مقاله پژوهشی مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان جلد چهارم، شماره دوم، بهار ۱۳۸۴

اثر استروژن و پروژسترون بر حساسیت بارورفلکسها در شرایط حاد فشار خون در موشهای صحرایی

على اصغر پورشانظرى الله حميدرضا رشيدى نژاد، على رفعتى، مهشب ميرزا

دریافت: ۱۳۸۳/۱۱/۲۵ بازنگری: ۱۳۸٤/۱/۲٤ پذیرش: ۱۳۸٤/۳/۱۰

خلاصه

سابقه و هدف: شیوع بیماریهای قلب و عروق در دوران یائسگی در زنان بیشتر از دوران قبل از آن میباشد. یکی از دلایل این پدیده ناشی از اثرات محافظتی هورمونهای جنسی زنانه بر سیستم قلب و عروق میباشد. در این مطالعه بر آن شدیم تا نقش هورمونهای جنسی زنانه را بر حساسیت بارورفلکسها در شرایط حاد افزایش فشار خون در موش صحرایی بررسی کنیم.

مواد و روشها: این مطالعه از نوع مداخلهای – تجربی میباشد که بر روی ۴۸ سر موش صحرایی ماده و نر صورت گرفت. حیوانهای نر و ماده به طور جداگانه به سه گروه دریافت کننده استروژن، پروژسترون و حلال تقسیم شدند، به طوری که در هر گروه ۸ سر حیوان مورد آزمون قرار گرفتند. موشهای ماده ابتدا پس از بیهوشی، اوارکتومی شدند و سپس تمامی حیوانها کپسول گذاری (حاوی هورمونهای جنسی یا حلال) شدند و سپس دو هفته بعد تحت بیهوشی مجدد، کانول گذاری تراشه و ورید و شریان فمورال بر آنها صورت گرفت. برای ایجاد شرایط حاد فشار خون از فنیل افرین به عنوان یک داروی منقبض کننده عروقی استفاده شد. تغییرات ضربان قلب (AHR) و فشار متوسط شریانی(AMAP) قبل، حین و بعد از تزریق فنیل افرین ثبت گردید. جهت ارزیابی عملکرد گیرندههای فشار از ایندکس BRS (AHR/AMAP) استفاده شد. تغییرات با استفاده از ترانسدیوسر فشار و دستگاه ثبات، جمع آوری و به وسیله رایانه پردازش گردید.

یافتهها: نتایج نشان داد که میانگین HR و MAP در گروه دریافت کننده استروژن و پروژسترون قبل از تزریق فنیل افرین (حالت استراحت) هیچ تفاوت معنی دار آماری با گروه حلال ندارد. از طرفی استروژن در حیوانهای نبر سبب تقویت حساسیت بارورفلکسها BRS در گروه دریافت کننده استروژن($(-1/4\pm 1/4)$) نسبت به گروه دریافت کننده ($(-1/4\pm 1/4)$) نسبت به گروه دریافت کننده استروژن همچنین در حیوانهای ماده سبب تقویت حساسیت بارورفلکسها (BRS) در گروه دریافت کننده استروژن $(-1/4\pm 1/4)$) نسبت به گروه حلال ($(-1/4\pm 1/4)$) گردید ($(-1/4\pm 1/4)$).

نتیجه گیری: از آنجایی که میانگین فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در گروه دریافت کننده استروژن کمتر از گروه حلال بود، میتوان نتیجه گرفت که استروژن احتمالاً از طریق تقویت حساسیت بارورفلکسها از شدت تغییرات حاد فشار خون کاسته است.

واژههای کلیدی: استروژن، پروژسترون، حساسیت بارورفلکسها، افزایش حاد فشار خون

۱°- استادیار فیزیولوژی گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان (نویسندهٔ مسئول) تلفن: ۳۹۱-۵۲۳۴۰۰ فاکس:۲۵۲۰۹-۳۹۱، پست الکترونیکی: aapoursha@yahoo.com

