Archive of SID

مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید صدوقی یزد
سال نهم ، شماره سوم ، پاییز ۱۳۸۰ ، ص ۵۲

بررسی اثرات کوله سیستوکینین(C.C.K) بر عضلهٔ صاف نای خرگوش

دکتر محمدحسین دشتی [۱] ، عباس مرشدی [۲]، محمدحسین فلاح زاده [۳] ، عباس ناظمی [٤]

چکیده

عضلات صاف موجود در مجاری هوایی ریه‌ها دارای گیرنده‌های شیمیایی متعددی بر روی غشاء سلولهای خود هستند که با اتصال مواد میانجی سیناپسی و مواد شیمیایی موجب تنگی یا گشادی مجاری هوایی می گردند .در حال حاضر تنگی مجاری هوایی از عوارض نسبتا شایع در جوامع انسانی میباشد که بررسی آن با توجه به افزایش روزافزون آلودگی هوا از اهمیت زیادی برخوردار است .یکی از موادی که توسط شبکه عصبی موضعی در مجاری هوائی ریه‌ها ترشح می‌شود کوله سیستوکینین (Cholecystokinin (C.C.K می‌باشد که تا بحال اثر وجودی آن درمجاری هوائی دستگاه تنفس مشخص نشده است اما ممکن است بعنوان نورومدولاتورNeuromodulator بر انقباض پذیری عضلات صاف نای تأثیر داشته باشد .لذا بر آن شدیم تا اثر این ماده (C.C.K) را بر پاسخ انقباضی عضلات صاف نای خرگوش مورد مطالعه قرار دهیم . در این تحقیق از خرگوشهای نر تهیه شده از انستیتوپاستور ایران که در محل خانه حیوانات دانشکده پزشکی نگهداری میشوند استفاده شد .پس از بیهوش کردن و ذبح خرگوش۵ سانتی متر از نای آنرا جدا کرده در ظرف محتوی کربس (Krebs) قرار میدهیم و در حالیکه نای از محلول کربس پرشده‌است الکترود تحریک کننده به همراه لوله اکسیژن در یک طرف و کانول مخصوص مبدل فشارسنج را در انتهای دیگر نای وارد کرده و دو انتها را با نخ محکم می‌بندیم .سپس این مجموعه را به محفظه داخلی حمام بافت که با محلول کربس $37^{o}c$ درجه پرشده‌است انتقال داده و ضمن ثابت کردن انتهای تحتانی ، انتهای فوقانی آنرا با نخ به مبدل ایزوتونیک متصل می کنیم .تغییرات طول نای با ترانسدیوسر ایزوتونیک و تغییرات فشار(پس از تأثیرC.C.K با غلظتهای مختلف و تحریک الکتریکی با دستگاه استیمولاتور) با ترانسدیوسر فشار را بادستگاه اوسیلوگراف ثبت می نمائیم .پس از تعیین طول و فشار پایه اثر غلظتهای مختلف C.C.K به تنهائی و همچنین همراه با تحریک الکتریکی(ولتاژها و فرکانسهای مختلف) بر پاسخ انقباضی نای مورد بررسی قرار گرفت .نتایج این تحقیق نشان میدهد که این ماده به تنهائی و در غلظتهای مختلف تأثیری بر پاسخ انقباضی نای ندارد .اما موجب تقویت اثرات تحریک الکتریکی بر پاسخ انقباضی عضلات صاف نای خرگوش شده‌است .که این اثر بین غلظتهای 10^{-7} و 10^{-9} مولار وابسته به غلظت بوده و ماکزیمم اثر مربوط به غلظت ۷ به ۱۰ مولار می‌باشد که نسبت به کنترل اختلاف قابل ملاحظه‌ای دارد ($P<0.001$) . از آنجا که غلظتهای مختلف C.C.K به تنهائی تأثیری بر روی پاسخ انقباضی نای ندارد، اما اثر تحریک‌الکتریکی را تقویت کرده‌اند مؤید اثر نورومدولاتوری این ماده در دستگاه تنفس می‌باشد .

