ORIGINAL ARTICLE

Cytotoxic Effects of Dibromoisatin Derivatives on Hela and HepG2 Cell Lines Using MTT Assay

Mohammad Shokrzadeh[1],
Saied Emami[2],
Melika Amirzadeh[3],
Mona Modanloo[4]

[1] Associate Professor, Department of Toxicology and Pharmacology, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Department of Pharmacology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Pharmacy student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] PhD Student in Toxicology, Pharmaceutical Sciences Researches Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 19, 2016 Accepted June 17, 2017)

Abstract

Background and purpose: Tumors are one of the most important threats to human life and improving the drugs used in their treatment is always necessary. Isatin is found in many plants and also synthesized through different methods. Many studies have been done on Isatin ring, including the construction of Dibromoisatin derivatives that exhibit anti-cancer effects. The aim of this study was to determine the cytotoxic effects of Dibromoisatin derivatives on cervical and liver cancer cells.

Materials and methods: In this study, 10 Dibromoisatin derivative made at concentrations of 1, 50, 100, 200, and 400 µg/mL were tested against cervical (HeLa) and liver cancer cell lines (HepG2). The cell viability was assessed by MTT assay and the IC50 value was calculated in PRISM software.

Results: Comparing the cytotoxic effects of Dibromoisatin derivatives showed that the highest cytotoxic effects in both cell lines was detected in composition No. 9 with IC50 value of HepG2= 1.194 and IC50 value of HeLa= 0.025.

Conclusion: These derivatives were more effective against liver cancer cells and some Dibromoisatin derivatives were found to have high toxicity against cancer cells, therefore, they could be of great benefit in improving the drugs used in chemotherapy.

Keywords: Dibromoisatin, cytotoxicity, liver cancer, cervical cancer

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 27 (151):24-31 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-15]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هفتم شماره 151 مرداد سال 1396 (31-24)

بررسی اثرات سمیت سلولی مشتقات دی برمو ایزاتین بر رده های سلولی Hela و HepG2 به روش MTT

محمد شکرزاده[1]
سعیدامامی[2]
ملیکا امیرزاده[3]
منا مدانلو[4]

چکیده

سابقه و هدف: تومورهایکی از مهم‌ترین تهدیدات زندگی انسان در دنیاست ، و بهبود داروهای مورد استفاده در درمان آن‌ها همیشه مورد نیاز بوده است. ایزاتین به‌طور طبیعی در بسیاری از گیاهان وجود دارد، هم‌چنین به‌طور صناعی توسط روش‌های مختلفی سنتز می‌شود. مطالعات زیادی بر روی حلقه ایزاتین انجام شده از جمله ساخت مشتقات دی برمو ایزاتین که می‌تواند اثرات ضد سرطانی از خود نشان دهد. هدف از این مطالعه ، تعیین اثرات سمیت سلولی مشتقات دی برمو ایزاتین بر سلول‌های سرطانی سرویکس و کبدی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه 10 مشتق از دی برمو ایزاتین ساخته شده با غلظت‌های 400 و ۲۰۰،۱۰۰،۵۰،۱ µg/mL بر روی خطوط سلولی سرطانی کبد (HepG2) و سرویکس (HeLa) تاثیر داده شد تا میزان حیات سلولی آنها به روش MTT مورد ارزیابی قرار گیرد و سپس Ic50با استفاده از نرم افزار prism محاسبه شد.

یافته‌ها: مقایسه اثرات سمیت سلولی مشتقات دی برمو ایزاتین نشان می‌دهد که در بین این مشتقات بیش‌ترین اثر سایتوتوکسیک در هر دو رده سلولی مربوط به ترکیب شماره 9 می‌باشد.(IC50 مربوط به رده‌سلولی HepG2برابر با1,194 و IC50 مربوط به رده‌سلولی HeLa برابر با 0,025 است.)

استنتاج: این مشتقات بر سلول‌های سرطانی کبدی موثرتر واقع شدند و نشان داده شد بعضی از مشتقات دی برمو ایزاتین بر روی سلول‌های سرطانی سمیت بالایی دارند، که در ساخت داروهای شیمی‌درمانی می توانند مورد توجه قرار بگیرند.

