مجله پزشکی کوثر
دوره ۱۳، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۷
صفحات: ؟؟-؟؟

اثر پیش‌درمانی با نورآدرنالین و نقش گیرنده α_1 آدرنرژیکی و کانال پتاسیمی وابسته به ATP میتوکندریایی بر آنزیم‌های قلبی پلاسما در مدل "ایسکمی/پرفیوژن‌مجدد" قلب موش صحرایی بیهوش

علی‌رضا ایمانی [*]، مهدیه فقیهی [۱]، سید شهاب‌الدین صدر [۱]، سمیه صادقی نیارکی [۲]

چکیده

اهداف. پیش‌درمانی با نورآدرنالین از طریق گیرنده‌های α_1- آدرنرژیکی و کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP میتوکندریایی (mK_{ATP}) سبب کاهش انفارکتوس و آریتمی‌های ناشی از ایسکمی/پرفیوژن‌مجدد در قلب موش صحرایی می‌گردد. این مطالعه به بررسی اثر نورآدرنالین بر آنزیم‌های لاکتات‌دهیدرژناز (LDH) و کراتین‌کیناز- MB (CK_{MB}) و نقش گیرنده‌های α_1- آدرنرژیکی و کانال‌های mK_{ATP} پرداخته است.

روش‌ها. قلب همه موش‌های صحرایی بیهوش در معرض ۲۵ دقیقه ایسکمی موضعی و ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن‌مجدد قرار گرفته و به شش گروه تقسیم شدند. به افراد گروه کنترل (n=۹)، قبل از ایسکمی، سالین تزریق شد. در گروه IPC (n=۹؛ Ischemic Preconditioning) سه دوره کوتاه مدت ایسکمی/پرفیوژن‌مجدد قبل از ایسکمی ایجاد شد. در گروه سوم (n=۹)، نورآدرنالین (۲ µgr/kg) قبل از ایسکمی به صورت وریدی تزریق شد. در گروه چهارم (n=۶)، پرازوسین (آنتاگونیست گیرنده‌های α_1- آدرنرژیک) قبل از نورآدرنالین و در گروه‌های پنجم و ششم (n=۶) ۵- هیدروکسی‌دکانوئیات (5-HD، آنتاگونیست اختصاصی کانال‌های mK_{ATP}) به‌ترتیب قبل و بعد از نورآدرنالین تزریق شد.

یافته‌ها. IPC و نورآدرنالین سبب کاهش پلاسمایی آنزیم‌های LDH و CK_{MB} شده و پرازوسین و 5-HD، این اثر نورآدرنالین را از بین بردند.

نتیجه‌گیری. نورآدرنالین با تحریک گیرنده‌های α_1- آدرنرژیک و باز کردن کانال‌های mK_{ATP} سبب کاهش آنزیم‌های پلاسمایی LDH و CK_{MB} آدرنرژیک می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ایسکمی/پرفیوژن‌مجدد، نورآدرنالین، آنزیم‌های قلبی

دریافت مقاله: اصلاح مقاله: پذیرش مقاله:

* نویسنده مسئول: گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران aimani@razi.tums.ac.ir
۱ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲ بیمارستان بهارلو، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه

ایسکمی قلبی به‌علت کاهش خونرسانی در میوکارد ایجاد شده و منجر به آسیب بافتی در اثر تغییرات بیوشیمیایی، متابولیک، عملکردی و مورفولوژیک می‌گردد [۱]. از دو دهه گذشته تاکنون، برقرارکردن پرفیوژن‌مجدد در میوکارد دچار ایسکمی، از مهم‌ترین روش‌های درمانی بوده و به‌طور فراوان مورد استفاده قرار گرفته است [۲]. اما مشخص شده که پرفیوژن‌مجدد علاوه بر ماهیت درمانی، آسیب بافتی نیز ایجاد می‌کند [۳]. این آسیب‌ها در طیف وسیعی قرار داشته و تحت عنوان آسیب‌های ناشی از ایسکمی/پرفیوژن‌مجدد (Ischemia/Reperfusion; I/R) شناخته می‌شوند [۴].

