نشریه مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش مقاله پژوهشی ص ۱۱۵-۱۰۳
دوره ۷، شماره ۱٤، پاییز و زمستان ۱۳۹۸ تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۱/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹٦/۰۸/۲۷

نقش تمرین هوازی در بیان پروتئین عامل مشتق از سلول استرومال آلفا و مرگ آپوپتوزی سلول‌های قلبی پس از انفارکتوس تجربی میوکارد

هادی عبدی[۱]، نبی شمسایی[۲*]، محمد جعفری[۳]

۱. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران.
۳. دانشیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: انفارکتوس میوکارد یکی از دلایل اصلی مرگ و میر در سرتاسر جهان است که به وسیله نکروز ایسکمیک ایجاد می‌شود. هدف تحقیق حاضر بررسی نقش تمرین هوازی در بیان پروتئین عامل مشتق از سلول استرومال آلفا (SDF-1/CXCR4) و آپوپتوزیس سلول‌های قلبی به دنبال انفارکتوس تجربی میوکارد در موش‌های صحرایی نر بود. **روش تحقیق**: بیست و شش سر موش صحرایی نر (وزن ۵ ± ۲۳۵ گرم) به ۴ گروه سالم (شم)، کنترل، تمرین هوازی و پایه تقسیم شدند. جهت القاء انفارکتوس میوکارد از تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین (۱۵۰میلی گرم/ کیلوگرم) در دو روز متوالی با فاصله ۲۴ ساعت استفاده شد. گروه تمرین هوازی، ۴۸ ساعت پس از القاء انفارکتوس میوکارد برنامه تمرینی را شروع کردند. برنامه تمرین شامل ۴ هفته، ۵ جلسه در هفته دویدن بر روی نوارگردان با سرعت ۱۶-۱۰ متر در دقیقه و مدت ۵۰-۱۰ دقیقه با شیب ۵ درجه بود. جهت بررسی بیان پروتئین و آپوپتوزیس به ترتیب از رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی (IHC) و رنگ‌آمیزی تانل استفاده شد. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون شفه در سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ تحلیل شدند. **یافته‌ها**: تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین باعث القاء آپوپتوزیس و افزایش بیان SDF-1/CXCR4 و گیرنده آن در بافت قلب موش های انفارکتوسی گردید ($p<۰/۰۵$). همچنین بین گروه تمرین هوازی و گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ($p<۰/۰۰۱$) از نظر تعداد سلول‌های آپوپتوزی مشاهده شد؛ اما از نظر میزان بیان پروتئین SDF-1/CXCR4 بین دو گروه فوق تفاوت آماری معنی‌داری بدست نیامد ($p>۰/۰۵$). **نتیجه‌گیری**: به طور کلی نتایج تحقیق نشان داد که انجام تمرین هوازی بعد از انفارکتوس میوکارد می‌تواند باعث کاهش مرگ آپوپتوزی سلول‌های قلبی گردد، اما تأثیر معنی‌داری بر بیان پروتئین مسیرهای پیام دهی مؤثر در رگ‌زایی، مانند SDF-1/CXCR4 ندارد.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، عامل مشتق از سلول استرومال آلفا، مرگ آپوپتوزی، انفارکتوس تجربی میوکارد.

* نویسنده مسئول، آدرس: ایلام، دانشگاه ایلام، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه فیزیولوژی ورزشی؛
پست الکترونیک: shamsaeinabi@gmail.com DOI: 10.22077/jpsbs.2017.489.1190

مقدمه

انفارکتوس میوکارد[1] (MI) یکی ازدلایل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است که به وسیله نکروز ایسکمیک ناشی از انسداد عروقی ایجاد می‌شود (دی سانچز[2] و دیگران، ۲۰۱۲). این ناهنجاری، منجر به تغییرات ساختاری و مولکولی در سلول‌های قلبی و ماتریکس خارج سلولی هر دو می‌شود (ژو[3] و دیگران، ۲۰۰۸a) و به عنوان مرگ سلول‌های قلبی که در نتیجه ایسکمی طولانی مدت به وسیله‌یک پلاک، فرسایش، قطع جریان خون، افزایش نیاز به اکسیژن یا کاهش تأمین اکسیژن رخ می‌دهد؛ تعریف شده است (وهانیان و فِراری[4]، ۲۰۱۰). اختلال حاد و مزمن ناشی از MI می‌تواند به آسیب سلولی بینجامد (تاکاهاشی[5]، ۲۰۱۰).

آپوپتوزیس فرآیندی است که پس از MI منجر به از دست رفتن درصدی از سلول‌های قلبی می‌گردد (تاکی مورا[6] و دیگران، ۲۰۱۳) و نقشی کلیدی در مرگ سلولی دارد و در حدود ۴/۵ ساعت پس از انفارکتوس به اوج می‌رسد. با این‌حال، تا چندین ماه پس از MI، مرگ سلول‌های قلبی در نواحی اطراف ناحیه انفارکته، عمدتاً ناشی از آپوپتوزیس است و در پاسخ به پیام‌های سلولی متمایز رخ می‌دهد (تِکین و کوکرجا[7]، ۲۰۰۶).

کموکین‌های خانواده CXC[8] از قبیل عامل مشتق از سلول استرومال آلفا[9] (SDF-1α) از جمله تنظیم کننده‌های کلیدی آنژیوژنزیس[10] (رگ‌زایی) به حساب می‌آیند (پای[11] و دیگران، ۲۰۰۹) که پس از MI، از طریق اتصال به گیرنده هم‌ریشه یعنی CXCR4 بر روی سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز، نقشی حیاتی در تجمع و همچنین فراخوان سلول‌های بنیادی به ناحیه انفارکته بازی می‌کنند. نشان داده شده است که فراخوان ناشی از SDF-1α سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان به ناحیه ایسکمی، منجر به آنژیوژنزیس و بهبود عملکرد عضله قلب می‌شود (عسکری و دیگران، ۲۰۰۳؛ المادبو[12] و دیگران، ۲۰۰۷؛ کوچا[13] و دیگران، ۲۰۰۴؛ آبوت[14] و دیگران، ۲۰۰۴). گزارش شده است که درمان به وسیله SDF-1α بعد از انفارکتوس میوکارد، سلول‌های بنیادی خون‌ساز گردش خون یا مغز استخوان را به کار گرفته و احتمالاً از طریق مهار آپوپتوزیس سلول‌های قلبی و تقویت آنژیوژنزیس، اثرات سودمندی بر عملکرد بطنی اعمال می‌کند (کانکی[15] و دیگران، ۲۰۱۱). بررسی‌ها نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی در مدل‌های حیوانی، باعث اعمال اثرات محافظت قلبی در مقابل انفارکتوس می‌شود و در انسان نیز با بهبود کیفیت زندگی بعد از آسیب ایسکمیک همراه است (کالورت[16]، ۲۰۱۱). گزارش شده است که فعالیت ورزشی از طریق تقویت بیان پروتئین‌های شوک گرمایی[17] (HSPs) در پاسخ به عوامل استرس‌زا از قبیل ایسکمی، هیپوکسی و تخلیه منابع انرژی؛ باعث محافظت از سلول‌ها در برابر مرگ سلولی می‌شود (میرزایی و دیگران، ۲۰۱۳). وان کراننبروک[18] و دیگران (۲۰۱۰) در یک مطالعه، اثر آزمون ورزشی قلبی- تنفسی بر ظرفیت مهاجرت و سطوح گردش خونی سلول‌های آنژیوژنیک را در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی متوسط و شدید و افراد سالم مورد بررسی قرار دادند. محققین گزارش کردند که آزمون ورزشی قلبی- تنفسی باعث بهبود ظرفیت مهاجرت سلول‌های آنژیوژنیک مانند SDF-1α و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی[19] (VEGF) در آزمودنی‌های مبتلا به نارسایی قلبی گردید. همچنین سطوح گردش خونی SDF-1α در افراد سالم و نیز آزمودنی‌های مبتلا به نارسایی قلبی متوسط، افزایش یافت؛ اما در افراد مبتلا به نارسایی قلبی شدید، بدون تغییر باقی ماند. لاوفس[20] و دیگران (۲۰۰۴) نشان دادند که سطوح سرمی SDF-1 بعد از ۲۸ روز تمرین ورزشی در گروه تمرین تفاوتی با گروه کنترل بدون تمرین ندارد. آدامز[21] و دیگران (۲۰۱۳) گزارش کردند که ۴ هفته تمرین ورزشی استقامتی بر روی چرخ کارسنج به مدت ۳۰ دقیقه در روز شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن، باعث افزایش ۳/۳ برابری در بیان CXCR4 گردید. بِک[22] و دیگران (۲۰۱۲) گزارش کردند که ۴ هفته تمرین ورزشی بر روی چرخ

