فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۵ (٤)، ٤٩٩ – ٥٠٦
زمستان ۱۳۹۰

فیزیولوژی و فارماکولوژی

# اثر سولفید هیدروژن با منشا داخلی و خارجی بر ترشح اسید معده در موش صحرایی

سید علی مرد*، مریم ملکی، محمد کاظم غریب ناصری، علی حسین صابری
مرکز تحقیقات فیزیولوژی و مرکز تحقیقات عفونی گوارش، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز

دریافت: ۲۵ خرداد ۹۰ پذیرش: ۲۹ آذر ۹۰

## چکیده

**مقدمه:** سولفید هیدروژن در سال های اخیر به عنوان سومین ناقل گازی معرفی شده است که اثرات فیزیولوژیک و فارماکولوژیک متعددی در بدن دارد. مطالعه حاضر به اثر سولفید هیدروژن با منشأ خارجی و درونزاد بر ترشح پایه و تحریک شده اسید معده در موش صحرایی می پردازد.

**روش ها:** ۴۹ سر موش صحرایی از نژاد ویستار (۲۰۰–۱۵۰گرم) انتخاب و به صورت تصادفی به ۷ گروه مساوی تقسیم شدند. جهت بررسی اثر سولفید هیدروژن بر ترشح پایه اسید معده سه گروه از حیوانات یک دوز واحد وریدی از سولفید هیدروژن سدیم (دهنده $H_2S$) را در دوزهای ۲۰، ۴۰ یا ۸۰ µg/kg دریافت کردند. اثر دوزهای فوق NaHS بر ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع نیز در سه گروه از حیوانات به صورت مجزا مورد مطالعه قرار گرفت. برای بررسی اثر $H_2S$ درون زاد بر ترشح تحریک شده اسید معده، یک گروه از حیوانات پروپارژیل گلیسین (PAG، مهار کننده سیستاتیونین گاما لیاز) را به صورت یک دوز واحد وریدی به میزان ۱۰۰mg/ kg دریافت کردند.

**یافته ها:** سولفید هیدروژن ترشح پایه و تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع را به صورت وابسته به دوز کاهش داد ($P<۰/۰۱$). PAG برون ده اسید معده را در پاسخ به اتساع در مقایسه با حالت کنترل افزایش داد ($P<۰/۰۰۱$).

**نتیجه گیری:** نتایج ما نشان داد که سولفید هیدروژن با منشا خارجی و درونزاد برون ده اسید معده را کاهش می دهد. همچنین یافته های این مطالعه پیشنهاد می کنند که $H_2S$ درونزاد مشابه نیتریک اکساید یک اثر تعدیلی بر برون ده تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع دارد.

**واژه‌های کلیدی:** برون ده اسید معده، سولفید هیدروژن سدیم، PAG، موش صحرایی

## مقدمه

سولفید هیدروژن ($H_2S$) گازی بی رنگ با بوی تخم مرغ فاسد است که در طبیعت توسط برخی باکتری ها و قارچها تولید می شود [۱۶]. تا دهه های اخیر گمان می شد که این گاز فقط یک آلاینده محیطی است که سیتوکرم اکسیداز C را مهار کرده و از این طریق باعث مهار تنفس میتوکندریایی می شود [۱۰] ولی در اواخر دهه ۱۹۸۰ نوع درون زاد آن در مغز موش صحرایی یافت شد [۱۷] و نیز مقادیر نسبتا" بالایی از آن در مغز انسان اندازه گیری شد [۶]. تشریح مکانیسم آنزیمی دخیل در سنتز $H_2S$، اثرات بیولوژیک آن در غلظت های فیزیولوژیک و سلول های هدف خاص آن منجر به ارائه این نظریه شد که $H_2S$ به عنوان یک میانجی شیمیایی درون زاد عمل می کند [۱]. هم اکنون $H_2S$ بعنوان سومین عضو از خانواده ناقل های گازی پس از نیتریک اکساید (NO) و مونواکسیدکربن (CO) در نظر گرفته می شود. اما دانسته ها

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: alimard77@gmail.com
mard-sa@ajums.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj


