مقاله پژوهشی

بررسی تأثیر هوموسیستئین بر عملکرد قلبی و میزان جریان کرونری در قلب مجزا شده رت

دکتر داریوش شکیبایی * ، زهراالسادات میرعباسی **

دریافت : ۸۵/۶/۱۹ ، پذیرش : ۸۵/۱۲/۱۴

چکیده:

مقدمه و هدف: هوموسیستئین هرچند که در متابولیسم طبیعی بدن نقش مهمی دارد، اما مقادیر زیاد آن به عنوان یک ریسک فاکتور بیماری های قلبی و عروقی شناخته می شود. این حالت در بیماری موسوم به هیپرهوموسیستئینمیا دیده شده و معتقدند که هوموسیستئین منجر به استرس اکسیداتیو و تأثیرات توکسیک بر اندوتلیوم عروقی و در نتیجه بیماری های عروق کرونری می گردد. با توجه به تأثیرات متنوع هوموسیستئین بر عروق وکاردیو میوسیت ها وهمچنین با توجه به اینکه روند پاتوژنیک این تأثیرات هنوز بخوبی مشخص نمی باشد، مطالعه حاضر به منظورتعیین تأثیر آن برقلب مجزاشده رت صورت گرفته است.

روش کار: مطالعه از نوع تجربی و بر روی رت های نر بالغ(n= ۲۰) صورت گرفت. قلب حیوانات مطابق روش لانگندورف مجزا و تحت پرفیوژن با محلول کربس قرار گرفته وپس از مرحله تثبیت اولیه (۲۰ دقیقه) در سه گروه و باغلظت های مختلف (۰/۵، ۰/۱و ۰/۰۵ میلی مول در لیتر) تحت پرفیوژن با کربس محتوی هوموسیستئین به مدت ۲۵ دقیقه قرار داشتند. بررسی روند تغییرات پارامترهای قلبی پس از تجویز هوموسیستئین درهر گروه با استفاده از Repeated measure ANOVA ومقایسه مقادیر پارامترها بین گروه های مختلف با استفاده از ANOVA یکطرفه وTukey post test صورت گرفت.

نتایج: تجویز هوموسیستئین تغییر معنی داری در پارامتر مهم عملکردی قلب یعنی RPP ایجاد نکرده اما منجر به افزایش معنی دار میزان جریان مایع کرونری شده است. این افزایش در حضور بالاترین غلظت هوموسیستئین از دقیقه ۵ تا ۲۵ دیده شد. در گروه با غلظت متوسط در دقایق ۵ و ۱۰ ودر گروه با غلظت پایین فقط در دقیقه پنجم ملاحظه گردید.

نتیجه نهایی: در مجموع نتایج نشان دهنده این است که هوموسیستئین تأثیرگشادکنندگی بر عروق کرونر داشته که این تأثیر مستقل از عملکرد قلبی بوده است.

کلید واژه ها : جریان کرونري / موش صحرايي / هوموسيستئين / هيپرهوموسيستئينميا

مقدمه :

هوموسیستئین بشکل ماده غذایی و عمدتاً به صورت مشتقی از متیونین وارد بدن شده وبرای متابولیسم پروتئین ضروری است. این ماده به حفظ ورشد بافت ها کمک کرده واز اختلالات پوست وناخن پیشگیری می کند. مقادیر طبیعی آن در مایعات بدن بین ۵ الی ۱۵میکرومول در لیتر بوده اما در بیماری موسوم به هیپرهوموسیستئینمیا این مقادیر افزایش می یابد(۱). شایعترین علت ژنتیکی این بیماری کاهش فعالیت آنزیم Cystathionine-beta synthase می باشد(۲). سطوح غیر طبیعی هوموسیستئین منجر به عوارض متعددی از جمله آترواسکلروزیس ،ترومبوز وریدی و مشکلات متعدد قلبی ـ عروقی می گردد (۱). همچنین معتقدند که هوموسیستئین در این حالت تأثیرات توکسیک بر آندوتلیوم عروق دارند که ناشی از افزایش تولید رادیکالهای

* استادیار گروه فیزیولوژی و عضو مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه (dshakebaei@kums.ac.ir)