واژه‌های کلیدی : کوله سیستوکینین ، عضله صاف نای

۱و۲- استادیار و مربی گروه فیزیولوژی
۳- مربی گروه آمار حیاتی
٤- کارشناس گروه فیزیولوژی
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید صدوقی یزد

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

در حال حاضر اختلالات انسدادی مجاری هوائی یکی از مشکلات عمده مربوط به سیستم تنفسی خصوصا در جوامع پیشرفته و صنعتی می باشد .تحریک و انقباض عضلات صاف مجاری هوائی منجر به تنگی این مجاری و بروز اشکالاتی در روند ورود و خروج هوا میگردد که نوعی اختلال انسدادی تنفسی میباشد .بررسی عوامل موثر بر پاسخ انقباضی عضلات صاف نای یکی از راههای مقابله با اسپاسم منتشره مجاری هوائی (بیماری آسم) می باشد که امروز مورد توجه بسیار قرار گرفته است .لذا پیداکردن راهی برای یافتن عوامل دخالت کننده در آن و رفع این عوامل موضوع تحقیقات گسترده‌ای می باشد که در حال حاضر در مراکز پژوهشی در جریان است . درمان اختلالات انسدادی مجاری هوائی با توجه به انواع گیرنده‌های موجود بر روی عضلات صاف مجاری هوائی و پیکهای ثانویه داخل سلولی دخیل در آن استوار است، در حال حاضر تحقیقات زیادی در زمینه شناخت عواملی که در ایجاد علل اختلالات انسدادی مجاری هوایی دخالت دارند در جریان است .پژوهش حاضر اثر یکی از این عوامل را بر روی عضلات صاف نای خرگوش مورد بررسی قرار می دهد. یکی از عواملی که از انتهای اعصاب موجود در نای رها میشود کوله سیستوکینین (C.C.K) است که نقش فیزیولوژیکی آن درمجاری هوائی مشخص نشده است [۱۱] از طرف دیگر اثرات متعدد و متضاد C.C.K بر روی عضلات صاف اندامهای مختلف بدن خصوصا دستگاه گوارش و مغز گزارش شده است [۱۴،۹،۱] لذا بررسی اثر این ماده بر روی فعالیت انقباضی عضلات صاف مجاری هوائی میتواند تا حدودی نقش فیزیولوژیک این ماده را در تغییر قطر داخلی مجاری هوائی مشخص نماید .و شاید از این رهگذر بتوان با ارائه کاربرد آگونیست وآنتاگونیست آن گامی در راه کنترل تنگی مجاری هوائی برداشت .

روش بررسی

برای انجام این پژوهش از تعداد ۲۰ رأس خرگوش نر سفید آزمایشگاهی که همه آنها در شرایط تغذیه‌ای و زندگی یکسانی قرار داشتند و وزن آنها بین۲ ± ۲/٤ کیلوگرم بود استفاده گردید .ابتدا محلول کربس(سرم فیزیولوژیک خرگوش) با فرمول مشخص و به مقدار مورد نیاز تهیه می شد سپس برای انجام هر آزمایش ابتدا کوپلرهای مخصوص ، (FC110 شرکت بیوساینس ، انگلستان) ثبت تغییرات فشار داخلی نای و ثبت تغییرات طول نای را بر روی دستگاه اوسیلوگراف (MD1 شرکت بیوساینس انگلستان) نصب نموده و دستگاه روشن می شد تا آماده ثبت شود در همین حال محفظه خارجی دستگاه حمام بافت (organ Bath) را تا سطح مشخص شده از آب مقطر و محفظه داخلی آنرا با محلول کربس تا سطح مورد نظر و به میزان ۵۰میلی لیتر پرکرده‌و هیتر آن را روشن نموده تا درجه حرارت آب حمام به 37^{o} c برسد و ثابت شود .سپس خرگوش را که از قبل آماده شده‌بود با اتر بیهوش و بلافاصله ذبح کرده و با برش پوست ناحیه گردن در خط وسط، نای آنرا با دقت از بافتهای اطراف تمیز کرده و حدود ۵ سانتی متر آن جدا می گردید و در داخل پتری دیش محتوی کربس قرار داده می شد . سپس یک سر الکترود پلاتینی را داخل نای و سر دیگر آنرا در خارج نای قرار داده و آنرا با نخ محکم می بندیم بطوری که مایع نتواند خارج شود سر دیگر الکترود پلاتینی در سطح خارج نای قرار دارد .سپس نخ را گره زده و به انتهای لوله مخصوص اکسیژن محکم می‌بندیم .سپس نای را با محلول کربس پرکرده و کانول مخصوص ترانسدیوسر فشار را وارد انتهای دیگر آن کرده و آنرا محکم با نخ می بندیم .سپس مجموعه نای و ملزومات متصل به آنرا در محلظه داخلی حمام بافت قرار داده و نخ متصل به انتهای فوقانی نای را به اهرم ترانسدیوسر ایزوتونیک که در بالای حمام بافت بصورت کاملا عمودی بر روی محفظه داخلی حمام نصب شده‌بود و کانول داخلی را به ترانسدیوسر فشار که بر روی لبه حمام بافت قرار داشت، متصل میکردیم و الکترود متصل به انتهای تحتانی نای را به دستگاه تحریک کننده الکتریکی متصل می کردیم .برای انجام اکسیژن دهی بافت و محلول کربس، محفظه داخلی بوسیله مخلوط گازیCO_2 5% و O_2 95% هوادهی می‌شد .پس از هربار آزمایش بافت با محلول

