مجله دیابت و متابولیسم ایران. خرداد- تیر۱۳۹۴؛ دوره ۱۴ (شماره۵)۳۰۴-۲۹۷

مقاله پژوهشی

بررسی نقش کانال‌های کلسیمی و رسپتورهای آدنوزینی بر پاسخ‌دهی عروق مقاوتی به سولفات منیزیم در رت‌های دیابتی

فاطمه خوارزمی[۱]، نپتون سلطانی[۱،۶]، منصور کشاورز[۲]

چکیده

مقدمه: عوارض عروقی دیابت تا حد قابل توجهی تبدیل به یک مشکل بهداشت اجتماعی شده است. ما در این مطالعه نشان دادیم آیا منیزیم از طریق مهار کانال‌های کلسیمی و یا فعال کردن رسپتورهای آدنوزین سبب گشاد شدن عروق دیابتی می‌شود.

روش‌ها: در این مطالعه از ۳۰ راس رت نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۸۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. رت‌ها به پنج گروه تقسیم شده، سپس با تزریق ۶۰ mg/kg استرپتوزوتوسین داخل صفاقی دیابتی شدند. پس از ۸ هفته حیوانات بیهوش شده و شریان مزانتریک فوقانی آن‌ها کانوله و بستر مزانتر ایزوله و با روش Macgragor پرفیوژ گردید، پس از سازش بافت با شرایط جدید، به محیط پرفیوژن فنیل افرین با دوزی که ۷۵-۷۰ درصد پاسخ انقباضی ایجاد کند اضافه گردید و سپس سولفات منیزیم در شرایط سالم و تخریب شده از دوز ۰/۰۰۰۱ تا ۰/۱ مول اضافه شده و فشار پرفیوژن ثبت گردید. در گروه سوم منیزیم در حضور گلوتامیک اسید با دوز ۰/۱ میلی‌مول به محیط اضافه شد. در گروه چهارم و پنجم در حضور تئوفیلین با دوز ۰/۳ میلی‌مول در شرایط اندوتلیوم سالم و تخریب شده منیزیم به محیط اضافه گردید و فشار پرفیوژن ثبت شد.

یافته‌ها: منیزیم توانست سبب شل شدن بستر مزانتر در عروق دیابتی شود و تفاوتی بین پاسخ بستر مزانتر به منیزیم در حضور اسید گلوتامیک و عدم حضور آن وجود نداشت اما در حضور تئوفیلن با اندوتلیوم سالم و تخریب شده پاسخ شل کنندگی منیزیم کاملاً متوقف شد.

نتیجه‌گیری: منیزیم توانست سبب شل شدن بستر مزانتر در عروق دیابتی شود و سازوکار عمل آن احتمالاً از طریق بستن کانال‌های کلسیمی نبوده بلکه از طریق تاثیر بر روی گیرنده‌های آدنوزینی می‌باشد.

واژگان کلیدی: دیابت، منیزیم، بستر مزانتر، استرپتوزوتوسین، کانال کلسیم، گیرنده‌های آدنوزینی

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات پزشکی ملکولی دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندر عباس، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

[۶] ***نشانی***: بندرعباس بلوار امام حسین، پردیس دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی ، تلفن تماس:۰۹۱۳۳۲۵۱۰۶۷، پست الکترونیک:solnep2002@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۰۳/۱۲ تاریخ درخواست اصلاح: ۱۳۹۴/۰۴/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۴/۲۷

مقدمه

بیماری دیابت یکی از مشکلات عمده جامعه بوده و عوارض مرتبط با آن تا حد قابل توجهی تبدیل به یک مشکل بهداشت اجتماعی گردیده است. از مشکلات عمده بیماران دیابتی افزایش سنتز کلاژن و به‌دنبال آن سختی عروق و افزایش فشار خون است. علت افزایش فشار خون در بیماران دیابتی به درستی شناخته نشده، اما یکی از دلایلی که دراین خصوص مطرح می‌شود افزایش حساسیت عروق دیابتی به کاته کول‌آمین‌ها و هورمون‌های در گردش خون است [۱]. علت دیگری که برای افزایش فشار خون در طی دیابت مطرح می‌شود اختلال در عملکرد سلول‌های اندوتلیال دیواره رگ می‌باشد [۲] بنابراین رگ از اثرات مواد گشاد کننده که از سلول‌های اندوتلیال ترشح می‌شود محروم می‌گردد. بنابراین به نظر می‌رسد یافتن ترکیباتی که بتواند از بروز عوارض عروقی دیابت جلوگیری کند می‌تواند به درمان و یا پیشگیری از عوارض این بیماری کمک کند.

