Archive of SID

تاثیر مصرف دراز مدت ویتامین ث بر انقباضات حاصل از کلرید پتاسیم و فنیل‌افرین درآئورت جدا شده‌ی موش صحرایی

دکتر صالح زاهدی اصل[۱]، ناصر پژوهی[۲]، دکتر محمد بدوی[۳]، راحله عصایی[٤]

خلاصه

سابقه وهدف: *ویتامین ث موثرترین آنتی اکسیدان محلول در آب بوده و مطالعات، نشان دهنده‌ی رابطه‌ی معکوس بین مصرف این ویتامین و بیماری‌های قلبی- عروقی می‌باشد. از این رو تحقیق حاضر در سال ۱۳۸۰ به منظور بررسی اثر مصرف خوراکی ویتامین ث بر قابلیت انقباضی آئورت در موش‌های صحرایی انجام گرفت.*

مواد وروش‌ها: *٦٠ موش صحرایی ماده از نژاد ویستار در محدوده‌ی وزنی ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم ، به یک گروه کنترل و ٥ گروه آزمایش (هر گروه ۱۰ موش) تقسیم شدند. به حیوانات گروه آزمایش به ترتیب به مدت ۱، ۲، ۳، ٤ و ۸ هفته ویتامین ث ۰/۳ درصد محلول در آب آشامیدنی داده شد. پس از بی‌هوش کردن حیوان با پنتوباربیتال سدیم، آئورت سینه‌ای خارج و بعد از زدودن آندوتلیوم، در حمام بافت حاوی محلول کربس ۳۷ درجه سانتی‌گراد با پی اچ ۷/٤ و اکسیژن ۱۰۰ درصد قرار گرفت. مواد محرک شامل کلرید پتاسیم و فنیل افرین با غلظت‌های مختلف به ترتیب پس از یک دوره‌ی بهبودی ۹۰ دقیقه‌ای به حمام بافت اضافه شدند. نتایج با استفاده از آمار توصیفی و تحلیلی، آنالیز واریانس و آزمون توکی تجزیه و تحلیل شدند.*

یافته‌ها: *نتایج حاصل از کاربرد غلظت‌های مختلف کلرور پتاسیم و فنیل‌افرین در گروه کنترل با گروه‌های آزمایش با مصرف ۱ و ۲ هفته ویتامین ث اختلاف معنی‌دار نداشتند. پاسخ انقباضی حاصل از کلرید پتاسیم در غلظت‌های ٦٠،٥٠ و ۷٥ میلی‌مول در لیتر در گروه آزمایش ۳و ٤ هفته به ترتیب ۲/۲±۰/۲، ۲/۲±۰/۲ ، ۲/۳±۰/۲ و ۱/۹٦±۰/۲، ۱/۹±۰/۱، ۱/۹۷±۰/۱ و در گروه آزمایش ۸ هفته به ترتیب ۱/٥±۰/۱، ۱/٦±۰/۱ و ۱/٦±۰/۱ گرم بر میلی‌متر مربع بود. نتایج انقباض حاصل از کاربرد غلظت‌های ۱ و ٥ میکرومول در لیتر فنیل‌افرین در گروه آزمایش ۳ و ٤ هفته به ترتیب ۳/۲±۰/۱، ۳/٥±۰/۲ و ۲/۷±۰/۱، ۳±۰/۱ و در گروه آزمایش ۸ هفته به ترتیب ۲/٥±۰/۲ و ۲/۷±۰/۲ گرم بر میلی‌متر مربع بود. پاسخ انقباضی آئورت در تمام موارد ذکر شده در گروه‌های آزمایش به طور معنی‌داری ($P< ۰/۰٥$) کمتر از گروه کنترل بود.*

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: *افزایش مصرف ویتامین ث می‌تواند قدرت انقباضی عضله‌ی صاف آئورت را کاهش دهد.*

واژگان کلیدی: ویتامین ث، آئورت، موش صحرایی

مقدمه

ویتامین ث یا اسید آسکوربیک موثرترین آنتی اکسیدان محلول در آب می باشد(۱). این ویتامین اولین بار در سال ۱۹۲۸ توسط زنت-گیورگی از بافت‌های گیاهی و جانوری استخراج و در سال ۱۹۳۳ به طور صناعی ساخته شد(۲). غلظت طبیعی اسیدآسکوربیک در پلاسمای خون انسان ۱/٦-۰/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌باشد (۲). ویتامین ث با احیای مواد سرطان‌زای موجود در غذا مثل نیتروزآمین‌ها و تبدیل آن‌ها به مواد بی‌خطر می‌تواند در جلوگیری از بروز سرطان نقش داشته باشد (۲). اسید آسکوربیک به عنوان یک پاک‌کننده‌ی[۱] قوی رادیکال‌های سوپراکساید ($O_2^{\bullet-}$) عمل می‌کند. با توجه به این که نیتریک اکساید به سرعت با رادیکال‌های آزاد سوپراکساید واکنش داده و تخریب می‌شود، این اثر ویتامین ث سبب حفظ و نگه‌داری نیتریک اکساید و افزایش تولید آن از سلول‌های آندوتلیال عروق می‌شود (۳،٤). ویتامین ث سبب شل شدن عضله‌ی صاف جدا شده‌ی برونش

