

تأثیر تمرین ورزشی تناوبی با شدت بالا بر تغییرات سطوح بافتی کلاژن نوع او درصد فیروز در رت‌های نر مبتلا به انفارکتوس میوکارد

رحمان سوری* (Ph.D)، زهرا مسیبی (Ph.D)، پریسا پورنعمتی (Ph.D)، علی اکبر نژاد (Ph.D)

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۶/۱۷

soori@ut.ac.ir

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱-۸۸۲۵۱۷۴۱

چکیده

هدف: سکتة قلبی از لحاظ پاتولوژیکی به عنوان مرگ سلول‌های عضله قلبی به خاطر اختلال در جریان خون، ایسکمی طولانی شریان کرونری و جایگزین شدن بافت قلبی نکروزه به صورت یک زخم فیبروزی متراکم، تعریف می‌شود. بیان سطوح پروتئینی کلاژن-۱ و فیروز بعد از انفارکتوس قلبی در بافت قلب افزایش می‌یابد. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر فعالیت ورزشی تناوبی با شدت بالا بر تغییرات سطوح بافتی کلاژن نوع-۱ و میزان فیروز رت‌های نر مبتلا به انفارکتوس میوکارد بود.

مواد و روش‌ها: ۳۰ سر رت نر صحرایی نژاد ویستار با میانگین وزنی 25 ± 270 گرم به طور تصادفی به سه گروه ۱۰ تایی (گروه شم، کنترل مبتلا به انفارکتوس میوکارد، تمرین مبتلا به انفارکتوس میوکارد) تقسیم شدند. جهت القا انفارکتوس میوکارد رت‌ها تحت عمل جراحی بستن شریان کرونری LAD قرار گرفتند و سپس از طریق اکوکاردیوگرافی ایجاد MI تأیید شد و رت‌ها پروتکل‌های تمرین ورزشی را به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته اجرا کردند. پس از اتمام مداخله تمرین ورزشی رت‌ها تشریح شدند.

یافته‌ها: میزان بیان سطوح پروتئینی کلاژن نوع-۱ و درصد فیروز در بافت قلبی رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد گروه تمرین نسبت به گروه انفارکتوس میوکارد شاهد کاهش معناداری یافت ($P \leq 0.001$). نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی تناوبی با شدت بالا می‌تواند از طریق کاهش بیان سطوح پروتئینی کلاژن نوع-۱ و درصد فیروز در بافت قلبی موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد از اثرات منفی اسکار و فیروز جلوگیری کند که این موضوع یک سازوکار مهم برای عملکرد قلبی و پیشگیری از آسیب قلبی باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا، سکتة قلبی، کلاژن نوع-۱ و فیروز

مقدمه

انفارکتوس میوکارد (Myocardial Infarction, MI) یک تظاهر رایج بیماری ایسکمیک قلب است که در سال ۱۸۹۶ توسط یک پزشک جوان فرانسوی به نام رنه ماری مطرح و در سال ۱۹۱۲ در ایالات متحده و نیز چند سال بعد در انگلستان توصیف و پذیرفته شد و از لحاظ پاتولوژیکی به عنوان مرگ سلول‌های عضله قلبی به خاطر اختلال در جریان خون، ایسکمی طولانی شریان کرونری و جایگزین شدن بافت قلبی نکروزه به صورت یک زخم فیبروزی متراکم، تعریف می‌شود [۱].

به دنبال MI، یک پاسخ سلولی هماهنگ برای بهبود زخم و تشکیل اسکار لازم است. روند درمان می‌تواند سه فرایند التهاب، تکثیر، ترمیم و بلوغ را شامل شود.

فاز التهابی با هجوم سریع نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها در عرض چند ساعت پس از ایسکمی شروع می‌شود در واقع می‌توان این‌طور بیان کرد که پاسخ التهابی و تکثیر سایتوکاین‌ها جز جدایی‌ناپذیر از پاسخ میزبان به آسیب بافت است که یک نقش فعال پس از MI و یک پیش‌نیاز برای پیشگیری از ریمودلینگ بطن چپ بعد از انفارکتوس می‌باشد. هم‌چنین در فاز ترمیم‌کننده اگر بیش از حد فعال باشد سبب گسترش فیروز به خارج از ناحیه انفارکتوس شده می‌شود که منجر به ریمودلینگ و آریتمی بطنی و ایست قلبی می‌گردد. فیروز قلبی یک بخشی مهمی از ریمودلینگ قلب است که منجر به سفتی دیواره‌های بطنی، کاهش انقباضات و اختلال در هدایت قلب می‌شود. نشانه فیروز، رسوب بیش از حد اجزای ماتریکس خارج سلولی به ویژه کلاژن و گلیکوپروتئین‌های وابسته به آن است. در واقع فیروز می‌تواند هم به علت افزایش

دارای فعالیت بدنی بیش تر، بسیار کم تر از افراد کم تحرک است. همچنین، بررسی‌ها نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی در مدل‌های حیوانی، باعث اعمال اثرات محافظت قلبی در مقابل انفارکتوس می‌شود و در انسان نیز باعث بهبود کیفیت زندگی بعد از آسیب ایسکمیک می‌گردد. اگر چه مکانیسم‌های احتمالی این اثرات محافظت قلبی فعالیت ورزشی به طور کامل شناخته نشده‌اند، اما بدیهی است که فعالیت ورزشی با کاهش بسیاری از عوامل خطر مرتبط با بیماری‌های قلبی-عروقی، از جمله فشار خون بالا، کلسترول بالا، چاقی و مقاومت به انسولین همراه است و می‌تواند احتمال بروز حملات قلبی را ۲ تا ۴ برابر کاهش دهد [۵]. مشخص شده است که هم برنامه‌های تمرینی طولانی‌مدت بیش تر از ۱۰ هفته و هم تمرینات کوتاه مدت ۱ تا ۵ روز می‌توانند اندازه‌ی ناحیه‌ی انفارکتی را کاهش دهند. همچنین، در مقایسه با سایر استراتژی‌های درمانی، انجام فعالیت ورزشی، در هر مکانی ممکن بوده و ایمن و کم هزینه می‌باشد. از طرفی فعالیت ورزشی بعد از سکته به شکل قابل توجهی تغییر شکل را تحت تاثیر قرار می‌دهد از جمله بهبود عملکرد قلبی مانند کم کردن تاخیر LV و بهبود عملکرد سیستولی، کم کردن فیبروز بافتی میوکارد و افزایش ظرفیت بدنی است که با توجه به این فواید، نظر بسیاری را به خود جلب کرده است [۶].

