

بررسی اثرات هیپرکلسترولمی بر پاسخ‌های آنورت جدا شده رت به گشادکننده‌ها و منقبض‌کننده‌های عروقی

دکتر زهرا فاتحی حسن آباد*، خدیجه فرخفال*، دکتر محمد فاتحی*

آترواسکلروزیس، مهم‌ترین عامل در پیدایش هیپرکلسترولمی می‌باشد. مطالعات متعدد انسانی و حیوانی نشان داده است که در جریان آترواسکلروزیس پاسخ‌های عروقی به موادی مثل استیل کولین بطور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. فرضیه‌های متعددی در خصوص اختلال عملکرد عروق در جریان آترواسکلروزیس مطرح است اما مکانیسم‌های دخیل دقیقاً مشخص نشده‌اند. بنابراین، بررسی اثرات هیپرکلسترولمی بر پارامترهای قلبی و عروقی (شامل فشارخون، ضربانات قلبی و پاسخ‌های عروقی به موادی چون استیل کولین) و مکانیسم‌های احتمالی آن در موش‌های نر هدف اصلی این مطالعه می‌باشد. جهت ایجاد هیپرکلسترولی به رژیم غذایی رت‌ها کلسترول به میزان ۲ درصد افزوده شده و به مدت ۲۴ هفته با آن تغذیه گردیدند. خونگیری در شروع و در پایان دوره از طریق سینوس چشمی حیوانات (به میزان ۱/۵ میلی لیتر) انجام شد. فشارخون شریانی و سطح کلسترول در حیوانات تحت درمان با کلسترول در مقایسه با حیوانات کنترل بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش و پاسخ به استیل کولین (در شرایط درون تنی) نیز بطور معنی‌داری کاهش یافته بود. در مطالعات برون تنی، پاسخ حلقه‌های آنورت جدا شده از موش‌های مبتلا به هیپرکلسترولمی (در مقایسه با گروه کنترل) به فنیل افرین و استیل کولین به ترتیب افزایش و کاهش یافته بود. تزریق آمینوگوانیدین - مهارکننده سنتز نیتریک اکساید القایی - به رت‌ها (۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن بطور داخل صفاقی ۲ ساعت قبل از بیهوشی) سبب بهبود پاسخ رت‌ها به استیل کولین گردید. همچنین مجاورت حلقه‌های آنورتی جدا شده از رت‌های دچار هیپرکلسترولمی با آمینوگوانیدین نیز پاسخ به استیل کولین را افزایش داد. نتایج مطالعه حاضر نشان دهنده این است که در جریان هیپرکلسترولمی، فعال شدن مسیر ال‌آرژنین - نیتریک اکساید نقش مهمی در اختلالات عروقی داشته و مهار این مسیر می‌تواند سبب بهبود پاسخ‌های عروقی به مواد گشادکننده نظیر استیل کولین گردد.

واژه‌های کلیدی: هیپرکلسترولمی؛ آنورت؛ فشارخون شریانی و رت.

- * استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد.
- * کارشناس ارشد فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد.
- * دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

مقدمه

آترواسکلروزیس شایع‌ترین عامل مرگ و میر بیماران (۱) و مهم‌ترین علت از کارآفتادگی در تمام کشورهای جهان است (۲) و اساس بیشتر بیماری‌های قلبی - عروقی در ایالات متحده و در سطح جهان می‌باشد. از نظر بالینی بصورت بیماری عروق کرونر قلب، بیماری عروق مغزی و یا بیماری شراین محیطی مشخص می‌شود (۳، ۴). این بیماری با وجود پیشرفت‌های سریع تشخیصی و درمانی (۵) هنوز علت اصلی مرگ و میر در بین افراد میانسال و سالمند است (۶) بطوری که تا سال ۲۰۲۰ در لیست سازمان جهانی بهداشت، اولین علت مرگ و میر و بیماری‌زایی را به خود اختصاص خواهد داد (۷). بیماری عروق کرونر که عامل ۴۱ درصد کل مرگ و میر در ایالات متحده است (۸)، یکی از تظاهرات مهم آترواسکلروزیس می‌باشد. مطالعات فراوانی اهمیت هیپرکلسترولمی را در ایجاد آترواسکلروزیس در انسان و حیوانات به اثبات رسانده‌اند (۹). در جریان آترواسکلروزیس، پاسخ‌های عروقی به مواد گشادکننده (مثل استیل کولین) بطور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. فرضیه‌های متعددی راجع به اختلال عملکرد سلول‌های آندوتلیال عروق در جریان آترواسکلروزیس مطرح است اما مکانیسم‌های دخیل دقیقاً مشخص نشده‌اند. بنابراین، بررسی اثرات هیپرکلسترولمی بر پارامترهای قلبی و عروقی (شامل فشارخون، ضربانات قلبی و پاسخ‌های عروقی به مواد گشادکننده و منقبض کننده رگ‌ها) در موش‌های نر هدف اصلی این مطالعه می‌باشد. همچنین در این مطالعه از آمینوگوانیدین بعنوان یک مهارکننده سنتز نیتریک اکساید القایی استفاده شد تا مشخص گردد آیا نیتریک اکساید (سنتز شده توسط آنزیم القایی نیتریک اکساید سنتاز) در اختلالات عروقی ناشی از هیپرکلسترولمی نقش دارد یا خیر؟