Archive of SID
www.SID.ir

در مورد نقش فیزیولوژیک آن از دو گاز دیگر کمتر است [۱۰]. گاز $H_2S$ به میزان زیادی در بسیاری از بافت ها از جمله مغز، سیستم قلبی عروقی، کبد و کلیه تولید می شود [۴ و ۲۴] و تنها سوبسترای سنتز آن اسید آمینه ال- سیستئین است که تحت تأثیر دو آنزیم سیستاتیونین گاما لیاز (CSE) و سیستاتیونین بتا سینتاز (CBS) از این اسید آمینه، $H_2S$ تولید می شود [۳]. ژن هر دو آنزیم فوق در مخاط معده بیان می شود و به نظر می رسد که $H_2S$ درون زاد تولید شده توسط این دو آنزیم موجب حفاظت مخاط معده می گردد [۵]. به علاوه، سولفید هیدروژن سدیم (NaHS)، دهنده $H_2S$، باعث افزایش سرعت بهبود زخم معده شده [۱۵] و از سلول های اپیتلیال مخاط معده در برابر استرس اکسیداتیو حفاظت می کند [۱۸]. وجود دو آنزیم CBS و CSE درشبکه عصبی میانتریک و زیر مخاطی کولون انسان و خوکچه هندی ثابت شده و گزارش شده است که NaHS باعث تحریک ترشح کلراید در لومن در بافت کولون این دو گونه می شود. گاز $H_2S$ تولید شده در سیستم عصبی انتریک از طریق تأثیر بر پایانه های عصبی حسی به طور غیر مستقیم ترشح موکوسی را تحریک می کند [۱۴]. با توجه به مطالب فوق می توان گفت که $H_2S$ در تنظیم اعمال حرکتی و ترشحی لوله گوارشی نقش دارد. ولی با وجود تمامی مطالعات صورت گرفته، تاکنون در مورد نقش فیزیولوژیک احتمالی این گاز در فعالیت های ترشحی معده تحقیقات زیادی انجام نشده است. لذا هدف از اجرای تحقیق حاضر، بررسی اثر NaHS بر ترشح پایه و تحریک شده اسید معده و همچنین بررسی نقش $H_2S$ با منشا داخلی بر ترشح تحریک شده اسید معده و تنظیم آن می باشد.

## مواد و روش ها

در این تحقیق موش های صحرایی نر از نژاد Wistar با محدوده وزنی ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات تحت شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی و دمای ۲۲ ± ۲ °C نگهداری شده و دسترسی آزاد به آب و خوراک دام (تهیه شده از شرکت خوراک دام پارس- تهران) داشتند. کلیه آزمایشات بر اساس قوانین کمیته اخلاق در پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز انجام شد. جهت انجام کلیه آزمایشات، حیوانات ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایش از غذا محروم شده ولی دسترسی آزاد به آب داشتند. مواد مورد استفاده در این مطالعه سود تترازول، بافر (۴ و ۷) و همچنین کلرور سدیم از شرکت مرک (آلمان) و سولفید هیدروژن سدیم از شرکت سیگما خریداری شدند.