۲- استادیار گروه داخلی قلب دانشگاه علوم یزشکی رفسنجان

۳- استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

۴-پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

مقدمه

رفلکسهای گیرندههای فشار شناخته شده ترین مکانیسم عصبی کنترل فشار شریانی هستند به نحوی که این رفلکسها یک سیستم کنترلی با فعالیت دایمی می باشند که به طور خودکار تنظیمهایی را انجام می دهند و مانع از بروز اختلالاتی می شوند، که از طریق قلب و عروق موجب بروز تغییرات شدید فشار متوسط شریانی می گردد. اصولاً این رفلکسها از محل گیرندههای کششی موسوم به گیرندههای فشار که در جدار چند شریان بزرگ عمومی قرار دارند، شروع می شوند. هر گونه افزایش فشار آنها را وا می دارد تا پیامهایی به دستگاه اعصاب مرکزی ارسال کنند و سپس پیامهای فیدبک از سوی دستگاه عصبی خودکار به گردش خون باز می گردند تا فشار شریانی را عصبی خودکار به گردش خون باز می گردند تا فشار شریانی را به حد طبیعی کاهش دهند. این عمل از طریق یـک مکانیسم فیدبک منفی با ایجاد تغییر در ضربان و حجم ضربهای قلب و هم چنین مقاومت عروقی موجب تنظیم فشار شریانی می شود

مطالعات اپیدمیولوژیک نیشان دادهاند که شیوع بیماریهای قلب و عروق در دوران یائسگی در زنان بیشتر از دوران قبل از آن میباشد [۲۳]. علاوه بر این مشخص شده است که شیوع بیماریهای قلبی – عروقی، به طور قابل توجهی در زنان قبل از دوره یائسگی کمتر از مردان همسن خود میباشد [۱۲]، اما این اختلاف شیوع بیماری، با افزایش سن کم میشود به طوری که در دوران پس از یائسگی در زنان و مردان شیوع بیماریهای قلبی – عروقی تقریباً یکسان میشود و یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در خانمها محسوب میگردد [۳].

اثرات مفید سیستمیک استروژن در قلب و عروق تا حدودی مورد شناسایی قرار گرفته است در حالی که اثرات مرکزی آن عمدتاً ناشناخته باقی مانده است. در دهه ۱۹۲۰ استروژن به صورت شیمیایی ساخته شد. برای اولین بار در سال ۱۹۳۵ درمان موفق علایم قلبی-عروقی در یائسگی به وسیله استروژن گزارش شد، مطالعات بعدی نشان دادند که استروژن اثرات سودمندی بر روی پوکی استخوان دارد. این یافته مؤثر بودن استروژن را در درمان علایم یائسگی تأیید کرد

کوشاوا و همکارانش نشان دادهاند که استروژن اثرات مفیدی بر روی لیپوپروتئینهای پلاسما دارد، به طوری که باعث کاهش LDL و افزایش HDL میشوند [۱۲]. شواهد پژوهشی نشان میدهند که استروژن حتی در مغز در شرایط طبیعی و موضعی ساخته و رها میشود [۱۰]. استروژن ساخته شده در مغز ممکن است در ابقاء تون اتونومیک مغزی نقش بارزی ایفا کند و شاید یکی از دلایل بیماریهای قلبی-عروقی، اختلال در سیستم ساخت استروژن مغز باشد [۸]. تزریق مستقیم استروژن به داخل برخی از هستههای تنظیم کننده قلبی – عروقی مثل هسته پارابراکیال باعث کاهش فشار خون و ضربان قلب شده است [۱۹].

استروژن و پروژسترون با تغییر در عملکرد سیستم نوروترانسمیتری مغزی همانند سیستم گاباارژیک باعث تغییر در عملکرد رفتاری و الکتروفیزیولوژیکی مغز شدهاند [۱۱]. یکی از نواحی مغزی که در تنظیم عملکرد قلب و گردش خون سهم به سزایی دارد هسته دسته منزوی (NTS) میباشد. NTS یکی از هستههای میانی بصلالنخاع میباشد که نقش اساسی در تنظیم قلب و عروقی دارد و محل ختم تمامی آورانهای گیرندههای فشاری از ناحیه قوس آئورت و سینوس کاروتید در سیستم اعصاب مرکزی میباشد [۱۰۱۷].

استروژن در سیستم اعصاب مرکزی نقشهای چند گانهای دارد. الگوی بسیار متفاوت توزیع گیرندههای استروژن در مغز و طناب نخاعی، نقش قابل توجهی در تأثیر استروژن بر دستگاههای مختلف بدن دارند [۱۵]. مطالعات قبلی نشان دادهاند که استروژن حتی به صورت موضعی در مغز، ساخته و رها میشود. این ساخت موضعی استروژن در مغز حقیقتاً نقش بارزی در حفظ موازنه دستگاه عصبی خود مختار دارد و به صورت بالقوه سبب جلوگیری یا بازگشت اختلال عملکرد این دستگاه میشود که در ارتباط با مجموعه بیماریهای قلبی-عروقی و عروق مغزی از اهمیت والایی برخوردار میباشد عروقی و عروق مغزی از اهمیت والایی برخوردار میباشد

