اثر تجویز مکرر سیانید به رت برمقاومت قلب مجزا شده حیوان در برابر ایسکمی

دکتر داریوش شکیبایی* ؛ دکتر مهدی نعلینی**؛ دکتر علی‌اکبر نجاتی صفا***

چکیده :

سابقه و هدف : *با توجه به اینکه بیماری‌های ایسکمی قلبی یکی از شایع‌ترین عوامل مرگ و میر در دنیای امروز به‌شمار می‌روند ، شناسایی روش‌هایی که قلب را در برابر ایسکمی محافظت می‌کنند، بسیار با اهمیت است. مکانیسم های تطابقی متعددی در این خصوص شناسایی شده که بعضاً توسط مهار متابولیک در سطح سلولی القا گردیده اند. با توجه به اینکه سیانید یک مهارکننده متابولیک قوی است و موجب مهار آنزیم سیتوکروم اکسیداز و تنفس‌سلولی می‌گردد، هدف مطالعه حاضر بررسی این نکته است که به‌کارگیری سیانید تا چه میزان درافزایش مقاومت قلب نسبت به ایسکمی مؤثر می‌باشد؟*

موادو روش‌ها : *مطالعه حاضر به روش تجربی روی رت‌های نر بالغ دردو گروه تست و کنترل صورت گرفت. درگروه تست حیوانات روزانه mg/kg ۱/۷ سیانید پتاسیم را از طریق داخل صفاقی به مدت ۳۵ روز متوالی دریافت داشتند. درگروه کنترل به همان میزان سالین نرمال تجویز گردید. سپس قلب کلیه حیوانات طبق روش لانگندورف مجزاشدند و هریک سه مرحله کنترل اولیه ، دوره ایسکمی (با کاهش پرفیوژن به ۴۰٪ میزان اولیه) و بازگشت به پرفیوژن آزاد را گذراندند. برای بررسی آماری از آزمون t جفت‌نشده استفاده شد.*

یافته‌ها: *نتایج نشان داد که میزان جریان مایع کرونر ، فشار بطن چپ LVP و قابلیت انقباضی dp/dt درمرحله اول و همچنین وزن قلب‌ها در دو گروه تفاوت معناداری نداشتند، اما درمرحله ایسکمی درصد تغییرات LVP و dp/dt نسبت به حالت اولیه درگروه‌تست (۲/۸۸ ± ۳۱/۸ – و۲/۵۳ ± ۴۴/۳۲ -) نسبت به‌گروه‌کنترل(۵/۱۹ ± ۵۵/۲۹ –و۴/۷۳ ± ۶۰/۴۸ -) به طور معناداری تفاوت داشتند(P<۰/۰۰۵). در مرحله سوم نیز درصد تغییرات درگروه تست (۴/۵۹ ± ۱۱/۴۹ و ۴/۲۴ ± ۱۰/۲۸) به طور معناداری با گروه کنترل (۷/۶۲ ± ۸/۱۲ – و۷/۱۳ ± ۹/۱۹ -) متفاوت بود(P< ۰/۰۵) .*

بحث : *این نتایج حاکی از حفظ مناسب تر عملکرد قلب درطول دوره ایسکمی و بازگشت پرفیوژن آزاد در گروه تست نسبت به گروه کنترل می باشد که احتمالاً از طریق تأثیر سیانید در مهار متابولیک و تحریک مکانیسم‌های مقاوم‌سازی داخل سلولی‌صورت‌گرفته است . درمجموع به نظرمی‌رسد که سیانید عامل مناسبی برای القای مقاوم سازی قلبی نسبت‌به ایسکمی‌بوده‌است. مطالعات‌تکمیلی‌به‌منظورروشن‌شدن‌مکانسیم‌های دقیق‌سلولی ومولکولی‌دراین‌خصوص‌پیشنهادمی‌گردد.*

کلیدواژه‌ها : *سیانید، ایسکمی، قلب مجزا شده ، فشار بطن چپ ، حفاظت قلبی .*

---

* عضو هیأت علمی گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی کرمانشاه.

پزشک مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه * پزشک عمومی.