روش پژوهش

این مطالعه در موش‌های صحرایی نر با وزن (۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم) که از مؤسسه رازی تهیه شده بودند، انجام شد. حیوانات بطور تصادفی به گروه‌های ذیل تقسیم شدند:

۱- حیوانات هیپرکلسترولمی: رت‌های این گروه به مدت ۲۴ هفته از رژیم غذایی با کلسترول بالا (۲ درصد) استفاده می‌کردند. همچنین قبل از شروع این رژیم، حدود ۱/۵ میلی‌لیتر خون جهت آزمایشات چربی خون (کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL و LDL) گرفته شده و سرم آن آنالیز می‌گردید. در پایان ۲۴ هفته نیز دوباره خونگیری انجام شد. میزان طبیعی سطح کلسترول در رت بسته به نژاد بین ۴۰ تا ۱۳۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر متفاوت است (۱۰). با مصرف رژیم پرکلسترول سطح سرمی آن بالا می‌رفت که این بعنوان معیار هیپرکلسترولمی (افزایش سطح کلسترول تام در خون) در نظر گرفته می‌شود. سطح کلسترول تام سرم تا دو هفته بعد از حذف کلسترول از رژیم غذایی هنوز بالا خواهد بود اما اندازه‌گیری همزمان تری‌گلیسرید، مؤید مصرف مداوم رژیم پر چرب (پرکلسترول) است.

۲- حیوانات کنترل: رت‌های این گروه در این مدت از غذای معمولی تغذیه می‌شدند و همانند گروه فوق اقدامات لازم جهت آزمایشات چربی خون انجام گرفت.

پس از ۲۴ هفته، حیوانات با تزریق تیوپنتال سدیم (۳۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن حیوان) بیهوش شده و سپس شریان کاروتید و یکی از وریدهای جوگولار (جهت اندازه‌گیری فشارخون و تزریق داروها) کانوله گردید (۱۱). تنفس حیوانات توسط لوله تراشه و بطور طبیعی انجام شد. فشار متوسط شریانی طبق فرمول زیر محاسبه گردید:

$$\text{فشار متوسط شریانی} = \text{فشار دیاستولیک} + \text{یک سوم تفاوت فشار سیستولیک و دیاستولیک}.$$

پس از باز کردن قفسه سینه حیوانات، آئورت سینه‌ای جدا و در بشقابک حاوی کریس (شرح داده شده در ذیل) گذاشته شد. پس از تمیز کردن بافت‌های اطراف آئورت، حلقه‌های ۴ میلی‌لیتری از آن جدا و در حمام عضو (حاوی کریس که

توسط اکسیژن و دی‌اکسید کربن به میزان ۹۵ و ۵ درصد گازدهی می‌شد) قرار گرفته و به ترانس‌دیوسر ثابت فشار ایزومتریک متصل گردید (۱۲). پس از یک ساعت استراحت بافت، منحنی غلظت پاسخ به فنیل‌افرین رسم گردید؛ پس از شستشوی بافتها مجدداً توسط فنیل‌افرین (یک میکرومولار و یا 10^{-11} مولار) انقباض ایجاد شد و سپس پاسخ‌های اتساعی به دوزهای تجمعی استیل‌کولین (10^{-4} تا 10^{-8} مولار) و سدیم نیتروپروساید (10^{-4} تا 10^{-8} مولار) در بافت‌های جدا شده از حیوانات کنترل و هیپرکلسترولمی مورد بررسی قرار گرفت.

محتویات کربس بر حسب میلی‌مولار به شرح زیر می‌باشد: کلرید سدیم ($118/4$)، کلرید پتاسیم ($4/7$)، منیزیم سولفات ($1/2$)، بی‌کربنات سدیم (25)، گلوکز ($11/1$)، پتاسیم دی‌هیدروژن ارتوفسفات ($1/2$) و کلرید کلسیم ($2/5$). داروهای مصرفی نیز به قرار زیر بودند: کلسترول (شرکت بتا - مشهد)، استیل‌کولین کلراید، فنیل‌افرین هیدروکلراید، هپارین سدیم، آمینوگوانیدین و نیتروپروساید سدیم از شرکت سیگما تهیه شد. سدیم کلراید، پتاسیم کلراید، منیزیم سولفات، بی‌کربنات سدیم، پتاسیم دی‌هیدروژن ارتوفسفات، گلوکز، اسید کلریدریک، سدیم نیتروپروساید و کلسیم کلراید از آزمایشگاه‌های مرک بدست آمد. سدیم تیوپنتال از شرکت بیوشیمی اتریش تهیه گردید. یافته‌ها بر حسب میانگین \pm انحراف معیار گزارش شد. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس دو طرفه و به دنبال آن تست توکی کرامر آنالیز شده‌اند. مقدار P کمتر از $0/05$ بعنوان اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

