مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۸، شماره۳ ،پیاپی ۲۳)، بهار ۱۳۸۶

بررسی عملکرد گیرنده رایانیدینی بر طول دوره پتانسیل گره سینوسی– دهلیزی و دهلیزی– بطنی دست نخورده و سالم قلب خرگوش

محمد رضا نیکمرام (Ph.D)

دانشکده علوم توانبخشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی ایران

چکیده

سابقه و هدف: نقش کانال یا گیرنده رایانیدینی در فعالیت پیس‌میکری سلول‌های قلبی نقشی مطرح و مناقشه برانگیز می‌باشد. این مطالعه به منظور تشخیص تاثیر نقش گیرنده رایانیدینی بر طول دوره قلبی پتانسیل عمل گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی قلب خرگوش انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها: بعنوان مهار کننده اختصاصی گیرنده رایانیدینی، اثرات ۰/۲ و ۲ میکرو مولار رایانیدین بر طول دوره پتانسیل عمل مورد بررسی قرار گرفت. پتانسیل عمل از سطح آندوتلیومی گره سینوسی- دهلیزی و گره دهلیزی-بطنی سالم و دست نخورده در قبل و بعد از مصرف رایانیدین بطور جداگانه و توسط دو میکروالکترود فلزی ثبت و اندازه‌گیری شد. از روش تجربی که مداخله‌ای بوده استفاده شد. از تست t جفت شده و مستقل برای آنالیز داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: مهار گیرنده رایانیدینی با ۰/۲ و ۲ میکرو مولار رایانیدین موجب افزایش طول دوره پتانسیل عمل به ترتیب ۴/۳±۱۱/۶ و ۶/۷۵±۳۰ درصد در گره سنوسی- دهلیزی و۶/۳±۱۸/۵ و ۱۱ ±۶۵ درصد در گره دهلیزی- بطنی شد. این اثر در گره دهلیزی– بطنی بطور معنی داری ($p<0/05$) بیش‌تر از گره سینوسی– دهلیزی است.

نتیجه‌گیری: گره سینوسی– دهلیزی و گره دهلیزی– بطنی خرگوش، پاسخ‌های کاملا متفاوتی به مهار گیرنده رایانیدینی نشان دادند که منعکس کننده توزیع متفاوت جریان مذکور در فعالیت پیس‌میکری گره‌های قلبی خرگوش می‌باشد. اما ازآنجا که رایانیدین موجب متوقف شدن فعالیت پیس‌میکری در هیچ یک از نمونه‌های بافتی دو گره نشده است بنابراین می‌توان گفت که احتمالا گیرنده رایانیدینی نقش مطلقی در تولید پتانسیل عمل گره‌ها ندارد.

واژه‌های کلیدی: گره سینوسی- دهلیزی، گره دهلیزی- بطنی، طول دوره پتانسیل عمل، رایانیدین، گیرنده رایانیدینی.

مقدمه

بخوبی پذیرفته شده است که رها شدن کلسیم داخل سلولی از شبکه سارکوپلاسمیک برای انقباض ماهیچه قلبی بسیار لازم و ضروری است. در سیتوزول سلول‌های قلبی در حال فعالیت، به یک باره تا ۱۰ برابر نسبت به حالت استراحت، یعنی از ۱۰۰ نانومولار به ۱ میکرومولار، افزایش می یابد [۱]. این‌گونه تصور شده که کلسیم رها شده از شبکه سارکوپلاسمیک موجب فعالیت جریان تعویضی سدیم- پتاسیم (Na-K exchange) گردیده که جریان اخیر منجر به دپولاریزاسیون غشای سلول پیس‌میکری می‌شود [۱]. تحقیقاتی که توسط Bogdanov و Vinogradova انجام گرفت، نقش جریان سدیم - پتاسیم تعویضی (Na-K exchange) را در سلول‌های گره سینوسی- دهلیزی نمایان ساخت [۲،۱]. ولی آنان با استفاده از رایانیدین که بعنوان بلوک کننده منحصر به فرد گیرنده رایانیدینی شمرده می‌شود [۳] اینگونه نتیجه گرفتند که رهاشدن کلسیم از شبکه