[۱] دکترای فیزیولوژی، استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

[۲] کارشناس ارشد فیزیولوژی،دانشگاه علوم پزشکی لرستان

[۳] دکترای فیزیولوژی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی اهواز

[٤] دانشجوی دکترای فیزیولوژی، مربی دانشگاه علوم پزشکی لرستان

[۱] Scavenger

www.SID.ir

Archive of SID

خوکچه‌ی هندی می‌شود (۵). در محیط کشت، ویتامین ث به صورت مستقیم و هم‌چنین از طریق تأثیر بر ماتریکس خارج سلولی سبب کاهش تکثیر سلول‌های عضله‌ی صاف عروق در خوکچه‌ی هندی می‌شود (٦). کلاژن و الاستین از اجزای ماتریکس خارج سلولی می‌باشند. ویتامین ث در محیط کشت سلول‌های عضله‌ی صاف آئورت خرگوش سبب افزایش سنتز کلاژن و کاهش الاستین می‌شود(۷). گزارش شده است که ویتامین ث در شرایط مختلف اثرات آنتی اکسیدانی و یا پراکسیدانی دارد (۲). با توجه به اثرات ویتامین ث در محیط کشت، در این تحقیق اثر مصرف خوراکی ویتامین ث بر قابلیت انقباضی آئورت در موش های صحرایی در سال ۱۳۸۰ مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش: این تحقیق تجربی در محیط آزمایشگاه به علت عدم دسترسی به موش‌های صحرایی نر بر روی ٦۰ موش صحرایی ماده از نژاد ویستار در محدوده‌ی وزنی ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم انجام شد و به منظور کاهش اثرات احتمالی نوسانات هورمون‌های جنسی از تعداد بیشتری حیوان در هر آزمایش استفاده شد. این حیوانات به شش گروه ده‌تایی تقسیم شدند (یک گروه کنترل و پنج گروه آزمایش) و به صورت ۵تایی در قفس‌های مخصوص در شرایط ۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی و دمای اتاق ۲± ۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. به حیوانات گروه کنترل و آزمایش غذای معمولی داده شد. حیوانات گروه کنترل آب شهر مصرف می‌کردند ولی به حیوانات گروه‌های آزمایش به ترتیب به مدت ۱، ۲، ۳ ، ٤ و۸ هفته آب حاوی ویتامین ث با غلظت ۰/۳ درصد داده شد. حیوانات در تمام مدت به آب و غذا دسترسی داشتند.

محلول فنیل افرین و استیل کولین: محلول فنیل افرین و استیل کولین به صورت روزانه با استفاده از پودرفنیل افرین و استیل‌کولین (ساخت شرکت سیگما[۲]) و آب مقطر تهیه شد.

محلول کلرید پتاسیم: این محلول با استفاده از پودر کلرور پتاسیم (ساخت کارخانه مرک[۳]) و آب مقطر در غلظت‌های ۵، ۱۰، ۲۰، ۳۰، ٤۰، ۵۰، ٦۰، ۷۵ میلی مول در لیتر تهیه و به صورت ذخیره نگه‌داری شد.

محلول ویتامین ث: روزانه محلول خوراکی ویتامین ث با غلظت ۰/۳ درصد با استفاده از پودر ویتامین ث (ساخت شرکت راچ[٤]) و آب آشامیدنی شهر تهیه و در ظروف آب تیره رنگ جهت مصرف در اختیار حیوانات قرار داده می‌شد.

روش تهیه بافت و ثبت انقباض: حیوان‌ها با استفاده از پنتوباربیتال سدیم با دوز ۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن و به صورت تزریق داخل صفاقی بی‌هوش شدند. پس از باز کردن قفسه‌ی سینه‌ی حیوان، آئورت سینه‌ای برداشته و بلافاصله درون پتری حاوی محلول کربس اکسیژنه قرار داده شد. پس از جدا کردن بافت‌های پیوندی اطراف آئورت قطعه‌ای به طول ۵ تا ٦ میلی‌متر از وسط آن جدا و لایه‌ی آندوتلیوم آن به وسیله‌ی مالش آئورت به دور یک قطعه سیم نازک زدوده[۵] شد. سپس نمونه‌ی آئورت در حمام بافت (بیوساینس ٦۱۳۰۰) حاوی محلول کربس هانسلیت با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و پی‌اچ ٤/ ۷، بین یک پایه‌ی ثابت ویک مبدل ایزومتریک (دینامومتر، هاروارد،UF_1) ثابت وتحت ۲ گرم کشش اولیه قرار گرفت. محلول کربس‌حاوی فسفات منیزیم، کلرور سدیم، بیکربنات سدیم، کلرور پتاسیم، کلرور کلسیم، فسفات منوپتاسیم و گلوکز(ساخت کارخانه مرک) به ترتیب به مقدار ۱/۲، ۱۱۳، ۷، ٤/۷، ۲/۵، ۱/۲ و ۱۱/۵ میلی‌مول در لیتر بود وبا اکسیژن ۱۰۰ درصد اکسیژنه می شد. پس از ۹۰ دقیقه دوره‌ی بهبودی[٦]، (مدت زمان مورد نیاز برای