www.SID.ir

Archive of SID

کربس c ° ۳۷ شستشو داده می شد و پس از ثبت پایه آزمایش بعدی انجام می شد .آزمایشات طی مراحل زیر انجام گردید.

۱- بررسی اثر غلظتهای مختلف C.C.K - بر روی پاسخ نای خرگوش :برای انجام این مرحله از تحقیق در گروههای آزمون مقادیر افزاینده غلظت کوله سیستوکینین از غلظت $۱۰^{-۹}$ مولار تا غلظت $۱۰^{-۶}$ مولار ، به حمام بافت که نمونه نای خرگوش در آن قرار داشت اضافه می شد و پاسخ نای از نظر تغییر فشار داخلی و تغییر طول توسط دستگاه اوسیلوگراف ثبت می گردید .در مورد گروههای شاهد بجای محلول کربس حاوی C.C.K حجمهای مشابهی از محلول کربس خالص استفاده می شد .

۲- بررسی اثر غلظتهای مختلف C.C.K بر روی فشار داخلی و طول نای خرگوش در پاسخ به تحریک الکتریکی با ولتاژها و فرکانسهای مختلف: در این مرحله ابتدا تغییرات طول وفشار داخلی نای خرگوش در پاسخ به تحریک الکتریکی با ولتاژ ۱۰V و فرکانس ۲۰HZ ولتاژ ۱۰ V و فرکانس □HZ ۶۰ولتاژ ۳۰ V و فرکانس HZ ۲۰ و ولتاژ ۳۰ V و فرکانس ۶۰ HZ بعنوان گروه کنترل ثبت می گردید .سپس در مورد گروههای آزمون با افزودن محلول کربس حاوی غلظتهای مختلف C.C.K غلظتهای $۱۰^{-۶}$، □$۱۰^{-۷}$، □$۱۰^{-۸}$، $۱۰^{-۹}$ مولار) به حمام بافت نای خرگوش نمونه‌های آزمون در معرض تحریک الکتریکی با همان ولتاژها و فرکانسهایی که به نمونه‌های گروه شاهد اعمال شده بود قرار می گرفتند و تغییرات ایجاد شده توسط دستگاه اوسیلوگراف ثبت می شد .

نتایج حاصله به صورت نسبت درصد تغییر فشار داخلی و نسبت درصد تغییر طول نای محاسبه و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت .

نتایج

در این پژوهش به دنبال ثبت خط پایه (Base- Line) برای طول و فشار داخلی نای خرگوش نمونه‌ها تحت تأثیر C.C.K با غلظتهای مختلف ($۱۰^{-۶}$ ×($۱۰^{-۶}$× ۱ و $۱۰^{-۷}$ و $۱۰^{-۸}$ و $۱۰^{-۹}$ مولار) داده شدند که تغییری در طول و فشار داخلی نای مشاهده نگردید .سپس نمونه‌های گروه کنترل در معرض تحریک الکتریکی با ولتاژهای (۳۰ و ۱۰ولت و فرکانسهای ، ۶۰ و ۲۰ هرتز) قرار گرفتند که نتایج حاصله نشان دهنده افزایش میزان تغییرات طول و فشار داخلی نای بدنبال افزایش ولتاژ و فرکانس تحریک میباشد .بر اساس نتایج حاصله از این پژوهش اثر افزایش فرکانس بر روی افزایش طول و فشار داخلی نای بارزتر از اثر افزایش ولتاژ بوده است(جدول ۱و۲) .

