IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۵، دوره ۱۰، پیاپی ۲۰، صفحه ۴۲-۳۲

مقاله پژوهشی

تاثیرات وابسته به جنس بر عملکرد قلب، شاخص‌های بیوشیمیایی و استرس اکسیداتیو در مدل نارسایی قلبی در موش صحرایی

ناصر یوسفی[۱]، سهیلا عرفانی[۲]، زهرا سلیمی[۳]، طاهره ولدبیگی[۲]، سیده مهدیه خوش‌نظر[۴]، ناهید ابوطالب[۵*]

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۲. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران
۳. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه قم، قم، ایران
۴. مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۵. مرکز تحقیقات فیزیولوژی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

دریافت: ۳ اسفند ۱۴۰۴ پذیرش: ۳۱ خرداد ۱۴۰۵

چکیده

هدف: پیشرفت‌ها در تحقیقات قلبی عروقی، استرس اکسیداتیو را به‌عنوان یک مسیر پاتوفیزیولوژیک مهم در ایجاد و تشدید نارسایی قلبی شناسایی کرده‌اند. جنسیت نیز با تفاوت در استرس اکسیداتیو مرتبط است. این مطالعه با هدف بررسی اثر تفاوت جنسیتی بر عملکرد قلب، شاخص‌های بیوشیمیایی و استرس اکسیداتیو در مدل نارسایی قلبی القاشده با ایزوپروترنول در موش‌های صحرایی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۴۰ سر موش صحرایی ویستار (نر و ماده) به چهار گروه شامل کنترل نر، کنترل ماده، نارسایی قلبی نر و نارسایی قلبی ماده تقسیم شدند. نارسایی قلبی با تزریق زیرپوستی ایزوپروترنول (۱۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) طی چهار روز متوالی القا شد. در روز بیست و هشتم، عملکرد قلبی با اکوکاردیوگرافی بررسی شد. سطح سرمی آنزیم‌های کراتین کیناز (CK-MB)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و تروپونین (cTnI) برای ارزیابی آسیب میوکارد اندازه‌گیری شد. بررسی شاخص‌های استرس اکسیداتیو با روش الایزا انجام گردید.

یافته‌ها: این مطالعه نشان داد که تفاوت جنسیتی تأثیر معنی‌داری بر سطح سرمی آنزیم‌های قلبی (LDH، CK-MB و cTnI) ندارد. کسر تخلیه و کسر کوتاه‌شدگی در گروه‌های نارسایی قلبی کاهش یافت، اما در نارسایی قلبی ماده نسبت به نر بالاتر بود ($p < ۰/۰۵$). تغییرات قطر داخلی بطن چپ معنی‌دار نبود. تفاوت جنسیتی تأثیر معنی‌داری بر قطر داخلی پایان سیستولی بطن چپ و قطر داخلی پایان دیاستولی بطن چپ ندارد. در گروه نارسایی قلبی جنس ماده، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون نسبت به گروه نارسایی قلبی نر بیشتر و مالون دی‌آلدئید کمتر بود ($p < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهند که نارسایی قلبی القاشده با ایزوپروترنول باعث تغییرات قابل توجه در عملکرد قلب و نشانگرهای بیوشیمیایی می‌شود و این اثرات در نرها شدیدتر از ماده‌ها است. کاهش استرس اکسیداتیو در جنس ماده دیده شد. نتایج این مطالعه بر اهمیت تفاوت‌های جنسیتی در پاتوفیزیولوژی نارسایی قلبی تأکید می‌کند که می‌تواند در تدوین راهبردهای درمانی مؤثر، مدنظر قرار گیرد.

کلمات کلیدی: استرس اکسیداتیو، ایزوپروترنول، جنسیت، لاکتات دهیدروژناز، نارسایی قلبی

مقدمه

نارسایی قلبی (HF)[1] یکی از مهم‌ترین چالش‌ها در زمینه‌ی سلامتی در سراسر جهان است که میزان شیوع آن در سه دهه گذشته به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافته است. این بیماری، نتیجه نهایی بسیاری از بیماری‌های قلبی- عروقی مانند فشار خون بالا، بیماری عروق کرونر و کاردیومیوپاتی است که منجر به کاهش توانایی پمپاژ قلب و ناتوانی در تأمین نیازهای متابولیکی بدن می شود [۱]. مطالعات نشان داده‌اند که نارسایی قلبی نه تنها تحت تأثیر عوامل بالینی و محیطی قرار دارد، بلکه تفاوت‌های جنسیتی نیز در بروز، شدت و پاسخ به درمان این

[1] Heart failure (HF)

* نویسنده مسئول مکاتبات: ناهید ابوطالب (ORCID: 0000-0002-7514-5939) dr.nabotaleb@gmail.com

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-09-13]

بیماری نقش مهمی ایفا می‌کنند.HF می‌تواند ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی مختلف باشد و اغلب نیاز به مدیریت مادام العمر دارد. شایع‌ترین علل نارسایی قلبی شامل بیماری عروق کرونر، فشار خون بالا، انفارکتوس میوکارد، کاردیومیوپاتی، بیماری دریچه‌ای قلب، دیابت و عوامل سبک زندگی مانند چاقی، رژیم غذایی نامناسب، ورزش نکردن و استعمال دخانیات می‌باشد [۲]. بررسی شاخص‌های عملکردی قلب از طریق اکوکاردیوگرافی مانند کسر تخلیه (EF)[۲]، کسر کوتاه‌شدگی (FS)[۳] و قطر انتهای دیاستولی (LVIDd)[۴] و سیستولی بطن چپ (LVIDs)[۵] اطلاعات دقیقی از وضعیت عملکرد قلب ارائه می‌دهد [۳].

شواهد نشان می‌دهند که زنان و مردان در جنبه‌های مختلف نارسایی قلبی از جمله مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک، تظاهرات بالینی و پاسخ به درمان تفاوت‌هایی دارند. به‌طور کلی، زنان نسبت به مردان عملکرد قلبی بهتری را در مراحل مختلف بیماری نشان می‌دهند که این امر به نقش هورمون‌های جنسی، به ویژه استروژن، نسبت داده شده است. استروژن اثرات محافظتی بر روی سیستم قلبی–عروقی از جمله بهبود عملکرد اندوتلیال، کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش انعطاف‌پذیری عروق دارد [۴]. از سوی دیگر، مردان مبتلا به نارسایی قلبی معمولاً سطوح بالاتری از فیبروز میوکاردیال و التهابات مزمن را نشان می‌دهند که می‌تواند روند بیماری را تسریع کند [۵].

