کاهش کراتین کیناز- MB به‌دنبال تجویز اکسی‌توسین در دوره‌های ایسکمی- رپرفیوژن قلب ایزوله موش صحرایی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۵/۰۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۸/۲۱

مریم خوانساری
علیرضا ایمانی*، مهدیه فقیهی
مسعود عالی انوری، مریم مقیمیان
حمیدرضا صادقی‌پور رودسری

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول: تهران، میدان انقلاب، خیابان ۱۶ آذر، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی تلفن: ۶۶۴۱۹۴۸۴-۰۲۱
E-mail: aimani@razi.tums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: کراتین کیناز- MB شاخص بیوشیمیایی است که در ارزیابی آسیب‌های ناشی از ایسکمی و انفارکتوس قلبی مورد سنجش قرار می‌گیرد. در این مطالعه اثر تجویز اکسی‌توسین در طی ایسکمی و پرفیوژن مجدد بر سطح کراتین کیناز- MB مایع کرونری و نیز نقش گیرنده اکسی‌توسین، نیتریک اکساید، پروستاسایکلین و کانال‌های پتاسیمی وابسته به آدنوزین تری‌فسفات میتوکندریایی در قلب ایزوله مدل ایسکمی/ پرفیوژن مجدد ارزیابی شده است. ***روش بررسی:*** پس از بیهوش کردن موش صحرایی، قلب جدا شده و به دستگاه لانگندورف انتقال می‌یافت. در گروه ایسکمی/ پرفیوژن مجدد، ۳۰ دقیقه ایسکمی و متعاقبا ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن مجدد ایجاد شد. در گروه اکسی‌توسین، اکسی‌توسین از پنج دقیقه انتهای ایسکمی به‌مدت ۲۵ دقیقه خون‌رسانی شد. در سایر گروه‌ها، قبل از پرفیوژن اکسی‌توسین به‌ترتیب ال- نیم (مهارکننده نیتریک اکساید سنتاز)، اتوسیبان (مهارکننده غیراختصاصی گیرنده اکسی‌توسین)، ۵- هیدروکسی دکوبینات (مهارکننده کانال‌های پتاسیمی وابسته به آدنوزین تری‌فسفات میتوکندریایی) و ایندومتاسین (مهارکننده غیراختصاصی سیکلواکسیژناز) پرفیوز شدند. در تمامی گروه‌ها، سطح آنزیم کراتین کیناز- MB در مایع کرونری در انتهای پرفیوژن مجدد اندازه‌گیری گردید. هم‌چنین میزان جریان مایع کرونری در فواصل زمانی مشخصی سنجیده شد. ***یافته‌ها:*** استفاده از غلظت 10^{-11} مولار اکسی‌توسین در گروه اکسی‌توسین، آنزیم کراتین کیناز- MB را در مقایسه با گروه ایسکمی/ پرفیوژن مجدد به‌طور معنی‌داری کاهش داد و استفاده از هر یک از مهارکننده‌ها اثر اکسی‌توسین را حذف نمود. ***نتیجه‌گیری:*** تجویز اکسی‌توسین سبب کاهش سطح آنزیم کراتین کیناز- MB در مایع کرونری گردیده و استفاده از اتوسیبان، ال- نیم، ۵- هیدروکسی دکوبینات و ایندومتاسین سبب مهار اثر کاهندگی اکسی‌توسین بر مقدار کراتین کیناز- MB شد.

کلمات کلیدی: ایسکمی/ پرفیوژن مجدد، اکسی‌توسین، کراتین کیناز- MB.

مقدمه

بیماری ایسکمیک قلب Ischemic Heart Disease (IHD) به‌عنوان یکی از اولین دلایل مرگ و میر در دنیا می‌باشد و ضرورت دست‌یابی به استراتژی‌های درمانی یا حفاظتی کارآمد و مطمئن بسیار احساس می‌شود. برقراری سریع جریان خون برای حفظ عملکرد سلول‌های عضله قلبی دچار ایسکمی ضروری است، اما با برقراری مجدد جریان خون در بافت دچار ایسکمی طولانی‌مدت، پدیده ایسکمی- پرفیوژن مجدد ایجاد می‌گردد که خود سبب ایجاد آسیب وسیع میوکارد می‌شود.[1] تاکنون مطالعات فراوانی به‌منظور شناخت و معرفی روش‌های درمانی انجام شده تا بتوان با کمک آن‌ها آسیب‌های ناشی از ایسکمی- پرفیوژن مجدد را در قلب کاهش داد. شرطی‌سازی در طی ایسکمی و پرفیوژن مجدد (Postconditioning) به‌عنوان شیوه درمانی جدید به‌منظور بهبود عملکرد قلب، کاهش اندازه انفارکتوس و کاهش مرگ و میر بیماران معرفی شده است.[2و3] در مدل ایسکمیک این نوع شرطی‌سازی، دوره‌های کوتاهی از پرفیوژن مجدد- ایسکمی

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-04-07]

