فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۷ (۱)، ۲۷ – ۳۸
بهار ۱۳۹۲

فیزیولوژی و فارماکولوژی

تغییر الگوی ثبت خارج سلولی میدانی گره دهلیزی– بطنی و سرعت ضربان بطن‌ها تحت اثر مورفین در مدل فیبریلاسیون دهلیزی قلب جدا شده خرگوش

وحید خوری[۱]، علی محمد علیزاده[۲*]، باقر نیکیار[۱]، اردشیر بنی کریم[۱]، فخری بداغ آبادی[۱]، احمد سلطانی[۳]، محسن نایب پور[۴]

۱. مرکز تحقیقات قلب و عروق گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان
۲. مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۳. مرکز تحقیقات مدیریت اطلاعات سلامت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران
۴. گروه سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

دریافت: ۵ آبان ۹۱ پذیرش: ۲ بهمن ۹۱

چکیده

مقدمه: اندورفین‌ها در سلول‌های کاردیومیوسیت تولید شده و اثرات مختلفی را در قلب ایجاد می‌کنند. هدف تحقیق حاضر تعیین اثرات مورفین با استفاده از ثبت خارج سلولی میدانی گره دهلیزی–بطنی بر کاهش سرعت ضربانات بطن‌ها در مدل فیبریلاسیون دهلیزی قلب می‌باشد.

روش ها: اثرات غلظت‌های مختلف مورفین (۱۰، ۲۰، ۵۰، ۱۰۰ میکرومولار) با استفاده از پارامترهای ونکه باخ، ریکاوری، ناحیه و هدایت پنهان در حضور پروتکل‌های تحریکی پایه و فیبریلاسیون دهلیزی بصورت تجربی در قلب ایزوله خرگوش بررسی گردید. برای مقایسه داده‌ها بین گروه‌ها از آزمون آنوا دوطرفه استفاده گردید.

یافته‌ها: مورفین مهار قابل توجهی در خواص پایه گره دهلیزی– بطنی ایجاد کرد. افزایش معنی‌دار در شاخص ونکه باخ از ۳/۹±۱۵۳/۶ به ۲/۹±۱۶۹/۸ میلی ثانیه ($P<0/05$) و زمان تحریک ناپذیری کارکردی از ۳/۰±۱۵۶/۹ به ۳/۵±۱۷۶/۴ میلی ثانیه در غلظت ۱۰۰ میکرومولار مورفین دیده شده است ($P<0/05$). در طی اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی، مورفین سبب طولانی شدن غیرمعنی دار میانگین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس، تعداد حذف گره ای و ضربانات پنهان گردید ($P> 0/05$).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مورفین اثرات وابسته به غلظت در تغییر خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی– بطنی داشته است. مورفین در غلظت‌های پایین، موجب کاهش هدایت گره ای و تحریک ناپذیری آن و در غلظت‌های بالا، موجب افزایش هدایت گره‌ای بدون تأثیر بر ناحیه پنهان گردیده است که می‌تواند توجیه کننده رفتار غیرقابل پیش بینی قلب در زمان تاکی آریتمی‌ها باشد.

واژه‌های کلیدی: مورفین، فیبریلاسیون دهلیزی، گره دهلیزی–بطنی، الکتروفیزیولوژی

مقدمه

فیبریلاسیون دهلیزی، بعنوان یکی از شایعترین آریتمی‌های بطنی بشمار می‌آید که می‌تواند منجر به افزایش نارسایی احتقانی قلب و مرگ ناشی از گرفتگی عروق کرونر گردد [۹] و پیش بینی شده که میزان شیوع فیبریلاسیون دهلیزی تا سال ۲۰۵۰ به ۵–۲ درصد جمعیت برسد [۵]. فیبریلاسیون دهلیزی اغلب با تاکی کاردی حمله ای فوق بطنی نیز همراه است و وقوع تاکی آریتمی های فوق بطنی نیز احتمال فیبریلاسیون دهلیزی را افزایش می‌دهد که

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: aalizadeh@razi.tums.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

Archive of SID
www.SID.ir

مکانیسم این پدیده را در زمان آریتمی، دوباره الگوسازی الکتریکی دهلیزها و گره دهلیزی- بطنی در سرعت بالای تحریک ضربانات پایه می‌دانند [۱۴، ۳۴]. بافت هدایت الکتریکی قلب شامل اجزای زیر است: الف) گره سینوسی (sinoatrial node)، که ایمپالسهای منظم و طبیعی تولید می‌کند. ب) راههای بین گرهی، شامل سه نوع راه (مسیرهای بین گرهی قدامی، میانی و خلفی) می‌باشد و نقش آنها هدایت ایمپالس از گره سینوسی به گره دهلیزی- بطنی می‌باشد و دیگری دسته باخمن که موج تحریک را به دهلیز چپ انتقال می‌دهد. ج) گره دهلیزی- بطنی (atrioventricular node)، که ایمپالس رسیده از دهلیزها را پیش از انتقال به بطن ها با تأخیر مواجه می‌سازد. د) دسته هیس یا باندل A–V، که ایمپالس را از دهلیزها به بطن ها هدایت می‌کند و بالاخره ه) شاخه های راست و چپ فیبرهای پورکنژ، که ایمپالس قلبی را به تمامی قسمت‌های بطن‌ها می‌رسانند [۲۴].

گره دهلیزی- بطنی بعنوان مکان طبیعی ایجاد و کنترل آریتمی های فوق بطنی و کنترل ضربانات بطنی در زمان فیبریلاسیون دهلیزی مطرح می‌باشد [۲۴]. دو مکانیسم عمده حفاظتی هدایت پنهان و الگوی تحریک ناپذیری به عنوان مهم‌ترین شاخص‌های حفاظتی الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی در طی فیبریلاسیون دهلیزی و آریتمی های چرخشی مطرح می‌شوند [۸، ۲۲، ۲۶]. در سالهای اخیر با وجود تحقیقات فراوان در ارتباط با مکانیسم پیدایش این نوع آریتمی‌ها و دوباره الگوسازی الکتریکی آنها، نقش ترکیبات درون زاد از جمله پپتیدهای اپیوئیدی و ترکیبات تولید شده در سلول‌های قلبی در ایجاد این نوع آریتمی ها هنوز ناشناخته باقی مانده است.

