Archive of SID

فیزیولوژی و فارماکولوژی

فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱٤ (٤)، ۳۸۰ – ۳۸۸
زمستان ۱۳۸۹

مقایسه اثرات محافظتی ال–کارنیتین و استیل ال–کارنیتین بر روی اندازه انفارکت قلب ایسکمیک

مسلم نجفی[1*]، صبا غفاری[2]، الناز شاسب[2]، طاهره اعتراف اسکویی[3]
۱. گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی و مرکز تحقیقات نانوتکنولوژی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز
۲. گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز
۳. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز

دریافت: ۸ خرداد ۸۹ پذیرش: ۷ شهریور ۸۹

چکیده

مقدمه: در مطالعه حاضر، اثرات ال-کارنیتین (LC) و استیل ال-کارنیتین (ALC) بر اندازه انفارکت ناشی از ایسکمی - پرفیوژن مجدد (I/R) مقایسه شدند.

روش‌ها: موشهای صحرایی به ۵ گروه تقسیم شده و بدنبال بیهوشی با پنتوباربیتال سدیم قلب آنها جدا شده و به دستگاه لانگندورف متصل گردید. موشهای گروه کنترل طی۳۰ دقیقه ایسکمی ناحیه ای و۱۲۰ دقیقه پرفیوژن مجدد محلول کربس معمولی و گروههای درمان، کربس حاوی غلظتهای ۱/۵ و ۳ mM از داروی LC یا ALC دریافت داشتند. در انتهای پرفیوژن مجدد، نمونه ها به منظور تفکیک مناطق غیر ایسکمیک با اوانس بلو رنگ آمیزی شده و متعاقب انکوباسیون با تری فنیل تترازولیوم کلراید و ثابت کردن در فرمالین جهت تعیین اندازه انفارکت بروش پلانیمتری کامپیوتری بکار رفتند.

یافته‌ها: اندازه انفارکت گروه کنترل ۳/۴±۴۵/۶ درصد بود اما در گروههای تحت درمان با غلظتهای ۱/۵ و ۳ mM LC بترتیب به ۴/۵±۲۶ (P<0.01) و ۴±۲۰ درصد کاهش یافت (P<0.001). در گروههای دریافت کننده ALC نیز کاهش معنی داری در اندازه انفارکت مشاهده شد بطوریکه غلظتهای ۱/۵ و ۳ mM آن اندازه انفارکت را بترتیب به ۴±۲۳/۸ (P<0.01) و ۲/۹±۱۵/۸ درصد کاهش دادند (P<0.001). مقایسه اثرات غلظتهای یکسان دو دارو تفاوت معنی داری نشان نداد (P>0.05). احتمالا" در ایجاد اثرات محافظتی فوق، افزایش متابولیسم گلوکز، کاهش تجمع لاکتات، کاهش تولید متابولیتهای سمی اسیدهای چرب و حذف رادیکالهای آزاد دخیل باشند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه، اثرات محافظتی نسبتا یکسان LC و ALC بر علیه آسیبهای ناشی از I/R در قلب ایزوله موش صحرایی را به صورت کاهش اندازه انفارکت نشان داد.

واژه‌های کلیدی: ال-کارنیتین، استیل ال-کارنیتین، اندازه انفارکت، قلب ایزوله، موش صحرایی

مقدمه

در سالیان اخیر استفاده از مواد داروئی با اثرات مهم متابولیک جهت درمان بیماری های ایسکمیک قلب مورد توجه زیادی قرار گرفته است [۱۸و۱۷و۱۵]. اتوموکسیر، رانولازین [۱۵]، ال-کارنیتین (LC) و استیل ال-کارنیتین (ALC) از جمله این عوامل فارماکولوژیک با اثرات متابولیک هستند که در درمان نارسائی قلب و آنژین و سایر بیماری های ایسکمیک قلب مطرح می باشند [۱۸و۱۷].

کارنیتین به عنوان یک ماده بیولوژیک طبیعی در بدن انسان موجود بوده و با تسهیل اکسیداسیون اسیدهای چرب با

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: najafimoslem@yahoo.com
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

www.SID.ir

Archive of SID

زنجیره دراز نقش مهمی در تولید انرژی مورد نیاز قلب و برخی از بافت های دیگر دارد [۱۶]. کارنیتین به شکل ال-کارنیتین (LC) به عنوان فرآورده دارویی نیزکاربردهای بالینی متعددی دارد از جمله: اصلاح کمبود کارنیتین در بیماران مبتلا به سندرم خستگی مزمن، بیماران دیالیزی (درمان Post dialysis syndrome)، افزایش تحمل به ورزش در بیماران مبتلا به آنژین صدری، اصلاح ضعف عضلانی و کندی رشد و اختلال در مهارت های حرکتی کودکان و نوزادان نارس، درمان مسمومیت با آنتراسیکلین ها و والپروات سدیم [۲۱و۱۱].