* نویسنده مسئول: تلفن: ۲۲۲۲۸۰۵۱-۰۲۱ نمابر: ۲۲۲۲۰۹۴۶ - ۰۲۱

E_mail: mrnikmaram@yahoo.co.uk

تاریخ دریافت: ۱۳۸۶/۳/۱۰؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۶/۵/۳

Archive of SID

www.SID.ir

سارکوپلاسمیک یک نقش حتمی و اجباری و یا مطلق در فعالیت پیس‌میکری ایفا می‌کند. از طرفی Honjo و همکاران نتایجی کاملا متفاوت با نتایج محققین بالا بدست آوردند و اعلام نمودند که کانال یا گیرنده رایانیدینی مسئول رها سازی کلسیم از شبکه سارکوپلاسمیک یک فاکتور غالب و یا مطلق در فعالیت گره سینوسی- دهلیزی نیست [۴].

هدف بررسی حاضر که با استفاده از بافت سالم و دست نخورده گره سینوسی- دهلیزی قلب خرگوش انجام شد این است که یک بار دیگر نقش رایانیدین در بلوکه کردن گیرنده رایانیدینی و اثری که بر فعالیت خود بخودی گره سینوسی – دهلیزی می‌گذارد مورد بررسی قرار گیرد. همچنین در صورتی که به هر دلیلی قلب مواجه با فقدان کار کرد گره سینوسی- دهلیزی شود، گره دهلیزی- بطنی به کار خود ادامه داده و فعالیت خود بخودی قلب را تنظیم می نماید [۵، ۶] اثر رایانیدین بر گره دهلیزی- بطنی هم مورد بررسی قرار گرفت و این برای اولین بار (تا زمان انجام بررسی) است که نتایج اثر رایانیدین بر طول دوره قلبی در هر دو گره باهم مقایسه شده است.

مواد و روش‌ها

حیوان آزمایشگاهی: خرگوش بالغ سفید نیوزلندی (n= ۶) از هر دو جنس باوزن ۲-۱/۵ کیلو گرم، پس از اینکه با تزریق داخل وریدی سدیم پنتو باربیتال (۴۰-۳۰ میلی گرم در یک کیلو گرم وزن) بی‌هوش شدند سینه و پریکاردیوم فورا شکافته شده و قلب در حال تپش سریعا در محلول تایرود (Tyrode) که توسط اکسیژن تازه، اکسیژن رسانی می‌شد در درجه حرارت اتاق (۲۲ درجه سانتی‌گراد) قرار داده شد. پس از شستن خون و جدا کردن بافت‌های اضافی، دهلیز راست به تنهایی باقی می‌ماند که آن را با قیچی مخصوص باز کرده تاسطح داخلی دهلیز راست درمعرض دید قرار گیرد. کار جدا سازی تا زمانی که گره سینوسی- دهلیزی و گره دهلیزی- بطنی و اطراف آن باقی بمانند ادامه پیدا می‌کرد. در مرحله آخر هر دو گره از هم جدا می‌شدند. نمونه بافتی آماده شده جهت ثبت فعالیت‌های الکتریکی، در اتاقک ثبت کننده قرار داده شده و دائما توسط تایرود تغذیه می‌گردیدند. در کلیه مراحل نگهداری حیوان و آماده سازی نمونه‌ها مقررات کشور انگلستان (UK Animal Act 1986 Scientific Procedures) رعایت گردیده است.

محلول تایرود قبل از ورود به حمام بافتی بر اساس تجارب قبلی درجه حرارت ۳۲°C بر درجه حرارت ۳۷°C سانتیگراد ترجیح داده شد [۷]. در درجه حرارت مذکور کلیه مختصات الکتروفیزیولوژیکی از قبیل طول یک دوره پتانسیل عمل (cycle length) و سلسله مراتب فعالیت سلول‌ها برای مدتی که عمل ثبت سلولی انجام می‌شد پایدار و ثابت حفظ می‌گردید.

