مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره یازدهم، خرداد و تیر ۱۳۹۱، ۱۰۲-۹۳

بررسی الگوی تغییرات سطح سرمی SDF-1α و IP-10 در مدل حیوانی سگ متعاقب ایجاد انفارکتوس تجربی میوکارد

سیدرضی غالبی[۱]، غلامحسین حسن‌شاهی[۲]، سیدابوتراب طباطبایی‌نائینی[۳]، علی اسماعیلی‌ندیمی[۴]، رضا وزیری‌نژاد[۵]، محسن رضائیان[۵]، علی شمسی‌زاده[۶]، فاطمه اکرمی‌مهاجری[۷]

دریافت مقاله: ۸۹/۱۰/۲ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۹/۱۱/۱۲ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۹۰/۱/۲۹ پذیرش مقاله: ۹۰/۵/۲۵

چکیده

زمینه و هدف: هدف از این مطالعه یافتن الگوی تغییرات دو کموکین SDF-1α و IP-10 در نمونه مدل حیوانی متعاقب ایجاد انفارکتوس تجربی به منظور تعمیم نتایج تحقیقاتی به اقدامات بالینی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مداخله‌ای، ۱۸ قلاده سگ (۶ تا ۱۲ ماه) در سه گروه ۶ تایی تقسیم شدند. ۱: گروه انفارکتوس که پس از توراکوتومی "left Anterior Descending Coronary Artery" (LAD) بسته شده. ۲: گروه شم که جراحی مشابه گروه اول به جز بستن LAD انجام شد. ۳: گروه کنترل که در شرایط مشابه بدون هیچ اقدامی نگهداری شدند. خونگیری ۲۴ ساعت قبل از عمل، صفر، ۲، ۲۴ و ۷۲ ساعت پس از بستن LAD و ۷ و ۲۸ روز بعد از عمل انجام شد و سطح سرمی کموکین‌ها با روش الایزا بررسی شد.

یافته‌ها: سطح سرمی IP-10 در گروه انفارکتوس در زمان‌های ۲، ۲۴ و ۷۲ ساعت، افزایش معنی‌داری ($p\leq ۰/۰۵$) داشت و اوج افزایش در ساعت ۲ دیده شد. سطح سرمی SDF-1α در گروه ۱ در زمان‌های ۲۴ و ۷۲ ساعت و روزهای ۷ و ۲۸ دچار افزایش معنی‌داری ($p\leq ۰/۰۵$) بوده و اوج افزایش در ساعت ۷۲ دیده شد.

نتیجه‌گیری: افزایش IP-10 در ساعات اولیه متعاقب انفارکتوس می‌تواند باعث جلوگیری از رگزایی زود هنگام گردیده و در مرحله کاهش آن، به تدریج SDF1-α مجال شروع فعالیت‌های رگزایی می‌یابد. اهمیت شبیه‌سازی سکته قلبی در مدل حیوانی، یافتن پاتوفیزیولوژی مولکولی MI به صورت بکر می‌باشد. اکنون بر مبنای نقاط اوج و الگوی تغییرات یافت شده، این دو کموکین می‌توانند به عنوان بیومارکری جهت تشخیص، پیش‌آگهی و روند ترمیم بیماری استفاده شده و با استفاده از آنتی‌بادی‌های مهارکننده این دو کموکین در زمان مناسب، روند التهاب را کنترل و از بازسازی نامناسب بافت قلب جلوگیری کرد.

واژه‌های کلیدی: SDF1-α ،IP-10، انفارکتوس تجربی میوکارد، سگ، کموکین

1- رزیدنت بخش جراحی دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز

2- (نویسنده مسئول) دانشیار گروه آموزشی میکروبیولوژی وعضو هیأت علمی مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

تلفن: ۵۲۳۴۰۰۳ -۰۳۹۱، دورنگار: ۵۲۲۵۲۰۹-۰۳۹۱، پست الکترونیکی: ghassanshahi@gmail.com

3- استاد بخش جراحی دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز

4- دانشیار گروه آموزشی داخلی، دانشکده پزشکی، و عضو هیأت علمی مرکز تحقیقات محیط کار، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

5- دانشیار گروه آموزشی پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، و عضو هیأت علمی مرکز تحقیقات محیط کار، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

6- استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

7- استادیار گروه آموزشی پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.2.5.4]

مقدمه

بیماری‌های قلبی- عروقی، بر اساس گزارشات سازمان جهانی بهداشت اصلی‌ترین علت مرگ جوامع بشری می‌باشند و بیماری‌های ایسکمیک ۵۰٪ از کل بیماری‌های قلبی- عروقی را تشکیل می‌دهند [۱]. متعاقب ایسکمی قلبی، آسیب رگی نیز رخ می‌دهد که تنها بخشی از بیماران قادر به ترمیم آن هستند [۲]. در دهه گذشته یک دسته از پلی‌پپتیدهایی که خاصیت کموتاکسی برای لوکوسیت داشتند تحت عنوان کموکین‌ها معرفی شدند که نشان داده شد باعث القاء انتقال لوکوسیت‌ها به صورت به صورت انتخابی و سریع می‌گردند [۴-۳]. کموکین‌ها گروهی از پروتئین‌ها با وزن مولکولی کم هستند که مسئول فعال‌سازی و فراخوانی لوکوسیت‌ها می‌باشند [۵]. مطالعات زیادی در رابطه با علت ترمیم این آسیب در برخی بیماران و عدم بهبود در برخی دیگر انجام شده و نقش پلی‌مورفیسم ژن‌های بیان‌کننده انواع کموکین در این اختلاف به اثبات رسیده است [۵]. برانگیخته شدن کموکین‌ها یکی از مهم‌ترین پاسخ‌ها به التهاب ناشی از آسیب ایسکمی در میوکارد می‌باشد [۷-۶].

