IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۱، دوره ۶، پیاپی ۱۶، صفحه ۵۱-۴۳

مقاله پژوهشی

اثر تروپی‌سترون بر بیان ژن‌های دخیل در فرآیند آپوپتوز در بافت عضله قلبی هایپرتروف‌شده موش‌های صحرایی

مهسا فخر غلامی[۱]، فاطمه صفری[۲]، علیرضا کریم‌اله[۱*]

۱. گروه فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

دریافت: ۱۷ بهمن ۱۴۰۰ پذیرش: ۲۹ فروردین ۱۴۰۱

چکیده

زمینه و هدف: هایپرتروفی بطن چپ ناشی از فشار خون بالا فاکتور خطر مستقل نارسایی قلبی و مرگ ناگهانی است. پیشرفت هایپرتروفی عضله قلب با فعال‌شدن مسیرهای آپوپتوتیک در این سلول‌ها همراه است. تروپی‌سترون آنتاگونیست گیرنده $5\text{-}HT_3$ است که مطالعات اخیر اثرات محافظت قلبی آن را نشان داده‌اند. هرچند مکانیسم‌های مسئول این اثرات ناشناخته‌اند. هدف از این مطالعه، بررسی اثر تروپی‌سترون بر میزان نسخه‌برداری فاکتور ناتریورتیک BNP بعنوان مارکر هایپرتروفی و بیان ژن‌های پرو-آپوپتوتیک BAX و BAD در قلب هایپرتروف شده موش صحرایی است.

روش‌ها: ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به گروه‌های زیر تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل شامل حیوانات دست نخورده ۲- گروه هایپرتروفی بدون درمان ۳- گروه هایپرتروفی دریافت‌کننده تروپی‌سترون با دوز روزانه ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۲۱ روز ۴- گروه تروپی‌سترون که بدون مداخله جراحی صرفا دارو را به مدت ۲۱ روز دریافت نمودند. مدل هایپرتروفی بطن چپ توسط جراحی و تنگی آئورت شکمی القا شد. بیان ژن‌های هدف توسط تکنیک Real-time PCR اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در گروه هایپرتروفی بدون درمان سطح BNP mRNA در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت ($p < ۰/۰۰۱$). در گروه تروپی‌سترون + هایپرتروفی سطح BNP mRNA در مقایسه با گروه بدون‌درمان بطور معنی‌داری کاهش یافت ($p < ۰/۰۵$) . سطحBAD mRNA در بافت عضله قلب گروه هایپرتروفی افزایش یافت ($p < ۰/۰۰۱$). تیمار با تروپی‌سترون سطح BAD mRNA را نسبت به گروه هایپرتروفی به‌طور معنی‌داری کاهش داد ($p <۰/۰۰۱$). تغییرات بیان BAX در هیچ یک از گروه‌های آزمایش از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: تروپی‌سترون می‌تواند از پیشرفت هایپرتروفی القایی فشار خون بالا به نارسایی قلبی حداقل تا حدی با کاهش بیان BAD جلوگیری کند.

واژه‌های کلیدی: آپوپتوز، تروپی‌سترون، هایپرتروفی بطن چپ، BAX، BAD،BNP

مقدمه

هایپرتروفی بطن چپ (LVH) پاسخ سازشی قلب به افزایش فعالیت همودینامیکی در طولانی مدت است. به عبارتی، زمانی که سلول‌های عضله قلب در معرض فشار بیش‌ازحد قرار گیرند، باتوجه‌به اینکه توانایی تقسیم ندارند، دچار هایپرتروفی یا افزایش حجم خواهند شد که با افزایش اندازه سلول‌ها و بازسازی ماتریکس خارج‌سلولی همراه است. این عارضه می‌تواند به‌صورت فیزیولوژیک (درپاسخ‌به ورزش مداوم و بارداری) و یا پاتولوژیک (به‌دنبال افزایش فشارخون، بیماری‌های عروق کرونر و دریچه‌ای) رخ دهد. یکی از مهمترین دلایل ایجاد و پیشرفت این عارضه، فشار خون بالا است که در طولانی‌مدت با اعمال بار مقاومتی بالا بر روی قلب منجر به هایپرتروفی سلول‌های عضله قلب و فیبروز ماتریکس خارج‌سلولی می‌گردد. هایپرتروفی بطن چپ در ابتدا به‌عنوان یک پاسخ سازشی جهت حفظ برون‌ده طبیعی قلب ایجاد میگردد اما پیشرفت هایپرتروفی با اختلالات ساختاری و عملکردی در قلب همراه خواهد بود که به‌صورت نارسایی قلبی

* نویسنده مسئول مکاتبات: karim2560@yahoo.com (ORCID: 0000-0002-6684-333x)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

