مقاله پژوهشی

اثرات موضعی آنژیوتانسین یک در هسته آمیگدال مرکزی بر فشارخون شریانی و ضربان قلب در موش صحرایی مبتلا به پرفشاری خون کلیوی - عروقی

دکتر احسان صبوری[۱]، دکتر بهنام حشمتیان[۲]، دکتر محمّد الله توکلی[۳]

تاریخ دریافت ۸۶/۱۲/۲۲ تاریخ پذیرش ۸۷/۰۵/۲۲

چکیده

پیش زمینه و هدف: مطالعات قبلی نشان داده‌اند که القاء پرفشاری خون کلیوی - عروقی (2K1C) گلدبلاتی یک کلیپ دو کلیه موجب حذف اثرات افزاینده فشارخون به‌دنبال غیر فعال‌سازی هسته آمیگدال مرکزی[۴] می‌گردد. این مطالعه به‌منظور بررسی امکان تغییر در سیستم رنین - آنژیوتانسین[۵] بافتی در هسته آمیگدال مرکزی متعاقب القاء پرفشاری خون و ارزیابی پاسخ‌های قلبی - عروقی به تزریق آنژیوتانسین یک در آمیگدال مرکزی انجام شد.

مواد و روش کار: ۱۳۰ راس موش صحرایی در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند. در گروه مورد با نصب گیره نقره‌ای بر روی شریان کلیوی چپ پرفشاری خون 2K1C القاء و در گروه شاهد عمل جراحی مشابهی بدون نصب گیره نقره‌ای انجام شد. هفت هفته بعد کانول‌گذاری دوطرفه در بالای آمیگدال مرکزی جهت تزریقات انجام گرفت. پس از یک هفته بهبودی از جراحی، با تزریق داخل صفاقی اورتان یک گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بیهوشی القاء و کانول‌گذاری در شریان رانی چپ به‌منظور اندازه‌گیری فشار خون متوسط شریانی[۶] و ضربان قلب[۷] انجام شد. اثرات تزریق آنژیوتانسین یک در آمیگدال مرکزی با دوزهای پی‌درپی (۱۰ میکرومولار، ۱۰ نانومولار و ۱۰ پیکومولار - نیم میکرولیتر)، سالین و پیش درمانی با کاپتوپریل ($10^{\mu M}$)، لوزارتان ($10^{\mu M}$) و سارالازین (1^{nM}) قبل از آنژیوتانسین یک بر میزان فشار متوسط شریانی و تعداد ضربان قلب در سه گروه کنترل، شاهد و گلدبلاتی اندازه گیری شد.

یافته‌ها: تزریق دو طرفه دوزهای پی‌درپی آنژیوتانسین یک در حیوانات مبتلا به پرفشاری خون 2K1C موجب افزایش معنی‌دار فشار متوسط شریانی و ضربان قلب نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد گردید ($P<0.001$). پس از پیش درمانی با لوزارتان و سارالازین اثرات تزریق آنژیوتانسین یک در تمام گروه‌ها مهار شد. پیش درمانی با کاپتوپریل نیز اثرات تزریق آنژیوتانسین یک را در حیوانات سالم مهار کرد اما در گروه 2K1C اثرات تزریق($10^{\mu M}$) آنژیوتانسین یک را مهار نکرد.

بحث و نتیجه گیری: این مطالعه بروز اثرات قلبی عروقی تزریق آنژیوتانسین یک در آمیگدال مرکزی و افزایش آن در حیوانات 2K1C را نشان داد. مهار اثرات آنژیوتانسین یک توسط لوزارتان و سارالازین مطرح کننده میانجی‌گری گیرنده‌های آنژیوتانسین دو (AngII) و از طرف دیگر مهار این اثرات توسط کاپتوپریل در حیوانات نرموتنسیو مطرح کننده دخالت آنزیم مبدل آنژیوتانسین در اثرات آنژیوتانسین یک تزریق شده در این هسته می‌باشد و عدم مهار این اثرات توسط کاپتوپریل در حیوانات 2K1C احتمال افزایش فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین و یا سایر آنزیم‌های تبدیل کننده آنژیوتانسین یک به آنژیوتانسین دو را مطرح می‌کند. نتایج این تحقیق عملاً اثرات قلبی عروقی تزریق آنژیوتانسین یک در آمیگدال مرکزی و افزایش این اثرات پس از القاء پرفشاری خون 2K1C را نشان می‌دهد.

کلید واژه‌ها: سیستم رنین-آنژیوتانسین، آمیگدال مرکزی، پرفشاری خون دو کلیه- یک گیره‌ای گلدبلاتی، آنژیوتانسین یک

مجله پزشکی ارومیه، دوره نوزدهم، شماره چهارم، ص ۳۲۴-۳۱۶، زمستان ۱۳۸۷

آدرس مکاتبه: ارومیه، نازلو، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: ۰۴۴۱-۲۷۷۰۹۶۹

E-mail: behhesh@yahoo.com

[۱] استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

[۲] استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

[۳] استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

[4] Central Amygdala (CA)

[5] Renin _ Angiotensin System(RAS)

[6] Mean Arterial Blood pressure (MAP)

[7] Heart Rate (HR)

مقدمه

هسته مرکزی آمیگدال عملکردهای متفاوتی دارد که از جمله می‌توان به دخالت در روند حافظه، تنظیم سیستم قلبی - عروقی و هیجانات اشاره کرد (۱). تحریک شیمیایی و الکتریکی آمیگدال مرکزی در موش‌های صحرایی بی‌هوش موجب کاهش فشار خون و ضربان قلب می‌شود (۳-۱). بعلاوه نشان داده شده است که تخریب شیمیایی و یا الکتریکی این هسته روند افزایش فشار خون در موش‌های ذاتاً مبتلا به پرفشاری خون را تغییر می‌دهد (۵،۴).

