

تازه‌های پایان‌نامه‌های دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

تهیه‌کننده: فاطمه امینی

کتابخانه دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

هیئت داوران: دکتر سعید توکلی، مهدی وزیریان،
دکتر سعید گودرزی، دکتر محسن امینی (نماینده
آموزش)

■ خلاصه

امروزه تحقیق‌ها بی‌شماری بر کنترل حشرات مزاحم و ناقل‌های بیماری‌زا با استفاده از ترکیب‌های طبیعی به دلیل آلودگی کمتر محیط زیست متمرکز می‌باشند. مطالعه حاضر به بررسی اثرهای آنتی‌اکسیدان و اثرهای ضد لارو عصاره‌های کلروفومی و متانولی عصاره برگ، میوه و ریشه و ترکیب‌های کومارینی جدا و خالص شده از گیاه *Ferulago trifida* متعلق به خانواده چتریان

نگارنده: زهرا امینی خضراباد
عنوان پایان‌نامه: بررسی اثرهای عصاره کلروفومی و کومارین‌های جدا شده از ریشه گیاه *Ferulago trifida* علیه لارو ناقل مالاریا *Anopheles stephensi*

استاد / اساتید راهنما: دکتر عباس حاجی‌آخوندی،
دکتر حسن وطن‌دوست
استاد / اساتید مشاور: دکتر زهرا توفیقی، دکتر
محمد رضا عبائی

گروه تخصصی: فارماکولوژی
مقطع تحصیلی: دکترای عمومی
تاریخ ارائه پایان‌نامه: ۹۷/۰۵/۱۰
شماره پایان‌نامه: ۵۶۶۲

نگارنده: آرزو رستگاری

عنوان پایان‌نامه: سنتز مشتقات جدید کرومنون
۳- آریل ایزوکسازول - ۵- کربوکسامید به‌منظور
دستیابی به مهارکننده‌های آنزیم‌های کولین استراز
استاد / اساتید راهنما: دکتر تهمینه اکبرزاده
استاد / اساتید مشاور: دکتر مینا سعیدی
گروه تخصصی: شیمی دارویی
مقطع تحصیلی: دکترای عمومی
تاریخ ارائه پایان‌نامه: ۹۷/۰۶/۱۸
شماره پایان‌نامه: ۵۶۶۳

هیئت داوران: دکتر محسن امینی، دکتر سیده
سارا میرفضلی، دکتر آزاده منائی، دکتر ملیحه
برازنده تهرانی (نماینده آموزش)

■ خلاصه

بیماری آلزایمر اختلال پیش‌رونده و فرساینده مغز است. عوامل گوناگونی را به بیماری آلزایمر نسبت می‌دهند که یکی از مهم‌ترین آن‌ها کاهش فعالیت کولینرژیک در نقاط خاصی از مغز می‌باشد. در بیماری آلزایمر بخش‌هایی از مغز که مربوط به حافظه و یادگیری و پاسخ‌های حرکتی هستند، درگیر می‌شوند. از دست دادن سلول‌های کولینرژیک پیش‌مغزی و کاهش دسترسی‌پذیری سیناپسی استیل‌کولین، منجر به اختلال‌های شناختی در بیمار می‌شود. بنابراین، منطقی‌ترین راه برای درمان بیماری، افزایش سطح استیل‌کولین در مغز به‌وسیله مهار آنزیم استیل‌کولین استراز که مسؤول هیدرولیز استیل‌کولین است، می‌باشد. در این پایان‌نامه، با تمرکز بر ترکیب‌های هیبریدی

علیه ناقل اصلی بیماری مالاریا، *Anopheles stephensi* می‌پردازد.

به‌منظور بررسی اثرهای حشره‌کش، لاروهای *A. stephensi* در معرض غلظت‌های مختلف (0.625 - 1280 mg/L) عصاره‌ها و ترکیب‌های کومارینی خالص شده از گیاه مطابق پروتکل WHO قرار می‌گیرند. درصد مرگ و میر ۲۴ ساعت بعد محاسبه و غلظت‌های کشنده تعیین می‌گردند. به علاوه، فعالیت مهار رادیکال آزاد عصاره‌ها و ترکیب‌های خالص با روش DPPH اندازه‌گیری می‌گردد.

