جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دوره ۲۹ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۶ صفحات ۷۷-۷۳

تاثیر آملودیپین بر غلظت بافتی اندوتلین درشریان آئورت خرگوش نر دریافت کننده رژیم آتروژن

فریبا میرزایی: کارشناسی ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر مصطفی محمدی: دانشیار فیزیولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
E-mail: M.Mohammadin@yahoo.com
دکتر ناصر اصلان آبادی: استادیار قلب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر حسین بابایی: دانشیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
دکتر محمد رضا بنیادی: مربی ایمونولوژی، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۵/۷/۲۹، پذیرش: ۸۵/۱۲/۲۳

چکیده

زمینه و اهداف: عوامل متعددی در ایجاد وپیشرفت آترواسکلروزیس دخیلند. از جمله این عوامل می توان به اندوتلین – ۱ اشاره کرد. از آنجا که درعروق آترواسکلروتیک تغییرات مشخص وبارز سلولی با اختلال در روند انتقال یونهای کلسیم همراه است برخی محققین احتمال داده اند که داروهای بلوکه کننده کانال کلسیم می توانند در آهسته کردن روند آترواسکلروزیس موثر باشند.

روش بررسی: تعداد ۳۶ خرگوش سفید نر از نژاد نیوزیلند را به چهار گروه تقسیم نمودیم: گروه کنترل، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین، گروه دریافت کننده رژیم پرکلسترول، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین. پس از ۸ هفته پس از بیهوش کردن حیوانات نمونه های خونی وبافتی از آنها تهیه شد.

یافته ها: سطح کلسترول وتری گلیسیرید در گروه کلسترول وکلسترول با آملودیپین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری نشان می دهد($P<$ ۰/۰۰۱). از نظر اندوتلین-۱ پلاسما، نتایج حاکی از این است که بین گروههای آملودیپین، کلسترول، کلسترول با آملودیپین با گروه کنترل اختلاف معنی دار است ($P<$ ۰/۰۰۱). از نظر اندوتلین بافتی در شریانهای آئورت گروههای کلسترول، کلسترول با آملودیپین با گروه کنترل اختلاف معنی داری دارند($P<$ ۰/۰۰۱). ولی گروه آملودیپین نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری نشان نمی دهد و نیز بین گروه کلسترول و کلسترول با آملودیپین، اختلاف معنی دار است($P<$ ۰/۰۰۱).

نتیجه گیری: رژیم پرکلسترول، موجب افزایش سطح اندوتلین پلاسما و بافت و آملودیپین موجب کاهش سطح کلسترول وتری گلیسیرید و علاوه بر آن در زمینه رژیم پرچرب برسطح اندوتلین نیز موثر بوده و موجب کاهش سطح آن در پلاسما وبافت می شود.

کلید واژه ها: آترواسکلروزیس،آملودیپین، اندوتلین -۱، خرگوش آترواسکلروتیک

مقدمه

با وجود پیشرفتهای قابل توجه در علوم پزشکی هنوزآترواسکلروز یکی از علل اصلی بیماریهای قلبی عروقی محسوب می‌شود(۱). این بیماری یک فرایند عروقی پیشرونده با منشاء ساب اندوتلیال است که در اثر ریسک فاکتورهای مختلف از جمله رژیم پر چرب، شروع و به تدریج به صورت پلاکهای آترواسکلروزی تظاهر پیدا می‌کند که برحسب وسعت و محل ضایعه عوارض متعددی از جمله انواع بیماریهای قلبی عروقی را بدنبال خواهد داشت. عوامل متعددی در ایجاد وپیشرفت آترواسکلروزیس دخیلند.از جمله این عوامل می توان به اندوتلین – ۱ اشاره کرد (۲).

در سال ۱۹۸۵ Hichey وهمکاران یک فاکتور منقبض کننده عروقی که از اندوتلیوم آزادمی شد معرفی کرده، آن را اندوتلین نامیدند(٤-۳). اثرات فیزیولوژیک وبیولوژیک شناخته شده آندوتلین۱ عبارتند از هومئوستازیس سیستمیک وموضعی مانند

