



ISMJ 2014;17(5): 798-814

دوماهنامه طب جنوب

پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

سال هفدهم، شماره ۵، صفحه ۸۱۴ - ۷۹۸ (آذر و دی ۱۳۹۳)

اثرات آنابولیک استروئید ناندرولون دکانونیت بر پدیده پیش شرطی سازی ایسکمیک در قلب ایزوله موش‌های صحرایی ساکن

زهرا اکبری^۱، ابراهیم آورند^۲، مهرداد شریعتی^۲، صمد اکبرزاده^۳، منصور اسمعیلی دهج^۴،

غلامرضا بیات^۵، خلیل پورخلیلی^{*۱}

^۱ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

^۲ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

^۳ گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

^۴ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

^۵ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز

(دریافت مقاله: ۹۱/۱۱/۲۲ - پذیرش مقاله: ۹۲/۱/۲۶)

چکیده

مقدمه: بررسی‌های پیشین نشان می‌دهند که استفاده از دوزهای فارماکولوژیک استروئیدهای آنابولیک سبب اثرات سوء قلبی- عروقی مانند هیپرتروفی بطنی، افزایش استعداد ابتلا به آسیب ایسکمی- جریان مجدد، کاهش اثرات محافظتی ورزش بر قلب و مرگ‌های ناگهانی قلبی می‌گردد. هدف از مطالعه کنونی بررسی اثرات هشت هفته درمان با داروی ناندرولون (۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن در هفته) بر پدیده پیش شرطی سازی ایسکمیک در قلب ایزوله موش‌های صحرایی ساکن (غیر ورزشکار) بوده است.

مواد و روش‌ها: سه گروه حیوان در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت. ۱- گروه کنترل ایسکمی جریان مجدد (IR) ۲- گروهی که قبل از آسیب ایسکمی و جریان مجدد تحت پروتکل پیش شرطی سازی ایسکمیک قرار گرفتند (IR-IPC) و ۳- گروه دریافت کننده ناندرولون که تحت پروتکل پیش شرطی سازی ایسکمیک و آسیب ایسکمی و جریان مجدد قرار گرفتند (Nan-IPC-IR). بعد از دو ماه درمان با ناندرولون یا حلال مربوطه، در پایان هشت هفته، قلب موش‌ها ایزوله و سپس در دستگاه لانگندورف تحت اثر ۳۰ دقیقه ایسکمی و به دنبال آن ۱۲۰ دقیقه جریان مجدد قرار گرفت. پیش شرطی سازی به وسیله سه دوره ۳ دقیقه‌ای ایسکمی / جریان مجدد با باز و بسته نمودن متناوب شریان کرونر نزولی قدامی چپ (LAD) قبل از ایسکمی اصلی انجام گرفت. ضربان قلب، فشار ایجاد شده داخل بطن چپ، حاصل ضربان فشار، حداکثر و حداقل تغییر فشار در واحد زمان (dp/dt) و جریان کرونری در طی آزمایش اندازه‌گیری شد. در پایان ۱۲۰ دقیق جریان مجدد، اندازه سکت به روش رنگ‌آمیزی با تری فنیل تترازولیوم کلراید (TTC) سنجیده شد.

یافته‌ها: هشت هفته درمان با ناندرولون سبب کاهش وزن بدن و افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن گردید. ناندرولون سبب افزایش پارامترهای عملکردی قلب در دوره پایه‌ای قبل ایسکمی در حیوانات ساکن دیده شد. ناندرولون این پارامترها را طی دوره جریان مجدد نیز به‌طور معنی‌داری افزایش داد ($P < 0.05$) پیش شرطی سازی سبب کاهش اندازه سکت در حیوانات ساکن گردید. این اثر به دنبال تیمار با ناندرولون مختل نگردید. **نتیجه‌گیری:** بررسی کنونی نشان داد که استفاده مزمن از دوزهای بالای ناندرولون سبب مختل شدن اثرات مفید پدیده پیش شرطی سازی ایسکمیک در قلب نمی‌گردد.

واژگان کلیدی: ناندرولون، پیش شرطی سازی ایسکمیک، آسیب ایسکمی- جریان مجدد

بوشهر، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی بوشهر

Email :kh_pourkhalili@yahoo.com

مقدمه

استروئیدهای آنابولیک- آندروژنیک از مشتقات سنتتیک تستوسترون بوده و باعث افزایش سستز پروتئین در سلول‌ها به ویژه سلول‌های عضلانی و ایجاد خصوصیات ثانویه جنسی مانند رویش موها در نقاط مختلف بدن و یا رشد حنجره و تارهای صوتی می‌گردند ولی در مقایسه با تستوسترون دارای اثرات آنابولیک بیشتر و اثرات آندروژنیک کمتری می‌باشند (۱۲).

این داروها به همراه تغذیه‌ای مناسب و ورزش باعث افزایش توده عضلانی بدن و افزایش وزن بدن می‌شوند. علاوه بر این گاهی استفاده از این داروها به منظور بهبود شرایط پاتولوژیک در بیماران استفاده می‌گردد (۱). از سوی دیگر با توجه به عملکرد این داروها در افزایش حجم و توان عضلانی، مصرف آن‌ها از استفاده درمانی به غیردرمانی و سوء مصرف کشیده شده است. به عنوان مثال ورزشکاران (عمدتاً بدن‌سازان و وزنه‌برداران) بدون توجه به عوارض جانبی استروئیدهای آنابولیک از این داروها در مقادیر بالا (۱۰ تا ۱۰۰ برابر بیش از مقادیر درمانی) استفاده می‌کنند (۱۲).

مصرف این داروها از سال ۱۹۵۴ و در بین وزنه‌برداران المپیک آغاز شد و به مرور در بیشتر رشته‌های ورزشی گسترش پیدا کرد. امروزه سوء استفاده از استروئیدهای آنابولیک آندروژنیک موضوع مورد بحث جهانی است. بر اساس انتشارات کمیته ملی المپیک، ۵۰ درصد از موارد دوپینگ مثبت ورزشکاران به استفاده از عوامل آنابولیک ارتباط دارد (۲).

اثرات زیان‌آور استروئیدهای آنابولیک بر سیستم‌های مختلف مانند قلب و عروق، سیستم تولید مثل، کبد، غدد درون‌ریز و همچنین سیستم عضلانی نشان داده شده است (۳ و ۴). داروهای استروئید آنابولیک عملکرد سلول‌های اندوتلیال عروق را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد

و در عملکرد طبیعی آن‌ها اختلال ایجاد می‌نمایند که از جمله آن‌ها مهار اثر ضدانعقادی اندوتلیوم، جلوگیری از عملکرد مواد گشاد کننده‌ی رگی و همچنین افزایش کلسیم داخل سلول‌های عضلانی صاف عروق و انقباض آن‌ها می‌باشد (۵ و ۶).

استفاده از دوزهای بالای استروئیدهای آنابولیک باعث افزایش سطوح کلسترول، LDL و کاهش HDL، افزایش فشار خون و افزایش احتمال ایجاد ترومبوز عروقی، خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی مانند سکت قلبی و نارسایی قلبی را افزایش می‌دهند (۱ و ۷).

مطالعات انجام شده بر روی موش صحرایی نشان می‌دهد استفاده از دوزهای سوپرافیزیولوژیک داروهای استروئیدی آنابولیکی باعث هیپرتروفی پاتولوژیک میوکارد (۸) و افزایش آپوپتوز در میوسیت‌های بطنی ایزوله می‌گردد (۹). موارد گوناگونی از مرگ ناگهانی قلبی در افراد مصرف کننده استروئیدهای آنابولیک گزارش شده است که بررسی‌های بافت‌شناسی نشان دهنده تغییرات وسیع بافت قلب در این افراد بوده است (۱۰ و ۱۱).

از سوی دیگر علاوه بر اثرات مضر استروئیدهای آنابولیک روی سیستم قلبی و عروقی استفاده از این مواد اثرات محافظتی اعمال شده به وسیله عواملی مانند ورزش را بر روی قلب کاهش می‌دهد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که ورزش کردن باعث محافظت از قلب در برابر آسیب‌های قلبی ایجاد شده به دنبال ایسکمی- جریان مجدد و کاهش اندازه انفارکتوس در مدل‌های قلب *in vivo* و یا *ex vivo* می‌شود اما استفاده از استروئیدهای آنابولیک همراه با ورزش این اثرات محافظتی را کاهش می‌دهد و یا از بین می‌برد (۷ و ۱۲). با توجه به این اثرات و به دلیل اینکه بیشتر مکانیسم‌های مولکولی عوامل پیش شرطی ساز (عواملی

هستند که باعث افزایش مقاومت قلب در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد می‌گردند) مانند هیپوکسی، هیپراکسی، عوامل فارماکولوژیک، ورزش (۱۳) و از همه مهم‌تر پیش شرطی‌سازی ایسکمیک مشابه می‌باشند، می‌توان تصور کرد که این داروها باعث از بین رفتن یا کاهش اثرات محافظتی پیش آماده‌سازی ایسکمیک در قلب نیز شوند.

