Archive of SID

مقاله پژوهشی

بررسی اثر کاپتوپریل بر پاسخدهی عروق مزانتر به آنژیوتانسین I پس از القاء پرفشاری خون کلیوی در موش صحرائی

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

چکیده:

تغییر در عملکرد سیستمهای بافتی و عمومی رنین ـ آنژیوتانسین از مهمترین عوامل دخیل در بیماریهای قلبی ـ عروقی و از جمله پرفشاری خون اولیه است . مطالعات اخیر نشان می دهد که سیستم عمومی رنین ـ آنژیوتانسین در پاسخهای فوری و کوتاه مدت و سیستمهای بافتی در فرآیندهای طولانی مدت کنترل کننده قلب و عروق نقش دارند. این مطالعه به منظور شناخت تغییرات ایجاد شده در عملکرد سیستم رنین ـ آنژیوتانسین بافتی در عروق مقاوم مزانتر ، در خلال توسعهٔ پرفشاری خون دو کلیه ای گلدبلاتی انجام شد.

به همین منظور پاسخدهی عروق مزانتر موش صحرایی به آنژیوتانسین I و اثر کاپتوپریل بر آن با فواصل زمانی دو ، چهار ، شش و هشت هفته پس از القاءپرفشاری خون در گروه فشارخونی شده اندازه گیری و با گروه کنترل و شاهد مقایسه شد.

نتایج این مطالعه نشان می دهد که هشت هفته پس از القاء پر فشاری خون ، کاپتوپریل قادر به مهار پاسخدهی عروق مزانتر به آنژیوتانسین I نمی باشدوپاسخدهی عروق مزانتربه آنژیوتانسین I نیز اختلافی معنی دار با گروه کنترل وشاهد پیدا کرده است($p<0.01$) این تغییرات با تسریع روند افزایش فشارخون شریانی در حیوانات فشارخونی شده نیز همزمان است. عدم مهار پاسخدهی عروق مزانتر به آنژیوتانسین I توسط کاپتوپریل احتمالاً به علت افزایش میزان تولید و یا فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین و یا سایر آنزیمهای دخیل در روند تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II ، همچون کیماز می باشد . افزایش پاسخدهی عروق مزانتربه آنژیوتانسین I پس از القاء پر فشاری خون ممکن است بعلت بروز تغییرات ساختاری وعملکردی در دیواره عروق ایجاد شده باشد .

شناخت بیشتر و دقیقتر این روند ممکن است نقش مؤثری در شناخت اتیولوژی و درمان کارآمد پرفشاری خون اولیه و سایر بیماریهای قلبی ـ عروقی داشته باشد.

کلید واژه ها: پرفشاری خون / پرفیوژن مزانتر / سیستمهای بافتی رنین ـ آنژیوتانسین / کاپتوپریل / موش

مقدمه:

سیستم رنین ـ آنژیوتانسین Renin Angiotensin System(RAS) توسط بسیاری از محققین بعنوان یکی از عوامل دخیل در بروز و توسعه پرفشاری خون اولیه مد نظر می باشد(۴-۱) . این سیستم نهایتا" با تولید آنژیوتانسین II (AngII) Angiotensin II

* کارشناسی ارشد گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان
**استادیار گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران
*** دانشیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران

www.SID.ir

Archive of SID

علاوه بر اثرات این پپتید بر قشر فوق کلیه و تحریک تولید آلدوسترون و اثر بر CNS ، مانند تحریک ترشح هورمون ضد ادراری و تحریک تشنگی، موجب بروز تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب و عروق نیز می شود(۵،۶) . *AngII* که مؤثرترین محصول RAS می باشد از اثر رنین مترشحه از دستگاه کنار گلومرولی کلیه بر آنژیوتانسینوژن تولید شده در کبد و تبدیل آن به آنژیوتانسین*I* و نهایتاً تأثیرآنزیم مبدل آنژیوتانسین Angiotensin Converting Enzyme (ACE) موجود در اندوتلیوم برآنژیوتانسین Angiotensin I (AngI) I تولید می شود. این سیستم بعنوان RAS عمومی مد نظر قرار می گیرد(۵،۶). تحقیقات اخیر نشان می دهد که تمام اجزاء این سیستم به شکل موضعی در بافتهایی چون قلب عروق(۹-۷) ، هیپوفیز وپینئال(۱۰،۱۱)، فوق کلیه (۱۲) ، مغز استخوان(۶) و حتی جفت (۱۳)تولید شده و بعنوان RAS موضعی یا بافتی خوانده می شوند . به نظر می رسد RAS بافتی در زمینه سازی پرفشاری خون نقش داشته باشد(۱۴). از طرفی عملکرد RAS بافتی از اجزاء RAS عمومی خصوصاً رنین مترشحه از کلیه ها متأثر می باشد(۸،۹). چرا که پس از القاء پرفشاری خون کلیوی مدل 2 kidney –1 clip Goldblatt Hypertension (2k-1c) افزایش بیان ژن اجزاء RAS در بافتها و در نتیجه افزایش فعالیت این سیستم به چشم می خورد (۲،۱۵،۱۶). ACE جهت تبدیل *Ang I* به *Ang II* جزء ضروری سیستم RAS بوده و از طرفی با غیر فعال کردن برادیکینین که یک گشاد کننده قوی عروقی است در افزایش مقاومت محیطی در برابر جریان خون نقش منحصر بفردی دارد(۱۷). این آنزیم در پلاسما و به شکل متصل به سطح داخلی اندوتلیوم عروق نیز وجود دارد هر چند فعالیت ACE در پلاسما در مقایسه با ACE متصل به اندوتلیوم عروق به مراتب ناچیز می باشد (۱۷) . سطح سرمی این آنزیم بسته به شرایط ژنتیکی متفاوت است و افرادی که غلظت سرمیACE بیشتری دارند خطر بروز بیماریهای ایسکمیک قلب ، مرگ ناگهانی ، هایپرتروفی بطن چپ و نفروپاتی دیابتی در آنها بیشتر است (۱،۱۸). مهارکننده های ACE از مؤثرترین و قابل تحمل ترین داروهای پائین آورنده فشارخون می باشند(۱۷،۱۹). بعلاوه این داروها در کاهش عوارض سکته قلبی ، مهار پیشرفت نارسائی احتقانی قلب و نفروپاتی دیابتی نقش مؤثری دارند (۲۰،۲۱).

عروق مزانتر از عروق مقاوم در برابر جریان خون می باشند. لذا تغییرات ساختاری و عملکردی این عروق می تواند در میزان مقاومت محیطی در برابر جریان خون و میزان فشارخون شریانی نقش مؤثری داشته باشند(۲۲). مطالعات اخیر نشان می دهد که پس از القاء فشارخون کلیوی2k-1c ، افزایش ضخامت عضله صاف جدار شریان مزانتر(۱،۲۳) و همچنین افزایش تولید DNA در عضله صاف ایجاد می شود(۲۴) . در این راستا پس از القاء پر فشاری خون کلیوی پاسخدهی عروق مزانتر به *AngI* و تاثیر مهارACE بوسیله کاپتوپریل بر پاسخدهی عروق مزانتر بعنوان هدف این تحقیق مورد ارزیابی قرار گرفته است.

روش کار:

داروها و مواد شیمیائی : *I* Ang انسانی با خلوص۹۷٪ به شکل ملح استات ، پنتوباربیتال سدیم و کاپتوپریل (تهیه شده از Sigma) و محلول کربس حاوی غلظت میلی مولار از مواد زیر(تهیه شده از Merck) باpH=7.4 بود (۲۲).

Nacl 118 , KCl 4.7 , KH_2PO_4 1.2 , $MgSo_4$-$7H_2O$ 1.17 , $CaCl_2$-$6H_2O$ 2.5 , $NaHCo_3$ 25 , glucose 5.6

این مطالعه بر روی ۹۶ سر موش صحرائی 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 ـ ۱۸۰ گرم بودند. حیوانات به طور تصادفی به سه دسته اصلی کنترل سنی دست نخورده Control (C) ، شاهدجراحی(S) Sham Control و گروه تست (G) Goldblatt 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.

