

## نقش استروژن بر روی حساسیت بارورفلکس از طریق سیستم اتونومیک در موش های صحرایی نر

دکتر علی اصغر پورشانظری\*، دکتر غلامحسین حسن شاهی\*\*، عدرا محقی\*\*\*، دکتر نرگس سلطانیپور\*\*\*\*

دریافت: ۸۶/۶/۲۶، پذیرش: ۸۷/۳/۱۱

### چکیده:

**مقدمه و هدف:** مطالعات نشان می دهند که استروژن نقش حفاظتی قلبی عروقی مهمی را ایفا می کند. هسته (NTS) محل اصلی ختم پایانه های آوران گیرنده های فشار در ساقه مغز بوده و از نواحی است که در تنظیم عملکرد قلب و گردش خون سهم به سزایی دارد. برای شناسایی مکانیسم اثر استروژن در تحقیق جاری نقش استروژن از طریق سیستم اتونومیک در هسته دسته منزوی بررسی گردید.

**روش کار:** مطالعه حاضر از نوع مداخله ای-تجربی می باشد که بر روی ۳۲ سر موش صحرایی صورت گرفت. موش های نر ابتدا تحت القای بیهوشی، کپسول گذاری شدند، و پس از طی شدن دو هفته ریکاوری، مجدداً پس از القای بیهوشی و انتوباسیون تراشه، ورید و شریان فمورال به ترتیب جهت تزریق فنیل افرین و جهت ثبت فشار متوسط شریانی و ضربان قلب کانول گذاری گردیدند. سپس در هسته NTS داروهای آتروپین و پروپرانولول و سالین تزریق شدند (Micro injection). در این مطالعه تغییرات ضربان قلب ( $\Delta HR$ ) و تغییرات فشار متوسط شریانی ( $\Delta MAP$ ) قبل و بلافاصله پس از تزریق فنیل افرین ثبت گردید. جهت ارزیابی عملکرد بارورسپتورها از ایندکس BRS ( $\Delta HR/\Delta MAP$ ) استفاده شد. برای مقایسه حساسیت بارورفلکس ها (BRS) از آزمونهای t-test و آنالیز واریانس استفاده گردید.

**نتایج:** استروژن در شرایط حاد افزایش فشار، سبب افزایش پاسخ برادیکاری و مهار افزایش فشار متوسط شریانی می شود. به طوری که پس از تزریق فنیل افرین، تغییرات ضربان قلب ( $\Delta HR$ ) در گروه دریافت کننده استروژن نسبت به گروه شاهد با تفاوت معنی دار آماری کاهش نشان داد ( $P < 0/05$ ). تغییرات فشار متوسط شریانی ( $\Delta MAP$ ) در این حالت، در گروه دریافت کننده استروژن نسبت به گروه شاهد با تفاوت معنی دار آماری کاهش نشان داد ( $P < 0/01$ ). BRS در گروه دریافت کننده استروژن با تفاوت معنی دار آماری ( $P < 0/01$ ) نسبت به گروه شاهد افزایش یافت. BRS هم در گروه شاهد و هم دریافت کننده استروژن پس از تزریق آتروپین نسبت به حالت تزریق پروپرانولول و سالین با تفاوت معنی دار آماری ( $P < 0/01$ ) کاهش نشان داد.

**نتیجه نهایی:** باتوجه به نتایج این مطالعه استروژن سبب افزایش حساسیت رفلکس برادیکاردی و مهار افزایش فشار متوسط شریانی می شود و از آنجا که میکرواینجکشن آتروپین در مقایسه با پروپرانولول در NTS بطور قابل توجهی حساسیت بارورفلکس را کاهش می دهد، بنابراین احتمال می رود که سیستم پاراسمپاتیک در تنظیم کنترل قلبی عروقی NTS بیشتر از سیستم سمپاتیک درگیر بوده باشد.

**کلید واژه ها:** آتروپین / استروژن / بارورفلکس / پروپرانولول / هسته دسته منزوی

\* دانشیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان (aapoursha@yahoo.com)

\*\* استادیار گروه میکروبیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

\*\*\* کارشناس ارشد فیزیولوژی آموزش و پرورش رفسنجان

\*\*\*\* دکتری حرفه ای پزشکی

**مقدمه :**

مهمترین مشکل تندرستی در کشورهای پیشرفته احتمالاً افزایش فشار شریانی می باشد، این بیماری شایع و بدون علامت بوده ولی به راحتی شناسایی و درمان می شود و در صورت عدم درمان به عوارض کشنده ای منجر می گردد (۱). شیوع فشار خون در زنان با سن رابطه نزدیکی دارد (۲) و پس از سن ۵۰ سالگی افزایش قابل توجهی پیدا می کند که مکانیسم آن هنوز نامشخص است (۳). رفلکس بارو رسپتوری از عوامل کوتاه مدت تنظیم کننده فشار شریانی می باشد (۴)، این رفلکس از محل گیرنده های کشش (موسوم به گیرنده های فشار یا بارورسپتورها) که در جدار شریان های عمومی قرار دارند شروع می شود، فیبرهای آوران بارورسپتورها که از طریق اعصاب زبانی حلقی به بصل النخاع می روند بیشتر به هسته NTS (Nucleus of Tractus Solitorius) ختم می شوند (۵،۶).

