Archive of SID

# اثر بلوک کننده‌های کانالهای پتاسیمی، کلسیمی و فعال کننده‌های کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP بر انقباضات عضله صاف سمینال وزیکول

دکتر حسن صدرایی[1]


## چکیده مقاله.

**مقدمه.** انقباضات عضلات صاف سمینال وزیکول از طریق فعالیت اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک کنترل می‌شود. با وجود نقش مهمی که این عضو در باروری دارد، فقط توجه اندکی به مکانیسم انقباضات این عضله شده است. در پژوهش حاضر اثرات داروهای مختلف از جمله فعال‌کننده‌های کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP و بلوک‌کننده‌های کانالهای پتاسیمی و کلسیمی بر روی انقباضات عضله صاف سمینال وزیکول جدا شده خوکچه مطالعه گردید.

**روشها.** با استفاده از روش استاندارد Organ bath، انقباضات توسط تحریک عصبی، KCl، نروآدرنالین و کارباکول در بافت ایجاد شد و اثرات داروهای مختلف از جمله فعال‌کننده‌های کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP و بلوک‌کننده‌های کانالهای پتاسیمی و کلسیمی بر روی انقباضات مطالعه گردید.

**نتایج.** تتراتیل آمونیوم که یک مسدودکننده کانالهای پتاسیمی است، کلیه پاسخهای تحریک عصبی را در فرکانسهای مختلف تقویت کرد در حالی که مهارکننده کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP، گلی بنکلامید و فعال‌کننده‌های کانالهای پتاسیمی مثل لوکروماکالیم، دیازاکسید و مینوکسیدیل همگی اثر رفع انقباضی بر روی عضله ایزوله شده سمینال وزیکول داشتند. بلوک‌کننده کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ، نیفدیپین نیز دارای اثرات رفع انقباضی بر روی این عضله بود.

**بحث.** این مطالعه نشان می‌دهد کانالهای کلسیمی و پتاسیمی نقش مهمی در ایجاد انقباضات ناشی از تحریک عصبی، نروآدرنالین یا کارباکول در سمینال وزیکول خوکچه دارند.


● *واژه‌های کلیدی.* کانال پتاسیمی، کانال کلسیمی، لوکروموکالیم، گلی‌بنکلامید، نیفدیپین، سمینال وزیکول.

## مقدمه.

عضلات صاف سمینال وزیکول از دو لایه خارجی و داخلی تشکیل شده است و توسط نرونهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک منشاء گرفته از عصب هیپوگاستریک، عصب‌گیری می‌شوند (۱-۳). فعالیت هر دو عصب سمپاتیک و پاراسمپاتیک موجب انقباض عضله صاف سمینال وزیکول می‌گردد (۴، ۵). علاوه بر این، حضور نرونهای دیگری از جمله نرونهای حاوی gasterin releasing factor (GRF)، نروپپتید Y (NPY)، ماده - P، انکفالین و Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) نیز دراین بافت نشان داده شده است ولی اهمیت فیزیولوژیکی آنها هنوز روشن نیست (۶-۱۲). ATP و NPY به عنوان کو-ترانسمیتر نروآدرنالین در سمینال وزیکول معرفی شده‌اند (۹، ۱۳، ۱۴) ولی اثر ATP عموماً یک اثر مهاری بر روی این عضله در Rat است (۴)، در حالی که ATP در سمینال وزیکول خوکچه علاوه بر فعالیت مهاری، دارای فعالیت انقباضی نیز هست (۵). سمینال وزیکول نقش مهمی در باروری مردان دارد و وزیکولکتومی (Vesiculectomy) موجب افت شدید باروری می‌شود (۱۶). با این وجود فقط توجه محدودی به فارماکولوژی و مکانیسم مراحل انقباضی این عضله شده است. در این مطالعه نقش کانالهای یونی در انقباضات عضله صاف سمینال وزیکول خوکچه با به کار بردن فعال‌کننده‌ها و بلوک‌کننده‌های کانالهای پتاسیمی و کلسیمی بر روی انقباضات ناشی از تحریک عصبی، نروآدرنالین، کارباکول و KCl بررسی می‌شود.

## روشها.

خوکچه‌های هندی به وزن ۳۰۰ تا ۵۰۰ گرم که از دانشگاه لیدز تهیه شده بودند، نخاعی و ذبح گردیدند. سپس عضله سمینال وزیکول به دقت ایزوله و در محلول McEwen's اکسیژن داده شده، در دمای اتاق قرار داده شد. بافتهای همبند به دقت از هر عضله جدا گردید و سپس هر بافت در یک حمام بافت (Organ bath) حاوی محلول McEwen's در دمای ۳۷°C که با ۵ درصد $CO_2$ در $O_2$ گازدهی می‌شد، به ترانس دیوسر متصل و آویزان گردید. انقباضات ایزومتریک (با وزنهٔ ۰/۵ گرمی) ناشی از تحریک عصبی و یا دارو توسط ترانس دیوسر $UF_1$ دریافت و به دستگاه فیزیوگراف $MX_2$ منتقل و بر روی کاغذ ثبت می‌شد. تحریک عصبی از طریق یک جفت الکترود پلاتینی موازی (به طول ۲ cm و فاصله ۰/۵ cm) در پالسهای الکتریکی مربعی (مدت تحریک ۵ ثانیه، فرکانس ۱۰ هرتز، پهنای پالس ۰/۱ ms و جریان خروجی ۱ A) با فواصل یک دقیقه انجام گرفت. داروها مستقیماً به درون محلول بافت تجویز گردیدند. نروآدرنالین و کارباکول با فواصل چهار دقیقه‌ای و سی‌ثانیه زمان

۱- گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.



www.SID.ir

Archive of SID

تماس با بافت در غلظت $1\times10^{-5}M$ به کار برده شد. در این غلظت، انقباض ایجاد شده بین ۴۰ تا ۸۰ درصد ماکزیمم انقباض تولید شده توسط هر آگونیست است. معمولاً از غلظت KCl ۴۰ mM برای تولید انقباض استفاده شد ولی در مواردی هم غلظتهای ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میلی‌مول نیز به کار برده شد. در مواردی که امکان داشت اثرات داروها به صورت تجمعی (Cumulative) بررسی گردید. اثر هر دارو بر روی انقباضات پس از ده دقیقه مجاورت با بافت سنجیده شد. آزمایش بر روی هر بافت به موازات یک بافت کنترل از همان حیوان انجام گرفت و به جای دارو، معادل حجمی Vehicle به حمام بافت اضافه گردید.