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

تنظیم جریان، حجم، فشار، ویسکوزیته خون. هومئوستازیس حجم کلیوی نظیر تنظیم جریان خون کلیه، ترشح آب والکترولیت وترکیب ادرار. هومئوستازیس قلبی عروقی مانند تنظیم برون ده قلبی، جریان خون کرونری، خاصیت اینوتروپ وکرونوتروپ مثبت(۵). بهبودی زخم در بافتهای آسیب دیده وملتهب، القاء پدیده شیموتاکسیک وپرولیفراسیون فیبروبلاست ها و افزایش تولید کلاژن(٦). همچنین اثرات فیزیولوژیک دیگر آن عبارتند از موثردرحرکات دستگاه گوارش، القای آزادی ترکیباتی نظیر کاتاکول آمین ها، پروستاسایکلینها، ماده شل کننده حاصل از اندوتلیوم[1] ، و از وپرسین، آلدوسترون، تشکیل رادیکالهای آزاد اکسیژن ومهار رنین(۷). اثرات میتوژنیک بر روی سلولهای صاف عضلانی عروق(۸)وتحریک هیپرتروفی وهیپرپلازی وپرولیفراسیون آنها(۹-۱۰)و غیره. لازم به ذکر است که برخی از این اعمال وابسته به کلسیم می باشد. در اواخر قرن ۱۹ دریافتند که ورود کلسیم لازمه انقباض عضله است. از این رو برای جلوگیری از انقباض عضله بدنبال داروهایی بودند که روند ورود کلسیم به داخل سلول را مسدود کند. از این جمله داروهای بلوکه کننده کانال کلسیم یا CCBs[2] بودند. این داروها در سه گروه طبقه بندی شدند .۱- دی هیدروپیریدینی ها مانند آملودیپین و نیفدیپین ۲- فنیل آلکیل آمین ها مانند بپریدیل و وراپامیل ۳-بنزوتیازپین ها مانند دیلتیازم (۱۱). آملودیپین داروی مصرفی در این مطالعه از خانواده دی هیدروپیریدینی ها میباشد. ساختمان آملودیپین موجب افزایش عمر دارو در بدن و در نتیجه مصرف تک دوز آن در روز می باشد(۱۲). امروزه ثابت شده است که فرایند آترواسکلروزیس یک فرایند التهابی است و موجب تجمع سلولهای تک هسته ای، مهاجرت و پرولیفراسیون سلولهای عضلانی صاف و تشکیل بافت فیبروز می شود که سرانجام پلاک های اولیه آترواسکلروزیس را بوجودمی آورند و چون تعدادی از این فرایندهای التهابی وسلولی در اثر اختلال در هومئوستازیس کلسیم ایجاد می شوند، از این رو نقش احتمالی بلوکه کننده های کانال کلسیم بعنوان موادآنتی اسکلروتیک مورد توجه قرار گرفته است (۱۳). با توجه به اینکه برخی اعمال اندوتلین وابسته به کلسیم است و در جریان آترواسکلروزیس نیز میزان اندوتلین افزایش می یابد، از این رو در این مطالعه بر آن شدیم تا بابررسی اثر یک داروی بلوکه کننده کانال کلسیم در فرایند آترواسکلروزیس به نام آملودیپین که در ایران و سایر کشور های جهان در درمان بیماریهای قلب و عروق مصرف زیادی دارد، به نقش این دارو و نیز نقش احتمالی اندوتلین در این فرایند پی برده وراهکارهای مناسبی جهت پیشگیری یا درمان آترواسکلروزیس ارائه دهیم.

