

## تاثیر آملودیپین بر استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی در خرگوش های دریافت کننده رژیم غذایی با کلسترول بالا

مصطفی محمدی: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط

Email: M.Mohammadin@yahoo.com

ایرج صالحی: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

فرهاد قدیری صوفی: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

فریبا میرزایی: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

ناصر اصلان آبادی: گروه قلب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

هادی ابراهیمی: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

منصور وطن خواه: مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

زیبا شعاریان ستاری: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۵/۲۲، پذیرش: ۸۸/۱۰/۱۴

### چکیده

**زمینه و اهداف:** استرس اکسیداتیو عبارت از عدم تعادل بین تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن و ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی بدن است. هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر آملودیپین بر دفاع آنتی اکسیدانی در آترواسکلروز می باشد.

**روش بررسی:** تعداد ۳۶ خرگوش سفید نر از نژاد نیوزیلند را به چهار گروه ۹ تایی تقسیم نمودیم: گروه کنترل، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین. پس از ۸ هفته حیوانات بیهوش شدند و نمونه های خونی و بافتی قلب تهیه شد.

**یافته ها:** مقادیر کلسترول و تری گلیسیرید در گروه کلسترول نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری داشت ( $P < 0.01$ ). [کلسترول  $860.3 \pm 0.06$  در مقایسه با گروه کنترل  $491.1 \pm 0.06$ ، و تری گلیسری در گروه کلسترول  $2/5 \pm 446/6$ ، کنترل  $1/7 \pm 95/5$ ] در رژیم غذایی پر کلسترول باعث کاهش اندکی در میزان فعالیت سوپر اکساید دیسموتاز (SOD)، گلوکاتیون پراکسیداز (GPX) و گلوکاتیون ردوکتاز (GR) در بافت قلب گردید. مصرف آملودیپین موجب افزایش معنی داری ( $P < 0.01$ ) در غلظت آنزیم های فوق در هر دو گروه کلسترول + آملودیپین و گروه آملودیپین گردید [آنزیم SOD در گروه آملودیپین  $0.24 \pm 3/11$ ، در گروه کلسترول + آملودیپین  $0.13 \pm 2/94$  در مقایسه با گروه کنترل  $0.16 \pm 2/04$ ، گروه کلسترول  $0.19 \pm 1/94$ ]. [آنزیم GPX در گروه آملودیپین  $24 \pm 469$ ، در گروه کلسترول + آملودیپین  $31 \pm 458$  در مقایسه با گروه کنترل  $26 \pm 356$ ، گروه کلسترول  $22 \pm 264$ ]. [آنزیم GR در گروه آملودیپین  $0.04 \pm 0.32$ ، در گروه کلسترول + آملودیپین  $0.04 \pm 0.34$  در مقایسه با گروه کنترل  $0.01 \pm 0.24$ ، گروه کلسترول  $0.03 \pm 0.22$ ]. مصرف آملودیپین موجب کاهش معنی داری ( $P < 0.01$ ) در میزان MDA گردید [MDA در گروه آملودیپین  $0.06 \pm 8/63$ ، در گروه کلسترول + آملودیپین  $0.08 \pm 11/18$ ، کنترل  $0.08 \pm 8/71$ ، گروه کلسترول  $0.1 \pm 14/38$ ].

**نتیجه گیری:** مصرف آملودیپین با افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و کاهش سطح MDA در بافت قلب دارای آثار مفید برای جلوگیری از عوارض آترواسکلروز و آسیب های عروقی ایجاد شده در اثر استرس اکسیداتیو بدنال این بیماری می باشد.

