# تأثیر آنتاگونیست گیرنده نوع یک آنژیوتنسین 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[٤]

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

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

تاریخ دریافت۸۵/۱/۲۷، تاریخ پذیرش۸۵/٦/۸

## 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 تنگ کننده عروقی آنژیوتنسین II می‌باشند. مهار گیرنده نوع یک آنژیوتنسین II (AT1) اثرات زیان آور ایسکمی-خون‌رسانی مجدد بر روی عملکرد گلومرول را کاهش می‌دهد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر آنتاگونیست گیرنده نوع یک آنژیوتنسین 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-داولی 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 میلی گرم 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.

**نتیجه گیری:** ایسکمی موجب رهاسازی آنژیوتنسین II می‌شود که بر روی گیرنده‌های AT1 عمل می‌کند تا پرفیوژن را کاهش دهد.

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

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

Email: Shid moosavi@yahoo.com

**مقدمه**

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

آنژیوتنسین 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 وابران حضور دارند، انجام می‌دهد(۵-۲). آنژیوتنسین II ، یک تنگ کننده عروقی فعال داخل کلیوی است که با منقبض کردن آرتریول‌های آوران و وابران میزان فیلتراسیون گلومرولی را تعدیل می‌کند(۳، ۵، ۶).

تحقیقات نشان داده‌اند که بعد از آسیب کلیوی فعالیت سیستم رنین - آنژیوتنسین افزایش می‌یابد و سطح آنژیوتنسین II داخل کلیه اندکی بعد از ایسکمی بالا می‌رود(۶، ۷). هم‌چنین در مدل‌های تجربی نارسائی حاد کلیوی القاء شده توسط گلیسرول (۸، ۹) و کلرید جیوه (۵، ۱۰) سطح آنژیوتنسین II پلاسما افزایش می‌یابد. کاهش شدت نارسائی حاد کلیوی با استفاد از ممانعت کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتنسین در مدل‌های تجربی القاء شده توسط ایسکمی(۱۱، ۱۲) نیز مشخص نمود که آنژیوتنسین II در نارسائی حاد کلیوی ایسکمیک نقش دارد. این گزارش‌ها موافق با این نظریه هستند که آنژیوتنسین II که در پاسخ به ایسکمی کلیه رها می‌شود(۱۳) به کاهش پرفیوژن کلیه و از دست دادن تولید ادرار کمک می‌نماید.

آنچه که واضح نیست این است که چطور و در چه نقطه‌ای، آنژیوتنسین II در کلیه در پاسخ به ایسکمی - خون‌رسانی مجدد شروع به کار می‌کند. 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 می‌باشد.

**روش کار**

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

سه گروه از رت‌ها (n=۸) مورد آزمایش قرار گرفتند: ۱- رت‌هائی که پس از جراحی، شریان‌های کلیوی آنها کلمپ نشد و در سراسر آزمایش سالین دریافت می‌کردند(شاهد)، ۲- رت‌هائی که پس از جراحی، شریان‌های کلیوی آنها به مدت نیم ساعت کلمپ می‌شد و در سراسر آزمایش سالین دریافت می‌نمودند (کنترل)، ۳- رت‌هائی که پس از جراحی، شریان‌های کلیوی آنها به مدت نیم ساعت کلمپ می‌شد 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