واژه های کلیدی: دی برمو ایزاتین ، سمیت سلولی ، سرطان کبد ، سرطان سرویکس

مقدمه

سرطان نوعی بیماری سلولی است که مشخصه آن تغییر در مکانیسم‌های کنترل‌کننده تکثیر و تمایز سلولی می‌باشد. معمولا سلول‌هایی که دچار تغییرات نئوپلاستیک می‌شوند، ممکن است اختلالات ناچیزی از قبیل انواع جابجایی‌ها و ظهور ترتیب‌های ژنی تقویت شده، مهار عوامل کنترل‌کننده و تنظیم‌کننده سرعت چرخه سلولی و در نتیجه تکثیر لجام گسیخته سلول‌ها را بروز دهند که منجر به ایجاد تومورهای موضعی می‌شود

مولف مسئول: منا مدانلو- مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران Email: dr_modanloo@yahoo.com
1. دانشیار، گروه سم شناسی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استاد، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ساری، ایران
3. دانشجوی دکترای داروسازی، مرکزتحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مازندران، ساری، ایران
4. دانشجوی دکترای پژوهشی سم شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1395/8/29 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1395/11/12 تاریخ تصویب : 1396/3/27

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-15]

که می‌تواند ساختمان‌های طبیعی مجاور را تحت فشار یا تهاجم قرار دهد و نیز به اعضای گوناگون بدن مهاجرت (متاستاز)نموده و پیشروی نئوپلازی را همراهی نماید.سرانجام مجموع فرایندهای تهاجمی ،متاستاز و اختلالات متابولیک ناشی از سرطان باعث بروز بیماری و مرگ بیمار می‌شود(2 ،1).

هدف درمان سرطان ریشه‌کن کردن کامل آن است. اگر این هدف اولیه قابل انجام نباشد،تسکین،بهبود علایم و حفظ کیفیت زندگی بیمار ،جایگزین آن خواهد شد. اصول درمان سرطان، تسریع درمان است. به‌طورکلی یکی از چالش‌های موجود در زمینه سرطان این است که روش‌های متفاوت درمانی به تنهایی یا همراه با هم به‌نحوی استفاده شوند که بیمار حداکثر بهره را ببرد. روش‌های درمان سرطان به چهار دسته تقسیم می‌شوند.

1. جراحی
2. پرتودرمانی(شامل درمان فتودینامیک)
3. شیمی‌درمانی (ازجمله هورمون درمانی)
4. درمان بیولوژیک(شامل ایمنی درمانی،درمان با عوامل ایجادکننده تمایز و عواملی که بر بیولوژی سلول سرطانی اثرگذار هستند)

معمولا شیمی‌درمانی و درمان بیولوژیک جزء درمان‌های سیستمیک محسوب می‌شوند(2 ،1).

توبولین یک پلیمر گلوبولار با وزن مولکولی 100000 دالتون بوده که در حضور گوانوزین تری فسفات به صورت هترو دایمر در می‌آید. میکروتوبول‌ها اعضای زنده سلولی و مسئول بسیاری از انتقالات مهم داخل سلولی هستند. هم‌چنین تثبیت‌کننده‌ی فرایندهای داخل سلولی و تشکیل‌دهنده دوک تقسیم در حین میتوز می‌باشند. عوامل ضدمیتوز به توبولین می‌چسبند و باعث دپلیمریزه شدن میکروتوبول و یا ناپایداری آن می‌شوند. ترکیبات وین کریستین، وین‌بلاستین و پاکلی‌تاکسل جز ترکیبات متصل شونده به توبولین می‌باشند(4 ،3).

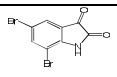
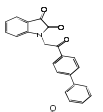
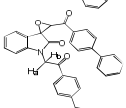
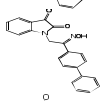
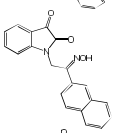
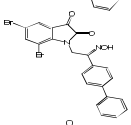
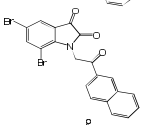
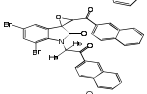
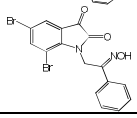
در سال‌های اخیر دانشمندان ترکیب آلی ایزاتین را شناسایی و بررسی کرده‌اند که خواص ضد میکروبی، ضد تشنجی و ضد سرطانی داشته‌است(7 ،6 ،5).

