مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی و دو، شماره هشت، آبان ۱۴۰۳
تاریخ دریافت:۱۴۰۳/۰۴/۰۴
تاریخ پذیرش:۱۴۰۳/۰۶/۱۷

تاثیر تمرین تناوبی با شدت متوسط بر بیان ژن‌های مرتبط با نکروپتوز بافت قلب موش‌های نر مدل سکته قلبی

نگار رستمی[۱]، رقیه افرونده*[۱]، فرناز سیفی اسگ شهر[۱]، آمنه پوررحیم قورقچی[۱]

مقاله پژوهشی

مقدمه: آسیب ایسکمی - خونرسانی مجدد میوکارد مجموعه‌ای از پاتو مکانیسم‌های سلولی و مولکولی است که منجر به مرگ کاردیومیوسیت‌های زنده و به خطر افتادن عملکرد قلب می‌شود. هدف از مطالعه حاضر تعیین تاثیر تمرین تناوبی با شدت متوسط بر بیان ژن‌های RIPK-1، RIPK-3 و MLKL قلبی موش‌های نر مدل سکته قلبی بود.

روش بررسی: در مطالعه تجربی حاضر ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۱۶ هفته‌ای با وزن ۲۲۰ تا ۲۸۰ گرم به‌طور تصادفی به سه گروه کنترل (سالم)، انفارکتوس میوکارد (MI) و تمرین تناوبی با شدت متوسط تقسیم شدند. انفارکتوس میوکارد توسط مداخله مستقیم با انسداد در شریان نزولی قدامی چپ (LAD) به مدت ۳۰ دقیقه انجام شد. پروتکل تناوبی با شدت متوسط ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل، هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۶۵ -۷۰ درصد VO2max و ۲ دقیقه بازیافت فعال با شدت ۵۰ —۶۰ درصد VO2max، سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته انجام شد. به منظور بررسی بیان ژن متغیرهای تحقیق از روش qRT-PCR استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۶ و روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $p <$ ۰/۰۵ مقایسه شدند.

نتایج: بیان ژن‌های RIPK-1، RIPK-3 و MLKL قلبی در گروه MI نسبت به گروه کنترل بیشتر بودند؛ با این‌حال، تمرین تناوبی با شدت متوسط در مقایسه با گروه MI موجب کاهش بیان ژن‌های RIPK-1، RIPK-3 و MLKL شد (به ترتیب با p=۰/۰۰۱ و p=۰/۰۰۶).

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق نشان داد انفارکتوس میوکارد با فعال شدن مسیر مرگ سلولی نکروپتوز همراه است، هم‌چنین، تمرین تناوبی با شدت متوسط در کاهش بیان ژن‌های نکروپتوز (RIPK1، RIPK3، MLKL) تاثیر دارد. بااینحال، به دلیل کمبود شواهد و محدودیت‌های تحقیق، همچنان نیازمند بررسی‌های بیشتر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس میوکاردی، تمرین تناوبی، نکروپتوز قلبی

ارجاع: رستمی نگار، افرونده رقیه، سیفی اسگ شهر فرناز، پوررحیم قورقچی آمنه. **تاثیر تمرین تناوبی با شدت متوسط بر بیان ژن‌های مرتبط با نکروپتوز بافت قلب موش‌های نر مدل سکته قلبی**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۳؛ ۳۲ (۸): ۸۶-۸۱۷۳.

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۴۱۵۳۲۱۳۶، پست الکترونیکی: afroundeh@gmail.com، صندوق پستی : ۱۳۱۳۱-۵۶۱۹۹

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

مقدمه

آسیب ایسکمی - خونرسانی مجدد میوکارد (Ischemia Reperfusion) (I/R) مجموعه‌ای از پاتومکانیسم‌های سلولی و مولکولی است که منجر به مرگ کاردیومیوسیت‌های زنده و به خطر افتادن عملکرد قلب می‌شود (۱,۲). مرگ سلولی در پاتوژنز اشکال متعدد بیماری‌های قلبی مانند انفارکتوس میوکارد (myocardial infarction) (MI)، آسیب ایسکمی/ خونرسانی مجدد (I/R)، بیماری قلبی مادرزادی و نارسایی قلبی با علل مختلف نقش دارد (۶-۳). مرگ کاردیومیوسیت رویداد اصلی در طول MI است که باعث آسیب حاد ایسکمیک و بازسازی نامطلوب می‌شود (۳). از سویی، به عنوان سلول‌های تمایز یافته نهایی، کاردیومیوسیت‌ها توانایی بسیار محدودی برای بازسازی دارند. مرگ بیش از حد کاردیو میوسیت‌های ناشی از آسیب ایسکمی - خونرسانی مجدد و اثرات پاتولوژیک آن منجر به انواع بیماری‌های قلبی عروقی بویژه MI و مرگ ناگهانی قلبی می‌شود (۶). بیماری ایسکمیک قلب (Ischemic Heart Disease) (IHD) علت اصلی مرگ و میر و ناتوانی در سراسر جهان به شمار می‌رود (۷,۸). بهترین راه برای جلوگیری از آسیب ایسکمیک میوکارد، بازگرداندن جریان خون میوکارد، یعنی خونرسانی مجدد است. با این حال، خونرسانی مجدد باعث آسیب بیشتر به قلب می‌شود که به آن آسیب ایسکمی/پرفیوژن مجدد میوکارد (MI/R) می‌گویند. بنابراین، شفاف‌سازی مسیر مرگ سلولی نکروپتوز ناشی از MI و تعیین راهکارهای مداخله‌ای برای پیشگیری و درمان IHD از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است (۷). در این راستا، هرچند آپوپتوز، به‌طور سنتی و در گذشته، به عنوان تنها مسیر به شدت فعال مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده و خودسازمان یافته بوده و توسط مهارکننده‌های و کاسپازهای مختلف برای محدود کردن اندازه انفارکتوس هدف اغلب مطالعات در نظر گرفته می‌شد (۹)؛ با این‌حال، به دلیل پیشرفت در تکنیک‌های آزمایشگاهی برای شناسایی و اندازه‌گیری دقیق آپوپتوز (۱۰,۱۱)، سهم آپوپتوز در میزان اندازه انفارکتوس هم‌چنین پاتوژنز بیماری ایسکمیک قلب و نارسایی قلبی زیر سوال رفته است (۹). در واقع، بسیاری از مطالعات مربوط به آسیب ایسکمیک حاد یا مزمن قلب، تنها نقش جزئی آپوپتوز را در چنین آسیبی نشان داده‌اند (۱۴-۱۲). از سویی، سطح نکروز در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی ایسکمیک یا کاردیومیوپاتی اتساع ایدیوپاتیک هفت برابر بیشتر از آپوپتوز گزارش شده است (۱۳). هم‌چنین، لازم به ذکر است که اکثر تحقیقات در زمینه آپوپتوز میوکارد، بروز آپوپتوز در میوسیت‌ها را نادیده گرفته است (۱۴). از سویی، گزارش شده است آپوپتوز در غیر میوسیت‌ها (غیر میوسیت‌های قلبی مانند فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های ایمنی) حدود ۸ تا ۹ برابر بیشتر از میوسیت‌های قلبی است (۱۵). در واقع، نکروز در ابتدا به عنوان یک فرآیند تنظیم نشده در نظر گرفته می‌شد (۱۵). در واقع، نکروز در ابتدا به عنوان یک فرآیند تنظیم نشده در نظر گرفته می‌شد. با این‌حال، مطالعات نشان داد فاکتور نکروز دهنده‌ی تومور آلفا (TNF-α) می‌تواند باعث نوعی مرگ سلولی با ویژگی‌های مورفولوژیکی نکروز شود (۷). در این راستا، نکروپتوز یک نوع مرگ التهابی سلولی است که از طریق پاره کردن سلول‌های مرده و آزاد کردن اجزای درون سلولی در اثر ایمنی ذاتی روی می‌دهد (۱۶). پروتئین تعامل گیرنده (Receptor-interacting protein) (RIP) خانواده‌ای از سرین/ترئونین کینازها هستند که نقش‌های عملکردی متنوعی را در سیگنال‌دهی سلولی در طول عفونت، التهاب، آسیب DNA و پاسخ به محرک‌های خارج سلولی ایفا می‌کنند. مکانیسم حیاتی نکروپتوز مربوط به فعال شدن (از جمله یوبی کوئیتیناسیون و فسفوریلاسیون) *RIP1*، *RIP3* و *MLKL* (Mixed Lineage Kinase Domain-Like Protein) است (۱۷). شروع نکروپتوز ناشی از فاکتور نکروز تومور(TNF) گزارش شده است. در واقع، ترکیب TNF-α با گیرنده‌ی ۱ TNF (TNFR1) روی غشای سلولی مسیرهای سیگنال دهی مختلف، از جمله فاکتور هسته ای کاپا B (NF-κB)، آپوپتوز مستقل از *RIP1* (RIP1-indipendent apoptosis) (RIA)، آپوپتوز وابسته به *RIP1* (RDA) و نکروپتوز را تحریک می‌کند. با کشف نکروپتوز (۱۸)، مشخص شد هنگام مهار آپوپتوز (به عنوان مثال، مهار کاسپاز ۸) گیرنده مرگ هنوز هم

