

Protective Effects of Angiotensin II AT1 Receptors Blockade against Brain Injury in Experimental Model of Stroke in Rat

Panahpour H*¹, Nekooeian AA², Dehghani GA³

¹Department of Physiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

²Department of Pharmacology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³Department of Physiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

*Corresponding Author: Tel/Fax: +98451-5510057 E-mail: h.Panahpour @arums.ac.ir

Received: 13 Jan 2014 Accepted: 19 May 2014

ABSTRACT

Background & objectives: Ischemic stroke remains the third leading cause of invalidism and death in industrialized countries. It is suggested that renin-angiotensin system (RAS) may contribute in stroke related pathogenic mechanisms and involve in the ischemic brain damage. This study designed to investigate the role of angiotensin II (Ang II) in conjunction with AT₁ receptors in treatment of the brain injuries following transient focal cerebral ischemia in rats.

Methods: Forty eight male Sprague-Dawley rats were studied in four groups. Sham group, ischemic control group and two ischemic groups that received candesartan (0.1mg/kg, or 0.5mg/kg) at the beginning of reperfusion period. Transient focal cerebral ischemia was induced by 60 minutes occlusion of the middle cerebral artery, followed by 24 hours reperfusion. At the end of the reperfusion period, neurological deficit score (NDS) was performed. Total cortical and striatal infarct volumes were determined using triphenyltetrazolium chloride (TTC) staining technique.

Results: Animals in sham operated group had normal motor function and no ischemic lesions were observed in cortical or striatal regions. Occurring ischemia in ischemic control group that received vehicle produced considerable infarction in cortex ($253\pm 15\text{mm}^3$) and striatum ($92\pm 7\text{mm}^3$), as well as these animals had sever impaired motor dysfunctions. Blocking of AT₁ receptors with candesartan (0.1mg/kg or 0.5mg/kg) improved neurological outcome and significantly lowered cortical and striatal infarct volumes relative to ischemic control group.

Conclusion: The findings of the present study indicated that stimulation of AT₁ receptors by Ang II involved in ischemia/reperfusion injuries and blocking of AT₁ receptors can decrease ischemic brain injury and improve neurological outcome.

Keywords: Stroke, AT1 Receptor, Candesartan, Rat

بررسی اثرات درمانی مهار گیرنده های نوع یک آنژیوتانسین دو در کاهش ضایعه مغزی در مدل آزمایشگاهی سکنه مغزی در موش صحرایی

حمداله پناهپور*^۱، علی اکبر نکوئیان^۲، غلامعباس دهقان^۳

^۱ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ^۲ گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران ^۳ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
*نویسنده مسئول: تلفاکس: ۰۵۱-۵۵۱۰۰۵۷ پست الکترونیک: h.Panahpour@arums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: سکنه مغزی سومین عامل مرگ و معلولیت در جوامع صنعتی است. پیشنهاد شده است که سیستم رنین-آنژیوتانسین ممکن است در مکانیسمهای پاتولوژیک سکنه مغزی نقش داشته باشد. هدف از این مطالعه بررسی اثرات درمانی مهار گیرنده های AT1 آنژیوتانسین دو بر ضایعه ایسکمیک مغزی می باشد. این مطالعه با استفاده از مدل آزمایشگاهی ایسکمی موضعی مغز در موش صحرایی با فشار خون طبیعی انجام شده است.

روش کار: در این تحقیق تعداد ۴۸ عدد موش صحرایی نر از نژاد Sprague - Dawley در چهار گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه شاهد، گروه کنترل ایسکمیک و دو گروه ایسکمیک که داروی کندسارتان را (با دوزهای ۰/۱ میلی گرم بر کیلو گرم یا ۰/۵ میلی گرم بر کیلو گرم) در آغاز مرحله برقراری مجدد جریان خون پس از وقوع ایسکمیک دریافت کردند. ایسکمی موضعی با استفاده از تکنیک انسداد شریان میانی مغز توسط فیلامان مخصوص در نیمکره راست مغز حیوانات به مدت یک ساعت ایجاد شد. در این حیوانات ۲۴ ساعت پس از پایان ایسکمیک اختلالات حرکتی با استفاده از آزمون نورولوژیک ویژه ای ارزیابی شد و حجم ضایعه مغزی ایجاد شده با استفاده از تکنیک رنگ آمیزی با تری فنیل تترازولیم کلرید تعیین شد.