محلول تایرود توسط نیروی جاذبه به حمام بافتی وارد و توسط پمپ تخلیه مرکزی از حمام بافتی خارج می‌گردید. سرعت مایع ورودی و خروجی ۴ میلی لیتر در دقیقه تنظیم شد بطوری که کل محلول موجود در حمام بافتی در هر لحظه در حدود ۵ میلی‌لیتر ثابت باقی می‌ماند. محلول تایرود شامل ۹۳ میلی مولار NaCl، ۲۰ میلی مولار $NaHCO_3$ ، ۱ میلی‌مولار Na_2HPO_4 ، ۵ میلی‌مولار KCl، ۲ میلی‌مولار $CaCl_2$، ۱ میلی‌مولار $MgSO_4$ ، ۲۰ میلی‌مولار سدیم استات و ۱۰ میلی مولار گلوکز به اضافه ۵ واحد اینسولین است. به منظور ایجاد pH مناسب (۷/۴) محلول مذکور با ۹۵ درصد O_2 و ۵ در صد CO_2 متعادل می‌گردید. طول یک دوره پتانسیل عمل که شامل زمان بین دو پتانسیل عمل می‌باشد در قله‌های هر دو پتانسیل عمل اندازه‌گیری می‌شد.

ثبت فعالیت الکتریکی: پیش از شروع ثبت فعالیت الکتریکی، حدود ۳۰ تا۴۵ دقیقه جهت بازیابی فعالیت الکتریکی به بافت فرصت داده می‌شد. قبل از اضافه کردن رایانیدین ثبت فعالیت الکتریکی گره‌ها به صورت خارج سلولی به عنوان کنترل انجام و سپس نمونه در معرض (به ترتیب) ۲/. و ۲ میکرومولار رایانیدین هر کدام به مدت ۲۰

www.SID.ir

دقیقه قرار می گرفت و مجددا ثبت فعالیت الکتریکی به صورت خارج سلولی انجام می‌شد.

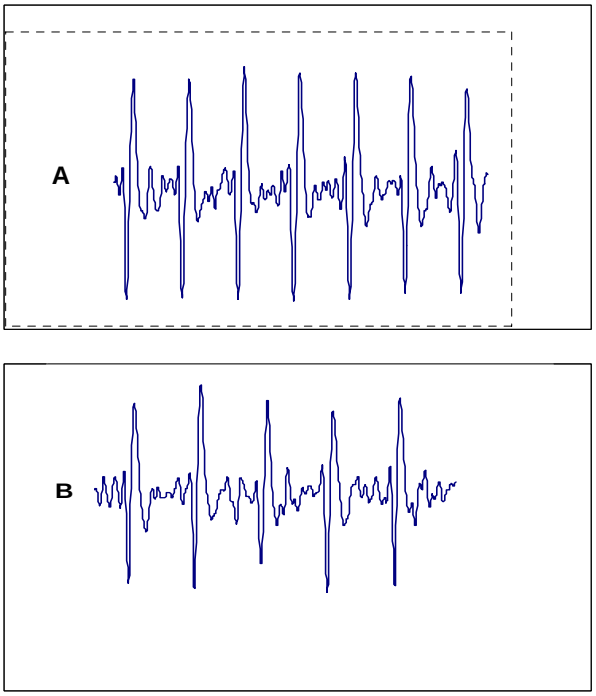
ثبت فعالیت توسط دو میکروالکترود فلزی جداگانه که هر کدام به آمپلی‌فایر یا تقویت کننده وصل بودند انجام می‌گرفت. حاصل ثبت فعالیت الکتریکی گره‌ها برروی صفحه مانیتور کامپیوتر قابل مشاهده بوده و در کامپیوتر ذخیره می‌گردید. دستگاه Power Lab مدل ۴ sp که تبدیل کننده آنالوگ به دیژیتال می‌باشد هم در مسیر قرار داده شد.

روش آماری: میانگین و خطای معیار میانگین‌ها (SEMs) توسط نرم افزار Sigma stat اندازه‌گیری و شکل‌ها توسط EXCELL رسم و از تست t دانشجویی جفت شده و مستقل به منظور بررسی تفاوت‌ها استفاده شد. هنگامی که حالت کنترل و مصرف دارو در یک گره با هم مقایسه شده اند از t جفت سده و هنگامی که مقایسه بین کنترل (یا دارو) از یک گره با کنترل (یا دارو) از گره دیگر بوده است از t مستقل استفاده گردید. در صورتی که $p< ۰/۰۵۰$ بوده تفاوت معنی‌دار تلقی شده است.

