

## تمرین ورزشی زود هنگام پس از سکت قلبی سطح سیستاتین C و آنتی ژن کربوهیدراتی ۱۲۵ را در موش صحرائی کاهش می دهد

بابک امیرسرداری<sup>۱</sup> Ph.D.، عباس صارمی<sup>۲</sup> Ph.D.، محمد ملکی پویا<sup>۳</sup> Ph.D.

- ۱- گروه تربیت بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران
- ۲- دانشگاه اراک، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، اراک، ایران
- ۳- دانشگاه آزاد اسلامی واحد تفرش، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، تفرش، ایران

\* پست الکترونیک نویسنده مسئول: a-saremi@araku.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۲/۱۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۲۱

### چکیده

**هدف:** هدف از این مطالعه بررسی تاثیر تمرین هوازی بر تغییرات قلبی متابولیکی و التهابی ناشی از سکت قلبی در موش صحرائی انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرائی نر نژاد ویستار دو ماهه سکت داده شدند و به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند (هر گروه ۱۱ سر): آنفارکتوس+بی‌حرکی (MI+S) و آنفارکتوس+تمرین هوازی (MI+EX). پس از دوره سازگاری، ایزوپروتونول (۸۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) به‌صورت زیرجلدی و در فواصل ۲۴ ساعته به مدت ۲ روز به موش‌ها تزریق شد. آسیب میوکارد ناشی از ایزوپروتونول با افزایش سطح سرمی تروپونین I قلبی و افزایش قطعه ST نشان داده شد. موش‌های MI+EX برای یک دوره ۱۰ هفته‌ای در شرایط دویدن روی تردمیل قرار گرفتند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، یک نمونه وریدی برای تعیین پارامترهای متابولیک از جمله آنتی‌ژن کربوهیدراتی ۱۲۵ و سیستاتین C جمع‌آوری شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تی مستقل استفاده شد ( $p < 0.05$ ).

**نتایج:** همان‌طور که پیش بینی می‌شد، در گروه MI+S غلظت آنتی‌ژن کربوهیدراتی ۱۲۵ ( $p = 0.03$ )، سیستاتین C ( $p = 0.01$ ) و تروپونین I ( $p = 0.002$ ) بالا بود. برخلاف گروه MI+S، در گروه MI+EX سطح آنتی‌ژن کربوهیدراتی ۱۲۵ ( $p = 0.01$ )، سیستاتین C ( $p = 0.04$ ) و آزمون ورزشی بیشینه تردمیل ( $p = 0.01$ ) بهبود یافت.

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های ما نشان می‌دهد که تمرین هوازی زود هنگام ممکن است در جلوگیری از تغییرات منفی در پارامترهای عمل‌کردی، التهابی و متابولیکی مربوط به MI مفید باشد.

**واژگان کلیدی:** آنتی‌ژن کربوهیدراتی ۱۲۵، سیستاتین C، تمرین ورزشی، سکت قلبی

## مقدمه

با وجود پیشرفت در فن آوری پزشکی و افزایش آگاهی از عوامل خطر، بیماری‌های قلبی عروقی همچنان مهم‌ترین علت مرگ در سراسر جهان هستند و سکت قلبی (MI) یکی از شایع‌ترین رویدادهای بالینی است که به‌طور قابل توجهی موجب افزایش هزینه‌های بهداشت عمومی می‌شد (۱). اختلال در عملکرد اتونومیک قلب و عروق به‌دنبال MI یک عارضه متداول است که نهایتاً منجر به تغییرات متابولیکی و ایمنی می‌شود. از این نظر، کاهش کنترل پاراسمپاتیک موجب ایجاد پاسخ‌های التهابی می‌شود و اختلال در فعالیت پروتئازوم ممکن است بر کنترل کیفیت سلول‌های پروتئین سلول تاثیر منفی بگذارد که با افزایش نکرور کاردیومیوسیت همراه است (۲). بعد از سکت قلبی، آسیب ایسکمیک میوکارد منجر به کاهش عملکرد بطن چپ می‌شود و بازآرایی نامطلوب حفره قلب به‌طور قابل توجهی در پیشرفت نارسایی قلبی مشارکت می‌کند. فرآیندهای التهابی با تغییر در شکل و عملکرد قلب در پاسخ به آسیب بافتی همراه است. در واقع، نشان داده شده است بیان میوکاردی اینترلوکین ۶، اینترلوکین ۱ و فاکتور نکرور توموری آلفا پس از MI به‌طور معنی‌داری با قطر انتهایی دیاستولیک بطن چپ مرتبط می‌باشد (۳). علاوه بر این، تغییرات در کارکرد اتونوم، یعنی افزایش فعالیت سمپاتیک، کاهش تون پاراسمپاتیک، اختلال در حساسیت بارورفلکس و افزایش فعال‌سازی ارگورفلکس و کیمورفلکس ممکن است به‌دتر شدن عملکرد قلب و التهاب کمک کند که منجر به نارسایی قلبی و مرگ‌ومیر بالاتر می‌شود (۴).