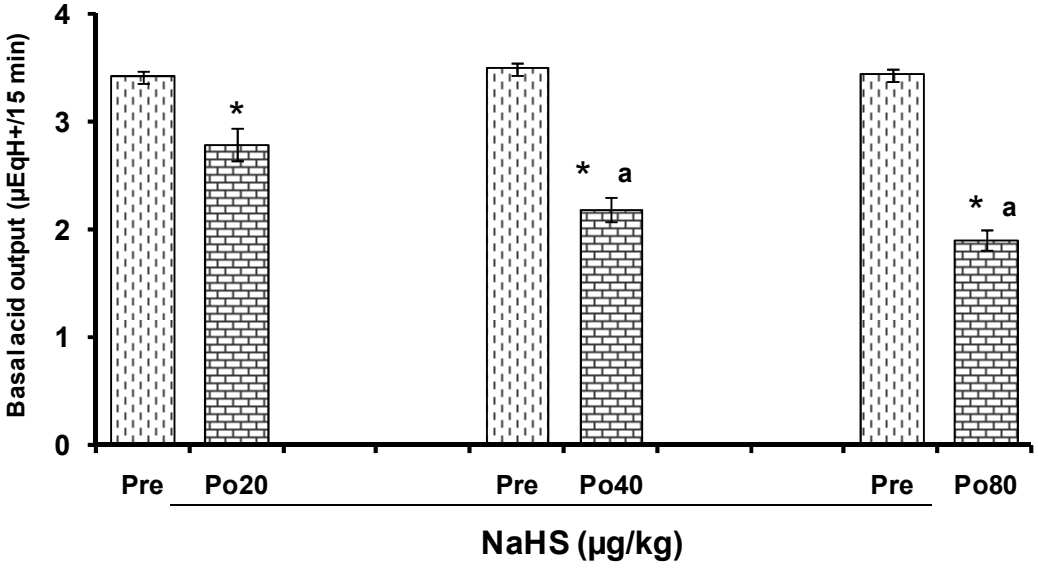
در این تحقیق تعداد ۴۹ سر موش صحرائی نر انتخاب شده و به صورت تصادفی در ۷ گروه ۷ تایی قرار گرفتند. جهت بررسی اثر سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح پایه اسید معده ۳ گروه حیوان انتخاب شد و به ترتیب مقادیر ۴۰،۲۰ µg/kg و ۸۰ از سولفید هیدروژن سدیم را به صورت یک دوز واحد وریدی دریافت کردند. هم چنین جهت بررسی اثر سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح تحریک شده اسید معده نیز ۳ گروه حیوان مورد استفاده قرار گرفت و زمانی که ترشح اسید در طی دو دوره متوالی ۱۵ دقیقه ای به میزان نسبتاً ثابتی رسید به ترتیب مقادیر ۴۰،۲۰ µg/kg و ۸۰ از سولفید هیدروژن سدیم را به صورت یک دوز واحد وریدی دریافت کردند. جهت ارزیابی اثر سولفید هیدروژن با منشا داخلی بر ترشح تحریک شده اسید معده و تنظیم آن، یک گروه حیوان انتخاب شد و یک دوز واحد از مهار کننده آنزیم سیستاتیونین گاما لیاز (پروپارژیل گلیسین، PAG) به میزان ۱۰۰mg/kg را دریافت کرد. در این گروه ترشح اسید معده همانند گروه قبل به وسیله اتساع معده تحریک می گردید و زمانی که ترشح تحریک شده اسید معده حداقل در طی دو دوره متوالی ۱۵ دقیقه ای به میزان نسبتاً ثابتی رسید، حیوان یک دوز واحد وریدی از پروپارژیل گلیسین (PAG) را دریافت می کرد. جهت انجام آزمایشات، ابتدا حیوان با تزریق داخل صفاقی داروهای بیهوشی کتامین و زایلازین (به ترتیب با مقادیر ۶۰ mg/kg و ۱۵ mg/kg) بیهوش می گردید. در حین انجام آزمایش، رفلکس عقب کشیدن پای حیوان توسط نیشگون گرفتن پنجه پا هر۲۰ دقیقه جهت بررسی عمق بیهوشی استفاده می شد. در صورتی که رفلکس مثبت بود حیوان یک سوم دوز اولیه مواد بیهوشی را به صورت داخل صفاقی جهت حفظ سطح مناسب بیهوشی مجدداً دریافت می کرد. در طول اجرای آزمایش، درجه حرارت بدن حیوان با استفاده از یک دماسنج مقعدی کنترل می گردید و با کمک یک پتوی برقی (Harvard, UK) در دمای ۳۷ °C حفظ می شد. عمل لاپاراتومی جهت شستشو و کانول گذاری و نیز به منظور


Archive of SID
www.SID.ir

اتساع معده انجام می شد. به این ترتیب که پس از برش طولی شکم، کاتتر پلی اتیلن (با قطر خارجی۳mm) از طریق ابتدای دوازدهه در داخل معده قرار داده می شد و در محل اسفنکتر پیلور با نخ بخیه محکم می گردید. در شروع هر آزمایش، معده توسط محلول سرم فیزیولوژی (نرمال سالین) با دمای ۳۷ °C و pH برابر ۷، چندین بار شستشو داده می شد تا محلول خروجی از معده کاملا شفاف گردد. جهت پیشگیری از آسپیراسیون و ایجاد مشکلات تنفسی، مری حیوان در گروه های اتساع، در ناحیه گردن با نخ بخیه بسته می شد. در این مطالعه جهت تحریک ترشح اسید معده از روش فیزیولوژیک ایجاد اتساع به وسیله محلول ایزوتونیک سالین (۱/۵ ml به ازای هر ۱۰۰ گرم از وزن بدن با دمای۳۷ °C و pH=۷ ) استفاده شد [۱۳]. جهت بررسی میزان ترشح اسید معده از روش شستشو (Washout) استفاده شد. بدین منظور، محلول سالین (۱ ml) با دمای ۳۷°C و pH برابر ۷ از طریق کاتتر پیلوری وارد معده شده و پس از ۱۵ دقیقه تخلیه می گردید و این عمل به صورت متوالی تا انتهای آزمایش ادامه داشت. پس از اتمام جراحی و شستشوی معده، در تمامی گروه ها، حداقل ۶۰ دقیقه دوره بهبودی (Recovery) در نظر گرفته می شد تا ترشح اسید در این مدت به مقدار تقریباً ثابت برسد. سپس ۳ نمونه متوالی ۱۵ دقیقه ای از محلول شستشوی معدی جمع آوری شده و مقدار میانگین اسید آنها به عنوان ترشح پایه تلقی می گردید [۲]. محتویات تخلیه شده معده از نظر میزان اسید توسط تیتراتور اتوماتیک (PHM Radiometer, Copenhagen; Denmark), با محلول سود ۰/۰۱ نرمال تیتر و اندازه گیری می شد و به صورت $\mu EqH^+$ در ۱۵ دقیقه بیان می شد. جهت مقایسه آماری برون ده اسید معده در دو حالت قبل (حالت کنترل) و بعد از دریافت سولفید هیدروژن سدیم (حالت آزمون)، در هر یک از گروه ها از آزمون آماری Paired T-test استفاده شد. جهت مقایسه اثر دوزهای مختلف NaHS در گروه های مورد مطالعه از آزمون آماری One-way ANOVA استفاده شد. نتایج به صورت میانگین ± میانگین خطای معیار بیان شده اند و تفاوت P<۰/۰۵* به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد.

