

دکتر مهری کدخدایی، گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر عباس پوستی، گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
فاطمه شهبازی، گروه فیزیولوژی دانشکده علوم دانشگاه تهران  
دکتر هوشنگ فرمند، گروه فیزیولوژی دانشکده علوم دانشگاه تهران  
دکتر معصومه جرجانی، گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### Inhibition of Histaminergic Receptors in Rat Jejunum by Indacrinone ABSTRACT

Indacrinone is a loop diuretic which also has uricosuric, kaliuretic, saliuretic and natriuretic effects. Since it has been reported that this drug has several actions in different organs, we decided to evaluate its mechanism of action on the rat jejunum smooth muscle. After preparation of the tissues, different concentrations of indacrinone were applied. Doses of  $8.2 \times 10^{-6}$  M,  $2.7 \times 10^{-5}$  M,  $8.2 \times 10^{-5}$  M and  $2.7 \times 10^{-4}$  M were all effective in a dose dependent manner to relax the muscle. Increase in the drug concentration resulted in much faster reduction in twitch amplitude.

The jejunum is innervated by adrenergic, cholinergic, serotonergic and histaminergic systems. To find the mechanism of action of indacrinone in rat jejunum, experiments were conducted by appropriate receptor agonists and antagonists of the above systems. There was a marked increase in muscle contraction tone and amplitude by the use of histamine, while indacrinone prevented the increase induced by histamine.

It was concluded that Indacrinone may be a competitive antagonist for histamin receptors in rat jejunum muscle.

**Key Words:** Indacrinone; Histaminergic; Inhibition; Rat

### چکیده

اینداکرینون، یک ماده دیورتیک می‌باشد که علاوه بر اثر دیورتیکی دارای اثراتی از قبیل اوریکوزوریک، کالی‌اورتیک، سالی‌اوریک و ناتریورتیک نیز می‌باشد.

در مطالعه اخیر به صورت *in vitro* پس از آماده کردن بافت مورد نظر (قطعه‌ای از ژژونوم)، مقادیر  $8.2 \times 10^{-6}$  M،  $2.7 \times 10^{-5}$  M،  $8.2 \times 10^{-5}$  M و  $2.7 \times 10^{-4}$  M از اینداکرینون بر روی عضله مؤثر بوده سبب شل شدن عضله می‌گردد. این اثر وابسته به میزان دارو بوده و در میزان  $8.2 \times 10^{-5}$  M درصد مهار انقباضات به حداکثر می‌رسد و هرچه میزان دارو بیشتر باشد، کاهش

دامنه انقباضات سریعتر و در زمان کوتاهتری می‌باشد. عضله ژژونوم متأثر از سیستم عصبی آدرنرژیک، سروتونرژیک، کولینرژیک، هیستامینرژیک و دیگر سیستم‌ها می‌باشد. برای بدست آوردن مکانیسم عمل دارو، آزمایشاتی با آنتاگونیست‌های گیرنده‌های  $\alpha$  و  $\beta$  سیستم آدرنرژیک، به ترتیب فتولامین و پروپرانولول انجام گرفته و همچنین برای تخلیه کاتکولامین‌ها از عقده‌ها، از رزپین استفاده شد و نیز تأثیر دارو بر گیرنده‌های سروتونرژیک، کولینرژیک، هیستامینرژیک موجود در ژژونوم مجزای موش صحرائی بررسی گردید.

تأثیر اینداکرینون را بر انقباضات خودبخودی عضله صاف ژژونوم نیز بررسی نماییم. در این ارتباط کلیه سیستم‌های درگیر از جمله سیستم آدرنژیک، کولینرژیک و هیستامینرژیک مورد بررسی قرار گرفت که در نهایت اثر دارو به عنوان مهارکننده سیستم هیستامینرژیک مورد تأیید قرار گرفت.

