

بررسی پاسخدهی عروق مزانتر به آنژیوتانسین I، II در خلال ایجاد پرفشاری خون دوکلیه ای گلدبلات و اثر کاپتوپریل بر آن

دکتر علی محمد شریفی *، بهنام حشمتیان **، دکتر سید مرتضی کریمیان ***، دکتر نسرین اکبرلو ****

* گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

** گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان.

*** گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**** گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

چکیده

مقدمه: پرفشاری خون اولیه یکی از مهمترین عوامل خطر در بروز بیماری‌های قلبی عروقی است. این بیماریها اولین عامل مرگ و میر بزرگ‌سالان در جوامع کنونی بشری هستند. هرچند اتیولوژی پرفشاری خون کاملاً شناخته شده نیست، به نظر می‌رسد سیستم رین - آنژیوتانسین (Renin Angiotensin System) RAS نقش مهمی در اتیولوژی آن داشته باشد. لذا شناخت بیشتر این سیستم و تغییرات فعالیت و یا تغییر پاسخدهی عروق به اجزاء این سیستم در خلال توسعه پرفشاری خون می‌تواند در درک بهتر بیماری‌زایی پرفشاری خون و درمان کارآمد آن مؤثر باشد. در این مطالعه پاسخدهی عروق مزانتر به آنژیوتانسین I و II در حضور و عدم حضور ماده مهارکننده آنژیومبدل آنژیوتانسین (کاپتوپریل)، در خلال پیشرفت فشار خون کلیوی (two kidney one clip Goldblatt hypertension(2k - 1 clip)، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها: این کار در زمان‌های دو، چهار، شش و هشت هفته پس از القاء فشارخون در گروه‌های فشار خونی شده، شاهد جراحی و کنترل انجام شد.

یافته‌ها: این مطالعه نشان می‌دهد که میانگین پاسخدهی عروق مزانتر به آنژیوتانسین II در حیواناتی که چهار هفته از فشارخونی شدن آنها می‌گذرد، با $p < 0.05$ در هفته ششم و هشتم پس از القاء فشارخون به ترتیب با $p < 0.01$ و $p < 0.001$ اختلاف معنی داری با گروه‌های شاهد و کنترل دارد. افزایش پاسخدهی به آنژیوتانسین II با افزایش معنی دار میزان فشار خون شریانی گروه فشار خونی شده همراه می‌باشد. از طرفی با وجود مهار آنژیومبدل کننده آنژیوتانسین بوسیله کاپتوپریل در حیواناتی که هشت هفته در معرض پرفشاری خون بوده اند بر خلاف سایر گروه‌ها، پاسخدهی به آنژیوتانسین II کماکان وجود دارد.

نتیجه گیری و توصیه‌ها: در این مطالعات نتایج کلی زیر حاصل شد: شش تا هشت هفته پس از القاء فشارخون کلیوی پاسخدهی عروق به آنژیوتانسین I و II افزایش می‌یابد، هشت هفته پس از القاء فشارخون کلیوی کاپتوپریل پاسخدهی عروق مزانتر به آنژیوتانسین I را مهار نمی‌کند. لذا تلاش بروی مهار کامل تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II ممکن است افق روشنی را در درمان فشارخون اولیه نرید دهد.

فعالیت RAS بافتی تحت تأثیر فعال شدن سیستم عمومی افزایش می‌باید (۴، ۱۱، ۷). با توجه به اهمیت پاسخدهی عروق، خصوصاً عروق مقاوم در برابر جریان خون به عوامل فعال کننده عروق از جمله *Ang II* و متأثر بودن میزان فشار خون از این پاسخدهی تحقیق حاضر با هدف بررسی تغییرات پاسخدهی عروق مقاوم مزانتر به *I* و *Ang II* و *Ang II* و کاپتوپریل (مهار کننده ACE) در خلال توسعه تدریجی پرفشاری خون کلیوی انجام شده است.

مواد و روشها

داروها و مواد شیمیائی: آنژیوتانسین *I* و *II* انسانی با حداقل خلوص ۹۷ درصد به شکل ملح استات (Sigma)، پتوباریتال سدیم (Sigma) کاپتوپریل (Sigma) و محلول کربس حاوی غلظت میلی مولار از مواد زیر است (۱۶).

NaCl ۱۱۸. kcl ۴.۷, kh₂po₄ ۱۱.۱۷, Mgso_۴, ۷H_۲O ۱۱.۱۷, Cacl2.۶ H_۲O ۲.۵, NaHco_۳ ۲۵, glucose ۵.۶

حیوانات: این مطالعه بر روی ۹۶ سر موش صحرائی جنس نر نژاد Spragw Dawly تهیه شده از انتستیتو حصارک کرج انجام شد. در شروع مطالعات تمام موشها در سن ۸ تا ۱۰ هفتگی با وزن ۱۸۰ - ۲۰۰ گرم بودند. حیوانات به طور تصادفی به سه دسته اصلی کنترل سنی دست نخورده (c) شاهد جراحی (S) و گروه فشار خونی شده (G) تقسیم شدند. سپس هر گروه اصلی به طور تصادفی به چهار زیر گروه که هر یک شامل هشت موش سالم و هم سن بودند تقسیم شدند. هر زیر گروه از هر گروه اصلی در یک قفس مطابق شرایط استاندارد، سیکل روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته و با دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری شدند. هر گروه اصلی طبق جدول شماره ۱ به چهار زیر گروه تقسیم شدند. هر زیر گروه نسبت به زیر گروه دیگر با فاصله دو هفته از نظر پاسخدهی عروق مزانتر مورد آزمایش قرار گرفت. در گروه G ابتدا حیوانات با قرار دادن گیره نقره ای روی شریان کلیوی چپ به پرفشاری خون مبتلا شده و در زمان‌های دو، چهار، شش و هشت هفته پس از القاء پرفشاری

