ORIGINAL ARTICLE

Role of Bradykinin and Mas Receptor Blockade in Renal Vascular Responses to Angiotensin 1-7 in Adult Female Rats

Shadan Saberi[1],
Mehdi Nematbakhsh[2,3],
Aghdas Dehghani[4]

[1] Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
[2] Professor, Water and Electrolytes Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[3] Department of Physiology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Physiology, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran

(Received July 13, 2020 Accepted May 17, 2020)

Abstract

Background and purpose: Chronic kidney disease is among the common diseases in the world. Studies show that women are more protected against renal diseases compared to men. On the other hand, vasodilatory axises of renin angiotensin system (angiotensin 1-7 (Ang 1-7)- Mas receptor (MasR)), kallikrein-kinin, and nitric oxide (NO) play key roles in kidney function and circulation in females. Therefore, the purpose of this study was to examine the effect of bradykinin in renal blood flow (RBF) response to Ang 1-7 when MasR was blocked in female rats.

Materials and methods: Female Wistar rats were divided into three groups (control, Bradykinine, and Bradykinin + MasR antagonist (A779)). The animals were anesthetized and catheterized in the carotid and femoral arteries and jugular vein to measure mean arterial pressure (MAP), renal perfusion pressure (RPP), and drug administration, respectively. The left kidney was exposed (in situ) and placed in a kidney cup to measure RBF. After the equilibration period, A779 and bradykinin (50 µg/kg/h, 150 µg/kg/h, respectively) were injected and vascular responses to Ang1-7 (100, 300, and 1000 ng $kg^{-1}min^{-1}$) infusion were determined. At the end of the experiment, blood samples were collected for measuring the level of nitrite.

Results: The MAP and RPP were not significantly different between the three groups. Bradykinin exhibited vasodilatory effect on RBF in response to Ang 1-7 in female rats, however, A779 administration increased RBF at low dose of Ang 1-7(P_{dose}=0.001). The serum level of nitrite significantly decreased when the MasR was blocked (P= 0.04).

Conclusion: Bradykinin enhanced RBF response to Ang 1-7 infusion. The effect of bradykinin on RBF response to Ang 1-7 may be modulated via the NO pathway. Interaction of these factors might help to broaden our vision for treatment strategy in future.

Keywords: Mas receptor, Angiotensin 1-7, Bardykinin, renal blood flow, nitrite

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30(186): 34-46 (Persian).

* **Corresponding Author: Aghdas Dehghani -** Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran (E-mail: aghdas.dehghani@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی ام شماره 186 تیر سال 1399 (46-34)

نقش برادی کینین و بلوک گیرنده Mas بر پاسخ های عروق کلیوی به آنژیوتانسین (7-1) در رت های ماده بالغ

شادان صابری[1]
مهدی نعمت بخش[2و3]
اقدس دهقانی[4]

چکیده

سابقه و هدف: بیماری مزمن کلیوی ازجمله بیماری‌های شایع در جهان است. بر اساس مطالعات، زنان نسبت به مردان در برابر این بیماری مقاوم‌ترند. محور وازودیلاتوری سیستم های رنین آنژیوتانسین (آنژیوتانسین 7-1 وگیرنده Mas)، کینین کالیکرئین و نیتریک اکساید در تنظیم خونرسانی و عملکرد کلیوی در جنس ماده نقش اساسی دارند. لذا مطالعه حاضر با تاکید بر سیستم رنین آنژیوتانسین و با اثر مهارکننده گیرنده Mas (A779) و اثر برادی کینین(BK) در پاسخ به تزریق آنژیوتانسین 7-1 در رت‌های ماده طراحی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مداخله‌ای تجربی 21 سر رت ماده نژاد ویستار در سه گروه کنترل، دریافت کننده BK و A779+ BK تقسیم شدند و کاتترگذاری در شریان کاروتید، فمور و ورید اجوف به ترتیب جهت اندازه‌گیری فشار متوسط شریانی(MAP)، فشار پرفیوژن کلیوی (RPP) و تزریق دارو انجام شد. جهت اندازه‌گیری جریان خون کلیه (RBF)، کلیه چپ در دسترس قرار گرفت و A779 و BK (150و 50) µg/kg/h تزریق شد و پارامترهای همودینامیک در پاسخ به انفوزیون آنژیوتانسین 7-1 با دوزهای (۱۰۰،۳۰۰،۱۰۰۰) ng/kg/1min ثبت شد. در پایان سطح سرمی نیتریت اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: MAP و RPP در مرحله پایه در سه گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. BK، RBF را در پاسخ به آنژیوتانسین 7-1 افزایش داد. اما در حالت بلوک بودن Mas و در دوز پایین آنژیوتانسین 7-1 پاسخ RBF افزایش یافت (P_{dose}=0/001). در مهار گیرنده Mas سطح سرمی نیتریت کاهش معنی‌داری نشان داد (P=0/04).

استنتاج: BK پاسخ وازودیلاتوری آنژیوتانسین 7-1 را تقویت می‌کند و نیز همراه با گیرنده Mas عملکرد همودینامیکی خود را بر کلیه از طریق مسیر نیتریک اکساید انجام می‌دهند. تعامل این فاکتورها ممکن است بتواند راهگشای درمان اختلالات کلیوی باشد.

واژه های کلیدی: گیرنده‌Mas، آنژیوتانسین 7-1، برادی کینین، جریان خون کلیه، نیتریت

مقدمه

بیماری‌های مزمن کلیوی یا Chronic kidney disease (CKD)، از جمله دغدغه‌های جاری در کلینیک است، به‌طوری‌که افراد بی‌شماری در جهان نیاز به درمان بیماری‌های کلیوی دارند که منابع مالی زیادی را نیز طلب می‌کند(1،2). مشخص شده در شرایط نرمال و پاتوفیزیولوژیک، جریان خون کلیوی در حد مورد

مولف مسئول: اقدس دهقانی - بندر عباس: دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، دانشکده پزشکی E-mail: aghdas.dehghani@yahoo.com
1. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
2. استاد، مرکز آب و الکترولیت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
3. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
4. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندرعباس، ایران
تاریخ دریافت : 1398/4/22 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1398/4/24 تاریخ تصویب : 1399/2/28

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]

