مطالعه اثر ورزش منظم هوازی بر مقادیر سرمی تروپونین قلبی I، عامل نکروز توموری آلفا و میزان وقوع آپوپتوز در آسیب ایسکمی-بازخونرسانی قلب موش صحرایی

یوسف دوستار

دانشیار گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.
*نویسنده مسئول مکاتبات: vetdoustar@yahoo.com
(دریافت مقاله: ۹۵/۱۰/۲۰ پذیرش نهایی: ۹۶/۲/۲۰)

چکیده

فرآیند بازگرداندن جریان خون به عضله قلب ایسکمیک، می‌تواند به‌شکل متناقضی موجب القاء آسیب در میوکارد شود. تروپونین قلبی I (cTnI) و عامل نکروز توموری آلفا (TNF-α) شاخص‌های بیوشیمیایی مهم آسیب بافت قلب می‌باشند. هدف این مطالعه ارزیابی اثرات ورزش هوازی کوتاه‌مدت و درازمدت منظم فزاینده بر مقادیر سرمی cTnI و TNF-α در آسیب ایسکمی-بازخونرسانی (I/R) قلب موش صحرایی می‌باشد. بدین منظور، ٤٠ سر موش صحرایی نر ویستار به‌طور تصادفی به چهار گروه برابر شامل گروه‌های شاهد، I/R، I/R با دو هفته ورزش هوازی و I/R با هشت هفته ورزش منظم و فزاینده هوازی، تقسیم شدند. تمرین هوازی، هفته‌ای پنج جلسه دویدن روی تریدمیل با سرعت ۲۵-۱۰ متر/دقیقه به مدت ۳۰-۱۰ دقیقه با شیب ۵ درجه انجام شد. برای ایجاد I/R، رگ کرونری چپ پائین‌رو توسط کلمپ مسدود و بعد از ۳۰ دقیقه کلمپ‌ها باز و به مدت ۲ ساعت خونرسانی مجدداً برقرار گردید. در نهایت موش‌ها پس از خون‌گیری از سینوس پشت کره چشم جهت سنجش cTnI و TNF-α سرم آسان‌کُشی شدند. از قلب موش‌ها برش‌های بافتی با رنگ‌آمیزی تانل تهیه شد. ورزش منظم هوازی درازمدت مقادیر سرمی cTnI و TNF-α را که در اثر I/R افزایش یافته بودند، به‌طور معنی‌داری ($p<۰/۰۵$) کاهش داد. در آسیب‌شناسی بافتی، تعداد سلول‌های آپوپتوتیک عضله قلب گروه I/R در مقایسه با گروه شاهد به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($p<۰/۰۱$). ورزش هوازی منظم و فزاینده درازمدت، تعداد سلول‌های آپوپتوتیک را به‌طور معنی‌داری کاهش داد ($p<۰/۰۵$). نتایج نشان داد ورزش منظم و فزاینده هوازی درازمدت، قلب موش‌های صحرایی را از آسیب ایسکمی-خونرسانی مجدد محافظت می‌کند.

کلیدواژه‌ها: قلب، ایسکمی-بازخونرسانی، ورزش هوازی، تروپونین قلبی I، عامل نکروز توموری آلفا، آپوپتوز، موش صحرایی.

مقدمه

به‌دنبال انسداد یکی از شریان‌های بزرگ کرونری، بافت قلب دچار ایسکمی (قطع جریان خون به بافت قلب) شده و آسیب ایسکمیک و انفارکتوس قلبی ایجاد می‌شود (Ferdinandy *et al*., 2007). بعد از انفارکتوس حاد میوکارد، خونرسانی مجدد فوری و موفق به محل آسیب توسط داروهای ترومبولیتیک یا انجام مداخله کرونری اولیه، موثرترین استراتژی برای کاهش اندازه انفارکت میوکاردی و بهبود نتایج بالینی است (Foadoddini *et al*., 2014). با این‌حال، فرایند بازگرداندن جریان خون به میوکارد ایسکمیک، می‌تواند موجب القای آسیب بیشتر شود. این پدیده که آسیب ناشی از خونرسانی مجدد میوکارد نامیده می‌شود، به شکل متناقضی، اثرات سودمند خونرسانی مجدد میوکارد را کاهش می‌دهد. به‌عبارتی دیگر، این موضوع زمانی بغرنج‌تر می‌شود که بدانیم خونرسانی مجدد، اگرچه برای زنده ماندن بافت ایسکمیک لازم است، در ایجاد آسیب مضاعف بافت سهیم خواهد بود (Foadoddini *et al*., 2011).

مطالعات نشان‌داده است که آسیب ایسکمی-بازخونرسانی به میوکارد از طریق تولید رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود (van Dijk *et al*., 2009). رادیکال‌های آزاد می‌توانند از طریق آسیب رساندن به لیزوزوم‌ها منجر به فعال‌سازی آنزیم‌های غیرفعال شده و در نهایت منجر به سستی و شکستن پیوندهای هیدروژنی در غشاء سلول می‌شوند. با شکستن پیوند بین مولکول‌های غشاء، آنزیم‌های متصل به آن نیز متعاقباً از کار افتاده و فعالیت سلول دچار اختلال می‌شود. همچنین آسیب به DNA باعث مرگ سلولی هم از طریق آپوپتوز و هم از طریق نکروز می‌شود (van Dijk *et al*., 2009).

با اینکه مکانیسم‌های دقیق این آسیب معلوم نشده‌اند، ولی یکی از دلایل ایجاد آسیب ایسکمی-بازخونرسانی این است که خونرسانی مجدد سبب تشدید جذب موضعی سلول‌های التهابی می‌گردد که این سلول‌ها مقادیر زیادی از ریشه‌های فعال اکسیژن (reactive oxygen specises; ROS) مانند آنیون سوپراکسید و پراکسید هیدروژن، سیتوکائین‌های التهابی و آنزیم‌هایی مانند میلوپراکسیداز، الاستاز و پروتئازها را رها می‌کنند و سبب پیشبرد روند تخریب غشاء و آزاد شدن اجزاء داخل سلولی و نفوذپذیری میتوکندریایی می‌شوند. افزایش نفوذپذیری میتوکندری‌ها و تشکیل سوراخ‌هایی در غشاء میتوکندری سبب کاهش پتانسیل غشاء و همچنین کاهش تولید ATP و تورم میتوکندری می‌گردد. افزایش نفوذپذیری غشاهای خارجی میتوکندری سبب آغاز آسیب سلولی می‌گردد (Gottlieb, 2003). تولید گونه‌های فعال اکسیژن طی خونرسانی مجدد باعث اثرات سیتوتوکسیک متعددی از قبیل آسیب DNA، اکسیداسیون پروتئین‌ها، پراکسیداسیون لیپیدها و القاء آپوپتوز می‌شوند (Moens *et al*., 2005).