یافته ها: حیوانات گروه شاهد عملکرد حرکتی طبیعی داشتند (نمره آزمون نورولوژیک ۱) و آسیب ایسکمیک در نواحی قشری و زیر قشری مغز آنها مشاهده نشد. وقوع ایسکمیک در گروه کنترل سبب ایجاد حجم ضایعه قابل ملاحظه ای در قشر مغز (۲۵۳±۱۵ میلیمترمکعب) و نواحی زیر قشری (۹۲±۷ میلیمتر مکعب) شد و حیوانات این گروه اختلالات حرکتی شدیدی داشتند. مهار گیرنده های AT1 آنژیوتانسین دو با داروی کندسارتان (با دوزهای ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم یا ۰/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) اختلالات حرکتی ناشی از ایسکمیک را کاهش داد و حجم ضایعه مغزی را در نواحی قشری و زیر قشری مغز بطور معنی داری کاهش داد.

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه نشان می دهد که آنژیوتانسین دو از طریق تحریک گیرنده های AT1 در ایجاد ضایعه ایسکمیک مغزی نقش دارد. و مهار این گیرنده ها می تواند حجم ضایعه ایسکمیک مغزی را کاهش داده و اختلالات حرکتی ناشی از سکنه مغزی را بهبود ببخشد.

کلمات کلیدی: سکنه مغزی، گیرنده های AT1، کندسارتان، موش صحرایی

دریافت: ۹۲/۱۰/۲۳ پذیرش: ۹۳/۲/۲۹

مقدمه

شناسایی بهتر پاتوفیزیولوژی این بیماری و معرفی روشهای درمانی جدید صورت می گیرد. سیستم رنین - آنژیوتانسین در بدن انسان نقش مهمی در کنترل فشار خون و هموستاز آب و نمک دارد. این سیستم علاوه بر عملکردهای فیزیولوژیک متعددی

سکنه مغزی سومین عامل مرگ و معلولیت در جوامع صنعتی است [۱] و تاکنون درمان موثری برای آن پیدا نشده است. امروزه مطالعات وسیعی با استفاده از مدل‌های حیوانی سکنه مغزی با هدف

انجام آزمایشات استفاده شد. آزمایشات بر اساس رعایت اصول اخلاقی مراقبت و کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. حیوانات آزادانه دسترسی به آب و غذا داشتند و در محیطی با تهویه و دمای مناسب (۲۴-۲۲ درجه سانتیگراد) نگهداری شدند.

پروتکل تحقیق

ارزیابی اختلالات حرکتی نورولوژیک و حجم ضایعه مغزی در چهار گروه به شرح زیر مورد مطالعه قرار گرفت. گروه شاهد ($n = 12$): در این گروه حیوان بیهوش شده و جراحی ناحیه گردن انجام شد. شریان کاروتید راست و شاخه های آن از بافتهای اطراف جدا شدند اما انسداد شریان میانی مغز صورت نگرفت.

گروه ایسکمیک ($n = 12$): در این گروه ایسکمیک مغزی با انسداد شریان میانی مغز در نیمکره راست به مدت ۱ ساعت ایجاد شد. در پایان دوره ایسکمیک و شروع برقراری مجدد جریان خون به حیوان محلول کربنات سدیم ۰/۱ نرمال (۱ میلی لیتر بر کیلو گرم) بصورت داخل وریدی تزریق شد.

گروه کندسارتان یک ($n = 12$): در این گروه ایسکمیک مغزی همانند گروه قبل ایجاد شد و حیوان داروی کندسارتان (۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم) را در پایان دوره ایسکمیک و شروع برقراری مجدد جریان خون بصورت داخل وریدی دریافت کرد.

گروه کندسارتان دو ($n = 12$): در این گروه ایسکمیک مغزی همانند گروه قبل ایجاد شد و حیوان داروی کندسارتان (۰/۵ میلی گرم بر کیلو گرم) را در پایان دوره ایسکمیک و شروع برقراری مجدد جریان خون بصورت داخل وریدی دریافت کرد.