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی یکی از اصلی ترین علل مرگ و میر بزرگسالان در جوامع کنونی بشری می‌باشد (۱، ۲). از طرفی پرفشاری خون اولیه یکی از مؤثرترین عوامل خطر در بروز بیماری‌های قلبی عروقی است (۳). حدود ۹۰ - ۸۰ درصد موارد بروز پرفشاری خون از نوع پرفشاری خون اولیه می‌باشد (۴) که هنوز علت یا عوامل اصلی ایجاد آن کاملاً شناخته نشده اند، از میان عوامل متعدد دخیل در بروز و توسعه پرفشاری خون اولیه به نظر می‌رسد که سیستم رنین آنژیوتانسین (R.A.S) Renin-Angiotensin-System نقش کلیدی دارد (۲، ۳، ۵)، زیرا فعال شدن سیستم رنین آنژیوتانسین، با تولید آنژیوتانسین *II* (AngII) موجب بروز تغییرات ساختاری و عملکردی در سیستم قلبی عروقی می‌شود. از جمله این تغییرات می‌توان به هایپرتروفی بطん چپ، افزایش ضخامت عضله صاف جدار عروق، خصوصاً در عروق مقاوم در برابر جریان خون مانند عروق مزانتر و پوست و اختلال در عملکرد اندوتیلیوم عروق اشاره کرد (۶). تغییرات ساختاری و عملکردی مذکور در عروق با افزایش مقاومت محیطی در برابر جریان خون و همچنین اختلال در پاسخدهی عروق به عوامل هورمونی و مکانیکی مؤثر در گردش خون ممکن است نقش مهمی در زمینه سازی بروز و توسعه پرفشاری خون داشته باشند (۳، ۷). از طرفی مطالعات اخیر نشان می‌دهد که Ang II که مهم ترین محصول (R.A.S) است، از اثر رنین مترشحه از کلیه‌ها بر آنژیوتانسینزون تولید شده در کبد و تبدیل آن به آنژیوتانسین *I* (Ang I) و بدنبال آن اثر آنژیم مبدل آنژیوتانسین Angiotensin converting enzyme (ACE) تولید شده در آندو تیلیوم عروق بر آن تولید می‌شود. این روند را سیستم RAS عمومی گویند. اخیراً ثابت شده است که تمام اجزاء این سیستم به شکل موضعی در بافت‌های دیگر همچون عروق، قلب، فوق کلیه، مغز، بافت چربی، مغز استخوان و ... تولید شده که این سیستم‌ها را RAS موضعی یا بافتی گویند (۱۵، ۲۷، ۱۳، ۱۲، ۱۱، ۱۰، ۹، ۸). به نظر می‌رسد RAS بافتی در زمینه‌سازی پرفشاری خون نقش مهمی داشته باشند، از طرفی

لایه‌های صفاق، شریان کلیوی به دقت از ورید و بافت‌های اطراف جدا و گیره نقره‌ای که قبلاً به وسیله شعله ضد عفونی شده بود بر روی شریان کلیوی قرار داده شد. پس از آن عضلات و پوست ناحیه برش لایه به لایه بوسیله نخ سیلک ۳-۵ بخیه گردید (۱۷).

پرفیوژن مزانتر (۱۶)

جهت انجام پرفیوژن مزانتر Set-up ویژه ای طراحی و راه اندازی شد که در آن از پمپ پریستالتیک L.K.B مدل 2120 ساخت سوند جهت به جریان انداختن کربس در شریان مزانتریک و ترانسدیوسر فشاری فیزیوگراف Narco جهت اندازه گیری فشار کربس استفاده شد. ترانسدیوسر بوسیله یک سه راهی در فاصله ۱۵ cm از کانول در مسیر کربس قرار گرفت. قبل از این که کربس وارد پمپ پریستالتیک شود جهت رسیدن به حرارت مناسب ابتدا از داخل مارپیچ یک حباب شیشه ای عبور داده می‌شد که در داخل این حباب آبگرم جریان داشت. بافت مزانتر نیز پس از جدا شدن و کانون گذاری در داخل یک حمام عضو دو جداره قرار داده می‌شد که در داخل جدار زیرین آن آب 40°C جهت حفظ دمای 37°C در جدار فوقانی جریان داشت. در جدار فوقانی کربس $\text{pH}=7.4$ اکسیژن و بافت مزانتر کانوله شده قرار می‌گیرد. ابتدا محلول پرفیوژ را داخل بشر ریخته و جهت رساندن آن به درصد اکسیژن و ۵ درصد کربن دی‌آیدی می‌شد و پس از گرم شدن در مارپیچ شیشه ای بوسیله پمپ پریستالتیک به داخل بستر عروقی مزانتر تزریق می‌شد و در فاصله ۵ cm از کانول یک سه راهی ویژه جهت تزریق داروها در مسیر قرار داده شد. در انتهای این مسیر یک کانول با قطر خارجی $1/6\text{mm}$ و قطر داخلی $1/61\text{mm}$ وجود دارد که وارد شریان مزانتریک می‌شود (۱۷).