به‌علت شیوع گسترده و جهانی بیماری‌های عروق کرونر و آسیب میوکارد به‌دلیل صدمات ناشی از خونرسانی مجدد به ناحیه دچار ایسکمی، فراهم کردن راهکاری جهت محافظت قلب از آسیب ناشی از این پدیده، مهم و حیاتی می‌باشد. محققین در صدد هستند تا با مداخلات مختلف دارویی و ورزشی از بروز استرس اکسیداتیو و آسیب‌های مربوط به آن در روند

ایسکمی-بازخونرسانی به میوکارد جلوگیری کرده و یا آن را به حداقل برسانند (Bezzerides and Rosenzweig, 2011).

با توجه به این مهم، شیوه‌های گوناگونی جهت محافظت قلب از این آسیب‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است و در این رابطه تنها شیوه عملی و پایدار که قادر به محافظت از قلب بوده انجام دوره‌های منظم ورزش می‌باشد (Bayat *et al*., 2012).

ورزش منظم به عنوان یک برنامه درمانی اصلی در مداوا و پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی مطرح بوده و منجر به کاهش عوارض ناشی از این بیماری‌ها می‌گردد (Ignarro *et al*., 2007). تمرینات منظم هوازی عملکرد میتوکندریایی را با کاهش سطوح گونه‌های فعال اکسیژن تقویت می‌کند (Tofighi *et al*., 2015). همچنین نشان داده شده است که تمرین ورزشی وقوع آپوپتوز را توأم با بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن قلبی کاهش می‌دهد (Linke *et al*., 2005). در حال حاضر در مورد مکانیسم‌های اختصاصی مسئول محافظت قلب ناشی از ورزش در برابر آسیب ایسکمی-بازخونرسانی اختلاف نظرهایی وجود دارد. با این وجود مکانیسم‌های زیادی مورد مطالعه قرار گرفته است.

گزارش شده است که تنها یک دوره از تمرین ورزشی میوکارد را در برابر آسیب ایسکمی-بازخونرسانی محافظت می‌کند (Brown *et al*., 2005a). مطالعات اپیدمیولوژیک در انسان نشان داده است که ورزش، خطر مرگ ناشی از آسیب میوکارد به‌دلیل بازخونرسانی متعاقب ایسکمی را کاهش می‌دهد (Brown and Moor, 2007). همچنین در مطالعه روی حیوانات آزمایشگاهی نیز انجام دوره‌های منظم ورزش هوازی مانند دویدن یا شنا کردن قلب را از آسیب ناشی از ایسکمی-بازخونرسانی محافظت می‌کند (Powers *et al*., 2008).

در مطالعه‌ای که توسط براون و همکاران در سال ۲۰۰۵ انجام گردیده، مشخص شده است که ورزش کوتاه مدت در موش‌های صحرایی شدت آسیب میوکارد را در ایسکمی-بازخونرسانی قلب کاهش می‌دهد (Brown *et al*., 2005b). همچنین چیکو و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که ورزش کوتاه مدت ۵ روزه اندازه ناحیه انفارکت میوکارد را طی پروتکل ایسکمی-بازخونرسانی در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد (Chicco *et al*., 2007).

با وجود اینکه مدارک متقاعدکننده نشان می‌دهند ورزش‌های منظم هوازی اثرات محافظتی بر قلب دارند، لکن انتخاب مدلی که شامل فاکتورهای شدت، مدت، فرکانس و نوع تمرین است و بتوان در شرایط واقعی از آن تقلید کرد، هنوز مورد بحث باقی مانده است. به‌هر حال، اثرات ورزش‌های وابسته به زمان هوازی به‌صورت منظم و فزاینده بر آسیب ایسکمی-بازخونرسانی قلب معلوم نیست و تاکنون مطالعه‌ای راجع به تاثیر محافظتی ورزش‌های منظم هوازی کوتاه مدت و بلند مدت منظم و فزاینده بر آسیب ایسکمی-بازخونرسانی قلب به‌طور مقایسه‌ای منتشر نشده است. هدف از مطالعه حاضر بررسی مقایسه‌ای تاثیر ورزش منظم هوازی کوتاه مدت و بلند مدت منظم و فزاینده بر آسیب ناشی از ایسکمی-بازخونرسانی در قلب از طریق سنجش تروپونین قلبی I (cTnI) و عامل نکروز

توموری آلفا (TNF-α) بافت قلب و میزان وقوع آپوپتوز در سلول‌های میوکارد می‌باشد.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی آزمایشگاهی بوده و در سال ۱۳۹۵ در مرکز تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی تبریز انجام شد. در این مطالعه کلیه ملاحظات اخلاقی و دستورالعمل‌های کار روی حیوانات آزمایشگاهی مورد تائید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی بود.

طرح آزمایش: برای انجام این مطالعه، از تعداد ٤٠ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵±۲۰۰ گرم و در محدوده سنی ۱۰ هفته استفاده شد. شرایط تغذیه و نگه‌داری برای تمام گروه‌ها یکسان و به صورت ۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی و دمای ۲±۲۱ درجه سانتی‌گراد بود. جیره غذایی یکسان و آب نیز به‌طور آزاد در دسترس قرار گرفته و پس از یک هفته سازگاری به شرایط جدید، آزمایش شروع شد. موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه برابر شامل: ۱- گروه شاهد که در مورد موش‌های این گروه هیچ‌گونه مداخله ورزشی و دستکاری قلب انجام نشد، ۲- گروه I/R که موش‌های این گروه در پایان دوره هشت هفته‌ای مطالعه، مورد عمل جراحی و تحمل ۳۰ دقیقه ایسکمی و در پی آن ۲ ساعت خونرسانی مجدد قلب قرار گرفتند، ۳- گروه I/R دو هفته ورزش هوازی‌کرده، که موش‌های این گروه دو هفته آخر از هشت هفته طول مدت مطالعه را متحمل ورزش هوازی شدند و در نهایت همانند گروه I/R تحت ۳۰ دقیقه ایسکمی و در پی آن ۲ ساعت خونرسانی مجدد قلب قرار گرفتند و ٤- گروه I/R هشت هفته ورزش هوازی‌کرده، که موش‌های این گروه هشت هفته طول مدت مطالعه را متحمل ورزش هوازی منظم و فزاینده شدند و در نهایت همانند گروه I/R تحت ۳۰ دقیقه ایسکمی و در پی آن ۲ ساعت خونرسانی مجدد قلب قرار گرفتند.

