ارتباط میزان بیان زن‌های استیوپروتئین‌ز و رنک با شکل گیری عروق کامل

آرش حسین‌نژاد، جواد عقیقی، خدیجه میرزا، حسین بهزادی، محمدرضا شیروزدار، محمد لاریجانی

چکیده
مقدمه: موتوریتهای موجود در گردش خون محیطی، نقش مهمی در ایجاد عروق کوتولار دارند و زن‌های استیوپروتئین‌ز و رنکی نیز در رگ‌پیچی موثر هستند. بنابراین این مطالعه به منظور ارزیابی بیان زن‌های استیوپروتئین‌ز و رنک در موتوریتهای خون افراد مبتلا به درگیری عروق کروناریو در مرحله مختلف تکامل عروق کوتولار طراحی شده است.

روش‌ها: مطالعه حاضر بر روی 60 مبتلا به درگیری عروق کروناریو انجام شد. شدت ابتلا به بیماری بر اساس تعداد عروق درگیر تعیین گردید. سپس از گروه TIMI برای تعیین میزان تکامل عروق کوتولار به کار گرفته شد. از موتوریتهای خون محیطی برای استخراج RNA و cDNA استفاده گردید. برای ارزیابی بیان زن‌های استیوپروتئین‌ز و RNA به کار گرفته شد. همچنین بیان زن β-کبکین با عونان کنترل داخلی آندازه‌گیری شد.

نتایج: میزان استیوپروتئین‌ز در افراد مبتلا به درگیری عروق کروناریو با دیدگاه خونی تا شدید گسترش و داشتن شدیده طور معناداری بالاتر بود (P=0.003). اما نهایت ذکر در مورد بیان رنک در منابع بیماری که میزان تکامل عروق کوتولار شان متفاوت بود، معنادار نبود. در بیمارانی که عروق کوتولار گسترش نداشته بودند طور معناداری بالاتر بود (P=0.011) (P=0.001). پایانها: نتایج مطالعه حاضر بیشتر که نقش تحریکی استیوپروتئین‌ز در تکامل عروق کروناریو است، موجب پدیده بیان رنک بر اثر نتوان رشد عروق کوتولار را تحت تأثیر قرار دهد.

واژگان کلیدی: استیوپروتئین‌ز، رنک، بیان زن، عروق کوتولار، بیماری عروق کروناری

1- مرکز تحقیقات غددرون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران
2- دیپارتمان جراحی قلب، مرکز قلب تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران

نشانی: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غددرون ریز و متابولیسم، تلفن: 021- 38824000، شماره: 021- 88240000-37
emrc@tums.ac.ir

تاریخ پذیرش: 08/03/87
تاریخ درخواست اصلاح: 08/02/87
تاریخ دریافت: 08/01/88
تاریخ چاپ: 08/01/88

87/1/20
87/1/23
88/1/27
88/1/27
مقدمه

بیماری عروق کروتوئی، شایع‌ترین علت بیماری و مرگ و میر در جهان است. تکامل عروق کروتوئی به صورت یک مسیر مبتنی طبیعی در گردش خون، نقص معمولی در تیژگیری از آسیب حاد ایجاد می‌کند. شواهد حاصل از مطالعات بالینی در بیماران عروق کروتوئی که تعداد خریدگی گیاهی است،اقترانی روی در میزان تکامل عروق کروتوئی می‌دهد[1] و دامنه این تفاوت‌ها از تکامل کامل عروق کروتوئی تا فقر انسداد کامل این عروق متغیر است. به نظر می‌رسد تفاوت در تکامل عروق کروتوئی به عوامل متعددی بستگی دارد.

بیان استوتلورگن‌گری و رنکل در سیستم بیماری[2] دانست بر وجود نقص دیگر آنها عاملی بر ایجاد و رشد همکارانش مایلانکاران است. همکارانش (1)، نشان داد که استوتلورگن‌گری با کاهش آپوپتوز از طریق مهار NF-kB و کاهش فاکتورهای رشدی باعث حفاظت از سلول‌های انرژیتال می‌شود. شواهد حاصل از گزارش آنها نشان داد که تجویز زیر جدید استوتلورگن‌گری از طریق هیدروژن خالی هیالورونیک اسید باعث افزایش تسلیق عروق جذبی شود و به پیشنهاد کرد این عامل کاهشی حمایت و رو به می‌کرد. نتایج تحقیقات Cross و همکارانش (11) نشان داد استوتلورگن‌گری، سلول‌های انرژیتال و تسلیق ساکت‌های ریشه‌ای مانند را در سیستم‌های استرسفاید تحریک می‌کند.

نتایج بررسی‌های Scatena و Tissue نشان داد که استوتلورگن‌گری و را به عنوان مولکول آپوپتوزینیک Giachelli و Mcgonigle و استوتلورگن را با تغییرات‌های سلول‌های انرژیتال در درمان خاصی از روش‌های بهبودی‌کننده و امکان دارد. باعث این امر است که NF-kB و استوتلورگن‌گری باعث سلول‌های انرژیتال را باعث تقلید شود و به بهبود سلول‌های انرژیتال می‌شود. در نتیجه می‌تواند در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های اتفاقی، استوتلورگن‌گری باعث تقلید سلول‌های انرژیتال در ناحیه‌های ات...
نمونه‌گیری خون
پس از ۱۲ ساعت ناشیاب ۱۰ میلی لیتر خون وریدی بیماران گرفته شد و پس از تفکیک آن به ترتیب در لوله‌های شستشو داده شد با استفاده از ارزیابی‌های بیوشیمیایی و جداسازی سلول‌های مونوکلینار خون PBMC محیط (MBR) مورد استفاده قرار گرفت.

آزمایش‌های بیوشیمیایی
۶ میلی لیتر از نمونه‌های بیماران ساتریفیوز شده و برای آنادار گیری مقدار قند خون نشان‌داده FBS) کلسیتل‌های تیول‌های لیپوپروتئین (TC) و لیپوپروتئین‌های بالا (LDL) دانشیه شدن با این‌شیب‌های دانگه‌ی ساین (Gparsmaoon Co, Iran, kit) روش آزمایشی که کار گرفته شد از کیست جراحی Roche/Hitachi 902 برای ارجایی‌ها استفاده شد.

جدانژی سلول‌های مونوکلینار
قدسته سلول‌های مونوکلینار PBMC با استفاده از روش استاندارد ساتریفیوز گرایشی Lymphoprep® انجام گردید. سپس مونوکلینار از لفظی‌های تفکیک شدن که در مطالعه بیشین مراحل آن تضمین داده شده است [16].

RNA
کل مستقیماً به استفاده از TRIZol به طور خلاصه ۱ میلی لیتر از ماده TRIZol® (Invitrogen) می‌تواند. روش مناسب از منشأ RNA استخراج شده با حجم بالایی از ایزوپروپانول رسوت داده شده و در نهایت با استخراج‌یافت (Fermentase) RNase-free استخراج شده تحت واکنش با DNase I مقدار داده شد.

روش‌ها
جمع‌یابی مورد بررسی
۶۰ بیمار عروق کروناری از میان بیماران که از بهمن سال ۱۳۶۸ خرداد سال ۱۳۸۷ برای درمان سردر کروناری هاد به بخش مراقبه‌های تهران مراجعه نموده بودند، شرکت داده شدند. آزمایشگاه تهران توسط محقق قلم جراحی دکتر لومینالی بیش از ۷۵ بیماری میانگین ابتلا به بیماری TIMI شریان کروناری در نظر گرفته شد. میزان امپائزینی به صورت زیر تعیین می‌گردد: عروق کرونارال به کار گرفته شد [15]: ۱- عدم وجود مجاری عروق کرونارال، قابل روتی، ۲- هنگام مشاهده دارای عروق کرونارال بدون اینکه به بخش ایپیکاردیال، ۳- تشكل ناکامل عروق کرونارال در بخش ایپیکاردیال، ۴- تشكل کامل عروق کرونارال در ایپیکاردیال. بالاترین امتیاز به عنوان درجه گسترش عروق کرونارال بیماران در نظر گرفته شد. بیماران با درجه ۱- به عنوان گروه عروق کرونارال محدود و بیماران با درجه ۲- به عنوان گروه عروق کرونارال با عروق کرونارال گسترش در نظر گرفته شدند. رضایت نامه کننده آگاهانه از افراد شرکت کننده در مطالعه گرفته شد. پرونکل مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علمی پزشکی تهران تصویب گردید.

ارزیابی‌ها
جمع‌یابی تغییر جدایی میان موارد توسط کیت تکنیک انجام گردید. وزن بدن با استفاده از ترازیوی متعادل و در حالی که بیماران به‌دیدن تغییرات جدایی و لاباس کم بر تن داشتهند، گرفته شد. قدر تیز با استفاده از قدس‌یافته ارزیابی شد. نمایه توده بدن از طریق تقسیم مقدار وزن بر مربع قد محبوب گردیده، به صورت kg/m² ثبت گردید.
در چهار خلیف، استخراج شده با استفاده از سنیج RNA جذب در ۲۶۰ nm و ۲۴۰ nm نوسان دستگاه استکتروفرونی UV تعیین گردید. برای ارزیابی 
پیکارچگی (Integrity) آن نیز از الکتروفرونی زد آلگارک (Inkblot) رنگ آمیزی با اتدیوم quantative real-time PCR
بروی اسید استفاده شد.

**Quantitative PCR**

پیان زن های استنپورتگن، رنکل و b-اکتین با استفاده از روش ارزیابی RT-PCR با استفاده از روش کل نوا نوسان آن در RNA فروپسی می‌باشد. برا شدن. برای درست کردن RNA مورد (Fermentase) 
بروی توسط SYBR Green real-time PCR برای استفاده Light و Maxima SYBR Green qPCR از متر میکس (Roche Applied Science) Cycler
پیام‌هایی به کار رفته در جدول ۱ نشان داده شده است.

<table>
<thead>
<tr>
<th>جدول ۱- زوج پرایمرهای مورد استفاده در روش Quantitative Real-Time PCR</th>
<th>زن های مورد بررسی استنپورتگن</th>
<th>رنکل</th>
<th>b-اکتین</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Forward Primer</td>
<td>Reverse Primer</td>
<td>استنپورتگن</td>
<td>رنکل</td>
</tr>
<tr>
<td>TGGTCAGGCGGCGAGAT</td>
<td>AGCTGCTGAAGCTGTGGAA</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>TGGAAGGCTCATGTGTTGGA</td>
<td>CATTGATGGTGAGGTGTGCAA</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>TCTTTGATGTCACGACAT</td>
<td>GGACCTGAAGGACTACCTCA</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

ویژگی‌های دموگرافیک و آزمایشگاهی بیماران با درجات مختلف TIMI نشان داده شده است. تعبیه بیان زن 
اختلاف معناداری در میان گروه‌ها داشت. 
شواهد حاصل از معطه در ارزیابی درجات ۰ و ۱ به عنوان گروه عروق کولرال معنادار و ۲ و ۳ به عنوان گروه 
یک عروق کولرال گسترش نشان داد که در گروه عروق 
کولرال پیشرفته، بیان استنپورتگن به طور معناداری 
بیشتر شده (۱۸/۳٪ ۱۸/۳٪ در مقابل ۸/۳٪ ۱۸/۳٪ P=۰/۰۴).
جدول ۲- ویژگی های دموکراتیک و آزمایشکاهی افراد شرکت کننده در مطالعه با شدت های متفاوت بیماری کروناوری بر اساس تعداد عروق درکی

<table>
<thead>
<tr>
<th>متغیرها</th>
<th>تعداد عروق درگیر</th>
<th>پیک رگ درگیر</th>
<th>دور رگ درگیر</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>سن (سال)</td>
<td>۵۴±۵۰</td>
<td>۵۹±۱۱</td>
<td>≥7</td>
</tr>
<tr>
<td>۲۷/۲±۳/۷</td>
<td>۲۷/۸±۳/۷</td>
<td>۲۸/۸±۳/۷</td>
<td>≥۷</td>
</tr>
<tr>
<td>۱۳۵±۵۲</td>
<td>۱۰۹±۳۲</td>
<td>۱۰۳±۱۴</td>
<td>≥۷</td>
</tr>
<tr>
<td>۱۷۰±۳۹</td>
<td>۱۶۸±۳۰</td>
<td>۱۷۱±۲۲</td>
<td>≥۷</td>
</tr>
<tr>
<td>۹۵±۲۸</td>
<td>۹۳±۲۱</td>
<td>۹۵±۲۴</td>
<td>≥۷</td>
</tr>
<tr>
<td>۴۴±۸</td>
<td>۴۳±۱۲</td>
<td>۴۵±۹</td>
<td>≥۷</td>
</tr>
<tr>
<td>۱۳۷±۲۲</td>
<td>۱۲۴±۲۴</td>
<td>۱۲۷±۲۹</td>
<td>≥۷</td>
</tr>
<tr>
<td>۵۳/۸±۴/۸</td>
<td>۵۴/۸±۴/۸</td>
<td>۵۵/۸±۴/۸</td>
<td>۷/۸/۳۸</td>
</tr>
<tr>
<td>بیان استروئوبرگین (تست)</td>
<td>۱/۲/۱۲</td>
<td>۱/۲/۵۰</td>
<td>۰/۱/۱۲</td>
</tr>
<tr>
<td>بیان رنگل (تست)</td>
<td>۱/۲/۱۲</td>
<td>۱/۲/۵۰</td>
<td>۰/۱/۱۲</td>
</tr>
<tr>
<td>RANKL/OPG</td>
<td>۱۳/۴/۳/۸</td>
<td>۱۲/۴/۳/۸</td>
<td>۱۳/۴/۳/۸</td>
</tr>
</tbody>
</table>

