مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره دهم/ زمستان ۱۳۸۴/ ۱۳-۶

بررسی تأثیر غیر فعال سازی برگشت‌پذیر هسته مرکزی آمیگدال در موشهای نر با پر فشاری خون

محمد زارعی[۱]، بهنام حشمتیان[۲]، دکتر عبدالرحمن صریحی[۳]، دکتر محمدرضا رحمانی[٤]

۱- مربی گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان (مؤلف مسئول) zarei@umsha.ac.ir

۲- مربی گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

۳- استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان

٤- استادیار گروه ایمنولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

چکیده

زمینه و هدف: سیستم رنین آنژیوتانسین مغزی دارای نقش مهمی در تنظیم عملکرد قلبی- عروقی است. هدف مطالعه حاضر تعیین اثرات غیر فعال سازی برگشت پذیر هسته مرکزی آمیگدال در موشهای با فشار خون طبیعی و موشهای با پر فشاری خون کلیوی است.

روش بررسی: دو گروه ٦ تایی از موشهای نر با فشار خون طبیعی برای این مطالعه انتخاب شدند. در یک گروه از موشها به روش گلدبلاتی پر فشاری خون کلیوی ایجاد شد و در گروه دیگر عمل جراحی مشابهی صورت گرفت ولی گیره نقره‌ای روی شریان کلیوی چپ آنها نصب نشد. پس از شش هفته آزمایشات روی موشهای بیهوش شده با یورتان (۱/۵ mg/kg) انجام گرفت. برای انجام غیر فعال سازی برگشت پذیر دو طرفه در هسته مرکزی آمیگدال با استفاده از دستگاه استرئوتاکسی کانول گذاری دو طرفه صورت گرفت و سپس داروی لیدوکائین ۲٪ (یک میکرو لیتر) از طریق این کانولها به داخل هسته‌های مرکزی آمیگدال تزریق گردید. فشار متوسط شریانی بطور مستقیم از طریق کانول گذاری در داخل شریان رانی قبل از تزریق لیدوکائین و در زمانهای ۵، ۱۰، ۲۰، ٤۰ و ٦۰ دقیقه پس از تزریق اندازه‌گیری شد، درصد تغییرات در مقایسه با مقدار اولیه (پایه) تعیین گردید.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که غیر فعال سازی برگشت پذیر در گروه با فشار خون طبیعی موجب افزایش معنی‌داری در درصد تغییرات فشار متوسط شریانی در زمان ۵ دقیقه پس از تزریق لیدوکائین شد ($p<۰/۰۵$). البته اختلاف معنی‌داری بین درصد تغییرات فشار خون شریانی در زمانهای مختلف قبل و بعد از تزریق در گروه پر فشاری خون کلیوی مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: این مطالعه مشخص می‌کند که تغییر در فعالیت هسته مرکزی آمیگدال در جریان القاء پر فشاری خون کلیوی ناشی از تغییر در فعالیت سیستم رنین آنژیوتانسین مغزی است.

کلید واژه‌ها: هسته مرکزی آمیگدال، پر فشاری خون کلیوی، غیر فعال سازی برگشت‌پذیر، موش بزرگ آزمایشگاهی

وصول مقاله: ۸٤/۵/۲٤ اصلاح نهایی: ۸۵/۲/۳۱ پذیرش نهایی: ۸۵/۳/۹

مقدمه

پر فشاری خون اولیه از مهمترین علل زمینه‌ساز بیماریهای قلبی- عروقی به شمار می‌رود (۱). این بیماریها از علل اصلی مرگ و میر در جامعه کنونی می‌باشند (۳ و۲). در این میان تغییرات عملکرد سیستم رنین آنژیوتانسین بافتی بعنوان یکی از مهمترین فاکتورهای خطر بروز پر فشاری خونی اولیه است که مورد توجه محققین می‌باشد (٤ و۳ و۱). سیستمهای موضعی رنین آنژیوتانسین در بسیاری از بافتها،