در مطالعات انجام شده نقش هسته NTS در کنترل حاد فشار خون در حیوانات به اثبات رسیده است (۷). تحریکات عصبی از بارورسپتورهای آئورت و کاروتید به هسته NTS رسیده و از آنجا اثرات مهاری NTS به قسمت های مختلف ساقه مغز می رسد که به دنبال آن منجر به افت جریان سمپاتیکی و در نتیجه افت فشار خون خواهد شد، از طرفی تخریب این هسته منجر به کاهش کنترل بارورفلکس فشار خون و به دنبال آن افزایش فعالیت سمپاتیکی و فشار خون شدید خواهد شد (۸).

از وظایف دستگاه عصبی اتونوم کنترل فشار شریانی می باشد و ایمپالس هایی که در گیرنده های احشایی ایجاد می شوند از طریق مسیر خود مختار آوران به سیستم عصبی مرکزی رله می گردند، سپس در سطوح مختلف جمع بندی گشته و از طریق مسیرهای وایران به اندام های عمل کننده انتقال می یابند (۵). یکی از موضوعاتی که مورد تحقیق و بررسی قرار گرفته نقش هورمون های جنسی در کنترل فشار خون می باشد (۹). مطالعات انجام شده در این زمینه نشان داده است که هورمون های مترشحه از گنادها در تنظیم فشار خون موش های صحرائی نقش دارد (۱۰) بعد از آن بود که موضوع درمان جایگزینی با هورمون های جنسی یا هورمون تراپی (۱۱،۱۲) مطرح شد که برخی با آن موافق و برخی مخالف می باشند (۱۳). انجام یک سری آزمایشات در این زمینه نشان داد که برداشت هورمون های

جنسی ماده زمینه را برای افزایش فشار خون حیوان مستعد می کند که مستقل از سدیم رژیم غذایی است (۱۴-۱۶). بر طبق شواهد جدید پژوهشی استروژن در مغز سنتز و رها می شود (۱۷،۱۸) و گیرنده های استروژن در هسته های مرکزی اتونومیک وجود دارد (۱۹).

بر طبق یافته های جدید استروژن از طریق تعدیل اثرات تون اتونومیک طی یک افزایش حساسیت بارورفلکس یا (Baroreflex sensitivity) BRS دارای توانایی تأثیر در سیستم عصبی مرکزی می باشد (۲۰). اندازه گیری های انجام شده BRS طی یک مطالعه بالینی نشان می دهند که زنان قبل از دوران یائسگی (۲۱) BRS بیشتری را نسبت به مردان همسن خود و زنان بعد از دوران یائسگی ارائه می دهند (۲۰،۲۲). بکاربری سطوح استروژن سیستمیک خواه از طریق اوارکتومی و یا محصولات تکمیلی برون زا، تغییراتی ژرف در تعادل سمپاتوواگال ایجاد می کند، بخصوص که بالا بردن استروژن پلازما همراه با افزایش تون پاراسمپاتیکی و افزایش حساسیت بارورفلکس در رت های نر می باشد (۲۳،۲۴،۱۶).

هدف این مطالعه شناخت مکانیسم اثر استروژن بر تون اتونوم هسته NTS می باشد. اخیراً توجه زیادی به تأثیرات حفاظتی- قلبی استروژن شده است اما مکانیسم آن هنوز به طور کامل روشن نشده است (۲۳)..

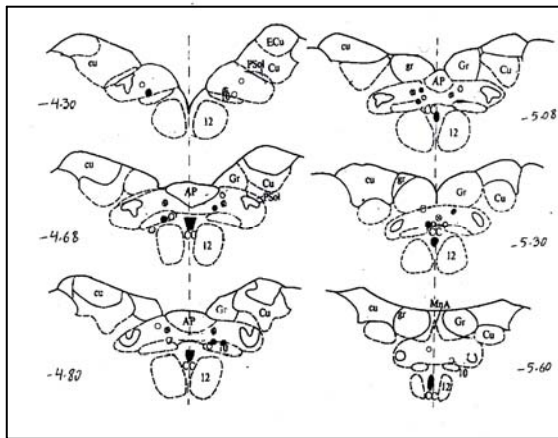
**روش کار:**

در این مطالعه تجربی از ۳۲ سر موش بزرگ آزمایشگاهی (Rat) نر از نوع آلبینو، نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۵۰ گرم استفاده شد که همگی در شرایط استاندارد آزمایشگاهی در حیوانخانه دانشکده پزشکی نگهداری می شدند. رتها به دو گروه دریافت کننده استروژن و دریافت کننده روغن کنجد (شاهد) تقسیم شدند. سپس هر یک از گروه ها با سه تزریق (میکرواینجکشن) در NTS تیمار شدند که طی مراحل زیر مورد آزمون قرار گرفتند.