## روش و مواد

### ساخت ژژونوم مجزای موش صحرایی (Rat)

حیوانات مورد آزمایش، موش‌های صحرایی دارای وزن بین ۲۵۰-۲۰۰ گرم بودند که تنها از جنس نر استفاده شد. شرایط نگهداری حیوانات، ثابت بود و تغذیه آنها مطابق استاندارد صورت می‌گرفت. حدوداً ۱۲ ساعت قبل از آزمایش، حیوان را جدا کرده و آنرا درون قفسی، گرسنه نگاهداشته تا روده‌ها تخلیه شده و تمیز شوند. در روز آزمایش حیوان را از طریق وارد آوردن ضربه‌ای به پشت سر کشته، بلافاصله شکم حیوان را باز نموده، سپس ناحیه ابتدایی ژژونوم (که شروع آن بعد از دئودنوم یعنی حدوداً ۱۰-۷ سانتیمتر بعد از معده می‌باشد) با دقت به قطعاتی بطول ۲-۲/۵ cm و بدون آنکه آسیب، خراش یا کششی به نسج وارد آید و جدا گردید. بافتها بلافاصله درون پتری حاوی محلول مغذی تیروداکسیژنه شده قرار گرفته و سپس با استفاده از پنس ظریف و قیچی، بافت پیوندی اطراف نسج را تمیز نمودیم. پس از آن توسط یک سرنگ حاوی محلول تیروید، داخل نسج را به آرامی شستشو داده و بعد از این مراحل، با استفاده از سوزن بسیار ظریف قسمت پائین نسج را توسط نخ به انتهای قلاب مانند یک میله شیشه‌ای (بطوری که نسج به میله نچسبد) متصل نموده و انتهای دیگر نسج نیز توسط نخ به ترانس دیوسر متصل گردید سپس مجموعه میله شیشه‌ای و بافت مربوطه را به حمام (بن) که حاوی ۲۰ CC محلول تیروداکسیژنه شده بود منتقل نمودیم. جریان اکسیژن به میزان لازم بطور دائمی در حمام برقرار است. حمام از یک استوانه شیشه‌ای دوجداره تشکیل شده است که در بین دو جدار آن، آب گرم با درجه حرارت  $37^{\circ}\text{C}$  که توسط بن ماری فراهم آمده، جریان دارد. بدین ترتیب درجه حرارت حمام در تمام طول مدت آزمایش ثابت و برابر  $37^{\circ}\text{C}$  می‌باشد. پس از سوار کردن قطعه ژژونوم بر روی میله شیشه‌ای و قرار دادن این مجموعه در داخل حمام، سرنخی را که مربوط به ترانس دیوسر است در داخل قلاب آن می‌اندازیم.

نتایج بدست آمده گویای این مطلب است که اینداکرینون در این بخش بر روی سیستم آدرنژیک، کولینرژیک، سروتونرژیک تقریباً هیچگونه اثری ندارد. ارزش آماری این نتایج با انجام paired t-test مورد ارزیابی قرار گرفت و اختلاف معنی‌داری بین نمونه و شاهد مشاهده نشد. با توجه به آزمایشات فوق این احتمال مطرح شد که این دارو از طریق مسدود کردن گیرنده‌های هیستامینی اثر می‌کند. برای بررسی اثر اینداکرینون بر روی این سیستم (سیستم هیستامینرژیک) ابتدا اثرات هیستامین بر روی انقباضات خودبخودی ژژونوم موش صحرایی مشاهده گردید که سبب افزایش تنوس و دامنه انقباضات در این عضله می‌گردد و سپس اثرات هیستامین در رابطه با اینداکرینون بررسی گردید. نتایج حاصل گویای این مطلب است که اینداکرینون از بروز اثر هیستامین در افزایش تنوس و دامنه انقباضات خودبخودی عضله ژژونوم ایزوله شده موش صحرایی جلوگیری می‌نماید. با بررسی‌های آماری نشان داده شد که اختلاف معنی‌داری بین اثرات مقادیر هیستامین شاهد و همان مقادیر از هیستامین پس از اینداکرینون وجود دارد ( $P < 0/001$ ). با افزایش میزان هیستامین به دو برابر میزان شاهد در حضور اینداکرینون اختلاف معنی‌داری بین اثرات هیستامین شاهد و هیستامین بعد از اینداکرینون مشاهده نشد و چنین نتیجه گرفته شد که احتمالاً اینداکرینون آنتاگونیست رقابتی هیستامین در ژژونوم مجزای موش صحرایی است.