کموکین‌ها بر اساس تعداد آمینواسید بین اولین جفت سیستئین به ۳ دسته CC, CXC و CX3C تقسیم می‌شوند [۸]. SDF-1 یک کموکین از گروه CXC است و با یک نقش حیاتی در رگزایی (آنژیوژنز) [۹] در حرکت، ایجاد اتصال، لانه گزینی، بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی نیز ایفای نقش می‌کند [۱۰] و همراه با گیرنده‌های اختصاصی خود CXCR4، در ترمیم قلب و فراخوانی سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال به سمت بافت ایسکمیک قلب پس از سکته قلبی اهمیت زیادی دارد [۱۱]. بیان بیش از حد معمول SDF-1α می‌تواند به عنوان دستوری جهت فراخوانی و حرکت سلول‌های بنیادی اطلاق گردد [۱۲]. IP-10 نیز کموکین دیگری از خانواده CXC است که تحت عنوان گیرنده اختصاصی خود CXCL10 هم شناخته می‌شود. Rothenbacher و همکاران اعلام کردند بین سطح سرمی IP-10 و چندین پروتئین فاز حاد و نیز سیتوکین‌های واسطه التهاب در بیماری‌های عروق کرونر ارتباط تنگاتنگی وجود دارد [۱۳]. Aukrust و همکاران استفاده از سطح سرمی کموکین‌ها از جمله IP-10 جهت پیش‌بینی احتمال وقوع سکته‌های قلبی و نقش پاتولوژیکی کموکین‌ها را در تشکیل و بی‌تباتی پلاک‌ها اعلام کردند [۱۴].

در مورد درمان بافت ایسکمیک میوکارد به وسیله سلول‌های بنیادی اثرات غیرقابل انکار کموکین‌ها در بسیج و جایگزینی سلول‌ها هنوز از مهم‌ترین مسائل مورد تحقیق کاوش محققان است [۱۶-۱۵]. در ارتباط با خواص ذکر شده کموکین‌ها، مطالعات انجام شده بیشتر در محیط In vitro بر روی سلول‌ها و در شرایط محیط کشت بوده و اندک مطالعاتی بر روی مدل حیوانی کوچک، موش، انجام شده است [۱۹-۱۷]. ولی هیچ مطالعه‌ای به بررسی سطح سرمی این دو کموکین به طور همزمان در بیماران با انفارکتوس میوکارد و در مدل حیوان آزمایشگاهی بزرگ نپرداخته است. لذا به منظور تطابق هر چه بیشتر نتایج به دست آمده از مطالعات تحقیقاتی- آزمایشگاهی با مطالعات بالینی و تأیید هر چه بیشتر صحت ترجمه نتایج حاصله و تعمیم آن از تحقیقات کاربردی به اقدامات بالینی در این مطالعه سطح سرمی SDF-1α به عنوان یک کموکین رگزا و IP-10 به عنوان یک کموکین ضدرگزا در مدل حیوانی متعاقب ایجاد ایسکمی میوکارد به صورت تجربی در سگ

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.2.5.4]