در انتهای ایسکمی طولانی‌مدت و ابتدای پرفیوژن مجدد ایجاد شده و موجب حفاظت قلب در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی- پرفیوژن مجدد می‌گردد.[۴] مطالعات نشان داده‌اند که رهایی موضعی آگونیست‌هایی نظیر آدنوزین، برادی‌کینین و اپیوییدها آغازگر پاسخ حفاظتی بوده و این پاسخ را از طریق تحریک انواع رسپتورهای مزدوج با G- پروتیین‌ها غشاء شروع می‌کنند.[۵] مکانیسم‌های حفاظتی از طریق مسیرهای متعددی فعال می‌شوند که به‌نظر می‌رسد هدف نهایی آن‌ها اثر بر میتوکندری باشد. نشان داده شده است که در طی شرطی‌سازی، کانال‌های پتاسیمی حساس به آدنوزین تری‌فسفات میتوکندریایی باز شده و منجر به حفاظت قلبی می‌شود. این کانال‌ها در تنظیم اندازه و حجم ماتریکس میتوکندری‌ها نقش به‌سزایی دارند، به‌طوری که با بازشدن آن‌ها، یون پتاسیم به‌داخل ماتریکس میتوکندری وارد شده و از کوچک شدن اندازه و حجم ماتریکس در طی ایسکمی- پرفیوژن مجدد جلوگیری می‌کند و با این عمل ساختمان و عملکرد میتوکندری حفظ می‌شود.[۶] سیکلواکسیژناز آنزیمی است که در بافت قلبی فعالیت داشته و منجر به سنتز پروستاسایکلین می‌گردد. از طرفی دیگر، نشان داده شده است که تولید پروستاسایکلین توانسته است سبب کاهش آسیب ایسکمی/ پرفیوژن مجدد شود چرا که مهار این آنزیم با استفاده از ایندومتاسین، با کاهش سطح پروستاسایکلین منجر به افزایش اختلال عملکردی در بطن ایسکمیک گردیده است.[۷] نیتریک اکساید از میانجی‌هایی است که در مسیر شرطی‌سازی دخالت دارد.[۸] در مطالعاتی گزارش شده است که آگونیست‌هایی نظیر آدنوزین، برادی‌کینین و اپیوییدها با تولید نیتریک اکساید و بازکردن کانال‌های پتاسیمی وابسته به آدنوزین تری‌فسفات میتوکندریایی سبب القای حفاظت قلبی شده و مهار تولید نیتریک اکساید و کانال‌های پتاسیمی حساس به آدنوزین تری‌فسفات میتوکندریایی این اثر حفاظتی را حذف می‌کند.[۴و۸و۹] در دهه گذشته دیدگاه جدیدی در مورد اعمال هورمون نوروهیپوفیزی اکسی‌توسین به‌وجود آمده است. اکسی‌توسین به‌طور موضعی نیز در قلب تولید و آزاد می‌شود. هم‌چنین رسپتور اکسی‌توسین در قلب شناسایی‌شده است.[۱۰و۱۱] اکسی‌توسین در تعدیل فرایندهای ایمنی و التهابی دخالت دارد زیرا دارای اثر آنتی‌اکسیدانی بوده و بر چندین واسط دخیل در پاتوژنز التهاب مانند تحریک رهایی نیتریک اکساید و کاهش رهایی اینترلوکین۶ اثر می‌کند.[۱۲] اکسی‌توسین در قلب سبب افزایش تولید نیتریک اکساید شده[۸] و می‌تواند موجب اثرات اینوتروپی و کرونوتروپی منفی در قلب گردد.[۱۰و۱۱] علاوه بر این، اکسی‌توسین با تحریک تولید نیتریک اکساید، سبب افزایش گوانیل سیکلاز محلول در سلول‌های عضلانی قلب می‌گردد.[۱۳] هم‌چنین قبلا مشخص شده است که عملکرد اصلی اکسی‌توسین، تحریک تولید پروستاگلاندین‌ها در اندام تولید مثلی است.[۱۴] لذا در این مطالعه به ارزیابی اثر تجویز اکسی‌توسین در انتهای فاز ایسکمی و ابتدای فاز پرفیوژن مجدد بر سطح آنزیمی کراتین کیناز- MB در مایع کرونری در موش صحرایی پرداخته شده و نقش رسپتور اکسی‌توسینی، نیتریک اکساید، کانال‌های پتاسیمی حساس به آدنوزین تری‌فسفات میتوکندریایی و پروستاسایکلین در آن مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

این مطالعه علوم پایه (Experimental) در سال ۹۰-۱۳۸۹ در گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده و از ۷۲ سر موش صحرایی نر در محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده گردید. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی ۱۲ ساعت روشنایی و دسترسی بدون محدودیت به آب و غذا در دمای ۲۴±۴ °C نگه‌داری می‌شدند. به حیوانات نیم ساعت قبل از بیهوشی، ۵۰۰ واحد هپارین به‌صورت داخل صفاقی تزریق شده و سپس بیهوشی با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (۶۰mg/kg) انجام می‌شد. حیوان بعد از بیهوشی کامل تحت جراحی قرار گرفته و قفسه‌سینه باز می‌شد. سپس آئورت جهت پرفیوژن رتروگراد کانوله شده و نخ سیلک ۰-۴ از زیر شاخه نزولی شریان قدامی کرونر عبور داده، قلب را از قفسه‌سینه خارج کرده و به دستگاه لانگندورف جهت پرفیوژن انتقال می‌یافت. بافر بی‌کربناتی کربس هینسلت (بی‌کربنات سدیم= ۲۵، کلرور سدیم= ۱۱۸/۵، کلرید پتاسیم= ۴/۷، سولفات منیزیم ۱/۲، کلرید کلسیم= ۲/۵، بی‌فسفات پتاسیم= ۱/۲ و گلوکز= ۱۱ میلی‌مول در لیتر) به‌عنوان محلول پرفیوژن استفاده می‌شد. دما در طول مدت آزمایش ۳۷ °C، فشار محلول پرفیوژن ۸۰-۷۰ سانتی‌متر آب و pH= ۷/۳-۷/۴ حفظ می‌گردید. ایسکمی موضعی با بستن شاخه نزولی شریان قدامی کرونر توسط نخ سیلک ایجاد شده و پرفیوژن مجدد نیز با باز نمودن نخ مذکور برقرار می‌گردید. برای اندازه‌گیری فشار داخل بطن چپ، از

