



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان

تهیه و ارزیابی نانوساختارهای هیدروژل حاوی نانوذرات نقره و بررسی اثر التیام-

بخشی زخم

توسط :

امیرحسین ملکوتی

اساتید راهنما :

دکتر پیام خزائلی

دکتر محمدحسن مصحفی

دکتر مهدی رنجبر

دکتر حمیدرضا رحیمی

استاد مشاور :

دکتر الهام جعفری



**Kerman University of Medical Sciences
Faculty of Pharmacy**

Pharm. D Thesis

Title:

Preparation and evaluation of hydrogel nanostructures containing Ag nanoparticles for investigation of wound healing effects

By:

Amirhossein Malakooti

Supervisors:

Dr. Payam Khazaeli

Dr. MohammadHasan Moshafi

Dr. Mahdi Ranjbar

Dr. HamidReza Rahimi

Advisor:

Dr. Elham Jafari

June 2020

Thesis No: 1178

خلاصه فارسی

مقدمه: از جمله تکنولوژی‌های نوظهور در پانسمان مراقبت از زخم‌های مزمن، استفاده از هیدروژل با قابلیت‌های گسترده برای جلوگیری از عفونت است. که این مهم به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد آنها از جمله محتوای آب زیاد، زیست‌تخریب‌پذیری و اندازه منافذ قابل کنترل برای آزادسازی دارو می‌باشد. کربوکسی‌متیل سلولز (CMC) به‌عنوان یکی از مشتقات سلولز که علاوه بر خواص ذکر شده مقرون به‌صرفه می‌باشد و نیز با توجه به خاصیت شیمیایی خود که می‌تواند حامل خوبی برای نانوذرات باشد در این پایان‌نامه مورد استفاده قرار گرفته است. نانوذرات نقره در زمینه‌های پزشکی به‌عنوان یک عامل درمانی و همچنین به‌منظور ضدعفونی‌کننده در ساختارهای پانسمان زخم کاربرد دارند. در مطالعات بالینی کنترل شده مشاهده شده است که نانوذرات نقره با دوز کمتر ضدعفونی‌کننده موثرتری برای ترمیم زخم می‌باشد. هدف از انجام این پایان‌نامه تهیه و ارزیابی نانو ساختارهای هیدروژل حاوی نانوذرات نقره و بررسی اثر التیام‌بخشی زخم می‌باشد.

روش‌ها: در این پایان‌نامه از ژل یک درصد CMC به‌عنوان پایه استفاده شد و برای تعیین اثربخشی نانوذرات نقره غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۰۲۵ و ۰/۰۵ درصد وزنی ساخته و پس از انجام آزمایش‌های کنترل فیزیکی بر روی فرمولاسیون‌های ساخته شده و تایید آن، بر روی زخم ایجاد شده در پوست پشت موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار که به صورت ۵ گروه ۴ تایی (یک گروه شاهد، یک گروه کنترل مثبت و سه گروه درمانی) مورد آزمایش قرار گرفت. سپس به وسیله میکروسکوپ نوری مورد مطالعه هیستوپاتولوژی قرار گرفت.

یافته‌ها: فرمولاسیون‌های ساخته شده دارای اندازه ذره‌ای قابل قبول و همچنین پایداری فیزیکی خوبی بودند. در بررسی هیستوپاتولوژی هر سه گروه درمانی در مقایسه با گروه شاهد اثربخشی قابل قبولی را نشان دادند و حتی گروه سوم یعنی غلظت ۰/۰۵ درصد نانوذرات نقره در مقایسه با گروه کنترل

مثبت (که از سیکالفیت استفاده شده بود) و سایر گروه‌ها اثربخشی بهتری را نشان داده است (از نظر میزان بلوغ بافت جوانه گوشتی و رسوب رشته‌های کلاژن).

نتیجه‌گیری: بر اساس مطالعات گذشته نقره یک فلز با اثر التیام‌بخشی زخم می‌باشد که برای ساخت یک هیدروژل ترمیم زخم مورد استفاده قرار گرفت. با توجه به نتایج به دست آمده از این تحقیق به نظر می‌رسد نانوذرات نقره در پایه هیدروژل می‌تواند روند بهبود زخم را تسریع بخشد و می‌تواند به عنوان یکی قرارآورده ترمیم زخم مورد توجه قرار گیرد. البته جهت ارزیابی روند بهبود زخم نیازمند مطالعات بیشتر می‌باشد.