**کلمات کلیدی:** آترواسکلروز، استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی، آملودیپین

### مقدمه

تحقیقات امروز علوم پزشکی است (۱). این بیماری یک فرایند عروقی پیشرونده با منشاء ساب اندوتلیال است که در اثر عوامل خطر مختلف شروع می شود و بتدریج به صورت پلاکهای

با وجود پیشرفتهای قابل توجه در علوم پزشکی هنوز آترواسکلروز یکی از علل اصلی بیماریهای قلبی عروقی محسوب می شود و بهبود پلاکهای آترواسکلروزی یکی از اهداف مهم در

رژیم آتروژن؛ گروه چهارم: گروه دریافت کننده رژیم آتروژن به همراه داروی آملودیبین. به مدت هشت هفته (۱۱)، گروه اول و دوم از رژیم غذایی معمولی و گروه سوم و چهارم از رژیم غذایی پرکلسترول استفاده کردند. کلسترول به میزان ۲٪ با غذای روزانه مخلوط می شد. پودر کلسترول از شرکت Merck (آلمان) تهیه شده بود. در همین مدت، گروه دوم و چهارم، داروی آملودیبین (تهیه شده از شرکت آریا-ایران) به میزان ۵ mg/kg/day دریافت می کردند. دارو به صورت پودر خالص بوده و میزان لازم در آب حل شده، هر روز ساعت ۹:۳۰ صبح، به صورت گاواژ به حیوانات داده می شد. پس از پایان هشت هفته، بیهوشی عمومی حیوانات با کتامین (۳۰ mg/kg) و تیوپتال (۲۰ mg/kg) انجام گردید. نمونه خون گرفته شده و بافت قلبی جدا شده و پس از هموژنیزه کردن بافت، مایع هموژن جداسازی شد. به منظور اندازه گیری استرس اکسیداتیو و دفاع آنتی اکسیدان ها بافت فلب در محلول بافر (1mM EDTA, 50mM Potassium Phosphate, pH=7.5) هموژنیزه گردید. سپس محلول هموژن سانتریفوژ شده و سوپرناتانت، برای تعیین سطح فعالیت آنزیم های SOD, GR, GPX و مقدار MDA مورد استفاده قرار گرفت. اندازه گیری آنتی اکسیدانهای ذکر شده به روش آنزیماتیک و اسپکتروفوتومتری با استفاده از کیت های اختصاصی صورت گرفت. نمونه ها برای تعیین میزان غلظت لیپیدهای سرم خون شامل کلسترول تام و تری گلسیرید با استفاده از کیت های اختصاصی مورد استفاده قرار گرفت.

محصول نهایی اکسیداسیون لیپیدها ترکیبی به نام Malondialdehyde (MDA) می باشد، لذا میزان MDA پلاسما به عنوان شاخص اکسیداسیون لیپیدها بر پایه واکنش با تیوباریتوریک اسید (TBA) به شرح ذیل اندازه گیری شد. نیم میلی لیتر از پلاسما به سه میلی لیتر اسید فسفوریک یک درصد و یک میلی لیتر TBA شش دهم درصد و پانزده صدم میلی لیتر از هیدروکسی تولون بوتیره بیست درصد در متانول ۹۵ درصد اضافه گردید و پس از حرارت دادن در آب جوشیده به مدت ۴۵ دقیقه سرد شده و ۴ میلی لیتر ۱- بوتانل اضافه گردید. سپس فاز بوتانول با سانتریفوژ جدا شد. میزان جذب در طول موج ۵۳۲nm با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتری و مقایسه میزان جذب با منحنی استاندارد تعیین گردید. نتایج بصورت نانومول در میلی لیتر سرم بیان گردیدند (۱۲).

سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز در گلبولهای قرمز لیز شده توسط کیت های تهیه شده از شرکت راندکس (Randox) اندازه گیری و نتایج بصورت واحد در گرم هموگلوبین بیان گردید. میزان کلسترول، تری گلسیرید توسط کیت پارس آزمون اندازه گیری گردید.

حداقل تعداد حیوانات در گروه های مورد مطالعه برای محاسبات آماری ۸ عدد بود. بررسی تفاوت بین میانگین میزان پراکسیداسیون لیپیدی و سطوح فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی در