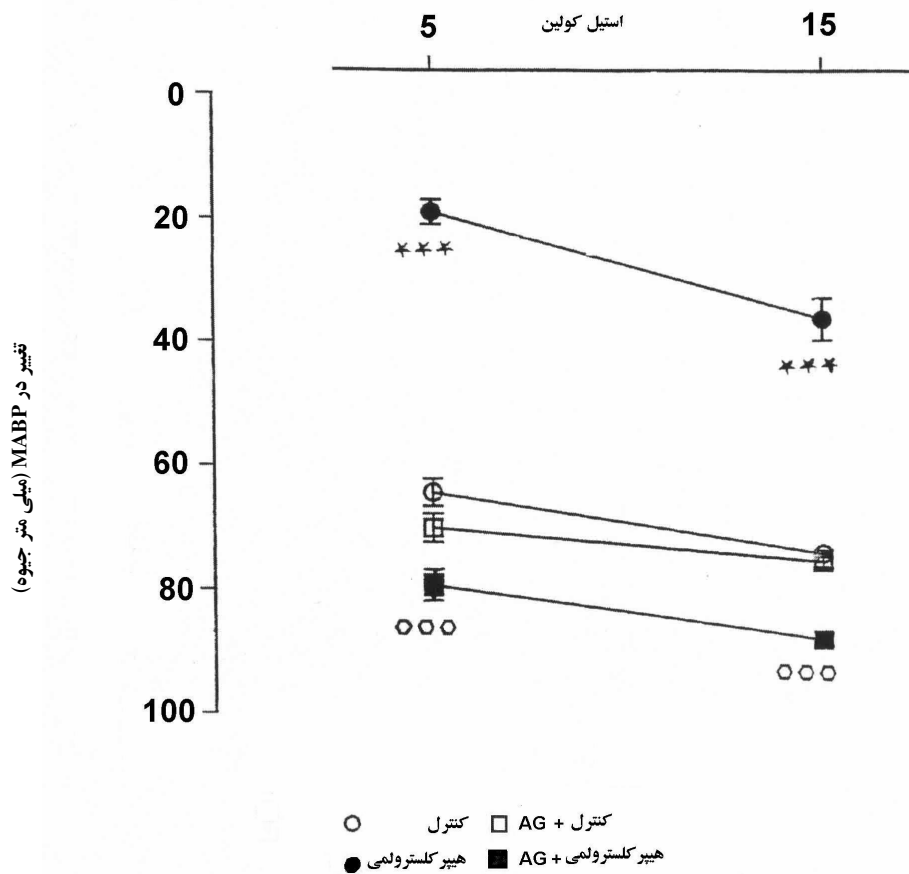
یافته‌ها

اندازه‌گیری سطوح سرمی کلسترول توتال، تری‌گلیسرید، HDL-C و LDL-C در رت‌های کنترل و تحت درمان با کلسترول: در حیوانات تحت درمان با کلسترول (که ۲۴ هفته رژیم با کلسترول ۲ درصد مصرف کردند) سطح سرمی کلسترول، تری‌گلیسرید، HDL-C و LDL-C به ترتیب 74 ± 5 ، 130 ± 11 ، $13/5 \pm 1$ و 35 ± 4 میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود که در مقایسه با حیوانات کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان این متغیرها در حیوانات گروه کنترل به ترتیب $51/5 \pm 1$ ، 77 ± 1 ، 25 ± 4 و $11/5 \pm 1/5$ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود.

اثر هیپرکلسترولمی بر فشارخون و ضربانات قلب در رت‌های کنترل و تحت درمان با کلسترول: در رت‌هایی که توسط کلسترول (۲ درصد) تغذیه می‌شدند، فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و فشار متوسط شریانی به ترتیب $161 \pm 1/5$ ، 143 ± 4 و 147 ± 4 میلی‌متر جیوه محاسبه گردید که با میزان این متغیرها در گروه کنترل اختلاف معنی‌داری داشت. در گروه کنترل فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و فشارخون متوسط شریانی به ترتیب $138 \pm 0/5$ ، $112/6 \pm 5$ و 121 ± 1 میلی‌متر جیوه بود. ضربانات قلب در حیوانات تحت درمان با کلسترول (10 ± 350 ضربان در دقیقه) در مقایسه با گروه کنترل (14 ± 333 ضربان در دقیقه) اختلاف معنی‌داری نداشت.