و ارتباط این دو کموکین (SDF-1α و IP-10) با روند پس از ایسکمی میوکارد مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی نمونه‌گیری در تعداد ۱۸ قلاده سگ نر بین ۶ ماه تا یک سال، با تقسیم در ۳ گروه شش تایی به انجام رسید، بدین صورت که در گروه اول پس از توراکوتومی، سرخرگ "Left Anterior Descending Coronary Artery" بسته شده، گروه دوم (شم) فقط مورد توراکوتومی قرار گرفته و تمام اعمال گروه انفارکتوس به جز بستن LAD اعمال شد و گروه سوم (کنترل) در شرایط مشابه بدون عمل جراحی به عنوان شاهد در نظر گرفته شد و در روزهای مشابه خونگیری از آنها انجام پذیرفت. حیوانات آماده شده قبل از جراحی به منظور پیش بیهوشی با استفاده از داروی اسپرومازین (۰/۰۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مورد آرام‌بخشی قرار گرفته و پس از آماده‌سازی موضع عمل و نصب آنژیوکت شماره ۲۰ جهت دسترسی به عروق و سرم درمانی با محلول رینگر لاکتات (۱۰ سی‌سی بر کیلوگرم در ساعت)، القاء بیهوشی با تجویز وریدی کتامین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و دیازپام (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) انجام شد و پس از آن با قرار دادن لوله نایی و وصل به دستگاه بیهوشی به صورت استنشاقی به وسیله گاز هالوتان، بیهوشی ادامه یافت. در طول بیهوشی سرم درمانی با مایعات مناسب و نیز الکتروکاردیوگراف لید استاندارد (Lead II) و تهویه مکانیکی به وسیله ونتیلاتور به منظور جلوگیری از فروافتادگی ریه‌ها انجام می‌شد. سپس از رهیافت سینه‌ای سمت چپ در فضای بین‌دنده ۴ و ۵، پس از شکافتن پوست و عضلات بین‌دنده‌ای به وسیله اسکالپل شماره ۲۲، با استفاده از گشادکننده، دو دنده از هم فاصله گرفت و پس از کنار زدن ریه از روی قلب، اقدام به باز کردن پریکارد در قسمت پایین عصب فرنیک به سمت نوک قلب شد. در این مرحله، شاخه‌ای از عروق کرونر که به نوک بطن چپ خونرسانی می‌کند با نام Left Anterior Descending Coronary Artery مشخص و به فاصله یک سانتی‌متر پایین‌تر از محل دو شاخه شدن با نخ بخیه جذب شونده صنعتی ۲ صفر polyglactin 910 (Vicryl) بسته شده سپس قلب به جای خود برگردانده شد و بدون بخیه زدن پریکارد، دو دنده مجاور به وسیله نخ (ویکریل) شماره ۲ کنار هم بسته شده و عضلات بین دنده‌ای و بافت زیر پوست و پوست به روش معمول در سه لایه بخیه گردید [۲۰]. ایجاد سکته قلبی علاوه بر تغییر رنگ فوری بافت میوکارد زیر محل بسته شدن سرخرگ، توسط ECG نیز تأیید گردید. در مورد گروه شم دقیقاً همین اعمال به جز بسته شدن سرخرگ LAD انجام پذیرفت. سگ‌های مذکور پس از عمل تا بازگشت کامل از بیهوشی در یک مکان گرم در حالی که سرم درمانی ادامه داشت نگهداری می‌شدند. نمونه‌گیری از مدل حیوانی در گروه اول و دوم ۲۴ ساعت قبل از عمل، در حین عمل (زمان بستن سرخرگ LAD یا زمان ایجاد انفارکتوس)، ۲ ساعت و ۲۴ ساعت پس از عمل و روزهای ۳، ۷ و ۲۸ بعد از عمل، و در گروه سوم با رعایت فاصله زمانی های مشابه دو گروه دیگر به میزان ۴ میلی‌لیتر به وسیله سرنگ ۵ سی‌سی با سوزن شماره ۱۸ از محل ورید سفالیک صورت گرفت.

نمونه‌های گرفته شده در تیوپ‌های استریل بدون ماده نگهدارنده یا ضد انعقاد تخلیه شد، سپس بلافاصله درون یخ خرد شده به مدت ۲ ساعت قرار گرفتند. پس از آن به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید و سرم جدا شده در

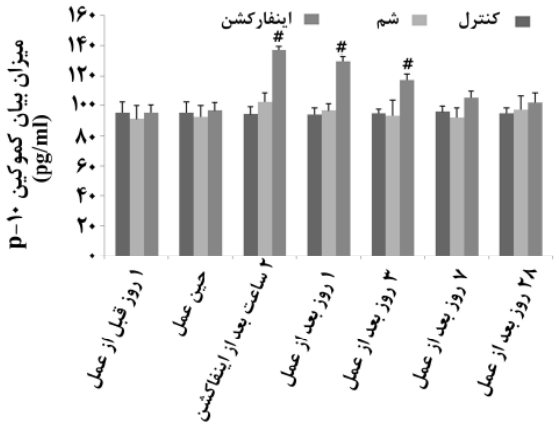
[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.2.5.4]

دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد جهت آنالیز جمع‌آوری و نگهداری گردید. سرم‌های جدا شده جهت تعیین میزان SDF-1α وIP-10 (توسط کیت مخصوص R & D ساخت کشور انگلستان) مورد آزمایش الیزا قرار گرفتند. نتایج بدست آمده به صورت میانگین ± خطای استاندارد بیان شده و به وسیله نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۱ مورد تحلیل آماری قرار گرفتند. برای محاسبه اختلاف معنی‌دار سطح سرمی مورد نظر بین زمان های مختلف نمونه گیری در یک گروه از اندازه گیری آزمون متواتر "Repeated measurement " استفاده گردید و جهت مقایسه‌های جفتی دو زمان نمونه گیری به صورت دوبه دو در یک گروه از آزمون "LSD" استفاده شد و جهت مقایسه سطح سرمی مورد نظر در یک زمان مشابه در سه گروه مختلف از آزمون "ANOVA" استفاده شده و سطح معنی داری آزمون ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد .

نتایج

سطح سرمی کموکین IP-10 در ساعات ۲، ۲۴ و ۷۲ پس از بستن سرخرگ LAD نسبت به ساعات قبل از بستن و نیز نسبت به روزهای ۷ و ۲۸ پس از عمل افزایش معنی‌دار ($p\leq ۰/۰۵$) نشان داد. اوج این افزایش در ساعت ۲ پس از ایجاد انفارکتوس بود و در روزهای ۷ و ۲۸ پس از عمل دوباره کاهش یافت (نمودار ۱).



