SID

فیلم های آموزشی

عضویت در خبرنامه

بلاگ مرکز اطلاعات علمی

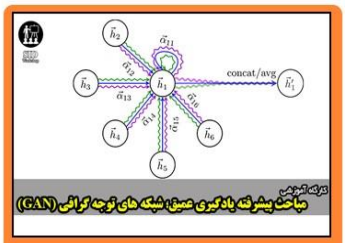
کارگاه های آموزشی

سرویس ترجمه تخصصی

سرویس های ویژه

کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی

کارگاه آنلاین آشنایی با پایگاه های اطلاعات علمی بین المللی و ترفند های جستجو



مباحث پیشرفته یادگیری عمیق؛ شبکه های توجه گرافی (Graph Attention Networks)

کارگاه آنلاین مقاله نویسی IEEE و ISI ویژه فنی و مهندسی

Archive of SID

نقش گیرنده‌های H2 هیستامینی بر انقباض بافت ایلئوم موش صحرایی نر بالغ

طاهره حیدری

دانشجو کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه زیست شناسی ، دانشکده علوم ، دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران

احمدعلی معاضدی

۲-استاد، دکتری تخصصی فیریزولوژی انسانی، گروه زیست شناس ، دانشکده علوم ، دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران

سید منصورسید نژاد

۳-استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی گیاهی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، ایران

مهدی پورمهدی بروجنی

۴-دانشیار، دکتری حرفه ای دامپزشکی، بخش اپیدمیولوژی دانشکده دامپزشکی شهید چمران اهواز ، ایران

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه : با توجه روشن شدن نقش گیرنده‌های هیستامینی درعملکرد مرتبط با حرکات گوارشی در این مطالعه اثرات آگونیست (هیستامین) و آنتاگونیست گیرنده H2 هیستامینی(سایمتیدین) بر انقباض ایلئوم موش صحرایی نر بالغ مورد بررسی قرارگرفت.

مواد و روش :در این مطالعه2 سانتی متر از انتهای ایلئوم موش صحرایی نر بالغ جدا شده ودر حمام بافت محتوی محلول تایرود اکسیژنه (۳۷ ^{0}c. pH=7.4) و تحت کشش 1 گرم قرارگرفت و انقباضات ایلئوم با کلرید پتاسیم القا شده سپس هیستامین با غلظت های(0.0001, 0.001, 0. 01, 0. 1 mg/ml) و سایمتیدین با غلظت‌های (0.002, 0.004, 0.008 mg/ml) به حمام بافت اضافه شد و اثرات آنها بر انقباضات ایلئوم با استفاده از دستگاه اوسیلوگراف هاروارد ثبت گردید.

یافته ها : یافته های ما نشان می دهد که هیستامین در غلظت(0.1 mg/ml)به عنوان آگونیست باعث انقباض قابل توجهی (p< 0/001)درحالیکه سایمتیدین در غلظت(0.004 mg/ml) به عنوان یک آنتاگونیست گیرنده H2 باعث کاهش (p <0/05) ودر غلظت‌های (0.002, 0.008 mg/ml) بی تاثیر بر در انقباضات بافت ایلئوم بوده اند .

نتیجه‌گیری : با توجه به یافته های ما، هیستامین از طریق گیرنده‌های هیستامینی موجب افزایش قابل توجهی در انقباضات ایلئوم، درحالیکه سایمتیدین(آنتاگونیست گیرنده H2 هیستامینی)در غلظت(0.004 mg/ml) موجب کاهش انقباضات ایلئوم موش صحرایی نر بالغ شد.
واژگان کلیدی : هیستامین، سایمتیدین، انقباض، ایلئوم ایزوله، موش صحرایی

نویسنده مسئول :اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، گروه زیست شناسی

Gmail:tahereheidari92@gmail.com

مقدمه

فعالیت حرکتی عضلات صاف با واسطه عوامل نورونی و نوروترانسمیترهای شیمیایی و داروها تحت تاثیر قرار می‌گیرد . این عوامل از طریق تاثیر بر مکانیسم سلولی و همچنین تاثیر بر کانال‌های یونی، کانال‌ها کلسیمی و هموستئاز فعالیت حرکتی عضلات سلول‌ها را تغییر می‌دهند(Hansen m. B **2003**). سیستم نوونی آنتریک : به عنوان سیستم نورونی که حرکات گوارشی را هماهنگ می‌کند شناخته شده است. این سیستم اغلب حرکات گوارشی را توسط نوروترانسمیترها ازجمله: هیستامین، استیل کولین، برادی کینین، پروستاگلاندین و مواد P کنترل می‌کند. این مواد حرکات گوارشی را از طریق افزایش ca^{2+} سیتوولی تحت تاثیر قرار میدهند(Sanders K M, **2001**). هیستامین[1] یکی از انتقال دهنده‌های عصبی امینرژیک است که از لحاظ بیولوژیک فعال و دربسیاری از بافت‌ها یافت می‌شود این مواد دارای آثار پیچیده فیزیولوژیک و پاتولوژیک واغلب

