بسم الله الرحمن الرحیم

پیشگیری و درمان بیماری قلبی عروقی با ورزش

از مولکولی تا بالینی

(قسمت اول)

مترجمان:

دکتر بهرام عابدی- عضو هیئت‌علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات

مرضیه ابراهیمی منفرد- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات

دکتر حمید سوری- استاد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات ارتقای ایمنی و پیشگیری از مصدومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۱۳۹۷

این کتاب مورد تأیید کمیسیون انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی قرارگرفته و طی نامه شماره ۲۵۴۲۸/د/۱۳۹۷ مورخ ۲۱/ ۰۳/ ۱۳۹۷ به مولف ابلاغ شده است.

پیشگیری و درمان بیماری قلبی عروقی با ورزش

از مولکولی تا بالینی (قسمت اول)

مترجمان

دکتر بهرام عابدی: عضو هیئت‌علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات

مرضیه ابراهیمی منفرد: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات

دکتر حمید سوری: استاد اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات ارتقای ایمنی و پیشگیری از مصدومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

ویراستار علمی: دکتر بهرام عابدی

دانشیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات، گروه تربیت‌بدنی

سرشناسه	:	شیائو، جونجی، ۱۹۸۳ - م. Xiao, Junjie
عنوان و نام پدیدآور	:	پیشگیری و درمان بیماری قلبی‌عروقی با ورزش/ [ویراستار جونجی شیائو] ؛ مترجمان بهرام عابدی، مرضیه ابراهیمی‌منفرد، حمید سوری؛ ویراستاران علمی بهرام عابدی.
مشخصات نشر	:	تهران: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، ۱۳۹۷ -
مشخصات ظاهری	:	۲ج.: مصور(بخشی رنگی)،جدول(بخشی رنگی)،نمودار(بخشی رنگی).
شابک	:	دوره978-622-6121-21-7 : ؛ ج.۱978622-6121-22-4:
وضعیت فهرست نویسی	:	فیپا
یادداشت	:	عنوان اصلی: Exercise for cardiovascular disease prevention and treatment : from molecular to clinical part,[2017].
یادداشت	:	کتابنامه.
مندرجات	:	ج.۱.از مولکولی تا بالینی.-
موضوع	:	قلب -- بیماری‌ها -- ورزش‌درمانی
موضوع	:	Heart -- Diseases -- Exercise therapy
موضوع	:	قلب -- بیماری‌ها -- پیشگیری
موضوع	:	Heart -- Diseases -- Prevention
موضوع	:	پزشکی پیشگیری
موضوع	:	Medicine, Preventive
شناسه افزوده	:	عابدی، بهرام، ۱۳۵۳ -، مترجم، ویراستار
شناسه افزوده	:	ابراهیمی منفرد، مرضیه، ۱۳۶۶ - ، مترجم
شناسه افزوده	:	سوری، حمید، ۱۳۳۸ - ، مترجم
شناسه افزوده	:	دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
شناسه افزوده	:	Health Services & Shahid Beheshti University of Medical sciences
رده بندی کنگره	:	RC۶۸۴/ و۱۳۹۷۴ ۹ش
رده بندی دیویی	:	۱۲۰۶۲/۶۱۶
شماره کتابشناسی ملی	:	۵۲۹۰۶۲۵
تاریخ درخواست	:	۱۳۹۷/۰۵/۰۳
تاریخ پاسخگویی	:	
کد پیگیری	:	۵۲۹۰۴۰۶

ارسال فیپای صادره به پست الکترونیکی

Entesharat@sbmu.ac.ir

فهرست مطالب

فصل ۱ ..... ۱
عدم فعالیت جسمانی و فشارهای اقتصادی و بهداشتی ناشی از بیماری قلبی عروقی: ورزش به‌عنوان دارو... ۱
خلاصه ۱
۱ مقدمه ۲
۲ فشار ناشی از بیماری‌های قلب و عروق ۲
۲-۱ هزینه‌های انسانی ۲
۲-۲ هزینه‌های اقتصادی ۳
۳ عوامل خطر برای بیماری قلبی عروقی ۳
۳-۱ عوامل خطرساز غیرقابل اصلاح و تغییر برای CVD ۳
۳-۲ عدم فعالیت جسمانی و دیگر فاکتورهای خطر قابل‌تغییر برای CVD ۴
۳-۳ عوامل خطرساز قابل‌تغییر جدید مربوط به CVD ۵
۳-۴ طبقه‌بندی عوامل خطر ۶
۴ فعالیت بدنی و بیماری قلبی عروقی: شواهد ۶
۴-۱ مطالعات مبتنی بر جمعیت ۶
۴-۲ مداخلات ورزشی ۸
۴-۲-۱ فشارخون ۹
۴-۲-۲ متابولیسم چربی ۹
۴-۲-۳ تناسب و آمادگی بدنی سیستم قلبی تنفسی ۱۰
۴-۲-۴ عوامل خطر جدید ۱۱
۴-۳ مکانیسم‌های بیولوژیکی ۱۲
۵ خلاصه و نتیجه‌گیری ۱۴
فصل ۲ ..... ۲۵
پاسخ حاد و مزمن به ورزش در ورزشکاران: " قلب فوق‌العاده نرمال" ۲۵
خلاصه ۲۵
۱ قلب راست و گردش خون ریوی ۲۸

۱-۱ تغییرات حاد در بطن راست در مرحله پس از ورزش ۲۹
۱-۲ تغییرات مزمن در بطن راست در ورزش طولانی‌مدت ۳۰
۲ دهلیز راست ۳۳
۳ دهلیز چپ ۳۵
۴ بطن چپ ۳۹
۵ ریشه آئورت ۴۵
۶ نتیجه‌گیری ۴۶
فصل ۳ ..... ۵۴
تأثیر ورزش بر نشانگرهای زیستی سیستم قلب و عروق: دیدگاه‌های جدید، داده‌های اخیر و کاربردها ۵۴
خلاصه ۵۴
۱ مقدمه ۵۵
۱-۱ نشانگر زیستی- چه پاسخی دارد؟ ۵۵
۱-۲ یک نشانگر زیستی ایدئال چه نشانگری است؟ ۵۵
۲ نشانگرهای زیستی التهابی رایج و فعالیت بدنی منظم - در یک نگاه ۵۷
۳ فاکتور رشد ۲۳ فیبروبلاست (FGF۲۳): بینش جدید در ارتباط بین استخوان و قلب ۵۷
۴ پروتئین‌های تروپونین – یک نشانگر زیستی جدید برای آسیب قلبی در تمرینات جسمانی ۵۸
۵ فن‌آوری‌های نوظهور- تأثیر را نمی‌توان نادیده گرفت ۵۹
۵-۱ NT-proBNP- یک پروتئین با تأثیر دوجانبه ۵۹
۵-۲ اسید اوریک سرم خون (UA) یک نشانگر زیستی ساده که به‌طور طولانی‌مدت نادیده گرفته‌شده است ۶۰
۵-۳ درباره تصویربرداری زیستی چطور؟ ۶۰
۶ نتیجه‌گیری نظرات ۶۱
فصل ۴ ..... ۷۰
ورزش حاد و مزمن در مدل‌های حیوانی ۷۰
خلاصه ۷۰
۱ مقدمه ۷۱
۲ معیارهایی برای انتخاب ماهیت ورزش قلبی مبتنی بر حیوانات ۷۲
۳ حیوان مورداستفاده در ورزش‌های قلبی حاد و مزمن ۷۳

۳-۱ شرایط ۷۳
۳-۲ مدل‌های ورزش هوازی قلب ۷۴
۳-۲-۱ ورزش دویدن روی تردمیل ۷۵
۳-۲-۲ شنا ۷۶
۳-۲-۳ دویدن روی چرخ دوار ۷۷
۳-۳ حیوانات در مطالعات مربوط به ورزش قلبی عروقی ۷۸
۳-۳-۱ حیوانات کوچک جونده بکار برده شده در مدل‌های قلبی عروقی ۷۸
۳-۳-۲ خرگوش‌ها ۸۰
۳-۳-۳ مدل‌های سگ ۸۱
۳-۳-۴ خوک ۸۲
۳-۳-۵ گوسفند ۸۳
۳-۳-۶ سایر حیوانات مدل برای مطالعات ورزشی (اسب، بز) ۸۳
۴ نتیجه‌گیری ۸۴
فصل ۵ ..... ۹۵
سازگاری‌های ساختاری، انقباضی و الکتروفیزیولوژیکی کاردیومیست ها (سلول عضله قلبی) به ورزش مزمن ۹۵
خلاصه ۹۵
۱ تأثیر تمرینات ورزشی بر اندازه، ساختار و محتوای پروتئین کاردیومیوسیت ها ۹۶
۱-۱ جنبه‌های ساختاری و اندازه ۹۶
۱-۱-۱ افزایش وزن بطن چپ ۹۶
۱-۱-۲ تغییرات محتوای ساختار کاردیومیوسیت ها در اثر ورزش مزمن ۹۷
۱-۱-۳ هیپرتروفی کاردیومیوسیت ها: تأثیر ورزش بر طول، عرض و پهنای سلول‌ها ۹۸
۱-۱-۴ اثرات وابسته به‌شدت تمرینات ورزشی ۹۹
۱-۱-۵ توبولهای-T: یک تغییر حداقل ۱۰۰
۱-۲ تأثیر تمرینات ورزشی بر میزان پروتئین‌های انقباضی ۱۰۰
۱-۲-۱ پروتئین زنجیره سنگین میوزین: افزایش در نسبت $\alpha/\beta MHC$ ۱۰۰
۱-۲-۲ تروپونین ۱۰۱
۲ تأثیر تمرینات ورزشی بر هموستازی کلسیم و انقباضات ۱۰۲

۲-۱ انقباضات و انتقال Ca^{+2} داخل سلولی ۱۰۲
۲-۲ هموستازی کلسیم ۱۰۳
۲-۲-۱ چرخه Ca^{+2} ۱۰۳
۲-۲-۲ تأثیر تمرینات ورزشی بر چرخه Ca^{+2} ۱۰۴
۳ تأثیر تمرینات ورزشی بر بازسازی الکتروفیزیولوژیکی ۱۰۵
۳-۱ اثرات الکتروفیزیولوژیکی در سینوس ۱۰۵
۳-۲ اثرات الکتروفیزیولوژیکی در بطن ۱۰۶
۴ نتیجه‌گیری ۱۰۷
فصل ۶ ..... ۱۱۶
تشکیل کاردیومیوسیت های جدید در اثر ورزش ۱۱۶
خلاصه ۱۱۶
۱ مقدمه ۱۱۷
۲ ظرفیت محدود بازسازی قلب ۱۱۷
۳ منابع بالقوه سلولی کاردیومیوسیت های جدید در قلب بالغ ۱۱۸
۳-۱ CSC ها و CPC ها ۱۱۸
۳-۲ کاردیومیوسیت های بالغ اولیه ۱۱۹
۴ ورزش باعث فعال شدن سلول‌های بنیادی مستقر در قلب می‌گردد ۱۲۰
۵ ورزش باعث القاء تکثیر کاردیومیوسیت های از قبل موجود می‌گردد ۱۲۱
۶ نقش بالقوه بازازیی ناشی از ورزش کاردیومیوسیت در درمان بیماری‌های قلبی ۱۲۲
۷ چالش‌های پیش رو در مطالعه باززایی ناشی از ورزش کاردیومیوسیت ها ۱۲۳
فصل ۷ ..... ۱۳۳
تمرینات جسمانی می‌تواند باعث ایجاد نئوآنژیوژنز و بازسازی ریز عروق در داخل قلب گردد- نجات ما؟ ۱۳۳
خلاصه ۱۳۳
۱ مقدمه ۱۳۴
۲ نئوآنژیوژنز در قلب سالم ۱۳۴
۳ آرتریوژنز ۱۳۶

۴ رگ زایی ۱۳۶
۵ فاکتورهای پیش برنده نئوآنژیوژنز در طول ورزش نقش بازی می‌کنند..... ۱۳۸
۵-۱ نیروهای مکانیکی-همودینامیکی ۱۳۸
۵-۲ فاکتورهای بیولوژیکی مربوط به رگ زایی ۱۳۸
۵-۳ اعمال به کار شدن سلول‌های بنیادی..... ۱۴۱
۵-۴ هیپوکسمی ۱۴۱
۶ نتیجه‌گیری ۱۴۲
فصل ۸ ..... ۱۵۰
سلول‌های غیر کاردیومیوسیتی قلب: نقش احتمالی آن‌ها در باز زایی و بازسازی قلب ناشی از ورزش..... ۱۵۰
خلاصه ۱۵۰
۱ مقدمه..... ۱۵۱
۲ فیبروبلاست ها و میوفیبروبلاست های قلبی..... ۱۵۱
۳ تلوسیت های قلب ۱۵۳
۴ آدیپوسیت های قلبی و بافت آدیپووز برون‌شامه قلب ۱۵۸
۵ سلول‌های دیرکی قلب..... ۱۶۱
۶ سلول‌های فاگوسیتی تک‌هسته‌ای قلب..... ۱۶۳
۷ پری سیت ها و سلول‌های اندوتلیال قلب..... ۱۶۴
فصل ۹ ..... ۱۷۸
انفارکتوس میوکارد و تمرینات ورزشی: شواهدی از علوم پایه..... ۱۷۸
خلاصه ۱۷۸
۱ پاتوفیزیولوژی انفارکتوس میوکارد..... ۱۷۹
۲ مدل‌های آزمایشی انفارکتوس میوکارد..... ۱۷۹
۲-۱ انسداد شریان کرونر شاخه نزولی قدامی چپ (LAD)..... ۱۸۰
۲-۲ مدل ایسکمی- رپرفیوژن ۱۸۰
۲-۳ انفارکتوس میوکارد القاء شده توسط ایزوپروترنول..... ۱۸۱
۳ فعالیت جسمانی و تمرینات ورزشی در MI: مفاهیم کلی..... ۱۸۱
۴ فعالیت جسمانی و انفارکتوس میوکارد..... ۱۸۲

۵ تمرینات ورزشی و انفارکتوس میوکارد ۱۸۴
۶ تمرینات ورزشی و MI مرتبط با شرایط یا بیماری‌های مزمن ۱۸۹
۶-۱ منوپاوز (یائسگی) ۱۹۰
۶-۲ دیابت ۱۹۱
۶-۳ چاقی ۱۹۱
۷ نتیجه‌گیری ۱۹۱
فصل ۱۰ ..... ۱۹۹
آسیب ایسکمی/رپرفیوژن قلب: اثرات سودمند ورزش ۱۹۹
خلاصه ۱۹۹
۱ مقدمه ۲۰۰
۲ پاتوفیزیولوژی آسیب ایسکمی/رپرفیوژن ۲۰۱
۲-۱ میزان اختلال میوکاردی پس از رپرفیوژن ۲۰۵
۳ محافظت قلب در برابر آسیب ایسکمی/رپرفیوژن ۲۰۶
۴ حفاظت قلب ناشی از ورزش در برابر آسیب ایسکمی/رپرفیوژن ۲۰۸
۴-۱ تمرینات ورزشی طولانی‌مدت ۲۰۹
۴-۲ تمرینات ورزشی کوتاه‌مدت ۲۱۰
۴-۳ شدت تمرینات ورزشی ۲۱۱
۴-۴ دوره زمانی برای محافظت قلبی ایجادشده توسط ورزش ۲۱۱
۴-۵ پری کاندیشنینگ (پیش شرطی) ناشی از ورزش مقاومتی ۲۱۳
۵ مکانیسم‌های دخیل در محافظت قلب در برابر آسیب ایسکمی/ رپرفیوژن ۲۱۴
۵-۱ تغییر سیگنال دهی نیتریک اکساید ۲۱۶
۵-۲ ظرفیت آنتی‌اکسیدانی ۲۱۶
۵-۳ کانال‌های پتاسیم حساس به ATP سارکولمی میتوکندریایی ۲۱۷
۵-۴ سیستم اوپیوئیدی ۲۱۸
۶ چالش‌ها ۲۲۰
۶-۱ مدل‌های حیوانی ۲۲۰
فصل ۱۱ ..... ۲۳۸

شواهد تجربی تائید کننده فواید تمرینات ورزشی در نارسایی قلبی ۲۳۵
۱ مقدمه ۲۳۶
۲ بررسی اجمالی پاتوفیزیولوژی HF ۲۳۶
۳ مکانیسم‌های کاندیشنینگ (شرطی) فواید تمرینات ورزشی در HF - سیستم عصبی هورمونی ۲۳۸
۳-۱ سیستم عصبی خودکار ۲۳۸
۳-۲ سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدسترون (RAAS) ۲۴۲
۴ مکانیسم‌های کاندیشنینگ فواید تمرینات ورزشی در HF - سیستم قلبی عروقی ۲۴۴
۴-۱ قلب ۲۴۴
۴-۲ اندوتلیوم ۲۴۶
۵ مکانیسم‌های کاندیشنینگ فواید تمرینات ورزشی در HF - عضله اسکلتی ۲۴۶
۵-۱ میوپاتی اسکلتی ۲۴۶
۵-۲ فعالیت بیش‌ازحد سمپاتیک و میوپاتی اسکلتی ۲۴۷
۵-۳ فعالیت بیش‌ازحد سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدسترون و میوپاتی اسکلتی ۲۴۸
۵-۴ فعالیت های هوازی: یک روش درمانی غیر دارویی برای میوپاتی اسکلتی ناشی از HF ۲۴۹
۵-۵ اثرات AET در متابولیسم و عملکرد عضله اسکلتی ۲۴۹
۵-۶ اثرات AET در فعالیت بیش‌ازحد سیستم عصبی-هورمونی و برای کنترل توده عضله اسکلتی ۲۵۰
۶ نتیجه‌گیری ۲۵۲
فصل ۱۲ ..... ۲۷۴
ورزش اختلالات متابولیکی و استرس اکسیداتیو در کاردیومیوپاتی دیابتی را بهبود می‌بخشد: مکانیسم‌های زیربنایی احتمالی ۲۷۴
خلاصه ۲۷۴
۱ مقدمه ۲۷۵
۲ ورزش متابولیسم قلبی را بهبود می‌بخشد ۲۷۵
۳ ورزش لیپوتوکسیسیتی قلبی را کاهش می‌دهد ۲۷۶
۴ ورزش سیگنال دهی انسولین قلبی و متابولیسم گلوکز را کاهش می‌دهد ۲۷۷
۵ تأثیر ورزش بر مسیرهای سلولی القاء شده توسط هیپرگلیسمی در قلب ۲۷۸
۵-۱ مسیر DAG/PKC ۲۷۸

۵-۲ مسیر پلی یول ۲۷۹
۵-۳ محور AGE/RAGE ۲۷۹
۵-۴ مسیر هگزوزامین ۲۸۰
۶ نقش ROS در پیشروی کاردیومیوپاتی دیابتی و اثرات مثبت ورزش ۲۸۱
۶-۱ منابع ROS در قلب دیابتی ۲۸۱
۶-۲ ورزش از طریق تراوش الکترون میتوکندریایی تولید ROS را کاهش می‌دهد ۲۸۲
۶-۳ مزایای ورزش بر تولید ROS مستقل از NADPH اکسیداز ۲۸۴
۶-۴ تأثیر ورزش بر جدا شدن eNOS ۲۸۵
۶-۵ تأثیر ورزش بر زانتین اکسیداز ۲۸۶
۶-۶ تأثیر ورزش بر ۱۲/۱۵ لیپواکسیژناز (LOX) ۲۸۷
۶-۷ تأثیر ورزش بر ROS القاء شده توسط AGEs ۲۸۷
۸ اظهارات نهایی ۲۹۰
فصل ۱۳ ..... ۳۱۰
پیری قلب- مزایای ورزش، فعال‌سازی Nrf۲ و سیگنال دهی آنتی‌اکسیدان ۳۱۰
خلاصه ۳۱۰
۱ پیری قلب چیست؟ ۳۱۱
۲ اگر در اثر بی مراقبتی پیری قلب صورت بگیرد چه اتفاقی می‌افتد؟ ۳۱۱
۳ چرا پیری قلب مهم هست و هدف تحقیقات پیری قلب چیست؟ ۳۱۲
۴ اهمیت ردوکس در پیری و سلامت قلب ۳۱۴
۵ پاسخ به استرس اکسایش کاهش – سیگنال دهی Nrf۲ و ارتباط آن با پیری قلب ۳۱۷
۶ مزایای ورزش حاد بر سیگنال دهی آنتی‌اکسیدان Nrf۲ ..... ۳۲۲
۷ تمرینات ورزشی با شدت متوسط (MET) و تثبیت سیگنال دهی آنتی‌اکسیدانی- Nrf۲ در قلب ۳۲۵
۸ ورزش استقامتی باعث ایجاد اختلال در سیگنال دهی آنتی‌اکسیدان Nrf۲ در قلب مسن می‌گردد ۳۲۶
۹ نتیجه‌گیری و چشم‌اندازها ۳۲۸
فصل ۱۴ ..... ۳۴۸
فیبروز قلبی: اثرات مفید ورزش بر فیبروز قلبی ۳۴۸
خلاصه ۳۴۸

۱ مقدمه ۳۴۹
۲ بازسازی قلب و فیبروز ۳۵۰
۳ بیولوژی مولکولی بازسازی قلب و فیبروز ۳۵۲
۴ تأثیر مفید ورزش در فیبروز قلب ۳۵۶
۵ نتیجه‌گیری ۳۵۸
فصل ۱۵ ..... ۳۶۴
فعالیت جسمانی یک "داروی" بالقوه برای آترواسکلروز هست ۳۶۴
۱ مقدمه ۳۶۵
۲ فعالیت جسمانی و آترواسکلروز ۳۶۶
۲-۱ ورزش جسمانی باعث کاهش فرآیند آترواسکلروز می‌گردد ۳۶۶
۲-۲ ورزش جسمانی دارای اثرات ضدالتهابی هست ۳۶۶
۲-۳ فعالیت جسمانی دارای اثرات آنتی‌اکسیدان هست ۳۶۸
۲-۴ فعالیت جسمانی باعث کاهش میزان چسبندگی اندوتلیال می‌گردد ۳۷۰
۲-۵ فعالیت جسمانی عملکرد ماکروفاژها را تنظیم می‌کند ۳۷۱
۲-۶ فعالیت جسمانی باعث حفظ پایداری پلاکت آترواسکلروتیکی می‌گردد ۳۷۲
۳ فعالیت جسمانی، آیا می‌تواند بیش‌ازحد مورداستفاده قرار گیرد ۳۷۳
۴ خلاصه ۳۷۴
فصل ۱۶ ..... ۳۹۴
شواهد تجربی تائید کننده مزایای ورزش در موش‌های صحرایی دارای فشارخون خود به خودی ۳۹۴
خلاصه ۳۹۴
۱ مقدمه ۳۹۵
۲ سیستم عصبی مرکزی و اختلال عملکردی سیستم عصبی خودکار در فشارخون بالا ۳۹۵
۲-۱ مکانیسم‌های سلولی/مولکولی مغز ایجادکننده نقص عملکرد سیستم عصبی خودکار ۳۹۸
۲-۲ اصلاح اختلال عملکردی سیستم عصبی خودکار توسط تمرینات ورزشی ۳۹۹
۳ مکانیسم‌های دخیل در بازسازی زیان‌آور گردش خون محیطی ۴۰۲
۳-۱ تمرینات ورزشی در بهبود اختلالات گردش خون محیطی ۴۰۴
۴ نتیجه‌گیری ۴۰۷

فصل ۱۷ ..... ۴۲۴
تمرینات ورزشی در پرفشاری ریوی و نارسایی قلب راست: دیدگاه‌های برگرفته از مطالعات پیش بالینی ۴۲۴
خلاصه ۴۲۴
۱ مقدمه ۴۲۵
۲ مدل‌های پیش بالینی برای مطالعه تأثیر تمرینات ورزشی در پرفشاری ریوی و نارسایی قلب راست ... ۴۲۶
۳ تمرینات ورزشی و قلب راست در پرفشاری شریان ریوی ۴۲۷
۳-۱ تأثیر تمرینات ورزشی بر عملکرد بطن راست ۴۲۷
۳-۲ تمرینات ورزشی، هیپرتروفی و بازسازی بطن راست ۴۳۳
۴ تأثیر تمرینات ورزشی بر ساختار و عملکرد عروق ریوی ۴۳۶
۵ نتیجه‌گیری ۴۳۹

این کتاب مورد تأیید کمیسیون انتشارات دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی قرارگرفته و طی نامه شماره ۲۵۴۲۸/د/۱۳۹۷ مورخ ۲۱/ ۰۳/ ۱۳۹۷ به مولف ابلاغ شده است.

فصل ۱

عدم فعالیت جسمانی و فشارهای اقتصادی و بهداشتی ناشی از بیماری قلبی عروقی: ورزش به‌عنوان دارو

مارک هامر، گری ا دونوان و ماری مورفای

خلاصه

فعالیت بدنی یا ورزش در اوقات فراغت امروزه به‌عنوان بهترین کسب در بهداشت عمومی توصیف‌شده است. عدم فعالیت جسمانی عامل حدود ۱۰ درصد از تمام مرگ‌ومیرها بوده و هزینه‌های سالانه جهان مربوط به سیستم‌های بهداشت و درمان ناشی از عدم فعالیت جسمانی به میلیاردها دلار می‌رسد. در اینجا، ما در مورد هزینه‌های انسان و اقتصاد در رابطه با بیماری‌های قلبی عروقی بحث خواهیم کرد. سپس، در مورد عدم فعالیت جسمانی به‌عنوان یک عامل خطر قابل‌تغییر برای بیماری‌های قلبی عروقی توضیح خواهیم داد. شواهدی از نقش فعالیت بدنی در پیشگیری اولیه از بیماری‌های قلبی عروقی در دست هست که نشان‌دهنده این است که ورزش به‌عنوان یک دارو محسوب می‌شود.

کلمات کلیدی: ورزش • بیماری قلبی عروقی • شیوع • دارو

۱ مقدمه

بیماری قلبی عروقی (CVD) یک اصطلاحی هست که برای توصیف طیف وسیعی از شرایط تأثیرگذار بر قلب و عروقی که خون را در اطراف بدن حمل می‌کنند، مورداستفاده قرار می‌گیرد. این شرایط شامل اختلالات و نقص در ساختار یا عملکرد قلب (نارسایی قلبی، بیماری‌های روماتیسمی قلبی و کاردیومیوپاتی) و یا اختلالات در رگ‌های خونی مربوط به قلب (بیماری کرنری یا بیماری ایسکمیک قلب)، اختلالات در رگ‌های خونی مغز (بیماری عروق مغزی و یا سکته مغزی) یا سیستم عروق محیطی (شامل فشارخون بالا، لنگیدن و ترومبوز) می‌باشند. CVD علت اصلی مرگ در اروپا بوده که ۴۵ درصد از کل مرگ‌ومیر را به خود اختصاص می‌دهد [۱]. نیمی از موارد مرگ‌ومیر بیماری قلبی عروقی ناشی از بیماری کرنری قلبی (CHD) هست درحالی‌که بیشتر از یک‌سوم مرگ‌ومیر نیز به‌طور مستقیم به سکته مربوط می‌شود. بیشتر حملات قلبی و بسیاری از سکته‌ها ناشی از آترواسکلروز (باریک شدن شریان‌ها یا تصلب شراین) و ترومبوز (لخته شدن خون) رخ می‌دهد. باریک شدن شریان‌ها در آترواسکلروز یک فرایند التهابی بوده که با تجمع کلسترول لیپوپروتئینی با چگالی کم (LDL-C) در دیواره شریان و تشکیل پلاک‌های آترواسکلروزی تشخیص داده می‌شود. آنژین (درد در قفسه سینه) ممکن است زمانی رخ دهد که پلاک آترواسکلروتیکی به‌اندازه کافی بزرگ‌شده و باعث ایجاد تداخل در جریان خون در یک شریان کرنری می‌گردد. بااین‌حال، بسیاری از حملات قلبی بدون هشدار قبلی بوده و زمانی رخ می‌دهد که پلاک پاره شده، محتوای ترومبوتیک آن در خون رهاشده و به یک لخته بزرگ تبدیل می‌شود [۲]. درواقع، داده‌های کالبدشکافی نشان می‌دهد که حدود ۹۰ درصد از حملات قلبی زمانی رخ می‌دهد که یک لخته خون در یک شریان باریک قرار می‌گیرد. باوجوداینکه جنسیت، سن و ژنتیک در بیماری‌های قلبی عروقی نقش دارند ولی اخیراً ثابت‌شده است که عوامل محیطی از قبیل سیگار کشیدن و عدم فعالیت جسمانی از عوامل تعیین‌کننده خطر بیماری در اکثر افراد در کشورهای توسعه‌یافته هست. در این فصل، ما در رابطه با فشارهای ناشی از CVD ازجمله در رابطه با اقتصاد در اتحادیه اروپا و عوامل خطرساز عمده در این گروه از بیماری‌ها توضیح خواهیم داد. همچنین شواهدی مبنی بر نقش فعالیت بدنی در پیشگیری اولیه از CVD با تکیه‌بر این دیدگاه که ورزش به‌عنوان یک دارو محسوب می‌شود موردبررسی قرار خواهد گرفت.

۲- فشار ناشی از بیماری‌های قلب و عروق

۲-۱ هزینه‌های انسانی

بیماری قلبی عروقی عامل حدود چهار میلیون مرگ‌ومیر در سراسر اروپا هست. بیماری قلبی کرنری یکی از شایع‌ترین علل مرگ بوده که تقریباً ۲۰ درصد از کل مرگ را به خود اختصاص داده درحالی‌که سکته و سایر CVD ها به ترتیب ۱۱ و ۱۴ درصد از همه مرگ‌ومیرها را شامل می‌شوند [۱]. هزینه‌های انسان برای مراقبت از افراد مبتلابه بیماری‌های قلبی عروقی نیز محاسبه‌شده است. نتایج این محاسبات نشان می‌دهد که بیش از نیم میلیون نفر در انگلیس فقط ۵۰۰ میلیون ساعت از وقت خود را صرف مراقبت غیررسمی از

خانواده و دوستان مبتلابه CVD می‌کنند [۳]. علاوه بر علت اصلی مرگ، CVD باعث کاهش قابل‌توجه کیفیت زندگی بسیاری از افراد در انگلستان می‌شود. سال‌های زندگی مصادف با ناتوانی، مقیاسی از سال‌های ازدست‌رفته زندگی به علت مرگ زودرس و سال‌های ازدست‌رفته زندگی سالم درازای ناتوانی هست. برآورد شده است که سالانه بیش از ۸۰ میلیون سال از زندگی کاملاً سالم در منطقه اروپایی به علت CVD از دست می‌رود [۴]. هزینه‌های انسانی ناشی از عدم فعالیت جسمانی در بخش ۳,۲ توضیح داده‌شده است.

۲-۲ هزینه‌های اقتصادی

تخمین زده‌شده است که میزان هزینه‌های مربوط به بیماری قلبی عروقی در اتحادیه اروپا سالیانه تقریباً ۱۹۶ میلیارد یورو هست. حدود ۵۴ درصد کل هزینه‌ها مربوط به هزینه‌های مستقیم مراقبت‌های بهداشتی، ۲۴ درصد مربوط به زیان‌های بهره‌وری و ۲۲ درصد نیز به مراقبت غیررسمی افراد مبتلابه CVD مربوط می‌شود. هزینه‌های مربوط به سیستم‌های مراقبت بهداشتی بیش از ۱۰۶ میلیارد یورو هست که نشان‌دهنده هزینهٔ سرانه ۲۱۲ یورو در سال است [۵]. هزینه‌های اقتصادی عدم فعالیت جسمانی در بخش ۳,۲ توضیح داده‌شده است.

۳- عوامل خطر برای بیماری قلبی عروقی

بیش از ۳۰۰ عامل خطر برای CVD مورد شناسایی قرارگرفته است. بااین‌حال، به‌منظور طبقه‌بندی عوامل اصلی خطر، در معرض قرار گرفتن یا رفتار بایستی با سه معیار موردبررسی قرار گیرد: (۱) ارتباط مستقل با CVD؛ (۲) شیوع بالا در بسیاری از جمعیت‌ها؛ و (۳) درمان و کنترل می‌تواند منجر به کاهش خطر گردد. سهم هر یک از عوامل خطر به‌صورت انفرادی ممکن است بسته به وضعیت اجتماعی و اقتصادی کشور و میزان شایع بودن اشکال مختلف CVD متفاوت باشد. در انگلستان، حدود ۸۰ درصد موارد CHD در مردان میان‌سال رخ می‌دهد که به نظر می‌رسد با کلسترول کل، فشارخون و مصرف سیگار ارتباط داشته باشد [۶]. فشارخون بالا خطر بزرگ‌تری برای سکته ایسکمیک بوده، درحالی‌که کلسترول بالا به‌عنوان یک فاکتور پیش‌بینی کننده خطر ابتلا به CHD هست. در اینجا، ما در مورد عوامل خطرساز "سنتی" و "جدید" بحث خواهیم کرد، زیرا ۲۰ تا ۵۰ درصد از وقایع مربوط به CHD را نمی‌توان با عوامل خطر سنتی توضیح داد [۶].

۳-۱ عوامل خطرساز غیرقابل اصلاح و تغییر برای CVD

عوامل خطری که نمی‌توان آن‌ها را تغییر داده و اصلاح نمود عبارت‌اند از: سن، جنس مذکر و سابقه خانوادگی مربوط به CVD های زودرس. بالا رفتن سن یکی از قوی‌ترین عوامل خطر برای CVD هست. به‌عنوان‌مثال، بعد از سن ۵۵ سالگی با گذشت هر دهه احتمال خطر سکته دو برابر می‌شود. بیماری قلبی عروقی اجتناب‌ناپذیر نبوده، ولی سن یک مقیاس جایگزین بجای تمامی عوامل خطر دیگر هست. ازلحاظ تاریخی، مردان در سن جوانی میزان CVD بالاتری را نسبت به زنان در سن جوانی خود تجربه می‌کنند

وزنان در دوران قبل از یائسگی دارای نیمرخ خطر قلبی عروقی بهتری نسبت به مردان می‌باشند [۷]. به‌عنوان‌مثال، زنان قبل از یائسگی سطح پایین‌تری از فشارخون و LDL-C و سطوح بالاتری از کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL-C) را نشان می‌دهند. با توجه به این‌که نیمرخ‌های خطر در مردان وزنان پس از یائسگی مشابه می‌شوند، لذا اثرات محافظتی هورمون‌های جنسی زنانه از قلب تا حدودی می‌تواند تفاوت جنسیتی درخطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی را توضیح دهد. به نظر می‌رسد که زنان پس از یائسگی به خاطر داشتن اختلالات دیگری دچار بیماری‌های قلبی می‌شوند زیرا دیابت خطر ابتلا به CVD را به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌دهد و فشارخون سیستولیک در زنان مسن بیشتر هست.

۳-۲ عدم فعالیت جسمانی و دیگر فاکتورهای خطر قابل‌تغییر برای CVD

برخی از عوامل خطرساز عمده برای CVD قابل‌تغییر می‌باشند بطوریکه می‌توان این عوامل را کنترل، درمان و یا حتی از آن‌ها ممانعت کرد. سازمان بهداشت جهانی، هفت عامل مهم خطر در CVD که قابل اصلاح می‌باشند را معرفی نموده است که این عوامل شامل موارد زیر : فشارخون بالا، چربی‌های غیرطبیعی خون، مصرف دخانیات، عدم فعالیت جسمانی، چاقی، رژیم غذایی ناسالم و دیابت شیرین می‌شود. عدم فعالیت جسمانی به‌عنوان سطح فعالیت ناکافی تعریف‌شده که سازمان بهداشت جهانی داشتن حداقل ۱۵۰ دقیقه در هفته فعالیت هوازی متوسط- شدید یا حداقل ۷۵ دقیقه در هر هفته فعالیت هوازی شدید- بسیار شدید و یا ترکیبات معادل آن را توصیه می‌کند [۸]. تخمین زده‌شده است که اگر عدم فعالیت جسمانی به میزان ۲۵ درصد کاهش یابد، سالانه بیش از یک‌میلیون مرگ‌ومیر در سرتاسر دنیا جلوگیری خواهد شد (که ۹ درصد از مرگ‌ومیر جمعیت را تشکیل می‌دهد که ۴ درصد آن مربوط به کشورهای کم‌درآمد تا ۱۱ درصد آن مربوط به کشورهای با درآمد بالا هست) [۸]. در بریتانیا کاهش سیگار کشیدن، کاهش فشارخون و کلسترول، باعث شده که طی ۲۵ سال گذشته میزان رویدادهای CVD تا ۵۰ درصد کاهش یابد [۹]. اگرچه ارتباط مثبتی بین بالاتر رفتن سن و خطر بیماری وجود دارد آن مشخص‌شده است که با هر یک واحد تغییر در کلسترول با افزایش سن و فشارخون خطر نسبی بیماری کاهش می‌یابد [۱۰]. درمان‌های دارویی که برای کنترل کلسترول بالا و فشارخون استفاده می‌شود، تأثیر مثبت بر پیامدهای قلبی عروقی دارند. به‌عنوان‌مثال، درمان با استاتین باعث کاهش ۱۲ درصدی در مرگ‌ومیر می‌گردد که به علت کاهش در LDL-C در هر میلی مول بر لیتر بوده و کاهش ۱۹ درصدی در موارد ۵ ساله بیماری‌های کرونر می‌گردد [۱۱]. اخیراً اجرای جامع ممنوعیت سیگار کشیدن در مکان‌های عمومی یک فرصتی را برای بررسی تأثیرات گسترده قرار گرفتن در معرض دود سیگار با استفاده از یک طرح آزمایشی طبیعی فراهم کرده است. با به‌کارگیری این طرح جامع ممنوعیت سیگار در نیویورک باعث کاهش میزان بستری شدن در بیمارستان به علت انفارکتوس حاد قلب به میزان ۸ درصد شد که برآورد شده این نیز منجر به‌صرفه جویی در مراقبت‌های بهداشتی به‌اندازه ۵۶ میلیون دلار در سال خواهد شد [۱۲]. باوجوداینکه برای مقابله با سیگار کشیدن اقدامات زیادی صورت گرفته ولی جهت مقابله با بی‌تحرکی اقدامات کمی انجام گرفته است

[۱۳، ۱۴]. هزینه‌های سیستم‌های بهداشت جهانی ناشی از عدم فعالیت جسمانی حداقل ۵۴ میلیارد دلار در سال هست [۱۵] و از سیاست‌گذاران خواسته‌شده تا با جدیت به مسئله عدم فعالیت جسمانی بپردازند [۱۶].

۳-۳ عوامل خطرساز قابل‌تغییر جدید مربوط به CVD

انواع مختلفی از نشانگرهای زیستی موجود در گردش خون شناسایی‌شده‌اند که این نشانگرها قادر به نشان دادن عوامل خطرزای بیماری قلبی عروقی ازجمله التهاب، لخته شدن خون، اختلال در فیبرینولیز و افزایش ویسکوزیته خون می‌باشند [۱۷]. به‌عنوان‌مثال، در آترواسکلروز فعالیت التهابی شدید وجود داشته و نشانگرهای التهابی نظیر اینترلوکین (IL-۶) و پروتئین واکنش‌پذیر C (CRP) ممکن است به‌طور مستقیم آسیب‌پذیری و پاره شدن پلاک را تحت تأثیر قرار دهند [۱۸]. بااین‌حال، نقش بالینی و نقش علمی این نشانگرهای جدید خطر بیماری قلبی عروقی به‌طور گسترده موردبحث قرارگرفته است. در چندین متاآنالیز مربوط به مطالعات گروهی چشمگیر در مقیاس بزرگ، مشخص‌شده است که CRP و فیبرینوژن به‌عنوان نشانگرهای جدید زیستی مربوط به خطر ابتلا به CHD و دیگر بیماری‌های قلب و عروق بوده و با این بیماری‌ها توأم هست که البته این نتیجه‌گیری بعد از تعدیل عوامل خطرساز سنتی به دست آمد [۱۹،۲۰]. داده‌های محدودی درباره مقایسه ارزش پیش‌بینی کنندگی نشانگرهای زیستی جدید با عوامل خطر سنتی مبنی بر برتری داشتن این نشانگرها در پیش‌بینی بیماری‌های قلبی وجود داشته و شواهد موجود دوپهلو می‌باشند. به‌عنوان‌مثال، در پیگیری ۱۷ ساله ۱۵۹۲ شرکت‌کننده از مطالعات شریانی ادینبورگ، بسیاری از نشانگرهای زیستی جدید، اطلاعات پیش‌آگهی بسیار کمی در رابطه با وقوع CVD نسبت به عوامل خطر سنتی را فراهم نمودند [۲۱]. در مقابل، داده‌های پیش‌بینی‌شده از مطالعه سلامت زنان نشان داد که فیبرینوژن و CRP ارزش بیشتری در پیش‌بینی وقوع CVD در مقایسه با فاکتورهای خطر سنتی دارا می‌باشند [۲۲].

ژنتیک دانان اخیراً به این بررسی پرداخته‌اند که آیا آللهای مرتبط با بالا بودن CRP خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی را افزایش می‌دهد، زیرا اندازه‌گیری CRP پلاسما در یک نقطه از زمان ممکن است همیشه نشان‌دهنده بار التهابی تجمعی در فرد نباشد. مطالعات ترانسژنیک مربوط به بیان بیش‌ازحد CRP انسان هیچ اثری مبنی بر بروز آترواسکلروز در موش‌ها را نشان نداد. در مطالعات آینده‌نگر در انسان درزمینه ارتباط بین چندشکلی مربوط به ژن CRP و وقوع CVD، نتایج ضدونقیضی به‌دست‌آمده است. به‌عنوان‌مثال، در مطالعه سلامت جسمانی، مطالعه سلامت فرامینگهام یا مطالعه روتردام مشخص شد که گرچه ژنوتیپ CRP ارتباط بسیار شدیدی با غلظت CRP پلاسمای خون دارد ولی بین ژنوتیپ CRP و خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی ارتباط کمی وجود دارد. این یافته مخالف نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات بهداشتی قلب و عروق هست که در آن ارتباط مستقل قوی بین ژنوتیپ CRP و وقایع مرگ‌ومیر CVD مشاهده شد [۲۳]. تأیید این یافته‌ها در سایر مطالعات جمعیتی بزرگ در افراد بزرگ‌سال سالخورده همراه با تعداد زیادی از وقایع مرگبار برای روشن شدن نقش ژن CRP و خطر ابتلا به CVD مهم خواهد بود. تحقیقات بیشتری برای

تعیین کاربرد بالینی آپولیپوپروتئین ها، آدیپونکتین و سایر نشانگرهای زیستی موردنیاز هست، زیرا شواهد موجود عمدتاً دارای ابهام بوده و دوپهلو می‌باشند [۲۴، ۲۵].

۴-۳ طبقه‌بندی عوامل خطر

حضور هم‌زمان دو یا چند عامل خطر به‌طور چشمگیری خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی را افزایش می‌دهد. به‌عنوان‌مثال، در بین مردان میان‌سالی که سیگار کشیده، فشارخون بالا و کلسترول بالایی دارند، ۴۳ مورد مرگ‌ومیر ناشی از CVD در هر ۱۰۰۰۰ نفر –سال بوده درحالی‌که در مردان میان‌سالی که فاقد این عوامل خطر می‌باشند این میزان فقط به ۳ نفر در هر ۱۰۰۰۰ نفر –سال کاهش می‌یابد [۲۶]. بر این اساس، رژیم‌های درمانی جدید بر دسته‌بندی فاکتورهای خطر تأکید می‌کنند تا افرادی را که در معرض بیشترین خطر قرار دارند را شناسایی کنند.

۴ فعالیت بدنی و بیماری قلبی عروقی: شواهد

۴-۱ مطالعات مبتنی بر جمعیت

مطالعات آینده‌نگر گروهی می‌تواند گروه‌هایی از افراد با سطوح مختلف فعالیت جسمانی را به مدت یک دوره زمانی موردبررسی قرار داده و ارتباط بین فعالیت بدنی و خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را در آن‌ها تعیین نمایند. نقش فعالیت منظم بدنی در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی از زمان مطالعه اولیه جری موریس و رالف پلنبرگر به‌خوبی شناخته‌شده است. در دهه ۱۹۵۰، موریس و همکارانش [۲۷] نشان دادند که میزان مرگ‌ومیر ناشی از CHD در مسئولان بلیط اتوبوس و پستچی ها به‌اندازه نصف رانندگان اتوبوس و فعالان تلفنچی‌های غیرفعال هست. از آن زمان به بعد، در ارزیابی فعالیت‌های جسمانی از پرسشنامه‌های مربوط به فعالیت جسمانی خود گزارش‌شده معتبر استفاده می‌گردد که این باعث بهبود بیشتر این ارزیابی‌ها شده است. به‌عنوان‌مثال پافنبارگر و همکارانش [۱۹] در مطالعه سلامت فارغ‌التحصیلان دانشگاه هاروارد، ۱۶،۹۳۶ فارغ‌التحصیل را در مورد تعداد روزانه پیاده‌روی، بالا و پایین رفتن از پله‌ها و در مورد تعداد دفعات و مدت‌زمان فعالیت‌های ورزشی و تفریحی مورد پرس‌وجو قراردادند. بالا و پایین رفتن منظم از پله‌ها و بازی ورزشی شدید با کاهش خطر ابتلا به CHD در طی ۶ تا ۱۰ سال پیگیری همراه بود، درحالی‌که در ورزشکاران دانشجو این‌گونه نبود. اخیراً، مطالعه پیگیری متخصصان بهداشت حرفه‌ای که شامل ۴۴۴۵۲ متخصص بهداشت حرفه‌ای در سال‌های ۱۹۸۶ تا ۱۹۹۸ بود، به دلیل بالا بودن حجم نمونه و دقیق بودن روش مطالعه بسیار موردتوجه قرارگرفته است [۲۹]. در این مطالعه، اشکال مختلف فعالیت جسمانی ازجمله پیاده‌روی منظم (کاهش خطر ۱۸ درصدی) و دویدن به مدت ۱ ساعت در هفته (۴۲ درصد کاهش خطر) باعث محافظت در برابرCHD گردید. مردانی که شدت ورزش خود را از شدت کم تا شدید در طول زمان افزایش دادند، میزان خطر ابتلا به CHD در آن‌ها ۱۲٪ کاهش یافت. اخیراً علاقه شدیدی به بررسی رابطه بین فعالیت بدنی، بی‌تحرکی و سلامت وجود دارد. نقطه اوج این تحقیقات مربوط به تحقیق اکلاند

و همکارانش [۳۰] در بازبینی ۱۶ مطالعه (که شامل بیش از یک‌میلیون فرد بزرگ‌سال بود) هست. این محققین دریافتند که رفتار بی‌تحرکی با مرگ‌ومیر ناشی از همه موارد در کل نمونه‌های موردبررسی ارتباط دارد. آن‌ها همچنین متوجه شدند که رفتار بی‌تحرکی با تمام علل مرگ‌ومیر در افراد بسیار فعال (کسانی که حدود ۶۰ تا ۷۵ دقیقه در روز فعالیت متوسط را گزارش می‌دهند) مرتبط نبود که این نشان می‌دهد داشتن سطح بالایی از فعالیت جسمانی ممکن است اثرات منفی بی‌تحرکی را جبران نماید.

اگرچه شواهد اپیدمیولوژیک غیرقابل‌انکاری وجود دارد که نشان می‌دهد فعالیت بدنی منظم نقش مهمی در پیشگیری از CVD دارد ولی این شواهد به‌طور گسترده‌ای از مطالعات صورت گرفته بر مردان سفیدپوست حاصل‌شده است. درنتیجه مطالعات اخیر، تلاش کرده‌اند تا ارتباط بین فعالیت بدنی و خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی در زنان و جمعیت غیر سفیدپوست را موردبررسی قرار دهند [۳۱، ۳۲]. مطالعات اپیدمیولوژیک عمده در رابطه با فعالیت بدنی و CVD در میان زنان از گروه‌های بزرگ آمریکایی نظیر مطالعه سلامت پرستار [۳۳]، بهداشت زنان [۳۴] و مطالعات ابتدایی بهداشت زنان [۳۲] صورت گرفته است. در کلیه این مطالعات، به نظر می‌رسد رابطه پاسخ- دوز معکوسی بین فعالیت بدنی و CVD در زنان وجود دارد بطوریکه با حداقل ۱ ساعت فعالیت متوسط تا شدید در هفته نظیر راه رفتن حداقل محافظت در برابر بیماری‌های قلبی خاص می‌شود [۳۵].

ارتباط بین فعالیت با شدت زیاد و مرگ‌ومیر حداقل در مردان ممکن است بیشتر از ارتباط بین فعالیت با شدت متوسط و مرگ‌ومیر باشد [۳۶-۴۰]. روی‌هم‌رفته، شواهد اپیدمیولوژیک تائید می‌کنند که تمرینات ورزشی بایستی حداقل شدت متوسط را داشته باشد و در بسیاری از مردان وزنان، راه رفتن سریع باعث محافظت فرد در برابر CVD می‌گردد. درک ما در مورد میزان مطلوب، شدت، مدت‌زمان و نوع فعالیت برای کاهش خطر ابتلا به CVD هنوز در حال کامل شدن هست [۴۲، ۴۳]. چندین تجزیه‌وتحلیل اخیر از داده‌های حاصل از مطالعه بر جمعیت در مقیاس بزرگ در تلاش برای تعیین دوز حداقل و مطلوب فعالیت جسمانی مفید می‌باشند. به‌عنوان‌مثال، تمرینات ورزشی با شدت زیاد به میزان ۱۵ دقیقه در روز یا ۹۰ دقیقه در هفته، کاهش خطر مرگ‌ومیر در یک نمونه بیش از ۴۰۰۰۰۰ فرد بزرگ‌سال در تایوان را نشان داد [۴۴]. داده‌های به‌دست‌آمده از یک متاآنالیز اخیر بر ۹ مطالعات گروه نشان داد که انجام برخی فعالیت‌های بدنی با شدت بالا، اما کمتر ازآنچه در دستورالعمل‌ها قیدشده باعث کاهش ۲۲ درصدی در میزان مرگ‌ومیر گردید [۴۵]. در تجزیه‌وتحلیل بیش از ۶۰۰،۰۰۰ فرد بزرگ‌سال از ایالات‌متحده و اروپا، آستانه‌بالا برای طول عمر در افرادی که بر اساس توصیه‌های فعالیت بدنی عمل کرده بودند ۳ تا ۵ برابر بود، اگرچه منافع حاصل از فعالیت بدنی در بالاتر از دستورالعمل متوسط بود که این باعث شد آرم و همکاران [۴۶] یک ارتباط L شکلی را برای آن توصیف کنند. ما از داده‌های مراقبت بهداشتی اسکاتلند (SHS) و بررسی سلامت انگلستان (HSE) برای بررسی ارتباط بین فعالیت بدنی و سلامت استفاده کرده و ارتباط بین الگوهای فعالیت بدنی و مرگ‌ومیر در بیش از ۶۰،۰۰۰ شرکت‌کننده در SHS و HSE را موردبررسی

قراردادیم [۴۷]. در این مطالعه فعالیت بدنی در اوقات فراغت ارزیابی شد و شرکت‌کنندگان به‌عنوان افراد غیرفعال (فاقد فعالیت بدنی با شدت متوسط یا شدت بالا)، فعالیت ناکافی (فعالیت بدنی با شدت متوسط به مدت کمتر از ۱۵۰ دقیقه در هفته و فعالیت بدنی با شدت بالا به میزان کمتر از ۷۵ دقیقه در هر هفته)، فعالیت فقط در آخر هفته (فعالیت بدنی با شدت متوسط حداقل ۱۵۰ دقیقه در هر هفته یا فعالیت‌های بدنی با شدت بالا حداقل ۷۵ دقیقه در هفته به مدت یک یا دو جلسه) و افراد دارای فعالیت بدنی منظم (فعالیت بدنی با شدت متوسط حداقل ۱۵۰ دقیقه در هفته و یا فعالیت‌های بدنی با شدت بالا حداقل ۷۵ دقیقه در هر هفته به مدت سه جلسه یا بیشتر جلسات) تعریف و طبقه‌بندی شدند. در این مطالعه میزان خطر مرگ‌ومیر به هر دلیلی در افراد فعال به‌اندازه ۳۰٪ کمتر از افراد غیرفعال بود همچنین در این افراد خطر مرگ‌ومیر ناشی از CVD نیز تقریباً به‌اندازه ۴۰٪ کمتر از شرکت‌کنندگان غیرفعال بود؛ در این مطالعه فعال بودن شامل افرادی بود که فقط در وقت‌های اضافی ورزش کرده و تمام تمرینات خود را در یک یا دو جلسه در هفته انجام می‌دادند. این افراد در بخش نسبتاً زیادی در فعالیت‌های جسمانی با شدت بالا شرکت کردند که نتیجه گرفته شد کیفیت فعالیت جسمانی ممکن است نسبت به کمیت فعالیت جسمانی از اهمیت بالایی برخوردار باشد. فعالیت جسمانی با شدت بالا، آمادگی قلبی ریوی را بیشتر از فعالیت جسمانی با شدت متوسط افزایش می‌دهد و آمادگی قلبی ریوی می‌تواند در مقایسه با فاکتورهایی نظیر سیگار کشیدن، کلسترول بالا، فشارخون بالا و دیگر عوامل خطرساز، پیش‌بینی کننده قوی‌تری از خطر مرگ‌ومیر باشد.

مطالعات اپیدمیولوژیک کمی برای بررسی مکانیسم‌هایی که فعالیت بدنی می‌تواند از طریق این مکانیسم‌ها بر حفاظت قلب تأثیر بگذارد طراحی‌شده‌اند. در مطالعه ۲۷۰۰۰ زن ظاهراً سالم که به مدت ۱۱ سال پیگیری شدند، نتایج نشان داد که بیشترین کاهش خطر بیماری قلبی عروقی با فعالیت جسمانی مرتبط بود که توسط فاکتورهای خطر اندازه‌گیری شده توسط محققان، ازجمله نشانگرهای زیستی التهابی / هموستازی (که ۳۳ درصد از کاهش خطر را توضیح می‌دادند)، فشارخون (۲۷ درصد)، لیپیدهای رایج (۱۹ درصد)، چاقی (۱۰ درصد) و کنترل گلیسمی (۹ درصد) توضیح داده شدند [۲۲]. جهت تعیین این‌که آیا نشانگرهای زیستی جدید، "تأثیر محافظتی" فعالیت بدنی در مردان را توضیح می‌دهند یا نه نیاز به مطالعات گروهی و مداخلات ورزشی دارد.

۲-۴ مداخلات ورزشی

اگرچه مطالعات بر جمعیت‌های بزرگ در تعیین ارتباط بین فعالیت بدنی و CVD ارزشمند بوده است، ولی مطالعات مشاهده‌ای دارای اریب‌هایی می‌باشند (خطای استنتاجی مرتبط با هر فرایندی که نتیجه را به‌طور سیستماتیک ازآنچه که واقعیت دارد تغییر می‌دهد). کار آزمایی های تصادفی کنترل‌شده (RCTs) می‌توانند اطلاعات مهمی در مورد تأثیر تعداد دفعات ورزش، شدت تمرینات و مدت‌زمان تمرینات بر عوامل خطر مختلف مربوط به بیماری قلبی عروقی ارائه دهند. یافته‌های بعضی از مطالعات مربوط به جمعیت‌های

بزرگ‌تر، متاآنالیز و بررسی سیستماتیک در مورد عوامل خطرزای قابل‌تغییر مربوط به CVD در زیر شرح داده‌شده است.

۴-۲-۱ فشارخون

در یک متاآنالیز RCT که در فوریه ۲۰۱۲ منتشر شد (گروه‌های تمرینی متشکل از ۱۰۵ ورزش هوازی، ۲۹ تا در ورزش مقاومت دینامیکی، ۱۴ تا در ورزش ترکیبی و ۵ تا در تمرین ایزومتریک)، مشخص شد که فشارخون سیستولیک با تمرین هوازی، مقاومتی دینامیکی و مقاومتی ایزومتریک کاهش یافت، اما در افراد شرکت‌کننده در تمرینات ترکیبی این‌گونه نبود [۴۹]. با انجام تمرینات هوازی، مقاومتی دینامیکی، مقاومتی ایزومتریک و تمرینات ترکیبی فشارخون دیاستولیک کاهش می‌یابد. نویسندگان به‌طور خلاصه به این نتیجه رسیدند که باوجود شواهد محدود موجود در حال حاضر، تمرینات ایزومتریک پا و مشت کردن ایزومتریک ممکن است نسبت به سایر تکینک های ورزشی باعث کاهش بیشتر فشارخون سیستولیک و دیاستولیک گردد.

اگرچه فشارخون در زمان استراحت، یک مقیاس بالینی خطر مربوط به قلب و عروق هست که به‌طور گسترده‌ای مورداستفاده قرار می‌گیرد، ولی به‌خوبی ثابت‌شده است که ورزش موجب کاهش فشارخون در طول دوره بلافاصله پس از یک رقابت ورزشی می‌گردد. فشارخون پایین بعد از ورزش (PEH) یا کاهش فشارخون پس از ورزش، ممکن است تا ۱۸ ساعت ادامه داشته باشد و ورزش می‌تواند نقش مهمی به‌عنوان ضد فشارخون داشته باشد. مطلوب‌ترین دوز ورزش هنوز مشخص نشده است، اما پیسکاتلو و همکارانش [۵۰] نشان دادند که ورزش با شدت کم یا سبک (با حداکثر مصرف اکسیژن ($VO_{۲\ max}$) به میزان ۴۰ درصد) در ایجاد PEH بالا در طول یک دوره نظارت ۹ ساعته مؤثرتر از تمرینات با شدت بالا (۶۰ درصد $VO_{۲\ max}$) هست. در مقابل، کوین [۵۱] در طول یک دوره نظارت ۲۴ ساعته نشان داد که پس از تمرینات با شدت بالاتر (۷۵ $VO_{۲\ max}$ درصد) میزان PEH در مقایسه با تمرینات با شدت پایین‌تر (۵۰ $VO_{۲\ max}$ درصد) بیشتر بوده و در طول ۲۴ ساعت پایدارتر بود. همچنین شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه تمرینات کوتاه‌مدت تمرین با شدت متوسط می‌تواند PEH پایدارتر را در مقایسه با تمرینات پیوسته در یک دوره زمانی مشابه در افراد بزرگ‌سال مبتلابه فشارخون بالا ایجاد نماید [۵۲].

۴-۲-۲ متابولیسم چربی

اگرچه مطالعات مشاهده‌شده نشان می‌دهد که فعالیت منظم با نیمرخ‌های مطلوب چربی همراه هست ولی مداخلات ورزشی نتایج کمتری را در این زمینه نشان می‌دهند. در آزمایش‌های کنترل‌شده تصادفی مربوط به فعالیت‌های جسمانی، نشان داده شد که معمول‌ترین تغییرات در نیمرخ‌های چربی خون، مربوط به افزایش غلظت HDL-C همراه با تغییرات کمتر در تری گلیسیریدها (TG) و غلظت‌های LDL-C هست. این تغییرات HDL-C، TG و LDL-C مشاهده‌شده با مداخلات مربوط به هزینه هفتگی انرژی به میزان

بیش از ۹۰۰ تا ۱۲۰۰ کیلوکالری مرتبط بود اما به نظر می‌رسد این تغییرات مستقل از شدت تمرینات بکار گرفته‌شده برای دستیابی به این هزینه انرژی باشد [۵۳، ۵۴]. در یک مطالعه مهم که حاوی ۴۹۲ نفر از افراد کم سن و سال بود، تمرینات با شدت بالا (۶۵ تا ۷۰ درصد از میزان ضربان قلب ذخیره) یا پیاده‌روی به‌دفعات زیاد (۵ تا ۷ روز در هفته) نسبت به تمرینات با شدت متوسط (۴۵ تا ۵۵ درصد ضربان قلب ذخیره) یا پیاده‌روی با تعداد دفعات کم (۳ تا ۴ روز در هفته) تغییرات مطلوب‌تری در نیمرخ لیپید در طی ۶ ماه ایجاد کرد هرچند این تغییرات در طی ۲۴ ماه پایدار نبود [۵۵]. به‌احتمال‌زیاد تغییرات در غلظت TG در مردان بیشتر از زنان هست و به‌احتمال‌زیاد این تغییرات با کاهش وزن همراه هست. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد نیمرخ‌های لیپیدی که چندان مطلوب نیست به‌احتمال‌زیاد می‌تواند در پاسخ به ورزش تغییر یابند (۵۶). کلی و همکاران [۵۷] در یک متاآنالیز با ۱۳ مداخله ورزشی بر افراد بزرگ‌سال چاق و دارای اضافه‌وزن نشان دادند که با انجام تمرینات ورزشی کاهش قابل‌توجهی در میزان تری گلیسیرید در زمان گرسنگی (۱۱٪) رخ می‌دهد اما در این مطالعه تغییرات قابل‌توجهی در سایر پارامترهای لیپوپروتئینی مرتبط با خطر قلبی عروقی مشاهده نشد. در این زمینه ژنتیک نیز ممکن است نقش مهمی داشته باشد. به‌عنوان‌مثال، در یک مطالعه بر ۳۵ جفت از دوقلوهای همسان که ازلحاظ فعالیت جسمانی شدید با یکدیگر تفاوت داشتند، نتایج نشان داد که همبستگی قابل‌توجهی بین دو جفت دوقلو ازلحاظ HDL-C و HDL وجود داشت، به‌این‌ترتیب مشخص می‌شود که ژنتیک نسبت به تمرینات تأثیر قابل‌توجهی دارد [۵۸] داده‌های مربوط به مطالعه وارثت خانوادگی نیز نشان می‌دهد که تنوع ژنتیکی به‌طور عمده می‌تواند تغییرات قابل‌توجه در پاسخ‌های کلسترول HDL به تمرینات استقامتی را توضیح دهد [۵۹، ۶۰].

در بسیاری از مطالعات، تغییرات مطلوب در لیپیدهای خون به‌طور انحصاری در حالت گرسنگی نشان داده‌شده است. با توجه به این‌که انسان اکثر عمر خود را در حالت سیری صرف می‌کند و اختلال در متابولیسم لیپوپروتئین‌های پس از خوردن غذا در ایجاد CVD دخیل هست، لذا نقش فعالیت بدنی در تغییر غلظت لیپیدهای خون بعد از خوردن غذا ممکن است ازلحاظ بالینی مهم باشد [۶۱]. مطالعات مقطعی نشان می‌دهد در ورزشکارانی که به‌طور منظم ورزش می‌کنند تری گلیسیرید پس از خوردن غذا نسبت به افرادی که غیرفعال می‌باشند بهبود می‌یابد اگرچه این تغییرات ممکن است بیشتر به دلیل تأثیرات حاد آخرین رقابت ورزشی باشد و نه به دلیل سازگاری مزمن به فعالیت‌های بدنی منظم [۶۲]. این یافته‌ها اهمیت فعالیت‌های منظم را برجسته می‌کند و تأییدی بر توصیه‌های روزانه به فعالیت‌های جسمانی هست.

۴-۲-۳ تناسب و آمادگی بدنی سیستم قلبی تنفسی

مطالعه بدوی استون بلایر نشان داده است که آمادگی بدنی پایین سیستم قلبی تنفسی یکی از قوی‌ترین پیشگویی‌کننده‌های مرگ‌ومیر ناشی از هر علتی و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی در مردان قفقاز هست [۶۳]. مطالعات اخیر نشان داده است که آمادگی بدنی پایین سیستم قلبی تنفسی در سایر جمعیت‌ها، ازجمله زنان [۶۴] و مردان سیاه‌پوست [۶۵] نیز پیش‌بینی کننده مرگ‌ومیر هست. اضافه شدن

فاکتور آمادگی بدنی سیستم قلبی تنفسی به سایر عوامل خطر سنتی، طبقه‌بندی فاکتورهای خطر را به‌طور قابل‌توجهی بهبود بخشیده و محققین به این نتیجه رسیده‌اند که تلاش برای بهبود آمادگی بدنی سیستم قلبی تنفسی بایستی به یک بخش استاندارد از مواجهات بالینی تبدیل شود [۴۸].

فعالیت بدنی با شدت متوسط تا بالا باعث بهبود آمادگی بدنی فرد می‌گردد بنابراین آمادگی بدنی سیستم قلبی عروقی یک مقیاس عینی از این نوع فعالیت بدنی هست [۶۶]. درواقع، بلر و همکارانش دریافتند که مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی تنفسی در مردانی که فعال بوده و دارای آمادگی جسمانی می‌باشند در مقایسه با افرادی که غیرفعال بوده و ازلحاظ آمادگی جسمانی نامناسب می‌باشند به نصف کاهش می‌یابد. دست‌کاری پیشرفته متغیرهای ورزشی یا "دوز تمرینات" (فراوانی تمرینات، شدت و مدت‌زمان تمرینات) به بهبود آمادگی بدنی سیستم قلبی-تنفسی کمک می‌کند [۶۷]. درواقع، در یک RCT بزرگ که شامل ۴۶۴ زن دارای اضافه‌وزن و در وضعیت پس از یائسگی بودند، مشاهده شد که دوزهای مختلف پیاده‌روی به میزان قابل‌توجهی باعث افزایش آمادگی جسمانی در این افراد گردید [۶۸]. کمترین افزایش در آمادگی جسمانی حتی در پایین‌ترین میزان تمرینات ورزشی با شدت متوسط به میزان حدود ۷۲ دقیقه در هفته مشاهده شد. مشابه بودن تأثیر تمرینات بر آمادگی جسمانی در طول سن، وزن، آمادگی جسمانی پایه و استفاده از هورمون درمانی نشان‌دهنده این است که فعالیت‌های بدنی در میان افراد مختلف دارای مزیت هست.

۴-۲-۴ عوامل خطر جدید

مطالعات متعدد نقش فعالیت بدنی در تغییر و اصلاح اختلال عملکرد هموستاتیک را نشان داده‌اند [۶۹]. شواهد متعددی وجود دارد که نشان می‌دهد یک رقابت ورزشی با شدت بالا (اما نه متوسط) باعث القاء وضعیت پروترومبیک شده که توسط تجمع بیش‌ازحد پلاکت‌ها، انعقاد بیش‌ازحد خون و هیپو فیبرینولیز قابل‌تشخیص هست [۷۰]. این واکنش بدن به تمرینات شدید در افرادی که به‌طورمعمول فاقد تحرک می‌باشند، واضح‌تر بوده [۷۱] و ممکن است یکی از دلایل افزایش موقت در معرض خطر ابتلا به اختلال قلبی در طول و بعد از تمرینات شدید باشد [۷۲]. این یافته‌ها حاکی از این است که تمرینات ورزشی با شدت کم یا متوسط، مناسب‌ترین نقطه شروع برای افراد غیرفعال هست.

شواهد اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که بین ورزش منظم و هموستازی خون و نشانگرهای التهابی ارتباط مثبتی وجود دارد. در افرادی که در تمرینات شدید جسمانی شرکت می‌کنند حتی باوجود در نظر گرفتن سن، مصرف سیگار، مصرف الکل و جرم بدن در این افراد مشخص‌شده که فیبرینوژن که یک پروتئین واکنش فاز حاد که نقش مهمی در لخته شدن خون دارد پایین‌تر هست [۷۳]. افرادی که فعالیت بدنی منظم کم و یا متوسطی دارند نیز ممکن است تجمع و چسبندگی پلاکت‌ها را نشان دهند [۷۴]. واناماتی و همکارانش در یک مطالعه‌ای با پیگیری ۲۰ ساله در موردمطالعه قلب منطقه‌ای بریتانیا [۷۵] نشان دادند افرادی که ازلحاظ جسمانی فعال می‌باشند دارای انعقاد خون کم (اندازه‌گیری شده توسط فیبرینوژن پلاسما، ویسکوزیته پلاسما و خون و فاکتورهای انعقادی VIII و IX)، نشانگرهای التهابی پایین (CRP،

شمارش تعداد گلبول‌های سفید) و افزایش فیبرینولیز (اندازه‌گیری شده توسط دایمر D فیبرین و آنتی ژن فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی) بودند. این تغییرات به سطح فعالیت فعلی افراد بستگی داشتند و اینکه آن‌هایی که حداقل فعالیت‌های بدنی سبک را داشتند ازلحاظ این ویژگی‌ها نزدیک کسانی بودند که همیشه فعال بودند و کسانی که در طی دوره ۲۰ ساله غیرفعال بودند در این نشانگرها سطوحی هم‌اندازه افرادی که غیرفعال بودند را نشان دادند [۷۵].

چنین مشاهدات اپیدمیولوژیکی با مداخلات ورزشی کمتر قابل‌اثبات می‌باشند. وانگ و همکارانش نشان داده‌اند که یک برنامه ورزشی هشت‌هفته‌ای از تمرینات با شدت متوسط خواص چسبندگی و تجمعی پلاکت‌ها را در مردان [۷۶] وزنان [۷۷] جوان سالم کاهش داد و نشان داد که این تأثیر مفید تمرینات ورزشی می‌تواند با یک دوره مشابه عدم فعالیت برگردانده شود. این نویسندگان همچنین نشان دادند که تمرینات منظم ورزشی می‌تواند پاسخ واکنش‌پذیری بیش‌ازحد پلاکتی که در افراد بی‌تحرک شرکت‌کننده در تمرینات شدید دیده می‌شود را کاهش دهد [۷۸]. با به‌کارگیری مداخلات ورزشی و مقایسه فیبرینولیز خون قبل و بعد از انجام تمرینات نتایج ضدونقیضی به‌دست‌آمده است [۷۹].

به‌طورکلی به نظر می‌رسد که اگر مداخلات ورزشی به‌ویژه در میان زنان با کاهش وزن همراه باشد باعث کاهش نشانگرهای التهابی می‌گردد. به‌عنوان‌مثال، در ۱۵۲ زن سیگاری، پس از یک برنامه ورزشی ۱۲ هفته‌ای که باعث بهبود آمادگی جسمانی شد، هیچ تغییری در CRP یا فیبرینوژن این افراد مشاهده نشد ولی لازم به ذکر است که این برنامه ورزشی با کاهش وزن همراه نبود [۸۰]. در مقابل، یک برنامه ورزشی دوساله که برای بهبود رژیم غذایی و افزایش فعالیت جسمانی افراد طراحی‌شده بود، موجب کاهش قابل‌ملاحظه وزن و کاهش CRP و IL-۶ در ۱۲۰ زن چاق گردید [۸۱]. بااین‌حال، در یک RCT بزرگ دیگر که متشکل از ۱۹۳ مرد و زن بی‌تحرک تا حدی چاق و دارای دیس لیپیدمی (چربی غیر طبیعی در خون) بودند انجام تمرینات ورزشی ۶ ماهه باوجود بهبود آمادگی جسمانی، چربی احشائی و چربی زیرپوستی، باعث تغییر در میزان CRP نشد[۸۲]. ماهیت دوپهلو بودن این یافته‌ها ممکن است به‌وضوح مربوط به اختلاف در مداخلات ورزشی و دوره‌های ناکافی تمرینات، میزان پایبندی ضعیف، تفاوت بین ویژگی‌های شرکت‌کنندگان و تأثیرات ژنتیکی باشد. درواقع، شواهد حاصل از مطالعه وارثت خانوادگی نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی فقط دارای اثرات ضدالتهابی قابل‌توجهی در افراد بزرگ‌سال بی‌تحرکی بودند که در ابتدا دارای میزان بالایی از CRP بودند[۸۳]؛ بنابراین، برای حل این مسائل نیاز به مطالعات بیشتری هست.

۳-۴ مکانیسم‌های بیولوژیکی

با توجه به بسیاری از فاکتورهایی که با انجام تمرینات ورزشی تغییر می‌کنند، به نظر می‌رسد که مکانیسم‌های متعدد بیولوژیکی مسئول تغییر در عوامل خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشند. برخی از این مکانیسم‌ها به‌خوبی شناخته‌شده و با شواهد تجربی تأییدشده‌اند و مابقی مکانیسم‌ها نیز ازلحاظ بیولوژیکی

قابل‌اعتماد بوده ولی بی‌اساس می‌باشند. کاهش فشارخون که با انجام تمرینات ورزشی منظم رخ می‌دهد، به‌احتمال‌زیاد ناشی از یک ترکیبی از سازگاری سیستم عصبی و سازگاری‌های عروقی هست [۸۴]، که ازجمله این سازگاری‌ها می‌توان به کاهش فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک و افزایش وازودیلاسیون که باعث کاهش مقاومت محیطی می‌شود اشاره نمود. مکانیسم‌های مختلفی با این سازگاری‌های عروقی همراه بوده‌اند [۸۵]. به‌عنوان‌مثال، سنتز و آزاد شدن اکسید نیتریک و اندوتلین-۱ در اثر ورزش القاء شده و افزایش می‌یابد. ورزش کردن با ایجاد تغییرات در فعالیت آنزیم‌های کلیدی متابولیسم لیپوپروتئین باعث ایجاد تغییرات مطلوب در چربی خون می‌گردد. به‌عنوان‌مثال، پس از یک تمرین ورزشی فعالیت آنزیم لیپوپروتئین لیپاز و کاهش فعالیت لیپاز TG کبدی افزایش می‌یابد [۸۶]. علاوه بر این، با انجام تمرینات استقامتی غلظت پروتئین انتقال‌دهنده استر کلسترول کاهش می‌یابد [۸۷] که ممکن است باعث کاهش سرعت کاتابولیسم ذرات HDL گردد. انجام تمرینات ورزشی باعث افزایش آمادگی بدنی سیستم قلبی عروقی می‌گردد که ناشی از ترکیبی از بهبودها در عملکرد قلب، اکسیژن‌رسانی، پرفیوژن عضلانی و تغییرات در فعالیت آنزیم‌های کلیدی متابولیسم هوازی هست. مکانیسم‌های متعددی در اثرات ضدالتهابی تمرینات ورزشی دخیل می‌باشند. یک مکانیسم کلیدی می‌تواند مربوط به فعال شدن فاکتور- κB هسته‌ای باشد که یک فاکتور رونویسی حساس به ردوکس و فعال‌کننده- اکسیدانت بوده که بیان ژن مرتبط با التهاب را تنظیم می‌نماید. پروتئین‌های شوک حرارتی که در حین ورزش آزاد می‌شوند ممکن است یک مکانیسم قابل قبولی باشند که می‌توانند تغییرات ایجادشده در گیرنده ۴ شبه Toll را که نقش مهمی در مسیرهای التهابی ایفا می‌کنند، توضیح دهند [۸۸]. تغییرات در دینامیک‌های تلومر لکوسیت که به‌تدریج با افزایش سن تغییر می‌کند، ممکن است در این مکانیسم‌ها درگیر باشند، اگرچه شواهد کنونی در رابطه با این موضوع هنوز ابهام داشته و دوپهلو می‌باشند [۸۹]. همچنین اثرات ضدالتهابی ورزش ممکن است با افزایش حساسیت به انسولین و ظرفیت اکسیداتیو، کلسترولHDL و عملکرد بهبودیافته سیستم عصبی اندوتلیال و ارادی میانجیگری گردد. بنابراین روشن است که کاهش درخطر ابتلا به CVD در اثر ورزش کردن با مکانیسم‌های متعددی مرتبط بوده که بعید به نظر نمی‌رسد که به‌تنهایی و فقط توسط یک مکانیسم ورزش باعث کاهش این عوامل خطر گردد. پیشرفت‌های اخیر درزمینه متابولومیکس ممکن است به آشکار شدن بیشتر اثرات بیولوژیکی مرتبط با فعالیت بدنی کمک نماید [۹۰].

جدول ۱،۱ اهداف و توصیه‌های مربوط به فعالیت بدنی و خطر بیماری قلبی عروقی

هدف	بیانیه شواهد	شواهد [a]	
		نوع	قدرت
حداقل مزیت			
فعالیت هوازی به مدت حداقل ۱۵۰ دقیقه در هفته	فعالیت بدنی ارتباط معکوسی با خطر بیماری قلبی عروقی داشت	C	۱
	فعالیت بدنی به‌طور مطلوب باعث کاهش در التهاب و هموستازی شد	B	۳
	فعالیت بدنی باعث بهبود و مطلوب شدن نیمرخ لیپیدی گردید	B	۱
	فعالیت بدنی باعث کاهش فشارخون گردید	B	۱
	فعالیت بدنی باعث بهبود آمادگی بدنی سیستم قلبی تنفسی گردید	B	۱
بیشترین مزیت			
انجام تمرینات هوازی با شدت بالا به‌صورت هفتگی	تمرینات ورزشی شدید باعث محافظت بیشتر فرد در برابر مرگ‌ومیر ناشی از بیماری قلبی عروقی به‌ویژه در مردان می‌گردد	C	۲
فعالیت بدنی با شدت متوسط تا بالا	فعالیت بدنی با شدت متوسط تا بالا باعث مزیت‌های بهینه برای پایین آمدن فشارخون و سطوح چربی می‌گردد	B	۳

[a] نوع شواهد: (A) کار آزمایی های کنترل‌شده تصادفی اصلی (RCTs)؛ (B) RCT های کوچک‌تر و متاآنالیز های کار آزمایی های دیگر بالینی؛ (C) مطالعات مشاهده‌ای و متابولیکی؛ (D) تجربه بالینی. قدرت شواهد: (۱) شواهد بسیار قوی؛ (۲) شواهد نسبتاً قوی؛ (۳) شواهد متمایل به قوی

۵ خلاصه و نتیجه‌گیری

جدول ۱،۱، شواهد مبتنی بر خلاصه‌ای از شواهد ارائه‌شده در این فصل را ارائه می‌دهد. شواهد نشان‌دهنده این است که تمرینات ورزشی به‌عنوان بهترین خرید امروز در سلامت عمومی توصیف‌شده‌اند [۹۱]. وقت آن است که عدم فعالیت جسمانی را به‌عنوان یک مسئله جدی گرفته و افرادی که سعی در افزایش فعالیت بدنی و آمادگی جسمانی دارند را مورد تشویق قرار دهیم [۴۳، ۴۸].

References

1. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al (2016) Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. Eur Heart J 37(42):3232–3245

2. Hansson GK, Libby P (2006) The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nat Rev Immunol 6(7):508–519

3. Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A et al (2006) Cost of cardiovascular diseases in the United Kingdom. Heart 92(10):1384–1389.

4. World Health Organisation (2012) Health statistics and information systems. Estimates for 2000–2012 disease burden. http://wwwwhoint/healthinfo/ global_ burden_disease/estimates/en/index2 html. Accessed Jan 2017

5. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R et al (2012) European cardiovascular disease statistics 2012. European Heart Network/European Society of Cardiology, Brussels/Sophia Antipolis

6. Emberson JR, Whincup PH, Morris RW et al (2003) Re-assessing the contribution of serum total cholesterol, blood pressure and cigarette smoking to the aetiology of coronary heart disease: impact of regression dilution bias. Eur Heart J 24(19):1719–1726

7. Pilote L, Dasgupta K, Guru V et al (2007) A comprehensive view of sex-specific issues related to cardiovascular disease. CMAJ 176(6):S1–44

8. Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F et al (2012) Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. Lancet 380(9838):219–229

9. Hardoon SL, Whincup PH, Lennon LT et al (2008) How much of the recent decline in the incidence of myocardial infarction in British men can be explained by changes in cardiovascular risk factors? Evidence from a prospective population-based study. Circulation 117(5):598–604

10. Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al (2007) Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 370(9602):1829–1839

11. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 366(9493):1267–1278

12. Juster HR, Loomis BR, Hinman TM et al (2007) Declines in hospital admissions for acute myocardial infarction in New York state after implementation of a comprehensive smoking ban. Am J Public Health 97(11):2035t2039

13. Fox KR, Hillsdon M (2007) Physical activity and obesity. Obes Rev 8 Suppl 1(s1):115–121

14. Wareham N (2007) Physical activity and obesity prevention. Obes Rev 8 Suppl 1(s1):109–114

15. Ding D, Lawson KD, Kolbe-Alexander TL et al (2016) The economic burden of physical inactivity: a global analysis of major non-communicable diseases. Lancet 388(10051):1311–1324

16. Das P, Horton R (2016) Physical activity-time to take it seriously and regularly. Lancet 388(10051):1254–1255

17. Vasan RS (2006) Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. Circulation 113(19):2335–2362

18. Blake GJ, Ridker PM (2001) Novel clinical markers of vascular wall inflammation. Circ Res 89(9):763–771

19. Danesh J, Lewington S, Thompson SG et al (2005) Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. JAMA 294(14):1799–1809

20. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM et al (2004) C-reactive protein and other

circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. N Engl J Med 350(14):1387–1397

21. Tzoulaki I, Murray GD, Lee AJ et al (2007) Relative value of inflammatory, hemostatic, and rheological factors for incident myocardial infarction and stroke: the Edinburgh Artery Study. Circulation 115(16):2119–2127

22. Mora S, Cook N, Buring JE et al (2007) Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. Circulation 116(19):2110–2118

23. Lange LA, Carlson CS, Hindorff LA et al (2006) Association of polymorphisms in the CRP gene with circulating C-reactive protein levels and cardiovascular events. JAMA 296(22):2703–2711

24. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N et al (2006) Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. Circulation 114(7):623–629.

25. Thompson A, Danesh J (2006) Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. J Intern Med 259(5):481–492

26. Stamler J (1995) Established major coronary risk factors. In: Marmot M, Elliott P (eds) Coronary heart disease epidemiology. Oxford University Press, Oxford

27. Morris JN, Heady JA, Raffle PA et al (1953) Coronary heart-disease and physical activity of work. Lancet 265(6796):1111–1120

28. Paffenbarger RS Jr, Wing AL, Hyde RT (1978) Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. Am J Epidemiol 108(3):1617175

29. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB et al (2002) Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. JAMA 288(16):1994–2000

30. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ et al (2016) Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality?

A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. Lancet 388(10051):1302–1310

31. Eyler AA, Matson-Koffman D, Rohm Young D et al (2003) Quantitative study of correlates of physical activity in women from diverse racial/ethnic groups: Women's cardiovascular health network project–introduction and methodology. Am J Prev Med 25(3 Suppl 1):5–14

32. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ et al (2002) Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. N Engl J Med 347(10):716–725

33. Manson JE, Hu FB, Rich-Edwards JW et al (1999) A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. N Engl J Med 341(9):650–658

34. Lee IM, Rexrode KM, Cook NR et al (2001) Physical activity and coronary heart disease in women: is "no pain, no gain" passe? JAMA 285(11):1447–1454

35. Oguma Y, Shinoda-Tagawa T (2004) Physical activity decreases cardiovascular disease risk in women: review and meta-analysis. Am J Prev Med 26(5):407e418

36. Lee IM, Paffenbarger RS Jr (2000) Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. The Harvard Alumni Health Study. Am J Epidemiol 151(3):293S299

37. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB et al (2003) Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. Circulation 107(19):2435–2439

38. Wisloff U, Nilsen TI, Droyvold WB et al (2006) A single weekly bout of exercise may reduce cardiovascular mortality: how little pain for cardiac gain? 'The HUNT study, Norway'. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 13(5):798–804

39. Noda H, Iso H, Toyoshima H et al (2005) Walking and sports participation and

mortality from coronary heart disease and stroke. J Am Coll Cardiol 46(9):1761–1767

40. Kujala UM, Kaprio J, Sarna S et al (1998) Relationship of leisure-time physical activity and mortality: the Finnish twin cohort. JAMA 279(6):440–444

41. Hamer M, Chida Y (2008) Walking and primary prevention: a meta-analysis of prospective cohort studies. Br J Sports Med 42(4):238–243

42. Samitz G, Egger M, Zwahlen M (2011) Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. Int J Epidemiol 40(5):1382–1400

43. Bouchard C, Blair SN, Katzmarzyk PT (2015) Less sitting, more physical activity, or higher fitness? Mayo Clin Proc 90(11):1533–1540

44. Wen CP, Wai JP, Tsai MK et al (2011) Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. Lancet 378(9798):1244–1253

45. Hupin D, Roche F, Gremeaux V et al (2015) Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged >/=60 years: a systematic review and meta-analysis. Br J Sports Med 49(19):1262–1267

46. Arem H, Moore SC, Patel A et al (2015) Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. JAMA Intern Med 175(6):959–967.

47. O'Donovan G, Lee IM, Hamer M et al (2017) Association of "weekend warrior" and other leisure time physical activity patterns with risks for all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality. JAMA Intern Med 177(3):335–342

48. Ross R, Blair SN, Arena R et al (2016) Importance of assessing cardiorespiratory fitness in clinical practice: a case for fitness as a clinical vital sign: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 134(24):e653–e699

49. Cornelissen VA, Smart NA (2013) Exercise training for blood pressure: a systematic

review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2(1):e004473

50. Pescatello LS, Guidry MA, Blanchard BE et al (2004) Exercise intensity alters postexercise hypotension. J Hypertens 22(10):1881–1888

51. Quinn TJ (2000) Twenty-four hour, ambulatory blood pressure responses following acute exercise: impact of exercise intensity. J Hum Hypertens 14(9):547–553

52. Park S, Rink LD, Wallace JP (2006) Accumulation of physical activity leads to a greater blood pressure reduction than a single continuous session, in prehypertension. J Hypertens 24(9):1761–1770.

53. Durstine JL, Grandjean PW, Davis PG et al (2001) Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: a quantitative analysis. Sports Med 31(15):1033–1062

54. Kodama S, Tanaka S, Saito K et al (2007) Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: a meta-analysis. Arch Intern Med 167(10):999–1008

55. Duncan GE, Anton SD, Sydeman SJ et al (2005) Prescribing exercise at varied levels of intensity and frequency: a randomized trial. Arch Intern Med 165(20):2362–2369

56. Leon AS, Sanchez OA (2001) Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. Med Sci Sports Exerc 33(6):S502–S515

57. Kelley GA, Kelley KS, Vu Tran Z (2005) Aerobic exercise, lipids and lipoproteins in overweight and obese adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Obes 29(8):881–893

58. Williams PT, Blanche PJ, Krauss RM (2005) Behavioral versus genetic correlates of lipoproteins and adiposity in identical twins discordant for exercise. Circulation 112(3):350–356

59. An P, Borecki IB, Rankinen T et al (2005) Evidence of major genes for plasma HDL, LDL cholesterol and triglyceride levels at baseline and in response to 20 weeks

of endurance training: the HERITAGE family study. Int J Sports Med 26(6):414–419

60. Leon AS, Gaskill SE, Rice T et al (2002) Variability in the response of HDL cholesterol to exercise training in the HERITAGE family study. Int J Sports Med 23(1):1–9

61. Karpe F (1999) Postprandial lipoprotein metabolism and atherosclerosis. J Intern Med 246(4):341–355

62. Gill JM, Hardman AE (2003) Exercise and postprandial lipid metabolism: an update on potential mechanisms and interactions with high-carbohydrate diets (review). J Nutr Biochem 14(3):122–132

63. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW 3rd et al (1996) Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. JAMA 276(3):205–210

64. Mora S, Redberg RF, Cui Y et al (2003) Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. JAMA 290(12):1600–1607

65. Kokkinos P, Myers J, Kokkinos JP et al (2008) Exercise capacity and mortality in black and white men. Circulation 117(5):614–622

66. Blair SN, Cheng Y, Holder JS (2001) Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? Med Sci Sports Exerc 33(6 Suppl):S379–S399.

67. Wenger HA, Bell GJ (1986) The interactions of intensity, frequency and duration of exercise training in altering cardiorespiratory fitness. Sports Med 3(5):346–356

68. Church TS, Earnest CP, Skinner JS et al (2007) Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. JAMA 297(19):2081–2091.

69. El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S (2004) Exercise and training effects

on blood haemostasis in health and disease: an update. Sports Med 34(3):181–200

70. Wang JS, Chow SE, Chen JK (2003) Strenuous, acute exercise affects reciprocal modulation of platelet and polymorphonuclear leukocyte activities under shear flow in men. J Thromb Haemost 1(9):2031–2037

71. Kestin AS, Ellis PA, Barnard MR et al (1993) Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity. Circulation 88(4 Pt 1):1502–1511

72. Albert CM, Mittleman MA, Chae CU et al (2000) Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. N Engl J Med 343(19):1355–1361

73. Ford ES (2002) Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among US adults. Epidemiology 13(5):561–568

74. Rauramaa R, Li G, Vaisanen SB (2001) Dose-response and coagulation and hemostatic factors. Med Sci Sports Exerc 33(6 Suppl):S516–S520; discussion S528–519

75. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH et al (2002) Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. Circulation 105(15):1785–1790

76. Wang JS, Jen CJ, Chen HI (1995) Effects of exercise training and deconditioning on platelet function in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15(10):1668–1674

77. Wang JS, Jen CJ, Chen HI (1997) Effects of chronic exercise and deconditioning on platelet function in women. J Appl Physiol 83(6):2080–2085

78. Wang JS, Li YS, Chen JC et al (2005) Effects of exercise training and deconditioning on platelet aggregation induced by alternating shear stress in men. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25(2):454–460

79. El-Sayed MS, El-Sayed Ali Z, Ahmadizad S (2004) Exercise and training effects on blood haemostasis in health and disease. Sports Med 34(3):181–200

80. Hammett CJ, Prapavessis H, Baldi JC et al (2006) Effects of exercise training on

5 inflammatory markers associated with cardiovascular risk. Am Heart J 151(2):367.e7–367.e16

81. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C et al (2003) Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. JAMA 289(14):1799–1804

82. Huffman KM, Samsa GP, Slentz CA et al (2006) Response of high-sensitivity C-reactive protein to exercise training in an at-risk population. Am Heart J 152(4):793–800

83. Lakka TA, Lakka HM, Rankinen T et al (2005) Effect of exercise training on plasma levels of C reactive protein in healthy adults: the HERITAGE family study. Eur Heart J 26(19):2018–2025

84. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R et al (2004) American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. Med Sci Sports Exerc 36(3):533–553

85. Gielen S, Schuler G, Adams V (2010) Cardiovascular effects of exercise training: molecular mechanisms. Circulation 122(12):1221–1238

86. Ferguson MA, Alderson NL, Trost SG et al (1998) Effects of four different single exercise sessions on lipids, lipoproteins, and lipoprotein lipase. J Appl Physiol 85(3):1169–1174

87. Seip RL, Moulin P, Cocke T et al (1993) Exercise training decreases plasma cholesteryl ester transfer protein. Arterioscler Thromb 13(9):1359–1367

88. Stewart LK, Flynn MG, Campbell WW et al (2005) Influence of exercise training and age on CD14+ cell-surface expression of toll-like receptor 2 and 4. Brain Behav Immun 19(5):389–397

89. Mundstock E, Zatti H, Louzada FM et al (2015) Effects of physical activity in telomere length: systematic review and meta-analysis. Ageing Res Rev 22:72–80

90. Xiao Q, Moore SC, Keadle SK et al (2016) Objectively measured physical activity and plasma metabolomics in the shanghai physical activity study. Int J Epidemiol 45(5):1433–1444

91. Morris JN (1994) Exercise in the prevention of coronary heart disease: today s best buy in public health. Med Sci Sports Exerc 26(7):807–814.

فصل ۲

پاسخ حاد و مزمن به ورزش در ورزشکاران: " قلب فوق‌العاده نرمال"

آنتونلو د. آندرو، تیزیانا فورمیسانو، لوسیا ریگلر، رافلا اسکارافیل، رافلا آمریکا، فرانسا مارتون، مارکو دی مایو، ماریا گیووانا روسو، ادواردو بوسونی، موریزیو گالدریسی و رافائل کالابرو

خلاصه

اکثر مطالعات در دهه‌های گذشته بازسازی ناشی از تمرین "قلب ورزشکار" را موردبررسی قرار داده‌اند. برون ده قلب در طول ورزش افزایش‌یافته که منجر به تغییرات مورفولوژیکی، عملکردی و تغییرات الکتریکی محفظه‌های قلب می‌گردد. بازسازی قلب نیز به نوع تمرینات، سن، جنس، نژاد، عوامل ژنتیکی و اندازه بدن بستگی دارد. دودسته اصلی ورزش، یعنی ورزش استقامتی و مقاومتی، اثرات مختلفی بر بازسازی قلب می‌گذارند. حتی اگر اغلب هر دو ورزش مقاومتی و استقامتی بکار گرفته شود، سناریوهای مختلف سازگاری قلب به ورزش تعیین‌کننده خواهد بود. هدف از این مقاله جمع‌آوری دانش فعلی در مورد پاسخ فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی قلب چپ و راست در ورزشکاران بسیار تمرین کرده هست.

کلمات کلیدی: قلب ورزشکاران • داپلر • کاردیومیوپاتی القاء شده توسط ورزش • هیپرتروفی بطن چپ • قلب راست • تمرینات ورزشی • نژاد

اختصارات

MET	تمرینات ورزشی متابولیک
LV	بطن سمت چپ
RV	بطن سمت راست
LA	دهلیز چپ
RA	دهلیز راست
AoR	ریشه آئورت
ECG	الکتروکاردیوگرافی
HCM	کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک
DCM	کاردیومیوپاتی اتساع یافته
ARVC	کاردیومیوپاتی آریتموژنیک بطن راست
TDI	تصویربرداری داپلر بافت
RBBB	بلوک شاخه‌ای رشته راست
TAPSE	چرخش سیستولیک آنولوس تریکوسپید (سه لتی)
PASP	فشار سیستولیک شریان ریوی
CMR	رزونانس مغناطیسی قلبی
PTAC	حمل‌ونقل ریوی کنتراست متلاطم
BSA	مساحت سطح بدن
LAVI	شاخص حجم دهلیز چپ
TNF-α	فاکتور α نکروز تومور
STE	اکوکاردیوگرافی ردیابی نقطه
BAV	دریچه آئورت بیکوسپید (دو لتی)

ورزش جسمانی منافع بسیار زیادی به‌ویژه در کاهش خطر ابتلا به بیماری قلبی و عروقی و بهبود کیفیت و امید به زندگی دارد. مطالعات نشان داده است که فعالیت بدنی منظم، خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی در افراد سالم را حدود ۳۰ درصد کاهش می‌دهد [۱]. علاوه بر این، تمرینات منظم و طولانی‌مدت به‌ویژه در ورزشکاران نخبه، باعث ایجاد چندین تغییر ساختاری در قلب می‌گردد که تحت عنوان "قلب ورزشکار" بیان می‌شود که توسط دو مشخصه ریتم قلب برادی کاردی در زمان استراحت و محفظه‌های بزرگ قلب تشخیص

داده می‌شود [۲]. ورزش توصیه‌شده تاکنون، همان ورزش جسمانی منظم با شدت متوسط به مدت ۱۵۰ دقیقه در هفته هست که این میزان ورزش نیز می‌تواند باعث ایجاد یک قلب ورزشکار گردد. ایجاد یک قلب ورزشکار در ورزشکارانی رخ می‌دهد که به‌طور منظم ۲۰ ساعت در هفته ورزش شدید (METs ۱۵) برای شرکت در مسابقات رقابتی انجام می‌دهند. سازگاری‌های قلبی "قلب ورزشکار" تحت تأثیر عوامل بسیاری از قبیل نژاد، ژنتیک، سن، جنس و نوع، شدت و مدت‌زمان تمرینات ورزشی قرار می‌گیرد. فعالیت جسمانی تعیین‌کننده میزان افزایش حملات قلبی و افزایش پرکاری‌های دیاستولیک را نیز در ضربانهای بالای قلب، کاهش مقاومت عروقی و ضربان قلب ناشی از بهبود تن واگی و کاهش تن سمپاتیک هست. ورزش‌های ایزوتونیک یا استقامتی (به‌عنوان‌مثال پیاده‌روی، دویدن، شنا و اسکی) توسط فعالیت هوازی و تمرینات مسافت طولانی مشخص می‌شوند. در فاز حاد تمرینات استقامتی، میزان برون ده قلب، حداکثر مصرف اکسیژن و وازودیلاسیون (گشادی عروق) محیطی افزایش می‌یابد تا بتواند نیاز اکسیژن بافت‌ها را تأمین نماید [۲]. تمرینات قدرتی (ورزش ایزومتریک مانند وزنه‌برداری، کشتی و یا پرتاب اشیاء سنگین) یک ورزش بی‌هوازی بوده که در آن تارهای عضلانی طول اولیه خود را در طول تمرین حفظ می‌کنند، اما برای توسعه تنش در مقابل افزایش پس از بارگیری منقبض می‌شوند. علاوه بر این، تمرینات قدرتی باعث بهبود قدرت، کار بی‌هوازی و ابعاد عضلات اسکلتی می‌گردد. بهبود اکسیژن‌رسانی و برون ده قلب که تعیین‌کننده افزایش شایع فشارخون، ضربان قلب و مقاومت عروقی محیطی هست در طول ورزش ایزومتریک ضروری نیست [۲]. سازگاری طولانی‌مدت سیستم قلب و عروق به ورزش استقامتی به علت افزایش برون ده قلب و اختلاف اکسیژن شریانی موجب افزایش جذب اکسیژن حداکثر می‌گردد درحالی‌که تمرینات قدرتی کمتر باعث افزایش جذب اکسیژن شده و یا اصلاً جذب اکسیژن در این ورزش‌ها افزایش نمی‌یابد [۳]؛ بنابراین، تمرینات استقامتی، تعیین‌کننده حجم غالب بار اضافی و تمرینات قدرتی نیز تعیین‌کننده فشار غالب بار اضافی می‌باشند.

در این فصل، به‌طور جداگانه اثرات حاد و مزمن ورزش جسمانی بر بطن چپ (LV)، بطن راست (RV)، دهلیز چپ (LA)، دهلیز راست (RA) و ریشه آئورت ((AoR را توصیف می‌کنیم. هنسچین در سال ۱۸۹۹، فقط با استفاده از معاینه بدنی کشف کرد که سرتاسر قلب اسکی‌بازان صحرایی ازلحاظ اندازه بزرگ‌تر شده‌اند و نتیجه گرفت که این بزرگ شدن شامل هر دو بطن راست و چپ هست [۳]. امروزه تکنیک‌های مختلفی برای تعیین سازگاری ساختارهای قلب وجود دارند اما اکثر اطلاعات مربوط به سازگاری ساختارهای قلبی به ورزش، از الکتروکاردیوگرافی داپلر- رنگ و از فن‌آوری‌های جدید تشخیصی نظیر تصویربرداری میوکارد داپلر، اکوکاردیوگرافی ردیابی دوبعدی (STE) و رزونانس مغناطیسی قلب به دست می‌آیند که قادر به‌پیش بینی برخی از تغییرات در ساختار قلب قبل از اینکه توسط اکوکاردیوگرافی استاندارد تشخیص داده شوند می‌باشند. هدف از استفاده تمامی این تکنیک‌ها در مطالعه قلب ورزشکار نه‌تنها برای توصیف سازگاری قلب به ورزش هست بلکه همچنین برای تفکیک این سازگاری خوش‌خیم از شرایط پاتولوژیک نظیر هیپرپروفی

(HCM)، کاردیومیوپاتی اتساعی (DCM) و کاردیومیوپاتی آریتموژنیک بطن راست (ARVC) هست. الکتروکاردیوگرافی (ECG) اولین ابزار برای بررسی ورزشکاران هست که هم برای ورزشکارانی که علائم بیماری قلبی را نشان می‌دهند و نیز ورزشکارانی بدون نشانه بیماری می‌باشند در غربالگری قبل از مشارکت مورداستفاده قرار می‌گیرد. ECG سازگار در ورزشکاران سالم تشخیص داده می‌شود که شامل برادی کاردی سینوسی، آریتمی سینوسی، الگوی رپولاریزاسیون زودرس [۴] و افزایش ولتاژ QRS هست [۵]. سایر علائم نظیر بلوک شاخه‌ای رشته چپ، اختلالات رپولاریزاسیون نظیر فشردگی بخش ST و یا معکوس شدن موج T و امواج پاتولوژیک Q از علائم غیرطبیعی بوده و به‌شدت با کاردیومیوپاتی واضح و پنهان مرتبط می‌باشند که در این موارد برای تشخیص دقیق‌تر نیاز به ارزیابی‌های تشخیصی بیشتری هست. بین علائم عادی و علائم پاتولوژیک برخی علائم وجود دارند که در "منطقه خاکستری" تجمع یافته‌اند. یکی از این‌ها کامل یا ناقص بودن بلوک شاخه‌ای رشته راست (RBBB)، هست. RBBB می‌تواند ظهور زودهنگامی از کاردیومیوپاتیک های قلب باشد که قلب راست را درگیر می‌کند نظیر ARVC؛ اما این اغلب می‌تواند در ورزشکاران سالم با قلب نرمال نیز قابل‌تشخیص باشد. مطالعات نشان داده است که حضور RBBB و مدت‌زمان آن با بزرگ شدن دو بطن و با کاهش عملکرد سیستولی بقیه قسمت‌ها مرتبط می باشد. این دو جنبه در ورزشکاران سالم شرکت‌کننده در ورزش‌های استقامتی به فراوانی دیده می‌شود [۶]. RBBB کامل یا ناقص در صورت فقدان سایر علائم پاتولوژیک می‌تواند به‌عنوان یک نتیجه سازگارانه از قلب ورزشکار موردتوجه قرار گیرد. به‌ویژه وجود وارونگی موج T در V۱، V۲ و V۳ و موج اپسیلون، می‌تواند باعث بوجودآمدن شک و سوءظن مبنی بر ARVC گردد.