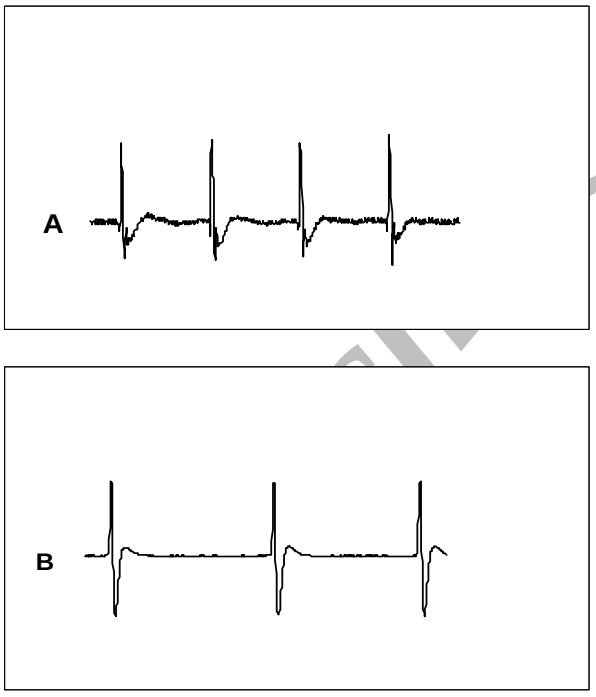
نتایج

شکل ۱ و ۲ به ترتیب یک نمونه از فعالیت گره سینوسی- دهلیزی و گره دهلیزی- بطنی ک در حالت کنترل و حضور دارو نشان می دهد. در هر دو شکل در قسمت A ثبت خارج سلولی پتانسیل عمل در حالت کنترل و در قسمت B ثبت خارج سلولی پتانسیل عمل در حضور ۲ میکرومولار رایانیدین نشان داده شده است. در هر دو شکل با استفاده از دارو طول دوره پتانسیل عمل یا Cycle length نسبت به حالت کنترل افزایش آشکاری دارد.

در شکل ۳ و۴ میانگین و خطای معیار میانگین‌ها طول دوره پتانسیل عمل در حالت کنترل و مصرف ۲/. و ۲ میکرو مولار رایانیدین در گره سینوسی-دهلیزی و گره دهلیزی- بطنی در ۶ نمونه نمایش شده است. طول دوره پتانسیل عمل در گره سینوسی- دهلیزی/۳۵ ± ۳۶۴/۳ هزارم ثانیه (شکل۳) و در



شکل ۱. تاثیر ۲ میکرومولار رایانیدین بر طول دوره پتانسیل عمل گره گره سینوسی –دهلیزی. در بخش "A" ثبت خارج سلولی در حالت کنترل و در بخش "B" در حضور دارو نشان داده شده است.



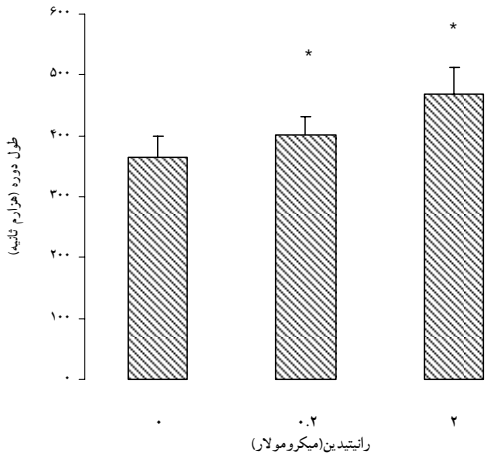
شکل ۲: تاثیر ۲ میکرو مولار رایانیدین بر طول دوره پتانسیل عمل گره دهلیزی – بطنی. در بخش "A" ثبت خارج سلولی در حالت کنترل و در بخش "B" در حضور دارو نشان داده شده است.