[1] Histamine

www.SID.ir

Archive of SID

به صورت موضعی آزاد می‌شوند. تنوع فراوانی در آثار هیستامین در گونه های مختلف مشاهده می‌شود. همچنین نقش مهمی در ترشح اسید معده و بیماری های خود ایمنی دارد(Smolinska S et al, 2014. Hallgren J 2014). هیستامین در واکنش-های ایمنی موضعی، تنظیم عملکرد فیزیولوژیک روده و به عنوان یک انتقال دهنده عصبی در سیستم عصبی موثر است(Savary F et al 2015) هیستامین می‌تواند در تعدادی از اختلالات دستگاه گوارش از جمله آلرژی، مسمومیت غذایی، عدم تحمل هیستامین، سندروم روده تحریک پذیر و بیماری‌های التهابی روده موثر باشد(Smolinska S , et al 2014). وجود هیستامین درون دستگاه گوارش تایید شد است(.Desch I,et at 2008،Linaker B D,et al 1981).هر سه گیرنده H_3, H_2, H_1 درروده کوچک خوکچه هندی وجود دارند(Leurs R ,et al 1991). از ایلئوم به منظور بررسی حرکات خودبخودی که مهمترین مکانیسم کنترلی برای عبور غذا در روده است، استفاده می‌شود، در شرایط آزمایشگاهی از انقباض ایلئوم جدا شده خوکچه هندی به عنوان یک سیستم آزمون برای فعالیت گیرندهای($H_1H_2H_3$) استفاده می‌شود. بافت عضله صاف ایلئوم و ژژونوم یک حساسیت تقریباً برابر نسبت به هیستامین دارند، اما تقریبا ۵برابرحساس تر ازدوازدهه و کولون می-باشند.(Mascolo N, et al 1998).**گیرنده‌های هیستامین:** اثرات مختلف هیستامین از طریق فعال شدن گیرنده‌های خاص هیستامین(H_1R، H_2R، H_3R، H_4R)، که همه گیرنده‌ها که متعلق به خانواده بزرگ رسپتورهایی هستند که ۷ بار عرض غشاء را طی کرده‌اند از طریق Gپروتئین عمل می‌کنند و در سلول‌های مختلف قرار دارند(Desch I ،Shahid M, 2009 (2008). مطالعات متعدد نشان داد که که هیستامین باعث افزایش انقباضات وابسته به غلظت بر عضلات صاف قسمت‌های مختلف دستگاه گوارش(ژژونوم ، ایلئوم، کولون) در گونه های مختلف از جمله: خوکچه هندی (Morel N ,et al 1987) خرگوش (Mazandarani M, et al 2011)مرغ (.Daude R B ,et al 2016) وهمچنین کولون و رکتوم موش صحرایی Singh SH ,et al 2013) می‌گردد . هیستامین باعث دپولاریزاسیون غشاء و افزایش انقاض در غشای عضلات صاف خوکچه هندی احتمالا با افزایش در نفوذپذیری ca^{2+} از طریق کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌شود(Yamanaka K. ,et al 1987). سایمتیدین(آنتاگونیست گیرنده H2 هیستامینی) یک باز ضعیف است با سطح بالایی از حلالیت در چربی که می‌تواند در اندازه‌گیری مایعات بیولوژیک از جمله مایع مغزی نخاعی استفاده شود (Yao Lin C, et al,2004).

از آنجا که هیستامین به عنوان یک نوروترانسمیتر در دستگاه عصبی آنتریک حضور دارد و همچنین وجود گیرنده‌های هیستامینی در ایلئوم (Daude R B ,et at 2016.،Singh SH ,et at 2013) . لذا جهت بررسی مکانیسم عمل گیرنده H_2 هیستامینی در این کار پژوهشی نقش گیرنده H_2 هیستامینی بر انقباض عضله صاف دیواره ایلئوم موش صحرایی نر بالغ مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

www.SID.ir

Archive of SID

مواد و روش کار

حیوانات آزمایشگاهی و جداسازی بافت ایلئوم

در این مطالعه موش صحرایی نربالغ از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵±۲۲۵ گرم از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تهیه شدند و در شرایط استاندارد (۲±۲۴) درجه سانتی گراد و دوره ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی) با تهویه مناسب نگهداری شدند و در دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد مخصوص جوندگان داشتند. همچنین قفس‌هایی که موش‌ها در طول ۲۴ ساعت گرسنگی قبل از انجام آزمایش در آن نگهداری می-شدند. فقس‌های مخصوص با کف توری بوده بطوریکه امکان دسترسی موش‌ها به فضولات خود را جهت استفاده مجدد غیر ممکن می‌ساخت ، موش‌ها پس از گذراندن ۲۴ ساعت گرسنگی که دسترسی آزاد به آب داشتند مورد استفاده قرار گرفتند .

روز آزمایش با وارد کردن ضربه به سر نخاعی شده و پس از باز کردن شکم یک قطعه(2cm)از بخش انتهایی ایلئوم جدا شده و محتویات باقی مانده داخل آن با استفاده از محلول تایرود سرد اکسیژنه شده شستشو داده شد. سپس قطعه ایلئوم در حمام بافت با حجم(۱۰ ml) و حاوی محلول تایرود (دمای^{o}c ۳۷, pH=۷/۴) بین دو قلاب استیل ضد زنگ بطور عمودی قرار داده شد. که یکی بطور ثابت در ته حمام قرار داشت و دیگری از طریق نخ به ترانسدیوسر ایزوتونیک متصل بود. همچنین جریان دائم اکسیژن در حمام بافت برقرار بود. پاسخ انقباضی به وسیله دستگاه ثبات با سرعت(۰/۱ میلی متر در ثانیه)روی کاغذ ثبت گردید. میزان کشش اولیه بافت در مدت آزمایش **۱**گرم و مدت سازگاری بافت ۶۰ دقیقه بود و در این مدت هر ۱۵ دقیقه محلول حمام تعویض می‌شد(شد(Moazedi. A.A, et al , (2007). در تحقیق حاضر جهت بررسی فعالیت انقباض ایلئوم و همچنین برای تغذیه و نگهداری بافت در شرایط ایزوله از محلول فیزیولوژیک تایرود استفاده شد، محلول تایرود حمام بافت دارای ترکیب زیر بر حسب میلی مولار بودNaCl(136.9)، MgCl2 (1.05)، KCl(2.68)، CaCl2l (1.8) ، NaH2PO4(0.42)، NaHCO (11.9)، گلوکز(5.55) که در آب مقطر تهیه شد(Mirzaie Damabi.N et al 2010). محلول تایرود حلال کلیه مواد بود. همچنین هیستامین[2] (۰/۱ mg/ml) و سایمتیدین[3] (۰/۰۰۴ mg/ml) بکار برده شدند. **مبدل ایزوتونیک:** سیتم مورد استفاده در این بررسی حمام بافت ایزوله می‌باشد این مبدل از نوع ایزوتونیک فعالیت مکانیکی بافت را به جریان الکتریکی تبدیل کرده سپس این جریان را به تقویت کننده انتقال می‌دهد. جریان تقویت شده در بخش ثبات به حرکات مکانیکی تبدیل گریده و این حرکات پس از انتقال به قلم روی کاغذ مخصوص ثبت می‌شود .

[2] Histamine
[3] Cimetidine

www.SID.ir

Archive of SID

مراحل کار

در این تحقیق روی قطعات تهیه شده ایلئوم چهار پروتکل مختلف انجام گردید:۱) بررسی تأثیر غلظت‌های مختلف هیستامین روی انقباض ناشی از کلراید پتاسیم۲) تأثیرغلظت‌های مختلف هیستامین بر انفباض طبیعی بافت ایلئوم ؛۳) تأثیر انکوبه کردن بافت با سایمتیدین بر انقباض ناشی از هیستامین ۴) تأثیر غلظت‌های مختلف سایمتیدین بر انقباض ناشی از کلراید پتاسیم.