* **عهده دار مکاتبات:** کرمانشاه، باغ ابریشم ، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، آزمایشگاه تحقیقاتی فیزیولوژی قلب .

Email: d-shackebaei@yahoo.com

مقدمه :

بیماری‌های ایسکمی قلب یکی از شایع‌ترین عوامل مرگ و میر و ایجاد ناتوانی در دنیای امروزبه شمار می‌روند (۱و۲). با توجه به اینکه قلب عضوی حساس به هیپوکسی است(۳). شناسایی روش‌هایی که آن را در برابر هیپوکسی محافظت می‌کند ، بسیار با اهمیت است. از جمله این روش‌ها تطابق است . درخصوص تطابق بیولوژیک نسبت به هیپوکسی ناشی از ارتفاعات زیاد، مطالعات متعددی صورت گرفته است . از جمله نشان داده شده که تحت چنین شرایطی ظرفیت بستر عروق کرونرتا دو برابر افزایش و توانایی و راندمان سیستم تأمین انرژی قلبی نیز افزایش می‌یابد . در واقع چنین قلبی ۴۰-۳۰ درصد کمتر از حدعادی اکسیژن مصرف می‌کند، اما فعالیت نرمال دارد . با توجه به این نکات استفاده از این روندهای‌تطابقی در پیشگیری از بیماری‌هایی همچون ایسکمی قلبی پیشنهادشده است(۴). یکی ازمهم‌ترین روندهای سازگاری قلبی ، مکانیسمی‌موسوم‌به(IPC Ischemic Preconditioning)می‌باشد(۵). دراین پدیده دوره‌های کوتاه‌مدت و تکراری ایسکمی موجب حفاظت موقت قلبی در برابر ضایعات ناشی از دوره‌های طولانی ایسکمی بعدی می‌گردد و درمجموع مقاومت قلب را نسبت به ایسکمی‌های طولانی‌مدت بعدی افزایش می‌دهد(۸-۵). همچنین درمطالعه روی قلب رت‌ها مشاهده شده که اثرهای محافظتی متابولیک و انقباضی مشابه آنچه در IPC رخ می‌دهد، با استفاده از مهار متابولیک حاصله از دوره‌های کوتاه‌مدت مواجهه با سیانید به‌وجود آمده است(۵). با توجه به اینکه ترکیبات سیانید با آهن موجود در هم سیتوکروم‌های سلولی واکنش می‌دهد و با مهار تنفس سلولی منجر به نوعی هیپوکسی سلولی می گردد(۱۲-۹)، آیا می‌توان با استفاده از این مهارکننده متابولیک تاثیرات محافظتی ذکرشده را در کاردیومیوسیت‌ها القا نمود؟ در واقع هدف‌مطالعه حاضر بررسی این احتمال است که به‌کار گیری ظرفیت‌های تطابقی کاردیومیوسیتها با استفاده از سیانید تا چه میزان در افزایش مقاومت قلب نسبت به ایسکمی مؤثر می باشد؟

مواد و روش‌ها:

دراین مطالعه که به روش تجربی و با رعایت استانداردهای کار با حیوانات صورت گرفت ، از رت‌های نر بالغ نژاد N- MARI با وزن ۳۰۰ – ۲۵۰ گرم استفاده شدکه به صورت تصادفی به دو گروه تست و کنترل تقسیم شدند. حیوانات گروه تست (n=۳۲) روزانه به میزان mg/kg ۱/۷سیانید پتاسیم از طریق داخل صفاقی به مدت ۳۵ روز متوالی دریافت داشتند (این دوز دریک مطالعه راهنما به‌دست آمده بود و معادل ۱۷٪ مقدار LD50 سیانید در رت می‌باشد)(۱۳). درگروه کنترل با توجه به سایر مطالعات مشابه تعداد ۱۰حیوان تحت تزریق داخل صفاقی سالین نرمال با حجم و مدت زمان مساوی قرار گرفتند . پس از طی دوره مذکور بلافاصله هریک از حیوانات ابتدا با اتر و اکسیژن بیهوش‌شده و سپس قفسه سینه آن‌ها باز می‌شد. قلب به سرعت خارج می‌شد و به درون محلول لاک صفر تا چهار درجه سانتی‌گراد وارد می‌گشت . قلب که دراین مرحله از ضربان باز می‌ایستاد ، به سرعت از طریق

