

بررسی پاسخ به آنژیوتانسین II و تعیین نوع گیرنده‌های آن در عروق مفصل زانوی

التهابی حاد در خرگوش

دکتر حمید نجفی پور^{۱*} و نجمه صادقی^۲

خلاصه

مقدمه: بیماری‌های التهابی مفاصل از بیماری‌های شایع در سنین بالا می‌باشند و مسئله تنظیم جریان خون این مفاصل در این شرایط از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. در این میان بررسی پاسخ این عروق به آنژیوتانسین II (Ang II) که یک ماده منقبض کننده عروقی است و نشان داده شده که در شرایط التهابی به صورت موضعی نیز در مفصل تولید می‌شود حائز اهمیت است. همچنین نوع گیرنده‌هایی که آنژیوتانسین در این عروق دارد از نظر درمانی اهمیت زیادی دارد.

روش: مطالعه بر روی ۱۲ خرگوش نژاد سفید نیوزلندی از هر دو جنس انجام شد. التهاب حاد با تزریق ۰/۵ میلی لیتر محلول ۲٪ کاراگینین به داخل مفصل زانوی حیوان ایجاد و ۲۴ ساعت پس از آن در زیر بی‌هوشی با تیوپنتال سدیم، تغییرات جریان خون مفصل در پاسخ به غلظت‌های مختلف آنژیوتانسین II توسط دستگاه جریان‌سنج لیزری بررسی شد. جریان کاروتید برای ثبت فشار شریانی کانول گذاری و مقاومت عروقی از تقسیم فشار خون به جریان خون محاسبه گردید.

یافته‌ها: منحنی دوز- پاسخ عروق مفصلی به Ang II نشان داد که پاسخ انقباضی به این ماده از دوز 10^{-12} شروع و در دوز 10^{-5} به حداکثر می‌رسد. لوسارتان (بازدارنده گیرنده‌های AT_1) به طور کامل پاسخ‌های انقباضی را مهار نمود ولی هیچ‌گونه گشادشدگی عروقی ایجاد نمود.

نتیجه‌گیری: نتایج این تحقیق حاکی از این است که عروق مفصل زانو در حالت التهاب حاد پاسخی شدیدی به Ang II داده و نوع گیرنده‌های آنژیوتانسین در این عروق از نوع AT_1 می‌باشد. شواهدی از وجود گیرنده‌های AT_2 در این عروق یافت نشد. مقایسه نتایج این مطالعه با مطالعه قبلی روی مفاصل سالم، حاکی از عدم تغییر گیرنده‌های آنژیوتانسین توسط التهاب حاد می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: التهاب حاد، جریان خون مفصل، آنژیوتانسین II، گیرنده‌های آنژیوتانسین، خرگوش

۱- استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان ۲- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم

پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان

* نویسنده مسؤول، آدرس: مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی کرمان • آدرس پست الکترونیک: najafipourh@kmu.ac.ir

دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱۱/۴ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۲/۱۵ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/۲/۱۹

مقدمه

بیماری‌های التهابی مفاصل از بیماری‌های شایع در سنین بالا می‌باشند. اگرچه امروزه راه‌های درمانی مختلفی برای کنترل این بیماری‌ها اعمال می‌شود، ولی هیچ‌کدام به درمان کامل و قطعی بیماری منتهی نگردیده و فقط نقش تسکین درد برای بیماران دارند (۱۴). شاید علت این امر ناشناخته بودن علل و در نتیجه نبودن داروهای اختصاصی، با اثر قاطع در درمان این بیماری‌ها است.

التهاب حاد بر جریان خون، فشار اکسیژن (PO₂) مایع مفصلی و پاسخ‌های انقباضی وابسته به عصب اثر می‌گذارد. PO₂ در مایع مفصلی مفاصل ملتهب کاهش می‌یابد (۶). در حالی که تقاضا برای اکسیژن طی التهاب حاد افزایش می‌یابد (۳). همچنین گزارش شده است که در بافت‌های مفصلی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید مصرف اکسیژن ۲ تا ۳ برابر افزایش می‌یابد (۲).

