

اثر رزوراترول و تمرین هوازی بر برخی ریسک فاکتورهای قلبی عروقی در رت‌های مبتلا به انفارکتوس قلبی حاد

بهرام جمالی قراخانلو^۱، عباس ابراهیمی کلان^۲، اصغر توفیقی^{۳*}

چکیده

مقدمه: شایع‌ترین علت ایسکمی میوکارد، بیماری‌های عروق کرونری است. هدف از این پژوهش بررسی اثر توام و مجزای مکمل‌یاری رزوراترول و تمرین هوازی بر برخی ریسک فاکتورهای قلبی عروقی در رت‌های مبتلا به نارسایی قلبی حاد ناشی از ایزوپروترونول می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۴۶ سر موش صحرایی نر به‌طور تصادفی به پنج گروه شاهد، ایزوپروترونول، ایزوپروترونول+تمرین، ایزوپروترونول+رزوراترول و ایزوپروترونول+رزوراترول+تمرین تقسیم شدند. تمرین هوازی شامل هشت هفته دویدن روی نوارگردان بود و گروه رزوراترول نیز هشت هفته و هر روز ۲۵ mg/kg/bw رزوراترول دریافت نمودند. در پایان، غیر از گروه شاهد تمامی گروه‌ها با تزریق ایزوپروترونول به انفارکتوس قلبی حاد القا شدند. سپس حیوانات بی‌هوش و نمونه خونی جهت آنالیز اخذ گردید.

نتایج: نتایج نشان داد پیش‌درمانی با ترکیبی از رزوراترول و تمرین منجر به کاهش معنی‌دار شاخص تروپونین-I در حیوانات گردید. تمرین ورزشی، رزوراترول و ترکیبی از آن‌ها نیز با اینکه مانع از افزایش شاخص پروتئین واکنشی C شد؛ اما تأثیر معنی‌داری در گروه‌ها نداشت (P=۰/۰۶۱). همچنین پیش‌درمانی با تمرین و ترکیبی از رزوراترول و تمرین باعث کاهش معنی‌دار سطوح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول نسبت به گروه ایزوپروترونول شد (P=۰/۰۰۱). پیش‌درمانی با رزوراترول، تمرین ورزشی و ترکیبی از هر دو باعث افزایش معنی‌دار لیپوپروتئین با چگالی بالا و پیش‌درمانی فقط در گروه ترکیبی منجر به کاهش معنی‌دار لیپوپروتئین با چگالی پایین نسبت به گروه ایزوپروترونول شد (P=۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: احتمال می‌رود تمرین منظم ورزشی و مکمل‌یاری رزوراترول بر ریسک فاکتورهای قلبی عروقی اثرگذار بوده و ترکیب شدن این دو متغیر در پیشگیری از التهاب و آسیب قلبی ناشی از ایسکمی میوکارد، نقش چشمگیری داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: رزوراترول، تمرین هوازی، پروفایل لیپیدی، تروپونین-I، انفارکتوس قلبی حاد

۱- دکتر، فیزیولوژی ورزشی، مدیریت تربیت بدنی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۲- استادیار، گروه علوم اعصاب، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

۳- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی و حرکات اصلاحی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۴۴۴۶۷۰۷۹، پست الکترونیکی: a.tofighi@urmia.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۵/۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۰/۲۸

مقدمه

در عصر حاضر با وجود پیشرفت‌های صورت گرفته در شیوه‌های مراقبت‌های بهداشتی، هنوز هم بیماری‌های قلبی عروقی عامل اصلی مرگ‌ومیر در اکثر کشورهای دنیا است (۱). بیماری‌های قلبی عروقی و در رأس آن‌ها مشکلات عروق کرونری از علل اصلی و اولین علت مرگ‌ومیر در ایران می‌باشند (۲). پرفشارخونی، بالا بودن چربی‌ها و لیپوپروتئین‌های خون، مصرف دخانیات، بی‌تحرکی و دیابت را از عوامل خطرزای سنتی بیماری‌های قلبی عروقی عنوان می‌کنند (۳).

شایع‌ترین علت ایسکمی قلبی بیماری‌های عروق کرونری است (۱). بدترین و کشنده‌ترین نتیجه بیماری کرونری ایجاد انفارکتوس قلبی حاد است که معمولاً به دنبال عدم تعادل بین خون‌رسانی عروق کرونری و نیاز قلب به دلیل انسداد حاد یکی از شریان‌های بزرگ کرونری حادث می‌شود. به دنبال مسدود شدن عروق کرونری، بافت قلبی دچار قطع جریان خون گردیده و آسیب ایسکمی و انفارکتوس قلبی ایجاد می‌شود (۴).

در زمینه راهبردهای محافظت قلبی در مقابل آسیب‌های ناشی از ایسکمی تا به امروز رویکردهای متعددی بررسی شده است. با این وجود، به نظر می‌رسد یکی از بهترین و مؤثرترین رویکردهای کاربردی و قابل‌تحمل که محافظت قلبی را به ارمغان می‌آورد، دوره‌های منظم فعالیت ورزشی استقامتی باشد. در حقیقت مطالعات اپیدمیولوژیک انسانی نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی منظم خطر مرگ در زمان ایسکمی میوکاردی را کاهش می‌دهد (۵).