اثر استیل‌کولین بر فشار متوسط شریانی در رت‌های کنترل و تحت درمان با کلسترول: دوزهای مختلف استیل‌کولین (۵ و ۱۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن رت) در حیوانات تحت درمان با کلسترول (۲ درصد) فشار متوسط شریانی را به ترتیب 19 ± 2 و 36 ± 3 میلی‌متر جیوه کاهش داد که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد. میزان کاهش فشار متوسط شریانی در حیوانات گروه کنترل به ترتیب 57 ± 1 و 65 ± 1 میلی‌متر جیوه بود. لازم به ذکر است که تزریق داخل صفاقی آمینوگوانیدین (۲ ساعت قبل از بیهوشی، به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن رت) در حیوانات گروه کنترل تغییری را در پاسخ‌های ناشی از استیل‌کولین ایجاد نکرد، در حالی‌که در حیوانات تحت

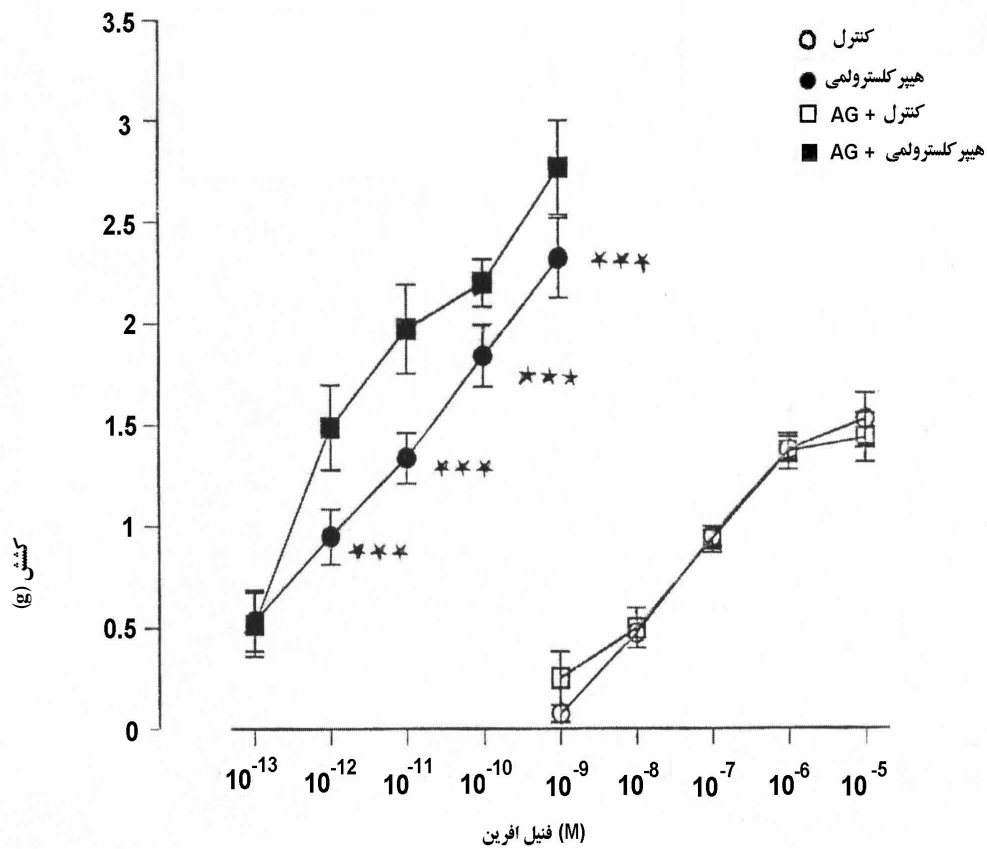
درمان با کلسترول (۲ درصد) که آمینوگوانیدین را دریافت کرده بودند، سبب بهبود پاسخ به دوزهای مختلف استیل کولین



گردید (نمودار ۱).

نمودار ۱: تغییرات فشار متوسط شریانی در پاسخ به دوزهای مختلف استیل کولین در حضور و فقدان آمینوگوانیدین در رت‌های گروه کنترل و مبتلا به هیپرکلسترولمی

اثر سدیم نیتروپروساید و فنیل افرین بر فشار متوسط شریانی در رت‌های کنترل و تحت درمان با کلسترول: تزریق دوزهای مختلف از فنیل افرین (۵۰ و ۱۵۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن رت) و سدیم نیتروپروساید (۰/۱ و ۰/۰۱ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم) در حیوانات تحت درمان با کلسترول (۲ درصد) در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. برای مثال تزریق دوزهای مختلف از سدیم نیتروپروساید (۰/۱ و ۰/۰۱ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن رت) فشار متوسط شریانی را به ترتیب 35 ± 1 و 41 ± 0.5 میلیمتر جیوه کاهش داد (در حیوانات گروه کنترل، میزان کاهش در فشار متوسط شریانی به ترتیب 36 ± 2 و 42 ± 1 میلیمتر جیوه می‌باشد).