طبق تحقیقات انجام شده آنژیوتانسین II در پرخونی عملی (Functional hyperemia) اختلال ایجاد کرده و در نتیجه در تعادل بین تحویل سوبسترا و مصرف انرژی انحراف ایجاد می‌کند (۴). از آن‌جا که غضروف‌های مفصلی، بافت‌های فاقد عروق هستند و نیازهای غذایی و اکسیژنی خود را از مایع مفصلی تأمین می‌کنند که خود از جریان خون مفصلی تأمین می‌شود، بررسی عوامل دخیل در تنظیم جریان خون مفصل اهمیت فراوان دارد.

نشان داده شده است که ACE (آنزیم تبدیل کننده‌ی آنژیوتانسین Angiotensin Converting Enzyme) در استرومای سینوویال مبتلایان به روماتیسم مفصلی تنظیم افزایشی پیدا می‌کند (۱۴). از آن‌جا که آنژیوتانسین یکی از منقبض کننده‌های پر قدرت عروقی است (۱۱)، هنگامی که سیستم رنین-آنژیوتانسین فعال شود، افزایش موضعی آن می‌تواند باعث کاهش جریان

خون مفصل و تشدید هیپوکسی در مفاصل ملتهب گردد که آسیب‌های بافتی را تشدید خواهد کرد (۱۴). بنابراین به نظر می‌رسد که داروهای مهار کننده‌ی سیستم رنین-آنژیوتانسین که در درمان پر فشاری خون مصرف می‌شوند بتوانند، اثرات احتمالی آنژیوتانسین II بر بافت مفصل را کاهش دهند.

بررسی‌ها نشان داده‌اند که التهاب حاد، گیرنده‌های آدرنرژیک را در عروق خونی مفصل از α_1 به α_2 و از β_1 به β_2 تغییر می‌دهد (۷). پدیده‌ی مشابهی ممکن است به علت التهاب در گیرنده‌های Ang II نیز رخ دهد. پس ممکن است نقش آنژیوتانسین II نیز در حضور التهاب دچار تغییر گردد. گیرنده‌های نوع ۱ (AT₁) و نوع ۲ (AT₂) مهم‌ترین گیرنده‌های آنژیوتانسین می‌باشند که از نظر عمل اهمیت زیادی دارند (۱).

Walsh و همکاران با به دست آوردن بافت مفصلی بیمارانی که به علت استئوآرتریت و یا آرتریت روماتوئید مفصل زانوی آنها بطور کامل تعویض شده بود این بافت‌ها را در محیط برون‌تنی در معرض لیگاندهای مارکدار آنژیوتانسین II قرار داده و با میکروآتورادیوگرافی وجود گیرنده‌های نوع ۱ (AT₁) را در این بافت‌ها مورد تأیید قرار دادند (۱۳) ولی به علت در دسترس نبودن نمونه‌های مفصل سالم امکان بررسی تغییر احتمالی در این گیرنده‌ها در اثر فرایند التهاب برای آنها میسر نبود.

بنابراین هدف اصلی این تحقیق بررسی پاسخ عروق مفصلی به آنژیوتانسین II و نوع گیرنده‌های آنژیوتانسین در این عروق در شرایط التهاب حاد بود. با مقایسه نتایج این مطالعه با مطالعه مشابه روی مفصل سالم که قبلاً و دقیقاً با روش مطالعه حاضر انجام شده است (۸) به تغییرات احتمالی پاسخ عروقی به Ang II و تغییر نوع گیرنده‌های آن ناشی از التهاب حاد می‌توان پی برد.