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-04-07]

بالون لاتکس پر از آبی (با فشار ۸-۴ میلی‌متر جیوه) که از طریق کاتتر با ترانسدیوسر فشاری ارتباط دارد استفاده می‌شد. در ابتدا از طریق برش کوچک ایجاد شده روی دهلیز چپ، بالون را وارد دهلیز نموده و از دریچه میترال نیز عبور داده تا در بطن چپ تثبیت گردد. تغییرات فشار بطن چپ از طریق ترانسدیوسر فشاری به دستگاه بیولب (Biolab, Iran)، منتقل شده و همواره در طی آزمایش، مانیتور و ثبت می‌شد. پس از پایان یافتن مراحل جراحی، به قلب اجازه داده می‌شد تا در یک دوره زمانی با شرایط جدید سازش پیدا کند (حدود ۱۵ دقیقه). پس از مدت مذکور، اگر قلب دارای تعداد ضربان کم‌تر از محدوده نرمال (کم‌تر از ۱۵۰ ضربه در دقیقه) یا فشار بطن چپ کم‌تر از ۷۰ میلی‌متر جیوه بود، از مطالعه حذف می‌گردید. در این مطالعه، تمامی حیوانات تحت ۳۰ دقیقه ایسکمی موضعی و متعاقب آن ۱۲۰دقیقه پرفیوژن مجدد قرار گرفتند. سطح آنزیم کراتین کیناز- MB (واحد در لیتر) در مایع کرونری در انتهای پرفیوژن مجدد مورد سنجش قرار گرفت. کراتین کیناز- MB شاخص بیوشیمیایی است که در هنگام نکروز میوکارد افزایش می‌یابد و به‌طور شایع در مطالعات آزمایشگاهی و در ارزیابی انفارکتوس قلبی مورد سنجش قرار می‌گیرد.[۱۵] هم‌چنین در انتهای زمان پایه، انتهای ایسکمی و در دقایق ۶۰ و ۱۲۰ پرفیوژن مجدد، خروجی کرونر جمع‌آوری شده و مقدار آن برحسب میلی‌لیتر در دقیقه محاسبه می‌گردید. ارزیابی میزان جریان کرونری شاخصی برای ارزیابی عملکرد بطن می‌باشد.[۱۶] تمام داروهای مذکور از (Sigma Co., Aldrich) تهیه شدند. در این مطالعه حیوانات به‌صورت تصادفی به ۹ گروه هشت‌تایی تقسیم شدند:

گروه ایسکمی/ پرفیوژن مجدد: در این گروه قلب موش صحرایی تحت ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه پرفیوژن مجدد قرار گرفتند.

گروه اکسی‌توسین: در این گروه از پنج دقیقه انتهایی ایسکمی، اکسی‌توسین با دوز 10^{-11} مولار به‌مدت ۲۵ دقیقه پرفیوز شد.

گروه ال- نیم: در این گروه ال- نیم با دوز 10^{-6} مولار به‌مدت ۱۰ دقیقه قبل از ایسکمی طولانی‌مدت پرفیوز شد.

گروه ال- نیم+ اکسی‌توسین: در این گروه ۱۰ دقیقه قبل از ایسکمی، ال- نیم به‌مدت ۱۰ دقیقه پرفیوز شد و اکسی‌توسین با دوز 10^{-11} مولار از پنج دقیقه انتهایی ایسکمی ۲۵ دقیقه تجویز گردید.

گروه اتوسیبان: در این گروه ۱۰ دقیقه قبل از ایسکمی، اتوسیبان به‌مدت ۱۰ دقیقه پرفیوز شد.

گروه اتوسیبان+ اکسی‌توسین: در این گروه ۱۰ دقیقه قبل از ایسکمی، اتوسیبان به‌مدت ۱۰ دقیقه پرفیوز و اکسی‌توسین با دوز 10^{-11} مولار از پنج دقیقه انتهایی ایسکمی ۲۵ دقیقه پرفیوز گردید.

گروه ۵- هیدروکسی دکوییناتِ: در این گروه ۱۰ دقیقه قبل از ایسکمی، ۵- هیدروکسی دکوییناتِ با دوز 10^{-6} به‌مدت ۱۰ دقیقه پرفیوز شد.

