

## اثر بلوک کننده‌های کانالهای پتاسیمی. کلسیمی و فعال کننده‌های کانالهای

### پتاسیمی وابسته به ATP بر انقباضات عضله صاف سمینال وزیکول

دکتر حسن صدرايي<sup>۱</sup>

#### 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 فعال کننده‌های کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP و بلوک کننده‌های کانالهای پتاسیمی و کلسیمی بر روی انقباضات عضله صاف سمینال وزیکول جدا شده کوچک 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 فعال کننده‌های کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP و بلوک کننده‌های کانالهای پتاسیمی و کلسیمی بر روی انقباضات مطالعه گردید. **نتایج.** تترائیل 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 فعال کننده‌های کانالهای پتاسیمی مثل لوکروماکالیم، دیازاکسید و مینوکسیدیل همگی اثر رفع انقباضی بر روی عضله ایزوله شده سمینال وزیکول داشتند. بلوک کننده کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ، نیفدپین 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 کوچک دارند.

● واژه‌های کلیدی. کانال پتاسیمی، کانال کلسیمی، لوکروماکالیم، گلی بنکلامید، نیفدپین، سمینال وزیکول.

#### مقدمه.

عضلات صاف سمینال وزیکول از دو لایه خارجی و داخلی تشکیل شده است و توسط نرونهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک متشاء 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 Peptide Vasoactive Intestinal (VIP) نیز در این 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، ۱۲، ۱۴) ولی اثر ATP عموماً یک اثر مهارى بر روی این عضله در Rat است (۴)، در حالی که ATP در سمینال وزیکول کوچک علاوه بر فعالیت مهارى، 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 کوچک با به کار بردن فعال کننده‌ها و بلوک کننده‌های 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<sub>2</sub> در O<sub>2</sub> گازدهی می‌شد، به ترانس دیوسر متصل و آویزان گردید. انقباضات ایزومتریک (با وزنه ۰/۵ گرمی) ناشی از تحریک عصبی و یا دارو توسط ترانس دیوسر UF<sub>1</sub> دریافت و به دستگاه فیزیوگراف MX<sub>2</sub> منتقل و بر روی کاغذ ثبت می‌شد. تحریک عصبی از طریق یک جفت الکتروود 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 فارما کولوژی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان، اصفهان.

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 فزایک سریع می‌شد که بعضاً با انقباضات ریتمی همراه بود. در غلظتهای بالاتر (۴۰ تا ۸۰ میلی‌مول)، به دنبال انقباض فزایک، یک انقباض ممتد تونیک مشاهده می‌شد که از نظر دامنه پائین‌تر از ارتفاع انقباض فزایک قرار داشت. دیبوکائین بر روی انقباضات تونیک اثری نداشت در حالی که انقباضات فزایک را مهار کرد. دیبوکائین همچنین به صورت وابسته به غلظت، موجب کاهش پاسخ تحریک عصبی می‌شد و در غلظت  $1 \times 10^{-5} M$  در مدت کمتر از ۵ دقیقه انقباضات ناشی از تحریک عصبی را تا ۹۰ درصد کاهش داد در حالی که دیبوکائین تا غلظت  $1 \times 10^{-4} M$  هم تأثیری بر انقباضات ناشی از نروآدرنالین و کارباکول نداشت.

