

تأثیر آنتاگونیست گیرنده نوع یک آنژیوتنسنین II بر روی همودینامیک کلیوی و پاسخ‌های توبولی به آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد در رت

فیروزه غلامپور^۱، دکتر سید مصطفی شید موسوی^{۲*}، دکتر سید محمد اوجی^۳، دکتر سهراب حاجی‌زاده^۴

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

۲- دانشیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۳- استادیار پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

۴- دانشیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

تاریخ دریافت: ۸۵/۱/۲۷، تاریخ پذیرش: ۸۵/۶/۸

چکیده

مقدمه: پاسخ حاد کلیه به آسیب ایسکمی -خون‌رسانی مجدد، کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی و کاهش عملکرد توبولی را در برمی‌گیرد. از جمله میانجی‌های احتمالی در آسیب ایسکمی -خون‌رسانی مجدد، عوامل تنگ‌کننده عروقی آنژیوتنسنین II می‌باشند. مهار گیرنده نوع یک آنژیوتنسنین II (AT1) اثرات زیان‌آور ایسکمی -خون‌رسانی مجدد بر روی عملکرد گلومرول را کاهش می‌دهد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر آنتاگونیست گیرنده نوع یک آنژیوتنسنین II بر روی همودینامیک کلیوی و پاسخ‌های توبولی به آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد در رت می‌باشد.

روش کار: در این پژوهش تجربی، نارسائی حاد کلیوی با ۳۰ دقیقه کلمپ کردن هر دو شریان کلیوی در رت‌های نر اسپراگ - داوولی القاء شد. همودینامیک کلیه و عملکرد دفعی به مدت ۱۲۰ دقیقه خون‌رسانی مجدد دنبال شدند، در حالی که حیوانات یا سالین یا آنتاگونیست انتخابی گیرنده AT1 (لوزارتان وریدی به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، دریافت می‌کردند. در نمونه‌های پلاسما و ادرار، غلظت کراتنینین اندازه‌گیری شد. هم‌چنین محتویات پلاسمایی و ادراری سدیم نیز مورد سنجش قرار گرفتند. نتایج به دست آمده از طریق آزمون‌های آنالیز واریانس و دانکن تجزیه و تحلیل شد.

نتایج: ایسکمی کلیوی به مدت ۳۰ دقیقه میزان فیلتراسیون گلومرولی را طی خون‌رسانی مجدد کاهش داد اما میزان جریان ادرار و دفع سدیم را تا سه برابر افزایش داد. لوزارتان قبل از ایسکمی، میزان فیلتراسیون گلومرولی را تغییر نداد اما طی خون‌رسانی مجدد آن را بهبود بخشید و موجب افزایش میزان جریان ادرار شد. هم‌چنین افزایش دفع سدیم ناشی از ایسکمی را پائین آورد.

نتیجه‌گیری: ایسکمی موجب رهاسازی آنژیوتنسنین II می‌شود که بر روی گیرنده‌های AT1 عمل می‌کند تا پرفیوژن را کاهش دهد.

واژگان کلیدی: ایسکمی، خون‌رسانی مجدد، گیرنده نوع یک آنژیوتنسنین II، لوزارتان، دفع سدیم

*نویسنده مسئول: شیراز، خیابان زند، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی

مقدمه

آنژیوتنسن II که در پاسخ به ایسکمی کلیه رها می شود (۱۳) به کاهش پرفیوژن کلیه و از دست دادن تولید ادرار کمک می نماید.

آنچه که واضح نیست این است که چطور و در چه نقطه‌ای، آنژیوتنسن II در کلیه در پاسخ به ایسکمی - خون‌رسانی مجدد شروع به کار می کند. از این رو هدف از این تحقیق بررسی پاسخ‌های همودینامیک کلیه رت به یک دوره ۳۰ دقیقه‌ای ایسکمی کلیه طی یک دوره ۱۲۰ دقیقه‌ای از خون‌رسانی مجدد و تعیین چگونگی تأثیر ممانعت گیرنده‌های AT1 بر روی دیورز و ناتریورز متعاقب ایسکمی می باشد.