نتایج مطالعه نشان داد عصاره متانولی میوه دارای بیش‌ترین اثر حشره‌کش با LC50 و LC90 به ترتیب برابر ۲/۹۴ و ۱۸/۱۲ میلی‌گرم در لیتر می‌باشد. عصاره کلروفومی میوه و برگ، دومین و سومین عصاره با اثرهای حشره‌کش می‌باشند. در بین ترکیب‌های خالص، تنها اکسی‌پوسدانین (*oxypeucedanin*) با LC50 و LC90 به ترتیب برابر ۱۱۶/۵۴ و ۳۴۶/۴۱ میلی‌گرم در لیتر، سمیت متوسط بر *A. stephensi* از خود نشان داد. اثر آنتی‌اکسیدانی عصاره متانولی برگ و میوه با IC50 به ترتیب برابر ۱۵۵/۸۳ و ۱۵۹/۳۲ میلی‌گرم در لیتر، بیش از سایرین می‌باشد.

به‌صورت کلی، نتایج این مطالعه نشان می‌دهد عصاره متانولی میوه گیاه *F. trifida*، دارای قابلیت استفاده به‌عنوان یک حشره‌کش طبیعی برای کنترل پشه‌ها خصوصاً *A. stephensi* می‌باشد.

واژگان کلیدی: *Ferullago trifid*، کنترل پشه‌ها، لارو *Anopheles stephensi*، اثرهای آنتی‌اکسیدانی، مهار رادیکال آزاد

مهارکنندگی آنزیم استیل کولین استراز و ترکیب ۵ - (۳ - کلروفنیل) - N - (۴ -) (۲ - اکسو - 2H - کرومن - ۷ - ایل) (اکسی فنیل) ایزوکسازول - ۳ - کربوکسامید با $IC_{50} = 9.71 \pm 0.16 \mu M$ دارای بیشترین فعالیت مهارکنندگی آنزیم بوتیریل کولین استراز است و گروه‌های عاملی این ترکیب‌های توانایی شلات‌کنندگی بیوفلزات بررسی شده را از خود نشان دادند.

واژگان کلیدی: سنتز، آلزایمر، مهارکننده استیل کولین استراز، ایزوکسازول، کرومنون، کومارین

نگارنده: ارسلان صادقیان آبادی

عنوان پایان‌نامه: غربالگری، شناسایی و بررسی رشد و تولید یک سویه قارچی مولد آنزیم لکاز روی محیط کشت جامد و خالص‌سازی نسبی آنزیم

استاد / اساتید راهنما: دکتر محمدعلی فرامرزی

گروه تخصصی: بیوتکنولوژی دارویی

مقطع تحصیلی: دکترای عمومی

تاریخ ارائه پایان‌نامه: ۹۷/۰۶/۱۴

شماره پایان‌نامه: ۵۶۶۱

هیئت داوران: دکتر محسن امینی، دکتر نسرين صمدی، دکتر شهلا رضایی، دکتر مهدی شفیعی اردستانی (نماینده آموزش)

■ خلاصه

آنزیم‌های خانواده لکاز (Benzenediol:oxygen oxidoreductases, EC 1.10.3.2) فنل اکسیدازهایی از سری اکسیدازهای حاوی مس هستند که در باکتری‌ها، قارچ‌ها، گل‌سنگ‌ها،

کرومنون - ایزوکسازول، روشی با کارایی بالا برای سنتز مشتقات جدید کرومنون - ۳ - آریل ایزوکسازول - ۵ - کربوکسامید به‌عنوان مهارکننده آنزیم‌های کولین استراز، معرفی می‌گردد.

روش کار: ابتدا از واکنش مشتقات مختلف استوفنون با دی اتیل اگزالات در محیط بازی، مشتقات پیرووات تشکیل می‌شود. سپس با واکنش مشتقات و هیدروکسیل آمین هیدروکلراید، مشتقات استر ایزوکسازول مربوط حاصل شد و سپس هیدرولیز گروه استری در محیط قلیایی (KOH) منجر به دستیابی به مشتقات کربوکسیلیک اسید مربوطه شد. از سوی دیگر، از واکنش ۷ - هیدروکسی کومارین و ۱ - فلوئورو ۴ - نیترو بنزن در محیط بازی ماده حد واسط تولید شد که احیای آن در حضور آمونیوم کلراید (NH₄Cl) و فلز روی (Zn)، منجر به سنتز آمین مورد نظر گردید. در نهایت از واکنش کربوکسیلیک اسید و آمین در حضور HOBt و EDCI در حلال استونیتریل خشک اجسام نهایی تهیه شدند. فعالیت مهارکنندگی استیل کولین استراز این ترکیب‌های به‌وسیله روش المن ارزیابی شد هم‌چنین توانایی این ترکیب‌های برای شلات‌کنندگی بیوفلزات توسط اندازه‌گیری تفاوت جذب نوری آن‌ها در طول موج‌های ۲۰۰ تا ۶۰۰ نانومتر ارزیابی شد.

