

تأثیر یک دوره تمرین تناوبی خیلی شدید بر کلاژن - ۱ و TGF-β1 و عملکرد قلبی عضله قلب موش صحرایی پس از ایسکمی - ریپرفیوژن

نویسندگان: رضا گل‌باشی*، عباسعلی گائینی^۱، محمد رضا کردی^۱، ناهید ابوطالب^۲، علیرضا قارداشی افوسی^۱

۱. گروه فیزیولوژی ورزش دانشگاه تهران

۲. گروه فیزیولوژی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ایران

E-mail: rgolbashi@gmail.com

* نویسنده مسئول: رضا گل‌باشی

چکیده

هدف: تأثیر یک دوره HIIT بر کلاژن - ۱ و TGF-β1 و عملکرد قلبی عضله قلب موش صحرایی پس از ایسکمی - ریپرفیوژن است.

مواد و روش‌ها: ۳۲ سر موش با تزریق تیوپنتال سدیم بی‌هوش شدند. انتوبه کردن، اتصال به ونتیلاتور و با بستن شریان کرونری نزولی بعد از توراکتومی، ایسکمی و ۳۰ دقیقه بعد، ریپرفیوژن انجام شد. به صورت تصادفی به ۴ گروه کنترل/ایسکمی، تمرین/ایسکمی، تمرین و شم تقسیم شدند. (گروه تمرین بدون جراحی و شم بدون ایسکمی). پس از ۴ هفته دوره بازیافت، برنامه تمرینی (۸ هفته، هفته‌ای ۳ روز) ۴۰ دقیقه‌ای از ۵ دقیقه گرم کردن و سرد کردن و ۳۰ دقیقه دویدن تناوبی با شدت ۸۵٪ تا ۹۰٪ VO2max بود که با دوره فعال استراحت با شدت ۵۰٪ تا ۶۰٪ VO2max جدا می‌شد. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و بی‌هوشی موش‌ها، بافت قلب جدا شد و بیان ژن کلاژن-۱ و TGF-β1 به روش PCR-RT سنجیده شد.

نتایج: بیان ژن کلاژن - ۱ در گروه تمرین/ایسکمی در مقایسه با گروه کنترل/ایسکمی کاهش معناداری داشت ($P < 0/05$). میزان بیان TGF-β1 در سه گروه در مقایسه با گروه کنترل/ایسکمی کاهش معناداری داشت ($P < 0/05$). کسر تزریقی ($P = 0/021$) و کسر کوتاه شدگی ($P = 0/011$) در گروه تمرین/ایسکمی در مقایسه با گروه ایسکمی افزایش معناداری را نشان داد.

نتیجه‌گیری: اجرای HIIT باعث کاهش کلاژن-۱ و TGF-β1 و افزایش بهبود عملکرد قلبی بعد از ایسکمی شد.

واژگان کلیدی: تمرینات تناوبی خیلی شدید، کلاژن-۱، فاکتور رشدی تغییر شکل بتا-۱، ایسکمی میوکارد

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست و نهم - شماره ۱۳۵
تیر ۱۳۹۷

دریافت: ۱۳۹۷/۰۱/۱۸
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۷/۰۳/۰۶
پذیرش: ۱۳۹۷/۰۳/۱۳

مقدمه

شکل را تحت تأثیر قرار می‌دهد که توجه بسیاری را به خود جلب کرده است (۲). TGF- β 1 به دنبال افزایش بعد از سکته قلبی، در تغییر شکل و تخریب سلول‌های قلبی و تحریک ساخت کلاژن در فیبروزه شدن میوکارد مؤثر است. ولی ترشح TGF- β 1 و تحریک ساخت کلاژن وابسته به بار مکانیکی لازم است (۴). شروع مراحل تغییر شکل توسط تحریک جریان خون از یک اضافه بار موقتی شروع می‌شود. تغییر شکل می‌تواند فیزیولوژیکی باشد مانند آنچه در ورزشکاران اتفاق می‌افتد، یا پاتولوژی با اشکال تهاجمی مانند سکته قلبی، افزایش فشار و حجم خون، التهاب و ... باشد (۵). با توجه به اینکه تغییرات فیزیولوژیکی توسط فعالیت ورزشی تأثیر قابل قبولی بر تغییر شکل پاتولوژیکی دارد، فهم بهتر تغییر شکل فیزیولوژیکی می‌تواند راهبرد مناسبی در بهبود عملکرد بطنی بعد از کاهش عملکرد قلبی باشد (۶). اگرچه از فعالیت ورزشی با شدت بالا معمولاً به دلیل خطر برای بیماران قلبی پرهیز می‌شود (۵)، رانمو و همکارانش^۶ (۲۰۱۲)، مشخص کردند که دامنه ناسازگاری مربوط با این نوع تمرین کم است (۷). کمی و همکارانش^۷ (۲۰۰۷) نشان دادند تمرین با شدت بالا روی نوارگردان افزایش معناداری در اندازه کاردیومیوسیت‌ها و تقویت عملکرد قلبی و انقباضی دارد (۸). در واقع، بسیاری از مطالعات نشان دادند که افزایش مؤثر در کسب ظرفیت بدنی، تناسب زندگی و کنترل عوامل خطر هنگامی تأثیر دارد که تمرین با شدت بالا مورد قبول مردم واقع شود، این اهمیت و سلامتی افزایش شدت تمرین را نشان می‌دهد (۶). جیبالا و همکارانش (۲۰۱۲) در مورد تغییر شکل قلبی اعلام کردند، شدت‌های انفجاری کوتاه همراه HIIT با حجم کم با وجود فشار قلبی توانسته است افزایشی با دامنه زیاد در سطح سلولی و محیطی قلب ایجاد کند، در