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

خصوصاً سیستم عصبی مرکزی فعال بوده و در تنظیم مرکزی عملکرد سیستم گردش خون نقش شناخته شده‌ای دارند (۸-۵). نقش هسته مرکزی آمیگدال [the central nucleus of the Amygdala (Ace)] در بروز تغییرات قلبی- عروقی و استرسهای محیطی شناخته شده است (۹). تخریب آمیگدال موجب تغییر فشار خون شریانی می‌شود (۱۱ و۱۰). البته سیستمهای مرکزی دیگری نیز دخیل در عملکرد سیستم گردش خون هستند. سیستم گابائرژیک مرکزی در تنظیم فشار خون طبیعی نقش دارد که مرتبط با آمیگدال و هیپوتالاموس هستند اما نقش گیرنده‌های گابا در پر فشاری خون واضح نیست. همچنین ارتباط بین استرس و پر فشاری خون کلیوی و سیستم رنین آنژیوتانسین نیز مورد مطالعه قرار گرفته است. مطالعات اخیر وجود سیستمهای رنین آنژیوتانسین بافتی [Renin Angiotensin System (RAS)] در آمیگدال نشان داده است (۱۳ و۱۲) اجزاء سیستم RAS عملکرد آمیگدال را متأثر می‌سازند و این تغییرات در بین حیوانهای سالم و مبتلا به پر فشاری خون کلیوی [2 Kidneys-1Clip Goldblatt (2K1C)] اثرات متفاوتی دارد (۱۷-۱۳). تزریق آنژیوتانسین نمره دو [Angiotensin II (Ang II)] به هسته آمیگدال موجب تغییر فعالیت نرونهای آمیگدال و در نتیجه تغییر فشار خون می‌شود (۱۳). همچنین تخریب بخشهای شکمی پل مغزی موجب تغییر غلظت آنزیم مبدل [Angiotensin Converting Enzyme (ACE)] و غلظت Ang II در آمیگدال و تغییر فشار خون شریانی می‌گردد (۱۸و۱۷و۱٤). فعالیت اغلب سیستمهای موضعی رنین آنژیوتانسین از سیستم عمومی RAS متأثر بوده و با افزایش رنین پلاسما تحریک می‌شوند (۲۱ و۲۰ و۱۹ و۱۵و ۸). طی روند مذکور افزایش تولید ACE، سوبسترای رنین در بافت و نیز نهایتاً افزایش Ang II، عملکرد بافت را دچار تغییراتی خواهد کرد (۱٦)، که شناخت این تغییرات در پی بردن به عوامل مؤثر بر پر فشاری خون و درمان کاراتر آن مؤثر خواهد بود. البته کارآیی اطلاعات حاصل از غیر فعال سازی هسته‌های مغزی در مقایسه با روشهای تخریب دائمی (به دلیل حذف اثرات Regeneration نرونهای تخریب شده) مؤثرتر می‌باشد (۲۰ و۹).

همچنین فرض بر این است که تخریب هسته مرکزی آمیگدال پاسخهای قلبی- عروقی را نسبت به استرس حاد در جوندگانی که بطور ژنتیکی مستعد به پرفشاری خون هستند را کاهش می‌دهد (۲۸ و ۲۷). بر این اساس در مطالعه حاضر پاسخدهی هسته مرکزی آمیگدال در اثر غیر فعال سازی برگشت‌پذیر این هسته بر فشار خون شریانی و ضربان قلب در حیوانهای مبتلا به پر فشاری خون کلیوی (2K1C) که با تحریک سیستم عمومی رنین آنژیوتانسین ایجاد می‌شود مورد بررسی و با نتایج حیوانهای با فشار خون طبیعی مقایسه شد.