نمونه‌های گروه مورد پنج دقیقه قبل از اعمال تحریک الکتریکی با همان ولتاژها و فرکانسهایی که در مورد گروه کنترل بکار برده شده بود در معرض غلظتهای مختلف (C.C.K $۱۰^{-۶}$ و $۱۰^{-۷}$ وو $۱۰^{-۸}$ و $۱۰^{-۹}$ مولار) قرار گرفتند .

نتایج بدست آمده نشان میدهد که در هر یک از غلظتهای C.C.Kنیز پاسخ نای به تحریک الکتریکی با افزایش ولتاژ و فرکانس تحریک افزایش می‌یابد(جدول ۳ و٤) که این افزایش در تمام موارد هم برای طول و هم برای فشار داخلی نای با ($P<0.01$) معنی‌دار بوده است.

همچنین نتایج حاصله مؤید افزایش فشار داخلی نای به یک روش وابسته به غلظتC.C.K تا محدوده $۱۰^{-۷}$ مولار در هر یک از ولتاژها و فرکانسهای اعمال شده می باشد ولی این اثر در مورد غلظت بالاتر $۱۰^{-۶}$ مولار معکوس می گردد همین امر در مورد اثر غلظتهای مختلف C.C.K بر روی افزایش طول نای در پاسخ به تحریک الکتریکی در ولتاژها و فرکانسهای اعمال شده صادق می باشد در هر دو مورد افزایش طول و افزایش فشار داخلی نای، بیشترین اثرC.C.K مربوط به غلظت $۱۰^{-۷}$ مولار می‌باشد (جدول ۳و٤).

بحث

کوله سیستوکینین (C.C.K) به دسته‌ای از هورمونهای پلی‌پپتیدی اطلاق می‌شود که از نظر تعداد اسیدآمینه با هم تفاوت داشته و همگی در اثر جدا شدن تعدادی از رادیکالهای اسیدآمینه از انتهای آمینی یک مولکول پروتئینی پیش آهنگ حاوی ۵۸ رادیکال اسیدآمینه ساخته می‌شوند [۱،۱۰]. جایگاه عمده تولید

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱ : اثر تحریک الکتریکی با فرکانسهای مختلف ۲۰ و ٦۰ هرتز بر روی پاسخ نای خرگوش (N=10)

پاسخ نای	تغییر طول (mm)					تغییر فشار داخل نای mmHg				
٦۰ هرتز	۲۰ هرتز		٦۰ هرتز		*	۲۰ هرتز		٦۰ هرتز		*
گروهها	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	pvalue	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	Pvalue
کنترل	۱/۱	۰/۱۳۵	۲/٦۱	۰/٦٤۳	P<۰/۰۰۱	۱/۹	۰/۱۵۹	۵/٦٤	۲/۵۱۵	P<۰/۰۰۱
C.C.K 10^{-9} مولار	۲/٤۰۵۰	۰/٦۰۲	٤	۰/۸۲٤	P<۰/۰۰۰۱	۲/۹٤	۰/۱۳۸	۱۰/۵٤۱	۵/۷۰۸	P<۰/۰۰۰۱
C.C.K 10^{-8} مولار	۵/۳۱۵	۱/۸٤۵	۷/۱۱۹	۳/۲۰۲	P<۰/۰۲۸	۵/۵۲	۰/۸۷٤	۲۲/٤٤	۱۰/۳۰۳	P<۰/۰۰۰۱
C.C.K 10^{-7} مولار	٤/۰٤۵	۰/۵٤۸	۱۲/٤۹	۳/۰٦۰۷	P<۰/۰۰۰۱	٦/۹۰۵	۱/٤۳۰	۲۹/۳۷	۱۳/۳۷	P<۰/۰۰۰۱
C.C.K 10^{-6} مولار	۳/۲۲	۰/۸۳	۱۰/۳۷	۲/۵۱	P<۰/۰۰۰۱	٦/۲۱۸	۱/۰۳	۲۸	۱۲/۳۲	P<۰/۰۰۰۱

جدول ۲ : اثر تحریک الکتریکی با ولتاژ های مختلف ۱۰ و ۳۰ ولت بر روی پاسخ نای خرگوش (N=10)