۱. قلب راست و گردش خون ریوی

در طول ورزش، افزایش برون ده قلب LV باعث افزایش بازگشت وریدی به حفره‌های راست شده که در طول تمرینات جسمانی نسبت به LV بیشتر بزرگ‌تر شده تا بتواند به‌اندازه کافی بازگشت وریدی را جمع‌آوری نماید. بزرگ شدن RV در طول تمرینات استقامتی رخ می‌دهد. همچنین تغییرات عملکرد دیاستولی، درواقع نشان‌دهنده افزایش قسمت دهلیز الگوی جریان در سراسر دریچه تریکوسپید (سه لتی) هست [۷]. این بار اضافی حجم تعیین‌کننده اتساع RA و RV و افزایش ضخامت دیواره هست. در قلب ورزشکار در مقایسه با کنترل‌های بی‌تحرک و غیرفعال ابعاد جریان ورودی و برون ده RV بزرگ‌تر بوده و عملکرد سیستولی نرمالی را نشان می‌دهند که توسط چرخش سیستولیک آنولوس تریکوسپید (TAPE) بیان می‌شود [۷]. علاوه بر این، در ورزشکاران دارای سطوح بالاتر تمرینی و بیشترین سازگاری قلبی مشاهده می‌شود. باگیش و همکاران جمعیت ۴۰ ورزشکار که شامل ۲۰ ورزشکار الماوج و ۲۰ ورزشکار سطح دانشگاهی بود را موردمطالعه قراردادند. ورزشکاران الماوجی ابعاد حفره پایان دیاستولی RV بزرگ‌تری را نشان دادند و در همین حین بهبود ریلکس تأخیری هر دو سیستولیک و دیاستولیک توسط داپلر رنگی بافت

(TDI) و تجزیه‌وتحلیل نژاد موردبررسی قرار گرفت. اخیراً د آندرا و همکارانش توزیع ابعاد RV (و همچنین RA) در یک گروه از ورزشکاران و تأثیر نوع تمرینات طولانی بر این متغیرها را توصیف کردند. این محققین افزایش ابعاد حفره‌ای را توسط شاخص ضریب کرویت RV در ورزشکاران استقامتی مورد ارزیابی قراردادند که در این ورزشکاران این شاخص بالاتر بود [۹]. افزایش ابعاد RV با بهبود عملکرد دیاستولی و عملکرد نرمال سیستولی همراه هست. علاوه بر این، در "قلب ورزشکار" حجم ضربات LV و فشار سیستولی عروق ریوی (PASP) به‌عنوان پیش‌بینی کننده ابعاد RV بوده که نشان می‌دهد وابستگی بالایی به دو بطن دارد. روش جایگزین برای ارزیابی RV، رزونانس مغناطیسی قلب (CMR) مخصوصاً برای ورزشکارانی هست که پنجره آکوستیک ضعیفی دارند. این ابزار تشخیصی دارای قابلیت تفکیک مکانی و زمانی هست. این ابزار برای اندازه‌گیری دقیق ضخامت دیواره و برای مشخص کردن بافت مناسب بوده که برای تفکیک و مجزا کردن بزرگ شدن فیزیولوژیکی قلب ورزشکار از وضعیت پاتولوژیک نظیر ARVC بسیار مهم هست [۲].

۱-۱ تغییرات حاد در بطن راست در مرحله پس از ورزش

اثرات تمرینات ورزشی بر RV فقط در فاز حاد پس از ورزش مشهود هست. بطن راست اولین حفره‌ای هست که سازگاری قلب ورزشکار برای ورزش در فاز بعد از ورزش در طول تمرینات استقامتی را نشان می‌دهد. مطالعات اخیر نشان داده است که پس از ورزش سطح کوچکی از RV به‌اندازه ۱۲ تا ۳۲ درصد و TAPSE به‌اندازه ۴ تا ۲۲ درصد کاهش می‌یابد [۱۰]. از آنجائی که این پارامترها تحت تأثیر شرایط بار قرار می‌گیرند، لذا فشار آزاد دیواره RV و میزان فشار بعد از ورزش موردبررسی قرارگرفته است، زیرا آن‌ها ممکن است کمتر تحت تأثیر شرایط بار قرار گیرند. درنتیجه یک کاهش ۱۵ درصدی در محدوده RV بعد از ورزش گزارش‌شده است، درحالی‌که تغییرات در میزان فشار RV بیشتر متغیر بوده که این احتمالاً به این دلیل هست که میزان فشار بیشتر وابسته به شرایط بار هست [۱۰-۱۴]. این واقعیت که در بعضی مطالعات مشاهده‌شده میزان فشار RV کاهش‌یافته ولی در برخی دیگر نه ممکن است به دلیل تغییرپذیری این مقیاس باشد. اگر گفته واقعیت داشته باشد که میزان فشار RV با شرایط بار تغییر می‌یابد، میزان فشار LV نیز بایستی تحت شرایط بار تغییر یابد. بااین‌حال، در برخی مطالعات گزارش‌شده است که میزان فشار RV کاهش می‌یابد، درحالی‌که فشار LV ثابت می‌ماند [۱۰-۱۳]. ۲۰ سال پیش، داگلاس و همکارانش فقط نشان دادند که پس از یک فعالیت فوق استقامتی سه‌گانه، اتساع RV بلافاصله دیده می‌شود درحالی‌که ابعاد LV تغییر نمی‌یابد [۱۵]. در طول فاز بار اضافی دیاستولیک RV، سپتوم بین بطنی به سمت LV فشار آورده که باعث افزایش شاخص گریز از مرکز LV می‌شود [۱۰، ۱۲]. همچنین این مشاهدات نشان می‌دهد که CMR بعد از ورزش صورت گرفته است [۱۶، ۱۷]. RV حفره قلبی هست که در طول تمرینات شدید استقامتی به‌طور نامتناسبی دچار فرسودگی می‌گردد. توضیح این بار اضافی در RV را می‌توان در این واقعیت پیدا کرد که تمرین استقامتی یک کار هوازی بوده که نیاز به اکسیژن‌رسانی بیشتری برای بافت عضلانی دارد لذا در این

تمرینات ورزشی بایستی برون ده قلبی ۵ تا ۸ برابر شود. جهت افزایش برون ده قلب و اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها، بایستی بازگشت وریدی، انقباض قلب و اتساع عروق ریوی افزایش یابد. در طول ورزش، PASP نیز به نسبت افزایش برون ده قلب افزایش می‌یابد. لا گیرچ و همکاران در طول ورزش بر اکوکاردیوگرافی نظارت داشته و دریافتند که میزان PASP افزایش بیشتری را نسبت به فشارخون سیستولیک اندازه‌گیری شده در حالت تهاجمی نشان می‌دهد. این محققین نشان دادند که در طول تمرینات استقامتی کار و فشار دیواره RV بسیار بیشتر از کار LV هست [۱۸، ۱۹]. این تجزیه‌وتحلیل‌ها با استفاده از روش غیرتهاجمی برای تخمین PASP صورت گرفت. سایر مطالعات اندازه‌گیری تهاجمی PASP را همراه با تشخیص شریان ریوی مورد ارزیابی قرار داده و رابطه‌ی خطی بین برون ده قلب و PASP و افزایش قابل‌توجه PASP در طول ورزش در ورزشکاران را نشان دادند. علاوه بر این لا گیرچ و همکارانش نشان دادند که افزایش PASP در طول ورزش با افزایش ذخایر عروق ریوی همراه هست که از طریق مطالعه حمل‌ونقل ریوی کنتراست متلاطم (PTAC) مورد ارزیابی قرار می‌گیرد [۲۰]. در حالت استراحت، کنتراست اکوکاردیوگرافی متلاطم چندان از طریق گردش خون ریوی در حالت استراحت عبور نمی‌کند درحالی‌که در طول ورزش می‌تواند عبور کند. محققان نشان دادند که در حین ورزش، در افرادی که دارای PASP بالاتری می‌باشند PTAC نیز بالاتر بوده و مقاومت عروق ریوی در آن‌ها پایین‌تر هست که این نتیجه‌گیری به وضعیت تمرینات بستگی نداشت. در طول تمرینات شدید کوتاه‌مدت، کارایی RV و بار اضافی حجم کار افزایش‌یافته ولی با اتمام تمرینات ورزشی این حالت می‌تواند به‌طور کامل بهبود یابد. هنوز مشخص نشده است که آیا این بازیابی و بهبود اختلال عملکرد RV القاء شده در اثر ورزش‌های شدید در تمام ورزشکارانی که رقابت های تکراری را انجام می‌دهند نیز به‌طور کامل صورت می‌گیرد یا نه.

۲-۱ تغییرات مزمن در بطن راست در ورزش طولانی‌مدت

سازگاری RV در تمرین استقامتی واضح‌تر بوده که با یک بازسازی غیرعادی و گریز از مرکز مشخص می‌گردد. تجزیه‌وتحلیل‌ها بعد از تمرینات طولانی‌مدت نشان داده که بزرگ شدن ابعاد RV در ورزشکاران استقامتی بیشتر از ورزشکاران قدرتی و کنترل‌های بی‌تحرک هست. دیواره‌های آزاد RV در ورزشکاران استقامتی ضخیم‌تر میشوند (اندازه طبیعی ضخامت دیواره RV کمتر از ۰/۵ سانتیمتر بوده که با استفاده از اکوکاردیوگرافی از نمای محور طولی پاراسترنال یا زیر دنده‌ای اندازه‌گیری میشود). حفره تحتانی ورید بزرگ‌تر بوده (۲۶ میلی‌متر اندازه متوسط، ۴۰ میلی‌متر بالاترین اندازه)، اما در هنگام استنشاق دارای قابلیت فروکش طبیعی هست [۲]. اخیراً در یک مطالعه متاآنالیز نشان داده‌شده که همبستگی مثبت و معنی‌داری بین مساحت سطح بدن (BSA) و پارامترهای RV وجود دارد. به همین دلیل لازم است که در ورزشکاران پارامترهای RV برای BSA مشخص شود [۲۱]. به‌استثنای ضخامت عضله پاپیلاری بایستی ضخامت بقیه قسمت‌ها در انتهای دیاستول در سطح عصب دریچه تریکوسپید با استفاده از تصویربرداری تک‌بعدی یا

دوبعدی اندازه‌گیری شود. سایر اندازه‌گیری‌های لازم برای ارزیابی افزایش RV عبارت‌اند از: اندازه‌گیری قطر پایه (RVD۱) RV، اندازه‌گیری قطر متوسط بطنی (RVD۲) RV و قطر راس-پایه RV (RVD۳) در نمای آاوجالی چهار حفره. طی توافق اخیر کارشناسان درزمینه اکوکاردیوگرافی در قلب ورزشکار، برخی مقادیر محدوده‌ای برای RV در ورزشکاران ارائه‌شده است [۲] (جدول ۲,۱). چندین مطالعه گروه، افزایش عملکرد سیستولی را در ورزشکاران با استفاده از TAPSE نشان داد که TAPSE یک مقیاس جهانی برای اندازه‌گیری عملکرد RV هست [۲۲]. بااین‌حال، اخیراً یک مطالعه بزرگ نشان داد که پارامترهای سیستولی اکوکاردیوگرافی عملکرد سیستولیک RV در ورزشکاران در زمان استراحت نسبت به کنترل‌های غیر ورزشکار اندکی کاهش می‌یابد. این کاهش در افرادی که اتساع واضح‌تری از RV را نشان می‌دهند، بیشتر هست. د آندره و همکاران با استفاده از اکوکاردیوگرافی D۲ و D۳، عملکرد سیستولیک RV را در ۴۳۰ ورزشکار ارزیابی کردند. این محققین نشان دادند که تمام قطرهای دوبعدی RV و حجم‌های سه‌بعدی RV در ورزشکاران استقامتی در مقایسه با گروه کنترل بیشتر هست درحالی‌که تمام شاخص‌های سیستولیک D۲و D۳ در هر دو گروه قابل‌مقایسه بودند [۲]؛ بنابراین، یک کاهش "خفیف" در عملکرد RV می‌تواند به‌عنوان یک سازگاری فیزیولوژیکی در نظر گرفته شود. این تغییر را می‌توان با افزایش حجم پایان دیاستولی همراه با حجم ضربه ایی طبیعی که باعث کاهش کسر برون ده می‌گردد توضیح داد [۲]. به‌هرحال در قلب ورزشکار کاهش شدید در عملکرد کلی سیستولی وجود نداشته و در صورت مشاهده چنین وضعیتی بایستی آن را به‌عنوان یک بیماری پاتولوژیک در نظر گرفت.

جدول ۲,۱ محدوده فوقانی ابعاد بطن‌های قلب در ورزشکاران [۴۸]

	RVD1(mm)	RVOT (mm)	LVEDD (mm)	LVWT (mm)
فرد بزرگ‌سال قفقازی				
مرد	۵۵	۴۳	۶۳	۱۲
زن	۴۹	۴۰	۵۶	۱۱
نوجوان قفقازی (۱۸ – ۱۴ ساله)				
مرد	-	-	۵۸	۱۲
زن	-	-	۵۴	۱۱
بزرگ‌سال سیاه‌پوست				
مرد	۵۲	۴۳	۶۲	۱۵
زن	۴۹	۴۰	۵۶	۱۲
نوجوان سیاه‌پوست				
مرد	-	-	۶۲	۱۵
زن	-	-	۵۶	۱۱

LVEDD قطر انتهای دیاستولیک بطن چپ، LVWT ضخامت دیواره بطن چپ، RVD1 قطر پایه بطن راست، RVOT قسمت جریان برون ده بطن راست

در قلب ورزشکار، وجود یک بازگشت دریچه سه لتی در تجزیه‌وتحلیل داپلر رنگی در حضور آنولوس و برگه‌های نرمال به‌طور مکرر دیده می‌شود. این حالت اغلب خفیف بوده و حاصل اندازه بزرگ حفره‌های راست قلب هست. جریان سریع بازگشتی عمدتاً مرکزی بوده و حد بالای PASP حدود ۴۰ میلی‌متر جیوه هست [۲۳]. در اغلب موارد، مقادیر بالاتری از PASP در ورزشکاران استقامتی نسبت به آنچه ورزشکاران قدرتی دارند، دیده می‌شود. علاوه بر این، مشخص‌شده است که حجم ضربه ایی LV، یک پیش‌بینی کننده مستقل PASP بوده که در حضور مقاومت طبیعی عروق ریوی می‌تواند به‌عنوان یک "پدیده فیزیولوژیکی" تمرینات ورزشی در نظر گرفته شود.

عملکرد سیستولیک منطقه‌ای نیز با استفاده از تصویربرداری تغییر شکل بافت مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. در ورزشکاران استقامتی، هر دو پارامترهای TDI و پارامتر دوبعدی ناشی از فشار تفاوت قابل‌توجهی را نسبت به افراد سالم بی‌تحرک نشان می‌دهند. تغییر شکل سیستولی ورودی، بخش پایه تا میزان کمی از دیواره آزاد داخلی RV، به‌طور قابل‌توجهی کمتر از همین مناطق در افراد غیر ورزشکار هست. لا گیرچ و همکارانش نشان دادند که این اختلالات منطقه‌ای دیواره سیستولی در حالت استراحت، خود را در زمان اوج ورزش به حالت طبیعی برمی‌گردانند که این نشان‌دهنده یک احتیاط انقباضی حفظ‌شده هست. این مشاهدات نشان می‌دهد که اختلال دیواره عملکرد منطقه‌ای سیستولیک در حالت استراحت ناشی از آسیب‌های بطنی بوده بلکه به علت سازگاری فیزیولوژیکی در پاسخ به انقباض RV هست [۲۵].

داده‌های ناهماهنگی درباره عملکرد دیاستولیک RV وجود دارد. برخی از نویسندگان گزارش کرده‌اند که در افراد ورزشکار فشار پرشدن RV افزایش می‌یابد [۲۲، ۲۶، ۲۷]، درحالی‌که بقیه نیز گفته‌اند که عملکرد دیاستولیک RV در افراد ورزشکار هیچ تفاوتی با افراد کنترل غیر ورزشکار ندارد [۲۸، ۲۹]. اندازه‌گیری شتاب بافتی داپلر یک‌فاز اولیه دیاستولیک پرشدگی بطنی و مدت‌زمان طولانی آرام‌سازی ایزومتریک را مشابه آنچه برای LV توصیف‌شده است را نشان داد. درواقع، زمان انتشار منطقه‌ای (RTm) و سرعت پر شدن اولیه دیاستولیک (Em) دیواره آزاد RV با حجم ضربه ایی LV ارتباط دارد که این نشان‌دهنده وابسته بودن دو حفره به یکدیگر هست. طولانی بودن RTm در RV باعث بهینه شدن پرشدگی دیاستولیک شده که این نیز باعث رسیدن به یک حجم بزرگ‌تر ضربات سیستولیک می‌گردد. در همان زمان، حجم افزایش‌یافته ضربات LV، باعث افزایش بازگشت وریدی با جریان بیشتر به سمت حفره‌های راست شده که این نیز باعث افزایش مدت‌زمان RTm می‌گردد. در مورد کاهش عملکرد دیاستولیک RV در ورزشکاران، نشان داده‌شده است که فقط سن و ضربان قلب بر آن تأثیر می‌گذارند و سایر عوامل نظیر میزان تمرینات استقامتی بر پارامترهای دیاستولی تأثیرگذار نیستند؛ بنابراین اگر در یک ورزشکار جوانی مشاهده شود که عملکرد دیاستولیک RV آن تغییریافته می‌توان بر وجود بیماری‌های قلبی در آن فرد مشکوک شد و نیاز به

بررسی بیشتری خواهد بود (۳۰).

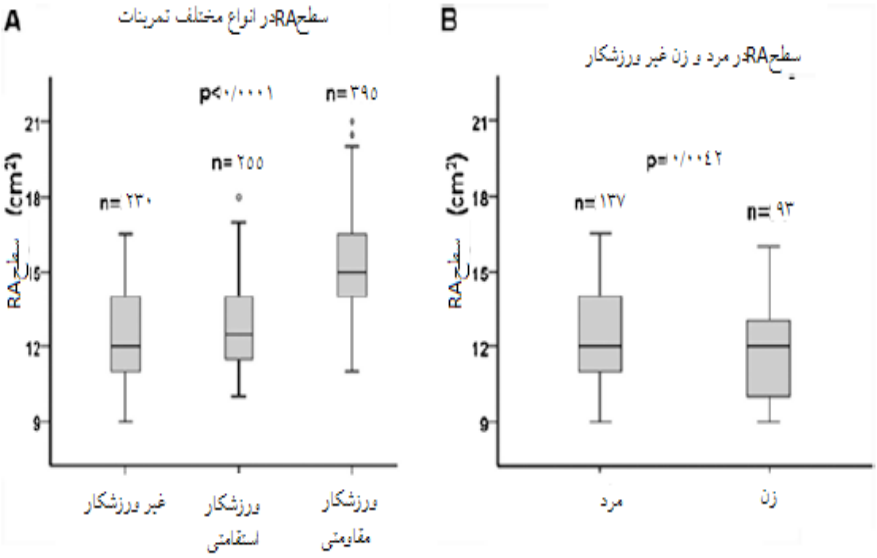
۲. دهلیز راست

RA طبیعی یک حفره بیضی‌شکل بوده که از پر شدن RV پشتیبانی کرده و یک "کانال غیرفعال" را به RV در دیاستول زودهنگام ارائه می‌دهد. این دهلیز با انقباض فعال خود دیاستول را کامل کرده که در ۳۰ درصد از برون ده RV قلب سهیم هست. در طول تمرینات بدنی، یک‌بار اضافی حجم در حفره‌های سمت راست قلب به وجود می‌آید که این بار اضافی حجم شامل دهلیز راست نیز می‌شود [۹]. تمرینات قدرتی یک‌بار فشار حاد را همراه با افزایش گذرا در حجم RA ایجاد می‌کنند که در حالت استراحت به حالت طبیعی برگردانده می‌شود. در عوض، در طول تمرینات استقامتی در ورزشکارانی که به مدت طولانی و در سطح رقابتی به ورزش می‌پردازند، اضافه‌بار حجم باعث افزایش حاد ابعاد RA شده که حتی در زمان استراحت نیز این افزایش حجم همچنان ادامه می‌یابد. این مکانیسم متفاوت می‌تواند تفاوت ابعاد RA در ورزشکاران استقامتی که اغلب بالاتر از ورزشکاران قدرتی هست را توضیح دهد. اتساع حاد و گذرای RA (و RV) با آزادسازی نشانگرهای قلبی بارکار نظیر پپتیدهای ناتریورتیک نوع B [۱۰] و تروپونین I قلبی [۱۷]، بلافاصله پس از تمرین استقامتی شدید مانند دوی ماراتن همراه هست. چندین مطالعه مشاهده‌ای نشان می‌دهد که شیوع اتساع RA مستقل از سن هست [۳۰] در یک گروه متشکل بیش از ۱,۳۰۰ ورزشکار نخبه، شیوع اختلالات ECG در RA (دامنه موج P بیشتر از ۲/۵ میلی‌متر در راس های تحتانی) در ۱/۲٪ ورزشکاران استقامتی و ۰/۵ درصد ورزشکاران غیر استقامتی مشاهده شد[۳۱] . برای ارزیابی اکوکاردیوگرام اندازهRA ، توصیه می‌شود که مساحت RA اندازه‌گیری گردد، زیرا این پارامتر ساده‌تر بوده و به نظر می‌رسد نسبت به قطر یا حجم RA قابل‌اطمینان‌تر هست [۳۳,۳۲]. انجمن آمریکایی اکوکاردیوگرافی یک عدد منفصل ۱۸ سانتیمتری برای ابعاد RA را پیشنهاد کرد، اما این عدد از یک مطالعه که حجم نمونه کمی داشت گرفته‌شده و برای سن، BSA یا جنسیت نمایه نیست [۳۴].

بزرگ‌ترین مطالعه مشاهده‌ای توسط اکهارد و همکاران انجام‌شده است [۳۲]. آن‌ها به‌طور آشکار ابعاد RA مربوط به ۸۸۰ نفر از افراد سالم قفقازی (ترکیبی از افراد غیر ورزشکار، ورزشکاران قدرتی و استقامتی) را باهدف تعیین ارزش میانگین و منفصل ابعاد RA مورد آنالیز قراردادند. آن‌ها با استفاده از یک اکوکاردیوگرافی دوبعدی در نمای چهار-حفره، مساحت RA را در انتهای سیستول بطنی (زمانی که حفره‌های دهلیز به حداکثر اندازه می‌رسند) مورداندازه‌گیری قراردادند.

یافته‌ها نشان داد که میانگین سطح RA در افراد غیر ورزشکار (۲ ± ۱۲/۵ سانتی‌متر) و در گروه ورزشکاران قدرتی (۱/۶ ± ۱۲/۷ سانتیمتر) بود همچنین در هر دو گروه میزان عدد منفصل برای مساحت قسمت فوقانی برابر با ۱۵ سانتی‌متر مربع بود. در ورزشکاران استقامتی، مساحت RA بالاترین مقدار (۲/۱ ± ۱۵/۴ سانتی‌متر) با میزان عدد منفصل برای مساحت قسمت فوقانی برابر با ۱۸ سانتی‌متر مربع بود. همچنین این

داده‌ها برای جنسیت، سن و BSA طبقه‌بندی شدند و مشخص شد که BSA دومین عامل تعیین‌کننده بعد از نوع ورزش هست. جنسیت نیز تفاوت در منطقه RA را نشان می‌دهد بطوریکه میزان آن در مردان بیشتر هست (شکل ۲,۱) زمانی که مقادیر به‌دست‌آمده برای BSA نمایه شوند این تفاوت‌ها از بین می‌روند (جدول ۲,۲). این فرضیه مطرح شد که نژاد نیز می‌تواند در وجود اختلافات در ابعاد RA نقش داشته باشد. در این راستا، زائدی و همکاران ابعاد RA را در یک گروه متشکل از حدود ۳۰۰ ورزشکار سیاه‌پوست با گروهی متشکل از ۳۷۵ ورزشکار سفیدپوست مورد مقایسه قراردادند که هیچ تفاوتی را پیدا نکردند [۳۵]. این نشان می‌دهد که برای طبقه‌بندی RA بر اساس نژاد نیاز به محاسبه مقدار منفصل (برشی) RA نیست و فقط زمانی به محاسبه مقدار منفصل (برشی) RA نیاز هست که طبقه‌بندی بر اساس نوع ورزش و BSA صورت بگیرد.



شکل ۲,۱ فاکتور تعیین‌کننده مساحت RA. (a) نوع تمرینات ورزشی (b) جنسیت [۳۲]

جدول ۲,۲ میانگین مطلق و مساحت سطح بدن (BSA) دهلیز راست (RA)[۳۲]

		سطح RA (cm^2)			شاخص سطح RA (cm^2/m^2)		
	تعداد افراد	میانگین ± SD	Q - ۹۵	Q – ۹۵ (L-CI/U-CI)	میانگین ± SD	Q - ۹۵	Q – ۹۵ (L-CI/U-CI)
مردان							
غیر ورزشکار	۱۳۷	۱۲/۵ ± ۲/۰	۱۵/۷	۱۵/۱ – ۱۶/۵	۶/۷ ± ۱	۸/۴	۸/۱ – ۸/۸
مقاومتی	۱۵۵	۱۲/۷ ± ۱/۶	۱۵/۳	۱۴/۸ – ۱۵/۹	۶/۹ ± ۰/۸	۸/۳	۸ – ۸/۶
استقامتی	۲۵۵	۱۵/۴ ± ½	۱۸/۹	۱۸/۴ ± ۱۹/۵	۸/۳ ± ۱/۱	۱۰/۱	۹/۸ – ۱۰/۴
زنان							
غیر ورزشکار	۹۳	۱۱/۹ ± ۱/۹	۱۵/۱	۱۴/ ۳ – ۱۶	۶/۵ ± ۱	۸/۲	۷/۷ – ۸/۶
مقاومتی	۱۰۰	۱۲/۸ ± ۱/۵	۱۵/۳	۱۴/۷ – ۱۶	۷ – ۰/۸	۸/۳	۸ – ۸/۶
استقامتی	۱۴۰	۱۵/۳ ± ½	۱۸/۷	۱۸ - ۱۹/۵	۸/۲ ± ۱/۱	۱۰	۹/۶ – ۱۰/۴

۳. دهلیز چپ

LA دارای شکل بیضوی بوده و در قسمت پشتی حفره‌های دیگر در مدیاستینوم قرار دارد. سازگاری قلب ورزشکار LA را نیز شامل می‌شود که در ورزشکاران ابعاد آن به دلیل افزایش فشار و حجم LA در طول تمرین افزایش می‌یابد [۳۳]. در ورزشکاران، سازگاری LA مجزا نبوده اما همیشه با بزرگ شدن حفره LV همراه هست. در طول دیاستول بطنی، فشار LV به LA منتقل می‌شود. در طول دیاستول فشار پرشدن LV افزایش‌یافته و لازم است که فشار LA نیز افزایش یابد تا پرشدن LV به‌طور کامل صورت بگیرد. این مکانیسم باعث بزرگ شدن LA و کشیدگی بر کاردیومیوسیت های دهلیزی می‌شود. تکنیک تصویربرداری مورداستفاده برای مطالعه اتساع و عملکرد LA روش اکوکاردیوگرافی-ترانس توراسیک استاندارد همراه با داپلر رنگی و تکنیک‌های جدید مانند تصویربرداری داپلر بافتی (DTI)، STE و اکوکاردیوگرافی سه‌بعدی می‌باشند. DTI و STE جدید امکان ارزیابی بازسازی میوکاردیوم شریانی را قبل از وقوع اتساع فراهم می‌نماید [۳۶، ۳۷]. از این تکنیک‌ها همچنین می‌توان در مطالعه بازسازی LA در ورزشکاران نیز استفاده نمود. هدف از این تکنیک تشخیص و تفکیک سازگاری ثانویه LA به هیپرتروفی بطن چپ ناشی از تمرین از بازسازی پاتولوژیک قلب ناشی از فشارخون بالا، بیماری دیابت یا بیماری دریچه قلبی هست.

در مطالعه گروه بر ۱۳۰۰ ورزشکار نخبه، شیوع اختلالات ECG در LA (بیان‌شده توسط طول‌موج P بیشتر

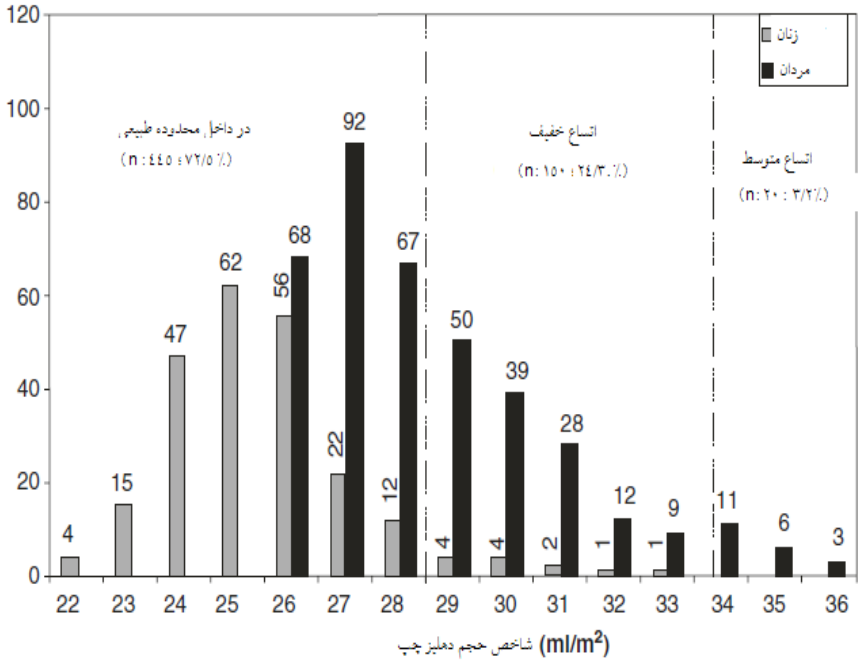
از ۱۲۰ میلی‌ثانیه در هدایت I یا II با ضعف منفی موج P بیشتر یا برابر ۱ میلی‌متر در عمق و ۴۰ میلی‌ثانیه در طول هدایت V۱) در ورزشکاران استقامتی ۱/۲٪ و در ورزشکاران غیر استقامتی ۰/۵ درصد بود [۳۱]. وجود این اختلال نیاز به بررسی بیشتر همراه با اکوکاردیوگرافی دارد.

زمانی که ابعاد LA بزرگ‌تر می‌شود، اندازه LA بایستی در انتهای سیستول بطنی با استفاده از اکوکاردیوگرافی دوبعدی اندازه‌گیری شود. روش ساده‌تر برای ارزیابی ابعاد LA، اندازه‌گیری قطر قدامی- خلفی (در نمای محور طولی پاراسترنال)، قطر طولی و عرضی (در نمای قاعده چهار حفره) هست. محاسبه ابعاد خطی ساده بوده، اما به نظر می‌رسد که نادرست باشد، بنابراین اندازه‌گیری حجم به‌اندازه گیری ابعاد خطی یا سطح ترجیح داده می‌شود [۳۸، ۳۹]. اندازه‌گیری حجم LA (LAV) با استفاده از روش بیضوی و سیمپسون، اندازه‌گیری سطح LA و قطر طولی در نمای آاوجال چهار حفره و نمای آاوجال دو حفره به دست می‌آید [۳۸].

برای به دست آوردن شاخص حجم دهلیز چپ (LAVi)، LAV بایستی برای BSA نمایه شود [۳۳]. عدد برشی (منفصل) به‌منظور تعریف میزان بزرگ شدن LA در دستورالعمل ASE / EAE به‌اندازه mL / m^2 ۳۴ تعیین‌شده است [۳۸، ۲]. به‌هرحال این عدد برشی از روی یک جمعیت بزرگ غیر ورزشکار محاسبه‌شده است. پلیسیا و همکاران مطالعه‌ی بزرگی را در ۱۷۷۷ ورزشکار رقابتی انجام داده و دریافتند که یک افزایش کوچکی در قطر قدامی-خلفی LA (≤۴۰ میلی‌متر) در ۱۸ درصد ورزشکاران و یک اتساع بیشتری (≤ ۴۵ میلی‌متر) در ۲٪ ورزشکاران دیده می‌شود که متناسب با بزرگ شدن حفره LV بود. ازآنجایی‌که ۲۰ درصد ورزشکاران اتساع را نشان دادند، به این معنی است که بزرگ شدن خفیف درواقع یک سازگاری فیزیولوژیکی برای ورزش هست [۳۹]. به همین علت، حد فوقانی در زنان ۴۵ میلی‌متر و در ورزشکاران مرد ۵۰ میلی‌متر تعیین می‌شود تا بتوان بزرگ شدن LA را با روش خطی ارزیابی نمود [۲، ۳۹] (جدول ۲،۳). د آندره و همکاران [۴۰] با توجه به ابعاد LAVi، در یک مطالعه مشاهده‌ای اخیر حدود ۶۱۵ ورزشکار تمرین کرده را موردبررسی قراردادند و مشاهده کردند که در ۱۵۰ ورزشکار (۲۴/۳ ٪) بزرگ شدن خفیف در LA (ml / m^2 ۲۹-۳۳ LAVi) رخ‌داده و فقط در ۲۰ نفر از ورزشکاران (۳/۲٪) افزایش متوسط در LA (ml / m^2 LAVi≥۳۴) رخ داد (همگی مرد بودند). حد فوقانی ۳۶ میلی‌لیتر در مترمربع بود (شکل ۲،۲، جدول ۲،۳).

جدول ۲,۳ پارامترهای مورفولوژیکی و عملکردی دهلیز چپ ورزشکار

نویسندگان	تعداد ورزشکاران	نوع ورزش	پارامتر	میزان میانگین	حد بالا
پلیسیا و همکاران (۳۹)	۱۷۷۷	استقامتی یا توان	قطر LA (مرد) (mm)	۳۷	۵۰
			قطر LA (زن) (mm)	۳۲	۴۵
د آندره و همکاران (۴۰)	۶۱۵	استقامتی یا توان	شاخص حجم LA (مرد) (mm)	۲۸	۳۶
			شاخص حجم LA (زن) (mm)	۲۶/۵	۳۳
د آندره و همکاران (۴۳)	۸۰	توان	فشار LA (٪)	۵۰	۸۰



شکل ۲,۲ توزیع شاخص حجمی LA در ۶۱۵ ورزشکار [۴۰]

نوع و مدت‌زمان تمرینات ورزشی مهم‌ترین فاکتورهای مستقل پیش‌بینی کننده LAVi می‌باشند. درواقع LAVi به‌طور قابل‌توجهی در ورزشکاران استقامتی بالا هست. ازآنجاکه اتساع خفیف یا متوسط در ورزشکاران به‌طور مکرر رخ می‌دهد لذا عدد برشی ۳۶ میلی‌لیتر در مترمربع ممکن است به شناسایی ورزشکاران دارای اتساع LA غیرطبیعی که نیاز به تحقیق بیشتری دارند کمک نماید [۲، ۴۰]. این عدد برشی همچنین می‌تواند مانع طبقه‌بندی خطادار ابعاد LA به‌عنوان حالت غیرطبیعی در یک ورزشکار گردد [۲]؛ بنابراین

بزرگ شدن LA یک پیامد فیزیولوژیکی ناشی از بزرگ شدن تمام حفره‌های قلب هست. مطالعه دیگری ابعاد LA را بین ورزشکاران و یک گروه از افراد بی‌تحرک سالم مورد مقایسه قرارداد و نتایج این مطالعه نشان داد که در ۶۷ درصد ورزشکاران بزرگ شدن LA ($LAVi \geq ۳۴\ ml / m^۲$) شایع هست [۴۱]. علاوه بر این، عوامل اصلی تعیین‌کننده LAV در ورزشکاران، شاخص حجم LV و دیاستولیک، سن و وزن LV می‌باشند، درحالی‌که در افراد غیر ورزشکار عوامل اصلی تعیین‌کننده شاخص توده بدنی و نسبت E / A هست [۳۰، ۴۱]. در بیمارانی که دارای پنجره آکوستیک زیر نرمال می‌باشند، CMR یک جایگزین منطقی برای مطالعه اندازه LA هست. این شاخص جزئیات آناتومیکی بیشتری را ارائه داده و همچنین وجود اسکار (یک حادثه زود رس) دیواره LA را به‌عنوان‌مثال پس از فرسایش بسامد رادیویی نیز نشان می‌دهد. حتی اگر اطلاعات کمی در دسترس باشد، این تکنیک قادر به نشان دادن بزرگ شدن LAV در قلب ورزشکار هست. بااین‌حال، حجم دهلیز برای حجم کل قلب نرمالیزه شده که باعث می‌شود بین ورزشکاران و کنترل‌ها تفاوتی وجود نداشته باشد که نشان‌دهنده این است که بزرگ شدن LA بر اساس افزایش حجم کل قلب متعادل شده است [۴۲]. آنچه از اهمیت برخوردار است این است که ورزشکاران زن دارای ابعاد LA کوچک‌تری می‌باشند که نتایج مطالعات قبلی انجام‌شده با اکوکاردیوگرافی این یافته را تائید می‌کند [۴۲].

عملکرد LA بخش مهمی از چرخه قلب برای تعیین میزان پرشدن کافی LV هست. در یک مطالعه‌ای که توسط د آندره و همکاران [۴۳] صورت گرفت، مشخص شد که عملکرد دهلیزی، بیان‌شده توسط فشار LA در ورزشکاران نخبه در مقایسه با کنترل‌های سالم و بیماران مبتلابه پرفشاری خون که ازلحاظ سنی باهم سازگار بودند طبیعی‌تر هست (جدول ۲،۳). فشار طولی دهلیز از نمای چهار و دو حفره آاوجال برای بخش پایه سپتوم LA، دیواره جانبی و سقف LA صورت می‌گیرد. قطر LA و حجم حداکثر آن افزایش‌یافته اما در هر دو گروه مشابه بود. اوج فشار سیستولیک میوکاردیال دهلیز در بیماران مبتلابه هیپرتروفی پاتولوژیک LV در مقایسه با گروه کنترل و ورزشکاران در تمام قسمت‌های موردمطالعه، به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت.

در یک تجزیه‌وتحلیل چند متغیره، حجم انتهای دیاستولیک LV و وزن LV، عامل اصلی پیش‌بینی کننده اوج فشار سیستولیک دیواره جانبی LV بود. در عوض، یک همبستگی منفی بین اوج فشار سیستولیک دیواره جانبی LV و وزن LV و فشار پایان سیستولیک جانبی در افراد مبتلابه فشارخون مشاهده شد [۴۳]. بنابراین، تغییر شکل LA قلب در ورزشکاران نخبه در مقایسه با افراد سالم و بیماران مبتلابه فشارخون بالا طبیعی هست؛ بنابراین، بزرگ شدن دهلیز در قلب ورزشکاران به معنی از دست دادن عملکرد دهلیزی نیست، بلکه برعکس، نشان‌دهنده افزایش ظرفیت عملکرد در طول ورزش هست.

بزرگ شدن LA به‌عنوان فاکتور خطر برای فیبریلاسیون دهلیزی (AF) در نظر گرفته می‌شود. مطالعات متعددی رابطه بین ورزش استقامتی بلندمدت و AF را مورد تجزیه‌وتحلیل قرار داده‌اند. در ابتدا، کارجالاینین و همکاران [۴۴] در سال ۱۹۹۸ یک مطالعه طولی آینده‌نگر را انجام دادند که در آن پس از ۱۰ سال

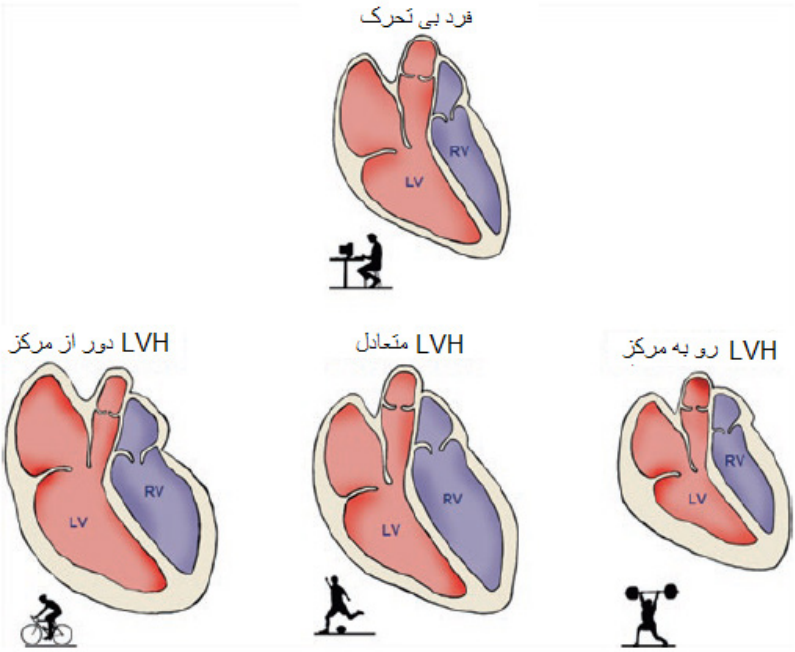
پیگیری، میزان وقوع AF در بین ورزشکاران ۵/۳٪ بود درحالی‌که در گروه کنترل ۰/۹٪ بود. پس‌ازآن، مولینا و همکاران [۴۵] بروز AF را در یک گروه متشکل از ۱۸۳ دونده آماتور ماراتن و یک گروه متشکل از ۲۹۰ کنترل بی‌تحرک بررسی کردند. شیوع سالانه در گروه دونده ۰/۴۳ درصد و در گروه بی‌تحرک ۰/۱۱ درصد بود. علاوه بر این، خطر AF نیز با ساعت (مدت‌زمان) و شدت ورزش ارتباط داشت [۴۶]. از طرف دیگر، مظفریان و همکاران [۴۷] نشان دادند که ورزش روزانه و پایدار نظیر پیاده‌روی با کاهش قابل‌توجه AF در افراد بزرگ‌سال مسن همراه هست درحالی‌که ورزش جسمانی شدیدتر با افزایش متوسط خطر بروز AF همراه هست. برخی از مطالعات، آستانه خطر تمرینات ورزشی بر بروز AF را تعریف کرده‌اند. بر اساس این تعاریف مشخص‌شده است که تمرینات ورزشی با طول عمر بیش از ۵۰۰۰ ساعت و بیش از ۵ ساعت در هفته در سن ۳۰ سالگی یا بالاتر خطر AF را افزایش می‌دهد [۴۸]. مکانیسم‌های AF به‌تنهایی در قلب ورزشکار متنوع است که عبارت از: بازسازی LA، افزایش تن واگی و ضربات اکتوپیک (قرارگیری در وضعیت غیر طبیعی) دهلیزی می باشند. فیبروز یکی از ویژگی‌های رایج در بازسازی دهلیز در برخی از شرایط پاتولوژیک نظیر فشارخون بالا هست. اطلاعات کمی در مورد فیبروز دیواره دهلیزی در انسان در دسترس هست. در مدل‌های رت دوندگان ماراتن، یک فرایند پروفیبروتیک در رت های مورد آزمایش برای ورزش استقامتی نشان داده‌شده است. ورزش استقامتی با انتشار حاد فاکتورهای التهاب و اکسیداتیو همراه هست که پس از ورزش رخ‌داده و به توسعه فیبروز دیواره کمک می‌نماید [۵۱-۴۹] . فاکتوری که بیشترین مطالعه بر آن صورت گرفته، فاکتور نکروز توموری (TNF-α) هست [۵۱]. داده‌های مطالعات پیشین نشان می‌دهد که فیبروز دهلیزی برای تعیین AF کافی نبوده و عوامل دیگری نیز برای تایید آن ضروری می‌باشند. به‌عنوان‌مثال، افزایش تن واگی موجب تحریک‌پذیری میوکارد ایجادکننده بستری برای یک ورود مجدد جریان می‌گردد [۵۲]. درحالی‌که ضربات اکتوپیک دهلیزی می‌تواند باعث ایجاد آریتمی گردد؛ بنابراین، AF ناشی از ورزش ممکن است در یک ورزشکار مرد سالخورده باسابقه تمرینات ورزشی پایدار طولانی‌مدت، به‌ویژه انجام تمرینات استقامتی رخ بدهد [۵۳،۳۰]. به‌طورمعمول، این آریتمی پاروکسیسمال (عود ناگهانی و حمله‌ای) خود محدودکننده AF بوده و در طول شب و یا بعد از خوردن غذا اتفاق می‌افتد و نشان می‌دهد که تن بیش‌ازحد واگی یک تحریک‌کننده مهم هست.

۴. بطن چپ

در ۳۵ سال گذشته، توسعه تکنیک اکوکاردیوگرافی امکان بررسی سازگاری LV به تمرینات جسمانی برای تفکیک و مجزا کردن سازگاری فیزیولوژیکی از تغییرات پاتولوژیک را فراهم نمود. دو نوع اصلی از ورزش (مقاومتی و استقامتی) سازگاری‌های مختلفی از LV را ایجاد می‌کنند که تحت عنوان فرضیه توسط مورگانورت بیان شدند [۵۴]. با توجه به این فرضیه، تمرینات استقامتی باعث افزایش بار اضافی و به همین ترتیب افزایش فشار دیاستولیک دیواره می‌گردند. سازگاری LV ناشی از انجام این تمرینات درواقع به وجود

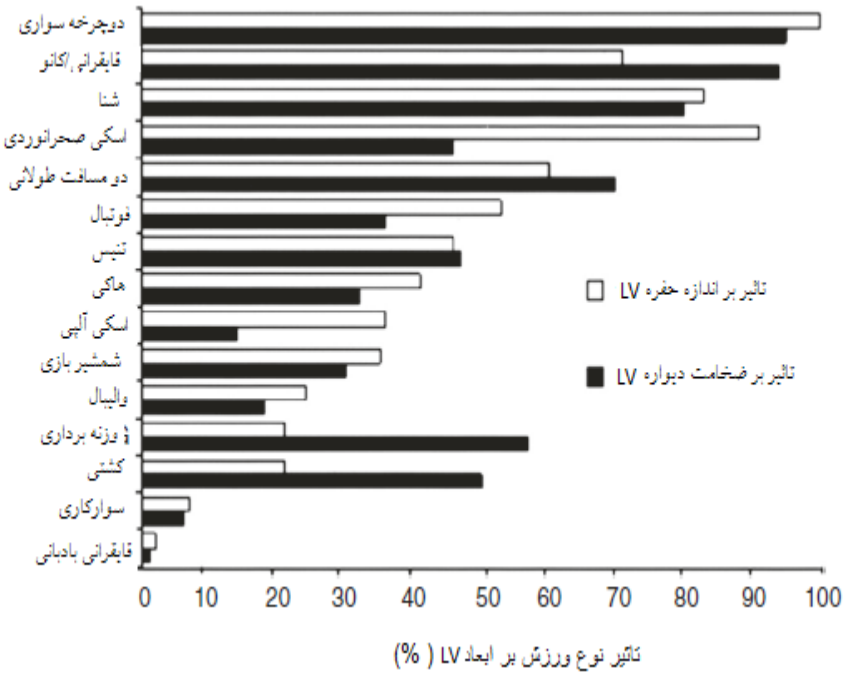
آمدن هیپرتروفی دور از مرکز (اکسنتریک) و غیرطبیعی بطن (افزایش وزن هر دو بطن و ابعاد حفره بطنی) هست. در مقابل، تمرینات قدرتی باعث افزایش فشار بار اضافی و افزایش فشار سیستولیک دیواره می‌گردند. در این تمرینات LV با یک هیپرتروفی رو به مرکز (کانسنتریک) یا متحدالمرکز (افزایش وزن بطنی و ضخامت دیواره با ابعاد عادی حفره) به این تغییرات ناشی از ورزش پاسخ می‌دهد. هر دو این تمرینات ورزشی باعث افزایش وزن LV می‌گردند. هیپرتروفی LV با شاخص وزن LV بزرگ‌تر از ۱۱۵ g / m^2 در مردان و بیشتر از ۹۵ g / m^2 در زنان تعریف می‌شود. ضخامت نسبی دیواره (۲ × ضخامت دیواره خلفی / قطر انتهای دیاستولیک قسمت داخلی LV)، نوع هیپرتروفی را نشان می‌دهد بدین‌صورت که: اگر ضخامت نسبی دیواره ≤۰/۴۲ باشد هیپرتروفی دور از مرکز گفته می‌شود و اگر ضخامت نسبی دیواره> ۰/۴۲ باشد هیپرتروفی رو به مرکز یا متحدالمرکز گفته می‌شود [۵۵].

"فرضیه مورگانروث" دارای محدودیت‌هایی هست، زیرا برخی از انواع ورزش‌ها مانند دوچرخه‌سواری و قایقرانی، هر دو ورزش استقامتی و مقاومتی را شامل می‌شوند و در افرادی که به این ورزش‌ها مشغول‌اند هیپرتروفی یک فنوتیپ حد واسط را خواهد داشت (شکل ۲,۳). علاوه بر این، به‌خصوص در تمرینات قدرتی، به دلیل عوامل مخرب سوءمصرف داروها (مثلاً استروئیدها) فنوتیپ به‌طور کامل نمی‌تواند توضیح داده شود. به‌طورکلی، ورزشکاران در مقایسه با افراد هم سن و اندازه مشابه خود، افزایش ۱۰ تا ۲۰ درصد در ضخامت دیواره و افزایش ۱۰ تا ۱۵ درصد حفره را نشان می‌دهند [۴۸]. بزرگ شدن LV همواره با بزرگ شدن سایر حفره‌های قلب متناسب هست. سازگاری حفره‌های سمت راست با انجام تمرینات جسمانی درست پس از یک تمرین جسمانی طولانی‌مدت، قابل‌مشاهده هست، درحالی‌که سازگاری LV ناشی از تمرینات ورزشی بعد از یک دوره تمرینات چندماهه قابل‌مشاهده هست. در حقیقت در ورزشکاران نوجوان، این تغییرات به دلیل کوتاه‌تر بودن دوره تمرینات ورزشی اندک هست [۵۶-۵۸]. سازگاری LV پس از قطع دوره تمرینات ورزشی حدود ۳ ماه پس‌روی می‌کند. پس‌ازاین "تغییر شرایط جسمانی"، نشان داده‌شده است که ضخامت دیواره سپتال به‌اندازه ۱۵ تا ۳۳ درصد کاهش می‌یابد درحالی‌که کاهش ضخامت سپتال (حدود ۱۵ درصد) و ابعاد حفره LV (حدود ۷ درصد) ممکن است پس از یک دوره ۱۳-۱ ساله قطع تمرینات ورزشی مشاهده شود. این گفته نشان می‌دهد که حفره LV نسبت به ضخامت دیواره LV به‌آرامی و کمتر کاهش می‌یابد. تجزیه‌وتحلیل "قلب ورزشکار" امکان تشخیص افتراقی هیپرتروفی پاتولوژیک (DCM و HCM) را فراهم می‌نماید. در این کاردیومیوپاتی ها، هیپرتروفی پس از یک دوره قطع تمرینات ورزشی کاهش نمی‌یابد. جنبه‌های دیگری از کاردیومیوپاتی ها به تشخیص درست کمک می‌نماید. اگر به وجود HCM مشکوک باشد، بایستی بعضی از معیارها نظیر وجود انسداد خروج جریان سمت چپ، حرکت سیستولیک قدامی دریچه میترال، اختلال عملکرد دیاستولیک و سابقه خانوادگی موردبررسی قرار گیرد. برای تشخیص DCM مشکوک، بایستی اختلال در عملکرد یا عملکرد مرزی سیستولیک و اوج مصرف اکسیژن پایین‌تر از ۵۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر کیلوگرم (کمتر از ۱۲۰ درصد از مقدار پیش‌بینی‌شده) موردبررسی قرار گیرد [۳].



شکل ۲,۳ مدل‌های مختلف هیپرتروفی بطن چپ (LVH) ثانویه ناشی از تمرینات ورزشی طولانی‌مدت را نشان می‌دهد. ورزش‌های استقامتی با LVH غیرعادی و برون گرا همراه می‌باشند درحالی‌که تمرینات قدرتی معمولاً LVH درون گرا را ایجاد می‌کنند. بااین‌حال، اکثر ورزش‌های تیمی بافرم متعادل LVH و بزرگ شدن بطن راست (RV) مرتبط می‌باشند.

الگو و مقدار وزن LV ممکن است به ماهیت ورزش بستگی داشته باشد [۳] (شکل ۲,۳). ورزش‌هایی نظیر دوچرخه‌سواری، قایقرانی و شنا، باعث ایجاد تغییرات عمده در حفره و ضخامت LV می‌گردند، درحالی‌که ورزشکاران شرکت‌کننده در ورزش‌های فوق استقامتی (مثل ورزش‌های سه‌گانه) به‌طور متناقضی تغییرات خفیف‌تری را در ابعاد قلب نشان می‌دهند، اگرچه اطلاعات محدودی در این زمینه وجود دارد [۳]. اطلاعات جمع‌آوری‌شده در جمعیت‌های بزرگ ورزشکاران تمرین کرده با استفاده از آنالیزهای چند متغیره ارزیابی‌شده و تجزیه‌وتحلیل‌ها نشان داده است که حدود ۷۵ درصد از تغییرات در اندازه حفره LV بستگی به عوامل غیر ژنتیکی نظیر اندازه بدن، نوع ورزش، جنسیت و سن، همراه با BSA به‌عنوان عامل تعیین‌کننده اصلی بستگی دارد. ۲۵ درصد تغییرات باقی‌مانده را نمی‌توان به‌طور کامل توضیح داد ولی شاید عوامل ژنتیکی و نژاد در آن نقش مهمی داشته باشند. ازآنجاکه BSA قدرتمندترین پیش‌بینی کننده ابعاد حفره‌ی LV هست، لذا مقیاس‌ها بایستی همیشه برای BSA نمایه شوند. به‌طورکلی ورزشکاران بزرگ‌تر، حفره و ضخامت ابعاد LV مطلق بیشتری را نشان می‌دهند که این داده‌ها با شاخص BSA نرمال‌سازی شده‌اند [۳] (شکل ۲,۴).



شکل ۲,۴ تأثیر ۲۷ ورزش مختلف بر ضخامت دیواره و ابعاد حفره‌ی LV در ورزشکاران نخبه. LD مسافت طولانی [۳]

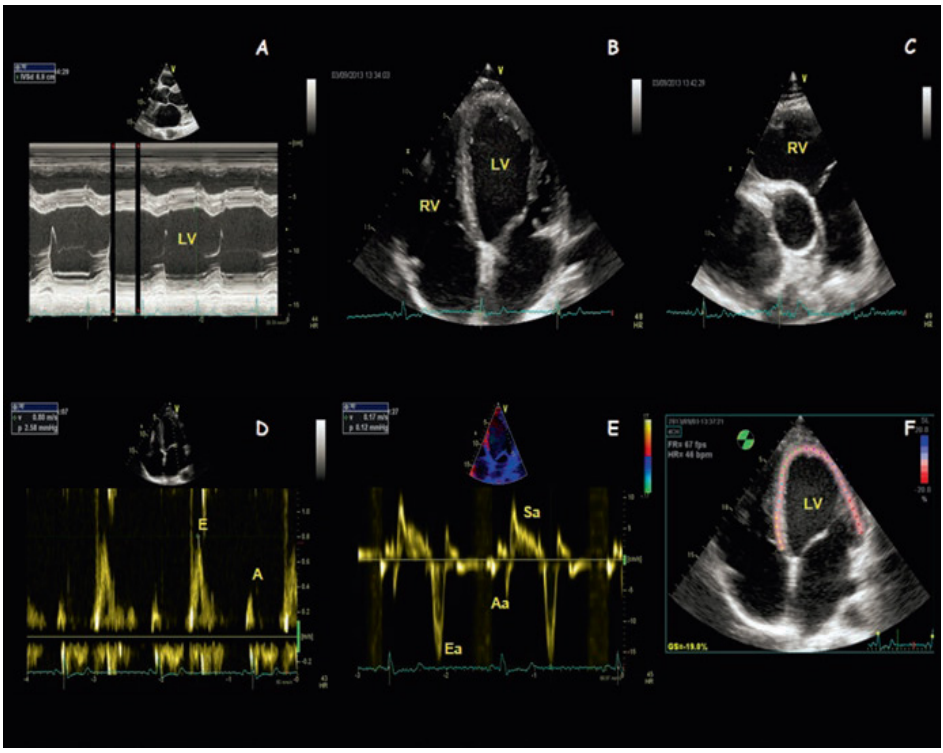
در گروهی متشکل از ۱۳۰۹ ورزشکار از رشته‌های مختلف، ۵۵ درصد از افراد افزایش قطر انتهای دیاستولیک LV و ۱۴ درصد ورزشکاران استقامتی مقادیر بیش از ۶۰ میلی‌متر را نشان دادند که مطابق با DCM هست. بااین‌حال وجود یک عملکرد سیستولیک LV حفظ‌شده و طبیعی بودن حداکثر VO۲ در طول آزمایش‌های قلب و ریه ممکن است به مستثنی شدن این افراد از DCM کمک نماید [۲].

در ۹۴۷ ورزشکار نخبه، ضخامت دیواره سپتال انتهای دیاستولیک کمتر از ۱۲ میلی‌متر بود. فقط در ۱/۷ درصد افراد ضخامت دیواره بزرگ‌تر از ۱۳ میلی‌متر بود (دامنه ۱۳ تا ۱۶ میلی‌متر). ضخامت سپتال در زنان پایین‌تر بود (میانگین ۹ میلی‌متر، حد بالا ۱۲ میلی‌متر). ورزشکاران سیاه‌پوست معمولاً ضخامت دیواره LV بزرگ‌تری را همراه با حفره‌ی نرمال LV داشتند که نشان می‌دهد نژاد یک عامل مستعد برای افزایش ضخامت دیواره بیشتر از حفره LV تحت تأثیر نژاد هست [۲]. در ۱۳ درصد ورزشکاران مرد سیاه‌پوست و ۳ درصد ورزشکاران زن سیاه‌پوست هیپرتروفی LV همراه با دیواره LV بزرگ‌تر از ۱۲ میلی‌متر مشاهده شد. به‌هرحال صرف‌نظر از نژاد ضخامت دیواره بزرگ‌تر از ۱۶ میلی‌متر بسیار غیرمعمول هست [۳]. بررسی اخیر جالبی میزان حدهای بالا برای ابعاد LV را بر اساس سن، جنس و نژاد پیشنهاد کرده است [۴۸] (جدول ۲,۱).

در ورزشکاران، افزایش وزن LV همیشه با عملکرد نرمال سیستولیک همراه هست. در حالت استراحت جزء برون ده طبیعی بوده و با افزایش حجم ضربه ایی همراه هست که این به دلیل افزایش قبل از بارگذاری (قطرهای اصلی انتهای دیاستولیک) هست. با استفاده از روش TDI، شتاب اوج سیستولیک از آنولوس جانبی دریچه یا دریچه‌های میترال اندازه‌گیری شد که یک شتاب نرمال یا فوق نرمالی را نشان داد. برای تفکیک هیپرتروفی پاتولوژیک (HCM یا کاردیومیوپاتی پرفشاری خون) از سازگاری قلب ورزشکار یک عدد برش کمتر از ۹ سانتی‌متر بر ثانیه پیشنهادشده است.

در حالت استراحت ورزشکاران به‌ویژه ورزشکاران استقامتی دارای عملکرد دیاستولیک LV طبیعی یا حتی فوق‌العاده طبیعی می‌باشند. با استفاده از اکوکاردیوگرافی داپلر-پالسی، شتاب جریان انتقالی میترال که توسط نسبت E / A بیان می‌شود، در ورزشکاران بیشتر از ۲ هست، زیرا حجم زیاد پرشدن مجدد LV سهم فاز زود هنگام دیاستولیک را در طول دیاستول LV افزایش می‌دهد. در عوض، در فرم‌های پاتولوژیک هیپرتروفی LV، عملکرد دیاستولیک ضعیف هست (نسبت E / A کمتر از ۱ با کاهش زمان طولانی‌مدت). با استفاده از TDI پالس دار نشان داده شد که شتاب دیاستولی زودهنگام (e') و نسبت e' / a' در سپتال پایه و دیواره جانبی پایه در ورزشکاران افزایش می‌یابد. علاوه بر این نشان داده‌شده است که e' دیواره قدامی LV با قطر انتهای دیاستولیک LV ارتباط داشته و این نشان می‌دهد که در ورزشکاران استقامتی بزرگ شدن حفره LV موجب بهبود نسبی آرام‌سازی LV می‌گردد [۲]. در ورزشکاران استقامتی، تکنیک جدید STE نیز برای تجزیه‌وتحلیل عملکرد LV ورزشکاران مورداستفاده قرار می‌گیرد. در یک گروه از ورزشکاران فوتبال حرفه‌ای، در حالت استراحت کاهش استرس طولی کلی دیده می‌شود که این کاهش با افزایش فشار شعاعی و محیطی جبران می‌شود [۵۹]. بااین‌حال، مشخص‌شده است که در دوچرخه‌سواران در زمان استراحت فشار شعاع آپیکالی (منسوب به آپکس، نوک و یا راس قلب) کمتر بوده و چرخش پایین‌تر هست درحالی‌که در کنترل‌های بی‌تحرک این‌گونه نیست [۲]. این مطالعات نشان می‌دهد که سازگاری قلب ورزشکار در حالت استراحت متفاوت‌تر از کنترل‌های بی‌تحرک بوده و همچنین به بارگیری وابسته هست. علاوه بر این، نوع ورزش‌ها باعث الگوی متفاوتی از تغییر فشار می‌گردند (شکل ۲,۵).

داده‌های زیادی در رابطه با پاسخ مزمن LV به ورزش دردست هست، اما در مورد سازگاری بطن چپ در فاز حاد پس از ورزش، داده‌های کم و متناقضی وجود دارد. گزارش‌شده است که بلافاصله پس از ورزش شدید، تروپونین و پپتید ناتریورتیک مغزی که نشان‌دهنده «خستگی قلب» هست افزایش می‌یابد [۱۶، ۱۷].



شکل ۲,۵ تحلیل اکوکاردیوگرام ورزشکار استقامتی سطح بالا، نشان‌دهنده افزایش حفره بطن چپ توسط حالت M (A) و حالت B، بزرگ شدن بطن راست (RV) دستگاه جریان برون ده (C)، عملکرد دیاستولیک فوق نرمال به‌صورت کلی (D) و منطقه‌ای (E) میزان و تغییر شکل طبیعی قلب توسط آنالیز کل فشار (F)

یک متاآنالیز ۲۳ مطالعه کاهش جزئی کسر برون ده (۲ - ٪) را نشان داد که از اهمیت بالینی نامطمئنی برخوردار بوده که بخشی از این کاهش با شرایط بارگذاری متفاوت قابل توضیح هست [۲۱]. بعضی از مطالعات در دونده‌های بعد از یک ماراتن اختلالات منطقه‌ای در دیواره و کاهش شتاب پالس دار DTI e' را در قسمت سپتال و آنولوس جانبی میترال نشان دادند. همچنین در ورزشکاران ورزش‌های سه‌گانه پس از ورزش طولانی، یک کاهش فشار طولی، محوری و شعاعی و یک کاهش و تأخیر در چرخش اوج مشاهده می‌شود. درحالی‌که عملکرد سیستولیک LV طی ۲ روز به حالت عادی بازمی‌گردد ولی اختلال عملکرد دیاستولی تا ۱ ماه پس از ماراتن نیز همچنان ادامه دارد. در برخی مطالعات، توزیع تأخیری گادولینیوم افزایش‌یافته روی CMR برای بررسی وجود فیبروز قلب در ورزشکاران به‌عنوان نشانه آسیب دائمی مورداستفاده قرار می‌گیرد. این شاخص وجود LGEدر ۱۲ درصد از دوندگان ماراتن را نشان داد که شیوع آن با تعدادی از ماراتن‌هایی که قبلاً انجام‌شده بود همبستگی داشت و این نشان می‌دهد که تمرینات شدید باعث ایجاد اسکارهای کوچک میوکاردی می‌شود [۶۰].

۵. ریشه آئورت

سازگاری قلب ورزشکار همچنین شامل ریشه آئورت (AoR) نیز می‌شود. ورزش استقامتی و مقاومتی اثرات متفاوتی بر ریشه آئورت دارند. در طول تمرینات استقامتی، افزایش حجم ضربه ایی به‌طور مکرر و در طول زمان حفظ می‌شود که باعث ایجاد انبساط عمده در دیواره آئورت و بنابراین فشار سیستولیک شدید در طول تمرینات می‌گردد. تمرینات قدرتی کوتاه‌مدت و با شدت بالا باعث افزایش سریع و کوتاه برون ده قلب می‌شود. در همان زمان، فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک و متراکم شدن قسمت خارجی عروق خونی افزایش یافته که این نیز باعث افزایش سریع ضربان قلب و مقاومت محیطی سیستمیک می‌گردد؛ بنابراین، در طول ورزش استاتیک مقاومتی- سنگین، شریان‌ها به‌سرعت به مقادیری که به ۴۸۰/۳۵۰ mmHg می‌رسند، افزایش می‌یابند [۶۱]. بر اساس مدل پاتولوژیک اتساع آئورت در فشارخون شریانی، فشار همودینامیک در طول تمرینات طولانی‌مدت و به‌ویژه فشار بار بیش‌ازحد در طی تمرینات شدید ممکن است منجر به اتساع AoR گردد. در یک مطالعه اخیر [۶۲] ابعاد ریشه آئورت در ۶۱۵ ورزشکار نخبه (۳۷۰ نفر ورزشکار استقامتی و ۲۴۵ نفر ورزشکار مقاومتی با میانگین سنی ۱۰/۲ ± ۲۸/۴ سال) با استفاده از اکوکاردیوگرافی -ترانستوراسیک مورد ارزیابی قرارگرفته است (جدول ۲,۴). قطر ریشه آئورت در تمام بخش‌ها در ورزشکاران تمرین کرده مقاومتی بیشتر بود که در این ورزشکاران نیز مردان قطر ریشه آئورت بیشتری نسبت به زنان داشتند، حتی اگر این تفاوت زمانی که داده‌ها برای BSA نمایه شدند نیز از میان برداشته می‌شد. فقط در ۶ ورزشکار (۱ درصد) یک آنوریسم ریشه آئورت مشاهده شد. تجزیه‌وتحلیل رگرسیون خطی چندگانه نشان داد که BSA، نوع و مدت‌زمان تمرینات رقابتی تنها عوامل مستقل در ابعاد AoR هست.

جدول ۲,۴ قطر ریشه آئورت اندازه‌گیری شده توسط اکوکاردیوگرافی دو بعدی در ورزشکاران ($p < ۰/۰۵$) [۶۲]

متغیر (cm)	کل (n= ۶۱۵)	استقامتی (n= ۳۷۰)	مقاومتی (n= ۲۴۵)
آنولوس آئورتی	۲/۳ (۱/۸- ۲/۸)	۲/۱ (۱/۸- ۲/۴)	۲/۵ (۲/۲- ۲/۸)
سینوس والسالوا	۳/۳ (۲/۸ – ۴/۲)	۳/۱ (۲/۸ – ۳/۶)	۳/۶ (۳/۲ – ۴/۲)
خط الراس فوق-آئورت	۳/۱ (۲/۶ – ۳/۷)	۲/۹ (۲/۶ – ۳/۲)	۳/۳ (۲/۹ – ۳/۷)
آئورت صعودی پروگزیمال	۳/۳ (۲/۸ – ۳/۹)	۳/۱ (۲/۸ – ۳/۴)	۳/۵ (۳/۱ – ۳/۹)

داده‌ها به‌صورت میانگین بیان‌شده (دامنه)

یک متا آنالیز بزرگ از ۲۳ مطالعه مشاهده‌ای [۶۳، ۶۴] نشان داد که ورزشکاران قطر ریشه آئورت بزرگ‌تری به‌ویژه در سینوس‌های والسالوا نسبت به افراد بی‌تحرک دارند که ازلحاظ آماری معنی‌دار بوده اما ازنظر بالینی قابل‌توجه نمی‌باشند. در این تحقیق، حد اطمینان ۹۵ درصد فقط برای مردان ۳۳ میلی‌متر و برای زنان ۲۷/۳ میلی‌متر بود. علاوه بر این، تمرینات جسمانی به نفع افزایش ریشه آئورت همچنین در بیمار

دارای یک فاکتور خطر نظیر دریچه دولتی (بیکوسپید) آئورتی (BAV) اما با ابعاد عادی آئورت نیست [۶۴]. مطالعات نشان داده است که در ۸۸ ورزشکار دارای BAV افزایش قطر ریشه آئورت به‌اندازه سالیانه ۰/۹۸ میلی‌متر بود که همان میزان افزایش در افراد غیر ورزشکار دارای BAV نیز مشاهده شد که به میزان (۱/۹ -۰/۲ میلی‌متر در سال) بود [۶۵]. این نتایج نشان می‌دهد که تمرینات جسمانی باعث یک افزایش کوچک در قطر ریشه آئورت می‌گردند که ناشی از سازگاری جسمانی با تمرینات ورزشی هست اما این افزایش هرگز پاتولوژیکی نبوده و بزرگ شدن قابل‌توجه (بیش از ۴۰ میلی‌متر) نشان‌دهنده وجود یک فرآیند پاتولوژی بوده که می‌تواند توسط تمرینات بدنی تشدید شود. بنابراین باید تأکید کرد افرادی که دچار اتساع آئورتی بوده یا تمایل به پاره شدن آئورتی دارند (به‌عنوان‌مثال سندرم مارفان) بایستی از انجام تمرینات ورزشی شدید (ازنظر استقامتی و مقاومتی) اجتناب کنند.

۶. نتیجه‌گیری

تمرینات ورزشی، هم باهدف تفریحی و هم رقابتی، در سراسر جهان در حال گسترش می‌باشند. درواقع، تعداد رویدادهای ورزشی (به‌عنوان‌مثال، مسابقات دو جاده‌ای مبتنی بر جامعه) رو به رشد بوده و در سال‌های اخیر آگاهی بیشتری نسبت به مزایای بهداشتی ثبت‌شده در رابطه با ورزش وجود دارد.

بنابراین انتظار بر این است که تعداد افراد دارای ویژگی‌های بازسازی قلب ناشی از ورزش روزبه‌روز افزایش یابد. لازم است که متخصصان قلب و عروق و پزشکان ورزشی حداقل یک دانش‌پایه از این موضوع داشته باشند. با توجه به پتانسیل موجود در نظر گرفته‌شده از یک "کاردیومیوپاتی القاء شده توسط ورزش" و یا هرگونه افزایش بالقوه آریتمی در ورزشکاران، حفظ تعادل در این امر حیاتی هست. ورزش دارای اثرات مثبت زیادی هست و این‌ها به‌احتمال‌زیاد مهم‌تر از هرگونه خطر کوچک بزرگ شدن قلب یا آریتمی نیست. بااین‌حال، درزمینه اثرات منفی بالقوه تمرینات "شدید" بر سلامتی دانش کمی وجود دارد. بایستی به‌منظور شناسایی آستانه‌ای که فراتر از آن آستانه دیگر ورزش برای سلامت مفید نخواهد بود داده‌ها و اطلاعات جدیدی جمع آوری گردد.

References

1. Shiroma EJ, Lee IM (2010) Physical activity and cardiovascular health: lessons learned from epidemiological studies across age, gender, and race/ethnicity. Circulation 122(7):743–752.

2. Galderisi M, Cardim N, D'Andrea A et al (2015) The multi-modality cardiac imaging approach to the Athlete's heart: an expert consensus of the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Card 16(4):353

3. Maron BJ, Pelliccia A (2006) The heart of trained athletes cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. Circulation 114(15):1633–1644

4. Noseworthy PA, Weiner R, Kim J et al (2011) Early repolarization pattern in competitive athletes: clinical correlates and the effects of exercise training. Circ Arrhythm Electrophisiol 4(4):432–440

5. Weiner RB, Hutter AM, Wang F et al (2011) Performance of the 2010 European society of cardiology criteria for ECG interpretation in athletes. Heart 97(19):1573–1577

6. Kim JH, Noseworthy PA, McCarty D et al (2011) Significance of electrocardiographic right bundle branch block in trained athletes. Am J Cardiol 107(7):1083n1089

7. Thomas L, Levett K, Boyd A et al (2002) Compensatory changes in atrial volumes with normal aging: is atrial enlargement inevitable? J Am Coll Cardiol 40(9):1630–1635

8. Baggish AL, Yared K, Weiner RB et al (2010) Differences in cardiac parameters among elite rowers and subelite rowers. Med Sci Sports Exerc 42(6):1215–1220

9. D'Andrea A, La Gerche A, Golia E et al (2015) Right heart structural and functional remodeling in athletes. Echocardiography 32(Suppl 1):S11–S22

10. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ et al (2012) Exercise induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. Eur Heart J 33(8):998–1006

11. Neilan TG, Januzzi JL, Lee-Lewandrowski E et al (2006) Myocardial injury and

ventricular dysfunction related to training levels among nonelite participants in the Boston marathon. Circulation 114(22):2325–2333

12. Oxborough D, Shave R, Warburton D et al (2011) Dilatation and dysfunction of the right ventricle immediately after ultraendurance exercise: exploratory insights from conventional two-dimensional and speckle tracking echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging 4(3):253–263

13. Neilan TG, Yoerger DM, Douglas PS et al (2006) Persistent and reversible cardiac dysfunction among amateur marathon runners. Eur Heart J 27(9):1079–1084

14. La Gerche A, Jurcut R, Voigt JU (2010) Right ventricular function by strain echocardiography. Curr Opin Cardiol 25(5):430–436

15. Douglas PS, O'Toole ML, Hiller WDB et al (1990) Different effects of prolonged exercise on the right and left ventricles. J Am Coll Cardiol 15(1):64–69

16. Mousavi N, Czarnecki A, Kumar K et al (2009) Relation of biomarkers and cardiac magnetic resonance imaging after marathon running. Am J Cardiol 103(10):1467–1472

17. Trivax JE, Franklin BA, Goldstein JA et al (2010) Acute cardiac effects of marathon running. J Appl Physiol 108(5):1148–1153

18. La Gerche A, Heidbüchel H, Burns AT et al (2011) Disproportionate exercise load and remodeling of the Athlete's right ventricle. Med Sci Sports Exerc 43(6):974–981

19. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S et al (2009) Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J 34(4):888–894

20. La Gerche A, oIsaac AI, Burns AT et al (2010) Pulmonary transit of agitated contrast is associated with enhanced pulmonary vascular reserve and right ventricular function during exercise. J Appl Physiol 109(5):1307–1317

21. Utomi V, Oxborough D, Whyte GP et al (2013) Systematic review and meta-analysis of training mode, imaging modality and body size influences on the morphology and function of the male athlete's heart. Heart 99(23):1727–1733

22. D'Andrea A, Caso P, Sarubbi B et al (2003) Right ventricular myocardial adaptation

to different training protocols in top-level athletes. Echocardiography 20(4):329–336

23. D'Andrea A, Naeije R, D'Alto M et al (2011) Range in pulmonary artery systolic pressure among highly trained athletes. Chest 139(4):788–794

24. Teske AJ, Prakken NH, De Boeck BW et al (2009) Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. Eur Heart J 30(8):969–977

25. La Gerche A, Burns AT, D'Hooge J et al (2012) Exercise strain rate imaging demonstrates normal right ventricular contractile reserve and clarifies ambiguous resting measures in endurance athletes. J Am Soc Echocardiogr 25(3):253–262.

26. Baggish AL, Wang F, Weiner RB et al (2008) Training-specific changes in cardiac structure and function: a prospective and longitudinal assessment of competitive athletes. J Appl Physiol 104(4):1121–1128

27. Caso P, D'Andrea A, Galderisi M et al (2000) Pulsed Doppler tissue imaging in endurance athletes: relation between left ventricular preload and myocardial regional diastolic function. Am J Cardiol 85(9):1131u1136

28. Erol MK, Karakelleoglu S (2002) Assessment of right heart function in the athlete's heart. Heart Vessel 16(5):175–180

29. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A et al (2000) The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. Circulation 101(3):336–342

30. D'Andrea A, Bossone E, Radmilovic J et al (2016) Exercise-induced atrial remodeling. The forgotten chamber. Cardiol Clin 34(4):557–565

31. Brosnan M, La Gerche A, Kalman J et al (2014) Comparison of frequency of significant electrocardiographic abnormalities in endurance versus non-endurance athletes. Am J Cardiol 113(9):1567e1573

32. Grünig E, Henn P, D'Andrea A et al (2013) Reference values for and determinants of right atrial area in healthy adults by 2-dimensional echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging 6(1):117–124

33. D'Andrea A, Riegler L, Rucco MA et al (2013) Left atrial volume index in healthy

subjects: clinical and echocardiographic correlates. Echocardiography 30(9):1001–1007

34. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J et al (2010) Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 23(7):685–713

35. Zaidi A, Ghani S, Sharma R et al (2013) Physiological right ventricular adaptation in elite athletes of African and afro-Caribbean origin. Circulation 127(17):1783–1792

36. Inaba Y, Yuda S, Kobayashi N et al (2005) Strain rate imaging for noninvasive functional quantification of the left atrium: comparative studies in controls and patients with atrial fibrillation. J Am Soc Echocardiogr 18(7):729–736

37. D'Andrea A, Caso P, Romano S et al (2007) Different effects of cardiac resynchronization therapy on left atrial function in patients with either idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. Eur Heart J 28(22):2738–2748

38. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al (2015) Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr 28(1):1–39

39. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM et al (2005) Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. J Am Coll Cardiol 46(4):690–696.

40. D'Andrea A, Riegler L, Cocchia R et al (2010) Left atrial volume index in highly trained athletes. Am Heart J 159(6):1155–1161

41. Nistri S, Galderisi M, Ballo P et al (2011) Determinants of echocardiographic left atrial size: implications for normalcy. Eur J Echocardiogr 12(11):826–833

42. Mose'n H, Steding-Ehrenborg K (2014) Atrial remodelling isless pronounced in female endurance-trained athletes compared with that in male athletes. Scand

Cardiovasc J 48 (1):20–26

43. D'Andrea A, De Corato G, Scarafile R et al (2008) Left atrial myocardial function in either physiological or pathological left ventricular hypertrophy: a two dimensional speckle strain study. Br J Sports Med 42(8):696–702

44. Karjalainen J, Kujala UM, Kaprio J et al (1998) Lone atrial fibrillation in vigorously exercising middle aged men: case-control study. BMJ7147)316):1784–1785

45. Molina L, Mont L, Marrugat J et al (2008) Long-term endurance sport practice increases the incidence of lone atrial fibrillation in men: a follow-up study. Europace 10(5):618–623.

46. Mont L, Tamborero D, Elosua R et al (2008) Physical activity, height and left atrial size are independent risk factors for lone atrial fibrillation in middle-aged healthy individuals. Europace 10(1):15–20

47. Mozaffarian D, Furberg CD, Psaty BM et al (2008) Physical activity and incidence of atrial fibrillation in older adults. The cardiovascular health study. Circulation 118(8):800–807

48. Sharma S, Merghani A, Mont L (2015) Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. Eur Heart J 36(23):1445–1453

49. La Gerche A, Inder WJ, Roberts TJ et al (2015) Relationship between inflammatory cytokines and indices of cardiac dysfunction following intense endurance exercise. PLoS One 10(6):e0130031

50. Sugama K, Suzuki K, Yoshitani K et al (2015) Changes of thioredoxin, oxidative stress markers, inflammation and muscle/renal damage following intensive endurance exercise. Exerc Immunol Rev 21:130–142

51. Aschar-Sobbi R, Izaddoustdar F, Korogyi AS et al (2015) Increased atrial arrhythmia susceptibility induced by intense endurance exercise in mice requires TNFa. Nat Commun 6:6018

52. Coumel P (1994) Paroxysmal atrial fibrillation: a disorder of autonomic tone? Eur heart J 15 Suppl a:9–16

53. Elliott AD, Mahajan R, MD, Lau DH, et al (2016) Atrial fibrillation in endurance athletes from mechanism to management. Cardiol Clin 34 (4):567–578

54. Morganroth J, Maron BJ, Henry WL et al (1975) Comparative left ventricular dimensions in trained athletes. Ann Intern Med 82(4):521–524

55. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al (2006) Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjuction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. Eur J Echocardiogr 7 (2):79–108

56. Makan J, Sharma S, Firoozi S et al (2005) Physiological upper limits of ventricular cavity size in highly trained adolescent athletes. Heart 91(4):495–499

57. Sharma S, Maron BJ, Whyte G et al (2002) Physiologic limits of left ventricular hypertrophy in elite junior athletes: relevance to differential diagnosis of athlete's heart and hypertrophic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 40(8):1431–1436

58. Sheikh N, Papadakis M, Carre F et al (2013) Cardiac adaptation to exercise in adolescent athletes of African ethnicity: an emergent elite athletic population. Br J Sports Med 47(9):585–592

59. Richand V, Lafitte S, Reant P et al (2007) An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in professional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 100(1):128M132

60. Breuckmann F, Lehmann N, Ladd S et al (2009) Myocardial late gadolinium enhancement: prevalence, pattern, and prognostic relevance in marathon runners. Radiology 251(1):50–57

61. Mac Dougall JD, McKelvie RS, Moroz DE et al (1992) Factors affecting blood pressure during heavy weight lifting and static contractions. J Appl Physiol 73(4):1590–1597

62. D'Andrea A, Cocchia R, Riegler L et al (2010) Aortic root dimensions in elite athletes. Am J Cardiol 105(11):1629–1634

63. Iskandar A, Thompson PD (2013) A meta-analysis of aortic root size in elite athletes. Circulation 127(7):791–798

64. Galanti G, Stefani L, Toncelli L et al (2010) Effects of sports activity in athletes with bicuspid aortic valve and mild aortic regurgitation. Br J Sports Med 44(4):275–279

65. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM (2009) Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. Circulation 119(6):880–890.

فصل ۳

تأثیر ورزش بر نشانگرهای زیستی سیستم قلب و عروق: دیدگاه‌های جدید، داده‌های اخیر و کاربردها

لین چی و دونگ لی

خلاصه

مزیت ورزش منظم یا فعالیت بدنی با شدت مناسب در بهبود عملکرد و استقامت سیستم قلبی تنفسی از مدت‌ها قبل پذیرفته‌شده و کمتر جای شک و تردید و بحث دارد. بااین‌حال در ارزیابی کمی تأثیر ورزش بر سلامت قلب و عروق هنوز هم چالش‌هایی وجود دارد که علت آن تا حدی به متفاوت بودن شدت و میزان تمرینات ورزشی و به میزان زیادی نیز به عدم وجود سیستم‌های ارزیابی نشانگر زیستی مؤثر، قوی و کارآمد برمی‌گردد. ارزیابی بهتر عملکرد کلی نشانگرهای زیستی و استفاده از نشانگرهای زیستی معتبر در بررسی سلامت قلب و عروق بایستی باعث تقویت شواهد مربوط به مزیت یا تأثیر فعالیت ورزشی یا فعالیت بدنی بر سلامت قلب و عروق گردیده و به نوبه خود کارآیی نشانگر زیستی در افراد دارای احتمال خطر خفیف تا متوسط قلب و عروق را افزایش دهد. در این بررسی ما به‌غیراز سیتوکین های رایج، کموکین ها و فاکتورهای التهابی، در مورد آخرین نشانگرهای زیستی جدید در متابولومیکس، ژنومیکیس، پروتئومیکس و تصویربرداری مولکولی بررسی‌شده و عمدتاً بر سلامت قلبی و همچنین بیماری‌های قلبی عروقی مانند آترواسکلروز و بیماری‌های ایسکمی قلبی متمرکز خواهیم شد. علاوه بر این، ما هنر توسعه تکنیک‌های نشانگرهای زیستی و کاربرد آن درزمینهٔ سلامت قلب را برجسته خواهیم کرد. درنهایت، ما در مورد رابطه بالینی فعالیت بدنی و ورزش بر شاخص‌های کلیدی نشانگرهای زیستی بر اساس مولکولی و ملاحظات عملی بحث خواهیم کرد.

کلمات کلیدی: ورزش • بیماری قلبی عروقی • سلامت قلب • نشانگرهای زیستی

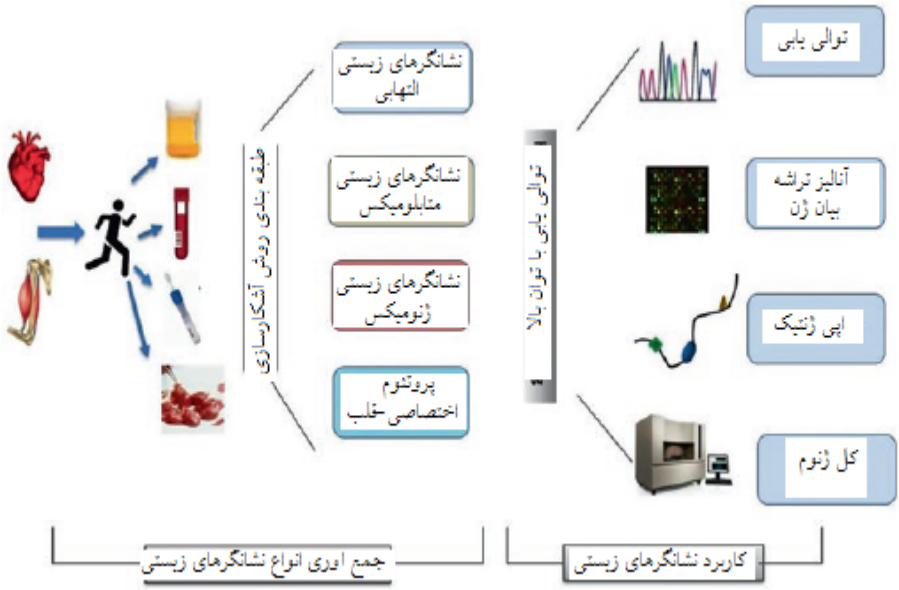
۱ مقدمه

۱-۱ نشانگر زیستی- چه پاسخی دارد؟

به‌طورکلی نشانگر زیستی درزمینهٔ پزشکی زیستی به‌عنوان یک نوع شاخص زیستی شناخته می‌شود که معمولاً از نمونه‌های زیستی بیمار به دست می‌آید و می‌تواند به‌وسیله تجهیزات آزمون / سنجش بالینی به‌صورت کیفی یا کمی اندازه‌گیری گردد [۱-۴]. دسته‌بندی‌های متنوعی برای نشانگرهای زیستی بر اساس منبع نمونه، کاربرد، روش‌های ارزیابی و حتی پایداری نشانگرهای زیستی وجود دارد. یک نشانگر زیستی می‌تواند از نمونه‌های بیولوژیکی مانند ادرار، خون، نمونه‌های بیوپسی بافت و غیره افراد سالم [۵] و بیماران جمع‌آوری کرد [۶-۸]. علاوه بر این، یک نشانگر زیستی می‌تواند از یک پرونده بالینی، ترکیبی از آزمایش‌های آزمایشگاهی و آزمایش‌های بالینی، به‌عنوان‌مثال، فشارخون، اجزای گلوکز و لیپید در سرم خون به دست آید و یا اینکه یک نشانگر زیستی را می‌توان از آزمایش‌های تصویربرداری (ECG، اکوکاردیوگرام، CT اسکن قلب) جمع‌آوری نمود. تا به امروز، ازلحاظ عملی، نشانگر زیستی به‌طور فزاینده‌ای نقش مهمی را در ترجمه نتایج تحقیقات اساسی بسیار محتاطانه با کاربرد بالینی از یک آزمون تشخیصی معمولی، تصمیم‌گیری روش درمان و ارزیابی پیش‌آگهی ایفا می‌نماید (شکل ۳,۱).

۱-۲ یک نشانگر زیستی ایدئال چه نشانگری است؟

در حالت ایدئال، نشانگر زیستی بایستی ارتباط قوی با مراحل مختلف بیماری [۱۲] و / یا وضعیت سلامتی [۱۳، ۱۴]، شدت و دوام تمرینات جسمانی [۱۵] نظیر وضعیت فیزیولوژیکی، مرحله بیماری [۱۶]، فرآیندهای بیماری‌زا [۱۷]، وضعیت محیطی [۱۸]، مداخله درمانی [۱۹] و غیره داشته باشد (جدول ۳,۱). علاوه بر این، نشانگر زیستی مؤثر "ایدئال" مطابق FDA دارای ویژگی‌های زیر هست: (۱) غیرتهاجمی / قابل‌دسترس بودن. یک نشانگر زیستی ایدئال نشانگری هست که در هنگام نمونه‌گیری حالت غیرتهاجمی داشته و قابل‌دسترس بوده یا حداقل مرگ‌آور نباشد. همچنین به‌عنوان یک محقق یا پزشک بالینی، مهم است که توجه داشت آیا نمونه‌ها و نتایج حاصل از اندازه‌گیری به‌سرعت و به‌راحتی قابل‌دسترس هستند یا نه. (۲) (داشتن حساسیت و ویژگی بالا) [۲]. با توجه به یکی از اهداف اصلی استفاده از نشانگر زیستی یعنی برنامه‌های کاربردی برای تشخیص قطعی و راهنمای روش‌های درمان و استراتژی‌های مدیریت در عمل بالینی، فراتر از سریع و ارزان بودن هست، لذا داشتن حساسیت بالا و اختصاصیت یکی از شاخص‌های مهم برای یک نشانگر زیستی هست؛ و یکی از دلایل اصلی محدودیت کاربرد برخی از نشانگرهای زیستی برای طیف گسترده‌ای از آزمایش‌ها فقدان حساسیت و اختصاصیت آن هست. (۳) مقرون‌به‌صرفه بودن، یک نشانگر زیستی ایدئال بایستی ازلحاظ هزینه‌های کلی منطقی باشد.



شکل ۳،۱ نمودار گردشی کاربرد نشانگرهای زیستی در ارزیابی سلامت قلب و عروق

جدول ۳،۱ نشانگرهای زیستی: یک واژه‌نامه اساسی

دسته‌بندی نشانگرهای زیستی	زیرگروه	توضیح
نشانگرهای زیستی فاکتورهای التهابی	IL-6، IL-8، IL-10، TNF-alpha، hs-CRP، IL-6sR، IL-1sRII، sTNFRI، sTNFRII، IL-15 و آدیپونکتین	مرتبط با اختلالات قلبی عروقی ناشی از ورزش [۲۰]؛ اختلال مزن قلبی [۲۱]
نشانگرهای زیستی عملکردی متابولومیکس	۱-نفتول، ۲-نفتول، GlcNAc-6-P، L- کرانیتین متیلیتاکونات،N -استیل-d- گلوکوزآمین ۶-فسفات و ۱- کارینتین	حداکثر اکسیژن مصرفی[۲۲]؛ پیشرفت کلسیم شریان کرونری (CAC) [۲۳]
پروتئوم اختصاصی قلب	پپتید ناتریورتیک B، تروپونین T نوع ۲ (قلبی)، پروتئین C متصل شونده به میوزین، دمین تکراری ۱ آنکرین، دمین SH3 اتصال شونده به خانواده کیناز، میوزین، زنجیره ۴ سبک، آلکالی؛ دهلیزی، جنینی	فیبروز بینابینی [۲۴]

۲. نشانگرهای زیستی التهابی رایج و فعالیت بدنی منظم - در یک نگاه

نشانگرهای زیستی التهابی بخشی از ارزیابی جامع فعالیت بدنی را فراهم می‌نمایند.

بااین‌حال، با توجه به تأثیر متنوع فعالیت بدنی و التهاب ناشی از فاکتور، در این بخش، ما می‌خواهیم بر برنامه‌های کاربردی و محدودیت‌های نشانگرهای زیستی التهابی در ارزیابی برخی از مطالعات فعالیت بدنی چندمرکزی و فعالیت‌های بدنی مبتنی بر جامعه متمرکز شویم. مطالعات متعدد گزارش کرده‌اند که تمرینات جسمانی اثرات مفیدی در توان‌بخشی بیماری، به‌ویژه در قلب دارند [۲۰، ۲۱]. بیاورس و همکاران تلاش کردند تا تأثیر مداخله تمرینات جسمانی بلندمدت (۶-۱۲ ماهه) بر نشانگرهای زیستی التهابی را در افراد سالمند موردبررسی قرار دهند [۲۲]. در این مطالعه، مجموعه‌ای از نشانگرهای زیستی شامل یک خانواده از سیتوکین های مرتبط با اینترلوکین (IL-۱ra، IL-۲sRα، IL-۶sR، IL-۸، IL-۱sRII، IL-۱۵)، آدیپونکتین و TNF-α موردراندازه‌گیری قرار گرفت. آن‌ها نتیجه گرفتند که IL-۸ تنها نشانگر زیستی التهابی بود که در جمعیت مطالعه آن‌ها تحت تأثیر فعالیت بدنی قرار گرفت. نتایج مشابهی در مطالعه بر یک جمعیت دارای فعالیت جسمانی کوتاه‌مدت مشاهده شد. لوند و همکاران تلاش می‌کنند تا پایداری نشانگرهای زیستی التهابی در فعالیت بدنی کوتاه‌مدت مردان میان‌سال را موردبررسی قرار دهند [۲۳]. داده‌های آن‌ها نشان می‌دهد که تغییر سبک ورزش (کنار گذاشتن فعالیت بدنی بسیار بالا و انجام ورزش روزانه) تغییرات قابل‌توجهی در پروتئین واکنشی-C (CRP)، IL-۶ و TNF-α ایجاد نمی‌کند؛ به‌عبارت‌دیگر، این نشانگرهای التهابی (CRP، IL-۶ و TNF-α) نسبتاً پایدار بوده و به‌ندرت تحت تأثیر رفتارهای ورزشی قرار می‌گیرند.

به‌طور قابل‌توجهی، آخرین اطلاعات نشان می‌دهند که نشانگرهای زیستی التهابی ممکن است تحت تأثیر شدت ورزش قرار گیرد. نتایج مطالعه دیگری متفاوت از این گفته هست. برخلاف مطالعات گذشته، در این مطالعه نویسندگان تغییرات در حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) را به‌عنوان پیامد اولیه ورزش انتخاب کرده و سعی کردند پاسخ برخی از نشانگرهای زیستی التهابی و تغییر آن‌ها (کاهش یا افزایش سطح نشانگرهای زیستی) در اثر تنوع شدت ورزش را بررسی کنند [۲۴-۲۶]. نشانگرهای زیستی التهابی درگیر در این مطالعه شامل IL-۱β، IL-۶، IL-۱۰، TNF-α، hs-CRP، مولکول ۱ چسبندگی بین سلولی (sICAM-۱) و نسبت TNF-α / IL-۱۰ در گردش خون محیطی بودند. داده‌ها به‌وضوح نشان داد که یک جلسه رقابت تمرینی با شدت بالا موجب افزایش موقت در IL-۶ و نسبت IL-۶ / IL-۱۰ می‌گردد و تمرینات با شدت کم می‌تواند سطح sICAM-۱ را کاهش دهد [۲۷].

۳. فاکتور رشد ۲۳ فیبروبلاست (FGF۲۳): بینش جدید در ارتباط بین استخوان و قلب

چندین مطالعات اولیه نشان داد که فاکتور رشد ۲۳فیبروبلاست (FGF۲۳) که یک تنظیم‌کننده اصلی

هوموستازی فسفات و هوموستازی ویتامین D هست ممکن است نقش منحصربه‌فردی در ارتباط دادن مزایای فعالیت جسمانی به قلب داشته باشد [۲۸ و ۲۹]. FGF۲۳ یک پروتئینی با وزن مولکولی ۳۲ kDa و ۲۵۱ اسیدآمینه هست که توسط سلول‌های استخوانی (عمدتاً استئوبلاستها) سنتز و ترشح می‌شود که در ابتدا به‌عنوان مسئول متابولیسم فسفات شناخته می‌شد. یک مطالعه اخیر به‌طور غیرمنتظره نشان داد که FGF۲۳ به‌طور قابل‌توجهی در بیماری‌های قلبی و عروقی نقش مهمی ایفا می‌کند، هرچند اندازه نمونه این مطالعه بسیار کوچک بود [۳۱-۳۰]. بااین‌وجود، تائید این یافته‌ها را در سایر محیط‌ها و زمینه‌ها به‌ویژه در ورزشکاران، افراد علاقه‌مند به‌تناسب اندام یا حتی جمعیت‌های شرکت‌کننده در ورزش‌های بدنی منظم چند نژادی / قومی، مبتنی بر جامعه، ارزشمند خواهد بود. نتایج مربوط به میزان فاکتور FGF۲۳ خود می‌تواند اطلاعات زیادی را ارائه داده و در طراحی ارزیابی‌های آینده مهم باشد و یافته‌ها می‌توانند به‌عنوان یک مسیردهی بالقوه برای بهره‌گیری از ورزش در عملکرد قلب عمل کنند.

اگرچه مطالعات اولیه نشان می‌دهد که فاکتور FGF۲۳ از سلول‌های استخوانی ترشح می‌شود و بلافاصله به خون محیطی وارد می‌شود تا به‌کل بدن منتقل گردد [۳۲-۳۴]. فاکتور FGF۲۳ توسط پروتئین‌های استخوانی PHEX و DMP۱ تنظیم می‌شود [۳۵]. مطالعات اخیر بر اساس یک مدل حیوانی نشان دادند که ورزش مزمن به‌تنهایی یا محدودیت کالری باعث افزایش بیان mRNA ی FGF۲۳ و بیان پروتئین آن در عضله اسکلتی می‌گردند [۳۶، ۳۷]. mRNA و بیان پروتئین FGF۲۳ ممکن است در الگوها یا مدل‌های مختلف ورزش ازجمله ورزش حاد، ورزش وامانده ساز و ورزش مزمن متفاوت باشد. لی و همکاران از موش‌های C۵۷BL / ۶ J برای ارزیابی عملکرد ورزشی، تولید $H_۲O_۲$، انواع اکسیژن فعال (ROS) و نشانگرهای زیستی عملکردی میتوکندریایی در عضلات، بیان ژن سرتوئین ۱ و فاکتور رونویسی میتوکندریایی A، PGC-۱α، PPAR-δ و فعالیت سیترات سینتاز استفاده کردند. یافته‌های غیرمنتظره‌ای از این تحقیقات به دست آمد ازجمله اینکه ورزش مزمن به‌تنهایی باعث افزایش میزان mRNA ی FGF۲۳ و بیان پروتئین آن گردید. علاوه بر این، اعمال FGF۲۳ خارجی می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی باعث خستگی با تاخیر گردد که این نیز با $VO_۲$ و $VO_۲$ حداکثر مرتبط هست. لذا بر اساس این واقعیت، بررسی و ارزیابی اهمیت ورزش و ارزیابی افزایش عملکرد ورزشی با استفاده از تکنولوژی‌های پروتئومیکس، به‌ویژه برای ارزیابی ورزش مزمن بسیار مهم هست.

۴. پروتئین‌های تروپونین – یک نشانگر زیستی جدید برای آسیب قلبی در تمرینات جسمانی

مزیت‌های تمرینات جسمانی بر عملکرد قلب با کمترین جای شک و تردید برای همه پذیرفته‌شده هست. بااین‌حال، شدت و میزان ورزش به‌طور گسترده‌ای متنوع بوده و یک امکان و احتمال دیگری مبنی بر این وجود دارد که فعالیت جسمانی یا ورزش بیش از یک آستانه مشخص به‌طور متناقضی ممکن است سلامت قلبی را به خطر بیندازد. تاکنون، برخی مطالعات کوچک بالینی انجام‌شده نشان داده است که برخی از عوارض جانبی قلبی و عروقی ناشی از سطوح بالای ورزش استقامتی بوده است. بررسی نقش بالقوه ورزش

طولانی‌مدت و تمرینات استقامتی در افزایش نارسایی قلبی عروقی بر غلظت سرمی پروتئین‌های تروپونین که خانواده‌ای از مولکول‌های اسیدی تنظیم‌کننده موجود در عضله قلب متمرکز هست. این پدیده تا حدی ناشی از آن است که cTn ها نشانگرهای زیستی بسیار خاصی از پاسخ به آسیب‌های سلولی قلب می‌باشند [۳۸-۴۱]. تاکنون، دو پروتئین تنظیم‌کننده با حساسیت بالا که می‌توانند از طریق سرم خون موردانداز‌ه‌گیری قرار گیرند تروپونین T (cTnT) و تروپونین I (cTnI) قلبی بوده که مربوط به مکانیسم‌های تنظیم به‌واسطه آکتین می‌باشند [۴۲]. شواهد خوب کمی از داده‌های بالینی در مورد تروپونین های قلبی وجود دارد مبنی بر اینکه از این پروتئین‌ها ممکن است بتوان به‌عنوان یک نشانگر بالینی در پاسخ به ورزش استفاده نمود [۴۳]. هدف از این مطالعه این است که مشخص کنیم آیا ورزش طولانی‌مدت باعث پیدایش تروپونین T قلبی (cTnT) در سرم خون می‌شود یا اینکه آیا این پروتئین با افزایش سطح استرس اکسیداتیو سیستم قلب و عروق ارتباط دارد یا خیر؟ شواهد اولیه در این زمینه از آزمایش‌های حیوانی به دست آمد [۴۴]. لی و همکاران با استفاده از یک مدل استرس اکسیداتیو قلب و عروق ایجادشده در موش‌های صحرایی نژاد Sprague-Dawley، به‌وضوح نشان دادند که تروپونین T قلبی سرم خون با استرس اکسیداتیو قلب و عروق پس از تمرین طولانی‌مدت به‌طور قابل‌توجهی مرتبط هست [۴۵].