1. Myocardial Infarction
2. de Sánchez
3. Xu
4. Vahanian & Ferrari
5. Takahashi
6. Takemura
7. Tekin & Kukreja
8. CXC family chemokine
9. Stromal cell-derived factor
10. Angiogenesis
11. Pi
12. Elmadbouh
13. Kucia
14. Abbott
15. Kanki
16. Calvert
17. Heat shock protein
18. Van-Craenenbroeck
19. Vascular endothelial growth factor
20. Laufs
21. Adams
22. Beck

کارسنج به مدت ۱۰ دقیقه و ۳ بار در روز، هیچ‌گونه تأثیری بر غلظت سرمی عوامل رشد عروقی مانند SDF-1، VEGF و اریتروپویتین[1] (EPO) در افراد مبتلا به بیماری شریان کرونر[2] (CAD) ندارد، اما در افراد مبتلا به نارسایی مزمن قلب، باعث افزایش سطوح SDF-1 و EPO می‌شود.

با این حال، در زمینه تأثیر تمرین هوازی بر بیان پروتئین محور SDF-1α/CXCR4 و نیز آپوپتوزیس سلول‌های قلبی به طور همزمان پس از انفارکتوس میوکارد، گزارشی یافت نشد. لذا در این تحقیق بر آن شدیم تا تأثیر ۴ هفته تمرین ورزشی هوازی دویدن بر روی نوارگردان بر بیان پروتئین محور SDF-1α/CXCR4 و آپوپتوزیس سلول‌های قلبی، متعاقب انفارکتوس تجربی میوکارد در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار را مورد بررسی قرار دهیم.

روش تحقیق

آزمودنی‌ها: در این تحقیق تعداد ۲۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۱۰-۸ هفته‌ای با میانگین وزن ۵ ± ۲۳۵ گرم خریداری و پس از همگن سازی بر اساس وزن و یک هفته عادت به شرایط جدید، در یک برنامه آشناسازی با دویدن بر روی نوارگردان مخصوص موش در ۵ روز متوالی با سرعت ۶ متر بر دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه در روز با شیب صفر درجه شرکت کردند (گالوائو[3] و دیگران، ۲۰۱۱). جهت وادار کردن موش ها به دویدن، از شوک الکتریکی با شدت ۰/۵ میلی آمپر استفاده شد. آب و غذا به طور آزادانه در دسترس موش‌ها قرار داشت و همه آن‌ها در شرایط یکسان با چرخه ۱۲ ساعت تاریکی- روشنایی در دمای ۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۴۵ تا ۵۵ درصد، در داخل قفس‌های پلاستیکی در حیوان خانه دانشگاه ایلام نگهداری شدند.

از مجموع ۲۶ سر موش صحرایی تعداد ۶ سر موش به گروه کنترل کاذب (شم) اختصاص یافت. تعداد ۴ سر موش تلف شدند. ۱۶ سر موش باقیمانده به گروه پایه (n=۴)، گروه کنترل (n=۶)، و گروه تمرین هوازی (n=۶)، تقسیم گردیدند.

القاء انفارکتوس میوکارد: جهت ایجاد انفارکتوس میوکارد از تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین[4] به میزان ۱۵۰ میلی گرم / کیلوگرم محلول در نرمال سالین در دو روز متوالی بافاصله ۲۴ ساعت استفاده شد. انتخاب دوز تزریقی دارو بر اساس مطالعه مقدماتی انجام شد، بدین صورت که از سه دوز ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن استفاده شد و پس از بررسی بافت قلب موش‌ها با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- آئوزین[5] (H&E)، مشخص شد که انفارکتوس میوکارد در دوزهای ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن القاء می گردد. در این روش سلول‌های دچار MI، به صورت سلول‌های نکروزی و به رنگ تیره در مقابل سلول‌های سالم (رنگ قرمز روشن) در زیر میکروسکوپ قابل رؤیت هستند. بنابراین، دوز تزریقی ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن انتخاب شد. از مجموع ۲۶ سر موش صحرایی، تعداد ۶ سر موش به گروه کنترل کاذب (شم) اختصاص یافت که در دو روز متوالی فقط نرمال سالین به صورت زیرجلدی دریافت کردند. ۲۰ سر موش باقیمانده در دو روز متوالی میزان ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن ایزوپرنالین به صورت زیرجلدی دریافت کردند. از مجموع ۲۰ سر موش صحرایی که ایزوپرنالین دریافت کرده بودند، تعداد ۴ سر پس از تزریق دوم تلف شدند. سپس برای بررسی مقادیر پایه متغیرهای تحقیق، ۴۸ ساعت پس از تزریق دوم، ۴ سر موش کشته شد و ۱۲ سر موش باقیمانده به طور تصادفی به دو گروه کنترل (n =۶) و تمرین هوازی (n =۶). تقسیم گردیدند،

مراحل اجرا و روش جمع‌آوری داده‌ها: ۲ روز پس از MI مداخله تمرینی شروع شد. گروه تمرین هوازی، برنامه تمرینی اصلی را با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در روز و ۵ جلسه در هفته شروع کردند. سرعت و مدت تمرین به تدریج افزایش یافت به طوری که در پایان هفته دوم، موش‌ها قادر بودند با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه و ۵۰ دقیقه در روز (شامل ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه) بدوند. این شدت و مدت تا پایان تحقیق ثابت ماند. پروتکل تمرین هوازی ۴ هفته به طول انجامید. این برنامه تمرین یک برنامه متوسط با شدت حدود ۵۵ درصد VO_{2max} است که به خوبی توسط موش‌های انفارکتوسی تحمل می‌شود (ژو و دیگران، ۲۰۱۰؛ ۲۰۰۸b). گروه سالم وکنترل روزانه به مدت ۵ دقیقه بر روی دستگاه قرار داده شدند و برنامه راه رفتن با سرعت