الگوی تمرین: تمرین هوازی، به‌صورت هفته‌ای پنج جلسه دویدن روی تریدمیل (BIOSEB Treadmill, USA) با سرعت ۱۰ تا ۲۵ متر در دقیقه و شیب ۵ درجه اجرا شد. در آغاز موش‌ها به مدت یک هفته به محیط و شرایط دستگاه تریدمیل عادت داده شدند. به این ترتیب که، در دو جلسه اول به مدت ۱۰ دقیقه فقط در داخل دستگاه تریدمیل قرار گرفتند و در سه جلسه بعدی شروع تدریجی فعالیت با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه انجام شد. در دو هفته اول تمرین، موش‌ها با سرعت ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه شروع به دویدن کردند. سپس در هر دو هفته به سرعت و مدت دویدن افزوده شد تا اینکه در دو هفته آخر سرعت فعالیت به ۲۵ متر در دقیقه و مدت آن به ۳۰ دقیقه رسید. شیب دستگاه تریدمیل از ابتدا تا انتهای دوره تمرین روی ۵ درجه ثابت ماند (جدول ۱). برای هرجلسه تمرین، ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه و به همان ترتیب سرد کردن در نظر گرفته شد. این الگو بر اساس اصول علمی انجمن ACSM (American College of Sport Medicine) تنظیم گردید (Thompson, 2010).

جدول ۱- الگوی تمرین منظم هوازی موش‌های صحرایی مورد مطالعه

شدت تمرین	هفته				
	عادت	اول و دوم	سوم و چهارم	پنجم و ششم	هفتم و هشتم
سرعت (متر در دقیقه)	۱۰-۵	۱۰	۱۵	۲۰	۲۵
مدت (دقیقه)	۱۰	۱۵	۲۰	۲۵	۳۰
شیب (درصد)	۵	۵	۵	۵	۵

القاء آسیب ایسکمی-بازخونرسانی: جهت کنترل و جلوگیری از آثار حاد تمرین، ٤٨ ساعت پس از اجرای آخرین تمرین عملیات ایجاد آسیب ایسکمی-بازخونرسانی انجام شد. موش‌های تحت عمل به مدت ۲ ساعت پرهیز غذایی کامل داده شد. برای ایجاد بیهوشی از کتامین ۱۰ درصد (Alfasan, Woerden, Holland) به میزان ۵۰ mg/kg و زایلازین ۲ درصد (Alfasan, Woerden, Holland) به میزان ۵ mg/kg به صورت تزریق داخل صفاقی استفاده شد. حیوانات طبق روش براون و همکاران جراحی شدند (Brown *et al.*, 2003). بعد از ۱۰ دقیقه تثبیت، برای ایجاد ایسکمی رگ کرونری چپ پائین رو با استفاده از گیره (clamp) مسدود گردید. بعد از ۳۰ دقیقه گیره‌ها برداشته شده و به مدت ۲ ساعت خونرسانی مجدد در ناحیه ایسکمیک برقرار گردید.

آزمایش‌های بیوشیمیایی: پس از انجام عملیات القاء ایسکمی-بازخونرسانی، نمونه خون جهت اندازه‌گیری مقادیر سرمی تروپونین قلبی I (cTnI) به‌عنوان بیومارکر قلبی و عامل نکروز توموری آلفا (TNF-α)، از سینوس پشت کره چشم (Retro-orbital plexus) موش‌ها اخذ گردید. نمونه‌های خون با سرعت ٤٠٠٠ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ و سرم آنها جدا شد. در نمونه‌های سرمی مقادیر cTnI با کیت الایزا (JAJ International Inc., USA) و مقادیر TNF-α توسط کیت الایزا (Assaypro, USA) اندازه‌گیری شد.

آسیب‌شناسی بافتی: همه موش‌ها هم‌زمان با ایجاد دررفتگی در مهره‌های گردن (cervical dislocation) آسان‌کشی شده و قلب آنها جدا گردید. از قلب موش‌ها که در فرمالین بافری ۱۰ درصد پایدار شده بود، به روش رایج قالب‌های پارافینی آماده و برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرون برای اجرای رنگ آمیزی اختصاصی تانل (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP nick-end labeling; TUNEL) تهیه گردید. مشاهدات میکروسکوپی جهت شمارش سلول‌های آپوپتوتیک، با بزرگنمایی ٤٠× و در ۵ میدان میکروسکوپی از هر برش به‌طور تصادفی، با میکروسکوپ نوری مدل Nikon (ECLIPSE E200، ساخت کشور ژاپن) انجام شد. تعداد سلول‌های آپوپتوتیک مشخص و میانگین آنها به‌صورت نسبت سلول‌های آپوپتوتیک به کل سلول‌های شمارش شده بیان شد.

تشخیص سلول‌های آپوپتوتیک با استفاده از تکنیک اختصاصی TUNEL و بر اساس دستورالعمل کیت تانل(Insitu cell death detection kit, POD، کمپانی Roche، ساخت کشور آلمان) انجام پذیرفت. به‌طور خلاصه، برش‌ها پارافین‌زدایی و آبگیری شده سپس در

آب مقطر شستشو داده شدند. بافت‌ها به‌مدت ۱۵ دقیقه و در دمای اتاق با ۲۰ گرم/میلی‌لیتر پروتئین‌کیناز K (Boehringer Mannheim, Mannheim, Germany) مجاور گردیدند. فعالیت پراکسیداز آندوژن نیز با انکوباسیون آن در ۳ میلی‌لیتر/لیتر هیدروژن پروکسید/متانول، به‌مدت ۳۰ دقیقه و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد بلوکه گردید. برش‌ها با دِاُکسی نوکلئوتیدیل ترانسفراز انتهایی (Terminal deoxynucleotidyl transferase) به مدت ٦۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شده، سپس dUTP (Deoxyuridine triphosphate) کونژوگه شده با دی‌اکسیژنین، به انتهاهای 3-OH مولکول DNA فراگمانته افزوده شد. از آنتی‌بادی آنتی-دی‌اکسیژنین پراکسیداز برای تشخیص نوکلئوتیدهای نشاندار استفاده شد. برش‌ها توسط DAB (Diaminobenzidine) رنگ‌آمیزی شده و برای رنگ‌آمیزی زمینه نیز از هماتوکسیلین استفاده شد.

تحلیل آماری داده‌ها: برای تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS-22 استفاده شد. داده‌های به‌دست آمده کمّی، به‌صورت میانگین±انحراف معیار (mean±SD) ارائه و اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (tukey) مورد بررسی قرار گرفت. اختلافات در سطح $p<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شدند.

