مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية _ سلسلة العلوم الطبية المجلد (23) العدد (10) 2001
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research-Medical Science Series Vol (23) No (10) 2001

طريقة جديدة لقياس الضغط الشرياني بانطراح الصوديوم عند الجرذان وتأثير المجموعة رينين – أنجيوتنسين – ألدوستيرون – ومركب VALSARTAN على الجرذان المرتفعة الضغط وراثيا

الدكتور نزار حسن*

(قبل للنشر في 2000/5/27)

□ الملخّص □

يترافق انخفاض انطراح الصوديوم بانخفاض انطراح الالدوستيرون عند الجرذان المرتفعة الضغط مقارنة بالجرذان المنخفضة الضغط ، وقد استخدم لقياس الضغط الشرياني عند الجرذان طريقة حديثة تسمى طريقة القياس عن بعد METHODE TELEMETRIQUE وهي تمكن من قياس الضغط ومعدل ضربات القلب بصورة مستمرة بعد إعطاء المركبات الدوائية ،حيث استخدمت لدراسة دور الجملة رينين- انجيوتنسين – الدوستيرون RENINE-ANGIO TENSINE-ALDOSTERONE وتأثير مركب VALSARTAN على الضغط الشرياني وانطراح الصوديوم والمركب مضاد نوعي لمستقبلات AT_1 للانجيوتنسين II وتم قياس حجم البول وتركيز الصوديوم فيه خلال الدراسة وتبين من النتائج أنه لدى الجرذان التي استخدمت كشاهد ونتيجة لإعطاء الالدوستيرون ارتفع متوسط الضغط الشرياني بنفس النسبة عند الجرذان المرتفعة الضغط والمنخفضة الضغط ، وأن النظام الغذائي الغني بالصوديوم يحدث ارتفاعا فوريا للضغط الشرياني يبدو واضحا عند الجرذان المرتفعة الضغط، أما المعالجة المبكرة والمزمنة بالـ VALSARTAN فإنها تخفض الضغط عند كلا النوعين من الجرذان ويكون الانخفاض أكبر لدى الجرذان المرتفعة الضغط ، وأنه لا يبدل الاستجابة للالدوستيرون ولا يؤدي إلى زوال فرط تأثر الجرذان المرتفعة الضغط بالحقن المتزامن للألدوستيرون وكلور الصوديوم .

*أستاذ مساعد في قسم الأدوية – كلية الطب _جامعة تشرين- اللاذقية- سوريا

مجلة جامعة تشرين للدراسات والبحوث العلمية _ سلسلة العلوم الطبية المجلد (23) العدد (10) 2001
Tishreen University Journal for Studies and Scientific Research-Medical Science Series Vol (23) No (10) 2001

Nouvelle methode de mesure de pression Natriurese chez le rat . Et l'effect de systeme renine –angiotensine – alduosterone et valsartan chez le rat genetiquement hypertendu

Dr. Nizar HASSAN *

(Accepted 27/5/2000)

□ Résume □

Chez le rat adulte genetiquemnt hypertendu (LH) une diminution de la natriurèse de pression coexiste avec une Excrétion urinaire d'aldostérone. Quatre groupes sont utilisés: des rats LH et LL contrôles et des rats LH et LL traites dés l'âge de 3 semaines avec un antagoniste spécifique des Récepteurs AT_1 de l'angiotensine 2, le VALSARTAN (15 mg/kg/24. Po) a l'age de 14 semaines, la PA est enregistrée grâce à la méthode Télémétrique et la natriurèse mesurée simultanément pendant 3 périodes successives: 6 jour de régime normo sodé, et 14 jours de perfusion d'aldostérone en régime normo sodé, et 13 jours de perfusion d'al dostérone en régime hyper sodé, le résultat montrent que le régime hyper sodé entraîne une augmentation Immédiate de la pression artérielle moyen, qui plus marquée chez les rats LH et le traitement chronique par le VALSARTAN diminue la pression chez les rats LH et LL, et de maniere plus important chez les rat LH.

* Maitre de conférences, departement de pharmacoloie, faculté de Medicine, Université de Tichrine, Lattaquié, Syrie.

مقدمة :

يتم تنظيم الضغط الشرياني على المدى البعيد بشكل رئيسي بواسطة الكلية حيث تلعب الجملة رينين _ انجيوتنسين _الدوستيرون دورا هاما ،فهي جملة هورمونية تؤدي إلى تشكل ببتيد فعال هو الانجيوتنسين II اعتبارا من مولد الانجيوتنسين ذو المنشأ الكبدي كما يلي :

ANGIOTENSINOGEN RENINE ANGIOTENSINE أنزيم التحويل ANGIOTENSINE II

والأنجيوتنسين II يتحد مع نوعين من المستقبلات نمط 1(AT_1) ونمط 2(AT_2) وتأثيرات الأنجيوتنسين II تتم بواسطة المستقبلات AT_1 ، TIMMERMANS et al 1993 والأنجيوتنسن II مقبض وعائي شديد يحدث زيادة مقاومة وعائية خاصة على مستوى الكلية وتنشيطه إفراز الالدوستيرون يساعد على احتباس الصوديوم عن طريق زيادة عودة امتصاصه وبذلك يتدخل في ضبط الضغط الشرياني على المدى البعيد .لذلك فإن تعديل فعالية الجملة (ره نين_انجيوتنسين _الدوستيرون) يؤدي إلى تأخير في الضغط الشرياني وانطراح الصوديوم(HALL et al 1980) هذا وبالنسبة للجرذان المرتفعة الضغط يترافق ارتفاع الضغط بأذيات قلبية وعائية وكلوية،تتميز بزيادة المقاومة الوعائية وانخفاض التروية الموضعية وانطراح الصوديوم.

هدف الدراسة:

البحث لدى الجرذان المرتفعة الضغط وراثيا عن فرط تأثر الضغط وانطراح الصوديوم بالحقن المزمن للألدوستيرون مع نظام غذائي عالي الصوديوم وأخر طبيعي الصوديوم، وذلك باستخدام طريقة جديدة لقياس الضغط الشرياني عن بعد، وكذلك دراسة تأثير مركب VALSARTAN على جهاز رينين – انجيوتنسين – الدوستيرون عند الجرذان المرتفعة الضغط وراثيا.

المواد والطرق:

استخدم في الدراسة سلالة من الجرذان مرتفعة الضغط وأخرى منخفضة وراثيا من عرق LYONAISE (DUPONTELAL 1973)، وقد وضعت جميع الحيوانات في ظروف ثابتة من الحرارة (21 ±1) والرطوبة (60±10%) والإضاءة (8–20ساعة) ، أما المحاصرة المبكرة والمزمنة للجملة رينين انجيوتنسين الدوستيرون فيتم بمركب VALSARTAN وهو مضاد نوعي جديد لمستقبلات نمط 1للانجيوتنسين 2، حيث أعطى المركب عن طريق الفم بمقدار 15 مغ/كغ / اليوم ،وبدأت المعالجة بعمر 3أسابيع بحيث يمكن تدارك ارتفاع الضغط عند الجرذان المرتفعة الضغط وراثيا ،وتم إعطاء المركب مع ماء الشرب ،وهذا الأسلوب من المعالجة يسمح بدراسة الآليات المستقلة عن الجملة ره نين انجيوتنسين الدوستيرون الداخلي المنشأ.