امروزه در مورد اثرات مفید هورمونهای جنسی زنانه بر سیستم اعصاب مرکزی و دستگاه عصبی کنترل کننده قلب و عروق اختلاف نظرهای زیادی وجود دارد [۵،۱۵،۲۳]. از

¹⁻ Kushawa

آنجایی که این هورمونها استروییدی هستند، بنابراین برروی اکثر سلول های بدن اثر می گذارند، اثرات محیطی این هورمونها بیشتر شناخته شده اما در مورد این مسئله که این هورمونها چقدر بر دستگاه اعصاب مرکزی اثر می گذارند هنوز نکات مبهمی وجود دارد. با توجه به این که این هورمونها قادرند از سد خونی- مغزی عبور کنند این احتمال وجود دارد که مرکز کنترل کننده قلبی – عروقی تحت تاثیر این هورمون قرار گیرد و از آن جایی که حساسیت بارورفلکس یکی از شاخصهای عملکرد ناحیه کنترلی قلبی - عروقی در دسـتگاه اعصاب مرکزی است، هدف پژوهش حاضر بررسی اثر استروژن

و پروژسترون بر حساسیت بارورفلکس است.

مواد و روشها

حیوانها: این مطالعه مداخلهای – تجربی بر روی ۴۸ سـر از موشهای صحرایی نر و ماده جداگانه با وزن ۲۰±۲۵۰ گرم از نژاد ویستار انجام شد. این جمعیت شامل موشهای نر و موشهای ماده (در صورتی که حامله نباشند) بودند، که در شرایط تغذیهای مناسب و درجه حرارت ۲۷ درجه سانتی گراد و با سیکل نوری ۱۲ ساعته در حیوانخانه دانشکده پزشکی نگهداری میشدند و دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند.

موشهای صحرایی به طور جداگانه به ۳ گروه تقسیمبندی می شدند که به ترتیب شامل گروه دریافت کننده استروژن، گروه دریافت کننده پروژسترون و گروه دریافت کننده حلال (که به جای استروژن یا پروژسترون، روغن کنجد به عنوان حلال دریافت کردند) میباشند نمونه گیری به روش نمونه گیری تصادفی ساده انجام شد و در هر گروه هـشت سـر حيوان وجود داشت.

نحوه ایجاد بیهوشی در حیوانها: حیوانهای مورد آزمایش در دو مرحله تحت بیهوشی قرار گرفتهاند، مرحله اول جهت عمل جراحی برداشتن تخمدان و کیسول گذاری که توسط تزریق داخل صفاقی کتامین با دوز ۱۵۰mg/kg صورت گرفت که بیهوشی موقت به مدت کوتاهی را باعث می شود. در مرحله دوم که دو هفته بعد انجام شد، جهت کانول گذاری در تراشه، شریان و ورید فمورال، حیوانها تحت بیهوشی با یورتان (دوز ۱۵۰mg به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به صورت

داخل صفاقی) قرار گرفتند و سپس کانول گذاری در تراشه، شریان و ورید فمورال انجام شد که پس از ثبت فـشار خـون و ضربان قلب و اتمام مرحله دوم، موشها کشته شدند [۲]. جراحي حيوانها:

الف- برداشتن تخمدان موشهای ماده¹: دو هفتـه قبـل از عمل کانول گذاری، تخمدان موشهای ماده برداشته میشد. برای این منظور پس از بیهوشی با کتامین برشهای ۲ تا ۳ سانتیمتر دو طرفه در ناحیه فلانک صورت گرفت و پس از برش پوست و عضله زیر آن تخمدانها نمایان شدند. ابتدا تخمدان ها را جدا كرده و سپس پوست و عضله جداگانه بخیهزده شدند [۷،۱۸].

ب- کیسولگذاری: پس از برداشتن تخمدانها، در همان جلسه مرحله کپسول گذاری انجام می شد، به طوری که از کپسولهای سایلاستیک ساخت شرکت WPI آمریکا با قطر ۳/۸ میلیمتر، طول ۳۰ میلیمتر و حجم ۰/۰۷ میلیلیتر استفاده شد که به صورت زیر جلدی کاشته می شدند. این کپسولها مقدار ثابت ۵۰ میکروگـرم بـه ازای هـر کیلـوگرم از ماده مورد نظر را رها می کنند. سپس حیوان ها در سه گروه جای گرفتند، گروهی که کپسول حاوی استروژن دریافت کردند، گروه دریافت کننده کپسول پروژسترون و گروهی که کپسول حاوی روغن کنجد به عنوان (vehicle) دریافت کردند. بدین صورت که در قسمت بالای پشت حیوان (در ناحیه پشت گردن) یک شکاف کوچک در حد ۲ سانتیمتر داده شده و کپسولهای استروژن - پروژسـترون و کپـسول حـاوی روغـن کنجد (vehicle) به صورت زیر جلدی کاشته می شدند و سپس پوست ناحیه مذکور بخیه زده می شد. پس از مرحله الف و ب موشها هر یک در قفسهای جداگانه نگهداری میشدند