گروهها و زیر گروههای مورد مطالعه

در تمام زیر گروهها n=8

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

www.SID.ir

Archive of SID

هر زیر گروه از هر گروه اصلی در یک قفس مطابق شرایط استاندارد ، دوره روشنایی ، تاریکی ۱۲ ساعته (0600-1800)و با دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری شدند. هر زیر گروه نسبت به زیر گروه بعدی با فاصلهٔ دو هفته از نظر پاسخدهی عروق مزانتر مورد آزمایش قرار گرفتند. در گروهG ابتدا حیوانات با قرار دادن گیرهٔ نقره ای روی شریان کلیوی به پرفشاری خون مبتلا شده و در زمانهای دو ، چهار ، شش و هشت هفته پس از القاء پرفشاری خون ، با پرفیوژن عروق مزانتر از نظر پاسخدهی به داروها و میزان فشار خون سیستولی در زمان شروع آزمایشات و فواصل دو هفته ای تا انجام پرفیوژن مزانتر مورد بررسی قرار گرفتند . در گروه های C و S نیز اندازه گیری فشار خون شریانی و پرفیوژن مزانتر در همین فواصل انجام شد . در گروه های S عمل جراحی مشابه گروه هایG ،بدون قراردادن گیره نقره ای روی شریان کلیوی انجام گردید . در گروه های C بدون انجام عمل جراحی بررسی در شرایط سنی برابر با دو گروه دیگر انجام شد.

روش اندازه گیری فشار خون سیستولی : جهت اندازه گیری فشارخون سیستولی حیوانات از روش Tail cuff استفاده شد. این کارتحت بیهوشی با تزریق داخل صفاقی 50 mg/kg پنتو باربیتال سدیم(۲۵) در دمای 37°C و بوسیلهٔ فیزیوگراف NARCO-Bio Systems Mk-111-S انجام شد. تشخیص نبض در این روش بوسیلهٔ Pneumatic Pulse Ttransducer 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(۲۵) .

روش القاء پرفشاری خون : در این مطالعه پرفشاری خون کلیوی مدل (2k-1c) تحت بیهوشی با تزریق داخل صفاقی 50mg/kg پنتوباربیتال سدیم و نصب گیرهٔ نقره ایU شکل با فاصلهٔ 0.2mm 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 ناحیهٔ عمل با بتادین ۱۰٪ یک برش عرضی در پهلوی چپ حیوان ایجاد شد . پس از خارج کردن کلیه از بین لایه های صفاق ، شریان کلیوی به دقت از ورید و بافتهای اطراف جدا و گیرهٔ نقره ای که قبلا به وسیلهٔ شعله ضدعفونی شده بود بر روی شریان کلیوی قرار داده شد. پس از آن عضلات و پوست ناحیهٔ برش، لایه به لایه بوسیلهٔ نخ سیلک 0-3 بخیه شد (۲۵) .

پرفیوژن مزانتر : 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 سوئد جهت به جریان انداختن کربس در شریان مزانتریک و ترانسدیوسر فشاری فیزیوگراف Narco جهت اندازه گیری فشارمحلول کربس استفاده شد. ترانسدیوسر بوسیلهٔ یک سه راهی در فاصله 15 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 می شد که در داخل این حباب آب گرم جریان داشت . بافت مزانتر نیز پس از جدا شدن و کانول گذاری در داخل بک حمام عضو دو جداره قرار داده می شد که در داخل جدار زیرین آن آب 40°C جهت حفظ دمای37°C درجدار فوقانی که حاوی کربس37°C اکسیژنه و بافت مزانتر کانوله شده بود، جریان داشت . حبابهای کربوژن با ترکیب ۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی اکسید کربن به داخل بشر محتوی کربس دمیده شده و پس از گرم شدن کربس در مارپیچ شیشه ای، بوسیلهٔ پمپ پریستالتیک به داخل بستر عروقی مزانتر تزریق می شد. در فاصلهٔ 5cm از کانول یک سه راهی ویژه جهت تزریق داروها در مسیر وجود داشت . در انتهای این مسیر یک کانول با قطر خارجی1.6 mm و قطر داخلی 0.61mm وجود داشت که وارد شریان مزانتریک می گردید (۲۲).

