آثار پیش درمان تمرین استقامتی تداومی و تناوبی بر بیان ژن استئوپونتین میوکارد در رت‌های نر ویستار متعاقب القاء آنفارکتوس قلبی

احمد محمدی مقدم[1]، وحید تأدیبی[2*]، ناصر بهپور[2]، افشین نظری[3,4]

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران

۳- مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

۴- مرکز تحقیقات قلب و عروق، بیمارستان شهید رحیمی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

یافته / دوره بیست و یکم / شماره ۲ / تابستان ۹۸ / مسلسل ۸۰

چکیده

دریافت مقاله: ۹۸/۱/۱۷ پذیرش مقاله: ۹۸/۳/۱۱

مقدمه: فعالیت بدنی و ورزش به عنوان یک درمان و پیشگیری کننده‌ی غیردارویی برای بیماری‌های غیرواگیر عمل می‌کند. بدین منظور یکی از ابزارهای پرکاربرد تمرینات استقامتی هستند. پژوهش حاضر با هدف بررسی آثار پیش درمان یک دوره تمرین استقامتی تداومی و تناوبی بر میزان بیان ژن استئوپونتین بافت قلب رت‌های نر ویستار آنفارکتوس شده صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: در پژوهش حاضر در نهایت ۳۲ سر رت تحت شرایط استاندارد نگهداری و به چهار گروه (گروه شاهد سالم، گروه شاهد ایسکمی، گروه تمرین تداومی و گروه تمرین تناوبی) تقسیم شدند. گروه شاهد سالم بدون القای آنفارکتوس و گروه شاهد ایسکمی پس از هشت هفته به آنفارکتوس قلبی مبتلا شدند. گروه‌های تمرینی نیز به مدت هشت هفته به تمرینات استقامتی بر روی تردمیل پرداختند و پس از ۴۸ ساعت استراحت به آنفارکتوس قلبی مبتلا شدند. یک هفته پس از القا و اطمینان از ایجاد ایسکمی، قلب رت‌ها جدا و جهت اندازه‌گیری بیان ژن OPN قلبی از روش qRT-PCR استفاده گردید.

یافته‌ها: یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد بیان ژن OPN در بافت قلب رت‌های نر ویستار پس از القای آنفارکتوس قلبی نسبت به گروه شاهد سالم افزایش معناداری پیدا کرد ($p<۰/۰۵$). همچنین بیان نسبی ژن مذکور در گروه شاهد ایسکمی به طور معناداری بالاتر از هر دو گروه‌های تمرینی بود ($p<۰/۰۵$). در مقایسه دو نوع تمرین، میزان نسبی بیان ژن OPN در گروه تداومی کمتر بود ($p<۰/۰۵$).

بحث و نتیجه‌گیری: ابتلا به آنفارکتوس باعث افزایش فاکتورهای خطرزای قلبی عروقی و فیبروز قلب می‌گردد. تمرینات استقامتی به ویژه تمرین تداومی منظم می‌تواند افزایش این فاکتورها را تعدیل کند.

واژه‌های کلیدی: استئوپونتین، آنفارکتوس قلبی، پیش درمان، تمرین استقامتی

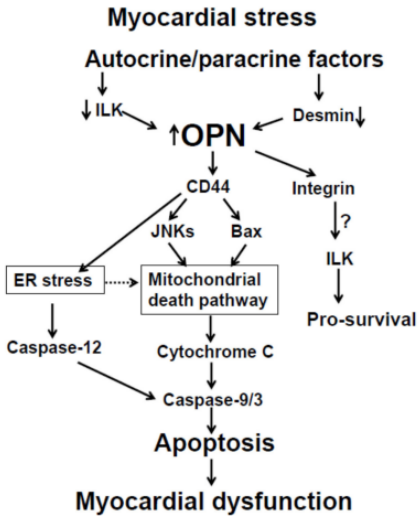
*آدرس مکاتبه: کرمانشاه، دانشگاه رازی، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی

پست الکترونیک: vahidtadibi@razi.ac.ir

مقدمه

پیشرفت نارسایی قلبی اغلب یک فرایند بالینی خاموش، همراه با تغییر وضعیت قلب است که در نهایت باعث بروز علائم، در حین پیشرفت بیماری می‌شود. پیش-بینی‌ها نشان می‌دهد که تا سال ۲۰۲۰ میلادی این بیماری‌ها ۲۵ میلیون قربانی خواهند داشت و به عامل شماره یک مرگ و میر و ناتوانی تبدیل خواهند شد (۱). از طرفی تغییرات در ماتریکس خارج سلولی (ECM) می-تواند منجر به فیبروز قلبی شود (۲). فیبروز ماتریکس خارج سلولی عوارض متعددی بر مورفولوژی و عملکرد قلبی دارد. از جمله این تغییرات می‌توان به افزایش کلاژن نوع I که به طور قابل توجهی سبب افزایش سختی بطن چپ، تعدیل پرشدگی بطنی و ایجاد اختلال در ترشح فیبر کلاژن که در نهایت باعث کاهش انتقال نیروی قلب و اختلال در انقباض قلب می‌شود، اشاره کرد (۳). از دیگر عوارض ناشی از تولید بافت کلاژن، مسدود شدن رسانایی قلب و آریتمی‌های پی‌درپی می‌باشد (۴). گفتنی است تا کنون مطالعات بر روی فیبروز ماتریکس خارج سلولی بیشتر از طریق روش غیرتهاجمی (عکسبرداری مغناطیسی قلب) صورت گرفته است (۵). به دلیل عدم توصیه تصویربرداری قلبی برای همه جمعیت‌های دارای مشکلات قلبی، استفاده از بیومارکرها به منظور غربالگری و تشخیص بیماری می‌تواند مفید باشد (۶). این کار در نهایت منجر به سهولت در تشخیص زود هنگام تغییر عملکرد بدون علامت بطن چپ شده و در نتیجه با درمان سریع‌تر می‌توان پیشرفت بیماری را بهتر کنترل کرد. در حقیقت، بیومارکرها نقش مهمی در شناسایی بیماران در معرض نارسایی قلبی ایفا می‌کنند. با این وجود، نیاز به بیومارکرهای جدیدتر برای تشخیص و ارزیابی بیماری وجود دارد که منعکس‌کننده مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی متفاوت جهت پیشرفت غربالگری و همچنین درمان‌های اختصاصی باشند (۷). استئوپونتین، که سایتوکین Eta-1 و فسفوپروتئین ترشحی ۱ (SPP1) نیز نامیده می‌شود یک گلیکوپروتئین است که در انواع مختلف سلول‌ها از جمله فیبروبلاست و میوسیت‌های قلب بیان می‌شود (۸). استئوپونتین یک عضو ۲۹۷ اسیدآمینه-ای و وزن مولکولی حدود ۳۳ کیلو دالتونی از خانواده پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی است که به عنوان یک سایتوکین محلول و حاوی RGD متصل به چندین تعامل‌کننده‌ی اینتگرین از جمله اینتگرین β_1 که عمدتاً در میوکارد بیان می‌شود، وجود دارد (۹). گزارشات حاکی از این است که استئوپونتین با اینتگرین‌های مختلف به ویژه اینتگرین دسته α_v ($\alpha_v\beta_1$، $\alpha_v\beta_5$، $\alpha_v\beta_3$) باند می‌باشد (۱۰). با این حال، تحقیقات حاکی از اتصال OPN با ($\alpha_9\beta_1$)، ($\alpha_8\beta_1$) و ($\alpha_4\beta_1$) نیز می‌باشد (۱۱، ۱۲). علاوه بر این، مطالعات اتصال استئوپونتین به سطح گیرنده سلول غیراینتگرینی CD44 را نیز نشان داده‌اند (۱۳) به طوری که استئوپونتین از طریق همین گیرنده، فرآیند آپوپتوز را از راه دخالت در مسیر مرگ میتوکندری و استرس شبکه آندوپلاسمیک، افزایش می‌دهد (۱۴). همچنین مشخص شده است که عدم وجود CD44، با کاهش فیبروز در موش‌های دارای ایسکمی مرتبط است (۱۵). علاوه بر این، معمولاً کاهش فیبروز و کلاژن I در موش‌های فاقد OPN مشاهده شده است (۱۶). نمودار شماتیک مسیرهای سیگنالی تحریک OPN توسط قلب و به دنبال آن آپوپتوز در شکل (۱) ارائه شده است (۱۳).