یک مطالعه آزمایشی از کار آزمایی های بالینی توسط لی و همکارانش، با استفاده از یک تروپونین I قلبی جدید با حساسیت بالا (hs-cTnI) به‌عنوان نشانگر زیستی برای بررسی اینکه آیا سطح cTnI در خون محیطی با ایسکمی قلب و عروق ناشی از تمرینات ورزشی همراه است یا خیر صورت گرفت [۴۶] . این کار آزمایی با استفاده از آخرین فن‌آوری تصویربرداری (توموگرافی کامپیوتری انتشار یک فوتون در تزریق وریدی قلب) بر اساس ۸۱۹ بیمار مبتلابه ایسکمی قلبی القاء شده توسط ورزش صورت گرفت که محققین در این مطالعه به این نتیجه رسیدند که در مقایسه با بیماران بدون شرایط ایسکمی قلب و عروق، در این بیماران ایسکمی قلب و عروق ناشی از ورزش به‌طور قابل‌توجهی با افزایش سطوح hs-cTnI همراه هست.

۵. فن‌آوری‌های نوظهور- تأثیر را نمی‌توان نادیده گرفت

به‌خوبی قابل‌قبول است که فعالیت جسمانی یک استراتژی مؤثر و همچنین اقتصادی برای ارتقاء سلامت سیستم گردش خون هست. استفاده از نشانگرهای زیستی برای ارزیابی دقیق کمی شدت و مدت فعالیت بدنی و ارزیابی اثرات مرتبط با فواید ورزش برای قلب بسیار موردتوجه قرارگرفته است. با رشد پیشرفت‌های فنّاورانه درزمینهٔ پزشکی زیستی، پروتئومیکس، به‌عنوان یک موضوع قدرتمند و پیشرفته، پتانسیل زیادی را برای ارزیابی شرایط و وضعیت سلامت انسان و همچنین فعالیت بدنی دارد. در زیر تعدادی از برنامه‌های نشانگرهای زیستی پروتئینی جدید به‌طور خلاصه آورده می‌شود.

۵-۱ NT-proBNP- یک پروتئین با تأثیر دوجانبه

پپتید ناتریورتیک مغز (BNP) توسط کاردیومیوسیت های بطنی ترشح‌شده که به‌عنوان یک هورمون

proBNP محسوب می‌شود. یافته‌های اخیر از مدل‌های حیوانی تراریخت نشان داد که بیان بیش‌ازحد BNP با افزایش چهار برابری آن [۴۷] باعث خطر شدید فاکتورهای خطر قلبی عروقی [۴۸، ۴۹]، بیماری قلبی عروقی (CVD) و نارسایی قلبی [۵۰، ۵۱] می‌گردد. آنجوارین و همکاران با استفاده از افراد سالم به‌عنوان کنترل دریافتند که ورزش استقامتی (۳۰ تا ۵۰ کیلومتر در هفته) باعث ایجاد تغییراتی در غلظت BNP در بیماران قلب و عروق می‌گردد [۵۲].

بااین‌حال هنوز سؤالات بی‌پاسخی در مورد غلظت BNP تحت تأثیر ورزش قلبی ریوی وجود دارد. در یک مطالعه بسیار مهم اسمارت و همکارانش ۹ مورد مطالعات منتشرشده را موردبررسی قرار داده (مرکز ثبت کارآزمایی های کنترل‌شده کوکران، Embase.com (۱۹۷۴- اواخر)، CINAHL (۱۹۸۱- اواخر)، انجام‌شده از مدلاین (Ovid) (۱۹۵۰- جولای ۲۰۰۸) و Web of Science (۲۰۰۰- اواخر)) و به این نتیجه رسیدند که تمرینات ورزشی باعث کاهش میانگین BNP به‌اندازه ۷۹ پیکوگرم بر میلی‌لیتر (۹۵٪ CI: ۱۴۱ ، ۱۷- پیکوگرم بر میلی‌لیتر)، همچنین کاهش NT-pro-BNP به‌اندازه ۶۲۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر (۹۵٪ CI: ۸۴۴-، ۳۹۸ – پیکوگرم بر میلی‌لیتر) در بیماران مبتلابه اختلالات در بطن چپ می‌گردند [۵۳]. اگرچه مکانیسم دقیق آن هنوز معلوم نیست. این اثرات به ما متذکر می‌شوند که این نشانگرهای زیستی مستلزم مطالعه بیشتر می‌باشند.

۵-۲ اسید اوریک سرم خون (UA) یک نشانگر زیستی ساده که به‌طور طولانی‌مدت نادیده گرفته‌شده است

در مقایسه با سایر نشانگرهای سرمی "جدید"، تأثیر ورزش بر اسید اوریک سرم خون به مدت طولانی به‌اندازه کافی موردتوجه قرار نگرفته است. مونتوی و همکاران بدین منظور مطالعه‌ای را بر ۴۵۳۵ نفر متشکل از هر دو جنس در محدوده سنی ۱۰ تا ۶۴ ساله را انجام دادند. این محققین دریافتند که اسید اوریک سرم یکی از بهترین شاخص‌ها هست که با آمادگی جسمانی فرد مرتبط هست و ارتباط و همبستگی بسیار زیادی با چربی بدن در مقایسه با پاسخ ضربان قلب به ورزش دارد [۵۵،۵۴]. یک نتیجه مشابهی نیز در جمعیت دیگری نژاد/Etcitty مشاهده شد. محققین گام‌های پیاده‌روی و زمان در روز را به‌عنوان پیامدهای اولیه طبقه‌بندی کردند [۵۷، ۵۶]. این نتایج نشان داد که میزان اسید اوریک سرم در شرایط هزینه بالای انرژی افزایش می‌یابد. علاوه بر این، داده‌های منتشرنشده از این محققین که بر اساس میانگین داده‌های پیگیری ۲/۵ ساله از گروه چندگانه با نمونه اندازه بزرگ به‌دست‌آمده بود نشان داد که اسید اوریک سرم با اندازه ۱/۴ (۱/۴۵ -۱/۱۶) برابر با خطر بالاتری برای حوادث قلبی عروقی حتی پس از تنظیمات اضافی برایLDL ، HDL، TG، کراتینین، BMI و فشارخون بالا همراه بود.

۵-۳ درباره تصویربرداری زیستی چطور؟

فعالیت بدنی به‌طور رایج همیشه با ساختار استخوانی و تغییر تراکم استخوان مرتبط هست. در حقیقت.

تراکم مواد معدنی استخوان (BMD) با استفاده از جذب سنجی اشعه ایکس با منبع انرژی دوگانه (DXA) ستون فقرات کمری و مفصل ران، همراه با استفاده از سایر آزمون‌ها برای ارزیابی آترواسکلروز، مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. این مدل غربالگری هزینه‌های قابل‌توجهی را برای بیمار به همراه داشته همچنین باعث می‌شود که بیمار در معرض اشعه رادیویی قرار گیرد. علاوه بر این، تکنیک‌های دوبعدی (D۲) DXA به علت تشکیل همپوشانی طبیعی استخوان قشری و ترابکولار یا استخوان اسفنجی در تعیین دقیق و زودهنگام میزان کاهش استخوان دارای حساسیت کمی می‌باشند. به‌طور قابل‌توجهی، ابتدا استخوان ترابکولر یا استخوان اسفنجی (که ازلحاظ متابولیکی بخش فعال استخوان هست) کاهش‌یافته و اولین قسمتی از استخوان هست که به درمان‌های پزشکی پاسخ می‌دهد که این نشانگر واقعی‌تری در رابطه با متابولیسم استخوان و وضعیت تراکم استخوان نسبت به استخوان قشری یا استخوان متراکم هست [۶۰]، [۵۸. تا به امروز، سی‌تی‌اسکن، MRI [۶۱]، سی‌تی‌اسکن اختصاصی قلب و عروق، تصویربرداری بهتری از قلب و عروق را فراهم نموده [۶۴-۶۲] و همچنین اطلاعات تراکم مواد معدنی استخوان مهره همراه با حداقل تابش را فراهم می‌آورند که مطالعات نشان داد که از ۲۳۵۲ ورزشکار المپیکی حدود ۹۲ نفر از آن‌ها دارای ساختار CV غیرطبیعی و آریتمی می‌باشند [۶۵].

با توجه به وضعیت تراکم استخوان و آترواسکلروز که مستقل از هم بوده ولی درعین‌حال بسیار مرتبط به هم نیز می‌باشند، ما بااحتیاط خوش‌بین هستیم که نشانگر تصویربرداری زیستی (هم به‌صورت کمی و هم کیفی) به‌عنوان نسل بعدی سی‌تی‌اسکن می‌تواند به یک ابزار قوی برای ارزیابی مزیت‌های ورزش تبدیل گردد. درواقع، در مقایسه با تکنیکDXA ، سی‌تی‌اسکن قلب و عروق به‌ویژه جدیدترین نسل CT امکان تصویربرداری سه‌بعدی (D۳) با وضوح‌بالا همراه باقدرت تفکیک استخوان اسفنجی از استخوان متراکم پوسته مهره و عناصر خلفی جهت ارزیابی تراکم حجمی واقعی و نیز عملکرد قلبی عروقی را فراهم می‌نماید [۶۸-۶۶].

۶ . نتیجه‌گیری نظرات

نشانگر زیستی به‌طور فزاینده‌ای به یک ابزار تحقیق قدرتمند برای ارزیابی و نظارت بر فعالیت جسمانی، وضعیت تمرینات ورزشی و عملکرد تبدیل‌شده است. گرچه چالش‌های قابل‌توجهی در این زمینه وجود دارد، پیشرفت‌هایی نظیر سیستم‌های غربالگری با توان بالا برای نمایش بیان ژن، کدگذاری پروتئین و یا حتی فنّاوری‌های تغییرات اپی ژنتیکی درزمینهٔ پزشکی ورزشی به‌طور فزاینده رو به رشد می‌باشند. مهم‌تر از همه اینکه در مقایسه با روش‌های تشخیص سنتی که بسیار زمان‌بر بوده و نیاز به کار زیاد و فشرده می‌باشند، سیستم نشانگرهای زیستی مدرن، امکان نمایش دقیق، سریع، قابل بازیافت و بسیار حساس با توان بالا را در یک قیمت مقرون‌به‌صرفه ارائه می‌نمایند. این نوآوری‌ها برای محصولات بزرگ بیوانفورماتیک پیشرفته ضروری بوده که زمینه‌های در حال ظهور در پزشکی ورزشی و تحقیقات نشانگر زیستی را فراهم می‌نمایند. انتظار بر این است اطلاعاتی که ما در این بررسی ارائه می‌دهیم نه‌تنها با خلاصه کردن دانش موجود و پر

کردن شکاف در دانش مفید واقع گردد بلکه همچنین باعث الهام بخشیدن به مطالعات آینده درزمینهٔ نشانگرهای زیستی اختصاصی قلب گردد.

References

1. Tang WH, Francis GS, Morrow DA et al (2008) National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. Clin Biochem 41(4–5):210–221

2. Antman EM, Morrow DA (2008) Biomarker release after percutaneous coronary intervention: a message from the heart. Circ Cardiovasc Interv 1(1):3–6

3. Beauchaine TP, Thayer JF (2015) Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. Int J Psychophysiol 98(2 Pt 2):338–350

4. Berezin AE, Kremzer AA, Martovitskaya YV et al (2015) The utility of biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure. Clin Hypertens 22(1):3

5. Stajer V, Trivic T, Drid P et al (2016) A single session of exhaustive exercise markedly decreases circulating levels of guanidinoacetic acid in healthy men and women. Appl Physiol Nutr Metab:1–4

6. Wu J, Gao Y (2015) Physiological conditions can be reflected in human urine proteome and metabolome. Expert Rev Proteomics 12(6):623–636

7. Albitar M, Ma W, Lund L et al (2016) Predicting prostate biopsy results using a panel of plasma and urine biomarkers combined in a scoring system. J Cancer 7(3):297-303.

8. Chyu MC, Zhang Y, Brismee JM et al (2013) Effects of martial arts exercise on body composition, serum biomarkers and quality of life in overweight/obese premenopausal women: a pilot study. Clin Med Insights Womens Health 6:55-65.

9. Horvath AR, Kis E, Dobos E (2010) Guidelines for the use of biomarkers: principles, processes and practical considerations. Scand J Clin Lab Invest Suppl 242:109-116.

10. Ozdemir V, Williams-Jones B, Cooper DM et al (2007) Mapping translational research in personalized therapeutics: from molecular markers to health policy. Pharmacogenomics 8(2):177–185

11. Bozkurt S, Kaya EB, Okutucu S et al (2011) The diagnostic and prognostic value of first hour glycogen phosphorylase isoenzyme BB level in acute coronary syndrome. Cardiol J 18(5):496-502.

12. Palacios G, Pedrero-Chamizo R, Palacios N et al (2015) Biomarkers of physical activity and exercise. Nutr Hosp 31(Suppl 3):237-224.

13. Cooper DM, Leu SY, Galassetti P et al (2014) Dynamic interactions of gas exchange, body mass, and progressive exercise in children. Med Sci Sports Exerc 46(5):877:877-886.

14. Karavirta L, Costa MD, Goldberger AL et al (2013) Heart rate dynamics after combined strength and endurance training in middle-aged women: heterogeneity of responses. PLoS One 8(8):e72664

15. Serrano-Ostariz E, Terreros-Blanco JL, Legaz-Arrese A et al (2011) The impact of exercise duration and intensity on the release of cardiac biomarkers. Scand J Med Sci Sports2)21):244-249.

16. Ahmad T, Wang T, O'Brien EC et al (2015) Effects of left ventricular assist device support on biomarkers of cardiovascular stress, fibrosis, fluid homeostasis, inflammation, and renal injury. JACC Heart Fail 3(1):30-39.

17. Ahmad T, Fiuzat M, Neely B et al (2014) Biomarkers of myocardial stress and fibrosis as predictors of mode of death in patients with chronic heart failure. JACC Heart Fail 2(3):260–268

18. Font-Ribera L, Kogevinas M, Schmalz C et al (2016) Environmental and personal determinants of the uptake of disinfection by-products during swimming. Environ Res 149:206-215.

19. McCullagh B, Girgis RE (2010) Exercise as an end-point in pulmonary hypertension trials. Int J Clin Pract Suppl 165:4-6.

20. Mlakar P, Salobir B, Cobo N et al (2014) The effect of short-term cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction on high-sensitivity C-reactive protein. Metab Syndr Relat Disord2)12):149-155.

21. Perk J, Gohlke H, Hellemans I et al (2007) Cardiovascular prevention and rehabilitation. Springer, London, pp 234-235.

22. Beavers KM, Hsu FC, Isom S et al (2010) Long-term physical activity and

inflammatory biomarkers in older adults. Med Sci Sports Exerc 42(12):2189–2196

23. Lund AJ, Hurst TL, Tyrrell RM et al (2011) Markers of chronic inflammation with short-term changes in physical activity. Med Sci Sports Exerc 43(4):578-583.

24. Connes P, Yalcin O, Baskurt O et al (2006) In health and in a normoxic environment, VO2 max is/is not limited primarily by cardiac output and locomotor muscle blood flow. J Appl Physiol 100(6):2099

25. Ahmad T, Fiuzat M, Mark DB, et al (2014) The effects of exercise on cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure. Am heart J 167 (2):193-202.e1

26. Liao YH, Sung YC, Chou CC et al (2016) Eight-week training cessation suppresses physiological stress but rapidly impairs health metabolic profiles and aerobic capacity in elite taekwondo athletes. PLoS One 11(7):e0160167

27. Ghafourian M, Ashtary-Larky D, Chinipardaz R et al (2016) Inflammatory Biomarkers' response to two different intensities of a single bout exercise among soccer players. Iran Red Crescent Med J 18(2):e21498

28. Li DJ, Fu H, Zhao T et al (2016) Exercise-stimulated FGF23 promotes exercise performance via controlling the excess reactive oxygen species production and enhancing mitochondrial function in skeletal muscle. Metabolism 65(5):747-756.

29. Dalal M, Sun K, Cappola AR et al (2011) Relationship of serum fibroblast growth factor23 with cardiovascular disease in older community-dwelling women. Eur J Endocrinol5)165):797-803.

30. Plischke M, Neuhold S, Adlbrecht C et al (2012) Inorganic phosphate and FGF-23 predict outcome in stable systolic heart failure. Eur J Clin Investig 42(6):649–656

31. Ford ML, Smith ER, Tomlinson LA et al (2012) FGF-23 and osteoprotegerin are independently associated with myocardial damage in chronic kidney disease stages 3 and 4. Another link between chronic kidney disease-mineral bone disorder and the heart. Nephrol Dial Transplant 27(2):727-733.

32. Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R (2005) "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. Am J Physiol Renal Physiol 289(6):F11708F1182

33. Berndt T, Kumar R (2009) Novel mechanisms in the regulation of phosphorus homeostasis. Physiology (Bethesda) 24:17-25.

34. Clarke BL (2011) FGF23 regulation of phosphorus homeostasis is dependent on PTH. Endocrinology 152(11):4016-4018.

35. Martin A, Liu S, David V et al (2011) Bone proteins PHEX and DMP1 regulate fibroblastic growth factor Fgf23 expression in osteocytes through a common pathway involving FGF receptor (FGFR) signaling. FASEB J 25(8):2551-2562.

36. Qi Z, Liu W, Lu J (2016) The mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on bone remodeling: roles of bone-derived cytokines and microRNAs. Prog Biophys Mol Biol2)122):131-139.

37. Cuevas-Ramos D, Aguilar-Salinas CA (2016) Modulation of energy balance by fibroblast growth factor 21. Horm Mol Biol Clin Investig. doi:10.1515/hmbci-2016-0023

38. Gunes V, Atalan G, Citil M et al (2008) Use of cardiac troponin kits for the qualitative determination of myocardial cell damage due to traumatic reticuloperitonitis in cattle. Vet Rec16)162):514-517.

39. Panteghini M, Bonora R, Pagani F et al (1997) Rapid, highly sensitive immunoassay for determination of cardiac troponin I in patients with myocardial cell damage. Clin Chem 43(8 Pt1):1464c-1465.

40. Rottbauer W, Greten T, Muller-Bardorff M, et al (1996) Troponin T: a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac cell damage. Eur heart J 17 Suppl F:3-8

41. Katus HA, Schoeppenthau M, Tanzeem A et al (1991) Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T. Br Heart J 65(5):259–264

42. Gresslien T, Agewall S (2016) Troponin and exercise. Int J Cardiol 221:609-621.

43. Stewart GM, Yamada A, Haseler LJ et al (2016) Influence of exercise intensity and duration on functional and biochemical perturbations in the human heart. J Physiol 594(11):3031–3044

44. Olah A, Nemeth BT, Matyas C et al (2015) Cardiac effects of acute exhaustive exercise in a rat model. Int J Cardiol 182:258-266.

45. Li T, Zhu D, Zhou R et al (2012) HBOC attenuates intense exercise-induced cardiac dysfunction. Int J Sports Med 33(5):338-345.

46. Lee G, Twerenbold R, Tanglay Y et al (2016) Clinical benefit of high-sensitivity cardiac troponin I in the detection of exercise-induced myocardial ischemia. Am Heart J 173:8:8-17.

47. Tsoutsman T, Chung J, Doolan A et al (2006) Molecular insights from a novel cardiac troponin I mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. J Mol Cell Cardiol 41(4):623-632.

48. Romano S, di Mauro M, Fratini S et al (2011) Serial BNP assay in monitoring exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction. Int J Cardiol 147(2):312-313.

49. Pascual-Figal DA, Penafiel P, Nicolas F et al (2008) Prognostic value of BNP and cardiopulmonary exercise testing in patients with systolic heart failure on beta-blocker therapy. Rev Esp Cardiol 61(3):260-268.

50. Ciampi Q, Borzillo G, Barbato E et al (2009) Diastolic function and BNP changes during exercise predict oxygen consumption in chronic heart failure patients. Scand Cardiovasc J 43(1):17-23.

51. Lindman BR (2014) BNP during exercise: a novel use for a familiar biomarker in aortic stenosis. Heart 100(20):1567-1568.

52. Aengevaeren VL, Hopman MT, Thijssen DH et al (2017) Endurance exercise-induced changes in BNP concentrations in cardiovascular patients versus healthy controls. Int J Cardiol 227:430-435.

53. Smart NA, Steele M (2010) Systematic review of the effect of aerobic and resistance exercise training on systemic brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal BNP expression in heart failure patients. Int J Cardiol 140(3):260–265

54. Montoye HJ, Mikkelsen WH, Willis PW 3rd et al (1975) Serum uric acid, body fatness, and heart rate response to exercise. Med Sci Sports 7(3):233):233-236.

55. Sanchis-Gomar F, Salvagno GL, Lippi G (2014) Inhibition of xanthine oxidase and exercise on serum uric acid, 25(OH)D3, and calcium concentrations. Clin Lab 60(8):1409:1409-1411.

56. Green HJ, Fraser IG (1988) Differential effects of exercise intensity on serum uric acid concentration. Med Sci Sports Exerc 20(1):55-59.

57. Lamina S, Okoye G (2012) Effects of aerobic exercise training on psychosocial status and serum uric acid in men with essential hypertension: a randomized controlled trial. Ann Med Health Sci Res 2(2):161-168.

58. Vaughan JM (1975) The physiology of bone, 2nd edn. Clarendon Press, Oxford

59. Ito M (1989) CT evaluation of trabecular and cortical bone mineral density of the lumbar spine in patients on hemodialysis. Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi 49(11):1382-1389.

60. Wasnich RD, Ross PD, Davis JW (1991) Osteoporosis current practice and future perspectives. Trends Endocrinol Metab 2(2):59-62.

61. Weir-McCall JR, Kamalasanan A, Cassidy DB et al (2016) Assessment of proximal pulmonary arterial stiffness using magnetic resonance imaging: effects of technique, age and exercise. BMJ Open Respir Res 3(1):e000149

62. Sasaki M, Kawase S, Miyazaki Y et al (2012) The examination of attenuation correction using one computed tomography scan in myocardial perfusion stress-rest single photon emission computed tomography. Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi 68(8):997–1005

63. Mahnken AH, Klotz E, Pietsch H et al (2010) Quantitative whole heart stress perfusion CT imaging as noninvasive assessment of hemodynamics in coronary artery stenosis: preliminary animal experience. Investig Radiol 45(6):298-305.

64. Kelly RE Jr, Mellins RB, Shamberger RC et al (2013) Multicenter study of pectus excavatum, final report: complications, static/exercise pulmonary function, and anatomic outcomes. J Am Coll Surg 217(6):1080-1089.

65. Pelliccia A, Adami PE, Quattrini F et al (2017) Are Olympic athletes free from

cardiovascular diseases? Systematic investigation in 2352 participants from Athens 2004 to Sochi 2014. Br J Sports Med 51(4):238-243.

66. Leder BZ, Araujo AB, Travison TG et al (2007) Racial and ethnic differences in bone turnover markers in men. J Clin Endocrinol Metab 92(9):3453-3457.

67. Feldstein A, Elmer PJ, Orwoll E et al (2003) Bone mineral density measurement and treatment for osteoporosis in older individuals with fractures: a gap in evidence-based practice guideline implementation. Arch Intern Med 163(18):2165-2172.

68. Finkelstein JS, Sowers M, Greendale GA et al (2002) Ethnic variation in bone turnover in pre- and early perimenopausal women: effects of anthropometric and lifestyle factors. J Clin Endocrinol Metab 87(7):3051–3056.

فصل ۴

ورزش حاد و مزمن در مدل‌های حیوانی

وو تی تو، هیونگ کیو کیم و جین هان

خلاصه

تعداد زیادی از مدل‌های حیوانی در رابطه با ورزش و قلب و عروق با استفاده از حیوانات برای نشان دادن مکانیسم فیزیولوژیکی قلب و عروق ناشی از ورزش و یا تعیین تأثیر ورزش بر سلامت و بیماری قلبی عروقی توسعه‌یافته است. در اغلب موارد، روش‌های ورزش قلبی عروقی مبتنی بر حیوانات شامل دویدن بر تردمیل، شنا کردن و دویدن اختیاری بر چرخ دوار همراه با مجموعه‌ای از شدت، زمان و مدت هست. حیوانات مورداستفاده شامل جوندگان کوچک (مثلاً موش و موش صحرایی) و حیوانات بزرگ (مثلاً خرگوش، سگ، بز، گوسفند، خوک و اسب) می‌باشند. بسته به هدف تحقیق، هر پروتکل تجربی همچنین بایستی توصیف کند که آیا تیمار ورزشی موردنظر می‌تواند پاسخ سازگاری حاد یا مزمن قلبی عروقی پیش‌بینی‌شده را به وجود آورد یا خیر. در این فصل، ما به‌طور خلاصه انواع معمول مدل‌های حیوانی مربوط به تمرینات ورزشی قلب و عروق حاد و مزمن را که در حال حاضر مورداستفاده قرارگرفته و در آینده نزدیک به‌احتمال‌زیاد انتخاب می‌شوند را توصیف خواهیم کرد. همچنین اثربخشی و ضعف روش‌های ورزش قلبی مبتنی بر حیوانات نیز موردبحث قرار خواهد گرفت.

کلمات کلیدی: ورزش • مدل‌های حیوانی • مکانیسم فیزیولوژیکی

۱ مقدمه

ورزش عملاً هر عضو از بدن را تحت تأثیر قرار داده و در بسیاری از مزیت‌های سلامت قلبی عروقی سهیم هست. ورزش در مفهوم فعلی بیشتر به‌عنوان یک درمان فعال در نظر گرفته‌شده است که می‌تواند مانع بیماری‌های مختلف شده یا از افزایش شرایط پاتولوژیکی مزمن مختلف نظیر بیماری‌های قلبی-عروقی ممانعت نماید؛ بنابراین محققان تلاش می‌کنند تا مزایای ورزش در سیستم قلبی عروقی و همچنین مکانیسم‌های زیست‌شناختی مولکولی ناشی از آن را درک نمایند. بررسی مطالعات نشان می‌دهد که ورزش به‌عنوان یک مداخله ساده و کم‌هزینه شیوه زندگی بوده و دارای توانایی، مطلوبیت و کاربردی نیز هست. بااین‌حال به دلیل نگرانی‌هایی مانند اخلاق تحقیق، مدت‌زمان، زمان و مشکلات فنی در مطالعات بر انسان، برای مطالعه ورزش لازم است که از حیوانات مختلفی استفاده گردد [۱، ۲].

پروتکل‌های متعددی درزمینهٔ تحقیقات ورزشی ایجادشده که در آن‌ها از حیوانات مناسب برای بررسی اثرات سلامت قلب و عروق و بیماری‌ها استفاده‌شده است [۳-۸]. برای بررسی پاسخ‌های قلب و عروق و توسعه استراتژی برای بهبود اختلالات قلب و عروق، استفاده از مدل‌های ورزشی مناسب با استفاده از حیوانات ضروری هست [۴، ۹، ۱۰]. مطالعه فیزیولوژی ورزش با نحوه سازگاری فیزیولوژیکی بدن با استرس حاد ورزش و استرس مزمن تمرینات جسمانی مرتبط هست. هر مدل خاص ورزشی که به‌منظور بررسی اثرات ورزش حاد و مزمن بر مسائل خاص فیزیولوژیکی طراحی‌شده، بایستی بتواند عوامل ثبت‌شده در مدل حیوانی را به نتایج فیزیولوژیکی انسان منعکس نماید [۳، ۸]. به‌عنوان‌مثال، مدل‌های ورزش حیوانی انسان‌شناسی که به درک ورزش و فیزیولوژی ورزش در انسان کمک می‌کنند، در مطالعه دیگری خلاصه شدند [۱۱].

واضح است که مدل‌های حیوانی یک ابزار ضروری در تحقیقات قلب و عروق بوده که از طریق آن‌ها بسیاری از عملکردهای قلب و عروق و اهداف درمانی قابل‌مطالعه می‌باشند. هدف از تحقیقات ورزشی بر قلب حیوانات، بهبود وضعیت سلامت و بیماری‌های سیستم قلبی عروقی در انسان بوده که به درک بهتر و پیشرفت نتایج بالینی کمک می‌کند [۶]. به‌طورکلی، حیوانات مورداستفاده در مطالعات ورزشی قلب و عروق از گونه‌ای به گونه دیگر متفاوت بوده و شامل حیوانات کوچک (مانند موش، موش صحرایی) تا حیوانات بزرگ (مانند خرگوش، سگ، بز، گوسفند، خوک، اسب) هست [۱۶-۱۲، ۵]. پیش‌ازاین گزارش‌شده است که تنظیمات خودکار ناشی از ورزش در رفتار وابسته به گونه تغییر می‌یابد [۱۶]. حتی در داخل یک‌گونه نیز می‌توان برای انتخاب حیوانات مناسب برای دستیابی به اهداف تحقیق، چندین شاخص (مثلاً اندازه حیوان، جنسیت، سن) را مدنظر قرارداد [۳]. در مدل‌های حیوانی، ورزش می‌تواند یا به‌صورت داوطلبانه (به‌عنوان‌مثال حیوانات خانگی همراه با چرخ دویدن) و یا اجباری (به‌عنوان‌مثال، قرار دادن حیوانات بر یک تردمیل برای یک دوره زمانی خاص) صورت بگیرد. عوامل تعیین‌کننده برای دستیابی به اثرات مفید مورد انتظار ورزش عمدتاً به پروتکل‌های طراحی‌شده همراه با حیوانات انتخاب‌شده (گونه‌ها)، انواع مختلف ورزش (هوازی، بی‌هوازی)،

شدت ورزش (شدت بالا، متوسط، شدت کم)، زمان ورزش (صبح، عصر) و مدت‌زمان ورزش (حاد، مزمن) بستگی دارد [۱۶-۱۹]. روش‌های ورزش قلبی عروقی مبتنی بر حیوانات عمدتاً شامل دویدن بر تردمیل، شنا، دویدن روی چرخ به‌صورت اختیاری، معمولاً همراه با یکسری از پارامترهای دیگر نظیر شدت، زمان، متابولیسم و طول مدت هست [۱۷، ۲۰-۲۳]. همچنین هر پروتکل تجربی انتخاب‌شده بایستی توضیح دهد که آیا تیمارهای ورزشی موردنظر پاسخ‌های سازگاری حاد یا مزمن قلبی عروقی پیش‌بینی کننده را ایجاد می‌کنند یا خیر. درنهایت هدف تحقیق کشف مکانیسم فیزیولوژیکی قلب و عروق در ورزش یا کشف چگونگی تأثیر ورزش بر سلامت و بیماری قلبی-عروقی هست. بخش‌های بعدی به‌طور خلاصه رایج‌ترین انواع مدل‌های حیوانی مربوط به تمرینات ورزشی قلبی عروقی حاد و مزمن که در حال حاضر مورد آزمایش قرارگرفته و احتمالاً در آینده نزدیک مورداستفاده قرار خواهند گرفت را توصیف خواهند کرد.

۲ معیارهایی برای انتخاب ماهیت ورزش قلبی مبتنی بر حیوانات

معیارهای مختلفی ممکن است برای هر مدل ورزشی در طول دوره تمرینات یا آماده‌سازی بکار برده شود. این معیارها بایستی قابل‌اعتماد و عملی بوده بدون اینکه هیچ تأثیری بر اهداف اولیه مطالعه داشته باشند. از سوی دیگر، طراحی عملکرد و استانداردهای پیاده‌سازی کلید موفقیت هست [۵، ۷، ۱۵، ۲۴]. به‌منظور بهینه‌سازی پروتکل ورزش، آزمایش‌های حیوانی طراحی‌شده برای ارزیابی تأثیر ورزش بر سلامت و فیزیولوژی بایستی حداقل چند موضوع نگران‌کننده را موردتوجه قرار دهند [۳].

اول اینکه، پروتکل تجربی بایستی حداقل مقدار ورزش را برای تولید نتایج مورد انتظار (مثلاً شدت، مدت‌زمان، فرکانس) بکار ببرد [۳]. در حقیقت، بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که شدت (کم‌وزیاد)، زمان‌بندی (صبح، عصر) و مدت‌زمان ورزش (پیوسته، ناپیوسته) تعیین‌کننده پاسخ‌های فیزیولوژیکی و پیامدها هست [۸، ۱۱، ۱۲، ۲۵ -۲۷]. قبل از شروع هرگونه مطالعه ورزشی، بایستی حیوانات باکیفیت و ماهیت ورزش خاصی که داده می‌شود همراه با یک دوره‌ای از سازگاری و عادت آشنا شوند [۳]. این فرایند آماده‌سازی ضروری بوده تا از این طریق پاسخ‌های استرس ناشی از تمرین و آسیب‌های ناشی از ورزش کاهش یابد. لازم است که محققان اطمینان حاصل کنند که روش‌های انسانی در پروتکل‌های ورزشی حاد یا مزمن اختصاص داده‌شده‌اند.

موضوع نگران‌کننده دوم این است که بایستی در مطالعه ورزشی نوع حیوان با دقت و بر اساس بیشترین مزیت‌ها و حداقل معایب انتخاب شود [۳]. مراقبت بیشتری بایستی در حیوانات تحت شرایط بیماری یا اختلال صورت بگیرد زیرا احتمال دارد که آن‌ها به انجام هرگونه ورزشی تمایل نشان ندهند [۳، ۷].

سوم اینکه، محققان همچنین بایستی در انتخاب نوع ورزشی که به بهترین وجه تغییرات فیزیولوژیکی لازم را با حداقل عواقب منفی ناشی از استرس ایجاد می‌کنند در نظر داشته باشند. به‌عنوان‌مثال، باوجوداینکه کارایی و توانایی استقامت قلب در تمرین هوازی کارآمدتر هست، با انجام تمرینات مقاومتی قدرت عضلانی و استقامت نیز افزایش می‌یابد [۱۱، ۲۸]. همچنین گونه انتخاب‌شده اولین و اصلی‌ترین عامل تعیین‌کننده در

انتخاب شرایط ورزش قلبی-عروقی هست [۱، ۶، ۷]. این شرایط ورزش حیوانی، به‌ویژه ورزش‌های هوازی، شامل شنا، دویدن روی تردمیل، دویدن اختیاری روی چرخ دوار می‌باشند [۱۰، ۱۷، ۲۰-۲۳، ۲۹، ۳۰].
مسئله چهارم اینکه، پروتکل‌های تجربی بایستی طوری طراحی شوند که سازگاری‌های فیزیولوژیک درک شده را به حداکثر رسانده و پیامدهای منفی را به حداقل برسانند. پروتکل‌ها بایستی برای بررسی سازگاری‌های فیزیولوژیکی پیش‌بینی‌شده طراحی گردند تا بتوان از میزان کیفیت تحقیقات و ایمنی حیوانات تحقیقاتی (به‌عنوان‌مثال پیروی کردن از دستورالعمل مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و راهنمایی اخلاقی در مورد رفاه حیوانات) اطمینان حاصل کرد.
علاوه بر این، لازم است که به انتخاب روش بیهوشی و برش قبل از انجام آزمایش برای جمع‌آوری داده‌ها دقت و توجه کافی را نمود [۳]. استفاده از بیهوشی یا هر دارویی قبل از آن می‌تواند بر چندین عامل در مدل قلب موش صحرایی موردمطالعه تأثیر بگذارد [۳۲، ۳۳]. تحقیقات مختلفی برای ارزیابی اثرات مفید یا مضر ورزش در حیوانات دارای بیماری‌های قلبی عروقی خاصی نظیر هیپرتروفی قلبی، فشارخون بالا، بیماری‌های ایسکمیک قلب و نارسایی قلبی طراحی‌شده است [۱، ۲، ۱۰، ۱۵، ۱۷، ۲۰، ۲۴، ۳۴، ۳۵]. ازآنجایی‌که مدل‌های بیماری‌های قلبی و عروقی، به‌احتمال‌زیاد محدودیت‌هایی را برای توانایی‌های ورزشی در مدل حیوان ایجاد نموده و حتی شرایط بالینی حیوانات را تشدید می‌کند، لذا محققان بایستی فاکتورهای مختلفی را برای انتخاب بهترین مدل حیوانی برای تحقیقات خود مدنظر قرار دهند. بدین منظور می‌توان از مدل‌هایی که به‌طور ژنتیکی اصلاح‌شده‌اند استفاده نمود که ممکن است انتخاب‌های بهتری را برای دستیابی به اهداف تجربی ارائه دهند [۳۱، ۳۴]. بااین‌حال، قلب انسان و حیوانات بسته به مدل حیوان مورداستفاده متفاوت هست. مزایا و معایب استفاده از مدل‌های حیوانی در مطالعه انقباض قلبی عمیقاً بسیار برجسته هست [۳، ۶]. به‌منظور دستیابی به نتایج مطلوب در تمام تحقیقات مبتنی بر حیوانات نیاز به یک رویکرد مبتنی بر تیم هست تا بتوان استانداردهای پیاده‌سازی و طراحی مبتنی بر عملکرد را توسعه داد [۳].
در کل، هیچ استاندارد طلایی برای مدل حیوانی که تمامی تحقیقات قلب و عروق را شامل شود وجود ندارد. بسته به اهداف تحقیق، مدل حیوانی بایستی با دقت انتخاب شود و اینکه آیا نتایج تحت تأثیر قرار خواهد گرفت یا اینکه آیا نتایج به‌دست‌آمده می‌توانند درنهایت برای استفاده انسانی مطابقت داده شوند یا نه [۶].

۳. حیوان مورداستفاده در ورزش‌های قلبی حاد و مزمن

۳-۱ شرایط

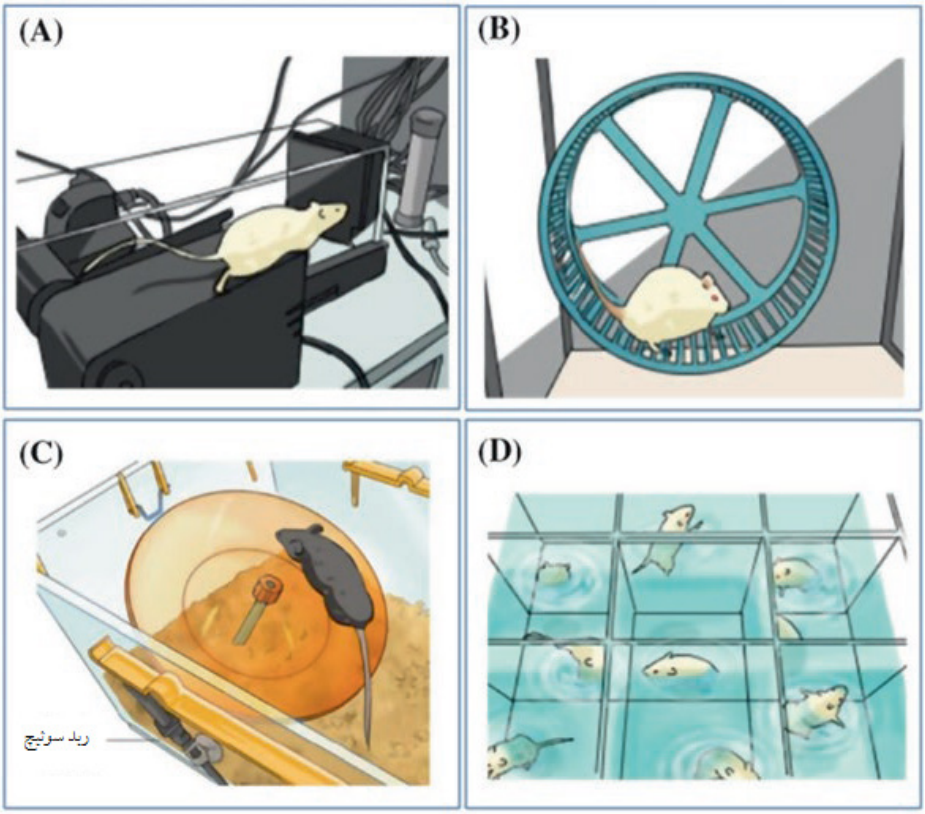
همان‌طور که قبلاً نیز ذکر شد، کارایی و ظرفیت استقامت قلب تحت تأثیر ورزش هوازی قرارگرفته و به‌طور جالب‌توجهی قدرت و استقامت عضلانی تحت تأثیر تمرینات مقاومتی افزایش می‌یابد [۱۱، ۲۸]. فعالیت عضلانی صورت گرفته در طول ورزش دارای ویژگی‌های مکانیکی و متابولیکی بوده که می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی متفاوت باشد [۲۸]. بررسی مطالعات قبلی نشان داده است که مدل‌های ورزش هوازی مناسب‌ترین روش برای مطالعه عملکرد قلب و عروق می‌باشند [۱، ۳، ۲۰، ۲۲]. ورزش حاد به‌عنوان یک

جلسه ورزش یا فعالیت بدنی تعریف‌شده و مبارزات منظم ورزش حاد درنهایت به آنچه به‌عنوان ورزش مزمن نامیده می‌شود منتهی می‌شود. بر این اساس، مدل‌های آزمایشی ورزش هوازی در حیوانات از فعالیت اختیاری یا اجباری استفاده می‌کنند. تأثیر هر دو ورزش حاد و ورزش مزمن به‌خوبی شناخته‌شده و در شرایط فیزیولوژیکی موردبررسی قرارگرفته و مشخص‌شده که بر اختلالات یا بیماری‌های قلب و عروق انسان و بیماری‌های حیوانی تأثیر می‌گذارد [۳۶]. طیف گسترده‌ای از تغییرات قلب و عروق ایجادشده پس از ورزش در مطالعات بر مدل‌های حیوانی، با اثرات رفتاری در انسان مرتبط هست [۶، ۸، ۱۱، ۳۶]. به‌طورمعمول، تغییرات فیزیولوژیکی به وجود آمده در بدن تحت عنوان فعال شدن حاد یا مزمن در پاسخ به استرس توصیف می‌شوند [۳۷، ۳۸]. این پاسخ‌ها در برابر استرس، جنبه‌های طبیعی و سازگاری بدن به‌منظور حفظ و یا بازگرداندن هومئوستاز به ورزش حاد می‌باشند. به‌هرحال مشکل رایج در مطالعات ورزشی این است که استرس مزمن یا طولانی‌مدت می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی بر وضعیت حیوانات تأثیر گذاشته و می‌تواند متغیرهای تجربی را تحت تأثیر قرار دهد. علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهد که طیف وسیعی از پروتکل‌های ورزش حیوانات (نوع تمرینات، شدت، زمان، مدت، گونه‌ها و اندازه‌ها) مجموعه‌ای از یافته‌های متنوع را ارائه می‌دهند [۱، ۳، ۱۸، ۲۴، ۲۵، ۳۹- ۴۱]. با توجه به اینکه شدت تمرینات ورزشی حاد یکی از عوامل مهم تأثیرگذار بر عملکرد قلب و عروق (با توجه به تمرینات با شدت پایین، متوسط و شدت بالا) هست [۴۱] لذا درک تغییرات القاء شده توسط یک رقابت ورزشی ممکن است بینش جدیدی در مورد چگونگی اثرات افزایش مزمن در عملکرد قلبی عروقی ارائه نماید [۴۲]. محققان همچنین با به حداکثر رساندن کنترل رفتاری دریافت شده توسط مدل حیوانی از وضعیت ورزش می‌توانند فعال‌سازی پاسخ به استرس را کاهش دهند. در بخش بعدی، ما در موردبررسی تمرین هوازی بکار برده شده در تحقیقات مربوط به قلب و عروق حیوانات متمرکز خواهیم شد.

۳-۲ مدل‌های ورزش هوازی قلب

مدل‌های ورزشی هوازی برای مطالعه عملکرد قلبی عروقی (آریتمی، هیپرتروفی قلبی، بیماری شریان کرونری، فشارخون بالا، سکته قلبی یا انفارکتوس میوکارد) شامل دویدن بر تردمیل [۱، ۲۴، ۳۱، ۴۳-۴۷]، دویدن بر چرخ دوار و دویدن بر نوار گردان [۱، ۳، ۴۸] و شنا [۳، ۲۱، ۳۷، ۴۰، ۴۹] (همان‌طور که در شکل ۴,۱ ارائه‌شده و از مطالعات قبلی اقتباس‌شده است) هست. دویدن بر تردمیل و شنا نوعی ورزش غیر اختیاری بوده درحالی‌که دویدن بر چرخ دوار یک نوع ورزش ارادی هست. این مدل‌های ورزشی هوازی ارادی یا غیرارادی به‌طور گسترده‌ای برای بررسی عوامل تعیین‌کننده عملکرد ورزشی یا اثرات مداخله‌ای بر شرایط مختلف بیماری‌های قلبی عروقی، ازجمله نارسایی مزمن قلبی مورداستفاده قرار می‌گیرند [۱۱]. دویدن روی تردمیل و شنا به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان ورزش هوازی در جوندگان کوچک و در حیوانات بزرگ‌تر بکار برده می‌شود. در تمرینات هوازی با شدت متوسط یا طولانی‌مدت و کنترل‌شده، طول زمان

ورزش در حالت حاد یا مزمن در حیوانات [۱، ۳] منجر به کاهش فشارخون در حیوانات با پرفشاری خون [۵۰]، القاء هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب و بازسازی قلب می‌گردند [۱، ۱۵، ۵۱، ۵۲].



شکل ۴،۱ مدل‌های ورزش هوازی حیوانات اقتباس‌شده از بررسی منتشرشده [۱۱]. (a) دویدن روی تردمیل. (b) دویدن روی چرخ لاستیکی. (c) دویدن روی دستگاه چرخان (d) شنا

۳-۲-۱ ورزش دویدن روی تردمیل

ورزش دویدن روی تردمیل، یک ورزش هوازی ساده و درعین‌حال مؤثر بوده که به‌طور گسترده‌ای در تحقیقات قلب و عروق مورداستفاده قرار می‌گیرد. در این روش، چندین حیوان را می‌توان هم‌زمان آموزش داد [۳]. دویدن روی تردمیل می‌تواند به‌صورت مداوم همراه با پارامترهای ثابت یا به‌تدریج افزایشی نظیر شیب‌دار، سرعت و مدت‌زمان (دقیقه تا ساعت) صورت بگیرد [۱، ۱۸، ۳۹، ۴۳]. این ورزش را می‌توان در یک مدل تمرینات با فواصل زمانی انجام داد که این حالت امکان دویدن با شدت بالا (۴ تا ۸ دقیقه دویدن روی تردمیل با شدت بالا در ۸۵ تا ۹۰ درصد از حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max})) و رسیدن به‌سرعت حرکت

بیش از ۳۰ متر در هر دقیقه روی یک تردمیل در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد در طول جلسات تمرینی را فراهم می‌نماید [۲۲، ۴۲، ۴۳، ۵۱].

دویدن فاصله‌ای به‌طور گسترده‌ای در مطالعات مربوط به هیپرتروفی قلب حیوانی ناشی از ورزش بکار برده می‌شود [۱، ۳۴]. این نوع ورزش می‌تواند تأثیر سندرم متابولیکی و زیادی اثر را بسته به‌شدت ورزش کاهش دهد [۲۲، ۴۲]. در سایر تحقیقات مربوط به ورزش، یافته‌ها نشان دادند که تمرینات ورزشی با شدت بالا در مقایسه با تمرینات با شدت متوسط، در کاهش خطرات قلبی عروقی یا نارسایی قلب در جوندگان کوچک (موش صحرایی، موش) دارای سندرم متابولیک مفید می‌باشند [۲۲، ۴۲]. این تأثیر به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای ناشی از بهبود $VO_{۲\ max}$، عملکرد اندوتلیال، فشارخون، پارامترهای متابولیکی بافت هست [۲۲]. همچنین این مدل ورزشی (دویدن روی تردمیل) باعث افزایش تراکم میتوکندری می‌گردد [۴۲]. این داده‌ها نشان می‌دهد که برای فعال کردن سنتز میتوکندریایی و بازده قلب در قلب موش نیاز به تمرینات ورزشی با شدت بالاتر هست [۴۲]. بنابراین اهمیت شدت تمرینات جهت پیشبرد تغییرات متابولیسم در میوکارد مهم بوده و می‌تواند به درمان بیماران مبتلابه نارسایی قلبی کمک نماید [۴۲]. درواقع، تمام تمرینات ورزشی به یک اندازه مفید و مؤثر نبوده ولی تمرینات ورزشی با شدت بالا می‌تواند یک استراتژی درمانی حیاتی برای درمان بیمارانی باشد که به آن‌ها توصیه‌شده که در بستر استراحت نمایند [۵۳]. ورزش استقامتی روی تردمیل می‌تواند یک روش غیر دارویی مؤثر و ایمن باشد که باعث حفظ تعادل بهینه خودکار قلب، بهبود پایداری الکتریکی قلب و درنتیجه رفع خطر مرگ ناگهانی قلب گردد [۵].

به‌طورکلی، به‌وضوح پذیرفته‌شده که دویدن روی تردمیل یک مدل ورزشی اجباری بوده که امیدوارکننده هست و می‌تواند برای محرک‌های منفی و ناگوار بکار برده شده و با پارامترهای قابل بازیابی نظیر فاصله و سرعت طراحی‌شده و باعث ایجاد روش مناسب ورزشی برای هدف تحقیق گردد؛ اما اغلب مواقع شرایط آزمایشی استرس‌زا بوده و محرک‌های ورزشی ناخوشایند می‌باشند که ممکن است نتایج حاصل از اهداف تحقیق ورزشی را مختل نمایند.

۳-۲-۲ شنا

ورزش شنا ممکن است منتج به بارهای متناوب بالا در سیستم قلبی عروقی شود [۱، ۳، ۳۸، ۵۲]. این ورزش می‌تواند به‌صورت خود به خودی با تعداد نسبی حیوان و طیف وسیعی از شدت‌ها انجام شود و نیاز به یک دستگاه ساده‌تر در مقایسه با ورزش دویدن روی تردمیل و دویدن غیرارادی روی چرخ دوار دارد [۲۰، ۵۲]. پس از مدت کوتاهی از آشنایی حیوان با ورزش، حیوانات قادر به انجام ورزش با کمترین توجه می‌باشند [۲۹]. مدل هیپرتروفی قلبی ناشی از ورزش شنا برای مطالعه حساسیت به آریتمی ها و تعیین مکانیسم‌های مولکولی مربوط به هیپرتروفی قلبی ناشی از ورزش در جوندگان کوچک (موش و موش صحرایی) ایجادشده است [۵۲، ۵۴]. جالب‌توجه است، مدل ورزش با استفاده از دستگاه شنا برای کنترل مدت‌زمان، بار و تعداد دفعات تمرینات اعمال‌شده به موش با یا بدون وزنه متصل به دم موش طراحی می‌شود [۵۲]. یافته‌ها نشان

می‌دهند که تمرینات ورزشی که ازلحاظ مدت‌زمان و تعداد دفعات ورزش کنترل‌شده می‌باشند به‌طور مشابهی موجب القاء یک پاسخ مؤثر قابل‌توجه مشابه با نتایج به‌دست‌آمده در مطالعات انسان شده و پروتکل آماده‌سازی بهینه برای القاء هیپرتروفی فیزیولوژیکی حدود ۹۰ دقیقه به‌دفعات دو بار در روز، ۵ روز در هفته و به مدت ۴ هفته بدون بار اضافی هست [۵۲]. در ورزش شنا، پروتکل بهینه برای تمرینات با شدت متوسط شامل ۱ ساعت در هرروز و ۵ روز در هفته به مدت ۸ تا ۱۰ هفته هست [۲۰، ۳۴]. در مطالعه دیگری، شنا کردن موجب القاء هیپرتروفی قلبی و تغییرات همودینامیک شده، اما این ورزش از قلب در برابر القاء انقباض بی‌نظم تارهای عضلانی بطنی محافظت نمی‌نماید [۴۹]. ورزش شنا با شدت متوسط یا شدید می‌تواند بر ویژگی‌های فعلی و ذاتی کلسیم در میوکارد موش تأثیر بگذارد [۲۰]. علاوه بر این مطالعات نشان داده که ورزش شنا می‌تواند از بروز تغییرات در فعالیت آنزیم‌های استیل کولین استراز و بوتیریل کولین استراز در موش‌های مبتلابه فشارخون بالا ممانعت نماید که در این مطالعه موش‌ها به مدت ۶ هفته تحت تمرینات شنا به مدت ۵ بار در هفته در یک سیستم شناور سازگار به‌اندازه ۶۰ دقیقه در روز قرارگرفته و به‌تدریج یک وزنه‌ای به‌اندازه ۵٪ وزن بدن حیوان به آن‌ها اضافه شد [۲۹]. در مقابل، حساسیت به فیبریلاسیون یا انقباض نامنظم تارهای عضلانی بطنی در قلب جداشده و غیر ایسکمیک موش‌های تحت ورزش شنا کاهش‌یافته [۵۴] یا بدون تغییر باقی ماند [۴۹].

فقدان پروتکل‌های وزنه اضافی درجه‌بندی‌شده و مداخله آب در تجهیزات می‌تواند یکی از معایب مربوط به مطالعه ورزش شنا کردن در مدل‌های حیوانی باشد. در تحقیقات ورزشی، حیوانات کنترل و یا بی‌تحرک معمولاً در آب کم‌عمق (حدود ۵ سانتی‌متر عمق) در همان دما و برای همان مدت‌زمان مشابه گروه آزمایشی اما بدون وزنه اضافی جهت حذف اثر آب قرار داده می‌شوند [۲۹]. بااین‌حال، در مورد روش‌هایی که در آن‌ها مدولاسیون رفتاری القاء شده در اثر استرس در بررسی نیروی شنا کردن استفاده می‌شود نیاز به بررسی دقیق‌تری هست [۳۸].

۳-۲-۳ دویدن روی چرخ دوار

دویدن روی چرخ برخلاف تردمیل و شنا، یک ورزش داوطلبانه و اختیاری هست. دویدن اختیاری روی چرخ دوار معمولاً جهت بررسی ورزش مزمن در گونه‌های جوندگان سازگار هست. این ورزش شامل استفاده از چرخ‌های دوی از جنس فولاد ضدزنگ و پلاستیک (شکل ۴,۱b) بوده و یا استفاده از دستگاه دوی چرخان زاویه‌دار هست (شکل ۴,۱c) [۱۷]. حیوانات در صورت دسترسی به یک چرخ دوار به‌طور آزادانه به‌صورت خودبه‌خود شروع به دویدن روی چرخ می‌کنند [۹، ۴۸]. این ورزش خود به خودی با حداقل مداخله توسط محققان انجام‌شده، برای حیوانات کمترین تنش را ایجاد کرده و می‌تواند با بارهای مقاومتی مختلف که در یک بررسی قبلی خلاصه‌شده، صورت گیرد [۱۱]. ازآنجاکه حیوانات را می‌توان برای مدت‌زمان طولانی همراه با کمترین اختلالات و بی‌نظمی‌ها در چرخ‌ها قرارداد، لذا ورزش دویدن روی چرخ برای مطالعات پیری و سن مناسب خواهد بود [۵۵]. علاوه بر این، دویدن روی چرخ قادر به ترویج بازسازی فیزیولوژیکی قلب

هست که این کار را از طریق درگیر شدن مجموعه‌ای از میکرو RNA ها که در فرآیندهای مختلف سلولی در تنظیم فنوتیپ های قلب و عروق ضروری می‌باشند انجام می‌دهد [۵۵، ۵۶].

۳-۳ حیوانات در مطالعات مربوط به ورزش قلبی عروقی

جهت داشتن اطلاعات در مورد فعالیت‌های فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی قلب و عروق و به‌منظور طراحی گزینه‌های جدید درمان برای طولانی شدن و بهبود زندگی بیماران انجام تحقیقات ضروری هست [۶]. درواقع، ورزش به‌عنوان یک دارو در نظر گرفته می‌شود که می‌تواند بسیاری از بیماری‌های مزمن قلبی را پیشگیری، مدیریت و تنظیم نماید [۴۱]. در انسان ورزش منظم حتی می‌تواند خطر قلبی عروقی و مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش دهد [۴۱، ۵۷]. بااین‌حال، نتایج مثبت یا منفی مداخله ورزش در درمان شرایط خاص بایستی قبل از اعمال در محیط بالینی به‌دقت موردبررسی و آزمایش قرار گیرد. به دلیل اخلاق تحقیقاتی و مشکلات فنی در انسان، برای توسعه آینده مؤلفه‌های ورزشی در درمان نارسایی‌های قلبی عروقی استفاده از مدل‌های ورزشی حیوانی ضروری هست [۱۱]. درواقع، مدل‌های حیوانی جنبه‌های کلیدی درزمینه تحقیقات قلب بوده که در آن انواع مختلف پاتوفیزیولوژی قلبی و اهداف درمانی می‌تواند موردمطالعه قرار گیرد [۳، ۴، ۶، ۱۰، ۱۵، ۱۸، ۴۳]. در تحقیقات قلب و عروق، موش، موش صحرایی، خرگوش، سگ، بز، اسب و گوسفند به‌طورمعمول مورداستفاده قرار می‌گیرند که هرکدام دارای نقاط قوت و ضعف می‌باشند. همچنان یک مدل حیوانی مناسب برای تحقیق پاتوفیزیولوژی قلبی عروقی موردنیاز هست تا بتوان از نتایج به‌دست‌آمده از آن‌ها به‌طور قابل‌اعتماد برای انسان نیز استفاده نمود. علیرغم حفظ و نگهداری بسیاری از جنبه‌های سیستم قلبی عروقی بین حیوانات و انسان‌ها ولی باز همچنان شکاف‌های مختلفی بین آن‌ها وجود دارد که بایستی در نظر گرفته شود. تفاوت‌های ناشی از وجود تغییرات در خواص و ویژگی‌های قلب به‌دقت در یک نشریه قبلی توضیح داده‌شده است [۶].

۳-۳-۱ حیوانات کوچک جونده بکار برده شده در مدل‌های قلبی عروقی

مدل‌های موش یا موش صحرایی دارای ویژگی‌های منحصربه‌فردی می‌باشند که آن‌ها را به مدل‌های کارآمد برای تحقیقات قلب و عروق تبدیل کرده است. توانایی‌هایی مانند اداره کردن آسان آن‌ها، کوتاه بودن مدت‌زمان بارداری و کم‌هزینه بودن، آن‌ها را برای تحقیقات درزمینهٔ فیزیولوژی و بیماری‌های قلبی عروقی مناسب ساخته است [۱۰]. احتمالاً با استفاده از این جوندگان کوچک و با هزینه نسبتاً کم، می‌توان آزمایش فارماکولوژیکی قلب و عروق را پیش از موعد انجام داد.

مطلوب‌ترین مزیت استفاده از جوندگان کوچک نظیر موش، امکان استفاده از چندین پارامتر قلبی در شرایط زنده هست که می‌تواند با به‌کارگیری پیشرفت‌های تکنیکی مانند ساخت مدل‌های ژنتیکی اندازه‌گیری شود. [۳۱، ۴۳، ۵۸]. سازگاری قلب و عروق با تمرینات ورزشی در مدل‌های حیوانات جونده آزمایشگاهی به عوامل مختلف کاربردی نظیر مدت، شدت، زمان و تکرار ورزش بستگی دارد [۲۰]. با دویدن روی تردمیل موتوری

(با سرعت ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ متر در دقیقه با درجه ۱۰ درصد به مدت حدود ۳ دقیقه در هر بارکاری)، موش‌های صحرایی و موش می‌توانند میزان ضربان قلب خود را به ترتیب در حدود ۴۰ تا ۵۰ درصد و تقریباً ۳۰ تا ۴۰ درصد افزایش دهند [۵۹].

محققان برای بررسی اثر مثبت یا اثر تمرینات ورزشی در قلب، از نمونه‌های مختلفی از قبیل قلب در شرایط زنده [۶۰]، قلب‌های جداشده [۶۱]، عضله قلبی [۴۴] و کاردیومیوسیت های جداشده استفاده کرده‌اند [۶۲]. این مطالعات همچنین بر تغییرات عملکرد قلب ناشی از تمرینات وامانده ساز، ولو اکوکاردیوگرافی [۶۰] همراه با تغییرات همودینامیک بطن چپ ثبت‌شده پس از یک مبارزه حاد ورزش وامانده ساز با استفاده از تجزیه‌وتحلیل حجم فشار متمرکزشده‌اند [۳۰].

تعدادی از مدل‌های جوندگان دارای هیپرتروفی قلبی القاء شده توسط ورزش ایجادشده است و تعدادی از تمرینات ورزش استقامتی مانند دویدن روی تردمیل، دویدن اختیاری روی چرخ دوار و ورزش شنا به‌طور مؤثری باعث ایجاد هیپرتروفی قلب حیوان می‌گردند [۱، ۲۱، ۵۱، ۵۲]. به نظر می‌رسد که ورزش شنا در ایجاد هیپرتروفی فیزیولوژیکی به همان اندازه دویدن روی تردمیل یا روی چرخ مؤثر باشد [۱، ۵۱، ۵۲]. مدل‌های موش صحرایی که برای شنا کردن بکار برده می‌شوند می‌توانند برای بررسی جنبه‌های عملکردی هیپرتروفی ناشی از ورزش در قلب ورزشکار مورداستفاده قرار گیرند [۴۰]. محققین پتانسیل ارزیابی عملکرد بطن چپ در هیپرتروفی قلبی القاء شده توسط ورزش را نشان دادند. داده‌ها نشان داده است که ورزش باعث ایجاد هیپرتروفی فیزیولوژیکی برگشت‌پذیر قلب در موش‌های صحرایی گشته و توسط بهبود عملکرد سیستولیک (بهبود انقباض) و دیاستولیک قلب (بهبود آرام‌سازی فعال و عدم‌تغییر سفتی بطن سمت چپ) تشخیص داده می‌شود [۴۰]. گرچه تمرینات منظم شنا با افزایش پاسخ به استرس در مدل موش انتخاب‌شده مرتبط نبود، ولی نتایج به‌دست‌آمده از تحقیق قبلی به موش‌های صحرایی نر محدودشده است [۴۰]. همچنین موش‌های صحرایی برای ایجاد مدل حیوانی هیپرتروفی قلبی القاء شده در اثر شنا و برای مطالعه آریتمی ها (اختلال ریتم قلبی) در طی دوره حاد ایسکمی انتخاب شدند [۵۴]. در مقابل، ورزش شنا در موش صحرایی باعث کاهش حساسیت به فیبریلاسیون بطنی ناشی از انسداد شریان کرونری گردید و یا اصلاً تأثیری روی آن نگذاشت [۴۹]. مطالعه دیگری نشان داد که پروتکل‌های تمرینات استقامتی به علت بازسازی ساختار بطنی، انقباض بیشتر و بهبود کنترل Ca^{2+} در موش صحرایی دارای نارسایی قلب باعث بهبود آن‌ها می‌گردند [۶۳].

ورزش هوازی در موش ممکن است از طریق تغییرات پپتید وابسته به ژن کلسی تونین اثرات مفیدی برای خون‌رسانی (تزریق داخل وریدی) کرنری در ناحیه ایسکمی میوکارد داشته باشد [۳۴]. مدل‌های فنوتیپی متابولیک قلب موش برای ارزیابی آمادگی عملکرد قلب و عروق با استفاده از آزمون ورزش بیشینه درجه‌بندی‌شده [۴۳] ایجادشده‌اند. همچنین محققان برای بهبود حساسیت آزمایش و ایجاد پارامترهای قابل ترجمه آزمون ورزش بیشینه درجه‌بندی‌شده‌ای را توسعه دادند تا بتوانند عملکرد آمادگی بدنی قلبی

عروقی در موش‌های سالم و دارای اختلال را با روش‌های غیرتهاجمی و کم‌هزینه مورد ارزیابی قرار دهند [۴۳]. پیش‌ازاین نتایج تحقیقات نشان دادند که میکرو RNA ها برای رشد قلب ناشی از ورزش ضروری بوده و می‌توانند به‌عنوان محافظت‌کننده در برابر تغییر مجدد و پاتولوژیکی سیستم قلبی در موش عمل نمایند. بیان miR-۲۲۲ در برابر بازسازی قلبی القاء شده در اثر دویدن روی چرخ دوار و اختلال پس از آسیب‌های ایسکمیک پایدار بود [۵۵]. مطالعه دیگری نشان داد که تمرینات اینتروال هوازی با شدت بالا (در ۹۵ درصد اوج ضربان قلب) به مدت ۱۰ هفته باعث افزایش تراکم میتوکندریایی گردید که این امر نشان می‌دهد برای تحریک سنتز میتوکندری و کارایی قلبی در قلب موش به تمرینات ورزشی با شدت بالا نیاز هست [۴۲]. این مطالعه اهمیت شدت ورزش در تحریک بهبودهای متابولیکی در میوکارد را نشان می‌دهد و بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تمرینات هوازی با شدت بالا در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی دارای پتانسیل درمانی می‌باشند [۴۲]. علاوه بر این، تفاوت جنسیتی در هیپرتروفی قلبی می‌تواند یک فاکتور باشد که نشان‌دهنده این است که تغییرات قابل‌توجهی در وزن بدن در پاسخ به ورزش وجود دارد [۱۷]؛ بنابراین همچنان لازم است که تأثیر احتمالی جنسیت، سن یا گونه مورد ارزیابی قرار گیرد [۴۰].

اگرچه تمرینات ورزشی منظم نقش مهمی در کاهش خطر ابتلا به بیماری قلبی و عروقی دارد ولی مطالعات اخیر نشان داده‌اند که پس از تمرینات طولانی‌مدت در افراد ظاهراً سالم و بدون بیماری قلبی عروقی میزان نشانگر زیستی مرتبط با آسیب‌های قلبی افزایش‌یافته است [۶۶ -۶۴]. در مطالعه ورزش در موش صحرایی، نشانگرهای مرتبط با آسیب عروق قلب پس از ورزش طولانی‌مدت و وامانده ساز افزایش‌یافته و میزان آن بیش از آن‌هایی بود که دارای انفارکتوس میوکارد بالینی بودند [۶۶]. این افزایش در میزان این نشانگر با آسیب اکسیداتیو ایجادشده توسط اکسیژن فعال در میوکارد موش صحرایی همراه بود [۶۵]. ازآنجاکه محدودیت‌های بالقوه یک نوع خاص ورزش و شرایط آزمایش می‌تواند موش‌ها و موش‌های صحرایی را تحت تأثیر قرار دهد، لذا بایستی برای کمک به ارزیابی و مدیریت بیماری‌های قلبی عروقی از آزمون ورزشی و دستورالعمل مناسبی استفاده گردد [۴۳،۲۳].

تفاوت‌های ذاتی بسیاری بین قلب جوندگان و انسان‌ها، به‌خصوص تحریک و انقباض قلبی وجود دارد که بایستی هنگام استفاده از جوندگان کوچک به‌عنوان مدل‌های حیوانات ورزشی این تفاوت‌ها را موردتوجه قرارداد [۶]. این تفاوت‌ها می‌تواند به‌عنوان یک مانع در ترجمه و مطابقت دادن اطلاعات بالینی به‌دست‌آمده از مطالعات جوندگان به انسان‌ها محسوب گردد [۳، ۶].

۳-۳-۲ خرگوش‌ها

خرگوش‌ها برای اهداف تحقیقاتی در رابطه با سلامت و بیماری قلب و عروق مفید می‌باشند [۲]. یافته‌های قبلی در مورد خرگوش‌ها نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی می‌توانند ضربان قلب خرگوش را در طول اوج ورزش از ۷۱ درصد تا ۱۱۲ درصد افزایش دهند [۶۷]. در خرگوش‌ها جهت مطالعه فشارخون بالا و نارسایی قلب از برنامه‌های ورزشی طولانی‌مدت روی تردمیل بدون شیب با سرعت کم و ۱۸ تا ۲۰ متر در دقیقه

به مدت ۴۰ تا ۶۰ دقیقه در روز استفاده می‌شود [۶۹،۶۸]. تحقیقات نشان داده است که در مدل نارسایی قلبی خرگوش، تمرینات ورزشی اثرات آنتی‌اکسیدانی را نشان داده [۶۹] و این امکان را فراهم می‌نمایند که از آن‌ها به‌عنوان یک مدل برای مطالعه اثرات میوکاردی تمرینات استقامتی استفاده گردد [۷۰]. علاوه بر این، تمرینات استقامتی به‌عنوان عاملی برای افزایش کارایی قلب و کاهش ضربان قلب حالت استراحت در طول ورزش شناخته‌شده‌اند. شیب کمتر انتهای طول فشار سیستولیک به‌دست‌آمده توسط انسداد آئورت نزولی در خرگوش‌های تمرین کرده ممکن است نشان‌دهنده بازسازی ساختار میوکارد و افزایش ذخیره انقباضی باشد [۷۰،۱].

قلب انسان و خرگوش در مقایسه با جوندگان کوچک شباهت عملکردی کارآمدی دارند. علاوه بر این، اگرچه قلب سایر گونه‌های بزرگ حیوانات نظیر سگ، خوک و گوسفند نیز شباهت بیشتری به قلب انسان دارند، ولی هزینه‌های مدیریت خرگوش نسبت به این حیوانات بزرگ بسیار پایین‌تر هست [۳]. علیرغم شباهت نزدیک به انسان [۷۱]، تفاوت بین خرگوش و میوکارد انسانی منجر به اثرات متفاوتی در یک مطالعه خاص یا مداخله درمانی می‌گردد. در کل، خرگوش‌ها به‌عنوان یک مدل برای مطالعات قلب و عروق مفید و کارآمد می‌باشند.

۳-۳-۳ مدل‌های سگ

قلب انسان و سگ ازلحاظ ارگان و سلول دارای ویژگی‌های مشابهی می‌باشند. همان‌طور که قبلاً نیز خلاصه‌شده، ضربان قلب، وزن بدن و وزن قلب سگ در مقایسه با مدل‌های کوچک‌تر مانند موش‌ها، موش صحرایی و خرگوش‌ها شباهت بیشتری به قلب انسان دارد [۳، ۶]. وجود تشابه بین انسان و سگ ازلحاظ تغییرات ضربان قلب و سایر پارامترهای همودینامیکی بسیار مهم هست [۳]. شکل رابطه فراوانی- نیرو در سگ نسبت به موش، موش صحرایی و خرگوش‌ها بسیار نزدیک‌تر به انسان هست[۵،۱۴،۱۵]. این ویژگی‌ها نشان می‌دهند که هر دو مدل میوکاردی پاسخ مشابهی به ورزش نشان می‌دهند [۶]. به‌طورمعمول، سگ‌ها میتوانند ضربان قلب خود را در طول ورزش حداکثر تقریباً ۹۶ تا ۱۳۶ درصد افزایش دهند [۷۲، ۷۳].

علاوه بر این، سگ‌ها معمولاً برای مطالعات استفاده از ورزش در اختلالات قلبی عروقی، ازجمله بیماری‌های ایسکمیک قلبی مورداستفاده قرار می‌گیرند [۱۶، ۳۶]. تمرینات ورزش استقامتی می‌تواند ثبات الکتریکی قلب را در افرادی که در معرض خطر بالای مرگ ناگهانی قلب هستند افزایش دهد [۵، ۱۶، ۷۴]. سگ‌ها نیز برای مرگ ناگهانی و بررسی اثرات تمرینات ورزشی روزانه بر تنظیم قلب و بازسازی آن مورداستفاده قرار می‌گیرند. در سگ‌ها، ورزش روزانه بر کنترل ارادی و خودبه‌خودی قلب تأثیر گذاشته و مانع از فیلتراسیون بطنی ناشی از ایسکمی حاد میوکارد می‌گردد [۱۹]. به‌طور جالب‌توجهی تمرینات ورزش استقامتی (دویدن روی تردمیل) به‌عنوان مؤثرترین روش درمان و آنتی آریتمی در مدل سگ مرگ ناگهانی بوده که از طریق پیشگیری فیبریلاسیون بطنی پس از برنامه تمرینات استقامتی این تاثیر را می گذارند [۵، ۷۴]. بهبود ایسکمی میوکاردی ناشی از تمرینات ورزش روی تردمیل در سگ‌ها از طریق افزایش ذخایر گشادکننده

عروق (وازودیلاتور) کرونر حاصل می‌گردد [۷۲]. در طول حالت استراحت، ذخایر گشادکننده عروق کرونر حتی در حضور ایسکمی قلب نیز مشاهده می‌شود [۷۲]. مطالعه دیگری که با استفاده از دیلتیازم به‌عنوان مسدودکننده ورود کلسیم در سگ‌های آگاه صورت گرفت موجب بهبود جریان و فعالیت منطقه‌ای میوکارد در طول ورزش و بهبود سریع‌تر اختلال عملکرد منطقه‌ای قلب در مدل تنگی مزمن مجرای کرنری گردید [۷۳]. این همچنین بر فرستنده‌های نوروآندوکرینی که در تنظیم و سیگنال دهی خودکار قلب سگ دخیل هستند تأثیر می‌گذارد [۱۶]. تغییرات القاء شده در اثر ورزش در رگ خودکار در قلب در بین گونه‌های مختلف متفاوت هست [۱۶]. به‌طورکلی، حتی با توجه به معایب مربوط به هزینه‌بر بودن استفاده از سگ‌ها به‌عنوان مدل تحقیقاتی، قلب سگ به‌عنوان یک مدل مناسب برای قلب انسان عمل می‌کند.

۳-۳-۴ خوک

بسیاری از تحقیقات به دلیل شباهت قلب خوک ازلحاظ انقباض- انسداد با قلب انسانی، از این حیوان برای مطالعات استفاده کرده‌اند [۱۳، ۱۶، ۷۵-۷۷].

در تمرینات ورزشی پویا، ضربان قلب از حدود ۴ ± ۶۲ درجه (حداقل ضربان در دقیقه) تا ۹ ± ۲۵۴ (حداکثر ضربان در دقیقه) متغیر هست؛ درحالی‌که در گروه غیرورزشی، این مقدار بین ۱۳ ± ۹۱ و ۶ ± ۲۷۳ (ضربان در دقیقه) هست [۷۷]. خوک در طول ورزش می‌تواند میزان ضربان قلب خود را از حدود ۱۲۸ تا ۲۱۹ درصد افزایش دهد که این می‌تواند به ضربان قلب بالا نسبت داده شود [۱۳، ۷۶]؛ این مقدار به ضربان قلب انسان‌ها که حدود ۱۴۰-۱۷۰ درصد است بسیار شبیه هست [۷۸]. ورزش مزمن بر کاتکول آمین ها و انکفالین های قلب خوک تأثیر می‌گذارد، که این پاسخ به کنترل خودکار و توانایی آن برای تغییر عملکرد قلبی را نشان می‌دهد [۱۶]. یکی دیگر از تحقیقات ورزش، استفاده از خوک‌های کوچک (خوکچه) به‌عنوان افراد موردمطالعه هست. در این مطالعه، کاهش بیان گیرنده β- آندروژنیک با کاهش ضربان قلب ناشی از تمرینات ورزشی مرتبط بود [۷۷]. در تحقیق دیگری نیز برای بررسی اثرات انسداد میترال پس از انفارکتوس در حین جراحی، از خوک‌ها استفاده شد [۷۹] که نتایج این تحقیق نشان داد که ورزش مزمن، مانع بیان گیرنده‌های β- آندروژنیک در دهلیز راست شده که این نیز با کاهش پاسخ‌های ضربان قلب (کرونوتروپیک) به ورزش و تحریک ایزوپروترنول ارتباط داشت [۷۷]. خوک‌ها به‌عنوان یک مدل مناسب برای مطالعه فیزیولوژی کرنری به‌خوبی شناخته‌شده بوده و به‌عنوان مدل‌های ایسکمی قلب و انفارکتوس میوکارد در طول تمرینات ورزشی روی تردمیل و افزایش نیاز اکسیژن مورداستفاده قرارگرفته‌اند [۸۰]. همچنین این حیوانات به‌عنوان بهترین موارد برای مطالعه گردش خون عروق کرونر و فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی ورزش محسوب می‌شوند [۷۵، ۸۰]. روی‌هم‌رفته ازآنجایی‌که سیستم قلبی عروقی انسان با قلب خوک شباهت داشته و همچنین خوک‌ها به دلیل داشتن قلب بزرگ و شباهت وزن بدن به‌طور قابل‌توجهی در تحقیقات پیش بالینی مورداستفاده قرار می‌گیرند.

۳-۳-۵ گوسفند

گوسفند نیز همانند سایر حیوانات بزرگ، شباهت‌های زیادی با انسان‌ها دارد و مدل پیش از بالینی خوبی برای مطالعه بیماری‌های قلبی عروقی [۷]، ازجمله انفارکتوس قلب [۸۱]، تنگی تدریجی آئورت [۸۲] و افزایش ضربان قلب ناشی از نارسایی قلبی [۴] هست.

اگرچه استفاده از گوسفند به‌عنوان مدل به علت هزینه‌بر بودن و مشکل نگهداری دارای محدودیت‌هایی هست ولی استفاده از این حیوان به‌عنوان مدل‌های بیماری عموماً بهتر از بقیه حیوانات مدل کوچک، تغییرات در انسان را نشان داده و در ارائه مسیرهای درمانی جدید مؤثرتر هست [۶]. مطالعات قبلی [۴۵، ۴۷ و ۸۳] نشان داده است که ورزش مادر (تردمیل) موجب کاهش جریان خون رحمی می‌گردد [۴۵]، اما همان‌طور که بررسی گازهای خون، دما و سیستم قلبی عروقی جنین نشان می‌دهد، این ورزش مادر باعث ایجاد یک اتفاق استرس‌زا (به‌عنوان‌مثال هیپوکسی) در جنین نمی‌گردد [۴۷]. داده‌ها نشان می‌دهند که سازگاری غلظت هموگلوبین در طول ورزش باعث تحویل نسبتاً پایدار اکسیژن به رحم و کنترل آن می‌گردد [۴۵]؛ بنابراین جریان توزیع مجدد به سمت جفت پس از ورزش ممکن است یک مکانیسم جبرانی برای جنین باشد [۸۳].

به دلیل سابقه زیاد استفاده از این حیوان در تحقیقات قلب و عروق و به دلیل مناسب بودن آن‌ها در بررسی مسیرهای درگیر در رده‌بندی دریچه قلب کودکان، گوسفندان به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان مدل انتخابی برای روش‌های میان‌بر قلبی ریوی مورداستفاده قرار می‌گیرند [۷]. همچنین، گوسفندان برای مطالعه بالینی برگشت خون ایسکمیک میترال که در بازسازی بطن چپ ناشی از انفارکتوس قلب رخ می‌دهد مناسب می‌باشند [۳۵]. شواهد نشان می‌دهد که آنولوپلاستی در طول یک دوره پیگیری طولانی‌مدت موجب تسکین طولانی‌مدت می‌گردد، اما به‌طور قابل‌توجهی بر بازسازی بطن چپ در یک مدل گوسفند مناسب بالینی دارای برگشت خون ایسکمیک میترال تأثیر نمی‌گذارد [۳۵]. به‌طورکلی، گوسفند می‌تواند یک مدل حیوانی مناسبی برای تحقیقات قلب و عروق پیش از بالینی باشد [۷].

۳-۳-۶ سایر حیوانات مدل برای مطالعات ورزشی (اسب، بز)

ازآنجایی‌که در اسب کیفیت پاسخ کلی نسبت به ورزش بسیار مشابه با آنچه در حیوانات آزمایشگاهی و انسان دیده می‌شود هست لذا استفاده از آن به‌عنوان مدل حیوان در مطالعات ورزش به‌طور قابل‌توجهی باعث افزایش دانش فیزیولوژی اسب و پاتوفیزیولوژی گردیده است [۴۶، ۷۱، ۸۴]. پاسخ‌های ضربان قلب، غلظت لاکتات خون، حجم سلول بسته‌شده و هموگلوبین بعد از ورزش استقامتی در اسب‌های دورگه موردبررسی قرارگرفته است [۸۵]. پاسخ‌های قلبی-عروقی به تمرینات ورزشی پایین‌تر از حد بیشینه در اسب‌های مسابقه و باتجربه موردبررسی قرارگرفته است [۸۶]. پس از تمرینات ورزشی پایین‌تر از حد بیشینه، افزایش توان هوازی با افزایش حداکثر خروجی قلب و حجم ضربات، کاهش اختلاف اکسیژن وریدی همراه بود ولی

در میزان ضربان قلب هیچ تغییری مشاهده نشد[۸۶]. به‌منظور درک بهتر ارتباط بین ساختار قلب، مکانیک و سازگاری کلی عملکرد قلب در طول تمرینات ورزشی، بازسازی قلبی القاء شده در اثر تمرینات ورزشی در نژادهای مختلف اسب طراح گردید تا بتوان بازسازی قلب در تمرینات هوازی را موردبررسی قرارداد [۳۶، ۸۷]. بررسی اخیر نشان می‌دهد که بازسازی قلب در پاسخ به تمرینات ورزشی در اسب‌های مسابقه‌ای و باتجربه ممکن است بینش بالایی را در رابطه با فعالیت ورزشی و بازسازی قلب ارائه دهد [۳۶].

بزها، یک‌گونه حیوانی جایگزین می‌باشند که تمرینات هوازی را برای پاداش مواد غذایی انجام داده [۳] و برای بررسی و مطالعه اثرات رژیم غذایی و ورزش بر ضایعات چربی آئورت در مدل رژیم‌های غذایی با چربی بالا استفاده می‌شوند [۸۸]. تحقیقات قبلی با استفاده از بز قدکوتاه نشان داد که پاسخ خروجی قلب مادر به ورزش حالت طبیعی داشته و پس از ورزش حجم ضربات کاهش‌یافته و به نظر می‌رسد کاهش در پیش از بارگیری به‌طور بالقوه می‌تواند برای مادر و جنین مضر باشد [۸۹]. علاوه بر این، افزایش ضربان قلب و حجم ضربات در دوران بارداری، عمدتاً تحت وساطت سیستم عصبی خودکار صورت نمی‌گیرد.

۴ نتیجه‌گیری

روی‌هم‌رفته، تأثیر مثبت ورزش بر سلامت قلب و عروق تا طول عمر، به یک مسئله مهم تبدیل‌شده و انتخاب مدل حیوانات عامل اصلی و تعیین‌کننده در نسبت دادن مدل بیماری به انسان هست [۳]؛ بنابراین، مطالعات موردنظر برای بررسی سیستم قلب و عروق بایستی از مدل‌های حیوانی متنوع برای دستیابی به اهداف علمی استفاده نمایند [۶]. نتایج تحقیق بایستی بتوانند به این سؤال که آیا یک پروتکل خاص ورزش می‌تواند پاسخ‌های سازگار مورد انتظار ازجمله نگرانی‌های دقیق مربوط به آن را ارائه نماید یا نه پاسخ دهند.

References

1. Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ (2010) Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. Physiol Res 59(5):633–644

2. Hasenfuss G (1998) Animal models of human cardiovascular disease, heart failure and hypertrophy. Cardiovasc Res 39(1):60–76

3. James HJ (2007) Resource book for the design of animal exercise protocols. Am J Vet Res 68(6):853

4. Byrne MJ, Raman JS, Alferness CA et al (2002) An ovine model of tachycardia-induced degenerative dilated cardiomyopathy and heart failure with prolonged onset. J Card Fail 8(2):108–115

5. Billman GE (2006) A comprehensive review and analysis of 25 years of data from an in vivo canine model of sudden cardiac death: implications for future anti-arrhythmic drug development. Pharmacol Ther 111(3):808–835

6. Milani-Nejad N, Janssen PML (2014) Small and large animal models in cardiac contraction research: advantages and disadvantages. Pharmacol Ther 141(3):235–249

7. DiVincenti L, Westcott R, Lee C (2014) Sheep (Ovis Aries) as a model for cardiovascular surgery and management before, during, and after cardiopulmonary bypass. J Am Assoc Lab Anim Sci: JAALAS 53(5):439–448

8. Voss MW, Vivar C, Kramer AF et al (2013) Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. Trends Cogn Sci 17(10):525–544

9. Bernstein D (2003) Exercise assessment of transgenic models of human cardiovascular disease. Physiol Genomics 13(3):217–226

10. Desai KH, Sato R, Schauble E et al (1997) Cardiovascular indexes in the mouse at rest and with exercise: new tools to study models of cardiac disease. Am J Physiol Heart Circ Physiol 272(2):1053–1061

11. Seo DY, Lee SR, Kim N et al (2014) Humanized animal exercise model for clinical implication. Pflugers Arch 466(9):1673–1687

12. Hoydal MA, Wisloff U, Kemi OJ et al (2007) Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 14(6):753–760

13. Delp MD, Armstrong RB, Godfrey DA et al (2001) Exercise increases blood flow to locomotor, vestibular, cardiorespiratory and visual regions of the brain in miniature swine. J Physiol 533(Pt 3):849–859

14. Janssen PM, Zeitz O, Keweloh B et al (2000) Influence of cyclosporine a on contractile function, calcium handling, and energetics in isolated human and rabbit myocardium. Cardiovasc Res 47(1):99–107

15. Billman GE (2005) In-vivo models of arrhythmias: a canine model of sudden cardiac death. In: Practical methods in cardiovascular research. Berlin, Heidelberg Springer, pp 111–128

16. Barron BA, Laughlin MH, Gwirtz PA (1997) Exercise effect on canine and miniswine cardiac catecholamines and enkephalins. Med Sci Sports Exerc 29(10):1338–1343

17. De Bono JP, Adlam D, Paterson DJ et al (2006) Novel quantitative phenotypes of exercise training in mouse models. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 290(4):926–934

18. Demirel HA, Powers SK, Zergeroglu MA et al (1985) Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. J Appl Physiol 91(5):2205–2212

19. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL (1984) The effects of daily exercise on susceptibility to sudden cardiac death. Circulation 69(6):1182–1189

20. Wang S, Ma JZ, Zhu SS et al (2008) Swimming training can affect intrinsic calcium current characteristics in rat myocardium. Eur J Appl Physiol 104(3):549–555

21. Medeiros A, Oliveira EM, Gianolla R et al (2004) Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. Braz J Med Biol Res 37:1909–1917.

22. Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ et al (2009) Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. Cardiovasc Res 81(4):723–732

23. Lujan HL, DiCarlo SE (2013) Cardiac output, at rest and during exercise, before and during myocardial ischemia, reperfusion, and infarction in conscious mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304(4):286–295

24. Emter CA, Tharp DL, Ivey JR et al (2011) Low-intensity interval exercise training attenuates coronary vascular dysfunction and preserves Ca2+ sensitive K+ current in miniature swine with LV hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol 301(4):1687–1694

25. Laursen PB (2010) Training for intense exercise performance: high-intensity or high-volume training? Scand J Med Sci Sports 20:1–10

26. Goh J, Ladiges WC (2013) A novel long term short interval physical activity regime improves body composition in mice. BMC Res Notes 6(1):66

27. Seo DY, Lee S, Kim N et al (2013) Morning and evening exercise. Integrative Medicine Research 2(4):139–144

28. Larry Kenney W, David Costill JW (2008) Physiology of sport and exercise web study guide, 4th edn. Human Kinetics, Champaign

29. Cardoso AM, Abdalla FH, Bagatini MD et al (2014) Swimming training prevents alterations in acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities in hypertensive rats. Am J Hypertens 27(4):522–529

30. Oláh A, Németh BT, Mátyás C et al (2015) Cardiac effects of acute exhaustive exercise in a rat model. Int J Cardiol 182:258–266

31. Harrison BC, Bell ML, Allen DL et al (1985) Skeletal muscle adaptations in response to voluntary wheel running in myosin heavy chain null mice. J Appl Physiol 92(1):313–322

32. Kashimoto S, Nonaka A, Nakamura T et al (1992) Anesthetic influences on myocardial and hepatic energy metabolism in hemorrhaged spontaneous hypertensive rats. Tohoku J Exp Med 168(3):475–481

33. Oguchi T, Kashimoto S, Yamaguchi T et al (1993) Is pentobarbital appropriate for basal anesthesia in the working rat heart model? J Pharmacol Toxicol Methods 29(1):37–43

34. Wang Y, Zhang L, Jia L et al (2016) Calcitonin gene-related peptide in aerobic exercise induces collateral circulation development in rat ischemia myocardium. Biomed Pharmacother 82:561–567

35. Matsuzaki K, Morita M, Hamamoto H et al (2010) Elimination of ischemic mitral regurgitation does not Alter long-term left ventricular remodeling in the ovine model. Ann Thorac Surg 90(3):788–794

36. Shave R, Howatson G, Dickson D et al (2017) Exercise-induced cardiac remodeling: lessons from humans, horses, and dogs. Veterinary Sciences 4(1):9

37. Scheurink AJ, Steffens AB, Bouritius H et al (1989) Adrenal and sympathetic catecholamines in exercising rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 256(1):155–160

38. Suvrathan A, Tomar A, Chattarji S (2010) Effects of chronic and acute stress on rat behavior in the forced-swim test. Stress 13(6):533–540

39. Lawler JM, Powers SK, Hammeren J et al (1993) Oxygen cost of treadmill running in 24-month-old Fischer-344 rats. Med Sci Sports Exerc 25(11):1259–1264

40. Radovits T, Oláh A, Lux Á et al (2013) Rat model of exercise-induced cardiac hypertrophy: hemodynamic characterization using left ventricular pressure-volume

analysis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305(1):124–134

41. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB et al (2002) Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. JAMA 288(16):1994–2000

42. Hafstad AD, Boardman NT, Lund J et al (2011) High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. J Appl Physiol 111(5):1235–1241

43. Petrosino JM, Heiss VJ, Maurya SK et al (2016) Graded maximal exercise testing 2):e0148010.)11 to assess mouse cardio-metabolic phenotypes. PLoS One

44. Mole PA (1978) Increased contractile potential of papillary muscles from exercise-trained rat hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol 234(4):421–425

45. Lotgering FK, Gilbert RD, Longo LD (1983) Exercise responses in pregnant sheep: oxygen consumption, uterine blood flow, and blood volume. J Appl Physiol 55(3):834–841

46. Physick-Sheard PW (1985) Cardiovascular response to exercise and training in the horse. Vet Clin North Am Equine Pract 1(2):383–417

47. Lotgering FK, Gilbert RD, Longo LD (1983) Exercise responses in pregnant sheep: blood gases, temperatures, and fetal cardiovascular system. J Appl Physiol 55(3):842–850

48. Allen DL, Harrison BC, Maass A et al (2001) Cardiac and skeletal muscle adaptations to voluntary wheel running in the mouse. J Appl Physiol 90(5):1900–1908

49. Arad M, Schwalb H, Mahler Y et al (1990) The effect of swimming exercise on spontaneous ventricular defibrillation and ventricular fibrillation threshold in the isolated perfused rat heart. Cardioscience 1(4):295–299

50. Cox KL (2006) Exercise and blood pressure: applying findings from the laboratory to the community setting. Clin Exp Pharmacol Physiol 33(9):868–871

51. Cameron I, Alam MA, Wang J et al (2012) Endurance exercise in a rat model of metabolic syndrome. Can J Physiol Pharmacol 90(11):1490–1497

52. Evangelista FS, Brum PC, Krieger JE (2003) Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. Braz J Med Biol Res 36:1751–1759

53. Murray AJ (2011) Taking a HIT for the heart: why training intensity matters. J Appl Physiol 111(5):1229–1230

54. Bélichard P, Pruneau D, Salzmann JL et al (1992) Decreased susceptibility to arrhythmias in hypertrophied hearts of physically trained rats. Basic Res Cardiol 87(4):344–355

55. Liu X, Xiao J, Zhu H et al (2015) miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. Cell Metab 21(4):584–595

56. Fernandes T, Baraúna VG, Negrão CE et al (2015) Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. Am J Physiol Heart Circ Physiol 309(4):543–552

57. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al (2004) Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 116(10):682–692

58. Moncayo-Arlandi J, Guasch E, Sanz-de la Garza M et al (2016) Molecular disturbance underlies to arrhythmogenic cardiomyopathy induced by transgene content, age and exercise in a truncated PKP2 mouse model. Hum Mol Genet 25(17):3676–3688

59. Lujan HL, Janbaih H, Feng H-Z et al (2012) Ventricular function during exercise in mice and rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 302(1):68–74

60. Huang C-C, Lin T-J, Chen C-C et al (2009) Endurance training accelerates exhaustive exercise-induced mitochondrial DNA deletion and apoptosis of left

ventricle myocardium in rats. Eur J Appl Physiol 107(6):697–706

61. Fuller EO, Nutter DO (1981) Endurance training in the rat. II Performance of isolated and intact heart J Appl Physiol 51(4):941–947

62. Wisloff U, Loennechen JP, Falck G et al (2001) Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. Cardiovasc Res 50(3):495–508

63. Murray AJ, Cole MA, Lygate CA et al (2008) Increased mitochondrial uncoupling proteins, respiratory uncoupling and decreased efficiency in the chronically infarcted rat heart. J Mol Cell Cardiol 44(4):694–700

64. Scharhag J, George K, Shave R et al (2008) Exercise-associated increases in cardiac biomarkers. Med Sci Sports Exerc 40(8):1408–1415

65. Muthusamy VR, Kannan S, Sadhaasivam K et al (2012) Acute exercise stress activates Nrf2/ ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. Free Radic Biol Med 52(2):366–376

66. Chen Y, Serfass RC, Mackey-Bojack SM et al (2000) Cardiac troponin T alterations in myocardium and serum of rats after stressful, prolonged intense exercise. J Appl Physiol 88(5):1749–1755.

67. Gaustad SE, Rolim N, Wisloff U (2010) A valid and reproducible protocol for testing maximal oxygen uptake in rabbits. Eur J Cardiov Prever 17(1):83–88

68. Carroll JF, Kyser CK (2002) Exercise training in obesity lowers blood pressure independent of weight change. Med Sci Sports Exerc 34(4):596–601

69. Gao L, Wang W, Liu D et al (2007) Exercise training normalizes sympathetic outflow by central antioxidant mechanisms in rabbits with pacing-induced chronic heart failure. Circulation 115(24):3095–3102

70. Hexeberg E, Westby J, Hessevik I et al (1995) Effects of endurance training on left ventricular performance: a study in anaesthetized rabbits. Acta Physiol Scand

154(4):479–488

71. Gardner DS (2006) Historical progression of racing performance in thoroughbreds and man. Equine Vet J 38(6):581–583

72. Heusch G, Guth BD, Seitelberger R et al (1987) Attenuation of exercise-induced myocardial ischemia in dogs with recruitment of coronary vasodilator reserve by nifedipine. Circulation 75(2):482–490

73. Matsuzaki M, Gallagher KP, Patritti J et al (1984) Effects of a calcium-entry blocker (diltiazem) on regional myocardial flow and function during exercise in conscious dogs. Circulation 69(4):801–814

74. Billman GE (2009) Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. Am J Physiol Heart Circ Physiol 297(4):1171–1193

75. White FC, Roth DM, Bloor CM (1989) Coronary collateral reserve during exercise induced ischemia in swine. Basic Res Cardiol 84(1):42–54

76. Armstrong RB, Delp MD, Goljan EF et al (1987) Progressive elevations in muscle blood flow during prolonged exercise in swine. J Appl Physiol 63(1):285–291

77. Hammond HK, White FC, Brunton LL et al (1987) Association of decreased myocardial beta-receptors and chronotropic response to isoproterenol and exercise in pigs following chronic dynamic exercise. Circ Res 60(5):720–726

78. Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD et al (1994) Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. Circulation 89(4):1648–1655

79. Sarin EL, Shi W, Duara R et al (2016) Swine (Sus Scrofa) as a model of Postinfarction mitral regurgitation and techniques to accommodate its effects during surgical repair. Comp Med 66(4):290–299

80. White FC, Roth DM, Bloor CM (1986) The pig as a model for myocardial ischemia

and exercise. Lab Anim Sci 36(4):351–356

81. Kelley ST, Malekan R, Gorman JH et al (1999) Restraining infarct expansion preserves left ventricular geometry and function after acute Anteroapical infarction. Circulation 99(1):135–142

82. Moorjani N, Catarino P, El-Sayed R et al (2003) A pressure overload model to track the molecular biology of heart failure. Eur J Cardiothorac Surg 24(6):920–925

83. Curet LB, Orr JA, Rankin HG et al (1976) Effect of exercise on cardiac output and distribution of uterine blood flow in pregnant ewes. J Appl Physiol 40(5):725–728

84. Mach N, Ramayo-Caldas Y, Clark A et al (2017) Understanding the response to endurance exercise using a systems biology approach: combining blood metabolomics, transcriptomics and miRNomics in horses. BMC Genomics 18:187

85. Kang OD, Park YS (2017) Effect of age on heart rate, blood lactate concentration, packed cell volume and hemoglobin to exercise in Jeju crossbreed horses. J Anim Sci Technol 59:2

86. Evans DL, Rose RJ (1988) Cardiovascular and respiratory responses to submaximal exercise training in the thoroughbred horse. Pflüg Arch 411(3):316–321

87. Lyle CH, Uzal FA, McGorum BC et al (2011) Sudden death in racing thoroughbred horses: an international multicentre study of post mortem findings. Equine Vet J 43(3):324–331

88. Richard MJ, Davis LD, Jacobson NL (1990) The domestic goat: a useful model to determine effects of diet and exercise on cholesterol accumulation in the body. Comp Biochem Physiol A Physiol 95(2):275–280

89. Hosenpud JD, Hart MV, Rowles JR et al (1986) Maternal heart rate and stroke volume in the pygmy goat: effects of exercise and cardiac autonomic blockade. Q J Exp Physiol 71(1):59–65.

بخش ۳

سازگاری‌های سلول قلب در ورزش

فصل ۵

سازگاری‌های ساختاری، انقباضی و الکتروفیزیولوژیکی کاردیومیست ها (سلول عضله قلبی) به ورزش مزمن

ا. کرزیسکی، ن. دلپیچ، س. سیبیلی، س. کوگنارد و ا. چاتلیر

خلاصه

اثرات مفید ورزش مزمن بر قلب به‌خوبی پذیرفته‌شده است. این اثرات به‌طور عمده در سطح ارگان و ارگانیسم به‌صورت یکپارچه موردمطالعه قرارگرفته و منشأ آن‌ها در ایجاد سازگاری قلب و عروق دیده می‌شود. این فصل سعی بر این دارد تا روند اصلی پارامترهای مختلف مرتبط با یک چنین سازگاری ایجادشده در قلب را در اثر ورزش برجسته نماید. این سازگاری را می‌توان از طریق اندازه و ساختار کاردیومیوسیت ها، ویژگی‌های انقباضی و کلسیم و درنهایت تغییرات الکتروفیزیولوژیکی ناشی از تمرینات ورزشی که در مقالات مختلف مطرح‌شده بیان نمود. علیرغم طبقه‌بندی موردنیاز برای تفکیک بازسازی کاردیومیوسیت سالم، این بررسی به‌وضوح نشان می‌دهد که انعطاف‌پذیری سلول‌های قلبی سبب سازگاری قلب به تمرینات ورزشی شده و ابزار جالبی برای مقابله با اختلالات فیزیولوژیک ناشی از آسیب‌های قلبی ارائه می‌نماید.

کلمات کلیدی: ساختار • انقباضات • سازگاری الکتروفیزیولوژیکی • کاردیومیوسیت ها • ورزش

علیرغم چندین دهه تحقیقات صورت گرفته بر تأثیر تمرینات جسمانی بر بافت قلب، هیچ توافقی واقعی مبنی بر وجود چنین اثراتی بر کاردیومیوسیت ها به دست نیامده است.
دلایل زیادی برای این موضوع و عدم موفقیت در مطالعه بر کاردیومیوسیت ها وجود دارد که ازجمله می‌توان به موارد زیر اشاره نمود: یکی از این موارد مربوط به نوع حیوانات مورداستفاده برای آزمایش هست. بنا به دلایل آشکاری داده‌هایی از مطالعه بر انسان در این زمینه وجود نداشته و موش، به دلایل عملی تنها حیوان مورداستفاده در لیست طولانی مجموعه مطالعات و مقالات چاپ‌شده در رابطه با اثرات ورزش هست. بعلاوه بعضی از محققین در مطالعات خود از زنان استفاده می‌کنند و برخی دیگر نیز فقط از مردان استفاده می‌کنند که هرکدام از این محققین یک دلیلی برای انتخاب خوددارند. در این زمینه مشکل با دخالت دادن ویژگی‌های ورزش پیچیده‌تر می‌شود، ازجمله این‌که ورزش مورداستفاده در تحقیقات از نوع داوطلبانه و اختیاری (آزاد بودن در شنا کردن یا دویدن روی چرخ عمودی) و یا اجباری (تردمیل) هست، همچنین سن حیوان مورداستفاده نیز به نظر می‌رسد تا حد زیادی از یک مقاله به مقاله دیگری متفاوت هست. درنهایت اینکه، ناحیه منبع کاردیومیوسیت ها، عمدتاً بطنی انتخاب می‌شود، همچنین گاهی مواقع این منبع با تفکیک بین سطح زیر- برون‌شامه قلب یا زیر- درون‌شامه قلب متفاوت خواهد بود [۱] چون هر یک از این نواحی دارای خواص الکتریکی [۲] و مکانیکی [۳] و همچنین بین منشأ سینوسی یا بطنی متفاوتی می‌باشند.

۱ تأثیر تمرینات ورزشی بر اندازه، ساختار و محتوای پروتئین کاردیومیوسیت ها

بااین‌وجود، در بخش‌های زیر سعی بر این خواهد بود که روند اصلی داده‌های مربوط به‌اندازه و ساختار قلب، خواص کلسیم و انقباضات و درنهایت تغییرات الکتروفیزیولوژیکی ناشی از تمرینات ورزشی مطرح شود. این داده‌ها در جدول ۵،۱ جمع‌آوری‌شده و به‌طور خلاصه در شکل ۵،۱ آورده شده است.
در زیر ورزش مزمن و تمرینات ورزشی به‌طور یکسان و بدون هیچ تفاوتی مورداستفاده قرار خواهد گرفت و در اینجا به تأثیر ورزش حاد پرداخته نخواهد شد.

