Archive of SID

فصلنامه علمی پژوهشی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی۵۴، جلد۱۴، شماره۳، تابستان ۱۴۰۰، صفحه ۹۷ تا ۱۰۹
Qjaphd.sinaweb.net ISSN: ۹۸۸۰-۱۷۳۵

تاثیر تمرین استقامتی بر استرس اکسیداتیو ناشی از ایسکمی در قلب موش های صحرایی نر

علی اوجاقی[۱]، **فرشاد غزالیان[۲]**، توحید وحدت پور[۳]، حسین عابدنطنزی[۲]، رضا بدل زاده[۴]
۱-دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی،دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم وتحقیقات، تهران، ایران.
۲- استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم وتحقیقات، تهران ، ایران. **phghazalian@gmail.com**
۳-استادیار گروه علوم دامی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شبستر، شبستر، ایران.
٤-استادیار گروه فیزیولوژی ،دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، تبریز، ایران.

تاریخ دریافت:۹۹/۸/۱۱ تاریخ پذیرش: ۱٤۰۰/۲/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: تمرینات منظم ورزشی احتمال بروز بیمارهای قلبی و عروقی را کاهش می دهد. دراین زمینه انتخاب نوع و شدت تمرین به عنوان الگـویی مناسب برای اثرگذاری هر چه بیشتر ضروری می باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ۸ هفته تمرین استقامتی فزاینده بر استرس اکسیداتیو ناشی از ایسکمی در قلب موش های صحرایی نر سالم بود.

روش کار: در این مطالعه ۳۲سرموش صحرایی دوماهه نژادویستار درمحدوده ی وزنی ۲۰±۲۲۰ استفاده شد. موش ها پس از یک هفته سازگاری با محیط جدید، به طورتصادفی به چهارگروه ۸ تایی: ۱- گروه کنترل ۲- گروه ایزوپرترنول۳-گروه استقامتی ٤- گروه استقامتی+ایزوپرترنول تقسیم شدند. گروه های تمرین استقامتی و تمرین استقامتی+ایزوپرترانول به مدت ۸هفته تمرین استقامتی فزاینده اجرا کردند. رت ها ایزوپروترنول (دوز ۸۵ میلی گرم /کیلوگرم) را به صورت ۲ روز متوالی و به صورت درون صفاقی دریافت کردند. سپس فعالیت آنزیم هـای سوپراکـسید دیـسموتاز، گلوتـاتیون پراکسیداز، کاتالاز و مالون دی آلدئید با استفاده از کیت های اختصاصی اندازه گیری شدند.

یافته ها: نتایج نشان داد، ایسکمی قلبی باعث کاهش معنادار میزان آنزیم های آنتی اکسیدانی و افزایش پراکسیداسیون لیپیدی نسبت به گروه کنترل و ورزش شد، در حالی که هشت هفته تمرین استقامتی قبل از ایسکمی باعث افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و کاهش مالون دی آلدئید نسبت به گروه ایسکمی گردیده است.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد، تمرین استقامتی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو می تواند در برابر آسیب های ناشی از ایسکمی اثر درمانی داشته باشد و اختلالات ناشی ازایسکمی قلبی را کاهش می دهد.

واژه های کلیدی: قلب، ایسکمی، تمرین استقامتی، استرس اکسیداتیو، ایزوپروترنول.

مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی به عنوان یکی از مهم ترین مشکلات سلامتی و از دلایل اصلی مرگ و میر در سراسر دنیا به شمار می‌رود که باری سنگین بر دوش سیستم سلامت تحمیل می کند(۱). مرگ و میر ناشی از این بیماری در سال ۲۰۳۰ حدود ۲۳/۶ میلیون نفر تخمین زده می شود(۲). بیماری های قلبی و عروقی شامل سکته قلبی، نارسایی قلبی، کاردیومیوپاتی و بیماری عروق محیطی است که دربین این بیماری ها،آنفارکتوس قلبی وخیم ترین واغلب کشنده ترین بیماری قلبی عروقی می-باشد که معمولاً به دنبال عدم تعادل بین خون رسانی عروق کرونری و نیاز قلب، به دلیل انسداد حاد یکی از شریان های بزرگ کرونری حادث می شود. به دنبال انسداد کرونری، بافت قلبی دچار ایسکمی شده وآسیب ایسکمیک قلبی ایجاد می نماید(۳). ایسکمی قلبی و

www.SID.ir

Archive of SID

مدت زمان آن از عوامل اصلی آسیب بافت قلب بوده که به تبع آن افت عملکرد قلب و مرگ و میر اتفاق می افتد(۴). ایسکمی – باز خون رسانی، شامل یک مرحله کاهش یا توقف خون رسانی به بافت قلب و بعد از مدتی، بازگشت جریان خون به آن می باشد. دراین صورت، برقراری مجدد جریان خون می تواند سبب بهبود عملکرد سلول ها شود. با این حال، در شرایط خاصی برقراری مجدد جریان خون به بافت های دچار ایسکمی که از سایر جهات سالم هستند، به شکل متناقضی سبب تشدید و وخامت آسیب در آن ها می گردد. در نتیجه، علاوه برسلول هایی که تا انتهای دوره ایسکمی دچار آسیب غیر قابل برگشت شده بودند، سلول های دیگری نیز در بافت از بین می روند. یکی از رویدادهای اصلی در این میان تولید گونه های فعال اکسیژن است که طی خون رسانی مجدد باعث اثرات سیتوتوکسیک متعددی از قبیل آسیب DNA، اکسیداسیون پروتئین ها، پراکسیداسیون لیپیدها و القاء آپوپتوز می شوند(۵). هم چنین مطالعات پیشین بیان کرده اند که پرفیوژن مجدد سبب تشدید جذب موضعی سلول های التهابی گشته و این سلول ها مقادیر زیادی از گونه های فعال اکسیژن مانند آنیون سوپراکسید و پراکسید هیدروژن، سیتوکائین‌های التهابی و آنزیم هایی مانند میلو پراکسیداز و پروتئازها را رها نموده و سبب پیشبرد روند تخریب غشاء و آزاد شدن اجزاء داخل سلولی و نفوذپذیری میتوکندریایی می شوند که به نوبه ی خود این افزایش نفوذپذیری غشاهای خارجی میتوکندری سبب آغاز آسیب سلولی می گردد(۶). با وجودی که آسیب ناشی از ایسکمی- برقراری مجدد جریان خون نقش قابل ملاحظه ای در تخریب بافتی دارد، ولی با مداخلات درمانی می توان آن را کنترل کرد(۵). پیشگیری یکی از کاربردی ترین شیوه‌ها در علوم پزشکی بوده و در حال حاضر تلاش ها برای تغییر توجه عموم از راه های درمانی مدرن در بیماری های قلبی عروقی بر جلوگیری از ایجاد این بیماری ها می باشد و محققین پزشکی و ورزشی درصدد آن هستند که به شیوه های مختلفی از بروز ایسکمی و آسیب های مربوط به آن جلوگیری کرده و یا آسیب ها را به حداقل برسانند. بر اساس شواهد موجود تمرینات ورزشی می تواند یک استراتژی بالینی مؤثر در بهبود عملکرد قلبی باشد و عوامل آسیب رسان قلب و عوارض آن ها را کاهش دهد(۷،۸). در پاسخ به انفارکتوس قلبی شاخص های مربوط به استرس اکسیداتیو افزایش ومیزان آنزیم های آنتی اکسیدانی، کاهش می یابد(۹). دراین زمینه نشان داده شده است که تمرین ورزشی، آپوپتوز را همراه با بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی و کاهش رادیکال های آزاد در ایسکمی القایی کاهش داده و مقاومت قلب را در برابر آسیب ایسکمی بالا می برد(۱۰). هم چنین تمرینات منظم هوازی عملکرد میتوکندریایی را از طریق کاهش سطوح گونه های فعال اکسیژن،افزایش سنتز نیتریک اکساید و بیوژنز میتوکندریایی تقویت می کند(۱۱). ماکسیم و همکارانش گزارش کرده اند که انجام تمرین تناوبی شدید در مقایسه با تمرینات ورزشی با شدت متوسط در رت های سالم به میزان یکسانی موجب بهبود عملکرد قلبی میشود(۱۲). هم چنین در مطالعه ایی دیگر با بررسی تأثیر فعالیت های ورزشی قبل از آنفارکتوس قلبی مشخص شده است که تمرین قبل از ایسکمی حاد قلبی، منجر به کاهش در اندازه آسیب دیدگی بافت قلب، افزایش چگالی رگ های خونی و حفظ سازگاری های ناشی از استرس و مرتبط با انرژی – متابولیسم می شود که درپی آن تمرین ورزشی با بهبود تحمل قلب به آنفارکتوس حاد قلبی؛ اندازه آسیب دیدگی بافتی کمتر، توده عضلانی فعال بزرگتر و چگالی مویرگی بیشتری را به همراه خواهد داشت که بار همودینامیکی کمتر، ظرفیت انقباض پذیری بیشتر و تزریق وریدی بهتر را نیز