استیل ال-کارنیتین (ALC) شکل استیله LC بوده و توسط آنزیم ALC ترانسفراز در مغز، کبد و کلیه سنتز می شود. ALC برداشت استیل کوآ را در طی اکسیداسیون اسیدهای چرب به داخل میتوکندری تسهیل نموده، تولید استیل کولین را افزایش داده و باعث تحریک سنتز پروتئین و فسفولیپید در غشا می شود [۲]. ALC همانند ترکیب LC نقش مهمی در عملکرد طبیعی میتوکندری دارد و به عنوان یک مولکول انتقال دهنده اسیدهای چرب آزاد و یک گروه مهم دهنده استیل در متابولیسم و بتا اکسیداسیون اسیدهای چرب آزاد عمل می کند [۷و۴]. منبع اصلی ذخیره آن در بدن، عضلات اسکلتی و قلبی است [۱۲]. مطالعات نشان داده اند که تجویز مکمل ALC دارای اثرات محافظت کننده عصبی در شرایط ایسکمی مغزی [۲۸]، پیشگیری کننده از آسیب اعصاب محیطی [۳۰] و موثر در درمان بیماری پارکینسون در حیوانات آزمایشگاهی است [۳]. همچنین مصرف آن موجب کاهش علائم ناتوانی ذهنی در سالمندی شده است[۲۷]. به علاوه کاربرد آن در درمان آلزایمر نیز تحت بررسی و تحقیق قرار گرفته است [۱].

ایسکمی میوکارد منجربه کاهش ذخایر کارنیتین قلب و به دنبال آن تجمع متابولیت های سمی اسیدهای چرب در قلب و مهار بتا اکسیداسیون آنها و درنهایت کاهش تولید ATP در میوکارد می گردد. متابولیت های سمی (از جمله آسیل کارنیتین و متابولیت های بتا هیدروکسی آسیل کوآ) اسیدهای چرب اثرات مضر بر بازتوانی میوکارد در طی پرفیوژن مجدد بر جای می گذارند. به علاوه این متابولیت ها به علت ماهیت لیپوفیل خود براحتی موجب آسیب غشا و آنزیم های متصل به غشاء سیتوپلاسمی سلول قلبی می شوند و به دنبال تغییر سیالیت (fluidity) غشاء و یکپارچگی (integrity) آن، انتقال یون ها از غشا را مختل می کنند. همچنین تغییر در متابولیسم لیپیدهای میوکارد موجب تغییر در یکپارچگی کانال های یونی و ناقل ها و نیز فعال شدن مسیرهای پیام رسانی (سیگنالینگ) میشوند. پیک های ثانویه لیپیدی متعددی که درطی ایسکمی-پرفیوژن مجدد (I/R) تولید می شوند منجر به فعال شدن پروتئین کینازها و در نتیجه نسخه برداری ژنی و شروع فرآیند مرگ سلولی می گردند [۲۹و۲۲و۱۶و۶]. تجویز داروهایی نظیر LC و ALC با مکانیسم هایی که هنوزبه خوبی شناخته نشده اند موجب حفظ متابولیسم و بهبود عملکرد قلب در شرایط ایسکمی می شوند [۱۶و۶].

در یک مطالعه در سال ۲۰۰۳ میلادی, گزارش شد که تجویز غلظت های ۰/۵ و ۵ میلی مولار ALC و LC در زمان ۱۰ دقیقه قبل از القای ایسکمی کامل (Global Ischemia) قادر به کاستن از وقوع فیبریلاسیون بطنی در موش های صحرایی نبود ولی غلظت ۵ میلی مولار آن ها موجب کاهش اندازه انفارکت گردید [۸]. نتایج مطالعه قبلی ما نیز حاکی از آن است که افزودن LC به داخل محلول کربس به عنوان یک عامل فارماکولوژیک پست کاندیشنینگ از ۱۰ دقیقه قبل از شروع پرفیوژن مجدد تا ۱۰ دقیقه بعد از آن اثرات محافظت قلبی از جمله کاهش میزان اندازه ناحیه انفارکته دارد [۲۳].

علیرغم مطالعات فوق و بر اساس اطلاعات موجود, تاکنون مطالعه مقایسه ای بر روی اثرات محافظتی LC و ALC بر روی اندازه انفارکت ناشی از ایسکمی ناحیه ای (Regional Ischemia) و پرفیوژن مجدد روشن نیست. در مطالعه حاضر، تفاوت های احتمالی موجود میان اثرات تجویز LC و ALC در کل ۳۰ دقیقه ایسکمی ناحیه ای و۱۲۰ دقیقه پرفیوژن مجدد در قلب ایزوله موش صحرایی بررسی و مقایسه گردیدند.