نتایج: ساختار همه اجسام سنتز شده به‌وسیله NMR و IR تأیید شد. در بین همه ترکیب‌های سنتز شده ترکیب ۵ - (۳ - نیتروفنیل) - N - (۴ -) (۲ - اکسو - 2H - کرومن - ۷ - ایل) (اکسی فنیل) ایزوکسازول - ۳ - کربوکسامید با $IC_{50} = 1.23 \pm 0.05 \mu M$ دارای بیشترین فعالیت

برابر و راندمان $62/3$ درصد خالص گردید. بررسی خصوصیات (شرایط بهینه واکنش، کینتیک تمایل به سوبسترا، پتانسیل احیا و پایداری) لکاز خالص شده نشان داد که این آنزیم با پتانسیل ردوکس $0/72$ ولت، برابر رنج وسیعی از سوبستراها فعال بوده و مقابل تغییرات دما، pH، حضور یون‌ها و حلال‌ها مقاوم بود. 80 درصد از لیگنین پوست پسته توسط غلظت 50 یونیت بر میلی‌لیتر لکاز طی 8 ساعت حذف شد که این میزان با افزایش غلظت آنزیم، حضور سورفکتانت‌ها و حلال‌های آلی در واکنش به شکل معناداری افزایش یافت. در نهایت تغییرات ساختار پوست پسته پس از حذف لیگنین توسط روش ون سوئست و SEM مورد بررسی قرار گرفت. باتوجه به توانایی بالای لکاز در حذف لیگنین و امکان تولید با مقدار زیاد و هزینه پایین طی کشت بستر جامد، می‌توان از آن به‌عنوان یک جایگزین دوست‌دار محیط زیست در حذف لیگنین در فرآیندهای صنعتی و استخراج فیبر سلولز از ضایعات بهره برد. از سوی دیگر خالص‌سازی لکاز در یک مرحله توسط کروماتوگرافی تمایلی امتیازی است که زمینه استفاده گسترده از آنزیم در مطالعه‌های آزمایشگاهی و سنتز ترکیب‌های شیمیایی و دارویی را فراهم می‌آورد.

واژگان کلیدی: لکاز، لنتینوس تیگرینوس، کشت بستر جامد، کروماتوگرافی تمایلی، حذف لیگنین

دانشجو: مائده شمس‌نورائی

عنوان پایان‌نامه: بررسی تأثیر حضور هم‌زمان قند و آلبومین انسانی بر پایداری فیزیکی ایمونوگلوبولین G طی فرآیند لیوفیلیزاسیون

گیاهان عالی و حشرات یافت می‌شوند و قادر هستند ترکیب‌های آروماتیک حاوی اکسیژن و آمین‌های آروماتیک را اکسید کرده و مولکول اکسیژن را به آب احیا نمایند. به دنبال غربالگری جهت یافتن قارچ‌های مولد آنزیم لکاز که از تنه درختان در حال پوسیدن از مناطق مختلف ایران جمع‌آوری شده بودند، سویه قارچی *Lentinus tigrinus* انتخاب و تخلیص گردید. شناسایی به کمک تعیین توالی DNA ریوزومی و روش‌های میکروسکوپی و ماکروسکوپی انجام گرفت. به‌منظور تولید مقرون به صرفه آنزیم در مقادیر بالا، کشت بستر جامد در محیط حاوی پوسته سخت میوه پسته انجام شد. بررسی عوامل مؤثر بر تولید آنزیم منجر به بهینه‌سازی شرایط کشت به 7 روز انکوباسیون در دمای 30 درجه سانتی‌گراد، اندازه اینوکولوم به سه پلاک قارچی و محیط حاوی 50 درصد رطوبت اولیه، $0/2$ درصد گلوکز، $0/25$ میلی‌مولار سولفات مس و $0/5$ میلی‌مولار زایلدین (به‌عنوان القاگر) شد که با تولید آنزیم با فعالیت ویژه 152 یونیت به ازای هر میلی‌گرم از پروتئین محلول (تقریباً 7 برابر تولید بدون القاگر) همراه بود. به‌منظور خالص‌سازی پروتئین، پس از جداسازی سوپرناتنت، تغلیظ و خالص‌سازی اولیه با رسوبدهی توسط رسوب‌دهنده‌های مختلف و دیالیز انجام گرفت. استون سرد با نسبت 66 درصد حجمی / حجمی بهترین رسوب‌دهنده بود. کروماتوگرافی تمایلی (با استفاده از پایه SBA-15 و لیگاند وانیلین) برای خالص‌سازی آنزیم لکاز تغلیظ شده مورد استفاده قرار گرفت. به این ترتیب، لکاز با فعالیت ویژه 618 یونیت بر میلی‌گرم، ضریب تغلیظ 27