امروزه مطالعات نشان داده است که به‌دنبال القای دیابت غلظت منیزیم پلاسما و داخل سلولی کاهش می‌یابد و احتمالاً این کاهش سبب بروز برخی از عوارض عروقی دیابت می‌شود [۶-۳] همچنین در برخی از مطالعات مشخص گردیده است که منیزیم علاوه بر اینکه می‌تواند سبب کاهش حساسیت عروق دیابتی به مواد تنگ کننده رگی شود [۶، ٤] می‌تواند سبب گشاد شدن عروق بستر مزانتر و حلقه‌های آئورت گردد [٤]. مطالعات نشان می‌دهند، که سازوکار این عمل در عروق سالم از طریق افزایش سطح نیتریک اکسید میانجی‌گری می‌شود اما در عروق دیابتی در دوزهای پائین، منیزیم از طریق افزایش سطح نیتریک اکسید سبب گشاد شدن عروق می‌شود اما در دوزهای بالا این پاسخ از طریق نیتریک اکسید میانجی‌گری نمی‌شود [۳، ٤].

کلسیم اصلی‌ترین کاتیون دخیل در پروسه انقباض می‌باشد و برخی از مطالعات منیزیم را به‌عنوان آنتاگونیست طبیعی کلسیم مطرح کرده‌اند [۱۰-۷] از سوی دیگر آدنوزین به‌عنوان یک نوروترانسمیتر گشاد کننده رگی مطرح است [۱۱] لذا این مطالعه قصد دارد نشان دهد آیا پاسخ گشاد کنندگی منیزیم در عروق مقاومتی دیابتی از طریق بستن کانال‌های کلسیمی و یا از طریق اثر بر روی گیرنده‌های آدنوزینی به انجام می‌رسد؟

روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه از ۳۰ عدد رت نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۱۸۰ گرم استفاده شد. کلیه حیوانات در شرایط دمای۲±۲۲درجه سانتی گراد و چرخه نوری ۱۲ ساعت نور و ۱۲ساعت تاریکی نگهداری شدند. حیوانات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. حیوانات به ۵ گروه شش تایی تقسیم شدند. حیوانات به روش زیر دیابتی شدند و به مدت دو ماه نگهداری شدند.

القای دیابت

تمامی حیوانات با تجویز داخل صفاقی ٦۰ mg/kg استرپتوزوتوسین دیابتی شدند [۱۳ ، ۱۲، ۳] قبل از القای دیابت به کمک گلوکومتر(Ascensia ELITE XL metr Canada) قند خون غیر ناشتای حیوانات از طریق ورید دمی اندازه‌گیری شد [۳]. ده روز پس از القای دیابت قند خون و وزن حیوانات کنترل می‌گردید. حیواناتی که قند خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر داشتند به‌عنوان دیابتی تلقی شدند [۳].

روش ایزوله کردن و پرفیوژ کردن بستر مزانتر

دو ماه بعد ابتدا از طریق ورید دمی خون گیری به‌عمل آمد و به کمک گلوکومتر [۱٤ ،۳] قند خون غیرناشتای حیوانات اندازه‌گیری شد و سپس کلیه حیوانات با دوز ۵۵ mg/Kg کتامین تحت بیهوش شدند، سپس شکم حیوان باز شد و شریان مزانتریک فوقانی آن‌ها با کمک آنژیوکت شماره ۲۵ کانوله گردید و بستر مزانتر به آرامی به کمک قیچی از دیواره روده جدا و بر روی حمام بافتی مناسب قرار داده شد و با محلول کربس محتوی (in mM: NaCl 118, KCl 4.7, $CaCl_2$ 2.5, $MgSO_4$ 1.2, glucose 2, $NaHCO_3$ 2.5, $NaHPO_4$ 1.2) و کربوژن (۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی اکسید کربن) و با کمک پمپ پریستالتیک با جریان ۵ میلی‌لیتر در دقیقه، بافت پرفیوژ گردید و ۳۰ دقیقه پس از سازش بافت با شرایط جدید به محیط پرفیوژن فنیل افرین با دوزی که ۷۵-۷۰ درصد پاسخ انقباضی ایجاد کند، اضافه گردید و فشار پرفیوژن به کمک دستگاه پاورلب (16SP, AD Instruments) ثبت شد [۱۵]. پس از تثبیت پاسخ فنیل افرین، در یک گروه سولفات منیزیم از دوز ۰/۰۰۰۱ تا ۰/۱ مول اضافه و فشار پرفیوژن ثبت شد. در گروه