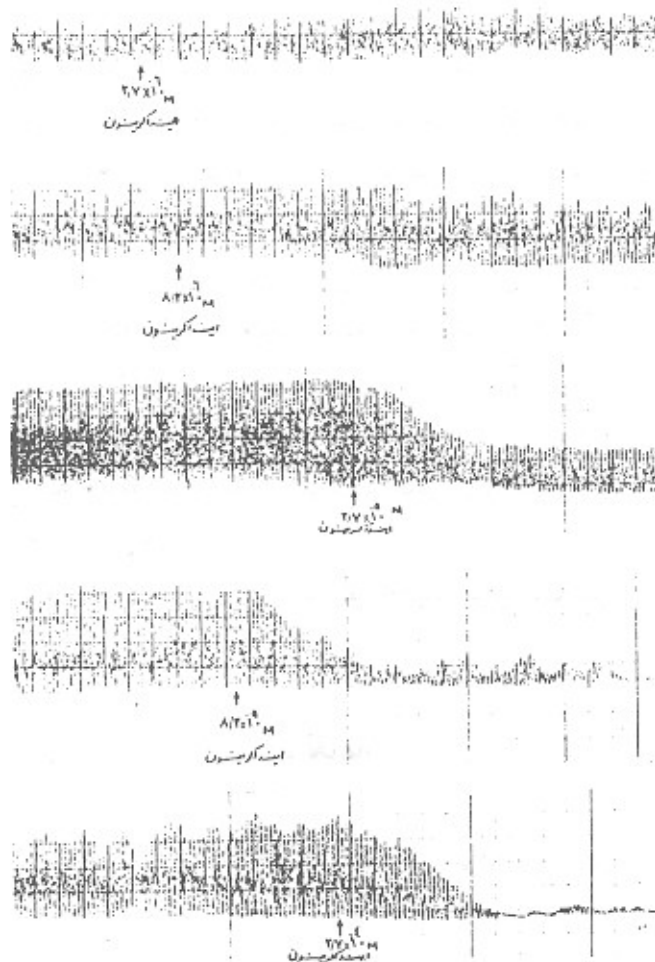
واژه‌های کلیدی: اینداکرینون؛ هیستامینرژیک؛ مهار؛ موش صحرایی

## مقدمه

اینداکرینون بعنوان یک مشتق اسید فنوکسی استیک با توقف جذب مجدد یون‌های سدیم، پتاسیم و کلر در قوس هنله اثرات دیورتیک خود را اعمال می‌نماید (۱-۴). اینداکرینون هم چنین موجب مهار پرفردت انتقال یونهای کلر در سلولهای پوست دوزیستان می‌شود (۵،۶). اثرات مشابهی از این دارو در تجربیات مختلف دیده شده است. از جمله اینکه اینداکرینون با اثر بر مکانیسم‌های انتقالی غشاء سلولی می‌تواند در کنترل حجم سلولها هم مؤثر باشد (۳، ۴، ۵). علاوه بر آن گزارش‌هایی از عمل این دارو در افزایش انقباضات دهلیز مجزای خوکی هندی وجود دارد که جزئیات دقیق و گیرنده‌های اختصاصی آنها هنوز تحت بررسی است. به منظور آشنایی بیشتر با مکانیسم اثر دارو بر آن شدیم تا

## یافته‌ها

۱- اثر اینداکرینون بر روی انقباضات خودبخودی عضله ژژونوم ایزوله موش صحرائی نر:  
اثرات اینداکرینون بر روی تغییرات دامنه انقباضات در منحنی ۱ و ۲ و تصویر ۱ نشان داده شده است. با توجه به منحنی و تصویر می‌توان دریافت که دارو سبب کاهش دامنه انقباضات می‌گردد. تصویر ۱- اثر مقادیر مختلف اینداکرینون بر روی انقباضات خودبخودی ژژونوم موش صحرائی



مقادیری از اینداکرینون به میزان  $2/7 \times 10^{-6} M$  تقریباً بر روی عضله بی‌اثر است ولی مقادیر بالاتر بعنوان مثال  $8/2 \times 10^{-6} M$ ،  $2/7 \times 10^{-5} M$ ،  $8/2 \times 10^{-5} M$ ،  $2/7 \times 10^{-4} M$  بر روی عضله مؤثر بوده و موجب شل شدن عضله می‌گردند. بطوری که با افزایش مقدار دارو، درصد مهار انقباضات نیز افزایش پیدا می‌کند. در میزان

$1gr-0/5$  تنظیم می‌کنیم. در تمام آزمایشات محلول تیرود مورد استفاده قرار گرفت که برای تهیه آن فسفات منوسدیک ( $NaH_2PO_4, H_2O$ )، کلرور کلسیم ( $CaCl_2, 2H_2O$ )، کلرور منیزیم ( $MgCl_2, 6H_2O$ )، کلرور پتاسیم (KCl) و کلرور سدیم (NaCl) با اطمینان از درجه خلوص بالای آنها استفاده گردید. به این ترتیب که ابتدا تیرود (۲۰ برابر غلیظتر از آنچه که در آزمایشات بکار برده می‌شد) تهیه می‌شد. محلول را در یخچال نگهداری کرده و قبل از انجام آزمایش، ۵۰ میلی‌لیتر از محلول تیرود غلیظ را به همراه ۱ گرم بی‌کربنات سدیم ( $NaHCO_3$ ) و نیز ۱ گرم گلوکز درون بشر ریخته و با آب مقطر دیونیزه شده به حجم یک لیتر رسانده و مورد استفاده قرار می‌گرفت. لازم به ذکر است که برای هر آزمایش، از محلول تازه تهیه شده استفاده می‌شد.