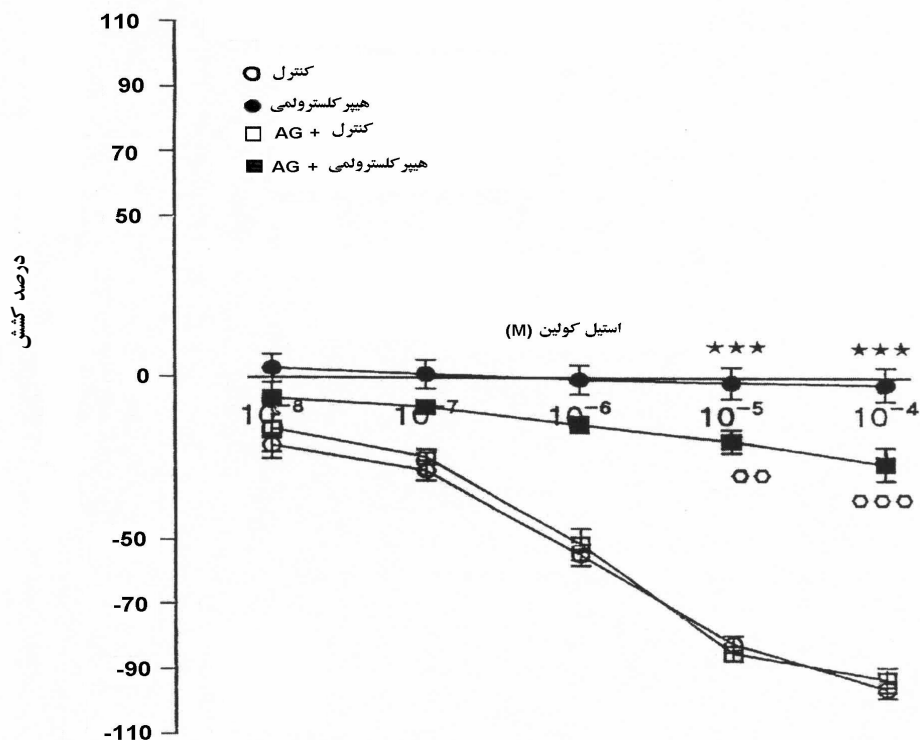


نمودار ۲: میزان کشش در آنورت جدا شده رت در پاسخ به دوزهای مختلف فنیل افرین در حضور و فقدان آمینوگوانیدین در رت‌های گروه کنترل و مبتلا به هیپرکلسترولمی

پاسخ‌دهی آنورت جدا شده از رت‌های کنترل و تحت درمان با کلسترول به غلظت‌های مختلف فنیل افرین: میزان کشش در آنورت جدا شده از حیوانات تحت درمان با کلسترول (۲ درصد) به غلظت‌های مختلف فنیل افرین (۱۰^{-۱۳} تا ۱۰^{-۹} مولار) به ترتیب ۰/۶±۰/۱، ۱±۰/۱، ۱/۵±۰/۱، ۲±۰/۱ و ۲/۵±۰/۲ گرم بود که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد.

حیوانات کنترل به غلظت‌های ۱۰^{-۱۳} تا ۱۰^{-۹} مولار فنیل افرین پاسخ ندادند و انقباض ایجاد شده در پاسخ به ۱۰^{-۹} مولار فنیل افرین (۰/۱±۰/۰۴ گرم) با گروه تحت درمان با کلسترول (۲ درصد) معنی‌دار بود و مجاورت بافت‌های جدا شده از حیوانات تحت درمان با کلسترول، با آمینوگوانیدین پاسخ را تغییر داد (نمودار ۲).

پاسخ‌دهی آنورت جدا شده از رت‌های کنترل و تحت درمان با کلسترول به استیل کولین: آنورت جدا شده حیوانات تحت درمان با کلسترول (۲ درصد) و کنترل پس از انقباض با فنیل افرین (یک میکرومولار و یا 10^{-11} مولار) در مجاورت غلظت‌های مختلف استیل کولین (10^{-8} تا 10^{-4} مولار) قرار گرفت. میزان کشش آنورت تحت درمان با کلسترول (۲ درصد) در غلظت 10^{-4} مولار از استیل کولین $5\% \pm 2\%$ کاهش یافت که در مقایسه با آنورت کنترل که میزان کاهش کشش آن $3\% \pm 9.4\%$ بود، تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد. ضمناً در حیوانات تحت درمان با کلسترول (۲ درصد) در پاسخ به غلظت‌های بالای استیل کولین، میزان کشش بافت افزایش یافت (نمودار ۳). پاسخ‌دهی حلقه‌های آنورت، جدا شده از



حیوانات تحت درمان با کلسترول (۲ درصد) به سدیم نیتروپروساید مشابه با بافت‌های جدا شده از حیوانات کنترل بود.