در مورد اثرات فعالیت ورزشی بر تغییرات کلاژن ۱- و فیبروز در پا سخ به فعالیت ورزشی نتایج هم سو [۷]، متناقض [۸] و بی تاثیر [۹] گزارش شده است. با توجه به آن که فیبروز قلبی یکی از عوامل مرگ و میر است و زمینه ساز نارسایی‌ها و بیماری‌های دیگر قلبی عروقی از جمله آترواسکلروزیس می‌باشد و با توجه به این که تحقیقات کمی در مورد آن و نقش ورزش در کاهش و کنترل آن صورت گرفته هدف پژوهش حاضر این بود که به این سؤال اساسی پاسخ دهد که آیا یک دوره تمرین تناوبی شدید بر کلاژن نوع-۱ و فیبروز قلبی در رت‌های نر مبتلا به انفارکتوس میوکارد اثر دارد و امید است با انجام پژوهش حاضر گامی کوچک در جهت ارتقای سطح سلامت جامعه برداشته باشیم.

مواد و روش‌ها

روش تحقیق. پژوهش حاضر از لحاظ هدف بنیادی است که از نوع تجربی بوده و به منظور انجام آن از ۳۰ سرت صحرائی نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای با میانگین وزن 25 ± 270 گرم که از مرکز انیستیتوپاستور ایران تهیه شده بودند، استفاده شد. حیوانات در شرایط کنترل شده محیطی با میانگین دمایی 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ درصد، چرخه ۱۲

سنتز و هم کاهش تجزیه اجزای ماتریکس خارج سلولی رخ دهد [۲].

ماتریکس خارج سلولی شبکه‌ای از کلاژن است که مسئول حفظ ساختار عضله قلبی می‌باشد و میوسیت‌ها و میوفیبریل‌ها را در یک آرایش مناسبی محدود می‌کند. تولید کلاژن ۱- یکی از اجزای مهم ماتریکس خارج سلولی extracellular matrix (ECM) می‌باشد که جهت ایجاد استحکام در محل یک زخم در حال التیام، حیاتی است. تولید کلاژن به وسیله فیبروبلاست‌ها در مراحل اولیه ترمیم زخم (روزهای سوم تا پنجم) آغاز می‌شود و بر اساس اندازه زخم، به مدت چند هفته ادامه می‌یابد [۳].

بسیاری از عوامل رشد تنظیم‌کننده تکثیر فیروپلاست در تحریک تولید ECM نیز شرکت دارند. به عنوان مثال تولید کلاژن به وسیله تعدادی از مولکول‌ها شامل عوامل رشد (TGF- β و PDGF، b-FGF) و سایتوکاین‌های IL-1 و TNF- α که از لکوسیت‌ها و فیروپلاست‌ها ترشح می‌گردند، القا می‌شود. تجمع خالص کلاژن نه تنها به افزایش ساخت، بلکه به کاهش تجزیه کلاژن بستگی دارد. تحت شرایط عادی، رسوب لایه‌هایی از پروتئین کلاژن توسط فیروپلاست‌ها به منظور تشکیل اسکار، منجر به بهبود زخم می‌گردند. با این حال، در شرایط غیر طبیعی و به دلایل ناشناخته تولید مازاد پروتئین‌های ماتریکس، مثل کلاژن، منجر به اسکارشدگی پاتولوژیکی، یا فیبروز می‌شود. فیبروز زمانی ایجاد می‌شود که فرآیند طبیعی ترمیم زخم، بدشکل انجام می‌شود [۴].

بر اساس اعلام سازمان بهداشت جهانی، در ایران بیماری‌های مزمن علت ۷۰ درصد مرگ و میرها را به خود اختصاص می‌دهند که ۴۲ درصد از این موارد را بیماری‌های قلبی-عروقی تشکیل می‌دهند که به عنوان مهم‌ترین دلیل اولین عامل مرگ و میر در جامعه ایرانی مطرح است و نکته نگران‌کننده دیگر این است که دامنه سنی مبتلایان در ایران نسبت به کشورهای توسعه‌یافته پایین تر است. در بررسی انجام شده در مرکز قلب تهران، میانگین سن بیماران که تحت عمل قلب باز یا آنژیوگرافی قرار گرفته‌اند حدود ۵۸ سال است، در حالی که سن مشابه در کشورهای دیگر ۶۸ سال می‌باشد. متأسفانه ۶۹ درصد ایرانی‌ها فاقد فعالیت جسمانی مناسب بوده و تحرک بدنی کافی ندارند که ۲۲ درصد بیماری‌های قلبی نیز به دلیل کم تحرکی است.

از دیرباز ورزش به عنوان یک روش درمانی و یا پیشگیری‌کننده از بروز بیماری‌ها، خصوصاً بیماری‌های قلبی عروقی مورد توجه بوده است. حدود ۵۱ سال پیش تحقیقات دانشمندان ثابت کرد که میزان بروز حملات قلبی در افراد

انفارکتوس میوکارد قرار گرفتند. در هفته‌های سوم و چهارم پس از جراحی، از رت‌ها به مدت دو هفته مرحله آشنا سازی با نوارگردان تجهیزگستر ایرانیان را انجام دادند که از راه رفتن آرام با سرعت ۶ متر بر دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه شروع شد تا این‌که در پایان هفته چهارم سرعت دویدن به ۱۲ متر بر دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه رسید. بعد از پایان دو هفته آشناسازی با دستگاه آزمون VO₂max اجرا شد.