وتم الحقن المزمن للالدوستيرون تحت الجلد باستخدام مضخة اوسموزية دقيقة MINI- POMPE-OSMOTIQUE حيث أذيب الـ D.ALDOSTERONE في زيت الزيتون وأعطي بجرعة 50ميكروغرام /24ساعة خلال أربع أسابيع أما قياس الضغط الشرياني فيتم بطريقة القياس عن بعد (BROCKWAY ET AL 1993 – BASIL ET AL 1993) حيث يزرع جهاز الإرسال الذي يتألف من:

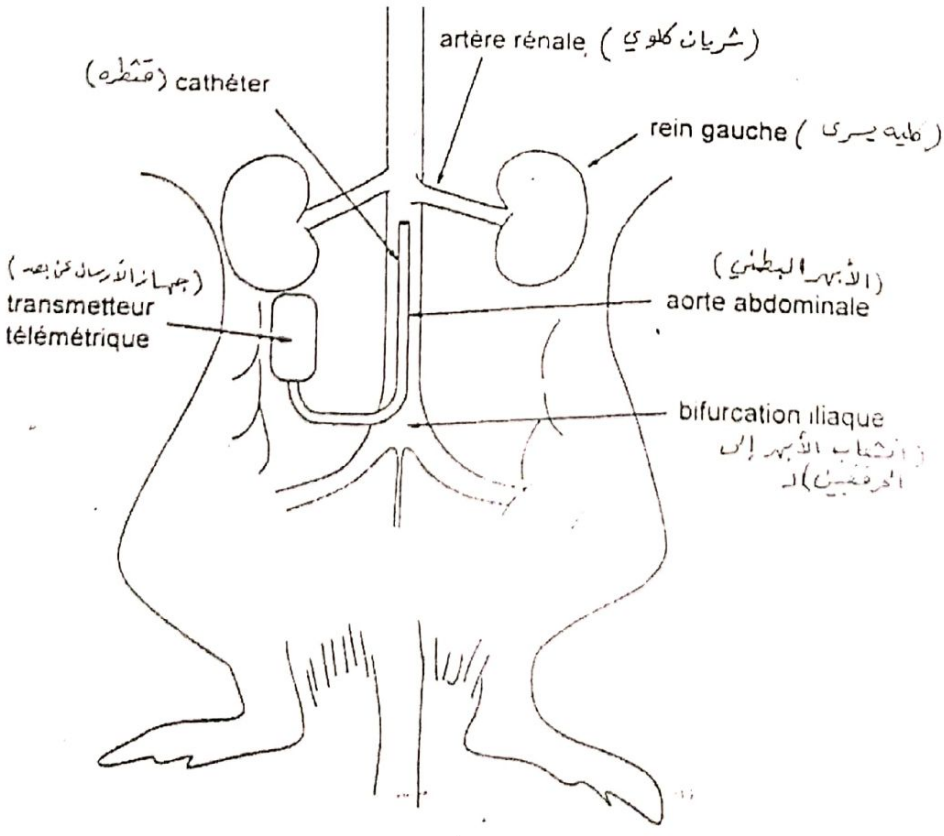
1– لاقط Capteur يستطيع تحويل الإشارة الميكانيكية للضغط الشرياني إلى إشارة راديو.

2–قنطرة مملؤة بسائل غير ضغوط تحاط نهايتها بهلامة لا تسبب تخثر الدم لمنع تشكل خثرة بعد زرعها في الحيوان .

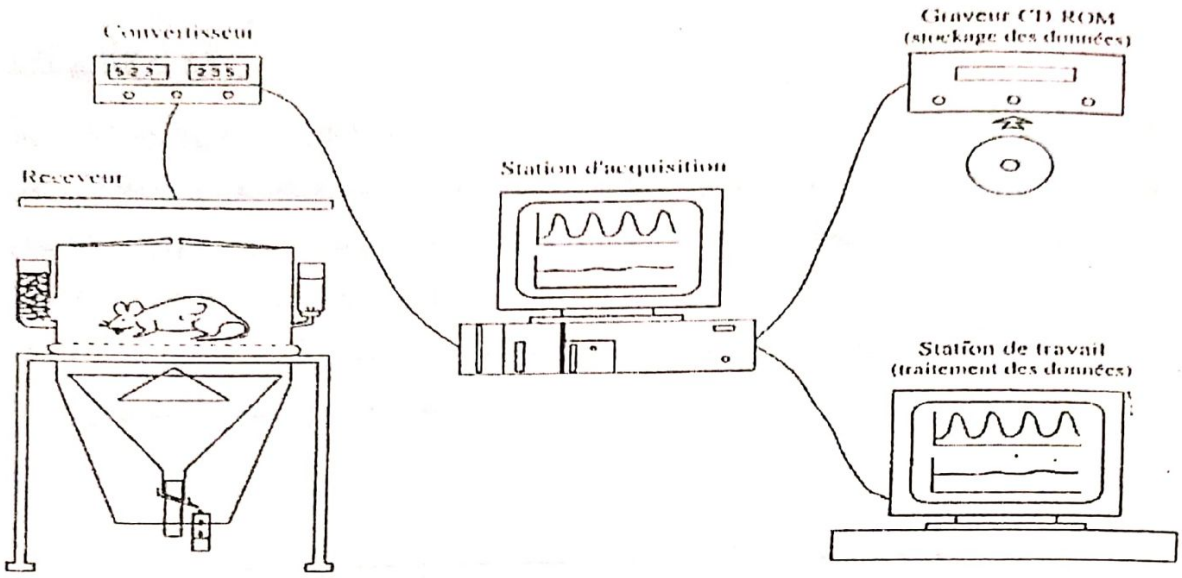
هذا ويزرع جهاز الإرسال تحت تأثير التخدير بالهالوتان 2% مع O_2 وفي ظروف عقيمة إذ يوضع الجرذ على ظهره ويعمل شق طولي متوسط في البطن بطول 4سم وتحمى الأحشاء من التجفاف بقطع من الشاش المبلل بالمصل الفيزيولوجي، ثم يجرد الأبهر البطني البعيد بلطف ويوضع عليه ملقط ويثقب

في أعلى فرعي الحرقفي بإبرة عقيمة (40×0,9) وتدخل نهاية القثطرة الشكل (1) وبعد التأكد من دخولها جيدا في الأبهر توضع قطرة من لاصق ملائم للعضوية الحية في نقطة إدخال القنطرة ،بعد رفع الملقط عن الشريان الأبهر البطني تعاد الأمعاء إلى مكانها ويخاط جهاز الإرسال على جدار البطن ،ويعطى البنسلين G بعد العمل الجراحي لمدة ثلاثة أيام بمقدار مائة الف وحدة حقنا جلديا، بعد التداخل الجراحي توضع الحيوانات في أقفاص فردية حيث تتلقى الماء والغذاء الحاوي على 0,3% كلور الصوديوم لمدة أسبوع توزن يوميا ثم تنقل إلى أقفاص الإستقلاب مدة أسبوع لكي تتأقلم مع شروط الدراسة، في يوم الدراسة توضع الصفيحة المستقبلة (جهاز الإستقبال) فوق القفص بهدف التقاط إشارة الراديو الآتية من جهاز الإرسال ثم بفضل جهاز تحويل CONVERTISSEUR موصول بجهاز الاستقبال تحول الإشارة إلى إشارة ضغط شرياني تؤخذ كل 2ملي ثانية وتسجل بواسطة جهاز كمبيوتر (شكل 2) وبذلك تسجل ضربات القلب والضغط الانقباضي والانبساطي ومتوسط الضغط الشرياني ومعدل ضربات القلب على دسك قاسي ،وبعد معالجة هذه المعطيات بجهاز كمبيوتر تظهر بشكل مخطط كما في الشكل(3).