www.SID.ir

Archive of SID

درپی خواهد داشت(۱۱،۱۳،۱۴،۱۵). فنینگ و همکاران در مطالعه خود با بررسی اثر تمرین استقامتی روی عملکرد قلبی موش های صحرایی، هیچ تغییری در شاخص انقباض پذیری قلبی در موش های تمرین کرده مشاهده نکردند، هرچند کاهش سختی قلب در موش-های صحرایی تمرین کرده نسبت به موش های تمرین نکرده دیده شد(فنینگ وهمکاران، ۲۰۰۳). با توجه به یافته های پیشین، اگرچه نقش استرس اکسیداتیو در اثر ایسکیمی در ایجاد بیماری‌های قلبی – عروقی واثر آنتی اکسیدان ها در محافظت از سلول های ماهیچه قلبی مشخص شده است(۱۷)، اما تناقضات مشاهده شده در بعضی تحقیقات، بیان گر آن است که پاسخ عملکردی قلب در شرایط استرس و ایسکمی به طور کامل روشن نیست. به طوری که بررسی عملکرد قلب و اثرات فیزیولوژیک و بافتی قلب تمرین کرده هم‌زمان در مقابل القاء ایسکمی می‌تواند در این زمینه کمک کننده باشد. از طرفی با مد نظر قرار دادن نقش حیاتی انواع تمرینات ورزشی در محافظت از قلب و عروق و تاثیر احتمالی آن بر استرس اکسیداتیو و بر روی سیستم قلبی عروقی، به نظر می رسد که این مداخلات غیر دارویی، یعنی تمرینات منظم ورزشی، در محافظت قلب در برابر انفارکتوس حاد میوکارد تاثیر به سزائی داشته باشند و ارایه ی مدلی که به توان در شرایط واقعی از آن تقلید کرد و شامل فاکتور هایی مانند شدت، مدت، فرکانس و نوع تمرینی باشد که باعث کاهش معنی داری در پیشگیری از بیماری های کرونری و محافظت از عملکرد قلبی بشوداز اهمیت ویژه ایی برخورداراست(۱۸). با این وجود، در مورد این سوال که آیا تمرین استقامتی فزاینده می تواند با تاثیرگذاری برآنزیم های آنتی اکسیدانی، قلب را در مقابل القای ایسکمی ناشی از ایزوپروترنول محافظت کند، اطلاعات کمی در دست است و انجام تحقیقی جامع در این زمینه ضروری بوده و سودمند خواهد بود. لذا هدف مطالعه حاضر بررسی اثر محافظتی تمرین منظم استقامتی فزاینده بر میزان فعالیت آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز،کاتالاز و مالون دی آلدئید در موش های صحرایی مبتلا به ایسکمی ناشی از ایزوپروترنول می باشد.

مواد و روش ها

این مطالعه از نوع تجربی مداخله گر می باشد. ۳۲ سر موش صحرایی دو ماهه نژاد ویستار در محدوده ی وزنی ۲۰ ± ۲۲۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری و به حیوان کده مرکز تحقیقات دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انتقال داده شدند. حیوانات به صورت چهارتایی در قفس های پلکسی گلاس شفاف و در دمای محیطی ۲±۲۰ درجه سانتی گراد، با رطوبت ۴۵-۵۵ درصد و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به آب و مواد غذایی مخصوص نگهداری ¬شدند. نگهداری موش ها براساس قوانین واصول مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی بود که به وسیله ی کمیته ی اخلاقی دانشکده ی پزشکی دانشگاه آزاداسلامی واحدعلوم و تحقیقات به تایید رسید(IR.IAU.SRB.REC.1397.162). موش ها پس از یک هفته سازگاری با محیط جدید، به طور تصادفی به چهار گروه ۸ تایی: ۱- گروه کنترل ۲- گروه ایزوپرترنول (ISO)۳- گروه تمرین استقامتی (EnEx) ۴- گروه تمرین استقامتی + ایزوپرترنول (EnEx+ISO) تقسیم شدند. دوگروه EnEx وEnEx+ISO به مدت ۸ هفته تمرین استقامتی دریافت کردند.

پروتکل تمرین استقامتی

مرحله آشنایی

پس از گروه بندی حیوانات، دو گروه EnEx و EnEx+ISO به مدت یک هفته جلسه ی آشنایی با نحوه فعالیت روی نوار گردان الکتریکی حیوانی(ST008، ساخت دانشگاه تبریز) دریافت کردند. در هفته ی

www.SID.ir

Archive of SID

آشنایی، در ۳ جلسه اول موش های صحرایی به مدت ۱۰ دقیقه بدون فعالیت فقط در داخل نوار گردان قرار گرفتند، سپس به تدریج شروع به فعالیت ۲۰-۳۰ دقیقه ای با سرعت ۲۰-۳۰ متر در دقیقه روی تردمیل نمودند به طوری که روز آخر سرعت تردمیل به ۴۰ متر در دقیقه رسید. در این دوره مقدار شوک الکتریکی به میزان ۰/۱ میلی ولت ثابت بود(۱۶).