دوم پس از تثبیت بافت اندوتلیوم تخریب و سپس به محیط فنیل افرین اضافه شد و پس از تثبیت پاسخ بافت، به محیط پرفیوژن سولفات منیزیم با دوزهای فوق الذکر اضافه و فشار پرفیوژن ثبت گردید. در گروه سوم پس از تثبیت بافت به محیط پرفیوژن گلوتامیک اسید (بازکننده غیراختصاصی کانال‌های کلسیمی) با دوز ۰/۱ مول و پس از ۲۰ دقیقه به محیط فنیل افرین اضافه شد ولی از آنجا که گلوتامیک اسید خود نیز سبب تنگ شدن عروق می‌شود دوزی از فنیل افرین به محیط اضافه گردید که مجموعه فنیل افرین و گلوتامیک اسید با هم ۷۵-۷۰ درصد پاسخ انقباضی ایجاد کند، سپس به محیط سولفات منیزیم با همان دوزهای قبلی اضافه شد و فشار پرفیوژن ثبت گردید. در گروه چهارم پس از تثبیت بافت به محیط پرفیوژن تئوفیلین (مهارکننده غیراختصاصی گیرنده‌های آدنوزینی) با دوز ۱ میکرو مولار [۳] و پس از ۲۰ دقیقه فنیل افرین اضافه شد، به‌طوری که مجموعه فنیل افرین و تئوفیلین با هم ۷۵-۷۰ درصد پاسخ انقباضی ایجاد کند سپس به محیط سولفات منیزیم با همان دوزهای قبلی اضافه گردید و فشار پرفیوژن ثبت شد. در گروه آخر پس از تخریب اندوتلیوم به محیط پرفیوژن تئوفیلین و پس از ۲۰ دقیقه فنیل افرین اضافه گردید و سپس به محیط سولفات منیزیم با همان دوزهای قبلی اضافه شد و فشار پرفیوژن ثبت گردید.

تخریب سلول‌های اندوتلیوم

بافت ابتدا به‌مدت پنج دقیقه با آب مقطر پرفیوژ شده [۳]، سپس به وسیله محلول کربس پرفیوژ گردید تا پاسخ بافت ثابت گردد.

آنالیز آماری

تمام نتایج این تحقیق به‌صورت میانگین ± خطای معیار گزارش شده و برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون ANOVA دو طرفه و post test توکی و برای مقایسه قند خون حیوانات از آزمون t غیرمستقل استفاده شد. P<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌دار بودن تلقی گردید.

یافته‌ها

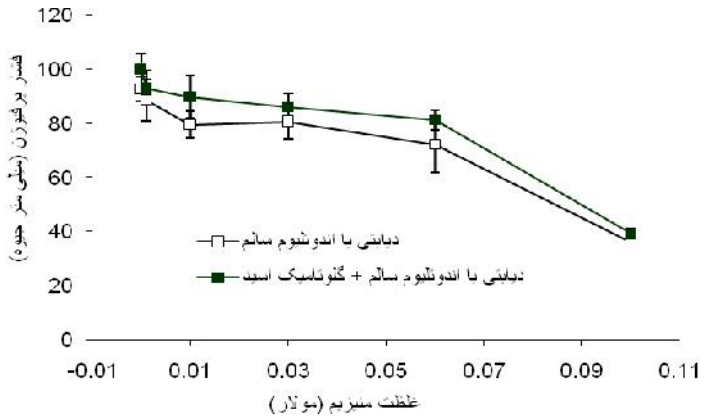
بین پنج گروه قبل از مداخله از نظر وزن، قند خون غیر ناشتا و فشار پایه پرفیوژن تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (نتایج نشان داده نشده است).