بروز خواهد نمود که از مهمترین علل مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در دنیا می‌باشد. پاتوفیزیولوژی هایپرتروفی پیچیده و چند عاملی است، چرا که بر چندین سیستم سلولی و مولکولی تأثیر می‌گذارد. شواهد نشان می‌دهد فعال‌شدن مسیرهای استرس اکسیداتیو، التهاب، و آپوپتوز در سلول‌های عضله قلب از مهمترین مکانیسم‌های درگیر در بیماری‌زایی هایپرتروفی قلبی هستند. در طی پیشرفت هایپرتروفی فاکتورهای پرو-هایپرتروفیک به موازات القای رشد در سلول‌های عضله قلب و ایجاد هایپرتروفی، مسیرهای آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی‌شده) را نیز در کاردیومیوسیت‌ها فعال می‌کنند [۲، ۱]. با رخداد استرس قلبی، پیوندهای متقابل کلاژن تخریب می‌شود و میوسیت‌ها درازتر می‌شوند و از کنار هم می‌لغزند و منجر به اتساع بطن می‌شوند. در سطح سلولی، میوسیت‌های قلبی طولانی می‌شوند، درون ماتریکس میوکارد بازآرایی‌شده، می‌میرند و با بافت فیبری جایگزین می‌شوند. این تغییرات درمجموع به‌عنوان "بازسازی" نامیده می‌شوند. ازآنجایی‌که بازسازی بطن یک فرآیند فعال است و پس از آسیب اولیه قلبی منجر به زوال فیزیولوژیکی می‌شود، یک هدف درمانی جذاب است [۳]. بنابراین مهار مرگ سلولی می‌تواند از فیبروز بافت و پیشرفت هایپرتروفی فیزیولوژیک به سمت پاتولوژیک و در نهایت نارسایی قلبی جلوگیری کند. یکی از ویژگی‌های بارز هایپرتروفی پاتولوژیک قلب، تغییر پروفایل بیان ژن به سمت مشخصات جنینی، از جمله تنظیم مثبت بیان ژن‌های پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP)[1] و پپتید ناتریورتیک مغزی (BNP)[2] است. مطالعات نشان داده‌اند که افزایش بیان BNP در هردو سطح ژن و پروتئین در سلول‌های عضله قلب ارزش تشخیصی و پیش‌آگهی در هایپرتروفی قلبی دارد. علاوه‌براین، محققان گزارش کرده‌اند که افزایش BNP می‌تواند به‌طورمستقل آپوپتوز را در سلول‌های عضله قلب القا کند [۵، ۴].

پروتئین‌های Bcl۲ شامل خانواده‌ای از پروتئین‌های میتوکندریایی پیش‌برنده/ضدآپوپتوز هستند که نقش کلیدی به عنوان آغازگر، تنظیم‌کننده، و افکتور مسیر ذاتی پوپتوز دارند. مطالعات نشان داده است که در طی هایپرتروفی میوکارد پروتئینهای پرو-آپوپتوتیک BAD و BAX در بافت عضله قلبی افزایش می‌یابند [۶]. ازطرفی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[3]، که خود در طی هایپرتروفی در بافت افزایش میابند، می‌توانند مسیر آپوپتوز ذاتی را با القا انتقال BAX/BAD به میتوکندری در قلب، که نقش کلیدی در پیشرفت هایپرتروفی قلبی به نارسایی قلبی است، القا کنند [۷]. بنابراین یافتن عوامل فارماکولوژیکی که بتواند به‌نوعی از افزایش سطح این فاکتورها در قلب پیشگیری نماید می‌تواند در پیشگیری از پیشرفت هایپرتروفی پاتولوژیک به‌سوی نارسایی قلبی ارزشمند باشد.

تروپی‌سترون یک آنتاگونیست گیرنده ۵-HT۳ است که به‌عنوان یک داروی ضدتهوع در بیمارانی که تحت شیمی‌درمانی قرار گرفته‌اند استفاده میشود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که تروپیسترون در بیماری‌های مختلف، از جمله دیابت، پیری مغز و بیماری آلزایمر، عمدتاً با تعدیل آپوپتوز، التهاب و مسیرهای مرتبط با استرس اکسیداتیو در انواع سلولی مرتبط، اثر درمانی دارد [۸]. بعلاوه، مطالعه علیمرادی و همکاران نشان داد تیمار موش‌های صحرایی مبتلا به سمیت قلبی ناشی از دوکسوروبیسین با تروپیسترون توانست تغییرات ساختاری و عملکردی قلب را بهبود بخشد [۹]. در مطالعه‌ای دیگر، تجویز تروپی‌سترون به موش‌های دچار شوک ناشی از خونریزی نیز از طریق فعال‌سازی مسیر پروتئین کیناز B (Akt) توانست قلب را در برابر آسیب ناشی از این شوک محافظت نماید که با بهبود پارامترهای مرتبط با عملکرد قلب، کاهش فاکتورهای پیش‌التهابی و کاهش میزان آپوپتوز در بافت عضله قلب همراه بود [۱۰].

با وجود اهمیت بیان فاکتورهای پرو-آپوپتوتیک خانواده BCL2 در بیماری‌زایی هایپرتروفی قلب و همچنین با وجود اثرات محافظت قلبی گزارش‌شده برای تروپیسترون، تاکنون گزارشی دال بر اثر تروپی‌سترون بر سطح mRNA ژن‌های BAD و BAX در بافت قلب دچار هایپرتروفی ارائه نشده است. لذا در مطالعه حاضر اثر تروپی‌سترون بر بیان ژن‌های BAD و BAX در بافت قلب در مدل هایپرتروفی عضله قلب بررسی شد. ضمناً با توجه به اهمیت بیان پپتید ناتریورتیک BNP در بافت هایپرتروف شده سطح mRNA این فاکتور نیز مورد ارزیابی قرار گرفت.

[1] Atrial natriuretic peptide
[2] Brain natriuretic peptide
[3] Reactive oxygen species

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع تجربی بوده و به روش آزمایشگاهی بر روی موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار (۲۴ سر) در محدوده وزن ۲۲۰-۱۷۰ گرم انجام شد. حیوانات در شرایط استاندارد از نظر دسترسی به آب و غذا، سیکل روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته و دما و رطوبت مناسب نگهداری شدند. حیوانات براساس اصول راهنمایی در نگهداری و استفاده از حیوانات مصوب کمیته مراقبت و استفاده از حیوانات دانشگاه شهید صدوقی یزد (کد ثبت کمیته اخلاق پزشکی: IR.SSU.MEDICINE.REC.1395.219) مورد مطالعه قرار گرفتند.