تمرین استقامتی

بعداز مرحله آشنایی، حیوانات وارد پروتکل تمرینی هشت هفته¬ای به شرح زیر شدند: ۵ جلسه در هفته و بدون شیب،هفته اول تا سوم، به مدت ۴۰ دقیقه، با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه و هر ۱۰ دقیقه سرعت به مدت ۲۰ ثانیه به سرعت ۴۰ رسانده شد، هفته چهارم تا پنجم: مدت ۶۰ دقیقه،با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه و هر ۱۰ دقیقه سرعت به مدت ۲۰ ثانیه به سرعت ۴۰ رسانده شد، هفته ششم تا هشتم: مدت ۶۰ دقیقه،با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه و هر ۱۰ دقیقه سرعت به مدت ۴۰ ثانیه به سرعت ۴۰ رسانده شد(۱۶)(جدول شماره ۱). دراین مرحله جهت رعایت ملاحظات اخلاقی از شوکر الکتریکی برای وادار کردن حیوانات به ادامه فعالیت بدنی استفاده نشد؛ بلکه بدین منظور از یک میله پلاستیکی استفاده گردید.

القای ایسکمی

پس از انجام پروتکل تمرین استقامتی، برای ایجاد مدل حیوانی دچار ایسکمی از تزریق داخل صفاتی ایزوپرترنول(Isoproterernol) به میزان ۸۵ میلی-گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن که دریک میلی-لیتر سالین نرمال حل شده بود در دو روز متوالی و با ۲۴ ساعت فاصله زمانی استفاده شد. مقدار دوز انتخابی برای تزریق براساس مطالعات قبلی و هم چنین براساس مطالعه پایلوت انجام گرفت. با استفاده از این روش ۲۴ ساعت بعد از دومین تزریق، ایسکمی در موش ها ایجاد گردید که جهت تایید آن، ازالکتروکاردیوگراف استفاده شد(۲۰).

نمونه گیری بافتی

ابتدا حیوانات پس از تزریق ترکیبی از کتامین به مقدار ۸۰ mg/kg و زایلازین به مقدار ۱۲ mg/kg به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند. پس از بیهوشی عمیق(عدم وجود رفلکس های پلک زدن و عقب کشیدن پا) حیوان بر روی صفحه جراحی مناسبی ثابت شد(۲۱،۲۲). پس از شکافتن ناحیه قفسه سینه، بافت قلب حیوان به دقت جدا شده و پس از شستشو با آب مقطر، بلافاصله توسط نیتروژن مایع منجمد شده و در داخل میکروتیوب قرارداده شد و در فریزر با دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد برای اندازه گیری میزان نشانگر های استرس اکسیداتیو که شامل آنزیم های SOD، CAT، GPX، MDA بودند، نگهداری گردید.

اندازه گیری نشانگرهای استرس اکسیداتیو

از کیت های استاندارد ELISA برای اندازه گیری میزان فعالیت سوپراکسید دیسموتاز(SOD)، کاتالاز(CAT) و گلوتاتیون پراکسیداز(GPX) به عنوان سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی در قلب استفاده شد[ZellBio GmbH، آلمان]. تمام مراحل اندازه گیری مطابق دستورالعمل کارخانه کیت انجام و فعالیت آنزیم به صورت واحد بر میلی گرم(U /ml) گزارش شد. مالون دی آلدئید عمده ترین محصول پراکسیداسیون لیپیدها است. بر این اساس، از روش دراپر و هارلی(Draper and Hadley) به عنوان پروتکل استاندارد برای تجزیه و تحلیل پراکسیداسیون لیپیدها با اندازه گیری مواد واکنش دهنده اسید تیوباربیتوریک در بافت همگن استفاده شد. میزان MDA به صورت نانومول بر میلی گرم پروتئین nmol / mg protein گزارش گردید.

روش آماری

www.SID.ir

Archive of SID

برای آنالیز داده ها، در بخش آمار توصیفی از شاخص پراکندگی انحراف معیار، میانگین و نمودار استفاده و در بخش آمار استنباطی برای تعیین نرمال بودن داده ها و همگنی واریانس ها به ترتیب از آزمون شاپیرو-ویلک(Shapiro-Wilks) و آزمون لون(Levene) استفاده گردید. اختلاف بین گروه ها به وسیله ی آزمون تحلیل واریانس یک طرفه(One Way ANOVA) به همراه آزمون تعقیبی توکی(Tukey) مورد بررسی قرار گرفت. تمام تحلیل های آماری به وسیله ی نرم-افزارSPSS-22 انجام گرفت و سطح معنی¬داری p≤۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

تحلیل داده‌ها در نمودار۱ نشان می‌دهد که میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در گروه دریافت کننده آسیب ایسکمی در مقایسه با گروهای کنترل و دریافت تمرین استقامتی به طور معنی‌داری(p<۰/۰۰۱) کاهش داشته است؛ اما ۸ هفته تمرین استقامی قبل از القای ایسکمی موجب افزایش فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز در مقایسه با گروه ایسکمی شد(p<۰/۰۰۱). فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در گروه دریافت کننده آسیب ایسکمی در مقایسه با گروه End EX به طور معنی‌داری کاهش یافت(p<۰/۰۰۱). درحالی که هشت هفته تمرین استقامتی قبل از القاء ایسکمی در مقایسه با گروه ISO به طور معنی‌داری(p<۰/۰۰۱) باعث افزایش فعالیت عملکردی این آنزیم شده است. هم چنین در گروه تمرین استقامتی فعالیت این آنزیم بالاتر از گروه کنترل بود(p<۰/۰۰۱)(نمودار ۲). نتایج نشان می دهد که القای ایسکمی منجر به کاهش فعالیت بافتی آنزیم کاتالاز در مقایسه با گروه ورزش شد(p<۰/۰۰۱). در حالی که تمرین استقامتی قبل از القای ایسکمی باعث افزایش چشم‌گیر فعالیت بافتی آنزیم کاتالاز در بافت قلب شد(p<۰/۰۱: نمودار۳). سطح MDA در گروه دریافت‌کننده ایسکمی در مقایسه با گروه کنترل(p<۰/۰۱) و ورزش(p<۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. این نتایج نشان داده که آسیب ایسکمی منجر به ایجاد فرآیند پر اکسیداسیون چربی‌ها شد. با وجود این، انجام تمرین استقامتی قبل از ایسکمی میزان این شاخص پر اکسیداسیون لیپیدی به‌طور معنی‌داری کاهش داد(p<۰/۰۱، نمودار۴)..