مطالعات اخیر سعی در شناسایی نشانگرهای زیستی بالقوه مرتبط با بازسازی و اختلال عملکرد قلب پس از MI داشته‌اند. آنتی‌ژن کربوهیدراتی ۱۲۵ (CA125) یک گلیکوپروتئین متعلق به خانواده موسین و یک مارکر ارزشمند برای تشخیص سرطان تخمدان است. موسین‌ها گلیکوپروتئین‌هایی با وزن مولکولی بالا هستند که از طریق لغزنده کاری و آب‌رسانی از سطوح اپیتلیال محافظت می‌کنند. نیمه عمر آن تقریباً ۷ روز است (۵). استرس مکانیکی و محرک التهابی موجب ترشح آن از سلول‌های مزوتلیال می‌شود. بنابراین درس مطالعات اخیر CA125 به‌عنوان نشانه‌ای برای وضعیت التهابی در بیماری‌های قلبی معرفی شده است (۶). التهاب ممکن است یک عامل مهم در توضیح ارتباط سرمی CA125 با این بیماری‌ها باشد. در برخی پژوهش‌ها گزارش شده است CA125 یک پیش‌گوی قوی از شدت سکت قلبی می‌باشد، به‌طوری‌که در بیماران نارسایی قلبی کلاس II/I نسبت به کلاس IV سطح این پروتئین کم‌تر است (۷). به‌علاوه، سیستاتین C یک مهارکننده سیستمین پروتئازومی قوی است که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی عروق انسان از طریق تنظیم کاتپسین‌های S و K بازی می‌کند (۸). کاتپسین‌ها در ضایعات آترواسکلروتیک و آنوریسم انسانی بیان بیش از حد دارند و باعث ایجاد پلاک‌های مستعد پارگی با تخریب ماتریس خارج سلولی می‌شوند (۹). مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط قوی بین سطح گردش خونی سیستاتین C و خطر بیماری عروق کرونر قلب، سکت مغزی ایسکمیک و نارسایی قلبی را نشان می‌دهند (۱۰). علاوه بر این، تجزیه و تحلیل وراثتی نشان می‌دهد که غلظت سیستاتین C و امراض قلبی عروقی زمینه‌های پلی‌ژنیک مشترک دارند. تجمیع شواهد تجربی و اپیدمیولوژیک از این عقیده که سیستاتین C می‌تواند در علل امراض قلبی عروقی نقش علیتی داشته باشد پشتیبانی می‌کند و از این‌رو یک هدف درمانی معتبر معرفی شده است (۱۱).

از طرف دیگر، در حالی‌که در مطالعات زیادی بر اثرات مفید ورزش هوازی در محافظت از قلب و عروق تاکید شده است، اما هنوز مکانیسم‌های اساسی به‌ویژه بعد از سکت قلبی به‌طور کامل روشن نشده است (۱۲). شواهد خوبی وجود دارد که ورزش پس از سکت قلبی باعث کاهش مرگ‌ومیر کلی و مرتبط با قلب و عروق می‌شود. در کشورهای با درآمد کم، متوسط و بالا، بیمارانی که بعد از MI به‌طور منظم ورزش می‌کنند کمتر (بیش از ۳۰ درصد) دچار MI مجدد، سکت مغزی یا مرگ می‌شوند. با این حال، مکانیسم این مزایای مرگ‌ومیر به‌خوبی مشخص نیست (۱۳، ۱۴). در حالی‌که در معدود مطالعاتی پاسخ دو فاکتور التهابی سیستاتین C و CA125 به ورزش در بیماران کلیوی و مبتلا به سرطان تخمدان بررسی شده است اما در

مورد تاثیر تمرین هوازی بر سطح این دو مارکر سلامت قلب و عروق در شرایط آنفارکتوس میوکارد مطالعه‌ای وجود ندارد. بنابراین هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین هوازی بر سطح سرمی سیستاتین C و CA125 در مدل حیوانی آنفارکتوس میوکارد بود.

## مواد و روش‌ها

در ابتدا رویه‌ها و پروتکل‌های مورد استفاده در تحقیق حاضر که طبق راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی بود، توسط کمیته اخلاق در استفاده از حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اراک مورد تایید قرار گرفت (IR.IAU.ARAK.REC.1397.007). روش پژوهش از نوع تجربی بود. در تعیین حجم نمونه، با توجه به فرمول حجم نمونه برای نمره‌های پیوسته، در صورتی که تفاوت‌های مورد انتظار برابر با  $1/5$  باشد، با توان آزمون  $80\%$  در سطح معنی‌داری  $\alpha=0.05$ ، تعداد آزمودنی‌های هر گروه برابر ۱۱ سر تعیین شد. در این پژوهش ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ( $260-200$  گرم)، تهیه شده از مرکز مراقبت از حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اراک به‌عنوان نمونه انتخاب و به‌مرکز پژوهش دانشگاه منتقل شدند. حیوانات در دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد، رطوبت  $55 \pm 5$  درصد و چرخه تاریکی به‌روشنایی  $12:12$  ساعته و در قفس‌های پلی‌کربنات (۵ موش صحرایی در هر قفس) نگهداری شدند. در تمام مدت آب و غذا (به‌صورت پلت) به‌اندازه کافی و آزادانه دریافت کردند. پس از انتقال موش‌های صحرایی به آزمایشگاه و سازگاری با محیط، القای آنفارکتوس میوکارد انجام شد و موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی در دو گروه تمرین هوازی (MI+EX) (۱۱ سر) و کنترل (MI+S) (۱۱ سر) دسته‌بندی شدند. موش‌های صحرایی گروه تمرین، یک برنامه ده هفته‌ای (۵ روز هفته) تمرین هوازی را اجرا کردند، در حالی که دیگر موش‌های صحرایی در هیچ برنامه تمرینی شرکت داده نشدند.

