مقاله پژوهشی

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دوره ۳۱ شماره ۴ زمستان ۱۳۸۸ صفحات ۶۴- ۵۹

تاثیر آملودیپین بر استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی در خرگوش های دریافت کننده رژیم غذایی با کلسترول بالا

مصطفی محمدی: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز: نویسنده رابط
Email: M.Mohammadin@yahoo.com
ایرج صالحی : گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان
فرهاد قدیری صوفی: گروه فیزیولوژی،دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
فریبا میرزایی: گروه فیزیولوژی،دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
ناصر اصلان آبادی: گروه قلب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
هادی ابراهیمی: گروه فیزیولوژی،دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
منصور وطن خواه: مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
زیبا شعاریان ستاری : گروه فیزیولوژی،دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۵/۲۲ ، پذیرش: ۸۸/۱۰/۱۴

چکیده

زمینه و اهداف: استرس اکسیداتیو عبارت از عدم تعادل بین تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن و ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی بدن است. هدف از تحقیق حاضر بررسی تاثیر آملودیپین بر دفاع آنتی اکسیدانی در آترواسکلروز می باشد.

روش بررسی: تعداد ۳۶ خرگوش سفید نر از نژاد نیوزیلند را به چهار گروه ۹ تایی 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 حیوانات بیهوش شدند و نمونه های خونی و بافتی قلب تهیه شد.

یافته ها: مقادیر کلسترول و تری گلیسرید در گروه کلسترول نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری داشت ($P< ۰/۰۱$). [کلسترول ۰/۰۶ ± ۸۶۰/۳ در مقایسه با گروه کنترل ۰/۶ ± ۴۹/۱ ، و تری گلیسری در گروه کلسترول ۲/۵ ± ۴۴۶/۶ ، کنترل ۱/۷ ± ۹۵/۵] در رژیم غذایی پر کلسترول باعث کاهش اندکی در میزان فعالیت سوپر اکساید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و گلوتاتیون ردوکتاز (GR) در بافت قلب گردید. مصرف آملودیپین موجب افزایش معنی داری ($p<۰/۰۱$) در غلظت آنزیم های فوق در هر دو گروه کلسترول + آملودیپین و گروه آملودیپین گردید [آنزیم SOD در گروه آمیلودیپین ۰/۲۴ ± ۳/۱۱ ، در گروه کلسترول + آمیلودیپین ۰/۱۳ ± ۲/۹۴ در مقایسه با گروه کنترل ۰/۱۶ ± ۲/۰۴ گروه کلسترول ۰/۱۹ ± ۱/۹۴]. [آنزیم GPX در گروه آمیلودیپین ۲۴ ± ۴۶۹ ، در گروه کلسترول + آمیلودیپین ۳۱ ± ۴۵۸ در مقایسه با گروه کنترل۲۶ ± ۳۵۶ گروه کلسترول ۲۲ ± ۲۶۴] . [آنزیم GR در گروه آمیلودیپین ۰/۰۴ ± ۰/۳۲، در گروه کلسترول + آمیلودیپین ۰/۰۴ ± ۰/۳۴ در مقایسه با گروه کنترل ۰/۰۱ ± ۰/۲۴ گروه کلسترول ۰/۰۳ ± ۰/۲۲]. مصرف آملودیپین موجب کاهش معنی داری ($p<۰/۰۱$) در میزان MDA گردید [MDA در گروه آمیلودیپین ۰/۶ ± ۸/۶۳ ، در گروه کلسترول + آمیلودیپین ۱/۴ ± ۱۱/۱۸ کنترل ۰/۸ ± ۸/۷۱ گروه کلسترول ۱/۱ ± ۱۴/۳۸] .

نتیجه گیری: مصرف آملودیپین با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش سطح MDA در بافت قلب دارای آثار مفید برای جلوگیری از عوارض آترواسکلروز و آسیب‌های عروقی ایجاد شده در اثر استرس اکسیداتیو بدنبال این بیماری می‌باشد.

