

بررسی پاسخدهی عروق مزانترا 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 مزانترا 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) 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 مزانترا 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 معنی‌دار میزان فشار خون شریانی گروه فشار خونی شده همراه می‌باشد. از طرفی با وجود مهار آنزیم تبدیل‌کننده 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.

نتیجه‌گیری 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 مزانترا 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 (R.A.S) Renin-Angiotensin-System 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 (۷،۳). از طرفی مطالعات اخیر نشان می‌دهد که Ang II که 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 enzyme) (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 (۲۷، ۱۵، ۱۳، ۱۲، ۱۱، ۱۰، ۹، ۸). 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 (۷،۱۱،۴). 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 شیمیائی: آنژیوتانسین I و II انسانی با حداقل خلوص ۹۷ درصد به شکل ملح استات (Sigma)، پنتوباریتال سدیم (Sigma) (کاپتوپریل (Sigma) و محلول کریس حاوی غلظت میلی مولار از مواد زیر است (۱۶).

NaCl 118. kcl 4.7, kh₂ po₄ 11.17, Mgso₄ 7H₂ o 11.17, Cacl₂ 2.6 H₂ o 2.5, NaHco₃ 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 هفتهگی 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 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 ۳-۰ بخیه گردید (۱۷).

پرفیوژن مزانترا: (۱۶)

جهت انجام پرفیوژن مزانترا 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 کریس در شریان مزانتریک و ترانسدیوسر فشاری فیزیوگراف Narco جهت اندازه گیری فشار کریس استفاده شد. ترانسدیوسر بوسیله یک سه راهی در فاصله 15 cm از کانول در مسیر کریس قرار گرفت. قبل از این که کریس 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 مزانترا 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 کریس 37°C اکسیژنه و بافت مزانترا کانونه شده قرار می‌گیرد. ابتدا محلول پرفیوز را داخل بشر ریخته و جهت رساندن آن به $\text{pH}=7.4$ حباب‌های کربوژن 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 مزانترا تزریق می‌شود 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 مزانتریک می‌شود (۱۷).

نحوه دستیابی به بستر عروقی مزانترا: (۱۶)

حیوان مورد آزمایش که از ۱۲ ساعت قبل ناشتا بوده را با تزریق پنتوباریتال 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 عروقی مزانتریک وارده به روده بزرگ و سکوم جدا شد و با نخ بسته شد. سپس روده بزرگ از مزانترا جدا و جهت سهولت کار کنار

خون، با پرفیوژن عروق مزانترا 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 مزانترا مورد بررسی قرار گرفتند. در گروه‌های شاهد و کنترل نیز اندازه‌گیری فشار خون شریانی و پرفیوژن مزانترا در همین فواصل انجام شد، در زیر گروه‌های شاهد (S) عمل جراحی مشابه زیر گروه‌های T 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 mg/kg پنتوباریتال 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 پنتوباریتال سدیم و نصب گیره نقره ای U شکل با فاصله 0/2 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 ۱۰ درصد یک برش 2 cm عرضی در پهلوی چپ حیوان ایجاد شد. پس از خارج کردن کلیه از بین

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 μmol 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 میلی‌متر 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 اندازه‌گیری 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 فوقانی 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 فوقانی به آن در زیر آنورت شکمی و دو نخ نیز در زیر تنه شریان مزانتریک قرار داده می‌شد. پس از بستن آنورت شکمی در بالا و پائین شریان مزانتریک با دو نخ زیر آن بوسیله قیچی ظریفی در دیواره چپ آنورت شکمی درست روبروی مجرای شریان مزانتریک شکاف کوچکی ایجاد کرده و کانول از طریق این شکاف و آنورت شکمی به شریان مزانتریک فوقانی هدایت شده و تا 1/5cm به داخل آن رانده شد. سپس کانول به وسیله نخ‌های زیر شریان مزانتریک محکم شد. بلافاصله جریان کربس اکسیژنه در شریان مزانتریک با سرعت 3 ml/min به وسیله پمپ پرستالتیک برقرار می‌شود. پس از انجام مراحل فوق روده کوچک از فوقانی‌ترین و تحتانی‌ترین محل اتصال شبکه مزانتریک 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 2ml/min کربس به مدت ده دقیقه شسته می‌شود. به نحوی که مایع خارج شده از روده روی مزانتر نریزد. پس از این مرحله سرناسر 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°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 پاسخگویی عروق مزانتر:

پس از ثبات بافت کانوله شده، ابتدا مقاومت پایه بستر عروق مزانتر اندازه‌گیری و ثبت شد. برای این منظور دستگاه فیزیوگراف با حساسیت 50 بوسیله یک فشارسنج جیوه ای

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 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 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 سیستولی دیده می‌شود.