همچنین مطالعات متعدد گزارش کرده‌اند که فعالیت ورزشی محافظت پایداری در برابر انفارکتوس قلبی در مدل‌های حیوانی ایجاد می‌کند (۴،۶) و نیز در انسان‌ها افزایش احتمال زنده ماندن پس از ایسکمی را به دنبال دارد (۷). اساس مولکولی و مکانیزم‌های درگیر در این اثرات محافظتی به طور کامل شناخته نشده است، اما مشخص است که فعالیت ورزشی موجب کاهش بسیاری از عوامل خطرزای مرتبط با بیماری‌های قلبی عروقی از جمله فشارخون بالا، کلسترول بالا، چاقی و مقاومت انسولینی می‌شود (۴). با این وجود، تأثیرات مفید

فعالیت ورزشی منحصر به کاهش این عوامل خطرزا نیست، همان‌طور که ارتباط مرگ‌ومیر کاهش‌یافته مستقل از دیگر عوامل خطرزای کرونری است (۸).

افزایش مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در جوامع امروزی، نگرانی‌هایی را نه‌تنها از نقطه نظر سلامتی فرد بیمار بلکه از لحاظ اجتماعی و اقتصادی نیز افزایش داده است (۹). جهت کاستن از این نگرانی‌ها، حمایت و محافظت قلب از عوامل استرس‌زا و شرایط ایسکمیک بسیار حائز اهمیت است. یکی از راهکارهای اصلی جهت غلبه بر این مشکل، یافتن عوامل فارماکولوژیکی و روشی مؤثر برای درمان اختلالات ایسکمیک قلبی و همچنین برای پیشگیری از تأثیر شرایط استرس‌زا بر قلب است.

رزوراترول یک پلی‌فنل طبیعی و فیتوالکسین است که به مقدار فراوان در بسیاری از گونه‌های گیاهی از جمله در پوست انگور (Grape Skin)، توت‌ها (Berries)، بادام زمینی (Peanuts)، ریشه ریواس (Rhubarb roots) و سایر گیاهان در مقادیر اندک یافت می‌شود (۱۰). با پیشرفت کارهای تحقیقاتی حیوانی اثرات رزوراترول بر روی بیماری‌های مختلفی کشف شد و نشان داده شد که از سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی، آسیب ایسکمیک و آلزایمر جلوگیری می‌کند (۱۰). همچنین نشان داده شده است که این ماده دارای خواص فارماکولوژیک و بیولوژیک بسیاری از جمله خاصیت ضد آترواسکلروز، ضد فشارخون، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است. حتی می‌تواند از آسیب ناشی از برقراری مجدد جریان خون در قلب جلوگیری کند و باعث بهبود عملکرد عروق شود (۱۰).

در این زمینه تحقیقات مختلفی انجام یافته و نشان داده‌اند که رزوراترول و تمرین ورزشی به نوعی اثرات ضدالتهابی داشته و پروفایل لیپیدی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۱-۱۳). لذا با وجود تحقیقات وسیع در زمینه بیماری‌های قلبی عروقی و پیشنهاد درمان‌های کمکی در زمینه کاهش مرگ‌ومیر ناشی از آن، هنوز هم این بیماری‌ها شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر در دنیا هستند (۱۴).

مکمل‌یاری رزوراترول هم شامل گروه‌های ISO+RES و ISO+RES+EXE بود. مکمل رزوراترول (ساخت شرکت نوترابو (Nutrabo)) که به صورت سفارشی از کشور آمریکا تهیه گردیده بود به شکل خوراکی محلول در آب با استفاده از سرنگ گاوآژ، روزانه یک بار رأس ساعت ۹ صبح و به مدت هشت هفته به حیوانات گروه‌های مربوطه داده شد. میزان دوز رزوراترول استفاده شده برای هر حیوان ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان در روز بود (۱۵). در گروه‌هایی که محلول رزوراترول دریافت نمی‌کردند نیز به منظور یکسان کردن استرس گاوآژ، به همان میزان سرم فیزیولوژی به حیوان از طریق سرنگ گاوآژ شد. دوز تجویزی رزوراترول در طول مطالعه هر روز کنترل شد تا از هرگونه انحراف جلوگیری و دزژ تکمیلی به ازای کیلوگرم وزن بدن تنظیم گردید.

پروتکل تمرین هوازی هم شامل حیوانات گروه ISO+EXE و گروه ISO+RES+EXE بود. در ابتدا موش‌های صحرایی به مدت یک هفته جهت کاهش استرس محیط جدید، با نحوه فعالیت روی نوارگردان پنج ریلی (تکنیک آزما، ساخت ایران) آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل ۵ جلسه دویدن روی نوارگردان با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه برای ۱۰ دقیقه در روز بود. شدت فعالیت در دو هفته اول تمرین از ۱۰ متر در دقیقه با ۱۵ دقیقه شروع و در هر دو هفته به شدت و مدت فعالیت به تدریج افزوده شد تا اینکه در دو هفته آخر شدت فعالیت هوازی به ۲۲ متر در دقیقه و مدت فعالیت به ۳۰ دقیقه رسید (جدول ۱). شیب تردمیل از ابتدا تا انتهای دوره تمرین روی ۵ درجه ثابت ماند. برای هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه و به همان اندازه سرد کردن در نظر گرفته شد (۱۶). جهت رعایت اصول اخلاقی از شوکر برای وادار کردن حیوانات به ادامه فعالیت بدنی استفاده نگردید؛ بلکه بدین منظور از یک میله پلاستیکی استفاده شد.