ج - کانولگذاری: پس از القاء بیهوشی، شریان و ورید فمورال یک طرف پس از برش پوستی و کنار زدن فاشیای پوستی نمایان شده و با آزاد کردن شریان و ورید فمورال از داخل غلاف مربوطه در زیر لوپ تشریحی، برش کوچکی در محل مناسب از شریان فمورال با قیچی مخصوص ایجاد میشد و سپس شریان به وسیله یک لوله پلیاتیلن PE50 حاوی

¹⁻ Ovariectomy

هپارین - سالین به نسبت ۰/۵mg/40ml کانول گذاری شده و محل ورود کانول به شریان با نخ فیکس می شد. سپس کانول مربوطه جهت ثبت ضربان قلب (HR) و فشار شریانی (AP) به دستگاه ADInstrument استرالیا متصل می شد. به همین ترتیب ورید فمورال نیز کانول گذاری شده و کانول مربوطه نیز به یک سرنگ انسولینی حاوی محلول فنیـلافـرین جهـت تزریـق بـه موش با دوز μ g/kg محلول فنیـلافـرین جهـت تزریـق بـه ایجـاد راه تنفـسی مناسـب در حـین آزمـایش، تراشـه مـوش صحرایی نیز بعد از جراحـی و نمایـان شـدن بـه وسـیله لولـه پلیاتیلن مخـصوص دیگـری (PE240) کانولـه شـده و بعـد از فیکس کردن لوله تراشه، زخم محل همانند محل کانول گذاری شریان و محل فمورال بخیه می شد [۱۸]. لازم به ذکر است در طول انجام مراحل فوق و نمونه گیری درجه حرارت بدن مـوش صحرایی در حد α 0/0

تجزیه و تحلیل دادهها: دادهها از طریق دستگاه lab و نرمافزار 5- chart جمعآوری و محاسبه گردید. حساسیت بارورفلکسها: بعد از جمعآوری دادههای مورد نظر جهت ارزیابی عملکرد بارورسپتورها از ایندکسی به نام حساسیت بارورفلکسها (BRS) استفاده می شود، این ایندکس از نسبت

تغییرات ضربان قلب (ΔHR) به تغییرات فشار متوسط شریانی (ΔMAP) در دو حالت شرایط طبیعی و شرایط حاد افزایش فشار خون با تزریق دوز فشار خون با تزریق دوز ۱۶mg/kg فنیل افرین بوجود می آید [۱۸].

روش آماری: برای مقایسه حساسیت بارورفلکسها پیش و پس از مداخله در آزمون، از paired t-test استفاده شد. بـرای مقایسه میانگین بین دو گروه مستقل از t-test و برای مقایسه میانگین چند گروه با هم از آنالیز واریانس استفاده گردید. تایج با p<-۰/۰۵ معنی دار فرض شدند.

نتايج

در حالت استراحت (قبل از تزریق فنیل افرین)، هم در حیوانهای نر و هم مادههای بدون تخمدان، ضربان قلب و فشار متوسط شریانی در گروههای دریافت کننده استروژن و پروژسترون، تفاوت معنی دار آماری با گروه شاهد نداشتند (جدول ۱).

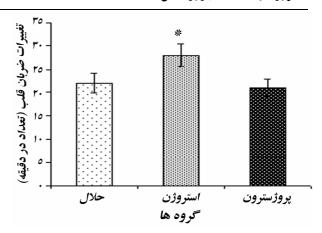
جدول ۱: میانگین فشار متوسط شریانی (MAP)، ضربان قلب و حساسیت بارورفلکسها (BRS) در گروههای دریافت کننـده اسـتروژن، پروژسترون و حلال در موشهای صحرایی نر و ماده.MAP و HR در حالت استراحتی و قبل از تزریق فنیل افرین ثبت شده است.