مطالعات پیش‌بالینی بر روی مدل‌های حیوانی، به‌ویژه موش‌های صحرایی، ابزار مهمی برای درک مکانیسم‌های نارسایی قلبی و اثرات تفاوت‌های جنسیتی فراهم کرده‌اند. ایزوپروترنول به عنوان یک آگونیست غیرانتخابی بتا–آدرنرژیک، به‌طور گسترده‌ای جهت القای نارسایی قلبی در مدل‌های حیوانی استفاده شده است [۶]. ایزوپروترنول از طریق افزایش بار کاری قلب، استرس اکسیداتیو و تحریک مسیرهای فیبروتیک، موجب تخریب میوکارد و کاهش عملکرد قلبی می‌شود [۷].

آنزیم‌های کراتین کیناز (CK-MB)[۶]، لاکتات دهیدروژناز (LDH)[۷] و تروپونین قلبی I (cTnI)[۸] از جمله شاخص‌های مهمی هستند که در ارزیابی آسیب میوکارد مورد استفاده قرار می‌گیرند. افزایش سطح این آنزیم‌ها در خون معمولاً با شدت بیشتری از آسیب قلبی همراه است و می‌تواند تفاوت‌های جنسیتی در میزان پیشرفت بیماری را نشان دهد [۸].

استرس اکسیداتیو که در اثر عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[۹] و حذف یا خنثی‌سازی ROS توسط یک سیستم آنتی‌اکسیدانی ایجاد می‌شود، نقش مهمی در ایجاد نارسایی مزمن قلبی (CHF)[۱۰] دارد. استرس اکسیداتیو ممکن است باعث آپوپتوز سلول های میوکارد شود که منجر به آسیب بافت قلبی و متعاقب آن بدتر شدن همودینامیک می‌شود. سیگنال دهی فاکتور هسته‌ای کاپا مرتبط با التهاب (NF-KB)[۱۱] و ارتباط آن با آپوپتوز به عنوان مکانیزمی برای پاتوژنز نارسایی قلبی پیشنهاد شده است. استرس اکسیداتیو ممکن است NF-kB را فعال کرده و رونویسی چندین ژن پرواپوپتوتیک، از جمله Bax[۱۲]، Fas[۱۳] و FasL[۱۴] را آغاز کند که باعث آپوپتوز سلول‌های میوکارد و ترویج نارسایی قلبی می‌شود [۹].

با توجه به شناسایی جنبه‌های مختلف ویژگی‌های نارسایی قلبی و هدف قرار دادن این مولکول‌ها و مسیرهایی که ممکن است در درمان بیماری‌های قلبی عروقی و نارسایی قلبی مفید باشند، این مطالعه با هدف بررسی اثر تفاوت جنسیتی بر آنزیم‌های شاخص عملکرد قلبی و آنزیم‌های مرتبط در مسیر استرس اکسیداتیو در مدل حیوانی نارسایی قلبی القاشده با ایزوپروترنول انجام می‌شود. نتایج این پژوهش می‌تواند به درک بهتر مکانیسم‌های محافظتی در زنان و شناسایی رویکردهای درمانی مؤثرتر در مردان مبتلا به نارسایی قلبی کمک کند.

[2] Ejection fraction (EF)
[3] Fractional shortening (FS)
[4] Left ventricular internal dimension in diastole (LVIDd)
[5] Left ventricular internal dimension in systole (LVIDs)
[6] Creatine kinase (CK-MB)

[7] Lactate dehydrogenase (LDH)
[8] Cardiac troponin (cTnI)
[9] Reactive oxygen species (ROS)
[10] Chronic heart failure (CHF)
[11] Nuclear factor kappa B (NF-kB)
[12] BCL2-associated X (BAX)
[13] Factor receptor superfamily (Fas)
[14] Fas ligand (FasL)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-09-13]

مواد و روش‌ها

حیوانات و گروه‌های آزمایشگاهی

۴۰ سر موش صحرایی نژاد ویستاراز هر دو جنس با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم از مرکز مطالعات تجربی و مقایسه‌ای دانشگاه علوم پزشکی ایران خریداری شدند. حیوانات در اتاق مخصوص با دمای کنترل شده (۲ ± ۲۲ درجه سانتیگراد) و رطوبت (۵۵ درصد) با چرخه ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی قرار گرفتند و دسترسی آزاد به آب و غذای استاندارد در اختیار آنها قرار داده شد. اصول کلی کار با حیوانات آزمایشگاهی بر اساس منشور و موازین اخلاق در پژوهش و با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران (IR.IUMS.FMD.REC1396.9411344010) مورد رعایت قرار گرفت. موش‌های صحرایی مورد استفاده در این مطالعه به صورت تصادفی در ۴ گروه تقسیم شدند. ۱- گروه کنترل نر: در این گروه ۱۰ سر موش‌های صحرایی نر انتخاب شد و هیچ مداخله‌ایی انجام نشد و برای مقایسه با گروه مداخله‌گر در نظر گرفته شد. ۲- گروه کنترل ماده در این گروه ۱۰ سر موش‌های صحرایی ماده بدون هیچ مداخله گری در نظر گرفته شد. ۳- گروه نارسایی قلبی نر: در این گروه ۱۰ موش‌های صحرایی نر در چهار روز متوالی داروی ایزوپروترنول به میزان mg/kg ۱۳۰ به صورت زیر پوستی دریافت کردند. ۴- گروه نارسایی قلبی ماده F: در این گروه ۱۰ موش‌های صحرایی ماده همانند گروه ۳ داروی ایزوپروترنول به میزان mg/kg ۱۳۰ به صورت زیر پوستی دریافت کردند. در همه گروه‌ها حیوانات در روز بیست و هشتم توسط کاردیولوژیست ماهر که نسبت به طراحی مطالعه بی اطلاع بود، مورد اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند. از حیوانات به منظور سنجش شاخص‌های آسیب قلبی (cTnI, LDH, CK-MB) نمونه خونی تهیه شده و سپس بافت قلبی برداشته شده و بلافاصله در نیتروژن قرار گرفت و پس از ۳۰ دقیقه نیتروژن خارج شد و در دمای ۷۰- درجه قرار گرفت. سپس بافت قلب توسط PBS[15] همگن شد و سطح SOD[16]، GSH[17] و MDA[18] با کیت‌های ELISA[19] (USA ,Cayman) در بافت قلب اندازه‌گیری شد.

