

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

دکتر علی محمد شریفی \*، بهنام حشمتیان \*\*، دکتر سیدمرتضی 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 رنین - 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 آنزیم مبدل 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  $p < 0.05$  و 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 آنزیم تبدیل 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 نوید دهد.

## مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی یکی از اصلی‌ترین 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 نشده‌اند، از میان عوامل متعدد دخیل در بروز و توسعه پرفشاری خون اولیه به نظر می‌رسد که سیستم رنین آنژیوتانسین Renin-Angiotensin-System (R.A.S) نقش کلیدی دارد (۵، ۳، ۲)، 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 بطن چپ، افزایش ضخامت عضله صاف جدار عروق، خصوصاً در عروق مقاوم در برابر جریان خون مانند عروق مزاتر و پوست و اختلال در عملکرد اندوتلیوم 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 مهم‌ترین محصول (R.A.S) است، از اثر رنین مترشح از کلیه‌ها بر آنژیوتانسینوزن تولید شده در کبد و تبدیل آن به آنژیوتانسین I (Ang I) و بدنبال آن اثر آنزیم مبدل آنژیوتانسین Angiotensin converting enzyrna (ACE) تولید شده در آندوتلیوم 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). ۸، ۹، ۱۰، ۱۱، ۱۲، ۱۳، به نظر می‌رسد RAS بافتی در زمینه‌سازی پرفشاری خون نقش مهمی داشته باشند، از طرفی

فعالیت RAS بافتی تحت تأثیر فعال شدن سیستم عمومی افزایش می‌یابد (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 فشارخون از این پاسخدهی تحقیق حاضر با هدف بررسی تغییرات پاسخدهی عروق مقاوم مزاتر به Ang I و Ang II و کاپتوپریل (مهار کننده ACE) در خلال توسعه تدریجی پرفشاری خون کلیوی انجام شده است.

## مواد و روشها

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

Nacl 118, kcl 4.7, kh<sub>2</sub> po<sub>4</sub> 11.17, Mgso<sub>4</sub>, 7H<sub>2</sub> o 11.17, Cacl<sub>2</sub>.6 H<sub>2</sub> o 2.5, NaHco<sub>3</sub> 25, glucose 5.6

حیوانات: این مطالعه بر روی ۹۶ سر موش صحرانی جنس نر نژاد Spragw Dawly تهیه شده از انستیتو حصارک کرج انجام شد. در شروع مطالعات تمام موشها در سن ۸ تا ۱۰ هفتگی با وزن ۲۰۰ - ۱۸۰ گرم بودند. حیوانات به طور تصادفی به سه دسته اصلی کنترل سنی دست نخورده (cl) 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 مزاتر 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

لایه‌های صفاق، شریان کلیوی به دقت از ورید و بافت‌های اطراف جدا و گیره نقره‌ای که قبلاً به وسیله شعله ضدعفونی شده بود بر روی شریان کلیوی قرار داده شد. پس از آن عضلات و پوست ناحیه برش لایه به لایه بوسیله نخ سیلک ۳-۰ بخیه گردید (۱۷).

پرفیوژن مزاتر: (۱۶)

جهت انجام پرفیوژن مزاتر Set-up ویژه ای طراحی و راه اندازی شد که در آن از پمپ پرستالتیک L.K.B مدل 2120 ساخت سوئد جهت به جریان انداختن کربس در شریان مزاتریک و ترانسدیوسر فشاری فیزیوگراف Narco جهت اندازه گیری فشار کربس استفاده شد. ترانسدیوسر بوسیله یک سه راهی در فاصله 15 cm از کانول در مسیر کربس قرار گرفت. قبل از این که کربس وارد پمپ پرستالتیک شود جهت رسیدن به حرارت مناسب ابتدا از داخل ماریپیج یک حباب شیشه ای عبور داده می‌شد که در داخل این حباب آبگرم جریان داشت. بافت مزاتر نیز پس از جدا شدن و کانول گذاری در داخل یک حمام عضو دو جداره قرار داده می‌شد که در داخل جدار زیرین آن آب  $40^{\circ}\text{C}$  جهت حفظ دمای  $37^{\circ}\text{C}$  در جدار فوقانی جریان داشت. در جدار فوقانی کربس  $37^{\circ}\text{C}$  اکسیژنه و بافت مزاتر کانوله شده قرار می‌گیرد. ابتدا محلول پرفیوز را داخل بشر ریخته و جهت رساندن آن به  $\text{pH}=7.4$  حباب‌های کربوزن با ترکیب ۹۵ درصد اکسیژن و ۵ درصد دی اکسید کربن دمیده می‌شد و پس از گرم شدن در ماریپیج شیشه ای بوسیله پمپ پرستالتیک به داخل بستر عروقی مزاتر تزریق می‌شد و در فاصله 5 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  $0/61\text{mm}$  وجود دارد که وارد شریان مزاتریک می‌شود (۱۷).