مواد و روش ها

تعداد ۳٦ خرگوش سفید نراز نژاد نیوزیلند، با وزن ۰/۷۹± ۲/۲۰۰ کیلوگرم، به صورت تصادفی انتخاب ودر چهار گروه ۹ تایی تقسیم شدند:گروه اول : گروه کنترل.گروه دوم : گروه دریافت کننده داروی آملودیپین.گروه سوم: گروه دریافت کننده رژیم آتروژن.گروه چهارم : گروه دریافت کننده رژیم آتروژن به همراه داروی آملودیپین به مدت هشت هفته گروه اول ودوم از رژیم غذایی معمولی و گروه سوم وچهارم ازرژیم غذایی پرکلسترول برخوردار بودند. کلسترول به میزان ۲ ٪ با غذای روزانه مخلوط می شد(١٤). پودر کلسترول از شرکت Merck (آلمان) تهیه شده بود. در همین مدت، گروه دوم و چهارم، داروی آملودیپین (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. بعد از گذشت ۸ هفته برای تهیه نمونه های خونی و بافتی، حیوانات ابتدا با کتامین ۳۰ mg/kg وتیوپنتال ۲۰ mg/kg، تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند، بلافاصله نمونه های خونی جهت تهیه پلاسما (غلظت اندوتلین پلاسما) وسرم(جهت تعیین سطح کلسترول وتری گلیسرید) از ورید اجوف تهیه شد. سپس بادوز بالای پنتوباربیتال کشته شده ونمونه های بافتی از شریان آئورت به منظور گیری اندوتلین بافتی تهیه شد: برای اندازه گیری میزان اندوتلین بافتی، بعداز جدا کردن شریان آئورت وجدا کردن بافت چربی نمونه ها وزن گردید. سپس با مقدار مشخص محلول هموژنیزه (۲۰-mmol/l اسید کلریدریک - 1mol/l اسید استیک) مخلوط شده، توسط دستگاه هموژنایزر (HOMO 4/R MIT) ، هموژنیزه شدند. سپس محلول هموژنیزه به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ در دمای ٤ درجه سانتی گراد، سانتریفوژ گردید. سوپرناتانت شفاف برداشته شده و در دمای ۸۰- درجه منجمد گردید. سپس به مدت ٤۸ ساعت توسط دستگاه لیوفیلیزاتور (Christ Alpha1-4)لیوفیلیز شد و با استفاده از کیت اختصاصی اندوتلین- (Titer Zyme ® EIA kit No:03080625) وطبق روش کار مندرج درآن ،غلظت اندوتلین-۱ اندازه گیری شد. جهت مقایسه بیش از سه گروه با یکدیگر وتشخیص معنی دار بودن تفاوت بین گروههای مورد آزمایش با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه[3] و برای مقایسه داخل گروهی از مقایسه چند گانه پست هاک استفاده شد. برای رسم نمودارها و آنالیز آماری از برنامه هایExcel و SPSS استفاده شد. مقادیر $P<$ ۰/۰۱ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

بعد از اندازه گیری سطح کلسترول در چهار گروه مورد آزمایش ومقایسه نتایج حاصله از آنالیز آماری مشخص شد که بین گروهها از نظر سطح کلسترول سرم، اختلاف معنی داری وجود دارد($P<$ ۰/۰۰۱). در مقایسه داخل گروهی نتایج نشان داد که گروه کلسترول وگروه 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

1. Endothelium-Derived Relaxing Factor
2. Calcium Channel Blokers, CCBs
3. One Way ANOVA

جهت تهیه فایل WORD این مقاله به سایت DaneshResan.com مراجعه نمایید و عنوان مقاله را جستجو کنید
بیش از ۲ میلیون مقاله فارسی در این سایت موجود میباشد