لوکروموکالیم ( $1 \times 10^{-4} M - 1 \times 10^{-6} M$ ) به صورت وابسته به غلظت، موجب مهار پاسخ تحریک عصبی شد به طوری که در غلظت  $1 \times 10^{-5} M$  پاسخ انقباضی را به  $4 \pm 52$  درصد کاهش داد (شکل ۱.a). لوکروموکالیم در این غلظت همچنین پاسخ نسبت به نروآدرنالین را به  $8 \pm 66$  درصد کاهش داد بدون اینکه تأثیر به سزایی بر پاسخ انقباضی کارباکول داشته باشد (شکل b و c). معادل حجمی حداکثر مقدار اتانول به کار رفته برای حل کردن لوکروموکالیم موجب افت 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  $40 \text{ mM}$  KCl نداشت ولی انقباضات فزایک را به  $7 \pm 21$  درصد کاهش داد. دیازاکسید ( $1 \times 10^{-3} M - 1 \times 10^{-5} M$ ) نیز به صورت وابسته به غلظت، موجب مهار پاسخ تحریک عصبی به  $4 \pm 24$  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  $11 \pm 23$  درصد و  $10 \pm 29$  درصد کاهش داد (شکل b و c). دیازاکسید همچنین موجب کاهش انقباضات فزایک و تونیک ناشی از KCl شد به طوری که در غلظت  $1 \times 10^{-3} M$  این انقباضات به ترتیب به  $12 \pm 46\%$  و  $2 \pm 29\%$  میزان قبل از تجویز دارو رسیده در حالی که تغییر معنی‌داری در انقباضات بافتی که معادل حجمی DMSO را دریافت کرده بودند مشاهده نشد. مینوکسیدیل ( $1 \times 10^{-4} M - 2 \times 10^{-6} M$ ) هم اثر مهاری بر روی عضله صاف سمینال و زیکول خوکچه داشت و پاسخ تحریک عصبی را در بالاترین غلظت به کار برده شده به  $3 \pm 17$  درصد رساند (شکل ۳).

تترائیل‌آمونوم (بلوک کننده کانالهای پتاسیمی) در غلظتهای  $3 \times 10^{-3} M - 1 \times 10^{-4} M$  انقباضات ناشی از تحریک عصبی را تشدید کرد (شکل ۴) در حالی که موجب کاهش پاسخ انقباضی کارباکول گردید ( $P < 0.05$ ).

تماس با بافت در غلظت  $1 \times 10^{-5} M$  به کار برده شد. در این غلظت، انقباض ایجاد شده بین ۴۰ تا ۸۰ درصد ماکزیم انقباض تولید شده توسط هر آگونیست است. معمولاً از غلظت  $40 \text{ mM}$  KCl 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  $130$  میلی‌مول کلرور سدیم (NaCl)،  $5/6$  میلی‌مول کلرور پتاسیم (KCl)،  $1/2$  میلی‌مول  $NaH_2PO_4$ ،  $25$  میلی‌مول بی‌کربنات سدیم ( $NaHCO_3$ )،  $2/2$  میلی‌مول کلرید کلسیم ( $CaCl_2$ )،  $11$  میلی‌مول گلوکز و  $13$  میلی‌مول ساکارز در آب دوبار تقطیر تهیه گردید. محلول  $2$  مولار KCl نیز در آب دوبار تقطیر تهیه شد.

داروهای به کار رفته در این مطالعه عبارت بود از نروآدرنالین بی‌تارتیریت، کارباکول کلرید، دیبوکائین هیدروکلرید، تترائیل آمونوم کلرید، گلی‌بنکلامید، لوکروموکالیم، دیازاکسید، مینوکسیدیل و نیفدپین.

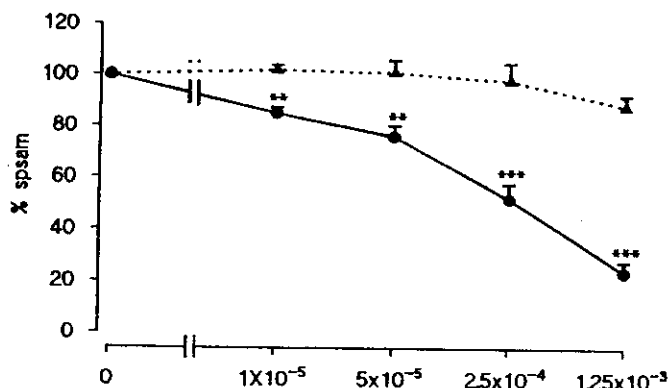
لوکروموکالیم ابتدا در اتانول  $70$  درصد حل گردید. گلی‌بنکلامید، دیازاکسید و نیفدپین در دی‌متیل سولفوکساید (DMSO) حل شدند. مینوکسیدیل در DMSO  $50$  درصد حل شد. کلیه داروها به جز لوکروموکالیم که با آب دو بار تقطیر رقیق گردید، با محلول McEwen's رقیق شدند. داروهای دیگر ابتدا در آب دو بار تقطیر حل و سپس 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.