حیوانات به گروه‌های زیر تقسیم شدند(n = ۶):

۱ -گروه کنترل شامل موش‌های صحرایی دست‌نخورده سالم بودند که صرفاً نرمال سالین (حلال دارو) را دریافت کردند.

۲ -گروه هایپرتروفی بدون درمان: در این گروه حیوانات صرفا تحت انجام جراحی به منظور القا مدل هایپرتروفی عضله قلب قرار گرفتند.

۳ -گروه هایپرتروفی + تروپی‌سترون: در این گروه حیوانات پس از اینکه تحت القای هایپرتروفی قرار گرفتند داروی تروپی‌سترون (شرکت نوارتیس فارما، بازل، سوئیس) را نیز با دوز mg/kg/day ۳ به روش تزریق داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز دریافت نمودند.

۴ -گروه تروپی‌سترون: در این گروه آزمایش حیوانات بدون القای هایپرتروفی داروی تروپی‌سترون را با دوز mg/kg/day ۳ دریافت نموده و سپس نمونه آن‌ها جمع آوری گردید.

القا هایپرتروفی به روش تنگی آئورت شکمی

به منظور القای هایپرتروفی بطن چپ در موش‌های صحرایی تنگی آئورت شکمی صورت پذیرفت. ایجاد فشار خون مزمن به روش مذکور، قلب را دچار یک هایپرتروفی پاتولوژیک می‌سازد. به‌طورخلاصه، موش‌های صحرایی با تزریق داخل صفاقی زایلازین-کتامین (۷۰ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم زایلازین) بیهوش شدند. در پهلوی چپ حیوان، فاصله بین آخرین دنده و استخوان ران را تراشیده و پوست و بافت زیر جلدی را در ناحیه نزدیک به ستون فقرات با تیغ جراحی برش دادیم. با استفاده از پنس چربی‌های روی کلیه را کنار زده، شریان شکمی را پیدا کرده و نخ را از زیر آن رد کردیم. سوزن شماره‌ی ۲۱ را در کنار شریان قرار داده و دور شریان گره زده و بعد از اطمینان از تنگی شریان نه انسداد کامل آن، اضافات نخ شماره صفر را جدا کرده و کلیه و چربی‌ها را به جای خود برگردانیم. سپس لایه زیر پوست با استفاده از سوزن راند و نخ قابل‌جذب و پوست با استفاده از سوزن کاتینگ و نخ غیرقابل‌جذب بخیه زده شدند. سپس حیوان‌ها را به قفس برگردانده و هر یک در قفسی مجزا نگهداری شدند. پس از گذشت سه هفته حیوان ها را مجددا بیهوش کرده و نمونه بافت بطن چپ قلب جهت انجام مطالعه مولکولی استخراج و به فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد منتقل گردید [۱۱].

استخراج RNA و بررسی بیان ژن‌های هدف

پس از هموژن‌کردن بافت قلب با استفاده از محلول RNXplus (سیناژن-ایران) mRNA طبق پروتوکل موجود از بافت استخراج گردید. با استفاده از کیت سنتز cDNA (پارس طوس-ایران) cDNA با استفاده از ۱۰۰۰ نانوگرم RNA سنتز شد. سپس cDNA گروه‌های آزمایش در حضور پرایمرهای اختصاصی و مسترمیکس حاوی سایبرگرین (تاکارا-ژاپن) تحت انجام واکنش Real time-PCR قرار گرفتند. سطح BNP mRNA بعنوان مارکر هایپرتروفی قلب و سطح mRNA Bad و Bax بعنوان فاکتورهای پرو-آپوپتوتیک مورد بررسی قرار گرفتند. ژنβ-Actin بعنوان ژن رفرنس درنظر گرفته شد. داده‌ها به‌روش $^{-\Delta\Delta Ct}$ ۲ تجزیه و تحلیل شدند. توالی پرایمرهای مورداستفاده و پروتوکل زمان، دما و مراحل واکنش real-time PCR به‌ترتیب در جداول شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است.

آنالیز آماری

به‌منظور مقایسه داده‌ها در بین گروه‌های مختلف آزمایش از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون متعاقب توکی استفاده شد. داده‌ها توسط نرم افزار Graph pad prism مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. $p < ۰/۰۵$ ملاک معنی‌داری داده‌ها درنظر گرفته شد. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین نشان داده شده‌اند.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

جدول ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه

ژن	پرایمر پیشرو	پرایمر معکوس
BNP	5′-TGATTCTGCTCCTGCTTTTC-3′	5′-GTGGATTGTTCTGGAGACTG-3′
BAD	5′-GGAGCATCGTTCAGCAGCAG-3′	5′-CCATCCCTTCATCTTCCTCAGTC-3′
BAX	5′-CGAGCTGATCAGAACCATCA-3′	5′-CTCAGCCCATCTTCTTCCAG-3′
B-actin	5′-CTGACGTCCACCCTGACT-3′	5′-GGCAGCTATGTGAGAGCC-3′

یافته‌ها

تغییرات سطح BNP mRNA در بافت عضله قلب گروه‌های آزمایش

همانطورکه در نمودار ۱ نشان داده شده است در گروه هایپرتروفی بدون‌درمان (گروه Hyp) سطح BNP mRAN درمقایسه‌با گروه کنترل به‌میزان ۷ ± ۶۰٪/۸ افزایش یافته است که ازنظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($p < ۰/۰۱$). این درحالیست که در گروه هایپرتروفی دریافت‌کننده داروی تروپی‌سترون (Hyp+Trop) در مقایسه با گروه تیمارنشده (Hyp) سطح BNP mRAN به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است ($p < ۰/۰۵$). درعین‌حال، در گروه دریافت‌کننده دارو به تنهایی، تغییر معنی‌داری در سطح BNP mRNA مشاهده نشد.