** کارشناس مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

آزاد اکسیژن وپراکسیداسیون لیپید متعاقب آن می باشد. آسیب عروقی ناشی از رادیکال های آزاد منجر به تشدید روند آتروژنیک می گردد. هیپر هوموسیستئینمیا رشد سلول های عضلات صاف عروقی را تشدید و رشد سلولهای آندوتلیال را مهار می کند.همچنین تأثیر منفی بر تولید نیتریک اکسید وفاکتور شل کننده مشتق از آندوتلیال عروقی دارد (۴-۲). در مطالعات متعددی مشخص شده که هیپر هوموسیستئینمیا به عنوان یک ریسک فاکتور بیماری های قلبی ـ عروقی منجر به استرس اکسیداتیو ، اختلال عملکرد وآسیب آندوتلیالی می گردد (۵،۶). در نتیجه بیماری های عروق کرونری ، نارسایی وسکته قلبی از جمله مشکلات شایع در این موارد می باشند(۵،۷). هرچند که مکانیسم پاتوژنیک این تأثیرات به خوبی مشخص نمی باشد، اما معتقدند که استرس اکسیداتیو واختلالات تعادل کلسیم داخل سلولی در این رابطه نقش دارند(۵). در مطالعه دیگری نیز گزارش شده که کاهش سطح هموسیستئین منجر به تأخیر روند restenosis عروق کرونری می گردد. علاوه بر آن عنوان شده که هیپر هوموسیستئینومیا حتی در سطح متوسط منجر به هیپرتروفی پاتولوژیک توأم با فیبروز میوکارد واختلال عملکرد دیاستولیک بطن چپ می شود(۸). در سطوح سلولی گزارش شده که هوموسیستئین منجربه افزایش آزاد سازی کلسیم داخل سلولی در عضلات صاف عروقی (۹) و مهار فعالیت آنزیم Ca^{++}_ATPase در سطح میتوکندری سلولهای میوکاردی به شکل وابسته به دوز و با غلظتهای ۰/۱، ۰/۵ و یک میلی مول در لیتر می گردد(۵). این ماده با غلظت ۰/۵ میلی مول در لیتر منجر به رپولاریزاسیون غیرطبیعی سلول میوکارد شده وتأثیر Arrhytmogenic بر قلب دارد(۱۰). همچنین فعالیت کانال سدیم میوکارد را در محیط Invitro کاهش می دهد(۱۱). اما علیرغم مطالعات صورت گرفته مجموعاً در رابطه با تأثیر مستقیم هوموسیستئین بر قلب اطلاعات کافی در دست نبوده (۱۰،۱۱) و خصوصاً مکانیسم پاتوژنیک تأثیرات آن بر قلب به خوبی مشخص نمی باشد(۵).

نظربه اهمیت موضوع مطالعه حاضر به منظور تعیین تأثیر مستقیم تجویز هوموسیستئین بر عملکرد قلب مجزا شده رت صورت گرفته است.

روش کار:

این مطالعه از نوع تجربی و با استفاده از رتهای نر بالغ(n=۲۰) از نژاد ویستار (Wistar) و در محدوده وزنی ۳۰۰-۳۵۰ گرم صورت گرفت. شرایط نگهداری وکار با حیوانات مطابق با استانداردهای مربوطه بوده است. ابتدا کلیه حیوانات بااستفاده از تجویز داخل صفاقی پنتوباربیتال سدیم با دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شده ومورد عمل جراحی برش قفسه سینه وجداسازی قلب قرار می گرفتند. بلافاصله پس از جداسازی، قلب ها در محلول کربس سرد(۴-۰ درجه سانتیگراد) قرار داده شده وسریعاً آئورت به کانول دستگاه متصل می گردید. قلب ها مطابق روش لانگندورف وبه شکلRetrograde مورد پرفیوژن با محلول کربس با ترکیبات زیر قرار می گرفتند:(۱۲)

