مقاله پژوهشی

بررسی نقش اسید آمینه ال – سیستئین در حفظ عملکرد قلبی متعاقب کاردیوپلژیا در قلب مجزا شده رت

دکتر داریوش شکیبایی *

دریافت : ۸۴/۸/۲۵ ، پذیرش : ۸۵/۳/۱۱

چکیده:

مقدمه وهدف: درمطالعات گذشته نقش اشکال فعال اکسیژن تشکیل شده در حین ری پرفیوژن (Reperfusion) در ایجاد اختلالات عملکرد قلبی مشخص گردیده است . آنتی اکسیدانتهای داخل سلولی و از جمله گلوتاتیون نقش مهم حفاظتی دراین رابطه دارند. مشخص شده که ساخت گلوتاتیون تحت تاثیر میزان سیستئین داخل سلولی می باشد. هدف مطالعه حاضر تعیین نقش اسید آمینه ل – سیستئین در حفظ عملکرد قلبی متعاقب کاردیوپلژیا می باشد.

روش کار : مطالعه از نوع تجربی و بر روی رتهای نر بالغ در دو گروه کنترل (n =۱۰) و تست (n =۶) صورت گرفت . قلب هریک از حیوانات پس از مجزا و آماده سازی مطابق روش قلب فعال (working heart) تحت پرفیوژن با محلول کربس قرار گرفته و پارامترهای قلبی فشار و جریان آئورتی ، فشار دهلیز چپ و جریان کرونری آنها ثبت گردید. هریک از قلبها سه مرحله تثبیت اولیه (۲۵ دقیقه) کاردیوپلژیا (۲۵ دقیقه) و ری پرفیوژن (۳۰ دقیقه) را می گذراندند . به محلول تغذیه ای قلبها درگروه تست ، اسید آمینه سیستئین با غلظت ۵ میلی مول در لیتر و به مدت ده دقیقه قبل و پس از کاردیوپلژیا اضافه گردید. بررسی میزان تغییرات پارامترهای قلبی و مقایسه درگروههای تست و کنترل با استفاده از آزمون تی تست (Unpaired t-test) و ANOVA صورت گرفت .

نتایج: بررسی ها نشان داد که درصد بازگشت فشار و جریان آئورتی پس از کاردیوپلژیا درگروه تست به ترتیب (۱/۶۹ ± ۹۱/۲ و ۳/۹۸ ± ۶۱/۱۷۶) نسبت به کنترل (۱/۲۸ ± ۸۵/۷٤ و ٤/۸۵ ± ٤٤/٤۹۵) بشکل معنی داری (p = ۰/۰۲۱۳ و p = ۰/۰۳۲٤) از وضعیت مناسب تری برخوردار بوده است.

نتیجه نهایی: نتایج بیانگر حفظ مناسبتر عملکرد قلبی متعاقب کاردیوپلژیا درگروه دریافت کننده سیستئین نسبت به کنترل می باشد . این تاثیر مثبت احتمالاً بدلیل نقش آنتی اکسیدانی سیستئین بوده است.

کلید واژه ها : حفاظت قلبی / سیستئین / قلب مجزا شده / کاردیوپلژیا

مقدمه :

عملکرد قلبی متعاقب ایسکمی به درجات مختلفی مختل می گردد. دراین رابطه اشکال فعال اکسیژن تشکیل شده (Reactive oxygen species) در حین ری پرفیوژن نقش کلیدی دارد(۱). از جمله این مواد می توان به هیدروژن پراکسید ، رادیکال سوپراکسید، رادیکال هیدروکسیل و پراکسی نیتریت اشاره نمود که در دوره ری پرفیوژن متعاقب ایسکمی افزایش می یابند(۲) و منجر به اختلال عملکرد قلبی و استرس اکسیداتیو می گردند(۳) آنتی اکسید انتهای درون زای قلبی مانند گلوتاتیون تا حدودی می توانند در برابر این عوامل از قلب محافظت کنند. علاوه بر آن آنتی اکسیدانتهای دیگر مانند ویتامین های C و E و بتاکارتن نیز در این رابطه تاثیر دارند. اما مشخص شده که مهمترین نقش