روش بررسی

آزمایش روی ۱۲ خرگوش نژاد سفید نیوزلندی انجام گرفت. حیوانات به ۲ گروه شش تایی تقسیم و طبق مراحل زیر عمل گردید. التهاب مفصل زانو با تزریق داخل مفصلی ۰/۵ میلی لیتر محلول ۲٪ کاراگینین ایجاد شد (۷). محلول مذکور ۲۴ ساعت قبل از آزمایش از طریق ناحیه میانی تاندون پاتلا به داخل فضای مفصل تزریق شد. برای انجام تزریق، حیوانات با هالوتان ۳٪ در مخلوط ۶۷ درصد N_2O و ۳۰ درصد O_2 برای مدت کوتاهی بی هوش گردیدند (۸). قطر داخلی جانبی (medio-lateral) مفصل زانوی حیوان در محلی که بیشترین قطر را دارد توسط یک کولیس با دقت دهم میلی متر اندازه گیری گردید. ۲۴ ساعت بعد از تزریق کاراگینین مجدداً اندازه گیری قطر مفصل تکرار گردید تا از افزایش قطر به عنوان یک شاخص ایجاد التهاب حاد استفاده شود.

گروه اول: ۲۴ ساعت پس از ایجاد التهاب حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (50 mg/kg) بی هوش شدند. در صورت نیاز در طول جراحی از بی هوشی گازی با هالوتان ۳٪ در مخلوط ۳۰ درصد O_2 و ۶۷ درصد N_2O استفاده گردید. پس از کانول گذاری تراشه (برای تسهیل در بی هوشی استنشاقی) و کانول گذاری کاروتید (برای ثبت فشارخون شریانی) شریان صافن که در بخش قدامی - جانبی ساق پا قرار دارد به صورت رو به بالا کانول گذاری شد به نحوی که نوک کانول به نزدیکی انشعابات شریانی مفصل (به منظور تزریق شریانی نزدیک مفصلی) برسد. آنگاه پوست ناحیه قدامی مفصل به همراه فاسیای زیر آن تا بافت سینویوم برداشته و توسط یک فیلم شفاف (Cling film) نازک پوشیده شد تا خشک نگردد. پروب دستگاه فلومتر لیزرداپلر (MBF 3D, Moor Instruments, Axminster, UK)

در سطح بخش قدامی - جانبی کپسول قدامی مفصل قرار گرفت تا به طور مداوم جریان خون مفصلی

(Joint blood flow: JBF) را نشان دهد (۸). پس از یک ساعت از پایان اعمال جراحی AngII حل شده در آب با غلظت های 10^{-4} تا 10^{-5} مولار در حجم ۰/۱ میلی لیتر از طریق کانول شریان صافن تزریق گردید تا دارو به عروق مفصلی وارد گردد. فاصله بین دو تزریق متوالی برای غلظت های کم ۱۰ دقیقه و برای غلظت های زیاد حداقل ۲۵ دقیقه انتخاب شد تا از پدیده تاکی فیلاکسی جلوگیری گردد (۸). در پایان، منحنی دوز - پاسخ (dose/response) برای این گروه رسم شد. با مشاهده این منحنی غلظت های AngII که دارای حداقل و حداکثر پاسخ انقباضی است مشخص گردید و در گروه بعد فقط از این دو غلظت استفاده شد. این غلظت ها به ترتیب 10^{-6} و 10^{-11} مولار هستند.

گروه دوم: پس از انجام اعمال جراحی فوق ابتدا AngII با غلظت حداقل و ۱۰ دقیقه بعد با غلظت حداکثر از طریق کانول شریان صافن تزریق گردید و پس از ۳۰ دقیقه ۰/۳ میلی لیتر محلول لوسارتان در آب با غلظت یک میلی مولار تزریق گردید تا گیرنده های AngII نوع یک (AT_1) مهار شوند و پس از آن دوزهای کم و زیاد AngII تکرار گردید. مقایسه تغییرات جریان خون مفصل در حضور و غیاب مهارکننده گیرنده AT_1 نشان دهنده نقش این گیرنده ها در عروق مفصل ملتهب بود. در صورتی که پاسخ عروقی بعد از لوسارتان باقی بماند این اثر مربوط به گیرنده های AT_2 خواهد بود.