[۲] Sigma
[۳] Merk
[٤] Roche
[۵] Denuded
[٦] Recovery Period

www.SID.ir

Archive of SID

از بین رفتن اثرات احتمالی دستکاری نمونه)، ابتدا ماده‌ی محرک کلرور پتاسیم در غلظت‌های ٥، ١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٠، ٥٠، ٦٠ و ٧٥ میلی مول در لیتر و سپس ماده‌ی محرک فنیل افرین در غلظت‌های ١، ١٠ و ١٠٠ پیکومول و ١٠،١ و ١٠٠ نانومول، ١ و ٥ میکرومول در لیتر بر بافت آئورت اعمال شد. پس از ثبت انقباض حاصل از هر غلظت، با استفاده از دستگاه اسیلوگراف (یونیورسال هاروارد)، غلظت جدید یا ماده‌ی جدید پس از طی یک دوره ٤٥ـ٣٠ دقیقه‌ای (جهت تعادل مجدد بافت) به حمام بافت اضافه می‌شد.

به منظور تایید از بین رفتن لایه‌ی آندوتلیوم، در پایان هر آزمایش ١ میکرومول در لیتر فنیل‌افرین اضافه شد و پس از رسیدن انقباض حاصل به کفه، ١٠ میکرومول در لیتر استیل‌کولین اضافه و در صورت عدم کاهش انقباض حاصل، از بین رفتن آندوتلیوم مورد تأیید قرار می‌گرفت.

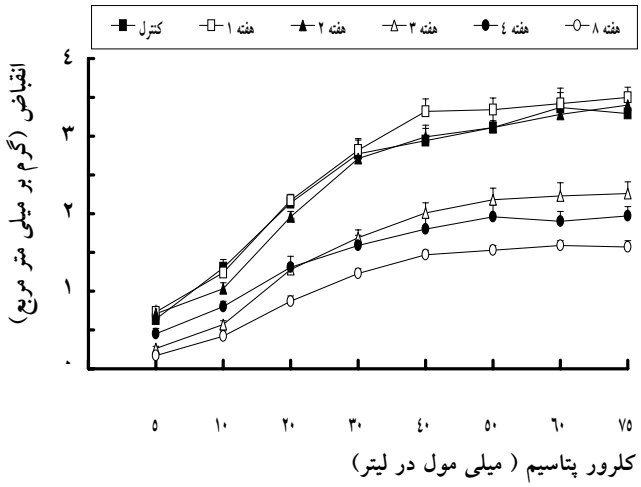
نحوه‌ی محاسبه‌ی انقباض: پس از پایان آزمایش، طول و وزن نمونه‌ی آئورت تعیین و با استفاده از تقسیم وزن برحسب میلی گرم بر حاصل ضرب دانسیتی و طول، مساحت سطح مقطع آن محاسبه می‌شد.

تراکم آئورت ١/٠٥ میلی‌گرم به ازای میلی‌متر مکعب در نظر گرفته شد. از تقسیم نتایج انقباض ثبت شده بر مقدار سطح مقطع، مقدار انقباض حاصل بر حسب گرم به ازای میلی‌متر مربع محاسبه و مورد مقایسه قرار گرفت. اندازه‌گیری مقادیر مراحل سریع و آهسته‌ی انقباض: منحنی انقباض حاصل از فنیل‌افرین به صورت دو مرحله‌ای می‌باشد. بخش اول منحنی در شروع پاسخ انقباضی که نسبت به زمان خطی می‌باشد، به عنوان مرحله‌ی سریع انقباض در نظر گرفته می‌شود که طول مدت این مرحله حدود ٢٠ ثانیه است. باقی‌مانده‌ی پاسخ انقباضی به عنوان مرحله‌ی آهسته در نظر گرفته می‌شود که این مرحله بعد از ٥ دقیقه حداقل تا ٩٥ درصد تکمیل می‌شود.

نتایج به وسیله آنالیز واریانس یک طرفه و دو طرفه و آزمون توکی با استفاده از نرم‌افزار Statistica مقایسه شدند.