یافته‌ها

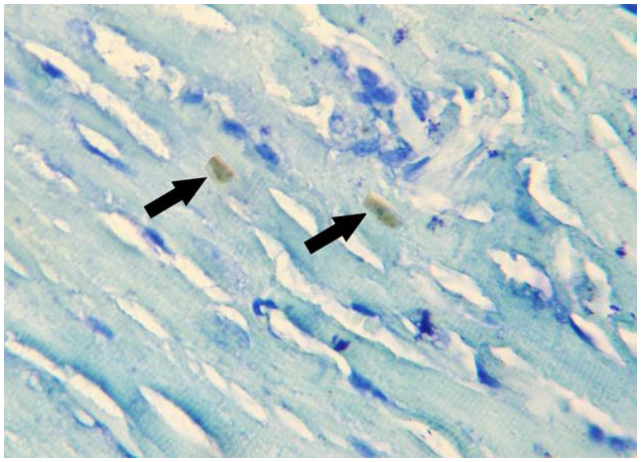
تاثیر ورزش هوازی بر مقادیر سرمی تروپونین قلبی I (cTnI) و عامل نکروز تومووری آلفا (TNF-α) و همچنین شدت وقوع آپوپتوز در سلول‌های میوکارد، در آسیب ایسکمی-بازخونرسانی قلب موش‌های صحرایی مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است. در گروه I/R افزایش معنی‌داری در مقادیر سرمی cTnI و TNF-α در مقایسه با گروه شاهد ایجاد شد ($p<۰/۰۱$). در گروه I/R ورزش‌کرده به مدت ۸ هفته، انجام ورزش هوازی منظم و فزاینده، مقادیر افزایش‌یافته cTnI و TNF-α سرم را به‌طور معنی‌داری کاهش داد ($p<۰/۰۵$). انجام ورزش به مدت ۲ هفته تاثیر معنی‌داری بر مقادیر افزایش یافته سرمی cTnI و TNF-α موش‌ها نداشت. در آسیب‌شناسی بافتی، سلول‌های آپوپتوتیک در رنگ‌آمیزی تانل به‌رنگ قهوه‌ای روشن تا تیره قابل رویت بودند. در گروه I/R افزایش معنی‌داری در تعداد سلول‌های آپوپتوتیک میوکارد در مقایسه با گروه شاهد ایجاد شد ($p<۰/۰۱$). در گروه I/R ورزش‌کرده به مدت ۸ هفته، انجام ورزش هوازی منظم و فزاینده، تعداد افزایش‌یافته سلول‌های آپوپتوتیک میوکارد را به‌طور معنی‌داری کاهش داد ($p<۰/۰۵$). انجام ورزش به مدت ۲ هفته تاثیر معنی‌داری بر تعداد سلول‌های آپوپتوتیک میوکارد موش‌ها نداشت (شکل‌های ۱ تا ٤).

جدول ۲- تاثیر ورزش منظم و فزاینده هوازی بر مقادیر سرمی cTnI، TNF-α و شدت وقوع آپوپتوز در میوکارد موش‌های صحرایی مورد مطالعه (میانگین±انحراف معیار)

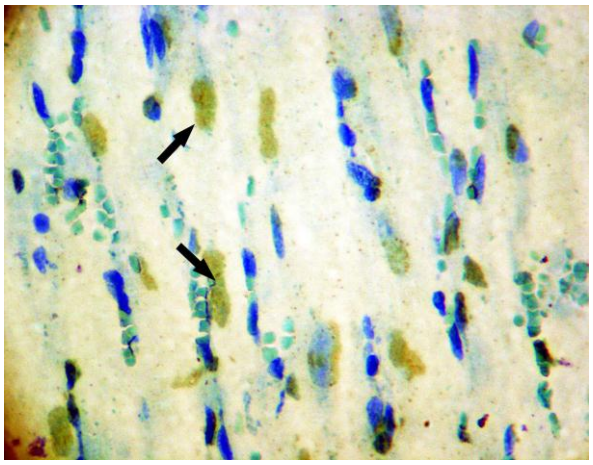
گروه‌ها	فاکتورهای مورد سنجش		
	cTnI (ng/ml)	TNF-α (pg/ml)	سلول‌های آپوپتوتیک (٪)
شاهد	۰/۰۶±۰/۰۱	۱۹/۷۱±۵/۲۹	۰/۳۵±۰/۱۵
I/R	۰/۶۹±۰/۰۷[a]	۵۳/۴۲±۱۱/۷۲[a]	۱۱/۸۴±۲/۱۶[a]
I/R +ورزش هوازی به مدت ۲ هفته	۰/۵۸±۰/۰۶[a]	۴۹/۸۵±۸/۶۴[a]	۱۰/۲۸±۲/۱۱[a]
I/R +ورزش منظم و فزاینده هوازی به مدت ۸ هفته	۰/۳۶±۰/۰۴[b]	۳۳/۲۰±۶/۱۵[b]	۶/۳۵±۱/۴۲[b]

a: دارای اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد ($p<۰/۰۱$).

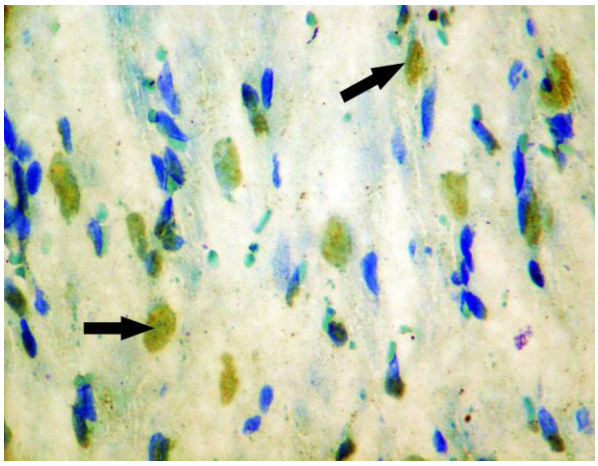
b: دارای اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه I/R ($p<۰/۰۵$).



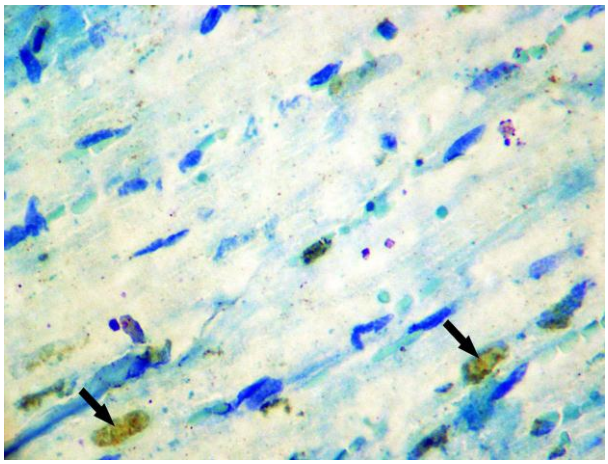
شکل ۱- نمای ریزبینی از بافت قلب یک موش صحرایی از گروه شاهد: بافت قلب سالم و بدون تغییر پاتولوژیک است (رنگ‌آمیزی تانل، درشت‌نمایی ۱۰۰×).