نحوه دستیابی به بستر عروقی مزانتر (۱۶)

حیوان مورد آزمایش که از ۱۲ ساعت قبل ناشتا بوده را با تزریق پتوباریتال 50 mg/kg داخل صفاقی بیهوش نمودیم. و پس از بیهوشی میزان فشار خون شریانی اندازه گیری شد و سپس حیوان لاپاراتومی شد. ابتدا شاخه‌های فرعی عروق مزانتریک وارد به روده بزرگ و سکوم جدا شد و با نخ بسته شد. سپس روده بزرگ از مزانتر جدا و جهت سهولت کار کنار

خون، با پروفیوژن عروق مزانتر آنها را از نظر پاسخدهی به داروهای مذکور و میزان فشار خون سیستولی در زمان شروع آزمایشات و فواصل دو هفته ای تا انجام پروفیوژن مزانتر مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه‌های شاهد و کنترل نیز اندازه گیری فشار خون شریانی و پروفیوژن مزانتر در همین فواصل انجام شد، در زیر گروه‌های شاهد (S) عمل جراحی مشابه زیر گروه‌های G بدون قراردادن گیره نقره ای روی شریان کلیوی انجام شد. در زیر گروه‌های C بدون انجام عمل جراحی بررسی در شرایط سنی برابر با دو گروه دیگر انجام شد.

جدول ۱- گروه‌ها و زیر گروه‌های بر حسب زمان انجام مطالعه

زمان	گروه‌ها				مشاهد
	۲ هفته	۴ هفته	۶ هفته	۸ هفته	
S4	S3	S2	S1		شاهد
C4	C3	C2	C1		کنترل
G4	G3	G2	G1		فشارخونی شده (مورد)

روش اندازه گیری فشار خون سیستولی:

جهت اندازه گیری فشارخون سیستولی حیوانات از روش Tail cuff استفاده شد. این کار تحت بیهوشی با تزریق داخل صفاقی 50 mg/kg پتوباریتال سدیم در دمای 37°C و بوسیله فیزیوگراف NARCO-Bio Systems Mk-111-S انجام گردید. تشخیص نبض در این روش بوسیله Pneumatic Pulsetransducer انجام شد. در هر نوبت فشار خون سیستولی سه بار پشت سر هم اندازه گیری شده و میانگین این سه بار بعنوان میزان فشارخون شریانی محاسبه شد (۱۷).

روش القاء فشار خونی در حیوان:

در این مطالعه پرفشاری خون کلیوی مدل (2K-1C) تحت بیهوشی با تزریق داخل صفاقی 50 mg/kg پتوباریتال سدیم و نصب گیره نقره ای U شکل با فاصله $10/2 \text{ mm}$ بین دو زبانه آن بر روی شریان کلیوی چپ انجام شد. برای انجام این کار پس از تراشیدن موهای پهلوی چپ حیوان و ضد عفونی کردن ناحیه عمل با بتادین 10 درصد یک برش 2 cm^2 عرضی در پهلوی چپ حیوان ایجاد شد. پس از خارج کردن کلیه از بین

کالیبر شده بود. سپس دوزهای آثیوتانسین I از $10^{-10} mol$ تا $10^{-4} mol$ از غلظت کم به غلظت زیاد و با فاصله یک دقیقه از هم به داخل بافت تزریق شد. تمام تزریق‌ها به آرامی با حجم ۱۰۰ میکرولیتر از طریق یک سه راهی انجام شد و پاسخدهی بافت به شکل افزایش فشار پرفیوژن ثبت شد. پس از تزریق بالاترین دوز، شستشوی بافت با محلول کربس انجام شده و پس از نیم ساعت استراحت بافت آثیوتانسین II با دوز $10^{-11} mol$ تا $10^{-4} mol$ همانند آثیوتانسین I تزریق و تغییرات ایجاد شده در فشار پرفیوژن ثبت شد. پس از تزریق بالاترین دوز آثیوتانسین II شستشوی بافت و حمام عضو انجام شد و پرفیوژن بافت با کربس حاوی کاپتوپریل μmol ۱۰ شروع شد. نیم ساعت پس از شروع جریان کربس حاوی کاپتوپریل و استراحت بافت، مجدداً مطالعه پاسخدهی بافت به آثیوتانسین I و II انجام و نتایج ثبت گردید.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها :

در جمع‌آوری داده‌های پاسخدهی عروق مزانتر طبق کالیاراسیون دستگاه فیزیوگراف هر یک میلی‌متر افزایش در بالاترین حد قلم برابر با یک میلی‌متر جیوه افزایش در فشار پرفیوژن محاسبه و در تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده بوسیله نرم افزار SPSS تحت ویندوز انجام شد. بر روی داده‌های میزان فشار خون آنالیز واریانس دو طرفه و بر روی داده‌های پاسخدهی عروق مزانتر آزمون شامل عامل تکرار دوزهای آثیوتانسین I و II عامل القاء فشار خون و عامل زمان می‌باشد که در تمام موارد $p < 0.05$ معنی دار تلقی شد.