آترواسکلروزی شامل ورقه های چربی (Fatty streak)، پلاکهای فیبروزی و پلاکهای پیشرفته با کمپلکس متشکل از لیپیدهای داخل و خارج سلولی، سلولهای عضله صاف، ماکروفاژها، پلاکها، یونهای کلسیم، بافت همبند و آمینوگلیکانها همراه با ضخیم شدن جدار عروق و از دست رفتن الاستیسیته آنها تظاهر پیدا می کند. این بیماری بر حسب وسعت و محل ضایعه عوارض متعددی از جمله انواع بیماریهای قلبی عروقی را بدنبال خواهد داشت که درمان آن مشکل و پیچیده است (۲). اکنون رژیم غذایی پرچربی بعنوان یکی از عوامل خطر مولد آترواسکلروز و افزایش دهنده سطوح پلاسمایی لیپیدها و لیپوپروتئین ها هم در انسان و هم در مدل های تجربی بویژه در خرگوش به اثبات رسیده است (۳-۱). استرس اکسیداتیو که عبارت از عدم تعادل بین تولید رادیکالهای آزاد اکسین و ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی بدن می باشد، به شدت با آترواسکلروز و عوارض آن در ارتباط است. افزایش تولید رادیکالهای آزاد ممکن است سیستم دفاع آنتی اکسیدان را در هم شکسته و استرس اکسیداتیو از طریق اکسیداسیون و آسیب رساندن به بسیاری از ماکرومولکولها از قبیل لیپیدها، پروتئین ها، DNA و RNA و باعث تشدید عوارض بیماریهای قلبی عروقی در روند آترواسکلروز گردد (۵و۴). امروزه مطالعات جدیدی در رابطه با داروهای آنتاگونیست کلسیم در حال انجام است و احتمال می رود که داروهای آنتاگونیست کلسیم بعنوان درمانهای آینده در آترواسکلروز معرفی گردند (۶). بررسی ها نشان داده اند که داروهای آنتاگونیست کلسیم می توانند پیشرفت آترواسکلروز را محدود نموده و میزان بروز حوادث قلبی عروقی را کاهش دهند (۷). از طرفی مطالعات ارتباط بین داروهای بلوکه کننده کلسیم و مکانیسم های دخیل در بروز پدیده آترواسکلروز از جمله استرس اکسیداتیو را تایید کرده اند (۵و۷و۸). بررسی های دیگر نیز فعالیت آنتی اکسیدانی این داروها بویژه آملودیبین را به اثبات رسانیده اند (۹-۱۰). اغلب مطالعات انجام شده بر روی ضایعات آترواسکلروتیک نظیر شریان آئورت صورت گرفته است (۷). ولی ما در بررسی خود اثرات آملودیبین را در زمینه رژیم آتروژن در بافت قلب مطالعه کردیم. بنابراین تغییرات حاصل از تعدیل استرس اکسیداتیو شامل آنزیم های آنتی اکسیدان شامل SOD، گلوکاتایون پراکسیداز و گلوکاتایون ردوکتاز و همچنین اکسیداسیون لیپیدها در اثر رادیکالهای آزاد به عنوان شاخص های استرس اکسیداتیو بر حسب آنتاگونیست ها کا نال های کلسیم (داروی آملودیبین) و رژیم غذایی (کلسترول ۱٪) و اثرات متقابل آنها اهداف این تحقیق را در بافت قلب تشکیل می دهند.

## مواد و روش ها

تعداد ۳۶ خرگوش سفید نر از نژاد نیوزیلند، با وزن ۷۹/۰± ۲/۲۰۰ کیلوگرم، به صورت تصادفی انتخاب شده و در چهار گروه ۹ تایی تقسیم شدند: گروه اول: گروه کنترل؛ گروه دوم: گروه دریافت کننده داروی آملودیبین؛ گروه سوم: گروه دریافت کننده

میزان پراکسیداسیون لیپیدی (MDA پلاسما) در بافت قلب گروه کلسترول نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافته بود. مصرف آملودیپین به طور معنی داری باعث کاهش سطح MDA و در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدی در بافت قلب گردید (شکل ۱).

رژیم غذایی پر کلسترول موجب کاهش اندکی در فعالیت آنزیم سوپر اکساید دیسموتاز (SOD) گردید. اما مصرف آملودیپین به طور معنی داری باعث افزایش فعالیت این آنزیم در گروه های دریافت کننده داروی آملودیپین و دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین بافت قلب شده است (شکل ۲). فعالیت آنزیم GPX پس از برقراری رژیم غذایی پر کلسترول کاهش یافته است. با تجویز آملودیپین در خرگوش های گروه های دریافت کننده داروی آملودیپین و دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین فعالیت آنزیم فوق افزایش معنی داری یافت (شکل ۳). میزان گلوکاتایون ردوکتاز با برقراری رژیم غذایی پر کلسترول کاهش اندکی یافته است. اما با تجویز آملودیپین فعالیت آنزیم فوق افزایش معنی داری داشت (شکل ۴).