استاد / اساتید راهنما: دکتر علیرضا وطن آرا
 استاد / اساتید مشاور: دکتر عبدالحسین
 روح الامینی، دکتر هما فقیهی
 گروه تخصصی: فارماسیوتیکس
 مقطع تحصیلی: دکترای عمومی
 تاریخ ارائه پایان نامه: ۹۷/۰۶/۱۹
 شماره پایان نامه: ۵۶۶۴
 هیئت داوران: دکتر کامبیز گیلانی، دکتر یلدا
 حسین زاده اردکانی، دکتر مهدی شفیعی اردستانی
 (نماینده آموزش)

■ خلاصه

آنتی‌بادی‌ها دسته مهمی از داروهای پروتئینی هستند که نقش مهمی در درمان بیماری‌های مختلف برعهده دارند. خشک کردن یکی از روش‌های پایدارسازی فرمولاسیون مایع پروتئینی می‌باشد. از میان روش‌های مختلف خشک کردن، لیوفیلیزاسیون در تولید برخی محصولات مورد توجه واقع شده است. اکسی‌پیان‌های گوناگونی وجود دارند که با افزودن به فرمولاسیون لیوفیلیزه آنتی‌بادی می‌توانند از تنش‌های ناشی از لیوفیلیزاسیون جلوگیری به عمل بیاورند. در این مطالعه اثر حضور هم زمان قند ترهالوز و آلومین سرم انسانی بر پایداری فیزیکی ایمونوگلوبولین G مورد بررسی واقع شد. به این منظور ابتدا ۸ فرمولاسیون با مقادیر مختلف آلومین در حضور ترهالوز تهیه شد و با استفاده از کروماتوگرافی تفکیک سایز و طیف سنجی مادون قرمز پایداری فیزیکی و عدم تخریب ساختار دوم آنتی‌بادی بلافاصله پس از لیوفیلیزاسیون و یک ماه نگهداری

در دمای ۴۰ درجه مورد بررسی واقع شد. با توجه به نتایج به دست آمده، محدوده مقادیر مناسب جهت به کارگیری آلومین، ۵ - ۱ میلی‌گرم در نظر گرفته شد. سپس با استفاده از نرم‌افزار Design Expert - و روش آماری Central Composite Design، ۱۳ فرمولاسیون ارائه شد و پایداری فیزیکی آنتی‌بادی از طریق کروماتوگرافی تفکیک سایز بلافاصله پس از لیوفیلیزاسیون و هم چنین طی آزمون پایداری تسریع شده به مدت دو و سه ماه نگهداری در دمای ۴۰ درجه بررسی شد. ثابت سرعت تخریب آنتی‌بادی نیز طی مدت آزمون پایداری تسریع شده مورد ارزیابی واقع شد. سپس فرمولاسیون بهینه با مقادیر ۸۶ میلی‌گرم ترهالوز و ۱ میلی‌گرم آلومین توسط نرم افزار ارائه شد. با مقایسه مقادیر پیش‌بینی شده و مشاهده شده از تجمع آنتی‌بادی پس از لیوفیلیزاسیون و نگهداری در دمای ۴۰ درجه خطایی کمتر از ۵ درصد گزارش شد که نشان‌دهنده پایداری مطلوب فرمولاسیون بهینه می‌باشد. میزان تجمع آنتی‌بادی در فرمولاسیون بهینه بلافاصله پس از لیوفیلیزاسیون و نگهداری در دمای ۴۰ درجه به مدت ۲ و ۳ ماه به ترتیب ۰/۰۱ درصد، ۰/۵۱ درصد و ۳/۰۸ درصد به دست آمد. براساس نتایج به دست آمده، حضور هم زمان ترهالوز و آلومین تأثیر مثبتی بر پایداری آنتی‌بادی داشته است. باوجود این که افزایش مقادیر ترهالوز منجر به کاهش میزان توده‌ای شدن آنتی‌بادی و افزایش پایداری آن طی مدت نگهداری می‌شود؛ حضور آلومین اثر هم افزایی داشته و منجر به کاهش مقادیر ترهالوز مورد نیاز جهت حفظ ساختار آنتی‌بادی می‌شود. براساس نتایج طیف سنجی

می‌باشد که همراه با مرگ و میر قابل توجهی است. در آمریکا شیوع سپسیس مزمن ۳۰۰ نفر در ۱۰۰۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود. حدود ۱/۴ مرگ و میر این افراد در طول بستری بودن آن‌ها رخ می‌دهد و نیز میانگین شیوع سپسیس در بیماران ICU در فرانسه و آمریکا به ترتیب ۱۲/۴ درصد و ۱۲/۶ درصد می‌باشد.