آئورت و مطابق روش لانگندورف تحت پرفیوژن با محلول لاک قرار می‌گرفت(محتویات محلول لاک برحسب گرم درصدمیلی لیتر: NaCl ۰/۹ ، KCl۰/۰ ۴۲، CaCl2۰/۰ ۲۴، NaHC03 ۰/۰۱۵، ۰/۱ Glucose). pH محلول در حد ۷/۴۵ –۷/۳۵ ، حرارت آن ۳۷ درجه سانتی‌گراد و فشار آن در حدود ۶۰میلی‌متر جیوه تنظیم می‌گردید. دراین مرحله جهت اندازه‌گیری‌فشاربطن‌چپ(Left L.V.P=Ventricular Pressure) یک بالن کوچک به حجم حدوداً ۰/۰۵ میلی‌لیتر از طریق دهلیز چپ به بطن چپ وارد می‌شد. این بالن از طریق یک Pressure Transducer به کوپلر Strain gauge و از این طریق به فیزیوگراف متصل بود. علاوه بر آن با استفاده از فشار بطن چپ و به وسیله یک Differentiator coupler میزان قابلیت انقباضی بطن چپ (dp/dt) نیز سنجش می‌شد.

همچنین الکترودهای ظریفی بر سطح قلب قرار داده‌می‌شدکه از طریق Hi – gain coupler متصل‌شده به فیزیوگراف ، الکتروکاردیوگرام را ثبت نماید. به‌منظور اندازه‌گیری میزان جریان مایع کرونر(C.S.F.=coronary solution Flow) نیز از یکDrop counterکه درسطح‌زیرین‌قلب‌قرارمی‌گرفت و از طرف دیگر به فیزیوگراف اتصال داشت، استفاده می‌گردید.

پروتکل آزمایش به این ترتیب بودکه هریک از قلب‌هاپس از مجزاشدن سه مرحله ذیل را می گذراندند: مرحله اول که در آن عملکرد طبیعی قلب تحت پرفیوژن آزاد مایع به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه ثبت می شد (۱۴) (مرحله کنترل). مرحله دوم که درآن میزان پرفیوژن مایع به ۴۰ ٪ مقدار اولیه کاهش داده می‌شد و قلب را به مدت ۳۰ دقیقه درشرایط ایسکمی قرار می‌داد (مرحله ایسکمی) (۱۶-۱۵) و مرحله سوم که مجدداً پرفیوژن آزاد مایع برقرار می‌شد و عملکرد قلبی به‌مدت ۳۰ دقیقه ثبت می‌گردید (مرحله بازگشت پرفیوژن). (۱۴،۱۵و۱۷). پارامترهای مختلف قلبی درکلیه این مراحل ثبت می‌شد. میزان تغییرات هریک از پارامترها در هر نمونه ، مشخص و سپس میانگین آن‌ها در دو گروه تست و کنترل با یکدیگر مورد مقایسه و بررسی قرار گرفتند. علاوه بر پارامترهای مختلف قلبی ، میانگین وزن قلب حیوانات و میانگین نسبت وزن قلب به وزن بدن در دو گروه نیز مشخص شد و موردبررسی قرار گرفت. برای مقایسه نتایج از آزمون Tزوج‌نشده استفاده شد.

یافته‌ها:

مقادیر متوسط وزن حیوانات دردو گروه تست و کنترل (۵/۸ ± ۲۸۶ گرم و ۸/۵ ± ۲۸۸ گرم) ، وزن قلب (۲۹ ۰/۰± ۱/۳۲ گرم و ۵۷ ۰/۰ ± ۱/۲۸ گرم) و نسبت وزن قلب به وزن بدن در دو گروه تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند.