همچنین مطالعات نشان می‌دهند که استئوپونتین از سایتوکین‌های مهم و اساسی در آغاز و پیشرفت مداخله کننده در فرآیند فیبروز است (۱۷). روبیس و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که از بین فاکتورهای قلبی پیش‌بینی کننده، همچون نشانگرهای سنتز کلاژن، TGF1-β، CTGF، MMPs، TIMP-1 و OPN، تنها استئوپونتین با عوارض و پیامدهای قلبی عروقی مرتبط است.



شکل ۱- نمودار مختصات نشان‌دهنده مسیرهای سیگنالینگ در آپوپتوز میوسیت قلبی تحریک شده توسط استئوپونتین (۱۳)

علاوه بر این، نه تنها استئوپونتین یک پروتئین محوری در کنترل فرآینده فیبروز ماتریکس خارج سلولی است، بلکه یک بیومارکر مهم در فرآیند تشخیص و پیش-بینی می‌باشد (۱۸). در مطالعات ولاک و همکاران (۲۰۱۴) مشخص شد که استئوپونتین نقش اساسی در آترواسکلروز، هایپرتروفی، آنفارکتوس و نارسایی قلبی دارد (۸)، به صورتی که در محل ضایعات آترواسکلروز، مقادیر زیادی از OPN یافت شده است (۱۹). در مدل‌های حیوانی در افزایش استرس مکانیکی ناشی از افزایش فشار خون، آنفارکتوس قلبی و کاردیومایوپاتی ژنتیکی، بیان استئوپونتین تنظیم مثبت قابل ملاحظه‌ای دارد (۲۰). در مطالعه روزنبرگ و همکاران (۲۰۰۸) سطوح پلاسمایی OPN به طور معنی‌داری در بیماران دارای نارسایی قلبی در مقایسه با گروه شاهد سالم افزایش یافت و در نتیجه-گیری خود پیشنهاد کردند که از OPN می‌توان به عنوان یک بیومارکر پیش‌آگهی جدید در بیماران مزمن نارسایی قلبی استفاده کرد (۲۱). در تحقیقی دیگر گزارش شد که سطوح mRNA استئوپونتین با کسر تزریقی بطن چپ رابطه عکس دارد (۲۲). رنولت و همکاران (۲۰۱۰) در یافته‌های خود به این نتیجه رسیدند که بیان OPN در قلب باعث جذب و فعال شدن سلول‌های T می‌شود. این رخداد منجر به میوکاردیت مزمن شده که نتیجه آن تخریب میوسیت و در ادامه کاردیومایوپاتی اتساعی است. این محققان نتیجه گرفتند که OPN می‌توان به عنوان یک هدف درمانی جهت محدود کردن نارسایی قلبی به کار گرفته شود (۲۳). همچنین، روشن است که OPN دارای خواص اتصال کلسیمی قدرتمند در عروق بوده و در ادامه باعث حالت کلسیفه شدن عروق می‌گردد (۲۴). تمرینات استقامتی یکی از ابزارهای پرکاربرد جهت جلوگیری و درمان نارسایی قلبی است (۲۵). نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که فعالیت ورزشی ممکن است آثار متفاوتی بر عملکرد قلب و سلامت آن داشته باشد. برای نمونه کونرادس و همکاران (۲۰۰۴) عنوان کردند تمرینات مقاومتی نسبت به تمرینات استقامتی به طور چشمگیری ایسکمی قلبی را افزایش می‌دهد (۲۶). علی رغم این، شواهد حاکی از کاهش حدود ۳۰ تا ۳۵ درصدی خطر ابتلا به CAD در افراد فعال مستقل از جنسیت است (۲۷). بنابراین به احتمال قوی، فعالیت بدنی بیشترین تاثیر را در پیشگیری از CAD دارد. در همین زمینه و آثار مثبت افزایش فعالیت بدنی نسبت به افراد بی تحرک بر قلب، اسپوندر و همکاران (۲۰۱۶) به بررسی ارتباط سطح فعالیت بدنی با استئوپونتین قلب پرداختند. این محققان دریافتند که مقادیر استئوپونتین سرم به طور خطی با سطح فعالیت بدنی بیماران CAD رابطه عکس داشته و هرچه سطح فعالیت بدنی افزایش یابد مقادیر استئوپونتین کاهش معناداری می‌یابد. در این مطالعه گفته شد سطح پایین استئوپونتین در بیماران فعال بدنی ممکن است نشانه‌ای از افزایش آنژیوژنز و کاهش التهاب و فعالیت کلسیفه شدن باشد و بنابراین شاید این موضوع باعث فهم درستی از آثار مضر عدم فعالیت بدنی در بیماران قلبی عروقی گردد (۲۸). علاوه بر این، تا به امروز بر روی مقایسه آثار تمرینات مختلف بر بیان ژن استئوپونتین به