فراوانی سپسیس در مردان بیشتر از زنان و در افراد غیرسفید پوست نیز بیشتر از افراد سفید پوست می‌باشد. اگرچه میانه سن ابتلا به سپسیس در افراد مبتلا به این بیماری در هنگام ترخیص ۶۰ سال می‌باشد اما در میان نوزادان بسیار شایع است (بیشتر از ۵۰۰ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال)، نوزادان نارس با وزن تولد کم در خطر بالاتری هستند (۱). در مطالعه‌های انجام شده در مراکز^۱ ICU آمریکا و اروپا در سال‌های ۱۹۹۰ تا ۲۰۰۰ حدوداً ۷۰ درصد تا ۸۰ درصد افراد مبتلا به سپسیس مزمن کسانی بودند که قبلاً به دلایل دیگری در بیمارستان بستری شده بودند. در ۳۰ تا ۵۰ درصد این افراد و موارد دیگر سپسیس علت میکروبی مشخصی یافت نشد. پروتکل درمانی سپسیس با منشا گوارشی شامل داروهای آمپی‌سیلین سولباکتام یا پپراسیلین تازوباکتام است و ترکیب‌هایی هم‌چون دروتر کوژین (پروتیین C فعال شده) و نیز سلنیوم، گلوتامین، ایکوزاپنتانویک اسید، به‌عنوان کمک‌کننده به درمان نیز استفاده می‌شود در طول این سال‌ها، تمایل جهانی به سمت مصرف ترکیب‌های و عصاره‌های گیاهی برای پیشگیری و درمان بیماری‌ها به وجود آمده است و مطالعه‌های در رابطه با تأثیر ترکیب‌های گیاهی در بیماری‌های مختلف

مادون قرمز در فرمولاسیون بهینه، میزان صفحات بتا ۷۶ درصد گزارش شد که نشان‌دهنده پایداری ساختار دوم آنتی‌بادی پس از فرآیند لیوفیلیزاسیون می‌باشد. جهت بررسی‌های بیشتر، از آزمون الکتروفورز ژل و گرماسنجی افتراقی (DSC) استفاده شد که فاقد شواهدی مبنی بر قطعه قطعه شدن و یا تخریب حرارتی فرمولاسیون بهینه می‌باشد. **واژگان کلیدی:** لیوفیلیزاسیون، ایمونوگلوبولین G، ترهالوز، آلبومین سرم انسانی، آزمون پایداری تسریع شده

نگارنده: سارا کثیرزاده

عنوان پایان‌نامه: بررسی اثرهای ضدالتهابی بتاسیتوسترول در بیماری سپسیس
استاد / اساتید راهنما: دکتر امید سبزواری، دکتر محمدحسین قهرمانی، دکتر ندا ستایش
استاد / اساتید مشاور: دکتر علیرضا عباداللهی نطنزی

گروه تخصصی: داروشناسی و سم‌شناسی

مقطع تحصیلی: دکترای عمومی

تاریخ ارائه پایان‌نامه: ۹۷/۰۶/۲۴

شماره پایان‌نامه: ۵۶۶۵

هیئت داوران: دکتر زهرا توفیقی، دکتر روح‌اله حسینی، دکتر مهدی شفیعی اردستانی (نماینده آموزش)

■ خلاصه

سپسیس یکی از مشکل‌های بزرگ سلامت در جوامع صنعتی و غیرصنعتی است که در جوامع صنعتی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های بیمارستانی

دکتر محمد واعظی
 استاد / اساتید مشاور: دکتر خیراله غلامی،
 دکتر پدیده قاتلی
 گروه تخصصی: داروسازی بالینی
 مقطع تحصیلی: دکترای تخصصی
 تاریخ ارائه پایان نامه: ۹۷/۰۴/۱۶
 شماره پایان نامه: ت - ۱۰۶
 هیئت داوران: دکتر محمد سیستانی راد، دکتر
 ماریا توکلی، دکتر محمدرضا جوادی، دکتر زهرا
 جهانگرد رفسنجانی، دکتر سها نمازی، دکتر ملیحه
 برازنده تهرانی (نماینده آموزش)