تعدادی از حیوانات مورد مطالعه در گروههای آزمایشی ($n=4$) بطور تصادفی انتخاب شده و برای ثبت فشار خون مورد مطالعه قرار گرفتند. در این حیوانات شریان دمی کانول گذاری شده و فشار خون بطور مداوم از ده دقیقه قبل از ایسکمیک تا ده دقیقه پس از پایان این دوره ثبت شد.

که دارد، در روندهای پاتولوژیکی چون آسیب ایسکمیک اندامهای حیاتی بدن چون قلب [۲] و کلیه [۳] نقش دارد. پیشنهاد شده است که سیستم رنین - آنژیوتانسین و پپتید فعال آن آنژیوتانسین دو ممکن است در روندهای پاتولوژیک مربوط به سکنه مغزی دخالت داشته باشد. پیشنهاد شده است که سیستم رنین - آنژیوتانسین ممکن است در کاهش شیوع سکنه مغزی و حتی در کاهش آسیب نوروپس از وقوع سکنه مغزی نقش داشته باشد [۴]. مطالعات قبلی ما نشان داده است که مهار آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین با استفاده از انالپریل^۱ در مرحله قبل از ایسکمیک [۵] و پس از وقوع ایسکمیک [۶] می تواند حجم ضایعه مغزی را کاهش داده و شدت ادم مغزی ایجاد شده را تقلیل دهد. همچنین گزارش شده است که مهار گیرنده های نوع یک آنژیوتانسین دو (AT1) با تجویز کندسارتان^۲ در مرحله قبل از ایسکمیک در موش صحرایی با فشار خون طبیعی [۷] و فشار خون بالا [۸] اختلالات حرکتی ناشی از ایسکمیک را بهبود داده و حجم ضایعه مغزی را کاهش می دهد. اما گزارشها در خصوص اثرات مهار گیرنده های AT1 در مرحله پس از وقوع ایسکمیک به شکل مداخله درمانی محدود است. با توجه به ضرورت بررسی کارآئی این مداخله به شکل درمان پس از وقوع سکنه مغزی در این مطالعه اثرات مهار گیرنده های AT1 با تجویز کندسارتان پس از وقوع ایسکمیک مورد مطالعه قرار می گیرد. کند سارتان به عنوان آنتاگونیست گیرنده های AT1 به آسانی از سد خونی مغزی عبور می کند و قادر است گیرنده های AT1 مغزی را بطور موثر و طولانی مدت مهار کند [۹،۱۰].

روش کار

در این مطالعه از موش صحرایی نر نژاد Sprague - Dawley با محدوده وزنی ۳۲۰-۲۸۰ گرم برای

¹Enalapril

²Candesartan

روش جراحی

برای ایجاد ایسکمی موضعی مغز از روش انسداد شریان میانی مغز با استفاده از فیلامان مخصوص^۱ استفاده شد [۶]. حیوان با تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات (۴۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم) بیهوش شد. با استفاده از یک سیستم کنترل فیدبکی دمای بدن در محدوده 37 ± 0.5 درجه سانتیگراد حفظ شد. برشی به اندازه ۲ سانتیمتر در ناحیه قدامی گردن حیوان ایجاد شد. پس از آن شریان کاروتید مشترک راست تا محل انشعاب به شاخه های خارجی و داخلی به آرامی از بافت های اطراف بویژه عصب واگ جدا شد. شاخه های فرعی کاروتید خارجی کوتتری شد و این شریان بطور دائمی مسدود شد.

شریانهای کاروتید مشترک و کاروتید داخلی بطور موقت با استفاده از میکروکلمپ مسدود شد. در شریان کاروتید خارجی برش کوچکی ایجاد شده و فیلامان نایلون ۰-۳ با پوشش پلی-ال-لیزین^۲ از محل برش ایجاد شده در کاروتید خارجی به کاروتید داخلی هدایت شد. اطراف محل برش با گره ای از نخ سیلک ۰-۵ برای جلوگیری از خونریزی مسدود شد. میکروکلمپ از روی شریان کاروتید داخلی برداشته شده و فیلامان از مسیر شریان کاروتید داخلی به سمت حلقه ویلیس هدایت شد تا شریان میانی مغز را مسدود سازد. پس از یک ساعت انسداد شریان میانی مغز با خارج کردن فیلامان جریان خون مجدداً در مسیر مذکور برقرار شد.

