Archive of SID

بررسی اثر حفاظتی ورزش بر پراکسیداسیون لیپیدی و تغییرات بافت شناسی در آسیب قلبی ایجاد شده توسط ایزوپزوترنول در موش صحرایی نر

سلیمه افشین[۱]، مصطفی محمدی*[۲]، جعفر سلیمانی[۱]، بهمن رشیدی[۳]، گیسو محدث[۱]

[۱]مرکز تحقیقات کاربردی دارویی ،دانشگاه علوم پزشکی تبریز ، تبریز، ایران. [۲] مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

[۳]گروه بافت شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۷/۱۱/۲۷ ، تاریخ پذیرش: ۸۸/۱۲/۵

Preventive Effect of Exercise on Lipid Peroxidation and Histopathological Changes in Isoproterenol-Induced myocardial infarction in Male Rats

Afshin S.[1], Mohammadi M.*[2], Soleimani J.[1], Rashidi B.[3], Mohhaddes G.[1]

[1]Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

[2]Drug Applied Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

[3] Departments of Histology, Faculty of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Received: 15 Feb. 2009, Accepted: 24 Feb. 2010

Objectives: The cardiotoxic effects of isoproterenol (ISO) are associated with, and possibly due to, lipid peroxidation in heart tissue. In this study, the effect of exercise against lipid peroxidation and injuries due to isoproterenol was investigated in rat heart. **Methods:** 50 Wistar rats were divided into 5 groups: control rats (C), saline (S), Exercise (E), ISO injected (150 mg/kg) (ISO), Exercise + ISO (E+ISO), at the end of the experiment all animals anesthetized and heart tissue were collected for biochemical and histological examinations. **Results:** Exercise increased GSH (Glutathione), GSSG (Oxidized Glutathione) and decreased TBARS (Thiobarbituric Acid Reactive Substances) levels in ISO group ($p<0.05$). Also, exercise reduced the rate of edema, inflammatory cells infiltration and degree of necrosis compared with control group. **Conclusion:** Our results show exercise by reduction of lipid peroxidation and intensity of myocardial injuries may have beneficial protective effects against injuries due to isoproterenol.

Key words: *Exercise, Lipid peroxidation, Isoproterenol, Rat.*

زمینه و هدف: اثرات سمی ایزوپروترنول (ISO) بر روی قلب احتمالا در نتیجه پراکسیداسیون لیپیدی در بافت قلبی می باشد.در این مطالعه اثر ورزش بر پراکسیداسیون لیپیدی و آسیبهای ناشی از ISO در بافت قلبی بررسی گردیدهاست. **روش ها:** پنجاه عدد از رتهای ویستار به ۵ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند: کنترل (Control C)، سالین (Saline S) ، ورزش (Exercise E)، گروهی که به آنها ایزوپروترنول (۱۵۰mg/kg) تزریق شده(ISO) و گروه ورزش+ ایزوپروترنول (E+ISO) و در پایان هشت هفته تمام رتها بیهوش گردیده و نمونه های بافت قلب جهت آزمایشات بیوشیمیایی و بافت شناسی جمع آوری گردید. **یافته ها:** ورزش در گروه ایزوپروترنول میزان گلوتاتیون توتال(Total GSH) و گلوتاتیون اکسید((Oxidized Glutathione (GSSG) را افزایش داد، هم چنین ورزش موجب کاهش میزان Tiobarbituric Acid Reactive TBARS(Substances) گردید (P<۰/۰۵). همچنین ورزش میزان ادم، نفوذ سلولهای التهابی، و نکروز بافت میوکارد را نسبت به گروه کنترل کاهش داد. **نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان می دهد که ورزش با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و همچنین با کاهش شدت آسیب میوکارد می تواند اثرات محافظتی مهمی در برابر آسیب قلبی ناشی از ایزوپروترنول داشته باشد.