۱-۱ جنبه‌های ساختاری و اندازه

۱-۱-۱ افزایش وزن بطن چپ

اکثریت مقالات چاپ‌شده و گزارش داده‌ها مربوط به‌اندازه، وزن بطن‌ها و به‌ویژه بطن سمت چپ می‌باشند. اگرچه این به‌طور مستقیم به ویژگی‌های کاردیومیوسیت ها مربوط نمی‌شود، اما این داده‌ها برای درک ایده‌ی هیپرتروفی قلبی ضروری می‌باشند که اثر غیرقابل‌انکار ورزش مزمن و به‌ویژه نوع هیپرتروفی (فیزیولوژیکی یا پاتولوژیکی) را نشان می‌دهند. درحالی‌که بطن راست به‌ندرت مورداندازه‌گیری قرار می‌گیرد و به نظر می‌رسد که فقط تا حد کمی هیپرتروفیک می‌شود، وزن بطن چپ به‌طور قابل‌توجهی با ورزش مزمن افزایش می‌یابد. بسته به ویژگی‌های ورزش بکار برده شده و نیز شدت آن، میزان افزایش وزن بطن چپ از محدوده

ی ۷ تا ۳۹ درصد گزارش‌شده است: ۷ درصد [۴]، ۸٪ [۵]، ۱۲٪ [۶]، ۱۴٪ [۷]، ۱۷٪ [۸]، ۲۱٪ [۹] یا ۳۹٪ [۱۰]. هرچند که دامنه وزن دارای نوسان هست ولی واضح است که این امر عمدتاً کل هیپرتروفی قلب القاء شده توسط ورزش مزمن را توضیح می‌دهد.

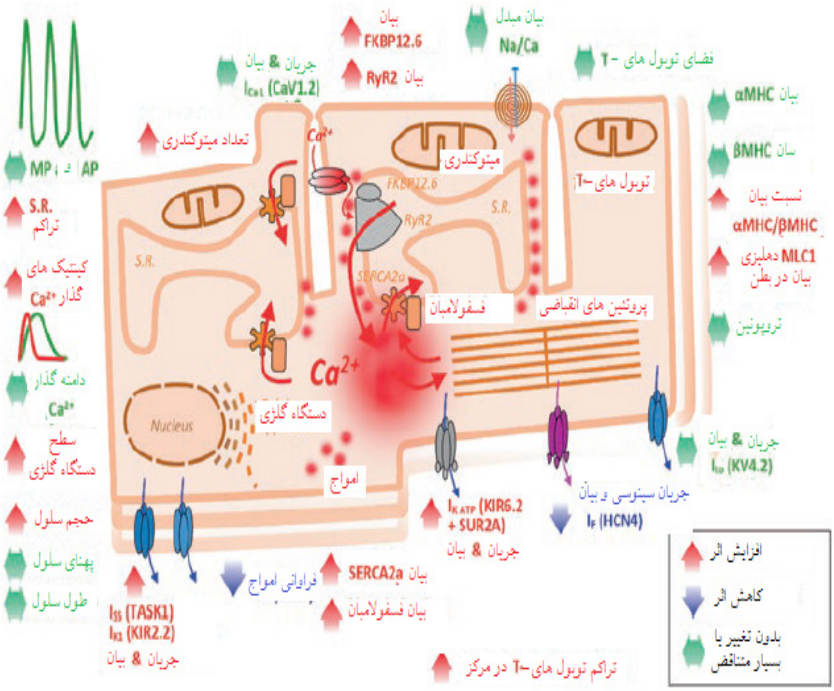
جدول ۵,۱ اثرات ساختاری، انقباضی و الکتروفیزیولوژیکی تمرینات ورزشی بر کاردیومیوسیت های سالم

	محتوای کاردیومیوسیت ها	اندازه کاردیومیوسیت ها	لوله عرضی	زنجیره سنگین میوزین	تریپونین
ساختاری	↑ تعداد میتوکندری (۹، ۱۲) ↑ تراکم سطح S.R. (۹) ↑ هیپرپلازی گلژی (۹)	↑ طول سلول (۴-۷، ۱۰، ۱۳، ۱۴) = طول سلول (۸) ↑ پهنای سلول (۷، ۸، ۱۴، ۱۵) ↓ پهنای سلول (۶)	↑ تراکم توبول های T در مرکز (۱۴) = فضای توبولهای T- (۱۴)	↑ α MHC (۱۹، ۲۳-) = α MHC (۲۴- ۲۶) ↑ β MHC (۲۶، ۲۷) = β MHC (۲۳)	↑ تریپونین (۲۱) = تریپونین (۳۱)
	انقباض	انتقالات کلسیم	SERCA	RyR2	
انقباضی	= کوتاه شدن (۳۲) ↑ کوتاه شدن (۱۳) ↓ دامنه و شدت (۳۳) ↑ زمان به اوج رسیدن و زمان به نصف رسیدن آرام سازی (۷، ۱۰، ۱۵، ۳۴، ۳۶)	↓ زمان ۱/۲ کاهش (۶، ۷، ۱۰، ۱۵، ۳۴، ۳۶) ↓ زمان به اوج رسیدن (۶، ۷، ۱۰، ۱۵، ۳۴، ۳۶) ↑ دامنه گذار Ca^{2+} (۶، ۳۴، ۳۶)	↑ SERCA2a (۱۰، ۳۴، ۳۶) ↑ PLB Ser16 (۱۶، ۳۶) ↑ PLB Thr17 (۳۴)	↑ پروتئین های RyR2 و ژن (۴۴، ۶۶) = ژن FKBP12.6 (۴۵) ↓ فراوانی امواج (۴۵) ↑ دامنه امواج (۴۵)	
	پتانسیل عمل	کانال پتاسیم	کانال HCN	کانال کلسیم	کانال سدیم
الکتروفیزیولوژیکی	= دامنه (۵۷) = مدت زمان (۵۷) ↑ مدت زمان (۸) ↓ مدت زمان (۵۶، ۵۹)	= تراکم I_{to} (۵۷، ۵۹) ↑ تراکم I_{K1} و I_{SS} (۵۷) ↑ Kir2.2 و Task1 (۵۷) ↑ mRNA SUR2A (۵۶) ↑ SUR و Kir6.2 (۵۸) ↑ تراکم I_{KATP} (۵۶)	↓ mRNA HCN4 و 1 در گره سینوسی (۵۷) ↓ تراکم I_f در گره سینوسی (۵۷)	↓ mRNA Cav1.2 در گره سینوسی (۵۳) ↑ mRNA Cav1.2 (۵۷) ↑ دامنه و تراکم I_{CaL} (۵۷) = تراکم I_{CaL} (۵۷)	↑ mRNA SCN5A و SCN1B (۵۷)

۱-۱-۲ تغییرات محتوای ساختار کاردیومیوسیت ها در اثر ورزش مزمن

قبل از تکنیک تفکیک آنزیمی که به‌طور رایج استفاده می‌شد، از داده‌های دقیق و باارزش محتوای کاردیومیوسیت ها به‌دست‌آمده از بررسی میکروسکوپ الکترونی استفاده می‌شد. تجزیه‌وتحلیل مورفومتریک

نشان داد که تمرینات ورزشی باعث افزایش تراکم حجمی میتوکندری و درنتیجه افزایش تعداد میتوکندری می‌گردد [۹، ۱۱] همچنین ورزش باعث افزایش ۵۵ درصدی تراکم سطح شبکه سارکوپلاسمی (SR) در هر واحد میوفیبریل (نسبت SR/ میوفیبریل) و هیپرپلازی قابل‌توجه دستگاه گلژی می‌گردد.



شکل ۵-۱ خلاصه گرافیکی از اثرات تمرینات ورزشی بر کاردیومیوسیت های سالم.AP پتانسیل عمل، MP پتانسیل غشاء، SR شبکه سارکوپلاسمی، توبول های- T، توبول های عرضی

نای و همکاران [۱۲] حدود ۳۵ سال بعد، با استفاده از تکنیک نمره دهی خاص، "نمره آسیب" میتوکندری نمونه‌برداری شده از بطن چپ دو گروه موش صحرائی کنترل و تحت تمرینات ورزشی را مقایسه کردند تا بتوانند برخی از تفاوت‌ها را بین آن‌ها برجسته‌نمایند اما موفق به این کار نشدند که نتایج این تحقیق نشان داد ورزش در حیوانات سالم زیان‌آور نیست.

۱-۱-۳ هیپرتروفی کاردیومیوسیت ها: تأثیر ورزش بر طول، عرض و پهنای سلول‌ها

با افزایش روزافزون استفاده از تکنیک تفکیک آنزیمی و کاربرد گسترده میکروسکوپ کانفوکال، اندازه‌گیری و تعیین طول و عرض، عمق و درنتیجه حجم کاردیومیوسیت های جداشده آسان‌تر گردید.

به‌طورکلی با انجام تمرینات ورزشی طول سلول از دامنه ۵ تا ۲۰ درصد افزایش می‌یابد: ۵ درصد [۴، ۱۳]، ۶٪ [۵، ۶]، ۱۰٪ [۱۴]، ۱۳٪ [۱۰]، ۲۰٪ [۷]. لازم به ذکر است این افزایش طول برگشت‌پذیر هست. در مقاله دوم، نویسندگان گزارش کردند که این افزایش طول در مدت ۲ هفته از بین می‌رود، مشابه وزن بطن چپ که در مدت ۲ تا ۴ هفته به میزان ۲ درصد (افزایش بیش از ۱۴ درصد) برگشت.

با توجه به تفاوت‌های منطقه‌ای می‌توان متذکر شد که کاردیومیوسیت های نشات گرفته از زیر درون‌شامه دیواره بطن چپ قلب نسبت به آن‌هایی که از دوباره زیر –برون‌شامه قلب منشأ گرفته‌اند بیشتر تحت تأثیر تمرینات ورزشی قرار می‌گیرند: در کاردیومیوسیت های درون‌شامه قلب ۲۰ درصد هیپرتروفی سلولی (اندازه‌گیری توسط حجم سلول) دیده می‌شود درحالی‌که افزایش اندازه در کاردیومیوسیت های برون‌شامه قلب معنی‌دار نیست [۱] در آزمایش‌ها مربوط به بررسی عمق کاردیومیوسیت ها نیز نتایج مشابهی یافت شد [۸].

بااین‌وجود نتایج مربوط به افزایش طول کاردیومیوسیت ها بحث‌برانگیز هست، زیرا این نویسندگان هیچ تفاوتی در طول کاردیومیوسیت های نشات گرفته از برون‌شامه یا درون‌شامه قلب در رت های تحت ورزش و یا بی‌تحرک مشاهده نکردند [۸].

در این مقاله و نیز سایر مقالات [۷، ۱۴، ۱۵] تأثیر اصلی ورزش بر پهنای (و به‌طور ضمنی تأثیر بر عمق) کاردیومیوسیت ها و با مشاهده بیشترین تأثیر هیپرتروفی در ناحیه دیواره درون‌شامه قلب هست [۸]. برای وضعیت بیشتر، داده‌های به‌دست‌آمده از سایر مطالعات [۶] نشان می‌دهد که در اثر ورزش پهنای کاردیومیوسیت ها تا حدی کاهش (۲- ٪) می‌یابد که این نتایج وضعیت را بیشتر پیچیده‌تر می‌کند.

۱-۱-۴ اثرات وابسته به‌شدت تمرینات ورزشی

مطالعات بالینی و اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که ورزش منظم بسته به‌شدت یا میزان کار انجام‌شده دارای اثرات مفیدی هست (به‌عنوان‌مثال منبع [۱۶] را ببینید)؛ بنابراین گروه ویسلوف [۱۵] اثرات تمرینات ورزشی با شدت متوسط و شدت بالا و دویدن روی تردمیل را بر پارامترهای مختلف در موش‌های صحرایی مورد مقایسه قراردادند. در این آزمایش‌ها فقط نوع شدید ورزش مزمن قادر به افزایش (۴ درصدی) وزن بطن چپ بود. با توجه به طول کاردیومیوسیت ها، هر دو نوع شدت تمرینات ورزشی توانستند طول سلول را افزایش دهند اما تمرینات با شدت بالا تأثیر برجسته‌ای (۱۴ درصد) نسبت به تمرینات با شدت متوسط (۵ درصد) برجای گذاشتند. همان روند تأثیر برای عرض کاردیومیوسیت ها (و همچنین به‌صورت ضمنی برای حجم کاردیومیوسیت ها) نیز مشاهده گردید. در مقابل، وانگ و همکاران [۱۷] نیز اثرات تمرینات با شدت متوسط و شدت بالا را در طول و عرض کاردیومیوسیت ها نشان دادند، ولی هیچ اختلاف معنی‌داری را ازلحاظ میزان تأثیر بین دو حالت گزارش نکردند.

۱-۱-۵ توبولهای-T: یک تغییر حداقل

یکی دیگر از پارامترهای مورفولوژیکی که می‌تواند موردتوجه قرار گیرد تأثیر ورزش در میزان توسعه و شکل شبکه توبولهای-T هست. لوله‌های عرضی که در غلاف شدگی غشای پلاسما و در ارتباط نزدیک با غشاء شبکه سارکوپلاسمی قرار دارند، امکان عدم قطبیت (دپولاریزاسیون) غشاء و ورود یکنواخت کلسیم در سرتاسر کل سلول و شروع انقباضات هماهنگ کاردیومیوسیت را فراهم می‌نمایند (منبع [۱۸] را ببینید). تغییر یا تغییرات این ساختارها که در چنین مکانیسمی مهم می‌باشند، مطمئناً تأثیر قابل‌توجهی بر عملکرد فیزیولوژیکی این سلول‌ها خواهند گذاشت.

کمی و همکاران [۱۴] از طریق نشان‌دار کردن Di-۸-ANEPPS، دو پارامتر مربوط به سیستم توبولهای-T غشاء را موردبررسی قراردادند که این دو پارامتر عبارت‌اند از: تراکم توبولهای-T و فاصله توبولهای-T. به‌استثنای افزایش اندکی در تراکم تو بول‌های-T در مرکز (محور x) کاردیومیوسیت ها، هیچ‌گونه تفاوتی در تراکم یا فاصله توبولهای-T بین حیوانات تحت تمرینات ورزشی و حیوانات بی‌تحرک مشاهده نشد.

۱-۲ تأثیر تمرینات ورزشی بر میزان پروتئین‌های انقباضی

پروتئین‌های انقباضی همانند میوزین و اکتین در داخل کاردیومیوسیت ها وجود داشته و نقش کلیدی در مکانیسم انقباض ایفا می‌نمایند. درواقع این پروتئین‌ها مسئول انقباض و آرام‌سازی (ریلکسیشن) سلول بوده که به دنبال جابجایی تروپومیوزین توسط تروپونین در حضور کلسیم صورت می‌گیرد. با توجه به بهبود انقباضات به دنبال تمرینات جسمانی، مطالعات متعددی به‌منظور یافتن ارتباط احتمالی بین بیان پروتئین‌های انقباضی و اثرات ورزش مزمن صورت گرفته است.

۱-۲-۱ پروتئین زنجیره سنگین میوزین: افزایش در نسبت α/βMHC

پروتئین زنجیره سنگین میوزین (MHC)، پروتئین اصلی انقباضی در قلب هست. قلب مهره‌دار دارای دو ایزوفرم از این پروتئین به نام‌های α-MHC و β-MHC هست. میوزین دوم در قلب انسان غالب بوده ولی میوزین اول در قلب موش‌های بالغ غالب هست. این دو پروتئین نقش مهمی در خواص انقباضی کاردیومیوسیت ها دارند. بروز تغییرات در هر یک از پروتئین‌های α و یا β می‌تواند به‌طور مستقیم باعث ایجاد تغییراتی در خواص انقباضی قلب گردد.

برحسب مطالعات صورت گرفته مشخص‌شده که تأثیر تمرینات ورزشی در سطح بیان این دو پروتئین انقباضی متفاوت هست. همان‌طور که قبلاً ذکر شد تفاوت‌های مشاهده‌شده ممکن است ناشی از چندین پارامتر مرتبط با تمرینات ورزشی نظیر نوع ورزش و مدت‌زمان یا مدل مطالعه مانند سن و جنس حیوانات و سایر پارامترها باشد.

تعدادی از مطالعات انجام‌شده در رابطه با پروتکل ورزش شنا در موش صحرایی نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی باعث افزایش بیان α-MHC می‌شود [۱۹، ۲۰]. ورزش شنا با شدت بالا همچنین می‌تواند میزان

بیان α-MHC را به‌اندازه ۱/۲ برابر و سنتز پروتئین را به میزان ۸/۵ برابر نسبت به گروه کنترل افزایش دهد [۲۱]. مطالعات دیگر نشان داده است که میزان بیان ایزوفرم α-MHC در موش‌های صحرایی که در طی ۱۰ هفته تحت تمرینات ورزشی قرارگرفته بودند، از ۳۰ درصد تا ۷۵ درصد افزایش‌یافته است [۲۲، ۲۳]. علاوه بر این، در مقاله اخیر، نویسندگان گزارش کردند که به دنبال یک هفته ورزش دویدن، میزان بیان ژن α-MHC به میزان ۷۵٪ افزایش‌یافته و بیان پروتئین نیز ۶۰٪ افزایش نشان می‌دهد. تمامی این مطالعات نشان می‌دهد که سازگاری‌های عناصر انقباضی ازجمله پروتئین MHC به نظر می‌رسد که یک رویداد زودرس بوده و در طول رشد قلب و با تداوم تمرینات ورزشی ادامه می‌یابد. بااین‌وجود، برخی از مطالعات با استفاده از ورزش دو به‌عنوان یک پروتکل ورزشی در طی ۱۱ هفته [۲۴، ۲۵] یا تمرینات مقاومتی در طول ۵ هفته [۲۶] هیچ شواهدی را مبنی بر تغییر بیان α-MHC نشان ندادند. لذا نتایج مربوط به سطح بیان α-MHC همچنان بحث‌برانگیز هست.

از طرف دیگر، تعدادی از مطالعات صورت گرفته با استفاده از تردمیل یا تمرینات مقاومتی، کاهش بیان ژن β-MHC را نشان دادند. میزان بیان این پروتئین پس از ورزش‌های هوازی مزمن [۲۷] یا پس از ۵ هفته تمرین مقاومتی [۲۶] در میوسیت های جداشده از برون‌شامه و درون‌شامه قلب موش‌های صحرایی به نصف کاهش می‌یابد. بااین‌حال، مطالعه دیگری با استفاده از ورزش دو به‌عنوان یک روش ورزشی، هیچ تغییری را در میزان بیان ژن و یا پروتئین β-MHC نشان نداد [۲۳].

حتی اگر برخی از نتایج مطالعات ازلحاظ مقادیر مطلق ارائه‌شده متفاوت باشند، ولی افزایش بیان α-MHC و کاهش بیان β-MHC مشاهده‌شده در برخی از این مطالعات با داده‌های سوسی و همکاران مطابقت دارد که نشان دادند نسبت α / βMHC در طول تمرینات ورزشی طولانی‌مدت با شدت کم افزایش می یابد [۲۸]. میوزین نیز دارای یک زنجیره دوم هست که زنجیره سبک میوزین (MLC) نیز نامیده می‌شود. مطالعه‌ای با استفاده از یک برنامه تمرینات ورزشی روی تردمیل نشان داد که بیان زنجیره سبک میوزین دهلیزی ۱ (aMLC-۱) در بافت بطنی موش‌های صحرایی سالم تحت تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد [۲۹]. این نویسندگان همچنین پیشنهاد کردند که این افزایش در میوسیت های نشات گرفته از ناحیه زیر-درون شامه قلبی بیشتر از میوسیت های نشات گرفته از ناحیه زیر-برون شامه قلبی هست [۳۰].

۱-۲-۲ تروپونین

تروپونین پروتئینی هست که نقش مهمی در انقباض عضله قلب داشته و دارای سه واحد مجزا هست. تروپونین C که مسئول اتصال به کلسیم بوده، تروپونین I مسئول مهار اتصال اکتین به میوزین و تروپونین T مسئول اتصال به تروپومیوزین هست.

علیرغم مطالعات کمی که در مورد این پروتئین صورت گرفته ولی مشخص‌شده که تأثیر تمرینات جسمانی بر سطح بیان تروپونین در بین موش و انسان متفاوت هست. مطالعه‌ای با استفاده از پروتکل ورزش شنا در

موش‌های صحرایی نشان داد که تمرینات ورزشی باعث افزایش بیان تروپونین قلبی می‌شوند و اگر تمرینات ورزشی با شدت بالا انجام شود، میزان بیان این پروتئین نیز افزایش می‌یابد [۲۱]. در مقابل، مطالعه در زنان مسن‌تر که تحت تمرینات مقاومتی به مدت ۱۲ یا ۲۴ هفته قرار گرفتند نشان می‌دهد که هیچ تفاوتی در میزان بیان تروپونین T و I وجود ندارد به طوری که میزان بیان تروپونین T و I در زمان قبل از تمرینات به ترتیب ۶/۴ و ۴/۱ نانوگرم بر لیتر و بعد از ۲۴ هفته ورزش نیز به ترتیب ۶/۱ و ۳/۸ نانوگرم بر لیتر بوده است [۳۱]. تفاوت‌های مشاهده‌شده بین گونه‌ها می‌تواند به نوع تمرینات ورزشی یا مدل مطالعه مورداستفاده مربوط باشد.

۲. تأثیر تمرینات ورزشی بر هموستازی کلسیم و انقباضات

۲-۱ انقباضات و انتقال Ca^{2+} داخل سلولی

نتایج اولیه مربوط به اثرات تمرینات ورزشی بر عملکرد انقباضی قلب و عروق نیز غیرقابل‌توجیه بود. لافلین و همکاران [۳۲] ابتدا به بررسی تأثیر ورزش استقامتی بر عملکرد کاردیومیوسیت ها پرداختند. پس از ۱۶ هفته تمرینات ورزشی پیش‌رونده روی تردمیل، ویژگی‌های کوتاه شدن در طی تحریک الکتریکی ۰/۲ هرتز میوسیت های بطنی موش‌های صحرایی نر تحت تمرینات ورزشی هیچ تفاوتی با موش‌های صحرایی بی‌تحرک نداشت. مور و همکاران [۱۳] طی یک مطالعه‌ای مشاهده کردند که تمرینات ورزشی باعث افزایش میزان کوتاه شدن کاردیومیوسیت های موش‌ها در اثر تحریک با موج ۰/۰۷ هرتز گردید. ژانگ و همکاران [۳۳] در طول ۸ هفته تمرینات ورزشی دویدن با سرعت در موش‌های صحرایی نر بالغ یک کاهشی را در دامنه و سرعت حداکثر کوتاه شدن در میوسیت های بطنی مشاهده کردند. وجود اختلافات در این نتایج را می‌توان با شرایط مختلف آزمایش توضیح داد، به‌عنوان‌مثال متفاوت بودن نوع تمرینات ورزشی، دما، پروتکل جداسازی سلولی، اختلالات منطقه‌ای قلب و یا فرکانس تحریک می‌توانند باعث به وجود آمدن نتایج متفاوتی گردند. بااین‌حال به نظر می‌رسد که میزان کمی از این تفاوت به مطالعات استفاده از تمرینات کنترل هوازی تردمیل مربوط باشد. به‌این‌ترتیب، مجموعه‌ای از آزمایش‌های با استفاده از مدل‌های موش صحرایی و موش نشان دادند که تمرینات ورزش استقامتی، باعث بهبود کوتاه شدن کاردیومیوسیتها، زمان به اوج رسیدن انقباض و زمان به نصف رسیدن آرام‌سازی می‌گردند [۶، ۷، ۱۰، ۱۵، ۳۴، ۳۵]. گروه‌های کیمی [۷] و کارنیرو-جونیور [۳۶] به‌طور جالب‌توجهی نشان دادند که بهبود انقباض کاردیومیوسیت ها ناشی از ۸ تا۱۰ هفته تمرینات ورزشی استقامتی در میوسیت های بطنی موش صحرایی بعد از ۴ هفته به حالت اول خود برمی‌گردد. این یافته نشان می‌دهد که تمرینات ورزش هوازی باعث القاء سازگاری کاردیومیوسیت ها ازجمله ویژگی‌های انقباضی آن‌ها می‌گردند.

در هر چرخه قلب، افزایش گذرا و موقتی در Ca^{2+} داخل سلولی اتفاق می‌افتد که موجب تحریک انقباض (سیستول) می‌گردد. بلافاصله پس‌ازآن، تنزل داخل سلولی Ca^{2+} باعث آرام‌سازی (دیاستول)

کاردیومیوسیت ها می‌گردد. مطالعات متعددی اثرات تمرینات ورزشی را در کوتاه شدن کاردیومیوسیت ها و ناپایداری درون‌سلولی Ca^{2+} موردبررسی قرار داده‌اند. بعضی از محققان گزارش کرده‌اند که تمرینات ورزشی باعث کاهش سیستولی و دیاستولی کلسیم داخل سلولی در کاردیومیوسیت های موش صحرایی می‌گردد [۱۰، ۱۳، ۳۷]. این نتایج نشان می‌دهد که بهبود کوتاه شدن کاردیومیوسیت ها توسط تمرینات ورزشی لزوماً با افزایش سیستولی Ca^{2+}درونی سلول مرتبط نیست. این نتیجه را می‌توان همچنین با حساسیت بیشتر Ca^{2+}میوفلامنت ها توضیح داد [۱۰]. علاوه بر این، اگرچه سایر مطالعات نشان دادند که تمرینات جسمانی بر هر دو میزان سیستولی و دیاستولی کلسیم داخل سلولی تأثیری ندارند، ولی گزارش کاهش زمان به اوج رسیدن و زمان- نیمه تنزل Ca^{2+} داخل سلولی در این مطالعات [۷، ۱۵] می‌تواند تأییدی بر مفید بودن تأثیر تمرینات ورزشی باشد. درواقع، بهبود کینتیک های ناپایداری‌های Ca^{2+} داخل سلولی همراه با افزایش سیستولی Ca^{2+} داخل سلولی در مطالعات توسط گروه‌های کیمی [۳۴] و کارنیرو-جونیور [۶] نشان‌دهنده بهبود چرخه Ca^{2+} ناشی از تمرینات ورزشی هست.

۲-۲ هموستازی کلسیم

۲-۲-۱ چرخه Ca^{2+}

انقباض قلب و عروق از انتشار عظیم Ca^{2+}از شبکه سارکوپلاسمی (SR)، تعاملات اتصال اکتین-میوزین-Ca^{2+} و درنهایت کوتاه شدن سارکومر ناشی می‌شود. اتصال Ca^{2+} آزاد سلولی به تروپونین C به‌عنوان سیگنالی برای برهمکنش اکتین-میوزین هست. Ca^{2+} آزاد داخل سلولی به علت فرایند شناخته‌شده انتشار Ca^{2+}القاء شده توسط Ca^{2+} افزایش می‌یابد. این فرایند به‌صورت زیر اتفاق می‌افتد: اول اینکه یک‌قطبی زدایی صورت گرفته در غشای سارکولما و توبولهای- T باعث فعال شدن جریان کانال‌های Ca^{2+} نوع L گردیده که این نیز امکان ورود مقدار کمی از Ca^{2+} توسط کانال‌های Ca^{2+} نوع L و مبدل Na^{+}/Ca^{2+}(NCX) را داده که به‌اصطلاح به حالت معکوس کار می‌کند. دوم اینکه Ca^{2+} آزاد باعث تحریک گیرنده ریانودین (RyR۲) واقع در غشاء SR می‌گردد. سوم اینکه گذار سریع انتشار Ca^{2+} از طریق RyR۲ باعث القاء سیگنال ماشه‌ای برای انقباض کاردیومیوسیت ها می‌گردد. در طول آرام‌سازی، Ca^{2+} از سیتوزول توسط هر دو ایزوفرم قلبی SR Ca^{2+} ATPase (SERCA۲a) و خروج (اکستروژن) سارکولمال از طریق NCX (در حالت روبه‌جلو) و به میزان کمتری از طریق Ca-ATPase سارکولمال حذف‌شده و کاهش می‌یابد. در موش صحرایی و موش SERCA۲a حدود ۹۰ درصد از حذف کلسیم سیتوپلاسمی را بر عهده دارد [۳۸]. فعالیت SERCA۲a توسط فسفولامبان (PLB) تنظیم می‌شود. PLB غیر فسفریله شده به SERCA۲a متصل شده و فعالیت آن را مهار می‌کند؛ فسفریلاسیون PLB باعث جدا شدن آن از SERCA۲a گردیده که به‌نوبه خود باعث فعال شدن SERCA۲a می‌گردد. هر دو پروتئین کیناز وابسته به cAMP (PKA) و کیناز II وابسته به کالمودولین/ Ca^{2+} (CaMKII) فسفولامبان را به ترتیب در اسیدآمینه سرین ۱۶ و ترئونین ۱۷ فسفریله می‌کنند[۳۹].

۲-۲-۲ تأثیر تمرینات ورزشی بر چرخه Ca^{2+}

کینتیک های موقت کلسیم و سیگنال انقباض-آرام سازی مشابه هست که این امر نشان می‌دهد یک رابطه نزدیکی بین آن‌ها وجود داشته بطوریکه تغییر در میزان انقباض-آرام سازی ناشی از تمرینات ورزشی می‌تواند از تغییرات در میزان چرخه Ca^{2+} ناشی شود [۴۰]. بسیاری از مراحل چرخه Ca^{2+} به‌عنوان اهداف بالقوه تمرینات جسمانی شناخته‌شده‌اند.

مطالعات متعدد نشان داده است که بیان SERCA۲a پس از تمرینات هوازی در موش و موش صحرایی افزایش می‌یابد [۶، ۱۰، ۳۴، ۳۶، ۴۰، ۴۱]؛ بنابراین، افزایش ظرفیت جذب Ca^{2+} از SR به دلیل افزایش بیان SERCA۲a می‌تواند سبب بهبود عملکرد کاردیومیوسیت های انقباضی گردد. بسته به مطالعات مختلف، افزایش بیان SERCA۲a می‌تواند از فسفوریلاسیون PLB در ترئونین ۱۷ توسط CaMKII یا در سرین ۱۶ توسط PKA حاصل شود. کیمی و همکاران [۳۴] بامطالعه بر کاردیومیوسیت های موش‌های تحت تمرینات ورزشی مشاهده کردند که افزایش بیان SERCA۲a با افزایش فسفوریلاسیون PLB در ترئونین ۱۷ و همچنین با افزایش بیان CaMKII مرتبط هست. کائورستاد و همکاران [۳۵] نیز نشان دادند که مهار مزمن CaMKII باعث کاهش واکنش انقباضی کاردیومیوسیت های قلب موش به تمرینات ورزشی می‌گردد. برعکس، کارنیرو-جنیور و همکارانش [۳۶، ۶] افزایش بیان SERCA۲a و فسفریلاسیون PLB در سرین ۱۶ توسط آنزیم PKA در کاردیومیوسیت های موش‌های تحت تمرینات ورزشی را گزارش کردند. در برخی مطالعات، تأثیر تمرینات ورزشی بر سیستم دوم خروج Ca^{2+} سیتوزولی، مبدل Na / Ca (NCX) مورد بررسی قرارگرفته است. ویسلوف و همکاران [۱۰] و لوگلین و همکاران [۴۲] هیچ تغییری در سطوح NCX به ترتیب در مدل‌های موش و خوک مشاهده نکردند. برعکس، تیبیتس و همکاران [۴۳] افزایش در میزان تمایل مبدل برای Ca^{2+} در موش صحرایی را نشان دادند.

یکی دیگر از تأثیر تمرینات ورزشی بر بهبود چرخه کلسیم می‌تواند از طریق RyR۲ باشد. شاو و همکاران [۴۴] و کارنیرو-جونیور و همکاران [۴۵] نشان دادند که طی تمرینات هوازی میزان پروتئین RyR۲ و بیان ژن RyR۲ در کاردیومیوسیت های موش صحرایی افزایش می‌یابد. دسته‌های RyR۲ واحدهای انتشار کلسیم (CRUs) را تشکیل می‌دهند [۴۶]. انتشار Ca^{2+} در طول اتصال و جفت‌شدگی تحریک-انقباض توسط CRU تعیین‌شده و تحت تأثیر برهم‌کنش اتصال محکم پروتئین-پروتئین با FKBP۱۲.۶ قرار می‌گیرد. FKBP۱۲.۶ در RyR۲ لنگر شده و یک کمپلکسی را تشکیل می‌دهد که ثبات داشته و وضعیت بسته‌شده RyR۲ را تنظیم کرده و مانع نشت Ca^{2+} داخل سلولی می‌گردد [۴۷]. کارنیرو-جونیور و گروه او [۴۵] در همان کار هیچ تأثیری از تمرینات ورزشی در بیان ژن FKBP۱۲.۶ را نشان ندادند.

تلاطم‌های کلسیم باعث افزایش موضعی Ca^{2+} ناشی از باز شدن هماهنگ RyR۲ در حالت استراحت، بدون تحریک با جریان کانال Ca^{2+} نوع L می‌گردند. افزایش بیش‌ازحد تلاطم‌های خودبه‌خودی Ca^{2+} می‌تواند امواج Ca^{2+} را ایجاد کند که این امواج نیز باعث تولید فعالیت الکتریکی غیرطبیعی قلب شده و منجر

به آسیب‌دیدگی RyR۲ گردد. شاو و همکاران [۴۴] و کارنیرو-جونیور و همکاران [۴۵] هر دو کاهش در فراوانی و افزایش در دامنه تلاطم‌های خودبه‌خودی Ca^{2+} در میوسیت های بطنی جداشده را پس از تمرینات ورزشی مداوم با شدت متوسط در موش‌های صحرایی گزارش کردند. به نظر می‌رسد که تمرینات ورزشی باعث پیشبرد حالت بسته RyR۲ شده که در کارهای معمول CRUs مشارکت کرده و برای کنترل موضعی انتشار Ca^{2+} در طول جفت‌شدگی تحریک-انقباض ضروری هست.

۳. تأثیر تمرینات ورزشی بر بازسازی الکتروفیزیولوژیکی

علاوه بر سازگاری هوموستازی کلسیم و بازسازی ساختاری، هیپرتروفی فیزیولوژیکی ناشی از تمرینات ورزشی همچنین می‌تواند بر فعالیت الکتریکی قلب نیز تأثیر بگذارد [۴۸، ۴۹]؛ بنابراین درک کامل عوامل سلولی و مولکولی که این بازسازی الکتروفیزیولوژیکی را پایه‌ریزی می‌کنند، ضروری هست.

۳-۱ اثرات الکتروفیزیولوژیکی در سینوس

به‌خوبی شناخته‌شده که ورزش مزمن باعث ایجاد برادیکاردی سینوسی شده که با کاهش ضربان قلب زیر ۶۰ بار در دقیقه در زمان استراحت تشخیص داده می‌شود [۵۰، ۵۱]. ازآنجایی‌که برادیکاردی به‌طور گسترده‌ای در سازگاری سیستم خودکار عصبی به ورزش مزمن سهیم هست، آزمایش‌هایی که مسیرهای خودکار را مسدود می‌کنند یا از گره سینوس قطع عصب شده استفاده می‌کنند، همچنان باعث کاهش ضربان قلب می‌گردند [۵۲، ۵۳]. این امر نشان می‌دهد که گره سینوسی که به‌عنوان ضربان‌ساز قلب هست نیز تحت تأثیر ورزش قرار می‌گیرد. بسیاری از کانال‌های یونی در پتانسیل عمل سلول‌های گره شرکت دارند. در میان این کانال‌ها، کانال‌های HCN و به‌ویژه HCN۴ جریان فعلی عجیبی (I_f) را پشتیبانی می‌کنند که حداقل، به‌صورت جزئی، فعالیت ضربان‌ساز را کنترل می‌کند [۵۴]. تا به امروز، فقط در یک مطالعه بازسازی الکتروفیزیولوژیکی سلول‌های گرهی موردبررسی قرارگرفته و بین موش و موش صحرایی بی‌تحرک و تحت تمرینات ورزشی موردبررسی قرارگرفته است [۵۳]. د سوزا و همکاران [۵۳] به‌طور جالب‌توجهی گزارش کردند که ورزش مزمن باعث کاهش کانال‌های HCN۴ می‌شود. این کاهش در سطوح mRNA، پروتئین و عملکردی هست که از طریق کاهش تراکم جریان I_f در سلول‌های گرهی تازه جداسازی شده در حیوانات تحت تمرینات ورزشی نسبت به گروه کنترل رخ می‌دهد. علاوه بر این، محققین ارتباط بین کاهش در ضربان قلب و یا Vo_{2max} و کاهش در میزان mRNAی HCN۴ را نشان دادند. این نتایج استفاده از ایوابرادین به‌عنوان یک مسدودکننده اختصاصی I_f در شرایط زنده را تائید کردند [۵۵] که باعث کاهش قابل‌توجه ضربان قلب در حیوانات تحت تمرینات ورزشی می‌گردد. جالب‌توجه است، هنگامی‌که موش‌ها به مدت ۲ هفته در شرایط بدون ورزش نگهداری شدند، اثر برادیکاردی ورزش مزمن برگردانده شد و این به افزایش قابل‌توجه mRNA ی HCN۴ مربوط می‌شود. تا به امروز، این تنها مطالعه‌ای هست که اثر برادیکاردی ورزش مزمن را بر بازسازی الکتروفیزیولوژیکی گره سینوسی موردبررسی قرار می‌دهد. این

نویسندگان همچنین تغییراتی در رونوشت‌های کانال‌های یونی را که در فعالیت‌های ضربان‌ساز قلب سهیم می‌باشند نظیر کانال‌های کلسیمی نوع T و L نیز مشاهده کردند؛ بنابراین برای رمزگشایی این بازسازی الکتروفیزیولوژیکی هیجان‌انگیز نیاز به مطالعات بیشتری هست.

۳-۲ اثرات الکتروفیزیولوژیکی در بطن

ورزش مزمن باعث هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب شده که در بافت بطنی و به‌ویژه در بطن چپ دیده می‌شود. درنتیجه، مطالعات مختلف تحقیقات خود را بر تأثیر ورزش مزمن بر الکتروفیزیولوژی کاردیومیوسیت های بطنی متمرکز کرده‌اند. در طول فلات پتانسیل عمل، یک تعادل خوبی بین جریان ورودی کلسیم و سدیم و جریانات خروجی پتاسیم وجود دارد. این تعادل، مدت‌زمان پتانسیل عمل (APD) را کنترل کرده لذا برای جفت شدن برانگیختگی/ انقباض بسیار مهم هست. تا به امروز مطالعات زیادی در رابطه با بررسی تأثیر ورزش مزمن بر بازسازی جریانات مختلف خروج پتاسیم و APD پرداخته‌اند [۵۹-۵۶].

کانال‌های پتاسیم حساس به ATP (KATP) کانال‌های حساس به انرژی بوده که بسته به نسبت ATP / ADP فعال می‌شوند [۶۰، ۶۱]. این کانال‌ها امکان ارتباط تغییرات متابولیکی را به جریان خروجی پتاسیم مجدداً قطبی کننده را فراهم نموده که این نیز APD را کاهش می‌دهد [۶۱]. این خصوصیت برای اطمینان از سازگاری حاد قلب با افزایش تقاضای انرژی در طول ورزش ضروری هست. این کاهش از طریق کوتاه شدن APD در طول شتاب ضربان قلب اتفاق می‌افتد که باعث متعادل شدن عملکرد انقباض/آرام‌سازی قلب می‌گردد [۶۲، ۶۳]. زینگمن و همکاران [۵۶] مشاهده کردند که کاهش در APD با افزایش ریتم در موش‌های تحت تمرینات ورزشی همراه هست. این پدیده حاصل افزایش تراکم جریان K_{ATP} بدون تأثیر بر ویژگی‌های راهگاه کانال‌ها یا حساسیت به ATP کانال‌ها هست. آزمایش‌های مربوط به بررسی بیان Kir۶.۲ و SUR۲A یک افزایش ۵۰-۳۰ درصدی در میزان پروتئین هر دو ژن را نشان داد درحالی‌که فقط رونوشت‌های SUR۲A افزایش‌یافته بود. Kir۶.۲ زیر واحد منفذ کانال و SUR۲A زیر واحد گیرنده سولفونیل اوره هست. همچنین در موش‌های تحت تمرینات ورزشی در مقایسه با حیوانات بی‌تحرک یک افزایش در میزان پروتئین Kir۶.۲ و SUR (۷۵ – ۶۰٪) مشاهده شد [۵۸].

هیپرتروفی فیزیولوژیکی ناشی از ورزش همانند آنچه در هیپرتروفی پاتولوژیک دیده می‌شود لزوماً منجر به اختلالات الکتروفیزیولوژیکی قلب نمی‌شود. درواقع، هیپرتروفی پاتولوژیک قلب با افزایش اندازه میوسیت ها تشخیص داده می‌شود که این افزایش در اندازه با کاهش تراکم جریان پتاسیم قطبی کننده و افزایش APD همراه هست [۶۴، ۶۵]. در مقابل یک مطالعه‌ای با استفاده از موش‌های تحت تمرینات ورزشی یا موش‌های مدل هیپرتروفی فیزیولوژیک قلبی از طریق بیان PI۳Kα، نشان داد که کاردیومیوسیت های بطن چپ تفاوتی را در پتانسیل غشاء در حالت استراحت، دامنه پتانسیل عمل و APD نشان نمی‌دهند [۵۷]. حیوانات تحت تمرینات ورزشی و PI۳Kα یک افزایش در جریانات پتاسیم بطن چپ را نشان دادند که به‌طور عمده در اجزاء I_{k1}، Ito، I_{kslow} و I_{ss} سهم داشته که این نیز به افزایش میزان mRNA (به‌عنوان‌مثال

Kv۴.۲، KChiP۲، Kv۲.۱، TASK۱، Kir ۲.۲) و پروتئین‌ها مربوط می‌شد. این افزایش در جریان پتاسیم به‌طور جالب‌توجهی حداقل به میزان کم با افزایش ظرفیت غشا جبران می‌شود. این امر منجر به اهمیت کمتر آن شده ولی همچنان افزایش قابل‌توجه ۲۰ -۱۰ درصدی در جریان I_k و به‌ویژه برای I_{ss} و $I_{k۱}$ در هر دو مدل حیوانی و افزایش در $I_{k۱}$ در مدل موش PI۳Kα I_{kslow}، هنوز هم وجود دارد. تراکم جریان I_{to} تحت تأثیر تمرینات ورزشی یا مدل موش PI۳Kα در مقایسه با کنترل قرار نگرفت. در این مطالعه، این تأثیر بر جریان‌های قطبی شدن مجدد با یک افزایش در تراکم جریان نوع L کلسیم در هیپرتروفی فیزیولوژیکی همراه بود و تجزیه‌وتحلیل رونوشت‌ها افزایش سطح mRNA ی ژن‌های Cav۱.۳، Cav β۲ و Cavα۲δ۱ را آشکار نمود. بیان سایر رونوشت‌ها نظیر SCN۵A و SCN۱B که زیر واحدهای آلفا و بتای کانال سدیم را کد می‌کنند نیز افزایش نشان می‌دهد. درنهایت، مطالعه این محققین نشان داد که هیپرتروفی فیزیولوژیکی سبب افزایش جریان قطبی شدن مجدد بدون تغییر در خواص پتانسیل عمل می‌گردد. یک فرضیه این است که افزایش در جریان قطبی شدن مجدد جریان کلسیم، باعث متعادل شدن جریان پتاسیم شده که این نیز منجر به حفظ پتانسیل عمل کاردیومیوسیت ها می‌گردد. بااین‌وجود، مطالعه دیگری با استفاده از موش صحرایی نشان داد که تمرینات ورزشی هیچ تأثیری بر تراکم جریان I_{CaL} ندارند [۵]. علاوه بر این، گزارش‌شده است که موش صحرایی تحت تمرینات ورزشی یک کاهش در APD، دامنه پتانسیل عمل و d / dt کندتری را همراه با تراکم جریان پتاسیم I_{to} پایدار را نشان می‌دهد [۵۹]. این اختلاف در نتایج به‌وضوح نشان می‌دهد که به مطالعات بیشتری نیاز هست. یک دلیل احتمالی برای توضیح این تفاوت در نتایج، می‌تواند به گونه‌های مختلف (موش‌های صحرایی در برابر موش‌ها) و پروتکل تمرینات ورزشی مورداستفاده در مطالعات ارتباط داده شود. ناتالی و همکاران بامطالعه خود یک نکته جالبی را مطرح کردند [۸]. این محققین با استفاده از موش‌های تحت تمرینات ورزشی، اهمیت تفاوت در خواص الکتروفیزیولوژیکی قلب و عروق را با توجه به محل قرارگیری بافت آن‌ها مشخص نمودند. آن‌ها مشاهده کردند که بین برون‌شامه و درون‌شامه قلب ازلحاظ سازگاری APD با ورزش مزمن تفاوت‌هایی وجود دارد. تمرینات ورزشی باعث افزایش APD در برون‌شامه قلب گردید درحالی‌که هیچ تأثیری بر درون‌شامه قلب نداشت. این نکته حائز اهمیت بوده و می‌تواند اختلاف بین نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات که هیچ تفکیکی بین کاردیومیوسیت های برون‌شامه و درون‌شامه قلب قائل نمی‌شدند را توضیح دهد. لذا به‌عنوان یک نتیجه نهایی بسیار جالب خواهد بود که بازسازی الکتروفیزیولوژی القاء شده در اثر ورزش در بین این مکان‌های مختلف قلب مورد مقایسه قرار گیرد.

۴. نتیجه‌گیری

همان‌طور که در شکل ۵،۱ نشان داده‌شده است، ازآنجاکه نتایج به‌دست‌آمده از مطالعات مختلف بحث‌برانگیز می‌باشند لذا خلاصه کردن داده‌ها بسیار دشوار هست. لازم به ذکر است که چنین وضعیتی حداقل از یک مشکل اساسی ناشی می‌شود و آن اینکه: علیرغم اینکه هیپرتروفی قلبی ناشی از تمرینات ورزشی یک

دانش جامع و کاملی هست ولی این نمی‌تواند در سطح سلول‌های جداشده (کاردیومیوسیت ها) درست باشد زیرا سلول‌های مختلف دیگری نیز می‌تواند در هیپرتروفی بافت سهیم باشند. علیرغم عدم وجود توافق کلی، مطالعات نشان داده است که تمرینات ورزشی موجب هیپرتروفی قلبی عروقی (حجم سلولی) می‌گردد، هرچند این تغییرات به‌وضوح به تغییرات خاص در طول یا پهنای سلولی مربوط نیست. تمرینات ورزشی همچنین باعث سازگاری انقباضات و الکتروفیزیولوژی کاردیومیوسیت های سالم می‌گردند. درواقع، به‌عنوان‌مثال، افزایش کینتیک موقت کلسیم یا بیان بسیاری از پروتئین‌های جفت شده مرتبط با انقباض-برانگیختگی (SERCA۲a، PLB و RyR۲)، و همچنین کاهش فراوانی تلاطم‌ها نیز در اثر تمرینات ورزشی مشاهده می‌شود. همچنین افزایش دامنه جریان، حداقل به‌صورت جزئی، با افزایش در حجم کاردیومیوسیت ها جبران شده و فعالیت الکتریکی خوب این سلول‌های بازسازی‌شده را تضمین می‌نماید. علاوه بر این، افزایش جریان‌های قطبی شدن مجدد نیز می‌تواند با کاهش APD توانایی قلب برای تقویت شتاب ضربان قلب را افزایش دهد. بااین‌حال، یکسری از تغییرات کلسیم و الکتروفیزیولوژیکی هنوز به‌صورت بحث‌برانگیز باقی‌مانده است. بنابراین توصیه می‌شود که هر مقاله (جدول ۵,۱ و دیگر ویژگی‌های آن را) با توجه خاص به نحوه بیان داده‌ها و پروتکل‌های تمرینات ورزشی بررسی گردد.

درنتیجه، علیرغم شفاف‌سازی‌های لازم جهت کشف کامل بازسازی کاردیومیوسیت سالم القاء شده توسط ورزش مزمن، مفید بودن تمرینات ورزشی و تأثیر آن‌ها به‌خوبی پذیرفته‌شده می‌باشند. انعطاف‌پذیری سلول‌های قلبی سبب سازگاری قلب به تمرینات ورزشی شده و ابزار جالبی برای مقابله با اختلالات فیزیولوژیکی ناشی از آسیب‌های قلبی محسوب می‌شوند.

References

1. Natali AJ, Turner DL, Harrison SM et al (2001) Regional effects of voluntary exercise on cell size and contraction-frequency responses in rat cardiac myocytes. J Exp Biol 204(Pt 6):1191

2. Antzelevitch C, Sicouri S, Litovsky SH et al (1991) Heterogeneity within the ventricular wall. Electrophysiology and pharmacology of epicardial, endocardial, and M cells. Circ Res 69(6):1427–1449

3. Cazorla O, Le Guennec JY, White E (2000) Length-tension relationships of sub-epicardial and sub-endocardial single ventricular myocytes from rat and ferret hearts. J Mol Cell Cardiol 32(5):735–744

4. Palmer BM, Thayer AM, Snyder SM et al (1998) Shortening and [Ca2+[dynamics of left ventricular myocytes isolated from exercise-trained rats. J Appl Physiol 85(6):2159–2168

5. Mokelke EA, Palmer BM, Cheung JY et al (1997) Endurance training does not affect intrinsic calcium current characteristics in rat myocardium. Am J Phys 273(3 Pt 2):H1193–H1197

6. Carneiro-Junior MA, Primola-Gomes TN, Quintao-Junior JF et al (2013) Regional effects of low-intensity endurance training on structural and mechanical properties of rat ventricular myocytes. J Appl Physiol 115(1):107–115

7. Kemi OJ, Haram PM, Wisloff U et al (2004) Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial function in exercise training and detraining. Circulation 109(23):2897–2904

8. Natali AJ, Wilson LA, Peckham M et al (2002) Different regional effects of voluntary exercise on the mechanical and electrical properties of rat ventricular myocytes. J Physiol 541(Pt 3):863–875

9. Guski H, Meerson FZ, Wassilew G (1981) Comparative study of ultrastructure and

function of the rat heart hypertrophied by exercise or hypoxia. Exp Pathol 20(2):108–120

10. Wisloff U, Loennechen JP, Falck G et al (2001) Increased contractility and calcium sensitivity in cardiac myocytes isolated from endurance trained rats. Cardiovasc Res 50(3):495–508

11. Eisele JC, Schaefer IM, Randel Nyengaard J et al (2008) Effect of voluntary exercise on number and volume of cardiomyocytes and their mitochondria in the mouse left ventricle. Basic Res Cardiol 103(1):12–21

12. Nie J, George K, Duan F et al (2016) Histological evidence for reversible cardiomyocyte changes and serum cardiac troponin T elevation after exercise in rats. Physiological reports 4(24):e13083

13. Moore RL, Musch TI, Yelamarty RV et al (1993) Chronic exercise alters contractility and morphology of isolated rat cardiac myocytes. Am J Phys 264(5 Pt 1):C1180–C1189

14. Kemi OJ, Hoydal MA, Macquaide N et al (2011) The effect of exercise training on transverse tubules in normal, remodeled, and reverse remodeled hearts. J Cell Physiol 226(9):2235–2243.

15. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP et al (2005) Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. Cardiovasc Res 67(1):161–172

16. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB et al (2002) Exercise type and intensity in relation to coronary heart disease in men. JAMA 288(16):1994–2000

17. Wang S, Ma JZ, Zhu SS et al (2008) Swimming training can affect intrinsic calcium current characteristics in rat myocardium. Eur J Appl Physiol 104(3): 549–555

18. Brette F, Orchard C (2003) T-tubule function in mammalian cardiac myocytes. Circ Res 92(11):1182–1192

19. Rupp H (1981) The adaptive changes in the isoenzyme pattern of myosin from hypertrophied rat myocardium as a result of pressure overload and physical training. Basic Res Cardiol 76(1):79–88

20. Pagani ED, Solaro RJ (1983) Swimming exercise, thyroid state, and the distribution of myosin isoenzymes in rat heart. Am J Phys 245(5 Pt 1):H713–H720

21. Rocha LA, Petriz BA, Borges DH et al (2012) High molecular mass proteomics analyses of left ventricle from rats subjected to differential swimming training. BMC Physiol 12:11

22. Jin H, Yang R, Li W et al (2000) Effects of exercise training on cardiac function, gene expression, and apoptosis in rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 279(6):H2994–H3002

23. Rafalski K, Abdourahman A, Edwards JG (2007) Early adaptations to training: upregulation of alpha-myosin heavy chain gene expression. Med Sci Sports Exerc 39(1):75–82

24. Tibbits GF, Barnard RJ, Baldwin KM et al (1981) Influence of exercise on excitation-contraction coupling in rat myocardium. Am J Phys 240(4):H472–H480

25. Diffee GM, Chung E (2003) Altered single cell force-velocity and power properties in exercise-trained rat myocardium. J Appl Physiol 94(5):1941–1948

26. Tanno AP, das Neves VJ, Rosa KT et al (2011) Nandrolone and resistance training induce heart remodeling: role of fetal genes and implications for cardiac pathophysiology. Life Sci 89(17–18):631–637

27. Cazorla O, Ait Mou Y, Goret L et al (2006) Effects of high-altitude exercise training on contractile function of rat skinned cardiomyocyte. Cardiovasc Res 71(4):652–660

28. Soci UP, Fernandes T, Hashimoto NY et al (2011) MicroRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. Physiol Genomics 43(11):665–673

29. Diffee GM, Seversen EA, Stein TD et al (2003) Microarray expression analysis of effects of exercise training: increase in atrial MLC-1 in rat ventricles. Am J Physiol Heart Circ Physiol 284(3):H830–H837

30. Diffee GM, Nagle DF (2003) Regional differences in effects of exercise training on contractile and biochemical properties of rat cardiac myocytes. J Appl Physiol 95(1):35–42

31. van der Linden N, Klinkenberg LJ, Leenders M et al (2015) The effect of exercise training on the course of cardiac troponin T and I levels: three independent training studies. Sci Rep 5:18320

32. Laughlin MH, Schaefer ME, Sturek M (1992) Effect of exercise training on intracellular free Ca2+ transients in ventricular myocytes of rats. J Appl Physiol 73(4):1441–1448

33. Zhang XQ, Song J, Carl LL et al (2002) Effects of sprint training on contractility and [ca(2+)[(i) transients in adult rat myocytes. J Appl Physiol 93(4):1310–1317

34. Kemi OJ, Ellingsen O, Ceci M et al (2007) Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca2+ cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. J Mol Cell Cardiol 43(3):354–361

35. Kaurstad G, Alves MN, Kemi OJ et al (2012) Chronic CaMKII inhibition blunts the cardiac contractile response to exercise training. Eur J Appl Physiol 2:579–588

36. Carneiro-Junior MA, Quintao-Junior JF, Drummond LR et al (2013) The benefits of endurance training in cardiomyocyte function in hypertensive rats are reversed within four weeks of detraining. J Mol Cell Cardiol 57:119–128.

37. Wisloff U, Loennechen JP, Currie S et al (2002) Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca2+ sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. Cardiovasc Res 54(1):162–174

38. Bers DM (2002) Cardiac excitation-contraction coupling. Nature 415(6868):198–

205

39. Vangheluwe P, Sipido KR, Raeymaekers L et al (2006) New perspectives on the role of SERCA2's Ca2+ affinity in cardiac function. Biochim Biophys Acta 1763(11):1216–1228

40. Kemi OJ, Ellingsen O, Smith GL et al (2008) Exercise-induced changes in calcium handling in left ventricular cardiomyocytes. Front Biosci 13:356–368

41. Tate CA, Helgason T, Hyek MF et al (1996) SERCA2a and mitochondrial cytochrome oxidase expression are increased in hearts of exercise-trained old rats. Am J Phys 271(1 Pt 2):H68–H72

42. Laughlin MH, Hale CC, Novela L et al (1991) Biochemical characterization of exercise-trained porcine myocardium. J Appl Physiol 71(1):229–235

43. Tibbits GF, Kashihara H, O'Reilly K (1989) Na+−Ca2+ exchange in cardiac sarcolemma: modulation of Ca2+ affinity by exercise. Am J Phys 256(3 Pt 1):C638–C643

44. Shao CH, Wehrens XH, Wyatt TA et al (2009) Exercise training during diabetes attenuates cardiac ryanodine receptor dysregulation. J Appl Physiol 106(4):1280–1292

45. Carneiro-Junior MA, Quintao-Junior JF, Drummond LR et al (2014) Effect of exercise training on Ca2+ release units of left ventricular myocytes of spontaneously hypertensive rats. Braz J Med Biol Res 47(11):960–965

46. Franzini-Armstrong C, Protasi F, Ramesh V (1999) Shape, size, and distribution of ca(2+) release units and couplons in skeletal and cardiac muscles. Biophys J 77(3):1528–1539

47. Cheng H, Lederer WJ (2008) Calcium sparks. Physiol Rev 88(4):1491–1545

48. Calore C, Zorzi A, Corrado D (2015) Clinical meaning of isolated increase of QRS voltages in hypertrophic cardiomyopathy versus athlete's heart. J Electrocardiol 48(3):373–379

49. Sharma S, Merghani A, Mont L (2015) Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. Eur Heart J 36(23):1445–1453

50. Badeer HS (1975) Resting bradycardia of exercise training: a concept based on currently available data. Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab 10:553–560

51. Moore RL (1998) Cellular adaptations of the heart muscle to exercise training. Ann Med 30(Suppl 1):46–53

52. Bahrainy S, Levy WC, Busey JM et al (2016) Exercise training bradycardia is largely explained by reduced intrinsic heart rate. Int J Cardiol 222:213–216

53. D'Souza A, Bucchi A, Johnsen AB et al (2014) Exercise training reduces resting heart rate via downregulation of the funny channel HCN4. Nat Commun 5:3775

54. DiFrancesco D (2010) The role of the funny current in pacemaker activity. Circ Res 106(3):434–446

55. Bois P, Bescond J, Renaudon B et al (1996) Mode of action of bradycardic agent, S 16257, on ionic currents of rabbit sinoatrial node cells. Br J Pharmacol 118(4):1051–1057

56. Zingman LV, Zhu Z, Sierra A et al (2011) Exercise-induced expression of cardiac ATP-sensitive potassium channels promotes action potential shortening and energy conservation. J Mol Cell Cardiol 51(1):72–81

57. Yang KC, Foeger NC, Marionneau C et al (2010) Homeostatic regulation of electrical excitability in physiological cardiac hypertrophy. J Physiol 588(Pt 24):5015–5032

58. Brown DA, Chicco AJ, Jew KN et al (2005) Cardioprotection afforded by chronic exercise is mediated by the sarcolemmal, and not the mitochondrial, isoform of the KATP channel in the rat. J Physiol 569(Pt 3):913–924

59. Jew KN, Olsson MC, Mokelke EA et al (2001) Endurance training alters outward K+ current characteristics in rat cardiocytes. J Appl Physiol 90(4):1327–1333

60. Noma A (1983) ATP-regulated K+ channels in cardiac muscle. Nature 305(5930):147–148

61. Foster MN, Coetzee WA (2016) KATP channels in the cardiovascular system. Physiol Rev 96(1):177–252

62. Zingman LV, Hodgson DM, Bast PH et al (2002) Kir6.2 is required for adaptation to stress. Proc Natl Acad Sci U S A 99(20):13278–13283.

63. Alekseev AE, Reyes S, Yamada S et al (2010) Sarcolemmal ATP-sensitive K(+) channels control energy expenditure determining body weight. Cell Metab 11(1):58–69

64. Marionneau C, Brunet S, Flagg TP et al (2008) Distinct cellular and molecular mechanisms underlie functional remodeling of repolarizing K+ currents with left ventricular hypertrophy. Circ Res 102(11):1406–1415

65. Nabauer M, Beuckelmann DJ, Uberfuhr P et al (1996) Regional differences in current density and rate-dependent properties of the transient outward current in subepicardial and subendocardial myocytes of human left ventricle. Circulation 93(1):168–177

66. Carneiro-Junior MA, Quintao-Junior JF, Drummond LR et al (2014) Effect of exercise training on ca(2)(+) release units of left ventricular myocytes of spontaneously hypertensive rats. Braz J Med Biol Res 47(11):960–965.

فصل ۶

تشکیل کاردیومیوسیت های جدید در اثر ورزش

لیانگ شن، هوی وانگ، یهوا بی، دراگوس کریتویو، ساندا ماریا کرتویو و جونجی زیائو

خلاصه

نارسایی قلبی یک اختلال تهدیدکننده زندگی بوده که با از دست دادن کاردیومیوسیت ها همراه هست. قلب دارای برخی از توانایی‌های بازسازی داخلی بوده هرچند این بازسازی محدود هست، بنابراین بهبود بازسازی قلب و یا تحریک مکانیسم ترمیم داخلی پس از آسیب‌های قلبی از موضوع‌های پرطرفدار هست. مزایای ورزش در بیماری‌های قلبی برای قرن‌هاست که شناخته‌شده هست. ورزش علاوه بر ارتقاء عملکرد قلبی، باعث تشکیل کاردیومیوسیت های جدید می‌گردد. ورزش ممکن است از طریق تکثیر کاردیومیوسیت های از قبل موجود یا عروق کرونر یا تمایز سلول‌های بنیادی قلب / سلول‌های پیش رو (اجدادی) منجر به تجدید سلول‌های قلبی گردد. درک عمیق کاردیومیوسیت های جدید ناشی از ورزش، ما را قادر می‌سازد تا درمان‌های جدیدی را برای بیماری‌های قلبی توسعه دهیم.

کلمات کلیدی: ورزش • کاردیومیوسیت ها • تکثیر • سلول‌های بنیادی • سلول‌های پیش رو

۱ مقدمه

نارسایی قلبی ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی عامل اصلی مرگ‌ومیر در سراسر جهان هست [۱، ۲]. پس از شروع انسداد عروق کرونری، کاردیومیوسیت ها تحت آپوپتوز قرارگرفته و نکروزه می‌شوند [۳]. انفارکتوس قلب می‌تواند در عرض چند ساعت یک میلیارد میوسیت را از بین ببرد [۴]. از دست رفتن کاردیومیوسیت در طول ایسکمی نیز با پاسخ شدید التهابی و فعال‌سازی موضعی فیبروبلاست همراه هست [۵]. همان‌طور که قلب پستانداران بالغ پتانسیل محدودی برای بازسازی دارد، مکانیسم خود ترمیمی در قلب ایسکمیک به‌طور عمده با تشکیل جای زخم (اسکار) غنی از کلاژن همراه هست [۶، ۷] که به‌تدریج به فیبروز قلب منجر شده و درنهایت به تغییر ساختار بطنی و نارسایی قلبی می‌انجامد [۸، ۹]. بااین‌حال، از سوی دیگر، قلب قادر به جبران اثر از دست رفتن کاردیومیوسیت ناشی از ایسکمی قلب و نارسایی قلبی نیست؛ بنابراین، افزایش توانایی بازسازی داخل قلب ممکن است راه‌های جدیدی برای درمان نارسایی قلبی ارائه نماید.

رشد قلب القاء شده در اثر ورزش تأثیرات مثبتی در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی دارد [۱۰-۱۲]. مطالعات متعددی گزارش داده‌اند که ورزش با فعال‌سازی سلول‌های بنیادی قلب (CSCs) و سلول‌های پیش رو یا اجدادی (CPC) ممکن است منجر به تشکیل کاردیومیوسیت های جدیدی گردد. ورزش از طریق پیشبرد تکثیر کاردیومیوسیت های از قبل موجود باعث افزایش قدرت باززایی داخلی می‌گردد. در این فصل، یافته‌های اخیر در مورد تشکیل کاردیومیوسیت های جدید القاء شده در اثر ورزش و مبنای مولکولی تشکیل کاردیومیوسیت های جدید در ورزش به‌طور خلاصه ذکرشده که ممکن است داروهای جدید برای درمان بیماری‌های قلبی را ارائه نماید.

۲ ظرفیت محدود بازسازی قلب

قلب به مدت طولانی به‌عنوان یک اندام غیرقابل‌بازسازی پس از تقسیم میتوز شناخته می‌شد [۱۳، ۱۴]. کاردیومیوسیت ها دارای ظرفیت تکثیری در طول دوره جنینی می‌باشند اما در پستانداران پس از تولد این سلول‌ها از چرخه سلولی خارج می‌شوند [۱۵]. پیش‌بینی‌شده است که تغییرات در کاردیومیوسیت ها در این دوره زمانی، ازجمله تبدیل گلیکولیز به متابولیسم اسید چرب، افزایش اندازه سلول و کاهش ظرفیت تکثیری، در طی نمو صورت می‌گیرد [۱۶-۱۹]. کاردیومیوسیت های افراد بالغ در پستانداران دارای اسکلت سیتوپلاسمی بسیار پیچیده و به‌خوبی توسعه‌یافته‌ای هست که در آن صدها سارکومر مسئول ایجاد انقباض کافی میوسیت می‌باشند [۱۹]. علاوه بر این، کاردیومیوسیت های بالغ پستانداران اغلب چندهسته‌ای و پلی پلوئید بوده که این ویژگی ممکن است از تقسیم میتوزی آن‌ها ممانعت نماید. بر اساس این مفاهیم، قلب افراد بالغ پستاندار سال‌ها بود که به‌عنوان یک اندام فاقد قدرت باززایی در نظر گرفته می‌شد و تنها فرض بر این بود که کاردیومیوسیت ها پس از انفارکتوس قلب تحت هیپرتروفی، پیری و مرگ قرار بگیرند [۲۰]. بااین‌حال، در قلب سالم بالغ میزان آپوپتوز پایین بوده و در طول سالخوردگی افزایش می یابد [۲۱]. با توجه

به این امر، به نظر می‌رسد که بازسازی کاردیومیوسیت برای جبران از دست رفتن کاردیومیوسیت های مرتبط با آپوپتوز، جهت حفظ تعادل حجم و عملکرد قلب، ضروری هست.
تا به امروز، شواهد روزافزون تائید کرده است که قلب پستانداران بالغ دارای درجه خاصی از خود باززایی هست [۲۵-۲۵]. استراتژی‌های مختلفی برای اندازه‌گیری میزان تغییر و تبدیل کاردیومیوسیت ها مورداستفاده قرار می‌گیرد. از استراتژی نشان‌دار کردن کاردیومیوسیت های اولیه القاء شده توسط ۴- OH- تاموکسیفن همراه با استفاده از پروتئین سبز فلورسنت (GFP) در موش‌های تراریخت دوگانه MerCreMer-ZEG استفاده می‌شود. این استراتژی نقشه‌برداری سرنوشت‌ساز ژنتیکی نشان داد که درصد کاردیومیوسیت هایی که ازلحاظ GFP مثبت بودند در طی ۱ سال پیری طبیعی بدون تغییر باقی ماندند، درحالی‌که پس از انفارکتوس قلب یا فشار ناشی از اضافه‌بار میزان آن‌ها به‌طور معنی‌داری کاهش یافت [۲۶]. "رقت" کاردیومیوسیت هایی که ازلحاظ GFP مثبت بودند نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی یا پیش رو ممکن است پس از آسیب کاردیومیوسیت های بالغ را بهبود بخشیده و آنها را مجدداً تولید کنند [۲۶]. بااین‌حال، دانشمندان به این نتیجه رسیدند که انسان ممکن است به دلیل داشتن طول عمر طولانی نسبت به جوندگان، نیازهای مختلفی برای تجدید کاردیومیوسیت ها داشته باشد. بر اساس سطح جوی بالای کربن -۱۴ تولیدشده توسط آزمایش‌های بمب هسته‌ای در طول جنگ سرد، شواهد قانع‌کننده برای تجدید کاردیومیوسیتهای انسانی فراهم گردید [۲۷]. با بررسی الحاق کربن -۱۴ به داخل DNA سلول‌های قلب، محققان نشان دادند که به‌طور سالانه حدود ۱ درصد از کاردیومیوسیت ها در سن ۲۵ سالگی مجدداً تولید می‌شوند و این میزان در سن ۷۵ سالگی به ۰/۴۵ درصد کاهش می‌یابد [۲۷]. به‌طورکلی، نزدیک به ۵۰ درصد از کاردیومیوسیت ها در طول عمر طبیعی انسان مجدداً تولید می‌شوند، اگرچه اینکه کاردیومیوسیتهای جدید تولیدشده از کاردیومیوسیت های اولیه نشات می‌گیرند یا از سلول‌های بنیادی قلب هنوز نامشخص هست [۲۷]. اخیراً برای بررسی کاردیومیوسیت ها از تصویربرداری طیف‌سنجی جرمی چند ایزوتوپی (MIMS) استفاده می‌شود که کاردیومیوسیت های اولیه را به‌عنوان منبع اصلی جایگزینی کاردیومیوسیت در طول پیری طبیعی شناسایی می‌کند [۲۸].

۳ منابع بالقوه سلولی کاردیومیوسیت های جدید در قلب بالغ

مفهوم میزان بسیار پایین تغییر و تبدیل کاردیومیوسیت ها در قلب بالغ پستانداران، تمرکز گسترده‌ای بر یافتن منابع بالقوه سلولی کاردیومیوسیت های جدید ایجاد کرده است. شواهد نشان می‌دهد که کاردیومیوسیت های تازه تشکیل‌شده ممکن است از CSCs / CPC ها یا کاردیومیوسیت های اولیه نشات بگیرند [۲۸، ۲۹[[۳۰].

۳-۱ CSC ها و CPC ها

فعال‌سازی و تمایز سلول‌های بنیادی و سلول‌های پیش رو برای تنظیم هموستازی بافت در اکثر اعضاء بدن

ضروری هست. CSC ها، یک گروهی از سلول‌های تمایز نیافته می‌باشند که دارای توانایی خود باززایی بوده که در ابتدا توسط نشانگر سطح سلولی c-kit تشخیص داده شدند [۳۱]. به‌طورکلی، سلول‌های بنیادی در تورفتگی‌هایی قرارگرفته و یک محیط میکرو را تشکیل می‌دهند تا بتوانند حالت بدون تمایز خود را حفظ نمایند [۳۲-۳۴]. CSC ها پس از فعال شدن، به‌صورت متقارن یا نامتقارن تقسیم می‌شوند تا سلول‌هایی که به CSC های جدید متعهد هستند را تولید و به دودمان سلول قلبی تمایز یابند [۳۵]. همراه با بررسی بیشتر CSC ها، چندین دسته از CSC اضافی و متمایز از قبیل سلول‌های Sca-۱ مثبت، سلول‌های Islet-۱ مثبت، سلول‌های جمعیت سمت-Abcg۲ مثبت و سلول‌های اجداد تولیدکننده سلول های قلبی کروی شناسایی شدند [۳۶-۴۰]. C-kit CSC مثبت منشاء تولید میوسیت های قلب، سلول‌های عضلانی صاف و سلول‌های اندوتلیال هست [۴۱]. با این حال، چند ظرفیتی بودن سلول‌های Sca-۱ مثبت یا Islet-۱ مثبت یک مبحثی هست که بایستی به آن پرداخته شود [۴۲-۴۵]. CPC ها در مقایسه با CSC ها، گروهی از سلول‌های اختصاصی – بافت نابالغ می‌باشند که می‌توانند تکثیرشده و تکامل‌یافته و به یکی از دودمان‌های اصلی سلول قلب (میوسیت ها، سلول‌های عروقی صاف و یا سلول‌های اندوتلیال) تبدیل شوند [۴۶]. بااین‌حال، بین CSC ها و CPC ها تفاوت‌هایی وجود دارد، زیرا آن‌ها ممکن است مراحل تکاملی مختلفی را از یک جمعیت سلولی ارائه دهند و نیز اینکه تاکنون هیچ نشانگر اختصاصی برای CSC ها و CPC ها یافت نشده است [۴۷].

مطالعات متعدد نقش حیاتی و اصلی CSC ها و CPC ها در باززایی میوسیت های قلب در طول عمر طبیعی گزارش کرده‌اند [۴۸، ۴۹]. فعال‌سازی و تمایز CSC و CPC ها به میوسیت ها در فرایند آسیب‌های ایسکمیک و فشار ناشی از اضافه‌بار نیز دیده‌شده است [۵۰، ۵۱]. بااین‌حال، سایر مطالعات نشان داده‌اند که CSC ها و CPC ها نمی‌توانند به‌طور مؤثر فعال‌شده و باعث بهبود آسیب بافت‌های آندوژنیک پس از آسیب قلب گردند [۵۲]. همچنین مزیت‌های CSC ها و CPC ها ممکن است ناشی از اثر پاراکرینی باشد [۴۳]. بنابراین، سهم نسبی سلول‌های بنیادی ساکن در تمایز یافتن و تبدیل‌شدن به کاردیومیوسیت های تازه در طول پیری یا در پاسخ به آسیب ایسکمیک هنوز موردبحث هست. لذا ایجاد استراتژی‌های نوین برای بهبود و افزایش بازسازی و تولید مجدد میوسیت های قلبی حاصل از سلول‌های بنیادی از اهمیت زیادی برخوردار هست.

۳-۲ کاردیومیوسیت های بالغ اولیه

گرچه باززایی قلبی برای مدت طولانی موردمطالعه قرارگرفته است ولی در رابطه با مکانیسم‌های تکثیر کاردیومیوسیت های بالغ، پیشرفت کمی صورت گرفته و اطلاعات کمی در دست هست. کاردیومیوسیتها سنتز DNA و تقسیم میتوز هسته‌ای را انجام داده بدون اینکه تقسیم سیتوپلاسمی (سیتوکینز) در آن‌ها صورت گیرد که این باعث می‌شود بخش قابل‌ملاحظه‌ای از کاردیومیوسیت ها دو هسته‌ای شده و از چرخه سلولی خارج شوند [۵۳، ۵۴]. ثابت‌شده است که فعال شدن سنتز DNA کاردیومیوسیت ها و فعال‌سازی

سلول‌های چرخه سلولی پس از تولد، به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد، اما بااین‌حال پس از تولد، تکثیر کاردیومیوسیت ها وجود داشته و این گفته در انسان‌ها و جوندگان به اثبات رسیده است [۵۵].
محققان از روش‌های مختلف برای تعیین باززایی کاردیومیوسیت ها استفاده کرده‌اند. ۳ H-تیمیدین ترکیبی هست که در سنتز DNA مورداستفاده قرار می‌گیرد به موش‌های MHC-nLAC تزریق‌شده تا از این طریق میوسیت های تازه تولیدشده نشان داده شود که این مطالعه نشان داد که میزان باززایی میوسیت ها بسیار پایین و کمتر از ۱ درصد در سال هست [۲۵، ۵۶]. استفاده از نقشه یابی- سرنوشت ژنتیکی توسط نشان‌دار کردن ایزوتوپ پایدار و تصویربرداری طیف‌سنجی جرمی چند ایزوتوپی (MIMS) نشان داد که منشاء میوسیت های تازه تشکیل‌شده عمدتاً از تقسیم کاردیومیوسیت های از قبل موجود در هموستازی قلب معمولی پستانداران و نیز پس از آسیب قلب هست [۲۸]. میزان باززایی کاردیومیوسیت ها در موش بالغ تقریباً ۱ درصد در سال هست. ازآنجایی‌که کاردیومیوسیت های نشان‌دار شده با N^{15} به‌طور عمده ازلحاظ داشتن پروتئین GFP مثبت بودند، بنابراین مشخص شد که منشاء سلولی کاردیومیوسیت های جدید بجای اینکه به سلول‌های پیش روی قلب مربوط شود بیشتر ناشی از تکثیر میوسیت های از قبل موجود هست [۲۸]. علاوه بر این، سطح پایین تکثیر کاردیومیوسیت ها در شرایط عادی می‌تواند پس از آسیب‌های قلب افزایش یابد [۲۸]. همچنین محققین بر اساس "آنالیز موزائیک همراه با نشانگرهای دوگانه" در مدل موش اثبات کردند که کاردیومیوسیت های تمایزیافته بیان‌کننده زنجیره سنگین α- میوزین (α-MHC) منبع سلولی سنتز کاردیومیوسیت ها (کاردیومیوژنز) پس از تولد هست، هرچند تقسیم کاردیومیوسیت در طول پیری و حتی پس از آسیب عروق کرونر بسیار محدود هست [۵۷]. درواقع، یک درک عمیق از مکانیسم‌های محدودکننده تکثیر کاردیومیوسیت های بالغ ممکن است امید به پیشبرد تشکیل کاردیومیوسیت جدید پس از آسیب‌های قلب را افزایش دهد.

۴ ورزش باعث فعال شدن سلول‌های بنیادی مستقر در قلب می‌گردد

تحت شرایط فیزیولوژیکی پیری قلب، کاردیومیوسیت ها تحت کوتاه شدن تلومراز و آپوپتوز قرار می‌گیرند. در این شرایط CSC ها و CPC ها تا حدی فعال‌شده و تمایزیافته تا جایگزین کاردیومیوسیت های در حال مرگ شده و درنتیجه هموستازی قلب و عملکرد قلبی را حفظ نمایند [۵۸]. پیش برد فعال‌سازی سلول‌های بنیادی داخل قلب نیز به همان اندازه مهم هست که ثابت‌شده است باعث محافظت از قلب در برابر تغییر ساختار و اختلال عملکرد قلب پس از آسیب‌های قلب می‌گردد [۵۰]. شواهد روزافزون نشان می‌دهد که ورزش یک محرک فیزیولوژیک کارآمد برای فعال‌سازی و بسیج انواع مختلف سلول‌های بنیادی نظیر سلول‌های بنیادی قلب، سلول‌های ماهواره‌ای عضله اسکلتی و سلول‌های پیش رو اندوتلیال هست.
سازگاری کاردیومیوسیت ها به ورزش منجر به رشد قلب از طریق هیپرتروفی کاردیومیوسیت ها و هیپرپلازی می‌گردد که قبلاً ذکر شد که هیپرتروفی به افزایش اندازه سلول و هیپرپلازی به افزایش تعداد سلول‌ها مربوط می‌شود [۶۰]. نقش بالقوه CSC های c-kit مثبت اولین مورد در رشد قلب ناشی از ورزش می‌باشند

که مورد شناسایی قرار گرفتند [۶۱]. ثابت‌شده است که تعداد CSC های c-kit مثبت به‌طور قابل‌توجهی پس از تمرینات ورزشی کنترل‌شده شدید در موش صحرایی افزایش می‌یابد [۶۱]. جالب‌توجه است که تقریباً ۸۰ درصد از CSC های c-kit مثبت یا Nkx۲.۵ مثبت و یا Ets-۱ مثبت بودند که این امر نشان می‌دهد این CSC ها قبلاً به‌عنوان دودمان سلول‌های میوسیت یا سلول اندوتلیال بوده‌اند که احتمالاً در تعادل بین میوژنز و آنژیوژنز نقش داشتند [۶۱]. ورزش همچنین سطوح بیان فاکتورهای رشد نظیر فاکتور رشد شبه انسولین (IGF-۱)، فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده- بتا (TGF-β۱)، پروتئین ۱۰ مورفوژنیک استخوان (BMP-۱۰)، نوروگولین-۱ (NRG-۱) و پریوستین (POSTN) را در قلب افزایش می‌دهد که IGF-۱ و NRG-۱ باعث افزایش تکثیر CSC ها شده درحالی‌که BMP-۱۰ و TGF-β۱ باعث تحریک تمایز CSC ها می‌گردد [۶۱]. علاوه بر سلول‌های بنیادی مثبت c-kit، سلول‌های پیش رو مثبت Sca-۱ نیز در بطن چپ و مسیر خروجی در موش‌هایی که به مدت ۳ هفته شنا کرده بودند افزایش می‌یابد که با افزایش بیان IGF-۱ و فاکتور رشد هپاتوسیت (HGF) همراه هست [۶۲].

بر اساس مطالعات فوق می‌توان نتیجه گرفت که فعال‌سازی ناشی از ورزش CSC ها و CPC های واقع در قلب، به‌عنوان یک مکانیسم ترمیم فیزیولوژیکی یا جبران‌کننده در پاسخ حفاظت قلبی به ورزش هست. بااین‌حال، مکانیسم فعال‌سازی سلول‌های بنیادی و سهم نسبی آن‌ها در سنتز کاردیومیوسیت های جدید بعد از آسیب‌های قلبی نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

۵ ورزش باعث القاء تکثیر کاردیومیوسیت های از قبل موجود می‌گردد

افزایش نتایج حاصل از مطالعات نشان می‌دهد که ورزش استقامتی می‌تواند باعث القاء تکثیر کاردیومیوسیت های بالغ شده که این نیز با اثرات محافظتی قلبی همراه خواهد بود. مطالعات ثابت کرده است که شنای استقامتی باعث افزایش ظرفیت محدود تکثیر کاردیومیوسیت ها می‌گردد [۶۳]. ورزش باعث کاهش بیان C / EBPβ و افزایش بیان CITED۴ شده که برای پیشبرد هیپرتروفی و تکثیر کاردیومیوسیت های مادرزادی اولیه در شرایط آزمایشگاهی کافی هست [۶۳] [۶۴]. خاموش کردن ژن C / EBPβ در موش‌ها باعث افزایش هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب و تکثیر کاردیومیوسیت ها و همچنین مقاومت در برابر فشار ناشی از اضافه‌بار می‌گردد [۶۳]. بااین‌حال، بیان اجباری CITED۴ در قلب باعث افزایش هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب بدون افزایش تکثیر کاردیومیوسیت در قلب بالغ می‌گردد [۶۴].

نقش میکرو RNA ها (miRs ،miRNAs) که یک گروه بزرگی از RNA های غیر کدکننده کوچک می‌باشند در رشد قلب ناشی از ورزش، به‌طور گسترده‌ای موردمطالعه قرارگرفته و ثابت‌شده است که برخی از آن‌ها در تکثیر ناشی از ورزش کاردیومیوسیت ها سهیم می‌باشند. بر اساس مطالعات ریزآرایه ها و qRT-PCR، مشخص‌شده که پس از شنا و ورزش ارادی دویدن روی چرخ دوار میزان بیان miR-۲۲۲ در قلب افزایش می‌یابد [۶۵]. مهم‌تر از همه اینکه، miR-۲۲۲ هم باعث افزایش هیپرتروفی و هم تکثیر کاردیومیوسیت های نوزادی موش صحرایی در شرایط آزمایشگاهی شده و برای هیپرتروفی ناشی از ورزش

کاردیومیوسیت ها و تکثیر آن‌ها در موش‌های بالغ در شرایط زنده ضروری هست [۶۵]. علاوه بر این، miR-۱۷-۳p که یک عضوی از کلاستر miR-۱۷-۹۲ هست به‌عنوان یک تنظیم‌کننده حیاتی در رشد قلب القاء شده توسط ورزش شناخته‌شده است. miR-۱۷-۳p به افزایش هیپرتروفی و تکثیر کاردیومیوسیت کمک می‌کند [۶۶]. جالب است که بیان بیش‌ازحد miR-۲۲۲ و miR-۱۷-۳p می‌تواند قلب را در برابر تغییر ساختار و نارسایی قلبی پس از آسیب‌های ایسکمی-رپرفیوژن (برقراری مجدد جریان خون) محافظت نماید [۶۵، ۶۶].

۶ نقش بالقوه بازازیی ناشی از ورزش کاردیومیوسیت در درمان بیماری‌های قلبی

رشد قلب القاء شده توسط ورزش، یک پاسخ سازگاری فیزیولوژیکی همراه با باززایی و هیپرتروفی میوسیت و همچنین آنژیوژنز هست [۶۷-۶۹]. مطالعات بالینی اثرات محافظتی ورزش از قلب را به اثبات رسانده‌اند که در حال حاضر در درمان بسیاری از بیماری‌های قلبی به یک روش درمانی مؤثر غیرتهاجمی تبدیل‌شده است (۷۰-۷۲). ورزش نه‌تنها عوامل خطر قلبی را کاهش می‌دهد [۷۳-۷۵] بلکه به‌طور قابل‌توجهی باعث کاهش حوادث قلبی و عروقی نیز می‌گردد [۷۶، ۷۷]. یک مطالعه که در آن بیش از ۱۰۰۰ بیمار بکار گرفته شدند، نشان داد افرادی که در ورزش شرکت می‌کنند کمتر مرگ‌ومیر قلبی را نسبت به بقیه تجربه خواهند کرد [۷۸]. کارشناسان توصیه می‌کنند که فعالیت بدنی منظم بیماران مبتلابه نارسایی قلبی باعث بهبود ظرفیت عملکردی آن‌ها شده، بستری شدن آن‌ها در بیمارستان را کاهش داده و درنهایت باعث کاهش مرگ‌ومیر ناشی از تمام عوامل خواهد شد [۷۹]. گرچه مزایای قلبی عروقی ورزش به‌خوبی شناخته‌شده است [۸۰] ولی سهم نسبی باززایی کاردیومیوسیت ها که در اثر ورزش القاء می‌شود تا حد زیادی مشخص نیست.

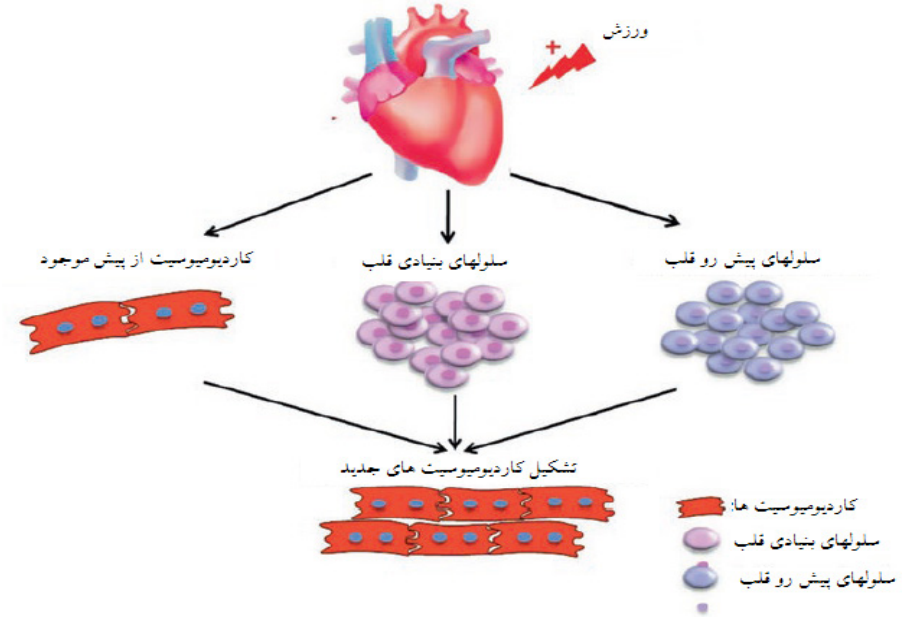
پس از انفارکتوس قلب یا فشار ناشی از بارگیری بیش‌ازحد، تعداد زیادی از کاردیومیوسیت ها تحت آپوپتوز قرارگرفته و نکروزه می‌شوند که این نیز منجر به تغییر ساختار قلب و نارسایی قلبی می‌گردد. کاهش بیان C EBPβ / ناشی از ورزش و به دنبال آن افزایش بیان CITED۴ موجب تحریک تکثیر کاردیومیوسیت های موش نوزاد در شرایط آزمایشگاهی می‌گردد [۶۳]. جالب‌توجه است که خاموش کردن ژن بیان‌کننده / C EBPβ موجب هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب و همچنین محافظت قلب در برابر تغییر ساختار پاتولوژیکی قلب بعد از فشار بارگیری بیش‌ازحد در شرایط زنده می‌گردد [۶۳]. علاوه بر این، بیان اجباری miR-۲۲۲ یا miR-۱۷-۳p، اگرچه برای رشد مجدد قلب ناشی از ورزش، کافی نیست ولی باعث پیشبرد تکثیر سلولی کاردیومیوسیت های موش نوزاد در شرایط آزمایشگاهی شده و مانع از تغییر ساختار و اختلال عملکرد قلب پس از آسیب ایسکمی قلب در شرایط زنده می‌گردد [۶۶، ۶۵]. این مطالعات نشان می‌دهد که رشد فیزیولوژیکی قلب ناشی از ورزش و عوامل مشارکت‌کننده در این رشد ممکن است اهداف جدیدی را برای درمان بیماری‌های قلبی فراهم نمایند. بااین‌حال، هنوز شواهد مستقیمی مبنی بر سهم باززایی کاردیومیوسیت ناشی از ورزش جهت باززایی و ترمیم قلب هنوز در دست نیست.

اخیراً جهت بررسی نقش تکثیر کاردیومیوسیت ها در رشد قلبی ناشی از ورزش و حفاظت مرتبط با ورزش

در برابر آسیب‌های ایسکمی-رپرفیوژن از تزریق داخل صفاقی ۵- فلورواوراسیل (۵-FU) در موش‌هایی که تحت تمرینات ورزش شنا بوده و دارای آسیب ایسکمی-رپرفیوژن بوده استفاده‌شده است [۸۱]. ۵-FU برای تضعیف تکثیر سلول بکار برده می‌شود. جالب‌توجه است که هرچند ۵-FU به‌طور قابل‌توجهی باعث کاهش تکثیر ناشی از ورزش کاردیومیوسیت ها می‌گردد ولی هیپرتروفی کاردیومیوسیت همچنان ادامه می‌یابد که این نشان می‌دهد تکثیر سلول‌های قلبی برای هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلب ناشی از ورزش ضروری نیست. بااین‌حال، اثر محافظتی ورزش در برابر آسیب‌های ایسکمی-رپرفیوژن با بکار بردن ۵-FU کاملاً لغو می‌شود که این نشان می‌دهد تکثیر سلول قلبی از مزیت‌های ورزش برای قلب هست [۸۱]. قابل‌توجه است که ۵-FU برای مهار تکثیر کاردیومیوسیت قلب اختصاصی نیست، بنابراین از دست دادن مزیت ورزش در باززایی قلب ممکن است به سایر انواع سلول‌ها نظیر سلول‌های بنیادی و پیش رو واقع در قلب، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های پیش رو اندوتلیال گردش خون مربوط شود. لذا بدین منظور و به‌ویژه جهت بررسی نقش تکثیر کاردیومیوسیت ها در رشد قلبی ناشی از ورزش و اثرات محافظتی آن بر قلب، جلوگیری و مهار تکثیر سلول‌های کاردیومیوسیت ها بسیار ضروری هست.

۷ چالش‌های پیش رو در مطالعه باززایی ناشی از ورزش کاردیومیوسیت ها

سال‌های زیادی عقیده بر این بود که کاردیومیوسیت ها سلول‌های کاملاً تمایزیافته‌ای بوده و قلب بالغ پستانداران، یک اندام فاقد قابلیت باززایی هست. توانایی باززایی کاردیومیوسیت ها در قلب بالغ تا سال‌های اخیر موردبررسی قرار نگرفته بود. با توسعه روش‌شناسی، مفهوم توانایی باززایی کاردیومیوسیت ها برای عموم قابل‌قبول شده است. دو منبع اصلی سلولی برای کاردیومیوسیت های تازه تشکیل‌شده شامل CSC / CPC ها و کاردیومیوسیت های از پیش موجود می‌باشند [۸۲]. بااین‌حال، میزان خود –باززایی محدود بوده و قادر به جایگزین کردن کاردیومیوسیت های عظیم ازدست‌رفته پس از آسیب‌های قلبی با کاردیومیوسیت های جدید نیست [۸۳]. استراتژی‌های مبتنی بر CSC و CPC ها در درمان ایسکمی قلب و دیگر بیماری‌های قلبی موردبررسی قرارگرفته است. بااین‌حال، بقای کم و اتصال ضعیف این سلول‌های بنیادی پس از تزریق به بدن، می‌تواند تأثیر زیادی در مؤثر بودن درمان توسط سلول‌های بنیادی داشته باشد. بنابراین، تحریک تکثیر کاردیومیوسیت های درون‌زاد ممکن است یک استراتژی جایگزینی محسوب شود.



شکل ۶،۱ ورزش از طریق فعال‌سازی سلول‌های بنیادی / سلول‌های پیش رو واقع در قلب و یا افزایش تکثیر کاردیومیوسیت های از پیش موجود باعث تشکیل کاردیومیوسیت های جدید می‌گردد

ورزش دارای اثرات مفید سیستمیک متعددی، ازجمله تأثیر بر قلب هست. اخیراً ثابت‌شده است که ورزش از طریق فعال‌سازی سلول‌های بنیادی / سلول‌های پیش رو واقع در قلب و یا افزایش تکثیر کاردیومیوسیت های از پیش موجود باعث پیشبرد خود-باززایی قلب می‌گردد (شکل ۶،۱). اگرچه سهم نسبی باززایی کاردیومیوسیت ها ناشی از ورزش درترمیم قلب پس از آسیب‌های ایسکمی قلب بسیار واضح نیست ولی برخی شواهد نشان می‌دهد که تکثیر سلول قلبی برای میانجیگری تأثیر مفید ورزش در برابر آسیب‌های ایسکمی-رپرفیوژن قلب ضروری هست [۸۱].

درنهایت اینکه، استفاده از ورزش به‌عنوان یک استراتژی درمانی برای تحریک باززایی درون‌زاد قلب ممکن است تحت تأثیر عوامل متعددی ازجمله جمعیت بیمار، شدت، نوع و طول مدت تمرینات ورزشی قرار گیرد [۸۴]. در چنین شرایطی، متخصصان بایستی جمعیت بیماری را که بیشتر از فیزیوتراپی بهره می‌برند، تعریف کرده، همچنین یک برنامه تمرینی فردی را تعریف و یک روش ارزیابی مؤثری را ایجاد نمایند. این شبکه پایه‌ای برای ورزش به‌عنوان یک ابزار مفید جهت پیشبرد تکثیر و ترمیم کاردیومیوسیت ها در بیماران ارائه خواهد نمود.

References

1. Madonna R, Van Laake LW, Davidson SM et al (2016) Position paper of the European Society of Cardiology Working Group Cellular Biology of the heart: cell-based therapies for myocardial repair and regeneration in ischemic heart disease and heart failure. Eur Heart J 37(23):1789–1798

2. Maracy MR, Isfahani MT, Kelishadi R et al (2015) Burden of ischemic heart diseases in Iran, 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010. J Res Med Sci 20(11):1077–1083

3. Kikuchi K, Poss KD (2012) Cardiac regenerative capacity and mechanisms. Annu Rev Cell Dev Biol 28:719–741

4. Murry CE, Reinecke H, Pabon LM (2006) Regeneration gaps: observations on stem cells and cardiac repair. J Am Coll Cardiol 47(9):1777–1785

5. Palojoki E, Saraste A, Eriksson A et al (2001) Cardiomyocyte apoptosis and ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 280(6):H2726 H2731

6. van den Borne SW, Diez J, Blankesteijn WM et al (2010) Myocardial remodeling after infarction: the role of myofibroblasts. Nat Rev Cardiol 7(1):30–37

7. Barandon L, Couffinhal T, Dufourcq P et al (2004) Study of postmyocardial infarction scar-formation mechanisms: advantage of an experimental myocardial infarction model in mice. Can J Cardiol 20(14):1467–1475

8. Mill JG, Stefanon I, dos Santos L et al (2011) Remodeling in the ischemic heart: the stepwise progression for heart failure. Braz J Med Biol Res 44(9):890–898

9. Lin Z, Pu WT (2014) Strategies for cardiac regeneration and repair. Sci Transl Med 6(239):239rv231

10. Powers SK, Lennon SL, Quindry J et al (2002) Exercise and cardioprotection. Curr Opin Cardiol 17(5):495–502

11. Golbidi S, Laher I (2011) Molecular mechanisms in exercise-induced cardioprotection. Cardiol Res Pract 2011:972807

12. Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN et al (2014) Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. Physiology (Bethesda) 29(1):27–38

13. Erokhina IL, Rumyantsev PP (1986) Ultrastructure of DNA-synthesizing and mitotically dividing myocytes in sinoatrial node of mouse embryonal heart. J Mol Cell Cardiol 18(12):1219–1231

14. Zak R (1974) Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells. Circ Res 35(2 Suppl II):17–26

15. Laflamme MA, Murry CE (2011) Heart regeneration. Nature 473(7347): 326–335

16. Leu M, Ehler E, Perriard JC (2001) Characterisation of postnatal growth of the murine heart. Anat Embryol (Berl) 204(3):217–224

17. Hirschy A, Schatzmann F, Ehler E et al (2006) Establishment of cardiac cytoarchitecture in the developing mouse heart. Dev Biol 289(2):430–441

18. Lopaschuk GD, Collins-Nakai RL, Itoi T (1992) Developmental changes in energy substrate use by the heart. Cardiovasc Res 26(12):1172–1180.

19. Bloomekatz J, Galvez-Santisteban M, Chi NC (2016) Myocardial plasticity: cardiac development, regeneration and disease. Curr Opin Genet Dev 40:120–130

20. Ahuja P, Sdek P, MacLellan WR (2007) Cardiac myocyte cell cycle control in development, disease, and regeneration. Physiol Rev 87(2):521–544

21. Olivetti G, Abbi R, Quaini F et al (1997) Apoptosis in the failing human heart. N Engl J Med 336(16):1131–1141

22. Kajstura J, Leri A, Finato N et al (1998) Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. Proc Natl Acad Sci U S A 95(15):8801–8805

23. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J et al (2001) Evidence that human cardiac

myocytes divide after myocardial infarction. N Engl J Med 344(23):1750–1757

24. Kajstura J, Urbanek K, Perl S et al (2010) Cardiomyogenesis in the adult human heart. Circ Res 107(2):305–315

25. Soonpaa MH, Field LJ (1997) Assessment of cardiomyocyte DNA synthesis in normal and injured adult mouse hearts. Am J Phys 272(1 Pt 2):H220–H226

26. Hsieh PC, Segers VF, Davis ME et al (2007) Evidence from a genetic fate-mapping study that stem cells refresh adult mammalian cardiomyocytes after injury. Nat Med 13(8):970–974

27. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S et al (2009) Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science 324(5923):98–102

28. Senyo SE, Steinhauser ML, Pizzimenti CL et al (2013) Mammalian heart renewal by pre-existing cardiomyocytes. Nature 493(7432):433–436

29. Bersell K, Arab S, Haring B et al (2009) Neuregulin1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury. Cell 138(2):257–270

30. Soonpaa MH, Rubart M, Field LJ (2013) Challenges measuring cardiomyocyte renewal. Biochim Biophys Acta 1833(4):799–803

31. Bearzi C, Rota M, Hosoda T et al (2007) Human cardiac stem cells. Proc Natl Acad Sci U S A 104(35):14068–14073

32. Urbanek K, Cesselli D, Rota M et al (2006) Stem cell niches in the adult mouse heart. Proc Natl Acad Sci U S A 103(24):9226–9231

33. Fuchs E, Horsley V (2011) Ferreting out stem cells from their niches. Nat Cell Biol 13(5):513–518

34. Lo Celso C, Scadden DT (2011) The haematopoietic stem cell niche at a glance. J Cell Sci 124(Pt 21):3529–3535

35. Anversa P, Kajstura J, Rota M et al (2013) Regenerating new heart with stem cells.

J Clin Invest 123(1):62–70

36. Oh H, Bradfute SB, Gallardo TD et al (2003) Cardiac progenitor cells from adult myocardium: homing, differentiation, and fusion after infarction. Proc Natl Acad Sci U S A 100(21):12313–12318

37. Smith RR, Barile L, Cho HC et al (2007) Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. Circulation 115(7):896–908

38. Matsuura K, Honda A, Nagai T et al (2009) Transplantation of cardiac progenitor cells ameliorates cardiac dysfunction after myocardial infarction in mice. J Clin Invest 119(8):2204–2217

39. Bu L, Jiang X, Martin-Puig S et al (2009) Human ISL1 heart progenitors generate diverse multipotent cardiovascular cell lineages. Nature 460 (7251) : 113–117

40. Santini MP, Forte E, Harvey RP et al (2016) Developmental origin and lineage plasticity of endogenous cardiac stem cells. Development 143(8):1242–1258

41. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D et al (2003) Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. Cell 114(6):763–776

42. Kocher AA, Schlechta B, Gasparovicova A et al (2007) Stem cells and cardiac regeneration. Transpl Int 20(9):731–746

43. Mathur A, Martin JF (2004) Stem cells and repair of the heart. Lancet 364(9429):183–192

44. Olson LE, Soriano P (2009) Increased PDGFRalpha activation disrupts connective tissue development and drives systemic fibrosis. Dev Cell 16(2):303–313.