یکی از مدل‌های تجربی مورد استفاده القاء پرفشاری خون در مطالعات علوم پزشکی، مدل دو کلیه - یک گیره‌ای گلدبلاتی (2K 1C) می‌باشد (۶). در این شیوه پرفشاری خون با تنگ کردن شریان کلیوی در یک طرف و فعال کردن RAS ایجاد می‌شود (۱۰-۷) به‌نحوی که افزایش تولید رنین از دستگاه کنار گلومرول کلیه موجب افزایش تبدیل آنژیوتانسینوژن به آنژیوتانسین یک شده و آنژیوتانسین یک نیز توسط آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) به آنژیوتانسین دو تبدیل می‌شود که مهم‌ترین محصول RAS می‌باشد (۱۱،۱۲). دلایل قویی وجود دارد که اهمیت سیستم رنین - آنژیوتانسین موضعی مغز در ایجاد این نوع از پرفشاری خون را نشان می‌دهد (۱۴،۱۳).

تمام اجزاء RAS شامل آنژیوتانسین یک و دو، آنژیوتانسین ژن و گیرنده‌ها آنژیوتانسین دو که تحت عنوان AT_2 وAT_1 خوانده می‌شوند در آمیگدال مرکزی شناسایی شده‌اند (۲۰،۱۵). مطالعات قبلی ما نشان داده که القاء پرفشاری خون 2K 1C در موش صحرایی موجب حذف اثرات فزاینده فشار خون و ضربان قلب ناشی از غیرفعال سازی آمیگدال مرکزی می‌شود (۲۱). مطالعه حاضر به‌منظور بررسی تغییرات فعالیت RAS موضعی آمیگدال مرکزی پس از القاء پرفشاری خون 2K1C و ارزیابی پاسخ‌های قلبی - عروقی ناشی از تزریق آنژیوتانسین یک در آمیگدال مرکزی طراحی شده است.

مواد و روش کار

۱- حیوانات

در این مطالعه تجربی تمام آزمایش‌ها بر روی موش‌های نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰ ± ۲۰^{gr} انجام شد. موش‌ها در درجه حرارت تحت کنترل ۲۴ ± ۲^{oc} و دوره تاریکی - روشنایی دوازده ساعته با دسترسی آزادانه به آب و غذا در قفس نگهداری شدند.

۲- طراحی آزمایش‌ها

۱۳۰ راس موش به طور تصادفی به سه گروه اصلی شامل ۱- گروه کنترل ۲- گروه شاهد جراحی ۳- گروه مبتلا به پرفشاری خون گلدبلاتی تقسیم شدند. هر گروه اصلی به پنج زیر گروه تقسیم شده و اثرات قلبی- عروقی تزریق آنژیوتانسین یک، سالین و پیش درمانی لوزارتان، سارالازین و یا کاپتوپریل قبل از تزریق در آمیگدال مرکزی در هر زیر گروه انجام شد. هر زیر گروه مبتلا به پرفشاری خون شامل ده راس (دو راس اضافه جهت حذف موارد دارای فشارخون کمتر از ملاک مطالعه) و سایر گروه‌ها شامل هشت راس موش بودند لذا در نهایت در هر زیر گروه هشت راس موش مورد مطالعه قرار گرفت.

کاپتوپریل مهار کننده ACE و یکی از داروهای پرمصرف در کنترل فشار خون می‌باشد، سارالازین پپتیدی صناعی و مهارکننده غیررقابتی و غیراختصاصی گیرنده‌های آنژیوتانسین دو و لوزارتان مهارکننده رقابتی و اختصاصی گیرنده‌های AT_1 می‌باشد (۲۲،۱۹).

۳-القاء پرفشاری خون

تحت بی‌هوشی با پنتوباریتال سدیم (IP - 50mg /kg) شکافی در پهلوی چپ ایجاد شد. پس از جدا کردن شریان کلیوی، گیره‌های نقره‌ای U شکل با فاصله ۰/۲ میلی‌متر (بین تیغه‌های گیره) بر روی آن نصب و به این ترتیب انسداد نسبی شریان کلیوی چپ ایجاد شد. موش‌ها، هشت هفته بعد از انجام این جراحی مورد مطالعه قرار گرفتند. تنها موش‌هایی که فشار خون سیستولیک آن‌ها در هفته هشتم بیشتر از ۱۴۰^{mmHg} بود به‌عنوان موش‌های با فشار خون بالا مورد مطالعه قرار گرفتند (۲۲). جراحی مشابهی بدون نصب گیره نقره‌ای در گروه شاهد انجام شد.

۴-جراحی استروتاکسی

هفت هفته پس از القاء پرفشاری خون و یا انجام عمل جراحی در گروه شاهد جراحی، موش‌ها تحت بی‌هوشی با پنتوباربیتال سدیم (50mg/kg - IP) در دستگاه استروتاکسی (Stoelting _ USA) قرار داده شدند. میله دندانی $۳/۳^{mm}$ زیر صفر افق قرار داشت تا طبق اطلس وضعیت صاف جمجمه حاصل گردد. کانول راهنما از سر سوزن شماره ۲۳ با طول $۶/۲^{mm}$ ساخته شد و به‌طور دو طرفه در جمجمه حیوان قرار داده شد به نحوی که این کانول‌ها ۲^{mm} بالاتر از آمیگدال مرکزی قرار گرفتند. به این منظور مختصات زیر از اطلس پاکسینوس و واتسون مورد استفاده قرار گرفت (۲۴) AP (-2.5^{mm}, Lat $\pm4.4^{mm}$, DV -6.2^{mm}). کانول راهنما به‌وسیله دو عدد پیچ عینک و سیمان دندانپزشکی بر روی جمجمه ثابت شد.