* استادیار گروه فیزیولوژی و عضو مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه(d_shackebaei @ yahoo.com)

دراین خصوص بعهده گلوتاتیون است (۴) در حقیقت گلوتاتیون مهمترین تیول غیر پروتئینی در سلولهای پستانداران بوده و نقش مهم آنتی اکسیدانی دارد(۵). بیوسنتز گلوتاتیون عمدتاً بوسیله غلظت اسیدهای آمینه پیش ساز آن تعیین می شود(۶) و مشخص شده که ساخت آن بوسیله مقدار سیستئین موجود در سطح داخل سلولی تعیین می گردد (۷) به زبان دیگر سیستئین اسید آمینه تعیین کننده میزان ساخت گلوتاتیون می باشد(۵) منبع L-cysteine در پستانداران عمدتاً پروتئینهای غذایی، پرتئولیز اندوژن و سنتز آن ازL-Methionine می باشد(۸). همچنین مشخص شده که تقریباً کلیه سلولهای پستانداران واجد سیستم‌های نقل و انتقال اسیدهای آمینه خنثی‌هستند که سیستئین نیز می تواند از این طریق وارد سلولها شود ، (۹) این موضوع نکته مثبتی در خصوص سیستئین می باشد چرا که اشکال دیگر این اسید آمینه ، از جمله Cystine که ساختمان مولکولی متفاوتی(cys-cys) دارد خنثی نبوده (۹) و شکل مناسبی برای آزاد سازی این اسید آمینه بداخل سلول نمی باشد(۱۰). در هر صورت در خصوص فعالیت آنتی اکسیدان سیستئین و تأثیرات بافتی آن نتایج متناقضی گزارش شده (۱۱) از یک طرف نشان داده شده که اتواکسیداسیون سیستئین ، منجر به تاثیرات توکسیک خصوصاً درسلول های حساسی مانند هپاتوسیتها شده است (۱۲) و از طرف دیگر تاثیرات حفاظتی برروی قلب نیز از آن گزارش گردیده است(۱۱). در یک مطالعه تجویز سیستئین قبل از ایسکمی و ری پرفیوژن منجر به کاهش ناتوانی عملکردی قلب (myocardial stunning) متعاقب ایسکمی شده است(۱۳) و در واقع ضعف عملکرد قلبی بدنبال ایسکمی را بهبود بخشیده است. همچنین بازگشت مناسبتر سطح ATP داخل سلولی پس از بکار گیری سیستئین(۱۴) نیز گزارش گردیده است. در مجموع مطالعات اندکی در این رابطه صورت گرفته و با توجه به ابهامات موجود در رابطه با اسید آمینه سیستئین و کمبود اطلاعات خصوصاً در زمینه تأثیر این اسید آمینه در شرایط کاردیوپلژیا ، مطالعه حاضر جهت تعیین نقش اسید آمینه سیستئین در حفظ پارامترهای مختلف عملکردی قلبی متعاقب کاردیوپلژیا درقلب مجزا شده رت انجام شده است.

روش کار:

مطالعه به روش تجربی و بر روی رت بالغ نر از نژاد ویستار (۳۴۰ - ۳۱۰ گرم) انجام گرفت . قلب هریک از حیوانات به روش استاندارد(۱۵) مجزا شده و دردو گروه تست (n=۶) و کنترل (n=۱۰) تحت پرفیوژن با محلول کربس قرار گرفت. محتویات این محلول برحسب میلی مول در لیترعبارتند از :