ارزیابی اختلالات حرکتی نورولوژیک

۲۴ ساعت پس از پایان ایسکمی حیوانات از نظر بروز اختلالات حرکتی ناشی از ایسکمی با استفاده از یک آزمون ۵ نمره ای ویژه مورد ارزیابی قرار گرفتند [۶]. در این آزمون به حیوانی که از نظر حرکتی طبیعی بوده و اختلال حرکتی نداشت نمره ۱ داده می شد. اگر به هنگام آویزان شدن حیوان از دم

خم شدن پای جلو سمت مقابل ضایعه مشاهده می شد حیوان نمره ۲ دریافت می کرد. اگر حیوان به هنگام قرار گرفتن در سطح صاف حرکت چرخشی به سمت مقابل ضایعه داشت نمره ۳ می گرفت و اگر قادر به ایستادن روی پاهایش نبود و فاقد رفلکس به پا خواستن بود^۳ نمره ۴ دریافت می کرد. زمانیکه حیوان فاقد حرکت خودبخودی بود نمره ۵ به حیوان اختصاص داده می شد.

تعیین حجم ضایعه مغزی

۲۴ ساعت پس از پایان دوره ایسکمی، حیوان زیر بیهوشی عمیق کشته شد. مغز حیوان خارج شده و به مدت ۵ دقیقه در نرمال سالین سرد قرار گرفت تا قوام لازم جهت برش با استفاده از ماتریکس مخصوص را پیدا کند. شش برش به ضخامت ۲ میلیمتر از مغز حیوان تهیه شد. برشها با غوطه ور شدن در محلول ۲ درصد تری فینیل تترازولیوم کلراید^۴ در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۱۰ دقیقه رنگ آمیزی شد. پس از آن با استفاده از یک دوربین دیجیتال متصل به کامپیوتر از برشها تصویربرداری شد. با استفاده از نرم افزار تصویر NIH Image analyzer سطح ناحیه ضایعه و دو نیمکره در هر برش اندازه گیری شد و با کمک قالب تعریف شده در نرم افزار Excel حجم ضایعه مغزی ایجاد شده و درصد وقوع ضایعه ایسکمیک در کورتکس و نواحی زیرقشری مغز با حذف اثر ایجاد شده توسط ادم مغزی محاسبه شد.

تجزیه و تحلیل آماری

برای آنالیز آماری از نرم افزار آماری Sigma stat استفاده شد. بیشتر داده ها بصورت میانگین \pm خطای معیار استاندارد بیان شده است. برای مقایسه نتایج از آزمونهای آماری آنالیز واریانس و T-test استفاده شد. برای مقایسه داده های مربوط به آزمون نورولوژیک از آزمون Mann-Whitney استفاده

³ Righting Reflex

⁴ Triphenyltetrazolium Chloride

¹ Intraluminal Filament Method

² Ploy-L-Lysine

ارزیابی اختلالات حرکتی نورولوژیک

در حالیکه حیوانات گروه شاهد از نظر حرکتی طبیعی بوده و هیچگونه اختلال حرکتی نداشتند. ۲۴ ساعت پس از وقوع ایسکمی اختلالات حرکتی شدیدی در حیوانات گروه کنترل ایسکمیک مشاهده شد. مهار گیرنده های AT1 آنژیوتانسین دو با داروی کندسارتان (با دوزهای ۰/۱ میلی گرم بر کیلو گرم یا ۰/۵ میلی گرم بر کیلو گرم) در هر دو گروه کندسارتان یک و دو بطور معنی داری نمره آزمون نورولوژیک را نسبت به گروه کنترل کاهش داده و اختلالات حرکتی ناشی از ایسکمی را بهبود بخشید. میانه نمره آزمون نورولوژیک (در دامنه ۲۵-۷۵ درصد) در گروه کنترل ۳ (با دامنه ۴-۳) می باشد و تجویز کندسارتان بطور معنی داری آنرا در گروه کندسارتان یک با میانه ۲ (با دامنه ۱-۲) و $P=0/003$ و گروه کندسارتان دو با میانه ۱ (با دامنه ۱-۲)، $P=0/003$ کاهش داد.