## بحث

یافته های این مطالعه نشان می دهند که رژیم پرکلسترول (در حضور یا بدون حضور آملودیپین) باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدی می شود هرچند که در حضور آملودیپین میزان پراکسیداسیون لیپیدی افزایش کمتری داشته است. بعلاوه رژیم پرکلسترول باعث کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان می گردد (کاهش SOD و GR معنی دار نبوده است). همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان می دهند که آملودیپین به تنهایی و حتی در حضور رژیم پرکلسترول، فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان (SOD، GPX و GR) را بطور قابل توجهی افزایش داده است. نکته جالب آنکه میزان افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان در گروه های آملودیپین و آملودیپین+کلسترول تقریباً با هم برابر است. بعبارت دیگر در حضور آملودیپین، رژیم پرکلسترول توانسته باعث کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان گردد. نقش آترواسکلروز و اختلال در بافتهای قلب و عروق بدنال این بیماری بخوبی شناخته شده است که به عنوان یکی از خصوصیات بارز در این بیماری، تولید شاخص های آسیب سلولی مثل رادیکالهای آزاد و MDA افزایش می یابد. بسیاری از مطالعات قلبی نشان داده اند که رژیم پرکلسترول باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدی می شود (۱۳).

بین گروه های مختلف با کمک آزمون ANOVA یک طرفه و بدنبال آن آزمون Tukey انجام شد نتایج بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار (Mean  $\pm$ SD) ارائه شده اند. مقادیر  $P < 0/01$  بعنوان حداقل سطح معنی دار بودن تفاوت میانگین ها در نظر گرفته شد. برای آنالیز آماری از نرم افزار SPSS 10 و رسم نمودارها از برنامه Excel 2003 استفاده شد. نرمال بودن توزیع داده ها با آزمون Q-Q Plot مورد ارزیابی قرار گرفت.

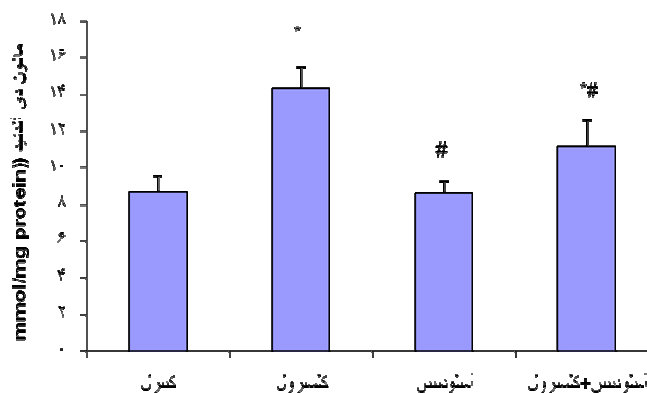
## یافته ها

بعد از اندازه گیری سطح کلسترول در چهار گروه مورد آزمایش و مقایسه نتایج حاصله از آنالیز آماری مشخص کرد که بین گروهها از نظر سطح کلسترول سرم، اختلاف معنی داری وجود دارد ( $P < 0/001$ ). در مقایسه داخل گروهی نتایج نشان داد که گروه کلسترول و گروه کلسترول + آملودیپین نسبت به گروه کنترل، از نظر میزان کلسترول افزایش معنی داری را نشان می دهد. ولی گروه آملودیپین در مقایسه با گروه کنترل، از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشتند، هرچند از نظر عددی میزان کلسترول در گروه آملودیپین کاهش یافته بود. با مقایسه دو گروه کلسترول و کلسترول+آملودیپین، مشخص شد که از نظر سطح کلسترول، بین این دو گروه اختلاف معنی داری وجود دارد ( $P < 0/001$ ) و سطح کلسترول در گروه کلسترول + آملودیپین، کاهش معنی داری یافته است. بین گروه آملودیپین و گروه کلسترول + آملودیپین نیز اختلاف معنی دار بود ( $P < 0/001$ ) (جدول ۱).