(KCl 4.8, KH2 P04 1.2, MgS04 1.2, Glucose ll, . CaCl2 1.2 NaCl 118, NaHC03 25) محلول کربس با گاز اکسیژن ۹۵٪ و دی اکسید کربن ۵٪ همراه شده و با pH= ۷/۴ و حرارت ۳۷ درجه سانتی گراد مورد استفاده قرار گرفت. روش کار بدین ترتیب بودکه پس ازبیهوشی حیوانات با اتر، قلب هریک از آنان مجزا می گردید (متوسط وزنی قلب ها ۰/۰۲۶± ۱/۰۱۷ گرم) ، ابتدا آئورت مطابق روش لانگندورف کانوله شده‌و پس از ۱۰- ۵ دقیقه ، دهلیز چپ کانوله شده و تغذیه قلب به روش قلب فعال (working Heart) با پیش بار(Pre load) و پس بار (After load) به ترتیب ۱۵ و ۸۰ سانتیمتر آب انجام می گرفت. پارامترهای قلبی نظیر فشار بطن چپ ، فشار آئورتی ، جریان آئورتی و جریان کرونری نیز سنجش می گردید. برای‌سنجش‌دو پارامتراول از Pressure transducer و با کمک دستگاه Power lab و برای سنجش دو پارامتر بعدی ازروش اندازه گیری مستقیم با سیلندر مدرج استفاده شد.

مراحل آزمایش بدین ترتیب بود : **الف- مرحله اول** : در این مرحله پرفیوژن طبیعی قلب جهت تثبیت و همچنین ثبت فعالیت پایه به مدت ۲۵ دقیقه ادامه می یافت. **ب ـ مرحله دوم**: یا کاردیوپلژیا ، در این مرحله با پرفیوژن محلول کربس محتوی ۲۰ میلی مولKCl در لیتر به مدت ۲ دقیقه، قلب دچار ایست می گردید، بلافاصله پرفیوژن مایع بطور کامل قطع شده و سپس قلب به مدت ۲۵ دقیقه دراین مرحله باقی می ماند. درطی این مدت قلب درمحلول کربس با درجه حرارت طبیعی (۳۷ درجه سانتیگراد) غوطه ور بوده و درواقع تحت کاردیوپلژیای نورموترمیک قرار داشت. **ج- مرحله سوم**: یا ری پرفیوژن ، که در آن مجدداً پرفیوژن طبیعی بامحلول کربس برقرار شده و به مدت ۳۰ دقیقه ادامه می یافت که ۱۵ دقیقه ابتدایی به روش لانگندورف و ۱۵ دقیقه بعدی به روش قلب فعال بود. علاوه براین روند ، در گروه تست به میزان ۵ میلی مول در لیتر اسید آمینه ل - سیستئین (تهیه شده از SIGMA) به محلول کربس به مدت ده دقیقه قبل و بعداز ایست قلبی اضافه گردید. جهت بررسی

نتـــایج بـــدین ترتیـــب عمـــل شـــد کـــه از مقایـــسه مقادیر پارامترهای مختلف در دقیقه دهم و بیستم پـس از شروع فعالیت قلبـی ، میـزان تـاثیر افـزودن اسـید آمینـه سیـستئین بـر فعالیـت قلبـی مـشخص گردیـد. میـزان بازگشت فعالیت قلبی در رابطـه بـا پـارامتر هـای مختلـف بـشکل درصـد محاسـبه شـد. بـه ایـن منظـور از مقایـسه مقادیر پارامترهای مختلف در دقیقه سی ام پس از مرحلـه ایـست قلبـی نـسبت بـه مقـادیر پایـه (دقیقـه دهـم پس از شروع فعالیت قلبی) استفاده گردید. سپس میـزان درصد تغییرات پارامترهای قلبی در دو گروه مورد مقایـسه قرار گرفت . جهت آنـالیزو مقایـسه اطلاعـات درگروههـای تـست و کنتـرل نیـز از آزمونهـای Unpaired t- test و ANOVA و همچنین Tukey post test استفاده گردید.

نتایج :

میـــانگین مقـــادیر پارامترهـــای مختلـــف قلبـــی در دوره های متوالی آزمایش در جدول ۱ نمـایش داده شـده است.