در اولین مرحله ازمایش پس از سازگاری یک ساعته بافت، و ایجاد دپولاریزاسون و انقباض به وسیله کلرید پتاسیم و شستشوی ۱۵ دقیقه‌ای متعاقب آن ، مجدا کلرورپتاسیم(mM ۶۰) به حمام بافت اضافه گردید و بعد از رسیدن انقباض به حالت کفه، هیستامین با غلظت‌های (mg/ml۰/۱، ۰/۱، ۰/۰۰۱، ۰/۰۰۰۱) در مراحل مختلف و به صورت جداگانه به حمام اضافه شد. در مرحله دیگر از آزمایش، پس از سازگاری، ایلئوم توسط کلرورپتاسیم(mM ۶۰) منقبض شد و پس از شستشوی بافت واستراحت۱۵ دقیقه‌ای هیستامین با غلظت (mg/ml ۰/۱)به حمام بافت اضافه شد. همچنین در مرحله دیگر آزمایش، بافت ایلئوم توسط کلروپتاسیم(mM ۶۰)دپولاریزه و منقبض شد. سپس بافت ایلئوم ۳۰ دقیقه در معرض سایمتیدین(mg/ml۰/۰۰۴) قرار گرفت. پس از تحریک بافت با کلرورپتاسیم(mM ۶۰) اثر آن ثبت شد.و در مرحله ای دیگر اثر آنتاگونیستی سایمتیدین بر هیستامین بافت به مدت ۳۰ دقیقه در معرض سایمتیدین(mg/ml ۰/۰۰۴) قرار گرفت سپس بدون هیچگونه شستشو هیستامین با غلظت (mg/ml ۰/۱) به حمام بافت افزوده شد.

تحلیل آماری

نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ بطور توصیفی و تحلیلی بررسی شدند و تحلیل داده‌ها با آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه، آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری همچنین روش آماری ANOVA یک طرفه و تست تکمیلیLSD برای مقایسه چندین میانگین درون یک جامعه و آزمون آماری T-test جهت مقایسه دو میانگین استفاده شد و P<۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

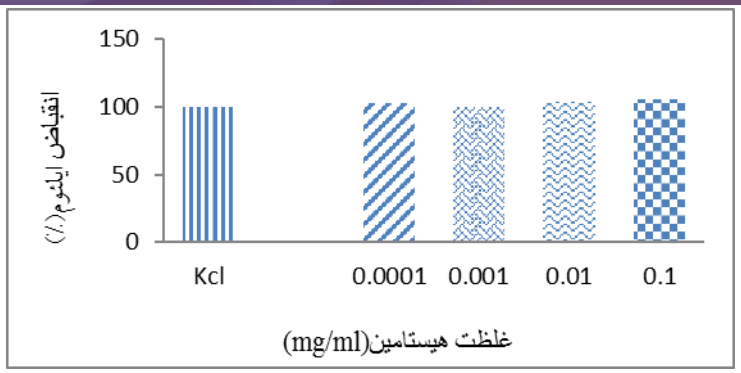
یافته ها

الف- بررسی نقش هیستامین بر انقباض ناشی از کلرور پتاسیم

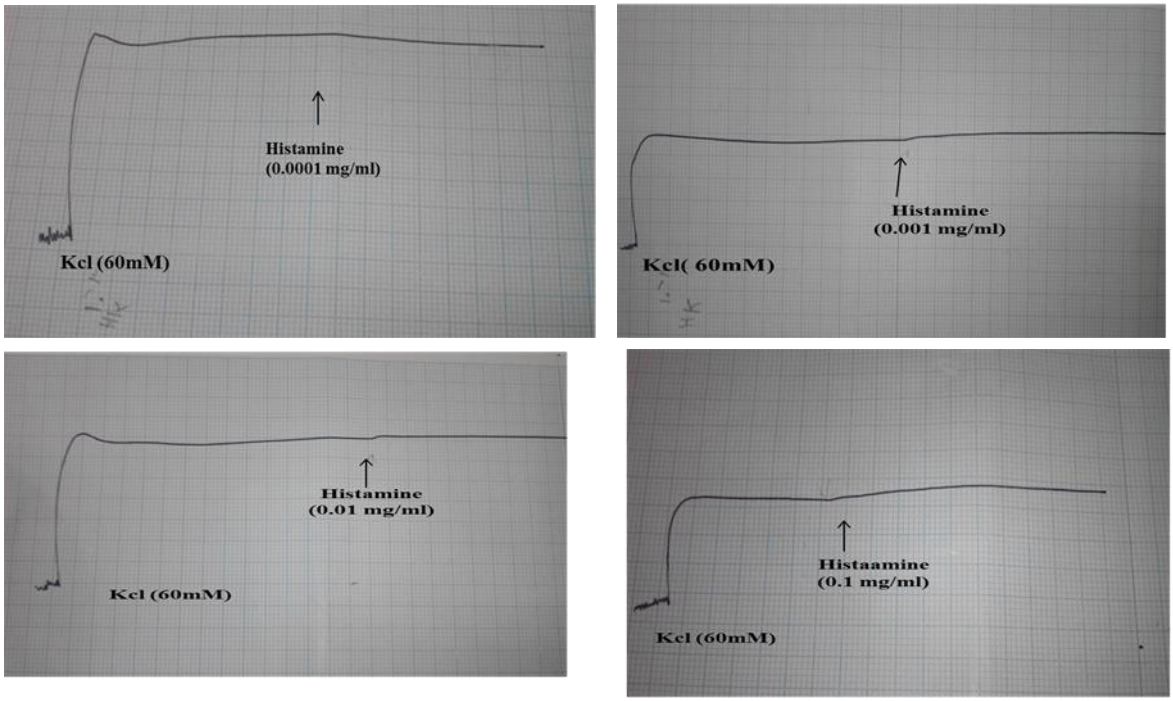
آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری نشان داد غلظت‌های هیستامین تاثیر معنی‌داری بر انقباض بافت ناشی از کلرورپتاسیم ندارد(n=۷) (p>۰۵/۰) به عبارت دیگر هیستامین در حضور کلرور پتاسیم انقباض کمتری را نشان می‌دهد.