پپتیدهای اپیوئیدی (انفکالین، دینورفین و اندورفین) و گیرنده های آنها مخصوصاً گیرنده مو و کاپا در قسمت‌های مختلف سلول های قلبی یافت می‌شوند [۲۵]. مورفین آگونیست گیرنده های اپیوئیدی است، که در درمان بالینی انفارکتوس حاد میوکارد استفاده می‌شود [۳۳]. نقش محافظتی مورفین در مدل های مختلف ایسکمی و آریتمی های قلبی [۲۹، ۳۴]، همچنین در پتانسیل عمل ایسکمی و آریتمی های ناشی از پرفیوژن مجدد نشان داده شده است [۳۷]. همچنین نقش سایر ترکیبات درون زاد مختلفی مانند آدنوزین، اپی‌نفرین، استیل کولین، نیتریک اکساید، اکسی توسین و سروتونین در تغییر خواص ذاتی الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی مطالعه شده است [۲،۱۰،۱۲،۱۴،۲۸،۱۸]. با وجود این کمتر مطالعه‌ای در ارتباط با نقش تنظیمی اندورفین ها بر سرعت ضربان بطن‌ها در مدل فیبریلاسیون دهلیزی صورت گرفته است. بر طبق یافته های قبلی که نقش کاهش حفاظتی سیستم اپیوئید دهلیزی در بیماری مزمن فیبریلاسیون دهلیزی و همچنین نقش موثر حفاظتی پپتیدهای اپیوئید در حملات کوتاه آریتمی [۳۲]، طراحی تحقیقی در زمینه نقش مورفین در تغییر خواص الکتروفیزیولوژی پتانسیل عمل کاردیومیوسیتهای بطنی، اثرات آن در تغییر و دوباره الگوسازی خواص الکتروفیزیولوژیک دهلیزها و کنترل ضربانات بطنی در زمان فیبریلاسیون دهلیزی ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین تحقیق حاضر با هدف بررسی اثرات مورفین بر خواص محافظتی گره دهلیزی-بطنی در کنترل سرعت ضربانات بطن ها در مدل فیبریلاسیون دهلیزی قلب جدا شده خرگوش صورت گرفته است.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر به صورت تجربی- پژوهشی در مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی گلستان از شهریور ماه سال ۱۳۹۰ تا اسفند ماه سال ۱۳۹۰ انجام گرفت. مطالعه بر روی ۲ گروه ۹ تایی از خرگوش نر سفید نیوزلندی (تهیه شده از انستیتو پاستور ایران) در محدوده وزنی ۱/۵ تا ۲ کیلوگرم انجام گرفت. تمام خرگوش‌ها قبل از آزمایش، در قفس‌های مخصوص با رعایت چرخه نور/تاریکی (۱۲/۱۲) و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی گلستان رعایت شد.

کلیه حیوانات هپارین را بعنوان ضد انعقاد (۵ UI, IV) و سدیم پنتوباربیتال (۳۵ mg/kg, IV) را جهت بیهوشی دریافت نمودند [۱]. بعد از باز کردن قفسه سینه، قلب حیوانات جدا شده و در گستره بافتی شامل نواحی از قسمت‌های بالای دهلیز راست، گره دهلیزی-بطنی، سپتوم بین دهلیزی و بین بطنی، در داخل مخزن حاوی محلول کربس-هنسلیت با استفاده از

Archive of SID
www.SID.ir

پین‌های مناسب ثابت گردید. سپس تغذیه بافت به طور پیوسته و با سرعت ۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه توسط پمپ پریستالتیک انجام شد. همچنین با استفاده از یک کانول مناسب، پرفیوژن کرونر به صورت رتروگراد با استفاده از پمپ پریستالتیک برقرار می‌گردید. فشار لازم برای پرفیوژن کرونر ۶۰ تا ۸۰ میلی متر جیوه بود که در تمام طول آزمایش ثابت نگه داشته می‌شد [۱۹].

با استفاده از الکترود تک قطبی، از نواحی گره سینوسی- دهلیزی، کریستاترمینالیس، سپتوم بین دهلیزی و دسته هیس ثبت گرفته شد و سرعت ضربانات پایه قلب مشخص می‌گردید. سپس به کمک الکترود تحریکی که در حاشیه گره سینوسی دهلیزی در دهلیز راست قرار می‌گرفت، قلب با سرعتی بالاتر از سرعت پایه ضربانات تحریک و پروتکل‌های تحریکی اجرا می‌شد. محلول کربس- هنسلیت توسط اکسیژن (۹۵ درصد) و دی اکسید کربن (۵ درصد) فوق اشباع و با درجه حرارت ۱±۳۷ سانتی‌گراد، pH = ۷/۴ در حجم ۶ لیتر به طور پیوسته بافت را تغذیه می‌نمود [۲۱]. محتوای محلول بر حسب میلی مولار در لیتر شامل مواد ذیل می‌باشد:

NaCl (128), KCl (4.7), CaCl2 (2), MgCl2 (1)
NaHCo3 (25), NaH2Po4 (0.7), Dextrose (11.1)

پروتکل‌های تحریکی:

پروتکل‌های تحریکی پایه در مطالعه حاضر شامل شاخص‌های ونکه باخ، ریکاوری، زمان تحریک ناپذیری مؤثر و زمان تحریک ناپذیری کارکردی می‌باشند [۱۳].

پروتکل ونکه باخ: جهت پایداری بافت بطور مرتب در طول آزمایش این پروتکل تکرار می‌شد و نوسانات ۵ میلی ثانیه کمتر یا بیشتر طبیعی تلقی شده و در صورت نوسانات بیشتر از ۵ میلی ثانیه، نمونه از مطالعه حذف می‌گردید. همچنین نمونه های با ونکه باخ بالاتر از ۱۷۰ و هدایت گره دهلیزی- بطنی بزرگتر از ۸۰ میلی ثانیه غیرقابل قبول در نظر گرفته می‌شد. جهت پایداری بافت بعد از اجرای هر پروتکل (حداقل ۳ دقیقه برای ریکاوری و حداکثر ۷ دقیقه برای خستگی) بافت در شرایط ضربانات پایه، برای حداقل ۳۰ دقیقه تحریک می‌گردید [۱۶].

فیبریلاسیون دهلیزی: از پروتکل تحریک تصادفی با سرعت بالا جهت ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی توسط رایانه استفاده گردید. حداقل و حداکثر فاصله بین تحریکات ۷۵ تا ۱۲۵ میلی ثانیه و کل زمان اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی ۱۵۰۰ تحریک در دوره زمانی ۵ دقیقه بوده است [۱۷].

هدایت پنهان: نفوذ نسبی همراه با بلاک یک ایمپالس در سیستم هدایتی گره دهلیزی-بطنی که می‌تواند بر روی هدایت و یا تشکیل ضربه بعدی موثر باشد.

ناحیه پنهان: فاصله زمانی بین زمان تحریک ناپذیری موثر و کارکردی در زمان اجرای پروتکل ریکاوری می‌باشد. جهت محاسبه آن چند پروتکل ریکاوری در سرعت‌های متفاوت اجرا می‌شد که در هر بار، ناحیه پنهان از طریق تفاضل بین زمان تحریک ناپذیری دهلیزی و تحریک ناپذیری گره دهلیزی- بطنی مشخص می‌گردید [۲۰].