● **دارو و محلولها.** محلول McEwen's حاوی ۱۳۰ میلی‌مول کلرور سدیم (NaCl)، ۵/۶ میلی‌مول کلرور پتاسیم (KCL)، ۱/۲ میلی‌مول $NaH_2PO_4$، ۲۵ میلی‌مول بیکربنات سدیم ($NaHCO_3$)، ۲/۲ میلی‌مول کلرید کلسیم ($CaCl_2$)، ۱۱ میلی‌مول گلوکز و ۱۳ میلی‌مول ساکارز در آب دوبار تقطیر تهیه گردید. محلول ۲ مولار KCl نیز درآب دوبار تقطیر تهیه شد.

داروهای به کار رفته در این مطالعه عبارت بود از نروآدرنالین بی‌تارتریت، کارباکول کلرید، دیبوکائین هیدروکلرید، تتراتیل آمونیوم کلرید، گلی‌بنکلامید، لوکروموکالیم، دیازاکسید، مینوکسیدیل و نیفدیپین.

لوکروموکالیم ابتدا در اتانولِ ۷۰ درصد حل گردید. گلی‌بنکلامید، دیازاکسید و نیفدیپین در دی‌متیل سولفوکساید (DMSO) حل شدند. مینوکسیدیل در DMSO ۵۰ درصد حل شد. کلیه داروها به جز لوکروموکالیم که با آب دو بار تقطیر رقیق گردید، با محلول McEwen's رقیق شدند. داروهای دیگر ابتدا در آب دو بار تقطیر حل و سپس با محلول McEwen's رقیق شدند. کلیه مواد و داروها از شرکت سیگما خریداری گردید. لوکروموکالیم از طرف شرکت دارویی Beecham-Smithkline اهدا شده بود.

● **اندازه گیری انقباضات و آنالیز آماری.** انقباضات بر اساس حداکثر ارتفاع دامنه ثبت شده در طول مدت تحریک برای هر انقباض اندازه‌گیری و برحسب گرم تانسیون ایجاد شده و یا درصد پاسخ قبل از تجویز دارو بیان گردید. میانگین و خطای انحراف معیار برای هر گروه از نتایج محاسبه و مقایسه درون گروهی با استفاده از آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و مقایسه بین گروهی با استفاده از روش آماری Unpaired Student's t-test انجام گرفت. اختلافاتی که در آن مقدار $P<0/05$ بود معنی‌دار در نظر گرفته شد.

## نتایج.

تحریک عصبی با پارامترهای به کار برده شده موجب انقباض سریع سمینال وزیکول می‌گردد که ظرف پنج ثانیه به حداکثر خود می‌رسد. به دنبال قطع تحریک الکتریکی، عضله سریعاً شُل (Relax) می‌شود. بر خلاف تحریک عصبی، انقباضات ناشی از نروآدرنالین و کارباکول کندتر به اوج می‌رسید و معمولاً مدت طولانی‌تری (۱ تا ۲ دقیقه) بعد از شستشوی دارو لازم بود تا عضله دوباره به حالت اول برگردد. KCl در غلظتهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌مول موجب یک انقباض فازیک سریع می‌شد که بعضاً با انقباضات ریتمی همراه بود. در غلظتهای بالاتر (۴۰ تا ۸۰ میلی‌مول)، به دنبال انقباض فازیک، یک انقباض ممتد تونیک مشاهده می‌شد که از نظر دامنه پائین‌تر از ارتفاع انقباض فازیک قرار داشت. دیبوکائین بر روی انقباضات تونیک اثری نداشت در حالی که انقباضات فازیک را مهار کرد. دیبوکائین همچنین به صورت وابسته به غلظت، موجب کاهش پاسخ تحریک عصبی می‌شد و در غلظت $3\times10^{-5}M$ در مدت کمتر از ۵ دقیقه انقباضات ناشی از تحریک عصبی را تا ۹۰ درصد کاهش داد در حالی که دیبوکائین تا غلظت $1\times10^{-4}M$ هم تأثیری بر انقباضات ناشی از نروآدرنالین و کارباکول نداشت.

لوکروموکالیم ($1\times10^{-4}M$-$1\times10^{-6}$) به صورت وابسته به غلظت، موجب مهار پاسخ تحریک عصبی شد به طوری که در غلظت $1\times10^{-5}M$ پاسخ انقباضی را به ۴±۵۳ درصد کاهش داد (شکل ۱.a). لوکروموکالیم دراین غلظت همچنین پاسخ نسبت به نروآدرنالین را به ۸±۶۶ درصد کاهش داد بدون اینکه تأثیر به سزایی بر پاسخ انقباضی کارباکول داشته باشد (شکل ۱.b و ۱.c). معادل حجمی حداکثر مقدار اتانول به کار رفته برای حل کردن لوکروموکالیم موجب اُفت کمی در پاسخ به تحریک عصبی و کارباکول شد ولی روی پاسخ نروآدرنالین اثری نداشت (شکل ۱). لوکروموکالیم تأثیری بر روی انقباضات تونیک ناشی از ۴۰mM KCl نداشت ولی انقباضات فازیک را به ۷±۳۱ درصد کاهش داد. دیازاکسید ($1/25\times10^{-3}M$-$1\times10^{-5}$) نیز به صورت وابسته به غلظت، موجب مهار پاسخ تحریک عصبی به ۴±۲۴ درصد در بالاترین غلظت به کار برده شد (شکل ۲.a). به همین صورت دیازاکسید انقباضات ناشی از نروآدرنالین و کارباکول را به ترتیب به ۱۱±۲۳ درصد و ۱۰±۲۹ درصد کاهش داد (شکل ۲.b و ۲.c). دیازاکسید همچنین موجب کاهش انقباضات فازیک و تونیک ناشی از KCl شد به طوری که در غلظت $1/25\times10^{-3}M$ این انقباضات به ترتیب به ۱۳±۴۶٪ و ۳±۲۹٪ میزان قبل از تجویز دارو رسیده در حالی که تغیر معنی‌داری در انقباضات بافتهایی که معادل حجمی DMSO را دریافت کرده بودند مشاهده نشد. مینوکسیدیل ($2/5\times10^{-4}M$-$2\times10^{-6}$) هم اثر مهاری بر روی عضله صاف سمینال وزیکول خوکچه داشت و پاسخ تحریک عصبی را در بالاترین غلظت به کار برده شده به ۳±۱۷ درصد رساند (شکل ۳).