آملودیپین کاهش یافته بود. با مقایسه دو گروه کلسترول وکلسترول+آملودیپین ،مشخص شد که از نظر سطح کلسترول ،بین این و گروه اختلاف معنی داری وجود دارد($P<۰/۰۰۱$) و سطح آن در گروه کلسترول +آملودیپین ،کاهش معنی داری یافته است. بین گروه آملودیپین وگروه کلسترول +آملودیپین نیز اختلاف معنی دار بود($P<۰/۰۰۱$). مقایسه بین گروهی نشان داد که از نظر میزان تری گلیسیرید خون ،بین گروهها اختلاف معنی داری وجود دارد($P<۰/۰۰۱$). در مقایسه داخل گروهی،نتایج حاکی از این بود که گروه کلسترول وگروه کلسترول +آملودیپین از نظر تری گلیسیرید، نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری دارند وبین دو گروه کلسترول وکلسترول +آملودیپین نیز اختلاف معنی دار است($P<۰/۰۰۱$) همچنین گروه کلسترول وکلسترول +آملودیپین نسبت به گروه آملودیپین افزایش معنی داری داشتند($P<۰/۰۰۱$) 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 ($P<۰/۰۰۱$) ومیزان آن در گروه آملودیپین نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود. بنابر این نتایج نشان داد که آملودیپین در کاهش سطح کلسترول وتری گلیسیرید موثر بوده است ولی تاثیر آن بر کاهش تری گلیسیرید بیشتر بوده است . نتایج حاصله از اندازه گیری سطح اندوتلین پلاسمانشان داد که بین گروهها اختلاف معنی داری وجود داشت($P<۰/۰۰۱$). مقایسه نشان داد که گروه کنترل وگروه آملودیپین نسبت به هم اختلاف معنی داری داشتند ($P<۰/۰۰۱$). و بین گروه کنترل وکلسترول نیز اختلاف معنی دار بود($P<۰/۰۰۱$). ولی بین گروه کنترل و گروه کلسترول +آملودیپین اختلاف معنی داری وجود نداشت، هرچند از نظر عددی میزان اندوتلین در گروه کلسترول +آملودیپین نسبت به گروه کنترل بالا بود. بر خلاف این حالت، با مقایسه دو گروه آملودیپین وکلسترول +آملودیپین، مشاهده شد که اختلاف معنی دار بود($P<۰/۰۰۱$). با مقایسه دو گروه کلسترول و کلسترول+آملودیپین، مشخص شد که بین این دو گروه نیز اختلاف معنی داری وجود داشت($P<۰/۰۰۱$). مقایسه بین گروهی نشان داد که اختلاف معنی داری در سطح اندوتلین در بافت آئورت وجود داشت($P<۰/۰۰۱$) . مقایسه نشان داد که بین گروه کلسترول وکلسترول+آملودیپین نسبت به گروه کنترل ونیز نسبت به گروه آملودیپین اختلاف معنی داری وجود داشت ($P<۰/۰۰۱$) ولی بین گروه آملودیپین و کنترل اختلاف معنی دار نبود. هر چند از نظر عددی میزان آن در گروه آملودیپین نسبت به گروه کنترل، کاهش یافته بود. بین گروه کلسترول و کلسترول+آملودیپین نیز اختلاف معنی دار بود($P<۰/۰۰۱$) و میزان آن در گروه کلسترول+آملودیپین کاهش یافته بود.نتایج در این قسمت حاکی از آن است که میزان اندوتلین در بافت آئورت در اثر رژیم پر کلسترول افزایش ودرصورت مصرف آملودیپین توام با رژیم پر کلسترول، میزان اندوتلین نسبت به گروه کلسترول کاهش یافته ولی به میزان گروه کنترل نمی رسد ودر صورت رژیم نرمال، آملودیپین تاثیری بر میزان اندوتلین نخواهد داشت، (جدول ۱).

بحث

امروزه کاملا"به اثبات رسیده که هیپرکلسترولمی یکی از مهمترین ریسک فاکتورهای آترواسکلروزیس می باشد(۱۵). افزایش کلسترول موجب افزایش آن در غشای پلاسمایی وآسیب غشا شده و به عنوان محرک آتروژنیک موجب افزایش تولید فاکتور رشد ودر نتیجه پرولیفراسیون می شود (۱٦). نشان داده است که هیپرکلسترولمی تجربی، میزان اندوتلین پلاسمارا افزایش می دهد(۱۷). بنابرین موثرترین دارو برای درمان آترواسکلروزیس دارویی خواهد بود که هم بر چربی وهم بر آندوتلین۱ موثر باشد. از جمله این داروها CCBs می باشند که در میان آنها ماآملودیپین را در مطالعه خود به کار بردیم که عملکرد مثبتی از آن مشاهده گردید. در یک بررسی برروی اثر آملودیپین بر کلسترول وپراکسیداسیون لیپید در مدل خرگوشهای تغذیه شده با رژیم آتروژن ، نشان داده شده است که آملودیپین موجب کاهش تجمع کلسترول وپراکسیداسیون لیپید در خون و آئورت می شود(۱۸) .

در مطالعه ای که اخیرا" انجام شده است سه گروه رت انتخاب شده اند. یک گروه به عنوان کنترل ،گروه دوم دریافت کننده آملودیپین وگروه سوم دریافت کننده آترواستاتین(داروی پایین آورنده چربی خون). نتایج این تحقیق نشان دادکه آملودیپین اثری بر سطح کلسترول ندارد و سطح تری گلیسیرید در سه گروه فوق اختلاف معنی داری نداشت(۱۹). در بررسی دیگراستفاده از CCBs ومداخله با ورود کلسیم در مدل حیوانی تغذیه شده با رژیم پر کلسترول موجب کند شدن روند اترواسکلروزیس شد ولی اثرات هیپولیپیدمیک مشاهده نشد (۱۴).

جدول ۱: مقدار کلسترول وتری گلیسیرید سرم واندوتلین پلاسما وبافت در چهار گروه.