توانایی دوره‌های کوتاه مدت ایسکمی و جریان دوباره در بالا بردن مقاومت میوکارد قبل از یک دوره طولانی مدت ایسکمی را پیش شرطی‌سازی ایسکمیک می‌نامند. پدیده پیش شرطی‌سازی ایسکمیک (Ischemic preconditioning, IPC) یکی از پر قدرت‌ترین و موفقیت‌آمیزترین روش‌ها برای کاهش سرعت و وسعت آسیب سلولی میوکارد ناشی از یک ایسکمی حاد یا طولانی مدت است که اندازه انفارکتوس را کاهش و عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد و آریتمی‌های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد را کاهش می‌دهد. پیش شرطی‌سازی ایسکمیک در تمام گونه‌های حیوانی که تا امروزه مطالعه شده‌اند مانند جوجه، سگ، موش، خوک، خرگوش، گوسفند و همچنین انسان اثر مفید خود را نشان داده است (۱۴).

بنابراین همان‌گونه که گفته شد استروئیدهای آنابولیک باعث تغییرات زیادی در سیستم قلب و عروق می‌گردند و مرگ‌های ناگهانی قلبی به دنبال مصرف این مواد گواه این مسئله می‌باشد. از سوی دیگر علاوه بر تغییرات پاتولوژیک‌یاد شده‌ای که این مواد در قلب و عروق ایجاد می‌کنند، بررسی‌ها نشان می‌دهد که استفاده از داروهای استروئید آنابولیک باعث کاهش جریان کرونری و باعث تقویت آریتمی‌های ایجاد شده در اثر ایسکمی و جریان مجدد در قلب موش‌های صحرایی می‌گردد (۱۰ و ۱۵).

همچنین استفاده از استروئیدهای آنابولیک در زمان ورزش با کاهش ظرفیت سیستم آنتی اکسیدان، اثرات محافظتی ورزش در مقابل آسیب‌های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد را کاهش می‌دهد (۷ و ۱۶). اما مطالعه‌ای که اثرات سوء احتمالی استروئیدهای آنابولیک بر پدیده پیش آماده‌سازی ایسکمیک را بررسی کرده باشد وجود ندارد، بنابراین هدف از بررسی کنونی بررسی اثرات استفاده از استروئیدهای آنابولیک بر روی پدیده پیش شرطی‌سازی ایسکمیک در قلب ایزوله موش صحرایی در حالت غیر ورزش یا ساکن می‌باشد. و برای رسیدن به هدف، پارامترهای مختلف مانند اندازه سکت، میزان جریان کرونری، فشار ایجاد شده بطن چپ و محصول ضربان- فشار و حداکثر و حداقل تغییرات فشار در واحد زمان جریان مجدد اندازه‌گیری شده است.

بنابراین هدف از انجام مطالعه کنونی بررسی اثرات ناندربولون دکانونیت بر اثرات محافظتی ناشی از پیش شرطی‌سازی ایسکمیک در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد در قلب ایزوله موش‌های صحرایی نر غیر ورزشکار (ساکن) می‌باشد.

مواد و روش‌ها

حیوان‌ها

در این تحقیق از ۲۴ سر موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی بین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوان‌ها در دمای ۲۰ الی ۲۲ درجه سانتی‌گراد و سیکل تاریکی - روشنایی ۱۲ ساعته نگهداری می‌شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. پروتکل‌های آزمایشی استفاده شده در این تحقیق بر اساس مصوبات کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر در مطالعات حیوانی می‌باشد.

گروه‌های آزمایشی

این مطالعه طی هشت هفته و برای بررسی اثرات سوء احتمالی ناندربولون دکانونیت بر آسیب‌های ناشی از ایسکمیک و جریان مجدد (Ischemia/reperfusion injury) در مدل قلب ایزوله موش صحرایی در سه گروه از حیوانات به شرح زیر انجام شد: ۱- گروه کنترل ایسکمیک و جریان مجدد (IR)، که به مدت دو ماه حلال داروی ناندربولون بنام روغن آراچیز به صورت عضلانی به حیوانات تزریق و در پایان دو ماه، قلب آن‌ها ایزوله و تحت اثر ایسکمیک (۳۰ دقیقه) و جریان مجدد (۱۲۰ دقیقه) قرار گرفت. ۲- گروه پیش شرطی شده ایسکمیک (IPC-IR) که طی دو ماه به حیوانات حلال داروی ناندربولون تزریق و در پایان دو ماه، قلب حیوانات ایزوله و پیش از اعمال ایسکمیک و جریان مجدد، یک دوره تعریف شده پروتکل پیش شرطی سازی ایسکمیک بر روی قلب انجام شد. ۳- گروه دریافت کننده ناندربولون دکانونیت به علاوه پیش شرطی سازی ایسکمیک (Nan-IPC-IR) که در طی دو ماه از داروی ناندربولون استفاده نموده و سپس بعد از ایزوله نمودن قلب تحت پروتکل پیش شرطی سازی ایسکمیک و سپس ایسکمیک و جریان مجدد قرار گرفتند.

جداسازی قلب و پرفیوژن در دستگاه قلب ایزوله (لانگندورف)

نخست حیوانات با پنتوباریتال سدیم (۶۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، صفاقی) بیهوش و برای جلوگیری از انعقاد خون ۴۰۰ الی ۵۰۰ واحد هپارین به صورت وریدی تزریق شد. سپس جناق را از دو طرف برش داده بعد جناق کلمپ و به سمت سر حیوان ثابت شد. در این حالت قلب کاملاً آشکار و آماده

کانول گذاری می شد. برای جلوگیری از تخلیه مواد انرژی زای قلب، بر روی آن محلول کربس سرد ۴ درجه ریخته تا از ضربان بیفتد. سپس آنورت کانوله شده و قلب از بافت‌های اطراف جدا می گردید و جهت برقراری پرفیوژن به دستگاه لانگندورف متصل می شد. جهت پرفیوژن قلب در دستگاه، از محلول کربس - هنسلیت با دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و با فشار ثابت ۸۰ سانتی متر آب استفاده شد. همچنین محلول کربس به طور دائم توسط گاز کربوژن (۹۵ درصد اکسیژن + ۵ درصد دی اکسید کربن) هوادهی شده که pH آن نیز در ۷/۴ تنظیم می شد (۲۰).

فعالیت الکتریکی قلب به طور مداوم، با اتصال دو الکتروود فلزی به قلب که یکی بر روی نوک قلب و دیگری بر روی دهلیز راست قرار می گرفت، ثبت شد. تعداد ضربان قلب از روی الکتروکاردیوگرام محاسبه گردید. برای بررسی فعالیت مکانیکی قلب در سراسر طول آزمایش، فشار داخل بطن چپ با وارد نمودن یک بالون لاتکس پر از مایع که از راه کانولی پلاستیکی به مبدل فشار متصل می گشت، ثبت گردید. فشار ایجاد شده توسط بطن چپ (Left ventricular developed pressure) از اختلاف فشار سیستولی و دیاستولی بطن چپ مورد محاسبه قرار گرفت ($LVDP = LVSP - LVEDP$). همچنین حاصل ضربان- فشار (Rate pressure product) به عنوان شاخصی از فعالیت مکانیکی قلب بر حسب $mmHg.beats.min^{-1}$ با حاصل ضرب تعداد ضربان قلب در فشار کلی ایجاد شده توسط بطن چپ طبق فرمول زیر محاسبه گردید: $RPP = HR \times LVDP$. کلیه ثبت‌ها و محاسبه فعالیت‌های الکتریکی و مکانیکی قلب توسط سیستم جمع‌آوری اطلاعات پاورلب (شرکت AD Instrument استرالیا) انجام گرفته است. میزان جریان کرونر نیز با جمع‌آوری مایع

خروجی کرومر در واحد زمان در طی آزمایش اندازه‌گیری شد.