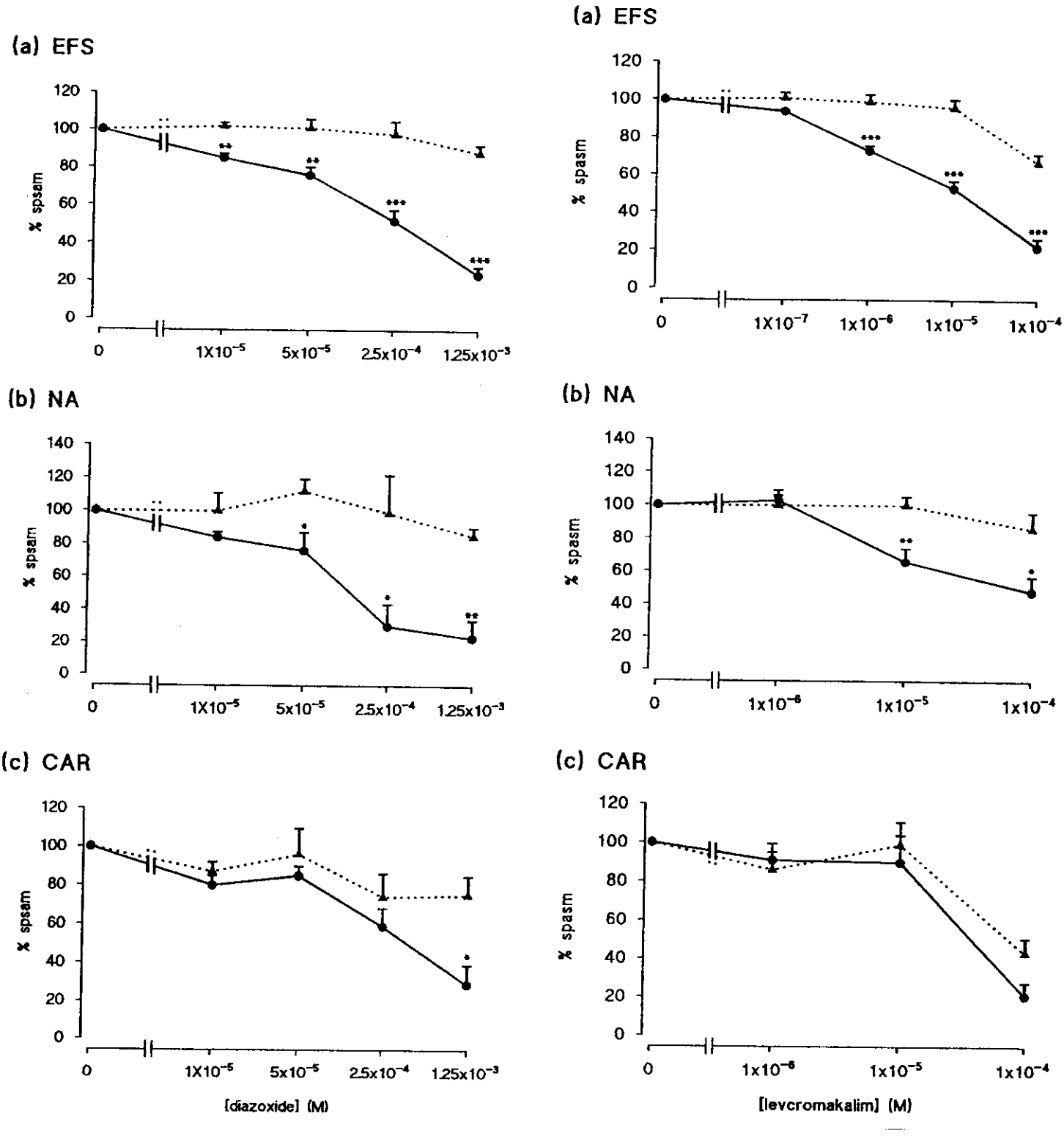
تتراتیل‌آمونیوم (بلوک کننده کانالهای پتاسیمی) در غلظتهای $3\times10^{-3}M$-$1\times10^{-4}$ انقباضات ناشی از تحریک عصبی را تشدید کرد (شکل ۴) در حالی که موجب کاهش پاسخ انقباضی کارباکول گردید ($P<0/05$).



www.SID.ir

Archive of SID






**شکل ۱. اثر لوکروموکالیم بر روی انقباضات سمینال وزیکول خوکچه ناشی از:** *(a) تحریک عصبی (EFS، فرکانس ۱۰Hz، مدت تحریک ۵ Sec، پهنای پالس ۱ms و جریان خروجی ۱A، n=۸)، (b) نوروآدرنالین (M ۵-۱۰×۵، n=۷) و (c) کارباکول (M CAR ۵-۱۰×۵، n=۸). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان‌دهنده خطای استاندارد (SEM) است. خط نقطه چین انقباضات بافتهایی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. نوسانات مشاهده شده در بافتهای کنترل از نقطه نظر آماری معنی‌دار نیست. *P<0.05 ;**P<0.01 ;***P<0.001*

**شکل ۲. اثر دیازاکسید بر روی انقباضات سمینال وزیکول خوکچه ناشی از:** *(a) تحریک عصبی (EFS، فرکانس ۱۰Hz، مدت تحریک ۵ Sec، پهنای پالس ۱ms و جریان خروجی ۱A، n=۶)، (b) نوروآدرنالین (M NA، ۵-۱۰×۵، n=۶) و (c) کارباکول (M CAR، ۵-۱۰×۵، n=۶) نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان‌دهنده خطای استاندارد (SEM) است. خط نقطه چین انقباضات بافتهایی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. نوسانات مشاهده شده در بافتهای کنترل از نقطه نظر آماری معنی‌دار نیست. *P<0.05 ;**P<0.01 ;***P<0.001*