روش بررسی

در این مطالعه، ۱۲موش بزرگ آزمایشگاهی‌نر از نژاد Wistar با فشار خون طبیعی و وزن ۳۰۰-۲۳۰ گرم در دو گروه (n=٦) مورد آزمون قرار گرفتند. یک گروه از نمونه‌ها به روش گلد بلاتی دو کلیه‌ای مورد جراحی و پر فشاری خون القاء شد و گروه دیگر تحت عمل جراحی مشابهی بدون القاء پر فشاری خون قرار گرفتند. پس از شش هفته گروهها مورد جراحی و کانول گذاری دو طرفه در هسته مرکزی آمیگدال قرار گرفتند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

روش القاء پر فشاری خون کلیوی: در این مطالعه پر فشاری خون کلیوی مدل 2K1C تحت بیهوشی با تزریق پنتوباربیتال سدیم (۵۰ mg/kg,i.p.) و نصب گیره‌ای نقره‌ای U شکل با فاصله ۰/۲ mm بین دو زبانه آن بر روی شریان کلیوی چپ انجام شد. برای انجام این کار پس از تراشیدن موهای پهلوی چپ حیوان و ضد عفونی کردن ناحیه عمل با بتادین ۱۰٪ یک برش عرضی در پهلوی چپ ایجاد شد. پس از خارج کردن کلیه از زیر صفاق و جدا کردن شریان کلیوی از ورید و بافتهای اطراف، گیره نقره‌ای که قبلاً با شعله، ضد عفونی شده بود بر روی شریان کلیوی قرار داده شد. سپس برش جراحی لایه به لایه بوسیله نخ سیلک 0-3 دوخته شد (۱۷). پس از انجام جراحی هر دو هفته یکبار میزان فشار خون با روش کاف دمی اندازه‌گیری می‌شد و افزایش فشار خون شاخص تشخیص گلد بلاتی شدن بود.

روش جراحی و کانول‌گذاری در هسته ACe: حیوان توسط یورتان (۱/۵ mg/kg,i.p.) بیهوش می‌شد و در دستگاه استریوتاکسی قرار می‌گرفت. مطابق اطلس Paxinos, Watson در فاصله ۲/۵- میلی‌متر از برگما و ٤/۸± میلی‌متر از خط میانی، سوراخهایی به عمق ۷/۵ میلی‌متر از سطح جمجمه بالای هسته ACe بصورت دو طرفه ایجاد می‌شد. سپس جهت تزریق کانول راهها (سر سوزن ۳۰) در سوراخ تعبیه شده قرار داده می‌شد و با سیمان دندان پزشکی روی جمجمه محکم می‌شد.

روش اندازه‌گیری مستقیم فشار خون شریانی: در حیوان بیهوش (پس از کانول گذاری در هسته ACe) شکافی در بالای ران چپ ایجاد می‌شد و پس از خارج کردن شریان رانی، کانولی هپارینه در داخل شریان ثابت می‌شد و این کانول به بیرون هدایت شده و به ترانسدیوسر فشاری و آنهم به دستگاه فیزیوگراف NARCO جهت اندازه‌گیری مستقیم فشار خون وصل می‌شد.

روند غیر فعال سازی برگشت‌پذیر هسته ACe: با استفاده از سرنگ همیلتون قبل از تزریق لیدوکائین مقدار ۱ میکرولیتر سالین درمدت زمان تزریق ٤۵ تا ٦۰ ثانیه در محل هسته ACe تزریق می‌شد (۲۰) و فشار خون شریانی پایه اندازه‌گیری می‌شد سپس مقدار ۱ میکرولیتر لیدوکائین ۲٪ در مدت زمان تزریق ٤۵ تا٦۰ ثانیه در محل هسته ACe تزریق می‌گردید. آنگاه در فواصل زمانی ۵، ۱۰، ۲۰، ٤۰ و ٦۰ دقیقه پس از تزریق، فشار خون ثبت می‌شد. جهت تایید نتایج، برش‌هایی تهیه می‌شد و مکان کانول گذاری و تزریق به روش بافت شناختی مورد بررسی قرار می‌گرفت.

داروها و مواد و وسایل مورد نیاز: لیدوکائین ۲٪، لوازم جراحی، سرنگ انسولین، سرسوزن ۲۳ و۳۰، سیمان دندان پزشکی، پنی‌سیلین، گیره نقره‌ای، فیلرسوپاپ، کانول سیلیکونی، نخ جراحی، بتادین، الکل سفید، پنتوباربیتال سدیم، هپارین، دستکش جراحی و دستکش برزنتی و موشهای بزرگ آزمایشگاهی نر از نژاد Wistar که با آب و غذای در دسترس و شرایط طبیعی حیوانخانه نگهداری می‌شدند.