پروتکل انجام آزمایش‌ها و مراحل کار بر روی قلب ایزوله شده

مراحل مختلف انجام کار پس از جداسازی و قرار گرفتن قلب در دستگاه قلب ایزوله عبارتند از مرحله تثبیت قلب، مرحله پیش شرطی‌سازی ایسکمیک (در گروه پیش شرطی‌سازی)، مرحله ایسکمی اصلی و به‌دنبال آن برقراری جریان مجدد می‌باشد. مرحله تثبیت، بلافاصله بعد از جداسازی و شروع پرفیوژن در سیستم لانگندورف شروع می‌شد و ۱۵ دقیقه طول می‌کشید، که این زمان برای برگشتن فعالیت قلب به وضعیت پایدار طبیعی در نظر گرفته می‌شد. پیش شرطی‌سازی ایسکمیک به‌صورت سه سیکل متناوب کوتاه مدت ۳ دقیقه‌ای ایسکمی ناحیه‌ای و جریان مجدد (۳ دقیقه ایسکمی + ۳ دقیقه جریان مجدد) قبل از ایسکمی ۳۰ دقیقه‌ای اصلی انجام می‌گرفت. مرحله

ایسکمی با بستن شریان کرومر نزولی قدامی چپ (LAD) به مدت ۳۰ دقیقه انجام شد و به‌دنبال آن ۱۲۰ دقیقه عمل جریان مجدد با باز نمودن انسداد شریان یاد شده انجام گرفت.

روش اعمال ایسکمی و جریان مجدد

برای اعمال دوره‌های ایسکمی/جریان مجدد، از یک نخ سیلک ۵ صفر که از زیر شریان کرومر قدامی نزولی چپ (LAD)، ۲ تا ۳ میلی‌متر پایین‌تر از مبدأ آن، در جدار بطن چپ عبور داده می‌شد استفاده گردید. ایسکمی ناحیه‌ای با کشش دو سر نخ از میان یک سر سمپلر و ثابت نمودن آن‌ها به‌وسیله وارد کردن یک سرسمپلر دیگر در پشت اولی اعمال گردید و سپس با باز نمودن انسداد شریان، عمل جریان مجدد برقرار می‌شد. پروتکل انجام مراحل ذکر شده در شکل ۱ نشان داده شده است:

Time (min)	-33	S	-18	IPC	0	I	30	Re	150
Groups (n=8)									
IR							30	120	
IPC-IR	15	3	3	3	3	3	3	30	120
Nan-IPC-IR	15	3	3	3	3	3	3	30	120

شکل ۱) پروتکل انجام آزمایش بعد از ایزوله کردن و قرارگیری قلب در دستگاه قلب ایزوله. S معرف دوره تثبیت (Stabilization)، IPC دوره پیش شرطی‌سازی ایسکمیک (Ischemic preconditioning)، I دوره ایسکمی (Ischemia) و R دوره جریان مجدد (Reperfusion) می‌باشد.

تعیین حجم ناحیه انفارکتوس

جهت تعیین حجم ناحیه سکته، در پایان ۱۲۰ دقیقه جریان مجدد، شریان کرومر قدامی نزولی چپ مجدداً بسته و قلب از دستگاه جدا شد. سپس یک سی‌سی محلول اوانس بلو ۱ درصد به داخل کانول آنورتی تزریق

گردید تا ناحیه غیر ایسکمیک یا ناحیه نرمال (NZ) میوکارد را رنگ‌آمیزی نماید. به این ترتیب مرز بین ناحیه در خطر (ناحیه در خطر، ناحیه‌ای است که توسط شریان LAD خون‌رسانی می‌شود) و سایر نواحی غیرایسکمیک قلب از همدیگر مشخص می‌شود (۱۷). بعد قلب در

مرگ سلولی نمی‌شوند به رنگ قرمز (در شکل سیاه و سفید به صورت خاکستری تیره دیده می‌شود) و نواحی انفارکته شده به رنگ روشن (در شکل سیاه و سفید به صورت رنگ روشن می‌باشد) در می‌آیند (شکل ۲).



شکل ۲) نحوه رنگ‌آمیزی اسلایس‌های قلبی جهت تعیین حجم سکنه. ناحیه در خطر (AR) همان ناحیه‌ای است که توسط شریان LAD خون‌رسانی می‌شود. نواحی خاکستری تیره بخشی از ناحیه در خطر بوده که دچار نکروز نگردیده است و نواحی روشن (IZ) ناحیه‌ای است که دچار سکنه و مرگ سلولی شده است.

ایران هورمون، تری‌فنیل تترازولیوم کلراید (TTC) از شرکت سیگمای آمریکا. نمک‌های لازم برای محلول کربس از شرکت مرک آلمان و گاز کربون از شرکت لیان اکسیژن بوشهر تهیه گردید.

آنالیز آماری

اطلاعات به‌دست آمده در نرم‌افزار SPSS (USA, Il, Chicago, SPSS Inc) ویرایش ۱۵ آنالیز و به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار بیان شده است. جهت رسم نمودارها از نرم‌افزار Excel ویرایش ۲۰۰۷ استفاده شد. پارامترهای فعالیت مکانیکی و جریان کرونری طی جریان مجدد بر حسب درصد مقدار پایه (دقیقه ۱۵ دوره تثبیت) تعیین و سپس با استفاده از آنالیز واریانس عمل مقایسه انجام گرفت. مقایسه اندازه انفارکتوس با آنالیز واریانس یکطرفه و در صورت تفاوت معنی‌دار از آزمون دانکن استفاده

دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد فریز و بعد از قرارگیری در ماتریکس قلبی اسلایس‌هایی با ضخامت ۲ میلی‌متر از بافت قلب گرفته شد. سپس اسلایس‌ها به‌وسیله محلول تری فنیل تترازولیوم کلراید (TTC) ۱ درصد رنگ‌آمیزی شد. به دنبال رنگ‌آمیزی نواحی از قلب که سالم و دچار

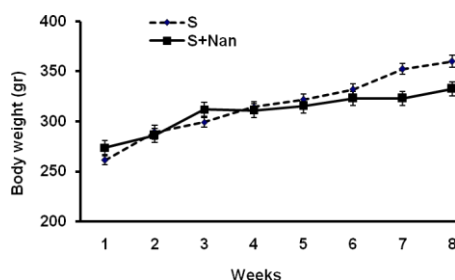
برای محاسبه سکنه، به‌وسیله دوربین دیجیتال از اسلایس‌ها عکس گرفته شد. سطح ناحیه انفارکتوس در هر برش توسط نرم‌افزار Image tool محاسبه شد که بعد از ضرب نمودن در ضخامت برش‌ها، حجم ناحیه انفارکتوس محاسبه گردید. حجم ناحیه انفارکتوس بر حسب درصد ناحیه در خطر گزارش شد.

تزریق دارو

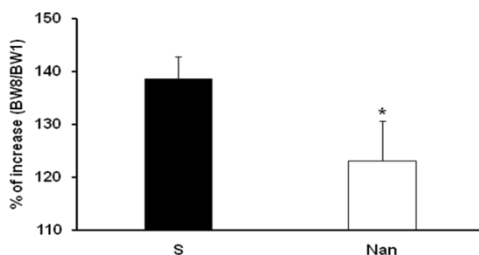
در گروه دریافت‌کننده دارو، ناندربولون دکانونیث با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و هفته‌ای یکبار به‌صورت عضلانی در ناحیه گلوئتال پاهای عقب حیوانات تزریق شد. در گروه IR و IPC-IR حلال ناندربولون (روغن آراچیز) با حجمی معادل گروه دارو تزریق گردید.

تهیه داروها

داروهای مورد استفاده در این بررسی عبارت بودند از پودر ناندربولون دکانونیث و حلال مربوطه از شرکت



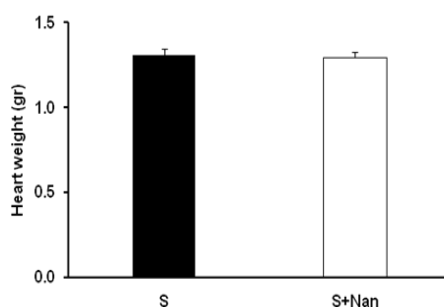
نمودار ۳) روند افزایش وزن بدن حیوانات در طول مدت ۸ هفته زمان آزمایش در حیوانات دریافت کننده ناندرولون و حلال داروی ناندرولون.



