Archive of SID

علوم زیستی ورزشی - بهار ۱۳۹۸
دورهٔ ۱۱، شمارهٔ ۱، ص: ۶۱ – ۴۹
تاریخ دریافت : ۹۷/۰۴ /۰۶
تاریخ پذیرش : ۹۷ /۰۶ /۲۶

تأثیر تمرینات تناوبی فزاینده بر آپوپتوز قلب رت‌های جوان

شادمهر میردار*[۱] – نیلوفر مقدسی[۲] – غلامرضا حمیدیان [۳]

۱.استاد، دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی دانشکدهٔ علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران ۲. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، ساری، ایران ۳.استادیار، دکتری تخصصی بافت‌شناسی، گروه علوم پایهٔ دانشکدهٔ دامپزشکی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

چکیده

تمرینات تناوبی ممکن است آثار حفاظتی قلب در برابر مرگ سلولی را با چالش مواجه کند، با این حال نقش حفاظتی تمرینات ورزشی در پیشگیری از آپوپتوز ناشناخته است. هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین تناوبی فزاینده بر آپوپتوز بافت قلب رت‌های جوان بود. ۳۰ سر موش صحرایی نر ویستار جوان به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. برنامهٔ تمرین شامل ۶ هفته تمرین تناوبی به مدت ۶ جلسه در هفته، هر جلسه ۳۰ دقیقه با سرعت ۲۵ تا ۷۰ متر بر دقیقه با ۱۰ تکرار ۱ دقیقه‌ای و استراحت فعال دودقیقه‌ای بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی نمونه‌برداری از قلب انجام گرفت. برای مطالعهٔ آپوپتوزی ساختار بافت قلب، در محلول فیکساتیو فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. برای تشخیص سلول‌های آپوپتوزی، از روش غیر رادیواکتیو نشاندار و تجزیه‌وتحلیل آماری با استفاده از تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی بن‌فرونی در سطح معناداری ($P\leq ۰/۰۰۵$) انجام گرفت.نتایج ایمونوهیستوشیمی نشان داد ۶ هفته تمرین تناوبی فزاینده موجب افزایش ۲۰۰و ۳۲۰ درصدی معنادار ($P\leq ۰/۰۰۱$) آپوپتوز گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل شش هفته و گروه پایه شد. با توجه به ترسیم بدیع برهم‌کنش وابسته به سن در این مطالعه که به فعال‌سازی مسیر آپوپتوزیس در پی تمرینات تناوبی فزاینده منجر شد، بروز چنین واکنشی در کودکان و نوجوانان روشن نیست و نیازمند مطالعات آینده است، بنابراین توجه به ملاحظات تمرینی در طراحی تمرینات تناوبی برای آنان ضروری است.

واژه‌های کلیدی

فعالیت ورزشی، قلب، مرگ سلولی.

* نویسندهٔ مسئول : تلفن:۰۹۱۱۳۱۲۰۶۳۹ Email:sh.mirdar@umz.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

آپوپتوز[1]مرگ برنامه‌ریزی‌شدهٔ سلول است که از طریق مجموعه‌ای از سیگنال‌های درونی و بیرونی و در شرایط مشخص و بدون ایجاد التهاب، موجب پاکسازی سلول‌های آسیب‌دیده می‌شود (۲، ۱). آپوپتوز نقش مهمی در رشد و نمو سلول‌های بدن، سیستم ایمنی، زندگی طبیعی موجودات زنده دارد و موجب حذف و مهار تکثیر سلول‌های غیرطبیعی در بدن می‌شود (۴، ۳). مسیرهای تحریک‌کنندهٔ آپوپتوز مانند مسیر درونی یا میتوکندریایی، از طریق نفوذپذیری غشای میتوکندری موجب آزاد شدن مولکول‌های آپوپتوتیک از فضای بین غشای میتوکندری می‌شود (۶، ۵) . این پروتئین‌ها با تورم غشای میتوکندری و تشکیل منافذ در آن یا افزایش نفوذپذیری آن موجب رهاسازی سیتوکروم C از این منافذ می‌شوند. سیتوکروم C به مولکول فعال‌کنندهٔ پروتئاز آپوپتوز (APAF1)[2] متصل شده و با ایجاد حالت آپوپتوزوم از طریق فعال شدن کاسپاز۹[3]، موجب فعال شدن کاسپاز ۳ می‌شود. در نهایت، کاسپاز ۳ مانع تغییر DNA پلیمراز شده و در نتیجه تخریب هستهٔ سلول را به‌دنبال دارد (۷). در مسیر بیرونی تحریک آپوپتوز، گیرنده‌های مرگ نقش مهمی دارند. گیرنده‌های مرگ توسط لیگاندهای مربوطه (TNFآلفا[4]و FAS) تحریک و فعال می‌شوند. فعال شدن گیرنده‌های مرگ موجب فعال شدن کاسپاز ۸ شده و متعاقباً مشابه مسیر درونی با فعال کردن کاسپاز ۳ آپوپتوز را تحریک می‌کند (۸). این در حالی است که آپوپتوز در عضلات اسکلتی فعال، کبد، کلیه، ریه و قلب در طی فعالیت ورزشی شدید و طولانی‌مدت تحریک و فعال می‌شود (۹). در طی فعالیت ورزشی با شدت بالا و طولانی‌مدت مصرف اکسیژن و در پی آن تولید ROS افزایش می‌یابد (۱۰) و اندام‌های فعال مانند قلب به‌دلیل پدیدهٔ کم‌خونی- ریزش مجدد خون در معرض کاهش و متعاقب آن افزایش جریان خون قرار می‌گیرند که این امر می‌تواند موجب وقوع آپوپتوز شود (۱۲، ۱۱). گزارش شده است تمرین ورزشی زیر بیشینه بدون تغییر در غشای داخلی و خارجی میتوکندری موجب افزایش پروتئین ضد آپوپتوزی در بافت قلب می‌شود (۵). در مطالعه‌ای نشان داده شد که فعالیت ورزشی طولانی‌مدت می‌تواند در کاهش مسیرهای سیگنالینگ آپوپتوز میتوکندری در قلب سالمندان مؤثر باشد (۱۳). در مقابل سایو و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند فعالیت ورزشی شدید بلافاصله موجب افزایش