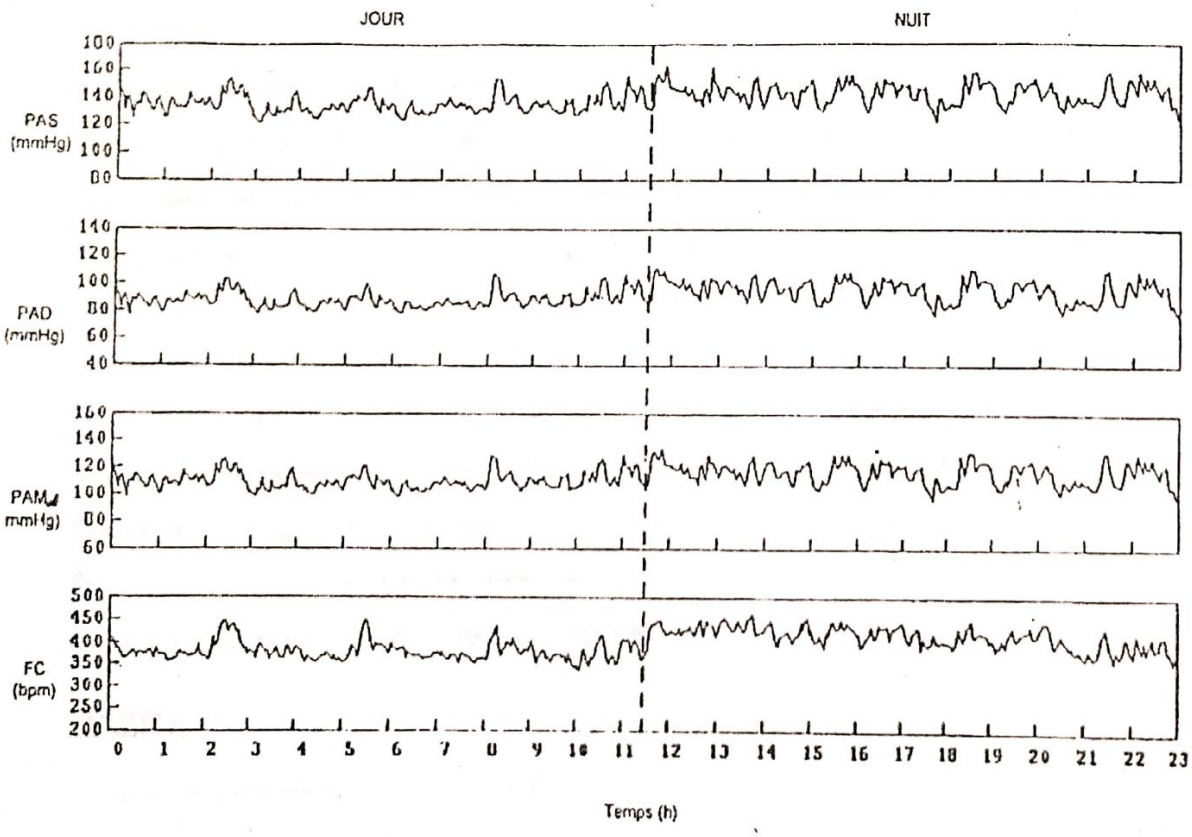
إضافة لذلك يجمع يول 23ساعة ويقاس حجمه ويثفل ويحفظ بدرجة –20كما يتم قياس حجم البلاسما بعد وضع قثطرتين إحداهما في الشريان السباتي والأخرى في الوريد الوداجي وذلك يحقن املغ من أزرق Evan في الوريد الوداجي وبعد خمس دقائق من الحقن يقاس تركيز البلاسما من أزرق إيفان بواسطة مقياس الطيف الضوئي بهدف حساب حجم البلاسما (حجم البلاسما = كمية أزرق إيفان المحقونة على التركيز) ويقاس تركيز الصوديوم ويحسب الهيماتوكريت (BOUZEGHRANI et al 1996).



الشكل 1 زرع جهاز الإرسال بطريقة القياس عن بعد لدى الجرذ المخدر



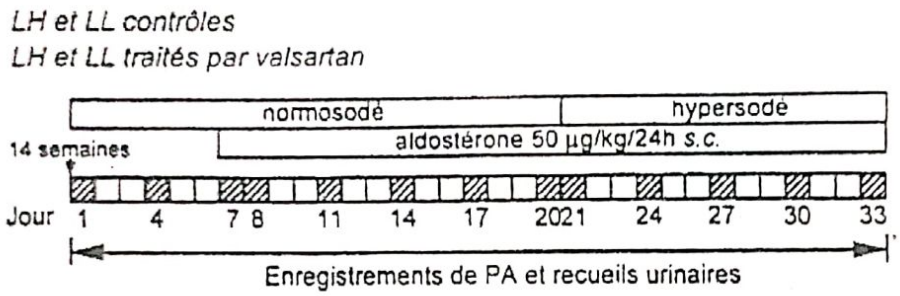
الشكل(2) يبين نظام تسجيل الضغط الشرياني بطريقة القياس عن بعد لدى الجرذ الواعي.



الشكل(3) يبين قياس الضغط الشرياني الانقباضي(PAS) والانبساطي PAD والمتوسط PAM ومعدل ضربات القلب(FC)خلال 23ساعة بطريقة القياس عن بعد.

نظام التجربة:

أجريت الدارسة على جرذان مرتفعة الضغط (LH) ومنخفضة الضغط (LL) كشاهد وعلى جرذان مرتفعة الضغط وأخرى منخفضة الضغط معالجة بالـ VALSARTAN (LHV و LLV) حيث بدأت المعالجة بعمر ثلاثة أسابيع واستمرت حتى نهاية الدراسة، يقاس الضغط غير المباشر مرة كل أسبوعين اعتبارا من عمر ستة أسابيع بطريقة PLETHYSMOGRAPHE وفي عمر 12 أسبوع يزرع جهاز الإرسال وبعد أسبوع من وضعها في أقفاص الاستقلاب تبدأ الدراسة بعمر أربع عشر أسبوعا وتستمر لمدة ثلاث وثلاثون يوما وتدرس الثوابت القلبية الوعائية خلال ثلاث مراحل متتالية (الشكل 4) معالجة بالفالسارتان، LH et LL شاهد LH et LL.