واژه های کلیدی: *ورزش، پراکسیداسیون لیپیدی، ایزوپروترنول، موش صحرایی.*

*نویسنده مسئول: مصطفی محمدی، استاد، مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، تلفن: ۳۳۶۴۶۶۴-۰۴۱۱، نمابر: ۳۳۶۴۶۶۴-۰۴۱۱

Corresponding Author: M. Mohammadi, Professor, Drug Applied Resarch Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. Tel: +98-411-3364664; Fax: +98-4113364664; E- mail: m. mohammadin@yahoo.com

www.SID.ir

۱- مقدمه

سکته قلبی ((Myocardial Infarction (MI) یکی از دلایل عمده مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه می باشد. استرس اکسیداتیو به عنوان یک عامل کلیدی آسیب سلولی در بیماریهای قلبی عروقی محسوب می گردد (۱). ایزوپروترنول (Isopreterenol ((ISO)یک کاتکولامین صناعی و آگونیست β- آدر نرژیک می باشد که در دوزهای بسیار بالا دچار اتو اکسیداسیون شده و به دلیل تولید رادیکالهای آزاد سایتوتوکسیک باعث ایجاد MI می گردد (۲). این رادیکالهای آزاد باعث تحریک پراکسیداسیون لیپیدی گردیده و آسیب سلولی غیر قابل برگشت در بافت قلب ایجاد می نماید.از این رو چندین روش درمانی برای پیشگیری از تغییرات ساختمانی ایجاد شده به وسیله عملکرد β- آدرنرژیک ایزو پروترنول مورد تحقیق قرار گرفته است، شامل بلوک کننده های کانالهای کلسیمی(۳)، مهار کننده های آنزیم تبدیل کننده آنژیو تانسین(۴)، آنتاگونیستهای گیرنده β- آدرنرژیک (۵) و آنتی اکسیدانها (۶).

تعدادی از مطالعات اپیدمیولوژیکی انسانی نیز از این ایده حمایت می کنند که ورزش منظم از قلب محافظت می نماید (۷،۸،۹)، به علاوه نشان داده شده است که پراکسیداسیون لیپیدی در قلب و کبد موشهای ورزش کرده در مقایسه با گروه کنترل کمتر بوده است (۱۰). پس از ورزش کاهش میزان مارکر آسیب اکسیداتیو، 8-oxodg در DNA در عضله اسکلتی گزارش شده است (۱۱)، همچنین محتوای پروتئین کربونیل در موشهای صحرایی ورزش کرده در مفایسه با موشهای بدون فعالیت به طور معنی داری پائین بوده است(۱۲). ورزش تردمیل متوسط نیز باعث کاهش پروتئین کربونیل و پراکسیداسیون لیپیدی در قلب موش های سوری در سن ۵۲ هفتگی گردید (۱۳).

بدلیل اثرات مفید و شناخته شده ورزش بر سیستم قلبی عروقی و این که هیچ مطالعه ای اثر ورزش را بر پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از ایزوپروترنول بررسی ننموده است، ما تصمیم گرفتیم اثرات حفاظتی ورزش را بر روی آسیب اکسیداتیو و آسیب ناشی از ایزوپروترنول در موش صحرایی نر تحقیق کنیم.این مطالعه ممکن است در شناخت پاتوژنز بیماریهای قلبی ناشی از افزایش فعالیت رسپتورهای β- آدرنرژیک و درمان آن مفید و کمک کننده باشد.

۲- مواد و روشها

۲-۱: داروها و مواد شیمیایی

ایزوپروترنول هیدروکلراید از شرکت سیگما (Sigma-Aldrich, St Louis, MO)، کیت گلوتاتیون و پروتئین توتال از شرکت راندوکس (Randox labs. Crumlin, UK) ، و سایر مواد شیمیایی از شرکت مرک (Merck Darmstadt, Germany) تهیه گردید.

۲-۲: حیوانات

جهت انجام این آزما یشات از ۵۰ رت نر نژاد و یستار ۳ ماهه در محدوده وزنی ۲۷ ± ۱۷۰ گرم که از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز خریداری شده بودند استفاده گردید. حیوانات به صورت گروه های پنج تا یی در داخل قفسها یی نگهداری شده و آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. این رتها در دمای اتاق به میزان ۲۴-۲۲ درجه سانتیگراد و در شرایط سیکل تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته و آب و غذا بدون هیچ محدودیتی نگهداری شدند، رتها در ۵ گروه ۱۰ تایی به شرح ذیل تقسیم بندی گردیدند:

کنترل (Control C)، سالین(Saline S)، ورزش (Exercise E)، گروهی که به آنها ایزوپروترنول (۱۵۰mg/kg) تزریق شده (ISO)، و گروه ورزش+ایزوپروترنول (E +ISO).