یکی از خاصیت‌های ضد سرطانی آن که در اکثر مشتقات تولید شده از ایزاتین مشاهده شده است خاصیت مهار توبولین‌ها بوده است. مکانیسم اثر سمیت سلولی مشتقات ایزاتین بسیار شبیه به مکانیسم داروی شیمی‌درمانی وین‌بلاستین می‌باشد که با مهار پلیمریزاسیون توبولین سبب مرگ سلول‌های سرطانی می‌شوند(8). به این جهت در این مطالعه ساخت مشتقات ایزاتین با هدف فعالیت سیتوتوکسیسیتی مورد نظر می‌باشد.

مواد و روش ها

الف) مشتقات دی برمو ایزاتین که توسط دکتر امامی و دکتر سمساریان سنتز شده بود(9).

جدول شماره 1: مشتقات دی برمو ایزاتین

شماره ترکیب	ساختار	فرمول شیمیایی
1		5,7-Dibromoindoline-2,3-dione
2		1-(2-([1,1′-Biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)indoline-2,3-dione
3		3′-([1,1′-Biphenyl]-4-carbonyl)-1-(2-([1,1′-biphenyl]-4-yl)-2-oxoethyl)spiro[indoline-3,2′-oxiran]-2-one
4		1-(2-([1,1′-Biphenyl]-4-yl)-2-(hydroxyimino)ethyl)indoline-2,3-dione
5		1-(2-(Hydroxyimino)-2-(naphthalen-2-yl)ethyl)indoline-2,3-dione
6		1-(2-([1,1′-Biphenyl]-4-yl)-2-(hydroxyimino)ethyl)-5,7-dibromoindoline-2,3-dione
7		1-(2-([1,1′-Biphenyl]-4-yl)-2-(hydroxyimino)ethyl)-5,7-dibromoindoline-2,3-dione
8		3′-(2-Naphthoyl)-5,7-dibromo-1-(2-(naphthalen-2-yl)-2-oxoethyl)spiro[indoline-3,2′-oxiran]-2-one
9		5,7-Dibromo-1-(2-(hydroxyimino)-2-phenylethyl)indoline-2,3-dione

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-15]

ب) نگهداری و کشت سلولی:

در این مطالعه رده‌های سلولی سرطانی HeLa و $HepG_2$ که از بانک سلولی انستیتو پاستور تهران خریداری شده بودند ،از پاساژهای سلولی در محیط کشت DMEM با 10 درصد سرم جنین گاوی (FBS)، سدیم پیرووات 100میلی مولار،سدیم بیکربنات 1.5 g/l و1درصد انتی بیوتیک پنی سیلین- استرپتومایسین که در انکوباتور در دمای 37 درجه سانتیگراد و رطوبت کافی و میزان 5درصد دی اکسید کربن نگهداری می‌شد ، استفاده شد. زمانی که سلول‌ها حداقل به 70درصد رشد سلولی رسیدند توسط تریپسین – اتیلن دی امین تترااستیک اسید (EDTA) از ته فلاسک جدا شده و در دور rpm 1500 به مدت 5 دقیقه سانتریفیوژ شدند. رسوب سلولی در یک سی سی محیط کشت به حالت سوسپانسیون تهیه شده و درصد زنده بودن سلول‌های موجود در سوسپانسیون سلولی با مخلوط شدن نسبت مساوی از تریپان بلو (4درصدw/v در PBS)(10) با استفاده از لام هموسایتومتر و بررسی با میکروسکوپ نوری تعیین شد. پس از حصول اطمینان از عدم آلودگی سلول‌ها، از سلول‌ها با درصد زنده بودن بالای 90درصد برای انجام تست استفاده شد(12 ،11).