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار (۱) تاثیر غلظت‌های مختلف هیستامین بر انقباض بافت ایلئوم ناشی از پتاسیم کلراید

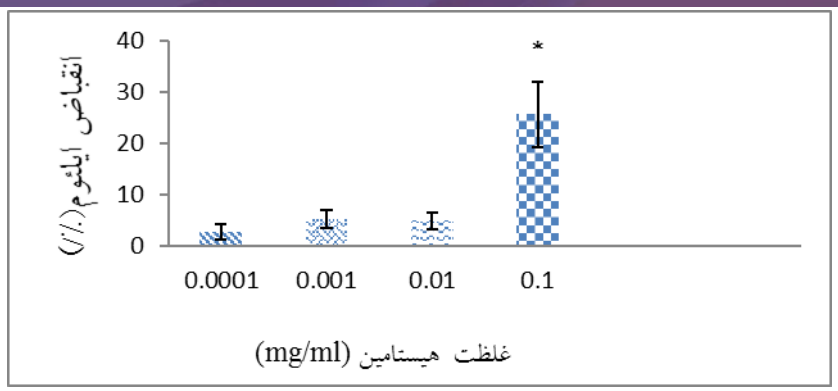


ب-بررسی نقش هیستامین(آگونیست گیرنده هیستامینرژیک) بر انقباض طبیعی بافت ایلئوم(تون پایه)

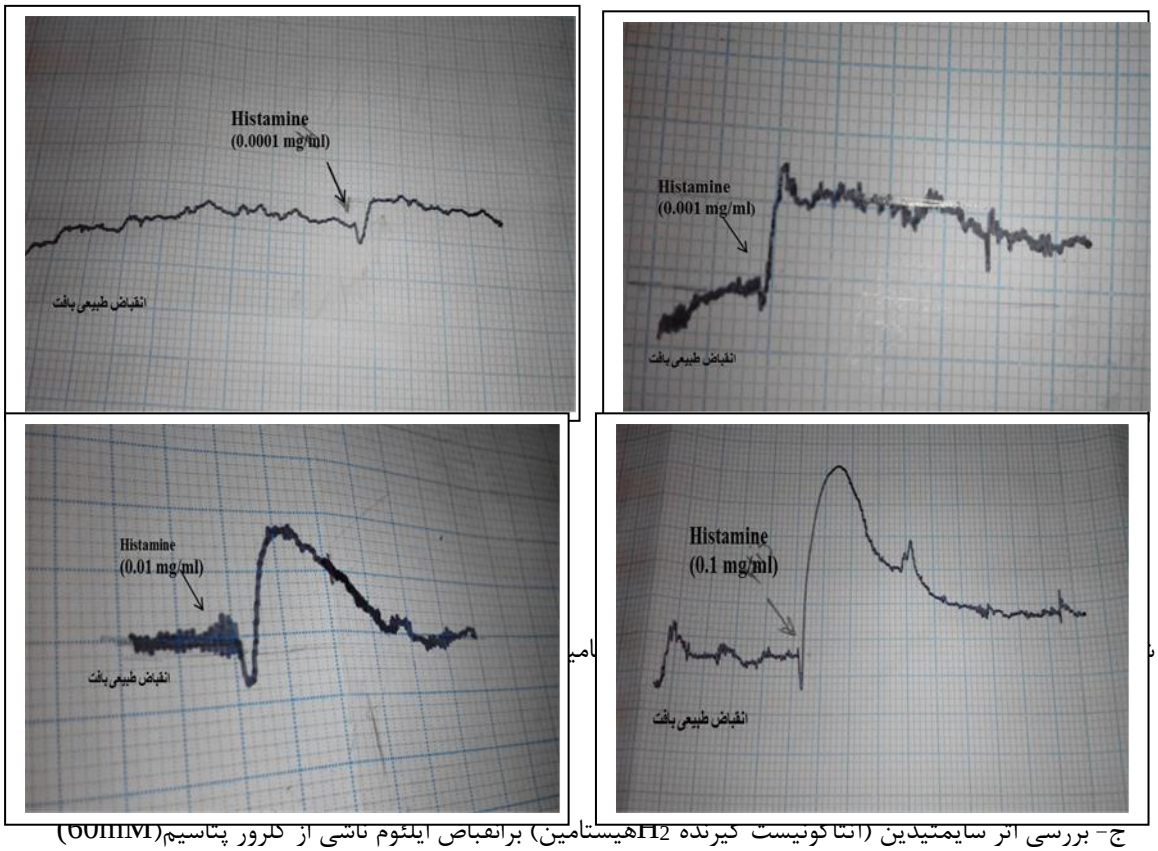
افزودن هیستامین به حمام بافت موجب افزایش انقباض در بافت ایلئوم شد. مقایسه آماری نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین اثر غلظت‌های(۱/۰ mg/ml) هیستامین با غلظت‌های(۰/۰mg/ml،۰/۰۱،۰۰۱/۰۰۱) وجود دارد. (P<۰۵/۰) (n=۷)

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار (۲) تاثیر غلظت‌های مختلف هیستامین بر انقباض طبیعی بافت (تون پایه) (P<۰۵/۰) (n=۷)



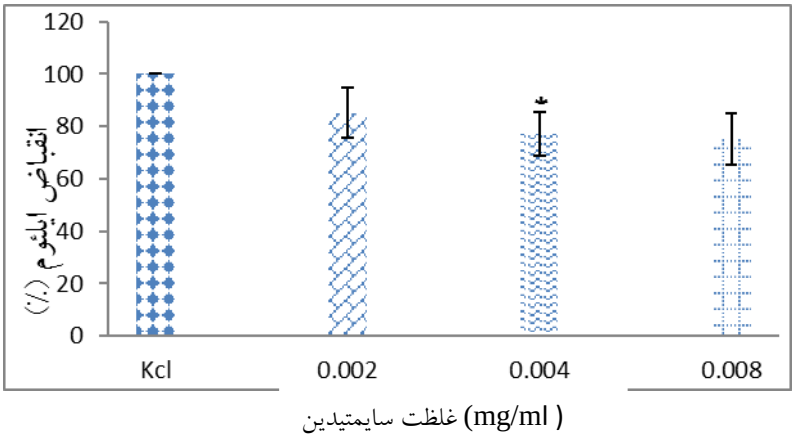
ج- بررسی اثر سایمتیدین (آنتاگونیست گیرنده H2هیستامین) برانقباض ایلئوم ناشی از کلرور پتاسیم(60mM)