۵- تزریق در هسته آمیگدال مرکزی

یک هفته پس از انجام استروتاکسی و بهبودی از تنش جراحی (۲۵،۲۳)، حیوانات با تزریق داخل صفاقی اورتان 1g/kg بی‌هوش شدند، سپس کانول پلی اتیلنی هپارینه‌ای ($۷۵^{U/ml}$) به‌منظور اندازه‌گیری فشار خون شریانی و ضربان قلب در شریان رانی نصب شد. پس از اتصال کانول شریانی به ترانسدیوسر فشاری (امریکا نارکوبیوسیستم-P-1000B) و گذشت ۴۵ دقیقه از پایان جراحی و

ثبات فشار خون و ضربان قلب، تزریق به داخل آمیگدال مرکزی انجام شد. به این منظور کانول تزریق ساخته شده از سر سوزن شماره ۳۰ با طول ۸/۲ میلی‌متر به‌وسیله لوله پلی اتیلن شماره ۱۰ با طول ^{cm} ۱۵ به سرنگ همیلتون ۲ میکرولیتری متصل شد. تمام داروها در نرمال سالین حل شده وتزریقات با حجم ۰/۵ میکرولیتر طی یک دقیقه انجام می‌شد (۲۳). پس از اتمام هرتزریق کانول تزریق به‌مدت یک دقیقه دیگر برای انتشار دارو به داخل هسته در محل تزریق حفظ می‌شد. در یکی از زیر گروه‌های هر گروه اصلی، تزریق نرمال سالین به‌عنوان تزریق کنترل انجام شد. تزریق آنژیوتانسین یک در سه دوز پی در پی ۱۰ میکرومولار، ۱۰نانومولار و ۱۰ پیکومولار با فاصله ۱۵ دقیقه بین تزریق هر دوز با دوز بعدی انجام می‌شد. ابتدا دوز رقیق ۱۰ پیکومولار و سپس دوزهای ۱۰ نانومولار و ۱۰ میکرومولار تزریق شدند. تزریق لوزارتال، کاپتوپریل و سارالازین نیز با دوزهای به‌ترتیب $^{\mu M}$ 10، $^{\mu M}$ 10 و ^{nM}1 انجام می‌گرفت. تا ده دقیقه پس از انجام هر تزریق تغییرات ضربان قلب و فشار خون ثبت شده و میانگین تغییرات در این مدت به‌عنوان نتیجه آزمایشات محاسبه و در تجزیه و تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. ده دقیقه پس از تزریق لوزارتان، کاپتوپریل و سارالازین،آنژیوتانسین یک با دوزهای یاد شده تزریق شد. مقدار فشار خون برحسب کالیبراسیون دستگاه فیزیوگراف از روی گراف‌ها استخراج و ثبت شد و تعداد نبض نیز از روی موج ضربان قلب ایجاد شده در ثبت فشار خون شمارش شد.

۶- مطالعات بافت شناسی

پس از انجام آزمایش‌ها بر روی هر نمونه محل انجام تزریق در مغز تعیین شد. به این منظور در پایان هر مطالعه تزریق ۰/۱ میکرولیتر رنگ Sky blue در محل تزریق انجام شد. .تحت بی‌هوشی عمیق با اورتان ابتدا ۶۰ میلی لیتر نرمال سالین هپارینه و سپس ۲۰۰میلی لیتر فرمالین ۱۰٪ به داخل بطن چپ تزریق شد. سپس مغز حیوان خارج و بعد از آب‌گیری به برش‌های ۵۰ میکرومتری کرونال برش داده شد، برش‌های مذکور به‌وسیله محلول ۱٪ قرمز خنثی رنگ آمیزی گردید. سپس محل انجام تزریق با اطلس پاکسینوس و واتسون مقایسه گردیده و نتایج بدست آمده از نمونه‌های که تزریق خارج از آمیگدال مرکزی صورت گرفته بود حذف شدند.

۶- مواد و داروها

آنژیوتانسین یک (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe–His-leu)، اورتان، سارالازین و پنتوباربیتال سدیم از شرکت Sigma خریداری گردید. کاپتوپریل و لوزارتان از شرکت Merck تهیه شد.

۷- تجزیه و تحلیل آماری

میانگین تغییرات فشار خون و ضربان قلب طی زمان ده دقیقه‌ای بین تزریقات محاسبه و در تجزیه و تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. تمام مقادیر به صورت Mean ± SEM ارائه گردید. اثرات دوزهای متوالی آنژیوتانسین یک و اثرات آنژیوتانسین یک پس از پیش درمانی‌ها و همچنین تزریقات متوالی سالین بر ضربان قلب و فشار خون به‌وسیله آزمون ANOVA یک طرفه بررسی شدند. تست تکمیلی Tukey متعاقب آزمون‌های فوق انجام شد و مقادیر $P < 0.05$ به‌عنوان معیار اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۱- اثرات تزریق نرمال سالین در آمیگدال مرکزی بر فشار خون و ضربان قلب:

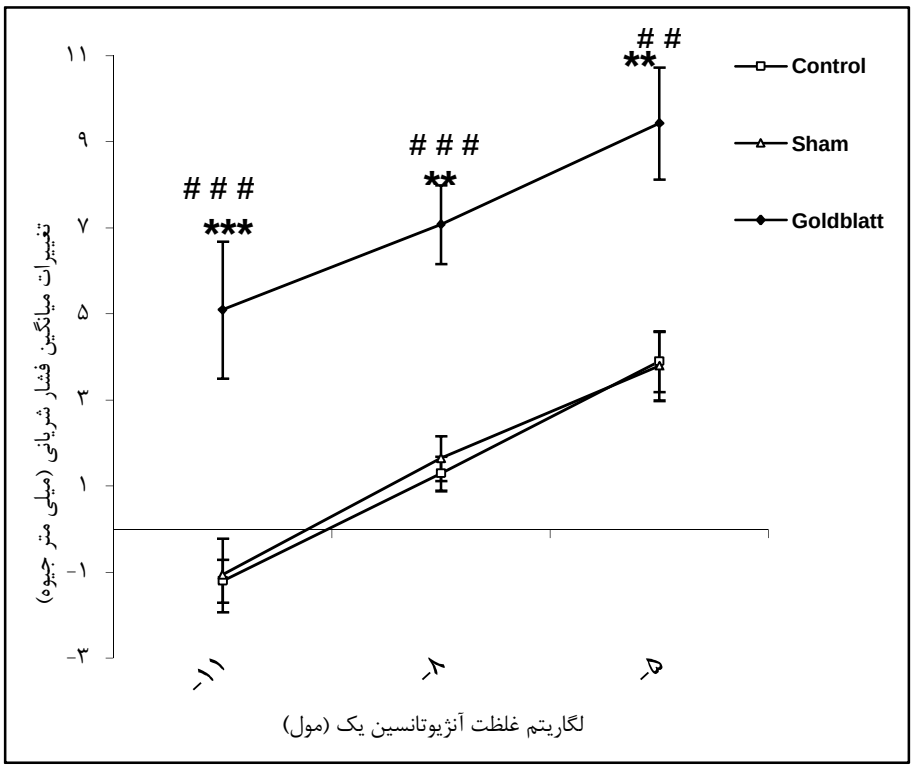
تزریق دوطرفه نرمال سالین در فواصل زمانی و دفعات تزریق همانند تزریق آنژیوتانسین یک به‌عنوان تزریق کنترل انجام شد. تزریقات سالین در هیچ یک از گروه‌ها اثری بر مقادیر فشار خون و ضربان قلب نداشت.

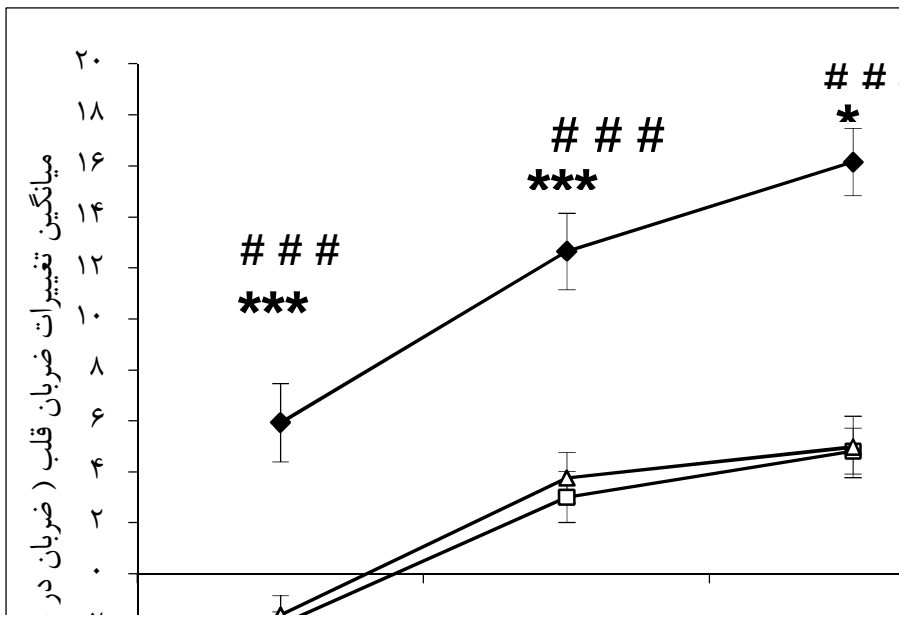
۲- اثرات تزریق آنژیوتانسین یک به‌داخل آمیگدال مرکزی بر فشار خون و ضربان قلب:

تزریق دو طرفه بالاترین دوز آنژیوتانسین یک به داخل آمیگدال مرکزی حیوانات گروه‌های کنترل و شاهد موجب افزایش معنی‌دار ضربان قلب و فشار خون از مقادیر پایه گردید. اما پاسخ معنی‌دار به این آزمایش در گروه G با کمترین دوز شروع شده و به‌طور کلی پاسخ به تمام دوزها در گروه G نسبت به گروه‌های کنترل و شاهد بیشتر می‌باشد (نمودار۱).

۳- اثرات پیش درمانی با لوزارتان و کاپتوپریل بر اثرات تزریق آنژیوتانسین یک در آمیگدال مرکزی:

پس از پیش درمانی با لوزارتان، اثرات تزریق آنژیوتانسین یک به‌داخل آمیگدال مرکزی در تمام گروه‌های مورد مطالعه مهار شد. پس از پیش درمانی با کاپتوپریل اثرات تزریق آنژیوتانسین یک با دوزهای ۰/۱ پیکومولار و۰/۱ نانومولار به داخل آمیگدال مرکزی در تمام گروه‌های گلدبلاتی و شاهد مهار شد. با وجود مهار اثرات تزریق بالاترین دوز آنژیوتانسین یک (۰/۱ میکرومولار) در گروه‌های شاهد و کنترل، در گروه‌های هایپرتنسیو تزریق همین دوز آنژیوتانسین یک موجب افزایش معنی‌دار فشار خون متوسط شریانی و همچنین ضربان قلب گردید ($P<0.05$) (نمودار ۲).