1. Apoptosis
2. Apoptotic Protease Activating Factor1
3. Caspase
4. Tumor Necrosis Factor Alpha
5. First Apoptosis Signal

www.SID.ir

Archive of SID

استرس اکسیداتیو سلولی با تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) می‌شود، بنابراین اکسیداسیون گلوتاتیون، کاهش پتانسیل غشای میتوکندری و تولید ROS در آن می‌تواند موجب مرگ برنامه‌ریزی‌شدهٔ سلول شود (۱۴).

فانئوف و همکاران (۲۰۰۱) نشان دادند که استرس اکسیداتیو ناشی از این فعالیت‌ها می‌تواند به ساختار DNA سلولی آسیب وارد کند (۱۵). از طرف دیگر، میتوکندری نقش محوری در کنترل مرگ سلولی از طریق آپوپتوز و نکروز دارد (۱۶). دلچیو و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که ROS ناشی از فعالیت‌های ورزشی شدید بر نفوذپذیری غشای میتوکندری تأثیر می‌گذارد و با رهاسازی سیتوکروم C سبب فعال شدن آبشار کاسپازی و در نتیجه القای فرایند آپوپتوز می‌شود (۵). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری در فرایند آپوپتوز نقش اساسی دارد (۱۷، ۱۶). به‌نظر می‌رسد آپوپتوز یک فرایند نظارتی طبیعی ناشی از ورزش برای حذف سلول‌های آسیب‌دیده بدون ایجاد التهاب و بهبود عملکرد طبیعی بدن باشد (۱۵).

تمرین تناوبی فزاینده (HIIT)[2] از جمله فعالیت‌های ورزشی است که در سال‌های اخیر مورد توجه ورزشکاران، مربیان و پژوهشگران علوم ورزشی قرار گرفته است. تمرینات تناوبی فزاینده به جلسات تکراری نسبتاً کوتاه و متناوب تمرینی برمی‌گردد که اغلب با حداکثر کوشش و توان انجام می‌گیرد و هدف از آن افزایش ظرفیت هوازی در مدت زمان کوتاه است (۱۸).

مطالعات نشان می‌دهد تمرینات تناوبی موجب کاهش بیشتر عوامل خطرزای قلبی و عروقی می‌شود. هرچند این تمرینات طوری طراحی شده‌اند که اجازهٔ استراحت به فرد داده می‌شود تا دوره‌های فعالیت کوتاه‌مدت با شدت بالا را انجام دهد. اما توانایی قلب را برای پمپاژ مقدار کافی خون دچار چالش می‌کند (۱۹). از طرفی قلب برای پمپاژ خون به تولید مستمر انرژی از مسیر سیستم هوازی نیاز دارد. در این بافت، میتوکندری‌ها ۲۵ درصد از حجم سلول را تشکیل می‌دهند (۲۰). بررسی‌های نشان داده است که تاکنون پژوهشی در زمینهٔ ارتباط تمرین تناوبی و آپوپتوز در بافت قلب صورت نگرفته است، به‌نحوی که چندین مطالعه به بررسی اثر دوهای شدید بر استرس اکسایشی قلب پرداخته و افزایش استرس اکسایشی و آسیب بافت قلبی را گزارش کرده‌اند (۱۲،۹)، بنابراین با توجه به افزایش فشار بر روی قلب حین تمرینات شدید جهت خون‌رسانی به بدن، و نبود پژوهشی در خصوص اثر تمرینات تناوبی فزاینده به‌صورت دویدن

