مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره شانزدهم، شمارهٔ ۹، شهریور ۱۳۹۳، صفحه ۴۷-۴۳

تاثیر پست کاندیشنینگ بر پاسخ التهابی ناشی از آسیب ایسکمی–رپرفیوژن میوکارد در رت

رضا بدل زاده(PhD)[۱]، اعظم عباس زاده(MSc)[۲]*، شهربانو عریان(PhD)[۲]، فاطمه حیدرزاده(MSc)[۳]

۱- مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۲- دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی تهران
۳- دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز

دریافت: ۹۲/۹/۳، اصلاح: ۹۲/۱۰/۱۵، پذیرش: ۹۳/۲/۲۴

خلاصه

سابقه و هدف: بیماریهای ایسکمیک قلبی جزو مهمترین علل مرگ و میر در جوامع امروزی بوده و پست کاندیشنینگ بعنوان یک استراتژی درمانی جدید در محافظت قلبی در شرایط ایسکمیک مطرح است. هدف از این مطالعه، بررسی اثر ایسکمیک پست کاندیشنینگ بر التهاب ناشی از آسیب ایسکمی–رپرفیوژن میوکارد در رت نر می باشد.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی از ۲۱ سر رت نر نژاد ویستار استفاده شد که به ۳ گروه کنترل، گروه ایسکمی–رپرفیوژن و گروه پست کاندیشنینگ تقسیم بندی شدند. پس از جراحی، قلب موشها ایزوله شده و به دستگاه لانگندورف با فشار ثابت متصل گردیدند. در گروه های دوم و سوم بعد از ۱۵ دقیقه دوره تثبیت عملکرد قلب، ایسکمی منطقه ای به مدت۳۰ دقیقه با بستن شریان کرونری نزولی قدامی چپ (left anterior descending) و سپس رپرفیوژن بمدت ۶۰ دقیقه با باز کردن مجدد شریان کرونری LAD القا شد. در گروه سوم (پست کاندیشنینگ) در شروع رپرفیوژن، پست کاندیشنینگ به صورت ۳ دوره متناوب ۳۰ ثانیه ای رپرفیوژن و ایسکمی به قلبهای ایزوله اعمال شد. پس از نمونه برداری از ناحیه ایسکمیک، سوپرناتانت حاصل از نمونه های بطن چپ جهت اندازه گیری کراتین کیناز به عنوان شاخص آسیب و فاکتورهای التهابی اینترلوکین-۶ (IL-6) و فاکتورنکروز توموری-آلفا (TNF-α) با استفاده از کیتهای اختصاصی به روش الایزا استفاده گردید.

یافته ها: ایسکمی–رپرفیوژن توانست سطح آنزیم کراتین کیناز میوکاردی را نسبت به گروه کنترل افزایش دهد (۱۲±۴ U/l) در مقایسه با (۲۷±۳ U/l) (P<۰/۰۵). همچنین سطوح عوامل التهابی IL-6 و TNF-α در گروه ایسکمی–رپرفیوژن بطور معنی داری در مقایسه با کنترل افزایش یافت (P<۰/۰۵). اعمال پست کاندیشنینگ توانست از افزایش مقدار آنزیم کراتین کیناز در قلب ایسکمیک جلوگیری کرده و آن را به حدود ۱۷±۳ U/l برساند و مقادیر IL-6 و TNF-α را نسبت به گروه ایسکمی–رپرفیوژن بطور معنی داری کاهش دهد (P<۰/۰۵).

نتیجه گیری: ایسکمیک پست کاندیشنینگ می تواند با جلوگیری از تشدید پاسخ های التهابی در میوکارد از شدت آسیب رپرفیوژن کاسته و باعث محافظت قلب ایسکمیک شود.

واژه های کلیدی: پست کاندیشنینگ، التهاب، رپرفیوژن، ایسکمی میوکارد، محافظت قلبی.