گروه های مورد مطالعه: کلیه آزمایشات در ۲ گروه، در گروه اول غلظت‌های تراکمی مورفین در پروتکل‌های تحریکی پایه (۹ نمونه) و در گروه دوم مورفین در پروتکل های تحریکی فیبریلاسیون دهلیزی (۹ نمونه) انجام گردیده است. پروتکل های تحریکی بصورت قبل و بعد انجام شده و ابتدا در حضور کربس- هنسلیت (کنترل) سپس با افزودن دارو به محلول اجرا می‌گردید. مدت زمان تماس دارو با بافت قبل از شروع اجرای پروتکل‌های تحریکی برای مورفین ۱۵ دقیقه بوده است. زمان لازم برای اجرای تمامی پروتکل‌ها در هر دوره ۳۰ تا ۵۰ دقیقه و کل زمان آزمایش کمتر از ۱۸۰ دقیقه بوده است.

براساس آزمایشات اولیه در ۴ نمونه غلظت‌های ۰/۱، ۱، ۱۰، ۲۰، ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰، ۲۰۰، ۳۰۰ میکرومولار مورفین بر روی هدایت تحریک ناپذیری گره ای مورد آزمایش قرار گرفت، در غلظت ۰/۱ و ۱ میکرومولار جواب مشخصی دیده نشده است و در غلظت ۳۰۰ میکرومولار نمونه های بافتی به ایست کامل قلبی رسیدند. بدین ترتیب غلظت‌های ۱۰ تا ۱۰۰ میکرومولار (غلظت‌های ۱۰، ۲۰، ۵۰ و۱۰۰ میکرومولار) جهت تعیین اثرات مورفین انتخاب شدند. زمان پایداری بافت قبل از اجرای پروتکل های تحریکی ۲۰ الی ۳۰ دقیقه بوده است.

آزمون‌های آماری: جهت آنالیز آماری داده‌ها از spss ویراست ۱۶ استفاده گردید. مقایسه بین دو گروه با Paired t-test و مقایسه بین یک متغیر در چند گروه با تست

Archive of SID
www.SID.ir

واریانس اندازه گیری مکرر انجام گردید. تمام نتایج بـه صـورت میانگین ± خطای استاندارد نشان داده شده است و p<۰/۰۵ به عنوان معنی دار در نظر گرفته شد. نرم افزار استفاده شده جهـت قسمت‌های آماری Graph pad prism 5 بوده است.

یافته ها

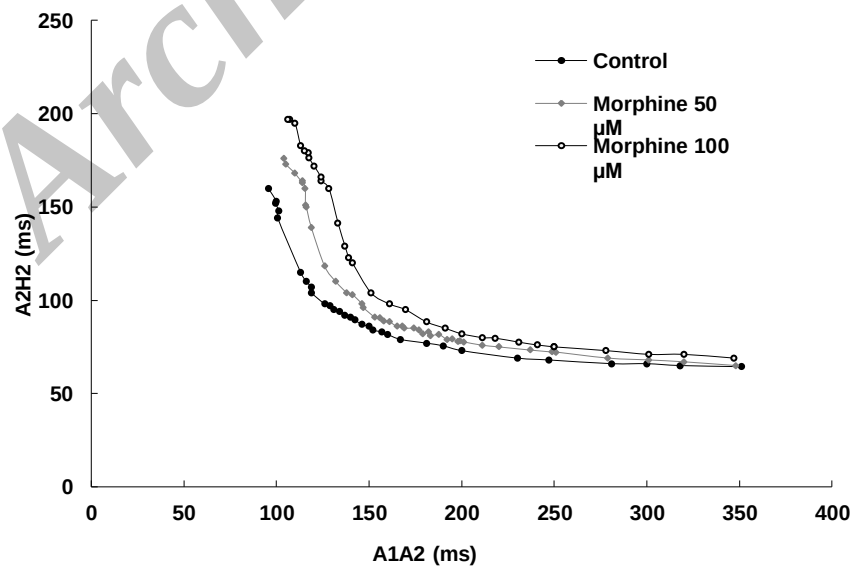
مورفین موجـب افـزایش معنـی دار زمـان هـدایت گـره ای مینـیمم در غلظـت ۱۰۰ میکرومـولار و زمـان هـدایت گـره ای ماکزیمم در غلظت های ۵۰ و ۱۰۰ میکرومـولار گردیـده اسـت (P<۰/۰۵) (جدول۱، شکل ۱). زمان تحریک ناپذیری کارکردی با افزایش غلظـت مـورفین افـزایش یافـت کـه ایـن اثـرات در غلظـت‌هـای ۵۰ و ۱۰۰ میکرومـولار معنـی دار بـوده اسـت (P<۰/۰۵) (جدول ۱، شکل ۲). طول دوره ونکه باخ بـه عنـوان شـاخص تحریـک ناپـذیری کـل گـره دهلیـزی-بطنـی، در غلظت‌های ۵۰ و۱۰۰ میکرومولار مورفین افـزایش معنـی داری نشان داده است (P<۰/۰۵) (جدول ۱). همچنین اجرای پروتکل ریکاوری جهت مشخص شدن اثرات مورفین برروی مسـیرهای

جدول ۱- اثرات غلظت‌های مختلف مورفین بر شاخص‌های پایه و وابسته به سرعت گره دهلیزی- بطنی قلب خرگوش

Parameters / Groups	WBCL (ms)	FRP (ms)	ERP (ms)	AH max (ms)	AH min (ms)
Control	153.6±3.9	156.9±3.0	102.6±5.8	188.3±3.7	63.8±1.9
Morphine (10 µM)	156.0±2.7	161.7±3.7	100.8±7.8	180.1±3.5	65±2.1
Morphine (20 µM)	153.3±3.2	158.9±2.8	98.9±5.8	164.3±19.2	65.7±2.7
Morphine (50 µM)	*159.4±6.3	*166.6±3.8	110.6±7.7	*139.2±13.3	60.6±2.0
Morphine (100 µM)	*169.8±2.9	*176.4±3.5	109.6±4.5	*120.6±15.6	*72.1±2.3

اعداد به صورت میانگین± خطای استاندارد محاسبه شده‌اند. n =۹. AH: زمان هدایت گره دهلیزی بطنی، WBCL: زمان شروع بلوک ۲:۱ دهلیزی- بطنی در طول اجرای پروتکل ونکه باخ، ERP: زمان تحریک ناپذیری موثر (دهلیزی)، FRP: زمان تحریک ناپذیری عملکردی (بطنی)، *: p< ۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل معنی دار در نظر گرفته شده است.

WBCL = Wenckebach cycle length, FRP = Functional refractory period, ERP = Effective refractory period, AH max = Atrial-His maximum, AH min = Atrial-His minimum, ms = millisecond.