شکل ۲- نمای ریزبینی از بافت قلب یک موش صحرایی از گروه I/R: تعداد کثیری از سلول‌های آپوپتوتیک به رنگ قهوه‌ای روشن (پیکان‌ها) مشاهده می‌شوند (رنگ‌آمیزی تانل، درشت‌نمایی ۱۰۰×).



شکل ۳- نمای ریزبینی از بافت قلب یک موش صحرایی از گروه I/R ورزش هوازی‌کرده به مدت ۲ هفته: سلول‌های آپوپتوتیک به رنگ قهوه‌ای روشن (پیکان‌ها) مشاهده می‌شوند (رنگ‌آمیزی تانل، درشت‌نمایی ۱۰۰×).



شکل ٤- نمای ریزبینی از بافت قلب یک موش صحرایی از گروه I/R ورزش هوازی منظم و فزاینده‌کرده به مدت ۸ هفته: سلول‌های آپوپتوتیک با تعداد کمتر به رنگ قهوه‌ای روشن مشاهده می‌شوند (رنگ‌آمیزی تانل، درشت‌نمایی ۱۰۰×).

بحث و نتیجه‌گیری

در بررسی حاضر مقادیر سرمی تروپونین قلبی I (cTnI) در موش‌های تحت آسیب ایسکمی- بازخونرسانی به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد. cTnI پروتئین موجود روی فیلامان اکتین می‌باشد که در تنظیم سرعت و نیروی انقباضی سلول‌های قلبی عمل می‌کند. این پروتئین شاخص بسیار حساس و ویژه از آسیب سلول‌های قلبی بوده و تا حد زیادی پس از آسیب یا خستگی قلب به پلاسمای خون ترشح می‌شود. cTnI در بیماری‌های حاد قلبی نیز تا حد زیادی داخل خون افزایش می‌یابد. سطح cTnI به‌طور طبیعی در افراد سالم قابل تشخیص نیست (Neumayr *et al*., 2001; Bbunin and Jaffe, 2005; Jesse *et al*., 1998). این پروتئین دارای ترتیب اسید آمینه‌ای منحصر به‌فردی هست که آن را از ایزوفرم مربوطه‌اش در عضله اسکلتی متفاوت می‌کند (Ng *et al*., 2005). در مطالعه حاضر

دستورالعمل تمرینی بـه شـکل ورزش هـوازی مـنظم و فزاینده مقادیر سرمی cTnI را در موش‌های تحت آسیب ایسکمی-بازخونرسانی به‌طور معنی‌داری کاهش داد. بـر اساس مطالعـات انجـام‌شـده، میـزان cTnI نشـان‌دهنـده شدت آسیب وارده به بافت قلب می‌باشـد (Powers *et al.*, 1998)، که این امر خود مـی‌توانـد مویـد خاصـیت حفاظتی این پروتکل تمرینی از بافت قلب در برابر ایـن نوع آسـیب قلبـی باشـد. مطالعـات انجـام شـده توسـط معرفتی و همکاران در سال ۲۰۱٦ نشان داده اسـت کـه تمرین اینتروال با شدت متوسط، مقادیر سـرمی cTnI را در موش‌های تحت ایسکمی القایی به‌طور معنی‌داری در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد، کـه حـاکی از نقـش محافظتی این نوع تمرین در برابر آسیب ایسکمیک قلب مـی‌باشـد (Marefati *et al.*, 2016). بـا ایـن وجـود، تحقیقات نشـان مـی‌دهنـد کـه فعالیـت‌هـای بلندمـدت طاقت‌فرسا در انسان که بـیش از یـک سـاعت بـه‌طـول می‌انجامد، می‌تواند منجر به افزایش تروپونین‌های قلبـی و همچنـین افـزایش سـطوح کـراتین کینـاز (CK) و ایزوآنزیم آن (CK-MB) در سرم شود (Dawson *et al.*, 2003; Neumayr *et al.*, 2001). افزایش سـطح سـرمی cTnI در ورزشـکاران مسـابقات اسـتقامتی و بازیکنـان فوتبال حرفه‌ای که حاکی از آسیب‌بافت‌های قلبی بـوده، نیز گزارش شده است (Bersohn and Scheuer, 1978; Owbeer *et al.*, 2007). با وجود این‌کـه دلیـل افـزایش ترشـح cTnI پـس از فعالیـت اسـتقامتی شـدید و طولانی‌مدت هنوز به‌طور قطع روشن نیست، اما افزایش آن می‌تواند ناشی از استرس اکسیداتیو، هیپوکسـی و یـا نشت سیتوزولی به‌دلیل ایسکمی ناپایدار در بافـت قلـب باشـد (Sato *et al.*, 2004). افـزایش cTnI ناشـی از ورزش می‌تواند در پاسخ به فشـارهای همودینـامیکی و فیزیولوژیکی قلب تحت شرایط ویژه و در ورزشـکاران سالم بدون اهمیت پاتولوژیکی و یـا خسـتگی قلبـی بـه هنگام چنین فعالیت‌هـای اسـتقامتی اتفـاق افتـاده باشـد (Soozani *et al.*, 2010). اگرچـه در حـال حاضـر مکانیسم‌های مسئول حفاظـت قلبـی تمرینـات ورزشـی به‌عنوان یک موضوع قابل بحث است، اما تمرینات منظم و مداوم باعث سازگاری و افـزایش تحمـل میوکـارد در مقابل آسیب ایسکمی-بازخونرسانی مـی‌شـود (Lee *et al.*, 2000; Gatta *et al.*, 2012). مکانیسـم‌هـای سازگاری ناشی از تمـرین در مقابـل آسـیب ایسـکمی-بازخونرسانی شامل توسعه انشـعابات عروقـی، اسـترس حرارتی، بهبود و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشـد (Lee *et al.*, 2000). مطالعات نشان می‌دهد در تمرینات بلندمدت، افزایش در فعالیت آنـزیم‌هـای آنتـی‌اکسـیدان نقش مهمی در حفاظت قلبی برعهده دارند (French *et al.*, 2006).

مطالعات نشان داده است کـه بازخونرسـانی متعاقـب ایسکمی باعث آسیب اکسیداتیو شـدید در عضـله قلـب موش‌هـای صـحرایی مـی‌شـود (Kevin *et al.*, 2005; Mokni *et al.*, 2013). در این راستا، افزایش گونه‌هـای فعال اکسیژن یا تخلیه آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است باعث القاء استرس اکسیداتیو و به موجب آن آسـیب میوکـارد گـردد (Sawyer *et al.*, 2002). آنـزیم‌هـای پـاک‌کننـده رادیکال‌های آزاد نظیر سوپراکسید دیسـموتاز، کاتـالاز و گلوتاتیون پراکسیداز با پاک‌سازی رادیکال‌هـای اکسـیژن مانند یون سوپراکسید و پراکسید هیدروژن و ممانعت از تشکیل رادیکال‌های هیدروکسیل، سیستم تدافعی اصـلی علیه استرس اکسیداتیو هسـتند (Sawyer *et al.*, 2002).