1. Erythropoietin
2. Coronary artery disease
3. Galvão
4. Esopernaline
5. Hematoxyline & Eosin

۵ متر بر دقیقه را انجام دادند. جهت بررسی مقادیر اولیه متغیرهای تحقیق، ۴۸ ساعت بعد از القاء MI، تعداد ۴ سر موش با استفاده از کلروفرم بی‌هوش شدند (سایر موش‌ها ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین یعنی ۲۸ روز بعد از MI کشته شدند) و در شرایط بی‌هوشی عمیق، قلب آن‌ها جدا و در داخل فرمالین ۱۰ درصد به عنوان فیکساتیو قرار داده شد. ۲۴ ساعت بعد قلب‌های جدا شده، به صورت طولی برش داده شد و در داخل پارافین مذاب غوطه‌ور شدند. پس از تهیه بلوک‌های پارافینه با استفاده از دستگاه میکروتوم، مقاطعی به ضخامت ۴ میکرومتر تهیه و بر روی لام قرار داده شد. جهت بررسی بیان پروتئین SDF-1α/CXCR4 از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی[1] (IHC) و جهت بررسی آپوپتوزیس سلول‌های قلبی از رنگ آمیزی تانل[2] استفاده شد. در بخش رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی به طور خلاصه، مقاطع پارافینه بعد از برش، روی لام‌های شارژی منتقل شدند و سپس به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و پس از آن، به مدت ۱ ساعت در فور با دمای ۶۰ درجه انکوبه شدند. در مرحله بعد به منظور پارافین‌زدایی، در محلول گزیلل قرار داده شدند. سپس به کمک الکل در غلظت نزولی آب‌دهی شدند. پس از این مرحله، به منظور کاهش فعالیت آنزیم درون‌زا، به مدت ۱۰ دقیقه در محلول ۱۰ درصد پراکسیدهیدروژن (H_2O_2 / Methanol) قرار داده شدند. سپس لام‌ها در محلول بافر تریس[3] با PH برابر ۷/۴ شسته شده و جهت بازیابی آنتی‌ژن‌ها در اتوکلاو (دمای ۱۲۰ درجه سانتی‌گراد) بافرسیترات با PH برابر ۶ به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شدند. سپس برش‌ها با آنتی‌بادی اولیه (UK, Biorbyt) به مدت یک شب در دمای ۴ درجه انکوبه شدند. آنتی‌بادی اولیه SDF-1α با رقت ۱ به ۱۰۰ و CXCR بارقت ۱ به ۲۰۰ روی برش‌ها اضافه شد .سپس لام‌ها در بافر فسفات سالین[4] (PBS) شسته شدند و به وسیله آنتی‌بادی ثانویه HRP[5] با رقت ۰/۰۰۰۱ به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شدند. سپس در بافر PBS، شستشو و پس از آن با محلول DAB (3,3´diaminobenzidin، سیگما، USA) ۱ درصد در تاریکی به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه شدند. مجدداً در بافر PBS شسته شده و سپس جهت رنگ‌آمیزی زمینه بافت‌ها (Counter Stain) در محلول هماتوکسیلین قرار داده شدند. در انتها لام‌ها، در سری الکل صعودی آب‌گیری و در زایلن، شفاف شدند. سلول‌هایی که بیان پروتئین نشانگرهای مربوطه در آن‌ها مثبت بود، به رنگ قهوه‌ای قابل رؤیت بودند. جهت بررسی میزان بیان پروتئین متغیرهای مورد بررسی، هر اسلاید در ۴ فیلد به طور تصادفی مورد ارزیابی قرار گرفت و فتومیکروگراف‌های[6] مربوطه تهیه گردید. سپس سلول‌هایی که بیان پروتئین SDF-1α و CXCR4 در آن‌ها مثبت بود، به صورت چشمی شمارش و با استفاده از نرم افزار تحلیل تصاویر Image j نسبت آنها به کل سلول‌های موجود در هر عکس، استخراج گردید. میانگین ۴ ناحیه مورد بررسی به عنوان درصد تظاهر پروتئین نشانگر مربوطه در هر اسلاید ثبت گردید.

در بخش رنگ‌آمیزی تانل، از کیت تانل ساخت شرکت Roche آلمان استفاده شد (In Situ Cell death Detection Kit, POD. Roche, Germany. Version 14.). بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده، مقاطع بافتی در دمای ۶۰ درجه انکوبه و در سری الکل نزولی آبدهی شدند. سپس در محلول بافری PBS شستشو و بعد از آن به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با محلول پروتئیناز k مجاور گردیدند. پس از انکوباسیون، نمونه‌ها در محلول PBS شستشو و سپس در مجاورت محلول واکنش تانل به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. پس از آن، مقدار ۵۰ لاندا از محلول (Converter-POD) که به صورت آماده بود (Ready to use)، بر روی هر نمونه اضافه گردید و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه انکوبه شد. مجدداً در PBS شستشو و میزان ۵۰ لاندا از سوبسترای دی آمینو بنزیدین[7] بر روی نمونه‌ها اضافه و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه گردید. در انتها، جهت رنگ‌آمیزی زمینه، نمونه‌ها در داخل هماتوکسیلین قرار داده شدند. سلول‌های آپوپتوتیک مثبت در زیر میکروسکوپ به رنگ قهوه‌ای تیره قابل مشاهده بودند. جهت بررسی تعداد سلول‌های آپوپتوزی در هر اسلاید، ۵ ناحیه به طور تصادفی مورد بررسی قرار گرفت و تعداد سلول‌های آپوپتوزی در هر ناحیه به صورت چشمی در زیر میکروسکوپ شمارش گردید. سپس میانگین ۵ ناحیه مورد

1. Immunohistochemistry staining
2. Tunnel staining
3. Tris wash buffer
4. Phosphate-Buffered Saline
5. Horse Radish Peroxidase
6. Photomicrograph
7. Diaminobenzidine