نمودار ۳: تغییرات کشش در آنورت جدا شده در پاسخ به دوزهای مختلف استیل کولین در حضور و فقدان آمینوگوانیدین در رت‌های گروه کنترل و مبتلا به هیپرکلسترولمی

پاسخ‌دهی آنورت جدا شده از رت‌های کنترل و تحت درمان با کلسترول به استیل کولین در حضور آمینوگوانیدین: آنورت جدا شده از حیوانات تحت درمان با کلسترول (۲ درصد) که ۲۰ دقیقه با آمینوگوانیدین (10^{-5} مولار) انکوبه شده بود، پس از انقباض با فنیل افرین (10^{-12} مولار، برای ایجاد انقباض یکسان قبل از انکوباسیون با

آمینوگوانیدین از غلظت‌های پایین‌تر فنیل‌افرین استفاده گردید) در مجاورت غلظت‌های مختلف استیل‌کولین (10^{-8} تا 10^{-4} مولار) قرارگرفت و میزان کشتش آن به ترتیب $1/7 \pm 1/7$ ، $1/13 \pm 1/3$ ، $1/19 \pm 1/5$ ، $1/26 \pm 1/5$ ، $1/35 \pm 1/3$ کاهش یافت که در تمام غلظت‌های استیل‌کولین در مقایسه با حیوانات تحت درمان با کلسترول (۲ درصد) که با آمینوگوانیدین انکوبه نشده‌اند، تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد (نمودار ۳).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تغذیه رت‌ها با کلسترول (۲ درصد) به مدت ۲۴ هفته سبب افزایش کلسترول، تری‌گلیسرید، LDL-C و کاهش HDL-C و یا به عبارت دیگر، باعث هیپرکلسترولمی می‌گردد. همچنین فشارخون شریانی در رت‌های تغذیه شده با کلسترول به مراتب بیشتر از رت‌های کنترل بود که احتمالاً به دلیل کاهش سنتزنیتریک اکساید ذاتی توسط سلول‌های آندوتلیال می‌باشد. البته قبلاً نشان داده شد که علاوه برافزایش فعالیت منقبض‌کننده‌های عروقی در جریان آترواسکلروزیس، LDL-C که با افزایش کلسترول خون در رت‌ها بالا می‌رود، اسید آراشیدونیک بیشتری را برای سنتز پروستاگلندین‌ها در دسترس قرار می‌دهد (۱۳)؛ غلظت آندوتلین -۱ که یک منقبض‌کننده عروقی است با افزایش سطح کلسترول همبستگی دارد (۱۴)؛ هیپرکلسترولمی و اکسیداسیون لیپیدها فعالیت بیولوژیک نیتریک اکساید را با تحت تأثیر قرار دادن نیتریک اکساید سنتاز آندوتلیالی کاهش می‌دهد و تونوسیت انقباضی در عروق، غالب می‌شود (۱۳). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که رژیم غذایی با کلسترول بالا می‌تواند سبب افزایش کلسترول خون به همراه آن، افزایش فشارخون شریانی در حیوانات نرگردد (۱۶، ۱۵). نیتریک اکساید از اسید آمینه‌ال - آرژنین (موجود در سلول‌های آندوتلیال عروق) توسط دو نوع آنزیم (ذاتی و یا القایی) ساخته می‌شود. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که نیتریک اکساید نقش مهمی در تونوسیت عروقی دارد. اخیراً مطالعه‌ای در خرگوش‌ها نشان داد که میزان نیتریک اکساید القایی در جریان آترواسکلروزیس بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است در حالی که نیتریک اکساید ذاتی بدون تغییر باقی مانده است (۱۷). از طرفی بین شدت ضایعه آترواسکلروتیک و میزان نیتریک اکساید سنتز القایی (آنزیم سنتزکننده نیتریک اکساید القایی) همبستگی وجود دارد (۱۸). با توجه به اهمیت نیتریک اکساید در عملکرد طبیعی عروق (۱۹) و اختلال در میزان نیتریک اکساید در جریان آترواسکلروزیس (۲۰، ۱۹)، در این مطالعه از آمینوگوانیدین، بعنوان یک مهارکننده سنتز نیتریک اکساید القایی استفاده شده است.

همچنین در مطالعات درون‌تنی، میزان کاهش فشارخون در پاسخ به استیل‌کولین که یک گشادکننده عروقی وابسته به سلول‌های آندوتلیال است، بطور معنی‌داری کاهش یافته بود. تزریق آمینوگوانیدین بعنوان یک مهارکننده سنتزنیتریک اکساید القایی سبب بهبود فشارخون در پاسخ به استیل‌کولین در رت‌های دچار هیپرکلسترولمی گردید. این یافته مؤید مطالعات قبلی مبنی بر کاهش پاسخ عروق به گشادکننده‌های وابسته به سلول‌های آندوتلیال در بیماران (۲۱) و حیوانات (۲۲) دچار آترواسکلروزیس می‌باشد.