آنها تزریق می‌شد و در سراسر آزمایش سالین نیز دریافت می‌کردند. رت‌ها با تزریق داخلی صفاقی پنتوباربیتال سدیم ( شرکت سیگما – آمریکا) به میزان ۶۰ میلی‌گرم 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 فشارخون 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 لامپ‌هایی که در زیر و روی میز جراحی قرار داشتند درجه حرارت بدن حیوان در محدود ۱±۳۷ درجه سانتی‌گراد حفظ می‌شد. پس از ایجاد یک برش طولی با استفاده از کوتر (Surgistat – ایران) بر روی شکم، شریان‌های 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 می‌شد. یک دوره کلیرانس ۳۰ دقیقه‌ای به عنوان دوره کنترل انجام شد. سپس یک دوره کلیرانس ۳۰ دقیقه‌ای (دوره پیش درمان)، ۱۵ دقیقه بعد از شروع تزریق سالین یا لوزارتان، به منظور تثبیت اثر دارو بر روی سطح پایه‌ای همودینامیک کلیوی و عملکرد کلیوی انجام شد. پس از آن، شریان‌های کلیه به مدت ۳۰ دقیقه کلمپ شدند. بلافاصله پس از برداشتن کلمپ‌ها، چهار دوره کلیرانس ۳۰ دقیقه‌ای دیگر انجام شد. نمونه‌های خون (۰/۷ میلی‌لیتر) با فواصل منظم در سراسر آزمایش گرفته و بلافاصله سانتریفیوژ شدند. پلاسما جدا گشته و سلول‌ها در یک حجم مساوی سالین مخلوط شده و مجدداً به حیوان تزریق شدند. در نمونه‌های پلاسما و ادرار جهت اندازه‌گیری میزان فیلتراسیون گلومرولی، غلظت کراتینین با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (RA-۱۰۰ و Technicon-آمریکا) بر اساس واکنش آن با پیکرات قلیائی با روش ژافه (اندازه‌گیری مستقیم) اندازه‌گیری شد. هم‌چنین 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.

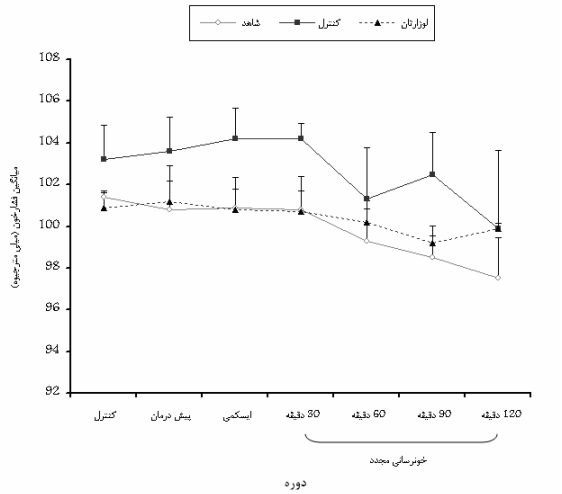
در این تحقیق برای مقایسه کمیت‌های مختلف، از آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری مکرر (جهت اختلافات درون گروهی) و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون دانکن (جهت اختلافات بین گروهی) استفاده شده است.

در تمام طول آزمایش، کار با حیوانات بر اساس دستور العمل کنترل و نظارت بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفته است.

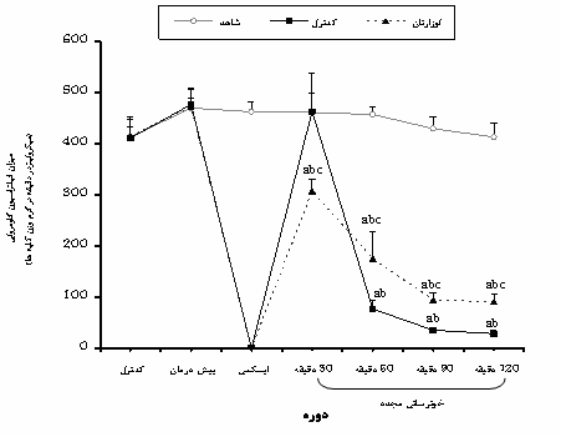
## نتایج

مقایسه دوره پیش درمان با دوره کنترل در نمودارهای ۱، ۲، ۳، ٤و٥ نشان می‌دهد که پس از دادن لوزارتان تغییر معنی‌داری در میانگین‌های فشار خون، میزان فیلتراسیون گلومرولی، میزان جریان ادرار، دفع مطلق و نسبی سدیم صورت نگرفته است. بخش خون‌رسانی مجدد در نمودارهای ۲، ۳، ٤و٥ ، پاسخ‌های همودینامیک و دفعی کلیه به ۳۰ دقیقه ایسکمی در گروه‌هائی که سالین یا لوزارتان دریافت می‌کردند را توضیح می‌دهد. در گروه شاهد هیچ تغییری در مراحل مختلف مشاهده نشد. در گروه کنترل، میزان فیلتراسیون گلومرولی در ۳۰ دقیقه اول خون‌رسانی مجدد نسبت به دوره کنترل و مقادیر معادل در گروه‌های 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