مواد و روشها

مواد مورد نیاز برای انجام آزمایشات که از شرکت های معتبر تهیه شدند شامل موارد زیر بودند: ALC و LC (شرکت سیگما)، پنتو باربیتال سدیم (شرکت کالا بلژیک)، اوانس بلو و تری فنیل تترازولیوم کلراید و مواد بکاررفته در تهیه محلول کربس شامل: کلرید سدیم، بیکربنات سدیم، کلریدپتاسیم، سولفات منیزیوم، پتاسیم دی هیدروژن فسفات،D -گلوکز

www.SID.ir

Archive of SID

وکلرید کلسیم (شرکت مرک).

مطالعه حاضر یک مطالعه تجربی آزمایشگاهی بوده و در گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی تبریز بر روی موش های صحرایی نر آلبینو از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۳۳۰-۲۷۰ گرم انجام گرفت. موش های صحرایی در گروه های ۶ تایی در قفس های پلی اتیلنی شفاف استاندارد در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنائی و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای معمول آزمایشگاه (۳±۲۲ درجه سانتیگراد) نگهداری شدند و تا زمان انجام آزمایش آزادانه به آب و غذای کافی دسترسی داشتند. برای انجام آزمایشات، ابتدا موش های صحرایی به صورت تصادفی به ۵ گروه ۸-۶ عددی شامل گروه کنترل، دو گروه تحت درمان با LC و دو گروه تحت درمان با ALC تقسیم گردیدند. بعد از بیهوش کردن حیوانات با پنتو باربیتال سدیم (۵۰mg/kg-ip)، قلب آن ها به سرعت ایزوله گردیده و با اتصال به دستگاه لانگندورف، جریان محلول کربس (pH=۷/۴) محتوی گاز کاربوژن (۹۵٪ اکسیژن و ۵٪ دی اکسید کربن) با فشار ثابت و دمای ۳۷ درجه سانتیگراد برقرارشد. محلول کربس بکار رفته در این مطالعه محتوی مواد زیر (برحسب میلی مول بر لیتر) بود [۲۴و۱۴] : کلرید سدیم (۱۱۸/۵)، بیکربنات سدیم (۲۵)، کلرید کلسیم (۱/۷)، سولفات منیزیوم (۱/۲)، پتاسیم دی هیدروژن فسفات (۱/۲)، گلوکز (۱۲) و کلرید پتاسیم (۴/۸). به دنبال سپری شدن ۲۰ دقیقه زمان تثبیت (استابیلیزاسیون)، ایسکمی ناحیه ای به مدت۳۰ دقیقه با گره زدن موقت شریان کرونر نزولی چپ قلب القا شد و با باز نمودن گره، پرفیوژن مجدد برای۱۲۰ دقیقه انجام گرفت [۹]. موش های صحرایی گروه کنترل در طول استابیلیزاسیون،۳۰ دقیقه ایسکمی و۱۲۰ دقیقه پرفیوژن مجدد محلول کربس معمولی دریافت داشتند درحالی که در گروه های تحت درمان، در کل مدت زمان I/R (۱۵۰ دقیقه)، محلول کربس حاوی غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار LC و یا غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار ALC به قلب پرفیوژن شد. با اتمام زمان پرفیوژن مجدد، نمونه ها ابتدا با محلول ۰/۲۵ درصد اوانس بلو رنگ آمیزی شدند تا نواحی تحت ایسکمی از نواحی غیر ایسکمیک و دارای پرفیوژن طبیعی تفکیک شوند. در این حالت مناطق غیر ایسکمیک رنگ آبی اوانس بلو را گرفته در حالی که مناطق ایسکمیک فاقد این رنگ می باشند. سپس نمونه ها پس از بریده شدن به قطعات ۱ الی ۲ میلی متری، با محلول ۱ درصد تری فنیل تترازولیوم کلراید انکوبه شده و درفرمالین ثابت گردیدند. با این رنگ آمیزی، نواحی انفارکته بصورت رنگ پریده دیده می شوند اما مناطق غیر انفارکته و زنده به علت انجام واکنش آنزیمی با تری فنیل تترازولیوم کلراید به رنگ قرمز آجری در می آیند [۳۳و۲۴و۱۴]. در نهایت، درصد نواحی انفارکته و نواحی غیر انفارکته و مساحت آن ها با روش پلانیمتری کامپیوتری و با استفاده از دستگاه Data table و نرم افزارLand Calc اندازه گیری شد [۱۴].