45. Cai CL, Liang X, Shi Y et al (2003) Isl1 identifies a cardiac progenitor population that proliferates prior to differentiation and contributes a majority of cells to the heart. Dev Cell 5(6):877–889

46. Torella D, Ellison GM, Nadal-Ginard B et al (2005) Cardiac stem and progenitor cell biology for regenerative medicine. Trends Cardiovasc Med 15(6):229–236

47. Ellison GM, Galuppo V, Vicinanza C et al (2010) Cardiac stem and progenitor cell identification: different markers for the same cell? Front Biosci (Schol Ed) 2:641–652

48. Kajstura J, Gurusamy N, Ogorek B et al (2010) Myocyte turnover in the aging human heart. Circ Res 107(11):1374–1386

49. Gonzalez A, Rota M, Nurzynska D et al (2008) Activation of cardiac progenitor cells reverses the failing heart senescent phenotype and prolongs lifespan. Circ Res 102(5):597–606

50. Urbanek K, Torella D, Sheikh F et al (2005) Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. Proc Natl Acad Sci U S A 102(24):8692–8697

51. Urbanek K, Quaini F, Tasca G et al (2003) Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. Proc Natl Acad Sci U S A 100(18):10440–10445

52. Steinhauser ML, Lee RT (2011) Regeneration of the heart. EMBO Mol Med 3(12):701–712

53. Li F, Wang X, Bunger PC et al (1997) Formation of binucleated cardiac myocytes in rat heart: I. Role of actin-myosin contractile ring. J Mol Cell Cardiol 29(6):1541–1551

54. Li F, Wang X, Gerdes AM (1997) Formation of binucleated cardiac myocytes in rat heart: II. Cytoskeletal organisation. J Mol Cell Cardiol 29(6):1553–1565

55. Mollova M, Bersell K, Walsh S et al (2013) Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. Proc Natl Acad Sci U S A 110(4):1446–1451

56. Malliaras K, Terrovitis J (2013) Cardiomyocyte proliferation vs progenitor cells in myocardial regeneration: the debate continues. Glob Cardiol Sci Pract 2013(3):303–

315

57. Ali SR, Hippenmeyer S, Saadat LV et al (2014) Existing cardiomyocytes generate cardiomyocytes at a low rate after birth in mice. Proc Natl Acad Sci U S A 111(24):8850–8855

58. Chimenti C, Kajstura J, Torella D et al (2003) Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. Circ Res 93(7):604–613

59. Wahl P, Brixius K, Bloch W (2008) Exercise-induced stem cell activation and its implication for cardiovascular and skeletal muscle regeneration. Minim Invasive Ther Allied Technol 17(2):91–99

60. Bei Y, Zhou Q, Sun Q et al (2015) Exercise as a platform for pharmacotherapy development in cardiac diseases. Curr Pharm Des 21(30): 4409–4416

61. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A et al (2014) The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. Eur Heart J 35(39):2722–2731

62. Xiao J, Xu T, Li J et al (2014) Exercise-induced physiological hypertrophy initiates activation of cardiac progenitor cells. Int J Clin Exp Pathol 7(2):663–669

63. Bostrom P, Mann N, Wu J et al (2010) C/EBPbeta controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. Cell 143(7):1072–1083

64. Bezzerides VJ, Platt C, Lerchenmuller C et al (2016) CITED4 induces physiologic hypertrophy and promotes functional recovery after ischemic injury. JCI Insight 1(9)

65. Liu X, Xiao J, Zhu H et al (2015) miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. Cell Metab 21(4):584–595

66. Shi J, Bei Y, Kong X et al (2017) miR-17-3p contributes to exercise-induced cardiac growth and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. Theranostics

7(3):664–676

67. Weeks KL, McMullen JR (2011) The athlete's heart vs. the failing heart: can signaling explain the two distinct outcomes? Physiology (Bethesda) 26(2):97–105

68. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C et al (2012) Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. Heart 98(1):5–10

69. Kwak HB (2013) Aging, exercise, and extracellular matrix in the heart. J Exerc Rehabil 9(3):338–347.

70. Schuler G, Adams V, Goto Y (2013) Role of exercise in the prevention of cardiovascular disease: results, mechanisms, and new perspectives. Eur Heart J 34(24):1790–1799

71. Sheikh N, Sharma S (2014) Impact of ethnicity on cardiac adaptation to exercise. Nat Rev Cardiol 11(4):198–217

72. Metkus TS Jr, Baughman KL, Thompson PD (2010) Exercise prescription and primary prevention of cardiovascular disease. Circulation 121(23):2601–2604

73. Hu G, Barengo NC, Tuomilehto J et al (2004) Relationship of physical activity and body mass index to the risk of hypertension: a prospective study in Finland. Hypertension 43(1):25–30

74. Kriska AM, Saremi A, Hanson RL et al (2003) Physical activity, obesity, and the incidence of type 2 diabetes in a high-risk population. Am J Epidemiol 158(7):669–675

75. Rennie KL, McCarthy N, Yazdgerdi S et al (2003) Association of the metabolic syndrome with both vigorous and moderate physical activity. Int J Epidemiol 32(4):600–606

76. Benton JG, Rusk HA (1954) The relation of physical activity and occupation to coronary artery heart disease. Ann Intern Med 41(5):910–917

77. Pina IL, Apstein CS, Balady GJ et al (2003) Exercise and heart failure: a statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. Circulation 107(8):1210–1225

78. Lee DC, Artero EG, Sui X et al (2010) Mortality trends in the general population: the importance of cardiorespiratory fitness. J Psychopharmacol 24(4 Suppl):27–35

79. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL et al (2009) Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA 301(14):1439–1450

80. Crimi E, Ignarro LJ, Cacciatore F et al (2009) Mechanisms by which exercise training benefits patients with heart failure. Nat Rev Cardiol 6(4):292–300

81. Bei Y, Fu S, Chen X, et al (2017) Cardiac cell proliferation is not necessary for exercise-induced cardiac growth but required for its protection against ischaemia/reperfusion injury. J Cell Mol Med

82. Senyo SE, Lee RT, Kuhn B (2014) Cardiac regeneration based on mechanisms of cardiomyocyte proliferation and differentiation. Stem Cell Res 13(3 Pt B):532–541

83. Rosenzweig A (2012) Medicine. Cardiac regeneration. Science 338 (6114) : 1549–1550

84. Sharma S, Merghani A, Mont L (2015) Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. Eur Heart J 36(23):1445–1453.

فصل ۷

تمرینات جسمانی می‌تواند باعث ایجاد نئوآنژیوژنز و بازسازی ریز عروق در داخل قلب گردد- نجات ما؟

میشل میکو و ایوان وارگا

خلاصه

بار اقتصادی و اجتماعی بیماری‌های قلبی عروقی همچنان بسیار زیاد بوده و حتی در حال افزایش هست. در مجلات علمی شواهد کافی وجود ندارد که بتواند روند فرایند نئوآنژیوژنز را پس از ورزش منظم استقامتی در قلب نسبتاً "سالم" توصیف نماید. بااین‌وجود، در این بررسی، ما شواهد اولیه‌ای را مبنی بر این موضوع نشان خواهیم داد که ورزش می‌تواند یکی از ابزارهای پیشگیرانه واقعاً ارزان و مؤثر در بیماری‌های قلبی باشد. ما برخی از مسیرهای سیگنال دهی سلولی مربوط به نحوه تأثیر ورزش بر نئوآنژیوژنز و درنتیجه تأثیر بر بهبود عملکرد قلب را توضیح خواهیم داد. در این فرایند نیروهای مکانیکی (عمدتاً افزایش سرعت جریان خون و استرس برشی) و به دنبال آن افزایش عوامل بیولوژیکی آنژیوژنیکی (عمدتاً VEGFA) نقش کلیدی را دارا می‌باشند.

کلمات کلیدی: ورزش • نئوآنژیوژنز • بازسازی ریز عروقی • قلب

۱ مقدمه

در سال‌های اخیر ما شاهد بهبود زیادی در درمان بیماری‌های قلبی-عروقی هستیم. بااین‌وجود، بار اقتصادی و اجتماعی ناشی از این بیماری‌ها همچنان به وجود داشته و هنوز هم رو به افزایش هست [۱]. به همین دلیل امید به جلوگیری از چنین بیماری‌هایی هدایت می‌شود؛ اما درمان‌های پیشگیرانه مؤثر و ارزان قلب و عروق همچنان محدود هست. تمرکز بر نئوآنژیوژنز در داخل سیستم ریز عروق کرونر به‌عنوان یکی از مناطقی هست که می‌تواند به‌راحتی تحت تأثیر فعالیت‌های ساده مانند ورزش با شدت متوسط قرارگرفته و می‌تواند به‌عنوان یکی از این ابزار پیشگیری محسوب گردد. به‌خوبی مشخص‌شده که شیوه زندگی سالم و یک رژیم ورزشی منظم می‌تواند مانع بسیاری از بیماری‌های قلبی و عروقی گردد [۲-۴]. مکانیسم‌های حفظ این فنوتیپ محافظ قلب کمتر شناخته‌شده و در اینجا ما قصد داریم که برخی از فرایندهای فیزیولوژیکی مربوط به آن را توضیح دهیم.

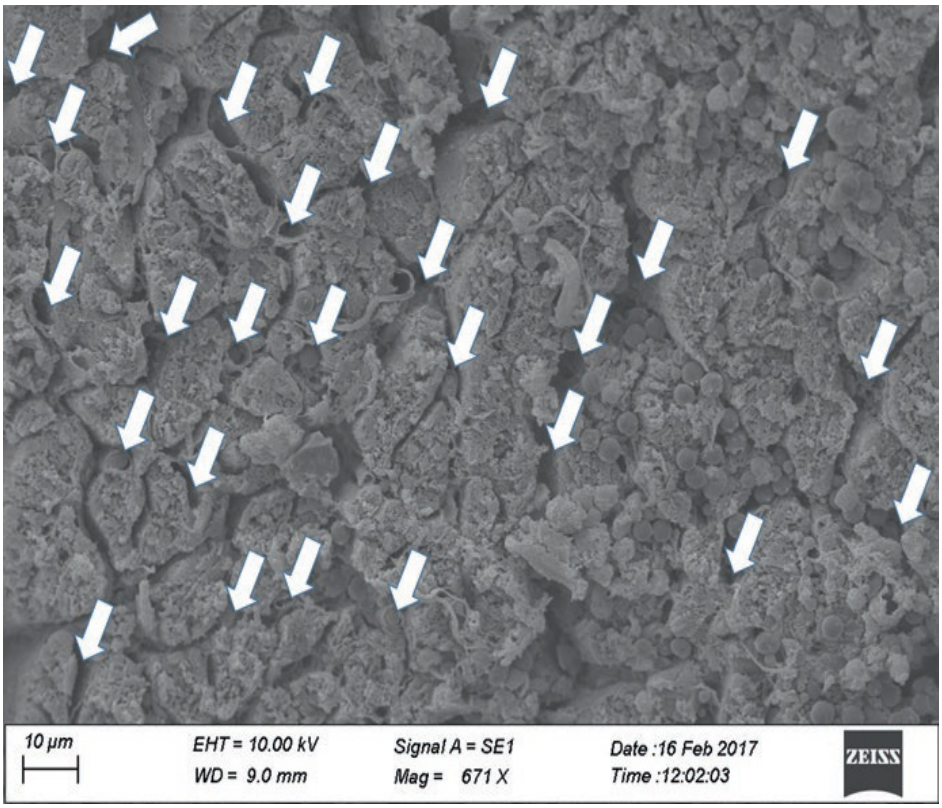
۲ نئوآنژیوژنز در قلب سالم

اولا لازم است متذکر شویم که اطلاعات در مورد نئوآنژیوژنز درزمینه فیزیولوژیکی قلب سالم محدود هست. اکثر مقالات هیچ سروکاری با اندوتلیوم قلب (بنابراین ما فقط به دنبال محاسبه نتایج حاصل از قلب هستم) یا مطالعه نئوآنژیوژنز در ناحیه انفارکتوس داخل دیواره قلب ندارند [۵]. تبدیل نتایج حاصل از عضله اسکلتی و فرضیه نتایج مشابه برای قلب جای شک و تردید داشته و برای تائید آن‌ها نیاز به مطالعات بیشتری هست. سایر مطالعات به‌عنوان‌مثال منابع[۶، ۷] چندین مسیری را که دارای تأثیر مثبت مستقیم بر نئوآنژیوژنز می‌باشند ازلحاظ عملکردی به اثبات رسانده‌اند ولی این مسیرها هیچ ارتباطی با ورزش ندارند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که رگ زایی در ریز عروق کرونر توسط مشارکت و حرکت سلول‌های بنیادی / پیش رو درون‌زاد ایجادشده و بر عملکرد سلول‌های اندوتلیال و توزیع ریز عروق تأثیر پاراکرینی می‌گذارد. ورزش می‌تواند بیان و ترشح سلول‌های بنیادی درون‌زاد و فاکتورهای آنژیوژنیک را بسیج و فعال نموده و بر رگ زایی قلب در اپی ژنتیک‌ها تأثیر بگذارد [۸].

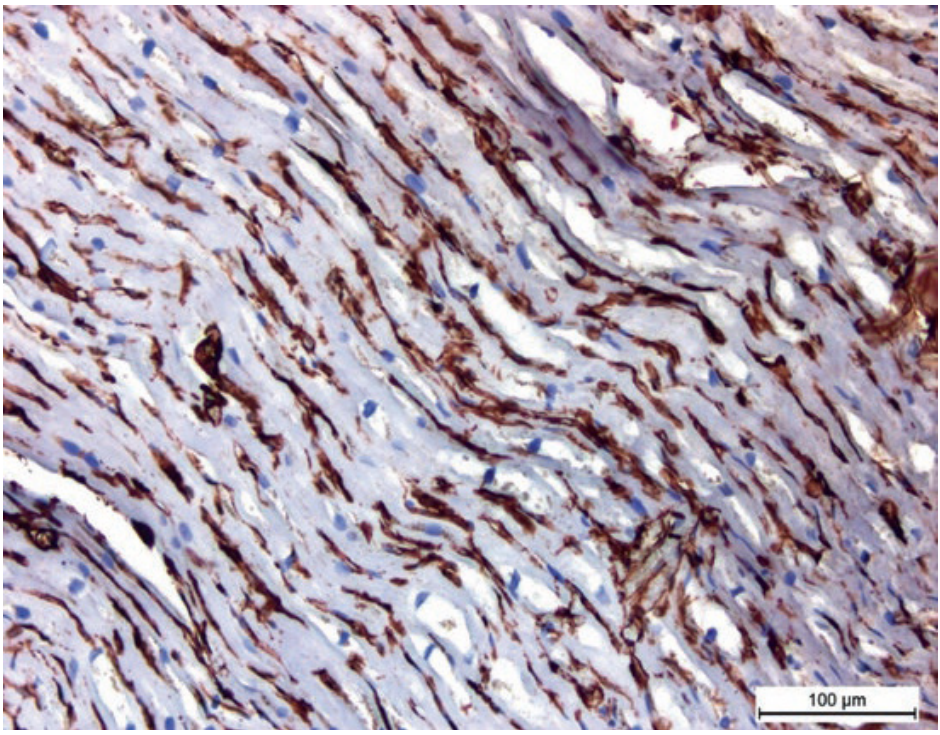
در این فصل تمرکز ما بر ورزش هوازی، استقامتی (پیاده‌روی، دویدن، شنا، اسکی یا دوچرخه‌سواری) ۳ تا ۴ بار در هفته یا فعالیت بدنی مشابه در مدل حیوانی [۹]) و نقش آن در نئوآنژیوژنز کرونر هست. پیشنهاد بر این است که ورزش مقاومتی سنگین در مقایسه با ورزش استقامتی منجر به افزایش تراکم مویرگی در عضله اسکلتی نمی‌گردد [۱۰، ۱۱]. پاسخ قلب به نوع ورزش اعمال‌شده بستگی ندارد، بلکه بر مدت‌زمان و شدت ورزش انجام‌شده وابسته هست [۱۲]. علائم عملکردی و حتی مورفولوژیکی سازگاری در عروق کرونر می‌تواند پس از ورزش منظم برای مدت‌زمان طولانی‌تر موردبررسی قرار گیرد. بدون ورزش سایر علائم مورفولوژیکی سازگاری دیواره قلب به‌عنوان هیپرتروفی فیزیولوژیکی کاردیومیوسیتها [۱۳] می‌تواند معکوس شود. هیپرتروفی (و حتی هیپرپلازی [۱۴، ۱۵]) همراه با نئوآنژیوژنز دارای اثر محافظتی بر بیماری‌های قلبی

عروقی می‌باشند [۱۶].

در نئوآنژیوژنز چندین جمعیت سلولی نقش مهمی دارند که ازجمله این سلول‌ها می‌توان به سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های بنیادی اندوتلیال، پری سیتها، سلول‌های درون شامه قلب [۱۷]، تلوسیت ها [۱۵، ۱۸]، بخشی از فیبروبلاست ها، سلول‌های عضله صاف عروق [۱۹] و کاردیومیوسیت ها [۲۰] اشاره نمود. ارتباط ساختاری دقیق (هیپرتروفید) بین کاردیومیوسیت و مویرگ‌های تازه تشکیل‌شده پس از ورزش برای حفظ عملکرد مناسب قلب حیاتی هست. هر کاردیومیوسیت دارای مویرگ خاص خود هست که توسط میکرو گراف‌های به‌دست‌آمده از میکروسکوپ الکترونی و نیز پس از نشان‌دار کردن سلول‌های اندوتلیال اطراف آن با استفاده از آنتی‌بادی مشاهده می‌شود (شکل ۷,۱ و ۷,۲).



شکل ۷,۱ تصویر الکترونی یک قلب انسانی توسط روبش میکروسکوپ الکترونی. بستر غنی از مویرگ (فلش‌ها) بین کاردیومیوسیت ها (بزرگنمایی X ۶۷۱).



شکل ۷,۲ بستر غنی از مویرگ قلب انسانی. نشان‌دار کردن سلول‌های اندوتلیال به‌صورت ایمونوهیستوشیمیایی (رنگ قهوه‌ای) بین کاردیومیوسیت ها - هر کاردیومیوسیت دارای مویرگ‌های مختص "خود" هست (آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد ویمنتین، (بزرگنمایی X۲۰۰).

۳ آرتریوژنز

آرتریوژنز (بزرگ شدن قطر عروق موجود) معمولاً بعد از ورزش صورت می‌گیرد. افزایش فشارخون همراه با استرس برشی که به‌عنوان محرک مکانیکی برای سلول‌های اندوتلیال عمل می‌کند نقش مهمی دارند [۲۱، ۲۲]. این محرک‌ها باعث القاء تولید سیتوکین هایی نظیر پروتئین جذب شیمیایی منوسیت- ۱ -MCP) (۱، FGF۲، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) یا TNF-α می‌گردند که تمامی آن‌ها تأثیر مثبتی بر آرتریوژنز دارند [۲۳، ۲۴]. پس از اتمام، روند رگ زایی صورت می‌گیرد که عمدتاً زمانی رخ می‌دهد که خود آرتریوژنز قادر به پوشش دادن نیازهای بافت‌ها نیست. وقتی‌که صحبت از بهبود مؤثر ویژگی‌های تبادلی بین خون و بافت می‌شود، درواقع این رگ زایی است که نسبت به آرتریوژنز برتری و اولویت خواهد داشت.

۴ رگ زایی

موارد فیزیولوژیکی معدودی وجود دارند که منجر به رگ زایی به‌ویژه در چرخه تخمدانی یا نمو جفتی می گردند؛ و ورزش یکی از این موارد فیزیولوژیکی هست [۲۵]. اساساً، دو مسیر اصلی برای ایجاد یک توده

جدیدی از عروق عملکردی وجود دارد که عبارت‌اند از: رگ زایی جوانه‌زنی و رگ زایی غیر جوانه‌زنی (درهم رفتن) (پرولاپس یا درهم‌رفتگی)؛ و درعین‌حال، این تنها فرآیند مؤثری هست که به‌طور مداوم به ایجاد بهبود خواص تبادلی بین خون و بافت می‌انجامد (جدول ۷,۱).

رگ زایی جوانه‌زنی شامل گسترش و تجدید ساختار عروق موجود هست، درحالی‌که جوانه‌های عروقی به یکدیگر متصل شده و حلقه‌های جدید عروق را تشکیل می‌دهند [۲۶]. درهم‌رفتگی باعث افزایش چشمگیری در تعداد مویرگ‌ها می‌شود بدون اینکه افزایش قابل‌توجهی در تعداد سلول‌های اندوتلیال رخ بدهد (بدون نیاز به فعال‌سازی سلول‌های بنیادی اندوتلیال درون‌زاد). عروق خونی به‌سرعت رشد کرده و ازلحاظ مصرف انرژی و متابولیک مقرون‌به‌صرفه می‌باشند زیرا این عروق برای رشد نیازی به تکثیر گسترده سلولی، تخریب غشاء پایه و تهاجم به بافت اطراف ندارند. مکانیسم‌های مکانیکی پیش برنده درهم‌رفتگی مشابه مواردی هست که برای آرتریوژنز وجود دارد [۲۷].

برای آن‌هایی که علاقه‌مند به داشتن اطلاعات در رابطه با فرآیند دقیق رگ زایی پرولاپس و غیر جوانه‌زنی می‌باشند می‌توانند به مطالب فوق‌العاده و جامع ذکرشده در سایر منابع (به‌عنوان‌مثال [۲۹]) مراجعه نمایند. یک مطالعه از پریور و همکاران وجود دارد [۲۵] که نشان می‌دهد ورزش همراه با انقباضات عضلانی رخ‌داده پس‌ازآن به‌عنوان یک محرک قوی برای بازسازی ساختاری عروق در عضلات تصادفی هست. افزایش سرعت جریان از طریق یک رگ باعث افزایش تنش برشی شده که یک محرک عمده برای بزرگ شدن عروق مجرا هست. این امر منجر به افزایش عروق می‌گردد که این افزایش به اکسید نیتریک اندوتلیالی وابسته هست در غیاب انقباضات افزایش جریان درون عضله توسط رگ زایی درهم‌رفته [۲۵] و حتی رگ زایی جوانه‌زنی [۵] باعث افزایش مویرگ می‌گردد (جدول ۷,۲).

جدول ۷,۱. توالی رویدادها در رگ زایی جوانه‌زنی

۱.	فاکتورهای رشد رگ زا
۲.	فعال‌سازی گیرنده‌های سلول‌های اندوتلیال
۳.	انتشار پروتئازها (متالوپروتئینازها همانند MMP-2) که باعث تخریب BM می‌شوند
۴.	تشکیل جوانه‌های محکم و سفت از سلول‌های اندوتلیال مهاجرت کرده
۵.	لومن دار شدن جوانه‌ها

جدول ۷،۲ توالی رویدادها در رگ زایی درهم‌رفتگی [۲۸]
۱. گسترش دیواره رگی به داخل لومن
۲. تقسیم عروق به دو رگ جدید

۵ فاکتورهای پیش برنده نئوآنژیوژنز در طول ورزش نقش بازی می‌کنند

به‌عنوان خلاصه ما سعی می‌کنیم نگاهی دقیق‌تر به فاکتورهای اصلی پشت پرده نئوآنژیوژنز در دیواره قلب در طول ورزش داشته باشیم. ما این فاکتورها را به ترتیب و گام‌به‌گام ارائه خواهیم داد.

۵-۱ نیروهای مکانیکی-همودینامیکی

استرس برشی ناشی از افزایش استرس شعاعی که بر سطوح اندوتلیال عمل کرده به همراه افزایش جریان خون، جزء عوامل اصلی ایجادکننده تغییرات رگی می‌باشند که تمایل به بازگرداندن استرس برشی دیواره پایه داشته و وابسته به اندوتلیوم می‌باشند [۳۰] و به دنبال آن در مرحله بعد این‌ها باعث افزایش سایر عوامل رگ زایی ازجمله سیتوکین ها می‌شوند. کشش عضله خود عامل آنژیوژنتیک اصلی در عضله اسکلتی هست ولی بااین‌حال نقش افزایش عملکرد آن در طول تمرینات ورزشی برای عضله قلب هنوز جای سؤال بوده و نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

۵-۲ فاکتورهای بیولوژیکی مربوط به رگ زایی

اخیراً این‌گونه تصور می‌شود که رگ زایی توسط فاکتورهای رگ زای قابل‌انتشار میانجی‌گری شده و فعالیت رگ زایی از طریق تعادل بین فاکتورهای تحریک‌کننده و مهارکننده تنظیم می‌شود [۳۱]. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که در عضلات اسکلتی و در پاسخ به افزایش فعالیت عضلانی بیان فاکتورهای رگ زایی افزایش می‌یابد [۳۲].

در اینجا ما می‌خواهیم درباره برخی از مولکول‌های فعال بیولوژیکی که در مسیرهای نئوآنژیوژنز دخیل می‌باشند بحث کنیم. همچنین برخی از عوامل دارای اثر متضاد بر نئوآنژیوژنز (PEDF) یا عوامل دارای اثرات مثبت را که به نظر منفی می‌آیند، توضیح خواهیم داد که این بیانگر این است که تحقیقات هنوز به پایان نرسیده و هنوز بحث‌های زیادی وجود دارد و نتایج گاهی به نظر کاملاً ضدونقیض هست.

فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF): این ترکیب یک مولکول کلیدی واصلی بوده و در بسیاری از مسیرهای مسئول نئوآنژیوژنز حضور دارد. خانواده VEGF در پستانداران شامل ۵ عضو هست که عبارت‌اند از: VEGF-A، فاکتور رشد جفت (PGF)، VEGF-B، VEGF-C و VEGF-D [۳۳]. فاکتور VEGF-A قبل از بقیه این فاکتورها کشف‌شده و به‌عنوان VEGF نامیده می‌شد. تعدادی از پروتئین‌های مرتبط با VEGF توسط ویروس‌ها (VEGF-E) کدگذاری شده و در سم برخی از مارها (VEGF-F) نیز شناسایی‌شده‌اند. با استفاده از مدل‌های موش شواهدی به‌دست‌آمده که نشان می‌دهد تمرینات ورزشی

باعث بهبود کاهش بیان VEGF القاء شده توسط پیری در آبشار سیگنال دهی رگ زایی قلب و درنهایت بهبود رگ زایی می‌گردد [۳۴]. از سوی دیگر، وجود میزان معینی از محدودیت و مهار لازم هست، زیرا نتایج به‌دست‌آمده از سایر مطالعات نشان می‌دهد که پس از ورزش هیچ افزایش سنتزی در VEGF در قلب صورت نمی‌گیرد [۳۵]. عوامل زیادی وجود دارد که می‌توانند غلظت VEGF را افزایش دهند که توسط چندین سلول تولیدشده و باعث رگ زایی می‌گردد. یکی از این عوامل شیمیایی پروستاگلاندین PGE E۱](۱) هست؛ میوسیت های قلبی می‌توانند یک منبع سلولی بیان VEGF محسوب شوند که بیان VEGF در این سلول‌ها توسط PGE (۱) القاء می‌شود [۳۶]. از دیگر عوامل تحریک‌کننده سنتز VEGF می‌تواند افزایش سطح هورمون تستوسترون توسط ورزش باشد. محققین بامطالعه بر موش‌های مدل دیابتی ثابت کردند که تستوسترون و ورزش می‌توانند نئوآنژیوژنز را تقویت کنند. اثر پروآنژیوژنز تستوسترون و ورزش به افزایش بیان VEGF-A و SDF-۱a (فاکتور ۱ حاصل از سلول استرومایی) در بافت قلب مربوط می‌شود [۳۷]. فاکتور VEGF-A می‌تواند روی چندین گیرنده عمل کند – نوروپیلین (NRP۱) ۱ برای نئوآنژیوژنز کرونر ضروری بوده که یک گلیکوپروتئین تراغشائی بوده و به‌عنوان یک گیرنده برای ایزوفرم $VEGF_{۱۶۵}$ عمل می‌کند [۳۸]. شواهد بیوشیمیایی یک فرضیه در مورد عملکرد NRP۱ را تأیید می‌کند که بر اساس این فرضیه اتصال VEGF باعث تشکیل کمپلکس بین NRP۱ و گیرنده تیروزین کینازی به نام گیرنده VEGF ۲ (VEGFR۲) شده و باعث انتقال سیگنال در مسیر سیگنال دهی VEGF اندوتلیال می‌گردد [۳۸-۴۰]. فعال شدن VEGFR۲ در اثر VEGF باعث افزایش تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌های اندوتلیال در بیشتر کشت‌های سلولی می‌گردد [۴۱]. از دیدگاه متفاوتی، VEGF در بسیاری از شرایط پاتولوژیکی در تومورزایی و / یا آترواسکلروز دخیل هست. بیلی و همکاران نشان دادند که پس از انجام یک ورزش خاص، گیرنده ۱ فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (sFlt-۱) (یک مهارکننده VEGF داخلی) در افراد سالم به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد که با کاهش موقت VEGF آزاد در گردش خون همراه هست [۴۲]. از این مثال واضح است که VEGF دارای اثرات پلایوتروپی (چند اثره بودن) بوده که بایستی به‌طور جامع و انتقادی درک شود. ورزش به نحو مثبتی بر شرایط قلب تأثیر می‌گذارد، اما همان‌طور که در ابتدا نیز تصور می‌شد مسیرهای دخیل در آن بسیار پیچیده می‌باشند.

فاکتور رشد فیبروبلاست: در انسان، ۲۲ عضو از خانواده FGF شناسایی‌شده‌اند [۴۳] که از بین آن‌ها FGF۲ به‌طور عمده هست. فاکتور FGF۱ دارای پتانسیل نئوآنژیوژنیک هست. این فاکتورها با استفاده از سازمان‌دهی فیزیکی سلول‌های اندوتلیال به ساختارهای لوله مانند، باعث پیشبرد رگ زایی می‌گردند. بنابراین فعالیت FGF ها مستقل از سلول‌های بنیادی هست. این FGF های که دارای چندین توانایی و قابلیت می‌باشند به‌عنوان فاکتورهای رشد پلوری پوتنت یا بی‌قاعده حقیقی می‌باشند [۴۴].

در طول ورزش، ژن‌های کد کننده گیرنده FGF۲ نیز فعال می‌شوند (ثابت‌شده در نوتروفیل ها [۴۵]). بااین‌حال، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد غلظت FGF۲ مستقل از ورزش هست [۴۶، ۴۷]. به نظر

می‌رسد FGF در ایجاد نئوآنژیوژنز در بافت‌های هیپوکسیک یا ایسکمی مؤثر باشد [۴۸].
آنژیوپویتین ها: آنژیوپویتین ها از اعضاء خانواده فاکتور رشد اندوتلیال عروقی بوده و به‌عنوان تنها فاکتور رشد شناخته‌شده به‌طور عمده برای آندوتلیوم عروقی هست. این فاکتورهای رشد توسط گیرنده‌های خاص سلول‌های اندوتلیال شناسایی‌شده و به‌عنوان رابط عمل می‌کنند [۴۹، ۵۰]. گروه دیگری از پروتئین‌های شبه- آنژیوپویتینی وجود دارند که حداقل برخی از اعضاء آن (ANGPTL۲، ANGPTL۸) احتمال می‌رود که در اقدامات پیش التهابی و پروآتروژنیک و تأثیر بر تکثیر بیماری عروق کرونری (بیماری قلب و عروق) نقش دارند [۵۱-۵۳]. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد سطح این پروتئین‌های شبه- آنژیوپویتینی پس از تمرینات جسمانی به‌شدت کاهش می‌یابد. کاهش پایدار در میزان این پروتئین‌ها در گردش خون می‌تواند اثرات مفید و مزمن قلبی متابولیکی در بیماران مبتلابه بیماری عروق کرونر داشته باشد [۵۱].
NO اندوتلیال: شایستگی و صلاحیت تولید NO اندوتلیال در بازسازی عروق از طریق آرتریوژنز در عضله اسکلتی بسیار مهم هست. شواهد نشان می‌دهد که تمرینات استقامتی مزمن همراه با مبارزات منظم باعث افزایش جریان آرام در طول اندوتلیوم شده که این نیز باعث افزایش بیان اکسید نیتریک سنتاز اندوتلیال (eNOS) می‌گردد و این امر نشان می‌دهد که افراد شرکت‌کننده در ورزش پاسخ مثبت و بهتری برای بازسازی عروق در مقایسه با افراد غیر متحرک نشان می‌دهند [۲۵، ۵۴ و ۵۵]. فاکتورهای پیش –رگ زا به‌ویژه VEGF باعث فعالیت eNOS در سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. سنتز بیشتر NO در طول فعالیت جسمانی یک اثر ضد آپوپتوزی داشته که می‌تواند به‌عنوان یک عامل ناشی از ورزش به‌طور بالقوه از طریق افزایش تولید و تعداد سلول‌های بنیادی اندوتلیالی تأثیر مفیدی بر بیماری‌های قلبی و عروقی بگذارد [۵۶].
میکرو RNA های گردش خون (c-miRNAs): این‌ها مولکول‌های RNA ی کوتاه و غیر کد کننده پروتئین می‌باشند. miRNA-۱۲۶ مختص اندوتلیوم عروقی بوده و سطوح آن در طول تمرینات ورزش استقامتی و در مدت کوتاهی بعد از تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد [۵۷، ۵۸]. miRNA-۱۲۶، یک میکرو RNA ی واقع در داخل ژن egfl۷ (که این ژن پروتئین EGFL۷ را کد می‌کند که به‌عنوان یک فاکتور جدید حاصل از سلول‌های اندوتلیال شناخته‌شده و در تنظیم آرایش فضایی سلول‌ها در طول تشکیل لوله‌های عروقی نقش دارد) هست که ممکن است در رگ زایی قلبی و یکپارچگی عروقی القاء شده در اثر ورزش دخیل باشد که این کار را از طریق تنظیم غیرمستقیم مسیر VEGF و تنظیم مستقیم مولکول‌های هدف آن نظیر MAPK و PI۳K / Akt / eNOS که در افزایش مسیرهای رگ زایی دخیل‌اند انجام می‌دهد[۵۹، ۵۸]. بااین‌حال در سال ۲۰۱۵، آزمایش‌های روی سلول‌های اندوتلیالی ورید ناف انسان دقیقاً نتایج متضادی را نشان داد: انتقال با miR-۱۲۶ به‌طور قابل‌توجهی باعث کاهش میزان mRNA ی VEGFA و انتقال همراه با مهارکننده miR-۱۲۶ باعث افزایش قابل‌توجهی میزان mRNA ی VEGFA گردید [۶۰].۱-miRNA-۱۲۹ و miRNA-۱۳۳ [۶۱] و miRNA-۲۶a [۶۲] نیز به‌عنوان عوامل ضد رگ زا عمل می‌کنند.

فاکتور حاصل از رنگدانه اپیتلیوم به‌عنوان فاکتور ضد رگ زا (PEDF): میوسیت ها و فیبروبلاست های قلب بالغ انسان، PEDF را ترشح کرده و جوانی زنی القاء شده توسط VEGF را مهار می‌کنند. سطوح پایین اکسیژن باعث کاهش بیان PEDF می‌گردد [۶۳]، بنابراین یک نظریه وجود دارد مبنی بر اینکه PEDF نقش بازخورد منفی در تمرینات منظم استقامتی دارد.

کمرین: این ترکیب یک آدیپوکین بوده که با چاقی و سندرم متابولیکی مرتبط هست و به نظر می‌رسد که سطح آن در جریان خون بسیار تحت تأثیر ژنتیک و توارث هست. این ترکیب به‌طور قابل‌توجهی به همان اندازه فاکتورهای رشد اندوتلیال عروقی تشکیل رگ‌های خونی را میانجیگری می‌کند [۶۴].

۵-۳ اعمال به کار شدن سلول‌های بنیادی

در برخی از مقالات مربوط به نئوآنژیوژنز، هیچ اشاره‌ای به نقش سلول‌های بنیادی اندوتلیال نشده است. در عوض، آن مقالات در مورد فعال شدن سلول‌های اندوتلیال صحبت کرده‌اند، بنابراین سلول‌های اندوتلیال، هم در رگ زایی جوانه‌زنی و رگ زایی درهم‌رفتگی دارای پتانسیل میتوتیکی می‌باشند [۲۵]. تمرینات ورزشی باعث فعال شدن سلول‌های گردش خون و نیز سلول‌های بنیادی/ پیش رو مختص بافت که در قلب واقع‌شده‌اند می‌شوند [۶۵]. ورزش عمدتاً سلول‌های پیش رو در اندوتلیال را القاء کرده و باعث تکثیر [۵۶، ۶۶] مهاجرت و تمایز آن‌ها به سلول‌های اندوتلیال بالغ شده و باعث باززایی اندوتلیال و رگ زایی می‌گردد [۱۶]. سلول‌های پیش رو اندوتلیال، یک زیرمجموعه از سلول‌های بنیادی گردش خون می‌باشند که در مغز استخوان تشکیل‌شده و دارای پتانسیل تکثیر بالا و قابلیت تمایز به سلول‌های اندوتلیال بالغ در طول رگ زایی در افراد شرکت‌کننده در تمرینات ورزشی می‌باشند [۶۷]. چندین محرک فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی یا داروها، فعال شدن و به‌کارگیری سلول‌های پیش رو اندوتلیال را مدوله می‌کنند. بااین‌وجود، هنوز تعریف واضح و روشنی برای سلول‌های پیش رو اندوتلیال وجود ندارد [۶۸]. علاوه بر این نقش ساختاری مستقیم، سلول‌های پیش رو اندوتلیال باعث بهبود رگ زایی جدید شده و همچنین با ترشح فاکتورهای متعدد پیش رگ زا قادر به افزایش تکثیر می‌شوند [۲۶، ۶۹].

۵-۴ هیپوکسمی

یافته‌ها نشان می‌دهد که تنش کاهش اکسیژن ممکن است در رگ زایی ناشی از ورزش در عضله اسکلتی نقش داشته باشد. یکی از مکانیسم‌های واسطه‌گر در این زمینه می‌تواند فاکتورهای رگ زای القاء شده توسط هیپوکسی عضلانی در طول ورزش باشد [۴۷، ۷۰]. نحوه تأثیر هیپوکسمی و سؤال در مورد وجود هیپوکسمی القاء شده توسط ورزش هنوز ناشناخته و بدون پاسخ هست.

۶ نتیجه‌گیری

در ابتدا لازم است بگوییم که سوالاتی که ما پاسخ آن‌ها را نمی‌دانیم و یکسری از سؤالات هم همچنان

مطرح‌شده و تعداد این سؤالات جدید بی‌پاسخ رو به افزایش هست درحالی‌که ما در تلاش برای درک مسیرهای سیگنال دهی مولکولی و مکانیسم‌های دخیل در نئوآنژیوژنز داخل دیواره قلب هستیم. ما برخی از مطالعات را با متدولوژی‌ها و فرضیه‌های مشابه اما با نتایج کاملاً متفاوت (اثر miRNA-۱۲۶، سطوح VEGF پس از ورزش و غیره) بررسی کردیم.

و در مجلات علمی شواهد کافی که بتواند جزئیات دقیق روند نئوآنژیوژنز را در قلب نسبتاً "سالم" توصیف کند وجود ندارد. مطالعه ما اغلب منعکس‌کننده تشکیل عروق خونی جدید در عضله اسکلتی بوده که می‌تواند مسیرهای سیگنال دهی و اثرات مورفولوژیکی مشترک با رگ زایی قلب را داشته باشد، زیرا هر دو مورد دارای عضلات متقاطع می‌باشند.

منبع دیگر اطلاعات مقالات مربوط به نئوآنژیوژنز در قلب افراد مبتلابه بیماری‌های قلبی عروقی هست. مشخص است که بیماری‌های مزمن سیستم قلبی عروقی، نظیر فشارخون بالا، منجر به تغییر ساختار دیواره قلب می‌شوند که این تغییرات ساختاری در بسیاری از روش‌ها مشابه سازگاری فیزیولوژیکی قلب پس از ورزش منظم هست.

بااین‌وجود، بایستی با این رویکرد بسیار محتاطانه برخورد نمود. به همین دلیل نتایجی که امروزه ارائه‌شده در بهترین حالت بوده و این نتایج بایستی در مطالعاتی که به‌طور خاص برای نشان دادن ارتباط بین نوع (اما به‌شدت تعریف‌شده) ورزش و نئوآنژیوژنز سودمند (آرتروژنز) در دیواره آسیب‌دیده - به هم نریخته قلب صورت می‌گیرند مورد تائید قرار گیرد. تنها پس از تائید شدن است که می‌توان در مورد دستاوردهای واقعی این فرآیند بر عملکرد قلب و کل موجود اندیشید.

ورزش همچنین باعث پیشگیری می‌شود بطوریکه در طی ورزش قلب در برابر آسیب‌ها مقاوم شده و حتی این مقاوم بودن مدت ها پس از پایان ورزش نیز ادامه می‌یابد. اغلب "محرک‌هایی" که باعث تقویت سیگنال دهی محافظتی قلب می‌شوند، به‌وضوح چندعاملی بوده و شامل عوامل عصبی، اندوکرینی و پاراکرینی و همچنین سیگنال دهی و سازگاری اتوکرینی می‌باشند که از داخل خود قلب نشات می‌گیرند [۴].

بایستی به یک نکته مهم در مورد "نامطلوب بودن" نئوآنژیوژنز نیز اشاره کرد که در بیشتر موارد، شهرت خوبی پیداکرده است. نئوآنژیوژنز با افزایش تهاجمی بودن تومورهای بدخیم [۷۱، ۷۲] و با بیماری‌هایی مانند رتینوپاتی (دیابتی) [۷۵،۷۴] یا آترواسکلروز پیشروی پلاک [۷۵، ۷۶] نیز مرتبط هست. VEGF به‌عنوان یک مولکول مشترک در چندین مسیر سیگنال دهی در بسیاری از شرایط پاتولوژیکی نظیر تومور و یا آترواسکلروز دخیل هست. فقط یک گام نسبتاً کوچکی بین رگ زایی مفید در قلب و تشکیل پاتولوژیک عروق جدید وجود دارد که عمدتاً این جاه‌طلبی ما را می‌رساند که بخواهیم در یک یا چند مسیر مولکولی این فرایند مداخله کنیم. آیا ما آماده بازی با آتش هستیم؟

همان‌طور که در بالا نیز ذکر شد؛ هیچ سؤالی در رابطه با تأثیر ورزش بر وضعیت قلب به روش مثبت وجود ندارد، اما همان‌طور که در ابتدا نیز تصور می‌شد مسیرهای پشت‌صحنه آن‌ها بسیار پیچیده‌تر می‌باشند.

References

1. Pagidipati NJ, Gaziano TA (2013) Estimating deaths from cardiovascular disease: a review of global methodologies of mortality measurement. Circulation 127(6):749–756

2. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al (2013) AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. J am Coll Cardiol 63 (25 Pt B):2960-2984.

3. Figueiredo PA, Appell Coriolano HJ, Duarte JA (2013) Cardiac regeneration and cellular therapy: is there a benefit of exercise? Int J Sports Med 35:181–190

4. Alleman RJ, Stewart LM, Tsang AM et al (2015) Why does exercise "trigger" adaptive protective responses in the heart? Dose Response 13(1):1–19

5. Resnick N, Einav S, Chen-Konak L et al (2003) Hemodynamic forces as a stimulus for arteriogenesis. Endothelium 10(4–5):197–206

6. Bonaros N, Sondermeijer H, Wiedemann D et al (2011) Downregulation of the CXC chemokine receptor 4/stromal cell-derived factor 1 pathway enhances myocardial neovascularization, cardiomyocyte survival, and functional recovery after myocardial infarction. J Thorac Cardiovasc Surg 142(3):687–696

7. Huang F, Zhu X, Hu XQ et al (2013) Mesenchymal stem cells modified with miR-126 release angiogenic factors and activate notch ligand Delta-like-4, enhancing ischemic angiogenesis and cell survival. Int J Mol Med 31(2):484–492

8. Xi Y, Ma WH, Tian ZJ (2014) Research advance on angiogenesis in ischemic heart induced by aerobic exercise and stem cell mobilization. Sheng Li Ke Xue Jin Zhan 45(5):343–348

9. Lennon SL, Quindry J, Hamilton KL et al (2004) Loss of exercise-induced cardioprotection after cessation of exercise. J Appl Physiol (1985) 96(4):1299–1305

10. Tesch PA, Thorsson A, Kaiser P (1984) Muscle capillary supply and fiber type characteristics in weight and power lifters. J Appl Physiol Respir Environ Exerc

Physiol 56(1):35–38

11. Weber MA, Hildebrandt W, Schröder L et al (2010) Concentric resistance training increases muscle strength without affecting microcirculation. Eur J Radiol 73(3):614–621

12. Leon AS, Franklin BA, Costa F et al (2005) Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease an american heart association scientific statement from the council on clinical cardiology (subcommittee on exercise, cardiac rehabilitation, and prevention) and the council on nutrition, physical activity, and metabolism (subcommittee on physical activity), in collaboration with the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation. Circulation 111:369–376

13. Riehle C, Wende AR, Zhu Y et al (2014) Insulin receptor substrates are essential for the bioenergetic and hypertrophic response of the heart to exercise training. Mol Cell Biol 34(18):3450–3460

14. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A et al (2014) The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. Eur Heart J 35(39):2722–2731

15. Xiao J, Chen P, Qu Y et al (2016) Telocytes in exercise-induced cardiac growth. J Cell Mol Med 20(5):973–979

16. Tao L, Bei Y, Zhang H, Xiao J, Li X (2015) Exercise for the heart: signaling pathways. Oncotarget 6(25):20773–20784

17. Wu B, Zhang Z, Lui W et al (2012) Endocardial cells form the coronary arteries by angiogenesis through myocardial-endocardial VEGF signaling. Cell 151(5):1083–1096

18. Bei Y, Zhou Q, Sun Q et al (2016) Telocytes in cardiac regeneration and repair. Semin Cell Dev Biol 55:14–21

19. Twardowski RL, Black LD (2014) Cardiac fibroblasts support endothelial cell proliferation and sprout formation but not the development of multicellular sprouts in a fibrin gel co-culture model. Ann Biomed Eng 42(5):1074–1084

20. Bowers SL, Baudino TA (2012) Cardiac myocyte-fibroblast interactions and the coronary vasculature. J Cardiovasc Transl Res 5(6):783–793

21. Tuttle JL, Nachreiner RD, Bhuller AS et al (2001) Shear level influences resistance artery remodeling: wall dimensions, cell density, and eNOS expression. Am J Physiol Heart Circ Physiol 281:H1380–H1389

22. Lehoux S, Tronc F, Tedgui A (2002) Mechanisms of blood flow-induced vascular enlargement. Biorheology 39(3–4):319–324

23. Van Royen N, Piek JJ, Buschmann I et al (2001) Stimulation of arteriogenesis: a new concept for the treatment of arterial occlusive disease. Cardiovasc Res 49:543–553.

24. Buschmann I, Heil M, Jost M et al (2003) Influence of inflammatory cytokines on arteriogenesis. Microcirculation 10:371–379

25. Prior BM, Yang HT, Terjung RL (2004) What makes vessels grow with exercise training? J Appl Physiol 97(3):1119–1128

26. Laurenzana A, Fibbi G, Margheri F et al (2015) Endothelial progenitor cells in sprouting angiogenesis: proteases pave the way. Curr Mol Med 15(7):606–620

27. Egginton S, Zhou AL, Brown MD et al (2001) Unorthodox angiogenesis in skeletal muscle. Cardiovasc Res 49:634–646

28. Djonov V, Baum O, Burri PH (2003) Vascular remodeling by intussusceptive angiogenesis. Cell Tissue Res 314(1):107–117

29. Kurz H, Burri PH, Djonov VG (2003) Angiogenesis and vascular remodeling by intussusception: from form to function. News Physiol Sci 18:65–70

30. Tronc F, Wassef M, Exposito B et al (1996) Role of NO in flow-induced remodeling of the rabbit common carotid artery. Arterioscler Thromb Vasc Biol 16:1256–1262

31. Olenich SA, Gutierrez-Reed N, Audet GN et al (2013) Temporal response of positive and negative regulators in response to acute and chronic exercise training in mice. J Physiol 591(20):5157–5169

32. Gustafsson T, Kraus WE (2001) Exercise-induced angiogenesis-related growth and transcription factors in skeletal muscle, and their modification in muscle pathology. Front Biosci 6:D75–D89

33. Breen EC (2007) VEGF in biological control. J Cell Biochem 102(6):1358–1367

34. Iemitsu M, Maeda S, Jesmin S et al (2006) Exercise training improves aging-induced downregulation of VEGF angiogenic signaling cascade in hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol 291(3):H1290–H1298

35. Tang K, Xia FC, Wagner PD et al (2010) Exercise-induced VEGF transcriptional activation in brain, lung and skeletal muscle. Respir Physiol Neurobiol 170(1):16–22

36. Weiss TW, Mehrabi MR, Kaun C et al (2004) Prostaglandin E1 induces vascular endothelial growth factor-1 in human adult cardiac myocytes but not in human adult cardiac fibroblasts via a cAMP-dependent mechanism. J Mol Cell Cardiol 36(4):539–546

37. Chodari L, Mohammadi M, Ghorbanzadeh V et al (2016) Testosterone and voluntary exercise promote angiogenesis in hearts of rats with diabetes by enhancing expression of VEGF-A and SDF-1a. Can J Diabetes 40(5):436–441

38. Lampropoulou A, Ruhrberg C (2014) Neuropilin regulation of angiogenesis. Biochem Soc Trans 42(6):1623–1628

39. Fantin A, Herzog B, Mahmoud M et al (2014) Neuropilin 1 (NRP1) hypomorphism combined with defective VEGF-A binding reveals novel roles for NRP1 in developmental and pathological angiogenesis. Development 141(3):556–562

40. Staton CA, Kumar I, Reed MW et al (2007) Neuropilins in physiological and pathological angiogenesis. J Pathol 212(3):237–248

41. Gille H, Kowalski J, Li B et al (2001) Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2). A reassessment using novel receptor specific vascular endothelial growth factor mutants J Biol Chem 276:3222–3230

42. Bailey AP, Shparago M, Gu JW (2006) Exercise increases soluble vascular

endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) in circulation of healthy volunteers. Med Sci Monit 12(2):CR45–CR50

43. Finklestein SP, Plomaritoglou A (2001) Growth factors. In: Miller LP, Hayes RL (eds) Head trauma: basic, preclinical, and clinical directions. Wiley, New York

44. Vlodavsky I, Korner G, Ishai-Michaeli R et al (1990) Extracellular matrix-resident growth factors and enzymes: possible involvement in tumor metastasis and angiogenesis. Cancer Metastasis Rev 9(3):203–226

45. Radom-Aizik S, Zaldivar F Jr, Leu SY et al (2008) Effects of 30 min of aerobic exercise on gene expression in human neutrophils. J Appl Physiol 104(1):236–243

46. Wahl P, Zinner C, Achtzehn S et al (2011) Effects of acid-base balance and high or low intensity exercise on VEGF and bFGF. Eur J Appl Physiol 111(7):1405–1413.

47. Gustafsson T, Puntschart A, Kaijser L et al (1999) Exercise-induced expression of angiogenesis related transcription and growth factors in human skeletal muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 276:H679–H685

48. Stegmann TJ (1999) New approaches to coronary heart disease: induction of neovascularization by growth factors. BioDrugs 11(5):301–308

49. Gale NW, Yancopoulos GD (1999) Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. Genes Dev 13(9):1055–1066

50. Valenzuela DM, Griffiths JA, Rojas J et al (1999) Angiopoietins 3 and 4: diverging gene counterparts in mice and humans. Proc Natl Acad Sci USA 1999 96(5):1904–1909

51. Larouche JF, Yu C, Luo X et al (2015) Acute high-intensity intermittent aerobic exercise reduces plasma angiopoietin-like 2 in patients with coronary artery disease. Can J Cardiol 31(10):1232–1239

52. Huang Y, Fang C, Guo H et al (2016) Increased angiopoietin-like protein 8 levels in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. Diabetes Res Clin Pract 120:229–231

53. Kersten S, Lichtenstein L, Steenbergen E et al (2009) Caloric restriction and exercise increase plasma ANGPTL4 levels in humans via elevated free fatty acids. Arterioscler Thromb Vasc Biol 29(6):969–974

54. Laughlin MH, Welshons WV, Sturek M et al (2003) Gender, exercise training, and eNOS expression in porcine skeletal muscle arteries. J Appl Physiol 95:250–264

55. Gielen S, Sandri M, Erbs S et al (2011) Exercise-induced modulation of endothelial nitric oxide production. Curr Pharm Biotechnol 12(9):1375–1384

56. Laufs U, Werner N, Link A et al (2004) Physical training increases endothelial progenitor cells, inhibits neointima formation, and enhances angiogenesis. Circulation 109(2):220–226

57. Baggish AL, Park J, Min PK et al (2014) Rapid upregulation and clearance of distinct circulating microRNAs after prolonged aerobic exercise. J Appl Physiol 116(5):522–531

58. Da Silva ND Jr, Fernandes T, Soci UP et al (2012) Swimming training in rats increases cardiac MicroRNA-126 expression and angiogenesis. Med Sci Sports Exerc 44(8):1453–1462

59. Nikolic I, Plate KH, Schmidt MH (2010) EGFL7 meets miRNA-126: an angiogenesis alliance. J Angiogenes Res 2(1):9

60. Ge HY, Han ZJ, Tian P et al (2015) VEGFA expression is inhibited by arsenic trioxide in HUVECs through the upregulation of Ets-2 and miRNA-126. PLoS One 10(8):e0135795

61. Soufi-Zomorrod M, Hajifathali A, Kouhkan F et al (2016) MicroRNAs modulating angiogenesis: miR-129-1 and miR-133 act as angio-miR in HUVECs. Tumour Biol 37(7):9527–9534

62. Icli B, Wara AK, Moslehi J et al (2013) MicroRNA-26a regulates pathological and physiological angiogenesis by targeting BMP/SMAD1 signaling. Circ Res 113(11):1231–1241

63. Rychli K, Kaun C, Hohensinner PJ et al (2010) The anti-angiogenic factor PEDF

is present in the human heart and is regulated by anoxia in cardiac myocytes and fibroblasts. J Cell Mol Med 14(1–2):198–205

64. Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ et al (2010) Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. J Clin Endocrinol Metab 95(5):2476–2485

65. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C et al (2012) Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. Heart 98(1):5–10

66. Yamashita T, Abe K (2012) Mechanisms of endogenous endothelial repair in stroke. Curr Pharm Des 18(25):3649–3652

67. Black MA, Cable NT, Thijssen DH et al (2009) Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilatation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 297(3):H1109–H1116

68. Leone AM, Valgimigli M, Giannico MB et al (2009) From bone marrow to the arterial wall: the ongoing tale of endothelial progenitor cells. Eur Heart J 30(8):890–899

69. Li Calzi S, Neu MB, Shaw LC et al (2010) EPCs and pathological angiogenesis: when good cells go bad. Microvasc Res 79(3):207–216

70. Asano M, Kaneoka K, Nomura T et al (1998) Increase in serum vascular endothelial growth factor levels during altitude training. Acta Physiol Scand 162(4):455–459

فصل ۸

سلول‌های غیر کاردیومیوسیتی قلب: نقش احتمالی آن‌ها در باز زایی و بازسازی قلب ناشی از ورزش

ایوان وارگا، جان کیسلوویک، پائولینا گالفووا و لوبوس دانیسوویک

خلاصه

ریز محیط سلولی غیر کاردیومیوسیتی قلب شامل انواع مختلفی از سلول‌های مزانشیمی هست. اکثر این سلول‌ها در طول نمو، از برون‌شامه قلب حاصل می‌شوند، درحالی‌که یک زیرمجموعه‌ای از این سلول‌ها نیز از اندوتلیوم / درون‌شامه قلب و ستیغ عصبی از مزانشیم نشات می‌گیرد. این زیرمجموعه شامل فیبروبلاست ها و تلوسیت های قلبی هست که تلوسیت ها نوع متضادی از "سلول اتصال" می‌باشند که از سلول‌های پیش رو واقع در قلب پس از تولد پشتیبانی می‌کنند. علاوه بر آدیپوسیتها، سلول‌های عضله صاف (پری سیت ها) و سلول‌های اندوتلیال نیز وجود دارند که به‌عنوان چربی برون‌شامه قلب در بافت همبند انباشته می‌شوند. علاوه بر این، قلب حاوی بسیاری از سلول‌های منشأ خون‌ساز نظیر سلول‌های دیرکی، ماکروفاژ ها و سایر سلول‌های سیستم ایمنی بدن هست. اکثر این سلول‌ها واکنش‌های ایمنی و التهاب را کنترل می‌نمایند. تمام سلول‌های غیر کاردیومیوسیتی قلب که در بالا ذکر شد، در فیزیولوژی به‌خوبی هماهنگ شده قلب سهیم می‌باشند. همچنین این سلول‌ها در باززایی قلب آسیب‌دیده یا اختلال قلب ناشی از پیری سهیم بوده و همچنین در بازسازی بافتی تحریک‌شده توسط بیماری مزمن یا افزایش فعالیت بدنی (رشد قلب ناشی از ورزش) نیز نقش دارند. این پروسه‌ها در قلب که به‌عنوان مهم‌ترین اندام حیاتی بدن انسان محسوب می‌شود، نه‌تنها از دیدگاه علمی جذاب می‌باشند، بلکه ازلحاظ بالینی نیز بسیار مهم می‌باشند. مشخص‌شده که ورزش منظم می‌تواند به پیشگیری بسیاری از بیماری‌های قلبی عروقی کمک نماید. بااین‌حال، مکانیسم‌های دقیق پشت‌صحنه این بازسازی دیواره قلب که توسط فعالیت بدنی تحریک می‌شود، هنوز ناشناخته هست. به‌طور شگفت‌انگیزی، مکانیسم سازگاری ناشی از ورزش اغلب با مکانیسم بازسازی بافت ناشی از شرایط پاتولوژیکی، نظیر فشارخون بالا، هیپرتروفی قلبی و فیبروز قلب بسیار مشابه و یکسان هست. این بررسی خلاصه‌ای از دانش فعلی ما در مورد ریز محیط سلولی قلب را با تمرکز بر کاربردهای بالینی این اطلاعات برای مطالعه بازسازی قلب در طول ورزش جسمانی منظم فراهم می‌نماید.

کلمات کلیدی: سلول‌های غیرکاردیومیوسیت • ورزش • باززایی • بازسازی

۱ مقدمه

بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده توسط ساییدگی و پاره شدن یا آسیب، علاوه بر بازسازی بافت درنتیجه بیماری مزمن یا افزایش فعالیت بدنی با استفاده از تکثیر، تمایز، عدم تمایز و آپوپتوز سلولی، ساختار بافت را تغییر و اصلاح می‌کند. این فرآیندهای رخداده در قلب که به‌عنوان یکی از مهم‌ترین اندام‌های حیاتی بدن انسان محسوب می‌شود، نه‌تنها ازلحاظ علمی جذاب هست، بلکه ازلحاظ بالینی نیز بسیار مهم می‌باشند. به طرز شگفت‌انگیزی، کاردیومیوسیت ها فقط ۲۵ تا ۳۵ درصد از کل سلول‌های قلب را تشکیل می‌دهند. در حقیقت، در قلب، سلول‌های غیرمیوسیتی قلب (تمامی سلول‌های قلب به‌غیراز کاردیومیوسیت ها) که ازلحاظ مورفولوژیکی و عملکردی مجزا می‌باشند اکثریت سلول‌های این اندام را تشکیل می‌دهند [۲]. سلول‌های غیر کاردیومیوسیتی گروهی از سلول‌های متنوع شامل فیبروبلاستها، تلوسیتها، سلول‌های دیرکی، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های سفید خون و سایر سلول‌های فعال ازلحاظ ایمنی نظیر سلول‌های عضله صاف، آدیپوسیت ها و پری سیت ها می‌باشند. ورزش یک مداخله به‌خوبی تثبیت‌شده برای پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی هست. افزایش اندازه کاردیومیوسیت ها احتمالاً یک مکانیسم مرکزی برای رشد قلب القاء شده توسط ورزش بوده اما سایر انواع سلول‌های قلبی نیز به ورزش پاسخ می‌دهند؛ بنابراین، رشد قلب القاء شده توسط ورزش، یک فرایند پیچیده‌ای بوده که بستگی به تبادل اطلاعات بین کاردیومیوسیت ها و سلول‌های غیر کاردیومیوسیتی قلب دارد [۳].

این مطالعه خلاصه‌ای از درک فعلی ما در مورد ریز محیط سلولی قلب را فراهم می‌نماید. همچنین در این بررسی در مورد نحوه استفاده از این اطلاعات برای کمک به توسعه درمان‌های بالینی که باعث بهبود بازسازی قلب و بازسازی بافت گردد، بحث خواهد شد. برای درک هوموستازی قلب در شرایط طبیعی و پاتولوژیکی لازم است که ما دانش خود را در مورد جمعیت‌های مختلف سلول‌های غیر میوسیتی موجود در قلب افزایش دهیم. در اینجا، ما بر بازسازی قلب القاء شده توسط ورزش متمرکز می‌شویم.

۲ فیبروبلاست ها و میوفیبروبلاست های قلبی

فیبروبلاست ها بیشترین فراوانی در بافت همبند را دارا می‌باشند. این سلول‌ها تمام اجزاء ماتریکس خارج سلولی، ازجمله الیاف پروتئینی و مواد خاکستر بی‌شکل را تشکیل می‌دهند. این سلول‌ها در طول التیام زخم نیز موردنیاز و ضروری می‌باشند. فیبروبلاست های قلب در تمامی قسمت‌های قلب یافت می‌شوند. آن‌ها عمدتاً مسئول تولید اجزاء اصلی ماتریکس خارج سلولی، ازجمله کلاژن (نوع I، III، V و VI)، پریوستین، ویمنتین و فیبرونکتین می‌باشند. بنابراین، فیبروبلاستها یک ریز محیط اساسی برای سایر انواع سلول‌های قلب ایجاد می‌کنند. علاوه بر این، آن‌ها نقش اساسی در نمو، بازسازی و بازسازی قلب دارند [۴، ۵].

به‌خوبی مشخص‌شده که فیبروبلاست های قلب در طول جنین زایی و توسط یک فرایند شناخته‌شده تحت عنوان انتقال اپیتلیال به مزانشیمال تولید می‌شوند [۶]. کشف ژن‌های اختصاصی برون‌شامه قلب در موش،

نظیر ژن‌های Tcf۲۱، Tbx۱۸ و WT۱، به‌شدت از این نظریه حمایت می‌کند [۷].
باوجوداین واقعیت که فیبروبلاستها سال‌های زیادی هست که موردمطالعه قرارگرفته‌اند ولی هیچ نشانگر مولکولی عمومی برای ردیابی آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی یا در شرایط بدن موجود زنده وجود ندارد که علت آن این هست که تمامی نشانگرهای شناخته‌شده تاکنون نیز توسط بسیاری از انواع سلول‌ها در قلب بیان می‌شوند. در مطالعات قبلی، فیبروبلاست ها در اصل بر اساس ویژگی‌های مورفولوژیکی، فعالیت تکثیر، بیان ژن و منشأ رشدشان مورد شناسایی قرار می‌گیرند [۸-۱۱]. این گفته در مورد فیبروبلاست های قلب نیز صادق هست که برای شناسایی آن‌ها لازم است از ترکیبی از نشانگرهای مختلف استفاده گردد. اخیراً چندین نشانگر برای شناسایی فیبروبلاستهای قلب نظیر CD۹۰ (همچنین معروف به Thy۱)، پروتئین ۱ اختصاصی فیبروبلاست، دیسکویدینی دامنه گیرنده ۲ (DDR۲) ، فیبرونکتین، ویمنتین و کلاژن نوع I و III مورداستفاده قرارگرفته است [۱۲]. مطالعات اخیراً نشان داده است که فیبروبلاست های فعال غنی از پروتئین فعال‌کننده فیبروبلاست و آکتین عضله صاف آلفا می‌باشند [۱۳،۱۴]. سایر نشانگرهای مناسب برای شناسایی فیبروبلاست های قلب عبارت‌اند از: Tcf۲۱ و گیرنده آلفای فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت. این نشانگرها مسئول تمایز فیبروبلاست بوده و در فیبروبلاست های بالغ بیان می‌شوند [۱۵، ۱۶]. بااین‌حال، آشکارسازی بیان TCF۲۱ بسیار دشوار بوده و توسط تکنیک ایمونوهیستوشیمی تشخیص داده می شود و گیرنده آلفای فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت نیز توسط چندین جمعیت از سلول‌های بنیادی داخل قلب بیان می‌شود [۱۷]. یکی دیگر از نشانگرهای قوی برای شناسایی فیبروبلاستهای قلب، mEF-SK۴ هست، اما در هنگام استفاده از این نشانگر بایستی با CD۳۱ و CD۳۴ به‌صورت توأم قرار گیرد تا سلول‌های خون‌ساز و اندوتلیالی را مجزا کرده و آن‌ها را شامل نشود [۲].
فیبروبلاست های قلب نقش مهمی در سنتز و تخریب ماتریکس خارج سلولی قلب ایفا می‌کنند. همچنین این سلول‌ها در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی و آسیب‌شناختی درگیر بوده و از این طریق در خواص ساختاری، بیومکانیکی، بیوشیمیایی و الکتریکی قلب سهیم می‌باشند.
فیبروبلاست های قلب ازلحاظ متابولیکی بسیار فعال بوده و مقادیر فراوانی کلاژن بینابینی، پروتئوگلیکان ها، گلیکوپروتئین ها، فاکتورهای رشد، سیتوکین ها، ماتریکین ها و پروتئازها را تولید کرده و بر ترکیب، عملکرد و بازسازی ماتریکس خارج سلولی تأثیر می‌گذارند [۱۸]. این سلول‌ها یک شبکه سه‌بعدی برای میوسیت ها و سایر سلول‌های قلبی تشکیل می‌دهند. علاوه بر این، آن‌ها در توزیع نیروهای مکانیکی داخل قلب نیز نقش دارند [۱۹]. فیبروبلاست های قلب از طریق تغییر دادن بیان انتگرین به تغییرات محیط سلولی که در اثر تمرینات جسمانی ایجاد می‌شود پاسخ می‌دهند. این پاسخ‌دهی با تغییرات در مهاجرت سلولی همراه هست [۲۰]. بازسازی و سایر تغییرات در سازمان‌دهی قلب، ازجمله فرایندهای حیاتی می‌باشند که به سازگاری قلب در پاسخ به تغییرات ناشی از حوادث فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی کمک می‌نمایند [۲۱]. فیبروبلاست های قلبی مهم‌ترین نوع سلول‌های دخیل در این فرایند سازگاری می‌باشند. به‌عنوان‌مثال، فیبروبلاست ها

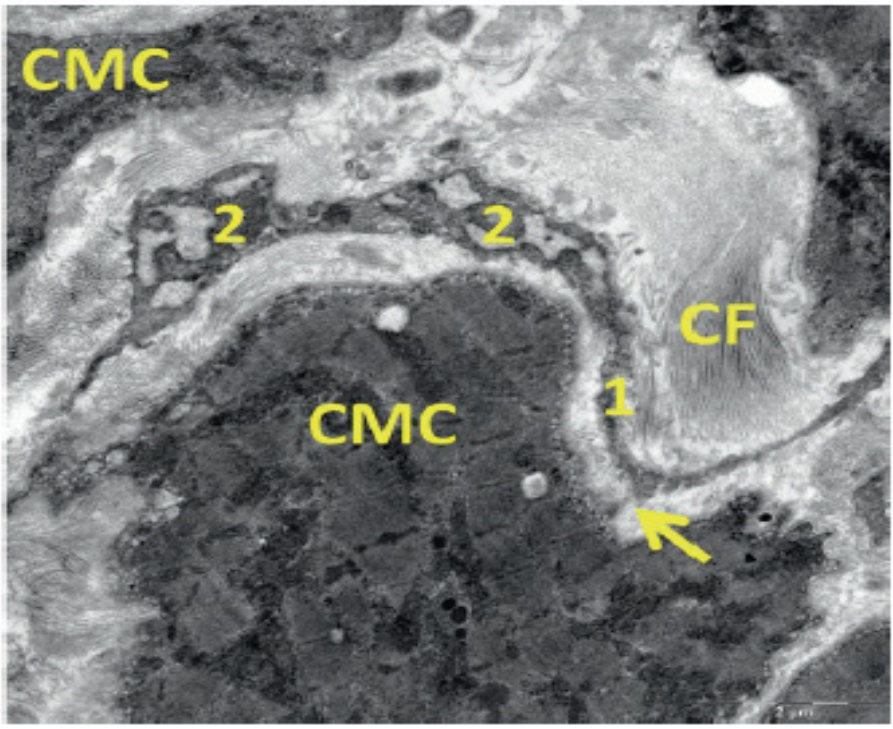
پس از آسیب قلب به‌شدت تحت تأثیر مولکول‌های مختلف زیست فعال قرارگرفته که باعث بروز تغییراتی در بیان ژن فیبروبلاستی می‌گردد. همچنین آن‌ها بر مهاجرت سلول به مناطق آسیب‌دیده جهت شروع بازسازی و تشکیل اسکار تأثیر می‌گذارند [۲۲]. علاوه بر این، فیبروبلاست های قلب به میوفیبروبلاست ها تمایز می‌یابند که این سلول‌ها نیز کلاژن، فیبرونکتین و پروتئین‌های انقباضی را تولید می‌کنند [۲۳].
یکی دیگر از مهم‌ترین ویژگی‌های فیبروبلاست های قلبی این است که این سلول‌ها فاکتورهای مختلف رشد، سیتوکین ها و دیگر مولکول‌های زیست فعال را بیان می‌کنند. این فاکتورها دارای اثرات اتوکرینی و پاراکرینی بر سلول‌های قلب بوده و بنابراین باعث پیشبرد تکثیر، انقباض و آپوپتوز در آن‌ها می‌گردند [۲۴]. مطالعات اخیر نشان داده است که فیبروبلاست های قلب نقش مهمی در سیگنال‌های الکتریکی بازی می‌کنند، زیرا این سلول‌ها دارای مقاومت بالای غشایی بوده که آن‌ها را به هدایت‌کننده‌های عالی تبدیل کرده است. نتایج مطالعات نشان داده است که فیبروبلاست ها به‌صورت فیزیکی به سایر سلول‌های قلب، ازجمله میوسیت ها متصل می‌شوند. این اتصالات سلولی تشکیل‌شده عمدتاً از کانکسین های CX۴۰، CX۴۳ و CX۴۵ تشکیل می‌شوند [۲۵، ۲۶]. یکسری از مطالعات نشان می‌دهد که فیبروبلاست های قلبی به‌عنوان پل‌هایی می‌باشند که میوسیت ها را به هم متصل می‌کنند که این سلول‌ها به‌طور طبیعی توسط بافت‌های همبند از هم جداشده‌اند [۲۷].
درنهایت اینکه، فیبروبلاست های قلب نقش مهمی در رگ زایی دارند. این سلول‌ها با انتشار چندین فاکتور رشد، نظیر فاکتور رشد فیبروبلاست، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و فاکتور رشد حاصل از اپیتلیوم رنگ‌دانه دار، فرایند رگ زایی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. [۲۸، ۲۹].

۳ تلوسیت های قلب

تلوسیت نوعی سلول اتصالی هست که در اندام‌های مختلف بدن انسان یافت می‌شود. قلب انسان نیز در تمام لایه‌های بافتی خود دارای این سلول‌ها هست. تلوسیتها یک شبکه سلولی در سراسر برون‌شامه قلب، درون‌شامه قلب و میوکارد ایجاد می‌نمایند. این سلول‌ها حتی می‌توانند در تورفتگی‌های سلول‌های بنیادی قلب نیز یافت شوند [۳۰، ۳۱]. آن‌ها ظاهر کوچک و گردی داشته و گاهی اوقات می‌توانند ظاهر سلول دوکی‌شکل به خود می‌گیرند. اکثر مواقع آن‌ها پیش‌آمدگی‌های بسیار طولانی سیتوپلاسمی به نام تلوپود را نشان می‌دهند. از هر تلوسیت ۲ تا ۵ تلوپود جوانه می‌زند که طول هرکدام از آن‌ها می‌تواند از ده‌ها تا صدها میکرومتر باضخامت به‌طور متوسط ۰/۲ میکرومتر متغیر باشد. بسیاری از تلوپودها دارای الگوهای انشعابی ثانویه و ثالثیه بوده و این همان چیزی است که شبکه سه‌بعدی را ایجاد می‌کند که از مشخصه‌های تلوسیت قلبی هست. این شبکه‌ها مویرگ‌ها و تلوسیت های همبند مجاور همراه با سایر انواع بافت در قلب را پوشش می‌دهند [۳۲]. ازآنجاکه تلوپودها ساختارهای سلولی بسیار نازکی می‌باشند، لذا تلوسیت ها و شبکه‌های آن‌ها بایستی توسط میکروسکوپ الکترونی (شکل ۸,۱) [۳۳، ۳۴] یا رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی (تصویر ۸,۲) موردبررسی و مشاهده شوند. چندین آنتی‌ژن مختلف ازجمله CD۳۴، CD۱۱۷ (c-kit)، ویمنتین و

گیرنده آلفا و گیرنده بتای PDGF در تلوسیت ها بیان می‌شوند. متأسفانه، سایر سلول‌های غیر تلوسیتی نیز غنی از این آنتی‌ژن‌ها می‌باشند. به‌عنوان‌مثال، سلول‌های دیرکی سلول نیز CD۱۱۷ را بیان می‌کنند؛ بنابراین، محققان معمولاً از یک روش ایمنولوژیکی نشان‌دار کردن دوگانه برای تشخیص تلوسیت ها از سایر سلول‌های بینابینی استفاده می‌کنند. تلوسیت ها اغلب به‌عنوان سلول‌های +ویمنتین/ + CD۳۴، + CD۳۴ + PDGFR-beta / یا سلول های + CD۱۱۷ / + CD۳۴تعریف می‌شوند که به‌طور مؤثری از فیبروبلاست های قلب تفکیک می‌شوند [۳۵،۳۶]. متأسفانه، تلوسیت ها را در حین رشد جنین نمی‌توان تشخیص داد، زیرا سلول‌های پیش رو و در حال بلوغ هم ازلحاظ CD۱۱۷ و هم CD۳۴ منفی می‌باشند [۳۷].

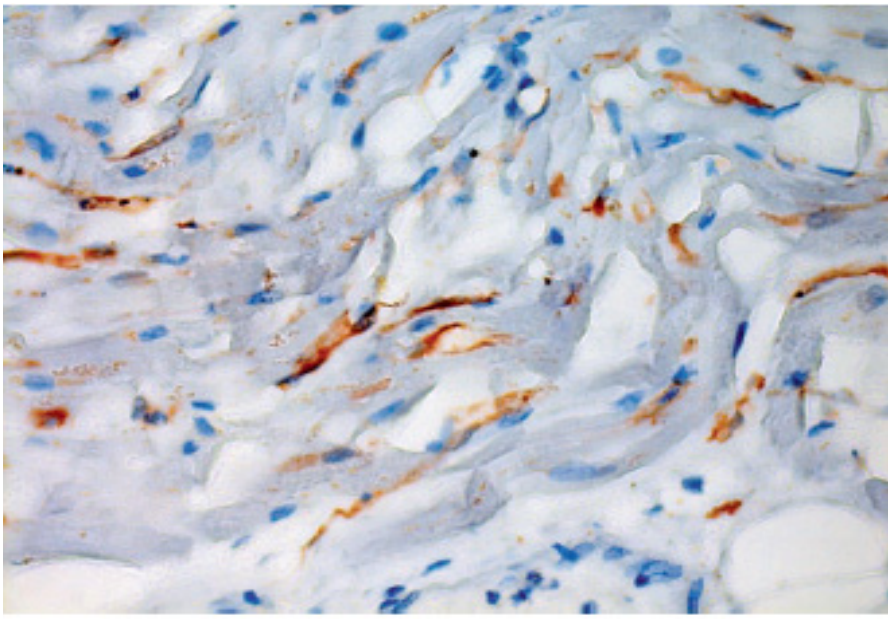
به‌طورمعمول تلوسیت ها به‌عنوان یک جمعیت سلولی مجزا شناخته نمی‌شوند. گرچه واژه " تلوسیت" در بیش از ۲۴۰ مرجع در PubMed بکار برده شده، اما هیچ‌گونه ورودی رسمی برای این نوع سلول در اصطلاحات بافت‌شناسی وجود ندارد [۳۸]. دیاز فلورس و همکاران [۳۹] در ابتدا سلول‌های فیبروبلاستیک استرومایی غنی از CD۳۴ را به‌عنوان تلوسیت معرفی کردند. در همین حال، ایوی و تالکوئیست [۱۲] "تلوسیت قلبی" را با "فیبروبلاست قلبی" بجای یکدیگر استفاده می‌کردند. علاوه بر این، بی و همکاران [۳۵] نشان دادند که تلوسیت های قلبی دارای ویژگی‌های مورفولوژیکی و خواص ایمنو هیستوشیمیایی متمایزی در مقایسه با فیبروبلاست های کشت‌شده در شرایط آزمایشگاهی می‌باشند. روسو و همکاران [۴۰] نیز نشان دادند که تلوسیت های قلبی درواقع یک زیر جمعیت مشتق شده از اندوتلیال می‌باشند؛ بنابراین، اینکه آیا تلوسیتها بیانگر یک جمعیت سلولی مجزایی می‌باشند یا اینکه آیا آن‌ها یک زیرمجموعه خاص از فیبروبلاست ها یا سلول‌های اندوتلیال هستند یا خیر، بایستی مشخص گردد.



شکل ۸،۱. تصویر قلب انسان با استفاده از میکروسکوپ الکترونی عبوری. تلوسیتها طویل شدن‌های سیتوپلاسمی در بافت همبند سست همراه با الیاف کلاژن (CF) بین سلول‌های عضلانی قلب (CMC) را نمایش می‌دهند. بخش‌های نازک پودومر (۱) نامیده شده و بخش‌های ضخیم‌تر که حاوی اندام‌های سلولی محدود به غشاء هستند، پودوم ها (۲) می‌باشند. بین سلول عضله قلبی و طویل شدن تلوسیت، یک اتصال مستقیم (به‌اندازه نانو) قابل‌مشاهده هست (فلش) (بزرگنمایی X ۸۹۰۰)

تلوسیت های قلبی یک شبکه سه‌بعدی را تشکیل داده و باعث اتصال سلول به سلول می‌شوند. آن‌ها همچنین این اتصالات را برای سایر سلول‌های قلبی از قبیل کاردیومیوسیت ها، سلول‌های پیش رو کاردیومیوسیت، ماستوسیت ها، پریسیت ها، سلول‌های پاسخ ایمنی، ماکروفاژها، سلول‌های اسچوان[1]، فیبروبلاست ها و سلول‌های اندوتلیال مویرگ‌ها انجام می‌دهند. تلوسیت ها طیف وسیعی از وزیکول‌های حاوی مولکول‌های سیگنال دهی که برای تسهیل ارتباطات بین سلولی می‌باشند را ترشح می‌کنند که به‌خوبی در شرایط آزمایشگاهی مستند شده‌اند [۴۱]. این فاکتورهای ترشحی احتمالاً از طریق سیگنال دهی پاراکرینی، سلول‌های مجاور (به‌ویژه سلول‌های بنیادی قلب) را تنظیم می‌کنند [۴۲].

1- Schwann cells



شکل ۸،۲ تصویر قلب انسانی توسط میکروسکوپ نوری. تلوزیت های دوکی‌شکل قلب (آنتی‌بادی ضد CD۱۱۷، قهوه‌ای) بین کاردیومیوسیت ها و سلول‌های بافت همبند در داخل یک زخم پس از انفارکتوس قلبی. از دآمینوبنزیدین به‌عنوان یک کروموژن استفاده‌شده است. هسته‌های سلولی توسط هماتوکسیلین مایر رنگامیزی شدند (بزرگنمایی X۴۰۰)

تلوسیت ها در لایه‌های مختلف قلب دارای مورفولوژی‌های مختلفی می‌باشند و این نوع سلول در مناطق مختلف دارای عملکردهای مجزایی هست. به‌عنوان‌مثال، تلوسیت های برون‌شامه قلب وزیکول‌های ریزی را تحت عنوان اگزوزم به داخل ماتریکس خارج سلولی ترشح می‌کنند [۴۳]. تلوسیت های درون‌شامه قلب، فراوان‌ترین سلول‌ها در لایه زیر اندوتلیال درون‌شامه قلب بوده و تلوپودها را به داخل قلب گسترش داده تا بتوانند ارتباط مستقیمی با سلول‌ها در این ناحیه ایجاد نمایند [۴۴]. درواقع، فراوانی تلوسیت های قلبی در زیر-برون شامه قلب موش‌ها نسبت به درون‌شامه قلب به‌طور قابل‌توجهی بالاتر هست. تراکم این سلول‌ها در بخش دهلیز بیشتر از بطن‌ها هست [۴۵]. برای نشان دادن اینکه تلوسیت ها در دریچه‌های قلب نیز وجود دارند یا نه از میکروسکوپ الکترونی و ایمونوهیستوشیمی استفاده می‌شود [۴۶]. شبکه تلوسیتی که در داخل دریچه‌های قلب شکل می‌گیرد، احتمالاً به‌عنوان یک پشتیبان مکانیکی عمل کرده و علاوه بر برقراری ارتباط میان سلول‌ها باعث انعطاف‌پذیری بافت می‌گردد.

فائوسون-پلگرینی و بانی [۳۷] نشان دادند که تلوسیت ها برای نمو قلب در طول دوران بارداری موردنیاز می‌باشند. سلول‌های نابالغ عضله قلبی بین اتصالات بوده و توسط تلوسیت ها احاطه‌شده‌اند که یک داربست سه‌بعدی در طول ریخت‌زایی برای قلب فراهم می‌نمایند. پس از تولد، تعداد تلوسیت ها تا بزرگ‌سالی به‌طور

پیوسته کاهش می‌یابد [۴۷].

تلوسیت ها در داخل یا مجاور تورفتگی‌های سلول‌های بنیادی در اندام‌های مختلف بدن انسان وجود دارند. در قلب این ناحیه شامل لایه زیر-برون شامه قلب هست [۴۸-۵۰]. در این لایه بافتی، تورفتگی‌های سلول‌های بنیادی قلب که حاوی سلول‌های پیش رو کاردیومیوسیت ها می‌باشند، در اطراف عروق کرونر یافت می‌شوند [۵۱]. علاوه بر بافت همبند که حاوی سلول‌های دیرکی، آدیپوسیت ها، ماکروفاژها، فیبروبلاست ها، بستر غنی از مویرگ، تلوسیت ها و فیبرهای عصبی هست، هر تورفتگی (طاقچه) نیز شامل سلول‌های پیش رو قلب در مراحل مختلف نموی هست [۴۸]. مطالعات اخیر در شرایط آزمایشگاهی نشان می‌دهند که تلوپودهای تلوسیت ها داربست پیچیده‌ای را تشکیل می‌دهند که برای سازمان‌دهی قلب در طول بازسازی بافت موردنیاز هست [۴۹]. علاوه بر این، تلوسیت ها اغلب به‌عنوان "سلول‌های پرستاری" برای سلول‌های بنیادی شناخته می‌شوند، زیرا آن‌ها به تمایز و همگرایی سلول‌های پیش رو سلول‌های بنیادی جهت نمو و باززایی قلب کمک می‌نمایند [۵۰].

مطالعات اندکی در مورد نقش تلوسیت ها در علل بیماری‌های قلبی صورت گرفته است. ریشتر و کوستین [۵۲] نشان دادند که در بیماران مبتلابه نارسایی قلبی در مرحله بعد از پیوند فراوانی تلوسیتهای قلبی کاهش می‌یابد. کاهش تلوسیت ها در موش‌های صحرایی بعد از انفارکتوس قلب نیز رخ‌داده است [۵۳]. در این موش‌ها بعد از چند هفته، تلوسیت های قلبی قادر به مهاجرت به بافت آسیب‌دیده قلب از نزدیک میوکارد سالم نبودند که احتمالاً باعث مهار باززایی میوکارد آسیب‌دیده می‌گردد. بنابراین، تلوسیت ها ممکن است نئوآنژیوژنز پس از انفارکتوس میوکارد سهیم باشند [۵۴]. جالب‌توجه است زمانی که تلوسیت های قلبی در نواحی انفارکتوس میوکارد در موش‌های صحرایی پیوند زده شدند، اندازه بافت آسیب‌دیده کاهش یافت. همچنین این حیوانات بهبود قابل‌توجهی در عملکرد قلب نشان دادند؛ بنابراین ممکن است که پیوند تلوسیت های سالم قلبی تراکم کلی عروق را افزایش داده و فیبروز میوکاردی در قلب بعد از انفارکتوس را کاهش دهد [۵۳]. رهیافت‌های آینده در رابطه با درمان مبتنی بر سلول بر اساس این ماهیت سلولی ممکن است باعث افزایش باززایی، ترمیم و محافظت از قلب در بیماران مبتلابه بیماری‌های مختلف قلبی گردد. [۵۵، ۵۶].

ما فقط از یک گزارش مربوط به فعالیت تلوسیت قلب در رابطه با ورزش‌های جسمانی اطلاع داریم. شیائو و همکاران [۵۷] از یک فعالیت شنای رمپ برای مطالعه ارتباط بین عملکرد تلوسیت قلبی و رشد قلب ناشی از ورزش در موش استفاده نمودند. نتایج این مطالعه نشان داد که پس از ورزش تعداد سلول‌های تلوسیتی قلب به‌طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابد و این نشان می‌دهد که این جمعیت سلولی می‌توانند فیزیولوژی سلول‌های بنیادی قلب، کاردیومیوسیت ها و / یا سایر سلول‌های اندوتلیالی را مدوله نمایند. تائید این ایده که تلوسیت های قلبی احتمالاً باعث بهبود بازسازی قلب پس از آسیب یا پس از فرآیند پیری می‌شوند نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

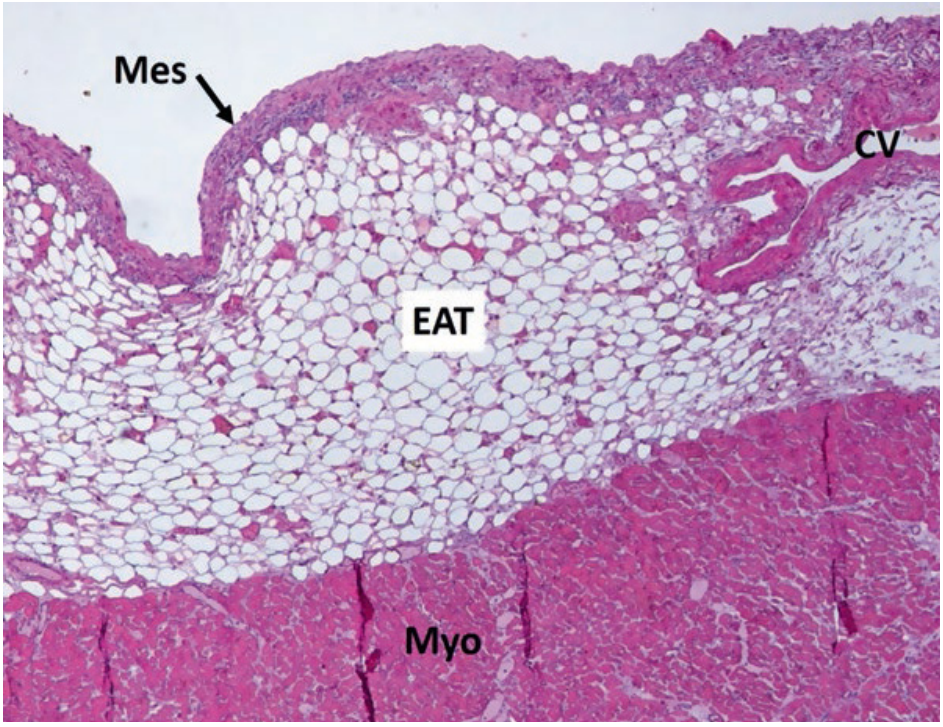
۴ آدیپوسیت های قلبی و بافت آدیپووز برون‌شامه قلب

سلول‌های چربی (سلول‌های چربی، آدیپوسیت ها) سلول‌های اختصاصی بافت همبند بوده که لیپیدها را سنتز و به‌عنوان مخزن انرژی ذخیره می‌نمایند. در حال حاضر، بافت چربی سفید نه‌تنها به‌عنوان یک عضو ذخیره کننده انرژی محسوب می‌شود، بلکه همچنین به‌عنوان:

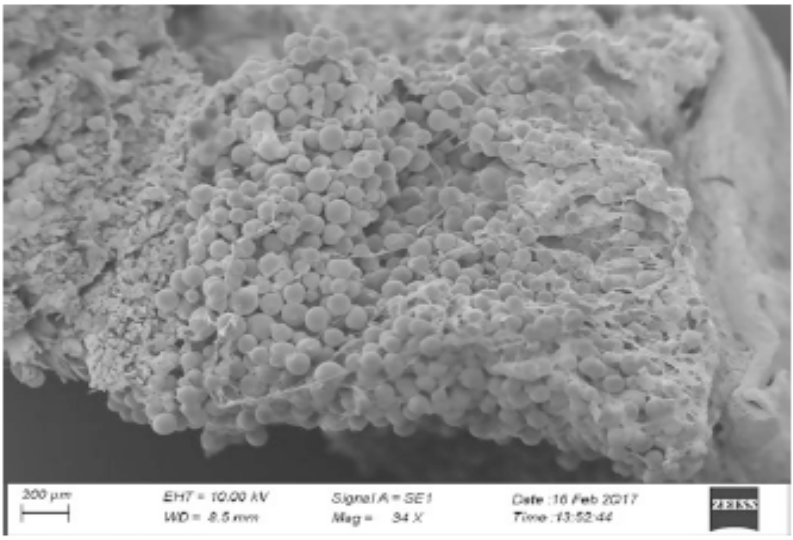
- یک عضو اندوکرین فعال دارای نقش مهم در هموستازی سیستمیک [۵۸]،
- یک مخزن برای تعداد زیادی از سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از بافت چربی [۵۹]،
- تنظیم‌کننده پاسخ‌های ایمنی (به‌عنوان‌مثال چاقی که با التهاب کم، پایدار و سیستمیک همراه هست و اصطلاحاً التهاب مرتبط با چاقی نامیده می‌شود) [۶۰].

بافت چربی برون‌شامه قلب (چربی اپیکاردی)، انبار بافت چربی بوده که عمدتاً در اطراف عروق کرونری برون‌شامه قلب قرار دارد (شکل ۸,۳، ۸,۴، ۸,۵ و ۸,۶). این بافت یک بخش فعال قلب ازلحاظ متابولیکی بوده و مولکول‌های زیست فعال متعددی نظیر آیدپوکین های التهابی، فاکتورهای رشد و فاکتورهای محافظتی قلبی را ترشح می‌کند. اخیراً یک متاآنالیز نشان داده است که بافت چربی برون‌شامه قلب در بیماران مبتلابه بیماری عروق کرونر ضخیم‌تر از افراد سالم هست [۶۱]. مطالعات متعدد پیشنهاد می‌کنند که تعاملات بین بافت چربی برون‌شامه قلب و میوکارد درحالی بازسازی رخ می‌دهد که این بازسازی به علت بیماری‌های عروق کرونر، سندرم‌های مختلف متابولیکی و فیبریلاسیون دهلیزی صورت می‌گیرد [۶۲-۶۴]. تعدادی از مطالعات نشان داده‌اند که بافت چربی برون‌شامه قلب به تولید بیش‌ازحد چندین سیتوکین پیش التهابی و ضدالتهابی و ترکیبات فعال زیستی ازجمله لپتین، فاکتور آلفای نکروز تومور و آدیپونکتین منجر می‌شود [۶۵، ۶۶]. هورمون پروتئینی آدپیونکتین می‌تواند توسط انواع دیگری از سلول‌ها، ازجمله کاردیومیوسیت ها تولید شود. تحت شرایط فیزیولوژیکی، سطح بیان این هورمون در کاردیومیوسیت ها به‌طور قابل‌توجهی پایین‌تر از بافت چربی هست. منبع اصلی آدیپونکتین پلاسمایی بافت چربی هست [۶۷]. آدیپونکتین فاکتور محافظتی برای قلب هست که توسط اثرات ضدالتهابی، ضد آتروژنیک، ضد آپوپتوز و ضد هیپرتروفی مورد شناسایی قرار می‌گیرد. بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد که سطح آدیپونکتین در بیماران مبتلابه دیابت، بیماری عروق کرونر، فشارخون بالا یا کاردیومیوپاتی اتساعی کاهش می‌یابد [۶۸-۷۰]. از سوی دیگر، تاکاشی و همکاران [۷۱] نشان دادند که آدیپونکتین توسط کاردیومیوسیت های آسیب‌دیده در بیماران مبتلابه انفارکتوس میوکارد یا کاردیومیوپاتی اتساعی بیان می‌شود. علاوه بر این، تاکانو و همکاران [۷۲] نشان دادند که قلب در پاسخ به اختلال بطن چپ، آدیپونکتین را آزادکرده که منجر به افزایش سطح پلاسمایی آدیپونکتین می‌گردد [۷۳] که به‌عنوان یک پیش‌بینی کننده مرگ‌ومیر در بیماران مبتلابه نارسایی قلبی مزمن هست [۷۴].

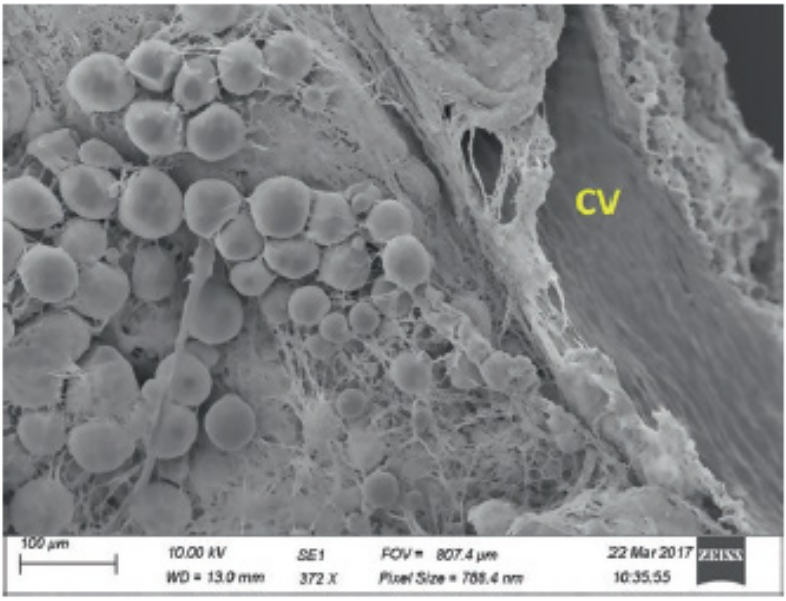
شکل ۸،۳ تصویر میکروسکوپ نوری برون‌شامه قلب انسان حاوی بافت چربی اپیکاردی (EAT). Mes مزوتلیوم، CV ورید کرونر، Myo میوکارد (رنگامیزی با H & E، بزرگنمایی X۵۰)



شکل ۸،۴ تصویر میکروسکوپ نوری برون‌شامه قلب انسان حاوی بافت چربی اپیکاردی (EAT). Mes مزوتلیوم، CV ورید کوچک‌تر کرونر، Myo میوکارد (رنگامیزی با H & E، بزرگنمایی X۲۰۰)



شکل ۸,۵ تصویر قلب انسان به‌وسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی که بافت چربی برون‌شامه قلب را نشان می‌دهد (بزرگنمایی X۳۴)



شکل ۸,۶ تصویر قلب انسان به‌وسیله میکروسکوپ الکترونی روبشی. یک گروهی از آدیپوسیت ها از برون‌شامه قلب که توسط یک شبکه نازکی از فیبرهای رتیکولار احاطه‌شده است. لومن یک عروق کرونری کوچک قابل‌مشاهده هست (بزرگنمایی X۳۷۲)

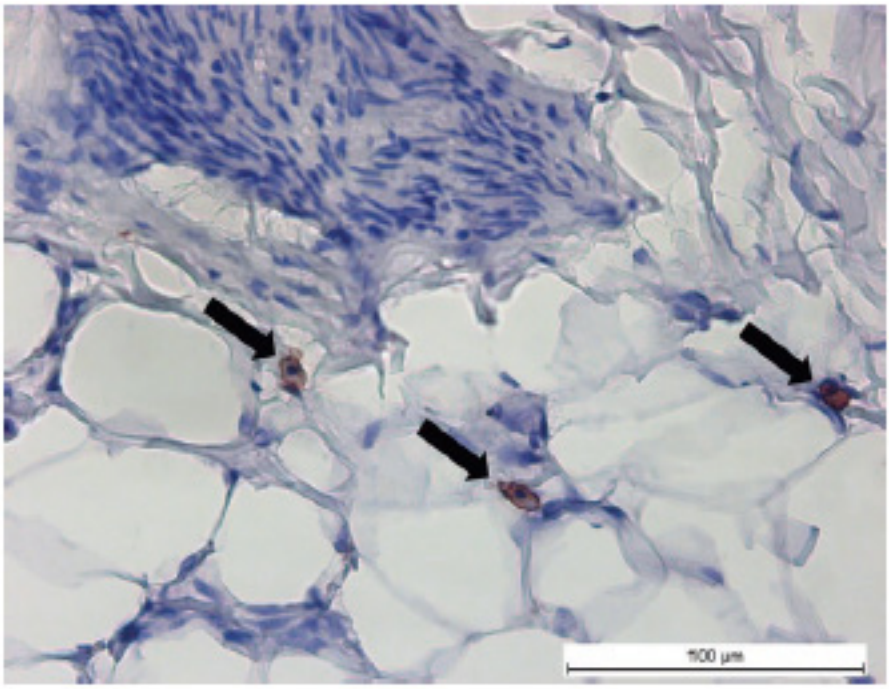
لازم به ذکر است که اثر کاهش وزن در کاهش بافت چربی برون‌شامه قلب هنوز جای بحث دارد. به‌عنوان‌مثال، وو و همکاران [۷۵] حجم بافت چربی برون‌شامه قلب (اندازه‌گیری توسط سی‌تی‌اسکن) را در دو گروه از بیماران دارای اضافه‌وزن یا چاق موردبررسی قراردادند. گروه اول تحت عمل جراحی چاقی قرار گرفتند و گروه دوم در ورزش هوازی سه‌ماهه و برنامه رژیم غذایی کم‌کالری شرکت کردند. به طرز شگفت‌آوری، بافت چربی برون‌شامه قلبی در هر دو گروه بیماران، تحت تأثیر کاهش وزن قرار نگرفت. یک متاآنالیز گزارش‌شده توسط رابکین و کمپبل نشان داد که فقط با جراحی چاقی و رژیم غذایی بهبودیافته کاهش قابل‌توجهی در بافت چربی برون‌شامه قلبی رخ می‌دهد و با ورزش هیچ تغییری در آن صورت نمی‌گیرد.

۵ سلول‌های دیرکی قلب

سلول‌های دیرکی سلول‌های بافت همبند بوده که منشأ خون‌ساز دارند. این سلول‌ها از سلول‌های پیش رو خون‌ساز $CD34^+$ مغز استخوان نشات گرفته و در سراسر بدن انسان در مناطق بافت همبند ازجمله قلب، تمایز می‌یابند. دایره المعارف بافت‌شناسی پذیرفته‌شده به‌طور بین المللی، اصطلاحات بافت‌شناسی [۳۸]، دو نوع اساسی از سلول‌های دیرکی را تفکیک می‌نماید. نوع اول این سلول‌ها با بافت همبند سست ادونتیس (لایه خارجی هر شریان) عروق خونی مرتبط هست (به‌اصطلاح سلول‌های دیرکی دور عروقی نامیده می‌شوند). نوع دوم این سلول‌ها عمدتاً در مخاط (سلول‌های دیرکی مخاطی) به‌ویژه در دستگاه‌های تنفسی و دستگاه گوارش قرار دارند [۷۷]. در دهه‌های گذشته، بسیاری از دانشمندان جمعیت دیگری از سلول‌های دیرکی را مشخص کرده‌اند: سلول‌های دیرکی قلبی. تعداد زیادی از سلول‌های دیرکی قلبی در بیماری‌های مزمن و حاد سیستم قلبی و عروقی نظیر بیماری کاردیومیوپاتی اتساعی، فشارخون بالا، اضافه‌بار حجمی مزمن قلب و انفارکتوس میوکارد گزارش‌شده است [۷۸]. فرض بر این است که سلول‌های دیرکی قلبی احتمالاً در اختلال میوکارد و بازسازی قلب دخیل باشند اما در حال حاضر مکانیسم دقیق آن مشخص نیست.

سلول‌های دیرکی در برش‌های هیستولوژیکی بافتی به‌راحتی قابل‌تشخیص می‌باشند (شکل ۸،۷). این سلول‌ها دارای یک هسته کروی بوده و غنی از گرانول‌های سیتوپلاسمی می‌باشند. این گرانول‌ها بارنگ‌های پایه نظیر تولوئیدین آبی یا تیونین به‌شدت و به‌طور متاکروماتیکی (تغییر خاص رنگی با بکار بردن رنگ) رنگ آمیزی می‌شوند. گرانول‌های سیتوپلاسمی سلول‌های دیرکی در سطح فوق ساختاری بسیار متنوع می‌باشند. بعضی از آن‌ها دارای تراکم الکترونی بوده و برخی به‌صورت کریستال‌ها یا حالت لوله مانند را تشکیل می‌دهند [۷۹]. در دهه‌های اخیر برای شناسایی ایمونوهیستوشیمیایی سلول‌های دیرکی، به‌طورمعمول از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال استفاده می‌شود. آنتی‌بادی ضد تریپتاز به‌عنوان "استاندارد طلایی" برای شناسایی سلول‌های دیرکی در بافت‌های انسانی مورداستفاده قرار می‌گیرد. تریپتاز، یک سرین پروتئاز شبه تریپسینی هست که اختصاصی سلول‌های دیرکی است. سایر نشانگرهای غنی‌شده در سلول‌های دیرکی قلب انسان شامل گیرنده IgE، CD۱۱۷ (c-kit)، آنتی‌ژن p۲۴، گیرنده خانگی Pgp-۱ (CD۴۴) و آنتی‌ژن ICAM-

۱ (CD۵۴) می‌باشند. بااین‌حال، این نشانگرها همچنین می‌توانند توسط بسیاری از انواع دیگر سلول‌ها بیان‌شده و لذا اختصاصی سلول‌های دیرکی نمی‌باشند [۸۰]. به‌عنوان‌مثال، CD۱۱۷ اغلب نه‌تنها برای شناسایی سلول‌های دیرکی، بلکه برای شناسایی سلول‌های پیش رو عضله قلبی [۸۱] و تلوسیت ها [۸۲] نیز استفاده می‌شود.