نمونه‌ای از پارامترهای مختلف قلبی ثبت شده در دو گروه تست و کنترل درشکل۱ و مقادیر پارامترهای مختلف قلبی نیز در ضمن مراحل سه گانه آزمایش در دو گروه ، در جدول ۱ نشان داده شده است .

درمرحله اول ، میانگین تعداد ضربانات قلبی درگروه تست به طور معناداری بیش از گروه کنترل بود ($P< ۰/۰۵$)، درصورتی که در سایر پارامترها تفاوت

جدول۱- میانگین مقادیر پارامترهای مختلف قلبی درمراحل سه‌گانه مطالعه دردو گروه تست و کنترل.

مراحل‌وگروههای آزمـــــــایش / پارامترهای قلبی	مرحله اول (کنترل اولیه)		مرحله دوم (ایسکمی)		مرحله سوم (بازگشت پرفیوژن)	
	گروه تست	گروه کنترل	گروه تست	گروه‌کنترل	گروه تست	گروه کنترل
تعداد ضربان قلب (Beat/min)	۲۲۲/۱۱ ± ۸/۰۴ *	۱۸۸/۸۲ ± ۱۳/۰۳	۱۴۳/۳۲ ± ۷/۴۵	۱۴۳/۸۳ ± ۱۳/۳۶	۱۹۷/۷۲ ± ۹/۰۰	۱۹۴/۴۰ ± ۱۴/۲۳
فشار بطن چپ (mmHg)	۷۳/۷۴ ± ۴/۷۷	۶۵/۰۱± ۶/۲۷	۴۹/۳۲ ± ۲/۴۰ ***	۲۸/۲± ۴/۵۹	۸۱/۲۷ ± ۴/۳۸ **	۵۶/۴۳ ± ۳/۹۶
قابلیت انقباضی (mmHg/sce)	۲۵۵۳± ۱۲۸	۲۰۸۰ ± ۱۶۴	۱۳۸۲ ± ۶۷ ***	۸۰۴ ± ۱۱۶	۲۸۳۱± ۱۷۶ **	۱۸۲۳ ± ۱۳۱
جریان مایع کرونر (Drop/min)	۱۰۴/۲۲ ± ۵/۳۳	۹۷/۶۱ ± ۷/۱۷	۴۰/ ۵۸ ± ۱/۸۰	۴۰/۴۸ ± ۲/۶۰	۸۷/۸۴ ± ۴/۵۸	۸۸/۴۸ ± ۷/۸۹

*P<0.05.001 ** P<0.005 *** P<001

گـــــروه تســـــت گـــــروه کنتـــــرل

ECG

CSF

LVP

Dp/dt

مرحله بازگشت پرفیوژن مرحله ایسکمی مرحله کنترل مرحله بازگشت پرفیوژن مرحله ایسکمی مرحله کنترل

شکل ۱- ثبت پارامترهای مختلف قلبی دریک نمونه از قلبهای مجزا شده در گروه تست و کنترل.

معناداری مشاهده نگردید. درمرحله دوم ، میانگین پارامترهای قلبی فشار بطن چپ (LVP) و قابلیت انقباضی آن(dp/dt) به طور معناداری درگروه تست بیشتر از گروه کنترل بود (P< ۰/۰۰۱).

جدول ۲ – میانگین درصد تغییرات پارامترهای مختلف قلبی درمرحله دوم نسبت به مرحله اول درگروه‌های تست و کنترل.

گروههای‌آزمایشی / پارامترهای قلبی	گروه تست	گروه کنترل	نتیجه آمون
تعداد ضربان قلب	-۳۵/۳۰ ± ۲/۳۳	-۲۴/۰۷ ±۵/۴۸	P<۰/۰۵
فشار بطن چپ	- ۳۱/۸ ±۲/۸۸	-۵۵/۲۹ ± ۵/۱۹	P<۰/۰۰۱
قابلیت انقباضی	-۴۴/۳۲ ± ۲/۵۳	-۶۰/۴۸ ± ۴/۷۳	P<۰/۰۰۵
جریان مایع کرونر	-۶۰/ ۵۹ ± ۰/۸۵	-۵۸/۱۰ ±۱/۵۸	NS

جدول ۳ – میانگین درصد تغییرات پارامترهای مختلف قلبی درمرحله سوم نسبت به مرحله اول درگروه‌های تست و کنترل.