تغییرات قند خون

تغییرات قند خون غیرناشتای حیوانات قبل و بعد از القای دیابت به ترتیب از ۱۲۱/۷۵±۳/۷۵ به ٤۲۲/۱±۳۸/۳۲ رسید. پس از القای دیابت میزان قند خون به‌طور معنی‌داری (**P<** ۰/۰۰۱) افزایش یافته است.

تغییرات فشار پرفیوژن بستر مزانتر در حضور و عدم حضور باز کننده غیر اختصاصی کانال‌های کلسیمی

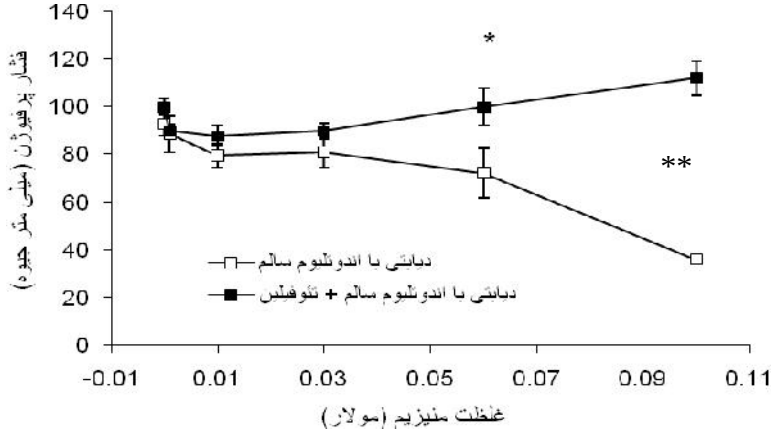
همان‌طور که در شکل ۱ نشان داده شده است، میانگین فشار پایه پرفیوژن بستر مزانتر در حضور و عدم حضور باز کننده غیر اختصاصی کانال کلسیم به‌ترتیب ۹٤/۷٦±۱۱/٦٦ و ۹۵/۸۱±۱۰/۳۱ است که تفاوت معنی‌داری بین گروه وجود ندارد. میانگین فشار پرفیوژن بستر مزانتر پس از اضافه نمودن فنیل افرین به محیط پرفیوژن در حضور باز کننده غیر اختصاصی کانال کلسیم به ۱۷۵/۰۵±۱۷/۹٤ رسید که تفاوت معنی‌داری با عدم حضور باز کننده غیر اختصاصی کانال کلسیم ۱۸٤±۱۳/۲۷ نداشت؛ اما برای یکسان شدن پاسخ‌ها پاسخ به فنیل افرین در هر دو گروه به‌عنوان پاسخ صد در صد در نظر گرفته شد و مابقی پاسخ‌ها با آن سنجیده شده است. پس از افزودن دوزهای مختلف سولفات منیریم به محیط پرفیوژن بین فشار پرفیوژن بستر مزانتر در دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.



شکل ۱- تغییرات میانگین±انحراف معیار فشار پرفیوژن بستر مزانتر در حیوانات دیابتی در حضور و عدم حضور باز کننده‌های غیراختصاصی کانال‌های کلسیمی (گلوتامیک اسید)

تغییرات فشار پرفیوژن بستر مزانتر در حضور مهار کننده غیر اختصاصی رسپتورهای آدنوزینی و عدم حضور آن در شرایط سالم بودن اندوتلیوم