جدول ۱. پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا

هفته		اول-دوم		سوم-چهارم		پنجم-ششم		هفتم-هشتم	
زمان (دقیقه)									
۳	۴	۳	۴	۳	۴	۳	۴	۳	۴
سرعت (متر بر دقیقه)									
۲۰	۲۶	۱۸	۲۴	۱۶	۲۲	۱۴	۲۰	۲۰	۲۶
درصد VO ₂ max									
۴۰	۸۵	۴۰	۸۵	۴۰	۸۵	۴۰	۸۵	۴۰	۸۵

تعیین VO₂max. در شروع کار، رت‌ها روی آن با شیب ۱۵ درجه با سرعت اولیه ۶ متر بر دقیقه دویدند. سرعت دستگاه هر سه دقیقه، ۳ متر بر دقیقه افزایش یافت تا این‌که رت‌ها دیگر قادر به دویدن نبودند. سپس VO₂max با استفاده از پروتکل اجرایی در پژوهش‌ها ییدل برای رت‌های مبتلا به MI محاسبه شد. پس از اجرای آزمون VO₂max رت‌ها به مدت ۴۸ ساعت استراحت کردند و سپس طبق VO₂max محاسبه شده برنامه‌های تمرینی هر گروه به صورت انفرادی آغاز شد، که در ادامه به جزئیات پروتکل‌های تمرین ورزشی استفاده شده در پژوهش حاضر اشاره شده است.

پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا. ۳۵ دقیقه دویدن تناوبی بر روی نوارگردان، هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۸۵ درصد VO₂max و ۳ دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۴۰ درصد VO₂max برای ۵ روز در هفته به مدت ۸ هفته اجرا شد که برای ۵ دور اجرا شد. لازم به ذکر است ۵ دقیقه قبل از تمرین و ۵ دقیقه بعد از تمرین با شدت ۴۰ درصد VO₂max به ترتیب گرم و سرد کردند [۱۲]. (جدول ۱)

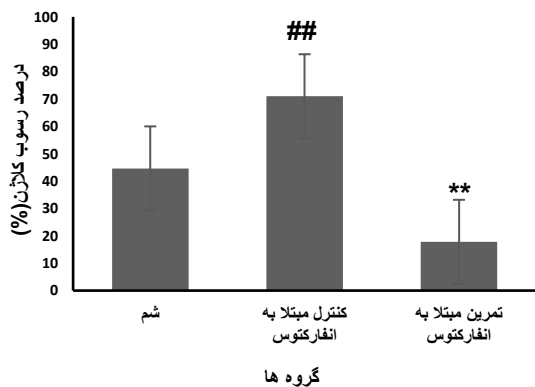
نمونه برداری و تجزیه و تحلیل بافتی. دو روز پس از پایان دوره مداخله تمرین ورزشی رت‌ها در محل آزمایشگاه تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی تشریح شدند. برای تشریح ابتدا رت‌ها با کتامین (۱۵۰ mg/kg) و زایلازین (۱۵ mg/kg) بی‌هوش شده سپس به پشت روی تخته تشریح خوابانده شده و دست و پاها کشیده و به حالت صلیبی بسته شدند و در نهایت پس از شکافتن و کنار زدن قفسه سینه عضله قلب را به طور کامل جدا کرده و در نهایت بطن چپ عضله قلب را در میکروتیوب‌های جداگانه و در محلول فرمالین ۱۰

ساعت روشنایی- تاریکی و با دسترسی آزاد به آب و غذا در قفس‌های پلی‌اتیلنی نگهداری شدند. نمونه‌ها بعد از یک هفته تطابق با محیط آزمایشگاهی جهت ابتلا به انفارکتوس قلبی جراحی شدند و بعد از ۲ هفته استراحت به ۳ گروه ۱۰ تایی (گروه ششم- کنترل مبتلا به انفارکتوس میوکارد - تمرین مبتلا به انفارکتوس میوکارد) تقسیم شدند.

نحوه جراحی کردن رت‌ها. در مطالعه حاضر برای ایجاد MI در رت‌ها از روش مداخله مستقیم استفاده شد که در آن شریان کرونری نزولی سمت چپ (LAD= left-anterior descending-coronary-artery) رت‌ها با نخ بخیه مسدود شد [۱۰]. رت‌ها ابتدا به مدت یک هفته در مرکز تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی در محیط آزمایشگاه قرار گرفتند. سپس به وسیله داروی کتامین (۱۵۰ mg/kg) و زایلازین (۱۵ mg/kg) بی‌هوش شده و موهای قفسه سینه آن‌ها به طور کامل اصلاح شد و در زیر دستگاه تهویه مصنوعی اینتوبه شدند. در ادامه از سمت چپ قفسه سینه آن‌ها به میزان ۴ تا ۵ سانتی‌متر توسط تیغ بیسوری و سایر ابزار جراحی برشی افقی انجام گرفت تا پس از کنار زدن قفسه سینه عضله قلب به صورت کامل قابل رؤیت باشد. در این مرحله، LAD کاملاً آشکار می‌شد و سپس به وسیله نخ بخیه به طور کامل مسدود شد. پس از انسداد LAD به ترتیب قفسه سینه، عضلات و پوست بخیه می‌شدند. رت جراحی شده زیر دستگاه تنفس مصنوعی باقی می‌ماند تا به صورت طبیعی به هوش آید و شروع به تنفس کند. ۴۸ ساعت پس از انجام جراحی و مسدود کردن LAD، رت‌ها به منظور انجام اکوکاردیوگرافی ابتدا بر اساس شرایط ذکرشده در بخش جراحی بی‌هوش شدند و توسط متخصص اکوکاردیوگرافی در بخش رادیولوژی بیمارستان قلب شهید رجایی با استفاده از دستگاه اکوکاردیوگرافی vivid7 ساخت آمریکا با پروپ ۱۲ مگاهرتزی تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند. طی این فرایند شاخص‌های کسر تزریقی (EF) و کسر کوتاه شدگی بطن چپ (FS) اندازه‌گیری شدند. سپس رت‌هایی که میزان FS آن‌ها کم‌تر از ۳۵ درصد بود -به MI مبتلا شده‌اند- برای این مطالعه انتخاب شدند [۱۱].