مقدمه

انفارکتوس حاد میوکارد (AMI) سالانه مسئول مرگ میلیونها نفر در سراسر دنیاست (۴-۱). علت عمده بیماری ایسکمی قلبی، آتروسکلروز شریان کرونری همراه با ترومبوز شریانی، آمبولی کرونری، اسپاسم و کاهش قطر مجرای شریان کرونری است (۵و۳). ایسکمی میوکارد حالتی است که در آن بافت قلبی به آرامی یا بطور ناگهانی در اثر کمبود اکسیژن و دیگر مواد مغذی دچار آسیب شده و این آسیب منجر به مرگ ماهیچه قلبی می شود. رپرفیوژن میوکارد، بازگرداندن جریان خون به قلب ایسکمیک است. رپرفیوژن سریع، مقدار آسیب ماهیچه قلبی را به حداقل رسانده و عملکرد پمپی قلب را حفظ می کند (۳)، با وجود اینکه رپرفیوژن کرونری در انفارکتوس میوکارد، نقش حیاتی دارد اما مشخص شده است که رپرفیوژن خود می تواند بطور بالقوه آسیب میوکارد را تشدید کند که به آن آسیب رپرفیوژن اطلاق می شود (۶). آسیب رپرفیوژن باعث ایجاد آریتمی، آسیب ریز عروقی، استانینگ میوکارد و پدیده بدون جریان مجدد (no reflow) می شود (۸و۷و۳و۱) در رپرفیوژن مرگ سلولی می تواند به علت آپوپتوز، نکروز و اتوفاژی رخ دهد (۱). انفارکتوس میوکارد با یک واکنش التهابی همراه است (۹) و تولید نوتروفیل ها، سایتوکاین ها از جمله اینترلوکین ها و کموکاین ها و سایر سلول های التهابی قسمت عمده پاسخ التهابی هستند که در آسیب رپرفیوژن

* مسئول مقاله: اعظم عباس زاده
آدرس: کرج، انتهای خیابان شهید بهشتی، میدان دانشگاه، دانشگاه خوارزمی، تلفن: ۰۲۶۳-۴۵۷۹۶۰۰
Email:azam.abbaszadeh66@yahoo.com

میوکارد شرکت می کنند و باعث تشدید این آسیب می گردند (۱۰). از آنجا که التهاب بخش عمده ای از این آسیب را تشکیل می دهد پرواضح است که روشهای حفاظت علیه تشدید التهاب نیز بتواند باعث حفاظت بیشتر میوکارد شود.

پست کاندیشنینگ یکی از استراتژی های درمانی آسیب رپرفیوژن است که در آن یک سری از دوره های کوتاه مدت رپرفیوژن و ایسکمی درست در ابتدای رپرفیوژن به قلب اعمال می شود. این استراتژی سایز ناحیه انفارکته را کاهش داده و قلب را در برابر آسیب ایسکمی- رپرفیوژن حفاظت می کند (۱۲و۱۱و۳). پست کاندیشنینگ توسط مکانیسم های مختلفی حفاظت قلبی را القا می کند که از جمله می توان به تشکیل و آزادسازی هورمون ها و عوامل محافظتی درونی، برقراری اسیدوز در طول رپرفیوژن اولیه، فعال سازی پروتئین کینازها و جلوگیری از عملکرد میتوکندریایی اشاره کرد. همچنین نشان داده شده است که پست کاندیشنینگ تجمع نوتروفیل را کاهش داده و آسیب اندوتلیال را تقلیل می دهد (۱۳)، اما با این وجود، اثر پست کاندیشنینگ بر التهاب ناشی از آسیب ایسکمی و رپرفیوژن قلب هنوز به طور کامل بررسی نشده است و در این مطالعه سعی بر این است تا اثرات ایسکمیک پست کاندیشنینگ بر میانجی های التهابی IL-6 و TNF-α در پدیده آسیب رپرفیوژن میوکارد مشخص شود.

مواد و روشها

حیوانات: در این مطالعه از ۲۱ سر رت نر نژاد ویستار استفاده شد که محدوده وزنی آنها ۳۰۰-۲۵۰ گرم بود. حیوانات تحت شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند و در مورد مصرف غذا و آب محدودیتی نداشتند. شرایط نگهداری برای همه حیوانات یکسان بود.