مواد: مقادیر ± انحراف معیار است. در هیچ یک از موارد مقادیر P معنادار نبود (P>0.05).
Case-Series: نوع مطالعه: مطالعه شرکت کنندگان: ۰۰ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونی

جدول ۳- ویژگی های دموکراتیک و آزمایشکاهی افراد شرکت کننده در مطالعه با درجات متفاوت ترسیم

<table>
<thead>
<tr>
<th>پیش‌بیان عروق کرونال</th>
<th>TIMI</th>
<th>TIMI</th>
<th>TIMI</th>
<th>TIMI</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>سن (سال)</td>
<td>۵۴±۵۰</td>
<td>۵۹±۱۱</td>
<td>۵۳±۵</td>
<td>۵۳±۵</td>
</tr>
<tr>
<td>۲۷/۲±۳/۷</td>
<td>۲۷/۸±۳/۷</td>
<td>۲۸/۸±۳/۷</td>
<td>۲۳/۷±۳/۷</td>
<td>۲۷/۸±۳/۷</td>
</tr>
<tr>
<td>۱۳۵±۵۲</td>
<td>۱۰۹±۳۲</td>
<td>۱۰۳±۱۴</td>
<td>۱۰۳±۱۴</td>
<td>۱۰۳±۱۴</td>
</tr>
<tr>
<td>۱۷۰±۳۹</td>
<td>۱۶۸±۳۰</td>
<td>۱۷۱±۲۲</td>
<td>۱۷۱±۲۲</td>
<td>۱۷۱±۲۲</td>
</tr>
<tr>
<td>۹۵±۲۸</td>
<td>۹۳±۲۱</td>
<td>۹۵±۲۴</td>
<td>۹۵±۲۴</td>
<td>۹۵±۲۴</td>
</tr>
<tr>
<td>۴۴±۸</td>
<td>۴۳±۱۲</td>
<td>۴۵±۹</td>
<td>۴۵±۹</td>
<td>۴۵±۹</td>
</tr>
<tr>
<td>۱۳۷±۲۲</td>
<td>۱۲۴±۲۴</td>
<td>۱۲۷±۲۹</td>
<td>۱۲۷±۲۹</td>
<td>۱۲۷±۲۹</td>
</tr>
<tr>
<td>۵۳/۸±۴/۸</td>
<td>۵۴/۸±۴/۸</td>
<td>۵۵/۸±۴/۸</td>
<td>۵۵/۸±۴/۸</td>
<td>۵۵/۸±۴/۸</td>
</tr>
<tr>
<td>بیان استروئوبرگین (تست)</td>
<td>۱/۲/۱۲</td>
<td>۱/۲/۵۰</td>
<td>۰/۱/۱۲</td>
<td>۰/۱/۱۲</td>
</tr>
<tr>
<td>بیان رنگل (تست)</td>
<td>۱/۲/۱۲</td>
<td>۱/۲/۵۰</td>
<td>۰/۱/۱۲</td>
<td>۰/۱/۱۲</td>
</tr>
<tr>
<td>RANKL/OPG</td>
<td>۱۳/۴/۳/۸</td>
<td>۱۲/۴/۳/۸</td>
<td>۱۳/۴/۳/۸</td>
<td>۱۳/۴/۳/۸</td>
</tr>
</tbody>
</table>

مواد: مقادیر ± انحراف معیار است. در هیچ یک از موارد مقادیر P معنادار نبود (P>0.05).
Case-Series: نوع مطالعه: مطالعه شرکت کنندگان: ۰۰ بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونی
لبستیک، شدت بیماری با عروق کولترال پیشرفت ان ارزیابی ارتباط بین استروپرپنرین با

پیشرفت عروق کولترال داشته باشد با استروپرپنرین در میان افراد با بیماری

خفیف (یک رگ در گرگ) و متوسط تا شدید (دو و سه رگ در گرگ) اختلاف معناداری نشان داد (12/10 ± 3/0/0 در مقیاس

49/412.264)، اگرچه اختلاف معناداری در بین

رنکل در میان این گروهها یافته نشد.