نحوهٔ دستیابی به بستر عروقی مزانتر: حیوان مورد آزمایش که از ۱۲ ساعت قبل ناشتا بوده را با تزریق پنتو باربیتال 50mg/kg داخل صفاقی بیهوش نمودیم. پس از بیهوشی، فشارخون شریانی اندازه گیری و سپس حیوان لاپاراتومی شد. ابتدا شاخه های فرعی عروق مزانتریک وارده به رودهٔ بزرگ و سکوم جدا و با نخ بسته و سپس رودهٔ بزرگ از مزانتر جدا و جهت سهولت کارکنار زده می شد. شریان مزانتریک فوقانی را که در حد فاصل شریان کلیوی راست و شریان سلیاک در سمت راست آئورت شکمی قرار دارد ، به دقت از بافتهای مجاور جدا و اتصال شریان آئورت شکمی از دیوارهٔ خلفی شکم قطع شده و دو نخ در طرفین محل اتصال شریان مزانتریک فوقانی به آن در زیر آئورت شکمی و دو نخ نیز در زیر

www.SID.ir

Archive of SID

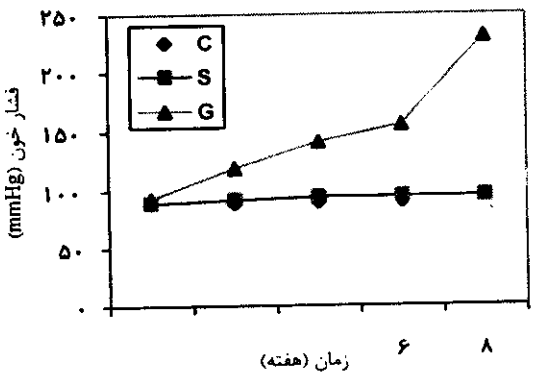
تنهٔ شریان مزانتریک قرار می گرفت . پس از بستن آئورت شکمی در بالا و پائین شریان مزانتریک با دو نخ زیر آن ، بوسیلهٔ قیچی ظریفی در دیواره چپ آئورت شکمی درست روبروی مجرای شریان مزانتریک شکاف کوچکی ایجاد می کنیم . کانول از طریق این شکاف آئورت شکمی به شریان مزانتریک فوقانی هدایت شده و تا 1.5cm به داخل آن رانده می شد . سپس کانول به وسیلهٔ نخهای زیر شریان مزانتریک محکم می گردید. بلافاصله جریان کربس اکسیژنه در شریان مزانتریک با سرعت 3ml/min به وسیلهٔ پمپ پریستالتیک برقرار و پس از انجام مراحل فوق رودهٔ کوچک از فوقانی ترین و تحتانی ترین محل اتصال شبکه مزانتریک به روده جدا شده و حیوان با قطع نخاع گردنی کشته می شد . پس از این در حالی که جریان کربس اکسیژنه در داخل بستر عروقی مزانتر برقرار بود ، 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 می شد ، به نحوی که مایع خارج شده از روده روی مزانتر نریزد . پس از این مرحله سرتاسر طول روده در فواصل یک سانتی متری بوسیلهٔ یک سر سوزن شمارهٔ ۱۶ سوراخ می گردید 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 اکسیژنه37°C بود منتقل می شد. به منظور ایجاد ثبات در وضعیت بافت قبل از شروع تزریق داروها به داخل مزانتر پرفیوژن کربس به مدت ۴۵ دقیقه برقرار می گردید و مایع اطراف بافت هر ۱۵ دقیقه یکبار دور ریخته می شد (۲۲) .