(محتویات محلول برحسب میلی مول در لیتر ,118 NaCl 25 NaHco3, 4.8KCl, 1.2 KH2Po4, 1.2 MgSo4, 11 Glucose, 1.2 CaCl2). محلول از کاغذ صافی واتمن شماره ۲ (Cat No 1002 125) عبور داده شده و پس از مخلوط شدن باگاز اکسیژن(۹۵ درصد) و دی اکسید کربن (۵ درصد)، با PH = ۷/۴ ، حرارت ۳۷ درجه سانتیگراد و فشار ثابت ۹۰ سانتیمتر آب برای تغذیه قلبی مورد استفاده قرار می گرفت. یک بالون پلی اتیلنی کوچک محتوی آب از طریق دهلیز چپ و دریچه میترال به بطن چپ قلب وارد می گردید. این بالون از طریق یک کاتتر به Pressure Transducer مدل MLD844 متصل شده واز طریق Bridge Amp مربوطه به Power Lab مدل ML825 و سپس به کامپیوتر متصل می گردید. حجم بالون به گونه ای تنظیم می شد که فشار پایان دیاستولی ۱۰- ۵ میلی متر جیوه تأمین گردد. بدین ترتیب امکان سنجش پارامترهای مختلف عملکردی قلب ازجمله فشار بطن چپ، میزان نوسانات فشار بطنی Developed Left Ventricular Pressure (DeLVP) (که برابر است با فشار سیستولیک بطنی منهای فشار دیاستولیک بطنی) و تعداد ضربانات قلبی در دقیقه ، فراهم می گردید. همچنین پارامتر عملکردی دیگر قلب موسوم به Rate-Pressure Product (RPP mmHg×BPM) نیز از حاصلضرب نوسانات فشاری بطن چپ در تعداد ضربانات در دقیقه محاسبه گردید(۱۲). علاوه بر آن برای سنجش میزان جریان مایع کرونری از روش اندازه گیری مستقیم با بکارگیری سیلندر مدرج استفاده گردید. سپس از تقسیم میزان جریان کل

مـایع بـه وزن هرقلـب، میـزان جریـان کرونـری برحـسب میلی لیتر بر دقیقه به ازاء هر گرم از وزن قلب مـشخص و گزارش شد.

مراحـل آزمـایش بـدین ترتیـب بـود کـه پـس از دوره تثبیـت اولیـه بـه مـدت ۲۰ دقیقـه و ثبـت اطلاعـات پایـه، قلـب هـا تحـت پرفیـوژن بـا محلـول کـربس محتوی غلظت های مختلف هوموسیستئین در سـه گـروه (۰/۵ ، ۰/۱ و ۰/۰۵ میلـی مـول در لیتـر) بـه مـدت ۲۵ دقیقه قرار داشته و پارامترهای قلبی آنان، قبل و پـس از تجـویز هوموسیـستئین مـورد سـنجش و مقایـسه بـا یکـدیگر قـرار گرفتنـد. جهـت بررسـی و آنـالیز میـزان تغییـرات پارامترهـای مختلـف قلبـی پـس از تجـویز هوموسیستئین نسبت به مقادیر پایه (قبـل از تجـویز) از Paired t – test و برای مقایسه روند تغییرات در هرگروه از Repeated Measure ANOVA استفاده گردید. همچنـین برای مقایسه پارامتر عملکردی قلب(RPP) در بین گروههای مختلـف نیـز ازANOVA یکطرفـه وTukey Post Test اسـتفاده شـد. مقـادیر بـه شـکل Mean±SEM نمـایش داده شده و $P<0.05$ بـه عنـوان تفـاوت معنـی دار تلقـی گردید.

نتایج :

مقادیر پارامترهـای قلبـی در گـروه هـای مختلـف در جدول ۱ آورده شده است. همانگونه که در ستون اول ایـن جدول ملاحظه می گردد مقادیر RPP در شـرایط پایـه در هر سه گـروه بـالاتر از (mmHg × BPM) ۲۰۰۰۰ بـوده و تفـاوت معنـی داری بایکـدیگر ندارنـد. در سـتون دوم این جـدول مقـادیر پارامترهـای مختلـف قلبـی پـس از ۵ دقیقـه از تجـویز هوموسیـستئین باغلظـت هـای مختلـف ملاحظـه مـی گـردد. هرچنـد کـه پـس از افـزودن هوموسیستئین به مدت ۵ دقیقه به محلول تغذیـه کننـده قلبی ، افزایشRPP درهرسه گروه دیده می شـود امـا ایـن تغییرات نسبت به خط پایه و نسبت به یکـدیگر معنـی دار نمـی باشـند. در سـتون سـوم میـزان پارامترهـای قلبـی پـس از ۲۵ دقیقـه از تجـویز هوموسیـستئین در گروه های مختلف دیـده مـی شـود. میـزان RPP در ایـن زمان با افت مختـصری در دو گـروه اول وثبـات نـسبی در گروه سوم نسبت بـه خـط پایـه همـراه مـی باشـد کـه در عین حـال ایـن تغییـرات عملکـرد قلبـی نیـز نـسبت بـه یکـدیگرو همچنـین نـسبت بـه خـط پایـه معنـی دار نمی باشند.

