



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی استان اردبیل

دانشکده داروسازی

پایان نامه برای دریافت درجه دکترای داروسازی

عنوان:

بررسی اثر حفاظتی کارودیلول بر سمیت اکسیدانی آکریل آمید بر روی مغز در موش سوری

استاد راهنما:

دکتر کیوان امیر شاهرخی

نگارش:

آرزو آبزیرکان

مرداد ۱۴۰۱

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اهداء پایان نامه

الهی، رسیده‌ام به پایان دفتري که با نام تو آغاز کرده‌ام.

پس از سال‌ها تلاش در راه علم، اینک آماده خدمت به مردم سرزمینم هستم، یاری‌ام کن این رسالت مقدس را آنطور که شایسته رضایت توست، بجا بیاورم.

ماحصل اندوخته‌هایم را تقدیم می‌کنم به آنان که مهر آسمانیشان آرامش بخش من است: به پدر و مادر عزیزم.

به پاس محبت‌های بی‌دریغ‌شان که هرگز فروکش نمی‌کنند

تشکر و قدردانی

تشکر قلبی و لسانی خود را از استاد عالی قدر جناب آقای دکتر کیوان امیرشاهرخی که زحمت راهنمایی این پایان نامه را عهده دار گردیدند و در تمامی مراحل انجام رساله از راهنمایی های مدیرانه ایشان استفاده نمودم ابراز می دارم و توفیقات روزافزون ایشان را توأم با صحت و سعادت خواستارم.

چکیده فارسی

مقدمه: آکریل‌آمید یک ماده سمی می‌باشد که عمدتاً در طی تهیه و پخت مواد غذایی در دمای بالا تولید می‌شود. به دلیل داشتن سمیت بر روی ارگان‌های مختلف بدن مثل دستگاه تولیدمثلی، کبد، سیستم ایمنی و بویژه سیستم عصبی و نیز اثرات سرطانزایی، آکریل‌آمید بعنوان یک سم مهم در سلامتی انسان شناخته شده است. آکریل‌آمید به عنوان یک ترکیب قوی سرطانزا و آسیب‌رسان عصبی شناخته می‌شود که از طریق مسیر پوستی، گوارشی و تنفسی جذب می‌شود.

آکریل‌آمید منجر به تحریک پاسخ‌های التهابی و اکسیداتیو در سیستم عصبی مرکزی می‌گردد که منجر به اختلالات عصبی می‌شود. کارودیلول یک داروی آنتاگونیست آدرنرژیک بوده و اثرات ضد اکسیداتیو و ضد التهابی آن نیز ثابت شده است. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر حفاظتی کارودیلول و مکانیسم‌های دخیل آن در برابر آسیب مغزی ناشی از آکریل‌آمید در مدل موش سوری می‌باشد.

روش کار: مطالعات بر روی موش سوری نر (Swiss albino) انجام گرفت. آکریل‌آمید با دوز 50mg/kg بصورت تزریق داخل صفاقی هر روز بمدت ۱۱ روز متوالی برای ایجاد مدل آسیب مغزی بکار رفت. کارودیلول بصورت خوراکی در دو دوز ۵ و ۱۰ mg/kg همزمان با آکریل‌آمید به مدت ۱۱ روز استفاده شد. در پایان آزمایشات، پس از انجام آزمون Gait score، موش‌ها کشته شده و بافت مغز آنها جمع‌آوری گردید تا برای بررسی‌های بیوشیمیایی و پاتولوژی مورد استفاده قرار گیرند.

یافته‌ها: نتایج آزمایش مطالعه حاضر نشان داد که کاهش وزن، اختلال راه رفتن و تغییرات بافتی ناشی از آکریل‌آمید، توسط داروی کارودیلول کاهش پیدا کرد. درمان با داروی کارودیلول به طور قابل توجهی منجر به کاهش مالوندی آلدئید (MDA)، کربونیل پروتئین و میلوپراکسیداز (MPO) شد. همچنین کارودیلول توانست باعث افزایش سطح گلوتاتیون (GSH)، کاتالاز (CAT)، سوپراکساید دیسموتاز (SOD) و هموکسیژناز (HO-1) در بافت مغز موش‌ها گردد.

بحث و نتیجه‌گیری: این یافته‌ها حاکی از آن است که کارودیلول می‌تواند آسیب مغزی ناشی از آکریل‌آمید را از طریق مهار اکسیداتیو استرس و التهاب کاهش دهد.