نحوه مطالعه پاسخگوئی عروق مزانتر: دستگاه فیزیوگراف با حساسیت 50 بوسیله یک فشار سنج جیوه ای کالیبره شده بود و دوزهای Ang*I* از M 10^{-10} تا M 10^{-4} از غلظت کم به زیاد و با فاصلهٔ یک دقیقه از هم به داخل بافت تزریق شد. تمام تزریق ها به آرامی با حجم صد میکرولیتر از طریق سه راهی مورد اشاره انجام و پاسخدهی بافت به شکل افزایش فشار پرفیوژن ثبت شد. پس از تزریق بالاترین دوز، شستشوی بافت با محلول کربس انجام و سپس پرفیوژن بافت با کربس حاوی کاپتوپریل ده میکرومولار شروع شد . نیم ساعت پس از شروع جریان کربس حاوی کاپتوپریل و استراحت بافت ، مجددا کلیه مراحل فوق تکراروفشار پرفیوژن ثبت گردید .

روش تجزیه و تحلیل داده ها : تجزیه و تحلیل داده بوسیلهٔ نرم افزارSpss-6 تحت ویندوز انجام شد. بر روی نتایج حاصل از اندازه گیری میزان فشار خون آنالیز واریانس دو طرفه و بر روی نتایج حاصل از اندازه گیری پاسخدهی عروق مزانتر آزمون Repeated Measure سه عامله انجام شد ، که عوامل مذکور شامل عامل تکرار دوزهای Ang *I* ، عامل القاء فشار خون و عامل زمان می باشد که در تمام موارد $p<0.05$ معنی دار تلقی شد.

نتایج :

میزان فشار خون در گروههای G, S,C در زمان شروع آزمایش و با فاصله دو هفته یکبار اندازه گیری و ثبت شد. آنالیز واریانس دو طرفه این داده ها نشان می دهد که بین میانگین فشارخون در زیر گروههای C (90±4.76) ، S (89±6.55) و G (93±4.23) در شروع آزمایشات اختلاف معنی دار وجود ندارد ، بین گروههای فشار خون سیستولیک در گروه G (93±4.23) ، قبل از جراحی و دو هفته پس از القاء فشار خون (119±7.8) و همچنین بین گروه G2 (140±6.2) و گروههای هم سن C2 (90±5.68) و S2 (94.3±7.3) اختلاف معنی دار وجود دارد ($P<0.05$) . اختلاف مذکور بین گروههای G3 (155.6±4.24) و S3 (95±7.29) با $P<0.01$ و بین گروههای G4 (231±16.99) و S4 (95±5) با $P<0.001$ معنی دار می باشد (نمودار ۱).



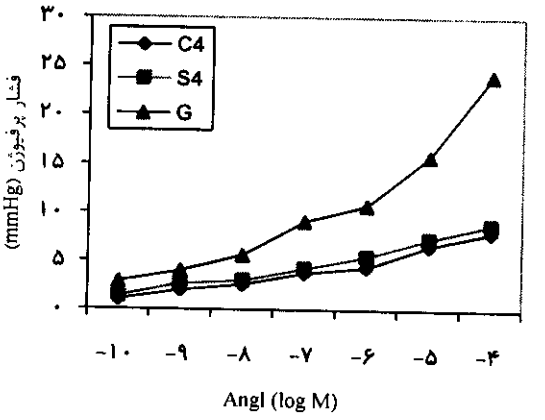
نمودار ۱: میزان فشار خون سیستولی در زیر گروههای فشار خونی شده (G) ، شاهد (S) و کنترل سنی (C) ، (n=8)