پروتکل تمرینی. در این مطالعه علاوه بر گروه‌های مبتلا به MI یک گروه کنترل سالم به تعداد ۸ رت که فقط قفسه سینه آن‌ها باز و بسته شد و هیچ یک از مداخلات جراحی و تمرین ورزشی روی آن‌ها صورت نگرفت نیز بررسی شدند. در نهایت، از ۲۰ رتی که تحت عمل جراحی بستن LAD قرار گرفتند، تعداد ۱۶ رت مبتلا به MI زنده ماندند که در ۲ گروه ۸ تایی تمرین تناوبی با شدت بالا و گروه کنترل مبتلا به

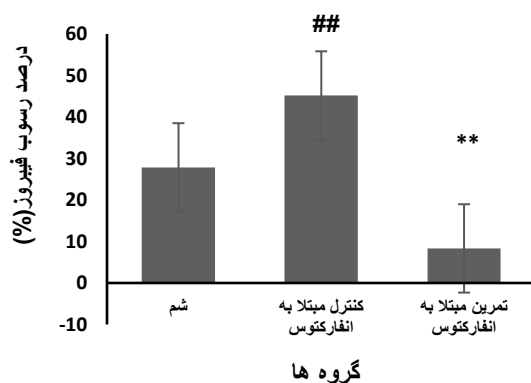
سه گانه تحقیق وجود دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد سطوح بافتی کلاژن نوع ۱ و درصد فیبروز در گروه کنترل سکنه قلبی به طور معنی داری بالاتر از گروه شم بود با این وجود سطوح بافتی کلاژن نوع ۱ و درصد فیبروز در گروه سکنه‌ای + تمرین تناوبی با شدت بالا به طور معنی داری پایین تر از گروه کنترل سکنه قلبی بود ($P \leq 0.001$).



شکل ۱. درصد رسوب کلاژن در گروه های سه گانه تحقیق

$P < 0.001$ افزایش معنی دار نسبت به گروه شم

** $P < 0.001$ کاهش معنی دار نسبت به گروه کنترل



شکل ۲. درصد فیبروز در گروه های سه گانه تحقیق

$P < 0.001$ افزایش معنی دار نسبت به گروه شم

** $P < 0.001$ کاهش معنی دار نسبت به گروه کنترل

هم چنین بررسی ایمونوهیستوشیمیایی بیان پروتئین کلاژن نوع I در شکل ۳ نشان داده شده است و در این تصویربرداری رنگ آبی نشان دهنده هسته سلول و رنگ سبز نشان دهنده بیان پروتئین کلاژن نوع یک می باشد که بیان این پروتئین در گروه کنترل نسبت به گروه شم بیش تر و در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری یافته است.

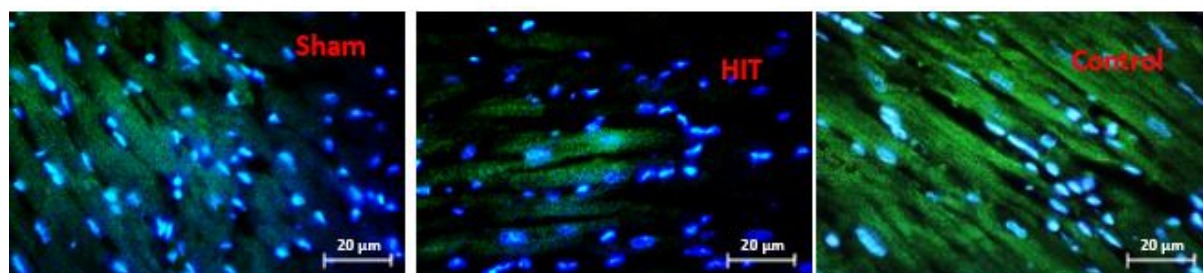
در صد قرار دادیم سپس برای تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی به یخچال فریز ۸۰ - درجه سانتی گراد انتقال دادیم. از بافت قلب به طور تصادفی پنج برش به ضخامت ۵ میکرومتر جهت بررسی بیان پروتئینی کلاژن نوع ۱ تکنیک ایمونوهیستوشیمی به روش انویژن (Envision) و با استفاده از آنتی بادی اختصاصی کیت حیوانی آنتی بادی اختصاصی کلاژن نوع-۱ با کد AB34710 ساخت شرکت انگلیس انجام شد و برای بررسی میزان فیبروز از روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین انویژن H&E استفاده شد.

در ابتدا محیط کشت رویی سلول ها دور ریخته شد. سپس سلول ها با PBS در ۴ مرحله و به فاصله ۵ دقیقه شسته شدند. پس از آن محلول پارافرمالدهید ۴ درصد به مدت ۲۰ دقیقه به بافت اضافه و در ادامه اسیدکلریدریک نرمال نیز به مدت ۳۰ دقیقه PBS اضافه شد. آنتی بادی اولیه رقیق شده (۱ به ۱۰۰) با PBS به بافت اضافه گردید و بعد از ایجاد یک محیط مرطوب برای جلوگیری از خشک شدن بافت، به مدت یک شب درون یخچال با دمای ۲ تا ۵ درجه قرار داده شد. در نهایت به بافت ها آنتی بادی ثانویه کونژوگه Fluorescein Isothiocyanate (FITC) با رقت ۱ به ۲۰۰ اضافه گردید و سپس درون انکوباتور با دمای ۳۲ درجه به مدت ۱ ساعت و ۳۰ دقیقه انکوبه شدند. بعد از آن به نمونه ها PI اضافه گردید و پس از ۵ دقیقه روی نمونه ها PBS ریخته شد [۱۳]. در نهایت با میکروسکوپ فلورسانت سلول ها ارزیابی و شمارش گردیدند. با استفاده از دوربین از هر اسلاید میکروسکوپی ۵ فیلد مختلف انتخاب و تصویربرداری صورت گرفت و در نهایت تصاویر برای بررسی کیفیت واکنش، با نرم افزار ImageJ مورد آنالیز قرار گرفته و به صورت داده های عددی توصیف شدند [۱۴].