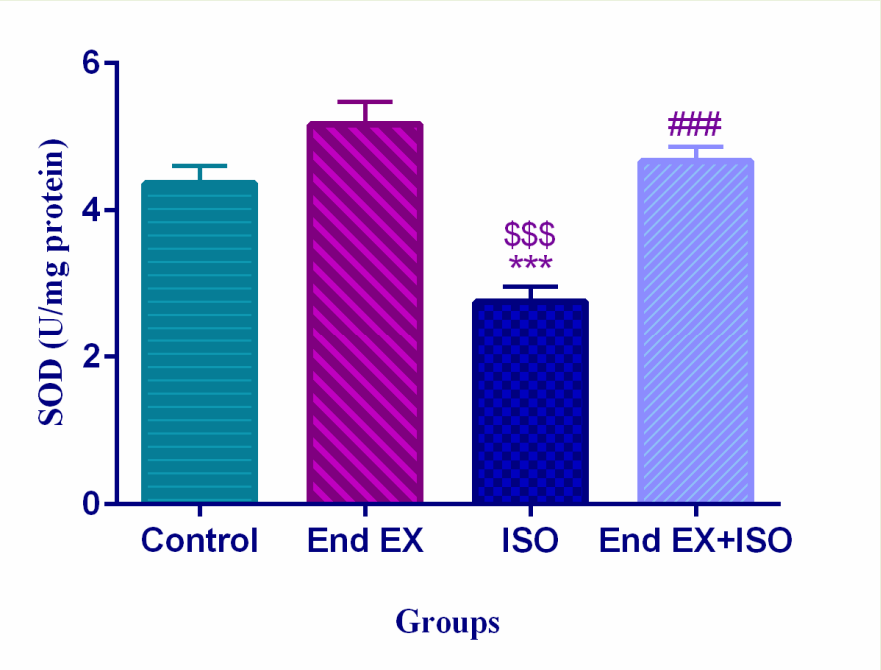
جدول ۱- تمرین استقامتی در گروه های مورد مطالعه

هفته	آشنایی	اول-دوم-سوم	چهارم-پنجم	ششم-هفتم-هشتم
سرعت(m/m)	۲۰-۳۰	۳۰	۳۰	۳۰
مدت (m)	۲۰-۴۰	۴۰	۶۰	۶۰
دوره‌ها (جلسه درهفته)	۳	۵	۵	۵
حداکثرسرعت‌هر۱۰دقیقه		۲۰s*۴۰m/m	۲۰s*۴۰m/m	۴۰s*۴۰m/m

سرعت (m/m): متر بر دقیقه، مدت (m): دقیقه

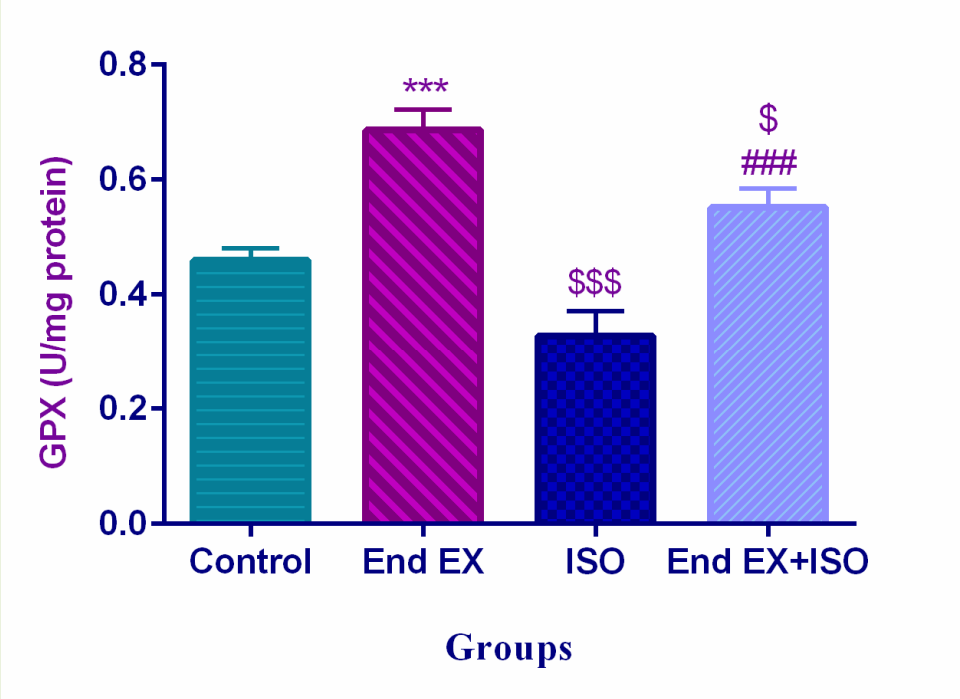
www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ۱- فعالیت آنزیم سوپراکسیددیسموتاز (SOD) .

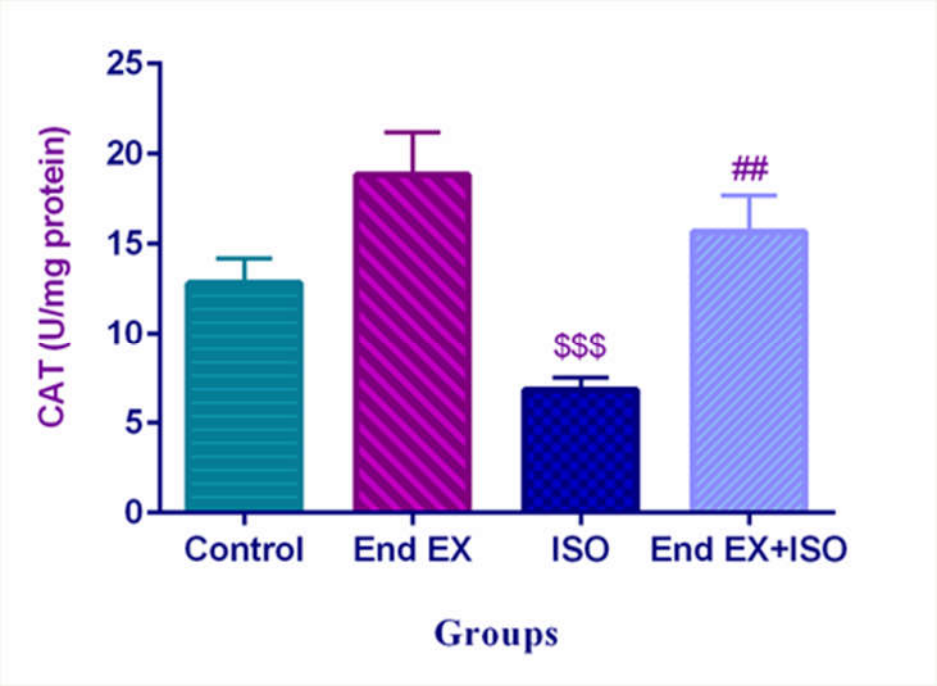
داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای معیار بیان‌شده است. تعداد موش صحرایی برای هر گروه ۶ سر. $p<۰/۰۰۱^{***}$ در مقایسه با گروه کنترل ، $p<۰/۰۰۱^{\$\$\$}$ در مقایسه با گروه End EX و $p<۰/۰۰۱^{\#\#\#}$ در مقایسه با گروه ISO. End EX: تمرین استقامتی و ISO: ایزوپرترنول



نمودار۲-فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (GPx).