در این مطالعه از پودر هیستامین دی‌هیدروکلراید (داروپخش) و پودر اینداکرینون (MERK SHARP & DOHME) استفاده شد. اینداکرینون به کمک یک محلول قلیایی (مانند سود ۰/۱ نرمال) که قطره قطره بدان افزوده می‌شود در آب مقطر دیونیزه حل می‌شود. در چنین حالتی pH محلول حاصل خنثی خواهد بود. محلولهای دارویی در همان روز انجام آزمایش و بلافاصله قبل از مصرف تهیه می‌شدند. غلظت محلولهای دارویی طوری انتخاب می‌شد که به هنگام اضافه کردن مقادیر لازم به حمام، حجم محلول اضافه شده کمتر از یک دوم میلی‌لیتر بوده و ضمناً حجم اضافه شده در تمام موارد ثابت بود. به منظور جلوگیری از بروز تغییرات ناگهانی در محیط، سعی می‌شد تا محلولهای دارویی به آرامی به حمام اضافه شود. در تمام آزمایشات برای ثبت حرکات از دستگاه فیزیوگراف نوع سی‌پی‌ام استفاده گردید.

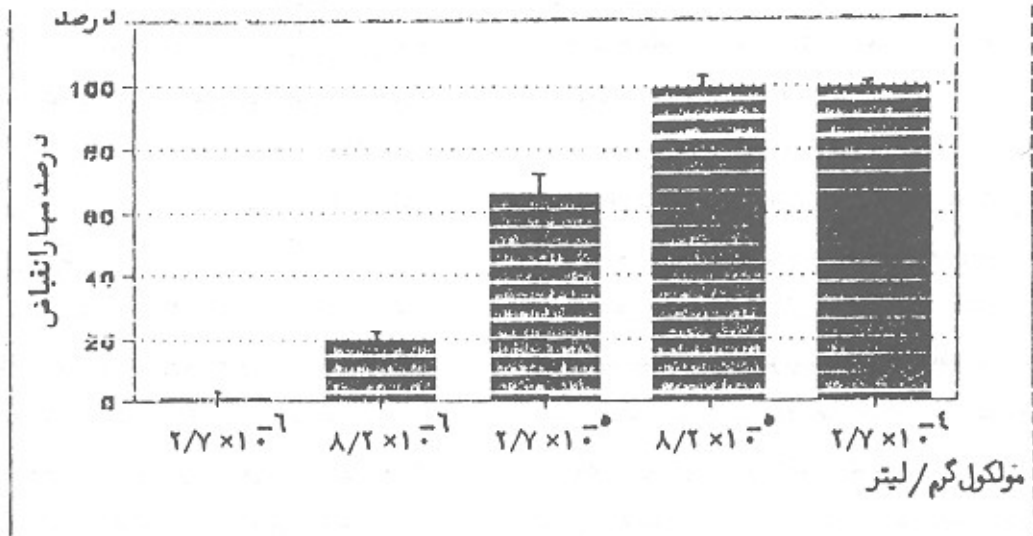
## مشخصات آزمایش

اینداکرینون به مقادیر  $2/7 \times 10^{-6} M$  و  $8/2 \times 10^{-6} M$ ،  $2/7 \times 10^{-5} M$ ،  $8/2 \times 10^{-5} M$ ،  $2/7 \times 10^{-4} M$ ،  $8/2 \times 10^{-4} M$ ،  $2/7 \times 10^{-3} M$ ،  $8/2 \times 10^{-3} M$  مولکول گرم در لیتر به حمام اضافه و اثرات آن بر روی نحوه انقباضات در ژژونوم مجزا یادداشت شد. برای هر مقدار از دارو از یک قطعه ژژونوم استفاده شده است، هیستامین را به مقدار  $8/2 \times 10^{-5} M$  به حمام اضافه کرده و پس از گذشت ۱۰ دقیقه هیستامین را با همان مقدار شاهد به حمام اضافه کرده و اثرات هیستامین در حضور اینداکرینون بر روی نحوه انقباضات با هیستامین شاهد مقایسه گردید (جمعاً ۳۶ آزمایش).