تائید بافت‌شناسی: در پایان آزمایشها مغز همه موشها از جمجمه خارج شده و ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰ درصد قرار می‌گرفت. سپس برشهای ۷۰ میکرومتری از مغز تهیه و توسط هماتوکسیلین- ائوزین رنگ‌آمیزی می‌شدند. سپس مقاطع رنگ‌آمیزی شده با استفاده از میکروسکوپ نوری برای بررسی محل قرار گرفتن کانولها مورد مطالعه قرار می‌گرفت. نتایج بدست آمده از حیواناتی که محل قرار گرفتن کانولها در آنها درست نبود در تجزیه و تحلیل آماری مورد استفاده قرار

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

نمی‌گرفت و آنها که تائید (مثبت) بودند مورد استفاده قرار می‌گرفت.

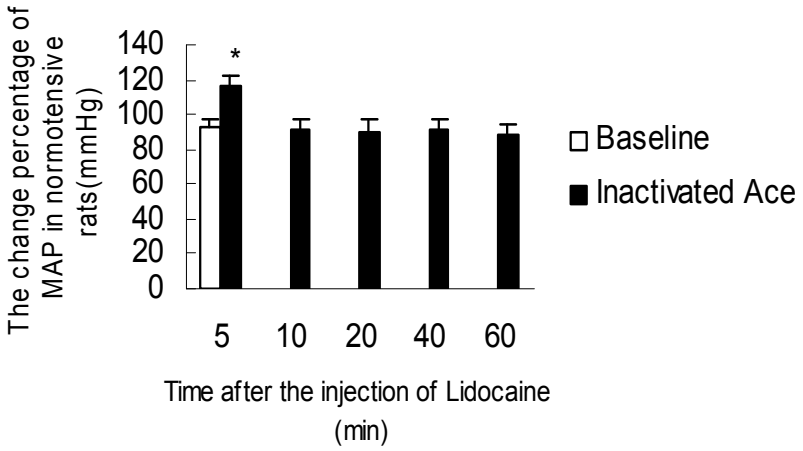
تجزیه و تحلیل آماری: نتایج اندازه‌گیری فشار متوسط شریانی و همچنین درصد تغییرات فشار در گروهها پس از تعیین میانگین و انحراف معیار زمانهای مختلف (Mean±S.E.M) با نرم افزار SPSS از طریق هر دو آزمون T-test و U-Mann Whitney مقایسه شد. همچنین نتایج مربوط به زمانهای متوالی از طریق آزمون Repeated measures ANOVA مقایسه می‌شد و ($p<۰/۰۵$) بعنوان اختلاف معنی‌دار آماری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در تمامی آزمایشها داده‌های حیواناتی که موقعیت کانول آنها صحیح بود مورد استفاده قرار گرفت. محدوده کانول گذاری در حیوانات مختلف مطابق اطلس آناتومی Paxinos, Watson در فاصله ۲/۵- میلی‌متر از برگما بوده است. (شکل ۱)