شاخص‌های عملکرد قلبی

اکوکاردیوگرافی توسط سیستم تصویربرداری Vevo 3100 LT در مبدل MX250 با وضوح محوری ۷۵ میکرومولار و فرکانس مرکزی ۲۱ مگاهرتز انجام شد (مرکز تحقیقات اکوکاردیوگرافی، مرکز تحقیقات پزشکی و تحقیقات قلب و عروق رجایی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران). برای این منظور، حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تحت بیهوشی قرار گرفتند و در یک پد حرارتی در وضعیت خوابیده قرار گرفتند. بعد از برداشتن موهای ناحیه سینه موش‌های صحرایی روی سطح کار با دستگاه سنجش ضربان قلب قرار گرفتند. پارامترهای LVIDd و LVIDs اندازه‌گیری شد. FS بر اساس فرمول زیر محاسبه شد [۱۰]:

$$[(LVIDd - LVIDs)/LVIDd] \times 100]$$

همچنین، EF بر اساس فرمول زیر برآورد شد:

$$(LVIDd\ 2 - LVIDs\ 2)/LVIDd\ 2)$$

ارزیابی شاخص‌های آسیب قلبی

به‌این‌منظور در روز بیست و هشتم مطالعه از طریق ورید دمی از حیوانات تمونه خونی گرفته شد. نمونه‌های خون با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه و در دمای ۴ درجه سانتیگراد، به مدت ۲۰ دقیقه برای جداسازی سرم ها تحت سانتریفیوژ قرار گرفتند و تا زمان اندازه گیری در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. سطح سرمی LDH، CK-MB و cTnI (شاخص ایده آل برای آسیب میوکارد) توسط کیت های تجاری موجود با استفاده از دستگاه اتوآنالایزر (Roche Hitachi Modular DP Systems؛ Mannheim، آلمان) تعیین شد. cTnI نیز توسط کیت ELISA از شرکت Monobind طبق دستورالعمل (Lake Forest، کالیفرنیا، ایالات متحده آمریکا) اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری شاخص‌های استرس اکسیداتیو

در پایان دوره تیمار جهت نمونه‌برداری و بررسی‌های بیوشیمیایی، حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تحت بیهوشی قرار گرفتند. پس از توزین، بافت قلب بلافاصله در نیتروژن قرار گرفت و پس از ۳۰ دقیقه نیتروژن خارج شد و

[15] Phosphate buffer solution (PBS)
[16] Superoxide dismutase (SOD)
[17] γ-l-glutamyl-l-cysteinyl-glycine (GSH)
[18] Malondialdehyde (MDA)
[19] Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-09-13]

در دمای ۷۰- درجه قرار گرفت. سپس بافت قلب توسط PBS همگن شد و سطح آنزیم‌های SOD و GSH به‌عنوان سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی در بافت قلب اندازه‌گیری شد.

ارزیابی شاخص پراکسیداسیون لیپیدی (MDA)

سطح MDA به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی مورد ارزیابی قرار می‌گیرد که میزان آسیب ناشی از عمل رادیکال‌های آزاد اکسیژن را نشان می‌دهد. اندازه گیری سطح MDA بر اساس روشی مبتنی بر واکنش با تیوباربیتوریک اسید (TBA)[20] (مرک، کشور آلمان) است. نمونه‌های بافت قلب در تری کلرواستیک اسید ۱۰ درصد در دمای ۴ درجه سانتی گراد همگن شدند. یک هموژنات ۰/۲ میلی لیتری به داخل لوله آزمایش پیپت شد و به دنبال آن ۰/۲ میلی‌لیتر سدیم دودسیل سولفات ۸/۱ درصد (SDS)[21] (سیگما، اسپانیا)، ۱/۵ میلی لیتر اسید استیک ۲۰ درصد (۳/۵ pH) و ۱/۵ میلی لیتر TBA ۰/۸ درصد اضافه شد. برای جلوگیری از اکسیداسیون بیشتر محیط از دی‌بوتیل هیدروکسی تولوئن۰/۰۱ درصد استفاده شد. نمونه‌ها پس از ورتکس شدن به مدت ۱ساعت در دمای ۶۰ درجه انکوبه شدند. در مرحله بعدی به مدت ۳ دقیقه سانتریفیوژ شده و جذب نوری در طول موج ۵۳۲ نانومتر با اسپکتروفتومتر خوانده شد. منحنی استاندارد بر پایه غلظت‌های گوناگون تترا متوکسی پروپان (مرک، کشور آلمان) ایجاد گردید و میزان جذب نوری نمونه‌ها بر روی منحنی استاندارد تطبیق داده شد.

تجزیه و تحلیل آماری

در این تحقیق داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد بررسی و آنالیز قرار گرفت. جهت مقایسه کلی بین گروه‌های مختلف از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه ANOVA[22] و جهت تعیین اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی[23] استفاده شد. نتایج به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین و سطح معنی داری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

[20] Thiobarbituric acid
[21] Sodium dodecyl sulfate
[22] One-way analysis of variance (ANOVA)
[23] Tukey

یافته‌ها

اثرات تفاوت جنسیتی بر شاخص‌های آسیب قلبی

اثر تفاوت جنسیتی بر سطح سرمی آنزیم LDH

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که هیچ تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی آنزیم LDH در بین گروه‌های مورد مطالعه وجود ندارد (نمودار ۱الف).

اثر تفاوت جنسیتی بر سطح سرمی آنزیم CK-MB

طبق نتایج حاصل از مطالعه حاضر، هیچ تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی آنزیم CK-MB در بین گروه‌های مورد مطالعه وجود ندارد (نمودار ۱ب).

اثر تفاوت جنسیتی بر سطح سرمی آنزیم cTnI

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که هیچ تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی آنزیم cTnI در بین گروه‌های مورد مطالعه وجود ندارد (نمودار۱ج).