1. Reactive Oxygen Species
2. High Intensity Interval Training

www.SID.ir

Archive of SID

بر روی نوار گردان بر روی شاخص‌های مرگ سلولی بافت قلبی تحقیق حاضر طراحی شده است تا به این پرسش پاسخ دهد که شش هفته تمرین تناوبی شدید فزاینده بر مرگ سلولی بافت قلب رت های جوان چه تأثیری دارد؟

روش‌شناسی پژوهش

۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار سه‌هفته‌ای در محیط استاندارد به‌صورت گروه‌های پنج‌تایی در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲±۲۳ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخهٔ تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. در طی پژوهش غذای استاندارد پلت و آب به‌صورت آزادانه در اختیار قرار گرفت. پس از دو هفته آشنایی با نحوهٔ فعالیت روی نوار گردان و سازگاری با محیط جدید، به‌صورت تصادفی به سه گروه پایه، تمرین تناوبی فزاینده و کنترل دسته‌بندی شدند. به‌نحوی که هر گروه شامل ۱۰ سر موش صحرایی بود. گروه پایه تا ابتدای پژوهش و گروه‌های تمرین تناوبی فزاینده و کنترل به مدت ۶ هفته پروتکل را ادامه دادند.

برنامهٔ تمرینی

مرحلهٔ آشنایی و سازگاری شامل ۴ جلسه در هفته راه رفتن و دویدن بود که با سرعت ۱۰ تا ۲۵ متر بر دقیقه و شیب صفر درصد به مدت ۱۵ تا ۳۰ دقیقه و براساس الگوی تمرینات تناوبی انجام گرفت. برنامهٔ تمرینی پژوهش حاضر تمرین تناوبی فزاینده به‌صورت ۱۰ تکرار ۱ دقیقه‌ای و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای بود. به‌گونه‌ای که سرعت استراحت نصف سرعت دویدن و کل زمان تمرین روزانه برای هر رت ۳۰ دقیقه به طول می‌انجامید (۲۱). برنامهٔ تمرین تناوبی فزاینده با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه در جلسهٔ اول شروع شد و با سرعت ۷۰ متر بر دقیقه به پایان رسید. به‌غیر از زمان اصلی فعالیت، ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه برای سرد کردن گروه‌های تمرینی در نظر گرفته شد. این برنامه به مدت ۶ هفته و هر هفته در ۶ جلسه انجام گرفت (جدول ۱).

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱. پروتکل تمرین تناوبی فزاینده (سرعت برحسب متر بر دقیقه)

روزهای هفته		شنبه	یکشنبه	دوشنبه	سه شنبه	چهارشنبه	پنجشنبه	جمعه	میانگین سرعت در هفته (متر بر دقیقه)
آشنایی		*	*	۱۵	۲۰	۲۰	۲۵	*	۱۵-۲۵
تمرین تناوبی فزاینده	اول	۲۰	۲۵	۲۵	۳۰	۳۰	۳۵	*	۲۰-۳۵
	دوم	۳۰	۴۰	۴۰	۳۵	۴۰	۴۵	*	۳۰-۴۵
	سوم	۴۵	۴۵	۵۰	۴۵	۵۰	۵۵	*	۴۵-۵۵
	چهارم	۵۵	۵۵	۵۰	۵۵	۶۰	۶۵	*	۵۰-۶۵
	پنجم	۶۵	۶۰	۶۵	۷۰	۷۰	۷۰	*	۶۵-۷۰
	ششم	۶۵	۷۰	۷۰	۶۵	۷۰	۷۰	*	۶۵-۷۰

نمونه‌برداری و تجزیه‌وتحلیل بافتی

برای نمونه‌گیری، رت‌ها با تزریق ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم محلول کتامین هیدروکلراید و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم زایلوزین بی‌هوش و کشته شدند. برای مطالعهٔ ساختار بافت‌شناسی نمونه‌های بافت قلب پس از اندازه‌گیری وزن، به‌منظور تثبیت در محلول فیکساتیو فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. به‌منظور تهیهٔ مقاطع میکروسکوپی از نمونه‌ها، به روش معمول تهیهٔ مقاطع بافتی عمل شد. در این روش پس از ثبوت، با استفاده از دستگاه هیستوکینت مدل ۲۰۰۰ ساخت شرکت لیکا آلمان، مراحل مختلف پاساژ بافتی شامل آب‌گیری، شفاف‌سازی و آغشتگی به پارافین انجام گرفت. سپس نمونه‌ها قالب‌گیری شده و با استفاده از میکروتوم دورانی مدل ۲۰۳۵ ساخت شرکت لیکا آلمان برش‌های بافتی به ضخامت ۶-۵ میکرومتر برای مطالعهٔ ایمونوهیستوشیمی تهیه شد. به‌منظور تشخیص سلول‌های آپوپتوزی، هستهٔ این سلول‌ها با استفاده از روش غیر رادیواکتیو نشان‌دار کردن انتهایی در جای خود رنگ شده و شناسایی شد. سپس مقاطع تهیه‌شده ابتدا با استفاده از دو ظرف گزیلول پارافین‌زدایی شده و سپس با غلظت‌های نزولی الکل آب‌دهی شدند و در نهایت سه مرتبه با محلول بافر فسفات عاری از نوکلئاز شست‌وشو شدند. برای از بین بردن پراکسیدازهای درون‌زاد، مقاطع با پراکسید هیدروژن ۰/۳ درصد در متانول به مدت ۳۰ دقیقه و در دمای ۲۵-۱۵ درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه شدند. سپس مقاطع، بعد از شست‌وشو در محلول بافر فسفات عاری از نوکلئاز با کمک پروتئین کیناز K تیمار شدند. کیت آزمایشگاهی مورد استفاده در این تحقیق کیت تشخیص مرگ سلولی POD ساخت شرکت روژ آلمان (کیت شمارهٔ ۹۱۰ ۸۱۷ ۶۶۸۴ ۱۱) بود که تمامی مراحل آن مطابق با دستورالعمل همراه کیت انجام پذیرفت. برای تعیین شاخص آپوپتوزی در هر