نمودار ۴) درصد افزایش وزن بدن حیوانات در هفته هشتم در مقایسه با هفته اول (BW8/BW1). * نشان دهنده تفاوت معنی دار در سطح ($P < 0.05$) بین گروه دریافت کننده ناندرولون (Nan) با گروه دریافت کننده حلال (S) می باشد.

وزن قلب

هشت هفته تجویز ناندرولون اثر معنی داری بر وزن قلب در مقایسه با گروه کنترل نمی گذارد. ولی نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه دریافت کننده ناندرولون در مقایسه با گروه کنترل افزایش نشان می دهد ($P < 0.05$). که با توجه به عدم تغییر وزن قلب این افزایش نسبت، تنها به دلیل کاهش معنی دار وزن بدن می باشد (نمودار ۵).

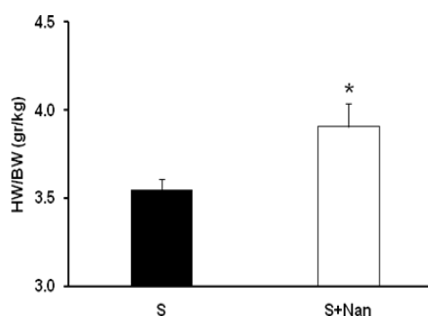


شد. ($P < 0.05$) به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شده است.

یافته ها

وزن حیوانات

برای بررسی تأثیر ناندرولون بر وزن بدن و وزن قلب طی دو ماهه دریافت دارو حیوانات در دو گروه دریافت کننده حلال یعنی IR و IR-IPC با هم به صورت یک گروه (S) در نظر گرفته شد و با گروه دریافت کننده دارو (S-Nan) مقایسه شدند. نمودار ۳ روند افزایش وزن بدن در مدت ۸ هفته زمان آزمایش در حیوانات دریافت کننده حلال دارو و داروی ناندرولون دکانوئیت را نشان می دهد. برای مقایسه کمی بهتر اثر ناندرولون بر روند وزن گیری حیوانات، میزان درصد افزایش وزن حیوانات در پایان هفته هشتم نسبت به هفته اول مورد مقایسه قرار گرفت (نمودار ۴). بررسی آماری نشان می دهد در پایان هفته هشتم، ناندرولون سبب کاهش معنی دار وزن در مقایسه با گروه حلال یا کنترل می گردد ($P < 0.05$).



نمودار ۵) وزن قلب (سمت چپ) و نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه دارو و حلال. * نشان دهنده تفاوت در سطح ($P < 0.05$) در مقایسه با گروه حلال دارو می باشد.

پارامترهای عملکرد قلبی

پارامترهای عملکردی اندازه گرفته شده شامل ضربان قلب (HR)، فشار ایجاد شده بطن چپ (LVDP)، محصول ضربان-فشار (RPP) حداکثر تغییر فشار در واحد زمان (Max dp/dt)، حداقل تغییرات فشار در واحد زمان (Min dp/dt) و جریان مایع خروجی کرونری (CF) می‌باشند.

این پارامترها به‌طور پیوسته بعد از اتصال قلب به دستگاه قلب ایزوله در دقایق مختلف دوره تثبیت، ایسکمی و جریان مجدد ثبت گردید. برای مقایسه تفاوت‌های بین گروهی، تمامی پارامترها در گروه دارو با گروه کنترل و همچنین گروه دریافت کننده دارو+پیش شرطی سازی با گروه پیش شرطی سازی به تنهایی مقایسه شدند. نخست در دقیقه ۱۵ دوره تثبیت تمامی پارامترها با هم مقایسه شدند و به عنوان مقدار پایهای

قبل از ایسکمی در نظر گرفته شد. در دوره جریان مجدد برای مقایسه پارامترهای مختلف ابتدا درصد تغییرات تمامی پارامترها (درصد بهبودی نسبت به دقیقه ۱۵ دوره تثبیت) در دقایق مختلف اشاره شده نسبت به مقدار پایه‌ای قبل ایسکمی در تمام گروه‌ها جداگانه محاسبه گردید. و مقایسه آماری این پارامترها تنها در دقیقه ۱۲۰ جریان مجدد صورت گرفت.

ضربان قلب

تفاوت معنی‌داری در ضربان‌های قلب ثبت شده در دقیقه ۱۵ تثبیت بین گروه پیش شرطی شده و پیش شرطی شده دریافت کننده داروی ناندربولون در مقایسه با گروه کنترل دیده نمی‌شود. تفاوت بین گروه پیش شرطی و پیش شرطی شده دریافت کننده داروی ناندربولون نیز معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۱).

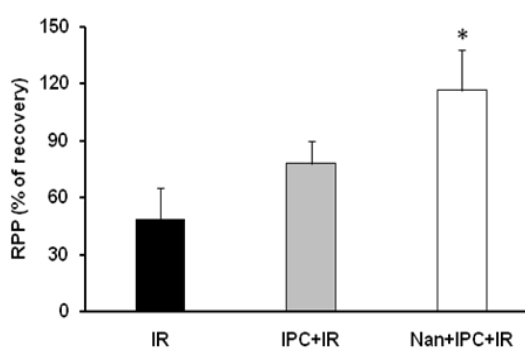
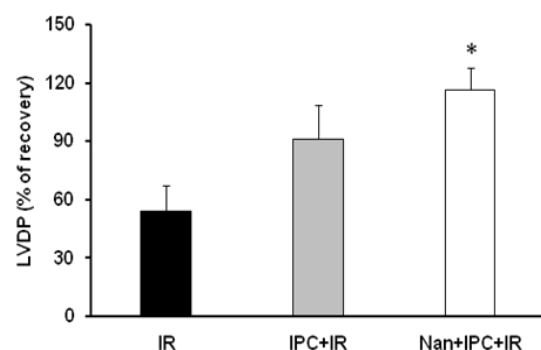
جدول ۱) پارامترهای عملکرد قلبی در طی آزمایش

دوره /دقیقه	تثبیت	ایسکمی	جریان مجدد			
گروه‌ها	دقیقه ۱۵	دقیقه ۳۰	دقیقه ۳۰	دقیقه ۶۰	دقیقه ۹۰	دقیقه ۱۲۰
ضربان قلب (Beat/min)						
SC	۲۶۴±۸	۲۴۸±۱۰	۲۴۳±۱۴	۲۳۲±۱۴	۲۳۳±۱۵	۲۲۶±۱۵
S-IPC	۲۷۱±۱۴	۲۳۷±۱۲	۲۳۱±۵	۲۳۸±۵	۲۳۱±۷	۲۲۵±۶
S-N-IPC	۲۵۰±۱۲	۲۶۴±۱۲	۲۶۸±۱۶	۲۶۸±۱۳	۲۵۹±۹	۲۴۸±۹
فشار ایجاد شده داخل بطن چپ (mmHg)						
SC	۸۲/۶±۵/۵	۳۴/۷±۲/۹	۶۳/۹±۱/۴	۵۴±۱۳	۴۸/۶±۱۱/۳	۴۳/۳±۱۰/۹
S-IPC	۸۳/۳±۵/۷	۳۸/۹±۶	۹۲/۴±۱۳/۶	۸۲/۹±۱۴/۲	۸۰/۲±۱۵/۳	۷۶/۴±۱۴/۱
S-N-IPC	۱۰۴/۹±۷/۹ *	۴۶/۲±۲/۶	۱۲۹/۸±۸	۱۲۳/۶±۷/۸	۱۲۲/۳±۴/۳	۱۱۹/۶±۶/۸ *
حاصل ضربان فشار (Beat.mmHg/min)						
SC	۲۱۶۵±۱۰۸۹	۸۴۷۷±۵۴۷	۱۵۲۸۲±۳۱۶۴	۱۲۵۲۲±۳۰۳۶	۱۱۵۱۱±۲۸۳۳	۱۰۱۶۷±۲۸۳۹
S-IPC	۲۲۴۰±۱۵۳۷	۹۰۱۰±۱۳۹۴	۲۱۰۲۰±۲۸۸۸	۱۹۶۴۶±۳۲۹۸	۱۸۳۲۱±۳۴۲۶	۱۷۰۲۷±۳۰۵۸
S-N-IPC	۲۶۳۱۳±۲۳۰۶	۱۲۲۸۰±۱۰۸۱	۳۴۴۷۴±۱۵۴۳	۳۲۸۳۶±۶۷۹	۳۱۵۸۸±۱۰۲۰	۲۹۶۷۷±۱۶۰۱ *
جریان کرونری (ml/min)						
SC	۱۳/۶±۱/۳	۸/۵±۱/۱	۹/۱±۱/۵	۸/۲±۱/۵	۷/۴±۱/۸	۶/۸±۱/۷
S-IPC	۱۴/۶±۱/۶	۷/۹±۱/۷	۱۲/۷±۱/۴	۱۲/۱±۱/۷	۱۱/۳±۱/۶	۱۰/۵±۱/۴
S-N-IPC	۱۴/۸±۱/۳	۹/۲±۱/۱	۱۸/۸±۱/۴	۱۷/۷±۱/۸	۱۶/۵±۱/۹	۱۶/۳±۱/۲°

مقادیر به صورت میانگین ±خطای معیار میانگین نشان داده شده اند. * نشان دهنده تفاوت در سطح $P < 0.05$ در مقایسه با گروه کنترل (IR) می‌باشد.