پاسخ نای	تغییر طول (mm)					تغییر فشارداخل نای mmHg				
فرکانس	۱۰ ولت		۳۰ ولت		*	۱۰ ولت		۳۰ ولت		*
گروهها	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	pvalue	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	Pvalue
کنترل	۱/۵	۰/۵۲٤	۲/۲۱	۱/۰٤۵	P<۰/۰۱	۲/٦	۰/٦۲٤	٤/۹٤	۳/۲۳۲	P<۰/۰۵
C.C.K 10^{-9} مولار	۳/۰۰۵	۰/۳۳۹	۳/۹	۱/٤۸۸	P<۰/۰۱	۳/۹۹	۱/۰۲	۹/٤۹	٦/۷۸٦	P<۰/۰۰۲
C.C.K 10^{-8} مولار	۵/۲۱۵	۱/۸٤۵	۷/۱۱۹	۳/۲۰۲	P<۰/۰۲۸	۸/۵۷	۳/۹٤۷	۱۹/۳۹	۱۳/٤۳	P<۰/۰۰۲
C.C.K 10^{-7} مولار	٦/۲۸۵	۲/۷۸	۱۰/۲۵	۵/۹۰۳	P<۰/۰۱۱	۱۰/۹٤	۵/۵۵٦	۲۵/۳٤	۱۷/۵۰۷	P<۰/۰۰۲
C.C.K 10^{-6} مولار	۵/۱۸۵	۲/۸٤۳	۸/٤۰۵	٤/۵۱۳	P<۰/۰۱۱	۱۰/٦۱	۵/۵۲٦	۲۳/٦	۱٦/۸۲۲	P<۰/۰۰۳

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۳ : مقایسه میانگین تغییرات فشارنای خرگوش(میلیمتر جیوه) در پاسخ به تحریک الکتریکی با ولتاژها و فرکانسهای مختلف در غیاب (گروه کنترول, N = 5) و حضور کوله سیستوکینین با غلظتهای مختلف (گروه مورد,N =5)

تحریک الکتریکی	۱۰ V / ۲۰ HZ فشار			۱۰ V / ٦۰ HZ فشار			۳۰V / ۲۰ HZ فشار			۳۰ V / ٦۰ HZ فشار		
	مورد			مورد			مورد			مورد		
غلظتهای مختلف C.C.K	میانگین	انحراف معیار	*Pvalue	میانگین	انحراف معیار	*Pvalue	میانگین	انحراف معیار	*Pvalue	میانگین	انحراف معیار	*Pvalue
$۱۰^{-۹}$	۳	۰/۱۹۳۱	۰/۰۰۰۷	٤/۹٦٤	۰/۰۳۲۷	۰/۰۰۰۱	۳/۸۸	۰/۱۵٤۹	۰/۰۰۰۱	۱٦/۱	۰/۳۲٦٦	۰/۰۰۰۱
$۱۰^{-۸}$	٤/۷٤	۰/٤۷۵۳	۰/۰۰۰۵	۱۲/٤	۰/۲۷۰۸	۰/۰۰۰۱	٦/۳	۰/۱۸۲٦	۰/۰۰۰۱	۳۲/٤۸	۰/۱٦۳۸	۰/۰۰۰۱
$۱۰^{-۷}$	۵/۵۳	۰/۳۱۷۳	۰/۰۰۰۱	۱٦/۳۵	۰/۲۷۰۰	۰/۰۰۰۱	۸/۲۸	۰/۰۹٤۹	۰/۰۰۰۱	٤۲/٤	۰/٦۸۱۲	۰/۰۰۰۱
$۱۰^{-٦}$	۲/۲۳۷	۰/۳۷۳۱	۰/۰۰۰۵	۱٦	۰/۳۰۰۰	۰/۰۰۰۱	۷/۲	۰/۱٤۹۱	۰/۰۰۰۱	٤۰	۰/٦۰۵۵	۰/۰۰۰۱
کنترل	۲	۰/۰۹۳۱	–	۳/۲	۰/۱۱۱۵	–	۲/۸	۰/۱٤۹۱	–	۸/۰۹	۰/۲۳۷۸	–

* تمام میانگین ها در غلظتهای گروه مختلف با گروه کنترل مقایسه شده اند .