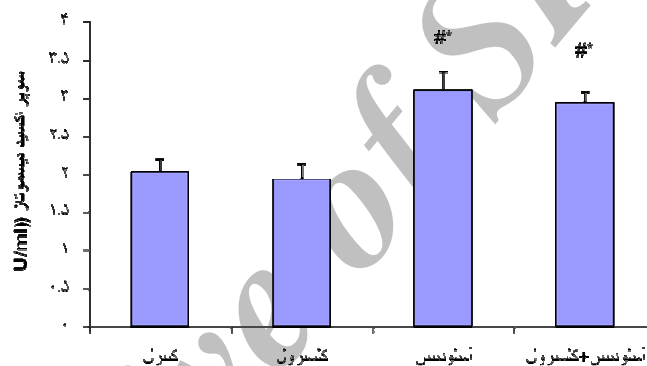
مقایسه بین گروهی نشان داد که از نظر میزان تری گلیسیرید خون، بین گروهها اختلاف معنی داری وجود دارد ( $P < 0/001$ ). در مقایسه داخل گروهی، نتایج حاکی از این بود که گروه کلسترول و گروه کلسترول + آملودیپین از نظر تری گلیسیرید، نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری دارند و بین دو گروه کلسترول و کلسترول + آملودیپین نیز اختلاف معنی دار است ( $P < 0/001$ ). همچنین گروه کلسترول و کلسترول + آملودیپین نسبت به گروه آملودیپین افزایش معنی داری داشتند ( $P < 0/001$ ). با مقایسه دو گروه کنترل و آملودیپین، مشخص شد که بر خلاف کلسترول، از نظر تری گلیسیرید بین این دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشت ( $P < 0/001$ ) و میزان آن در گروه آملودیپین نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود. بنابراین نتایج نشان داد که آملودیپین در کاهش سطح کلسترول و تری گلیسیرید موثر بوده ولی تاثیر آن بر کاهش تری گلیسیرید بیشتر بوده است (جدول ۱).

جدول ۱: مقدار کلسترول و تری گلیسیرید سرم در چهار گروه. مقادیر به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده اند.

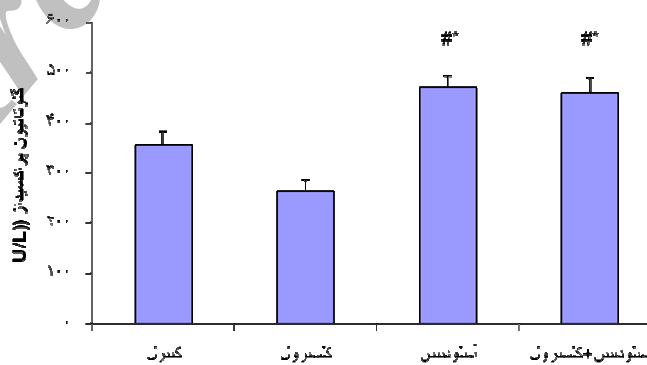
نام گروه	تری گلیسیرید (mg/dl)	کلسترول (mg/dl)
کنترل	۹۵/۵ $\pm$ ۱/۷	۴۹/۱ $\pm$ ۰/۶
آملودیپین	۸۱ $\pm$ ۰/۵	۴۰/۳ $\pm$ ۰/۸
کلسترول	۴۴۶/۶ $\pm$ ۲/۵	۸۶۰/۳ $\pm$ ۰/۶
کلسترول+آملودیپین	۱۳۸/۶ $\pm$ ۱/۸	۵۲۴/۵ $\pm$ ۵/۸