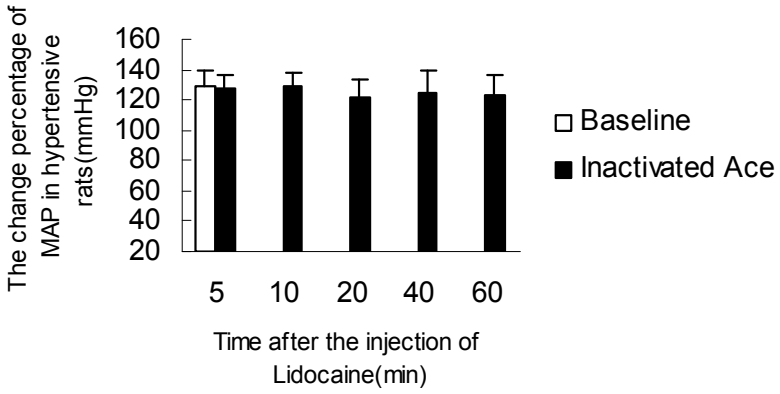
نمودارهای ۱ و ۲ اثر غیر فعال سازی برگشت‌پذیر هسته مرکزی آمیگدال را در موشهای با فشار خون طبیعی و دارای پر فشاری خون کلیوی قبل و بعد از تزریق لیدوکائین به هسته مرکزی آمیگدال و ثبت در فواصل زمانی ۵،۱۰،۲۰،۴۰ و ۶۰ دقیقه نشان می‌دهد. نتایج حاکی از آن است که در موشهای با فشار خون طبیعی ۵ دقیقه پس از تزریق لیدوکائین فشار خون شریانی افزایش یافت. لذا درصد تغییرات فشار خون گروه کنترل نسبت به گروه موشهای دارای پر فشاری خون کلیوی در زمان ۵ دقیقه ($p<۰/۰۵$) دارای اختلاف معنی‌داری بود (نمودار ۱).

در موشهای دارای پر فشاری خون کلیوی تا یک ساعت پس از تزریق لیدوکائین تفاوتی در فشارخون مشاهده نشد (نمودار ۲). البته پس از غیر فعال سازی هسته مرکزی آمیگدال در تعداد ضربان قلب هر دو گروه تغییر معنی‌داری مشاهده نشد.

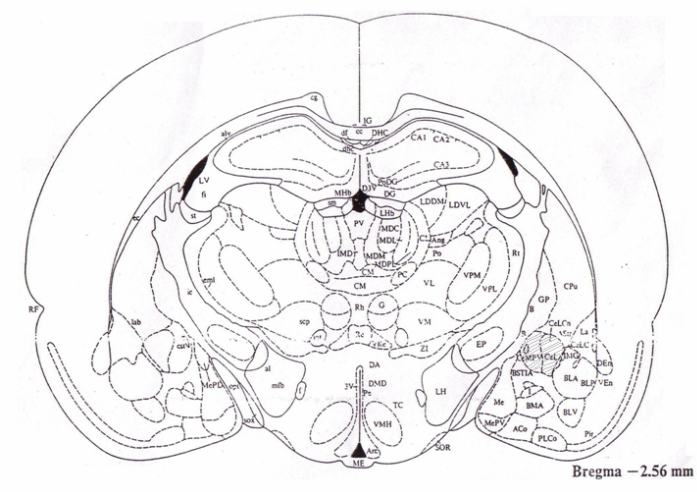


نمودار ۱: اثر غیر فعال سازی برگشت‌پذیر هسته مرکزی آمیگدال در موشهای با فشار خون طبیعی (MAP:Mean Arterial Pressure)

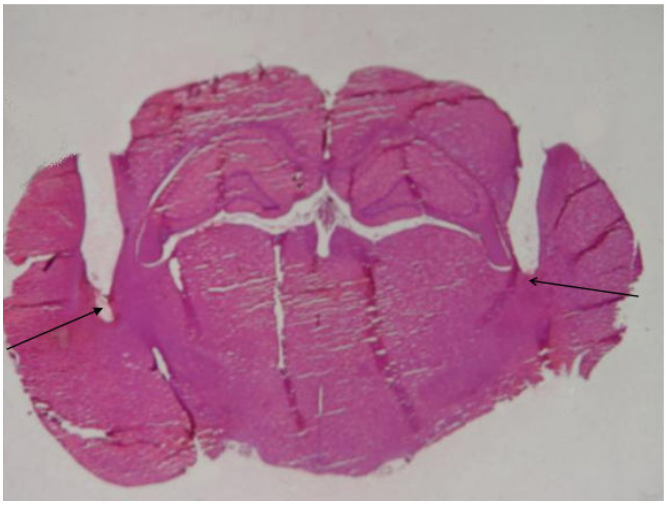
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]



نمودار ۲: اثر غیر فعال سازی برگشت‌پذیر هسته مرکزی آمیگدال در موشهای دارای پر فشاری خون کلیوی



شکل ۱: تصویر مقطع Coronal از هسته مرکزی آمیگدال مغز موش بزرگ آزمایشگاهی
الف) برش شماتیک از محل هسته مرکزی آمیگدال مطابق اطلس آناتومی
Paxinos, Watson در فاصله ۲/۵- میلی متر از برگما. ناحیه ماهشور خورده (تیره) هسته مرکزی آمیگدال را نشان میدهد.