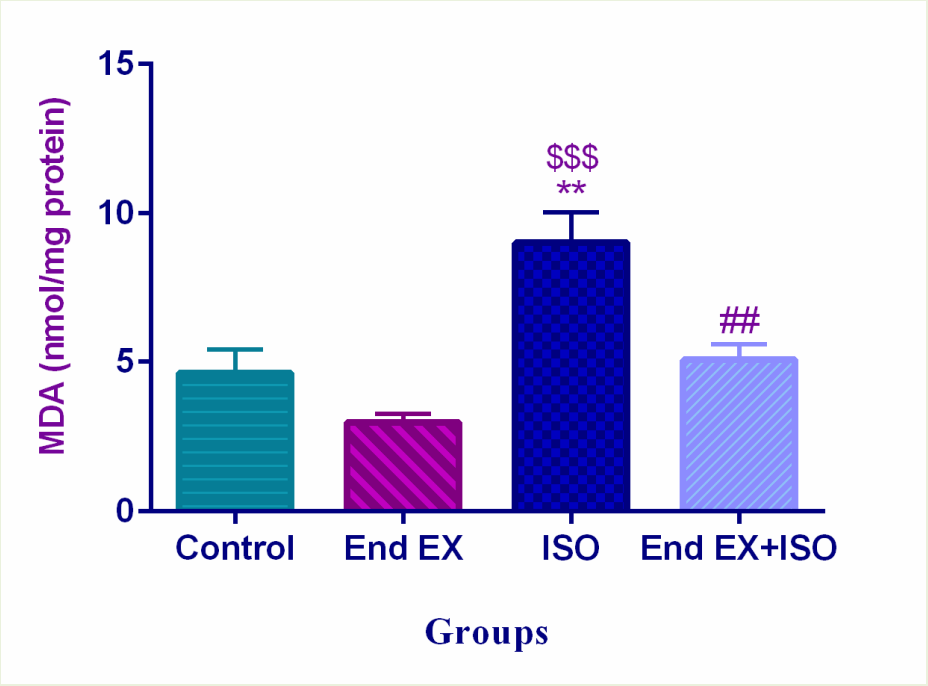
داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار بیان‌شده است. تعداد موش صحرایی برای هر گروه ۶ سر. $p<۰/۰۰۱^{***}$ در مقایسه با گروه کنترل ، $p<۰/۰۰۱^{\$\$\$}$ و $p<۰/۰۵^{\$}$ در مقایسه با گروه End EX و $p<۰/۰۰۱^{\#\#\#}$ در مقایسه با گروه ISO. End EX: تمرین استقامتی و ISO: ایزوپرترنول

www.SID.ir



نمودار۳-فعالیت کاتالاز (CAT):

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار بیان‌شده است. تعداد موش صحرایی برای هر گروه ۶ سر. $^{\$\$\$}p<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه End EX و $^{\#\#}p<۰/۰۱$ در مقایسه با گروه ISO. End EX: تمرین استقامتی و ISO: ایزوپرترنول.



نمودار٤- میزان مالون دی آلدئید (MDA)

داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار بیان‌شده است. تعداد موش صحرایی برای هر گروه ۶ سر. $^{**}p<۰/۰۱$ در مقایسه با گروه کنترل ، $^{\$\$\$}p<۰/۰۰۱$ و $^{\$}p<۰/۰۵$ در مقایسه با گروه End EX و $^{\#\#}p<۰/۰۱$ در مقایسه با گروه ISO. End EX: تمرین استقامتی و ISO: ایزوپرترنول.

www.SID.ir

Archive of SID

بحث و نتیجه¬گیری

ایسکمی با افزایش گونه های فعال اکسیژن و با تخلیه آنتی اکسیدان های طبیعی بدن باعث القای استرس اکسیداتیو می شود که در نتیجه ی آن آسیب میوکارد ایجاد می گردد. با این حال بدن مجهز به یک سیستم دفاعی ضد اکسایشی شامل آنزیم های کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز وگلوتاتیون پراکسیداز است(۲۳) که از تشکیل رادیکال های هیدروکسیل جلوگیری می-کنند(۲۴). در این پژوهش نشان داده شد که هشت هفته تمرین استقامتی قبل از ایسکمی می تواند میوکارد را در برابر آسیب استرس اکسیداتیو ناشی از رپرفیوژن محافظت کند. نتایج به دست آمده بیان‌گر آن است که ۸ هفته تمرین استقامتی فزاینده باعث افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز در بافت قلب به دنبال آسیب ایسکمی شد که با نتایج کاوازیس وهمکاران(۲۵) و یانگیل لی وهمکاران(۲۶) هم‌سو است. این پژوهش گران و هم چنین سایر مطالعات بیان داشتند که فعالیت و میزان پروتیین SOD در میوکارد موش های تمرین کرده بالاتر بوده است(۳۵-۲۷). ازطرف دیگرنتایج پژوهش حاضر با نتایج پترا و همکاران(۳۶) هم‌خوانی ندارد. بررسی آزمایشگاهی نشان می دهند که افزایش SOD، نقش بارزی در محافظت از قلب درطول فعالیت ورزشی دارد و افزایش فعالیت آنزیم SOD از آسیب ایسکمی جلوگیری می کند(۳۷). هم‌سو با پژوهش حاضر، یا ماشیتا و همکاران نیز گزارش کردند که جلوگیری از بیان SOD در طول فعالیت ورزشی به طور بارزی از تاثیر حفاظتی ورزش بر قلب در مقابل ایسکمی می کاهد و منجر به مرگ سلولی از طریق نکروز و آپوپتوز می شود(۳۸). هم‌چنین فریج وهمکاران درمطالعات خود بیان نمودند که افزایش SOD در طول فعالیت ورزشی از سکته قلبی متعاقب ایسکمی پیشگیری کرده و آسیب اکسیداتیو حاصل از ایسکمی راکه با افزایش میزان کلسیم و فعال سازی کالپین منجر به آسیب میوکارد می-شوند را تعدیل می کند(۳۹). درخصوص آنزیم GPX در نمونه های بافت قلبی، نتایج نشان داد که ۸ هفته تمرین استقامتی سبب افزایش معنی داری فعالیت آنزیم GPX نسبت به گروه های کنترل و ایزوپرترنول گردید. هم‌سو با نتایج پژوهش حاضر، لخی(Lekhi) وهمکاران نشان دادند که فعالیت ورزش هوازی موجب افزایش آنزیم کاتالاز و GPX می‌شود(۴۰). هم‌چنین استارنز(Starnes) و همکاران نشان دادند که در پاسخ به فعالیت ورزش استقامتی کوتاه مدت میزان فعالیت این آنزیم بیشتر می-شود(۴۱). اما این نتایج با نتایج پژوهش آگونوفسکی و همکاران و آکسوی و همکاران هم‌خوانی ندارد(۴۲،۴۳).آگونوفوسکی در تحقیق خود گزارش کرد که تمرینات منظم، باعث کاهش تولید گونه های اکسیژن فعال می شود که تاثیر کمتری بر فعالیت آنزیم کاتالاز می تواند داشته باشد. علت دیگر عدم هم‌خوانی می‌تواند مربوط به پایین بودن شدت تمرین در تحقیقات آگونوسکی وآکسوی باشد. از طرف دیگر این احتمال وجود دارد که انجام تمرینات منظم با شدت های کم، سبب ایجاد سازگاری در سیستم ضد اکسایشی بدن شود(۴۴،۴۵). از این رو می توان گفت که میزان طبیعی آنزیم های آنتی اکسیدانی سرم، پاسخ گوی مقابله با رادیکال های تولید شده در اثر تمرینات کم شدت بوده-اند که می تواند توجیه مناسبی برای عدم تغییر در فعالیت این آنزیم ها به حساب آید. اما افزایش در فعالیت کاتالاز پس از دوهفته تمرین استقامتی وپس از القای ایسکمی در گروه تمرین کرده در تحقیق حاضر می تواند دلیلی بر تجمع H_2O_2 باشد که به دنبال آن کاتالاز افزایش پیدا کرده است(۳۶،۴۴). هم چنین نتایج تحقیق حاضر در خصوص افزایش GPX پس از ۸ هفته تمرین استقامتی با نتایج مطالعات قبلی(۴۶،۴۷،۴۸)هم‌سواست اما با نتایج استارنز وهمکاران هم‌سو نیست(۴۱). مطالعات نشان می-

