«مقاله‌ی اصیل»

بررسی نقش سیستم اعصاب خودکار در میانجی نمودن اثر مهاری سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح تحریک شده‌ی اسید معده در موش صحرایی

سید علی مرد[1*]، حسن عسکری[2]، محمد کاظم غریب‌ناصری[3]

۱ـ استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، مرکز تحقیقات عفونی گوارش، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران
تلفن و ایمیل: ۰۹۱۶۶۱۱۸۵۳۲
alimard77@gmail.com

۲ـ دانشجوی کارشناسی‌ارشد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، مرکز تحقیقات عفونی گوارش، عضو کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران
تلفن و ایمیل: ۰۹۱۶۳۰۲۰۷۷۱
haskari68@yahoo.com

۳ـ استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، ایران
تلفن و ایمیل: ۰۹۱۶۱۱۸۳۲۸۳
Gharibnaseri_m@yahoo.com

* نویسندهٔ مسؤول:
سید علی مرد، ایران، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز، دانشکده‌ی پزشکی، گروه فیزیولوژی
تلفن: ۰۹۱۶۶۱۱۸۵۳۲
Email: alimard77@gmail.com
mard-sa@ajums.ac.ir

چکیده

زمینه: تا به حال تحقیقات زیادی اثرات حفاظتی درمانی سولفید هیدروژن را در برابر استرس‌های مختلف در معده نشان دادند، ولی تا به حال تحقیقی در مورد اثرات این ماده بر ترشح اسید معده انجام نشده است، بنابراین هدف از مطالعه‌ی حاضر تعیین نقش سیستم اعصاب خودکار در میانجی‌گری اثر مهاری سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح اسید معده در موش صحرایی می‌باشد.

روش: پنجاه و شش سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار به وزن (۲۲۰-۱۸۰ گرم) انتخاب و به طور تصادفی به هفت گروه آزمایشی تقسیم شدند. جهت اندازه‌گیری ترشح اسید معده و کانول‌گذاری معده‌ی حیوانات پس از بیهوشی با کتامین و زایلازین تحت عمل جراحی لاپاراتومی قرار گرفتند. هنگامی که میزان ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده در پاسخ به کارباکول و پنتاگاسترین به میزان نسبتاً ثابتی رسید حیوانات سولفید هیدروژن سدیم را به مقدار ۸۰ میکروگرم بر کیلوگرم به صورت وریدی دریافت کردند. جهت بررسی نقش سیستم اعصاب خودکار در واسطه‌گری اثر مهاری سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح اسید معده دو گروه از حیوانات واگوتومی شده یا رزرپین دریافت کردند.

نتایج: سولفید هیدروژن سدیم ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده به‌وسیله‌ی کارباکول را کاهش داد ($P<۰/۰۵$). اثر مهاری سولفید هیدروژن بر ترشح اسید معده در حیواناتی که تحت عمل جراحی واگوتومی قرار گرفته بودند، بیشتر از حیواناتی بود که رزرپین دریافت کرده بودند.

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که بخشی از اثر مهاری سولفید هیدروژن بر ترشح اسید معده از طریق سیستم عصبی سمپاتیک، میانجی‌گری می‌شود.

واژگان کلیدی: ترشح اسید معده، سیستم اعصاب خودکار، سولفید هیدروژن سدیم، موش صحرایی

تاریخ دریافت: ۹۰/۹/۱ **تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۲/۲۰**

مقدمه

مطالعات اخیر سولفید هیدروژن (H_2S) را پس از گازهای مونوکسیدکربن و نیتریک اکساید، به عنوان سومین ناقل گازی در بافت‌های پستانداران معرفی می‌کنند (۲-۱).

این گاز در بدن پستانداران در نتیجه‌ی فعالیت دو آنزیم کلیدی به نام‌های سیتاتیونین گاما لیاز و سیستاتیونین بتا سینتاز از پیش‌ساز اسید آمینه‌ی ال-سیستئین تولید می‌شود (۳). تا به حال نقش‌های فیزیولوژیک متعددی از سولفید هیدروژن در بافت‌های مختلف بدن پستانداران نشان داده شده است که برخی از آنها عبارت است از تسهیل حافظه، تعدیل نورونی، شل کردن عضله‌ی صاف عروقی (۴-۶، ۱۸). بررسی‌های اخیر نشان داده‌اند که سولفید هیدروژن با منشأ داخلی و همچنین تجویز فارماکولوژیک آن، پیش‌سازها یا دهنده‌های آن اثرات آنتی‌اکسیدانی و حفاظتی قابل ملاحظه‌ای در برابر مدل‌های مختلف آسیب بافتی اعمال می‌کند (۷-۹).

ژن هر دو آنزیم دخیل در تولید سولفید هیدروژن با منشأ داخلی در مخاط معده بیان می‌شود و مطالعات نشان داده‌اند که سولفید هیدروژن سرعت ترمیم زخم معده را افزایش داده و همچنین اثر حفاظتی در برابر عوامل ایجادکننده‌ی زخم معده ایفا می‌کند (۷، ۹-۱۱).