پیش‌شرطی‌سازی (PC)، پدیده‌ی سازشی درون‌زایی است که در آن پیش از وقوع ایسکمی/پرفیوژن‌مجدد، بافت در معرض محرکی قرار می‌گیرد تا با فعال شدن یک یا چند میانجی و افکتور درون سلول، مقاومت میوسیت‌های قلبی افزایش یافته و در نتیجه آسیب‌های بافتی ناشی از ایسکمی/پرفیوژن‌مجدد از جمله آپوپتوز و نکروز کاهش یابند [۵، ۶، ۷]. یکی از مهم‌ترین این محرک‌ها، استفاده از ایسکمی(های) کوتاه مدت قبل از ایسکمی/پرفیوژن‌مجدد است که سبب ایجاد مدل پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک شده که به آن IPC می‌گویند. علاوه بر آن که آزاد شدن موضعی کاتکول‌آمین‌های اندوژن و تحریک گیرنده‌های α_1 نقش بسیار اساسی در پیدایش IPC دارند [۸]، پیش‌درمانی با کاتکول‌آمین‌های اگزوژن نیز سبب حفاظت قلب شده و اندازه انفارکتوس در خرگوش [۹] و آریتمی‌های بطنی در سگ [۱۰] را کاهش می‌دهد.

به نظر می‌رسد که پروتئین‌های موجود در ساختمان میتوکندری، افکتور نهایی در PC باشند که از این میان می‌توان به کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP در غشای میتوکندریایی (mK_{ATP}) اشاره کرد [۱۱]. در پدیده PC، باز شدن کانال‌های mK_{ATP} می‌تواند به‌عنوان آغازگر هم‌زمان با به‌کارگیری محرک (طی فاز PC) یا به‌عنوان افکتور طی فاز ایسکمی یا فاز پرفیوژن‌مجدد، سبب ایجاد اثرات حفاظتی گردد [۱۲].

اندازه‌گیری سطح پلاسمایی آنزیم‌های قلبی لاکتات‌دهیدروژناز (LDH) و کراتین‌کیناز-MB (CK_{MB}) برای تشخیص آسیب‌های میوکاردی و ارزیابی وسعت ضایعات ایجاد شده به‌کار می‌رود. در اثر آسیب میوکاردی، این آنزیم‌ها از سلول‌های قلبی آزاد شده و پس از وارد شدن به خون باعث افزایش سطح پلاسمایی آنزیم‌های مذکور می‌شوند [۱۳، ۱۴].

پیش‌درمانی با نورآدرنالین سبب کاهش اندازه ناحیه انفارکتوس و آریتمی‌های بطنی می‌شود [۱۵] و از آنجا که سنجش سطح پلاسمایی آنزیم‌های قلبی از شاخص‌های رایج و مهم برای ارزیابی آسیب میوکاردی ناشی از ایسکمی/پرفیوژن‌مجدد در مطالعات انسانی [۱۳] و آزمایشگاهی است [۱۴]، لذا در این مطالعه به اثر پیش‌درمانی با نورآدرنالین بر آنزیم‌های قلبی LDH و CK_{MB} و نقش گیرنده‌های α_1-آدرنرژیک و کانال‌های mK_{ATP} در قلب موش صحرایی بیهوش‌شده، پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