جدول٤ : مقایسه میانگین تغییرات طول نای خرگوش (میلیمتر)در پاسخ به تحریک الکتریکی با ولتاژها و فرکانسهای مختلف در غیاب (گروه کنترل5 = N) و حضور کوله سیستوکینین با غلظتهای مختلف (گروه مورد 5 = N)

تحریک الکتریکی	۱۰ V / ۲۰ HZ طول			۱۰ V / ٦۰ HZ طول			۳۰V / ۲۰ HZ طول			۳۰ V / ٦۰ HZ طول		
	مورد			مورد			مورد			مورد		
غلظتهای مختلف C.C.K	میانگین	انحراف معیار	*Pvalue	میانگین	انحراف معیار	*Pvalue	میانگین	انحراف معیار	*Pvalue	میانگین	انحراف معیار	*Pvalue
$۱۰^{-۹}$	۲/۸	۰/۳۲٤۷	۰/۰۰۰۹	۳/۲	۰/۲۳۰۹	۰/۰۰۱	۳	۰/۵٤۳۷	۰/۰۰۵	۸/٤	۰/۱٤۹۱	۰/۰۰۰۱
$۱۰^{-۸}$	۳/٤۳	۰/۲۹۷۷	۰/۰۰۰۵	۵	۰/۱٤۱٤	۰/۰۰۰۱	٤	۰/۳۲٤۷	۰/۰۰۰۵	۱۰/۲٤	۰/۰۷۹٤	۰/۰۰۰۱
$۱۰^{-۷}$	۳/۵	۰/۳۱٤۷	۰/۰۰۰۱	۸/۹۹	۰/۲۷٦۷	۰/۰۰۰۱	٤/۵	۰/۲۷٤۹	۰/۰۰۰۱	۱٦	۰/۱۱۵۵	۰/۰۰۰۱
$۱۰^{-٦}$	۳/٤	۰/۲۷٦۱	۰/۰۰۰۵	۷/۹٤	۰/۳٤۷۱	۰/۰۰۰۱	۳/۰۱	۰/۰۹۹٤	۰/۰۰۰۱	۱۲/۸	۰/۲٤٤۹	۰/۰۰۰۱
کنترل	۱	۰/۰۲۹۱	–	۲	۰/۱٤۹۱	–	۱/۸	۰/۱۲٤۷	–	۳/۲۲	۰/۱۵٤۹	–

*تمام میانگین ها در غلظتهای گروه مختلف با گروه کنترل مقایسه شده اند .

www.SID.ir

Archive of SID

و ترشح این هورمونها لوله گوارش می‌باشد، علاوه براین انواعی از ایـن مـاده بعنـوان نورومـدولاتور(Neuromodulators) در انتهای اعصاب نواحی مختلف بدن از جمله لوله گـوارش، قـشر مغز، هیپوتالاموس، شبکیه و مجاری هوائی دستگاه تنفس یافت شده‌اند [۱].

از نظر عملکرد اثرات دوگانه‌ای از (C.C.K) ارائـه شـده اسـت . بعنوان مثالC.C.K موجب انقباض عضلات صاف کیسه صـفرا شده و در عین حال اسفنکتر اودی را شل می‌کند [۱۱،٤].

همچنین گزارش شده اسـت کـهC.C.K فرکـانس انقباضـی در جسم، آنتروم و پیلور معده و میـانگین دامنـه انقباضـی عـضلات صاف حلقوی جسم معده و شاخص حرکت پیلور معده خوکچه هندی را افزایش می‌دهند، در حالیکه موجـب کـاهش میـانگین انقباضی عضلات طولی ناحیه جسم و آنتروم معده می گردد [٤].

علاوه بر اثرات تحریکیC.C.K بر روی عضلات صاف نواحی مختلف دستگاه گوارش، گزارشی مبنی بر وجود اثر مهاری این مـاده بـر روی عـضلات صـاف کولـون ابتـدایی رات توسـط Kishimotoو همکاران در سال ۱۹۹٤ارائه شده است [٥].