یافته‌ها

نتایج انقباض‌های حاصل از کاربرد کلرور پتاسیم بر آئورت: کلرور پتاسیم در غلظت‌های ٥، ١٠، ٢٠، ٣٠، ٤٠، ٥٠، ٦٠ و ٧٥ میلی‌مول در لیتر بر بافت آئورت مورد استفاده قرار گرفت. نتایج انقباض حاصل ازکاربرد غلظت‌های مختلف کلرور پتاسیم در گروه کنترل با گروه‌های آزمایش ١ و ٢ هفته اختلاف معنی‌دار نداشتند. پاسخ انقباضی حاصل ازکاربرد کلرور پتاسیم در غلظت‌های ٦٠،٥٠ و ٧٥ میلی‌مول در لیتر در گروه کنترل به ترتیب ٠/٢±٣/١، ٠/٣±٣/٤ و ٠/٢±٣/٣ گرم بر میلی‌متر مربع بود (تعداد=١٠). پاسخ انقباضی حاصل ازکاربرد غلظت‌های فوق در گروه‌های آزمایش ٣ هفته (تعداد=٩) و ٤ هفته (تعداد=١٠) به ترتیب ٠/٢±٢/٢، ٠/٢±٢/٢، ٠/٢±٢/٣ و ٠/٢±١/٩٦، ٠/١±١/٩، ٠/١±١/٩٧ و در گروه آزمایش ٨ هفته (تعداد=١٠) به ترتیب ٠/١±١/٥، ٠/١±١/٦ و ٠/١±١/٦ گرم بر میلی‌متر مربع بود. پاسخ انقباضی آئورت به کلرور پتاسیم با استفاده از آزمون توکی و آنالیز واریانس در تمام موارد ذکر شده در گروه‌های آزمایش به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود (نمودار١).



نمودار ١ ـ مقایسه‌ی انقباض (میانگین ± خطای معیار) حاصل از کلرور پتاسیم بر آئورت جدا شده‌ی موش صحرایی ماده در گروه کنترل و گروه‌های آزمایش دریافت کننده‌ی ویتامین ث ٠/٣ درصد در هفته‌های ١،٢،٣،٤ و ٨

* اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه‌های آزمایش ٣،٤ و ٨ با P< ٠/٠٥

* اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه آزمایش ٨ هفته با P< ٠/٠٥

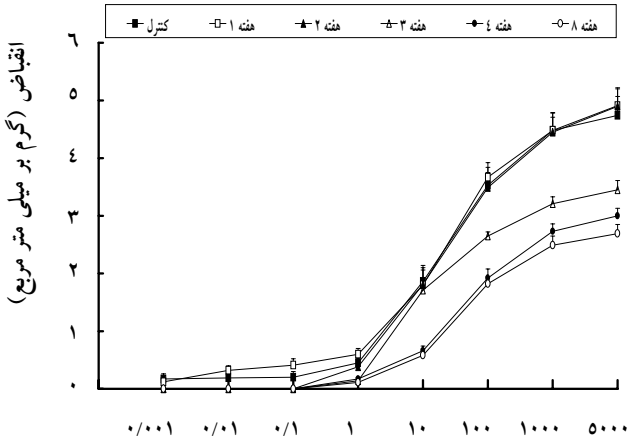
www.SID.ir

Archive of SID

نتایج انقباض‌های حاصل از کاربرد فنیل‌افرین بر آئورت: فنیل‌افرین در غلظت‌های ۱، ۱۰، ۱۰۰ پیکومول، ۱، ۱۰، ۱۰۰ نانومول، ۱و ۵ میکرومول در لیتر بر بافت آئورت اعمال شد. نتایج انقباض حاصل ازکاربرد غلظت‌های مختلف فنیل‌افرین در گروه کنترل با گروه‌های آزمایش ۱ و ۲ هفته اختلاف معنی‌دار نداشتند. نتایج انقباض حاصل ازکاربرد غلظت‌های ۱ و ۵ میکرومول در لیتر فنیل‌افرین در گروه کنترل به ترتیب، ۰/۳± ٤/٥ و ۰/۳ ± ٤/۷ گرم بر میلی‌متر مربع بود (تعداد=۱۰). پاسخ انقباضی حاصل ازکاربرد غلظت‌های فوق در گروه‌های آزمون ۳هفته (تعداد=۹) و ٤هفته (تعداد=۱۰) به ترتیب ۰/۱±۳/۲، ۰/۲±۳/٥ و ۰/۱± ۲/۷، ۰/۱±۳ و در گروه آزمایش ۸ هفته (تعداد=۱۰) به ترتیب ۰/۲± ۲/٥ و ۰/۲ ± ۲/۷ گرم بر میلی‌متر مربع بود. پاسخ انقباضی آئورت به فنیل‌افرین در تمام موارد ذکر شده در گروه‌های آزمایش به طور معنی‌داری (P< ۰/۰۰۰٥) کمتر از گروه کنترل بود(نمودار۲).

نتایج مراحل مختلف منحنی انقباض حاصل از کاربرد فنیل‌افرین در غلظت های۱ و۵ میکرومولار: نتایج مراحل سریع و آهسته‌ی انقباض حاصل ازکاربرد فنیل‌افرین در غلظت ۱ میکرومول در لیتر در گروه‌های کنترل و آزمایش ٤ هفته (تعداد=۱۰) به ترتیب ۰/۲±۲/۸، ۰/۱±۱/۷ و ۰/۱±۱/٦، ۰/۱±۱/۲ و در گروه آزمایش ۸ هفته(تعداد=۱۰) به ترتیب۰/۱±۱/٤ و ۰/۱±۱/۱ گرم بر میلی‌متر مربع بود (نمودار۳). نتایج مراحل سریع و آهسته‌ی انقباض حاصل ازکاربرد فنیل‌افرین در غلظت ٥ میکرومول در لیتر درگروه‌های کنترل و آزمایش ٤ هفته (تعداد=۱۰) به ترتیب ۰/۳±۲/۹، ۰/۱±۱/۹، ۰/۱±۱/۹ و ۰/۱±۱/۱ و در گروه آزمایش ۸ هفته (تعداد=۱۰) به ترتیب ۰/۱±۱/٦ و ۰/۱±۱/۱ گرم بر میلی‌متر مربع بود (نمودار٤).