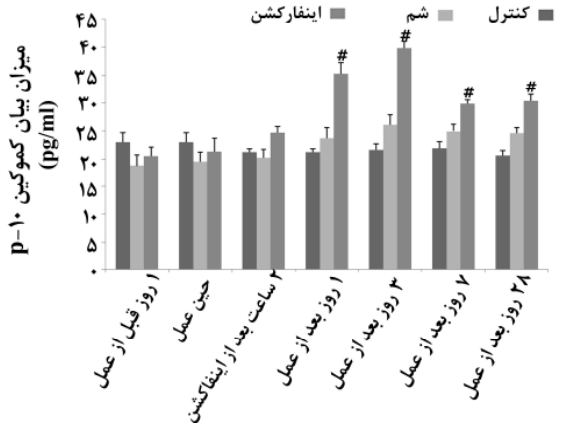
نمودار ۱- مقایسه سطح سرمی IP-10 در گروه شم و انفارکتوس.

 # $p\leq ۰/۰۵$

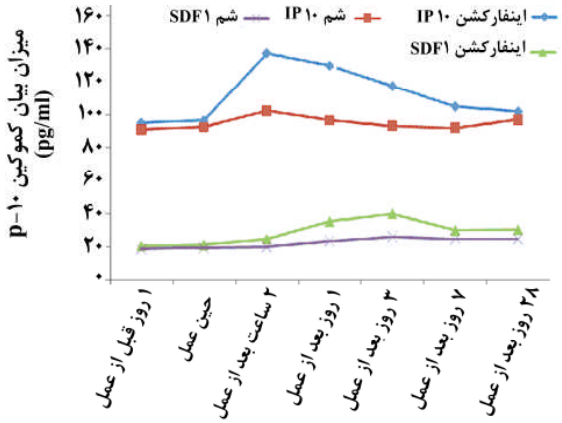
سطح کموکین SDF-1α در ساعت ۲ پس از بستن سرخرگ LAD شروع به بالا رفتن نمود ولی این افزایش نسبت به ساعت حین بستن سرخرگ و نیز قبل از عمل، معنی‌دار نمی‌باشد. در ساعت ۲۴ پس از ایجاد انفارکتوس این افزایش به طور معنی‌دار ($p\leq ۰/۰۵$) ادامه پیدا کرد و در ۷۲ ساعت پس از ایجاد انفارکتوس این افزایش به اوج خود رسید. در ادامه با وجودی که سطح سرمی SDF-1α در روزهای ۷ و ۲۸ پس از عمل نسبت به اوج آن در ساعت ۷۲ کمتر شد ولی همچنان نسبت به سطح پایه آن (قبل از ایجاد انفارکتوس) بسیار بالاتر بود. در کل، میزان سطح سرمی SDF-1α در ساعت ۲۴ و ۷۲ بعد از انفارکتوس و روزهای ۷ و ۲۸ پس از عمل نسبت به نوبت‌های دیگر خونگیری و نیز نسبت به ۲ دو گروه دیگر (شم و کنترل) و نیز نسبت به قبل از ایجاد انفارکتوس دارای افزایش معنی‌دار ($p\leq ۰/۰۵$) بود و اوج آن در ساعت ۷۲ پس از ایجاد انفارکتوس اندازه گرفته شد (نمودار ۲).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.2.5.4]



نمودار ۲- مقایسه سطح سرمی SDF-1α در گروه شم و انفارکتوس. .#: p ≤ ۰/۰۵



نمودار ۳- بررسی همزمان الگوی تغییرات IP-10 و SDF-1α نسبت به یکدیگر در ساعات مختلف

بحث

یکی از مهم‌ترین هدف‌های کاردیولوژی مدرن، طراحی استراتژی‌هایی به منظور به حداقل رساندن نکروز میوکارد و بهینه‌سازی روند ترمیم متعاقب انفارکتوس میوکارد می‌باشد تا بتوان بازسازی زیان‌آور بافت قلب که منجر به نارسایی قلبی و مرگ می‌شود را کاهش داد [۲۱]. به همین منظور نیاز به ارتقا دانسته‌های بیولوژیکی قبل از استفاده کموکین‌ها به عنوان اقدامات درمانی نکته‌ای درخور اهمیت می‌باشد و دانستن مراحل سلولی مولکولی دخیل در تنظیم انفارکتوس ممکن است منجر به یافتن راهی جهت دستکاری‌های اختصاصی با هدف بهینه کردن ترمیم انفارکتوس قلب گردد [۲۲].

ترمیم و بازسازی معیوب و ناقص پس از انفارکتوس در بیمارانی که از سکته قلبی حاد رنج می‌برند منجر به نارسایی قلبی و سرانجام مرگ خواهد شد. ترمیم و بازسازی بطن چپ متعاقب انفارکتوس میوکارد در واقع انعکاسی از وسعت تغییرات ناشی از ایسکمی است و همچنین به طور ثانویه بستگی به کیفیت روند ترمیم نیز دارد [۲۳].