گروههای‌آزمایشی / پارامترهای قلبی	گروه تست	گروه کنترل	نتیجه آمون
تعداد ضربان قلب	-۱۱/۱۷ ± ۲/۲۰	۵/۱۳ ± ۸/۰۶	NS
فشار بطن چپ	۱۱/۴۹ ± ۴/۵۹	-۸/۱۲ ± ۷/۶۲	P<۰/۰۵
قابلیت انقباضی	۱۰/۲۸ ± ۴/۲۴	- ۹/۱۹ ± ۷/۱۳	P<۰/۰۵
جریان مایع کرونر	- ۱۴/۷۰ ± ۲/۴۱	-۹/۶۳ ± ۴/۶۷	NS

درمرحله سوم نیز میانگین پارامترهـای LVP و dp/dt درگروه تست به طور معناداری بیش از گروه کنتـرل بود(P < ۰/۰۰ ۵).

از طرف دیگر تغییرات پارامترهای مختلف قلبـی در ضمن ایسکمی نسبت بـه مرحلـه اول نشـان داد که درصد افت تعداد ضربانات قلبی به طور متوسـط درگروه تسـت بـه طـور معنـاداری بـیش از گـروه کنترل(۲/۳۳± ۳۵/۳ – دربرابـر ۴۸ /۵±۲۴/۰۷ –بـک P<۰/۰۵) ومیـانگین درصـد افـت LVPو dp/dt درگروه‌تسـت(۲/۸۸ ± ۳۱/۸۰ – و۲/۵۳ ± ۴۴/۳۲ –) بـــه‌طـــور معنـــاداری کمتـــر از گـــروه کنتـــرل (۵/۱۹ ±۵۵/۲۹– و۴/۷۳ ± ۶۰/۴۸– با۰/۰۰۵ >P)بود (جدول۲).

درصد تغییرات پارامترهای قلبی درمرحله سوم نسبت به مرحله اول درجدول ۳ مشاهده می‌گردد.

درصد افت تعـداد ضـربانات قلبـی درگـروه تسـت به‌طورمعناداری‌بیش‌از گروه کنترل (۲/۲۰ ± ۱۱/۱۷ – دربرابر۸/۰۶ ± ۵/۱۳ با ۰/۰۱ >P)بود و درحالی کـه تغییرات میزان جریان مایع کرونر در دو گروه معنادار نبود، درصد افت پارامترهـای LVP وdp/dt درگـروه کنترل (۷/۶۲ ± ۸/۱۲ – و۷/۱۳ ± ۹/۱۹ –) به‌طـور معناداری بـیش از گـروه تسـت (۵۹/ ۴ ±۱۱/۴۹ و ۲۴ / ۴ ± ۱۰/۲۸) بود (۰/۰۵ > P).

بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد که پارامترهای قلبی فشـار بطن چپ و قابلیت انقباضی آن بـا وجـودی کـه در

ابتدای آزمایش در دو گروه با یکدیگر تفاوت قابل‌ملاحظه‌ای نداشتند، اما در دوره ایسکمی و بازگشت‌پرفیوژن‌متعاقب آن ، این پارامترها که معرف عملکرد انقباضی قلب‌می‌باشند، در گروه تست به‌طور معناداری در وضعیت بهتری نسبت به گروه کنترل قرار داشتند. به‌عبارت دیگر گروهی که مقادیر اندکی سیانید مطابق پروتکل مذکور دریافت نموده‌اند، وضعیت مناسب‌تری از نظر حفظ فشار بطن چپ و قابلیت انقباضی آن در دوره ایسکمی و پرفیوژن متعاقب آن از خود نشان داده‌اند. این یافته‌ها بیانگر پاسخ بهتر قلبی دراین شرایط و احتمالاً وقوع درجاتی از سازگاری درقلب‌های‌گروه دریافت‌کننده سیانید می‌باشد. این نکته درسایر مطالعات نیز نشان داده شده که اگر چه قلب به عنوان یک عضو فعال متابولیک ، به حملات حاد هیپوکسی بسیار حساس است ، اما با ایجاد تطابق می‌تواند دوره‌های طولانی کمبود اکسیژن را تحمل‌کند(۳). همچنین این واقعیت مشخص شده است که قلب تطابق‌یافته می‌تواند با حفظ‌سطح برونده ، اکسیژن کمتری را مصرف نماید. به‌عبارت دیگر در طی تطابق بهره‌برداری از اکسیژن برای عملکرد انقباضی مؤثرتر می‌گردد(۴).