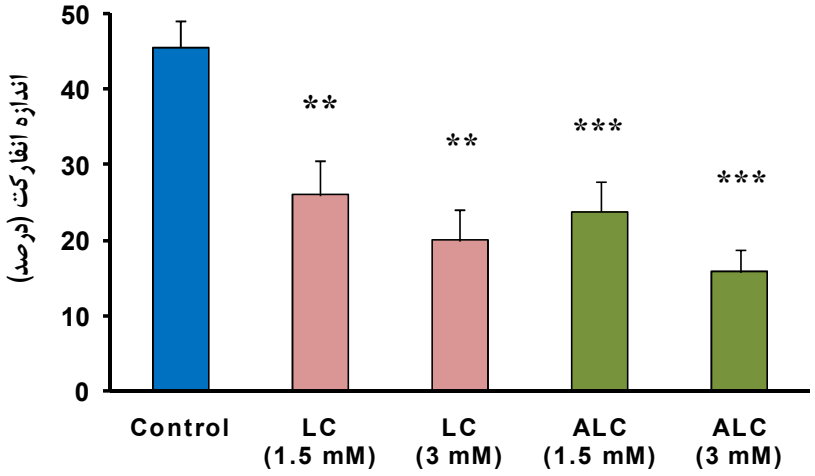
برای تجزیه و تحلیل آماری, کلیه داده ها بصورت Mean±SEM بیان شدند. داده ها به کمک نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۹) و با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (با پس آزمون LSD) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت [۲۴]. برای مقایسه اثرات دوزهای یکسان داروها با یکدیگر نیز از تست T مستقل استفاده شد. مقادیر $P<0.05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

نتایج مربوط به گروه کنترل و گروه های دریافت کننده غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار LC و ALC بر روی حجم ناحیه در معرض خطر ایسکمی (Risk Zone)، حجم ناحیه انفارکته و درصد اندازه انفارکت در قلب ایزوله موش های صحرایی در جدول ا خلاصه شده اند. همان گونه که در جدول مذکور و شکل ۱ نیز دیده می شود، پرفیوژن غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار LC موجب کاهش کاملا" معنی داری در اندازه انفارکت در قلب ایزوله موش های صحرایی گروه های درمان شده در مقایسه با گروه کنترل گردید. اندازه انفارکت در گروه کنترل ۴۵/۶±۳/۴ درصد بود اما در گروه تحت درمان با غلظتهای ۱/۵ و ۳ میلی مولار LC به ترتیب به ۲۶±۴/۵ ($P<0.01$) و ۴±۲۰ درصد کاهش یافت ($P<0.001$). همچنین پرفیوژن غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار LC، موجب کاهش حجم ناحیه انفارکته از۱۸±۲۱۰ میلی مترمکعب (گروه کنترل) به ترتیب به ۲۰±۱۲۱ ($P<0.01$) و ۱۵±۸۱ میلی مترمکعب گردید ($P<0.001$). از طرف دیگر در گروه های تحت درمان با ALC نیز کاهش آماری معنی داری

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۱ – مقایسه اثرات مصرف غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار ال-کارنیتین و استیل ال-کارنیتین بر روی درصد اندازه انفارکت درقلب ایزوله موش صحرایی متعاقب ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن مجدد. داده ها بصورت Mean±SEM بیان شده اند.** معادل P<0.01 و *** معادل P<0.001 در مقایسه با گروه کنترل.

در اندازه انفارکت مشاهده شد به طوری که غلظت های ۱/۵ و ۳ میلی مولار آن اندازه انفارکت را به ترتیب به ۴±۲۳/۸ (P<0.01) و ۲/۹±۱۵/۸ درصد کاهش دادند (P<0.001). همچنین حجم ناحیه انفارکته نیز با پرفیوژن غلظت های فوق از ALC به ترتیب به ۱۶±۹۷ و ۱۰±۵۴ میلی متر مکعب کاهش یافت (P<0.001).

علیرغم آنکه پرفیوژن کربس حاوی ALC کاهش بیشتری در اندازه انفارکت و حجم ناحیه انفارکته در قلب ایزوله موش های صحرایی ایجاد نمود ولی مقایسه آماری اثرات غلظت های یکسان آن با LC بر روی حجم ناحیه انفارکته و اندازه انفارکت تفاوت آماری معنی داری نشان نداد (t=0.365 برای غلظتهای ۱/۵ میلی مولار و t=0.850 برای غلظت های ۳ میلی مولار). برای حصول اطمینان از یکنواختی القای ایسکمی ناحیه ای، حجم ناحیه در معرض خطر (Risk Zone) نیز در کلیه گروه ها با یکدیگر مقایسه گردید که در این مورد هم تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد (جدول ۱).

بحث

هدف مطالعه حاضر مقایسه اثرات تجویز غلظت های

جدول ۱- مقایسه اثرات مصرف ال-کارنیتین و استیل ال-کارنیتین بر روی حجم ناحیه در معرض خطر ایسکمی (Risk zone volume)، حجم ناحیه انفارکته (Infarcted volume) و درصد اندازه انفارکت درقلب ایزوله موش صحرایی متعاقب ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن مجدد.