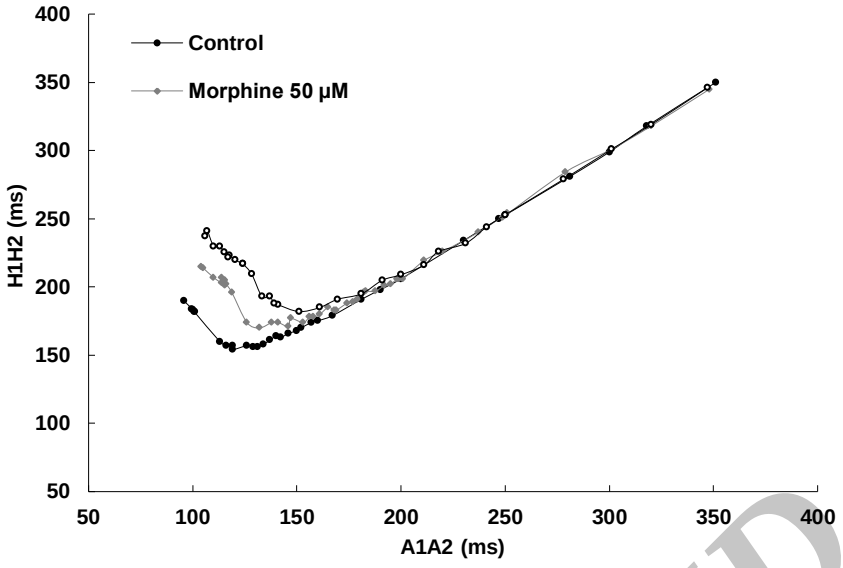


شکل ۱- اثرات غلظت‌های بالای مورفین بر منحنی ریکاوری: با افزایش غلظت مورفین، ضمن انتقال منحنی به سمت راست و بالا، فواصل بین شکاف موجـود در منحنـی ریکاوری از بین رفته است. A1A2: فاصله‌ی بین دو ثبت متوالی از دهلیز (زمان ریکاوری)، A2H2: (زمان هدایت گره ای) و µM : میکرومولار.

ms = millisecond ،AH = Atrial-His conduction time

Archive of SID

www.SID.ir



شکل ۲- اثرات غلظت‌های بالای مورفین بر روی منحنی تحریک ناپذیری گره دهلیزی- بطنی: افزایش غلظت مورفین سبب شیفت به سمت بالای منحنی ریکاوری و تحریک ناپذیری گردید. A1A2: فاصله‌ی بین دو ثبت متوالی از دهلیز (زمان ریکاوری)، H1H2: فاصله‌ی بین دو ثبت متوالی از دسته‌ی هیس و µM: میکرومولار.
AH = Atrial-His conduction time, AA = Atrial-Atrial conduction time, HH = His-His conduction time, ms = millisecond.

جدول ۲- اثرات غلظت‌های مختلف مورفین بر روی پارامترهای فیبریلاسیون دهلیزی

Parameters / Groups	AFFRP (ms)	AFERP (ms)	HH Max (ms)	CC (ms)	Mean HH (ms)
Control	144.5±5.1	72.2±4.0	587.5±25.4	780.1±29.6	244.2±9.7
Morphine (10 µM)	149.0±2.9	74.4±3.3	651.8±23.7	841.1±26.2	261.7±10.5
Morphine (20 µM)	138.8±14.1	75.0±3.3	600.8±23.7	795.1±32.8	247.3±11.1
Morphine (50 µM)	137.6±10.1	*58.8±7.5	632.2±69.0	789.8±59.1	247.0±21.1
Morphine (100 µM)	*159.2±4.0	*57.3±2.9	639.0±30.4	813.0±20.0	249.2±6.8

اعداد به صورت میانگین± خطای استاندارد محاسبه شده‌اند. n= ۹. H-H max: طولانی‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس، میانگین فاصله H-H: میانگین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس، تعداد حذف گره ای CC: تعداد بلاک دو ثبت متوالی از دسته هیس، ERP: زمان تحریک ناپذیری موثر (دهلیزی)، FRP: زمان تحریک ناپذیری عملکردی (بطنی)، *: p< ۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل معنی دار در نظر گرفته شده است.
AFERP = Atrial fibrillation effective refractory period, AFFRP = Atrial fibrillation functional refractory period, Mean HH = Mean His–His interval, Max HH = Maximum His–His interval, CC = Conceled blocks, ms = millisecond.

مختلف گره نشان داد که اثرات مورفین بیشتر در شیب تند منحنی ریکاوری به صورت افزایش زمان هدایت و تحریک ناپذیری ظاهر می‌گردد (شکل ۱).

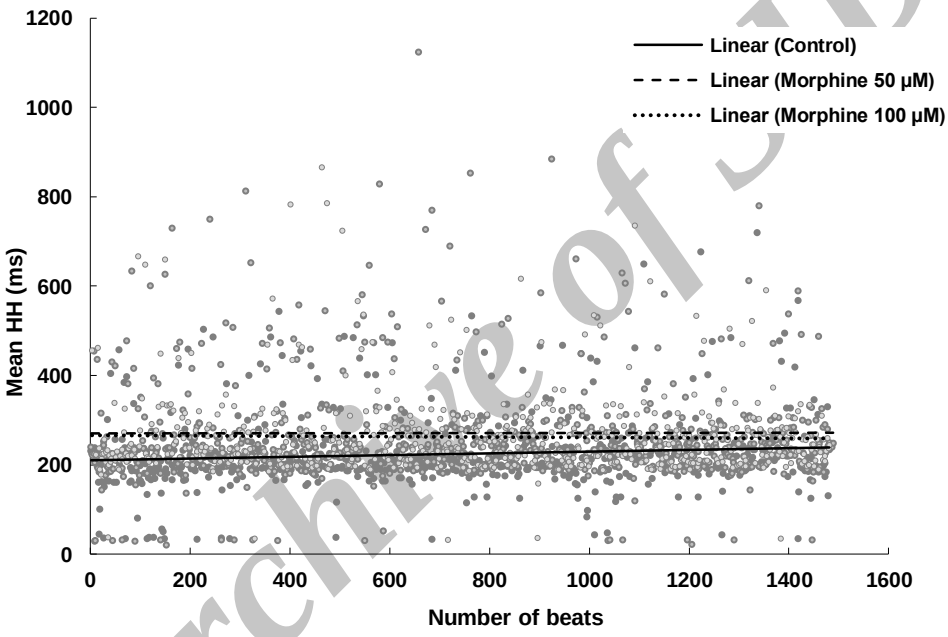
در طی اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی، مورفین سبب افزایش غیرمعنی دار میانگین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس و تعداد حذف گره ای و طولانی‌ترین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس گردیده است (جدول ۲، شکل ۳). همچنین مورفین موجب کاهش معنی دار زمان تحریک ناپذیری موثر در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار و افزایش معنی دار زمان تحریک ناپذیری کارکردی در غلظت ۱۰۰ میکرومولار در طول پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی شده است (P< ۰/۰۵) (جدول ۲). تعداد سیگنال‌های حذف شده در زمان اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی با اضافه کردن مورفین افزایش غیرمعنی داری پیدا نموده است (جداول ۳ و ۴). اندازه گیری زمان تحریک ناپذیری گره ای و دهلیزی مطابق جداول ۳ و ۴، نشان دهنده آن است که با وجود افزایش مختصر در تحریک ناپذیری موثر گره ای، زمان تحریک ناپذیری موثر دهلیزی در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار مورفین در