آماده سازی، جراحی و پرفیوژن قلب ایزوله: بعد از تعیین وزن حیوانات و اطمینان از محدوده وزنی بیان شده، همه حیوانات بصورت تزریق داخل صفاقی هپارینه شده و سپس توسط مخلوطی از کتامین و زایلازین بیهوش شدند و سپس قلبها به سرعت از بدن رت خارج شده و به دستگاه لانگندورف متصل گردیدند و توسط آئورت با محلول کربس که توسط گاز کربوژن گازدار شده بود در فشار رپرفیوژن ثابت ۷۵mmHg و pH ۷/۴ و دمای ۳۸-۳۷/۵ درجه سانتیگراد پرفیوژ شدند. فشار بطن چپ بوسیله یک بالون لاتکس پر از آب وارد شده درون بطن چپ، از طریق یک شکاف کوچک در دهلیز چپ ثبت شد.

القای ایسکمی- رپرفیوژن منطقه ای: در شروع آزمایش، یک رشته نخ ۰-۴ سیلک اطراف شریان کرونری نزولی قدامی چپ (LAD) قرار داده شد. بعد از یک دوره تثبیت ۱۵ دقیقه ای، زمانیکه قلب ضربان طبیعی خود را بازیافت، همه قلب ها در معرض ایسکمی منطقه ای به مدت ۳۰ دقیقه و به دنبال آن رپرفیوژن به مدت ۶۰ دقیقه قرار گرفتند. ایسکمی منطقه ای و رپرفیوژن به ترتیب بوسیله بستن و دوباره باز کردنLAD القا شد. مشاهده یک کاهش فوری در فشار بطن چپ در شروع ایسکمی و تغییر رنگ سطح بطن چپ، ملاک انسداد کرونری قرار گرفت. ایسکمیک پست کاندیشنینگ نیز توسط ۳ چرخه ۳۰ ثانیه ای ایسکمی- رپرفیوژن توسط باز و بسته کردن جریان کربس به آئورت درست در شروع رپرفیوژن القا شد (۴).

پروتکل آزمایش: رت ها به سه گروه ۷ تایی تقسیم شدند. ۱) گروه کنترل، ۲) گروه ایسکمی- رپرفیوژن (I/R) که ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۶۰ دقیقه رپرفیوژن را تجربه کردند، ۳) گروه پست کاندیشنینگ (Postconditioning) که ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۶۰ دقیقه رپرفیوژن را تجربه کردند اما در ابتدای رپرفیوژن در معرض ۳ دوره ۳۰ ثانیه ای ایسکمی- رپرفیوژن قرار گرفتند.

اندازه گیری آنزیم کراتین کیناز: جریان کرونری قلب در دقایق اول رپرفیوژن در یک میکروتیوپ جمع آوری شده و تا انجام مراحل آزمایش در یخچال ۷۰- درجه نگهداری گردید. آنزیم CK موجود در مایع کرونری قلب به روش اسپکتروفتومتری و با استفاده از کیت اختصاصی اندازه گیری شده و به صورت U/L (واحد در لیتر) گزارش شد.

تهیه سوپرناتانت از بافت قلبی: در انتهای آزمایش، قسمتی از بطن چپ جدا شده و در نیتروژن مایع قرار داده شد تا فریز شود سپس تا انجام مراحل بعدی در یخچال ۷۰- نگهداری شد. موقع هموژنیزاسیون، وزن معینی از بطن چپ در هموژنایزر شیشه ای توسط محلول لیز بر روی یخ هموژن شد. سپس سانتریفوژ شده و محلول رویی یا سوپرناتانت جدا شد و برای انجام مراحل بعدی در یخچال مذکور نگهداری گردید.

اندازه گیری فاکتورهای التهابی: قبل از سنجش نمونه های فریز شده به آرامی به دمای اتاق رسانده شدند و به آرامی مخلوط گردیدند. ابتدا چاهک ها دوبار توسط بافرشستشو شسته شد، سپس در یک سری از چاهک ها رقیق کننده نمونه و در بقیه چاهک ها نمونه ها ریخته شد. سپس آنتی بادی پلی کلونال آنتی IL-6 و TNF-α رت کونژوگه شده با بیوتین بطور جداگانه در همه چاهک ها ریخته شد و با پارافیلم روی آن پوشانده شد و در دمای اتاق به مدت دو ساعت انکوبه گردیدند. سپس پارافیلم را برداشته و حفره ها خالی شده و توسط بافر شستشو شسته شدند. این بار Streptavidin-HRP به همه چاهک ها اضافه شد و بعد از پوشاندن با پارافیلم به مدت یک ساعت انکوبه گردید و سپس محلول پیش ماده TMB اضافه گردید و به مدت ده دقیقه انکوبه شد و یک محصول رنگی مطابق با مقدار فاکتور التهابی موجود در آن در استاندارد یا نمونه تشکیل شد. در آخر محلول توقف واکنش (Stop Solution) جهت متوقف کردن واکنش آنزیم اضافه گردید و بعد از آن مقدار جذب هر چاهک در اسپکتروفتومتر در طول موج ۴۵۰ nm تعیین گردید.