نتایج

- تغییرات فشار خون سیستولی: میزان فشار خون در گروه‌های S, C, G در زمان شروع آزمایش و با فاصله دو هفته یکبار اندازه گیری و ثبت شد. (نمودار شماره ۱) آنالیز واریانس دو طرفه این داده‌ها نشان می‌دهد که بین میانگین فشار خون در زیر گروه‌های C اختلاف معنی داری وجود

زده شد. شریان مزانتریک فوکانی که در حد فاصل شریان کلیوی راست و شریان سلیاک در سمت راست آنورت شکمی قرار دارد، به دقت از بافت‌های مجاور جدا می‌شد. اتصال شریان آنورت شکمی از دیواره خلفی شکم قطع شده و دو نخ در طرفین محل اتصال شریان مزانتریک فوکانی به آن در زیر آنورت شکمی و دو نخ نیز در زیر تن شریان مزانتریک قرار داده می‌شد. پس از بستن آنورت شکمی در بالا و پائین شریان مزانتریک با دو نخ زیر آن بوسیله قیچی ظرفی در دیواره چپ آنورت شکمی درست روپریوی مجرای شریان مزانتریک شکاف کوچکی ایجاد کرده و کانول از طریق این شکاف و آنورت شکمی به شریان مزانتریک فوکانی هدایت شده و تا $1/5 cm$ به داخل آن رانده شد. سپس کانول به وسیله نخ‌های زیر شریان مزانتریک محکم شد. بلافضله جریان کربس اکسیژن در شریان مزانتریک با سرعت $3 ml/min$ به وسیله پمپ پریستالتیک برقرار می‌شود. پس از انجام مراحل فوق روده کوچک از فوکانی ترین و تحتانی ترین محل اتصال شبکه مزانتریک به روده از دئونوم و ایلنوم جدا شده و حیوان با قطع نخاع گردنی کشته می‌شد. پس از این در حالی که جریان کربس اکسیژن در داخل بستر عروقی مزانتر برقرار است، بافت روده و مزانتر به ظرف تمیزی منتقل و مجرای روده از بالا به پائین با جریان $2 ml/min$ کربس به مدت ده دقیقه شسته می‌شود. به نحوی که مایع خارج شده از روده روی مزانتر نریزد. پس از این مرحله سرتاسر طول روده در فواصل یک سانتی‌متری بوسیله یک سر سوزن شماره ۱۶ سوراخ می‌شود تا در طی پرفیوژن مزانتر احتباس مایع در روده مقاومت عروق مزانتر را متاثر نکند. سپس شبکه مزانتر به همراه روده به داخل مجرای فوکانی حمام عضو که حاوی کربس اکسیژن $37^{\circ}C$ است منتقل می‌شود. به منظور ایجاد ثبات در وضعیت بافت قبل از شروع تزریق داروها به داخل مزانتر پرفیوژن کربس به مدت ۴۵ دقیقه برقرار بوده و مایع اطراف بافت هر ۱۵ دقیقه یکبار دور ریخته می‌شد.

نحوه مطالعه پاسخگوئی عروق مزانتر:

پس از ثبات بافت کانوله شده، ابتدا مقاومت پایه بستر عروق مزانتر اندازه گیری و ثبت شد. برای این منظور دستگاه فیزیوگراف با حساسیت ۵۰ بوسیله یک فشارسنج جیوه ای

لذا مقایسه گروههای S با گروههای G انجام شد ، که پاسخدهی گروه G1 با گروه S1 اختلاف معنی داری نشان نمی دهد ، پاسخدهی گروه G2 با گروه S2 با $P < 0.05$ معنی دار می باشد که این اختلاف با تست توکی در دوز μmol^{-6} با $P < 0.05$ و در دوزهای μmol^{-5} و μmol^{-4} با $P < 0.01$ معنی دار می باشد ، که نشان می دهد القاء پرفشاری خون پس از چهار هفته پاسخدهی عروق مزانتر به آنژیوتانسین II را افزایش داده است. مقایسه پاسخدهی به مجموع دوزها در G3 و G4 با $P < 0.01$ و همین مقایسه بین گروه G4 و G5 با $P < 0.001$ معنی دار می باشد که نشان می دهد عامل زمان در حضور عامل القاء پرفشاری خون در شش و هشت هفته پس از القاء فشارخون نیز پاسخدهی به آنژیوتانسین II را افزایش می دهد. (نمودار - ۴)

۵- پاسخدهی به آنژیوتانسین II پس از پروفیوژن کاپتوپریل : مقایسه پاسخدهی در گروههای کنترل و شاهد به مجموع دوزهای آنژیوتانسین II پس از پروفیوژن کربس حاوی کاپتوپریل با استفاده از آزمون R.M.A.V تفاوت معنی داری را نشان نداد. لذا مقایسه گروههای S و G انجام شد که نتایج از این قرار است:

تفاوت معنی داری در مقایسه پاسخدهی به مجموع دوزها در گروه G1 با S1 و G2 با S2 مشاهده نشد اما این مقایسه در گروه G3 با S3 با $P < 0.001$ و در گروه G4 با S4 با $P < 0.01$ معنی دار می باشد. این یافته نشان می دهد که در حضور عامل القاء پرفشاری خون همراه با عامل زمان بیش از چهار هفته ، موجب افزایش پاسخدهی به آنژیوتانسین II می شود (نمودار شماره ۵).

۶- اثر کاپتوپریل بر پاسخدهی عروق مزانتر: مقایسه پاسخدهی عروق مزانتر به مجموع دوزهای آنژیوتانسین II در تمام گروههای S و C و G با و بدون کاپتوپریل پاسخ معنی داری را نشان نمی دهد. اما کاپتوپریل پاسخدهی به تمام دوزهای آنژیوتانسین I در تمام گروهها بجز گروه G4 مهار می کند.