نتایج حاصل نشان داد که سایمتیدین در غلظت(۰۰۴/۰mg/ml) سبب کاهش انقباضات حاصل از کلرور پتاسیم می‌شود و غلظت های(۰۰۲/۰ mg/ml و ۰۰۸/۰) بر انقباض ناشی از کلرور پتاسیم بی تاثیر می باشند (نمودار۴). آنالیز واریانس با اندازه‌گیری تکراری نشان داد غلظت‌های سایمتیدین تاثیر معنی‌داری بر انقباض بافت دارد (n=۷) (P<۰۵/۰) (نمودار)

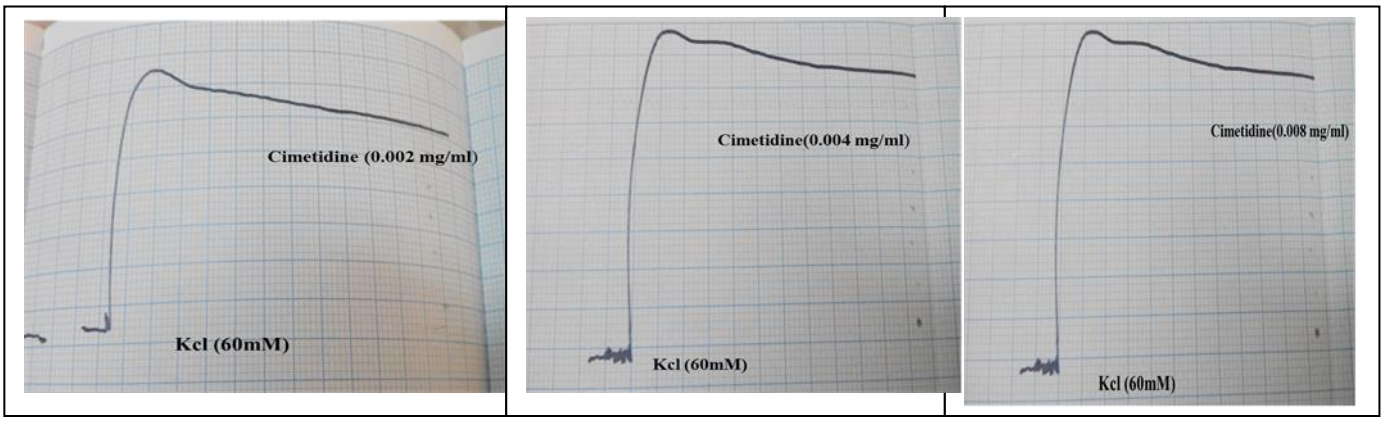
www.SID.ir

Archive of SID

همچنین آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد تفاوت معنی‌داری بین غلظت‌های سایمتیدین وجود دارد، بطوریکه غلظت ۰۰۴/۰ با ۰۰۲/۰ و ۰۰۸/۰ تفاوت دارد(P<۰۵/۰).



نمودار (۳) تاثیر غلظت‌های مختلف سایمتیدین بر انقباض ایلئوم ناشی از Kcl (60mM) (P<۰۵/۰)(n=۷).



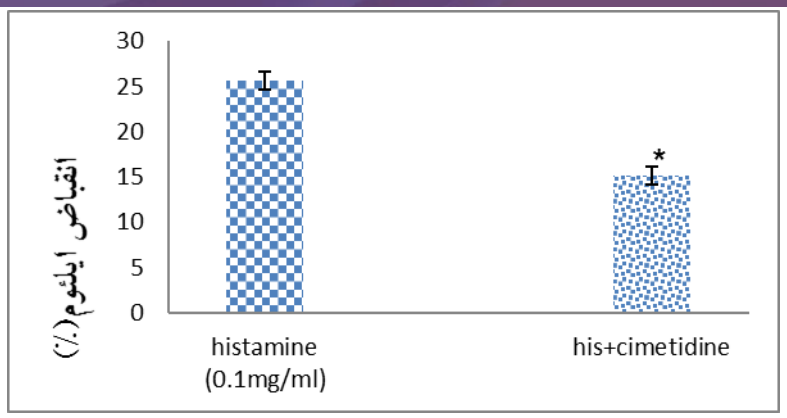
شکل (۳) نمونه ثبت حقیقی تاثیر غلظت‌های مختلف سایمتیدین بر انقباض ناشی از کلرور پتاسیم(60mM)

پ-مقایسه نقش آنتاگونیستی سایمتیدین بر اثر هیستامین(بر تون پایه)

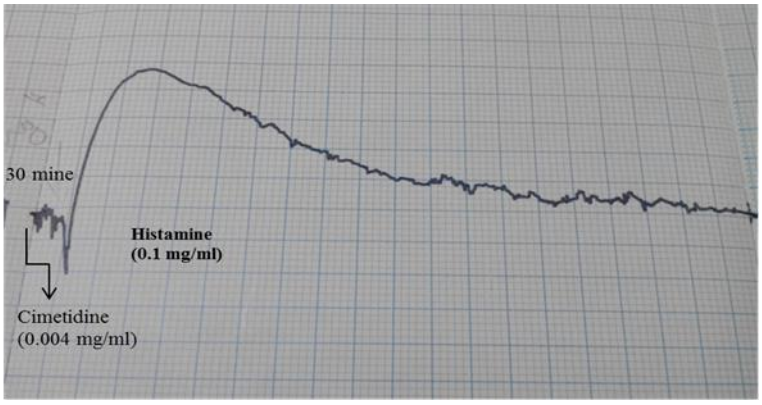
مقایسه آماری t-test نشان داد سایمتیدین در غلظت(mg/ml ۰/۰۰۴) باعث کاهش در انقباض ناشی از هیستامین شد، (P<۰/۰۵)(n=۷). درحالیکه غلظت‌های(mg/ml ۰۰۲/۰ و ۰۰۸/۰) سایمیدین بر انقباض ناشی از هیستامین بی تاثیر بودند.

