Sport. Physiol, 2025, 17(66): 34-49. DOI: 10.22089/spj.2025.18049.2373

Sport Physiology

Journal hompage: https://spj.ssrc.ac.ir

Original Article

Remote Ischemic Preconditioning Enhances the Effect of Aerobic Exercise on Cardiac Endoplasmic Reticulum Stress in Rats with Myocardial Infarction Model

Atefeh Ghorbanipor [1], Amin Farzaneh Hesari*[2], Parvin Farzanegi[3], Abdolreza Jafari[4]

1. PhD Student, Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
2. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
3. Professor, Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
4. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Received: 11-May-2025 | Accepted: 10-Aug-2025 | Online Published: 10-Aug-2025

*Corresponding Author: Amin Farzaneh Hesari, E-mail: a.farzaneh@iau.ir

How to Cite: Ghorbanipor, A; Farzaneh Hesari, A; Farzanegi, P; Jafari. (2025). Remote Ischemic Preconditioning Enhances the Effect of Aerobic Exercise on Cardiac Endoplasmic Reticulum Stress in Rats with Myocardial Infarction Model. *Sport Physiology*, 17(66):34-49. (In Persian). Doi: 10.22089/spj.2025.18049.2373

Extended Abstract

Background and Purpose

Myocardial infarction (MI) remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide. The endoplasmic reticulum (ER), a crucial cellular organelle, regulates calcium homeostasis, mediates protein folding, and synthesizes lipids. Disruptions caused by oxidative stress and ischemia adversely affect calcium equilibrium, resulting in accumulation of misfolded and unfolded proteins, thereby inducing ER stress. Increasing evidence implicates ER stress as a central pathogenic mechanism underlying various cardiovascular diseases. Notably, MI-induced excessive ER stress activates three primary signaling pathways leading to cardiomyocyte apoptosis. Aerobic exercise training has been demonstrated to enhance exercise capacity and cardiac function while preventing adverse remodeling of cardiac tissue, therefore serving as an effective adjunctive therapy in the prevention and treatment of cardiovascular disorders. Recent animal studies report that aerobic training mitigates oxidative stress, restores mitochondrial function, and corrects calcium handling abnormalities, positioning it as a promising modality to attenuate ER stress. Moreover, ischemic preconditioning (IPC) is an established cardioprotective strategy characterized by brief, sublethal episodes of local ischemia, which render tissues more resilient to subsequent ischemic insults. While IPC has consistently reduced infarct size in animal

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

models, its combined effects with aerobic exercise training on ER stress regulation remain unclear. This study aimed to investigate the effects of aerobic training and IPC—applied singly or in combination—on myocardial PERK and ATF6 gene expression in a rat model of MI.

Materials and Methods

This experimental study employed a rigorous multi-group post-test design involving thirty-five male Wistar rats (8 weeks old; 225 ± 15 g). Animals were randomly allocated into seven groups: Control (C), MI, MI with one-leg ischemia (1IP), MI with two-leg ischemia (2IP), MI with aerobic training (T), MI with one-leg ischemia plus training (1IPT), and MI with two-leg ischemia plus training (2IPT).Myocardial infarction was experimentally induced by subcutaneous administration of isoproterenol (100 mg/kg) dissolved in normal saline for two consecutive days with a 24-hour interval. Confirmation of MI was obtained by measuring serum levels of cardiac troponin, creatine kinase, and lactate dehydrogenase extracted via blood samples from the medial canthus.Ischemic preconditioning was performed by applying a tourniquet to the upper hind limb(s), inducing ischemia for 5 minutes followed by 5 minutes reperfusion, repeated in 3 cycles. Complete occlusion was verified by absence of pulse, hypothermia, and cyanosis in the limb. Aerobic training commenced 20 minutes after the final IPC cycle.The aerobic exercise protocol spanned eight weeks with five sessions per week. Initial weeks involved treadmill running at 10 m/min for 15 minutes (weeks 1–2), escalating to 15 m/min for 20 minutes (weeks 3–4), 20 m/min for 25 minutes (weeks 5–6), and culminating at 25 m/min for 30 minutes (weeks 7–8), maintaining a constant 5% incline.Forty-eight hours post-training, rats were anesthetized and myocardial tissues harvested. Myocardial PERK and ATF6 mRNA expression levels were quantified using RT-PCR. Statistical analyses were performed via one-way ANOVA and Tukey post hoc tests with significance set at $P < 0.05$.

Results

One-way ANOVA revealed significant differences in myocardial PERK gene expression among groups ($F = 59.8$, $P = 0.001$). MI induced a marked upregulation of PERK expression compared to controls ($P = 0.0001$). Tukey post hoc comparisons demonstrated significant downregulation of PERK in the 1IP ($P = 0.032$), 2IP ($P = 0.004$), T ($P = 0.001$), 1IPT ($P = 0.0001$), and 2IPT ($P = 0.0001$) groups relative to MI alone. Moreover, combined ischemia and training groups (1IPT and 2IPT) exhibited greater PERK reduction compared to single-modality groups: 1IP ($P = 0.0001$; $P = 0.0001$), 2IP ($P = 0.0001$; $P = 0.005$), and T ($P = 0.045$; $P = 0.031$). No significant difference was observed between 1IPT and 2IPT ($P = 0.935$).Regarding ATF6 expression, significant group differences were observed ($F = 55.1$, $P = 0.0001$). MI significantly elevated ATF6 compared to controls ($P = 0.0001$). The 1IP ($P = 0.0001$), 2IP ($P = 0.0001$), T ($P = 0.003$), 1IPT ($P = 0.0001$), and 2IPT ($P = 0.0001$) groups demonstrated significant reductions relative to MI. Notably, 1IPT reduced ATF6 expression more than 2IP ($P = 0.0001$), and 2IPT presented further reduction compared to both 1IP ($P = 0.048$) and 2IP ($P = 0.0012$). No difference was found between 1IPT and 2IPT ($P = 0.989$).

Conclusion

The induction of MI in Wistar rats is associated with elevated myocardial ER stress, as evidenced by increased expression of PERK and ATF6 genes. The present findings suggest that remote ischemic preconditioning enhances the protective effect of aerobic training in attenuating ER stress markers post-MI. This cardioprotection appears independent of the ischemic muscle mass involved (one leg vs. two legs). These data provide promising insights into combined

interventions for mitigating cardiac ER stress and injury following MI. Further investigations are warranted to elucidate detailed mechanistic pathways underlying MI-induced ER stress.

Key Words: Ischemic Preconditioning, Aerobic Training, Endoplasmic Reticulum Stress, Cardiovascular Diseases

Article Message

Ischemic preconditioning of the limb—whether unilateral or bilateral—may augment the efficacy of aerobic exercise in modulating cardiac ER stress in the context of myocardial infarction. Remote ischemic preconditioning holds potential as an adjunctive therapeutic approach to improve cardiac function and health. Nonetheless, further studies are required to validate and extend these findings.

Ethical Considerations

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Medical Sciences Faculty at Sari Islamic Azad University (Ethics Code: IR.IAU.SARI.REC.1403.299). All experimental procedures complied with institutional ethical guidelines.

Authors' Contributions

Conceptualization: Amin Farzaneh Hesari
Data Collection: Atefeh Ghorbanipor
Data Analysis: Parvin Farzanegi, Abdolreza Jafari
Manuscript Writing: Atefeh Ghorbanipor, Parvin Farzanegi
Review and Editing: Amin Farzaneh Hesari
Responsible for Funding: Atefeh Ghorbanipor
Literature Review: Atefeh Ghorbanipor
Project Management: Amin Farzaneh Hesari

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

AcknowledgmentsThis article is derived from the Professional Doctoral thesis in Exercise Physiology at Sari Islamic Azad University. The authors warmly thank all those who contributed to the successful completion of this research.