طور همزمان مطالعه‌ی صورت نگرفته است. همچنین، برخلاف چندین گزارش مبنی بر اثر استئوپونتین در فرآینده آپوپتوز و نیز مداخلات دارویی، اطلاعات کمی در زمینه مداخله و آثار فعالیت بدنی و ورزش بر ژن مذکور وجود دارد. علاوه بر این، آثار پیش درمان فعالیت ورزشی بر بیان ژن استئوپونتین در نمونه‌های که دچار آنفارکتوس قلبی می‌شوند بررسی نشده است. اینکه آیا بیان این ژن (استئوپونتین) در آزمودنی‌های با و بدون سابقه ورزشی پس از دچار شدن به آنفارکتوس قلبی با هم متفاوت هست یا نه؟ از این رو ما بر آن شدیم که به بررسی آثار پیش درمان یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین تداومی با شدت متوسط بر بیان ژن استئوپونتین میوکارد پس از القای آنفارکتوس قلبی در رت‌های نر ویستار بپردازیم.

مواد و روش‌ها

این پژوهش تجربی در دو گروه آزمایش و دو گروه شاهد با توزیع تصادفی انجام گرفت. در تحقیق حاضر ۳۸ سر رت صحرایی نر نژاد ویستار ۸-۶ هفته‌ای با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرمی انتخاب شدند. رت‌ها از انستیتو پاستور تهران خریداری شده و از یک هفته قبل از آغاز پروتکل، در مرکز تحقیقات پژوهشی رازی خرم‌آباد (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی استان لرستان) در آزمایشگاه استاندارد جوندگان در اتاقی با چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی، دمای (۳ ±۲۲ درجه سانتی‌گراد) و رطوبت مطلوب (۲۲-۲۴ درصد) با دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. براساس راهنمایی شورای تحقیق ملی به منظور مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی تلاش بر این بود که هر گونه استرس غیرضروری از حیوانات حذف گردد. جنبه‌های اخلاقی کار با حیوانات منطبق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (موسسه ملی سلامت ایالات متحده آمریکا بازنگری ۲۰۱۱) بود (۲۹) و این امر به تصویب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی لرستان و کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه رازی کرمانشاه (با شماره ۰۱-۲-۳۹۷) رسید. رت‌ها در دو گروه تمرینی (هرکدام ۱۰ سر) و دو گروه شاهد (۸ سر بدون القای آنفارکتوس و ۱۰ سر با القای آنفارکتوس) تقسیم شدند. در نهایت از رت‌های گروه شاهد دوم دو سر و از گروه تمرین تداومی و تناوبی هرکدام یک سر در مرحله القای آنفارکتوس تلف شدند. همچنین یک سر رت از گروه تمرین تناوبی نتوانست پروتکل را به پایان برساند. از آنجایی که در روش Quantitative Real time باید تعداد نمونه در گروه‌ها مساوی باشند، با حذف تصادفی یک سر از رت‌های گروه تمرین تداومی تعداد نهایی آن‌ها به ۳۲ سر (هر گروه ۸ سر) کاهش یافت. گروه شاهد اول، بدون القای آنفارکتوس پس از هشت هفته، تلف و قلب آن‌ها به منظور سنجش مقادیر پایه بیان ژن استئوپونتین بررسی شد. یک هفته پس از ایجاد آنفارکتوس قلبی و پس از اطمینان از القا در سه گروه دیگر، هر کدام از رت‌ها با استفاده از ماده بیهوشی کتامین (100 mg/kg ip) و زایلازین (10 mg/kg ip) و تزریق داخل صفاقی به صورت عمیق بیهوش شدند. سپس بافت قلب حیوانات تحت شرایط استریل به سرعت توسط متخصص آناتومی جدا گردید و در یخچال با دمای منفی ۷۰ درجه سانتی-گراد نگهداری شد.

پروتکل تمرینی

گروه تمرین تناوبی با شدت بالا و گروه تمرینی تداومی با شدت متوسط به مدت هشت هفته به تمرینات پرداختند. در سراسر دوره تمرینی در هر دو گروه، شیب تردمیل صفر بود. در ابتدا جهت آشنایی با تردمیل و تمرین دویدن، طی پنج روز به مدت ده دقیقه و با سرعت ده متر بر دقیقه حیوانات به دویدن پرداختند. تمرینات تناوبی و تداومی بر اساس اصل اضافه بار، مدت هشت هفته و شش جلسه در هفته انجام شد (جدول ۱). اضافه بار در تمرینات تداومی و تناوبی به ترتیب از طریق افزایش

زمان و تناوب‌ها اعمال گردید. در شروع و پایان هر جلسه به منظور گرم و سرد کردن، حیوانات به مدت ده دقیقه با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه به دویدن پرداختند. استراحت فعال در بین فواصل تمرینی در گروه تناوبی به میزان ۶۰ ثانیه و با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه بود (۳۰). گروه‌های شاهد نیز در زمان تمرینات به اتاق تمرین منتقل و برای تشابه در معرض قرار گرفتن با محیط، در کل زمان تمرین بدون دویدن بر روی تردمیل قرار گرفتند (۳۱).