در بین مطالعاتی که اثر حفاظتی یا درمانی سولفید هیدروژن را در معده نشان داده‌اند، می‌توان گفت که تا به‌حال هیچ‌کدام به اثر ضد ترشحی این گاز بر ترشح اسید معده نپرداخته‌اند، بنابراین یکی از اهداف این مطالعه، بررسی اثر سولفید هیدروژن بر ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده به‌وسیله‌ی پنتاگاسترین وکارباکول می‌باشد و با توجه به نقش کلیدی سیستم اعصاب خودکار در تنظیم ترشح اسید معده، نقش این سیستم در میانجی‌گری اثر سولفید هیدروژن بر ترشح اسید معده به عنوان هدف بعدی مورد بررسی قرار می‌گیرد.

روش

در این تحقیق موش‌های صحرایی نر از نژاد Wistar با محدوده‌ی وزنی ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات، تحت شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی و دمای $22 \pm 2\ ^{\circ}C$ نگهداری شده و دسترسی آزاد به آب و خوراک دام (تهیه شده از خوراک دام تهران) داشتند. کلیه‌ی آزمایش‌ها بر اساس قوانین کمیته‌ی اخلاق در پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهواز انجام شد. جهت انجام کلیه‌ی آزمایش‌ها، حیوانات ۲۴ ساعت قبل از انجام آزمایش از غذا محروم شدند، اما دسترسی آزاد به آب داشتند. ***مواد:*** مواد مورد استفاده در این مطالعه: سود تترازول، بافرهای ۴، ۷ و همچنین کلرور سدیم از شرکت مرک (آلمان) و سولفید هیدروژن سدیم، پنتاگاسترین، کارباکول و رزرپین از شرکت سیگما خریداری شد.

گروه‌های آزمایشی: در این تحقیق تعداد ۵۶ سر موش صحرایی انتخاب شده و به صورت تصادفی در ۷ گروه ۸تایی قرار گرفتند. گروه‌ها عبارت‌اند از:

۱-گروه کنترل کارباکول ۲- گروه کارباکول + سولفید هیدروژن سدیم ۳- گروه کنترل پنتاگاسترین ۴- گروه پنتاگاسترین + سولفید هیدروژن ۵- گروه واگوتومی + سولفید هیدروژن ۶- گروه کنترل رزرپین ۷- گروه رزرپین + سولفید هیدروژن سدیم.

آماده‌سازی حیوانات و اجرای پروتکل‌های جراحی: جهت انجام آزمایش‌ها، ابتدا حیوان با تزریق داخل صفاقی داروهای بیهوشی کتامین و زایلازین (به‌ترتیب با مقادیر ۶۰ mg/kg و ۱۵ mg/kg) بیهوش می‌گردید. در حین انجام آزمایش، از رفلکس، عقب کشیدن پای حیوان توسط نیشگون گرفتن پنجه‌ی پا هر ۲۰ دقیقه جهت بررسی عمق بیهوشی استفاده می‌شد. در صورت مثبت شدن رفلکس حیوان، یک سوم دوز اولیه‌ی مواد بیهوشی را به صورت داخل صفاقی جهت حفظ سطح مناسب بیهوشی مجدداً دریافت می‌کرد (۱۷).

در طول اجرای آزمایش، درجه‌ی حرارت بدن حیوان با استفاده از یک دماسنج مقعدی کنترل می‌گردید و با کمک یک پتوی برقی (Harvard, UK) در دمای ۳۷ °C حفظ می‌شد. عمل لاپاراتومی جهت شستشو و کانول‌گذاری جهت اتساع معده انجام می‌شد. به این ترتیب که پس از برش طولی شکم، کاتتر پلی‌اتیلن (با قطر خارجی۳mm) از طریق ابتدای دوازدهه در داخل معده قرار داده می‌شد و در محل اسفنکتر پیلور با نخ بخیه محکم می‌شد. در شروع هر آزمایش، معده توسط محلول سرم فیزیولوژی (نرمال سالین) با دمای ۳۷ °C و pH برابر ۷ چندین بار شستشو داده می‌شد تا محلول خروجی از معده کاملاً شفاف گردد.

در مطالعه‌ی حاضر جهت تحریک ترشح اسید معده از محرک‌های پنتاگاسترین و کارباکول استفاده شد. هدف از اجرای گروه‌های پنتاگاسترین و رزرپین به‌دست آوردن الگوی ترشحی اسید معده در پاسخ به این محرک‌ها می‌باشد به این منظور پس از آماده کردن حیوانات در گروه‌های کنترل فوق‌الذکر، حیوانات در گروه ۱ کارباکول را با دوز ۲۰μg/kg به صورت داخل وریدی از طریق یکی از وریدهای دمی دریافت می‌کردند (۱۶)، حیوانات در گروه ۳ پنتاگاسترین را با دوز ۲۰μg/kg نیز به صورت داخل وریدی دریافت می‌کردند (۱۵) و حیوانات در گروه ۶ رزرپین را با دوز ۱ mg/kg به صورت داخل صفاقی ۲۲ ساعت قبل از اجرای آزمایش دریافت می‌کردند (۱۲). درگروه‌های کنترل پنتاگاسترین و کارباکول پس از تجویز محرک، برون‌ده ترشح اسید معده در فواصل زمانی ۱۵ دقیقه‌ای به مدت حداقل ۱۲۰ دقیقه جهت به‌دست آوردن الگوی ترشحی اسید معده در پاسخ به این محرک‌ها اندازه‌گیری می‌شد. در گروه کنترل رزرپین اندازه‌گیری اسید معده به روش فوق ۲۲ ساعت بعد از رزرپیناسیون حیوان صورت گرفت. در پروژه‌ی حاضر جهت بررسی اثر سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده به وسیله‌ی پنتاگاسترین و کارباکول دو گروه حیوان انتخاب شدند (گروه‌های ۲ و۴). در گروه ۲ میزان ترشح اسید معده در پاسخ به کارباکول به صورت متوالی در فواصل ۱۵ دقیقه‌ای اندازه‌گیری می‌شد و زمانی که ترشح اسید در طی دو دوره‌ی متوالی ۱۵ دقیقه‌ای به میزان نسبتاً ثابتی رسید. حیوان سولفید هیدروژن سدیم را به مقدار ۸۰ μg/kg به صورت یک دوز واحد وریدی دریافت می‌کردند (۲۰،۱۹). در گروه ۴، میزان ترشح اسید معده در پاسخ به پنتاگاسترین مانند گروه ۲ اندازه‌گیری می‌شد و همانند گروه ۲ زمانی که ترشح اسید در طی دو دوره‌ی متوالی ۱۵ دقیقه‌ای به میزان نسبتاً ثابتی رسید. حیوان سولفید هیدروژن سدیم را به مقدار ۸۰ μg/kg به صورت یک دوز واحد وریدی دریافت می‌کردند.