نام گروه	اندوتلین بافتی آئورت pg/100mgTissue	اندوتلین پلاسما pg/ml	تری گلیسیرید mg/dl	کلسترول mg/dl
کنترل	۰/۰۲± ۰/۰۰۳	۰/۵۶ ± ۰/۰۱	۹۵/۵ ± ۱/۷	۴۹/۱ ± ۰/۶
آملودیپین	صفر	۰/۳۹ ± ۰/۰۱	۸۱ ± ۰/۵	۴۰/۳ ± ۰/۸
کلسترول	۱/۱۵ ± ۰/۰۲	۰/۸ ± ۰/۰۴	٤٤٦/۶ ± ۲/۵	۸۶۰/۳ ± ۰/۶
کلسترول+آملودیپین	۰ /۹۵ ± ۰/۰۲	۰/۶±۰/۰۱	۱۳۸/۶ ± ۱/۸	۵۲٤/۵ ± ۵/۸

مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده اند.

درصورتی که مطالعه ما نتیجه عکس این حالت را نشان داد، چرا که دربررسی ما آملودیپین، میزان کلسترول و تری گلیسیرید را کاهش داد که البته کاهش میزان تری گلیسیرید بیشتر از کلسترول بود. این کاهش در مقایسه دو گروه کلسترول و کلسترول+آملودیپین معنی دار بود ($P<۰/۰۰۱$). مقایسه نتایج این بررسی و مطالعه ما، این احتمال را مطرح می کند که آملو دیپین وقتی می تواند بیشترین اثر را داشته باشد که با شرایطی نظیر رژیم پر کلسترول همراه باشد. جزییات مکانیسمی که طی آن آندوتلین۱ پاسخ داخل سلولی را القاء می کند ناشناخته است (۲۰و۲۱). در یک بررسی، با افزودن آندوتلین۱ به محیط کشت سلولهای عضلانی صاف عروق از جمله آئورت، مشاهده شد که میزان یون کلسیم، در غیاب کلسیم خارج سلولی، افزایش یافته است. بنابر این نتیجه گرفتند آندوتلین۱ موجب افزایش سطح کلسیم می شود (۲۲). سایر بررسی های سلولی مشابه نیز پیشنهاد دادند که افزایش سطح اندوتلین موجب افزایش جریان کلسیم به داخل سلول وافزایش آزادی کلسیم از ذخایر داخل سلولی مانند رتیکولوم سارکو پلاسمیک ومیتوکندری به مدت ۳۰-۶۰ دقیقه میشود (۲۳). با توجه به این که برخی از فرایند های التهابی وسلولی،مانند ورود ماکروفاژها ،اکسیداسیون لیپدهاو پرولیفراسیون سلولهای عضله صاف (۲٤)، با اختلال در هومئوستازیس کلسیم وتغییردر نفوذ پذیری غشایی کلسیم توسط کلسترول درارتباطند، نقش احتمالی CCBsبه عنوان مواد آنتی اسکلروتیک مورد توجه قرار گرفته است(۱۳). شریانهای دارای پلاکهای آترواسکلروزیس نسبت به موادمنقبض کننده عروق، حساسیت بیشتری دارندوانقباض غیرطبیعی این گونه عروق می تواند منجر به پارگی پلاک وترومبوز گردد. بنابراین CCBs مثل آملودیپین می توانند باکاهش اسپاسم عروقی، نقش مهمی در کاهش وقوع ایسکمی داشته باشند (۲۵).