در مطالعه قبلی نگارنده، مشخص شده است که کاهش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز در موش‌های تحت آسیب ایسکمی-بازخونرسانی، به‌طور معنی‌داری توسط انجام ورزش منظم و فزاینده هوازی طولانی‌مدت، بهبود می‌یابد (Doustar, 2017). در مطالعات انجام شده توسط توفیقی و همکاران در سال ۲۰۱۵ نیز اثرات محافظتی ورزش طولانی‌مدت بر آسیب ایسکمی-بازخونرسانی قلب از طریق تعدیل فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان به اثبات رسیده است (Tofighi *et al.*, 2015). این نتایج نشان می‌دهد که ورزش منظم هوازی طولانی‌مدت می‌تواند سیستم تدافعی آنتی‌اکسیدانی میوکارد را علیه استرس اکسیداتیو تقویت کند. همچنین، نشان داده شده است که میزان پراکسیداسیون لیپیدی با شدت آسیب غشاهای سلولی تارهای عضلانی قلب و غیرفعال‌شدن آنزیم‌ها در ارتباط می‌باشد (Doustar, 2017; Gupta *et al.*, 2013). در مطالعات پیشین، ادعا شده است که آسیب بافت‌ها در پی بازخونرسانی متعاقب ایسکمی، در اثر پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از رادیکال‌ها اتفاق می‌فتد. مالون‌دی‌آلدئید محصول نهایی پراکسیداسیون چربی بوده و افزایش آن ممکن است در اثر تولید رادیکال‌های آزاد و کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها باشد (Zhou *et al.*, 2006). در مطالعه قبلی نگارنده، انجام ورزش هوازی منظم و فزاینده طولانی‌مدت، مقادیر افزایش یافته مالون‌دی‌آلدئید ناشی از بازخونرسانی متعاقب ایسکمی را کاهش داد (Doustar, 2017). کاهش مقادیر مالون‌دی‌آلدئید در قلب با انجام ورزش منظم هوازی طولانی‌مدت ممکن است در اثر افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز باشد. امکان دارد که رادیکال‌های آزاد القاءشده توسط بازخونرسانی متعاقب ایسکمی، به‌طور موثر توسط این آنزیم‌ها زدوده شده باشد که این خود اثرات محافظتی ورزش منظم هوازی طولانی‌مدت را در آسیب میوکارد ناشی از خونرسانی مجدد متعاقب ایسکمی را می‌رساند.

در بررسی حاضر، افزایش مقادیر سرمی عامل نکروز تومموری آلفا (TNF-α) و تغییرات آپوپتوتیک گسترده‌ای در میوکارد موش‌های تحت ایسکمی-بازخونرسانی دیده شد که حاکی از آسیب شدید میوکارد می‌باشد. انجام ورزش منظم و فزاینده هوازی طولانی‌مدت به‌طور قابل توجهی مقادیر سرمی TNF-α و وقوع آپوپتوز را در سلول‌های میوکارد موش‌های تحت آسیب ایسکمی-بازخونرسانی کاهش داد. این یافته‌ها اثرات محافظتی انجام ورزش منظم هوازی طولانی‌مدت را در موارد آسیب ایسکمی-بازخونرسانی قلب، بیشتر مورد تایید قرار می‌دهد. تولید TNF-α میوکاردی در طول ایسکمی حاد میوکارد با یا بدون بازخونرسانی قبلاً اثبات شده است (Irwin *et al.*, 1999). همچنین، نشان داده شده است که پس از انفارکتوس قلبی، مرگ آپوپتوتیک کاردیومیوسیت‌ها در میوکارد انفارکته و نیز بافت‌های زنده قلب رخ می‌دهد (Gu *et al.*, 2014).

تحقیقات نشان می‌دهد کنترل و تولید TNF-α در پاسخ‌های فیزیولوژیک به‌صورت خودکار و محدود، باعث مصونیت ذاتی کاردیومیوسیت‌ها می‌شود که این پدیده معمولاً از طریق انجام تمرینات، قابل اعمال است. اما در پاسخ‌های پاتولوژیکی، مانند تولید حاد آن در ایسکمی قلبی، باعث ترغیب انفارکتوس و القاء آپوپتوز

سلول‌های میوکارد می‌شود (Sack, 2002). مشخص شده است که، تولید پایدار TNF-α در قلب نیز منجر به نقص‌های عملکردی مزمن از طریق القاء آپوپتوز می‌شود (Szabolcs *et al*., 1996). لینک و همکاران در سال ۲۰۰۵ نشان داده‌اند که تمرین ورزشی وقوع آپوپتوز را همراه با بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در کاردیومیوسیت‌ها، در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مزمن کاهش می‌دهد (Linke *et al*., 2005). توفیقی و همکاران در سال ۲۰۱۵ گزارش کردند که تمرین هوازی از طریق کاهش تولید سوپراکسید، پراکسیدهای چربی و فعال‌سازی دفاع آنتی‌اکسیدانی بافت قلب موش‌های صحرایی را در برابر استرس اکسیداتیو ناشی از ایسکمی محافظت می‌کند (Tofighi *et al*., 2015).

تحقیقات نشان داده است که گونه‌های فعال اکسیژن میانجی‌های قوی آپوپتوز هستند. بیان پروتئین پیش‌آپوپتوزی Bax و فعالیت آنزیم‌های پیش‌آپوپتوزی کاسپاز ۳ و ۹ در پاسخ به استرس اکسیداتیو افزایش یافته و منجر به آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها می‌شود (Cesselli *et al*., 2001). در عین حال، تحقیقات مشخص کرده است که تمرین استقامتی در ارتباط با افزایش فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، بیان عوامل پیش‌آپوپتوزی Bax و کاسپازها را کاهش داده و باعث افزایش بیان پروتئین ضدآپوپتوزی Bcl-2 در موش‌های سالم شده و به‌عنوان یک عامل حمایتی برای عملکرد قلب محسوب می‌شود (Siu *et al*., 2004).