روش کار

این مطالعه از نوع تجربی بوده و بر روی موش‌های صحرایی انجام گرفته است. در این تحقیق ۲۴ موش صحرایی نر از نژاد اسپراگ-داولی با وزن ۲۷۰ تا ۳۲۰ گرم در شروع آزمایش که در شرایط ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل روشنایی-خاموشی ۱۲ ساعت (۷ صبح تا ۷ شب روشن و ۷ شب تا ۷ صبح تاریک) نگهداری می شدند، تحت آزمایش قرار گرفتند. به جز در هنگام آزمایش، آب و غذا به صورت آزاد در اختیار آنها قرار داشت و حیوانات در قفس‌های چهارتایی نگهداری می شدند.

سه گروه از رت‌ها (n=۸) مورد آزمایش قرار گرفتند: ۱- رت‌هایی که پس از جراحی، شریان‌های کلیوی آنها کلمپ نشد و در سراسر آزمایش سالی‌ن دریافت می کردند (شاهد)، ۲- رت‌هایی که پس از جراحی، شریان‌های کلیوی آنها به مدت نیم ساعت کلمپ می شد و در سراسر آزمایش سالی‌ن دریافت می نمودند (کنترل)، ۳- رت‌هایی که پس از جراحی، شریان‌های کلیوی آنها به مدت نیم ساعت کلمپ می شد و ۱۵ دقیقه قبل از دوره پیش درمان، لوزارتان (شرکت رازک، ایران) به میزان ۱۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن (۷، ۱۰، ۱۷-۱۴) به صورت داخل وریدی به

کاهش پرفیوژن کلیه‌ها در اثر هیپوکسی یا آنوکسی منجر به کاهش جریان خون، از دست دادن فیلتراسیون و توسعه نارسائی حاد کلیوی می شود. اکنون مشخص شده است که طی دوره هیپوکسی/آنوکسی، ATP تبدیل به هیپوگزانتین می شود که در سلول جمع می شود اما با برگرداندن اکسیژن رسانی، هیپوگزانتین توسط آنزیم گزانتین اکسیداز با تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن متابولیزه می گردد. این رادیکال‌های آزاد اکسیژن هستند که در مکانیسم‌های آسیب‌رسان داخل سلول نقش بالقوه داشته و آبشاری از رویدادها را آغاز می کنند که منجر به پاسخ‌های التهابی و تولید مواد تنگ کننده عروقی از جمله آنژیوتنسن II می گردند. در مورد کلیه، چالش ایسکمیک و خون‌رسانی مجدد باعث کاهش جریان خون کلیه و میزان فیلتراسیون و کاهش تولید ادرار می گردد (۱).

آنژیوتنسن II اعمال فیزیولوژیک خود را از طریق گیرنده‌های نوع یک (AT1) در کلیه که بر روی غشاهای لومینال و قاعده‌ای جانبی توبول‌ها و نیز بر روی آرتریول‌های آوران و وایران حضور دارند، انجام می دهد (۵-۲). آنژیوتنسن II، یک تنگ کننده عروقی فعال داخل کلیوی است که با منقبض کردن آرتریول‌های آوران و وایران میزان فیلتراسیون گلوبولی را تعدیل می کند (۳، ۵، ۶).

تحقیقات نشان داده‌اند که بعد از آسیب کلیوی فعالیت سیستم رنین - آنژیوتنسن افزایش می یابد و سطح آنژیوتنسن II داخل کلیه اندکی بعد از ایسکمی بالا می رود (۶)، هم‌چنین در مدل‌های تجربی نارسائی حاد کلیوی القاء شده توسط گلیسرول (۸، ۹) و کلرید جیوه (۵، ۱۰) سطح آنژیوتنسن II پلاسما افزایش می یابد. کاهش شدت نارسائی حاد کلیوی با استفاد از ممانعت کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتنسن در مدل‌های تجربی القاء شده توسط ایسکمی (۱۱، ۱۲) نیز مشخص نمود که آنژیوتنسن II در نارسائی حاد کلیوی ایسکمیک نقش دارد. این گزارش‌ها موافق با این نظریه هستند که