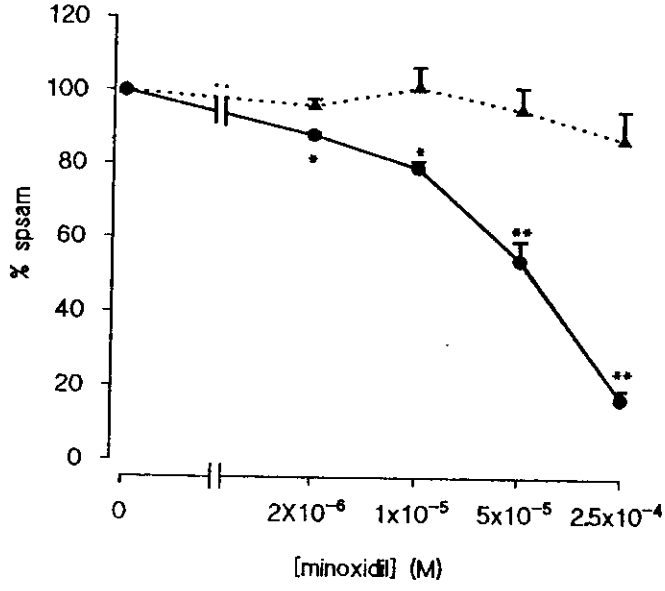


www.SID.ir

Archive of SID

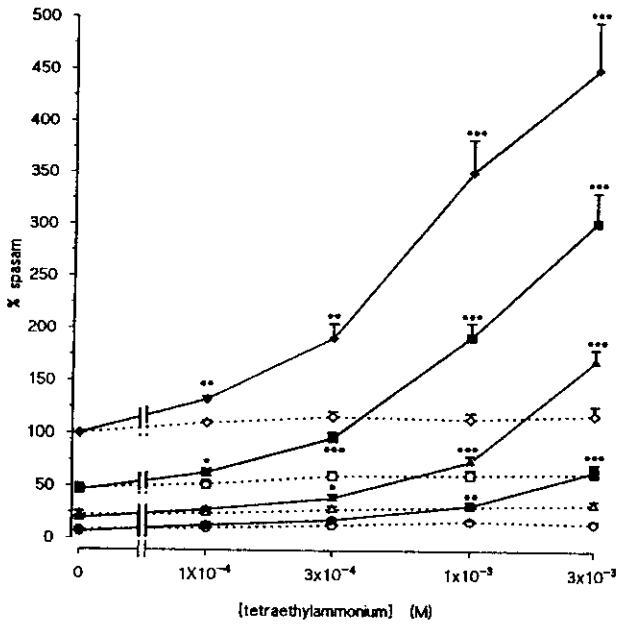


تتراتیل‌آمونیوم ($1\times10^{-2}$M-$1\times10^{-4}$) تأثیری بر انقباضات تونیک ناشی از KCl ۸۰mM نداشت ولی انقباضات تونیک ناشی از KCl ۴۰mM و ۲۰، ۱۰ را افزایش داد ($P<0/05$). تتراتیل آمونیوم همچنین موجب تقویت پاسخ فازیک KCl در غلظتهای فوق گردید. در این غلظتها تتراتیل آمونیوم بعضاً خود نیز ایجاد انقباضات فازیک نامرتب می‌نمود. گلی‌بنکلامید که یک مهارکننده کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP است نیز به صورت وابسته به دوز، انقباضات ناشی از تحریک عصبی را کاهش می‌دهد (۱۷). اثرات کاهنده مشابهی نیز با نروآدرنالین و کارباکول مشاهده می‌شود.

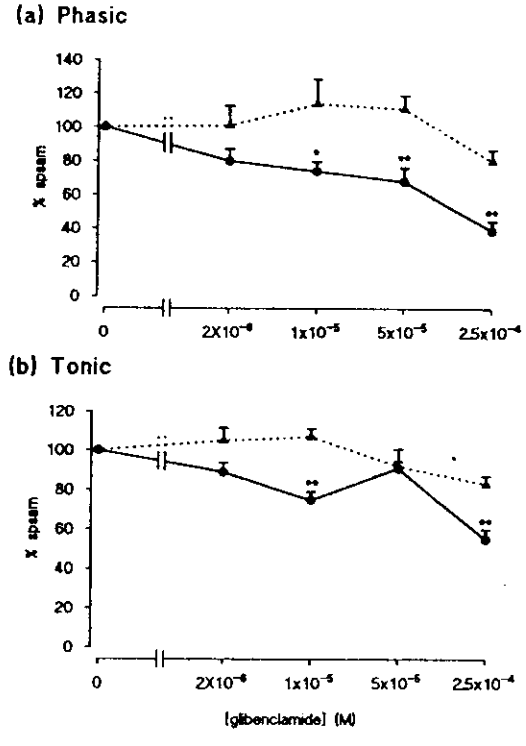



**شکل ۳. اثر مینوکسیدیل بر انقباضات سمینال وزیکول ناشی از تحریک عصبی در خوکچه:** *(EFS فرکانس ۱۰Hz، مدت تحریک 5 Sec، پهنای پالس 1ms و جریان خروجی 1A، n=5). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان‌دهنده خطای استاندارد (SEM) است. خط نقطه چین انقباضات بافتهایی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. هیچ گونه تغییرات معنی داری از لحاظ آماری در پاسخ بافتهای شاهد وجود ندارد.* ***P<0.001; **P<0.01 ;*P<0.05

گلی‌بنکلامید ($2/5\times10^{-4}$M-$2\times10^{-6}$) همچنین انقباضات فازیک وتونیک KCl را به ترتیب به ۶±۳۹ درصد و ۵±۵۵ درصد کاهش داد ولی این کاهش با نوساناتی همراه بود (شکل ۵). نیفدیپین که بلوک کننده کانالهای کلسیمی است، در غلظت ($1/25\times10^{-6}$M) انقباضات ناشی از تحریک عصبی، نروآدرنالین و کارباکول را به ترتیب به ۵±۱۵ درصد، ۶±۹ درصد و ۴±۱۰ درصد مقدار کنترل قبل از تجویز دارو کاهش داد (شکل ۶). نیفدیپین همچنین پاسخ فازیک و تونیک KCl را در غلظت فوق به ترتیب به ۳±۶ درصد و ۶±۵۹ درصد کاهش داد (شکل ۷). هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری از نظر آماری در پاسخ بافتهای شاهدی که معادل حجمی Vehicle را دریافت کرده بودند، مشاهده نشد.