جدول ۱ : پارامترهای مختلف قلبی ، قبل و پس از کاردیوپلژیای نورموترمیک (با حرارت ۳۷ درجه سانتی گراد) ، در گروههای کنترل و تست

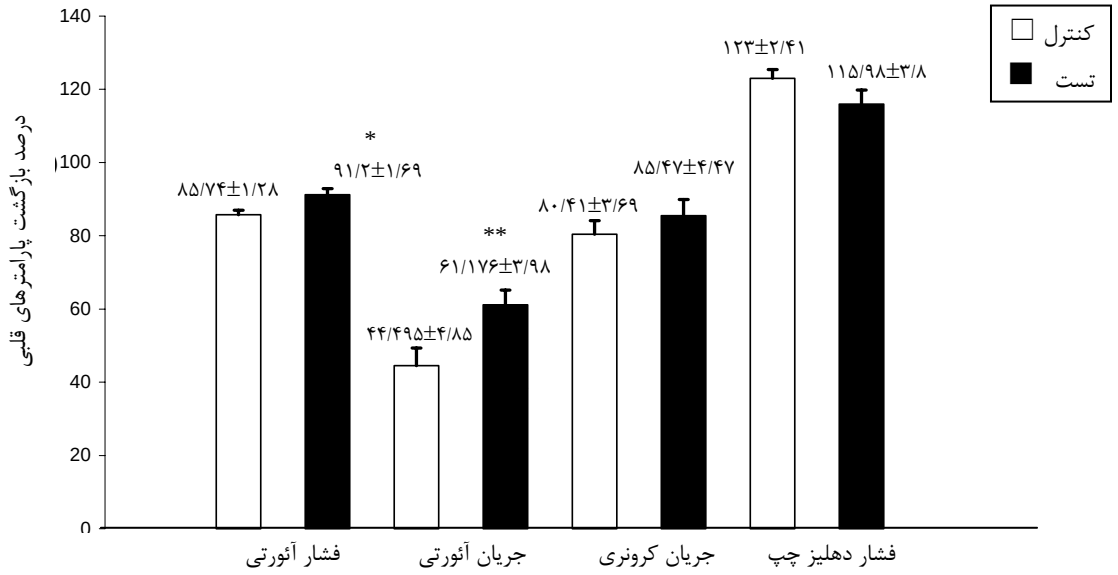
	زمان و مراحل آزمایش		
پارامترهای قلبی	قبل از کاردیوپلژیا (مقادیر پایه) زمان از شروع آزمایش (۱۰ min)	قبل از کاردیوپلژیا زمان از شروع آزمایش (۲۰ min)	پس از کاردیوپلژیا زمان از خاتمه کاردیوپلژیا (۳۰ min)
فشار آئورتی (mmHg)			
گروه کنترل	۱۰۳/۱±۰/۸۳۶	۱۰۲/۳±۱/۳۹	۸۸/۴±۱/۳۲۷
گروه تست	۱۰۰/ ۵±۱/۳۱	۱۰۳ ±۱/۳۴۲	۹۱/۶۶±۱/۷
فشار دهلیز چپ (mmHg)			
گروه کنترل	۱۱/۱۷±۰/۲۷۴	۱۱/۱۹ ±۰/۲۸۹	۱۳/۷۴ ±۰/۲۷
گروه تست	۱۰/۷۶ ±۰/۲۶۶	۱۰/۳۳ ±۰/۱۷۸	*۱۲/۴۸±۰/۴۱
جریان آئورتی (ml/min)			
گروه کنترل	۴۳/۶±۱/۱۹۴	۴۳/۹±۱/۵۱۶	۱۹/۴±۲/۱۱۵
گروه تست	۴۲/۵±۱/۶۶۸	۴۵/۳۳±۱/۷	**۲۶±۱/۶۹۳
جریان کرونری (ml/min)			
گروه کنترل	۱۴/۵۵±۰/۴۵	۱۵/۳۵ ±۰/۴۲۲	۱۱/۷±۰/۵۳۸
گروه تست	۱۴/۹۱±۰/۴۳۶	۱۵/۰۸۳ ±۰/۸۱	۱۲/۷۵±۰/۶۶۷

مقادیر بشکل Mean± SEM نمایش داده شده و تفاوت بین تست و کنترل با $P<0.05$ معنی‌دار تلقی شده است.