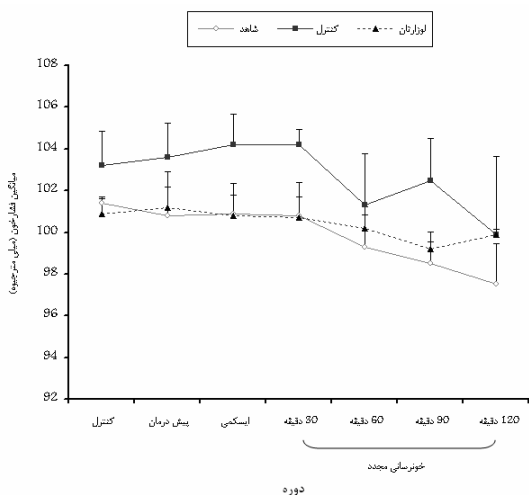
جهت اندازه گیری میزان فیلتراسیون گلومرولی، غلظت کراتینین با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (RA-100 و Technicon-آمریکا) بر اساس واکنش آن با پیکرات قلیائی با روش ژافه (اندازه گیری مستقیم) اندازه گیری شد. هم چنین محتویات پلاسمایی و ادراری سدیم جهت اندازه گیری میزان دفع سدیم با استفاده از تجزیه کننده ایزی لیت (شرکت مدیکا- آمریکا) سنجش شدند. در انتهای آزمایش حیوانات با دوز بالای بیهوشی کشته شدند.

در این تحقیق برای مقایسه کمیت های مختلف، از آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری مکرر (جهت اختلافات درون گروهی) و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون دانکن (جهت اختلافات بین گروهی) استفاده شده است. در تمام طول آزمایش، کار با حیوانات بر اساس دستور العمل کنترل و نظارت بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفته است.

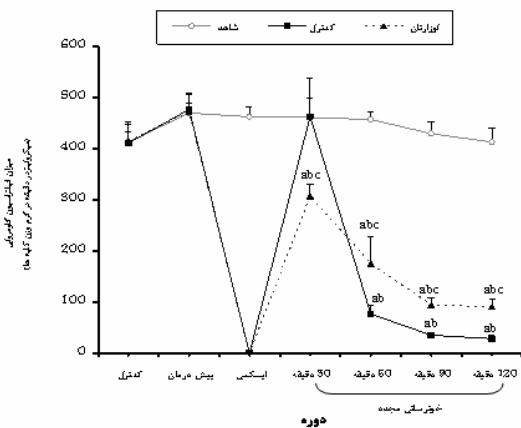
نتایج

مقایسه دوره پیش درمان با دوره کنترل در نمودارهای ۱، ۲، ۳، ۴ و ۵ نشان می دهد که پس از دادن لوزارتان تغییر معنی داری در میانگین های فشار خون، میزان فیلتراسیون گلومرولی، میزان جریان ادرار، دفع مطلق و نسبی سدیم صورت نگرفته است. بخش خون رسانی مجدد در نمودارهای ۲، ۳، ۴ و ۵، پاسخ های همودینامیک و دفع کلیه به ۳۰ دقیقه ایسکمی در گروه هائی که سالین یا لوزارتان دریافت می کردند را توضیح می دهد. در گروه شاهد هیچ تغییری در مراحل مختلف مشاهده نشد. در گروه کنترل، میزان فیلتراسیون گلومرولی در ۳۰ دقیقه اول خون رسانی مجدد نسبت به دوره کنترل و مقادیر معادل در گروه های شاهد و کنترل تغییر معنی داری نکرد اما به تدریج طی ۹۰ دقیقه بعدی کاهش یافت و در دقیقه ۱۲۰ تقریباً به ده درصد از مقدار دوره کنترل خود رسید. در مقابل، در گروه دریافت کننده لوزارتان در ۳۰ دقیقه اول