تغییرات سطح بیان ژن‌های BAX و BAD در بافت عضله قلب گروه‌های آزمایش

در این مطالعه تغییرات میزان نسخه‌برداری فاکتورهای پرو-آپوپتوتیک BAX و BAD نیز در بافت بطن چپ حیوانات بررسی گردید. یافته‌های حاصل از این بخش از مطالعه نشان داد که در گروه هایپرتروفی بدون مداخله دارویی (گروه Hyp) سطح BAD mRNA و همچنین سطح BAX mRNA به‌ترتیب به‌میزان ۱۲ ± ۱۲۰٪ و ۵ ± ۳۰٪/۸ فزایش یافت که درخصوص تغییرات سطح BAD mRNA افزایش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد ($p < ۰/۰۰۱$) . اما در گروه دریافت‌کننده تروپی‌سترون که حیوانات به همراه القای هیپرتروفی دارو را نیز دریافت نمودند (گروه Trop + Hyp) سطح BAD mRNA در مقایسه با گروه هایپرتروفشده بدون‌درمان به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ($p < ۰/۰۰۱$). در گروه دریافت‌کننده دارو بدون القا هایپرتروفی (گروه Trop) تغییر معناداری در سطح بیان BAD و BAX مشاهده نشد. تغییرات سطح BAX mRNA نیز در هیچ یک از گروه‌های آزمایش معنی‌دار نبود (نمودار ۲).

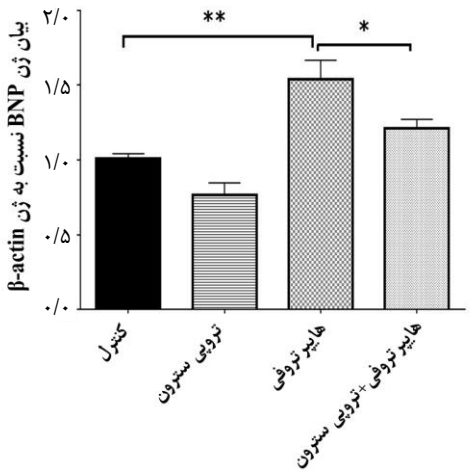
بحث

نتایج بخش اول این مطالعه نشان داد که تنگی آئورت شکمی منجر به افزایش سطح بیان ژن BNP شد که می‌تواند نشان‌دهنده ایجاد هایپرتروفی در بافت عضله قلب باشد. القا هایپرتروفی بطن چپ توسط ایجاد فشار خون بالا مزمن ناشی از تنگی آئورت شکمی یک روش استاندارد و شناخته شده است. در این روش، چند روز بعد از تنگ‌کردن شریان، به‌دلیل فعال‌شدن سیستم رنین-آنژیوتانسین سطح فشار خون به‌طورقابل‌توجهی افزایش می‌یابد. ازآنجاکه پمپاژ قلب در برابر فشار خون بالا به‌تدریج قلب را به سمت هایپرتروفشدن می‌برد

جدول ۲- پروتوکل زمان، دما و مراحل واکنش real-time PCR

توضیحات	زمان	دما(°C)	مرحله	سیکل
دناتوواسیون اولیه	۴ دقیقه	۹۵	۱	×۱
دناتوراسیون الگو	۳۰ ثانیه	۹۵	۲	×۳۵
اتصال	۳۰ ثانیه	۶۰	۳	×۳۵
تکثیر	۳۰ ثانیه	۷۲	۴	×۳۵
تکثیر نهایی	۵ دقیقه	۷۲	۵	×۱

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۱- اثر تروپی‌سترون با دوز ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز بر سطح BNP mRNA در بافت بطن چپ موش‌های صحرایی دچار هایپرتروفی قلبی ناشی از تنگی آئورت شکمی. حیوانات دست‌نخورده به‌عنوان گروه کنترل درنظر گرفته شده‌اند. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین نشان داده شده‌اند. تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۶ سر موش صحرایی بوده است. *: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p < ۰/۰۵$ **: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p < ۰/۰۰۱$.

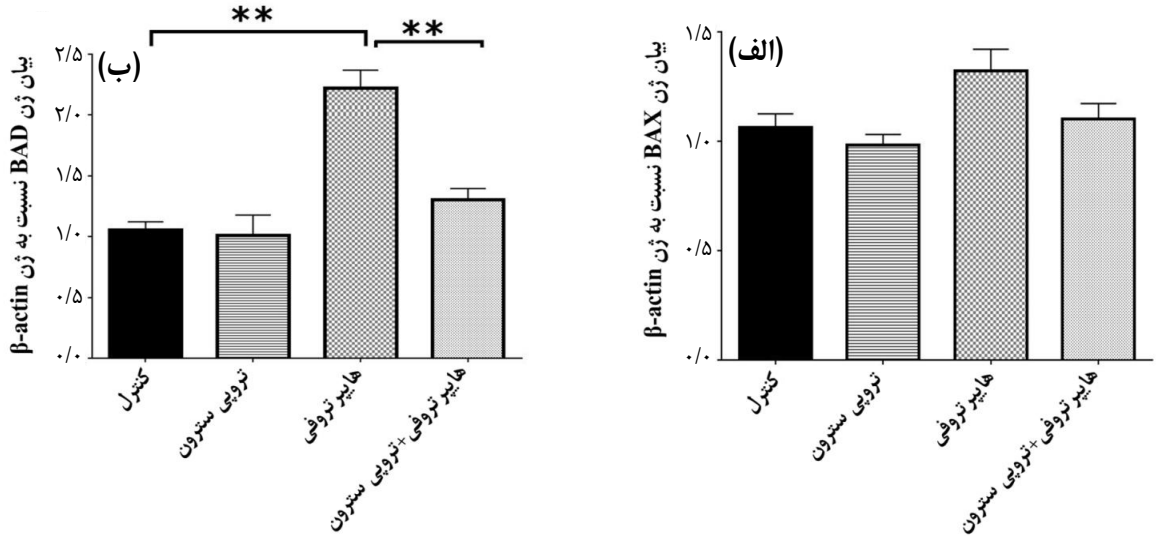
در طی ۲ تا ۳ هفته بعد از تنگ کردن شریان هایپرتروفی قلبی ایجاد خواهد شد. باتوجه‌به مطالعات گذشته افزایش سطح بیان فاکتور ناتریورتیک BNP یکی از مارکرهای ایجاد هایپرتروفی بطن چپ با ارزش تشخیصی و پیش‌اگهی است که در مطالعه حاضر نیز مورد تایید قرار گرفت [۱۲]. تجویز تروپی-سترون با دوز ۳میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۲۱ روز توانست سطح بیان ژن BNP را در بافت بطن چپ هایپرتروف شده به‌طورقابل‌توجهی کاهش دهدکه می‌تواند نشان‌دهنده اثر ضدهایپرتروفی تروپی‌سترون در قلب باشد.