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار(۴) تاثیر سایمتیدین آنتاگونیست گیرندهH_2 هیستامین بر انقباض ناشی از هیستامین بر تون پایه بافت ایلئوم (n=7)(P<۰/۵)



شکل(۴) تاثیر انکوباسیون بافت ایلئوم با سایمتیدین (۰/۰۰۴ mg/ml)(۳۰دقیقه) بر عملکرد انقباضی هیستامین (۰/۱mg/ml) در تون پایه بافت ایلئوم

بحث

حرکات روده را می‌توان به کمک روش حمام بافت در آزمایشگاه نشان داد که قابلیت ثبت حرکات ایزومتریک را داراست. بنابراین می‌توان تاثیر مواد شیمیایی مختلف و تعدیل سیستم عصبی روده و نقش گیرنده‌ها از جمله گیرنده‌های هیستامینی را با استفاده از این روش بررسی کرد. با توجه به نقش هیستامین در فعالیت‌های گوارشی، از جمله ترشح، رفلکس و همچنین انقباض عضلات دیواره لوله گوارش، بررسی دخالت این نوروترانسمیترها در ایجاد اسپاسم حائز اهمیت می‌باشد، این امر به بهبود توسعه‌ی تولید داروهای ضد اسپاسم جدید با پتانسیل و کارایی بیشتر کمک خواهد کرد. بافت ایزوله عموما جهت بررسی اثر داروها برنوع خاصی از گیرندها مورد استفاده قرار می‌گیرد .بافت ایزوله همچنین برای سنجش زیستی داروها[4]،

[4].Bioassay

www.SID.ir

Archive of SID

تشخیص گیرنده‌های اختصاصی یا زیرواحدهای آن، تعیین منحنی غلظت پاسخ یک آگونیست[5]و بررسی آنتاگونیست دارو و کشف داروهای جدیدتر بکار می‌رود(.(hernán ramírez J et al 2007). بافت ایلئوم یکی از مهمترین بافت‌های احشایی است که به دلیل وجود شبکه های عصبی مختلف مانند سیستم عصبی درون روده، اعصاب کولینرژیک، آدرنرژیک و انواع ناقل های عصبی، در بررسی های فارمارکولوژیک بسیار استفاده می‌شود و یک مدل استاندارد برای بررسی گیرنده‌های کولینرژیک و هیستامینرژیک به حساب می‌آید(.Kubecova M et al, (2011)،Grasa L, t al (2004)).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که حضور غلظت‌های مختلف هیستامین بعد از القاء انقباض بوسیله کلرور پتاسیم (60mM) نمودار باعث تغییر معنادری بر انقباضات ایلئوم نگردید. نمودار(۱).

کلرور پتاسیم محرک مناسبی جهت بررسی فعالیت عضله صاف با تکرارپذیری بسیار بالاست که اغلب به عنوان ابزاری جهت تحریک عضله صاف استفاده شده و با مکانیسمی نسبتا ساده که متشکل از تغییر تعادل پتاسیم و بالاتر نگهداشتن پتانسیل غشا نسبت به حالت استراحت است، در مطالعات فیزیولوژی استفاده می شود.(Savary F, et al (2015)، در انقباضات حاصل از KCl، کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ دخیلند و وجود نوع L این نوع کانال های کلسیمی در عضلات صاف ایلئوم موش صحرائی به اثبات رسیده است.(Gharib Naseri*a* M K, et al 2011). با توجه به اینکه هیستامین و KCl هر دو باعث تحریک گیرنده های وابسته بهGپروتئین (GPCR) می‌شوند احتمالا با بکاردن همزمان این مواد بدلیل کاهش در تعداد گیرنده ها و یا اشغال شدن این گیرندها هیستامین نمی‌تواند همه اثر خود را اعمال کند.

درحالیکه در مرحله دیگر آزمایش افزودن غلظت‌های مختلف هیستامین بر روی انقباضات طبیعی بافت ایلئوم، حاکی از اثر انقباضی هیستامین بواسطه گیرنده‌های هیستامینی درانقباض بافت ایلئوم موش صحرایی بود. نتیجه این مرحله با نتایج برخی از گزارشات هم خوانی دارد، Adebiyi و همارانشان نشان دادند که عصاره گیاه *crude papaya latex*باعث القای انقباضات قوی در عضلات صاف روده (ایلئوم) می‌شود و این عمل خود را با واسطه H_1 هیستامین وهمچنین کلسیم خارج سلولی اعمال می‌کند(Adebiyi A, et al 2004). نتایج مطالعات Paul H Morel N، نشان دادکه پاسخ انقباضی برانگیخته شده توسط هیستامین در عضلات صاف روده در نتیجه فعال شدن چند مسیر ورودی کلسیم مرتبط یا نامرتبط به تغییرات پتانسیل غشاء و با حساسیت متفاوت به کانال‌های دی هیدرو پیرینی است (.Morel N ,et al 1987).همچنین شواهد متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد هیستامین باعث تحریک نورون روده و همچنین القا پاسخ‌های انقباضی درایلئوم خوکچه هندی(Morel N ,et al 1987) ایلئوم رت(Singh SH ,et at 2013) و ژژونوم خرگوش(Mazandarani M, et at 2011) می‌گردد. طبق گزارشات ثابت

[5].Dose-Response curve

www.SID.ir

Archive of SID

شده که انقباضات ناشی از هیستامین وابسته به کلسیم خارج سلولی است و این اثر بر روی عضلات صاف جدا شده رحم موش و انسان نیز به اثبات رسیده است(Adebiyi A, et al 2004،Deiteren A, et al 2015). تحقیقات Beechنشان داد که هیستامین باعث انقباض عضله صاف ایلئوم خوکچه هندی می‌شود همچنین باعث تحریک کانال‌های وابسته به ولتاژ می‌شود، هیستامین تولید IP3[6]که باعث آزدسازی کلسیم از ذخایر داخل سلولی می‌شود را تحریک می‌کند (Beech D. J 1993). نتیجه تحریک بوسیله انواع از آگونیست‌های باند شونده به گیرنده‌های متصل شونده به Gپروتئین در ماهیچه صاف، باعث فعال شدن فسفولیپاز C و متابولیسم فسفاتیدیل اینوزیتول فسفات به اینوزیتول تری فسفات می‌شود(Donaldson J, Hill j. (1986).طبق پژهش‌ها ثابت شده که داروهایی که باعث انقباض عضله صاف می‌شوند. این عمل را بوسیله آزاد کردن کلسیم از درون سلولی انجام می‌دهند (Wilson D P, et al 2002، Grasa L, et al 2004). طبق تحقیقی در سال(2011)گزارش شد که عصاره بابونه اثرات مهاری برروی انقباضات صاف ژژنوم جدا شده داشته و با مداخله در اعمال کلسیم وگیرنده‌های هیستامین اثرات آنتی اسپاسمودیک خود را اعمال کرده است(Mazandarani M, et at 2011). افزودن غلظت(mg/ml ۰/۰۰۴) از سایمتیدین به عنوان آنتاگونیست H_2هیستامینی به حمام بافت ایزوله باعث اثر شل شدگی در بافت ایلئوم شد، در حالیکه غلظت‌های دیگر (mg/ml ۰/۰۰۸ ,۰ /۰۰۲) این آنتاگونیست برانقباض ناشی از Kcl بی تاثیر بود. نمودار (۳). طبق تحقیقات ثابت شده که اثرات سایمتیدین درغلظت‌های مختلف، بر سن و گونه‌های حیوان مورد مطالعه متفاوت است. طبق نتایجی گزارش شده در موش‌های تازه متولد شده سایمتیدین باعث افزایش انقباضات در بافت ایلئوم و با افزایش سن سایمتیدین بی تاثیر بر انقباض بافت ایلئوم بوده(Singh SH ,et at 2013)، همچنین گزارش شده که اثر سایمتیدین بر روی انقباضات ناشی از هیستامین و دیماپریت بر روی بافت ایلئوم خوکچه هندی با افزایش سن و دوز مصرفی متفاوت بوده است(Koutsovlti- M , et al 1993).