از آن جا که کموکین‌ها نقش حیاتی در ترمیم انفارکتوس از طریق تأثیر بر سلول‌های هماتوپوئتیک و سلول‌های مستقر در محل را دارند، دانستن ساز و کارهای افزایش یا کاهش کموکین‌ها و وضوح ساز و کار التهاب جهت انتخاب هدف‌های اختصاصی درمانی از طریق دستکاری در افزایش، کاهش یا مهار آنها برای بهینه کردن ترمیم و بازسازی میوکارد بسیار با ارزش است [۲۴].

در سال‌های اخیر، شواهد زیادی مبنی بر نقش حیاتی این دو کموکین (IP-10 و SDF-1α) در پاتوزنز آترواسکلروز و MI به اثبات رسیده است. اهمیت تلاش در راستای افزایش دانسته‌ها درباره کموکین‌ها نه تنها از نظر بالا بردن درک این بیماری‌ها مهم است بلکه از جنبه یافتن بیو مارکرهایی جهت تشخیص این بیماری‌ها و نیز یافتن راهکارهای درمانی از طریق استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی مهارکننده این کموکین‌ها نیز در خور توجه می‌باشد [۵].

دقایقی بعد از شروع ایسکمی میوکارد تغییرات غیرقابل بازگشت در میوسایت‌ها پدیدار می‌شود. مرگ سلولی در اثر نکروز باعث آزادسازی محتویات درون سلولی و شروع یک پاسخ التهابی شدید از طریق فعال‌سازی

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-10-30]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.2.5.4]

مکانیسم ایمنی ذاتی می‌شود، سپس آبشار التهابی باعث پاکسازی بافت اینفارکته از سلول‌های مرده گردیده و از طرف دیگر باعث ترمیم و جایگزینی بافت آسیب دیده با اسکار نیز می‌شود. بنابراین بازسازی قلب به دنبال MI با پاسخ التهابی در تعامل تنگاتنگ می‌باشد [۸].

بر اساس نتایج بدست آمده در این تحقیق افزایش سطح سرمی SDF-1α به طور آهسته‌ای در ۲۴ ساعت پس از شروع سکته آغاز شده و طی ۷۲ ساعت به اوج خود می‌رسد. این سطح بیان SDF-1α، بدون کاهش معنی‌دار تا روز ۲۸ پس از ایجاد انفارکتوس ادامه پیدا می‌کند. طی ۱۰ سال اخیر، چندین مطالعه نقش SDF-1α در پروسه ترمیم قلب و نیز بیان این کموکین را در میوکارد دچار انفارکتوس در مدل حیوانی کوچک در موش و موش صحرایی به اثبات رسانیده‌اند [۲۶-۲۵، ۱۷]. Shiba و همکاران اعلام کردند SDF-1α در هنگام آسیب عروقی به صورت واضح افزایش می‌یابد [۲۷]. Andreas Schobar و همکاران گزارش نمودند سطح بالای سرمی SDF-1α در حالت بالینی همراه با بیماری‌های پایدار عروق کرونر دیده می‌شود و در مدل حیوانی آسیب عروقی به وسیله سیم در موش، بیشترین میزان افزایش سطح سرمی SDF-1α یک روز پس از ایجاد آسیب عروقی دیده می‌شود [۱۹].

Wei و همکاران اعلام کردند میزان بیان m - RNA در مورد کموکین SDF-1α در عضله قلب که دچار انفارکتوس شده است، ۲ ساعت پس از ایجاد انفارکتوس تجربی در سگ کاهش می‌یابد و در روز هفتم پس از انفارکتوس دچار افزایش می‌شود و این میزان افزایش یافته، تا روز ۲۸ ادامه پیدا می‌کند [۲۸]. ولی تفاوت مطالعه Wei با مطالعه حاضر در این بود که تعداد نوبت‌های نمونه‌گیری در مطالعه Wei محدود به ۳ زمان (۲ ساعت، ۷ و ۲۸ روز پس از انفارکتوس) شده بود.

در این مطالعه، سطح سرمی IP-10 در گروه انفارکتوس تجربی در مقایسه با دو گروه دیگر در ساعت دوم پس از ایجاد انفارکتوس افزایش چشمگیری نشان می‌دهد و هر چند که در ساعت۲۴ پس از انفارکتوس شروع به کاهش اندکی می‌کند، ولی این بالا بودن سطح بیان کموکین IP-10 به صورت معنی‌دار علاوه بر ساعت دوم در ساعات ۲۴ و ۷۲ پس از انفارکتوس هم دیده می‌شود و سرانجام در روز ۷ و ۲۸ پس از انفارکتوس بتدریج شروع به بازگشت به سطح پایه می‌کند.

Frangogiannis در مطالعه خود بر روی مدل تجربی اندوتوکسمیا در سگ نشان داد که بیشترین سطح بیان IP-10، ۶ ساعت پس از تزریق اندوتوکسین به ثبت رسیده و پس از ۲۴ ساعت سطح IP-10 به میزان پایه خود بر می‌گردد [۲۹]. وی در مطالعه دیگری پس از ایجاد انفارکتوس به صورت تجربی در موش، اعلام کرد اوج میزان بیان IP-10 ۱ تا ۳ ساعت پس از ایجاد انفارکتوس دیده شده و ۱۰ ساعت پس از ایجاد انفارکتوس این میزان به سطح پایه خود برگشته است [۳۰].