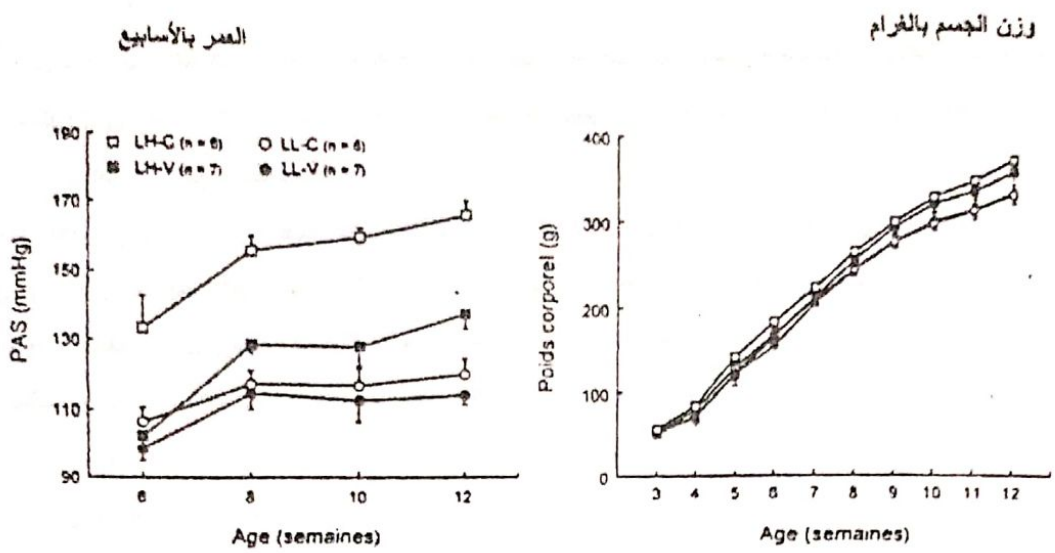
(الشكل 4) زمن نظام التجربة تسجيل الضغط الشرياني وجمع البول

وفي البداية تدرس الحيوانات في ظروف عيارية بنظام غذائي طبيعي من كلور الصوديوم وفي اليوم الخامس الساعة الثامنة صباحا تزرع المضخة الدقيقة الاسمورية الحاوية على الالدوستيرون تحت الجلد ثم تعاد للأقفاص خلال يومين وبفضل القثطرة الموصولة بالمضخة فإن حقن الالدوستيرون لا يبدأ إلا صباح اليوم السابع ويحافظ على النظام الطبيعي بالصوديوم لمدة 14يوما (يوم7–يوم 20) في اليوم 21يبدأ النظام المرتفع الصوديوم 8% من كلور الصوديوم ويحافظ عليه مدة 13يوما (يوم21–يوم 33). وخلال مدة الدراسة يسجل الضغط ومعدل ضربات القلب مدة يوم كل ثلاثة أيام وبنفس الوقت يجمع البول طيلة مدة الدراسة باستثناء بداية حقن الالدوستيرون يوم 7 وبداية النظام الغذائي المرتفع الصوديوم يوم 21 حيث يقاس الضغط الشرياني ومعدل ضربات القلب وحجم البول بشكل مستمر خلال 48 ساعة ولدى كل تسجيل يوزن الطعام والشراب في البداية والنهاية لمعرفة استهلاك الطعام والشراب وحساب ميزان الصوديوم والماء ،وفي يوم 34 توضع القثطرة بهدف تقدير حجم البلاسما وقياس تركيز الصوديوم ،ولدراسة انطراح الصوديوم عمل منحنى باستخدام متوسط الضغط الشرياني لـ 24ساعة وانطراح الصوديوم في نهاية المرحلة العيارية يوم 4ونهاية حقن الالدوستيرون بنظام طبيعي الصوديوم وحقنه بنظام مرتفع الصوديوم (يوم33).

النتائج:

أ- ميزات الحيوانات الشاهدة والمعالجة بالـ VAL SARTAN:

(الشكل5) يبين تطور قيم الضغط الشرياني غير المباشرة ووزن الجسم مع العمر عند الحيوانات الشاهدة ولدى الجرذان المعالجة بالمركب.



الشكل(5)تطور الضغط الشرياني الانقباضي غير المباشر ووزن الجسم لدى الجرذان المرتفعة الضغط (LH) والمنخفضة (LL) الشاهدة (LHC-LLC) والمعالجة بالفالسارتان (LLV-LHV)