در گره دهلیزی- بطنی ۴۶/۲۵ ±۵۵۹/۴۰ هزارم ثانیه (شکل۴) درحالت کنترل است که طول دوره پتانسیل عمل در

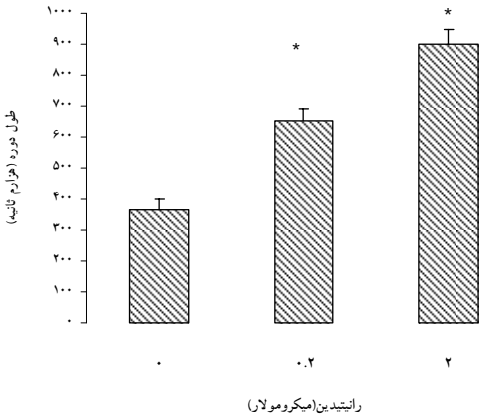
www.SID.ir

گره دهلیزی- بطنی بطور معنی‌داری بزرگتر از طول دوره پتانسیل عمل در گره سینوسی- دهلیزی است.

بعد از مصرف ۲/. و ۲ میکرومولار رایانیدین طول دوره پتانسیل عمل در گره سینوسی- دهلیزی به ترتیب ۳۰/۵۰ ± ۴۰۲ و ۴۲/۲۰ ± ۴۶۹/۵ هزارم ثانیه (شکل۳) تغییر کرد که در هر دو غلظت، تفاوت با حالت کنترل کاملا معنی دار است.



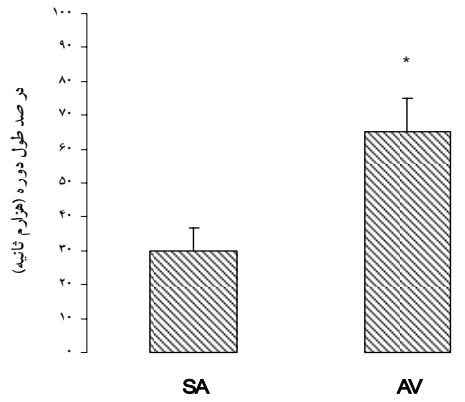
شکل ۳: مقایسه طول دوره پتانسیل عمل گره سینوسی –دهلیزی در حالت کنترل و مصرف رایانیدین. میانگین و ± خطای معیار میانگین ها (n=۶)در حالت کنترل (۰) و مصرف رایانیدین (۰.۲ و ۲ میلی مولار)نشان داده شده است. (p< 0.05)* تفاوت معنی دار با کنترل.



شکل ۴. مقایسه طول دوره پتانسیل عمل گره دهلیزی- بطنی در حالت کنترل و مصرف رایانیدین. میانگین و ± خطای معیار میانگین ها (n=۶) در حالت کنترل(۰)و مصرف رایانیدین(۰.۲و ۲ میلی مولار)نشان داده شده است. (P< ۰/۰۵) * تفاوت معنی دار با کنترل

طول دوره پتانسیل عمل در گره دهلیزی- بطنی بعد از مصرف ۲/. و ۲ میکرومولار رایانیدین نیز به ترتیب ۶۵۲±۴۰/۷۰ و ۹۰۲±۴۶/۷۵هزارم ثانیه (شکل۴) است که این تغییرات هم نسبت به حالت کنترل معنی دار است.

در شکل ۵ تغییرات هر دو گره بر اثر مصرف ۲ میکرومولار رایانیدین بر طول دوره پتانسیل عمل بر حسب درصد نشان داده شده است. در صد تغییرات در گره سینوسی- دهلیزی ۶/۸±۳۰ و در گره دهلیزی- بطنی ۱۰±۶۵ درصد است. درصد تغییرات طول دوره پتانسیل عمل در گره دهلیزی- بطنی بطور معنی‌داری بزرگ‌تر از طول دوره پتانسیل عمل در گره سینوسی- دهلیزی است.



