



اثر ترکیبی تمرین استقامتی و دوزهای مختلف آتورواستاتین بر تغییر شکل ساختاری قلب پس از انفارکتوس میوکارد در موش‌های صحرایی نر

هادی عبدی^۱، اکبر اعظمیان جزئی^۲، محمدرضا حافظی^۳، مهدی خاکساری^۴، نبی شمسانی^{۵*}

۱- دانشگاه پیام نور- مربی.

۲- دانشگاه شهرکرد- دانشکده ادبیات و علوم انسانی- گروه فیزیولوژی ورزشی- دانشیار.

۳- دانشگاه علوم پزشکی ایلام- دانشکده پزشکی- گروه پاتوبیولوژی- دانشیار.

۴- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- دانشکده پزشکی- گروه فیزیولوژی- استادیار.

۵- دانشگاه ایلام- دانشکده ادبیات و علوم انسانی- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- استادیار.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۵/۲۷، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۷/۱۸

چکیده

مقدمه: استاتین‌ها و فعالیت ورزشی هر دو دارای اثرات سودمندی در پیشگیری از بیماری‌های قلبی- عروقی هستند. با این حال، مصرف طولانی مدت داروهای استاتینی به‌ویژه در دوزهای بالا دارای اثرات جانبی نامطلوبی است. پژوهش حاضر با هدف بررسی اثر ترکیبی تمرین استقامتی و سه دوز داروی آتورواستاتین بر تغییر شکل ساختاری قلب پس از انفارکتوس میوکارد در موش‌های صحرایی نر صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها: ۷۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (با وزن ۲۵۰-۲۱۰ گرم) به‌طور تصادفی به ۹ گروه کنترل کاذب (شم)، کنترل، تمرین استقامتی، آتورواستاتین (۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و تمرین + آتورواستاتین (۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) تقسیم شدند. انفارکتوس میوکارد به‌وسیله تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین (۱۵۰ mg/kg) در دو روز متوالی القاء شد. مداخله دارویی و تمرین استقامتی ۲ روز پس از انفارکتوس میوکارد شروع و به مدت ۴ هفته ادامه یافت. جهت بررسی آسیب نکرولی و میزان بافت فیبروزی به‌ترتیب از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-انوزین و تری کرم ماسون استفاده شد.

نتایج: ترکیب تمرین استقامتی و دوزهای مختلف داروی آتورواستاتین باعث کاهش معنی‌دار میزان آسیب نکرولی و بافت فیبروزی در مقایسه با گروه کنترل گردید ($P < 0/01$). تمرین ورزشی استقامتی به تنهایی تغییر معنی‌داری در میزان آسیب نکرولی ایجاد نکرد اما باعث افزایش معنی‌دار بافت فیبروزی ($P < 0/001$) در مقایسه با گروه کنترل گردید. دوزهای مختلف داروی آتورواستاتین به تنهایی باعث کاهش معنی‌دار میزان آسیب نکرولی در مقایسه با گروه کنترل گردید ($P < 0/001$)، اما اختلاف بین این گروه‌ها و گروه کنترل از نظر میزان بافت فیبروزی تنها در دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که ترکیب تمرین استقامتی و دوزهای مختلف داروی آتورواستاتین در بهبود شاخص‌های آسیب قلبی ناشی از انفارکتوس میوکارد مؤثرتر از تمرین و دارو به تنهایی می‌باشد. با این حال، استفاده از تمرین استقامتی در کنار درمان دارویی نمی‌تواند باعث کاهش دوز مصرفی آتورواستاتین گردد.

واژه‌های کلیدی: تمرین استقامتی، آتورواستاتین، انفارکتوس میوکارد، تغییر شکل ساختاری قلب.

*نویسنده مسئول: دانشگاه ایلام- دانشکده ادبیات و علوم انسانی- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، تلفن: ۰۸۴-۳۲۲۳۴۸۶۱، نمابر: ۰۸۴-۳۲۲۳۴۸۶۱

Email: shamsaeinabi@gmail.com

ارجاع: عبدی هادی، اعظمیان جزئی اکبر، حافظی محمدرضا، خاکساری مهدی، شمسانی نبی. اثر ترکیبی تمرین استقامتی و دوزهای مختلف آتورواستاتین بر تغییر شکل ساختاری قلب پس از انفارکتوس میوکارد در موش‌های صحرایی نر. مجله دانش و تندرستی ۱۳۹۵؛ ۱۱(۱): ۳۲-۴۰.

مقدمه

سکته قلبی یک وضعیت نکرولی حاد عضله قلب است که در نتیجه عدم تعادل بین تأمین خون کرونری و نیارهای عضله قلبی رخ می‌دهد (۱). سکته قلبی شایع‌ترین دلیل نارسایی قلبی و زمینه‌ساز اختلال در عملکرد سیستم قلبی و دیاستولی و بطن چپ است که منجر به افزایش میزان مرگ و میر و اختلال عمده‌ای در کیفیت زندگی می‌شود (۲). تغییر شکل عضله قلب (Cardiac remodeling) بعد از انفارکتوس میوکارد (Myocardial infarction)، شامل مجموعه‌ای از تغییرات در بطن چپ است که منجر به کاهش عملکرد بطن چپ می‌گردد (۳). پس از سکته قلبی، تغییر شکل ساختاری عضله قلب با واکنش‌های التهابی همراه است و با تشکیل زخم (اسکار) در ناحیه انفارکت (Infarcted zone) و همچنین تغییراتی از قبیل فیبروز میان بافتی (Interstitial fibrosis) و تغییر شکل عروقی در بافت قلبی غیر انفارکتی تداوم می‌یابد (۴).