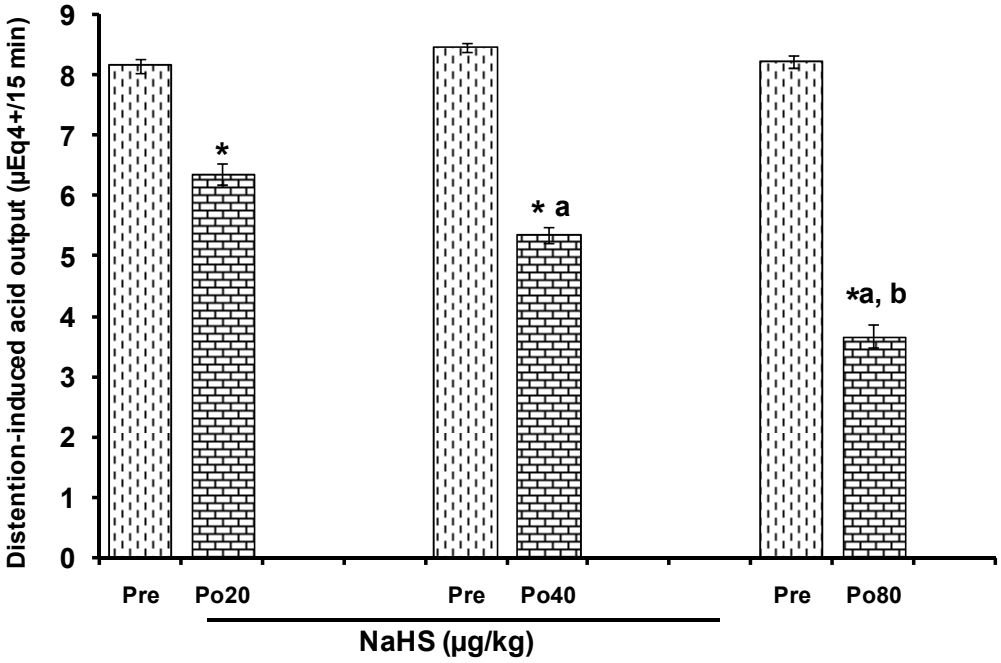
## یافته ها

در این تحقیق جهت نشان دادن اثر سولفید هیدروژن بر ترشح پایه اسید معده دوزهای ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میکروگرم بر کیلوگرم از سولفید هیدروژن سدیم را در سه گروه حیوان مجزا مورد بررسی قرار داده و نتایج به شرح ذیل می باشد. همان طوری که در شکل ۱ نشان داده شده است در تمامی گروه ها میزان ترشح پایه اسید معده بعد از دریافت سولفید هیدروژن (حالت