Archive of SID
www.SID.ir

جدول ۳- اثرات غلظت‌های مختلف مورفین بر روی تحریک ناپذیری گره ای در سرعت‌های مختلف

Parameters / Groups	Long CL	Middle CL	Short CL
Control	92.4±9.3	125.3±6.1	135.0±6.1
Morphine (10 µM)	98.8±7.2	114.0±5.1	119.6±8.8
Morphine (20 µM)	98.7±5.1	107.5±7.0	120.5±6.3
Morphine (50 µM)	109.2±8.4	132.6±13.6	143.6±10.9
Morphine (100 µM)	108.3±6.1	126.1±6.5	137.4±7.7

اعداد به صورت میانگین± خطای استاندارد محاسبه شده‌اند. داده‌ها بعنوان تحریک ناپذیری گره ای در سرعت‌های مختلف ذکر شده است. n=۹. SCL= تحریک پایه کوتاه، MCL= تحریک پایه متوسط، LCL= تحریک پایه طولانی، *: p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل معنی دار در نظر گرفته شده است. CL = Cycle length.



شکل ۳- میانگین تعداد ضربانات بطن‌ها (حداقل فاصله بین دو ثبت متوالی از هیس) در طول اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی. با استفاده از ۱۵۰۰ تحریک تصادفی متوالی، با افزایش غلظت مورفین میانگین فاصله هیس- هیس افزایش چندانی نیافته است. HH: فاصله‌ی بین دو ثبت متوالی از دسته‌ی هیس و µM: میکرومولار.
ms = millisecond, HH = His-His conduction time.

سرعت‌های پایین و متوسط افزایش معنی داری پیدا نموده است (P< ۰/۰۵) (جداول ۳ و ۴).

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد که مورفین اثرات وابسته به غلظت دو مرحله ای در تنظیم خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی داشته است، بدین صورت که اثرات آن در غلظت‌های پایین تحریکی و در غلظت‌های بالا به صورت مهاری (دورموتروپیک منفی) ظاهر شده است. در واقع مورفین توانست فاکتورهای محافظتی گره دهلیزی- بطنی را در زمان فیبریلاسیون دهلیزی تغییر دهد که مکانیسم آن از طریق افزایش تحریک ناپذیری گره ای، بدون تأثیر برروی ناحیه پنهان و تعداد ضربانات پنهان بوده است که بیانگر نقش غیراختصاصی و آریتمی زایی این پپتید در غلظت بالا می‌باشد.

تحریک ناپذیری به عنوان یکی از مهم ترین مشخصات گره دهلیزی- بطنی مطرح بوده که به سلول های گره توانایی ایجاد پدیده تحریک ناپذیری بعد از رپولاریزاسیون را می‌دهد

Archive of SID
www.SID.ir

جدول٤- اثرات غلظت‌های مختلف مورفین بر روی تحرک ناپذیری دهلیزی در سرعت‌های مختلف

Parameters / Groups	Long CL	Middle CL	Short CL
Control	89.8±9.6	81.2±7.3	76.8±5.0
Morphine (10 µM)	80.1±1.5	79.6±1.0	76.3±2.0
Morphine (20 µM)	82.7±3.4	78.3±4.1	78.6±2.2
Morphine (50 µM)	105.8±8.9	*98.4±8.4	*92.2±9.5
Morphine (100 µM)	104.9±6.6	*103.0±6.9	*99.2±6.7

اعداد به صورت میانگین± خطای استاندارد محاسبه شده‌اند. داده‌ها بعنوان تحریک ناپذیری دهلیزی در سرعت‌های مختلف ذکر شده است. n=۹. SCL=تحریک پایه کوتاه، MCL= تحریک پایه متوسط، LCL = تحریک پایه طولانی، *: p< ۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل معنی دار در نظر گرفته شده است. CL = Cycle length.

و همزمان با افزایش ضربانات ورودی از سمت دهلیزها، گره دهلیزی-بطنی از ورود این ضربانات به بطن ها جلوگیری کرده و تعداد ضربانات را محدود سازد [۱۹]. در مطالعه حاضر مورفین توانست در غلظت بالا اثرات مهاری در قسمت صاف منحنی ریکاوری (تظاهرات مسیر سریع) به صورت افزایش زمان هدایت گره‌ای حداقل داشته باشد ولی نتوانست بر روی شاخص‌های مسیر آهسته گره (تحریک ناپذیری موثر و حداکثر هدایت گره دهلیزی-بطنی) تأثیر داشته باشد. این درحالیست که در غلظت‌های بالاتر سبب افزایش تحریک ناپذیری کارکردی و زمان ونکه باخ گردید. این بدین معنی است که فعالیت مسیر آهسته گره‌ای (قسمت با شیب تند منحنی ریکاوری) به وسیله مورفین کمتر تحت تأثیر قرار می‌گیرد. بنابراین می‌توان نتیجه گیری نمود که در غلظت‌های مختلف اثرات مورفین احتمالاً در مسیر آهسته و سریع گره‌ای به صورت تقریباً غیریکنواخت دیده می‌شود. بطوریکه در غلظت های کمتر اثرات در مسیرهای تحتانی گره‌ای و عمدتاً بر سلول های فشرده دیستال گره ای (کامپکت نود و سلول های دیستال گره‌ای) اعمال می‌شود و در غلظت‌های بالا، در مسیرهای قدامی و فوقانی سلول های فشرده (مسیر سریع) نیز دیده می‌شود. با توجه به نقش مسیرهای آهسته و سریع در انتقال امواج در سرعت های تند و کند، تحریکات دهلیزی در نواحی خلفی و قدامی گره و اختلاف بین تحریک ناپذیری دو مسیر در وقوع آریتمی های چرخشی در گره دهلیزی-بطنی [۸، ۱۱، ۳۱]، اثرات افتراقی مورفین می‌تواند احتمال نقش سیستم اپیوئیدی را در ایجاد آریتمی در مواقع پاتولوژیک مطرح کند.