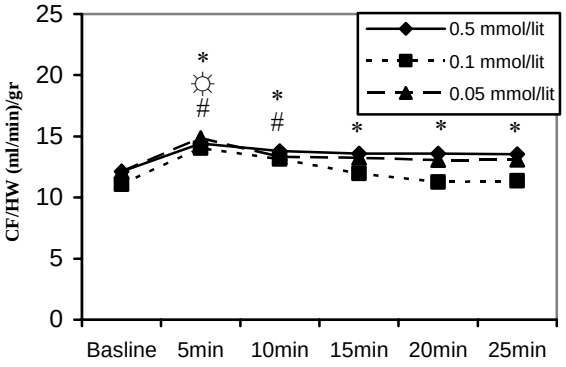
جدول ۱ : مقادیر پارامترهای قلبی در گروه های مختلف و مراحل متوالی آزمایش

	قبل از تجویز هومو سیستئین			پس از ۵ دقیقه از تجویز هوموسیستئین			پس از ۲۵ دقیقه از تجویز هوموسیستئین		
	DVP (mmHg)	HR (Beat/min)	RPP (mmHg×BPM)	DVP (mmHg)	HR (Beat/min)	RPP (mmHg×BPM)	DVP (mmHg)	HR (Beat/min)	RPP (mmHg×BPM)
گروه اول									
(۰/۵ میلی‌مول در لیتر)	۸۴/۹±۵/۳۸	۲۵۳±۹/۸	۲۱۳۶۷±۱۳۷۲	۸۱/۴±۵/۹۸	۲۸۰/۹±۱۴/۳	۲۲۱۸۷±۱۱۵۸	۸۳/۷±۴/۴۲	۲۴۶/۴۵±۸/۶	۲۰۴۹۴±۱۱۴۲
N=10	NS			NS			NS		
گروه دوم									
(۰/۱ میلی‌مول در لیتر)	۱۰۳±۹	۲۲۶±۵	۲۳۱۰۹±۱۸۳۷	۹۴/۶±۵/۳۷	۲۴۶/۸±۱۲/۵	۲۳۱۸۲±۱۰۳۶	۹۲±۹/۸	۲۳۰±۱۷	۲۰۶۶۳±۱۴۱۰
N=5	NS			NS			NS		
گروه سوم									
(۰/۰۵ میلی‌مول در لیتر)	۸۷±۶	۲۴۶±۱۱	۲۱۵۴۸±۱۸۴۳	۹۳/۲±۴/۲۴	۲۶۰/۸±۱۶	۲۴۰۷۹±۸۷۳	۸۸/۴±۵	۲۵۴±۱۷	۲۲۲۲۲±۹۲۰
N=5	NS			NS			NS		

مقادیر به شکل Mean±SEM نمایش داده شده است.

DVP = Developed left Ventricular Pressure
HR = Heart Rate
RPP = Rate Pressure Product

در نمودار ۱ روند تغییرات میزان جریان مایع کرونری در گروه های مختلف ودر مراحل متوالی آزمایش ملاحظه می گردد.



نمودار ۱: روند تغییرات میزان جریان مایع کرونری (میلی لیتر بر دقیقه به ازاء هرگرم از وزن قلب) در مراحل متوالی ودر گروه های مختلف آزمایش.