۱- بیهوشی: موش ها در دو مرحله تحت بیهوشی قرار گرفتند، مرحله اول جهت کپسول گذاری که توسط تزریق داخل صفاقی (i.p) کتامین با دوز ۱۵۰ mg/kg صورت گرفت که بیهوشی موقت را باعث می شد. در مرحله دوم دو هفته بعد جهت عمل کانول گذاری و دستیابی به NTS، بیهوشی با استفاده از یورتان ( ۱۵۰ mg به ازای هر صد گرم از وزن) بصورت داخل صفاقی صورت پذیرفت و دوز مکمل (۱۰ میلی گرم به ازای هر صد گرم وزن بدن)

شریانی اعمال شده ( $\Delta$ MAP) به عنوان شاخصی از حساسیت بارورفلکسها (BRS (Baroreflex Sensitivity) سنجیده شد.

۸- کنترل جایگاههای میکرواینجکشن برشهای بافت شناسی (معیار خروج از طرح): بعد از انتهای آزمایش مغزها خارج شده با فرمالین ۱۰٪ فیکس و سپس با مقطع گیری با میکروتوم (Frozen Section) با ضخامت  $40\mu\text{m}$  از ناحیه NTS صورت می گیرد. اسلایدهای تهیه شده با مشخصات اطلس پاکسینوس مقایسه و در صورت عدم انطباق، نتایج حاصله از دور محاسبات خارج گردید (شکل ۱).



شکل ۱: نمایش حاصل مجموع برش های بافت شناسی از ناحیه NTS که در آن دایره های سیاه تو پرمحل میکرو اینجکشن Atropin، دایره های ضربدر محل میکرو اینجکشن Propranolol و دایره های تو خالی محل میکرو اینجکشن Saline را نشان می دهد اعداد منفی سمت چپ هر شکل فاصله برش را از خط intraural بر اساس اطلس پاکسینوس نشان می دهد.

۹- آزمون های آماری: برای مقایسه حساسیت بارورفلکسها پیش و پس از مداخله در آزمون از Paired t-test استفاده گردید و برای مقایسه میانگین چند گروه با هم از آنالیز واریانس (ANOVA) استفاده شد.

### نتایج:

پس از تجزیه و تحلیل داده ها، یافته های پژوهش به شرح زیر می باشند:

با توجه به جدول ۱ فشار خون سیستولیک و دیاستولیک و فشار متوسط شریانی بین دو گروه دریافت کننده استروژن و گروه شاهد تفاوت معنی دار آماری وجود ندارد ( $P < 0.05$ ). همچنین طبق این جدول ضربان قلب بدون دریافت فنیل افرین بین گروههای مذکور تفاوت معنی دار آماری را نشان نمی دهند ( $P < 0.05$ ) و بلافاصله قبل از

نیز به هنگام نیاز استفاده شد

۲- کپسول گذاری: کپسول های سیلاستیک با قطر  $3/8$  میلی متر، طول  $30$  میلی متر و حجم  $0.07$  میلی لیتر که بصورت زیر جلدی (s.c) به این صورت جا سازی می شدند: در ناحیه پشت گردن یک شکاف کوچک داده شده و کپسول حاوی استروژن یا روغن کنجد بصورت زیر جلدی کار گذاشته می شود. به این ترتیب حیوانات در دو گروه جای گرفتند: گروه دریافت کننده استروژن و گروه دریافت کننده روغن کنجد.

۳- کانول گذاری: برای تسهیل عمل تنفس در حین بیهوشی، کانول PE240 در تراشه قرار گرفت و با استفاده از کانول PE50 حاوی سالین و هیپارین ( $200\text{u/ml}$ ) شریان و ورید فمور سمت چپ کانول گذاری شد. کانول وریدی جهت تزریق داروها و کانول شریانی جهت ثبت فشار استفاده گردید. برای این منظور کانول شریانی به ترانسدیوسر فشار متصل شد.

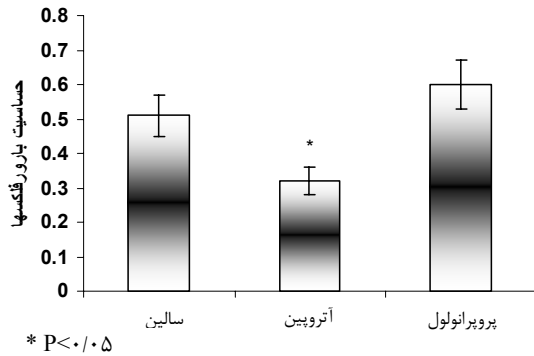
۴- دسترسی به هسته NTS جهت میکرواینجکشن داروها: بعد از مرحله کانول گذاری حیوانات به دستگاه استریوتاکسی (Stolting USA) منتقل شدند، آنگاه بعد از کرانیوتومی سطح خلفی مدولا آشکار گردید. با استفاده از اطلس پاکسینوس مشخصات هسته NTS ردیابی شد. نقطه Scriptorious به عنوان مرجع در نظر گرفته شد و از این نقطه با مشخصات NTS میکرواینجکشن داروها انجام شد.

۵- میکرواینجکشن داروها در هسته NTS: هر گروه با سه میکرواینجکشن در هسته NTS تیمار شدند، میکرواینجکشن (۱) آتروپین بعنوان مهارکننده گیرنده های موسکارینی (۲) پروپرانولول بعنوان بلوکه کننده گیرنده های بتا (۳) سالین بعنوان دارونما

۶- ثبت فشار و ضربان: برای ثبت فشار کانول شریانی حاوی سالین و هیپارین به ترانسدیوسر فشار متصل شد. منحنی فشار شامل فشارهای سیستولی، دیاستولی ثبت گردید و اطلاعات واصله از طریق یک تاکوگراف و یک آنالیزور با دستگاه Power lab مورد پردازش قرار گرفت و ضربان قلب و فشار متوسط شریانی محاسبه شد.