آنژیوتانسین II و کاراگینین از شرکت سیگما (انگلستان) و لوسارتان از شرکت مرک (آلمان) خریداری گردیدند.

مقادیر جریان خون مفصلی (JBF) قبل و بعد از هر تزریق ثبت شدند. فشار متوسط شریانی (MAP)، با استفاده از منحنی فشارخون روی نوار فیزیوگراف با اضافه کردن $\frac{1}{3}$ فشار نبض به فشار دیاستول محاسبه شد (۸). مقاومت عروقی مفصل (Joint vascular resistance: JVR) با تقسیم فشارخون

مولار به ترتیب، $58/4 \pm 8/4$ و $74 \pm 7/9$ درصد بود. این مقادیر در مفصل طبیعی در مطالعه قبلی (۸) $65/4 \pm 6/3$ و $71/9 \pm 6/4$ درصد بود. بین روند کاهش جریان خون در دو گروه التهابی و طبیعی اختلاف معنی‌داری وجود ندارد.

شکل ۱B، تأثیر آنژیوتانسین II با غلظت‌های 10^{-14} تا 10^{-5} مولار را بر فشار متوسط شریانی حیوانات گروه فوق نشان می‌دهد. آنژیوتانسین II در غلظت‌های 10^{-6} و 10^{-5} مولار موجب افزایش فشار خون متوسط شریانی به ترتیب به میزان $6/4 \pm 2/7$ ، $31/5 \pm 4/2$ درصد گردید. اختلاف معنی‌داری بین اثر هر یک از غلظت‌های فوق با غلظت مشابه آن در حیوانات با مفصل سالم از مطالعه قبلی مشاهده نشد. میزان فشارخون متوسط شریانی پایه $80/2 \pm 5/6$ میلی‌متر جیوه بود. شکل ۱C، تأثیر آنژیوتانسین II با غلظت‌های 10^{-14} تا 10^{-5} مولار را بر مقاومت عروقی مفصل زانو نشان می‌دهد. آنژیوتانسین II در غلظت‌های 10^{-6} و 10^{-5} مولار موجب افزایش مقاومت عروق مفصل ملتهب به ترتیب به میزان $218/5 \pm 84$ ، $1251/6 \pm 679$ درصد (۱۲/۵ برابر) شد که نسبت به پاسخ‌های مفصل سالم در مطالعه قبل با $365 \pm 4/7$ ، $714/6 \pm 304$ درصد تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین در هر دو گروه دچار التهاب و طبیعی بین غلظت‌های 10^{-6} و 10^{-5} مولار نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. میزان پایه مقاومت عروقی مفصلی در حیوانات گروه دچار التهاب $0/2 \pm 0/3$ میلی‌متر جیوه بر واحد جریان بود.

شکل ۲، تأثیر آنژیوتانسین II با غلظت‌های 10^{-11} و 10^{-6} مولار بر مقاومت عروق مفصلی قبل و بعد از لوسارتان را نشان می‌دهد. آنژیوتانسین با غلظت 10^{-6} مولار موجب افزایش $457/7 \pm 236$ درصد (۴/۵۷ برابر) در مقاومت عروق مفصلی شد، در حالی که غلظت 10^{-11} مولار آن تأثیر معنی‌داری بر مقاومت عروقی نداشت.

شریانی بر JBF محاسبه گردید (۸). آنگاه تغییرات جریان خون، فشارخون و مقاومت عروقی به صورت درصد تغییر هر متغیر از فرمول زیر بیان شد.

$$\text{درصد تغییر در متغیر X} = \frac{b-a}{a} \times 100$$

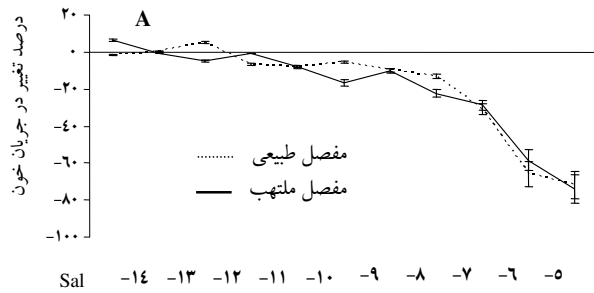
که در آن a مقدار متغیر x قبل از مداخله و b مقدار متغیر x بعد از مداخله است. مقادیر متغیرها روی محور عمودی نمودارها به صورت میانگین \pm خطای معیار (mean \pm SE) می‌باشند.