فیزیولوژی ورزشی، تابستان ۱۴۰۴، دوره ۱۷، شماره ۶۶، صص ۳۴-۴۹. DOI: 10.22089/spj.2025.18049.2373

فیزیولوژی ورزشی
وبگاه نشریه: https://spj.ssrc.ac.ir

مقاله پژوهشی

پیش‌آماده‌سازی ایسکمی دور اثر تمرین هوازی بر استرس شبکه آندوپلاسمی قلب را در موش‌های صحرایی مدل سکته قلبی تقویت می‌کند

عاطفه قربانی‌پور [۱]، امین فرزانه حصاری*[۲]، پروین فرزانگی [۳]، عبدالرضا جعفری [۴]

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
۳. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
۴. استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۲۱ | تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۱۹ | تاریخ انتشار آنلاین: ۱۴۰۴/۰۵/۱۹

*نویسنده مسئول: امین فرزانه حصاری، ایمیل: a.farzaneh@iau.ir

نحوه ارجاع‌دهی: قربانی پور، عاطفه؛ فرزانه حصاری، امین؛ فرزانگی، پروین؛ جعفری، عبدالرضا. (۱۴۰۴). پیش‌آماده‌سازی ایسکمی دور اثر تمرین هوازی بر استرس شبکه آندوپلاسمی قلب را در موش‌های صحرایی مدل سکته قلبی تقویت می‌کند. فیزیولوژی ورزشی، ۱۷(۶۶): ۳۴-۴۹.

چکیده

هدف: استرس شبکه آندوپلاسمی قلب از طریق پروتئین‌های نادرست تاشده نقش مهمی در بیماری‌های قلبی عروقی بازی می‌کند. تمرین ورزشی ممکن است استراتژی مناسبی در تثبیت هموستاز شبکه آندوپلاسمی باشد. از طرفی، پیش‌آماده‌سازی ایسکمی اثر محافظتی در مقابل آسیب قلب دارد؛ با این حال، اثر آن به همراه تمرین مشخص نیست. هدف مطالعه حاضر، بررسی اثر تمرین هوازی و پیش‌آماده‌سازی ایسکمی بر بیان ژن‌های PERK و ATF6 قلب موش‌های صحرایی مدل سکته قلبی بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ۳۵ موش صحرایی ویستار به‌صورت تصادفی به هفت گروه سالم، سکته، سکته ایسکمی یک پا، سکته ایسکمی دو پا، سکته تمرین هوازی، سکته تمرین+ایسکمی یک پا، سکته تمرین+ایسکمی دو پا تقسیم شدند. سکته قلبی با تزریق ایزوپروترنول (۱۰۰ mg/kg.day) در دو دوز القا شد. پیش‌آماده‌سازی ایسکمی شامل سه دور پنج دقیقه‌ای ایسکمی و پنج دقیقه جریان مجدد متعاقب بود. تمرین هوازی به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته انجام شد که شامل دویدن روی نوار گردان با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و مدت ۱۵ دقیقه در هفته‌های اول و دوم بود که در هفته‌های هفتم و هشتم به سرعت ۲۵ متر در دقیقه و مدت ۳۰ دقیقه رسید. بیان ژن‌های PERK و ATF6 قلب با روش real-time PCR اندازه‌گیری شد. از روش آماری واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته ها: نتایج نشان داد، بیان ژن‌های PERK و ATF6 افزایش معناداری در گروه سکته نسبت به گروه سالم داشت. PERK و ATF6 کاهش معناداری در ایسکمی یک پا (P=۰/۰۳۲،P=۰/۰۰۰۱)، ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۴،P=۰/۰۰۳)، تمرین (P=۰/۰۰۰۱،P=۰/۰۰۰۱)، تمرین+ایسکمی یک پا (P=۰/۰۰۰۱،P=۰/۰۰۰۱) و تمرین+ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۰۱،P=۰/۰۰۰۱) در مقایسه با گروه سکته داشت.

Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

نتیجه گیری: تمرین هوازی، پیش‌آماده‌سازی ایسکمی در یک پا و دو پا منجر به بهبود استرس شبکه آندوپلاسمی قلب موش‌های صحرایی مدل سکته قلبی می‌شود؛ با این حال، تمرین هوازی به همراه پیش‌آماده‌سازی ایسکمی اثر بیشتری بر بهبود استرس شبکه آندوپلاسمی بافت قلب دارد.

واژگان کلیدی: پیش‌آماده‌سازی ایسکمی، تمرین هوازی، استرس شبکه آندوپلاسمی، بیماری قلبی‌عروقی

مقدمه

سکته قلبی با نرخ زیاد بیماری و مرگ و میر در سراسر جهان، یکی از اصلی‌ترین عوامل تهدیدکننده سلامت انسان است. ایسکمی میوکارد و هیپوکسی پس از سکته قلبی تولید گونه‌های اکسیژن فعال را تحریک می‌کنند و به دلیل تشدید استرس اکسیداتیو و نبود تعادل هموستاز ردوکس درون‌سلولی، این وضعیت به وجود می‌آید (۱). شبکه آندوپلاسمی یک اندامک سلولی است که مسئول تنظیم کلسیم، تا شدن پروتئین‌ها و بیوسنتز لیپیدها است. گزارش شده است که استرس اکسیداتیو، هایپوکسی و ایسکمی تعادل کلسیم را مختل می‌کنند و باعث تجمع پروتئین‌های نادرست تاشده و تانشده می‌شوند که منجر به استرس شبکه آندوپلاسمی می‌شود (۲). این استرس مسیرهای دفاعی را راه‌اندازی می‌کند که مهم‌ترین آن‌ها پاسخ استرس شبکه آندوپلاسمی یا پاسخ پروتئین‌های تانخورده است تا از این طریق سنتز پروتئین را مهار کرده، پروتئین‌های غیرطبیعی را تا کرده یا پاکسازی کند و هموستاز درون‌سلولی را بازگرداند. این مسیر سیگنالینگ توسط سنسورهای مولکولی، کیناز شبکه آندوپلاسمی پانکراسی[1] (PERK)، فاکتور فعال‌شده رونویسی-۶[2] (ATF-6) و آنزیم نیازمند اینوزیتیل[3] (IRE-1) تعدیل می‌شود. PERK به صورت یک مونومر غیرفعال در غشای شبکه اندوپلاسمی است که به دنبال استرس شبکه آندوپلاسمی از پروتئین تنظیم‌شده با گلوکز 78 [4](GRP78) جدا شده و فعال می‌شود. مسیرهای سیگنالینگی فعال‌شده با PERK منجر به آغاز رونویسی برخی از ژن‌های خاص در هسته سلولی می‌شود (۳). مشابه با PERK، ATF-6 پس از جدا شدن GRP78، به دستگاه گلژی می‌رود و در آنجا فعال می‌شود. پس از فعال شدن ATF-6 به هسته انتقال می‌یابد که باعث رونویسی ژن‌های اصلی درگیر در تا خوردن پروتئین و مسیر تخریب پروتئین وابسته به شبکه آندوپلاسمی می‌شود (۴).