شکل ۵. مقایسه تغییرات طول دوره پتانسیل عمل گره سینوسی – دهلیزی و دهلیزی- بطنی بر اثر مصرف ۲ میلی‌مولار رایانیدین بر حسب درصد. ۱= گره سینوسی- دهلیزی، ۲= گره دهلیزی- بطنی. میانگین و ± خطای معیار میانگین ها (n=۶) نشان داده شده است. (P< ۰/۰۵)* تفاوت معنی‌دار با گره سینوسی- دهلیزی

بحث و نتیجه‌گیری

به منظور بررسی اثر رایانیدین بر طول دوره پتانسیل عمل خارج سلولی گره سینوسی-دهلیزی و دهلیزی- بطنی سالم و دست نخورده، از ۲/. و ۲ میکرومولار رایانیدین استفاده شد. یافته‌های این بررسی در افزایش طول دوره قلبی فعالیت خود بخودی، در بافت دست نخورده و سالم گره سینوسی-دهلیزی با یافته‌های سایرین مطابقت دارد [۴، ۸ ، ۹]. اما نتایج بدست آمده در این بررسی با نتایج Bogdanov و همکاران همخوانی ندارد.Bogdanov و همکاران معتقدند که غلظت ۳۰ میکرومولار رایانیدین موجب توقف فعالیت گره سینوسی – دهلیزی قلب خرگوش شده است. ولی گروهی دیگر نشان

Archive of SID

www.SID.ir

داده‌اند که رایانیدین، چه در سلول‌های تکی استخراجی [۱۰،۴] و چه در بافت سالم و دست نخورده دهلیز راست [۱۲،۱۱] موجب افزایش طول دوره پتانسیل عمل یا کاهش میزان فرکانس گره سینوسی-دهلیزی شده ولی هیچگاه باعث توقف فعالیت خودبخودی گره سینوسی- دهلیزی قلب خرگوش نشده است [۱۳،۴]. درضمن آنان دریافتند که بین اثر غلظت ۲ و ۳۰ میکرومولار رایانیدین بر گره سینوسی- دهلیزی تفاوتی موجود نبوده و هر دو غلظت به یک اندازه بر فعالیت پیس‌میکری اثر دارند. این همان نتیجه‌ای است که در بررسی حاضر و با به کارگیری غلظت کم رایانیدین بدست آمده است. بنابراین نقش گیرنده رایانیدینی یک نقش منحصر بفرد یا مطلق در تولید پتانسیل عمل در گره سینوسی- دهلیزی قلب خرگوش نبوده و سایر جریان‌های یونی از قبیل جریان های یونی سدیمی، (iNa)پتاسیمی(iK)، کلسیمی(iCa) و جریان سدیمی- پتاسیمی مسخره (funy current) همان طور که دیگران هم نشان داده‌اند هر کدام در ایجاد فعالیت خودبخودی نقش ایفا می‌کنند [۱۴،۱۸]. رایانیدین در غلظت‌های بکار رفته یک بلوک کننده انتخابی برای جریان گیرنده رایانیدینی است [۳]. بنابراین می‌توان گفت که داروی ما صرفا بر جریان گیرنده رایانیدینی اثر داشته و آنچه مشاهده شده مربوط به مسدود شدن این جریان است. ولی اثر مذکور حتی پس از ۹۰ دقیقه از شستن رایانیدین برگشت ناپذیر بود. این پدیده هم با یافته‌های دیگران کاملا مطابقت دارد [۱۹].

