

## เนื้อหางานวิจัย

### บทนำ

การทำงานของหัวใจต้องอาศัยระบบนำสัญญาณไฟฟ้า (conduction system) เพื่อส่งผ่านสัญญาณไฟฟ้า ทำให้มีการเต้นของหัวใจ ความผิดปกติของระบบนำสัญญาณไฟฟ้า มีผลทำให้เกิดโรคต่าง ๆ ของหัวใจ เช่น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia), ภาวะกีดกันเอวี (A-V) block หรือ complete heart block ซึ่งอาจทำให้เกิดการเสียชีวิตอย่างเฉียบพลัน (sudden death) โดยพบทั้งในทารก (James *et al*, 1996<sup>a</sup>) และในผู้ใหญ่ (James *et al*, 1996<sup>b</sup>) จากการศึกษาเกี่ยวกับสาเหตุของความผิดปกติของระบบนำสัญญาณไฟฟ้างดังกล่าวพบว่า สาเหตุสำคัญเกิดจากความผิดปกติของพัฒนาการของระบบนำสัญญาณไฟฟ้า อาจจะทั้งก่อนหรือหลังคลอด (James *et al*, 1996<sup>a</sup>, James *et al*, 1996<sup>b</sup>; James *et al*, 1994) ในการพัฒนาการของทุกอวัยวะจะต้องอาศัย ความสมดุลของการเกิด mitosis และ apoptosis ภาวะไม่สมดุลของ mitosis และ apoptosis อาจทำให้เกิดการพัฒนาการที่ผิดปกติของอวัยวะนั้น ดังเช่นการพบการตายของเซลล์แบบ apoptosis ของ conduction system ที่มีจำนวนมากผิดปกติเกิดขึ้นในทารกที่ไม่มี AV node, sinus node และ internodal pathways ซึ่งมีผลทำให้เกิดภาวะกีดกันเอวีอย่างสมบูรณ์ (complete heart block) และ ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (fatal arrhythmia's) (James *et al*, 1996)

จากการศึกษาเรื่อง apoptosis ในหัวใจ โดยใช้เทคนิคการเพาะเลี้ยงเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจพบว่า hormone angiotensin II (Ang II) มีผลในการชักนำให้เกิดการตายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยทำงานผ่าน angiotensin II type I receptors (AT<sub>1</sub>) (Kajstura *et al*, 1997 และ Cigola *et al*, 1997) แต่ยังไม่มีการศึกษาว่า Ang II โดยการทำงานของ AT<sub>1</sub> receptor มีบทบาทต่อการเกิด apoptosis ในระบบ conduction system ด้วยหรือไม่ แต่เนื่องจากการแยกเซลล์ของ conduction system แล้วนำมาเพาะเลี้ยงนั้นยังทำได้ยาก ดังนั้นการวิจัยในครั้งนี้จะได้ศึกษาถึงผล Ang II โดยการทำงานของ AT<sub>1</sub> receptor ในการชักนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ในระบบนำสัญญาณไฟฟ้าของหัวใจหลังคลอด โดยศึกษาปริมาณของ การตายของเซลล์แบบ apoptosis และปริมาณของ AT<sub>1</sub> receptors ในระบบนำสัญญาณไฟฟ้าของหัวใจ (SA node และ AV node) ในหนู m(Ren-2)27 transgenic rat (TG) ซึ่งเป็นหนูสายพันธุ์ Sprague Dawley ที่ถูกสอดแทรกยีน renin ผลของการสอดแทรกยีน renin ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ local renin-angiotensin system เพียงอย่างเดียว โดยมีผลทำให้ระดับของ tissue Ang II ในอวัยวะต่าง ๆ เพิ่มขึ้น เช่น ต่อมหมวกไต สมอง และโดยเฉพาะหัวใจ (Mullins *et al*, 1996; Campbell *et al*, 1995) ซึ่งปริมาณของ Ang II ในหัวใจที่เพิ่มขึ้นอาจจะมีผลทำให้ปริมาณการตายของเซลล์แบบ apoptosis ใน conduction system เพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับหนูสายพันธุ์เดียวกันที่ไม่ได้มีการสอดแทรกยีน โดยศึกษาภายหลังคลอด เนื่องจากช่วงเวลา 2-3 อาทิตย์ภายหลังคลอดเป็นช่วงเวลาสำคัญของขบวนการ morphogenesis ของ conduction system (James, 1994) คาดว่าข้อมูลจากการวิจัยจะเป็นความรู้พื้นฐาน ในการอธิบายถึงสาเหตุและพยาธิสภาพของการเกิดความผิดปกติ ของระบบการนำสัญญาณไฟฟ้าของหัวใจ และเป็นข้อมูลที่สามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการป้องกัน หรือรักษาผู้ป่วยด้วยโรคที่เกิดจากความผิดปกติของระบบการนำไฟฟ้าในหัวใจได้

## วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาว่า ฮอร์โมน Angiotensin II โดยการทำงานผ่าน  $AT_1$  receptors มีส่วนในการชักนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ในเซลล์ของ conduction system หรือไม่ โดย

- ศึกษาประมาณการตายของเซลล์แบบ apoptosis ของเซลล์ในระบบ นำสัญญาณไฟฟ้า (SA node และ AV node) ในหัวใจของหนู *m(Ren-2)27* transgenic rat ซึ่งเป็นหนูสายพันธุ์ Sprague Dawley ที่ถูกสอดแทรกยีน renin เปรียบเทียบกับหนูสายพันธุ์เดียวกันที่ไม่ได้มีการสอดแทรกยีน ที่มีอายุเท่ากัน

- ศึกษาปริมาณ  $AT_1$  receptor ของเซลล์ในระบบนำสัญญาณไฟฟ้า (SA node และ AV node) ในหัวใจของหนู *m(Ren-2)27* transgenic rat เปรียบเทียบกับหนูสายพันธุ์เดียวกันที่ไม่ได้มีการสอดแทรกยีน ที่มีอายุเท่ากัน