فشار ایجاد شده داخل بطن چپ

فشار ایجاد شده در داخل بطن چپ (LVDP) بر حسب میلی‌متر جیوه، از اختلاف فشار سیستول و دیاستول به دست می‌آید. در دقیقه ۱۵ دوره تثبیت، فشار ایجاد شده در داخل بطن چپ در گروه پیش‌شرطی شده تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشت ولی تجویز ناندرولون به همراه پیش‌شرطی‌سازی سبب افزایش معنی‌داری در فشار بطنی نسبت به گروه کنترل گردید ($104/9 \pm 7/9$ در مقابل $82/6 \pm 5/5$) (جدول ۱). در دوره ایسکمی فشار داخل بطنی در تمام گروه‌ها به دلیل انسداد شریان کرونر کاهش شدیدی یافت. در ابتدای جریان مجدد بعد از باز نمودن انسداد شریان کرونر فعالیت انقباضی بطن

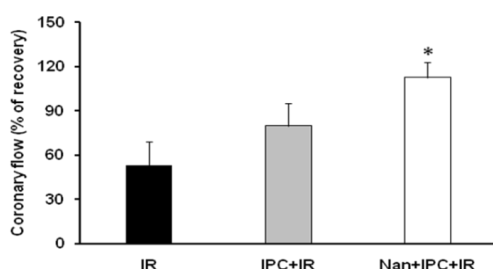


نمودار ۶) درصد بهبودی فشار داخل بطن چپ (سمت چپ) و حاصل ضربان-فشار (سمت راست) در دقیقه ۱۲۰ جریان مجدد نسبت به حالت پایه. * نشان‌دهنده تفاوت در سطح ($P < 0/05$) در مقایسه با گروه کنترل (IR) می‌باشد.

ضربان-فشار بطن چپ در گروه پیش‌شرطی شده تفاوت معنی‌داری با کنترل ندارد ولی تجویز ناندرولون سبب افزایش غیر معنی‌داری، ($P = 0/06$) در حاصل ضربان-فشار بطنی نسبت به گروه کنترل می‌شود. (جدول ۱). بنابراین به دلیل اینکه تفاوت معنی‌داری در تعداد ضربان قلب مشاهده نشد، می‌توان گفت ناندرولون

حاصل ضربان-فشار

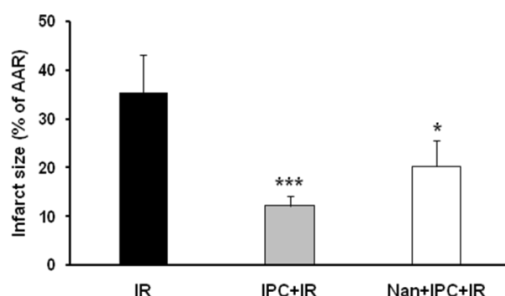
حاصل ضربان-فشار (RPP) بر حسب میلی‌متر جیوه-ضربان در دقیقه از حاصل ضرب تعداد ضربان قلب در فشار ایجاد شده بطن چپ (LVDP) به دست می‌آید. روند تغییر حاصل ضربان-فشار در گروه‌های مختلف دقیقاً شبیه به فشار ایجاد شده بطن چپ می‌باشد. در دقیقه ۱۵ دوره تثبیت، حاصل



نمودار ۷) درصد بهبودی میزان جریان کرونری قلب در دقیقه ۱۲۰ جریان مجدد نسبت به حالت پایه. * نشان دهنده تفاوت در سطح ($P < 0.05$) در مقایسه با گروه کنترل (IR) می باشد.

حجم سکنه میوکارد

حجم سکنه میوکارد بر اساس درصد ناحیه در خطر (ناحیه ای از بطن که تحت خون رسانی شریان کرونر نزولی قدامی چپ قرار دارد) اندازه گیری شده است. اندازه سکنه میوکارد بر اساس نسبت حجم انفارکتوس به حجم ناحیه در خطر ضرب در ۱۰۰ محاسبه شده است. بررسی اندازه سکنه در گروه های مختلف نشان می دهد پیش شرطی سازی ایسکمیک سبب کاهش معنی دار سائز سکنه نسبت به گروه کنترل می گردد (۱۲/۱±۱/۹ درصد در مقایسه با ۳۵/۴±۷/۵ گروه کنترل، $P < 0.001$). از طرف دیگر اثر ناندربولون بر سائز سکنه در گروه پیش شرطی شده دارو در مقایسه با گروه پیش شرطی شده معنی دار نیست (۲۰/۲±۵/۳ درصد در مقایسه با ۱۲/۱±۱/۹ درصد) (نمودار ۸).



نمودار ۸) سائز انفارکتوس برحسب درصد ناحیه در خطر. مقادیر به صورت میانگین ± خطای معیار میانگین نشان داده شده اند. * نشان دهنده تفاوت در سطح ($P < 0.05$) و *** نشان دهنده تفاوت در سطح ($P < 0.001$) در مقایسه با گروه کنترل (IR) می باشد.

بیشتر با افزایش فشار ایجاد شده بطن چپ سبب افزایش حاصل ضربان- فشار می گردد. مقایسه حاصل ضربان- فشار دقیقه ۱۲۰ جریان مجدد نشان می دهد پیش شرطی سازی سبب افزایش غیرمعنی دار حاصل ضربان- فشار در مقایسه با گروه کنترل می گردد. ناندربولون همچنین سبب افزایش معنی دار حاصل ضربان- فشار در گروه پیش شرطی شده ایسکمیک (Nan-IPC-IR) نسبت به کنترل می گردد ($P < 0.05$) (نمودار ۶).

بنابراین می توان گفت ناندربولون اثر پیش شرطی سازی ایسکمیک بر پارامترهای عملکردی قلب را مختل نمی نماید. روند تغییرات سایر پارامترهای فعالیت قلب مانند حداکثر تغییرات فشار در واحد زمان و حداقل تغییرات فشار در واحد زمان نیز مانند فشار ایجاد شده بطن چپ و حاصل ضربان- فشار می باشد (اطلاعات نشان داده نشده است).

میزان جریان کرونر

در دوره تثبیت (دقیقه ۱۵) تفاوت معنی داری بین گروه های مختلف مشاهده نمی شود. (جدول ۱). در دوره ایسکمی به دلیل بستن شریان کرونری، میزان جریان کرونر در همه گروه ها نسبت به دوره تثبیت کاهش می یابد. در دقیقه ۱۲۰ جریان مجدد، درصد تغییرات جریان در مقایسه با وضعیت پایه (دقیقه ۱۵ دوره تثبیت) دقیقاً شبیه تغییرات مشاهده شده در سایر پارامترها می باشد.

بررسی یافته ها نشان می دهد جریان کرونر در گروه پیش شرطی شده و گروه پیش شرطی شده دریافت کننده دارو در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است. به طوری که تفاوت گروه پیش شرطی شده دریافت کننده دارو در مقایسه با گروه کنترل IR معنی دار می باشد ($P < 0.05$) (جدول ۱ و نمودار ۷).