ج) بررسی سمیت سلولی مشتقات دی برمو ایزاتین به روش MTT:

50میکرولیتر محیط کشت DMEM/F12 که حاوی 10^5 عدد سلول بود ،به هرچاهک پلیت 96 خانه‌ای اضافه کردیم (برای هر غلظت از مشتقات دی برمو ایزاتین و دارو اتوپوزاید 3 چاهک در نظر گرفته شد.) و به‌مدت 72 ساعت در انکوباتور قرار دادیم؛طی زمان انکوباسیون،سلول‌ها مورد بررسی قرار گرفتند تا از چگونگی رشد سلول‌ها و عدم آلودگی آن‌ها،اطمینان حاصل شود؛ سپس 50 میکرولیتر از هریک از غلظت‌های 1، 4،00،200،100،50 میکروگرم بر میلی‌لیتر از مشتقات دی برمو ایزاتین و 50 میکرولیتر از غلظت‌های 100،50،25،10،1 میکروگرم بر میلی‌لیتر از داروی اتوپوزاید ،به سلول‌ها اضافه کردیم، و به مدت 72 ساعت انکوبه شد. 100 میکرولیتر محلول MTT را به هر چاهک اضافه کردیم و به مدت 4 ساعت در انکوباتور 37 درجه قرار دادیم؛ سپس محیط کشت رویی را خارج کردیم و به هر چاهک 50 میکرولیتر محلول رقیق شده DMSO اضافه کردیم و بعد از 15 دقیقه ،جذب نوری هر چاهک با دستگاه الایزا در دو طول موج 490 و 690 خوانده شد(13).

د) آنالیز آماری:

کلیه محاسبات آماری برای مقایسه IC50ها با استفاده از نرم افزار آماری Prism Ver.3 به روش رگرسیون غیر خطی (non linear Regression) انجام شد و مقایسه داده‌ها با روش آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و Post test مربوطه

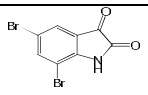
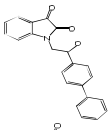
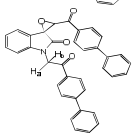
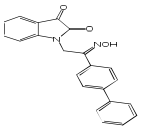
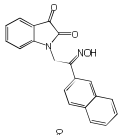
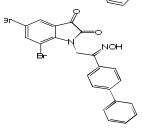
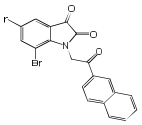
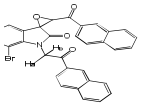
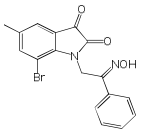
(Tukey-Krame multiple comprehension test)با نرم‌افزار Prism Ver.3صورت گرفت(14).

یافته ها

مقادیر IC50 ،محاسبه شده برحسب میکروگرم بر میلی‌لیتر، برای مشتقات دی برموایزاتین در جدول زیر آورده شده است:

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-15]

جدول شماره2: IC 50 مشتقات دی برمو ایزاتین و داروی اتوپوزاید بر روی رده های سلولی HepG2 و HeLa

ردیف	ساختار	میزان IC_{50} بر روی رده سلولی $HepG_2$ (میکروگرم بر میلی لیتر)	میزان IC_{50} بر روی رده سلولی HeLa (میکروگرم بر میلی لیتر)
1		5.257	84.91
2		10.51	135.4
3		4.368	56.27
4		2.439	71.37
5		188.3	218.4
6		3.088	49.09
7		16.84	3.244
8		52.20	73.36
9		1.194	0.025
10	داروی اتوپوزاید	8.214	8.214

در این جدول در رده سلولی $HepG_2$ ،ترکیب شماره 5 با IC_{50} برابر با 188/3 کم‌ترین و ترکیب شماره 9 با IC_{50} برابر با 1/194 بیش‌ترین سمیت را بر روی این رده سلولی داشت.

هم‌چنین در رده سلولی HeLa ، ترکیب شماره 5 با IC_{50} برابر با 218/4 کم‌ترین و ترکیب شماره 9 با IC_{50} برابر با 0/025 بیش‌ترین سمیت را بر روی این رده سلولی داشت.