همچنین پیگیری دراز مدت در انسان‌ها اثبات کرده است که نقص گشادی عروق وابسته به آندوتلیوم با افزایش خطر وقوع حوادث قلبی - عروقی همراه است (۲۳). آندوتلیوم با ترشح مواد مختلف نقش مهمی در کنترل تونوسیت عروقی دارد، اما تاکنون هیچ تست آزمایشگاهی خوبی برای آن پیدا نشده است؛ مفیدترین روش سنجش عملکرد آندوتلیوم، اندازه‌گیری میزان شل‌کنندگی وابسته به آندوتلیوم در پاسخ به عوامل فارماکولوژیکی مثل استیل‌کولین می‌باشد (۲۴). برای بررسی سلامت آندوتلیوم در مطالعات برون‌تنی پاسخ به فنیل‌افرین و استیل‌کولین در حلقه‌های جدا شده آئورت از حیوانات دچار هیپرکلسترولمی مطالعه شد که آن نیز بطور معنی‌داری تغییر یافته بود؛ در حالی که پاسخ به سدیم نیتروپروساید تغییر نکرده

بود. مطالعات قبلی در رت و سایر حیوانات نیز این نتایج را تأیید کردند (۲۵،۲۳،۲۲،۱۹،۱۵،۹). جهت بررسی مکانسیم‌های دخیل در کاهش پاسخ رت‌های بیهوش و حلقه‌های آئورتی به استیل کولین، رت‌ها و حلقه‌های جدا شده آئورتی تحت درمان با آمینوگوانیدین و یا با آن مجاور گشته و همانطور که در قسمت نتایج ذکر شد، مهار سنتز نیتریک اکساید القایی سبب افزایش پاسخ به استیل کولین در شرایط درون‌تنی و برون‌تنی گردید.

با توجه به مطالعه حاضر می‌توان نتیجه گرفت که در جریان هیپرکلسترولمی، سنتز نیتریک اکساید القایی (نیتریک اکساید مضر) توسط سلول‌های آندوتلیال و یا عضله صاف عروقی افزایش یافته که اثرات مخرب بر عملکرد سلول‌های آندوتلیال دارد. بنابراین در این شرایط مهار نیتریک اکساید توسط مهارکننده‌های اختصاصی آنزیم القایی جهت بهبود عملکرد سلول‌های آندوتلیال ضروری به نظر می‌رسد. در مطالعه فعلی اثرات آمینوگوانیدین بر میزان چربی‌های پلاسما مورد بررسی قرار نگرفته است، بنابراین می‌توان در آینده اثر این دارو را بر میزان چربی در سایر مدل‌های حیوانی هیپرکلسترولمیک بررسی نمود.

Abstract

Hypercholesterolemia Effects on Isolated Aortic Responses in Rats to Vascular Vasodilators and Vasoconstrictors

Dr. Zahra Fatehi Hasanabad . Assistant Professor of Physiology , Mashad University of Medical Science.

Khadijeh Farrokhfal . MSc. In Physiology , Mashad University of Medical Science.

Dr. Muhammad Fatehi . Associate Professor of Pharmacology , Mashad University of Medical Science.

Atherosclerosis, mostly caused by hypercholesterolemia, is the most common cause of cardiovascular diseases in the world. Many studies with human and animal subjects have indicated that vascular responses to acetylcholine in atherosclerosis is significantly reduced. Different hypotheses have been proposed in the Atherosclerosis mechanism, but the exact mechanism is not clear. This study, therefore, is conducted to study the effects of hypercholesterolemia on cardiovascular parameters (including blood pressure, pulse, and vascular responses to vasodilators such as acetylcholine) and their probable mechanism in male rats. Hypercholesterolemia was induced by adding cholesterol (2%) to rats' diet for 24 weeks. Blood sampler were abstained at the beginning and end of this period from rats' eye sinus (1.5 ml). Arterial blood pressure and cholesterol level remarkably increased in subjects of the study and responses to acetylcholine significantly reduced. In vitro experimentation revealed that phenylephrine increased response in isolated aortic rings (from hypercholesterolemic male rats); while , acetylcholine decreased their responses administration of aminogouidine (100 mg/kg body weight , 2 hrs prior to thiopental injection) Significantly improved rats' response to acetylcholine. Also, incubation of tissue with aminogouiding significantly increased the response to acetylcholine. Our findings revealed that activation of L- arginin nitric oxide pathway played a significant role in impaired vascular responses in hypercholesterolemia and that inhibition of this pathway can improve vascular responses to vasodilators such as acetylcholine.

Key Words : hypercholesterolemia ; Aorta ; Arterial Blood pressure ; Rat.