**شکل ۴. اثر تتراتیل آمونیوم بر انقباضات سمینال وزیکول ناشی از تحریک عصبی در خوکچه:** *EFS، مدت تحریک 5 Sec، پهنای پالس 1ms و جریان خروجی 1A (n=6) در فرکانسهای ۲/۵ (دایره)، ۵ (مثلث)، ۱۰ (مربع) و ۲۰ هرتز (لوزی). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان‌دهنده خطای استاندارد (SEMe) است. خط نقطه چین انقباضات بافتهایی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. نوسانات مشاهده شده در بافتهای کنترل معنی‌دار نیست.* ***P<0.001; **P<0.01 ;*P<0.05

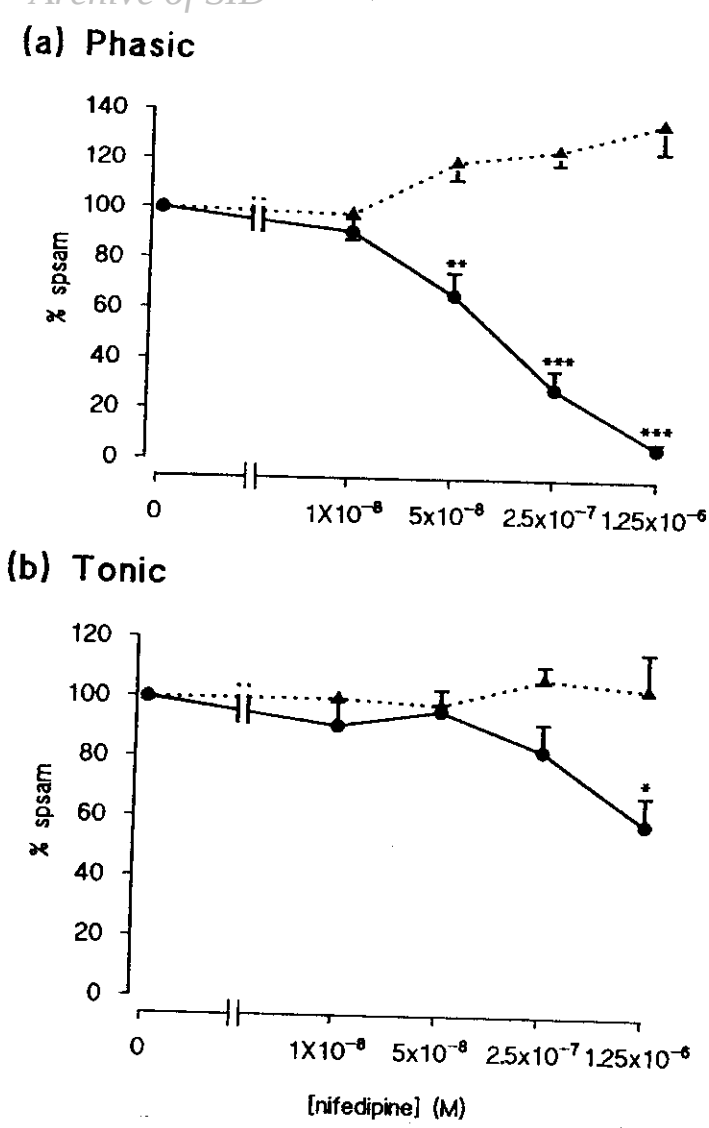



**شکل ۵. اثرگلی‌بنکلامید بر انقباضات (a) فازیک و (b) تونیک ایجاد شده توسط KCl ۴۰mM در سمینال وزیکول خوکچه:** *(n=6). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان‌دهنده خطای استاندارد (SEM) است. خط نقطه چین انقباضات بافتهایی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. هیچ گونه تغییر معنی‌داری از لحاظ آماری در پاسخ بافتهای شاهد وجود ندارد.* **P<0.01; *P<0.05