تغییر شکل بطن چپ با از بین رفتن سلول‌های قلبی، دراز شدن آن‌ها، نازک شدن دیواره بطن چپ، گسترش سخته، هایپرتروفی سلول‌های بطن چپ و تراکم کلاژن بعد از سکته قلبی همراه است. تغییرات ماتریکس خارج سلولی (ECM)، نقش اصلی را در شکل‌گیری بطن چپ بعد از سکته قلبی دارد؛ که پروتئین‌های متعددی در ECM نقش آفرینی می‌کنند. متالوپروتئینازها^۱ (MMP) و مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز^۲ (TIMP) که با اثر مهارى بر MMP موجب تراکم کلاژن و شرایط فیبروزه می‌شود و در تغییر شکل عضله قلب بعد از سکته قلبی سهم می‌باشند (۱). بعد از سکته شدید، افزایش ناگهانی در اضافه‌بار حجمی، کاهش فشار خون و کاهش متوالی در برون‌ده قلبی، مکانیسم‌های جبرانی، گردش خون موقتی را تحریک می‌کند که افزایش سیستم سمپاتیک، سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون^۳ (RAAS) و فعالیت پپتید دهلیزی (ANP) را شامل می‌شود. از نظر مولکولی تولید آنژیو تانسین II (Ang II)، با تحریک ساخت فاکتور رشدی تغییر شکل بتا-۱ (TGF- β 1)^۴، تولید کلاژن و فیبروز قلبی را افزایش می‌دهد (۲). این نمونه از تغییر شکل در افراد با سکته قلبی و کاهش کسر تزریقی بطنی همراه است (۳). تحریک هایپرتروفی کاردیومیوسیت یک مرحله کلیدی در تغییر شکل بعد از سکته است که افزایش اضافه بار حجمی را متعادل می‌کند، شرایط پیش‌رونده تأخیری را تضعیف می‌کند و عملکرد انقباضی را پایدار می‌کند؛ بنابراین، این هایپرتروفی ابتدا یک سازگاری و پاسخ محافظتی قلبی است. هرچند در زمان طولانی، کاهش پیش‌رونده فعالیت بطن چپ در محل سکته ادامه دارد. شواهد نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی بعد از سکته، به شکل قابل‌توجهی مراحل تغییر

1. Extracellular Matrix

2. Matrix metalloproteinase

3. Tissue inhibitor matrix metalloproteinase

4. Renin-angiotensin-aldosterone system

5. Transforming Growth Factor β 1

6. Rognmo et al

7. Kemi et al

کرونی نزولی (LAD) بوسیله نخ بخیه پلی پروپیلن 0-6 در ناحیه ۲ میلی‌متر پائین تر از منها LAD انجام شد. انسداد موفق LAD با تغییرات ECG شامل بالا رفتن قطعه ST، تغییر رنگ و کینسیس اپکس و دیواره قدامی-جانبی تأیید شد. ۳۰ دقیقه بعد از بسته بودن LAD، ریبریوژن انجام شد و جریان خون دوباره به میوکارد تأیید شد. عمل جراحی شم نیز اجرا شد که حیوانات انتوبه شده و تنها تحت عمل توراکتومی قرار گرفتند و هیچ‌گونه عمل بسته شدن LAD صورت نگرفت. بعد از به هوش آمدن حیوان، برای کاهش درد داروی بوپروپرفین (0.05 mg/kg, ip) تزریق و پماد تتراسایکلین به‌عنوان آنتی‌بیوتیک به‌صورت موضعی استفاده می‌شود.

اندازه‌گیری شاخص‌های اکوکاردیوگرافی

اکوکاردیوگرافی بعد از بیهوشی سطحی با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (۳۰mg/kg)، یک هفته و ۱۲ هفته بعد از جراحی با استفاده از دستگاه اکوکاردیوگرافی (GE- Vingmed Ultrasound, USA) و یک پروب خطی ۱۰ MHz اندازه‌گیری شد. ضخامت دیواره بطن چپ و قطر حفره در دیاستول و سیستول در محور طولی M-Mode بر اساس توصیه‌های انجمن اکوکاردیوگرافی آمریکا محاسبه شد (۱۰). کسر تخلیه‌ای (EF) و کسر کوتاه شدگی (FS) اندازه‌گیری شدند.

تمرین ورزشی و روش اجرای آزمون ورزشی

موش‌های صحرائی پس از جراحی به مدت ۴ هفته دوره بازیافت را طی کردند. در هفته سوم و چهارم دوره بازیافت موش‌های صحرائی با تردمیل توسط راه رفتن آرام آشنا شدند (با سرعت ۵m/min، به مدت ۵ دقیقه و ۳ روز در هفته) (۱۲،۱۱).