میانگین و انحراف معیار درصد تغییرات جریان خون مفصل زانو، درصد تغییرات فشار متوسط شریانی و درصد تغییرات مقاومت عروقی در هر گروه آزمایشی محاسبه و نهایتاً از تست آماری Paired t-test برای مقایسه اثرات قبل و بعد از یک مداخله و از آزمون ANOVA برای مقایسه مقادیر متغیرها در مراحل متعدد در طول آزمایش استفاده شد. در این مورد اختلاف بین گروه‌ها با تست توکی مشخص شد. مقادیر $P < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

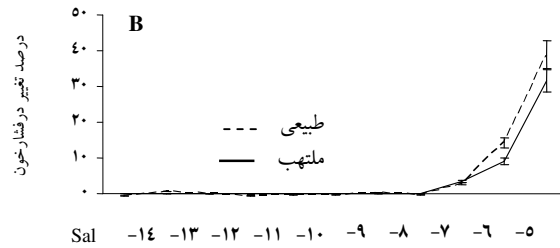
نتایج

میانگین قطر مفصل زانوی حیوانات قبل از ایجاد التهاب $16/2 \pm 0/5$ میلی‌متر بود که ۲۴ ساعت پس از تزریق کاراگینین به $19 \pm 0/5$ میلی‌متر افزایش یافت که نشان دهنده ۱۷ درصد افزایش قطر مفصل در اثر التهاب حاد است. از نظر ظاهری نیز مفاصل تزریق شده نسبت به مفصل مقابل متورم، قرمز و گرم به نظر می‌رسیدند.

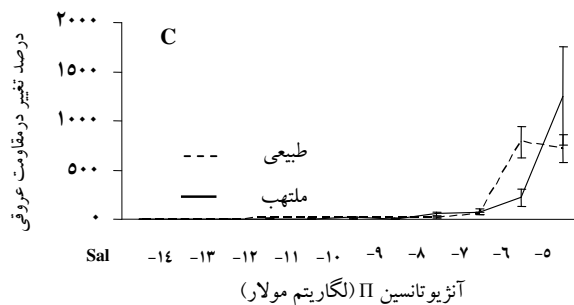
اثر آنژیوتانسین II بر جریان خون و مقاومت عروقی مفصل زانو: شکل ۱A، منحنی دوز- پاسخ عروق مفصلی به آنژیوتانسین II با غلظت‌های 10^{-14} تا 10^{-5} مولار در حیوانات گروه اول را نشان می‌دهد. تزریق داخل شریانی نزدیک مفصلی آنژیوتانسین II به صورت وابسته به دوز جریان خون مفصل را کاهش داد که این کاهش در مفصل التهابی در غلظت‌های 10^{-6} و 10^{-5}



آنژیوتانسین II (لگاریتم مولار)

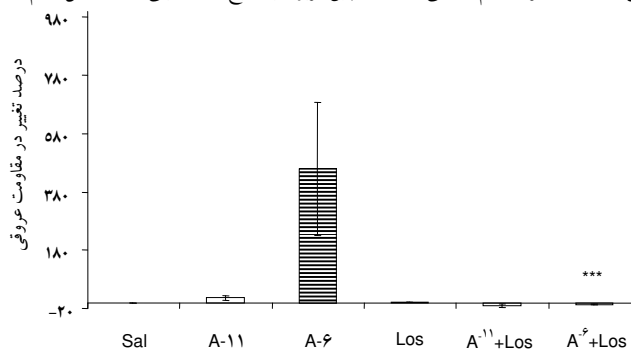


آنژیوتانسین II (لگاریتم مولار)



