POTENTIAL ROLE OF ANGIOTENSIN II IN PATHOGENESIS OF PEPTIC ULCER IN RATS

A Thesis

Presented to Faculty of Pharmacy, Alexandria University
In Partial fulfillment of the requirements
For the degree

Of

Master of Pharmaceutical Sciences

In

Pharmacology & Toxicology

By

Samar Ossama El-Sayed El-Ganainy

B.Pharm.Sci.(2007)
Faculty of Pharmacy
Alexandria University

2012

P.U.A. Library
Library C
Faculty of Pharmacy
Serial No. G/ 151
Classification: 615.9

الملخص العربى

تم فى هذا البحث دراسة الدور المحتمل للانجيوتنسين٢ فى تكون كل من قرحة المعدة و قرحة الاثنى عشر. بالاضافة الى ذلك تم فحص الدور الواقى المحتمل للادوية التى تتداخل مع نظام الرنين-انجيوتنسين على نموذجين مختلفين للقرح، و الأدوية التى تمت دراستها شملت عقار الفالسرتان كمثال لمغلقات مستقبلات الانجيوتنسين-١ و الراميبريل كمثال لمثبطات الأنزيم المحول للانجيوتنسين .

وقد تم أحداث القرح معمليا فى معدة ذكور الجرذان البيضاء عن طريق تعريضهم لضغط انفعالى شديد و ذلك بتقيد حركتهم و غمرهم بالماء حتى منطقة الصدر لمدة ١٨ ساعة . بينما تم أحداث قرح الأثنى عشر فى إناث الجرذان البيضاء عن طريق حقن جرعة واحدة (٤٠٠ مجم/كجم) من هيدروكلوريد السيستيامين تحت الجلد .

و لقد تم تقييم حدوث و شدة القرح الهضمية عن طريق الفحص بالعين المجردة و كذلك الفحص المجهرى. فضلا عن ذلك فقد تمت مقارنة الحماية التى توفرها الأدوية المختبرة بعقار الأميبرازول كعلاج قياسى للقرح الهضمية.و لقد تم قياس عدد من المؤشرات المختلفة التي قد تلعب دورا في التسبب في القرح الهضمية. و قد تضمن ذلك قياس مكونات العصارة المعدية مثل الحامض المعدى، كمية المادة المخاطية (الميوسين) و نشاط انزيم البيبسين، هذا بالاضافة الى تعيين مستوى كل من ثنائى الدهايد المالونيل ، الجلوتاثيون المختزل و نشاط انزيم الميلوبيروكسيديزفى الجدار المخاطى للمعدة و الأثنى عشر.جميع هذه العوامل تم قياسها فى الفئران الضابطة و الفئران التى أحدثت بها القرح و كذلك فى الفئران التى عولجت بالأدوية الواقية . و يمكن تلخيص أبرز نتائج هذه الدراسة على النحو التالى:

- أدى حقن هيدروكلوريد السيستيامين (٤٠٠ مجم/كجم) مرة واحدة تحت الجلد الى حدوث قرح عميقة فى الأثنى عشر لإناث الجرذان.وقد صاحب تكون هذه القرح زيادة ذات دلالة علمية فى الحامض المعدى و فى نشاط أنزيم البيبسين . و كذلك أدى حقن هيدروكلوريد السيستيامين إلى زيادة ذات دلالة علمية فى محتوى الجدار المخاطى للاثنى عشرمن ثنائى الدهايد المالونيل و نشاط أنزيم الميلوبيروكسيديز. فى المقابل لوحظ انخفاض واضح فى كمية المادة المخاطية (الميوسين) فى العصير المعدى و فى محتوى الجدار المخاطى من الجلوتاثيون المختزل.
- لم يؤدى حقن أناث الجرذان بالانجيوتنسن ٢ (١٠٠ميكروجم/كجم ٧X أيام) فى التجويف الصفاقى الى إحداث اى تغييرات واضحة بالعين المجردة فى الغشاء المخاطى للاثنى عشر. ومع ذلك، فقد أظهر الفحص المجهري وجود تغيرات التهابية في الاثني عشر للفئران المعالجة. و قد ادى حقن الانجيوتنسن ٢ (١٠٠ميكروجم/كجم ٧X أيام) إلى زيادة ذات دلالة علمية فى محتوى الجدار المخاطى للاثنى عشر من ثنائى الدهايد المالونيل و فى نشاط أنزيم الميلوبيروكسيديز فضلا عن انخفاض مستوى الجلوتاثيون المختزل
- إعطاء الانجيوتنسن ٢ (١٠٠ميكروجم/كجم ٧X أيام) للجرذان قبل حقن السيستيامين تحت الجلد أدى إلى زيادة شدة القرح و ارتفاع معدل القرح الثقبية فى جدار الأثنى عشر من ٥٠% إلى ٦٦.٦%.
- أدى تعرض ذكور الجرذان الى الضغط الانفعالى الشديد عن طريق الغمر بالماء إلى احداث قرح فى الجزء الغدى من معدة كل الفئران . و قد صاحب ذلك زيادة كبيرة فى نشاط أنزيم البيبسين فى العصير المعدى كذلك فى محتوى الجدار المخاطى للمعدة من ثنائى الدهايد المالونيل و نشاط أنزيم الميلوبيروكسيديز. هذا بالأضافة إلى انخفاض ملحوظ فى الحامض المعدى و فى محتوى الجدار المخاطى من الجلوتاثيون المختزل.
- أدى حقن ذكور الجرذان بالانجيوتنسن ٢ (١٠٠ميكروجم/كجم ٧X أيام) الى أحداث تغيرات احتقانية فى الغشاء المخاطى لمعدة ٢٢% من ذكور الجرذان المعالجة. وقد أظهر الفحص حدوث إختلال بؤرى فى الأنسجة الغدية لمعدة الجرذان .وقد صاحب حقن الانجيوتنسن٢ انخفاض فى الحامض المعدى و زيادة ذات دلالة علمية فى محتوى الجدار المخاطى من ثنائى الدهايد المالونيل و فى نشاط أنزيم الميلوبيروكسيديز فضلا عن انخفاض مستوى الجلوتاثيون المختزل فى الغشاء المخاطى للمعدة.
- وقد أدى حقن الانجيوتنسن٢ (١٠٠ميكروجم/كجم ٧x أيام) فى الجرذان قبل تعرضها للجهد الانفعالى إلى زيادة ذو دلالة علمية فى شدة القرح المعدية حيث زاد معامل التقرح من ٦.٧٢ ± ١٤٧.٥٠ إلى ١٦.٧٨ ± ٢٠٤.١٧ .

- أدى أعطاء عقار الراميبريل بجرعة مقدرها (١ مجم/كجم x١٤ يوم) عن طريق الفم إلى الحد من تكوين قرح السيستيامين . فقد أدى هذا العلاج إلى وقاية ٤٠% من الجرذان من حدوث القرح مقارنة بنسبة وقاية ٦٦% فى الجرذان المعالجة بعقار الاوميبرازول. و قد صاحب هذا التأثير الواقى للراميبريل إلى زيادة فى كمية المادة المخاطية (الميوسين) و انخفاض محتوى الجدار المخاطى للاثنى عشر من ثنائى الدهايد المالونيل ومن الجلوتاثيون المختزل. و من جهة آخرى ،أدى أعطاء الراميبريل (١ مجم/كجمx ١٤ يوم) للجرذان التى قبل تعريضها إلى الضغط الانفعالى إلى وقاية ٦٢% من هذه الجرذان من حدوث القرح المعدية مقارنة بنسبة وقاية بلغت ٩٢% فى الجرذان المعالجة بعقار الاوميبرازول . و قد صاحب هذا التأثير الواقى للراميبريل إنخفاض كبير فى محتوى الجدار المخاطى للمعدة من ثنائى الدهايد المالونيل و نشاط أنزيم الميلوبيروكسيديز.