**القای آسیب میوکارد:** ایزوپروترونول (شرکت Sigma Aldrich، آمریکا) در محلول نمکی نرمال سالین حل شد و به‌مدت ۲ روز متوالی به‌صورت زیر جلدی به موش صحرایی (۸۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) تزریق شد تا سکت قلبی تجربی ایجاد شود. دوز ایزوپروترونول براساس یک مطالعه آزمایشی برای تثبیت دوز ISO و آنچه در مطالعات قبلی استفاده شده بود، انتخاب شد. به‌منظور اطمینان از القای تجربی میوکارد دو روز پس از آخرین تزریق چند سر موش صحرایی به‌طور تصادفی انتخاب و تحت آزمایش قرار گرفتند. طبق مطالعات گذشته (۱۵) بالارفتن قطعه ST در آزمون اکوکاردیوگرافی و بالارفتن آنزیم‌های قلبی چون تروپونین قلبی I به‌عنوان نشانه‌های بالینی آنفارکتوس میوکارد پیشنهاد شده است. در تحقیق حاضر نیز مشاهده شد در موش‌های صحرایی آنفارکتوسی قطعه ST به‌طور قابل ملاحظه‌ای بالا می‌رود و سطح سرمی تروپونین I به‌طور معنی‌دار در گروه آنفارکتوسی ( $286/25$  پیکوگرم بر میلی‌لیتر) بیش‌تر از گروه کنترل ( $25/42$  پیکوگرم بر میلی‌لیتر) بود.

**برنامه تمرین هوازی:** ۵ روز بعد از القای آنفارکتوس موش‌های صحرایی آماده شرکت در برنامه ورزشی شدند. برنامه تمرین شامل دو مرحله بود؛ مرحله اول: در این مرحله حیوانات یک هفته تمرین جهت آشناسازی با وسایل و دویدن روی تردمیل انجام می‌دادند. بعد از مرحله آشنایی تمام حیوانات برای تعیین ظرفیت هوازی در ابتدا مطالعه و در هفته دهم برنامه ورزشی یک آزمون ورزشی پیشینه روی تردمیل انجام دادند. مرحله دوم، تمرین هوازی: برنامه تمرین استقامتی شامل دویدن بر روی تردمیل ۵ کاناله بود. گروه تمرین، به‌مدت ۱۰ هفته، ۵ روز در هر هفته و هر جلسه برای ۴۵ دقیقه با رعایت اصل اضافه بار ورزش استقامتی انجام می‌دادند. سرعت نوارگردان در طی این ۱۰ هفته از ۱۵ متر در دقیقه به ۲۰ متر در دقیقه افزایش یافت. در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرینی ۵ دقیقه برای گرم کردن (با شدت ۱۰ متر در دقیقه) و ۵ دقیقه برای سرد کردن (شدت ۱ تا ۱۰ متر در دقیقه) در نظر گرفته شد (جدول ۱) (۱۶). در طول برنامه موش‌های صحرایی تشویق شدند که با

محرک‌های دستی سبک بدونند. حیوانات گروه کنترل حداقل سه بار در هفته روی تردمیل ثابت قرار گرفتند تا محیط مشابهی فراهم شود.

جدول ۱: برنامه تمرین هوازی بر روی تردمیل

هفته‌های تمرین	آشنایی	هفته ۱	هفته ۲	هفته ۳	هفته ۴	هفته ۵ تا ۱۰
مدت تمرین (دقیقه)	۱۰	۲۰-۱۰	۳۰-۲۰	۳۵-۳۰	۴۰-۳۵	۴۵
سرعت (متر بر دقیقه)	۱۰	۱۵	۱۶	۱۷	۱۸	۲۰

### روش‌های آزمایشگاهی و اندازه‌گیری متغیرها:

موش‌های صحرایی ۴۸ ساعت پس از آخرین فعالیت ورزشی با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین و زایلازین بی‌هوش شدند. اقدامات مراقبتی، جراحی و جابه‌جایی حیوانات مطابق مقررات کمیته مراقبت از حیوانات دانشگاه علوم پزشکی اراک، انجام شده است. سپس با برش در ناحیه شکم و قفسه سینه به مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون از قلب با سرنگ کشیده شد و در لوله‌های حاوی EDTA ریخته شد. نمونه‌های جمع‌آوری شده سریعاً به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۲۸۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند. سرم به دست آمده در میکروتیوب شماره‌گذاری شده ریخته شد. پس از آن نمونه‌ها جهت مراحل بعدی تحقیق به فریزر با دمای  $-70^{\circ}\text{C}$  درجه سانتی‌گراد انتقال یافتند.

آنتی‌ژن کربوهیدراتی ۱۲۵ سرمی با روش الیزا (کیت BioSource، چین) و ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون به ترتیب ۶ و ۵ درصد و با دقت  $1/0 \text{ U/ml}$  اندازه‌گیری شد. سیستاتین C سرمی با روش الیزا (کیت BioSource، چین) و ضریب تغییرات درون آزمون و برون آزمون به ترتیب ۸ و ۶ درصد و با دقت  $18/0 \text{ pg/ml}$  اندازه‌گیری شد. برای تعیین تروپونین I ویژه قلبی (cTn I) در نمونه‌های سرمی از دستگاه خوانش ELISA و کیت سنجش ایمنی آنزیمی استفاده شد (کیت داس، ایتالیا). غلظت تری‌گلیسرید با روش آنزیمی-رنگ سنجی (شرکت پارس آزمون، ایران) اندازه‌گیری شد. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری برای تری‌گلیسرید  $2/5$  درصد و ۸ میلی‌مول بر لیتر بود. هم‌چنین کلسترول و HDL-C به روش آنزیمی فتومتریک اندازه‌گیری شدند. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری برای کلسترول  $1/2$  درصد و ۳ میلی‌واحد بر میلی‌لیتر بود. ضریب تغییرات و حساسیت روش اندازه‌گیری برای HDL-C ۲ درصد و ۱ میلی‌واحد بر میلی‌لیتر بود. LDL-C با روش فرمول فریدوال تعیین شد.