حیوانات و جراحی

در این مطالعه از ۴۵ سر موش صحرایی نر در محدوده وزنی ۳۵۰-۲۵۰گرم در شرایط دوره‌های ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و رژیم غذایی بدون محدودیت در درجه حرارت ۴±۲۲ درجه سانتیگراد استفاده شد. در ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی پنتوباربیتال سدیم (۵۰ mg/kg) بیهوش شده و روی تخت جراحی قرار می‌گرفتند. لامپ کوچکی در کف تخت جراحی تعبیه شده بود تا درجه حرارت بدن حیوان در محدوده ۱±۳۷ درجه سانتیگراد حفظ گردد و در تمامی مدت آزمایش درجه حرارت بدن حیوان توسط ترمومتر داخل مقعدی اندازه‌گیری می‌شد. به‌منظور تزریق داروها، ورید دمی با آنژیوکت زرد رنگ کانوله می‌گردید. تمامی حیوانات قبل از شروع آزمایشات، ۲۰۰U/kg هپارین وریدی دریافت می‌کردند. جهت ثبت لید II الکتروکاردیوگرام، الکترود سوزنی مثبت به پای چپ، منفی به دست راست و خنثی به دست چپ حیوان به‌صورت زیرجلدی متصل می‌شدند. ناحیه گردن در خط وسط برش داده می‌شد و پس از کنار زدن عضلات گردنی، عصب واگ از شریان کاروتید جدا می‌گردید. سپس شریان کاروتید با آنژیوکت زرد رنگ کانوله شده و به ترانسدیوسر فشاری متصل می‌شد تا به‌طور مستقیم فشار خون شریانی در طی تمام مراحل آزمایش توسط دستگاه پاورلب (Power lab) ثبت گردد. در ادامه، پس از یافتن نای و لوله‌گذاری آن با لوله‌ای مناسب به دستگاه تهویه‌کننده (تعداد تنفس ۸۰-۷۰ بار در دقیقه و حجم یک میلی‌لیتر به ازای هر صدگرم وزن بدن) متصل می‌شد. در طول کار میزان اشباع اکسیژن خون شریانی به‌طور متناوب توسط دستگاه اکسیژن‌سنج نبضی (Pulse Oxymeter) اندازه‌گیری می‌شد و بر این مبنا و در صورت نیاز دستگاه تهویه‌کننده مجددا تنظیم می‌گردید. سپس قفسه سینه در سمت چپ و در فضای بین دنده‌ای چهارم برش می‌خورد تا قلب در معرض دید مستقیم قرار بگیرد. پس از پاره‌کردن پریکارد، نخ سیلک ۶/۰ با دقت از زیر شریان کرونری LAD عبور داده می‌شد. سپس دو انتهای نخ از داخل لوله نرمی عبور داده شده و به یک قرقره بالابر تنظیم شونده متصل می‌گردید. بالا کشیدن نخ با بستن شریان کرونری LAD منجر به ایسکمی موضعی و رها کردن آن سبب برقراری پرفیوژن‌مجدد می‌گردید.

Archive of SID

www.SID.ir

چند دقیقه پس از پایان یافتن مراحل جراحی و قبل از شروع آزمایشات، اجازه داده می‌شد تا حیوان به شرایط پایداری از نظر همودینامیکی (فشار خون شریانی و ضربان قلب) برسد. اگر حیوان در این فاصله زمانی دچار فیبریلاسیون بطنی بیشتر از ۵ دقیقه می‌شد و یا فشار خون شریانی آن به کمتر از ۸۰ میلی‌متر جیوه می‌رسید از مطالعه حذف می‌گردید. در این مطالعه، تمامی حیوانات تحت ۲۵ دقیقه ایسکمی و متعاقب آن ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن‌مجدد قرار می‌گرفتند. بستن شریان کرونری LAD و القای ایسکمی منجر به افت شدید و ناگهانی فشار خون شریانی، بالا رفتن قطعه ST در ECG و سیانوزه شدن قلب می‌شد.

گروه‌های مورد مطالعه

در این مطالعه حیوانات به‌طور تصادفی به ۶ گروه تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل (CON): در این گروه، قلب حیوانات در معرض ۲۵ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن‌مجدد قرار گرفت (n=۹).

۲- گروه IPC: در این گروه، سه دوره ۵ دقیقه‌ای ایسکمی و ۵ دقیقه پرفیوژن‌مجدد قبل از ۲۵ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن‌مجدد اعمال گردید (n=۹).

۳- گروه نورآدرنالین (NA): در این گروه، ۱۰ دقیقه قبل از ایسکمی ۲۵ دقیقه‌ای، نورآدرنالین به میزان ۲ µg/kg به‌صورت وریدی تزریق گردید (n=۹).