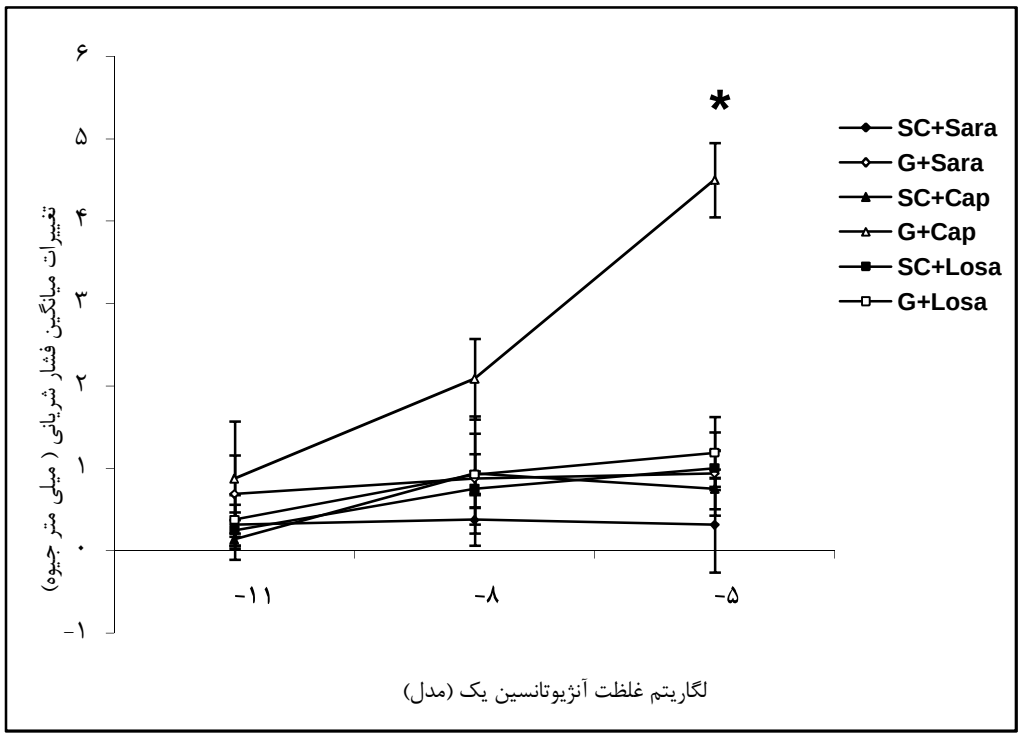


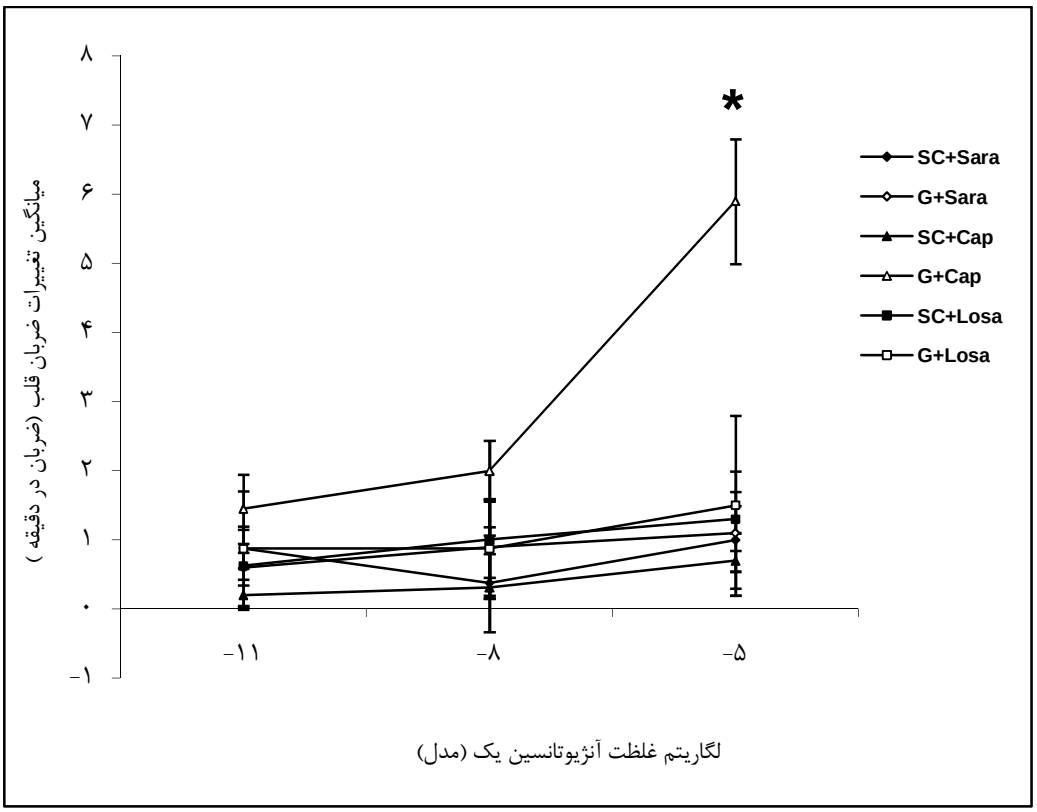


نمودار (۱): اثرات تزریق آنژیوتانسین یک به‌داخل آمیگدال مرکزی بر ضربان قلب، فشار متوسط شریانی در حیوانات نرموتنسیو (Control و Sham) و هایپرتنسیو گلدبلاتی (Goldblatt).