آنژیوتانسین II (لگاریتم مولار)

شکل ۱: (A): منحنی دوز- پاسخ تغییرات جریان خون مفصل زانوی انتهایی حاد در پاسخ به تزریق ۰/۱ میلی لیتر آنژیوتانسین II. آنژیوتانسین II سبب یک کاهش وابسته به دوز در جریان خون مفصلی گردید که در غلظت 10^{-6} به حداکثر اثر خود رسید. تزریق سرم فیزیولوژی (Sal) تغییری در جریان خون ایجاد نمود. **(B):** تغییرات فشار متوسط شریانی در پاسخ به آنژیوتانسین II. گرچه غلظت های 10^{-14} تا 10^{-6} مولار آنژیوتانسین II به صورت موضعی در شریان نزدیک مفصلی تزریق گردید ولی ورود آن به جریان خون عمومی بدن از طریق سیاهرگ های مفصل باعث تغییر در فشارخون شریانی گردیده است. **(C):** تغییرات مقاومت عروقی در پاسخ به آنژیوتانسین II. مقاومت عروقی مفصلی در غلظت 10^{-6} مولار به شدت افزایش یافت. بین منحنی های مربوط به گروه انتهایی و سالم تفاوت معنی داری وجود ندارد. $n=6$ در گروه انتهایی و $n=7$ در گروه سالم. منحنی های نقطه چین مربوط به نتایج مطالعه قبلی روی مفصل سالم (۸) می باشد که برای تسهیل در مقایسه پاسخها آورده شده است.



شکل ۲: تغییرات مقاومت عروقی مفصل زانوی انتهایی حاد در اثر تزریق موضعی آنژیوتانسین II با غلظت 10^{-11} و 10^{-7} مولار قبل و بعد از لوسارتان.

لوسارتان اثر افزایشده مقاومت عروقی آنژیوتانسین II را به طور کامل مهار کرد $P < 0.001$ *** در مقایسه با A^{-6} ، Los=Losartan, Sal=Saline, A=Angiotensin II

موجب تشدید التهاب می‌شود (۱۲). در این مطالعه شاهدی دال بر تنظیم افزایشی یا کاهش‌دهنده‌های آنژیوتانسین یافت نشد. علت این اختلاف ممکن است کوتاه بودن زمان التهاب (۲۴ ساعت) در مطالعه حاضر باشد و لازم است مطالعه در مدت زمان التهاب بیشتری تکرار شود.

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که شرایطی مانند التهاب حاد می‌تواند باعث تغییر نیم‌رخ (profile) گیرنده‌های عروقی آدرنرژیک از α_2 به α_1 و از β_1 به β_2 گردد (۷) و یا باعث تغییر حساسیت گیرنده‌ها مانند گیرنده‌های پروستاگلندین E_2 شود (۵). عدم وجود اختلاف معنی‌دار بین منحنی دوز-پاسخ به آنژیوتانسین II در مفصل التهابی و طبیعی (شکل ۱A&C) بیانگر آن است که نیم‌رخ گیرنده‌های Ang II در اثر التهاب حاد تغییر نکرده است. این می‌تواند به دلیل نقش ضعیف‌تر آنژیوتانسین II در تنظیم جریان خون پایه مفصلی در مقایسه با نقش سیستم عصبی سمپاتیک باشد. زیرا مطالعه قبلی نشان داده که بلوک سمپاتیکی جریان خون پایه را افزایش می‌دهد (۹) ولی در مطالعه حاضر لوسارتان تأثیری بر مقاومت عروقی پایه نداشت (شکل ۲).

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج این مطالعه در مقایسه با نتایج مطالعه قبلی در مفصل سالم (۸) نشان داد که التهاب حاد در مدت ۲۴ ساعت موجب تغییر پروفیل گیرنده‌های آنژیوتانسین نمی‌شود. عدم تأثیر لوسارتان بر جریان خون پایه مفصلی نشان می‌دهد که آنژیوتانسین II در تنظیم جریان خون پایه مفاصل التهابی حاد در خرگوش نقش ندارد ولی گیرنده‌های آن در این عروق وجود دارند و از نوع AT_1 می‌باشند. هیچ شاهدی از وجود گیرنده‌های AT_2 در عروق مفصل دچار التهاب حاد مشاهده نگردید.