گروه	تعداد موش صحرایی	حجم ناحیه در معرض خطر $(mm)^3$	حجم ناحیه انفارکته $(mm)^3$	درصد اندازه انفارکت
کنترل	۸	۳۹±۴۷۴	۱۸±۲۱۰	۳/۴±۴۵/۶
ال-کارنیتین (۱/۵ میلی مولار)	۶	۱۷±۴۷۰	۲۰±۱۲۱**	۴/۵±۲۶**
ال-کارنیتین (۳ میلی مولار)	۶	۳۹±۴۶۳	۱۵±۸۱***	۴±۲۰***
استیل ال-کارنیتین (۱/۵ میلی مولار)	۶	۴۰±۳۹۱	۱۶±۹۷***	۴±۲۳/۸**
استیل ال-کارنیتین (۳ میلی مولار)	۶	۶۴±۴۰۲	۱۰±۵۴***	۲/۹±۱۵/۸***

داده ها بصورت Mean±SEM بیان شده اند.** معادل P<0.01 و *** معادل P<0.001 در مقایسه با گروه کنترل.

www.SID.ir

Archive of SID

یکسان LC و ALC بـر روی انـدازه انفارکـت و حجـم ناحیـه انفارکته متعاقب پدیده I/R در قلب ایزوله موش های صـحرایی بود.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد کـه LC و ALC هـر دو قادرند که کاهش کاملا" معنی داری در اندازه انفارکت قلـب ایزوله موش های صحرایی گروه های درمان شـده در مقایسـه با گروه کنترل ایجاد کنند. اندازه انفارکت با غلظت هـای ۱/۵ و ۳ میلی مولار LC بـه ترتیـب ۴۳ و ۵۶ درصـد در مقایسـه بـا گروه کنترل کم شد و ALC نیز با همان غلظت ها بـه ترتیـب ۴۸ و ۶۵ درصد انـدازه انفارکـت را کـاهش داد. عـلاوه بـر آن, تجـویز LC و ALC در طـول ۳۰ دقیقـه ایسـکمی و ۱۲۰ پرفیوژن مجدد متعاقب آن موجـب کـاهش قابـل توجـه حجـم ناحیه انفارکته گردید. هر چند که مقـدار عـددی کـاهش انـدازه انفارکت و حجم ناحیه انفارکته بوسیله ALC بیشتر از LC بـود ولی اثرات آن ها در این موارد فاقد تفاوت آماری معنی دار بـود و هر دو دارو بصورت نسبتا یکسان اثرات محافظتی خـود را بـر علیه آسیب های قلبی متعاقب I/R نشان دادنـد. از آنجـائی کـه این دو ماده به صورت بیولوژیک هم در بدن موجـود بـوده و بـا واکنش آنزیمی به همدیگر قابل تبـدیل مـی باشـند [۲] لـذا در حالت کلی انتظار ایجاد اثرات مشابه هم آن ها (از نظر کیفی, نه کمی) به صورت دارو دور از ذهن نیسـت. مطالعـات نشـان داده اند که در انسان از نظر فارماکوکینتیکی ALC فراهمی زیسـتی و جذب گوارش بیشـتری در مقایسـه بـا LC دارد [۱۳]. یافتـه های دیگری نیز حاکی از نفوذپـذیری بـالاتر ALC بـه داخـل میتوکندری ها در مقایسـه بـا LC مـی باشـد [۸] کـه احتمـالا همین امر می تواند توجیه کننده اثرات محافظت قلبی مشـاهده شـده نسـبتا" بیشـتر آن در مقایسـه بـا LC باشـد (جـدول ۱). Yamada و همکـارانش نشـان دادنـد کـه مولکـول هـای Long Chain Acyl-Carnitine (LCAC) و Acyl- CoA در طی ایسکمی تجمع یافته [۳۲] و بـه غشـای اجـزای داخـل سیتوزول نظیر رتیکولـوم سارکوپلاسـمیک متصـل مـی شـوند [۳۱]. این امر منجر بـه افـزایش غلظـت یـون هـای کلسـیم و سـدیم داخـل سـلولی شـده و متعاقبـا اخـتلالات انقباضـی و الکتروفیزیولوژیـک میـو کـارد بوجـود مـی آیـد [۸]. همچنـین مولکول های مذکور در وقوع مرگ ناگهانی ناشی از I/R نقـش دارند. عقیده بر ایـن اسـت کـه مولکـول هـای LCAC نقـش کلیدی در ایجـاد آریتمـی دارنـد [۶و۸]. در مطالعـات حیـوانی، مصرف LC موجب کاهش اتلاف فسفات های پر انـرژی بـدن در طی دوره هـای ایسـکمی و کـاهش نکـروز بـافتی و حفـظ عملکـرد میتـو کنـدری هـا و عملکـرد مکـانیکی و الکتـرو فیزیولوژیک قلب شده است. تجـویز LC در مـدل قلـب ایزولـه ایسکمیک سگ موجب کاهش قابل توجه در وقوع آریتمی های بطنی احتمالا" ناشی از کاهش منطقه نکروتیک قلب شده است [۱۶]. در یک مطالعه بالینی تجویز خوراکی روزانـه ۲ گـرم LC به مدت ۲۸ روز موجـب کـاهش وقـوع آریتمـی هـا و کـاهش نارسائی احتقانی قلـب در بیمـاران مبـتلا بـه انفـارکتوس حـاد میوکارد گردید [۱۹]. مطالعات قبلی نشان داده انـد کـه تجـویز ALC هم اثرات محافظتی مناسبی در شرایط ایسـکمی مغـزی به وجود می آورد [۲۸].