آتورواستاتین (Atorvastatin) یک داروی استاتینی است که فعالیت آنزیم ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوآریل کوآنزیم A (HMG-CoA) ردوکتاز (3-Hydroxy-3-methyl glutaryl CoA reductase) را مهار می‌کند. این آنزیم سنتز مولونات (Mevalonate) که فرآیندی محدود کننده در بیوسنتز کلسترول است را کاتالیز می‌کند. کاهش کلسترول داخل سلولی منجر به افزایش جبرانی در برداشت کلسترول به وسیله گیرنده‌های لیوپروتئین کم چگال (LDL) و کاهش کلسترول پلاسما می‌شود (۵). نشان داده شده است که استفاده از داروهای استاتینی مانند آتورواستاتین دارای اثرات سودمندی بر عملکرد و تغییر شکل بطنی بعد از انفارکتوس تجربی میوکارد می‌باشد، این یافته احتمال اینکه استاتین‌ها در پیشگیری و درمان نارسایی قلبی کمک‌کننده باشند را افزایش می‌دهد. استاتین‌ها در دسترس بودن نیتریک اکساید اندوتلیالی (Endothelial nitric oxide availability) را هم از طریق تسریع در تولید آن و هم از طریق پیشگیری از غیرفعال شدن آن توسط رادیکال‌های آزاد (Free radicals) تقویت می‌کنند. شواهد نشان می‌دهد که کاهش در دسترس بودن نیتریک اکساید اندوتلیالی (eNO) ممکن است نقش مهمی را در پاتوفیزیولوژی نارسایی قلبی بعد از انفارکتوس تجربی میوکارد و همچنین در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بازی کند (۶). تایاما و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که داروهای استاتینی، در کاهش خطر رویدادهای قلبی-عروقی بسیار مؤثرند (۷). علاوه بر این، اطلاعات اخیر نشان می‌دهند که استاتین‌ها از قلب در برابر آسیب ایسکمیک محافظت می‌کنند (۱). تثبیت mRNA آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی (eNOS) و افزایش بیان آن، یکی از

مکانیسم‌های مهم مرتبط با اثرات ضد آپوپتوزی، ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، فراخوان سلول‌های بنیادی و تثبیت پلاک‌های آترواسکلروزی استاتین‌ها می‌باشد (۸).

با این حال، استاتین‌ها مانند همه داروها دارای پتانسیلی برای اثرات جانبی می‌باشند (۹). برخی تحقیقات اثرات مفید محافظت قلبی استاتین‌ها در شرایط هیپرتروفیک و آپوپتوزیس را گزارش کرده‌اند، اما این اثرات در برخی شرایط مثلاً در ارتباط با استاتین‌های قوی و مصرف دوزهای بالای آنها در دراز مدت مورد شک و تردید است (۱۰). بنابراین، به نظر می‌رسد استفاده از مداخلات غیردارویی که دارای اثرات مشابه درمان دارویی هستند، علاوه بر اینکه ممکن است در بهبود بیماری و کیفیت زندگی بیمار مؤثر باشند، احتمالاً از طریق کاهش دوز مصرفی دارو می‌توانند در کاهش اثرات جانبی آن کمک‌کننده باشند.

درمان غیردارویی رایج بیماران پس از سکته قلبی معمولاً شامل انجام فعالیت‌های ورزشی به‌عنوان ابزاری برای بازتوانی قلبی است (۱۱). هایکوفسکی و همکاران (۲۰۱۱) در یک مطالعه تحلیلی گزارش کردند که تمرین ورزشی دارای اثرات سودمندی بر تغییر شکل بطن چپ پس از انفارکتوس میوکارد می‌باشد (۱۲). زوی و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که تمرین ورزشی بعد از انفارکتوس میوکارد باعث کاهش فیبروز میوکارد و بازبانی عملکرد قلب می‌شود (۱۳). تحقیقات نشان داده‌اند که اندوتلیوم عروقی نقشی حیاتی در میانجی‌گری اثرات محافظت قلبی ناشی از فعالیت ورزشی بازی می‌کند. این مطالعات نشان داده‌اند که در حین فعالیت ورزشی بیان و فعالیت eNOS در پاسخ به فشار فرسایشی (Shear stress) افزایش می‌یابد (۱۴). در سطح مولکولی، در دسترس بودن NO، مؤلفه‌ی کلیدی مرکزی در تنظیم عملکرد اندوتلیالی است. نقش اصلی سیستم eNOS/NO در افزایش ناشی از ورزش سلول‌های پیش ساز اندوتلیالی، نخستین بار در آزمایش‌های حیوانی با استفاده از موش‌های فاقد eNOS مشخص شد. از لحاظ مکانیکی نیز این موضوع مطرح است که افزایش فشار فرسایشی که در اثر فعالیت ورزشی به‌ویژه فعالیت استقامتی اتفاق می‌افتد، باعث فعال‌سازی eNOS از طریق مسیر وابسته به فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز-Akt، (PI3K/Akt) شده و منجر به غلظت بالاتر NO می‌گردد (۱۵). در یک تحقیق مشابه، تایاما و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند که ترکیب داروهای آتورواستاتین و رزواستاتین و فعالیت ورزشی منظم در افراد مبتلا به بیماری شریان کرونری، از طریق کاهش میزان بازوفیل‌های گردش خون باعث کاهش قابل توجه سفی دیواره شریانی شد (۷). بنابراین، با توجه به اثرات مشابه تمرین استقامتی و داروی آتورواستاتین در افزایش بیان و فعالیت eNOS و افزایش تولید نیتریک اکساید، و همچنین اثرات مشابه آنها در کاهش چربی خون،

از القاء انفارکتوس میوکارد تعداد ۴ سر موش کشته شدند و بافت قلب آنها مورد بررسی قرار گرفت. ۴۸ سر موش صحرایی باقی مانده به طور تصادفی به ۸ گروه شامل کنترل (بدون تمرین، $n=6$)، تمرین استقامتی ($n=6$)، تمرین + ۵ میلی گرم آتورواستاتین ($n=6$)، تمرین + ۱۰ میلی گرم آتورواستاتین ($n=6$)، تمرین + ۵ میلی گرم آتورواستاتین ($n=6$)، تمرین + ۱۵ میلی گرم آتورواستاتین ($n=6$)، ۵ میلی گرم آتورواستاتین ($n=6$)، ۱۰ میلی گرم آتورواستاتین ($n=6$) و ۱۵ میلی گرم آتورواستاتین ($n=6$) تقسیم شدند که همراه با گروه شم در مجموع ۹ گروه شدند.