نتایج نشان داد که جریان رایانیدینی رها سازی یون کلسیم در هر دو گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی وجود داشته ولی همانطور که مشاهده شد بین اثر دارو بر گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی تفاوت معنی داری وجود داشته و اثر رایانیدین بر طول دوره قلبی در گره دهلیزی- بطنی ۲ برابر گره سینوسی- دهلیزی است. شاید تفاوت مذکور را بتوان در تفاوت دانسیته جریان گیرنده رایانیدینی در هر دو گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی نسبت داد. به این معنی که احتمالا دانسیته کانال یا گیرنده رایانیدینی در گره دهلیزی- بطنی بیشتر از گره سینوسی- دهلیزی است. تفاوت در نتایج، نشان از وابستگی اثر دارو به نوع بافت و سلول مورد آزمایش دارد [۲۰،۲۳]. محققین نشان داده‌اند در گره سینوسی- دهلیزی قلب خرگوش، رایانیدین تنها بر سلول‌های بزرگ‌تر، که احتمالا مربوط به ناحیه محیطی گره هستند، اثر داشته ولی در مقابل، رایانیدین هیچ گونه اثر معنی‌داری بر سلول‌های کوچکتر گره، که احتمالا مربوط به مرکز گره هستند، ندارد. از طرفی مشخص شده که در گره سینوسی- دهلیزی قلب خرگوش، محتوای کلسیم شبکه سارکوپلاسمیک در سلول‌های بزرگ‌تر بیشتر از سلول‌های کوچکتر است [۱۳]. آنان نشان داده‌اند که رایانیدین در سلول‌های بزرگتر اثر بیش‌تری بر ترانزیت کلسیم در مقایسه با سلول‌های کوچک‌تر داشته و موجب کاهش فعالیت‌های پیس‌میکری در سلول‌های بزرگ‌تر شده و بر سلول‌های کوچک‌تر اثری نداشته و بنابراین کوچک‌ترین سلول‌ها که در مرکز گره سینوسی- دهلیزی قرار دارند نیازی به کلسیم شبکه سارکوپلاسمیک برای فعالیت پیس‌میکری خود ندارند. این تحقیقات نشان داده‌اند که رایانیدین طول دوره قلبی را بطور معنی‌داری در سلول‌های بزرگ‌تر گره سینوسی-دهلیزی ۶±۲۴ درصد افزایش داده است که با نتایج بررسی حاضر سازگاری داشته و نشان از اثر دارو بر سلول‌های محیطی گره بوده است.

اما اثر بیش‌تر رایانیدین بر گره دهلیزی- بطنی بر کدام دسته از سلول‌های گره مطابقت دارد بطور دقیق بر ما پوشیده بوده و تا به حال بررسی دقیقی صورت نگرفته است و تنها در یک مقاله اظهار شده که اثر رایانیدین بر سلول‌های تخم مرغی شکل گره دهلیزی-یطنی اثر داشته[۴] که به نظر می‌رسد اظهار نظر فوق کافی نبوده و لازم است که کار تحقیقاتی بیشتری در این زمینه صورت گیردو

نتایجی که بطور خلاصه ازاین بررسی می‌توان گرفت به قرار زیر است:

۱ - رایانیدین بر طول دوره قلبی فعالیت خود بخودی در هر دو گره سینوسی- دهلیزی و دهلیزی- بطنی اثر داشته که نشانه وجود گیرنده رایانیدینی در هر دو گره است.

www.SID.ir
Archive of SID

۲ – رایانیدین بر طول دوره پتانسیل عمل فعالیت خود بخودی در گره دهلیزی– بطنی بیشتر از گره سینوسی– دهلیزی اثر داشته که احتمالا مربوط به دانسیته بیشتر گیرنده رایانیدینی در گره دهلیزی– بطنی است

تشکر و قدردانی

نویسنده لازم می‌داند تا از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران جهت اعزام اینجانب به فرصت مطالعاتی و همچنین از پرفسور مارک بویت (Mark Boyett) و دکتر هلینا دوبریسنکی (Halina Dobrinski) که نهایت همکاری را با در اختیار گذاشتن وسایل و امکانات آزمایشگاهی داشته اند تشکر و قدردانی نماید.

منابع

[1] Bogdanov KY, Vinogradova TM, Lakatta EG. Sinoatrial Nodal Cell Ryanodine Receptor and Na+-Ca2+ Exchanger: Molecular Partners in Pacemaker Regulation. Circ Res 2001; 88:1254-58.

[2] Vinogradova T, Bogdanov K, Lakatta EG. ß Adrenergic stimulation modulates ryanodine receptor Ca2+ release during diastolic depolarization to accelerate pacemaker activity in the rabbit Sinoatrial Nodal Cells. Circ Res. 2002; 90: 73-9.

[3] Sorrentino V. Ryanodine Rececptors.USA: CRC Press، Boca Raton.1996

[4] Honjo H, Inada S, Lancaster MK,Yamamoto M, Niwa R, Jones SA, et al. Sarcoplasmic reticulum Ca2+ releases not a dominating factor in sinoatrial node pacemaker activity. Circ Res.2003; 92: e41-4.