● **اندازه‌گیری انقباضات و آنالیز آماری.** انقباضات بر اساس حداکثر ارتفاع دامنه ثبت شده در طول مدت تحریک برای هر انقباض اندازه‌گیری و برحسب گرم تانسینون 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.

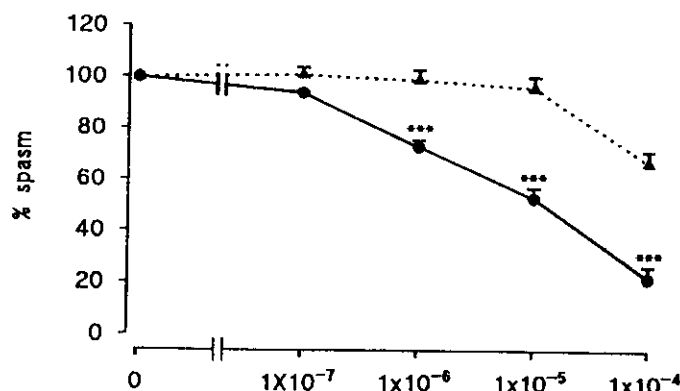
## نتایج

تحریک عصبی با پارامترهای به کار برده شده موجب انقباض سریع سمینال و زیکول می‌گردد که ظرف پنج ثانیه به حداکثر خود می‌رسد. به دنبال قطع تحریک الکتریکی، عضله سریعاً شل (Relax)