* P= ۰/۰۱۷۹ ، ** P= ۰/۰ ۴۸۳

همانگونه که در ستون اول این جدول مشاهده مـی گـردد مقادیر پایه برای پارامترهای فشار آئورتی ، فشار دهلیـزی جریان آئورتی و جریان کرونری درهر دو گروه کنترل و تست تقریباً مشابه بوده و تفاوت معنی دار و قابل توجهی در این رابطه وجود ندارد.این موضوع نشان دهنـده یکـسان بـودن شـرایط در ابتـدای آزمـایش مـی باشـد. سـتون دوم مقـادیر پارامترهای مختلف قلبی را۲۰ دقیقه پس از شروع آزمایش نشان میدهد. این درحالی است که درگروه تست اضافه شدن اسید آمینه سیستئین به مـدت ده دقیقـه سـپری شـده و همانگونه که از مقایسه مقادیر این سـتون بـا مقـادیر پایـه مشاهده می گردد، افزودن سیستئن به مدت ده دقیقه بـه محلول تغذیه ای قلب، تاثیر چندانی بر پارامترهای عملکردی آن نسبت به مقادیر کنترل و پایه نداشته اسـت . از طـرف دیگر ستون سوم میزان پارامترهای قلبی را پس از طی مرحله کاردیوپلژیا و برگشت روند تغذیه ای طبیعی نشان میدهد. همانگونه که مشاهده می شود درگروه کنترل افت واضحی در پارامترهای فشار آئورتی، جریان آئورتی و جریان کرونری و همچنین افزایش مشخصی در پارامتر فشار دهلیـز چـپ رخ داده که حاکی از درجات متوسطی از آسیب قلبی ناشی از ایسکمی می باشد. کلیه این تغییرات در گروه تـست بـه میزان کمتری رخ داده است . تفاوت بین گروههای کنترل و تست درکلیه موارد مشابه بوده اما فقط در رابطه با فـشار دهلیز چپ (۱۲/۴۸±۰/۴۱ میلیمتر جیوه در گروه تست ، نسبت به ۱۳/ ۷۴±۰/۲۷ در گروه کنترل ۰/۰۱۷۹= P) و میزان جریان آئورتی (۲۶±۱/۶۹۳ میلی لیتر بـر دقیقـه در گـروه تـست نـسبت بـه ۱۹/۴±۲/۱۱۵ در گـروه کنتـرل ۰/۰۴۸۳ = P) این تغییرات معنی دار بودند.

در نمودار ۱ میـزان درصـد بازگـشت پارامترهـای قلبـی نـسبت بـه خـط پایـه ، پـس از خاتمـه مرحلـه کاردیوپلژیـا و گذرانـدن دوره ری پرفیـوژن بـه مـدت ۳۰ دقیقه مشاهده می گـردد.در گـروه دریافـت کننـده سیـستئین پارامترهـای فـشار آئـورتی و میـزان جریـان آئـورتی (۹۱/۲±۱/۶۹ و ۶۱/۱۷۶±۳/۹۸ درصـد) افـت کمتری را در مقایسه با گـروه کنتـرل (۸۵/۷۴±۱/۲۸ و ۴۴/۴۹۵±۴/۸۵ درصـد) نـشان داده کـه ایـن تفاوتهـا معنی دار بودند (۰/۰۲۱۳ =P و ۰/۰۳۲۴ = P) . میـزان کاهش جریان مایع کرونری و افزایش فشار دهلیز چـپ در گروه تست کمتر از کنترل بوده و هر چنـد کـه ایـن اختلافـات هماهنـگ بـا سـایر تغییـرات فـوق الـذکر می باشد اما از نظر آماری به سطح معنی داری نرسـیده است.



نمودار ۱ : میزان درصد بازگشت پارامترهای مختلف قلبی ، ۳۰ دقیقه پس از دوره کاردیوپلژیای نورموترمیک نسبت به خط پایه در گروه های کنترل و تست. (مقادیر به شکل Mean± SEM نمایش داده شده است.)

