التعبير الجيني للنوع الأول من مستقبلات الانجيوتنسين-٢ في الفئران المستأصلة المبايض عند علاجها بالاستراديول مع مغلقات مستقبلات اى من بيتا -١ أو انجيوتنسين-٢

بحث مقدم توطئة
للحصول على درجة الماجستير
في الفيسيولوجيا الطبية
من

الطبيبة/ عزة محمد زكى
معيد بقسم الفسيولوجيا الطبية- كلية الطب
(جامعة الفيوم)

تحتإشراف

أ.د/حامد محمد عثمان
أستاذ الفيسيولوجيا الطبية
كلية الطب -جامعة الأزهر

د/ حنان فتحي السعيد
أستاذ مساعد الفيسيولوجيا الطبية
كلية طب البنات-جامعة الأزهر

كلية طبالبنات

جامعةالأزهر

٢٠١٧

الملخص العربي

يمثل ارتفاع ضغط الدم بعد انقطاع الطمث مشكلة صحية كبرى و انتشار ارتفاع ضغط الدم في النساء بعد سن اليأس يتزايد بشكل كبير في جميع أنحاء العالم و يتميز ارتفاع ضغط الدم بعد انقطاع الطمث بمضاعفات تؤثر على عدة أجهزة، بما في ذلك القلب والكلى. وقد تبين أن تنشيطنظام الرينين انجيوتنسن الدوستيرون يؤدي إلى اختلال توازن الصوديوم وتنظيم المياه، و تاثيرهرمون الاستروجين علي الجين الخاص بالنوع الاول من مستقبلات الانجيوتنسن ٢ يشاركان في التسبب في ارتفاع ضغط الدم بعد انقطاع الطمث الأنسجة المستهدفة.
وهناك أدلة متزايدة لدعم فكرة أن هرمون الاستروجين يمكن أن يمنع، وحتى يعكس، العديد من التغييرات في وقت مبكر من أنسجة القلب والأوعية الدموية والكلى من الحيوانات مستأصلة المبيض.
وقد أجريت هذه الدراسة من أجل توضيح التأثير الوقائي لهرمون الاستروجين على السيطرة على ضغط الدم في الحيوانات مستأصلة المبيض وآلية محتملة خفضه للضغط لوحده اوبالاشتراك مع مغلقات مستقبلات كل من بيتا-١ و أنجيوتنسين الثاني.
وقد أجريت هذه الدراسة على ٧ مجموعات رئيسية (كل تحتوي على ١٠ الفئران) من الفئران البيضاء البالغه. أولهم خضعوا لجراحه فقط دون استاصال المبايض و تعمل كمجموعةضابطة من دون أي أدوية. وكانت جميع المجموعات الأخرى مستأصلة المبيض. وقد تلقت المجموعة ٢ الفئران مستأصلة المبيض أي علاج. تلقت المجموعة ٣ الاستروجين مترافق بجرعة (٥٠μg / كلغ)،يوميا لمدة ٨ أسابيع. تلقت المجموعة ٤أتينولول بجرعة (٣٠ ملغ / كلغ)، يوميا لمدة ٨ أسابيع. تلقت المجموعة ٥ كل من هرمون الاستروجين مترافق بجرعة (٥٠μg / كلغ) وأتينولول بجرعة (٣٠ ملغ / كلغ) عن طريق الفم. لمدة ٨ أسابيع. تلقت المجموعة ٦ فالسارتان بجرعة (١٠mg / كغ)، يوميا لمدة ٨ أسابيع. تلقت المجموعة ٧ كل من هرمون الاستروجين مترافق بجرعة (٥٠μg / كلغ) وفالسارتان بجرعة (١٠ ملغ / كلغ) عن طريق الفم لمدة ٨ أسابيع.

كانت المعايير المستخدمة لتقييم اثر استءصال المبايض واستبدال الاستروجين بعد العلاج هي : الرينين في الدم، الألدوستيرون، أنجيوتنسين الثاني، والصوديوم والبوتاسيوم والبيكربونات كما تم قياسمستوى الصوديوم والبوتاسيوم في البول. تم تقييم وظائف الكلى من اليوريا في الدم وكرياتينين. في حين تم قياس التعبير الجيني للنوع الاول من مستقبلات الانجيوتنسينباستخدام الوقت الحقيقي الكمي PCR في انسجهالقلب والكلى والغدد الكظرية.
ويمكن تلخيص النتائج المتحصل عليها من هذه الدراسة على النحو التالي:
• أدى استئصال المبيض من الفئران في تنشيطنظام الرينين انجيوتنسن الدوستيرونويتجلى في زيادة كبيرة في مستويات الرينين، الألدوستيرون وأنجيوتنسين الثاني، كما كان مرتبطا مع زيادة كبيرة في مستويالكرياتينين واليوريا والصوديوم في الدم وانخفاض ملحوظ في مستوي البوتاسيوم والبيكربونات. وأظهر فحص الجيناتللنوع الاول من مستقبلات الانجيوتنسين٢ زيادة كبيرة في جميع الأنسجة التي تم فحصها.