www.SID.ir

Archive of SID

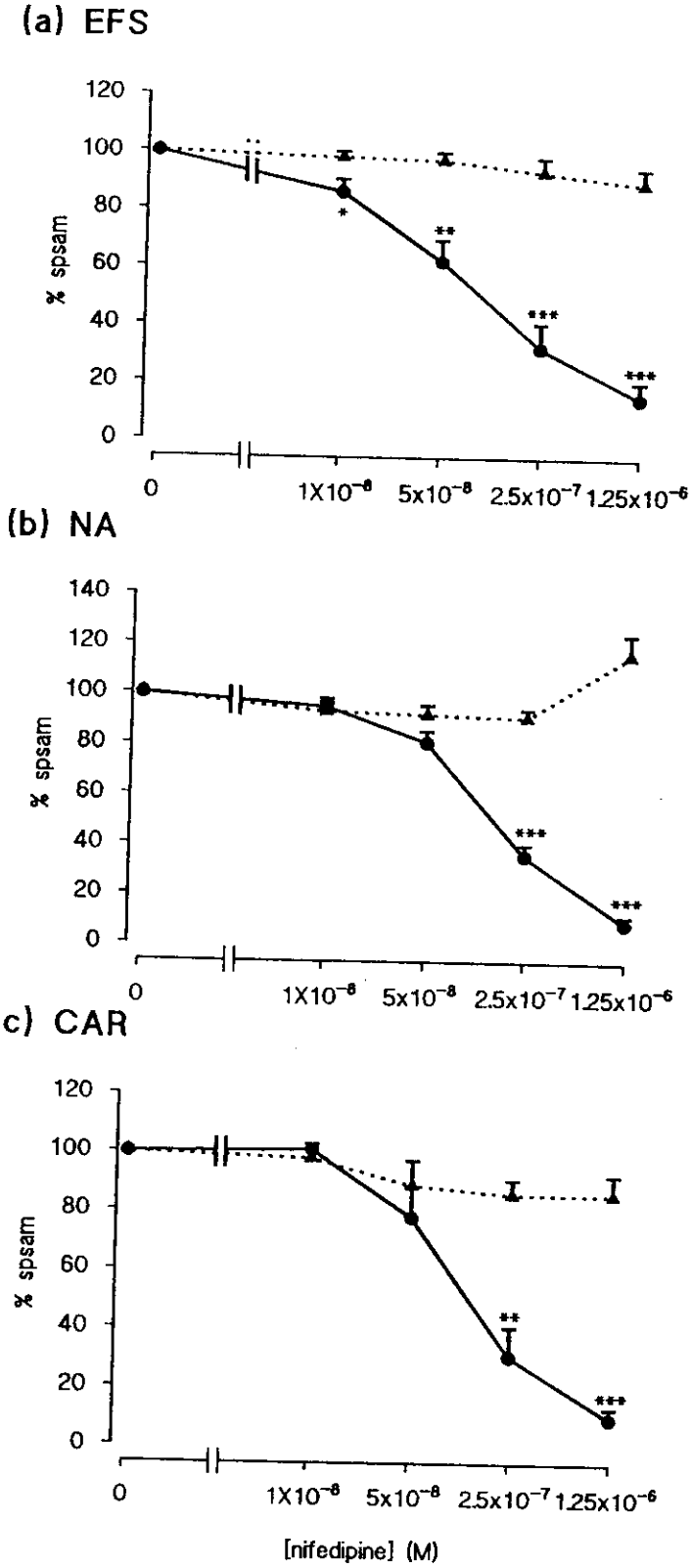





**شکل ۷. اثر نیفدیپین بر روی انقباضات (a) فازیک و (b) تونیک ایجاد شده توسط KCl ۴۰mM در سمینال وزیکول خوکچه:** *(n=۶). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان‌دهنده خطای استاندارد (SEM) است. خط نقطه‌چین انقباضات بافتهایی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. هیچ‌گونه تغییرات معنی‌داری در پاسخ بافتهای شاهد وجود ندارد (ANOVA). *P<0.01 ;*P<0.01 ***P<0.001 **P<0.01*

## بحث.

انقباضات و رفع انقباض عضلات صاف معمولاً با باز یا بسته شدن کانالهای یونی از قبیل K و Ca همراه است. بنابراین، اثر داروهای فعال کننده کانالهای پتاسیمی (لوکروموکالیم، دیازاکسید و مینوکسیدیل) و بلوک‌کننده‌های کانالهای پتاسیمی (تتراتیل‌آمونیوم و گلی‌بنکلامید) بر روی انقباضات عضله صاف خوکچه ناشی از تحریک عصبی، نروآدرنالین، کارباکول و KCl مطالعه گردید و با بلوک‌کننده کانال کلسیمی نیفدیپین مقایسه شد. اثر مهاری انتخابی دیبوکائین بر روی انقباضات ناشی از تحریک عصبی نشان می‌دهد که پارامترهای به کار برده شده در تحریک الکتریکی فقط موجب تحریک نرونها شده و هیچ گونه اثر مستقیم بر




**شکل ۶. اثر نیفدیپین بر روی انقباضات سمینال وزیکول خوکچه ناشی از:** *(a) تحریک عصبی (EFS، فرکانس ۱۰Hz، مدت تحریک ۵ Sec، پهنای پالس ۱ms و جریان خروجی ۱A)، (n=۶)، (b) نروآدرنالین (NA، ۵×۱۰⁻⁵M)، (n=۶) و (c) کارباکول (CAR، ۵×۱۰⁻⁵M)، (n=۶). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان‌دهنده خطای استاندارد (SEM) است. خط نقطه چین انقباضات بافتهایی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. هیچ گونه تغییرات معنی‌داری در پاسخ بافتهای شاهد وجود ندارد (ANOVA). *P<0.05 ;**P<0.01; ***P<0.001*

www.SID.ir

Archive of SID

روی عضلات صاف ندارد. پس انقباضات ناشی از تحریک الکتریکی صرفاً در نتیجه تحریک نرونها است.

تحریک عصبی موجب آزاد شدن نروآدرنالین و استیل کولین می‌شود و این نروترانسمیترها مسؤول عمده انقباضات ناشی از تحریک عصبی هستند (۴، ۵). تتراتیل آمونیوم موجب تشدید پاسخ ناشی از تحریک عصبی در این عضله شد. این تقویت اثر احتمالاً ناشی از عملکرد بر روی نرونهاست زیرا تتراتیل آمونیوم نتوانست پاسخ پس سیناپسی ناشی از نروآدرنالین و کارباکول را تشدید کند. همچنین گزارش شده است که تتراتیل آمونیوم با بلوک کردن کانالهای پتاسیمی در پایانه‌های غشای نرونی، موجب افزایش آزاد شدن نروترانسمیتر می‌شود (۱۸، ۱۹). بخشی از انقباضات فازیک KCl نیز ممکن است ناشی از تحریک عصبی باشد زیرا دیبوکائین پاسخ فازیک KCl را نیز کاهش داد.

تتراتیل آمونیوم در غلظتهای بالا که خود بعضاً ایجاد انقباض می کرد، موجب تقویت انقباضات فازیک می‌گردید. بنابراین، افزایش دامنه انقباضات در نتیجه تجمع دو اثر انقباضی است. با این وجود، تتراتیل آمونیوم به تنهایی هیچ‌گونه انقباض تونیک ایجاد نکرد ولی موجب تقویت پاسخهای تونیک ناشی از تحریک KCl شد. تتراتیل آمونیوم علاوه بر بلوک کردن کانالهای پتاسیمی دارای فعالیتهای فارماکولوژیکی دیگری نیز هست، از جمله می‌توان از افزایش آزاد شدن نروترانسمیتر و آنتاگونیسم کلینوسپتورهای موسکارینی نام برد که می‌تواند عمل آنتاگونیستی تتراتیل آمونیوم روی انقباضات ناشی از کارباکول را توجیه کند (۱۸-۲۰). این دارو می‌تواند احتمال برافروخته شدن پتانسیل عمل را در غشای نرونها و عضلات صاف سمینال وزیکول با بلوک کردن کانالهای پتاسیمی افزایش دهد (۲۱).

