

The effect of progressive endurance training on heart resistance induced by infusion ischemia in healthy male rats

Ali Ojaghi¹, Farshad Ghazalian^{1*}, Tohid Vahdatpour², Hossein Abednatanzi¹, Reza Badalzadeh³

1. Department of Physical Education and Sports Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture and Veterinary Medicine, Shabestar Branch, Islamic Azad University, Shabestar, Iran
3. Department of Physiology, School of Medicine and Molecular Medical Research Center and Applied Pharmaceutical Research, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

* Corresponding author e-mail: phdghazalian@gmail.com

Citation: Ojaghi A, Ghazalian F, Vahdatpour T, Vahedi P, Abednatanzi H, Badalzadeh R. The effect of progressive endurance training on heart resistance induced by infusion ischemia in healthy male rats. *Daneshvar Medicine* 2021; 29(2):67-77. doi: [10.22070/DANESHMED.2021.13673.1023](https://doi.org/10.22070/DANESHMED.2021.13673.1023)

Abstract

Background and Objective: Myocardial infarction is one of the main causes of mortality in the world and endurance exercise is one of the ways to prevent it. The present study aimed to investigate the effect of progressive endurance training on heart resistance induced by infusion ischemia in healthy male rats.

Materials and Methods: 32 two-month-old male Wistar rats were used. Rats after one week of adaptation to the new conditions were randomly divided into four treatment groups with eight mice each: 1) health control group, 2) unhealthy control group, 3) health training group, and 4) unhealthy training group. The health training and unhealthy training groups were subjected to endurance training for eight weeks. To induce ischemia, each mouse received isoproterenol (85 mg/kg) intraperitoneally for two consecutive days. At the end of the experimental period, after anesthesia and isolation of rat and washing with ice-cold saline, then homogenization of heart tissue was performed. The activities of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase, and myeloperoxidase enzymes were measured using specific kits and supernatants to evaluate the level of antioxidant activity. ELISA method were used and data analyzed with ANOVA test at the significant level of $p < 0.05$.

Results: Cardiac ischemia significantly reduced the activity of antioxidant enzymes and increased lipid peroxidation compared to the control ($p=0.001$) and exercise groups ($p=0.002$). Also, eight weeks of endurance training without ischemia increased the activity of antioxidant enzymes ($p=0.002$) and decreased myeloperoxidase compared to the ischemia group ($p=0.001$).

Conclusion: Increasing endurance training by reducing oxidative stress can have significant therapeutic effects against isoproterenol-induced oxidative stress damage and possibly reduce the complications of ischemic heart failure.

Keywords: Heart, Ischemia, Endurance exercise, Oxidative stress, Isoproterenol

Received: 06 Mar 2021

Last revised: 28 June 2021

Accepted: 04 June 2021

تأثیر تمرین استقامتی فزاینده بر میزان مقاومت قلب به ایسکمی القایی در موش های صحرایی نر سالم

نویسندگان: علی اوجاقی^۱، فرشاد غزالیان^{۱*}، توحید وحدت پور^۲، حسین عابدنطنزی^۱، رضا بدل زاده^۳

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲. گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و دامپزشکی، واحد شبستر، دانشگاه آزاد اسلامی، شبستر، ایران
۳. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی و تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

Email: phdghazalian@gmail.com

*نویسنده مسئول: فرشاد غزالیان

چکیده

مقدمه و هدف: سکته قلبی یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در دنیاست و فعالیت ورزشی از مؤثرترین راه‌ها در پیشگیری از این عامل تهدید کننده زندگی است. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرین استقامتی فزاینده بر میزان مقاومت قلب به ایسکمی القایی در موش های صحرایی نر سالم بود.

مواد و روش ها: تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر دوماهه نژاد ویستار مورد استفاده قرار گرفت. موش های صحرایی پس از یک هفته سازگاری با محیط جدید، به طور تصادفی در چهار گروه تیماری هر کدام با هشت سر موش صحرایی به ترتیب شامل: (۱) گروه کنترل سالم، (۲) گروه کنترل بیمار، (۳) گروه تمرین سالم و (۴) گروه تمرین بیمار بودند. گروه های تمرینی سالم و بیمار به مدت هشت هفته تمرین استقامتی فزاینده را اجرا کردند. برای القای ایسکمی، هر سر موش صحرایی، ایزوپروتینول (۸۵ میلی گرم/کیلوگرم) را در دو روز متوالی و به صورت درون صفاقی دریافت کرد. در انتهای دوره آزمایش، پس از بیهوشی موش ها و جداسازی با Ice-cold saline شستشو، سپس هموژنیزاسیون بافت قلب انجام شد. فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز، کاتالاز و میلوپراکسیداز با استفاده از کیت های اختصاصی و سوپرناتانت جهت بررسی میزان فعالیت آنتی اکسیدانی با استفاده از روش الایزا، اندازه گیری شدند و داده ها با روش آنالیز واریانس یک راهه در سطح معنی داری $p \geq 0.05$ تعیین گردید.

نتایج: ایسکمی قلبی باعث کاهش معنی دار فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی نسبت به گروه کنترل سالم ($p=0.001$) و تمرین شد ($p=0.002$). همچنین، هشت هفته تمرین استقامتی بدون ایسکمی باعث افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی ($p=0.002$) و کاهش میلوپراکسیداز نسبت به گروه بیمار شد ($p=0.001$).