ترکیب شماره 1 در رده سلولی $HepG_2$، IC_{50} کمتری نسبت به داروی اتوپوزاید داشت (IC_{50}=5.257). ترکیب شماره 2 در رده سلولی $HepG_2$، دارای IC_{50} برابر با 10,51 بود. ترکیب شماره 3 در رده سلولی $HepG_2$، IC_{50} کمتری نسبت به داروی اتوپوزاید داشت(IC_{50}=4.368). ترکیب شماره 4 در روی رده سلولی $HepG_2$ دارای IC_{50} کمتری نسبت به داروی اتوپوزاید بود(IC_{50}=2.439). ترکیب شماره 5 در هر دو رده سلولی $HepG_2$ و HeLa، IC_{50} بیشتری نسبت داروی اتوپوزاید داشت (IC_{50}=188.3 رده سلولی $HepG_2$ و IC_{50}=218.4 رده سلولی HeLa). ترکیب شماره 6 در رده سلولی $HepG_2$، IC_{50} کمتری نسبت به داروی اتوپوزاید داشت (IC_{50}=3.088). ترکیب شماره 7 در رده سلولی HeLa، IC_{50} کمتری نسبت به داروی اتوپوزاید داشت.(IC_{50}=3.244). ترکیب شماره 8 در هر دو رده سلولی $HepG_2$ و HeLa، IC_{50} بیشتری نسبت داروی اتوپوزاید داشت (IC_{50}=52.20 رده سلولی $HepG_2$ و IC_{50}=73.36 رده سلولی HeLa). ترکیب شماره 9 در هر دو رده سلولی $HepG_2$ و HeLa، IC_{50} کمتری نسبت به داروی اتوپوزاید داشت.(IC_{50}=1.194 رده سلولی $HepG_2$ و IC_{50}=0.0246 رده سلولی HeLa)

بحث

از آن‌جایی که در سال‌های اخیراثرات ضد سرطانی مشتقات ایزاتین مورد توجه قرارگرفته بود، طی این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-15]

مطالعه سمیت مشتقاتی از ایزاتین بر روی رده‌های سلولی HepG2و HeLa مورد ارزیابی قرار گرفت؛ با یک بررسی در روند کلی مقدار عددیIC50محاسبه شده ترکیبات شیمیایی سنتزی بر خطوط سلولی سرطانی مورد ارزیابی ،مشخص می‌گردد که میزانIC50 ، در رده سلولی سرطانی کبد انسان (Hepg2) نسبت به رده سرطانی سرویکس (HeLa) کمتر بوده،که نشان دهنده این موضوع است که این ترکیبات بر سلول‌های سرطانی کبدی موثرتر هستند.

با یک بررسی در ساختار ترکیبات سنتزی مشاهده می‌شود که مشتقات دارای استخلاف اکسیم ،مانند ترکیبات شماره ۴،۶و9 بیش‌ترین اثر را بر روی سلول‌های سرطانیHepG2داشتند ؛این گفته هم‌چنین در مقایسه ترکیب شماره 2 با 4،که ساختاری مشابه دارند و تنها تفاوت آن‌ها در این است که ترکیب شماره 2 دارای استخلاف کربونیل و ترکیب شماره 4 دارای استخلاف اکسیم است ،میزان IC50 ترکیب شماره 4 برابربا 2/44 و IC50 ترکیب شماره 2 برابر با 10/51بوده که این نشان‌دهنده سمیت بیش‌تر ترکیب شماره 4 است.

در رده سلولیHepG2 ، موثرترین ترکیب ،ترکیب شماره 9 است IC50) برابر با 1/194(؛که دارای استخلاف اکسیم وهم‌چنین استخلاف برم در موقعیت‌های 5 و 7 است.

افزودن یک حلقه بنزن به ساختار ترکیب شماره 9 و تبدیل کردن استخلاف فنیل به بی فنیل (ایجاد ترکیب شماره 6) باعث افزایشIC50 و کاهش سمیت ترکیب شده است.

در مقایسه ترکیب شماره 4با ترکیب شماره 6،که هر دو ساختاری مشابه و دارای استخلاف اکسیم و بی فنیل هستند، عدم حضور برم در موقعیت‌های 5 و7 در ترکیب شماره 4 ، باعث کاهش میزان IC50 و افزایش سمیت این ترکیب شده است(IC50).ترکیب شماره 4برابر با 2/44 وIC50 ترکیب شماره 6 برابر با 3/09 است.

در این رده سلولی بیش‌ترین میزانIC50 ، یا همان کم‌ترین میزان سمیت مربوط به ترکیب شماره 5 با میزان IC50برابر با 188/3 است؛ این ترکیب ساختاری مشابه ترکیب شماره 4 دارد با این تفاوت که ترکیب شماره 4 دارای استخلاف بی‌فنیل است ولی ترکیب شماره 5 دارای استخلاف نفتالن است.