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

CC BY-NC 4.0

می‌تواند مرگ سلولی با ویژگی‌های مورفولوژیکی نکروز در برخی از انواع سلول را به همراه داشته باشد، که از وجود مرگ برنامه ریزی شده سلولی پشتیبانی و مکانیسم جدیدی برای مداخله مرگ سلولی ارائه می‌دهد (۹). به عنوان یک مدل مرگ سلولی مستقل از کاسپاز به واسطه گیرنده مرگ، نکروپتوز تئوری مکانیسم مرگ سلولی را تکمیل کرده است. در همین حال، مهارکننده‌های نکروپتوز اثرات پیشگیرانه و درمانی قابل‌توجهی در انواع مدل‌های آسیب استرس نشان دادند، که نشان می‌دهد مسدود کردن نکروپتوز ممکن است به یک استراتژی جدید برای پیشگیری و درمان آسیب‌های ناشی از استرس تبدیل شود. نکروپتوز نقش مهمی در بیماری ایسکمیک قلب (IHD) دارد. گزارش شده است که مهار *RIP3* یا*RIP1* می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی آسیب ایسکمی/پرفیوژن مجدد میوکارد (MI/R) را بهبود بخشد، که نشان می‌دهد مهار نکروپتوز یک راهکار محافظتی قلبی موثر در برابر I/R به شمار می‌رود (۱۹). از سویی، گزارش شده است مکانیسم‌های مولکولی و مسیرهای نکروپتوز در ایسکمی قلب فعال می‌شوند (۲۰,۲۱). هم‌چنین، واسطه‌های کلیدی نکروپتوز، از جمله RIPK1، *RIPK3*، و *MLKL*، و هم‌چنین اشکال فسفریله آنها، در قلب افراد با نارسایی قلبی در مقایسه با افراد سالم افزایش دارند (۲۲). در مقابل، کاسپاز ۸ به‌طور قابل‌توجهی در نارسایی قلبی کاهش می‌یابد که ممکن است القای نکروپتوز را تسهیل کند. در مقابل، کاسپاز ۸ به طور قابل‌توجهی در نارسایی قلبی‌کاهش می‌یابد که ممکن است القای نکروپتوز را تسهیل‌کند (۲۲). تنظیم افزایشی مشابهی از پروتئین‌های نکروپتوز نیز در موش‌هایی که تحت فشار طولانی‌مدت با انقباض عرضی آئورت (Transverse aortic constriction) (TAC) قرار داشتند، مشاهده شد (۲۳). هم‌چنین،گزارش شده است بعد از ۳۰ دقیقه ایسکمی و به دنبال آن یک دوره خون‌رسانی مجدد ۱۰ دقیقه‌ای حاد، با وجود اختلال عملکرد قلبی در قلب موش‌های صحرایی ویستار، هیچ تغییری در بیان پروتئین‌های اصلی شاخص‌های نکروپتوز (*pThr231/Ser232-RIP3*، *MLKL*) مشاهده نشد. با این‌حال، مسیرهای غیر متعارف نکروپتوز شامل پروتئین کیناز II وابسته به Ca2+/calmodulin، منافذ انتقال نفوذپذیری میتوکندری (CaMKII–mPTP) یا پروتئین ۱ وابسته به دینامین مرتبط با فسفوگلیسرات موتاز ۵ (PGAM5-Drp1) تحت تأثیر اختلالات خونرسانی مجدد کوتاه قرار گرفتند. در مقابل، قلب‌هایی که در معرض ایسکمی ۳۰ دقیقه‌ای و به دنبال آن یک دوره خونرسانی مجدد طولانی‌مدت ۴۰ دقیقه قرار گرفتند، پارامترهای همودینامیک تشدید شد و با افزایش سطوح *RIP3*، *pSer229-RIP3* و *MLKL* همراه بود. علاوه بر این، این دوره خونرسانی مجدد طولانی موجب انتقال *MLKL* به غشای پلاسما شد، که نشان دهنده اجرای نکروپتوز می‌باشد (۲۴). بنابراین، درک اینکه روش مرگ سلولی نکروپتوز زمینه‌ساز از دست دادن کاردیومیوست‌های مرتبط با MI است، برای ابداع مداخلات دارویی و ورزشی مؤثر از اهمیت بالایی برخوردار است. از سوی دیگر، ارتباط نکروپتوز کاردیومیوسیت‌ها، یکی از انواع عمده مرگ سلولی، در MI به‌خوبی روشن نیست. هم‌چنین، ارتباط آسیب‌شناسی نکروپتوز و مکانیسم‌های دقیق اجرای نکروپتوز در بروز سکته قلبی به دلیل عدم وجود تعریف مناسب و یا نشانگر بیوشیمیایی مناسب نادیده گرفته شده است. از سویی، نقش شاخص‌های نکروپتوز (*RIP3*، *RIP1* و *MLKL*) در تغییر ساختار قلب در کل مبهم است و به‌ویژه در شرایط پاتولوژیک مانند تغییرات ناشی از عوامل مختلفی چون انفارکتوس میوکارد بر تغییرات ساختار و مرگ سلولی ناشی از نکروپتوز کاردیومیوسیت‌ها هنوز باید تحقیقات خیلی بیشتری انجام شود. هم‌چنین، هیچ مدرک تجربی روشنی در مورد نقش نکروپتوز در سکته قلبی گزارش نشده است. در این راستا، تمرینات ورزشی به عنوان جزیی از برنامه بازتوانی بیماران انفارکتوس قلبی و بخش مهمی در حفظ سلامت قلب و عروق در نظر گرفته می‌شود (۲۵) و در طول یک دهه اخیر مطالعات فراوانی مزایای تمرینات ورزشی را در بیماران با نارسایی احتقانی قلب را مورد مطالعه قرار داده‌اند (۲۶). در بسیاری از مطالعات بالینی، تمرینات ورزشی یک مداخله موثر برای پیشگیری اولیه و ثانویه بیماری‌های قلبی