در همه‌ی گروه‌ها اندازه‌گیری ترشح اسید بعد از تجویز سولفید هیدروژن سدیم ادامه می‌یافت. به منظور بررسی دخالت سیستم عصبی پاراسمپاتیک در بروز اثر مهاری سولفید هیدروژن بر ترشح اسید معده، در مطالعه‌ی حاضر قطع عصب واگ در سطح گردن (Cervical vagotomy) انجام شد. جهت قطع اعصاب واگ در سطح گردن بعد از باز نمودن و کنار زدن عضلات ناحیه‌ی گردنی و پدیدار شدن اعصاب واگ راست و چپ و جدا نمودن آنها از شریان کاروتید، این اعصاب به صورت دو طرفه (Bilateral) جدا و قطع می‌شوند (۱۲).

به دلیل این که بعد از واگوتومی میزان ترشح اسید معده به شدت کاهش می‌یابد، بنابراین در این پروتکل جهت ترشح اسید معده از پنتاگاسترین با دوز ۲۰ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد (۱۳). در این پروتکل زمانی که میزان ترشح اسید حداقل در طی دو دوره‌ی ۱۵ دقیقه‌ای متوالی تقریباً به یک مقدار ثابت رسید، مانند پروتکل‌های قبلی سولفید هیدروژن به مقدار ۸۰ میکروگرم بر کیلوگرم به صورت داخل وریدی تجویز شد و اندازه‌گیری اسید معده ادامه خواهد یافت. جهت بررسی نقش سیستم عصبی آدرنرژیک در بروز اثر مهاری سولفید هیدروژن بر ترشح

اسید معده، از داروی رزرپین استفاده می‌شود. رزرپین با تخلیه‌ی ذخایر کاتکول آمین‌ها باعث مسدود نمودن عقده‌های سیستم عصبی سمپاتیک می‌گردد و بدین ترتیب با لیز شیمیایی این سیستم آن را حذف می‌کند (۱۴،۱۲). جهت آماده‌سازی رزرپین به ترتیب ذیل عمل شد. ابتدا ۸۰mg رزرپین در ۰/۳ میلی‌لیتر محلول اسید استیک گلاسیال حل می‌گردد و حجم محلول با استفاده از آب مقطر دوبار تقطیر به ۸۰ میلی‌لیتر رسانده می‌شود و سپس محلول رزرپین ۲۲ ساعت قبل از آزمایش با دوز ۱mg/kg و حجم یک میلی‌لیتر به صورت داخل صفاقی تزریق می‌گردید (۱۴،۱۲). در این آزمایش، زمانی که میزان ترشح اسید حداقل در طی سه دوره‌ی ۱۵ دقیقه‌ای تقریباً به یک مقدار ثابت رسید، مانند پروتکل‌های قبلی سولفید هیدروژن به مقدار ۸۰ میکروگرم بر کیلوگرم به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود.

اندازه‌گیری میزان ترشح اسید معده: 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 می‌گردید و این عمل به صورت متوالی تا انتهای آزمایش ادامه داشت (۱۲). پس از اتمام جراحی و شستشوی معده، در تمامی گروه‌ها، حداقل ۶۰ دقیقه دوره بهبودی (Recovery) در نظر گرفته می‌شد تا ترشح اسید در این مدت به مقدار تقریباً ثابت برسد (۲). محتویات تخلیه‌شده‌ی معده از نظر میزان اسید توسط تیتراتور اتوماتیک (PHM Radiometer, Copenhagen; Denmark), با محلول سود ۰/۰۱ نرمال تیترو اندازه‌گیری می‌شد و به صورت μEqH^+ در ۱۵ دقیقه بیان می‌شد (۲۰). جهت نشان دادن اثر سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده از آزمون آماری Repeated measurement One-way ANOVA استفاده شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار از میانگین بیان شده‌اند و تفاوت P<۰/۰۵* به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