بحث

یافته‌های بررسی کنونی نشان می‌دهد که، ناندرولون در پایان دو ماه سبب کاهش وزن بدن شده و بر وزن قلب حیوانات دریافت کننده اثر معنی‌داری ندارد. ولی نسبت وزن قلب به بدن را افزایش می‌دهد. از سوی دیگر ناندرولون سبب افزایش معنی‌دار پارامترهای عملکردی قلب در دوره قبل ایسکمی (دقیقه ۱۵ دوره تثبیت) می‌گردد. در دوره جریان مجدد ناندرولون نه تنها اثرات محافظتی پیش آماده‌سازی ایسکمیک را مختل ننمود، بلکه سبب تقویت اثرات پیش شرطی‌سازی ایسکمیک در ریکاوری پارامترهای عملکردی قلب نسبت به حالت پایه‌ای گردید. همچنین پیش شرطی‌سازی سبب کاهش حجم سکت میوکارد شده و استفاده از داروی ناندرولون سبب مختل نمودن اثرات پیش شرطی‌سازی در کاهش حجم سکت نمی‌گردد.

در این مطالعه ناندرولون سبب کاهش وزن بدن در حیوانات ساکن گردید و بر وزن قلب اثر معنی‌داری نداشت. اما بعد از نرمال سازی وزن قلب بر اساس وزن بدن، نشان داده شد که نسبت وزن قلب به بدن در این شرایط افزایش معنی‌داری یافته است که به دلیل کاهش وزن بدن می‌باشد.

بنابراین با ارزیابی این نتیجه می‌توان گفت ناندرولون در این شرایط سبب هیپرتروفی در قلب حیوانات نشده است. این نتیجه دقیقاً با مطالعات قبلی کار شده توسط بیسولی (Bissoli) و همکاران (۱۸) و چاوز (Chaves) و همکاران (۷) هم‌خوانی دارد که به ترتیب اثرات سوء ناندرولون دکانونیت به میزان ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم را بر Bezold-Jarvis reflex (یکی از رفلکس‌های کاهنده فشار خون) و اثر محافظ قلبی ورزش را بررسی نمودند. در بررسی مکانیسم‌های

دخیل در کاهش وزن ناشی از تجویز ناندرولون، دلایل گوناگونی مطرح شده است. از جمله این موارد تحقیقی است که توسط لیندبلاد (Lindblom) و همکاران در زمینه دلیل کاهش وزن بدن به دنبال دریافت ناندرولون انجام گرفته است (۱۹). این گروه مشخص نمودند که کاهش وزن به دنبال دریافت ناندرولون به دلیل افزایش فعالیت در سیستم ملانوکورتینی مغز و افزایش بیان ژن پرواپیوملانوکورتین و به دنبال آن افزایش مقدار α -MSH می‌باشد و افزایش سطح این پپتید با اثر بر مرکز اشتها در هیپوتالاموس سبب کاهش اشتها و رفتار تغذیه‌ای و به دنبال آن کاهش وزن می‌گردد (۱۹).

بررسی شاخص‌های عملکردی قلب (شامل فشار ایجاد شده داخل بطن چپ، حاصل ضربان- فشار، حداکثر و حداقل تغییرات فشار در واحد زمان) و همچنین جریان کرونری به عنوان تابعی از عملکرد قلب، در دقیقه ۱۵ دوره تثبیت نشان می‌دهد روند تغییرات این شاخص‌ها شبیه به هم می‌باشد.

بررسی نتایج گرفته شده در دقیقه ۱۵ دوره تثبیت (یعنی قبل از زمان القای پروتکل پیش شرطی‌سازی و ایسکمی) نشان‌گر آن است که ۸ هفته دریافت ناندرولون سبب افزایش ظرفیت عملکردی قلب در مقایسه با گروه کنترل گردیده است. دلیل این موضوع که چرا شاخص‌های عملکردی قلب به دنبال دریافت ناندرولون افزایش یافته است را شاید بتوان در مطالعاتی که توسط پنا (Penna) و همکاران در سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۱۱ انجام گرفته است، پیدا نمود. این گروه در بررسی‌شان نشان دادند که تزریق ناندرولون روزانه به میزان ۱۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم در مدت ۲ هفته و یا با دوز ۵ میلی گرم در ازای هر کیلوگرم ۲ بار در هفته به مدت ۱۰ هفته، سبب افزایش تعداد گیرنده‌های بتا دو آدرنژیک (β_2 -Adrenoreceptors) در قلب می‌گردد (۲۰ و ۲۱).

از این رو می توان گفت افزایش تعداد گیرنده های بتا در بطن چپ می تواند سبب افزایش قدرت انقباض و بالا بردن کارایی قلب گردد. هر چند که این یافته ها در دوره پایه ای با یافته های بیسولی و همکاران و د- تویت (De Toit) و همکاران در تناقض می باشد زیرا در مطالعات این گروه ها تفاوتی در شاخص های عملکردی مانند فشار متوسط شریانی و فشار داخل بطن چپ در گروه های دریافت کننده ناندربولون با گروه کنترل وجود نداشت (۱۲ و ۱۸).

القای ایسکمیک و جریان مجدد سبب آسیب های بافتی شدیدی در ناحیه در خطر قلب از جمله نکروز سلول ها، آپوپتوز میوسیت ها، آریتمی های قلبی و اختلالات عملکردی قلب (مانند استانینگ و هیبرناسیون) می گردد. پروتکل های مختلف پیش شرطی سازی (Preconditioning)، پس شرطی سازی (Postconditioning) و حتی شرطی سازی ایسکمیک دور (Remote ischemic preconditioning) تلاش دارند تا عوارض بعد از آسیب ایسکمیک و جریان مجدد را که در مواقع مختلف بالینی مانند سکته های قلبی، جراحی های بای پس کرونری، و یا پیوند قلب حادث می شوند را تقلیل داده و به حداقل برسانند (۲۰).

همان گونه که گفته شد پدیده پیش شرطی سازی ایسکمیک با اعمال دوره های کوتاه ایسکمیک و جریان مجدد قبل از رخداد ایسکمیک طولانی اصلی انجام می گیرد و اثرات محافظتی فوق العاده قوی و مؤثری در قلب و یا سایر بافت ها در برابر آسیب ایسکمیک و جریان مجدد ایجاد می نماید. با توجه به اینکه قلب در شرایط مختلف مانند ورزش و غیرورزش، حالات پاتولوژیک مختلف مانند دیابت، هیپرتانسیون، هیپوتیروئیدی و غیره و یا به دنبال دریافت داروهای مختلف پاسخ های متفاوتی به آسیب های ناشی از

ایسکمیک و جریان مجدد می دهد. همچنین میزان کارایی پروتکل های محافظتی مانند پیش شرطی سازی و پس شرطی سازی و غیره نیز در چنین شرایطی متفاوت می باشد. بنابراین در بررسی کنونی به میزان کارایی پیش شرطی سازی ایسکمیک در موش های صحرائی دریافت کننده ناندربولون در حالت غیر ورزش پرداخته شد.

یافته های مطالعه کنونی نشان می دهد که در این شرایط، ناندربولون نه تنها سبب از بین رفتن یا کاهش اثر مفید پیش شرطی سازی بر شاخص های عملکردی قلب نگردید بلکه اثرات ناندربولون به همراه پیش شرطی سازی هم افزایی نیز پیدا نموده است. این یافته برخلاف انتظار نویسندگان بود زیرا مطالعات انجام شده در زمینه ایسکمیک و جریان مجدد، نشان از اثرات سوء استروئیدهای آنابولیک و تشدید آسیب های ناشی از ایسکمیک و جریان مجدد به دنبال مصرف این مواد دارد (۱۲). د-تویت و همکاران در سال ۲۰۰۵ در مطالعه ای به بررسی اثر ناندربولون بر آسیب های ناشی از ایسکمیک و جریان مجدد پرداختند (۱۲). نتایج گرفته شده توسط این گروه نشان داد ناندربولون با دوز ۰/۳۷۵ میلی گرم در ازای هر کیلوگرم هفتگی و به مدت ۶ هفته در حیوانات ساکن و ورزشکار، سبب کاهش جریان کرونری و حاصل ضربان - فشار در طی جریان مجدد گردید به گونه ای که درصد بهبودی این شاخص ها طی جریان مجدد در گروه های ساکن و ورزشی دریافت کننده دارو به طور معنی داری کاهش پیدا نمود.

در مطالعه ای دیگر، ناندربولون دکانونیت به مدت ۱۰ هفته با کاهش میزان آنزیم های آنتی اکسیدان سبب کاهش اثرات محافظتی ورزش در برابر آسیب ایسکمیک و جریان مجدد و افزایش اندازه سکته در گروه ورزش دریافت کننده دارو گردید (۷). اما از سوی دیگر

پس شرطی سازی اثبات شده است (۲۳)، می توان گفت ناندربولون با افزایش تعداد این گیرنده ها سبب بهبود عملکرد قلب و کاهش سایز سخته گردیده است.