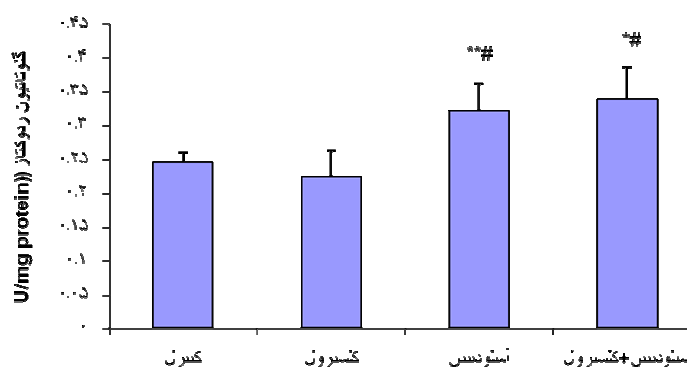
شکل ۱: تغییرات سطح پراکسیداسیون لیپیدی (مالون دی آلدئید) در گروه‌های مورد مطالعه: گروه کنترل، گروه دریافت کننده رژیم پرکلسترول، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین. هر یک از ستون‌ها نمایانگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار می‌باشد. \* اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد ( $P < 0.01$ ) # اختلاف معنی‌دار با گروه کلسترول را نشان می‌دهد ( $P < 0.01$ )



شکل ۲: تغییرات سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) گلبولهای قرمز خون در گروه‌های مورد مطالعه: گروه کنترل، گروه دریافت کننده رژیم پرکلسترول، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین. هر یک از ستون‌ها نمایانگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار می‌باشد. \* اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد ( $P < 0.01$ ) # اختلاف معنی‌دار با گروه کلسترول را نشان می‌دهد ( $P < 0.01$ )



شکل ۳: تغییرات گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPX) در گروه‌های مورد مطالعه: گروه کنترل، گروه دریافت کننده رژیم پرکلسترول، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین. هر یک از ستون‌ها نمایانگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار می‌باشد. \* اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد ( $P < 0.01$ ) # اختلاف معنی‌دار با گروه کلسترول را نشان می‌دهد ( $P < 0.01$ )



شکل ۴: تغییرات گلو تاتیون ردوکتاز (GR) در گروه‌های مورد مطالعه: گروه کنترل، گروه دریافت کننده رژیم پرکلسترول، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین. هر یک از ستون‌ها نمایانگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار می‌باشد.

\* اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد ( $P < 0.01$ )

# اختلاف معنی‌دار با گروه کلسترول را نشان می‌دهد ( $P < 0.01$ )

\*\* اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد ( $P < 0.05$ )

تفاوتی نداشته اما مصرف آملودیپین تولید پراکسیداسیون لیپیدی را در گروه با رژیم بالای کلسترول کاهش داده است و از این طریق از افزایش پراکسیداسیون لیپیدی القا شده با رژیم پرکلسترول جلوگیری می‌کند. همچنین آملودیپین به وضوح باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (SOD, GPX و GR) می‌شود.

### نتیجه گیری

مصرف خوراکی آملودیپین در گروه با رژیم آتروژن موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در بافت قلب گردید. داده‌های این تحقیق تاییدی بر فعالیت آنتی‌اکسیدانی آملودیپین در بافت قلب در بیماری آترواسکلروز ناشی از رژیم آتروژن می‌باشد. مطالعات تکمیلی در مورد تاثیر آملودیپین بر سایر عوامل موثر در پاتوژنز آترواسکلروز بافت قلب به منظور شناسایی مکانیسم دقیق تر این دارو پیشنهاد می‌گردد.

در مطالعه حاضر القاء آترواسکلروز با رژیم پر کلسترول موجب افزایش MDA گردید که این افزایش مطابق با اثرات دیده شده در مطالعات قبلی می‌باشد (۱۳ و ۱۴). سوپراکسید دیسموتاز و GPX آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان اصلی در دفاع بدن در برابر تولید رادیکال‌های آزاد می‌باشند (۱۵). در شرایط عادی، بدن جهت به حداقل رساندن آسیب ناشی از تجمع رادیکال‌های آزاد اکسیژن، با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان نظیر SOD باعث تبدیل رادیکال‌های سوپراکسید به  $H_2O_2$  و با افزایش فعالیت آنزیم GPX و کاتالاز باعث حذف  $H_2O_2$  از محیط می‌شود (۱۴). با توجه به اینکه رژیم پرکلسترول فعالیت آنزیم GPX را به شدت کاهش داده است، این امر احتمالاً منجر به تجمع  $H_2O_2$  در بافت قلب و پراکسیداسیون لیپیدی شده است. بررسی‌های قبلی نشان داده‌اند که داروهای آنتاگونیست کلسیم می‌توانند پیشرفت آترواسکلروز را محدود نموده و میزان بروز حوادث قلبی عروقی را کاهش دهند (۱۷ و ۱۶) که ما در مطالعه خود این اثر را مشاهده نمودیم. میزان پراکسیداسیون لیپیدی در گروه آملودیپین در مقایسه با گروه کنترل