حساسیت بارورفلکسها (BRS)	HR(BPM)	MAP(mmHg)	گروهها	
•/•۵±•/۴۵	1で土て入る	8/8±94	نر	حلال
·/·۵±·/۴۵	14年474	۶/٣±٨٨/٣	ماده	0,20
۰/۰۳±۰/۶	10±771	タ/で±AV	نر	استروژن
•/•٣±•/٧۶	10年7人1	8/9±18	ماده	استروري
·/·۴±·/۴٨	14+144	8/1±9٣/٣	نر	
•/• ۴ ±•/۴٩	ハキ キャル	8/1±9·/8	ماده	پروژسترون

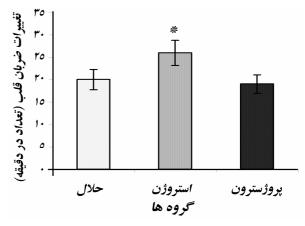
اما در شرایط حاد افزایش فشار خون (تزریق فنیلافرین) تغییرات ضربان قلب ایجاد شده نسبت به حالت استراحت (قبل از تزریق فنیلافرین)، در گروههای دریافت کننده استروژن، بیشتر از گروه حلال بود (p<-/-0). به طوری که

تغییرات ضربان قلب از $7/7\pm 77$ تعداد در دقیقه در گروه حلال به $7/7\pm 7$ تعداد در دقیقه در گروه دریافت کننده استروژن در موشهای نر و از $7/7\pm 7$ تعداد در دقیقه در گروه حلال به $7/7\pm 7$ تعداد در دقیقه در گروه دریافت کننده استروژن در موشهای ماده بدون تخمدان رسید (نمودارهای ۱ و ۲).

¹⁻ Baroreflex Sensitivity

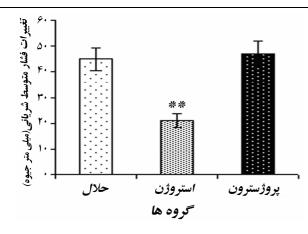


نمودار ۱: تغییرات ضربان قلب (ΔHR) بعد از تزریق فنیل افرین در گروههای دریافت کننده استروژن، پروژسترون و حالال در موشهای صحرایی نر. مقایسه آماری بین گروههای آزمون با گروه حلال صورت گرفته است. $*: p<-\cdot/-0$

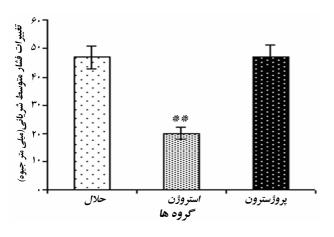


نمودار ۲: تغییرات ضربان قلب (ΔHR) بعد از تزریق فنیل افرین در گروههای دریافت کننده استروژن، پروژسترون و حالال در موشهای صحرایی ماده. مقایسه آماری بین گروههای آزمون با گروه حلال صورت گرفته است. ** $p<\cdot\cdot\cdot$ 0

نمودارهای ۳ و ۴ نشان می دهند که فشار متوسط شریانی در گروه دریافت کننده استروژن در شرایط حاد افزایش فشار خون دارای کاهش معنی دار آماری ($p<\cdot/\cdot$)، نسبت به گروه حلال است. به طوری که در حیوانهای نیر از $t\Delta\pm f/rmmHg$ در گروه حیلال بیه $t\Delta\pm f/rmmHg$ در گروه دریافت کننیده استروژن، و در حیوانهای میاده از $t\Delta\pm f/rmmHg$ در گروه دریافت کننیده استروژن، کاهش یافته است.

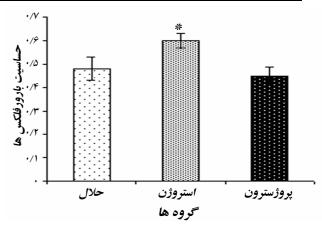


نمودار ۳: تغییرات فشار متوسط شریانی (ΔMAP) بعد از تزریـق فنیل افرین در گروههای دریافت کننده استروژن، پروژسترون و حلال در موشهای صحرایی نر. مقایسه آماری بـین گـروههـای آزمون با گروه حلال صورت گرفته است. **: p<-r<-r

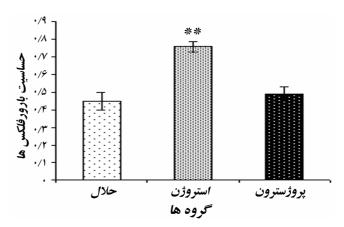


نمودار 2: ستونی تغییرات فشار متوسط شریانی (ΔMAP) بعد از تزریق فنیل افرین در گروههای دریافت کننده استروژن، پروژسترون و حلال در موشهای صحرایی ماده . مقایسه آماری بین گروه های آزمون با گروه حیلال صورت گرفته است. $p < \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot \cdot$