کلمات کلیدی: نانو ساختار، هیدروژل، نانوذره، نقره، ترمیم زخم

PharmD Thesis کرمان داروسازی

خلاصه انگلیسی

Introduction: One of the emerging technologies in dressing chronic wound care is the use of hydrogels with extensive capabilities to prevent infection. This is important because of their unique properties such as high-water content, biodegradability and controllable pore size for drug release. Carboxymethyl cellulose (CMC) as one of the cellulose derivatives which in addition to the mentioned properties is cost-effective and also due to its chemical properties which can be a good carrier for nanoparticles in this thesis. Used. Silver nanoparticles are used in the medical field as a therapeutic agent as well as a disinfectant in wound dressing structures. In controlled clinical studies, it has been observed that silver nanoparticles with lower doses of disinfectant are more effective for wound healing. The aim of this thesis is to prepare and evaluate hydrogel nanostructures containing silver nanoparticles and to evaluate the wound healing effect.

Methods: In this thesis, 1% CMC gel was used as a base and to determine the effectiveness of silver nanoparticles, concentrations of 0.01, 0.025 and 0.05% w/v were made and after performing physical control experiments on the formulation. And confirmed on a wound on the skin of the back of an adult male Wistar rat that was tested in 5 groups of 4 (control group, positive control group and treatment groups). Then, histopathology was studied by light microscope.

Results: The formulations were of acceptable particle size and good physical stability. In histopathological examination, all three treatment groups showed acceptable efficacy in comparison with the control group, and even the third group, *i.e.* the concentration of

(which used Cicalfate) and other groups showed efficacy. Has shown better (tissue maturation and deposition of collagen fibers).

Conclusions: According to previous studies, silver is a metal with a wound healing effect that was used to make a wound healing hydrogel. According to the results of this study, it seems that silver nanoparticles based on hydrogel can accelerate the wound healing process and can be considered as a wound healing product. However, further studies are needed to evaluate the wound healing process.

Keywords: Hydrogel, Nanostructure, Silver, Nanoparticle, Wound Healing.

فهرست مطالب

III	خلاصه فارسی
V	خلاصه انگلیسی
VI	فهرست مطالب
X	فهرست شکل‌ها
XII	فهرست جدول‌ها
فصل اول : مقدمه	
Error! Bookmark not defined.	۱-۱ پیشگفتار و هدف
Error! Bookmark not defined.	۲-۱ نانو تکنولوژی
Error! Bookmark not defined.	۱-۲-۱ تعریف
Error! Bookmark not defined.	۲-۲-۱ نانویوتکنولوژی
Error! Bookmark not defined.	۳-۲-۱ نانو تکنولوژی در پزشکی
Error! Bookmark not defined.	۴-۲-۱ سم شناسی
Error! Bookmark not defined.	۳-۱ کربوکسی متیل سلولز
Error! Bookmark not defined.	۱-۳-۱ خواص کربوکسی متیل سلولز
Error! Bookmark not defined.	۴-۱ نقره
Error! Bookmark not defined.	۱-۴-۱ مکانیسم ضدباکتری نقره
Error! Bookmark not defined.	۵-۱ ترمیم زخم
Error! Bookmark not defined.	۱-۵-۱ مرحله التهابی