ثابت نگه‌داشته می‌شود تا از بروز آسیب‌های کلیوی جلوگیری شود. در این راستا عوامل اتوکرین و پاراکرین شامل وازودیلاتور و وازوکانستریکتورها نقش مهمی ایفا می‌کنند. از جمله این عوامل مهم تنظیم‌کننده سیستم رنین آنژیوتانسین (RAS)، سیستم کینین کالیکرئین و نیتریک اکسید (NO) است(3-6). RAS به‌عنوان یک سیستم آبشاری با مجموعه‌ای از آنزیم‌ها و ترکیبات با دو بازوی وازو کانستریکتور، شامل آنژیوتانسین II و گیرنده نوع 1 آن (AT_1) و بازوی وازودیلاتور، شامل گیرنده نوع 2 آنژیوتانسین (AT_2)، آنژیوتانسین 7-1 با گیرنده Mas مطرح است. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که فعالیت محور وازودیلاتوری RAS که متشکل از آنژیوتانسین 7-1 وگیرنده Mas است در بهبود بیماری‌های کلیوی نقش به‌سزایی دارد(7،8). آنژیوتانسین 7-1 از این جهت که عملکردی مخالف آنژیوتانسین II دارد شبیه مهارکننده‌های آنزیم آنژیوتانسین(ACE) و بلوک‌کننده‌های گیرنده AT1 به‌عنوان عاملی در کاهش فشار خون عمل می‌کند(9). در مطالعات متعددی مشخص شده که این مهارکننده‌ها باعث افزایش آنژیوتانسین 7-1 ودر نتیجه مهار تجزیه برادی کینین(BK) می‌شوند. بنابراین اثر درمانی و پاسخ وازودیلاتوری وابسته به ACE بخاطر تجمع برادی کینین و تقویت اثرات این دو ماده (آنژیوتانسین7-1 و برادی کینین) به‌صورت چشم‌گیری افزایش یافته که این موضوع مبین اهمیت دو مسیر محور ACE2-Ang-(1-7)-Mas و مسیرتولید برادی کینین در بهبود بیماری‌ها است(5،10). سیستم کینین -کالیکرئین (KKS) که مهم‌ترین مولفه آن برادی کینین است با تنظیم ترشح آب و سدیم کلیوی، در کنترل فشارخون و جریان خون کلیه شرکت می‌کند. کینین‌ها محرک آزادسازی NO و ایکوزانوییدها هستند(10). از طرفی تعامل بین آنژیوتانسین 7-1 و برادی کینین و NO وجود دارد. به نظر می‌رسد مکانیسمی که با آن آنژیوتانسین 7-1 باعث تقویت پاسخ وازودیلاتوری برادی کینین در آرتریول ایزوله شده سگ است، به واسطه افزایش NO می‌باشد و نتیجه‌گیری شده است که آنژیوتانسین 7-1 به صورت مستقیم وهمچنین به صورت غیر مستقیم از طریق افزایش NO موجب اتساع عروق می‌شود(11،12). از آن‌جایی‌که NO هم یکی از مولفه‌های اساسی در تنظیم مقاومت عروق کلیه و جریان خون کلیوی (RBF) است، نقش برجسته این مولکول در نگهداری مقاومت کم در عروق کلیه موجب شده تا بیش ازیک سوم RBF را به خود اختصاص دهد. به‌طوری‌که با مهار سنتز NO بوسیله مهارکننده‌های آنزیم NO سنتاز، مقاومت عروقی به مقدار 30 تا 50 درصد افزایش و جریان خون کلیه کاهشی بین 25 تا 40 درصد را نشان می‌دهد(13). به‌طورکلی همکاری این سه سیستم با هم نقش بسزایی در حفظ شرایط طبیعی کلیه و جلوگیری از بروز بیماری‌های کلیوی دارد و سهم هرکدام در تعیین RBF از موضوعات مهمی است که باید مورد مطالعه قرار گیرد تا با توجه به نقش آن‌ها راه‌های درمانی مناسبی برای بیمارهایی کلیوی شناسایی شود.

از طرفی نکته قابل توجه اثر تفاوت جنسیت در پیشرفت مشکلات کلیوی است. بر اساس شواهد موجود به نظر می‌رسد که پیشرفت بیماری‌های کلیوی در زنان و مردان متفاوت است و در این راستا بر نقش برجسته هورمون‌های جنسی در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی کلیوی توجه شده است(14). از آن‌جایی‌که جنسیت و هورمون‌های جنسی عملکرد سیستم‌های RAS ، NO و KKS را به وسیله مکانیسم‌هایی مثل تنظیم کاهشی و افزایشی گیرنده‌ها تحت تاثیر قرار می‌دهد، این سیستم‌ها نقش مهمی در ایجاد بیماری‌های کلیه دارند(15). مطالعات قبلی ما نشان دادند که پاسخ RBF به انفوزیون آنژیوتانسین 7- بین زن و مرد متفاوت است(16). به نظر می‌رسد این اثر مربوط به بیان بالای گیرنده Mas در جنس ماده باشد(17). از طرفی اکثر مطالعات در جنس نر انجام شده و در نتیجه بررسی ارتباط بین این سیستم‌ها در جنس ماده از موضوع‌های حایز اهمیتی است که در این مطالعه به آن پرداخته خواهد شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]

بر اساس مطالب گفته شده نتیجه می شود که محور ACE2–آنژیوتانسین 7-1 با گیرنده Mas در مقابل آنژیوتانسین II با گیرنده AT_1 قرار دارد، تا بتوانند RBF را تنظیم کنند. این فرآیند می‌تواند وابسته به جنس باشد و ممکن است شیوع کم بیماری‌های کلیوی در جنس ماده هم به همین علت باشد. انتظار می‌رود بخشی ازاین اثرات مربوط به سطح بیش‌تر آنژیوتانسین 7-1 و گیرنده Mas باشد، این گیرنده‌ها با سیستم برادی کینین و NO در ارتباط هستند و از طرفی جنس ماده سطح NO بیش‌تری دارد و احتمال دارد این امر بر مسیر سیگنالینگ برادی کینین تاثیر داشته باشد و همچنین تداخل بین گیرنده‌های مختلف RAS و برادی کینین حائز اهمیت است. هدف از این مطالعه پاسخ‌دهی به سوالات زیر می‌باشد:

الف: پاسخ RBF به آنژیوتانسین 7-1 در حضور یا عدم حضور گیرنده Mas در رت ماده چیست؟

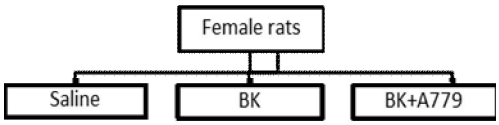
ب: برادی کینین و گیرنده Mas چه سهمی در RBF ایفا می کنند ؟

ج: با حضور برادی کینین آیا بود و نبود گیرنده Mas تاثیری در پاسخ‌دهی RBF به آنژیوتانسین 7-1 دارد؟ با شناسایی سهم هر کدام از فاکتورها در تعیین RBF در جنس ماده می‌توان راه‌های درمانی مناسبی برای بیماری‌های کلیوی با توجه به جنسیت افراد در آینده طراحی کرد.