همان‌طور که در شکل ۲ دیده می‌شود بین فشار پایه پرفیوژن بستر مزانتر دو گروه (در حضور و عدم حضور مهار کننده غیر اختصاصی رسپتورهای آدنوزینی) تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (۹٤/۷٦±۱۱/٦٦ در حضور مهار کننده غیر اختصاصی آدنوزینی و۱۰۳/٦±۳/۰۵ در عدم حضور مهار کننده غیر اختصاصی رسپتورهای آدنوزینی. میانگین فشار پرفیوژن بستر مزانتر پس از اضافه نمودن فنیل افرین به محیط پرفیوژن در دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. برای یکسان شدن پاسخ‌ها پاسخ به فنیل افرین در هر دو گروه به‌عنوان پاسخ صد در صد در نظر گرفته شد و مابقی پاسخ‌ها با آن سنجیده شده است. بنابراین پس از افزودن اولین دوز سولفات منیزیم به محیط پرفیوژن بین فشار پرفیوژن بستر مزانتر در دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت اما این در حالی است که بین فشار پرفیوژن بستر مزانتر در سومین و چهارمین دوز سولفات منیزیم (۹۰±۲/۵، ۸۸±٤/۳٦ در حضور مهار کننده و ۸۸/٦۲±۷/٦۵، ۷۹/۵٤±٤/۹۱ در عدم حضور مهار کننده) تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P< ۰/۰۱ و P< ۰/۰۰۱).

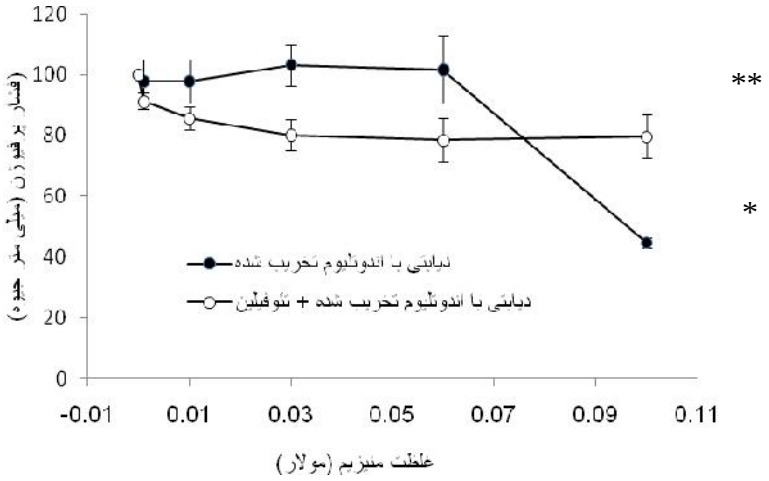


شکل ۲- تغییرات میانگین±انحراف فشار پرفیوژن بستر مزانتر در حضور و عدم حضور مهار کننده غیر اختصاصی رسپتورهای آدنوزینی (تئوفیلین) در حیوانات دیابتی با اندوتلیوم سالم

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین دو گروه (P<۰/۰۱) ** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین دو گروه (P<۰/۰۰۱)

تغییرات فشار پرفیوژن بستر مزانتر در حضور مهار کننده غیر اختصاصی رسپتورهای آدنوزینی و عدم حضور آن در شرایط تخریب اندوتلیوم:

همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است پس از تخریب اندوتلیوم بین پاسخ به فنیل افرین بین دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت با این وجود برای یکسان‌سازی پاسخ‌ها، پاسخ به فنیل افرین به‌عنوان پاسخ صددرصد در نظر گرفته شد و بقیه پاسخ‌ها با آن مقایسه گردید؛ بنابراین پس افزودن اولین دوز سولفات منیزیم به محیط پرفیوژن بین فشار پرفیوژن بستر مزانتر در دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت اما این درحالی است که بین فشار پرفیوژن بستر مزانتر در سومین و آخرین دوز سولفات منیزیم تفاوت معنی‌داری وجود دارد(**P< ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱>P**).