نشان داده است که میزان در ضایعات کرونری بالاست .البته این مطالعه احتمال داده است که این امر می تواند در جهت تثبیت دیواره رگ بعد از پارگی پلاک ،مفید باشد ولی از طرفی نیز ممکن است با ایجاد وازواسپاسم وپیشرفت فرایند آترواسکلروزیس مضر باشد (۲٦). مطالعات ذکر شده تا این قسمت اثر درمان با CCBs در کاهش میزان ضایعات آترواسکلروزیس را نشان دادند ولی برخی مطالعات انجام شده این داروها را بی اثر یا حتی تشدید کننده آترواسکلروزیس معرفی کرده اند (۲٤). در راستای این که آملودیپین با چه مکانیسم های احتمالی در کاهش روند آترواسکلروزیس نقش دارد چند مطالعه صورت گرفته است. در یک مطالعه تاثیر آملودیپین برسیتوکینهای التهابی وتولید رادیکالهای آزاد در سلولهای صاف عروق موش مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج این بررسی این احتمال را مطرح می کند که آملودیپین می تواند با تضعیف عملکرد سیتوکینهای پیش التهابی واثر برتولید رادیکالهای آزاد طی فرایند التهاب، اثر مفیدی در عروق داشته باشد. (۲۷).در تحقیق دیگری اثر آملودیپین بر آنتی اکسیدانهای سلولی وارتباط آن با آترواسکلروزیس بررسی شده و نتایج نشان داده است آملودیپین موجب افزایش فعالیت SOD وکاهش فعالیت کاتالاز در خون وبافت آئورت شده و به این ترتیب احتمالا"در پیشگیری از آترواسکلروزیس نقش ایفا می کند (۱۷). محققین در یک مطالعه ثابت کرده اند که مهاجرت وپرولیفراسیون سلولهای عضله صاف توسط CCBs در غلظتهای بسیار پایین در حد پیکو مولارمهار می شود (۱٦) ودر بررسی دیگری نیز اثبات شده است آملودیپین قادر است سنتز کلاژن در سلولهای عضله صاف در عروق انسان را مهار کند(۲۷). از آنجا که در بررسی ما آملودیپین، علاوه بر کاهش آندوتلین۱ اندازه وتعداد سلولهای کف آلود در گروه هیپرکلسترول را کاهش داده بود. بنابراین با مقایسه نتایج خود با نتایج سایر محققین احتمال می دهیم که اندوتلین بیشتر از طریق اعمال وابسته به کلسیم در فرایند آترواسکلروزیس دخالت کرده و موجب بروز آن می گردد.

نتیجه گیری

در مطالعه حاضرآملودیپین بر سطح کلسترول و تری گلیسیرید سرم موثر بودو موجب کاهش معنی دار کلسترول در زمینه رژیم پر چرب شد. زیرا در مقایسه گروه کنترل و آملودیپین از نظر آماری تغییر معنی داری در سطح کلسترول مشاهده نشد ولی در مورد تری گلیسیرید چه درحالت رژیم نرمال وچه درزمینه رژیم پرچرب، آملودیپین میزان آنرا در سرم به صورت معنی داری کاهش داد. در رابطه با تاثیر آملودیپین بر اندوتلین پلاسما، بدون توجه به نوع رژیم نرمال یا پرکلسترول سطح پلاسمایی اندوتلین کاهش یافت. در رابطه با تاثیر آملودیپین بر اندوتلین بافتی فقط در شرایط رژیم پرکلسترول ، سطح اندوتلین کاهش یافت ودر شرایط رژیم نرمال، آملودیپین تاثیری براندوتلین بافتی نداشت.

بنابراین در شرایط هیپرکلسترولمی، آملودیپین می تواند با بلوکه کردن کانالهای کلسیم و کاهش اندوتلین بافتی وپلاسما واثرات ناشی از آن از جمله، پدیده شیموتاکسیک، اثرات میتوژنیک بر سلولهای عضله صاف وپرولیفراسیون ومهاجرت آنها، افزایش نفوذ پذیری عروقی وغیره از پیشرفت ضایعات آترواسکلروتیک جلوگیری نمایدو اثرات مفیدی اعمال نماید.