۴- گروه پرازوسین (PRZ): در این گروه، ۵ دقیقه قبل از تزریق نورآدرنالین، ۵ mg/kg پرازوسین به‌صورت وریدی تزریق شد. سپس قلب حیوانات در معرض ۲۵ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن‌مجدد قرار گرفت (n=۶).

۵- گروه 5HD-NA: در این گروه، ۱۰ دقیقه قبل از تزریق نورآدرنالین، 5-HD به میزان ۱۰ mg/kg به‌صورت وریدی تزریق شد. سپس قلب حیوانات در معرض ۲۵ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن‌مجدد قرار گرفت (n=۶).

۶- گروه NA-5HD: در این گروه، ۵ دقیقه بعد از تزریق نورآدرنالین (۵ دقیقه قبل از ایسکمی ۲۵ دقیقه‌ای)، 5-HD به میزان ۱۰mg/kg به‌صورت وریدی تزریق شد. پس از ایسکمی نیز ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن‌مجدد در قلب برقرار شد (n=۶).

اندازه‌گیری میزان آنزیم‌های پلاسمایی LDH و CK_{MB}

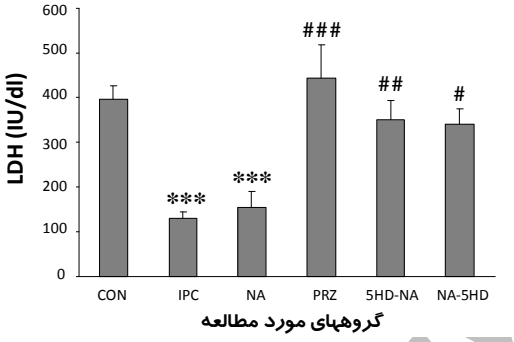
در انتهای پرفیوژن‌مجدد، نمونه خون در لوله آزمایش جمع‌آوری می‌شد و پلاسمای آن به‌وسیله سانتریفوژ (۲۰-۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ rpm) جدا می‌گردید. پلاسماهای مذکور منجمد شده و تا زمان اندازه‌گیری آنزیم‌ها در فریزر نگهداری می‌شدند. میزان پلاسمایی LDH و CK_{MB} با استفاده از کیت‌های اختصاصی (شرکت پارس آزمون) و توسط دستگاه اتوآنالایزر اندازه‌گیری شدند.

آنالیز آماری

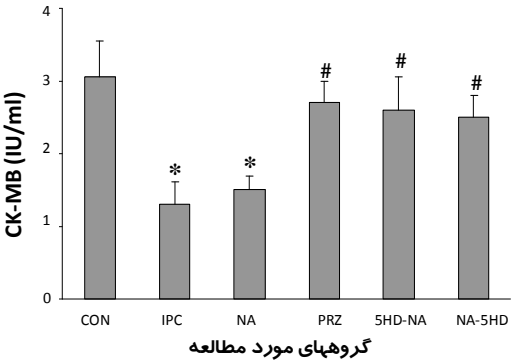
داده‌های مربوط به مقدار آنزیم‌های پلاسمایی به‌صورت SEM± Mean گزارش شدند و ارزیابی آماری با آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون توکی انجام گردید. $p<0.05$ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

نمودارهای ۱ و ۲، تغییرات آنزیم‌های LDH و CK_{MB} را در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهند. القای سه دوره ۵ دقیقه‌ای ایسکمی و ۵ دقیقه پرفیوژن‌مجدد قبل از ایسکمی ۲۵ دقیقه‌ای، سبب کاهش معنی‌دار LDH ($p<0.001$) و CK_{MB} ($p<0.05$) در مقایسه با گروه کنترل شد. تزریق نورآدرنالین قبل از ایسکمی ۲۵ دقیقه‌ای در گروه NA نیز به‌طور معنی‌داری، همانند گروه IPC، سبب کاهش مقدار LDH ($p<0.001$) و آنزیم CK_{MB} شد ($p<0.05$).