البته لازم به یادآوری است که با توجه به اینکه در این مطالعه ناندربولون به صورت کوتاه مدت (Sub-chronic) ولی با دوز بالا تجویز شده است، هیچ گونه هیپرتروفی ایجاد ننموده است.

در مطالعه دیگر این گروه در سال ۲۰۱۱ مشخص شد که با افزایش طول مدت دریافت ناندربولون (۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم دو بار در هفته به مدت ۱۰ هفته)، اثرات محافظتی ناندربولون به تنهایی و همچنین اثر سینرژیک ناندربولون بر پس شرطی سازی حتی با وجود افزایش بیان گیرنده های β_2 سیستم سمپاتیک مختل گردید. در این مطالعه ناندربولون سبب هیپرتروفی بطن چپ گردید و کاهش اثرات محافظتی به وجود آمده را به دلیل هیپرتروفی ناشی از دریافت دو ماهه ناندربولون دانستند (۲۰).

بر این اساس همان گونه که در بالا بیان گردید بروز هیپرتروفی شدید سبب اختلال در امر پیش شرطی سازی و کاهش اثرات مفید آن خواهد شد.

مطالعات نشان می دهد که هیپرتروفی شدید قلب و کاهش واسکولاریتی مرتبط با آن یکی از دلایل تشدید آسیب های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد می باشد (۱۱ و ۲۴). اما باید بین هیپرتروفی ایجاد شده با ورزش و هیپرتروفی به وجود آمده به وسیله ناندربولون و ورزش با هم تمایز قائل شد.

در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۰ انجام شد نشان داده شد که استفاده از آنابولیک استروئیدها به همراه ورزش سبب هیپرتروفی میوسیت ها و اختلال در رشد بستر مویرگی در عضلات و کاهش تراکم مویرگ ها به ازای

مطالعات جدیدی که اخیراً درباره اثر ناندربولون بر آسیب ایسکمی و جریان مجدد و پدیده پس شرطی سازی ایسکمیک (یک پروتکل یا روشی برای مقاوم سازی قلب در برابر آسیب های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد می باشد. اما برخلاف روش پیش شرطی سازی ایسکمیک، در اینجا دوره های کوتاه ایسکمی و جریان مجدد در ابتدای دوره جریان مجدد و یا در پایان ایسکمی طولانی مدت اصلی صورت می پذیرد) انجام شده است همسو با یافته های به دست آمده از تحقیق ما می باشد.

از جمله این بررسی ها مطالعه ای است که در سال ۲۰۰۸ درباره اثر ناندربولون بر آسیب ایسکمی و جریان مجدد و همچنین پدیده پس شرطی سازی ایسکمیک صورت گرفته است (۲۲). این مطالعه به اثر دو هفته ای ناندربولون (به میزان ۱۵ میلی گرم در ازای هر کیلوگرم روزانه) بر آسیب ایسکمی و جریان مجدد (۳۰ دقیقه ایسکمی گلوبال و ۱۲۰ دقیقه جریان مجدد) پرداخته است.

در این مطالعه برخلاف مطالعات پیشین مشخص شد که ناندربولون به تنهایی سبب بهبود فعالیت مکانیکی قلب طی جریان مجدد و همچنین کاهش اندازه انفارکتوس در پایان جریان مجدد گردید. از سوی دیگر این گروه از محققین نشان دادند که اثرات ناندربولون و پس شرطی سازی ایسکمیک در بهبود عملکرد مکانیکی قلب و کاهش اندازه انفارکتوس به صورت هم افزا یا سینرژیک می باشد. در بررسی علت این موضوع این گروه پی بردند که تزریق دو هفته ای ناندربولون سبب افزایش بیان گیرنده های β_2 سیستم عصبی سمپاتیک می گردد و با بلوک این گیرنده ها اثرات مشاهده شده از بین می روند. از سوی دیگر به دلیل اینکه نقش گیرنده های β_2 سیستم سمپاتیک در مسیرهای سیگنالینگ پیش شرطی سازی و

هر میوسیت می‌گردند. در حالی که ورزش به تنهایی سبب افزایش تراکم مویرگی در قلب می‌گردد (۱۱). یکی از شاخص‌های اصلی جهت بررسی اثر محافظتی عامل پیش آماده‌سازی کننده اندازه‌گیری سایز انفارکتوس (نکروز) می‌باشد. اثرات پیش شرطی سازی ایسکمیک در کاهش اندازه سکتة در بررسی‌های زیادی که در حیوانات مختلف و همچنین انسان انجام گرفته است، به اثبات رسیده است (۲۵ و ۲۶).

در مطالعه کنونی نیز با بکارگیری سه دوره ۳ دقیقه‌ای کوتاه ایسکمیک - جریان مجدد قبل از ایسکمیک اصلی، مشخص شد که پیش شرطی سازی ایسکمیک سبب کاهش معنی‌دار اندازه سکتة می‌گردد که این نتایج همسو با یافته‌های سایر محققین می‌باشد. در بحث اندازه سکتة نیز مانند پارامترهای عملکردی انتظار بر این بود که ناندربولون از اثر پیش شرطی سازی ایسکمیک در کاهش سایز سکتة جلوگیری نماید. مطالعاتی که تاکنون از تأثیر آنابولیک استروئیدها بر آسیب ایسکمیک و جریان مجدد در دسترس بوده است، نشانگر تشدید این آسیب‌ها می‌باشد.

در مطالعه‌ای ناندربولون سبب کاهش اثرات محافظتی ورزش در کاهش آسیب‌های ناشی از ایسکمیک و جریان مجدد از جمله حجم سکتة میوکارد می‌گردد. در بررسی مکانسیم‌های دخیل در این امر مشخص گردید ناندربولون با کاهش میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مثل منگنز سوپر اکساید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز بافت قلب سبب این امر می‌گردد (۷). اما یافته‌های به‌دست آمده نشان داد ناندربولون با دوز و مدت زمان استفاده شده در این بررسی قادر به از بین بردن اثر مفید پیش شرطی سازی ایسکمیک در کاهش سایز سکتة در دو حالت ساکن و ورزش نمی‌باشد. از سوی دیگر مطالعه فعلی ما با

مطالعات قبلی کار شده درباره اثر ناندربولون به همراه پس شرطی سازی ایسکمیک هم‌خوانی دارد (۲۰ و ۲۱). پنا و همکاران در بررسی اثر ناندربولون بر پدیده پس شرطی سازی به این نتیجه رسیدند که ۲ هفته تزریق روزانه ناندربولون به میزان ۱۵ میلی‌گرم در ازای هر کیلوگرم وزن بدن تأثیر سوئی بر اثرات محافظ قلبی پدیده پس شرطی سازی در کاهش اندازه سکتة قلب به‌دنبال القای ایسکمیک و جریان مجدد ندارد. اما ادامه درمان با ناندربولون به مدت ۱۰ هفته این اثرات مثبت پس شرطی سازی را از بین می‌برد (۲۰).

در توجیه این امر پیدایش هیپرتروفی قلبی طی ۱۰ هفته تیمار با ناندربولون دلیل این موضوع فرض شده است. هر چند که بررسی‌های زیادی نشان می‌دهد که قلب‌های هیپرتروفیک می‌توانند از پدیده پیش شرطی سازی ایسکمیک سود ببرند اما تناقضات زیادی درباره این مسئله وجود دارد که از نبود کارایی پیش شرطی سازی در قلب‌های هیپرتروفیک نشان دارد (۲۷ و ۲۸).

نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش کنونی نشان می‌دهد که ناندربولون سبب تقویت پارامترهای عملکردی قلب در دوره پایه‌ای قبل ایسکمیک و افزایش میزان ریکاوری این پارامترها در پایان دوره جریان مجدد و تقویت اثرات پیش شرطی سازی ایسکمیک می‌گردد. پیش شرطی سازی ایسکمیک سبب کاهش حجم سکتة میوکارد در انتهای دوره ایسکمیک و جریان مجدد و ناندربولون سبب مختل نمودن اثر پیش شرطی سازی در کاهش حجم سکتة میوکارد نمی‌گردد. بنابراین برخلاف نتایج به‌دست آمده از بررسی‌های پیشین، تحقیقات جدید انجام شده در زمینه اثرات

سپاس و قدردانی

این تحقیق با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انجام شده است.

آنابولیک استروئیدها بر قلب نشان می‌دهد دریافت این داروها آسیب‌های ناشی از ایسکمی و جریان مجدد را تشدید نمی‌کند.