روش های آماری پژوهش. ابتدا از آمار توصیفی برای دسته بندی داده های خام و رسم جداول و نمودار استفاده شد. از آزمون کولموگروف اسمیرنوف برای تعیین طبیعی بودن داده ها استفاده شد و با توجه به این که نتایج این آزمون طبیعی بودن توزیع داده ها را نشان داد، از آزمون های آماری ANOVA یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $P \leq 0.05$ برای تجزیه و تحلیل آزمون فرضیه ها استفاده شد.

نتایج

سطوح بافتی کلاژن نوع ۱ و درصد فیبروز به ترتیب در شکل های ۱ و ۲ ارائه شده است. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد تفاوت معنی داری در سطوح بافتی کلاژن نوع ۱ ($P = 0.001$) و درصد فیبروز ($P = 0.001$) بین گروه های



شکل ۳. بررسی بیان ایمونوهیستوشیمیایی سطوح کلاژن نوع-۱ در بافت قلب گروه های پژوهش. (control= گروه کنترل، HIT+ گروه تمرین تناوبی با شدت بالا و Sham=گروه سالم) رنگ آبی نشان دهنده هسته سلول و رنگ سبز نشان دهنده بیان پروتئین کلاژن نوع ۱ می باشد که در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری یافته است

یافته‌های نتایج حاضر کاهش معنادار میزان کلاژن نوع ۱ و فیبروز بافت قلب در رت‌های نر مبتلا به انفارکتوس میوکارد در پاسخ به تمرین تناوبی با شدت بالا بود، که با نتایج تحقیق لیائو و همکاران (۲۰۱۹)، رامز و همکاران (۲۰۱۹)، عبدی و همکاران (۱۳۹۵)، زو و همکاران (۲۰۰۸)، بوردیر و همکاران (۲۰۱۵) گل باشی و همکاران (۱۳۹۷)، سانتوس و همکاران (۲۰۱۴)، شیاهو و همکاران (۲۰۰۸) هم‌خوانی دارد.

لیائو و همکاران (۲۰۱۹)، به بررسی تمرینات ورزشی با شدت متوسط ۲۰ متر بر دقیقه، به مدت ۲۰ دقیقه و ۲ هفته بر بهبود شاخص‌های التهابی و ریمودلینگ قلب در رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد و یک هفته بعد از القای MI پرداختند. نتایج پژوهش آن‌ها نشان داد که ۲ هفته فعالیت ورزشی بعد از MI با شدت متوسط سبب کاهش اندازه انفارکتوس، آپوتوز و فیبروز قلبی، هایپرتروفی میوسیت و افزایش آنژیوژنز در ناحیه انفارکت می‌گردد [۱۸].

هم‌چنین رامز و همکاران (۲۰۱۹)، به مقایسه دو شیوه تمرینی تناوبی با شدت بالا و تداومی با شدت متوسط بر روی اندازه ناحیه انفارکت در رت‌های نر مبتلا به انفارکتوس قلبی پرداختند. برنامه تمرینی تناوبی با شدت بالا شامل ۶ تناوب دو دقیقه‌ای با شدت ۹۰-۸۵ درصد VO_{2max} ، ۵ تناوب دو دقیقه‌ای با شدت ۶۰-۵۰ درصد VO_{2max} و برنامه تداومی با شدت متوسط شامل ۲۴ دقیقه دویدن روی نوارگردان با شدت ۷۰ درصد vo_{2max} اجرا شد. برای هر دو شیوه تمرینی ۵ دقیقه سرد کردن و گرم کردن با شدت ۵۰-۴۰ درصد VO_{2MAX} بود. نتایج پژوهش آن‌ها نشان داد هر دو شیوه تمرینی باعث کاهش اندازه ناحیه انفارکت و فیبروز و آسیب قلبی می‌گردد اما اثر تمرین تناوبی بیش‌تر از تمرین تداومی بود [۱۹].

گل باشی و همکاران (۱۳۹۷)، در بررسی تغییرات کلاژن-۱ و TGF-B1 و عملکرد قلبی عضله قلب موش صحرایی پس از ایسکمی-ریپرفیوژن به دنبال یک دوره تمرین تناوبی خیلی

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد در بیمارانی که دچار انفارکتوس میوکارد شده‌اند میزان بیان کلاژن نوع ۱ و فیبروز نسبت به گروه شم به ترتیب حدوداً ۱۴ و ۱۸ درصد بیش‌تر بوده است و تمرینات ورزشی با شدت بالا سبب کاهش بیان کلاژن نوع ۱ و فیبروز بافت قلب رت‌های مبتلا به MI شده است.

در هنگام آسیب قلبی فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست‌ها تمایز می‌یابند، که توانایی زیادی در تولید پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی دارند. میوفیبروبلاست‌ها در میوکارد فرد سالم پیدا نمی‌شوند و تنها به دنبال آسیب قلبی ظاهر می‌شوند. نشان داده شده که میوفیبروبلاست‌ها نقش کلیدی در فیبروز جبرانی در انفارکتوس قلبی ایفا می‌کنند. تغییر شکل فیبروبلاست‌ها به میوفیبروبلاست‌ها تعادل در ECM را تغییر می‌دهد، و سنتز و تجمع ر سوبات فیبروزی را افزایش می‌دهد که می‌تواند میوسیت‌ها را جابه‌جا کند و یا با قطع تعاملات میوسیت در میوکارد منجر به اختلال کلی در عملکرد قلب شود [۱۵] که این اختلالات منجر به سفتی و عدم انعطاف‌پذیری قلب شده و علائم بیماری را درون میوسیت‌های قلبی ایجاد می‌کند و توانایی استراحت و عملکرد مناسب را از قلب می‌گیرد و باعث پیشرفت نارسایی قلبی می‌شود [۱۶]. پروتئین‌های ساختاری مهم در ECM میوکارد، کلاژن‌های تارچه‌ای نوع I و II هستند، اما درجه سختی در میوکارد توسط کلاژن نوع ۱- تعیین می‌شود [۷].