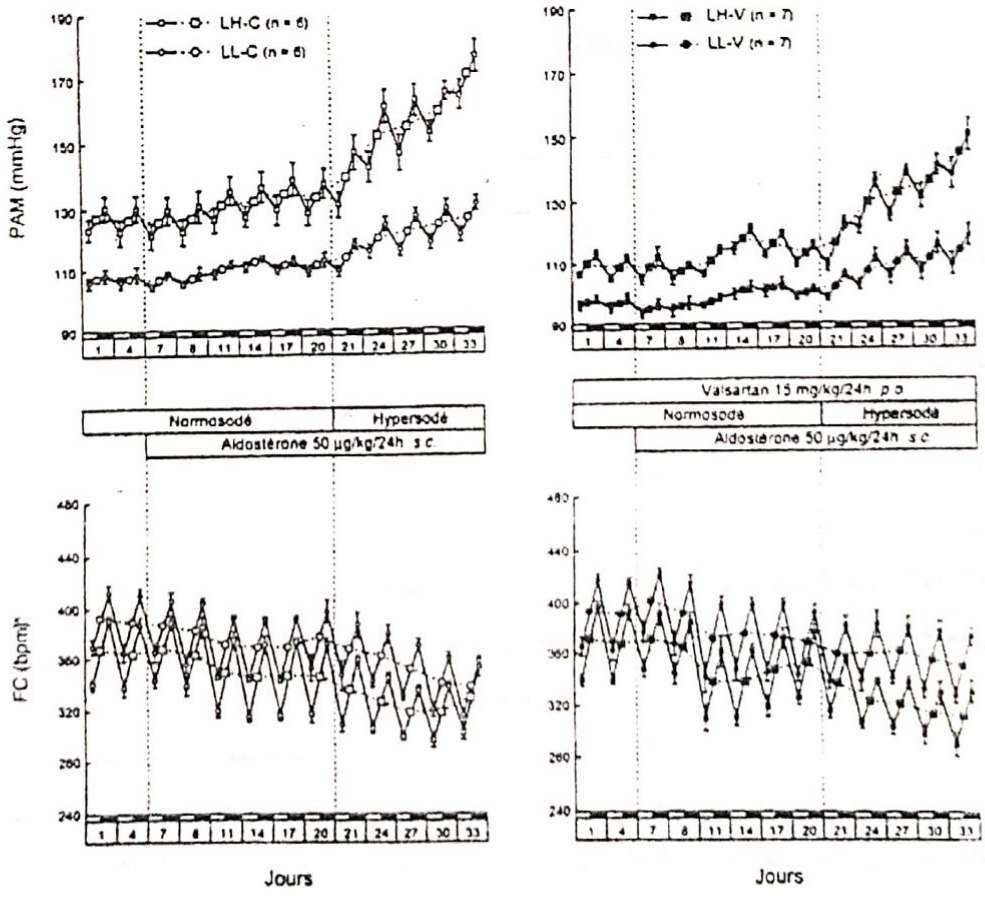
- منذ عمر 6أسابيع تبدي الجرذان المرتفعة الضغط الشاهدة ضغطا انقباضيا أكثر ارتفاعا من المنخفضة الشاهدة (134±9ملم زئبق عند LHC و107±4 ملم زئبق لدى LLC) وتزداد قيم الضغط الانقباضي لدى الجرذان المرتفعة الضغط الشاهدة مع تقدم العمر.بالمقابل لدى الجرذان المنخفضة الضغط الشاهدة (LLC) وبعد ارتفاع صغير بين الأسبوع السادس والثامن يستقر عند 120ملم زئبق، هذا وفي عمر 12 أسبوع يكون الاختلاف في قيم الضغط الانقباضي بين الجرذان الشاهدة المرتفعة والمنخفضة الضغط أكثر وضوحا (167±4 ملم زئبق للجرذان LLC و121±5 ملم للجرذان LLC)
- أما الجرذان المعالجة بالـ VALSARTAN فيلاحظ منذ عمر ثلاثة أسابيع أن الضغط الانقباضي ينخفض بشكل ملموس عند المرتفعة الضغط،ويكون مماثلا لقيم الضغط عند الجرذان المنخفضة المعالجة بعمر 6 أسابيع ، كما أن قيم الضغط لدى الجرذان المرتفعة الضغط المعالجة تزداد تدريجيا حتى عمر 12أسبوعا بينما الضغط لدى الجرذان المنخفضة المعالجة يثبت اعتبارا من عمر 8أسابيع،وفي عمر 12أسبوعا نجد أن الضغط لدى الجرذان المرتفعة الضغط المعالجة أكثر ارتفاعا من المنخفضة الشاهدة والمعالجة لكنه يبقى أقل من قيم الضغط عند الجرذان المرتفعة الشاهدة.
- أما وزن الجسم فالمعالجة المبكرة والمزمنة بالـVALSARTAN لا تغير بوضوح وزن الجسم عند الجرذان المرتفعة الضغط (355±9 غ بالنسبة للمرتفعة الشاهدة و368±5غ عند المرتفعة المعالجة في عمر 12أسبوعا) ولا عند الجرذان المنخفضة (328±7غ لدى المنخفضة الشاهدة و329±12غ عند المنخفضة المعالجة بعمر12أسبوعا) بعد زرع جهاز الإرسال درست الثوابت القلبية الوعائية في الشروط العيارية يوم 4 وفي عمر أربعة عشر أسبوعا وبنظام طبيعي بالصوديوم، وتبين أن الضغط الانقباضي والإنبساطي ومتوسط الضغط عند الجرذان المرتفعة الشاهدة أكثر ارتفاعا ومعدل ضربات القلب أكثر انخفاضا مما لدى الجرذان المنخفضة الشاهدة الجدول (1).
- وأن الجرذان مرتفعة الضغط الشاهدة تطرح كمية من الصوديوم أكبر بقليل مما تطرحه الجرذان المنخفضة الضغط الشاهدة (1,98±0,06 ملي معادل /24 ساعة لدى LHC و1,76±0,06 ملي معادل /24ساعة لدى LLC).
- أما المعالجة المبكرة والمزمنة بالـ VALSARTAN فإنها تمنع تطور ارتفاع الضغط عند الجرذان المرتفعة الضغط دون تغير في استهلاك الغذاء والثوابت البولية،كما أنها تخفض الضغط عند الجرذان المنخفضة الضغط لكن

بدرجة أقل مما لدى المرتفعة الضغط،وبالنتيجة فالجرذان المرتفعة الضغط المعالجة بالـVALSARTAN لها نفس قيم الضغط المشاهدة لدى الجرذان المنخفضة الشاهدة (متوسط الضغط لدى LHV 109±1ملم زئبق و107±1 لدى LLV)

ب- تأثير الالدوستيرون على الضغط:

بتأثير النظام الطبيعي بالصوديوم يحدث حقن الالدوستيرون ارتفاع تدريجي لكنه خفيف في متوسط الضغط الشرياني وانخفاض في معدل ضربات القلب عند كلا النوعين من الجرذان (الشكل 6)، ومنذ اليوم الأول لإعطاء الصوديوم يرتفع متوسط الضغط بشكل واضح مقارنة باليوم20 لدى كلا النوعين من الجرذان ويترافق ذلك مع انخفاض في معدل ضربات القلب، وبعد ثلاثة أيام من النظام المرتفع بالصوديوم (يوم21-يوم33) يزداد متوسط الضغط بالمقارنة مع اليوم 20بمقدار37±6 ملم زئبق لدى الجرذان المرتفعة الضغط الشاهدة وبمقدار15±2 عند الجرذان المنخفضة الضغط الشاهدة،مما يبين فرط تأثير الضغط بالملح بتأثير الألدوستيرون لدى الجرذان المرتفعة الضغط الشاهدة.