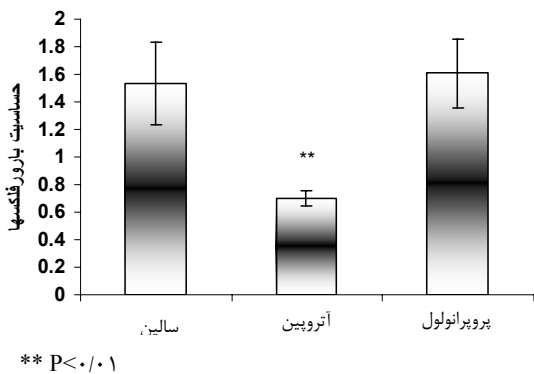
۷- بررسی حساسیت بارورفلکسها: برای این امر از فنیل افرین (PE) به عنوان داروی Vasoconstrictor استفاده شد تا افزایش ناگهانی فشار خون ایجاد شود. سپس تغییرات ضربان قلب حاصله  $\Delta$ HR در برابر تغییرات فشار متوسط

گروه شاهد (دریافت کننده روغن کنجد) حساسیت بارورفلکسها از  $0.51 \pm 0.06$  در گروه دریافت کننده سالیین و از  $0.6 \pm 0.07$  در گروه دریافت کننده پروپرانولول به  $0.32 \pm 0.04$  در گروه دریافت کننده آتروپین رسید که نشان می دهد حساسیت بارورفلکسها در گروه شاهد پس از دریافت آتروپین نسبت به دریافت سالیین و پروپرانولول در موش های صحرایی نر کاهش نشان می دهد ( $P < 0.05$ ).



نمودار ۱: نمودار ستونی مقایسه حساسیت بارورفلکسها در گروه شاهد با تزریق میکرواینجکشن سالیین، آتروپین و پروپرانولول در هسته دسته منزوی موش های صحرایی نر

نمودار ۲ نشان دهنده آن است که حساسیت بارورفلکسها در گروه دریافت کننده استروژن در موش های صحرایی نر از  $1.53 \pm 0.03$  در گروه تزریق (میکرواینجکشن) سالیین و از  $1.61 \pm 0.25$  در گروه تزریق پروپرانولول به  $0.7 \pm 0.06$  در گروه تزریق آتروپین رسیده که حساسیت بارورفلکسها در گروه دریافت کننده استروژن پس از دریافت آتروپین نسبت به دریافت سالیین و پروپرانولول در موش های صحرایی نر کاهش نشان می دهد ( $P < 0.01$ ).



نمودار ۲: نمودار ستونی مقایسه حساسیت بارورفلکسها در گروه دریافت کننده استروژن با تزریق میکرواینجکشن سالیین، آتروپین و پروپرانولول در هسته دسته منزوی موش های صحرایی نر.

ایجاد شرایط حاد افزایش فشار خون، در هر دو گروه وضعیت همودینامیکی رات ها از نظر ضربان قلب مشابه و در محدوده نرمال است.

جدول ۱: مقایسه میانگین فشارهای سیستولیک، دیاستولیک، فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در گروههای دریافت کننده، استروژن و گروه شاهد، در موش های صحرایی نر

گروهها	شاهد	استروژن
سیستول	105 ± 6/6	101 ± 7/1
دیاستول	78 ± 5/6	75 ± 5/1
فشار متوسط شریانی	87 ± 6/6	83/6 ± 6/9
ضربان قلب	285 ± 13	271 ± 15

(اعداد بر حسب Mean ± SEM بیان شده اند)

براساس جدول ۲ تغییرات ضربان قلب در شرایط حاد افزایش فشار خون (بلافاصله پس از تزریق فنیل افرین) در گروه دریافت کننده استروژن از  $24 \pm 2/2$  به  $31 \pm 2/6$  رسید که در حالی حد واسط با تفاوت معنی دار آماری، کاهش در تغییرات ضربان قلب را نشان می دهد ( $P < 0.05$ ).

جدول ۲: مقایسه میانگین تغییرات ضربان قلب، تغییرات فشار متوسط شریانی و حساسیت بارورفلکسها در گروههای دریافت کننده، استروژن و گروه شاهد، در موشهای صحرایی نر

گروهها	ضربان قلب	فشار متوسط شریانی	حساسیت بارورفلکس
شاهد	24 ± 2/2	47 ± 4/4	0.51 ± 0.06
استروژن	31 ± 2/6*	20 ± 2/4**	1/55 ± 0/21**

(اعداد بر حسب Mean ± SEM بیان شده اند)