علیرغم مطالعات زیادی که در سال‌های اخیر برروی اثرات جانبی تروپیسترون انجام شده است، مکانیسم‌های مسئول این اثرات همچنان ناشناخته‌اند. مطالعه Huo و همکاران بر روی هایپرتروفی ناشی از تنگی آئورت شکمی در موش نشان داد که تروپی‌سترون نسبت وزن قلب به وزن بدن و فیبروز بین بافتی را در این حیوانات کاهش می‌دهد. علاوه‌براین، تروپی‌سترون سطح نورآدرنالین سرم را که در پی هایپرتروفی و فعالیت سمپاتیک افزایش یافته بود به‌طورقابل‌توجهی کاهش داد. باتوجه‌به این‌که سروتونین ازطریق فعال‌کردن گیرنده‌های ۳-۵HT فیبرهای آوران سمپاتیک را فعال می‌سازد، مهار عملکرد سیستم سمپاتیک نیز می‌تواند یکی از مکانیسم‌های اثر محافظت قلبی تروپیسترون در این مدل از بیماری‌های قلبی باشد [۱۳]. ۵-HT (سروتونین) در تنظیم رشد طبیعی قلب نقش دارد، اما همچنین می‌تواند از طریق مکانیسم‌های غیرمستقیم مانند تحریک وابسته به ROS آوران‌های سمپاتیک قلبی بر قلب تأثیر منفی بگذارد که منجر به عوارض قلبی مختلف مانند هایپرتروفی بطنی می‌شود. فعال‌سازی سیستم سمپاتیک خود می‌تواند هایپرتروفی قلب را با مکانیسم‌های مختلف از جمله القای آپوپتوز و افزایش استرس اکسیداتیو قلبی به نارسایی قلبی برساند. علاوه‌براین، مطالعات نشان داده‌اند که سروتونین می‌تواند به‌طورمستقیم آپوپتوز و نکروز را در کاردیومیوسیت‌ها القا کند [۱۴، ۱۳، ۳].

در تأیید اثرات محافظت قلبی تروپی‌سترون، مطالعه اسدی و همکاران بر روی سلول‌های عضله قلب رده H9c2 که به‌واسطه تیمار با دوز بالای گلوکز هایپرتروف شده بودند نشان داد که تیمار این سلول‌ها با تروپیسترون به‌مدت ۴۸ ساعت از افزایش اندازه سلول‌ها، افزایش سطح پپتید ANP و همچنین افزایش بیان فاکتور نسخه‌برداری NFAT که در پیشرفت هایپرتروفی نقش کلیدی دارد جلوگیری می‌کند [۱۵]. مصرف همزمان تروپی‌سترون با داروی دوکسوروبیسین و همچنین داروهای شیمی درمانی (سیکلوفوسفامید، آدریامایسین و وینکریستین) نیز توانست سطح بیومارکرهای مرتبط با آسیب قلبی شامل LDH و CPK را در سرم کاهش داده و نیروی انقباضی عضله پاپیلری را بهبود بخشد. همچنین فاصله Q-T را که در الکتروکاردیوگرام به‌طور غیرطبیعی افزایش یافته بود به سطح نرمال برگرداند [۱۶]. طبق اطلاعات ما، مطالعه حاضر برای اولین بار اثر کاهندگی تروپی‌سترون را برروی بیان BNP در مدل هایپرتروفی قلبی گزارش می‌کند. البته درخصوص مکانیسم احتمالی اثر ضدهایپرتروفی تروپی‌سترون به انجام مطالعات دقیق‌تری نیاز است تا مشخص گردد آیا اثر کاهندگی تروپی‌سترون بر بیان BNP به دلیل تغییر عوامل همودینامیکی بوده است و یا تروپیسترون مستقیماً مسیرهای هایپرتروفی و یا مسیر سنتز BNP را تحت تاثیر قرار می‌دهد.