این اختلاف بین گروه G_4 و S4 با $p < 0.001$ معنی دار 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 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 مزاتر به مجموع دوزهای آنژیوتانسین I در گروه‌های C و S با آزمون Repeated Measure Analysis of Variance (R.M.A.V) of اختلاف معنی داری 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 معنی داری وجود ندارد. مقایسه پاسخدهی گروه G3 با S3 در مجموع دوزها با $P < 0.05$ و در گروه G_4 با S4 با $P < 0.01$ معنی دار 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 G_1 ، G_2 و G_3 پس از پرفیوژن کاپتوپریل پاسخدهی به آنژیوتانسین I مهار می‌شود اما در گروه G_4 در پاسخ به دوزهای بالای آنژیوتانسین II با وجود پرفیوژن کاپتوپریل مقاومت عروق مزاتر 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 معنی داری را نشان نداد.

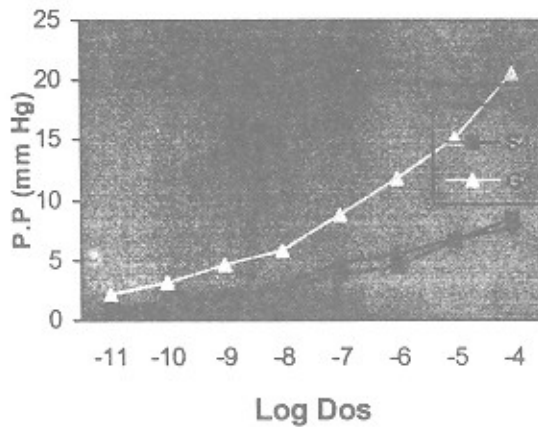
لذا مقایسه گروه‌های S با گروه‌های G انجام شد، که پاسخدهی گروه G_1 با گروه S1 اختلاف معنی داری نشان نمی دهد، پاسخدهی گروه G_2 با گروه S2 با $P < 0.05$ معنی دار می‌باشد که این اختلاف با تست توکی در دوز $10^{-6} \mu\text{mol}$ با $P < 0.05$ و در دوزهای $10^{-5} \mu\text{mol}$ و $10^{-4} \mu\text{mol}$ با $P < 0.01$ معنی دار می‌باشد، که نشان می‌دهد القاء پرفشاری خون پس از چهار هفته پاسخدهی عروق مزاتر به آنژیوتانسین II را افزایش داده است. مقایسه پاسخدهی به مجموع دوزها در گروه G_3 و S3 با $P < 0.01$ و همین مقایسه بین گروه G_4 و S4 با $P < 0.001$ معنی دار 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 معنی داری را نشان نداد. لذا مقایسه گروه‌های S و G انجام شد که نتایج از این قرار است:

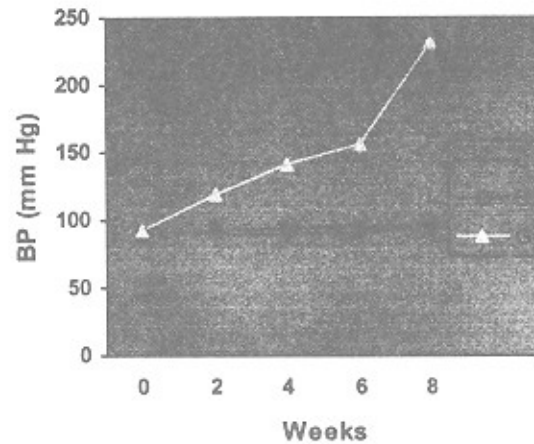
تفاوت معنی داری در مقایسه پاسخدهی به مجموع دوزها در گروه G_1 با S1 و G_2 با S2 مشاهده نشد اما این مقایسه در گروه G_3 با S3 با $P < 0.001$ و در گروه G_4 با S4 با $P < 0.01$ معنی دار می‌باشد. این یافته نشان می‌دهد که در حضور عامل القاء پرفشاری خون همراه با عامل زمان بیش از چهار هفته، موجب افزایش پاسخدهی به آنژیوتانسین II می‌شود (نمودار شماره ۵).