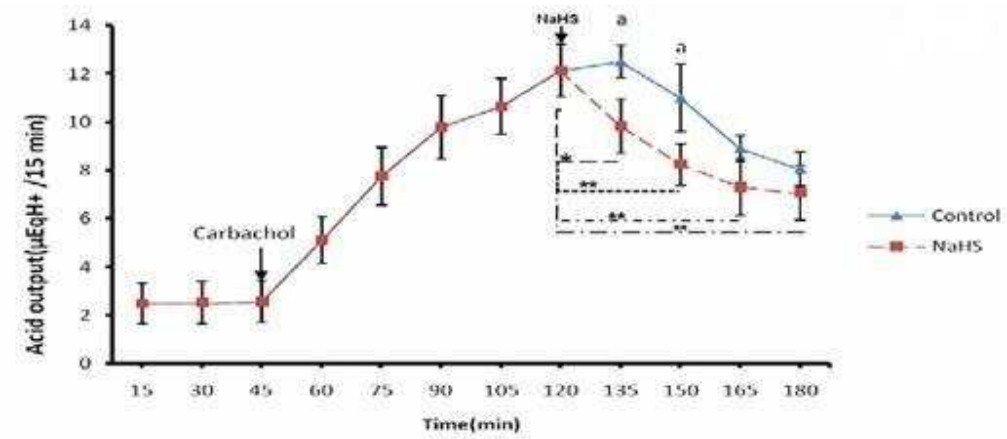
نتایج

اثر سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده به‌وسیله کارباکول: همان طوری که در نمودار ۱ نشان داده شده است، میزان ترشح اسید معده، ۱۵ دقیقه پس از تجویز کارباکول شروع به افزایش کرده و این روند صعودی تا ۹۰ دقیقه بعد همچنان ادامه داشته است. اما پس از آن سیر خفیف نزولی را نشان داد و حتی بعد از ۱۳۵ دقیقه میزان ترشح اسید همچنان بالاتر از میزان پایه می‌باشد. همان‌طور که در نمودار ۱ مشاهده می‌شود، ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده در پاسخ به کارباکول پس از تجویز سولفید هیدروژن سدیم به صورت معناداری کاهش یافت (P<۰/۰۱ , P<۰/۰۵).

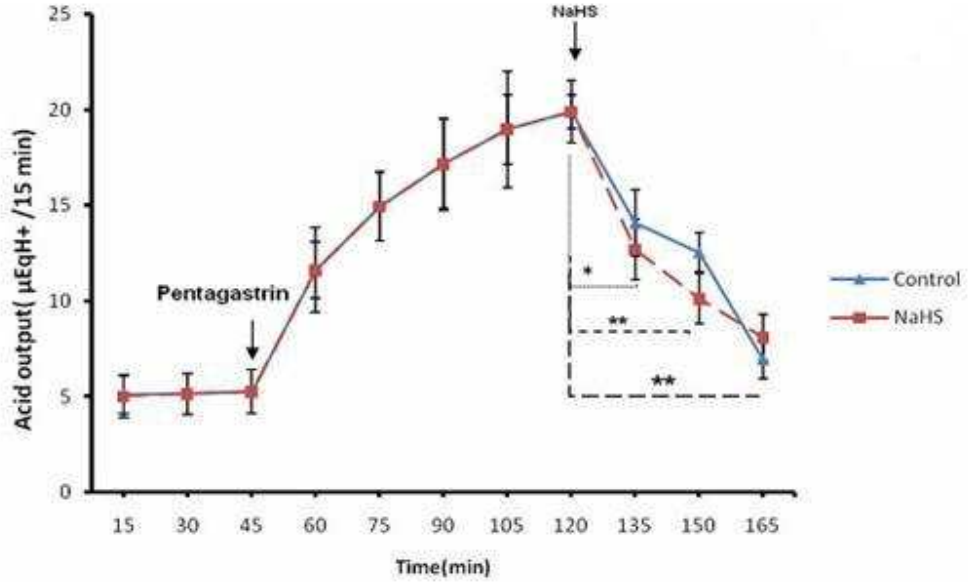
اثر سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده به‌وسیله‌ی پنتاگاسترین: همان‌طوری که در نمودار ۲ نشان داده شده است، میزان ترشح اسید معده ۳۰ دقیقه پس از تجویز پنتاگاسترین به اوج ترشح رسیده و حداقل به مدت یک ساعت در بالاترین مقدار خود باقی ماند و سپس شروع به کاهش نمود. نمودار ۲ نشان می‌دهد که سولفید هیدروژن سدیم ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده در پاسخ به پنتاگاسترین را به‌طور کاملاً معناداری کاهش می‌دهد (۰/۰۵ >*P , ۰/۰۱>**P).

اثر سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده به‌وسیله‌ی پنتاگاسترین در حیواناتی که تحت عمل جراحی واگوتومی قرار گرفتند: همان‌طوری که در نمودار ۳ نشان داده شده است، ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده در پاسخ به پنتاگاسترین در حیواناتی که تحت عمل جراحی قطع دو طرفه‌ی عصب واگ قرار گرفتند، پس از تجویز سولفید هیدروژن سدیم به صورت معناداری کاهش یافت (P<۰/۰۱ , P<۰/۰۵).