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

عروقی گزارش شده است در این راستا، تمرینات ورزشی به عنوان جزیی از برنامه بازتوانی بیماران انفارکتوس قلبی و بخش مهمی در حفظ سلامت قلب و عروق در نظر گرفته می‌شود (۲۵) و در طول یک دهه اخیر مطالعات فراوانی مزایای تمرینات ورزشی را در بیماران با نارسایی احتقانی قلب را مورد مطالعه قرار داده‌اند (۲۶). در بسیاری از مطالعات بالینی، تمرینات ورزشی یک مداخله موثر برای پیشگیری اولیه و ثانویه بیماری‌های قلبی عروقی گزارش شده است (۲۷,۲۸). کای و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان دادند در مراحل اولیه MI، ورزش با شدت متوسط بهترین انتخاب بیماران برای بهبود اختلالات ناشی از MI می‌باشد (۲۹). هم‌چنین، مودولت و همکاران در سال ۲۰۱۲ گزارش کردند در بیماران MI، تمرینات تناوبی هوازی، حداکثر جذب اکسیژن را بیش از تمرینات ورزشی معمولی افزایش می‌دهد (۳۰). در این راستا، فو و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان دادند سه هفته تمرین شنا ۶۰ دقیقه در روز پروتئین‌های سیگنالینگ نکروپتوز (*RIP1*، *RIP3*، *MLKL* و پروتئین کیناز II وابسته به کلسیم/کالمودولین یا اشکال فسفریله آن‌ها) را کاهش داد (۳۱). نتایج جهانی و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان داد القای دیابت نوع ۲ سبب افزایش مرگ سلولی آپوپتوتیک و نکروپتوتیک بافت قلب می‌گردد. در حالی‌که، هر دو نوع تمرین هوازی تداومی و تناوبی شدید موجب تعدیل مرگ سلولی آپوپتوتیک می‌شود. اما تاثیر تمرین تناوبی از تمرین تداومی بیشتر بود. هم‌چنین، فقط تمرین تناوبی بر مرگ نکروپتوزیس بافت قلب تاثیر کاهشی معنی‌داری داشت (۳۲). در مجموع، تمرینات تناوبی با شدت متوسط به دلیل تعادل بین شدت تمرین و زمان استراحت، برای پیشگیری و مدیریت بیماری‌های قلبی عروقی به عنوان یک روش مؤثر توصیه می‌شوند. این نوع تمرینات می‌توانند به‌ویژه برای افرادی که مشکلات قلبی دارند و نمی‌توانند تمرینات شدید انجام دهند، انتخاب مناسبی باشند (۳۳). به طور کلی، تعداد پژوهش‌های انجام شده در مورد تاثیر تمرین هوازی بر شاخص‌های نکروپتوز (*RIP1*، *RIP3*، *MLKL*) برای دستیابی به یک نتیجه‌گیری قطعی بسیار اندک است. با این وجود، همین تعداد پژوهش‌های کم نیز نشان می‌دهد احتمالاً فعالیت بدنی بر بیان شاخص‌های نکروپتوز اثر می‌گذارد و دستکاری ناشی از ورزش در این شاخص‌های نکروپتوز با ایجاد سازگاری‌های ناشی از فعالیت بدنی و تمرینات ورزشی احتمالاً در پیشگیری و بازتوانی آسیب قلبی موثر باشد (۳۴)، ولی هنوز در این زمینه نیاز به تحقیقات بیشتر باقی است. در حال حاضر، مطالعات تجربی بسیار محدودی با هدف درک عمیق‌تر مکانیسم‌های سلولی و مولکولی زیربنایی نکروپتوز و مداخله‌ی ورزشی در بافت قلب بیماران MI وجود دارد. برای پر کردن برخی از شکاف‌های موجود در دانش فعلی، و با مرور ادبیات تحقیقی موجود مشاهده می‌شود که تاکنون به طور مستقیم در هیچ مطالعه‌ای تاثیر تمرین تناوبی با شدت متوسط بر شاخصهای نکروپتوز کاردیومیوسیت‌های قلبی در شرایط پس از بروز سکته قلبی بررسی نشده است؛ بنابراین هدف تحقیق حاضر تعیین تاثیر تمرین تناوبی با شدت متوسط بر بیان ژن‌های *RIPK-1*، *TNFR1* و *MLKL* قلبی موش‌های نر مدل سکته قلبی می‌باشد.

روش بررسی

پروهش حاضر از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون با یک گروه کنترل و دو گروه آزمایش بود که به شیوه آزمایشگاهی انجام شد. در این تحقیق ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۱۶ هفته‌ای با وزن ۲۲۰ تا ۲۸۰ گرم که به تعداد سه سر موش در هر قفس با دسترسی آزاد به آب و غذا و طبق چرخهٔ ۱۲ ساعت خواب و بیداری در حیوان‌خانهٔ نگهداری می‌شدند؛ پس از یک هفته آشنایی و سازگاری با محیط جدید، به طور تصادفی به سه گروه: کنترل، MI و تمرین+MI با تعداد برابر در هر گروه (۱۰ سر) تقسیم شدند. در ادامه، برای ایجاد MI در ۲۰ سر رت (شامل گروه‌های MI و تمرین+MI) از روش مداخله مستقیم استفاده شد. در این روش شریان کرونری نزولی سمت چپ (left-anterior descending-coronary-artery) (LAD) رت‌ها توسط نخ بخیه سیلک ۰/۶ مسدود شد (۳۵). بدین منظور، (۳۵). رت‌ها ابتدا به مدت یک هفته در

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

مرکز تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی تهران در محیط آزمایشگاه قرار گرفتند. سپس رت‌ها توسط داروی کتامین (۱۵۰ mg/kg) و زایلازین (۱۵ mg/kg) بی‌هوش شده و موهای قفسه سینه آنها به‌طور کامل اصلاح و در زیر دستگاه تهویه مصنوعی اینتوبه گردیدند (۳۵). توراکوتومی و پریکاردیوتومی در سمت چپ در فضای بین دنده‌ای سه تا چهار برای نمایان شدن قلب انجام شد. در ادامه از سمت چپ قفسه سینه آن‌ها به میزان ۴ الی ۵ سانتی متر توسط تیغ بیستوری و سایر ابزار جراحی برشی افقی انجام گرفت تا پس از کنارزدن قفسه سینه عضله قلب به صورت کامل قابل رویت باشد. در این مرحله LAD کاملاً آشکار می‌شد و سپس توسط نخ بخیه پلی‌پروپیلن در ناحیه ۲ میلی‌متر پایین‌تر از منشاء LAD به‌طور کامل مسدود گردید. ایسکمی میوکارد با بستن LAD به مدت ۳۰ دقیقه و به دنبال آن ۱۸۰ دقیقه خونرسانی مجدد انجام شد (۳۶). پس‌از انسداد LAD به ترتیب قفسه سینه، عضلات و پوست بخیه شدند. رت جراحی‌شده زیر دستگاه تنفس مصنوعی باقی ماند تا به‌صورت طبیعی به هوش آمده و شروع به تنفس کند (۳۷). در نهایت رت‌ها در قفسه مجزا قرار گرفتند. از گوشهٔ چشم گروه‌های کنترل، MI و تمرین+MI نمونهٔ خونی اخذ شد (۳۸) و تأیید بروز سکته از طریق مقایسهٔ بین‌گروهی سطوح تروپونین و همچنین فعالیت آنزیم‌های کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز قلبی گردش خون به روش الایزا انجام گرفت (۳۶,۳۹). لازم به‌ذکر است تمام جراحی‌ها توسط متخصص دامپزشکی در مرکز تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی تهران انجام شد.