### آنالیز آماری

پس از تایید توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک، برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون تی مستقل استفاده شد. تمام داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها  $p \leq 0/05$  در نظر گرفته شد.

### نتایج

در ابتدای تحقیق وزن بدن موش‌های صحرایی در گروه‌های مورد مطالعه یکسان بود (حدود ۲۷۸ گرم). در پایان مطالعه وزن موش‌های صحرایی گروه MI+S ( $292 \pm 12$  گرم) نسبت به گروه MI+EX ( $268 \pm 10$  گرم) به‌طور معنی‌دار بالاتر بود ( $p=0/02$ ). هم‌چنین در پایان مطالعه وزن قلب موش‌های صحرایی گروه MI+S ( $0/982 \pm 0/06$  گرم) نسبت به گروه MI+EX ( $0/967 \pm 0/09$  گرم) به‌طور معنی‌دار بالاتر بود ( $p=0/04$ ). پس از ده هفته تمرین ورزشی حداکثر سرعت دویدن

روی تردمیل در گروه موش‌های صحرایی تمرین کرده به‌طور معنی‌دار نسبت به قبل از شروع مطالعه افزایش یافت (۱/۱۶±۰/۱۹ در مقابل ۱/۵۵±۰/۲۶ کیلومتر/ساعت) ( $p=0/01$ ) (جدول ۲). از سویی، در گروه MI+S تغییر معنی‌داری در ظرفیت ورزشی مشاهده نشد (۱/۲۵±۰/۲۱ در مقابل ۱/۲۲±۰/۱۸) ( $p=0/21$ ). در انتهای برنامه ورزشی مشخص شد در گروه MI+EX سطح تری‌گلیسرید ( $p=0/02$ ) و LDL-کلسترول ( $p=0/03$ ) به‌طور معنی‌دار کم‌تر از گروه MI+S است، در حالی که در مورد کلسترول تام ( $p=0/32$ ) و HDL-کلسترول ( $p=0/19$ ) اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت (جدول ۳).

مقادیر سرمی آنتی‌ژن کربوهیدراتی ۱۲۵ و سیستاتین C در گروه‌های مورد مطالعه در شکل‌های ۱ و ۲ آمده است. به‌طوری‌که مشاهده می‌شود بعد از ۱۰ هفته تمرین هوازی سطح آنتی‌ژن کربوهیدراتی ۱۲۵ ( $p=0/01$ ) و سیستاتین C ( $p=0/04$ ) به‌طور معنی‌دار در گروه MI+EX نسبت به گروه MI+S کاهش یافته است.

جدول ۲: ویژگی دموگرافیک حیوان‌ها در گروه‌های مورد بررسی

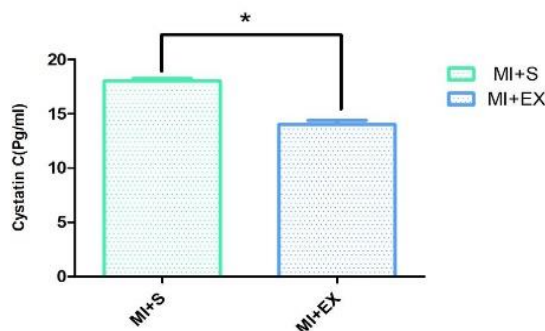
متغیر	گروه MI+S	گروه MI+EX
تعداد	۱۱	۱۱
سن اولیه (هفته)	۱۲	۱۲
وزن اولیه (گرم)	۲۸۱±۱۴	۲۷۵±۱۱
وزن نهایی (گرم)	۲۹۲±۱۲	۲۶۸±۱۰*
وزن قلب (گرم)	۰/۹۸±۰/۰۶	۰/۹۶±۰/۰۹*

\* بیان‌گر اختلاف معنی‌دار ( $p<0/05$ ) بین گروه‌های MI+S و MI+EX.

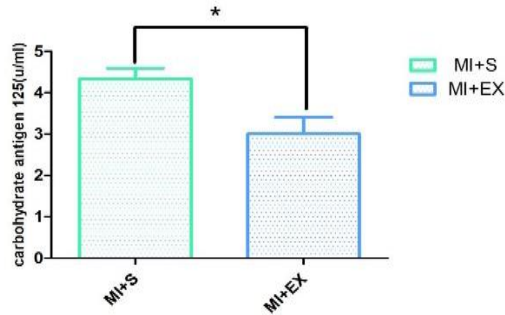
جدول ۳: ویژگی متابولیکی حیوان‌ها در گروه‌های مورد بررسی