۴۸ ساعت پس از تزریق دوم، مداخلات دارویی و تمرینی شروع شد. گروه‌های تمرینی، برنامه تمرینی اصلی را با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در روز و ۵ جلسه در هفته شروع کردند. سرعت و مدت تمرین به تدریج افزایش یافت به طوری که در پایان هفته دوم، موش‌ها قادر بودند با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه و ۵۰ دقیقه در روز (شامل ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه) بدون پروتکل تمرین استقامتی ۴ هفته به طول انجامید. مشخص شده است که این رژیم تمرینی معادل ۵۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) است و به خوبی توسط موش‌های صحرایی انفارکتوسی تحمل می‌شود (۱۸). سایر گروه‌ها روزانه به مدت ۵ دقیقه بر روی دستگاه قرار داده شدند و برنامه راه رفتن با سرعت ۵ متر بر دقیقه را انجام دادند. گروه‌های مداخله دارویی نیز ۴۸ ساعت پس از القاء انفارکتوس میوکارد، به مدت ۴ هفته، روزانه میزان ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن (mg/kg) آتورواستاتین محلول در نرمال سالین ($10 ml/kg$) به صورت خوراکی و با استفاده از گاواژ دریافت کردند (شکل ۱). سایر گروه‌ها، همین میزان نرمال سالین دریافت کردند.

۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین (۲۸ روز بعد از انفارکتوس) موش‌ها با استفاده از کلروفورم بی هوش شدند و در شرایط بیهوشی عمیق قلب آنها جدا و بعد از شستشو در داخل فرمالین ۱۰ درصد به عنوان فیکساتیو قرار داده شد. ۲۴ ساعت بعد قلب‌ها به صورت طولی برش داده شد و در داخل پارافین مذاب غوطه‌ور شدند. پس از تهیه بلوک‌های پارافینه با استفاده از دستگاه میکروتوم مقطعی به ضخامت ۴ میکرومتر تهیه و بر روی لام قرار داده شد. جهت بررسی آسیب نکروزی از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) (Hematoxylin - eosin staining) و جهت بررسی بافت فیبروزی از رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون (Masson's trichrome staining) استفاده شد. پس از رنگ‌آمیزی، نمونه‌ها با استفاده از میکروسکوپ نوری Olympus با بزرگنمایی $\times 40$ مورد بررسی قرار گرفتند.

جهت ارزیابی میزان آسیب نکروزی و بافت فیبروزی، هر اسلاید توسط دو پاتولوژیست به طور جداگانه مورد بررسی قرار گرفت. سپس

ممکن است استفاده از تمرین استقامتی در کنار درمان دارویی با آتورواستاتین (به صورت ترکیبی) تأثیر مضاعفی بر بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد داشته باشد و بتواند میزان دوز مصرفی دارو را کاهش دهد. با این حال، در ارتباط با اثر ترکیبی تمرین استقامتی و داروی آتورواستاتین با دوزهای مختلف بر میزان آسیب نکروزی و بافت فیبروزی پس از انفارکتوس میوکارد تاکنون تحقیقی انجام نشده است. بنابراین، هدف از انجام این تحقیق بررسی اثر ترکیبی تمرین استقامتی و سه دوز داروی آتورواستاتین بر تغییر شکل ساختاری قلب پس از انفارکتوس تجربی میوکارد در موش‌های صحرایی نر صورت گرفته است.

مواد و روش‌ها

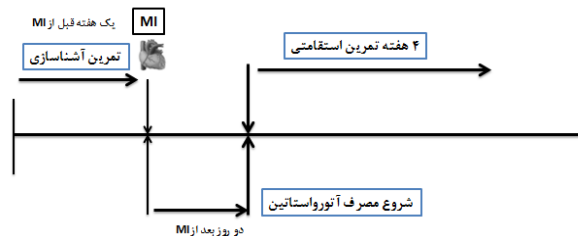
تعداد ۷۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (با وزن ۲۵۰-۲۱۰ گرم) خریداری و در قفس‌های استاندارد و محیط کنترل شده (دمای $22-24^{\circ}C$ ، رطوبت ۵۰-۴۵ درصد، و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی)، با دسترسی آزاد به آب و غذا، نگهداری شدند. پس از همگن سازی براساس وزن و یک هفته عادت به شرایط جدید، در یک برنامه آشناسازی با دویدن بر روی تردمیل مخصوص موش صحرایی در ۵ روز متوالی با سرعت ۶ متر بر دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه در روز با شیب صفر درجه شرکت کردند (۱۶). جهت وادار کردن موش‌ها به دویدن، از شوک الکتریکی به میزان ۰/۵ میلی آمپر استفاده شد. موش‌هایی که قادر به سازگاری با دویدن نبودند از تحقیق خارج شدند. جهت ایجاد انفارکتوس تجربی میوکارد از تزریق زیر جلدی ایزوپرنالین (Subcutaneous injection of isoprenaline) به میزان ($150 mg/kg$) محلول در نرمال سالین در دو روز متوالی با فاصله‌ی ۲۴ ساعت استفاده شد. استفاده از این ماده در مدل‌های حیوانی به‌ویژه موش صحرایی یکی از رایج‌ترین روش‌ها برای ایجاد سکنه قلبی است (۱ و ۱۷). انتخاب دوز تزریقی دارو براساس مطالعه‌ی پایلوت انجام شد. به این صورت که از سه دوز ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن استفاده شد و پس از بررسی بافت قلب موش‌های صحرایی مشخص شد که انفارکتوس میوکارد در دوزهای ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن القاء گردید. بنابراین، دوز تزریقی ۱۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن انتخاب شد. از مجموع ۷۵ سر موش صحرایی تعداد ۴ سر موش به دلیل عدم سازگاری مناسب با دویدن بر روی تردمیل از تحقیق خارج شدند، و تعداد ۶ سر موش به گروه شم اختصاص یافت. ۶۵ سر موش صحرایی باقی مانده، مطابق دستورالعمل فوق ایزوپرنالین دریافت کردند. از مجموع ۶۵ سر موش صحرایی که ایزوپرنالین دریافت کرده بودند، تعداد ۱۳ سر موش پس از تزریق دوم تلف شدند. سپس به منظور بررسی آسیب بافتی ۲ روز پس

نتایج

جدول ۱، میانگین و انحراف معیار شاخص‌های آسیب نکرولی و فیبروزی در بافت قلب در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. نتایج نشان داد که تزریق زیر جلدی ایزوپرنالین (۱۵۰ mg/kg) در دو روز متوالی با فاصله ۲۴ ساعت باعث ایجاد انفارکتوس میوکارد در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار گردید (شکل ۲-۱). رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-اُوزین نشان داد که میزان ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای در ناحیه ایسکمی و آسیب نکرولی (Necrotic damage) ناشی از ایزوپرنالین بسیار شدید بود که نشان‌دهنده القاء انفارکتوس میوکارد است (شکل ۲-۱).

نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که میزان آسیب نکرولی در گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل (بدون تمرین) تفاوت معنی‌داری نداشت، اما در مقایسه با سایر گروه‌های تجربی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0.001$). ترکیب تمرین استقامتی همراه با دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم آتورواستاتین به‌طور معنی‌داری باعث

هر کدام به‌صورت چشمی درصد ناحیه دچار آسیب را اعلام کردند. در پایان نیز جهت اطمینان از نتایج اعلام شده، ۲۰ درصد اسلایدها به‌طور

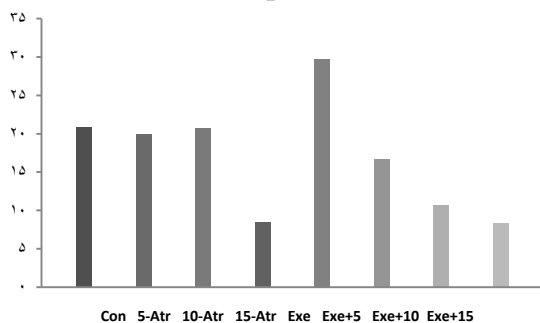


شکل ۱- طرح کلی تحقیق

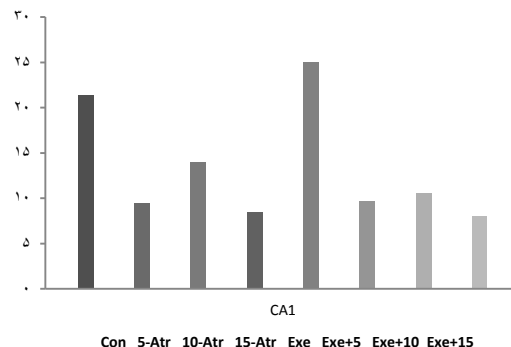
تصادفی مجدداً مورد بررسی قرار گرفتند و با نتایج اولیه مقایسه شدند. نتایج نهایی با استفاده از نرم‌افزار SPSS و روش‌های آمار توصیفی و استنباطی تجزیه و تحلیل شدند. در سطح توصیفی از میانگین و انحراف معیار و در سطح استنباطی پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف، از آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی شفه استفاده شد. سطح معنی‌داری اختلاف بین گروه‌ها $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار شاخص‌های آسیب نکرولی و فیبروزی در بافت قلب در گروه‌های مختلف

گروه	درصد آسیب نکرولی	درصد بافت فیبروزی
کنترل کاذب (شم)	-	-
کنترل	۲۱/۳۳ ± ۱/۰۳	۲۰/۸۳ ± ۰/۷۵
۵ میلی‌گرم آتورواستاتین	۹/۵۰ ± ۰/۵۴	۲۰ ± ۱/۴۱
۱۰ میلی‌گرم آتورواستاتین	۱۴ ± ۳/۴۶	۲۰/۶۶ ± ۰/۸۱
۱۵ میلی‌گرم آتورواستاتین	۸/۵۰ ± ۱/۳۷	۸/۵۰ ± ۱/۰۴
تمرین استقامتی	۲۵ ± ۲/۲۸	۲۹/۷۵ ± ۰/۹۸
تمرین + ۵ میلی‌گرم آتورواستاتین	۹/۶۶ ± ۰/۵۱	۱۶/۷۵ ± ۱/۹۹
تمرین + ۱۰ میلی‌گرم آتورواستاتین	۱۰/۵۰ ± ۰/۸۳	۱۰/۶۶ ± ۱/۰۳
تمرین + ۱۵ میلی‌گرم آتورواستاتین	۸ ± ۱/۲۶	۸/۳۳ ± ۱/۰۳



نمودار ۲- میانگین درصد آسیب فیبروزی در بافت قلب در گروه‌های مختلف



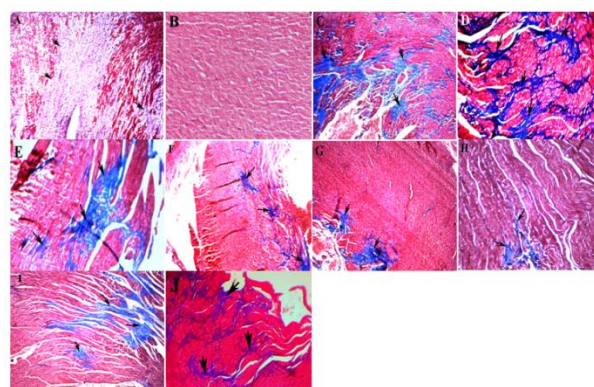
نمودار ۱- میانگین درصد آسیب نکرولی در بافت قلب در گروه‌های مختلف

به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. میزان آسیب نکرولی در گروه ۱۰ میلی‌گرم اتورواستاتین در مقایسه با گروه تمرین + ۱۰ میلی‌گرم اتورواستاتین تفاوت معنی‌داری نداشت، اما در مقایسه با سایر گروه‌های تجربی به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P < 0/01$). در ارتباط با وسعت بافت فیبروزی نتایج نشان داد که این شاخص نیز در گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل و دیگر گروه‌های تجربی به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0/001$). وسعت بافت فیبروزی در گروه‌های ترکیبی (تمرین + دارو) در مقایسه با گروه کنترل و گروه تمرین استقامتی به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ($P < 0/001$). در مقایسه گروه‌های ترکیبی با یکدیگر نتایج نشان داد که میزان بافت فیبروزی در گروه‌های تمرین + ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم اتورواستاتین با یکدیگر از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند، اما تفاوت این گروه‌ها با گروه تمرین + ۵ میلی‌گرم اتورواستاتین از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P < 0/001$). همچنین، تفاوت گروه‌های ۵ و ۱۰ میلی‌گرم اتورواستاتین به تنهایی، از نظر میزان بافت فیبروزی معنی‌دار نبود اما اختلاف این گروه‌ها با گروه ۱۵ میلی‌گرم اتورواستاتین معنی‌دار بود ($P < 0/001$).