مواد و روش ها

این مطالعه که از نوع مداخله ای تجربی بود (کد اخلاق: IR.MUI.REC.1392.3.596)، از 21 سررت ماده نژاد ویستار با میانگین وزنی 20± 200-180 گرم استفاده شد. حیوانات از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تهیه و در لانه حیوانات مرکز تحقیقات آب و الکترولیت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در شرایط استاندارد 12 ساعت تاریکی 12 ساعت روشنایی، در دمای 25-23 درجه نگهداری شدند و غذا و آب به‌راحتی در اختیار حیوانات قرار گرفت.

حیوانات ماده طبق دیاگرام زیر به سه گروه تقیسم شدند(BK+A779, BK, Saline).



پروتکل این مطالعه طی مراحل زیر انجام شد:

مرحله اول: آماده سازی و جراحی حیوانات

مرحله دوم : فرایند آزمایش شامل دو مرحله بود:

1- تزریقBK وA779، 2- انفوزیون آنژیوتانسین(7-1)

مرحله اول :آماده سازی و جراحی حیوانات

حیوان وزن شده با اورتان با دوز 1/7 گرم در کیلو گرم وزن بدن بصورت داخل صفاقی بیهوش شدند(18) و فرایند آزمایش به شرح زیر ادامه یافت:

1- لوله گذاری تراشه جهت تنفس مطلوب و در صورت لزوم استفاده از اکسیژن.

2- کاتتر گذاری در شریان کاروتید به منظور اندازه‌گیری فشارمتوسط خون شریانی (MAP) با استفاده از کاتتری از جنس پلی‌اتیلن (0/58) و اندازه‌گیری (MAP) به وسیله فیزیوگراف و نرم افزارLab View.

3-کاتتر گذاری در ورید اجوف به منظور تزریق داروها و سالین (حلال داروها).

4-کاتترگذاری در شریان رانی جهت اندازه‌گیری فشار پرفیوژن کلیوی (RPP).

5- ایجاد برش عرضی در پهلوی حیوان و ایزوله نمودن کلیه و قرار دادن آن در ظرف فیکس شده مخصوص کلیه.

6- قرار دادن کلمپ بر روی آئورت شکمی حیوان به منظور کنترل فشار پرفیوژن کلیوی.

7- جا گذاری پروب بر روی شریان کلیه و وصل آن به دستگاه فلومتر جهت اندازه گیری مداوم و مستقیم جریان خون کلیوی(RBF).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]

8- قرار دادن پروپ دماسنج در مقعد حیوان به منظور کنترل درجه حرارت حیوان در طی آزمایش.

زمان مورد نیاز جهت پایداری حیوانات

پس از اتمام جراحی، MAP، RPP، RBF و درجه حرارت حیوان به‌مدت حداقل نیم ساعت مانیتور گردید. حیواناتی که در این مرحله به پایداری مناسب نرسیدند از مطالعه حذف شدند. معیار پایداری مناسب فشار خون شریانی بیش‌تر از 90 و کم‌تر از 110 میلی‌متر جیوه بود. در صورتی که حیوانات به پایداری مناسب می‌رسیدند وارد فرایند آزمایش بشرح زیر می‌شدند.

مرحله دوم : فرایند آزمایش

مرحله دوم خود شامل دو مرحله می باشد: 1- تزریق BK وA779 ، 2- انفوزیون آنژیوتانسین(7-1)،

1- مرحله تزریق BK و A779:

پس از پایداری، شروع تزریق BK و A779 و سالین براساس قرار گرفتن در هر یک از سه گروه مورد آزمایش 1- گروه کنترل، 2- گروه BK (تزریق برادی کینین)، 3- گروه BK+A779 (تزریق همزمان آنتاگونیست Mas و برادی کینین) انجام گردید و تا پایان آزمایش (یعنی آخرین دوز تزریقی آنژیوتانسین 7-1) ادامه داشت.

نیم ساعت پس از تزریق داروهای فوق بر حسب مورد در هر گروه آزمایشی ثبت داده‌ها شروع شد و پایان نیم ساعت اولیه به عنوان اثر داروها و یا سالین در نظر گرفته شد (تصویر شماره 1).

تزریق مواد به صورت تک دوز و یک دوز تداومی تا پایان آزمایش (برادی کینین150 میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و A779 50 میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) انجام شد.

2- مرحله انفوزیون آنژیوتانسین (7-1):

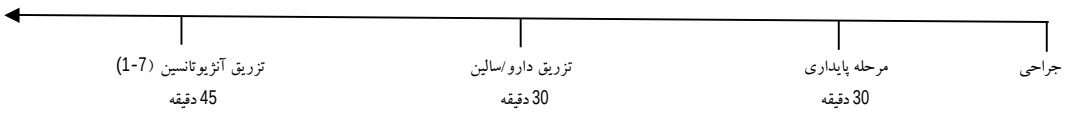
در مرحله بعد تزریق آنژیوتانسین 7-1 با دوز 100 ، 300 و 1000 نانوگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه انجام شد(16). هر یک از دوزها به مدت 15 دقیقه تزریق (جمعا 45 دقیقه) شدند و دوره سه تا پنج دقیقه آخر هر دوز زمان ثبت داده‌ها در نظر گرفته شد.

در پایان آزمایش خونگیری از طریق شریان کاروتید جهت اندازه‌گیری سطح سرمی نیتریت (متابولیت NO) با استفاده از روش گریس انجام و همچنین وزن کلیه چپ اندازه‌گیری شد (تصویر شماره 1).

آنالیز آماری

مقایسه میانگین پارامترها MAP، RPP ، RBF و مقاومت عروق RVR و وزن کلیه (KW) در مرحله پایه بین گروه‌های مختلف با آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و تست متعاقب توکی انجام شد.

پاسخ به‌داروها وآنژیوتانسین7-1 از آزمون ANOVA برای داده‌های مکرر (ANOVA for Repeated Measures) و سپس تست متعاقب توکی استفاده شد. داده‌های مربوط به سطح نیتریت پلاسما به صورت مقایسهٔ با استفاده از آنالیز آماری ANOVA یک طرفه بررسی گردید. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین (Mean±SEM) گزارش و مقدار کم‌تر از (P<0/05) به عنوان اختلاف آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. بررسی‌های آماری توسط نرم‌افزار16- SPSS انجام شد. مقاومت عروق کلیوی از تقسیم RPP بر روی RBF محاسبه گردید (RVR=RPP/RBF).