۲-۳: روش ورزش

رتها به مدت ۸ هفته توسط دستگاه ترد میل در شیب ۱۵ درجه ورزش کردند. ابتدا در طول دو هفته اول برای سازگاری رتها با ورزش و ترد میل، سرعت دستگاه به تدریج از ۵ متر در دقیقه به ۲۵-۲۰ متر در دقیقه و همچنین زمان دویدن در ابتدای هفته اول از ۱۰ دقیقه به ۳۰ دقیقه در پایان هفته دوم رسید. از هفته دوم رتها بعد ازگرم شدن (Warm up)، بمدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۲۵-۲۰ متر در دقیقه و ۵ روز در هفته ورزش داده شدند (۱۴).

۲-۴: ایجاد سکته قلبی تجربی

ایزوپروترنول (۱۵۰ mg/kg) در نرمال سالین حل گردیده و به طور زیر جلدی در دو روز متوالی به فاصله ۲۴ ساعت به موشها تزریق گردید تا MI تجربی ایجاد گردد. در پایان آزمایشات و ۱۲ ساعت پس از تزریق دوم ایزوپروترنول، موشها با پنتوباربیتال سدیم (35 mg/kg, I.P)) بیهوش شده و نمونه های بافت قلب جهت انجام آزمایشات بیوشیمیایی و بافت شناسی جدا گردید (۱۵).

۲-۵: آماده سازی و هموژن کردن بافت

پس از بیهوش کردن رتها در مدت کمتر از ۲ دقیقه بافت قلب سریعا جدا شده و با سالین سرد شستشو داده شد و خشک گردید. پس از جدا کردن رگهای خونی بزرگ بطنها وزن گردیده و اپکس جدا شده و به سرعت در نیتروژن

www.SID.ir

مایع قرار داده شد. هموژن قلبی در دمای ۰-۴ درجه سانتی گراد طبق روش روترمل (۱۶) انجام گردید و غلظت پروتئین در هموژن تهیه شده با استفاده از کیت پروتئین توتال (Randox labs. Crumlin, UK) اندازه گیری گردید.

۶-۲: اندازه گیریهای بیوشیمیایی

پراکسیداسیون لیپیدی با اندازه گیری میزان مواد واکنشی تیوباربیتوریک اسید (TBARS) با روش دراپر و هدلی(۱۷) انجام گرفت و محتوای گلوتاتیونی با متد گریفیث در محلول هموژن اندازه گیری شد (۱۸). میزان گلوتاتیون اکسید شده با همان متد و پس از جدا سازی GSH با 2-vinylpyridine انجام شد.

۷-۲: بررسی تغییرات بافتی

برای بررسی تغییرات بافتی، بطن چپ قلب جدا شده با نرمال سالین سرد شستشو داده شد و بلافاصله در محلول تثبیت کننده (فرمالین ۱۰٪) قرارداده شد و فیکس گردید. سپس نمونه ها در الکل اتیلیک بصورت صعودی آبگیری شده و در نهایت در گزیلل شفاف سازی گردید، سپس در پارافین قالب گیری شده و برشهای لازم در قطعات ۴ µm از بافت قلب با میکروتوم انجام گرفته و رنگ آمیزی هیستولوژیک به روش هماتوکسیلین-ائوزین (Hematotoxylin-Eosin H&E) صورت گرفت. تغییرات بافتی در زیر میکروسکوپ (Olympus BX 40) بررسی و عکسبرداری با دوربین (Olympus) و فیلم کونیکا ISO ۱۰۰ انجام شد (۱۹).

۸-۲: تجزیه و تحلیل آماری

جهت مقایسه بیش از سه گروه با یکدیگر وتشخیص معنی دار بودن تفاوت بین گروههای مورد آزمایش با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و برای مقایسه داخل گروهی از مقایسه چند گانه پست هاک(**Tukey**) استفاده شد. نتایج به صورت **Mean ± S.E.M** نشان داده شده اند. برای آنالیز آماری از برنامه **SPSS 12.0** استفاده شد. مقادیر (**P**<۰/۰۵) معنی دار در نظر گرفته شد.

۳- نتایج

۱-۳: مارکرهای استرس اکسیداتیو

تزریق زیر جلدی ایزوپروترنول(ISO) باعث افزایش معنی دار TBARS (F۹،۸۴=۹/۳۲-P<۰/۰۵) و کاهش معنی دار GSH , (F۹،۵۹=۸/۳۲-P<۰/۰۵) و GSSG (F۹،۵۹=۹/۲۹-P<۰/۰۵) در بافت میوکاردر مقایسه با گروههای دیگر گردید. ورزش میزان TBARS را در گروه ISO کاهش (F۹،۸۴=۹/۳۲-P<۰/۰۵) و میزان GSH(F۹،۵۹=۸/۳۲-P<۰/۰۵), GSSG (F۹،۵۹=۹/۲۹-P<۰/۰۵) را افزایش داد (جدول ۱).