درمان غیر دارویی رایج بیمارانی پس از سکته قلبی معمولاً شامل انجام فعالیت‌های ورزشی به عنوان ابزاری برای بازتوانی قلبی است که تأثیر فعالیت ورزشی بر بازتوانی قلبی را نشان داده‌اند. به طوری که گزارش شده است ۸ هفته تمرین ورزشی اینتروال در رت‌های نر مبتلا به انفارکتوس میوکارد سبب کاهش معناداری بر سطوح بافتی کلاژن می‌گذارد [۱۷].

انفارکتوس پایین است، انجام تمرین ورزشی می‌تواند اثرات سودمندی بر عملکرد و ساختار بافت قلب داشته باشد [۲۲]. ینگو و همکاران (۲۰۱۲)، اثر ۱۰ هفته تمرین استقامتی دویدن بر روی نوارگردان را بر میزان رسوب کلاژن، اندازه‌ی ناحیه‌ی انفارکتی و هیپرتروفی میوسیت‌های قلبی پس از انفارکتوس میوکارد در موش‌های صحرایی را مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند که درصد رسوب کلاژن در نواحی مختلف قلب موش‌های صحرایی و هم‌چنین اندازه‌ی ناحیه‌ی انفارکتی در گروه تمرین (۲۴±۵ درصد) در مقایسه با گروه کنترل (۱۹±۵ درصد) هیچ تفاوت معنی‌داری نداشت [۹]. شاید بتوان شدت، نوع، وضعیت، مدت تمرینات و هم‌چنین سن آزمودنی‌ها را علت حصول این نتایج دانست هم‌چنین در این تحقیق، برای ایجاد انفارکتوس میوکارد از تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین استفاده شده است در حالی که در اکثر تحقیقات گذشته و پژوهش حاضر از روش انسداد شریان کرونری قدامی - نزولی چپ LAD استفاده شده است. انفارکتوس ناشی از ایزوپرنالین به صورت انسداد دائمی نیست، بلکه به صورت ایسکمی - ریپرفیوژن است.

از طرفی نوع تمرین نیز بر میزان تغییرات کلاژن و فیبروز اثرگذار است به طوری که باتیستا و همکاران (۲۰۱۳)، در بررسی اثرات ۳ ماه تمرین ورزشی استقامتی که ۵ و ۲۱ روز بعد از انفارکتوس میوکارد شروع شده بود گزارش کردند که اندازه‌ی ناحیه‌ی انفارکتی در گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. با این حال، گزارش کردند که شروع دیرتر تمرین استقامتی باعث کاهش بیش‌تری در اندازه‌ی ناحیه‌ی انفارکتی در مقایسه با شروع سریع‌تر تمرین استقامتی بعد از انفارکتوس میوکارد گردید [۲۳].

هم‌چنین هولوی و همکاران (۲۰۱۵) تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین استقامتی را بر روی نشانگرهای نارسانی و بازسازی قلبی در موش‌های مبتلا به پرفشار خونی به مدت ۴ هفته بررسی نمودند. بر اساس این پژوهش، تمرین استقامتی باعث کاهش فیبروز بطن چپ، افزایش ۲۱ درصدی نسبت مویرگ/فیبر، افزایش در پروتئین سنتزکننده نیتریک اکساید اندوتلیال شد. در مقابل تمرین تناوبی با شدت بالا فیبروز موجود را کاهش نداد [۲۴].

اخیراً توجه متخصصین برای بازتوانی قلبی به سمت تمرینات تناوبی با شدت بالا جلب شده است به طوری که نتایج پژوهش‌های اخیر کاهش التهاب، تخریب، نکروز و فیبروز میوکارد را در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا در مقایسه با تمرین تداومی با شدت متوسط گزارش کرده‌اند. پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که تمرینات تناوبی هوایی

شدید پرداختند. برنامه تمرینی ۸ هفته (۳ بار در روز) ۴۰ دقیقه‌ای که شامل ۱۰ دقیقه گرم و سرد کردن، ۳۰ دقیقه دویدن تناوبی با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد V_{O2max} بود که با دوره استراحت فعال با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد V_{O2max} جدا می‌شد. پس از پایان ۸ هفته فعالیت ورزشی به این نتیجه رسیدند تمرین ورزشی تناوبی شدید (HIIT) باعث کاهش معنادار سطوح بافتی کلاژن-۱ و TGF- β ۱ و افزایش بهبود عملکرد قلبی عضله قلب موش صحرایی بعد از ایسکمی می‌شود [۷].

هم‌چنین گزارش شده است کاهش فیبروز در اثر بهبود فعال‌سازی التهاب، به واسطه‌ی $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ ، و کاهش فعال‌سازی MMP-9 همراه است. در نتیجه فعالیت ورزشی قبل و در اوایل پس از MI ریمودلینگ مضر LV را به‌وسیله‌ی کاهش التهاب، فیبروز و نازک شدن اسکار بهبود می‌بخشد [۱۷].

از طرفی در مقالات مختلف دیگر، نتایج تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان کلاژن نوع ۱- و درصد فیبروز با یافته‌های پژوهش حاضر متضاد است، که شاید زمان شروع تمرین، نوع تمرین، شدت تمرین، نوع آزمودنی‌ها این تضاد را به چالش کشانده است. این موضوع به ویژه در مورد زمان شروع فعالیت‌های ورزشی پس از سکته قلبی بسیار حائز اهمیت است. به عنوان مثال، گزارش شده است که شروع فعالیت‌های ورزشی پس از سکته قلبی چنانچه در مرحله‌ی ترمیم یعنی کم‌تر از یک هفته پس از انفارکتوس میوکارد با شدت، می‌تواند به عنوان یک عامل استرس‌زا باعث گسترش بیش‌تر آسیب ناشی از ایسکمی گردد [۲۰]. در پژوهش اعظمیان جزئی و همکاران (۱۳۹۴)، اثر ترکیبی تمرین استقامتی و داروی آتورواستاتین بر میزان آسیب نکرولی و بافت فیبروزی در قلب موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار پس از انفارکتوس تجربی میوکارد را در ۴۵ سر موش صحرایی نر بررسی کردند. مداخله دارویی و تمرین استقامتی دو روز پس از انفارکتوس میوکارد شروع و به مدت چهار هفته تداوم یافت. بعد از پایان چهار هفته نتایج تحقیق آن‌ها نشان داد تمرین استقامتی به تنهایی باعث افزایش غیر معنی‌دار میزان آسیب نکرولی و افزایش معنی‌دار بافت فیبروزی شد [۲۱].