تصویر شماره 1: زمان بندی مراحل آزمایش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]

یافته ها

این مطالعه که با هدف تعیین اثر آنتاگونیست گیرنده Mas (A779) و برادی کینین(BK) در پاسخ به آنژیوتانسین 7-1 بر همودینامیک کلیه در رت‌های ماده انجام شد، در سه مرحله نتایج زیر مشاهده شد.

مرحله پایداری

داده های پایه مربوط به (MAP [1])، (RPP[2])، (RBF[3])، جریان خون به ازای هر گرم وزن کلیه (RBF/kw) و KW[4] در سه گروه مورد آزمایش در جدول شماره 1 ارائه شده است. نتایج نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری در مرحله کنترل بین گروه‌های مورد آزمایش (سالین، BK و BK+A779) وجود ندارد.

جدول شماره 1: داده های پایه مربوط جریان، فشار خون و وزن کلیه در سه گروه مورد آزمایش

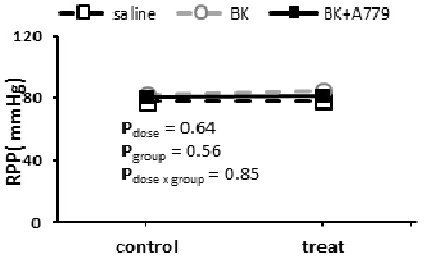
KW (g)	RBF/KW (ml/min/gKW)	RBF (ml/min)	RPP (mmHg)	MAP (mmHg)	*Group*
0/73±0/02	2/16± 0/43	1/50±0/30	77/4±3/8	91/1±2/8	Saline
0/70±0/03	1/89±0/24	1/30±0/12	81/9±1/6	92/8±1/9	BK
0/75±0/05	1/86±0/14	1/37±0/12	79/7±1/6	90/7±2/1	BK+A779
0/74	0/71	0/64	0/41	0/77	سطح معنی داری

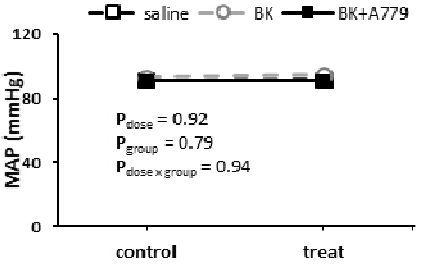
MAP: Mean Arterial Pressure
RPP: Renal Perfusion Pressure
Renal Blood Flow
KW :Kidney Weigh

اثر BK و A779 بر پاسخ های همودینامیک کلیه:

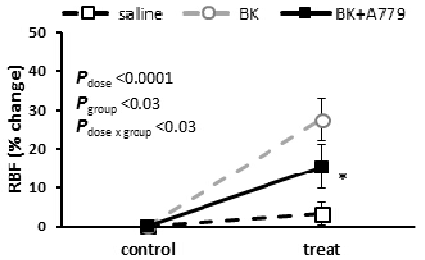
مقایسه گروه‌ها تغییر معنی‌داری را در پارامترهای MAP و RPP نشان نداد. در حالی که تزریق BK و BK+A779 موجب افزایش معنی‌دار RBF ($P < 0/001$) و RVR ($P = 0/01$) شد. در مورد جریان خون بین گروه‌ها نیز تفاوت معنی‌دار بود و گروه BK جریان خون کلیه را بیش‌تر افزایش داده بود ($P_{group} = 0/03$) (تصاویر شماره 2 و3).

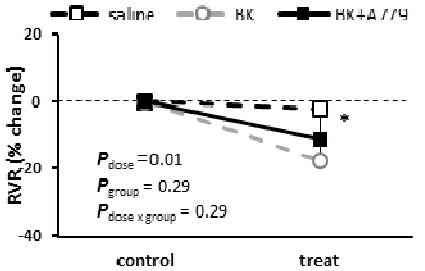
MAP: Mean Arterial Pressure
RPP: Renal Perfusion Pressure
RBF: Renal Blood Flow
KW: Kidney Weigh





تصویر شماره 2: میانگین فشار متوسط شریانی(MAP) و فشار پرفیوژن کلیوی (RPP قبل و بعد داروها (traet) در سه گروه ماده دریافت کننده سالین، BK و BK+A779. با استفاده از آنالیز ANOVA repeated measures تفاوت معنی داری را بین گروه ها مشاهده نشد.





تصویر شماره 3: درصد تغییرات جریان خون کلیوی(RBF) و مقاومت عروق کلیوی(RVR) قبل و بعد از تزریق سالین,BK و BK+A779. آنالیز ANOV repeated نشان می دهد RBF در مقایسه بین قبل از تزریق آنتاگونیست (کنترل)و بعد از تزریق داروها (traet) و بین گرو ها تفاوت معنی داری وجود دارد.

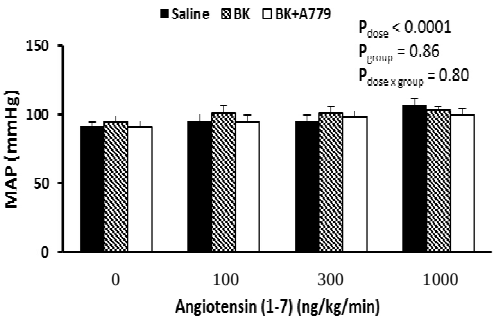
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]

اثرپاسخ به آنژیو تانسین(7-1) بر پارامترهای همودینامیک

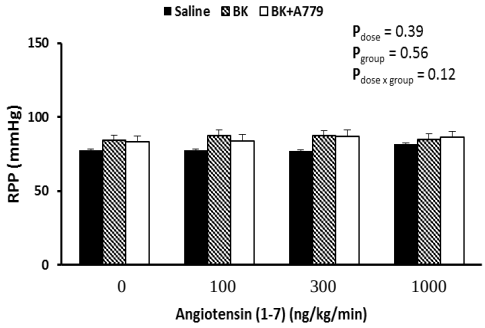
در مرحله تزریق آنژیوتانسین(7-1) با دوزهای0، ۱۰۰، ۳۰۰ و1000 نانوگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن MAP در پاسخ به دوزهای مختلف آنژیوتانسین 7-1 تغییرات معنی‌داری داشت(P_{dose}<0/0001) ولی بین گروه‌ها تفاوتی مشاهده نشد. نتایج حاصل ازمیانگین RPP در پاسخ به دوزهای مختلف آنژیوتانسین(7-1) اختلافی نداشت. RBF و RVR تفاوت وابسته به دوز در پاسخ به آنژیوتانسین(7-1) درگروه‌های (سالین،BK وBK+A779) نشان داد، به‌طوری که برادی کینین، RBF را در پاسخ به آنژیوتانسین(7-1) تشدید کرد(P<0/05). اما در حالت بلوک بودن Mas (گروه BK+A779) و در دوزهای پایین آنژیوتانسین 7-1 (۱۰۰،۳۰۰ نانوگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه) پاسخ RBF افزایش یافت. در صورتیکه در دوز 1000 نانوگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دقیقه این فرایند مشاهده نشد (تصاویر شماره‌های 4، 5 ، 6، 7).