تجزیه و تحلیل آماری: داده ها به صورت میانگین ± خطای معیار گزارش شده اند. برای مقایسه تفاوت میانگین ها در بین گروه ها از آزمون آماری one-way ANOVA و بدنبال آن تست تعقیبی Tukey استفاده و $p<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

سطح آنزیم کراتین کیناز در آسیب I/R: آنزیم کراتین کیناز از فلوی کرونری در اوایل رپرفیوژن اندازه گیری شد که در گروه های آزمایش قابل مقایسه بود. در گروه کنترل که آسیبی در آن ایجاد نشده بود مقدار کراتین کیناز کم و در حد ۴±۱۲ U/Lبود، بعد از ایجاد ایسکمی رپرفیوژن، به علت آسیب ایجاد شده مقدار آن افزایش یافته و به حد ۳±۲۷ U/L رسید، اما بعد از اعمال پست کاندیشنینگ، مقدار این آنزیم به ۳±۱۷ U/L رسید و این یافته نشان می دهد که پست کاندیشنینگ، میزان آسیب را بطور معنی داری کاهش داده است ($p<۰/۰۵$) (جدول۱).

سطح IL-6 در آسیب I/R : IL-6 به عنوان یک سیتوکین هم اثر ضدالتهابی و هم اثر پیش التهابی دارد، در گروه کنترل حدود pg/ml ۳۰ بود اما در گروه I/R به علت آسیب ایسکمی- رپرفیوژن ایجاد شده مقدار آن بطور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته و به میزان pg/ml ۹۲ رسید. با این حال، بعد از اعمال ایسکمیک پست کاندیشنینگ، مقدار IL-6 نسبت به گروه I/R بطور معنی داری (pg/ml ۶۵) کاهش یافت (p<۰/۰۵) (جدول۱).

سطح TNF-α در آسیب I/R: مقدار TNF-α که عمدتا توسط ماکروفاژهای فعال شده طی آسیب و التهاب آزاد می شود، در گروه کنترل در حدود pg/ml ۶ بود اما آسیب ایسکمی- رپرفیوژن، مقدار آن را افزایش داده و به حدود pg/ml ۱۹رساند. از طرفی دیگر، اعمال پست کاندیشنینگ در گروه سوم به علت اثر حفاظتی پست کاندیشنینگ، مقدار TNF-α را بطور معنی داری کاهش داد، هرچند این کاهش تا حد گروه کنترل نرسید ولی تا حد pg/ml ۱۲/۵ کاهش یافت، که این نشان دهنده اثر محافظتی پست کاندیشنینگ بر قلب ایسکمیک می باشد که از ایجاد التهاب بیشتر جلوگیری کرده است (جدول۱).

جدول ۱. تغییرات سطح آنزیم کراتین کیناز، اینترلوکین-۶ و فاکتور نکروز توموری در سه گروه آزمایش.

گروه ها	کراتین کیناز (U/L) Mean±SD	اینترلوکین-۶ (pg/ml) Mean±SD	فاکتور نکروز توموری (pg/ml) Mean±SD
کنترل	۱۲±۴	۳۰±۹	۶±۴
ایسکمی-رپرفیوژن	۲۷±۳*	۹۲±۱۱*	۱۹±۵*
پست کاندیشنینگ	۱۷±۳#	۶۵±۶#	۱۲/۵±۳#

*: P<0.05 در مقایسه گروه ایسکمی-رپرفیوژن با گروه کنترل و #: P<0.05 در مقایسه گروه پست کاندیشنینگ با گروه ایسکمی-رپرفیوژن.