گروه ۵- هیدروکسی دکوییناتِ+ اکسی‌توسین: در این گروه ۱۰ دقیقه قبل از ایسکمی، ۵- هیدروکسی دکوییناتِ به‌مدت ۱۰ دقیقه پرفیوز شد و اکسی‌توسین با دوز 10^{-11} مولار از پنج دقیقه انتهایی ایسکمی به‌مدت ۲۵ دقیقه تزریق گردید.

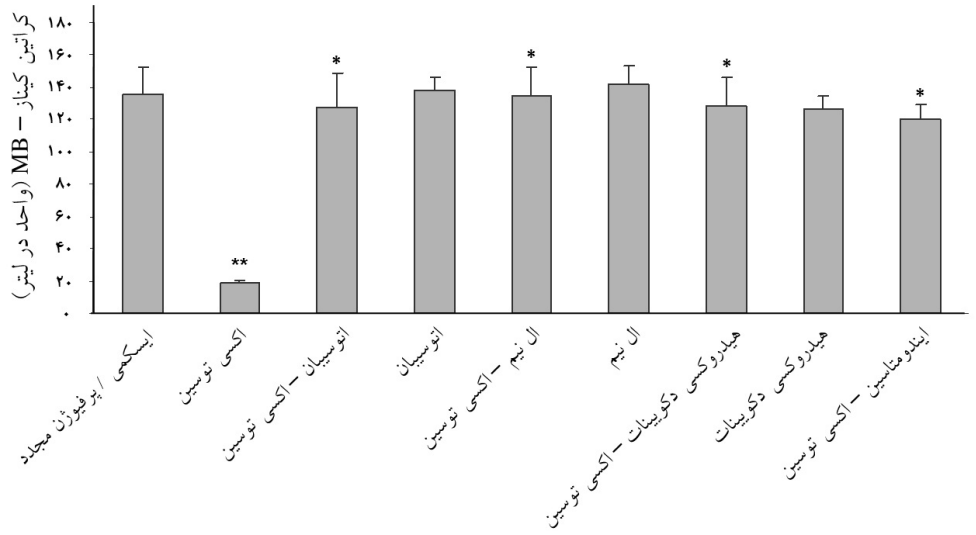
گروه ایندومتاسین+ اکسی‌توسین: در این گروه ۱۰ دقیقه قبل از ایسکمی، ایندومتاسین به‌مدت ۱۰ دقیقه پرفیوز و اکسی‌توسین با دوز 10^{-11} مولار از پنج دقیقه انتهایی ایسکمی ۲۵ دقیقه تزریق گردید.

جریان خروجی کرونر در دقیقه ۱۲۰ پرفیوژن مجدد جمع‌آوری شده و میزان آنزیم کراتین کیناز- MB موجود در آن با استفاده از کیت‌های اختصاصی و آماده (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) و با استفاده از دستگاه اتوآنالیزور (Roche Hitachi Modular DP Systems; Mannheim, Germany) اندازه‌گیری شدند. داده‌های به‌صورت میانگین± خطای استاندارد از میانگین گزارش‌شده و ارزیابی آماری با آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تکمیلی توکی انجام شد. $P<0/05$ اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

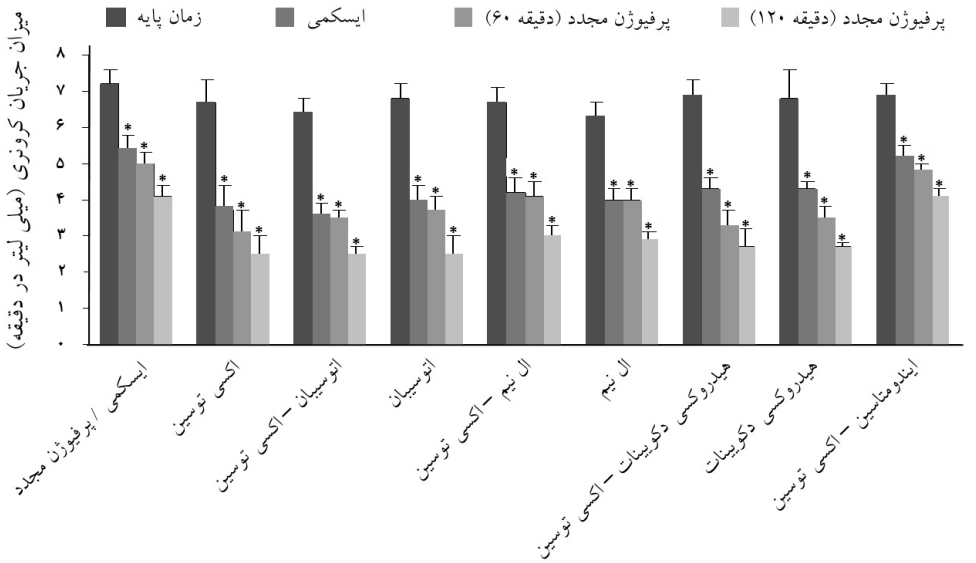
یافته‌ها

تغییرات آنزیم کراتین کیناز- MB: تغییرات آنزیم قلبی کراتین کیناز- MB در گروه‌های مورد مطالعه در نمودار ۱ نشان داده شده است که در آن مقدار کراتین کیناز- MB در گروه‌های ایسکمی/ پرفیوژن مجدد و اکسی‌توسین به‌ترتیب ۱۶/۶±۱۳۵/۷ و ۱/۹±۱۸/۷ واحد در لیتر بوده و استفاده از اکسی‌توسین سبب کاهش معنی‌دار ($P<0/01$) آنزیم کراتین کیناز- MB در مقایسه با گروه ایسکمی/ پرفیوژن مجدد شده بود. استفاده از ۵- هیدروکسی دکوییناتِ همراه با اکسی‌توسین سبب حذف اثر کاهندگی اکسی‌توسین بر سطح آنزیمی کراتین کیناز- MB شده و به‌طور معنی‌داری مقدار کراتین کیناز- MB ($P<0/01$) افزایش یافته و به‌سطح گروه ایسکمی/ پرفیوژن