۶- اثر کاپتوپریل بر پاسخدهی عروق مزاتر:

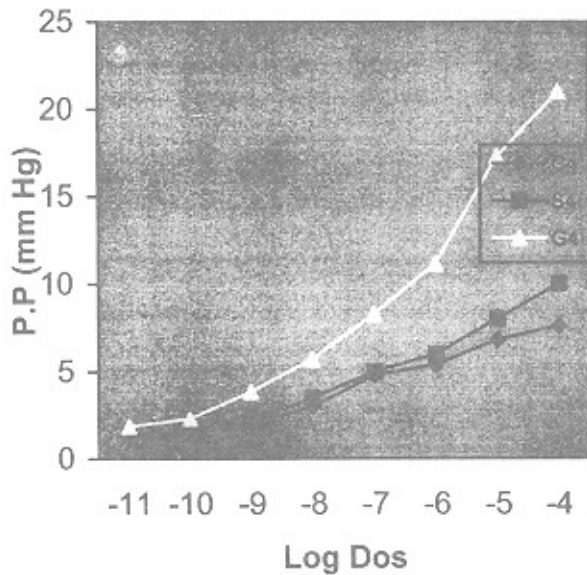
مقایسه پاسخدهی عروق مزاتر به مجموع دوزهای آنژیوتانسین II در تمام گروه‌های S و C و G با و بدون کاپتوپریل پاسخ معنی داری را نشان نمی دهد. اما کاپتوپریل پاسخدهی به تمام دوزهای آنژیوتانسین I در تمام گروه‌ها بجز گروه G_4 مهار می‌کند.



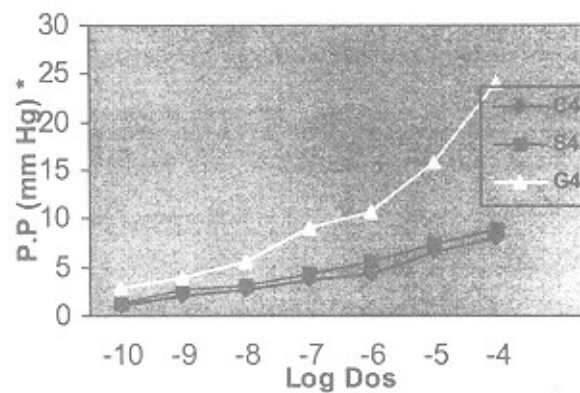
نمودار ۴- پاسخدهی زیرگروه‌های S4، C4 و G4 به دوزهای آنژیوتانسین II بدون کاپتوبریل



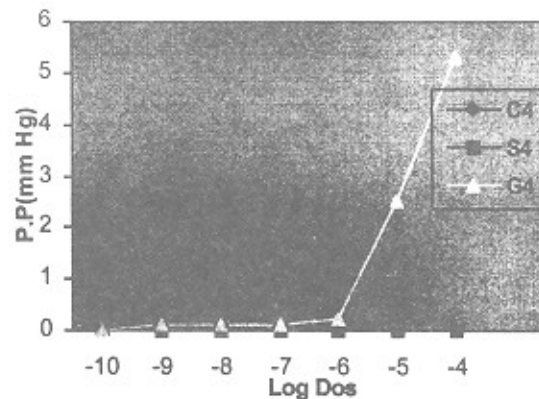
نمودار ۱- میزان فشار خون سیستولی در زیر گروه‌های فشارخون شده (G) شاهد (S) و کنترل (C)



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- (IC) افزایش تدریجی در پاسخدهی گروه‌های G1 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،

(۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۳،۱۵،۱۴). اما در بعضی از بافتها رنین تولید شده 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 مزانتر 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 کلوی 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 (۳۱، ۱۸، ۳۲) 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 کلوی 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 (۳۳، ۴). 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 کانالیز می‌شود. فعالیت این آنزیم نه تنها به وسیله مهار کننده‌های ACE متوقف نمی‌شود بلکه بیان ژن آن پس از القاء فشارخون کلوی افزایش می‌یابد (۳۳، ۲۷). 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 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 مزانتر، 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 کلوی ایجاد شده باشد (۱۸، ۱۹، ۱۱، ۷، ۴). القاء فشارخون کلوی همچنین با افزایش رنین پلاسما نهایتاً باعث افزایش تولید آنژیوتانسین II می‌شود (۷، ۲۱، ۲۰). 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 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 آنژیوتانسین 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_3 و G_4 احتمالاً ناشی از اثرات تقویتی افزایش فعالیت RAS عمومی و افزایش فشارخون شریانی می‌باشد. این اثرات القاء فشارخون کلوی 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

جهت شناخت توالی تغییرات عملکردی عروق مزاتر 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 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 Quarterly 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 Franciscc , 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.

(۳۴،۲۰). عروق مزاتر یکی از بسترهای 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 یافتی می‌تواند در شناخت بیماریزایی و درمان پرفشاری خون اولیه مفید باشد. این مطالعه از نخستین گامها در

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-Obdrzalkova, 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 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 , 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 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 blocker 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.