سطح نیتریت سرم

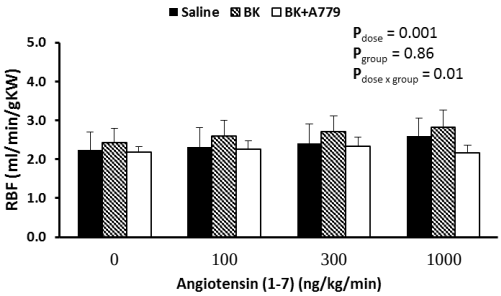
میانگین غلظت نیتریت سرم در گروه کنترل (12/89±2/38 میکرو مول بر لیتر)، در گروه دریافت‌کننده BK(11/89± 1/28 میکرومول بر لیتر) و در گروه دریافت کننده BK+A779 (6/66± 1/57 میکرو ول بر لیتر) بود که کاهش معنی‌داری در غلظت سرم نیتریت در گروه دریافت کننده BK+A779 با دو گروه دیگر مورد مطالعه مشاهده شد (P=0/04) (تصویر شماره 8).



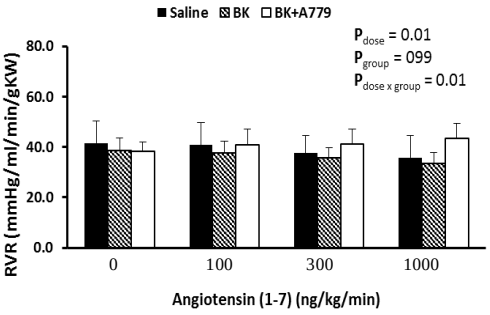
تصویر شماره 4: تغییرات فشار شریانی(MAP)در پاسخ به آنژیوتانسین 7-1 در گروه های مورد مطالعه saline، BK وBK+A779 آنالیز ANOVA repeated measures تفاوت وابسته به دوز در پاسخ به آنژیوتانسین 7-1 در گروه ها نشان داد.



تصویر شماره 5:تغییرات میانگین فشار پرفیوژن کلیوی(RPP) در پاسخ به آنژیوتانسین 7-1 در گروه های مورد مطالعه saline، BK و BK+A779. آنالیز ANOVA repeated measures تفاوت وابسته به دوز در پاسخ به آنژیوتانسین 7-1 و بین گروهی نشان نداد

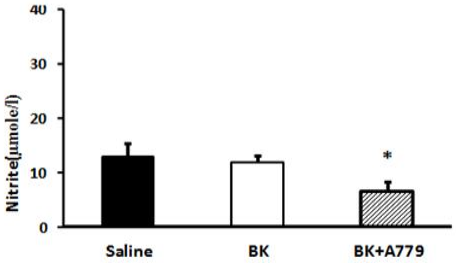


تصویر شماره 6: تغییرات جریان خون کلیه(RBF) در پاسخ به آنژیوتانسین 7-1 در گروه های مورد مطالعه saline، BK وBK+A779. آنالیززANOVA repeated measures تفاوت وابسته به دوز در پاسخ به آنژیوتانسین 7-1 در گروه ها نشان داد ولی بین گروهی تفاوتی نداشت.



تصویر شماره 7: تغییرات مقاومت عروق کلیه(RVR)در پاسخ به آنژیوتانسین 7-1 در گروه های saline ، BK و BK+A779. آنالیز ANOVA repeated measuresنشان داد، RVR در پاسخ به دوزهای مختلف آنژیوتانسین 7-1 تفاوت معنی داری داشت.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]



تصویر شماره 8: سطح سرمی نیتریت در گروه‌های دریافت‌کننده saline، BK و Bk+A779. بعد از تزریق آنژیوتانسین 7-1با استفاده از آنالیز آماری ANOVA یکطرفه. کاهش معنیداری بین گروه دریافت‌کننده Bk+A779 و دو گروه دیگر دیده شد(P<0/05). *بیانگر اختلاف معنی داری بین دو گروه سالین ه با BK+A779 است.

بحث

در این مطالعه نقش برادی کینین و همچنین تعامل بین برادی کینین و گیرنده Mas بر جریان خون کلیه در پاسخ به آنژیوتانسین 7-1 در رت های ماده دست نخورده بررسی شد. برادی کینین، RBF را افزایش داد و همچنین پاسخ وازودیلاتوری آنژیوتانسین 7-1 در حضور گیرنده Mas را تقویت کرد. یافته جدید ما نشان داد با بلوک گیرنده Mas پاسخ برادی کینین به RBF وابسته به دوز آنژیوتانسین 7-1 بود در دوز پایین آن یعنی 100 و 300 این پاسخ افزایشی، اما در دوز 1000 این پپتید نه تنها موجب افزایش RBF نشد بلکه روند کاهشی داشت. اثرات آنژیوتانسین 7-1 و برادی کینین بر روی کلیه پیچیده می‌باشد. آنژیوتانسین 7-1 در تنظیم انتقال توبولی، GFR و همودینامیک کلیه شرکت می کند(19،10) و RBF را بواسطه رهایش NO و پروستاگلاندین‌ها تنظیم می کند(20،5). این پپتید توسط گیرنده Mas بسیاری از عملکردهای خود را به‌صورت وابسته به جنس میانجی گری می کند(۲۱،۱۶). گزارش شده است آنژیوتانسین 7-1 موجب اتساع عروقی در جریان خون کلیه، مغز و عروق خونی مزانتریک می‌شود. مطالعه حاضر و تحقیقات پیشین ما هم این موضوع را تایید می کند(22). از طرفی مطالعات قبلی ما پیشنهاد کردند پاسخ RBF به انفوزیون آنژیوتانسین7-1 بین زن و مرد متفاوت است(16). به نظر می‌رسد این اثر مربوط به بیان بالای گیرنده Mas در جنس ماده باشد(17). همچنین برادی کینین هم اثرات متنوعی در بستر رگی کلیه اعمال می کند.