کلمات کلیدی: آترواسکلروز، استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی، آملودیپین

مقدمه

با وجود پیشرفتهای قابل توجه در علوم پزشکی هنوز آتروسکلروز یکی از علل اصلی بیماریهای قلبی عروقی محسوب می شود و بهبود پلاکهای آترواسکلروزی یکی از اهداف مهم در تحقیقات امروز علوم پزشکی است (۱). این بیماری یک فرایند عروقی پیشرونده با منشاء ساب اندوتلیال است که در اثر عوامل خطر مختلف شروع می شود و بتدریج به صورت پلاکهای

آترواسکلروزی شامل ورقه‌های چربی (Fatty streak)، پلاکهای فیبروزی و پلاکهای پیشرفته با کمپلکس متشکل از لیپیدهای داخل و خارج سلولی، سلولهای عضلهٔ صاف، ماکروفاژها، پلاکتها، یونهای کلسیم، بافت همبند و آمینوگلیکانها همراه با ضخیم شدن جدار عروق و از دست رفتن الاستیسیته آنها تظاهر پیدا می‌کند. این بیماری برحسب وسعت و محل ضایعه عوارض متعددی از جمله انواع بیماریهای قلبی عروقی را بدنبال خواهد داشت که درمان آن مشکل و پیچیده است (۲). اکنون رژیم غذایی پرچربی بعنوان یکی از عوامل خطر مولد آتروسکلروز و افزایش دهنده سطوح پلاسمایی لیپیدها و لیپوپروتئین‌ها هم در انسان و هم در مدلهای تجربی بویژه در خرگوش به اثبات رسیده است (۳-۱). استرس اکسیداتیو که عبارت از عدم تعادل بین تولید رادیکالهای آزاد اکسیژن و ظرفیت دفاع آنتی اکسیدانی بدن می باشد، به شدت با آترواسکلروز و عوارض آن در ارتباط است. افزایش تولید رادیکالهای آزاد ممکن است سیستم دفاع آنتی آکسیدان را درهم شکسته و استرس اکسیداتیو از طریق اکسیداسیون و آسیب رساندن به بسیاری از ماکرومولکولها از قبیل لیپیدها، پروتئین‌ها، DNA و RNA و باعث تشدید عوارض بیماریهای قلبی عروقی در روند آترواسکلروز گردد (٤و٥). امروزه مطالعات جدیدی در رابطه با داروهای آنتاگونیست کلسیم در حال انجام است و احتمال می رود که داروهای آنتاگونیست کلسیم بعنوان درمانهای آینده در آترواسکلروز معرفی گردند (٦). بررسی ها نشان داده اند که داروهای آنتاگونیست کلسیم می توانند پیشرفت آترواسکلروز را محدود نموده و میزان بروز حوادث قلبی عروقی را کاهش دهند (۷). از طرفی مطالعات ارتباط بین داروهای بلوکه کننده کلسیم و مکانیسم های دخیل در بروز پدیده آترواسکلروز از جمله استرس اکسیداتیو را تایید کرده اند (۵و۷و۸). بررسی های دیگر نیز فعالیت آنتی اکسیدانی این داروها بویژه آملودیپین را به اثبات رسانیده اند (۹-۱۰). اغلب مطالعات انجام شده بر روی ضایعات آترواسکلروتیک نظیر شریان آئورت صورت گرفته است (۷). ولی ما در بررسی خود اثرات آملودیپین را در زمینه رژیم آتروژن در بافت قلب مطالعه کردیم. بنابراین تغییرات حاصل از تعدیل استرس‌اکسیداتیو شامل آنزیمهای آنتی‌اکسیدان شامل SOD ، گلوتاتیون‌پراکسیداز وگلوتاتیون‌ردوکتاز و همچنین اکسیداسیون لیپیدها در اثر رادیکالهای آزاد به عنوان شاخص‌های استرس اکسیداتیو برحسب آنتاگونیست ها کا نال های کلسیم (داروی آملودیپین) و رژیم غذایی (کلسترول ۱٪) و اثرات متقابل آنها اهداف این تحقیق را در بافت قلب تشکیل می‌دهند.