* اختلاف معنی دار برای گروه ۰/۵ میلی مول در لیتر

اختلاف معنی دار برای گروه ۰/۱ میلی مول در لیتر

☼ اختلاف معنی دار برای گروه ۰/۰۵ میلی مول در لیتر

درگروه اول با بالاترین غلظت هوموسیستئین (۰/۵ میلی مول در لیتر) افزایش معنی داری در میزان جریان کرونری از دقیقه ۵ تا دقیقه ۲۵ پس از تجویز نسبت به مقدار پایه ایجاد شده است. بدین ترتیب که میزان جریان مایع کرونری بر حسب میلی لیتر بر دقیقه به ازای هر گرم از وزن قلب از میزان پایه ۰/۴۲۴ ± ۱۲/۱۲۶ به مقدار ۰/۵۰۴ ± ۱۴/۴۲۸ در دقیقه پنجم (P<۰/۰۰۱)، مقدار ۰/۴۱۶±۱۳/۷۹۳ در دقیقه دهم (P<۰/۰۰۱) و ۰/۴۰۹ ± ۱۳/۵۳۷ در دقیقه بیست وپنجم (P<۰/۰۱) افزایش یافته است. همانگونه که ملاحظه می گردد حداکثر این تغییرات در دقیقه پنجم پس از تجویز دیده می شود. همچنین در گروه دوم افزایش معنی داری به دنبال تجویز هوموسیستئین در میزان جریان کرونری ایجاد می گردد که حداکثر آن نیز در دقیقه پنجم بوده و تا دقیقه دهم ادامه می یابد. بدین ترتیب که میزان جریان کرونری از مقدار پایه ۰/۴۰۳ ± ۱۱/۰۶۷ به مقادیر ۰/۴۱۹ ± ۱۴/۰۳۴ در دقیقه پنجم(P<۰/۰۱) و ۰/۴۷۹ ± ۱۳/۱۴ در دقیقه دهم (P<۰/۰۵) تغییر یافته است. در خصوص گروه سوم نیز افزایش میزان جریان مایع کرونری دیده می شود که فقط در دقیقه پنجم پس از تجویز هوموسیستئین معنی دار می باشد. بدین ترتیب که میزان جریان کرونری در این گروه از مقدار پایه ۰/۳۱۷±۱۲/۱۱ به مقدار ۰/۴۰۵±۱۴/۸۶۲ در دقیقه پنجم (P<۰/۰۰۱) تغییر یافته است. در مجموع نتایج بیانگر روند افزایش میزان جریان مایع کرونری در پاسخ به هوموسیستئین در قلبهای مورد بررسی می باشد. این افزایش در حضور ثبات نسبی پارامترهای عملکردی قلب ها رخ داده وهمراه با افزایش غلظت هوموسیستئین نیز به مدت طولانی تری دوام آورده است.

بحث:

مهمترین یافته مطالعه حاضر، تأثیر معنی دار و وابسته به غلظت هوموسیستئین برافزایش میزان جریان مایع کرونری در قلب های مورد بررسی بوده است. این تغییر در حضور ثبات نسبی پارامترهای عملکردی قلب واز جمله عدم تغییرمعنی دار در میزان RPP قلب های مورد مطالعه، رخ داده است. در بررسی های دیگر تأثیرات توکسیک هیپرهوموسیستئینمیا بر اندوتلیوم عروقی نشان داده شده است. همچنین ادعا شده که از جمله مکانیسم های دخیل در این رابطه افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن و کاهش میزان نیتریک اکسید در سطح اندوتلیالی می باشد (۱،۳). علاوه بر آن استرس اکسیداتیو وآسیب اندوتلیالی ناشی از هیپرهوموسیستئینمیا در مطالعات متعددی گزارش شده است(۵،۶). به این دلیل سطوح بالای هوموسیستئین در بدن به عنوان یک ریسک فاکتور قلبی عروقی شناخته شده و معتقدند که منجر به آترواسکلروزیس ، ترومبوز وریدی، بیماری های عروق کرونری و سکته قلبی می گردد (۱،۵،۷). همچنین عنوان شده که این اسیدآمینه منجر به تغییر عملکرد اندوتلیال می گردد. به این ترتیب که حتی در هیپرهوموسیستئینمیای متوسط نیز کاهش معنی دار پاسخ عروقی وابسته به اندوتلیال در نمونه های مختلف آزمایشگاهی از جمله میمون(۱۳) موش(۱۴) و رت(۱۷-۱۵) دیده شده است. در خصوص عروق کرونر انسان نیز اختلال در اتساع عروقی ناشی از کاهش میزان نیتریک اکسید در موارد هیپرهوموسیستئینمیا نشان داده شده است(۱۸). در بررسی دیگری ادعا شده که افزایش تولید رادیکال های فعال اکسیژن منجر به غیر فعال شدن نیتریک اکسید آزاد شده در عروق می گرددو در واقع علت کمبود NO، کاهش تولید آن نبوده ، بلکه تشدید روند غیرفعال شدن آن