www.SID.ir

Archive of SID

مقطع، ۱۰ میدان دید میکروسکوپی با بزرگ‌نمایی بالا به‌طور تصادفی انتخاب شده و هسته‌های TUNEL مثبت (هسته‌هایی به رنگ قهوه‌ای تیره و یکنواخت) و TUNEL منفی شمارش شد. سپس شاخص آپوپتوزی (LI) با استفاده از رابطهٔ زیر محاسبه شد:

$$LI= a/(a+b) \times 100$$

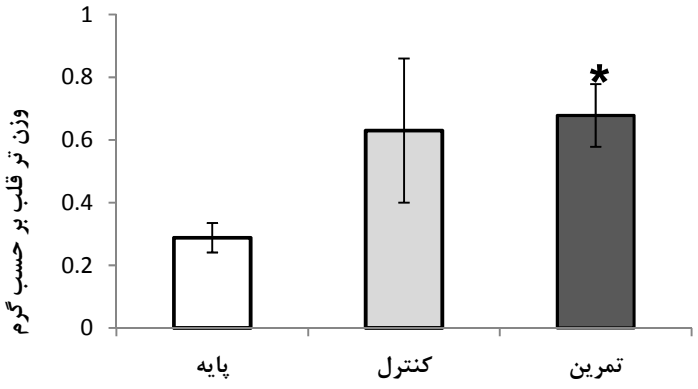
که در آن "a" تعداد هسته‌های TUNEL مثبت و "b" تعداد هسته‌های TUNEL منفی در هر میدان دید میکروسکوپی است.

تجزیه‌وتحلیل آماری

برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون کولموگروف اسمیرنوف و برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها از تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی بن‌فرونی استفاده شد. تمامی محاسبات با استفاده از نرم‌افزار SPSS.21 و سطح معنادار $P\leq ۰/۰۵$ انجام گرفت.

یافته‌ها

نمودار ۱ نتایج مربوط به تفاوت‌های وزنی قلب گروه‌های سه‌گانهٔ پژوهش را نشان می‌دهد. میانگین وزن تر قلب رت‌های گروه تمرین و کنترل پس از ۶ هفته نسبت به گروه پایه به ترتیب ۸۱ و ۱۱۳/۲ درصد بیشتر بود. همان‌طورکه در نمودار ۱ ملاحظه می‌شود میانگین وزن تر قلب رت‌های گروه تمرین تناوبی در مقایسه با گروه کنترل افزایش ۷/۶۱ درصدی را نشان می‌دهد.