نتیجه گیری: تمرین استقامتی فزاینده از طریق کاهش استرس اکسیداتیو می تواند در برابر آسیب های استرس اکسیداتیو ناشی از تزریق ایزوپروتینول، اثرات درمانی چشمگیری داشته باشد و احتمالاً عوارض ناشی از نارسایی ایسکمی قلب را کاهش دهد.

واژه های کلیدی: قلب، ایسکمی، تمرین استقامتی، استرس اکسیداتیو، ایزوپروتینول

مقاله پژوهشی

دریافت: ۱۳۹۹/۱۲/۰۶

آخرین اصلاح ها: ۱۴۰۰/۰۴/۰۷

پذیرش: ۱۴۰۰/۰۴/۱۳

مقدمه

برای جلوگیری از ایجاد این بیماری‌ها می‌باشد. بر اساس شواهد موجود تمرینات ورزشی می‌تواند یک استراتژی بالینی مؤثر در بهبود عملکرد قلبی باشد و عوامل آسیب‌رسان قلب و عوارض آن‌ها را کاهش دهد (۷). در واکنش به ایسکمی قلبی، شاخص‌های مربوط به استرس اکسیداتیو افزایش و میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش می‌یابد (۸). در این زمینه می‌توان گفت که تمرین ورزشی، آپوپتوز را همراه با بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش رادیکال‌های آزاد در ایسکمی القایی کاهش داده و مقاومت قلب را در برابر آسیب ایسکمی افزایش می‌دهد (۹). هم‌چنین تمرینات منظم هوازی عملکرد میتوکندریایی را از طریق کاهش سطوح گونه‌های فعال اکسیژن، افزایش سنتز نیتریک اکساید و بیوژنز میتوکندریایی تقویت می‌کند (۱۰، ۱۱). در مطالعه‌ای با بررسی تأثیر فعالیت‌های ورزشی قبل از انفارکتوس قلبی مشخص شده است که تمرین قبل از ایسکمی حاد قلبی، منجر به کاهش در اندازه آسیب بافت قلب، افزایش چگالی عروق خونی و حفظ سازگاری‌های ناشی از استرس می‌شود که در پی آن تمرین ورزشی با بهبود تحمل قلب به انفارکتوس حاد قلبی؛ اندازه آسیب بافتی کمتر، توده عضلانی بزرگتر و بافت مویرگی وسیع‌تر و ظرفیت انقباض‌پذیری بیشتر را به همراه خواهد داشت (۱۰، ۱۲، ۱۳). اگرچه نقش استرس اکسیداتیو در اثر ایسکمی در ایجاد بیماری‌های قلبی و عروقی و اثر آنتی‌اکسیدان‌ها در محافظت از سلول‌های عضله قلبی مشخص شده است (۱۴، ۱۵)، اما اختلاف نظرهای مشاهده شده در بعضی تحقیقات، بیانگر آن است که پاسخ عملکردی قلب در شرایط استرس و ایسکمی به طور کامل روشن نیست. به طوری که بررسی عملکرد قلب و تغییرات فیزیولوژیک قلب تمرین‌کرده هم‌زمان در مقابل القاء ایسکمی می‌تواند در این زمینه کمک کننده باشد. از طرفی با در نظر گرفتن نقش حیاتی تمرینات ورزشی در محافظت از قلب و عروق و تأثیر احتمالی آن بر استرس اکسیداتیو و سیستم قلبی عروقی، به نظر می‌رسد که مداخلات غیر دارویی، با محافظت از بافت قلب در برابر انفارکتوس حاد میوکارد تأثیر بسزایی داشته باشند و باعث پیشگیری از بیماری‌های کرونری و محافظت از عملکرد فیزیولوژیک قلب شوند (۱۶). با این وجود، در مورد این

بیماری‌های قلبی-عروقی به عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل تهدید سلامتی و از دلایل اصلی مرگ و میر در سراسر دنیا به شمار می‌رود که باری سنگین بر دوش سیستم سلامت تحمیل می‌کند (۱). مرگ و میر ناشی از ایسکمی قلب در سال ۲۰۳۰ حدود ۲۳/۶ میلیون نفر تخمین زده می‌شود. بیماری‌های قلبی و عروقی عمدتاً شامل سکته قلبی، نارسایی قلبی، کاردیومیوپاتی و بیماری‌های عروق محیطی می‌باشند که در بین این بیماری‌ها، انفارکتوس قلبی وخیم‌ترین و اغلب کشنده‌ترین بیماری قلبی و عروقی است (۲). معمولاً به دنبال عدم تعادل بین خون‌رسانی عروق کرونری و نیاز قلب، به دلیل انسداد حاد یکی از شریان‌های بزرگ کرونری انفارکتوس اتفاق می‌افتد. به دنبال انسداد کرونری، بافت قلبی دچار ایسکمی شده و متعاقب آن آسیب ایسکمیک ایجاد می‌شود (۳). ایسکمی قلبی و مدت زمان آن از عوامل اصلی آسیب بافت قلب بوده که به تبع آن اختلال در عملکرد قلب ایجاد شده و در نهایت باعث مرگ می‌شود (۴). خون‌رسانی مجدد به دنبال ایسکمی، شامل یک مرحله کاهش یا توقف خون‌رسانی به بافت قلب و بعد از مدتی، بازگشت جریان خون به آن می‌باشد. در این صورت، برقراری مجدد جریان خون می‌تواند سبب بهبود عملکرد سلول‌ها شود. در این شرایط، تولید گونه‌های فعال اکسیژن که در زمان خون‌رسانی مجدد باعث اثرات سیتوتوکسیک متعددی از قبیل آسیب DNA، اکسیداسیون پروتئین‌ها، پراکسیداسیون لیپیدها و القاء آپوپتوز می‌شوند، رخ می‌دهد (۵). مطالعات پیشین نشان می‌دهند که پرفیوژن مجدد سبب تشدید جذب موضعی سلول‌های التهابی می‌شود که این سلول‌ها مقادیر زیادی از گونه‌های فعال اکسیژن مانند آنیون سوپراکسید و پراکسید هیدروژن، سیتوکائین‌های التهابی و آنزیم‌هایی مانند پراکسیداز و پروتئازها را آزاد کرده و سبب پیشبرد روند تخریب غشاء و آزاد شدن اجزاء داخل سلولی و نفوذپذیری میتوکندریایی شده که به نوبه خود، افزایش نفوذپذیری غشاهای خارجی میتوکندری سبب آغاز آسیب سلولی می‌شود (۶). پیشگیری یکی از مؤثرترین شیوه‌ها برای بیماری‌های قلبی و عروقی است و در حال حاضر تلاش‌ها برای تغییر توجه عموم از راه‌های درمانی مدرن