جدول ۱. پروتکل تمرینات تداومی و تناوبی

هفته	روز	تمرین تداومی	تمرین تناوبی با شدت بالا	
			روزهای زوج	روزهای فرد
هفته اول	۱	۲۰ min, ۲۷ m/min	۲ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۳ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s
	۲	۲۲ min, ۲۷ m/min		
	۳	۲۴ min, ۲۷ m/min	۲ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۵ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s
	۴	۲۶ min, ۲۷ m/min		
	۵	۲۸ min, ۲۷ m/min	۲ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۷ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s
	۶	۳۰ min, ۲۷ m/min		
هفته دوم	۱	۳۲ min, ۲۷ m/min	۳ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۹ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s
	۲	۳۴ min, ۲۷ m/min		
	۳	۳۶ min, ۲۷ m/min	۳ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۱۱ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s
	۴	۳۸ min, ۲۷ m/min		
	۵	۴۰ min, ۲۷ m/min	۳ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۱۳ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s
	۶	۴۲ min, ۲۷ m/min		
هفته سوم	۱	۴۴ min, ۲۷ m/min	۴ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۱۵ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s
	۲	۴۶ min, ۲۷ m/min		
	۳	۴۸ min, ۲۷ m/min	۴ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۱۷ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s
	۴	۵۰ min, ۲۷ m/min		
	۵	۵۲ min, ۲۷ m/min	۵ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۱۹ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s
	۶	۵۴ min, ۲۷ m/min		
هفته چهارم	۱	۵۶ min, ۲۷ m/min	۵ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۱۹ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s
	۲	۵۸ min, ۲۷ m/min		
	۳	۶۰ min, ۲۷ m/min	۶ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۲۰ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s
	۴	۶۰ min, ۲۷ m/min		
	۵	۶۰ min, ۲۷ m/min	۶ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۲۰ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s
	۶	۶۰ min, ۲۷ m/min		
هفته ۸-۵	۱-۶	۶۰ min, ۲۷ m/min	۶ intervals, ۴۰ m/min, ۳ min	۲۰ intervals, ۵۴ m/min, ۳۰ s

نحوه القاء: ابتدا حیوان با تزریق داخل صفاقی کتامین (100 mg/kg ip) و زایلازین (10 mg/kg ip) بیهوش شد. سپس، ناحیه قفسه سینه آن تراشیده و بر روی تخت جراحی قرار گرفت. بعد از انتوبه کردن، حیوان به دستگاه ونتیلاتور (Small Animal Ventilator, Harvard Model 683-USA) (تعداد ۶۰ تا ۷۰ تنفس در دقیقه و حجم جاری 15 ml/kg) متصل شد. سپس، برشی بر روی قفسه سینه در فضای بین دنده‌ای چهارم سمت چپ ایجاد شد تا قلب در معرض دید قرار گرفت. پس از آن، پریکارد را به آرامی پاره و نخ سیلک ۰/۶ با دقت از زیر شریان کرونری قدامی نزولی چپ (LAD) عبور داده شد. شریان کرونر تقریباً در فاصله ۲ میلی‌متری زیر دهلیز چپ بسته شد. در این روش بستن نخ موجب ایسکمی دائمی می‌گردد (شکل ۲). سپس به ترتیب لایه‌های عضلانی و پوست بخیه شد. بعد از اتمام پروسه، جهت به هوش آمدن، حیوان زیر اکسیژن خالص قرار گرفت. همچنین پماد تتراسایکلین در محل بخیه به عنوان آنتی بیوتیک مالیده شد. پس از آن حیوانات در

قفس قرار گرفت و آب و غذا در اختیارشان قرار داده و به حیوان‌خانه منتقل شدند. هم‌زمان با ایجاد ایسکمی و همچنین یک هفته پس از آن جهت اطمینان از ان فارکته شدن حیوانات، الکتروکاردیوگرام (ECG) با استفاده از الکترودهای زیرجلدی ثبت گردید. برای این کار ترانسدیوسرها به دستگاه الکتروکاردیوگرام زیرجلدی متصل و با ثبت لید-II با قرار دادن الکترودهای زیرجلدی در هر دو آگزیلا و روی زائدی زافوئید انجام شد. در آخر جهت اطمینان از انفارکته شدن رت‌ها، بالا رفتن قطعه ST و مشاهده VT به عنوان شاخصی برای آنفارکتوس میوکارد در نظر گرفته شد (۳۲).



شکل ۲. اتصال حیوان به دستگاه ونتیلاتور، قرار گرفتن الکترودهای زیر پوستی جهت ثبت ECG، باز کردن قفسه سینه، عبور نخ سیلک از زیر LAD و بستن آن

آماده سازی نمونه‌ها

در مطالعه حاضر جهت بررسی تغییرات بیان ژن از تکنیک qRT-PCR استفاده شد. بدین منظور برای استخراج RNA و در ادامه سنتز cDNA از کیت شرکت (Jena Bioscience) ساخت کشور آلمان طبق دستورالعمل کیت استفاده گردید. سپس به منظور ارزیابی میزان بیان ژن، یک میکرولیتر cDNA، هفت میکرولیتر آب مقطر، ده میکرولیتر MasterMix Sybr Green (Biofact) ساخت کشور کره، یک میکرولیتر پرایمر Forward و یک میکرولیتر پرایمر Reverse با هم مخلوط گردید. سرانجام به کمک دستگاه (Corbett RotorGene) آنالیز به عمل آمد. جدول (۲) توالی پرایمرها را نشان می‌دهد. در پژوهش حاضر از ژن GAPDH به عنوان ژن رفرنس استفاده گردید (۳۳).

جدول ۲. توالی پرایمرهای طراحی شده

نام ژن	توالی ۵-۳	اندازه محصول
استئوپونتین (SPP1)	F: ACAGTATCCCGATGCCACAG	۱۳۹
	R: ATGGCTGGTCTTCCCGTTG	
رفرنس (Gapdh)	F: CACCATCTTCCAGGAGCGA	۱۵۳
	R: GAAGGGGCGGAGATGATGAC	

آنالیز آماری

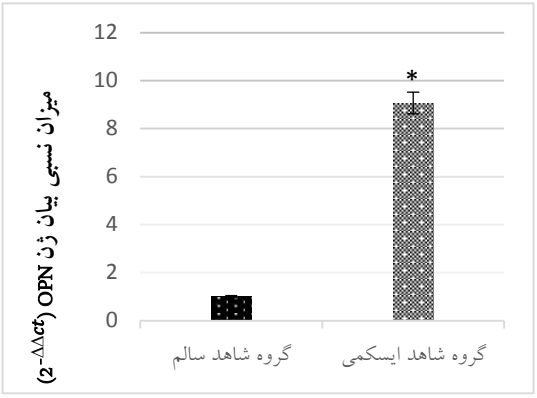
از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌های خام و توصیف داده‌ها استفاده شد. میزان بیان ژن در گروه‌های مختلف با استفاده از روش ΔΔCt مقایسه گردید. در بخش آزمون آماری از آزمون تحلیل واریانس آنووا یک طرفه و در ادامه آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه نسبی میزان بیان ژن در گروه‌های مختلف استفاده شد. سطح معنی‌داری برای کلیه آزمون‌ها ($p<۰/۰۵$) در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Excel نسخه ۲۰۱۰ انجام گرفت.