پروتکل تمرین تناوبی با شدت متوسط: پروتکل تمرین شامل: ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل، هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۷۰ -۶۵ درصد $v\ VO_{2max}$ و ۲ دقیقه بازیافت فعال با شدت ۶۰ —۵۰ درصد VO_{2max}، سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته بود (۴۰). رت‌ها قبل شروع مرحله اصلی تمرین، به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه گرم کردند. سرعت دویدن به‌تدریج به میزان ۰/۰۲ متر درثانیه در هر هفته افزایش یافت و شیب تردمیل در کل دوره تمرینی صفر درجه بود (۴۰). ابتدا آزمون ظرفیت ورزشی برای برآورد VO_{2max} انجام شد. بدین‌منظور، هر موش صحرایی ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و شیب ۱۰ درجه مرحله گرم کردن را سپری کرد. سپس آزمون فزاینده ورزشی آغاز شد که در آن شیب نوارگردان ثابت و ۲۵ درجه بود و هر دو دقیقه، سرعت نوارگردان ۰/۰۳ متر بر ثانیه (حدود ۲-۱/۸ متر بر دقیقه) افزایش یافت تا زمانی که موش صحرایی قادر به ادامه فعالیت ورزشی نباشد (ملاک ۳ بار افتادن روی شوک یا خروج از نوار نوارگردان بود). سرعت رسیدن به واماندگی عنوان سرعت $v\ VO_{2max}$ ثبت شد (۴۱).

سنجش بیان ژن با استفاده از روش qRT-PCR: پس از پایان مداخله، رت‌ها تشریح شدند. برای تشریح ابتدا رت‌ها با کتامین (۱۵۰ mg/kg) و زایلازین (۱۵mg/kg) بی‌هوش شدند و سپس به پشت روی تخته تشریح خوابانده و دست و پاها کشیده و به حالت صلیبی بسته شد و در نهایت پس از شکافتن و کنارزدن بافت‌های سطحی، عضله قلب خارج شد. برای استخراج RNA از بافت قلب، 200 لاندا کیازول به نمونه‌ها اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۸۰- انکوبه شد و به منظور لیزشدن نمونه‌ها میزان ۱۰۰ لاندا کلروفرم به مدت یک دقیقه به آن‌ها اضافه شد. محلول حاصل، با دور ۱۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. مایع شفاف قسمت بالایی لوله که حاوی RNA بود، به آرامی برداشته شده و در یک میکروتیوب DEPC قرار داده شد. یک سیسی ایزوپروپانول بر روی RNA ریخته شد و به مدت یک دقیقه به هم زده شد. نمونه‌ها در سانتریفیوژ با دور ۱۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شد. سپس مایع رویی دور ریخته شد و روی رسوب آن یک سیسی الکل ۷۰ درصد اضافه شد. پس از Vortex کردن، مخلوط به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۷۵۰۰ سانتریفیوژ شده و پس از تخلیهٔ مایع رویی، پلاک درون میکروتیوب خشک شد. ۲۰ لاندا آب مقطر ۶۰ درجه روی پلاک ریخته شد و پنج دقیقه روی صفحهٔ ۶۰ درجه قرار گرفت. پس از استخراج RNA، مراحل ساخت cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده (Fermentas, USA) انجام گرفت و سپس cDNA سنتزشده

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]
[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

جهت انجام واکنش رونویسی معکوس استفاده شد. درجهٔ خلوص RNA به کمک دستگاه NonoDrop و با روش اسپکتروفتومتری در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر تعیین شد که در بازهٔ 765-500 ng/µL بوده است. پرایمرها از بانک ژنی NCBI (توسط شرکت ماکروژن) طراحی شد. از ژن (GAPDH) به عنوان کنترل استفاده شد. بیان ژن‌ها به وسیلهٔ روش $2^{-CT\Delta\Delta}$ تعیین شد (۴۲).

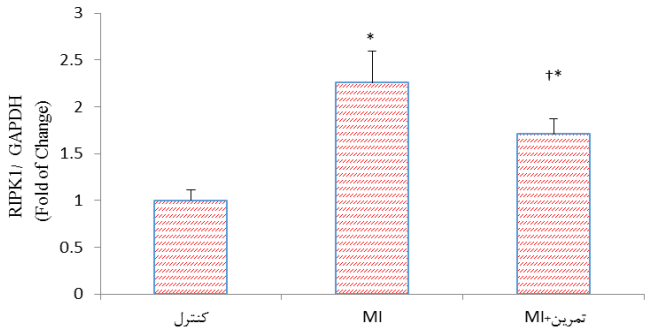
تجزیه و تحلیل آماری

برای بررسی نرمال بودن توزیع داده ها از آزمون شاپیروویلک و برای بررسی همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. برای مقایسه گروه‌های تحقیق از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه با آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل با استفاده از نرم‌افزار SPSS version 16 و در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شد.

نتایج

نتایج تحلیل واریانس یکراهه در مورد مقایسه بین گروهی حاکی از وجود تفاوت معنادار بین‌گروهی در تمام متغیرها شامل بیان ژن‌های *RIPK1* (F=۲۶/۸ ،p=۰/۰۰۱)، *RIPK3* (F=۷۷/۵۲ ،p=۰/۰۰۱) و *MLKL* (F=۷۶/۴۱ ،p=۰/۰۰۱) بود.

نتیجه آزمون تعقیبی توکی برای متغیر *RIPK1* نشان داد که میزان بیان این ژن در گروه MI بطور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل سالم هست (p=۰/۰۰۱). میزان بیان ژن در گروه تمرین+MI به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه MI کاهش یافته است (p=۰/۰۴۶) ولی همچنان بطور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل سالم هست (p=۰/۰۰۱). این نتایج در شکل ۱ قابل مشاهده است. همانطور که در شکل ۲ نشان داده شده است میزان بیان ژن *RIPK3* نیز در گروه MI بطور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (p=۰/۰۰۱). هرچند با انجام تمرین تناوبی با شدت متوسط (درگروه تمرین+MI) میزان بیان این ژن در مقایسه با گروه MI به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است (p=۰/۰۶۶)، اما هنوز در مقایسه با گروه کنترل سالم بطور معنی‌داری بالاتر است (p=۰/۰۰۱). نتایج نشان داد که بیان ژن *MLKL* نیز در گروه MI در مقایسه با گروه کنترل سالم بطور معنی‌داری بالاتر است (p=۰/۰۰۱). در بین میزان بیان ژن *MLKL* در دو گروه تمرین+MI و MI تفاوت معنی‌داری وجود داشت (p=۰/۰۰۱) و مقدار آن در گروه تمرین+MI کاهش یافته بود (شکل ۳).