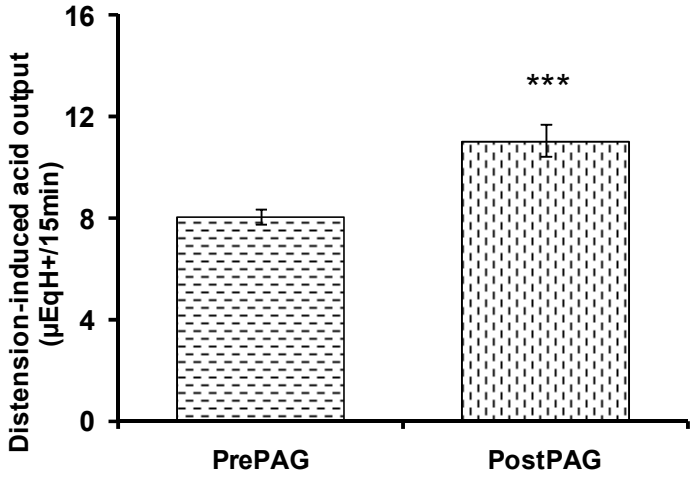



**شکل ۱**- اثر سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح پایه اسید معده. Pre: میزان ترشح پایه اسید معده قبل از دریافت سولفید هیدروژن سدیم، Po: میزان ترشح پایه اسید معده بعد از دریافت سولفید هیدروژن سدیم. P<۰/۰۱*: کاهش معنی دار در مقایسه با حالت کنترل (Pre) در هر یک از گروه ها. P<۰/۰۱ [a]: کاهش معنی دار در مقایسه با گروه دریافت کننده دوز ۲۰ میکروگرم برکیلوگرم از سولفید هیدروژن سدیم.


www.SID.ir




**شکل ۲**- اثر سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع. Pre: میزان ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع قبل از دریافت سولفید هیدروژن سدیم، Po: میزان ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع بعد از دریافت سولفید هیدروژن سدیم. P<۰/۰۱*:: در مقایسه با حالت کنترل (Pre) در هر یک از گروه ها. P<۰/۰۱ [a] : در مقایسه با گروه دریافت کننده دوز ۲۰. P<۰/۰۱*:: در مقایسه با گروه دریافت کننده دوز ۴۰ میکروگرم برکیلوگرم از سولفید هیدروژن سدیم.




**شکل ۳**- اثر پروپارژیل گلیسین، PAG (مهار کننده آنزیم سیستاتیونین گاما لیاز) بر ترشح تحریک شده اسید معده توسط اتساع. PrePAG: میزان ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع قبل از دریافت PAG. PostPAG: میزان ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع بعد از دریافت PAG. P<۰/۰۰۱**:: افزایش معنی دار در مقایسه با حالت کنترل (PrePAG).

آزمون) نسبت به زمان قبل از آن (حالت کنترل) کاهش معنی دار نشان داد و این اثر کاهشی با افزایش دوز قابل ملاحظه تر شد، البته میزان کاهش اسید پایه معده در گروه حیوانات دریافت کننده مقادیر ۴۰ و۸۰ نسبت به دوز ۲۰ معنی دار می باشد ولی اختلاف معنی دار بین دوزهای ۴۰ و ۸۰ مشاهده نگردید (شکل ۱). سولفید هیدروژن در مقادیر مختلف به کار رفته در مطالعه حاضر ترشح تحریک شده اسید معده ناشی از اتساع را در هر سه گروه مربوطه نسبت به حالت کنترل کاهش داد. همان طوری که در شکل ۲ نشان داده شده است با افزایش مقدار اثر کاهشی بارزتر بوده و کاملا وابسته به دوز می باشد. در تحقیق حاضر جهت نشان دادن اثر سولفید هیدروژن با منشا داخلی بر ترشح تحریک شده اسید معده در یک گروه از حیوانات با


www.SID.ir

استفاده از پروپارژیل گلیسین (PAG) به میزان ۱۰۰mg/ kg سنتز درون زاد سولفید هیدروژن مهار شد. در این گروه میزان ترشح اسید معده در پاسخ به اتساع پس از دریافت پروپارژیل گلیسین (حالت آزمون) نسبت به زمان قبل از دریافت آن (حالت کنترل) به طور کاملاً معنی داری افزایش یافت (شکل ۳).