مطالعات نقش استرس شبکهٔ آندوپلاسمی در پاتوژنز سکته قلبی را نشان داده‌اند (۶، ۵). علاوه براین، استرس شبکه آندوپلاسمی منجر به افزایش ثانویه در گونه‌های اکسیژن فعال می‌شود که درنتیجه منجر به مرگ سلول‌ها و فیبروز قلبی می‌شود و به ناکارآمدی قلبی و اختلال دیاستولیک کمک می‌کند (۷)؛ بنابراین یافتن روش‌های درمانی برای کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی پس از سکته قلبی از اهمیت زیادی برخوردار است تا عملکرد قلبی را بهبود بخشد. در این راستا، تمرین ورزشی روشی مؤثر برای پیشگیری و کاهش خطر ابتلا به انواع بیماری‌های قلبی‌عروقی در نظر گرفته می‌شود. تمرین هوازی می‌تواند استرس اکسیداتیو را کاهش دهد، فعالیت پروتئازوم قلبی را بازیابی کند و عملکرد بطن چپ و ظرفیت ورزشی را در موش‌های صحرایی مبتلا به نارسایی قلبی بهبود بخشد (۸). هشت هفته تمرین هوازی پس

1. Protein kinase RNA-like ER kinase
2. Activating transcription factor-6
3. Inositol- requiring enzyme-1
4. 78 kD glucose-regulated protein

از جراحی سکته قلبی منجر به بهبود عملکرد قلبی در موش‌های صحرایی مبتلا به نارسایی مزمن شد (۹). همچنین تمرین ورزشی میزان التهاب در قلب را کاهش داد (۱۰) و با تضعیف اتساع بطنی و کاهش تنش دیواره از اختلال عملکرد بطن چپ موش‌های صحرایی بعد از سکته قلبی جلوگیری کرد (۱۱). کای و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی استرس شبکه آندوپلاسمی و آپوپتوز سلولی در موش‌های صحرایی با سکته قلبی را کاهش داد (۱۲).

طی سال‌های اخیر، اثر پیش‌آماده‌سازی ایسکمی[1] به‌عنوان رویکرد درمانی به بیماری‌های قلبی‌عروقی در حال تبیین است. پیش‌آماده‌سازی ایسکمی شامل چرخه‌های کوتاه ایسکمی-جریان مجدد در بافت (یا اندام) است که اندازه انفارکتوس حاد میوکارد را در مدل‌های تجربی کاهش می‌دهد و میوکارد را در برابر دوره طولانی ایسکمی بعدی محافظت می‌کند (۱۳). علاوه بر این، پیش‌آماده‌سازی ایسکمی دور[2] پدیده‌ای است که در آن دوره‌های کوتاه ایسکمی اعمال‌شده در یک عضو/بافت، یک عضو خاص یا بستر قلبی عروقی دوردست را در برابر ایسکمی/خون‌رسانی مجدد آتی محافظت می‌کند. در این رابطه می‌توان به محافظت قلب در برابر آسیب ناشی از سکته قلبی در نتیجه اعمال پیش‌آماده‌سازی ایسکمی در پاها اشاره کرد (۱۴). همچنین عملکرد اندوتلیال عروقی بعد از آسیب‌های ایسکمی-رپرفیوژن (۱۵) و در بیماران دیابتی با پیش‌آماده‌سازی ایسکمی بهبود یافت (۱۶).

با توجه به ارتباط نزدیک بین استرس شبکه آندوپلاسمی و آسیب ناشی از ایسکمی/خون‌رسانی مجدد قلبی (۱۷، ۵)، کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی از طریق رویکردهای درمانی می‌تواند به طور بالقوه آسیب ایسکمی/خون‌رسانی مجدد قلبی را کاهش دهد و درنتیجه فواید بالینی داشته باشد. از طرفی، گزارش‌های متناقضی در رابطه با اثر تمرین ورزشی بر شاخص‌های استرس شبکه آندوپلاسمی وجود دارد؛ به طوری که بعضی مطالعات تغییر نکردن GRP78 بعد از ۱۲ هفته تمرین هوازی و مقاومتی (۱۸)، بعضی مطالعات افزایش (۱۹) و برخی مطالعات کاهش (۱۲) شاخص‌های استرس شبکه آندوپلاسمی بافت قلب بعد از تمرین هوازی را نشان دادند. همچنین مهار پروتئین‌های افزایش‌یافته ATF6 و GRP78 در موش‌های با هایپرتروفی قلبی با تمرین ورزشی گزارش شد (۲۰).

با وجود مطالعات انجام‌شده، مکانیسم‌های دقیق و اثربخشی مداخله‌های مختلف بر استرس شبکه آندوپلاسمی در سکته قلبی به خوبی روشن نیست. با توجه به اثرات محافظتی پیش‌آماده‌سازی ایسکمی بر قلب، پژوهشگران در مطالعه حاضر به دنبال بررسی این سؤال هستند که آیا اعمال پیش‌آماده‌سازی ایسکمی دور پاسخ استرس شبکه آندوپلاسمی بافت قلب به تمرین ورزشی را تغییر می‌دهد؟ فرض دیگر محققان این بود که اگر پیش‌آماده‌سازی ایسکمی در حجم عضلانی متفاوت اعمال شود، ممکن است پاسخ‌های متابولیکی و بیوشیمیایی مختلف ایجاد کند؛ بنابراین هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی و پیش‌آماده‌سازی ایسکمی دور در یک پا و دو پا بر بیان ژن شاخص‌های استرس شبکه آندوپلاسمی بافت قلب در موش‌های صحرایی مدل سکته قلبی بود.

1. Ischemic Preconditioning
2. Remote Ischemic Preconditioning

روش پژوهش

مطالعه حاضر از نوع تجربی بود که دارای کد اخلاق (IR.IAU.SARI.REC.1403.299) از کمیتهٔ اخلاق دانشکده‌ی علوم پزشکی دانشگاه آزاد ساری است. تعداد ۳۵ سر موش نر نژاد ویستار با سن هشت هفته در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی هیستوژنوتک تهران در شرایط آب و هوایی کنترل‌شده (دمای ۲±۲۲ سانتی‌گراد، رطوبت ۵±۵۰ درصد، یک سیکل شب و روز ۱۲:۱۲) و با رژیم غذایی استاندارد و آب موردنیاز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند. پنج سر موش به‌عنوان گروه سالم جدا شدند و بقیه بعد از ایجاد مدل سکته قلبی به صورت تصادفی در شش گروه سکته، تمرین هوازی، ایسکمی یک پا، ایسکمی دو پا، ایسکمی یک پا+تمرین هوازی و ایسکمی دوپا+تمرین هوازی قرار گرفتند. برای ایجاد مدل تجربی سکته قلبی از تزریق زیرجلدی ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ایزوپرنالین محلول در نرمال سالین استفاده شد که در دو روز متوالی با فاصله ۲۴ ساعت تزریق انجام شد. مشابه با مطالعات گذشته، بروز سکته قلبی با اخذ نمونه خونی از گوشه چشم گروه سالم و سکته قلبی و از طریق مقایسه سطوح تروپونین و همچنین فعالیت آنزیم‌های کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز قلبی گردش خون تأیید شد (۲۱). یک هفته بعد از ایجاد سکته قلبی، پروتکل تمرینی و پیش‌آماده‌سازی ایسکمی انجام پذیرفت. در طول دو هفته دورهٔ سازگاری با محیط آزمایشگاه، موش‌های گروه‌های تمرینی به مدت یک هفته با نحوهٔ فعالیت روی نوار گردان آشنا شدند. طی دوره آشناسازی، حیوانات پنج جلسه به مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۰-۸ متر بر دقیقه با شیب صفر دویدند. سپس پروتکل تمرین هوازی به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته اجرا شد که شامل دویدن روی نوار گردان مخصوص بود. تمرین در هفته‌های اول و دوم با سرعت ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه، در هفته‌های سوم و چهارم با سرعت ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه، در هفته‌های پنجم و ششم با سرعت ۲۰ متر در دقیقه به مدت ۲۵ دقیقه و در هفته‌های هفتم و هشتم با سرعت ۲۵ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه انجام شد. شیب تردمیل در کل دوره تمرین ۵ درصد ثابت ماند. همچنین در هر جلسه پنج دقیقه گرم کردن و سرد کردن با سرعت پنج متر در دقیقه انجام شد (۲۲). پیش‌آماده‌سازی ایسکمی شامل بستن یک تورنیکت (با عرض هشت میلی‌متر) به بالای ران پای موش‌ها و در سه دور پنج دقیقه‌ای ایسکمی با پنج دقیقه جریان مجدد بود (مدت زمان پروتکل پیش‌آماده‌سازی ایسکمی ۳۰ دقیقه بود). برای اطمینان از انسداد جریان خون در طول دوره ایسکمی از علائم بالینی مانند نبود نبض، کاهش دما و سیانوز پوست در پاها استفاده شد. نبود نبض به‌وسیله یک حسگر نبض که روی شریان دورسالیس پدیس (ادامه شریان تیبیال قدامی در سطح قدامی مچ پا جانب تاندون اکستنسور انگشت شست) قرار داده شد، تأیید شد (۲۳). شایان ذکر است که در گروه‌های ایسکمی+تمرین، ۴۵ دقیقه قبل از فعالیت، پروتکل پیش‌آماده‌سازی ایسکمی اعمال شد و فعالیت استقامتی ۲۰ دقیقه بعد از آخرین دور ایسکمی شروع شد.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، در شرایط استراحت و ناشتا موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) بیهوش شدند و قلب موش‌ها استخراج در ازت مایع قرار گرفت. برای سنجش بیان ژن PERK و ATF-6 از روش Real-TimePCR استفاده شد. ابتدا استخراج RNA صورت گرفت. برای این منظور، میکروتیوب‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای محیط انکوبه و سپس به مدت ۱۵ دقیقه در ۱۲۰۰۰RPM و دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند. فاز شفاف رویی حاوی RNA جدا شد و به میکروتیوب دیگری منتقل شد و به آن‌ها