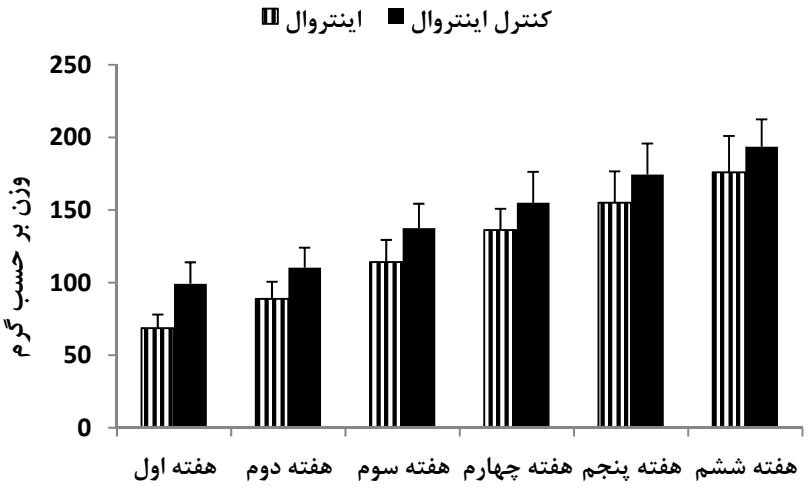


نمودار ۱. میانگین و خطای معیار وزن تر قلب رت‌ها

www.SID.ir

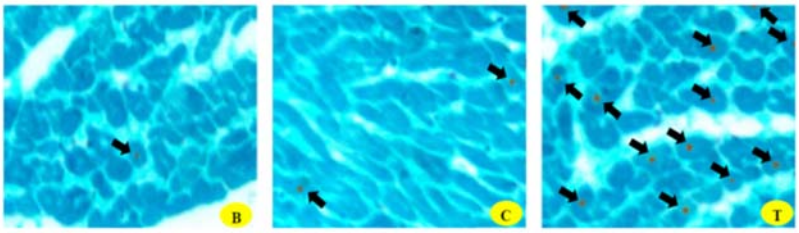
Archive of SID

همچنین یافته‌ها نشان‌دهندهٔ افزایش ۹۲/۳ درصدی میانگین وزن گروه اینتروال نسبت به گروه پایه است. اما میانگین وزن گروه اینتروال نسبت به گروه کنترل کاهشی به میزان ۱۵/۱۱ درصد را نشان می‌دهد. نمودار ۲ میانگین وزن و خطای استاندارد موش‌ها در طول ۶ هفته تمرین را نشان می‌دهد.



نمودار ۲. میانگین و خطای معیار وزن رت‌ها

نتایج مطالعهٔ بیان ایمونوهیستوشیمیایی سطح آپوپتوز با استفاده از روش TUNEL بافت قلب در تصویر ۱ بیانگر افزایش چشمگیر میزان بیان سطوح آپوپتوز بافت قلب گروه تمرین نسبت به گروه‌های کنترل و پایه است.



تصویر ۱. بررسی بیان ایمونوهیستوشیمیایی سطوح آپوپتوز در بافت قلب گروه‌های پژوهش. از چپ به راست B: گروه پایه، C: گروه کنترل، T: گروه تمرین اینتروال فزاینده. (رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی TUNEL با رنگ‌آمیزی افتراقی تولوئیدن بلو، بزرگ‌نمایی ۴۰۰×). پیکان موجود در تصاویر به سلول‌های آپوپتوزی اشاره دارد و با هستهٔ قهوه‌ای درخشان قابل مشاهده هستند. همان‌طورکه مشاهده می‌شود سطوح آپوپتوز در گروه تمرین نسبت به کنترل و پایه افزایش داشته است.

www.SID.ir

Archive of SID

نتایج آزمون آنالیز واریانس یکطرفه نشـان داد که تفاوت معناداری در سـطوح آپوپتوز قلب بین سـه گروه پس از ۶ هفته دورهٔ پژوهش وجود دارد (P<۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی بن‌فرونی مشـــخص کرد که ســـطوح آپوپتوز گروه تمرین در مقایســـه با گروه‌های پایه و کنترل به‌طور معناداری بیشـــتر بود (P<۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی بن‌فرونی نیز نشـــان داد ســـطوح آپوپتوز گروه تمرین در مقایســـه با گروه‌های پایه و کنترل با (P<۰/۰۰۱) و بین گروه کنترل و پایه با (P<۰/۰۰۵) معنادار بود (نمودار ۳).

نمودار ۳. میانگین تغییرات سطوح آپوپتوز گروه‌های پژوهش

بحث و نتیجه‌گیری

افزایش شـــدت و مدت تمرین می‌تواند علاوه‌بر ایجاد پاســـخ‌های اســـترســـی و تغییرات پاتولوژیک و فیزیولوژیک در بافت‌های مختلف، سیستم قلبی- عروقی را تحریک کند و با ایجاد استرس در این اندام سـبب فرایند آپوپتوز در آن شـود (۹). در نتیجه هدف از پژوهش حاضـر، بررسـی تأثیر ۶ هفته تمرین تناوبی فزاینده بر تغییرات سـطوح آپوپتوز رت‌های جوان بود. نتایج مطالعهٔ حاضـر نشـان داد که تمرین تناوبی فزاینده سـبب کاهش ۱۵/۱۱ درصـدی وزن بدن رت‌ها نسـبت به گروه کنترل شـد. پژوهش‌های متعددی به بررســی تأثیر تمرینات تناوبی شـدید بر کاهش وزن پرداخته‌اند (۲۴-۲۲). تجونا و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند مکانیسم کاهش وزن بدن در اثر تمرینات ورزشی از طریق افزایش اکسیداسیون

