

# Effect of diminazene on cardiac hypertrophy through improving hyperlipidemia in D-galactose-induced aging rats

Ali Mohammadi<sup>1</sup>, Farnaz Fariba<sup>2</sup>, Siamak Shahidi<sup>3,4</sup>, Abdolrahman Sarihi<sup>4</sup>, Fatemeh Ramezani-Aliakbari<sup>3\*</sup>

1. Medical School, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
2. Department of Cardiology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
3. Department of Physiology, School of medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
4. Department of Neuroscience, School of Sciences and Advanced Technology in Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Corresponding author e-mail: f.ramezani@umsha.ac.ir

## Abstract

**Background and Objective:** Aging plays an important role in cardiovascular diseases. Diminazine is an animal anti-infective drug that has protective effects on cardiovascular diseases. This study aimed to investigate the possible cardio-protective effects of Diminazine in aged rats induced by D-galactose through improving lactate dehydrogenase (LDH), and cardiac creatine kinase (CK-MB), and lipid profile.

**Materials and Methods:** 20 male Wistar rats were divided equally into control, Diminazine (DIZE), D-galactose (D-GAL), and D-GAL+DIZE groups. Cardiac hypertrophy was measured. Serum levels of lipid profile and cardiac damage markers were also measured.

**Results:** Aging caused dyslipidemia with cardiac hypertrophy and significant increases in serum LDH, and CK-MB. Diminazine treatment of aged rats induced significant improvements in cardiac hypertrophy and cardiac markers. This could be explained by the ability of Diminazine to improve triglyceride (TG), very low density lipoprotein (VLDL), and high density lipoprotein (HDL) levels.

**Conclusion:** Diminazine exerts a cardio-protective effect in aging, mainly by improving cardiac hypertrophy and dyslipidemia.

**Keywords:** Aging, Diminazine, Heart, Hypertrophy

**Received:** Feb 29, 2024

**Revised:** Apr 27, 2024

**Accepted:** May 05, 2024

**How to cite this article:** Mohammadi A, Fariba F, Shahidi S, Sarihi A, Ramezani-Aliakbari F. Effect of Diminazene on cardiac hypertrophy through improving hyperlipidemia in D-galactose-induced aging rats. *Daneshvar Medicine* 2024; 31(2):86-97. doi: 10.22070/daneshmed.2024.18851.1472

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

## اثر دیمینازین بر هایپرتروفی قلبی از طریق بهبود هایپرلیپیدمی در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی مدل پیری ناشی از د-گالاکتوز

علی محمدی<sup>۱</sup>، فرناز فریبا<sup>۲</sup>، سیامک شهیدی<sup>۳،۴</sup>، عبدالرحمن صریحی<sup>۴</sup>، فاطمه رضانی علی اکبری<sup>۳\*</sup>

۱. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۳. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۴. گروه علوم اعصاب، دانشکده علوم و فناوری پیشرفته در پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

Email: f.ramezani@umsha.ac.ir

\*نویسنده مسئول: فاطمه رضانی علی اکبری

### چکیده

**مقدمه و هدف:** افزایش سن نقش مهمی در بیماری های قلبی عروقی دارد. دیمینازین یک داروی ضد عفونت دامی است که اثرات محافظتی بر بیماری های قلبی عروقی دارد. این مطالعه با هدف بررسی اثرات محافظتی قلبی احتمالی دیمینازین در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی مدل پیری ناشی از د-گالاکتوز از طریق بهبود لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین کیناز قلبی (CK-MB) و پروفایل لیپیدی انجام شد.

**مواد و روش ها:** ۲۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به طور مساوی به گروه های کنترل، دیمینازین (DIZE)، د-گالاکتوز (D-GAL) و D-GAL+DIZE تقسیم شدند. هایپرتروفی قلب اندازه گیری شد. سطح سرمی پروفایل لیپیدی و نشانگرهای آسیب قلبی اندازه گیری شد.

**نتایج:** افزایش سن باعث دیس لیپیدمی همراه با هایپرتروفی قلبی و افزایش معنی دار LDH و CK-MB سرم شد. درمان با دیمینازین در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی پیر باعث بهبود قابل توجهی در هایپرتروفی قلبی و نشانگرهای قلبی شد. این را می توان با توانایی دیمینازین در بهبود سطوح تری گلیسرید (TG)، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (VLDL) و لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) توضیح داد.

**نتیجه گیری:** دیمینازین اثر محافظتی قلبی در پیری، عمدتاً با بهبود هایپرتروفی قلبی و دیس لیپیدمی دارد.

**واژه های کلیدی:** پیری، دیمینازین، قلب، هایپرتروفی

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۱۲/۱۰

اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۳/۰۲/۰۸

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۱۶

## مقدمه

پیری به عنوان یک فرآیند پیشرونده از دست دادن عملکرد فیزیولوژیک در اثر افزایش سن تعریف می شود همچنین به عنوان فاکتور خطر اصلی بیماری های قلبی-عروقی در نظر گرفته می شود (۱). بنابراین فهم مکانیسم های درگیر در بیماری های قلبی-عروقی مرتبط با پیری حائز اهمیت است. استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری های شامل فرآیند پیری با اهمیت در نظر گرفته می شود. گونه های فعال اکسیژن به لیپیدها، پروتئین ها و DNA آسیب می رسانند و موجب مهار عملکردشان می شود. وجود بیش از حد رادیکال های آزاد می تواند باعث پیری و مرگ سلولی شود. مطالعات زیادی نشان دهنده این مورد است که استرس اکسیداتیو در طول بیماری های ناشی از پیری اتفاق می افتد (۲). استرس اکسیداتیو در تولید رادیکال های آزاد که در فرآیند پیری تجمع می یابند نقش دارد. یکی از این ارگان ها که تحت تاثیر قرار می گیرد قلب است و سلول های عضله قلب دچار آسیب می شوند. بنابراین، استرس اکسیداتیو نقش مهمی را در طی روند پیری بازی می کند و مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو شاید یک روش درمانی امیدوار کننده برای به تأخیر انداختن یا درمان بیماری های مرتبط با سن باشد (۳). التهاب ناشی از رادیکال های آزاد، اختلال در عملکرد میتوکندری و اختلال یونی باعث ایجاد آسیب اکسیداتیو و پیری در قلب می شود (۴). علاوه بر این، آنزیم های آنتی اکسیدانی در قلب آسیب دیده کاهش یافته که به نوعی آسیب اکسیداتیو را بیشتر می کند (۵).

مطالعات قبلی نشان دادند که موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز، سطح کلسیم داخل سلولی بالاتر، زمان برداشت کلسیم بالاتر و بیان پروتئین های برداشت کننده کلسیم کمتر دارند (۶). مطالعات زیادی نشان داده اند که د-گالاکتوز باعث افزایش هایپرتروفی، التهاب و هایپرپلازی بافت چربی در قلب می شوند (۷-۹). از طرفی د-گالاکتوز می تواند باعث افزایش استرس اکسیداتیو از

طریق افزایش متابولیسم غیر طبیعی مثل اکسیداسیون گالاکتوز، در نتیجه افزایش بیش از حد رادیکال های آزاد اکسیژن شود که می تواند در هایپرتروفی قلبی نقش داشته باشد. در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی، سطح کلسترول پلازما با افزایش سن افزایش می یابد. این افزایش را می توان با درمان با هورمون رشد کاهش داد، و فرض بر این بود که این کاهش از طریق تأثیرات بر متابولیسم لیپوپروتئین رخ می دهد (۱۰). گزارش شده است که فعالیت لیپوپروتئین لیپاز عضله اسکلتی با افزایش سن در موش کاهش می یابد و عدم تحرک نیز باعث کاهش در جذب تری گلیسیرید پلازما به عضله و همچنین کاهش در غلظت لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) و راه رفتن روی تردمیل باعث افزایش فعالیت لیپوپروتئین لیپاز شد (۱۱).

شواهد اخیر نشان می دهد که درمان با آنژیوتانسین ۷-۱، جزء سیستم آنژیوتانسین رنین، باعث بهبود متابولیسم، هموستاز گلوکز و پروفایل لیپیدی در مدل های حیوانی چاقی و سندرم متابولیک می شود (۱۲). افزایش فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ اعمال متابولیکی مفیدی را اعمال می کند که چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب را در موش های جوان و مسن خنثی می کند (۱۳).

داروی دیمینازین یک آروماتیک است که از بیش از شش دهه پیش تا به امروز جهت کنترل بیماری های انگلی و عفونت های حاصل از تریپانوزومیازیس در دام ها مورد استفاده قرار می گیرد، اخیراً سایر اثرات درمانی و فارماکولوژیکال به خصوص اثرات محافظت قلبی آن در انفارکتوس میوکارد و بازسازی ساختاری مورد توجه و بررسی قرار گرفته و نشان داده شده است که دارای اثرات کنترلی در فعاسازی آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ می باشد (۱۴، ۱۵). آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ یک تنظیم کننده منفی سیستم رنین آنژیوتانسین از طریق تخریب آنژیوتانسین ۲ است که به مقادیر زیادی در قلب بیان می

تجربه کرده و دستیابی به غذا و آب برایشان آزاد بود. این مطالعه توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی همدان (IR.UMSHA.AEC.1402.028) تایید شد. موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی به طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند که در هر گروه ۵ سر موش قرار داشت:

- ۱- گروه کنترل (دریافت کننده نرمال سالین به مدت هشت هفته)
- ۲- گروه دیمینازین (دریافت کننده دیمینازین با دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت هشت هفته)
- ۳- موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالخورده القا شده با د-گالاکتوز (دریافت کننده د-گالاکتوز ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت هشت هفته)
- ۴- موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی سالخورده القا شده با د-گالاکتوز و دریافت کننده دیمینازین (۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت هشت هفته) (۱۶، ۱۸)

#### القای سالخوردگی در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی

جهت ایجاد سالخوردگی موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی، د-گالاکتوز ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم را یکبار در روز از طریق داخل صفاقی به مدت هشت هفته دریافت کردند (۱۸). در طی این هشت هفته دیمینازین ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز به روش زیر جلدی روزانه دریافت کردند (۱۶). وزن در ابتدا و انتها پروتکل اندازه گیری شد. جهت بررسی هایپرتروفی قلبی نسبت وزن قلب به وزن بدن (HW/BW) بر حسب درصد به عنوان شاخص هایپرتروفی محاسبه شد (۱۹).

#### بررسی های بیوشیمیایی

انتهای پروتکل، موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی در گروه های مختلف با استفاده از پنتوباریتال در دوز ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن بیهوش شدند (۲۰)، نمونه های خون از طریق خون گیری از ورید کلیه، جمع آوری گردید. نمونه ها بلافاصله سانتریفیوژ و سرم آن ها جدا شد و اندازه گیری مارکرهای آسیب قلبی لاکتات

شود و در تنظیم عملکرد قلب نقش مهمی دارد (۱۶) سیستم رنین آنژیوتانسین نقش حیاتی را در حفظ هموستاز قلب و عروق بازی می کند، آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ آنژیوتانسین ۲ را به هفت پپتیدی تحت عنوان آنژیوتانسین ۷-۱ متابولیزه می کند که این ترکیب دارای اثرات ضد هایپرتروفی و ضد فیروز است و در نتیجه باعث حفظ تعادل بین محور تخریب شامل گیرنده ۱ آنژیوتانسین و محور محافظتی شامل گیرنده ۷-۱ آنژیوتانسین سیستم رنین آنژیوتانسین می شود. گمان می رود که عدم تعادل این سیستم در نتیجه افزایش محور زیان آور و کاهش محور محافظت قلبی در رخداد و گسترش پاتوفیزیولوژی قلب نقش داشته باشد. نشان داده شده است که آنژیوتانسین ۲ در شروع انفارکتوس میوکارد در فاز جبرانی افزایش و در مراحل انتهایی نارسایی قلبی کاهش می یابد، دیمینازین از کاهش آنژیوتانسین ۲ جلوگیری و به حفظ عملکرد قلب کمک می کند (۱۷). بنابراین با توجه به این که پیری یکی از ریسک فاکتورهای قلبی و افزایش مرگ و میر می باشد و همچنین دیمینازین تأثیرات مفیدی بر عملکرد بافت های بدن دارند. لذا هدف این مطالعه بررسی تأثیر دیمینازین بر هایپرتروفی قلبی، تغییرات بیوشیمیایی (لاکتات دهیدروژناز، کراتین کیناز) و پروفایل لیپیدی ناشی از مدل سالخوردگی القا شده با د-گالاکتوز در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر می باشد.

#### مواد و روش ها

د-گالاکتوز و سدیم پنتوباریتال از شرکت سیگما آلدریچ (آلمان) خریداری شد. به علاوه دیمینازین (شرکت داروسازی نصر، ایران) از داروخانه دامپزشکی خریداری شد.

#### پروتکل تجربی

در این مطالعه ۲۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با سن دو و نیم ماه و وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات یک هفته پیش از کار به حیوان خانه منتقل شده و دوره ۱۲-۱۲ ساعت روشنایی - تاریکی را

### تجزیه و تحلیل آماری

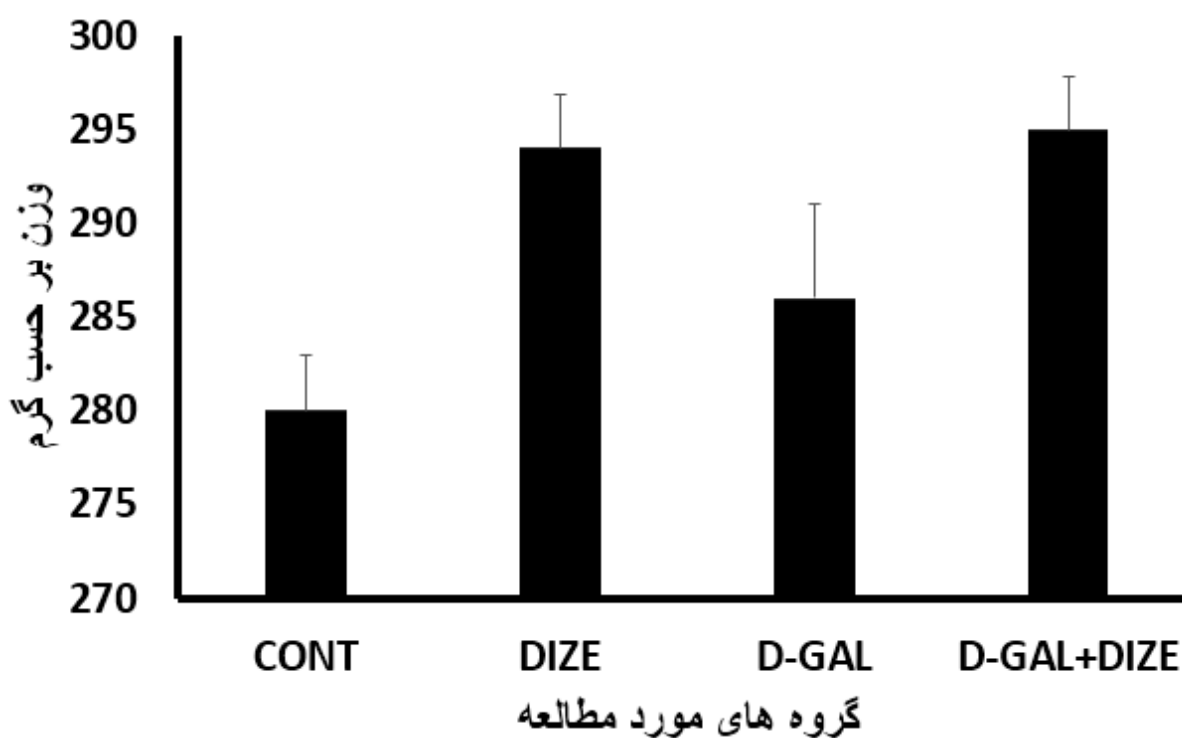
برای مقایسه بین گروهها از One-Way ANOVA استفاده و از تست تعقیبی توکی برای تعیین تفاوت بین گروه ها استفاده شد. از نرم افزار SPSS جهت محاسبه آماری استفاده گردید. داده ها به صورت  $Mean \pm SE$  محاسبه و  $P < 0.05$  معنی دار تلقی شد.

دهیدروژناز (LDH) و کراتین کیناز قلبی (CK-MB) در سرم توسط کیت شرکت پارس آزمون (ایران) انجام شد. همچنین پروفایل لیپیدی در سرم شامل تری گلیسرید (TG)، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (VLDL)، کلسترول (CHOL)، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و HDL در سرم توسط کیت شرکت پارس آزمون (ایران) مورد اندازه گیری قرار گرفت.

### نتایج

وزن بدن و شاخص هایپرتروفی قلبی

وزن در ابتدا مطالعه اختلاف معنی داری بین گروه ها نشان نداد (نمودار ۱).



نمودار ۱. بررسی آماری یافته ها با استفاده از تست آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی انجام شد. یافته ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد در گروه کنترل CONT، موش های تحت درمان با دیمینازین DIZE با دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم، موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش های پیر تحت درمان با دیمینازین DIZE + D-GAL، تعداد موش = ۵

درمان شده با دیمینازین به طور قابل توجهی نسبت به گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز کاهش یافت (جدول ۱).

گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل توجهی در نشانگر هایپرتروفی قلب،  $HW/BW$  بر حسب درصد نسبت به گروه کنترل نشان داد و این نسبت در گروه پیر

جدول ۱. وزن بدن و شاخص هایپرتروفی قلبی

	CONT	DIZE	D-GAL	D-GAL + DIZE
BW (g)	324.6 ± 4.9	323 ± 2.9	332 ± 4.7	357 ± 7
HW (g)	1 ± 0.03	1.06 ± 0.04*	1.13 ± 0.02###	1.05 ± 0.02*
HW/BW (%)	0.3 ± 0.01	0.27 ± 0.04	0.34 ± 0.02###	0.28 ± 0.01**

بررسی آماری یافته ها با استفاده از تست آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی انجام شد. یافته ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد در گروه کنترل CONT، موش های تحت درمان با دیمینازین DIZE با دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم، موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش های پیر تحت درمان با دیمینازین D-GAL+DIZE، تعداد موش=۵، ### p<0.001، ## p<0.01 در مقایسه با گروه کنترل، \* p<0.05، \*\* p<0.01، در مقایسه با گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز، وزن قلب HW، وزن بد BW

### پروفایل لیپیدی

نسبت به گروه کنترل نشان داد. TG، VLDL و HDL بر حسب میلی گرم بر دسی لیتر در گروه پیر درمان شده با دیمینازین به طور قابل توجهی نسبت به گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز بهبود یافت (جدول ۲).

گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل توجهی در پروفایل لیپیدی شامل تری گلیسرید (TG)، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم (VLDL)، کلسترول (CHOL)، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) بر حسب میلی گرم بر دسی لیتر

جدول ۲. پروفایل لیپیدی

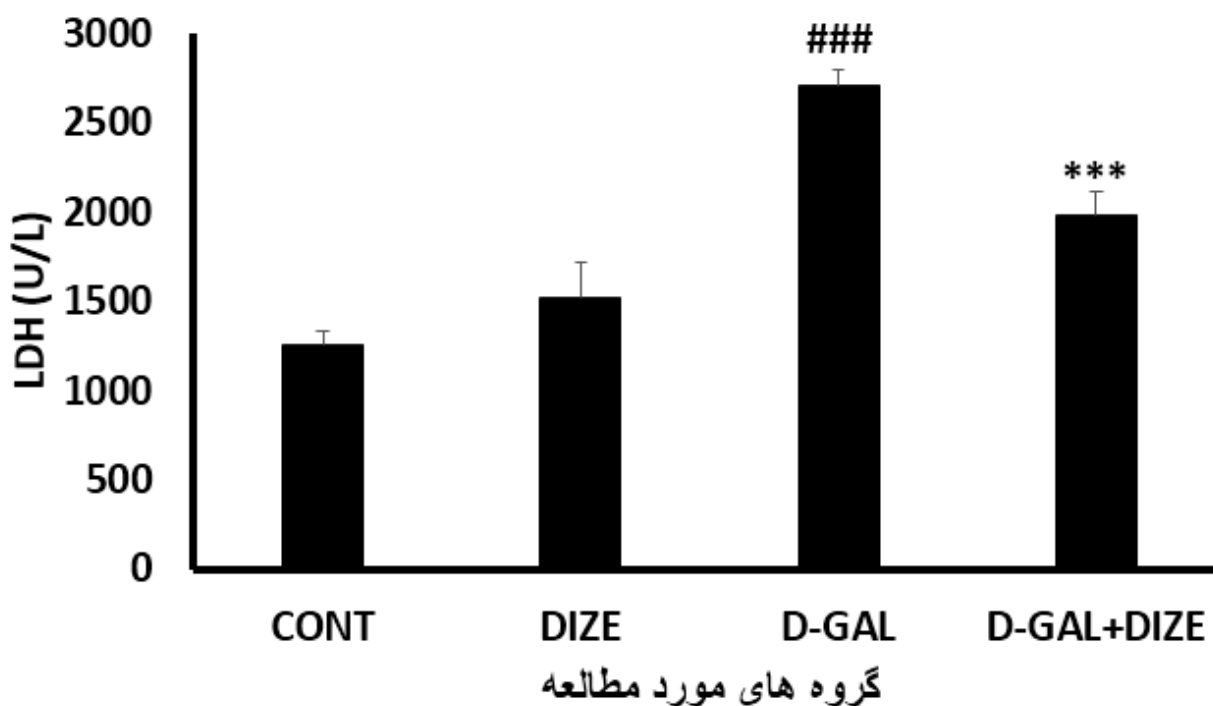
	CONT	DIZE	D-GAL	D-GAL + DIZE
TG (mg/dl)	23 ± 2	27 ± 2.1	36 ± 4.4###	27 ± 1.36*
VLDL (mg/dl)	4.5 ± 0.41	5.3 ± 0.42	7.2 ± 0.88###	5.3 ± 0.27*
CHOL(mg/dl)	48 ± 1.092	51 ± 5	60.2 ± 1.1###	60.4 ± 3.17
LDL(mg/dl)	12.5 ± 0.027	13 ± 1.5	16.72 ± 0.67###	18.4 ± 0.4
HDL(mg/dl)	6 ± 0.4	6.2 ± 1.2	4.76 ± 0.5###	8.2 ± 0.2***

بررسی آماری یافته ها با استفاده از تست آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی انجام شد. یافته ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد در گروه کنترل CONT، موش های تحت درمان با دیمینازین DIZE با دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم، موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش های پیر تحت درمان با دیمینازین D-GAL + DIZE، تعداد موش=۵، ### p<0.001، ## p<0.01 در مقایسه با گروه کنترل، \* p<0.05، \*\*\* p<0.001 در مقایسه با گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز. تری گلیسرید TG، لیپوپروتئین با چگالی بسیار کم VLDL، کلسترول CHOL، لیپوپروتئین با چگالی کم LDL، لیپوپروتئین با چگالی بالا HDL، mg/dl میلی گرم بر دسی لیتر

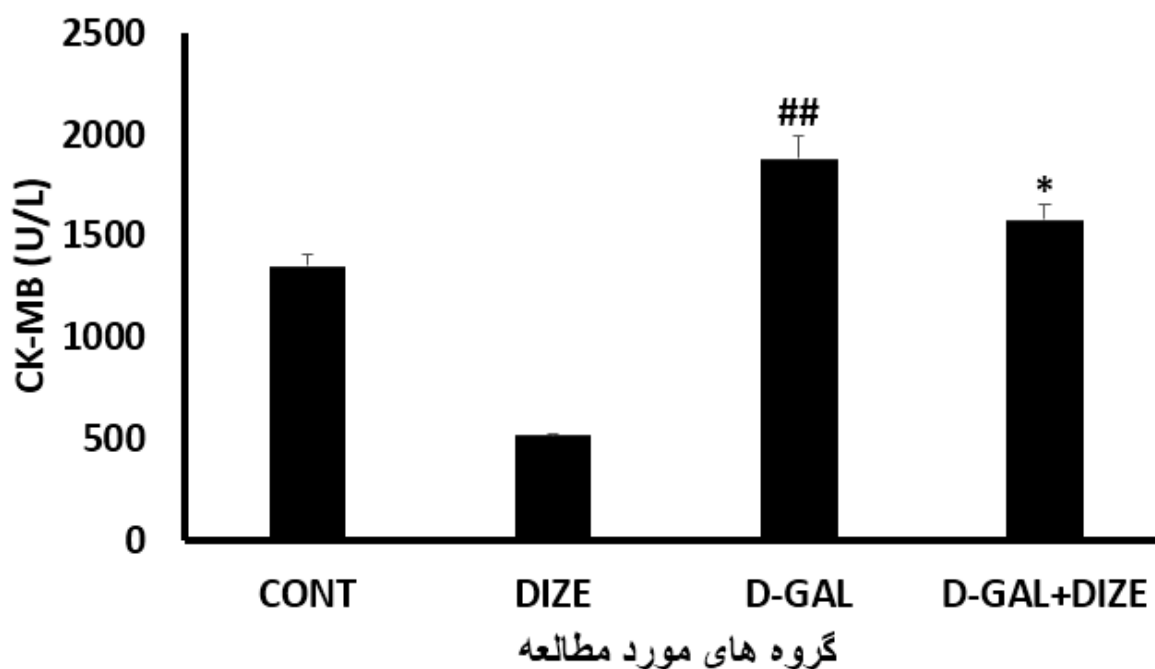
### نشانه های آسیب قلبی

نشانه های آسیب قلبی در گروه پیر درمان شده با دیمینازین به طور قابل توجهی نسبت به گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز کاهش یافت (نمودار ۲ و ۳).

گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل توجهی در نشانه های آسیب قلبی، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و کراتین کیناز قلبی (CK-MB) بر حسب واحد بین المللی بر لیتر نسبت به گروه کنترل نشان داد و این



نمودار ۲. بررسی آماری یافته ها با استفاده از تست آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی انجام شد. یافته ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد در گروه کنترل CONT، موش های تحت درمان با دیمینازین DIZE با دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم، موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش های پیر تحت درمان با دیمینازین D-GAL+DIZE، تعداد موش = ۵، ###  $p < 0.001$  در مقایسه با گروه کنترل، \*\*\*  $p < 0.001$  در مقایسه با گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز. لاکتات دهیدروژناز LDH، واحد بین المللی بر لیتر U/L.



نمودار ۳. بررسی آماری یافته ها با استفاده از تست آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی انجام شد. یافته ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد در گروه کنترل CONT، موش های تحت درمان با دیمینازین DIZE با دوز ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم، موش های پیر القا شده با د-گالاکتوز D-GAL، موش های پیر تحت درمان با دیمینازین D-GAL+DIZE، تعداد موش = ۵، ##  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه کنترل، \*  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز. کراتین کیناز قلبی CK-MB، واحد بین المللی بر لیتر U/L.

## بحث

قلب نسبت به روند پیری بسیار حساس است. در پیری، قلب مستعد هایپرتروفی شدن و هایپرتروفی قلبی یکی از ویژگی های اصلی پیری قلب است. جالب این است که ما نیز مشاهده کردیم که پیری ناشی از د-گالاکتوز باعث افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن به عنوان شاخص هایپرتروفی در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی مسن شد. این داده ها نشان می دهد که تزریق د-گالاکتوز باعث هایپرتروفی قلبی با واسطه پیری می شود. مطالعات قبلی ما هایپرتروفی قلبی را در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی تزریق شده با د-گالاکتوز نشان داده اند (۲۱-۲۳).

Chang و همکاران به این نتیجه رسیدند که د-گالاکتوز باعث ایجاد هایپرتروفی قلبی، و افزایش استرس اکسیداتیو در بافت قلب موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی می شود همچنین نتایج نشان داد که درمان موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی با د-گالاکتوز منجر به هایپرتروفی پاتولوژیک می شود که از تغییر مورفولوژی، افزایش وزن بطن چپ / وزن کل قلب و بیان نشانگرهای مرتبط با هایپرتروفی مشهود است. هر دو پروتئین سیگنالینگ هایپرتروفی قلبی متحدالمرکز و غیرعادی در مدل موش مسن تنظیم شد (۱۸).

پیری با ایجاد بیماری های مختلفی از جمله بیماری های قلبی عروقی و دیس لیپیدمی همراه است. دیس لیپیدمی با زیرمجموعه ای از اختلالات متابولیسم لیپید مشخص می شود که شامل افزایش غیرطبیعی سطوح پلازما یا اختلال عملکردی لیپیدها یا لیپوپروتئین ها شامل افزایش کلسترول تام، کلسترول LDL و تری گلیسیرید می شود. شواهد زیادی وجود دارد مبنی بر اینکه لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و تغییرات آن از طریق القای پیری سلول های عروقی، اثرات پیش آتروژنیک دارند (۲۴،۲۵). دیس لیپیدمی یک عامل خطر ثابت برای بیماری های قلبی عروقی است. سطوح کلسترول تام و LDL پلازما در ارتباط با بیماری های قلبی عروقی کشنده در مردان و زنان در سنین مختلف از جمله افراد مسن بسیار مهم است. به طور قابل توجهی، سطح کلسترول تام و LDL با افزایش سن افزایش می یابد، همانطور که بروز بیماری های قلبی عروقی نیز

افزایش می یابد (۲۶). دیس لیپیدمی یکی از عوامل خطری است که منجر به تشکیل پلاک به دلیل کلسترول اضافی می شود. پلاک هایی که روی رگ های دیواره کرونری رسوب می کنند جریان خون را کاهش می دهند و باعث ایسکمی می شوند و در نتیجه به سلول های میوکارد آسیب می رسانند. پس از آسیب میوسیت، پروتئین های سلولی شامل لاکتات دهیدروژناز، و کراتین کیناز قلبی وارد گردش خون می شوند (۲۷،۲۸). مطالعات قبلی گزارش کرده اند که میانگین سطح کلسترول تام، LDL و تری گلیسیرید در بیماران هایپرتروفی قلبی به طور قابل توجهی افزایش می یابد. در مقابل، میانگین سطح HDL سرم در بیماران مبتلا به هایپرتروفی قلبی به طور قابل توجهی کمتر بود (۲۹). علاوه بر این، HDL که معمولاً به عنوان یک لیپوپروتئین ضد پیری در نظر گرفته می شود، در غلظت های بالا می تواند منجر به پیری سلولی شود. این مشاهدات نشان می دهد که دیس لیپیدمی ممکن است یک عامل کمک کننده کلیدی باشد که پیری سلولی و بیماری قلبی عروقی را به هم مرتبط می کند (۳۰).

گزارش شده است که LDL بیش از حد می تواند در لیزوزوم ها اکسید شود و منجر به تغییر pH لیزوزومی شود که به نوبه خود باعث پیری سلول ها و همچنین افزایش تولید رادیکال های آزاد اکسیژن و ترشح سایتوکاین های التهابی می شود. مهار اکسیداسیون LDL در لیزوزوم ها به طور قابل توجهی پیری سلولی را در سلول ها کاهش می دهد (۲۵). همچنین در مطالعه ای دیگر نشان داده شده است که LDL باعث التهاب (۳۱) و سمیت سلولی در سلول های اندوتیال عروق کرونر قلب می شود و به اختلال عملکرد اندوتلیال و تصلب شرایین کمک می کند (۳۲). این فرآیندهای پاتولوژیک همچنین ممکن است منجر به پیری سلولی در قلب شود. به طور کلی LDL باعث افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب در سلول های قلبی می شود و فرآیند پیری و آسیب به سلول های قلبی را تسریع می کند. استرس اکسیداتیو و التهاب از عوامل اصلی ایجاد کننده هایپرتروفی قلبی هستند (۳۳). اکثر بیماران مبتلا به این دیس لیپیدمی دارای هیپرتری گلیسیریدمی و افزایش سطح اسیدهای چرب پلازما



هستند که ذرات چربی در قلب جذب و ذخیره می شوند. لیپیدهای داخل میوکارد که بیش از ظرفیت ذخیره سازی و اکسیداسیون هستند، می توانند ایجاد سمیت ناشی از لیپید کند و باعث ایجاد هایپرتروفی غیر ایسکمیک و غیر وابسته به فشار خون شوند که به آن هایپرتروفی ناشی از سمیت چربی می گویند. اگرچه پاتوژنز هایپرتروفی قلبی چند عاملی است، دیس لیپیدی و تجمع چربی درون میوکارد ویژگی های پاتولوژیک کلیدی هستند که باعث ایجاد سیگنال های سلولی و تغییرات پروتئین ها و لیپیدها از طریق تولید واسطه های متابولیک سمی می شوند (۳۴). در مطالعه حاضر، هایپرتروفی قلبی با دیس لیپیدی شامل افزایش LDL و تری گلیسرید و همچنین کلسترول و از طرفی کاهش HDL در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی پیر القا شده با د-گالاکتوز همراه بود. دیمینازین علاوه بر این که به عنوان یک داروی ضد عفونت در دام ها استفاده می شود، می تواند همچنین از طریق اثر بر گیرنده های آنژیوتانسین دو اثرات مفیدی بر سیستم قلبی عروقی داشته باشد. در حقیقت با توجه به اثرات این گیرنده ها بر پروفایل لیپیدی و هایپرتروفی قلبی، این دارو می تواند باعث بهبود این متغیرها شود. بنابراین در این مطالعه، اثرات دیمینازین به عنوان یک دارو با اثرات مفید قلبی عروقی بر هایپرتروفی قلبی ناشی از مدل پیری مورد بررسی قرار گرفت. درمان با دیمینازین باعث بهبود هایپرتروفی قلبی همراه با پروفایل لیپیدی در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی پیر شد. عدم تعادل انرژی طولانی مدت و تغذیه پرکالری ناشی از د-گالاکتوز می تواند منجر به افزایش وزن شود (۳۵). در این مطالعه نیز گروه پیر القا شده با د-گالاکتوز افزایش وزن را نسبت به گروه کنترل نشان می دهد اگرچه اختلاف معنی داری وجود ندارد.

آن نشان داده شده است که دیمینازین منجر به کاهش قابل توجه مصرف غذا و وزن بدن در حیوانات جوان و پیر می شود. با این حال، این کاهش در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی مسن به قدری چشمگیر بود که تقریباً همه آنها غذا خوردن را متوقف کردند. جالب توجه است، ارزیابی های دقیق نشان داد که کاهش وزن در درجه اول ناشی از کاهش درصد چربی بدن، با حفظ نسبی توده بدون چربی است. وزن بافت، از دست دادن قابل توجه بافت

چربی سفید، بدون تغییر در وزن عضلات را تایید می کند. در این مطالعه گروه پیر دریافت کننده دیمینازین وزن بالاتری نسبت به بقیه گروه ها نشان دادند ولی این افزایش نسبت به گروه پیر معنی دار نبود. مطالعات بیشتری برای روشن شدن مکانیسم دیمینازین بر وزن بدن در مدل های تجربی پیری مورد نیاز است. تغییر وزن معنی داری در گروه های مختلف حیوانات دیده نشد و احتمالاً دیمینازین از مسیر دیگری در بهبود سطح سرمی TG، VLDL و HDL در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی پیر القا شده با د-گالاکتوز نقش دارد (۱۳). بهبود TG و VLDL با افزایش همزمان HDL تأثیر دیمینازین بر متابولیسم TG را نشان می دهد. ما حدس می زنیم که این اثر ممکن است ناشی از آنژیوتانسین دو باشد که با تحریک گیرنده آنژیوتانسین نوع یک، اکسیداسیون لیپید ناشی از ماکروفاژها را به دلیل پراکسیداسیون لیپیدی افزایش می دهد (۳۶). بنابراین، ممکن است داروهای مهار کننده آنژیوتانسین دو، تولید VLDL را با انحراف اسیدهای چرب از کبد، همانطور که در برخی مدل های حیوانی تصور می شود، کاهش دهند (۳۷، ۳۸). VLDL لیپوپروتئین های غنی از TG پلاسما است و حامل اصلی TG در پلاسما در شرایط پس از جذب است. احتمالاً دیمینازین دیس لیپیدی را با کاهش تولید VLDL کبدی یا بهبود کاتابولیسم VLDL یا ترکیبی از این دو بهبود می بخشد. در حالی که دیمینازین تغییر معنی داری در CHOL و LDL نشان نداد، مطالعات بیشتر باید اثر دیمینازین را با افزودن عوامل کاهش دهنده لیپوپروتئین، مانند فیبرات ها روشن کند.

در یک مطالعه قبلی نشان داده شد که دیمینازین با بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش آپتوز و استرس اکسیداتیو هایپرتروفی قلبی ناشی از هایپرتیروئیدیسم در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی هایپرتیروئید را بهبود می دهد (۳۹). اثرات دیمینازین در مدل های هایپرتروفی قلبی ناشی از انفارکتوس میوکارد روی عملکرد انقباضی، سفتی محفظه قلبی و محتوای کلاژن نشان می دهد که این دارو می تواند به عنوان یک عامل درمانی برای کاهش هایپرتروفی قلبی، فیروز بینابینی و اختلال عملکرد دیاستولیک پس از انفارکتوس میوکارد استفاده شود (۴۰).

### نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که دیمینازین در بهبود هایپرتروفی قلبی ناشی از مدل پیری القا شده با د-گالاکتوز که تا حدی با بهبود پروفایل لیپیدی انجام می‌شود موثر است. بهبود پروفایل لیپیدی از طریق سیستم رنین-آنژیوتانسین اعمال می‌گردد. همچنین کاهش نشانگرهای آسیب قلبی در درمان با دیمینازین در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی پیردیده شد. بنابراین، تجویز دیمینازین می‌تواند به عنوان یک رویکرد درمانی کارآمد برای بهبود هایپرتروفی و آسیب های قلبی در نظر گرفته شود. اگرچه مطالعات حیوانی و بالینی بیشتر برای تایید این روش درمانی مورد نیاز است.