نمودار ۱) سطح آنزیم پلاسمایی LDH (لاکتات‌دهیدروژناز، واحد در دسی‌لیتر)
CON: کنترل، IPC: Ischemic Preconditioning،
NA: نورآدرنالین، PRZ: پرازوسین، 5-HD: ۵- هیدروکسی دکانوئیک‌اسید
*** $p<0.001$ در مقایسه با گروه کنترل؛ # $p<0.05$، ## $p<0.01$ و ### $p<0.001$ در مقایسه با گروه نورآدرنالین



نمودار ۲) سطح آنزیم پلاسمایی CK_{MB} (کراتین‌کیناز-MB، واحد در میلی‌لیتر)
CON: کنترل، IPC: Ischemic Preconditioning،
NA: نورآدرنالین، PRZ: پرازوسین، 5-HD: ۵- هیدروکسی دکانوئیک‌اسید
*$p<0.05$ در مقایسه با گروه کنترل؛ # $p<0.05$ در مقایسه با گروه نورآدرنالین

www.SID.ir

استفاده از پرازوسین پیش از نورآدرنالین در گروه PRZ سبب افزایش معنی‌دار LDH ($p<۰/۰۰۱$) و CK_{MB} ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه NA گردید، اما در مقایسه با گروه کنترل این تفاوت معنی‌دار نبود. بنابراین پرازوسین با حذف اثر نورآدرنالین سبب افزایش مجدد LDH و CK_{MB} مانند گروه کنترل شد.

استفاده از 5-HD قبل از نورآدرنالین در گروه 5HD-NA باعث شد مقدار LDH و CK_{MB} به سطح گروه کنترل بازگشته و مقادیر آنها به‌طور معنی‌داری (به‌ترتیب $p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه NA افزایش یابد. تزریق 5-HD بعد از نورآدرنالین نیز در گروه 5HD -NA سبب افزایش معنی‌دار LDH و CK_{MB} ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه NA گردید و مقادیر این آنزیم‌ها را به سطح گروه کنترل رساند. بنابراین، استفاده از 5-HD با حذف اثر نورآدرنالین سبب شد که مقدار LDH و CK_{MB} به سطح گروه کنترل برسد.

بحث

در این مطالعه مشاهده شد که پیش‌درمانی با نورآدرنالین سبب کاهش معنی‌دار میزان آنزیم‌های پلاسمایی LDH و CK_{MB} شده و بنابراین آسیب قلبی ناشی از ایسکمی/پرفیوژن‌مجدد تقلیل می‌یابد. همچنین القای سه دوره کوتاه مدت ۵ دقیقه‌ای ایسکمی و ۵ دقیقه پرفیوژن‌مجدد قبل از القای ایسکمی/پرفیوژن‌مجدد، منجر به کاهش معنی‌دار میزان آنزیم‌های پلاسمایی LDH و CK_{MB} می‌شود.

به‌منظور تعیین نوع گیرنده آدرنرژیکی دخیل در اثر حفاظتی ناشی از نورآدرنالین، گیرنده‌های α_1-آدرنرژیک توسط آنتاگونیست اختصاصی آن (پرازوسین) مهار گردید و مشاهده شد که اثر حفاظتی نورآدرنالین از بین رفته و سطح آنزیم‌های پلاسمایی LDH و CK_{MB} به سطح گروه کنترل بازگشته است.

برای بررسی نقش کانال‌های mK_{ATP} در اثر حفاظتی ناشی از نورآدرنالین، این کانال‌ها توسط آنتاگونیست اختصاصی5-HD مهار شدند و نتایج نشان داد که استفاده از 5-HD سبب حذف اثر حفاظتی نورآدرنالین شده و مقادیر آنزیم‌های پلاسمایی LDH و CK_{MB} به سطح گروه کنترل برمی‌گردد.