شکل ۸,۷ تصویر میکروسکوپ نوری از قلب انسان. سلول‌های دیرکی تخم‌مرغی شکل (فلش‌ها، آنتی‌بادی ضد CD۱۱۷، رنگ قهوه‌ای) که بین آدیپوسیت ها در برون‌شامه قلب مشاهده می‌شود. از دی آمینوبنزیدین به‌عنوان یک کروموژن استفاده شد (بزرگنمایی X۴۰۰)

سلول‌های دیرکی قلب اغلب در نزدیکی عروق خونی قرار دارند که این نشان می‌دهد که آنتی‌ژن‌های گردش خون یا داروهای مورداستفاده در طول درمان بیماری یا روش‌های تشخیصی می‌توانند به‌راحتی به این سلول‌ها دسترسی پیدا کنند [۷۹]. سلول‌های دیرکی می‌توانند انواع مختلف واسطه‌گرهای فعال بیولوژیکی و دارویی را ذخیره و آزاد کنند. بعضی از این ترکیبات نظیر هیستامین، هپارین و سرین پروتئازها (تریپتاز و کیماز) در گرانول‌های سیتوپلاسمی ذخیره می‌شوند. سایر ترکیبات تأثیرگذار بر قطر عروق و واسطه‌گرهای مسیر سیگنال دهی سلولی نظیر لکوترین ها، اینترلوکین ها و پروستاگلاندین D۲ در طول فعالیت سلول‌های دیرکی از غشاء سلولی انتشار می‌یابند. علاوه بر این، سلول‌های دیرکی قلب حاوی رنین

بوده و آن را منتشر کرده که باعث تشکیل آنژیوتانسین موضعی می‌گردد. این امر ممکن است منجر به تنگی عروق کرونر، آریتمی ها و فیبروز گردد [۸۴].

به‌طورکلی، سلول‌های دیرکی قلب مسئول واکنش‌های ایمنی و التهاب می‌باشند. سلول‌های دیرکی انواع مختلفی از پروتئازها، سیتوکین ها، فاکتورهای رشد و ترکیبات تأثیرگذار بر قطر عروق را تولید می‌کنند که ممکن است بر بازسازی میوکارد تأثیر بگذارد [۸۵]. پروتئازهای سلول دیرکی قادر به فعال کردن کلاژناز و سایر واسطه‌گرها نظیر تریپتاز و کیماز و فعال کردن متالوپروتئیناز ها می‌باشند [۸۶]. در سال‌های اخیر، مطالعات جالبی منتشرشده که نقش سلول‌های دیرکی قلب در طی آسیب‌زایی بیماری‌های قلبی را نشان می‌دهد (بیشتر در مدل‌های حیوانی). به‌عنوان‌مثال، لویک و همکاران [۸۷] یک رابطه علی بین سلول‌های دیرکی قلب و توسعه فیبروز بطن چپ در پاسخ به فشارخون بالا را نشان دادند. همچنین با هیپر تروفی قلب و نارسایی قلبی تراکم سلول‌های دیرکی قلب افزایش قابل‌توجهی را نشان می‌دهد. به همین علت، سلول‌های دیرکی ممکن است در ایجاد هیپرتروفی قلبی و نارسایی قلبی نقش داشته باشند [۸۸]. درنهایت اینکه، سلول‌های دیرکی ممکن است در علت‌یابی پری آرتریت ائوزینوفیلیک کرونر که یک التهاب نادر ناشی از ائوزینوفیل بوده و با تجزیه عروق کرونر و مرگ ناگهانی قلبی همراه هست [۸۹]. فعالیت سلول‌های دیرکی می‌تواند توسط ورزش مدوله گردد. به‌عنوان‌مثال فانگ فونگ و همکاران [۹۰] بامطالعه در یک موش مدل دریافتند که ورزش منظم از طریق مهار دگرانولاسیون سلول‌های دیرکی، اثر محافظتی بر قلب دارد.

۶ سلول‌های فاگوسیتی تک‌هسته‌ای قلب

به‌طورکلی، سلول‌های ایمنی قلب در بازسازی پاتولوژیکی یکسری از بیماری‌های قلبی نقش دارند [۹۱]. این سلول‌های ایمنی شامل لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها می‌باشند. تعداد لنفوسیت‌های B در قلب انسان محدود هست [۹۲].

ماکروفاژها به سیستم فاگوسیتی تک‌هسته‌ای تعلق داشته و به‌عنوان بخشی از سیستم ایمنی ذاتی محسوب می‌شوند. ماکروفاژها با بلعیدن سلول‌های مرده و بقایای سلولی و هضم آن‌ها توسط آنزیم‌های لیزوزومی نقش مهمی در حفظ بافت‌های طبیعی دارند. ماکروفاژ ها در واکنش ایمونولوژیک بدن شرکت می‌کنند. این سلول‌ها اولین خط دفاعی بدن در برابر عفونت محسوب می‌شوند. دو فرض غالب در مورد منشأ ماکروفاژها وجود دارد. مدل سنتی و رایج نشان می‌دهد که مونوسیت های خون منشأ ایجاد ماکروفاژهای تمامی بافت‌ها می‌باشند. فرضیه دوم بیان می‌کند که همسانه سازی قبل از تولد بافت باعث تولید ماکروفاژهای ساکن از کیسه زرده جنینی می‌گردد. این ماکروفاژها در طول دوران بزرگ‌سالی دوام داشته و بدون وارد شدن از منوسیت‌های گردش خون خود را باززایی می‌کنند [۹۳-۹۵].

ماکروفاژ ها انواع مختلفی از سیتوکین ها، مولکول‌های پیش-التهابی و واسطه‌گرهای تغذیه‌ای (تروفیک) را ترشح می‌کنند. پیشنهادشده که برخی از این ترکیبات در ممانعت و مهار آپوپتوز در کاردیومیوسیت های

هیپوکسیک یا پیشبرد باززایی قلب در دوران نوزادی نقش دارند [۹۶]. در بیماری‌های مختلف قلبی، نظیر بیماری‌های ایسکمیک قلب و کاردیومیوپاتی انسدادی ایدیوپاتیک، جمعیت ماکروفاژ گسترش می‌یابد [۹۷]. ماکروفاژهای قلب می‌توانند از طریق فعال شدن میوفیبروبلاست ها در بازسازی بافت در طول نارسایی قلبی ناشی از فشار بار بیش‌ازحد یا فیبروز قلب نقش ایفا نمایند [۹۸، ۹۹]. نقش ماکروفاژها در التهاب پس از انفارکتوس میوکارد نشان می‌دهد که این سلول‌ها برای بهبود کافی زخم و تشکیل اسکار[۱] کاملاً ضروری می‌باشند [۱۰۰].

تنها یک مقاله علمی وجود دارد که رابطه بین ماکروفاژهای قلبی و ورزش‌های جسمانی را موردبررسی قرار داده است. در مطالعه بوتا و همکاران [۱۰۱]، ارتشاح قلب موش‌های دیابتی توسط ماکروفاژهای F۴ / ۸۰ + با ورزش کاهش یافت که در این مطالعه از دویدن روی سیستم چرخ موتوری به‌عنوان ورزش برای حیوانات استفاده‌شده بود.

۷ پری سیت ها و سلول‌های اندوتلیال قلب

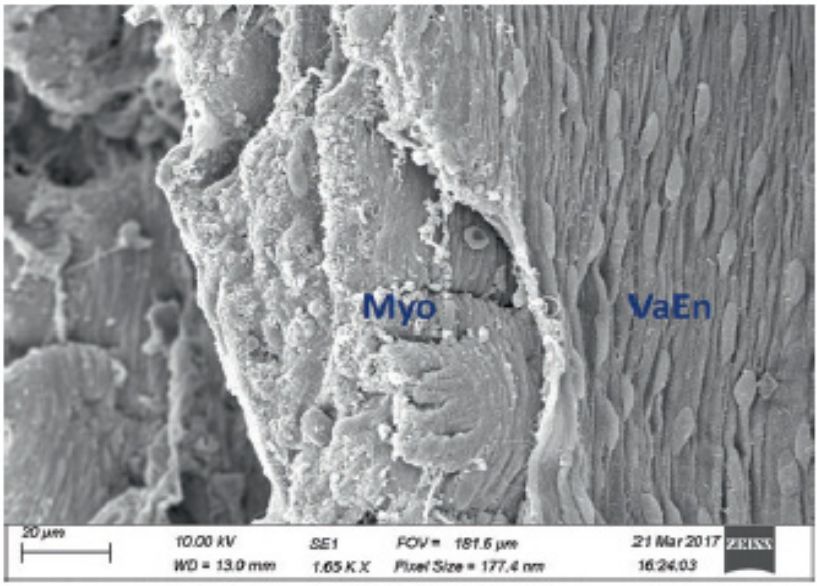
سلول‌های اندوتلیال به سلول‌های اپیتلیال فلس دار ساده شباهت دارند. این سلول‌ها دارای لامینای پایه‌ای و رگ‌های خونی خود می‌باشند. ازلحاظ اصطلاحات بافت‌شناسی پذیرفته‌شده به‌طور بین‌المللی این سلول‌ها را تحت عنوان یک بافت اپیتلیال توصیف می‌کنند [۳۸]. از سوی دیگر، این سلول‌ها دارای منشأ مزودرمی بوده و می‌توانند کلاژن نوع IV تولید کنند؛ بنابراین، سلول‌های اندوتلیال نیز به‌عنوان سلول‌های بافت همبند در نظر گرفته می‌شوند. در درون قلب دو جمعیت متفاوت از سلول‌های اندوتلیال قلبی وجود دارد:

- اندوتلیوم عروقی (پوشش سطح لومینال عروق کرونر؛ شکل ۸,۸)
- اندوتلیوم درون‌شامه قلب (یک تک لایه سلولی که حفره‌های قلب را می‌پوشاند؛ شکل ۸,۹).

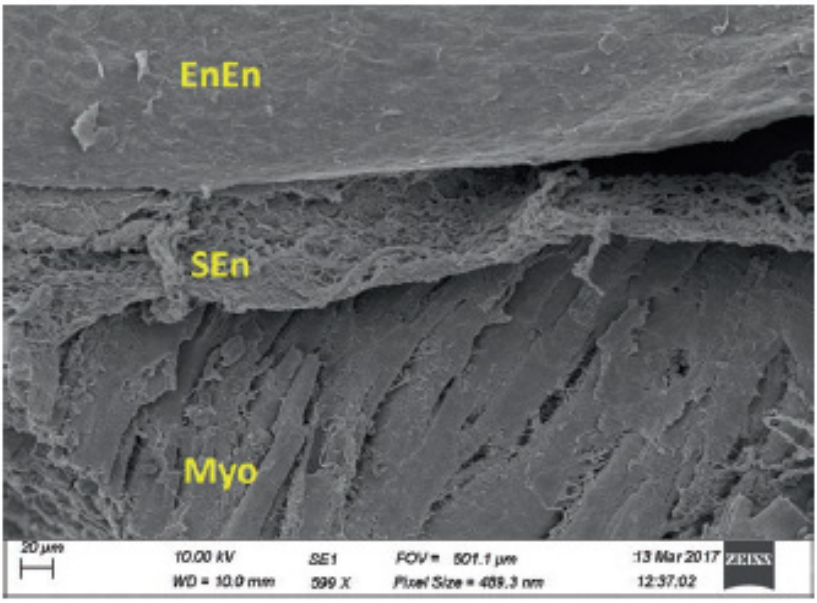
تفاوت بین این نوع سلول‌های اندوتلیال فقط در سطح فوق ساختاری ظاهر می‌شود. به‌عنوان‌مثال، سلول‌های اندوتلیال درون‌شامه قلب در سیتوپلاسم خود دارای اجسام ویبل-پالاد هستند که حاوی فاکتور ون-ویلبرند می‌باشند [۱۰۲]. علاوه بر این، اندوتلیوم درون‌شامه قلب دارای اشکال سلولی، ساختار سیتو اسکلتی و نفوذپذیری متفاوتی نسبت به اندوتلیوم عروقی هست [۱۰۳]. ازنظر جنین‌شناسی، آندوتلیوم عروقی از برون‌شامه قلب منشأ می‌گیرد و اندوتلیوم درون‌شامه قلب از پلاکت قلب زا به وجود می‌آید [۱۰۴].

هر دو سلول اندوتلیال عروقی و درون‌شامه‌ای قلب از طریق انتشار عوامل مختلف اتوکرینی و پاراکرینی فعال بیولوژیکی در کنترل انقباض کاردیومیوسیت ها نقش دارند. سلول‌های اندوتلیال قلبی اکسید نیتریک، اندوتلین-۱، پروستاگلاندین I، (۲)، آنژیوتانسین II و دیگر فاکتورها را تولید می‌کنند [۱۰۴، ۱۰۵]. تمامی این ترکیبات به‌طور مستقیم بر متابولیسم قلب، رشد، عملکرد انقباضی و ریتم قلب بالغ تأثیر می‌گذارند.

۱- جای زخم و یک باقی مانده قابل توجه پس از بهبود زخم و یا سایر فرایندهای ناخوشایند.



شکل ۸،۸ تصویر قلب انسانی توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی. لومن عروق کوچک دارای دیواره نازک (احتمالاً یک سیاهرگ کوچک) توسط اندوتلیوم عروقی (VaEn) پوشانده شده است. هسته‌های سلول اندوتلیال به لومن نفوذ می‌کند. بعضی از سلول‌های عضله قلبی میوکارد (Myo) نیز مشاهده می‌شوند (بزرگنمایی X۱۶۵۰)



شکل ۸،۹ تصویر قلب انسانی توسط میکروسکوپ الکترونی روبشی. اندوتلیوم سطحی درون‌شامه قلب در زیر لایه ساب اندوتلیال بافت همبند سست و سلول‌های عضله قلب در میوکارد (Myo) مشاهده می‌شود. (بزرگنمایی X۵۹۹)

در سال‌های اخیر، سلول‌های پیش رو اندوتلیال که در رگ زایی سهیم می‌باشند، به‌عنوان یک جمعیت سلولی گردش خون در خون محیطی شناخته‌شده‌اند. این سلول‌ها از مغز استخوان نشات می‌گیرند [۱۰۶]. سلول‌های پیش رو آندوتلیال در گردش خون به‌ندرت یافت شده اما می‌توانند در اثر آسیب عروقی یا برخی از انواع سیتوکین ها از مغز استخوان وارد گردش خون شوند. آن‌ها ممکن است با بعضی از بیماری‌های انحطاطی، نظیر اختلال پیشرونده سلول‌های پیش رو که ممکن است در ایجاد آترواسکلروز نقش داشته باشد، همراه باشند [۱۰۷]. مطالعه رهمان و همکاران [۱۰۸] نشان داد که ورزش می‌تواند به‌شدت دو جمعیت متمایز سلولی که در رگ زایی و ترمیم اندوتلیال دخیل می‌باشند را افزایش دهد. این‌ها شامل سلول‌های پیش رو اندوتلیال گردش خون بوده که ممکن است سلول‌های اندوتلیال جدید را به عروق خونی عرضه کرده و سلول‌های رگ زای گردش خون را تحریک کنند که فاکتورهای رشدی را که باعث رشد اندوتلیال و رگ زایی می‌شوند را ترشح کنند. علاوه بر این، آدامز و همکاران [۱۰۹] تأیید کردند که در بیماران تحت ایسکمی میوکارد ناشی از ورزش تعداد سلول‌های پیش رو اندوتلیال پس از ورزش افزایش می‌یابد که در این مطالعه از یک دوچرخه‌سواری الکتریکی استفاده شد. به نظر می‌رسد که یک محرک ایسکمیک ممکن است باعث انتشار سلول‌های پیش رو اندوتلیال از مغز استخوان در خون محیطی گردد. این نتایج با نتایج به‌دست‌آمده از یک متاآنالیز اخیراً منتشرشده از ۱۶ مطالعات مختلف مطابقت دارد [۱۱۰]. این متاآنالیز نشان داد که تمرینات ورزشی باعث بهبود عملکرد اندوتلیال در بیماران مبتلابه نارسایی قلبی می‌گردد. احتمال دارد که ورزش حاد و مزمن توان بالقوه برای به‌کارگیری و فعال کردن سلول‌های پیش رو اندوتلیال (که نقش مهمی درترمیم اندوتلیال دارند) را داشته باشد.

پری سیت ها (سلول‌های روگت) سلول‌هایی هستند که سلول‌های اندوتلیال در مویرگ‌ها و ریز عروق را احاطه کرده‌اند. آن‌ها دارای سیتوپلاسمی منشعب، مسطح شده و هسته بیضوی می‌باشند. مشخصات آنتی ژنیک برای شناسایی ایمونوهیستوشیمیایی این سلول‌ها مهم بوده و شامل بیان CD۱۴۶، بتا -PDGFR و آلکالین فسفاتاز می باشد [۱۱۱]. به‌طورکلی، پری سیت ها در حفظ هموستازی عروق، ازجمله تنظیم جریان خون، رگ زایی، تثبیت ساختاری عروق و نفوذپذیری عروق نقش دارند [۱۱۲]. بااین‌حال، پری سیت ها دارای عملکردهای متفاوتی می‌باشند. فرض اول این است که پری سیت ها تنها سلول‌های دور عروقی پشتیبانی‌کننده می‌باشند که اکنون این فرضیه دیگر منسوخ‌شده است. این سلول‌ها بایستی به‌عنوان جمعیت‌های ناهمگن، اختصاصی-بافت و چند ظرفیتی با پتانسیل‌های میوژنیک، استئوژنیک، کندروژنیک و آدیپوژنیک در نظر گرفته شوند. در ایسکمی میوکارد، پری سیت ها در فیبروز و تشکیل اسکار درگیر می‌باشند [۱۱۲]. در عضله اسکلتی، پری سیت ها به‌عنوان یک نوع سلول بنیادی مزانشیمی در عضله انباشته‌شده و به تشکیل تارهای عضلانی جدید و بازسازی عروق پس از ورزش کمک می‌کنند (که قطر عروق و تراکم سرخرگی را افزایش می‌دهند) [۱۱۳].

References

1. Uygur A, Lee RT (2016) Mechanisms of cardiac regeneration. Dev Cell 36(4):362–374

2. Pinto AR, Ilinykh A, Ivey MJ et al (2016) Revisiting cardiac cellular composition. Circ Res 118(3):400–409

3. Lerchenmüller C, Rosenzweig A (2014) Mechanisms of exercise-induced cardiac growth. Drug Discov Today 19(7):1003–1009

4. Furtado MB, Nim HT, Boyd SE et al (2016) View from the heart: cardiac fibroblasts in development, scarring and regeneration. Development 143(3):387–397

5. Snider P, Standley KN, Wang J et al (2009) Origin of cardiac fibroblasts and the role of periostin. Circ Res 105(10):934–947

6. von Gise A, Pu WT (2012) Endocardial and epicardial epithelial to mesenchymal transitions in heart development and disease. Circ Res 110(12):1628–1645

7. Braitsch CM, Yutzey KE (2013) Transcriptional control of cell lineage development in epicardium-derived cells. J Dev Biol 1(2):92–111

8. Ko SD, Page RC, Narayanan AS (1977) Fibroblast heterogeneity and prostaglandin regulation of subpopulations. Proc Natl Acad Sci U S A 74(8):

3429–3432

9. Bordin S, Page RC, Narayanan AS (1984) Heterogeneity of normal human diploid fibroblasts: isolation and characterization of one phenotype. Science 223(4632):171–173

10. Angello JC, Pendergrass WR, Norwood TH et al (1987) Proliferative potential of human fibroblasts: an inverse dependence on cell size. J Cell Physiol 132(1):125–130

11. Strutz F, Okada H, Lo CW et al (1995) Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. J Cell Biol 130(2):393–405

12. Ivey MJ, Tallquist MD (2016) Defining the cardiac fibroblast. Circ J 80(11):2269–2276

13. Tillmanns J, Hoffmann D, Habbaba Y et al (2015) Fibroblast activation protein alpha expression identifies activated fibroblasts after myocardial infarction. J Mol Cell Cardiol 87:194–203

14. Travers JG, Kamal FA, Robbins J et al (2016) Cardiac fibrosis: the fibroblast awakens. Circ Res 118(6):1021–1040

15. Moore-Morris T, Guimarães-Camboa N, Banerjee I et al (2014) Resident fibroblast lineages mediate pressure overload-induced cardiac fibrosis. J Clin Invest 124(7):2921–2934

16. Braitsch CM, Kanisicak O, van Berlo JH et al (2013) Differential expression of embryonic epicardial progenitor markers and localization of cardiac fibrosis in adult ischemic injury and hypertensive heart disease. J Mol Cell Cardiol 65:108–119

17. Noseda M, Harada M, McSweeney S et al (2015) PDGFRα demarcates the cardiogenic clonogenic Sca1+ stem/progenitor cell in adult murine myocardium. Nat Commun 6:6930

18. Bowers SL, Banerjee I, Baudino TA (2010) The extracellular matrix: at the center of it all. J Mol Cell Cardiol 48(3):474–482

19. Holmes JW, Borg TK, Covell JW (2005) Structure and mechanics of healing myocardial infarcts. Annu Rev Biomed Eng 7:223–253

20. Burgess ML, Terracio L, Hirozane T et al (2002) Differential integrin expression by cardiac fibroblasts from hypertensive and exercise-trained rat hearts. Cardiovasc Pathol 11(2):78–87

21. Raffetto JD, Khalil RA (2008) Matrix metalloproteinases in venous tissue remodeling and varicose vein formation. Curr Vasc Pharmacol 6(3):158–172

22. Souders CA, Bowers SL, Baudino TA (2009) Cardiac fibroblast: the renaissance

cell. Circ Res 105(12):1164–1176

23. Brown RD, Ambler SK, Mitchell MD et al (2005) The cardiac fibroblast: therapeutic target in myocardial remodeling and failure. Annu Rev Pharmacol Toxicol 45:657–687

24. Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R (2010) The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. J Cell Physiol 225(3):631–637

25. Banerjee I, Yekkala K, Borg TK et al (2006) Dynamic interactions between myocytes, fibroblasts, and extracellular matrix. Ann N Y Acad Sci 1080:76–84 .

26. Louault C, Benamer N, Faivre JF et al (2008) Implication of connexins 40 and 43 in functional coupling between mouse cardiac fibroblasts in primary culture. Biochim Biophys Acta 1778(10):2097–2104

27. Baudino TA, McFadden A, Fix C et al (2008) Cell patterning: interaction of cardiac myocytes and fibroblasts in three-dimensional culture. Microsc Microanal 14(2):117–125

28. Murakami M, Simons M (2008) Fibroblast growth factor regulation of neovascularization. Curr Opin Hematol 15(3):215–220

29. Rychli K, Kaun C, Hohensinner PJ et al (2010) The anti-angiogenic factor PEDF is present in the human heart and is regulated by anoxia in cardiac myocytes and fibroblasts. J Cell Mol Med 14(1–2):198–205

30. Rusu MC, Pop F, Hostiuc S et al (2012) Telocytes form networks in normal cardiac tissues. Histol Histopathol 27(6):807–816

31. Tao L, Wang H, Wang X et al (2016) Cardiac telocytes. Curr Stem Cell Res Ther 11(5):404–409

32. Kucybala I, Janas P, Ciuk S et al (2017) A comprehensive guide to telocytes and their great potential in cardiovascular system. Bratisl Lek Listy 118(5):302–309

33. Cantarero I, Luesma MJ, Alvarez-Dotu JM et al (2016) Transmission electron

microscopy as key technique for the characterization of telocytes. Curr Stem Cell Res Ther 11(5):410–414

34. Kostin S (2010) Myocardial telocytes: a specific new cellular entity. J Cell Mol Med 14(7):1917–1921

35. Bei Y, Zhou Q, Fu S et al (2015) Cardiac telocytes and fibroblasts in primary culture: different morphologies and immunophenotypes. PLoS One 10(2): e0115991

36. Chang Y, Li C, Lu Z et al (2015) Multiple immunophenotypes of cardiac telocytes. Exp Cell Res 338(2):239–244

37. Faussone-Pellegrini MS, Bani D (2010) Relationships between telocytes and cardiomyocytes during pre- and post-natal life. J Cell Mol Med 14(5):1061–1063

38. Federative International Committee on Anatomical Terminology (2008) Terminologia Histologica: international terms for human cytology and histology. Lippincott Williams & Wilkins, 300 pp

39. Díaz-Flores L, Gutiérrez R, García MP et al (2014) CD34+ stromal cells/fibroblasts/ fibrocytes/ telocytes as a tissue reserve and a principal source of mesenchymal cells. Location, morphology, function and role in pathology. Histol Histopathol 29(7):831–870

40. Rusu MC, Hostiuc S, Vrapciu AD et al (2017) Subsets of telocytes: myocardial telocytes. Ann Anat 209:37–44

41. Fertig ET, Gherghiceanu M, Popescu LM (2014) Extracellular vesicles release by cardiac telocytes: electron microscopy and electron tomography. J Cell Mol Med 18(10):1938–1943

42. Cismaşiu VB, Popescu LM (2015) Telocytes transfer extracellular vesicles loaded with microRNAs to stem cells. J Cell Mol Med 19(2):351–358

43. Popescu LM, Manole CG, Gherghiceanu M et al (2010) Telocytes in human epicardium. J Cell Mol Med 14(8):2085–2093

44. Gherghiceanu M, Manole CG, Popescu LM (2010) Telocytes in endocardium: electron microscope evidence. J Cell Mol Med 14(9):2330–2334

45. Liu JJ, Shen XT, Zheng X et al (2011) Distribution of telocytes in the rat heart. J Clin Rehabil Tiss Eng Res 15:3546–3548

46. Yang Y, Sun W, Wu SM et al (2014) Telocytes in human heart valves. J Cell Mol Med 18(5):759–765

47. Popescu LM, Curici A, Wang E et al (2015) Telocytes and putative stem cells in ageing human heart. J Cell Mol Med 19(1):31–45

48. Gherghiceanu M, Popescu LM (2010) Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. J Cell Mol Med 14(4):871–877

49. Zhou J, Wang Y, Zhu P et al (2014) Distribution and characteristics of telocytes as nurse cells in the architectural organization of engineered heart tissues. Sci China Life Sci 57(2):241–247

50. Bei Y, Wang F, Yang C et al (2015) Telocytes in regenerative medicine. J Cell Mol Med 19(7):1441–1454 .

51. Bursac N (2012) Colonizing the heart from the epicardial side. Stem Cell Res Ther 3(2):15

52. Richter M, Kostin S (2015) The failing human heart is characterized by decreased numbers of telocytes as result of apoptosis and altered extracellular matrix composition. J Cell Mol Med 19(11):2597–2606

53. Zhao B, Liao Z, Chen S et al (2014) Intramyocardial transplantation of cardiac telocytes decreases myocardial infarction and improves post-infarcted cardiac function in rats. J Cell Mol Med 18(5):780–789

54. Manole CG, Cismaşiu V, Gherghiceanu M et al (2011) Experimental acute myocardial infarction: telocytes involvement in neo-angiogenesis. J Cell Mol Med 15(11):2284–2296

55. Bei Y, Zhou Q, Sun Q et al (2016) Telocytes in cardiac regeneration and repair. Semin Cell Dev Biol 55:14–21

56. Fu S, Zhu H, Li S et al (2016) Telocytes in cardiac protection. Curr Stem Cell Res Ther 11(5):390–394

57. Xiao J, Chen P, Qu Y et al (2016) Telocytes in exercise-induced cardiac growth. J Cell Mol Med 20(5):973–979

58. Booth A, Magnuson A, Fouts J et al (2016) Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation. Horm Mol Biol Clin Investig 26(1):25–42

59. Varga I, Miko M, Oravcová L et al (2015) Ultra-structural morphology of long-term cultivated white adipose tissue-derived stem cells. Cell Tissue Bank 16(4):639–647

60. Oishi Y, Manabe I (2016) Integrated regulation of the cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue. Clin Exp Pharmacol Physiol 43(3):294–303

61. Xu Y, Cheng X, Hong K et al (2012) How to interpret epicardial adipose tissue as a cause of coronary artery disease: a meta-analysis. Coron Artery Dis 23(4):227–233

62. Iacobellis G, Barbaro G (2008) The double role of epicardial adipose tissue as pro- and anti inflammatory organ. Horm Metab Res 40(7):442–445

63. Iacobellis G, Bianco AC (2011) Epicardial adipose tissue: emerging physiological, pathophysiological and clinical features. Trends Endocrinol Metab 22(11):450–457

64. Shin SY, Yong HS, Lim HE et al (2011) Total and interatrial epicardial adipose tissues are independently associated with left atrial remodeling in patients with atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol 22(6):647–655

65. Sacks HS, Fain JN (2007) Human epicardial adipose tissue: a review. Am Heart J 153(6):907–917

66. Imoto-Tsubakimoto H, Takahashi T, Ueyama T et al (2013) Serglycin is a novel adipocytokine highly expressed in epicardial adipose tissue. Biochem Biophys Res

Commun 432(1):105–110

67. Nishida M, Funahashi T, Shimomura I (2007) Pathophysiological significance of adiponectin. Med Mol Morphol 40(2):55–67

68. Skurk C, Wittchen F, Suckau L et al (2008) Description of a local cardiac adiponectin system and its deregulation in dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 29(9):1168–1180

69. Aprahamian TR, Sam F (2011) Adiponectin in cardiovascular inflammation and obesity. Int J Inflam 2011:376909

70. Villarreal-Molina MT, Antuna-Puente B (2012) Adiponectin: anti-inflammatory and cardioprotective effects. Biochimie 94(10):2143–2149

71. Takahashi T, Saegusa S, Sumino H et al (2005) Adiponectin, T-cadherin and tumour necrosis factor-alpha in damaged cardiomyocytes from autopsy specimens. J Int Med Res 33(2):236–244

72. Takano H, Obata JE, Kodama Y et al (2009) Adiponectin is released from the heart in patients with heart failure. Int J Cardiol 132(2):221–226

73. Yin WH, Wei J, Huang WP et al (2012) Prognostic value of circulating adipokine levels and expressions of adipokines in the myocardium of patients with chronic heart failure. Circ J 76(9):2139–2147

74. Tamura T, Furukawa Y, Taniguchi R et al (2007) Serum adiponectin level as an independent predictor of mortality in patients with congestive heart failure. Circ J 71(5):623–630 .

75. Wu FZ, Huang YL, Wu CC et al (2016) Differential effects of bariatric surgery versus exercise on excessive visceral fat deposits. Medicine (Baltimore) 95(5):e2616

76. Rabkin SW, Campbell H (2015) Comparison of reducing epicardial fat by exercise, diet or bariatric surgery weight loss strategies: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev 16(5):406–415

77. Kierszenbaum AL, Tres LL (2016) Histology and cell biology. An Intrduction to Pathology. Fourth Edition, Elsevier Inc, 734 pp

78. Janicki JS, Brower GL, Levick SP (2015) The emerging prominence of the cardiac mast cell as a potent mediator of adverse myocardial remodeling. Methods Mol Biol 1220:121–139

79. Marone G, de Crescenzo G, Adt M et al (1995) Immunological characterization and functional importance of human heart mast cells. Immunopharmacology 31(1):1–18

80. Walls AF, Amalinei C (2014) Detection of mast cells and basophils by immunohistochemistry. Methods Mol Biol 1192:117–134

81. Zhou Y, Pan P, Yao L et al (2010) CD117-positive cells of the heart: progenitor cells or mast cells? J Histochem Cytochem 58(4):309–316 82. Varga I, Danisovic L, Kyselovic J et al (2016) The functional morphology and role of cardiac telocytes in myocardium regeneration. Can J Physiol Pharmacol 94:1117–1121

83. Pawlina W (2016) Histology with correlated cell and molecular biology. A Text and Atlas. Seventh Edition, Wolters Kluwer Health, 984 pp

84. Reid AC, Silver RB, Levi R (2007) Renin: at the heart of the mast cell. Immunol Rev 217:123–140

85. Levick SP, Meléndez GC, Plante E et al (2011) Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodelling. Cardiovasc Res 89(1):12–19

86. Janicki JS, Brower GL, Gardner JD et al (2006) Cardiac mast cell regulation of matrix metalloproteinase-related ventricular remodeling in chronic pressure or volume overload. Cardiovasc Res 69(3):657–665

87. Levick SP, McLarty JL, Murray DB et al (2009) Cardiac mast cells mediate left ventricular fibrosis in the hypertensive rat heart. Hypertension 53(6):1041–1047

88. Balakumar P, Singh AP, Ganti SS et al (2008) Resident cardiac mast cells: are they the major culprit in the pathogenesis of cardiac hypertrophy? Basic Clin Pharmacol

Toxicol 102(1):5–9

89. Mandal R, Brooks EG, Corliss RF (2015) Eosinophilic coronary periarteritis with arterial dissection: the mast cell hypothesis. J Forensic Sci 60(4):1088–1092

90. Phungphong S, Kijtawornrat A, Wattanapermpool J et al (2016) Regular exercise modulates cardiac mast cell activation in ovariectomized rats. J Physiol Sci 66(2):165–173

91. McLarty JL, Meléndez GC, Spencer WJ et al (2011) Isolation of functional cardiac immune cells. J Vis Exp 58:e3020

92. Smorodinova N, Bláha M, Melenovský V et al (2017) Analysis of immune cell populations in atrial myocardium of patients with atrial fibrillation or sinus rhythm. PLoS One 12(2):e0172691

93. Cohen HB, Mosser DM (2014) Cardiac macrophages: how to mend a broken heart. Immunity 40(1):3–5

94. Fujiu K, Wang J, Nagai R (2014) Cardioprotective function of cardiac macrophages. Cardiovasc Res 102(2):232–239

95. Swirski FK, Robbins CS, Nahrendorf M (2016) Development and function of arterial and cardiac macrophages. Trends Immunol 37(1):32–40

96. Leor J, Palevski D, Amit U et al (2016) Macrophages and regeneration: lessons from the heart. Semin Cell Dev Biol 58:26–33

97. Azzawi M, Kan SW, Hillier V et al (2005) The distribution of cardiac macrophages in myocardial ischaemia and cardiomyopathy. Histopathology 46(3):314–319

98. Hulsmans M, Sam F, Nahrendorf M (2016) Monocyte and macrophage contributions to cardiac remodeling. J Mol Cell Cardiol 93:149–155

99. Patel B, Ismahil MA, Hamid T et al (2017) Mononuclear phagocytes are dispensable for cardiac remodeling in established pressure-overload heart failure. PLoS One

12(1):e0170781 .

100. Frantz S, Nahrendorf M (2014) Cardiac macrophages and their role in ischaemic heart disease. Cardiovasc Res 102(2):240–248

101. Botta A, Laher I, Beam J et al (2013) Short term exercise induces PGC-1α, ameliorates inflammation and increases mitochondrial membrane proteins but fails to increase respiratory enzymes in aging diabetic hearts. PLoS One 8(8):e70248

102. Andries LJ, Brutsaert DL (1991) Differences in structure between endocardial and vascular endothelium. J Cardiovasc Pharmacol 17(Suppl. 3):S243–S246

103. Brutsaert DL, Andries LJ (1992) The endocardial endothelium. Am J Phys 263(4 Pt 2):H985–1002

104. Noireaud J, Andriantsitohaina R (2014) Recent insights in the paracrine modulation of cardiomyocyte contractility by cardiac endothelial cells. Biomed Res Int 1:923805

105. Brutsaert DL (2003) Cardiac endothelial-myocardial signaling: its role in cardiac growth, contractile performance, and rhythmicity. Physiol Rev 83(1):59–115

106. Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al (1997) Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science 275(5302):964–967

107. Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH et al (2003) Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. Circulation 108(4):457–463

108. Rehman J, Li J, Parvathaneni L et al (2015) Exercise acutely increases circulating endothelial progenitor cells and monocyte−/macrophage-derived angiogenic cells. J Am Coll Cardiol 43(12):2314–2318

109. Adams V, Lenk K, Linke A et al (2004) Increase of circulating endothelial progenitor cells in patients with coronary artery disease after exercise-induced ischemia. Arterioscler Thromb Vasc Biol 24(4):684–690

110. Pearson MJ, Smart NA (2017) Effect of exercise training on endothelial function

in heart failure patients: a systematic review meta-analysis. Int J Cardiol 231:234–243

111. Crisan M, Yap S, Casteilla L et al (2008) A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. Cell Stem Cell 3(3):301–313

112. Ferland-McCollough D, Slater S, Richard J et al (2017) Pericytes, an overlooked player in vascular pathobiology. Pharmacol Ther 171:30–42

113. Huntsman HD, Zachwieja N, Zou K et al (2013) Mesenchymal stem cells contribute to vascular growth in skeletal muscle in response to eccentric exercise. Am J Physiol Heart Circ Physiol 304(1):H72–H81

فصل ۹

انفارکتوس میوکارد و تمرینات ورزشی: شواهدی از علوم پایه

ایوانا س. موراس-سیاوا، برونو رودریگوس، هیایو ج. کوئاهو-جونیور، دنیل جاردیم فریانی و ماریا-کلودیا اریگوین

خلاصه

در سال ۲۰۱۶ بیماری قلبی عروقی به‌عنوان اولین عامل مرگ‌ومیر در دنیا محسوب می‌شد [۱]. بیماری عروق کرونر که یکی از مهم‌ترین عوامل انفارکتوس میوکارد (MI) می باشد مؤلفه اصلی تمامی مرگ‌ومیرهای قلبی عروقی را تشکیل داده و مسئول تقریباً ۷ میلیون مرگ‌ومیر هست [۱]. تقریباً در ۲۰ درصد بیماران انفارکتوسی، MI در سال اول بعد از اتفاق افتادن عود می‌کند [۲]. علاوه بر این در بین بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری شریان کرونری بیشترین شاخص تعیین‌کننده سال‌های زندگی به علت بیماری و مرگ‌ومیر محسوب می‌شود [۱]. بی‌تحرکی بیشترین نقش را در فشار بار ناشی از بیماری قلبی عروقی به‌ویژه برای بیماری عروق کرونری داشته و همچنین به‌عنوان یکی از فاکتورهای خطر بیماری MI هست [۳]. برای سال‌های زیادی به افراد دارای بیماری قلبی عروقی توصیه می‌شد که از فعالیت‌های جسمانی اجتناب کنند؛ ولی امروزه محققین به این نتیجه و توافق رسیده‌اند که تمرینات ورزشی (ET) بایستی به‌عنوان بخشی از برنامه‌های توان‌بخشی قلبی قرار بگیرد. شواهد روزافزونی وجود دارد که نشان می‌دهد زمانی که تمرینات ورزشی به میزان کافی و به‌صورت نظارت‌شده صورت می‌گیرند، انجام این تمرینات بعد از MI می‌تواند از بروز و افزایش مسائل و مشکلات بیشتر ناشی از MI ممانعت کرده و کیفیت زندگی و طول عمر بیماران انفارکتوس را افزایش دهد[۴ , ۵]. انجام تمرینات جسمانی بعد از MI از دستورالعمل‌های بین‌المللی خاصی پیروی کرده؛ بااین‌حال پروتکل‌های مختلفی توسط چندین جوامع مختلف دنیا برای توان‌بخشی قلبی سازگار و ایجادشده‌اند [۶] و همچنان در رابطه با نوع و رژیم ورزشی ممکن که بعد از MI ایدئال باشد و نیز اینکه چطور ورزش باعث بهبود اثرات سودمند در سیستم قلبی عروقی و سایر سیستم‌های بدن می‌گردد اطلاعات اندکی وجود دارد؛ بنابراین مطالعات آزمایشگاهی نقش مهمی در استخراج و استنباط مکانیسم‌های نهفته در پشت این نتایج بالینی و بررسی و مقایسه کردن پروتکل‌های مختلف ET دارند؛ بنابراین نسخه ورزشی می‌تواند بهینه‌شده، شخصی‌سازی‌شده و به‌صورت ایمن و بی‌ضرر توسط بیماران بکار برده شود. در این فصل ما یک بررسی مختصری از پاتوفیزیولوژی MI را ارائه داده و به دنبال آن بحثی را در رابطه با بیشترین دستاوردهای به‌دست‌آمده در رابطه با ET و MI در علوم پایه خواهیم کرد.

کلمات کلیدی: انفارکتوس میوکارد، تمرینات ورزشی، توان‌بخشی، شریان کرونر

۱ پاتوفیزیولوژی انفارکتوس میوکارد

بیماری شریان کرونر با تشکیل پلاکت آترواسکلروزی به دنبال یک دوره طولانی و فرایند پیچیده تشخیص داده می‌شود [۷]. به‌طور خلاصه زمانی که پلاکت آترواسکلروز دچار پارگی می‌گردد، گسستگی اندوتلیوم باعث تحریک یک فرایند لخته شدن خون شده که این نیز منجر به تشکیل لخته خون در عروق می‌گردد. MI زمانی رخ می‌دهد که ترومبوز باعث مسدود شدن جریان خون کرونر شده و ناحیه احاطه‌کننده میوکارد فاقد ذخیره اکسیژن باشد که این نیز منجر به نکروزه شدن بافت قلبی می‌گردد. بسته به میزان انسداد عروق، میزان سطح نکروزه شده و وجود گردش خون موازی، MI می‌تواند کشنده باشد یا نه.

زمانی که قلب به‌صورت ایسکمی درمی‌آید، چندین رویداد در سطح مولکولی، سلولی، عصبی، همودینامیکی و مورفولوژیکی می‌تواند رخ بدهد. محرک‌های سازگاری در مراحل ابتدایی (تا ۷۲ ساعت بعد از MI) و انتهایی (بیش از ۷۲ ساعت) شروع‌شده و از طریق فرایندهای بازسازی پاتولوژیکی پیش می‌روند. زمانی که MI رخ می‌دهد، در نواحی نکروزه شده التهاب صورت گرفته که در این نواحی متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPs) باعث تحریک تفکیک و جدا شدن و از بین رفتن یکپارچگی کلاژن بین میوسیتی و درنتیجه از بین رفتن بافت پشتیبان می‌گردد. دیواره قلب سطح آسیب‌دیده نازک‌تر شده و حفره بطنی اتساع می‌یابد که به‌عنوان یک مفهوم اتساع ناحیه انفارکتی شناخته می‌شود[۸، ۹]. به‌طور عملکردی به خاطر از بین رفتن میوسیت ها، یک کاهشی در حجم خون ورودی صورت گرفته که این نیز باعث افزایش بار ناشی از افزایش حجم نهایی دیاستولی و یک افزایش در فشار دیواره بطنی می‌گردد. افزایش فشار در دیواره بطنی باعث تحریک تکثیر سریالی میوسیت ها و درنتیجه هیپرتروفی بطن می‌گردد [۱۰، ۹]. قلب بقاء یافته باوجود یک چنین تغییراتی در آن می‌تواند برای یک مدت طولانی به عمل پمپاژ خود باوجود مواجه‌شدن با این الگوی مورفولوژیک-عملکردی جدید ادامه دهد؛ مگر اینکه هیپرتروفی قلب توانایی این را نداشته باشد که بتواند این افزایش حجم بطن را جبران نماید که در این صورت از بزرگ شدن پیش‌رونده بطن و اختلال در آن رنج خواهد برد [۱۰]

.چندین مکانیسم وجود دارد که بعد از وقوع MI دچار تغییر می‌شوند که به علت و یا به دنبال فرایندهای بازسازی پاتولوژیکی صورت می‌گیرند. این مکانیسم‌های تغییریافته می‌توانند هم در انسان و هم در مدل‌های حیوانی دیده شوند و همودینامیک ها، سیستم خودکار عصبی، حساسیت بارو رفلکس، سیستم رنین-آنژوتانسین-آلدوسترون (RAAS)، انتقال کلسیم شبکه سارکوپلاسمی، مسیر بتا آندروژنیک و استرس اکسیداتیو را در برمی‌گیرد [۹، ۱۱، ۱۲]. از بین سایر مکانیسم‌ها، این مکانیسم اهداف اصلی استراتژی‌های درمانی دارویی و غیر دارویی برای بهبود پیش‌آگهی قلب پس از MI می‌باشند.

۲ مدل‌های آزمایشی انفارکتوس میوکارد

مطالعات با استفاده از موش‌های صحرایی و موش‌ها به‌عنوان مدل‌های حیوانی و برای درک بهتر مکانیسم‌های

دخیل در پاتوفیزیولوژی MI، جهت بررسی مداخلات حفاظتی قلبی و همچنین ارزیابی فرایندهایی که در طی و بعد از تغییر ساختار میوکارد اتفاق می‌افتد صورت گرفته است [۱۳-۱۵]. در بخش‌های زیر، توضیح مختصری از بیشترین مدل‌های حیوانی دارای MI استفاده‌شده درزمینهٔ سازگاری‌های ET داده خواهد شد.

۲-۱ انسداد شریان کرونر شاخه نزولی قدامی چپ (LAD)

LAD یکی از پرکاربردترین مدل‌های MI هست، زیرا تأثیر آن بر دستگاه‌های آلی مشابه مواردی است که در انسان دیده می‌شود. درواقع، MI ناشی از LAD باعث اختلال خودبه‌خودی، نقص در حساسیت بارو رفلکس(BrS) ، نقص در عملکرد و مورفولوژی قلب، عدم تحمل ورزش، افزایش سیتوکین های پیش-التهابی (PICs) و غیره می‌گردد [۱۳، ۱۴، ۱۶-۱۹].

LAD پس از بیهوشی حیوان توسط ترکیبات بیهوشی کتامین (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و کزاز (۱۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) صورت می‌گیرد. پس از لوله‌گذاری، حیوانات تحت تهویه هوا تحت‌فشار مثبت با حجم ۲/۵ میلی‌لیتر، ۶۵ ضربه در دقیقه همراه با یک هواکش تحت‌فشار جونده قرار می‌گیرند. برای القاء MI، توراکوتومی ۲ سانتیمتری قسمت جانبی سمت چپ در فضای سوم بین رگ‌ها انجام می‌شود و شریان کرونر شاخه نزولی سمت چپ در حدود ۱ میلی‌متر از مبدأ آن زیر نوک دهلیز چپ توسط نخ نایلون (۶/۰) مسدود می‌گردد. هنگامی‌که پروتکل‌های آزمایشی با استفاده از این مدل‌ها انجام می‌شود، مطالعات معمولاً روی یک گروه کنترل برای جراحی ساختگی صورت می‌گیرد که در آن حیوانات مداخلات تهاجمی مشابهی را دریافت کرده اما تحت تأثیر ایسکمی میوکارد قرار نمی‌گیرند [۱۳، ۱۴، ۱۶-۱۹].

۲-۲ مدل ایسکمی- رپرفیوژن

به‌طورکلی، مدل ایسکمی-رپرفیوژن برای بررسی اثرات تنش رپرفیوژن بر رفتار انواع اکسیژن فعال (ROS) مورداستفاده قرارگرفته است [۲۰،۲۱].

موش‌ها پس از بیهوشی ولوله گذاری به‌منظور تهویه مکانیکی، تحت فرآیند مشابه با آنچه قبلاً در مدل LAD توصیف‌شده‌اند قرار می‌گیرند که در آن شریان پروکسیمال شاخه نزولی سمت چپ تشخیص داده‌شده و سپس شریان به‌طور مداوم با استفاده از یک نخ نایلونی ۶/۰ برای یک دوره ایسکمی ۳۰ دقیقه‌ای، اما بدون صورت خارجی دادن به قلب مسدود می‌شود (می‌توان آن را با یک گره متحرک گره زد). برای ایجاد رپرفیوژن قلبی، قیچی‌های جراحی میکرو برای برش گره در محل انسداد (با آزاد کردن گره متحرک)، ساخته‌شده توسط نخ نایلون ۶/۰ به مدت ۳۰ دقیقه پس از انسداد شریان استفاده می‌شود. در موش‌های کنترل جراحی ساختگی به‌جز برای شریانی که به‌طور مداوم مسدود نشده روش یکسان هست؛ بنابراین خروج جریان به‌طور مختصر (۱-۲ ثانیه) روی دستگاه تنفس باریکش شده و امکان تورم مجدد ریه‌ها را می‌دهد. سپس منقبض کننده قفسه سینه را برداشته و با استفاده از یک نخ نایلونی ۲/۰ با یک الگوی دوخت

منقطع بسته می‌شود. هنگامی‌که شیارها بسته می‌شوند، جریان خروجی از بطن مجدداً به‌طور مختصر (۱-۲ ثانیه) باریکش شده تا تنفس مناسب صورت گیرد. پوست با استفاده از نخ‌های نایلونی ۶/۰ با الگوی دوخت مستمر بسته می‌شود [۲۲].

۲-۳ انفارکتوس میوکارد القاء شده توسط ایزوپروترنول

القاء MI از طریق تزریق زیر جلدی ایزوپروتونول با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم / روز در ۲ میلی‌لیتر از سالین در دو روز متوالی بافاصله زمانی ۲۴ ساعت فاصله بین برنامه‌های کاربردی صورت می‌گیرد. القاء اشتباه MI در گروه ساختگی توسط تزریق زیر جلدی ۲ میلی‌لیتر سالین در دو روز متوالی، همچنین بافاصله زمانی ۲۴ ساعت بین برنامه‌های کاربردی انجام می‌شود [۲۳].

۳ فعالیت جسمانی و تمرینات ورزشی در MI: مفاهیم کلی

قبل از شروع ارائه اطلاعات در مورد اثرات بازسازی یا محافظتی فعالیت بدنی (PA) و / یا ET در MI، لازم است که مفاهیم و توصیه‌های اصلی دخیل در هر دو جنبه از بدن روشن گردد. درواقع، اگرچه PA و ET مشابه می‌باشند ولی دارای مفاهیم مختلفی بوده و به‌طورکلی باعث سازگاری‌های متمایز بدن می‌شوند. علاوه بر این، این ابزارها درزمینه های مختلف، بسته به هدف انتخاب‌شده توسط گروه مراقبت‌های بهداشتی (به‌عنوان‌مثال مربی ورزش جسمانی، فیزیوتراپیست، پرستار، پزشک) پس از ارزیابی و توافق بیمار، مورداستفاده قرار می‌گیرند.

کالج آمریکایی پزشکی ورزشی (ACSM)، PA را به‌عنوان یک جنبش بدن در پاسخ به انقباض عضلانی داوطلبانه تعریف می‌کند که باعث افزایش هزینه انرژی می‌گردد [۲۴]؛ بنابراین، مهم است که درک شود سوسوزدن‌های ناپایدار یا لرزش‌ها به‌عنوان PA محسوب نمی‌شوند، حتی اگر آن‌ها انواع حرکت بدن باشند. از سوی دیگر، راه رفتن با یک دوست به مدت چند دقیقه در پارک یک PA محسوب می‌شود زمانی که انقباض عضلات پا به‌صورت داوطلبانه صورت گرفته و هزینه انرژی به‌طور نمادین از سطوح پایه افزایش می‌یابد. ET به‌نوبه خود، به یک مفهوم پیچیده‌تر اشاره داشته که مربوط به یک حرکت برنامه‌ریزی‌شده و ساختاریافته بدن بوده که باهدف بهبود یک یا چند ظرفیت جسمانی صورت می‌گیرد. ET دارای طرح‌های مختلفی هست و می‌تواند بسته به رویکرد به‌عنوان‌مثال، ورزش هوازی و استقامتی / مقاومتی، تمرینات شنا، یوگا و غیره معرفی گردد.

انجمن قلب آمریکا (AHA) PA را به‌عنوان یک ابزار مهم برای پیشگیری از انواع بیماری‌ها، نظیر فشارخون بالا، دیابت نوع II، چاقی توصیف می‌کند زیرا عدم فعالیت جسمانی به‌شدت با عوامل خطر بیماری قلبی عروقی، بیماری و مرگ‌ومیر مرتبط هست [۲۵، ۲۶]. علاوه بر این، AHA به‌شدت توصیه می‌کند بیمارانی که قصد کاهش عوامل خطر بیماری قلبی عروقی رادارند PA را در زندگی خود وارد کرده و شیوه زندگی

خود را تغییر دهند [۲۵، ۲۶]. توصیه‌های عمومی نشان می‌دهد که افراد بزرگ‌سال حداقل بایستی در هفته ۱۵۰ دقیقه فعالیت بدنی با شدت متوسط یا ۷۵ دقیقه فعالیت بدنی با شدت بالا انجام داده تا از بروز بیماری قلبی عروقی جلوگیری نمایند [۲۵، ۲۶].

ET به‌طورکلی به‌عنوان یک رویکرد درزمینهٔ توان‌بخشی قلبی و پیشگیری ثانویه مورداستفاده قرارگرفته است. به‌طور شگفت‌انگیزی، داده‌های اپیدمیولوژیک در رابطه با اثرات پیشگیرانه آن مشخص نیست چراکه تجویز ET به برخی از عوامل ازجمله حجم تمرینات، شدت، هماهنگی و وزن بستگی دارد که کنترل این فاکتورها در مطالعات مشاهده‌ای (به‌عنوان‌مثال، مطالعات پیگیری و دنباله‌دار) دشوار هست. بااین‌حال، اثرات ET بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی در مطالعات بالینی، مطالعات تجربی و مطالعات مشاهده‌ای (به‌عنوان‌مثال، مطالعات مقطعی) به‌طور گسترده‌ای مشخص هست. در حال حاضر، ازآنجایی‌که ثابت‌شده ET باعث بهبود تحمل ورزش، کیفیت زندگی، قابلیت‌های عملکردی و وظایف جسمانی مرتبط با شغل و همچنین کاهش عوامل خطر قلبی عروقی و مرگ‌ومیر قلبی می‌گردند لذا این تمرینات بایستی قسمتی از برنامه‌های توان‌بخشی بیماران قلبی را تشکیل دهند [۲۶].

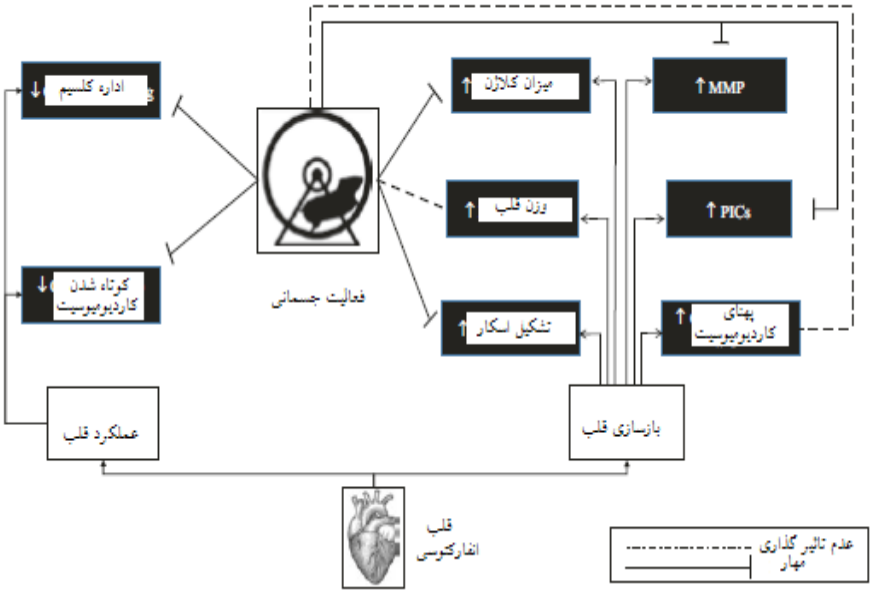
۴ فعالیت جسمانی و انفارکتوس میوکارد

در مطالعات حیوانی، PA را می‌توان با اجرای دویدن اختیاری حیوانات بر چرخ دوار در یک دوره تعیین‌شده به نمایش گذاشت. درزمینهٔ MI، نویسندگان اثرات پیشین و قبلی بعلاوه پیشین PA بر بازسازی و عملکرد قلب در موش‌های دارای انفارکتوس را موردمطالعه قراردادند. بااین‌حال، فقط تعداد کمی از شواهد در این شماره منتشرشده است و لازم است که آزمایش‌های بیشتری صورت بگیرد.

لذا بیتو و همکاران [۲۷] اثرات PA بعد ازMI را بر بازسازی قلب موش‌های دارای انفارکتوس موردمطالعه قراردادند؛ بنابراین، پس از MI، حیوانات دسترسی آزاد به چرخ در حال حرکت در طول ۸ هفته داشتند. برای بررسی بازسازی ساختار قلب، میوسیت ها از بطن چپ غیرانفارکتی جداشده و ازلحاظ جنبه‌های مورفولوژیکی و عملکردی موردبررسی قرار گرفتند. پس از چندین تجزیه‌وتحلیل، نویسندگان مشاهده کردند که موش‌های بی‌تحرک نشان‌دهنده فنوتیپ بازسازی قلبی را نشان می‌دهند که با افزایش نسبت وزن قلب- وزن بدن و عرض سلول قابل‌تشخیص هست. PA برای جلوگیری از چنین تغییرات مورفولوژیکی مؤثر نبوده و هر دو گروه نتایج مشابهی را نشان دادند. به‌نوبه خود، کوتاه شدن سلول القاء شده توسط تحریک الکتریکی که در موش‌های بی‌تحرکی انفارکتوسی کاهش‌یافته بود، در کاردیومیوسیت موش‌های انفارکتوسی که چرخ دوار در اختیارشان قرارگرفته بود دوباره برگردانده و احیا شد [۲۷]. تجزیه‌وتحلیل‌های بیشتر نشان داد که در حیوانات گروه PA انتقال کلسیم به علت افزایش ظرفیت حذف Ca^{2+}توسط مبدل Na^{+}-Ca^{2+} (NCX) افزایش یافت [۲۷].

به همین ترتیب پوهل و همکاران [۲۸] نه‌تنها اثرات بعدی PA بر MI، بلکه اثرات قبلی آن را نیز موردبررسی

قراردادند. در مرحله اول، موش‌ها به مدت ۶ هفته تحت ورزش دویدن اختیاری روی چرخ قرار گرفتند که تقلیدی از یک زمینه PA بود. پس‌ازاین دوره، موش‌ها تحت MI آزمایشی قرارگرفته و ۵ روز پس از عمل جراحی مجاز به استفاده از چرخ برای مدت ۴ هفته شدند. همانند بیتو و همکاران [۲۷]، نتایج این محققین نیز نشان داد که PA نمی‌تواند هیپرتروفی قلبی ناشی از MI را مدوله (تنظیم) نماید، ازاین‌رو وزن اندام و قطر کاردیومیوسیت در هر دو گروه PA و گروه بی‌تحرک مشابه بود. بااین‌حال، تجزیه‌وتحلیل‌های بافت‌شناسی و تصویربرداری رزونانس مغناطیسی نشان داد که PA باعث کاهش مقدار کلاژن و تشکیل اسکار در سرتاسر بطن چپ و در ناحیه اسکار پس از MI شده و همچنین تا حدی تشکیل رگ‌برآمدگی (آنوریسم) آپیکال مرتبط با اتساع بطن چپ را مهار می‌نماید. نویسندگان همچنین کاهش فعالیت MMP و بیان mRNA ی سیتوکین های پیش التهابی (به‌عنوان‌مثال، TNF-α، IL-۶ و IL-۱β) را مشاهده کردند. ازآنجایی‌که بیان mRNA ی TNF-α همبستگی مثبتی با اندازه انفارکتوس و بیان mRNA کلاژن در موش‌های بی‌تحرک دارد لذا به نظر می‌رسد که این تغییرات در حالت التهابی مورفولوژی قلبی را تحت تأثیر قرار داده است درحالی‌که این پدیده در گروه دارای تمرینات مشاهده نشد.



شکل ۹,۱ اثرات اصلی فعالیت جسمانی (PA) در انفارکتوس میوکارد به‌صورت آزمایشی (MI). PA را می‌توان در جوندگان، با استفاده از یک چرخ و دویدن اختیاری حیوانات موردمطالعه قرارداد. MMP متالوپروتئینازهای ماتریکس، PIC سیتوکینهای ضدالتهابی.

لازم به ذکر است که در مطالعه بیتو و همکاران [۲۷] موش‌ها در روزانه مسافت نسبتاً بیشتری (~ ۱۱ کیلومتر در روز) را نسبت به حیوانات مطالعات پوهل و همکاران (~ ۵ کیلومتر در روز) دویدند [۲۸]. بااین‌حال، در مطالعات پوهل و همکاران [۲۸] حیوانات در طی ۱۰ هفته و در مطالعات بیتو و همکاران [۲۷] حیوانات به مدت ۸ هفته این ورزش را انجام دادند؛ بنابراین، هنوز شواهد بیشتری در مورد اثرات PA در آزمایش MI لازم هست. شکل ۹,۱ تغییرات اصلی ناشی از PA در مدل تجربی MI را نشان می‌دهد.

۵ تمرینات ورزشی و انفارکتوس میوکارد

همان‌طور که در بالا ذکر شد، ET به‌عنوان یک ابزار قدرتمند در برنامه‌های توان‌بخشی قلب مورداستفاده قرارگرفته است که علاوه بر مشارکت برای بهبود پیش‌آگهی، می‌تواند تعدادی از اختلالات مشاهده‌شده پس از MI را نیز احیا کند. ET مقاومتی یا هوازی (استقامتی) می‌تواند به‌عنوان بخشی از برنامه توان‌بخشی تجویز شود. بااین‌وجود، اکثریت مطالعات تجربی بر اساس انتخاب تمرینات هوازی (انجام‌شده در یک تردمیل) صورت می‌گیرند که این ممکن است به خاطر شباهت بیشتر این تمرینات به برنامه‌های توان‌بخشی قلب بکار برده شده برای انسان باشد، زیرا تمرین هوازی غالب هست. روش‌های دیگر ET نیز در مدل‌های تجربی MI موردمطالعه قرارگرفته است. به نظر می‌رسد که مزایای ET بر بازسازی قلب در دو مرحله رخ می‌دهد: در ابتدا و در انتهای بازسازی قلب. فاز اولیه بازسازی با گسترش ناحیه انفارکتوسی ناشی از تخریب کلاژن ساختاری موجود در ماتریکس خارج سلولی (ECM) توسط MMP ها که توسط سلول‌های ایمنی در پاسخ به التهاب ناشی از MI ترشح می‌شود، تشخیص داده می‌شود [۸، ۲۹]. علاوه بر این، در تلاش برای محافظت از سیستم قلبی و عروقی و قرار گرفتن در خارج از وضعیت انفارکتوسی، سیستم بیولوژیکی کنترل خودکار قلب و عروق را به نفع فعالیت سمپاتیک تغییر می‌دهد که درنتیجه باعث افزایش کرونوتروپیسم (فراوانی) و اینوتروپیسم (قدرت) قلب و همچنین فعالیت مولکول‌های مرتبط با کنترل آدرنرژیک نظیرکاتکولامین ها و RAAS می‌گردد [۸]. حتی اگر چنین تغییراتی در ساعت‌های اول پس از MI به‌طور سودمندی عمل کنند- مشارکت برای حفظ پرفیوژن خون به بافت‌ها و درنتیجه تحویل مواد مغذی به بافت‌ها - باگذشت زمان، این تغییرات جبران‌کننده باعث ایجاد تغییرات زیان‌آوری در عملکرد و ساختار قلب خواهند شد [۸، ۳۰].

فعالیت ROS از فاز اولیه بازسازی تا فاز انتهایی بازسازی در پاسخ به ایسکمی قلبی با یا بدون رپرفیوژن افزایش می‌یابد [۲۱، ۳۱، ۳۲]. سنتز و انتشار ROS توسط چندین عنصر نشان داده‌شده در میوکارد ایسکمی شامل سیتوکین های پیش التهابی و RAAS[۲۹، ۳۰، ۳۲]، القاء می‌شود. با فعال شدن مسیر ROS و با مشارکت هیپرتروفی قلبی القاء شده توسط سیتوکنین های پیش التهابی و RAAS تغییراتی در کاردیومیوسیت ها ایجاد می‌شود[۳۰]. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد که فعالیت عناصر مختلف محیط آنتی‌اکسیدانی (به‌عنوان‌مثال ویتامین E، کاتالاز، سوپر اکسید دیسموتاز) [SOD به‌طور موفقیت‌آمیزی می‌تواند این تغییرات القاء شده توسط ROS ها را مهار نماید [۳۰، ۲۱]. درواقع، میوکارد های حیوانات

تراریختی که بیان بیش‌ازحد SOD را نشان می‌دهند در مقایسه با حیوانات تیپ وحشی، تولید رادیکال آزاد خارج از موعد را نشان داده که باعث تداخل در بهبود عملکرد انقباض و ناحیه کمتر انفارکتوسی بعد از ایسکمی – رپرفیوژن می‌گردند [۲۰، ۲۱].

حتی اگر هیچ مدرکی مبنی بر اثرات ET بعد از MI در فاز اولیه بازسازی وجود نداشته باشد، نتایج یک مطالعه نشان داد که ۱۲ هفته تمرینات هوازی با شدت کم و متوسط، طی ۵۰ دقیقه و ۵ روز در هفته قبل از MI القاء شده توسط ایزوپروترنول تأثیر مثبتی داشته و باعث کاهش میزان انفارکتوس و بیان و فعالیت ROS در قلب موش‌های تحت تمرینات ورزشی در مقایسه با حیوانات بی‌تحرک گردید. هم‌زمان، محققین مشاهده کردند که فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، ازجمله سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز در قلب موش‌های بی‌تحرک کاهش‌یافته است. بااین‌حال، ET توانست این پدیده را تضعیف نماید [۳۱]. بااین‌حال، این مطالعه آنالیزهای بیشتری را انجام نداد، لذا عملکرد قلبی و نتیجه‌گیری در مورد داده محدود هست.

همان‌طور که در بالا ذکر شد، علاوه بر ارتباط آن با ROS، سیتوکین های پیش التهابی نیز تأثیر قابل‌توجهی بر MMP ها دارند [۲۹، ۳۳]. نوتروفیل ها بلافاصله پس از آسیب قلب ناشی از ایسکمی، به منطقه MI مهاجرت کرده و MMP را به کار گرفته که منجر به شکستگی کلاژن می‌گردد [۲۹]. این پدیده منجر به مهاجرت فیبروبلاستی و بعد تمایز در میوفیبروبلاست ها می‌گردد که برای تشکیل بافت فیبروتیک (اسکار) بسیار حیاتی هست [۲۹، ۳۳]. به‌طور خلاصه، میوفیبروبلاست ها باعث تجمع الیاف کلاژن ماتریکس، فیبرونکتین گلیکوپروتئین، کلاژن نوع III جایگزین شده با کلاژن نوع I، تشکیل لخته فیبرین و اسکار مبتنی بر کلاژن می‌گردند [۳۳].

آزمایش‌ها نشان داده‌اند که ET می‌تواند این پاسخ را مدوله کند، چراکه ET انجام‌شده قبل و بعد از MI، مؤلفه‌های بازسازی ECM را کاهش می‌دهد. به‌عنوان‌مثال بوزی و همکاران [۳۴] مشاهده کردند که انجام ۸ هفته ET متوسط قبل از MI تجربی، محتوای کلاژن را در قلب موش کاهش می‌دهد. زو و همکاران [۲۲] و ینگو و همکاران [۳۵]، در ارتباط با اثرات پس از MI، Xu نشان دادند که ET متوسط در طی ۸ و ۱۰ هفته به ترتیب باعث کاهش حجم و محتوای کلاژن در ناحیه انفارکتوس قلب می‌گردد. علاوه بر این، تجزیه‌وتحلیل بیشتر زو و همکاران [۲۲] و ارزیابی محتوای کاهش نیافته کلاژن (هیدروکسیلیزیل پیریدینولین، HP) به‌عنوان یک نشانگر قوی و بالغ کلاژن نشان داد که میزان کلاژن در نواحی غیر انفارکتوسی در بطن راست موش‌های دارای MI پس از ET در سطح طبیعی هست [۲۲]. در هیچ‌یک از مطالعات، مکانیسم‌های احتمالی مربوط به رسوب بهبودیافته کلاژن در قلب موش‌های صحرایی دارای MI موردبررسی قرار نگرفته است.

در مقابل این فقدان بررسی و اطلاعات، می‌توان نتیجه‌گیری‌های دیگری را با مطالعات دیگری که از برنامه‌های ET مشابه استفاده کرده‌اند به دست آورد. رودریگز و همکاران [۱۴] میزان پروتئین TNF-α و نسبت TNF-α / IL-۱۰ را در بطن چپ موش‌های MI که به مدت ۳ ماه از تحت تمرینات ورزش هوازی با

شدت متوسط قرارگرفته بودند را بررسی و نشان دادند که میزان این پروتئین در این موش‌ها کاهش می‌یابد. علاوه بر این، یک مطالعه دیگری توسط ملو و همکاران [۳۶] صورت گرفت که به نظر می‌رسد تجزیه‌وتحلیل میکرو RNA نتایج بهتری را به دست داده و محققین نشان دادند که تمرینات ورزش شنا باعث افزایش بیان MiRNA-۲۹a، b و c در ناحیه مرزی و دورتر میوکاردی در موش‌های MI گردید. این نتایج با کاهش ۴۵ درصدی بیان و محتوای کلاژن همراه بود [۳۶].

هنگامی‌که ET بر کاهش درصد رسوب کلاژن و همچنین کاهش سطح HP در قلب موش‌های MI مؤثر واقع شد، مطالعات متعددی فرض بر این گذاشتند که ET ممکن است پس از MI تشکیل اسکار را به عقب بازگرداند و به حالت طبیعی برگرداند. در اغلب مطالعات، اندازه‌گیری ضخامت دیواره بطنی با استفاده از آنالیز اکوکاردیوگرافی صورت گرفته است. این ارزیابی همبستگی قوی با داده‌های بافت شناختی نشان داد. نتایج مربوط به تشکیل اسکار نامشخص بوده و می‌تواند وابسته به ورزش باشد؛ زیرا شواهد نشان می‌دهد که بعد از ET بر تردمیل ممکن است ضخامت دیواره افزایش یابد [۱۳، ۱۴، ۱۷]، درحالی‌که به نظر نمی‌رسد که ۱۰ هفته تمرینات ورزش شنا (۶۰ دقیقه، ۵ روز / هفته) همان تأثیر را داشته باشد [۳۶].

آخرین عکس‌العمل تخریب کلاژن، نازک شدن دیواره اتساع بطنی هست که این باعث افزایش شدت استرس سیستولیک و دیاستولیک می‌گردد [۸]. در ارتباط با سایر مکانیسم‌های سیگنال دهی سلولی مرتبط با سیتوکین ها، RAAS، می‌توان گفت که فعالیت عصبی سمپاتیک، کاتکولامین ها و ژن‌های جنینی افزایش‌یافته و این پدیده موجب هیپرتروفی پاتولوژیکی قلب می‌شود.

ET به‌طور گسترده‌ای در این زمینه موردمطالعه قرارگرفته و اعتقاد بر این است که یک استرس قادر به مقابله با سیگنال دهی پاتولوژیکی قلب تحریک‌شده توسط MI هست. مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که ET می‌تواند اتساع بطنی را افزایش دهد [۱۳، ۱۴، ۱۶، ۱۷، ۳۷، ۳۸]. بااین‌حال، با توجه به متفاوت بودن بازسازی پاتولوژیکی پس از MI، کسر جریان تزریقی نیز به میزان زیادی نشان‌دهنده بازسازی و تغییرات فیزیولوژیکی هست [۱۳، ۱۴، ۱۶، ۱۷، ۳۷، ۳۸].

در مطالعه اثرات ET بر هیپرتروفی قلبی ناشی از MI، نتایج نشان دادند که ET می‌تواند تغییرات ساختاری قلب را کاهش دهد. به نظر می‌رسد در موارد مربوط به اتساع دیواره بطن، هیپرتروفی قلب با داده‌های حاصل از تجزیه‌وتحلیل عملکرد قلب مرتبط هست. به‌عنوان‌مثال در آزمایش بوزی و همکاران [۳۴] موش‌ها قبل از MI آزمایشی به مدت ۸ هفته تحت ET با شدت متوسط (۵ روز در هفته) قرار گرفتند. حیوانات به مدت ۱۵ روز پس از عمل جراحی MI زنده ماندند و سپس تشریح شدند. نتایج نشان داد که موش‌های صحرایی دارای MI، تغییرات ساختاری در بطن چپ نشان داده و وزن قلب (HW) آن‌ها و نسبت وزن بدن (BW) به HW در آن‌ها افزایش یافت. جالب‌توجه است که موش‌های صحرایی تحت ET نیز افزایش در HW و HW-BW را همراه با افزایش طول و عرض میوسیت ها را نسبت به موش‌های دارای MI و بی‌تحرک نشان دادند [۳۴]. بااین‌حال، برخلاف موش‌های MI بی‌تحرک، موش‌های MI تحت ET عملکرد قلبی بالایی را

نشان دادند [۳۴].

اختلال خودکار نیز از موضوعات مهمی هست که پس از MI دیده می‌شود که با التهاب، تغییر ساختار و عملکرد قلب همراه بوده و نیز ارتباط بسیار شدیدی با چندین پیامد منفی ازجمله افزایش بیشتر مرگ‌ومیر دارد [۱۱، ۱۸]. درواقع، در مطالعه کلاسیک لا رووری و همکاران [۳۹] مشاهده شد که اختلال در حساسیت بارو رفلکس(BrS) باعث افزایش خطر مرگ‌ومیر در بیماران مبتلابه MI گردید. از سوی دیگر مطالعات طی یک پیگیری ۱۰ ساله نشان داده که ET میزان مرگ‌ومیر قلبی را کاهش می‌دهد [۴].

شواهد متعددی از مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که ET باعث بهبود BrS و نرمال کردن اختلال دستگاه عصبی خودکار - به نفع فعالیت پاراسمپاتیک - در حیوانات دارای MI گردید [۱۶]. علاوه بر این، ممکن است پس از MI جوانه زدن عصب سمپاتیک قلبی مرتبط با عدم تعادل گیرنده آدرنرژیک (AR) مشاهده گردد [۴۰]. فعالیت سمپاتیک حفظ‌شده در طول زمان موجب کاهش بیان β۱-AR، عدم حساسیت β۲-AR و افزایش بیان β۳-AR می‌گردد [۴۰]. چن و همکاران [۴۰] طی یک آزمایشی نشان دادند که ET توانایی نرمال‌سازی کنترل دستگاه عصبی خودکار و توازن AR را دارا هست. این محققین علاوه بر مشاهده بهبود عملکرد دستگاه عصبی خودکار در اثر ورزش، بهبود عملکرد بطن، جریان منطقه‌ای خون، کاهش سیتوکین های پیش التهابی و کاهش مرگ‌ومیر را نیز مشاهده کردند [۱۳، ۱۴، ۱۶].

نتایج مطالعات نشان داده است که ET برای بهبود همودینامیک های قلب و عملکرد آن بعد از وقوع ایسکمیک مؤثر هست [۱۳]. لازم به ذکر است که مطالعات در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که شروع زودهنگام برنامه ورزشی با مزیت‌های بیشتری در رابطه با تغییر ساختار بطن به علت تکثیر بهبودیافته کاردیومیوسیت، رگ زایی و کاهش آپوپتوز در کاردیومیوسیت ها همراه هست [۴۰]. بااین‌حال ازآنجایی‌که موش‌های تحت درمان با ET در روز اول پس از MI مرگ‌ومیر بالایی را نشان دادند [۲۸] لذا به نظر می‌رسد "پنجره" بهتر برای شروع ET در جوندگان ۱ هفته پس از القاء MIباشد [۱۳ ، ۱۴، ۱۶].

با توجه به اثرات محافظتی ET، مطالعات نشان داده‌اند که ET قبل از MI می‌تواند بعد از عملکرد قلبی بعد از وقوع MI محافظت نماید. درواقع، موش‌های قرارگرفته تحت یک پروتکل شنا و سپس القاء MI در آن‌ها، عملکرد بطن چپ خود را حفظ کردند که این توسط قطر انتهای سیستولیک بطن چپ، قطر انتهای دیاستولیک بطن چپ و کسر کوتاه بطن چپ نشان داده شد [۳۷، ۳۸]. علاوه بر این، نتایج حاصل از ET روی تردمیل اطلاعات بیشتری را به دست داده و نشان داد که تمرینات ورزشی قبل از MI همچنین می‌تواند پارامترهای اکوکاردیوگرافی را بهبود داده، از بروز اختلال در BrS و نیز اختلال در سیستم عصبی خودکار ممانعت نماید [۱۷]. نتایج آزمایش‌ها انجام‌شده پس از MI متفاوت نبوده و بهبود در عملکرد قلب در موش‌های صحرایی دارای MI پس از ET (۷۰-۶۰ درصد VO_{2max}، به مدت ۱ ساعت در روز، برای ۵ روز در هفته) مشاهده شد [۱۳، ۱۴، ۱۶، ۱۷].

درنهایت اینکه نتایج مطالعات نشان دادند که اثرات ET روی ناحیه MI بحث‌برانگیز هست. به‌طور خلاصه

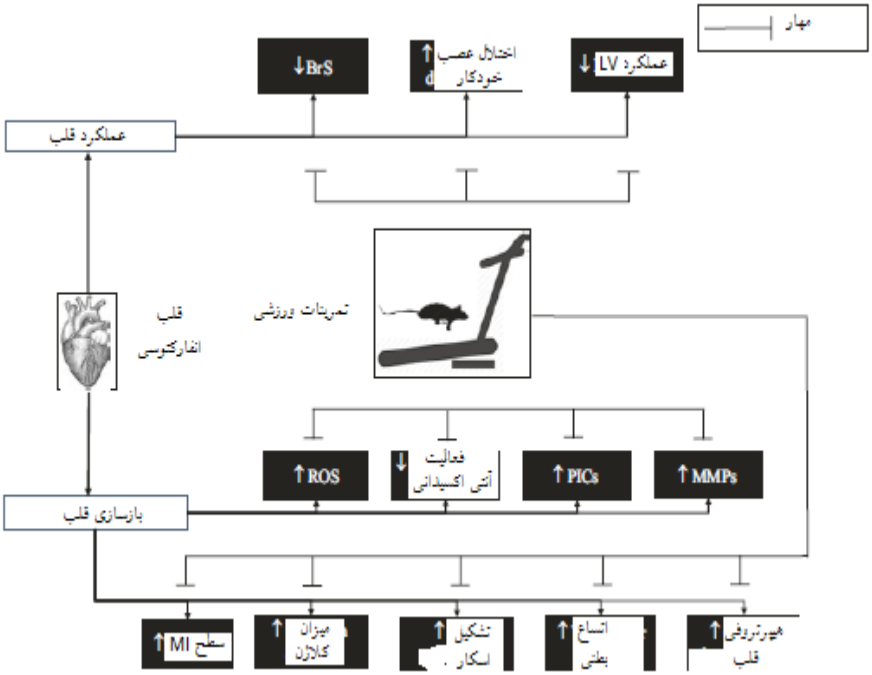
می‌توان گفت که ناحیه MI یک ارزیابی هست که سطح جنبشی و غیر جنبشی کاردیومیوسیت را اندازه‌گیری می‌کند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که تأثیر ET روی کاهش قابل‌توجه در ناحیه MI، توسط آنالیزهای اکوکاردیوگرافی (به‌عنوان‌مثال، منطقه MI غیر جنبشی) و بافت‌شناسی (به‌عنوان‌مثال نمره فیبروزه شدن) مورد ارزیابی قرار می‌گیرد [۱۳، ۱۴، ۱۶، ۱۹]. بااین‌حال، این پدیده پس از ET شنا مشاهده نمی‌شود [۳۶]. در طول دوره توان‌بخشی قلب، برخی از حوادث نظیر تعطیلات، سفر، مسائل اقتصادی و یا حتی تمایل به "یک دوره استراحت"می‌تواند مانع ادامه تمرینات ورزشی توسط بیمار شده و باعث می‌شود که بیمار پایبندی ایده الی به برنامه توان‌بخشی نداشته باشد.

لذا باربوزا و همکاران [۱۳] و رودریگز و همکاران [۱۷] این مسئله را موردبررسی قراردادند که آیا کنار گذاشتن ورزش به مدت یک ماه می‌تواند اثرات مفیدET با شدت متوسط پس از MI را برگرداند. نتایج مطالعات این محققین نشان داد که در این موش‌های صحرایی تحت ET سطح MI، نمره فیبروز، مورفولوژی و عملکرد قلبی، BrS، وضعیت پیش التهابی کاهش‌یافته و این بهبودی‌های ناشی از ورزش پس از یک ماه کنار گذاشتن ET برگردانده نشدند [۱۷]. بااین‌حال، دوره‌های استراحت طولانی‌مدت موردمطالعه قرار نگرفتند.

ET مقاومتی که تحت عنوان تمرینات قدرتی نیز نامیده می‌شود، به‌طور فزاینده‌ای برای بیماران مبتلابه عوارض قلبی عروقی، از بیماران مبتلابه فشارخون بالاگرفته تا بیماران دارای نارسایی قلبی توصیه‌شده است. درواقع، شواهد متعددی نشان داده‌اند که ET مقاومتی می‌تواند همراه با ET هوازی و یا حتی به‌تنهایی در کنترل فشارخون در بیماران مبتلابه فشارخون بالا نقش ایفا نماید [۴۱، ۴۲]. با توجه به MI، داده‌های به‌دست‌آمده از تحقیقات پایه‌ای هنوز بسیار محدود هست.

در مقابل این کمبود اطلاعات و مقالات چاپ‌شده، گرانس و همکاران [۱۹] موش‌های صحرایی MI را به مدت ۱۲ هفته تحت برنامه تمرینات ورزشی مقاومتی از شدت پایین تا شدت متوسط (۴۰-۶۰ درصد از حداکثر مقاومت) قراردادند که پس‌ازاین برنامه ET مقاومتی، تفاوتی در اندازه MI بین گروه‌های دارای انفارکتوس مشاهده نشد. تجزیه‌وتحلیل‌های بیشتر نشان داد که در گروه‌های تحت تمرینات ورزشی افزایش مشابهی در وزن بطن چپ و ضخامت نسبی دیواره - شاخص تشکیل اسکار – در موش‌های غیر MI و MI مشاهده می‌شود، ولی در موش‌های دارای MI بین آن‌هایی که تحت تمرینات ورزشی قرارگرفته بودند با موش‌های دارای MI بی‌تحرک تفاوت قابل‌توجهی مشاهده شد که موش‌های تحت تمرینات ورزشی بهبودی‌های بیشتری را نشان دادند. این داده‌ها نشان می‌دهد که ET مقاومتی در موش‌های صحرایی دارای MI باعث تحریک بازسازی مثبت قلب می‌گردد. برای بررسی اینکه آیا داده‌های مربوط به عملکرد قلب می‌تواند با داده‌های مورفولوژیکی مطابقت داشته و نشان‌دهنده یک هیپرتروفی مفید فیزیولوژیکی پس از ET مقاومتی باشد، عملکرد قلب مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت. بااین‌حال، این نتایج تغییراتی را در کسر خروجی نشان نداد [۱۹]. علاوه بر این، داده‌ها نشان می‌دهد که عملکرد سیستم عصبی خودکار بهبودیافته

که این نشان‌دهنده کاهش در هر دو مدولاسیون سمپاتیک قلبی و عروقی، همراه با افزایش در مدولاسیون پاراسمپاتیک هست [۱۹]؛ بنابراین، شواهد و مطالعات بیشتری در مورد اثرات ET مقاومتی بر بازسازی سلول‌های ناشی از MI هنوز موردنیاز هست. شکل ۹,۲ اثرات مثبت و عمده ET را در MI آزمایشی به‌طور خلاصه نشان می‌دهد.



شکل ۹,۲اثرات اصلی تمرینات ورزشی (ET) در انفارکتوس میوکارد تجربی (MI). ET هوازی با استفاده از یک تردمیل سازگار برای حیوان جونده موردبررسی قرارگرفته است که رایج‌ترین روش مطالعه هست. BrS حساسیت بارو رفلکس، LV بطن چپ، ROS انواع اکسیژن فعال، PIC سیتوکین های پیش التهابی، MMPs متالوپروتئیناز ماتریکس.

۶ تمرینات ورزشی و MI مرتبط با شرایط یا بیماری‌های مزمن

MI می‌تواند با سایر بیماری‌های پاتوفیزیولوژیکی مرتبط باشد که عمدتاً قبل از حوادث قلبی اتفاق افتاده و درواقع، به‌عنوان عامل خطر ابتلا به MI یا به‌عنوان فاکتورهای پیچیده اضافی بعد از MI محسوب می‌شوند.

۶-۱ منوپاوز (یائسگی)

در زنان بالغ یائسگی با تغییرات هورمونی متعددی تشخیص داده می‌شود که عمدتاً میزان استروژن در این دوره حدود ۶۰ درصد کاهش می‌یابد [۴۳]. ازآنجایی‌که استروژن به‌شدت با عملکرد اندوتلیال، رسوب چربی، مهار رشد سلول‌های صاف عروق مرتبط هست لذا در کنار سایر عوامل، کاهش میزان استروژن در طی یائسگی خطر ابتلا به بیماری قلبی و عروقی را در طول این دوره افزایش می‌دهد [۴۴]. در حقیقت، در این مرحله از زندگی، زنان به‌طورکلی میزان فشارخون بالا، افزایش ضخامت غشاء بین شریان‌های کاروتیدی (شاهرگی) و رانی، افزایش سفتی شریان و همچنین اختلال در اتساع عروق به‌واسطه جریان را نشان می‌دهند [۴۵]؛ بنابراین، در زنان یائسه خطر ابتلا به MI بالا هست [۴۶، ۴۷]. تغییرات شیوه زندگی، ازجمله تمرینات ورزشی به‌شدت برای این جمعیت از زنان توصیه‌شده تا از این طریق بتوانند خطرات ابتلا به MI و بیماری‌های مرتبط با یائسگی را کاهش دهند [۴۸].

بدین منظور برخی از آزمایش‌ها به‌منظور شناسایی اثر ET در موش‌های واقع در دوره یائسگی طراحی‌شده‌اند. آلمیدا و همکاران [۴۷] طی یک آزمایشی موش‌هایی را که تخمدان آن‌ها حذف‌شده بود (OVX) را برای ایجاد MI تحت عمل جراحی قرار داده و ۲ هفته بعد برنامه تمرینات ورزشی در آن‌ها اعمال شد. پروتکل ورزشی طی ۵ روز در هفته، به مدت ۸ هفته اجرا شد. نتایج این آزمایش نتوانست اثربخشی ET بر تغییر توسعه MI را به اثبات برساند؛ بنابراین، میزان توسعه MI بین موش‌های OVX MI بی‌تحرک و تحت تمرینات ورزشی مشابه بود. آنالیزهای فلورسانس نشان داد که تولید SOD در قلب موش‌های MI افزایش می‌یابد. بااین‌حال، ET توانست این تغییرات را مهار نماید. بیان پروتئین اجزاء سیستم RAAS (به‌عنوان‌مثال، گیرنده AT۱) در قلب موش‌هایی که تخمدان آن‌ها برداشته‌شده بود در مقایسه با گروه شم افزایش نشان داد. بااین‌حال، ET باعث کاهش بیان این پروتئین‌ها و همچنین افزایش بیان کاتالاز گردید. درنهایت اینکه ET باعث کاهش رسوب کلاژن در بطن چپ گردید که در موش‌های OVX MI میزان آن بالابود [۴۷]. این داده‌ها روی‌هم‌رفته نشان می‌دهند که ET می‌تواند مسیرهای مرتبط با بازسازی قلب را مدوله نماید. بااین‌حال، فقدان تغییرات مورفولوژیکی (یعنی MI) می‌تواند نشان دهد که برنامه ET تجویزشده برای این جمعیت بایستی متفاوت باشد به‌عنوان‌مثال بایستی از مداخلات ورزشی طولانی‌مدت استفاده گردد.

بااین‌وجود، مطالعه دیگری که باز روی موش‌های OVX MI برای ET انجام گرفت، نشان داد که عملکرد BrS، کنترل سیستم عصبی خودکار قلب و برادی کاردی زمان استراحت در حیوانات پس از ET بهبود می‌یابد. علاوه بر این، همبستگی‌هایی بین بهبودی‌های سیستم عصبی خودکار (کاهش فعالیت سمپاتیک و افزایش فعالیت واگال) و پاسخ برادی کاردی مشاهده گردید که نشان می‌دهد بهبود در BrS ناشی از بهبود سیستم عصبی خودکار هست [۴۶].

۶-۲ دیابت

دیابت با چندین فاکتور خطرناک قلبی عروقی ازجمله دیس لیپیدمی، آترواسکلروز، نوروپاتی خودکار دیابتی، التهاب، افزایش تشکیل ROS، اختلال اتساع عروق به‌واسطه- جریان و غیره مرتبط هست [۴۹، ۵۰].

در موش‌های دیابتی همراه با بیماری قلبی عروقی، مانند MI، عوارض اضافی نظیر افزایش اختلالات سیستم عصبی خودکار که نشان‌دهنده کاهش BrS و تن عصب واگ هست مشاهده می‌شود. علاوه بر این، اختلال در عملکرد سیستم عصبی خودکار قلبی با اختلال عملکرد همودینامیکی و ظرفیت قلبی ریوی و همچنین افزایش میزان مرگ‌ومیر همراه هست [۵۱]. از سوی دیگر، زمانی که موش‌های دیابتی و دارای انفارکتوس تحت ET قرار گرفتند، میزان mRNA و بیان پروتئین فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و همچنین تنظیم در عناصر دخیل در اداره کلسیم که شامل SERCA۲، مبدل Na^{+}-$Ca^{۲+}$، نسبت SERCA۲ به فسفولامبان و فسفولامبان --thr۱۷ فسفر بودند نیز در این موش‌ها افزایش نشان داد. علاوه بر این، محققین مشاهده کردند که در این موش‌ها عملکرد همودینامیکی و جریان خون منطقه‌ای به‌صورت طبیعی صورت گرفته و عملکرد سیستم عصبی خودکار نیز بهبودیافته است [۵۱]. درنهایت، ET باعث کاهش میزان مرگ‌ومیر در موش‌های دچار انفارکتوس می‌گردد [۵۲].

۶-۳ چاقی

چاقی یکی دیگر از آسیب‌شناسی‌های مرتبط با اختلالات قلب و عروق هست. چاقی علاوه بر اثرات متابولیکی بر ساختار و عملکرد قلب نیز تأثیر می‌گذارد [۵۳]. علاوه بر این، بافت چربی به‌شدت با نشانگرهای التهابی و ROS مرتبط بوده که هر دو ازجمله عناصری می‌باشند که به افزایش بیماری قلبی عروقی و توسعه MI کمک می‌کنند [۵۴]. به‌این‌ترتیب محققین در مطالعه‌ای که به‌منظور شناسایی اثرات ET در موش‌های چاق دارای MI طراحی‌شده بود، مشاهده کردند که پس از ورزش، قلب حیوانات کاهش بیان و فعالیت پروتئین ROS و همچنین افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی را نشان می‌دهد. این تغییرات با افزایش میزان بقای این موش‌ها همراه بود [۵۴].

۷ نتیجه‌گیری

به تائید دستورالعمل‌های بین‌المللی برای توان‌بخشی قلبی، مطالعات تجربی نیز تائید می‌کنند که ورزش در بهبود قلب و عروق پس از MI از اهمیت زیادی برخوردار بوده و مکانیسم‌هایی که ممکن است پس از MI به تغییرات قلبی و برای سازگاری‌های مفید ایجادشده توسط ET پاسخ دهند تا حدی روشن‌شده است. همان‌طور که در این فصل دیده می‌شود، ET در مکانیسم‌های اصلی تغییر ساختار قلب و کنترل قلب و عروق پس از MI نقش کلیدی داشته بنابراین هم در جلوگیری یا متوقف کردن سازگاری‌های مضر و هم بهبودی از تغییرات منفی ناشی از ایسکمی قلبی سهیم هست. به‌منظور ایجاد دانش موازی بین علوم پایه و

بالینی لازم است که مطالعات ترجمه‌ای درزمینه ET مرتبط با MI صورت گیرد.

References

1. McAloon CJ, Boylan LM, Hamborg T et al (2016) The changing face of cardiovascular disease 2000-2012: an analysis of the world health organization global health estimates data. Int J Cardiol 1(224):56–264

2. Piepoli MF, Corrà U, Dendale P et al (2016) Challenges in secondary prevention after acute myocardial infarction: a call for action. Eur J Prev Cardiol 23(18):1994–2006

3. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 364(9438):937–952

4. La Rovere MT, Bersano C, Gnemmi M et al (2002) Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. Circulation 106(8):945–949

5. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR et al (2016) Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease: cochrane systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 67(1):1–12

6. Price KJ, Gordon BA, Bird SR et al (2016) A review of guidelines for cardiac rehabilitation exercise programmes: is there an international consensus? Eur J Prev Cardiol 23(16):1715–1733

7. Libby P, Theroux P (2005) Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 111(25):3481–3488

8. Sutton MG, Sharpe N (2000) Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. Circulation 101(25):2981–2988

9. Zornoff LA, Paiva SA, Duarte DR et al (2009) Ventricular remodeling after myocardial infarction: concepts and clinical implications. Arq Bras Cardiol 92(2):150–164

10. Pfeffer MA, Braunwald E (1990) Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. Circulation 81(4):1161–1172

11. Mostarda C, Rodrigues B, Vane M et al (2010) Autonomic impairment after myocardial infarction: role in cardiac remodelling and mortality. Clin Exp Pharmacol Physiol 37(4):447–452

12. Mostarda C, Rodrigues B, Medeiros A et al (2010) Baroreflex deficiency induces additional impairment of vagal tone, diastolic function and calcium handling proteins after myocardial infarction. Am J Transl Res 6(3):320–328

13. Barboza CA, Rocha LY, Mostarda CT et al (2013) Ventricular and autonomic benefits of exercise training persist after detraining in infarcted rats. Eur J Appl Physiol 113(5):1137–1146

14. Rodrigues B, Lira FS, Consolim-Colombo FM et al (2014) Role of exercise training on autonomic changes and inflammatory profile induced by myocardial infarction. Mediat Inflamm 2014:702473

15. Kumar M, Kasala ER, Bodduluru LN et al (2016) Animal models of myocardial infarction: mainstay in clinical translation. Regul Toxicol Pharmacol 76:221–230

16. Jorge L, Rodrigues B, Rosa KT et al (2010) Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats: role in functional capacity and mortality. Eur Heart J 32(7):904–912.

17. Rodrigues B, Santana AA, Santamarina AB et al (2014) Role of training and detraining on inflammatory and metabolic profile in infarcted rats: influences of cardiovascular autonomic nervous system. Mediat Inflamm 2014:207131

18. Rodrigues F, Feriani DJ, Barboza CA et al (2014) Cardioprotection afforded by exercise training prior to myocardial infarction is associated with autonomic function improvement. BMC Cardiovasc Disord 14:84

19. Grans CF, Feriani DJ, Abssamra ME et al (2014) Resistance training after myocardial infarction in rats: its role on cardiac and autonomic function. Arq Bras Cardiol 103(1):60–68

20. Chen Z, Siu B, Ho YS et al (1998) Overexpression of MnSOD protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in transgenic mice. J Mol Cell Cardiol 30(11):2281–2289

21. Wang P, Chen H, Qin H et al (1998) Overexpression of human copper, zinc-superoxide dismutase(SOD1) prevents postischemic injury. Proc Natl Acad Sci 95(8):4556–4560

22. Xu X, Wan W, Powers AS et al (2008) Effects of exercise training on cardiac function and myocardial remodeling in post myocardial infarction rats. J Mol Cell Cardiol 44(1):114–122

23. Lobo Filho HG, Ferreira NL (2011) Experimental model of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. Rev Bras Cir Cardiovasc 26(3):469–476

24. American College of Sports Medicine Position Stand (1998) The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. Med Sci Sports Exerc 30(6):975–991

25. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D et al (2010) Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults a scientific statement from the American Heart Association. Circulation 122(4):406–441

26. Kraus WE, Bittner V, Appel L et al (2015) The National Physical Activity Plan: a call to action from the American Heart Association a science advisory from the American Heart Association. Circulation 131(21):1932–1940

27. Bito V, De Waard MC, Biesmans L et al (2010) Early exercise training after myocardial infarction prevents contractile, but not electrical remodeling or hypertrophy. Cardiovasc Res 86(1):72–81

28. Puhl SL, Müller A, Wagner M et al (2015) Exercise limits scar thinning after myocardial infarction in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 309(2):345–359

29. Westman PC, Lipinski MJ, Luger D et al (2016) Inflammation as a driver of adverse left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 67(17):2050–2060

30. Nakamura K, Fushimi K, Kouchi H et al (1998) Inhibitory effects of antioxidants on neonatal rat cardiac myocyte hypertrophy induced by tumor necrosis factor-α and angiotensin II. Circulation 98(8):794–799

31. Frederico MJ, Justo SL, Da Luz G et al (2009) Exercise training provides cardioprotection via a reduction in reactive oxygen species in rats submitted to myocardial infarction induced by isoproterenol. Free Radic Res 43(10):957–964

32. Hori M, Nishida K (2009) Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction. Cardiovasc Res 81(3):457–464

33. Talman V, Ruskoaho H (2016) Cardiac fibrosis in myocardial infarction—from repair and remodeling to regeneration. Cell Tissue Res 365(3):563–581

34. Bozi LHM, dos Santos IRCM, Baldo MP et al (2013) Exercise training prior to myocardial infarction attenuates cardiac deterioration and cardiomyocyte dysfunction in rats. Clinics 68(4):549–556

35. Yengo CM, Zimmerman SD, McCormick RJ et al (2012) Exercise training post-MI favorably modifies heart extracellular matrix in the rat. Med Sci Sports Exerc 44(6):1005–1012

36. Melo SF, Fernandes T, Baraúna VG et al (2014) Expression of microRNA-29 and collagen in cardiac muscle after swimming training in myocardial-infarcted rats. Cell Physiol Biochem 33(3):657–669

37. Freimann S, Scheinowitz M, Yekutieli D et al (2005) Prior exercise training improves the outcome of acute myocardial infarction in the rat: heart structure,

function, and gene expression. J Am Coll Cardiol 45(6):931–938.

38. Dayan A, Feinberg MS, Holbova R et al (2005) Swimming exercise training prior to acute myocardial infarction attenuates left ventricular remodeling and improves left ventricular function in rats. Ann Clin Lab Sci 35(1):73–78

39. La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI et al (1998) Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) investigators. Lancet 351(9101):478–484

40. Chen T, Cai MX, Li YY et al (2014) Aerobic exercise inhibits sympathetic nerve sprouting and restores β-adrenergic receptor balance in rats with myocardial infarction. PLoS One 9(5):e97810

41. Coelho-Júnior HJ, de Freitas VGG, Uchida MC et al (2016) Efeito do treinamento resistido nas variáveis pressóricas de idosos: uma revisão crítica. Suplem Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo 26(1):21–28

42. Cornelissen VA, Smart NA (2013) Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2(1):e004473

43. Lisabeth L, Bushnell C (2012) Menopause and stroke: an epidemiologic review. Lancet Neurol 11(1):82–91

44. Casanova G, Pritzer PM (2007) Aspectos fisiopatológicos: estrogênios, menopausa e terapia hormonal. Rev Soc Bras Hipertensão 10(4):131–134

45. Hildreth KL, Kohrt WM, Moreau KL (2014) Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition. Menopause 2(6):624–632

46. Flores LJ, Figueroa D, Sanches IC et al (2010) Effects of exercise training on autonomic dysfunction management in an experimental model of menopause and myocardial infarction. Menopause 17(4):712–717

47. Almeida AS, Claudio ER, Mengal V et al (2014) Exercise training reduces cardiac dysfunction and remodeling in ovariectomized rats submitted to myocardial infarction. PLoS One 9(12):e115970

48. Zanesco A, Zaros PR (2009) Exercício físico e menopausa. Rev Bras Ginecol Obstet 31(5):254–261

49. Cade WT (2008) Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. Phys Ther 88(11):1322–1335

50. Dokken BB (2008) The pathophysiology of cardiovascular disease and diabetes: beyond blood pressure and lipids. Diabetes Spectr 21(3):160–165

51. Rodrigues B, Mostarda CT, Jorge L et al (2013) Impact of myocardial infarction on cardiac autonomic function in diabetic rats. J Diabetes Complicat 27(1):16–22

52. Rodrigues B, Jorge L, Mostarda CT et al (2012) Aerobic exercise training delays cardiac dysfunction and improves autonomic control of circulation in diabetic rats undergoing myocardial infarction. J Card Fail 18(9):734–744

53. Poirier P, Giles TD, Bray GA et al (2006) Obesity and cardiovascular disease pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. Arterioscler Thromb Vasc Biol 26(5):968–976

54. Barbosa VA, Luciano TF, Vitto MF et al (2012) Exercise training plays cardioprotection through the oxidative stress reduction in obese rats submitted to myocardial infarction. Int J Cardiol 157(3):422–424.