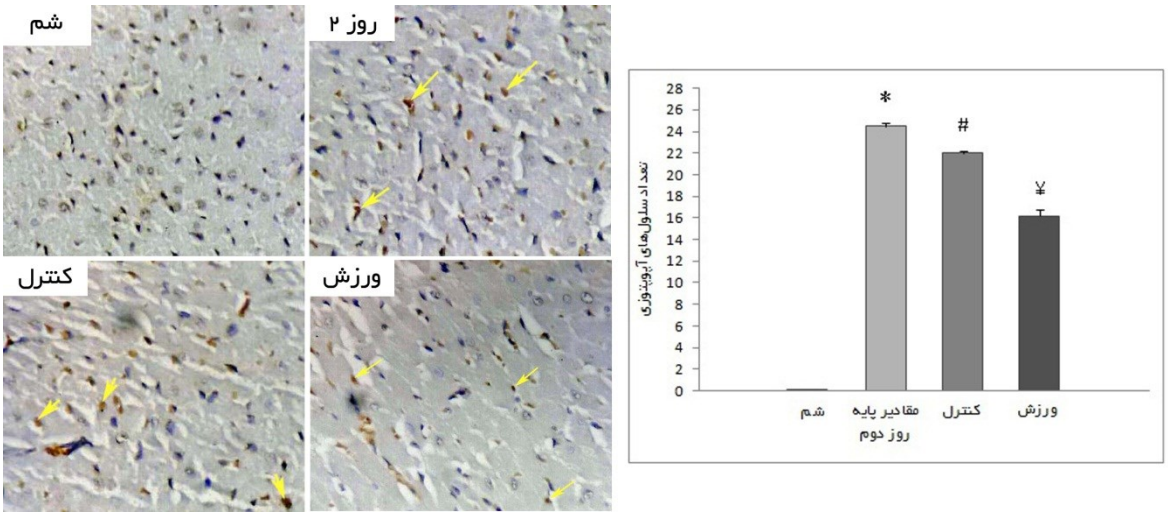
بررسی، به عنوان تعداد سلول آپوپتوزی هر اسلاید در نظر گرفته شد. پس از رنگ‌آمیزی، نمونه‌ها با استفاده از میکروسکوپ نوری Olympus با بزرگ‌نمایی ۴۰× مورد بررسی قرار گرفتند.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها: برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و روش‌های آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. در سطح توصیفی از میانگین و انحراف معیار و در سطح استنباطی، پس از تأیید طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف[1]، از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه[2] (ANOVA) و آزمون تعقیبی شفه[3] استفاده گردید. سطح معنی‌داری اختلاف بین گروه‌ها p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج رنگ‌آمیزی تانل نشان داد که انفارکتوس تجربی میوکارد، موجب القاء مرگ آپوپتوزی سلول‌های قلبی شده است (۰/۵۷ ± ۲۴/۵). تفاوت میزان سلول‌های آپوپتوزی در گروه انفارکتوس میوکارد (روز دوم بعد از MI) در مقایسه با گروه شم از نظر آماری معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۱).

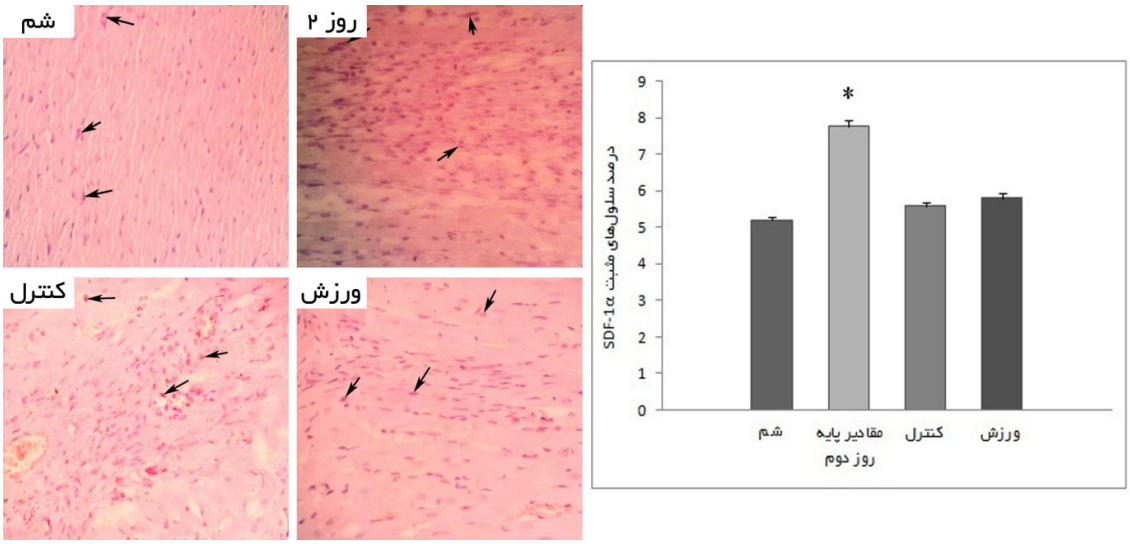
میزان مرگ آپوپتوزی سلول‌های قلبی در موش‌های انفارکتوسی تمرین کرده (۱/۴۷±۱۶/۱۷) نسبت به گروه کنترل بدون تمرین روز ۲۸ بعد از MI، (۰/۶۳±۲۲) کاهش معنی‌داری داشت (p<۰/۰۰۱). همچنین میزان سلول‌های آپوپتوزی در گروه کنترل در مقایسه با مقادیر پایه، به طور معنی‌داری کاهش یافت (p<۰/۰۱)، (شکل ۱).



شکل ۱. سمت چپ: فتومیکروگراف‌های رنگ‌آمیزی تانل پس از آنفارکتوس میوکارد در گروه‌های مختلف؛ سمت راست: مقایسه میانگین سلول‌های آپوپتوزی در گروه‌های مختلف. * تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شم؛ # تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شم و مقادیر پایه (روز دوم)؛ ¥ تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شم، گروه کنترل و مقادیر پایه در سطح p<۰/۰۵.

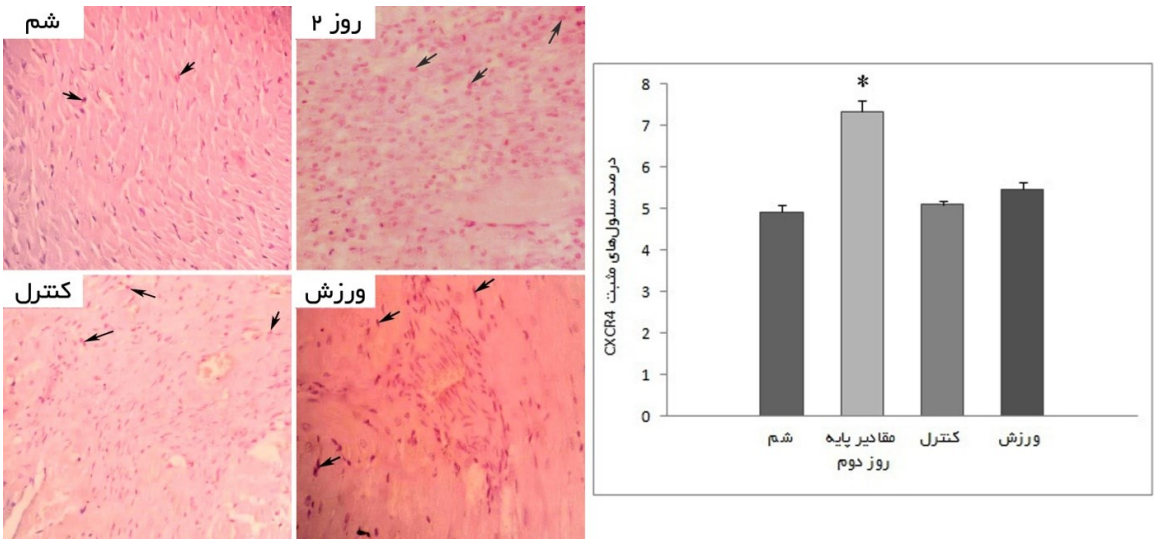
نتایج رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی SDF-1α نشان داد که انفارکتوس تجربی میوکارد باعث افزایش معنی‌دار درصد سلول‌های SDF-1α (۰/۷±۷۷/۳۲) مثبت نسبت به گروه شم گردید (۰/۲۴±۵/۲۲، p<۰/۰۰۱). با این حال، تفاوت درصد سلول‌های SDF-1α مثبت در گروه تمرین هوازی (۰/۳۲±۵/۸) و گروه کنترل بدون تمرین (۰/۲۸±۵/۵۸)؛ از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (شکل ۲).