کاتکول‌آمین‌ها از طریق تحریک گیرنده‌ای α_1-آدرنرژیک سبب القای PC در قلب ایزوله می‌شوند [۱۶]. مطالعه حاضر نیز نشان داد که تحریک گیرنده‌های α_1-آدرنرژیک توسط نورآدرنالین سبب کاهش آنزیم‌های LDH و CK_{MB} در قلب موش صحرایی در مدل *در زیوه* می‌گردد. نورآدرنالین علاوه بر تحریک گیرنده‌های پس‌سیناپسی α_1-آدرنرژیک، با تحریک گیرنده‌های پیش‌سیناپسی α_2-آدرنرژیک منجر به کاهش آزاد شدن نورآدرنالین اندوژن در قلب می‌گردد [۱۷]. در مطالعه حاضر به‌نظر نمی‌رسد که نورآدرنالین اگزوژن با تحریک گیرنده‌های پیش‌سیناپسی α_2-آدرنرژیک منجر به اثر حفاظتی در میوکارد شده باشد چرا که مشاهده گردید که مهار گیرنده‌های α_1-آدرنرژیک در میوکارد سبب مهار اثر حفاظتی نورآدرنالین می‌شود.

تحریک گیرنده‌های Gپروتئینی [۱۸] و در نهایت فعال شدن آنزیم PKC در ایجاد IPC نقش به‌سزایی دارد [۱۹]. از سوی دیگر گیرنده‌های α_1-آدرنرژیک از نوع Gپروتئین بوده و می‌توانند در داخل سلول منجر به فعال شدن PKC شوند [۲۰]. بنابراین به‌نظر می‌رسد که نورآدرنالین به‌واسطه فعال کردن PKC در داخل سلول منجر به PC شده باشد.

استفاده از فنیل‌افرین (آنتاگونیست گیرنده‌های α_1-آدرنرژیک) منجر به کاهش آپوپتوز در میوکارد موش صحرایی شده و این اثر با مهار این گیرنده‌ها از بین می‌رود [۲۱]. به‌علاوه پیش‌درمانی با فنیل‌افرین در خرگوش‌ها با افزایش پروتئین‌های ضدآپوپتوز سبب کاهش معنی‌دار اندازه انفارکتوس شده است [۲۲]. بنابراین به‌نظر می‌رسد که نورآدرنالین با تحریک گیرنده‌های α_1-آدرنرژیک سبب کاهش آپوپتوزیس و اندازه ناحیه انفارکتوس در میوکارد شده و از این طریق، آزادسازی آنزیم‌های قلبی موجود در پلاسما را کاهش داده باشد.

نقش کانال‌های mK_{ATP} در پدیده IPC کاملا شناخته شده است ولی این‌که آیا در PC ناشی از برخی عوامل فارماکولوژیکی (مانند نورآدرنالین) نیز شرکت دارد کاملا مشخص نیست. از طرفی در این‌که آیا این کانال‌ها طی فاز PC فعال می‌شوند (به‌عنوان آغازگر) یا اینکه القای PC متعاقبا منجر به باز شدن این کانال‌ها می‌گردد (به‌عنوان میانجی) گزارشات متناقضی وجود دارد [۱۲، ۲۳، ۲۴]. این تناقضات می‌توانند مربوط به مدل آزمایش (*در شیشه* یا *در زیوه*) یا به دلیل اختلاف گونه‌ی حیوانات مورد استفاده باشند. سایر فاکتورهایی که در قلب ایزوله حذف شده ولی در مدل *در زیوه* وجود دارند (مانند اعصاب اتونوم، عوامل هورمونی، پرشدگی بطن راست و سایر اندام‌های حیاتی بدن) نیز می‌توانند سبب ایجاد اختلاف در مشاهدات موجود در این راستا گردند.

اظهار می‌شود که با مهار کانال‌های mK_{ATP} طی فاز PC یا طی فاز ایسکمی درازمدت می‌توان تعیین نمود که آیا این کانال‌ها به‌عنوان آغازگر در فاز PC فعال می‌شوند یا در فاز ایسکمی باز شده و به‌عنوان میانجی در مسیر انتقال پیام در PC عمل می‌کنند [۲۵]. بر این اساس، در این مطالعه کانال‌های mK_{ATP} در دو مرحله توسط 5-HD مهار شدند. در یک گروه، طی فاز PC (از زمان تزریق نورآدرنالین تا بلافاصله قبل از شروع ایسکمی) و در گروه دیگر، طی فاز ایسکمی. نتایج نشان داد که تزریق 5-HD در هر دو گروه، سبب از بین رفتن اثر حفاظتی ناشی از نورآدرنالین می‌شود.