از طرفی از جمله شدت و نوع ایجاد انفارکتوس میوکارد نیز می‌تواند اثرات فعالیت ورزشی پس از سکته قلبی را تحت تأثیر قرار دهد. چنانچه شدت انفارکتوس بالا باشد انجام تمرین ورزشی بلافاصله پس از سکته قلبی می‌تواند دارای اثرات تشدیدکنندگی بر گسترش ناحیه‌ی انفارکتی و تغییر شکل ساختاری بافت قلب باشد. اما در مواردی که شدت

منابع

- [1] Jorge L, Rodrigues B, Teodoro Rosa K, Malfitano Ch, Alba Loureiro TC, Medeiros A, et al. Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats: role in functional capacity and mortality. *Eur Heart J* 2010; 32: 904-912.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq244>
PMid:20675661
- [2] Okada H, Takemura G, Kosai KI, Li Y, Takahashi T, Esaki M, Yuge K, et al. Postinfarction gene therapy against transforming growth factor-beta signal modulates infarct tissue dynamics and attenuates left ventricular remodeling and heart failure. *Circulation* 2005; 111: 2430-2437.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000165066.71481.8E>
PMid:15867170
- [3] Xu X, et al. remodelling in rats. *Cardiovascular Research* 2008; 78: 523-37.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvn028>
PMid:18252761
- [4] Heinemeier KM, Bjerrum SS, Schjerling P, Kjaer M. Expression of extracellular matrix components and related growth factors in human tendon and muscle after acute exercise. *Scand J Med Sci Sports* 2013; 23: 150-161.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01414.x>
PMid:22107086
- [5] Morris JN, Crawford MD. Coronary heart disease and physical activity of work. *Br Med J* 1958; 2: 1485-1490.
<https://doi.org/10.1136/bmj.2.5111.1485>
PMid:13608027 PMCID:PMC2027542
- [6] Garza MA, Wason EA, Zhang JQ. Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction. *World J Cardiol* 2015; 26: 52-64.
<https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i2.52>
PMid:25717353 PMCID:PMC4325302
- [7] Golbashi R, Gaeini A, Kordi MR, Aboutaleb N, Ghardashi Afousi A. Effect of one period of high-intensity interval training on myocardial collagen-1 and TGF- β 1 and cardiac function in post ischemiareperfusion rats. *Daneshvar* 2018; 25. (Persian).
- [8] Holloway TM, Bloemberg D, da Silva ML, Simpson JA, Quadrilatero J, Spriet LL. High intensity interval and endurance training have opposing effects on markers of heart failure and cardiac remodeling in hypertensive rats. *PLoS One* 2015; 10: e0121138.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121138>
PMid:25803693 PMCID:PMC4372563
- [9] Yengo CM, Zimmerman SD, McCormick RJ, Thomas DP. Exercise training post-MI favorably modifies heart extracellular matrix in the rat. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 1005-1012.
<https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318244bc8a>
PMid:22217559
- [10] Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, Ljubkovic M. Aerobic interval training attenuates remodeling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. *Cardiovasc Res* 2013; 99: 55-64.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvt080>
PMid:23554460
- [11] Van Laake LW, Hassink R, Doevendans PA, Mummery C. Heart repair and stem cells. *J Physiol* 2006; 577: 467-478.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.115816>
PMid:17008381 PMCID:PMC1890431
- [12] Lu K. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate-intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. *Mol Med Rep* 2015; 12: 2374-2382.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3669>
PMid:25936391
- [13] Yadegari M, Riahy S, Mirdar S, Hamidian G. Effect of the adiantum capillus veneris extract on bax and Bcl2 apoptotic markers of lung modulation in trained rats and exposed to hypoxic stress. *J Med Plants* 2018; 2: 162-171.
- [14] Di Cataldo S, Ficarra E, Acquaviva A, Macii E. Automated segmentation of tissue images for computerized

بیش تر از تمرینات تداومی با شدت متوسط هوازی باعث بهبود عملکرد قلب در بیماران آثرین صدی، سندروم متابولیک، سکنه قلبی، و همچنین در آزمودنی‌های سالم می‌شود. تمرین هوازی با شدت بالا نسبت به تمرین تداومی با شدت متوسط در بهبود ظرفیت عملکردی و پیشگویی متغیرهای قلبی عروقی موثر تر واقع شده است. مطالعات صورت گرفته نشان دادند که تمرین تناوبی با شدت بالا در دوره‌های زمانی یک تا ۶ ماه سبب افزایش شاخص حداکثری اکسیژن مصرفی، برون‌ده قلبی، حجم ضربه‌ای و عملکرد بطن چپ می‌شود [۲۵].

نکته دیگر این‌که تمرینات تناوبی با توالی‌های شدت بالا و شدت پایین، می‌توانند نقش حفاظتی در کاهش بار کاری میوکارد داشته باشند زیرا در این تمرینات قطر پایان دیاستولی بیش تر از تمرین تداومی با شدت بالا افزایش می‌یابد و نیز به دلیل تنوع تمرینی، مدیریت زمان تمرین و پیشرفت سریع در بهبودی عملکرد سیستم قلبی عروقی گزینه مناسبی می‌باشند.

بنابراین با توجه به اثربخشی تمرین هوازی به ویژه تمرین تناوبی با شدت بالا در بهبود آسیب فیبروزی پیشنهاد می‌شود که از این شیوه مداخله‌ی تمرینی در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد البته زیر نظر پزشک متخصص و همراه با مداخله دارویی در برنامه بازتوانی قلبی استفاده شود. همچنین پیشنهاد می‌شود که پژوهشی در خصوص اثر تمرین مقاومتی بر فاکتورهای مورد بررسی در این پژوهش و یا مطالعه در خصوص اثر تمرین استقامتی تناوبی با شدت‌های مختلف در نمونه‌های انفارکتوسی انجام گیرد.