1. Kolmogrov– Smirnov
2. One way ANOVA
3. Scheffe



شکل ۲. سمت چپ: فتومیکروگراف‌های رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی SDF1α پس از آنفارکتوس میوکارد در گروه‌های مختلف (فلش‌های سیاه سلول‌های مثبت SDF-1α را نشان می‌دهند، بزرگنمایی۴۰۰x)؛ سمت راست: مقایسه میانگین درصد سلول‌های مثبت SDF-1α در گروه‌های مختلف. *تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شم، گروه کنترل و گروه ورزش در سطح p<۰/۰۵.

نتایج رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی CXCR4 نشان داد که انفارکتوس تجربی میوکارد باعث افزایش معنی‌دار درصد سلول‌های CXCR4 مثبت (۰/۷ ± ۳۴/۵۳) نسبت به گروه شم گردیده است (۴/۹۲±۰/۳۹، p<۰/۰۰۱). با این حال، تفاوت درصد سلول‌های CXCR4 مثبت در گروه تمرین هوازی (۵/۴۷±۰/۴) و گروه کنترل بدون تمرین (۵/۰۹±۰/۲۱)، از لحاظ آماری معنی‌دار نبود (شکل ۳).



شکل ۳. سمت چپ: فتومیکروگراف‌های رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی CXCR4 پس از آنفارکتوس میوکارد در گروه‌های مختلف (فلش‌های سیاه سلول‌های مثبت CXCR4 را نشان می‌دهند، بزرگنمایی۴۰۰x)؛ سمت راست: مقایسه میانگین درصد سلول‌های مثبت CXCR4 در گروه‌های مختلف. *تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه شم، گروه کنترل و گروه ورزش در سطح p<۰/۰۵.

بحث

در تحقیق حاضر تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین در دو روز متوالی و با فاصله ۲۴ ساعت، باعث افزایش معنی‌دار تعداد سلول‌های آپوپتوزی در مقایسه با گروه شم (نرمال سالین) گردید. با این حال، ۴ هفته مداخله تمرینی باعث کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌های آپوپتوزی در مقایسه با گروه کنترل بدون تمرین شد.

نتایج تحقیق حاضر حاکی از اثرات مفید تمرینات هوازی در کاهش تعداد سلول‌های آپوپتوزی است. این موضوع در تحقیقات گذشته نیز مورد تأیید قرار گرفته است (لاوفس و دیگران، ۲۰۰۴؛ کویی[1] و دیگران، ۲۰۰۷؛ دی وارد[2] و دیگران، ۲۰۱۰؛ ژانگ[3] و دیگران، ۲۰۱۳؛ ابوطالب[4] و دیگران، ۲۰۱۵). به نظر می‌رسد که اثرات ضد آپوپتوزیس تمرین هوازی احتمالاً ناشی از تأثیر مثبت آن در افزایش ظرفیت ضداکسایشی، افزایش بیان و فعالیت عوامل ضد آپوپتوزی مانند Bcl-2، افزایش فعالیت مسیرهای پیامدهی PI3K-Akt که دارای اثرات محافظت قلبی در برابر آپوپتوزیس هستند، افزایش سطوح HSP و نیز مهار فعالیت عوامل پیش آپوپتوزی از جمله Bax، و کاسپازهای ۳ و ۹ می‌باشد. همچنین، اگر چه فعالیت ورزشی حاد از طریق افزایش مصرف اکسیژن، باعث افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن[5] (ROS) می‌گردد؛ اما در طولانی مدت، تقویت دفاع ضداکسایشی و کاهش استرس اکسایشی را به دنبال دارد (لاوفس و دیگران، ۲۰۰۴؛ کویی و دیگران، ۲۰۰۷؛ دی وارد و دیگران، ۲۰۱۰؛ ژانگ و دیگران، ۲۰۱۳؛ ابوطالب و دیگران، ۲۰۱۵).

تشکیل ذرات اکسیژن واکنشی میتوکندریایی از جمله عوامل کلیدی در مرگ نکروزی و آپوپتوزی سلول‌های قلبی پس از آسیب ایسکمی- ریپرفیوژن می‌باشد. شواهد متعددی وجود دارد که نشان می‌دهند تمرین ورزشی هوازی باعث افزایش اجزاء مختلف سیستم تامپونی در قلب می‌گردد. به عنوان مثال، میردار و دیگران (۲۰۱۴) گزارش کردند که تمرینات شنای استقامتی با شدت زیربیشینه، آپوپتوزیس را مهار می‌کنند و یا از طریق راه‌اندازی مکانیسم‌های جبرانی، باعث کاهش آن می‌گردند. همچنین، مشخص شده است که تمرین استقامتی باعث افزایش سطوح آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز-۱ و ۲[6] (SOD-1,2) در فضای بین غشایی و ماتریکس میتوکندری می‌شود. این آنزیم‌ها به عنوان اولین خط دفاعی در مقابل رادیکال‌های سوپراکسید در سلول‌ها شناخته شده از طریق ایجاد جهش در رادیکال‌های سوپراکسید، آن‌ها را به گونه‌های غیر رادیکالی پراکسید هیدروژن (H_2O_2) تبدیل می‌کنند (پاورز[7] و دیگران، ۲۰۱۴). نشان داده شده است که ۱۰ هفته تمرین ورزشی باعث بهبود ظرفیت ضداکسایشی عضلات اسکلتی و قلبی می گردد. همچنین، گزارش شده است که محتوی پروتئین آنزیم منگنز - سوپراکسید دیسموتاز پس از ۸ هفته تمرین استقامتی در عضله نعلی و عضله قلبی موش‌های تمرین کرده، به ترتیب به میزان ۶۴ و ۳۹ درصد افزایش می یابد. علاوه بر این، محتوی پروتئین این آنزیم به صورت منفی با شاخص آپوپتوزی و فعالیت کاسپاز-۳ و به صورت مثبت با سطوح Bcl-2 و فعالیت ژن HSP70 همبستگی داشت. این یافته‌ها نشان می‌دهند که کاهش آپوپتوزیس در عضلات بعد از تمرین ورزشی، به طور بالقوه با افزایش ظرفیت ضداکسایشی عضلات و تعدیل سطوح استرس اکسایشی همراه است (سیو[8] و دیگران، ۲۰۰۴). بنابراین، به نظر می‌رسد که افزایش فعالیت و ظرفیت ضداکسایشی پس از تمرین ورزشی هوازی، یکی از مکانیزم‌های محافظت قلبی تمرین هوازی در برابر مرگ آپوپتوزی سلول‌های قلبی است.