یافته‌ها

یافته‌های حاصل از این پژوهش نشان داد که مقادیر بیان ژن استئوپونتین در بافت قلب رت‌های نر ویستار پس از القای آنفارکتوس قلبی نسبت به گروه شاهد سالم افزایش معناداری پیدا کرده است ($p<۰/۰۵$) (نمودار ۱).

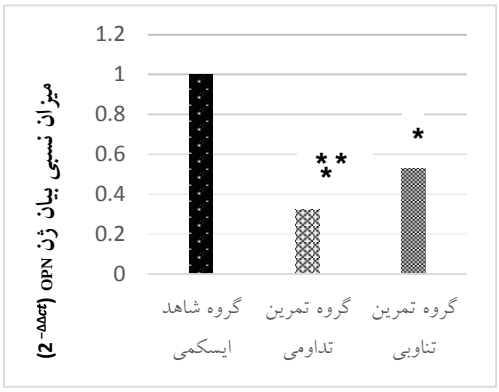
علاوه بر این با استفاده از آزمون آنووای یک طرفه نشان داده شد که تفاوت معناداری در میزان نسبی بیان ژن استئوپونتین قلبی مابین گروه شاهد ایسکمی و گروه-های تمرینی وجود دارد. پس از آن، با استفاده از آزمون تعقیبی توکی مشخص شد که در رت‌های که پیش از دچار شدن به آنفارکتوس قلبی هشت هفته تمرین تناوبی و تداومی داشتند نسبت بیان ژن مذکور به طور معناداری

کمتر از گروه کنترل ایسکمی می‌باشد ($p<۰/۰۵$). در مقایسه دو گروه تمرینی نیز تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که میزان نسبی ژن (OPN) پس از هشت هفته تمرین تداومی و مبتلا شدن به آنفارکتوس قلبی نسبت به گروه تمرینی تناوبی و سپس مبتلا شدن به آنفارکتوس قلبی کاهش معناداری را دارد ($p<۰/۰۵$) (نمودار ۲).



نمودار ۱. نسبت بیان ژن (OPN) در گروه شاهد سالم و گروه شاهد ایسکمی

***نشانگر تفاوت معنادار با گروه شاهد سالم**



نمودار ۲. نسبت بیان ژن (OPN) در گروه شاهد ایسکمی و گروه-های تمرینی

***نشانگر تفاوت معنادار با گروه شاهد ایسکمی**

****نشانگر تفاوت معنادار با گروه تمرین تناوبی**

بحث و نتیجه‌گیری

امروزه فعالیت بدنی و ورزش به عنوان یک درمان و عامل پیشگیری‌کننده‌ی غیردارویی برای بیماری‌های غیرواگیر عمل می‌کند (۳۴). بر همین اساس درمان نارسایی قلبی شامل رفع عوامل ایجادکننده، درمان دارویی و تغییرات سبک زندگی می‌باشد که از مهم‌ترین آن‌ها افزودن فعالیت بدنی مناسب در طول زندگی است (۳۵). علاوه بر این، در مطالعات قبلی از ورزش و فعالیت بدنی به عنوان یکی از ابزارهای شایسته و مناسب برای به تعویق انداختن شروع و تاخیر در پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی و همچنین یک ابزار درمانی در توانبخشی CVD یاد شده است (۳۶). از این بین، تمرینات استقامتی یکی از ابزارهای پرکاربرد به منظور جلوگیری و درمان نارسایی قلبی است (۲۵). در پژوهش حاضر نیز از تمرینات ورزشی استقامتی به عنوان یک عامل پیشگیرانه در افزایش فاکتورهای خطرزای قلبی عروقی استفاده شد. تجزیه و تحلیل نتایج پژوهش ما نشان داد که بیان ژن استئوپونتین در گروه شاهد ایسکمی (بدون پیش تمرین) به طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد سالم افزایش یافت. همین امر اهمیت انجام پژوهش حاضر را دوچندان می‌کرد. در ادامه بررسی‌های صورت گرفته در این پژوهش در مقایسه گروه شاهد ایسکمی با گروه‌های تمرینی که پیش از القای آنفارکتوس به مدت هشت هفته به تمرینات ورزشی پرداختند میزان نسبی بیان ژن OPN در هر دو گروه تمرینی به طور معنی‌داری کمتر بود. علاوه بر این، در مقایسه دو نوع تمرین اعمال شده در پژوهش حاضر مشخص شد که افزایش نسبی بیان این ژن در رت‌های که پیش از القا به مدت هشت هفته به تمرینات استقامتی تداومی پرداخته بودند به طور قابل توجه‌ای، کمتر از گروه تمرین تناوبی بود. یافته پژوهش حاضر حاکی از این است که سابقه ورزشی و به نظر نوع فعالیت بدنی می‌تواند در میزان نسبی افزایش کمتر بیان ژن‌های فیبروز قلبی پس از ابتلا به آنفارکتوس قلبی موثر باشد و این امر تاثیرات مثبت ورزش بر بافت قلبی پیش از ابتلا به آنفارکتوس قلبی نشان می‌دهد. همراستا با نتایج تحقیق حاضر، اسپوندر و همکاران (۲۰۱۵) نیز به آثار سابقه فعالیت بدنی بر مقادیر استئوپونتین در بیماران مبتلا به اختلالات عروق کرونری پرداختند. مطالعه آن‌ها نشان داد که سطوح استئوپونتین رابطه معکوس با میزان سطح فعالیت بدنی بیماران دارد. از دلایل بیان شده در این پژوهش می‌توان