سالم، ۲) گروه کنترل بیمار، ۳) گروه تمرین سالم و ۴) گروه تمرین بیمار بودند. دو گروه تمرین سالم و تمرین بیمار به مدت هشت هفته تمرین استقامتی را مطابق پروتکل مربوطه دریافت کردند.

آزمون ورزشی و پروتکل تمرین استقامتی

پس از گروه بندی حیوانات، دو گروه تمرینی سالم و بیمار به مدت یک هفته، با نحوه فعالیت روی نوار گردان الکتریکی حیوانی (ST008، ساخت دانشگاه تبریز) آشنا شدند. در این مرحله، سه جلسه اول موش های صحرایی به مدت ۱۰ دقیقه بدون فعالیت فقط در داخل نوار گردان قرار گرفتند، سپس به تدریج با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه روی تردمیل دویدند. پس از مرحله آشنایی، ظرفیت ورزشی موش ها دو روز قبل از شروع پروتکل و دو روز بعد از اتمام آخرین جلسه پروتکل جهت گروه بندی اندازه گیری شد. بر اساس مطالعه هویدال و همکاران هر موش ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه مرحله گرم کردن را اجرا کردند، سپس آزمون فزاینده با سرعت ۰/۰۳ متر در هر دو دقیقه بطور خودکار افزایش داشت تا زمانی که موش نتوانستند فعالیت ورزشی را ادامه دهند. بعد از آزمون تعیین ظرفیت ورزشی حیوانات وارد پروتکل تمرینی هشت هفته ای شدند که پنج جلسه در هفته و بدون شیب اجرا شد (۱۴) (جدول شماره ۱).

سؤال که آیا تمرین استقامتی فزاینده می تواند با تأثیرگذاری بر آنزیم های آنتی اکسیدانی، قلب را در مقابل القای ایسکمی ناشی از ایزوپروترونول محافظت کند؟ ضرورت یافتن راهکاری مناسب و مطمئن با بیشترین تأثیرگذاری در مورد بیماری ایسکیمی قلبی باعث شد تا تحقیق حاضر انجام شود. لذا هدف از مطالعه حاضر، بررسی تأثیر تمرین فزاینده بر استرس اکسیداتیو ناشی از ایسکمی القایی با ایزوپروترونول در قلب موش های صحرایی نرسالم می باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه تجربی با استفاده از ۳۲ سر موش صحرایی دوماهه نژاد ویستار در محدوده وزنی 20 ± 220 گرم به انجام رسید. حیوانات در چهار گروه تیماری هر کدام با هشت سر موش در قفس های پلکسی گلاس شفاف و در دمای محیطی 2 ± 20 درجه سانتی گراد، با رطوبت ۵۵-۴۵ درصد و در شرایط روشنایی (۱۲:۱۲) تاریکی نگهداری شدند که دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص موش ها را داشتند. نگهداری موش ها بر اساس قوانین و اصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی بود که بوسیله کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات به شماره (IR.IAU.SRB.REC.1397.162) تأیید گردید. موش ها پس از یک هفته سازگاری با محیط جدید، به طور تصادفی به چهار گروه هشت تایی شامل: ۱) گروه کنترل

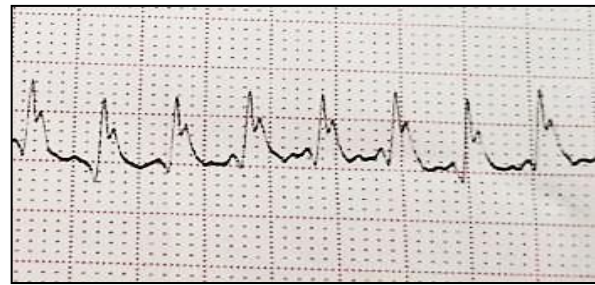
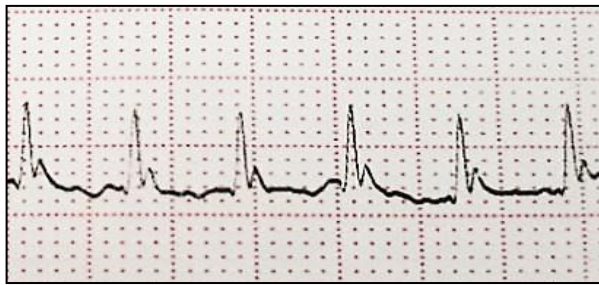
جدول ۱. برنامه تمرینات

هفته	آشنایی	اول-دوم-سوم	چهارم-پنجم	ششم-هفتم-هشتم
سرعت (متر/دقیقه)	۱۰	۳۰	۳۰	۳۰
مدت (دقیقه)	۱۰	۴۰	۶۰	۶۰
تمرین (جلسه در هفته)	۳	۵	۵	۵
حداکثر سرعت	-	متر/دقیقه ۴۰	متر/دقیقه ۴۰	متر/دقیقه ۴۰

القای ایسکمی

از دومین تزریق، ایسکمی در موش ها ایجاد شد و برای تأیید ایسکیمی القای از تفسیر الکتروکاردیوگراف های ثبت شده استفاده شد (۱۸،۱۹) (تصویر ۱).