ایجاد منافذ نفوذپذیر در غشاء میتوکندری و در نتیجه رهایش عوامل پیش آپوپتوزی از جمله سیتوکروم c می‌تواند باعث القاء آپوپتوزیس گردد. تصور می‌شود که سطوح بالای استرس اکسایشی منجر به ناپایداری همؤستاز غشاء میتوکندریایی و در نتیجه تشکیل منافذ نفوذپذیر در غشاء میتوکندری می‌گردد. همچنین، ROS ها عمدتاً از طریق

1. Qiu
2. De Waard
3. Zhang
4. Aboutaleb
5. Reactive oxygen species
6. Superoxide dismutase-1 & 2
7. Powers
8. Siu

مسیر وابسته به میتوکندری آپوپتوزیس را تحت تأثیر قرار می‌دهند (سوی و دیگران، ۲۰۰۴). پروتئین‌های خانواده Bcl-2 به عنوان مسئول تعدیل فرآیند تشکیل منافذ غشاء میتوکندریایی شناخته شده‌اند در نتیجه، آپوپتوزیس وابسته به مسیر میتوکندریایی را تنظیم می‌کنند. نشان داده شده است که جلسات منفرد فعالیت ورزشی شدید، منجر به تخریب DNA و کاهش سطوح پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl-2 در عضلات اسکلتی می‌شود. با این حال، تمرینات ورزشی منظم باعث کاهش تخریب DNA، افزایش سطوح پروتئین و بیان ژن Bcl-2 و کاهش بیان ژن پروتئین پیش آپوپتوزی Bax در عضله قلب موش‌های صحرایی تمرین کرده می‌شوند. روی هم رفته، تحقیقات نشان می‌دهند که تمرینات ورزشی منظم با شدت متوسط، با افزایش بیان ژن عوامل ضد آپوپتوزی و کاهش سطوح ژن‌های پیش آپوپتوزی در عضله اسکلتی و قلبی همراه هستند. سیو و دیگران (۲۰۰۴) نشان داده‌اند که بیان ژن پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl-2 در نمونه‌های عضلانی موش‌های تمرین کرده افزایش، و بیان ژن پروتئین پیش آپوپتوزی Bax پس از ۸ هفته تمرین استقامتی، کاهش می یابد. ژانگ و دیگران (۲۰۱۳) گزارش کرده‌اند که ۱۴ روز تمرین استقامتی بر روی نوارگردان در موش‌های مبتلا به سکته مغزی، از طریق مهار بیان کاسپاز-۳ و افزایش قابل توجه بیان Bcl-2، باعث کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌های آپوپتوزی می‌گردد. همچنین لی[1] و دیگران (۲۰۱۳) گزارش کرده اند که میزان آپوپتوزیس سلول‌های قلبی، سطوح پروتئین پیش آپوپتوزی Bax، نسبت Bax/Bcl-2، فعالیت کاسپاز-۹ و کاسپاز-۳ پس از ۱۲ هفته تمرین استقامتی بر روی نوارگردان در نمونه‌های حیوانی (موش) کاهش، و سطوح پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl-2، افزایش یافت. بنابراین، تصور می‌شود که تمرین هوازی از طریق افزایش بیان عوامل ضد آپوپتوزی و کاهش بیان عوامل پیش آپوپتوزی و احتمالاً از طریق مهار تشکیل منافذ نفوذپذیر در غشاء میتوکندری؛ باعث اعمال اثرات ضد آپوپتوزی در موش های شرکت داده شده در مطالعه حاضر گردیده است.

یکی دیگر از یافته‌های تحقیق حاضر بود که القاء انفارکتوس میوکارد باعث افزایش میزان تظاهر پروتئین محور SDF-1α/CXCR4 در بافت قلب رت‌های انفارکتوسی ۲ روز بعد از القاء انفارکتوس می‌گردد. این تنظیم افزایشی محور SDF-1α/CXCR4 به عنوان یک فرآیند محافظتی در پاسخ به آسیب بافتی ناشی از انفارکتوس و به منظور بازیابی عملکرد قلب و پیشگیری از پیشرفت انفارکتوس، یک پاسخ جبرانی به شمار می‌رود. با این حال، این وضعیت به صورت موقتی است، چرا که میزان بیان پروتئین محور SDF-1α/CXCR4، ۲۸ روز بعد از انفارکتوس میوکارد در گروه کنترل انفارکتوسی، تفاوت معنی داری با میزان تظاهر آن در گروه شاهد سالم ندارد. این موضوع در تحقیقات گذشته نیز مورد تأیید قرار گرفته است. چانوفسکا[2] و دیگران (۲۰۰۷) نشان داده‌اند که بیان پروتئین محور SDF-1α/CXCR4 در بافت قلب، طی ۲ تا ۷ روز بعد از آسیب بافتی به اوج می‌رسد و سپس طی ۲۸ روز بعد از انفارکتوس به سطوح پایه باز می‌گردد. مشخص شده است که افزایش بیان کموکین‌های خانواده CXC از قبیل SDF-1α وگیرنده آن یعنی CXCR4، باعث اعمال اثرات ضد آپوپتوزی و ضد التهابی می‌گردد (کیو[3] و دیگران، ۲۰۱۲). بنابراین، محور SDF-1α/CXCR4 از طریق مهار آپوپتوزیس می‌تواند اندازه ناحیه انفارکته را کاهش داده و از تغییر شکل ساختاری بطن چپ پس از انفارکتوس میوکارد پیشگیری کند (وِن[4] و دیگران، ۲۰۱۲).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که انجام ۴ هفته تمرین هوازی باعث افزایش بیان پروتئین محور SDF-1α/CXCR4 در مقایسه با گروه کنترل می گردد، اما این افزایش بسیار ناچیز و غیرمعنی‌دار بود. وان کراننبروک و دیگران (۲۰۱۰) گزارش کرده‌اند که تمرین ورزشی باعث افزایش سطوح گردش خونی SDF-1α در آزمودنی‌های سالم و بیماران مبتلا به نارسایی قلبی ملایم می‌گردد. اما سطوح آن در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی شدید بدون تغییر باقی می‌ماند. نتایج