www.SID.ir

Archive of SID

چربی کل بدن ا ست که این افزایش اک سیدا سیون چربی می‌تواند نا شی از افزایش حجم میتوکندری و بتااکسیدا سیون ا سیدهای چرب با شد (۱۹). پری و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند افزایش پروتئاز ا سید چرب و پروتئین اتـ صال‌دهندۀ ا سید چرب غ شای پلا سما در سارکولما غ شای میتوکندری می‌تواند به افزایش اکسیدا سیون چربی از طریق افزایش سرعت انتقال ا سیدهای چرب آزاد در غشای میتوکندری و عضله کمک کند (۲۲). تالانیان و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند دو هفته تمرین HIIT می‌تواند موجب افزایش اک سیدا سیون ا سیدهای چرب از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های میتوکندری و افزایش سیکل کربس شود (۲۲). در نتیجه این نوع تمرینات به‌عنوان رو شی منا سب برای کاهش وزن پی شنهاد شده است (۱۹). در مورد تأثیر تمرینات تناوبی بر دستگاه قلبی عروقی، پژوهش‌های متعددی به بررسی نقش این نوع تمرینات بر بهبود عملکرد قلبی پرداخته‌اند. در مطالعه‌ای محققان گزارش کردند که تمرینات ورز شی تناوبی زیر بی شینه موجب افزایش چ شمگیر شاخص‌های قلبی و حجم ضربه‌ای قلب می شود و بهبود عملکرد قلب را در پی دارد (۶). از طرف دیگر، برخی مطالعات دیگر نشـــان دادند که تمرینات تناوبی فزاینده به‌دلیل افزایش بیش‌ازحد م صرف اکسیژن تو سط قلب و به‌علت پدیدۀ کم‌خونی – ریزش مجدد خون، فرایند مرگ برنامه‌ریزی‌شـدۀ ســلول قلب افزایش می‌یابد (۱۸). مطالعۀ حاضــر نشــان داد استفاده از تمرینات تناوبی فزاینده افزایش ۲۰۰ درصدی سطوح آپوپتوز قلب نسبت به گروه کنترل را در پی داشته است که به‌نظر می‌رسد این واکنش آپوپتوزی با افزایش ROS و پروتئین‌های طرفدار آپوپتوز و کلسیم داخل سلولی و فعال شدن آبشار کا سپازی مرتبط با شد. این نتایج هم‌سو با سایر پژوهش‌هایی ا ست که به بر رسی سطوح این پروتئین‌ها و ROS در بافت قلب تمرکز دا شته‌اند (۲۶، ۲۵). از جملۀ این پژوهش‌ها می‌توان به پژوهش لی ژین و همکاران (۲۰۰۹) اشاره کرد. آنها بیان کردند که فعالیت ورزشی اســتقامتی در درازمدت می‌تواند بیان آپوپتوز قلب را به‌واســطۀ اســترس اکســیداتیو القا کند (۲۷). این افزایش در ســطوح آپوپتوز در عضــلۀ قلب ممکن اســت به اختلال در هموئوســتاز میتوکندری و از جمله آســیب DNA، آســیب غشــای داخلی میتوکندری، افزایش کلســیم و افزایش ROS مربوط باشــد که در نهایت می‌تواند موجب انتشار عوامل طرفدار آپوپتوز مانند سیتوکروم C از فضای بین‌غشایی شود (۲۷).

نتایج پژوهش حاضــر نشــان داد تمرینات تناوبی فزاینده می‌تواند ســبب ایجاد آپوپتوز در بافت قلب شــود. هرچند مکانیســم محرک مرگ ســلولی در حین و پس از فعالیت ورزشــی کاملاً مشــخص نشــده، فعالیت‌های ورزشــی با شــدت بالا ممکن اســت موجب افزایش اســترس اکســیداتیو ســلول شــود (۱۸) وهموئو ستاز بدن را دچار اختلال کند (۲۸). از طرفی عواملی مانند افزایش ROS ممکن ا ست در فرایند