با توجه به این‌که در مطالعه حاضر یک دوره تمرین هوازی منجر به کاهش سطوح پروتئینی کلاژن نوع-۱ و فیبروز در بافت قلبی رت‌های نر نژاد ویستار مبتلا به انفارکتوس قلبی شد، می‌توان بیان کرد که تمرین هوازی ممکن است به عنوان یک روش مداخله‌ای تأثیرگذار و نیز یک درمان غیر دارویی برای بهبود اسکار و فیبروز ناشی از انفارکتوس قلبی مورد استفاده قرار گیرد و می‌تواند گامی مؤثر در جهت کنترل آسیب‌های ناشی از انفارکتوس میوکارد باشد.

ملاحظات اخلاقی. این تحقیق تحت نظارت کمیته اخلاق پژوهش‌گاه تربیت بدنی و علوم ورزشی با کد اخلاق IR.SSRI.REC.1397.374 انجام شد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از مسئولین محترم دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران صمیمانه تشکر و قدردانی می‌نمایند.

remodeling following large myocardial infarction by exercise training. Effect on ventricular morphology and gene expression. *J Clin Invest* 1955; 96: 858-866.

<https://doi.org/10.1172/JCI118132>

PMid:7635980 PMCID:PMC185272

[21] Azamianjazi A, Hafezi M, Cheraghi J, Abdi H. The combined effect of endurance training and atorvastatin on the extent of necrosis damage and fibrosis tissue in male wistar rats heart after experimental myocardial infarction. *Sci J Ilam Univ Med Sci* 2015; 28. (Persian).

[22] Jain M, Liao R, Ngoy S, Whittaker P, Apstein CS, Eberli FR. Angiotensin II receptor blockade attenuates the deleterious effects of exercise training on post-MI ventricular remodeling in rats. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 66-72.

[https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(99\)00429-0](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(99)00429-0)

[23] Batista DF, Gonçalves AF, Rafacho BP, Santos PP, Minicucci MF, Azevedo PS, et al. Delayed rather than early exercise training attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 170: e3-e4.

<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.10.044>

PMid:24207071

[24] Holloway TM, Bloemberg D, da Silva ML, Simpson JA, Quadriatero J, Spriet LL. High intensity interval and endurance training have opposing effects on markers of heart failure and cardiac remodeling in hypertensive rats. *PloS One* 2015; 10: 121138.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121138>

PMid:25803693 PMCID:PMC4372563

[25] Hu J, Van den Steen PE, Sang QA, Opdenakker G. Matrix metalloproteinase inhibitors as therapy for inflammatory and vascular diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 480-498.

<https://doi.org/10.1038/nrd2308>

PMid:17541420

IHC analysis. *Comp Methods Prog Biomed* 2010; 100: 1-15.

<https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2010.02.002>

PMid:20359767

[15] Fan D, Takawale A, Lee J, Kassiri Z. Cardiac fibroblasts, fibrosis and extracellular matrix remodeling in heart disease. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2012; 5: 15.

<https://doi.org/10.1186/1755-1536-5-15>

PMid:22943504 PMCID:PMC3464725

[16] Gourdie RG, Dimmeler S, Kohl P. Novel therapeutic strategies targeting fibroblasts and fibrosis in heart disease. *Nat Rev Drug Discov* 2016; 5: 620-638.

<https://doi.org/10.1038/nrd.2016.89>

PMid:27339799 PMCID:PMC5152911

[17] Puhl SL, Müller A, Wagner M, Devaux Y, Böhm M, Wagner DR, Maack Ch. Exercise limits scar thinning after myocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309: 345-359.

<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00683.2014>

PMid:26001415

[18] Liao Z, Dan Y. Early moderate exercise benefits myocardial infarction healing via improvement of inflammation and ventricular remodeling in rats. *Cell Mol Med* 2010; 23: 28-42.

[19] Ramez M, Rajabi H, Ramezani F, Naderi N, Darbandi-Azar A, Nasirinezhad F. The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuate of myocardial TRPC6 expression. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19: 118.

<https://doi.org/10.1186/s12872-019-1090-7>

PMid:31096903 PMCID:PMC6524218

[20] Orenstein TL, Parker TG, Butany JW, Goodman JM, Dawood F, Wen WH, et al. Favorable left ventricular

Effect of high- intensity interval training on tissue changes of collagen type 1 and fibrosis percent in male rats with myocardial infarction

Rahman Soori (Ph.D)*, Zahra Mosayebi (Ph.D), Parisa pornemati (Ph.D), Ali Akbarneghad (Ph.D)
Dept. of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, University of Tehran, Tehran, Iran

* Corresponding author. +98 21-88351741 soori@ut.ac.ir

Received: 13 Jan 2020; Accepted: 7 Sep 2020

Introduction: Myocardial infarction (MI) is defined pathologically as cardiac muscle cell death due to abnormal blood flow, prolonged coronary artery ischemia, and replacement of cardiac tissue necrosis as a dense fibrotic lesion. Expression of collagen-1 protein levels and fibrosis increase after myocardial infarction in cardiac tissue. The aim of present study was to investigate the effect of high- intensity interval training in tissue levels of collagen-1 and fibrosis in male rats with MI.

Materials and Methods: Thirty male Wistar rats (weight: 270 ± 25 gr) were randomly divided into three groups (n =10 each): Healthy control (sham), MI (control), and MI (trained). Correspondingly, in order to induce MI, the rats underwent left-anterior descending-coronary-artery coronary artery bypass grafting and then MI was confirmed by echocardiography. The rats performed the exercise protocols for 8 weeks and 5 sessions per week. At the end of intervention, the rats were sacrificed and the data were analyzed ($P \leq 0.05$).

Results: The expression of levels of collagen-1 and fibrosis in cardiac tissue of rats with MI was significantly lower than control group ($P \leq 0.001$).

Conclusion: It seems that high- intensity interval exercises can prevent the negative effects of scar and fibrosis by attenuating the expression of tissue levels of collagen-1 and fibrosis in the cardiac tissue of rats with myocardial infarction, which is an important mechanism for cardiac function and prevention of heart damage.

Keywords: High- Intensity Interval Training, Myocardial Infarction, Collagen Type I, Fibrosis.