باتوجه به یافته‌های این مطالعه و نتایج بررسی‌های سایر محققین، چنین برمی‌آید که انجام ورزش منظم و فزاینده هوازی طولانی‌مدت با تحریک سیستم تدافعی آنتی‌اکسیدانی، عضله قلب موش‌های صحرایی را در برابر آسیب اکسیداتیو ناشی از خونرسانی مجدد متعاقب ایسکمی چه به‌شکل نکروز و چه به‌صورت آپوپتوز محافظت می‌کند. بنابراین، انجام ورزش‌های منظم و فزاینده هوازی طولانی‌مدت برای پیشگیری از آسیب‌های اکسیداتیو میوکارد ناشی از ایسکمی-بازخونرسانی توصیه می‌گردد.

سپاسگزاری

این مقاله از طرح تحقیقاتی که با بودجه پژوهشی و حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز به انجام رسیده است، استخراج شده است. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز تشکر و قدردانی می‌گردد. نگارنده اعلام می‌دارد که هیچ‌گونه تضاد منافعی در این مطالعه وجود ندارد.

منابع

- Bayat, Gh., Hajizadeh, S., Javan, M., Safari, F., Goudarzvand, M., Shokri S., *et al*. (2012). Effect of exercise and chronic administration of nandrolone decanoate on expression of rat heart sarcolemmal ATP- sensitive potassium channels. Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, 16(2): 102-111. [In Persian]
- Bbunin, L. and Jaffe, A.S. (2005). Troponin: The biomarker of choice for the detection of cardiac injury. Canadian Medical Association Journal, 173: 1191-1202.
- Bersohn, M. and Scheuer, J. (1978). Effect of ischemia on the performance of hearts from physically trained rats. American Journal of Physiology, 234(2): H215-218.
- Bezzerides, V. and Rosenzweig, A. (2011). Saying yes to exercise and NO to cardiac injury. Circulation Research, 108: 1414-1416.
- Brown, D.A. and Moor, R.L. (2007). Perspectives in innate and acquired cardioprotection: cardioprotection acquired through exercise. Journal of Applied Physiology, 103(5): 1894-1899.
- Brown, D.A., Chicco, A.J., Jew, K.N., Johnson, M.S., Lynch, J.M., Watson, P.A., *et al*. (2005a). Cardioprotection afforded by chronic exercise is mediated by the sarcolemmal, and not the mitochondrial, isoform of the K_{ATP} channel in the rat. The Journal of Physiology, 569(Pt3): 913-924.
- Brown, D.A., Jew, K.N., Spaagana, G.C., Musch, T.I. and Moore, R.L. (2003). Exercise training preserves coronary flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rat heart. Journal of Applied Physiology, 95(6): 2510-2518.
- Brown, D.A., Lynch, J.M., Armstrong, C.J., Caruso, N.M., Ehlers, L.B., Johnson, M.S., *et al*. (2005b). Susceptibility of the heart to ischaemia–reperfusion injury and exercise-induced cardioprotection are sexdependent. The Journal of Physiology, 564(Pt2): 619-630.
- Cesselli, D., Jakoniuk, I., Barlucchi, L., Beltrami, A.P., Hintze, T.H., Nadal-Ginard, B., *et al*. (2001). Oxidative stress–mediated cardiac cell death is a major determinant of ventricular dysfunction and failure in dog dilated cardiomyopathy. Circulation Research, 89: 279-286.
- Chicco, A.J., Johnson, M.S., Armstrong, C.J., Lynch, J.M., Gillenwater, C.P., Moore, R.L., *et al*. (2007). Sex-specific and exercise-acquired cardioprotection is abolished by sarcolemmal K_{ATP} channel blockade in the rat heart. American Journal of Physiology-Heart Circulatory Physiology, 292(5): H2432-2437.
- Dawson, E., George, K., Shave, R., Whyte, G. and Ball, D. (2003). Does the human heart fatigue subsequent to prolonged exercise? Sports Medicine, 33: 365-380.
- Doustar, Y. (2017). Effect of regular aerobic exercise on cardiac ischemia-reperfusion injury in the rats. Journal of Comparative Pathobiology, In Press. [In Persian]
- Ferdinandy, P., Schulz, R. and Baxter, G.F. (2007). Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. Pharmacological Reviews, 59: 418-458.
- Foadoddini, M., Amir-Abadi Zadeh, M. and Ghiravani, Z. (2014). Cardioprotective effects of ranitidine against ischemiareperfusion injury in mice. Journal of Birjand University of Medical Sciences, 20(4): 346-356. [In Persian]
- Foadoddini, M., Esmailidehaj, M., Mehrani, H., Sadraei, S.H., Golmanesh, L., Wahhabaghai, H., *et al*. (2011). Pretreatment with hyperoxia reduces in vivo infarct size and cell death by apoptosis with an early and delayed phase of protection. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 39(2): 233-240.
- French, J.P., Quindry, J.C., Falk, D.J., Staib, J.L., Lee, Y., Wang, K.K., *et al*. (2006). Ischemia-reperfusion-induced calpain activation and SERCA2a degradation are attenuated by exercise training and calpain inhibition. American Journal of Physiology-Heart Circulatory Physiology, 290(1): H128-136.