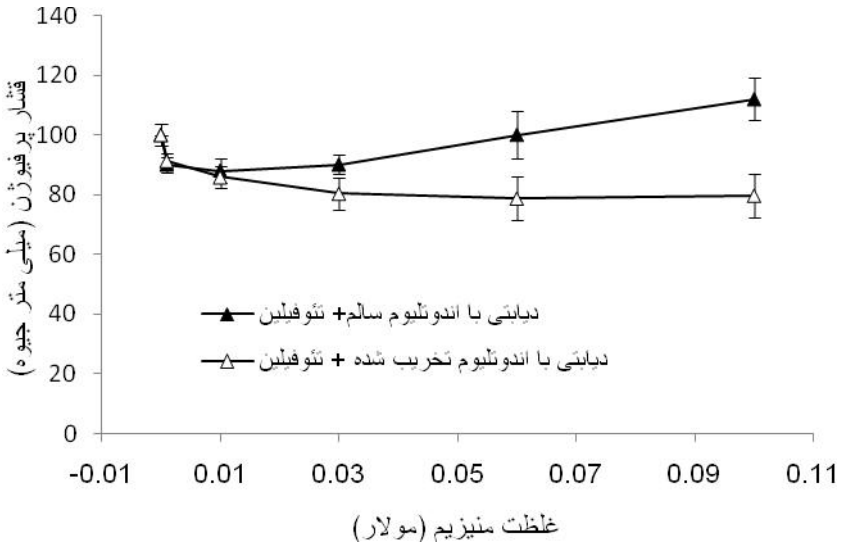


شکل ۳- تغییرات میانگین±انحراف فشار پرفیوژن بستر مزانتر در حضور و عدم حضور مهار کننده غیر اختصاصی رسپتورهای آدنوزینی (تئوفیلین) در حیوانات دیابتی با اندوتلیوم تخریب شده

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین دو گروه (P<۰/۰۱) ** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین دو گروه(P<۰/۰۰۱)

مقایسه تغییرات فشار پرفیوژن بستر مزانتر در حضور مهار کننده غیر اختصاصی رسپتورهای آدنوزینی در شرایط اندوتلیوم سالم و تخریب شده:

همان‌طور که در شکل ٤ دیده می‌شود بین بستر مزانتر در دو گروه در حضور مهار کننده غیر اختصاصی رسپتورهای آدنوزین و شرایط سالم بودن اندوتلیوم و تخریب آن به دوزهای اول، دوم و سوم سولفات منیزیم تفاوت معنی‌داری وجود ندارد، اما بین دو دوز آخر بین دو گروه تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود. به‌عبارت دیگر سولفات منیزیم در صورت مهار شدن رسپتورهای آدنوزینی قادر به شل کردن بستر مزانتر با اندوتلیوم سالم و تخریب شده نبوده و این پاسخ در گروه با اندوتلیوم سالم کمتر از گروه دیگر بوده است.



شکل ۴- مقایسه تغییرات میانگین±انحراف فشار پرفیوژن بستر مزانتر در حضور مهار کننده غیر اختصاصی رسپتورهای آدنوزینی (تئوفیلین) در حیوانات دیابتی با اندوتلیوم سالم و تخریب شده

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین دو گروه (P<۰/۰۵) ** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار بین دو گروه (P<۰/۰۱)

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان قند خون پس از القای دیابت به‌طور معنی‌داری افزایش داشت. علاوه بر آن مشخص شد که سولفات منیزیم توانست سبب کاهش فشار پرفیوژن بستر مزانتر به‌عنوان یک بستر کامل عروقی و یک رگ مقاومتی شود. همچنین سازوکار شل کنندگی عروقی سولفات منیزمی وابسته به مهار کانال‌های کلسیمی نبوده و بخشی از سازوکار آن وابسته به رسپتورهای آدنوزینی می‌باشد.

پس از تزریق استرپتوزوتوسین میزان قند خون به‌طور معنی‌داری افزایش یافت اگر چه این یافته جدید نیست و در سایر مطالعات قبلی نیز به‌دست آمده است [٦].

با توجه به آنکه یکی از مشکلات عمده بیماران دیابتی که موجب افزایش مرگ ومیر در آن‌ها می‌شود افزایش فشار خون و عوارض عروقی است [۱]، این مطالعه نشان داد که سولفات منیزم می‌تواند در عروق دیابتی که دچار آترواسکلروز شده‌اند سبب گشاد شدن عروق بستر مزانتر به‌عنوان یک رگ مقاومتی شود و فشار پرفیوژن را به‌طور معنی‌داری کاهش دهد که این نتیجه با مطالعات قبلی مطابقت دارد [٦-۳].

نتایج قبلی ما همچنان نشان داد که سازوکار گشاد کنندگی عروقی سولفات منیزیم در عروق سالم از طریق افزایش تولید نیتریک اکساید میانجی‌گری می‌شود اما در عروق دیابتی تمام سازوکار منیزیم از طریق سیستم نیتریک اکسید میانجی‌گری نمی‌شود و سایر سازوکارها در این پاسخ دخیل هستند.