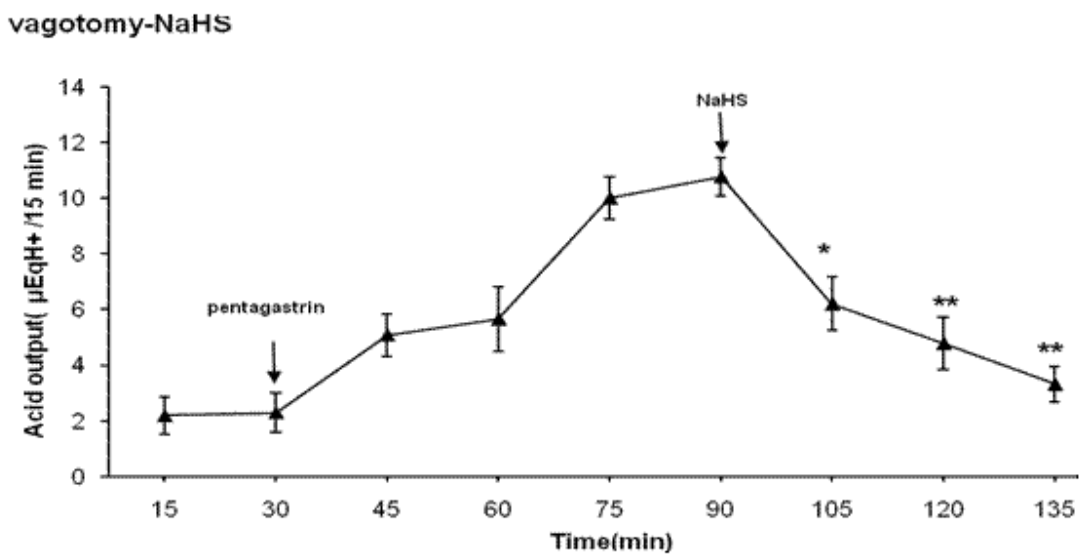
اثر سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح اسید معده در حیواناتی که رزرپین دریافت کرده بودند: همان‌طوری که در نمودار ۴ نشان داده شده است، میزان ترشح اسید معده، ۲۲ ساعت پس از تجویز رزرپین بسیار بالاتر از میزان پایه می‌باشد که نشان‌دهنده‌ی حذف سیستم عصبی سمپاتیک می‌باشد و در دوره‌ی زمانی بررسی میزان ترشح که بیش از ۱۰۰ دقیقه می‌باشد، ترشح اسید معده مقدار تقریباً ثابتی را نشان می‌دهد. نمودار ۴ نشان می‌دهد که سولفید هیدروژن سدیم ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده در پاسخ به رزرپین تا ۳۰ دقیقه پس از تجویز NaHS تغییر نمی‌دهد، اما بعد از آن، یعنی اندازه‌گیری سوم (۴۵ دقیقه بعد از تجویز) کاهش معناداری را نشان می‌دهد (P<۰/۰۵).



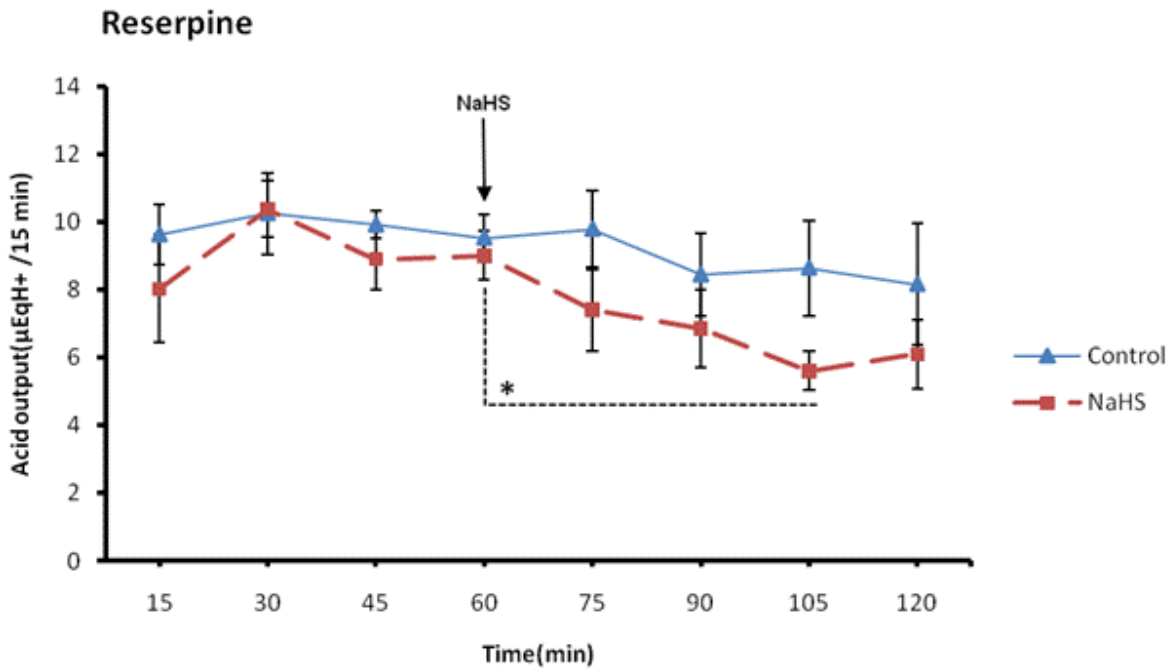
شکل ۱: Control: این منحنی اثر کارباکول بر ترشح اسید معده را در حیوانات گروه کنترل نشان می‌دهد؛ NaHS: این منحنی اثر سولفید هیدروژن سدیم (۸۰ میکروگرم بر کیلوگرم) را بر ترشح تحریک شده اسید معده‌ی ناشی از کارباکول نشان می‌دهد. (n=۸ , *P<۰/۰۵ , **P<۰/۰۱) درمقایسه با زمان قبل از دریافت NaHS). a(P<۰/۰۵) میزان ترشح اسید بین گروه کنترل و NaHS را نشان می دهد.