\*  $P < 0.05$ ، \*\*  $P < 0.01$

و همچنین با توجه به جدول ۲ تغییرات فشار متوسط شریانی پس از تزریق فنیل افرین (شرایط حاد افزایش فشارخون) در گروه شاهد از  $47 \pm 4/4$  به  $20 \pm 2/4$  در گروه دریافت کننده استروژن در موش های نر کاهش یافت که تفاوت معنی دار آماری را ( $P < 0.01$ ) در کاهش تغییرات فشار متوسط شریانی در گروه دریافت کننده استروژن در شرایط حاد افزایش فشار خون نسب به گروه شاهد را نشان می دهد. آنچنان که در جدول ۲ مشاهده می شود حساسیت بارورفلکس در گروه دریافت کننده استروژن از  $0.51 \pm 0.06$  به  $1/55 \pm 21$  در موش های صحرایی نر رسید که نشان دهنده افزایش حساسیت بارورفلکسها در گروه دریافت کننده استروژن نسبت به گروه شاهد است ( $P < 0.01$ ). نمودار ۱ نشان دهنده آن است که در موش های صحرایی

**بحث:**

نقش استروژن در سلامت سیستم کاردیوواسکولار موضوع بحث انگیز و در حال تحقیقی است که هنوز نکات مبهم زیادی دارد. بر اساس تحقیقات انجام شده میزان مرگ و میر ناشی از بیماریهای قلبی عروقی در زنان یائسه و در مردان بیشتر از میزان آن در زنان قبل از دوران یائسگی است (۲۷-۲۵، ۱۶). هسته (NTS) در محل اصلی ختم پایانه های آوران احشائی ساقه مغز بوده و از نواحی مغزی است که در تنظیم عملکرد قلب و عروق سهم به سزایی دارد (۳۱-۲۸، ۶). در تحقیقاتی که توسط صالح و تارک انجام شد نشان داده شد که در رت های نر، تزریق مستقیم استروژن در هسته های مرکزی مختلف تغییرات قابل توجهی در پارامترهای قلبی عروقی و اتونومیک ایجاد می کند (۳۲، ۳۳).

اختلافات جنسی در کنترل نوروهومورال سیستم قلبی عروقی مؤثرند بطوریکه زنان در برابر مردان یک تون واگال برجسته تری را نشان می دهند، در نتیجه میزان مرگ و میر آنها در این زمینه کمتر است (۱). استروژن با افزایش حساسیت بارورفلکس جلوی تغییرات شدید فشار متوسط شریانی را در شرایط حاد، گرفته و از افزایش ناگهانی آن جلوگیری می کند، همچنین سبب تشدید رفلکس برادی کاردیای ناشی از فنیل افرین در موش صحرائی می شود (۲۳). تزریق استروژن در هسته های مرکزی کنترل کننده قلبی عروقی باعث پردازش و جمع بندی پاسخ های اتونومیک می شود (۳۲).

استروژن بمیزان قابل توجه حساسیت بارورفلکس را بالا برده و کاهش حساسیت بارورفلکس را بعد از تحریک عصب واگ بلوکه (۲۳) و استروژن قابلیت تحریک عصبی را در PBN بوسیله تعدیل ارسال سیناپتیک از طریق افزایش آزاد سازی GABA و کاهش آزاد سازی گلوتامات کاهش می دهد (۳۳). این ماده با افزایش قابل توجه در فعالیت عصب واگ و کاهش قابل توجه در فعالیت عصب کلیوی باعث افزایش حساسیت بارورفلکس می گردد و تعدیل کننده baseline تون اتونومیک از طریق فعالیت گیرنده های مرکزی استروژن است (۲۰). آزمایشات ما نشان می دهند که استروژن در NTS از طریق سیستم اتونوم بیشتر توسط بخش پاراسمپاتیک بر حساسیت بارورفلکس مؤثر می باشد.

نتایج آزمایشات دیگران نشان می دهند که تزریق

داخل وریدی حاد استروژن در رت های نر فعالیت عصب پاراسمپاتیک را افزایش می دهد. همزمان با این افزایش در تون پاراسمپاتیک، یک افزایش در رفلکس برادی کاردیای فنیل افرین القایی و در نتیجه حساسیت بارورفلکس یا BRS مشاهده شد. زمانیکه آنتاگونیست استروژن ICI182,780 از قبل در هسته های آمیژیوس تزریق شد هم افزایش تون پاراسمپاتیک و هم افزایش BRS در اثر استروژن القایی بلوکه شدند (۲۴). تأثیرات القایی اتونومیک استروژن در PBN با تأثیر بر گیرنده های NMDA باعث کاهش ضربان قلب و افزایش تون پاراسمپاتیک شده در حالیکه به موازات آن با تأثیر بر گیرنده های GABA باعث کاهش فشار خون و فعالیت عصب سمپاتیک می گردد (۳۴).

با توجه به مقدمات فوق و نقش برجسته سیستم اتونومیک در تنظیم عصبی قلبی عروقی و نقش هسته NTS در این رابطه این فرضیه محتمل می باشد که: استروژن از طریق سیستم اتونومیک در NTS باعث افزایش حساسیت بارورفلکس در شرایط حاد فشار خون می شود.

ما در تحقیق حاضر که گامی در جهت حل مشکلات قلبی عروقی از طریق هورمون های جنسی است نشان داده ایم که فشارخون سیستولیک، دیاستولیک و فشارم متوسط شریانی و ضربان قلب قبل از دریافت فنیل افرین در گروههای دریافت کننده استروژن و روغن کنجد مشابه بوده و به عبارتی قبل از ایجاد شرایط حاد فشارخون وضعیت همودینامیکی راتها از لحاظ فشار متوسط شریانی و ضربان قلب در دو گروه دریافت کننده استروژن و شاهد مشابه و طبیعی بوده است. پس از تزریق فنیل افرین (۱۶  $\mu\text{g}/\text{kg}$ )، تغییرات ضربان قلب در گروه های دریافت کننده استروژن نسبت به گروه شاهد کاهش داشت.