آزمون ظرفیت ورزشی در انتهای هفته چهارم بازیافت برای اندازه‌گیری ظرفیت انفرادی هر موش صحرائی جهت بدست آوردن حداکثر اکسیژن مصرفی اجرا شد. بر اساس مطالعه هویدال و همکارانش، هر موش صحرائی ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه مرحله گرم کردن را سپری می‌کردند، سپس آزمون فزاینده ورزشی آغاز می‌شد، هر دو دقیقه سرعت

حالی که زمان کوتاه جلسات فعالیت ورزشی به شکل مؤثر قلب را در برابر این فشارها عایق می‌کند. این عایق کردن به افراد اجازه می‌دهد تا در شدت‌های بالاتر نسبت به دیگران (که غیر از این عمل می‌کنند) فعالیت کنند (۹). این مطالعه با توجه به گستره‌ی کاربردی HIIT در قالب تمرینات خیلی شدید، از طرفی با وجود فشار و بار مکانیکی بالا و اهمیت و سلامتی افزایش شدت تمرین (۶) و از طرف دیگر زمان کوتاه جلسات این نوع فعالیت ورزشی که به شکل مؤثر قلب را در برابر این فشارها عایق می‌کند (۹) تأثیر این تمرینات بر TGF- β 1 و کلاژن-۱ و همچنین عملکرد قلبی بعد از ایسکمی را مورد بررسی قرار می‌دهد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه موش‌های صحرائی نر ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران) مورد استفاده قرار گرفتند. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران با کد IR.IUMS.REC.1394.26980 مورد تأیید قرار گرفته است. حیوانات در آزمایشگاه استاندارد جوندگان (چرخه ۱۲ ساعت روشنایی-تاریکی و میانگین درجه حرارت 22 ± 2 درجه سلیسیوس) با دسترسی آزادانه به آب و غذا در بیمارستان قلب و عروق شهید رجایی نگهداری می‌شدند. در این مطالعه ۳۲ موش صحرائی به صورت تصادفی بعد از عمل جراحی به ۴ گروه کنترل ایسکمی/ریبریوژن (ISCHAEMIA-CONTROL)، تمرین HIIT و ایسکمی/تمرین (ISCHAEMIA-HIIT) و گروه SHAM-operated تقسیم شدند.

مدل ایسکمی-ریبریوژن و داروهای تزریقی

حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (۵۰mg/kg) بی‌هوش شدند. پس از شیو کردن ناحیه قفسه سینه موش‌های صحرائی برای انتوبه کردن بر روی تخت جراحی قرار گرفتند. بعد از انتوبه کردن حیوان به ونتیلاتور (Small Animal Ventilator, Harvard Model 683-USA) (با تواتر تنفسی ۶۰ تا ۷۰ تنفس در دقیقه و حجم جاری ۱۵ml/kg) وصل شد. ایسکمی با بستن شریان

۹۴ درجه سانتی گراد برای ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند. برای تمامی ژن‌های مورد مطالعه نیز ژن رفرنس یعنی بتا‌کتینین جهت به دست آوردن دمای مناسب Anneling گرادیان دمایی انجام گردید. همچنین جهت بررسی efficiency پرایمرها، منحنی استاندارد اختصاصی هر ژن (سری‌های رقیق شده DNA) رسم گردید. نمودار Melting نیز جهت بررسی صحت واکنش‌های PCR انجام شده به صورت اختصاصی برای هر ژن و در هر بار از واکنش به همراه نمودار کنترل منفی جهت بررسی وجود آلودگی در هر واکنش مورد ارزیابی قرار گرفت. ژن مرجع تقریباً برابر بود. با استفاده از قرار دادن داده‌ها در فرمول‌های $\Delta\Delta Ct$ و $2^{-\Delta\Delta Ct}$ میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمال‌سازی شد.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

توصیف کمی داده‌ها با استفاده از شاخص‌های پراکندگی مرکزی از قبیل میانگین و انحراف استاندارد انجام شد و جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و جهت بررسی تجانس واریانس‌ها از آزمون لوین استفاده شد. همچنین برای بررسی تغییرات معنی‌داری هریک از متغیرهای تحقیق، بین گروه‌های مختلف، از روش آنالیز واریانس یک‌راهه و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار آماری از آزمون تعقیبی بونفرونی جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معناداری برای تمام محاسبات $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام شد.

نتایج

آنالیز واریانس یک‌راهه انجام شد و با توجه به مقدار F محاسبه شده (۷.۹، ۳۶.۵، ۶۷.۷ و ۱۸.۴) و معنی‌دار بودن آن در سطح $P=0.001$ ، تفاوت معناداری بین سطوح TGF- β 1 و کلاژن در گروه‌های مختلف پژوهش با ۹۹٪ اطمینان تأیید شد. با توجه به جدول شماره ۲، نتایج

تریدمیل 0.03 m/sec به صورت خودکار افزایش می‌یافت تا زمانی که موش‌های صحرایی قادر به ادامه فعالیت ورزشی نبودند. فاصله دویده شده توسط هر موش صحرایی به عنوان شاخص ظرفیت ورزشی در نظر گرفته می‌شود (۱۳، ۱۴).