۲-۳: یافته های بافت شناسی

جدول ۲ اثر ورزش را بر روی درجه تغییرات بافت شناسی در بافت میوکارد در حیوانات نرمال و ایزوپروترنول تزریق شده نشان می دهد. موشهای گروه کنترل، سالین و ورزش هیچ تغییری را از نظر بافت شناسی نشان ندادند (شکل شماره ۱).

یافته های بافت شناسی در بافت قلبی موشهایی که ایزو پروترنول دریافت کرده بودند (شکل شماره ۲) نواحی ایسکمیک توام با ادم و سلولهای التهابی را نشان می دهد و همچنین در میوکارد جدا شدن فیبرهای عضلانی دیده می شود. با انجام ورزش در گروه ایزو پروترنول نواحی محدودی از ایسکمی توام با نکروز و سلولهای التهابی همراه ادم مختصر در بافت قلب مشاهده می شود (شکل شماره ۳).

جدول ۱. مقایسه میزان گلوتاتیون توتال(GSH)، گلوتاتیون اکسید (GSSG) و مواد واکنشی تیوباربیتوریک اسید (TBARS) در بافت قلبی رتهای گروه کنترل و آزمایش.

گروه ها	TBARS (nmol/mgprot)	GSSG (mg/mg prot)	GSH (mg/mg prot)
کنترل (C)	۱/۸۳±۰/۱۳ [a]	۴/۹۸±۰/۴۲ [a]	۹/۶۷±۰/۶ [a]
سالین (S)	۱/۹۱±۰/۱ [a]	۴/۶۸±۰/۱۷ [a]	۸/۸۷±۰/۷ [a]
ورزش (E)	۲/۰۲±۰/۱۵ [a]	۵/۳۴±۰/۱۸ [a]	۸/۹۴±۰/۳۶ [a]
ایزوپروترنول (ISO)	۲/۹۱±۰/۲	۳/۱۶±۰/۲۱	۴/۳۶±۰/۵۶
E+ISO	۱/۹۱±۰/۱۵ [a]	۵/۰۴±۰/۵۴ [a]	۸/۹۴±۰/۵ [a]

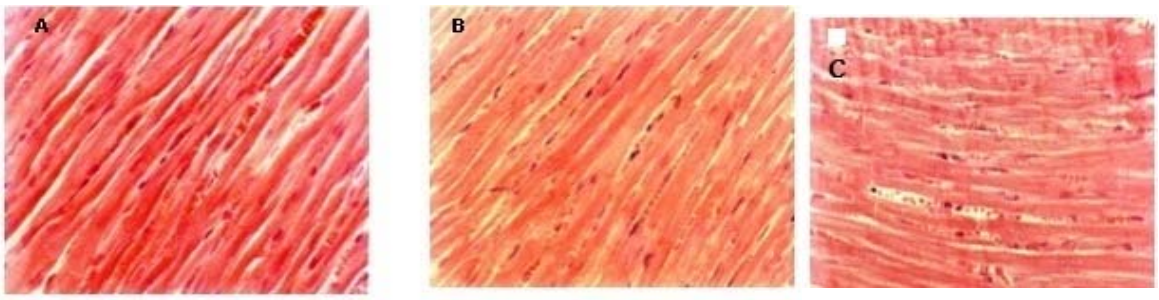
نتایج به صورت Mean ± SEM برای هر گروه (N=۱۰) بیان شده است.
[a](P<۰/۰۵):در مقایسه با گروه ISO