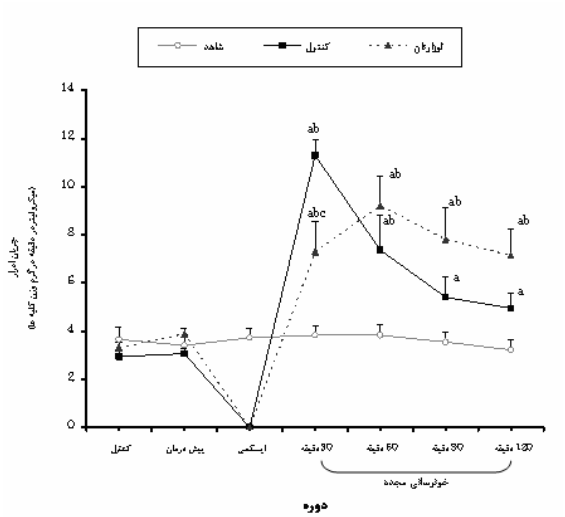
میزان فیلتراسیون گلومرولی نسبت به دوره کنترل و نیز نسبت به مقادیر معادل در گروه‌های شاهد و کنترل کاهش یافت (p< ۰/۰۵) و در ۹۰ دقیقه بعدی نیز یک روند کاهش تدریجی نسبت به دوره کنترل و مقادیر معادل در گروه شاهد مشاهده گردید اما بزرگی میزان فیلتراسیون گلومرولی، بالاتر از گروه کنترل بود(p< ۰/۰۵) (نمودار ۲). 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<۰/۰۵) اما میزان آن در ۳۰ دقیقه اول نسبت به گروه کنترل پائین‌تر بود (p< ۰/۰۵). 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 معنی دار نشان داد (p<۰/۰۵)، در حالی که طی ۹۰ دقیقه بعدی نسبت به دوره کنترل بالاتر بود (p<۰/۰۵) 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< ۰/۰۵) اما در گروه لوزارتان طی ۹۰ دقیقه آخر میانگین دفع نسبی سدیم نسبت به مقادیر معادل در گروه کنترل کاهش معنی دار (p<۰/۰۵) نشان داد.



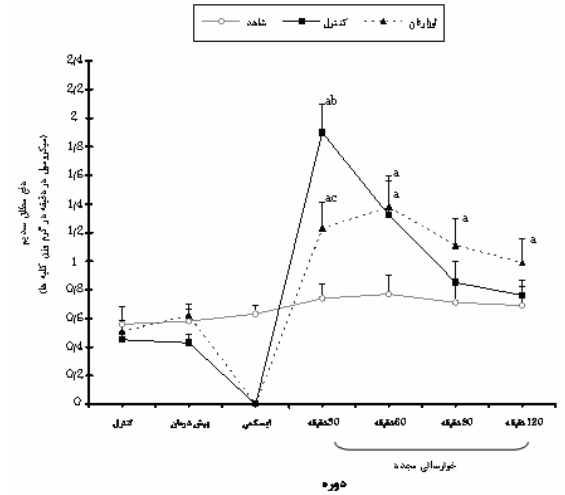

نمودار۱. اثر ایسمکی - خونرسانی مجدد بر میانگین فشار خون ( میانگین± خطای استاندارد) در حضور لوزارتان