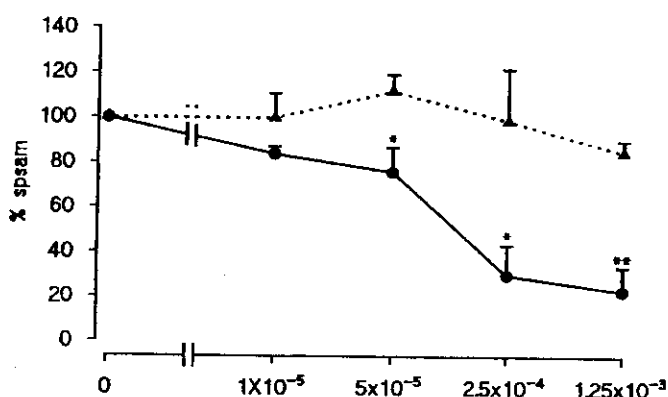
(a) EFS



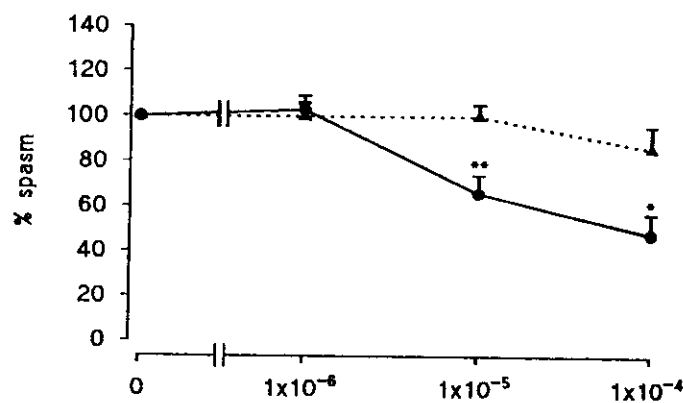
(a) EFS



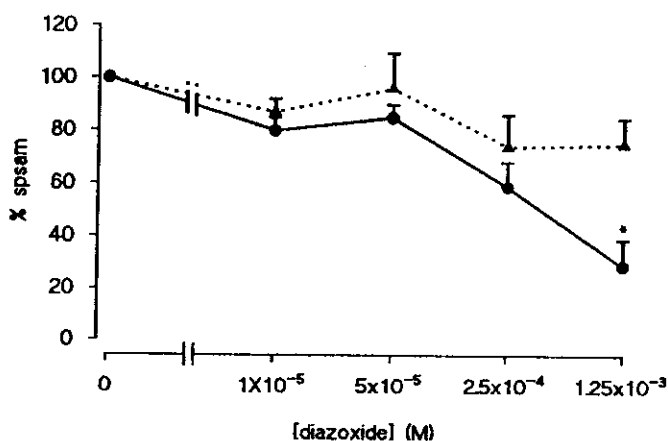
(b) NA



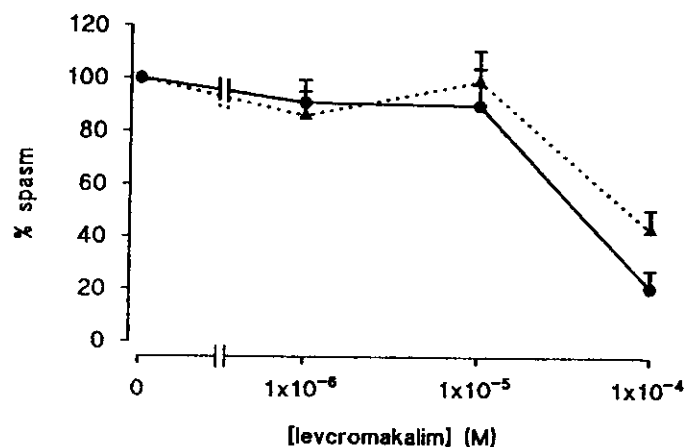
(b) NA



(c) CAR



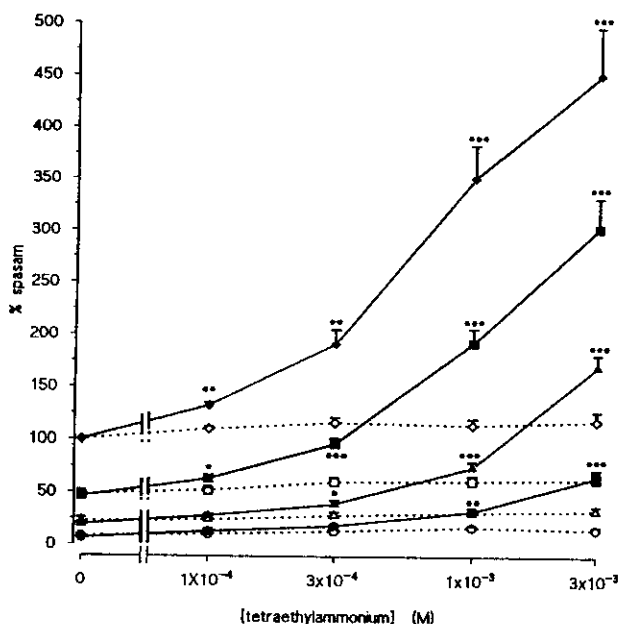
(c) CAR



شکل ۲. اثر دیازاکسید بر روی انقباضات سمینال وزیکول خوکچه ناشی از: (a) تحریک عصبی (EFS, فرکانسی ۱۰ Hz, مدت تحریک ۵ Sec, پهنای پالس ۱ ms و جریان خروجی ۱ A, n=۶), (b) نسرودرتالین (CAR, ۵x10<sup>-۵</sup> M, n=۶), (c) کارباکول (NA, ۵x10<sup>-۵</sup> M, n=۶) و (c) کارباکول (CAR, ۵x10<sup>-۵</sup> M, n=۶) نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان دهنده خطای استاندارد (SEM) است. خط نقطه چین انقباضات بافتی است که معادل حجمی vehicle دریافت کرده اند. نوسانات مشاهده شده در بافتی کنترل از نقطه نظر آماری معنی دار نیست. \*\*\*P<0.001; \*\*P<0.01; \*P<0.05.