در رده سلولیHeLa مشتقات دارای استخلاف برم در موقعیت‌های 5و7،مانند ترکیبات شماره 7 و9موثرتر بودند؛این گفته در مقایسه ترکیب شماره 4 با 6 نیز دیده می‌شود؛ ترکیب شماره 4 و 6 ساختاری مشابه دارند با این تفاوت که ترکیب شماره 4، که فاقد استخلاف برم در موقعیت‌های 5 و 7 است میزان IC50 بالاتر یا همان سمیت کم‌تری را داراست IC50) ترکیب شماره 4 برابر با 71/37 است و IC50 ترکیب شماره 6 برابر 49/09 است(.؛این اثردر رده سلولی HepG2 نیز دیده شد،بنابراین حضور برم در موقعیت های 5 و 7 می تواند در سمیت ترکیبات نقش داشته باشد.

ترکیبات شماره 5 و 4 نیز ساختاری مشابه دارند،با این تفاوت که ترکیب شماره 4 دارای استخلاف بی فنیل و میزان IC50 کمتری است در مقایسه با ترکیب شماره 5 که به‌جای استخلاف بی فنیل دارای استخلاف نفتالن است؛ با این حال ترکیب شماره 7 نیز دارای استخلاف نفتالن است ولی سمیت خوبی از خود نشان داده است IC50).ترکیب شماره 7 برابر 3/24 است.

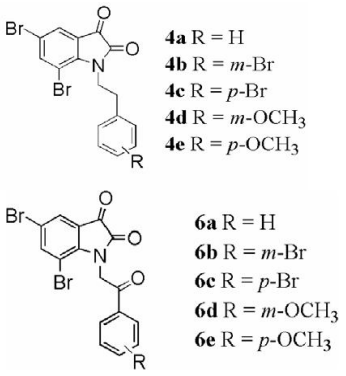
دو ترکیب دیگری که ساختار مشابه داشتند ، ترکیبات شماره 2 و 4 هستند؛ با این تفاوت که ترکیب شماره 4 ، به‌جای استخلاف کربونیل در ترکیب شماره 2،دارای استخلاف اکسیم است و میزان IC50 کمتر وسمیت بیش‌تر است ؛با این حال ترکیب شماره 5 نیز دارای استخلاف اکسیم است ولی میزان IC50 اش بسیار بالاست IC50) ترکیب شماره 5 برابر 218/4 است.

در بین مشتقات سنتزی دی برمو ایزاتین بیش‌ترین اثر سایتوتوکسیک در هر دو رده سلولی مربوط به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-15]

ترکیب شماره 9 می‌باشد، که دارای استخلاف اکسیم و فنیل روی زنجیره کربنی متصل به N ،و استخلاف برم در موقعیت‌های 5و7 است IC50).ترکیب شماره 9 روی سلول‌های سرطانیHepG2 برابر1/194 ، و روی سلول‌های سرطانی HeLa برابر 0/025 است.

Matesic و همکارانش نیز در مطالعه‌ای که بر روی مشتقات 5و7-دی برموایزاتین انجام دادند،ترکیباتی مشابه ترکیب 9 را سنتز کردند،که نتایج آن به شرح زیر است:



سایتوتوکسیسیته ترکیب 4 a،که درمقایسه با ترکیب شماره 9، فاقد گروه اکسیم است بر روی رده‌های سلولیU937 ، Jurkatو MDA-MB 231 مورد ارزیابی قرار گرفت که به ترتیب دارایIC 50 ، 0.78و 1,52 و 4,35 بود.

هم‌چنین سایتوتوکسیسیته ترکیب 6 aکه بجای استخلاف اکسیم در ترکیب شماره 9 دارای استخلاف کربونیل است،سمیت اش بر روی رده سلولی U937 مورد ارزیابی قرار گرفت که دارایIC 50 ، 9.97 بود(15).

درضمن نتایج حاصل از این مطالعه نیز نشان داد که مشتق شماره 9 ،که توسط دکتر امامی وهمکارانش سنتز شده بود، بر روی رده‌های سلولی HepG2 و HeLaسمیت خوبی داشت وبه ترتیب دارای IC50،1.194و0,025 بود، که با مطالعه Matesic و همکارانش هماهنگ بود.