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، ایسکمیک پست کاندیشنینگ اثر حفاظتی خود را در میوکارد رت نشان داد. اعمال پست کاندیشنینگ در ابتدای رپرفیوژن توانست با محدود کردن افزایش سطح آنزیم کراتین کیناز بافتی و همچنین مقدار فاکتورهای التهابی TNF-α و IL-6، آسیب ایجاد شده توسط ایسکمی و رپرفیوژن را به حداقل برساند. مطالعه Zhao و همکاران نشان داد که پست کاندیشنینگ در مدل ایسکمی-رپرفیوژن کرونری در سگ، آسیب ایسکمی- رپرفیوژن (شامل سایز انفارکته و عمل غیر طبیعی اندوتلیال) را کاهش می دهد و همچنین پیشنهاد شد که لحظات اولیه رپرفیوژن در بیماریزایی آسیب بعد ایسکمیک و آسیب رپرفیوژن مهم بوده و دستکاری این فاز رپرفیوژن اولیه، می تواند پیامدهای فیزیولوژیکی آسیب ایسکمی- رپرفیوژن را کاهش دهد (۱۴). مطالعات آزمایشگاهی در یک مدل ایسکمی- رپرفیوژن میوکارد رت نشان می دهد که اجرای سه دوره پست کاندیشنینگ در دقایق اولیه رپرفیوژن بطور بهینه سایز انفارکتوس را کاهش می دهد. همچنین ادامه دادن الگوریتم پست کاندیشنینگ در دقایق بعدی رپرفیوژن باعث کاهش اضافی سایز انفارکتوس نمی شود (۱۴). اگرچه رپرفیوژن مقدار آسیب ماهیچه قلبی را به حداقل می رساند و عملکرد پمپی قلب را حفظ می کند ولی خود رپرفیوژن باعث ایجاد یک آسیب مشخص در میوکارد می شود (۳). در مورد پیامدهای آسیب رپرفیوژن به موارد زیر می توان اشاره کرد: ۱) عمل غیرطبیعی عروقی و اندوتلیال که نتیجه آن جریان شریانی معیوب می باشد که ممکن است معادل پدیده بدون جریان مجدد در نظر گرفته شود، ۲) غیر طبیعی شدن قابلیت انقباضی و عوامل متابولیتی قلب، ۳) آریتمی ها (بی نظمی در ضربان قلب) در وضعیت I/R میوکارد و ۴) مرگ سلولی توسط تورم سلولی و آپوپتوز (۱۶). در این مطالعه پست کاندیشنینگ از افزایش شاخص های مهم التهابی یعنی TNF-α و IL-6 جلوگیری می کند. آسیب ایسکمی میوکارد، یک پاسخ التهابی حاد در لوکوسیت های دارای هسته چند شکلی ایجاد می کند، شواهد نشان می دهد که برهم کنش واکنش های التهابی بوسیله رپرفیوژن تقویت می شود و می تواند در آسیب میوکارد شرکت داشته باشد (۱۵). یک بخش مهم آسیب، به برهم کنش لوکوسیت ها با سلول های اندوتلیال عروقی کرونری، دیواره های شریانی و میوسیت های قلبی نسبت داده می شود. یک جز کلیدی آسیب ایسکمی رپرفیوژن میوکارد تراکم لوکوسیت های دارای هسته چند شکلی می باشد. آسیب ریز عروق بوسیله اثرات سلول های التهابی از طریق آزادسای میانجی های التهابی و کاهش تصاعدی جریان خون ایجاد می شود (۱۷). واکنش التهابی مرکب از یک پاسخ هومورال (سیتوکین ها، سیستم کمپلمان) و به علاوه پاسخ وساطت شده بوسیله سلول ها (نوتروفیل، مونوسیت/ ماکروفاژها، مست سل ها) است (۱۸و۹).