در گروه دریافت کننده استروژن متعاقب تزریق فنیل افرین با همان دوز قبلی، افت ضربان قلب تشدید شده است و به عبارتی، استروژن سبب تشدید رفلکس برادیکاردی ناشی از فنیل افرین در موش صحرائی می شود. در گروه استروژن نسبت به گروه شاهد تغییرات ضربان قلب متفاوت بود. پس از تزریق فنیل افرین و ایجاد شرایط حاد افزایش فشار، فشار متوسط شریانی در گروه شاهد افزایش می یابد. در گروه دریافت کننده استروژن، در این حالت تغییرات فشار متوسط شریانی کاهش نشان می دهد و تغییرات فشار شریانی در گروه

استروژن نسبت به گروه شاهد کاهش نشان داد. بنابراین استروژن تغییرات شدید فشار متوسط شریانی را در شرایط حاد مهار و از افزایش ناگهانی آن جلوگیری می کند که با نتایج تحقیقات صالح و کنل در تزریق استروژن به CAN (central nucleus amygdale) و کاهش تون سمپاتیک و فشار شریانی با افزایش عملکرد رفلکس بارورسپتوری هماهنگی دارد (۳۳، ۳۴). براساس تحقیقات انجام شده استروژن بمیزان قابل توجه ای حساسیت بارورفلکس را بالا می برد (۲۳) و بطور کلی باعث ایجاد مقاومت نسبت به اختلالات اتونومیکی می گردد (۳۵).

در مطالعه حاضر حساسیت بارورفلکس در گروه دریافت کننده استروژن در رت های نر بطور قابل توجه ای نسبت به گروه دریافت کننده روغن کنجد بالا می باشد. ما در این تحقیق حساسیت بارورفلکس ها را در هر یک از دو گروه شاهد و دریافت کننده استروژن در سه حالت تزریق میکرواینجکشن آتروپین، پروپرانولول و سالین در NTS مقایسه و دریافتیم که حساسیت بارورفلکس در گروه استروژن در رت های نر بطور قابل توجه ای نسبت به گروه دریافت کننده روغن کنجد بالا می باشد. حساسیت بارورفلکس یک ابزار تشخیص کلینیکی برای افرادی که در معرض خطر ابتلا به بیماریهای قلبی عروقی اند بطور گسترده مورد قبول است. رفلکس برادی کاردیای بدست آمده از طریق تزریق داخل وریدی فنیل افرین یک معیار قابل اطمینانی از تون پاراسمپاتیک بوده، در حالیکه رفلکس تکیکاردیای نیتروپروساید القایی شاخص تون سمپاتیک می باشد. از نظر کلینیکی نشان داده شده است که زنان دارای بیماریهای قلبی عروقی بطور قابل توجه ای غلظت استروژن سرم آنها در مقایسه با زنان سالم هم سن خود پایین تر می باشد (۳۶). حتی در اثنای مراحل مختلف سیکل قاعدگی و بارداری، تون اتونومیک و رفلکس کنترل کننده عملکرد اتونومیک وابسته به سطوح استروژن پلازما می باشد (۳۷). در تحقیق انجام شده توسط صالح و همکارانش یک دوز واحد از استروژن تغییراتی را در حد مطلوب برای تون پاراسمپاتیک و نیز سمپاتیک ایجاد می نمود و نتیجتاً در حساسیت بارورفلکس، در صورتیکه دوزهای بالاتر و پایین تر از این دوز تأثیر مفید بر تعادل سمپاتو واگال ندارند (۲۰).

استروژن تکمیلی فشار خون را بوسیله کاهش در فعالیت عصب کلیوی کم نموده، قابلیت انبساط عروقی را

افزایش داده و افزایش فشار خون ناشی از استرس را کاهش می دهد (۳۸) و بدنبال القای استروژن حاد علاوه بر پیشرفت مشاهده شده در حساسیت بارورفلکس، در تون سمپاتیک نیز کاهش دیده شد (۳۷).

تزریق استروژن به PBN باعث تغییر در پارامترهای اتونومیک و قلبی عروقی میشود، بویژه اینکه فشار متوسط سرخرگی، ضربان قلب و تون سمپاتیک را کاهش داده در حالیکه تون پاراسمپاتیک را افزایش می دهد. میکرواینجکشن ۱۷-β استرادیول در هسته PBN باعث مهار تحریک پذیری غشا شده و انتقال اطلاعات احشایی را به طرف هسته و نورتوبازال تالاموس متعادل ساخته و اثرات اتونومیک آن القا می شود (۳۹، ۴۰).