•في دراسة التأثير الوقائي للاستروجين بجرعة (٥٠ / μgكلغ) كان هناك انخفاض كبير في مستويات :الرينين، الألدوستيرون، أنجيوتنسين الثاني، الصوديوم واليوريا وكرياتينين. في حين

كانت هناك زيادة كبيرة في مستويات الدم لكل من البوتاسيوم والبيكربونات. أيضا كانت هناك زيادة كبيرة في مستويات الصوديوم في البول وانخفاض ملحوظ في مستوى البوتاسيوم في البول. أيضا كان هناك انخفاض كبير في التعبير الجيني للنوع الاول من مستقبلات الانجيوتنسين٢في أنسجة القلب والكلى والغدة الكظريةو بالنسبه لضغط الدم انخفض كل من ضغط الدم الانقباضي والانبساطي بواسطة هرمون الاستروجين.

و على دراسة تأثير الأتينولول بجرعة (٣٠ / mgكغ) كان هناك انخفاض كبير في مستويات كل من الرينين، الألدوستيرون، أنجيوتنسين الثاني، الصوديوم واليوريا وكرياتينين في الدم. في حين كانت هناك زيادة كبيرة في مستويات كل من البوتاسيوم والبيكربونات. أيضا كانت هناك زيادة كبيرة في مستويات الصوديوم في البول وانخفاض ملحوظ في مستوى البول من البوتاسيوم. أيضا كان هناك انخفاض كبير في التعبير الجيني للنوع الاول من مستقبلات الانجيوتنسين٢في أنسجة القلب والكلى والغدد الكظرية. تم تخفيض ضغط الدم الانقباضي والانبساطعلى حد سواء.

•في دراسة تأثير الفالسارتان بجرعة (١٠ / mgكغ) كان هناك انخفاض كبير في مستويات كل من الرينين، الألدوستيرون، أنجيوتنسين الثاني، الصوديوم واليوريا وكرياتينين في الدم. في حين كانت هناك زيادة كبيرة في مستويات الدم لكل من البوتاسيوم والبيكربونات. أيضا كانت هناك زيادة كبيرة في مستويات الصوديوم في البول وانخفاض ملحوظ في مستوى البول من البوتاسيوم. أيضا كان هناك انخفاض كبير في التعبير الجيني للنوع الاول من مستقبلات الانجيوتنسين ٢ في أنسجة القلب والكلى والغدد الكظرية. تم تخفيض ضغط الدم الانقباضي والانبساطي على حد سواء.

•في دراسة التأثير الوقائي لهرمون الاستروجين بجرعة (٥٠ / µgكلغ) مترافقمع الأتينولول بجرعة (٣٠ / mgكغ) أو الفالسارتان بجرعة (١٠ / mgكغ)، كان هناك انخفاض ملحوظ في مستويات الدم لكل من الرينين ، الألدوستيرون، أنجيوتنسين الثاني، الصوديوم واليوريا وكرياتينين. في حين كانت هناك زيادة كبيرة في مستويات الدم لكل من البوتاسيوم والبيكربونات. أيضا كانت هناك زيادة كبيرة في مستويات الصوديوم في البول وانخفاض ملحوظ في مستوى البول من البوتاسيوم. أيضا كان هناك انخفاض كبير في التعبير الجينيللنوع الاول من مستقبلات الانجيوتنسين٢ في أنسجة القلب والكلى والغدد الكظرية.و تم خفض ضغط الدم الانقباضي والانبساطي على حد سواء.

•بمقارنة المجموعتين معا كانت مجموعه الاستروجين معالفالسارتان الاقرب للمجموعه الضابطه في معظم النتائج.

و من النتائج المذكورة أعلاه نستنتج أن التسبب في ارتفاع ضغط الدم بعد انقطاع الطمثيستحث ولو جزئيا من خلال تأثير الاستروجين على نظام الرينين انجيوتنسن الدوستيرون وخاصة

التعبير الجيني للنوع الاول من مستقبلات الانجيوتنسين٢ وأن هرمون الاستروجين مع الفالسارتان يمكن ان يكون له تأثيروقائي أكثر علي القلب.

التوصيات

•إجراء المزيد من الدراسات حول الآثار الوقائية للاستروجين على ارتفاع ضغط الدم لدى البشر.كما علينا أن نظهر تأثير هرمون الاستروجين وحده، وجنبا إلى جنب مع أتينولول أو الفالسارتان على نظامنظام الرينين انجيوتنسن الدوستيرونوعلى مستوى التعبير الجيني في الأنسجة المختلفة

•إجراء المزيد من الدراسات على هرمون الاستروجين اذا كان يمكن أن يكون لها تأثير علاجي ممكن في حالات ارتفاع ضغط الدم بعد انقطاع الطمث.