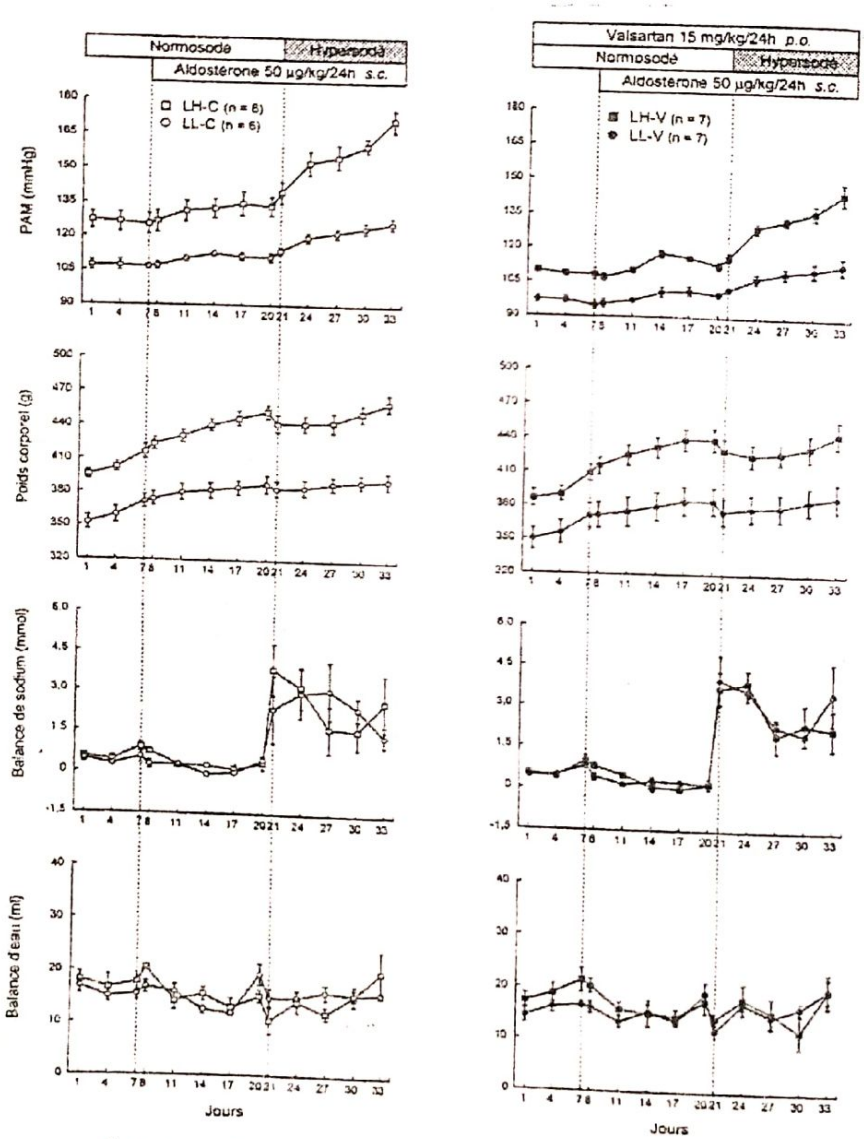
لدى الجرذان المعالجة وبعد أسبوعين من إعطاء الالدوستيرون مع نظام طبيعي بالصوديوم يحدث ارتفاع أعظمي لمتوسط الضغط 9±1 ملم زئبق بعد 14يوما عند الجرذان المرتفعة الضغط المعالجة و7±1عند الجرذان المنخفضة الضغط المعالجة يوم17. أما في نهاية النظام المرتفع الصوديوم فيلاحظ بشكل واضح ارتفاع متوسط الضغط لدى الجرذان المرتفعة الضغط المعالجة 32±4 ملم زئبق مقارنة مع الجرذان المنخفضة الضغط المعالجة 14±3 ملم زئبق وهذا يشير إلى أنVALSARTAN لا يغير استجابة الضغط تجاه الملح بتأثير الالدوستيرون والتي تكون أكثر أهمية عند الجرذان المرتفعة الضغط.



الشكل (6) التغيرات اليومية للضغط الشرياني المتوسط (ليل-نهار) ولمعدل ضربات القلب (الرمز الصغير- الخط الموصول) خلال النهار (أبيض) وخلال الليل (أسود)، وتطور متوسط الضغط لـ 23 ساعة (رمز كبير-خط منقط) خلال المرحلة العيارية ثم خلال إعطاء الألدوستيرون تحت نظام مرتفع ومنخفض الصوديوم عند الجرذان الشاهدة (LHC-LLC) والمعالجة بالفالسارتان (LLV-LHV)

ويوضح الشكل (7) متوسط الضغط الشرياني بالتوازي مع تطور وزن الجسم وميزان الصوديوم والماء لدى الجـرذان المرتفعة والمنخفضة الشاهدة والمعالجة ،حيث يلاحظ أنه في اليوم الأول لإعطاء الالدوستيرون فقـط (يـوم7) يـزداد الميزان الصودي لدى الجرذان المرتفعة الضغط الشاهدة من0,41± 0,13 ملي معادل /24 ساعة إلى 0,9 ±0,14 ملي معادل/24ساعة مع زيادة في وزن الجسم،وأن هناك زيادة خفيفة لكنها معبرة لمتوسط الضغط بعد ثلاثة أيام من بدايـة إعطاء الالدوستيرون يوم11 عند الجرذان المنخفضة الشاهدة في حين أن الميزان الصودى المـائي لا يـزداد بتـأثير الالدوستيرون، ومتوسط الضغط الشرياني يبدأ بالارتفاع اعتبارا من اليوم 11 لدى كلا النوعين من الجرذان ومنذ ثبات مستوى الضغط يعود الميزان الصودي –المائي إلى حالته الطبيعية، ولم يشاهد أي اختلاف في ميزان الماء والصوديوم بين الجرذان المرتفعة والمنخفضة الشاهدة عدا يوم 8 حيث تبدي الجرذان المرتفعة الضغط ميـزان صـودي أكثـر ارتفاعا من الجرذان المنخفضة الشاهدة.

بتأثير إعطاء الالدوستيرون يحدث النظام المرتفع الصوديوم يوم 11زيادة فورية لميزان الصوديوم ولمتوسط الضـغط لدى كلا النوعين من الجرذان الشاهدة، بنهاية النظام المرتفع الصوديوم يزداد متوسط الضغط بشـدة عنـد الجـرذان المرتفعة الضغط الشاهدة مقارنة مع المنخفضة الضغط الشاهدة ،لكن يتباطأ ازدياد وزن الجسم .ولم يشاهد أي اختلاف ذي أهمية في الميزان الصودي –المائي بين الجرذان مرتفعة الضغط والمنخفضة الشاهدة خلال فترة النظـام المرتفـع الصوديوم.

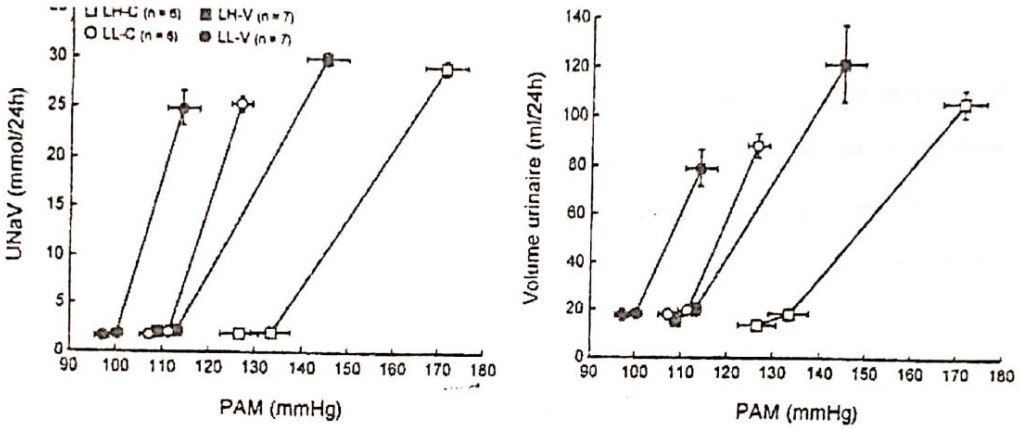


الشكل (7) تطور الضغط الشرياني المتوسط (PAM) ووزن الجسم والميزان الصودي والمائي خلال الفترة العيارية وأثناء إعطاء الألدوستيرون مع نظام مرتفع الصوديوم وطبيعي الصوديوم لدى الجرذان المرتفعة الضغط والمنخفضة الشاهدة والمعالجة.