■ خلاصه

پس زمینه و هدف: سائتوکین های التهابی مانند فاکتور نکروز تومور ($TNF-\alpha$) و اینترلوکین ۶ ($IL-6$) در پاتوژنز لوکمی میلویدی حاد (AML) نقش دارند. در این مطالعه به بررسی ارتباط بین سائتوکین های التهابی با پاسخ بیماران به شیمی درمانی که به صورت رسیدن به رمیشن کامل (CR) سنجیده می شود، پرداخته شد.
 روش کار: این یک مطالعه مشاهده ای آینده نگر می باشد که روی ۴۵ بیمار مبتلا به AML non M3 که تحت شیمی درمانی با رژیم $Y+3$ (۷ روز سیتارابین و ۳ روز آنتراسیکلین) قرار گرفتند، انجام شد. غلظت پلاسمایی $TNF-\alpha$ و $IL-6$ در روزهای قبل از شروع شیمی درمانی (روز ۱-) و روز $+28$ اندازه گیری شد. هم چنین در این بیماران خستگی نیز بر اساس معیارهای FACT-F بررسی شد.
 یافته ها: نتایج این مطالعه نشان داد که غلظت پلاسمایی سائتوکین های $TNF-\alpha$ و $IL-6$ در

گسترش یافته است. در میان ترکیب های گیاهی، بتا سیتوسترول بیش ترین فیتوسترول یافت شده در اکثر گیاهان می باشد. این ترکیب های در جانوران اثرهای ضدالتهابی، ضدسرطانی و تعدیل کننده ایمنی داشته اند. بتاسیتوسترول سبب کاهش تولید سائتوکین های التهابی و پیش التهابی هم چون $IL-6$ ، $INF-\gamma$ ، $MCP-1$ ، $TNF-\alpha$ ، $IL-4$ ، $IL-5$ ، $IL-13$ ، $CCL-2$ و افزایش تولید $IL-10$ به عنوان یک عامل ضدالتهابی می شود. بتاسیتوسترول سبب افزایش فعالیت $Th-2$ ، کاهش بیان $TLR-4$ و هم چنین کاهش تعداد منوسیت ها، لنفوسیت ها، ائوزینوفیل ها و نوتروفیل ها می شود. از آن جایی که سپسیس یک بیماری التهابی محسوب می شود و نقش بتا ستوسترول ها در کاهش واسطه های التهابی نشان داده شده است. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر ضدالتهابی بتاسیتوسترول بر بیماری سپسیس در *in vivo* می باشد. با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه بتاسیتوسترول توانست به صورت چشمگیری غلظت سرمی $IL-10$ ، $IL-6$ ، $IL-1\beta$ و نیز میزان بیان CXCR 2- و بیان $TNF-\alpha$ و $NF-\kappa B\alpha$ را کاهش دهد.
 واژگان کلیدی: سپسیس، بتاسیتوسترول، فیتوسترول، التهاب، ضدالتهابی

نگارنده: دکتر ملیحه خسروی خضری

عنوان پایان نامه: تعیین غلظت سائتوکین های التهابی ($TNF-\alpha$) و اینترلوکین ۶ و بررسی ارتباط آن ها با روند ایجاد رمیشن کامل و بروز مشکل های ناشی از درمان بیماران مبتلا به AML non M3
 استاد / اساتید راهنما: دکتر ملوک حاجی بابایی،

سیما صدرای (نماینده آموزش)

■ خلاصه

مقدمه: گیرنده‌های کموکینی CXCR4 بیان بالایی در بسیاری از انواع سلول‌های توموری داشته و نقش مهمی در متاستازهای حاصل از آن‌ها دارند. بنابراین، سنتز و نشان‌دارسازی مشتقات هدفمند شده برای گیرنده‌های CXCR4 به‌عنوان عوامل تصویربرداری توموری مورد توجه قرار گرفته‌اند. در این پایان‌نامه به بررسی پیتید نشان‌دار شده با تکنسیم - m99 برای تصویربرداری از تومورهای بیان‌کننده گیرنده CXCR4 پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: آنتاگونیست پیتیدی با استفاده از روش استاندارد فاز جامد Fmoc سنتز شد و به‌وسیله تکنسیم - m99 به کمک گروه HYNIC به‌عنوان شلاتور و مخلوطی از کولیگاندهای ترایسین / EDDA و یا ترایسین به تنهایی نشان‌دار شد. مراحل نشان‌دارسازی برای مخلوط کولیگاندهای ترایسین / EDDA در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد و برای کولیگاند ترایسین در دمای محیط انجام شد. روش‌های آنالیز HPLC و RTLC برای تأیید مرحله نشان‌دارسازی به‌کار برده شدند. میزان پایداری و خلوص رادیوشیمیایی پیتید نشان‌دار شده در محلول فسفات بافر و سرم انسانی و همچنین میزان اتصال به گیرنده و ورود به سلول‌های توموری از نوع ملانوما موشی (B16 - F10) مورد بررسی قرار گرفت. در ادامه تحقیق‌ها، میزان توزیع زیستی پیتید نشان‌دار و میزان جذب توموری آن در محیط درون تنی به کمک موش‌های C57BL/6 توموری شده با سلول‌های B16 - F10 مشخص شد.