www.SID.ir

Archive of SID

دهند که تمرینات استقامتی باعث افزایش فعالیت آنزیم GPX و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی می شوند(۴۹). استارنز وهمکاران اقزایشی را در میزان فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز مشاهده نکردند به علاوه موران وهمکاران نیز نشان دادند که ۱۲هفته تمرین استقامتی نمی‌تواند میزان GPX را تعدیل کند(۵۰). علت نتایج متفاوت در میزان فعالیت این آنزیم در پاسخ به تمرینات استقامتی در پژوهش های مختلف می‌تواند به مدت، شدت و نوع بافتی که برای تحقیق به کار گرفته باشد(۵۰). به علاوه مطالعات ما نشان داد که سطوح MDA در موش های گروه ISO نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشته است اما در موش های گروه تمرین کرده ی ایسکمی شده نسبت به گروه کنترل بدون تغییر بوده است. این نتایج نشان می دهد که تمرین استقامتی از پراکسیداسیون لیپیدی به هنگام ایسکمی جلوگیری می کند. هم‌سو با تحقیق حاضر فریمن وهمکاران بیان داشتند که ورزش شنا در موش های صحرایی مبتلا به آنفارکتوس قلبی از بیان ژن‌های کدکننده ی سیتوکروم-C اکسیداز و پروتئین های متصل به اسید چرب می کاهد(۵۱). اکسیداسیون اسیدهای چرب غشایی، یک پارچگی و سیالیت غشای سلول را کاهش داده و مانع از عملکرد طبیعی سلول می-شود(۵۲). به هنگام ایسکمی عوامل گونه های اکسیژن فعال سریعاً در قلب افزایش می یابد و استرس اکسیداتیو حاصل از آن، واکنش های پراکسیداسیون لیپیدی را فعال ساخته که در نتیجه ی آن غشای سلول تخریب شده و موجب نکروز ومرگ سلولی می شود(۵۳). به عبارت دیگر افزایش میزان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی باعث افزایش حضور اسیدهای چرب در متابولیسم سلولی و مهار کونژوگاسیون اسیدهای چرب با کارنیتین گشته و بدین ترتیب با انتقال اسیدهای چرب به میتوکندری ها و اکسیداسیون آن ها، تولید رادیکال-های آزاد افزایش می یابد که با آسیب سلول‌های عضلانی قلب همراه است. با این وجود پیش شرط سازی با ورزش و مداخلات دارویی ممکن است که از طریق فعال سازی مسیرهای بقای سلولی و میانجی‌گرهای محافظ درون سلولی از شدت آسیب استرس اکسیداتیو بکاهد(۵۴،۵۵). فعالیت ورزشی منظم هوازی از طریق مکانیزم های مختلفی وبه وسیله ی پروتئین های تنظیم‌گر ca^{+2}، کانال های پتاسیم حساس به ATP ، پروتئین های شوک حرارتی و آنتی اکسیدان های اندوژنی موجب محافظت از قلب می شوند(۵۶). علاوه بر آن در سازگاری با تمرینات هوازی احتمال دارد که آنزیم های آنتی اکسیدانی در مقابل آسیب های استرس اکسیداتیو تنظیم مثبت گردند، هم چنین دفاع آنتی اکسیدانی در اثر پیش شرطی سازی ورزشی با روش های مختلف بیوشیمیایی و با سرکوب کاتالیکی گونه های اکسیژن واکنشی، با جلوگیری از آسیب اکسیدانی به وسیله ی چاپرون ها ، قلب را در مقابل ایسکمی محافظت می-کند(۵۶،۵۷). بنابراین فعالیت ورزش هوازی نوعاً به عنوان روش درمانی سالم وکم هزینه ای است که در پزشکی قلبی عروقی وپزشکی ورزشی مورد توجه بوده است و تاثیرات مثبت آن در آسیب ایسکمی-رپرفیوژن قلب گزارش شده است(۵۸). بر اساس یافته های این پژوهش تمرین استقامتی در برابر آسیب های ناشی از ایسکمی از طریق کاهش استرس اکسیداتیو مفید بوده است. یافته های این پژوهش پیشنهاد می کند که شاید بتوان از تمرین استقامتی برای پیشگیری از آسیب قلبی و حفاظت بافت قلب در مقابل استرس اکسیداتیو به دنبال ایسکمی استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان نامه آقای علی اجاقی دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزش است. بدین وسیله از تمام همکاران و کارشناسان مرکز تحقیقات کاربرد

www.SID.ir

Archive of SID

دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریزتشکر و قدر دانی می گردد.

منابع

1.Aksoy, Y., Yapanoğlu,T., Aksoy, H., Demircan, B., Oztaşan, N., Canakçi, E. (2006). Effects of endurance training on antioxidant defense mechanisms and lipid peroxidation in testis of rats. Arch Androl, 52(4); 319-23.

2.Brown, D.A., Chicco, A.J., Jew, K.N., Johnson, M.S., LynchJatson, P.A., Moore, R.L. (2005). Cardioprotection afforded by chronic exercise is mediated by the sarcolemmal and not the mitochondrial, isoform of the KATP channel in the rat. J. Physiol., 569; 913-924.

3.Brown, DA., Jew, KN., Sparagna, GC., Mush, TI., Moore, RL. (2003). Exercise training preserves coronary flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rat heart. J Appl Physiol., 95; 2510–8.