Error! Bookmark not defined. ۲-۵-۱ مرحله تکثیر

Error! Bookmark not defined. ۳-۵-۱ مرحله بلوغ

فصل دوم : مواد، دستگاهها و روشها

Error! Bookmark not defined. ۱-۲ مواد مورد استفاده

Error! Bookmark not defined. ۲-۲ دستگاههای مورد استفاده

Error! Bookmark not defined. ۳-۲ روش ساخت نمونههای آزمایش بررسی اندازه ذره‌ای

Error! Bookmark not defined. ۱-۳-۲ تهیه نانوذرات نقره

Error! Bookmark not defined. ۲-۳-۲ تهیه CMC ۰/۳ درصد وزنی

Error! Bookmark not defined. ۳-۳-۲ تهیه CMC ۱ درصد وزنی

Error! Bookmark not defined. ۴-۳-۲ بارگذاری نانوذرات نقره در CMC ۰/۳ درصد

Error! Bookmark not defined. ۵-۳-۲ بارگذاری نانوذرات نقره در CMC ۱ درصد

Error! Bookmark not defined. ۴-۲ روش ساخت و تهیه نمونههای آزمایش حیوانی

Error! Bookmark not defined. ۱-۴-۲ تهیه نانوذرات نقره

Error! Bookmark not defined. ۲-۴-۲ تهیه CMC ۱ درصد

Error! Bookmark not defined. ۳-۴-۲ تهیه ۰/۰۱ درصد نانوذرات نقره در CMC ۱ درصد

defined.

Error! Bookmark not defined. ۴-۴-۲ تهیه ۰/۰۲۵ درصد نانوذرات نقره در CMC ۱ درصد

defined.

Error! Bookmark not defined. ۵-۴-۲ تهیه ۰/۰۵ درصد نانوذرات نقره در CMC ۱ درصد

defined.

۵-۲ آزمایش‌های کنترل فیزیکی فرمولاسیون‌ها. Error! Bookmark not defined.

۱-۵-۲ ارزیابی ظاهری. Error! Bookmark not defined.

۲-۵-۲ بررسی قوام. Error! Bookmark not defined.

۳-۵-۲ آزمایش سانتیفریوژ. Error! Bookmark not defined.

۴-۵-۲ بررسی پایداری حرارتی. Error! Bookmark not defined.

۶-۲ روش طیف‌سنجی IR. Error! Bookmark not defined.

۷-۲ بررسی شکل و پراکندگی اندازه ذرات. Error! Bookmark not defined.

۱-۷-۲ پراکندگی اندازه ذره‌ای. Error! Bookmark not defined.

۲-۷-۲ مورفولوژی میکروسکوپی سطح نانوذرات موجود در فراورده‌ها. Error! Bookmark

not defined.

۸-۲ آنالیز عنصری نمونه‌ها. Error! Bookmark not defined.

۹-۲ روش انجام آزمایش حیوانی. Error! Bookmark not defined.

۱۰-۲ ارزیابی بهبودی زخم. Error! Bookmark not defined.

۱-۱۰-۲ بررسی ظاهری میزان ترمیم زخم. Error! Bookmark not defined.

۲-۱۰-۲ نمونه‌برداری، تهیه بافت و مطالعات بافت‌شناسی. Error! Bookmark not defined.

فصل سوم : نتایج

۱-۳ نتایج ارزیابی ظاهری. Error! Bookmark not defined.

۲-۳ نتایج بررسی قوام فراورده‌ها. Error! Bookmark not defined.

۳-۳ نتایج آزمایش سانتیفریوژ. Error! Bookmark not defined.

- ۴-۳ نتایج بررسی پایداری حرارتی Error! Bookmark not defined.
- ۵-۳ طیف IR نمونه CMC Error! Bookmark not defined.
- ۶-۳ طیف IR نمونه نانوذرات نقره Error! Bookmark not defined.
- ۷-۳ طیف IR نمونه نانوذرات نقره در CMC یک درصد Error! Bookmark not defined.
- ۸-۳ اندازه ذره‌ای نانوذرات نقره در CMC ۰/۳ درصد Error! Bookmark not defined.
- ۹-۳ اندازه ذره‌ای نانوذرات نقره در CMC ۱ درصد Error! Bookmark not defined.
- ۱۰-۳ آنالیز عنصری نمونه نانوذرات نقره در CMC یک درصد ... Error! Bookmark not defined.
- ۱۱-۳ تصویر میکروسکوپ الکترونی نانوذرات نقره در CMC ۰/۳ درصد .. Error! Bookmark not defined.
- ۱۲-۳ تصویر میکروسکوپ الکترونی نانوذرات نقره در CMC ۱ درصد Error! Bookmark not defined.
- ۱۳-۳ نتایج آزمایش مدل حیوانی Error! Bookmark not defined.
- ۱-۱۳-۳ بررسی روند ظاهری ترمیم زخم Error! Bookmark not defined.
- ۲-۱۳-۳ بررسی بافت‌شناسی نمونه‌ها Error! Bookmark not defined.