Cui و همکارانش هم نشان دادند که چنانچه قبل از ایجاد ایسکمی گلوبال, غلظت ۵ میلی مـولار ALC و LC بـه مـدت کوتاهی پرفیوژن شود منجر به کاهش انـدازه انفارکـت و مهـار مرگ سلولی می گردد [۸]. با وجود تفاوت های متـدولوژیک در نوع ایسکمی, مدت زمان ایسکمی و پرفیوژن مجدد, مدت زمان تجویز داروها و همچنین متفاوت بودن غلظت های بکاررفتـه از LC و ALC، نتایج حاصل از مطالعه حاضر در حالـت کلـی بـا یافته های مقاله قبلـی در مـورد اثـرات آن هـا بـر روی انـدازه انفارکت در شرایط ایسکمی کوتاه مدت مطابقت دارد. همچنـین یافته های حاصل از مطالعه حاضر با نتایج قبلی ما کـه در طـی آن LC به عنوان یک عامل فارماکولوژیک پست کاندیشـنینگ اثرات محافظت قلبی بـر علیـه آسـیب هـای ناشـی از I/R بـه صورت کاهش اندازه انفارکت نشان داده بود نیز همخـوانی دارد [۲۳]. مع الوصف با وجود شباهت های کلـی در کیفیـت اثـرات ضد انفارکت LC و ALC در این مطالعات, بایـد توجـه داشـت که در مطالعه انجام شده بوسیله Cui و همکارانش بجز غلظـت ۵ میلی مولار هیچکدام از غلظت های پائین تر قادر به کـاهش معنی دار اندازه انفارکت نشدند و از طرفی شدت کاهش درصـد انفارکت و میزان معنـی داری آن در مقایسـه بـا تجـویز LC و ALC با پروتوکل بکار رفته در مطالعه حاضر کمتـر اسـت. بـه نظر می رسد که تجویز نسـبتا طـولانی تـر داروهـای فـوق در مطالعه حاضر می تواند مـوثرتر بـودن اثـرات محـافظتی آن در مقایسه با مطالعه قبلی را توجیه کند. همچنین باید توجه داشـت

www.SID.ir

Archive of SID

که در ایسکمی گلوبال عملا هیچ ماده داروئی در زمان ایسکمی وارد قلب نمی شود ولی در ایسکمی ناحیه ای بخشی از مسیر پرفیوژن قلب همچنان به طور نسبی باز بوده و محلول کربس در آن جریان دارد و لذا نوع ایسکمی هم در ایجاد اثرات متفاوت داروها در مطالعات فوق الذکر نقش دارد.

هر چند که تاکنون علت یا علل قطعی اثرات محافظت قلبی LC و ALC معلوم نشده است ولی علاوه برآنچه بیان شد، مکانیسم های متعدد دیگری نیز پیشنهاد شده اند که برخی از آنها شامل موارد ذیل هستند:

تجویز LC و ALC با افزایش انتقال اسیدهای چرب بداخل میتوکندری ها و تحریک بتا اکسیداسیون آنها در زمان ایسکمی موجب کاهش تجمع متابولیت های سمی اسیدهای چرب در میتوکندری ها (بویژه مولکول های LCAC و-Acyl CoA) و حتی انتقال رو به خارج این مواد از میتوکندری ها می شود. این امر خود منجر به ایجاد یک اثر محافظتی بر علیه فعالیت شبه دترجنتی مولکول های LCAC بر روی غشای میتوکندری ها و در نتیجه حفظ عملکرد طبیعی آنها در متابولیسم اسیدهای چرب و کاهش آریتمی ها و احتمالا سایر اثرات مضر I/R می شود [۲۰و۱۶و۱۰و۷و۴] کاهش تجمع متابولیت های مذکور همچنین می تواند از طریق تنظیم آزادی یون های کلسیم از رتیکولوم سارکوپلاسمیک از بروز اختلالات انقباضی و الکتروفیزیولوژیک میو کارد ممانعت کند [۱۶و۸و۶]. همچنین افزایش دادن اکسیداسیون گلوکز در زمان پرفیوژن مجدد و متقابلا" مهار انتقال اسیدهای چرب به داخل میتوکندری ها برعکس زمان ایسکمی موجب افزایش تولید ATP و در نتیجه افزایش قدرت انقباضی و کمپلیانس قلب و کاهش ناحیه نکروتیک می گردد [۱۶و۱۰]. از طرف دیگر افزایش اکسیداسیون گلوکزتوسط آنها موجب کاهش تجمع لاکتات و یون +H و درنتیجه مهار اسیدوز داخل سلولی در سلول های میوکارد در طی ایسکمی می گردد که خود در بازیابی سریع تر عملکرد قلب ایسکمیک در زمان پرفیوژن مجدد کمک کننده است [۶]. افزایش خون رسانی به بافت ها با گشاد کردن عروق آنها, مهار اثرات مضر رادیکال های آزاد اکسیژن که در طی پرفیوژن مجدد آزاد می گردند [۲۰و۱۶و۶] و مقاوم سازی سلول های قلبی در برابر آسیب های I/R (با تثبیت غشای سلول های قلب) نیز به آن ها نسبت داده شده است [۲۶و۲۵و۲۰و۱۶و۶و۵]. شاید مجموعه ای از مکانیسم های فوق در ایجاد اثرات محافظت قلبی آن ها نقش داشته باشند.

در مجموع, نتایج حاصل از این مطالعه وجود اثرات محافظتی تجویز LC و ALC به صورت کاهش اندازه انفارکت و حجم ناحیه انفارکته را نشان داد بدون آن که تفاوت آماری محسوس و معنی داری در این اثرات با یکدیگر داشته باشند. از میان مکانیسم های پیشنهادی برای این اثرات, کاهش تولید متابولیت های سمی اسیدهای چرب بویژه LCAC در شرایط ایسکمی, افزایش دادن اکسیداسیون گلوکز در زمان پرفیوژن مجدد و متعاقبا" کاهش تجمع لاکتات و یون های H^+ و در نتیجه مهار اسیدوز در سلولهای میوکارد در طی ایسکمی و مهار اثرات مضر رادیکال های آزاد اکسیژن که در طی پرفیوژن مجدد آزاد می گردند بیشتر مورد توجه اند. انجام آزمایش های تکمیلی می تواند به شناسائی هر چه بهتر اثرات این داروها و مکانیسم های محافظتی مربوطه کمک نماید.

سپاسگزاری

بدین وسیله از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز در تأمین هزینه های مالی اجرای این پژوهش (کد طرح: ۱۱ /۸۹/۳) تقدیر و تشکر می نماید.

References

[1] Abdul HM, Calabrese V, Calvani M, Butterfield DA, Acetyl-L-carnitine-induced up-regulation of heat shock proteins protects cortical neurons against amyloid-beta peptide 1-42-mediated oxidative stress and neurotoxicity: Implications for Alzheimer's disease. ***J Neurosci Res*** 84 (2006) 398-408.

[2] Arrigo A, Acetyl-l-carnitine. ***Alt Med Rev*** 4 (1999) 438-441.

[3] Beal MF, Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease. ***Ann Neurol*** 53 (2003) S39-S48.

www.SID.ir

Archive of SID

[4] Bremer J, The role of carnitine in intracellular metabolism. ***J Clin Chem Clin Biochem*** 28 (1990) 297-301.

[5] Broderick TL, Quinney HA, Lopaschuk GD, Carnitine stimulation of glucose oxidation in the fatty acid perfused isolated working rat heart. ***J Biol Chem*** 267 (1992) 3758–3762.

[6] Calvani M, Reda E, Arrigoni-Martelli E, Regulation by carnitine of myocardial fatty acid and carbohydrate metabolism under normal and pathological condition. ***Basic Res Cardiol*** 95 (2000) 75-83.

[7] Colucci WJ, Gandour RD. ***Carnitine acyltransferase: a review of its biology, enzymology and bioorganic chemistry*** Bioorg Chem 16 (1988) 307-334.

[8] Cui J, Das K D, Bertelli A, Tosaki A, Effects of L-carnitine and its derivatives on postischemic cardiac function, ventricular fibrillation and necrotic and apoptotic cardiomyocyte death in isolated rat hearts. ***Mol Cell Biochem*** 254 (2003) 227-234.

[9] De Jonge R, Out M, Maas JW, De Jong WJ, Preconditioning of rat hearts by adenosine A1 or A3 receptor activation. ***Eur J Pharmacol*** 441 (2002) 165-172.

[10] Fujisawa S,Kobayashi A,Hironaka Y, Yamazaki N, Effects of L-Carnitine on the cellular distribution of carnitine and its acyl derivatives in the ischemic heart. ***Japan Heart J*** 33 (1992) 693-705.