نتایج حاصل از این مطالعه همچنین نشان داد که به‌دنبال القا هایپرتروفی میوکارد ناشی از افزایش فشار خون، سطح mRNA فاکتور پرو-آپوپتوتیک BAD به‌طورقابل‌توجهی افزایش می‌یابد. فعال‌شدن مسیرهای آپوپتوتیک و به‌دنبال آن مرگ میوسیت‌های قلبی یکی از مهمترین مکانیسم‌های درگیر

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۲- اثر تروپی‌سترون با دوز ۳ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز بر سطح mRNA فاکتورهای پرو-آپوپتوتیک. (الف) BAD و (ب) BAX در بافت میوکارد موش‌های صحرایی دچار هایپرتروفی قلبی ناشی از تنگی آئورت شکمی. حیوانات دست‌نخورده به عنوان گروه کنترل درنظر گرفته شده‌اند. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین نشان داده شده‌اند. تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۶ سر موش صحرایی بوده است. **: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p < ۰/۰۰۱$.

در پیشرفت هایپرتروفی پاتولوژیک عضله قلبی است. به‌طوری‌که مطالعه بر روی نمونه‌های انسانی مربوط به بیماران نارسایی قلبی به خوبی ثابت کرده است که با پیشرفت هایپرتروفی به‌سوی نارسایی سطح پروتئین‌های BAX، BAK و میزان بیان انواع کاسپازها در بافت قلبی افزایش می‌یابد [۱۷]. همچنین در مطالعات حیوانی نیز در طی این پیشرفت افزایش بیان پروتئین‌های پرو-آپوپتوتیک BAX، BAK و افزایش بیان فاکتورهای التهابی نشان داده شده است [۱۸]. نتایج این بخش از مطالعه ما با مطالعات گذشته بر روی مدل هایپرتروفی قلبی همخوانی دارد. به‌عنوان‌مثال، صفری و همکارانش نشان دادند که ۴ هفته بعد از تنگی آئورت شکمی سطح BAD mRNA در بافت بطن چپ به‌طورقابل‌توجهی افزایش می‌یابد [۱۹]. افزایش سطح پروتئین BAX نیز در بافت میوکارد موش‌های صحرایی دچار هیپرتانسیون ذاتی نیز نشان داده شده است [۲۰].

بنابراین می‌توان افزایش بیان فاکتورهای پرو-آپوپتوتیک BAX و BAD را به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های مهم مسئول فعال‌شدن روند آپوپتوز در سلول‌های عضله قلبی دانست که به دنبال ایجاد هایپرتروفی پاتولوژیک به تدریج مرگ سلولی را القا کرده و با حذف سلول‌های کارامد قلب موجب فیبروز بافتی شده و قلب را به سمت نارسایی هدایت خواهد کرد [۲۱]. بنابراین درصورتی‌که عوامل دارویی بتوانند بیان فاکتورهای مذکور را در شرایط پاتولوژیک تحت کنترل درآورند می‌توانند از پیشرفت هایپرتروفی عضله قلبی پیشگیری کرده و در سبد درمانی بیماران مبتلا به این بیماری قرار گیرند. در مطالعه حاضر، تجویز تروپی‌سترون در موش‌های صحرایی دچار هایپرتروفی میوکارد از افزایش سطح بیان فاکتور BAD در بافت عضله قلب هایپرتروف شده به‌طورقابل‌توجهی پیشگیری کرد. درخصوص اثر احتمالی تروپیسترون بر روند آپوپتوز و یا بیان پروتئین‌های مرتبط با آپوپتوز در بافت قلب گزارش‌های زیادی در دست نیست. اخیرا در مطالعه‌ای بر روی سلول‌های عصبی رده PC12 تیمار شده با غلظت بالای گلوکز (جهت القا آپوپتوز) نشان داده شد که پیش تیمار با تروپیسترون به‌طورقابل‌توجهی درصد بقا این سلول‌ها را افزایش داده و آپوپتوز را در این سلول‌ها مهار می‌کند. نکته جالب توجه این بود که تروپیسترون توانست بیان BAX و نیز فعالیت کاسپاز-۳ را در این سلول‌ها کاهش دهد [۸].

برخی محققان معتقدند که تروپی‌سترون مستقل از اثر بر گیرنده سروتونینی به‌عنوان یک داروی ضد التهابی نیز می‌تواند اعمال اثر کند که در واقع سرکوب التهاب به نوعی مهار آپوپتوز را به‌دنبال خواهد داشت. به‌عنوان‌مثال، در مطالعه‌ای که اخیرا بر روی سلول‌های مغزی صورت گرفته مشخص گردید که تروپی‌سترون سمیت عصبی ناشی از $H_۲O_۲$ را در این سلول‌ها کاهش می‌دهد. محققان به‌این‌نتیجه رسیدند که تروپی‌سترون

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

به‌عنوان آگونیست نسبی گیرنده نیکوتینی α_7 استیل‌کولین عمل کرده و ازاین‌طریق اثرات ضدالتهابی و ضدآپوپتوزی اعمال می‌نماید [۲۲]. اثر ضدالتهابی تروپی‌سترون در سلول‌های T نیز نشان داده شده است که با کاهش بیان اینترلوکین-۲ و سرکوب فعالیت نسخه‌برداری NF-κB و NFAT همراه است [۲۳]. تجویز تروپیسترون در موش‌های صحرایی دچار آلزایمر نیز توانست سطح فاکتورهای التهابی NF-κB و TNF-α را در بافت مغز کاهش دهد [۲۴]. باتوجه‌به اهمیت پدیده التهاب در پاتوژنز بیماری هایپرتروفی عضله قلبی، این احتمال وجود دارد که بخشی از اثرات محافظتی تروپیسترون ازطریق سرکوب مسیرهای التهابی در بافت عضله قلب باشد که می‌تواند در مطالعات آینده مورد بررسی قرار گیرد. در مطالعه‌ای بر روی موش‌های صحرایی دچار شوک ناشی از خونریزی، مشخص گردید که تروپی‌سترون ۱ میلی گرم بر کیلوگرم پارامترهای عملکرد قلبی شامل برون ده قلب و فشار بطن چپ را در این حیوانات افزایش می‌دهد که این اثر با کاهش فاکتورهای پیش‌التهابی و نیز کاهش آپوپتوز در بافت عضله قلب همراه بود [۱۰]. شناخت بهتر مکانیسم‌های اثراگذاری تروپیسترون در مدل هایپرتروفی عضله قلب مستلزم انجام مطالعات دقیق‌تری می‌باشد که می‌تواند نگرش کاملتری را در مورد اثرات محافظت قلبی این دارو فراهم آورد.

