cGMP
۳۳	۳-۴-۱-مهارکننده‌های فسفودی استراز.
۳۳	۱-۳-۴-۱-مهارکننده‌های فسفودی استراز تیپ III.
۳۳	۲-۳-۴-۱-مهارکننده‌های فسفودی استراز تیپ IV.
۳۴	۳-۳-۴-۱-مهارکننده‌های فسفودی استراز تیپ V.
۳۴	۱-۳-۳-۴-۱-سیلینا فیل.
۳۴	۱-۱-۳-۳-۴-۱-تاریخچه.
۳۵	۲-۱-۳-۳-۴-۱-مکانیسم.
۳۷	۳-۱-۳-۳-۴-۱-فارماکوکینتیک.
۳۷	۴-۱-۳-۳-۴-۱-کاربرد.
۳۷	۵-۱-۳-۳-۴-۱-اندیکاسیونهای احتمالی در آینده.
۳۸	۶-۱-۳-۳-۴-۱-عوارض جانبی.

۳۸	موارد احتیاط در مصرف سیلدنافیل	۱-۳-۳-۷
۳۹	بخش پنجم: نیتریک اکساید	
۴۰	تاریخچه	۱-۵-۱
۴۱	آزادسازی و تولید نیتریک اکساید در بدن	۱-۵-۲
۴۲	مکانیسم عمل نیتریک اکساید	۱-۵-۳
۴۳	فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی و فارماکولوژی نیتریک اکساید	۱-۵-۴
۴۳	سیستم عروقی	۱-۴-۵-۱
۴۵	سیستم عصبی	۱-۴-۵-۲
۴۵	پلاکتها	۱-۴-۵-۳
۴۵	سیستم ایمنی	۱-۴-۵-۴
۴۶	نیتریک اکساید و مسمومیت کبدی ناشی از دارو	۱-۵-۵
۴۶	نیتریک اکساید و آسیب کبدی اکسیداتیو	۱-۵-۶
۴۷	بخش ششم: استرس اکسیداتیو	
۴۸	رادیکالهای آزاد و انواع آن	۱-۶-۱
۴۹	مکانیسم سمیت توسط رادیکالهای آزاد	۱-۶-۲
۴۹	مکانیسم دفاع سلولی در برابر رادیکالهای آزاد	۱-۶-۳
۴۹	سیستمهای حفاظتی آنزیماتیک	۱-۶-۳-۱
۵۰	سیستمهای حفاظتی غیر آنزیماتیک	۱-۶-۳-۲
۵۱	پراکسیداسیون چربیها	۱-۶-۳-۴
۵۲	استرس اکسیداتیو	۱-۶-۳-۵
۵۲	روشهای ارزیابی استرس اکسیداتیو	۱-۶-۳-۶
۵۳	ارزیابی میزان پراکسیداسیون چربیها	۱-۶-۳-۶-۱
۵۴	مالون دی آلدئید	۱-۶-۳-۶-۱-۱
۵۵	ارزیابی میزان فعالیت آنتی اکسیدانت	۱-۶-۳-۶-۲
۵۶	بخش هفتم: TNF- α	
۵۷	سایتوکاینها	۱-۷-۱
۵۷	ویژگیهای سایتوکاینها	۱-۷-۱-۱
۵۸	Tumor Necrosis Fctor Alpha	۱-۷-۲
۵۸	منابع تولید TNF- α	۱-۷-۳

۵۹	۴-۷-۱- فعالیتهای بیولوژیک TNF- α
۶۱	فصل دوم: مواد و روش ها
۶۲	۱-۲- مواد و وسایل مورد نیاز
۶۲	۲-۲- حیوان آزمایشگاهی مورد نیاز
۶۳	۳-۲- تیمار کردن حیوانات
۶۳	۱-۳-۲- گروه تعیین دوز دیازینون
۶۳	۲-۳-۲- گروه تست دارو
۶۴	۴-۲- تهیه بافرها
۶۴	۱-۴-۲- بافر هانکس
۶۴	۲-۴-۲- بافر کربس
۶۵	۳-۴-۲- بافر لیزکننده
۶۵	۵-۲- روش کار
۶۵	۱-۵-۲- جداسازی جزایر لانگرهانس
۶۸	۲-۵-۲- تهیه پلازما
۶۸	۶-۲- روشهای آنالیز
۶۸	۱-۶-۲- سنجش گلوکز پلازما
۶۸	۱-۱-۶-۲- مواد و وسایل مورد نیاز
۶۸	۲-۱-۶-۲- دستگاه مورد استفاده
۶۸	۳-۱-۶-۲- اصول روش
۶۹	۴-۱-۶-۲- آماده کردن Glucose Working Solution
۶۹	۵-۱-۶-۲- روش انجام آزمایش
۷۰	۷-۲- تعیین مقدار پروتئین (متدلوری)
۷۱	۱-۷-۲- تهیه منحنی استاندارد
۷۱	۸-۲- اندازه گیری فعالیت آنتی اکسیدانت با روش FRAP
۷۲	۱-۸-۲- وسایل و مواد مورد نیاز
۷۲	۲-۸-۲- تهیه و آماده سازی مواد مربوط به سنجش فعالیت آنتی اکسیدانت
۷۳	۳-۸-۲- روش اندازه گیری فعالیت آنتی اکسیدانت
۷۳	۹-۲- ارزیابی میزان پراکسیداسیون لیپیدی با روش TBA
۷۴	۱-۹-۲- کمپلکس صورتی
۷۴	۲-۹-۲- مواد و وسایل مورد نیاز