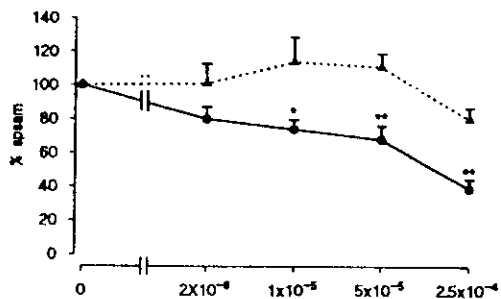
شکل ۱. اثر لوکروموکالیم بر روی انقباضات سمینال وزیکول خوکچه ناشی از: (a) تحریک عصبی (EFS, فرکانسی ۱۰ Hz, مدت تحریک ۵ Sec, پهنای پالس ۱ ms و جریان خروجی ۱ A, n=۸), (b) نسرودرتالین (CAR, ۵x10<sup>-۵</sup> M, n=۸), (c) کارباکول (NA, ۵x10<sup>-۵</sup> M, n=۷) و (c) کارباکول (CAR, ۵x10<sup>-۵</sup> M, n=۷) نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان دهنده خطای استاندارد (SEM) است. خط نقطه چین انقباضات بافتی است که معادل حجمی vehicle دریافت کرده اند. نوسانات مشاهده شده در بافتی کنترل از نقطه نظر آماری معنی دار نیست. \*\*\*P<0.001; \*\*P<0.01; \*P<0.05.

انقباضات عضله صاف سمینال وزیکول در حضور بلوک‌کننده‌های پتاسیم و کلسیم

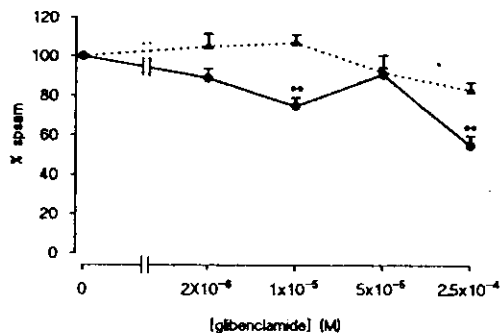


شکل ۴. اثر تترااتیل آمونیوم بر انقباضات سمینال وزیکول ناشی از تحریک عصبی در خوگچه: EFS مدت تحریک ۵ Sec، پهنای پالس ۱ms و جریان خروجی ۱A (n=۶) در فرکانسهای ۲/۵ (دایره)، ۵ (مثلث)، ۱۰ (مربع) و ۲۰ (هرتز (لوزی)). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان‌دهنده خطای استاندارد (SEM) است. خط نقطه چین انقباضات بافتی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. نوسانات مشاهده شده در بافتی کنترل معنی‌دار نیست. \*\*\*P<0.001; \*\*P<0.01; \*P<0.05

(a) Phasic

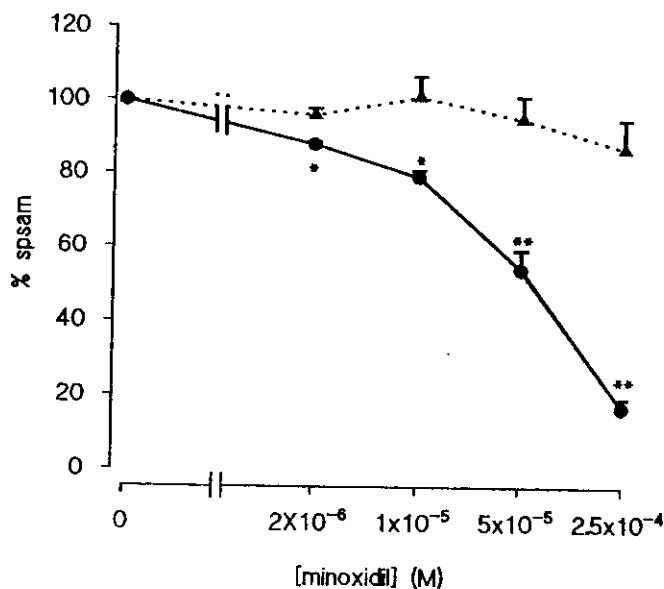


(b) Tonic



شکل ۵. اثر گلی بنکلامید بر انقباضات (a) فاز یک و (b) تونیک ایجاد شده توسط ۴۰mM KCl در سمینال وزیکول خوگچه: (n=۶). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان‌دهنده خطای استاندارد (SEM) است. خط نقطه چین انقباضات بافتی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. هیچ گونه تغییر معنی‌داری از لحاظ آماری در پاسخ بافتی شاهد وجود ندارد. \*\*P<0.01; \*P<0.05