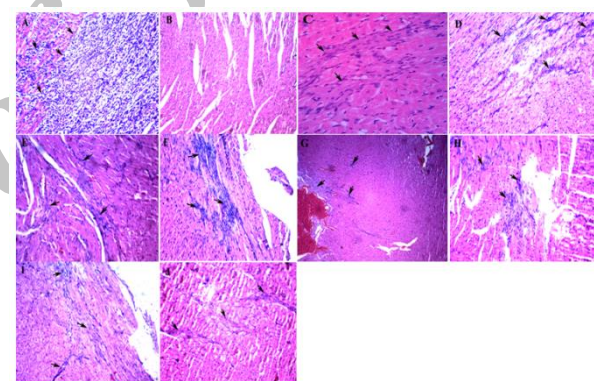
بحث

در تحقیق حاضر تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین به میزان ۱۵۰ mg/kg در دو روز متوالی باعث ایجاد آسیب نکرولی شدیدی در بافت قلب موش‌های صحرایی گردید. همچنین، افزایش وزن قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه‌های انفارکتوسی در مقایسه با گروه کنترل کاذب (شیم)، نشان‌دهنده هیپرتروفی سلول‌های قلبی به‌دنبال انفارکتوس میوکارد است.

به‌طور کلی، نتایج این تحقیق نشان داد که ترکیب تمرین استقامتی و مصرف داروی اتورواستاتین به مدت ۴ هفته، در بهبود میزان آسیب نکرولی و وسعت بافت فیبروزی عضله قلبی، مؤثرتر از تمرین و دارو به تنهایی است. با این حال، ۴ هفته تمرین ورزشی استقامتی به تنهایی باعث تشدید میزان آسیب گردید. به‌طور کلی، مصرف داروی اتورواستاتین به تنهایی اگر چه در مقایسه با گروه کنترل باعث کاهش میزان آسیب نکرولی شد (به‌ویژه در دوز ۱۵ میلی‌گرم) اما میزان کاهش در گروه‌های درمان دارویی تنها، به اندازه‌ی میزان کاهش در گروه‌های ترکیبی (تمرین + دارو) نبود. علاوه بر این، داروی اتورواستاتین به تنهایی در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم تأثیری بر وسعت بافت فیبروزی نداشت. بنابراین به‌نظر می‌رسد که تمرین استقامتی و داروی اتورواستاتین زمانی می‌تواند اثربخشی بهتری در محافظت قلب و جلوگیری از فرآیند تغییر شکل نامطلوب بافت قلب پس از انفارکتوس میوکارد داشته باشند که به‌صورت ترکیبی مورد استفاده قرار گیرند.



شکل ۲- فتومیکروگراف رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-آنوزین بافت قلب در گروه‌های مورد مطالعه. A: ۲ روز بعد از MI؛ B: شاهد سالم (شیم)؛ C: گروه کنترل؛ D: تمرین استقامتی؛ E: ۱۰ میلی‌گرم اتورواستاتین؛ F: تمرین + ۱۰ میلی‌گرم اتورواستاتین؛ G: تمرین + ۱۵ میلی‌گرم اتورواستاتین؛ H: ۱۵ میلی‌گرم اتورواستاتین؛ I: تمرین + ۵ میلی‌گرم اتورواستاتین؛ J: ۵ میلی‌گرم اتورواستاتین. فلش‌های سیاه بافت نکرولی را نشان می‌دهند (بزرگنمایی $\times 40$)



شکل ۳- فتومیکروگراف رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون بافت قلب در گروه‌های مورد مطالعه. A: ۲ روز بعد از MI؛ B: شاهد سالم (شیم)؛ C: گروه کنترل؛ D: تمرین استقامتی؛ E: ۱۰ میلی‌گرم اتورواستاتین؛ F: تمرین + ۱۰ میلی‌گرم اتورواستاتین؛ G: تمرین + ۱۵ میلی‌گرم اتورواستاتین؛ H: ۱۵ میلی‌گرم اتورواستاتین؛ I: تمرین + ۵ میلی‌گرم اتورواستاتین؛ J: ۵ میلی‌گرم اتورواستاتین. فلش‌های سیاه بافت فیبروزی را نشان می‌دهند (بزرگنمایی $\times 40$)

کاهش میزان آسیب نکرولی در مقایسه با گروه کنترل و گروه تمرین استقامتی گردید ($P < 0/001$). همچنین استفاده از دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم اتورواستاتین به تنهایی باعث کاهش معنی‌دار میزان آسیب نکرولی در مقایسه با گروه کنترل و گروه تمرین استقامتی گردید ($P < 0/001$). در مقایسه گروه‌های تجربی با یکدیگر، نتایج نشان داد که میزان آسیب نکرولی در گروه ۱۵ میلی‌گرم اتورواستاتین در مقایسه با گروه ۱۰ میلی‌گرم اتورواستاتین ($P < 0/001$) و گروه ۵ میلی‌گرم اتورواستاتین در مقایسه با گروه ۱۰ میلی‌گرم اتورواستاتین ($P < 0/01$)

احتمال وجود دارد که آزمودنی‌های گروه تمرین استقامتی به واسطه کاهش جریان خون پاها در نتیجه‌ی انقباض عروقی ناشی از ایزوپرنالین و همچنین ترشح بیشتر کاتکولامین‌ها در حین فعالیت ورزشی متحمل فشار بیشتری شده‌اند و در نهایت اثرات تجمعی تمرین استقامتی و ایزوپرنالین در بروز هیپوکسی و تولید رادیکال آزاد باعث ایجاد آسیب بیشتری در بافت قلب موش‌های صحرایی گروه تمرین به تنهایی شده است.