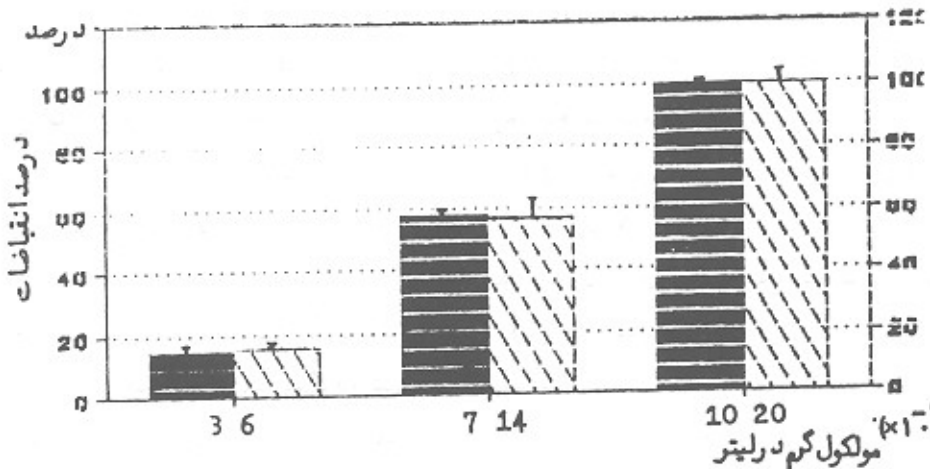
کوتاهتری صورت می‌گیرد. این نتایج دارای ارزش آماری بوده و دارای حد اعتمادی برابر با  $P < 0.01$  می‌باشند.

$M \times 10^{-5}$  از دارو، کاملاً عضله شل می‌گردد. در ضمن هرچه مقدار دارو بیشتر باشد کاهش دامنه انقباضات سریعتر و در زمان

منحنی ۱- اثر اینداکرینون بر روی مهار انقباضات عضله ژونوم موش صحرایی



منحنی ۲- اثر هیستامین قبل و بعد از اینداکرینون بر روی دامنه انقباضات عضله ژونوم موش صحرایی



### بحث

اینداکرینون که از مشتقات اسید فنوکسی استیک است، یک داروی دیورتیک قوی می‌باشد. همچنین دارای خواص اوزیکوزوریک، سالی اوریک، کالی اورتیک و ناتریورتیک می‌باشد (۸). این ترکیب با جلوگیری از جذب مجدد یون‌های سدیم، پتاسیم، کلر، در توبول‌های کلیوی و قوس هنله اثر خود را اعمال می‌کند (۹). از این رو این دارو جزء داروهای لوپ دیورتیک بحساب آورده می‌شود. بنظر می‌رسد در کلیه‌های پستانداران محل اثر این

دارو بخش ضخیم شاخه صعودی قوس هنله و لوله‌های دیستال می‌باشد مکانیسم انتقال کاتیونهای سلولی توسط اینداکرینون در این دو ناحیه با هم تفاوت دارد (۱۰، ۱۱). بعنوان مثال این دارو در دو ناحیه مذکور بر روی انتقال سدیم مؤثر است در صورتی که برای انتقال یون پتاسیم فقط در قوس هنله مؤثر است.

بنظر می‌رسد مکانیسم اصلی عمل اینداکرینون بر روی انتقال یونها از طریق مهار سیستم کوترانسپورت باشد. بعنوان مثال یون کلر بوسیله سیستم کوترانسپورت  $Na^+/2Cl^-/K^+$  در غشاء رأسی حمل می‌شود. کاهش انتقال یون کلر توسط لوپ دیورتیک‌ها ناشی از

می‌شود. و تحریک این گیرنده‌ها بخصوص در روده سبب افزایش دامنه و تونوس انقباضات می‌گردد. تحریک گیرنده‌های سروتونرژیک در روده موجب افزایش دامنه و تونوس انقباضات می‌گردد. این سیستم‌های عصبی در حالت فیزیولوژیک طوری با هم در حال تعادلند که جنبش‌های فیزیولوژیک عضله را به صورت خودبخودی موجب می‌گردند.

از آنجا که اینداکرینون (این داروی دیورتیک) می‌توانست عضله ژوونوم موش صحرایی را بصورت *in vitro* شل نماید و مانع انقباضات خودبخودی آن گردد، ابتدا بنظر می‌رسید که اثر این دارو با سیستم آدرنرژیک عضله ژوونوم در ارتباط باشد. برای بررسی این مطلب با استفاده از آنتاگونیست‌های مختلف سیستم‌های عصبی نامبرده، نقش اینداکرینون در هر یک از این سیستم‌ها بررسی شد. تجویز پروپرانولول (یک ترکیب بتابلوکر) و فنتولامین (یک ترکیب آلفابلوکر) قبل از اینداکرینون به بافت نتوانست از اثرات اینداکرینون جلوگیری نماید.