به ترتیب 50% افراد با عروق کولترال پیشرفت در

گروه‌های با بیماری شریان کرونری خفیف و متوسط تا

شدید طراحی داشتند (2/8/1 Оdds ratio = 0/1.5 و 95% CI 0/15 - 2/8/1 (143/203/1)).

با در نظر گرفتن شدت بیماری شریان کرونری و بین

استروپرپنرین به عنوان متغیر وابسته در ارزیابی رگرسیون

رنکل در میان گروه‌ها یافته نشد.

 المنطقة الزمنیه شکل 1- ارتباط بین نسبت بیماری زن RANKL/OPG با شدت ابتلا به بیماری شریان کرونری در مراحل مختلف تکمیل عروق کولترال

مانند هم ارائه می‌شود در شکل نمایان است، با تشدید بیماری نسبت بیماری زن RANKL/OPG فراهم می‌شود، اما این تغییر در بیماران با عروق کولترال

کشتن، کمتر است.
بحث

سلول های مونووستیت گردش خون، نقش مهمی در سازوکار تشکیل عروق کوئتزل ایفا می کنند. پیمان نا در مونووستیت های گردش خون را در میزان شرایط کرونی با سطح مختلف عروق کوئتزل نشان داد. این پیمان با سطح علیه مقاله سازوکار کرونی بالاخره است. 

آنزیم های سازوکار مهم طرح در تشکیل عروق کوئتزل است و عوامل مندی فاکتورهای رشد در آنزیم های دخالت دارد. [21] نتایج تحقیقات بیشین پیش اسکروپاتفیک را با عنوان مولکول آنزیم های تحقیق تشکیل عروق جدید در In vitro و In vivo.

با این حال در مطالعات بیشین گزارشی در مورد نقش استروپرتوگیرین در آنزیم هایی با نام Pritzker [12] همچنین Pritzker [12] همچنین برای بهبود علائم پیش انتظار نشان می شد. نتایج آنها حاکی از نقش استروپرتوگیرین در بقای اندوتنیال از طریق مهار و استرس TRAIL و یا در طریق مهار مراک متعلق به سلول های ایدیالی را در زمان تحقیقات با فاکتور رشد آنزیم کرونی و VEGF-A و مولکول MCP-1 و شده می‌تواند سلوکی‌ها را در افراد مبناهی بیماری عروق کرونی مختل صورت دهند.
پیشنهاد نموده‌اند (۱۸) اما نتایج این بررسی ها در بیان ارتباط میان سرم استوپرهترینگین با شاخص‌های بالینی بیمار قلی عروقی از افراد بیمار ضعیف و نقیض هستند. (۲۹) اینکه آیا استوپرهترینگین‌های یک شاخه استوپرهترینگین‌های فوق‌العاده می‌توانند در بازی‌های ماشین‌سازی آتوماتیک استوپرهترینگین‌های درونی معنا‌دار داشته باشند که با علل تغییرات حاصل از رنگ‌بندی همکاری می‌کنند. تاثیرات استوپرهترینگین‌ها تحت تاثیر قرار می‌دهند. نتایج این مطالعه نشان داد که با تشخیص بیماری عروقی، میزان بیمار استوپرهترینگین‌ها و رنگ‌بندی مربوط به آن، یک عوامل مهم است. اما پیشنهاد شده است استوپرهترینگین‌های به طوری که این مطالعه با یک رنگ مشترک و استوپرهترینگین‌ها با هم تابعی می‌شود.

برعکس افراد با عروق کوچکتری و وضعیت کیپسان یک درمان، افزایش در رنگ رنگ‌بندی نمی‌دهد. همچنین نسبت بین زن و رنگ / استوپرهترینگین به طور معادلی در این بیماران پایین نبود. نتایج این مطالعات نشان داد که کمک‌کننده استوپرهترینگین‌ها به رنگ‌بندی در نهایت از روی سیستم آزمایشگاه‌های مهندسی می‌تواند مدل‌بندی یک رنگ مشترک کند. این مطالعه حاضر رنگ‌بندی با عوامل شخصی کنده نقش می‌بازد.

5- Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, et al. Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms. Circ Res 2004;94: 678–685.
7- Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in...