نتایج مراحل سریع وآهسته‌ی انقباض حاصل از کاربرد فنیل‌افرین در غلظت‌های ۱و٥ میکرومول در لیتر در گروه‌های آزمایش ٤ و ۸ هفته به طور معنی‌داری (P< ۰/۰٥) کمتر از گروه کنترل بود (نمودارهای٤و۳).

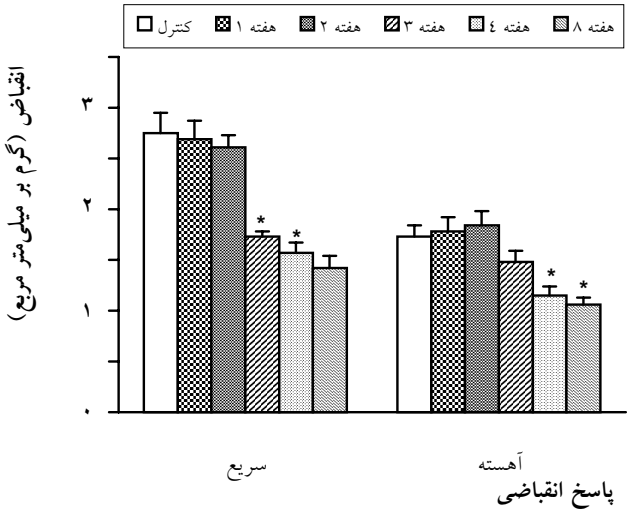


فنیل افرین (نانومول در لیتر)

نمودار ۲ ـ مقایسه‌ی انقباض (میانگین ± خطای معیار) حاصل از فنیل افرین بر آئورت جدا شده‌ی موش صحرایی ماده در گروه کنترل و گروه‌های آزمایش دریافت کننده‌ی ویتامین ث ۰/۳ درصد در هفته‌های ۱،۲،۳،٤ و ۸

* اختلاف معنی دار بین گروه کنترل و گروه‌های آزمایش٤ و ۸ هفته با P< ۰/۰٥

* اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل و گروه‌های آزمایش ۳،٤ و ۸ با P< ۰/۰٥



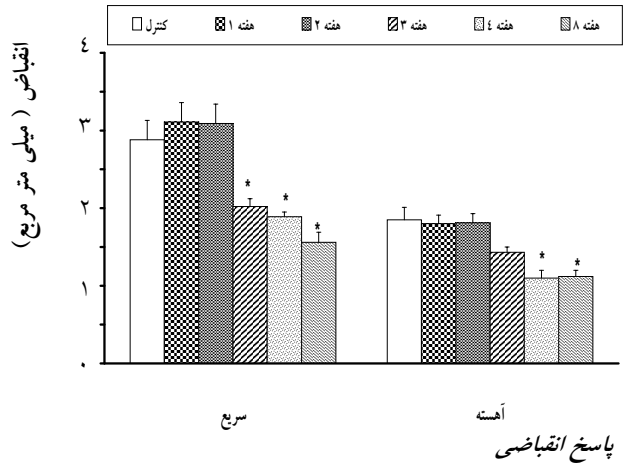
پاسخ انقباضی

نمودار ۳ ـ مقایسه‌ی پاسخ انقباضی سریع و آهسته‌ی (میانگین ± خطای معیار) حاصل از فنیل افرین با غلظت ۱ میکرومول بر آئورت جدا شده‌ی موش صحرایی ماده در گروه کنترل و گروه‌های آزمایش دریافت کننده‌ی ویتامین ث ۰/۳ درصد در هفته‌های ۱،۲،۳،٤ و ۸ *P< ۰/۰٥

نتایج انقباض حاصل از کاربرد کلرورپتاسیم باغلظت ۳۰ میلی‌مولار در گروه‌های کنترل و آزمایش: نتایج انقباض حاصل از کاربرد کلرور پتاسیم با غلظت ۳۰ میلی‌مولار در

www.SID.ir

Archive of SID

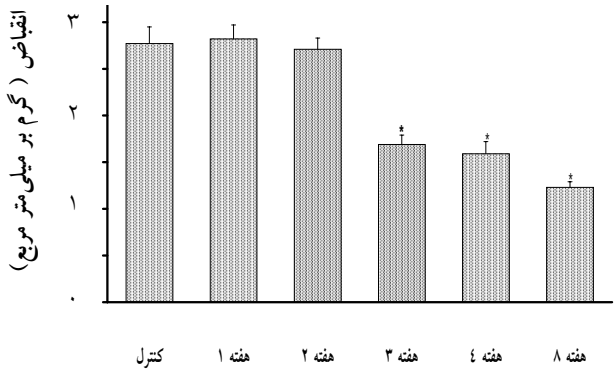


پاسخ انقباضی

نمودار ٤ ـ مقایسه‌ی پاسخ انقباضی سریع و آهسته‌ی (میانگین ± خطای معیار) حاصل از فنیل افرین با غلظت ٥ میکرو مول بر آئورت جدا شده‌ی موش صحرایی ماده در گروه کنترل و گروه‌های آزمایش دریافت کننده‌ی ویتامین ث ۰/۳ درصد در هفته‌های ۱،۲،۳،٤ و ۸