ایزوپروپانول اضافه شد. سپس به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. به‌منظور رسوب RNA، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در RPM ۱۲۰۰۰ و دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند. پس از نیمه‌خشک شدن رسوب، مقدار ۲۰ تا ۳۰ میکرولیتر آب DEPC یا عاری از RNase به هر میکروتیوب اضافه شد تا رسوب RNA در آن حل شود. بعد از این مرحله سنتز cDNA انجام شد. برای تهیه میکسRT، برای ساخت cDNA شامل بافرRT، آنزیمRT، پرایمر Oligo dT و آب DEPC با یکدیگر مخلوط شده و سپس در حجم‌های µl ۹ در میکروتیوب‌های ۰/۲ میلی‌لیتری توزیع شدند. میکروتیوب‌های آماده‌شده حاوی RT mix و نمونه RNA در دستگاه ترموسایکلر یا Dry block heater برای مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه، ۶۰ دقیقه در دمای ۴۷ درجه سانتی‌گراد و ۵ دقیقه در دمای ۸۵ درجه سانتی‌گراد گذاشته شد. نمونه‌های cDNA آماده‌شده تا زمان استفاده در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. پس از پایان آزمایش، اعداد CT مربوط به ژن رفرنس و ژن مرجع هر نمونه با فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ بیان نسبی هر ژن محاسبه شد. جدول (۱) توالی پرایمرها را نشان می‌دهد.

جدول ۱- توالی پرایمرها

Table 1- Primers sequence

ژن | Gene	توالی پرایمرها | Primers sequence
GAPDH-f	AGGTCGGTGTGAACGGATTTG
GAPDH-r	TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA
r-PERK-F	GCGGCAGGTCCTTAGTAATCA
r-PERK-R	CCTCCATGCTCTCTCGGTCTC
r-ATF6-F	TGCAGCACATGAGACTTACGA
r-ATF6-R	CGTGCTGAGTTGAAGAACAGG

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک بررسی شد. در ادامه، به‌منظور بررسی تفاوت‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج حاکی از این بود که در اثر تزریق ایزوپرنالین فعالیت آنزیم‌های قلبی کراتین کیناز، لاکتات دهیدروژناز و تروپونین در گروه‌های سکته قلبی به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود (جدول ۲).

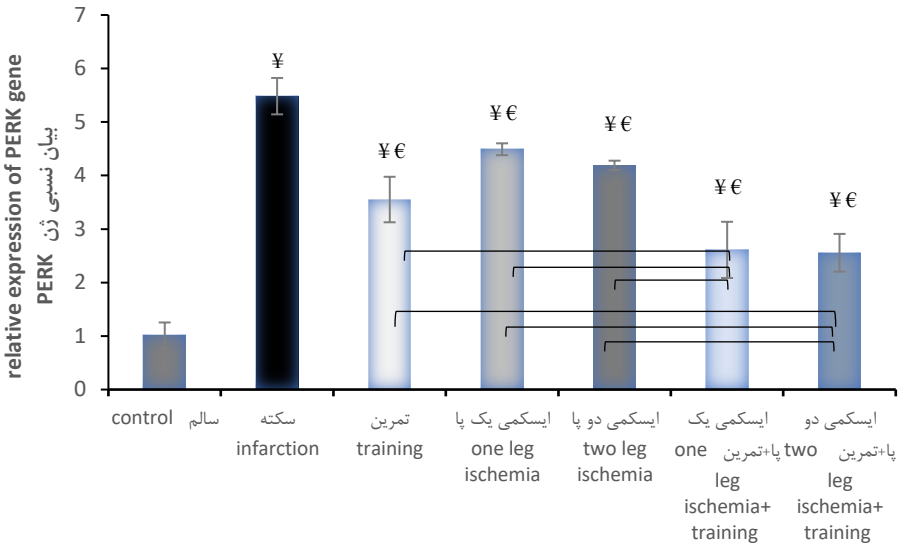
جدول ۲- فعالیت آنزیم‌های قلبی

Table 2- Cardiac enzyme activity

تروپونین (ng/L)	کراتین کیناز (U/L)	لاکتات دهیدروژناز (U/L)	گروه
Troponin (ng/L)	CK-MB (U/L)	LDH (U/L)	Group
0.75±0.1	244.1±14.4	211.3±12.4	کنترل | Control
0.88±0.13	289.1±18.1	251.8±15.2	سکته قلبی | Infarction
P=0.038	P=0.006	P=0.024	p

نتایج آزمون شاپیرو-ویلک نشان داد که داده‌ها دارای توزیع طبیعی بودند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیان ژن PERK (P=۰/۰۰۰۱، F=۵۹/۸) و ATF6 (P=۰/۰۰۰۱، F=۵۵/۱) بافت قلب بین گروه‌های مختلف تفاوت معناداری داشت.

نتایج افزایش بیان ژن PERK بافت قلب در گروه سکته قلبی را نسبت به گروه سالم نشان داد (P=۰/۰۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد، در مقایسه با گروه سکته قلبی، ایسکمی یک پا (P=۰/۰۳۲)، ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۴)، تمرین هوازی (P=۰/۰۰۰۱)، تمرین هوازی+ ایسکمی یک پا (P=۰/۰۰۰۱) و تمرین هوازی+ ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۰۱) منجر به کاهش معنادار بیان PERK بافت قلب شد. بیان ژن PERK در گروه تمرین+ایسکمی یک پا در مقایسه با تمرین هوازی (P=۰/۰۴۵)، ایسکمی یک پا (P=۰/۰۰۰۱)، ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۰۱) و همچنین در گروه تمرین+ایسکمی دو پا در مقایسه با تمرین هوازی (P=۰/۰۳۱)، ایسکمی یک پا (P=۰/۰۰۰۱) و ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۵) کاهش معناداری داشت. بین گروه‌های تمرین با ایسکمی یک پا (P=۰/۰۶۶)، تمرین با ایسکمی دو پا (P=۰/۰۲۸۳)، ایسکمی یک پا با ایسکمی دو پا (P=۰/۹۱۴)، تمرین+ایسکمی یک پا با تمرین+ایسکمی دو پا (P=۰/۹۳۵) تفاوت معناداری مشاهده نشد (شکل ۱).