- Gatta, L., Armani, A., Iellamo, F., Consoli, C., Molinari, F., Caminiti, G., *et al*. (2012). Effects of a short-term exercise training on serum factors involved in ventricular remodeling in chronic heart failure patients. International Journal of Cardiology, 155(3): 409-413.
- Gottlieb, R.A. (2003). Mitochondrial signaling in apoptosis: Mitochondrial daggers to the breaking heart. Basic Research in Cardiology, 98: 242-249.
- Gu, X., Wang, Z., Ye, Z., Lei, J., Li, L., Su, D., *et al*. (2014). Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates AMPK and improves cardiac function in heart failure. Genetics and Molecular Research, 13: 323-335.
- Gupta, P., Kanwal, A., Putcha, U.K., Bulani, Y., Sojitra, B., Khatua, T.N., *et al*. (2013). Cardioprotective effect of ritonavir, an antiviral drug, in isoproterenol induced myocardial necrosis: a new therapeutic implication. Journal of Translational Medicine, 11: 80.
- Ignarro, L.J., Balestrieri, M.L. and Napoli, C. (2007). Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. Cardiovascular Research, 73: 326-340.
- Irwin, M.W., Mak, S., Mann, D.L., Qu, R., Penninger, J.M. and Yan, A. (1999). Tissue expression and immunolocalization of tumor necrosis factor-a in post infarction dysfunctional myocardium. Circulation, 99(11): 1492-1498.
- Jesse, E., Adams, I. and Uickie, A. (1998). Cardiac Biomarkers: Past, present and future. American Journal of Critical Care, 7: 418-423.
- Kevin, L.G., Novalija, E. and Stowe, D.F. (2005). Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the relevance to anesthesia practice. Anesthesia and Analgesia, 101(5): 1275-1287.
- Lee, I.M., Sesso, H. and Paffenbarger, R.S.Jr. (2000). Physical activity and coronary heart disease risk in men: Does the duration of exercise episodes predict risk. Circulation, 102(9): 981-986.
- Linke, A., Adams, V., Schulze, P.C., Erbs, S., Gielen, S., Fiehn, E., *et al*. (2005). Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. Circulation, 111: 1763-1770.
- Marefati, H., Aminizadeh, S., Najafipour, H., Dabiri, Sh. and Shahouzehi, B. (2016). The Effects of Moderate-Intensity Interval Training on the Resistance to Induced Cardiac Ischemia in Adult Male Rats. Qom University of Medical Science Journal, 10(4):1-9. [In Persian]
- Moens, A.L., Chaeys, M.J., Timmermans, J.P. and Vrints, C.J. (2005): Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. International Journal of Cardiology, 100: 179-190.
- Mokni, M., Hamlaoui, S., Karkouch, I., Amri, M., Marzouki, L., Limam, F., *et al*. (2013). Resveratrol provides cardioprotection after ischemia/reperfusion injury via modulation of antioxidant enzyme activities. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 12(4): 867-875.
- Neumayr, G., Pfister, R., Mitterbauer, G., Maurer, A., Gaenzer, H., Starm, W., *et al*. (2001). Effect of the race across the alps in elite cyclists on plasma cardiac troponins I and T. American Journal of Cardiology, 89: 484-486.
- Ng, L.L., Loke, L.W., Davies, J.E., Geeranarar, S., Khunti, K., Stone, M.A., *et al*. (2005). Community screening for left reticular systolic dysfunction using plasma and urinary natriuretic peptides. Journal of the American College of Cardiology, 45: 1043-1050.
- Owbeer, C.L., Seeberger, A., Gustafsson, S.A., Bouvier, F. and Hulting, J. (2007). Serum cardiac troponin T, troponin I, plasma BNP and left ventricular mass index in professional football players. Journal of Science and Medicine in Sport, 10(5): 291-296.
- Powers, S.K., Demirel, H.A., Vincent, H.K., Coombes, J.S., Naito, H., Hamilton, K.L., *et al*. (1998). Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. American Journal of Physiology, 275(5 Pt 2): 1468-1477.
- Powers, S.K., Quindry, J.C. and Kavazis, A.N. (2008). Exercise induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury. Free Radical Biology and Medicine, 44(2): 193-201.

- Sack, M.N. (2002).Tumor necrosis factor-a in cardiovascular biology and the potential role for anti-tumor necrosis factor-a therapy in heart disease. Pharmacology and Therapeutics, 94(1-2): 123-135.
- Sato, Y., Kita, T., Takatsu, Y. and Kimura, T. (2004). Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. Heart, 90: 1110-1113.
- Sawyer, D.B., Siwik, D.A., Xiao, L., Pimentel, D.R., Singh, K. and Colucci, W.S. (2002). Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. Journal of Molecular and Cellular Cardiology, 34: 379-388.
- Siu, P.M., Bryner, R.W., Martyn, J.K. and Alway, S.E. (2004). Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. Federation of American Societies for Experimental Biology Journal, 18: 1150-1152.
- Soozani, Sh., Nazarali, P., Hanachi, P. and Shemshaki, A. (2010). Evaluation of cardiac troponin and creatine kinase in a long endurance training sessions in three female top athletes. Exercise Physiology, 1(2): 38-44. [In Persian]
- Szabolcs, M., Michler, R.E., Yang, X., Aji, W., Roy, D., Athan, E., *et al*. (1996). Apoptosis of cardiac myocytes during cardiac allograft rejection: Relation to induction of nitric oxide synthase. Circulation, 94: 1665-1673.
- Thompson, W.R. (2010). American College of Sports Medicine. In: ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 8th ed., Gordon, N.F. and Pescatello, L.S. editors. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkings, pp: 580-640.
- Tofighi A., Ebrahimi Kalan, A. and Jamali Qarakhanlou, B. (2015). The effect of resveratrol supplementation and aerobic training on cardiac tissue alteration of rats with acute myocardial infarction. Iranian Journal of Physiology and Pharmacology, 1(4): 135-145. [In Persian]
- Van Dijk, A., Krijnen, P.A., Vermond, R.A., Pron, K.A., Spreeuwenberg, M., Visser, F.C., *et al*. (2009). Inhibition of type 2A secretory phospholipase A2 reduces death of cardiomyocytes in acute myocardial infarction. Apoptosis, 14: 753-763.
- Zhou, B., Wu, L.J., Li, L.H., Tashiro, S., Onodera, S., Uchiumi, F., *et al*. (2006). Silibinin protects against isoproterenol-induced rat cardiac myocyte injury through mitochondrial pathway after up-regulation of SIRT1. Journal of Pharmacological Sciences, 102: 387-395.

Effect of regular aerobic exercise on serum levels of cTnI, TNF-Ŭ and apoptosis in cardiac ischemia-reperfusion injury of the rats

Doustar, Y.

Associate Professor, Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

*Corresponding author's email: vetdoustar@yahoo.com

(Received: 2017/1/9 Accepted: 2017/5/10)

Abstract

The process of restoring blood flow to ischemic heart muscle is antithetically capable of inducing cardiac damage. Cardiac troponin I (cTnI) and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) are the important biochemical parameters of cardiac tissue damage. The aim of this study was to evaluate the effects of short term and regular growing long term aerobic exercise on serum levels of cTnI and TNF-α in rats with Ischemia/Reperfusion (I/R) injury. For this purpose, forty male Wistar rats were randomly divided into four equal groups including: control, I/R, I/R with two weeks of aerobic exercise, and I/R with eight weeks of regular growing aerobic exercise groups. Aerobic exercise was performed 5 times per week on treadmill at speed of 10-25m/min for 10-30 minutes with the slope of 5 degrees. For induction of I/R injury, the left descending coronary artery was clamped for 30 minutes, thereafter blood flow was restored for 2 hours. Finally, after collection of blood samples from the retro-orbital plexus for cTnI and TNF-α measurements, all animals were euthanized. Histologic sections were created for TUNEL staining from the hearts. Regular growing long term aerobic exercise significantly ($p<0.05$) decreased the cTnI and TNF-α serum levels, which were increased due to I/R injury. Microscopically, the numbers of apoptotic cells were significantly ($p<0.01$) increased in I/R group compared to the control group. Regular growing long term aerobic exercise significantly decreased the number of apoptotic cells ($p<0.05$). The results showed regular growing long term aerobic exercise protects the cardiac tissue of rats from I/R injury.

Conflict of interest: None declared.

Keywords: Heart, Aerobic Exercise, Ischemia/Reperfusion, cTnI, TNF-α, Apoptosis, Rat.