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-04-07]



نمودار-۱: سطح آنزیم کراتین کیناز- MB مایع کرونری در گروه‌های مختلف. مقادیر به‌صورت میانگین± خطای استاندارد از میانگین نشان داده شده‌اند. * (P<۰/۰۱): وجود تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه اکسی‌توسین، ** (P<۰/۰۱): وجود تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه ایسکمی/ پرفیوژن مجدد.



نمودار-۲: میزان جریان مایع کرونری در گروه‌های مختلف. مقادیر به‌صورت میانگین± خطای استاندارد از میانگین نشان داده شده‌اند. * P<۰/۰۵ در مقایسه با زمان پایه در داخل هر گروه.

مجدد رسید. استفاده از ال- نیم و اتوسیبان و ایندومتاسین نیز در گروه‌های ال- نیم+ اکسی‌توسین و اتوسیبان+ اکسی‌توسین و ایندومتاسین+ اکسی‌توسین سبب حذف اثر کاهندگی اکسی‌توسین شده و به‌طور معنی‌داری مقدار کراتین کیناز- MB (P<۰/۰۱) را افزایش داده و سبب بازگشت مقادیر کراتین کیناز- MB به‌سطح گروه ایسکمی/ پرفیوژن مجدد شد. سطح آنزیمی کراتین کیناز- MB در

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-04-07]

گروه‌هایی که مهارکننده‌های ۵- هیدروکسی دکوییتات، اتوسیبان و ال- نیم به‌تنهایی و بدون اکسی‌توسین به‌کار برده شدند تفاوت معنی‌دار با گروه ایسکمی/ پرفیوژن مجدد نداشت.

تغییرات میزان جریان کرونری: از نظر آماری تفاوت معنی‌داری در انتهای زمان پایه بین گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت. میزان جریان کرونری به‌طور معنی‌داری (داخل گروهی) در انتهای ایسکمی و در دقایق ۶۰ و ۱۲۰ پرفیوژن مجدد در مقایسه با زمان پایه کاهش یافته و استفاده از اکسی‌توسین در این مطالعه تاثیری بر میزان جریان کرونری در طی دوره‌های مذکور نداشت. در سایر گروه‌ها نیز میزان جریان کرونری در طی دوره‌های ایسکمی و پرفیوژن مجدد کاهش معنی‌داری در مقایسه با زمان پایه در داخل هر گروه داشت.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تجویز اکسی‌توسین در انتهای ایسکمی و ابتدای پرفیوژن مجدد موجب کاهش معنی‌دار مقدار آنزیم کراتین کیناز- MB در مقایسه با گروه ایسکمی/ پرفیوژن مجدد شده و توانسته است قلب را از آسیب ناشی از ایسکمی- پرفیوژن مجدد محافظت کند. مهار گیرنده اکسی‌توسین با استفاده از اتوسیبان، مهار تولید نیتریک اکساید با استفاده از ال- نیم، مهار کانال‌های پتاسیمی وابسته به آدنوزین تری‌فسفات میتوکندریایی توسط ۵- هیدروکسی دکوییتات و مهار سیکلواکسیژناز با استفاده از ایندومتاسین در گروه‌های مختلف سبب مهار این اثر اکسی‌توسین گردید.