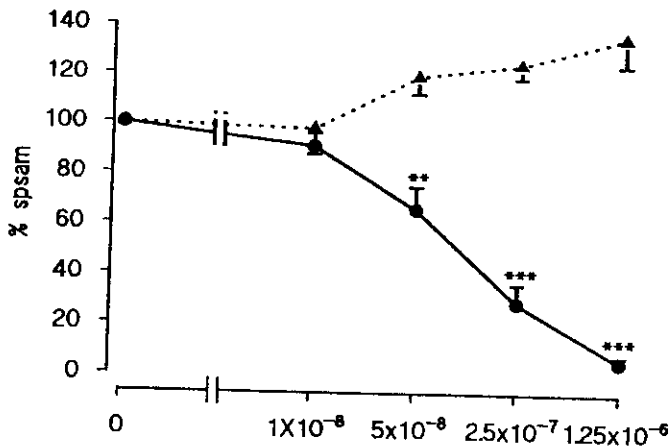
تترااتیل آمونیوم ( $1 \times 10^{-4}$  -  $1 \times 10^{-2}$  M) تأثیری بر انقباضات تونیک ناشی از ۸۰mM KCl نداشت ولی انقباضات تونیک ناشی از ۲۰، ۱۰ و ۴۰mM KCl را افزایش داد ( $P < 0.05$ ). تترااتیل آمونیوم همچنین موجب تقویت پاسخ فازیک KCl در غلظتهای فوق گردید. در این غلظتها تترااتیل آمونیوم بعضاً خود نیز ایجاد انقباضات فازیک نامرتب می‌نمود. گلی بنکلامید 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 کاهشنده مشابهی نیز با نروآدرنالین و کارباکول مشاهده می‌شود.



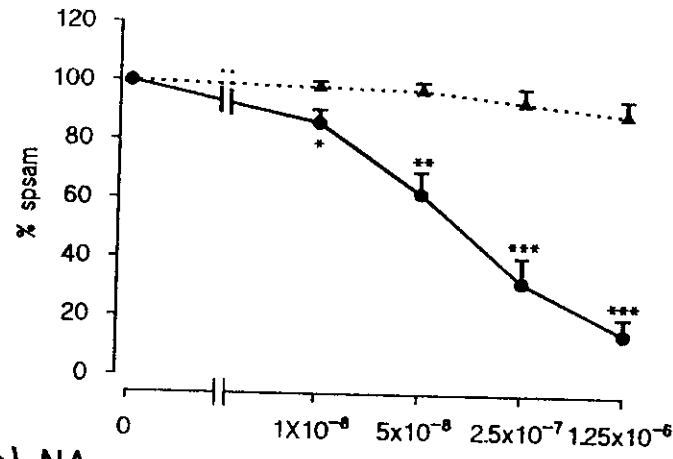
شکل ۳. اثر مینوکسیدیل بر انقباضات سمینال وزیکول ناشی از تحریک عصبی در خوگچه: EFS فرکانسی ۱۰ Hz، مدت تحریک ۵ Sec، پهنای پالس ۱ms و جریان خروجی ۱ A، (n=۵). نتایج بر حسب میانگین بیان شده است و خط عمودی نشان‌دهنده خطای استاندارد (SEM) است. خط نقطه چین انقباضات بافتی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. هیچ گونه تغییرات معنی‌داری از لحاظ آماری در پاسخ بافتی شاهد وجود ندارد. \*\*\*P<0.001; \*\*P<0.01; \*P<0.05

گلی بنکلامید ( $2 \times 10^{-6}$  -  $2.5 \times 10^{-4}$  M) همچنین انقباضات فازیک و تونیک KCl را به ترتیب به ۳۹±۶ درصد و ۵۵±۵ درصد کاهش داد ولی این کاهش با نوساناتی همراه بود (شکل ۵). نیفدیپین که بلوک کننده کانالهای کلسیمی است، در غلظت ( $1/25 \times 10^{-6}$  M) انقباضات ناشی از تحریک عصبی، نروآدرنالین و کارباکول را به ترتیب به ۱۵±۵ درصد، ۹±۶ درصد و ۱۰±۴ 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 ۵۹±۶ درصد کاهش داد (شکل ۷). هیچ گونه تغییر معنی‌داری از نظر آماری در پاسخ بافتی شاهدی که معادل حجمی Vehicle را دریافت کرده بودند، مشاهده نشد.