به افزایش آنژیوژنز و کاهش التهاب و کلسیفه شدن در افراد دارای سابقه ورزشی اشاره کرد. با استفاده از این استدلال می‌توان مدعی شد عدم تحرک و فعالیت بدنی پیش از ابتلا، در افرادی که به بیماری قلبی عروقی مبتلا می‌شوند، اثرات مخرب‌تری برجای خواهد گذاشت (۲۸). روزنبرگ و همکاران (۲۰۰۸) نیز اهمیت بالای استئوپونتین در ارتباط با نارسایی قلبی و مراحل بیماری را متذکر شده‌اند (۲۱). علاوه بر این روبیس و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که از بین تمامی نشانگرهای کلاژنی و فیبروزی، تنها استئوپونتین با عوارض و پیامدهای قلبی عروقی مرتبط است. همچنین بیان شد که OPN پروتئین محوری فیبروز است (۱۸). از اینرو اهمیت پژوهش حاضر در سنجش بیان ژن استئوپونتین در بافت قلبی به روشنی مشخص می‌شود. علاوه بر این، سینگ و همکاران (۲۰۱۴) از استئوپونتین به عنوان یک پروتئین از خانواده پروتئین‌های ماتریکس سلولی بافت قلبی که در قلب نرمال به میزان کمی بیان می‌شود، یاد کرده‌اند. با این حال میزان بیان این ژن تحت شرایط پاتوفیزیولوژیکی قلب افزایش می‌یابد. یکی از این شرایط، القای آنفارکتوس قلبی در نمونه‌های حیوانی است. در مقابل در مدل‌های حیوانی که فاقد ژن OPN شدند کاهش آپوپتوز میوسیت و بهبود عملکرد قلبی رخ داد (۱۳). در پژوهش حاضر نیز در رت‌های که دچار آنفارکتوس قلبی شدند بیان ژن OPN نسبت به گروه شاهد سالم حدود ۹ برابر افزایش یافت. رنولت و همکاران (۲۰۱۰) نیز در مطالعات خود اظهار داشتند که بیان استئوپونتین در قلب سبب جذب و فعال شدن سلول‌های T شده و این رخداد باعث میوکاردیت مزمن خواهد شد و در نتیجه‌گیری خود بیان کردند که OPN ممکن است هدف بالقوه درمانی به منظور محدود کردن نارسایی‌های قلبی گردد (۲۳). در مطالعات دیگر نیز از اهمیت بالقوه OPN به عنوان یک نشانگر پیش‌بینی کننده در بیماران دارای قطعه ST حاد بالارونده آنفارکتوس قلبی درمان شده با آنژیوپلاستی یاد شده است (۳۷). در پژوهش حاضر هم از بالا رفتن قطعه ST به عنوان مشخصه ایجاد ایسکمی در رت‌ها استفاده شد. همچنین به دلیل موقعیت و خواص مولکولی استئوپونتین، پیشنهاد شده است که این مولکول در سیگنال‌های مکانیکی و الکتریکی بین ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های قلبی دخالت دارد (۳۸). ایزوفرم ۱ مبدل سدیم-هیدروژن (NHE1) یک گلیکوپروتئین است که نوع ویژه قلبی آن تنظیم کننده اصلی PH درون سلولی قلب می‌باشد. گزارشات حاکی از افزایش تغییر وضعیت قلب متعاقب افزایش در بیان و فعالیت این مبدل است. علاوه بر این، مطالعات افزایش بیان و فعالیت این مبدل را همراه با افزایش در بیان ژن استئوپونتین مشاهده کرده‌اند. این پژوهش‌ها از وجود مسیرهای سیگنالینگ مابین استئوپونتین و این مبدل و تعامل سلولی این دو در تغییر وضعیت قلب حکایت دارد. تنظیم مقادیر NHE1 موجب افزایش بیان ژن استئوپونتین احتمالا از طریق افزایش اسیدیته ماتریکس خارج سلولی و سپس فعال‌سازی CD44 و دیگر اینتگرین‌ها می‌شود (۳۹). به منظور آشکار ساختن سازوکار ارتباط مابین افزایش بیان استئوپونتین و افزایش بیان و فعالیت این مبدل، RNA-OPN را خاموش کرده و سپس تغییر وضعیت قلبی را بررسی کردند. جالب توجه است که با خاموش کردن RNA-OPN به طور قابل چشمگیری هایپرتروفی کاردیومیوسیت ناشی از NHE1 رفع شد. همچنین خاموش کردن RNA-OPN، به طور قابل ملاحظه‌ای فعالیت و بیان NHE1 را در سلول‌های قلبی کاهش داد که این موضوع تاییدی بر نقش OPN در پاسخ هایپرتروفیک ناشی از NHE1 است. پاسخ هایپرتروفیک که ناشی از NHE1 بوده و با استئوپونتین تسهیل می‌گردد، مستقل از تنظیم سیگنال‌های خارج سلولی کینازها و Akt رخ میدهد. با این حال، حضور RSK ضروری است. توانایی OPN برای تسهیل پاسخ هایپرتروفیک ناشی از مبدل NHE1، OPN را به عنوان یک هدف درمانی بالقوه به منظور معکوس کردن اثرات هایپرتروفیک نشأت گرفته از بیان NHE1 می‌شناساند

(۴۰). همچنین، فعال شدن ERK 1/2 و تولید گونه‌های فعال اکسیژن واکنشی (ROS) نیز ظاهراً یکی از مکانیزم-های رایج و حیاتی در افزایش بیان OPN در قلب می-باشد (۴۱). با وجود این، مطالعات حاکی از آریتمی و فیبروز بافت قلبی پس از تمرینات شدید طولانی مدت استقامتی است (۴۲). بر همین اساس، در پژوهش حاضر نیز تفاوت معناداری در نسبت بیان ژن OPN مابین گروه تمرینی تداومی و تناوبی وجود داشت به طوری که نسبت میزان بیان ژن در گروه تداومی کمتر از گروه تناوبی بود. به احتمال قوی علت بالاتر بود بیان ژن استئوپونتین در گروه تناوبی نسبت به گروه تداومی، شدت بالای تمرینات، فشار و استرس مکانیکی بیش از حد به قلب رت‌ها در این نوع از تمرینات بوده است. هرچند در رت‌های گروه تناوبی در مقایسه با گروه شاهد ایسکمی که بدون هیچ سابقه ورزشی دچار آنفارکتوس شدند، میزان نسبی بیان ژن استئوپونتین به طور معنادرای کمتر بود، با این حال در مقایسه با گروه تداومی، این میزان بالاتر بود. در نتیجه در مقام مقایسه، پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات تداومی پیش از ابتلا به آنفارکتوس قلبی به طور موثرتری می-توانند از افزایش و تنظیم مثبت ژن OPN به دلیل ابتلا به آنفارکتوس قلبی و در ادامه اختلالات ایجاد شده به واسطه آن جلوگیری کند.