اثر تفاوت جنسیتی بر شاخص‌های عملکردی قلب

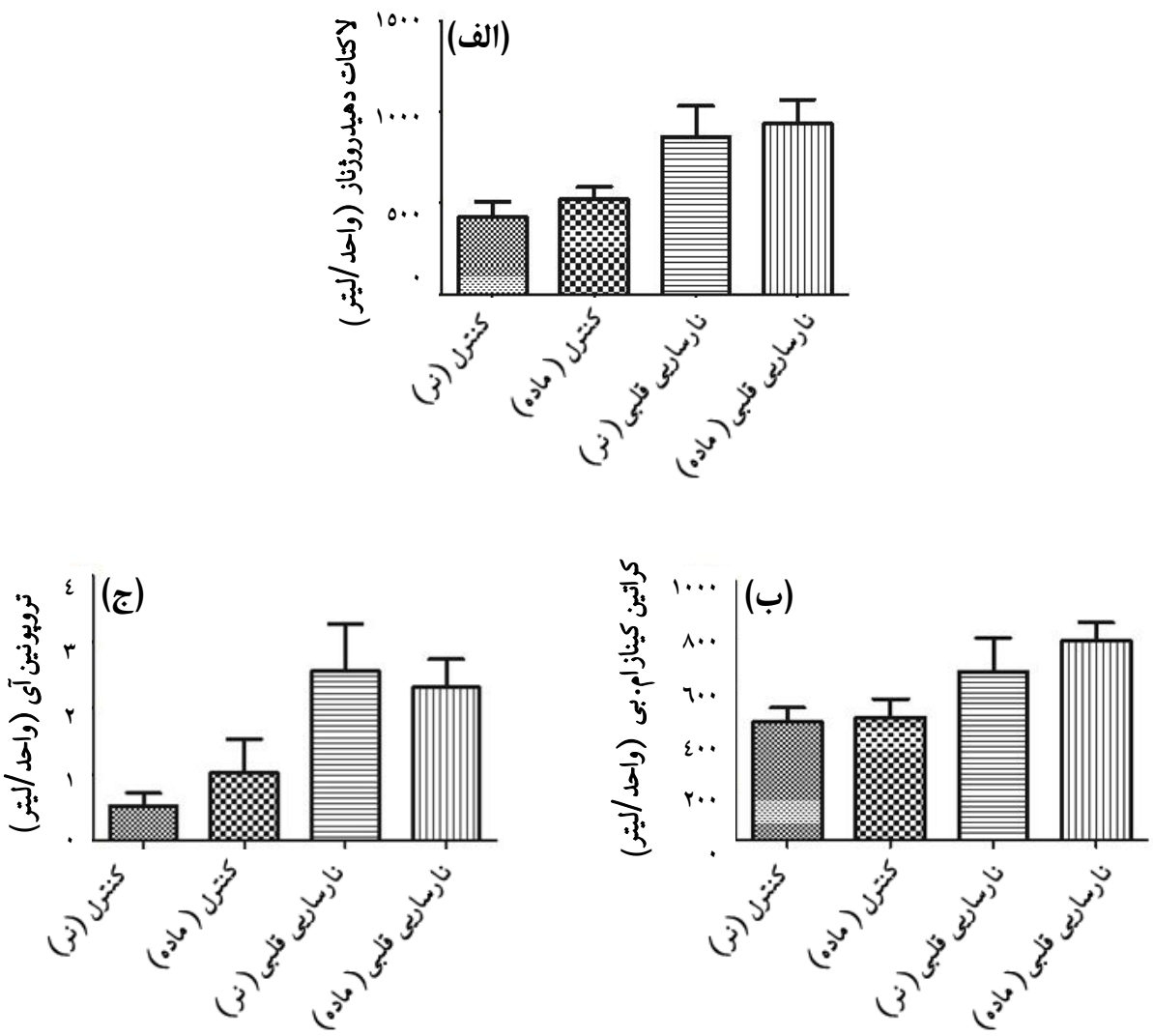
اثر تفاوت جنسیتی بر EF

همان‌طور که در نمودار ۲الف نشان داده شده است، میزان EF در گروه‌های نارسایی قلبی نر و نارسایی قلبی ماده در مقایسه با گروه‌های کنترل نر ($p < ۰/۰۰۱$) و کنترل ماده ($p < ۰/۰۵$) کاهش معنی‌داری دارد. همچنین میزان EF در گروه نارسایی قلبی ماده نسبت به نارسایی نر افزایش معنی‌دار نشان می‌دهد ($p < ۰/۰۵$). تفاوت معنی داری بین کنترل نر و کنترل ماده نشان مشاهده نشده است.

اثر تفاوت جنسیتی بر کسر FS

آنالیز نتایج نشان داد که FS در گروه‌های نارسایی قلبی نر و نارسایی قلبی ماده در مقایسه با گروه های کنترل نر ($p < ۰/۰۰۱$) و کنترل ماده ($p < ۰/۰۰۱$). کاهش معنی‌دار دارد. همچنین میزان EF در گروه نارسایی قلبی ماده نسبت به نارسایی نر افزایش معنی‌دار نشان می‌دهد ($p < ۰/۰۵$). تفاوت معنی داری بین کنترل نر و کنترل ماده نشان مشاهده نشده است (نمودار ۲ب).

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-09-13]



نمودار ۱- سطح آنزیم‌های لاکتات دهیدروژناز (الف)، کراتین کیناز ام.بی (ب) و تروپونین (ج) در گروه‌های مورد مطالعه. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد بیان شده است.

اثر تفاوت جنسیتی بر LVIDs

همچنین تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های نارسایی قلبی ماده و نر با گروه‌های کنترل نر و ماده مشاهده نشد (نمودار ۲ج).