[5] Paes de Carvalbo A, de Mello WC, Hoffman BF, Eds. The specialized Tissues of the Heart. Amsterdam, the Netherlands:Elsevier; 1961.

[6] Wanatabe Y, Dreifus LS. Site of impulse formation within the atrioventricular junction of the rabbit. Circ Res. 1968; 22: 717-27.

[7] Kodama I,. Boyett MR, Regional differences in the electrical activity of the rabbit sinus node. Eu. J. Physiolo.1985; 404: 214-26.

[8] Rigg L, Terrar DA. Possible role of calcium release from the sarcoplasmic reticulum in pacemaking in guinea-pig sino-atrial node. Exp Physiol.1996; 81: 877-80.

[9] Satoh H. Electrophysiological actions of ryanodine on single rabbit sinoatrial nodal cells. Gen. Pharmacol.1997;28: 31-8.

[10] Bassani RA, Bassani JW, Lipsius SL, Bers DM. Diastolic SR Ca efflux in atrial pacemaker cells and Ca-overloaded myocytes. Am J Physiol.1997; 273: H886-92.

[11] Bassani JW, Godoy CM, Bassani RA. Effect of ryanodine on sinus node recovery time determined in vitro. Braz J Med Biol Res.1999; 32: 1039-43.

[12] Lancaster MK, Jones SA, Harrison SM, Boyett MR. Intracellular Ca2+ and pacemaking within the rabbit sinoatrial node: heterogeneity of role and control. J Physiol (Lond). 2004; 556: 481-94.

[13] Lipsius SL. Triggered rhythms in atrial muscle. J Electrocardiol .1987;20 : 33-7.

[14] Boyett MR, Honjo H, Kodama I. The sinoatrial node, a heterogeneous pacemaker structure. Cardiovasc Res.2000; 47: 658-87.

[15]Clark RB, Mangoni ME, Lueger A, Couette B, Nargeot J , Giles WR. A rapidly activating delayed rectifier K+ current regulates pacemaker activity in adult mouse sinoatrial node cells. Am J Physiol 2004; 286: H1757-66.

[16] Lei M, Jones SA, Liu J, Lancaster MK, Fung SS-M, Dobrzynski H, et al.. Requirement of neuronal- and cardiac-type sodium channels for murine sinoatrial node pacemaking. J Physiol (Lond) 2004; 559: 835-48.

[17] Nikmaram M R., Boyett M R, Kodama I, Suzuki R, Honjo H. Variation in effects of Cs+، UL-FS-49، and ZD-7288 within sinoatrial node. Am. J. Physiolo.1997; 272: H2782-92.

[18] Kodama I, Nikmaram MR, Boyett MR, Suzuki R, Honjo H, Owen JM. Regional differences in the role of the Ca2+ and Na+ currents in pacemaker activity in the sinoatrial node. Am J Physiol. 1997; 272: H2793–06.

[19] Lamont C,Eisner DA. The sarcolemmal mechanisms involved in the control of diastolic intracellular calcium in isolated rat cardiac trabeculae. Pflügers Arch. 1996; 432: 961–9.

[20] Honjo H., Boyett, MR, Kodama I., Toyama J. Correlation between electrical activity and the size of rabbit sino-atrial node cells. J Physiol.1996; 496: 795-808.

[21] Honjo H, Lei M, Boyett MR, Kodama I. Heterogeneity of 4-aminopyridine-sensitive current in rabbit sinoatrial node cells. Am J Physiol. 1999; 276: H1295–304.

[22] Lei M, Brown HF, Terrar DA. Modulation of delayed rectifier potassium current، iK، by isoprenaline in rabbit isolated pacemaker cells. Exp Physiol. 2000;85: 27–35.

[23] Lei M, Honjo H, Kodama I, Boyett MR. Heterogeneous expression of the delayed-rectifier K+ currents iK,r and iK,,s in rabbit sinoatrial node cells. J Physiol. 2001;535: 703–14.

Archive of SID

www.SID.ir