ایسکمی با تزریق داخل صفتی ایزوپروترونول (Isoproterenol) (۸۵ میلی گرم/کیلوگرم) حل شده در نرمال سالین، در دو روز متوالی و با ۲۴ ساعت فاصله زمانی استفاده شد. با استفاده از این روش ۲۴ ساعت بعد



تصویر ۱. تغییر الکتروکاردیوگرام (اشتقاق II) موش صحرائی سالم (سمت چپ) و موش صحرائی دچار ایسکمی القایی (سمت راست) با ایزوپروترونول. ایسکمی باعث بالا رفتن قطعه ST شده است (ST-segment elevation) (حساسیت الکتروکاردیوگراف: ۲۰ میلی‌متر/میلی ولت و سرعت حرکت نوار: ۲۵ میلی‌متر بر ثانیه).

(برون سنجش ۶/۸٪ و درون سنجش ۲/۸٪) به عنوان سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی در قلب موش صحرائی‌ها استفاده شد (ZellBio GmbH, آلمان). تمام مراحل اندازه‌گیری مطابق دستورالعمل کیت انجام شد و فعالیت آنزیم به صورت واحد بر میلی‌گرم (U/ml) گزارش شد. بطور خلاصه از هموژن نمونه به عنوان منبع آنتی‌ژن در ساندویچ الایزا با یک آنتی‌بادی مونوکلونال اولیه آنتی هیستون موش پوشیده شده در میکروتیتر پلیت و یک آنتی‌بادی مونوکلونال ثانویه آنتی DNA ممزوج شده با پراکسیداز استفاده شد. مقدار پراکسیداز در ایمونوکمپلکس بصورت فتومتریک با انکوباسیون سوبسترا، برای ۱۰ دقیقه در ۲۰ درجه سانتی‌گراد تعیین گردید.

روش آماری

داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS-22 آنالیز شد، در بخش آمار توصیفی از شاخص پراکندگی انحراف معیار، میانگین و نمودار استفاده شد و در بخش آمار استنباطی برای تعیین نرمال بودن داده‌ها و همگنی واریانس‌ها به ترتیب از آزمون شاپیروویلک (Shapiro-Wilks test) و آزمون لوین (Levene's test) استفاده شد. اختلاف بین گروه‌ها بوسیله آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (One Way ANOVA) به همراه آزمون تعقیبی توکی (Tukey's test) مورد بررسی قرار گرفت و سطح معنی‌داری ($p \leq 0.05$) در نظر گرفته شد.

۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی تزریق اول و ۴۸ ساعت بعد تزریق دوم ایزوپروترونول انجام شد. سپس حیوانات با تزریق داخل صفاقی، کتامین (۸۰ mg/kg) و زایلازین (۱۲ mg/kg) بیهوش شدند. پس از بیهوشی حیوان بر روی صفحه جراحی ثابت شد، سپس با شکافتن ناحیه قفسه سینه، قلب حیوان به دقت جدا شد و پس از شستشو با Ice-cold saline و هموژنیزه، سوپرناتانت جهت بررسی میزان فعالیت آنتی‌اکسیدانی با استفاده از روش الایزا، اندازه‌گیری شد. هموژنیزاسیون و آماده نمودن بافت طبق روش روترمال و همکاران (۲۵) در دمای ۴ درجه انجام شد. برش‌هایی به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم از عضله بطن چپ روی یخ در ۱ میلی‌لیتر از بافر لیز کننده سلولی (10mM NaCl, 1.5mM MgCl₂.0.1% Triton 20%, 7.4 mM dithiothreitol, glycerol pH 1, HEPES, 100), هموژنیزه شده و سپس برای یک دقیقه در ۴ درجه سانتی‌گراد و در ۳۰۰۰ rpm سانتریفیوژ و سوپرناتانت جدا گشته و به آن کوکتل مهارکننده پروتئاز اضافه گردید و تا زمان استفاده در دمای ۸۰- ذخیره گردید. طبق کیت‌های استاندارد سیستم الایزا (ELISA) برای سنجش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) حساسیت و ضریب تغییرات کیت (برون سنجش ۴/۹٪ و درون سنجش ۲/۵٪)، کاتالاز (CAT) حساسیت و ضریب تغییرات کیت (برون سنجش ۶/۳٪ و درون سنجش ۲/۹٪) و گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPX) حساسیت و ضریب تغییرات کیت (برون سنجش ۳/۸٪ و درون سنجش ۱/۶٪) و میلوپراکسیداز (MPO) حساسیت و ضریب تغییرات کیت