ازجمله مکانیسم‌های پیشنهادی دراین خصوص که توسط Chandel و همکاران ارائه شده بدین ترتیب است که توانایی مهار فعالیت متابولیک و مصرف ATP در ضمن هیپوکسی، می‌تواند منجر به مقاومت بیشترسلول‌ها در برابر فشارهای ناشی از هیپوکسی شدیدتر گردد. این تطابق هیپوکسیک احتمالاً ناشی از مهار نسبی انتقال الکترون در سطح میتوکندری است که به واسطه تأثیرات تنظیم‌کننده اکسیژن مولکولی بر آنزیم‌های کاتالیتیک سیستم انتقال الکترون انجام می‌شود. آنزیم سیتوکروم C اکسیداز که در آخرین مرحله انتقال الکترون میتوکندری عمل می‌کند، بنابرموقعیت ویژه خود می‌تواند محل عمده کنترل اکسیداسیون سلولی طی هیپوکسی باشد(۱۸). باتوجه به اثر مهاری سیانید بر آنزیم مذکور بعضاً این ماده به‌عنوان یک کاندیدای قابل‌قبول برای ایجاد IPC در سایر مطالعات مورد استفاده قرار گرفته است(۱۹،۵و۲۰)و درمطالعه حاضر نیز احتمالاً تغییرات عملکردی قلب درگروه تست ناشی از این تأثیرات تطابقی می‌باشد. دریکی از این مطالعات نشان داده‌شده که با استفاده از مهار متابولیک می‌توان تأثیرات حفاظتی ناشی از IPC را که از مکانیسم‌های مهم تطابق به ایسکمی است ، در میوکارد به‌وجود آورد. همچنین مشخص شده که این تأثیرات بدون نیاز به کاهش جریان کرونر و صرفاًبا استفاده از مهار متابولیک ناشی از سیانید می‌تواند به وقوع بپیوندد(۵). درخصوص تعداد ضربانات قلبی در گروه تست، باتوجه به اینکه تاکی‌کاردی یکی از عوارض شناخته‌شده قلبی ناشی از تجویز سیانید می‌باشد(۲۱)، به‌نظر می‌رسد که درمطالعه حاضر نیز تعداد بالاتر ضربانات قلبی درگروه تست به همین علت باشد.

به‌طورکلی درمطالعه‌حاضر، با وجود عدم‌تفاوت معنادار درمیزان جریان مایع کرونر ، وزن قلب‌ها و پارامترهای‌عملکردی قلب درمرحله ابتدایی آزمایش، حفظ مناسب‌تر عملکرد قلبی در طول دوره‌های ایسکمی و بازگشت پرفیوژن درگروه تست نشان‌دهنده درجاتی از تطابق دراین شرایط می‌باشد که احتمالاً از طریق تأثیر سیانید در مکانیسم‌های

متابولیک داخل سلولی ایجاد شده است . درمجموع این مطالعه نشان داد که سیانید می‌تواند به‌عنوان عاملی مناسب برای القای مقاوم‌سازی نسبت به ایسکمی درقلب مطرح باشد. باتوجه به اهمیت موضوع و مصارف احتمالی بالینی آن و همچنین برای مشخص‌شدن دقیق مکانیسم‌های سلولی و مولکولی دراین باره مطالعات تکمیلی‌پیشنهادمی‌گردد.