فصل ۱۰

آسیب ایسکمی/رپرفیوژن قلب: اثرات سودمند ورزش

جولیانا پریرا بورگیس و کارین دا سیلوا وردورن

خلاصه

آسیب ایسکمی- رپرفیوژن قلب (IRI) زمانی اتفاق می‌افتد که قلب پس از یک دوره محدود ذخایر خونی یا عدم وجود ذخایر خونی، مجدداً جریان خون را بازگردانده و حفظ می‌نماید. بسیاری از تغییرات، ازجمله تولید رادیکال آزاد، بار بیش‌ازحد کلسیم، فعال شدن پروتئاز، لیپیدهای تغییریافته غشاء و فعال‌سازی لکوسیت ها، باعث آسیب‌های میوکارد ناشی از IRI می‌گردند. ورزش هوازی تنها اقدام در مقابل IRI هست که می‌تواند به‌طور منظم در اقدام بالینی موردحمایت قرار گیرد. ورزش‌های کوتاه‌مدت (۳ تا ۵ روز) و بلندمدت (چند هفته) هر دو به‌طور جالب‌توجهی باعث افزایش تحمل میوکاردی، کاهش اندازه ناحیه انفارکتوس و آریتمی ناشی از IRI می‌گردد. ورزش طی یک رفتار دوفازی از قلب در برابر IRI محافظت می‌نماید. فاز اول حفاظت از قلب بین ۳۰ دقیقه و ۳ ساعت بعد از تمرینات حاد اتفاق می‌افتد، درحالی‌که فاز بعدی طی ۲۴ ساعت بعد از تمرینات حاصل‌شده و برای چند روز ادامه می‌یابد. اگرچه با توجه به‌شدت تمرینات، نتایج بحث‌برانگیزی وجود دارد ولی میزان حفاظت از قلب با شدت تمرینات ورزشی متناسب بوده و این حفاظت تنها زمانی صورت می‌گیرد که شدت تمرینات ورزشی از یک آستانه بحرانی فراتر باشد. مشخص‌شده که ورزش هوازی یک فنوتیپ محافظتی- قلبی ایجاد می‌کند ولی بااین‌حال مکانیسم‌های مسئول این پدیده هنوز مشخص نیست. ظاهراً، تغییرات القاء شده توسط ورزش هوازی به چندین عامل وابسته بوده که این عوامل توأم با یکدیگر برای محافظت قلب عمل می‌کنند. تغییر سیگنال دهی نیتریک اکساید (NO)، افزایش میزان پروتئین‌های شوک حرارتی (HSPs)، افزایش عملکرد کانال‌های پتاسیم حساس به ATP، افزایش فعال شدن سیستم‌های اوپیوئیدی و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی ممکن است در محافظت قلب القاء شده توسط ورزش سهیم باشند. بسیاری از مدل‌های حیوانی دخیل در محافظت قلب القاء شده توسط ورزش در برابر IRI قلبی کشف‌شده‌اند، بااین‌وجود ترجمه و استفاده از این یافته‌ها در اقدامات بالینی هنوز هم از چالش‌های اصلی در این زمینه هست.

کلمات کلیدی: قلب • آسیب ایسکمی / رپرفیوژن • سیگنال دهی • میوکارد

۱ مقدمه

بیماری عروق کرونر (CAD) همچنان یکی از علل اصلی بیماری ناتوانی و مرگ در سراسر جهان هست که بیش از نیمی از تمامی حوادث مربوط به قلب و عروق در مردان وزنان کمتر از ۷۵ سال را به خود اختصاص می‌دهد. در ایالات‌متحده به‌طور متوسط، هر ۳۴ ثانیه یک فرد دچار یک حادثه کرنری شده و تقریباً هر ۱ دقیقه و ۲۴ ثانیه یک نفر در اثر این اتفاقات قلبی جان خود را از دست خواهد داد [۱].

چندین عارضه CAD (به‌عنوان‌مثال نارسایی قلبی و انفارکتوس میوکارد) عمدتاً ناشی از آسیب‌دیدگی IRI در قلب هست [۲]. با توجه به اینکه مدت‌زمان و میزان انسداد ایسکمیک پیش‌بینی کننده میزان آسیب بافتی یا مرگ هست لذا بازگرداندن عرضه موضعی خون جهت کاهش میزان اندازه انفارکتوس حیاتی هست [۳]. بااین‌وجود، رپرفیوژن از طریق ترومبولیتیک درمانی یا مداخله پوستی برای عروق کرونر ممکن است باعث القاء آسیب‌های بیشتری ازجمله اختلالات عملکردی تا مرگ سلولی گردد [۴].

با توجه به‌شدت پیامدهای بالینی IRI، چندین محقق در سراسر جهان بر مطالعه راهبردهای جدید برای محافظت از قلب در برابر IRI متمرکزشده‌اند. اگرچه راهکارهای مؤثری برای حفاظت از قلب کشف‌شده ولی ترجمه و انطباق این یافته‌ها به شرایط بالینی همچنان چالش‌برانگیز هست [۲].

در این زمینه، ورزش جسمانی نقش کلیدی ایفا می‌کند، زیرا ورزش ممکن است یک استراتژی منحصربه‌فرد محافظتی باشد که می‌تواند به‌طور منظم در اقدامات بالینی کاربرد داشته و واقعاً پیامدهای بیمار را بهبود بخشد. درواقع، مطالعات متعدد نشان داده است که ورزش نه‌تنها عوامل خطرزای قلبی عروقی نظیر فشارخون بالا و چاقی را کاهش می‌دهد، بلکه از طریق تأثیر مستقیم بر میوکارد باعث محافظت از قلب در برابر IRI می‌شود [۵، ۶].

داده‌های قبلی نشان داده است که در موش‌های صحرایی که به دنبال ۲ ساعت بعد از رپرفیوژن یک ساعت ایسکمی را نشان دادند، یک ورزش جسمانی ۲۰ هفته‌ای با استفاده از تردمیل باعث بهبود قابل‌توجهی در فشار داخل بطنی شده و میزان انفارکت را در این موش‌ها به‌اندازه ۲۵٪ کاهش می‌دهد [۵]. همچنین مطالعات نشان داده‌شده است که انجام سه تا پنج جلسه تمرین هوازی قبل از یک رویداد ایسکمیک، به‌طور جالب‌توجهی برای بهبود افزایش عملکرد بطن چپ [۷، ۸]، کاهش آریتمی های بطنی [۹] و کاهش اندازه سطح انفارکت [۱۰-۱۲] پس از رپرفیوژن کافی هست.

اگرچه واضح است که ورزش هوازی یک فنوتیپ محافظت- قلبی ایجاد می‌کند ولی مکانیسم‌های مسئول این پدیده هنوز مشخص نشده است. عقیده بر این است که این مکانیسم‌ها چند فاکتوری می‌باشند که عبارت‌اند از: (۱) تغییرات در شریان‌های کرنری (افزایش گردش خون جانبی) [۱۳، ۱۴]؛ (۲) تغییر سیگنال دهی NO [۱۸-۱۵]؛ (۳) افزایش میزان HSP ها [۱۹-۲۱]؛ (۴) افزایش فعالیت سیکلواکسیژناز ۲ میوکاردی (COX-۲) [۲۲]؛ (۵) افزایش پروتئین‌های استرسی شبکه آندوپلاسمی [۲۳، ۲۴]؛ (۶) افزایش عملکرد کانال پتاسیم حساس به ATP میتوکندریایی یا سارکولمی (KATP) [۲۵، ۲۶]، (۷) افزایش فعال سیستم

اوپیوئیدی [۱۰، ۱۱] و / یا (۸) افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سیتوزولی / میتوکندریایی [۱۲، ۲۷، ۲۸]. بخش‌های زیر پاتوفیزیولوژی IRI قلبی را توصیف کرده و نحوه تأثیرات مفید تمرینات ورزشی کوتاه‌مدت و بلندمدت بر کاهش آسیب‌های قلبی ناشی از IRI را توضیح می‌دهند.

۲ پاتوفیزیولوژی آسیب ایسکمی/رپرفیوژن

ایسکمی شامل عدم خون‌رسانی به بافت هست. این عدم توانایی خون‌رسانی می‌تواند ناشی از افزایش متابولیسم بافت (مثلاً در ورزش) بدون افزایش جریان خون و یا ناشی از انسداد جریان حاصل از تنگ شدن عروق، ترومبوز یا آمبولیسم باشد. عدم تعادل نیاز / عرضه‌ی خون بسته به‌شدت و طول مدت ایسکمی و متابولیسم درونی بافت، باعث درجات مختلفی از خونریزی بافتی می‌گردد. در شرایط عادی متابولیسم میوسیت قلب، اغلب از نوع هوازی هست (۹۵ درصد) لذا این سلول‌ها به اکسیژن بالایی نیاز دارند. از مقدار زیادی از ATP تولیدشده، حدود دوسوم آن توسط دستگاه انقباض و برای اعمال انقباضی مورداستفاده قرارگرفته و یک‌سوم آن نیز صرف پروتئین‌های درگیر در انتقال فعال یونی (عمدتاً SERCA و Na^{+}+ K^{+} -ATPase) جهت حفظ تعادل یونی می‌شود [۲۹، ۳۰]. پس از بروز ایسکمی، این پروسه سلولی و درنتیجه عملکرد سلولی تا حد زیادی تحت تأثیر قرار خواهد گرفت.

ذخایر ناکافی اکسیژن به‌سرعت تولید ATP میتوکندریایی را کاهش داده و سلول‌ها از فسفات‌های دارای انرژی بالا (عمدتاً فسفات کراتین) خالی می‌شوند. کاردیومیوسیت های تحت رپرفیوژن برای مقابله با این وضعیت فورا متابولیسم اکسیداتیو خود را به متابولیسم بی‌هوازی تغییر داده و بلافاصله انقباض را کاهش می‌دهند و کارکرد مکانیکی خود را با ذخایر انرژی سازگار و مطابقت می‌دهند.

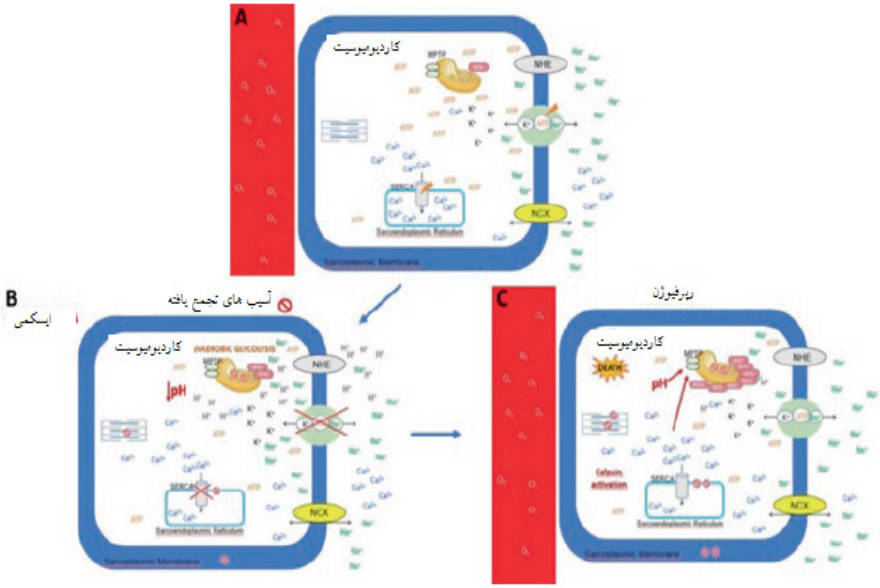
مکانیسم‌های پایه‌ای که باعث به وجود آمدن این سازگاری‌ها می‌شوند، شامل تخلیه استخر کراتین فسفات، تجمع لاکتات و اسیدوز داخل سلولی می‌باشند [۳، ۳۱]. تطابق پرفیوژن- انقباض باعث کاهش مصرف انرژی و تقاضای اکسیژن می‌گردد. این وظایف و تغییرات متابولیکی شامل یک مکانیسم دفاعی کوتاه‌مدت (حدود ۱۵ دقیقه ایسکمی شدید) برای متوقف کردن آسیب برگشت‌ناپذیر و جلوگیری از مرگ سلولی هست.

متابولیسم بی‌هوازی گلیکولیتیکی نه‌تنها برای حفظ انقباض و تعادل یونی کافی نیست، بلکه دارای ماهیت دوفازی هست. باوجوداینکه در شروع ایسکمی فعالیت گلیکولیتیکی تحریک می‌شود ولی با تداوم ایسکمی و طولانی‌مدت شدن آن و یا افزایش شدت آن، این فعالیت گلیکولیتیکی کاهش می‌یابد که علت این کاهش بروز اختلال در تحویل گلوکز، تخلیه گلیکوژن و تجمع متابولیت های مهارکننده (افزایش محصولات انتهایی آن ازجمله پیروات و کاهش نیکوتین آمید آدنین نوکلئونید - NADH۲) هست.

کاردیومیوسیت های تخلیه‌شده از ATP دارای فعالیت ATPase ی بوده که این نیز منجر به عدم تعادل یونی در این سلول‌ها می‌گردد. کاهش فعالیت Na^{+}+ K^{+} -ATPase باعث می‌شود که Na^{+} سلول‌ها افزایش‌یافته و به دلیل باز شدن کانال‌های ATP K (با استفاده از ATP / ADP داخل سلولی) نتواند مانع خروج خالص K^{+}

گردد. یون‌های هیدروژن تجمع یافته (H^+) که در طی گلیکولیز بی‌هوازی تولید می‌شوند، توسط مبدل گر Na^+ / H^+(NHE) با Na^+ مبادله می‌شوند. این باعث کاهش بیشتر PH داخل سلولی شده اما Na^+ بیشتری به استخرهای داخل سلولی اضافه کرده و باعث تورم سلولی می‌گردد. خروج کلسیم از طریق Ca^{2+} ATPase غشای پلاسمایی (PMCA) و جذب مجدد توسط Ca^{2+} ATPase شبکه آندوپلاسمی (SERCA) دچار نقص شده و با بار بیش‌ازحد Ca^{2+} سیتوزولی همراه خواهد بود (به شکل ۱۰,۱ مراجعه کنید).

با پیشروی ایسکمی، میتوکندری ها آسیب ایسکمی را انباشته می‌کنند (کاردیولیپین و سیتوکروم c وارد سیتوزول شده و فسفوریلاسیون اکسیداتیو صورت نمی‌گیرد). این آسیب‌ها توسط خود میتوکندری ها صورت می‌گیرند که در حضور اکسیژن باقی‌مانده، یک کاهش جریان فعالیت‌های نقل‌وانتقال الکترونی و درنتیجه تولید انواع اکسیژن فعال (ROS) صورت می‌گیرد. مطالعات نشان داده است که مسدود شدن فعالیت زنجیره انتقال الکترون میتوکندری (با آموباربیتال یا روتنون که هر دو بلوکه کننده برگشت‌پذیر کمپلکس I می‌باشند) بلافاصله قبل از ایسکمی، مانع آسیب‌های میتوکندری گشته و عملکرد تنفسی و قابلیت زنده ماندن میوسیت قلبی را حفظ می‌کند [۳۲، ۳۳] که این تأییدی بر آسیب دیدن میتوکندری در طول دوره ایسکمی هست. در طی ایسکمی، PH پایین درون‌سلولی مانع باز شدن منافذ انتقال نفوذپذیری میتوکندریایی (MPTP)[۳۴، ۳۵] گردیده که به‌شدت توسط آسیب‌های انباشته‌شده میتوکندریایی موردتوجه قرار می‌گیرد.



شکل ۱۰,۱ پاتوفیزیولوژی آسیب ایسکمی - رپرفیوژن. (a) عملکرد سلول میوسیت و توزیع یونی قلب عادی. (b) آسیب سلولی ناشی از ایسکمی و اختلال در تعادل یونی. (c) آسیب سلولی ناشی از رپرفیوژن. ROS (انواع اکسیژن فعال)؛ MPTP (منافذ انتقال نفوذپذیری میتوکندریایی)؛ SERCA (Ca^{2+} ATPase) شبکه سارکواندوپلاسمی)؛ NHE (مبدل سدیم / هیدروژن)؛ NCX (مبدل سدیم / کلسیم)

گرچه بازگشت جریان خون بایستی متوقف‌شده و سلول‌ها از آسیب پیش‌رونده ایسکمیک رهایی یابند آن درواقع ماشه ایی است که باعث ایجاد حوادث نامطلوب آبشاری و درنهایت مرگ کاردیومیوسیت ها می‌گردد. رپرفیوژن باعث بازگرداندن اکسیژن و ذخایر مواد مغذی ضروری برای سنتز ATP هوازی شده، متأسفانه آسیب‌های ایسکمیک انباشته‌شده میتوکندریایی باعث کاهش فعالیت زنجیره انتقال الکترون شده و منجر به تشکیل سریع ROS ها می‌گردد. ازآنجایی‌که تمام اجزای سلولی تحت تأثیر ROS قرار می‌گیرند بنابراین استرس اکسیداتیو القاء شده توسط رپرفیوژن، آسیب‌های قلبی عروقی را تشدید می‌کند. سیالیت و نفوذپذیری غشاء سارکوپلاسمی تغییریافته، شبکه سارکوپلاسمی سلول به‌شدت تحت استرس قرارگرفته، اختلال عملکرد آنزیمی صورت گرفته و قابلیت دسترسی بیولوژیکی NO (مهم‌ترین مولکول سیگنال دهی حفاظتی) کاهش می‌یابد. جریان مجدد باعث پاک‌سازی یون‌ها و متابولیت های بیرون رانده‌شده گشته و با آن سلول‌های سیستم ایمنی را به ارمغان می‌آورد. ازآنجایی‌که PH خارج سلولی و داخل سلولی با حذف H^+ و لاکتات تجمع یافته نرمال‌سازی می‌شود لذا MPTP فعال‌شده و پتانسیل غشاء میتوکندریایی از بین می‌رود. MPTP ها در غشاء داخلی میتوکندری قرارگرفته و منافذ غیرانتخابی غشاء را تشکیل می‌دهند که در هنگام باز شدن باعث به هم خوردن قطبیت غشاء میتوکندری شده و منجر به ورود آب به ماتریکس، تورم و ازهم‌گسیختگی غشای بیرونی میتوکندری می‌گردند. این پدیده با انتشار مولکول‌های پیش آپوپتوز میتوکندریایی همراه بوده و از طریق مکانیسم‌های وابسته و غیر وابسته به کاسپاز باعث مرگ سلولی خواهد شد [۳۶] (شکل ۱۰,۱ و ویدئو ۱).

در طی رپرفیوژن بار بیش‌ازحد Ca^{2+} درون‌سلولی افزایش می‌یابد، زیرا SERCA و PMCA هنوز غیرفعال بوده و سدیم سیتوزولی توسط مبدل گر Na^+ / Ca^{2+} (NCX) با کلسیم مبادله می‌گردد. برای مهار افزایش مرگبار کلسیم سیتوزولی، میتوکندری Ca^{2+} را به ماتریکس خود هدایت کرده (از طریق یک ناقل واحد Ca^{2+}) که به‌طور متناقضی، وجود Ca^{2+} بیش‌ازحد در میتوکندری باعث فعال شدن و باز شدن MPTP می‌گردد. همچنین کلسیم آزاد داخل سلولی باعث فعال شدن پروتئازها (کالپاین ها) شده که این آنزیم‌ها نیز به میوفیبریل ها آسیب رسانده، باعث تخریب اسکلت سیتوپلاسمی، پروتئین‌های شبکه آندوپلاسمی و میتوکندری شده و تحریک مسیرهای سیگنال دهی داخل سلولی (پروتئین کینازهای وابسته به Ca^{2+}/ کالودولین) می‌شوند. علاوه بر این رپرفیوژن با انتشار پروتئین‌ها (الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب – DAMP) و بیان گیرنده‌های شبه –toll (TLR) از کاردیومیوسیت های ایسکمیک باعث بروز پاسخ التهابی می‌گردد که این گیرنده‌های شبه-toll سبب به‌کارگیری لکوسیت ها می‌شوند [۳۷]. نوتروفیل های فعال‌شده، ROS و لکوترین ها را ترشح کرده و باعث کاهش قابلیت دسترسی بیولوژیکی NO شده که این نیز به آسیب ریزعروق (اختلال در سیستم عصبی محرک عروق، افزایش نفوذپذیری و رگ زایی) و احتمالاً انسداد جدید عروق (به علت تورم سلول‌های اندوتلیال یا نوتروفیل و بستن پلاکت) منجر می‌گردد که مانع بازگردانی کامل جریان کرونر شده یا منجر به ایجاد قسمت جدید ایسکمیکی می‌گردد [۳۸-۴۰].

اختلالات هوموستاتیک قلبی عروقی ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن ممکن است باعث مرگ سلولی گردد. الگوهای عمده مرگ سلولی شامل نکروز (همچنین انکوز)، آپوپتوز و اتوفاژی هست. نکروزه شدن به‌عنوان یک فرآیند کنترل نشده تعریف‌شده است که توسط تورم اندامک‌ها و سلول (به همین دلیل اصطلاح انکوز نیز گفته می‌شود که مرگ سلول ناشی از فشار انکوتیکی هست)، ازهم‌پاشیدگی غشاء پلاسما و نشت محتوای داخل سلولی قابل‌شناسایی بوده که باعث التهاب و تشکیل بافت اسکار می‌گردد. شواهد اخیر در مورد مسیرهای مولکولی فعال‌سازی نکروز، این گفته را مبنی بر ماهیت غیر کنترلی این الگوی مرگ سلولی را منسوخ کرده و باعث به وجود آمدن اصطلاح نکروپتوزیس می‌گردد. اگرچه مسیر نکروپتوزی ازلحاظ عناصر بالادست سیگنال دهی (نظیر TNF) با آپوپتوز مشترک هست ولی این نوع مرگ سلولی ازلحاظ مورفولوژیکی یک فرم جداگانه‌ای از مرگ سلولی هست [۴۱]. به‌طور متفاوتی، آپوپتوز یک فرآیند برنامه‌ریزی‌شده ژنتیکی بوده که وابسته به انرژی (مصرف‌کننده ATP) بوده که مکانیسم‌هایی از قبیل متراکم شدن هسته، تکه‌تکه شدن DNA، فاگوسیتوز اجسام آپوپتوزی در غیاب واکنش التهابی در آن صورت می‌گیرند. مسیرهای ویژه خارج سلولی (شامل فعال‌سازی گیرنده‌های Fas و TNFα) و درون‌سلولی (باواسطه میتوکندری ها) می‌تواند فرایند آپوپتوزی را که به‌وسیله پروتئازهای کاسپاز میانجیگری می‌شود تنظیم نمایند. اتوفاژی، به‌عنوان سومین مکانیسم مرگ سلولی، درواقع یک مکانیسم خانه‌دار و حفظ سلولی هست که به‌موجب آن اجزاء سلولی (ازجمله اندامک‌های آسیب‌دیده یا غیرضروری سلول) تخریب‌شده و از طریق وزیکول‌ها که به لیزوزوم ها الحاق می‌شوند بازیافت می‌گردند. اتوفاژی یک فرایند تنظیم‌شده هست که توسط ژن‌های مربوط به اتوفاژی (Atg) تنظیم می‌شود اما بااین‌حال اتوفاژی کنترل نشده تحت شرایط پاتولوژیکی ممکن است به مرگ سلول منجر گردد [۴۲، ۴۳].

تمام انواع مرگ‌های سلولی ذکرشده بعد از IRI در سلول‌های قلب دیده‌شده‌اند، هرچند نسبت هر یک از آن‌ها و همچنین زمانی که این مرگ‌ها اتفاق می‌افتند (در حین ایسکمی یا رپرفیوژن)، هنوز نامشخص هست [۴۴]. شواهد تجربی نشان می‌دهد که مرگ اولیه سلول در طی ایسکمی طولانی‌مدت رخ می‌دهد و همراه شدن رپرفیوژن با آن باعث افزایش میزان مرگ سلولی کاردیومیوسیت ها می‌گردد [۴۵]. حتی بعد از دوره‌های ایسکمی غیر کشنده، آسیب ناشی از رپرفیوژن باعث مرگ سلول می‌گردد. مهم‌تر از همه اینکه رپرفیوژن می‌تواند دو موج از مرگ سلولی را ایجاد نماید: اولین موج مرگ سلولی در مرحله اولیه و حاد آسیب رپرفیوژن و موج دوم در یک دوره مزمن (روزها) پس از رپرفیوژن صورت می‌گیرد. درحالی‌که مکانیسم‌های مسئول فاز حاد مرگ سلول ناشی از رپرفیوژن قبلاً توصیف‌شده بودند (ROS بیش‌ازحد، اضافه‌بار Ca^{2+} و فعال‌سازی MPTP) ولی مکانیسم‌های مرگ سلولی پس از رپرفیوژن شامل یادآوری برگشت‌ناپذیر میوسیت های آسیب‌دیده (هنگامی‌که مرگ سلولی چندین ساعت طول می‌کشد تا به اتمام برسد)، مناطق بدون فاقد جریان مجدد قلب و واکنش التهابی پیش‌رونده می‌باشند [۴۶].

با توجه به اینکه میوسیت های قلب ظرفیت تکثیر محدودی دارند لذا حتی سطح پایین مرگ سلولی نیز

می‌تواند منجر به اختلال عملکردی قلب گردد. شناسایی و اندازه‌گیری انواع مختلف مرگ‌ومیر سلولی ممکن است به درک ترکیب ساختاری میوکارد و رفتار عملکردی آن کمک نماید.

۲-۱ میزان اختلال میوکاردی پس از رپرفیوژن

در بخش قبلی طیفی از اختلالات سلولی ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن توصیف شد. میزان اختلال در عملکرد قلب به طول مدت ایسکمی، وسعت منطقه آسیب‌دیده و الگوی رپرفیوژن بستگی دارد.

بازگشت سریع و زودهنگام جریان کرونری پس از یک دوره ایسکمیک ممکن است منجر به آریتمی رپرفیوژن گردد. این حالت بلافاصله با شروع رپرفیوژن اتفاق افتاده و با نوسانات بزرگ میزان کلسیم داخل سلولی توضیح داده می‌شود. دوره‌های کوتاه‌مدت ایسکمی و پس‌ازآن وقوع رپرفیوژن ناگهانی باعث افزایش بیش‌ازحد کلسیم سیتوزولی و بازیافت بیش‌ازحد جبران سطح ATP می‌گردد. نوسانات شدید و تکراری کلسیم موجب جریان موقتی ورود یونی و سپس قطبی زدایی تأخیری می‌گردد [۴۷]. این پدیده به‌احتمال‌زیاد در محیط آزمایشی صورت می گیرد که در آن عود ناگهانی انسداد کرونر اتفاق می‌افتد. تا به امروز، فقط مطالبی در رابطه با اثر ضد آرتریتی ابتدایی مهارکننده‌های انتخابی NCX منتشرشده است [۴۸].

سطح دوم اختلال قلبی، علیرغم بازگرداندن کامل جریان کرونر، از دست دادن عملکرد هست. در قلبی که عملکرد خود را ازدست‌داده رگ سازی مجدد کامل اتفاق افتاده و در غیاب آسیب دائمی به‌رغم سرکوب و مهار عملکرد انقباضی قلب به‌طور موفقیت‌آمیزی صورت می‌گیرد. بازسازی مکانیکی کامل می‌تواند ساعت‌ها، روزها یا حتی هفته‌ها طول بکشد [۴۹، ۵۰]. بازسازی عملکردی داخل سلولی باعث کاهش کارایی مکانیکی می‌شود که این نیز منجر به کاهش پاسخ فیلامنت های انقباضی به Ca^{2+}می‌گردد. این‌یک پاسخ سازگاری بوده که توسط بار بیش‌ازحد Ca^{2+} ایجادشده و ROS باعث وارد آمدن آسیب به دستگاه انقباضی می‌گردد [۵۱، ۵۲]. پیشنهادشده است که بهبود کامل میوکارد پس از سنتز مجدد پروتئین‌های انقباضی آسیب‌دیده صورت می‌گیرد [۵۲].

ایسکمی تکراری و دوره‌های تکراری از دست دادن عملکرد می‌تواند به بروز وضعیتی که کاهش موقت عملکرد یا اصطلاحاً خواب زمستانی نامیده می‌شود منجر گردد که با کاهش انقباض قلب قابل‌تشخیص هست. در این شرایط، به علت محدود شدن پرفیوژن خون عملکرد انقباضی قلب کاهش می‌یابد. این نارسایی عروقی در غیاب آسیب سلولی کاردیومیوسیت ها را قادر می‌سازد که به فعالیت انقباضی خود در زمان رگ سازی مجدد نیز ادامه دهند. بااین‌وجود، با طولانی شدن دوره کاهش موقت عملکرد مزمن کاردیومیوسیت ممکن است دچار آتروفی شده و از بین برود. اگرچه دو حالت از دست دادن کامل عملکرد و کاهش موقت عملکرد می‌تواند همسو و در راستای یکدیگر باشند ولی اولی یک دوره‌ی کاهش انقباضی ناشی از رپرفیوژن کامل بوده و دومی (کاهش موقت عملکرد) به کاهش انقباض در عضله قلبی تحت جریان خون محدودشده برمی‌گردد [۵۳].

دوره‌های طولانی‌مدت ایسکمی و به دنبال آن رگ سازی مجدد باعث بروز شدیدترین سطح IRI می‌گردد. در این حالت کاردیومیوسیت ها به‌طور برگشت‌ناپذیری آسیب‌دیده و مرگ قابل‌توجه سلول می‌تواند منجر به تغییر ساختار بافت، اختلالات پیش‌رونده قلبی و کاردیومیوپاتی مزمن ایسکمیک گردد.

۳ محافظت قلب در برابر آسیب ایسکمی/رپرفیوژن

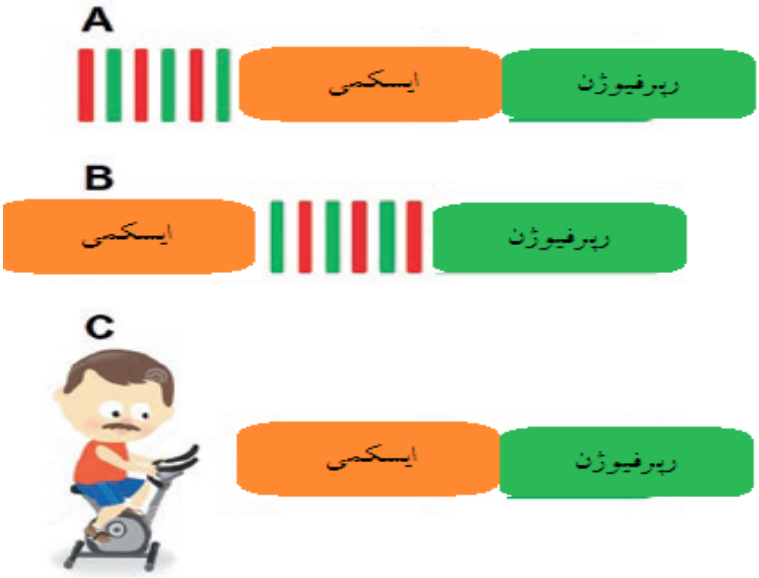
با توجه به این مشکل عمده بالینی، سرمایه‌گذاری درزمینه تحقیقاتی برای یافتن روش‌های درمانی برای درمان IRI موردتوجه قرارگرفته است[۵۴]. موری و همکاران [۵۵] در این زمینه، سگ‌های بی‌هوش شده را ۴ دوره به مدت ۵ دقیقه در معرض انسداد شریان کرونر و بافاصله بین هر ۵ دقیقه رپرفیوژن قراردادند که قبل از شروع یک انسداد کرونر مداوم و ۴۰ دقیقه صورت گرفت که نتایج این محققین نشان داد که اندازه انفارکت در این سگ‌ها کاهش‌یافته است. این پدیده که به‌عنوان ایسکمیک پیش شرطی شناخته می‌شود، یک روشی هست که در آن دوره‌های تکراری و کوتاه ایسکمی، باعث محافظت قلب در برابر انسداد ایسکمیک طولانی‌تر بعدی می‌گردد (همان‌طور که در شکل ۱۰,۲A نشان داده‌شده است). حدس زده می‌شود که محرک‌های پره کاندیشنینگ (پیش شرطی) باعث ایجاد یک آبشار سیگنالی در داخل سلول شده و بنابراین یک اثر حافظه‌ای را ایجاد می‌کنند که باعث تضعیف IRI می‌گردد. از واسطه‌گرهای دخیل در این سیگنال حفاظت قلبی می‌توان برادی کینین، نوراپی نفرین، آدنوزین، پروتئین‌های مهاری متصل شونده به نوکلئونید گوانین، رادیکال‌های آزاد، اوپیوئیدها، پروتئین کیناز C (PKC)، کانال‌های ATP K سارکولمی و میتوکندریایی را نام برد [۵۶]. پره کاندیشنینگ ایسکمیک یک پدیده دوفازی با دو پنجره مجزا برای محافظت قلب هست – فاز اول در چند دقیقه پس از انسداد ایسکمیک اتفاق افتاده و فقط ۱ تا ۲ ساعت طول می‌کشد، درحالی‌که فاز دوم بعد از ۱۲ تا ۲۴ ساعت از IRI شروع‌شده و به مدت ۴۸ ساعت تا ۷۲ ساعت طول می‌کشد[۵۷].

مشاهدات اولیه پره کاندیشنینگ ایسکمیک بسیاری از محققان را ترغیب کرده تا سایر راه‌های ممکن محافظت قلب را بررسی کنند [۴، ۵۴]. استراتژی‌های عمده‌ای که تاکنون توسعه‌یافته‌اند به‌طور خلاصه در زیر آمده است:

- پست کاندیشنینگ (پس شرطی) ایسکمیک: این حالت در مقایسه با رپرفیوژن مهار نشده، سلول‌های قلب را به‌آرامی از حالت ایسکمی نجات می‌دهد (شکل ۱۰,۲ B). این رپرفیوژن متناوب با دوره‌های کوتاه ایسکمی میوکارد پس از یک دوره انسداد ایسکمیک طولانی‌مدت گزارش‌شده است که باعث کاهش اندازه انفارکت می‌شود [۵۸، ۵۹].
- پری کاندیشینینگ (پیش شرط) ایسکمیک از راه دور: این حالت ابتدا در سال ۱۹۹۳ [۶۰] توضیح داده شد که دوره‌های کوتاهی از ایسکمی در شاخه سیرکومفلکس، باعث کاهش اندازه انفارکتوس القاء شده توسط ۱ ساعت انسداد مدوام شاخه نزولی چپ عروق کرونر و ۴/۵ ساعت جریان مجدد گردید؛

به‌عبارت‌دیگر، دوره‌های کوتاه ایسکمی در یک بستر عروقی، باعث حفاظت دور قلب در برابر انسداد بعدی و مداوم عروق کرونر سایر بستر عروقی می‌گردد. متأسفانه، مشکل دسترسی به شریان‌های قلب ممکن است مانع استفاده از چنین استراتژی در بسیاری از مداخلات بالینی گردد. از سوی دیگر، محافظت قلب نیز با اعمال دوره‌های کوتاه‌مدت ایسکمی به بافت‌ها یا اندام‌هایی غیر از قلب حاصل گردد که برای کاربردهای بالینی آسان‌تر هست [۶۱].

- پری کاندیشینینگ دارویی: مطالعات نشان داده است که بیهوشی با استفاده از ترکیبات فرار که برای بیهوشی در طول جراحی استفاده می‌شوند، باعث بهبود تحمل به ایسکمی میوکارد و بهبود پس از ایسکمی می‌گردند [۵۶]. لذا ازآن‌پس این ترکیبات فرار بیهوشی در بیمارانی که تحت عمل جراحی قرارگرفته‌اند، به‌خصوص زمانی که دوره‌های ایسکمی و رپرفیوژن طرح‌ریزی شدند به‌طور گسترده‌ای مورداستفاده قرار گرفتند [۵۶].
- پری کاندیشینینگ با استفاده از ورزش: مطالعات قبلی نشان می‌دهند که تمرینات هوازی قبل از ایسکمی -رپرفیوژن، باعث بهبود تحمل میوکارد به IRI می‌گردد [۶۲] (شکل ۱۰,۲C).

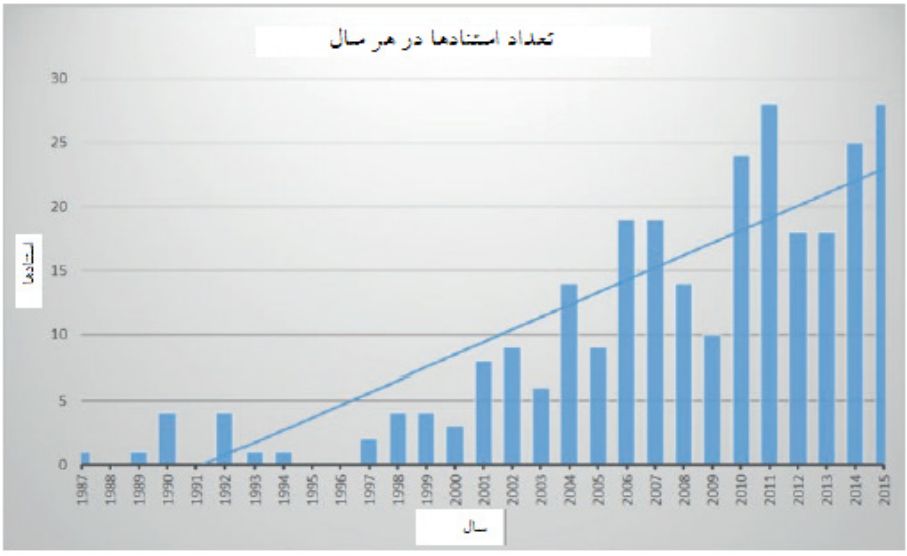


شکل ۱۰,۲ نمودار بیان‌کننده استراتژی‌های توسعه‌یافته برای مقابله با آسیب مجدد ایسکمی. (a) پری کاندیشنینگ ایسکمیک: دوره‌های مکرر و کوتاه ایسکمی و پس‌ازآن یک دوره طولانی‌مدت انسداد ایسکمیک صورت می‌گیرد. (b) پست کاندیشنینگ ایسکمیک: رپرفیوژن متناوب فاصله‌دار همراه با دوره‌ای کوتاه ایسکمی میوکاردی پس از انسداد ایسکمیک طولانی. (c) پری کاندیشنینگ توسط ورزش: ورزش هوازی انجام‌شده قبل از ایسکمی رپرفیوژن باعث محافظت قلب می‌گردد.

قرار گرفتن مکرر قلب در معرض ایسکمی درنهایت منجر به اختلال عملکرد قلبی می‌شود، درحالی‌که درمان طولانی‌مدت با داروها باعث کاهش حساسیت بافت می‌گردد [۶۳]. در مقابل، درمان با ورزش هوازی یک روش عملی بوده که برای درمان طولانی و پایدار مؤثر هست؛ بنابراین، پری کاندیشنینگ توسط ورزش تنها روش درمانی قابل‌قبول بوده که میتواند از دیدگاه علمی حفاظت طولانی‌مدت در برابر IRI ارائه نماید [۶۴]. مطالعات متعدد نشان داده است که ورزش نه‌تنها عوامل خطرزای قلبی عروقی نظیر فشارخون بالا و چاقی را کاهش می‌دهد، بلکه باعث تأثیر مستقیم بر محافظت قلب در برابر آریتمی های ناشی از IRI [۹، ۶۵، ۶۶]، از دست دادن عملکرد قلب [۶۷-۶۹] و انفارکتوس میوکارد [۱۰، ۱۲، ۷۰] می‌گردد.

۴ حفاظت قلب ناشی از ورزش در برابر آسیب ایسکمی/رپرفیوژن

ورزش به‌عنوان یک فاکتور حفاظت از قلب زمینه تحقیقاتی بسیار گسترده‌ای را می‌طلبد. همان‌طور که در شکل ۱۰,۳ دیده می‌شود، تعداد استنادات یافت شده در pubmed با استفاده از کلمات کلیدی "ورزش" و "حفاظت از قلب" از سال ۱۹۸۷ به بعد به‌طور قابل‌توجهی افزایش‌یافته است.



شکل ۱۰,۳ تعداد استنادهای موجود در هرسال از سال ۱۹۸۷ یافت شده با استفاده از اصطلاحات کلیدی "ورزش" و "حفاظت از قلب"

این نظریه که تمرینات ورزشی یک عامل محافظتی-قلب در برابر IRI هست، به‌خوبی در مدل‌های حیوانی [۷۱، ۷۲] و مطالعات اپیدمیولوژیک روی انسان [۷۳-۷۵] اثبات‌شده است. درواقع، افراد فعال ازلحاظ جسمانی حساسیت کمتری به بیماری‌های قلبی عروقی داشته و پس از حملات قلبی بقای بیشتری را نسبت به همتایان غیرفعال خود نشان می‌دهند [۷۱، ۷۳]. شواهد قانع‌کننده به‌دست‌آمده از محیط‌های آزمایشی و مطالعات روی حیوانات تحت کنترل که از اواخر دهه ۱۹۷۰ آغازشده است، نشان می‌دهند که تمرینات هوازی طولانی‌مدت و کوتاه‌مدت باعث محافظت قلب در برابر انسداد عروق کرونر می‌شود [۵-۸، ۱۰-۱۲، ۷۶، ۷۷].

داده‌های مربوط به اثرات تمرینات ورزشی درازمدت (هفته تا ماه) و کوتاه‌مدت (۱ تا ۵ روز) روی حفاظت قلب در برابر IRI و همچنین دوره زمانی آن و تأثیر شدت تمرینات در بخش‌های بعدی این فصل ارائه‌شده است.

۴-۱ تمرینات ورزشی طولانی‌مدت

مطالعه مک الروی و همکاران [۷۶] یکی از اولین مطالعات بود که نشان داد تمرینات منظم ورزشی توانایی دفاع از قلب را دارا می‌باشند. این محققین در مطالعه خود، موش‌ها را به مدت ۱ ساعت در روز، ۵ روز در هفته به مدت ۵ هفته تحت ورزش شنا قراردادند و ۲۴ ساعت بعد از پایان ورزش آن‌ها را تحت عمل جراحی برای ایجاد انسداد مجاری کرونر قراردادند. پس از ۴۸ ساعت بعد از جراحی، نویسندگان مشاهده کردند که موش‌های تحت ورزش به‌اندازه ۳۰ درصد کاهش انفارکتوس را نسبت به موش‌های کنترل نشان دادند (۱/۹ ± ۲۱/۵ درصد در مقابل ۲/۶ ± ۳۱/۳ درصد؛ $P < ۰/۰۵$). به‌طور مشابهی براون و همکاران [۵] مشاهده کردند که تمرینات ورزشی به مدت ۲۰ هفته در حیوانات پس از ۱ ساعت از ایسکمی و ۲ ساعت رپرفیوژن عملکرد قلبی را افزایش داده و باعث کاهش ۲۵ درصدی در ناحیه انفارکت قلبی می‌گردد. علاوه بر این، پاورز و همکاران [۶] نشان دادند که حیوانات تحت تمرینات ورزشی در مقایسه با حیوانات بدون تمرینات ورزشی، فشارخون سیستولیک بالاتری را در سرتاسر رپرفیوژن و ایسکمی منطقه‌ای را پس از یک برنامه ورزشی ۱۰ هفته‌ای نشان می‌دهند.

به‌غیراز این داده‌ها، مطالعات دیگری نیز بر مزیت‌های ورزش طولانی‌مدت روی قلب برای تمامی سه سطح IRI تأکید داشته‌اند [۲۲، ۶۷، ۶۸، ۷۸-۸۱]. بااین‌حال، انتقاداتی نیز در این زمینه وجود دارد - بیشتر مطالعات ایسکمی در ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینات ورزشی بکار برده شدند [۶، ۶۷، ۷۸، ۸۰، ۸۱] و مطالعات نشان داده که تمرینات حاد ورزشی حداقل برای ۴۸ ساعت از قلب در برابر IRI محافظت می‌نمایند [۱۲] بنابراین، انتخاب این فاصله زمانی بین آخرین جلسه ورزش و ایسکمی ممکن است ارزیابی محافظتی ورزش از قلب را دچار تردید نموده و به‌طور انحصاری به نفع تمرینات ورزشی مزمن گردد.

۲-۴ تمرینات ورزشی کوتاه‌مدت

پس از اولین شواهد در اواخر دهه ۱۹۷۰ مبنی بر اینکه تمرینات ورزشی به مدت چندین هفته باعث حفاظت قلب در برابر انسداد عروق کرونر می‌گردند [۷۶]، بررسی اثر محافظتی ورزش حاد، صرفاً بر اساس فاکتور زمان بود. درک اینکه پاسخ ذاتی محافظت از قلب به‌سرعت حاصل می‌گردد، تأثیر مهمی در درک مکانیسم پایه و «دوز» ورزش موردنیاز برای حفاظت مطلوب از قلب دارد [۸].

بدین منظور، لوک و همکاران [۸۲]، با استفاده از کاهش آماده‌سازی قلب لانگندورف پرفیوژن دار شده، متوجه شدند که موش‌هایی که تنها سه روز متوالی تحت تمرینات ورزشی قرار گرفتند، بهبود فشار پس از ایسکمی را به دنبال IRI نشان دادند. بااین‌حال، فقط انجام یک تمرین ورزشی تأثیری بر عملکرد قلبی پس از ایسکمیک نگذاشت. داده‌های یاماشیتا و همکاران [۱۲] تقریباً با نتایج لاک و همکاران مطابقت داشت. در این مطالعه، موش‌های غیرورزشی و آن‌هایی که به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۳۰ متر در دقیقه ورزش کردند هر دوبه‌یک اندازه دچار ایسکمی و رپرفیوژن منطقه‌ای شدند. این محققین نشان دادند که محصول ضربان-فشارخون هیچ اختلاف معنی‌داری را بین گروه‌های بعد از ۲۰ دقیقه ایسکمی یا ۳۰ دقیقه بعد از رپرفیوژن نشان نداد. بااین‌حال، موش‌های ورزشی ازلحاظ اندازه انفارکتوس میوکارد کاهش قابل‌توجهی را نسبت به گروه کنترل نشان دادند.

از سوی دیگر، تیلور و همکاران [۸] زمانی که ۱ و ۳ روز پس از تمرینات ورزشی موش‌ها را به IRI مبتلا کردند دریافتند که خروجی قلب در هر دو گروه به‌طور مساوی بهتر از موش‌های غیرورزشی هست. در این مطالعات تفاوت‌های متعددی بین پروتکل‌های آزمایشگاهی بکار برده شده، به‌خصوص در مورد نتایج اندازه‌گیری شده، پروتکل‌های ایسکمی / رپرفیوژن یا طول مدت و شدت تمرینات ورزشی، می‌تواند منجر به بروز تفاوت در نتایج داده‌ها گردد. بااین‌وجود، گرچه بعضی از نویسندگان مخالف این گفته می‌باشند [۸۲] ولی اغلب مطالعات استدلال می‌کنند که انجام یک جلسه تمرینات ورزشی به‌تنهایی برای محافظت قلب در برابر IRI کافی هست [۸، ۱۲]. بااین‌حال با توجه به دادهای جمع‌آوری‌شده در رابطه با این موضوع [۷، ۱۰، ۱۱، ۷۷، ۸۳]، واضح است که حداقل سه جلسه تمرینات ورزشی متوالی برای مقابله قلب با IRI مفید هست. سؤال دیگری که بایستی به آن پاسخ داده شود این است که آیا تمرینات ورزشی کوتاه‌مدت به همان اندازه تمرینات ورزشی طولانی‌مدت برای محافظت قلب در مقابل IRI مؤثر می‌باشند یا خیر. باوجود کمبود محیط‌های مداخله‌ای در رابطه با این موضوع خاص، بررسی‌های پیشین ادعا می‌کنند که حفاظت قلبی ناشی از تمرینات ورزشی پس از چند جلسه ورزش مشابه تأثیر تمرینات جسمانی طولانی‌مدت هست [۲۴، ۶۲]. با توجه به اینکه محافظت قلب ناشی از ورزش یک فرایند چند فاکتوره هست لذا فرض می‌شود که با توجه به مدت‌زمان پروتکل ورزشی، واسطه‌گرهای متفاوت و با شدت‌های مختلفی می‌توانند در این محافظت قلب ناشی از ورزش دخیل باشند. ازآنجایی‌که مکانیسم‌های بالقوه دخیل در این پاسخ هنوز به‌طور گسترده‌ای جای تردید داشته و موردبحث هست لذا روشن شدن این موضوع بسیار مهم خواهد بود.

۴-۳ شدت تمرینات ورزشی

هنگامی‌که نوبت به‌شدت تمرینات ورزشی می‌رسد، اولین سؤالی که مطرح می‌شود این است که تمرینات ورزشی با چه شدتی برای حفاظت از قلب موردنیاز می‌باشند. آیا مقدار حداقل ورزشی برای دستیابی به محافظت قلب وجود دارد؟ بسیاری از محققان تلاش کرده‌اند تا به این سؤال پاسخ دهند، چراکه تأثیر دوز -پاسخ شدت ورزش هوازی بر محافظت قلب بسیار مهم هست و حقیقت این است که اگرچه یافته‌های مطالعات متعدد بینشی را در این زمینه ارائه داده‌اند [۲۴] ولی پاسخ قطعی به این سؤال هنوز مشخص نشده است.

قبل از بررسی داده‌های موجود در رابطه با تأثیر شدت ورزش بر محافظت قلب، لازم است که دوباره به مفهوم تجویز ورزش پرداخته شود. دو روش مختلف در رابطه با اندازه شدت ورزش هوازی وجود دارد: ورزش پیوسته یا ورزش فاصله‌دار. ورزش مداوم یا پیوسته شامل حفظ توان خروجی زیر میزان حداکثر و VO۲ ثابت در سرتاسر طول جلسه ورزشی هست، درحالی‌که ورزش فاصله‌ای شامل دوره‌های متناوب با شدت بیشتر یا کمتر در داخل یک جلسه ورزشی هست [۸۴].

دریکی از اولین بررسی‌ها در مورد نقش شدت تمرینات ورزشی بلندمدت در ایجاد حفاظت قلب [۸۵]، موش‌های صحرایی به مدت ۱۱-۱۶ هفته با استفاده از تردمیل تحت تمرینات ورزشی درشدت کم (۲۰ متر در دقیقه، درجه صفر درصد، ۶۰ دقیقه در روز)، متوسط (۳۰ متر در دقیقه، درجه ۵ درصد، ۶۰ دقیقه در روز) یا شدید (۱۰ بار مبارزه متناوب ۲ دقیقه‌ای در ۱۶ و ۶۰ متر در دقیقه و درجه ۵ درصد) قرار گرفتند. پس از القاء ۲۵ دقیقه ایسکمی کلی، تمام گروه‌های تحت تمرینات ورزشی به‌طور قابل‌توجهی خروجی قلبی بیشتری را پس از ایسکمی و کار در مقایسه با موش‌های بی‌تحرک نشان دادند. بااین‌حال، با افزایش شدت تمرینات، بهبودی بیشتری نیز در قلب مشاهده شد.

جالب‌توجه است که در یک مطالعه قبلی [۶۷] موش‌ها روزانه به مدت ۶ هفته تحت ورزش با شدت پایین (۲۰ متر در دقیقه، صفر درصد درجه، ۶۰ دقیقه در روز) و یا شدت بالا (۵ بار متوالی ۱ دقیقه دویدن در ۷۵ و ۲۰ متر در دقیقه، ۱۵ درصد درجه، ۱۰ دقیقه در روز) قرار گرفتند. پروتکل ورزشی با شدت بالا پس از ۲۰ دقیقه ایسکمی کلی در یک مدل پرفیوژن لانگندورف، عملکرد قلب را بهبود بخشید، اما پروتکل ورزشی با شدت کم تأثیری بر آن نداشت. نتیجه مشابهی توسط استارینز و همکاران یافت شد [۸۱] که نشان دادند تمرینات ورزشی برای ۱۶ هفته، ۵ روز در هفته به مدت ۴۰ دقیقه در روز با $VO_{۲max}$ کمتر از ۵۵ تا ۶۰ درصد هیچ محافظتی از قلب در برابر IRI به عمل نمی‌آورند. متأسفانه، مطالعات قبلی اطلاعاتی در مورد شدت تمرینات ورزشی استفاده‌شده در رابطه با میزان $VO_{۲max}$ ارائه نداده‌اند. صرف‌نظر از این، ممکن است یک آستانه شدت ورزشی وجود داشته باشد که بالاتر از آن آستانه محافظت قلبی حاصل گشته و میزان محافظت قلب متناسب با شدت ورزش باشد [۲۴، ۸۶].

لنون و همکاران [۸۷] به‌طور بحث‌برانگیزی نتیجه گرفتند که هر دو تمرینات ورزشی با شدت متوسط

(۶۰ دقیقه در روز با VO_{2max} ۵۰ درصد) و تمرینات ورزشی با شدت نسبتاً بالا (به‌عنوان‌مثال ۶۰ دقیقه در روز با VO_{2max} ۷۰ درصد) انجام‌شده در طول سه روز متوالی به نظر می‌رسد که به یک اندازه قلب را در برابر از دست دادن عملکرد قلبی ناشی از – IR محافظت می‌نمایند. این اختلاف در نتایج ممکن است به دلیل استفاده از پروتکل‌های مختلف ورزشی در رابطه با: الف) طول مدت تمرینات ورزشی (بلندمدت یا کوتاه‌مدت) که احتمالاً مکانیسم‌های پایه دخیل در حفاظت قلب را تغییر می‌دهد؛ و به روش‌شناسی برای تحمیل شدت ورزش (پیوسته یا فاصله‌ای) که می‌تواند در میزان حفاظت از قلب ایجادشده مداخله نماید. علاوه بر تحقیق در رابطه با این مسائل، جالب است که اثرات شدت تمرینات به دنبال سطوح مختلف IRI به‌غیراز از دست دادن عملکرد قلب مورد ارزیابی قرار گیرد، همان‌طور که تمامی داده‌های قبلی در این زمینه پس از استفاده از ایسکمی تا ۲۵ دقیقه یافت شدند [۶۷، ۸۱، ۸۵، ۸۷].

به‌تازگی جهت افزایش بار سیستم فیزیولوژیکی و تحریک و القاء سازگاری‌های بیشتر ناشی از افزایش استرس برشی، تمرینات ورزشی فاصله‌ای با شدت بالا (HIIT) به‌طور فزاینده‌ای برای بیماران مبتلابه بیماری‌های قلبی عروقی توصیه‌شده است. درواقع، مطالعات بالینی به‌خوبی کنترل‌شده در بیماران مبتلابه نارسایی قلبی نشان داده است که تمرینات ورزشی فاصله‌ای نسبت به تمرینات ورزشی مداوم دارای مزایای بیشتری بر سنتز میتوکندریایی، حساسیت انسولین [۸۸] و کاهش چربی بدن [۸۹] می‌باشند. بااین‌حال، نقش بالقوه HIIT در ایجاد محافظت قلب در برابر IRI هنوز به‌طور کامل درک نشده است.

مهم‌تر از همه اینکه، صرف‌نظر از انتخاب نوع ورزش ازلحاظ پیوسته بودن یا فاصله‌دار بودن، مطالعاتی که به بررسی تأثیر شدت تمرینات ورزشی در محافظت قلب می‌پردازند، بایستی از تمرینات ورزشی با حجم مساوی و یکسان استفاده نمایند (تا بتوان تعامل و برهمکنش بین شدت تمرینات، مدت‌زمان و فراوانی آن‌ها را درک نمود). در غیر این صورت، جلسات تمرینی که با شدت بیشتری انجام می‌شود، ممکن است حجم بالایی داشته باشد که این باعث به وجود آمدن مشکل در ارزیابی و بحث روی نتایج به‌دست‌آمده از آزمایش‌ها می‌شود مبنی بر اینکه آیا نتیجه به‌دست‌آمده منحصراً توسط شدت ورزش ایجادشده یا خیر. متأسفانه، محافظت قلبی القاء شده توسط تمرینات ورزشی، هرگز بر اساس جلسات ورزشی با شدت‌های مختلف، اما حجم مساوی موردبررسی قرار نگرفته‌اند.

۴-۴ دوره زمانی برای محافظت قلبی ایجادشده توسط ورزش

همانند پدیده پری کاندیشنینگ ایسکمیک یک مطالعه جالب نشان داده است که محافظت قلب القاء شده توسط ورزش دوفازی هست [۱۲]. در این مطالعه موش‌ها به مدت ۳۰ دقیقه با سرعت ۳۰ متر در دقیقه و سپس تحت عمل جراحی برای ایجاد ایسکمی/پرفیوژن منطقه‌ای قلبی (۲۰ دقیقه / ۴۸ ساعت) در زمان‌های ۰/۵، ۳، ۲۴، ۳۶، ۴۸، ۶۰ و ۷۲ ساعت بعد از انجام ورزش قرار گرفتند. محققین مشاهده کردند که اندازه انفارکتوس میوکارد در موش‌های صحرایی که ۳، ۲۴ و ۷۲ ساعت بعد از ورزش در آن‌ها IRI ایجاد

شد، شبیه به موش‌های غیرورزشی بود. بااین‌وجود، موش‌هایی که در معرض ابتلا به ایسکمی در ۰/۵، ۳۶، ۴۸ و ۶۰ ساعت بعد از ورزش قرار گرفتند، کاهش قابل‌توجهی در ناحیه انفارکتوس در مقایسه با موش‌های کنترل نشان دادند؛ بنابراین، اولین فاز محافظتی ورزش از قلب، به‌سرعت و به دنبال تمرینات حاد ورزشی (۰/۵ ساعت بعد از ورزش) شروع می‌شود. بااین‌وجود، این محافظت زودهنگام از قلب به‌سرعت و در عرض ۳ ساعت پس از ورزش از بین می‌رود. فاز دوم یا مرحله تأخیری محافظت قلبی ناشی از تمرینات ورزشی در طی ۲۴ ساعت بعد از ورزش حاصل‌شده و تا چندین روز ادامه می‌یابد.

همان‌طور که زمان موردنیاز برای دستیابی به حفاظت از قلب مهم هست، اینکه تا چه مدت پس از کنار گذاشتن ورزش این فنوتیپ محافظتی ایجادشده حفظ می‌شود نیز از اهمیت برخوردار هست. در مطالعه لنون، حیوانات قرارگرفته تحت ورزش کوتاه‌مدت (۳ روز ۶۰ دقیقه در روز با سرعت ۳۰ متر در دقیقه)، بعد از ایجاد ایسکمی / رپرفیوژن سرتاسری (۲۰/۵ دقیقه / ۳۰ دقیقه) در ۱، ۳ و ۹ روز بعد از ورزش وظایف قلبی خود را در بالاترین حد حفظ نمودند. حفاظت قلبی ناشی از ورزش، حدود ۱۸ روز پس از اتمام تمرینات ورزشی از بین می‌رود [۲۰]. به نظر می‌رسد که در تمرینات طولانی‌مدت، حفاظت از قلب در برابر IRI برای مدت کوتاهی همچنان تداوم پیدا می‌کند. اسپوسیتو و همکاران نشان دادند که اگرچه در برخی موارد محافظت از قلب همچنان حفظ می‌شود ولی در موش‌های تحت تمرینات ورزشی به مدت ۱۰ هفته، تأثیر حفاظتی ورزش بعد از ۴ هفته از بین رفته و اندازه انفارکت در این موش‌ها بزرگ‌تر شد [۸۶].

۴-۵ پری کاندیشنینگ ناشی از ورزش مقاومتی

به‌خوبی اثبات‌شده که تمرینات مقاومتی به دلیل اضافه‌بار فشار در طول تمرینات باعث افزایش هیپرتروفی قلبی می‌گردند [۹۱]. اگرچه یک نظریه در رابطه با این موضوع وجود دارد که هیپرتروفی قلبی اکسنتریک (برون گرا) و کانسنتریک (درون گرا) در پاسخ به تمرینات مقاومتی و استقامتی رخ می‌دهد؛ ولی شواهد اخیر یکسری اختلافات عقیده و عدم توافق در مورد این نظریه را نشان داده است [۹۲، ۹۳]. علاوه بر این، داده‌های قبلی مزیت‌های ورزش مقاومتی بر عملکرد قلبی در بیماران مبتلابه نارسایی قلبی را گزارش کرده‌اند [۹۴]. اگرچه هنوز مشخص نیست که آیا سازگاری قابل‌توجه ایجادشده در ساختار قلب در افراد تحت تمرینات مقاومتی امکان‌پذیر است یا خیر، لذا بررسی تأثیر این نوع تمرینات ورزشی بر IRI بسیار مهم هست.

اگرچه شواهد قانع‌کننده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهند تمرینات هوازی کوتاه‌مدت و بلندمدت باعث تقویت محافظت قلب در برابر IRI می‌شوند، اما نقش تمرینات مقاومتی در محافظت از قلب کمتر درک شده است. تاکنون فقط دو مطالعه از همان گروه در رابطه با این موضوع صورت گرفته است [۹۱، ۹۵]. در اولین مطالعه [۹۵] موش‌ها در یک دستگاه ورزش- اسکات (۱۲ تکرار / ست، ۴ ست در روز و ۵ روز در هفته به مدت ۱۲ هفته) تحت ورزش قرارگرفته و پس از پایان تمرینات ورزشی، تحت عمل جراحی برای

ایجاد ایسکمی منطقه‌ای گذرا شاخه قدامی نزولی چپ عروق کرونر (۴۰ دقیقه) و سپس ۸۰ دقیقه رپرفیوژن قرار گرفتند. محققین مشاهده کردند که فشار دیاستولیک و اندازه انفارکتوس در موش‌های صحرایی تحت تمرینات ورزشی کوچک‌تر بوده درحالی‌که جریان کرونر و فشار ایجادشده در افراد تحت تمرینات ورزشی نسبت به موش‌های غیرورزشی در طی و پس از خونریزی قلب بالاتر بود.مطالعه دوم در رابطه با این موضوع به‌طور جالب‌توجهی شامل یک پروتکل مشابه بود به‌استثناء اینکه این مطالعه برای دوره‌های کوتاه‌تر تمرینات مقاومتی صورت گرفت اما نتایج مختلفی را به دست داد. انجام چهار هفته تمرینات مقاومتی میزان انفارکت، میزان آپوپتوز و تحمل قلب در برابر IRI را تغییر نداد. بنابراین به نظر می‌رسد که مدت تمرینات مقاومتی نقش کلیدی در القاء محافظت قلب داشته باشد. این ممکن است به دلیل دوره طولانی لازم برای ایجاد سازگاری قلب پس از تمرینات مقاومتی باشد. بااین‌وجود، نتیجه‌گیری دقیق و قطعی در رابطه با این موضوع نیازمند تحقیقات بیشتری هست.

۵ مکانیسم‌های دخیل در محافظت قلب در برابر آسیب ایسکمی/ رپرفیوژن

همان‌طور که قبلاً نیز توضیح داده شد، بسیاری از تغییراتی که شامل اضافه‌بار کلسیم، تولید رادیکال‌های آزاد، تغییر لیپیدهای غشاء، فعال‌سازی پروتئاز و فعال‌سازی لکوسیت ها می‌باشند، در ایجاد آسیب‌های میوسیت ناشی از IRI سهیم می‌باشند. ازلحاظ تئوری، هر اثر فیزیولوژیکی ناشی از ورزش که بر یک یا چند مورد از این حوادث تأثیر بگذارد و باعث کاهش آسیب میوسیت ها گردد به‌عنوان مکانیسم محافظت از قلب عمل خواهد نمود؛ بنابراین با توجه به این موارد ذکرشده می‌توان گفت که ورزش طی فرایندهای چند فاکتوری باعث محافظت از قلب می‌گردد.

شکل ۱۰,۴ مکانیسم‌های کاندید برای محافظت قلبی القاء شده توسط ورزش

مکانیسم‌های مهم گزارش‌شده در مورد اثر محافظت قلبی ناشی از ورزش عبارت‌اند از (شکل ۴-۱۰): (۱) افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، (۲) افزایش میزان HSP ها، (۳) تغییر مسیر سیگنال دهی NO، (۴) افزایش عملکرد کانال‌های KATP و (۵) افزایش فعال‌سازی سیستم اوپیوئیدی [۵۴]. دیگر مکانیسم‌های احتمالی نظیر سازگاری نهفته در شریان‌های عروق کرونر (افزایش قطر و تراکم شریانی)، افزایش پروتئین‌های استرس شبکه آندوپلاسمی و افزایش فعالیت COX-۲ میوکارد هنوز پس از تمرینات ورزشی حاد به اثبات نرسیده‌اند [۲۳، ۲۴، ۶۲] اگرچه می‌توانند در حفاظت قلبی ناشی از تمرینات ورزشی مزمن کمک نمایند، ولی از اهمیت حیاتی برخوردار نمی‌باشند.

وقتی‌که بدن تحت استرس‌هایی نظیر هیپوکسی، هیپرترمی، اسیدوز و ایسکمی قرار می‌گیرد، چندین پروتئین مهم که در حفظ هموستازی بدن نقش دارند را سنتز می‌کند [۲۳]. بدن ما با استفاده از این پروتئین‌های HSP که به حفظ هموستازی کمک می‌کنند، به این تنش‌ها پاسخ می‌دهد [۷۱].

HSP ها بر اساس وزن مولکولی‌شان به گروه‌هایی طبقه‌بندی می‌شوند. اگرچه بسیاری از آن‌ها مربوط به حفاظت از قلب هستند، ولی پروتئین‌های شوک حرارتی خانواده HSP۷۰ [۲۳] به‌ویژه HSP۷۳ و HSP۷۲ بیشتر موردتوجه قرارگرفته‌اند. HSP۷۳ اساساً در تمام سلول‌ها تولید می‌شوند و میزان آن کمی بعد از یک شرایط استرس‌زا افزایش می‌یابد. در مقابل، HSP۷۲ فقط پس از حوادث شدید، به‌ویژه IRI [۹۶] تولید می‌شود.

جای تعجب نیست که HSP۷۰ به علت افزایش دمای بدن، در قلب حیواناتی که تحت یک ورزش هوازی حداقل به مدت ۴۰ دقیقه قرار می‌گیرند [۹۷]، به‌طور قابل‌توجهی افزایش بیابد. ازلحاظ تئوری، سطح بالای HSP۷۲ سلولی می‌تواند از طریق ترمیم پروتئین‌های بازشده و / یا با تثبیت عملکرد شبکه آندوپلاسمی از طریق اتوفاژی مربوط به HSP۷۰ از قلب در برابر IRI محافظت نماید [۹۸].

درواقع، لاک و همکاران [۸۲] ثابت کرده‌اند که سه روز متوالی ورزش یا استرس گرما نسبت به انجام یک‌بار ورزش در موش‌ها، محتوای HSP۷۲ را افزایش داده و باعث بهبودی بیشتر قلب پس از IRI می‌گردد. سایر محققین نیز این فرضیه را تائید می‌کنند که حفاظت از قلب ناشی از تمرینات ورزشی بلندمدت [۱۹، ۲۱، ۸۶] و تمرینات ورزشی کوتاه‌مدت [۷] می‌تواند به‌واسطه افزایش فعالیت HSP۷۲ القاء شده توسط ورزش صورت بگیرد. به‌طور بحث‌برانگیزی، مطالعات زیادی حیواناتی که در محیط سرد و دمای اتاق تحت ورزش قرارگرفته بودند را مقایسه کردند و نتیجه گرفتند که بدون در نظر گرفتن مقدار HSP۷۲، میزان حفاظت از قلب در بین این دو گروه مشابه بود [۸، ۷۰،]. علاوه بر این، استارنز و همکاران [۸۱] اظهار داشتند که افزایش HSP۷۰ ضرورتاً در حفاظت بهتر قلب در برابر اختلال عملکرد قلب دخیل نیست زیرا آن‌ها مشاهده کردند که تمرینات ورزشی میزان HSP۷۰ را به‌اندازه ۲/۷ برابر افزایش دادند ولی حفاظت بیشتری پس از ۲۰ دقیقه ایسکمی ارائه نکردند؛ بنابراین، اگرچه افزایش سطح HSP۷۲ می‌تواند حفاظت از قلب را تضمین کند، ولی به نظر نمی‌رسد که این افزایش پیش‌شرط لازم برای محافظت در برابر قلبی باشد که توسط ورزش

ایجادشده است [۲۰].

۵-۱ تغییر سیگنال دهی نیتریک اکساید

مشاهدات مربوط به اینکه اثر محافظتی ورزش روی قلب طولانی‌تر از بازگشت سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و HSP۷۲ به سطوح قبل از ورزش هست، نشان می‌دهد که مولکول‌های محافظتی دیگری مسئول حفاظت قلب در طول IRI می‌باشند [۲۰]. این نتیجه باعث انجام مطالعاتی در رابطه با دخالت NO در محافظت قلب ناشی از ورزش شده است، زیرا ورزش باعث افزایش NO می‌شود که حداقل یک هفته پس از اتمام ورزش نیز این افزایش تداوم دارد [۱۰۰، ۱۰۱].

ورزش باعث ایجاد استرس برشی دیواره عروق در سرتاسر بدن می‌گردد که این استرس به‌نوبه خود بیان و فعالیت eNOS [۱۰۲] و iNOS [۱۶] را افزایش می‌دهد که این نیز منجر به افزایش NO و متابولیت های آن (نیترات و نیتروسوتیول ها) می‌گردد [۱۰۰، ۱۰۱]. اثرات دقیق محافظتی قلبی ربط داده‌شده به NO و متابولیت های آن در طول IRI بسیار موردبحث قرارگرفته است؛ بااین‌حال، مکانیسم‌های فرض شده در این رابطه عبارت‌اند از: کاهش ROS، افزایش جریان کرونری به علت افزایش رگ زایی، مهار جریان کلسیم به داخل میوسیت ها، تحریک آنتاگونیسم بتا آندرنرژیک، کاهش مصرف اکسیژن در قلب و عمل بر کانال‌های KATP سارکولمی از طریق سیگنال دهی cGMP-PKG [۲۳]. این تغییرات روی‌هم‌رفته باعث محافظت میوسیت قلب در برابر IRI می‌گردند. به‌عنوان‌مثال بابایی و همکاران [۱۶] نشان دادند که ورزش باعث کاهش شدت آریتمی در طول IRI می‌گردد که این تأثیر پس از استفاده از مهارکننده اکسید نیتریک صورت نگرفت. گرچه شواهد مربوط به دخالت NO در اثر حفاظتی ورزش روی قلب در مقالات مختلفی قیدشده است [۱۵، ۱۷، ۱۸] ولی لازم است ذکر شود که داده‌های بحث‌برانگیزی در رابطه با این موضوع وجود دارد. درنهایت اینکه، ورزش ممکن است باعث تولید NO گردد که آن نیز می‌تواند با سوپراکسید آنیون واکنش داده و پراکسی نیترات را تولید کند که یک ترکیب سمی هست [۱۰۳]. علاوه بر این، تیلور و همکاران [۱۰۴] گزارش دادند که حفاظت قلبی ایجادشده توسط ورزش در برابر IRI، حتی زمانی که تولید NO مسدود می‌شود نیز صورت می‌گیرد. بنابراین، گرچه اهمیت سیگنال NO در ایجاد حفاظت قلبی را نمی‌توان رد کرد، ولی بایستی این موضوع به‌خوبی موردبررسی قرارگرفته و تائید گردد.

۵-۲ ظرفیت آنتی‌اکسیدانی

عدم تعادل بین واکنش‌های کاهش-اکسایش و مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی مربوط به دفاع سلولی، استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود. ROS و دیگر اکسیدان ها (ازجمله NO) به‌عنوان محصولات جانبی و حد واسط متابولیسم‌های طبیعی سلول تولیدشده و به‌عنوان مولکول‌های مهم در انتقال سیگنال و تنظیم ژن عمل می‌کنند؛ بنابراین، استرس اکسیداتیو نه‌تنها در آسیب مستقیم به اجزاء سلولی (پروتئین‌ها، چربی‌ها، DNA و سایر) بلکه در تغییر مسیرهای سیگنال دهی و مکانیسم‌های کنترل نیز دخیل هست [۳، ۱۰۵، ۱۰۶].

تولید زیاد ROS به‌عنوان یکی از نشانه‌های IRI، به‌ویژه در رپرفیوژن، در سازگاری‌های ناشی از تمرینات ورزشی سیستم بافر آنتی‌اکسیدانی قلب به‌طور گسترده‌ای موردبررسی قرارگرفته است. سوپر اکسید دیسموتازها (SOD) مولکول‌هایی می‌باشند که باعث دیسموتاسیون رادیکال سوپر اکسید ($O_2^{\cdot-}$)، تشکیل پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و اکسیژن می‌گردد. اگرچه H_2O_2 نیز یک مولکول سیتوتوکسیک مشتق شده از اکسیژن هست که توسط آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) کاهش‌یافته و یا توسط کاتالاز به اکسیژن و آب تبدیل می‌شود (۱۰۷). شواهد قوی وجود دارد که نشان می‌دهد محافظت قلب ناشی از ورزش با افزایش فعالیت SOD میتوکندریایی (منیزیم MnSOD– SOD) مرتبط هست [۱۲، ۲۷، ۹۹]. فرنچ و همکاران [۲۷] نشان دادند که افزایش در فعالیت MnSOD در اثر ورزش موجب کاهش تغییرات اکسیداتیو ناشی از IR در پروتئین‌های مربوط به اداره Ca^{2+} و درنتیجه کاهش فعال شدن کالپاین و درنهایت مرگ کاردیومیوسیت ها می‌گردد. ارتباط بین افزایش فعالیت MnSOD و کاهش فعال‌سازی کالپاین با استفاده از تیمار با الیگونوکلئوتید آنتی سنس MnSOD مورد تائید قرار گرفت. با خاموش کردن MnSOD، حفاظت در برابر فعال‌سازی کالپاین از بین رفته و اثر محافظتی قلبی ایجاد نشد [۲۷].

مدولاسیون ناشی از ورزش سایر آنتی‌اکسیدان‌ها (مانند کاتالیز و گلوتاتیون پراکسیداز) و اثر متقابل این آنتی‌اکسیدان‌ها با سازگاری‌های مختلف (به‌عنوان‌مثال تحریک پروتئین‌های شوک حرارتی) نیز می‌تواند در پاسخ محافظتی قلب دخیل باشند [۱۰۷، ۱۰۸]. علاوه بر این، متغیرهای ورزشی ازجمله شدت ورزش و زمان کنار گذاشتن ورزش نیز بایستی در هنگام ارزیابی نقش این آنتی‌اکسیدان‌ها در محافظت از قلب موردتوجه قرار گیرند، زیرا هر دوره تمرینات ورزشی برای مدت‌زمان محدودی روی قلب مفید هست [۱۲، ۲۰، ۸۶].

۵-۳ کانال‌های پتاسیم حساس به ATP سارکولمی میتوکندریایی

فعالیت کانال‌های KATP که در سارکولم و میتوکندری بیان بسیار بالایی دارند، توسط غلظت نوکلئوتیدهای داخل سلولی (ATP و ADP) کنترل می‌شوند. سطوح پایدار ATP باعث بسته شدن کانال‌های KATP می‌گردد؛ بااین‌وجود، کاهش ATP ناشی از استرس متابولیکی (نظیر هیپوکسی یا ایسکمی) باعث تحریک باز شدن این کانال می‌گردد. جریان به خارج K^+ در کاردیومیوسیت ها باعث قطبیت بیش‌ازحد سلول‌های قلبی شده و تعداد پتانسیل‌های عمل را کاهش می‌دهد. این امر منجر به محدود شدن ورود Ca^{2+} از طریق کانال‌های نوع L و جلوگیری از اضافه‌بار Ca^{2+} داخل سلولی و MPTP از باز شدن می‌گردد [۲۶، ۱۰۹]. درنتیجه، تقاضای متابولیکی قلب و فعالیت زنجیره انتقال الکترون کاهش‌یافته، بنابراین از تولید ROS و مرگ سلول نکروزی ممانعت می‌گردد؛ بنابراین، کانال‌های KATP به‌عنوان حسگرهای نظارت‌کننده بر تعادل یونی و بیوفیزیکی سلول به‌منظور حفظ هموستازی قلب در شرایط استرس متابولیک عمل می‌نمایند [۲۳، ۵۴].

اخیراً، توجه زیادی به کانال‌های KATP به‌عنوان مکانیسم پایه برای حفاظت از قلب ناشی از ورزش شده است. در رابطه با این موضوع داده‌های قانع‌کننده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد ورزش کوتاه‌مدت [۲۶] و بلندمدت [۲۵، ۱۱۰] باعث افزایش بیان KATP سارکولمی قلبی شده و انسداد کانال‌های KATP میتوکندریایی و سارکولمی توسط دارو باعث ایجاد تداخل و نارسایی در محافظت قلبی می‌شود [۲۵، ۱۱۱-۱۱۴].

جالب‌توجه است که میزان بیان کانال KATP بسته به جنسیت متفاوت هست [۱۱۵] که این امر نشان می‌دهد درجه حفاظتی القاء شده در ورزش بسته به جنس افراد متفاوت هست. حیوانات ماده به علت استروژن دارای سطوح بالاتری از کانال‌های KATP می‌باشند که این باعث افزایش محافظت قلب در مقابل IRI می‌گردد [۲۳].

گرچه ارتباط حفاظت قلبی ناشی از ورزش و باز شدن کانال KATP به‌خوبی مشخص‌شده است، ولی آبشار سیگنال‌های داخل سلولی که توسط ورزش ایجادشده و مسئول باز کردن این کانال‌ها می‌باشند هنوز مشخص نشده است [۵۴]. عقیده بر این است که فسفوریلاسیون کانال‌های KATP توسط پروتئین کینازها، به‌ویژه PKC از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های اوپیوئیدی، منجر به مدولاسیون فعالیت کانال می‌شود [۱۱۶، ۱۱۷]. داده‌های قبلی نشان می‌دهد که مهار هر دو کانال KATP و PKC حفاظت بیشتری را ایجاد نمی‌کند که این امر نشان می‌دهد فعال‌سازی کانال‌های PKC و KATP از اجزاء مختلف یک مسیر سیگنالی مشابه می‌باشند [۲۳].

۵-۴ سیستم اوپیوئیدی

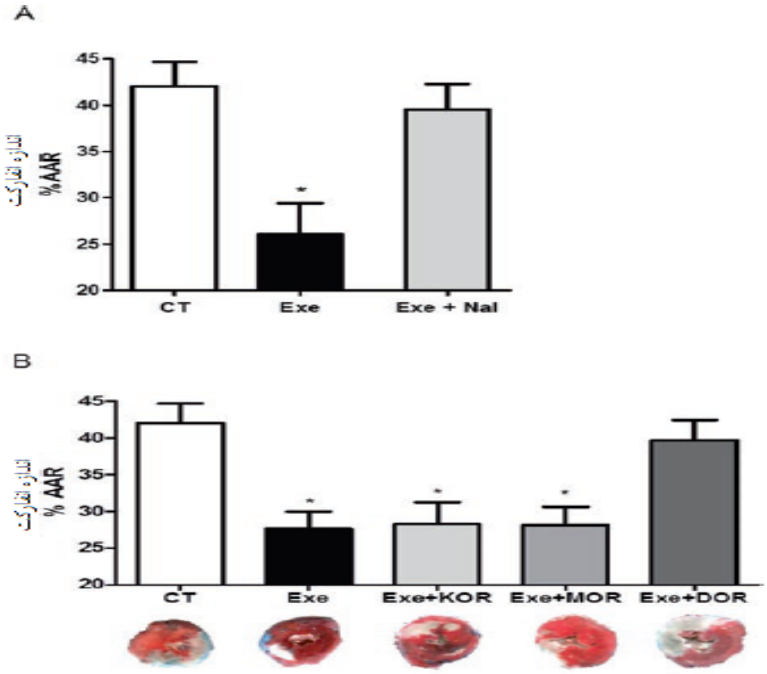
گیرنده‌های اوپیوئیدی به گیرنده‌های خانواده G-پروتئینی تعلق داشته و به‌طور رایج به داشتن اثر ضد حساسیت معروف می‌باشند. بااین‌حال، اخیراً کشف‌شده است که لیگاند خارجی اوپیوئیدی (مورفین) به‌غیراز درمان درد ناشی از انفارکتوس میوکارد، ممکن است در کاهش اندازه انفارکت قلبی نیز نقش داشته باشد. از آن زمان تابه‌حال، اثر اینوتروپیک منفی گیرنده‌های اوپیوئیدی اهمیت پیداکرده است [۱۱۶].

به‌خوبی ثابت‌شده که شرایط استرس‌زا (نظیر ایسکمی و ورزش) سطوح پپتید اوپیوئیدی درون‌زاد را افزایش می‌دهند [۱۱، ۱۱۸-۱۲۱]. به‌عنوان‌مثال هولت و همکاران [۱۲۲] مشاهده کردند که یک مبارزه حاد ورزش روی تردمیل در زنان جوان قبل و بعد از تمرینات ورزشی ۸ هفته‌ای، میزان بتا اندورفین (یک لیگاند اوپیوئیدی) را افزایش می‌دهد. این پاسخ ازلحاظ تئوری می‌تواند به‌عنوان یک مکانیسم جبرانی برای مقابله با سطوح بالای کاتکولآمین های آزادشده در این شرایط استرس‌زا عمل نموده و بنابراین آسیب احتمالی قلب را کاهش دهد.

مقالات اخیراً چاپ‌شده شواهدی را ارائه می‌دهند مبنی بر اینکه گیرنده‌های اوپیوئیدی ممکن است یکی دیگر از اعضاء پری کاندیشنینگ ورزشی باشد [۱۰۷]. مسدود کردن گیرنده‌های اوپیوئیدی مانع تحمل

ایسکمیک القاء شده توسط ورزش کوتاه‌مدت [۱۱] و بلندمدت [۸۰] می‌گردد. داده‌های قبلی [۱۰، ۷۷] نشان داده‌اند که گیرنده دلتا اوپیوئید نقش مهمی در این واکنش دارد. بورگز و همکاران [۱۰] نشان دادند که ورزش به مدت چهار روز متوالی، اندازه انفارکت قلبی را حدود ۳۴ درصد کاهش می‌دهد. محافظت قلبی ناشی از ورزش در برابر IRI تحت تأثیر مهار دارویی گیرنده‌های اوپیوئیدی نوع کاپا و میو قرار نگرفته، درحالی‌که حیوانات تیمار با آنتاگونیست انتخابی و غیرانتخابی (نالوکسون) گیرنده اوپیوئیدی دلتا باعث از بین رفتن اثر حفاظتی ورزش روی قلب شده است (همان‌طور که در شکل ۱۰-۵ دیده می‌شود).

اثرات محافظتی گیرنده اوپیوئیدی نوع دلتا ممکن است با فعال شدن PKC ارتباط داشته باشد که به‌نوبه خود کانال‌های KATP سارکولمی / میتوکندریایی را بازکرده [۱۱۶] و باعث تحریک آبشار توصیف‌شده در بخش قبلی می‌گردد؛ بنابراین گیرنده‌های اپتیک دلتا از طریق یک مسیر کانال PKC-KATP، باعث کاهش آسیب به زنجیره انتقال الکترون میتوکندری، استرس اکسیداتیو، باز شدن MPTP و تغییرات مورفولوژیکی در میتوکندری می‌گردند [۱۰۷].



شکل ۱۰،۵ اندازه انفارکت پس از آسیب رپرفیوژن ایسکمی به دنبال آنتاگونیست های غیرانتخابی (a) و انتخابی (b) گیرنده اوپیوئیدی. CT (گروه کنترل)؛ Exe (گروه ورزشی)؛ Exe + Nal (گروه آنتاگونیست غیراختصاصی)؛ Exe + KOR (گروه آنتاگونیست گیرنده اوپیوئیدی نوع کاپا)؛ Exe + MOR (گروه آنتاگونیست گیرنده اوپیوئیدی نوع میو)؛ و Exe + DOR (گروه آنتاگونیست گیرنده دلتا اوپیوئید). * P < ۰/۰۵ در مقابل CT (منبع: DOI ۱۰.۱۳۷۱ / journal.pone.۰۱۱۳۵۴۱.g۰۰۲)

۶ چالش‌ها

۶-۱ مدل‌های حیوانی

به‌طور قابل‌توجهی، بیشتر مطالعات موجود در مورد محافظت قلبی ناشی از تمرین در محیط آزمایشگاهی صورت می‌گیرد، جایی که آسیب‌های قلبی در حیوانات بدون بیماری‌های قلبی عروقی ایجاد می‌شود؛ به‌عبارت‌دیگر تاکنون اثر حفاظت قلبی ورزش در برابر IRI در حیواناتی که دارای عوامل خطر یا بیماری‌های قلبی عروقی نظیر فشارخون بالا، CAD یا انفارکتوس میوکارد قبلی باشند موردمطالعه قرار نگرفته است. از سوی دیگر، بیماری ایسکمیک قلبی در انسان یک اختلال پیچیده‌ای بوده که معمولاً به‌واسطه ترکیبی از چندین عارضه خطرناک قلبی عروقی و همراهی چندین بیماری (ازجمله دیابت، نارسایی قلبی، فشارخون بالا، گردش خون تغییریافته عروق کرونر و هیپرلیپیدمی) ایجاد می‌شود. این شرایط همراه با داروهای مورداستفاده علیه آن‌ها منجر به تغییرات مهمی در آبشارهای سیگنال دهی سلولی شده که در IRI و پاسخ‌های فیزیولوژیکی به مداخلات حفاظت قلبی، ازجمله ورزش، دخیل می‌باشند [۱۲۳].

لازم به ذکر است که در مدل‌های حیوانی انفارکتوس میوکارد نشان داده‌شده است که همراهی چندین بیماری ازجمله هیپرلیپیدمی و نارسایی قلبی می‌تواند اثربخشی پیش شرطی و پس شرطی ایسکمیک را کاهش دهد [۵۹،۱۲۳،۱۲۴]؛ بنابراین، منطقی است فرض کنیم که محافظت قلبی ناشی از ورزش همچنین می‌تواند تحت تأثیر همراهی دو یا چند بیماری نیز قرار گیرد. بااین‌حال، داده‌ها در رابطه با این موضوع نادر بوده و فقط یک مطالعه به این مسئله پرداخته است [۱۲۵]. در این مطالعه، موش‌های مبتلابه دیابت نوع ۱ تحت جراحی برای ایجاد ایسکمی و رپرفیوژن سرتاسری قلب به دنبال تمرینات مقاومتی یا تمرینات هوازی با شدت پایین یا تمرین هوازی با شدت بالا قرار گرفتند. محققین نتیجه گرفتند که حفاظت قلبی عروقی وابسته به ورزش به نوع فعالیت ورزشی بستگی دارد، بدین معنی که موش‌های دیابتی تحت ورزش هوازی با شدت بالا بیشترین بهبودی قلب در برابر IRI را نشان دادند. متأسفانه، در این مطالعه محققان گروه ورزشی غیر دیابتی را موردبررسی قرار ندادند که این باعث می‌شود نتیجه‌گیری در مورد تغییرات در محافظت قلبی عروقی ناشی از ورزش به علت دیابت به‌تنهایی نمی‌تواند انجام شود.

۶-۲ تبدیل داده‌های حاصل در رابطه با حفاظت قلبی القاء شده توسط ورزش به عمل بالینی

برای دستیابی به حفاظت قلبی ناشی از ورزش، لازم است که مداخلات ورزشی قبل از یک خونریزی قلبی اعمال گردد که این حالت مشخصاً در انسان نمی‌تواند پیش‌بینی گردد و حتی باعث دشوارتر شدن تحقیقات بالینی می‌گردد. این امر نشان می‌دهد که چرا بیشتر اطلاعات مربوط به این موضوع بر اساس تحقیقات تجربی روی حیوانات هست.

بااین‌حال، برای ایجاد انجمن‌ها و مفاهیم بالینی، بخش عمده‌ای از شواهد یک پدیده‌ای معروف به "گرمایش" و یا پری کاندیشنینگ (پیش شرطی) ایسکمیک ناشی از ورزش را به اثبات رسانده‌اند که در آن تغییرات بخش

ST ناشی از ورزش در بیماران مبتلابه CAD به‌طور قابل‌توجهی در دومین جلسات تمرینی حداکثر متوالی کاهش می‌یابد [۱۲۶، ۱۲۷]. یک یافته جالب توسط لامبیاس و همکاران [۵۷] نشان داد که در بیماران مبتلابه CAD طی بررسی چندین ورزش حداکثر قبل از مداخله تزریق پوستی کرونری، میزان افزایش مورد انتظار بخش- ST کاهش‌یافته است. روی‌هم‌رفته این داده‌ها نشان می‌دهد که پری کاندیشنینگ ورزشی ممکن است در ارتقاء محافظت قلبی، کاهش آسیب قلبی در بیماران مبتلابه فاکتورهای خطر قلبی عروقی و همچنین کسانی که دچار یک بیماری قلب هستند مؤثر باشد.

References

1. Writing Group M, Mozaffarian D, Benjamin EJ et al (2016) Executive summary: heart disease and stroke statistics–2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation 133(4):447–454

2. Hausenloy DJ, Erik Botker H, Condorelli G et al (2013) Translating cardioprotection for patient benefit: position paper from the working Group of Cellular Biology of the heart of the European Society of Cardiology. Cardiovasc Res 98(1):7–27

3. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M et al (2012) Cell biology of ischemia/reperfusion injury. Int Rev Cell Mol Biol 298:229–317

4. Hausenloy DJ, Yellon DM (2013) Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. J Clin Invest 123(1):92–100

5. Brown DA, Jew KN, Sparagna GC et al (2003) Exercise training preserves coronary flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rat heart. J Appl Physiol (1985) 95(6):2510–2518

6. Powers SK, Demirel HA, Vincent HK et al (1998) Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. Am J Phys 275(5 Pt 2):R1468–R1477

7. Demirel HA, Powers SK, Zergeroglu MA et al (2001) Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. J Appl Physiol (1985) 91(5):2205–2212

8. Taylor RP, Harris MB, Starnes JW (1999) Acute exercise can improve cardioprotection without increasing heat shock protein content. Am J Phys 276(3 Pt 2):H1098–H1102

9. Miller LE, Hosick PA, Wrieden J et al (2012) Evaluation of arrhythmia scoring systems and exercise-induced cardioprotection. Med Sci Sports Exerc 44(3):435–441

10. Borges JP, Verdoorn KS, Daliry A et al (2014) Delta opioid receptors: the link between exercise and cardioprotection. PLoS One 9(11):e113541

11. Dickson EW, Hogrefe CP, Ludwig PS et al (2008) Exercise enhances myocardial ischemic tolerance via an opioid receptor-dependent mechanism. Am J Physiol Heart Circ Physiol 294(1):H402–H408

12. Yamashita N, Hoshida S, Otsu K et al (1999) Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation. J Exp Med 189(11):1699–1706

13. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ (2012) The coronary circulation in exercise training. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302(1):H10–H23

14. Laughlin MH (1985) McAllister RM (1992) exercise training-induced coronary vascular adaptation. J Appl Physiol 73(6):2209–2225

15. Hajnal A, Nagy O, Litvai A et al (2005) Nitric oxide involvement in the delayed antiarrhythmic effect of treadmill exercise in dogs. Life Sci 77(16):1960–1971.

16. Babai L, Szigeti Z, Parratt JR et al (2002) Delayed cardioprotective effects of exercise in dogs are aminoguanidine sensitive: possible involvement of nitric oxide. Clin Sci (Lond) 102(4):435–445

17. Akita Y, Otani H, Matsuhisa S et al (2007) Exercise-induced activation of cardiac sympathetic nerve triggers cardioprotection via redox-sensitive activation of eNOS and upregulation of iNOS. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292(5):H2051–H2059

18. Nicholson CK, Lambert JP, Chow CW et al (2013) Chronic exercise downregulates myocardial myoglobin and attenuates nitrite reductase capacity during ischemia-reperfusion. J Mol Cell Cardiol 64(5):1–10

19. Moran M, Blazquez I, Saborido A et al (2005) Antioxidants and ecto-5′-nucleotidase are not involved in the training-induced cardioprotection against ischaemia-reperfusion injury. Exp Physiol 90(4):507–517

20. Lennon SL, Quindry J, Hamilton KL et al (2004) Loss of exercise-induced cardioprotection after cessation of exercise. J Appl Physiol (1985) 96(4):1299–1305

21. Harris MB, Starnes JW (2001) Effects of body temperature during exercise training on myocardial adaptations. Am J Physiol Heart Circ Physiol 280(5):H2271–H2280

22. Marini M, Lapalombella R, Margonato V et al (2007) Mild exercise training, cardioprotection and stress genes profile. Eur J Appl Physiol 99(5):503–510

23. Golbidi S, Laher I (2011) Molecular mechanisms in exercise-induced cardioprotection. Cardiol Res Pract 2011:972807

24. Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN et al (2014) Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. Physiology (Bethesda) 29(1):27–38

25. Brown DA, Chicco AJ, Jew KN et al (2005) Cardioprotection afforded by chronic exercise is mediated by the sarcolemmal, and not the mitochondrial, isoform of the KATP channel in the rat. J Physiol 569(Pt 3):913–924

26. Zingman LV, Zhu Z, Sierra A et al (2011) Exercise-induced expression of cardiac ATP-sensitive potassium channels promotes action potential shortening and energy conservation. J Mol Cell Cardiol 51(1):72–81

27. French JP, Hamilton KL, Quindry JC et al (2008) Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain. FASEB J 22(8):2862–2871

28. Hamilton KL, Staib JL, Phillips T et al (2003) Exercise, antioxidants, and HSP72: protection against myocardial ischemia/reperfusion. Free Radic Biol Med 34(7):800–809

29. Powers SK, Murlasits Z, Wu M et al (2007) Ischemia-reperfusion-induced cardiac injury: a brief review. Med Sci Sports Exerc 39(9):1529–1536

30. Solaini G, Harris DA (2005) Biochemical dysfunction in heart mitochondria exposed to ischaemia and reperfusion. Biochem J 390(Pt 2):377–394

31. Rauch U, Schulze K, Witzenbichler B et al (1994) Alteration of the cytosolic-mitochondrial distribution of high-energy phosphates during global myocardial

ischemia may contribute to early contractile failure. Circ Res 75(4):760–769

32. Aldakkak M, Stowe DF, Chen Q et al (2008) Inhibited mitochondrial respiration by amobarbital during cardiac ischaemia improves redox state and reduces matrix Ca2+ overload and ROS release. Cardiovasc Res 77(2):406–415

33. Lesnefsky EJ, Chen Q, Tandler B et al (2017) Mitochondrial dysfunction and myocardial ischemia-reperfusion: implications for novel therapies. Annu Rev Pharmacol Toxicol 57:535–565

34. Yellon DM, Hausenloy DJ (2007) Myocardial reperfusion injury. N Engl J Med 357(11):1121–1135

35. Kim JS, Jin Y, Lemasters JJ (2006) Reactive oxygen species, but not Ca2+ overloading, trigger pH- and mitochondrial permeability transition-dependent death of adult rat myocytes after ischemia-reperfusion. Am J Physiol Heart Circ Physiol 290(5):H2024–H2034

36. Honda HM, Korge P, Weiss JN (2005) Mitochondria and ischemia/reperfusion injury. Ann NY Acad Sci 1047(1):248–258.

37. Vilahur G, Badimon L (2014) Ischemia/reperfusion activates myocardial innate immune response: the key role of the toll-like receptor. Front Physiol 5(5):496

38. Kvietys PR, Granger DN (2012) Role of reactive oxygen and nitrogen species in the vascular responses to inflammation. Free Radic Biol Med 52(3):556–592

39. Maes A, Van de Werf F, Nuyts J et al (1995) Impaired myocardial tissue perfusion early after successful thrombolysis. Impact on myocardial flow, metabolism, and function at late follow- up. Circulation 92(8):2072–2078

40. Rezkalla SH, Kloner RA (2002) No-reflow phenomenon. Circulation 105(5):656–662

41. Linkermann A, Green DR (2014) Necroptosis. N Engl J Med 370(5):455–465

42. Nishida K, Yamaguchi O, Otsu K (2008) Crosstalk between autophagy and apoptosis in heart disease. Circ Res 103(4):343–351

43. Xie M, Kong Y, Tan W et al (2014) Histone deacetylase inhibition blunts ischemia/reperfusion injury by inducing cardiomyocyte autophagy. Circulation 129(10):1139–1151

44. Kostin S, Pool L, Elsasser A et al (2003) Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. Circ Res 92(7):715–724

45. Zhao ZQ, Nakamura M, Wang NP et al (2000) Reperfusion induces myocardial apoptotic cell death. Cardiovasc Res 45(3):651–660

46. Baines CP (2011) How and when do myocytes die during ischemia and reperfusion: the late phase. J Cardiovasc Pharmacol Ther 16(3–4):239–243

47. Meissner A, Morgan JP (1995) Contractile dysfunction and abnormal Ca2+ modulation during postischemic reperfusion in rat heart. Am J Phys 268(1 Pt 2):H100–H111

48. Kohajda Z, Farkas-Morvay N, Jost N et al (2016) The effect of a novel highly selective inhibitor of the sodium/calcium exchanger (NCX) on cardiac arrhythmias in in vitro and in vivo experiments. PLoS One 11(11):e0166041

49. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ et al (1975) Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. J Clin Invest 56(4):978–985

50. Kloner RA, Jennings RB (2001) Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2. Circulation 104(25):3158–3167

51. Bolli R, Marban E (1999) Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. Physiol Rev 79(2):609–634

52. De Pauw M, Mubagwa K, Hodeige D et al (2015) Response to exercise and

mechanical efficiency in non ischaemic stunning, induced by short term rapid pacing in dogs: a role for calcium ? Acta physiol(Oxf) 219(4):768–780

53. Shah BN, Khattar RS, Senior R (2013) The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era. Eur Heart J 34(18):1323–1336

54. Borges JP, Lessa MA (2015) Mechanisms involved in exercise-induced Cardioprotection: a systematic review. Arq Bras Cardiol 105(1):71–81

55. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA (1986) Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 74(5):1124–1136

56. Riess ML, Stowe DF, Warltier DC (2004) Cardiac pharmacological preconditioning with volatile anesthetics: from bench to bedside? Am J Physiol Heart Circ Physiol 286(5):H1603–H1607

57. Lambiase PD, Edwards RJ, Cusack MR et al (2003) Exercise-induced ischemia initiates the second window of protection in humans independent of collateral recruitment. J Am Coll Cardiol 41(7):1174–1182

58. Galagudza M, Kurapeev D, Minasian S et al (2004) Ischemic postconditioning: brief ischemia during reperfusion converts persistent ventricular fibrillation into regular rhythm. Eur J Cardiothorac Surg 25(6):1006–1010

59. Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF (2007) Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. Pharmacol Rev 59(4):418–458.

60. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M et al (1993) Regional ischemic ‘preconditioning’ protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. Circulation 87(3):893–899

61. Hausenloy DJ, Yellon DM (2010) The second window of preconditioning (SWOP) where are we now? Cardiovasc Drugs Ther 24(3):235–254

62. Kavazis AN (2009) Exercise preconditioning of the myocardium. Sports Med 39(11):923–935

63. Sommerschild HT, Kirkeboen KA (2002) Preconditioning - endogenous defence mechanisms of the heart. Acta Anaesthesiol Scand 46(2):123–137

64. Miller LE (2012) Endogenous opioids and exercise induced Cardioprotection. Auburn University, Alabama, Doctoral Dissertation

65. Frasier CR, Moukdar F, Patel HD et al (2013) Redox-dependent increases in glutathione reductase and exercise preconditioning: role of NADPH oxidase and mitochondria. Cardiovasc Res 98(1):47–55

66. Hamilton KL, Quindry JC, French JP et al (2004) MnSOD antisense treatment and exercise-induced protection against arrhythmias. Free Radic Biol Med 37(9):1360–1368

67. Libonati JR, Gaughan JP, Hefner CA et al (1997) Reduced ischemia and reperfusion injury following exercise training. Med Sci Sports Exerc 29(4):509–516

68. Demirel HA, Powers SK, Caillaud C et al (1998) Exercise training reduces myocardial lipid peroxidation following short-term ischemia-reperfusion. Med Sci Sports Exerc 30(8):1211–1216

69. French JP, Quindry JC, Falk DJ et al (2006) Ischemia-reperfusion-induced calpain activation and SERCA2a degradation are attenuated by exercise training and calpain inhibition. Am J Physiol Heart Circ Physiol 290(1):H128–H136

70. Quindry JC, Hamilton KL, French JP et al (2007) Exercise-induced HSP-72 elevation and cardioprotection against infarct and apoptosis. J Appl Physiol (1985) 103(3):1056–1062

71. Powers SK, Lennon SL, Quindry J et al (2002) Exercise and cardioprotection. Curr Opin Cardiol 17(5):495–502

72. Powers SK, Quindry JC, Kavazis AN (2008) Exercise-induced cardioprotection

against myocardial ischemia-reperfusion injury. Free Radic Biol Med 44(2):193–201

73. Berlin JA, Colditz GA (1990) A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. Am J Epidemiol 132(4):612–628

74. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL et al (2011) Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Circulation 124(7):789–795

75. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL et al (1986) Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. N Engl J Med 314(10):605–613

76. McElroy CL, Gissen SA, Fishbein MC (1978) Exercise-induced reduction in myocardial infarct size after coronary artery occlusion in the rat. Circulation 57(5):958–962

77. Miller LE, McGinnis GR, Peters BA et al (2015) Involvement of the delta-opioid receptor in exercise-induced cardioprotection. Exp Physiol 100(4):410–421

78. Libonati JR, Kendrick ZV (1985) Houser SR (2005) Sprint training improves postischemic, left ventricular diastolic performance. J Appl Physiol 99(6):2121–2127

79. Frasier CR, Moore RL (1985) Brown DA (2011) exercise-induced cardiac preconditioning: how exercise protects your achy-breaky heart. J Appl Physiol 111(3):905–915

80. Galvao TF, Matos KC, Brum PC et al (2011) Cardioprotection conferred by exercise training is blunted by blockade of the opioid system. Clinics (Sao Paulo) 66(1):151–157

81. Starnes JW, Taylor RP, Ciccolo JT (2005) Habitual low-intensity exercise does not protect against myocardial dysfunction after ischemia in rats. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 12(2):169–174

82. Locke M, Tanguay RM, Klabunde RE et al (1995) Enhanced postischemic myocardial recovery following exercise induction of HSP 72. Am J Phys 269(1 Pt

2):H320–H325

83. Lee Y, Min K, Talbert EE et al (2012) Exercise protects cardiac mitochondria against ischemia-reperfusion injury. Med Sci Sports Exerc 44(3):397–405.