اثرات متفاوتC.C.K در بافتهـای مختلـف ناشـی از تفـاوت در نـوع گیرنـده‌هـای آن مـی‌باشـد .در سـال ۱۹۹۵ Taniguchi همکـاران در مرکـز تحقیقـات دارویـیSaitama ژاپـن اثـر C.C.Kبر روی آسینی لوزالمعده و عضلات صاف کیسه صفرای خرگوش را مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند کـه ایـن ماده در هر دو ناحیه اثـرات تحریکـی اعمـال مـی‌کنـد .آنهـا بـا استفاده از یک آنالوگ (JMV 180) که اثراتC.C.K بر روی آسینی‌های لوزالمعده را تقلید مـی‌کـرد ولـی بـر روی عـضلات صاف کیـسه صـفرا اثـری نداشـت، بـه ایـن نتیجـه رسـیدند کـه گیرنده‌های C.C.K موجود برروی عضلات صاف کیسه صفرا با گیرنده‌های نوع (C.C.K A) که بر روی آسینی‌های لوزالمعـده قرار دارند تفاوت دارد [۳]. مطالعات بیوشیمیایی، فارماکولوژیک و فیزیولوژیک متعددی مؤید حداقل چهار نـوع گیرنـده بـرای C.C.Kدر بافتهای مختلف می باشد که تحت عنوان گیرنده‌های گاسـترینی،A B و4-CG دسـته‌بنـدی شـده‌انـد .عـلاوه بـراین زیرمجموعه‌های متعدد گیرنـدهC.C.K A مـسئول بـروز اثـرات متفاوتC.C.K در پانکراس و کیسه صفرا می‌باشد .همچنین زیر گونه‌های متعدد گیرنده‌های نوعB مسئول بروز اثرات متفاوت C.C.Kبـر روی عـضلات صـاف معـده و کیـسه صـفرا می‌باشد [۱۳،۳،۲].

علیـرغم گزارشـی مبنـی بـر وجـود C.C.K در مجـاری هـوائی دستگاه تنفس عملکرد این مـاده در ایـن ناحیـه هنـوز مـشخص نشده است [۱۱].

نتایج حاصل پژوهش حاضر مؤید این است که این ماده بخودی خود بر روی تونوس پایه عضلات صاف مجـاری هـوائی اثـری نـدارد، ایـن در حـالی اسـت کـه QU-Sy و همکـاران در سـال ۱۹۹۵در بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکیLanzhon چین که اثرC.C.K را بر باریکه‌ای از عضلات صاف بخـشهای مختلـف معده خوکچه هندی مورد بررسی قرار میدادند گزارش کردنـد کهC.C.K تانسیون استراحتی عـضلات طـولی و حلقـوی تمـام نواحی معده را افزایش می‌دهد [٤].

نتـایج حاصـل از پـژوهش حاضـر مؤیـد تقویـت اثـر تحریـک الکتریکی با ولتاژهـا و فرکانـسهای مختلـف توسـطC.C.K بـر روی عضلات صاف نای خرگوش می‌باشـد($P<0.01$) از آنجـا که تحریک الکتریکی با ایجاد پتانسیل عمل در عضلات صاف منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی مـی‌شـود و گـزارش شـده است کهC.C.K نیز پس از اتصال بـه گیرنـده‌هـای اختـصاصی خـود موجـب افـزایش پیکهـای ثانویـه‌ای ماننـد کلـسیم و IP3 (اینوزیتول تری فسفات) در داخل سلولهای هدف شده و از این طریـق اثـرات تحریکـی خـود را اعمـال مـی کنـد [۱۳،۷،٦] تقویت اثر تحریک الکتریکی بر عضلات صاف نای توسط این ماده مؤید وجـود گیرنـده‌هـای تحریکـیC.C.K در ایـن بافـت می‌باشد.

بخش دیگری از نتایج پژوهش حاضر بیانگر اثرC.C.K به یک روش وابسته بـه غلظـت در محـدوده غلظتهـای ($۱۰^{-۷}$ تـا $۱۰^{-۹}$ مولار) می‌باشد درحالیکه در غلظـت بـالاتر ($۱۰^{-٦}$ مـولار) اثـر معکوس دارد .این موضوع با تحقیقی که در سـال ۱۹۹۵توسـط Taniguchiو همکاران بعمل آمـده اسـت مطابقـت دارد، آنهـا گزارش کردنـد کـهC.C.K بـا افـزایش غلظـت تـا ۳ نـانو مـول

www.SID.ir

Archive of SID

موجب افزایش تحریک ترشح آسینی‌های لوزالمعده خوکچه هندی می گردد درحالیکه در حضور غلظتهای بالاتر این ماده ترشحات آسینی‌های لوزالمعده کاهش می‌یابد [۳].