4.Badalzadeh, R., Tabatabaei, SM., Mohammadi, M., Khaki, A., Mohammadnezhad, D. (2017). Combined post conditioning with ischemia and cyclosporine-A restore oxidative stress and histopathological changes in reperfusion injury of diabetic myocardium. Iran J Basic Med Sci., 20(10); 1079-1087.

5.Badalzadeh, R., Mokhtari, B., Yavari, R. (2015). Contribution of apoptosis in myocardial reperfusion injury and loss of cardioprotection in diabetes mellitus. J Physiol Sci., 65(3); 201-215.

6.Chen, Z., Siu, B., Ho, YS., Vincent, R., Chua, CC., Hamdy, RC. (1998). Overexpression of Mn SOD protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in transgenic mice. J Mol Cell Cardiol., 30; 2281–2289.

7.Coombes, JS., Powers, SK., Hamilton, KL., Demirel, HA., Shanely, RA., Zergeroglu, MA. (2000). Improved cardiac performance after ischemia in aged rats supplemented with vitamin E and alpha-lipoic acid. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol., 279; R2149–R2155.

8.Chaves, E. A., Pereira-Junior, P. P., Fortunato, R. S., Masuda, M. O., Campos de Carvalho, A. C., Pires de Carvalho, D. (2006). Nandrolone decanoate impairs exercise-induced cardioprotection: Role of antioxidant enzymes. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 99; 223–230

9.Domenech, R., Macho, P., Schwarze, H., Sanchez, G. (2002). Exercise induces early and late myocardial preconditioning in dogs. Cardiovasc Res., 55; 561–6.

10. Doustar, y., Soufi, FG., Jafary, A., Saber, MM., Ghiassie, R. (2012). Role of four-week resistance exercise in preserving the heart against ischaemia-reperfusion-induced injury. Cardiovasc J Afr., 23; 451-455.

11. Demirel, HA., Powers, SK., Zergeroglu, MA. (2001). Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. J Appl Physiol., 91; 2205-

12. French, JP., Hamilton, KL., Quindry, JC., Lee, Y., Upchurch, PA. (2008). Powers SK. Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain. FASEB J., 22; 2862–2871.

13. Freimann, S., Scheinowitz, M., Yekutieli, D., Feinberg, MS., Eldar, M., Kessler-Icekson, G. (2005). Prior exercise training improves the outcome of acute myocardial infarction in the rat. Heart structure, function, and gene expression. J Am Coll Cardiol., 45(6);931-938.

14. Grans, CF., Feriani, DJ., Abssamra, ME., Rocha, LY., Carrozzi, NM., Mostarda, C. (2014). Resistance training after my ocardial infarction in rats: its role on cardiac and autonomic function. Arq Bras Cardiol., 103; 60–68.

15. Gaziano, T.A. (2008). Economic burden and the cost-effectiveness of treatment of cardiovascular disease in Africa. Heart., 94(2); 140-144.

16. Gomes, EC., Silva, AN., de Oliveira, MR. (2012). Oxidants, antioxidants, and the beneficial roles of exercise-induced production of reactive species. Oxid Med Cell Longev, 2012;756132.

17 . Hamilton, KL., Staib, JL., Phillips, T. (2003). Exercise, antioxidants, and HSP72: protection against myocardial ischemia/reperfusion. Free Radic Biol Med., 34; 800-9.

18 . Hamilton, KL., Quindry, JC., French, JP. (2004). MnSOD antisense treatment and exercise-induced protection against arrhythmias. Free Radic Biol Med., 37; 1360-8.

www.SID.ir

Archive of SID

19 .Hamilton, KL., Powers, SK., Sugiura, T. (2001). Short-term exercise training can improve myocardial tolerance to I/R without elevation in heat shock proteins. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 281; H1346-52.

20. Hausenloy, DJ., Yellon, DM. (2013). Myocardial ischemiare perfusion injury: a neglected therapeutic target. J Clin Invest., 123(1); 92-100.

21. Hamilton, K. L., Staib, J. L., Phillips, T., Hess, A., Lennon, S. L., Powers, S. K. (2003). Exercise, antioxidants, and HSP72: Protection against myocardial ischemia/reperfusion. Free Radical Biology and Medicine, 34; 800–809.

22. John, C. (2013). Exercise and cardiac preconditioning against ischemia reperfusion injury. Current Cardiology Reviews, 9; 220-229.

23. Jerzy, A. (2016). Endurance training increases the efficiency of rat skeletal muscle mitochondria. Pflugers Arch - Eur J Physiol., 468; 1709–1724.

24. Kavazis, AN., Alvarez, S., Talbert, E., Lee, Y., Powers, SK. (2009). Exercise training induces a cardioprotective phenotype and alterations in cardiac subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondrial proteins. Am J Physiol Heart Circ Physiol., 297(1); H144-H152.

25. Kloner, RA., Simkhovich, BZ. (2005). Benefit of an exercise program before myocardial infarction. J Am Coll Cardiol., 45(6); 939-940.

26. Kloner, RA., Simkhovich, BZ. (2005). Benefit of an exercise program before myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 45(6); 939-940.

27. Lee, I.M., Hsieh, C., Paffenbarger. R. (1995). Exercise intensity and longevity in men. The harvard alumni health study. JAMA., 273;11791184.

28. Lichan, T. (2015). Exercise training protects against acute myocardial infarction via improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis. Cell Physiol Biochem. 37; 162-175.

29. Lee, Y., Gustafsson, AB. (2009). Role of apoptosis in cardiovascular disease. Apoptosis, 14(4); 536-548.

30. Lennon, SL., Quindry, J., Hamilton, KL. (2004). Loss of exercise induced cardio protection after cessation of exercise. J Appl Physiol. 96; 1299-305.

31. Lennon, SL., Quindry, JC., French, JP. (2004). Exercise and myocardial tolerance to ischaemia-reperfusion. Acta Physiol Scand., 182; 161-69.

32. Lekhi, C., Gupta, PH., Singh, B. (2007). Influence of exercise on oxidant stress products in elite Indian cyclists. Br J Sports Med., 41(10); 691-3.

33. Lee, Y., Min, K., Talbert, EE. (2012). Exercise protects cardiac mitochondria against ischemia-reperfusion injury. Med Sci Sports Exerc., 44(3); 397-405.

34. Moran, M., Delgado, J., Gonzalez, B., Manso, R., Megias, A. (2004). Responses of rat myocardial antioxidant defences and heat shock protein HSP72 induced by 12 and 24-week treadmill training. Acta Physiol Scand., 180(2); 157-166.

35. Masprzy, K., Wudarczyk, B., Czyz, R., Szarpak, L., Jankowska-Polanska, B. (2018). Ischemic heart disease definition, epidemiology, pathogenesis, risk factors and treatment. Post N Med, (6); 358-360.

36. Moens, AL., Chaeys, MJ., Timmermans, JP., Vrints, CJ. (2005). Myocardial ischemia reperfusion injury, a clinical view on a complex patho physioligical process. Internatioanl Journal of Cardiology., 100; 179-190.