شکل۲: Control: این منحنی اثر پنتاگاسترین بر ترشح اسید معده را در حیوانات گروه کنترل نشان می‌دهد؛ NaHS: این منحنی اثر سولفید هیدروژن سدیم (۸۰ میکروگرم بر کیلوگرم) را بر ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده‌ی ناشی از پنتاگاسترین (۲۰ µg/kg, i.v.) نشان می‌دهد. (n=۸ , *P<۰/۰۵ , **P<۰/۰۱) در مقایسه با زمان قبل از دریافت NaHS).



شکل ۳: NaHS: اثر سولفید هیدروژن بر ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده در پاسخ به پنتاگاسترین (۲۰ µg/kg, i.v.) در حیواناتی که تحت عمل جراحی واگوتومی قرار گرفته بودند (n=۸ , *P<۰/۰۵ , **P<۰/۰۱) در مقایسه با زمان قبل از دریافت NaHS).



شکل۴: Control: این منحنی اثر رزرپین (1mg/kg, i.p.) بر ترشح اسید معده را در حیوانات گروه کنترل نشان می‌دهد؛ NaHS: این منحنی اثر سولفید هیدروژن سدیم (۸۰ میکروگرم بر کیلوگرم) را بر ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده‌ی ناشی از رزرپین نشان می‌دهد. (n=۸ , *P<۰/۰۵) درمقایسه با زمان قبل از دریافت NaHS)

بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ۱) سولفید هیدروژن سدیم (دهنده‌ی سولفید هیدروژن) ترشح تحریک اسید معده در پاسخ به کارباکول و پنتاگاسترین را کاهش می‌دهد ۲) سیستم عصبی پاراسمپاتیک نقشی در میانجی‌گری اثر مهاری سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح اسید معده ندارد و ۳) به نظر می‌رسد بخشی از اثر مهاری سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده از طریق سیستم عصبی کاتکول آمینرژیک واسطه‌گری می‌شود.

همانطوری‌که که قبلاً در بخش مقدمه اشاره شد، سولفید هیدروژن از طرق مختلف همانند اعمال اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی سد مخاطی معده را در برابر عوامل آسیب‌رسان و مخدوش‌کننده مقاوم می‌کند و تا به‌حال مطالعات به اثر ضد ترشحی آن بر ترشح اسید معده نپرداخته‌اند (۹).

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سولفید هیدروژن سدیم، ترشح اسید معده را در پاسخ به هر دو محرک پنتاگاسترین و کارباکول به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد. این نتایج پیشنهاد می‌کنند که احتمالاً بخشی از اثرات حفاظتی سولفید هیدروژن سدیم در مخاط معده از طریق کاهش ترشح مهمترین عامل مخدوش‌کننده‌ی سد دفاعی معده، یعنی اسید معده می‌باشد. سیستم عصبی پاراسمپاتیک از طریق عصب واگ ترشح اسید معده را تنظیم می‌کند.

واگ از طریق تحریک گیرنده‌های موسکارینی نوع ۳، به‌طور مستقیم سلول‌های دیواره‌ای را تحریک کرده و منجر به ترشح اسید معده می‌گردد. همچنین واگ از طریق تحریک غیر مستقیم سلول‌های G و ترشح گاسترین (گاسترین نیز هم به صورت مستقیم و هم غیر مستقیم یعنی تحریک ترشح هیستامین) و همچنین تحریک غیر مستقیم سلول‌های ECL و آزادسازی هیستامین منجر به تحریک شدید ترشح اسید می‌گردد. فعال شدن عصب واگ می‌تواند در نتیجه‌ی اتساع معده در طی فاز معدی باشد (شروع رفلکس واگی–واگی از نوع تحریکی) و یا در پاسخ به فعال شدن گیرنده‌های چشایی، بویایی، دیدن و فکر کردن به غذا و در نتیجه‌ی ارسال پیام‌ها به مرکز واگ در بصل‌النخاع و فعال شدن فیبرهای حرکتی ـ ترشحی که به معده می‌روند (یعنی فعال شدن واگ در طی فاز سری ترشح اسید معده) باشد (۲۰،۱۲).

تنظیم‌کننده‌ی کلیدی ترشح اسید معده، رفلکس‌های واگی ـ واگی تحریکی و مهاری می‌باشد، یعنی اینکه بر اساس مطالعات انجام شده رفلکس واگی ـ واگی از نوع تحریکی، عامل ترشح اسید معده در فازهای سری و معدی می‌باشد و رفلکس واگی ـ واگی از نوع مهاری با تحریک آزاد شدن میانجی‌های مهاری مثل نیتریک‌اکسید (NO) و پپتید فعال‌کننده‌ی عروقی روده‌ای (VIP) منجر به مهار ترشح اسید معده می‌گردد (۱۲).