مطالعات قبلی نشان داده است که محرک های فیزیولوژیک و شرایط پاتولوژیک مانند ایسکمی میوکارد و فشارخون بالا، سبب تغییرات عمده در افزایش غلظت اپیوئیدهای درون زاد و عملکرد قلبی می‌شود [۳]. با توجه به مطالعات مختلف که نشان می‌دهد که زیرگروه های مختلف گیرنده های اپیوئیدی مانند گیرنده دلتا با تراکم بالا در بطن ها وجود دارد و در شرایط ایسکمی در بطن مسئول حفاظت قلبی می‌باشد [۳۲] و همچنین با توجه به آنکه پیش سازهای هر سه خانواده اپیوئیدهای درون زاد (انفکالین، دینورفین و اندورفین) در قلب وجود دارد و در شرایط ایسکمی نیز تولید می‌شود [۳۲]، می‌توان احتمال نقش این پپتید را در ایجاد آریتمی های دهلیزی مطرح نمود. نتایج مطالعه حاضر در تایید این مطالعات بیانگر نقش آریتمی زا بودن این پپتید در گره دهلیزی- بطنی می‌باشد که به صورت کاهش ایندکس تحریک پذیری و اثرات ناچیزی بر روی مسیر آهسته نمایان می‌شود. نقش مورفین در دهلیز در مدل فیبریلاسیون دهلیزی به صورت اثرات محافظتی، در مطالعه لیندکل و همکاران به صورت کاهش مقدار اندروفین تولید شده و mRNA گیرنده اپیوئیدی و افزایش تورم میتوکندری در بافت دهلیزی مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی نشان داده شد [۲۵]. همچنین Lee و همکاران بیان نموده‌اند که آگونیست های گیرنده های اپیوئیدی یا پپتیدهای اپیوئیدی آریتمی های ناشی از ایسکمی را افزایش می‌دهند [۲۴]. از طرف دیگر مهار گیرنده های اپیوئیدی با متیل نالترکسون، شیوع فیبریلاسیون و آریتمی های بطنی را متعاقب انسداد عروق کرونری کاهش داده است. از

Archive of SID
www.SID.ir

آنجا که سیستم اپیوئیدی در ایجاد و کنترل آریتمی ها نقش دارد [۳، ۱۱، ۲۰، ۳۱]، مطالعه حاضر با هدف تعیین نقش فارماکولوژی سیستم اپیوئیدی در تغییر خواص گره دهلیزی- بطنی و نهایتاً در کنترل آریتمی ها گره‌ای طراحی شد. در مطالعه حاضر اثرات متناقض از مورفین دیده شد که تا حدودی مشابه پپتید همتای خود آدنوزین می‌باشد. آدنوزین به عنوان یک پپتید درون زاد در غلظت‌های مختلف، اثرات آنتی آریتمی و آریتمی زا در فیبریلاسیون دهلیزی و گره‌ای از خود نشان می‌دهد [۲۷]. آدنوزین در سرعت های بالای تحریکی و در زمان هیپوکسی و ایسکمی در بافت قلبی تجمع یافته و می‌تواند اثرات اختصاصی در مسیرهای داخل گره‌ای و کانال‌های یونی دهلیزی داشته باشد [۲۷]. در واقع ترکیبات درون زاد مختلف ازجمله آدنوزین و مورفین با آزاد شدن در زمان آریتمی و ایجاد تغییرات الکتروفیزیولوژیک می‌توانند نقش مهمی در کنترل آریتمی و یا تشدید آن داشته باشد [۳۰]. بنابراین تحقیق حاضر می‌تواند برای اولین بار نقش این پپتید را در تغییر خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی در الگویی وابسته به غلظت و عمدتاً آریتمی زا نشان دهد.

جواب بالینی بطن‌ها در فیبریلاسیون دهلیزی مشخصاً به صورت فواصل نامنظم بطنی ظاهر می‌شود اگرچه دلیل اصلی این آشوب مشخص نیست ولی دو مکانیسم موثر در ایجاد آن، شامل پدیده هدایت و ناحیه پنهان در گره دهلیزی-بطنی و زمان تحریک ناپذیری گره ای می‌باشد [۴]. در تحقیق حاضر مورفین توانست در یک غلظت‌های بالا سبب افزایش زمان تحریک ناپذیری کارکردی و ونکه باخ گردد که هر دو پارامتر فوق به عنوان شاخص تحریک ناپذیری گره‌ای شناخته می‌شوند [۱۵]. بنابراین می‌توان این نظریه را مطرح کرد که مورفین از طریق تأثیر بر روی شاخص تحریک ناپذیری گره ای موجب کاهش ضربانات بطن‌ها و تقویت نقش محافظتی گره دهلیزی- بطنی در هنگام وقوع فیبریلاسیون دهلیزی می‌شود. در توجیه علت این یافته مطالعات قبلی نشان دادند که مسیر آهسته می‌تواند به عنوان خاستگاه آناتومیک پیدایش تحریک ناپذیری موثر و مهم ترین عامل کنترل ضربانات بطنی گره‌ای مطرح شود. رید و خلیفه نشان دادند که بعد از سوزاندن دقیق و اختصاصی مسیر آهسته در قلب خرگوش، زمان تحریک ناپذیری کارکردی افزایش معنی دار پیدا می‌کند [۱۱، ۳۱]. همچنین مطالعات بالینی متعدد ثابت کردند که مسیر آهسته بیشترین نقش را در کنترل سرعت ضربانات بطنی در طی آریتمی ایفا می‌کند و مسیر غالب در کنترل ضربانات بطنی در طول فیبریلاسیون دهلیزی است [۶، ۷]. بنابراین با توجه به عدم تأثیر مورفین بر روی افزایش زمان تحریک ناپذیری موثر، می‌توان نتیجه گیری کرد که مورفین احتمالاً به علت عدم تأثیر بر روی مسیر آهسته نمی‌تواند ضربانات بطن ها را در طول آریتمی کم کند. مطالعات بیشتر جهت مشخص شدن مکانیسم دقیق این پپتید با استفاده از تکنیک های سوزاندن و ثبت داخل سلولی گره‌ای جهت تعیین اثرات مورفین بر روی گره دهلیزی- بطنی مورد نیاز می‌باشد.

یکی دیگر از مکانیسم های دفاعی گره دهلیزی-بطنی هدایت پنهان و نقش آن در کنترل تعداد ضربانات بطن ها در طول آریتمی در انسان می‌باشد [۲۳]. افزایش در هدایت پنهان و ناحیه پنهان می‌تواند سبب افزایش تحریک ناپذیری گره‌ای و آهسته شدن سرعت ضربانات بطن‌ها در هنگام آریتمی گردد. سوزاندن مسیر آهسته می‌تواند منجر به پهن شدن ناحیه پنهان و کاهش ضربانات بطن ها گردد [۲۶، ۳۶]. در مطالعه حاضر نقش حفاظتی گره در ارتباط با افزایش ناحیه پنهان در یک مدل وابسته به سرعت بوده است بطوریکه با افزایش سرعت تحریکات پایه، ناحیه پنهان افزایش غیرمعنی دار یافته و همچنین مورفین نتوانست تأثیر بیشتری در افزایش ناحیه پنهان در یک مدل وابسته به غلظت ایجاد کند. در واقع در سرعت های بالا ناحیه پنهان در حضور مورفین کاهش یافت، که بیانگر تغییر یا دوباره الگوسازی گره دهلیزی-بطنی در جهت اثرات پروآریتمیک می‌باشد. به صورتی که با تأثیر مورفین در غلظت بالا، ناحیه پنهان بدلیل افزایش زمان تحریک ناپذیری دهلیزی و بدون تأثیر بر تحریک ناپذیری گره‌ای کاهش می یابد و این کاهش خود می‌تواند توجیه کننده علت عدم تأثیر این پپتید در کاهش ضربانات بطنی باشد. مطالعات بیشتری جهت مشخص شدن تأثیرات اندورفین های درون زاد در مسیرهای مختلف گره ای و نقش آن در کنترل ضربانات بطن‌ها در زمان آریتمی های فوق بطنی لازم است.