1. Lee
2. Czarnowska
3. Qiu
4. Wen

تحقیق حاضر در مورد آزمودنی‌های مبتلا به نارسایی قلبی ملایم با تحقیق وان کراننبروک و دیگران (۲۰۱۰) مغایرت دارد، اما در مورد بیماران مبتلا به نارسایی قلبی شدید در تحقیق مذکور همسو است. همچنین، در تحقیق فوق مشخص گردید که سطوح پایه SDF-1α قبل از تمرین ورزشی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی شدید، بیشتر از آزمودنی‌های سالم و بیماران مبتلا به نارسایی قلبی ملایم بود است. به نظر می‌رسد که سطوح SDF-1α با شدت بیماری قلبی ارتباط داشته باشد. همچنین، تفاوت نمونه‌گیری (بافتی در مقابل خونی) تحقیق حاضر با تحقیق وان کراننبروک و دیگران (۲۰۱۰) نیز می‌تواند یکی از دلایل مغایرت نتایج این دو تحقیق باشد. از طرفی، کیو و دیگران (۲۰۱۲) گزارش کرده اند که تنظیم افزایشی بیان پروتئین محور SDF-1α/CXCR4، وابسته به فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز[1] (eNOS) و تولید NO است. همچنین، مشخص شده است که افزایش در دسترس بودن NO و کاهش استرس اکسایشی نقشی کلیدی در بازیابی عملکرد اندوتلیال دارد. بررسی پیشینه تحقیق نشان می‌دهد که تمرین استقامتی از طریق افزایش فشار برشی[2]، افزایش فعالیت آنزیم eNOS و افزایش ظرفیت ضداکسایشی اثرات مفید خود را در افزایش تولید NO و پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی- عروقی اعمال می‌کند (وان کراننبروک و دیگران، ۲۰۱۰؛ لاوفس و دیگران، ۲۰۰۴). بنابراین، انتظار می‌رفت که تمرین استقامتی بتواند به طور قابل ملاحظه‌ای میزان بیان پروتئین محور SDF-1α/CXCR4 را افزایش دهد؛ اما این وضعیت حاصل نشد. دلایل این وضعیت مشخص نیست، اما احتمال دارد که افزایش تولید ROS در نتیجه تمرین و نیز بروز استرس اکسایشی ناشی از نارسایی قلبی به ویژه در روزهای نخست، منجر به فعال سازی عواملی مانند دی پپتیدیل پپتیداز-۴[3] (CD-26) شده باشد که می‌تواند باعث غیرفعال سازی محور SDF-1α/CXCR4 گردد. گزارش شده است که غلظت سرمی CD-26 ارتباط معنی‌داری با سطوح استرس اکسایشی دارد. همچنین، یکی از دلایل عدم افزایش طولانی مدت محور SDF-1α/CXCR4 پس از انفارکتوس میوکارد، غیرفعال سازی آن توسط CD-26 است (وِن و دیگران، ۲۰۱۲؛ مهده[4] و دیگران، ۲۰۱۴). لذا، این احتمال وجود دارد که در روزهای نخست تحقیق به واسطه مصرف بیشتر اکسیژن در نتیجه تمرین و تولید بیشتر ROS، بخشی از سلول‌های SDF-1α/CXCR4 به وسیله CD-26 غیرفعال شده و از چرخه خارج شده باشند. با این حال، نتایج تحقیق حاضر با تحقیق لاوفس و دیگران (۲۰۰۴)، بِک و دیگران (۲۰۱۲) که عدم تغییر سطوح سرمی SDF-1α بعد از ۴ هفته تمرین استقامتی در موش‌های سالم و بیماران قلبی- عروقی را گزارش نموده‌اند، هم‌خوانی دارد. انجام تحقیق حاضر با مشکلات و محدودیت‌هایی از جمله کمبود امکانات، وسایل و حیوانات آزمایشگاهی همراه بود. همچنین به موقع تأمین نشدن دارو و میزان مرگ و میر بالا به دلیل انفارکتوس قلبی و تلف‌شدن حیوانات در حیوان‌خانه به دلیل بیماری؛ از جمله مشکلات اجرایی تحقیق حاضر بود.

نتیجه‌گیری: انجام ۴ هفته تمرین هوازی دویدن بر روی نوارگردان میزان سلول‌های آپوپتوزی را در مقایسه با گروه کنترل بدون تمرین، به طور معنی‌داری کاهش داد، اما تأثیر اندکی بر افزایش بیان پروتئین محور SDF-1α/CXCR4 داشت. بنابراین، نتایج تحقیق حاضر حاکی از اثرات محافظت قلبی تمرین هوازی به ویژه در مورد کاهش مرگ آپوپتوزی سلول‌های قلبی خود را نشان می دهد. با این حال، پیشنهاد می‌شود جهت بررسی نقش فعالیت ورزشی بر محور SDF-1α/CXCR4 و آپوپتوز سلول‌های قلبی، تحقیقات بیشتری انجام شود.

قدردانی و تشکر

از پرسنل آزمایشگاه پاتوبیولوژی بیمارستان قائم (عج) شهر ایلام و بیمارستان شهید بهشتی همدان که در سنجش متغیرهای مورد بررسی همکاری نمودند و نیز از آقایان شاکرمی و هوشمندفر کارشناسان شاغل در حیوان خانه دانشگاه ایلام، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

1. Nitric oxide synthase
2. Shear stress
3. Dipeptidyl Peptidase-4
4. Mehde

منابع

Abbott, J. D., Huang, Y., Liu, D., Hickey, R., Krause, D. S., & Giordano, F. J. (2004). Stromal cell–derived factor-1α plays a critical role in stem cell recruitment to the heart after myocardial infarction but is not sufficient to induce homing in the absence of injury. *Circulation, 110***(21), 3300-3305.**

Aboutaleb, N., Shamsaei, N., Khaksari, M., Erfani, S., Rajabi, H., & Nikbakht, F. (2015). Pre-ischemic exercise reduces apoptosis in hippocampal CA3 cells after cerebral ischemia by modulation of the Bax/Bcl-2 proteins ratio and prevention of caspase-3 activation. *The Journal of Physiological Sciences*, *65***(5), 435-443.**

Adams, V., Heiker, J. T., Höllriegel, R., Beck, E. B., Woitek, F. J., Erbs, S., ... & Linke, A. (2013). Adiponectin promotes the migration of circulating angiogenic cells through p38-mediated induction of the CXCR4 receptor. *International Journal of Cardiology*, *167***(5), 2039-2046.**

Askari, A. T., Unzek, S., Popovic, Z. B., Goldman, C. K., Forudi, F., Kiedrowski, M., ... & Topol, E. J. (2003). Effect of stromal-cell-derived factor 1 on stem-cell homing and tissue regeneration in ischaemic cardiomyopathy. *The Lancet*, *362***(9385), 697-703.**

Beck, E. B., Erbs, S., Möbius-Winkler, S., Adams, V., Woitek, F. J., Walther, T., ... & Schuler, G. (2012). Exercise training restores the endothelial response to vascular growth factors in patients with stable coronary artery disease. *European Journal of Preventive Cardiology*, *19***(3), 412-418.**

Calvert, J. W. (2011). Cardioprotective effects of nitrite during exercise. *Cardiovascular Research, 89***(3), 499-506.**

Czarnowska, E., Gajerska-Dzieciatkowska, M., Kusmierski, K., Lichomski, J., Machaj, E. K., Pojda, Z., ... & Beresewicz, A. (2007). Expression of SDF-1-CXCR4 axis and an anti-remodelling effectiveness of foetal-liver stem cell transplantation in the infarcted rat heart. *Journal of Physiology and Pharmacology*, *58***(4), 729.**

De Sánchez, V. C., Yañez-Maldonado, L., Vidrio-Gómez, S., Martínez, L., Suárez, J., Aranda-Fraustro, A., ... & Velasco-Loyden, G. (2012). Role of nitric oxide in isoproterenol-induced myocardial infarction. *In Cardiotoxicity of Oncologic Treatments*. **IntechOpen.**

De Waard, M. C., van Haperen, R., Soullié, T., Tempel, D., de Crom, R., & Duncker, D. J. (2010). Beneficial effects of exercise training after myocardial infarction require full eNOS expression. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *48***(6), 1041-1049.**

Elmadbouh, I., Haider, H. K., Jiang, S., Idris, N. M., Lu, G., & Ashraf, M. (2007). Ex vivo delivered stromal cell-derived factor-1α promotes stem cell homing and induces angiomyogenesis in the infarcted myocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, *42*(**4), 792-803.**

Galvão, T. F., Matos, K. C., Brum, P. C., Negrão, C. E., Luz, P. L. d., & Chagas, A. C. P. (2011). Cardioprotection conferred by exercise training is blunted by blockade of the opioid system. *Clinics, 66***(1), 151-157.**

Kanki, S., Segers, V. F., Wu, W., Kakkar, R., Gannon, J., Sys, S. U., ... & Lee, R. T. (2011). Stromal cell-derived factor-1 retention and cardioprotection for ischemic myocardium. *Circulation: Heart Failure*, *4***(4), 509-518.**