در مقایسه نتایج بدست آمده در مورد سطح بیان در مطالعه حاضر با تحقیقات مشابه ذکر شده، اختلاف اندک بین نتایج حاصله از تحقیقات بر روی مدل حیوان آزمایشگاهی بزرگ (سگ) با مدل کوچک (موش) در الگوی افزایش و کاهش این دو کموکین (IP-10 و-SDF 1α) را می‌توان به علت تفاوت اندازه این دو مدل حیوانی دانست، بدین ترتیب که اگر اندازه حیوان افزایش پیدا کند اندازه ناحیه اینفارکته و نیز زمان لازم برای مراحل مختلف روند التهاب افزایش می‌یابد [۳۱].

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.2.5.4]

از آن جا کـه در ایـن تحقیـق حیوانـات فاقـد هرگونـه بیماری زمینه‌ای بوده و نیز متعاقب ایجاد سکته هیچگونـه اقدام درمانی صورت نپذیرفته، و روند التهاب به صورت بکر و خالی از تداخلات ناشـی از دارودرمـانی نمایـان گردیـده است، نتایج حاصله جهت یافتن حقایقی مهـم در خـصوص الگوی تغییـرات کمـوکین‌هـای SDF1-α بـه عنـوان یـک کموکین رگزا و IP-10 به عنوان یک کموکین ضد رگزا بـه منظور استفاده بجا از آنتـی‌بـادی‌هـای مهارکننـده، بـسیار ارزشمند می‌باشد. Frangogiannis متعاقب تحقیقات خـود در این مورد اعلام کرد، افزایش فـاکتور ضـدرگزا IP-10 در ساعات اول متعاقب آسیب‌ها ممکن است باعث جلـوگیری از رگزایی و جایگزینی بافت فیبروزه به صـورت زود هنگـام در محل ضایعه انفارکتوس شود و تشکیل رگ‌های جدید و جایگزینی بافت فیبروز را تا پاکسازی کامل میوکارد آسیب دیده از سلول‌های مرده به وسیله فاگوسیت و نیـز تـشکیل ماتریکس موقتی اولیه غنی از فیبرین به تأخیر می‌اندازد تا بافت ماتریکس فیبرینی پایـه مـوقتی لازم جهـت حمایـت بافت گرانوله تشکیل شـود و کـاهش بیـان mRNA ی ژن IP- 10 پـس از گذشـت ۲۴ سـاعت از خونرسـانی مجـدد (reperfusion) در طول فاز ترمیم اجازه تـشکیل رگ‌هـای جدید در ناحیه به عنوان یک رونـد حیـاتی جهـت تـرمیم انفارکتوس را فراهم می‌آورد [۲۴-۲۳].

با مقایسه الگوی افزایش و کاهش IP-10 با SDF-1α با یکدیگر می‌توان چنین نتیجـه‌گیـری کـرد کـه در سـاعات اولیـه پـس از ایجـاد انفـارکتوس، افـزایش IP-10 باعـث جلوگیری از رگ‌زایی زود هنگام و تعویق آن تا پاک‌سـازی و آماده‌سازی بافت مـی‌گـردد و پـس از ۲۴ سـاعت شـروع کـاهش سـطح IP-10 همزمـان بـا شـروع افـزایش سـطح SDF-1α به عنوان یک کموکین رگزا می‌باشد به نحوی که در ۷۲ ساعت پس از ایجاد انفارکتوس، سطح SDF-1α بـه بیشترین میزان خود رسیده و این در حالی است که IP-10 با کاهش سطوح خود فرصت شروع فعالیت‌هـای رگ‌زایـی را پس از پاکسازی به SDF-1α می‌دهد. در مرحله بعـد در روزهای ۷ و ۲۸ پس از ایجاد انفارکتوس سـطح IP-10 بـه سطح پایه خود بازگشته، تـا باعـث جلـوگیری از آنژیـوژنز زخم و خراب شدن روند التیـام و تـرمیم میوکـارد آسـیب دیده نگردد. این در حالی است که شاید بتـوان گفـت بـالا بودن سطح SDF-1α هنوز حکایت از ادامه یـافتن فعالیـت رگزایی این کموکین‌ها داشته است.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج بدست آمده در این تحقیق و با توجـه به یافت شدن نقاط کاهش و افزایش این دو کموکین مهـم بر اساس الگویی که طی این شبیه‌سـازی سـکته قلبـی در سگ بدست آمده، اکنون می‌توان درک بهتـری نـسبت بـه آنچـه کـه در پـاتوفیزیولوژی سـکته قلبـی در انـسان رخ می‌دهد، به صورت دستکاری نشده و بکر بدست آورد و بـر اسـاس نقـاط اوج، کـاهش یـا افـزایش SDF-1α بـا نقـش رگزایی و IP-10 با نقش ضـدرگزایی بدسـت آمـده در ایـن تحقیق می‌توان از اندازه‌گیری آنهـا بـه عنـوان بیـو مـارکر جهت پیش‌بینی وضعیت ترمیم و رگزایی بافت اینفارکته و پیش‌آگهی بیماری استفاده کرد. از طرفی دیگر، با اسـتفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی مهارکننده این دو کمـوکین در زمان‌های مناسب با دستکاری‌های حساب شـده، در زمـان مناسب، آنژیوژنز بافت آسیب‌دیده را مهـار، تـسریع، یـا بـه تعویق انداخت تا با کنترل روند التهاب علاوه بر بهبود روند تـرمیم از بازسـازی نامناسـب و متعاقـب آن گـشادشدگی بطـن‌هـا کـه مهـم‌تـرین عامـل مـرگ پـس از MI اسـت، جلوگیری کرد.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.2.5.4]

References

[1] De Maio VJ, Millard W, Gant PT, Burgwin DH, Curry G. Epidemiology and survival for prehospital cardiac arrest in an advanced life support system: The Calgary experience. *CJEM* 2000; 2: 175-8.