ب) یک نمونه از برش تهیه شده از محل هسته مرکزی آمیگدال.
مسیر کانولها به صورت دو طرفه در سمت چپ و راست تصویر مشخص شده است. نوک پیکانها محل هسته مرکزی آمیگدال را مشخص کرده است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

بحث

بطور کلی روشهای متفاوتی برای القاء پرفشاری خون وجود دارند. در مطالعه حاضر، القاء پرفشاری خون به روش گلدبلاتی دو کلیه‌ای (2K1C) به منظور بررسی سیستم رنین آنژیوتانسین و تداخل آن با عملکرد هسته ACe با غیر فعال‌سازی برگشت‌پذیر این هسته صورت گرفت. مطالعه حاضر بیانگر این است که ظاهراً اثر مهاری هسته مرکزی آمیگدال بر فشار خون شریانی با القاء پرفشاری خون کلیوی از بین رفته است. چونکه به نظر می‌رسد که آمیگدال دارای اثر مهاری تونیک بر فشار خون شریانی در موشهای فاقد پر فشاری خون کلیوی می‌باشد ولی القاء پر فشاری خون کلیوی با مدل گلدبلاتی باعث مهار خروجی‌های کاهنده فشار خون آمیگدال مرکزی می‌گردد. مهار و در نتیجه، غیرفعال سازی برگشت‌پذیر آن در موشهای مبتلا به پر فشاری خون موجب افزایش فشار خون شریانی نمی‌گردد، و این همان علت عدم تغییر معنی‌دار فشار متوسط خون در موشهای مبتلا به پر فشاری خون پس از غیر فعال سازی برگشت‌پذیر هسته مرکزی آمیگدال در زمانهای مختلف ثبت شده است در حالیکه غیر فعال سازی برگشت‌پذیر هسته مرکزی آمیگدال موجب افزایش فشار خون شریانی در گروه با فشار خون طبیعی شد یعنی همان نتیجه‌ای که در زمان پنج دقیقه پس از تزریق لیدوکائین بدست آمد که البته به دلیل محو شدن اثرات لیدوکائین در زمانهای بعد از پنج دقیقه تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد. القاء پر فشاری خون کلیوی موجب تغییرات فعالیت سیستم رنین آنژیوتانسین می‌گردد و احتمالاً تغییر فعالیت هسته ACe در حین القاء پر فشاری خون کلیوی ناشی از تغییر سیستم رنین آنژیوتانسین بافتی در آن می‌باشد. این یافته‌ها با نتایج Faiers, Gelsema همخوانی داردکه نشان داده‌اند تحریک الکتریکی و فارماکولوژیکی هسته آمیگدال مرکزی سبب کاهش فشار خون می‌گردد (۱۰،۲۲،۲۳،۲٤) با توجه به اینکه پرفشاری خون گلدبلاتی با افزایش فعالیت سیستم رنین آنژیوتانسین ایجاد می‌شود، به نظر می‌رسد که فعال شدن این سیستم با تأثیر بر هسته آمیگدال مرکزی اثرات کاهنده فشار خون آن را کاهش داده و این تغییرات در بیماریزایی پر فشاری خون نقش دارد. Sharma و همکارانش نیز نشان دادند که تخریب آمیگدال مرکزی موجب تأخیر در بروز پر فشاری خون خود بخودی در موشهای نژاد SHR (Spontaneously Hypertensive Rat) می‌گردد (۱۰)، با توجه به این نکته که موشهای SHR دارای مقادیر بالاتری از Ang II در سیستم عصبی هستند لذا همخوانی یافته‌های ما نتایج Sharma را واضح‌تر خواهد کرد.