پس تقویت انقباضات تونیک می‌تواند در نتیجه عمل تتراتیل آمونیوم بر روی غشای سلولهای این عضلات باشد. KCl موجب دپولاریزه شدن غشای سلولی می‌شود و از این طریق احتمال فعال شدن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ را افزایش می‌دهد. باز شدن کانالهای کلسیمی منجر به ورود کلسیم به درون سیتوپلاسم و انقباض میوفیبرها می‌شود. تتراتیل آمونیوم می‌تواند فعال شدن کانالهای کلسیمی را تشدید کند (۲۱). شواهدی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد عمل اسپاسمی تتراتیل آمونیوم بر روی تراشهٔ خوکچه مستقیماً بر روی عضلهٔ صاف و وابسته به ورود $Ca^{2+}$ به داخل سلول است (۲۱). تتراتیل آمونیوم نتوانست انقباضات تونیک را در غلظت KCl ۸۰mM افزایش دهد. این شاید بدین علت است که بافت به حداکثر توان انقباضی خود رسیده است و بیش از این نمی‌تواند منقبض شود.

فعال کنندهٔ کانال پتاسیمی وابسته به ATP، لوکروموکالیم، اثر رفع انقباضی بر روی انقباضات عضله صاف سمینال وزیکول داشت ولی در مقایسه، اثر مهاری آن کمتر از بافت رحم و عضلات صاف عروق خونی است (۲۲-۲۴). اثرات مهاری دیازاکسید و مینوکسیدیل کاملاً واضح است زیرا vehicle به کار برده شده (DMSO) تأثیری بر روی انقباضات نداشت و این داروها انقباضات ناشی از تحریک عصبی را مهار کردند. اثر مهاری مینوکسیدیل مشابه اثر مهاری آن برروی انقباضات رحم است ولی از قدرت (potency) ضعیف‌تری در مقایسه با عضلات صاف و عروق برخوردار است (۲۲، ۲۵). فعال‌کننده‌های کانالهای پتاسیمی با گشودن کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP موجب خروج $K^+$ و هیپرپولاریزه شدن غشای سیتوپلاسمی می‌شوند، در نتیجه احتمال فعال شدن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ کاهش می‌یابد و از این طریق مانع ورود یون $Ca^{2+}$ به درون سلول و مهار انقباض عضلات صاف می‌شوند.

گلی‌بنکلامید یک مهار کننده کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP در سلولهای $\beta$ پانکراس و عضلات صاف است (۲۶، ۲۷). این دارو بر خلاف انتظار اثر مهاری بر روی انقباضات عضلات صاف سمینال وزیکول دارد. این اثر مهاری گلی‌بنکلامید می‌تواند یک عمل غیر اختصاصی باشد ولی در غلظتهای بالا آن چنان که در این مطالعه به کار رفته است نشان داده شده که گلی‌بنکلامید می‌تواند کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ از نوع L- را که مسؤول عمده‌ترین جریان یونی به درون سلول است بر روی سلولهای ایزوله شده عضله صاف سمینال وزیکول خوکچه مهار کند (۱۷). با بلوک کردن کانالهای کلسیمی، نیفدیپین مانع از ورود $Ca^{2+}$ به داخل سلول می‌شود و در نتیجه پاسخ انقباضی کاهش می‌یابد. بلوک‌کننده‌های کانالهای کلسیمی دیگر مثل وراپامیل و D-600 نیز اثر مشابهی بر روی انقباضات سمینال وزیکول rat دارند (۲۸).

این تحقیقات به همراه مطالعات دیگر (۱۷، ۲۹، ۳۰) نشان می‌دهد که فعالیت کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ و کانالهای پتاسیمی مسؤول تولید پتانسیل عمل و نهایتاً انقباض و رفع انقباض عضلات صاف سمینال وزیکول هستند. کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ از نوع L- عمدتاً مسؤول ورود کلسیم به درون سلول در زمان دپولاریزاسیون غشاء است (۱۷). افزایش غلظت $Ca^{2+}$ داخل سلولی به نوبه خود موجب فعال شدن کانالهای پتاسیمی وابسته به $Ca^{2+}$ که در سلولهای صاف سمینال وزیکول خوکچه عمده‌ترین جریان یونی به سمت خارج را بعهده دارند می‌شود و بدین ترتیب رپولاریزاسیون صورت می‌گیرد (۱۷). تتراتیل آمونیوم کانالهای پتاسیمی وابسته به $Ca^{2+}$ را بلوک می‌کند و به نظر می‌رسد که بلوک شدن جریان پتاسیمی به سمت خارج است که موجب دپولاریزه شدن غشاء و فعال شدن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ و تقویت پاسخهای انقباضی می‌شود (۱۷). نیفدیپین، این کانالهای کلسیمی را بلوک کرده و از این طریق انقباضات را مهار می‌کند. انقباضات ناشی از نروآدرنالین و کارباکول به ترتیب از طریق آدرنوسپتورها و

www.SID.ir

Archive of SID

کلینوسپتورهای موسکارینی اعمال می‌شود (۴، ۵) و ممکن است با فعال شدن پیامبرهای ثانویه و آزاد شدن کلسیم از ذخایر درون سلولی و یا فعال کردن کانالهای وابسته به رسپتور باشد که موجب دپولاریزه شدن غشای سلولی و فعال شدن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌شود. مهار اثر انقباضی نروآدرنالین و کارباکول توسط نیفدیپین مبین این است که فعالیت کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ از نوع -L در انقباضات ناشی از نروآدرنالین و کارباکول نقش دارد.

**قدردانی و تشکر.**

این تحقیق در آزمایشگاه دکتر Bryan J. Large در بخش فارماکولوژی دانشگاه لیدز انجام شده است که بدینوسیله از نامبرده تشکر و قدردانی می‌گردد.

## مراجع.

1- Al-Zuhair A, Gosling JA, Dixon JS. Observation on the structure and autonomic innervation of the guinea pig seminal vesicle and ductus deferens, J Anat 1975; 120: 81-93.