وكما يوضح الشكل(7) وبالرغم من مستوى ضغط منخفض بتأثير VALSARTAN فإن تطور متوسط الضغط ووزن الجسم والميزان الصودي المائي عند الجرذان المرتفعة والمنخفضة الضغط المعالجة يكون مماثلا لتلك المشاهدة لدى الجرذان المرتفعة والمنخفضة الضغط الشاهدة.

ج-تأثير الضغط الشرياني على انطراح الصوديوم والإدرار:

يوضح الشكل(8) منحنيات إنطراح الصوديوم والإدرار للجرذان مرتفعة الضغط والمنخفضة الشاهدة والمعالجة والقيم التي حصل عليها في نهاية المرحلة العيارية يوم14 ونهاية إعطاء الألدوستيرون مع نظام طبيعي بالصوديوم يوم 20ونهاية إعطاء الالدوستيرون مع نظام مرتفع الصوديوم يوم33.



الشكل(8) العلاقة بين الضغط الشرياني المتوسط (PAM) والإنطراح البولي للصوديوم (UNAV) وحجم البول المشاهدة أثناء المرحلة العيارية وخلال إعطاء الألدوستيرون بنظام عادي الصوديوم ثم مرتفع الصوديوم عند الجرذان المرتفعة الضغط (LH) والمنخفضة الضغط (LL) الشاهدة (LLC-LHC الرمز الفارغ) والمعالجة بالفالسارتان (LLV-LHV الرمز الممتلئ).

الجدول (1) المعطيات القلبية الوعائية والبولية التي حصل عليها خلال الفترة العيارية بنظام طبيعي بالصوديوم لدى الجرذان مرتفعة الضغط والمنخفضة الشاهدة (LLC-LHC) والمعالجة بالفالسارتان.

	LL-C (n=6)	LL-C (n=7)	LH-V (n=7)	LL-V (n=7)
PAS(mmHg)	151± 4	128±2	131±1	116±2
PAD(mmHg)	105± 4	90±2	91±1	81±1
PAM(mmHg)	126± 4	107±2	109±1	97±2
FC(bpM)	364± 6	389±5	368±6	391±5
PC(g)	402± 5	359±7	390±6	356±10
CA(g/24H)	22,8±1	19,4±0,6	23,4±0,7	20,5±0,5
CE(mL/24H)	30,4±3	32,7±0,3	33,9±2,6	33,8±3,3
Vu(mL/24H)	13,7±1,2	17,8±0,7	15,1±1,6	17,6±2,5
UNaV(mmoL/24)	1,98±0,06	1,76±0,06	2,06±0,04	1,68±0,07

المتوسط ± الإنحراف المعياري PAC الضغط الشرياني الإنقباضي – PAD الضغط الشرياني الانبساطي – PAM الضغط الشرياني المتوسط – FC معدل ضربات القلب – PC وزن الجسم – CA استهلاك الغذاء – CE استهلاك الماء – VU حجم البول – UNAV الإنطراح البولي للصوديوم.

فإن الجرذان مرتفعة الضغط الشاهدة في الظروف العيادية تطرح كمية من الصوديوم أكبر بقليل من المنخفضة الشاهدة،مع ضغط شرياني متوسط أكثر ارتفاعا (20ملم زئبق) وأن حقن الالدوستيرون خلال أسبوعين يحدث ارتفاع

متوسط الشدة ذو أهمية للضغط الشرياني المتوسط ولا يغير انطراح الصوديوم لكنه يزيد الإدرار بوضوح عند كلا النوعين من الجرذان .أما إعطاء الالدوستيرون مع نظام مرتفع الصوديوم فإنه يؤدي إلى تسطح منحنيات انطراح الصوديوم والإدرار لدى الجرذان مرتفعة الضغط الشاهدة مقارنة بالجرذان منخفضة الضغط الشاهدة،ويحدث انخفاض في انطراح الصوديوم والإدرار لدى الجرذان مرتفعة الضغط ومنخفضة الضغط الشاهدة.

لكن معالجة الحيوانات بالـ VALSARTAN لا تغير منحى انطراح الصوديوم والإدرار لكنها تزيح هذين المنحنيين نحو قيم أكثر انخفاضا مقارنة بالجرذان الشاهدة .والشكل(8)يوضح منحنيات انطراح الصوديوم والإدرار عند الجرذان مرتفعة ومنخفضة الضغط الشاهدة والمعالجة والقيم المستعملة هي تلك التي حصل عليها في نهاية المرحلة العيارية يوم 4ونهاية إعطاء الالدوستيرون بنظام طبيعي الصوديوم يوم20 ونظام مرتفع الصوديوم يوم 33.

د- حجم البلاسما - الهيماتوكريت - صوديوم الدم:

يوضح الجدول رقم (2) قيم هذه الثوابت في نهاية الدراسة يوم 34 بتأثير الالدوستيرون بنظام مرتفع الصوديوم، حيث لم يشاهد أي اختلاف هام بين الجرذان مرتفعة ومنخفضة الضغط الشاهدة، كما أن المعالجة بالـVALSARTAN لم تحدث أي تغير في هذه الثوابت،ومعايرة الصوديوم في البلاسما بينت وجود ارتفاع في صوديوم الدم عند المجموعات الأربعة من الحيوانات.

الجدول(2)حجم البلاسما-الهيماتوكريت- كمية الصوديوم مقاسة بتأثير الالدوستيرون بنظام مرتفع الصوديوم عند الجرذان LL,LH الشاهدة (LLC-LHC)والمعالجة بالفالسارتان (LLV-LHV)

	LH-C (n=5)	LL-C (n=4)	LH-V (n=6)	LL-V (n=5)
VOLUME PLASMATIQUE ML/100gPC	2,84 ± 0,17	3,54±022	3,11±0,18	3,29±0,16
HEMATOCRITE	0,50 ±0,01	0,46±0,01	0,47±0,01	0,47±0,01
NATREMIE (mmol)L	157±3	158±3	158±3	152±2
PC- المتوسط ± الانحراف المعياري	وزن الجسم			

المناقشة:

تشير النتائج إلى:

- أن الحقن المزمن للالدوستيرون يرفع قليلا بنسبة 5% الضغط الشرياني للجرذان مرتفعة الضغط ومنخفضة الضغط ،وهذه الزيادة في الضغط يسبقها ارتفاع خفيف في الميزان الصودي. إعطاء الالدوستيرون مع نظام مرتفع بالصوديوم يحدث عند الجرذان مرتفعة الضغط مقارنة بالمنخفضة ارتفاعا في الضغط مع انخفاض واضح في انطراح الصوديوم، ولكي تطرح الجرذان مرتفعة الضغط نفس كمية الصوديوم التي تطرحها منخفضة الضغط يجب أن يكون ضغطها أعلى بـ40 ملم زئبقي. وقد لوحظ لدى الجرذان مرتفعة الضغط البالغة علامات احتباس صوديوم كانخفاض فعالية الره نين في البلاسما (BERTOLINO et al 1996) والإنطراح البولي للالدوستيرون (VINCENT et al 1989) إضافة إلى ذلك ومقارنة مع جرذان BROWN-NORWAY فإن الجرذان مرتفعة الضغط من العرق الليوني (LH) أكثر تأثرا بالتأثيرات الكلوية لـDESOXYCORTICOSTERONE
- المحاصرة المبكرة والمزمنة لمستقبلات AT_1 تخفض الضغط الشرياني لدى كلا النوعين من الجرذان ويكون الانخفاض أكثر عند الجرذان مرتفعة الضغط. وبالنتيجة فإن VALSARTAN يعيد مستوى الضغط عند الجرذان