جدول ۱: پروتکل تمرین منظم هوازی

هفته									شاخص‌ها
هشتم	هفتم	ششم	پنجم	چهارم	سوم	دوم	اول	آشنایی	
۲۵	۲۵	۲۰	۲۰	۱۵	۱۵	۱۰	۱۰	۵-۱۰	سرعت (متر در دقیقه)
۳۰	۳۰	۲۵	۲۵	۲۰	۲۰	۱۵	۱۵	۱۰	مدت (دقیقه)
۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	۵	شیب (درصد)

با این وجود، در مورد اثرات توام رزوراترول و تمرینات منظم هوازی در انفارکتوس حاد میوکارد ناشی از ایزوپروترونول اطلاعات کاملی در دست نیست و انجام تحقیقی جامع در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد. بر همین اساس ما در این پژوهش به بررسی اثر محافظتی توام و مجزای مکمل‌یاری رزوراترول و تمرین منظم هوازی بر تغییرات التهابی و پروفایل لیپیدی در رت‌های مبتلا به انفارکتوس قلبی حاد ناشی از ایزوپروترونول را مورد بررسی قرار دادیم.

روش بررسی

در این مطالعه که به صورت تجربی پس‌آزمون انجام گردید؛ از ۴۶ موش صحرایی نر ویستار ۸-۶ هفته‌ای با محدوده وزنی ۲۰۰-۱۸۰ گرمی که از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه شده بود مورد استفاده قرار گرفت و به‌طور کاملاً تصادفی و با در نظر گرفتن تلفات احتمالی به پنج گروه ۱۰ تایی شامل گروه شاهد (CON)، گروه ایزوپروترونول (ISO)، گروه ایزوپروترونول+رزوراترول (ISO+RES)، گروه ایزوپروترونول+رزوراترول+تمرین هوازی (ISO+EXE) و گروه ایزوپروترونول+رزوراترول+تمرین هوازی (ISO+RES+EXE) تقسیم شدند.

هر پنج موش صحرایی در قفس‌های مخصوص، تمیز و استریل شفاف تحت شرایط استاندارد (۱۲ ساعت روز/۱۲ ساعت شب و دمای 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد) با دسترسی نامحدود به غذا (Ad libitum) و آب به مدت دو هفته قبل از شروع آزمایش‌ها برای ایجاد تطابق با محیط آزمایشگاه قرار گرفتند. در طی دوره آزمایش، مصرف غذا و آب در مقاطع معینی به صورت روزانه کنترل شد. جنس بستر موش‌های صحرایی از خاک اره بود و پوشال بسترشان هر دو یا سه روز تعویض گردید. حیوانات گروه CON و گروه ISO روال عادی خود را بر اساس شرایط فوق تا پایان پروتکل هشت هفته‌ای طی کردند.

۲۰- درجه تا زمان اندازه‌گیری نگهداری شد. اندازه‌گیری پروتئین واکنشی C (CRP) (C-reactive protein) سرمی هم به روش Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری پروتئین واکنشی C از کیت بیوندر ساخت کشور آلمان، استفاده گردید.

کلیه داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ مورد تجزیه و تحلیل آماری و رسم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism 6 انجام شد. برای اثبات نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیروویک (Shapiro-wilk) استفاده گردید. سپس جهت سنجش تفاوت در بین گروه‌های مختلف از آزمون پارامتریک One-way ANOVA و برای مقایسه دو به دو گروه‌ها از آزمون Tukey's Post-hoc test استفاده شد. به علاوه سطح معنی‌داری، $P < 0.05$ در نظر گرفته و نتایج به صورت $Mean \pm S.E.M$ نشان داده شد.

نتایج

با انجام تحلیل واریانس یک‌طرفه مشاهده گردید که تفاوت معنی‌داری در میانگین شاخص‌های مورد مطالعه در همه گروه‌ها وجود دارد ($P < 0.001$). با بررسی نتایج آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه‌ی دو به دو گروه‌ها می‌توان مشاهده کرد که تزریق ایزوپروترونول موجب افزایش معنی‌دار سطح سرمی تروپونین-I در گروه ISO شد ($P < 0.001$). در گروه‌های ISO+EXE و نیز ISO+RES با اینکه نسبت به گروه ISO کاهش نشان داد؛ اما از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0.05$)؛ در حالی که تنها در گروه ISO+RES+EXE کاهش معنی‌دار مشاهده شد ($P = 0.001$) (نمودار ۱). همچنین نتایج آزمون فوق نشان داد که تزریق ایزوپروترونول باعث افزایش معنی‌دار سطح سرمی CRP در گروه ISO گردید ($P = 0.001$). تمرین ورزشی و رزوراترول و ترکیبی از آن‌ها نیز علی‌رغم اینکه مانع از افزایش شاخص CRP شد؛ اما تأثیر معنی‌داری بر غلظت سرمی آن در گروه‌ها نداشت ($P = 0.061$) (نمودار ۲).

در خصوص پروفایل لیپیدی، بررسی نتایج آزمون تعقیبی توکی نیز حاکی از آن است که تزریق ایزوپروترونول موجب افزایش معنی‌دار در مارکرهای تری‌گلیسیرید، کلسترول، LDL و

۲۴ ساعت پس از اتمام پروتکل، به غیر از گروه شاهد سالم بقیه گروه‌ها به انفارکتوس قلبی حاد القا شدند. القا انفارکتوس قلبی حاد با تزریق ایزوپروترونول در دو روز متوالی با فاصله ۲۴ ساعت از هم و به مقدار 150 mg/kg/day که در ۲ میلی‌لیتر سالین رقیق شده بود به صورت زیر جلدی انجام شد (۱۷). همچنین به‌منظور یکسان‌سازی استرس تزریق برای حیوانات گروه شاهد سالم نیز فقط ۲ میلی‌لیتر نرمال سالین تزریق گردید.