## بحث

مطالعه حاضر نشان داد که تجویز خارجی سولفید هیدروژن و هم چنین سولفید هیدروژن با منشا داخلی ترشح اسید معده را در موش صحرایی کاهش می دهد. تا به حال در مورد اثرات سولفید هیدروژن، پیش سازها و هم چنین دهنده های آن بر فعالیت ترشحی معده در حالت فیزیولوژیک مطالعه زیادی صورت نگرفته است. اغلب مطالعه انجام شده که در ذیل به نتایج آن ها پرداخته می شود به اثر حفاظتی سولفید هیدروژن بر مدل های مختلف زخم معده تجربی تمرکز دارند. Fiorucci و همکارانش نشان دادند که میزان ابتلا به التهاب و زخم معده در مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی آزادکننده $H_2S$ ($H_2S$ releasing NSAIDs) در مقایسه با داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی که این قابلیت را نداشته اند به طور معنی داری کمتر می باشد [۵]. Lou و همکارانش نشان دادند که سولفید هیدروژن میزان ضایعات مخاطی معده ناشی از استرس مقید کننده و خفه کننده ( Water immersion restraint stress) را با القاء هیپوترمی، کاهش ترشح هورمون های استرس و مهار پراکسیداسیون لیپید کاهش می دهد [۹]. مرد و همکارانش نیز نشان دادند که تجویز پیش درمان سولفید هیدروژن سدیم میزان زخم معده ناشی از اتانول را در موش صحرایی کاهش می دهد [۱۱]. علاوه بر اثرات حفاظتی (پیشگیری کننده) که در بالا به آن ها اشاره شد، نشان داده شده است که پیش سازهای سولفید هیدروژن مانند ال-سیستئین و ۴-هیدروکسی تیوبنزامید دوره درمان زخم معده مزمن ناشی از اسید استیک را نیز کوتاه می کنند [۱۵]. اثر درمانی فوق که به وسیله پیش ساز و دهنده سولفید هیدروژن ایجاد شد ناشی از افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی بافت مخاطی و زیر مخاطی معده می باشد [۱۵]. Yonezawa و همکارانش نشان دادند که سولفید هیدروژن سدیم با جاروب کردن رادیکال های آزاد و اعمال اثرات آنتی اکسیدانی از زخم معده ناشی از ایسکمی-رپرفیوژن جلوگیری می کند [۱۸]. Wallace و همکاران گزارش کردند اثر درمانی فوق که به وسیله پیش ساز و دهنده سولفید هیدروژن ایجاد شد ناشی از کاهش ترشح اسید معده توسط این عوامل نمی باشد بلکه نتیجه افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی لایه های مخاطی و زیر مخاطی معده می باشد [۱۵]. ولی مرد همکارانش نشان دادند که اثر حفاظتی سولفید هیدروژن سدیم در برابر زخم معده ناشی از اتانول از طریق کاهش ترشح اسید معده اعمال می شود [۱۱].

به خوبی نشان داده است که پروستاگلندین $E_2$ و نیتریک اکساید به عنوان عوامل حفاظتی در سطح مخاطی معده عمل می کنند. بررسی ها نشان داده اند که پروستاگلندین $E_2$ نقش حفاظتی خود را در معده از طریق مهار هم زمان ترشح اسید معده (کاهش cAMP) و تحریک تولید موکوس و بیکربنات اعمال می کند [۱۹]. نیتریک اکساید نیز با مهار رهایش هیستامین از سلول های شبه انتروکرومافین (ECL) و افزایش cGMP، ترشح اسید معده را مهار می کند و هم چنین تحریک تولید بیکربنات و موکوس سد دفاعی معده را مقاوم می سازد [۲۰،۱۹]. Ise در سال ۲۰۰۸ نیز نشان داد که سولفید هیدروژن در دئودنوم و معده منجر به ترشح بیکربنات می گردد و از این طریق pH داخل معدی را افزایش می دهد (۲۱). همین نویسنده و همکارانش در ۲۰۱۱ گزارش کردند که سولفید هیدروژن با تحریک تولید پروستاگلندین $E_2$ و نیتریک اکساید در دئودنوم منجر به ترشح بیکربنات می گردد (۲۳). بنابراین از مرور مطالعات Ise و نتایج مطالعه حاضر می توان نتیجه گرفت که سولفید هیدروژن احتمالاً با تحریک ترشح پروستاگلندین $E_2$ و نیتریک اکساید از طرفی میزان ترشح بیکربنات را در داخل معده افزایش داده و از طرف دیگر میزان ترشح اسید معده را کاهش می دهد. از مرور مطالعات فوق دو نکته دیگر نیز مشخص می شود، اول این که عمده مطالعات نشان داده اند که سولفید هیدروژن با منشا خارجی یک اثر حفاظتی و هم چنین درمانی در برابر انواع مختلف زخم معده اعمال می نماید و دوم این که مطالعات معدودی در مورد اثرات این عامل بر ترشح اسید معده انجام شده است. مطالعه حاضر نشان داد که سولفید هیدروژن به صورت وابسته به دوز میزان ترشح اسید معده را در دو حالت پایه و تحریک شده کاهش می دهد. این یافته اولاً