### تشکر و قدردانی

تامین مالی این مطالعه توسط معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان تامین شد. نویسندگان مایلند از دانشگاه علوم پزشکی همدان برای تامین مالی تشکر کنند.

### ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی همدان (IR.UMSHA.AEC.1402.028) تایید شد.

### تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

استرس اکسیداتیو یکی از ویژگی های اصلی فرآیند پیری است (۴۱). استرس اکسیداتیو به عنوان عدم تعادل بین تولید رادیکال های آزاد اکسیژن و ظرفیت آنتی اکسیدانی تعریف می‌شود. مطالعات تجربی استرس اکسیداتیو را به عنوان یک عامل مهم هایپرتروفی قلب نشان می‌دهند (۴۲). استرس اکسیداتیو منجر به آسیب سلولی توسط پراکسیداسیون لیپیدی غشاهای سلولی و سایر ساختارهای حاوی چربی تحت تأثیر پراکسیداسیون لیپیدی قرار می‌گیرند (۴۳). تغییرات در نفوذپذیری و یکپارچگی غشاء به دنبال پراکسیداسیون لیپیدی باعث نشت آنزیم های سیتوزولی مانند لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز قلبی می‌شود که به عنوان نشانگرهای آسیب قلبی شناخته می‌شوند (۴۴). در مطالعه حاضر، موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی مسن القا شده با د-گالاکتوز افزایش قابل توجهی در سطوح لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز قلبی در مقایسه با موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی کنترل نشان دادند. اگرچه درمان با دیمینازین باعث کاهش سرمی مارکرهای آسیب قلبی در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی پیر شد. CHEN و همکاران نشان داده اند که درمان با دیمینازین به طور قابل توجهی بیان کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز را مهار کرد و اندازه انفارکتوس را در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی دچار انفارکتوس میوکارد کاهش داد (۴۵). در مجموع دیمینازین با بهبود پروفایل لیپیدی در موش های سفید بزرگ آزمایشگاهی مدل پیری القا شده با د-گالاکتوز باعث بهبود هایپرتروفی قلبی و آسیب های قلبی می‌شود.

### منابع

- Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Current Biology* 2012;22(17):R741-R52.
- Tasatargil A, Kescu N, Dalaklioglu S, Adiguzel D, Celik-Ozenci C, Ozdem S, et al. Cardioprotective effect of nesfatin-1 against isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: role of the Akt/GSK-3 $\beta$  pathway. *Peptides* 2017;95:1-9.
- Cadenas E, Davies KJ. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radical Biology and Medicine* 2000;29(3-4):222-230.
- Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochimica et Biophysica Acta -Bioenergetics* 2018;1859(9):940-950.
- Klimiuk A, Zalewska A, Sawicki R, Knapp M, Maciejczyk M. Salivary oxidative stress increases with the progression of chronic heart failure. *Journal of Clinical Medicine* 2020;9(3):769.
- Sun S-L, Guo L, Ren Y-C, Wang B, Li R-H, Qi Y-S, et al. Anti-apoptosis effect of polysaccharide isolated from the seeds of *Cuscuta chinensis* Lam on cardiomyocytes in

- aging rats. *Molecular Biology Reports* 2014;41:6117-6124.
7. Cebe T, Yanar K, Atukeren P, Ozan T, Kuruç AI, Kunbaz A, et al. A comprehensive study of myocardial redox homeostasis in naturally and mimetically aged rats. *Age*. 2014;36:1-14.
  8. Bucala R, Cerami A. Advanced glycosylation: chemistry, biology, and implications for diabetes and aging. *Advances in Pharmacology* 1992;23:1-34.
  9. Chang Y-M, Chang H-H, Kuo W-W, Lin H-J, Yeh Y-L, Padma Viswanatha V, et al. Anti-apoptotic and pro-survival effect of alpinate oxyphyllae fructus) AOF) in a d-galactose-induced aging heart. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016;17(4):466.
  10. Parini P, Angelin B, Rudling M. Cholesterol and lipoprotein metabolism in aging: reversal of hypercholesterolemia by growth hormone treatment in old rats. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1999;19(4):832-839.
  11. Bey L, Hamilton MT. Suppression of skeletal muscle lipoprotein lipase activity during physical inactivity: a molecular reason to maintain daily low-intensity activity. *The Journal of Physiology* 2003;551(2):673-682.
  12. Rubio-Ruíz M, Del Valle-Mondragón L, Castrejón-Tellez V, Carreón-Torres E, Díaz-Díaz E, Guarner-Lans V. Angiotensin II and I-7 during aging in Metabolic Syndrome rats. Expression of AT1, AT2 and Mas receptors in abdominal white adipose tissue. *Peptides* 2014;57:101-108.
  13. Bruce EB, Sakarya Y, Kirichenko N, Toklu HZ, Sumners C, Morgan D, et al. ACE2 activator diminazene aceturate reduces adiposity but preserves lean mass in young and old rats. *Experimental Gerontology* 2018;111:133-140.
  14. Joviano-Santos JV, Santos-Miranda A, Joca HC, Cruz JS, Ferreira AJ. Diminazene aceturate (DIZE) has cellular and in vivo antiarrhythmic effects. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2020;47(2):213-219.
  15. Da Silva Oliveira GL, de Freitas RM. Diminazene aceturate—An antiparasitic drug of antiquity: Advances in pharmacology & therapeutics. *Pharmacological Research* 2015;102:138-157.
  16. Velkoska E, Patel SK, Griggs K, Burrell LM. Diminazene aceturate improves cardiac fibrosis and diastolic dysfunction in rats with kidney disease. *PLoS One* 2016;11(8):e0161760.
  17. Qi Y, Zhang J, Cole-Jeffrey CT, Shenoy V, Espejo A, Hanna M, et al. Diminazene aceturate enhances angiotensin-converting enzyme 2 activity and attenuates ischemia-induced cardiac pathophysiology. *Hypertension* 2013;62(4):746-752.
  18. Chang Y-M, Chang H-H, Lin H-J, Tsai C-C, Tsai C-T, Chang H-N, et al. Inhibition of cardiac hypertrophy effects in d-galactose-induced senescent hearts by alpinate oxyphyllae fructus treatment. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2017.
  19. Javidanpour S, Dianat M, Badavi M, Mard SA. The inhibitory effect of rosmarinic acid on overexpression of NCX1 and stretch-induced arrhythmias after acute myocardial infarction in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018;102:884-893.
  20. Shackebaei D, Hesari M, Ramezani-Aliakbari S, Hoseinkhani Z, Ramezani-Aliakbari F. Gallic acid protects against isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats. *Human & Experimental Toxicology* 2022; 41:9603271211064532. doi: 10.1177/09603271211064532.
  21. Shackebaei D, Hesari M, Ramezani-Aliakbari S, Pashaei M, Yarmohammadi F, Ramezani-Aliakbari F. Cardioprotective effect of naringin against the ischemia/reperfusion injury of aged rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2023:1-10.
  22. Shahidi S, Ramezani-Aliakbari K, Komaki A, Salehi I, Hashemi S, Asl SS, et al. Effect of vitamin D on cardiac hypertrophy in D-galactose-induced aging model through cardiac mitophagy. *Molecular Biology Reports* 2023; 50(12):10147-10155.
  23. Zarei M, Sarihi A, Zamani A, Raoufi S, Karimi SA, Ramezani-Aliakbari F. Mitochondrial biogenesis and apoptosis as underlying mechanisms involved in the cardioprotective effects of Gallic acid against D-galactose-induced aging. *Molecular Biology Reports* 2023;50(10):8005-8014.
  24. Wang J, Bai Y, Zhao X, Ru J, Kang N, Tian T, et al. oxLDL-mediated cellular senescence is associated with increased NADPH oxidase p47phox recruitment to caveolae. *Bioscience Reports* 2018;38(3):BSR20180283.
  25. Ahmad F, Leake DS. Lysosomal oxidation of LDL alters lysosomal pH, induces senescence, and increases secretion of pro-inflammatory cytokines in human macrophages [S]. *Journal of Lipid Research* 2019;60(1):98-110.
  26. Liu H-H, Li J-J. Aging and dyslipidemia :a review of potential mechanisms. *Ageing Research Reviews* 2015;19:43-52.
  27. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circulation: Cardiovascular Interventions* 2010;3(6):602-610.
  28. Reddy RK, Reddy S, Kumar AN. Lipid Profile levels on the second day of Acute Myocardial Infarction; is it the right time for estimation? *Internet Journal of Medical Update-Ejournal* 2012;7(1).
  29. Patil N, Chavan V, Karnik N. Antioxidant status in patients with acute myocardial infarction. *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2007;22:45-51.
  30. Park K-H, Kim J-Y, Choi I, Kim J-R, Won KC, Cho K-H. Fructated apolipoprotein AI exacerbates cellular senescence in human