** P<0.01 و***P<0.001 در مقایسه گروه هایپرتسیو با گروه کنترل

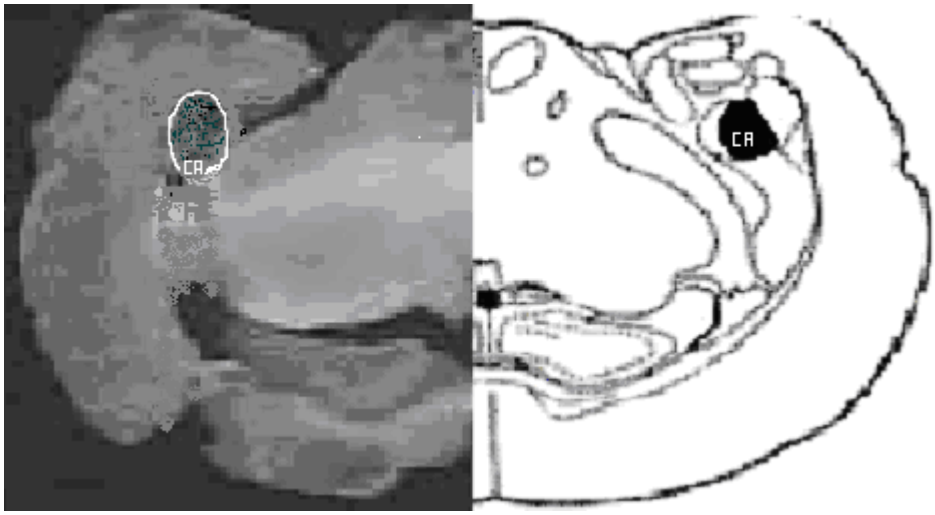
##P<0.01 و###P<0.001 در مقایسه گروه‌هایپرتسیو با گروه شاهد





نمودار (۲): اثرات پیش درمانی با کاپتوپریل، لوزارتان و سارالازین برتغییرات ضربان قلب , فشار متوسط شریانی ناشی از تزریق آنژیوتانسین یک به‌داخل آمیگدال مرکزی در حیوانات گروه شاهد (SC) وهایپرتنسیو گلدبلاتی (G).

* $P<0.05$؛ مقایسه اثر تزریق آنژیوتانسین یک به‌داخل آمیگدال مرکزی بر فشار خون و ضربان قلب پس از پیش درمانی با کاپتوپریل در گروه شاهد (SC) وهایپرتنسیو گلدبلاتی (G).



شکل (۳): محل تزریقات انجام شده در هسته آمیگدال مرکزی در برش کرونال پس از رنگ آمیزی (چپ) و محل آمیگدال مرکزی در مغز موش (راست).

بحث

آمیگدال مرکزی به‌عنوان یکی از هسته‌های مهم در کنترل فعالیت قلبی - عروقی و سیستم عصبی خود مختار مورد توجه می‌باشد. افزایش فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین موضعی در آمیگدال ممکن است مکانیسم مهمی در بیماری‌زایی پرفشاری خون دو کلیه‌ای گلدبلاتی باشد (۶-۱۴،۱۳،۱،۲۵).

هدف از انجام این آزمایش بررسی فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین موضعی در هسته آمیگدال و تغییرات این روند در خلال توسعه پرفشاری خون می‌باشد. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تزریق دو طرفهٔ بالاترین دوز آنژیوتانسین یک به داخل آمیگدال مرکزی حیوانات گروه شاهد موجب افزایش معنی‌دار ضربان قلب و فشار خون از مقادیر پایه می‌گردد. اما پاسخ معنی‌دار به تزریق آنژیوتانسین یک در گروه G با کمترین دوز شروع شده و به‌طور کلی پاسخ به تمام دوزها در گروه G نسبت به گروه شاهد بیشتر می‌باشد (نمودار ۱). در گروه کنترل و شاهد دوز ۰/۱ پیکومولار آنژیوتانسین یک موجب کاهش ضربان قلب و فشار خون شده است هر چند این اثر با مقادیر پایه تفاوت معنی‌داری ندارد اما این دوز در حیوانات هایپرتنسیو موجب افزایش معنی‌دار ضربان قلب و فشار خون می‌شود. با توجه به این‌که پاسخ به دوزهای ۰/۱ نانومولار و ۰/۱ میکرومولار آنژیوتانسین یک در حیوانات نرموتنسیو و هایپرتنسیو تفاوت معنی‌داری داشته و در حیوانات‌هایپرتنسیو بیشتر می‌باشد (نمودار ۱) لذا افزایش فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانیسن محتمل‌ترین عامل زمینه‌ساز این تفاوت می‌باشد. این یافته با مطالعات قبلی ما که افزایش فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین در مغز حیوانات مبتلا به پرفشاری خون گلدبلاتی را نشان داده هم‌خوانی دارد (۱۱). تحقیق در مورد فعالیت RAS بافتی، آنزیم مبدل آنژیوتانسین و داروهای مهار کننده این آنزیم یکی از پرجاذبه‌ترین عرصه‌های تحقیق در علوم پزشکی بوده و نتیجه قابل توجه این تحقیقات کشف قابل تحمل‌ترین و کم عارضه‌ترین داروی کنترل فشار خون شریانی یعنی داروهای مهار کننده این آنزیم بوده است. نتایج این مطالعه با حجم زیادی از مقالات چاپ شده هم‌خوانی دارد که همگی تغییر در فعالیت بافتی این آنزیم که یکی از علل اصلی و تعیین کننده فعالیت RAS موضعی و دخیل در بیماری‌زایی پرفشاری خون گلدبلاتی می‌باشد را نشان داده اند (۲۷،۲۶). بعلاوه این آنزیم در تنظیم فعالیت سیستم سمپاتیک، تنظیم حجم داخل عروقی و هم‌چنین ایجاد تصلب شرائین و حتی افزایش سطح رادیکال‌های آزاد در بدن دخالت دارد (۲۶).