سرانجام یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که سابقه ورزشی و انجام هشت هفته تمرینات بدنی قبل از ابتلا به آنفارکتوس قلبی در رت‌های نر ویستار سبب کاهش میزان نسبی بیان ژن OPN در قلب آن‌ها پس از ابتلا به آنفارکتوس خواهد شد. از بین تمرینات ورزشی نیز نسبت به تمرینات تناوبی با شدت بالا، تمرینات تداومی که به طور منظم در هرجلسه چند دقیقه به زمان تمرین افزوده می‌شود بیشتر توصیه می‌گردد. در صورت ضرورت و عدم وجود وقت کافی برای فعالیت بدنی، به نظر می‌رسد که در تمرینات تناوبی از شدت‌های پایین‌تر از شدت بکار رفته در پژوهش حاضر استفاده شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از تمامی افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری داده‌اند، کمال تشکر و قدردانی را داریم. همچنین از مرکز تحقیقاتی و پژوهشی رازی خرم‌آباد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی لرستان جهت به اتمام رساندن هر چه بهتر پژوهش حاضر کمال تقدیر را دارم.

References

1. Yuosefi P, Sabzevare S, Mohammadalizade S, Haghdoost AA. Study of quality of life in heart failure hospitalized patients in Kerman Medical University hospitals. Iran J Nurs Res. 2011; 6(21): 59-67. (In Persian).
2. Weber KT, Pick R, Jalil JE, Janicki JS, Carroll EP. Patterns of myocardial fibrosis. J Mol Cell Cardiol 1989; 21 (Suppl 5): 121-131.
3. Hein S, Arnon E, Kostin S, Schönburg M, Elsässer A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. Circulation. 2003; 107(7): 984-991.
4. McLenachan JM and Dargie HJ. Ventricular arrhythmias in hypertensive left ventricular hypertrophy: relationship to coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and myocardial fibrosis. Am J Hypertens 1990; 3(10): 735-740.
5. Nabeta T, Inomata T, Iida Y, Ikeda Y, Iwamoto M, Ishii S, et al. Baseline cardiac magnetic resonance imaging versus baseline endomyocardial biopsy for the prediction of left ventricular reverse remodeling and prognosis in response to therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Heart Vessels 2014; 29(6): 784-792.
6. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. JACC. 2012; 60(14): 1249-1256.
7. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, et al. Galectin-3 in Ambulatory Patients with Heart Failure: Results from the HF-ACTION Study. Circ Heart Fail. 2012; 5(1); 72-78.
8. Wolak T. Osteopontin-a multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease. Atherosclerosis. 2014; 236(2): 327-337.
9. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodelling and cell survival. J Clin Invest. 2001; 107(9): 1055-1061.
10. Hu DD, Lin ECK, Kovach NL, Hoyer JR, Smith JW. A biochemical characterization of the binding of osteopontin to integrins alpha v beta 1 and alpha v beta 5. J Biol Chem 1995; 270(44): 26232-26238.
11. Denda S, Reichardt LF, Müller U. Identification of osteopontin as a novel ligand for the integrin alpha8 beta 1 and potential roles for this inte grin-ligand interaction in kidney morphogenesis. Mol Biol Cell. 1998; 9(6): 1425-1435.
12. Bayless KA, Meininger GA, Scholtz JM, Davis GE. Osteopontin is a ligand for the $\alpha 4_{\beta}1$ integrin. J Cell Sci. 1998; 111(Pt 9): 1165-1174.
13. Singh M, Dalal S, Singh K. Osteopontin: At the Cross-roads of Myocyte Survival and Myocardial Function. Life Sci. 2014; 118(1): 1-6.
14. Dalal S, Zha Q, Daniels CR, Steagall RJ, Joyner WL, Gadeau AP, et al. Osteopontin stimulates apoptosis in adult cardiac myocytes via the involvement of CD44 receptors, mitochondrial death pathway, and endoplasmic reticulum stress. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014; 306(8): 1182-1191.

15. Huebener P, Abou-Khamis T, Zymek P, Bujak M, Ying X, Chatila K, et al. CD44 is critically involved in infarct healing by regulating the inflammatory and fibrotic response. J Immunol. 2008; 180(4): 2625-2633.
16. Schunke KJ, Coyle L, Merrill GF, Denhardt DT. Acetaminophen attenuates doxorubicin-induced cardiac fibrosis via osteopontin and GATA4 regulation: reduction of oxidant levels. J Cell Physiol. 2013; 228(10): 2006-2014.
17. Renault MA, Robbesyn F, Réant P, Douin V, Daret D, Allières C, et al. Osteopontin expression in cardiomyocytes induces dilated cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2010; 3(3): 431-439.
18. Rubiś P, Wiśniowska-Śmiałek S, Dziewięcka E, Rudnicka-Sosin L, Kozanecki A, Podolec P. Prognostic value of fibrosis-related markers in dilated cardiomyopathy: A link between osteopontin and cardiovascular events. Adv Med Sci. 2018; 63(1): 160-166.
19. Mohamadpour AH, Abdolrahmani L, Mirzaei H, Sahebkar AH, Moohebati M, Ghorbani M, et al .Serum Osteopontin Concentrations in Relation to Coronary Artery Disease. Arch. Med. Res. 2015; 46(2): 112-117. (In Persian).
20. Komatsubara I, Murakami T, Kusachi S, Nakamura K, Hirohata S, Hayashi J, et al. Spatially and temporally different expression of osteonectin and osteopontin in the infarct zone of experimentally induced myocardial infarction in rats. Cardiovasc Pathol. 2003; 12(4): 186-194.
21. Rosenberg M, Zugck C, Nelles M, Juenger C, Frank D, Remppis A, et al. Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. Circ Heart Fail 2008; 1(1):43-49.
22. Satoh M, Nakamura M, Akatsu T, Shimoda Y, Segawa I, Hiramori K. Myocardial osteopontin expression is associated with collagen fibrillogenesis in human dilated cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2005; 7(5): 755-762.
23. Renault MA, Robbesyn F, Réant P, Douin V, Daret D, Allières C, et al. Osteopontin Expression in Cardiomyocytes Induces Dilated Cardiomyopathy. Circ Heart Fail. 2010; 3(3): 431-439.
24. Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. Diffuse calcifi cation in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. J Clin Invest 1994; 94(4): 1597-1604.
25. Kwan G and Balady GJ. Cardiac rehabilitation 2012: advancing the field through emerging science. Circulation 2012; 125(7): 369-373.
26. Conraads VM, Beckers P, Vaes J, Martin M, Van Hoof V, De Maeyer C, et al. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. Europ Heart J. 2004; 25(20): 1797-1805.
27. Shiroma EJ and Lee IM. Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. Circulation. 2010; 122(7):743-752
28. Michael Sponder, Monika Fritzer-Szekeres, Rodrig Marculescu, Brigitte Litschauer, Jeanette Strametz-Juranek. Physical inactivity increases endostatin and osteopontin in patients with coronary artery