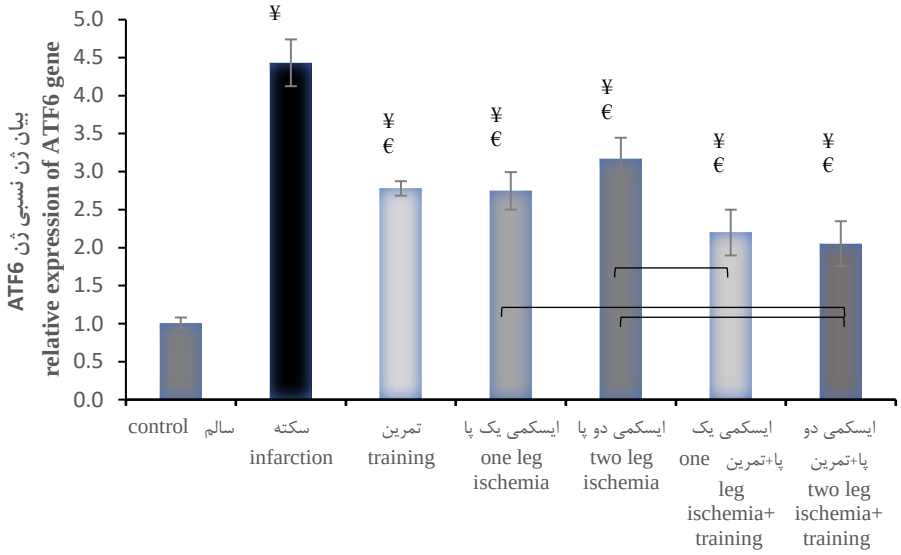


شکل ۱- بیان نسبی ژن PERK در گروه‌ها. ¥: تغییرات معنادار نسبت به گروه سالم، €: تغییرات معنادار نسبت به گروه سکته، : ⌐¬ تفاوت معنادار دو گروه با هم (سطح معناداری p<۰/۰۵).

Figure 1- PERK gene expression in groups. ¥: Significant difference compare to control, €: Significant difference compare to infarction, ⌐¬Significant difference between two groups (Significant level at P<0.05).

نتایج نشان داد که بیان ژن ATF6 بافت قلب در گروه سکته قلبی نسبت به گروه سالم افزایش معناداری داشت (P=۰/۰۰۰۱). تمرین استقامتی (P=۰/۰۰۰۱)، ایسکمی یک پا (P=۰/۰۰۰۱)، ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۳) و تمرین+ایسکمی یک پا (P=۰/۰۰۰۱) و تمرین+ ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۰۱) منجر به کاهش معنادار بیان TAF6 بافت قلب در مقایسه با گروه سکته قلبی شد. بیان ژن ATF6 در گروه تمرین+ایسکمی یک پا در مقایسه با ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۰۱) و همچنین در گروه تمرین+ایسکمی دو پا در مقایسه با ایسکمی یک پا (P=۰/۰۴۸) و ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۱۲) کاهش معناداری داشت. بین گروه‌های تمرین با ایسکمی یک پا (P=۰/۹۹۹)، تمرین با ایسکمی دو پا (P=۰/۵۰۹)، ایسکمی یک پا با ایسکمی دو پا (P=۰/۴۲۲)، تمرین+ایسکمی یک پا با تمرین+ایسکمی دو پا (P=۰/۹۸۹) تفاوت معناداری مشاهده نشد.

همچنین بین گروه‌های تمرین+ایسکمی یک پا با ایسکمی یک پا (P=۰/۰۵۷) و تمرین+ایسکمی یک پا با تمرین (P=۰/۱۲۷) تفاوت معناداری مشاهده نشد (شکل ۲).



شکل ۲- بیان نسبی ژن ATF6 در گروه‌ها. ¥: تغییرات معنادار نسبت به گروه سالم، €: تغییرات معنادار نسبت به گروه سکته، ⌐¬ تفاوت معنادار دو گروه با هم (سطح معناداری ۰/۰۵>p).

Figure 2- ATF6 gene expression in groups. ¥: Significant difference compare to control, €: Significant difference compare to infarction, ⌐¬Significant difference between two groups (Significant level at P<0.05).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد، القای مدل تجربی سکته قلبی منجر به افزایش بیان ژن PERK و ATF6 بافت قلب موش‌های صحرایی نسبت به گروه سالم شد و تمرین هوازی و پیش آماده‌سازی ایسکمی در یک و دو پا به‌تنهایی و در ترکیب با یکدیگر موجب کاهش بیان این شاخص‌ها شد؛ به طوری که میزان کاهش در گروه‌های تمرین+ایسکمی از تمرین و ایسکمی تنها بیشتر بود. مشابه با نتایج مطالعه حاضر، مطالعات متعددی افزایش استرس شبکه آندوپلاسمی را در سکته قلبی در مقایسه با گروه سالم نشان دادند (۷، ۶). حساسیت شبکه آندوپلاسمی به آسیب‌های ایسکمی ناشی از وابستگی آن به فرایندهای وابسته به ATP و تعادل کلسیم است. در طول سکته قلبی، هیپوکسی، محرومیت از مواد مغذی و تجمع گونه‌های فعال اکسیژن هموستاز شبکه آندوپلاسمی را مختل می‌کند و منجر به تجمع پروتئین‌های نادرست تاشده می‌شود (۱۲). افزایش بیش از حد استرس اکسیداتیو در قلب دچار سکته، مرگ سلولی ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی را افزایش می‌دهد و نقش حیاتی در آسیب و اختلال عملکرد قلبی ایفا می‌کند. گزارش شده است که استرس اکسیداتیو که منجر به آپوپتوز و آسیب قلبی می‌شود، نقش مخربی در پیشرفت از سکته قلبی حاد، اختلال عملکرد بطن چپ و نارسایی قلبی ایفا می‌کند (۲۴). استرس شبکه آندوپلاسمی بیش از حد اینفلامازوم NLRP3[1] را القا می‌کند و فعالیت نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیال را کاهش می‌دهد. اینفلامازوم آنزیم پروتئاز پیش‌التهابی کاسپاز-۱ را

1. NLR Pyrin Domain-Containing 3 Complex

جذب و فعال می‌کند که به نوبه خود پیش‌سازهای IL-1β و IL-18 را برش می‌دهد و IL-1β و IL-18 بالغ تولید می‌کند تا پاسخ التهابی را بیشتر میانجی‌گری کند (۲۵).