تشکر و قدردانی:

بدین‌وسیله از سرکارخانم‌ها دکترمریم الماسی، دکتر ثمینا رضوانی ، دکتر بهیه‌مرادی و دکتر روناک نعلینی که در انجام دادن مراحل مقدماتی این پروژه ما را یاری دادند، صمیمانه قدردانی به‌عمل می‌آید.

References:

1. Selwyn AP, Braunwald E. Ischemic heart disease: In: Braunwald E, Fauci AS, et al, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. NewYork : McGarw-Hill; 2001, P. 1399-1410.
2. Gersh BJ, Braunwald E, Bonow RO. Chronic coronary artery disease: In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, editors. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001, P. 1272-1363.
3. Rumsey WL, Abbott B. Bertelsen D, et al. Adaptation to hypoxia alters energy metabolism in rat heart. Am J Physiol 1999; 276: H71-H80.
4. Meerson FZ. Adaptation, stress and prophilaxis. Sprige-verlage; 1984, P. 2.
5. de Albuquerque CP, Gerstenblith G, Weiss RG. Importance of metabolic inhibition and cellular PH in mediating preconditioning contractile and metabolic effects in rat hearts. Circ Res 1994, 74: 139-150.
6. Finegan BA, Lopaschuk GD, Gandhi M, Clanachan AS. Ischemic preconditioning inhibits glycolysis and proton production in isolated working rat hearts. Am J Physiol 1995; 269:H1767-H1775.
7. Eaton P, Fuller W, Bell JR, Shattock MJ, Alpha B. Crystallin translocation and phosphorylation: signal transduction pathways and preconditioning in the isolated rat heart . J Mol Cell cardiol 2001, 33(9):1659-71.
8. Karck M, Tanaka S, Bolling SF, et al. Myocardial protection by ischemic preconditioning and delta opioid receptor activation in the isolated working rat heart. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122(5):986-92.
9. Hall AH, Rumack BH. Cyanide and related compounds: In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, editors. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3 rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998, P.899-905.

10. Wolf DH. Essential of general organic and biological chemistry. Lst, New York McGraw1986, P.432.

11. Smith EL. Principles of biochemistry, general aspects. 7th ed. New York, McGraw Hill; 1983, P. 340.

12. Delwin TM. Textbook of biochemistry with clinical correlation. 2nd , New York, A Wiely Medical pub, John Wiley and Sons; 1986, P. 252.

13. Haddad LM. LEE RF. Toxic marine life: In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester If, editors. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998,P.387.

14. Mack CP, Brosamer KM, Shlafer M. Ultrastructural demonstration of peroxidative activity and peroxidation in ischemic and ischemic reperfused rabbit hearts. Cardiovasc Res 1993; 27(3):371 –6.

15. Kurz RW, Mohabir R, Ren XL, Franz MR. Ischemia induced alternans of action potential duration in the intact heart: dependence on coronary flow: preload and cycle length. Eur Heart J 1993; 14(10): 1410-20.

16. Liu XK, Tosaki A, Engleman RM, Das DK. Salicylate reduces ventricular dysfunction and arrhythmias during reperfusion in isolated rat hearts. J Cardiovasc Harmacol 1992; 19(2):209-15.

17. Petty MA, Grisar JM, De Jong W. Protective effects of an alpha tocopherol analogue against myocardial reperfusion injury in rats. Eur J Pharmacol 1992; 210 (1):85-90 .

18. Chandel N, Budinger GRS, Kemp RA, Schumacker PT. Inhibition of cytochrome–C oxidase activity during prolonged hypoxia. Am J Physiol 1995; L918-925.

19. Light PE, Kanji HD, Fox JE, French RS. Distinct myoprotective roles of cardiac sarcolemmal and mitochondrial KATP channels during metabolic inhibition and recovery. FASEB J 2001 Dec. 15(14):2586-94.

20. Wu S, Li HY, Wong TM. Cardioprotection of preconditioning by metabolic inhibition in the rat ventricular myocite: involvement of kappa-opioid receptor. Circ Res 1999 Jun 25; 84(12):1388-95.

21. Benowitz NL, Goldschlager N. Cardiac disturbances: In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester IF. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1998, P. 90-119.