آنها تزریق می شد و در سراسر آزمایش سالین نیز دریافت می کردند. رت ها با تزریق داخلی صفاقی پنتوباریتال سدیم (شرکت سیگما - آمریکا) به میزان ۶۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن بیهوش شدند و در طول آزمایش با تزریق داخل وریدی آن به میزان ۱۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن بیهوش نگه داشته شدند. جهت تسهیل نمودن تنفس خود به خودی پس از بیهوشی عمل تراکئوستومی با استفاده از کانول پلی اتیلن (PE-240) انجام گرفت. شریان و ورید فمورال به ترتیب جهت ثبت فشار خون و تزریق سالین (۳ میلی لیتر در هر ساعت) کانول گذاری شدند (PE50). یک کانول پلی اتیلن با قطر مناسب جهت جمع آوری ادرار در مثانه قرار داده شد. در سر تا سر عمل جراحی، با استفاده از لامپ هایی که در زیر و روی میز جراحی قرار داشتند درجه حرارت بدن حیوان در محدود 37 ± 1 درجه سانتی گراد حفظ می شد. پس از ایجاد یک برش طولی با استفاده از کوتر (Surgistat - ایران) بر روی شکم، شریان های چپ و راست کلیوی همه حیوانات به وسیله جراحی روباز شدند. پس از گذشت یک دوره ۲ ساعته استراحت جهت پایدار شدن وضعیت حیوان، مراحل آزمایش آغاز شدند. فشار خون شریانی به صورت پیوسته توسط Powerlab (مدل 8sp شرکت AD-Instrument استرالیا) ثبت می شد. یک دوره کلیرانس ۳۰ دقیقه ای به عنوان دوره کنترل انجام شد. سپس یک دوره کلیرانس ۳۰ دقیقه ای (دوره پیش درمان)، ۱۵ دقیقه بعد از شروع تزریق سالین یا لوزارتان، به منظور تثبیت اثر دارو بر روی سطح پایه ای همودینامیک کلیوی و عملکرد کلیوی انجام شد. پس از آن، شریان های کلیه به مدت ۳۰ دقیقه کلمپ شدند. بلافاصله پس از برداشتن کلمپ ها، چهار دوره کلیرانس ۳۰ دقیقه ای دیگر انجام شد. نمونه های خون (۰/۷ میلی لیتر) با فواصل منظم در سراسر آزمایش گرفته و بلافاصله سانتریفیوژ شدند. پلازما جدا گشته و سلول ها در یک حجم مساوی سالین مخلوط شده و مجدداً به حیوان تزریق شدند. در نمونه های پلازما و ادرار

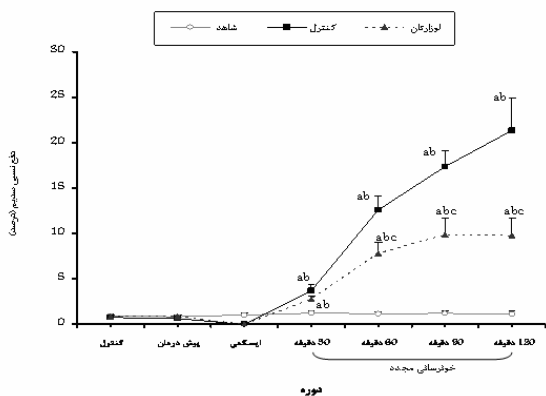


نمودار ۱. اثر ایسکمی - خونرسانی مجدد بر میانگین فشار خون (میانگین \pm خطای استاندارد) در حضور لوزارتان



نمودار ۲. اثر ایسکمی - خونرسانی مجدد بر میزان فیلتراسیون گلومرولی (میانگین \pm خطای استاندارد) در حضور لوزارتان
 $P < 0.05$ نسبت به دوره کنترل در همان گروه $P < 0.05$ نسبت به گروه شاهد، $P < 0.05$ نسبت به گروه کنترل