مرتفعة الضغط إلى نفس قيمته عند الجرذان المنخفضة غير المعالجة، لكن محاصرة المستقبلات AT_1 لا تؤثر على حساسية الضغط الشرياني تجاه الالدوستيرون ولا على زيادة الضغط وانخفاض انطراح الصوديوم لدى الجرذان مرتفعة الضغط، وفي هذه الدراسة نجد أن الحقن المزمن للالدوستيرون بنظام طبيعي الصوديوم يحدث ارتفاعا خفيفا في الضغط لدى كلا النوعين من الجرذان مرتفعة ومنخفضة الضغط وثبت لدى جرذان WISTAR ويتأثر الالدوستيرون أن الضغط يبقى طبيعيا خلال الأسبوعين الأولين ثم يرتفع بشكل كبير اعتبارا من الأسبوع الثالث (BRUNER 1992) ويدل ذلك على أن انعدام التأثير الهام على الضغط في دراستنا هذه على جرذان ليونية (LYONAISE) يمكن أن يفسر بعدم كفاية مدة حقن الألدوستيرون، مع ذلك فالتأثير الأعظمي للألدوستيرون على الضغط في دراستنا هذه يظهر بعد أسبوع ثم يستقر وحتى ينخفض في نهاية أسبوعين من الحقن، وبتأثيره تحدث زيادة الصوديوم ارتفاعا في الضغط الشرياني أكثر مشاهدة عند الجرذان مرتفعة الضغط منها عند الجرذان منخفضة الشاهدة،وبذلك يمكن القول بأن هناك حالة فرط تأثر للجرذان مرتفعة الضغط بالالدوستيرون. والدراسة المزمنة لانطراح الصوديوم تسمح بالقول بتأقلم العضوية مع زيادة الحمولة من الصوديوم واشتراك الكلية في تنظيم الضغط الشرياني على المدى البعيد.

- وفي نظام طبيعي بالصوديوم وباعطاء الالدوستيرون أو عدمه يلاحظ أن منحنى انطراح الصوديوم عند الجرذان مرتفعة الضغط يزاح باتجاه ارتفاع الضغط،ولكي تتمكن الجرذان مرتفعة الضغط من طرح نفس كمية الصوديوم التي تطرحها المنخفضة الضغط من الضروري أن يكون ضغطها أعلى بمقدار 40 ملم زئبق، لكن في نظام مرتفع بالصوديوم نجد أن ميل منحنى انطراح الصوديوم عند الجرذان مرتفعة الضغط أكثر ضعفا مما هو عليه عند الجرذان المنخفضة الضغط وهذا يحدث احتباس صوديوم ويساعد على ارتفاع الضغط، مع ذلك فإن انعدام الاختلاف في الميزان الصودي بين كلا النوعين من الجرذان لا يمكن أن يفسر اختلاف ارتفاع الضغط المشاهد بين الجرذان المرتفعة والمنخفضة خلال نظام مرتفع بالصوديوم.
- هذا ويجب أن يزداد وزن الجرذان في حال وجود ميزان صودي ايجابي،لكن وجد خلافا لذلك فالجرذان لديها ميل نحو انخفاض الوزن وهذا يتفق مع ما أشار إليه COWELY et al 1994، غير أن هناك فرضية تقول بأن الجرذان بتأثير النظام المرتفع الصوديوم يكون لديها ارتفاع في الضغط الحلولي للبلاسما ثبت من خلال تركيز الصوديوم في البلاسما والذي يكون مرتفعا 160ملي معادل/ليتر عند المجموعات الأربعة من الجرذان، في حين أن القيم الطبيعية هي 142 ملي معادل/ليتر لدى الجرذان مرتفعة الضغط بنظام طبيعي بالصوديوم (Liu et al 1994) والخلاصة تدل هذه النتائج على أن:

1-الجرذان مرتفعة الضغط لا تبدي حساسية مفرطة تجاه الحقن المزمن للألدوستيرون

2-فرط تأثر الجرذان مرتفعة الضغط بالمشاركة الدوستيرون نظام غذائي مرتفع الصوديوم لا ينتج عن ارتفاع الضغط ومستقل عن كل تداخل مع مستقبلات AT_1 للانجيوتنسين 2.

المراجع:

.....

1- Bazil M.K., Knulan C. and Webb R.L.Telemetric monitoring of cardiovascular parameters in conscious spontaneously hypertensive rats. J. Cardiovasc. Phamacol. 22: 897-905, 1993.

2- Bertoline S., julien C.,Medeiros l., Cuisinaud G., Vincent M. and Barrès C. Renin secretion in conscious Lyon hypertensive rats. Am. J. Physiol. 271 : R1199-R 1204, 1996.

3- Brockway B.P., Mills P.A. and Azar S.H. A new method for continuous chronic measurement and recording of blood pressure, heart rate and activity in the rat via radiotelemetry. Clin. And Exper. Hyper.-Theory and Practice A13 : 885-895, 1991.

4- Bruner C.A. Vascular responsiveness in rats resistant to aldosterone-salt hypertension. Hypertension 20 : 59-66,1992.

5- Cowley A.W. Jr., Sketton M.M., Papanek P.E. and Greene A.S. Hypertension induced by salt intake in absence of volume retention in reduced mass rats. Am. J. Physiol. 267: H1707-H1712, 1994.

6- Dupont J., Dupont J.C., Froment A., Milon H. and Vincent M. Selection of three strains of rats with spontaneously different levels of blood pressure. Biomedecine 19: 36-41, 1973.

7- Hall J.E., Guyton A.C., Smith M.J. and Coleman T.G. Blood Bressure and renal function during chonic changes in sodium intake: role of angiotensin. Am. J. Physiol. 239: F271-F280,1980.

8- Liu K.L., sassard J. and Benzoni D. in the Lyon hypertensive rat, renal function alterations are angiotensin ll dependent. Am. J. Physiol. 271 : R346-R351, 1996.

9- Timmemans P.B.M.W.M., Wong P.C., Chiu A.T., Herblin W.F., Benfield P., Carini D.J. et al. Angiotensin ll recepors and angiotensin ll receptor antagonists. Phamacol. Rev. 45: 205-251, 1993.

10- Vincent M., Gomez-Sanchez C.E., Bataillard A. and Aassard J. Steroids during development of genetic hypertension in rats of Lyon strain. Am. J. Physiol 257: H506-H510, 1989.