نتیجه‌گیری

باتوجه‌به این‌که آپوپتوز در مرحله پایانی هایپرتروفی قلب رخ می‌دهد و مسدودشدن آپوپتوز روزها و هفته‌ها پس از آسیب می‌تواند از ایجاد نارسایی قلبی جلوگیری کند [۲۵]، تجویز تروپی‌سترون (روزها پس از ایجاد هایپرتروفی) می‌تواند از پیشرفت هایپرتروفی قلبی به نارسایی قلبی جلوگیری کند.

سپاسگزاری

از همکاری دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد قدردانی میشود.

ملاحظات مالی

برای اجرای پژوهش حاضر حمایت مالی دریافت نشده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

م.ف.: انجام پژوهش، تجزیه و تحلیل آماری و نگارش مقاله؛ ف.ص وع.ک.: ایده پژوهش و نظارت بر حسن اجرا.

فهرست منابع

[1] Anselmi A, Lotrionte M, Biondi-Zoccai GG, Galiuto L, Abbate A, Left ventricular hypertrophy, apoptosis, and progression to heart failure in severe aortic stenosis. ***Eur Heart J*** 26 (2005) 2747-2747.

[2] Hang T, Huang Z, Jiang S, Gong J, Wang C, Xie D, Ren H, Apoptosis in pressure overload-induced cardiac hypertrophy is mediated, in part, by adenine nucleotide translocator-1. ***Ann Clin Lab Sci*** 36 (2006) 88-95.

[3] Dorn GW, Apoptotic and non-apoptotic programmed cardiomyocyte death in ventricular remodelling. ***Cardiovasc Res*** 81 (2009) 465-473.

[4] Chang P, Zhang M, Zhang X, Li G, Hu H, Wu J, Wang X, Yang Z, Zhang J, Chen W, B-type natriuretic peptide attenuates endoplasmic reticulum stress in H9c2 cardiomyocytes underwent hypoxia/ reoxygenation injury under high glucose/high fat conditions. ***Peptides*** 111 (2019) 103-111.

[5] Zhang X, Sha M, Yao Y, Da J, Jing D, Increased B-type-natriuretic peptide promotes myocardial cell apoptosis via the B-type-natriuretic peptide/long non-coding RNA LSINCT5/caspase-1/interleukin 1β signaling pathway. ***Mol Med Rep*** 12 (2015) 6761-6767.

[6] Choi Y-H, Cowan DB, Moran AM, Colan SD, Stamm C, Takeuchi K, Friehs I, Pedro Jd, McGowan Jr FX, Myocyte apoptosis occurs early during the development of pressure-overload hypertrophy in infant myocardium. ***J Thorac Cardiovasc Surg*** 137 (2009) 1356-1362.

[7] Burgoyne JR, Mongue-Din H, Eaton P, Shah AM, Redox signaling in cardiac physiology and pathology. ***Circ Res*** 111 (2012) 1091-1106.

[8] Aminzadeh A, Protective effect of tropisetron on high glucose induced apoptosis and oxidative stress in PC12 cells: roles of JNK, P38 MAPKs, and mitochondria pathway. ***Metab Brain Dis*** 32 (2017) 819-826.

[9] Alimoradi H, Barzegar-Fallah A, Hassanzadeh G, Mohammadi-Rick S, Asadi F, Delfan B, Abbasi A, Dehpour AR, The cardioprotective effects of an antiemetic drug, tropisetron, on cardiomyopathy related to doxorubicin. ***Cardiovasc Toxicol*** 12 (2012) 318-325.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