این دو آزمایش نشان می‌دهند که برخلاف آنچه که تصور می‌شد، اینداکرینون در این عضله (ژوونوم موش صحرایی) بر روی سیستم آدرنرژیک تأثیری ندارد. چون انسداد گیرنده‌های بتا (با تجویز پروپرانولول) و انسداد گیرنده‌های آلفا (با تجویز فنتولامین) هیچکدام نتوانسته‌اند، مانع اثر شل‌کنندگی اینداکرینون گردند.

برای اطمینان بیشتر، آزمایشات دیگری نیز انجام شد. با رزپینه کردن حیوان ۲۴-۲۰ ساعت قبل از آزمایش، اثر شل‌کنندگی اینداکرینون بر روی عضله مشاهده شد. از آنجا که رزپینه داروی تخلیه‌کننده کاتکولامین از گرانول‌های ذخیره‌ای کاتکولامین می‌باشد می‌توان نتیجه گرفت که ظاهراً اینداکرینون در سیستم عصبی آدرنرژیک عضله صاف ژوونوم نقشی ایفا نمی‌کند. برای بررسی ارتباط اینداکرینون با دیگر سیستم‌های عصبی موجود در عضله سیستم کولینرژیک نیز بررسی شد. برای پاسخ به این سؤال که آیا اینداکرینون می‌تواند متوقف‌کننده آثار استیل‌کولین در عضله باشد، یا نه؟ آزمایشاتی صورت گرفت چنانکه می‌دانیم استیل‌کولین سبب افزایش دامنه و تونوس انقباضات عضله می‌گردد. لذا بعد از حضور اینداکرینون در محیط و مشاهده اثر آن استیل‌کولین به محیط اضافه شد. با مشاهده اثری از استیل‌کولین نظیر محلول شاهد استیل‌کولین، بخوبی می‌توان دریافت که اینداکرینون در سیستم پاراسمپاتیک هم دخالتی ندارد. به منظور ارزیابی نقش اینداکرینون در سیستم سروتونرژیک، ابتدا با اضافه کردن مقداری سروتونین به محیط مشاهده شد که سروتونین موجب افزایش دامنه

مه‌ار سیستم کوترانسپورت  $Ma^{+}/2Cl^{-}/K^{+}$  توسط انی لوب دیورتیک‌ها می‌باشد. در اپی‌تلیوم تراشه سگ، کلر بوسیله انتقال فعال ثانویه ترشح می‌شود و تصویر می‌شود که اینداکرینون سیستم کوترانسپورت موجود در غشاء سروزی را مه‌ار می‌کند.

از طرفی انتقال کلر در سلول‌های توبولی کلیوی در بخش ضخیم شاخه صعودی قوس هنله به کمک سیستم کوترانسپورت بداخل سلول جذب می‌شود و این سیستم در غشاء رأسی سلول قرار دارد ولی اینداکرینون در این غشاء با مه‌ار سیستم کوترانسپورت  $Ma^{+}/2Cl^{-}/K^{+}$  عمل می‌کند.

پس این دارو هم بر روی ترشح اپیتلیومی کلر (مثلاً در قرنیه و پوست اپرکول ماهی) و هم بر روی جذب اپیتلیومی کلر در سلول‌های توبول کلیه مؤثر است (۱۳، ۱۲). این مطلب اشاره بر این دارد که این دیورتیک محل اثر مشترکی در این دو نوع اپیتلیوم دارد. از طرفی پیشنهاد شده است که در غشاء‌های جانبی در محل ورود سدیم و کلر لوب دیورتیک‌ها علاوه بر مه‌ار سیستم کوترانسپورت، از طریق مه‌ار پمپ سدیم - پتاسیم - ATPase هم عمل می‌کنند (۱۴). تحقیقات اخیر درباره دیورتیک مورد آزمایش ما یعنی اینداکرینون بر روی دهلیز مجزای خوکچه هندی نشان می‌دهد که این دارو بر روی دهلیز اثر کرده و انقباضات دهلیز را افزایش می‌دهد. همزمان با افزایش مقدار دارو شدت دامنه انقباضات نیز بیشتر می‌شود. البته تا میزان ۸۵۰ میکروگرم / میلی‌لیتر از دارو افزایش انقباض و بعد از آن بتدریج با بالا رفتن مقدار داروی تجویزی از شدت اثر نیروی انقباضی کاسته می‌گردد.

به منظور بررسی مکانیسم اثر دارو و همچنین تأیید آثار فارماکولوژیک دارو بر روی دیگر بافتهای بدن تصمیم گرفته شد اثرات آن را بر روی دستگاه گوارش بخصوص بر روی حرکات خودبخودی عضله صاف ژوونوم مجزای موش صحرایی بررسی و مکانیسم احتمالی آن تعیین گردد.