احتمالا این امر بدین دلیل است که اثر سایمتیدین بر روی انقباض بافت ایلئوم با افزایش سن تغییر می کند. پیش از این هم مطالعاتی مبنی بر دخالت فاکتورهایی مانند: سن، نژاد، مدل حیوانی، مورد آزمایش و دوز مصرفی دارو بر فعالت های عضله صاف از جمله فعالیت‌های گوارشی انجام شده است(Koutsovlti M , et al 1993، Singh SH ,et at 2013). گیرنده H2 بایکGپروتئین تحریکی جفت می‌گردد.گیرنده H2 باعث فعال شدن آدنیلیل سیکلاز و تبدیلATPبه آدنوزین منوفسفات حلقوی(cAMP) می‌گردد. cAMP با افزایش در سلول به زیرواحدهای تنظیمی (R) پروتئین کیناز A(PKA) متصل شده و آنها را از زیر واحدهای کاتالیتیک (C)جدا می‌کند.

---

[6]inositol 1,4,5-trisphosphate

www.SID.ir

Archive of SID

cAMP باعث دپلاریزاسیون کوچک و مستقل از PKA در اثر فعال شدن کانال‌های نشتی سدیم-پتاسیم می‌گردد. (Yao C,et al. 2004 Lin) (Shahid M et al 2009)

از سوی دیگر ثبت اثر انقباض هیستامین با در معرض قرار دادن آنتاگونیست آن سایمتیدین (۰/۰۰۴ mg/ml) ، به مدت ۳۰ دقیقه پس از افزودن محرک انقباضی Kcl به حمام بافت ایلئوم ایزوله، موجب کاهش محسوسی در اثر هیستامین گردید. نمودار(۴). هیستامین پاسخ دو گانه(هیپرپلاریزاسیون و ریلکسیشن) بر روی عضلات صاف حلقوی ایجاد می‌کند، که هر دو پاسخ بوسیله سایمتیدین مهار می‌شوند(Wilson D P, et al 2002).

این موضوع نشان دهنده این مطلب است که احتمالا اثرات سایمتیدین برانقباض بافت ایلئوم وابسته به غلظت می‌باشد. طبق نتایج گزارشی دیماپریت آگونیست انتخابی گیرنده H2 با تاثیر بر گیرنده های موجود در نورون‌های شبکه میانتریک موجب آزادسازی مواد انقباض دهنده شده و باعث انقباض ایلئوم می‌شود نشان داده که سایمتیدین باعث کاهش انقباضات ناشی از دیماپریت بر بافت ایلئوم خوکچه هندی شده است . (hernán ramírez J et al 2007). همچنین مطالعات پارسونز گزارش کرد که سایمتیدین باعث مهار انقباضات القا شده توسط کارباکول در بافت ایلئوم خوکچه هندی شده است(Parsons me,1977). احتمالا هیستامین بخشی از اثرات خود را از طریق گیرنده H2 در روده اعمال می‌کرده و این کاهش انقباض بدلیل کاهش در تعداد و یا اشغال گیرنده‌های هیستامین باشد(Hallgren J , Gurish M F 2014).

نتیجه گیری

در مجموع نتایج بدست آمده از این آزمایش‌ها نشان داد که هیستامین با کلرور پتاسیم اثر سینرژیسم دارد باعث افزایش انقباضات پایه در بافت عضله صاف ایلئوم موش صحرایی می‌شود. درحالیکه غلظت‌های بکار برده شده سایمتیدین فقط در یک غلظت(۰/۰۰۴ mg/ml) توانست انقباضات را کاهش دهد و در غلظت‌های دیگر بی تاثیر بوده است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته ا ز یک کار پایان نامه است که توسط گروه زیست شناسی دانشگاه شهید چمران اهواز حمایت مالی شده است بدین وسیله محققان ا ز این گروه کمال تشکر و قدردانی را به عمل می آورند.

منابع

Adebiyi A, Adaikan P. G, Prasad R . **(2004)**. Histaminergic effect of crude *papaya latex* on isolated guinea pig ileal strips . Phytomedicine. 11,65–70

Beech D. J . **(1993).** Inhibitory effects of histamine and bradykinin on calcium current in smooth muscle cells isolated from guinea-pig ileum . Journal of Physiology . 463, 565-583

www.SID.ir

Archive of SID

Daude R B, Mishra S V, Ghegade R Y, Amrutkar S V. (**2016**). bioassay of histamine by using isolated chicken ileum. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2278 – 4357

4-Deiteren A, De Man J G, Pelckmans P A, De Winter B Y. **(2015).** Histamine H4 receptors in the gastrointestinal tract. British Journal of Pharmacology 172 1165–1178

Desch I , Leurs R **.(2008)** . Histamine Receptors .Tocris bioscence . (29) 2

Donaldson J, Hill j**. (1986**). Histamine –induced hydrolisis of polyphosophoinositides in guinea-pig ileum and brain. European Journal of Pharmacology.124,255-265

Gharib Naseri*a* M K, Adibpour*b* N, Namjooyan*c* F, Rezaee*d* , S Shahbazi*a*. Z (2011). Spasmolytic Effect of *Stachys Lavandulifolia* Vahl. Crude Methanolic Extract and Fractions on Rat Ileum. Iranian Journal of Pharmaceutical Research 10 (2): 307-312

Grasa L, Rebollar E, Arruebo MP, Plaza MA, Murillo MD**. (2004).** The role of ca2+ in the contractility of rabbit small intestine in vitro. Journal Of Physiology and Pharmacology. 55, 3, 639-650