ما نیز در تحقیقات خود متوجه تأثیرات استروژن بر رفلکس برادی کاردیای ناشی از فنیل افرین شدیم که باعث تشدید آن شد، همچنین متوجه شدیم که استروژن باعث افزایش حساسیت بارورفلکس از طریق سیستم اتونومیک در هسته NTS بخصوص از طریق سیستم پاراسمپاتیک میشود. سایر تحقیقات در مورد تأثیر استروژن بر مکانیسم های فوق بیشتر با مطالعه بر سایر هسته های مرکزی مغز از قبیل LC، PBN و LHA انجام شده است (۳۹، ۴۰). با توجه به نتایج حاصل از تحقیقات جاری می توان چنین استنباط نمود که هسته NTS از طریق سیستم اتونومیک بر حساسیت توان بارورفلکس مؤثر می باشد و می توان استنتاج نمود که استروژن سبب افزایش رفلکس برادیکاردی و مهار افزایش فشار متوسط شریانی، «در شرایط حاد افزایش فشار خون» و افزایش حساسیت بارورفلکس ها (BRS) در گروه استروژن نسبت به گروه شاهد می شود.

نتایج ما همچنین نشان می دهند که NTS بیشتر از طریق سیستم پاراسمپاتیک بر حساسیت بارورفلکس مؤثر است، زیرا آتروپین از طریق گیرنده های موسکارینی با مهار سیستم پاراسمپاتیک باعث کاهش حساسیت بارورفلکس می گردد.

میکرواینجکشن آتروپین به داخل هسته NTS باعث کاهش حساسیت بارورفلکس شد در صورتیکه میکرواینجکشن پروپرانولول و یا سالین اثری بر حساسیت بارورفلکس ندارد، بنابر این NTS از طریق سیستم سمپاتیک اثری بر حساسیت بارورفلکس ندارد و نقش گیرنده های آدرنرژیک بتا در این ناحیه ضعیف می باشد، اما احتمال وجود و نقش گیرنده های موسکارینی در NTS بیشتر می باشد.

8. Biaggioni I, Jobe J. Baroreflex failure in a patient with central nervous system lesions involving the nucleus tractus solitarii. *J Hypertension*, 1994;23(4):491-495.
9. Davies W, Wilkinson LS. "It is not all hormones: alternative explanations for sexual differentiation of the brain." *Brain Res*. 2006 Dec 18;1126(1):36-45. Epub 2006 Nov.
10. Dahl LK, Knudsen KD, Ohamian EV, Muirhead M, Tuthill R. Role of the gonads in hypertension prone rats. *J Exp Med* 1975; 142: 748-759.
11. Osmanagaoglu MA, Atasaral T, Baltaci D, Bozkaya H. Effect of different preparations of hormone therapy on sexual dysfunction in naturally postmenopausal women. *Climacteric* 2006 Dec;9(6):464.
12. Ylikangas S, Sintonen H, Heikkinen J. Decade-long use of continuous combined hormone replacement therapy is associated with better health-related quality of life in postmenopausal women, as measured by the generic 15D instrument. *J Br Menopause Soc* 2005 Dec;11(4):145.
13. Xiao-Rui H, Weihua W, Joan TC, Leonard S. Effects of 17 $\beta$ -estradiol on the baroreflex control of sympathetic activity in conscious ovariectomized rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1999; 277: R493-R498.
14. Hinojosa-Laborde C, Lange DL, Haywood JR. Role of female sex hormones in the development and reversal of dahl hypertension. *Hypertension [NLM-Medline]* 2000; 35: 484-489.
15. Hall G, Pripp U, Schenck-Gustafsson K, Landgren BM. Long-term effects of hormone replacement therapy on symptoms of angina pectoris, quality of life and compliance in women with coronary artery disease. *Am J Physiol* 1999; 277: R654-R695
16. Hatky MA, Boothroyd D, Haywood JR. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research Group Quality-of-Life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin. *JAMA* 2002 Feb;287(5): 591-7.
17. Becker RC, Carrero JM. Cardiovascular disease in women. *Cardiology* 1990; 77: 1-140.
18. Garcia LM, Dancarols L. Neuroprotection by estradiol. *Prog Neurobiol* 2001;63:29-60.
19. Saleh MC, Connel BJ, Saleh TM. Autonomic and cardiovascular reflex responses to estrogen injection in ovariectomized female rats. *Brain Res* 2000;879(1-2):105-14.

### نتیجه نهایی:

بنابراین می توان نتیجه گرفت که استروژن درهسته NTS، در شرایط حاد فشار خون بیشتر از طریق سیستم پاراسمپاتیک بر حساسیت بارورفلکس مؤثر می باشد و استروژن در NTS از طریق سیستم پاراسمپاتیک بر حساسیت بارورفلکس می تواند امتیازی بر متد استروژن درمانی بر هورمون درمانی باشد. بنا بر این ضرورت دارد که در آینده سایر هسته های مغزی سیستم اتونومیک نیز بررسی شود و هورمون ها بصورت پرئودیک مطابق ساعت فیزیولوژیک بدن استفاده شود. بعلاوه پیشنهاد می شود که بر استفاده از استروژن از هورمون پروژسترون و همچنین از ترکیب این دو هورمون استفاده شود.

### سپاسگزاری:

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان می باشد و مؤلفین از حمایت های حوزه معاونت پژوهشی تقدیر و تشکر می نمایند.