بنابراین استروژن سبب افزایش حساسیت پاسخ برادیکاردی و نتیجتاً مهار افزایش فشار متوسط شریانی پس از تزریـق فنیل افرین (شرایط حاد افزایش فشار خون) در مقایسه با گروه حلال شد (p<-1/-1). در موشهای صحرایی گروه نـر (نمـودار ۵) استروژن سبب افزایش حساسیت بارورفلکسها (BRS) در مقایسه با گروه حلال گردید (p<-1/-1). استروژن هـم چنـین BRS را در گروه حیوانهای ماده نیـز افـزایش داد (p<-1/-1) اثـرات فـوق در حیـوانهای دریافـت کننـده پروژسترون مشاهده نشد.



نمودار 0: حساسیت بارورفلکسها $(\Delta HR/\Delta MAP)$ در گروه دریافت کننده استروژن، پروژسترون و حلال در موشهای صحرایی نر. $*: p<\cdot \cdot \cdot 0$



نمودار Γ : حساسیت بارورفلکس ها $(\Delta HR/\Delta MAP)$ در گروه دریافت کننده استروژن، پروژسترون و حالال در موش های صحرایی ماده. **: $p<\cdot/\cdot$ 1

ىحث

نتایج این پژوهش نشان داد که فیشار متوسط شریانی و ضربان قلب در حیوانهای دریافت کننده استروژن و پروژسترون در مقایسه با گروه حلال با هم تفاوتی ندارند، اما استروژن توانسته است حساسیت بارورفلکس را افزایش دهد. بنابراین می توان نتیجه گرفت که احتمالاً این اثرات محیطی نبوده و چون استروژن قادر به عبور از سد خونی مغزی میباشد احتمالاً با اثر بر مراکز کنترل ضربان قلب در دستگاه قلبی - عروقی، باعث تقویت حساسیت بارورفلکس شده و بدین طریق از شدت تغییرات حاد فیشار خون می کاهد. در حیاسیت حیوانهای دریافت کننده پروژسترون تفاوتی در حساسیت بارورفلکس در مقایسه با سایر گروهها مشاهده نشد، لذا توجه بارورفلکس در مقایسه با سایر گروهها مشاهده نشد، لذا توجه

این تحقیق بیشتر بر نتایج حاصله از مصرف استروژن معطوف گردید.

مطالعات نشان دادهاند که تزریق موضعی استروژن در هستههای مرکزی تنظیم کننده قلب و عروق از جمله هستههای پارابراکیال (PBN) سبب کاهش در فشار خون پایه استراحتی و ضربان قلب میشود که احتمالاً این تغییرات در پارامترهای قلب و عروقی ناشی از یک افزایش بارز در تون پاراسمپاتیک و کاهش در تون سمپاتیک است [۲۰]. بنابراین استروژن احتمالاً با تأثیر و عمل در هستههای PBN سبب تعادل سیستم خود مختار میشود. از طرفی فعالیت برخی از هستههای مغزی کنترل کننده سیستم قلبی – عروقی مانند هسته دسته سجافی (NTS) نیز در اثر مصرف استروژن تقویت میشود که به نوبه خود میتواند در عملکرد دستگاه بارورفلکس اثر بگذارد [۴،۱۴].

تارک و همکارانش گزارش نمودند که هستههای پارابراکیال محل سیناپس سیگنالهای ارسالی مربوط به قلب و عروق و سایر آورانهای احشایی در عصب واگ می باشد. بر اساس یافتههای آنها، PBN پیامهای آوران احشایی خود را از طریق هسته NTS دریافت میکند و آن را از درون هسته ونتروبازال تالاموس عبور داده و در نهایت به قشر منزوی ختم میشود [۲۱].

از سوی دیگر تزریق مرکزی ۱۷- بتا استرادیول در هسته PBN در شرایط استراحتی باعث مهار تحریکپذیری غشاء میشود و از طریق این مکانیسم اثرات خود مختار آن القا میشود [۲۱]. همچنین نشان داده شده است که استروژن در موشهای صحرایی با فشار خون طبیعی، سبب کاهش قابلیت تحریک عصبی در هسته های پارابراکیال (PBN)، در اثر افزایش آزادسازی گابا و کاهش آزادسازی گلوتامات میشود. به عبارتی تزریق سیستمیک استروژن شاید سبب یک افزایش چشمگیر در غلظت استروژن موضعی در PBN میشود که این اثر منجر به کاهش سطح گلوتامات خارج سلولی و افزایش سطح گابا در PBN میشود [۲۲].