*P<۰/۰٥

گروه کنترل و گروه‌های آزمایش ۱، ۲، ۳، ٤ و ۸ هفته به ترتیب ۲/۸±۰/۲، ۲/۸±۰/۲، ۲/۷±۰/۱، ۱/۷±۰/۱، ۱/٦±۰/۱ و ۱/۲±۰/۱ گرم بر میلی‌متر مربع بود (تعداد گروه‌های آزمایش ۲ و ۳ هفته ۹ و تعداد گروه‌های آزمایش ۱، ٤، ۸ و کنترل ۱۰ عدد بود). بین انقباض گروه کنترل و گروه‌های آزمایش ۱ و ۲ هفته تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد.



مدت استفاده از ویتامین ث

نمودار ٥ ـ مقایسه‌ی انقباض (میانگین ± خطای معیار) ناشی از کلرور پتاسیم با غلظت ۳۰ میلی مول در لیتر بر آئورت جدا شده‌ی موش صحرایی ماده در گروه کنترل و گروه‌های آزمایش دریافت کننده‌ی ویتامین ث ۰/۳ درصد در هفته‌های ۱،۲،۳،٤ و ۸

*P<۰/۰۰۰٥

نتایج انقباض در گروه‌های آزمایش ۳، ٤ و ۸ هفته به طور معنی‌داری (P< ۰/۰۰۰٥) کمتر از گروه کنترل بود (نمودار ٥). نتایج انقباض بین گروه‌های آزمایش ۱ و ۲ هفته اختلاف معنی‌دار نداشت. پاسخ انقباضی بین گروه‌های آزمایش ۳، ٤ و ۸ هفته تفاوت معنی‌داری با یکدیگر نداشت.

بحث

نتایج حاصل از پژوهش نشان داد که پاسخ انقباضی حاصل از کاربرد کلرور پتاسیم درغلظت‌های ۲۰، ۳۰، ٤۰، ٥۰، ٦۰ و ۷٥ میلی‌مول در لیتر در گروه‌های آزمایش ۳، ٤ و ۸ هفته به طور معنی داری(p< ۰/۰٥) کمتر از گروه کنترل بود. افزایش پتاسیم خارج سلولی در اثر افزودن کلرور پتاسیم به حمام بافت سبب دپولاریزه شدن سلول عضله‌ی صاف و باز شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (کانال‌های کلسیمی نوع L) موجود در غشای سلول عضله‌ی صاف جدار آئورت می‌شود (۸). با افزایش غلظت کلرور پتاسیم، سلول‌های عضلانی، بیشتر دپولاریزه شده و کانال‌های کلسیمی وابسته‌ی ولتاژ بیشتری باز می‌شوند، در نتیجه کلسیم بیشتری به سیتوپلاسم سلول عضله‌ی صاف وارد می شود (۸). در غلظت‌های بالاتر کلرور پتاسیم، تمامی کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ غشاءباز می‌شوند. از این رو پاسخ انقباضی در غلظت‌های بالاتر یکسان بوده و شکل منحنی انقباض حاصل به صورت کفه در می‌آید (نمودار ۱).

گزارش شده است که ویتامین ث سبب هیپرپولاریزاسیون سلول های بتای پانکراس می شود (۹). بنابراین احتمالا ویتامین ث از طریق هیپرپولاریزاسیون سلول‌های عضله‌ی صاف آئورت باعث کاهش قدرت انقباضی آن شده است. گزارش شده است که ویتامین ث موجب مهار کانال های کلسیمی نوع تی در سلول های پانکراس می شود (۱۰). هم‌چنین واسدو و هم‌کاران (۱۱) دریافتند که مصرف خوراکی ویتامین ث سبب کاهش کلسیم سیتوزولی در موش‌های صحرایی مبتلا به فشار خون بالا می‌شود. بنابراین احتمالاً ویتامین ث از طریق مهار کانال‌های کلسیمی، سبب کاهش

www.SID.ir

Archive of SID

ورود کلسیم به سلول های عضلـه‌ی صـاف جـدار آئـورت و کاهش قدرت انقباضی آئورت در گروه‌های آزمـایش۳، ٤ و ٨ هفته شده است.