نتایج این مطالعه نشان داد که با وجود آنکه مطالعات مختلف منیزیم را به‌عنوان آنتاگونیست طبیعی کلسیم مطرح می‌کنند و نشان داده‌اند منیزیم آزاد سازی کلسیم از شبکه رتیکولوم اندوپلاسمیک را مهار می‌کند و کمبود منیزیم سبب افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی می‌شود [۱۰-۷] اما سازوکار گشاد کنندگی منیزیم در عروق دیابتی از طریق مهار کانال‌های کلسیمی میانجی‌گری نمی‌شود، زیرا در حضور بازکننده غیر اختصاصی کانال‌های کلسیمی پاسخ گشاد کنندگی منیزیم متوقف نمی‌شود و منیزیم توانست در حضور باز کننده غیر اختصاصی کانال‌های کلسیمی سبب گشاد شدن بستر مزانتر شود.

نتایج این مطالعه همچنان نشان داد که در حضور مهار کننده غیر اختصاصی رسپتورهای آدنوزنیی بخشی از پاسخ گشادکنندگی منیزیم که مربوط به دوزهای بالای منیزیم می‌شود

متوقف شده در حالیکه این پاسخ در دوزهای پائین منیزیم متوقف نشده است؛ بنابراین به‌نظر می‌رسد همان طور که در مطالعات قبلی نشان داده شده است، در این دوزها از طریق سیستم نیتریک اکسید منیزیم سبب گشاد شدن عروق دیابتی می شود.

اما سازوکار گشاد کنندگی منیزیم در دوزهای بالای منیزیم از طریق تاثیر بر رسپتورهای آدنوزینی میانجی‌گری می‌شود که برای اولین بار در این مطالعه نشان داده شده است. همچنین، در این مطالعه مشخص شده است که در صورت تخریب اندوتلیوم، منیزیم برای ایجاد ریلاکسیشن در دوزهای بالا نیاز به رسپتورهای آدنوزینی داشته و در صورت مهار این رسپتورها منیزیم قادر به شل کردن رگ مقاومتی نیست، اگرچه این پاسخ منیزیم در شرایط سالم بودن اندوتلیوم به‌طور معنی‌داری شدیدتر از شرایط با اندوتلیوم تخریب شده می‌باشد.

بنابراین به نظر می‌رسد جایگاه این رسپتورها بر روی سلول‌های اندوتلیوم دیواره رگ باشد.

به‌طور خلاصه از یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گیری کرد که منیزیم می‌تواند سبب گشاد شدن عروق دیابتی شود و این اثر مستقل از کانال‌های کلسیمی می‌باشد. اما در دوزهای بالا این سازوکار از طریق رسپتورهای آدنوزینی میانجی‌گری می‌شود که احتمالاً بر روی سلول‌های دیواره رگ قرار دارد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان که پشتیبانی مالی این تحقیق را بر عهده داشته‌اند تشکر و قدردانی می‌نمایند.