References:

- Sullivan ML, Martinez CM, Gennis P, et al. The cardiac toxicity of anabolic steroids Prog Cardiovasc Dis 1998; 41(1): 1-15.
- Shahidi NT. A review of the chemistry biological action and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. Clin Ther 2001; 23(9): 1355-90.
- Welder AA, Robertson JW, Melchert RB. Toxic effects of anabolic-androgenic steroids in primary rat hepatic cell cultures. J Pharmacol Toxicol Methods 1995; 33(4): 187-95.
- Wu FC. Endocrine aspects of anabolic steroids. Clin Chem 1997; 43(7): 1289-92.
- Abu-Shakra S, Alhalabi MS, Nachtmann FC, et al. Anabolic steroids induce injury and apoptosis of differentiated skeletal muscle. J Neurosci Res 1997; 47(2): 186-97.
- Ferrer M, Encabo A, Marín J, et al. Chronic treatment with the anabolic steroid, nandrolone, inhibits vasodilator responses in rabbit aorta. Eur J Pharmacol 1994; 252(2): 233-41.
- Chaves EA, Pereira-Junior PP, Fortunato RS, et al. Nandrolone decanoate impairs exercise-induced cardioprotection: Role of antioxidant enzymes. J Steroid Biochem Mol Biol 2006; 99(4-5): 223-30.
- D'Ascenzo S, Millimaggi D, Di Massimo C, et al. Detrimental effects of anabolic steroids on human endothelial cells. Toxicol Lett 2007; 169(2): 129-36.
- Ammar EM, Said SA, Hassan MS. Enhanced vasoconstriction and reduced vasorelaxation induced by testosterone and nandrolone in hypercholesterolemic rabbits. Pharmacol Res 2004; 50(3): 253-59.
- Zaugg M, Jamali NZ, Lucchinetti E, et al. Anabolic-androgenic steroids induce apoptotic cell death in adult rat ventricular myocytes. J Cell Physiol 2001; 187(1): 90-95.
- Woodiwiss AJ, Trifunovic B, Philippides M, et al. Effect of an androgenic steroid on exercise-induced cardiac remodeling in rats. J Appl Physiol 2000; 88(2): 409-15.
- Du Toit EF, Rossouw E, Van Rooyen J, et al. Proposed mechanisms for the anabolic steroid-induced increase in myocardial susceptibility to ischemia/reperfusion injury. Cardiovasc J S Afr 2005; 16(1): 21-8.
- Luke JL, Farb A, Virmani R, et al. Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: pathological and toxicological findings. J Forensic Sci 1990; 35(6): 1441-7.
- Dickerman RD, Schaller F, Prather I, et al. Sudden cardiac death in a 20-year-old bodybuilder using anabolic steroids. Cardiology 1995; 86(2): 172-3.
- Di Paolo M, Agozzino M, Toni C, et al. Sudden anabolic steroid abuse-related death in athletes. Int J Cardiol 2007; 114(1): 114-7.
- Sergeev PV, Semeikin AV, Dukhanin AS, et al. The effect of anabolic steroids on proliferative activity of thymocytes. Biull Eksp Biol Med 1991; 112(10): 393-5.
- Nakamura K, Al-Ruzzeh S, Gray C, et al. Effect of myocardial reperfusion on the release of nitric oxide after regional ischemia: an experimental model of beating-heart surgery. Tex Heart Inst J 2006; 33(1): 35-9.
- Bissoli NS, Medeiros AR, Santos MC, et al. Long-term treatment with supraphysiological doses of nandrolone decanoate reduces the sensitivity of Bezold-Jarisch reflex control of heart rate and blood pressure. Pharmacol Res 2009; 59(6): 379-84.
- Lindblom J, Kindlundh AM, Nyberg F, et al. Anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate reduces hypothalamic proopiomelanocortin mRNA levels. Brain Res 2003; 986(1-2): 139-47.
- Penna C, Tullio F, Perrelli MG, et al. Ischemia/reperfusion injury is increased and cardioprotection by a postconditioning protocol is lost as cardiac hypertrophy develops in nandrolone treated rats. Basic Res Cardiol 2011; 106(3): 409-20.
- Penna C, Abbadessa G, Mancardi D, et al. Nandrolone-pretreatment enhances cardiac [beta]2-adrenoceptor expression and reverses heart contractile down-regulation in the post-stress period of acute-stressed rats. J Steroid Biochem Mol Biol 2007; 107(1-2): 106-13.

22. Penna C, Abbadessa G, Mancardi D, et al. Synergistic effects against post-ischemic cardiac dysfunction by sub-chronic nandrolone pretreatment and postconditioning: role of beta2-adrenoceptor. *J Physiol Pharmacol* 2008; 59(4): 645-59.
23. LaBruno S, Naim KL, Li JK, et al. Beta-adrenergic stimulation of reperfused myocardium after 2-hour ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32(4): 535-42.
24. Speechly-Dick ME, Baxter GF, Yellon DM. Ischaemic preconditioning protects hypertrophied myocardium. *Cardiovasc res* 1994; 28(7): 1025-9.
25. Alkhulaifi AM, Browne EE, Yellon DM. Ischaemic preconditioning limits infarct size in the rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1992; 24(1): 93-176.
26. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74(5): 1124-36.
27. Balakumar P, Singh H, Singh M, et al. The impairment of preconditioning-mediated cardioprotection in pathological conditions. *Pharmacol Res* 2009; 60(1): 18-23.
28. Dai W, Simkhovich BZ, Kloner RA. Ischemic preconditioning maintains cardioprotection in aging normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Exp Gerontol* 2009; 44(5): 344-9.

Original Article

Effects of anabolic steroid nandrolone decanoate on ischemic preconditioning in isolated heart of sedentary rats

*Z. Akbari¹, E. Avarand², M. Shariati², S. Akbarzadeh³,
M. Esmaili Dehaj⁴, Gh. Bayat⁵, K. Pourkhalili^{1*}*

¹ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN.

² Department of Biology, Islamic Azad University, Kazroun Branch, Kazroun, IRAN

³ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

⁴ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shaheed Sadooghi University of Medical Sciences, Yazd, IRAN

⁵ Department of Physiology, Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, IRAN.

(Received 10 Feb, 2013 Accepted 15 Apr, 2013)

Abstract

Background: Previous studies have shown that use of supraphysiological doses of anabolic androgenic steroids (AAS) associated with detrimental cardiovascular effects including ventricular hypertrophy, increased susceptibility to ischaemia/reperfusion injury, impairment of exercise-induced cardioprotection and sudden cardiac death. The aim of the present study was to evaluate the impact of 8 weeks treatment of AAS nandrolone decanoate (10 mg/kg/week), on ischemic preconditioning (IPC) phenomena in isolated hearts of sedentary rats.

Materials and Methods: Three groups of animals were studied in the present study. Control ischemia/reperfusion injury group (IR), 2- Ischemic preconditioned group before main test ischemia and reperfusion (IPC+IR), and 3- Nandrolone treated ischemic preconditioned group before main test ischemia and reperfusion (Nan+IPC+IR). After two months of nandrolone and/or its solvent, the isolated Langendorff perfused rat hearts were subjected to 30 min of ischemia followed by 120 min reperfusion. The IPC was induced by three cycles of 3-min occlusion and 3-min reperfusion of the left anterior descending coronary artery (LAD) before main test ischemia. Heart rate, left ventricular developed pressure (LVDP), rate pressure product (RPP), Max dp/dt, Min dp/dt and coronary flow were recorded during experiment. Infarction size was measured after 120 min reperfusion by TTC staining.

Results: Eight weeks' nandrolone treatment decreased body weight and increased cardiac to body weight ratio in treated rats. Nandrolone increased pre-ischemic base line cardiac function parameters in the rat hearts. Cardiac function recovery parameters in different time points during reperfusion were also greater in nandrolone treated rats compared to their respective controls. IPC decreased infarct size in the rats ($P < 0.05$). Nandrolone could not significantly change the infarct size lowering effect of IPC in the rat heart.

Conclusion: The present study revealed that chronic supraphysiological doses of AAS nandrolone, could not impair cardioprotective effects of ischemic preconditioning in isolated rats heart.

Keywords: Nandrolone, ischemic preconditioning, ischemia-reperfusion injury

*Address for correspondence: Bushehr- Bushehr University of Medical Science- Medicine Faculty- Department of physiology.
E-mail: kh_pourkhalili@yahoo.com