### References

- Ross R. The Pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; **302**: 801-809.
- Jailal I, Devaraj S, Kaul N. Molecular mechanisms of protective effects of vitamin E in atherosclerosis: the effect of alpha-tocopherol on monocyte proatherogenic activity. *J Nutr* 2001; **131**(2): 389-394.
- Li H, Wallerath T, Munzel T, Forstermann U. Regulation of endothelial – type NO synthase expression in path physiology and in response to drugs (Brief Review). *Nitric Oxide* 2002; **7**: 149-164.
- Cominacini A. Oxidized LDL induces in intracellular reactive species production in endothelial cells (Poster Abstracts) 6th. *Int symp on atheroscler*, Stockholm Sweden 2000; **1**: 25-29.
- Yamamoto E, Lai ZF. Enhancement of cardiac oxidative stress by tachycardia and its critical role in cardiac hypertrophy and fibrosis. *J Hypertention* 2006; **24**(10):2057-2069.
- Yakubu MA, Leffler CW. L-type voltage-dependent  $Ca^{2+}$  channels in cerebral microvascular endothelial cells and ET-1 biosynthesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; **283**(6): 687-695.

7. Toba H, Shimizu T, Miki S, Inoue R, Yoshimura A, Tsukamoto R. Calcium [corrected] channel blockers reduce angiotensin II-induced superoxide generation and inhibit lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in endothelial cells. *Hypertension Res* 2006; **29**(2): 105-116.
8. Hasegawa H, Takano H, Kohro T, Ueda K, Niitsuma Y, Aburatani H. Amelioration of hypertensive heart failure by amlodipine may occur via antioxidative effects. *Hypertens Res* 2006; **29**(9): 719-729.
9. Zhou MS, Jaimes EA, Raj L. Inhibition of oxidative stress and improvement of endothelial function by amlodipine in angiotensin II-infused rats. *Am J Hypertension* 2004; **17**(2): 167-171.
10. Umemoto S, Tanaka M, Kawahara S, Kubo M, Umeji K, Hashimoto R. Calcium antagonist reduces oxidative stress by upregulating Cu/Zn superoxide dismutase in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension Res* 2004; **27**(11): 877-885.
11. Akira K, Amano M, Okajima F, Hashimoto T, Oikawa S. Inhibitory effects of amlodipine and fluvastatin on the deposition of advanced glycation end products in aortic wall of cholesterol and fructose-fed rabbits. *Biol Pharm Bull* 2006; **29**(1): 75-81.
12. Meagher EA, Fitz Gerald GA. Indices of lipid per oxidation in vivo: strengths and limitations.
13. *Free Radic Biol Med* 2000; **28**:1745-1750.
14. Prasad K, Lee P. Suppression of hypercholesterolemic atherosclerosis by pentoxifylline and its mechanism. *Atherosclerosis* 2007; **192**(2): 313-322.
15. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modification in atherosclerosis. *Physiological Reviews* 2004; **84**: 1381-1478.
16. Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J. Importance of Se-glutathione peroxides, catalane, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1994; **17**: 235-248.
17. Toba H, Nakagawa Y, Miki S, Shimizu T, Yoshimura A, Inoue R. Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine. *Hypertens Res* 2005; **28**(8): 689-700.
18. Yoshii T, Iwai M, Li Z, Chen R, Ide A, Fukunaga S. Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions. *Hypertension Res* 2006; **29**(6): 457-466.

Archive of SID