در نگاهی دیگر، آستانه تحریک پذیری به عنوان یکی از

www.SID.ir
Archive of SID

مهم ترین عوامل کنترل کننده آریتمی های گره ای مطرح می‌باشد [۳۵]. نسبت بین توانایی دارو در افزایش تحریک ناپذیری به توانایی دارو در افزایش هدایت گره‌ای به نام شاخص آستانه تحریک پذیری دارو تعریف می‌گردد [۳۵]. داروهای ضدآریتمی موثر مانند دیلتیازم و وراپامیل آستانه تحریک پذیری را در غلظت درمانی به بالاتر از یک منتقل کرده و سبب آهسته شدن و خاتمه آریتمی های فوق بطنی و گردشی گره ای می‌شوند. هرچه آستانه تحریک پذیری بالاتر باشد توانایی دارو در خاتمه آریتمی های چرخشی بیشتر است. در واقع افزایش زمان هدایت در مسیرهای گره‌ای می‌تواند سبب افزایش طول دوره آریتمی و آهسته تر شدن آن گردد ولی سبب توقف آن نمی‌شود. درحالیکه افزایش تحریک ناپذیری گره‌ای و ایندکس تحریک پذیری می‌تواند آریتمی را متوقف سازد [۲۰]. در تحقیق حاضر مورفین فقط در غلظت ۵۰ میکرومولار به بالا آستانه تحریک پذیری را بالا برده ولی در سایر غلظت ها نتوانست آستانه تحریک پذیری را بالا ببرد و برعکس سبب منفی شدن این آستانه گردید که می‌تواند بیانگر نقش متناقض نسبی این پپتید در گسترش و تشدید آریتمی‌های چرخشی گره‌ای باشد [۳۵]. احتمالاً اثرات مستقیم مورفین بر روی کانال های یونی در گره دهلیزی-بطنی، مسئول اثرات این دارو می‌باشد. بنابراین حداقل در غلظت بالا، مورفین می‌تواند به عنوان یک ترکیب آنتی آریتمیک با عارضه جانبی با اثرات غیرانتخابی توسط مهار تحریک ناپذیری کارکردی و ونکه باخ عمل نماید و در غلظت پایین به عنوان ترکیبی آریتمی زا مطرح باشد. مطالعات گسترده تر با استفاده از تکنیک های ثبت تک کانالی جهت مشخص شدن مکانیسم دقیق سلولی مورفین مورد نیاز می‌باشد.

نتیجه گیری: نتایج نشان داد که مورفین اثرات وابسته به غلظت در تغییر خواص الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی داشته است به صورتی که در غلظت‌های پایین، کمتر از ۲۰ میکرومولار نقش تسهیلی در هدایت و تحریک ناپذیری گره‌ای داشته در صورتی که در غلظت‌های بالا اثرات آن بصورت افزایش هدایت گره‌ای دیده شد است. اثرات وابسته به غلظت مورفین، می‌تواند توجیه کننده رفتار غیرقابل پیش بینی قلب در زمان تاکی آریتمی ها باشد.

سپاسگزاری

مقاله حاضر، حاصل طرح تحقیقاتی مصوب مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گلستان می‌باشد که بدینوسیله نویسندگان از مسئولین آن تقدیر و تشکر می‌نمایند.

References

[1] Alizadeh AM, Faghihi M, Sadeghipour HR, MohammadGhasemi F, Imani A, Houshmand F, Khori V, Oxytocin protects rat heart against ischemia-reperfusion injury via pathway involving mitochondrial ATP-dependent potassium channel. ***Peptides*** 31 (2010) 1341–5.

[2] Alizadeh AM, Faghihi M, Sadeghipour HR, Mohammadghasemi F, Khori V, Role of endogenous oxytocin in cardiac ischemic preconditioning. ***Regul Pept*** 167 (2011) 86–90.

[3] Bell SP, Sack MN, Patel A, Opie LH, Yellon DM, Delta opioid receptor stimulation mimics ischemic preconditioning in human heart muscle. ***J Am Coll Cardiol*** 36 (2000) 2296–302.

[4] Blanck Z, Dhala AA, Sra J, Deshpande SS, Anderson AJ, Akhtar M, Jazayeri MR, Characterization of atrioventricular nodal behavior and ventricular response during atrial fibrillation before and after a selective slow-pathway ablation. ***Circulation*** 91 (1995) 1086–94.

[5] Camm AJ, Savelieva I, New antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: focus on dronedarone and vernakalant. ***J Interv Card Electrophysiol*** 23 (2008) 7–14.

[6] Chen SA, Chiang CE, Tai CT, Lee SH, Chiou CW, Ueng KC, Wen ZC, Chang MS, Transient complete atrioventricular block during radiofrequency ablation of slow pathway for atrioventricular nodal reentrant tachycardia. ***Am J Cardiol*** 77 (1996) 1367–70.

[7] Feld GK, Fujimura O, Fleck PR, Bahnson TD, Prothro DL, Boyce K, Henjum SC, Radiofrequency catheter modification of the AV node for control of rapid

Archive of SID
www.SID.ir

ventricular response to atrial fibrillation. ***Circulation*** 88 (1993) 1–584.

[8] Garrigue S, Mowrey KA, Fahy G, Tchou PJ, Mazgalev TN, Atrioventricular nodal conduction during atrial fibrillation: role of atrial input modification. ***Circulation*** 99 (1999) 2323–33.

[9] Geller JC, Biblo LA, Carlson MD, Relation between the AH interval and the ablation site in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. ***Pacing Clin Electrophysiol*** 27 (2004) 1347–54.

[10] Han X, Kobzik L, Balligand JL, Kelly RA, Smith TW, Michel T, Nitric oxide synthase (NOS3) mediated cholinergic modulation of Ca2+ current in adult rabbit atrioventricular nodal cells. ***Circ Res*** 78 (1996) 998–1008.

[11] Khalife K, Billette J, Medkour D, Martel K, Tremblay M, Wang J, Lin LJ, Role of the compact node and its posterior extension in normal atrioventricular nodal conduction, refractory, and dual pathway properties. ***J Cardiovasc Electrophysiol*** 10 (1999) 1439–51.