پیش درمانی با لوزارتان موجب مهار اثرات تزریق آنژیوتانسین یک به‌داخل آمیگدال مرکزی بر فشار خون و ضربان قلب شده است از آنجا که هیچ اثر بیولوژیک شناخته شده‌ای برای آنژیوتانسین یک گذارش نشده است به نظر می‌رسد آنژیوتانسین یک توسط اجزای RAS موضعی موجود در آمیگدال مرکزی به آنژیوتانسین دو تبدیل و با اثر بر گیرنده‌های آن موجب بروز اثرات قلبی عروقی می‌گردد. لازم به ذکر است که آنژیوتانسین یک مستقیماً تعامل شناخته شده‌ای با گیرنده‌های آنژیوتانسین دو ندارد. لذا تبدیل آنژیوتانسین یک به آنژیوتانسین دو برای بروز پاسخ‌دهی به آن ضروری می‌باشد (۸-۴). پیش درمانی با کاپتوپریل اثرات آنژیوتانسین یک در تمام گروه‌های نرموتنسیو را مهار کرده است. اما در گروه‌های هایپرتنسیو با وجود پیش درمانی با کاپتوپریل تزریق آنژیوتانسین

یک با دوز ۰/۱ میکرومولار باعث افزایش معنی‌دار فشار متوسط شریانی و ضربان قلب گردیده است (نمودار ۲). این یافته ممکن است در اثر افزایش میزان آنزیم مبدل آنژیوتانسین بافتی پس از القاء پرفشاری خون ایجاد شده باشد. و با یافته‌های قبلی ما هم‌خوانی دارد که در آن پس از القاء پرفشاری خون گلدبلاتی کاپتوپریل قادر به مهار کامل پاسخ‌دهی به آنژیوتانسین یک در عروق مزانتر نبوده است (۱۱) و افزایش فشار خون ناشی از غیر فعال‌سازی این هسته در حیوانات سالم با القاء پرفشاری خون گلدبلاتی حذف گردیده است (۲۱).

مشخص شده است علاوه بر ACE آنزیم‌های دیگری از جمله تونین (Tonin) وCathepsin D قادرند با تبدیل مستقیم Atg به آنژیوتانسین دو در روند تولید آنژیوتانسین دو در آمیگدال مرکزی نقش داشته باشد (۲۸). اما مهار پاسخ‌دهی به آنژیوتانسین یک پس از پیش درمانی با کاپتوپریل پیشنهاد می‌کند که ACE در روند پاسخ‌دهی به آنژیوتانسین یک دخیل بوده و مهار ACE توسط کاپتوپریل تبدیل آنژیوتانسین یک به آنژیوتانسین دو را مهار کرده است این در حالی است که تونین Atg را بدون واسطه به آنژیوتانسین دو تبدل می‌کند و لذا متاثر از کاپتوپریل نیست (۲۹). از طرف دیگر تاکنون حضور یا فعالیت تونین در آمیگدال مرکزی گزارش نشده است (۲۸). Hagiwara وKubo نشان دادند که پیش درمانی با کاپتوپریل باعث مهار اثرات تزریق آنژیوتانسین یک به‌داخل هیپوتالاموس در موش می‌شود (۳۰). Wang و همکاران نشان دادند که تزریق کاپتوپریل به داخل هسته‌های دور بطنی تولید آنژیوتانسین دو و اثرات فیزیولوژیک آن را متوقف می‌کند (۳۱). از طرفی این پاسخ به بالاترین دوز آنژیوتانسین یک ایجاد شده و ممکن است در اثر تبدیل آنژیوتانسین یک به سایر اجزاء RAS فعال همچون آنژیوتانسین سه ایجاد شده باشد.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه عملاً حضور و فعالیت موضعی اجزاء سیستم رنین - آنژیوتانسن از جمله ACE و گیرنده‌های آنژیوتانسین دو در هسته آمیگدال مرکزی را تایید نموده و هم‌چنین افزایش فعالیت ACE بافتی در این هسته و احتمال دخیل بودن این تغییرات در بیماری‌زایی پرفشاری خون دو کلیه ای گلدبلاتی را مطرح می‌کند.

تشکر وقدردانی

بخشی از این مطالعه تحت حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان می‌باشد که به این وسیله تقدیر و تشکر به‌عمل می‌آید.

References:

1. Saha S. Role of the central nucleus of the Amygdale in the control of blood pressure: descending pathways to medullary cardiovascular nuclei. Clin Exp Pharmacol Physiol 2005; 32: 450-6.
2. Mackiewicz KL, Sarinopoulos I, Cleven KL, Nitschke JB. The effect of anticipation and the specificity of sex differences for amygdala and hippocampus function in emotional memory. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103:14200-5.
3. Roder S, Ciriello J. Contribution of bed nucleus of the stria terminalis to the cardiovascular responses elicited by stimulation of the Amygdala. J Auton Nerv Syst 1993; 45 (1): 61-75.
4. Gelsema AJ, McKitrick DJ, Calaresu FR. Cardiovascular responses to chemical and electrical stimulation of Amygdala in rats. Am J Physiol 1987; 253 (5 Pt 2): R712-8.
5. Sharma NB, Gelsema AJ. Central nucleus of the Amygdala and the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol 1995; 268 (5 Pt 2): R1171-7.
6. Bader M, Peters J, Baltatu O, Muller DN, Luft FC, Ganten D. Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research. J Mol Med 2001; 79: 76-102.
7. Braam B, Navar LG, Mitchell KD. Modulation of tubuloglomerular feedback by Angiotensin II type 1 receptors during the development of Goldblatt hypertension. Hypertension J 1995; 25(6): 1232-7.
8. He HM, Long CL, Zhang LZ, Fu AL, Wang H. Alteration of binding sites for [3H] P1075 and

[3H] glibenclamide in renovascular hypertensive rat aorta. Acta Pharmacol Sin 2005; 26(1): 69-76.