Wilson و همکاران او نشان دادند که آمیگدال تحت مهار تونیک گابائرژیک قرار دارد و بلوک حاد GABA موجب افزایش فشار خون و ضربان قلب در پاسخ به اضطراب می‌گردد (۲٤). از طرفی Albrecht و همکارانش نشان دادند که اینترنرونهای گابائرژیک ورودیهای آنژیوتانسینرژیک دریافت کرده و Ang II با مهار اثرات GABA ممکن است اثرات تونیک کاهنده فشار خونی آن را از بین ببرد (۲۵). بنابراین بروز پرفشاری خون کلیوی با افزایش فعالیت RAS موضعی موجب بلوک اثرات مهاری آمیگدال مرکزی بر فشار خون می‌شود. مطالعه‌های اخیر نشانگر آن است که هسته ACe در موشهای بزرگ آزمایشگاهی در بروز پاسخهای قلبی ـ عروقی نقش داشته (۹-۵) که آزمایشهای حاضر مؤید همین مطلب است. لیکن غیر فعال سازی برگشت‌پذیر فعالیت هسته ACe و تداخل

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

این هسته با سیستم رنین آنژیوتانسین بافتی (RAS) در نوع خود منحصر به فرد است، زیرا تاکنون همه مطالعه‌ها در رابطه با هسته‌های مختلف مغزی و هسته آمیگدال و نقش سیستم رنین آنژیوتانسین بافتی در آن بوده است (۱٤و۱۰) در حالیکه با غیر فعال سازی برگشت‌پذیر هسته ACe می‌توان به این نتیجه منطقی رسید که بین هسته ACe و RAS یک حلقه عملکردی قوی در رابطه با روند پر فشاری خون وجود دارد. مطالعات جدید ثابت کرده است که بروز پرفشاری خون بدون افزایش فعالیت RAS موضعی مغز ایجاد نمی‌شود (۲٦) بنابراین با توجه به حضور فعال سیستم رنین آنژیوتانسین در آمیگدال مرکزی و نقش آن در پاسخهای قلبی ـ عروقی به استرس، تنظیم اشتها به نمک، تنظیم فعالیت بارورسپتورها و تنظیم فعالیت سیستم سمپاتیک این هسته جایگاه منحصر بفردی در ارتباط با فشار خون و پاسخهای قلبی ـ عروقی داشته و شناخت عملکرد آن ممکن است علاوه بر شناخت بیماریزایی پرفشاری خون به پیشگیری و درمان این بیماری نیز کمک خواهد کرد. هر چند احتمال تأثیر هسته‌های دیگر آمیگدال و نقش نوع گیرنده‌های درگیر و وضعیت ACE در هسته‌های مختلف آمیگدال باید در این رابطه مورد بررسی و مطالعه دقیق‌تر قرار گیرد.

References

1. Alwan A. Cardiovascular diseases in eastern mediteranian region. WHO Statistics Quarterly 1993; 46: 234-237.
2. Dominik N, Muller Jurgen B, Karl F, Higers GH, Duska Oliver C, Joel M and et al. Vascular Angiotensin converting enzyme expression regulates local Angiotensin II. Hypertension 1997; 29: 28-104.
3. Hamir A. Hypertension control. WHO Technical Report Series 1998; 40: 101-104.
4. Lusher IF. Potential role of Endothelin in hypertension. Hypertension 1993; 21: 752-763.
5. Baltatu O, Nishimura H, Hoffmann S, Stoltenburg G, Haulica ID, Lippoldt A, and et al. Hilevels of human chymase experssion in the pineal and pituitary glands. Brain Press 1997; 752: 269-272.
6. Balatatu D, Lippoldt A, Hansson A, Ganten D and Bader M. Local Renin-Angiotensin system in the pineal gland. Brain Res, 1998; 54: 237-242.
7. Danser E. Cardiac Renin and Angiotensin uptake from plasma versus in situ synthesis. Hypertension 1994; 24: 37-48.
8. Danser JAH. Local Renin-Angiotensin systems. Mol and Cel Biochem 1996; 157: 211-216.
9. McKinley MJ, Allen AM, Mathai ML, May C, Mc Allen RM, Oldfield BJ and et al. Brain Angiotensin and body fluid homeostasis. JPN Physiol 2001; 51(3): 281-289.
10. Sharma NB, Gelsema AJ. Central nucleus of the Amygdala development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol 1995; 268(5pt2): R1171-1177.
11. Folkow B, Hallback A, Nordlander M, Matner J and Nordborg C. Influence of amygdal lessions on cardiovascular responses to alerting stimulation behavior and on blood pressure development in spontaneously hypertensive rats. Acta Physiol Scand 1982; 116(2): 133-139.
12. Krizanova O, Kiss A, Zacikova E and Jezora D. Nitric oxide synthase mRNA levels correlate with gene expression of angiotensin type I but not type II receptors: renin or angiotensin converting enzyme in selected brain areas. Physiol Res 2001; 50(5): 473-480.
13. Albercht D, Nitschk T, Von Bohlen and Halbach O. Various effects of angiotensin II on amygdaloid neuronal activing in normotensive control and hypertensive transgenic [TGR (mREN-2) 27] rats. FASEB J 2000; 14(7): 925-931.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