2- Ohkawa H. Further evidence for the cholinergic and adrenergic mechanisms in the isolated hypogastric nerve-seminal vesicle preparation of the guinea-pig. Bull Yamaguchi Med Sch 1973; 20: 73-84.

3- Ohkawa H. Evidence for adrenergic transmission in the circular smooth muscle of the guinea-pig seminal vesicle. Tohoku J Exp Med 1981; 134: 141-58.

4- Sadraei H, Large BG, Hughes IE. Mechanism involved in electrically induced response of rat seminal vesicle. J Pharm Pharmacol 1995; 47: 665-8.

5- Sadraei H. Effects of drugs on autonomic responses of guinea-Pig seminal vesicle smooth muscle, to be published in J Iran University Med Sci 1999.

6- Alam P, Alumets J, Hakanson R, Owman CH, Sjoberg NO, Sundler F, Walles B. Origin and distribution of VIP nerves in the gentio-urinary tract. Cell Tissue Res 1980; 205: 337-47.

7- Vaalasti A, Linnoila I, Hervonen A. Immunohistochemical demonstration of VIP, Met and Leu-enkephalin immuno-reactive nerve fibres in the human prostate and seminal vesicles. Histochemistry 1980; 66: 89-98.

8- Stjernquist M, Hakanson R, Leander S, Owman CH. Immunohistochemical localization of substance P, VIP and gastrin releasing peptide in vas deferens and seminal vesicle and the effect of these and eight other neuropeptide on resting tension and nearly evocked contractile activity. Regul Pept 1983; 7: 67-86.

9- Stjernquist M, Owman CH, Sjoberg NO, Sundler F. Coexistence and cooperation between Neuropeptide Y and norepinephrine in nerve fibres of guinea pig vas deferens and seminal vesicle. Biol Reprod 1987; 36: 149-55.

10- Moss HE, Crows R, Burnstock G. The seminal vesicle in eight and 16 week streptozotocin-induced diabetic rats: Adrenergic, cholinergic and peptidergic innervation. J Urol 1987; 138: 1273-8.

11- Lange W, Unger J. Peptidergic innervation within the prostate gland and seminal vesicle. Urol Res 1990; 18: 337-40.

12- Yuri K. Immunohistochemical and enzyme histochemical localization of peptidergic aminergic and cholinergic nerve fibres in the rat seminal vesicle. J Urol 1990; 143: 194-8.

13- Nakanishi H. Takeda H. The possible role of adenosine triphosphate in chemical transmission between the hypogastric nerve terminal and seminal vesicle in the guinea pig. Jpn J Pharmacol 1973; 23: 479-90.

14- Meldrum LA, Burnstock G. Evidence that ATP involved as a co-transmitter in the hypogastric nerve supplying the seminal vesicle of guinea pig. Eur J Pharmacol 1985; 110: 363-6.

15- Wall FA, Greenidge E. Evidence that ATP and noradrenaline are released during electriocl field stimaletion of rat isolated semind vesicle. Pharmacol Res 1989; 21: 397-404.

16- Clavert A, Cranz C, Bollack C. Functions of seminal seminal vesicle. Andrologia 1990; 22 (suppl. 1): 185-92.

17- Sadraei H, Beech DJ. Ionic currents and inhibitory effects of glibenclamide in seminal vesicle smooth muscle cells. Br J Pharmacol 1995; 115: 1447-54.

18-Armstrong CM.,Binstock L. Anomalous rectification in the squad giant axon injected with tetraethylammonium chloride. J Gen Physiol 1965; 48: 858-72.

www.SID.ir

Archive of SID

19- Stjarne L, Stjarne E, Msghina M, Bao JX. K and Ca channel blockers may enhance or depress sympathetic transmitter release via a $Ca^{2+}$ -dependent mechanism "upstream" of the release site. Neuroscience 1991; 44: 673-92.

20- Cook NS, Quast V. Potassium channel pharmacology. In Potassium channel structure, classification, function and therapeutic potential. Ed N S Cook; Ellis Horwood, Ltd; UK. 1990; 181-255.

21- Foster RW, Small RC, Weston AH. Evidence that the spasmogenic action of tetraethylammonium in guinea-pig trachealis is both direct and dependent on the cellular influx of calcium. Br J Pharmacol 1983; 79: 255-63.

22- Piper I, Minshall S, Downing SJ, Hollingsworth M, Sadraei H. Effects of several potassium channel openers and glibenclamide on the uterus of the rat. Br J Pharmacol 1990; 101: 901-7.

23- Cavero I, Mondot S, Mestre M. Vasorelaxant effects of cromakalim in rats mediated by glibenclamide-sensitive potassium channels. I Pharmacol Exp Ther 1989; 248: 1261-8.

24- Eitse M. Glibenclamide is a competitive antagonist of cromakalim, pinacidil and RP 49356 in guinea-pig pulmonary artery. Eur J Pharmacol 1989; 165: 231-9.

25- Newgreen DT, Bray KM, Mcharg AD, Brown BS, et al. The actions of diazoxide and minoxidil sulphate on rat blood vessels: a comparison with cromakalim. Br J Pharmacol 1990; 100:605-13.

26- Sturgess NC, Kozlowski RZ, Carrington CA, Hales CN, Ashford MLJ. Effects of sulphonylureas and diazoxide on insulin secretion and nucleotied-sensitive channels in an insulin secretion line. Br J Pharmacol 1988; 95: 83-94.

27- Edwards G, Weston AH. The pharmacology of ATP-sensitive potassium channels. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1993; 33: 597-637.

28- Greemodge E, Wali FA. Actions and interactions of verapamil and D-600 with potassium in the smooth muscle of rat isolated seminal vesicle. Br J Pharmacol 1988; 95: 662.

29- Kajimoto N, Kirprker SM, Wakade AR. An investigation of spontaneus potentials recorded from the smooth muscle cells of the guinea-pig seminal vesicle. J Physiol 1972; 224: 105-19.

30- Ohkawa H. Excitatory junction potentials recorded from the circular smooth muscles of the guinea-pig seminal vesicle. Tohoku J Exp Med 1982; 136: 89-102.


www.SID.ir