ارزیابی حجم ضایعه مغزی

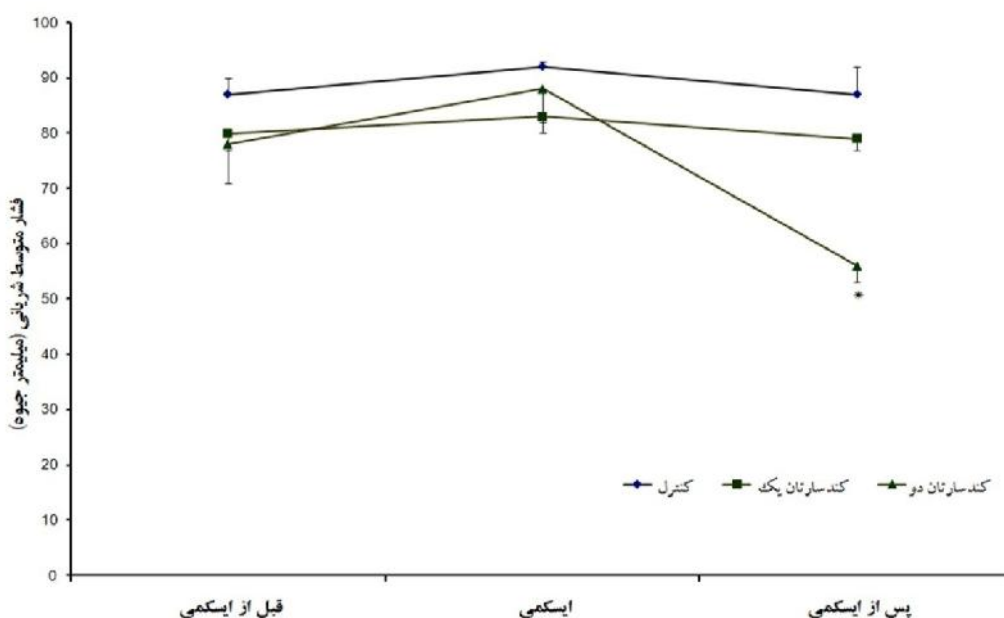
شده و نتایج بر مبنای میانه در متن بیان شد. مقادیر $P<0/05$ معنی دار تلقی شد.

یافته ها

ارزیابی نتایج ثبت فشار خون شریانی

نتایج حاصل از ثبت مداوم فشار خون از ۱۰ دقیقه قبل از وقوع ایسکمی تا ۱۰ دقیقه پس از پایان این دوره نشان داد که فشار خون متوسط شریانی ثبت شده از گروه کنترل ایسکمیک با فشار خون ثبت شده از گروه کندسارتان یک (۰/۱ میلی گرم بر کیلو گرم) در مرحله قبل از ایسکمی، حین ایسکمی و پس از آن تفاوت معنی داری نداشت. همچنین فشار خون ثبت شده از گروه کندسارتان دو (۰/۵ میلی گرم بر کیلو گرم) در مرحله قبل از ایسکمی و حین ایسکمی با این دو گروه متفاوت نبود اما در مرحله پس از پایان ایسکمی و به دنبال تجویز داروی کندسارتان با دوز (۰/۵ میلی گرم بر کیلو گرم) فشار خون بطور معنی داری کاهش یافت ($P<0/05$) (شکل ۱).

شکل ۱. فشار خون متوسط شریانی در حیوانات گروه ایسکمیک و گروههای درمان شده با کندسارتان: کندسارتان یک (۰/۱ میلی گرم بر کیلو گرم) و کندسارتان دو (۰/۵ میلی گرم بر کیلو گرم) (* نسبت به گروه کنترل $P<0/05$).