با این حال، افزودن داروی آتورواستاتین به فرآیند درمان همراه با تمرین استقامتی، موجب بهبودی قابل ملاحظه‌ای در میزان آسیب در بافت قلب موش‌های صحرایی انفارکتوسی شده است. از طرف دیگر، باتوجه به اینکه میزان بهبودی آسیب به‌ویژه آسیب فیبروزی در گروه‌های درمان دارویی کمتر از گروه‌های ترکیبی بوده است، بنابراین می‌توان بخشی از بهبودی میزان آسیب در گروه‌های ترکیبی را به اثرات مفید تمرین استقامتی نسبت داد که به نظر می‌رسد در حضور داروی آتورواستاتین بروز کرده است. از طرف دیگر نتایج این مطالعه حاکی از آن است که داروی آتورواستاتین در دوز ۱۵ میلی‌گرم در بهبود آسیب نکروزی دارای اثربخشی بهتری بوده است اما این اثربخشی در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به‌صورت معکوس بوده است. به عبارت دیگر اثربخشی آتورواستاتین در دوز ۵ میلی‌گرم بهتر از دوز ۱۰ میلی‌گرم بوده است. با این حال، در مورد بهبود آسیب فیبروزی نتایج حاکی از اثرات وابسته به دوز داروی آتورواستاتین چه به‌صورت مجزا و چه به‌صورت ترکیبی است. به عبارت دیگر اثربخشی آن در دوزهای بالاتر بهتر است. این موضوع در تحقیقات گذشته نیز مورد تأیید قرار گرفته است (۱۰، ۳۱ و ۳۳).

نشان داده شده است که داروهای استاتینی علاوه بر کاهش کلسترول LDL، دارای اثرات گسترده‌ای بر عملکرد عروقی هستند. این اثرات شامل کاهش اندوتلین-۱ (Endothelin-1) گردش خون، کاهش فعالیت سیستم عصبی سمپاتییک (Sympathetic nervous system) و کاهش گونه‌های فعال اکسیژن است. استاتین‌ها به‌عنوان اتساع دهنده‌های عروقی عمل می‌کنند و باعث افزایش فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیالی (eNOS) (Endothelial nitric oxide synthase)، تولید نیتریک اکساید و در نتیجه بهبود عملکرد اندوتلیال می‌شوند (۳۰). همچنین نشان داده شده است که این داروها باعث اعمال اثرات ضد التهابی، ضد اکسیدانی، رگ‌زایی و پیشگیری از توسعه‌ی بیماری شریان کرونری می‌گردند (۳۳). از طرفی، نشان داده شده است که فعالیت ورزشی از طریق افزایش فشار فرسایشی (Shear stress)، باعث افزایش تولید نیتریک اکساید می‌شود. نیتریک اکساید (NO) یک اتساع دهنده عروقی بسیار قوی است که باعث کاهش مقاومت عروقی

نتایج تحقیقات گذشته در مورد اثر تمرین ورزشی به تنهایی پس از انفارکتوس میوکارد متناقض است، به‌طوری که اثرات مفید (۱۳، ۱۹ و ۲۰)، بدون تأثیر (۱۱ و ۲۱-۲۳) و اثرات زیان باری (۲۴ و ۲۵) برای فعالیت ورزشی گزارش شده است. نتایج این تحقیق حاکی از اثرات زیان بار تمرین ورزشی استقامتی به تنهایی بر تغییر شکل ساختاری نامطلوب بافت قلب پس از انفارکتوس میوکارد است. با این حال، هنگامی که تمرین ورزشی استقامتی همراه با داروی آتورواستاتین به‌صورت ترکیبی مورد استفاده قرار گرفته است، در مقایسه با مصرف داروی آتورواستاتین به تنهایی باعث بهبودی بیشتری در میزان آسیب نکروزی و بافت فیبروزی گردیده است. نتایج این تحقیق در ارتباط با اثرات تمرین ورزشی استقامتی به تنهایی بعد از انفارکتوس میوکارد با برخی تحقیقات فوق همخوانی دارد، اما با برخی دیگر از تحقیقات همخوانی ندارد. یکی از دلایل عدم همخوانی نتایج این تحقیق با تحقیقات گذشته احتمالاً ناشی از تفاوت در روش ایجاد انفارکتوس میوکارد است. گزارش شده است که عواملی مانند روش‌های تجربی مختلف، ممکن است در بروز اثرات متفاوت فعالیت ورزشی پس از انفارکتوس میوکارد نقش داشته باشد (۲۲). در این تحقیق، برای ایجاد انفارکتوس میوکارد از تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین استفاده شده است در حالی که در اکثر تحقیقات گذشته از روش انسداد شریان کرونری قدامی- نزولی چپ (LAD) استفاده شده است.

انفارکتوس ناشی از ایزوپرنالین به‌صورت انسداد دائمی نیست، بلکه به‌صورت ایسکمی-ریپرفیوژن است. نشان داده شده است که برقراری مجدد جریان خون (Reperfusion) (ریپرفیوژن) پس از ایسکمی موقت باعث افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species)، افزایش نفوذ پذیری میتوکندری‌ها و مرگ سلول‌های قلبی می‌شود (۲۶). علاوه بر این، تحقیقات نشان داده‌اند که ظرفیت ترشح کاتکولامین‌ها در پاسخ به محرک‌هایی مانند فعالیت ورزشی، هیپوگلیسمی (Hypoglycemia) و هیپوکسی (Hypoxia) بسیار بالاست (۲۷). همچنین، به نظر می‌رسد که فعالیت ورزشی باعث افزایش ۱۰ تا ۲۰ برابری مصرف اکسیژن در بدن و تقویت تولید رادیکال‌های آزاد در بافت‌های مختلف از جمله قلب می‌گردد (۲۸). از طرفی عدم تحمل فعالیت ورزشی و کاهش برداشت اکسیژن از ویژگی‌های ثابت شده بیماران پس از سکته قلبی است (۲۹). همچنین، پاسخ اتساع‌پذیری عروقی پاها نسبت به فعالیت ورزشی در افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی کاهش می‌یابد. کاهش جریان خون در نتیجه کاهش اتساع‌پذیری عروقی ممکن است با کاهش ظرفیت ورزشی در این بیماران همراه باشد و باعث افزایش مقاومت عروقی سیستمی در حین فعالیت‌های ورزشی پویا گردد (۳۰). بنابراین، این