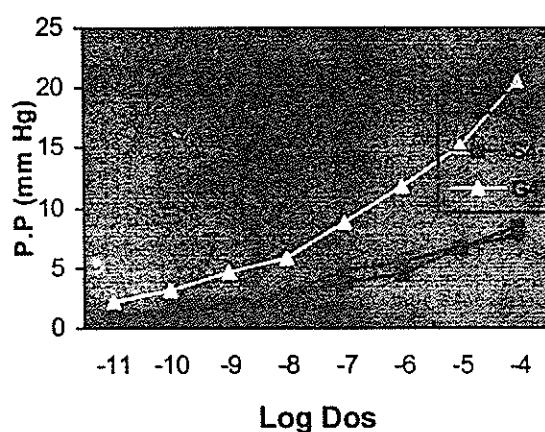
ندارد، لذا بین میزان فشارخون شریانی و افزایش سن به مدت حداقل هشت هفته رابطه متقابلی دیده نشد. همچنین مقایسه میانگین فشارخون گروه S با گروه C نیز اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد. در گروه G بین میانگین فشار خون سیستولیک قبل از جراحی و دو هفته پس از القاء فشار خون و همچنین گروههای هم سن S و C با $P < 0.01$ اختلاف معنی دار وجود دارد. بین گروه G2 و S2 با $P < 0.01$ و بین گروههای G3 و G4 با $P < 0.05$ اختلاف معنی دار در میانگین فشار خون سیستولیک دیده می شود.

این اختلاف بین گروه G4 و S4 با $P < 0.001$ معنی دار است که نشان می دهد روند افزایش فشارخون شریانی از هفتة ششم پس از القاء فشارخون سرعت بیشتری داشته است. با توجه به عدم وجود اختلاف معنی دار بین گروههای S و C، در بیان نتایج گروه C حذف شده است.

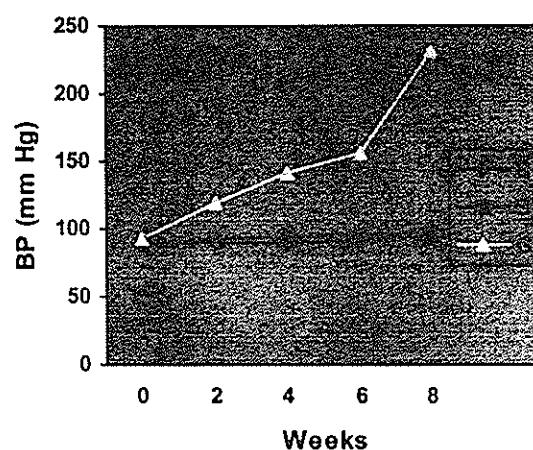
۲- پاسخدهی به آنژیوتانسین I بدون کاپتوپریل: مقایسه نتایج پاسخدهی عروق مزانتر به مجموع دوزهای آنژیوتانسین I در گروههای C و S با آزمون Repeated Measure Analysis of Variance (R.M.A.V) نداد. لذا فقط مقایسه گروههای S با گروههای G انجام شد. با این مقایسه بین دو گروه S1 با G1 و S2 با G2 و S3 با G3 با $P < 0.05$ و در گروه G4 با S4 با $P < 0.01$ نیز اختلاف معنی دار وجود ندارد. مقایسه پاسخدهی گروه G با S3 در مجموع دوزها با $P < 0.05$ و در گروه G4 با $P < 0.01$ معنی دار می باشد، که نشان می دهد عامل زمان از شش تا هشت هفته پس از القاء پرفشاری خون پاسخدهی به I Ang بدون کاپتوپریل را افزایش داده است. (نمودار شماره ۲)

۳- پاسخدهی به آنژیوتانسین I پس از پروفیوژن کربس حاوی کاپتوپریل: در تمام گروههای کنترل سنی شاهد و مورد G1، G2 و G3 پس از پروفیوژن کاپتوپریل پاسخدهی به آنژیوتانسین I مهار می شود اما در گروه G4 در پاسخ به دوزهای بالای آنژیوتانسین II با وجود پروفیوژن کاپتوپریل مقاومت عروق مزانتر افزایش نشان می دهد (نمودار شماره ۳).

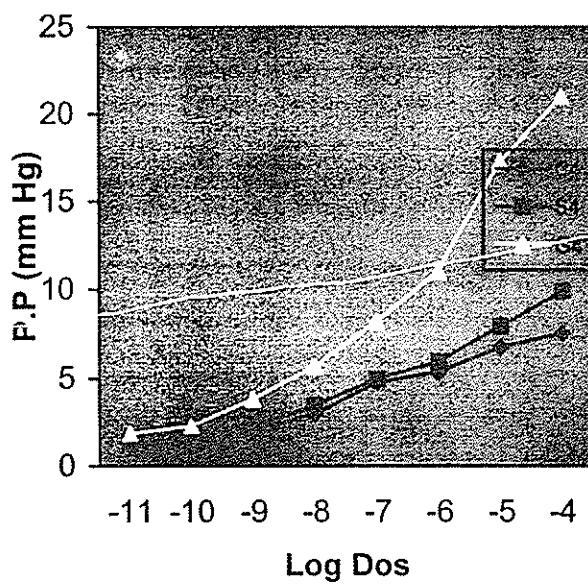
۴- پاسخدهی به آنژیوتانسین II بدون کاپتوپریل : مقایسه پاسخدهی عروق به مجموع دوزهای آنژیوتانسین II در گروههای C و S با آزمون R.M.A.V اختلاف معنی داری را نشان نداد.