www.SID.ir

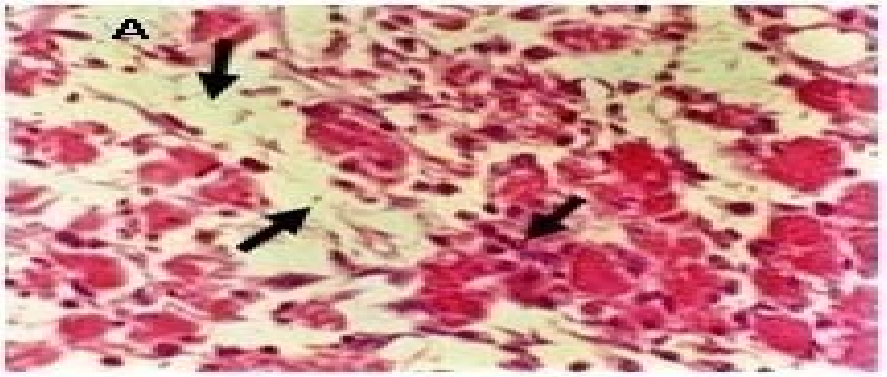
جدول ۲. تغییرات میکروسکوپیک نوری مشاهده شده در گروههای آزمایشی

نوع ضایعه میکروسکوپی مشاهده شده گروه های مورد آزمایش	ادم	التهاب	نکروز
(C) کنترل	بدون تغییر	بدون تغییر	بدون تغییر
(E) ورزش	بدون تغییر	بدون تغییر	بدون تغییر
(ISO) ایزوپرترنول	+++	+++	+++
E+ISO	+	++	++

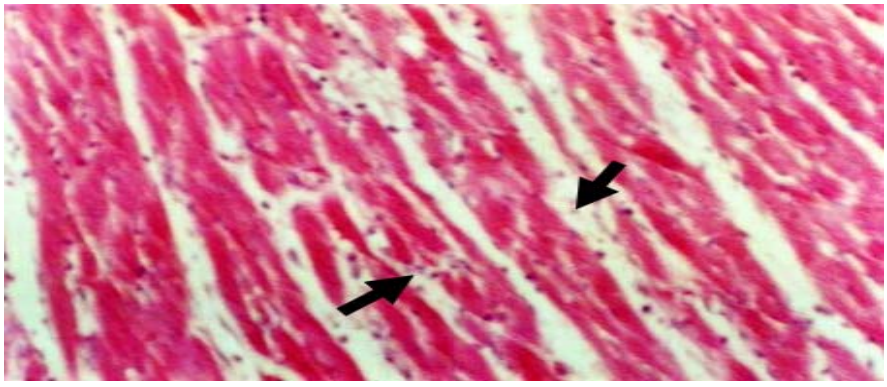
تعداد+ : شدت آسیب را نشان می دهد.



شکل ۱. میکروگراف نوری بافت قلب موش صحرایی در گروههایی که به آنها ایزوپروترنول تزریق نشده است نشان دهنده مورفولوژی و فیبرهای قلبی طبیعی بدون ادم و سلولهای التهابی می باشد. A: کنترل، B: سالین و C: ورزش ، روش رنگ آمیزی:H&E ، بزرگ نمایی: ۳۲۰ برابر



شکل ۲. میکروگراف نوری بافت قلب موش صحرایی گروه ایزوپروترنول نشان دهنده نواحی آسیب دیده همراه با (→) ادم ، سلولهای التهابی، جداشدگی و بی نظمی فیبرهای عضلانی می باشد. روش رنگ آمیزی:H&E، بزرگ نمایی: ۳۲۰ برابر



شکل ۳. میکروگراف نوری بافت قلب موش صحرایی گروه ورزش+ ایزوپروترنول نشان دهنده (→)ادم و نکروز مختصر همراه با میزان کمی از سلولهای التهابی می باشد. روش رنگ آمیزی:H&E، بزرگ نمایی: ۳۲۰ برابر

۴- بحث

در مطالعه حاضر تزریق زیر جلدی ایزوپروترنول (ISO) (mg/kg ۱۵۰) باعث افزایش معنی دار TBARS و کاهش GSH, GSSG در بافت میوکارد در مقایسه با گروههای دیگر گردید و انجام ورزش میزان TBARS را در گروه ISO کاهش و میزان GSSG،GSH را افزایش داد. ایزوپروترنول یک کاتکول آمین صناعی قدرتمند است و هنگامی که در دوزهای بالا به حیوانات