[2] Magda K, Buddhadeb D, Greg H, Yiru G, Marcin W, Marcin M, et al. Cells Expressing Early Cardiac Markers Reside in the Bone Marrow and are mobilized into the peripheral blood after myocardial infarction. *Circ Res* 2004; 95: 1191-9.

[3] Engler RL, Dahlgren MD, Morris DD, Peterson MA, Schmidt GW. Role of leukocytes in response to acute myocardial ischemia and reflow in dog. *Am J Physiol* 1986; 314-23.

[4] Engler RL.Free radical and granulocyte–mediated injury during myocardial ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1989; 10: 19-23.

[5] Vincent B, François M, Sabine S. The specific role of chemokines in atherosclerosis. Thrombosis and Haemostasis 2007; 714-21.

[6] Frangogiannis NG. Chemokines in the ischemic myocardium: from inflammation to fibrosis. *Inflamm Res* 2004; 53: 585–95.

[7] Minami M, Satoh M. Chemokines and their receptors in the brain: Pathophysiological roles in ischemic brain injury. *Life Sci* 2003; 74: 321–7.

[8] Frangogiannis NG .Chemokines in ischemia and reperfusion. *Thromb Haemost* 2007; 97: 738-47.

[9] Salvucci O, Yao L, Villalba S. Regulation of endothelial cell branching morfoenesis by endogenous chemokine stromal-derived factor-1. *Blood* 2002; 99: 2703-11.

[10] Kucia M, Reca R, Miekus K, Wanzeck J, Wojakowski W, Janowska-Wieczorek A, Ratajczak J, et al. Trafficking of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis. *Stem Cells* 2005; 23(7): 879-94.

[11] Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, Lahav M, Peled A, Habler L, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. *Nat Immunol* 2002; 3(7): 687-94.

[12] Yamaguchi J, Kusano KF, Masuo O, Kawamoto A, Silver M, Murasawa S, et al. Stromal cell-derived factor-1 effects on ex vivo expanded endothelial progenitor cell recruitment for ischemic neovascularization. *Circulation* 2003; 107(9): 1322-8.

[13] Rothenbacher D, Müller-Scholze S, Herder C, Koenig W, Kolb H. Differential expression of chemokines risk of stable coronary heart disease and correlation with established cardiovascular risk markers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(1): 194-9.

[14] Aukrust P, Yndestad A, Smith C, Ueland T, Gullestad L, Damås JK. Chemokines in cardiovascular risk prediction. *Thromb Haemost* 2007; 97(5): 748-54.

[15] Mathur A, Martin JF.Stem cell and repair of the heart. *Lancet* 2004; 364: 183-92.

[16] Laflamme MA, Murry CE. Regenerating the heart. *Nat Biotechnol* 2005; 23: 845-56.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.2.5.4]

[17] Pillarisetti K , Gupta SK. Coloning and relative expression analysis of rat stromal cell derived factor-1 (SDF-1)1: SDF-1 alpha mRNA is selectively induced in rat model of myocardial infarction. Circulation 2001; 25(5): 293-300.

[18] Hassanshahi Gh, Jafarzadeh A, Ghorashi Z, Zia Sheikholeslami N, Dickson AJ. Experssion of IP-10 Chemokine is Regulated by Pro-inflammatory Cytokines in Cultured Hepatocytes. Iran J Allergy Asthma Immunol 2007; 6(3): 115-121. [Farsi]

[19] Andreas S, Sandra K, Michael L, Elisa A, Christian W. Crucial Role of Stromal Cell–Derived Factor-1 in Neointima Formation After Vascular Injury in Apolipoprotein E–Deficient Mice. Circulation 2003;108:2491.

[20] Kazemi S, Tabatabaei Naeini AT, Mansouri H. Histomorphological and angiogenesis observations in the heart of the male puppy following ligation of the paracronal artery. *J Appl Anim Res* 2009; 36(1): 77-80.

[21] Frangogiannis NG, Smith CW, Entman M. The inflammatory response in myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 2002; 53(1): 31-47.

[22] Ren G, Dewald O, Frangogiannis NG. Inflammatory mechanisms in myocardial infarction. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2003; 2(3): 242-56.

[23] Frangogiannis NG, Entman M L. Chemokines in Myocardial Ischemia. Trends in Cardiovascular Medicine 2005; 15(5): 163-169.

[24] Frangogiannis NG. The role of the chemokines in myocardial ischemia and reperfusion. *Curr Vasc Pharmacol* 2004; 2(2): 163-74.