چندین مطالعه تأثیر تمرینات ورزشی بر شاخص‌های استرس شبکه آندوپلاسمی قلب را بررسی کرده‌اند. مشابه با نتایج پژوهش حاضر، بوزی و همکاران نشان دادند که GRP78 در موش‌های صحرایی مبتلا به سکته قلبی به طور درخورتوجهی افزایش داشت که بعد از هشت هفته تمرین هوازی کاهش یافت (۲۶). ما و همکاران کاهش بیان پروتئین قلبی PERK و ATF4 را بعد از هشت هفته تمرین هوازی در موش‌های با نارسایی قلبی گزارش کردند (۲۰). کای و همکاران گزارش کردند که شش هفته تمرین هوازی با کاهش بیان پروتئین‌های GRP78 و[1] CHOP منجر به کاهش آپوپتوز ناشی از استرس شبکه اندوپلاسمی شد (۱۲). درمقابل، در مطالعه کیم و همکاران، تغییر نکردن پروتئین GRP78 قلب موش‌های صحرایی چاق بعد از یک دوره تمرین هوازی و تمرین مقاومتی گزارش شد (۱۸). اسماعیلی و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرین استقامتی به طور درخورتوجهی سطح PERK و IRE1α را در عضله پهن خارجی موش‌های ویستار افزایش داد (۱۹). از دلایل احتمالی تفاوت در نتایج مطالعات مذکور می‌تواند تفاوت در نمونه تحقیق، پروتکل تمرینی، آزمودنی‌ها و بافت هدف باشد. آزمودنی‌های مطالعه اسماعیلی و همکاران موش‌های سالم و در مطالعه کیم و همکاران موش‌های چاق بودند. از مکانیسم احتمالی اثرگذار تمرین بر استرس شبکه آندوپلاسمی، تنظیم استرس اکسیداتیو است. تمرین هوازی می‌تواند دفاع آنتی‌اکسیدانی را تقویت کند و استرس اکسیداتیو را در بافت قلب کاهش دهد. در مطالعه ون و همکاران، افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در قلب موش‌های صحرایی با تمرین هوازی گزارش شد (۲۷). علاوه بر این، داندکار و همکاران نشان دادند که یکی از عوامل مسئول فعال شدن استرس شبکه آندوپلاسمی، استرس اندوپلاسمی است که عمدتاً به دلیل ارتباط بین شبکه آندوپلاسمی و میتوکندری رخ می‌دهد؛ زیرا میتوکندری محل اصلی تولید گونه‌های فعال اکسیژن است و با شرایط پاتولوژیک مرتبط است (۲۸)؛ بنابراین اختلال عملکرد میتوکندری در تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن دخیل است. در این رابطه، ما و همکاران بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش آزادسازی DNA میتوکندری در میوکارد موش‌ها را بعد از تمرین هوازی گزارش کردند (۲۰). این یافته‌ها نشان می‌دهد که بهبود ناشی از تمرین هوازی در سلامت میتوکندری ممکن است به کاهش استرس اکسیداتیو قلبی کمک کند. استرس شبکه آندوپلاسمی ارتباطی نزدیک با پاسخ‌های التهابی و فیبروز قلبی پس از سکته قلبی دارد. استرس شبکه آندوپلاسمی طولانی‌مدت، اینفلامازوم‌های NF-κB[2] و NLRP3 را فعال کرده و التهاب را تشدید می‌کند. در مطالعه سان و همکاران، بررسی رابطه بین اتوفاژی القاشده توسط تمرین هوازی و فعال‌سازی NLRP3 در موش‌های با کاردیومیوپاتی دیابتی نشان داد که تمرین هوازی نشانگرهای اتوفاژی را افزایش داد و فعالیت NLRP3 را در قلب موش‌های دیابتی کاهش داد که نقش اتوفاژی در میانجی‌گری اثرات ضد التهابی تمرین ورزشی بر NLRP3 قلبی را تأیید می‌کند (۲۹). علاوه بر این، نشان داده شده است که تمرینات هوازی از طریق مکانیسم وابسته به PPARγ[3] با افزایش

1. C/EBP homologous protein
2. Nuclear factor-κB
3. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

فراهمی زیستی نیتریک اکساید، استرس شبکه اندوپلاسمی (p-eIF2α، ATF3 و ATF4) را در موش‌های دیابتی بهبود می‌بخشد (۳۰)؛ بنابراین نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که پس از تمرینات ورزشی این نشانگرهای افزایش‌یافته استرس شبکه آندوپلاسمی کاهش می‌یابند، که نشان می‌دهد سیگنالینگ پاسخ پروتئین تانخورده فعال‌شده برای سازگاری با تمرینات ورزشی به‌منظور بقا و سازگاری سلولی القا می‌شود؛ با این حال، مکانیسم مولکولی تمرین بر استرس شبکه آندوپلاسمی به بررسی نیاز دارد.

نتایج مطالعه حاضر حاکی از این است که پیش‌آماده‌سازی ایسکمی دور بیان ژن ATF6 و PERK بافت قلب را در موش‌های با سکته قلبی کاهش داد و این اثر مستقل از حجم عضلانی (یک پا و دو پا) بود؛ به طوری که پیش‌آماده‌سازی ایسکمی در یک پا و دو پا اثرات مشابهی داشتند. علاوه بر این، اثر تمرین+پیش‌آماده‌سازی ایسکمی بیشتر از تمرین و پیش‌آماده‌سازی ایسکمی تنها بود. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که پیش‌آماده‌سازی ایسکمی با کاهش اندازه انفارکت و بهبود عملکرد قلبی، حفاظت قلبی را فراهم می‌کند. در این رابطه، لیو و همکاران کاهش اندازه انفارکتوس، سطح لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز قلب و همچنین کاهش تعداد سلول‌های قلبی آپوپتوزی را با اعمال پیش‌آماده‌سازی ایسکمی گزارش کردند (۳۱). اکبرنیا و همکاران دریافتند که پیش‌آماده‌سازی ایسکمی منجر به کاهش شاخص‌های اتوفاژی افزایش‌یافته ناشی از دیابت در قلب موش‌های دیابتی شد (۳۲). مکانیسم‌های پیش‌آماده‌سازی ایسکمی در تعدیل استرس شبکه آندوپلاسمی به‌روشنی مشخص نیست. یکی از مکانیسم‌های احتمالی کاهش آپوپتوز ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی است. کونگ و همکاران خاطرنشان کردند که مداخلات مشابه پیش‌آماده‌سازی ایسکمی آپوپتوز وابسته به استرس شبکه آندوپلاسمی را از طریق مسیر JAK1/STAT3[1] کاهش می‌دهد. این مطالعه کاهش بیان PERK، ATF4 و CHOP را نشان داد، که حاکی از آن است که پیش‌آماده‌سازی ایسکمی مسیر پیش‌آپوپتوزی PERK را سرکوب می‌کند (۳۳). نیتریک اکسید و مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt[2] واسطه‌های مهم اثرات پیش‌آماده‌سازی ایسکمی هستند که ممکن است در اثرات آن نقش داشته باشد. بوسعید و همکاران نشان دادند که پیش‌آماده‌سازی ایسکمی با فعال کردن نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیال و تثبیت فاکتور القاشونده توسط هیپوکسی-۱ α(HIF-1α)[3] استرس شبکه آندوپلاسمی را در کلیه‌های ایسکمیک کاهش داد (۳۴). ون و همکاران دریافتند که اثرات محافظتی قلبی پیش‌آماده‌سازی ایسکمی در رت‌های دچار هیپرکلسترولمی به دلیل اختلال در سیگنالینگ PI3K/Akt/eNOS که استرس شبکه آندوپلاسمی و التهاب را افزایش می‌دهد، تضعیف می‌شود. مسیر PI3K/Akt با فسفوریله کردن GSK-3β، که بیان CHOP را سرکوب می‌کند، از آپوپتوز ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی جلوگیری می‌کند (۳۵). این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعال‌سازی سیگنالینگ PI3K/Akt/eNOS توسط پیش‌آماده‌سازی ایسکمی نه‌تنها باعث افزایش گشاد شدن عروق و پرفیوژن میوکارد می‌شود، بلکه به طور مستقیم مسیرهای استرس شبکه آندوپلاسمی را برای ارتقای بقای سلولی نیز تعدیل می‌کند (۳۶).