با توجه به مطالب فوق و این که برخی از عوامل مثل اتساع مری با تحریک رفلکس واگی ـ واگی مهاری منجر به مهار ترشح اسید معده می‌گردند (۱۲). در این مطالعه به منظور تعیین مکانیزم اثر مهاری سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح اسید معده، یک گروه از حیوانات تحت عمل جراحی قطع دو طرفه‌ی عصب واگ قرار گرفتند. به دلیل این که پس از واگوتومی ترشح اسید معده به شدت کاهش می‌یابد، ترشح اسید معده در این حیوانات به‌وسیله‌ی پنتاگاسترین تحریک شد (۱۳،۱۲).

همان‌طوری که در نمودار ۳ نشان داده شده است، پس از قطع عصب واگ، اثر مهاری سولفید هیدروژن بر ترشح اسید معده همچنان ادامه داشت. بنابراین می‌توان گفت که فیبرهای غیر آدرنرژیک غیرکولینرژیک مهاری عصب واگ نقشی در میانجی‌گری اثر مهاری سولفید هیدروژن بر ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده ندارند. به منظور بررسی سیستم عصبی سمپاتیک در میانجی نمودن اثرات مهاری سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح اسید معده، دو گروه حیوان تحت

بررسی قرار گرفتند. در گروه اول (گروه کنترل رزرپین) برای نشان دادن الگوی ترشحی اسید معده پس از حذف سیستم عصبی سمپاتیک انجام شد، حیوانات ۲۲ ساعت قبل از عمل جراحی رزرپین که یک تخلیه‌کننده‌ی ذخایر کاتکول آمین‌ها می‌باشد را دریافت کردند.

همان‌طوری‌که در نمودار ۴ نشان داده شده است، میزان ترشح پایه‌ی اسید معده پس از دریافت رزرپین افزایش قابل ملاحظه‌ای پیدا کرده و در طول ۲ ساعت که اندازه‌گیری به صورت ممتد انجام شد، ترشح پایه‌ی اسید معده همچنان بالا باقی می‌ماند.

در گروه ۷ (گروه رزرپین+سولفید هیدروژن) سولفید هیدروژن سدیم حداقل در طی نیم ساعت اول پس از تجویز تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر میزان ترشح اسید نداشت، اما پس از آن، همان‌طوری‌که در نمودار ۴ نشان داده شده است کاهش معنادار به چشم می‌خورد. بنابراین به نظر می‌رسد که بخشی از اثر مهاری سولفید هیدروژن بر ترشح پایه‌ی اسید معده از طریق سیستم عصبی کاتکول آمینرژیک میانجی‌گری می‌شود، نتیجه‌ای که می‌توان از عدم تأثیر آن در طی نیم ساعت اول پس از تجویز بر ترشح اسید معده مشاهده نمود. اما پس از آن ظهور اثر مهاری در حیواناتی که رزرپین دریافت کرده‌اند، نقش سیستم عصبی سمپاتیک را در میانجی نمودن اثر مهاری سولفید هیدروژن بر ترشح اسید ضعیف می‌کند. نتیجه‌گیری کلی: سولفید هیدروژن سدیم ترشح تحریک‌شده‌ی اسید معده را در پاسخ به محرک‌های پنتاگاسترین و کارباکول کاهش می‌دهد، نتیجه‌ای که به دلیل نشان دادن اثر ضد ترشحی (آنتی‌اسید) سولفید هیدروژن می‌تواند یک افق کاربردی نیز برای این تحقیق بگشاید. همچنین نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که سیستم عصبی خودکار نقش زیادی در میانجی نمودن اثر مهاری سولفید هیدروژن سدیم بر ترشح اسید معده ندارد و جهت روشن نمودن مکانیزم دقیق اثر مهاری سولفید هیدروژن بر ترشح اسید معده نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله بر خود لازم می‌دانند تا از پشتیبانی مالی حوزه‌ی معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تشکر و قدردانی نمایند. این مطالعه، بخشی از پایان‌نامه‌ی کارشناسی‌ارشد دانشجوی فیزیولوژی، آقای حسن عسکری می‌باشد (PRC 107).