Archive of SID
www.SID.ir

به نظر می‌رسد که کانال‌های mK_{ATP} هم می‌توانند به‌عنوان آغازگر و هم به‌عنوان میانجی در PC ناشی از نورآدرنالین نقش داشته باشند. این مشاهده در موافقت با گزارشات دیگری است که در آن تزریق 5-HD قبل یا بعد از دیازوکساید (محرک PC) [۲۴] سبب حذف PC شده است. در مقابل، مطالعاتی هم وجود دارد که در آنها کانال‌های mK_{ATP} فقط به‌عنوان آغازگر یا فقط به‌عنوان میانجی شناسایی شده‌اند [۲۳].

نتیجه‌گیری

نورآدرنالین با تحریک گیرنده‌های α_1-آدرنرژیک و باز کردن کانال‌های mK_{ATP} سبب کاهش سطح پلاسمایی آنزیم‌های LDH و CK_{MB} می‌شود که نشان‌دهنده ایجاد حفاظت در قلب موش صحرایی بیهوش در برابر آسیب ناشی از ایسکمی/پرفیوژن‌مجدد است.

منابع

1- Hearse DJ. Myocardial ischemia, can we agree on a definition for the 21st century?. Cardiovasc Res. 1994;28:1737-44.
2- Moens AL, Claey MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial Ischemia /reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. Int J Cardiol. 2005;100:179-90.
3- Braunwald E, Kloner RA. Myocardial reperfusion: a double-edged sword?. J Clin Invest. 1985;76(5):1713-9.
4- Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. Int J Cardiol. 2005;100:179-90.
5- Sommerschild HT, Kirkeboen KA. Preconditioning-endogenous defence mechanisms of the heart. Acta Anaesthesiol Scand. 2002;46(2):123-37.
6- Yellon DM, Baxter GF, Garcia-Dorado D, Heusch G, Sumeray MS. Ischaemic preconditioning: present position and future directions. Cardiovasc Res. 1998;37:21-33.
7- Murphy E. Primary and Secondary Signaling Pathways in Early Preconditioning That Converge on the Mitochondria to Produce Cardioprotection. Circ Res. 2004;94:7-16.
8- Kitakaze M, Morioka M. α_1-Adrenoceptor activation mediates the infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning through augmentation of 5'-nucleotidase activity. J Clin Invest. 1994;93:2197-205.
9- Bankwala Z, Hale SL, Kloner RA. Alpha-adrenoceptor stimulation with exogenous norepinephrine or release of endogenous catecholamines mimics ischemic preconditioning. Circulation. 1994;90:1023-8.
10- Vegh A, Papp JGY, Parratt JR. Intracoronary noradrenaline suppresses ischemia-induced ventricular arrhythmias in anaesthetized dogs. J Mol Cell Cardiol. 1994;26:115-23.
11- Liu Y, Sato T, O'Rourke B, Marban E. Mitochondrial ATP-dependent potassium channels: novel effectors of cardioprotection?. Circulation. 1998;97:2463-2469.
12- Garlid K, Dos Santos P, Xie ZJ, Costa A, paucek P. Mitochondrial potassium transport:the role of mitochondrial ATP-sensitive K+ channel in cardiac function and cardioprotection. Biochem Biophys Acta. 2003;1606:1-21.
13- Sharma A, Singh M. Possible mechanism of cardioprotective effect of ischaemic preconditioning in isolated rat heart. Pharmacol Res. 2000;41:635-40.
14- Buyukates M, Kalaycioglu S, Oz E, Soncul HJ. Effects of ischemic preconditioning in human heart. Card Surg. 2005;20:241-5.
15- Imani A, Faghihi M, Sadr SS, Keshavarz M, Niaraki SS. Noradrenaline erduces ischemia-induced arrhythmia in anaesthetized rats: involvement of alpha-1 adrenoceptors and mitochondrial KATP channel. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19(3):309-15.
16- Ravingerova T, Pancza D, Ziegelhoffer A, Styk J. Preconditioning modulates susceptibility to ischemia-induced arrhythmias in the rat heart: the role of alpha-adrenergic stimulation and K(ATP) channels. Physiol Res. 2002;51(2): 109-19.
17- Brodde OE, Bruck H, Leineweber K, Seyfarth T. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. Basic Res Cardiol. 2001;96(6):528-38.
18- Zauggi M, Lucchinetti E, Uecker M, PaschT, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning, Part I, Signalling and cytoprotective mechanisms. Brit J Anaesth. 2003;91(4):551-65.
19- Cross HR, Murphy E, Bolli R, Ping P, Steenbergen C. Expression of activated PKC protects the ischemic heart without attenuating ischemic H+ production. J Mol Cell Cardiol. 2002;34:361-7.
20- Garcia-Sainz JA, Vazquez-Prado J, Medina LC. α1-Adrenoceptors: Function and phosphorylation. Eur J Pharmacol. 2000;398:1-12.
21- Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Araki M. α- and β-Adrenergic pathways differentially regulate cell type-specific apoptosis in rat cardiac myocytes. Circulation. 1999;100:305-11.
22- Baghelai K, Graham LJ, Wechsler AS. Delayed myocardial preconditioning by a1-adrenoceptors involves inhibition of apoptosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999;117:980-6.
23- Pain T, Yang XM, Critz SD. Opening of mitochondrial K_{ATP} channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. Circ Res. 2000;87:460-6.
24- Wang S, Cone J, Liu Y. Dual roles of mitochondrial K_{ATP} channels in diazoxide-mediated protection in isolated rabbit hearts. Am J Physiol. 2001;280:H246-H255.
25- O'rourke B. Evidence for mitochondrial K+ channels and their role in cardioprotection. Circ Res. 2004;94:420-43.