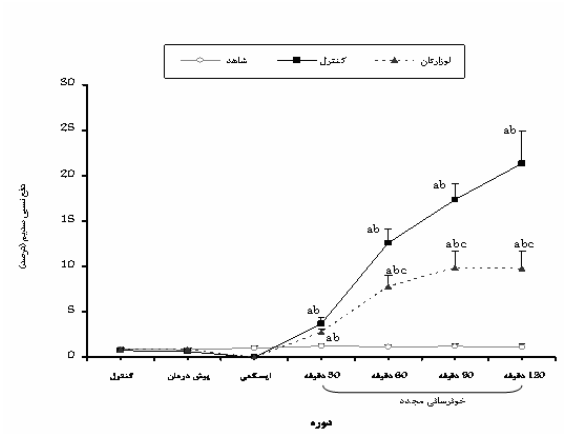

نمودار ۲. اثر ایسکمی - خونرسانی مجدد بر میزان فیلتراسیون گلومرولی ( میانگین± خطای استاندارد) در حضور لوزارتان
$^{a}P<۰/۰۵$ نسبت به دوره کنترل در همان گروه $^{b}P<۰/۰۵$ نسبت به گروه شاهد، $^{c}P<۰/۰۵$ نسبت به گروه کنترل




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




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




نمودار ۵. اثرایسکمی - خونرسانی مجدد بر دفع نسبی سدیم (میانگین ±خطای استاندارد) در حضور لوزاریان
$^{a}P<0.05$ نسبت به دوره کنترل در همان گروه $^{b}P<0.05$ نسبت به گروه شاهد، $^{c}P<0.05$ 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 آنژیوتنسین II در پاسخ به این چالش بود. رت بیهوش شده‌ای که کلیه‌های آن در معرض ۳۰ دقیقه آسیب ایسکیمیک قرار می‌گیرد، روشی است که قبلاًاز 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 می یابد 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 – آنژیوتنسین افزایش می‌یابد(۱۹، ۲۰)، سطح آنژیوتاسین II داخل کلیه بعد از ایسکمی سریعاً بالا می‌رود (۶، ۱۳) که یا به دلیل رها شدن اجزاء سوبسترای از قبل تشکیل شده سیستم رنین -

آنژیوتنسین و فعال شدن پپتیدازهایی است که قادر به شکافتن این سوبستراها و تولیدآنژیوتاسین II هستند(۶) و یا به دلیل رها سازی آنژیوتاسین 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 می تواند فیلتر کردن را به خوبی انجام دهد. دلیل این امر این است که مقاومت در آرتریول‌های وابران بیشتر از آرتریول‌های آوران تحت تاثیر آنژیوتاسین 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، ۲٤) و بهبودی فیلتراسیون(۲۵) باشد. این مشاهده توسط تحقیق دیگری که اثر بهبودی بخش در رت‌های اسپراک – داولی ماده پس از ٤۰ دقیقه ایسکمی را گزارش نموده است تائید می‌شود(۲٦). 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 واقعیت را منعکس می‌کند که اگر چه فیلتراسیون صورت گرفته است، مایع ارائه شده به توبول‌ها به روش موثری باز جذب نشده است. این امر می‌تواند حاصل از آسیب به سلول‌های اپی‌تلیایی 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 کاملا 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.

## نتیجه گیری

آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد موجب ایجاد اختلالات همودینامیک و دفعی کلیه می‌گردد و استفاده از ممانعت کننده اختصاصی گیرنده نوع یک آنژیوتنسین 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 physiolgy 2003; 88(4):483-490.

2. Allen Am, Zhu J, Sohn F. Localization and function of angiotensin $AT_1$ recptors. 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 $AT_1$ 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 $AT_1$ 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 Nephol 2000; 11:1278-1286.
13. Wilkes BM, Bellucci A. Proprerties of glomerular angiontensin 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 filteration 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 indueed mesengial call 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 F[1], Shid Moosavi SM[2], Oji SM[3], Hajizadeh S[4]

## 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 excretoy 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.