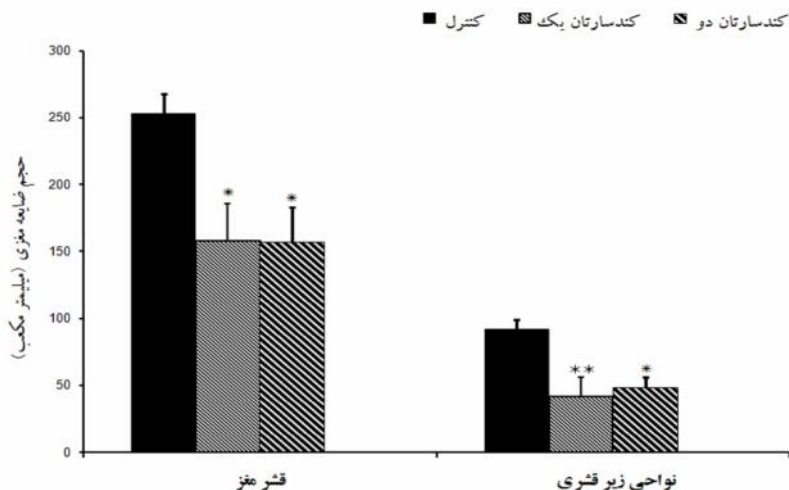
بطور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل ایسکمیک کاهش داد. همچنین تجویز کندسارتان با دوز (۰/۵ میلی گرم بر کیلو گرم) حجم ضایعه مغزی در نواحی قشری ($P < 0/05$) و زیر قشری ($P < 0/05$) مغز را بطور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل ایسکمیک کاهش داد اما اثرات این دو دوز درمانی از داروی کندسارتان تفاوت معنی داری با همدیگر نداشت (شکل‌های ۲ و ۳).

در برشهای تهیه شده از مغز حیوانات گروه شاهد ضایعه ای مشاهده نشد. اما وقوع ایسکمیک در مغز حیوانات گروه کنترل ایسکمیک ضایعه شدیدی با حجم 253 ± 15 میلی‌متر مکعب در نواحی قشری و 92 ± 7 میلی‌متر مکعب در نواحی زیرقشری نیمکره راست مغز ایجاد کرد (شکل ۳). درمان با کندسارتان با دوز ۰/۱ میلی گرم بر کیلو گرم حجم ضایعه مغزی در نواحی قشری ($P < 0/05$) و زیر قشری ($P < 0/01$) مغز را

شکل ۲. نمونه ای از تصاویر برشهای مغزی تهیه شده از مغز موش صحرانی ۲۴ ساعت پس از ایسکمیک (۶۰ دقیقه) یا جراحی در گروههای آزمایشی. منطقه سالم به رنگ تیره و ناحیه ایسکمیک به رنگ روشن مشاهده می شود.



شکل ۳. حجم ضایعه مغزی در حیوانات گروه ایسکمیک و گروههای درمان شده با کندسارتان: کندسارتان یک (0.1mg/kg) و کندسارتان دو (0.5mg/kg) ۲۴ ساعت پس از وقوع ایسکمیک مغزی (* نسبت به گروه کنترل $P < 0/05$, ** نسبت به گروه کنترل $P < 0/01$).