لوسارتان خود تأثیری بر مقاومت عروقی نداشت ولی اثر افزایش‌دهنده مقاومت عروقی ناشی از آنژیوتانسین II را کاملاً مهار کرد. تفاوت بین مقاومت عروقی قبل و بعد از لوسارتان در غلظت 10^{-6} مولار معنی‌دار بود ($P < 0.001$). لوسارتان اثر آنژیوتانسین بر جریان خون مفصلی و فشار شریانی را نیز مانند اثر بر مقاومت به طور کامل مهار کرد (داده‌ها نشان داده نشده است).

بحث

در این مطالعه پاسخ عروق مفصلی به آنژیوتانسین II و نوع گیرنده‌های آنژیوتانسین در شرایط التهاب حاد مورد بررسی قرار گرفت. کاهش وابسته به دوز جریان خون مفصلی در پاسخ به آنژیوتانسین II (شکل ۱) مؤید وجود گیرنده‌های آنژیوتانسین در عروق مفصلی در حالت التهاب حاد می‌باشد که قبلاً توسط نجفی‌پور و همکاران در عروق مفصل سالم هم نشان داده شده بودند (۸). این موضوع توسط Walsh نیز در سینوویوم ملتهب گزارش شده است (۱۳).

تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که آنژیوتانسین II از طریق گیرنده‌های AT_1 موجب اثرات انقباضی در عروق می‌شود (۱). با بررسی پاسخ مقاومت عروقی به Ang II قبل و بعد از لوسارتان نتیجه‌گیری می‌شود که در این عروق نیز گیرنده‌ها از نوع AT_1 می‌باشند زیرا پاسخ به‌طور کامل توسط لوسارتان بلوک شده است (شکل ۲). عدم اتساع عروقی بعد از استفاده از لوسارتان هم گواه این است که احتمالاً گیرنده‌های AT_2 در این عروق وجود ندارند. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که آنژیوتانسین II در سینوویوم موجب بدتر شدن التهاب در عضله آرتیکولار می‌شود و این اثر از طریق تنظیم افزایشی NF-kB انجام می‌شود (۱۰). هم چنین آنژیوتانسین II از طریق فعال کردن NF-kB و بیان ژن‌های پیش التهابی و پراکسیدانت در پاتوژنز آترواسکلروز دخالت دارد (۱۲) و نیز از طریق تنظیم کاهش‌دهنده‌های $PPAR_s$ (Peroxisome Proliferators and Activated Receptor) کاهش می‌دهد.

گیرنده‌های آن و نقش گونه‌های فعال اکسیژن و نیتریک‌اکسید در التهاب حاد مفصلی در خرگوش" استخراج گردیده است.

مقاله حاضر از پایان‌نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی به شماره ثبت ۳۱۱۷ و مورخه مهر ۱۳۸۵ دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان "بررسی پاسخ عروق مفصلی به آنژیوتانسین II و تعیین نوع

Summary

Investigation of Response to Angiotensin II (Ang II) and its Receptor Subtypes in Acutely Inflamed Joint Blood Vessels in Rabbit

Najafipour H., Ph.D.¹ and Sadeghi N., B.Sc.²

1. Professor of Physiology, School of Medicine & Physiology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran. 2. M.Sc. Student of Physiology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Introduction: Inflammatory joint diseases are common in elderly, and regulation of joint blood flow (JBF) is important in these conditions. The aim of this study was to investigate the response of inflamed joint blood vessels to angiotensin II (Ang II), a vasoconstrictor factor which has been shown to be produced in inflamed joints locally. Identification of Ang II receptor subtypes in joint blood vessels was the second goal of this study.