مواد و روش ها

تعداد ۳٦ خرگوش سفید نر از نژاد نیوزیلند، با وزن ۰/۷۹± ۲/۲۰۰ کیلوگرم، به صورت تصادفی انتخاب شده و در 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(۱۱)، گروه اول و دوم از رژیم غذایی معمولی و گروه سوم و چهارم از رژیم غذایی پرکلسترول استفاده کردند. کلسترول به میزان ۲ ٪ با غذای روزانه مخلوط می شد. 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. پس از پایان هشت هفته، بیهوشی عمومی حیوانات با کتامین (۳۰ mg/kg) و تیوپنتال (۲۰mg/kg) انجام گردید. نمونه خون گرفته شده و بافت قلبی جدا شده و پس از هموژنیزه کردن بافت، مایع هموژن جداسازی شد. به منظور اندازه گیری استرس اکسیداتیو و دفاع آنتی اکسیدان ها بافت قلب در محلول بافر (1mM EDTA, 50mM Potassium Phosphate, pH=7.5) هموژنیزه گردید. سپس محلول هموژن سانتریفوژ شده و سوپرناتانت، برای برای تعیین سطح فعالیت آنزیم های SOD, GR,GPX و مقدار MDA مورد استفاده قرار گرفت. اندازه گیری آنتی‌اکسیدانهای ذکر شده به روش آنزیماتیک و اسپکتروفوتومتری با استفاده از کیتهای اختصاصی صورت گرفت. نمونه‌ها برای تعیین میزان غلظت لیپیدهای سرم خون شامل کلسترول تام و تری‌گلسیرید با استفاده از کیتهای اختصاصی مورد استفاده قرار گرفت.

محصول نهایی اکسیداسیون لیپیدها ترکیبی به نام Malondialdehyde (MDA) می باشد، لذا میزان MDA پلاسما به عنوان شاخص اکسیداسیون لیپیدها بر پایه واکنش با تیوباربیتوریک اسید (TBA) به شرح ذیل اندازه گیری شد. نیم میلی لیتر از پلاسما به سه میلی لیتر اسید فسفوریک یک درصد و یک میلی لیتر TBA شش دهم درصد و پانزده صدم میلی لیتر از هیدروکسی تولون بوتیره بیست درصد در متانول ۹۵ درصد اضافه گردید و پس از حرارت دادن در آب جوشیده به مدت ۴۵ دقیقه سرد شده و ۴ میلی لیتر ۱- بوتانل اضافه گردید. سپس فاز بوتانول با سانتریفوژ جداشد. میزان جذب در طول موج ۵۳۲nm با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری و مقایسه میزان جذب با منحنی استاندارد تعیین گردید. نتایج بصورت نانومول در میلی لیتر سرم بیان گردیدند (۱۲).

سوپراکسیددیسموتاز و گلوتاتیون‌پراکسیداز در گلبولهای قرمزلیز شده توسط کیت‌های تهیه شده از شرکت راندکس (Randox) اندازه‌گیری و نتایج بصورت واحد در گرم هموگلوبین بیان گردید. میزان کلسترول، تری‌گلسیرید توسط کیت پارس‌آزمون اندازه گیری گردید.

حداقل تعداد حیوانات در گروه های مورد مطالعه برای محاسبات آماری ۸ عدد بود. بررسی تفاوت بین میانگین میزان پراکسیداسیون لیپیدی و سطوح فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در

بین گروه‌های مختلف با کمک آزمون ANOVA یک طرفه و بدنبال آن آزمون Tukey انجام شد نتایج بصورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ±SD) ارائه شده‌اند. مقادیر $P<۰/۰۱$ بعنوان حداقل سطح معنی‌دار بودن تفاوت میانگین‌ها در نظر گرفته شد. برای آنالیز آماری از نرم افزار SPSS 10 و رسم نمودارها از برنامه Excel 2003 استفاده شد. نرمال بودن توزیع داده ها با آزمون Q-Q Plot مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها

بعد از اندازه گیری سطح کلسترول در چهار گروه مورد آزمایش و مقایسه نتایج حاصله از آنالیز آماری مشخص کرد 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 و گروه 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 آملودیپین کاهش یافته بود. با مقایسه دو گروه کلسترول و کلسترول+آملودیپین، مشخص شد که از نظر سطح کلسترول، بین این دو گروه اختلاف معنی داری وجود دارد ($P<$ ۰/۰۰۱) و سطح کلسترول در گروه کلسترول +آملودیپین، کاهش معنی داری یافته است. بین گروه آملودیپین و گروه کلسترول +آملودیپین نیز اختلاف معنی دار بود ($P<۰/۰۰۱$) (جدول ۱).

مقایسه بین گروهی نشان داد که از نظر میزان تری گلیسرید خون، بین گروهها اختلاف معنی داری وجود دارد ($P<۰/۰۰۱$). در مقایسه داخل گروهی ، نتایج حاکی از این بود که گروه کلسترول و گروه کلسترول +آملودیپین از نظر تری گلیسرید، نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری دارند و بین دو گروه کلسترول و کلسترول +آملودیپین نیز اختلاف معنی دار است ($P<۰/۰۰۱$). همچنین گروه کلسترول و کلسترول +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 گلیسرید بین این دو گروه اختلاف معنی داری وجود داشت ($P<۰/۰۰۱$) و میزان آن در گروه آملودیپین نسبت به گروه کنترل کاهش یافته بود. بنابراین نتایج نشان داد که آملودیپین در کاهش سطح کلسترول وتری گلیسرید موثر بوده ولی تاثیر آن بر کاهش تری گلیسرید بیشتر بوده است (جدول ۱).

میزان پراکسیداسیون لیپیدی (MDA پلاسما) در بافت قلب گروه کلسترول نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافته بود. مصرف آملودیپین به طور معنی داری باعث کاهش سطح MDA و در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدی در بافت قلب گردید (شکل ۱).

رژیم غذایی پر کلسترول موجب کاهش اندکی در فعالیت آنزیم سوپر اکساید دیسموتاز (SOD) گردید. اما مصرف آملودیپین به طور معنی داری باعث افزایش فعالیت این آنزیم در گروه های دریافت کننده داروی آملودیپین و دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین بافت قلب شده است (شکل ۲).

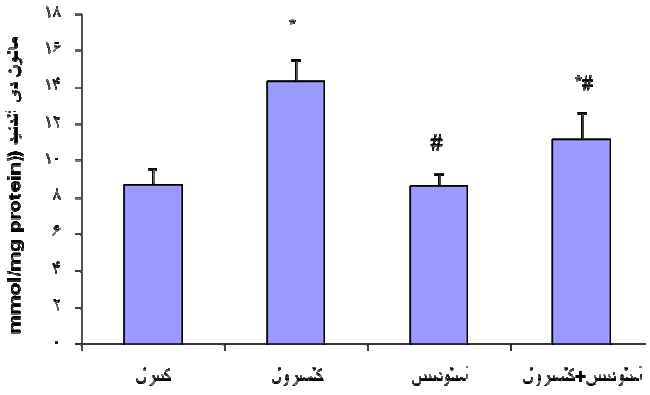
فعالیت آنزیم GPX پس از برقراری رژیم غذایی پر کلسترول کاهش یافته است. با تجویز آملودیپین در خرگوش های گروه های دریافت کننده داروی آملودیپین و دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین فعالیت آنزیم فوق افزایش معنی داری یافت (شکل ۳). میزان گلوتاتیون ردوکتاز با برقراری رژیم غذایی پر کلسترول کاهش اندکی یافته است. اما با تجویز آملودیپین فعالیت آنزیم فوق افزایش معنی داری داشت (شکل۴).