[25] Askari AT, Unzek S, Popovic ZB, Goldman CK, Forudi F, Kiedrowski M, et al. Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *Lancet* 2003; 362(9385): 697-703.

[26] Abbott JD, Huang Y, Liu D, Hickey R, Krause DS, Giordano FJ. Stromal cell-derived factor-1alpha plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury. *Circulation* 2003; 110(21): 3300-5.

[27] Shiba Y, Takahashi M, Yoshioka T, Yajima N, Morimoto H, Izawa A, et al. M-CSF Accelerates Neointimal Formation in the Early Phase After Vascular Injury in Mice. *Arth Thromb Vas Biol* 2007; 27: 283-91.

[28] Wei YJ, Tang Y, Li J, Cui CJ, Zhang H, Zhang XL, et al. Coloning and expression pattern of dog SDF-1 and the implications of altered expression of SDF-1 in ischemic myocardium. *Cytokine* 2007; 40(1): 52-9.

[29] Frangogiannis NG, Leonardo H, Mendoza C, Wayne S, Lloyd H.Induction of the synthesis of the C-X-C chemokine interferon-γ-inducible protein-10 in experimental canine endotoxemia. *Cell Tissue Res* 2000; 302: 365-76.

[30] Frangogiannis NG. The immune system and cardiac repair. *Pharmacological Research* 2008; 58(2): 88-111.

[31] Dewald O, Ren G, Duerr G, Zoerlein M, Klemm C, Gersch, et al. Mice and Dogs:Species-Specific Differences in the Inflammatory Response Following Myocardial Infarction. *Am J Path* 2004; 164(2): 665-77.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.2.5.4]

Evaluation of the Changes Pattern in Serum Levels of SDF-1α and IP-10 in Dogs Animal Model of Experimental Myocardial Infarction

S.R. Ghalebi[1], G.H. Hassanshahi[2], S.A. Tabatabai Naini[3], A. Esmaeili Nadimi[4], R. Vazirinejad[5], M. Rezaeian[6], A. Shamsizadeh[7], F. Akrami Mohajeri[8]

Received: 23/12/2010 Sent for Revision: 01/02/2011 Received Revised Manuscript: 18/04/2011 Accepted: 16/08/2011

Background and Objectives: Since chemokines expression is one of the most inflammatory responses to injury in the myocardium, this project was aimed to find out the pattern of expression of SDF-1α and IP-10 in dog model of experimental ischemia to extend the results of this model to clinical applications.

Material and Methods: In this experimental study eighteen male dogs aged (6 - 12 months), were randomized in three groups. 1: infarction, Left Anterior Descending Coronary Artery (LAD) was ligated. 2: sham, received the same surgical procedure, excluding LAD ligation. 3: control, was held intact in the same condition. Blood samples were harvested 24 hours before operation, at the time of ligation, 2, 24 and 72 hours and 7 and 28 days after ligation in all groups and serum level of these chemokines was measured by means of ELISA test.

Results: In infarction group the serum level of IP-10 was significantly increased ($p \leq 0.05$) at the 2, 24 and 72 hours after MI and reached at peak after 2 hours. In this group, serum level of SDF-1α at 24 and 72 hours and 7 and 28 days after MI was significantly increased ($p \leq 0.05$). The peak of increase was seen in the 72 hours after MI.

Conclusion: Upregulation of angiostatic factors, such as IP-10, in the first few hours following injury may inhibit premature angiogenesis. Suppression of IP-10 synthesis during the healing phase may allow formation of the wound neovessels, whereas high plasma levels of SDF-1α are clinically associated with start of angiogenesis activities.

Key word: SDF-1α, IP-10, Experimental MI, Dog, Chemokine

Funding: This research was funded by both Rafsanjan University of Medical Sciences and Faculty of Veterinary Medicine of Shiraz University.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: The Ethical Committee of Rafsanjan University of Medical Sciences approved the study.

How to cite this article: Ghalebi S.R, Hassanshahi G.H, Tabatabai Naini S.A, Esmaeili Nadimi A, Vazirinejad, Rezaeian M, Shamsizadeh A, Akrami Mohajeri F. Evaluation of the Changes Pattern in Serum Levels of SDF-1α and IP-10 in Dogs Animal Model of Experimental Myocardial Infarction. *J Rafsanjan Univ Med scie* 2012; 11(2): 93-. [Farsi]

1- Resident of Dept. of Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
2- Associate Prof., Dept. of Microbiology , Molecular Medicine Research Center, Faculty of Medicine, University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
(Corresponding Author) (0391) 5234003, Fax:(0391) 5225209, E-mail: ghassanshahi@gmail.com
3- Prof., of Dept. of Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
4- Associate Prof., Dept. of Internal medicine, School of Medicine, Occupational Environmental Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
5- Associat Prof., Dept. of Social Medicine, School of Medicine, Occupational Environmental Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
6- Prof., Dept. of Social Medicine, School of Medicine, Occupational Environmental Research Center, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
7- Associate Prof., Dept. of Physiology, Faculty of Medicine , University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran
8- Assistant Prof., Dept. of Social Medicine, Faculty of Medicine , University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1391.11.2.5.4]