فصل چهارم : بحث و نتیجه‌گیری

- ۱-۴ بحث و نتیجه‌گیری Error! Bookmark not defined.

منابع

- XIII منابع

فهرست شکل‌ها

شکل ۱-۱ نمایش مقیاس نانوتکنولوژی **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۲-۱ مکانیسم ساخت نانوذرات نقره از طریق کاهش دادن محلول نقره نیترات **Error!**

Bookmark not defined.

شکل ۳-۱ مکانیسم ضدباکتری نقره **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۴-۱ فعالیت آنتی‌باکتریال شماتیک از نانوذرات نقره **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۱-۳ طیف IR نمونه CMC **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۲-۳ طیف IR نمونه نانوذرات نقره **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۳-۳ طیف IR نمونه نانوذرات نقره در CMC یک درصد **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۴-۳ اندازه ذره‌ای نانوذرات نقره در CMC ۰/۳ درصد **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۵-۳ اندازه ذره‌ای نانوذرات نقره در CMC ۱ درصد **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۶-۳ تصویر میکروسکوپ الکترونی نانوذرات نقره در CMC ۰/۳ درصد **Error! Bookmark**

not defined.

شکل ۷-۳ تصویر میکروسکوپ الکترونی نانوذرات نقره در CMC ۲ درصد **Error! Bookmark**

not defined.

شکل ۸-۳ گروه کنترل منفی (درمان شده با نرمال سالین) (رنگ‌آمیزی H&E - بزرگ‌نمایی $\times 100$)

..... **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۹-۳ گروه کنترل منفی (درمان شده با نرمال سالین) (رنگ‌آمیزی ماسون تریکروم - بزرگ‌نمایی

..... $\times 100$) **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۱۰-۳ گروه کنترل مثبت (درمان شده با کرم سیکالفیت شرکت اون) (رنگ‌آمیزی H&E - بزرگ-

نمایی $\times 100$) **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۱۱-۳ گروه کنترل مثبت (درمان شده با کرم سیکالفیت شرکت اون) (رنگ‌آمیزی ماسون تریکروم

– بزرگ‌نمایی $\times 100$) **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۱۲-۳ گروه اول (درمان شده با هیدروژل CMC یک درصد حاوی $0/01$ درصد نانوذرات نقره)

(رنگ‌آمیزی H&E – بزرگ‌نمایی $\times 100$) **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۱۳-۳ گروه اول (درمان شده با هیدروژل CMC یک درصد حاوی $0/01$ درصد نانوذرات نقره)

(رنگ‌آمیزی ماسون تریکروم – بزرگ‌نمایی $\times 100$) **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۱۴-۳ گروه دوم (درمان شده با هیدروژل CMC یک درصد حاوی $0/025$ درصد نانوذرات نقره)

(رنگ‌آمیزی H&E – بزرگ‌نمایی $\times 100$) **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۱۵-۳ گروه دوم (درمان شده با هیدروژل CMC یک درصد حاوی $0/025$ درصد نانوذرات نقره)

(رنگ‌آمیزی ماسون تریکروم – بزرگ‌نمایی $\times 100$) **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۱۶-۳ گروه سوم (درمان شده با هیدروژل CMC یک درصد حاوی $0/05$ درصد نانوذرات نقره)

(رنگ‌آمیزی H&E – بزرگ‌نمایی $\times 100$) **Error! Bookmark not defined.**

شکل ۱۷-۳ گروه سوم (درمان شده با هیدروژل CMC یک درصد حاوی $0/05$ درصد نانوذرات نقره)

(رنگ‌آمیزی ماسون تریکروم – بزرگ‌نمایی $\times 100$) **Error! Bookmark not defined.**