Kucia, M., Dawn, B., Hunt, G., Guo, Y., Wysoczynski, M., Majka, M., ... & Ratajczak, M. Z. (2004). Cells expressing early cardiac markers reside in the bone marrow and are mobilized into the peripheral blood after myocardial infarction. *Circulation Research*, *95***(12), 1191-1199.**

Laufs, U., Werner, N., Link, A., Endres, M., Wassmann, S., Jürgens, K., ... & Nickenig, G. (2004). Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. *Circulation*, *109* **(2), 220-226.**

Lee, S. D., Shyu, W. C., Cheng, I. S., Kuo, C. H., Chan, Y. S., Lin, Y. M., ... & Huang, C. Y. (2013). Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *23***(6), 566-573.**

Mehde, A. A., Yusof, F., Adel Mehdi, W., & Zainulabdeen, J. A. (2015). CD26: a prognostic marker of acute lymphoblastic leukemia in children in the post remission induction phase. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *16***, 5059-62.**

Mirdar, SH., Musavi, N., Hamidian, GH., & Hedayati, M. (2014). The effect of swimming endurance training on changes in liver apoptotic index and metallothionein levels in pregnant rats exposed to cadmium. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, 1***(2), 9-20. [Persian]**

Mirzaei, S., Fallah Mohammadi, Z., & Yaghoubi, A. (2013). The effect of eight weeks endurance training at different durations on plasma heat shock protein 27 (HSP27) level in male rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, 1***(1), 9-19. [Persian]**

Pi, X., Wu, Y., Ferguson, J. E., Portbury, A. L., & Patterson, C. (2009). SDF-1α stimulates JNK3 activity via eNOS-dependent nitrosylation of MKP7 to enhance endothelial migration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106***(14), 5675-5680.**

Powers, S. K., Smuder, A. J., Kavazis, A. N., & Quindry, J. C. (2014). Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. *Physiology*, *29***(1), 27-38.**

Qiu, R., Cai, A., Dong, Y., Zhou, Y., Yu, D., Huang, Y., ... & Mai, W. (2012). SDF-1α upregulation by atorvastatin in rats with acute myocardial infarction via nitric oxide production confers anti-inflammatory and anti-apoptotic effects. *Journal of Biomedical Science*, *19***(1), 99.**

Siu, P. M., Bryner, R. W., Martyn, J. K., & Alway, S. E. (2004). Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *Journal of Federation of American Societies for Experimental Biology, 18***(10), 1150-1152.**

Takahashi, M. (2010). Role of the SDF-1/CXCR4 system in myocardial infarction. *Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society, 74***(3), 418-423.**

Takemura, G., Kanoh, M., Minatoguchi, S., & Fujiwara, H. (2013). Cardiomyocyte apoptosis in the failing heart—a critical review from definition and classification of cell death. *International Journal of Cardiology, 167* **(6), 2373-2386.**

Tekin, D., Xi, L., & Kukreja, R. C. (2006). Genetic deletion of fas receptors or Fas ligands does not reduce infarct size after acute global ischemia-reperfusion in isolated mouse heart. *Cell Biochemistry and Biophysics, 44***(1), 111-117.**

Vahanian, A., & Ferrari, R. (2010). Universal Definition of Myocardial Infarction. *Compendium of Abridged ESC Guidelines* **2010.**

Van Craenenbroeck, E. M., Beckers, P. J., Possemiers, N. M., Wuyts, K., Frederix, G., Hoymans, V. Y., ... & Conraads, V. M. (2010). Exercise acutely reverses dysfunction of circulating angiogenic cells in chronic heart failure. *European Heart Journal*, *31***(15), 1924-1934.**

Wen, J., Zhang, J. Q., Huang, W., & Wang, Y.(2012). SDF-1α and CXCR4 as therapeutic targets in cardiovascular disease. *American Journal of Cardiovascular Disease, 2***(1),20.**

Xu, X., Wan, W., Ji, L., Lao, S., Powers, A. S., Zhao, W., ... & Zhang, J. Q. (2008a). Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade limits post-infarct ventricular remodelling in rats. *Cardiovascular Research*, *78***(3), 523-532.**

Xu, X., Wan, W., Ji, L., Lao, S., Powers, A. S., Zhao, W., ... & Zhang, J. Q. (2008b). Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade limits post-infarct ventricular remodelling in rats. *Cardiovascular Research*, *78***(3), 523-532.**

Xu, X., Zhao, W., Lao, S., Wilson, B. S., Erikson, J. M., & Zhang, J. Q. (2010). Effects of exercise and L-arginine on ventricular remodeling and oxidative stress. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *42***(2), 346.**

Zhang, P., Zhang, Y., Zhang, J., Wu, Y., Jia, J., Wu, J., & Hu, Y. (2013). Early exercise protects against cerebral ischemic injury through inhibiting neuron apoptosis in cortex in rats. *International Journal of Molecular Sciences*, *14***(3), 6074-6089.**

Abstract

The role of aerobic training in protein expression of stromal cell-derived factor-alpha and apoptotic death of cardiomyocyte after experimental myocardial infarction

Hadi Abdi[1], Nabi Shamsaei[2*], Mohammad Jafari[3]

1. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Payame Noor University, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Literature and Humanities, Ilam University, Ilam, Iran.
3. Associate Professor, Department of Pathology, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamedan, Iran.

Background and Aim: The purpose of this study was to investigate the role of aerobic training in protein expression of stromal cell-derived factor-alpha (SDF-1/CXCR4) and cardiomyocyte apoptosis following experimental myocardial infarction in male rats. **Materials and Methods**: Twenty six male rats (weight 235 ± 5 kg) were divided into healthy (sham), control, aerobic training and basic groups. To induce myocardial infarction subcutaneous injection of isoprenaline (150 mg/kg) on two consecutive days with an interval of 24 hours was used. Aerobic training group started training program 48 hours after induction of myocardial infarction. Training program include 4 weeks, 5 sessions per week of running on a treadmill (speed: 10-16 m/minute, Duration: 10-50 minutes, Slope: 5 degree). To study the protein expression and apoptosis, immunohistochemistry (IHC) and TUNNEL staining was used respectively. Data were analyzed using one-way ANOVA and Scheffe tests significant level was set as $p<0.05$. **Results**: The results showed that injection of isoprenaline induced apoptosis and increased protein expression of SDF-1/CXCR4 and its receptor in infarcted rat hearts ($p<0.05$). The results also showed that there was significant difference ($p<0.001$) in the number of apoptotic cells between training and control group, but in terms of SDF-1/CXCR4 protein expression no significant difference was observed between two groups. **Conclusion**: Overall results showed that aerobic training after myocardial infarction can reduce the apoptosis of cardiomyocyte, but did not show any significant effect on protein expression of signaling pathways involved in angiogenesis such as SDF-1/CXCR4.

Keywords: Aerobic training, Stromal cell-derived factor-alpha, Apoptotic death, Experimental myocardial infarction.

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport, vol. 7, no. 14, Fall & Winter 2019/2020
Received: Feb 1, 2017 ***Accepted: Nov 18, 2017***

***Corresponding Author, Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Literature and Humanities, Ilam University, Ilam, Iran;**
Email: shamsaeinabi@gmail.com **DOI: 10.22077/jpsbs.2017.489.1190**