برنامه تمرینی روی تریدمیل طراحی شده ویژه حیوانات (Danesh Salar Iranian, Tehran, Iran)، ۳ روز در هفته به مدت ۴۰ دقیقه بود که شامل ۵ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) و ۳۰ دقیقه دویدن تناوبی بود. هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت خیلی بالا (تقریباً ۸۵ تا ۹۰ درصد VO_{2max}) و ۲ دقیقه بازیافت فعال (تقریباً با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max}) بود. در پایان برنامه تمرینی با ۵ دقیقه سرد کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد VO_{2max} به انتها می‌رسید. شدت تمرین در طی هفته‌ها بر اساس مطالعات گذشته و ارتباط بین سرعت دویدن و VO_{2max} تنظیم شد؛ بنابراین، شدت تمرینی در هر هفته ۰/۰۲ متر بر ثانیه افزایش می‌یافت (۱۱، ۱۳).

آنالیز کمی بیان ژن

استخراج RNA از بافت نمونه با استفاده از Qiazol (کیت Qiagen، آلمان) با توجه به توصیه سازنده استخراج شد. برای طراحی پرایمرها ابتدا توالی mRNA مربوط به ژن TGF- β 1 و کلاژن - ۱ با استفاده از سایت NCBI استخراج شد. پرایمرها توسط نرم‌افزار کامپیوتری Allel ID ساخته شد و سپس هر پرایمر توسط نرم‌افزار BLAST جهت اطمینان از یکتا بودن محل جفت شدن پرایمرها مورد ارزیابی قرار گرفت. پرایمرها توسط شرکت سیناژن ساخته شد. در این تحقیق از ژن بتا اکتینین به عنوان کنترل داخلی استفاده شد (جدول ۱).

هر واکنش PCR با استفاده از (PCR master mix) SYBR Green در دستگاه (Applied Biosystems، Sequence) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. ۴۰ سیکل برای هر چرخه Real-time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل

حیوان، برای کاهش درد داروی بوپروپرونورفین (0.05 mg/kg, ip) تزریق و پماد تتراسایکلین به‌عنوان آنتی‌بیوتیک به صورت موضعی استفاده می‌شود.

اکوکاردیوگرافی

کسر تخلیه‌ای به دنبال القای ایسکمی در گروه‌های ایسکمی کاهش یافت. کسر تخلیه‌ای در گروه Ischemia-Control در انتهای مطالعه در مقایسه با اندازه‌گیری پایه کاهش یافت. با وجود این، تمرین ورزشی HIIT در گروه Ischemia-HIIT در مقایسه با گروه Ischemia-Control باعث بهبود کسر تخلیه‌ای شد ($P = 0/021$). درصد کوتاه‌شدگی میوفیبریل‌های کاردیومیوسیت‌ها در گروه‌های Ischemia در یک هفته بعد از ایسکمی نسبت به گروه Sham و HIIT کاهش یافته است. تمرینات ورزشی در گروه Ischemia-HIIT در مقایسه با گروه Ischemia-Control منجر به افزایش درصد کوتاه‌شدگی شده است ($P = 0/011$) (جدول ۲).

آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه نشان داد که اختلاف معناداری بین ۴ گروه در میزان بیان ژن TGF- $\beta 1$ و کلاژن وجود دارد.

برای بررسی اختلاف مورد نظر از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. نتایج آزمون بونفرونی نشان داد که میزان بیان TGF- $\beta 1$ در سه گروه به نسبت گروه کنترل جراحی کاهش معناداری داشت ($P < 0/05$). اختلافی بین گروه تمرینات تناوبی شدید با گروه تمرین تناوبی شدید-ایسکمی مشاهده نشد ($P > 0/05$) (نمودار ۱). همچنین نتایج آزمون بونفرونی نشان داد بیان ژن کلاژن ۱- در گروه تمرین-ایسکمی به نسبت گروه کنترل-ایسکمی کاهش معناداری داشت ($P < 0/05$). بیان ژن کلاژن-۱ در گروه شم به نسبت گروه ایسکمی کاهش معناداری داشت ($P > 0/05$) (نمودار ۲).
داروها: حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (50 mg/kg) بی‌هوش شدند. بعد از به هوش آمدن

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد نظر

کلاژن	Rat COLL A2 F:	GGACGAGGAGACAGG
	Rat COLL A2R:	AGGCGATGGCTTA
TGF- $\beta 1$	Rat TGFB1 F:	CAACAACGCAATCTATGACAA
	Rat TGFB12R:	CAAGGTAACGCCAGGAAT

جدول ۲. تغییرات اندازه‌گیری‌های اکوکاردیوگرافی

P	Sham	HIIT	Isch -HIIT	Isch- CTL	یک هفته پس از جراحی
0/001	78/90 ± 1/90 *	82/50 ± 1/54 *	48/61 ± 2/18 †#	45/79 ± 2/88 †	درصد کسر تزریقی
0/001	44/65 ± 2/08 *	48/42 ± 0/65 *	26/13 ± 1/33 †#	25/11 ± 1/01 †	درصد کسر کوتاه‌شدگی
۱۲ هفته پس از جراحی					
0/0001	78/06 ± 1/52 *#	85/41 ± 0/79 *	53/31 ± 3/22 †##	40/75 ± 2/46 †	درصد کسر تزریقی
0/0001	44/61 ± 1/81 *#	43/32 ± 2/13 *	31/93 ± 1/88 †##	22/66 ± 1/70 †	درصد کسر کوتاه‌شدگی