عضله صاف متأثر از سیستم‌های عصبی، بخصوص آدرنرژیک، کولینرژیک، هیستامینرژیک، سروتونرژیک، دوپامینرژیک می‌باشد. گیرنده‌های آدرنرژیک موجود از نوع  $\beta$  بوده و تحریک هر دو نوع گیرنده موجب شل شدن عضله می‌گردد. گیرنده‌های کولینرژیک از نوع موسکارینیک بوده و تحریک این نوع گیرنده موجب افزایش دامنه و تونوس انقباضات می‌گردد. تحریک گیرنده‌های هیستامینی بسیاری از عضلات صاف مانند برنش و روده را متقبض می‌کند اما بقیه از قبیل رگهای خونی را بطور قوی شل می‌کند. بعضی از این اثرات از قبیل تنگی برنش و انقباض روده بوسیله گیرنده  $H1$  تسهیل

وابسته به کلسیم می‌باشد.

برای بررسی اثرات اینداکرینون بر روی این سیستم آزمایشاتی انجام شد. ابتدا اثر هیستامین بر روی عضله ملاحظه گردید که سبب افزایش دامنه و تونوس انقباضات می‌گردد. سپس در حضور اینداکرینون در محیط مقادیر مختلفی از هیستامین بر روی عضله بکار برده شد و ملاحظه گردید که اینداکرینون از بروز اثرات مقادیر مختلف هیستامین جلوگیری بعمل می‌آورد. از نظر آماری اختلاف معنی‌داری بین اثرات مقادیر مختلف هیستامین شاهد و همان مقادیر از هیستامین پس از اینداکرینون با ( $P < 0/001$ ) وجود دارد. سپس در حضور اینداکرینون مقادیری از هیستامین به میزان دو برابر مقادیر هیستامین شاهد بکار برده شد اما اثر هیستامین دو برابر بر روی افزایش دامنه تونوس انقباضات در حضور اینداکرینون مشابه هیستامین شاهد که نصف میزان هیستامین بکار برده شده بعد از اینداکرینون می‌باشد، مشاهده گردید.

نتایج حاصل گویای این مطلب است که اینداکرینون احتمالاً آنتاگونیست رقابتی هیستامین در ژژونوم مجزای موش صحرایی می‌باشد. (مقایسه اثر اینداکرینون با پرومتازین صورت گرفت). پرومتازین یک آنتی H1 است مشابهت اثر این دو ترکیب تأییدی بر کار ماست. از طرفی اگر اینداکرینون چنانکه گفته شد آنتاگونیست رقابتی هیستامین باشد بایستی با افزایش مقدار هیستامین بتوان بر آثار ناشی از اینداکرینون غلبه کرد. به این منظور قبل از تجویز هیستامین به محیط اینداکرینون اضافه شد و مشاهده گردید که با تجویز قبلی اینداکرینون از بروز اثرات فیزیولوژیک هیستامین جلوگیری بعمل می‌آید. آنگاه مقدار هیستامین را به دو برابر افزایش داده و ملاحظه شد که هیستامین با این مقدار می‌تواند آثار فیزیولوژیک طبیعی خود را اعمال نماید و این همان مفهوم رقابتی عمل کردن هیستامین و اینداکرینون بر روی گیرنده‌های هیستامینی است. چراکه اختلاف معنی‌داری از نتایج آماری بین شاهد و مقادیر دو برابر شاهد هیستامین پس از اینداکرینون مشاهده نشد.

## منابع

- 1- Vyas KP; Hichens M; Mulchay WS; Hand EL: Radioimmunoassays for the enantiomeric components of indacrinone and their phenolic metabolites. J. Immunoassay. 1987; 8(2-3): 179-201.
- 2- Yonetani Y; Iwaki K; Ishii M; Harada H: A new diuretic that does not reduce renal handling of uric acid in rats, S-8666. Jpn. J. Pharmacol. 1987 Apr; 43(4): 399-405.
- 3- Yonetani Y; Iwaki K; Shinosaki T; Kawase Hanafusa A; Harada

و تونوس انقباضات می‌گردد. سپس در حضور اینداکرینون، سروتونین نیز بهمحیط اضافه و مشاهده گردید که این ماده در حضور اینداکرینون اثری مشابه سروتونین شاهد دارد، لذا نتیجه گرفته شد که اینداکرینون در این سیستم نیز دخالتی ندارد. سیستم دیگری که حائز اهمیت است، و قسمت اصلی این پایان‌نامه را تشکیل می‌دهد سیستم هیستامینرژیک است.