نتایج پاسخدهی عروق مزانتر به دوزهای Ang I در گروههای C و S با آزمون آماری

www.SID.ir

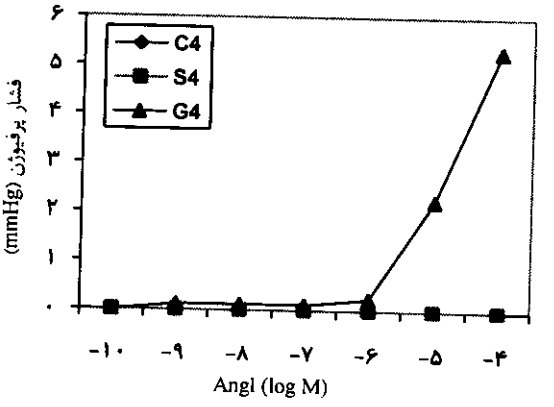
Archive of SID

اختلاف معنی داری را نشان نداد. با این مقایسه بین گروه های S1 ،G1 و S2 با G2 اختلاف معنی داری وجود ندارد. مقایسه پاسخدهی گروه G3 و S3 با $P<0.05$ و در مقایسه گروه G4 و S4 با $P<0.01$ اختلاف معنی دار نشان داد (نمودار ۲).



نمودار ۲: پاسخدهی عروق مزانتر (فشار پرفیوژن) در زیر گروههای C4 ، S4 و G4 به دوزهای مختلف آنژیوتانسین I بدون کاپتوپریل (n=8)

پس از پرفیوژن کربس حاوی کاپتوپریل در تمام گروههای C ، S و زیر گروههای G1 ، G2 و G3 مهار پاسخدهی به Ang I را نشان داد و اختلافی بین پاسخدهی عروق در گروههای مذکور و بین زیر گروههای آنها دیده نشد. اما در گروه G4 در پاسخ به دوزهای بالای Ang I پاسخدهی عروق مزانتر با وجود پرفیوژن کاپتوپریل افزایش نشان می دهد ($P<0.01$) (نمودار۳).



نمودار ۳: پاسخدهی عروق مزانتر (فشار پرفیوژن) در زیر گروههای C4 ، S4 و G4 به دوزهای مختلف آنژیوتانسین I پس از پرفیوژن کربس حاوی کاپتوپریل (n=8)

بحث:

یافته های اصلی این بررسی موارد ذیل می باشند:

الف)افزایش معنی دار فشار خون شریانی در گروه های که پر فشاری خون به آنها القاءشده بود،نسبت به گروههای کنترل و شاهد.

ب) اختلاف معنی دار بین فشار خون گروه های CوS وجود ندارد.

ج) در گروه G4 یعنی هشت هفته پس از القاء پرفشاری خون افزایش مقدار فشار خون نسبت به گروه های CوS در مقایسه با گروههای G2 وG3 از شدت بیشتری برخوردار می باشد.

د) پاسخدهی عروق مزانتر به *Ang I* در گروه های G3 وG4 نسبت به گروه های S اختلاف معنی دار نشان می دهدکه دال بر افزایش انقباض عروق مزانتر در جواب به *Ang I* می باشد.

هـ) کاپتوپریل در گروهG3 پاسخدهی عروق مزانتربه *Ang I* را مهار کرده اما در گروه G4 نتوانسته مانع از پاسخدهی عروق مزانتربه *Ang I* شود.

این یافته ها نشان میدهند که روش اعمال جراحی و القاءپرفشاری خون2k-1c موثر بوده است. با توجه بعدم وجود اختلاف معنی دار در بین دو گروه C وS در بدو شروع آزمایشات ، انجام جراحی بدون نصب گیره نقره ای به تنهایی علت ایجاد تغییرات فشار خون نبوده است. وجود اختلاف معنی دار بین گروه های G3 وS3 و افزایش اختلاف بین گروه G4 وS4 در مقایسه پاسخدهی عروق مزانتر به *Ang I* ، دلیل بر تاثیر عامل زمان ،پس از القاءپرفشاری خون بر پاسخدهی مذکور می باشد. این روند با توجه به مقایسه افزایش فشار خون در زیر گروه های Gنیز دیده می شود.