84. Masson GS, Borges JP, da Silva PP et al (2016) Effect of continuous and interval aerobic exercise training on baroreflex sensitivity in heart failure. Auton Neurosci 197:9–13

85. Bowles DK, Farrar RP, Starnes JW (1992) Exercise training improves cardiac function after ischemia in the isolated, working rat heart. Am J Phys 263(3 Pt 2):H804–H809

86. Esposito F, Ronchi R, Milano G et al (2011) Myocardial tolerance to ischemia-reperfusion injury, training intensity and cessation. Eur J Appl Physiol 111(5):859–868

87. Lennon SL, Quindry JC, French JP et al (2004) Exercise and myocardial tolerance to ischaemia-reperfusion. Acta Physiol Scand 182(2):161–169

88. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O et al (2008) Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. Circulation 118(4):346–354

89. Daussin FN, Zoll J, Dufour SP et al (2008) Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 295(1):R264–R272

90. Paes LS, Borges JP, Cunha FA et al (2016) Oxygen uptake, respiratory exchange ratio, or total distance: a comparison of methods to equalize exercise volume in Wistar rats. Braz J Med Biol Res 49(8)

91. Doustar Y, Soufi FG, Jafary A et al (2012) Role of four-week resistance exercise in preserving the heart against ischaemia-reperfusion-induced injury. Cardiovasc J Afr 23(8):451–455

92. Spence AL, Naylor LH, Carter HH et al (2011) A prospective randomised longitudinal MRI study of left ventricular adaptation to endurance and resistance exercise training in humans. J Physiol 589(Pt 22):5443–5452

93. Venckunas T, Simonavicius J, Marcinkeviciene JE (2016) Cardiac size of high-volume resistance trained female athletes: shaping the body but not the heart. Acta Physiol Hung 103(1):105–111

94. Hambrecht R, Gielen S, Linke A et al (2000) Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial. JAMA 283(23):3095–3101

95. Soufi FG, Saber MM, Ghiassie R et al (2011) Role of 12-week resistance training in preserving the heart against ischemia-reperfusion-induced injury. Cardiol J 18(2):140–145

96. Powers SK, Locke DHA (2001) Exercise, heat shock proteins, and myocardial protection from I-R injury. Med Sci Sports Exerc 33(3):386–392

97. Locke M, Noble EG, Tanguay RM et al (1995) Activation of heat-shock transcription factor in rat heart after heat shock and exercise. Am J Phys 268(6 Pt 1):C1387–C1394

98. Yuan Y, Pan SS, Shen YJ (2016) Cardioprotection of exercise preconditioning involving heat shock protein 70 and concurrent autophagy: a potential chaperone-assisted selective macroautophagy effect. J Physiol Sci:1–13

99. Hamilton KL, Powers SK, Sugiura T et al (2001) Short-term exercise training can improve myocardial tolerance to I/R without elevation in heat shock proteins. Am J Physiol Heart Circ Physiol 281(3):H1346–H1352

100. Calvert JW, Lefer DJ (2013) Role of beta-adrenergic receptors and nitric oxide signaling in exercise-mediated cardioprotection. Physiology (Bethesda) 28(4):216–224

101. Calvert JW, Condit ME, Aragon JP et al (2011) Exercise protects against

myocardial ischemia-reperfusion injury via stimulation of beta(3)-adrenergic receptors and increased nitric oxide signaling: role of nitrite and nitrosothiols. Circ Res 108(12):1448–1458

102. Davis ME, Grumbach IM, Fukai T et al (2004) Shear stress regulates endothelial nitric-oxide synthase promoter activity through nuclear factor kappaB binding. J Biol Chem 279(1):163–168

103. Farah C, Kleindienst A, Bolea G et al (2013) Exercise-induced cardioprotection: a role for eNOS uncoupling and NO metabolites. Basic Res Cardiol 108(6):389

104. Taylor RP, Olsen ME, Starnes JW (2007) Improved postischemic function following acute exercise is not mediated by nitric oxide synthase in the rat heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292(1):H601 H607.

105. Go YM, Park H, Koval M et al (2010) A key role for mitochondria in endothelial signaling by plasma cysteine/cystine redox potential. Free Radic Biol Med 48(2):275–283

106. Lima B, Forrester MT, Hess DT et al (2010) S-nitrosylation in cardiovascular signaling. Circ Res 106(4):633–646

107. Lawler JM, Rodriguez DA, Hord JM (2016) Mitochondria in the middle: exercise preconditioning protection of striated muscle. J Physiol 594(18):5161–5183

108. Kavazis AN, McClung JM, Hood DA et al (2008) Exercise induces a cardiac mitochondrial phenotype that resists apoptotic stimuli. Am J Physiol Heart Circ Physiol 294(2):H928–H935

109. Noma A (1983) ATP-regulated K+ channels in cardiac muscle. Nature 305(5930):147–148

110. Li Y, Cai M, Cao L et al (2014) Endurance exercise accelerates myocardial tissue oxygenation recovery and reduces ischemia reperfusion injury in mice. PLoS One 9(12):e114205

111. Peng FL, Guo YJ, Mo WB et al (2014) Cardioprotective effects mitochondrial ATP-sensitive potassium channel in exercise conditioning. Genet Mol Res 13(3):7503–7512

112. Quindry JC, Miller L, McGinnis G et al (2012) Ischemia reperfusion injury, KATP channels, and exercise-induced cardioprotection against apoptosis. J Appl Physiol (1985) 113(3):498–506

113. Domenech R, Macho P, Schwarze H et al (2002) Exercise induces early and late myocardial preconditioning in dogs. Cardiovasc Res 55(3):561–566

114. Quindry JC, Schreiber L, Hosick P et al (2010) Mitochondrial KATP channel inhibition blunts arrhythmia protection in ischemic exercised hearts. Am J Physiol Heart Circ Physiol 299(1):H175–H183

115. Chicco AJ, Johnson MS, Armstrong CJ et al (2007) Sex-specific and exercise-acquired cardioprotection is abolished by sarcolemmal KATP channel blockade in the rat heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292(5):H2432–H2437

116. Schultz JE, Gross GJ (2001) Opioids and cardioprotection. Pharmacol Ther 89(2):123–137

117. Aziz Q, Thomas AM, Khambra T et al (2012) Regulation of the ATP-sensitive potassium channel subunit, Kir6.2, by a Ca2+−dependent protein kinase C. J Biol Chem 287(9):6196–6207

118. Akil H, Watson SJ, Young E et al (1984) Endogenous opioids: biology and function. Annu Rev Neurosci 7:223–255

119. Oldroyd KG, Harvey K, Gray CE et al (1992) Beta endorphin release in patients after spontaneous and provoked acute myocardial ischaemia. Br Heart J 67(3):230–235

120. Falcone C, Guasti L, Ochan M et al (1993) Beta-endorphins during coronary angioplasty in patients with silent or symptomatic myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 22(6):1614–1620

121. Thoren P, Floras JS, Hoffmann P et al (1990) Endorphins and exercise: physiological mechanisms and clinical implications. Med Sci Sports Exerc 22(4):417–428

122. Howlett TA, Tomlin S, Ngahfoong L et al (1984) Release of beta endorphin and met-enkephalin during exercise in normal women: response to training. Br Med J (Clin Res Ed) 288(6435):1950–1952

123. Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G et al (2014) Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. Pharmacol Rev 66(4):1142–1174

124. Szilvassy Z, Ferdinandy P, Szilvassy J et al (1995) The loss of pacing-induced preconditioning in atherosclerotic rabbits: role of hypercholesterolaemia. J Mol Cell Cardiol 27(12):2559–2569

125. McDonald MW, Hall KE, Jiang M et al (2014) Ischemia-reperfusion injury and hypoglycemia risk in insulin-treated T1DM rats following different modalities of regular exercise. Physiol Rep 2(11)

126. Zdrenghea D, Ilea M, Predescu D et al (1998) Ischemic preconditioning during successive exercise testing. Rom J Intern Med 36(3–4):161–165

127. Lalonde F, Poirier P, Arvisais D et al (2015) Exercise-induced ischemic preconditioning and the potential application to cardiac rehabilitation. J Cardiopulm Rehabil Prev 35:93–102.

فصل ۱۱

شواهد تجربی تائید کننده فواید تمرینات ورزشی در نارسایی قلبی

مارسلو ح. ا. اچیگی، مارسلو گ. پیریرا، پاتریکا س. بروم و لیزیت س. میشلینی

خلاصه

نارسایی قلب (HF) که یک نقطه پایانی مشترک برای بسیاری از بیماری‌های قلبی عروقی هست یک سندرم با پیش‌آگهی بسیار ضعیف هست. اگرچه مطالعات بالینی در رابطه با HF نتایج مهمی داده و باعث کاهش مرگ‌ومیر ناشی از آن شده است، اما در مورد مکانیسم‌های عملکردی بهبود سلامت در بیماران HF اطلاعات کمی در دست هست. علوم پایه به‌موازات مطالعات بالینی اکتشافات مهمی را جهت درک مکانیسم‌های مبتنی بر پاتوفیزیولوژی HF و نیز شناسایی اهداف بالقوه برای درمان این سندرم ارائه نموده است. به‌رغم اینکه نقطه پایانی اختلالات قلب و عروق از علت‌های مختلف ناشی می‌شود ولی اختلالات سیستم عصبی خودکار، بیش فعالی سمپاتیک، استرس اکسیداتیو، التهاب و فعالیت هورمونی، از فاکتورهای معمول در پیشرفت این سندرم می‌باشند. این عوامل توأم با یکدیگر باعث ایجاد یک ارتباط بسته بین سه اندام مهم بدن: مغز، قلب و عضله اسکلتی می‌گردند. طی چند سال گذشته، ما و سایر گروه‌های تحقیقاتی اثرات مفید تمرینات ورزش هوازی را به‌عنوان یک روش درمانی مطمئن برای جلوگیری از پیشرفت HF موردمطالعه قراردادند. همان‌طور که در این فصل به‌طور خلاصه ذکرشده، تمرینات ورزشی یک ابزار غیر دارویی و فاقد عوارض جانبی، باعث اصلاح بسیاری از اختلالات موضعی و عصبی -هورمونی ناشی از HF در مغز، قلب و عضله اسکلتی می‌گردد. این پاسخ‌های سازگاری باعث برگرداندن استرس اکسیداتیو شده، التهاب را کاهش داده، کنترل عصب هورمونی و عملکرد عضله اسکلتی و قلبی عروقی را بهبود بخشیده و بنابراین کیفیت زندگی را افزایش داده و موجب کاهش مرگ‌ومیر بیماران می‌گردد.

کلمات کلیدی: مزایا • ورزش • نارسایی قلبی • مرگ‌ومیر • پیامدها

۱ مقدمه

نارسایی قلبی (HF) یک سندرم با پیش‌آگهی ضعیف بوده که بیماران مبتلابه آن به دلیل فقدان توانایی قلب در حفظ بدون ده قلبی موردنیاز برای حفظ نیازهای متابولیکی بدن، دچار تنگی نفس و عدم تحمل ورزش می‌شوند. نارسایی قلبی نتیجه نهایی بسیاری از بیماری‌های قلبی عروقی بوده که تخمین زده می‌شود که بیش از ۲۰ میلیون نفر در سراسر جهان دچار HF باشند. این سناریو عمدتاً به دلیل بدتر شدن امید به زندگی بالاتر و افزایش میانگین سنی جمعیت هست. اختلال عملکرد قلبی اصلی‌ترین و قدیمی‌ترین مکانیسم توصیف‌شده در این سندرم هست. اختلال عملکرد قلبی می‌تواند از دو نوع باشد: اختلال سیستولیک و یا اختلال دیاستولیک. باوجوداینکه اغلب بیماران هر دو اختلال را نشان می‌دهند ولی معمولاً الگوی غالب وجود دارد. غالب بودن اختلال سیستولیک که با تخلیه ناکافی بطن تشخیص داده می‌شود، HF را با کسر خروجی کاهش‌یافته (HFREF) تعریف می‌کند. هنگامی‌که اختلال دیاستولیک غالب باشد (که توسط شل شدن و پر شدن ناکافی بطن تشخیص داده می‌شود)، HF با کسر خروجی حفظ‌شده (HFPEF) نامیده می‌شود. امروزه دانش ما در رابطه با HFREF در مقایسه با HFPEF بسیار بیشتر هست. بااین‌حال HFPEF شیوع روزافزونی را نشان داده و معمولاً در افراد سالخورده وزنان غالب هست. حدود نیمی از بیماران دارای نارسایی قلبی HFPEF را تجربه می‌کنند؛ متأسفانه، هیچ‌یک از روش‌های درمانی کنونی که برای درمان HFREF استفاده می‌شود، نتایج خوبی در درمان بیماران HFPEF نشان نداده است. علاوه بر درمان‌های دارویی، تمرینات ورزش هوازی نیز برای درمان HF مورداستفاده قرار می‌گیرد. دانش فعلی در رابطه با اثرات تمرینات ورزشی در HF همانند سایر روش‌های درمانی به‌طور عمده روی HFREF متمرکزشده است که موضوع اصلی این فصل خواهد بود.

این فصل با بررسی مختصر پاتوفیزیولوژی HF آغاز خواهد شد. سپس تأثیر تمرینات ورزش هوازی با تمرکز بر مزیت‌های آن بر کنترل عصبی- هورمونی و همچنین اثرات آن بر بهبود عملکرد عضله اسکلتی و قلبی موردبحث قرار خواهد گرفت.

۲ بررسی اجمالی پاتوفیزیولوژی HF

پاسخ فوری به تهاجم قلبی که منجر به کاهش خروجی قلب می‌گردد درواقع فعال شدن مکانیسم‌های عصبی- هورمونی جبرانی هست. حس‌گرهای محیطی نظیر گیرنده‌های قلبی ریوی و گیرنده‌های فشار، تغییرات در فشار شریانی، اتساع دهلیزی و عملکرد انقباضی بطنی را که در مناطق خودکار مرکزی جمع شده‌اند مورد شناسایی قرار داده و باعث فعال شدن چندین سیستم عصبی- هورمونی می‌شوند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به سیستم عصبی سمپاتیک، سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون و ترشح وازوپرسین اشاره نمود [۲۳]. در فاز ابتدایی HF، این مکانیسم‌های جبران‌کننده برای کمک به افزایش انقباض قلبی و ضربان قلب به‌منظور عادی‌سازی کاهش بدون ده قلبی فعال می‌شوند. بااین‌حال، فعالیت مداوم این مکانیسم‌ها باعث

افزایش مقاومت محیطی شده که با افزایش فشارخون شریانی همراه هست. هم‌زمان یک افزایش انقباض وریدی و حفظ آب / نمک فعال‌شده توسط مکانیسم‌های عصبی - هورمونی همراه با افزایش میزان جذب آب ناشی از آنژیوتانسین II موجب افزایش بار اولیه، فعال شدن مکانیسم فرانک-استارلینگ و افزایش انقباض بطنی می‌گردد که مشخصه فاز جبرانی ابتدایی HF هست [۲۳].

درحالی‌که در شرایط طبیعی مکانیسم فرانک-استارلینگ در تنظیم خروجی قلب نقش بسیار مهمی دارد، ولی در صورت وجود اختلال عملکردی قلب اثرات آن به‌شدت کاهش می‌یابد. همان‌طور که بطن در طول فاز سیستولیک چرخه قلبی در خارج کردن حجم مناسبی از خون ناتوان هست لذا قلب با داشتن حجم باقیمانده زیاد، وارد فاز دیاستولی بعدی شده که علاوه برافزایش برگشت وریدی منجر به بار اولیه بالا می‌گردد. در چرخه بعدی، قلب دوباره قادر به برداشتن حجم مناسب سیستولیک نبوده و باعث می‌شود که بطن به‌طور مداوم تحت‌فشارهای بالای پر کردن کار کند. در این حالت، قلب به‌طور مداوم در سمت راست منحنی فرانک- استارلینگ کارکرده و تغییرات جزئی در بدون ده قلب در پاسخ به افزایش در پیش بارگیری را نشان خواهد داد. علاوه بر این، نارسایی قلبی یک کاهش در اوج بدون ده قلب در منحنی فرانک- استارلینگ، کاهش بیشتر ارتباط این مکانیسم برای جبران نارسایی قلبی را نشان می‌دهد [۱۴۷].

همراه با فعالیت عصبی- هورمونی و مکانیسم فرانک- استارلینگ، یک مکانیسم جبران‌کننده سومی نیز در HF فعال می‌شود که تحت عنوان هیپرتروفی بطنی هست. اتساع بطن چپ و / یا افزایش پایدار در بارگیری بعدی باعث افزایش استرس دیواره می‌گردد. هر دو سیگنال دهی عصبی- هورمونی و استرس دیواره موجب پاسخ هیپرتروفی در کاردیومیوسیت ها و فیبروبلاست ها شده که این نیز منجر به هیپرتروفی و رسوب ماتریکس خارج سلولی می‌گردد. الگوی این پاسخ به نوع محرک‌های بکار برده شده در بطن بستگی دارد: اضافه‌بار حجم باعث هیپرتروفی اکسنتریک همراه با حفظ ضخامت دیواره می‌گردد، درحالی‌که اضافه‌بار فشار باعث افزایش هیپرتروفی کانسنتریک همراه با افزایش ضخامت دیواره می‌گردد [۵۹]. درحالی‌که این سازگاری‌ها در ابتدا ممکن است به کاهش استرس دیواره و حفظ عملکرد بطن کمک کند، ولی تداوم آسیب باعث فرسودگی این مکانیسم و درنتیجه باعث ایجاد اتساع دهلیز و کاهش عملکرد آن می‌گردد.

به‌رغم اهمیت این مکانیسم‌ها در حفظ هموستازی بدن در شرایط HF حاد، تداوم چنین تهاجم قلبی منجر به فعال شدن مزمن سیستم‌های عصبی- هورمونی شده که این نیز درنهایت باعث وخیم‌تر شدن عملکرد قلبی خواهد شد. فعال شدن بیش‌ازحد سیستم‌های سمپاتیک، رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون و وازوپرسین منجر به پاسخ‌های ناهنجار قلب، القاء آپوپتوز [۷۹] و عملکرد غیرطبیعی حتی در عضله قلبی زنده می‌گردد. به‌طور متفاوتی، عضله قلبی زنده که در معرض تحریک مزمن عصبی- هورمونی قرار می‌گیرد، نقص در اداره کلسیم سلولی و تولید و استفاده غیرطبیعی از فسفات‌های پرانرژی و انواع اکسیژن فعال را نشان می‌دهد [۲۳، ۴۱]. فعالیت بیش‌ازحد سیستم سمپاتیک باعث کاهش حساسیت شده بنابراین ظرفیت قلب را برای پاسخ مناسب به محرک‌های خودکار کاهش می‌دهد. کاتکول آمین‌ها، آنژیوتانسین II،

آلدوسترون و سیتوکینهای التهابی همگی باهم می‌توانند باعث ایجاد پاسخ‌های آپوپتوزی در کاردیومیوسیت ها گردند [۷۹]. بدتر شدن عملکرد قلبی موجب تحریک بیشتر سیستم‌های عصبی-هورمونی شده و منجر به مکانیسم بازخورد مثبت آسیب‌رسان می‌گردد. زمانی که سیستم قلبی عروقی دیگر نتوانست پرفیوژن کافی موجود در بدن را حفظ نماید، این حلقه بازخورد مربوط به بدتر شدن پیش‌رونده عملکرد قلبی و افزایش جبرانی فعالیت عصبی-هورمونی درنهایت به یک حد بحرانی رسیده و درنتیجه سندروم HF ایجاد می‌شود.

۳ مکانیسم‌های کاندیشنینگ فواید تمرینات ورزشی در HF - سیستم عصبی هورمونی

۳-۱ سیستم عصبی خودکار

یکی از مشخصه‌های HF اختلال در عملکرد سیستم عصبی خودکار هست. فعال شدن بیش‌ازحد سمپاتیک هم‌زمان با خروج جریان واگ، باعث بدتر شدن عملکرد قلبی بدن فرد می‌گردد. چندین روش و مدل HF برای ارزیابی و تأیید فعالیت بیش‌ازحد سیستم عصبی سمپاتیک (SNS) در مدل‌های حیوانی دارای HF مورداستفاده قرارگرفته است: ثبت سمپاتیک عصب [۳۹، ۱۳۵]، دوز کاتکول آمین‌های پلاسمایی [۱۲۳]، گردش نوراپی نفرین [۱۲۲]، ایمونوهیستوشیمی در مناطق عصب خودکار مغز [۶۹] و همچنین ضبط عملکردی [۶۹]. مهار و بلوکه کردن فعال‌سازی بیش‌ازحد سمپاتیک منجر به کاهش مرگ‌ومیر بیماران مبتلابه HF می‌گردد که این امر ارتباط SNS و تأثیر زیاد آن در پاتوفیزیولوژی HF را نمایان می‌کند [۲۲، ۵۳]. از سوی دیگر، تمرینات ورزشی قادر به کاهش یا حتی عادی‌سازی فعالیت SNS در حیوانات مبتلابه HF می‌باشند [۶۹، ۱۸۵]. حتی در بیمارانی که از بلوک کننده‌های بتا استفاده می‌کنند نیز تمرینات ورزشی می‌توانند موجب کاهش بیشتر فعالیت عصب سمپاتیک شوند [۴۸].

برای توضیح اختلال عملکرد SNS در HF مکانیسم‌های زیادی پیشنهادشده‌اند. نقص در مهار و فعالیت بیش‌ازحد رفلکس‌های تحریکی کنترل‌کننده جریان خروج SNS به‌عنوان مکانیسم‌های مهم در این مسیر بوده که منجر به افزایش فعالیت سمپاتیک در HF می‌گردند. در حقیقت، کاهش حساسیت بارو رفلکس مهاری سمپاتیکی شریانی [۳۹] و رفلکس‌های قلبی ریوی [۱۲۸] و افزایش حساسیت از رفلکس فشار ورزشی [۱۶۴] و سایر رفلکس‌های sympathoexcitatory نظیر کمورفلکس جسم سباتی [۱۴۵] و رفلکس سمپاتیک آوران قلبی [۱۶۳] در مدل‌های حیوانی HF یافت شده است. تمرینات ورزشی می‌تواند باعث تضعیف یکسری از این اختلالات رفلکسی گردد. حیوانات HF که تحت تمرینات ورزشی مزمن قرار گرفتند، از طریق مکانیسمی که به نظر می‌رسد وابسته به سیستم عصبی پاراسمپاتیک باشد [۹۵] افزایش حساسیت در بارو رفلکس را نشان دادند [۹۴، ۱۱۱]. تمرینات ورزشی همچنین باعث بهبود رفلکس‌های قلب و عروق شده [۱۲۸]، باعث کاهش فعالیت آوران جسم سباتی گشته و از طریق مکانیسم‌های وابسته به NO و سیگنال دهی آنژیوتانسین کمورفلکس را به حالت طبیعی برمی‌گرداند [۹۱]. رفلکس بالابرنده فشارخون ورزشی حاصل از گیرنده‌های متابولیکی و مکانیکی آوران ها توسط ورزش کاهش می‌یابد زیرا

ورزش مانع حساسیت این گیرنده‌ها می‌شود [۱۶۴، ۱۶۵].

نورون‌های مرتبه دوم در هسته منزوی (NTS)، اولین رله سیناپسی گیرنده‌های محیطی در سیستم عصبی مرکزی، ورودی‌های حساس به فشار و حساس به مواد شیمیایی را دریافت کرده و به مناطق ساقه مغز کنترل‌کننده واگ (هسته الیاف حرکتی اعصاب واگ،NA و حدکتی پشتی اعصاب واگ، DMV) و جریان خروجی سمپاتیک را (مدولای گودال شکمی جانبی و مدولای روسترال شکمی جانبی، CVLM و RVLM به ترتیب) به قلب و عروق منتقل می کنند [۳۶، ۱۰۶]. پس از بارگیری گیرنده‌های فشار، NTS فعال‌شده و باعث افزایش پرتاب نورون‌های پاراسمپاتیک پیش گانگلیونی NA و DMV به سمت قلب می‌شود؛ همچنین NTS نورون‌های مهاری گابارجیک را در CVLM فعال کرده که باعث مهار نورون‌های پیش حرکتی RVLM طرح‌ریزی‌شده برای نورون‌های پیش و پس گرهی وارده شده به قلب و رگ‌ها می‌گردد [۱۰۸]. به‌عنوان یک نتیجه، بازگشت وریدی، خروجی قلب و مقاومت محیطی، کاهش فشار شریانی را کاهش داده و باعث می‌شوند که به سطوح کنترل و اولیه خود بازگردند [۱۰۷، ۱۰۸]. هنگامی‌که گیرنده‌های شیمیایی محیطی فعال می‌شوند (کاهش PO_2 و pH، افزایش PCO_2)، پرتاب نورون‌های NTS حساس به مواد شیمیایی به‌طور مستقیم باعث تحریک نورون‌های پیش حرکتی RVLM افزایش‌دهنده خروجی سمپاتیک و افزایش فشارخون می‌شود [۱۳۰، ۱۷۱]. پاسخ‌های متفاوتی در رابطه با تخلیه گیرنده‌های فشار و در طی کاهش فعال شدن گیرنده‌های خون محیطی مشاهده می‌شود. یکپارچه‌سازی کنترل قلبی عروقی ساقه مغز به‌طور مداوم توسط نورون‌های پیش خودکار واقع در هسته شکمی جانبی هیپوتالاموس (PVN) و دیگر مسیرهای فوق مدولاری تعدیل می‌گردد [۱۰۸، ۱۴۹]. با توجه به نقش ساقه مغز و هسته‌های فوق مدولاری عصب خودکار در کنترل فعالیت سمپاتیک و پاراسمپاتیک، احساس می‌شود که تغییرات پلاستیکی و عملکردی در این هسته‌ها می‌تواند به ترتیب سازگاری‌های خودکار مضر و مفید ایجاد نماید که سازگاری‌های خودکار مضر به HF و سازگاری‌های خودکار مفید به تمرینات ورزشی مربوط می‌شود.

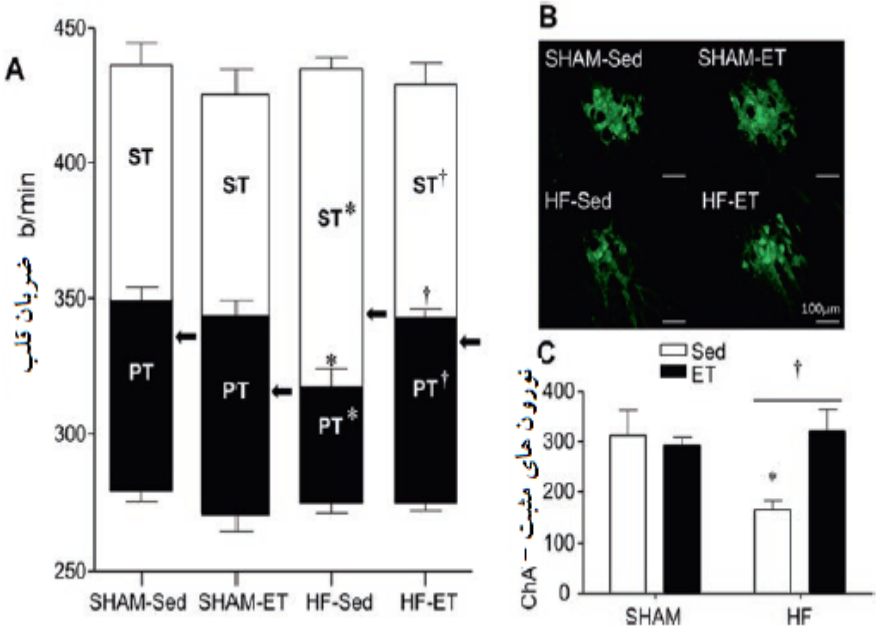
مطالعات در حیوانات دارای HF نشان داد که در این حیوانات مقدار اکسید نیتریک (NO، مولکول سمپاتیک مهاری) در NTS به‌طور قابل‌توجهی کاهش‌یافته [۶۷، ۱۴۰] و بیان و پاسخ عملکردی به مهار گیرنده‌های AT۱ افزایش می‌یابد [۱۶۶]. درواقع، افزایش قابلیت دسترسی آنژیوتانسین II به‌عنوان یکی از واسطه‌گرهای محرک سمپاتیکی در مغز فرض می‌شود. درواقع بیان ژن و پروتئین آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE، مسئول تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II) افزایش‌یافته و بیان آنزیم ۲ تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE۲ که آنژیوتانسین II را به آنژیوتانسین- (۱-۷) تبدیل می‌کند) در مناطق خودکار هیپوتالاموس (PVN) و ساقه مغز (NTS، RVLM) خرگوش‌های دارای HF مزمن کاهش می‌یابد [۷۳]. به‌طور هماهنگی، تمرینات ورزشی با معکوس کردن نسبت ACE / ACE۲، می‌توانند موجب تضعیف افزایش سیگنال دهی آنژیوتنسینرژیک در این هسته‌ها گردند [۷۳]. سایر مطالعات تجربی بررسی‌کننده فعالیت بیش‌ازحد سمپاتیک در حیوانات دارای HF نشان دادند که آنژیوتنسینرژیک [۱۸۲] و گلوتاماترژیک [۹۰]

افزایش‌یافته و سیگنال دهی NO [۳۰] و گابارژیک [۱۷۷] در داخل PVN کاهش می‌یابد. تمرینات ورزشی نیز باعث کاهش فعالیت بیش‌ازحد سمپاتیک همراه با کاهش آنژیوتانسینرژیک [۷۳، ۱۸۲] و گلوتاماترژیک [۷۷] و افزایش سیگنال دهی NO [۳۰] و گابارژیک [۱۷۷] در داخل PVN می‌گردند. یک چنین پروفایل مشابهی در داخل RVLM نیز که هسته اصلی کنترل‌کننده خروج سمپاتیک به سیستم قلبی عروقی هست مشاهده شد: بدین‌صورت که افزایش گلوتاماترژیک افزایش‌یافته [۱۶۷] و سیگنال دهی NO کاهش [۶۷] هم‌زمان با این‌ها تعادل بین گیرنده‌های AT۱ و AT۲ [۵۱] که موجب تحریک سمپاتیکی در حیوانات HF می‌گردد از بین می‌رود. تمامی این تغییرات توسط تمرینات ورزشی کاهش می‌یابد [۷۳].

به‌غیراز مطالعات متعدد مبنی بر تأیید نقش خروج سمپاتیک در بروز اختلالاتی در قلب و عروق در HF و همچنین بازگیری آن در بهبود کنترل گردش خون در حیوانات HF تحت تمرینات ورزشی، پاراسمپاتیک که به‌عنوان محور تنظیمی سیستم عصبی خودکار بوده و فعالیت آن در بیماران و حیوانات HF کاهش‌یافته [۱۸، ۶۹] توجه بسیار کمتری را به خود جلب کرده است. اگرچه شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد فعالیت کم واگ به‌عنوان یک پیش‌بینی کننده میزان بالای مرگ‌ومیر هست [۳۴، ۸۲]، ولی بااین‌حال به‌طورکلی فعالیت خروج واگ توسط دارو توصیه نمی‌شود زیرا داروهای کولینرژیک دارای عوارض جانبی بوده و داروهایی که منحصراً بتوانند فقط فعالیت واگ به قلب را تحریک نمایند وجود ندارند؛ بنابراین تأثیر سیستم عصبی پاراسمپاتیک به‌اندازه اثرات فعالیت سمپاتیک در HF مشخص نشده است. تحریک تونوس پاراسمپاتیک با داروی پیریدوستیگمین باعث بهبود پارامترهای قلب و گردش خون در موش‌های صحرایی HF می‌گردد [۸۴، ۱۳۷]. در HF مزمن، تحریک عصب پاراسمپاتیک باعث افزایش فعالیت واگ شده که برای بهبود پیش‌آگهی در حیوانات [۸۹، ۱۷۹] و بیماران [۳۷، ۱۴۶] مؤثر هست. بااین‌حال، در کار آزمایی های بزرگ تصادفی، این مداخله نتایج قابل‌توجهی را در پی نداشت [۵۷].

باوجود داشتن اطلاعات در مورد اینکه حیوانات HF تغییرات در گره پاراسمپاتیک و کاهش فعالیت پاراسمپاتیک را نشان می‌دهند [۱۷] ولی اطلاعاتی در مورد مکانیسم‌هایی که منجر به اختلال عملکرد واگ در HF می‌شود موجود نیست. ما در یک مقاله‌ای که اخیراً چاپ‌شده است مشاهده کردیم که کاهش تونوس پاراسمپاتیک در موش‌های HF با کاهش کولین استیل ترانسفراز (ChAT) نورون‌های مثبت در NA و DMV رابطه داشته و بهبود کنترل پاراسمپاتیک قلب توسط تمرینات ورزشی با یک افزایش قابل‌توجهی در تعداد و تراکم نورون‌های مثبت-ChAT در داخل این هسته‌ها همراه هست [۶۹]. شکل ۱۱,۱ این یافته‌ها را نشان داده و نیز بیان می‌کند که ضربان قلب پایه که از طریق افزایش خروج سمپاتیک به قلب در موش‌های HF بی‌تحرک افزایش نشان می‌دهد، در موش‌های HF تحت تمرینات ورزشی و با تقویت تونوس پاراسمپاتیک کاهش می‌یابد. داده‌های ما همچنین تائید کرد که افزایش فعالیت سمپاتیک در موش‌های HF بی‌تحرک با افزایش فعالیت ایمنی دوپامین بتا هیدروکسیلاز (DBHir) در داخل RVLM همراه بوده که تمرینات ورزشی باعث کاهش هردو می‌گردند [۶۹]. بااین‌حال، همبستگی بین تونوس سمپاتیک و DBHir

در داخل RVLM چندان موردتوجه قرار نگرفته است [۶۹]. این مشاهدات توانایی بالقوه تمرینات ورزشی برای بهبود کنترل واگ قلب در افراد HF را تقویت می‌کند و از مزیت‌های دیگر استفاده از تمرینات ورزشی در بهبود HF، اجتناب از عوارض جانبی ناشی از درمان‌های دارویی هست. به‌رغم دانش محدود ما در مورد محور پاراسمپاتیک سیستم عصبی خودکار در درمان HF مزمن، ولی تمرین‌های ورزشی به‌عنوان یک ابزار درمانی ضروری برای نرمال‌سازی اختلالات واگ در این سندرم محسوب می‌شوند.



شکل ۱۱،۱ (a) مقایسه سمپاتیک قلب (ST، میله‌های توخالی) و تونوس پاراسمپاتیک (PT، میله‌های پر)، ضربان قلب ذاتی (تقاطع بین ST و PT) و ضربان قلب در حالت استراحت (نشان داده‌شده توسط فلش) در انفارکتوس (HF) و موش‌های SHAM تحت پروتکل‌های بی‌تحرکی (SED) و تمرینات ورزشی (ET). معنی‌دار بودن (۰/۰۵ > p) *در مقابل SHAM؛ † در مقابل SED. (b) تصاویر میکرو گراف مربوط به مقایسه اثرات نارسایی قلبی و تمرینات ورزشی بر فعالیت ایمنی استیل کولین ترانسفراز (ChAT) در داخل هسته آمبیگوس پارس ساب -کامپکتا موش‌های SHAM و HF بی‌تحرک و تحت تمرینات ورزشی. (c) تعداد نورون‌های مثبت-ChAT در پارس ساب- کامپکتای هسته آمبیگوس. اختلاف معنی‌دار (۰/۰۵ > p) *در مقابل SHAM؛ † در مقابل کنترل‌های Sed. (اصلاح‌شده با اجازه از مرجع [۶۹]).

بنابراین، تمرینات ورزشی با تضعیف تحریک سمپاتیکی و احیاء کنترل واگ قلب قادر به بازگرداندن تعادل عصب خودکار در افراد HF، حتی باوجود تداوم ضایعات بطنی می‌باشند که با این کار علاوه بر کاهش میزان مرگ‌ومیر، پیش‌آگهی آن را نیز بهبود می‌بخشند.

۲-۳ سیستم رنین- آنژیوتانسین- آلدسترون (RAAS)

علاوه بر سیستم عصبی خودکار، RAAS نیز یک کلید ضروری در درک پاتوفیزیولوژی HF هست. RAAS یک سیستم پیچیده‌ای بوده که از چندین مولکول‌های تنظیمی و ضد تنظیمی تشکیل‌شده است که در جهت کنترل تعادل آب و نمک و فشارخون شریانی عمل می‌کنند. قبلاً از آن به‌عنوان یک سیستم هورمونی گردش خون یاد می‌شد ولی در حال حاضر به‌عنوان یک سیستم تنظیمی موضعی مهم در تمام بافت‌ها موردپذیرش واقع‌شده که قادر به کنترل عملکردهای خاص بافت بوده که مستقل از RAAS گردش خون هست. این سیستم هورمونی / موضعی عمل خود را از طریق ۲ محور اعمال می‌کند: محور گیرنده ACE-آنژیوتانسین AT۱-II با اثرات تنگ‌کننده عروق، اثرات تکثیری و پیش التهابی و محور گیرنده ACE۲-آنژیوتانسین- (۷-۱)- Mas با اثرات ضد اتساع عروق، ضد تکثیری و ضدالتهابی. در وضعیت HF علاوه بر اینکه آنژیوتانسین II در مغز قابلیت دسترسی بالایی داشته که منجر به افزایش خروج سمپاتیک می‌گردد [۹۴، ۱۱۱]، محور گیرنده ACE-آنژیوتانسین AT۱-II نیز در این شرایط بیش‌ازحد فعال بوده [۱۳، ۵۸، ۷۳، ۹۴، ۱۲۵] و افزایش سطح آنژیوتانسین II مسئول تکثیر فیبروبلاست ها و هیپرتروفی میوکارد هست که به‌این‌ترتیب باعث تسهیل بدتر شدن عملکرد قلبی در قلب دارای اختلال می‌گردد [۱۳۹].

اثربخشی انسداد RAAS (مهارکننده‌های رنین و ACE، آنتاگونیست های گیرنده AT۱ و آنتاگونیست های گیرنده آلدوسترون) در کاهش فعالیت‌های عصبی هورمونی قلب و کاهش مرگ‌ومیر [۸۳]، اهمیت این ابزارهای درمانی را برای بهبود پیش‌آگهی در بیماران HF نشان می‌دهد. مهم‌تر از همه اینکه، تمرینات ورزشی در کاهش فعالیت RAAS نه‌تنها در مغز، بلکه در بافت‌های محیطی مؤثر بوده و بنابراین از پیشروی HF جلوگیری می‌نمایند. در حقیقت، حیوانات HF قرارگرفته تحت تمرینات ورزشی، هم‌زمان با کاهش میزان بافت قلب [۱۲۵]، عضله اسکلتی [۵۸] و مغز [۵۱، ۷۳، ۱۸۲]، کاهش غلظت آنژیوتانسین II پلاسما [۹۴] را نیز نشان می‌دهند. باوجود شواهد جمع‌آوری‌شده برای اهمیت RAAS در HF و مزایای تمرینات ورزشی در کاهش فعال شدن آن در چندین بافت محیطی، اطلاعات موجود در این زمینه اغلب مربوط به سیستم عصبی مرکزی هست. تمرینات ورزشی با تعدیل کردن فعالیت RAAS می‌توانند رفلکس‌های کند نظیر بارو رفلکس [۱۱۱] و رفلکس جسم سباتی [۹۱] را که کنترل خودکار گردش خون را تنظیم می‌کنند، تصحیح یا نرمال سازند. علاوه بر این همان‌طور که قبلاً نیز توضیح داده شد، افزایش سیگنال‌های آنژیوتانسینرژیک در مناطق سیستم عصبی خودکار افراد HF (افزایش گیرنده‌های AT۱ و بیان ACE، کاهش بیان ACE۲ و غیره) [۶۱، ۷۳، ۱۸۲] که تعیین‌کننده تحریک سمپاتیک هست با انجام تمرینات ورزشی اصلاح می‌شود.

افزایش فعالیت سمپاتیک القاء شده توسط آنژیوتانسین II تا حدودی توسط افزایش استرس اکسیداتیو میانجیگری می‌شود [۴۹،۱۸۳] و مطالعات نشان داده که تمرینات ورزشی با کاهش استرس اکسیداتیو باعث کاهش فعال‌سازی بیش‌ازحد سمپاتیک می‌گردند: ورزش با افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی

در مغز و سایر بافت‌ها [۵۰، ۸۵، ۹۳، ۱۵۴] موجب کاهش سیگنال‌های داخل سلولی تحریک‌شده توسط آنژیوتانسین II می‌گردد.

آلدوسترون، یک مینرالوکورتیکوئید بوده که در پاسخ به سیگنال دهی آنژیوتانسین II ترشح می‌شود که بیشتر به دلیل نقش آن در جذب سدیم در کلیه شناخته‌شده است. بااین‌حال، گیرنده‌های آلدوسترون در قلب [۹۶، ۱۲۴] و همچنین در عروق [۹۶، ۱۰۴] و مغز [۱۷۶] نیز وجود دارند. در قلب افراد HF، آلدوسترون باعث فیبروز قلبی مشخص و درنتیجه باعث بدتر شدن عملکرد قلبی می‌گردد [۲۴، ۱۳۳]. از سوی دیگر، مهار اثرات آلدسترون توسط آنتاگونیست های گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئید باعث کاهش مرگ‌ومیر بیماران HF می‌گردد [۱۰۳]. در مورد اثرات تمرینات ورزشی بر اثرات آلدوسترون در HF اطلاعات کمی وجود دارد. برایت و همکاران [۲۱] و وان و همکاران [۱۶۲] نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی سطح سرمی آلدوسترون را کاهش داده و بنابراین باعث کاهش اثرات زیان‌آور آن در HF می‌شوند.

۳-۳ پاسخ التهابی

پروفایل افزایش التهاب نیز نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی HF بازی می‌کند. در افراد HF سطوح پلاسمایی سیتوکین های پیش التهابی نظیر فاکتور نکروز تومور - آلفا (TNF-α) و اینترلوکین (IL) نظیر IL-۱β، IL-۶ و IL-۱۸ در چندین بافت افزایش‌یافته درحالی‌که سیتوکین های ضدالتهابی نظیر IL-۱۰ کاهش می‌یابد [۶۰]. موش‌های صحرایی سالمی که به آن‌ها TNF-α تزریق شد، کاهش عملکرد قلبی و اتساع بطن چپ را نشان دادند که یک الگویی مشابه با اثرات القاء شده توسط HF هست [۲۰]. این اثرات تا حدی با توقف تزریق TNFα برگردانده شد [۲۰]. موش‌های مدلی که TNF-α را به میزان بیش‌ازحد در قلب بیان می‌کنند، نیز هیپرتروفی قلبی و اتساع را همراه با کسر خروجی و گرفتگی ریوی نشان می‌دهند که یک فنوتیپ بسیار مشابه با HF هست [۸۱]. بالا بودن میزان TNF-α با آپوپتوز عضله اسکلتی دیده‌شده در موش‌های HF مرتبط هست [۳۵]. اختلال کاردیومیوسیت های انسانی ناشی از آسیب‌های ایسکمی-رپرفیوژن می‌تواند با مهار هم‌زمان IL-۱β و IL-۱۸کاهش یابد [۱۲۹]. در موش‌های صحرایی قرار گرفتن در معرض IL-۶ در حد مزمن باعث فیبروز قلب، هیپرتروفی کانسنتریک (درون گرا) قلبی و اختلال عملکرد دیاستولیک گردید [۱۰۲]، درحالی‌که موش‌های خاموش شده در ژن IL-۶ که تحت بارگیری اضافی فشار قرار گرفتند، هیپرتروفی بطن چپ و اختلال عملکرد قلبی را نشان دادند [۱۸۰].

درحالی‌که ارتباط پاسخ ایمنی درزمینه HF واضح و آشکار هست، ولی باز همچنان مطالعات باهدف تعدیل کردن آن با استفاده از داروها ادامه دارد. یک کار آزمایی با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد TNF-α هیچ بهبودی را نشان نداد و ازآنجایی‌که منجر به افزایش مرگ‌ومیر در گروه دریافت‌کننده دوزهای بالاتر دارو می‌گردد لذا استفاده از آن بایستی متوقف شود [۳۲]. همان‌طور که توسط گولستاد و همکاران بررسی‌شده [۶۰] سایر مطالعات با استفاده از روش‌های مختلف برای تعدیل کردن پاسخ ایمنی در HF نشان داد که

با چند استثناء، این درمان‌ها خنثی بوده یا حتی مضر می‌باشند که این توجه ما را به نیاز به گسترش دانش در این زمینه می‌طلبد. در مقابل تمرینات ورزشی اثرات قابل‌ملاحظه‌ای را در کاهش پروفایل پیش التهابی در موش و بیماران دارای HF نشان داده‌اند. موش‌های دارای HF که تحت تمرینات ورزشی قرار می‌گیرند، میزان سطح پلاسمایی سیتوکین ضدالتهابی IL-۱۰ [۱۱۹] در آن‌ها افزایش‌یافته و تولید TNFα تحریک‌شده با LPS توسط ماکروفاژها کاهش می‌یابد [۱۵]. در بیماران HF که در تمرینات ورزشی شرکت می‌کنند سطح پلاسمایی TNF-α و گیرنده‌های آن (sTNF-RI و sTNF-RII)، IL-۶ و گیرنده آن (sIL-۶R) و sFasL القاکننده آپوپتوز کاهش می‌یابد [۳]. در این افراد نشانگرهای سیستم منوسیت / ماکروفاژ فاکتور محرک کلنی زایی نوع ماکروفاژ -گرانولوسیت (GM-CSF) و پروتئین ۱ ماکروفاژ جذب‌کننده سلول‌های متحرک (MCP-۱) نیز کاهش می‌یابد [۲]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که تمرین‌های ورزشی انتخاب مناسب‌تری برای تغییر واکنش ایمنی در HF نسبت به آنتی‌بادی‌های نوترکیب و / یا محرک‌های دارویی می‌باشند.

۴ مکانیسم‌های کاندیشنینگ فواید تمرینات ورزشی در HF - سیستم قلبی عروقی

۴-۱ قلب

همان‌طور که در بالا نیز توضیح داده شد، یکی از مشخصه‌های HF اختلال عملکرد قلب هست. پیشروی این سندروم، باعث بازسازی مخرب و زیان‌آور قلب شده که این نیز منجر به اتساع دهلیزها و از بین رفتن شکل بیضوی آن‌ها می‌گردد [۷۸]. تمرینات ورزشی می‌توانند از به وجود آمدن این تغییرات جلوگیری نمایند. یکسری از مطالعات روی حیوانات HF [۷۷، ۱۸۲] و بیماران [۴۲، ۶۴، ۱۵۷] نشان داده‌اند که با انجام تمرینات ورزشی عملکرد قلبی بهبودیافته و یا بازسازی معکوسی در آن صورت می‌گیرد. بقیه محققین اثرات قابل‌توجهی در حیوانات و بیماران پیدا نکردند [۶۱، ۷۳، ۹۴، ۱۳۶، ۱۴۳]. این اختلافات دریافته های مطالعات می‌تواند ناشی از تفاوت درشدت، مدت‌زمان و نوع پروتکل ورزشی بکار برده شده باشد [۱۶۹]. بنابراین، تأثیرات مفید تمرینات ورزشی بر بازسازی و عملکرد میوکارد خفیف هست. بااین‌وجود، تمرینات ورزشی قادر به بهبود سایر اختلالات ناشی از HF نیز می‌باشند.

اختلال به وجود آمده در جریان خون کرونری و ذخایر کرونری ناشی از HF با انجام تمرینات ورزشی بهبود می‌یابد که تمرینات ورزشی با القاء رگ زایی قلب باعث این بهبود می‌گردند [۸۷، ۱۴۳]. این یافته نشان می‌دهد که ذخایر بالای جریان کرونری دارای ارزش پیش‌آگهی قابل‌توجهی درزمینه HF هست [۱۳۲]. کاهش جریان خون کرونری در HF به علت افزایش تولید انواع اکسیژن فعال در شریان‌های عروق کرونر و کاهش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی هست [۳۱] که این‌ها نیز منجر به افزایش تخلیه NO و اختلال عملکرد آنزیم NO سنتاز (NOS)[۱۶، ۱۶۸] می‌گردد. استرس اکسیداتیو بیش‌ازحد که با افزایش میزان

انواع اکسیژن فعال و کاهش سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی قابل‌تشخیص هست، بر میوکارد خود نیز تأثیر می‌گذارد [۶۵، ۶۶، ۷۰]. این اختلال درنهایت باعث آسیب کاردیومیوسیت ها، اختلالات انقباضی [۷۲]، اختلال پروتئوزوم شده که این نیز منجر به تجمع پروتئین‌های نادرست بسته‌بندی‌شده [۴۶] و درنهایت مرگ سلول می‌گردد. تمرینات ورزشی با کاهش استرس اکسیداتیو هم‌زمان با افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی باعث محافظت قلب شده [۱۲]، بنابراین باعث برگرداندن کیفیت پروتئین سلولی می‌گردند [۲۹].

از دیگر مشخصه‌های HF ایجاد نقص و اختلال در اداره کردن Ca^{2+} سلولی هست. هموستازی کلسیم داخل کاردیومیوسیت ها توسط پروتئین‌های مختلف تنظیم می‌شود. پروتئین‌های مسئول کنترل جذب و انتشار Ca^{2+} در داخل سارکوپلاسم و سارکولم توجه خاصی را به خود جلب کرده‌اند. این پروتئین‌ها عبارت‌اند از: Ca^{2+} ATPase سارکوپلاسمی (SERCA۲) و فسفولامبان تنظیم‌کننده آن (PLN)، گیرنده ریانودین، کانال‌های Ca^{2+} و مبدل گر Na^{+} / Ca^{2+}. باوجوداینکه محققین همگی در مورد اینکه HF منجر به بروز اختلال در اداره کردن Ca^{2+} سلولی و عدم جفت‌شدگی تحریک و انقباض می‌گردد هم‌عقیده می‌باشند، ولی مکانیسم‌هایی که منجر به این تغییرات می‌شوند بسیار پیچیده بوده و مطالعات نتایج متناقضی را نشان می‌دهند [۱۱،۹۸]. بااین‌وجود، به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی از طریق هرکدام از مسیرهایی که این تغییرات رخ می‌دهد قادر به بهبود تغییرات ایجادشده در اداره کردن Ca^{2+} ناشی از HF می‌باشند [۷۶، ۱۰۱، ۱۳۴، ۱۵۲، ۱۷۰].

قلب HF ی که در آن سیگنال دهی سمپاتیک بیش‌ازحد رخ می‌دهد، به گیرنده β- آدرنرژیک حساسیتی را نشان نمی‌دهد [۵۶] که به دلیل کاهش تراکم گیرنده β۱- آدرنرژیک، کاهش نسبت β۲ / β۱ [۲۶] و عدم جفت شدن گیرنده β۱- آدرنرژیک با پروتئین Gs به علت افزایش بیان βARK هست [۱۵۶]. تمرینات ورزشی می‌توانند این عدم حساسیت را کاهش داده و درنتیجه پاسخ β- آدرنرژیک را افزایش دهند [۸۷] که احتمالاً این کار را از طریق افزایش بیان گیرنده‌های ۱- آدرنرژیک و cAMP [۳۸، ۸۷] انجام می‌دهند؛ بنابراین تمرینات ورزشی می‌توانند ذخیره انقباضی قلب را در HF بازگردانند.

HF همچنین منجر به اختلال در عملکرد سلول‌های ضربان‌ساز گره سینوسی می‌گردد که موجب کاهش ضربان‌ساز طبیعی ضربان قلب می‌شود (شکل ۱۱،۱) [۶۹، ۱۴۱، ۱۷۴]. این اختلال در گره سینوسی با افزایش طول چرخه طبیعی و زمان بازیابی، تغییر کودال موقعیت ضربان‌ساز و هدایت کندتر سینوسی دهلیزی تشخیص داده می‌شود [۱۴۱]. تغییرات مولکولی که ممکن است این تغییرات را توضیح دهند شامل تغییرات گسترده‌ای در بیان کانال‌های یونی، کانال‌های اتصال شکاف، پروتئین‌های تنظیمی و گیرنده‌های Ca^{2+}، Na^{+} و H^{+} هست [۱۷۴]. این اختلال در گره سینوسی همراه با عدم حساسیت بتا- آدرنرژیک، باعث می‌شود که بدن نیاز به فعالیت سمپاتیک بالاتری داشته تا میزان ضربان قلب مشابهی را نسبت به افراد طبیعی داشته باشد [۶۹]. تمرینات ورزشی این اختلال را نیز تغییر داده و باعث برگرداندن ضربان

قلب ضربان‌ساز طبیعی حیوانات HF مشابه ضربان قلب حیوانات کنترل می‌شوند [۶۹]. این مسئله که آیا سایر مکانیسم‌های دخیل در این زمینه (به‌عنوان‌مثال تغییرات تشریحی در موقعیت ضربان‌ساز) نیز توسط تمرینات ورزشی اصلاح می‌شود یا خیر، هنوز نیاز به بررسی دارد.

۴-۲ اندوتلیوم

از دیگر مشخصه‌های HF بروز اختلال در اتساع وریدی حاصل از اندوتلیوم هست [۸۰]. این اختلال ناشی از کاهش تولید فاکتورهای شل کننده حاصل از اندوتلیال، به‌ویژه NO [۷۴، ۱۳۱] و افزایش سطح اندوتلین [۸۸] هست. افزایش تولید انواع اکسیژن فعال (که NO را غیرفعال می‌کنند) [۱۶] و سیتوکین های پیش التهابی (نظیر TNF-α که فعالیت NOS اندوتلیال را کاهش می‌دهند) [۴، ۱۷۲] جزء مکانیسم‌هایی می‌باشند که منجر به تخریب NO می‌گردند.

اختلال عملکرد اندوتلیال در HF از اهمیت زیادی برخوردار بوده و شدت آن می‌تواند پیامدهای آسیب‌رسان HF را پیش‌بینی کند [۱۰۵]. تمرینات ورزشی باعث افزایش بیان NOS شده، تولید NO را بهبود بخشیده و استرس اکسیداتیو را کاهش داده [۷۵، ۱۵۸] و باعث بهبود اتساع به‌واسطه اندوتلیوم شده و تغییرات زیان‌آور را کاهش می‌دهند. همچنین ورزش می‌تواند باعث بازگرداندن تعداد و عملکرد سلول‌های پیش رو اندوتلیال شده [۱۴۲، ۱۴۴] و باعث افزایش سطح سیتوکین های پروآنژیوژنیک نظیر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و فاکتور مشتق شده از سلول استرومایی (SDF-۱) گردد [۱۴۴] که این امر نشان‌دهنده این است که ورزش همچنین می‌تواند باعث بهبود رگ زایی گردد.

۵ مکانیسم‌های کاندیشنینگ فواید تمرینات ورزشی در HF - عضله اسکلتی

۵-۱ میوپاتی اسکلتی

میوپاتی اسکلتی مرتبط با HF می‌تواند یک سندرم شدید معروف به کاشکسی[۱] قلبی ایجاد نماید. این سندرم با از بین رفتن مداوم توده عضله اسکلتی مشخص‌شده که با تغذیه قابل جبران نبوده و منجر به اختلال پیش‌رونده عملکرد عضلانی می‌گردد. این عارضه شدید بالینی در بسیاری از بیماری‌های مزمن دیگر نظیر سرطان، دیابت و عفونت HIV نیز دیده می‌شود که بر انواع مختلف عضلات اسکلتی که نه‌تنها در تولید قدرت، بلکه در حفظ و نگهداری بدن و تنفس دخیل می‌باشند تأثیر می‌گذارد. داده‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که در مقایسه با بیماران غیر کاشکسی، میانگین بستری شدن بیماران کاشکسی در بیمارستان دو برابر بیشتر بوده و ۷۰ درصد هزینه‌های بیشتری را به دنبال دارد [۷]؛ بنابراین، کاهش توده عضلانی و اختلال عملکرد عضلات در HF به‌شدت با کاهش کیفیت زندگی این افراد مرتبط بوده و یک پیش‌آگهی ضعیفی هست. جالب است که در حال حاضر هیچ درمان خاصی برای جلوگیری یا کاهش روند میوپاتی

۱- حالت پیشرفته ضعف

اسکلتی مرتبط با HF وجود ندارد که این امر باعث می‌شود در این بیماران کاشکسی قلبی ایجاد گردد.
میوپاتی اسکلتی مرتبط با HF علاوه بر کاهش توده عضلانی و کاهش عملکرد عضلات، با کاهش مویرگی، اختلال میتوکندریایی، تغییر فنوتیپ میوفیبر (ایجاد یک تغییر میوفیبرهای نوع I کند انقباض به میوفیبرهای نوع II تند انقباض) و کاهش استقامت عضلانی تشخیص داده می‌شود [۱۶۰]. روی‌هم‌رفته این ویژگی‌ها باعث افزایش میزان خستگی بیماران، تنگی نفس، خستگی و عدم تحمل ورزش می‌گردد.
فعالیت‌های پایدار و بیش‌ازحد SNS و RAAS که در موضوعات قبلی شرح داده‌شده است به‌طور مستقیم با آسیب‌زایی HF مرتبط بوده که می‌تواند به‌طور مستقیم در تغییر ویژگی‌های مورفولوژیکی-عملکردی مربوط به میوپاتی اسکلتی سهیم باشد. یکی از اصلی‌ترین روش‌های درمان دارویی HF، استفاده از بتا بلوکرها و مهارکننده‌های ACE و یا آنتاگونیست های گیرنده AT۱ و مهار فعالیت بیش‌ازحد سمپاتیک و RAAS هست؛ بااین‌حال، تأثیر این درمان‌ها بر میوپاتی اسکلتی هنوز روشن نشده است. در مقابل، در حال حاضر تحقیقات نشان داده است که تمرینات ورزشی هوازی (AET) به‌عنوان یک استراتژی قوی غیر دارویی برای مقابله با بیماری میوپاتی اسکلتی مرتبط با HF پا به عرصه گذاشته و شواهد علوم پایه به‌اندازه کافی و قوی وجود دارند که تائید کننده تمرینات ورزشی به‌عنوان یک روش درمان کمکی باشند.

۲-۵ فعالیت بیش‌ازحد سمپاتیک و میوپاتی اسکلتی

فعالیت سمپاتیک در بافت عضله اسکلتی با وساطت گیرنده‌های بتا- آدرنرژیک (β-AR) صورت گرفته و این فعال شدن می‌تواند فرایند بازسازی عضله را بهبود بخشیده [۱۵۱]، تولید نیرو را افزایش داده، باعث پیشبرد تغییر به سمت میوفیبرهای گلیکولیتیکی نوع II شده و درنهایت توده عضلانی افزایش دهد [۹۹]. این پاسخ هیپرتروفی با مطالعات انجام‌شده با استفاده از آگونیست های β-AR نظیر کلنبوترول و فرموترول (آگونیست های انتخابی β۲-AR) و ایزوپروترنول (آگونیست غیرانتخابی β-AR) موردبررسی و توصیف شد [۷۱، ۹۹، ۱۷۳]. مکانیسم‌های سلولی درگیر در این فرایند شامل مهار پروتئولیز عضله، همراه با افزایش سنتز پروتئین هست که مهار پروتئولیز عضله عمدتاً توسط سیستم یوبی کوئیتین-پروتئوزوم (UPS) صورت گرفته و افزایش سنتز پروتئین نیز عمدتاً با مسیر سیگنال دهی فاکتور شبه انسولینی ۱/ فسفواینوزیتید ۳-کیناز/ کیناز B پروتئین –Akt/ هدف مکانیکی راپامیسین در پستانداران / IGF-۱ / PI۳K / Akt) mTOR) مرتبط هست [۱۱۴-۱۱۶].
بر اساس تأثیر هیپرتروفی فوق‌الذکر، در دهه ۸۰ میلادی فعال‌کننده‌های β-AR به‌عنوان عوامل ضد میوپاتی عضلانی مرتبط با HF تجویز می‌شدند. درواقع، مشاهده‌شده که آگونیست های β-AR دارای یکسری اثرات مفیدی در توده عضلانی می‌باشند. بااین‌حال، تاکی کاردی به‌عنوان یک عارضه جانبی این ترکیبات گزارش‌شده است [۱۱۰]. باوجوداینکه β۱-AR باعث بروز تاکی کاردی می‌گردد، ولی مطالعات نشان داده است که اثر هیپرتروفیک فعال‌کننده‌های β-AR به‌عنوان آگونیست های انتخابی β۲-AR عمل

کرده که می‌تواند برای مبارزه با میوپاتی اسکلتی مؤثر باشد [۵۲]. لذا در رابطه با این موضوع گروه ما مشاهده کردند که موش‌های خاموش شده در ژن بیان‌کننده β۲-AR نسبت به ورزش تحمل نداشته و این موش‌ها پس از انفارکتوس میوکارد ناشی از HF آتروفی عضلانی شدیدی را نشان دادند [۱۶۱]. یک توضیح احتمالی برای این یافته می‌تواند این باشد که در مراحل قبل از HF، افزایش فعالیت سمپاتیک از طریق فعال شدن β۲-AR می‌تواند شروع پروتئولیز عضلانی را به تأخیر بیندازد.

این به نظر می‌رسد موردی در موش‌های مدل دارای HF القاء شده توسط فعالیت بیش‌ازحد سمپاتیک باشد که عمدتاً در بسیاری از مطالعات گروه ما مورداستفاده قرار گرفت. در موش‌های ۳ ماهه، هرچند هیچ علامتی از وجود HF مشاهده نشد ولی این حیوانات فعالیت بیش‌ازحد سمپاتیک مرتبط با هیپرتروفی عضله کف‌پایی را نشان دادند که این هیپرتروفی به‌واسطه فعال شدن β۲-AR صورت می‌گیرد [۱۰]. در همان مدل موش، زمانی که سندرم HF شدت گرفت، آتروفی عضله کف‌پایی و میوپاتی اسکلتی خود را بروز داد. بنابراین، باوجوداینکه به نظر می‌رسد فعال شدن β۲-AR توسط β۲-آگونیست ها با میوپاتی اسکلتی در مراحل اولیه سندرم مبارزه نماید ولی فعالیت طولانی‌مدت و مداوم SNS منجر به میوپاتی اسکلتی مرتبط با HF خواهد شد که ممکن است با کاهش بیان و عدم حساسیت β۲-AR مرتبط باشد. درواقع، فعالیت بیش‌ازحد سمپاتیک علاوه بر اینکه یکی از نشانه‌های HF هست بلکه در توسعه میوپاتی اسکلتی نیز سهیم هست [۱۳۶].

۵-۳ فعالیت بیش‌ازحد سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدسترون و میوپاتی اسکلتی

آنژیوتانسین II (Ang II) مولکول موثر اصلی این سیستم بوده و بالا بودن میزان آن نیز نشانه‌ای بر وجود HF هست که منجر به کاهش قطر عروق خونی، اثرات پیش التهابی و کاهش ظرفیت بازسازی عضله می‌گردد [۴۵، ۱۷۵]. سطوح بالای آنژیوتانسین II باعث تخریب پروتئین و کاهش میزان سنتز پروتئین عضله اسکلتی شده که این نیز منجر به کاشکسی قلب می‌گردد [۴۷]. آنژیوتانسین II علاوه برداشتن اثرات مستقیم بر عضلات اسکلتی، به‌طور غیرمستقیم نیز می‌تواند در آتروفی عضلانی سهیم باشد که این ناشی از نقش آن در تنظیم هورمون‌های گردش خون و سیتوکین های التهابی هست. در رابطه با این موضوع، آنژیوتانسین II میزان سطوح سیتوکین اینترلوکین ۶ (IL-۶) را افزایش داده که این نیز با مهار مسیر سیگنالی IGF-I / Akt / mTOR باوجود فعال بودن UPS باعث به هم خوردن تعادل نسبت بین سنتز پروتئین عضله اسکلتی و تخریب پروتئین می‌گردد [۱۷۸]. مطالعات نشان داده زمانی که در جوندگان آنژیوتانسین II توسط پمپ‌های اسموتیک به مدت ۲ هفته تزریق می‌شود، میزان IGF-I به‌طور سیستمیک و به میزان قابل‌توجهی کاهش می‌یابد. علاوه بر این، حیوانات کاهش وزن و مصرف روزانه کم‌غذا را نشان دادند که به‌طور مستقیم به کاشکسی قلبی مربوط هست [۲۵].

علاوه بر مهارکننده‌های ACE یا بلوکه کننده‌های گیرنده AT۱، داروهای اتساع کننده عروق معمولاً

به‌عنوان درمان فشارخون در سندرم HF مورداستفاده قرار می‌گیرند. بااین‌حال، نشان داده‌شده است که فقط آن دسته از ترکیباتی که به‌طور مستقیم در RAAS عمل می‌کنند، قادر به مهار تغییرات در میزان IGF-I گردش خون و کاهش وزن بدن می‌باشند که این نشان می‌دهد Ang II با استفاده از مکانیسمی که مستقل از فشارخون هست باعث ایجاد کاشکسی قلب می‌گردد [۵، ۲۵].

بنابراین برای جلوگیری از عدم تحمل ورزش و افزایش کیفیت زندگی، مهار دارویی RAAS می‌تواند توصیه شود که باعث تضعیف میوپاتی عضله اسکلتی می‌گردد. در حقیقت درمان HF توسط مهارکننده‌های ACE باعث افزایش قدرت عضلات تنفسی در انسان می‌شود [۳۳] و در جوندگان تا حدی مانع میوپاتی عضلانی ناشی از HF می‌گردد [۱۸۴]. همان ویژگی‌ها برای مهارکننده‌های گیرنده AT۱ نیز دیده می‌شود که این مهارکننده‌ها نیز حداقل تا حدی می‌توانند کاهش نیروی عضلانی ناشی از سندرم HF را تضعیف کنند [۴۴]. گرچه درمان با مهارکننده‌های RAAS یکسری نتایج مثبتی را در درمان میوپاتی اسکلتی مرتبط با HF نشان داده است، ولی AET نیز به‌عنوان یک کمک کننده بالینی غیر دارویی مورداستفاده قرار می‌گیرد که RAAS را مدوله (تنظیم) می‌نماید.

۵-۴ فعالیت های هوازی: یک روش درمانی غیر دارویی برای میوپاتی اسکلتی ناشی از HF

فعالیت های هوازی (AET) بیش از ۵۰ سال است که درزمینه بیماری‌های قلبی عروقی موردمطالعه قرارگرفته و امروزه به‌عنوان یک استراتژی کارآمد و ایمن برای مهار و یا درمان چندین بیماری قلبی عروقی شناخته می‌شود [۴۳]. اثرات مفید AET در HF در قسمت‌های مختلف بدن ازجمله قلب، سیستم‌های عصبی-هورمونی و بافت عضله اسکلتی به اثبات رسیده است؛ بنابراین، هم دستورالعمل اروپایی [۴۰] و هم آمریکایی [۶۸] روی این توصیه توافق کرده‌اند که از AET در ترکیب با یک درمان دارویی مناسب برای این بیماری‌ها استفاده گردد. جالب‌توجه است که پاسخ عضله اسکلتی به AET بیشتر از درمان دارویی هست که این امر اهمیت AET را به‌عنوان یک استراتژی برای مقابله با میوپاتی عضلانی ناشی از HF برجسته می‌نماید. همان‌طور که در زیر توضیح داده می‌شود، داده‌های به‌دست‌آمده از علوم پایه شواهد قوی مبنی بر استفاده از AET به‌عنوان یک استراتژی برجسته برای جلوگیری و / یا رفع اختلال متابولیکی و انقباضی عضلانی در HF ارائه می‌نمایند.

۵-۵ اثرات AET در متابولیسم و عملکرد عضله اسکلتی

HF باعث ایجاد بسیاری از تغییرات متابولیکی در بافت عضله اسکلتی می‌گردد [۱۰۰، ۱۲۷]. این تغییرات، از قبیل تغییر میوفیبرهای نوع I به میوفیبرهای گلیکولیتیک نوع II و کاهش تراکم و عملکرد میتوکندریایی باعث کاهش ظرفیت هوازی شده که این نیز درنهایت منجر به خستگی عضلانی و عدم تحمل ورزش می‌گردد. در حقیقت، کاهش بیان پروتئین PGC-۱α (گیرنده گامای فعال‌کننده تکثیر پراکسی زوم) که

یک تنظیم‌کننده قوی سنتز میتوکندریایی هست، در مدل‌های حیوانی HF مشاهده‌شده است [۱۵۹]. در مقابل، AET می‌تواند این تغییرات متابولیکی را تعدیل نماید زیرا AET این توانایی را دارد که بتواند تولید و استفاده از سوبستراهای انرژی توسط سلول‌های عضلانی در یک روش کارآمدتر را بهبود بخشد. ایجاد یک چنین بهبودهایی در تأمین و جذب سوبسترای عضله به‌وسیله افزایش جریان خون به بافت عضله اسکلتی بهینه می‌شود که AET با ممانعت از شکست مویرگی ناشی از HF باعث این افزایش جریان خون به بافت عضله می‌گردد [۶۲]. علاوه بر این، AET موجب یک تغییر در جهت میوفیبرهای اکسیداتیو نوع I در بافت عضله اسکلتی شده که از این طریق ویژگی‌های اکسیداتیو آن را بهبود می‌بخشد [۱۰].

با توجه به کاشکسی مرتبط با HF، عملکرد انقباض عضله اسکلتی نیز درنتیجه HF دچار اختلال شده و این ویژگی‌ها به‌شدت با تغییرات در اداره کردن Ca^{2+} سلولی مرتبط می‌باشند. درواقع، جوندگان دارای HF میزان Ca^{2+} سارکوپلاسمی پایینی داشته که با کاهش میزان انتشار و جذب مجدد Ca^{2+} شبکه سارکوپلاسمی مرتبط هست [۹۷، ۱۲۶]. این یافته‌ها در بیماران نیز دیده می‌شود، زیرا کاهش انتشار و جذب مجدد Ca^{2+} با کاهش گیرنده‌های دی هیدروپیریدین و بیان پروتئین Ca^{2+}-ATPase (SERCA) ۲a شبکه سارکوپلاسمی یا آندوپلاسمی در عضله پهن خارجی مرتبط هست [۱۰۹].

در اینجا، AET با بهبود دست‌کاری Ca^{2+} عضلات اسکلتی تأثیر مطلوب خود را می‌گذارد. درواقع گروه تحقیقاتی ما نشان داده است که AET با شدت متوسط می‌تواند باعث بهبود تعادل خالص پروتئین‌های دست‌کاری Ca^{2+} در عضلات نعلی و کف‌پایی موش‌های دارای HF ناشی از فعالیت بیش‌ازحد سمپاتیک شده و درنتیجه عملکرد عضله را بهبود بخشد [۲۸]. جالب‌توجه است که دست‌کاری Ca^{2+} نیز در بیماران HF دیده می‌شود زیرا تمرینات اکستنشن (باز کننده) ساق پا باعث کاهش نشت Ca^{2+} از طریق گیرنده‌های ریانودین در عضلات پهن خارجی می‌گردند [۱۱۲].

۵-۶ اثرات AET در فعالیت بیش‌ازحد سیستم عصبی-هورمونی و برای کنترل توده عضله اسکلتی

همان‌طور که قبلاً نیز ذکر شد، کاشکسی قلب به‌عنوان یک فاکتور پیش‌بینی کننده مستقل از مرگ‌ومیر در بیماران HF و مدل‌های حیوانی محسوب می‌شود. این سندرم به‌واسطه فعالیت بیش‌ازحد عصبی-هورمونی در ارتباط با اختلال عملکرد عضلانی به وجود می‌آید. تاکنون هیچ روش درمانی خاصی برای درمان تحلیل عضله در سندرم HF یافت نشده است ولی بااین‌حال AET می‌تواند با بهبود عملکرد و متابولیسم عضلانی (تأثیر مستقیم) یا کاهش فعالیت بیش‌ازحد عصبی هورمونی (تأثیر غیرمستقیم) با میوپاتی عضله مقابله نماید.

با توجه به فعالیت بیش‌ازحد عصبی هورمونی، ثابت‌شده است که یک دوره ۴ ماهه AET با شدت متوسط باعث کاهش قابل‌توجهی در فعالیت عصب سمپاتیک عضلانی در بیماران HF می‌گردد [۱۳۶]. اگرچه

مکانیسم‌های نهفته در این کاهش، موضوعی است که در حال حاضر موردبررسی هست، ولی یکسری از نامزدهای بالقوه در این مکانیسم شناسایی‌شده‌اند که از آن‌ها می‌توان به کنترل خودکار آوران توأم با گیرنده‌های فشار شریانی، گیرنده‌های قلبی ریوی و گیرنده‌های شیمیایی اشاره نمود [۲۷، ۱۵۰]. درواقع، مشاهده‌شده است که AET قادر به بهبود رفلکس‌های متابولیکی و رفلکس‌های مکانیکی هست [۶]. علاوه بر این، AET می‌تواند گیرنده‌های AT۱ و نرمال کردن میزان ACE در مغز مدل‌های جوندگان دارای HF را کاهش دهد که به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های ممکن برای کاهش فعالیت‌های سمپاتیک پیشنهادشده است [۱۸۶]. درواقع، نشان داده‌شده است که AET سطوح سرمی آنژیوتانسین II را کاهش می‌دهد که این اثر با کاهش فعالیت سمپاتیک در HF مرتبط هست [۵۸، ۱۱۷].

همچنین فعالیت بیش‌ازحد عصبی هورمونی با افزایش غلظت سیتوکین های پیش التهابی و عدم تعادل ردوکس عضلانی همراه هست که در کاتابولیسم عضلانی نقش دارند. در حقیقت، در بیماران مبتلابه آتروفی و ضعف عضلانی میزان TNF-α گردش خون (یک سیتوکین پیش التهابی) افزایش می‌یابد [۱۱۸]. علاوه بر این، افزایش بیان TNF-α عضله باعث تخریب موضعی پروتئین می‌گردد. TNF-α از طریق فعال‌سازی یک خانواده از فاکتورهای رونویسی معروف به فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-kB) تنظیم‌کننده UPS، بر میوپاتی عضله اسکلتی مرتبط با HF تأثیر می‌گذارد. جالب‌توجه است که AET قادر به کاهش سطح سرمی TNF-α و نشانگرهای التهابی پلاسمایی در بیماران HF هست [۲] که باعث کاهش آتروفی و بهبود عملکرد عضلانی می‌گردد. علاوه بر این، AET بیان عضلانی سیتوکین های پیش التهابی در بیماران HF را نیز کاهش می‌دهد [۵۴].

سطوح بالای TNF-α در HF موجب افزایش تولید انواع اکسیژن فعال (ROS) شده که درنهایت توسط UPS منجر به تخریب پروتئین می‌گردد [۹۲] ازآنجایی‌که UPS باعث تخریب پروتئین‌های آسیب‌دیده در عضله اسکلتی می‌گردد لذا بیان آن در افراد دارای HF افزایش می‌یابد [۸]. فاکتورهای اصلی UPS، آنزیم‌های معروف به لیگازهای-E۳ (لیگازهای یوبی کوئیتین) می‌باشند که یوبی کوئیتین فعال‌شده را به اسیدآمینه لیزین روی سطح سوبستراهای پروتئینی متصل کرده و یک اختصاصیت به سیستم می‌دهد [۹۲]. دو تا از این لیگازهای-E۳ (آتروگین-۱ و MuRF۱) به‌طور مفصل شرح داده خواهد شد که فعالیت‌های رونویسی آن‌ها در بافت عضله اسکلتی تحت شرایط مختلف آتروفی افزایش نشان می‌دهد؛ بنابراین، این آنزیم‌ها نشانگرهای خوبی برای آتروفی بوده که به‌عنوان آتروژن ها شناخته می‌شوند [۸۶]. درواقع مشاهده‌شده است که AET میزان mRNAی آتروگین-۱ را کاهش داده و فعالیت پروتئوزوم را در عضلات اسکلتی هم در مدل جوندگان و هم در بیماران HF به حالت طبیعی خود برمی‌گرداند که این یافته اهمیت AET در مهار فعالیت بیش‌ازحد UPS در HF را برجسته می‌نماید [۵۵].

از سوی دیگر، سنتز پروتئین برای کنترل مثبت توده عضله اسکلتی ضروری هست. ازآنجایی‌که در HF میزان IGF-I عضله کاهش می‌یابد [۶۳]، لذا فعال‌سازی مسیر سیگنال دهی IGF-I / Akt / mTOR

می‌تواند یک راهبرد خوبی برای مقابله با آتروفی عضلانی القاء شده توسط HF باشد. در حقیقت، مطالعات نشان داده که بیان تراریخت IGF-I خاص –عضله یا روش انتقال ژن در عضلات می‌تواند باعث تداوم هیپرتروفی عضله شده [۱۱۳] و از کاهش توده عضلانی در مدل‌های مختلف حیوانات دارای آتروفی عضلانی نظیر دیستروفی دوشن [۱۴]، تزریق دگزامتازون [۱۳۸]، بی‌تحرکی [۱۵۵]، تزریق آنژیوتانسین II [۱۵۳] و HF [۱۴۸] ممانعت نماید. در این راستا مشخص‌شده که انتقال ژن Akt به عضلات اسکلتی جوندگان می‌تواند باعث ایجاد هیپرتروفی شده و فرایند تولید مجدد عضلات را بهبود بخشد [۱۲۰]. علاوه بر این، موش‌های تراریختی که بیان بیش‌ازحد Akt مختص عضلانی را داشتند میزان افزایش عضله اسکلتی حدود ۴۰ درصد افزایش‌یافته که با بهبود ایجاد نیرو همراه بود [۱۹]؛ بنابراین، یکی دیگر از استراتژی‌های ممکن برای افزایش بیان عناصر IGF-I / Akt / mTOR می‌تواند استفاده از AET باشد، زیراAET قادر به برگرداندن بیان کاهش‌یافته IGF-I عضله در بیماران HF هست [۱۴۸].

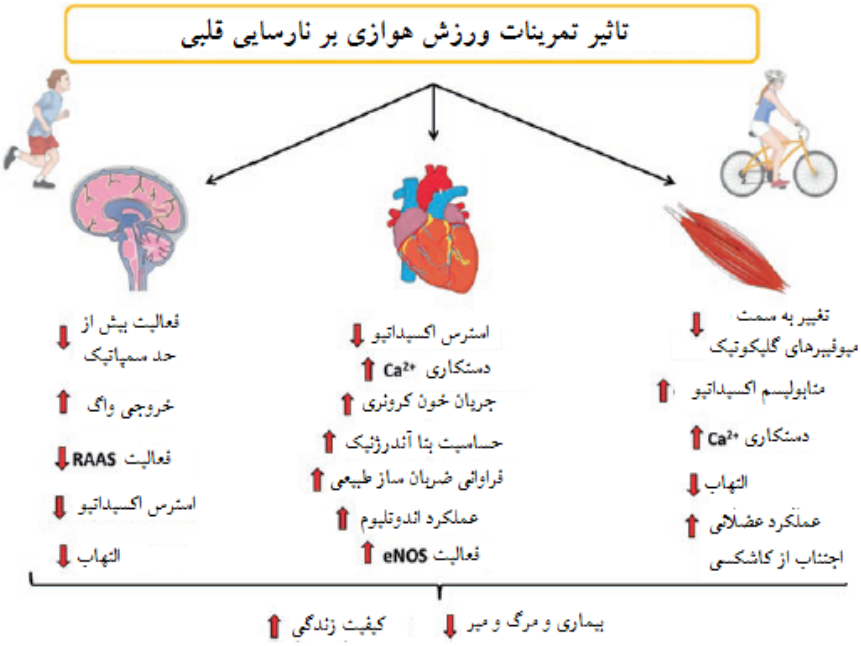
این نتایج حاکی از این واقعیت است که AET باعث ایجاد مجدد هموستازی عضله اسکلتی شده که منجر به تضعیف آتروفی می‌گردد که این یافته اخیراً توسط گروه تحقیقاتی ما و با استفاده از یک مدل موش HF القاء شده توسط فعالیت بیش‌ازحد سمپاتیک نشان داده‌شده است. جهت بررسی اینکه آیا AET می‌تواند میوپاتی عضله اسکلتی مرتبط با HF را بهبود دهد یا خیر، موش‌های جراحی‌شده برای HF به مدت ۵ روز در هفته و برای ۸ هفته تحت AET با شدت متوسط قرارگرفته و بررسی شدند. همان‌طور که انتظار می‌رفت، موش‌های HF در عضله نعلی و در هر دو میوفیبرهای نوع I و II آتروفی را نشان دادند. جالب‌توجه است که AET در کاهش این آتروفی مؤثر بود. این اثر حفاظتی در برابر آتروفی عضلانی با برگرداندن عدم تحمل ورزش و افزایش عملکرد حرکتی همراه بود. علاوه بر این پیشنهاد بر این است که یکی از مکانیسم‌های احتمالی مربوط به بهبود در توده عضله اسکلتی و عملکرد آن تا حدی مربوط به میزان ایجاد مجدد برخی از اجزاء مسیر سیگنال دهی IGF-I / Akt / mTOR هست [۹]. بااین‌وجود تابه‌حال، هیچ مطالعه تحقیقاتی که بتواند نقش واقعی Akt، mTOR و هر پروتئین مرتبط با پایین‌دست این مسیر سیگنالی در بافت عضله اسکلتی در طول توسعه HF را موردبررسی قرار دهد صورت نگرفته است.

به‌طورکلی می‌توان گفت که AET قادر به ایجاد سازگاری‌های مفید قابل‌توجه در بافت عضله اسکلتی در طول توسعه سندرم HF هست؛ بنابراین، می‌توان این فرضیه را موردتوجه قرارداد که AET یک روش درمان غیر دارویی بالقوه‌ای بوده که از شروع میوپاتی اسکلتی مرتبط با HF جلوگیری نموده و برای جلوگیری از کاشکسی قلب ضروری هست.

۶ نتیجه‌گیری

سندرم HF در مدل‌های مختلف تجربی با اختلالات در سیستم عصبی خودکار، فعالیت بیش‌ازحد عصبی هورمونی، استرس اکسیداتیو و التهاب همراه هست که موجب بدتر شدن عملکرد قلبی و ایجاد میوپاتی

شدید اسکلتی می‌گردد که این نیز درنهایت باعث از دست دادن ظرفیت عملکردی و کیفیت زندگی نامناسب می‌شود. این تغییرات مزمن آسیب‌رسان ناشی از HF مسئول مرگ‌ومیر بالای بیماران HF هست. مطالعات تجربی شواهد فراوانی در رابطه با مزایای تمرینات ورزش هوازی در این آسیب‌شناسی ارائه نموده‌اند که در شکل ۱۱-۴ این مزیت‌ها به‌طور خلاصه آورده شده است. تمرینات ورزشی با عمل در مسیرهایی که داروهای استاندارد (بلوکه کننده‌های -بتا، مهارکننده‌های ACE و بلوکه کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، آنتاگونیست های گیرنده آلدوسترون) در آن‌ها عمل می‌کنند کارایی بسیار بالایی در بهبود اختلالات ناشی از HF نشان می‌دهند. علاوه بر این، تمرینات ورزشی باعث تصحیح خروجی واگ، واکنش التهابی و میوپاتی اسکلتی شده که یک چنین بهبودهایی هنوز از طریق درمان‌های دارویی موجود حاصل نگردیده است. این یافته ها تاییدی بر اثربخشی تمرینات ورزش هوازی در درمان HF مزمن با مزیت اجتناب از عوارض جانبی است.



شکل ۱۱,۲ اثرات تمرینات ورزش هوازی بر بیماران مبتلابه نارسایی قلبی. eNOS، نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیال، RAAS، سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون

References

1. Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL et al (2004) Cancer cachexia is regulated by selective targeting of skeletal muscle gene products. J Clin Invest 114(3):370–378

2. Adamapoulos S, Parissis J, Kroupis M et al (2001) Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 22(9):791–797

3. Adamapoulos S, Parissis J, Karatzas D et al (2002) Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 39(4):653–663

4. Agnoletti L, Curello S, Bachetti T et al (1999) Serum from patients with severe heart failure downregulates eNOS and is proapoptotic. Circulation 100(19):1983–1991

5. Anker SD, Negassa A, Coats AJS et al (2003) Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. Lancet 361(9363):1077–1083

6. Antunes-Correa LM, Nobre TS, Groehs RV et al (2014) Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 307(11):1655–1666

7. Arthur ST, Noone JM, Van Doren BA et al (2014) One-year prevalence, comorbidities and cost of cachexia-related inpatient admissions in the USA. Drugs Context 3:212265

8. Attaix D, Combaret L, Béchet D et al (2008) Role of the ubiquitin-proteasome pathway in muscle atrophy in cachexia. Curr Opin Support Palliat Care 2(4):262–266

9. Bacurau AV, Jannig PR, de Moraes WM et al (2016) Akt/mTOR pathway contributes to skeletal muscle anti-atrophic effect of aerobic exercise training in heart failure mice. Int J Cardiol 214:137–147

10. Bacurau AV, Jardim MA, Ferreira JC et al (2009) Sympathetic hyperactivity

differentially affects skeletal muscle mass in developing heart failure: role of exercise training. J Appl Physiol 106(5):1631–1640

11. Balke CW, Shorofsky SR (1998) Alterations in calcium handling in cardiac hypertrophy and heart failure. Cardiovas Res 37(2):290–299

12. Barbosa VA, Luciano TF, Vitto MF et al (2012) Exercise training plays cardioprotection through the oxidative stress reduction in obese rats submitted to myocardial infarction. Int J Cardiol 157(3):422–424

13. Barlucchi L, Leri A, Dostal DE et al (2001) Canine ventricular myocytes possess a renin-angiotensin system that is upregulated with heart failure. Circ Res 88(3):298–304

14. Barton ER, Morris L, Musaro A et al (2002) Muscle-specific expression of insulin-like growth factor I counters muscle decline in mdx mice. J Cell Biol 157(1):137–148

15. Batista ML Jr, Santos RV, Oliveira EM, et al (2007) Endurance training restores peritoneal macrophage function in post-MI congestive heart failure rats. J Appl Physiol 102 (5):2033–2039

16. Bauersachs J, Bouloumié A, Fraccarollo D et al (1999) Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression. Circulation 100(3):292–298

17. Bibevski S, Dunlap ME (1999) Ganglionic mechanisms contribute to diminished vagal control in heart failure. Circulation 99(22):2958–2963

18. Bibevski S, Dunlap ME (2011) Evidence for impaired vagus nerve activity in heart failure. Heart Fail Rev 16(2):129–135

19. Blaauw B, Canato M, Agatea L et al (2009) Inducible activation of Akt increases skeletal muscle mass and force without satellite cell activation. FASEB J 23(11):3896–3905

20. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, et al (1998) Pathophysiologically relevant

concentration of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. Circulation 97 (14):1382–1391

21. Braith RW, Welsch MA, Feigenbaum MS et al (1999) Neuroendocrine activation in heart failure is modified by endurance exercise training. J Am Coll Cardiol 34(4):1170–1175. 22. Braunwald E (2008) The management of heart failure. Circ Heart Fail 1(1):58–62

23. Braunwald E (2013) Heart failure. JACC Heart Fail 1(1):1–20

24. Brilla CG, Matsubara LS, Weber KT (1993) Anti-aldosterone treatment and the prevention o myocardial fibrosis in primary and secondary hyperaldosteronism. J Mol Cell Cardiol 25(5):563–575

25. Brink M, Wellen J, Delafontaine P (1996) Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism. J Clin Invest 97(11):2509–2516

26. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V et al (1986) Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptordown-regulation in heart failure. Circ Res 59(3):297–309

27. Brum PC, Da Silva GJ, Moreira ED et al (2000) Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. Hypertension 36(6):1018–1022

28. Bueno CR Jr, Ferreira JC, Pereira MG, et al (2010) Aerobic exercise training improves skeletal muscle function and Ca2+ handling-related protein expression in sympathetic hyperactivity-induced heart failure. J Appl Physiol 109 (3):702–709

29. Campos JC, Queliconi BB, Dourado PM et al (2012) Exercise training restores cardiac protein quality control in heart failure. PLoS One 7(12):5806–5819

30. Carillo BA, Oliveira-Sales EB, Andersen M et al (2012) Changes in GABAergic

inputs in the paraventricular nucleus maintain sympathetic vasomotor tone in chronic heart failure. Auton Neurosci 171(1-2):41–48

31. Chen Y, Hou M, Li Y et al (2005) Increased superoxide production causes coronary endothelial dysfunction and depressed oxygen consumption in the failing heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 288(1):133–141

32. Chung ES, Packer M, Lo KH et al (2003) Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF therapy against congestive heart failure (ATTACH) trial. Circulation 107(25):3133–3140

33. Coirault C, Hagege A, Chemla D et al (2001) Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy improves respiratory muscle strength in patients with heart failure. Chest 119(6):1755–1760

34. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ et al (1999) Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. N Engl J Med 341(18):1351–1357

35. Dalla Libera L, Sabbadini R, Renken C et al (2001) Apoptosis in the skeletal muscle of rats with heart failure is associated with increased serum levels of TNF-alpha and sphingosine. J Mol Cell Cardiol 33(10):1871–1878

36. Dampney RA (1994) Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. Physiol Rev 74(2):323–364

37. De Ferrari GM, Crijns HJ, Borggrefe M et al (2011) Chronic vagus nerve stimulation: a new and promising therapeutic approach for chronic heart failure. Eur Heart J 32(7):847–855

38. De Waard MC, Van Der Velden J, Bito V et al (2007) Early exercise training normalizes myofilament function and attenuates left ventricular pump dysfunction in mice with a large myocardial infarction. Circ Res 100(7):1079–1088

39. Dibona GF, Jones SY, Brooks VL (1995) ANG II receptor blockade and arterial baroreflex regulation of renal nerve activity in cardiac failure. Am J Physiol 269(5):1189–1196

40. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G et al (2008) ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). Eur J Heart Fail 10(10):933–989

41. Doenst T, Nguyen TD, Abel ED (2013) Cardiac metabolism in heart failure. Circ Res 113(6):709–724. 42. Erbs S, Höllriegel R, Linke A et al (2010) Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. Circ Heart Fail 3(4):486–494

43. Fang J, Wylie-Rosett J, Cohen HW et al (2003) Exercise, body mass index, caloric intake, and cardiovascular mortality. Am J Prev Med 25(4):283–289

44. Feng X, Luo Z, Ma L et al (2011) Angiotensin II receptor blocker telmisartan enhances running endurance of skeletal muscle through activation of the PPAR-delta/ AMPK pathway. J Cell Mol Med 15(7):1572–1581

45. Ferrario CM, Strawn WB (2006) Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. Am J Cardiol 98(1):121–128

46. Ferreira JC, Boer BN, Grinberg M et al (2012) Protein quality control disruption by PKCβII in heart failure; rescue by the selective PKCβII inhibitor, βIIV5-3. PLoS One 7(3.) e33175

47. Folli F, Kahn CR, Hansen H et al (1997) Angiotensin II inhibits insulin signaling in aortic smooth muscle cells at multiple levels. A potential role for serine phosphorylation in insulin/ angiotensin II crosstalk. J Clin Invest 100(9):2158–2169

48. Fraga R, Franco FG, Roveda F et al (2007) Exercise training reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. Eur J Heart Fail 9(6-7):630–636

49. Gao L, Wang W, Li YL et al (2004) Superoxide mediates sympathoexcitation in heart failure. Circ Res 95(9):937–944

50. Gao L, Wang W, Liu D et al (2007) Exercise training normalizes sympathetic outflow by central antioxidant mechanisms in rabbits with pacing-induced chronic heart failure. Circulation 115(24):3095–3102

51. Gao L, Wang WZ, Wang W et al (2008) Imbalance of angiotensin type 1 receptor and angiotensin II type 2 receptor in the rostral ventrolateral medulla: potential mechanism for sympathetic overactivity in heart failure. Hypertension 52(4):708–714

52. George I, Xydas S, Mancini DM et al (2006) Effect of clenbuterol on cardiac and skeletal muscle function during left ventricular assist device support. J Heart Lung Transplant 25(9):1084–1090

53. Gheorghiade M, Colucci WS, Swedberg K (2003) B-blockers in chronic heart failure. Circulation 107(12):1570–1575

54. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S et al (2003) Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 42(5):861–868

55. Gielen S, Sandri M, Kozarez I et al (2012) Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: the randomized Leipzig exercise intervention in chronic heart failure and aging catabolism study. Circulation 125(22):2716–2727

56. Ginsburg R, Bristow MR, Billingham ME et al (1983) Study of the normal and failing isolated human heart: decreased response of failing heart to isoproterenol. Am Heart J 106(3):535–540

57. Gold MR, Van Veldhuisen DJ, Hauptman PJ et al (2016) Vagus nerve stimulation for the treatment of heart failure. INOVATE-HF Trial J Am Coll Cardiol 68(2):149–158

58. Gomes-Santos IL, Fernandes T, Couto GK et al (2014) Effects of exercise training on circulating and skeletal muscle renin-angiotensin system in chronic heart failure rats. PLoS One 9(5.) e98012

59. Grossman W, Jones D, McLaurin LP (1975) Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. J Clin Invest 56(1):56–64

60. Gullestad L, Ueland T, Vinge LE et al (2012) Inflammatory cytokines in heart failure: mediators and markers. Cardiology 122(1):23–35

61. Haack KKV, Engler CW, Papoutsi E et al (2012) Parallel changes in neuronal AT1R and GRK5 expression following exercise training in heart failure. Hypertension 60(2):354–361.

62. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E et al (1995) Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. J Am Coll Cardiol 25(6):1239–1249

63. Hambrecht R, Schulze PC, Gielen S et al (2005) Effects of exercise training on insulin-like growth factor-I expression in the skeletal muscle of non-cachectic patients with chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 12(4):401–406

64. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D et al (2007) A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. J Am Coll Cardiol 49(24):2329–2336

65. Hill MF, Singal PK (1996) Antioxidant and oxidative stress changes during heart failure subsequent to myocardial infarction in rats. Am J Pathol 148(1):291–300

66. Hill MF, Singal PK (1997) Right and left myocardial antioxidant responses during heart failure subsequent to myocardial infarction. Circulation 96(7):2414–2420

67. Hirooka Y, Shigematsu H, Kishi T et al (2003) Reduced nitric oxide synthase in

the brainstem contributes to enhanced sympathetic drive in rats with heart failure. J Cardiovasc Pharmacol 42(Suppl 1):S111–S115

68. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH et al (2009) 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and Management of Heart Failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. Circulation 119(14):391–479

69. Ichige MH, Santos CR, Jordão CP et al (2016) Exercise training preserves vagal preganglionic neurones and restores parasympathetic tonus in heart failure. J Physiol 594(21):6241–6254

70. Ide T, Tsutsui H, Kinugawa S et al (2000) Direct evidence for increased hydroxyl radicals originating from superoxide in the failing myocardium. Circ Res 86(2):152–157

71. Joassard OR, Amirouche A, Gallot YS et al (2013) Regulation of Akt-mTOR, ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways in response to formoterol administration in rat skeletal muscle. Int J Biochem Cell Biol 45(11):2444–2455

72. Josephson RA, Silverman HS, Lakatta EG et al (1991) Study of the mechanisms of hydrogen peroxide and hydroxyl free radical-induced cellular injury and calcium overload in cardiac myocytes. J Biol Chem 266(4):2354–2361

73. Kar S, Gao L, Zucker IH (2010) Exercise training normalizes ACE and ACE2 in the brains of rabbits with pacing-induced heart failure. J Appl Physiol 108(4):923–932

74. Katz SD, Khan T, Zeballos GA et al (1999) Decreased activity of the L-arginine-nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. Circulation 99(16):2113–2117

75. Kemi OJ, Haram PM, Høydal MA et al (2013) Exercise training and losartan improve endothelial function in heart failure rats by different mechanisms. Scand

Cardiovasc J 47(3):160–167

76. Kemi OJ, MacQuaide N, Hoydal MA et al (2012) Exercise training corrects control of spontaneous calcium waves in heart from myocardial infarction heart failure rats. J Cell Physiol 227(1):20–26

77. Kleiber AC, Zheng H, Schultz HD et al (2008) Exercise training normalizes enhanced glutamate-mediated sympathetic activation from the PVN in heart failure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 294(6):1863–1872

78. Konstam MA, Kramer DG, Patel AR et al (2011) Left ventricular remodeling in heart failure: current concepts in clinical significance and assessment. JACC Cardiovasc Imaging 4(1):98–108

79. Konstantinidis K, Whelan RS, Kitsis RN (2012) Mechanisms of cell death in heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 32(7):1552–1562

80. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ et al (1991) Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. Circulation 84(4):1589–1596

81. Kubota T, McTiernan CF, Frye CS et al (1997) Dilated cardiomyopathy in transgenic mice with cardiac-specific overexpression of tumor necrosis factor-alpha. Circ Res 81(4):627–635.

82. La Rovere MT, Bigger JT, Marcus FI et al (1998) Baroreflex sensistivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. Lancet 351(9101):478–484

83. Lang CC, Struthers AD (2013) Targeting the renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure. Nat Rev Cardiol 10(3):125–134

84. Lataro RM, Silva CA, Fazan R Jr, et al (2013) Increase in parasympathetic tone by pyridostigmine prevents ventricular dysfunction during onset of heart failure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304 (8):908–916

85. Lawler JM, Kwak HB, Kim JH et al (2009) Exercise training inducibility of MnSOD protein expression and activity is retained while reducing prooxidant signaling in the heart of senescent rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 296(5):1496–1502

86. Lecker SH, Jagoe RT, Gilbert A et al (2004) Multiple types of skeletal muscle atrophy involve a common program of changes in gene expression. FASEB J 18(1):39–51

87. Leosco D, Rengo G, Iaccarino G et al (2008) Exercise promotes angiogenesis and improves β-adrenergic receptor signaling in the post-ischaemic failing rat heart. Cardiovas Res 78(2):385–394

88. Lerman A, Kubo SH, Tschumperlin LK et al (1992) Plasma endothelin concentrations in humans with end-stage heart failure and after heart transplantation. J Am Coll Cardiol 20(4):849–853

89. Li M, Zheng C, Sato T et al (2004) Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. Circulation 109(1):120–124

90. Li YF, Cornish KG, Patel KP (2003) Alteration of NMDA NR1 receptors within the paraventricular nucleus of hypothalamus in rats with heart failure. Circ Res 93(10):990–997

91. Li YL, Ding Y, Agnew C et al (2008) Exercise training improves peripheral chemoreflex function in heart failure rabbits. J Appl Physiol 105(3):782–790

92. Li YP, Chen Y, Li AS et al (2003) Hydrogen peroxide stimulates ubiquitin-conjugating activity and expression of genes for specific E2 and E3 proteins in skeletal muscle myotubes. Am J Physiol Cell Physiol 285(4):806–812

93. Linke A, Adams V, Schulze PC et al (2005) Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure. Circulation 111(14):1763–1770

94. Liu JL, Irvine S, Reid IA et al (2000) Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing induced heart failure: a role for angiotensin II.

Circulation 102(15):1854–1862

95. Liu JL, Kulakofsky J, Zucker IH (2002) Exercise training enhances baroreflex control of heart rate by a vagal mechanism in rabbits with heart failure. J Appl Physiol 92(6):2403–2408

96. Lombès M, Oblin ME, Gasc JM et al (1992) Immunohistochemical and biochemical evidence for a cardiovascular mineralocorticoid receptor. Circ Res 71(3):503–510

97. Lunde PK, Sjaastad I, Schiøtz Thorud HM et al (2001) Skeletal muscle disorders in heart failure. Acta Physiol Scand 171(3):277–294

98. Luo M, Anderson ME (2013) Mechanisms of altered Ca2+ handling in heart failure. Circ Res 113(6):690–708

99. Lynch GS, Ryall JG (2008) Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease. Physiol Rev 88(2):729–767

100. Massie B, Conway M, Yonge R et al (1987) Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. Circulation 76(5):1009–1019

101. Medeiros A, Rolim NP, Oliveira RS et al (2008) Exercise training delays cardiac dysfunction and prevents calcium handling abnormalities in sympathetic hyperactivity-induced heart failure mice. J Appl Physiol 104(1):103–109

102. Meléndez GC, McLarty JL, Levick SP et al (2010) Interleukin 6 mediates myocardial fibrosis, concentric hypertrophy, and diastolic dysfunction in rats. Hypertension 56(2):225–231

103. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C et al (2012) Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. Mol Cell Endocrinol 350(2):266–272

104. Meyer WJ, Nichols NR (1981) Mineralocorticoid binding in cultured smooth muscle cells and fibroblasts from rat aorta. J Steroid Biochem 14(11):1157–1168.

105. Meyer B, Mörtl D, Streckter K et al (2005) Flow-mediated vasodilation predicts outcome in patients with chronic heart failure: comparison with B-type natriuretic peptide. J Am Coll Cardiol 46(6):1011–1018

106. Michelini LC (2007) The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. Curr Hypertens Rep 9(3):214–221

107. Michelini LC (2007) