اثرات ضد آریتمی آگونیست انتخابی گیرنده‌های A_1 آدنوزینی در دهلیز جدا شده خوکچه هندی

اعظم بختیاریان*
راضیه بهزادمهر، عباس پوستی
میر جمال حسینی، فرزانه نجار
سیما سبزه خواه

گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول: گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، کدپستی: ۱۳۱۶۳-۷۸۷
تلفن: ۶۶۴۰۲۵۶۹
email: bakhtiar@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۳/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۰۷/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: در سیستم قلبی- عروقی، رسپتورهای آدنوزینی دارای نقش عمده‌ای در درمان تاکیکاردی‌های فوق بطنی می‌باشد. این اثرات از طریق تداخل رسپتورهای A_1 آدنوزینی با G پروتئین اتفاق می‌افتد. در این مطالعه اثر سیکلوپنتیل آدنوزین (آگونیست انتخابی گیرنده‌های A_1 آدنوزینی) بر آریتمی حاصل از اووآبائین در دهلیز مجزای خوکچه هندی مورد بررسی قرار گرفت. ***روش بررسی:*** ابتدا دهلیز مجزای خوکچه هندی را که در محلول کربس تغییر یافته قرار داده‌شده بود، به دستگاه فیزیوگراف وصل و انقباضات آن رسم گردید. سیکلوپنتیل آدنوزین به‌مقدار 8×10^{-9} مولار به محلول اضافه و ۱۰ دقیقه بعد اووآبائین با مقادیر آریتموژن (۱/۲ میکرومول) اضافه گردید. ***یافته‌ها:*** سیکلوپنتیل آدنوزین ۱۰ دقیقه قبل از اووآبائین به محلول حمام اضافه شود، به‌طور مشخصی باعث افزایش زمان شروع آریتمی ناشی از اووآبائین می‌گردد. سیکلوپنتیل آدنوزین به‌تنهایی اثر آریتموژن نداشت ولی تعداد ضربانات دهلیز مجزای خوکچه هندی را به‌طور وابسته به غلظت کاهش می‌داد ($p<0/05$). اووآبائین (۱/۲ میکرومول) آریتمی قلبی هفت دقیقه پس از تجویز شروع شد و پس از ۲۲ دقیقه به آسیستول منتهی گردید. مصرف سیکلوپنتیل آدنوزین به مقدار 8×10^{-9} مولار، ۱۰ دقیقه قبل از اضافه کردن اووآبائین شروع آریتمی از هفت دقیقه به بیش از ۲۷/۵ دقیقه و طول زمان زنش دهلیز از ۲۲ دقیقه به بیش از ۶۳ دقیقه افزایش یابد. همچنین از وقوع آسیستول جلوگیری کرد. ***نتیجه‌گیری:*** سیکلوپنتیل آدنوزین دارای اثر اینوتروپ و کرونوتروپ قلبی از طریق گیرنده A_1 آدنوزین بوده و این دارو تحت شرایط این مطالعه باعث کاهش سمیت اووآبائین در دهلیز مجزای خوکچه هندی می‌گردد.

کلمات کلیدی: ضد آریتمی، آگونیست انتخابی گیرنده A_1 آدنوزین، اووآبائین، دهلیز خوکچه هندی.

مقدمه

آدنوزین Adenosine نوکلئوزید داخلی دارای نقش فیزیولوژیکی همراه با تغییرات وسیع در اثرات فیزیولوژیک می‌باشد که شامل مهار تجمع پلاکتی، مهار آزاد سازی نورترانسمیترها، انقباض عروق کلیوی، گشادی عروق مغزی، کاهش ضربانات قلب و دپرسیون نیروی انقباضی دهلیز و بطن می‌باشد.[1] تاکنون چهار نوع از گیرنده‌های آدنوزینی شناسایی گردیده‌اند: A_1، A_{2A}، A_{2B}، A_3.[2] آگونیست رسپتور- های A_1 آدنوزینی باعث ایجاد تغییراتی در سیستم قلبی- عروقی می‌شوند: طولانی کردن هدایت در گره دهلیزی- بطنی، کاهش تعداد ضربانات قلبی (اثرات کرونوتروپ منفی)، اثرات اینوتروپ منفی (به‌واسطه فعال‌شدن جریان خروج‌پتاسیم و هیپرپلاریزاسیون)و کاهش عمل تحریکی کاتکول آمین‌ها (اثرات آنتی آدرنرژیک).[3-8] به نظر می‌رسد رسپتورهای A_1 آدنوزینی شبیه اغلب افکتورها به‌عنوان سیستم پیامبر ثانویه عمل می‌کند. این عمل از طریق جفت شدن پروتئین‌های مهاری متصل به گوانین و مهار فعالیت آدنیلات سیکلاز، فعال‌شدن کانال‌های پتاسیم، غیرفعال شدن کانال‌های کلسیمی صورت می‌گیرد.[9] آدنوزین برای تبدیل‌سریع تاکیکاردی بطنی به ریتم سینوسی و آرام کردن بطن در طول فیبریلاسیون دهلیزی به‌عنوان معیاری برای ارزیابی قلب در بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر که قادر به انجام ورزش نیستند در نظر گرفته می‌شود.[2] هدف از مطالعه اخیر نشان دادن اثرات آنتی آریتمیک N6- سیکلو پنتیل آدنوزین N6-Cyclopentyladenosine (CPA) به‌عنوان آگونیست A_1 انتخابی در مهار پاسخ‌های آریتمی ایجاد شده به‌وسیله اووآبائین در دهلیز جدا شده خوکچه هندی می‌باشد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-11]

روش بررسی

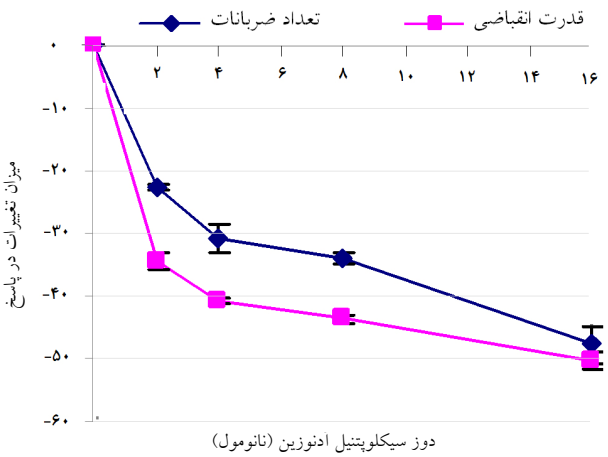
این یک مطالعه بنیادی می‌باشد که در سال ۱۳۸۶ در گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران طبق دستورالعمل کمیته اخلاق در دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شده است. در این مطالعه از خوکچه هندی با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده به‌عمل آمد. بیهوشی توسط اتر انجام گرفت. سپس قفسه صدری شکافته شده، قلب خارج و به محلول کربس تغییر یافته اکسیژنه انتقال یافت. بلافاصله Apex قلب باز شده و پس از حصول اطمینان از خروج خون و لخته‌ها از حفرات قلب، دهلیزها را با دقت کامل از عدم آسیب به گره‌ها، جدا نموده و با عبور دادن نخ از انتهای دهلیزهای چپ و راست به‌طور جداگانه با واسطه نخ به پایه شیشه‌ای درون حمام بافتی و ترانسدیوسر دستگاه فیزیوگراف متصل نمودیم. دهلیزها در حمام مخصوص اکسیژنه در دمای $^{\circ}C$ ۳۷ و تحت کشش ۰/۵ گرم به‌مدت ۲۰ دقیقه در محلول کربس تغییر یافته باقی ماندند تا شرایط ثابت شود. سپس با این روش دو پارامتر نیروی انقباضی و تعداد ضربانات دهلیز را در دقایق مختلف، قبل و در حضور دارو سیکلوپنتیل آدنوزین که از شرکت سیگما در کشور آمریکا خریداری گردید با دوزهای مختلف توسط فیزیوگراف ضربانات ثبت و اندازه‌گیری شدند. ثبت انقباضات با استفاده از دستگاه پلی‌گراف گراس مدل C_{V9} صورت گرفت. با اطلاعات به‌دست آمده، منحنی دوز- پاسخ (سیکلوپنتیل آدنوزین) رسم شد. در گروه شاهد اووآبائین به‌تنهایی به حمام اضافه می‌گردد. در مرحله دوم آزمایش، ابتدا دوزهای مناسب دارو (سیکلوپنتیل آدنوزین) داخل حمام تزریق و پس از ۱۰ دقیقه اووآبائین به حمام اضافه می‌شود و نتایج حاصله از نظر زمان شروع تغییرات در تعداد ضربانات قلب و نیروی انقباضی، زمان شروع آریتمی و مدت زمان ایجاد بلوک قلبی در حضور اووآبائین به‌تنهایی و با اووآبائین در حضور N۶- سیکلو پنتیل آدنوزین مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. ترکیب محلول کربس اصلاح شده برای یک لیتر آب مقطر دیونیزه به قرار زیر است:

NaCl (۷gr)، KCL (۰/۳۵gr)، $CaCl_2$ (۰/۳۷۵gr)، $MgCl_2$ (۰/۲۴۴gr)، Na_2HPO_4 (۰/۱۳۴۸gr)، glucose (۲/۲gr)، $NaHCO_3$ (۲gr)، EDTA (۰/۰۱۱gr)، ascorbic acid (۰/۱۸gr)، مواد فوق به‌طور جداگانه مجموعاً در یک لیتر آب مقطر دو بار تقطیر حل می‌شوند تا محلولی صاف و شفاف و بدون هر گونه کدورت و ذرات معلق به‌دست آید. محلول‌ها در روز آزمایش تهیه می‌شوند که با اکسیژن کافی قبلاً در تماس بوده‌اند (PH محلول برابر با ۷/۵ است). معمولاً هر دهلیز برای یک دارو مورد آزمایش قرار می‌گرفت.[۱۰] داروهای مورد آزمایش که در این آزمایش به‌کار رفتند شامل سیکلو پنتیل آدنوزین و اووآبائین بود. سیکلو- پنتیل آدنوزین با نسبت ۵۰:۵۰ در آب دیونیزه- پلی اتیلن گلیکول حل گردید. محلول مادر ۰/۰۰۱ مولار از آن ساخته شد در داخل فویل آلومینیومی قرار داده شد. این دارو از شرکت سیگما خریداری شد. اووآبائین نیز از شرکت سیگما خریداری شد. تهیه محلول با استفاده از آب دیونیزه و PH مجاور ۷/۳±۰/۱ صورت گرفت. دهلیزها به چهار گروه تقسیم شدند: گروه ۱- شش دهلیز با محلول بدون N۶- سیکلو پنتیل آدنوزین برای یک دوره ۲۰ دقیقه‌ای تیمار گشتند. گروه ۲- بیست و چهار دهلیز برای یک دوره ۳۰ دقیقه‌ای مورد آزمایش قرار گرفتند. N۶- سیکلو پنتیل آدنوزین در دوزهای مختلف (۱۶- ۸ -۴-۲ نانومول) به حمام اضافه گشت. برای هر دهلیز فقط یک دوز از آدنوزین به‌کار رفت. گروه ۳- شش دهلیز با اووآبائین ۱/۲ میکرومول به‌تنهایی برای یک دوره ۳۰ دقیقه‌ای تیمار گشتند. گروه ۴- شش دهلیز ابتدا با CPA (هشت نانو مول) برای ۱۰ دقیقه تیمار گشتند سپس اووآبائین در غلظت سمی ۱/۲ میکرومول به حمام در حضور CPA اضافه گشت. یافته‌ها با جمع‌آوری داده‌ها تجزیه و تحلیل و اطلاعات وارد رایانه شد. نتایج در هر گروه به‌صورت میانگین± انحراف معیار به ازای هر شش عدد دهلیز می‌باشد. برای آنالیز آماری از ANOVA به‌همراه آزمون keules Student-Newman استفاده گردید تا برآورد قابل تشخیصی از نتایج به‌دست آید. مقادیر $p<۰/۰۰۱$ معنی‌دار بود.

یافته‌ها

هیچ تفاوت معنی‌داری در تعداد و قدرت انقباضی در دهلیزهای ایزوله شده خوکچه هندی در گروه Sham در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نگردید. بنابراین پلی اتیلن گلیکول که برای حل کردن سیکلو پنتیل آدنوزین (محلول استوک) به‌کار می‌رود فاقد هرگونه تاثیری در تعداد و قدرت انقباضی دهلیز می‌باشد. N۶- سیکلو پنتیل آدنوزین در غلظت (۱۶-۲ نانومول) باعث کاهش معنی‌داری در تعداد و قدرت انقباضی گشت. (۴۸ -۲۲٪ کاهش در تعداد انقباضات و ۵۱ -۳۴٪ کاهش در

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-11]



نمودار-۱: اثرات N_6- سیکلو پنتیل آدنوزین (۱۶-۸-۴-۲ نانومول)در دهلیز مجزای خوکچه هندی

قدرت انقباضات). این کاهش در تعداد و قدرت انقباضی یک الگوی معنی‌دار وابسته به دوز را در دهلیز مجزای خوکچه هندی نشان داد. ($p<۰/۰۰۱$) (نمودار ۱). اووآبائین در غلظت ۱/۲ میکرو مول در عرض هفت دقیقه ایجاد آریتمی نمود و در مدت ۲۲ دقیقه آسیستولی داد. پیش تیمار دهلیز با N۶- سیکلو پنتیل آدنوزین در غلظت هشت نانومول باعث افزایش معنی‌داری در زمان شروع آریتمی (۲۷/۵ دقیقه) و شروع آسیستولی (۶۳ دقیقه) گردید ($p<۰/۰۰۱$).

بحث

بسیاری از انواع آریتمی‌های قلبی، از مواردی هستند که نیاز به درمان سریع و مؤثر دارند و بعضاً از اورژانس‌های قلبی محسوب می‌شوند. این آریتمی‌ها در صورت عدم درمان به میزان زیادی مرگ و میر خواهند داشت. آریتمی‌های قلبی در بسیاری از بیماری‌های قلبی- عروقی و نیز مسمومیت با بعضی داروها نظیر اووابائین و اووآبائین می‌توانند ایجاد شوند. به‌دلیل متفاوت‌بودن مکانیسم‌های ایجاد آریتمی، داروهای مختلفی نیز برای کنترل آنها نیاز است. در حال حاضر، داروهای موجود برای آریتمی‌های خاص اندک می‌باشند و علاوه بر این بعضی از آنها بالقوه خطرناک بوده و ممکن است منجر به آریتمی قلبی، فیبروز ریوی، تضعیف شدید عملکرد قلبی- عروقی و عوارض دیگری بشوند. بنابراین، دستیابی به داروهای جدیدی که مؤثرتر و کم خطرتر باشد، همچنان در اولویت‌های تحقیقات فارماکولوژی قرار دارد. تلاش زیادی در مورد سنتز آگونیست‌هایی با طول عمر بیشتر صورت گرفته است به‌ویژه ایجاد یک‌سری تغییرات در موقعیت N۶ به‌طور موفقیت‌آمیزی آگونیست‌های پایدارتری ایجاد کرده است.[۱۱] یکی‌از این تغییرات که به‌خوبی تحمل می‌شود قرارگیری گروه سیکلو پنتیل روی N۶ است که تمایل آگونیست به رسپتور A_1 اختصاصی‌تر و بیشتر می‌شود و از طرفی در برابر تجزیه توسط آدنوزین دآمیناز مقاومتر می‌شود.[۱۲و۱۳] در آزمایشات ما N۶- سیکلو پنتیل آدنوزین توانست یک کاهش وابسته به دوز در تعداد و قدرت انقباضی دهلیز را نشان دهد ($p<۰/۰۰۱$). آدنوزین دارای اثرات محافظت کننده قلبی در شرایط ایسکمیک است.[۱۴و۱۵] در سیستم قلبی- عروقی، رسپتورهای آدنوزینی دارای نقش عمده‌ای در درمان تاکیکاردی‌های فوق بطنی، کاهش یا خاتمه دادن به ریتم‌های قلبی غیر نرمال می‌باشد.[۳و۱۶] آدنوزین باعث فعال‌سازی انواع کانال‌های پتاسیمی و مهار کانال‌های کلسیمی می‌شود.[۱۱] این اثرات از طریق تداخل رسپتورهای A_1 آدنوزینی با G پروتئین در گره سینوسی- دهلیزی (برادیکاردی)، گره دهلیزی- بطنی (کاهش قدرت انقباضی)، دهلیز (کاهش تحریکات قلبی) اتفاق می‌افتد. رسپتورهای A_1 آدنوزینی به‌طور غیر مستقیم باعث کاهش جریان کلسیمی در گره دهلیزی- بطنی می‌شود که در خاتمه دادن تاکیکاری‌های فوق بطنی موثر است.[۱۱و۱۷] این گزارشات می‌تواند در توجیه نتایج ما کمک کننده باشد بدین صورت که CPA دارای اثرات قلبی مستقیم از طریق مهار کانال‌های کلسیمی و هیپرپلا- ریزاسیون غشای سلول‌های دهلیزی در دهلیز قلب می‌باشد.[۱۸] این اثرات CPA در مهار آریتمی ایجاد شده به‌وسیله اووآبائین به‌نظر می‌رسد از طریق مهار کانال‌های یونی صورت می‌گیرد. گلیکوزیدهای قلبی از طریق مهار پمپ سدیم- پتاسیم عمل می‌کنند و بنابراین باعث افزایش سدیم خارج‌سلولی و افزایش ورود کلسیم به‌داخل میوسیت- های قلبی می‌شود. سمیت دیژیتالین به‌نظر می‌رسد از طریق افزایش انتشار کلسیم به سلول‌های قلبی می‌باشد. اثرات درمانی و سمی دیژیتالین به‌نظر می‌رسد از طریق جابه‌جایی یون کلسیم باشد.[۱۲و۱۳] CPA از طریق مهار کانال‌های کلسیمی از آریتمی ایجاد شده ناشی از اووآبائین جلوگیری می‌نماید. نتایج‌ما پیشنهاد می‌دهد که CPA به‌عنوان یک آگونیست رسپتورهای A_1 آدنوزینی با تغییرات یونی از آریتمی ایجاد شده ناشی از اووآبائین جلوگیری می‌کند. با توجه به مثبت بودن و حصول نتایج مورد نظر مبنی بر توانایی سیکلوپنتیل آدنوزین در جلوگیری از آریتمی‌های قلبی، این دارو می‌تواند به‌عنوان یک داروی

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-11]

ضد آریتمی در درمان مسمومیت‌های ناشی از گلیکوزیدهای قلبی به‌کار رود. با توجه به تاثیری که آدنوزین بر کانال‌های پتاسیمی دارد توصیه‌می‌گردد که‌در تحقیقات‌آتی نقش‌این کانال‌ها توسط آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های این کانال مورد بررسی قرار گیرد. *سپاسگزاری:* نویسندگان مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران که پشتیبان مالی طرح تحقیقاتی به شماره ۳۸۴۰ بودند قدردانی می‌نماید.

References

1. Felsch A, Felsch A, Stöcker K, Borchard U. Adenosine A1 and A2 receptor agonists alter cardiac functions and prostacyclin release in the isolated guinea-pig heart. *Eur J Pharmacol* 1994; 263: 261-8.
2. Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Klotz KN, Linden J. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 527-52.
3. Hutchinson SA, Scammells PJ. A1 adenosine receptor agonists: medicinal chemistry and therapeutic potential. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 2021-39.
4. Wang D, Belardinelli L. Mechanism of the negative inotropic effect of adenosine in guinea pig atrial myocytes. *Am J Physiol* 1994; 267: H2420-9.
5. García Navarro M, Brugger Auban A, Díaz Moncada F, Pastelín Hernández G. Role of adenosine in the digitalis action on atrio-ventricular conduction in the dog heart. *Arch Inst Cardiol Mex* 1992; 62: 409-14.
6. Nadeau R. Use and mechanism of action of digitalis glycosides as anti arrhythmic drugs. *Acta Cardiol* 1977; 922: 97-105.
7. Suto F, Habuchi Y, Yamamoto T, Tanaka H, Hamaoka K. Increased sensitivity of neonate atrial myocytes to adenosine A1 receptor stimulation in regulation of the L-type Ca2+ current. *Eur J Pharmacol* 2000; 409: 213-21.
8. Oguchi T, Furukawa Y, Sawaki S, Kasama M, Chiba S. Are negative chronotropic and inotropic responses to adenosine differentiated at the receptor or postreceptor levels in isolated dog hearts? *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 272: 838-44.
9. Shryock JC, Belardinelli L. Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Am J Cardiol* 1997; 79: 2-10.
10. Pousti A, Deemyad T, Malihi G, Broumand K. Involvement of adenosine in the effect of fluoxetine on isolated guinea-pig atria. *Pharmacol Res* 2006; 53: 44-8.
11. Kaiser SM, Quinn RJ. Adenosine receptors as potential therapeutic targets. *Drug Discov Today* 1999; 4: 542-551.
12. Banner GM. Pharmacology. 1st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
13. پوستی عباس. اثرات قلبی وعروقی آدنوزین. ماهنامه دارویی رازی ۱۳۷۷: سال ۲، شماره ۷: صفحات ۷ تا ۱۷.
14. Jacobson KA, van Galen PJ, Williams M. Adenosine receptors: pharmacology, structure-activity relationships, and therapeutic potential. *J Med Chem* 1992; 35: 407-22.
15. Clark KL, Merkel L, Potential of adenosine receptor agonists for the prevention and treatment of coronary artery diseases and acute myocardial infraction. *Emerging Drugs* 2000; 5: 89-108.
16. Higa S, Tai CT, Lin YJ, Liu TY, Lee PC, Huang JL, Yuniadi Y, Huang BH, Hsieh MH, Lee SH, Kuo JY, Lee KT, Chen SA. Mechanism of adenosine-induced termination of focal atrial tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 1387-93.
17. Tripathi KD. Essential of medical pharmacology. 5th ed. New delhi: paypee prathers; 2003. p.183.
18. Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 9th ed. New York: Appleton & Lang; 2004. p. 201-16.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-11]

Tehran University Medical Journal; Vol. 67, No. 1, Apr 2009: 15-19

The antiarrhythmic effect of A1-selective adenosine agonist in isolated guinea pig atria

Bakhtiarian A.*
Behzadmehr R.
Pousti A.
Hosseini M J.
Najar F.
Sabzeh-Khah S.

Department of Pharmacology

Tehran University of Medical Sciences

Received: June 10, 2008 Accepted: October 04, 2008

Abstract

Background: Adenosine receptors play an important role in the treatment of paroxysmal supraventricular tachycardia in cardiovascular system. This effect is through interaction with A1 type of G-protein-coupled adenosine receptors. The effect of N6-cyclopentyladenosine (CPA), an A1-selective adenosine agonist, was studied on ouabain-induced toxicity in spontaneously beating isolated guinea pig atria.

Methods: The isolated guinea pig atria were mounted on the organ bath containing modified krebs and contractile responses in the four groups (sham, CPA, ouabain, CPA-ouabain) were measured.

Results: CPA significantly increased the time of onset of arrhythmia (toxicity) induced by ouabain (1.2μM) when it was administered 10 min before ouabain was added in organ bath. CPA (2-16nM) produced a dose-dependent decrease in the force of contractions (34%-51%) and in the rate of contractions (22%-48%). Ouabain (1.2μM) alone produced arrhythmia at 7 min and either asystole or standstill at 22 min. CPA alone did not prduce any arrhythmogenic effect but CPA (8nM) increased the time required to produce arrhythmia to 27.5 min and prolonged beating atria to more than 63 min and prevented the occurrence of asystole.

Conclusion: CPA produces direct cardiac action, probably due the inhibition of cardiac Ca^{2+} channel and membrane hyperpolarization of atrium cells in guinea pig atria. Moreover, our results suggest that CPA may reduce the membrane conduction through inhibition of ionic channels, which decrease ouabain- induced toxicity.

Keywords: Antiarrhythmic, A1-selective adenosine agonist, ouabain, guinea pig atria.

* Corresponding author: Dept. of Pharmacology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, IRAN
Tel: +98-21-66402569
email: bakhtiar@sina.tums.ac.ir

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2025-01-11]