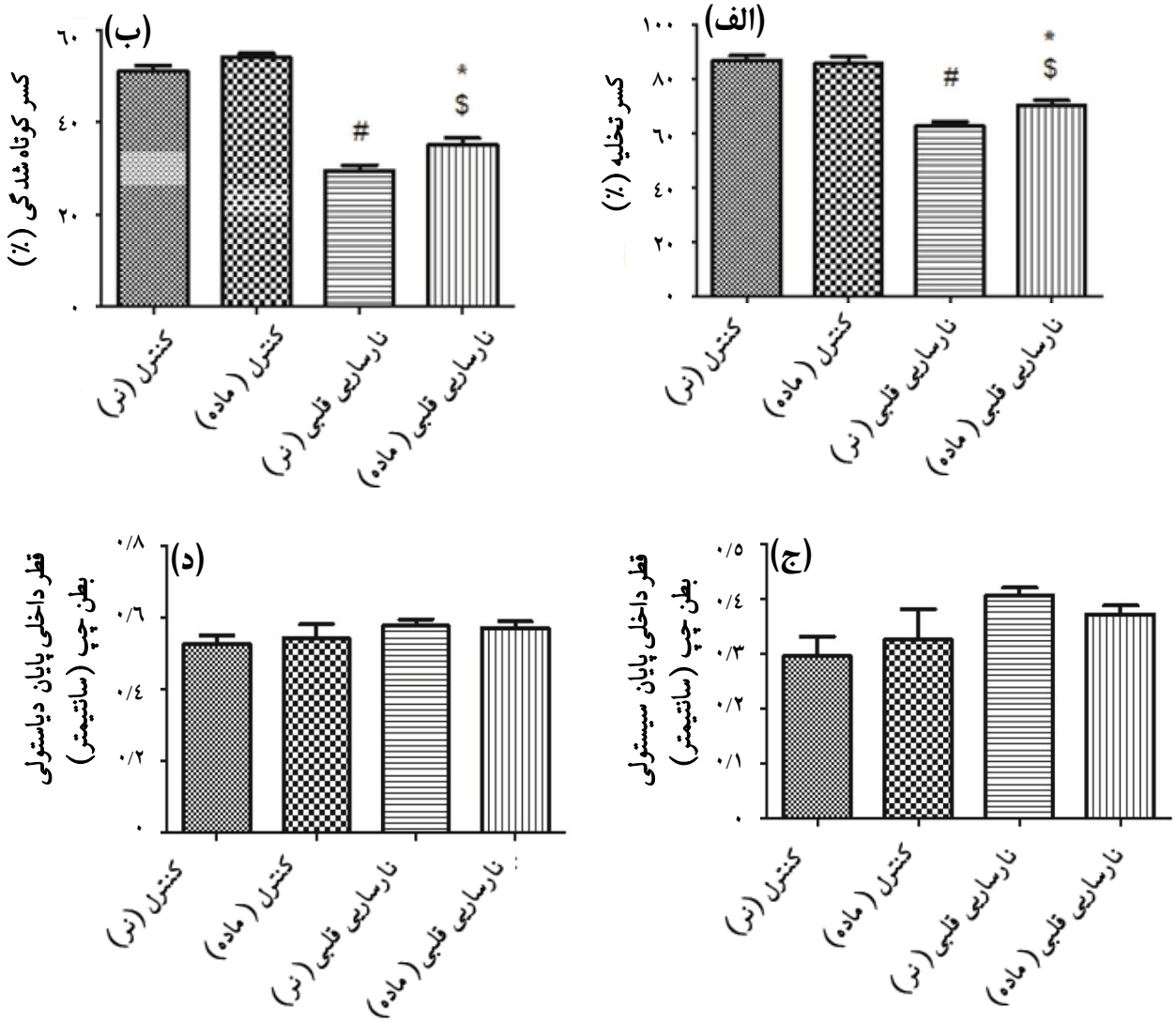
اثر تفاوت جنسیتی بر LVIDd

آنالیز آماری نتایج نشان داد که هیچ تفاوت معنی‌داری بین LVIDd در گروه‌های مورد مطالعه وجود ندارد (نمودار ۲د).

اثر تفاوت جنسیتی بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو

میزان MDA در گروه نارسایی قلبی نر و گروه نارسایی ماده در مقایسه با گروه کنترل نر ($p < ۰/۰۰۱$) و کنترل ماده ($p < ۰/۰۵$) افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد. این میزان در گروه نارسایی قلبی ماده نسبت به نارسایی نر کاهش معنی‌دار نشان می‌دهد ($p < ۰/۰۵$، نمودار ۳الف). میزان فعالیت SOD در هر دو گروه نارسایی نر و نارسایی ماده نسبت به گروه‌های کنترل نر ($p < ۰/۰۰۱$) و کنترل ماده ($p < ۰/۰۵$) کاهش

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-09-13]



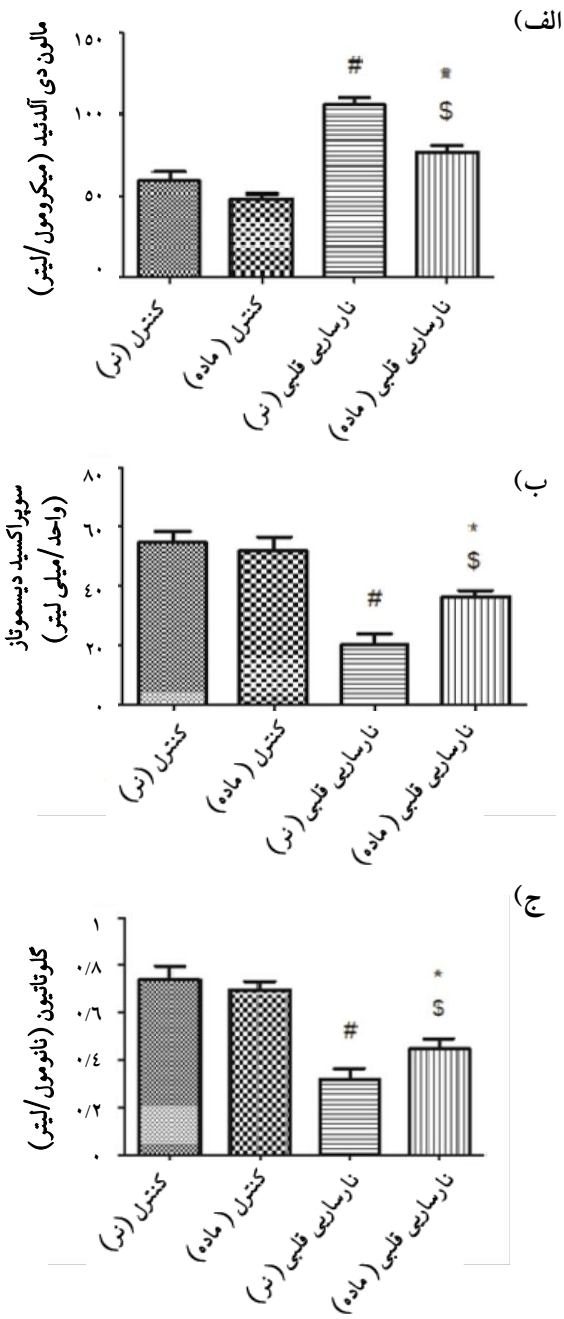
نمودار ۲- میزان درصد کسر تخلیه (الف)، کسر کوتاه‌شدگی (ب)، قطر داخلی پایان سیستولی بطن چپ (ج) و قطر داخلی پایان دیاستولی بطن چپ (د) در گروه‌های مورد مطالعه. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد بیان شده است. #: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل نر با $p < ۰/۰۰۱$. $: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل ماده با $p < ۰/۰۵$. *: تفاوت معنی‌دار با گروه نر دارای نارسایی قلبی با $p < ۰/۰۵$.

معنی‌دار نشان می‌دهد. این میزان در گروه نارسایی قلبی ماده نسبت به نارسایی نر افزایش معنی‌دار نشان می‌دهد ($p < ۰/۰۵$ ، نمودار ۳ب). با توجه به نمودار ۳ج میزان GSH در گروه‌های نارسایی قلبی نر و نارسایی قلبی ماده به ترتیب و در مقایسه با گروه‌های کنترل نر ($p < ۰/۰۰۱$) و کنترل ماده ($p < ۰/۰۵$) کاهش معنی‌دار دارد و میزان GSH در گروه نارسایی قلبی نر نسبت به نارسایی ماده تفاوت معنی‌داری نشان می‌دهد ($p < ۰/۰۵$). تفاوت جنسیتی معنی‌داری بین گروه کنترل نر و ماده در میزان SOD، MDA و GSH دیده نشد (نمودار ۳).

بحث

نارسایی قلبی به‌عنوان یک اختلال مزمن پیشرونده و ناتوان کننده یکی از شایع‌ترین علل مرگ و میر و ناتوانی در سراسر دنیاست. با توجه به عدم موفقیت در درمان‌های بالینی نارسایی قلبی، استراتژی‌های درمانی دیگر مورد توجه قرار گرفته است. بسیاری از اقدامات درمانی به کار برده شده در بیماری نارسایی قلبی بصورت علامتی و پیشگیری از بدتر شدن روند بیماری می‌باشد. در زمینه اثر تفاوت جنسیتی در قلب، مطالعات کمی در سال‌های اخیر انجام شده است. امروزه اغلب از تکنیک

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-09-13]



نمودار ۳- سطوح فاکتورهای استرس اکسیداتیو در گروه‌های مورد مطالعه. **الف:** مالون دی‌آلدئید، ب: سوپر اکسید دیسموتاز، ج: گلوتاتیون. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد بیان شده است. #: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل نر با $p < ۰/۰۰۱$. $: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل ماده با $p < ۰/۰۵$. *: تفاوت معنی‌دار با گروه نر دارای نارسایی قلبی با $p < ۰/۰۵$.