www.SID.ir

Archive of SID

آپوپتوز نقش داشته باشد (۲۹، ۴). این افزایش ممکن است ناشی از افزایش بیش‌ازحد مصرف اکسیژن در طی فعالیت ورزشی یا به‌علت پدیدهٔ کم‌خونی-ریزش مجدد جریان خون باشد، زیرا در طی ورزش اندام‌های فعالی مانند قلب به‌دلیل کاهش تأمین خون در طی انقباضات و اکسیژن‌رسانی مجدد در معرض کم‌خونی خفیف قرار می‌گیرند و این امر ممکن است سبب افزایش بیش‌ازحد ROS شود و فرایند آپوپتوز را به‌دنبال داشته باشد (۱۸). همچنین غلظت کلسیم در ماتریکس موجب باز شدن منافذ غشای میتوکندری شده و به تخلیهٔ ATP و در نتیجه مرگ سلولی منجر شود. علاوه‌بر این افزایش تولید ROS و کلسیم در زمان خون‌رسانی مجدد به فعال شدن پروتئازها و اختلال در عملکرد پروتئین‌های انقباضی و باز شدن منافذ غشای میتوکندری منجر می شود (۲۵). باز شدن برگشت‌ناپذیر این منافذ در شروع خون‌رسانی مجدد قلبی عامل مهمی در مرگ قلبی ناشی از آسیب خون‌رسانی مجدد است. در این زمینه دلچیو و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند که تمرینات ورزشی شدید و طولانی‌مدت سبب افزایش تولید ROS می شوند (۱۳). مطالعات نشان می‌دهد گونه‌های اکسیژن فعال بر سیستم آنتی‌اکسیدانتی سلول غلبه می‌کنند و به آسیب اکسیداتیو ساختاری لیپیدها و پروتئین‌ها و DNA منجر می‌شوند (۱). بنابراین به‌نظر می‌رسد تمرینات شدید ورزشی از طریق افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری و رها شدن سیتوکروم C و فعال شدن آبشار کاسپازی سبب القای مسیر میتوکندریایی آپوپتوز می‌شود (۵). با توجه به شش هفته تمرین تناوبی فزاینده بر روی رت های جوان، این فرضیه وجود دارد که با افزایش تولید اکسیدان‌ها، DNA سلولی آسیب‌دیده و بیان پروتئین‌های پیش آپوپتوزی سبب آغاز فرآیند آپوپتوز در بافت قلب شده باشد (۱۵). از سوی دیگر برخی مطالعات گزارش کرده‌اند اجرای فعالیت‌های ورزشی پرشدت و وامانده‌ساز بر قلب موش‌ها موجب افزایش بیش‌ازحد هایپوکسی شده که می‌تواند به القای آپوپتوز در قلب بینجامد (۳۰). مطالعات نشان داده‌اند هایپوکسی می‌تواند از طریق مسیر میتوکندریایی آپوپتوز، آزاد شدن سیتوکروم C و مهار زنجیرهٔ انتقال الکترون در غشای داخلی میتوکندری سبب القای آپوپتوز شود (۳۱). از سوی دیگر، تشکیل رادیکال‌ها به‌خصوص ROS موجب فرایند آپوپتوز ناشی از هایپوکسی می‌شود. در این حالت در پاسخ به هایپوکسی کاسپاز ۹ مستقیماً موجب فعال شدن کاسپاز ۳ و ۱۲ شده (۳۲) و با افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری موجب فعال‌سازی APAF1 و در نهایت آپوپتوز می شود (۳۳). بنابراین با توجه به اینکه یکی از سازوکارهای محرک آپوپتوز سلولی هایپوکسی است، احتمالاً این فرایند از طریق افزایش رادیکال‌های آزاد موجب آپوپتوز سلولی می‌شود.

به‌طور کلی نتایج تحقیق حاضر برای نخستین‌بار نشان داد که شش هفته تمرین تناوبی فزاینده

www.SID.ir

Archive of SID

موجب افزایش سطوح آپوپتوز بافت قلب آزمودنی‌های جوان می‌شود. هرچند این تمرین موجب کاهش وزن بدن و افزایش وزن قلب نیز شد که می‌تواند ضمن تأثیر بر تودهٔ بدن به پرکاری فیزیولوژیک قلب مرتبط با شد. از سوی دیگر، با توجه به اینکه د ستگاه قلبی عروقی نقش مهمی در تنظیم جریان خون و خون‌رسانی به بافت‌های مختلف بدن بر عهده دارد، ایجاد تغییرات در بافت قلب در پی تمرینات تناوبی فزاینده به مدت طولانی بدون توجه به ویژگی‌های نموی در سنین کودکی و نوجوانی ممکن ا ست تأثیر منفی بر عملکرد ورزشی در مراحل بعدی داشته باشد. بنابراین با توجه به دشواری اجرای چنین مطالعاتی بر روی نمونه‌های ان سانی، تمرینات ورز شی تناوبی شدید بهتر ا ست با فا صله‌گذاری منا سب الگوی کار و استراحت و چرخه‌های تمرینی در برنامهٔ آمادگی جسمانی افراد گنجانده شود، هرچند نتایج تحقیق حاضر به تأیید توسط مطالعات آتی نیاز دارد تا سازوکارهای اصلی مرتبط با تغییرات سطوح آپتوزی بافت قلب و دیگر اندام‌ها در اثر تمرینات تناوبی شدید دقیق‌تر ارزیابی شود.

منابع و مآخذ

1. Blachon S, Demeret C. The regulatory E2 proteins of human genital papillomaviruses are pro-apoptotic. Biochimie. 2003;85(8):813-9.
2. Broadhead ML, Dass CR, Choong PF. Cancer cell apoptotic pathways mediated by PEDF: prospects for therapy. Trends in molecular medicine. 2009;15(10):461-7.
3. Fan T-J, Han L-H, Cong R-S, Liang J. Caspase family proteases and apoptosis. Acta biochimica et biophysica Sinica. 2005;37(11):719-27.
4. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. British journal of cancer. 1972;26(4):239.
5. Delchev S, Georgieva K, Koeva Y, Atanassova P. Bcl-2/Bax ratio, mitochondrial membranes and aerobic enzyme activity in cardiomyocytes of rats after submaximal training. Folia medica. 2006;48(2):50-6.
6. Jin H, Yang R, Li W, Lu H, Ryan AM, Ogasawara AK, et al. Effects of exercise training on cardiac function, gene expression, and apoptosis in rats. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2000;279(6):H2994-H3002.
7. Boya P, Roumier T, Andreau K, Gonzalez-Polo R-A, Zamzami N, Castedo M, et al. Mitochondrion-targeted apoptosis regulators of viral origin. Biochemical and biophysical research communications. 2003;304(3):575-81.
8. Suliman A, Lam A, Datta R, Srivastava RK. Intracellular mechanisms of TRAIL: apoptosis through mitochondrial-dependent and-independent pathways. Oncogene. 2001;20(17):2122.
9. Podhorska-Okolow M, Dziegiel P, Murawska-Cialowicz E, Saczko J, Kulbacka J, Gomulkiewicz A, et al. Effects of adaptive exercise on apoptosis in cells of rat renal tubuli. European journal of applied physiology. 2007;99(3):217-26.