www.SID.ir
Archive of SID

سولفید هیدروژن را به عنوان یک عامل آنتی اسید معرفی می کند و ثانیاً از جمع بندی مطالعات فوق و این مطالعه یک افق درمانی جدید در درمان سایر اختلالات مربوط به اسید معده گشوده می شود. هدف دوم این مطالعه بررسی نقش سولفید هیدروژن درون زاد در تنظیم ترشح اسید معده می باشد. بدین منظور یک گروه از حیوانات پروپارژیل گلیسین، PAG که مهار کننده مهار کننده آنزیم سازنده سولفید هیدروژن از پیش ساز ال-سیستئین (سیستاتیونین گاما لیاز) می باشد را دریافت کردند. میزان ترشح اسید معده در پاسخ به اتساع پس از دریافت PAG نسبت به زمان قبل از دریافت آن به طور معنی داری افزایش یافت. این یافته نشان می دهد که در حالت فیزیولوژیک سولفید هیدروژن با منشا داخلی یک اثر تعدیلی بر ترشح تحریک شده اسید معده دارد. بررسی ها نشان داده اند که نیتریک اکساید با منشا داخلی و هم چنین با منشا خارجی یک اثر مهاری بر ترشح اسید معده دارد [۷، ۸، ۱۲]. گزارش شده است که در زمان اتساع معده به صورت هم زمان با افزایش ترشح اسید معده، میزان سنتز و ترشح NO درون زاد نیز افزایش یافته و یک اثر تعدیلی بر ترشح تحریک شده اسید معده دارد و با جلوگیری از افزایش بیش از حد ترشح اسید معده در طی تحریک، ضمن تنظیم ترشح اسید معده یک اثر حفاظتی در مقابل تهاجم اسید به دیواره معده ایفا می کند. بنابراین احتمال دارد که میزان فعالیت آنزیم سیستاتیونین گاما لیاز نیز در طی اتساع معده افزایش یافته و با افزایش تولید $H_2S$ همانند NO یک اثر تعدیلی بر ترشح اسید معده داشته باشد.

همان طور که نتایج این مطالعه نشان داد سولفید هیدروژن با منشا داخلی و هم چنین خارجی یک اثر مهاری بر ترشح اسید معده دارد. سولفید هیدروژن با منشا داخلی نیز یک اثر تعدیلی بر ترشح تحریک شده اسید معده اعمال می کند. جهت مشخص نمودن مکانیسم اثر سولفید هیدروژن بر ترشح اسید معده مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

## سپاسگزاری

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می دانند که از پشتیبانی مالی حوزه معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور تشکر و قدردانی نمایند. این مطالعه بخشی از پایان نامه دانشجوی کارشناس ارشد فیزیولوژی، خانم مریم ملکی می باشد. (PRC104)

# References

[1] Abe K, Kimura H, The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator. ***J Neurosci*** 16 (1996) 1066-1071.

[2] Beltran B, Barrachina MD, Mendez A, Quintero E, Esplugues JV, Synthesis of nitric oxide in the dorsalmotor nucleus of the vagus mediates the inhibition of gastric acid secretion by central bombesin. ***Br J Pharmacol*** 127 (1999) 1603-1610.

[3] Chen X, Jhee KH, Kruger WD, Production of the neuromodulator $H_2S$ by cystathionine beta-synthase via the condensation of cysteine and homocysteine. ***J Biol Chem*** 279 (2004) 52082-52086.

[4] Doeller JE, Isbell TS, Benavides G, Koenitzer J, Patel H, Patel RP, Lancaster JR Jr, Darley-Usmar VM, Kraus DW, Polarographic measurement of hydrogen sulfide production and consumption by mammalian tissues. ***Anal Biochem*** 341 (2005) 40-51.

[5] Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, Rizzo G, Mencarelli A, Orlandi S, Zanardo R, Renga B, Di Sante M, Morelli A, Cirino G, Wallace JL, Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti-inflammatory nonsteroidal drugs. ***Gastroenterology*** 129 (2005) 1210-1224.

[6] Goodwin LR, Francom D, Dieken FP, Taylor JD, Warenycia MW, Reiffenstein RJ, Dowling G, Determination of sulfide in brain tissue by gas dialysis/ion chromatography: postmortem studies and two case reports. ***J Anal Toxicol*** 13 (1989) 105–109.