- umbilical vein endothelial cells accompanied by impaired insulin secretion activity and embryo toxicity. *Biochemistry and Cell Biology* 2016;94(4):337-345.
31. Lu J, Jiang W, Yang J-H, Chang P-Y, Walterscheid JP, Chen H-H, et al. Electronegative LDL impairs vascular endothelial cell integrity in diabetes by disrupting fibroblast growth factor 2 (FGF2) autoregulation. *Diabetes* 2008;57(1):158-166.
  32. Tai M-H, Kuo S-M, Liang H-T, Chiou K-R, Lam H-C, Hsu C-M, et al. Modulation of angiogenic processes in cultured endothelial cells by low density lipoproteins subfractions from patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006;186(2):448-457.
  33. Liberale L, Badimon L, Montecucco F, Lüscher TF, Libby P, Camici GG. Inflammation, aging, and cardiovascular disease: JACC review topic of the week. *Journal of the American College of Cardiology* 2022;79(8):837-847.
  34. Nakamura M, Sadoshima J. Cardiomyopathy in obesity, insulin resistance and diabetes. *The journal of physiology*. 2020;598(14):2977-93.
  35. Gendelis S, Inbar D, Inbar K, Mesner S, Kupchik YM. Metaplasticity in the ventral pallidum as a potential marker for the propensity to gain weight in chronic high-calorie diet. *Journal of Neuroscience* 2020;40(50):9725-9735.
  36. Keidar S, Kaplan M, Hoffman A, Aviram M. Angiotensin II stimulates macrophage-mediated oxidation of low density lipoproteins. *Atherosclerosis* 1995;115(2):201-215.
  37. Sugimoto K, Kazdova L, Qi NR, Hyakukoku M, Kren V, Šimáková M, et al. Telmisartan increases fatty acid oxidation in skeletal muscle through a peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  dependent pathway. *Journal of Hypertension* 2008;26(6):1209-1215.
  38. Fogari R, Maffioli P, Mugellini A, Zoppi A, Lazzari P, Derosa G. Effects of losartan and amlodipine alone or combined with simvastatin in hypertensive patients with nonalcoholic hepatic steatosis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2012;24(2):164-171.
  39. Shokri F, Zarei M, Komaki A, Raoufi S, Ramezani-Aliakbari F. Effect of diminazene on cardiac hypertrophy through mitophagy in rat models with hyperthyroidism induced by levothyroxine. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 2024;397(2):1151-1162.
  40. Castardeli C, Sartório CL, Pimentel EB, Forechi L, Mill JG. The ACE 2 activator diminazene aceturate (DIZE) improves left ventricular diastolic dysfunction following myocardial infarction in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018;107:212-218.
  41. Dai D-F, Rabinovitch PS. Cardiac aging in mice and humans: the role of mitochondrial oxidative stress. *Trends in Cardiovascular Medicine* 2009;19(7):213-220.
  42. Ramachandra CJ, Cong S, Chan X, Yap EP, Yu F, Hausenloy DJ. Oxidative stress in cardiac hypertrophy: From molecular mechanisms to novel therapeutic targets. *Free Radical Biology and Medicine* 2021;166:297-312.
  43. Girotti AW. Mechanisms of lipid peroxidation. *Journal of Free Radicals in Biology & Medicine* 1985;1(2):87-95.
  44. Hassan MQ, Akhtar MS, Akhtar M, Ali J, Haque SE, Najmi AK. Edaravone protects rats against oxidative stress and apoptosis in experimentally induced myocardial infarction: Biochemical and ultrastructural evidence. *Redox Report* 2015;20(6):275-281.
  45. Chen J, Cui L, Yuan J, Zhang S, Ma R, Sang H, et al. Protective effect of diminazene attenuates myocardial infarction in rats via increased inflammation and ACE2 activity. *Molecular Medicine Reports* 2017;16(4):4791-4796.