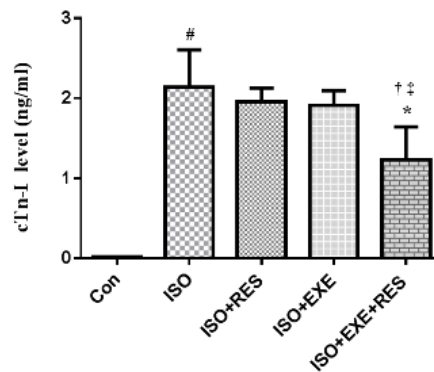
۴۸ ساعت بعد از تزریق دوم که ۱۲ ساعت پایانی حیوانات ناشتا بودند با ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) به‌صورت داخل صفاقی بی‌هوش شدند. سپس با باز کردن قفسه سینه، خون‌گیری به طور مستقیم از قلب انجام شد. از هر حیوان حدود ۵ میلی‌لیتر خون گرفته شد. نمونه‌های خونی به آرامی در لوله‌های آزمایش جمع‌آوری و به مدت یک ساعت در دمای اتاق قرار داده شد تا لخته شود و سپس با سرعت 3000 دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ و سرم به دست آمد. سرم حاصل با استفاده از سمپلر در میکروتیوب‌های $1/5$ میلی‌لیتر جهت آزمایش‌های پروفایل لیپیدی و در میکروتیوب‌های $0/5$ میلی‌لیتری جهت آزمایش‌های فاکتورهای التهابی جمع‌آوری شد. اندازه‌گیری کلسترول تام و کلسترول HDL و تری‌گلیسیرید به روش آنزیماتیک و با استفاده از کیت‌های شرکت پارس آزمون و به وسیله دستگاه Alcyon 3000 (Abbotte-USA) به صورت اتوماتیک انجام شد. غلظت سرمی LDL-C نیز توسط معادله فریدوالد برآورد گردید (۱۸):

$$\text{LDL-C (mg/dl)} = \text{TC} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/5)$$

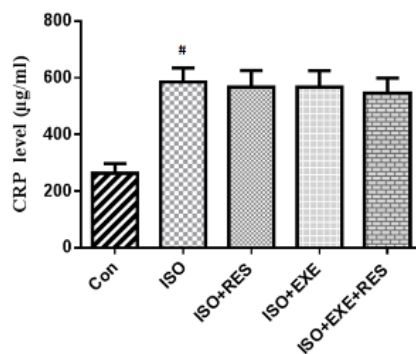
غلظت تروپونین-I نیز به‌صورت کمی و با استفاده از روش تشخیصی ایمونواسی تعیین و برای اندازه‌گیری از کیت بکمن (Beckman) ساخت شرکت آمریکا استفاده شد. برای این کار تقریباً یک میلی‌لیتر خون از ۵ میلی‌لیتر به لوله‌های پلاستیکی یک میلی‌لیتری فاقد نگهدارنده منتقل و پس از لخته شدن، به مدت ۱۰ دقیقه در 4000 دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم به دست آمده به داخل لوله‌های یخی ریخته شد و پس از آن منجمد و در

در گروه ISO+RES، ISO+EXE و نیز ISO+RES+EXE افزایش معنی‌دار HDL-C نسبت به گروه ISO مشاهده شد ($P \leq 0.001$) (نمودار ۵). همچنین در گروه ISO+RES و ISO+EXE تأثیر قابل توجهی در مقادیر LDL-C مشاهده نشد؛ در حالی که در گروه ISO+RES+EXE کاهش معنی‌دار LDL-C دیده شد ($P \leq 0.001$) (نمودار ۶).

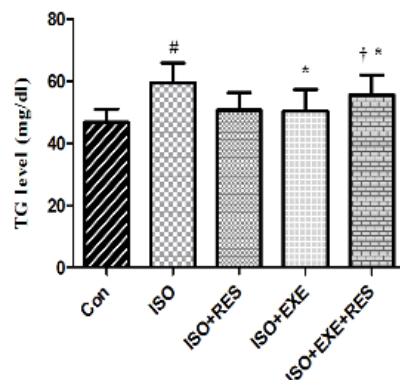
کاهش معنی‌دار HDL در گروه ISO شد. همچنین در گروه ISO+RES تأثیر معنی‌داری در دو شاخص تری‌گلیسیرید و کلسترول مشاهده نشد؛ در حالی که در گروه ISO+EXE و نیز ISO+RES+EXE کاهش معنی‌دار سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول نسبت به گروه ISO مشاهده گردید ($P \leq 0.001$) (نمودار ۳ و ۴).



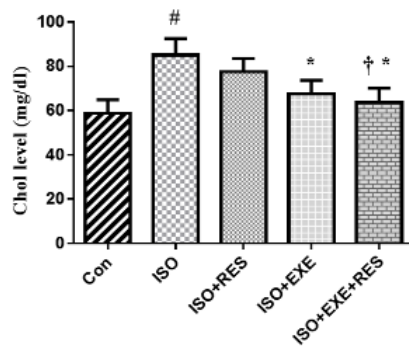
نمودار ۱: # نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه CON، * نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه ISO، † نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه RES، ‡ نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه EXE. داده‌ها به صورت Mean±SD بیان شده است.