می باشد(۱۹). علیرغم نتـایج مـذکور، در مطالعـه حاضـر، تجویز اسید آمینه هوموسیستئین منجر بـه افـزایش حـاد میزان جریان کرونری گردیده است . این تغییـرات وابـسته به دوز بوده وباافزایش غلظت، به مدت طولانی تری تـداوم یافته است. این نکته مشخص می باشد که افزایش فعالیت قلب منجر به افـزایش متابولیـسم ودر نهایـت منتهـی بـه افزایش میزان جریان مـایع کرونـری مـی گـردد(۲۰). امـا تغییرات میزان جریان کرونری در مطالعه حاضر، ثانویه بـه افزایش فعالیت قلبی ومتابولیسم آن نبـوده اسـت، چراکـه هیچگونـه تغییـرات معنـی داری در میـزان RPP پـس از تجویز هوموسیـستئین رخ نـداده اسـت. بنـابراین افـزایش میزان جریان مایع کرونری می بایست عمدتاً ناشی از تأثیر مستقیم هوموسیستئین بر عروق کرونر باشد. این یافته در سایر مطالعات گزارش نشده است. در مطالعات دیگر عمدتاً تأثیرات درازمدت هوموسیـستئین برعـروق کرونـر مـدنظر بوده، در حالیکه در پژوهش حاضر تأثیر حاد غلظت بـالای هوموسیستئین مورد بررسی قرار گرفته است. هرچنـد کـه در مطالعات دراز مدت، هوموسیستئین منجر به تنگی عروق کرونری شده ، اما در برخی از مطالعات الکتروفیزیولوژیـک صـورت گرفتـه بـر سـلولهای میوکـارد، تغییـرات سـلولی متنوعی از آن گزارش شده اسـت. از جملـه مـی تـوان بـه رپولاریزاسیون غیرطبیعی سـلولها وتـأثیرات آریتموژنیـک (Arrhytmogenic) هوموسیستئین بر میوکـارد(۵) وتـأثیر آریتموژنیک آن برکل قلب اشاره نمـود(۱۰). عـلاوه بـر آن کاهش فعالیت کانال هـای سـدیمی میوکـارد در محـیط (Invitro) نیـز در یـک مطالعـه دیگـر مـشخص شـده است(۱۱). جهت توجیه یافته های این مطالعه می توان به ایـن نکتـه اشـاره نمـود کـه اینگونـه تـأثیرات سـلولی هوموسیستئین، احتمالا می تواند موجـب کـاهش فعالیـت انقباضی عضلات صاف جدار عروق کرونر به شکل حاد و در نتیجه گشادی این عروق شده باشند. هرچند که در مطالعه ای بر روی آئورت رت نـژاد (Sprague_Dawley) ایـن فـرض مطرح شده کـه احتمـالاً هوموسیـستئین موجـب افـزایش آزادسازی منابع کلسیم داخل سلولی می گـردد(۹) امـا بـا توجه به نتایج بررسی حاضر، تغییـرات حادکلـسیم داخـل سلولی ناشی از غلظـت هـای مختلـف هوموسیـستئین در سطح عروق کرونر قابل بررسی بوده و پیشنهاد می گردد.

در سایر مطالعات نقش اختلال کلسیم داخل سلولی در پاتوژنز قلبی هوموسیستئین مورد بررسی قرار گرفته است(۵). به نظر میرسد که در مطالعه حاضـر احتمـالاً جنبـه هـای دیگری از این اختلال مطرح بوده و بررسی بیـشتر در ایـن رابطه قابل تأکید می باشد.

نتیجه نهایی :

در مجموع نتایج نشان دهنده تـأثیر گـشاد کننـدگی عروق کرونری اسیدآمینه هوموسیستئین به شکل مستقیم بر قلب مجزاشده رت بوده و با توجـه بـه اهمیـت تـأثیرات عروقـــی ایـــن اســـیدآمینه در پـــاتولوژی بیمـــاری هیپرهوموسیستئینمیا، مطالعـات تکمیلـی جهـت بررسـی مکانیسم این تأثیرات پیشنهاد می گردد.

سپاسگزاری :

ایـن مطالعـه در آزمایـشگاه فیزیولـوژی قلـب مرکـز تحقیقات بیولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانـشاه صورت گرفتـه اسـت. بدینوسـیله از مـساعدت و همکـاری بی دریغ ریاست محترم مرکز تحقیقات جناب آقای دکتـر علی مـصطفایی و کلیـه دسـت انـدرکاران حـوزه معاونـت پژوهشی تشکر و قدردانی بعمل می آید.