اندازه‌گیری اکوکاردیوگرافی برای همه موش‌های صحرائی. داده‌ها به صورت میانگین با انحراف معیار بیان شده‌اند. روش آماری One-way ANOVA استفاده شد و سطح معناداری (P-value) با $0.05 < P$ گزارش گردید. † سطح معناداری $P < 0.05$ با گروه Sham، * سطح معناداری $P < 0.05$ با گروه Isch-CTL، # سطح معناداری $P < 0.05$ با گروه HIIT.

Isch; Ischemia CTL; Control

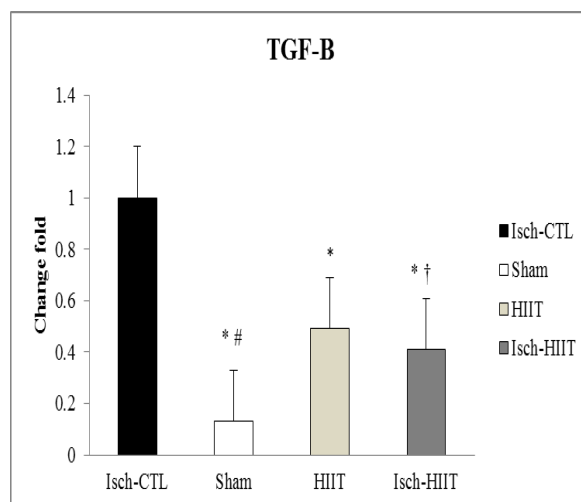
بحث

بسته شدن ثابت LAD، به تغییر شکل LV در موش صحرایی و در نتیجه با تأخیر LV، هایپرتروفی و افزایش ذخیره کلاژن در بخش میوکارد غیر سکتی و کاهش کسر کوتاه شدگی معلوم می‌شود. (۱۵).

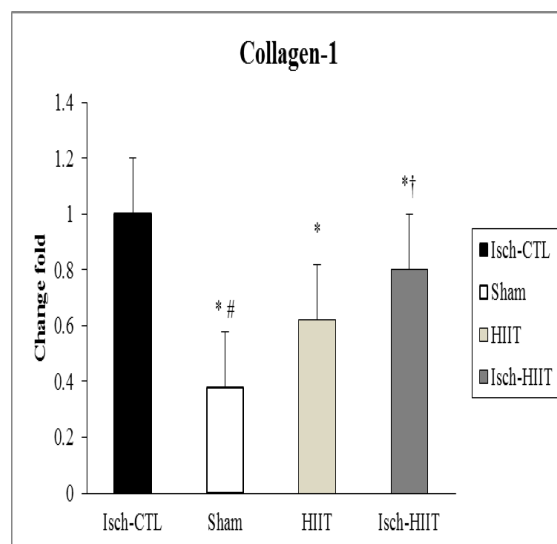
پژوهش‌ها در مورد تمرین ورزشی بعد از MI، بهبود عملکرد قلبی مانند کم کردن تأخیر LV و بهبود عملکرد سیستول در بیماران با آنفارکتوس میوکارد قدامی (۱۶) و بهبود عملکرد قلبی، کم کردن فیبروز بافتی میوکارد و افزایش ظرفیت بدنی با کیفیت بهتر زندگی بیماران MI را نشان می‌دهد (۲).

عملکرد اصلی قلب، تزریق بطنی است. پاسخ سازشی تحریک CR توسط فعالیت ورزشی، افزایش حجم ضربه‌ای است که در برون ده قلبی بالاتر در افراد تمرین کرده سهیم است (۱۷). پژوهش‌های انسانی (۶) و حیوانی (۱۸) تمرین کرده بهبود در عملکرد بطنی را نشان می‌دهد.

پروتئین‌های ساختاری مهم در ECM میوکارد، کلاژن‌های تارچه‌ای I و II هستند، اما درجه سختی در میوکارد توسط کلاژن I تعیین می‌شود (۱). جریان Ang II به دنبال آنفارکتوس قلبی افزایش می‌یابد (۱۹). تولید سراسری Ang II ساخت TGF-β1 را تحریک می‌کند که تکثیر و تولید کلاژن را در میوفیبروبلاست‌ها افزایش می‌دهد و به سمت فیبروز قلبی می‌برد (۲۰). تمرین ورزشی Ang II را کاهش می‌دهد، در واقع، باعث کاهش فیبروز قلبی می‌شود (۱). تمرین ورزشی نسبت بین MMP1/TIMP1 را بهبود می‌بخشد، در واقع، سفتی قلب که توسط تراکم کلاژن تنظیم می‌شود را کاهش می‌دهد (۲۱).