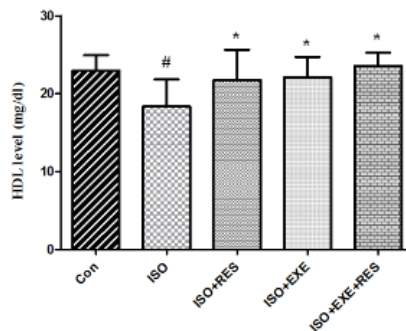
نمودار ۲: # نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه CON. داده‌ها به صورت Mean±SD بیان شده است.



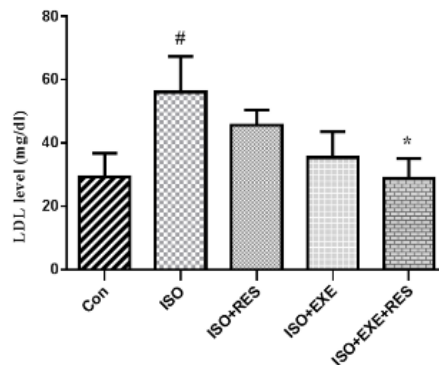
نمودار ۳: # نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه CON، * نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه ISO، † نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه RES، ‡ نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه EXE. داده‌ها به صورت Mean±SD بیان شده است.



نمودار ۴: #نشانه اختلاف معنی دار نسبت به گروه CON. * نشانه اختلاف معنی دار نسبت به گروه ISO. † نشانه اختلاف معنی دار نسبت به گروه RES. داده‌ها به صورت Mean±SD بیان شده است.



نمودار ۵: #نشانه اختلاف معنی دار نسبت به گروه CON. * نشانه اختلاف معنی دار نسبت به گروه ISO. داده‌ها به صورت Mean±SD بیان شده است.



نمودار ۶: #نشانه اختلاف معنی دار نسبت به گروه CON. * نشانه اختلاف معنی دار نسبت به گروه ISO. داده‌ها به صورت Mean±SD بیان شده است.

بحث

انفارکتوس قلبی باشد. نتایج پژوهش حاضر هم‌راستا با نتایج لیوفیلو و همکاران، نونو و همکاران و زافان و همکاران است (۱۱، ۱۷، ۱۹).

به نظر می‌رسد یکی از بهترین و مؤثرترین رویکردهای کاربردی و قابل تحمل که محافظت قلبی را به ارمغان می‌آورد، دوره‌های منظم فعالیت ورزشی استقامتی باشد. با این حال، مکانیسم‌هایی که از طریق آن مقاومت‌سازی تأثیرات محافظتی را اعمال می‌کند، به‌طور دقیق مشخص نیست. اگر چه به نظر

در این پژوهش از اندازه‌گیری تروپونین-I که شاخص خوبی در تشخیص انفارکتوس قلبی است، استفاده شد. نتایج پژوهش حاضر بیان‌گر آن است که افزایش معنی‌داری در شاخص تروپونین-I در گروه‌هایی که تحت القا با ISO بودند را نشان داد. همچنین در مقایسه دو به دو گروه‌ها مشاهده شد که در گروه ترکیبی از روزراترول و تمرین ورزشی این افزایش نسبت به سایر گروه‌ها پایین‌تر است. ممکن است نتیجه حاصله مربوط به اثر محافظتی روزراترول و تمرین ورزشی در برابر حملات ایسکمی و

همچنین با مهار واسطه‌هایی که بعد از ترشح این سایتوکاین‌ها تولید می‌شوند نیز می‌تواند نقش مؤثری در سرکوب روند التهاب داشته باشد. البته این به غیر از عملکرد آنتی‌اکسیدانی رزوراترول است که می‌تواند با حذف رادیکال‌های آزاد از محیط مانع التهاب و پراکسیداسیون لیپیدها گردد (۲۶).

در پژوهش حاضر نشان داده شد که تزریق ایزوپروترونول موجب کاهش معنی‌داری HDL-C و افزایش معنی‌دار سایر پروفایل لیپیدی در حیوانات می‌شود. همچنین در مقایسه اثر رزوراترول با اثر تمرین ورزشی بر سطوح پروفایل لیپیدی مطالعه حاضر نشان داد که پیش‌درمانی با رزوراترول تأثیری بر تری‌گلیسیرید، کلسترول تام و LDL-C نداشت؛ درحالی‌که تمرین ورزشی و نیز ترکیب رزوراترول با تمرین ورزشی موجب کاهش معنی‌دار سطح سرمی تری‌گلیسیرید و کلسترول نسبت به گروه ISO شد. همچنین تنها ترکیب رزوراترول با تمرین ورزشی باعث کاهش معنی‌دار LDL-C گردید. یافته‌های ما بیانگر آن است که پیش‌درمانی با رزوراترول، تمرین ورزشی و نیز ترکیب رزوراترول با تمرین ورزشی باعث افزایش معنی‌دار HDL-C نسبت به گروه ISO شد.

در توافق با یافته‌های ما نونو و همکاران در سال ۲۰۱۲ نشان دادند که ترکیبی از دانه گیاه بزرک و تمرین شنا، پس از شش هفته منجر به کاهش معنی‌دار تری‌گلیسیرید، کلسترول تام و LDL-C و همچنین افزایش معنی‌دار HDL-C نسبت به گروه ایسکمی می‌شود (۱۱). همچنین افشین و همکاران (۲۰۰۹) نیز طی مطالعه‌ای در موش‌های صحرایی القا شده به انفارکتوس قلبی ناشی از ایزوپروترونول گزارش کردند که تمرین ورزشی و دیوسژنین سطوح پروفایل لیپیدی را تحت تأثیر قرار داد و نشان داد ترکیبی از تمرین ورزشی و دیوسژنین باعث افزایش معنی‌داری HDL-C و کاهش معنی‌دار سایر پروفایل لیپیدی در حیوانات گردید (۱۳).