نتیجه‌گیری :

از آنجا که براساس نتایج بدست آمده در مجموع C.C.K فعالیت انقباضی عضلات صاف نای تحریک شده را تقویت می‌کند، می‌تواند به عنوان یکی از مواد مؤثر در تشدید حملات آسم مطرح باشد .پی‌بردن به نوع گیرنده C.C.Kدر این بافت با استفاده از آگونیستها و آنتاگونیستهای اختصاصی این ماده مستلزم تحقیقات بیشتر می باشد تا شاید با شناخت نوع گیرنده و با استفاده از آنتاگونیست اختصاصی آن گامی در جهت رفع حملات آسم در افراد مبتلا برداشته شود.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1- Ganong, W.F**.** ***Review of Medical physiology*** alange medical book 18the dition 1999 ; P : 318-319-485.

2- Wank, SA .***C.C.K Receptors family*** National institutes of health, Betede,Maryland. U.S.A 1994.

3- Taniguchi. H and others. ***Effect of C.C.Kon the C.C.K receptors of Rabbitpancreatic acini and gallblader smoothmuscle*** phamacology research laboratory, saitama, Japan 1995.

4- QU-SY; aheng-TZ ; Li-W **:** ***Effect of C.C.K and secretion on contractileactivity of isolated gastric muscle stripsin guinea pigs.*** Department ofphysiology lanzhon medical collegeChina 1995.

5- Kishimoto.S; ***inhibitory action ofC.C.K op on rat proximal Colon*** Department of medicine Hiroshima University Japan 1997.

6- Louie .D.S. ***C.C.K stimulatedintracellular signal transduction Pathways*** Department of Nutrition , university of North Carolina, chapelhill;U.S.A 1994.

7- Yamasaki; and others .***Smatostatininhibits C.C.K contraction of isolatedgallblader smooth muscle***

cells. Department of surgery; Faculty of Medicien, fukuoka Japan 1995.

8- A. Malekzadeh and others .***(Effect ofC.C.K Receptor Agonists andAntagonists on Morphine Dependencein mice***. Dept of pharmacology school Medicine of Tehran University 1995.

9- M. Tomura and others . ***Directcontractile Effect of C.C.Koctapeptide on cecal circular Smoothmuscle cells of guinca pig*** . Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan 1997.

10- John B. West 1990 . ***PhysiologicalBasis of Medical practice*** **.** williams & wilkins Edition.

11- Barnes PJ : A***irway neuropeptidesRole in fine tuning and in disease.***News physiol Sci. 1989; 4 , P: 116.

12- M. R. Zarrindast; et al . ***Cholecystokinin Receptor Mechanismsand Morphine tolerance in Mice.*** Deptof pharmacology Tehran University 1998.

13- Martin-MT; et al . ***Mechanismsmediating the effects of C.C.K on aviansmall intestine longtudinalsmooth muscle.*** 1994. Dept of Physiology and Cell Biology; Autonoma University.

14- Grider. J.R . ***Role of C.C.K in theRegulation of gastrointestinal Motility***.Dept of Physiology, Medical college ofVirginia, Richmond. 1994.

15- Fernandez . E . et al . ***Differentialeffects of C.C.K on Longitadinal andcircular Smooth Muscle of chickenileum.*** Mechanisms involved. 1994;Dept of cell biology and Physiology,Barcelona University Spain.

16- Mehdi Rezayat and others . ***C.C.Kand Morphine induced Hypothermias Dept of pharmacology, School Medicine of Tehran University*** 1998.

17- Rompre . P . P; Boye . S . M . ***Oppositeeffects of mesencephalic Microinjections of C.C.K andneurotensin 1 on brain stimulationreward.*** Eur-J. Pharmacol; 1993.

www.SID.ir

Archive of SID

18- M. POHL and others . ***C.C.K-Likematerial and C.C.K mRNA Levels inthe Rat Brain and spinal cord afteracute or repeated Morphine treatment.***1992 paris cedex 13, france.

19- Rao . R . k; et al . ***Role of substance P inthe regulation of ion transport byC.C.K A and C.C.K B receptors inmouse ileum.*** Dept of pharmacology,university of Arizona 1994.

20- Huang . Y.S and others . ***Effect ofC.C.K on food intake at differentstages of the estrous cycle in femalerats***. Dept of physiology, University of Arkansa.

www.SID.ir