فهرست جدول‌ها

جدول ۱-۲ مواد مورد استفاده **Error! Bookmark not defined.**

جدول ۲-۲ دستگاه‌های مورد استفاده **Error! Bookmark not defined.**

جدول ۳-۲ امتیازدهی و بررسی ترمیم زخم **Error! Bookmark not defined.**

جدول ۴-۲ امتیاز هیستولوژی **Error! Bookmark not defined.**

جدول ۱-۳ نتایج ارزیابی ظاهری فرمولاسیون‌ها **Error! Bookmark not defined.**

جدول ۲-۳ نتایج بررسی قوام فرمولاسیون‌ها **Error! Bookmark not defined.**

جدول ۳-۳ آزمایش سانتریفیوژ فرمولاسیون‌ها در ۵۰۰۰rpm و دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد .. **Error!**

Bookmark not defined.

جدول ۴-۳ آزمایش سانتریفیوژ فرمولاسیون‌ها در ۸۰۰۰rpm و دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد .. **Error!**

Bookmark not defined.

جدول ۵-۳ نتایج پایداری فرمولاسیون CMC ۱ درصد در دماها و زمان‌های متفاوت **Error!**

Bookmark not defined.

جدول ۶-۳ نتایج پایداری به دماهای بسیار سرد نمونه CMC ۱ درصد **Error! Bookmark not defined.**

defined.

جدول ۷-۳ نتایج پایداری در دمای گرم نمونه CMC ۱ درصد . **Error! Bookmark not defined.**

جدول ۸-۳ آنالیز عنصری نمونه نانوذرات نقره در CMC یک درصد **Error! Bookmark not defined.**

defined.

جدول ۹-۳ تصاویر گردآوری شده از ظاهر زخم‌ها در روزهای اول، هفتم و چهاردهم **Error!**

Bookmark not defined.

جدول ۱۰-۳ بررسی هیستوپاتولوژیک نمونه‌های جدا شده از زخم‌ها بعد از اتمام درمان **Error!**

Bookmark not defined.

جدول ۱۱-۳ امتیاز هیستولوژی **Error! Bookmark not defined.**

منابع

- [1] Rosa RM, Silva JC, Sanches IS, Henriques C. Simultaneous photo-induced cross-linking and silver nanoparticle formation in a PVP electrospun wound dressing. **Mater Lett** 2017; 207: 145-8.
- [2] Daksh S. Role of nanotechnology in medical sciences: a review. **Paripex Indian J Res** 2019; 8: 143-248.
- [3] Suttee A, Singh G, Yadav N, Burnwal RP, Singla N, Prabhu KS, *et al.* A review on status of nanotechnology in pharmaceutical sciences. **Int J Drug Deliv Technol** 2019; 9: 98-103.
- [4] Abdussalam-Mohammed W. Review of therapeutic applications of nanotechnology in medicine field and its side effects. **Chem Rev** 2019; 1: 243-51.
- [5] Fekri HS, Ranjbar M, Noudeh GD, Ziasistani N. Green synthesis of strontium nanoparticles self-assembled in the presence of carboxymethyl cellulose: an *in vivo* imaging study. **J Lumin** 2019; 34: 870-6.
- [6] Deshmukh SP, Patil SM, Mullani SB, Delckar SD. Silver nanoparticles as an effective disinfectant: a review. **J Mater Sci Eng C** 2019; 97: 954-65.
- [7] García-Barrasa J, López-De-luzuriaga JM, Monge M. Silver nanoparticles: synthesis through chemical methods in solution and biomedical applications. **Cent Eur J Chem** 2011; 9: 7-19.
- [8] Chen N, Wang H, Ling C, Vermerris W, Wang B, Tong Z. Cellulose-based injectable hydrogel composite for pH-responsive and controllable drug delivery. **Carbohydr Polym** 2019; 225: 105-207.
- [9] Javanbakht S, Shaabani A. Carboxymethyl cellulose-based oral delivery systems. **Int J Biol Macromol** 2019; 133: 21-9.
- [10] Haider A, Kang IK. Preparation of silver nanoparticles and their industrial and biomedical applications: a comprehensive review. **Adv Mater Sci Eng** 2015; 2015: 165-207.
- [11] Tibbs MK. Wound healing following radiation therapy: a review. **Radiother Oncol** 1997; 42: 99-106.
- [12] Varaprasad K, Mohan YM, Vimala K, Mohana Raju K. Synthesis and characterization of hydrogel-silver nanoparticle-curcumin composites for wound dressing and antibacterial application. **J Appl Polym Sci** 2011; 121: 784-96.
- [13] Boonkaew B, Suwanpreuksa P, Cuttle L, Barber PM, Supaphol P. Hydrogels containing silver nanoparticles for burn wounds show antimicrobial activity without cytotoxicity. **J Appl Polym Sci** 2014; 131: 402-15.
- [14] Patel H, Panchal M, Shah S, Vadalía KR. Formulation and evaluation of transdermal gel of sildenafil citrate. **Int J Pharm Res Allied Sci** 2012; 1: 103-18.
- [15] Osswald CR, Kang-Mieler JJ. Controlled and extended release of a model protein from a microsphere-hydrogel drug delivery system. **Ann Biomed Eng** 2015; 43: 2609-17.