نمودار ۱. تفاوت میزان بیان ژن فاکتور رشد بتا در گروه تمرین / ایسکمی، تمرین و شم نسبت به گروه ایسکمی † سطح معناداری $P < 0.05$ با گروه Sham، * سطح معناداری $P < 0.05$ با گروه Isch-CTL، # سطح معناداری $P < 0.05$ با گروه HIIT.



نمودار ۲. تفاوت میزان بیان ژن کلاژن - ۱ در گروه تمرین تناوبی شدید / ایسکمی، تمرین تناوبی شدید و شم نسبت به گروه ایسکمی † سطح معناداری $P < 0.05$ با گروه Sham، * سطح معناداری $P < 0.05$ با گروه Isch-CTL، # سطح معناداری $P < 0.05$ با گروه HIIT.

بعد از یک فعالیت ورزشی اختیاری هشت‌هفته‌ای دو گروه شم و MI، ۲۴ ساعت بعد از یک MI بزرگ، تغییر شکل بطن چپ بدتر نشد، وزن نسبی بطن چپ و اندازه سلول قلبی و همچنین ابعاد سخته تغییر نکرده بودند، در حالی که فعالیت ورزشی محتوای کلاژن را به شکل معنادار در دو گروه کاهش داد و به کاهش ضخامت پایان دیاستول تمایل داشت. FS بهبود یافته بود (۱۵).

HIT می‌تواند به عنوان یک متغیر تأثیرگذار به جای تمرینات استقامتی بکار رود، تغییرات مشابه یا حتی بهتری در دامنه فیزیولوژیکی، اجرا و بیومارکرهای مرتبط با سلامتی و افراد با بیماری‌های مزمن را نتیجه می‌دهد. این بهبودها در حجم تمرینی هفتگی (تقریباً ۹۰٪ کمتر در گروه HIIT) و مدت زمان (تقریباً ۶۷٪ کمتر در گروه HIIT) در مقایسه با تمرینات استقامتی سنتی نشان داده می‌شود (۹). در پژوهشی نشان دادند برای توان‌بخشی بیماران با سخته قلبی مزمن شدید باید از تمرینات تناوبی حمایت شود (۲۴). در حمایت از اهمیت HIT نشان دادند این شکل از تمرینات، عملکرد قلبی مانند حجم ضربه‌ای فوق‌بیشینه، انقباض میوکاردا، کسر تزریقی در اوج فعالیت ورزشی و تحمل فعالیت ورزشی بهبود پیدا می‌کند (۲۵)؛ بنابراین HIT عملکرد قلبی بیشینه و فوق‌بیشینه را می‌تواند بهبود بخشد، در حالی که در همان مصرف اکسیژن میوکاردا، ایسکمی را کاهش می‌دهد (۲۵). پژوهشی اخیراً نشان داد HIT سطح بالایی از تحریک برای بیماران MI را فراهم می‌کند و کسر تزریقی را بدون آریتمی، التهاب، تخریب یا نکروز میوکاردا در مقایسه با فعالیت ورزشی تداومی با شدت متوسط را کاهش می‌دهد (۲۶).

ویسلاف و همکارانش (۲۰۰۷)، AIT را بر MCT^۱ در بیماران بعد از سخته در ارتباط با برگشت تغییر شکل LV، ظرفیت هوازی، عملکرد اندوتلیال و کیفیت زندگی مقدم دانست (۶). پژوهش‌های اخیر مشخص کرده است که HIIT نسبت به MCT در بهبود ظرفیت عملکردی و پیشگویی متغیرهای دیگر خطرهای قلبی عروقی است

تأثیر فعالیت ورزشی بر ترشح TGF-β1 و تحریک ساخت کلاژن در مقالات مختلف در تضاد است و شاید شدت تمرین، این تضاد را به چالش می‌کشد (۴). اطلاعات در مورد تأثیر فعالیت ورزشی بر میزان سرمی TGF-β خیلی محدود است. بیشترین تجربه‌ها افزایش بیان TGF-β را بعد از فعالیت ورزشی نشان می‌دهد (۲۲). هر چند این موارد بعد از MI بسیار محدودتر است.

در پژوهشی، نتایج تمرین ورزشی موش‌های صحرائی روی نوار گردان با شدت متوسط یک هفته پس از MI، 5 d/wk، 8 wk، 16 m/min، 50 min، کاهش معنادار Ang II و افزایش معنادار درصد FS در گروه تمرین/ایسکمی در مقایسه با گروه ایسکمی را نشان دادند. FS و EF در گروه تمرین/ایسکمی بعد از ۸ هفته تمرین ورزشی حفظ شدند و گروه ایسکمی در این مدت بدتر شدند. این نتایج اشاره می‌کند تمرین ورزشی گردش RAAS را عادی می‌کند و عملکرد LV را بدون توافق با تأخیر LV بهبود می‌بخشد (۲۳).

در پژوهشی مشابه، تأثیر تمرین ورزشی روی عملکرد و فیبروز قلبی بعد از MI بررسی شد. نتایج کاهش بیان TIMP1 و بهبود تعادل بین MMP1/TIMP1 را نشان داد. تمرین همچنین بیان ACE (mRNA) و AT1 (پروتئین) کاهش داد. در این مطالعه، بیان TGF-β1 در دو گروه تمرین و بی‌تمرین، ۹ هفته بعد از سخته قلبی شبیه هم بود، این نتیجه عدم تأثیر تمرین ورزشی بر بیان TGF-β1 قلبی است. به علاوه تمرین به شکل معنادار محتوای کلاژن را کاهش داد و فیبروز قلبی را کم کرد (۱).