بحث

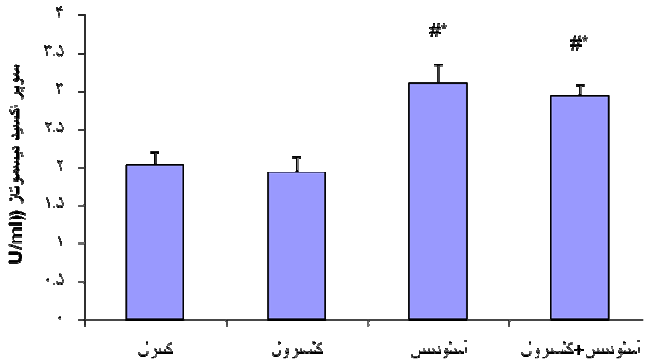
یافته های این مطالعه نشان می دهند که رژیم پرکلسترول (در حضور یا بدون حضور آملودیپین) باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود هرچند که در حضور آملودیپین میزان پراکسیداسیون لیپیدی افزایش کمتری داشته است. بعلاوه رژیم پرکلسترول باعث کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدان می‌گردد (کاهش SOD وGR معنی دار نبوده است). همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان می دهند که آملودیپین به تنهایی و حتی در حضور رژیم پرکلسترول، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (SOD، GPX و GR) را بطور قابل توجهی افزایش داده است. نکته جالب آنکه میزان افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در گروههای آملودیپین و آملودیپین+کلسترول تقریباً با هم برابر است. بعبارت دیگر در حضور آملودیپین، رژیم پرکلسترول نتوانسته باعث کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان گردد. نقش آترواسکلروز و اختلال در بافتهای قلب و عروق بدنبال این بیماری بخوبی شناخته شده است که به عنوان یکی از خصوصیات بارز در این بیماری، تولید شاخص های آسیب سلولی مثل رادیکالهای آزاد و MDA افزایش می یابد. بسیاری از مطالعات قبلی نشان داده اند که رژیم پرکلسترول باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود (۱۳).

جدول ۱: مقدار کلسترول و تری گلیسرید سرم در چهار گروه. مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده اند.

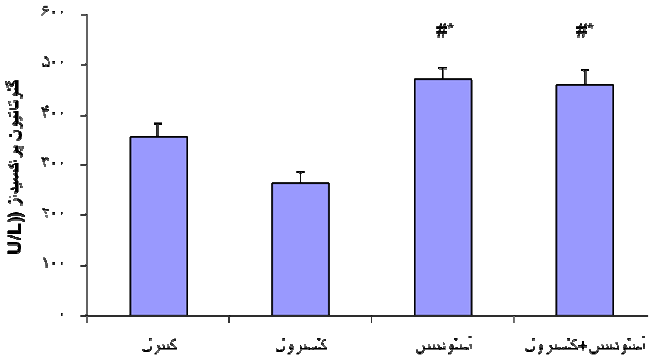
نام گروه	تری گلیسرید (mg/dl)	کلسترول (mg/dl)
کنترل	۹۵/۵ ± ۱/۷	۴۹/۱ ± ۰/۶
آملودیپین	۸۱ ± ۰/۵	۴۰/۳ ± ۰/۸
کلسترول	٤٤٦/۶ ± ۲/۵	۸۶۰/۳ ± ۰/۶
کلسترول+آملودیپین	۱۳۸/۶ ± ۱/۸	۵۲٤/۵ ± ۵/۸