www.SID.ir

تزریق می گردد باعث ایجاد ضایعات نکروز مانند شبیه MI حاد انسانی می شود (۲۰). ایزوپروترنول باعث ایجاد رادیکالهای آزاد از طریق مکانیسم β- آدرنوسپتور گردیده و متابولیسم سلولی را چنان تحت تاثیر قرار میدهد که با ایجاد رادیکالهای آزاد با اثرات سایتوتوکسیک نکروز عضله قلبی ایجاد می نماید. پاتوزنز MI حادهنوز به طور کامل مشخص نشده است اما مطالعات بر روی سمیت قلبی ناشی از ایزوپروترنول این نگرش را ایجاد کرده است که استرس اکسیداتیو نقش مهمی در این مورد دارد (۲). دیده شده است که در پاسخ به تحریکβ- آدر نرژیک توسط β– آگونیستهایی همانند ایزوپروترنول، غشای سلول آسیب دیده و نشت آنزیمی ایجاد می گردد (۲۱). کاتکول آمینها به سرعت دچار اتواکسیداسیون گردیده و فراورده های اکسیدانی باعث نکروز سلولی و آسیب انقباضی در قلب موش صحرایی می گردد. همچنین اتو اکسیداسیون کاتکول آمینها باعث تولید رادیکالهای آزاد با سمیت سلولی بسیار بالا می گردد که باعث شروع پراکسیداسیون غشایی و در نتیجه منجر به تغییرات نفوذپذیری در غشای میوکاردیال، افزایش بار کلسیمی داخل سلولی و تغییرات برگشت ناپذیر می گردد (۲). نتایج به دست آمده در مطالعه ما با این نتایج مطابقت داشته و افزایش میزان TBARSو همچنین کاهش میزان GSSG،GSH نشان می دهد که پراکسیداسیون لیپیدی در غشای سلولی افزایش یافته است. تعدادی از مطالعات نشان داده اند که فعالیت فیزیکی بالا از بیماریهای رگهای کرونری جلوگیری کرده و مرگهای ناشی از بیماریهای قلبی را کاهش می دهد (۲۴-۲۲). پاورز و همکاران میزان کمتر پراکسیداسیون لیپیدی را بعد از ایسکمی- پرفیوژن مجدد در رتهای ماده پس از ۱۰ هفته ورزش استقامتی نشان داده اند (۲۵)، به علاوه نشان داده شده است که پر اکسیداسیون لیپیدی در قلب و کبد موشهای ورزش کرده در مقایسه با گروه کنترل کمتر بوده است (۶). کاهش مارکر آسیب اکسیداتیو (8-oxodg) در DNA پس از ورزش در عضله اسکلتی گزارش شده است (۱۱) و همچنین محتوای پروتئین کربونیل در موشهای صحرایی ورزش کرده در مقایسه با موشهای بدون فعالیت به طور معنی داری پائین بوده است (۱۲). ورزش تردمیل متوسط نیز باعث کاهش پروتئین کربونیل و لیپید پراکسیداسیون در قلبهای موش سوری در ۵۲ هفتگی گردیده است (۱۳). پافنبرگر و حال گزارش کرده اند که باربران کشتی با انرژی بسیاری که در کار مصرف می کنند کمترین میزان شیوع سکته قلبی و سایر تظاهرات بیماریهای ایسکمیک قلبی همانند مرگ ناگهانی را دارند (۲۶). مطالعه بهداشتی در کالج هاروارد نشان داده است که فعالیت فیزیکی با کاهش در ریسک بیماریهای قلبی عروقی و مرگ همراه بوده است (۲۷). آمادگی بدنی که با میزان پاسخ ضربان قلب در ورزش اندازه گیری می گردد باعث کاهش میزان مرگ قلبی می شود (۲۸). اکلوند و همکاران دریافته اند که افراد با کمترین میزان آمادگی بدنی ۶/۴ الی ۸/۵ برابر بیشتر در معرض بیماریهای قلبی و مرگ در مقایسه با افراد با بالاترین آمادگی بدنی بوده اند (۲۸) و علاوه بر این گزارش شده که میزان وقوع مرگ ناگهانی قلبی ارتباط معکوس با میزان فعالیت فیزیکی منظم دارد. در این مطالعه افراد کم تحرک بالاترین میزان مرگ ناگهانی (۴/۷ مرگ به ازای هر ۱۵۰ نفر در سال) را داشته اند در حالی که در فعالترین افراد کمترین میزان (۰/۹ مرگ به ازای هر ۱۵۰ نفر در سال) دیده شده است (۲۹). اثرات ورزش در بیماران بهبود یافته از سکته قلبی هچنین قویا تاکید می کند که این درمان ممکن است میزان مرگ ومیر را در این گروه کاهش دهد (۳۰). داده های اپیدمیولوژیک به طور روز افزونی مشخصا نشان داده اند که انجام ورزش به میزان بسیار زیادی مرگهای قلبی را حتی در بیماران با خطر بالا (بیماران با مشکلات قلبی و یا سابقه سکته قلبی) کاهش می دهد (۳۴-۳۱) و بر عکس فقدان انجام ورزش به میزان زیادی با افزایش شیوع تعداد زیادی بیماریهای مزمن که شامل بیماری رگهای کرونری نیز میگردد ارتباط دارد (۳۵). در نهایت انجام ورزش روزانه از فیبریلاسیون قلبی ایجاد شده توسط ایسکمی قلبی جلوگیری می کند (۳۶)، بنابراین به نظر منطقی می رسد که پیش درمانی با ورزش به عنوان یک وسیله غیر دارویی برای جلوگیری از مرگ ناگهانی در اثر بیماریهای قلبی موثر می باشد.