سطوح بالای HDL ارتباط معکوسی با انفارکتوس قلبی دارد. انفارکتوس قلبی نیز با تغییر متابولیسم چربی همراه است. افزایش غلظت کلسترول ممکن است به دلیل کاهش در HDL-C باشد، زیرا HDL-C در انتقال کلسترول از بافت‌ها به کبد برای

می‌رسد چندین مکانیسم از جمله: پروتئین کیناز C، HSPs (heat shock proteins)، تیروزین کیناز، پروتئین کیناز فعال کننده میتوزن (MAPK Mitogen-activated protein kinase)، تیروزین کیناز A، NF-κB (Nuclear Factor kappa B)، آدنوزین و NO (Nitric oxide) دخالت داشته باشند (۶).

در سال‌های اخیر مطالعات نشان داده‌اند افرادی که سطح CRP پلاسما آن‌ها بالا است به میزان بالاتری در معرض خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی و انفارکتوس قلبی هستند (۲۰).

پژوهش حاضر نشان داد که با القای موش‌های صحرایی به انفارکتوس قلبی سطح CRP به‌طور معنی‌داری در همه‌ی گروه‌های تحت القا افزایش یافت. همچنین، یافته‌ها نشان دادند که پیش‌درمانی با رزوراترول و تمرین ورزشی به مدت هشت هفته تغییر معنی‌داری در سطوح CRP سرمی در مقایسه با گروه ISO ایجاد نکرد.

نتایج مطالعات مختلف نیز اثر رزوراترول را بر التهاب مورد بررسی قرار داده‌اند که هم‌راستا با نتایج ما است (۲۱، ۲۰)؛ اما در تقابل با یافته‌های ما مطالعه بو و همکاران در سال ۲۰۱۳ و تیمرز و همکاران، ۲۰۱۱ است (۲۲، ۲۳). ممکن است عواملی نظیر نوع آزمودنی، شدت و مدت تمرین ورزشی و همچنین جنس، نژاد، محیط و دوز مکمل مورد استفاده می‌توانند از دلایل مغایرت با نتایج مطالعه ما باشند.

مکانیسم اصلی عملکرد رزوراترول در فرآیندهای التهابی درواقع ناشی از آن روی فاکتورهای مختلف نسخه‌برداری از ژن‌هایی است که روند پیچیده التهاب را مدیریت می‌کنند. مطالعات بسیار گسترده انجام شده در این زمینه حاکی از آن است که رزوراترول با مهار فاکتور اصلی رونویسی پیش‌التهابی NF-κB، باعث کاهش بیان واسطه‌های التهابی نظیر TNF-α، CRP (C-reactive protein)، IFγ (Interferon γ)، IL8، IL6، iNOS (Inducible Nitric Oxide Synthase) و COX (Cyclooxygenase) می‌گردد (۲۴). خود این اثرات محافظتی رزوراترول به‌وسیله افزایش بیان SIRT1 (Sirtuin 1) اتفاق افتاده و SIRT1 نیز به‌وسیله داستیلاسیون زیرواحد p65 موجب کاهش فعالیت NF-κB می‌شود (۲۵). نشان داده شده است که رزوراترول با کاهش ترشح TNF-α و NO توسط ماکروفاژها و

پاسخ به استرس سلولی و افزایش نسبت ATP به AMP سلولی تحریک می‌شود و هموستاز انرژی را از طریق فسفریلاسیون و مهار استیل کوآکربوکسیلاز ACC (acetyl-CoA carboxylase) تنظیم می‌کند. ACC، استیل کوآ را به مالونیل کوآ تبدیل می‌کند که به عنوان مانعی در برابر سنتز اسیدهای چرب عمل کرده و اکسیداسیون اسیدچرب در عضله را مهار می‌کند (۳۰).

نتیجه‌گیری

در مجموع، این تحقیق نشان داد که مداخله‌ی توام و مجزای رزوراترول و تمرین منظم هوازی مانع از افزایش بیش از حد برخی عوامل التهابی و پروفایل لیپیدی در موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس قلبی می‌شود و احتمال می‌رود تمرین منظم ورزشی و مکمل‌یاری رزوراترول بر ریسک فاکتورهای قلبی عروقی اثرگذار بوده و ترکیب شدن این دو متغیر در پیشگیری از التهاب و آسیب قلبی ناشی از ایسکمی میوکارد، نقش چشمگیری داشته باشد.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از رساله دکترای تخصصی فیزیولوژی ورزشی است و نویسندگان مقاله مراتب سپاس خود از اساتید محترم جناب آقایان دکتر علیرضا گرجانی استاد محترم دانشکده داروسازی و دکتر رضا بدل‌زاده دانشیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که در تدوین مقاله ما را راهنمایی و یاری نمودند اعلام می‌دارند.

کاتابولیسم آن نقش دارد (۲۷). همچنین تغییرات در سطوح چربی ممکن است به دلیل افزایش بیوسنتز چربی توسط آدنوزین منوفسفات حلقوی عضله قلبی باشد (۲۸).