Archive of SID

www.SID.ir

Kowsar Medical Journal
Volume 13, Issue 4, Winter 2009
Pages: ??-??

Effect of pretreatment by noradrenaline and role of α_1 adrenoceptor and mitochondrial ATP sensitive potassium channel on cardiac enzymes in ischemia/reperfused heart in anesthetized rat

Imani A. R.[*], **Faghihi M.**[1], **Sadr S. Sh.**[1], **Sadeghi S. N.**[2]

Abstract

AIMS. Noradrenaline protects myocardium against ischemia/reperfusion-induced infarction and arrhythmias via activation of α_1-adrenoceptor and mitochondrial K_{ATP} channels (mK_{ATP}) in anesthetized rats. In present study we evaluated the effect of noradrenaline and role of α_1-adrenoceptor and mK_{ATP} channel on plasma level of Lactate dehydrogenase (LDH) and Creatine kinase-MB (CK_{MB}).

METHODS. Anesthetized rats were subjected to 25 minutes regional ischaemia and 120 minutes reperfusion. In control group (n=9) saline was injected prior to ischemia. In IPC group (Ischemic Preconditioning; n=9) ischemia was preceded by three short episodes of ischemia/reperfusion. In group III (n=9), noradrenaline (2 μgr/kg) was injected prior to ischemia. In group IV (n=6), an α_1-adrenoceptor blocker (prazosin, 0.5 mg/kg) was administrated prior to noradrenaline. In Groups V and VI (n=6), rats received 5-hydroxydecanoiate (5-HD; a specific mK_{ATP} channel inhibitor) prior to and after noradrenaline injection, respectively.

RESULTS. IPC and noradrenaline markedly reduced plasma level of LDH and CK_{MB}. Administration of prazosin or 5-HD suppressed effect of noradrenaline on LDH and CK_{MB}.

CONCLUSION. Noradrenaline reduces plasma level of LDH and CK_{MB} via activation of α_1-adrenoceptor and mitochondrial K_{ATP} channel in anesthetized rat heart.

KEYWORDS: Ischemia/Reperfusion, Noradrenaline, Cardiac Enzymes

Archive of SID

Submission Date: Revision Date: Acceptation Date:
* Correspondence address: Physiology Department, Medicine Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran aimani@razi.tums.ac.ir
1 Physiology Department, Medicine Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2 Baharlou Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

www.SID.ir