1. Signal transducer and activator of transcription 3
2. Phosphatidylinositol 3-kinase-Akt
3. Hypoxia inducible factor 1 subunit alpha

شواهد نشان می‌دهند که پیش‌آماده‌سازی ایسکمی دور منجر به تنظیم دینامیک‌های میتوکندری و کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود. پیش‌آماده‌سازی ایسکمی دور همچنین منجر به تقویت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی قلب می‌شود که درمجموع استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند (۳۷). در قلب، این آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند از چپرون‌های شبکه آندوپلاسمی مانند GRP78 در برابر غیرفعال شدن اکسیداتیو محافظت کرده و عملکرد پاسخ پروتئین تا نخورده را حفظ کرده و از آپوپتوز جلوگیری کنند. مکانیسم احتمالی دیگر، القای اتوفاژی ناشی از پیش‌آماده‌سازی ایسکمی در تنظیم استرس شبکه آندوپلاسمی است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که پیش‌آماده‌سازی ایسکمی اتوفاژی را برای کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی و محافظت در برابر آسیب ایسکمی-جریان مجدد القا می‌کند (۳۳). درمقابل، برخی مطالعات نشان داده‌اند که پیش‌آماده‌سازی ایسکمی ممکن است به طور انتخابی اجزای پاسخ پروتئین تانخورده را برای ارتقای پاسخ‌های محافظتی فعال کند. مطالعه پارک و همکاران نشان داد که پیش‌آماده‌سازی ایسکمی دور بیان پروتئین‌های مرتبط با استرس شبکه آندوپلاسمی ازجمله ATF6 و GRP78 را در عضله اسکلتی رت‌ها افزایش داد. این مطالعه بر بافت غیر قلبی متمرکز بود، اما نشان می‌دهد که پیش‌آماده‌سازی ایسکمی ممکن است چپرون‌های محافظتی مانند GRP78 را برای کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی در طول آسیب ایسکمی-جریان مجدد تنظیم افزایشی کند (۳۸).

از محدودیت‌های مطالعه حاضر، روش تشخیص ایسکمی در اندام بود که با علائم عملکردی مانند کاهش دما، نبودن نبض، و سیانوز پوست در پاها تأیید شد. توصیه می‌شود به‌منظور اطمینان از انسداد جریان خون از روش‌های دقیق‌تر مانند سونوگرافی یا عکس‌برداری استفاده شود. اندازه‌گیری نشدن شاخص‌های عملکرد قلبی قبل و بعد از القای سکته قلبی و همچنین تعیین نشدن اندازه انفارکتوس قلبی با روش‌های هیستوشیمیایی، محدودیت دیگر مطالعه حاضر بود. از طرفی، تا روشن شدن مسیرهای فیزیولوژیک مؤثر بر کاهش آسیب‌های سلولی در سکته قلبی، تعمیم نتایج مطالعه حاضر به نمونه‌های انسانی باید با احتیاط صورت گیرد و نیازمند انجام مطالعات بیشتری است.

با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر، به نظر می‌رسد پیش‌آماده‌سازی ایسکمی دور می‌تواند اثرات تمرین هوازی در کاهش شاخص‌های استرس شبکه اندوپلاسمی بافت قلب ناشی از القای سکته قلبی را تقویت کند؛ به طوری که اثر پیش‌آماده‌سازی ایسکمی ظاهراً مستقل از حجم عضلانی درگیر بود. این نتایج ممکن است گامی در جهت کنترل و کاهش آسیب‌های قلب در سکته قلبی بردارد؛ با وجود این، شناخت و سازوکارهای عهده‌دار فرایند استرس شبکه آندوپلاسمی ناشی از سکته قلبی، نیازمند انجام مطالعات بیشتر در این زمینه است.

پیام مقاله

پیش‌آماده‌سازی ایسکمی در پا احتمالاً اثر تمرین هوازی در تعدیل استرس شبکه آندوپلاسمی قلب را در سکته قلبی تقویت می‌کند و این اثر در یک پا و دوپا مشابه است. پیش‌آماده‌سازی ایسکمی ممکن است به‌عنوان مداخله‌ای مهم در بهبود عملکرد و سلامت قلب مؤثر باشد؛ هرچند به انجام مطالعات بیشتری نیاز است.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر براساس مقررات نحوۀ کار با حیوانات آزمایشگاهی، پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد ساری با شناسه (IR.IAU.SARI.REC.1403.299) انجام شد.

مشارکت نویسندگان

ایده‌پردازی: امین فرزانه حصاری

جمع‌آوری داده‌ها: عاطفه قربانی‌پور

تحلیل داده‌ها: پروین فرزانگی، عبدالرضا جعفری

نوشتن مقاله: عاطفه قربانی‌پور، پروین فرزانگی

بازبینی و ویرایش: امین فرزانه حصاری

مرور ادبیات: عاطفه قربانی‌پور

مدیر پروژه: امین فرزانه حصاری

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از رساله دکتری فیزیولوژی ورزش است. از تمامی کسانی که در پیشبرد اجرای این مطالعه همکاری داشتند و از داوران محترم به علت ارائه نظرهای ساختاری و علمی سپاسگزاری می‌شود.

منابع

1. Girerd N. The growing importance of heart failure in myocardial infarction. Int J Cardiol. 2022;352:100-101. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.068

2. Wang M, Kaufman RJ. Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. Nature. 2016;529(7586):326-35. https://doi.org/10.1038/nature17041

3. Wu Chuang A, Kepp O, Kroemer G, Bezu L. Endoplasmic reticulum stress in the cellular release of damage-associated molecular patterns. International Review of Cell and Molecular Biology. 2020;350:1-28. https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2019.11.006

4. Qi Z, Chen L. Endoplasmic reticulum stress and autophagy. Adv Exp Med Biol. 2019;1206:167-77. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0602-4_8

5. Zhang X, Gibhardt CS, Will T, Stanisz H, Körbel C, Mitkovski M, et al. Redox signals at the ER-mitochondria interface control melanoma progression. The EMBO Journal. 2019;38(15):e100871. https://doi.org/10.15252/embj.2018100871

6. Shen D, Chen R, Zhang L, Rao Z, Ruan Y, Li L, Chu M, Zhang Y. Sulodexide attenuates endoplasmic reticulum stress induced by myocardial ischaemia/reperfusion by activating the PI3K/Akt pathway. J Cell Mol Med. 2019;23(8):5063-75. https://doi.org/10.1111/jcmm.14367

7. Zhang G, Wang X, Gillette TG, Deng Y, Wang ZV. Unfolded protein response as a therapeutic target in cardiovascular disease. Curr Top Med Chem. 2019;19(21):1902-17. https://doi.org/10.2174/1568026619666190521093049

8. Liu X, Xiao J, Zhu H, Wei X, Platt C, Damilano F, Xiao C, et al. miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. Cell Metab. 2015;21(4):584-95. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.014

9. Shi J, Bei Y, Kong X, Liu X, Lei Z, Xu T, et al. miR-17-3p contributes to exercise-induced cardiac growth and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. Theranostics. 2017;7(3):664-76. https://doi.org/10.7150/thno.15162

10. Frodermann V, Rohde D, Courties G, Severe N, Schloss MJ, Amatullah H, et al. Exercise reduces inflammatory cell production and cardiovascular inflammation via instruction of hematopoietic progenitor cells. Nat Med. 2019;25(11):1761-71. https://doi.org/10.1038/s41591-019-0633-x

11. Xu M, Jiang H, Xiao J. Exercise protects sympathetic stress-induced myocardial fibrosis by regulating cytokines. J Cardiovasc Transl Res. 2020;13(4):570-1. https://doi.org/10.1007/s12265-019-09933-x

12. Cai M, Xu Z, Bo W, Wu F, Qi W, Tian Z. Up-regulation of Thioredoxin 1 by aerobic exercise training attenuates endoplasmic reticulum stress and cardiomyocyte apoptosis following myocardial infarction. Sports Med Health Sci. 2020;2(3):132-40. https://doi.org/10.1016/j.smhs.2020.07.001