اعمال کاپتوپریل در گروه G4بر خلاف G3 نتوانسته است از افزایش پاسخدهی عروق مزانتر(افزایش فشار پرفیوژن) جلوگیری کند. از آنجا که *Ang I* به گیرنده های *Ang II* متصل نمی شود(۱۷) احتمال داردکه تبدیل *Ang I* به *Ang II* در گروه G4 نسبت به G3 بیشتر شده باشد و این امر با توجه به مطالعات دیگران که نشان داده اند افزایش فعالیت RAS موضعی بر اثر افزایش RAS عمومی بوجودمی آید را توجیه می کند(۹،۱۵،۲۶). ضمناً نشان داده شده است که افزایش قطر عروق مزانتر بر اثر طولانی شدن القاء

www.SID.ir

Archive of SID

پرفشاری خون (۲۷، ۲۳)و افزایش تولید ACE موضعی در عضله صاف عروق(۲۴)وافزایش بیان ژن گیرنده های Ang II نیز (۷،۱۰)ایجاد می شود.

کلیه این منابع با یافته های این بررسی ، از این نظر که زمان اعمال پرفشاری خو ن عامل مهمی در بروز پرفشاری خون در مدل 2k-1c دارد را میتواند پاسخگو باشد. هر چند کاهش گیرنده های Ang II بدنبال القاء پر فشاری خون کلیوی در قشر فوق کلیه نیز دیده شده است(۴).

تداوم تولید Ang II در قلب وعروق ،باوجود استفاده طولانی از مهار کننده های ACE میتواند دلیل بر فعالتر شدن RAS موضعی و افزایش تولید Ang II باشد(۲۸). همچنین اخیراً نشان داده شده است که آنزیم کیماز نیز قادر به تبدیل Ang I به Ang II می باشد و میزان این آنزیم پس از فعال شدن RAS موضعی افزایش می یابد(۲۹). Ang I سوبسترای اختصاصی کیماز بوده و وجود آن در دستگاه گوارش وعروق به اثبات رسیده است(۳۰).

عدم وجود اختلاف معنی دار در بین گروه G3 و S3 در پاسخدهی به Ang I در حضور کاپتوپریل و وجود اختلاف معنی دار بین G4وS4 در این آزمایش می تواند بدلیل افزایش بیشتر ACE ،وابسته به زمان ویاافزایش بیان ژن کیماز پس از فعال شدن RAS موضعی باشد (۲۸). روشن شدن علت افزایش پاسخدهی عروق مزانتر به Ang I در حضور کاپتوپریل نیاز به بررسی کاملتری دارد.بررسی تغییرات میزان ویا فعالیت ACE موضعی یا کیمازو یا شمارش گیرنده های Ang II عروق مزانتر ، هشت هفته پس از اعمال پر فشاری خون می تواند گامی موثر در مشخص نمودن این روند باشد.

سپاسگزاری :

این مطالعه بخشی از طرح تحقیقاتی مصوب در معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران بوده ،بیشتر داروها و تجهیزات آزمایشگاهی این کار توسط دانشگاه مذکور تهیه شده که به این وسیله تقدیر و تشکر می شود. همچنین از مسئولین دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران بویژه گروه فیزیولوژی ، جهت تهیه حیوانات و بخشی از تجهیزات آزمایشگاهی نهایت تشکر و سپاسگزاری بعمل می آید.

منابع :