- و قد أدى إعطاء عقار الفالسرتان(٢٠ مجم/كجمx ١٤ يوم) عن طريق الفم إلى الحد من تكوين قرح السيستيامين. فقد أدى هذا العلاج إلى حماية ٤٠% من الجرذان من حدوث القرح مقارنة بنسبة وقاية ٦٦% فى الجرذان المعالجة بعقار الاوميبرازول. وقد صاحب هذا التأثير الواقى للفالسرتان زيادة ذات دلالة علمية فى كمية المادة المخاطية (الميوسين) بينما انخفض نشاط أنزيم البيبسين فى العصير المعدى . و كذلك أظهرت النتائج إنخفاض محتوى الجدار المخاطى للاثنى عشر من ثنائى الدهايد المالونيل و من الجلوتاثيون المختزل و كذلك إنخفاض نشاط أنزيم الميلوبيروكسيديز . و من جهة آخرى ، فقد أدى اعطاء عقار الفالسرتان (٢٠ مجم/كجمx١٤ يوم) للجرذان قبل تعريضها للضغط الانفعالى إلى وقاية ٢٦% من هذه الجرذان من حدوث القرح المعدية مقارنة بنسبة وقاية بلغت ٩٢% فى الجرذان المعالجة بعقار الاوميبرازول . و قد صاحب هذا التأثير الواقى انخفاض كبير فى محتوى الجدار المخاطى للمعدة من ثنائى الدهايد المالونيل و نشاط أنزيم الميلوبيروكسيديز مقارنة بالقيم التى تم الحصول عليها فى الجرذان المحدث بها القرح.

- أظهرت هذه الدراسة أن الوقاية التى أحدثتها العقاقير المستخدمة ضد قرح الأثنى عشريمكن ترتيبها على النحو التالى: الاوميبرازول> الراميبريل = الفالسرتان فى حين أن هذا الترتيب فى حالة القرح المعدية يصبح كالآتى: الاوميبرازول> الراميبريل > الفالسرتان.

- و قد أظهرت النتائج قدرة متساوية لكل من عقارى الراميبريل و الفالسرتان على الوقاية من قرح الاثنى عشر الناتجة من حقن السيستيامين ، و ذلك على الرغم من أن عقار الفالسرتان وحده كان قادرا على خفض الزيادة فى نشاط أنزيم البيبسين و نشاط أنزيم الميلوبيروكسيديز. و يمكن تفسير ذلك بأن قدرة عقار الراميبريل على عبور الحاجزالدموى الدماغى و التأثير على النظام السيمبثاوى المركزى يعطى له ميزة اضافية فى توفير حماية ضد قرح الأثنى عشر.

- كما أظهر البحث أن عقار الراميبريل له قدرة أكبر من الفالسرتان على الوقاية ضد القرح المعدية.و يعزى هذا الاختلاف إلى الفرق فى قدرتهما على عبور الحاجز الدموى الدماغى و التحكم فى الآثار المركزية الناتجة عن التعرض للضغط الانفعالى الشديد. و ذلك بالأضافة إلى قدرة الراميبريل على خفض نسبة الانجيوتنسين٢ فى الدم و الذى يرتفع عادة بعد التعرض للضغط الانفعالى.

و نستخلص من ذلك ، أن هذا البحث يلقى بعض الضوء على الدور المحتمل للانجيوتسين ٢ فى حدوث و تكون القرح الهضمية. فقد أظهرت النتائج أن الانجيوتنسين ٢ يزيد من الاكسدة و الالتهابات فى الغشاء المخاطى لكل من المعدة و الأثنى عشر مما قد يساهم فى تطور هذه القرح بل و المساعدة على تكوينها.بالاضافة أن للانجيوتنسين٢ العديد من الآثار المركزية ،كتنشيط الجهاز العصبى السيمبثاوى، التى قد تساهم فى تكوين القرح الهضمية. و على ذلك، فيمكن أستنتاج أن العقاقير التى تتداخل مع نظام الرنين-انجيوتنسين قد تمثل هدفا علاجيا للسيطرة على القرح الهضمية فى البحوث المستقبلية.