13. O'Brien L, Jacobs I. Methodological variations contributing to heterogenous ergogenic responses to ischemic preconditioning. Front Physiol. 2021;12: 656980. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.656980

14. Lang JA, Kim J. Remote ischaemic preconditioning-translating cardiovascular benefits to humans. J Physiol. 2022;600(13):3053-67. https://doi.org/10.1113/JP282568

15. Jones H, Nyakayiru J, Bailey TG, Green DJ, Cable NT, Sprung VS, et al. Impact of eight weeks of repeated ischaemic preconditioning on brachial artery and cutaneous microcirculatory function in healthy males. Euro Preven Cardio. 2015;22:1083-87. https://doi.org/10.1177/2047487314547657

16. Maxwell JD, Carter HH, Hellsten Y, Miller GD, Sprung VS, Cuthbertson DJ, et al. Seven-day remote ischaemic preconditioning improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised pilot study. Eur J Endocrinol. 2019;181(6):659-69. https://doi.org/10.1530/EJE-19-0378

17. Yue RC, Lu SZ, Luo Y, Wang T, Liang H, Zeng J, et al. Calpain silencing alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury through the NLRP3/ASC/Caspase-1 axis in mice. Life Sci. 2019;233:116631. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116631

18. Kim K, Ahn N, Jung S. Comparison of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial biogenesis responses after 12 weeks of treadmill running and ladder climbing exercises in the cardiac muscle of middle-aged obese rats. Braz J Med Biol Res. 2018;51(10):e7508. https://doi.org/10.1590/1414-431X20187508

19. Esmaeili Z, Zehsaz F, Nourazar A. The effect of two months of combined exercise training on IRE1α and PERK gene expression in the vastus lateralis muscle of male Wistar rats.. Metabolism and Exercise. 2022;12(1):127-40. https://doi.org/10.22124/jme.2023.23967.262

20. Ma M, Chen W, Hua Y, Jia H, Song Y, Wang Y. Aerobic exercise ameliorates cardiac hypertrophy by regulating mitochondrial quality control and endoplasmic reticulum stress through M_2 AChR. J Cell Physiol. 2021;236(9):6581-96. https://doi.org/10.1002/jcp.30342

21. Pouzesh Jadidi G, Seifi-Skishahr F, Bolboli L, Azali Alamdari K, Pourrahim Ghouroghch A. Effect of high intensity interval training and curcumin supplementation on left ventricular of miR-133 and miR-1 gene expression in isoproterenol-induced myocardial infarction rat model. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2023;11(25):8-20. https://doi.org/10.22077/jpsbs.2021.4337.1638

22. Tofighi A, Ebrahimi Kalan A, Jamali Qarakhanlou B. The effect of resveratrol supplementation and aerobic training on cardiac tissue alteration of rats with acute myocardial infarction. Ir J Physiol Pharmacol. 2017;1(4):211-21.

23. Zatparvar M, Farzaneh Hesari A, Farzanegi P. Effects of intermittent cycles of ischemia with resistance and endurance training on Murf-1 and Atrogin-1 gene expression and fiber diameter of gastrocnemius muscle in diabetic rats. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2024;17(2):80-94. https://doi.org/10.48308/joeppa.2024.235584.1250 [In Persian].

24. Chen X, Guo X, Ge Q, Zhao Y, Mu H, Zhang J. ER Stress Activates the NLRP3 Inflammasome: A Novel Mechanism of Atherosclerosis. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019:3462530. https://doi.org/10.1155/2019/3462530

25. Chen J, Chen ZJ. PtdIns4P on dispersed trans-Golgi network mediates NLRP3 inflammasome activation. Nature. 2018;564(7734):71-6. https://doi.org/10.1038/s41586-018-0761-3

26. Bozi LH, Jannig PR, Rolim N, Voltarelli VA, Dourado PM, Wisløff U, Brum PC. Aerobic exercise training rescues cardiac protein quality control and blunts endoplasmic reticulum stress in heart failure rats. J Cell Mol Med. 2016;20(11):2208-12. https://doi.org/10.1111/jcmm.12894

27. Wen RM, Lyu HY, Chang B, Yi XJ. Role of NLRP3 inflammasome in diabetes mellitus and exercise intervention. Sheng Li Xue Bao. 2023;75(6):788-98.

28. Dandekar A, Mendez R, Zhang K. Cross talk between ER stress, oxidative stress, and inflammation in health and disease. Methods Mol Biol. 2015;1292:205-14. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2522-3_15

29. Sun Y, Ding S. NLRP3 Inflammasome in Diabetic Cardiomyopathy and Exercise Intervention. Int J Mol Sci. 2021 Dec 8;22(24):13228. https://doi.org/10.3390/ijms222413228

30. Cheang WS, Wong WT, Zhao L, Xu J, Wang L, Lau CW, et al. PPARδ Is required for exercise to attenuate endoplasmic reticulum stress and endothelial dysfunction in diabetic mice. Diabetes. 2017;66(2):519-28. https://doi.org/10.2337/db15-1657

31. Liu M, Wang Y, Zhu Q, Zhao J, Wang Y, Shang M, et al. Protective effects of circulating microvesicles derived from ischemic preconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting endoplasmic reticulum stress. Apoptosis. 2018;23(7-8):436-48. https://doi.org/10.1007/s10495-018-1469-4

32. Akbarnia F, Farzaneh Hesari A, Hashemvarzi A, Farsavian A. The effect of endurance training and remote ischemic preconditioning on myocardial Beclin-1 gene expression in diabetic rats. Daneshvar Medicine, 2025;32(5):34-43. https://doi.org/10.22070/daneshmed.2024.19695.1554 [In Persian].

33. Kong E, Li Y, Geng X, Wang J, He Y, Feng X. Ischemic preconditioning attenuates endoplasmic reticulum stress-dependent apoptosis of hepatocytes by regulating autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury. Int Immunopharmacol. 2023;122:110637. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110637

34. Mahfoudh-Boussaid A, Zaouali MA, Hadj-Ayed K, Miled AH, Saidane-Mosbahi D, Rosello-Catafau J, et al. Ischemic preconditioning reduces endoplasmic reticulum stress and upregulates hypoxia inducible factor-1α in ischemic kidney: the role of nitric oxide. J Biomed Sci. 2012;19(1):7. https://doi.org/10.1186/1423-0127-19-7

35. Wen C, Xue FS, Wang YH, Jin JH, Liao X. Hypercholesterolemia attenuates cardioprotection of ischemic preconditioning and postconditioning with α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist by enhancing inflammation and inhibiting the PI3K/Akt/eNOS pathway. Exp Ther Med. 2022;23(5):342. https://doi.org/10.3892/etm.2022.11272

36. Walkowski B, Kleibert M, Majka M, Wojciechowska M. Insight into the role of the pi3k/akt pathway in ischemic injury and post-infarct left ventricular remodeling in normal and diabetic heart. Cells. 2022;11(9):1553. https://doi.org/10.3390/cells11091553

37. Ginis I, Jaiswal R, Klimanis D, Liu J, Greenspon J, Hallenbeck JM. TNF-alpha-induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF-kappaB transactivation: the role of NF-kappaB association with p300 adaptor. J Cereb Blood Flow Metab. 2002;22(2):142-52. https://doi.org/10.1097/00004647-200202000-00002

38. Park UJ, Kim HT, Cho WH, Park JH, Jung HR, Kim MY. Remote ischemic preconditioning enhances the expression of genes encoding antioxidant enzymes and endoplasmic reticulum stress-related proteins in rat skeletal muscle. Vasc Specialist Int. 2016;32(4):141-9. https://doi.org/10.5758/vsi.2016.32.4.141