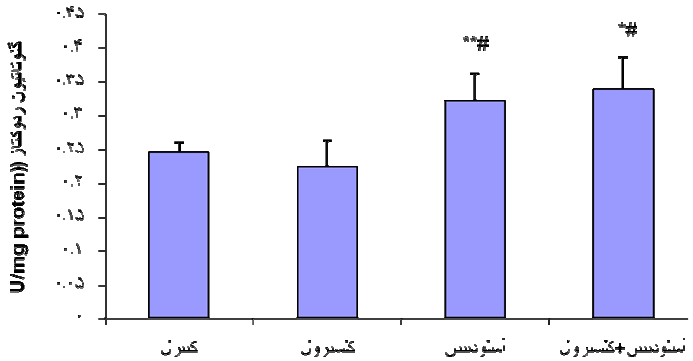
شکل ۱: تغییرات سطح پراکسیداسیون لیپیدی (مالون دی آلدئید) در گروه‌های مورد مطالعه: گروه کنترل، گروه دریافت کننده رژیم پرکلسترول، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین. هر یک از ستون‌ها نمایانگر میانگین ± انحراف معیار می‌باشد.
× اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد (P <۰/۰۱)
اختلاف معنی دار با گروه کلسترول را نشان می دهد (P <۰/۰۱)



شکل۲: تغییرات سوپر اکسید دیسموتاز(SOD) گلبولهای قرمز خون در گروه‌های مورد مطالعه: گروه کنترل، گروه دریافت کننده رژیم پرکلسترول، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین. هر یک از ستون‌ها نمایانگر میانگین ± انحراف معیار می‌باشد.
*اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد (P /۰۱)
اختلاف معنی دار با گروه کلسترول را نشان می دهد (P<۰/۰۱)



شکل۳: تغییرات گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) در گروه‌های مورد مطالعه: گروه کنترل، گروه دریافت کننده رژیم پرکلسترول، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین. هر یک از ستون‌ها نمایانگر میانگین ± انحراف معیار می‌باشد.
*اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد (P <۰/۰۱)
اختلاف معنی دار با گروه کلسترول را نشان می دهد (P<۰/۰۱)



شکل۴: تغییرات گلوتاتیون ردوکتاز (GR) در گروه‌های مورد مطالعه: گروه کنترل، گروه دریافت کننده رژیم پرکلسترول، گروه دریافت کننده داروی آملودیپین، گروه دریافت کننده رژیم پر کلسترول به همراه آملودیپین. هر یک از ستون‌ها نمایانگر میانگین ± انحراف معیار می‌باشد.
*اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد ($P<$۰/۰۱)
اختلاف معنی دار با گروه کلسترول را نشان می دهد ($P<$۰/۰۱)
**اختلاف معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد ($P<$۰/۰۵)

در مطالعه حاضر القاء آترواسکلروز با رژیم پر کلسترول موجب افزایش MDA گردید که این افزایش مطابق با اثرات دیده شده در مطالعات قبلی می باشد (۱۳و۱٤). سوپراکسید دیسموتاز و GPX آنزیم های آنتی اکسیدان اصلی در دفاع بدن در برابر تولید رادیکالهای آزاد می باشند (۱۵). در شرایط عادی، بدن جهت به حداقل رساندن آسیب ناشی از تجمع رادیکالهای آزاد اکسیژن، با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان نظیر SOD باعث تبدیل رادیکالهای سوپر اکسید به H_2O_2 و با افزایش فعالیت آنزیم GPX و کاتالاز باعث حذف H_2O_2 از محیط می‌شود (۱٤). با توجه به اینکه رژیم پرکلسترول فعالیت آنزیم GPX را به شدت کاهش داده است، این امر احتمالاً منجر به تجمع H_2O_2 در بافت قلب و پراکسیداسیون لیپیدی شده است. بررسی های قبلی نشان داده اند که داروهای آنتاگونیست کلسیم می توانند پیشرفت آترواسکلروز را محدود نموده و میزان بروز حوادث قلبی عروقی را کاهش دهند (۱٦و۱۷) که ما در مطالعه خود این اثر را مشاهده نمودیم. میزان پراکسیداسیون لیپیدی در گروه آملودیپین در مقایسه با گروه کنترل تفاوتی نداشته اما مصرف آملودیپین تولید پراکسیداسیون لیپیدی را در گروه با رژیم بالایی کلسترول کاهش داده است و از این طریق از افزایش پراکسیداسیون لیپیدی القا شده با رژیم پرکلسترول جلوگیری می‌کند. همچنین آملودیپین به وضوح باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (SOD، GPX و GR) می‌شود.