[7] Kato S, Kitamura M, Roman P, Takeuchi K, Takeuchi K, Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats: effects of NO donors and NO synthase inhibitor. ***Br J Pharmacol*** 123 (1998) 839-846.

[8] Kitamura M, Sugamoto S, Kawauchi S, Kato S, Takeuchi K, Modulation by endogenous nitric oxide of acid secretion induced by gastric distention in rats: enhancement by nitric oxide synthase inhibitor. ***J Pharmacol Exp Ther*** 291(1999) 181-187.

[9] Lou LX, Geng B, Du JB, Tang CS, Hydrogen sulphide-



Archive of SID
www.SID.ir

induced hypothermia attenuate stress-related ulceration in rats. ***Clin Exp Pharmacol Physiol*** 35 (2008) 223–228.

[10] Lowicka E, Beltowski J, Hydrogen sulfide ($H_2S$) – the third gas of interest for pharmacologists. ***Pharmacol Rep*** 59 (2007) 4-24.

[11] Mard SA, Darbor M, Hasanpour M, Gasstric antisecretory and antiulcer activity of hydrogen sulfide in rats ***19th Iranian congress of Physiology and Pharmacology*** Tehran-Iran 3-6 November (2009).

[12] Mard SA, Gharib Naseri MK, Badavi M, Gastric secretions affected by esophageal distention in the rat. ***J Gastroenterol*** 44 (2009)132–138.

[13] Nabavizadeh Rafsanjani F, Vahedian J, The effect of insulin-dependent diabetes mellitus on basal and distension-induced acid and pepsin secretion in rat. ***Diabetes Res Clin Pract*** 66 (2004) 1-6.

[14] Schicho R, Krueger D, Zeller F, Von Weyhern CW, Frieling T, Kimura H, Ishii I, De Giorgio R, Campi B, Schemann M, Hydrogen sulfide is a novel prosecretory neuromodulator in the guinea-pig and human colon. ***Gastroenterology*** 131 (2006) 1542-1552.

[15] Wallace JL, Dicay M, McKnight W, Martin GR, Hydrogen sulfide enhances ulcer healing in rats. ***FASEB J*** 21 (2007) 4070-4076.

[16] Wang R, Two's company, three's a crowd: can $H_2S$ be the third endogenous gaseous transmitter? ***FASEB J*** 16 (2002) 1792-1798.

[17] Warenycia MW, Goodwin LR, Benishin CG, Reiffenstein RJ, Francom DM, Taylor JD, Dieken FP, Acute hydrogen sulfide poisoning. Demonstration of selective uptake of sulfide by the brainstem by measurement of brain sulfide levels. ***Biochem Pharmacol*** 38 (1989) 937-981.

[18] Yonezawa D, Sekiguchi F, Miyamoto M, Taniguchi E, Honjo M, Masuko T, Nishikawa H, Kawabata A, A protective role of hydrogen sulfide against oxidative stress in rat gastric mucosal epithelium. ***Toxicology*** 241(2007) 11-18.

[19] Berne RM and Levi MN. Physiology, 4th ed. Mosby, 2004.

[20] Kato S, Kitamura M, Korolkiewitcz RP, Takeuchi K. Role of nitric oxide in regulation of gastric acid secretion in rats: effects of NO donors and NO synthase inhibitor. ***Br J Pharmacol*** 123 (1998) 839-846.

[21] Berg A, Redéen S, Grenegård M, Ericson AC, Sjöstrand SE, Nitric oxide inhibits gastric acid secretion by increasing intraparietal cell levels of cGMP in isolated human gastric glands. ***Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*** 289 (2005) G1061-G1066.

[22] Ise F, Ohashi Y, Takasuka H, Aihara E, Takeuchi K, Hydrogen sulfide stimulates $HCO_3^-$ secretion in rat stomach and duodenum. ***Gastroenterol*** 4 (134) (2008) A-703.

[23] Ise F, Takasuka H, Hayashi S, Takahashi K, Koyama M, Aihara E, Takeuchi K, Stimulation of duodenal $HCO_3^-$ secretion by hydrogen sulphide in rats: relation to prostaglandins, nitric oxide and sensory neurones. ***Acta Physiol (Oxf)*** 201 (2011) 117-126.

[24] Varaksin AA, Puschinn EV, Hydrogen sulfide as a regulator of systemic functions in vertebrstes. ***Neurophysiol*** 43 (2011) 62-72.

Archive of SID



www.SID.ir