در پژوهشی دیگر، تأثیر ترکیبی تمرین ورزشی همراه با داروی لوسارتان (آنتاگونیست گیرنده Ang II) یک هفته بعد از MI برای ۸ هفته مورد بررسی قرار گرفت. نتایج کاهش معنادار TIMP1 در دو گروه تمرین و لوسارتان و کاهش بیان گیرنده AT1 را در گروه تمرین نشان می‌دهد. برداشت‌ها نشان داد تمرین ورزشی بعد از MI تأثیر مفیدی روی عملکرد قلبی و تغییر شکل LV دارد. در حالی که ترکیب تمرین و لوسارتان تأثیرها را بهبود می‌بخشد (۲۱).

^۱. Moderate continuous training

به گروه ایسکمی شود. ۲) باعث کاهش معنادار کلاژن-۱ در گروه تمرین/ ایسکمی نسبت به گروه ایسکمی شود. ۳) در میزان کسر تزریقی و درصد کوتاه شدگی، گروه تمرین/ ایسکمی نسبت به گروه ایسکمی افزایش معناداری داشته است و باعث بهبود قدرت انقباض پذیری بطن چپ شده است. در نتیجه، اجرای HIIT با کاهش TGF-β1 و کلاژن-۱ عامل کارآمدی در کاهش فیروز قلبی و سفتی قلب و بهبود عملکرد قلبی بعد از ایسکمی است. همچنین می‌تواند عامل درمانی مناسب در توان بخشی بیماران سکته‌ای بعد از MI محسوب شود، هر چند نیاز به آزمایش‌های بیشتر احساس می‌شود.

(۲۷). در پژوهشی (۲۸) علیرغم افزایش VO2Peak در هر دو گروه بعد از ۸ هفته، HIIT بهبود معنادار بزرگتری نسبت به MCT داشت.

هرچند در پژوهشی روی موش در مقایسه آثار ET و HIIT، ET فیروز بطن چپ را تا ۴۰٪ کاهش داد. در مقابل، HIIT فیروز را کاهش نداد و وزن بطن چپ را تا ۲۰٪ افزایش داد و ۲۰٪ کاهش مقطع عرضی را نشان داد. این پژوهش در عین اینکه از آثار مثبت ET حمایت می‌کند، مدعی است که HIIT بطن چپ را به یک سازگاری پاتولوژی با افزایش فشار، سوق می‌دهد (۲۹).

نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر، HIT توانسته است (۱) باعث کاهش معنادار TGF-β1 در گروه تمرین/ ایسکمی نسبت

منابع

- Xu X, Wan W, Powers AS, Li J, Ji LL, Lao S, et al. Effects of exercise training on cardiac function and myocardial remodeling in post myocardial infarction rats. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2008; 44: 114-122.
- Garza MA, Wason EA, Zhang JQ, Cardiac remodeling and physical training post myocardial infarction. *World Journal of Cardiology* 2015; 26; 7(2): 52-64.
- Kapur NK, MD. Transforming Growth Factor Governing the Transition From Inflammation to Fibrosis in Heart Failure With Preserved Left Ventricular Function. *Circulation Heart Failure* 2011;4:5-7.
- 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. *Scandinavian Journal of Medical and Sciences Sports* 2011;
- Cavalcante Paula AM, Perilhão MS, Da Silva AA, Serra AJ, Júnior AF, Bocalini DS. Cardiac Remodeling and Physical Exercise. *International Journal of Sports Science* 2016; 6(2): 52 -61.
- Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients. a randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3086Y94.
- Rognmo O, Moholdt T, Bakken H, Hole T, Molstad P, Myhr NE, et al. Cardiovascular risk of high - versus moderate -intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients. *Circulation* 2012; 126 (12): 1436-1440.
- Kemi OJ, Ellingsen O, Ceci M, Grimaldi S, Smith GL, Condorelli G, et al. Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca²⁺ cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2007; 43: 354Y61.
- Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *Journal of Physiology* 2012; 590(5):1077-1084.