نتیجه گیری

مصرف خوراکی آملودیپین در گروه با رژیم آتروژن موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در بافت قلب گردید. داده های این تحقیق تاییدی بر فعالیت آنتی اکسیدانی آملودیپین در بافت قلب در بیماری آترواسکلروز ناشی از رژیم آتروژن می باشد. مطالعات تکمیلی در مورد تاثیر آملودیپین بر سایر عوامل موثر در پاتوژنز آترواسکلروز بافت قلب به منظور شناسایی مکانیسم دقیق تر این دارو پیشنهاد می گردد.

References

1. Ross R. The Pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; **302**: 801-809.
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. Li H, Wallerath T, Munzel T, Forstermann U. Regulation of endothelial – type NO synthase expression in path physiology and in response to drugs (Brief Review). *Nitric Oxide* 2002; **7**: 149-164.
4. Cominacini A. Oxidized LDL induces in intracellular reactive specifies production in endothelial cells (Poster Abstracts) 6th. *Int symp on atheroseler, Stockholm Sweden* 2000; **1**: 25-29.
5. Yamamoto E, Lai ZF. Enhancement of cardiac oxidative stress by tachycardia and its critical role in cardiac hypertrophy and fibrosis. *J Hyperttention* 2006; **24**(10):2057-2069.
6. Yakubu MA, Leffler CW. L-type voltage-dependent Ca2+ channels in cerebral microvascualr endothelial cells and ET-1 biosynthesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; **283**(6): 687-695.

7. Toba H, Shimizu T, Miki S, Inoue R, Yoshimura A, Tsukamoto R. Calcium [corrected] channel blockers reduce angiotensin II-induced superoxide generation and inhibit lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 expression in endothelial cells. *Hypertention Res* 2006; **29**(2): 105-116.
8. Hasegawa H, Takano H, Kohro T, Ueda K, Niitsuma Y, Aburatani H. Amelioration of hypertensive heart failure by amlodipine may occur via antioxidative effects. *Hypertens Res* 2006; **29**(9): 719-729.
9. Zhou MS, Jaimes EA, Raij L. Inhibition of oxidative stress and improvement of endothelial function by amlodipine in angiotensin II-infused rats. *Am J Hypertension* 2004; **17**(2): 167-171.
10. Umemoto S, Tanaka M, Kawahara S, Kubo M, Umeji K, Hashimoto R. Calcium antagonist reduces oxidative stress by upregulating Cu/Zn superoxide dismutase in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension Res* 2004; **27**(11): 877-885.
11. Akira K, Amano M, Okajima F, Hashimoto T, Oikawa S. 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.
12. Meagher EA, Fitz Gerald GA. Indices of lipid per oxidation in vivo: strengths and limitations.
13. *Free Radic Biol Med* 2000; **28**:1745-1750.
14. Prasad K, Lee P. Suppression of hypercholesterolemic atherosclerosis by pentoxifylline and its mechanism. *Atherosclerosis* 2007; **192**(2): 313-322.
15. Stocker R, Keaney JF. Role of oxidative modification in atherosclerosis. *Physiological Reviews* 2004; **84**: 1381-1478.
16. Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J. Importance of Se-glutathione peroxides, catalane, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1994; **17**: 235-248.
17. Toba H, Nakagawa Y, Miki S, Shimizu T, Yoshimura A, Inoue R. Calcium channel blockades exhibit anti-inflammatory and antioxidative effects by augmentation of endothelial nitric oxide synthase and the inhibition of angiotensin converting enzyme in the N(G)-nitro-L-arginine methyl ester-induced hypertensive rat aorta: vasoprotective effects beyond the blood pressure-lowering effects of amlodipine and manidipine. *Hypertens Res* 2005; **28**(8): 689-700.
18. Yoshii T, Iwai M, Li Z, Chen R, Ide A, Fukunaga S. Regression of atherosclerosis by amlodipine via anti-inflammatory and anti-oxidative stress actions. *Hypertention Res* 2006; **29**(6): 457-466.