* P=0.0213
** P=0.0324

بحث:

مهمترین یافته مطالعه حاضر عبارتست از اینکه تجویز اسیدآمینه سیستئین در دوره قبل و پس از کاردیوپلژیا منجربه بازگشت مناسبتر عملکرد قلبی در طی دوره ری پرفیوژن گردیده است . از جمله شواهد این یافته می توان به موارد زیر اشاره نمود:
الف) حفظ معنی دار فشار و جریان آئورتی و افزایش کمتر میزان فشار دهلیزی در این مرحله نسبت به گروه کنترل.
ب) میزان درصد بازگشت بالاتر و معنی دار فشار و جریان آئورتی در این مرحله نسبت به گروه کنترل .

درمطالعات گذشته نقش اشکال فعال اکسیژن تشکیل شده در حین ری پرفیوژن درایجاد اختلالات عملکردی قلبی موسوم به Myocardial stunning مشخص گردیده است (۱) افزایش این مواد در دوره ری پرفیوژن متعاقب ایسکمی نیز نشان داده شده (۲) و مشخص گردیده که منجر به اختلال عملکرد قلبی و استرس اکسیداتیو می گردند (۳) آنتی اکسید انتهای درون زای قلبی می توانند در برابر این عوامل تا حدودی از قلب محافظت کنند. مشخص شده که مهمترین نقش دراین رابطه بعهده گلوتاتیون می باشد (۴) و نقش مهم آنتی اکسیدانی دارد(۵) از طرف دیگر میزان ساخت گلوتاتیون تحت تاثیر میزان سیستئین داخل سلولی می باشد (۷) همچنین مشخص شده که تقریبا کلیه سلولهای پستانداران واجد سیستم های نقل و انتقال اسیدهای آمینه خنثی هستند که سیستئین نیز می تواند از این طریق وارد سلولها شود (۹) درمطالعات گذشته نشان داده شده که جذب L-cysteine توسط سلولهای قلبی از طریق دو ناقل مشخص صورت می گیرد(۱۶) . بنابراین پرفیوژن قلبی با استفاده از سیستئین می تواند منجر به افزایش مقدار این اسید آمینه در سطح داخل سلولی و بدنبال آن افزایش میزان گلوتاتیون گردد . در مطالعات گذشته افزایش مقدار گلوتایتون داخل سلولی با استفاده از پرفیوژن سیستئین نشان داده شده است (۱۷) هر چند که در خصوص تاثیرات آنتی اکسیدانی سیستئین اختلاف نظرهای وجود دارد (۱۱) اما هماهنگ با نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر ، درخصوص تاثیرات حفاظتی آن بر روی قلب نیز گزارشاتی ارائه شده ، از جمله مشخص شده که تجویز سیستئین قبل از ایسکمی و ری پرفیوژن منجر به کاهش ناتوانی عملکردی قلب (myocardial Stunning) متعاقب ایسکمی شده است (۱۴) همچنین بازگشت مناسبتر سطوح ATP داخل سلولی پس از بکارگیری سیستئین (۱۵) گزارش شده است ، دریک مطالعه دیگر مشخص شده که تجویز N-acetyl cysteine منجر به حفظ

عملکـرد سیـستولیک قلـب پـس از Cardiopulmonary bypass وایست قلبی می گردد. (۱۸) عـلاوه بـر آن تـاثیر مثبـت بکـارگیری سیـستئین بربازگـشت عملکـرد قلبـی متعاقب ایسکمی گلوبال نیز در یـک مطالعـه دیگـر نـشان داده شده است (۱۷).