نحوه دستیابی به بستر عروقی مزاتر: (۱۶)

حیوان مورد آزمایش که از ۱۲ ساعت قبل ناشتا بوده را با تزریق پنتوباریتال  $50\text{ mg/kg}$  داخل صفاقی بیهوش نمودیم. و پس از بیهوشی میزان فشار خون شریانی اندازه گیری شد و سپس حیوان لاپاراتومی شد. ابتدا شاخه‌های فرعی عروق مزاتریک وارده به روده بزرگ و سکوم جدا شد و با نخ بسته شد. سپس روده بزرگ از مزاتر جدا و جهت سهولت کار کنار

خون، با پرفیوژن عروق مزاتر آنها را از نظر پاسخدهی به داروهای مذکور و میزان فشار خون سیستولی در زمان شروع آزمایشات و فواصل دو هفته ای تا انجام پرفیوژن مزاتر مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه‌های شاهد و کنترل نیز اندازه‌گیری فشار خون شریانی و پرفیوژن مزاتر 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 زیرگروه‌های برحسب زمان انجام مطالعه

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

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  $50\text{ mg/kg}$  پنتوباریتال سدیم در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  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  $50\text{ mg/kg}$  پنتوباریتال سدیم و نصب گیره نقره ای U شکل با فاصله  $0/2\text{ mm}$  بین دو زیانه 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 ۱۰ درصد یک برش  $2\text{ cm}$  عرضی در پهلوی چپ حیوان ایجاد شد. پس از خارج کردن کلیه از بین

زده شد. شریان مزانتريک فوقانی که در حد فاصل شريان کلیوی راست و شريان سلیاک در سمت راست آنورت شکمی قرار دارد، به دقت از بافت‌های مجاور جدا می‌شد. اتصال شريان آنورت شکمی از دیواره خلفی شکم قطع شده و دو نخ در طرفین محل اتصال شريان مزانتريک فوقانی به آن در زیر آنورت شکمی و دو نخ نیز در زیر تنه شريان مزانتريک قرار داده می‌شد. پس از بستن آنورت شکمی در بالا و پائین شريان مزانتريک با دو نخ زیر آن بوسیله قیچی ظریفی در دیواره چپ آنورت شکمی درست روبروی مجرای شريان مزانتريک شکاف کوچکی ایجاد کرده و کانول از طریق این شکاف آنورت شکمی به شريان مزانتريک فوقانی هدایت شده و تا ۱/۵cm به داخل آن رانده شد. سپس کانول به وسیله نخ‌های زیر شريان مزانتريک محکم شد. بلافاصله جریان کربس اکسیژنه در شريان مزانتريک با سرعت ۳ ml/min به وسیله پمپ پرستالیتیک برقرار می‌شود. پس از انجام مراحل فوق روده کوچک از فوقانی ترین و تحتانی ترین محل اتصال شبکه مزانتريک به روده از دنودنوم و ایلئوم جدا شده و حیوان با قطع نخاع گردنی کشته می‌شد. پس از این در حالی که جریان کربس اکسیژنه در داخل بستر عروقی مزانتر برقرار است، بافت روده و مزانتر به ظرف تمیزی منتقل و مجرای روده از بالا به پائین با جریان ۲ml/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 سانتی متری بوسیله یک سر سوزن شماره ۱۶ سوراخ می‌شود تا در طی پرفیوژن مزانتر احتباس مایع در روده مقاومت عروق مزانتر را متأثر نکند. سپس شبکه مزانتر به همراه روده به داخل مجرای فوقانی حمام عضو که حاوی کربس اکسیژنه  $37^{\circ}\text{C}$  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 پاسخگونی 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 50 بوسیله یک فشارسنج حیوه ای

کالیبره شده بود. سپس دوزهای آنژیوتانسین I از  $10^{-10}$  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 آنژیوتانسین II با دوز  $10^{-11}$  mol تا  $10^{-4}$  mol همانند آنژیوتانسین I تزریق و تغییرات ایجاد شده در فشار پرفیوژن ثبت شد. پس از تزریق بالاترین دوز آنژیوتانسین II شستشوی بافت و حمام عضو انجام شد و پرفیوژن بافت با کربس حاوی کاپتوپریل  $\mu\text{mol}$  10 شروع شد. نیم ساعت پس از شروع جریان کربس حاوی کاپتوپریل و استراحت بافت، مجدداً مطالعه پاسخدهی بافت به آنژیوتانسین I و II انجام و نتایج ثبت گردید.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:

در جمع‌آوری داده‌های پاسخدهی عروق مزانتر طبق کالیبراسیون دستگاه فیزیوگراف هر یک میلی‌متر افزایش در بالاترین حد قلم برابر با یک میلی متر جیوه افزایش در فشار پرفیوژن محاسبه و در تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده بوسیله نرم افزار Spss-6 تحت ویندوز انجام شد. بر روی داده‌های میزان فشار خون آنالیز واریانس دو طرفه و بر روی داده‌های پاسخدهی عروق مزانتر آزمون repeated measure سه عامله انجام شد، که عوامل مذکور شامل عامل تکرار دوزهای آنژیوتانسین I و II عامل القاء فشار خون و عامل زمان می‌باشد که در تمام موارد  $p < 0.05$  معنی دار تلقی شد.

## نتایج

۱- تغییرات فشار خون سیستولی: میزان فشار خون در گروه‌های S, C, و 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

لذا مقایسه گروه‌های S با گروه‌های G انجام شد، که پاسخدهی گروه G1 با گروه S1 اختلاف معنی‌داری نشان نمی‌دهد، پاسخدهی گروه G2 با گروه S2 با  $P < 0.05$  معنی‌دار می‌باشد که این اختلاف با تست توکی در دوز  $10^{-6} \mu\text{mol}$  با  $P < 0.05$  و در دوزهای  $10^{-5} \mu\text{mol}$  و  $10^{-4} \mu\text{mol}$  با  $P < 0.01$  معنی‌دار می‌باشد، که نشان می‌دهد القاء پرفشاری خون پس از چهار هفته پاسخدهی عروق مزانتر به آنژیوتانسین II را افزایش داده است. مقایسه پاسخدهی به مجموع دوزها در گروه G3 و S3 با  $P < 0.01$  و همین مقایسه بین گروه G4 و S4 با  $P < 0.001$  معنی‌دار می‌باشد که نشان می‌دهد عامل زمان در حضور عامل القاء پرفشاری خون در شش و هشت هفته پس از القاء فشارخون نیز پاسخدهی به آنژیوتانسین II را افزایش می‌دهد. (نمودار - ۴)

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

تفاوت معنی‌داری 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  $P < 0.01$  معنی‌دار می‌باشد. این یافته نشان می‌دهد که در حضور عامل القاء پرفشاری خون همراه با عامل زمان بیش از چهار هفته، موجب افزایش پاسخدهی به آنژیوتانسین II می‌شود (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 معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. اما کاپتوپریل پاسخدهی به تمام دوزهای آنژیوتانسین I در تمام گروهها بجز گروه G4 مهار می‌کند.

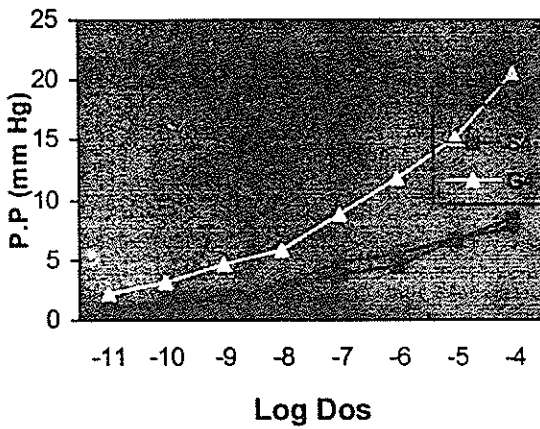
ندارد، لذا بین میزان فشارخون شریانی و افزایش سن به مدت حداکثر هشت هفته رابطه متقابلی دیده نشد. همچنین مقایسه میانگین فشارخون گروه S با گروه C نیز اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. در گروه G بین میانگین فشار خون سیستولیک قبل از جراحی و دو هفته پس از القاء فشار خون و همچنین گروه‌های هم سن S و C با  $P < 0.01$  اختلاف معنی‌دار وجود دارد. بین گروه G2 و S2 با  $P < 0.01$  و بین گروه‌های G3 و S4 با  $p < 0.05$  اختلاف معنی‌دار در میانگین فشار خون سیستولی دیده می‌شود.

این اختلاف بین گروه G4 و S4 با  $p < 0.001$  معنی‌دار است که نشان می‌دهد روند افزایش فشارخون شریانی از هفته ششم پس از القاء فشارخون سرعت بیشتری داشته است. با توجه به عدم وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های S و C، در بیان نتایج گروه C حذف شده است.