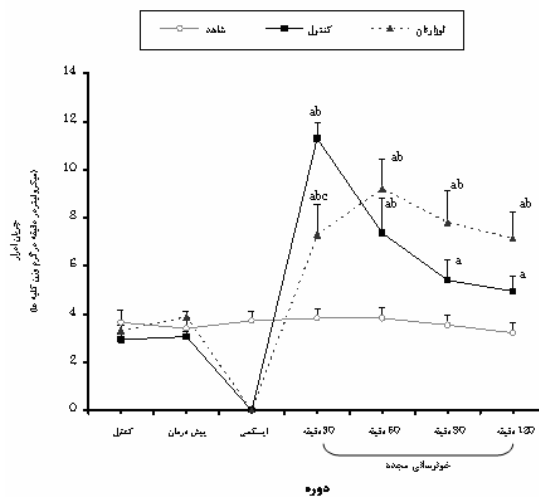
میزان فیلتراسیون گلومرولی نسبت به دوره کنترل و نیز نسبت به مقادیر معادل در گروه‌های شاهد و کنترل کاهش یافت ($p < 0.05$) و در ۹۰ دقیقه بعدی نیز یک روند کاهش تدریجی نسبت به دوره کنترل و مقادیر معادل در گروه شاهد مشاهده گردید اما بزرگی میزان فیلتراسیون گلومرولی، بالاتر از گروه کنترل بود ($p < 0.05$) (نمودار ۲). میزان جریان ادرار (نمودار ۳) در گروه کنترل افزایش مشخصی (سه برابر) را طی ۳۰ دقیقه اول خون‌رسانی مجدد نسبت به دوره کنترل و مقدار معادل دو گروه شاهد نشان داد اما سپس به تدریج در دوره‌های بعدی کاهش یافت در حالی که هنوز نسبت به دوره کنترل بالاتر بود. در گروه لوزارتان مقادیر جریان ادرار در ۱۲۰ دقیقه از خون‌رسانی مجدد نسبت به دوره کنترل و مقادیر معادل در گروه شاهد افزایش یافت ($p < 0.05$) اما میزان آن در ۳۰ دقیقه اول نسبت به گروه کنترل پائین‌تر بود ($p < 0.05$). بررسی میزان دفع مطلق سدیم (نمودار ۴) نشان داد که در گروه کنترل در ۳۰ دقیقه بعد از برداشتن کلمپ افزایش محسوسی در این متغیر (سه برابر) وجود دارد که سپس به تدریج طی ۹۰ دقیقه بعدی کاهش یافت. در گروه لوزارتان نیز میزان دفع مطلق سدیم در ۳۰ دقیقه اول نسبت به دوره کنترل بالاتر بود اما نسبت به مقدار معادل در گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد ($p < 0.05$)، در حالی که طی ۹۰ دقیقه بعدی نسبت به دوره کنترل بالاتر بود ($p < 0.05$) اما با مقادیر معادل در گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. میانگین دفع سدیم (نمودار ۵) در گروه‌های کنترل و لوزارتان طی ۱۲۰ دقیقه خون‌رسانی مجدد نسبت به دوره کنترل خودشان و نیز مقادیر معادل در گروه شاهد افزایش معنی‌دار یافت ($p < 0.05$) اما در گروه لوزارتان طی ۹۰ دقیقه آخر میانگین دفع نسبی سدیم نسبت به مقادیر معادل در گروه کنترل کاهش معنی‌دار ($p < 0.05$) نشان داد.



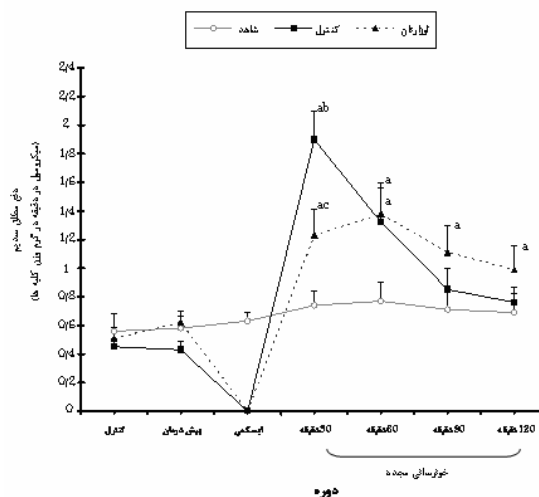
نمودار ۵. اثر ایسکمی - خونرسانی مجدد بر دفع نسبی سدیم (میانگین \pm خطای استاندارد) در حضور لوزارتان
 $P < 0.05^a$ نسبت به دوره کنترل در همان گروه $P < 0.05^b$ نسبت به گروه شاهد، $P < 0.05^c$ نسبت به گروه کنترل

بحث

اهداف اصلی این تحقیق بررسی چگونگی تغییر عملکرد دفعی و همودینامیک کلیه طی ۲ ساعت خونرسانی مجدد متعاقب یک دوره ایسکمی و نقش آنژیوتنسن II در پاسخ به این چالش بود. رت بیهوش شده‌ای که کلیه‌های آن در معرض ۳۰ دقیقه آسیب ایسکمی قرار می‌گیرد، روشی است که قبلاً از آن استفاده شده است (۱، ۱۸). قبلاً در یک تحقیق نشان داده شده بود که با برداشتن کلمپ مسدود کننده به دنبال دوره ایسکمی، پرفیوژن هم در کورتکس و هم در مدولا به تدریج طی مدت ۱۰ دقیقه تا تقریباً ۶۰-۵۰ درصد از سطوح پایه‌ای کاهش می‌یابد و طی دوره‌های بعدی در همین سطح پائین پایدار می‌ماند (۱). بنابراین، ایسکمی موجب تولید پاسخ تنگی عروق می‌شود که مقاومت عروق را بالا می‌برد. از آنجا که بعد از آسیب کلیوی، فعالیت سیستم رنین - آنژیوتنسن افزایش می‌یابد (۱۹، ۲۰)، سطح آنژیوتنسن II داخل کلیه بعد از ایسکمی سریعاً بالا می‌رود (۶، ۱۳) که یا به دلیل رها شدن اجزاء سوسترای از قبل تشکیل شده سیستم رنین -