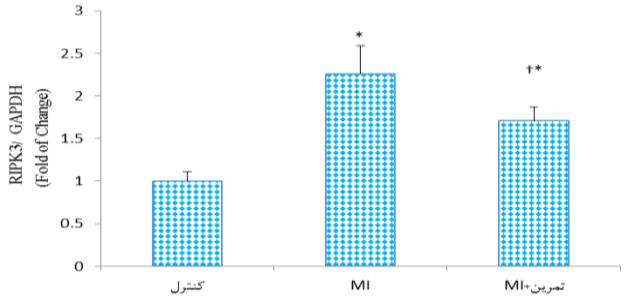
شکل ۱: مقایسه بیان ژن *RIPK1* قلبی موش‌های صحرایی پس از مداخله

*: نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل ؛ †: نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروهMI

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]

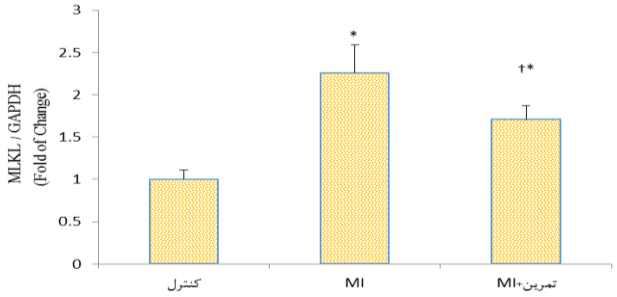
[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

CC BY-NC 4.0



شکل ۲: مقایسه بیان ژن *RIPK3* قلبی موش‌های صحرایی پس از مداخله

*: نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل ؛ †: نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروهMI



شکل ۳: مقایسه بیان ژن *MLKL* قلبی موش‌های صحرایی پس از مداخله

*: نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل ؛ †: نشانه تفاوت معنی‌دار نسبت به گروهMI

بحث

انفارکتوس میوکارد یکی از شایع‌ترین و مرگ‌بارترین بیماری‌های قلبی‌عروقی است که سالانه میلیون‌ها نفر در سراسر جهان را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۹). نکروپتوز نقش مهمی در ایجاد و پیشرفت بیماری های قلبی عروقی ایفا می‌کند، اما نقش نکروپتوز در MI و محافظت قلبی با مداخله تمرین ورزشی تناوبی در برابر مرگ سلولی ناشی از نکروپتوز هنوز ناشناخته است (۳۱). در این مطالعه، تاثیر تمرین تناوبی با شدت متوسط بر بیان ژن‌های مرتبط با نکروپتوز بافت قلب موش‌های نر مدل سکته قلبی مورد مطالعه قرار گرفت. یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد در گروه MI بیان ژن‌های درگیر در نکروپتوز قلبی شامل *RIPK1*، *RIPK3* و *MLKL* قلبی افزایش یافتند که احتمالاً فعال‌سازی نکروپتوز را تایید می‌کند. این یافته با مطالعات لیچی و همکاران در سال ۲۰۱۹ (۱۲)، و یافته‌های هورواس و همکاران در سال ۲۰۲۲ ناهمسو بود. هورواس و همکاران در سال ۲۰۲۲ نشان دادند ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۱۰ دقیقه خون‌رسانی مجدد، با وجود اختلال عملکرد قلبی در قلب موش‌های صحرایی ویستار، هیچ تغییری در بیان پروتئین‌های شاخص‌های نکروپتوز (*pThr231/Ser232-RIP3*، *MLKL*) ایجاد نکرد. زانگ و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند شاخص‌های نکروپتوز (*RIP1*، *RIP3*، *MLKL*) به‌طور مداوم تا ۱۲ هفته پس از بستن LAD افزایش یافتند؛ هم‌چنین، لیچی و همکاران در سال ۲۰۱۹ گزارش کردند MI با افزایش *p-RIPK3* و *p-RIPK1* همراه بود (۱۲). احتمالاً مدت زمان ایسکمی و خونرسانی مجدد و نحوه اندازه‌گیری و نوع آزمودنی‌ها دلیل تناقض این یافته‌ها باشد؛ بااینحال، نیازمند بررسی بیشتر می‌باشد. در این راستا، گزارش شده است که نکروز برنامه ریزی شده نقش کلیدی در ایجاد MI دارد (۴۳). ایسکمی میوکارد زمانی رخ می‌دهد که جریان خون کرونر به میوکارد کاهش می‌یابد و منجر به انفارکتوس میوکارد می‌شود. پیشرفت انفارکتوس میوکارد به دنبال ایسکمی میوکارد شامل سه مرحله: التهابی، تکثیر کاردیومیوسیت‌ها و بهبودی است (۴۴). عدم تعادل بین نیاز و تحویل اکسیژن در میوکارد ایسکمیک منجر به هیپوکسی سلولی می‌شود که با کاهش

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

CC BY-NC 4.0

ATP، تغییر متابولیک از هوازی به تنفس بی‌هوازی و اسیدوز داخل سلولی مشخص می‌شود. پس از آن، تولید ROS افزایش می‌یابد و منجر به آسیب‌های اکسیداتیو می‌شود که محرک مهم مکانیسم‌های مرگ سلولی است (۴،۴۴). از سویی گزارش شده است ایسکمی میوکارد با یک سری تغییرات سلولی و مولکولی از جمله افزایش بیان فاکتور القا شونده بوسیله هیپوکسی ۱ α (Hypoxia-inducible factor 1-alpha) (HIF-1α) همراه است (۴۵)؛ افزایش HIF-1α منجر به فعال شدن پاسخ‌های پیش التهابی افزایش بیان IL-1β و TNF می‌شود (۴۶). افزایش سطوح TNF-α در میوکارد ایسکمیک با افزایش مرگ سلولی و التهاب بافت قلب پس از MI همراه است (۴۴،۴۷،۴۸). منبع اصلی TNF-α ماکروفاژهای تک هسته‌ای ساکن در ناحیه ایسکمیک هستند (۴۸). TNF-α در قلب سالم بیان نمی‌شود، بااینحال، در شرایط ایسکمیک افزایش مداوم TNF-α یک عامل تنظیم کننده کلیدی در پاسخ التهابی در طول فاز التهابی به شمار می‌رود. این اتفاق ۱ تا ۴ روز پس از ایسکمیک شدن میوکارد رخ می‌دهد. TNF-α با اتصال به گیرنده ۱ فاکتور نکروز تومور (TNFR1) آن را فعال و منجر به تشکیل کمپلکس I (شامل: Traf2، TRADD، RIPK1، cIAP1، CYLD و LUBAC) می‌شود (۴۴). احتمالاً در گروه MI مطالعهٔ ما افزایش بیان TNF-α ناشی از ایسکمی میوکارد موجب فعال شدن مسیر سیگنالینگ مرتبط با TNFR1 و افزایش بیان ژن‌های درگیر در نکروپتوز قلبی شامل RIPK1، RIPK3 و MLKL قلبی شده که احتمالاً منجر به فعال‌سازی نکروپتوز شده است. بااینحال، به دلیل عدم اندازه‌گیری TNF-α و TNFR1 نیازمند بررسی بیشتر در این زمینه می‌باشد.