[11] Furlong HJ, Acetyl-L-Carnitine: Metabolism and Applications in Clinical Practice. ***Altern Med Rev*** 1 (1996) 85-93.

[12] Goa KL, Brogden RN, L-carnitine, a preliminary review of its pharmacokinetics, and its therapeutic use in ischaemic cardiac Disease and primary and secondary carnitine deficiencies in relationship to its role in fatty acid metabolism. ***Drugs*** 34 (1987) 1-24.

[13] Gross CJ, Henderson LM, Savaiano DA, Uptake of L-carnitine, D-carnitine and acetyl-L-carnitine by isolated guinea-pig enterocytes. ***Biochim Biophys Acta*** 886 (1986) 425-433.

[14] Hausenloy JD, Maddock LH, Baxter FG, Yellon MD, Inhibiting mitochondrial permeability transition pore opening: a new paradigm for myocardial preconditioning. ***Cardiovasc Res*** 55 (2002) 534-543.

[15] Inglis S, Stewart S, Metabolic therapeutics in angina pectoris: History revisited with perhexiline. ***Eur J Cardiovasc Nurs*** 5 (2006) 175-184.

[16] Lango R, Smolenski RT, Narkiewicz M, Suchorzewska J, Lysiak-Szydlowska W, Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. ***Cardiovasc Res*** 51 (2001) 21-29.

[17] Lopaschuk GD, Alterations in Fatty Acid Oxidation During Reperfusion of the Heart After Myocardial Ischemia. ***Am J Cardiol*** 80 (1997) 11A–16A.

[18] Lopaschuk GD, Treating Ischemic Heart Disease by Pharmacologically Improving Cardiac Energy Metabolism. ***Am J Cardiol*** 82 (1998) 14K–17K.

[19] Maher JT, L-Carnitine, ***Natural Healing Track*** (2001) 1-7.

[20] Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, Vacante M, Risino C, Cammalleri L, Pennisi G, Rampello L, Acetyl-L-Carnitine Treatment in Minimal Hepatic Encephalopathy. ***Dig Dis Sci*** 53 (2008) 3018-3025.

[21] Martindale, ***The Extra Pharmacopoeia, Carnitine***. Pharmaceutical Press, London & Chicago, 2002, 1356.

[22] Morin D, Hauet T, Spedding M, Tillement JP, Mitochondria as target for antiischemic drugs. ***Adv Drug Deliv Rev*** 49 (2001) 151-174.

[23] Najafi M, Garjani A, Eteraf Oskouei T, Study of ischemic and pharmacologic postconditioning effects on infarct size in the ischemic reperfused isolated heart. ***Pharm Sci J*** (2007) 23-28.

[24] Najafi M, Gharakhani A, Ghavemi H, Eteraf Oskouei T, Protective effects of natural honey application during ischemia and reperfusion on infarct size in ischemic heart. ***J Physiol Pharmacol*** 11 (2007) 238-243.

[25] Neely JR, Morgan HE, Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. ***Ann Rev Physiol*** 36 (1974) 413-454.

[26] Pande SV, Blanchaer MC, Reversible inhibition of mitochondrial adenosine diphosphate phosphorylation by long chain acyl coenzyme A esters. ***J Biol Chem*** 246 (1971) 402-411.

[27] Salvioli G, Neri M, L-acetylcarnitine treatment of mental decline in the elderly. ***Drugs Exp Clin Res*** 20 (1994) 169-176.

[28] Santina AZ, Solenski NJ, Rosenthal RE, Fiskum G, Mechanisms of ischemic neuroprotection by acetyl-L-carnitine. ***Ann N Y Acad Sci*** 1053 (2005) 153-161.

www.SID.ir

[29] Suleiman MS, Halestrap AP, Griffiths EJ, Mitochondria: a target for myocardial protection. ***Pharmacol Ther*** 89 (2001) 29-46.

[30] Wilson AD, Hart A, Brännström T, Wiberg M, Terenghi G, Delayed acetyl-l-carnitine administration and its effect on sensory neuronal rescue after peripheral nerve injury. ***J Plast Reconstr Aesthet Surg*** 60 (2007) 114-118.

[31] Wu J, McHowat J, Saffitz JE, Yamada KA, Corr PB, Inhibiton of gap junctional conductance by long chain acylcarnitines and their preferential accumulation in junctional sarcolemma during hypoxia. ***Circ Res*** 72 (1993) 879–889.

[32] Yamada K A, Kanter EM, Newatia A, Long-chain acylcarnitine induces Ca^{2+} efflux from the sarcoplasmic reticulum. ***J Cardiovasc Pharmacol*** 36 (2001) 14-21.

[33] Zacharowski K, Blackburn B, Thiemermann C, Ranolazine, a partial fatty acid oxidation inhibitor, reduces myocardial infarct size and cardiac troponin T release in the rat. ***Eur J Pharmacol*** 418 (2001) 105-110.

www.SID.ir