متغیر	گروه MI+S	گروه MI+EX	ارزش P
تری‌گلیسرید (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۴۹/۲۵±۶/۵	۴۲/۱۲±۷/۳*	۰/۰۲
کلسترول تام (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۵۲/۱۷±۵/۱	۵۱/۳۸±۵/۵	۰/۳۵
LDL-کلسترول (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۱۴/۲۹±۱/۱	۱۰/۰۵±۰/۹*	۰/۰۳
HDL-کلسترول (میلی‌گرم/دسی‌لیتر)	۲۶/۴۵±۲/۶	۲۷/۸۱±۲/۸	۰/۲۱
آزمون بیشینه ورزشی اولیه (کیلومتر/ساعت)	۱/۲۵±۰/۲۱	۱/۱۶±۰/۱۹	۰/۴۱
آزمون بیشینه ورزشی نهایی (کیلومتر/ساعت)	۱/۲۲±۰/۱۸	۱/۵۵±۰/۲۶*	۰/۰۱

\* بیان‌گر اختلاف معنی‌دار ( $p<0/05$ ) بین گروه‌های MI+S و MI+EX.



شکل ۱: مقایسه سطح سیستاتین C در گروه‌های مورد بررسی. \* بیان‌گر اختلاف معنی‌دار ( $p<0/05$ ) بین گروه‌های MI+S و MI+EX.



شکل ۲: مقایسه سطح آنتی‌ژن کربوهیدراتی ۱۲۵ در گروه‌های مورد بررسی. \* بیان‌گر اختلاف معنی‌دار ( $p < 0.05$ ) بین گروه‌های MI+S و MI+EX

## بحث

در مطالعه حاضر ما این فرضیه را مورد آزمون قرار دادیم که آیا یک دوره کوتاه مدت تمرین هوازی بعد از آنفارکتوس میوکارد می‌تواند اثر محافظتی قلبی در برابر عوامل التهابی و تغییرات متابولیکی ناشی از آنفارکتوس میوکارد داشته باشد یا خیر. در پژوهش حاضر نشان داده شد تمرین هوازی از تغییرات متابولیکی ناشی از ایسکمی حاد از جمله افزایش پاسخ‌های التهابی (آنتی‌ژن کربوهیدرات ۱۲۵ و سیستاتین C)، اختلال در ظرفیت کارکردی قلبی-تنفسی و دیس لیپیدمی جلوگیری می‌کند. در تحقیق حاضر وزن قلب موش‌های صحرایی بعد از تزریق ISO به‌طور معنی‌دار نسبت به عدم تغییر وزن کل بدن افزایش یافت، این منجر به افزایش نسبت وزن قلب به وزن کل بدن شده است. افزایش وزن قلب ممکن است به دلیل افزایش میزان آب و فضای ادمی درون عضلانی باشد (۱۷). با این حال، انجام تمرین ورزشی وزن طبیعی قلب را در حد نرمال حفظ کرده بود. نشان داده شده است که سطح تروپونین I به‌عنوان یک نشان‌گر بسیار حساس و خاص در آسیب سلول‌های قلبی است. این پروتئین انقباضی به‌طور معمول در سرم یافت نمی‌شوند و فقط پس از نکروز میوکارد آزاد می‌شوند. افزایش سطح تروپونین I خطر مرگ سلول‌های قلبی و سکته بعدی را پیش‌بینی می‌کند (۱۸). در مطالعه ما نیز مشاهده شد سطح تروپونین I سرم در رت‌های تحت درمان با ISO در مقایسه با گروه کنترل طبیعی بالاتر می‌باشد. افزایش مشاهده شده در سطح تروپونین I ممکن است به دلیل آسیب قلبی ناشی از ISO باشد. این نتایج مطابق با گزارش‌های قبلی بود (۱۵) و نشان‌دهنده آسیب نکروتیک ناشی از ISO به میوکارد و نشت غشای پلازما می‌باشد.

از سوی دیگر، لیپیدها نه تنها به واسطه ایجاد تصلب شرایین بلکه از طریق ترکیب، ساختار و ثبات غشای سلولی نقش مهمی در بیماری‌های قلبی عروقی دارند. مقادیر بالای کلسترول در گردش خون و تجمع آن در بافت قلب با آسیب قلبی عروقی مرتبط است (۱۹). همان‌طور که قبلاً گزارش شده است (۲۰) در تحقیق ما و در موش‌های صحرایی تحت درمان با ISO افزایش قابل توجهی در سطح سرمی TC، TG و LDL-C مشاهده شد. به‌طور کلی، اعتقاد بر این است که مکانیسم عملکرد هورمون‌های لیپولیتیک از جمله ISO بر سلول‌های چربی توسط آبشار cAMP واسطه می‌شود به طوری که در آن هورمون‌های لیپولیتیک آدنیلات سیکلاز را فعال می‌کنند و در نتیجه تشکیل cAMP را افزایش می‌دهند. پس، cAMP از طریق فعال کردن پروتئین کیناز وابسته به cAMP، لیپاز حساس به هورمون را فسفریله می‌کند و منجر به افزایش فعالیت لیپولیزی و هیدرولیز تری اسید گلیسرول ذخیره شده می‌شود، در نتیجه موجب افزایش چربی خون می‌شود (۲۱). سطوح بالای LDL-C با MI ارتباط مثبت دارد، در حالی که با سطح بالای HDL-C هم‌بستگی منفی دارد (۱۵). در مطالعه حاضر موافق با برخی مطالعات انجام گرفته در این زمینه (۲۲) نشان می‌دهد انجام تمرینات ورزشی بعد از MI با بهبود نیم‌رخ چربی خون همراه است.