۵- نتیجه گیری

مطالعه ما نشان داد که انجام ورزش پراکسیداسیون لیپیدی قلبی ناشی از ایزوپروترنول را به میزان زیادی کاهش داد. به علاوه ورزش با کاهش میزان ادم، نفوذ سلولهای التهابی و نکروز بافت میوکارد نسبت به گروه ISO اثرات محافظت کنندگی در بافت قلبی نشان داد.

۶- تقدیر و تشکر

هزینه انجام این طرح توسط مرکز تحقیقات کاربردی-دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تامین شده است.

References:

1. Ferdinandy P., Schulz R. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite in myocardial ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. Br. J. Pharmacol., 2003, 138: 532 -543
2. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. J. Mol. Cell Cardio. 1985, 17: 291– 306.
3. Okuda N., Hayashi T., Mori T. Nifedipine enhances the cardioprotective effect of angiotensin-II receptor blocker in an

www.SID.ir

experimental animal model of heart failure. Hypertens. Res., 2005, 28: 431–8.
4. Gallego M., Espina L., Vegas L. Spironolactone and captopril attenuates isoproterenol-induced cardiac remodelling in rats. Pharmacol. Res., 2001, 44: 311–5.
5. Brouri F., Hanoun N., Mediani O, et al. Blockade of β1-anddesensitization of β2-adrenoreceptors reduce isoprenaline-induced cardiac fibrosis. Eur. J. Pharmacol., 2004, 485: 227–34.
6. Ishizawa M., Mizushige K., Noma T., et al. An antioxidant treatment potentially protects myocardial energy metabolism by regulating uncoupling protein 2 expression in a chronic β-adrenergic stimulation Rat model. Life Sci., 2006, 78: 2974–82.
7. Hull SS Jr., Vanoli E., Adamson P.B., Verrier R.L., Foreman R.D., Schwartz P.J. Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. Circulation, 1994, 89: 548-552.
8. Morris J.N., Everitt M.G. Pollard R., Chave S.P., Semmence A.M. Vigorous exercise in leisure time: protection against coronary heart disease. Lancet, 1980: 2, 1207-1212.
9. Siscovick D.S., Weiss N.S. Fletcher R.H. Lasky T. The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. N. Engl. J. Med., 1984, 311: 874-877.
10. Venditti P., Di Meo S. Antioxidants, tissue damage, and endurance in trained and untrained young male rats. Arch. Biochem. Biophys., 1996, 331: 63–68.
11. Radák Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasvári M, Nyakas C, Goto S. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. Free Radic Biol. Med., 1999, 27: 69–74.
12. Radák **Z**, Sasvari M, Nyakas C, Pucsok J, Nakamoto H, Goto S. Exercise preconditioning against hydrogen peroxide-induced oxidative damage in proteins of rat myocardium. Arch Biochem. Biophys., 2000, 376: 248–251.
13. Navarro A., Gomez C., Lopez-Cepero J.M., Boveris A. Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 2004, 286: 505–511.
14. Hayward R., Ruangthai R., Karnilaw P., Chicco A., Strange R., McCarty H., Westerlind K.C. Attenuation of homocysteine-induced endothelial dysfunction by exercise training, Pathophysiology. 2003, 9: 207–214.
15. Rajadurai M., Prince P. Preventive effect of naringin on lipid peroxides and antioxidants in isoproterenol-induced cardiotoxicity in Wistar rats: biochemical and histopathological evidences. Toxicology, 2006, 228: 259–268.
16. Rothermel B., Vega R.B., Yang J., Wu H., Bassel-Duby R., Williams R.S. A protein encoded within the Down syndrome critical region is enriched in striated muscles and inhibits calcineurin signaling. The Journal of Biological Chemistry, 2000, 2275: 8719-8725.
17. Draper H., Hadley M. Malondialdeyde determination as an index of lipid peroxidation. Methods in Enzymologist, 1990, 1186: 421-431.
