

بررسی اثر تورین، سستین ۲ و فیلاتین بر بیماری‌های قلبی عروقی

● فاطمه شایسته

کارشناس علوم آزمایشگاهی، دانشکده
پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

f.shayesteh19@gmail.com



● دکتر فریبا نباتچیان

دکترای بیوشیمی بالینی، دانشیار گروه علوم
آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه
علوم پزشکی تهران

fnabatchian@yahoo.com



چکیده

نارسایی قلبی یک اپیدمی در حال رشد در سراسر جهان است. آترواسکلروز مکانیسم اصلی بیماری‌های قلبی عروقی از جمله سکته‌های قلبی و بیماری‌های شریان‌های محیطی است و همچنین باعث وقوع بسیاری از بیماری‌ها و مرگ‌ومیرها در سراسر دنیاست. آترواسکلروز همانند بیماری عروق کرونری (CAD) با التهاب و استرس اکسیداتیو ارتباط دارند.

در این مقاله مطالعات انجام شده در ۱۰ سال اخیر بر روی مولکول‌های تورین، سستین ۲ و فیلاتین به عنوان بیومارکرهای قلبی و اثر آن‌ها بر بیماری‌های قلبی عروقی جمع آوری شده است. همچنین تأثیر آن‌ها بر مکانیسم ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی، التهاب و استرس اکسیداتیو جمع آوری و نتایج آن‌ها مورد بررسی قرار گرفته است.

تورین یک اسید آمینه غیر اساسی است و به مقدار زیادی در بیشتر بافت‌های پستانداران ساخته می‌شود و در عملکردهای فیزیولوژیک مهمی نقش دارد. این مولکول در عملکرد سلول‌ها از جمله، تنظیم اسمزی، اثر آنتی اکسیدانی،

تنظیم جابجایی یون‌ها و ترکیب اسیدهای صفراوی، تأثیر می‌گذارد. همچنین در تبادل کلسیم نقش دارد و عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد که احتمالاً به وسیله مهار سیستم رنین آنژیوتانسین صورت می‌گیرد.

سسترین ۲ (SESN2) یک پروتئین متابولیکی بسیار محافظت شده در برابر استرس القایی است که به عنوان سرکوب کننده گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) و محافظ سلول در برابر محرک‌های مضر مختلف از جمله استرس ژنوتوکسیک و اکسیداتیو، استرس شبکه آندوپلاسمی و هیپوکسی شناخته شده است. مطالعات نشان می‌دهد، میزان سستین ۲ پلاسما در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری (CAD) افزایش می‌یابد و این میزان با شدت بیماری عروق کرونری ارتباط دارد.

در این مقاله، تأثیر فیلاتین بر دیواره عروق قلب نیز بررسی شده و همچنین عملکرد محافظت قلبی فیلاتین در برابر ایسکمی و عدم خون رسانی به قلب و آسیب ایسکمی و عدم خون رسانی به قلب که توسط انسداد عروق کرونری ایجاد شده، مورد بررسی قرار می‌گیرد. اثر فیلاتین



بر وضعیت مارکرهای قلبی و مارکرهای فشار خون بررسی می‌شوند.

کلمات کلیدی: تورین، سسترتین ۲، فیلاننتین، بیماری قلبی-عروقی

□ بیماری‌های ایسکمیک قلبی

بیماری ایسکمیک قلبی یکی از اصلی‌ترین عوامل افزایش بیماری و مرگ و میر در سراسر جهان است. عدم تعادل بین فرآورده‌های متابولیک و نیاز ارگان ایسکمیک باعث اختلال عملکرد عروق کوچک و هیپوکسی بافت می‌شود. آسیب به قلب در هر دو حالت ایسکمیک یا ریپرفیوژن (I/R) قلبی اتفاق می‌افتد. هنگام ایسکمیک، فقدان اکسیژن و مواد غذایی، باعث ایجاد تغییرات متابولیک در میوکارد می‌شود. فقدان اکسیژن، فسفریلاسیون اکسیداتیو را متوقف می‌کند که باعث دپلاریزه شدن غشای میتوکندری و مهار تولید ATP می‌شود. در حالی که غالب شدن متابولیسم بی‌هوازی، باعث کاهش pH داخل سلول و نفوذ Na^+ می‌شود. کاهش ATP در ایسکمیک مانع فعالیت ATPase می‌شود. برای مثال، Na^+/K^+ ATPase ها مانع خروج یون کلسیم شده و برداشت کلسیم توسط شبکه آندوپلاسمی را کاهش داده و با این کار، باعث اضافه بار یون کلسیم داخل سلول می‌شوند.

با این وجود، فرآیندهای مولکولی در آسیب میوکارد هنوز به طور کامل کشف نشده است. اما اثبات شده که مکانیسم‌ها قویاً با افزایش احیای ATP، افزایش گونه‌های اکسیژن با واکنش پذیری زیاد و کلسیم اضافی داخل سلولی ارتباط دارند.

انفارکتوس میوکارد باعث از بین رفتن غشای سلول‌های قلبی می‌شود. این امر باعث آزاد شدن مقدار زیادی از آنزیم‌های درون سلول‌ها به جریان خون می‌شود، در نتیجه ما افزایش آنزیم‌های میوکاردی را در خون داریم مانند CK-MB (ایزوآنزیم کراتین کیناز قلبی MB) و LDH (لاکتات دهیدروژناز). این آنزیم‌ها عموماً به عنوان شناساگرهای تشخیصی انفارکتوس میوکارد شناخته می‌شوند (۱).

با افزایش سن، تحمل افراد به گونه‌های مختلف استرس

کمتر می‌شود. همین‌طور توانایی میوکارد برای تحمل ایسکمیک با افزایش سن به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌یابد. خون رسانی مجدد برای سکتة قلبی کار مشکلی است، اما برای نجات دادن ایسکمیک میوکارد به کار می‌رود، همچنین ممکن است باعث ایجاد تعدادی از حوادث نامطلوب شود که می‌تواند مرگ سلولی را تشدید کند و وسعت سکتة قلبی را افزایش دهد، فعالیتی که به عنوان ایسکمیک / خون رسانی قلبی شناخته می‌شود (۲).

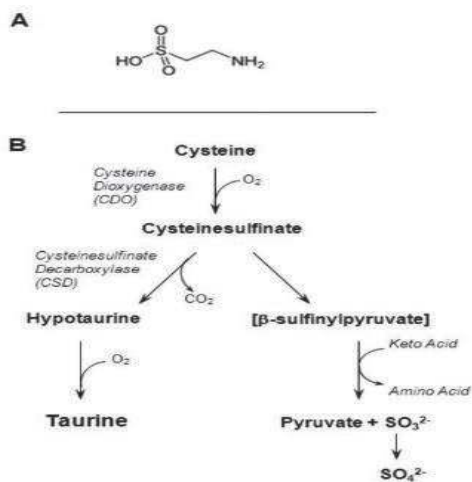
□ آترواسکلروز (تصلب شرایین)

بیماری تصلب شرایین، مانند بیماری عروق کرونری (CAD)، یک بیماری التهابی مزمن است. استرس اکسیداتیو ناشی از میزان زیاد گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) در پاتوژنز آترواسکلروز دخالت دارد. آنتی‌اکسیدان‌های آندوژن می‌توانند علیه پیشرفت آترواسکلروز اثر محافظتی داشته باشند (۳).

تصلب شرایین یکی از اصلی‌ترین دلایل مرگ و میر در سراسر جهان می‌باشد. نتایج جمع‌آوری شده نشان می‌دهد که اختلال عملکرد اندوتلیال توسط استرس اکسیداتیو، هیپرکلسترولمی، افزایش قند خون و یا سیتوکین‌های التهابی تحریک می‌شود که یک کلید سریع در شروع تصلب شرایین می‌باشد. اختلال در عملکرد اندوتلیال توسط اتفاقات کلیدی دیگر تشکیل پلاک تصلب شرایین دنبال می‌گردد، همچون پاسخ‌های التهابی، تکثیر سلولی و بازسازی عروق، که در نهایت منجر به آسیب عروق، پارگی پلاک، ترومبوز و انفارکتوس بافتی می‌شود. هیپرکلسترولمی یک ریسک فاکتور مهم را برای شروع تصلب شرایین تشکیل می‌دهد. مجموعه‌ای از شواهد در حال رشد واکنش‌های التهابی را در رشد و پیشرفت تصلب شرایین درگیر می‌داند.

افزایش تولید ROS (گونه‌های اکسیژن فعال)، مانند آنیون سوپراکسید و H_2O_2 به پاتوژنز بیماری‌های قلبی عروقی از جمله تصلب شرایین کمک می‌کند. منابع اصلی ROS (گونه‌های اکسیژن فعال) در دیواره شریانی NADP اکسیداز، گزانتین اکسیداز و میلوپراکسیداز است. ROS (گونه‌های اکسیژن فعال) می‌تواند اختلال عملکرد اندوتلیال و فعال سازی ماکروفاژ را القا کند، که منجر به

تشکیل تورین می‌شود (۷).



شکل ۱- ساختار و بیوسنتز تورین

در انسان، سنتز درونی تورین از متیونین و سیستئین کم بوده و منبع اصلی آن از طریق رژیم غذایی است. ماهی و غذاهای دریایی غنی از تورین هستند و از دفع ادراری تورین به عنوان نشانه‌ای برای جذب غذایی استفاده می‌شود.

تورین در چندین فعالیت زیستی و فیزیولوژیکی نقش دارد که شامل کونژوگ شدن اسید صفراوی، تنظیم اسمزی، آنتی‌اکسیدان، تنظیم درون سلولی یون‌ها و مدولاسیون ایمنی می‌باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک مطرح کرده است که مصرف منظم و بالای تورین با کاهش ریسک بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط است. همچنین گزارش شده که تورین دومین مشتق آمینو اسید فراوان در آئورت است.

تورین در اندوتلیال عروقی و عضلات ماهیچه‌ای صاف وجود دارد. علاوه بر این، سلول‌های التهابی از جمله لکوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و پلاکت‌ها که در تعامل با سلول‌های اندوتلیال هستند، حاوی غلظت میلی مولاری از تورین هستند (۴).

ساختار سسترین ۲ (sestrin 2)

سسترین ۲ یک پروتئین آنتی‌اکسیدان ناشی از استرس است (۸). سسترین ۲ عمدتاً در ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T، سلول‌های اندوتلیال بیان و آزاد می‌شود. (۳). سسترین ۲ (SES2) یک پروتئین متابولیک بسیار

ترشح سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد می‌شود که تکثیر عضلات صاف (ماهیچه‌ها) و مدل‌سازی مجدد ماتریکس را تحریک می‌کنند (۳).

اهمیت استفاده از بیومارکرها در بیماری‌های قلبی

یکی از حوزه‌های مدیریت نارسایی‌های قلبی که مورد مطالعه و بررسی قرار گرفته است، ارزیابی تغذیه و مکمل‌های تغذیه‌ای است. در بسیاری از مطالعات، تأثیر مواد مغذی مختلف بر بیماران مبتلا به نارسایی قلبی گزارش شده که اغلب نتایج متفاوتی دارند.

اسیدهای آمینه از آن جهت بنیادی هستند که پروتئین‌ها از آن ساخته می‌شوند و همچنین به عنوان متابولیت واسطه‌ای عمل می‌کنند، ماده مغذی حیاتی برای متابولیسم قلب هستند. ارزیابی تغذیه و مکمل‌های تغذیه‌ای زمینه‌ای است که می‌تواند برای بهبود بالقوه نتایج در افراد مبتلا به این بیماری مزمن مورد مطالعه قرار گیرد (۴،۵).

ساختمان بیومارکرهای مؤثر در بهبود بیماری‌های قلبی

ساختمان تورین (Taurine)

تورین (۲-amino ethanesulfonic) یک مشتق آمینو اسید طبیعی است که به طور وسیعی در بافت‌های پستانداران بیان می‌شود اما در قلب، بیشترین فراوانی را دارد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تورین می‌تواند به عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل کند و از قلب در برابر محرک‌های مختلف پاتوفیزیولوژیک محافظت نماید. تورین آپوپتوز ناشی از مقدار بیش از حد یون کلسیم یا آسیب خون رسانی ناشی از ایسکمی را تضعیف می‌کند (۶).

فرمول شیمیایی تورین، $C_2H_7NO_3S$ ، MW، ۱۲۵.۱۵ (مولکولی) است. شکل 1B، مراحل اصلی تبدیل L-cysteine را به تورین نشان می‌دهد. آنزیم سیستئین دی‌اکسیژناز (CDO) تبدیل L-cysteine به cysteine sulfinate را کاتالیز می‌کند. اکسیداسیون (2-aminoethane hypotaaurine sulfinate) باعث



□ ارتباط تورین (Taurine) با بیماری‌های قلبی عروقی

در بسیاری از مطالعات تأثیر مواد مغذی مختلف بر بیماران مبتلا به نارسایی قلبی گزارش شده که اغلب نتایج متفاوتی دارند. آمینو اسیدهایی مانند تورین که در تبادل کلسیم نقش دارند عملکرد قلب را بهبود می‌بخشند.

تورین در سنتز پروتئین نقش ندارد، اما از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. تورین انواع مکانیسم‌های تبادل کلسیم را تعدیل می‌کند تا از سطح بهینه کلسیم اطمینان حاصل کند و از اضافه بار یا کمبودهای سلولی جلوگیری کند.

در یک آزمایش، بیمارانی که مکمل‌های تورین دریافت کرده‌اند، نسبت به افرادی که دارونما دریافت کرده‌اند توانایی فعالیت بهتری دارند. همچنین نشان داده شده است که مکمل تورین، فشارهای دیاستولیک پایین بطن چپ (LV) و همچنین عملکرد سیستولیک را بهبود می‌بخشد (۵).

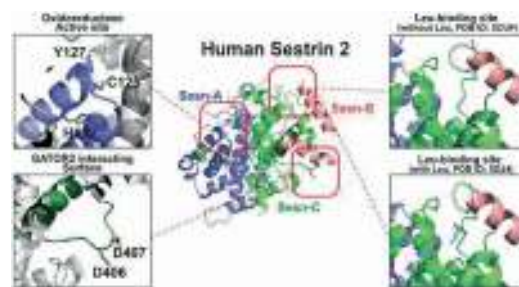
در مطالعه بر روی موش‌هایی که انتقال دهنده تورین در آن‌ها از بین رفته بود، مشاهده شد که آن‌ها به وضعیت فنوتیپ قلبی جنین بازگشتند و دچار آتروفی کاردیومیوسیت، آسیب میتوکندری و فیبرهای عضله قلبی و در نهایت اختلال عملکرد قلبی شدند (۱۱).

□ نقش تورین در استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو در پاتوژنز ایسکمی میوکارد نقش دارد (۱۲). در حالت‌های پاتولوژیک ایسکمی قلبی، گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) افزایش می‌یابند که باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود (۱۳). گزارش شده که ROSها از جمله پراکسید هیدروژن (H_2O_2) در غلظت‌های بالا باعث القای آپوپتوز به وسیله تنظیم میزان Ca^{2+} میتوکندری می‌شوند (۱۴). تورین از سلول‌های میوکارد در برابر آپوپتوز ناشی از H_2O_2 محافظت می‌کند.

میزان لاکتات دهیدروژناز (LDH) یک پارامتر مهم نشان دهنده آسیب غشای سلولی ناشی از ترکیبات آگزوزن است (۱۵). پراکسید هیدروژن (H_2O_2) ترشح LDH را به شدت افزایش می‌دهد و تورین می‌تواند مانع این افزایش شود (۶).

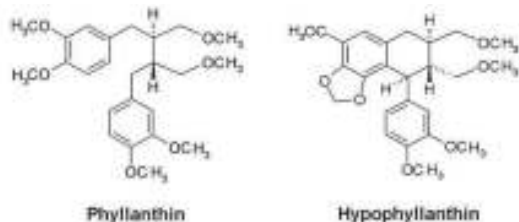
حفظ شده است که توسط استرس القا می‌شود. این پروتئین گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) را سرکوب کرده و در برابر انواع محرک‌های مضر مانند استرس اکسیداتیو و ژنوتوکسیک، فشارهای شبکه آندوپلاسمی و هیپوکسی از سلول‌ها محافظت می‌کند. سستین‌ها می‌توانند به سلول‌ها در انطباق با محرک‌های مختلف فشار از طریق چندین مکانیسم شامل فعال سازی واکنش‌های کاتابولیسیم، توقف فعالیت‌ها و بازدارندگی مکانیسم‌های تعمیر سلولی برای حفظ هموستاز سلول‌ها کمک کنند. به ویژه، سستین‌ها نقش حفاظت سلولی را از طریق کاهش سطوح گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) ایفا می‌کنند که از فشارهای ژنوتوکسیک و اکسیداتیو حاصل می‌شود (۹).



شکل ۲. ساختار مولکولی Sestrin2

ساختار فیلانتین (Phyllanthin)

فیلانتین و هیپوفیلانتین (شکل ۱) لیگنان‌های اصلی فعال موجود در *Phyllanthus amarus* Schum هستند. *P. amarus* به عنوان یک گیاه دارویی که در کشورهای گرمسیری و نیمه گرمسیری مانند تایلند، هند و چین یافت می‌شود، در طب سنتی برای بیماری‌های مختلف در سیستم‌های قلبی عروقی، کبدی و دستگاه گوارش استفاده می‌شود (۱۰).



شکل ۳. ساختار شیمیایی phyllanthin و hypophyllanthin

ثابت شده که تورین بر این سلول‌ها تأثیر می‌گذارد و از پیشرفت تصلب شرایین جلوگیری می‌نماید (۲۱). فعالیت‌های پایه‌ای فیزیولوژیکی مانند تنظیم فشار اسمزی، خاصیت آنتی‌اکسیداسیونی و ضد التهابی ممکن است با مکانیزم ضد تصلب شرایین ارتباط داشته باشد. اثرات کاهش کلسترول توسط تورین از طریق بهبود متابولیسم کلسترول کبدی حاصل و همچنین به پیشگیری از تصلب شرایین مربوط می‌شود (۴).

تورین باعث جلوگیری از پیشرفت تصلب شرایین در مدل‌های مختلف حیوانات از جمله موش‌ها، خرگوش‌ها و بلدرچین‌ها می‌شود. در یک بررسی، مکمل تورین در موش‌هایی که با رژیم غذایی با میزان زیاد چربی و کلسترول تغذیه شدند از تجمع چربی شریانی جلوگیری می‌کند و سطح پلاسمایی لیپوپروتئین کم چگال (LDL) و لیپوپروتئین خیلی کم چگال (VLDL) را کاهش می‌دهد. در بلدرچین‌های ژاپنی مستعد چربی خون بالا و تصلب شرایین، که در پاسخ به رژیم غذایی با کلسترول بالا ضایعات آترواسکلروتیک و خیم ایجاد می‌کنند، مکمل تورین به طور قابل توجهی از افزایش سطح کلسترول LDL و VLDL سرم و تشکیل ضایعات جلوگیری می‌کند. تورین از افزایش لیپو پروتئین‌های غیر HDL ای جلوگیری کرده و پیشرفت تصلب شرایین را کند می‌سازد.

باید به تأثیر ضد تصلب شرایین تورین و همین‌طور وجود آن در چربی خون بالای ژنتیکی حیوانات توجه بشود، اگر چه تورین سطح کلسترول سرم را کاهش نمی‌دهد. مکمل تورین باعث کاهش تجمع چربی آئورت در موش‌های فاقد آپولیپوپروتئین E (apoE) می‌شوند که یک مدل حیوانی کاملاً ثابت شده برای مطالعه تصلب شرایین می‌باشد.

اگر چه هیچ مدرک مستقیمی برای تأثیر ضد تصلب شرایینی تورین در انسان وجود ندارد، مطالعات اپیدمیولوژی جهانی تأثیر سودمند جذب تورین را در جلوگیری از بیماری‌های قلبی عروقی نشان داده است. در مطالعات مقطعی گزارش شده است که میزان مرگ و میر ناشی از سکته و بیماری‌های کرونری به صورت معکوس به میزان تورین ادرار بستگی دارد که نشانگر اهمیت جذب غذایی تورین است.

استرس اکسیداتیو ناشی از آپوپتوز با افزایش مقدار یون کلسیم ارتباط دارد (۱۴). یون کلسیم، یک پیام‌رسان داخلی سلولی ضروری است و بسیاری از اثرات سلولی آن به وسیله کالمودولین منتقل می‌شود (۱۶).

گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) تعدادی از کانال‌های یونی و انتقال‌دهنده قلبی را از طریق اکسیداسیون مستقیم فعال‌سازی مولکول‌های سیگنالینگ مانند پروتئین کیناز وابسته به $Ca^{2+}/calmodulin$ تغییر می‌دهد (۱۷).

تورین به تنهایی اثری روی بیان mRNA مولکول‌های CaMKII (پروتئین کیناز وابسته به $Ca^{2+}/calmodulin$) و کالمودولین ندارد (۶).

تورین از طریق تنظیم مسیر CaM/CaMKII باعث محافظت از سلول‌ها می‌شود. تورین از طریق تنظیم فعالیت CaMKII اثر محافظت عصبی دارد و یک مهارکننده CaMKII تا حدودی اثر تورین را برعکس می‌کند (۱۸).

مکانیسم اصلی فعالیت ضد آپوپتوز تورین با تنظیم کانال‌های کلسیمی و برداشت کلسیم به واسطه Ca^{2+} -ATPase ارتباط دارد که با مسیر آپوپتوز همراه است. تورین به وسیله واکنش با گیرنده‌های گاما آمینوبوتیریک اسید، گیرنده‌های گلیسین یا تورین، بر باز شدن کانال‌های کلر اثر می‌گذارد. بنابراین از ورود کلسیم جلوگیری می‌کند (۶).

□ نقش تورین در مسیر آپوپتوز در بیماری‌های قلبی

میتوکندری نقش محوری در القای مرگ آپوپتوتیک سلولی بعد از استرس اکسیداتیو دارد. آپوپتوز وابسته به میتوکندری، با افزایش غیرعادی یون Ca^{2+} همراه است که به دنبال افزایش بیش از حد یون کلسیم میتوکندری به وجود می‌آید (۱۹).

□ اثر تورین بر تصلب شرایین (آترواسکلروز)

شروع و پیشرفت تصلب شرایین از فعل و انفعالات پیچیده در دیواره رگ‌ها میان فاکتورهای در گردش و انواع مختلف سلول همانند سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ماهیچه صاف، نوتروفیل، لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و پلاکت‌ها حاصل می‌شود (۲۰).



تجربی تغییر کند.

□ تأثیر تورین بر سلول‌های اندوتلیال

سلول‌های اندوتلیال یک نقش محوری را در باقی ماندن عملکرد نرمال رگ‌ها ایفا می‌کند و آشفتگی در این تعادل، کلیدی در آغاز و پیشرفت بیماری عروقی تصلب شرایین است. اندوتلیوم رگ با تنظیم کشش عروقی، لیپولیز، ترومبوژنز، التهاب و رشد رگی هر کدام فاکتور مهمی در ایجاد تصلب شرایین هستند.

تورین به وفور در سلول‌های اندوتلیال وجود دارد و در محافظت از این سلول‌ها مشارکت می‌نماید. تورین نقش مهمی را در تنظیم اسمزی در سلول‌های اندوتلیال و دیگر سلول‌ها دارد. تورم هیپو اسموتیک جریان تورین را از سلول‌های اندوتلیال فعال می‌کند.

تورین از سلول‌های اندوتلیال در برابر LDL، LDL اکسید شده و گلوکز بالا محافظت می‌کند. تورین از بدن در برابر LDL اکسید شده ناشی از اختلال در عملکرد اندوتلیال با محصولات نیتریک اکسیدی محافظت می‌کند. LOX-1 (گیرنده لیوپروتئین کم چگال (LDL) شبه لکتین-1) یک گیرنده مانند لکتین برای اکسید کردن LDL می‌باشد که به صورت ابتدایی در سلول اندوتلیال وجود دارد و با اختلال در عملکرد اندوتلیال که در ادامه آن تصلب شرایین رخ می‌دهد درگیر می‌باشد. تورین بیان LOX-1 را کاهش می‌دهد. مکمل تورین بیان LOX-1 اندوتلیال را در بیماری‌های عروقی و دیابت مدل‌های حیوانی مهار می‌کند.

□ اثرات تورین بر پلاکت‌ها

پلاکت‌ها واسطه مرکزی هموستاز در محل‌های آسیب عروقی هستند. پلاکت‌های فعال شده، ترومبوز را در واکنش به گسیختگی آترواسکلروتیک پلاک تحریک می‌کنند و این روند بیماری آترومبوتیک را تشدید می‌کند. پلاکت‌ها همچنین با سلول‌های اندوتلیال و لکوسیت‌ها برای ایجاد التهاب، که منجر به بیماری پاتوژنز تصلب شرایین می‌شود، تعامل دارند. تغییرات محتوای تورین پلاکت در برخی از بیماری‌ها مانند دیابت گزارش شده است. بیماران دیابتی

علاوه بر این افرادی با دفع بالای تورین از طریق ادرار شاخص‌های جرم بدنی کمتر، فشار خون سیستولی و دیاستولی کمتر، کلسترول پلاسما کمتر و شاخص‌های آتروژنیک کمتری (کلسترول / HDL کلسترول کل) نسبت به افرادی با دفع کمتر تورین از طریق ادرار دارند. این دیدگاه از این ایده پشتیبانی می‌کند که جذب غذایی تورین برای جلوگیری از فشار خون، چربی خون، چاقی مفرط سودمند است و همین‌طور ریسک بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش می‌دهد (۴).

□ مکانیزم تأثیر ضد تصلب شرایینی تورین

تصلب شرایین یک بیماری چند عاملی پیچیده است که در دیواره رگ‌ها ایجاد می‌گردد. چربی خون یکی از جا افتاده‌ترین ریسک فاکتورها برای ایجاد تصلب شرایین است. به علاوه التهاب و استرس اکسیداتیو با همکاری هم باعث آغاز و پیشرفت تصلب شرایین می‌شوند.

اختلال در عملکرد اندوتلیال یک شکل مرسوم در تمام مراحل تصلب شرایین است و با افزایش هر دو مکانیزم دیر و زود تصلب شرایین همچون تنظیم مقررات چسبندگی مولکول‌ها، ترشح کموکاین، چسبندگی لکوسیتی، نفوذپذیری سلول، اکسیداسیون LDL، فعال کردن پلاکت‌ها، چرخش سیتوکین و تکثیر و مهاجرت سلول‌های عروقی ماهیچه صاف، از تشکیل ضایعه پشتیبانی می‌کند. بسیاری از مطالعات نشان داده است که فعالیت کاهش دهنده کلسترول و ضد التهاب و ضد اکسیداتیو تورین با سرکوب تصلب شرایین مرتبط است.

□ تأثیر تورین بر کاهش میزان کلسترول سرم

چربی خون و افزایش به خصوص LDL کلسترول، به آغاز و پیشرفت تصلب شرایین مربوط است. کاهش LDL کلسترول ظاهر بالینی تصلب شرایین را کاهش می‌دهد. چربی خون بالا توانایی زیستی نیتریک اکسید (NO) را کاهش می‌دهد و باعث اختلال عملکردی اندوتلیال می‌شود. تورین از افزایش LDL و VLDL ناشی از تغذیه با چربی / کلسترول بالا جلوگیری می‌کند. متقابلاً تأثیر تورین بر HDL کلسترول به نظر می‌رسد با توجه به موقعیت‌های

به طور معنی داری غلظت تورین را نسبت به گروه کنترل کم داشتند. کاهش میزان پلاکت مشاهده شده در بیماران دیابتی با کاهش جذب تورین و افزایش ترشح تورین همراه است. پس از مصرف مکمل تورین خوراکی، افزایش تجمع پلاکتی به سطوح کنترل سالم باز می گردد. به نظر می رسد که تورین عملکرد پلاکتها را با مکانیسم های تنظیم اسمزی و Ca^{2+} تعدیل می کند.

□ اثرات آنتی اکسیدانی تورین

افزایش تولید ROS (گونه های اکسیژن فعال)، مانند سوپراکسید و H_2O_2 به پاتوژن بیماری های قلبی عروقی از جمله آترواسکلروز کمک می کند. منابع اصلی ROS در دیواره شریانی NADP اکسیداز، گزانتین اکسیداز و میلوپراکسیداز است. ROS می تواند اختلال عملکرد اندوتلیال و فعال سازی ماکروفاژ را القا کند، که منجر به ترشح سیتوکین ها و فاکتورهای رشد می شود که تکثیر عضلات صاف (ماهیچه ها) و مدل سازی مجدد ماتریکس را تحریک می کنند. تورین خود یک آنتی اکسیدان نیست و هیچ اثر ضد اکسایشی تورین در شرایط آزمایشگاهی دیده نشده ولی نقش تورین به طور گسترده ای برای کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش سیستم های دفاعی ضد اکسایشی در شرایط پاتولوژیک در بدن نشان داده شده است.

به عنوان مثال، مصرف مکمل تورین، از استرس اکسیداتیو ناشی از مواد سمی، الکل، ورزش، خون رسانی مجدد ایسکمیک و آسیب مکانیکی جلوگیری می کند. کاهش استرس اکسیداتیو نیز در اثر ضد التهابی تورین اهمیت دارد.

اکسیداسیون LDL نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت آترواسکلروز ایفا می کند. LDL اکسید شده یک لیگاند برای گیرنده های پاک کننده از جمله LOX-1 (گیرنده لیپوپروتئین کم چگال (LDL) شبه لکتین-1) است. LDL اکسید شده تولید سلولی کموکین ها را تحریک می کند، که منجر به جذب سلول های التهابی به دیواره شریانی می شود. علاوه بر این، LDL اکسید شده باعث اختلال در عملکرد سلولی و مرگ سلولی، دو پدیده که روند

آتروژنیک را بیشتر تقویت می کنند، می شود. اقدامات ضد اکسیداتیو تورین ممکن است تشکیل LDL اکسید شده را کاهش دهد و در نتیجه بر شروع و پیشرفت تصلب شریانی تأثیر بگذارد (۴).

□ روش اندازه گیری

روش کروماتوگرافی مایع با کارکرد بالا (HPLC) یک روش سریع و دقیق برای اندازه گیری تورین می باشد.

□ نقش سستترین ۲ (Sestrin2) در بیماری های قلبی عروقی

آترواسکلروز همانند بیماری عروق کرونری (CAD) با التهاب و استرس اکسیداتیو ارتباط دارد (۳). سستترین ۲ یک پروتئین آنتی اکسیدان ناشی از استرس است (۸).

بیان سستترین ۲ توسط آنژیوتانسین II در سلول های اندوتلیال سیاهرگی مرکزی انسان القا می شود و از بین بردن سستترین ۲ باعث آپوپتوز ناشی از آنژیوتانسین ۲ و استرس اکسیداتیو می شود (۲۲).

تنظیم بیان سستترین ۲ در ماکروفاژها توسط LDL اکسید شده، افزایش می یابد و این افزایش، آپوپتوز سلولها و استرس اکسیداتیو را کاهش می دهد (۲۳).

سستترین ها به عنوان تعدیل کننده های متابولیک که توسط استرس القا می شوند، می توانند به سلولها در انطباق با محرک های مختلف فشار از طریق چندین مکانیسم شامل فعال سازی واکنش های کاتابولیسیم، توقف فعالیتها و بازدارندگی مکانیسم های ترمیم سلولی برای حفظ هموستاز سلولها کمک کنند (۲۴).

درباره ارتباط بین سستترین ۲ و آترواسکلروز، مطالعات به تازگی گزارش داده که مقادیر سستترین ۲ پلاسما در بیماران با بیماری عروق کرونری (CAD) پایدار نسبت به بیماران بدون CAD، بیشتر است (۲۵).

مقدار سستترین ۲ پلاسما در بیماران دارای CAD بسیار بیشتر از بیماران بدون CAD بوده و به طور مثبتی اما ضعیف، با شدت CAD همبستگی داشت که این شدت به معنی تعداد رگها و بخش های با بیش از ۵۰ درصد



گرفتگی و درجه وخامت گرفتگی رگ می‌باشد. در مقایسه با بیماران با سن کمتر از ۷۰ سال، بیماران ۷۰ سال به بالا اغلب ابتلاء به CAD دارند و مقدار سسترین ۲ در آن‌ها بیشتر است. علاوه بر این، در بیماران کمتر از ۷۰ سال، سطح سسترین ۲ در بیماران مبتلا به CAD به طور قابل توجهی بیشتر از بیماران بدون CAD است. مقدار بالای سسترین ۲ پلاسما، به عنوان یک عامل مهم در ارتباط با CAD و مستقل از ریسک فاکتورهای آترواسکلروز یافت شده است. از آنجا که سسترین ۲ عملکرد آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی دارد، مقادیر بالای سسترین ۲ در پلاسمای بیماران مبتلا به CAD، ممکن است یک پاسخ جبرانی به افزایش استرس اکسیداتیو با هدف محافظت در برابر پیشرفت CAD را نشان دهد (۳).

□ نحوه اثر سسترین بر سلول‌ها

سسترین ۲ (Sesn2) که یک پروتئین واکنشی استرس است و عمدتاً توسط پروتئین p53 تعدیل می‌شود، دارای اثرات حفاظت سلولی در برابر استرس اکسیداتیو و ژنوتوکسیک است. مهم‌تر این که، سسترین ۲ به عنوان یکی از تعدیل‌کننده‌های کلیدی متابولیسم سلولی شناخته شده و در هموستاز سلولی در وضعیت‌های فیزیولوژی نرمال و بیماری نقش دارد (۹).

سسترین‌ها نقش حفاظت سلولی را از طریق کاهش سطوح گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) ایفا می‌کنند که از فشارهای ژنوتوکسیک و اکسیداتیو حاصل می‌شود (۲۶). ژن سرکوب‌کننده تومور p53 که بسیاری از فاکتورهای نسخه برداری فعال شده توسط استرس را تعدیل می‌کند برای بیان سسترین ۱ پس از فشار اکسیداتیو ضروری است (۲۴، ۲۸، ۲۷). بنابراین، سسترین‌ها از تجمع ROS از طریق ویژگی‌های آنتی‌اکسیدان آن به واسطه چندین مسیر سیگنال دهی پیشگیری می‌کنند (۲۹، ۲۷، ۲۴، ۳۰). مکانیسم ویژه‌ای وجود دارد که توسط آن سسترین ۲ باعث فعال شدن پروتئین کیناز وابسته به AMP (AMPK) در طی ایسکمی میوکارد می‌شود. در این مکانیسم، سسترین ۲ که ناشی از ایسکمی است به عنوان پروتئین زمینه‌ای عمل می‌کند تا فسفوریلاسیون AMPK را از طریق واکنش با

کیناز LKB1 (کیناز کبدی B1) آغاز کند (۲). سسترین ۲ عضوی از یک گروه بسیار محافظت شده از پروتئین‌های منفرد است که در مجموع به عنوان سسترین‌ها شناخته می‌شوند (۳۱) که در بافت‌های مختلف از جمله قلب تولید می‌شود. این مورد ثابت شده است که القا و تنظیم بیان سسترین ۲ ناشی از استرس است و به دنبال آسیب DNA و استرس اکسیداتیو از طریق یک روش وابسته به p53 آغاز می‌شود (۳۲). مطالعات قبلی، سسترین ۲ را به بسیاری از فرآیندها و کارکردهای مهم سلولی نظیر اتوفاژی، متابولیسم و غیر فعال کردن گونه‌های فعال اکسیژن نسبت داده است (۲).

سسترین ۲ نقش مهمی را در حفظ عملکرد صحیح قلب ایفا می‌کند. به طوری که قلب‌های دچار کمبود سسترین ۲، فنوتیپ‌های مرتبط با پیری را مانند افزایش آریتمی، برادی کاردی، اختلال در فیبرهای ماهیچه قلب و اتوفاژی ناقص را نشان می‌دهند (۳۳).

سسترین ۲ و پروتئین کیناز وابسته به AMP (AMPK) یک کمپلکس را تشکیل می‌دهند. اثر متقابل LKB1-AMPK α ناشی از ایسکمی، به طور قابل ملاحظه‌ای در قلب‌های پیر و قلب‌های دچار کمبود سسترین ۲ کند شده، که نقش اساسی سسترین ۲ را به عنوان یک پروتئین اساسی در تنظیم این واکنش در قلب، نشان می‌دهد؛ کاهش سسترین ۲ در طی افزایش سن، به طور قابل توجهی این واکنش را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اثرات سودمند سسترین ۲ در برابر آسیب‌های ایسکمی ناشی از ایسکمی/ریپرفیوژن (I/R) به واسطه تنظیم متابولیسم سوبسترای پروتئین کیناز وابسته به AMP (AMPK) بروز می‌کند.

توسعه القاکننده‌های سسترین ۲ یا تقلید از آن می‌تواند منجر به جلوگیری از تضعیف سیگنالینگ AMPK و آسیب‌های ناشی از آن که به سبب افزایش سن اتفاق می‌افتد شود.

در نتیجه فعالیت سسترین ۲ یک استراتژی درمان جایگزین را فراهم خواهد کرد تا سسترین ۲ را برای دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی ایسکمی در سالخوردگی مورد هدف قرار دهد.

به طور خلاصه، سسترتین ۲ یک پروتئین وابسته به سن و ناشی از استرس است و یک عامل مهم در پاسخ سازشی به آسیب ایسکمی، با تاثیرگذاری بر فعالیت پروتئین کیناز وابسته به AMP (AMPK) است.

درک بیشتر انتقال سیگنال AMPK - *sesn2* یک کار برجسته برای توسعه استراتژی‌های درمانی جدید در برابر آسیب مربوط به ایسکمی یا ریپرفیوژن (I/R) در اثر بالا رفتن سن است. مطالعات آینده برای تعیین چگونگی بهبود فعالیت AMPK به واسطه سسترتین ۲، که پیام رسانی AMPK را قلب‌های مسن هدایت می‌کند، صورت می‌گیرد تا به یک پاسخ محافظتی در برابر حمله ایسکمیک دست یابد (۲).

□ نقش آنتی آپوپتوتیک سسترتین ۲

مرگ برنامه ریزی شده سلولی که معمولاً به عنوان آپوپتوز شناخته می‌شود، یکی از روندهای کنترل کننده رشد و توسعه سلولی است. آپوپتوز از ویژگی‌های تغییرات مورفولوژیک و بیوشیمیایی خاصی از جمله وزیکول غشایی، انقباض سلولی، تغلیظ هسته، قطعه قطعه شدن DNA کروموزومی و تجزیه پروتئین‌های داخل سلولی توسط آنزیم‌های خاصی به نام کاسپازها برخوردار است (۳۴).

مطالعات متعدد به نقش آنتی آپوپتوتیک سسترتین ۲ در انواع مختلف سلولی اشاره کرده‌اند. تماس با لیپوپروتئین کم چگال اکسید شده (oxLDL) بیان سسترتین ۲ را از طریق مسیر JNK/c-Jun (c-Jun N-terminal kinase) تحریک می‌کند در حالی که کاهش سسترتین ۲ با آپوپتوز همراه است. در رابطه با این یافته‌ها در آزمایشگاه، اعمال سسترتین ۲ انسانی نوترکیب از طریق بینی در نوزادان موش که در معرض آسیب ایسکمی هیپوکسیک قرار گرفته‌اند با کاهش آپوپتوز عصبی و بهبود عملکرد نورولوژیک همراه بود (۳۵).

از آن جا که فشار اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی قلبی نقش مهمی دارد، انتظار می‌رود سسترتین‌ها بتوانند از میوپاتی قلبی پیشگیری کنند. از نظر مکانیسمی، فقدان سسترتین به فعال سازی بیش از حد mTOR (هدف مکانیکی راپامایسین) منجر می‌شود که با کاهش عملکرد قلبی همراه

است و بازدارندگی mTOR (هدف مکانیکی راپامایسین) باعث از بین رفتن فنوتیپ به هم ریخته حاصل از تنظیم پایین سسترتین می‌شود (۳۶).

بعلاوه، فعال سازی AMPK از طریق LKB1 برای حفظ و تقویت فعالیت اتوفازیک توسط سسترتین ۲ ضروری است. در نتیجه، فعال سازی AMPK بیوژنز میتوکندریال را کنترل کرده و توازن انرژی را معکوس می‌سازد و در نهایت، به سلول‌ها برای بقا تحت شرایط ایسکمی کمک می‌کند.

همچنین به نظر می‌رسد سسترتین‌ها نقش مهمی در آترواسکلروز داشته باشند. در واقع، اخیراً نشان داده شده است کاهش سسترتین ۲ به تقویت شکل گیری پلاک‌های آترواسکلروز و علائم دیگر آترواسکلروز در موش‌ها منجر می‌شود. مکانیسم‌های زیربنایی این اثرات احتمالاً شامل افزایش تولید ROS و استرس شبکه اندوپلاسمی و همچنین افزایش مولکول‌های چسبندگی سلولی در عروق است. به طور کلی، سسترتین‌های ۱ و ۲ ممکن است هدف‌های جالبی برای مقابله با بیماری‌های قلبی-عروقی باشند (۹).

□ روش اندازه گیری سسترتین ۲

برای اندازه گیری سسترتین ۲ از کیت به روش الیزا استفاده می‌شود. این کیت براساس روش ساندویچ عمل می‌کند.

□ اثر فیلاننتین بر بیماری‌های قلبی و عروقی

عدم تعادل بین فرآورده‌های متابولیک و نیاز ارگان ایسکمیک باعث اختلال عملکرد عروق کوچک و هیپوکسی بافت می‌شود. اثر ریپرفیوژن همچنین باعث پیشرفت تحریک واکنش‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی و روند نکروز سلولی می‌شود. آسیب به قلب در هر دو حالت ایسکمی یا ریپرفیوژن (I/R) قلبی اتفاق می‌افتد. هنگام ایسکمی، فقدان اکسیژن و مواد غذایی، باعث ایجاد تغییرات متابولیک در میوکارد می‌شود.

با این وجود، فرآیندهای مولکولی در آسیب I/R میوکارد هنوز به طور کامل کشف نشده است. اما اثبات شده که مکانیسم‌ها قویاً با افزایش احیای ATP، افزایش گونه‌های



اکسیژن با واکنش پذیری زیاد و کلسیم اضافی داخل سلولی ارتباط دارند (۱).

کمتر (۱۰).

□ اثر فیلاتین روی مارکرهای قلبی

درمان با فیلاتین به طور محسوسی، تروپونین، LDH، CK-MB (ایزو آنزیم کراتین کیناز قلبی MB) و BNP (پپتید ناتریوریتیک مغز) را در موش‌های با آسیب ایسکمی میوکارد / ریپرفیوژن (MI/RI) کاهش می‌دهد. درمان فیلاتین میزان مارکرهای قلبی سرم را به میزان نزدیک به مقدار میانگین در حیوان آزمایشگاهی MI/RI باز می‌گرداند.

□ اثر فیلاتین بر پارامترهای فشار خون

درمان با فیلاتین به وضوح بر مارکرهای فشار خون، SBP (فشار خون سیستولی)، DBP (فشار خون دیاستولی)، MAP (میانگین فشار شریانی)، در موش‌های MI/RI غالب شد. این نتیجه ثابت می‌کند فیلاتین می‌تواند عوارض فشار خون ناشی از MI/RI را در موش‌ها بهبود ببخشد.

□ اثر فیلاتین بر میزان مارکرهای پیش التهابی در موش‌های آسیب ایسکمی میوکارد / آسیب خون رسانی قلب MI/RI

تنظیم کننده‌های پیش التهابی، یعنی، NF- α B p65، IL-1 β ، IL-6 و TNF- α ، در موش‌های تحریک شده با MI/RI به شدت افزایش می‌یابد. تقویت واسطه‌های پیش التهابی، افزایش حالت‌های التهابی را در موش‌های MI/RI نشان می‌دهد.

فیلاتین سطح واسطه‌های پیش التهابی را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد که شامل NF- α B p65، IL-6، TNF- α و IL-1 β در موش‌های MI/RI می‌شود. درمان با فیلاتین، وضعیت واسطه‌های پیش التهابی را به نزدیک مقدار نرمال باز می‌گرداند (۱).

□ روش اندازه گیری Phyllanthin و hypophyllanthin

Phyllanthin و hypophyllanthin از قسمت هوایی تازه Phyllanthus amarus جدا و خالص سازی می‌شوند

□ تأثیر در شل شدن دیواره عروق قلبی

یافته‌های مقالات بررسی شده نشان داده است که فیلاتین و هیپوفیلاتین به طور قابل توجهی باعث شل شدن عروق در حلقه‌های آئورتی می‌شوند که در مواجهه با فنیل آفرین (PE) قرار گرفتند.

این یافته‌ها حاکی از آن است که فعالیت شل کنندگی عروق ذاتی از این دو ترکیب مستقل از اندوتلیوم عملکردی است. سلول‌های اندوتلیوم تعدادی از گشاد کننده‌های عروق مانند اکسید نیتریک (NO)، پروستاگلین‌ها را آزاد کردند. بعید به نظر می‌رسد که هر دو فیلاتین یا هیپوفیلاتین بتوانند آزاد سازی این عوامل ریلکس کننده مشتق از اندوتلیوم (EDRFs) را افزایش دهند.

این یافته‌ها حاکی از آن است که این دو لیگاند هیچ تعاملی با گیرنده‌های بتا ۲ آدرنژیک و کانال‌های K^+ ندارند. اثرات شل شدن عروق مستقل از اندوتلیوم فیلاتین و هیپوفیلاتین را می‌توان به دلیل تداخل در نفوذ Ca^{2+} خارج سلولی از طریق کانال‌های غشایی Ca^{2+} یا انتشار Ca^{2+} از ذخایر داخلی نسبت داد.

طبق آزمایش‌های انجام شده، هر دو فیلاتین و هیپوفیلاتین به طور قابل توجهی باعث شل شدن وابسته به غلظت عروق در هر دو حلقه آئورت برهنه و با اندوتلیوم کامل می‌شود. نتایج این چینی نشان می‌دهد که فیلاتین به طور بالقوه خاصیت شل کنندگی عروق بیشتری نسبت به هیپوفیلاتین دارد (۱۰).

□ اثرات انقباض ناشی از آگونست

فیلاتین و هیپوفیلاتین قادر به جلوگیری از انقباض آئورت هستند که توسط فنیل آفرین (PE) یا KCl (پتاسیم کلرید) به روش وابسته به غلظت تحریک می‌شود. در محیط بدون Ca^{2+} ، فیلاتین به طور معنی داری انقباضات آئورت را در پاسخ به فنیل آفرین (PE) مهار می‌کند. هیپوفیلاتین نیز مانند فیلاتین، قادر به سرکوب انقباض ناشی از فنیل آفرین (PE) بود، اما با درجه مهار

و توسط طیف IR و HPLC شناسایی می‌شوند (۳۷).

نتیجه گیری

تحقیقات نشان می‌دهد که تورین سلول‌های ماهیچه قلبی را در برابر آپوپتوز القا شده توسط H_2O_2 محافظت می‌کند. همچنین تورین می‌تواند التهاب ایجاد شده توسط LPS (لیپولی ساکارد) و تشکیل ROS را کاهش دهد، غلظت SOD (سوپر اکسید دیسموتاز) را افزایش دهد، مانع تولید MDA (مالون دی‌آلدئید) شود و باعث کاهش تنظیم بیان caspase-3 تا حد بیشتری نسبت سلول‌های گروه LPS شود. اثر محافظتی تورین از سلول‌های میوکاردا و مکانیسم مولکولی که در آن تورین از آپوپتوز سلول‌های میوکاردا توسط H_2O_2 جلوگیری می‌کند نشان داده شده و این موضوع مطرح می‌شود که تورین ممکن است در مسیر سیگنالینگ آپوپتوزی میتوکندری به وسیله افزایش بیان پروتئین کیناز وابسته به $Ca^{2+}/calmodulin$ (CaMKII) مشارکت داشته باشد. مطالعه، اهمیت سسترتین ۲ مرتبط با سن را در بیماری ایسکمیک قلب نشان می‌دهد. سسترتین ۲ به عنوان یک پروتئین القا شده با استرس، به شرایط ایسکمی در بافت قلب پاسخ می‌دهد. همچنین مشخص شده که سطح سسترتین ۲ پلاسما در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری بالا بوده و با شدت بیماری عروق کرونری ارتباط دارد. نتایج نشان می‌دهد که میزان بالای سسترتین ۲ در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونری ممکن است نشان دهنده یک پاسخ محافظتی در برابر پیشرفت بیماری عروق کرونری باشد. بنابراین، سسترتین‌ها پتانسیل عظیمی به عنوان مارکرهای تشخیصی مناسب و هدف درمانی در بیماری‌های مختلف دارا هستند. فیلانتین و هیپوفیلانتین به طور قابل توجهی باعث شل شدن عروق در حلقه‌های آئورت می‌شوند که با فنیل آفرین تحت درمان قرار گرفتند. یافته‌ها حاکی از آن است که فعالیت شل‌کنندگی عروق ذاتی از این دو ترکیب مستقل از اندوتلیوم است. فیلانتین به طور قابل توجهی از نفوذ سلول‌های التهابی در بافت قلبی موش‌های با آسیب میوکاردا / آسیب ریپرفیوژن (MI-RI) جلوگیری می‌کند.

نگرش به آینده

به نظر می‌رسد تورین از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله تنظیم اسمزی، اثر آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب و اثر تنظیم Ca^{2+} بر عملکرد عروقی تأثیر می‌گذارد. اثرات محافظتی تورین بر روی سلول‌های اندوتلیال ممکن است مهم باشد، زیرا اختلال در عملکرد اندوتلیوم برای شروع و پیشرفت تصلب شرایین مهم است.

اگر چه اثرات آنتی‌اکسیدانی تورین به طور گسترده‌ای شناخته شده است، اما مکانیسم‌های اساسی عملکرد تورین، هنوز نامشخص است. مطالعات بیشتر لازم است تا جزئیات مربوط به اقدامات آنتی‌اکسیداتیو تورین مشخص شود.

مطالعات در مدل‌های حیوانی اثرات ضد آترواسکلروتیک تورین را نشان داده است. مطالعات اپیدمیولوژیک در سراسر جهان همچنین تأثیرات سودمند مصرف تورین بر پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی را نشان داده است. با این حال، اثرات مصرف تورین بر روی انسان هنوز نامشخص است. برای روشن کردن نقش تورین در پاتوژنز تصلب شرایین، به یک مطالعه مداخله‌ای گسترده نیاز است.

- دانش پایه‌ای از مطالعات حاصل شده این بود که پیشرفت در القا و یا تقلید سسترتین ۲ می‌تواند منجر به جلوگیری از اختلالات علامت دهی سلول‌های آسیب دیده و آسیب‌های ناشی از پیری شود. فعال‌کننده‌های AMPK در دسترس برای درمان افراد دیابتی و یا سندروم متابولیکی، به دلیل مسئولیت بالقوه فعال سازی سیستماتیک AMPK مناسب نیستند. در نتیجه فعالیت سسترتین ۲ یک استراتژی درمان جایگزین را فراهم خواهد کرد تا سسترتین ۲ را برای دیابت نوع ۲ و بیماری قلبی ایسکمی مورد هدف قرار دهد. درک بیشتر انتقال سیگنال AMPK - $sen2$ یک کار برجسته برای توسعه استراتژی‌های درمانی جدید در برابر آسیب مربوط به I/R در اثر بالا رفتن سن است. مطالعات آینده برای تعیین چگونگی بهبود فعالیت AMPK به واسطه سسترتین ۲، که پیام‌رسانی AMPK را در قلب‌های مسن هدایت می‌کند، صورت می‌گیرد تا به یک پاسخ محافظتی به هجوم ایسکمیک دست یابد.

برای طراحی استراتژی‌های درمانی سسترتین، درک مسیرهای آبخاری سسترتین و اثرات مفید پلی‌تروپیک



بیماری‌های خاص تعدیل می‌شوند کمک خواهد کرد. نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که فیلاننتین نقش سودمندی در مقابله با MI-RI در موش‌ها دارد. مصرف مکمل فیلاننتین به طور قابل توجهی از افزایش مارکرهای قلبی سرم و واسطه‌های پیش التهابی جلوگیری می‌کند. در این بررسی نقش محافظت قلبی فیلاننتین در برابر آسیب ایسکمیک-ریپرفیوژن میوکارد به وسیله تنظیم بیومارکرهای قلبی، بهبود پاسخ‌های التهابی بیان شد. با این حال، مطالعات بیشتری برای فهم دقیق این مکانیسم درمانی فیلاننتین مقابل MI-RI مورد نیاز است.

آن مانند اثرات آنتی‌اکسیدان، انسداد سیگنال‌دهی هیپوتوکسیک و استرس شبکه اندوپلاسمی، فعال سازی / AMPK بازدارندگی mTORC1، فعال سازی اتوفازی، اثرات حفاظت کننده بقاروی سلول‌های نرمال و اثرات ضد تکثیری روی سلول‌های سرطانی حائز اهمیت است. مطالعات بیشتر با استفاده از مدل‌های حیوانی ترانس ژنیک با کاهش شرطی و محدود به عضو سستری ۲ و همچنین تلاش برای یافتن ارتباط بین سطوح سستری ۲ (در نمونه‌های بیوپسی بیماران) با پیشرفت بیماری در شناسایی مسیرهای بیوشیمیایی که توسط سستری ۲ در

References

- 1- Zhao C, Yang Y, An Y, Yang B, Li P. Cardioprotective role of phyllanthin against myocardial ischemia-reperfusion injury by alleviating oxidative stress and inflammation with increased adenosine triphosphate levels in the mice model. *Environ Toxicol.* 2020;(June):1–12.
- 2- Quan N, Sun W, Wang L, Chen X, Bogan JS, Zhou X, et al. Sestrin2 prevents age-related intolerance to ischemia and reperfusion injury by modulating substrate metabolism. *Faseb j.* 2017;31(9):4153–67.
- 3- Kishimoto Y, Aoyama M, Saita E, Ikegami Y, Ohmori R, Kondo K, et al. Association between Plasma Sestrin2 Levels and the Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Dis Markers.* 2020 Volume 2020, Article ID 7439574, 6 page <https://doi.org/10.1155/2020/743957>.
- 4- Murakami S. Taurine and atherosclerosis. *Amino Acids.* 2014;46(1):73–80.
- 5- Lee JH, Jarreau T, Prasad A, Lavie C, O'Keefe J, Ventura H. Nutritional assessment in heart failure patients. *Congest Hear Fail.* 2011;17(4):199–203.
- 6- Wang J, Qi C, Liu L, Zhao L, Cui W, Tian Y, et al. Taurine Protects Primary Neonatal Cardiomyocytes Against Apoptosis Induced by Hydrogen Peroxide. *Int Hear J.* 2018;59(1):190–6.
- 7- Rippes H, Shen W. Review: taurine: a “very essential” amino acid. *Mol Vis.* 2012;18:2673–86.
- 8- Budanov A V, Shoshani T, Faerman A, Zelin E, Kamer I, Kalinski H, et al. Identification of a novel stress-responsive gene *Hi95* involved in regulation of cell viability. *Oncogene [Internet].* 2002;21(39):6017–31. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1205877>.
- 9- Pasha M, Eid AH, Eid AA, Gorin Y, Mumusamy S. Sestrin2 as a Novel Biomarker and Therapeutic Target for Various Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;ID: 3296294.
- 10- Inchoo M, Chirdchupunseree H, Pramyothin P, Jianmongkol S%JF. Endothelium-independent effects of phyllanthin and hypophyllanthin on vascular tension. *Fitoterapia* 2011;82(8):1231–6.
- 11- Ito T, Kimura Y, Uozumi Y, Takai M, Muraoka S, Matsuda T, et al. Taurine depletion caused by knocking out the taurine transporter gene leads to cardiomyopathy with cardiac atrophy. *J Mol Cell Cardiol [Internet].* 2008 [cited 2021 Feb 12];44(5):927–37. Available from: <http://www.jmcc-online.com/article/S0022282808003453/fulltext>.
- 12- Martindale JJ, Metzger JM. Uncoupling of increased cellular oxidative stress and myocardial ischemia reperfusion injury by directed sarcolemma stabilization. *J Mol Cell Cardiol.* 2014;67:26–37.
- 13- Chen Y-R, Zweier JL. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. *Circ Res.* 2014;114(3):524–37.
- 14- Sag CM, Köhler AC, Anderson ME, Backs J, Maier LS. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;51(5):749–59.

- 15- Zhang X, Hu W, Li J, Tao L, Wei Y. A comparative study of cellular uptake and cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes, graphene oxide, and nanodiamond. *Toxicol Res (Camb)*. 2012;1(1):62–8.
- 16- McCormack E, Braam J. Calmodulins and related potential calcium sensors of *Arabidopsis*. *New Phytol*. 2003;159(3):585–98.
- 17- Giordano FJ. Oxygen, oxidative stress, hypoxia, and heart failure. *J Clin Invest*. 2005 Mar;115(3):500–8.
- 18- Junyent F, Romero R, de Lemos L, Utrera J, Camins A, Pallàs M, et al. Taurine treatment inhibits CaMKII activity and modulates the presence of calbindin D28k, calretinin, and parvalbumin in the brain. *J Neurosci Res*. 2010 Jan;88(1):136–42.
- 19- Tornero D, Posadas I, Ceña V. Bcl-x1 blocks a mitochondrial inner membrane channel and prevents Ca²⁺ overload-mediated cell death. *PLoS One [Internet]*. 2011 [cited 2021 May 1];6(6):20423. Available from: [/pmc/articles/PMC3107229/](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020423).
- 20- Ross R. Inflammation or Atherogenesis. Epstein FH, editor. *N Engl J Med [Internet]*. 1999 Jan 14 [cited 2021 Feb 16];340(2):115–26. Available from: [http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199901143400207/](http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199901143400207).
- 21- Wójcik OP, Koenig KL, Zeleniuch-Jacquotte A, Costa M, Chen Y. The potential protective effects of taurine on coronary heart disease [Internet]. Vol. 208, *Atherosclerosis*. Atherosclerosis; 2010 [cited 2021 Feb 16], p. 19–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19592001/>.
- 22- Yi L, Li F, Yong Y, Jianting D, Liting Z, Xuansheng H, et al. Upregulation of sestrin-2 expression protects against endothelial toxicity of angiotensin II. *Cell Biol Toxicol*. 2014;30(3):147–56.
- 23- Hu H-J, Shi Z-Y, Lin X-L, Chen S-M, Wang Q-Y, Tang S-Y. Upregulation of Sestrin2 expression protects against macrophage apoptosis induced by oxidized low-density lipoprotein. *DNA Cell Biol*. 2015;34(4):296–302.
- 24- Lee JH, Budanov A V, Karin M. Sestrins orchestrate cellular metabolism to attenuate aging. *Cell Metab*. 2013;18(6):792–801.
- 25- Ye J, Wang M, Xu Y, Liu J, Jiang H, Wang Z, et al. Sestrins increase in patients with coronary artery disease and associate with the severity of coronary stenosis. *Clin Chim Acta*. 2017;472:51–7.
- 26- Budanov A V. Stress-responsive sestrins link p53 with redox regulation and mammalian target of rapamycin signaling. *Antioxid Redox Signal*. 2011;15(6):1679–90.
- 27- Chen C-C, Jeon S-M, Bhaskar PT, Nogueira V, Sundararajan D, Tonic I, et al. FoxOs inhibit mTORC1 and activate Akt by inducing the expression of Sestrin3 and Rictor. *Dev Cell*. 2010;18(4):592–604.
- 28- Bae SH, Sung SH, Oh SY, Lim JM, Lee SK, Park YN, et al. Sestrins activate Nrf2 by promoting p62-dependent autophagic degradation of Keap1 and prevent oxidative liver damage. *Cell Metab*. 2013;17(1):73–84.
- 29- Eid AA, Lee D-Y, Roman LJ, Khazim K, Gorin Y. Sestrin 2 and AMPK connect hyperglycemia to Nox4-dependent endothelial nitric oxide synthase uncoupling and matrix protein expression. *Mol Cell Biol*. 2013;33(17):3439–60.
- 30- Ro S-H, Xue X, Ramakrishnan SK, Cho C-S, Namkoong S, Jang I, et al. Tumor suppressive role of sestrin2 during colitis and colon carcinogenesis. *Elife*. 2016;5:e12204.
- 31- Kim H, An S, Ro SH, Teixeira F, Jin Park G, Kim C, et al. Janus-faced Sestrin2 controls ROS and mTOR signalling through two separate functional domains. *Nat Commun [Internet]*. 2015 Nov 27 [cited 2021 May 2];6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26612684/>.
- 32- Budanov A V, Karin M. p53 Target Genes Sestrin1 and Sestrin2 Connect Genotoxic Stress and mTOR Signaling. *Cell [Internet]*. 2008 Aug 8 [cited 2021 May 2];134(3):451–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18692468/>.
- 33- Lee JH, Budanov A V, Park EJ, Birse R, Kim TE, Perkins GA, et al. Sestrin as a feedback inhibitor of TOR that prevents age-related pathologies. *Science*. 2010 Mar;327(5970):1223–8.
- 34- Hamatani H, Hiromura K, Sakairi T, Takahashi S, Watanabe M, Maeshima A, et al. Expression of a novel stress-inducible protein, sestrin 2, in rat glomerular parietal epithelial cells. *Am J Physiol Physiol*. 2014;307(6):F708–17.
- 35- Shi X, Xu L, Doycheva DM, Tang J, Yan M, Zhang JH. Sestrin2, as a negative feedback regulator of mTOR, provides neuroprotection by activation AMPK phosphorylation in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy in rat pups. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(4):1447–60.
- 36- Sun G, Xue R, Yao F, Liu D, Huang H, Chen C, et al. The critical role of Sestrin 1 in regulating the proliferation of cardiac fibroblasts. *Arch Biochem Biophys*. 2014;542:1–6.
- 37- Chirdchupunseree H, Pramyothin P. Protective activity of phyllanthin in ethanol-treated primary culture of rat hepatocytes. *J Ethnopharmacol*. 2010;128(1):172–6.