همچنین مطابق با یافته‌های ما آهن و همکاران نیز در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که هشت هفته مکمل‌یاری رزوراترول پروفایل لیپیدی خون را تحت تأثیر قرار می‌دهد و از اختلالات لیپیدی جلوگیری می‌کند (۱۲).

به نظر می‌رسد مکانیسم پیشنهادی برای اثر کاهنده رزوراترول روی چربی و کلسترول خون، از طریق مداخله رزوراترول در مسیر سیگنالینگ PPAR ها (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) باشد. فعال‌سازی PPAR α در کبد توسط رزوراترول، منجر به افزایش بتا اکسیداسیون اسید چرب و کاهش سنتز تری گلیسیریدها و VLDL-C می‌گردد (۲۹). همچنین این کاهش در تری گلیسیرید می‌تواند به دلیل کاهش بیان ژن‌های آپولیپوپروتئین CIII و لیپوپروتئین لیپاز کبدی باشد. علاوه بر این، فعال‌سازی PPAR α باعث القا بیان ژن‌های آپولیپوپروتئین AI و AII می‌گردد که در انسان منجر به افزایش HDL-C پلاسما می‌شود. آگونیست‌های PPAR α نیز در کاهش آتروسکلروز کودکی مؤثر شناخته شده است (۲۹).

مکانیسم احتمالی دیگری برای این کاهش می‌تواند به دلیل دخالت رزوراترول در مسیرهای متابولیسم انرژی باشد. یکی از آنزیم‌های تنظیمی مسیرهای متابولیک AMPK است که در

References:

1. Gutterman DD. *Silent myocardial ischemia*. Circulation j 2009; 73(5): 785-97.
2. Hatmi Z, Tahvildari S, Motlag AG, Kashani AS. *Prevalence of coronary artery disease risk factors in Iran: a population based survey*. BMC Cardiovascular Disorders 2007; 7(1): 32.
3. Sittiwicheanwong R, Ariyapitipun T, Gulsatitporn S, Nopponpunth V, Abeywardena M, et al. *Alterations of atherogenic low-density lipoproteins and serum fatty acids after 12 week moderate exercise training in sedentary Thai women*. Asia Pacific j clinical nutrition 2007; 16(4): 602-8.
4. Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF. *Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning*. Pharmacological Reviews 2007; 59|: 418-58.

5. Powers SK, Sollanek KJ, Wiggs MP, Demirel HA, Smuder AJ. *Exercise-induced improvements in myocardial antioxidant capacity: the antioxidant players and cardioprotection*. Free radical res 2014; 48(1): 43-51.
6. Calvert JW, Condit ME, Aragón JP, Nicholson CK, Moody BF, Hood RL, et al. *Exercise protects against myocardial ischemia–reperfusion injury via stimulation of β 3-adrenergic receptors and increased nitric oxide signaling: role of nitrite and nitrosothiols*. Circulation res 2011; 108(12): 1448-58.
7. Hull S, Vanoli E, Adamson PB, Verrier RL, Foreman RD, Schwartz PJ. *Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia*. Circulation 1994; 89(2): 548-52.
8. Shephard RJ, Balady GJ. *Exercise as cardiovascular therapy*. Circulation 1999; 99(7): 963-72.
9. Cohen MV, Downey JM. *Ischemic preconditioning: description, mechanism, and significance*. Heart physiology and pathophysiology, 4th edn. Academic Press, San Diego 2001; 867-85.
10. Das S, Alagappan VK, Bagchi D, Sharma HS, Maulik N, Das DK. *Coordinated induction of iNOS–VEGF–KDR–eNOS after resveratrol consumption: A potential mechanism for resveratrol preconditioning of the heart*. Vascular pharmacology 2005; 42: 281-89.
11. Nounou HA, Deif MM, & Shalaby MA. *Effect of flaxseed supplementation and exercise training on lipid profile, oxidative stress and inflammation in rats with myocardial ischemia*. Lipids Health Dis 2012; 11(1): 129.
12. Ahn J, Cho I, Kim S, Kwon D, Ha T. *Dietary resveratrol alters lipid metabolism-related gene expression of mice on an atherogenic diet*. J hepatology 2008; 49: 1019-28.
13. Afshin S, Mohammadi M, Vatankhah A, Alvandian E, Badalzadeh R, Mohaddes G , et al. *Effect of Treadmill Exercise and Diosgenin on Biochemical Alterations in Isoproterenol-Induced Myocardial Infarction in Rats*. Pharmaceutical Sci 2009; 15(1): 23- 30. [persian]
14. Hashemian M, Shabestari M, Jabari AF, Azizi H, *The role of glucose-insulin-potassium therapy in the treatment of acute myocardial infarction: A review article*. Journal of Sabzevar University of Medical Sciences 2012; 65: 206-16. [persian]
15. Dolinsky VW, Rogan KJ, Sung MM, Zordoky BN, Haykowsky MJ, Young ME & et al. *Both aerobic exercise and resveratrol supplementation attenuate doxorubicin-induced cardiac injury in mice*. American J Physiology-Endocrinology and Metabolism 2013; 305(2): 243-53.
16. Lippincott Williams & Wilkins, *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Medicine; 2013.
17. Lobo Filho HG, Ferreira NL, Sousa RBd, Carvalho ERd, Lobo PLD, Lobo Filho JG. *Experimental model of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats*. Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular 2011; 26: 469-76.
18. Friedewald Wt, Levy Ri & Fredrickson Ds. *Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge*. Clinical chemistry 1972; 18: 499-502.