References

1- Moore PK, Bhatia M, Moochhala S. Hydrogen sulfide: from the smell of the past to the mediator of the future?. Trends Pharmacol Sci. 2003; 24: 609-11.
2-Wang R. Two's company, three's a crowd: can H_2S be the third endogenous gaseous transmitter?. FASEB J. 2002; 16(13): 1792-8.
3-Bhatia M. Hydrogen sulfide as a vasodilator. IUBMB Life. 2005; 57: 603-6.
4-Zhao W, Zhang J, Lu Y, Wang R. The vasorelaxant effect of H_2S as a novel endogenous gaseous K_{ATP} channel opener. EMBO J. 2001; 20(21): 6008-16.
5-Kimura H. Hydrogen sulfide as a neuromodulator. Mol Neurobiol. 2002; 26(1): 13-9.
6-£owicka E, Beltowski J. Hydrogen sulfide (H_2S) –the third gas of interest for pharmacologists. Pharmacological Reports. 2007; 59: 4-24.
7- Fiorucci S, Antonelli E, Distrutti E, Rizzo G, Mencarelli A. Inhibition of hydrogen sulfide generation contributes to gastric injury caused by anti- inflammatory nonsteroidal drugs. Gastroenterology. 2005; 129(4): 1210-24.
8- Zhu XY, Yan XH, Chen SJ. H_2S protects myocardium against ischemia/reperfusion injury and its effect on c-Fos protein expression in rats. Sheng Li Xue Bao. 2008; 60(2): 221-7.
9- Yonezawa D, Sekiguchi F, Miyamoto M, Taniguchi E, Honjo M. A protective role of hydrogen sulfide against oxidative stress in rat gastric mucosal epithelium. Toxicology. 2007; 241:11-8.
10- Lou LX, Geng B, Du JB, Tang CS. Hydrogen sulphide-induced hypothermia attenuates stress- related ulceration in rats. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008; 35(2): 223-8.
11- Wallace JL, Dicay M, McKnight W, Martin GR. Hydrogen sulfide enhances ulcer healing in rats. FASEB J. 2007; 21(14): 4070-6.
12- Mard SA, Gharib Naseri MK, Badavi M. Gastric secretions affected by esophageal distention in the rat. J Gastroenterol. 2009; 44: 132–8.
13- Boichot E, Wallace JL, Germain N, Corbel M, Lugnier C. Anti-Inflammatory Activities of a New Series of Selective Phosphodiesterase 4 Inhibitors Derived from9-Benzyladenine.JPET.2000; 292: 647–53.
14- Ma XJ, Lu GC, Song SW, Liu W, Wen ZP. The features of reserpine-induced gastric mucosal lesions. Acta Pharmacologica Sinica. 2010; 31: 938-43.
15- Nabavizadeh F, Alizadeh AM, Sadroleslami Z, Soheila Adeli. Gastroprotective effects of amygdaline on experimental gastric ulcer: Role of NO and TNF-α. J Med Plant Res. 2011; 5(14): 3122-7.
16- Tashima K, Nishijima M, Fujita A, Kubomi M, Takeuchi K. Acid secretory changes in streptozotocin-diabetic rats: different responses to various secreagogues. Dig Dis Sci. 2000; 45(7):1352-8.
17- Ishiguchi T, Nakajima M, Sone H , Tada H, Kumagai AK. Gastric distension-induced pyloric relaxation: central nervous system regulation and effects of acute hyperglycemia in the rat. J Physiol. 2001; 533: 801–13.
18- Linden DR, Levitt MD, Farrugia G, Szurszewski JH. Endogenous Production of H2S in the Gastrointestinal Tract: Still in Search of a Physiologic Function.Antioxid Redox Signal.2010;12: 1135–46.
19- Mard SA, Neisi N, Solgi G, Hassanpour M, Darbor M. Gastroprotective Effect of NaHS Against Mucosal Lesions Induced by Ischemia-Reperfusion Injury in Rat. Dig Dis Sci. Cited [2012 Jan 22]; DOI: 10.1007/s10620-012-2051-5.
20-Mard SA, Maleki M, Gharib Naseri MK, Saberi AH. Effects of endogenous production and exogenous administration of H_2S on gastric acid secretion in rats. Physiol Pharmacol 2011, 15(4): 499-506.

Evaluation of the intervention of autonomic nervous system in mediating the inhibitory effect of NaHS on stimulated-gastric acid secretion in rats

Seyyed Ali Mard[1*], Hassan Askari[2], Mohammad Kazem Gharib Naseri[3]

1- Assistant professor, Dept of Physiology, School of Medicine, Physiology Research Center, Research Institute for Infectious diseases of Digestive System, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2- M.Sc student of Physiology, Dept of Physiology, School of Medicine, Physiology Research Center, Research Institute for Infectious diseases of Digestive System, Member of Student Research Committee, Ahvaz JundiShapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3- Professor, Dept of Physiology, School of Medicine, Physiology Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

[*]Corresponding Author:
Seyyed Ali Mard, Dept of Physiology, School of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tell: 09166118532
Email: alimard77@gmail.com; mard-sa@ajums.ac.ir

Abstract

Background: Many studies have shown that H_2S protects the gastric mucosa on different models of stress but till now there are few studies about the effects of H_2S on gastric acid secretion. Therefore, the aim of the present study was to investigate the role of autonomic nervous system in mediating the inhibitory effect of hydrogen sulfide donor (NaHS) on stimulated gastric acid secretion in rats.

Methods: Fifty-six male Wistar rats (180-220gr) were randomly divided into 7 groups (8 in each). To gastric catheterization and measurement the gastric acid output, animals underwent a midline laparatomy under a mixture of ketamine and xylasine anesthesia. When the stimulated gastric acid output was relatively constant for thirty min in response to carbachol and pentagastrin, animals received NaHS (80 µg/kg,i.v).To determine the role of autonomic nervous system in mediating the inhibitory effect of NaHS on gastric acid secretion, two groups of animals underwent vagotomy or reserpination.

Results: NaHS decreased carbachol-induced gastric acid secretion ($p<0.05$). The inhibitory effect of NaHS on gastric acid secretion in vagotomized rats was higher than in reserpinized rats.

Conclusion: The finding of the present study showed the inhibitory effect of NaHS on gastric acid secretion is partly mediated by sympathetic nervous system.

Key words: gastric acid secretion, autonomic nervous system, NaHS, rat.

Received: 22.11.2011 **Accepted: 10.03.2012**