### منابع:

1. Maria RC. Gender differences in the neurohumoral control of the cardiovascular system. *Ital Heart J* 2003; 4(6):367-370
2. McCarthy JJ. Gene by sex interaction in the etiology of coronary heart disease and the preceding metabolic synd. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007 Feb;17(2):153-16.
3. Sarraf-zadegan N, Boshtam M. prevalence of Hypertension and associated risk factors in Isfahan, Islamic Republic of Iran. *J Eastern Mediterranean Health* 1999;5(5):992-1001.
4. Moffitt JA, Grippo AJ, Johnson AK. Baroreceptor reflex control of heart rate in rats studied by induced and autogenic changes in arterial pressure. *Maturitas* 1996 Jul; 24(3): 161
5. Seagard JL, Dean C. Neurochemical transmission of baroreceptor in put in the nucleus tractus solitarius. *Brain Res Bull* 2000; 51(2):111-117
6. Balan Junior A, Caus CA, YU YG, Lindsey CY. Barosensitive neurons in the rat tractus solitarius and paratrigenial nucleus: a new model for medullary, cardiovascular reflex regulation. *Can J Physiol Pharmacol* 2004 Jul;82(7):474.
7. Stauss HM, Moffitt JA, Chapleau MW, Abboud FM, Johnson AK, Dean C. Baroreceptor reflex sensitivity estimated by the sequence technique is reliable in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 May; 288(5): H2422-30.

20. Saleh TM , Connel BJ. 17beta-estradiol modulates baroreflex sensitivity and autonomic tone of female rats. *J Auton Nerv Syst* 2000 ;80(3) :148-61.
21. Conde DM, Pinto-Neto AM, Saleh TM. Menopause symptoms and quality of life in women aged 45 to 65 years with and without breast cancer. *Menopause*. 2005 Jul-Aug; 12(4):436-43.
22. Albert CM, McGovern BA, Newell JB, Ruskin JN. Sex differences in cardiac arrest survivors. *Circulation* 1996; 93: 1170-1176.
23. Tarek MS, Barry JC. Role of 17 $\beta$ -estradiol in the modulation of baroreflex sensitivity in male rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1998; 275: R770-R778.
24. Tarek MS, Ruskin JN. Centrally mediated effect of 17B-estradiol on parasympathetic ton in male rats. *Am J Physiol* 1999: 276 (45): 474 – 481.
25. Ottenson B, Sorensen MB. Women at cardiac risk:is HRT the route to maintaining cardiovascular health? *Int. J Gynaecol Obstet* 1997; 59: S19- S27.
26. Barrett-Connor E, Wingard DL, Criqui MH. Postmenopausal estrogen use and heart disease risk factors in the 1980's. *JAMA* 1989;261:295.
27. De Lorezi DR, Baracat EC, Sorensen MB. Factors related to quality of life in post-menopause. *Rev Assoc Med Bras* 2006 Sep-Oct; 52(5):312-7.
28. Golanov EV, Reis DJ. Neurons of nucleus of the solitary tract synchronize the EEG and elevate cerebral blood Flow Via a novel medullary area. *Brain Res* 2001; 892: 1-12.
29. Susan L, Cirello J. Effects of plasma hypernatremia cm nucleus tractus solitarius neurons. *J Am Physiol* 1994:35:1916-1921.
30. Andressen MC, Kunze DL. Nucleus tractus solitarius gateway to neural circulatory control. *Annu Rev Physiol*1994; 56:93-116.
31. Reis DJ. The nucleus tractus solitarii (NTS) and experimental neurogenic. In *Neural control of circulation*, Academic press, 1980; PP.81-102.
32. Tarek MS, Kunze DL. Central nuclei mediating estrogen-induced changes in autonomic tone and baroreceptor reflex in male rats. *Brain Res* 2003;961: 190–200.
33. Saleh TM, Connel BJ, McQuaid T, Cribb AE. Esrtogen-induced neurochemical and electrophysiological changes in the parabrachial nucleus of the male rat. *Brain Res* 2003;990(1-2):58-65.
34. Saleh TM , Connel BJ. Estrogen-induced autonomic effects are mediated by NMDA and GABA (A) receptors in the parabrachial nucleus. *Brain Res* 2003; 973(2): 161- 70.
35. Tarek MS, Cribb AE. Estrogen blocks the cardiovascular and autonomic changes following vagal stimulation in ovariectomized rats. *Auto Neurosci* 2001 Apr;88(1-2):25-35.
36. Hanke H, Ickrath O, Connel BJ. Estradiol concentrations in premenopausal women with coronary heart disease .*Coron Artery Dis* 1997;8:511-515.
37. Padwick ML, Pryse-Davies J, Whitehead MI. A simple method for determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogen. *N Engl J Med* 1986;315:930.
38. Grady D, Herrington D, Bittner V, Connel BJ. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy : Heart and Estrogen/Progestron Replacement study II follow-up (HERS II). *JAMA* 2002 Jul ; 288(1): 99-101 .
39. Saleh TM, Saleh MC, Deacon CL, Chisholm A, Whitehead MI. Inhibitory effect of 17B-estradiol in the parabrachial nucleus is mediated by GABA. *Brain Res* 2001; 911: 116-124.
40. Lagrange AH, Wagner EJ, Rønnekleiv OK, Kelly MJ. Estrogen rapidly attenuates a GABA respons in hypothalamic neurons. *Neuroendocrinology*, 1996;64:114-123.