بر اساس مطالعات Fram و Halpern هیستامین با ترشح داخلی، ترشح بی‌کربنات را افزایش داده و سبب جذب کلر می‌گردد. مطالعات Richard در محلول سرورزی نمونه‌های کولون پائین رو خرگوش، نشان داد که هیستامین سبب افزایش زودگذر در اختلاف پتانسیل انتقال غشایی، همراه با تحریک ترشحات الکتروژنیک کلر دارد و این اثرات هیستامین توسط آنتاگونیست‌های H1 متوقف می‌شود. آزمایشاتی که با یک داروی دیورتیک نظیر آمیلوراید و هیستامین انجام داده‌اند نشان می‌دهد که اگر بافت ابتدا در معرض یک داروی دیورتیک نظیر آمیلوراید قرار گیرد، افزایش ایجاد شده در ISC توسط هیستامین حدود ۳۵ درصد کاهش پیدا می‌کند. لازم به ذکر است که اینداکرینون نیز یک داروی دیورتیک می‌باشد.

Castle نشان داد که هیستامین سبب ترشح خالص مایع در روده کوچک موش صحرایی می‌شود، همینطور سبب افزایش اختلاف پتانسیل و جریان کوتاه چرخشی در بافت می‌گردد. این پاسخها در غیاب کلر و در حضور فورسماید (یک داروی دیورتیک) کاهش پیدا می‌کند. پیشنهاد شده است که ترشح کلر به طرف داخل سلول بوسیله فرایندهای ترانسپورت Na-Cl صورت می‌گیرد که این کوترانسپورتهای در غشاء بازولائترال قرار گرفته‌اند. بنظر می‌رسد عمل ترشحاتی فعال شده توسط هیستامین شبیه به سایر موارد محرک ترشح روده‌ای باشد.

همانطور که تغییرات در انتقال یون، مشابه با اثرات ایجاد شده توسط استیل کولین، و پروستاگلاندین E2 و سروتونین می‌باشد، دریافتند که ترشح روده‌ای ایجاد شده بوسیله هیستامین احتمالاً

H; van Es AA: A new uricosuric diuretic, S-8666, in rats and chimpanzees. Jpn. J. Pharmacol. 1987 Apr; 43(4): 389-98.

4- Higaki J; Harada H; Tonda K; Hirata M: Chemical structure and toxicity of diuretics in isolated hepatocytes. Pharmacol. Toxicol. 1989 Jul; 65(1): 21-4.

5- Durr JE; Larsen EH: Indacrinone (MK-196)--a specific inhibitor of the voltage-dependent Cl-permeability in toad skin. Acta. Physiol. Scand. 1986 Jun; 127(2): 145-53.

- 6- Beaujean V; Crabbe J: Conductive chloride flux across amphibian skin: inhibition by indacrinone and cobalt ion. *Biochim. Biophys. Acta.* 1992 Feb 17; 1104(1): 174-8.
- 7- Kanli H; Norderhus E: Cell volume regulation in proximal renal tubules from trout (*Salmo trutta*). *J. Exp. Biol.* 1998 May; 201(Pt 9): 1405-19.
- 8- Brooks BA; Lant AF; McNabb WR; Noormohamed FH: Renal actions of a uricosuric diuretic, racemic indacrinone, in man : comparison with ethacrynic acid and hydrochlorothiazide. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1984 May; 17(5): 497-512.
- 9- Jain AK; Michael R; Tyan JR; McMahan FG: Antihypertensive and biochemical effects of indacrinone enantiomers. *Pharmacotherapy.* 1984 Sep-Oct; 4(5): 278-83.
- 10- Vlases PH; Rotmensch HH; Swanson BN; Irvin JD; Johnson CL; Ferguson RK: Indacrinone: natriuretic and uricosuric effects of various ratios of its enantiomers in healthy men. *Pharmacotherapy.* 1984 Sep-Oct; 4(5): 272-7.
- 11- Field MJ; Fowler N; Giebisch GH: Effects of enantiomers of indacrinone (MK-196) on cation transport by the loop of Henle and distal tubule studied by microperfusion in vivo. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984 Jul; 230(1): 62-8.
- 12- Nagel W; Beauwens R; Crabbe J: Opposite effects of indacrinone (MK-196) on sodium and chloride conductance of amphibian skin. *Pflugers. Arch.* 1985 Apr; 403(4):337-43
- 13- Eriksson. O; Wistrand. PJ: Inhibitory effects of chemically - different loop diuretics on chloride transport across the bullfrog cornea. *Acta. Physiol. Scand.* 1986 Jun; 127(2): 137-44.
- 14- Hutcheon DE; Martinez JC: A decade of developments in diuretic drug therapy. *J. Clin. Pharmacol.* 1986 Nov-Dec; 26(8): 567-79.