نمودار ۳. تغییرات میزان جریان ادرار (میانگین \pm خطای استاندارد) طی ایسکمی - خونرسانی مجدد در حضور لوزارتان
 $P < 0.05^a$ نسبت به دوره کنترل در همان گروه $P < 0.05^b$ نسبت به گروه شاهد، $P < 0.05^c$ نسبت به گروه کنترل



نمودار ۴. اثر ایسکمی - خونرسانی مجدد بر دفع مطلق سدیم (میانگین \pm خطای استاندارد) در حضور لوزارتان
 $P < 0.05^a$ نسبت به دوره کنترل در همان گروه $P < 0.05^b$ نسبت به گروه شاهد، $P < 0.05^c$ نسبت به گروه کنترل

مایع ارائه شده به توبول‌ها به روش موثری باز جذب نشده است. این امر می‌تواند حاصل از آسیب به سلول‌های اپی‌تلیالی توبولی باشد و پیامد آن این است که مایع بیشتری از توبول‌ها عبور می‌کند و دفع می‌شود. از آنجا که دفع مایع و دفع مطلق سدیم طی دوره خون‌رسانی مجدد در گروه دریافت کننده لوزارتان بالاتر از مقادیر دوره کنترل و گروه شاهد بود، لوزارتان نتوانسته آسیب‌های حاصل از ایسکمی به سلول‌های اپیتلیال توبولی را کاملاً برطرف کند، اما کاهش دفع نسبی سدیم در ۹۰ دقیقه آخر از دوره خون‌رسانی مجدد در گروه لوزارتان نسبت به گروه کنترل نشان دهنده کاهش آسیب‌ها و بهبودی در باز جذب سدیم توسط سلول‌های اپی‌تلیال توبولی می‌باشد.

نتیجه‌گیری

آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد موجب ایجاد اختلالات همودینامیک و دفعی کلیه می‌گردد و استفاده از ممانعت کننده اختصاصی گیرنده نوع یک آنژیوتنسن II در مراحل اولیه بعد از القاء نارسائی حاد کلیوی توسط ایسکمی - خون‌رسانی مجدد، می‌تواند تا حدودی در بهبودی این اختلالات نقش داشته باشد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و با حمایت مالی دانشگاه تربیت مدرس انجام شده است.

منابع

1. Ajis A, Bagnall NM, Collis MG, Johns EJ. Effect of endothelin antagonists on the renal haemodynamic and tubular responses to ischaemia-reperfusion injury in anaesthetised rats. *Experimental physiology* 2003; 88(4):483-490.