در این راستا، اتصال TNF-α با مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با TNFR1 در فعال شدن مرگ کاردیومیوسیت های وابسته به نکروپتوز نقش دارد (۴۹). غیرفعال شدن کاسپاز ۸ در کمپلکس IIb پس از فعال شدن TNFR1 باعث فسفوریلاسیون *RIPK1* و *RIPK3* برای تشکیل کمپلکس‌های پرونکروز یا نکروزوم می‌شود. پس از آن، *p-RIPK3* فعال شده، (*MLKL*) را فسفریله می‌کند. سپس *MLKL* فسفریله شده از سیتوپلاسم به غشای پلاسمایی منتقل می‌شود که منجر به نفوذ غشاء به واسطه *MLKL* و مرگ کاردیومیوسیت می‌شود؛ در واقع فرآیند نکروپتوز بر اساس فعال شدن محور *RIP1-RIP3-MLKL* می‌باشد که به نوبه خود منجر به پارگی غشای سلولی، آزاد شدن محتویات سلولی و مرگ سلولی می‌شود (۴۹). هم‌چنین، علاوه بر مسیر متعارف *RIPK1-RIPK3-MLKL*، ژانگ و همکاران گزارش کردند که *RIPK3* در نکروپتوز میوکارد از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز وابسته به (CaMKII)Ca2+/calmodulin در مدل I/R قلبی نقش دارد (۵۰). گزارش شده است که مرگ کاردیومیوسیت ناشی از نکروپتوز نیز باعث واکنش التهابی بیشتر و به دنبال آن تجمع گرانولوسیت‌ها و فاگوسیت‌های تک هسته ای در بافت انفارکتوس چند روز پس از MI می‌شود (۵۱). بنابراین احتمالا فعال شدن مسیر پیام‌رسانی TNF پس از MI در افزایش شاخص‌های نکروپتوز نقش دارد. با این‌حال، نیازمند بررسی‌های بیشتری در این زمینه می‌باشد. نتیجه دیگر تحقیق حاضر این بود که اگرچه بیان ژن‌های *RIP1*، *RIP3* و *MLKL* در گروه تمرین تناوبی نسبت به گروه MI کاهش یافتند؛ احتمالاً تمرین تناوبی با شدت متوسط با وجود دارا بودن اثرات اصلاحی قابل ملاحظه، قادر به اصلاح کامل این اثرات سوء ناشی از MI نبود. این یافته با نتایج جهانی و همکاران (۳۲) و فو و همکاران (۳۱) همسو بود. این نتایج نشان می‌دهد که تمرین ورزشی می‌تواند با هدف قرار دادن شاخص‌های نکروپتوز، در برابر بازسازی نامطلوب طولانی‌مدت قلب پس از MI محافظت کند. با توجه به اینکه آغاز سازوکار مسیر مرگ سلولی نکرپتوز با افزایش فاکتور التهابی TNF-α و فعال‌سازی TNFR1 می‌باشد؛ بنابراین با مهار یا کاهش TNF-α توسط تمرین تناوبی با شدت متوسط احتمالاً مرگ سلولی نکروپتوز مهار شود. در این راستا، گزارش شده است تمرین ورزشی می‌تواند بیان عوامل التهابی مانند TNF-α و IL-6 را مهار کند و فراوانی فاکتور ضد التهابی IL-10 را افزایش دهد. از سویی، اثرات تمرین ورزشی هوازی در ارتقای عملکرد اندوتلیال از طریق تنظیم مکانیسم‌هایی، مانند کاهش بیان فاکتور پیش

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

CC BY-NC 4.0

التهابی هسته ای کاپا B (NF-kB) و کاهش استرس اکسیداتیو، کاهش گیرنده TLR4 (یک گیرنده گذرنده که می‌تواند تولید سیتوکین‌های التهابی را القا کند)، در مطالعه لیو و همکاران در سال ۲۰۲۲ تایید شده است (۵۲). احتمالاً در مطالعه ما تمرین تناوبی با شدت متوسط از طریق بهبود عملکرد قلب و عروق، افزایش خون‌رسانی و اکسیژن‌رسانی به سلول‌های قلبی، کاهش التهاب و تنظیم عوامل سیگنالینگ مرتبط با نکروپتوز (۱۲) در کاهش مرگ سلول‌های قلبی نقش داشته است (۵۲). هم‌چنین، مهار سیگنالینگ نکروپتوز ناشی از ورزش در مطالعه فو و همکاران در سال ۲۰۲۱ به تنظیم مکانیسم‌های بالادستی نکروپتوز شامل: استرس اکسیداتیو، AMPK و اتوفاژی ربط داده شده است؛ پروتئین‌کیناز فعال شده با AMP (AMPK) یک حسگر انرژی سلولی است. AMPK فعال شده ممکن است چرخه سلولی را تنظیم، از تکثیر سلولی جلوگیری، قطبیت سلولی را حفظ کند و در نهایت باعث اتوفاژی شود (۵۳). هم‌چنین، گزارش شده است نکروزوم را می توان از طریق افزایش اتوفاژی به دلیل تخریب اجزای حیاتی نکروزوم مهار کرد (۵۴). بااین‌حال، هرچند به دلیل محدودیت‌های تحقیق ما هیچیک از این متغیرها را اندازه‌گیری نکردیم اما گمان می‌شود ورزش با دستکاری و کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش بیان AMPK و افزایش سیگنالینگ اتوفاژی در گروه تمرین ورزشی در مهار نکرپتوز موثر بوده است. با اینحال، درک بیشتر مکانیسم‌های مولکولی می‌تواند به شناسایی اهداف بالقوه‌ی درگیر در محافظت قلبی ناشی از ورزش و آشکارکردن استراتژی‌های درمانی جدید برای پیشگیری و درمان سکته قلبی ناشی از مسیر مرگ سلولی نکروپتوز کمک کند.

نتیجه‌گیری

در کل با وجود محدودیت‌های تحقیق شامل عدم اندازه‌گیری استرس اکسیداتیو، اتوفاژی، AMPK، HIF1-α، TNF-α، TNFR1 و IL-10 نتایج تحقیق نشان داد انفارکتوس میوکارد با فعال شدن مسیر مرگ سلولی نکروپتوز همراه است، هم‌چنین، تمرین تناوبی با شدت متوسط در کاهش بیان ژن‌های نکروپتوز (*RIPK1*، *RIPK3*، *MLKL*) تاثیر دارد. با این‌حال، به دلیل کمبود شواهد و محدودیت‌های تحقیق، همچنان نیازمند بررسی‌های بیشتر می‌باشد.

سپاس گزاری

این مقاله برگرفته از رساله دکتری می‌باشد. از همه کسانی که در اجرای این رساله ما را یاری فرمودند تشکر و قدردانی می‌شود.

حامی مالی: معاونت پژوهشی دانشگاه محقق اردبیلی

تعارض در منافع: وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این مطالعه، توسط کمیته اخلاق دانشگاه محقق اردبیل با شناسه اخلاق IR.UMA.REC.1403.012 مورد تایید قرار گرفته است.

مشارکت نویسندگان

نگار رستمی در ارائه ایده، در طراحی مطالعه، و در جمع‌آوری داده‌ها، نگار رستمی و رقیه افرونده در تجزیه و تحلیل داده‌ها مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

CC BY-NC 4.0

References:

1-Horvath C, Young M, Jarabicova I, Kindernay L, Ferenczyova K, Ravingerova T, et al. ***Inhibition of Cardiac RIP3 Mitigates Early Reperfusion Injury and Calcium-Induced Mitochondrial Swelling without Altering Necroptotic Signalling***. Int J Mol Sci 2021; 22(15): 7983.

2-Soares RO, Losada DM, Jordani MC, Évora P, Castro-e-Silva O. ***Ischemia/Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies***. Int J Mol Sci 2019; 20(20): 5034.

3-Guo X, Chen Y, Liu Q. ***Necroptosis in Heart Disease: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications***. J Mol Cell Cardiol 2022; 169: 74-83.

4-Del Re DP, Amgalan D, Linkermann A, Liu Q, Kitsis RN. ***Fundamental Mechanisms of Regulated Cell Death and Implications for Heart Disease.*** Physiol Rev 2019; 99(4): 1765-817.

5-Kung G, Konstantinidis K, Kitsis RN. ***Programmed Necrosis, Not Apoptosis, in the Heart***. Cir Res 2011; 108(8): 1017-36.

6-Whelan RS, Kaplinskiy V, Kitsis RN. ***Cell Death in the Pathogenesis of Heart Disease: Mechanisms and Significance.*** Annu Rev Physiol 2010; 72: 19-44.