قبلا در این آزمایشگاه نشان داده شده است که استفاده از اکسی‌توسین قبل از القای ایسکمی- پرفیوژن مجدد (پیش‌شرطی‌سازی یا Preconditioning) سبب حفاظت قلب در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی- پرفیوژن مجدد شده است.[۱۰] اما با توجه به محدودیت‌های موجود در به‌کارگیری مدل پیش‌شرطی‌سازی، در این مطالعه اثر شرطی‌سازی در طی ایسکمی و پرفیوژن مجدد یعنی استفاده از اکسی‌توسین در طی انتهای فاز ایسکمی و ابتدای فاز پرفیوژن مجدد مورد بررسی قرار گرفت. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که در ایجاد شرطی‌سازی در طی ایسکمی و پرفیوژن مجدد میانجی‌های شیمیایی مختلفی مانند نیتریک اکسید[۱۷و۲] و پروستاگلاندین‌هایی مانند پروستاسایکلین[۷] نقش داشته و در نهایت منجر به باز شدن کانال‌های پتاسیمی وابسته به آدنوزین تری‌فسفات میتوکندریایی شده است.[۱۸و۲] قلب به‌طور موضعی توانایی تولید اکسی‌توسین را داشته و در این راستا وجود گیرنده غشایی و وابسته به G- پروتیین اکسی‌توسین نیز بر روی قلب مشخص گردیده است، اما مشاهده شده است که غلظت بالای اکسی‌توسین می‌تواند منجر به فعال شدن گیرنده وازوپرسینی V1 در قلب نیز گردد.[۱۱و۱۰] فعال شدن رسپتور V1 باعث انقباض شدید شریان کرونر می‌شود در حالی‌که فعالیت رسپتورهای اندوتلیالی اکسی‌توسین منجر به گشادی عروق می‌گردد.[۲۰و۱۹] در این مطالعه نقش گیرنده وازوپرسینی V1 مورد بررسی قرار نگرفته است اما با توجه به این‌که مهار گیرنده اکسی‌توسین سبب حذف اثر اکسی‌توسین شده است، بنابراین می‌توان گفت که احتمال دارد اکسی‌توسین با تحریک گیرنده خود منجر به شرطی‌سازی شده است. در مطالعه حاضر به‌نظر می‌رسد که تحریک گیرنده اکسی‌توسینی با تحریک تولید نیتریک اکساید توانسته است منجر به باز شدن کانال‌های پتاسیمی وابسته به آدنوزین تری‌فسفات میتوکندریایی میوکارد شده و از این طریق سبب کاهش آنزیم کراتین کیناز- MB شده باشد. قبلا در مطالعاتی گزارش شده است که تحریک گیرنده اکسی‌توسینی سبب تحریک تولید نیتریک اکساید در میوکارد ایسکمیک می‌گردد[۲۱و۱۰] و اثر حفاظتی اکسی‌توسین بر آسیب ایسکمی- پرفیوژن مجدد در کلیه و کبد ممکن است به‌علت آزاد شدن نیتریک اکساید باشد.[۲۳و۲۲] از طرفی نیتریک اکساید یکی از میانجی‌های مهمی است که با فعال کردن کانال‌های پتاسیمی وابسته به آدنوزین تری‌فسفات میتوکندریایی در قلب سبب ایجاد حفاظت می‌شود.[۱۸و۲] کانال‌های پتاسیمی وابسته به آدنوزین تری‌فسفات میتوکندریایی در میوسیت‌های قلبی سبب تنظیم و تعدیل عملکرد قلبی شده و تحت شرایط هیپوکسی و ایسکمی سبب حفاظت قلب می‌شوند.[۲۴] این کانال‌های پتاسیمی در شرایط فیزیولوژیک فعال نیستند، اما دیده شده به‌دنبال ایسکمی یا هیپوکسی و بعضی عوامل فارماکولوژیک فعال می‌شوند.[۲۵] برای توجیه کاهش مرگ سلولی و آسیب‌های بافتی در اثر باز شدن این کانال‌ها، مکانیسم‌هایی از قبیل مهار جذب کلسیم در میتوکندری‌ها،[۲۶] تنظیم حجم و اندازه میتوکندری‌ها[۲۷] و تولید گونه‌های فعال اکسیژن مطرح شده‌اند.[۲۹و۲۸] در بررسی‌های انجام‌شده توسط محققین، مشاهده گردیده است که طی ۱۰-۵ دقیقه اول پرفیوژن مجدد (فاز اولیه) در قلب ایسکمیک، مقدار تولید پروستاسایکلین افزایش یافته و بلافاصله

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-04-07]

پس از آن در طی فاز ثانویه پرفیوژن مجدد پروستاسایکلین به‌شدت کاهش می‌یابد. به این دلیل، بیان شده است که در واقع تولید پروستاسایکلین نه تنها در آسیب‌های ناشی از ایسکمی/ پرفیوژن مجدد دخالت ندارد بلکه افت شدید و ناگهانی آن در طی فاز ثانویه پرفیوژن مجدد نقش به‌سزایی در ایجاد آسیب‌ها داشته است. بنابراین اعمال هرگونه مداخله‌ای در طی فاز پرفیوژن مجدد که بتواند با فعال کردن آنزیم سیکلواکسیژناز منجر به افزایش سطح پروستاسایکلین گردد یا از کاهش آن جلوگیری نماید، می‌تواند منجر به حفاظت میوکارد در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی/ پرفیوژن مجدد شود.[۳۰] در همین راستا اثر حفاظتی ناشی از تجویز برادی‌کینین در طی پرفیوژن مجدد مورد آزمایش قرار گرفته و گزارش گردید که برادی‌کینین از طریق تولید پروستاسایکلین در طی پرفیوژن مجدد سبب کاهش آسیب میوکارد می‌گردد چرا که استفاده از ایندومتاسین سبب حذف اثر حفاظتی برادی‌کینین شده است.[۷] در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد که تجویز اکسی‌توسین در طی پرفیوژن مجدد توانسته است سبب حفاظت میوکارد شود و مهار آنزیم سیکلواکسیژناز توسط ایندومتاسین منجر به حذف این اثر حفاظتی شده است. بنابراین محتمل به‌نظر می‌رسد که بخشی از اثر حفاظتی ناشی از اکسی‌توسین به‌دلیل افزایش سطح پروستاسایکلین در طی پرفیوژن مجدد باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که با القای ایسکمی و در ادامه با برقراری پرفیوژن مجدد میزان جریان مایع کرونری کاهش معنی‌داری پیدا می‌کند و استفاده از اکسی‌توسین نتوانسته که سبب پیش‌گیری از این کاهش گردد. از آنجا که سنجش میزان جریان کرونری شاخصی برای ارزیابی عملکرد بطنی است بنابراین در این مطالعه به‌نظر می‌رسد که علی‌رغم آن‌که اکسی‌توسین توانسته است سبب کاهش مقدار آنزیم کراتین کیناز- MB شود، ولی با توجه به این شاخص به‌نظر می‌رسد که اکسی‌توسین تاثیری بر عملکرد بطنی نداشت. شاید ارزیابی اثر اکسی‌توسین بر عملکرد بطنی در زمان‌های انتخاب شده قابل مشاهده نبوده و نیاز به بررسی در زمان طولانی‌تری باشد.