مطالعه‌ای نشان داد برادی کینین موجب اتساع آرتریول آوران می‌شود(23) و این اثر بر روی انقباض پایه عروقی توسط آزاد سازی مدیاتورهای وازودیلاتور مانند NO و پروستاگلاندین‌ها انجام می‌شود(25،24). مطالعات متعددی اثر متسع‌کننده عروقی برادی کینین را در کلیه ایزوله تایید کردند(10،5). استفاده از دوز های مختلف برادی کینین فاکتور دیگری است که در پاسخ متنوع آن در عروق کلیه نقش دارد. برادی کینین در دوز بالا اثر انقباض عروقی ایجاد می کند اما در دوز پایین عروق کلیه را متسع می کند(26). شواهد دیگری نشان داد که تزریق درون وریدی برادی کینین افزایش RBF و کاهش مقاومت عروقی را القا می کند(R). نتایج ما هم در تایید با این مطالعات نشان داد که برادی کینین، RBF را در پاسخ به آنژیوتانسین 7-1 به‌صورت وابسته به دوز افزایش می‌دهد. در مطالعه حاضر برادی کینین پاسخ متسع‌کننده عروقی آنژیوتانسین 7-1 را در کلیه رت‌های ماده دست نخورده تقویت کرد و تحقیقات قبلی هم این موضوع را تایید کردند. غلظت برادی کینین کلیوی بیش‌تر از مقدار آن در گردش خون سیستمیک است که بیانگر سنتز موضعی این پپتید در کلیه است. برادی کینین به‌واسطه دوگیرند B_1 و B_2 عمل می کند. گیرنده‌های آن در نواحی مختلف کلیه دیده شده است(27).

نکته دیگر در این مطالعه اثرات رسپتور Mas است. آزمایشی در محیط in-vivo نشان داد عملکرد متسع‌کننده عروقی آنژیوتانسین(7-1) در عروق مزانتریک توسط برادی کینین تسهیل شد. اما لوزارتان به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده AT1 تاثیری نداشت. ازطرفی A779، بلوکر گیرنده Mas موجب مهار این اثر شد، این بررسی پیشنهاد کرد اثر سینرژیک برادی کینین بر عمل وازودیلاتوری آنژیوتاسین(7-1) به گیرنده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]

AT1 مربوط نمی‌باشد و با تعامل با گیرنده Mas انجام می‌شود(28). مشخص شده است که عروق فاقد رسپتور Mas دارای عملکرد غیر طبیعی اندوتلیوم هستند. Peiró و همکاران اثر دپرسوری آنژیوتانسین 7-1 را در موش‌های فاقد رسپتور Mas عروقی با موش‌های سالم تیمار شده با A779 بررسی کردند. طبق نتایج این تحقیق، نقش وازودیلاتوری این پپتید حدود 40 درصد در موش‌های فاقد رسپتور کاهش یافت و تیمار با A779 این پاسخ را کم کرد اما از بین نبرد(29). بنابراین آنژیوتانسین 7-1 ممکن است عملکرد خود را از مسیرهای دیگری انجام دهد(30). در تضاد با مطالعه قبلی تیمار با A779 و مهارکننده سنتز NO (L-NAME) اتساع عروقی ایجاد شده توسط آنژیوتانسین 7-1 را از بین برد. نتیجه‌گیری این بررسی از نقش گیرنده Mas در اتساع وابسته به NO توسط آنژیوتانسین 7-1 و برادی کینین حمایت می‌کند(31).

در مطالعه حاضر بلوک گیرنده Mas پاسخ وازودیلاتوری RBF به آنژیوتانسین 7-1 را کاهش داد ولی از بین نبرد. بنابراین این طور به نظر می‌رسد که با مهار گیرنده Mas، این پپتید از مسیر دیگری RBF را افزایش می‌دهد. مکانیسم دقیق آن واضح نیست اما ممکن است رسپتور های دیگر RAS مثل AT2 در گیر باشند(32). در مجموع پاسخ RBF به آنژیوتانسین(7-1) وابسته به رسپتور های RAS و تداخل آن ها ، برادی کینین، NO و پروستاگلاندین‌ها می‌باشد، همه این فاکتورها در کنترل همودینامیک کلیه همکاری می‌کنند و با حذف یک فاکتور بقیه مسیرها در جهت جبران فعال‌تر می شوند و ممکن است پاسخ بزرگ‌تری ایجاد کنند. انفوزیون برادی کینین در آرتریول کلیه سبب ناتریورز و دیورز و کاهش فشار خون می شود که مکانیسم‌های درگیر در این اثر آزاد سازی NO و پروستاگلاندین‌ها گزارش شده است(34،33). آگونیست گیرنده B_2 برادی کینین در غلظت نانو مولار باعث ریلکس شدن شریان کلیه شد اما آنتاگونیست این گیرنده یعنی اکاتیبانت این پاسخ را مهار کرد(35). گزارشات متعددی مبنی بر تعامل بین برادی کینین و آنژیوتانسین 7-1 در راستای مطالعه حاضر وجود دارد(36). از طرفی با مهارگیرنده Mas ، اثر وازودیلاتوری در پاسخ به دوزهای 100 و 300 آنژیوتانسین 7-1 باقی ماند اما در دوز 1000 کاهش یافت، بنابراین در غیاب گیرنده Mas اثرآنژیوتانسین 7-1 روی RBF وابسته به دوز است. یکی از علت‌های آن ممکن است گرایش این پپتید به گیرنده AT_1 باشد(33). گزارش شده است که تداخل بین Mas و AT_1 موجب مهار اثرات آنژیوتانسین II می‌شود(37). بنابراین با بلوک Mas الیگومریزاسیون این گیرنده با AT_1 کاهش می‌یابد (به‌عبارتی اثر مهاری Mas روی گیرنده AT_1 برداشته می‌شود) از طرفی آنژیوتانسین 7-1در دوز بالا گرایش به گیرنده AT1 و ایجاد فعالیت وازوکانستریکتوری دارد(38). بنابراین کاهش جریان خون مشاهده شده در هنگام انفوزیون دوز 1000 آنژیوتانسین 7-1 ممکن است به علت تمایل بیش‌تر این پپتید به گیرنده AT_1 در شرایط مهار گیرنده Mas باشد. به‌طور کلی برادی کینین پاسخ وازودیلاتوری آنژیوتانسین 7-1 را به جریان خون کلیه تقویت کرد و آنتاگونیست گیرنده Mas تاثیری در این اثر نداشت که پیشنهاد می‌کند برادی کینین از مسیرهایی مانند گیرنده خود، پروستاگلاندین‌ها و NO اثر خود را اعمال می‌کند.