[12] Khori V, Alizadeh AM, Navaeian A, Nayebpour M, Pourabouk M, Badaghabadi F, Changizi S, Rajaei M, Moheimani H, Yazdi H, Saleki S, Role of nitric oxide on the electrophysiological properties of isolated rabbit atrioventricular node by extracellular field potential during atrial fibrillation. ***Physiol Pharmacol*** 15 (2011) 295–307.

[13] Khori V, Alizadeh A-M, Niknam M, Moheimani HR, Yazdi HR, pourabouk M, Badaghabadi F, Changizi S, Rajaei M, Nayebpour M, Dynamic age-related changes of extracellular field potential of isolated AV-node of rabbit. ***Physiol Pharmacol*** 15 (2011) 173–81.

[14] Khori V, Alizadeh AM, Yazdi H, Rakhshan E, Mirabbasi A, Changizi S, Mazandarani M, Nayebpour M, Frequency-dependent electrophysiological remodeling of the AV node by hydroalcohol extract of Crocus sativus L. (saffron) during experimental atrial fibrillation: The role of endogenous nitric oxide. ***Phytother Res*** 26 (2012) 826–32.

[15] Khori V, Alizadeh F, Najafi S, Pourabouk M, Nayebpour M, Salehi A, Shirafkan AA, Saleki S, Badaghabadi F, Davariyan A, Alizadeh AMm, Protective effects of simvastatin on atrioventricular node during simulated experimental atrial fibrillation in vitro. ***Physiol Pharmacol*** 14 **(**2010) 127–36.

[16] Khori V, Azadbakht M, Nayebpour M, Alizadeh AM, Pourabouk M, Badaghabadi F, Changizi SH, Moheimani HR, Rate-dependent electrophysiological effects of Crocus sativus on extracellular field potential of isolated rabbit heart in-vitro. ***J Med Plant*** 9 (2010) 48–56.

[17] Khori V, Azadbakht M, Nayebpour M, Jamshidi AH, Pourabouk M, Alizadeh AM, Badaghabadi F, Changizi S, Rajaei M, Frequency-dependent anti arrhythmic effects of crataegus monogyna on the extracellular field potential recordings in the rabbit atrioventricular node, an experimental model of AF. ***Physiol Pharmacol*** 15 (2011) 36–46.

[18] Khori V, Davarian A, Nayebpour M, Salaki S, Salehi A, Shirafkan AA, Badaghabadi F, Pourabouk M, Alizadeh AM, Changizi S, Effect of nitric oxide modulation on the basic and rate-dependent electrophysiological properties of AV-node in the isolated heart of rabbit: The role of adrenergic and cholinergic receptors. ***Physiol Pharmacol*** 14 (2010) 12–22.

[19] Khori V, Najafi SA, Alizadeh AM, Moheimani HR, Shakiba D, Alizadeh F, Nayebpour M, Protective role of simvastatin on isolated rabbit atrioventricular node during experimental atrial fibrillation model: role in rate control of ventricular beats. ***Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*** 385 (2012) 697–706.

[20] Khori V, Nayebpour M, Mansourian AR, Davarian A, Naseri M, Salehi A, Alizadeh AM, Altered levels of nodal excitability by rate-dependent inhibitory effects of essential oil of Citrus aurantium on the electrophysiological properties of isolated perfused rabbit AV-Node. Protective role in the prevention of ouabain toxicity. ***Int J Morphol*** 28 (2010) 445–51.

[21] Khori V, Nejad SS, Alizadeh A-M, Yazdi HR, Pourabouk M, Badaghabadi F, Moheimani HR, Changizi S, Rajaei M, Nayebpour M, Protective role of cyclosporine on the model simulated the rotational nodal arrhythmia (AVNRT) by using extracellular field potential recordings of isolated atrioventricular-node of rabbit. ***Physiol Pharmacol*** 15 (2011) 249–59.

[22] Khori V, Saleki S, Salehi A, Alizadeh A-M, Pourabouk M, Badaghabadi F, Changizi S, Nayebpour M, Age-dependent dynamic electrophysiological field potential behavior of atrioventricular node during experimental AF in rabbit. ***Physiol Pharmacol*** 14 (2010) 199–210.

[23] Langendorf R, Pick A, Edelist A, Katz LN,

Archive of SID
www.SID.ir

Experimental demonstration of concealed AV conduction in the human heart. ***Circulation*** 32 (1965) 386–93.

[24] Lee KW, Badhwar N, Scheinman MM, Supraventricular tachycardia-part I. ***Curr Probl Cardiol*** 33 (2008) 467–546.

[25] Lendeckel U, Muller C, Rocken C, Laube B, Tager M, Huth C, Klein HU, Goette A, Expression of opioid receptor subtypes and their ligands in fibrillating human atria. ***Pacing Clin Electrophysiol*** 28 **(**2005) 275–9.

[26] Liu S, Olsson SB, Yang Y, Hertervig E, Kongstad O, Yuan S, Concealed conduction and dual pathway physiology of the atrioventricular node. ***J Cardiovasc Electrophysiol*** 15 (2004) 144–9.

[27] Llach A, Molina CE, Prat-Vidal C, Fernandes J, Casadó V, Ciruela F, Lluís C, Franco R, Cinca J, Hove-Madsen L, Abnormal calcium handling in atrial fibrillation is linked to up-regulation of adenosine A2A receptors. ***Eur Heart J*** 32 (2011) 721–9.

[28] Martynyuk AE, Kane KA, Cobbe SM, Rankin AC, Role of nitric oxide, cyclic GMP and superoxide in inhibition by adenosine of calcium current in rabbit atrioventricular nodal cells. ***Cardiovasc Res*** 34 (1997) 360–7.

[29] Maslov LN, Lishmanov YB, Oeltgen PR, Barzakh EI, Krylatov AV, Naryzhnaya NV, Pei JM, Brown SA, Comparative analysis of the cardioprotective properties of opioid receptor agonists in a rat model of myocardial infarction. ***Acad Emerg Med*** 17 (2010) 1239–46.

[30] Mustafa SJ, Morrison RR, Teng B, Pelleg A, Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology. ***Handb Exp Pharmacol*** 193 (2009) 161–88.

[31] Reid MC, Billette J, Khalife K, Tadros R, Role of compact node and posterior extension in direction-dependent changes in atrioventricular nodal function in rabbit. ***J Cardiovasc Electrophysiol*** 14 (2003) 1342–50.

[32] Schultz JE, Gross GJ, Opioids and cardioprotection. ***Pharmacol Ther*** 89 (2001) 123–37.

[33] Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ, Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. ***Circ Res*** 78 (1996) 1100–04.

[34] Schultz JE, Rose E, Yao Z, Gross GJ, Evidence for involvement of opioid receptors in ischemic preconditioning in rat hearts. ***Am J Physiol*** 268 (1995) 2157–61.

Archive of SID

www.SID.ir