یکی از مکانیسم های عمده آسیب رپرفیوژن میوکاردی در بدن، واکنش متقابل اندوتلیوم- نوتروفیل (شروع فرآیند التهاب) می باشد. در طول ایسکمی- رپرفیوژن میوکارد، نوتروفیل ها بوسیله مولکولهای التهابی آزاد شده توسط میوسیت های قلبی، سلولهای اندوتلیال و مست سل ها فعال می شوند. نوتروفیل ها بوسیله اجزای سیستم کمپلمان و سیتوکاین هایی نظیر اینترلوکین ها، اینترلوکین-۶ ،۸ IL- و TNF-α فعال می شوند (۵). فاکتورهای TNF-α وIL-6 عمدتا توسط ماکروفاژهای فعال شده و مونوسیت ها طی آسیب و التهاب آزاد می شوند. در مطالعات قبلی مشخص شده است که پست کاندیشنینگ عمل غیرطبیعی اندوتلیال و فعالسازی اندوتلیال را کاهش داده و بنابراین منجر به کاهش برهم کنش اندوتلیال/ لوکوسیت می شود (۱۶)، در نتیجه فعالیت لوکوسیت ها کاهش یافته و آزادسازی محصولات آنها نیز کاهش می یابد، پس TNF-α و IL-6 کمتر آزاد شده و پاسخ التهابی هم که توسط این میانجی ها قرار بود توسعه پیدا کند، محدود می شود. باوجود این، مطالعات تکمیلی دیگری در این خصوص جهت مشخص شدن مسیرهای سیگنالینگ منتهی به تولید سیتوکاینها و چگونگی تداخل آنها در تاثیر محافظتی پست کاندیشنینگ در مدل ایسکمی و رپرفیوژن مورد نیاز است. با توجه به نتایج مطالعه حاضر چنین استنباط می شود که پست کاندیشنینگ می تواند با کاهش تولید آنزیم کراتین کیناز میوکاردی و سیتوکاینهای پیش التهابی TNF-α و IL-6 و مهار یکی از اجزای اصلی دخیل در فیزیوپاتولوژی آسیب ایسکمی- رپرفیوژن میوکارد که همان پاسخ التهابی و تولید عوامل التهابی است، از گسترش آسیب رپرفیوژن میوکارد جلوگیری نموده و بدین ترتیب باعث محافظت قلب در برابر این آسیب گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از همکاری مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی تبریز در اجرای این پروژه تحقیقاتی سپاسگزاری می گردد.

The Effect of Postconditionoing on Inflammatory Response Induced by Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rat

R. Badalzadeh (PhD) [1], A. Abbaszadeh (MSc) [2*], S. Oryan (PhD) [2], F. Heydarzadeh (MSc) [3]

1. Cardiovascular Research Center, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I.R. Iran
2. Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, I.R. Iran
3. Faculty of Natural Sciences, Tabriz University, Tabriz, I.R. Iran

J Babol Univ Med Sci; 16(9); Sep 2014; pp: 43-47

Received: Nov 24th 2013, Revised: Jan 5th 2014, Accepted: May 14th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Ischemic heart diseases are the leading cause of mortality in modern society and postconditioning is considered as a new therapeutic strategy in cardioprotection against ischemic insults. The purpose of this study was to investigate the effect of ischemic postconditioning on inflammation caused by ischemia-reperfusion myocardium injury in rat.

METHODS: In this experimental study, 21 male Wistar rats were used and divided into three groups: control, ischemia-reperfusion and postconditioning. After surgery, the hearts of rats were isolated and mounted on a Langendorff apparatus with a constant pressure. In second and third groups, after 15-minutes stabilization period of cardiac function, the hearts were exposed to 30-minutes regional ischemia by occlusion of left anterior descending coronary artery and followed by 60-minutes reperfusion. In third group (postconditioning), postconditioning was exerted at the start of reperfusion by applying 3 alternative cycles of 30 seconds reperfusion and ischemia. The resulting supernatants of samples from ischemic zone of left ventricle were used to measure creatine kinase (CK) enzyme as in indicator of damage and inflammatory factors interlukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor (TNF-α) using laboratory kits via ELISA assay.

FINDINGS: Ischemia-reperfusion significantly increased the level of myocardial CK enzyme as compared with control group (27±3 vs. 12±4 U/l) ($p<0.05$). In addition, the levels of inflammatory agents IL-6 and TNF-α were significantly increased in I/R group ($p<0.05$). Induction of postconditioning significantly reduced the CK level to about 17±3 U/l in third group and significantly decreased the levels of IL-6 and TNF-α as compared with those of I/R group ($p<0.05$).