Methods: The present study was performed on 12 Newzland white rabbits. Acute knee joint inflammation was produced by intraarticular injection of 0.5 ml of a 2% of carrageenan solution 24 hours before the experiment. On experiment day, animals were anaesthetized by thiopental sodium (50mg/kg ip) and carotid artery was cannulated for recording blood pressure. JBF was recorded by laser Doppler flow meter. Joint vascular resistance (JVR) was calculated by dividing arterial blood pressure by JBF.

Results: Based on Ang II dose/ response curve of joint blood vessels, the constrictor response was started from 10^{-12} M and reached to maximum at 10^{-5} M. Losartan completely inhibited this response with no vasodilation left behind, therefore the receptor subtypes are AT₁. No evidence of presence of AT₂ receptor subtype was observed in joint blood vessels.

Conclusion: The comparison of the results of this study with a previous study on normal joints showed that the Ang II receptor subtypes did not change due to the process of acute inflammation.

Key Words: Acute inflammation, Joint blood flow, Angiotensin II, Angiotensin receptor, rabbit.

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2007; 14(4): 247-254

References

1. Chiu AT, Herblin WF, McCall DE, Ardecky RJ, Carini DJ, Duncia JV, *et al.* Identification of Angiotensin II Receptor Subtypes. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 165 (1): 196-203
2. Goetzl EJ, Falchuk KH, Zeiger LS, Sullivan AL, Herbert CL, Adams JP, *et al.* A physiological approach to the assessment of disease activity in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1971; 50(6): 1167-80.
3. Hardy J, Bertone AL, Muir WW. Local hemodynamics, permeability and oxygen metabolism during acute inflammation of innervated or denervated isolated equine joints. *Am J Vet Res* 1998; 59(10): 1307-16.
4. Kazama K, Wang G, Frys K, Anrather J, Iadecola C. Angiotensin II attenuates functional hyperemia in the mouse somatosensory cortex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285(5): H1890-9.

5. Najafipour H, Ferrel W.R. Role of Prostaglandians in regulation of blood flow and modulation of sympathetic vasoconstriction in normal and acutely inflamed rabbit knee joints *Exp Physiol* 1994; 79(1): 93-101.
6. Najafipour H, Ferrel W.R. . Comparison of synovial PO₂ and sympathetic vasoconstrictor responses in normal and acutely inflamed rabbit knee joints. *Exp Physiol* 1995; 80(2): 209-20.
7. Najafipour H. Alteration in α - and β -adrenoceptor profile of rabbit knee joint blood vessels due to acute inflammation. *Exp Physiol* 2000; 85(3): 267-73.
8. Najafipour H, Ketabchi F. The receptors and role of angiotensin II in knee joint blood flow regulation and role of nitric oxide in modulation of their function. *Microcirculation* 2003; 10(5): 383-90.
9. Najafipour H, Niazmand S. Alteration in α - and β - adrenoceptor profile of rabbit-knee- joint blood vessels due to chronic inflammation. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2006; 453(1):23-32.
10. Sagawa K, Nagatani K, Komagata Y, Yamamoto K. Angiotensin receptor blockers suppress antigen-specific T cell responses and ameliorate collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum* 2005; 52(6): 1920-8.
11. Sim MK, Qiu XS. Formation of des-Asp-angiotensin I in the hypothalamic extract of normo and hypertensive rats. *Blood Press* 1994; 3(4): 260-4.
12. Tham DM, Martin-McNulty B, Wang YX, Wilson DW, Vergona R, Sullivan ME, *et al.* Angiotensin II is associated with activation of NF-Kappa B mediated genes and downregulation of PPARS. *Physiol Genomics* 2002; 11(1): 21-30.
13. Walsh DA, Suzuki T, Knock GA, Blake DR, Polak JM, Wharton J. AT1 receptor characteristics of angiotensin analogue binding in human synovium. *Br J Pharmacol* 1994; 112(2): 435-42.
14. Walsh DA, Catravas J, Wharton J. Angiotensin converting enzyme in human synovium: increased stromal [125I] 351A binding in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(2): 125-31.