7-Li Y, Hao H, Yu H, Yu L, Ma H, Zhang H. ***Ginsenoside Rg2 Ameliorates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Regulating TAK1 to Inhibit Necroptosis***. Front Cardiovasc Med 2022; 9: 824657.

8-Orogo AM, Gustafsson ÅB. ***Cell Death in the Myocardium: My Heart Won't Go on***. IUBMB life 2013; 65(8): 651-6.

9-Adameova A, Horvath C, Abdul-Ghani S, Varga ZV, Suleiman MS, Dhalla NS**.** ***Interplay of Oxidative Stress and Necrosis-Like Cell Death in Cardiac Ischemia/Reperfusion Injury: A Focus on Necroptosis***. Biomedicines 2022; 10(1): 127.

10-Mishra PK, Adameova A, Hill JA, Baines CP, Kang PM, Downey JM, et al. ***Guidelines for Evaluating Myocardial Cell Death***. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2019; 317(5): H891-H922

11-Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. ***Molecular Mechanisms of Cell Death: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018***. Cell Death Differ 2018; 25(3): 486-541.

12-Lichý M, Szobi A, Hrdlička J, Horváth C, Kormanová V, Rajtík T, et al. ***Different Signalling in Infarcted and Non- Infarcted Areas of Rat Failing Hearts: A Role of Necroptosis and Inflammation***. J Cell Mol Med 2019; 23(9): 6429-41.

13-Guerra S, Leri A, Wang X, Finato N, Di Loreto C, Beltrami CA, et al. ***Myocyte Death in the Failing Human Heart is Gender Dependent.*** Circ Res 1999; 85(9): 856-66.

14-Corbalan JJ, Vatner DE, Vatner SF. ***Myocardial Apoptosis in Heart Disease: Does the Emperor Have Clothes?*** Basic Res Cardiol 2016; 111(3): 31.

15-Park M, Shen Y-T, Gaussin V, Heyndrickx GR, Bartunek J, Resuello RR, et al. ***Apoptosis Predominates in Nonmyocytes in Heart Failure***. Am J Physiol Heart Circul Physiol 2009; 297(2): H785-H91.

16-Yu Z, Jiang N, Su W, Zhuo Y. ***Necroptosis: A Novel Pathway in Neuroinflammation***. Front Pharmacol 2021; 12: 701564.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

CC BY-NC 4.0

17-Sun L, Wang H, Wang Z, He S, Chen S, Liao D, et al. ***Mixed Lineage Kinase Domain-Like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase.*** Cell 2012; 148(1): 213-27.

18-Degterev A, Huang Z, Boyce M, Li Y, Jagtap P, Mizushima N, et al. ***Chemical Inhibitor of Nonapoptotic Cell Death with Therapeutic Potential for Ischemic Brain Injury.*** Nat Chem Biol 2005; 1(2): 112-9.

19-Lim S, Davidson S, Mocanu M, Yellon D, Smith C. ***The Cardioprotective Effect of Necrostatin Requires the Cyclophilin-D Component of the Mitochondrial Permeability Transition Pore***. Cardiovasc Drugs Therap 2007; 21(6): 467-9.

20-Adameova A, Hrdlicka J, Szobi A, Farkasova V, Kopaskova K, Murarikova M, et al. ***Evidence of Necroptosis in Hearts Subjected to Various forms of Ischemic Insults.*** Can J Physiol Pharmacol 2017; 95(10): 1163-9.

21-Davidson SM, Adameová A, Barile L, Cabrera- Fuentes HA, Lazou A, Pagliaro P, et al**. *Mitochondrial and Mitochondrial- Independent Pathways of Myocardial Cell Death During Ischaemia and Reperfusion Injury***. J Cell Mol Med 2020; 24(7): 3795-806.

22-Szobi A, Gonçalvesová E, Varga ZV, Leszek P, Kuśmierczyk M, Hulman M, et al. ***Analysis of Necroptotic Proteins in Failing Human Hearts*** J Transl Med 2017; 15: 1-7.

23-Marunouchi T, Nishiumi C, Iinuma S, Yano E, Tanonaka K. ***Effects of Hsp90 Inhibitor on the RIP1-RIP3-MLKL Pathway During the Development of Heart Failure in Mice***. Eur J Pharmacol 2021 May 5: 898: 173987.

24-Horvath C, Szobi A, Young M, Jarabicova I, Hrdlicka J, Neckar J, et al. ***Relevance of Necroptosis in the Hearts Subjected to Acute Versus Chronic Ischemia/Reperfusion Injury***. Cardiovascular Research 2022; 118(Supplement_1): Cvac066. 53.

25-Wisløff U, Loennechen JP, Currie S, Smith GL, Ellingsen Ø. ***Aerobic Exercise Reduces Cardiomyocyte Hypertrophy and Increases Contractility, Ca2+ Sensitivity and SERCA-2 in Rat after Myocardial Infarction***. Cardiovascular Research 2002; 54(1): 162-74.

26-Boissiere J, Eder V, Machet M-C, Courteix D, Bonnet P. ***Moderate Exercise Training Does Not Worsen Left Ventricle Remodeling and Function in Untreated Severe Hypertensive Rats.*** J Applied Physiology 2008; 104(2): 321-7.

27-Bei Y, Wang L, Ding R, Che L, Fan Z, Gao W, et al. ***Animal Exercise Studies in Cardiovascular Research: Current Knowledge and Optimal Design—A Position Paper of the Committee on Cardiac Rehabilitation, Chinese Medical Doctors' Association***. J Sport Health Sci 2021; 10(6): 660-74.

28- Adams V, Reich B, Uhlemann M, Niebauer J. ***Molecular Effects of Exercise Training in Patients with Cardiovascular Disease: Focus on Skeletal Muscle, Endothelium, and Myocardium***. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2017; 313(1): H72-H88.

29-Cai M, Liu Z, Jia D, Feng R, Tian Z. ***Effects of Different Types of Exercise on Skeletal Muscle Atrophy, Antioxidant Capacity and Growth Factors***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

CC BY-NC 4.0

Expression Following Myocardial Infarction. Life Sci 2018; 213: 40-9.

30-Moholdt T, Aamot IL, Granøien I, Gjerde L, Myklebust G, Walderhaug L, et al. ***Aerobic Interval Training Increases Peak Oxygen Uptake More than Usual Care Exercise Training in Myocardial Infarction Patients: A Randomized Controlled Study***. Clin Rehabil 2012; 26(1): 33-44.

31-Fu Y, Jiang T, Sun H, Li T, Gao F, Fan B, et al. ***Necroptosis Is Required for Atrial Fibrillation and Involved in Aerobic Exercise- Conferred Cardioprotection***. J Cell Mol Med 2021; 25(17): 8363-75.

32-Jahani M, Matin Homaie H, Farzanegi P. ***Effect of Continuous and Interval Exercise on the Necroptosis and Apoptosis of Endoplasmic Reticulum Proteins in the Heart of Diabetic Wistar Rats***. Journal of Ilam University of Medical Sciences 2020; 28(5): 53-63.

33-Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al***. *2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease: The Task Force on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease of The European Society of Cardiology (ESC)*.*** Eur Heart Journal 2021; 42(1): 17-96.

34-Tonevitsky AG, Maltseva DV, Abbasi A, Samatov TR, Sakharov DA, Shkurnikov MU, et al. ***Dynamically Regulated Mirna-Mrna Networks Revealed by Exercise***. BMC physiol 2013; 13: 9.