18. Griffith O.W. Determination of glutathione and glutathione disulfide using glutathione reductase and 2-vinylpyridine. Analytical Biochemistry, 1980, 1106: 207-212.
19. Luna, L.G.Manual of Histologic Staining Methods of the Armed Forces Institute of Pathology, third ed. McGraw-Hill book Company, New York, 1968.
20. Baroldi G. Myocardial necrosis: The need for definition. J. Mol. Cell Cardiol., 1974, 6: 401–402.
21- Sushamakumari S., Jayadeep A., Kumar J.S. Menon V.P. Effect of carnitine on malondialdehyde, taurine and glutathione levels in heart of rats subjected to mysocardial stress by isoproterenol. Indian J. Exp. Biol., 1989, 27(2): 134-7.
22. E Waard M.C., Van Der Velden J., Boontje N.M., Dekkers D.H., Van Haperen R., Kuster D.W., Lamers J.M., De Crom R., Duncker D.J. Detrimental effect of combined exercisetraining and eNOS overexpression on cardiac function after myocardial infarction. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 2009, 296: 1513-23.
23. Xu X., Zhao W., Lao S., Wilson B.S. Erikson J.M., Zhang J.Q. Effects of exercise and L-arginine on ventricular remodeling and oxidative stress. Med. Sci. Sports Exerc., 2010, 42: 346-54.
24. Epstein L., Miller G.J. Stitt F.W. Morris J.N. Vigorous exercise in leisure time, coronary risk factors, resting factors, and resting electrocardiograms of middle-aged male civil servants. Br. Heart J., 1976, 38: 403–409.
25. Powers S.K., Demirel H.A., Vincent H.K. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. Am. J. Physiol., 1998, 275: 1468– 1477.
26. Paffenbarger R.S., Hall W.E. Work activity and coronary heart mortality. N. Engl. J. Med., 1975, 292: 545–550.
27. Lee I.M., Sesso H., Paffenbarger RS Jr. Physical activity and coronary heart disease risk in men: Does the duration of exercise episodes predict risk? Circulation, 2000, 102: 981–986.
28. Ekelund L.G., Haskell W.L., Johnson J.L., Whaley F.S., Criqui M.H., Sheps D.S. Physical fitness as a predictor of cardiovascular mortality in asymptomatic North American men: the lipid research clinic mortality follow-up study. N. Engl. J. Med., 1988, 319: 1379–1384.
29. Billman G.E. Aerobic exercise conditioning: a nonpharmacological antiarrhythmic intervention. J. Appl. Physiol., 2002, 92(2): 446-54.
30. Kallio V., Hamalainen H., Hakkila J., Luurila O.J. Reduction in sudden deaths by multifactorial intervention programme after myocardial infarction. Lancet, 1979, 11: 1091–1094.
31. Pekkanen J., Marti B., Nissinen A., Tuomilheto Punsar S.J., Karvonen M.J. Reduction of premature mortality by high physical activity: a 20-year follow-up of middle-aged Finnish men. Lancet, 1987, 27:1473–1477
32. Sesso H.D., Paffenbarger RS Jr., Lee I.M. Physical activity and coronary heart disease in men: the Harvard Alumni Health Study. Circulation, 2000, 102: 975–980.
33. Hertzeanu H.L., Shermesh J., Aron L.A. Ventricular arrhythmias in rehabilitated and nonrehabilitated postmyocardial infarction patients with left ventricular dysfunction. Am. J. Cardiol., 1993, 71: 24–27.
34. Kilavuori K., Toivonen L., Naveri H., Leinonen H. Reversal of autonomic derangement by physical training in chronic heart failure assessed by heart rate variability. Eur. Heart J., 1995, 16: 490–495.
35. Booth F.W., Gordon S.E., Carlson C.J., Hamilton M.T. Waging war on chronic diseases: primary prevention through exercise biology. J. Appl. Physiol., 2000, 88: 774–787.
36. Billman G.E., Schwartz P.J., Stone H.L. The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. Circulation, 1984, 69: 1182–1189.

www.SID.ir