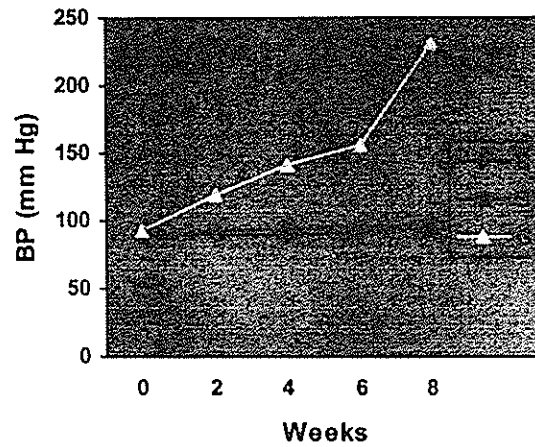
۲- پاسخدهی به آنژیوتانسین I بدون کاپتوپریل: مقایسه نتایج پاسخدهی عروق مزانتر به مجموع دوزهای آنژیوتانسین I در گروه‌های C و S با آزمون Repeated Measure Analysis of Variance (R.M.A.V) اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. لذا فقط مقایسه گروه‌های S با گروه‌های G انجام شد. با این مقایسه بین دو گروه S1 با G1 و S2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

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

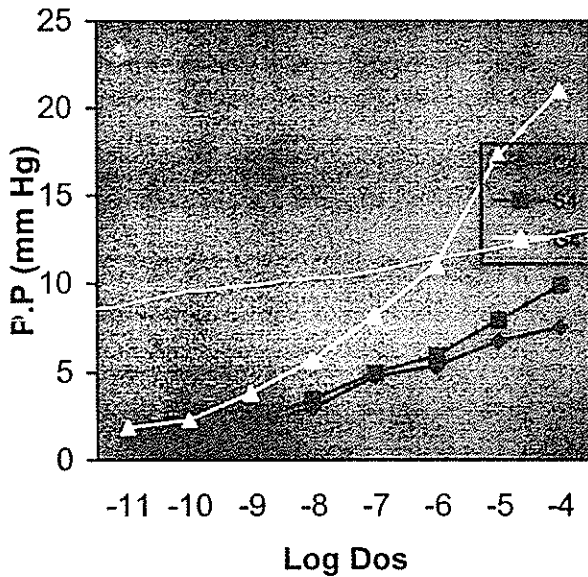
۴- پاسخدهی به آنژیوتانسین II بدون کاپتوپریل: مقایسه پاسخدهی عروق به مجموع دوزهای آنژیوتانسین II در گروه‌های C و S با آزمون R.M.A.V اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.



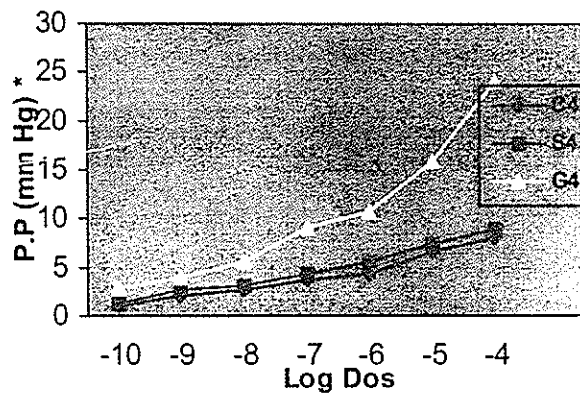
نمودار ۴- پاسخدهی زیرگروه‌های S4, C4 و G4 به دوزهای آنژیوتانسین II بدون کاپتوبریل



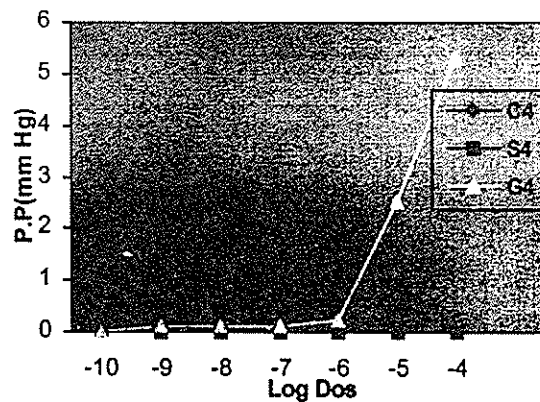
نمودار ۱- میزان فشار خون سیستولی در زیر گروه‌های فشارخون شده (G) شاهد (S) و کنترل (C)