اکوکاردیوگرافی جهت ارزیابی عملکرد بطن چپ استفاده می‌شود [۱۱]. نتایج حاصل از انجام تست اکوکاردیوگرافی در روز بیست و هشتم نشان داد که تفاوت جنسیتی سبب کاهش در EF و FS گردید که میزان کاهش در گروه‌های نارسایی قلبی نر نسبت به ماده و در گروه‌های نارسایی نسبت به گروه‌های سالم بیشتر بوده است. برای سنجش کمی عملکرد قلب در بخش کلینیکال، میتوان محاسبه LVEF[24] را انجام داد. اگرچه یک پارامتر خام محسوب می‌شود اما تضمینی برای بیان قدرت انقباضی قلب می‌باشد . در بیماری نارسایی قلبی شدید، کاهش در LVEF اتفاق می‌افتد. این کاهش زمانی که عملکرد قلب بیش از توانایی جبران میوکارد باشد و معمولا به‌دنبال آسیب برگشت‌ناپذیر و پیش‌رونده آسیب میوکارد، گشاد شدن بطن چپ و کاهش ماندگار در برون‌ده قلب رخ می‌دهد [۱۲]. مطالعه آزاد و همکارانش در سال ۲۰۱۱ نشان داد که میزان کاهش در EF و اختلالات عملکردی بطن چپ در بیماری نارسایی قلبی در مردان بیشتر از زنان بوده است [۱۳].

تفاوت جنسیتی بر عملکرد قلب، در نتایج حاصل از مطالعه بیل و همکارانش در سال ۲۰۱۸ کاملا مشهود بود. نتایج حاصل از مطالعه آن‌ها نشان داد که میزان EF و عملکرد بطن چپ در بیماران زن مبتلا به نارسایی قلبی بیشتر و بهتر از بیماران مرد بوده است [۱۴]. در مطالعه‌ای دیگر که در سال ۲۰۱۱ انجام شد، مشخص شد که عملکرد قلبی در زنان در شرایط بیماری قلبی نسبت به مردان بهتر است، همچنین LVEF و حجم ضربه‌ای در زنان بالاتر از مردان گزارش شد [۱۵]. با استناد به مطالعات بالا می‌توان به این نتیجه دست یافت که تفاوت جنسیتی به عنوان یک عامل مهم تأثیرگذار بر روی بیماری نارسایی قلبی قابل توجیه بوده است و از طرفی عملکرد بطن چپ و حفاظت قلبی به علت بهبود شاخص‌های عملکرد قلبی مانند LVEF و LVFS[25] در جنس ماده بهتر از نر بوده است. آنالیزهای انجام شده از سنجش شاخص‌های آسیب قلبی در مطالعه پیش‌رو نشان داد که سطح سرمی LDH ، CK-MB و cTnI در گروه‌های نارسایی قلبی و کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. CK-MB عضوی از خانواده کراتین کینازها است که برای عضله قلب نسبت به سایر عضلات مخطط اختصاصی محسوب می‌شود و یک مارکر برای آسیب اولیه و تأخیری قلب محسوب می‌شود و یک استاندارد طلایی برای تشخیص

[24] Left ventricular ejection fraction (LVEF)
[25] Left ventricular fraction shortening (LVFS)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-09-13]

آزمایشگاهی بیماری انفارکتوس میوکارد می‌باشد که میزان آن در مردان بیشتر از زنان می‌باشد. نقش حیاتی تروپونین در عملکرد قلبی را می‌توان در تروپینوپاتی‌ها مشاهده کرد. در این بیماری که نوعی جهش ژنتیکی است، کارآیی تروپونین مختل‌شده که حاصل آن کاردیومیوپاتی خصوصاً از نوع هایپرتروفیک آن است [۱۶]. TnI[۲۶] و TnT[۲۷] هر دو پروتئین‌های قلبی داخل سیتوزولی هستند که به‌دنبال آسیب یا مرگ سلول‌های قلبی به جریان خون آزاد می‌شوند. قابل ذکر است که TnI در هیچ جایی خارج از بافت قلبی شناسایی نمی‌شود، درحالی‌که TnT در بیمارانی با نقص در عضله اسکلتی نیز بالا می‌رود [۱۷]. مطالعات گوناگون بیان کردند که میزان TnI در مردان نسبت به زنان بیشتر می‌باشد و جنس بر میزان TnI در بیماری انفارکتوس میوکارد نقش دارد [۱۸]. از طرفی شعیبی و همکارانش در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که میزان بیومارکرهای TnI و CK-MB در بیماری انفارکتوس میوکارد حاد بین دو جنس تفاوتی وجود نداشت [۱۹]. با توجه به مطالعات بالا و آنالیز نتایج حاصل این پژوهش می‌توان این‌گونه بیان کرد که سطح شاخص‌های آسیب قلبی با شدت و گسترده بودن بیماری افزایش می‌یابد و نتایج حاصل از این پژوهش نشان از عدم تأثیر تفاوت جنسیتی بر سطح شاخص‌های آسیب قلب در بیماری نارسایی قلبی دارد.

نتایج مطالعه حاضر پس از سنجش شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت قلبی، بدین گونه بود که میزان MDA به عنوان یک شاخص اکسیدانی در گروه‌های نارسایی قلبی در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم قلبی، افزایش قابل ملاحظه‌ای داشته است و میزان MDA از طرفی در گروه‌های نارسایی قلبی نر نسبت به گروه‌های نارسایی قلبی ماده افزایش چشمگیری را نشان می‌دهد. سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی SOD و GSH در گروه‌های نارسایی قلبی در مقایسه با گروه‌های کنترل سالم کاهش چشمگیری داشته است و سطح این آنزیم‌هادر گروه‌های نارسایی قلبی نر در مقایسه با ماده کاهش معنی‌داری را نشان داد. استرس اکسیداتیو نقش مهمی را در پیشرفت بیماری‌های قلبی ایفا می‌کند و به شرایطی گفته می‌شود که میزان تولید ROS از سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی پیشی بگیرد و سبب اختلال در عملکرد میتوکندری شود و از آن جایی که میتوکندری بیش از ۹۰ درصد ATP[۲۸] مورد استفاده سلول‌های قلبی را تولید می‌کند، این اختلال عملکردی می‌تواند سبب تغییرات پاتولوژیک مهمی از جمله تورم میتوکندری و تشکیل چربی درون میتوکندری شود. جلوگیری از به وجود آمدن اختلال در عملکرد میتوکندری می‌تواند از تغییرات میوکارد جلوگیری کرده و به دنبال آن بازدهی قلب را بهبود بخشد [۲۰]. در نارسایی قلبی، افزایش سطح ROS با اختلال عملکرد اندوتلیال، آسیب میوکارد، التهاب سیستمیک و فیبروز مرتبط است. این امر نشان‌دهنده بسیاری از تغییرات همودینامیک مرتبط با پیشرفت بیماری، مانند کاهش برون‌ده قلبی، افزایش فشار پر شدن بطن و کاهش پرفیوژن اندام‌ها است [۲۱].

آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند با کاهش ROS و بهبود عملکرد اندوتلیال، عملکرد قلب را بهبود بخشیده و استرس اکسیداتیو را کاهش دهد [۲۲]. می‌توان استنباط کرد که آنتی‌اکسیدان‌ها به طور بالقوه با بهبود نارسایی قلبی مرتبط هستند. استروژن دارای خواص آنتی‌اکسیدانی است که به دلیل توانایی آن در اتصال به گیرنده‌های استروژن و افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از طریق مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی است. میتوکندری‌ها اندامک‌های کلیدی در ایجاد آسیب‌های سلولی هستند. اخیراً، گیرنده‌های استروژن در میتوکندری شناسایی شده‌اند. علاوه بر این، استروژن از یکپارچگی میتوکندری محافظت نموده و از نشت آپوپتوژنیک سیتوکروم c از میتوکندری جلوگیری می‌کند و در نتیجه محتوی میتوکندریایی این سیتوکروم c بالا نگه داشته می‌شود. بنابراین، استروژن از این طریق می‌تواند اثرات آنتی اکسیدانتی خود را اعمال کند [۲۳]. کندر[۲۹] و همکارانش در سال ۲۰۱۷ بیان کردند که میزان استرس اکسیداتیو در مردان نسبت به زنان بالاتر است [۲۴]. مطالعات باتیا[۳۰] و همکارانش در سال ۲۰۱۲ نشان داد که بر اساس داده‌های آزمایشگاهی و کلینیکی پتانسیل آنتی‌اکسیدانی در زنان بیشتر از مردان
می‌باشد. چندین مطالعه نشان دادند که سطح آنزیم SOD در قلب زنان بیشتر از مردان بوده است [۲۵]. بنابراین بر اساس

[26] Troponin I (TnI)
[27] Troponin T (TnT)
[28] Adenosine triphosphate (ATP)
[29] Kander
[30] Bhatia

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-09-13]

نتایج این پژوهش می‌توان این‌طور بیان کرد که تفاوت جنسیتی به‌عنوان یک عامل موثر بر پیشرفت بیماری‌های قلبی خصوصاً نارسایی قلبی از طریق تولید ROS و پراکسیداسیون لیپیدی و آپوپتوز سلول‌های قلبی نقش مهمی را ایفا می‌کند. همچنین افزایش تولید ROS، MDA و کاهش سطح آنزیم SOD و آنتی اکسیدان‌ها، به صورت مکانیسم‌های فیدبک مثبت سبب افزایش اختلال عملکرد بطنی، التهاب، آپوپتوز و پیشرفت بیماری نارسایی قلبی در جنس نر نسبت به ماده می‌شوند.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد در بروز اثرات حفاظت قلبی جنس ماده در برابر آسیب‌های قلبی، کاهش سطح استرس اکسیداتیو و افزایش ظرفیت سیستم آنتی‌اکسیدانی به عنوان میانجی‌گرهای اصلی عمل می‌کنند که البته مطالعات بیشتری در این رابطه و بررسی ارتباط بین هورمون‌های جنسی زنانه و عوامل دخیل در پاتوژنز نارسایی قلبی ضروری به نظر می‌رسد. پیشنهاد می‌شود که جهت بررسی مکانسیم اصلی، در مطالعات بعدی نقش هورمون استروژن بر عملکرد قلب، شاخص‌های بیوشیمیایی و استرس اکسیداتیو در مدل نارسایی قلبی مورد ارزیابی قرار گیرد.

سپاسگزاری

نویسندگان بر خود لازم میدانند که از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ایران (شماره طرح: ۳۰-۳۱۱۷۸)، جهت انجام این مطالعه تشکر نمایند.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ایران (طرح شماره ۳۰-۳۱۱۷۸)، انجام شده است.

نقش نویسندگان

ن.ی.: انجام پژوهش؛ س.ع.: تجزیه و تحلیل آماری؛ ن.ا.: نگارش مقاله؛ س.م.خ: و ز.س.: نظارت بر حسن اجرای پژوهش.

اظهارنامه

حین آماده‌سازی این اثر، نویسندگان از هیچ ابزار هوش مصنوعی استفاده ننموده‌اند.

فهرست منابع

[1] Filipović N, In Silico Clinical Trials for Cardiovascular Disease: A Finite Element and Machine Learning Approach. 1st ed. Cham: Springer Nature Switzerland, 2024.

[2] Khan MS, Shahid I, Bennis A, Rakisheva A, Metra M, Butler J, Global epidemiology of heart failure. ***Nat Rev Cardiol*** 21 (2024) 717-734.

[3] Branca L, Sbolli M, Metra M, Fudim M, Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. ***ESC Heart Fail*** 7 (2020) 381-399.

[4] Naderi-Meshkin H, Setyaningsih WAW, Endothelial cell dysfunction: onset, progression, and consequences. ***Front Biosci*** 29 (2024) 223.

[5] Regitz-Zagrosek V, Oertelt-Prigione S, Seeland U, Hetzer R, Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure. ***Circ J*** 74 (2010) 1265-1273.

[6] Parichatikanond W, Duangrat R, Kurose H, Mangmool S, Regulation of β-adrenergic receptors in the heart: a review on emerging therapeutic strategies for heart failure. ***Cells*** 13 (2024)1674.

[7] Bader Eddin L, Nagoor Meeran MF, Kumar Jha N, Goyal SN, Ojha S, Isoproterenol mechanisms in inducing myocardial fibrosis and its application as an experimental model for the evaluation of therapeutic potential of phytochemicals and pharmaceuticals. ***Animal Model Exp Med*** 8 (2025) 67-91.

[8] Tamargo J, Rosano G, Walther T, Duarte J, Niessner A, Kaski JC, Ceconi C, Drexel H, Kjeldsen K, Savarese G, Torp-Pedersen C, Atar D, Lewis BS, Agewall S, Gender differences in the effects of cardiovascular drugs. ***Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*** 3 (2017) 163-182.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-09-13]

[9] Wu XY, Luo AY, Zhou YR, Ren JH, N-acetylcysteine reduces oxidative stress, nuclear factor-κB activity and cardiomyocyte apoptosis in heart failure. ***Mol Med Rep*** 10 (2014) 615–624.