کلمات کلیدی: آکریل‌آمید، کارودیلول، آسیب مغزی، اکسیداتیو استرس

فهرست مطالب

۱	فصل اول مقدمه
۲	۱-۱-آکريل آميد:
۲	۱-۱-۱- خصوصيات فيزيكوشيميايى:
۴	۱-۱-۲- توكسيكو كينتيك:
۶	۱-۱-۳- توليد آكريل آميد در غذا:
۷	۱-۱-۴- مواجهه با آكريلآميد:
۸	۱-۱-۵- کاربرد آكريلآميد:
۹	۱-۱-۶- سميت آكريلآميد:
۱۴	۱-۱-۷- سميت در انسان:
۱۴	۱-۲- كاروديلول:
۱۴	۱-۲-۱- فارماكو ديناميك:
۱۵	۱-۲-۲- فارماكو كينتيك:
۱۶	۱-۲-۳- ساختار شيميايى:
۱۶	۱-۲-۴- کاربرد بالينى:
۱۷	۱-۲-۵- عوارض جانبى:
۱۷	۱-۲-۶- خواص آنتى اكسيدان:
۱۸	۱-۲-۷- خواص ضدالتهاب:
۱۹	۱-۳- بررسى متون:
۲۴	۱-۴- اهداف:
۲۴	۱-۴-۱- هدف كلّى:
۲۴	۱-۴-۲- اهداف اختصاصى:
۲۴	۱-۵- فرضيات يا سوالات پژوهش:
۲۴	۱-۵-۱- فرضيات:
۲۵	فصل دوم مواد، دستگاهها و روشها
۲۶	۲-۱- نوع مطالعه:
۲۶	۲-۲- مكان مطالعه:
۲۶	۲-۳- مواد و دستگاههاى مورد استفاده:
۲۶	۲-۳-۱- مواد شيميايى:
۲۷	۱-۳-۲- وسايل آزمایشگاهی و دستگاهها:
۲۷	۲-۴- حيوانات آزمایشگاهی:
۲۷	۲-۴-۱- نحوه نگهدارى از موشها:
۲۸	۲-۴-۲- گروهبندي موشها:

۲۸	۲-۴-۳- روش تزریق آکريل آميد و کاروديلول:
۲۸	۲-۴-۴- تغييرات وزني و رفتاری:
۲۹	۲-۴-۵- جدا کردن بافت مغز:
۲۹	۲-۵-۲- ارزشيابی فاکتورهای اکسیدان و آنتی اکسیدان:
۲۹	۲-۵-۱- تهيه کردن بافر و سانتريفیوژ:
۲۹	۲-۵-۲- محتوای GSH:
۳۰	۲-۵-۳- محتوای کربونیل پروتئين:
۳۱	۲-۵-۴- محتوای MPO:
۳۲	۲-۵-۵- اندازه گیری HO-1:
۳۳	۲-۵-۶- محتوای MDA:
۳۳	۲-۵-۷- اندازه گیری کاتالاز:
۳۴	۲-۵-۸- اندازه گیری SOD:
۳۴	۲-۶- تحليل آماری:
۳۵	فصل سوم: نتایج
۳۷	۳-۱- بررسی اثر کاروديلول بر کاهش وزن و اختلال رفتاری ناشی از آکريل آميد
۴۱	۳-۲- اثر کاروديلول بر مارکهای اکسیدان و آنتی اکسیدان
۴۹	۳-۳- اثر کاروديلول بر تغييرات بافتی ایجاد شده توسط آکريل آميد در مغز
۵۱	فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری
۵۲	۴-۱- بحث
۵۵	۴-۲- نتیجه گیری:
۵۵	۴-۳- پيشنهادات:
۵۶	۴-۴- محدوديتها:
۵۸	فهرست منابع و مآخذ

فهرست نمودارها و اشکال

عنوان

صفحه

فصل اول مقدمه	۱
شکل ۱-۱: ساختار دو بعدی (۱)، سه بعدی (۲) و کریستالی (۳) آکریل آمید	۳
شکل ۱-۲: متابولیسم آکریل آمید	۶
شکل ۱-۳: ساختار شیمیایی کارودیلول	۱۴
فصل دوم مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها	۲۲
فصل سوم نتایج	۳۲
شکل ۳-۱: اثر سمی آکریل آمید بر روی پاهای موش	۳۴
شکل ۳-۲: اثر سم آکریل آمید و داروی کارودیلول بر روی وزن موش سوری	۳۵
شکل ۳-۳: اثر مواجهه با کارودیلول و آکریل آمید بر روی Gait score	۳۶
شکل ۳-۴: اثر سم آکریل آمید و درمان با کارودیلول بر سطوح MDA	۳۸
شکل ۳-۵: اثر سم آکریل آمید و درمان با کارودیلول بر سطوح کربونیل پروتئین	۳۹
شکل ۳-۶: اثر سم آکریل آمید و درمان با کارودیلول بر سطوح GSH	۴۰
شکل ۳-۷: اثر سم آکریل آمید و درمان با کارودیلول بر سطوح CAT	۴۱
شکل ۳-۸: اثر سم آکریل آمید و درمان با کارودیلول بر سطوح SOD	۴۲
شکل ۳-۹: اثر سم آکریل آمید و درمان با کارودیلول بر سطوح HO-1	۴۳
شکل ۳-۱۰: اثر سم آکریل آمید و درمان با کارودیلول بر سطوح MPO	۴۴
شکل ۳-۱۱: تغییرات بافتی کورتکس مخ و مخچه در مواجهه با آکریل آمید و کارودیلول	۴۵
فصل چهارم بحث و نتیجه‌گیری	۴۶

فهرست علائم، نشانه ها و اختصارات

Abbreviation

AA: Acrylamide

ROS: Reactive oxygen species

GSH: Glutathione

PBS: Phosphate Buffered Saline

TCA: Trichloroacetic acid

TBA: Thiobarbituric acid

MDA: Malondialdehyde

HO-1: Heme oxygenase-1

MPO: Myeloperoxidase