آنژیوتنسن و فعال شدن پپتیدازهایی است که قادر به شکافتن این سویستراها و تولید آنژیوتنسن II هستند (۶) و یا به دلیل رها سازی آنژیوتنسن II از پیش تشکیل شده توسط سلول‌های توبول پروگزیمال است که بلافاصله بعد از ایسکمی صورت می‌گیرد (۱۳). در این آزمایش بلافاصله پس از دوره ایسکمی، میزان فیلتراسیون گلومرولی نسبت به دوره کنترل و مقدار معادل در گروه شاهد تغییری نیافت اما پس از آن شروع به کاهش یافتن کرد که الگوی آن مشابه با یک گزارش قبلی می‌باشد (۱۸). این موضوع پیشنهاد می‌کند که طی چند دقیقه اول خون‌رسانی مجدد، گلومرول در معرض فشار بالایی است که می‌تواند فیلتر کردن را به خوبی انجام دهد. دلیل این امر این است که مقاومت در آرتریول‌های وایران بیشتر از آرتریول‌های آوران تحت تاثیر آنژیوتنسن II افزایش می‌یابد (۲۱، ۲۲)، که با کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی در ۳۰ دقیقه اول خون‌رسانی مجدد در گروه لوزارتان نسبت به گروه کنترل این موضوع تائید می‌شود. با گذشت زمان، میزان فیلتراسیون شروع به کاهش یافتن کرد که می‌توانست در اثر افزایش تنگی آرتریول آوران (۲۳) باشد. افزایش مقاومت آرتریول آوران باعث کاهش فشار پرفیوژن گلومرولی می‌شود و به نارسایی فیلتراسیون کمک می‌کند. امکان دارد که اثر حفاظتی لوزارتان در پیش‌گیری از افت شدید میزان فیلتراسیون گلومرولی که در تحقیق ما مشاهده شد در اثر کاهش مقاومت آرتریول آوران (۱۵، ۲۴) و بهبودی فیلتراسیون (۲۵) باشد. این مشاهده توسط تحقیق دیگری که اثر بهبودی بخش در رت‌های اسپراک - داولی ماده پس از ۴۰ دقیقه ایسکمی را گزارش نموده است تائید می‌شود (۲۶). طی دوره خون‌رسانی مجدد افزایش محسوسی در جریان ادرار و دفع مطلق و نسبی سدیم وجود داشت که حدود ۳۰ دقیقه بعد از برداشتن کلمپ به بالاترین مقدار رسید و پس از آن کاهش یافت. این الگوی دفع مایع در پاسخ به ایسکمی این واقعت را منعکس می‌کند که اگر چه فیلتراسیون صورت گرفته است،

2. Allen Am, Zhu J, Sohn F. Localization and function of angiotensin AT₁ receptors. *American Journal of Hypertension* 2000; 13: 315-385.
3. Allred AJ, Chapell MC, Ferrario CM, Diz DI. Differential actions of renal ischemic injury on the intrarenal anfiotensin system. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;279: F636-F645.
4. Nava LG, Marrison Bernard LM, Mitchell KD. Renal responses to AT₁ reeptor blockade. *American Journal of Hypertension* 2000; 13: 255-48.
5. Zipelmann J, Burns K. Angiotensin II AT₂ receptors ihhibit growth responses in proximal tubule cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F300-F308.
6. Kontogiannis J, Burns KD. Role of AT₁ angiotensin II receptors in renal ischemic injury. *Am J Physiol* 1998;43: F79-F90.
7. Peng Y, Knox FG. Comparison of systemic and direct intra renal angiotensin II blockade on sodium excretion in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 1995;269: F40-F46.
8. Abdulkader RC, yuki MM, Paiva AC, Marcondes M. Prolonged inhibition of angiotensin II attenuates glycerol -induced acute renal failure. *Barz J Med Biol Res* 1988;21(2):223-9.
9. Wilkes BM, Mento RF. Glomerular angiotensin II receptor modulation in glycerol – in duced acute renal failure. *Am J Physiol* 1987;252(1pt2): F109- 14.
10. Sarkis A, Liu KL, Lo M, Benzoni D. Angiotensin II and renal medullary blood flow in Lyon rats. *Am J Physio Benal Physiol* 2003; 284:F365-F372.
11. Kettler M, Abor- Rebyeh F, Frey A, Gawlik A, Peters H, Westenfeld R, Distler A. Nitric oxide, L-arginine and the Kidney . Experimental studies of new therapy approches. *Med Klin (Munich)*1988;93(1): 15-21.
12. Pagtalunan ME, Olson JL, Meyer TW. Contribution of angiotensin II to late renal injury after acute ischemia. *Am Soc Nephrol* 2000; 11:1278-1286.
13. Wilkes BM, Bellucci A. Proprerties of glomerular angiotensin receptors in acute renal failure in the rat. *J Lab Clin Med* 1983;102(6): 909-17.
14. Badzynska B, Grzelec Morj Zesowics M, Sadowski J. Differential effect of angiotensin II on blood circulation in the renal medulla and cortex of anaesthetized rats. *Journal of Physiology* 2002; 538(1): 159-160.
15. Kim SJ, Lim YT, Kim BS, Cho SI, Kim YK. Mechanism of reduced GFR in rats with ischemic acute renal failure. *Ren Fail* 2000;22(2):149-41.
16. Munger KA, Jackson EK. Effects of selective A1 receptor blockade on glomerular hemodynamics: involvement of rennin-angiotensin system. *AJP-Renal Physiology* 1994; 267: F783- F790.
17. Schwobol J, Fischor T, Mohaupt M. Angiotensin II receptor subtypes determine induced no production in rat glomerular mesengial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F1092-F1100.
18. Hestin D, Johns EJ. The influence of allopurinol on kidney haemodynamic and excretory respenses to renal ischaemia in anesthetised rats. *Br J Pharmacol* 1999;128:255-261.
19. Hernandez J, Astudillo H, Escalante B. Angiotensin II stimulates cyclooxy xgenase-2 mRNA expression in renal tissue from rats with kidney failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F 592-F598.
20. Paton AM, Lever AF, Oliver NW, Gavrous H. Plasma angiotensin II, renin – substrate and aldosterone concentration in acute renal failue in man. *Clin Nephrol* 1975;3(1):18-23.
21. Brady HR, Brenner BM, Clarkson MR, Liberthal W. Acute renal failure. In: Brenner M, deitor. *The kidney*. sixth ed. Philadlephia: Sanders company;2000.p.1201-1262.
22. Patzak A, Lai EY, Steeqe A, Persson AE. AT₁ receptors mediate angiotensin II-induced release of nitric oxide in afferent arterioles. *Kidney Int* 2004;66(5):1949-58.