آنفارکتوس میوکارد توسط نکرور کاردیومیوسیت در نتیجه ایسکمی درازمدت مشخص می‌شود. در حال حاضر مشخص شده است که کاهش قابلیت بدنی ناشی از MI یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر پس از یک رویداد ایسکمیک است (۴). در دو مطالعه با پروتکل تمرینی مشابه ما نیز گزارش شده است (۲۲، ۲۳) که تمرین هوازی از تغییرات منفی قابلیت بدنی ناشی از MI جلوگیری می‌کند و لذا یافته‌های ارائه شده در تحقیق حاضر را تایید می‌کند.

تاکنون، مکانیسم مولکولی زمینه‌ساز اثرات محافظتی و بهبود بازسازی منسوب به تمرینات ورزشی پس از MI به خوبی مشخص نشده است. در حالی که پاسخ التهابی برای بهبود MI در مراحل اولیه انفارکتوس مفید است، اما ادامه حضور التهاب با تشکیل اسکار و بازآرایی بطن چپ همراه است. در قلب انفارکتوسی، رهایش پروتئین‌های مولکولی مرتبط با آسیب از سلول‌های نکروزه، منجر به تحریک پاسخ‌های التهابی میوکارد و سیستیمیک می‌شود (۲۴). القای کموکاین‌ها و سیتوکین‌ها و تنظیم افزایشی مولکول‌های چسبندگی اندوتلیال واسطه فراخوانی لکوسیت‌ها در میوکارد انفارکتوس شده هستند. عوامل التهابی، سلول‌های مرده انفارکتوسی و بقایای ماتریکس را پاک‌سازی کرده و توسط میوفیبروبلاست‌ها و سلول‌های عروقی فرایندهای ترمیمی را فعال می‌کنند، اما هم‌چنین ممکن است به بازآرایی فیبروتیک، آپوپتوز قلب و اعمال آریتموژنیک کمک کنند (۲۵). التهاب بیش از حد، طولانی و بی‌نظم در پاتوژنز عوارض و توسعه نارسایی قلبی پس از انفارکتوس نقش برجسته‌ای دارد. از این رو مداخلاتی که به کاهش علائم التهابی منجر شود یکی از اولویت‌های برنامه‌های بازتوانی قلبی است (۳). طی چند سال گذشته، نشانگرهای زیستی نقش مهمی در پیش بینی خطرات قلبی عروقی داشته‌اند. از آن‌جا که تصلب شرایین یک فرآیند چند عاملی است، استفاده هم‌زمان از چندین نشان‌گر می‌تواند عمل‌کرد دسته‌بندی، تشخیص و درمان را افزایش دهد (۵). آنتی‌ژن کربوهیدرات ۱۲۵ و سیستاتین C در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مزمن به‌عنوان نشان‌گر احتقان استفاده می‌شود. استرس مکانیکی و التهاب ممکن است باعث ایجاد سنتز آنتی‌ژن کربوهیدرات ۱۲۵ سیستاتین C از سلول‌های مزوتلیال صفاق، پلور و پریکارد شود. این نشان‌گرها پیش‌آگهی مرگ‌ومیر و بستری مجدد در بیماران قلبی عروقی هستند (۶). علاوه بر این، در یک مطالعه فراتحلیلی اخیر نشان داده است که افزایش سطح آنتی‌ژن کربوهیدرات ۱۲۵ و سیستاتین C با بستری مجدد در بیمارستان و مرگ‌ومیر ناشی از آن در بیماران بستری با نارسایی حاد قلبی همراه است (۲۶). هم‌چنین فالکاو و همکاران (۲۷) نشان دادند افزایش آنتی‌ژن کربوهیدرات ۱۲۵ و سیستاتین C به‌دنبال انفارکتوس میوکارد با بالا رفتن مرگ‌ومیر مرتبط است. در تحقیق حاضر مشاهده شد در گروه تمرین هوازی یک هفته بعد از ایجاد انفارکتوس میوکارد نسبت به گروه بی‌تحرك سطح سرمی آنتی‌ژن کربوهیدرات ۱۲۵ و سیستاتین C کم‌تر است. این یافته هم‌سو با مطالعه ارینل و همکاران (۲۶) است که نشان دادند یک دوره تمرین ورزشی با کاهش سیستاتین C و ریسک فاکتورهای قلبی متابولیکی همراه است. هر چند در حال حاضر تحقیقی در مورد پاسخ آنتی‌ژن کربوهیدرات ۱۲۵ به ورزش انجام نگرفته است. هم‌چنین در یک مطالعه مشابه پال و همکاران (۲۸) دریافتند شرکت در برنامه‌های ورزشی بعد از ابتلا به انفارکتوس میوکارد از طریق تقلیل وضعیت التهابی (پروتئین واکنشی C و فاکتور نکرور توموری)، فیبروسیس و ضخامت اسکار به‌بازآرایی مناسب بطن چپ کمک می‌کند. پیشنهاد شده است که ورزش متوسط زود هنگام پس از MI ممکن است باعث بهبود پاسخ التهابی پاتولوژیک در منطقه انفارکته از طریق مهار نفوذ سلول پیش‌التهابی، نفوذ سریع ماکروفاژهای M2 و تغییر فنوتیپ از ماکروفاژهای M1 به M2 شود (۲۸، ۲۹). در واقع، کاهش هم‌زمان آنتی‌ژن کربوهیدرات ۱۲۵ و سیستاتین C و بهبود ظرفیت ورزشی رت‌های انفارکته هم‌سو با شواهدی است (۱۳، ۱۶، ۲۸) که نشان می‌دهند افزایش این عوامل التهابی با کاهش کارکرد قلبی تنفسی همراه است.