9. Imamura A, Mackenzie HS, Lacy ER, Hutchison FN, Fitzgibbon WR, Ploth DW. Effects of chronic treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor or an angiotensin receptor antagonist in two-kidney, one-clip hypertensive rats. Kidney Int 1995; 47(5):1394-402.
10. Navar LG, Zou L, Von Thun A, Tarng Wang C, Imig JD, Mitchell KD. Unraveling the mystery of Goldblatt hypertension. News Physiol Sci 1998; 13:170-6.
11. Sharifi AM, Akbarloo N, Heshmatian B, Ziai A. Alteration of local ACE activity and vascular responsiveness during development of 2K1C renovascular hypertension. Pharmacol Res 2003; 47 (3):201-9
12. Romero JC, Feldstein AE, Rodriguez-Porcel MG, Cases-Amenos A. New insights into the pathophysiology of renovascular hypertension. Mayo Clin Proc 1997; 72(3): 251-60.
13. Kagiyama S, Varela A, Phillips MI, Galli SM. Antisense inhibition of brain renin-angiotensin system decreased blood pressure in chronic 2-kidney, 1 clip hypertensive rats. Hypertension J 2001; 37(2 Part 2): 371-5.
14. Jackiewicz E, Szczepanska-Sadowska E, Dobruch J. Altered expression of angiotensin AT1a, vasopressin V1a receptors and nitric oxide synthase mRNA in the brain of rats with renovascular hypertension. J Physiol Pharmacol 2004; 55: 725-37.
15. Lavoie JL, Cassell MD, Gross KW, Sigmund CD. Localization of renin expressing cells in the brain, by use of a REN-eGFP transgenic model. Physiol Genomics 2004; 16(2):240-6.
16. Reagan LP, Flanagancato LM, Yee DK, Ma LY, Sakai RR, Fluharty SJ. Immunohistochemical mapping of angiotensin type-2 (AT2) receptors in rat brain. Brain Res 1994; 662: 45-59.
17. Lavoie JL, Cassell MD, Gross KW, Sigmund CD. Adjacent expression of renin and angiotensinogen in the rostral ventrolateral medulla using a dual-reporter transgenic model. Hypertension. J 2004; 43(5): 1116-9.
18. Banegas I, Prieto I, Alba F, Vives F, Araque A, Segarra AB, et al. Angiotensinase activity is asymmetrically distributed in the amygdala, hippocampus and prefrontal cortex of the rat. Behav Brain Res 2005; 156(2): 321-6.
19. Heshmatian B, Parviz M, Karimian SM, Keshavarz M, Sohanaki H. Cardiovascular response to renin substrate microinjection into the central nucleus of the amygdala of rats. Nuroreport 2007; 18(7): 675-9.
20. Ferguson AV, Washburn DL, Latchford KJ. Hormonal and neurotransmitter roles for angiotensin in the regulation of central autonomic function. Exp Biol Med 2001; 226(2): 85-96.
21. Zarei M, Heshmatian B, Sarihi A. The effect of reversible inactivation of the central amygdaloid nucleus on cardiovascular responses in rats with renal hypertension. Iranian J Pharm Res 2004; 3:1.
22. Carvalho TH, Bergamaschi CT, Lopes OU, Campos RR. Role of endogenous angiotensin II on glutamatergic actions in the rostral ventrolateral medulla in Goldblatt hypertensive rats. Hypertension J 2003; 42(4): 707-12.
23. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. Sydney: Academic Press; 1986.
24. Prado WA, Pelegrini-da-Silva A, Martins AR. Microinjection of renin-angiotensin system peptides in discrete sites within the rat periaqueductal gray matter elicits antinociception. Brain Res 2003; 972(1-2): 207-15.
25. Morishita R, Higaki J, Ookunishi H, Nakamura F, Nagano M, Nicami H, et al. Role of the tissue renin angiotensin system in tow-kidney one-clip hypertensive rats. Am J Physiol 1993; 26: F510-4.

26. Francis J, Wei SG, Robert MW, Robert BF. Brain angiotensin-converting enzyme activity and autonomic regulation in heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004; 287:2138-46.
27. Giraudeau P. Angiotensin I-converting enzyme genotype influences arterial response to injury in normotensive rats. Hypertension J 1992; 20: 763-7
28. Fischer-Ferraro C, Nahmod V, Goldstein D, Finkielman S. Angiotensin and renin in rat and dog brain. J Exp Med 1971; 133: 353-61.
29. Lomez ES, Araujo RC, Bader M, Pesquero JB, Pesquero JL. Tonin and kallikrein in the brain of transgenic rat line expressing human tissue kallikrein. Hypertension J 2002; 39: 229-32.
30. Hagiwara Y, Kubo T. Tonic angiotensinergic inputs to neurons in the anterior hypothalamic area of rats. Brain Res 2004; 1006: 207-14.
31. Wang HJ, Zhang F, Zhang Y, Gao XY, Wang W, Zhu GQ. AT1 receptor in paraventricular nucleus mediates the enhanced cardiac sympathetic afferent reflex in rats with chronic heart failure. Auton Neurosci Basic Clin 2005; 121: 56-63.