روز ۲۸+ بعد از شیمی‌درمانی افزایش یافت که این افزایش تنها در مورد ۶- IL معنی‌دار بود. هم‌چنین مشاهده شد که سطوح بالاتر ۶- IL با میزان CR پایین‌تر ارتباط دارد ($P=0.042$). به علاوه، بیماران با خستگی شدیدتر غلظت بالاتری از سایتوکین داشتند.

نتیجه‌گیری: بر طبق نتایج این مطالعه، بین غلظت پلاسمایی سایتوکین‌ها با میزان CR و خستگی ارتباط وجود دارد که این ارتباط می‌تواند از نظر بالینی اهمیت داشته باشد.

واژگان کلیدی: لوکمی میلویدی حاد، سایتوکین، رمیشن کامل، خستگی

دانشجو: دکتر آزاده میکائیلی

عنوان پایان‌نامه: سنتز و نشان‌دارسازی مشتق پنتاپیتید حلقوی با ^{99m}Tc به‌منظور کاربرد در تصویربرداری و تشخیص تومورهای بیان‌کننده رسپتور کموکین انسانی CXCR4، کنترل کیفی و بررسی توزیع زیستی آن

استاد / اساتید راهنما: دکتر امید سبزواری، دکتر مصطفی عرفانی

استاد / اساتید مشاور: دکتر رضا نجفی، دکتر فرزاد کبارفرد، آقای دکتر خسرو عبدی

گروه تخصصی: داروسازی هسته‌ای

مقطع تحصیلی: دکترای تخصصی

تاریخ ارائه پایان‌نامه: ۹۷/۰۲/۲۴

شماره پایان‌نامه: پ - ۳۸۰

هیئت داوران: دکتر محسن امینی، دکتر مهدی شفیعی اردستانی، دکتر سعید بلالایی، دکتر ثریا شاه‌حسینی، دکتر علی خلیج (نماینده گروه)، دکتر

نتایج: بازده نشان دارسازی برای هر دو روش، بالای ۹۵ درصد به دست آمد. پیتید نشان دار شده به کمک کولیگاندهای ترایسین / EDDA تا زمان ۲۴ ساعت پایداری خود را در سرم انسانی و محلول PBS حفظ کرد اما در مورد پیتید نشان دار شده به کمک کولیگاند ترایسین پایداری تا ۲۴ ساعت به حدود ۹۰ درصد کاهش یافت. این رادیوپیتید تمایل بالا به گیرنده های CXCR4 با ثابت تفکیک $14/48 \pm 3/18$ nM برای مخلوط کولیگاندهای ترایسین / EDDA و $44/38 \pm 5/42$ nM برای کولیگاند ترایسین را نشان داد. مطالعه های توزیع زیستی در موش های نرمال و توموری نشان دهنده دفع کلیوی رادیوپیتید بود. اگرچه پیتید نشان دار شده با کولیگاند ترایسین جذب کبدی و روده ای بالاتری را نسبت به پیتید نشان دار شده با کولیگاندهای ترایسین / EDDA نشان می داد که این امر می تواند ناشی از دفع از مسیر هپاتوبیلیاری علاوه بر مسیر کلیوی در مورد این پیتید نشان دار شده باشد. در مطالعه توزیع زیستی حیوانی، جذب توموری پیتید نشان دار شده با کولیگاندهای ترایسین / EDDA مقدار $2/74 \pm 0/47$ در زمان ۱۵ دقیقه و برای پیتید نشان دار شده با کولیگاند ترایسین مقدار $3/61 \pm 0/15$ درصد در زمان ۱ ساعت بود (مقادیر براساس درصد مقدار مصرف جذبی بر واحد وزن تومور است). تصاویر سینتی گرافی به دست آمده نیز نتایج حاصل از توزیع زیستی را تأیید کردند.