به‌هرحال، زمان بهینه شروع تمرینات ورزشی بعد از MI هنوز به‌خوبی روشن نیست. مشخص شده است که ورزش با شدت متوسط ۵ تا ۷ روز پس از MI بی‌خطر است (۳۰). مشابه این مشاهدات، نتایج ما نشان داد که یک برنامه تمرینی که ۵ روز پس از سکته آغاز شده بود نیز بی‌خطر است و مرگ‌ومیر در گروه تمرین مشابه به گروه بی‌تحرك بود. یافته‌های ما از این دیدگاه حمایت می‌کند که تمرینات ورزشی متوسط پس از سکته قلبی می‌تواند خیلی زود شروع شود. علاوه بر زمان‌بندی، شدت تمرینات ورزشی نیز یک عامل مهم برای یک پروتکل تمرینی موفقیت آمیز برای بیماران MI است. در مطالعه ما هم‌چون تحقیق لیاو و همکاران برنامه تمرین ورزشی با شدت متوسط یک هفته بعد از ایجاد آنفارکتوس شروع شد (۳۰) و اثرات مثبت مشاهده شده بر وضعیت التهاب و کارکردهای قلبی بیش از مطالعات وارد و همکاران (۳۱) و بیتو و همکاران (۳۲) بود که تمرین با شدت بالا به‌کارگرفتند. این یافته‌ها حاکی از آن است که ورزش متوسط زودهنگام می‌تواند تاثیرات محافظتی بیش‌تری نسبت به ورزش زودرس با شدت بالا روی ایسکی میوکارد ایجاد کند.

از آنجای که بیماری MI به‌صورت دراز مدت تاثیرات خود را به‌جای می‌گذارد، شاید طول دوره پژوهش در تحقیق حاضر از محدودیت‌های مهم برای بررسی دقیق اثرات تمرین ورزشی بر این بیماری باشد. بنابراین توصیه می‌شود در مطالعات بعدی از دوره‌های طولانی‌تر استفاده شود.

### نتیجه‌گیری

یافته‌های اصلی مطالعه حاضر این است که تمرینات استقامتی بعد از MI پاسخ التهابی واسط شده توسط سیستاتین C و کربوهیدرات آنتی‌ژن ۱۲۵ را کاهش می‌دهد و احتمالاً شروع زودهنگام تمرینات ورزشی پس از سکته قلبی مزایای بالینی زیادی در این بیماران به‌همراه دارد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل رساله دکتری فیزیولوژی ورزش می‌باشد. نویسندگان از همکاری تمامی افرادی که در تحقیق حاضر شرکت داشتند، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

### منابع

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 131(4): 322-329.
2. Gaasch WH, Delorey DE, St John Sutton MG, Zile MR. Patterns of structural and functional remodeling of the left ventricle in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2008; 102(4):459-462.
3. Feriani D, Souza G, Carrozzi N. Impact of exercise training associated to pyridostigmine treatment on autonomic function and inflammatory profile after myocardial infarction in rats, *International Journal of Cardiology*. 2016; 15(227): 757- 765.
4. Pokorný J, Staněk V, Vrána M. Sudden cardiac death thirty years ago and at present. The role of autonomic disturbances in acute myocardial infarction revisited. *Physiol Res*. 2011; 60(5): 715-728.
5. Haibo Wu, Guangyun Cao. Increased Serum CA125 and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels on acute myocardial infarction: a predictor for acute heart failure. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 913-919.



6. Falcao F, de Oliveira F, da Silva M, Sobral Filho DC: Carbohydrate antigen 125: a promising tool for risk stratification in heart diseases. *Biomark Med.* 2018; 12(4): 367–381.
7. Falcao F, de Oliveira F, Cantarelli F. Carbohydrate antigen 125 predicts pulmonary congestion in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Braz J Med Biol Res.* 2019; 52(12): 18-25.
8. Sander V, Tove F, Aicha S. Cystatin C and cardiovascular disease: a mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(9): 934–945.
9. Woitas RP, Kleber ME, Meinitzer A. Cystatin C is independently associated with total and cardiovascular mortality in individuals undergoing coronary angiography. The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. *Atherosclerosis.* 2013; 229:541–548.
10. Ni L, Lü J, Hou LB. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in Chinese. *Stroke.* 2007; 38(12):3287–3288.
11. Afroz R, Tanvir E. Cystatin C as a predictor of all-cause mortality and myocardial infarction in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Clinical Biochemistry.* 2012; 45: 535-540.
12. Haykowsky M, Scott A J, Esch B. meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials.* 2011; 12: 92-99.
13. Giallauria F, Galizia G, Lucci R, D'Agostino M, et al. Favourable effects of exercise-based Cardiac Rehabilitation after acute myocardial infarction on left atrial remodeling. *Int J Cardiol.* 2009; 136(3): 300-306.
14. Piepoli M, Corra U, Benzer W, Bjarnason-Wehrens B, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: physical activity counseling and exercise training: Key components of the position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur Heart J.* 2010; 31(16):1967-1976.
15. Afroz R, Tanvir E. Sundarban honey confers protection against isoproterenol-induced myocardial infarction in wistar rats. 2016; 1: 1-10.
16. Flores L, Figueroa D, Sanches I. Effects of exercise training on autonomic dysfunction management in an experimental model of menopause and myocardial infarction. *The Journal of The North American Menopause Society.* 2010; 17(4): 712-717.
17. Upananlawar A, Gandhi C, Balaraman R. Effect of green tea and vitamin E combination in isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Plant Foods for Human Nutrition.* 2009; 64(1): 75–80.
18. Priscilla DH, Prince PSM. Cardioprotective effect of gallic acid on cardiac troponin-T, cardiac marker enzymes, lipid peroxidation products and antioxidants in experimentally induced myocardial infarction in Wistar rats. *Chemico-Biological Interactions.* 2009; 179(2-3):118–124.
19. Langsted A, Nordestgaard BG. Nonfasting versus fasting lipid profile for cardiovascular risk prediction. *Pathology.* 2019;51(2):131-141.
20. Gesquière L, Loreau N, Minnich A, Davignon J, et al. Oxidative stress leads to cholesterol accumulation in vascular smooth muscle cells. *Free Radic Biol Med.* 1999; 27(1-2):134-145.
21. Morimoto C, Kiyama A, Kameda K, Ninomiya H, et al. Mechanism of the stimulatory action of okadaic acid on lipolysis in rat fat cells. *Journal of Lipid Research.* 2000; 41(2): 199–204.
22. Hassaan PS, Nassar SZ, Issa Y, Zahran N. Irisin vs. Treadmill Exercise in Post Myocardial Infarction Cardiac Rehabilitation in Rats *Arch Med Res.* 2019; 50(2):44-54.