۷۴	۲-۹-۳-تهیه و آماده سازی مواد مربوط به سنجش میزان پراکسیداسیون لیپیدها
۷۵	۲-۹-۴-روش اندازه گیری میزان پراکسیداسیون لیپیدی
۷۶	۲-۱۰-۱-اندازه گیری غلظت نیتریک اکساید
۷۶	۲-۱۰-۱-اساس آزمایش
۷۶	۲-۱۰-۲-واکنش گر ها
۷۷	۲-۱۰-۳-آماده سازی نمونه ها
۷۸	۲-۱۰-۴-آماده سازی مواد واکنش گر
۷۹	۲-۱۰-۵-روش کار
۸۰	۲-۱۱-۱-سنجش انسولین پلازما
۸۰	۲-۱۱-۱-مواد لازم
۸۰	۲-۱۱-۲-توضیحات تست
۸۱	۲-۱۱-۳-آماده سازی نمونه ها
۸۱	۲-۱۱-۴-پروسه سنجش
۸۲	۲-۱۲-۱-اندازه گیری فعالیت آنزیم کولین استراز
۸۲	۲-۱۲-۱-تهیه و آماده سازی مواد مربوط به سنجش کولین استراز پلازما
۸۳	۲-۱۲-۲-اندازه گیری فعالیت کولین استراز پلازما
۸۴	۲-۱۲-۳-شمایی از واکنش های انجام شده
۸۵	۲-۱۳-۱-سنجش فاکتور نکروز کننده بافتی در جزایر ایزوله پانکراس
۸۵	۲-۱۴-۱-آنالیز آماری
۸۶	فصل سوم: نتایج
۸۷	۳-۱-۱-فعالیت کولین استراز
۸۷	۳-۲-۲-سنجش گلوکز
۸۸	۳-۳-۳-سنجش انسولین
۸۸	۳-۴-۴-سنجش Total NO
۸۹	۳-۵-۵-TBARS
۸۹	۳-۶-۶-TAP
۹۰	۳-۷-۷-TNF- α
۹۸	فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری
۱۰۹	فهرست منابع و ماخذ
۱۱۴	چکیده انگلیسی

فهرست جداول و نمودارها و تصاویر

عنوان.....	صفحه
شکل ۱-۱-۱- واکنش ارگانو فسفره ها و آنزیم کولین استراز.....	۶
شکل ۱-۱-۲- ساختار شیمیایی دیازینون.....	۱۲
شکل ۱-۳-۱- نمایی از پانکراس، طحال و کیسه صفرا.....	۲۴
شکل ۱-۳-۲- نمایی از یک Islet لانگر هانس.....	۲۵
شکل ۱-۳-۳- جزایر لانگر هانس.....	۲۵
شکل ۱-۳-۴- عوامل موثر در ترشح انسولین.....	۲۷
شکل ۱-۴-۱- مکانیسم اثر سیلدنافیل.....	۳۶
جدول ۱-۶-۱- مکانیسمهای حفاظتی آنزیماتیک.....	۵۰
شکل ۱-۲-۱- نمایی از شکم.....	۶۷
شکل ۲-۲- گره زدن مجرای صفراوی.....	۶۷
شکل ۲-۳- نمایی از جزایر پرفیوژ.....	۶۷
شکل ۲-۴- واکنشهای انجام شده حین اندازه گیری فعالیت کولین استراز.....	۸۴
جدول ۱-۳- اثر دیازینون و سیلدنافیل بر روی فعالیت کولین استراز پلاسما، انسولین، غلظت گلوکز و پارامترهای استرس اکسیداتیو/نیتروژناتیو جزایر لانگر هانس.....	۹۰
نمودار ۱-۳- اثر دیازینون و سیلدنافیل به تنهایی یا ترکیب با هم بر روی فعالیت کولین استراز پلاسما.....	۹۱
نمودار ۲-۳- اثر دیازینون و سیلدنافیل به تنهایی یا ترکیب با هم بر روی غلظت گلوکز پلاسما.....	۹۲
نمودار ۳-۳- اثر دیازینون و سیلدنافیل به تنهایی یا ترکیب با هم بر روی غلظت انسولین پلاسما.....	۹۳
نمودار ۴-۳- اثر دیازینون و سیلدنافیل به تنهایی یا ترکیب با هم بر روی غلظت نیتریک اکساید در جزایر لانگر هانس.....	۹۴
نمودار ۵-۳- اثر دیازینون و سیلدنافیل به تنهایی یا ترکیب با هم بر روی غلظت TBARS در جزایر لانگر هانس.....	۹۵

نمودار ۳-۶- اثر دیازینون و سیلدنافیل به تنهایی یا ترکیب با هم بر روی

غلظت TAP در جزایر لانگرهانس ۹۶

نمودار ۳-۷- اثر دیازینون و سیلدنافیل به تنهایی یا ترکیب با هم بر روی

غلظت $TNF-\alpha$ در جزایر لانگرهانس ۹۷