[10] Hemmati R, Naseroleslami M, Aboutaleb N. Evaluation of intravenous injection of amniotic membrane stem cells to reduce inflammatory factors in heart failure. ***Tehran Univ Med J*** 79 (2021) 337-42.

[11] Salinas P, Dieiev V, Critical Care Echocardiography: Assessing Left and Right Ventricular Function in the Intensive Care Unit. ***Semin Ultrasound CT MR*** 45 (2024) 58-73.

[12] Metra M, Tomasoni D, Adamo M, Bayes-Genis A, Filippatos G, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Anker SD, Antohi L, Böhm M, Braunschweig F, Gal TB, Butler J, Cleland JGF, Cohen-Solal A, Damman K, Gustafsson F, Hill L, Jankowska EA, Lainscak M, Lund LH, McDonagh T, Mebazaa A, Moura B, Mullens W, Piepoli M, Ponikowski P, Rakisheva A, Ristic A, Savarese G, Seferovic P, Sharma R, Tocchetti CG, Yilmaz MB, Vitale C, Volterrani M, von Haehling S, Chioncel O, Coats AJS, Rosano G, Worsening of chronic heart failure: definition, epidemiology, management and prevention. A clinical consensus statement by the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. ***Eur J Heart Fail*** 25 (2023) 776-791.

[13] Azad N, Kathiravelu A, Minoosepeher S, Hebert P, Fergusson D, Gender differences in the etiology of heart failure: a systematic review. ***J Geriatr Cardiol*** 8 (2011) 15-23.

[14] Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CS, Kaye DM, Sex differences in cardiovascular pathophysiology: why women are overrepresented in heart failure with preserved ejection fraction. ***Circulation*** 138 (2018) 198-205.

[15] Aimo A, Vergaro G, Castiglione V, Barison A, Pasanisi E, Petersen C, Emdin M, Effect of sex on reverse remodeling in chronic systolic heart failure. ***JACC Heart Fail*** 5 (2017) 735-742.

[16] Arbustini E, Giuliani L, Di Toro A, Favalli V, Inherited cardiac muscle disease: dilated cardiomyopathy. ***Cardiovascular Genetics and Genomics: Principles and Clinical Practice,*** 1st ed, New York: Springer: 319-366.

[17] Schmid J, Liesinger L, Birner-Gruenberger R, Stojakovic T, Scharnagl H, Dieplinger B, Rainer PP, Elevated cardiac troponin T in patients with skeletal myopathies***. J Am Coll Cardiol*** 71 (2018) 1540-1549.

[18] Apple FS, Murakami MM, Determination of 19 cardiac troponin I and T assay 99th percentile values from a common presumably healthy population. ***Clin Chem*** 58 (2012) 1574-81.

[19] Shoaibi A, Tavris DR, McNulty S, Gender differences in correlates of troponin assay in diagnosis of myocardial infarction. ***Transl Res*** 154 (2009) 250-256.

[20] Dubois-Deruy E, Peugnet V, Turkieh A, Pinet F, Oxidative stress in cardiovascular diseases. ***Antioxidants*** 9 (2020) 864.

[21] D'Amato A, Cestiè C, Ferranti F, Segato C, Prosperi S, Germanò R, Myftari V, Bartimoccia S, Castellani V, Badagliacca R, Cammisotto V, Pignatelli P, Vizza CD, Severino P, Implications of Oxidative Stress in the Pathophysiological Pathways of Heart Failure ***Int J Mol Sci*** 26 (2025) 5165.

[22] Li T, Yang H, Guo L, Shi Z, Hu W, Dietary antioxidant intake is associated with heart failure. ***Heart Lung*** 65 (2024) 101-108.

[23] Borrás C, Gambini J, López-Grueso R, Pallardó FV, Viña J, Direct antioxidant and protective effect of estradiol on isolated mitochondria. ***Biochim Biophysic*** 1802 (2010) 205-211.

[24] Kander MC, Cui Y, Liu Z, Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. ***J Cell Mol Med*** 21 (2017) 1024-1032.

[25] Bhatia K, Elmarakby AA, El-Remessey A, Sullivan JC, Oxidative stress contributes to sex differences in angiotensin II-mediated hypertension in spontaneously hypertensive rats. ***Am J of Physiol Regul Integr Comp Physiol*** 302 (2012) R274-282.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-09-13]

Research paper

Sex-related effects on cardiac function, biochemical markers, and oxidative stress in a rat model of heart failure

Naser Yousefi[1], Sohaila Erfani[2], Zahra Salimi[3], Tahere Valadbeigi[2], Seyedeh Mahdieh Khoshnazar[4], Nahid Aboutaleb[5*]

1. Department of Physiology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Department of Biology, Faculty of Science, Ilam University, Ilam, Iran
3. Department of Biology, Faculty of Science, University of Qom, Qom, Iran
4. Gastroenterology Hepatology Research Center. Kerman University of Medical Sciences. Kerman, Iran
5. Physiology Research Center, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 22 February 2026 Accepted: 21 June 2026

Abstract

Background and Aim: Advances in cardiovascular research have identified oxidative stress as an important pathophysiological pathway in the creation and development of heart failure. Gender is also associated with differences in oxidative stress. This study aimed to investigate the effect of gender differences on cardiac function, biochemical parameters, and oxidative stress in an isoproterenol-induced heart failure (HF) model in rats.

Methods: Forty Wistar rats (male and female) were divided into four groups: male control, female control, male HF, and female HF. HF was induced by subcutaneous injection of isoproterenol (130 mg/kg) for four consecutive days. On day 28, cardiac function was assessed using echocardiography. Serum levels of CK-MB, LDH, and cTnI were measured to evaluate myocardial injury. Oxidative stress indicators (MDA, SOD, and GSH) were examined using ELISA.

Results: The study revealed no significant sex differences in serum levels of myocardial injury markers (LDH, CK-MB, and cTnI). Ejection fraction (EF) and fractional shortening (FS) were reduced in HF groups, but both parameters were significantly higher in female HF rats than in males ($p < 0.05$). No significant differences were observed in left ventricular internal diameters. In the female heart failure group, GSH and SOD were higher, and MDA was lower than in the male heart failure group ($p < 0.05$).

Conclusion: These findings suggest that isoproterenol-induced HF leads to significant alterations in cardiac function, biochemical markers, and myocardial structure, with more severe effects in male rats. The study highlights the importance of considering sex differences in the pathophysiology of HF, which could inform the development of effective therapeutic strategies.

Keywords: Oxidative stress, Isoproterenol, Gender, Lactate dehydrogenase, Heart failure

Please cite this article as follows:

Yousefi N, Erfani S, Salimi Z, Valadbeigi T, Khoshnazar SM, Aboutaleb N, Sex-related effects on cardiac function, biochemical markers, and oxidative stress in a rat model of heart failure. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 10 (2026) 32-42.

*Corresponding author: dr.nabotaleb@gmail.com (ORCID: 0000-0002-7514-5939)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-09-13]