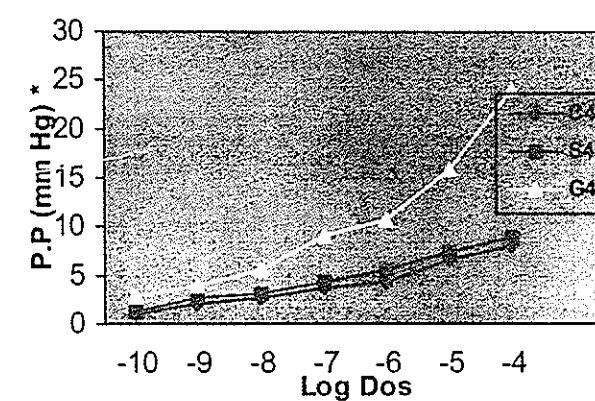
نمودار ۴- پاسخدهی زیر گروه های C4, G4 و S4 به دوز های آنژیوتانسین *II* بدون کاپتوبریل



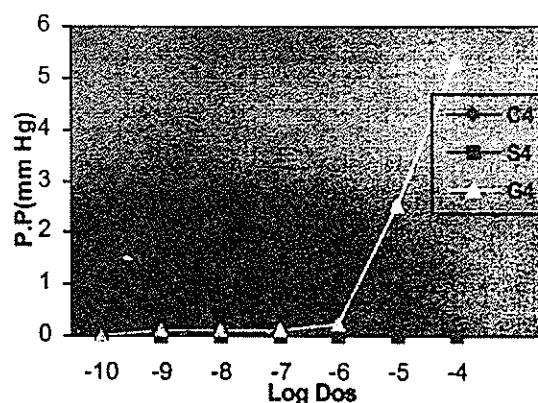
نمودار ۱- میزان فشار خون سیستولی در زیر گروه های فشار خون شده (S) و کنترل (G)



نمودار ۵- پاسخدهی زیر گروه های C4, G4 و S4 به دوز های آنژیوتانسین *II* و کاپتوبریل



نمودار ۲- پاسخدهی زیر گروه های G4, C4 و S4 به آنژیوتانسین *I* بدون کاپتوبریل



نمودار ۳- پاسخدهی زیر گروه های G4, S4 و C4 به دوز های آنژیوتان *I* و کاپتوبریل

بحث

مطالعه نتایج بدست آمده از این بررسی در مقاطع زمانی چهار، شش، و هشت هفته پس از القاء فشار خون کلیوی مدل 2K-1C افزایش تدریجی در پاسخدهی گروه های G4 تا G و C4 نسبت به گروه S و کنترل مربوطه به آنژیوتانسین *I* و *II* را نشان می دهد. روند افزایش در پاسخدهی عروق از شش تا هشت هفته پس از القاء پرفشاری خون نسبت سایر گروهها،

(۱۴، ۱۵، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، ۸، ۹). اما در بعضی از بافتها رنین تولید نشده و RAS بافتی به رنین تولید شده از کلیه‌ها وابسته است (۱۱). بنابراین ممکن است القاء فشارخون ۲k- ۱c با افزایش رنین پلاسمای زمینه ساز افزایش فعالیت RAS بافتی در عروق مزانتر شده باشد. تغییرات عملکرد اندوتیوم عروق همچون افزایش بیان ژن گیرنده‌های Ang II (۲۷) و تغییر پاسخدهی آن به اندوتیلین و نیتریک اکساید از دیگر مسیرهای محتمل ایجاد فشارخون کلیوی ۲k- ۱c است (۲۹، ۲۸). افزایش بیان ACE هم از طرفی باعث افزایش تولید Ang II و از طرف دیگر با تخریب برادی کینین و در نتیجه کاهش تولید نیتریک اکساید ممکن است در توسعه فشارخون مدل ۲k- ۱c مؤثر باشد چرا که در این مدل القاء فشارخون تولید ACE در بافت‌ها افزایش می‌یابد (۲۱). افزایش تعداد کانال‌های کلیمی در عضله صاف عروق (۳۰) افزایش فعالیت اعصاب سمباتیک (۳۲، ۱۸، ۳۱) افزایش دوپامین و همووانیلیک اسید در Striatum (۱۸) تسريع انتقال سیگنال‌های عصبی و افزایش پاسخدهی عروق به نورایی نفرین (۲۵) از دیگر روندهای تأثیر القاء فشارخون کلیوی ۲k- ۱c است که محققین به آن اشاره کرده‌اند. هر کدام از این تغییرات ممکن است عملکرد قلب و عروق را متأثر سازند. از طرفی با وجود درمان طولانی مدت با مهار کننده‌های ACE تولید Ang II در قلب و عروق کماکان ادامه دارد و به نظر می‌رسد که درمان پرفشاری خون اولیه با آناتاگونیست‌های گیرنده‌های Ang II همچون لوسارتان همزمان با مهار کننده‌های ACE نیز در کاهش عوارض پرفشاری خون اولیه مؤثر است (۴، ۳۳). تحقیقات اخیر نشان داده که مسیرهای بیوشیمیایی دیگری برای تبدیل Ang I به Ang II وجود دارد که مهمترین مسیر فرعی این روند توسط آنزیم کیماز کاتالیز می‌شود. فعالیت این آنزیم نه تنها به وسیله مهار کننده‌های ACE متوقف نمی‌شود بلکه بیان ژن آن پس از القاء فشارخون کلیوی افزایش می‌یابد (۲۷، ۳۳). افزایش فعالیت RAS موضعی در هر بافتی ممکن است تغییرات منحصر بفردی در عملکرد یا ساختار آن بافت ایجاد نماید، مثلاً تغییرات در قلب سبب هایپرتروفی بطن چپ و در عروق باعث افزایش پاسخدهی عروق به بعضی از عوامل مؤثر بر عروق و همچنین افزایش ضخامت عضله صاف جدار عروق و در نتیجه افزایش مقاومت عروق، بخصوص عروق مقاوم در برابر جریان خون می‌شود