10. Li P, Hofmann P, Li B, Malhotra A, Cheng W, Sonnenblick E, et al. Myocardial infarction alters myofilament calcium sensitivity and mechanical behavior of myocytes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 1997;272(1):H360-H70.
11. Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, et al. Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. *Cardiovascular research* 2013; cvt080.
12. Waring CD ,Vicinanza C, Papalamprou A, Smith AJ, Purushothaman S, Goldspink DF, et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *European heart journal* 2012; ehs338.
13. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2007;14(6): 753-60.
14. Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. 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. *Molecular Medicine Reports* 2015;12(2):2374-82.
15. De Waard MC, Van der Velden J, Bito V, Ozdemir S, Biesmans L, Boontje NM, et al. Early Exercise Training Normalizes Myofilament Function and Attenuates Left Ventricular Pump Dysfunction in Mice With a Large Myocardial Infarction. *Circulation Research* 2007;100:1079-1088.
16. 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 remodelling in rats. *Cardiovascular Research* 2000; 46: 66-72.
17. Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Fundamentos de Fisiologia*. 4^a ed. São Paulo Elsevier 2006.
18. Bocalini DS, Veiga ECA, Souza AFM, Levy RF, Tucci PJF. Exercise training-induced enhancement in myocardial mechanics is lost after two-weeks of detraining in rats. *European Journal of Applied Physiology* 2010; 109: 909-914.
19. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *American Journal of Cardiology* 1997; 80: 15L-25L.
20. Sun Y, Weber KT. Angiotensin-converting enzyme and wound healing in diverse tissues of the rat. *Journal Laboratory and Clinical Medicine* 1996; 127: 94-101 [PMID: 8592101 DOI: 10.1016/S0022-2143(96)90170-5]
21. Xu X, Wan W, Ji L, Lao S, Powers AS, Zhao W, Erikson JM, Zhang JQ. Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade limits post-infarct ventricular remodelling in rats. *Cardiovascular Research* 2008; 78: 523-532 [PMID: 18252761]
22. Czarkowska-Paczek B, Bartłomiejczyk I, Przybylski J. The serum levels of growth factors: PDGF, TGF-beta and VEGF are increased after strenuous physical exercise. *Journal Physiology and Pharmacology* 2006; 57: 189-197.
23. Wan W, Powers AS, Li J, Ji L, Erikson JM, Zhang JQ. Effect of post-myocardial infarction exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system and cardiac function. *American Journal of the Medical Sciences* 2007; 334: 265-273 [PMID: 18030183 DOI: 10.1097/MAJ.0b013e318068b5ed]
24. Meyer K. Exercise training in heart failure: recommendations based on current research. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2001; 33: 525-531.
25. Warburton DE, McKenzie DC, Haykowsky MJ, Taylor A, Shoemaker P, et al. Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 2005; 95: 1080-1084.
26. Normandin E, Nigam A, Meyer P, Juneau M, Guiraud T, et al. Acute responses to intermittent and continuous exercise in heart failure patients. *Canadian Journal of Cardiology* 2013; 29: 466-471.

27. Arena R, Myers J, Forman DE, Lavie CJ, Guazzi M. Should high intensity aerobic interval training become the clinical standard in heart failure? *Heart Failure Reviews* 2013; 18: 95-105.
28. Koldobika Villelabeitia Jaureguizar, MD; Davinia Vicente-Campos, PhD; Lorena Ruiz Bautista, MD; Cesar Hernández de la Peña, MD; María José Arriaza Gómez, MD; María José Calero Rueda, MD; Mahillo Fernández Ignacio, PhD. Effect of High-Intensity Interval Versus Continuous Exercise Training on Functional Capacity and Quality of Life in Patients With Coronary Artery Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2015;00:1-10
29. 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* | DOI:10.1371/journal.pone.2015; 0121138.

Daneshvar

Medicine

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University
25th Year, No.135
June- July 2018*

Received: 07/04/2018

Last revised: 27/05/2018

Accepted: 03/06/2018

Effect of one period of high-intensity interval training on myocardial collagen-1 and TGF- β 1 and cardiac function in post ischemia-reperfusion rats

Reza Golbashi^{1*}, Abbasali Gaeini¹, Mohammad Reza Kordi¹, Nahid Aboutaleb², Alireza Ghardashi Afousi¹

1. Department of Exercise Physiology, Tehran University, Tehran, Iran.
2. Department of Physiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

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

Abstract

Objective: This study was conducted to evaluate the effect of a period of high-intensity interval training (HIIT) on myocardial collagen-1 and TGF- β 1 and cardiac function in post ischemia-reperfusion rats.

Materials and Methods: Thirty two (32) rats were anaesthetized by thiopental sodium. Intubation and connecting to ventilator and LAD ligation after thoracotomy was conducted. The ischemia was by 30 minutes and reperfusion was performed after ischemia. Rats were randomly divided into four groups: control-ischemia, Ischemia-HIIT, HIIT, and sham (HIIT groups without surgery, Sham groups without training). After 4 weeks of recovery, exercise training was performed (8 weeks, 3 days per week) 40 min including 5 min warm- up and cool- down and 30 min interval running at 85-90 % VO₂max and separated by interval recovery at 50-60 % VO₂max. 48 hours after last training session, rats were anesthetized and heart was removed. The gene expression of collagen-I and TGF- β 1 was measured with PCR-RT method.

Results: Data analyzed showed that collagen 1 expression was significantly lower in Ischemia-HIIT group compared with control-ischemia group ($p < 0.05$). Expression of TGF- β 1 was significantly lower in three groups as compared to control-ischemia group ($p < 0.05$). In addition, EF ($p = 0.021$) and FS ($P = 0.011$) was significantly greater in Ischemia-HIIT group as compared to Control-ischemia.

Conclusion: HIIT is an efficiency factor for decreasing TGF- β 1 and collagen-1 and increasing cardiac function.

Keywords: High Intensity Interval training, Collagen-1, Transforming growth factor beta1, Myocardial ischemia