14. Jouquey S, Mathieu MN, Hamon G and Chevillard C. Effect of chronic treatment with trandolapril or enalepril on brain ACE activity in spontaneously hypertensive rats. Neuro Pharmacy 1995; 34(12): 1689-1692.
15. Ganong WF. Review of medical physiology.20th ed, New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2001: 574-587.
16. Goodman G, Gilman J. The pharmacological basis of therapeutics.10th ed, New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2001: 809-834.
17. Gerhard V. Drug discovery and evaluation. 3th ed. Springer-Verlag 1997: 630-635.
18. Rosa F, Vasouez J and Lupi J. Pharmacological modulation of the cardiovascular responses to hypertonic Nacl injection in the anteroventral area of the brain third ventricle. Pharmacology 1997; 45(2): 98-107.
19. Cimadevilla J M, Wesirerska M, Fenton A A and Bures J. Inactivating on hippocampus impairs avoidance of a stable room–defined place during dissociation of arena cues from room cues by rotation of the arena. Proc Natl Acad, 2002, 98(6): 3531-3536.
20. Zhuravin IA and Bures J. Extent of the tetrodotoxin induced blockade examined by pupillary paralysis elicited by intracerebral injection of the drug. Exp Brain Res. 1991; 83: 687-690.
21. Oparil S. Theoretical approaches to estimation of plasma rennin activity: a review and some original observations. Clin Chem 1976; 22(5): 583-93. Review.
22. Gelsema AJ, Agarwal SK, Calaresu FR. Cardiovascular responses and changes in neural activity in the rostral ventrolateral medulla elicited by electrical stimulation of the amygdala of the rat. Auto Nerv Syst. 1989; 272: 91-100.
23. Faiers AA, Calaresu FR, Mogenson GJ. Pathway mediating hypertension elicited by stimulation of the amygdala in the rat. Am J Physiol 1975; 228(5): 1358-1366.
24. Wilson W, Voigt P, Bader M, Marsden CA, Fink H. Behaviour of the transgenic (mREN2)27 rat. Brain Res. 1996; 729: (1): 1-9.
25. Albrecht D, Broser M, Kruger H and Bader M. Effect of Angiotensin II and IV on geniculate activity in non-transgenic and transgenic rats. Eur J Pharmacol 1997; 332(1): 53-63.
26. Bunnemann B, Fuxe K and Ganten B. Brain renin angiotensin system and pathogenesis of hypertension. Regul Pept 1993; 46(3): 487-509 (Review).
27. Kunkler PE and Hwang BH. Lower GABA receptors binding in the amygdala and hypothalamus of spontaneously hypertensive rats. Brain Res Bull 1995; 36(1): 57-61.
28. Sanders BJ, Wirtz-Nole C, Deford SM and Erling BF. Central amygdaloid lesions attenuate cardiovascular responses to acute stress in rats with borderline hypertension. Physiol Behav 1994; 56(4): 709-713.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]