ایوانـوف و هم‌کـاران (٦) در مطالعـات خـود بـه ایـن نتیجـه رسیدند که ویتامین ث هم بـه طـور مسـتقیم و هـم از طریـق تأثیر بر ماتریکس خارج سلولی سبب مـهار رشـد سـلول‌های عضله‌ی صاف جدا شده‌ی آئورت خوکچه‌ی هندی در محیـط کشت می‌شود. کاهش سـنتز دی ان آ در سـلول‌های عضلـه‌ی صاف آئورت در حضور ویتامین ث، مشابه تغییرات در تعـداد سلول‌های عضلانی می‌باشد که نشان می‌دهد ویتـامین ث اثـر خود را بر سلول‌های عضلانـی از طریـق مـهار سـنتز دی ان آ اعمال می‌کند (٦).

عامل دیگر در تکثیر سلول‌های عضلـه‌ی صـاف، فـرم اکسـید ال دی ال می‌باشد. ویتامین ث به عنـوان عـامل آنتی‌اکسـیدان می‌توانـد مـانع اکسیداسـیون ال دی ال توسـط رادیکـال آزاد شود (٢). نیتریک اکساید سبب مهار تکثیر سلول‌های عضلـه‌ی صاف عروق می‌شـود (١٢). از سـوی دیگـر نشـان داده شـده است که ویتامین ث می‌تواند سبب محافظت نیـتریک اکسـاید از آسیب‌های ناشی از رادیکال‌هـای آزاد شـود (١٣). بنـابراین احتمـال دارد کـه افزایـش نیـتریک اکسـاید و کـاهش فرم اکسید ال دی ال به علت مصرف ویتامین ث سـبب مـهار تکثیر سلول‌های عضله‌ی صاف جدار آئورت و کاهش تعـداد آن‌ها و در نتیجه کاهش قدرت انقباضی آئـورت درگروه‌هـای آزمایش دریافت‌کننده‌ی ویتامین ث شده باشد.

در ایـن تحقیـق انقبـاض حـاصل از کـاربرد غلظت‌هـای ١ و ٥ میکرومول در لیتر در گروه‌های آزمایش ٤،٣ و ٨ هفتـه به طور معنی‌داری (P< ٠/٠٠٠٥) کمـتر از گـروه کنـترل بـود (نمودار ٢). اتصال فنیل‌افریـن بـه گـیرنده‌ی خـود در غشـای سلول عضله‌ی صاف سـبب افزایـش اینوزیتـول تری‌فسـفات (IP_3) و دی‌اسیل گلیسرول (DAG) می‌شود. اینوزیتـول تـری فسفات سبب رهایش کلسیم از شبکه‌ی سارکوپلاسمی داخـل سلولی می‌شود و دی اسیل گلیسـرول سـبب ورود کلسـیم از مایع خارج سلولی به سـلول می‌شـود (١٤). مرحلـه‌ی سـریع انقباض در منحنی انقباضی آئورت به دنبال کاربرد فنیل افریـن مربوط به رهایش کلسیم از منابع داخـل سـلولی می‌باشـد. در حالی‌که مرحله‌ی آهسته انقبـاض در نتیجـه‌ی ورود کلسـیم از منابع خارج سلولی از طریـق کانال‌هـای کلسـیمی وابسـته بـه گیرنده‌ی موجـود در غشـای سـلول عضلـه‌ی صـاف آئـورت می‌باشد (١٥). پاسخ انقباضی آئورت به فنیل‌افرین به صـورت وابسته به دوز می‌باشد. افزایـش قـدرت انقبـاضی آئـورت بـه علت افزایش بیشتر کلسیم سیتوزولی از منابع داخلی و خـارج سلولی می‌باشد. با توجه به این که منحنی‌های حاصل از ثبـت انقبـاض در اثـر غلظت‌هـای افزایـش یـابنده‌ی فنیل‌افریـن در گروه‌های آزمایش، بدون شـیفت دادن بـه راسـت، پـایین‌تر از منحنـی مربـوط بـه گـروه کنـترل قـرار دارنـد (نمـودار٢)، می‌تـوان نتیجـه گرفـت کـه کـاهش پاسـخ دهـی آئـورت بـه فنیل‌افریـن در گروه‌هـای آزمـایش ٣، ٤ و ٨ هفتـه نسـبت بـه گـروه کنـترل ناشـی از تغیـیر یـا کـاهش گـیرنده‌ی فنیل‌افریـن نبـوده اسـت. ایـن کـاهش احتمـالاً همانند کاهش پاسخ‌دهی آئورت به محرک کلرور پتاسیم ناشی از کـاهش ماشـین انقبـاضی سـلول ازجملـه کـاهش تعداد سلول‌های عضله‌ی صـاف و یـا کـاهش کلسـیم داخـل سلولی می باشد.