بحث

بسیاری از عملکردهای آنژیوتانسین دو به عنوان پپتید فعال سیستم رنین - آنژیوتانسین از طریق گیرنده های AT1 آن صورت می گیرد. از آنجائیکه این گیرنده ها در روندهای پاتولوژیک مرتبط با سکتة مغزی چون فشار خون بالا، ترمبوز شریانی و هیپرتروفی قلب نقش دارند [۱۱]. ممکن است آنژیوتانسین دو از طریق تحریک این گیرنده ها در تشدید ضایعات ایسکمیک مغزی دخالت داشته باشد. برای بررسی این فرضیه نقش گیرنده های AT1 و اثرات درمانی مهار آن با تجویز کندسارتان پس از وقوع سکتة مغزی در موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج این مطالعه نشان داد که مهار گیرنده های AT1 با تجویز در مانی کندسارتان پس از وقوع سکتة مغزی حجم ضایعه مغزی ایجاد شده در قشر مغز و نواحی زیر قشری را کاهش داد و اختلالات حرکتی ناشی از ایسکمی مغزی را بهبود بخشید. یافته های این مطالعه با گزارشهای سایر محققین که نشان دادند پیش درمانی کندسارتان حجم ضایعه مغزی را پس از ایسکمی موضعی موقت در موش صحرایی با فشار خون طبیعی [۷] و یا ایسکمی موضعی دائمی موش صحرایی فشار خون بالا [۸] کاهش می دهد، همخوانی دارد. همچنین گزارش شده است که ایربساتان آنتاگونیست دیگر گیرنده های AT1 اختلالات حرکتی ناشی از ایسکمی مغزی را کاهش داده است [۱۲]. در مقابل گزارش دیگری حاکی از اینست که مهار گیرنده های AT1 با پیش درمانی کندسارتان بصورت دوزهای متعدد در روزهای متوالی (۱۰ میلی گرم بر کیلو گرم بر روز- به مدت ۱۲ روز) نتوانست اثرات محافظتی نسبت به ضایعه ایسکمیک مغزی ایجاد کند [۱۳]. پیشنهاد شده است علت این تناقض و تفاوت اثرات ناشی از افت فشار خون است. چرا که این محققین افت معنی دار فشار خون را قبل، بعد و در طی ایسکمی گزارش کردند.

افت شدید فشار خون جریان خون ناحیه ایسکمیک را با شدت بیشتری محدود کرده و اثر محافظتی مهار گیرنده های AT1 را تحت تاثیر قرار می دهد [۱۴]. در این مطالعه درمان با دوز بالای کندسارتان (۵/۰ میلی گرم بر کیلو گرم) نتوانست اثر محافظتی بیشتری را نسبت به دوز پایین آن (۱/۰ میلی گرم بر کیلو گرم) ایجاد کند و این می تواند به دلیل افت فشار خون پس از تجویز دوز بالای این دارو باشد. همسو با نتایج سایر محققین به نظر می رسد ارتباط نزدیکی بین فشار خون و اثرات محافظتی مهار گیرنده های کندسارتان AT1 وجود دارد و در صورت بروز افت فشار خون اثرات محافظتی این مداخله تحت تاثیر قرار خواهد گرفت.

هر چند مکانیسم دقیق اثرات محافظتی مهار گیرنده های AT1 بطور کامل روشن نیست. مکانیسمهای متعددی در این خصوص مطرح می باشد. از این جمله به تثبیت خودتنظیمی عروق مغزی اشاره کرد که در طی ایسکمی مغز دچار اختلال می گردد [۱۵]. اثرات ضد آپوپتوزیس نیز ممکن است در این خصوص مطرح باشد [۱۶]. کاهش تولید محصولات فعال اکسیژن [۱۳] و اثرات آنتی اکسیدانی [۱۷] نیز از مکانیسمهای مطرح می باشند. همچنین پیشنهاد شده است تشدید تحریک گیرنده های AT2 به دنبال مهار گیرنده های AT1 نیز ممکن است در اثرات محافظتی مهار گیرنده های AT1 نقش داشته باشد [۱۸].

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد آنژیوتانسین دو از طریق گیرنده های AT1 می تواند نقش مهمی در ایجاد ضایعه مغزی داشته باشد و مهار این گیرنده ها با تجویز درمانی کندسارتان می تواند ضمن کاهش ضایعه مغزی اختلالات حرکتی ناشی از سکتة مغزی را بهبود بخشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از دکتر عابدین وکیلی از دانشگاه علوم پزشکی سمنان و پروفسور مهمت کایا از دانشگاه

استانبول ترکیه به جهت راهنماییهای ارزشمندشان تشکر و سپاسگزاری می شود.