[10] Liu FC, Hwang TL, Liu FW,Yu HP, Tropisetron Attenuates Cardiac Injury in a Rat Trauma–Hemorrhage Model. ***Shock*** 38 (2012) 76-81.
[11] Dorri Mashhadi F, Zavvar Reza J, Jamhiri M, Hafizi Z, Zare Mehrjardi F, Safari F, The effect of resveratrol on angiotensin II levels and the rate of transcription of its receptors in the rat cardiac hypertrophy model. ***J Physiol Sci*** 67 (2017) 303-309.
[12] Sergeeva IA, Christoffels VM, Regulation of expression of atrial and brain natriuretic peptide, biomarkers for heart development and disease. ***Biochim Biophys Acta*** 1832 (2013) 2403-2413.
[13] Huo R, Chen C, Chen Y, Li Z, Hou Y, Dong D, 5-HT3 receptor antagonists protect against pressure overload-induced cardiac hypertrophy in murine. ***Acta Pharm Sin B*** 2 (2012) 16-22.
[14] Bianchi P, Kunduzova O, Masini E, Cambon C, Bani D, Raimondi L, Seguelas M-H, Nistri S, Colucci W, Leducq N, Oxidative stress by monoamine oxidase mediates receptor-independent cardiomyocyte apoptosis by serotonin and postischemic myocardial injury. ***Circulation*** 112 (2005) 3297-3305.
[15] Asadi F, Razmi A, Dehpour AR, Shafiei M, Tropisetron inhibits high glucose-induced calcineurin/NFAT hypertrophic pathway in H9c2 myocardial cells. ***J Pharm Pharmacol*** 68 (2016) 485-493.
[16] Alimoradi H, Barzegar-Fallah A, Mohammadi-Rick S, Asadi F, Delfan B, Dehpour A, Pretreatment of CAV combination chemotherapy with tropisetron shows less cardio and neurotoxicity side effects in rats. ***J Clinic Toxicol S*** 6 (2012) 2161-0495.
[17] Latif N, Khan MA, Birks E, O'Farrell A, Westbrook J, Dunn MJ, Yacoub MH, Upregulation of the Bcl-2 family of proteins in end stage heart failure. ***J Am Coll Cardiol*** 35 (2000) 1769-1777.
[18] Sarkar S, Chawla-Sarkar M, Young D, Nishiyama K, Rayborn ME, Hollyfield JG, Sen S, Myocardial cell death and regeneration during progression of cardiac hypertrophy to heart failure. ***J Biol Chem*** 279 (2004) 52630-52642.
[19] Sadeghzadeh S, Hejazian SH, Jamhiri M, Hafizibarjin Z, Sadeghzadeh S, Safari F, The effect of carvacrol on transcription levels of Bcl-2 family proteins in hypertrophied heart of rats. ***Physiol Pharmacol*** 22 (2018) 54-62.
[20] Fortuño MaA, Ravassa S, Etayo JC, Díez J, Overexpression of Bax protein and enhanced apoptosis in the left ventricle of spontaneously hypertensive rats: effects of AT1 blockade with losartan. ***Hypertension*** 32 (1998) 280-286.
[21] Benling Q, Linsheng C, Lin W, Jingqun Z, Study on apoptosis and expression of P53, bcl-2, Bax in cardiac myocytys of congestive heart failure induced by ventricular pacing. ***J Tongji Med Univ*** 21 (2001) 202-205.
[22] Khalifeh S, Fakhfouri G, Mehr S, Mousavizadeh K, Dehpour A, Khodagholi F, Kazmi S, Rahimian R, Beyond the 5-HT3 receptors: a role for α7nACh receptors in neuroprotective aspects of tropisetron. ***Hum Exp Toxicol*** 34 (2015) 922-931.
[23] [de la Vega L, Muñoz E, Calzado MA, Lieb K, Candelario-Jalil E, Gschaidmeir H, Färber L, Mueller W, Stratz T, Fiebich BL, The 5-HT3 receptor antagonist tropisetron inhibits T cell activation by targeting the calcineurin pathway. ***Biochem Pharmacol*** 70 (2005) 369-380.
[24] Rahimian R, Fakhfouri G, Ejtemaei Mehr S, Ghia JE, Genazzani AA, Payandemehr B, Dehpour AR, Mousavizadeh K, Lim D, Tropisetron attenuates amyloid-beta-induced inflammatory and apoptotic responses in rats. ***Europ J Clin Invest*** 43 (2013) 1039-1051.
[25] Busk PK, Cirera S, MicroRNA profiling in early hypertrophic growth of the left ventricle in rats. ***Biochem Biophys Res Commun*** 396 (2010) 989-993.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

Research paper

The effect of tropisetron on expression of the pro-apoptotic factors in the rat model hypertrophic heart

Mahsa Fakhr Gholami[1], Fatemeh Safari[2], Alireza Karimollah[1*]

1. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran
2. Department of Physiology, School of medicine, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences and Health Services, Yazd, Iran

Received: 6 February 2022 Accepted: 18 April 2022

Abstract

Background and Aim: Hypertension-induced left ventricular hypertrophy is an independent risk factor of heart failure and sudden death. Progression of cardiac hypertrophy is accompanied by activation of apoptosis signaling pathways. Tropisteron is a 5HT-3 receptor antagonist that its cardioprotective effects has been revealed by recent studies. Though, the underlying mechanisms are still unclear. The aim of the current study is to investigate the effect of tropisetron on gene expression of BNP (as the hypertrophy marker) and pro-apoptotic factors (BAD and BAX) in the rat model of hypertrophic heart.

Methods: Male Wistar rats (n = 24) were divided to the following groups: (I) control group including intact animals, (II) un-treated hypertrophy group (hypertrophy), (III) tropisetron-treated rats (3 mg/kg/day, 21 days) during progression of hypertrophy (tropisetron + hypertrophy group), (IV) tropisetron-treated rats without induction of hypertrophy (tropisetron group). The left ventricular hypertrophy model was induced by surgical abdominal aortic banding. Gene expression was assessed by Real-time PCR.

Results: cardiac BNP mRNA level increased significantly in Hypertrophy group compared to the control ($p < 0.001$). In the tropisetron + hypertrophy group, BNP mRNA level was decreased significantly when compared with un-treated Hypertrophy group ($p < 0.05$). The transcription level of BAD was also upregulated in left ventricle of un-treated hypertrophy group ($p < 0.001$ *vs*. control). However, in the Tropisetron+Hypertrophy group, BAD mRNA level was decreased significantly compared to the untreated hypertrophy group ($p < 0.001$). The transcription level of BAX did not change significantly among the experimental groups.

Conclusion: Tropisetron can prevent the progression of pressure overload-induced hypertrophy to heart failure at least in part by decreasing BAD expression.

Keywords: Apoptosis, Tropisetron, Left ventricular hypertrophy, BAX, BAD, BNP

Please cite this article as follows:

Fakhr Gholami M, Safari F, Karimollah A, The effect of tropisetron on expression of the pro-apoptotic factors in the rat model hypertrophic heart. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 6 (2022) 43-51.

*Corresponding author: karim2560@yahoo.com (ORCID: 0000-0002-6684-333x)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]