منابع :

1. Reeder SJ, Hoffmann RL, Magdic KS, Rodgers JM. Homocysteine: The latest risk factor for heart disease. Dimensions of Critical Care Nursing Lakewood 2000;19(1): 22, 7.
2. Sobra J. Hyperhomocysteinemia. Cas Lek Cesk 1996; 135(9):266-9.
3. Mujumadar VS, Aru GM, Tyagi SC. Induction of oxidative stress by homocyst(e)ine impairs endothelial function. J Cell Biochem 2001; 82(3): 491-500.
4. Kerkeni M, Addad F, Chauffert M, Chuniaud L, Miled A, Trivin F, et al. Hyperhomocysteinemia, paraoxonase activity and risk of coronary artery disease. Clin Biochem 2006; (39): 821-825.
5. Chang L, Zhao J, Xu J, Jiang W, Tang CS, Qi YF. Effect of Taurine and Homocysteine on calcium homeostasis and hydrogen peroxide and superoxide anions in rat myocardial mitochondria. Clin Exp Pharmacol Physiol 2004;31(4); 237-43.
6. Bar-Or D, Curtis CG, Sullivan A, Real LT, Thomas GW, Craun M, et al. Plasma albumin cysteinylation is regulated by Cystathionine beta-synthase. Biochem Biophys Res Commun 2004;325(4):1449-53.
7. Joseph J, Kennedy RH, Devi S, Wang J, Joseph L, Hauer- Jensen M. Protective role of mast cells in Homocysteine – induced cardiac remodeling. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288(5): H2541-5.

8. Joseph J, Joseph L, Shekhawat NS, Devi S, Wang J, Melchert RB, et al. Hyperhomocysteinemia leads to pathological ventricular hypertrophy in normotensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 285: H679-H686.
9. Mujumdar VS, Hayden MR, Tyagi SC. Homocyst(e)in induces calcium second messenger in vascular smooth muscle cells . Cell Physiol 2000; 183(1): 28-36.
10. Shontz RD, Xu Z, patel KP, Rozanski GJ. Inhibitation of K+ currents by Homocysteine in rat ventricular myocytes. Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12(2):183-4.
11. Pacher P, Ungvari Z, Kecskemeti V. Electrophysiological effects of homocysteine in isolated rat right ventricular papillary muscles and left atria. Gen Pharmacol 1999; 32(4): 439-43.
12. Shackebaei D, King N, Shukla B, Suleiman MS. Mechanisms underlying the cardioprotective effect of L-cysteine. Mol Cell Biochem 2005; 277:27-31.
13. Lentz SR, Sobey CG, Piegors DJ, Bhopatkar MY, Faraci FM, Malinow MR, et al. Vascular dysfunction in monkeys with diet-induced hyperhomocyst(e)inemia. J Clin Invest 1996, 98:24-29.
14. Eberhardt RT, Forgione MA, Cap A, Leopold JA, Rudd MA,Trolliet M,et al. Endothelial dysfunction in a murine model of mild hyperhomocyst(e)inemia. J Clin Invest 2000; 106:483-491.
15. Ungvari Z, Pacher P, Rischak K, Szollar L, Koller A. Dysfunction of nitric oxide mediation in isolated rat arterioles with Methionine diet- induced hyperhomocysteinemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999;19: 1899-1904.
16. Ungvari Z, Sarkadi-Nagy E, Bagi Z, Szollar L, Koller A. Simultaneously increased TxA2 activity in isolated arterioles and platelets of rats with hyperhomocysteinemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1203-1208.
17. Bagi Z, Ungavi Z, Szollar L, Koller A. Flow-induced constriction in arterioles of hyperhomocysteinemic rats is due to impaired nitric oxide and enhanced thromboxane A(2) mediation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21: 233-237.
18. Tawakol A, Forgione MA, Stuehlinger M, Alpert NM, Cooke JP, Loscalzo J, et al. Homocysteine Impairs Coronary Microvascular Dilator Function in Humans. J Am College Cardio 2002; 40(6):1051-1058.
19. Ungvari Z, Csiszar A, Bagi Z, Koller A.Impaired Nitric Oxide-Mediated Flow- Induced Coronary Dilation in Hyperhomocysteinemia. Am J Pathol 2002; 161:145-153.
20. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Staton BA. Physiology. 5th ed. New York: William & Wilkins, 2004; 23: 416.