35-Fukuda S, Kaga S, Sasaki H, Zhan L, Zhu L, Otani H, et al. ***Angiogenic Signal Triggered by Ischemic Stress Induces Myocardial Repair in Rat During Chronic Infarction***. J Mol Cell Cardiol 2004; 36(4): 547-59

36-Li F ,Zhan Z, Qian J, Cao C, Yao W, Wang N. ***Naringin Attenuates Rat Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury Via PI3K/Akt Pathway‐Mediated Inhibition of Apoptosis, Oxidative Stress and Autophagy.*** Exp Ther Med 2021; 22(2): 811.

37-Ebadi B, Naderi N, Darbandi Azar A, Damirchi A. ***Interval Intensity Exercise Improves the Levels of Mitophagy-Related Proteins and ROS in Rats with Myocardial Infarction***. Journal of Exercise and Health Science 2021;1(2):19-34.

38-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 Ventriclular Mir-133 and Mir-1 Gene Expression Levels in Isoproterenol Induced Myocardial Infarction Rat Model***. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport 2023; 11(25): 8-20.

39-Wu Y, Pan N, An Y, Xu M, Tan L, Zhang L. ***Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Myocardial Infarction***. Front Cardiovasc Med 2021; 7: 617277.

40-Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, et al. ***Aerobic Interval Training Attenuates Remodelling and Mitochondrial Dysfunction in the Post-Infarction Failing Rat Heart***. Cardiovascular Research 2013; 99(1): 55-64.

41-Rodrigues B, Figueroa DM, Mostarda CT, Heeren MV, Irigoyen M-C, De Angelis KJCd***. *Maximal Exercise Test is a Useful Method for Physical*

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

CC BY-NC 4.0

Capacity and Oxygen Consumption Determination in Streptozotocin-Diabetic Rats 2007; 6(1): 38.

42-Livak KJ, Schmittgen TD. ***Analysis of Relative Gene Expression Data Using Real-Time Quantitative PCR and The 2− ΔΔCT Method***. Methods 2001; 25(4): 402-8.

43-Zhang J, Liu D, Zhang M, Zhang Y**. *Programmed Necrosis in Cardiomyocytes: Mitochondria, Death Receptors and Beyond.*** Br J Pharmacol 2019; 176(22): 4319-39.

44-Piamsiri C, Maneechote C, Siri-Angkul N, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. ***Targeting Necroptosis as Therapeutic Potential in Chronic Myocardial Infarction.*** J Biomed Sci 2021; 28: 25.

45-Heck-Swain K-L, Koeppen M. ***The Intriguing Role of Hypoxia-Inducible Factor in Myocardial Ischemia and Reperfusion: A Comprehensive Review***. J Cardiovasc Dev Dis 2023; 10(5): 215.

46-Lewis A, Elks PM. ***Hypoxia Induces Macrophage Tnfa Expression Via Cyclooxygenase and Prostaglandin E2 in Vivo.*** Front Immunol 2019; 10: 2321.

47-Yue LJ, Zhu XY, Li RS, Chang HJ, Gong B, Tian CC, et al. ***S‐Allyl‐Cysteine Sulfoxide (Alliin) Alleviates Myocardial Infarction by Modulating Cardiomyocyte Necroptosis and Autophagy***. Int J Mol Med 2019; 44(5): 1943-51.

48-Yu X, Deng L, Wang D, Li N, Chen X, Cheng X, et al. ***Mechanism of TNF-A Autocrine Effects in Hypoxic Cardiomyocytes: Initiated by Hypoxia Inducible Factor 1α, Presented by Exosomes***. J Mol Cell Cardiol 2012; 53(6): 848-57.

49-Zhang H, Yin Y, Liu Y, Zou G, Huang H, Qian P, et al. ***Necroptosis Mediated by Impaired Autophagy Flux Contributes to Adverse Ventricular Remodeling after Myocardial Infarction***. Biochem pharmacol 2020; 175: 113915.

50-Zhang T, Zhang Y, Cui M, Jin L, Wang Y, Lv F, et al. ***Camkii is a RIP3 Substrate Mediating Ischemia- And Oxidative Stress–Induced Myocardial Necroptosis.*** Nat Med 2016; 22(2): 175-82.

51-Liehn EA, Postea O, Curaj A, Marx N. ***Repair after Myocardial Infarction, between Fantasy and Reality: The Role of Chemokines***. J Am Coll Cardiol 2011; 58(23): 2357-62.

52-Liu S, Meng X, Li G, Gokulnath P, Wang J, Xiao J. ***Exercise Training after Myocardial Infarction Attenuates Dysfunctional Ventricular Remodeling and Promotes Cardiac Recovery***. Rev Cardiovasc Med 2022; 23(4): 148.

53-Wang Y-S, Yu P, Wang Y, Zhang J, Hang W, Yin Z-X, et al. ***Amp-Activated Protein Kinase Protects Against Necroptosis Via Regulation of Keap1-Pgam5 Complex.*** Int J Cardiol 2018; 259: 153-62.

54-Miller DR, Cramer SD, Thorburn A. ***The Interplay of Autophagy and Non-Apoptotic Cell Death Pathways***. Int Rev Cell Mol Biol 2020; 352: 159-87.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]

CC BY-NC 4.0

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 32| NO 8 | Oct 2024
Received: 24 Jun 2024
Accepted: 7 Sep 2024

Effect of Moderate Intensity Interval Training on the Expression of Genes Related to Necroptosis of Heart Tissue in Male Heart Attack Model Rats

Negar Rostami[1], Roghayyeh Afroundeh[*1], Farnaz Seifi-skishahr[1], Ameneh Pourrahim houroghchi[1]

Original Article

Introduction: Myocardial ischemia-reperfusion injury is a set of cellular and molecular patho-mechanisms that lead to the death of living cardiomyocytes and compromised cardiac function. The aim of this study was to determine the effect of moderate intensity interval training on the expression of RIPK-1, RIPK-3 and MLKL genes in the heart of male heart attack model rats.

Methods: In this experimental study, thirty 16-week-old male Wistar rats weighing 220 to 280 gr were randomly divided into three groups: control (healthy), myocardial infarction (MI), and moderate intensity interval training. Myocardial infarction was performed by direct intervention with occlusion in the left anterior descending artery (LAD) for 30 minutes. Interval training protocol was performed three days a week, for 8 weeks, with moderate intensity of 60 minutes of interval running on a treadmill, each interval including 4 minutes of running with an intensity of 65-70% of VO_2max and 2 minutes of active recovery with an intensity of 50-60% of VO_2max. qRT- PCR method was used to check the gene expression of research variables. Data were compared using SPSS software version 16, one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test at a significance level of $p<0.05$.

Results: The expression of cardiac RIPK-1, RIPK-3 and MLKL genes were higher in the MI group compared to the control group; however, moderate intensity interval training decreased the expression of RIPK-1, RIPK-3 and MLKL genes compared to the MI group ($p=0.001$ and $p=0.006$, respectively).

Conclusion: The results of the research showed that myocardial infarction is associated with the activation of the necroptosis cell death pathway, likewise, interval training with moderate intensity has an effect on reducing the expression of necroptosis genes (RIPK1, RIPK3, and MLKL). However, due to the lack of evidences and limitations of research, it still needs more investigations.

Keywords: Myocardial infarction, Interval training, Cardiac necroptosis.

Citation: Rostami N Afroundeh R, Seifi F, Pourrahim A. **Effect of Moderate Intensity Intermittent Exercise on the Expression of Genes Related to Necroptosis of Heart Tissue in Male Rats with Heart Attack Model.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2024; 32(8): 8173-86.

[1]Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.

***Corresponding author: Tel:** 09141532136**, email:** afroundeh@gmail.com

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-22]

[DOI: 10.18502/ssu.v32i8.16857]