از طرفی به‌نظر می‌رسد که شاید با بهره‌گیری از شاخص‌های مهم دیگری مانند سنجش فشار توسعه‌یافته بطن چپ یا حاصل ضرب فشار بطنی در تعداد ضربان بتوان اثر اکسی‌توسین بر عملکرد بطن چپ را ارزیابی دقیق‌تری کرد. تجویز اکسی‌توسین در انتهای ایسکمی و ابتدای پرفیوژن مجدد سبب کاهش سطح آنزیم کراتین کیناز- MB در مایع کرونری گردیده و به‌کارگیری اتوسیبان، ال- نیم، ۵- هیدروکسی دکوبینات و ایندومتاسین سبب مهار اثر کاهندگی اکسی‌توسین بر میزان آنزیم کراتین کیناز- MB شده است.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی مکانیسم اثر Post conditioning ناشی از اکسی‌توسین در برابر ضایعات ایسکمی- پرفیوژن مجدد ناحیه‌ای قلب ایزوله موش صحرایی نر" در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۹۰-۱۳۸۹ با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران می‌باشد.

References

1. Balakumar P, Singh H, Singh M, Anand-Srivastava MB. The impairment of preconditioning-mediated cardioprotection in pathological conditions. *Pharmacol Res* 2009;60(1):18-23.
2. Hausenloy DJ. Signalling pathways in ischaemic postconditioning. *Thromb Haemost* 2009;101(4):626-34.
3. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Atherosclerosis* 2009;204(2):334-41.
4. van Vuuren D, Lochner A. Ischaemic postconditioning: from bench to bedside. *Cardiovasc J Afr* 2008;19(6):311-20.
5. Hausenloy DJ, Ong SB, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. *Basic Res Cardiol* 2009;104(2):189-202.
6. Garlid KD, Dos Santos P, Xie ZJ, Costa AD, Paucek P. Mitochondrial potassium transport: the role of the mitochondrial ATP-sensitive K(+) channel in cardiac function and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta* 2003;1606(1-3):1-21.
7. Penna C, Mancardi D, Tullio F, Pagliaro P. Postconditioning and intermittent bradykinin induced cardioprotection require cyclooxygenase activation and prostacyclin release during reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2008;103(4):368-77.
8. Buyukates M, Kalaycioglu S, Oz E, Soncul H. Effects of ischemic preconditioning in human heart. *J Card Surg* 2005;20(3):241-5.
9. Zaugg M, Schaub MC. Signaling and cellular mechanisms in cardiac protection by ischemic and pharmacological preconditioning. *J Muscle Res Cell Motil* 2003;24(2-3):219-49.
10. Houshmand F, Faghihi M, Zahediasl S. Biphasic protective effect of oxytocin on cardiac ischemia/reperfusion injury in anaesthetized rats. *Peptides* 2009;30(12):2301-8.
11. Gutkowska J, Jonkowski M, Mukaddam Daher S, Mccann SM. Oxytocin is a cardiovascular hormone. *Braz J Med Biol Res* 2000;33(6):625-33.
12. Jankowski M, Bissonauth V, Gao L, Gangal M, Wang D, Danalache B, et al. Anti-inflammatory effect of oxytocin in rat myocardial infarction. *Basic Res Cardiol* 2010;105(2):205-18.
13. Costa-E-Sousa RH, Pereira-Junior PP, Oliveira PF, Olivares EL, Werneck-de-Castro JP, Mello DB, et al. Cardiac effects of oxytocin: is there a role for this peptide in cardiovascular homeostasis? *Regul Pept* 2005;132(1-3):107-12.
14. Soloff MS, Jeng YJ, Copland JA, Strakova Z, Hoare S. Signal pathways mediating oxytocin stimulation of prostaglandin synthesis in select target cells. *Exp Physiol* 2000;85 Spec No:51S-58S.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-04-07]