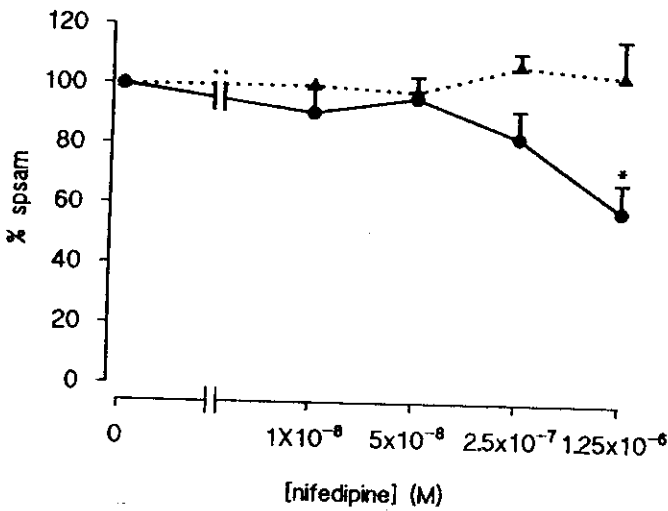
(a) Phasic



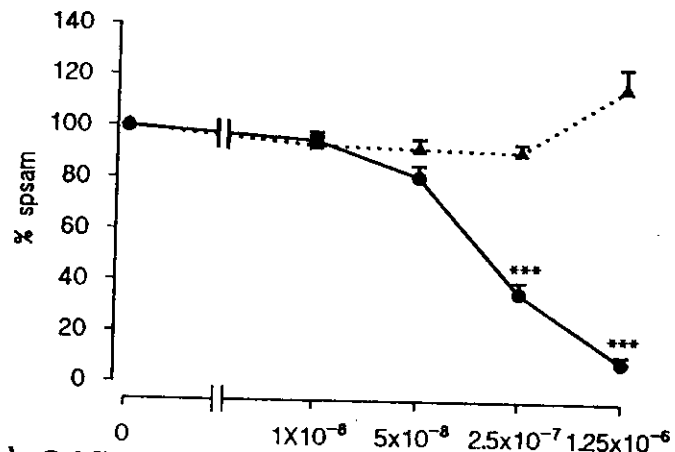
(a) EFS



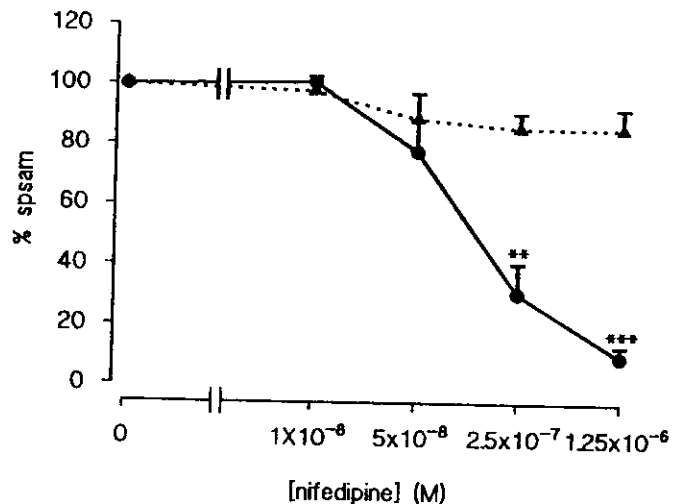
(b) Tonic



(b) NA



(c) CAR



شکل ۷. اثر نیفیدپین 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 نقطه چین انقباضات بافت‌هایی است که معادل حجمی vehicle را دریافت کرده‌اند. هیچ‌گونه تغییرات معنی‌داری در پاسخ بافت‌های شاهد وجود ندارد (ANOVA).  $***P < 0.001$ ;  $**P < 0.01$ ;  $*P < 0.05$ .