CONCLUSION: Postconditioning can protect the heart by preventing the production of inflammatory agents in myocardium, and thereby reduce the reperfusion injury.

KEY WORDS: *Postconditionoing, Inflammation, Reperfusion, Myocardial Ischemia, Cardioprotection.*

Please cite this article as follows:

Badalzadeh R, Abbaszadeh A, Oryan S, Heydarzadeh F. The effect of postconditionoing on inflammatory response induced by myocardial ischemia-reperfusion injury in rat. J Babol Univ Med Sci 2014;16(9):43-47.

* **Corresponding Author; A. Abbaszadeh (MSc)**

Address: Kharazmi University, Hesarak, Karaj, I.R. Iran

Tel: + 98 263 4579600

E-mail: azam.abbaszadeh66@yahoo.com

References

1.Perrelli M, Pagliaro P, Penna C. Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: Role of mitochondria and reactive oxygen species. World J Cardial 2011;3(6):186-200.

2.Nahrendorf M, Pittet MJ, Swirski FK. Monocytes: Protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial ischemia. Circulation 2010;121(22):2437-45.

3.Balakumar P, Rohilla A, Singh M. Pre-conditioning and postconditioning to limit ischemia–reperfusion-induced myocardial injury: What could be the next footstep? Pharmacol Res 2008;57(6):403-12.

4.Badalzadeh R, Mohammadi M, Najafi M, Ahmadiasl N, Frajnia S, Ebrahimi H. The additive effects of ischemic postconditioning and cyclosporine-a on nitric oxide activity and functions of diabetic myocardium injured by ischemia/reperfusion. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2011;17(2):181-9.

5.Hoffman JW Jr, Gilbert TB, Poston RS, Silldorff EP. Myocardial reperfusion injury: etiology, mechanisms, and therapies. J Extra Corpor Technol 2004;36(4):391-411.

6.Marzilli M, Hugi A. Cardioprotective therapy in reperfusion injury: lessons from the European myocardial infarction project – free radicals (EMIP-FR). Heart Metab 2010;46(1):35-7.

7.Zhao Z, Vinten-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury. Cardiovasc Res 2006;70(2):200-11.

8.Yellon DM, Hausenloy DJ. Mechanisms of disease: myocardial reperfusion injury. N Engl J Med 2007;357(1):1121-35.

9.Frangogiannis NG, Smith CW, Entman ML. The inflammatory response in myocardial infarction. Cardiovasc Res 2002;53(1):31-47.

10.Park JL, Lucchesi BR. Mechanisms of myocardial reperfusion injury. Ann Thorac Surg 1999;68(5):1905-12.

11.Zhang L, Ma J, Liu H. Protective Effect of ischemic postconditioning against ischemia reperfusion-induced myocardium oxidative injury in IR rats. Molecules 2012;17(4): 3805-17.

12.Iliodromitis EK, Zoga A, Vrettou A, et al. The effectiveness of postconditioning and preconditioning on infarct size in hypercholesterolemic and normal anesthetized rabbits. Atherosclerosis 2006;188(2):356-62.

13.Marzilli M, Morrone D, Guarini G. Postconditioning. Heart Metab 2012;54(1):20-4.

14.Kin H, Zhao ZQ, Sun HY, et al. Postconditioning attenuates myocardial ischemia–reperfusion injury by inhibiting events in the early minutes of reperfusion. Cardiovasc Res 2004;62(1):74-85.

15.Monassier JP. Reperfusion injury in acute myocardial infarction. From bench to cath lab. Part I: Basic considerations. Arch Cardiovasc Dis 2008;101(7-8):491-500.

16.Sínay L, Kürthy M, Horváth S and et al. Ischaemic postconditioning reduces peroxide formation, cytokine expression and leukocyte activation in reperfusion injury after abdominal aortic surgery in rat model. Clin Hemorheol Microcirc 2008;40(2):133-42.

17.Ramachandran A, Jha S, Lefer DJ. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: the role of genetically engineered mouse models. Vet Pathol 2008;45(5):698-706.

18.Bonvini RF, Hendiri T, Camenzind E. Inflammatory response post-myocardial infarction and reperfusion: a new therapeutic target? Eur Heart J Suppl 2005;7(Suppl I):I27-36.