23. Ruberti OM, Sousa AS, Viana LR. Aerobic training prevents cardiometabolic changes triggered by myocardial infarction in ovariectomized rats. *J Cell Physiol*. 2021; 236(2):1105-1115.
24. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circ Res*. 2016; 119(1):91-112.
25. Newby LK. Inflammation as a treatment target after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019; 381(26):2562-2563.
26. Arinell K, Christensen K, Blanc S, Larsson A, et al. Effect of prolonged standardized bed rest on cystatin C and other markers of cardiovascular risk. *BMC Physiol*. 2011; 11:17-25.
27. Falcão F, Oliveira F, Cantarelli F, Cantarelli R, et al. Carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute myocardial infarction. *Sci Rep*. 2020; 10(1):11016-11022.
28. Puhl SL, Müller A, Wagner M, Devaux Y, et al. Exercise attenuates inflammation and limits scar thinning after myocardial infarction in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309(2):345-359.
29. Shahi HA, Kadoguchi T, Shimada K, Fukao K. Voluntary exercise and cardiac remodeling in a myocardial infarction model. *Open Med*. 2020; 15(1):545-555.
30. Liao Z, Li D, Chen Y, Li Y, et al. Early moderate exercise benefits myocardial infarction healing via improvement of inflammation and ventricular remodelling in rats. *J Cell Mol Med*. 2019; 23(12):8328-8342.
31. De Waard MC, Van Der Velden J, Bito V. Early exercise training normalizes myofilament function and attenuates left ventricular pump dysfunction in mice with a large myocardial infarction. *Circ Res*. 2007; 100(7):1079-1088.
32. Bito V, De Waard MC, Biesmans L. Early exercise training after myocardial infarction prevents contractile but not electrical remodeling or hypertrophy. *Cardiovasc Res*. 2010; 86(1):72-81.

## Early exercise training attenuates cystatin C and carbohydrate antigen 125 levels after myocardial infarction in rats

Amirsardari B<sup>1</sup> Ph.D., Saremi A<sup>1,2\*</sup> Ph.D., Maleki Pouya M<sup>3</sup> Ph.D

1. Department of Physical Education, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran
2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran
3. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Islamic Azad University, Professor Hesabi Branch, Tafresh, Iran

\* Email corresponding author: a-saremi@araku.ac.ir

Received: 9 Feb. 2021

Accepted: 3 May. 2021

---

### Abstract

**Aim:** The aim of the study to evaluate the impact of aerobic training on cardiometabolic and inflammatory changes evoked by myocardial infarction in rats.

**Material and Methods:** In this experimental study, two-month-old male Wistar rats were infarcted and randomly divided into two groups with n = 11 in each group: sedentary +MI (MI+S) and aerobic training +MI (MI+EX). After the acclimatization period, ISO (85mg/kg) was subcutaneously injected into the rats at 24 h intervals for 2 days. ISO-induced myocardial damage was indicated by increased serum cardiac-specific troponin I levels and ST-segment elevation. The MI+EX rats were conditioned to run on a treadmill for 10 weeks. 48 hours after the last training session, a venous sample was collected to determine metabolic parameters, including carbohydrate antigen 125 and cystatin C. The independent t-test was applied to analyze the data (P<0.05).

**Results:** As predicted, the MI+S group had an increase in carbohydrate antigen 125 (P=0.03), cystatin c (P=0.01), and troponin-I (P=0.002) concentrations. Unlike the MI+S group, in the MI+EX group carbohydrate antigen 125 (P=0.01), cystatin C (P=0.04), and maximal treadmill exercise test (P=0.01) were improved.

**Conclusion:** Our findings suggest that early aerobic training may be useful in preventing the negative changes in functional, inflammatory, and metabolic parameters related to MI.

**Keywords:** Carbohydrate antigen 125, Cystatin C, Exercise training, Myocardial infarction.