نتیجه نهائی :

بنابراین با توجه به نکـات فـوق الـذکر، تـاثیر مثبـت مشاهده شده از تجـویز سیـستئین مـی توانـد ناشـی از نقش آنتی اکسیدانی آن باشد. بدین ترتیب که این اسـید آمینه احتمالاً موجـب تـشدید سـاخت گلوتـاتیون بعنـوان آنتی اکسیدان مهم داخل سلولی شـده و بنـابراین موجـب کـاهش آسـیب هـای سـلولی دوره ری پرفیـوژن و بهبـود نسبی پارامترهای قلبی درمقایسه با کنتـرل شـده اسـت . درمجموع با توجه به تـاثیر مثبـت گـزارش شـده از اسـید آمینـه سیـستئین و نقـش احتمـالی مثبـت آن درسـطوح بالینی ، انجام مطالعات تکمیلـی جهـت تعیـین دقیـق تـر مکانیـسم اثـر و بررسـی کـاربرد بـالینی آن پیـشنهاد می گردد.

منابع :

1. Klawitter PF, Murray HN, Clanton TL, Angelos MG. Reactive oxygen species generated during myocardial ischaemia enable energetic recovery during reperfusion. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 283: H 1656-H1661.
2. Dalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischaemia-reperfusion injury. Cardiovasc Res 2000; 47 : 446-456
3. Ferrari R, Pepi P, Ferrari F, Nesta F, Benigno M, Visioli O. Metabolic derangement in ischaemic heart disease and its therapeutic control. Am J Cardiol 1998;82:2K-13K
4. Meister A, Anderson ME. Glutathione. Ann Rev Biochem 1983; 52: 711-760
5. Li J, Wang H, Stoner GD, Bary TM. Dietary supplementation with cysteine prodrugs selectively restores tissue glutathione levels and redox status in protein malnourished mice. J Nutr Biochem 2002;13 :625 –633
6. Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function . Physiol Rev 2002; 82: 47-95.
7. Rishikof DC, Krupsky M, Goldstein RH. The effect of prostaglandin E2 on cystine uptake and glutathione synthesis by human lung fibroblasts. Biochim Biophys Acta 1998; 1405: 155-160
8. O'Connor E, Devesa A, Garcia C, Puertes IR, Pellin A, Vina JR. Biocynthesis and maintenance of GSH in primary astrocyte cultures: role of L-cystine and ascorbate. Brain Res 1995; 680:157-163
9. Bannai S, Sato H, Ishii T, and Sugita Y. Induction of cystine transport acivity in human fibroblasts by oxygen. J Biol Chem 1989; 264(31): 18480-18484.
10. Anderson ME, Meister A. Intracellular delivery of cysteine. Methods Enzymol 1987; 143: 313-325
11. Pisarenko OI, Mechanisms of myocardial protection by amino acides: Facts and hypotheses. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996; 23:627-633.
12. Saez G, Thornalley PJ, Hill HAO, Hems R, Bannister JV. The production of free radicals during the autoxidation of cysteine and their effect on isolated rat hepatocytes. Biochem Biophys Acta 1982; 719 : 24-31.
13. Tang LD, Sun JZ, Wu K, Sun CP, Tang ZM. Beneficial effects of N-acetylcysteine and cysteine in stunned myocardium in perfused rat heart. Br J Pharmacol 1991; 102: 601-606
14. Tani M. Effects of anti-free radical agents on Na+,Ca2+, and function in reperfused rat hearts. Am J physiol 1990, 259 (Heart Circ. Physiol . 28): H 137-H 143,1990
15. Sutherland FJ, Hearse DJ. The isolated blood and perfusion fluid perfused heart. Pharmacol Res 2000; 41(6) : 613-627.
16. Lin H, King N, Mc Givan JD, Suleiman M-S. Expression of ASCT2 and characterization of L-cysteine uptake in isolated rat cardiomyocytes. J Physiol 2004; 557: 14 PC
17. Shackebaei D, King N, Shukla Suleiman MS. Mechanisms underlying the cardioprotective effect of L-cysteine Molecular and cellular. Biochemistry 2005;227:27-31
18. Fischer UM, Cox CS, Allen SJ, Stewart RH, Mehlhorn U, Laine GA. The antioxidant N-acetylcysteine preserves myocardial function and diminishes oxidative stress after cardioplegic arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 2003 Nov;126(5):1483-1488.