افزایش بیشتری را نشان می‌دهد. از طرفی میزان فشارخون سیستولی در حیوانات گروه مورد نیز از هفتة ششم تا هشتم پس از القاء فشارخون نسبت به گروه‌های دیگر افزایش بیشتری را نشان می‌داد و با میزان افزایش پاسخدهی عروق ارتباط منطقی و همخوانی مناسبی دارد. از طرفی علیرغم مهار آنزیم مبدل آئژیوتانسین بافتی در عروق مزانتر، هشت هفته پس از القاء پرفشاری خون پاسخدهی به آئژیوتانسین I افزایش می‌یابد، از آنجا که آئژیوتانسین I به گیرنده‌های آئژیوتانسین II متصل نمی‌شود (۴) این یافته می‌تواند ناشی از افزایش تبدیل آئژیوتانسین I به آئژیوتانسین II باشد، که ممکن است بعلت افزایش فعالیت سیستم ACE بافتی پس از القاء فشارخون کلیوی ایجاد شده باشد (۱۸، ۱۹، ۱۱، ۴). القاء فشارخون کلیوی همچنین با افزایش رنین پلاسمای نهایتاً باعث افزایش تولید آئژیوتانسین II می‌شود (۲۰، ۲۱، ۷). آئژیوتانسین II علاوه بر اثرات همودینامیک باعث تحریک رشد سلول‌ها خصوصاً در میوکارد و عضله صاف عروق می‌گردد (۶). در گزارشات قبلی مشخص گردیده است که افزایش تولید خون مدل ۲K- ۱C ادامه تا سه هفته پس از القاء پرفشاری خون مدل ۲K- ۱C دارد در حالی که این روند در بسترها عروقی مزانتر تا هفته‌ها بعد ادامه می‌یابد، اما در عروق مقاوم پوست این روند دیده نمی‌شود (۲۲).

نتایج حاصله در ساختمان عروق، می‌تواند از اثرات مکانیکی افزایش فشارخون نیز متأثر می‌باشد بنحوی که احتمالاً اثرات آئژیوتانسین II بر تحریک رشد سلولی فقط در معرض پرفشاری خون ایجاد می‌شود (۲۵، ۲۴، ۱۰، ۱). همزمانی افزایش فشارخون شریانی و پاسخدهی عروق در گروههای G_۳ و G_۴ احتمالاً ناشی از اثرات تعویتی افزایش فعالیت RAS عمومی و افزایش فشارخون شریانی می‌باشد. این اثرات القاء فشارخون کلیوی مدل ۲k- ۱c عملکرد و ساختار گردش خون را چنان تغییر می‌دهد که پس از هشت هفته از القاء این مدل پرفشاری خون بر داشتن گیره نقره ای تأثیری در کاهش فشارخون به میزان طبیعی نخواهد داشت (۴، ۲۶).

در اکثر بافتها همچون قلب، عروق، کلیه‌ها، غده فوق کلیه، مغز بافت چربی و مغز استخوان سیستم‌های موضعی RAS شناسائی شده اند که در هر کدام از این بافتها بیشتر و حتی گاه تمام اجزاء این سیستم و نهایتاً Ang II تولید می‌شود

جهت شناخت توالی تغییرات عملکردی عروق مزانتر پس از القاء فشارخون کلیوی و در خلال توسعه آن است.

سپاسگزاری:

این مطالعه بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران بودکه به این وسیله قدردانی میگردد.

(۳۴،۲۰). عروق مزانتر یکی از بسترها مقاوم در برابر جریان خون است (۱۷،۳۰،۲۴). به نظر می‌رسد تغییرات ساختاری و عملکردی آن نقش قابل توجهی در دینامیک جریان خون دارد. بنابراین فهم نحوه ایجاد این تغییرات و تأثیر پذیری این روند از RAS بافتی می‌تواند در شناخت بیماری‌زایی و درمان پرشاری خون اولیه مفید باشد. این مطالعه از نخستین گامها در