disease. Heart Vessels. 2016; 31(10): 1603-1608.
29. Guide for the care and use of laboratory animals. 8thEdition. Washington DC: The National Academies Press. 2011.
30. Chilibeck P.D, Bell G.J, Farrar R.P, Martin T.P, Higher mitochondrial fatty acid oxidation following interval versus continuous endurance exercise training. Can. J. Physiol. Pharmacol. 1998; 76(9): 891-894.
31. Lau YS, Patki G, Das-Panja K, Le WD, Ahmad SO. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. Eur. J. Neurosci. 2011; 33(7): 1264-1274.
32. David A. Morrow. Myocardial Infarction - A Companion to Braunwald's Heart Disease. 20thEdition. Philadelphia: Elsevier. 2017.
33. Li M, Rao M, Chen K, Zhou J, Song J. Selection of reference genes for gene expression studies in heart failure for left and right ventricles. Gene. 2017; 620: 30-35.
34. Pedersen BK and Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. Scand J Med Sci Sports. 2006; 16 (1): 3-63.
35. Vavouranakis I, Lambrogiannakis E, Markakis G, Dermitzakis A, Haroniti Z, Ninidaki C, et al. Effect of home-based intervention on hospital readmission and quality of life in middle-aged patients with severe congestive heart failure: a 12-month Follow up study. Eur J Cardiovasc Nurs. 2003; 2(2): 105-111.
36. Kurose S, Iwasaka J, Tsutsumi H, Yamanaka Y, Shinno H, Fukushima Y, et al. Effect of exercise-based cardiac rehabilitation on non-culprit mild coronary plaques in the culprit coronary artery of patients with acute coronary syndrome. Heart Vessels. Heart Vessels. 2016; 31(6): 846-854.
37. Bjerre M, Pedersen SH, Mogelvang R, Lindberg S, Jensen JS, Galatius S, et al. High osteopontin levels predict long-term outcome after STEMI and primary percutaneous coronary intervention. Eur J Prev Cardiol. 2013; 20(6): 922-929.
38. Okamoto H. Osteopontin and the cardiovascular system. Mol Cell Biochem. 2007; 300(1-2): 1-7.
39. Mohamed IA, Mraiche F. Targeting osteopontin, the silent partner of Na+/H+ exchanger isoform 1 in cardiac remodeling. J Cell Physiol. 2015; 230(9): 2006-2018.
40. Mohamed IA, Gadeau AP, Fliegel L, Lopaschuk G, Mlih M, Abdulrahman N, et al. Na+/H+ Exchanger Isoform 1-Induced Osteopontin Expression Facilitates Cardiomyocyte Hypertrophy. PLoS One. 2015; 10(4): e0123318.
41. Xie Z, Pimental DR, Lohan S, Vasertriger A, Pligavko C, Colucci WS, et al. Regulation of angiotensin II-stimulated osteopontin expression in cardiac microvascular endothelial cells: role of p42/44 mitogen-activated protein kinase and reactive oxygen species. J Cell Physiol 2001; 188(1): 132-138.
42. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Taylor AJ, Bogaert J, et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. Eur Heart J. 2012; 33(8): 998-1006.

Pre-treatment effects of continuous and intermittent endurance training on gene expression of myocardial Osteopontin in male Wistar rats following the induction of myocardial infarction.

Mohammadi Moghaddam A[1], Tadibi V[*2], Behpoor N[2], Nazari A[3, 4]

1.Ph. D Candidate of Exercise Physiology, faculty of Sport Sciences, Razi University, Kermanshah. Iran.

2.Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran, vahidtadibi@razi.ac.ir

3.Razi Herbal Medicines Research Center, Department of Physiology, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.

4.Cardiovascular Research Center, Shahid Rahimi Hospital, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran.

Received: *6 April 2019* Accepted: *1 Jun 2019*

Abstract

***Background*:** Physical activity and sport act as a non-drug treatment and prevention of non-contagious diseases. Accordingly, one of the most widely used tools is endurance training. The aim of this study was to survey the pre-treatment effects of continuous and intermittent endurance training on the gene expression of osteopontin in the heart tissue of male wistar rats following the induction of myocardial infarction.

Materials and Methods: In the present study, 32 rats were kept under standard conditions and divided into four groups (healthy control group, ischemic control group, continuous training group and intermittent training group). The healthy control group did not undergo myocardial infarction, while the ischemic control group underwent induced myocardial infarction after eight weeks. The training groups also did endurance training on treadmills for eight weeks and were subjected to induced myocardial infarction after 48 hours of rest. One week after confirmed occurrence of ischemia, the rats' hearts were isolated and qRT-PCR was used to measure OPN gene expression.

Results: The results of this research showed that OPN gene expression in the heart tissue of male wistar rats increased significantly after the induction of myocardial infarction compared to the healthy control group ($p<0.05$). Also, the relative expression of this gene in the ischemia control group was significantly higher than both the two training groups ($p<0.05$). Comparing the two types of training, the relative level of OPN expression in the group that underwent continuous training was lower ($p<0.05$).

Conclusion: Cardiac infarction leads to an increase in cardiovascular risk factors and cardiac fibrosis. Endurance training, especially regular continuous training, can moderate the increase in these factors.

Keywords: Osteopontin, Myocardial Infarction, Pre-treatment, Endurance Training.

Citation: Mohammadi Moghaddam A, Tadibi V, Behpoor N, Nazari A. Pre-treatment effects of continuous and intermittent endurance training on gene expressions of myocardial Osteopontin in male wistar rats following myocardial infarction induction. Yafte. 2019; 21(2):1-13.