- [16] Iorio F, Bosotti R, Scacheri E, Belcastro V, Mithbaokar P, Ferriero R, *et al.* Discovery of drug mode of action and drug repositioning from transcriptional responses. **PNAS** 2010; 107: 14621-6.
- [17] Sun Y, Mei L, Han N, Ding X, Yu C, Yang W, *et al.* Examining the roles of emulsion droplet size and surfactant in the interfacial instability-based fabrication process of micellar nanocrystals. **Nanoscale Res Lett** 2017; 12: 43-4.
- [18] Ohadi M, Forootanfar H, Rahimi HR, Jafari E, Shakibaie M, Eslaminejud T, *et al.* Antioxidant potential and wound healing activity of biosurfactant produced by *Acinetobacter junii* B6. **Current Pharm Biotechnol** 2017; 18: 900-8.
- [19] Abramov Y, Golden B, Sullivan M, Botros SM, Miller JJ, Alshahrour A, *et al.* Histologic characterization of vaginal vs. abdominal surgical wound healing in a rabbit model. **Wound Repair Regen** 2007; 15: 80-6.
- [20] Salaran M, Oryan A, Nikahval B, Kamali A, Ghaemi M, Abbasi-Teshnizi F, *et al.* Topical application of *lactobacillus plantarum* on burn wound healing in diabetic rats. **Iran J Vet Surg** 2019; 14: 60-72.
- [21] Greenhalgh DG, Sprugel KH, Murray MJ, Ross R. PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. **Am J Pathol** 1990; 136: 123-5.
- [22] Liu X, Lee PY, Ho CM, Lui VC, Chen Y, Che CM, *et al.* Silver nanoparticles mediate differential responses in keratinocytes and fibroblasts during skin wound healing. **Chem Med Chem** 2010; 5: 468-75.
- [23] Kwan KH, Liu X, To MK, Yeung KW, Ho CM, Wong KK. Modulation of collagen alignment by silver nanoparticles results in better mechanical properties in wound healing. **Nanomed Nanotechnol** 2011; 7: 497-504.



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان
دانشکده داروسازی

پایان نامه آقای امیر حسین ملکوتی دانشجوی داروسازی ورودی ۹۲ به شماره ۱۱۷۸
تحت عنوان:

"تیمه و ارزیابی نانوساختارهای هیدروژل حاوی نانوذرات نقره و بررسی اثر التیام بخشی زخم"

استاد (اساتید) راهنما:

- ۱- دکتر پیام خزانلی
۲- دکتر محمدحسن مصحفی
۳- دکتر مهدی رنجبر
۴- دکتر حمیدرضا رحیمی

استاد (اساتید) مشاور:

دکتر الهام جعفری

هیئت محترم داوران:

- ۱- دکتر ناهید احمدی
۲- دکتر مهدی رضایی فر
۳- دکتر احسان مهاجری

در تاریخ ۹۹/۰۳/۲۴ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد)
(با حروف) به تصویب رسید.

دکتر مصطفی پورآبادی
رئیس اداره پایان نامه

محمدرضا نخعی
کارشناس اداره پایان نامه
۹۹-۱۳-۲۳