جمع بندی: پایداری بالا و جذب ویژه توموری از ویژگی های مهم این رادیوپیتید هستند که می توانند آن را به عنوان یک کاندیدای مناسب جهت تصویربرداری از تومورها معرفی کنند.

واژگان کلیدی: گیرنده های کموکینی، پیتید، تکنسیم - m99، تصویربرداری، تومور، CXCR4، HYNIC.

دانشجو: دکتر منصور میران

عنوان پایان نامه: مطالعه فیتوشیمیایی و جداسازی زیست سنجش - هدایت شونده ترکیب های آنتی باکتریایی از گیاه *Levisticum officinale*

استاد / اساتید راهنما: دکتر حمیدرضا منصف اسفهرانی، دکتر مهدی مریدی فریمانی
استاد / اساتید مشاور: دکتر صمدنژاد ابراهیمی، دکتر آتوسا علی احمدی

گروه تخصصی: فارماکوگنوزی

مقطع تحصیلی: دکترای تخصصی

تاریخ ارائه پایان نامه: ۹۷/۰۶/۲۰

شماره پایان نامه: پ - ۳۹۱

هیئت داوران: دکتر عباس حاجی آخوندی، دکتر محسن امینی، دکتر غلامرضا امین، دکتر بهمن نیک آور، دکتر هما حاجی مهدی پور، دکتر مهناز خانوی، دکتر محمدعلی فرامرزی (نماینده آموزش)

■ خلاصه

مقدمه و هدف: گیاه *Levisticum officinale* از خانواده چتریان که در زبان فارسی به آن انجدان رومی گفته می شود، به صورت وحشی در قسمت های مختلف جهان از جمله آسیا و اروپا رشد می کند. گیاه مزبور جهت مطالعه، در تابستان ۱۳۹۴ از کوه های هزار استان کرمان جمع آوری شد. در این مطالعه، فیتوشیمی گیاه به همراه اثرهای ضدباکتریایی اسانس

گرم منفی (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*)، از روش تعیین کمترین غلظت مهارکننده رشد با استفاده از سری رقت در محیط کشت مایع استفاده شد.

نتایج: مطالعه زیست‌سنجش هدایت‌شونده عصاره ایتیل استاتی مربوط به ریشه گیاه *Levisticum officinale* در نهایت منجر به جداسازی ۱۲ ترکیب شامل فرولیک اسید (۱)، برگاپتن (۲)، فالکاریندیول (۳)، ۵ - هیدروکسی بوتیلیدن فتالید (۴)، ۷ - متوکسی - ۳ - پروپیلیدن فتالید (۵)، اکسی پوسدانین هیدرات (۷)، اکسی پوسدانین (۸)، ایزوگوسفروول (۹)، پاراکوماریل فرولات (۱۰)، متیل پاراکوماریل استات (۱۱) و وانیلین (۱۲) شد. ترکیب‌های ۶ و ۱۱ جدید بودند و برای اولین بار است که گزارش می‌شوند. ترکیب‌های ۳، ۴، ۵، ۷، ۸، ۱۰، ۱۲ و اسانس اندام هوایی در زمان میوه‌دهی دارای اثرهای ضدباکتریایی بودند.

واژگان کلیدی: انجندان رومی، آنتی‌باکتریایی، اسانس، عصاره، مطالعه فیتوشیمیایی

و عصاره‌های مختلف اندام هوایی و ریشه گیاه مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار: عصاره‌گیری از ریشه گیاه توسط روش ماسراسیون در دمای اتاق و با استفاده از حلال‌های n - هگزان و اتیل استات انجام گرفت. برای جداسازی ترکیب‌های آنتی‌باکتریایی از عصاره گیاه، روش‌های مختلف کروماتوگرافی شامل ستون کروماتوگرافی و HPLC مورد استفاده قرار گرفت. همچنین جهت شناسایی ترکیب‌های موجود در عصاره گیاه از روش‌های اسپکتروسکوپی شامل تکنیک‌های 1D and 2D NMR و HRMS استفاده شد. جهت مطالعه اسانس ابتدا اسانس‌گیری با استفاده از روش تقطیر با آب توسط دستگاه کلونجر انجام گرفت و جهت آنالیز ترکیب‌های موجود در اسانس ریشه و اندام هوایی در زمان‌های گل‌دهی و میوه‌دهی، از دستگاه‌های GC - FID و GC - MS استفاده شد. همچنین جهت ارزیابی اثرهای ضدباکتریایی عصاره، اسانس و ترکیب‌های جدا شده از عصاره در مقابل دو باکتری گرم مثبت (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*) و دو باکتری