19. Zaafan Ma, Zaki Hf, El-Brairy Ai, Kenawy Sa. *Protective effects of atorvastatin and quercetin on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats*. Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University 2013; 51: 35-41.
 20. Tome-Carneiro J, González M, Larrosa M, Yáñez-Gascón Mj, García-Almagro Fj, Ruiz-Ros Ja, et al. *Grape resveratrol increases serum adiponectin and downregulates inflammatory genes in peripheral blood mononuclear cells: a triple-blind, placebo-controlled, one-year clinical trial in patients with stable coronary artery disease*. Cardiovascular Drugs and Therapy 2013; 27: 37-48.
 21. El-Mowafy A, El-Mesery M, Salem H, Al-Gayyar M & Darweish M. *Prominent chemopreventive and chemoenhancing effects for resveratrol: unraveling molecular targets and the role of C-reactive protein*. Chemotherapy 2010; 56: 60-65.
 22. Timmers S, Konings E, Bilet L, Houtkooper Rh, Van De Weijer T, Goossens Gh, et al. *Calorie restriction-like effects of 30 days of resveratrol supplementation on energy metabolism and metabolic profile in obese humans*. Cell metabolism 2011; 14, 612-22.
 23. Bo S, Ciccone G, Castiglione A, Gambino R, De Michieli F, Villosi P, et al. *Anti-inflammatory and antioxidant effects of resveratrol in healthy smokers a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial*. Current medicinal chemistry 2013; 20: 1323-31.
 24. JIANG WJ. *Sirtuins: novel targets for metabolic disease in drug development*. Biochemical and biophysical res communications 2008; 373: 341-44.
 25. Csiszar A, Labinsky N, Podlutzky A, Kaminski Pm, Wolin Ms, Zhang C , et al. *Vasoprotective effects of resveratrol and SIRT1: attenuation of cigarette smoke-induced oxidative stress and proinflammatory phenotypic alterations*. American J Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2008; 294: 2721-35.
 26. Ungvari Z, Orosz Z, Rivera A, Labinsky N, Xiangmin Z, Olson S & Et Al. *Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance*. American J Physiology-Heart and Circulatory Physiology 2007; 292: 2417-24.
 27. Miller Nj, Rice-Evans C ,Davies Mj, Gopinathan V & Milner A. *A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates*. Clinical sci 1993; 84: 407-8.
 28. Paritha I. & Shyamala D. *Effect of alpha-tocopherol on isoproterenol-induced changes in lipid and lipoprotein profile in rats*. Indian journal of pharmacology 1997; 29: 399.
 29. Fruchart Jc, Staels B & Duriez P. *PPAR-alpha in lipid and lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis*. Atherosclerosis, Hypertension and Diabetes 2011; 8: 3-16.
- Brownsey Rw, Boone An, Elliott Je, Kulpa Je, Lee Wm. *Regulation of acetyl-CoA carboxylase*. Biochem Soc Trans 2006; 34(2): 223-7.

Effect of resveratrol and aerobic exercise on some cardiovascular risk factors in rats with acute myocardial infarction

Bahram Jamali Qarakanlou¹, Abbas Ebrahimi Kalan², Asghar Tofighi^{*3}

¹ Department of Physical Education, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

² Department of Neurosciences, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³ Department of Exercise Physiology and Corrective Movement, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

Received: 17 Jan 2017

Accepted: 27 Jul 2017

Abstract

Introduction: Coronary heart disease is the most common cause of myocardial ischemia. The present study was aimed to evaluate the effect of resveratrol and aerobic exercise together and singularly on some cardiovascular risk factors in rat model of acute heart failure due to isoproterenol application.

Materials and Methods: In this experimental study, 46 male Wistar rats were divided into five groups randomly as follows: the healthy control (CON), isoproterenol induced myocardial infarction without implementation (ISO), resveratrol treated rats (ISO+RES), exercise treated rats (ISO+EXE) and combination of resveratrol and exercise groups (ISO+RES+EXE). Rats in the resveratrol groups received daily dose of 25 mg/kg/bw of resveratrol and exercise groups ran 1 h/d and 8 weeks on treadmill. Subsequently, all animals received subcutaneous isoproterenol on two consecutive days at the end of experiment. Then, animals anesthetized and blood samples were collected for analysis.

Results: The results showed that pretreatment with a combination of resveratrol and aerobic exercise led to a significant reduction in troponin-I in the animals. Also, exercise training, resveratrol and combinations of them were prevented the increasing CRP indices, but there was not significant effect in these groups ($P > 0.05$). Pretreatment with exercise training as well as combination of resveratrol and exercise training caused a significant decrease serum cholesterol and triglyceride levels were compared to the isoproterenol group ($P \leq 0.001$). Pretreatment with resveratrol, exercise training and a combination of both significantly increased in HDL-C and pretreatment only in mixed group led to significant decrease in LDL-C compared to the isoproterenol group ($P = 0.001$).

Conclusion: Regular exercise and resveratrol supplementation is likely to be effective on cardiovascular risk factors and the combination of the two variables in the prevention of inflammation and will have a significant role in heart damage caused by myocardial infarction.

Key words: Resveratrol, Aerobic exercise, Lipid profile, Troponin-I, Acute myocardial infarction

This paper should be cited as:

Jamali Qarakanlou B, Ebrahimi Kalan A, Tofighi A. **Effect of resveratrol and aerobic exercise on some cardiovascular risk factors in rats with acute myocardial infarction.** J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2017; 25(6): 501-11.

*Corresponding author: Tel: 09144467079, email: a.tofighi@urmia.ac.ir