یافته‌ها

جدول ۲. تغییرات فاکتورهای اکسیدانی در گروه‌های مورد مطالعه

P	کنترل	تمرین استقامتی+ایزوپرترونول	تمرین استقامتی	متغیر
۰/۰۰۲	۱۲۳±۱۴	۱۰۴±۲۵	۱۲۴±۲۱	گلوکاتایون پراکسیداز (u/mg)
۰/۰۰۴	۶۸/۱۵/±۷/۶	۵۹/۱۷/±۶/۶	۶۹/۱۵/±۴/۴	سوپراکسیددسموتاز (u/mg)
۰/۰۰۱	۱۸/۲۵/±۲/۳	۱۳/۲۱/±۳/۱	۱۶/۳۳/±۲/۸	میلوپراکسیداز (u/mg)
۰/۰۰۴	۸/۳±۷/۷	۶/۱۱±۲/۱	۷/۴±۲/۶	کاتالاز (u/mg)

اکسیژن و با تخلیه آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی بدن، باعث القای استرس اکسیداتیو می‌شود که در نتیجه آن میوکارد دچار آسیب می‌شود. بدن مجهز به یک سیستم دفاعی ضد اکسایشی شامل آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکسید دسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز... است (۲۱) که از تشکیل رادیکال‌های هیدروکسیل جلوگیری می‌کنند (۲۲). نتایج بدست آمده بیانگر آن است که هشت هفته تمرین استقامتی فزاینده باعث افزایش فعالیت سوپراکسید دسموتاز در بافت قلب به دنبال آسیب ایسکمی شد که با نتایج کاوازیس و همکاران (۲۳) و یانگیل لی و همکاران (۲۴) همسو است. این پژوهشگران بیان داشتند که فعالیت آنزیم سوپراکسید دسموتاز در میوکارد موش‌های تمرین کرده بیشتر بوده است. یاماشیتا و همکاران نیز گزارش کردند که جلوگیری از بیان ژن آنزیم سوپراکسید دسموتاز در طول فعالیت ورزشی به طور بارزی از تأثیر حفاظتی ورزش بر قلب در مقابل ایسکمی می‌کاهد و منجر به مرگ سلولی از طریق نکروز و آپوپتوز می‌شود (۳۱). همچنین فریج و همکاران در مطالعات خود بیان نمودند که افزایش آنزیم سوپراکسید دسموتاز در طول فعالیت ورزشی از سکنه قلبی متعاقب ایسکمی پیشگیری کرده و آسیب اکسیداتیو حاصل از ایسکمی را که با افزایش میزان کلسیم و فعال-سازی آنزیم‌های کالپین منجر به آسیب میوکارد می‌شوند را تعدیل می‌کند (۳۲). در تحقیق حاضر، آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز در بافت قلب، موش‌های تمرین سالم نسبت به گروه‌های کنترل سالم و کنترل بیمار افزایش یافت. لخی و

نتایج نشان داد که میزان فعالیت آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز در گروه القایی ایسکمی در مقایسه با گروه‌های کنترل و تمرین استقامتی به طور معنی‌داری ($p < 0/002$) کاهش داشته است؛ اما تمرین‌های استقامتی موجب افزایش فعالیت آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز در مقایسه با گروه بیمار شد ($p < 0/001$). همچنین کاهش معنی‌دار فعالیت آنزیم سوپراکسیددسموتاز در گروه ایسکمی القایی در مقایسه با گروه تمرین استقامتی بود ($p < 0/004$). در حالی که هشت هفته تمرین استقامتی در مقایسه با گروه دریافت کننده ایزوپرترونول به طور معنی‌داری ($p < 0/001$) باعث افزایش فعالیت این آنزیم شد. همچنین در گروه تمرین استقامتی فعالیت این آنزیم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود ($p < 0/001$). علاوه بر آن، القای ایسکمی منجر به کاهش فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز در مقایسه با گروه تمرین استقامتی شد ($p < 0/001$)؛ و همچنین، تمرین استقامتی باعث کاهش چشمگیر فعالیت آنزیم میلوپراکسیداز در بافت قلب شد ($p < 0/001$). فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه ایسکمی القایی در مقایسه با گروه کنترل ($p < 0/004$) و تمرین استقامتی ($p < 0/001$) به‌طور معنی‌داری کاهش یافت (جدول ۲).

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی فزاینده باعث کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از ایسکمی در بافت قلب موش‌های صحرائی دریافت کننده ایزوپرترونول شد. ایسکمی با افزایش گونه‌های فعال

ایسکمی گونه‌های اکسیژن فعال سریعاً در قلب افزایش می‌یابد و استرس اکسیداتیو حاصل از آن، واکنش‌های پراکسیداسیون لیپیدی را فعال ساخته که در نتیجه آن غشای سلول تخریب شده و موجب نکرز و مرگ سلولی می‌شود (۴۳)؛ به عبارت دیگر افزایش میزان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی باعث افزایش حضور اسیدهای چرب در متابولیسم سلولی و مهار جفت شدن اسیدهای چرب با کارنتین شده و به این ترتیب با انتقال اسیدهای چرب به میتوکندری‌ها و اکسیداسیون آن‌ها، تولید رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابد که با آسیب سلول‌های عضلانی قلب همراه است. با این وجود پیش‌شرط‌سازی با ورزش و مداخلات دارویی ممکن است که از طریق فعال‌سازی مسیرهای بقای سلولی و میانجی گره‌های محافظ درون سلولی از شدت آسیب استرس اکسیداتیو بکاهد (۴۴،۴۵). علاوه بر آن در سازگاری با تمرینات هوازی احتمال دارد که آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در مقابل آسیب‌های استرس اکسیداتیو تنظیم مثبت شوند، همچنین دفاع آنتی‌اکسیدانی در اثر پیش‌شرطی‌سازی ورزشی با روش‌های مختلف بیوشیمیایی و با سرکوب کاتالیک‌های گونه‌های اکسیژن واکنشی، با جلوگیری از آسیب اکسیدانی بوسیله پروتئین‌های چاپرون، قلب را در مقابل ایسکمی محافظت می‌کند (۴۶،۴۷)؛ بنابراین، فعالیت ورزشی هوازی به عنوان روش درمانی سالم و کم‌هزینه است و دارای اثرات مثبت در آسیب ایسکمی-رپر فیوژن قلب مورد تأکید قرار می‌گیرد (۴۸).

نتیجه گیری

بطور خلاصه داده‌های مطالعه نشان می‌دهند تمرین استقامتی می‌تواند استرس اکسیداتیو ناشی از تزریق ایزوپرتنول را کاهش دهد. با کاهش فاکتورهای فشار اکسایشی درگیر در این فرآیند، استرس اکسیداتیو کاهش می‌یابد و تمرین احتمالاً می‌تواند قلب را در برابر ایسکمی مقاوم کند، البته برای نتیجه‌گیری قطعی به مطالعات آتی نیاز است.

حمایت مالی

منابع مالی این تحقیق توسط خود پژوهشگران تأمین شده است و از هیچ نهادی حمایت دریافت نکرده است.

همکاران نشان دادند که فعالیت ورزشی هوازی موجب افزایش آنزیم‌های کاتالاز و گلوکاتیون پراکسیداز می‌شود (۳۳). همچنین استارنز و همکاران نشان دادند که در پاسخ به فعالیت ورزشی استقامتی به صورت کوتاه مدت، فعالیت این آنزیم افزایش می‌یابد (۳۴). با توجه به ویژگی ایسکمی/ریپر فیوژن ناشی از فعالیت ورزشی و اثرات محافظتی آن در پاسخ به ایزوپرتنول در گروه تمرین سالم نسبت به گروه تمرین بیمار بود. در واقع تمرین استقامتی به دلیل پتانسیل قبل از ایسکمی، یکی از مؤثرترین محرک‌های حفاظتی در مقابل مرگ سلولی و انفارکتوس ناشی از I/R است؛ که می‌تواند باعث بازیابی و بهبود قلبی گردد (۳۵،۳۶). از این رو می‌توان گفت که میزان طبیعی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، پاسخگوی مقابله با رادیکال‌های تولیدشده در اثر تمرینات کم شدت بوده است که می‌تواند توجه مناسبی برای تغییر در فعالیت این آنزیم‌ها محسوب شود. (۲۹،۳۵). همچنین نتایج تحقیق حاضر با نتایج پترا و همکاران (۳۰،۲۹) هم‌خوانی ندارد. (۳۶،۳۷،۳۸) و با نتایج استارنز و همکاران همسو نیست (۳۴،۳۹). استارنز و همکاران تغییری در میزان فعالیت آنزیم گلوکاتیون پراکسیداز مشاهده نکردند. بعلاوه موران و همکاران نیز نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین استقامتی نمی‌تواند میزان آنزیم گلوکاتیون پراکسیداز را تعدیل کند (۴۰). علت نتایج متفاوت در سطح فعالیت این آنزیم در پاسخ به تمرینات استقامتی در پژوهش‌های مختلف می‌تواند به مدت، شدت فعالیت ورزشی انجام گرفته در تحقیق مرتبط باشد (۴۰). مطالعه حاضر نشان می‌دهد که سطوح میلوپراکسیداز در موش‌های گروه تمرین بیمار نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشت؛ اما در موش‌های گروه تمرین سالم و بیمار نسبت به گروه کنترل بدون تغییر بود. این نتایج نشان می‌دهد که تمرین استقامتی از افزایش میلوپراکسیداز به هنگام ایسکمی جلوگیری می‌کند. در این راستا، فریمن و همکاران بیان داشتند که ورزش شنا در موش صحرائی مبتلا به انفارکتوس قلبی از بیان ژن‌های کدکننده سیتوکروم-C اکسیداز و پروتئین‌های متصل به اسید چرب می‌کاهد (۴۱). اکسیداسیون اسیدهای چرب غشایی، یکپارچگی و سیالیت غشای سلول را کاهش داده و مانع از عملکرد طبیعی سلول می‌شود (۴۲). به هنگام

تضاد منافع

نویسندگان اظهار می‌دارند که تضاد منافع از تألیف یا انتشار این مقاله ندارند.

تشکر و قدردانی

این مقاله، بخشی از رساله دکترای تخصصی فیزیولوژی ورزشی قلب و عروق و تنفس است. به این وسیله از تمام همکاران و کارشناسان مرکز تحقیقات کاربرد دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تشکر و قدردانی می‌شود.

منابع

- French JP, Hamilton KL, Quindry JC, Lee Y, Upchurch PA, Powers SK. Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain. *FASEB Journal* 2018; 22(8):2862-71. doi: 10.1096/fj.07-102541.
- Brown DA, Chicco AJ, Jew KN, Johnson MS, Lynch-Jatson PA, Moore RL. Cardioprotection afforded by chronic exercise is mediated by the sarcolemmal and not the mitochondrial, isoform of the KATP channel in the rat. *Journal of Physiology* 2015; 569(Pt 3):913-24. doi: 10.1113/jphysiol.2005.095729.
- Doustar y, Soufi FG, Jafary A, Saber MM, Ghiassie R. Role of four-week resistance exercise in preserving the heart against ischaemia-reperfusion-induced injury. *Cardiovascular Journal of Africa* 2019; 23(8):451-5. doi: 10.5830/CVJA-2012-050.
- Badalzadeh R, Tabatabaei M, Mohammadi M, Khaki A, Mohamadnegad D. Combined postconditioning with ischemia and cyclosporine-A restore oxidative stress and histopathological changes in reperfusion injury of diabetic myocard. *Iranian Journal of Basic Medical Science* 2017; 20(10):1079-1087. doi: 10.22038/IJBMS.2017.9444.
- Domenech R, Macho P, Schwarze H, Sanchez G. Exercise induces early and late myocardial preconditioning in dogs. *Cardiovascular Research* 2002; 55(3):561-6. doi: 10.1016/s0008-6363(02)00334-6.
- Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *Journal of Clinical Investigation* 2013; 123(1):92-100. doi: 10.1172/JCI62874.
- Coombes JS, Powers SK, Hamilton KL, Demirel HA, Shanely RA, Zergeroglu MA, et al. Improved cardiac performance after ischemia in aged rats supplemented with vitamin E and alpha-lipoic acid. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2015; 279(6):R2149-55. doi: 10.1152/ajpregu.2000.279.6.R2149.
- Kloner RA, Simkhovich BZ. Benefit of an exercise program before myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 45(6):939-940
- Badalzadeh R, Mokhtari B, Yavari R. Contribution of apoptosis in myocardial reperfusion injury and loss of cardioprotection in diabetes mellitus. *Journal of Physiological Sciences* 2015; 65(3):201-15. doi: 10.1007/s12576-015-0365-8.
- Demirel HA, Powers SK, Zergeroglu MA. Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *Journal of Applied Physiology* 2011; 91(5):2205-12. doi: 10.1152/jappl.2001.91.5.2205.
- Brown DA, Jew KN, Sparagna GC, Mush TI, Moore RL. Exercise training preserves coronary flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rat heart. *Journal of Applied Physiology* 2013; 95(6):2510-8. doi: 10.1152/jappphysiol.00487.2003.
- Lennon SL, Quindry JC, Hamilton KL. Elevated MnSOD is not required for exercise-induced cardioprotection against myocardial stunning. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory*

- Physiology 2014; 287(2):H975-80. doi: 10.1152/ajpheart.01208.2003. doi: 10.1249/MSS.0b013e318231c037.
13. Aksoy Y, Yapanoglu T, Aksoy H, Demircan B, Oztaşan N, Canakçi E, et al. Effects of endurance training on antioxidant defense mechanisms and lipid peroxidation in testis of rats. *Archives of Andrology* 2016; 52(4):319-23. doi: 10.1080/01485010500503587.
14. Freimann S, Scheinowitz M, Yekutieli D, Feinberg MS, Eldar M, Kessler-Icekson G. Prior exercise training improves the outcome of acute myocardial infarction in the rat. Heart structure, function, and gene expression. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 45(6):931-8. doi: 10.1016/j.jacc.2004.11.052.
15. Grans CF, Feriani DJ, Absamra ME, Rocha LY, Carrozzi NM, Mostarda C, et al. Resistance training after myocardial infarction in rats: its role on cardiac and autonomic function. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2014; 103(1):60-8. doi: 10.5935/abc.20140093.
16. Gomes EC, Silva AN, de Oliveira MR. Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2012; 756132. doi: 10.1155/2012/756132.
17. Hamilton KL, Staib JL, Phillips T. Exercise, antioxidants, and HSP72: protection against myocardial ischemia/reperfusion. *Free Radical Biology and Medicine* 2003; 34(7):800-9. doi: 10.1016/s0891-5849(02)01431-4.
18. Gaziano, TA. Economic burden and the cost-effectiveness of treatment of cardiovascular disease in Africa. *Heart* 2018; 94(2):140-4. doi: 10.1136/hrt.2007.128785.
19. Hamilton KL, Quindry JC, French JP. MnSOD antisense treatment and exercise-induced protection against arrhythmias. *Free Radical Biology and Medicine* 2004; 37(9):1360-8. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.07.025.
20. Lee Y, Min K, Talbert EE. Exercise protects cardiac mitochondria against ischemia-reperfusion injury. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2012; 44(3):397-405. doi: 10.1249/MSS.0b013e318231c037.
21. Chen Z, Siu B, Ho YS, Vincent R, Chua CC, Hamdy RC, Chua BH. Overexpression of MnSOD protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in transgenic mice. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1998; 30(11):2281-9. doi: 10.1006/jmcc.1998.0789.
22. Hamilton KL, Staib JL, Phillips T, Hess A, Lennon SL, Powers SK. Exercise, antioxidants, and HSP72: Protection against myocardial ischemia/reperfusion. *Free Radical Biology and Medicine* 2013; 34(7):800-9. doi: 10.1016/s0891-5849(02)01431-4.
23. John C Quindry, Karyn L, Hamilton. Exercise and Cardiac Preconditioning Against Ischemia Reperfusion Injury. *Current Cardiology Reviews* 2013; 9(3):220-9. doi: 10.2174/1573403x113099990033.
24. Jerzy A, Zoladz A, Kozie A, Woyda P, Jan C, Wiesława J. Endurance training increases the efficiency of rat skeletal muscle mitochondria. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 2016; 468(10):1709-24. doi: 10.1007/s00424-016-1867-9.
25. Kavazis AN, Alvarez S, Talbert E, Lee Y, Powers SK. Exercise training induces a cardioprotective phenotype and alterations in cardiac subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondrial proteins. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2009; 297(1):H144-52. doi: 10.1152/ajpheart.01278.2008.
26. Chaves EA, Pereira PP, Fortunato RS, Masuda MO, Campos AC, Pires DC, et al. Nandrolone decanoate impairs exercise-induced cardioprotection: Role of antioxidant enzymes. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2006; 99(4-5):223-30. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.01.004.
27. Kloner RA, Simkhovich BZ. Benefit of an exercise program before myocardial infarction. *Journals of the American College of Cardiology* 2005; 45(6):939-40. doi: 10.1016/j.jacc.2004.12.022.

28. Lee IM, Hsieh C, Paffenbarger R. Exercise intensity and longevity in men. The Harvard Alumni Health Study. *Journal of the American Medical Association* 1995;273(15):1179-84.
29. Lichan Tao. Exercise Training Protects Against Acute Myocardial Infarction via Improving Myocardial Energy Metabolism and Mitochondrial Biogenesis. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2015; 37(1):162-75. doi: 10.1159/000430342.
30. Lee Y, Gustafsson AB. Role of apoptosis in cardiovascular disease. *Apoptosis* 2009; 14(4):536-48. doi: 10.1007/s10495-008-0302-x.
31. Lennon SL, Quindry J, Hamilton KL. Loss of exercise induced cardioprotection after cessation of exercise. *Journal of Applied Physiology* 2004; 96(4):1299-305. doi: 10.1152/jappphysiol.00920.2003.
32. Hamilton KL, Powers SK, Sugiura T. Short-term exercise training can improve myocardial tolerance to I/R without elevation in heat shock proteins. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2001; 281(3):H1346-52. doi: 10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1346.
33. Lekhi C, Gupta PH, Singh B. Influence of exercise on oxidant stress products in elite Indian cyclists. *British Journal of Sports Medicine* 2007; 41(10):691-3. doi: 10.1136/bjism.2007.037663.
34. Lennon SL, Quindry JC, French JP. Exercise and myocardial tolerance to ischaemia-reperfusion. *Acta Physiologica Scandinavica* 2004; 182(2):161-9. doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01346.x.
35. Ogonovszky H, Sasvari M, Dosek A, Berkes I, Kaneko T, Tahara S, et al. The effects of moderate, strenuous and overtraining on oxidative stress markers and DNA repair in rat liver. *Canadian Journal of Applied Physiology* 2005; 30(2):186-95. doi: 10.1139/h05-114.
36. Moran M, Delgado J, Gonzalez B, Manso R, Megias A. Responses of rat myocardial antioxidant defences and heat shock protein HSP72 induced by 12 and 24-week treadmill training. *Acta Physiologica Scandinavica* 2004; 180(2):157-66. doi: 10.1111/j.0001-6772.2003.01244.x.
37. Maria K, Beata W, Rafal C, Lukasz S, Beata JP. Ischemic heart disease – definition, epidemiology, pathogenesis, risk factors and treatment. *Postępy Nauk Medycznych* 2018; (6): 358-360 doi:10.25121/PNM.2018.31.6.358
38. Peer PA, Trivedi PC, Nigade PB, Ghaisas MM, Deshpande AD. Cardioprotective effect of *Azadirachta indica* A. Juss on isoprenaline induced myocardial infarction in rats. *International Journal of Cardiology* 2008; 126(1):123-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.01.108
39. Moens AL, Chaeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *International Journal of Cardiology* 2005; 100(2):179-90. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.04.013.
40. Maxim V, Anne C, Dorien D, Ivo L, Bert OE, Dominique H. High intensity training improves cardiac function in healthy rats. *Scientific Reports* 2019; 9(1):5612. doi: 10.1038/s41598-019-42023-1.
41. Panda VS, Naik SR. Cardioprotective activity of Ginkgo biloba Phytosomes in isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats: a biochemical and histoarchitectural evaluation. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2008; 60(4-5):397-404. doi: 10.1016/j.etp.2008.03.010.
42. Quindry JC, Hamilton KL, French JP. Exercise-induced HSP72 elevation and cardioprotection against infarct and apoptosis. *Journal of Applied Physiology* 2017; 103(3):1056-62. doi: 10.1152/jappphysiol.00263.2007.
43. Petra A. Myocardial ischemic tolerance in rats subjected to endurance exercise training during adaptation to chronic hypoxia. *Journal of Applied Physiology* 2017; 122(6):1452-1461. doi: 10.1152/jappphysiol.00671.2016.
44. Powers SK, Quindry JC, Kavazis AN. Exercise-induced cardioprotection against myocardial ischemiareperfusion injury.

- Free Radical Biology and Medicine 2008; 44(2):193-201. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.006.
45. Quindry JC, Hamilton KL. Exercise and cardiac preconditioning against ischemia reperfusion injury. *Current Cardiology Reviews* 2013; 9(3):220-9. doi: 10.2174/1573403x113099990033.
46. Patel V, Upaganlawar A, Zalawadia R. Cardioprotective effect of melatonin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats: A biochemical, electrocardiographic and histoarchitectural evaluation. *European Journal of Pharmacology* 2010; 644(1-3):160-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.06.065.
47. Quindry JC, Schreiber L, Hosick P. Mitochondrial KATP channel inhibition blunts arrhythmia protection in ischemic exercised hearts. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2010; 299(1):H175-83. doi: 10.1152/ajpheart.01211.2009.
48. Powers SK, Demirel HA, Vincent HK. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *American Journal of Physiology* 2008; 275(5):R1468-77. doi: 10.1152/ajpregu.1998.275.5.R1468.