منابع

1. Adachi T Cohen RA. Decreased aortic glutathione levels may contribute to impaired nitric oxide-induced relaxation in hypercholesterolemia. *Br J Pharmacol* 2000; Vol. 129, No. 5, PP.1014-20.
2. Alive G, Smith M-A, Turmaine M, Neal M 1, Zimina T V, Friedland R-P, Perry G, lamanna J-C, Barnstok C. Atherosclerotic lesions are associated with increased immunoreactivity for inducible nitric oxide synthase and endotheline-1 in thoracic aortic intimal cells of hyperlipidemic Watanabe rabbits, *EXP-Mol-Pathol* 2001; Vol.71, No. 1, PP. 40-45.
3. Arnal J.F, Dinh-xuan A.T, Pueyo M, Darblade B, Rami J. Endothelium driver Nitric oxide and vascular physiology and pathology. *Cell-Mol-Life-Sci*1999; Vol. 55, No. 8-9, PP. 1078-87.
4. Bank N, Aynedjian H S. Role of thromboxane in impaired renal vasodilation response to acetylcholine in hypercholesterolemic rats. *J. clin. Invest* 1992; Vol, 89. No, 5. PP, 1636-42.
5. Behr D, Rupin A, Fabini J. N, Verbeuren T. J. Distribution and prevalence of inducible nitric oxide synthase in Atherosclerosis; vessels of long-term Cholesterol-fed: rabbits-Atherosclerosis 1999; Vol.142, No. 2, PP. 355-44.
6. Braunwald E, Zipes D.P, Libby P. Heart disease. A text book of cardiovascular, tenth. Ed, London, Saunders, 2001; Vol. 1, P. 1010.
7. 7.Brown MS, Goldstein J. L. Heart attacks: cone white the century? *Science* 1996; Vol. 212, PP.629-35.
8. Cordellini S, Endothelial dysfunction in DOCA-salt hypertension, possible involvement of prostaglandin endoperoxides. *General Pharmacol* 1999; Vol. 32, No. 3, PP. 315-320.
9. Davies M.G, Klyachkin M.L, Svendsen E, Hagen P.O. Prolonged hypercholesterolemia induces reversible alternations in venus vasomotor function *J Invest Surg* 1995; Vol.8, No. 11, PP.43-55.
10. Fatehi M, Anvari K, Fatehi-hassanabad Z. The beneficial effects of protein tyrosine kinase inhibition in the circulatory failure induced by endotoxin in the rat. *Shock* 2002; Vol.18, PP.450-455.
11. Fuster V, Alexander W, Orurke R.A. Hurrsts the heart, 10th ed, New York, McGraw companies.2001; Vol.1, PP. 3-10.
12. Hardman J, Limberd L, Goodman Gilman A. The basis of therapeutics pharmacological, Tenth ed , New York, McGraw-Hill, 2001; P. 971.
13. Hayakava H, Raij L. Relationship between hypercholesterolemia endothelial dysfunction and hypertension. *J Hypertens* 1999; Vol.17, No.5, PP. 611-9.
14. Horio T, Kohno M, Murakavak K. Increased plasma immunoreactive endothelin-1 concentration in hypercholesterolemic rats. *Atherosclerosis* 1997; Vol.89, No.3-2, PP.239-246.
15. Iribara V, Germain A, Cuevas A, Faundes L, Valdes G. Endothelial disfunction as a primary disorder in vascular disease. *Rev-Med-Chil* 2000; Vol. 128, PP. 659-670.
16. Kinoshita T, Itokazu Y , et al. Influences of hypercholesterolemia on the vessel function isolated rat thoracic aorta. *Nipp* 1992; Vol.99, No.3, PP.180-90.
17. Larosa J, C Pearson T.A. Cholesterol Screening Guidelines: Consensus evidence, and the department from common sense *Cir* 1997; Vol.95, NO.6, PP. 1360-62.

18. Ludmer P, Selwyn A, Shook TL. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; Vol.315, No.17, PP. 1046-51.
19. Murray C.J, Lopes A.D . Mortality by cause for eight regions of the world global burden of disease study. *Lancet* 1997; Vol.349, PP. 1269-1276.
20. Paris D, Town T, Humphery J, Yokota K, Mullan M. Cholesterol modulates vascular reactivity to endothelin-1 by stimulation a pro-inflammatory pathway. *Biochem-BiophysRes-Commun* 2000; Vol.274. NO.2, PP.533-8.
21. Philip L.A, Aronson, Jeremy, PT. *The Cardiovascular System at a Glance*, 1. Ed ,UK, Black well science, 2000; PP. 50-70,
22. Robbins S, Cotran RS, Kumar V.T. *Pathologic basis of disease*, 8th ed. New York, Saunders, 2003; PP. 189-198,
23. Sarah W, Magge L. *Handbook of laboratory Animal management and welfare*. 2th ed, London: Blackwell science, 1998; PP. 179-187.
24. Schachinger V, Zeiher A M. Atherosclerosis-associated Endothelial dysfunction. *Z. Kardiol*; 89 Suppl 2000; Vol.9, PP. 70-4.
25. Verbeuren TJ, Jordaens FH, Van Hove CE, Van Hoydonck AE, Herman AG. Release and vascular activity of endothelium derived relaxing factor in atherosclerotic rabbit aorta. *Eur J Pharmacol* 1990; Vol.191, NO.2, PP.173-84.