نمودار ۵- پاسخدهی زیرگروه‌های S4, C4 و G4 به دوزهای آنژیوتانسین II و کاپتوبریل



\* PERFUSION PRESSURE(p.p)  
نمودار ۲- پاسخدهی زیرگروه‌های S4 و C4 و G4 به آنژیوتانسین I بدون کاپتوبریل



نمودار ۳- پاسخدهی زیرگروه‌های S4 و G4 به دوزهای آنژیوتان I و کاپتوبریل

## بحث

مطالعه نتایج بدست آمده از این بررسی در مقاطع زمانی چهار، شش، و هشت هفته پس از القاء فشارخون کلیوی مدل (2K-G4) افزایش تدریجی در پاسخدهی گروه‌های I تا G4 نسبت به گروه S و کنترل مربوطه به آنژیوتانسین I و II را نشان می‌دهد. روند افزایش در پاسخدهی عروق از شش تا هشت هفته پس از القاء پرفشاری خون نسبت سایر گروه‌ها،

افزایش بیشتری را نشان می‌دهد. از طرفی میزان فشارخون سیستمی در حیوانات گروه مورد نیز از هفته 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 آنژیوتانسین بافتی در عروق مزاتر، هشت هفته پس از القاء پرفشاری خون پاسخدهی به آنژیوتانسین I افزایش می‌یابد، از آنجا که آنژیوتانسین I به گیرنده‌های آنژیوتانسین II متصل نمی‌شود (۴) این یافته می‌تواند ناشی از افزایش تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II باشد، که ممکن است باعث افزایش فعالیت سیستم ACE بافتی پس از القاء فشارخون کلیوی ایجاد شده باشد (۴،۷،۱۱،۱۹،۱۸). القاء فشارخون کلیوی همچنین با افزایش رنین پلاسما نهایتاً باعث افزایش تولید آنژیوتانسین II می‌شود (۲۰،۲۱،۷). آنژیوتانسین 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 DNA در بطن چپ تا سه هفته پس از القاء پرفشاری خون مدل 2K-1C ادامه دارد در حالی که این روند در بسترهای عروقی مزاتر 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 آنژیوتانسین II بر تحریک رشد سلولی فقط در معرض پرفشاری خون ایجاد می‌شود (۱،۱۰،۲۴،۲۵). همزمانی افزایش فشارخون شریانی و پاسخدهی عروق در گروه‌های  $G_3$  و  $G_4$  احتمالاً ناشی از اثرات تقویتی افزایش فعالیت عمومی و افزایش فشارخون شریانی می‌باشد. این اثرات القاء فشارخون کلیوی مدل 2k-1c 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

(۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳،۱۵،۱۴). 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 2k-1c با افزایش رنین پلاسما زمینه ساز افزایش فعالیت RAS بافتی در عروق مزاتر شده باشد. تغییرات عملکرد اندوتلیوم عروق همچون افزایش بیان ژن گیرنده‌های Ang II (۲۷) و تغییر پاسخدهی آن به اندوتلین و نیتریک اکساید از دیگر مسیرهای محتمل ایجاد فشار خون کلیوی 2k-1c است (۲۹، ۲۸). افزایش بیان ژن 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 2k-1c مؤثر باشد چرا که در این مدل القاء فشارخون تولید ACE در بافتها افزایش می‌یابد (۲۱). افزایش تعداد کانال‌های کلسیمی در عضله صاف عروق (۳۰) افزایش فعالیت اعصاب سمپاتیک (۳۲،۱۸،۳۱) افزایش دوپامین و همووانیلیک اسید در Striatum (۱۸) تسریع انتقال سیگنال‌های عصبی و افزایش پاسخدهی عروق به نوراپی نفرین (۲۵) از دیگر روندهای تأثیر القاء فشارخون کلیوی 2k-1c 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 آنتاگونیست‌های 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

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 عام پزشکی ایران بوده که به این وسیله قدردانی میگردد.

## منابع

1. Dominik , N. , Muller , Jurgen , 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 .Technical report seri (1998)
3. Alwan A. Cardiovascular diseases in eastern mediteranean region. W.H.O. Statistics Quarterlyly 46(1993) 237- 2340.
4. Goodman , G., Gilman , J., The pharmacological basis of therapeutic, Shrngham , 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 , Apleton and longe , San Francisc , 2001.
8. Baltatu O, Nishimura H, Hoffmann S, Stoltenburg G, Haulica ID, Lippoldt A, Ganten 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. , Ganten , D. and Bader , M., Local renin-angiotensin system in the pinealgland , 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 – angiotensin 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. Neuroendocrinol. 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 responses 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-Obdrazalkova, D., and Krizanova O. Structure 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 dpessor 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 , I. 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 Ca<sup>2+</sup> 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 phatophysiological 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.