بنابراین به‌طورکلی می‌توان گفت که حضور استخلافات اکسیم روی زنجیره کربنی متصل به N حلقه ایندول، و برم در موقعیت‌های 5 و 7 می‌تواند در سایتوتوکسیک بودن ترکیبات موثر باشد.

نتیجه مهم حاصل از این مطالعه این است که می‌توان با قرار دادن استخلافات ویژه و خاص مثل زنجیره کربنی 2-3 کربنه ، اکسیم و حلقه آروماتیک روی نیتروژن حلقه ایندول و بروم در موقعیت های 5و7،ترکیباتی سایتوتوکسیک تهیه کرد که پتانسیل استفاده در شیمی درمانی سرطان را دارند.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که ترکیب شماره 9 نسبت به داروی اصلی عملکرد قوی تری دارد که مبین این گفته میزان Ic50 کمتر آن نسبت به داروی اصلی است،که در ساخت داروهای شیمی درمانی می تواند مورد توجه قرار گیرد.

سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله از تمامی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه نهایت تشکر را دارند. این مطالعه با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است که محققان تشکر و قدردانی خود را از معاونت محترم اعلام می‌دارند. این مقاله حاصل بخشی از پایان نامه دکتری عمومی داروسازی خانم ملیکا امیرزاده به شماره 514 می‌باشد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-15]

References

1. Freeman DL. Harrison's principles of internal medicine. JAMA. 2001;286(8):971-972.
2. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology.13thed Philadelphia; Saunders; 2015.
3. Leblanc M, Fagnou K. Allocolchicinoid synthesis via direct arylation. Org lett. 2005;7(14):2849-2852.
4. Brown T, Holt Jr H, Lee M. Synthesis of biologically active heterocyclic stilbene and chalcone analogs of combretastatin .Heterocycl Chem.2006;2:1-51.
5. Pandeya SN, Smitha S, Jyoti M, Sridhar SK. Biological activities of isatin and its derivatives. Acta Pharm. 2005;55(1):27-46.
6. Vine KL, Matesic L, Locke JM, Ranson M, Skropeta D. Cytotoxic and anticancer activities of isatin and its derivatives: a comprehensive review from 2000-2008. Anticancer Agents Med Chem. 2009 ;9(4):397-414.
7. Patel A, Bari S, Talele G, Patel J, Sarangapani M. Synthesis and antimicrobial activity of some new isatin derivatives. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2010;5(4):249-254.(Persian).
8. Jordan MA. Mechanism of action of antitumor drugs that interact with microtubules and tubulin. Curr Med Chem Anticancer Agents.. 2002;2(1):1-7.
9. Emami S, Raeesi M. Synthesis of Ciprofloxacin-Isatin Conjugates as Potential Cytotoxic Agents. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2016 Jul 15;26(138):161-9.
10. Ahar R, Abnosi M, Mahdiyeh M, Amirjani M. Study of viability and activity of antioxidant enzymes in Catharanthusroseus L. under the treatment of different concentration of sodium nitroprusside in culture media. jppf. 2015; 3 (9):111-122.(Persian)
11. Tyagi N, Sharma G, Hooda, V, Phytochemical and pharmacological profile of lagenariasiceraria. IRJP.2012; 3(3):1-4.
12. Ghosh K, Chandra K, Ojha AK, Sarkar S, Islam SS. Structural identification and cytotoxic activity of a polysaccharide from the fruits of Lagenariasiceraria (Lau). Carbohydr Res. 2009;344(5):693-698.
13. Shokrzadeh M, Saravi SS, Mirzayi M. Cytotoxic effects of ethyl acetate extract of Sambucusebulus compared with etoposide on normal and cancer cell lines. Pharmacogn Mag. 2009;5(20):316.(Persian)
14. Shokrzadeh M, Chabra A, Naghshvar F, Ahmadi A. The mitigating effect of Citrulluscolocynthis (L.) fruit extract against genotoxicity induced by cyclophosphamide in mice bone marrow cells. Scientific World Journal.2013;2013 :980480.
15. Matesic L, Locke JM, Bremner JB, Pyne SG, Skropeta D, Ranson M, Vine KL. N-phenethyl and N-naphthylmethylisatins and analogues as in vitro cytotoxic agents. Bioorg Med Chem. 2008;16(6):3118-3124.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-09-15]