مقایسه‌ی نتـایج مراحـل سـریع و آهسـته‌ی منحنـی انقبـاضی حـاصل از فنیل‌افریـن در غلظت‌هـای ١ و ٥ میکـرو مـول در گروه‌های آزمایش ٤ و ٨ هفتـه نشـان می‌دهـد کـه هـم‌راه بـا کاهش معنی‌دار پاسخ انقباضی کل، مراحل سـریع و آهسـته‌ی پاسخ انقباضی نیز نسبت به مراحـل سـریع و آهسـته‌ی پاسـخ انقباضی گروه کنترل کم شده است. این کاهش معنی‌دار تـوأم در مراحـل سـریع و آهسـته‌ی در گروه‌هـای آزمـایش ٤ و ٨ هفته نسبت به گروه کنترل نشـان می‌دهـد کـه رهـایش کلسیم هم از منابع داخل سلولی و هم ازمنابع خـارج سـلولی کاهش یافته است . این کاهش قدرت انقباضی آئورت احتمالاً بـه علـت کـاهش تعـداد سـلول‌های عضلـه‌ی صـاف یـا مکانیسم‌های دیگر می‌باشد.

مقایسه‌ی نتایج حاصل از کاربرد کلرور پتاسـیم در غلظـت ٣٠

www.SID.ir

Archive of SID

میلی‌مول در لیتر بین گروه‌های آزمایش ۱، ۲، ۳، ٤ و ۸ هفته نشان داد که پاسخ انقباضی گروه‌های آزمایش ۱ و ۲ هفته اختلاف معنی‌داری (P <۰/۰۰۰۵) با گروه‌های آزمایش ۳، ٤ و ۸ هفته دارند. هم‌چنین نتایج انقباض بین گروه‌های آزمایش ۳، ٤ و ۸ هفته تفاوت معنی‌داری با یکدیگر ندارند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که مدت زمان اثر ویتامین ث خوراکی جهت کاهش دادن قدرت انقباضی آئورت به محرک کلرور پتاسیم حداقل ۳ هفته می‌باشد و افزایش مدت زمان مصرف ویتامین ث تأثیر بیشتری در کاهش قدرت انقباضی آئورت نداشته است. نتایج این بررسی نشان داد که ویتامین ث منجر به کاهش قدرت انقباضی آئورت شده است. طراحی و اجرای آزمایشات بیشتری برای تعیین اثرات احتمالی این ویتامین در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های عروقی توصیه می‌شود.

منابع

1- Martin A, Frei B. Both intracellular and extracellular vitamin C inhibit atherogenic modification of LDL by human vascular endothelial cells. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol*** 1997;17(8):1583-90.

2- Gutterdge JMC, Halliwell B. ***Antioxidants in Nutrition, Health and Disease.*** Oxford: Oxford University Press; 1994:30-72.

3- Heller R,Munscher cher-paulig F, Grabner R, Till U. L-Ascorbic acid potentiate nitric oxide synthesis in endothelial cells. ***J Biol Chem*** 1999; 274(12):8254-60.

4 - Dudgeon S, Benson DP, Mackenzie A, Zyszkiewies K, Martin W. Recovery by ascorbate of impaired nitric oxide-dependent relaxation resulting from oxidant stress in rat aorta. ***Br J Pharmacol*** 1998;125:782-6.

5- Sipahi E, Ercan ZS. The mechanism of the relaxing effect of ascorbic acid in guinea pig isulated tracheal muscle. ***Gen Pharmacol*** 1997;28(5):757-60.

6- Ivanov VO, Ivanova S, Niedzwiecki A. Ascorbate affects proliferation of guinea-pig vascular smooth muscle cells by direct and extracellur matrix-mediated effects. ***J Mol Cell Cardiol*** 1997; 29(12): 3293-303.

7-Faris B, Ferrera R, Toselli P, Nambu J, Freanzblau C. Effect of varying amounts of asorbate on collagen, elastin and lysyl oxidase synthesis in aortic smooth muscle cell cultures. ***Biochim Biophys Acta*** 1984;797 (1) 71-5.

8- Kravtsov GM, Kwan CY. A revisitation on the mechanism of action of Kcl- induced vascular smooth muscle contraction: a key role of cation binding to the plasma membrane. ***Biol Signals*** 1995; 4(3):160-7.

9- Bergsten P, Moura AS, Atwater I, Levine M. Ascorbic acid and insulin secretion in pancreatic islets. ***J Biol Chem*** 1994; 269(2):1041-5.

10- Parsey RV, Matteson DR. Ascorbic acid modulation of calcium channels in pancreatic beta cells. ***J Gen Physiol*** 1993;102(3):503-23

11- Vasdev S, Ford CA, Parai S, Logerich L, CadagV. Dietary vit C supplementation lowers blood pressure in spontaneously hypertensive rats. ***Mol cell Biochem*** 2001;218(1-2):97-103.

12- Carr A, Frei B. The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of endothelium-drived nitric oxide. ***Free Radic Biol Med*** 2000; 28(12):1806-14.

13- Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagana A, Salvetti A. Vit C improves endothelium - dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. ***Circulation*** 1998; 97(22):2222-9.

14- Rang HP, Dale MM, Ritter GM. ***Pharmacology***. London: Churchill Livingstone;2000: 139-49.

15- Scarborough NL, Carrier GO. Nifedipin and alpha adrenoceptors in rat aorta: the role of extracellular calcium in alpha - 1 and alpha -2 adrenoceptor- mediated contraction. ***J Pharmacol Exp Ther*** 1984; 231(3): 597-602.

www.SID.ir