www.SID.ir

Archive of SID

10. Bejma J, Ji LL. Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. Journal of Applied Physiology. 1999;87(1):465-70.
11. Podhorska-Okołów M, Dziegiel P, Dolińska-Krajewska B, Dumańska M, Cegielski M, Jethon Z, et al. Expression of metallothionein in renal tubules of rats exposed to acute and endurance exercise. Folia histochemica et cytobiologica. 2006;44(3):195-200.
12. Bobillier SC, Maupoil V, Jacques JL, Berthelot A. Effect of exercise training on metallothionein levels of hypertensive rats. Medicine and science in sports and exercise. 2001;33(5):724-8.
13. Kwak H-B. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. Journal of exercise rehabilitation. 2013;9(2):212.
14. Syu G-D, Chen H-i, Jen CJ. Severe exercise and exercise training exert opposite effects on human neutrophil apoptosis via altering the redox status. PLoS One. 2011;6(9):e24385.
15. Phaneuf S, Leeuwenburgh C. Apoptosis and exercise. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2001;33(3):393-6.
16. Mattson MP, Kroemer G. Mitochondria in cell death: novel targets for neuroprotection and cardioprotection. Trends in molecular medicine. 2003;9(5):196-205.
17. Kim J-S, He L, Lemasters JJ. Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis. Biochemical and biophysical research communications. 2003;304(3):463-70.
18. Fisher G, Schwartz DD, Quindry J, Barberio MD, Foster EB, Jones KW, et al. Lymphocyte enzymatic antioxidant responses to oxidative stress following high-intensity interval exercise. Journal of Applied Physiology. 2010;110(3):730-7.
19. Tjønna AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. Circulation. 2008;118(4):346-54.
20. Li Q, Zhou L-Y, Gao G-F, Jiao J-Q, Li P-F. Mitochondrial network in the heart. Protein & cell. 2012;3(6):410-8.
21. Mirdar sh ,Hamidian Gh, Yadegari M. Tracking of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 and Pulmonary Vascular Volume after 6 Weeks of High Intensity Interval Training. Sport Biosciences.2018;36(10):13-24.
22. Perry CG, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. High-intensity aerobic interval training increases fat and carbohydrate metabolic capacities in human skeletal muscle. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2008;33(6):1112-23.
23. Talanian JL, Galloway SD, Heigenhauser GJ, Bonen A, Spriet LL. Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. Journal of applied physiology. 2007;102(4):1439-47.
24. Burgomaster KA, Hughes SC, Heigenhauser GJ, Bradwell SN, Gibala MJ. Six sessions of sprint interval training increases muscle oxidative potential and cycle endurance capacity in humans. Journal of applied physiology. 2005;98(6):1985-90.
25. Kang YJ. The antioxidant function of metallothionein in the heart. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 1999;222(3):263-73.

www.SID.ir

Archive of SID

26. Mcelroy CL, Gissen SA, Fishbein MC. Exercise-induced reduction in myocardial infarct size after coronary artery occlusion in the rat. Circulation. 1978;57(5):958-62.
27. LI X, LU J, WU W. Effect of long-term endurance exercise on cardiac apoptosis. Journal of Mianyang Normal University. 2009;11:031.
28. Packer N, Pervaiz N, Hoffman-Goetz L. Does exercise protect from cognitive decline by altering brain cytokine and apoptotic protein levels? A systematic review of the literature. Exercise immunology review. 2010;16.
29. Arslan S, Erdem S, Sivri A, Hasçelik Z, Tan E. Exercise-induced apoptosis of rat skeletal muscle and the effect of meloxicam. Rheumatology international. 2002;21(4):133-6.
30. Teiger E, Than V, Richard L, Wisnewsky C, Tea B-S, Gaboury L, et al. Apoptosis in pressure overload-induced heart hypertrophy in the rat. The Journal of clinical investigation. 1996;97(12):2891-7.
31. Greijer A, Van der Wall E. The role of hypoxia inducible factor 1 (HIF-1) in hypoxia induced apoptosis. Journal of clinical pathology. 2004;57(10):1009-14.
32. Morishima N, Nakanishi K, Takenouchi H, Shibata T, Yasuhiko Y. An endoplasmic reticulum stress-specific caspase cascade in apoptosis cytochrome c-independent activation of caspase-9 by caspase-12. Journal of Biological Chemistry. 2002;277(37):34287-94.
33. Young S, Marshall R, Hill R. Hypoxia induces DNA overreplication and enhances metastatic potential of murine tumor cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1988;85(24):9533-7.

www.SID.ir