منابع

1. Dominik , N. , Muller , Jürgen , B., karl , F, Higers ., Duska , Oliver , C., Joel , M. and Friedrich , C , L ., Vascular angiotensin converting enzyme expression regulates local angiotensin II , Hypertension. 29 (1997) 98- 104
2. Hamir, A. Hypertension control. W.H.O .Thechnical report seri (1998)
3. Alwan A. Cardiovascular diseas in eastern mediteranean region. W.H.O. Statisties Quarterlyly 46(1993) 237- 2340.
4. Goodman , G., Gilman , J., The pharmacological basis of therapeutic, Shrnhgam , Lonon , 2001.
5. Lusher , If. , pothential role of endothelin in hypertension , Hypertnsion. 21(1993)752-63.
6. Leung PS, Sernia C. The renin-angiotensin system and male reproduction: new functions for oldhormonesJ Mol Endocrinol. 2003 Jun;30(3):263-70.
7. Ganong. W.f., Review of medical physiology , Apletion and longe , San Franciscc , 2001.
8. Baltatu O, Nishimura H, Hoffmann S, Stoltenburg G, Haulica ID, Lippoldt A, Ganter D, Urata H. Hylevels of human chymase expression in the pineal and pituitary glands, Brain Pres 752(1997): 269–27B.
9. Balatatu , D., Lippoldt, A., Hansson , A. , Ganter , D. and Bader , M., Local renin-angiotensin system in the pineal gland , Brain Res. 54 (1998) 237- 242.
10. Danser , E. , Cardiac renin and angiotensin uptake from plasm. Versus in situ synthesis. Hypertension. 24(1994) 37- 48.
11. Danser , J , A , H , Local Renin – angiotonsin systems. Mol and Cel. Biochemistry. 157 (1996) 211-216.
12. Muller DN. and Luft FC , The renin angiotensin system in the vessel wall , Basic. Res. Cardiol. 93(1998) 7-14.
13. Mulrow PJ, Renin angiotensin system in the adrenal , Horm Metab. Res. 30 (1998) 34b-9.
- 14-Poisner AM. The human placental renin – angiotensin system , Front. Nearoenducrinol. 19(1998) 232–52 .
- 15-Leung PS, Chappell MC. A local pancreatic renin-angiotensin system: endocrine and exocrine roles.Int J Biochem Cell Biol. 2003 Jun;35(6):838- 46.
- 16-Timothy , D, W. , Simmultaneous perfusion of rat – isolated superior mesentric arterial and Venous beds : comparison of their vasoconstrictor and vasodilator responeses to agonists , Bri. J. Phana 99(1990)427-33.
17. Gerhard , V., Drug discovery and evaluation , PP 630- 635 Springer – verlag , 1997.
- 18-Toshihiro S. and Teuhirc N. Role of dopamin in the striatum, renin- Angiotendin system and renal sympathetic nerve on the development of tow- kidney, on-clip goldblatt Hypertension , The Journal of Urology. 155 (1999)1108- 1111.
- 19-Obdrzalova, D., and Krizanova O. Stracture of the renine- angiotensin system and its

- significance in the body , Cesk. Fysiol. 47 (1998) 04–14. [AB].
20. Kubo , T. , saito , E. , Hasokawa , H. , Ibusuki , T. , Kambe , T. and fukumori , R. , Local renin – angiotensin and mithogen – activated protein kinase activation in rat aorta. Eur. J. Pharmacol. 365(1999) 103–110.
21. Kastsutoshi , H. , Cindy , W., Lee. C. and Jule , Chao. Kallikrin gene DNA synthesis in response to the development of Goldblatt (two – kidney)-One clip hypertension. J. of Hypertension. 31(1998)1104-1110.
22. Joanne , S, Lymn. and Nigel , P , Godfrey. Heterogeneity of Goldblatt two kidney-one clip hypertension. J. of Hypertension. 12(1994)129-135.
- 23- Urata , H., Nishimura. and Ganten , D., Mechanisms of angiotensin II formation in humans , Eur. Heart J 1995 16: 79- 3s.
- 24- Pieruzzi , f., Abassi , Z , A. and keiser , H,R., Expressiod of rennin -angiotensin system components in the heart , Kidney and lungs of rats with experimental heart failure. Circulation. 92(1995) 3105 – 3112
25. Mezzane , V., Increased neuropeptide Y dpressor activity in goldblatt hypertension rats invivo , Peptides. 19(1998)1227-32.
26. Eudora , E., Veniant , M ; Floege , J., Fingerle , J., Alpers , C, E ., Menar ., clozel , J , p. and Johnson , R,J., Renal proliferative and phenotyp changes in rats with two – kidney , one – clip goldblatt hypertension , Am. J.Hypert, 7(1994) 177-85.
- 27-Leung PS, Chappell MC. A local pancreatic renin-angiotensin system: endocrine and exocrine roles. Int J Biochem Cell Biol. 2003 Jun;35(6):838-46.
- 28-Unterberg , C. , Kreazer , H. and Buchwald , AB .., the rennin – angiotensin system in cardiovascular disease, Med Klin 1998; 93: 416–25. [AB]
29. Dohi , N., Crisone , l. and lucher , T, F., Renovascular hypertension impairs formation of endothelinum – deriv relaxing factors and sensitivity to endothelin – 1 in resistance arteries. Br.J. pharmacol. 104 (1991) 349- 54.
30. Marc, S. , Xing , L. and Kirti , T. , Increase in functional Ca²⁺ Chunnel in cerebral smooth muscle with Renal Hypertension , Circ. Res. 82 (1998) 1330- 1337.
31. Hirofumi , T., Yutaka , K., Yoshihiro , S. , Koichiro , S., Akira , Y. , Isao , S. , Yasuro , I. , Hideo , Y. Shigeho , M. and Nobutaka , D., Effect of an ACE Inhibitor and a calcium channel blacker on cardiovascular autonomic nervous system and carotid distensibility in patients with mild to moderate hypertension , Am. J. Hypertension. 1(1998)682- 689.
32. K, laflamme , A. and champlain , J. Interaction between the sym pathetic and renin – angiotensin system. Therapie. 53(1998)245-52.
33. Fukami,h.,Okunishi , H. and Miyazaki , M., Chymase : its photophysiological roles and inhibitors. curr. pharm. Res. 4(1998)43 453
34. Bernard , M., cardiovascular risk factor. W.H.O. Technical report series 22 (1994) 1-80.