37. Merboven, V., Cuypers, A., Deluyker, D., Lambrichts, I., Bert O. (2019). High intensity training improves cardiac function in healthy rats. Scientific Reports., 9; 5612.

38. Ogonovszky, H., Sasvári, M., Dosek, A., Berkes, I., Kaneko, T., Tahara, S. (2005). The effects of moderate, strenuous and overtraining on oxidative stress markers and DNA repair in rat liver. Can J Appl Physiol., 30(2); 186-95.

39. Peer, PA., Trivedi, PC., Nigade, PB., Ghaisas, MM., Deshpande, A.D. (2008). Cardio protective effect of *Azadirachta indica* A. Juss on isoprenaline induced myocardial infarction in rats. International Journal of Cardiology, 126; 123-126.

40. Panda, VS., Naik, S. R. (2008). Cardio protective activity of *Ginkgo biloba* Phytosomes in isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats: a biochemical and histo archi tectural evaluation. Experimental and Toxicologic Pathology, 60(4); 397–404.

41. Patel, V., Upaganlawar, A., Zalawadia, R. (2010). Cardioprotective effect of melatonin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats: A biochemical, electrocardiographic and histoarchitectural

www.SID.ir

Archive of SID

evaluation. Eur J Pharmacol, 644(1-3); 160-168.

42. Petra, A. (2017). Myocardial ischemic tolerance in rats subjected to endurance exercise training during adaptation to chronic hypoxia. J Appl Physiol, 122; 1452–1461.

43. Powers, SK., Quindry, J. C., Kavazis, A. N. (2008). Exercise-induced cardio protection against myocardial ischemia reperfusion injury. Free Radical Biology and Medicine, 44; 193–201.

44. Powers, SK., Demirel, HA., Vincent, HK. (1998). Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. Am J Physiol., 275; 1468-77.

45. Quindry, JC., Hamilton, KL. (2013). Exercise and cardiac preconditioning against ischemia reperfusion injury. Curr Cardiol Rev., 9(3); 220-229.

46. Quindry, JC., Hamilton, KL., French, JP. (2007). Exercise-induced HSP72 elevation and cardioprotection against infarct and apoptosis. J Appl Physiol, 103; 1056-62.

47. Quindry, JC., Schreiber, L., Hosick, P. (2010). Mitochondrial KATP channel inhibition blunts arrhythmia protection in ischemic exercised hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol., 299; H175-83.

48. Roberta, A., Gottlieb, MD. (2011). Cell death pathways in acute ischemia/reperfusion injury. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 16(3-4); 233-238.

49. Radak, Z., Zhao, Z., Koltai, E., Ohno, H., Atalay, M. (2013). Oxygen consumption and usage during physical exercise: the balance between oxidative stress and ROS-dependent adaptive signaling. Antioxid Redox Signal. 18(10); 1208-1246.

50. Robert, A., Kloner, B.Z. (2005). Benefit of an exercise program before myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, 45(6); 2004.12.022

.

51. Rodrigues, F., Feriani, DJ., Barboza, CA., Abssamra, ME., Rocha, LY., Carrozi, NM. (2014). De Cardioprotection afforded by exercise training prior to myocardial infarction is associated with autonomic function improvement. BMC Cardiovasc Disord., 14; 84.

52. Shortreed, S. M., Peeters, A., Forbes, A. B. (2013). Estimating the effect of long-term physical activity on cardiovascular disease and mortality: evidence from the framing ham heart study. Heart, 99., 649–654.

53. Sen, C., Packer, L., Hänninen, O. (2000). Hand book of Oxidants and antioxidants in exercise. 1 st ed. Amsterdam: Elsevier Science., 177-94.

54. Starnes, JW., Barnes, BD., Olsen, ME. (2007). Exercise training decreases rat heart mitochondria free radical generation but does not prevent Ca2+-induced dysfunction. J Appl Physiol., 102(5); 1793-1798.

55. Tong, TK., Lin, H., Lippi, G., Nie, J., Tian, Y. (2012). Serum oxidant and antioxidant status in adolescents undergoing professional endurance sports training. Oxid Med Cell Longev. 20(2); 239-251.

56. Valko, M., Klaudia J., Rhodes, Ch.J. (2016). Redox and non redox metal induced formation of free radicals and their role in human disease. Archives of Toxicology, 90(1); 1-37.

57. Yancy, WC., Jessup, M., Bozkurt, B. (2013). ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the american college of cardiology foundation american heart association task force on practice guidelines. Circulation, 128(16); 1810–1852 .

58. Zhou, R., Xu, Q., Zheng, P., Yan, L., Zheng, J., Dai, G. (2008). Cardio protective effect of fluvastatin on iso proterenol induced myocardial infarction in rat. European Journal of Pharmacology, 586; 244-250.

www.SID.ir

Archive of SID

The effect of Endurance Training on Oxidative Stress Induced by Ischemia in Male Rat Heart

A.Ojaghi[1], **F. Ghazalian[1]**, T. Vahdatpour[2], H. Abednazari[1], R. Badalzadeh[4]

1.Department of Physical Education & Sports Science, Islamic Azad University, research &Science Branch, Tehran, Iran.

2.Department of veterinary, Islamic Azad University, Shabestar Branch, Shabestar, Iran.**phghazalian@gmail.com.**

3.Department of Physiology, Faculty of medicine, Tabriz Medical Science, Tabriz, Iran.

4.Department of Physical Education & Sports Science, Islamic Azad University, Research & Science Branch, Tehran, Iran.

Received:2020.1.11 **Accepted: 2021.20.5**

Abstract

Inroduction & Objective: Regular exercise reduces the incidence of cardiovascular diseases. In this context, choosing the type and intensity of training as a suitable model for further effectiveness is essential. The aim of this study was to investigate the effect of 8 weeks of endurance training on oxidative stress induced by ischemia in male rats.

Materials and Methods: In this study, thirty two male Wistar rats in the weight range of 220± 20g were used. After one week of adaptation to the new environment, mice were randomly divided into four groups (n=8): 1- Control group, 2- Isoproterenol group (ISO), 3- Endurance exercise group (EnEx) 4- Endurance exercise group + Isoproterenol (EnEx + ISO). EnEx and EnEx + ISO groups were undergoing endurance training for 8 weeks. At the end of the eighth week of training, Isoproterenol (85 mg / kg) was administered intraperitoneally for 2 consecutive days. Then, the activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPX), catalase (CAT) and malondialdehyde (MDA) were measured with special kits.

Results: Results showed that cardiac ischemia significantly decreased antioxidant enzymes and increased lipid peroxidation (MDA) as compared to control and exercise groups, while eight weeks of endurance training before ischemia increased antioxidant enzymes activity and decreased the level of MDA in comparison to ischemia group.

Conclusion: The results of this study showed that endurance training can have a therapeutic effect against ischemia-related injuries by reducing oxidative stress and diminish ischemic heart disorders.

Keywords: Heart; Ischemia; Endurce Exercise; Oxidative Stress; Isoproterenol.

www.SID.ir