نتایج حاضر نشان داد سطح نیتریت سرم در پاسخ به آنژیوتانسین(7-1) کاهش معنی‌داری هنگام تزریق همزمان برادی کینین و A779 در مقایسه دو گروه برادی کینین به تنهایی و سالین در رت های ماده را نشان داد.اتساع عروقی برادی کینین از طریق مکانیسم وابسته به اندوتلیوم است و فاکتورهای وازودیلاتوری مختلفی آزاد می‌شود که به نژاد و بستر عروقی بافت هدف بستگی دارد(39). در سلول‌های ماهیچه رت، اثر وازودیلاتوری آن بیش‌تر به واسطه آزاد سازی پروستاگلاندین‌ها ایجاد می‌شود(40). در عروق رگ‌های مغز گربه این اثر وابسته به تحریک تولید رادیکال های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]

آزاد و مسیر سیکلواکسیژناز است(41). از طرفی نقش NO بعنوان یک فاکتور هایپرپلاریزه کننده در اتساع عروقی وابسته به برادی کینین شناخته شده است(42). در این مطالعه برادی کینین سطح نیتریت را در مقایسه با گروه سالین افزایش نداد و ممکن است اثر برادی کینین بر سنتز NO بستگی به دوز، بافت هدف و شرایط فیزیولوژیک خاص باشد. به طور مثال در مطالعه‌ای انفوزیون برادی کینین مقدار نیتریت و نیترات را با افزایش کلسیم و فسفوریلاسیون، در شریان کرونر رت در زمان ورزش تحریک کرد اما در رت‌های بی‌تحرک تاثیر نداشت (R). بنابراین این پپتید نقش مهمی در پایداری شرایط فیزیولوژیک دارد و در یک شرایط خاص ممکن است اثر آن بطور بارزی ظاهر شود، نکته دیگر اینکه اثر کینین‌های اگزوژن ممکن است با عملکرد نوع اندوژن آن متفاوت باشد(44،43). نتیجه مهم این مطالعه این بود که با مهار گیرنده Mas موجب کاهش نیتریت سرم حتی در حضور برادی کینین شد. همانطور که بیان شد تعامل نزدیکی از نظر عملکردی بین آنژیوتانسین(7-1) و برادی کینین وجود دارد که منجر به تولید NO و اتساع عروق می‌شود که برای انجام آن گیرنده Mas نیاز است، به‌طوری‌که موش‌های فاقد گیرنده Mas به علت کاهش تولید NO دچار اختلال در عملکرد اندوتلیال می شوند و مطالعه ما از این موضوع حمایت می‌کند. برادی کینین در شرایط فیزیولوژیک به نگهداری سطح نیتریت سرم کمک می‌کند و برای تولید NO در پاسخ به آنژیوتانسین(7-1) به گیرنده Mas نیاز دارد، به‌طوری‌که با مهار این گیرنده سطح سرم نیتریت به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد.

با انفوزیون آنژیوتانسین (7-1)، RBF افزایش می یابد. با بلوک گیرنده Mas پاسخ وازودیلاتوری آنژیوتانسین (7-1) باقی می‌ماند که پیشنهاد می‌کند این پپتید از طریق مسیرهای دیگری مانند برادی کینین و پروستاگلاندین‌ها عملکرد خود را در کلیه انجام می‌دهد و فقط وابسته به گیرنده Mas نیست و می‌تواند ناشی از اتصال آنژیوتانسین 7-1 به گیرنده‌های AT2 باشد و همچنین همکاری این پپتید با برادی کینین و تولید NO باعث ایجاد این پاسخ وازودیلاتوری می‌شود.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

References

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease-a systematic review and meta-analysis. PloS One 2016; 11(7): e0158765.
2. Neuen BL, Chadban SJ, Demaio AR, Johnson DW, Perkovic V. Chronic kidney disease and the global NCDs agenda. BMJ Glob Health 2017; 2(2): e000380.
3. Carey RM, Siragy HM. Newly recognized components of the renin-angiotensin system: potential roles in cardiovascular and renal regulation. Endocrine Reviews 2003; 24(3): 261-271.
4. Siragy HM, Jaffa AA, Margolius HS. Bradykinin B2 receptor modulates renal prostaglandin E2 and nitric oxide. Hypertension 1997; 29(3): 757-762.
5. Dehghani A, Saberi S, Nematbakhsh M. Role of Mas receptor antagonist A799 in renal blood flow response to Ang 1-7 after bradykinin administration in ovariectomized estradiol-treated rats. Advances in Pharmacological Sciences 2015; 2015: 801053.
6. Dehghani A, Saberi S, Nematbakhsh M. Nitric Oxide Synthases Blockade; L-NAME and Estradiol Alter Renal Blood Flow Response

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]

to Angiotensin 1-7 in Ovariectomized Rats. Indian J Physiol Pharmacol 2015; 59(3): 266-274.

7. Chappell MC, Marshall AC, Alzayadneh EM, Shaltout HA, Diz DI. Update on the angiotensin converting enzyme 2-angiotensin (1–7)-Mas receptor axis: fetal programing, sex differences, and intracellular pathways. Frontiers in Endocrinology 2013; 4: 201.
8. Iwai M, Horiuchi M. Devil and angel in the renin–angiotensin system: ACE–angiotensin II–AT 1 receptor axis vs. ACE2–angiotensin-(1–7)–Mas receptor axis. Hypertens Res 2009; 32(7): 533-536.
9. Ferrario CM. Biological roles of angiotensin-(1-7). Hypertens Res 1992; 15(2): 61-66.
10. Saberi S, Dehghani A, Nematbakhsh M. Angiotensin 1-7 administration increases renal blood flow in the absence of bradykinin B2 receptor in ovariectomized estradiol treated rats: The role of mas receptor. Acta Medica Iranica 2019; 57(2): 103-109.
11. Li P, Chappell MC, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin-(1–7) augments bradykinin-induced vasodilation by competing with ACE and releasing nitric oxide. Hypertension 1997; 29(1): 394-400.
12. Brosnihan KB, Li P, Ferrario CM. Angiotensin-(1-7) dilates canine coronary arteries through kinins and nitric oxide. Hypertension 1996; 27(3): 523-528.
13. Majid DS, Navar LG. Nitric oxide in the control of renal hemodynamics and excretory function. American Journal of Hypertension 2001; 14(S3): 74S-82S.
14. Silbiger S, Neugarten J. Gender and human chronic renal disease. Gend Med 2008; 5(suppl A): S3-S10.
15. Schneider MP, Wach PF, Durley MK, Pollock JS, Pollock DM. Sex differences in acute ANG II-mediated hemodynamic responses in mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010; 299(3): R899-R906.
16. Nematbakhsh M, Safari T. Role of Mas receptor in renal blood flow response to angiotensin (1-7) in male and female rats. General Physiology and Biophysics 2013; 33(3): 365-372.
17. Sampson AK, Moritz KM, Denton KM. Postnatal ontogeny of angiotensin receptors and ACE2 in male and female rats. Gender medicine 2012; 9(1): 21-32.
18. Pezeshki Z, Eshraghi-Jazi F, Nematbakhsh M. Vascular Response to Graded Angiotensin II Infusion in Offspring Subjected to High-Salt Drinking Water during Pregnancy: The Effect of Blood Pressure, Heart Rate, Urine Output, Endothelial Permeability, and Gender. Int J Vasc Med 2014; 2014: 876527.
19. van der Wouden EA, Ochodnický P, van Dokkum RP, Roks AJ, Deelman LE, de Zeeuw D, et al. The role of angiotensin (1–7) in renal vasculature of the rat. J Hypertens 2006; 24: 1971-1978.
20. Botelho-Santos GA, Sampaio WO, Reudelhuber TL, Bader M, Campagnole-Santos MJ, dos Santos RAS. Expression of an angiotensin-(1-7)-producing fusion protein in rats induced marked changes in regional vascular resistance. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2007; 292(5): H2485-H2490.
21. Pinheiro SV, Ferreira AJ, Kitten GT, da Silveira KD, da Silva DA, Santos SH, et al. Genetic deletion of the angiotensin-(1–7) receptor Mas leads to glomerular hyperfiltration and microalbuminuria. Kidney Int 2009; 75(11): 1184-1193.
22. Sampaio WO, Nascimento AA, Santos RA. Systemic and regional hemodynamic effects