References

1. Ross R.The Pathogenesis of athersclerosis. *Nature* 1993; **302**, 801-9.
2. Jailal I, Devaraj S, Kaul N. Molecular mechanisms of protective effects of vitamin E in atherosclerosis: the effect of alpha-tocopherol on moncyte proathergenic activity. *J. Nutr* 2001; **131**(2), 389-394.
3. Yanagisawa M. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1998; **332**,411-415.
4. Masaki T. Historical review: Emdothelin. *TERND in oharmacol Sci* 2004; **25**(4), 119-224.
5. Ishikaa T, Yanasigawa M, kimura S, Goto K, Masaki T. Positive inotropic action oF novel vasoconstrictor peptide endothelin on guinea pig atria. *Am. J. Physiol* 2001; **255**(24), H970-H973.
6. Peacock AJ, Dawes KE, Shock A, Gray AJ, Reeves JT, Laurent GJ. (Endothelin -1 and endothelin-3 induce chemotaxis and replication of pulmonary artery fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996; **7** (5), 492-499.
7. Ito H, Hirata Y, Adachi S, Tanaka M, Tsujino M, Koike A, et al. Endothelin-I is an autocrine/paracrine factor in the mechanism of angiotensin ll-induced hypertrophy in cultured rat cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1993; **92**(1), 398-403.
8. Fujitani Y, Ninomiya H, Okada T, Urade Y ,Masaki T. Suppression ofendothelin-l-induced mitogenic responses of human aortic smooth muscle cells by interleukin-I beta. *J Clin Invest* 1995; **95**(6), 2474-82.
9. Resink TJ, Hahn AW, Scott- Bburclen T, Powell J, Weber E, Buhler FR.. Indusible endothelin mRNA expression and peptid secretion in cultured human vascular smooth muscle cells .*Biophy Res Commun*, 1998; **168** (3), 1303-1310.
10. Albert GF, Peifley KA, Johns A, Kleha JF, Winkles JA. Constitutive endotheline -1 overexpression promotes smooth muscle cell proliferation via an external autocrine loope. *J Biol Chem*, 1998; **269**(13), 10112-10118.
11. کاتزونگ ،برترام جی :فارماکولوژی پایه وبالینی . ترجمه علیرضا فتح الهی .انتشارات ارجمند ، تهران ، ۲۷۵ -۲۶۷، ۱۳۸۲ .
12. Yakubu MA, Leffler CW. L-type voltage-dependent Ca2+ channels in cerebral microvascular endothelial cells and ET-1 biosynthesis. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2002; **283**(6): 687-95
13. Henry PD. Atherosclerosis , calcium and calcium antagonists. *Circulation* ,1995, **72**, 456-459.
14. Akira K, Amano M, Okajima F, Hashimoto T, Oikawa S. (2006) . 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.
15. McMurray HF, Chahwala SB. Amlodipine exerts a potent anti-migrational effect on aortic smooth muscle cells in culture. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1999; **20**, 54-56.
16. Turner RC, Millns H, Neil HA, Statton IM, Manleg SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery diseases in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J*,1998; **316**, 823-828.
17. Dense JA, Desmet WJ, Coussement PC, Sheerder IK. Long term effects of nisoldipine on the progression of coronary atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Heart*, 2003; **89**(8), 887-892.
18. Poll SWE , Delsing DJM , Jukema LW , princen HMG , Havekes LM , Puppels GJ. Effect of amlodipine , atorvastatin and combination of both on advanced athresclerosis playue in APOE 3 – Leiden transgenic mice . *J Mole cell cardio ,2003;* **35** , 109 – 118.
19. Turgan N, Habif S, Kabaroglu CG, Mutaf I, Ozmen D, Bayindir O. Effects of the calcium chnnel blocker amlodipine on serum and aortic cholesterol, lipid peroxidation, antioxidant status and aortic histology in cholesterol-fed rabbits. *J Biomed Sci*,2003;**10**(1),65-72.
20. Yamagisawa H, Hammer RE, Richardson JA, Emoto N, Williams SC, Takeda S, et al. Disruption of ECE-1 and ECE-2 reveals a role for endothelin coverting enzyme-2 in murine cardiac development . *J Clin Invest*, 2000; **105**, 1373-1382.
21. Marsden PA, Danthulari NR, Brenner BM, Ballerman BJ, Brouk TA. Endothelin action on vascular smooth muscle involves inositol triphosphat and calcium mobilization. *Biochem Biophys Res Commun* ,1989; **158** (1), 86-93.
22. Hong SJ, Fong JC, Hwang JH . Possible mechanism of endothelin -1 induced Ca 2+ mobility in A7r5 cultured vascular smooth muscle cells.*J Med Sci* , 2002;**18** (9), 435-42.
23. Nayler WC. Review of preclinical data of calcium channel blockers and athresclerosis, *J cardiovasc Pharmacol ,1999;* **33** (2) , 7 – 11.
24. Mason RP. Mechanism of stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine :review of the evidence. *Atherosclerosis*, 2002; **165**, 191-199.
25. Ihling C, Bohrmann B, Schaefer HE, Techau K.. Endothelin -1 and endothelin converting enzyme -1 in human atherosclerosis :novel targets for pharmacotherapy in atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol* , 2004; **2** , 249-258.
26. Chou TC, Yang SP, Pei D. Amlodipine inhibits pro-inflammatory cytokines and free radical production and inducible nitric oxide synthase expression in lipopolysaccharide/interferon-gamma-stimulated cultured vascular smooth muscle cells. *Jpn J Pharmacol* ,2002; **89**(2),157-63.
27. Roth M.. Ca 2+ channel blockers modulate metabolism of collagens within the extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci* ,1996; **83**, 5478-5482.