References

- 1- Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA. Pathobiology of ischemic stroke: an integrated view. *Trends Neurosci*, 1999 Sep, 22: 391-7.
- 2- Ferrari R, Cargnoni A, Curello S, Ceconi C, Boraso A, Visioli O. Protection of the ischemic myocardium by the converting-enzyme inhibitor zofenopril: insight into its mechanism of action. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992 Nov, 20:694-704.
- 3- Kohara K, Mikami H, Okuda N, Higaki J, Ogihara T. Angiotensin blockade and the progression of renal damage in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 1993 Jun, 21:975-9.
- 4- Saad MA, Abbas AM, Boshra V, Elkhateeb M, El Aal IA. Effect of angiotensin II type 1 receptor blocker, candesartan, and beta 1 adrenoceptor blocker, atenolol, on brain damage in ischemic stroke. *Acta Physiol Hung*. 2010 Jun, 97(2):159-71.
- 5- Panahpour H, Nekoeian A, Dehghan GA. Inhibition of angiotensin-converting enzyme reduces cerebral infarction size in experimental-induced focal cerebral ischemia in the rat. *Iranian J Med Sci*. 2007 Mar, 32(1):12-7.
- 6- Panahpour H, Dehghani GA. Attenuation of focal cerebral ischemic injury following post-ischemic inhibition of angiotensin converting enzyme (ACE) activity in normotensive Rat. *Iran Biomed J*. 2012 Oct, 16: 202-8.
- 7- Engelhorn T, Goerike S, Doerfler A, Okorn C, Forsting M, Heusch G, et al. The angiotensin II type 1-receptor blocker candesartan increases cerebral blood flow, reduces infarct size, and improves neurologic outcome after transient cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004 Apr, 24(4):467-74.
- 8- Ito T, Yamakawa H, Bregonzio C, Terron JA, Falcon-Neri A, Saavedra JM. Protection against ischemia and improvement of cerebral blood flow in genetically hypertensive rats by chronic pretreatment with an angiotensin II AT₁ antagonist. *Stroke*. 2002 Sep, 33(9):2297-303.
- 9- Culman J, Blume A, Gohlke P, Unger T. The renin-angiotensin system in the brain: possible therapeutic implications for AT₁-receptor blockers. *J Hum Hypertens*. 2002 Aug, 16 3:S64-70.
- 10- Gohlke P, Von Kugelgen S, Jurgensen T, Kox T, Rascher W, Culman J, et al. Effects of orally applied candesartan cilexetil on central responses to angiotensin II in conscious rats. *J Hypertens*. 2002 May, 20: 909-18.
- 11- Thone-Reineke C, Zimmermann M, Neumann C, Krikov M, Li J, Gerova N, et al. Are angiotensin receptor blockers neuroprotective? *Curr Hypertens Rep*. 2004 Aug, 6:257-66.
- 12- Dai WJ, Funk A, Herdegen T, Unger T, Culman J. Blockade of central angiotensin AT₁ improves neurological outcome and reduces expression of AP-1 transcription factors after focal brain cerebral ischemia in rats. *Stroke*. 1999 Nov, 30: 2391-2399.
- 13- Sugawara T, Kinouchi H, Oda M, Shoji H, Omae T, Mizoi K. Candesartan reduces superoxide production after global cerebral ischemia. *Neuroreport*. 2005 Mar, 16:325-8.
- 14- Saavedra JM, Ito T, Nishimura Y. The role of angiotensin II AT₁-receptors in the regulation of the cerebral blood flow and brain ischemia. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2001 Sep, 2: 102-109.
- 15- Nishimura Y, Ito T, Saavedra JM. Angiotensin II AT₁ blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*. 2000 Oct, 31: 2478-86.

- 16- Blume A, Herdegen T, Unger T. Angiotensin peptides and inducible transcription factors. *J Mol Med.* 1999 Mar, 77: 339–357.
- 17- Panahpour H, Bohlooli Sh, Motavallibashi SE. Antioxidant Activity-Mediated Neuroprotective Effects of an Antagonist of AT1 Receptors, Candesartan, against Cerebral Ischemia and Edema in Rats. *Neurophysiology* , 2013 Nov, 45(Issue 5-6): 441-447
- 18- Faure S, Bureau A, Oudart N, Javellaud J, Fournier A, Achard JM. Protective effect of candesartan in experimental ischemic stroke in the rat mediated by AT2 and AT4 receptors. *J Hypertens.* 2008 Oct, 26(10):2008-15.