مأخذ

1. Ozcelikay AT, Tay A, Guner S, Tasyaran V, Yildizoglu-Ari N, Dincer UD, et al. Reversal effects of L-arginine treatment on blood pressure and vascular responsiveness of streptozotocin-diabetic rats. *Pharmacol Res* 2000; 41(2):201-9.
2. Taniguchi H, Okada Y, Seguchi H, Shimada C, Seki M, Tsutou A, et al. High concentration of gamma-aminobutyric acid in pancreatic beta cells. *Diabetes* 1979; 28 (7):629-33.
3. Tavasoli RA, Soltani N, Keshavarz M, Shorabipour Sh. Mg2+-induced adenosine-receptor mediated relaxations in mesenteric vascular beds of diabetic rats. *Gen Physiol Biophys* 2012; 31(4):409-13.
4. Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, Zahedi Asl S Z, Dehpour A R. Relaxatory effect of Mg^{2+} on mesenteric vascular beds differs from normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Eur. J. Pharmacol* 2005; 508, 177–181.
5. Soltani N, Keshavarz M, Minaii B, Mirershadi F, Zahedi Asl S, Dehpour A R. Effect of administration of oral Mg^{2+} on plasma glucose and pathological changes in the aorta and pancrease of diabetic rats. Clin. Exp. Pharmacol. *Physiol* 2005; 32; 604–610.
6. Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, Zahdi Asl S, Dehpour AR. Oral magnesium sulfate prevent vascular complication STZ-diabetic rats. *Life Sci* 2005; 76:1455-1464.
7. Bara M, Guiet-Bara A. Magnesium regulation of Ca2+ channels in smooth muscle and endothelial cells of human allantochorial placental vessels. *Magnes Res* 2001;14(1-2):11-8.
8. Gourgoulianis KI, Chatziparasidis G, Chatziefthimiou A, Molyvdas PA. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. *J Aerosol Med* 2001;14(3):301-7.
9. Noguera MA, D'Ocon MP. Modulatory role of magnesium on the contractile response of rat aorta to several agonists in normal and calcium-free medium. *J Pharm Pharmacol* 1993;45(8):697-700.
10. Wagner A, Varga K, Jarai Z, Kunos G. Mesentric vasodilation mediated by endothelium anandamide receptors. Hypertension 33 (part II), 429–434 progression. Mediators *Inflamm* 2005; 31 (4):202-9.
11. Jacobson K A, Gao Z G. Adenosine receptors as therapeutic targets. Nat. Rev. Drug Discov. 2006; 5: 247–264.
12. Müller A, Schott-Ohly P, Dohle C, Gleichmann H. Differential regulation of Th1-type and Th2-type cytokine profiles in pancreatic islets of C57BL/6 and BALB/c mice by multiple low doses of streptozotocin. *Immunobiology* 2002; 205(1):35-50.
13. Sun N, Yang G, Zhao H, Savelkoul HF, An L. Multidose streptozotocin induction of diabetes in BALB/c mice induces a dominant oxidative macrophage and a conversion of TH1 to TH2 phenotypes during disease progression. *Mediators Inflamm* 2005; 31 (4):202-9.
14. Soltani N, Kumar M, Glinka Y, Prud'homme GJ, Wang Q. Gene therapy of diabetes using a

15. McGregor DD. The effect of sympathetic nerve stimulation of vasoconstrictor responses in perfused mesenteric blood vessels of the rat. *J. Physiol* 1965; 177: 21–30.

novel GLP-1/IgG1-Fc fusion construct normalizes glucose levels in db/db mice. *Gene Ther* 2007; 14(2):162-72.

EFFECT OF CALCIUM CHANNEL AND ADENOSINE RECEPTORS ON MG-INDUCED RELAXATION IN DIABETIC RAT VESSELS

Fatemah Kharazmi[1], Nepton Soltani[1*], Mansoor Keshavarz[2]

1. *Department of Physiology, Faculty of Medicine, and Research Center for Molecular Medicine, Hormozgan University of Medical, Bandar Abbas, Iran*
2. *Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran*

ABSTRACT

Background: Some studies showed that magnesium can prevent diabetes complications. The present study was designed to determine the role of calcium channels and adenosine receptors in Mg2+-induced relaxation in streptozotocin (STZ) induced diabetic rats' vessels.
Methods: Diabetes was induced by ip injection of 60 mg/kg STZ. Eight weeks after diabetes induction, superior mesenteric arteries were isolated and perfused according to the McGregor method. Prepared vascular beds were constricted with phenylephrine to induce 70–75% of maximal constriction. Mg2+ at concentrations of 10–4 to 10–1 M was added into the medium and perfusion pressure was recorded in intact and denuded endothelium. Glutamic acide (1 mM) and theophylline (1 mM), were added into medium 20 min before phenylephrine administration with intact and denuded endothelium.
Results: Mg could decrease perfusion pressure. Mg-induced vasorelaxation was not suppressed in the presence of glutamic acid, but in the presence of theophylline vasorelaxation induced was totally suppressed.
Conclusion: From the results of this study it may be concluded that Mg2+-induced relaxation is not mediated by calcium channel, but adenosine receptors play a role in Mg2+-induced vasorelaxation.

Key words: Diabetes, mesenteric bed, calcium channel, adenosine receptors

* Emam Hossein Blv. Physiology department, Faculty of Medicine, Pardis of Hormozgan Medical Science University Bandar Abbas Iran, Tell:09133251067, Email:solnep2002@yahoo.com