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]

of angiotensin-(1–7) in rats. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2003; 284(6): H1985-H1994.

23. Ren Y, Garvin J, Carretero OA. Mechanism involved in bradykinin-induced efferent arteriole dilation. Kidney International 2002; 62(2): 544-549.
24. Badzynska B, Sadowski J. Differential action of bradykinin on intrarenal regional perfusion in the rat: waning effect in the cortex and major impact in the medulla. The Journal Of Physiology 2009; 587(15): 3943-3953.
25. Rhaleb N-E, Yang X-P, Carretero OA. The kallikrein-kinin system as a regulator of cardiovascular and renal function. Comprehensive Physiology 2011; 1(2): 971-993.
26. Hofbauer KG, Dienemann H, Forgiarini P, Stalder R, Wood JM. Renal vascular effects of angiotensin II, arginine-vasopressin and bradykinin in rats: interactions with prostaglandins. Gen Pharmacol 1983; 14(1): 145-147.
27. Beierwaltes WH, Carretero OA, Scicli AG. Renal hemodynamics in response to a kinin analogue antagonist. Am J Physiol 1988; 255(3): F408-F414.
28. Aparecida Oliveira M, Bruno Fortes Z, Santos RA, Kosla MC, De Carvalho MHC. Synergistic effect of angiotensin-(1–7) on bradykinin arteriolar dilation in vivo. Peptides 1999; 20(10): 1195-201.
29. Peiró C, Vallejo S, Gembardt F, Azcutia V, Heringer-Walther S, Rodríguez-Mañas L, et al. Endothelial dysfunction through genetic deletion or inhibition of the G protein-coupled receptor Mas: a new target to improve endothelial function. J Hypertens 2007; 25(12): 2421-2425.
30. Silva DM, Vianna HR, Cortes SF, Campagnole-Santos MJ, Santos RA, Lemos VS. Evidence for a new angiotensin-(1–7) receptor subtype in the aorta of Sprague–Dawley rats. Peptides 2006; 28(3):702-707.
31. Peiró C, Vallejo S, Gembardt F, Palacios E, Novella S, Azcutia V, et al. Complete blockade of the vasorelaxant effects of angiotensin-(1–7) and bradykinin in murine microvessels by antagonists of the receptor Mas. J Physiol 2013; 591(Pt 9): 2275-2285.
32. Walters PE, Gaspari TA, Widdop RE. Angiotensin-(1–7) acts as a vasodepressor agent via angiotensin II type 2 receptors in conscious rats. Hypertension 2005; 45(5): 960-966.
33. McGiff JC, Itskovitz HD, Terragno NA. The actions of bradykinin and eledoisin in the canine isolated kidney: relationships to prostaglandins. Clin Sci Mol Med 1975; 49(2): 125-131.
34. D'Orléans-Juste P,De Nucci G, Vane JR. Kinins act on B1 or B2 receptors to release conjointly endothelium-derived relaxing factor and prostacyclin from bovine aortic endothelial cells. British Journal of Pharmacology 1989; 96(4): 920-926.
35. Hock F, Wirth K, Albus U, Linz W, Gerhards HJ, Wiemer G, et al. Hoe 140 a new potent and long acting bradykinin-antagonist: in vitro studies. British Journal of Pharmacology 1991; 102(3): 769-773.
36. Su JB. Different cross-talk sites between the renin–angiotensin and the kallikrein–kinin systems. J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst 2014; 15(4): 319-328.
37. Katovich MJ, Grobe JL, Raizada MK. Angiotensin-(1-7) as an antihypertensive, antifibrotic target. Curr Hypertens Rep 2008; 10(3): 227-232.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]

38. Handa RK, Ferrario CM, Strandhoy JW. Renal actions of angiotensin-(1-7): in vivo and in vitro studies. Am J Physiol 1996; 270(1): F141-F147.
39. Fulton D, McGiff JC, Quilley J. Contribution of NO and cytochrome P450 to the vasodilator effect of bradykinin in the rat kidney. British Journal of Pharmacology 1992; 107(3): 722-725.
40. Messina EJ, Weiner R, Kaley G. Inhibition of bradykinin vasodilation and potentiation of norepinephrine and angiotensin vasoconstriction by inhibitors of prostaglandin synthesis in skeletal muscle of the rat .Circulation Research 1975; 37(4): 430-437.
41. Kontos HA, Wei EP, Povlishock JT, Christman CW. Oxygen radicals mediate the cerebral arteriolar dilation from arachidonate and bradykinin in cats. Circulation Research 1984; 55(3): 295-303.
42. Kobuchi S, Miura K, Iwao H, Ayajiki K. Nitric oxide modulation of endothelium-derived hyperpolarizing factor in agonist-induced depressor responses in anesthetized rats. European journal of pharmacology 2015; 762: 26-34.
43. Carretero OA, Scicli AG. The renal kallikrein-kinin system. American Physiological Society 1980; 238(4): F247-F255.
44. Katori M, Majima M. Renal (tissue) kallikrein-kinin system in the kidney and novel potential drugs for salt-sensitive hypertension. Prog Drug Res 2014; 69: 59-109.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-11-12]