15. Yilmaz A, Yalta K, Turgut OO, Yilmaz MB, Ozyol A, Kendirlioglu O, et al. Clinical importance of elevated CK-MB and troponin I levels in congestive heart failure. *Adv Ther* 2006;23(6):1060-7.
16. Duan X, Ji B, Yu K, Liu J, Hei F, Long C. Pharmacological postconditioning protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury: the role of mitochondrial permeability transition pore. *ASAIO J* 2011;57(3):197-202.
17. Penna C, Cappello S, Mancardi D, Raimondo S, Rastaldo R, Gattullo D, et al. Post-conditioning reduces infarct size in the isolated rat heart: role of coronary flow and pressure and the nitric oxide/cGMP pathway. *Basic Res Cardiol* 2006;101(2):168-79.
18. Penna C, Rastaldo R, Mancardi D, Raimondo S, Cappello S, Gattullo D, et al. Post-conditioning induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism, mitochondrial ATP-sensitive K+ channel and protein kinase C activation. *Basic Res Cardiol* 2006;101(2):180-9.
19. Hupf H, Grimm D, Riegger GA, Schunkert H. Evidence for a vasopressin system in the rat heart. *Circ Res* 1999;84(3):365-70.
20. Vincent JL, Su F. Physiology and pathophysiology of the vasopressinergic system. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2008;22(2):243-52.
21. Alizadeh AM, Faghihi M, Sadeghipour HR, Mohammadghasemi F, Imani A, Houshmand F, et al. Oxytocin protects rat heart against ischemia-reperfusion injury via pathway involving mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Peptides* 2010;31(7):1341-5.
22. Tuğtepe H, Sener G, Biyikli NK, Yüksel M, Cetinel S, Gedik N, et al. The protective effect of oxytocin on renal ischemia/reperfusion injury in rats. *Regul Pept* 2007;140(3):101-8.
23. Düşünceli F, Işeri SO, Ercan F, Gedik N, Yeğen C, Yeğen BC. Oxytocin alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. *Peptides* 2008;29(7):1216-22.
24. Fujita A, Kurachi Y. Molecular aspects of ATP-sensitive K+ channels in the cardiovascular system and K+ channel openers. *Pharmacol Ther* 2000;85(1):39-53.
25. Zhao TC, Kukreja RC. Late preconditioning elicited by activation of adenosine A(3) receptor in heart: role of NF- kappa B, iNOS and mitochondrial K(ATP) channel. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34(3):263-77.
26. Murata M, Akao M, O'Rourke B, Marbán E. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels attenuate matrix Ca(2+) overload during simulated ischemia and reperfusion: possible mechanism of cardioprotection. *Circ Res* 2001;89(10):891-8.
27. Korge P, Honda HM, Weiss JN. Protection of cardiac mitochondria by diazoxide and protein kinase C: implications for ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(5):3312-7.
28. Forbes RA, Steenbergen C, Murphy E. Diazoxide-induced cardioprotection requires signaling through a redox-sensitive mechanism. *Circ Res* 2001;88(8):802-9.
29. Pain T, Yang XM, Critz SD, Yue Y, Nakano A, Liu GS, et al. Opening of mitochondrial K(ATP) channels triggers the preconditioned state by generating free radicals. *Circ Res* 2000;87(6):460-6.
30. Engels W, Van Bilsen M, De Goot M, Lemmense P, Willemesen P, Reneman R, et al. Ischemia and reperfusion induced formation of eicosanoids in isolated rat hearts. *Am J Physiol* 1990;258(4):1865-71.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-04-07]

Tehran University Medical Journal; Vol. 69, No. 11, February 2012: 663-670

Reducing creatine kinase-MB levels following oxytocin administration during ischemia-reperfusion periods in isolated rat heart

Maryam Khansari M.Sc.
Alireza Imani Ph.D.*
Mahdieh Faghihi Ph.D.
Masood Aali Anvari M.Sc.
Maryam Moghimian Ph.D.
Hamid Reza Sadeghipour Roodsari Ph.D.

Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: July 26, 2011 Accepted: November 12, 2011

Abstract

Background: Creatine kinase is a cardiac biomarker that is used for the assessment of ischemic injuries and myocardial infarction. The present study was designed to evaluate effects of oxytocin administration during ischemia and reperfusion periods on CK-MB levels in the coronary effluent of isolated rat heart and the possible role of oxytocin receptor, nitric oxide (NO), prostacyclin and mitochondrial ATP-dependent potassium channels in this regard.

Methods: Male wistar rats (n=8) were anesthetized with sodium thiopental and their hearts were transferred to a Langendorff perfusion apparatus. All animals were randomly divided into nine groups as follow; in the ischemia-reperfusion group, hearts underwent 30 min of regional ischemia followed by 120 min of reperfusion. In oxytocin group, hearts were perfused with oxytocin 5 min after ischemia induction for 25 min. In other groups, 35 min prior to oxytocin perfusion, atosiban (a non-specific oxytocin receptor blocker), L-NAME (an NO synthase inhibitor), indomethacin (a non-specific cyclooxygenase blocker) and 5-HD (a specific mKATP channel blocker) were perfused for 10 min. In all groups, we measured CK-MB levels in the coronary effluent at the end of reperfusion. Moreover, coronary flow (mL/min) was measured at baseline, during ischemia period and 60 and 120 min after reperfusion.

Results: Oxytocin administration significantly reduced CK-MB level in oxytocin group as compared to ischemia-reperfusion group. Administration of atosiban, L-NAME, indomethacin and 5-HD prior to oxytocin perfusion abolished the effects of oxytocin on CK-MB levels.

Conclusion: Administration of oxytocin during ischemia and reperfusion periods deceased CK-MB levels but infusion of atosiban, L-NAME, 5-HD and indomethacin inhibited oxytocin from exerting its effects.

Keywords: MB creatine kinase, ischemia-reperfusion, oxytocin.

* Corresponding author: Dept. of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Poor Sina St., 16 Azar St., Enqelab Sq., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66419484
E-mail: aimani@razi.tums.ac.ir

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-04-07]