Hallgren J , Gurish M F**. (2014)**. Granule maturation in mast cells: Histamine in control . European. Journal of Immunology . 44, 33–36

Hansen m. B**.(2003)** . Neurohumoral Control of Gastrointestinal Motility . Physiolog. Reserch. 52,1-30

hernán ramírez J , Palacios M, Gutiérrez O.(**2007).** Implementation of the technique in isolated organ vascular as tool for the validation of medicinal plants: Study of the vasodilator effect of the *S. Scutellarioides.* Colombia Médica. 38, 34-39

Koutsovlti-PapadopouloU M , Kounenis G , Elezoglou V, Kokolis N . **(1993**) .Effect of cimetidine on the histamine and dimaprit induced responses on the guinea pig ileum during development . General Pharmacology. 24(4) 1021-1026

Kubecova Martina, Kolostova Katarina, Pinterova Daniela, Kacprzak Grzegorz, Bobek Vladimir **. (2011)**. Cimetidine: An anticancer drug. European Journal of Pharmaceutical Sciences .42 ,439–444

Leurs R. Brozius M.M. Smit M.J. Bast A . Timmerman H. **(1991)** . Effects of histamine H1-, H2- and H3-receptor selective drugs on the mechanical activity of guinea-pig small and large intestine . British Journal of Pharmacology . (102), 179-185

Linaker B D, S mckay t J, Higgs n B, Turnberg L A. (**1981**). Mechanisms of histamine stimulated secretion in rabbit ileal mucosa. British Society of Gastroenterology. 22, 964-970

Mascolo N, Angelo A. Izzo, Costa M , Capasso F **. (1998)**. The Role of Histamine H1,H 2 and H3 Receptors on Enteric Ascending Synaptic Transmission in the Guinea Pig Ileum . The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics . 287,952–957

Mazandarani M, Fatemeh Hoseini S, Seifi A, Bayat H, pourabouk M, BadaghabadiF, RajaeiM, Moheimani H, Khori V**. (2011).** Role of Histaminegic and calcium channels in the inhibitory effects of hydroalcoholic extract of *Matricaria recutita* L. on isolated rabbit jejunum. Society of Physiology and Pharmacology. 15(3) 361 – 370 (Persian)

www.SID.ir

Archive of SID

Mirzaie Damabi.N , Moazedi .A.A , Seyyednejad .S.M.**(2010).** The role of α-β adernergic receptor in the spasmolytic effects on rat ileum of petroselinum crispum latifolum (parsley). Asian pacific journal of tropical medicine . 2(11) 866-870

Moazedi. A.A, Mirzaie D.N, Seyyednejad S.M , Zadkarami M.R , Amirzargar A. **(2007)**. Spasmolytic Effect of' *Petroselinum crispum'* (parsley) on Rat s Ileum at Different Calcium Chlorid Cncentration. Pakistan Journal of Bilogical Sciences. 10(22), 4036-4042

Morel N , Paul Hardy J, Godfraind T. **(1987)**. Histamine-operated calcium channels in intestinal smooth muscle of the guinea-pig . European Journal of Pharmacology. 135 , 69-75

Parsons me, (**1977)**. The antagonism of histamine H2 receptors in vitro and in vivo whit particular refrence tonthe action of cimetidine .journal of rhiaiolog .12-23

Sanders K M. (**2001**). Signal Transduction in Smooth Muscle Invited Review: Mechanisms of calcium handling in smooth muscles. American Physiological Society. 91, 1438–1449

Savary F, Moazedi AA, Gharibnaseri MK, Zadkarami MR**. (2015).** The role of nitric oxide and opioid receptors in antispasmodic activity of *Petroselinum crispum* (parsley) seed extract on rat ileum. Journal of Kashan University of Medical Sciences. 18 (6) 531-538(Persian)

Shahid M, Tripathi T, Sobia F, Moin Sh, Siddiqui M ,Ali Khan R**. (2009)**. Histamine, Histamine Receptors, and their Role in Immunomodulation: An Updated Systematic Review. The Open Immunology Journal. (2) ,9-41

Singh SH , . Mandal M B **.(2013)** . in vitro study of acetylcholine and histamine induced contractions in colon and rectum of adult and neonate rats. Indian journal of Physiology Pharmacology . 57(2)

Smolinska S , Jutel M , Crameri R , Mahony L. O . **(2014)** . Histamine and gut mucosal immune regulation . Euranope journal of Allergy and clinical immunology . 69, 273–281.

Wang Y, Jiang Y, , Ikeda J, Tian T, Sato A, Ohtsu H , Morii E .**(2014)**. Roles of histamine on the expression of aldehyde dehydrogenase 1 in endometrioid adenocarcinoma cell line . Cancer Medicine . 10,102

Wilson D P, Sutherland C, Walsh M P .(**2002**.). Ca2_ Activation of Smooth Muscle Contraction. Journal Of Biological Chemistry. 277(3)2186–219

Yamanaka K. Kitamura K. **(1987).** Electrophysiological and mechanical characterristics of histamine receptors in smooth muscls cells of the guniea pig ileum. European Journal of Pharmacology.144,9-37

Yao Lin C, -Jiao Bai D, Yuan-Y H, Wang K, -Liang Yang G, -Bai H M, -Qing Wu Z, Li Y. **(2004)**. Perioperative cimetidine administration promotes peripheral blood lymphocytes and tumor infiltrating lymphocytes in patients with gastrointestinal cancer: Results of a randomized controlled clinical trial . World Journal Gastroenterology . 10(1),136-142

www.SID.ir

SID

فیلم های آموزشی

عضویت در خبرنامه

بلاگ مرکز اطلاعات علمی

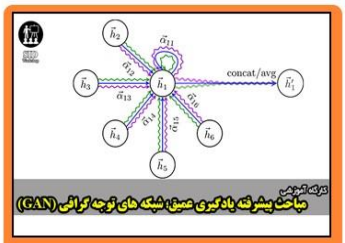
کارگاه های آموزشی

سرویس ترجمه تخصصی

سرویس های ویژه

کارگاه های آموزشی مرکز اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی

کارگاه آنلاین آشنایی با پایگاه های اطلاعات علمی بین المللی و ترفند های جستجو



مباحث پیشرفته یادگیری عمیق؛ شبکه های توجه گرافی (Graph Attention Networks)

کارگاه آنلاین مقاله نویسی IEEE و ISI ویژه فنی و مهندسی