نتایج فوق همگی مؤید این مطلب هستند که استروژن حتی اگر به طور سیستمیک مصرف شود قادر است وارد

¹⁻ Tarek

از مجموع نتایج این مطالعه و سایر مطالعات فوق چنین می توان استنباط کرد که احتمالاً استروژن با اثر بر هستههای مغزی از قبیل NTS و PBN که حاوی گیرندههای استروژن، نوروترانیسمیترها و نورومدولاتورهای مختلفی بیرای کنتیرل سیستم قلبی عروقی هیستند، نقش خود را در تنظیم حساسیت بارورفلکسها اعمال می کنند، به طوری که استروژن قادر به تقویت حساسیت بارورفلکسها هم در حیوانهای نیر و هم مادههای فاقد تخمدان می شود. بنابراین نتایج این تحقیق هم مادههای فاقد تخمدان می شود. بنابراین نتایج این تحقیق حامی استفاده از استروژن درمانی برای پیش گیری از خطیرات حامی استفاده از استروژن درمانی برای پیش گیری از خطیرات می باشد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایتهای مالی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام شده است، لذا بر خود لازم میدانیم از تمام افرادی که با ما همکاری داشتهاند تشکر نماییم.

منابع

- [1] Andresen MC, Kunze DL: Nucleus tractus solitarius--gateway to neural circulatory control. *Annu Rev Physiol.*, 1994; 56: 93-116.
- [2] Antonaccio MJ, Kerwin L, Taylor DG: Reductions in blood pressure, beat rate and rend sympathetic nerve discharge in cats after the central administration of muscimol, a GABA agonist. *Neuropharmacology*, 1978; 17: 783-91.
- [3] Barrett-Connor E, Wingard DL, Criqui MH: Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980. Rancho, Bernardo, Calif, revisited. *JAMA*, 1989; 261(14): 2095-100.
- [4] Biaggioni I, Whestsell WO, Jobe J, et al: Baroreflex failure in a patient with central nerveus system lesions involving the nucleus tractus solitarii. *Hypertension*, 1994;: 23(4): 491-5.

سیستم اعصاب مرکزی شود و از طریق اثـر بـر رهـایش مـواد میانجی عصبی در هستههای کنتـرل کننـده فعالیـت قلبـی ـ عروقی اثرات خود را اعمال کند.

نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر اگر چه بر خلاف تحقیقات فوق در شرایط حاد انجام گرفته اما با نتایج فوق سازگار بوده و مؤید این فرضیه است که استروژن با تأثیر بر مراکز مغزی مختلف که هستههای NTS و PBN از مهمترین اجزاء آن هستند قادر است با تنظیم تون دستگاه عصبی خود مختار، فعالیت قلبی - عروقی را تنظیم کند به طوری که در حیوانهای بدون استروژن (موشهای صحرایی نر و مادههای بدون تخمدان) حساسیت بارورفلکسها کاهش یافته و پس از درمان جایگزین با استروژن این حساسیت افزایش می یابد. از آنجایی که مطالعات دیگری وجود دارد که بیان می کنند تعداد گیرندههای استروژن ۲۷ ساعت پس از برداشتن تخمدان، در محور عصبی افزایش می یابد [۱۳]، لذا احتمالاً افزایش حساسیت بارو رفلکس در موشهای صحرایی ماده می تواند ناشی از افزایش تعداد گیرندههای استروژن در محور عصبی نیز باشد.

- [5] Carmen Hinojosa Laborde, et al: Role of female sex hormones in the development and reversal of dahl hypertension. *Hypertension*, 2000; 35[part 2]: 484-9.
- [6] Danfort H, David N: Danforth's Obstetrics and Gynecology. 8th ed. Tehran/Iran: Roshanketeb Medical Publishing Co, 1999; 677-97.
- [7] Doba N, Rein DJ: Acute fulminating neurogenic hypertension produced by brainstem lesions in the rat. *Circ Res.*, 1973; 32(5): 584-93.
- [8] Dubal DB, Kashon ML, et al: Estradiol protects against ischemic injury. J Cereb Blood Flaw Metab., 1998; 18(11): 1253-8.
- [9] Ganong WF: Cardiovascular Regulatory Mechanisms: Text book of physiology. Mc Grow-Hill, USA. 2003; pp: 599-613.
- [10] Garcia LM, Dancarols L: Neuroprotection by estrdiol, Prog. *Neurobiol.*, 2001; 63: 29-60.
- [11] Herbison AE, Heavens RP, Dyer RG:

- Oestrogen and noradrenaline modulate endogenous GABA release from slices of the rat medial preoptic area. *Brain Res.*, 1989; 486(1): 195-200.
- [12] Kushwaha RS, Hazzard WR: Exogenous estrogen attenuate dietary hypercholesterolemia and athtrosclerosis in the rabbit. Metbalism, 1981; 30(4): 359-66.
- [13] Lagrange AH, Wagner EJ: Estrogen rapidly attenuates a GABA_B response in hypothalamic neurons. *Neuroendocrinology*, 1996; 64: 114-23.
- [14] Laguzzi R, Reis DT, Talman WT: Modulation of cardiovascular and electrocortical activity through serotonergic mechanisms in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res.*, 1984; 304(2): 321-8.
- [15] Mohamed MK, et al: Estrogen enhancement of baroreflex sensitivity is centrally mediated. *Am J Physiol.*, 1999; 276: 1030-7.
- [16] Powley TL: Vagal circuitry mediating cephalicphase responses to food. *J Appetite.*, 2000; 34(2): 184-8.
- [17] Reis DJ: The nucleus tractus solitarii (NTS)

- and experimental neurogenic. In Neural control of circulation, Academic press, 1980; pp:.81-102.
- [18] Sved AF: Peripheral pressor systems in hypertension caused by nucleus tractus solitaries lesions, Hypertension, in press. 2003; pp. 457-69.
- [19] Saleh TM, Monique CS: Inhibtory effect of 17ß- estradiol in the parabracial nucleus is mediated by GABA. *Brain Rescearch*, 2001; 911: 116-24.
- [20] Saleh TM, et al: 17ß– Estradiol modulates autonomic tone of female rats. *J Auton Ner V Syst.*, 2000; 80(3): 148-61.
- [21] Saleh TM, et al: Estrogen blocks the cardiovascular and autonomic changes following vagal stimulation in ovarectomized rats. *Auto Neurosci.*, 2001; 88(1-2): 25-35.
- [22] Saleh TM, et al: Estrogen-induced autonomic effects are mediated by NMDA and GABA_A receptors in the parabrachial nucleus. *Brain Res.*, 2003; 973(2): 161-70.
- [23] Wenger NK, Speroff L, Pakard B: Cardiovascular health and disease in women. *N Eng J Med.*, 1993; 329: 219-56.

Effect of Estrogen and Progesterone on Baroreflex Sensitivity in Acute Hypertensive Rats

AA. Pourshanazari PhD^{1*}, HR. Rashidinejhad MD², A. Rafati PhD³, M. Mirza GP⁴

- 1-Associated Professor, Dept of Physiology and Pharmacology, University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
- 2- Associated Professor, Dept of Internal Medicine of Cardiology, University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
- 3- Associated Professor, Dept of Physiology, Shahid Sadughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran
- 4- General Physician, University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

Background: Epidemiological studies suggested that incidence of cardiovascular diseases in menopause women is more than their nonmenopausal period. The cardioprotective role of estrogen may be responsible for some of these effects. In the present study we evaluated the role of female sex hormones on baroreflex sensitivity in acute hypertension state of rat.

Materials and Methods: This was an experimental-interventional study that performed on 48 male and female rats. The male and female animals were separately divided into three groups included vehicle, estrogen and progesterone receiving groups (8 animals in each groups). Anesthetized female animals were ovariectomised, and then all animals were encapsulated with capsules containing sex hormones or solvent. 2 weeks after that, each femoral artery and vein cannulated under anesthetization to record mean arterial blood pressure (MAP), heart rate (HR) and also infusion of phenylephrin. Δ HR and Δ MAP were recorded before and after injection of phenylephrin, to evaluate the baroreceptors function, baroreflex sensitivity [BRS (Δ HR/ Δ MAP)] index was used. The data obtained from power lab instrument and processed by computer.

Results: HR and MAP in estrogen and progestrone received groups, before phenylephrin injection (rest state), have no statistical differences with control group. BRS in the male estrogen-receiving group (0.6 ± 0.03) was higher (p<0.05) compared to sham (0.48 ± 0.05) , also estrogen increased BRS (p<0.05) in female estrogen receiving group (0.76 ± 0.03) compared to sham (0.45 ± 0.05) .

Conclusion: Mean artrial pressure and heart rate in both estrogen receiving groups were reduced compared to vehicle group. Therefore it can be concluded that estrogen increased baroreflex sensitivity to prevent variation in acute blood pressure.

Key words: Estrogen, Progesterone, Baroreflex sensitivity, Acute hypertension

*Corresponding author:Tel: (0391)5234003, Fax:(0391)5225209, E-mail: aapoursha@yahoo.com Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2005, 4(2):85-93