23. Lai EY, Patzak A, Steequ A, Persson AE. Contribution of adenosine receptors in the control of arteriolar tone and adenosine-angiotensin II interaction. *Kidney Int* 2006;28.

24. Watanabe S, Okura T, Kurata M, Higaki J. Valsartan reduces serum cystatin C and the renal vascular resistance in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2006; 28(5):451-61.

25. Whaky Connell A, Chowdbury N, Hayden MR, Sowers JR. Oxidative stress and glomerular filtration barrier injury: role of the rennin-angiotensin system in the Ren2 transgenic rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;20.

26. Lodha S, Dani D, Mehta R, Bhaskaram M, Reddy K, Singhal PC. Angiotensin II induced mesengial cell apoptosis: role of oxidative stress. *Mol Med* 2002; 8 (12): 830-400.

Effect of angiotensin II receptor type 1 antagonist on renal hemodynamic and tubular responses to ischemia-reperfusion injury in rat

Gholampour F¹, Shid Moosavi SM², Oji SM³, Hajizadeh S⁴

Abstract

Introduction: The acute response to renal ischemia-reperfusion injury involves attenuation of glomerular filtration rate, as well as reduced tubular function. The possible mediators involved in ischemia-reperfusion injury include vasoconstrictor agents including angiotensin II (Ang II). Inhibition of the angiotensin II receptor type 1 (AT1) diminishes the deleterious effects of ischemia-reperfusion on glomerular function. This study is done to investigate the effect of angiotensin II receptor type 1 antagonist on renal hemodynamic and tubular responses to ischemia-reperfusion injury in rat.

Materials and Methods: In this experimental study, acute renal failure was induced by 30 minutes clamping of both renal arteries in male Sprague-Dawley rats. Renal hemodynamic and excretory function was followed for 120 minutes reperfusion, while saline or the selective AT1 receptor antagonist (Losartan) was infused. In plasma and urine samples, Cr level was measured. Also plasma and urine content of Sodium was measured. Data was analyzed using ANOVA and Duncan tests.

Results: Renal ischemia for 30 minutes decreased glomerular filtration rate during reperfusion and increased urine flow and Sodium excretion up to three fold. Losartan (10 mg/kg i.v.) did not change glomerular filtration rate prior to ischemia but improved it during reperfusion and there were progressive increases in urine flow. Losartan caused a lowering of ischemia-induced rise in Sodium excretion.

Conclusion: The ischemic challenge may cause release of angiotensin II, which acts on AT1 receptors to decrease perfusion.

Key word: Ischemia, reperfusion, angiotensin II receptor type 1, Losartan, Sodium excretion

1 - Student of PhD. of physiology, department of physiology, faculty of medical sciences, Tarbiat Modarres University, Tehran.

2 - Associate professor of physiology, department of physiology, school of medicine, Shiraz University of medical sciences.

3 - Assistant professor of pathology, Shiraz University of medical sciences.

4 - Associated professor of physiology, department of physiology, faculty of medical sciences, Tarbiat Modarres University, Tehran.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.