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 فعال‌کننده کانال‌های پتاسیمی (لوکروموکالیم، دیازاکسید و مسینوکسیدیل) و بلوک‌کننده‌های کانال‌های پتاسیمی (تترائیل‌آمونیم و گلی‌بنکلامید) بر روی انقباضات عضله صاف خوکچه ناشی از تحریک عصبی، نروآدرنالین، کارباکول و KCl مطالعه گردید و با بلوک‌کننده کانال کلسیمی نیفیدپین مقایسه شد. اثر مهارى 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 هیچ‌گونه اثر مستقیم بر

شکل ۶. اثر نیفیدپین بر روی انقباضات سمینال وزیکول خوکچه ناشی از: (a) تحریک عصبی (EFS، فرکانسی ۱۰Hz، مدت تحریک ۵Sec، پهنای پالس ۱ms و جریان خروجی ۱A، (n=۶)، (b) نروآدرنالین (NA، ۵x10<sup>-۵</sup>M، (n=۶) و (c) کارباکول (CAR، ۵x10<sup>-۵</sup>M، (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. هیچ‌گونه تغییرات معنی‌داری در پاسخ بافت‌های شاهد وجود ندارد (ANOVA).  $***P < 0.001$ ;  $**P < 0.01$ ;  $*P < 0.05$ .

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

تحریک عصبی موجب آزاد شدن نروآدرنالین و استیل‌کولین می‌شود و این نروترانسمیترها مسؤول عمده انقباضات ناشی از تحریک عصبی هستند (۴، ۵). تترائیل آمونیوم موجب تشدید پاسخ ناشی از تحریک عصبی در این عضله شد. این تقویت اثر احتمالاً ناشی از عملکرد بر روی نرون‌هاست زیرا تترائیل آمونیوم نتوانست پاسخ پس‌سیناپسی ناشی از نروآدرنالین و کارباکول را تشدید کند. همچنین گزارش شده است که تترائیل 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.

تترائیل آمونیوم در غلظتهای بالا که خود بعضاً ایجاد انقباض می‌کرد، موجب تقویت انقباضات فازیک می‌گردید. بنابراین، افزایش دامنه انقباضات در نتیجه تجمع دو اثر انقباضی است. با این وجود، تترائیل آمونیوم به تنهایی هیچ‌گونه انقباض تونیک ایجاد نکرد ولی موجب تقویت پاسخهای تونیک ناشی از تحریک KCl شد. تترائیل 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 تترائیل 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 تترائیل آمونیوم بر روی غشای سلولهای این عضلات باشد. KCl موجب دیپولاریزه 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. تترائیل آمونیوم می‌تواند فعال شدن کانالهای کلسیمی را تشدید کند (۲۱). شواهدی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد عمل اسپاسمی تترائیل آمونیوم بر روی تراشهٔ خوکچه مستقیماً بر روی عضلهٔ صاف و وابسته به ورود  $Ca^{2+}$  به داخل سلول است (۲۱). تترائیل آمونیوم نتوانست انقباضات تونیک را در غلظت  $10^{-8}$  M KCl افزایش دهد. این شاید بدین علت است که بافت به حداکثر توان انقباضی خود رسیده است و بیش از این نمی‌تواند متقبض شود.

فعال‌کنندهٔ 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 بر روی 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 مهارکننده 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 دیپولاریزاسیون 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). تترائیل 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 دیپولاریزه 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

## انقباضات عضله صاف سمینال و زیکول در حضور بلوک‌کننده‌های پتاسیم و کلسیم

نروآدرنالین و کارباکول نقش دارد.

کلینوسپتورهای موسکارتینی 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 دیپولاریزه 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

### 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, Wallis B. Origin and distribution of VIP nerves in the genitio-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 evoked 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 electrical field stimulation of rat isolated seminal vesicle. *Pharmacol Res* 1989; 21: 397-404.
- 16- Clavert A, Cranz C, Bollack C. Functions of 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 squid giant axon injected with tetraethylammonium chloride. *J Gen Physiol* 1965; 48: 858-72.

- 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. *J 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 nucleotid-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 spontaneous 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.