1. Alwan A. Cardiovascular diseas in Eastern Mediteranean region. World Health Stat Q 1993; 46:237-240.
2. Dominik N, Muller JB, Higers KF, et al. Vascular angiotensin converting enzyme expression regulates local angiotensin *II*. Hypertension 1997; 29:98- 104.
3. Hamir A. Hypertension control. World Health Organ Thech Rep Ser 1998.
4. Lusher IF. Pothential role of endothelin in hypertension. Hypertension 1993 ; 21:752-63.
5. Ganong WF. Review of medical physiology. San Francisco: Appleton & Lange , 1999.
6. Hazendaroglu IC, Tuncer S, Gursoy M. A local renin - angiotensin system in the bone marrow . Med Hypotheses 1996; 46:507-10.
7. Muller DN, Luft FC. The renin angiotensin system in the vessel wall. Basic Res Cardiol 1998; 93: 7-14.
8. Danser E. Cardiac renin and angiotensin uptake from plasma versus in situ synthesis. Hypertension 1994;24: 37- 48.
9. Danserm JAH. Local renin angiotonsin systems. Mol Cell Biochem 1996; 157: 211-216.
10. Balatatu D, Lippoldt A, Hansson A , et al. Local renin- angiotensin system in the pineal gland. Brain Res Mol Brain 1998; 54: 237- 242.
11. Baltatu O, Nishimura H, Hoffmann S, et al. Highlevels of human chymase expression in the pineal and pituitary glands. Brain Res 1997;752:269-276.
12. Mulrow PJ. Renin angiotensin system in the adrenal. Horm Metab Res 1998; 30: 7-14.
13. Poisner AM. The human placental renin angiotensin system. Front Nearoenducrinol 1998; 19: 232-52.
14. Obdrazalkova D, Krizanova O. Stracture of the renine - angiotensin system and its signifcance in the body. Cesk Fysiol 1998;47: 4 -14.
15. Eudora E, Veniant M, Floege J, et al. Renal proliferative and phenotypic changes in rats with two kidney-one clip goldblatt hypertension. Am J Hypertens 1994;7: 177-85.

www.SID.ir

Archive of SID

16. Kastsutoshi H, Cindy W, Lee C, et al. Kallikrein gene DNA synthesis in response to the development of Goldblatt two kidney-One clip hypertension. J Hypertens 1998; 31:104-1110.
17. Goodman G, Gilman J. The pharmacological basis of therapeutic. London : Shringham , 1996.
18. Bernard M. Cardiovascular risk factor. World Health Organ Thech Rep Ser 1998;22:1-80.
19. Marc S, Xing L, Kirti T. Increase in functional Calcium channels in cerebral smooth muscle with renal hypertension. Circ Res1998; 82: 1330- 1337.
20. Hirofumi T, Yutaka K, Yoshihiro S, et al. Effect of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker on cardiovasculatur autonomic nervous system and carotid distensibilility in patients with mild to moderate hypertension. Am J Hypertens 1998; 1:682- 689.
21. Rosen RAF, E Rump, P Rosen. The A.C.E-inhibitors captopril improves myocardial perfusion in spontaneously diabetic (BB) rats. Diabetologia1999; 38:509-517.
22. Timothy DW. Simmultaneous perfusion of rat isolated superior mesentric arterial and Venous beds : comparison of their vasoconstrictor and vasodilator responeses to agonists. Br J Pharmacol 1990; 99: 427-33.
23. Li YD, Schiferin EL. Morphological and functional alteration of mesenteric small resistance arteries in early renal hypertension in rats. Am J Physiol 1991;261:h1171-h1177.
24. Joanne SL, Nigel P, Godfrey T. Heterogeneity of Goldblatt two kidney one clip hypertension. J Hypertenision 1994;12:129-135.
25. Gerhard V. Drug discovery and evaluation. London: Springer -Verlag, 1997 : 630-635.
26. Pieruzzi F, Abassi ZA, keiser HR. Expression of renin angiotensin system components in the heart , kidney and lungs of rats with experimental heart failure. Circulation 1995; 92: 3105–3112.
27. Kubo T, Saito E, Hasokawa H, et al. Local renin - angiotensin system and mithogen - activated protein kinase activation in rat aorta. Eur J Pharmacol 1999; 365: 103–110.
28. Fukami H, Okunishi H, Miyazaki M. Chymase: Its pathophysiological roles and inhibitors. Curr Pharm Res 1998; 4:43-45.
29. Engeli S, Gorzelinak K, Runkel N, et al. Co-expression of renin angiotansin system genes in human adipose tissue. J Hypertens 1999; 17:555-60.
30. Unterberg C, Kreazer H, Buchwald AB. The rennin – angiotensin system in cardiovascular disease. Med Klin 1998; 93: 416 – 25.

www.SID.ir