- early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats: role in functional capacity and mortality. *Eur Heart J* 2011;32:904-12.
3. Chen CY, Hsu HC, Lee BC, Lin HJ, Chen YH, Huang HC, et al. Exercise training improves cardiac function in infarcted rabbits: involvement of autophagic function and fatty acid utilization. *Eur J Heart Fail* 2010;12:323-30.
 4. Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc Res* 2009;81:482-90.
 5. Llevadot J, Asahara T. Efecto de las estatinas en la inducción de angiogénesis y vasculogénesis. *Revista Española de Cardiología* 2002;55:838-44.
 6. Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, et al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2004;110:1933-9.
 7. Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Iwasaki Y, Sumida H, Tanaka T, et al. Combination treatment of rosuvastatin or atorvastatin, with regular exercise improves arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. *PLoS One* 2012;7:e41369.
 8. Qiu R, Cai A, Dong Y, Zhou Y, Yu D, Huang Y, et al. SDF-1 α upregulation by atorvastatin in rats with acute myocardial infarction via nitric oxide production confers anti-inflammatory and anti-apoptotic effects. *J Biomed Sci* 2012;19:99.
 9. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:373-418.
 10. Doustar Y, Mohajeri D. The anti-apoptotic effects of atorvastatin in isoproterenol induced experimental heart failure. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* 2011;13:13-9.
 11. Jain M, Liao R, Ngoy S, Whittaker P, Apstein CS, Eberli FR. Angiotensin II receptor blockade attenuates the deleterious effects of exercise training on post-MI ventricular remodeling in rats. *Cardiovascular Research* 2000;46:66-72.
 12. Haykowsky M, Scott J, Esch B, Schopflocher D, Myers J, Paterson I, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials* 2011;12:92.
 13. Xu X, Wan W, Ji L, Lao S, Powers AS, Zhao W, et al. Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade limits post-infarct ventricular remodeling in rats. *Cardiovasc Res* 2008;78:523-32.
 14. Calvert JW. Cardioprotective effects of nitrite during exercise. *Cardiovascular Research* 2011;89:499-506.
 15. Lenk K, Uhlemann M, Schuler G, Adams V. Role of endothelial progenitor cells in the beneficial effects of physical exercise on atherosclerosis and coronary artery disease. *J Appl Physiol* 2011;111:321-8.
 16. Galvão TF, Matos KC, Brum PC, Negrão CE, Luz PLd, Chagas ACP. Cardioprotection conferred by exercise training is blunted by blockade of the opioid system. *Clinics* 2011;66:151-7.
 17. Shukla SK, Sharma SB, Singh UR. β -Adrenoreceptor agonist isoproterenol alters oxidative status, inflammatory signaling, injury markers and apoptotic cell death in myocardium of rats. *Indian J Clin Biochem* 2015;30:27-34.
 18. Xu X, Zhao W, Lao S, Wilson BS, Erikson JM, Zhang JQ. Effects of exercise and L-arginine on ventricular remodeling and oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:346-54.
 19. Orenstein TL, Parker TG, Butany JW, Goodman JM, Dawood F, Wen WH, et al. Favorable left ventricular remodeling following large myocardial infarction by exercise training. Effect on ventricular morphology and gene expression. *J Clin Invest* 1995;96:858-66.

و افزایش جریان خون به قلب می‌شود و قلب را در برابر تغییر شکل ساختاری بعد از انفارکتوس میوکارد محافظت می‌کند (۱۸). گزارش شده است که افزایش تولید نیتریک اکساید (NO) باعث تنظیم افزایشی کموکین SDF-1 α (Stromal cell-derived factor-1 α chemokine) می‌شود که دارای اثرات محافظتی چندگانه از جمله، اثرات ضد آپوپتوزی (Anti-apoptotic effect)، پیش بقایی (Prosurvival)، کاهش تغییر شکل ساختاری عضله قلب، بکارگیری سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال در بافت قلب پس از انفارکتوس میوکارد است (۸). تایاما و همکاران (۲۰۱۲)، گزارش کردند که ترکیب داروهای استاتینی و فعالیت ورزشی منظم باعث افزایش سطوح لیپوپروتئین پر چگال (HDL) می‌شود (۷). مشخص شده است که HDL دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد ترومبوزی (Anti-thrombotic effect) است و ممکن است افزایش سطوح آن به‌عنوان یک هدف درمانی در نارسایی قلبی مورد توجه باشد (۳۳). بنابراین، به نظر می‌رسد که تجمع اثرات تمرین ورزشی استقامتی و داروی آتورواستاتین باعث بروز اثرات محافظت قلبی مضاعف در گروه‌های ترکیبی (تمرین + دارو) نسبت به گروه آتورواستاتین و گروه تمرین استقامتی به تنهایی شده است. در نتیجه، می‌توان ادعا کرد که اثرات مفید تمرین استقامتی در حضور داروی آتورواستاتین بروز کرده است. با این حال، باتوجه به نتایج تحقیق حاضر مشخص گردید که ترکیب تمرین استقامتی و دوزهای پایین‌تر داروی آتورواستاتین همان نتایجی که به‌وسیله دوزهای بالاتر حاصل می‌شود را ایجاد نکرد. به عبارت دیگر میزان بهبودی آسیب در گروه‌هایی که دوزهای بالاتر داروی آتورواستاتین به تنهایی دریافت کرده بودند بسیار بیشتر از میزان بهبودی در گروه‌هایی بوده است که تمرین و دوزهای پایین‌تر آتورواستاتین به‌صورت ترکیبی دریافت کرده بودند. بنابراین، اضافه کردن تمرین استقامتی به فرآیند درمان در کنار درمان دارویی اگر چه در کاهش میزان آسیب می‌تواند مؤثر از تمرین و دارو به تنهایی باشد اما نمی‌تواند باعث کاهش دوز مصرفی دارو گردد. باتوجه به نتایج این تحقیق، به نظر می‌رسد که انجام تمرین استقامتی همراه با مصرف داروی آتورواستاتین در مقایسه با تمرین و دارو به‌صورت جداگانه، در کاهش میزان آسیب پس از انفارکتوس میوکارد مؤثرتر است. با این حال، استفاده از تمرین استقامتی در کنار درمان دارویی نمی‌تواند میزان دوز مصرفی دارو را کاهش دهد.

References

1. Zaafan MA, Zaki HF, El-Brairy AI, Kenawy SA. Protective effects of atorvastatin and quercetin on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 2013;51:35-41.
2. Jorge L, Rodrigues B, Rosa KT, Malfitano C, Loureiro TCA, Medeiros A, et al. Cardiac and peripheral adjustments induced by

20. Serra AJ, Santos MH, Bocalini DS, Antônio EL, Levy RF, Santos AA, et al. Exercise training inhibits inflammatory cytokines and more than prevents myocardial dysfunction in rats with sustained β -adrenergic hyperactivity. *J Physiol* 2010;588:2431-42.
21. Batista DF, Gonçalves AF, Rafacho BP, Santos PP, Minicucci MF, Azevedo PS, et al. Delayed rather than early exercise training attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013;170:e3-4.
22. Wan W, Powers AS, Li J, Ji L, Erikson JM, Zhang JQ. Effect of post-myocardial infarction exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system and cardiac function. *Am J Med Sci* 2007;334:265-73.
23. de Waard MC, van der Velden J, Bito V, Ozdemir S, Biesmans L, Boontje NM, et al. Early exercise training normalizes myofilament function and attenuates left ventricular pump dysfunction in mice with a large myocardial infarction. *Circulation Research* 2007;100:1079-88.
24. Gaudron P, Hu K, Schamberger R, Budin M, Walter B, Ertl G. Effect of endurance training early or late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics, and survival in rats with chronic transmural myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:402-12.
25. Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:362-72.
26. Chiong M, Wang Z, Pedrozo Z, Cao D, Troncoso R, Ibacache M, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis* 2011;2:e244.
27. Zouhal H, Jacob C, Delamarche P, Gratas-Delamarche A. Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. *Sports Med* 2008;38:401-23.
28. Husain K, Hazelrigg SR. Oxidative injury due to chronic nitric oxide synthase inhibition in rat: effect of regular exercise on the heart. *Biochim Biophys Acta* 2002;1587:75-82.
29. Guazzi M, Tumminello G, Reina G, Vicenzi M, Guazzi MD. Atorvastatin therapy improves exercise oxygen uptake kinetics in post-myocardial infarction patients. *Eur J Clin Invest* 2007;37:454-62.
30. Parker BA, Capizzi JA, Augeri AL, Grimaldi AS, White CM, Thompson PD. Atorvastatin increases exercise leg blood flow in healthy adults. *Atherosclerosis* 2011;219:768-73.
31. Tanaka K, Honda M, Takabatake T. Anti apoptotic effect of atorvastatin, a 3 hydroxy 3 methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, on cardiac myocytes through protein kinase c activation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004;31:360-4.
32. Zhou R, Xu Q, Zheng P, Yan L, Zheng J, Dai G. Cardioprotective effect of fluvastatin on isoproterenol-induced myocardial infarction in rat. *Eur J Pharmacol* 2008;586:244-50.
33. Miura S-i, Saku K. Effects of statin and lipoprotein metabolism in heart failure. *J Cardiol* 2010;55:287-90.



The Combined Effect of Endurance Training and Various Doses of Atorvastatin on Cardiac Remodeling after Myocardial Infarction in Male Rats

Hadi Abdi (M.Sc.)¹, Akbar Azamian Jazi (Ph.D.)², Mohammad Reza Hafezi (Ph.D.)³, Mehdi Khaksari (Ph.D.)⁴, Nabi Shamsaei (Ph.D.)^{5*}

1- Dept. of Physical Education & Sports Sciences, Payam-e Noor University, Tehran, Iran.

2- Dept. of Physical Education & Sports Sciences, School of Literature and Human Sciences, Shahrekord University, Chaharmahal and Bakhtiari, Iran.

3- Dept. of Pathobiology, School of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

4- School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

5- Dept. of Physical Education & Sports Sciences, School of Literature and Humanities, Ilam University, Ilam, Iran.

Received: 18 August 2015, Accepted: 10 October 2015

Abstract:

Introduction: Statins and exercise have beneficial effects in preventing cardiovascular diseases. However, prolonged use of statins particularly at high doses has unpleasant side effects. This study aimed to investigate the combined effect of endurance training and three doses of Atorvastatin on cardiac remodeling after myocardial infarction in male rats.

Methods: 75 male wistar rats (weighing 210-250g) were randomly divided to 9 groups. Sham, control, endurance training, Atorvastatin (5, 10 and 15 mg/kg), and exercise plus Atorvastatin (5, 10 and 15 mg/kg): Myocardial infarction was induced by subcutaneous injection of isoprenaline (150 mg/kg) in two consecutive days. Drug and training intervention was initiated 2 days after infarction and continued for 4 weeks. In order to assess the necrosis lesion and fibrosis tissue, hematoxylin & eosin and masson trichrome staining were used respectively.

Results: The combination of endurance training and various doses of Atorvastatin significantly reduced the amount of necrosis and fibrosis tissue compared with the control group ($P<0.01$). Endurance exercise training alone did not cause significant changes in the extent of necrosis damage, but significantly increased fibrosis tissue compared with the control group ($P<0.001$). Various doses of Atorvastatin alone significantly reduced necrosis damage ($P<0.001$), but the difference between these groups and the control group in terms of fibrous tissue was statistically significant only at dose of 15 mg/kg ($P<0.001$).

Conclusion: The results of this study showed that the combination of training and various doses of Atorvastatin are more effective in improving of tissue damage caused by myocardial infarction than exercise and Atorvastatin alone. However, the use of endurance training with medical therapy can not reduce the dose of Atorvastatin.

Keywords: Endurance training, Atorvastatin, Myocardial infarction, Cardiac remodeling.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: N. Shamsaei, Email: shamsaeinabi@gmail.com

Citation: Abdi Hadi, Azamian jazi Akbar, Hafezi Mohammad Reza, Khaksari Mehdi, Shamsaei Nabi. The combined effect of endurance training and various doses of atorvastatin on cardiac remodeling after myocardial infarction in male rats. Journal of Knowledge & Health 2016;11(1):32-40.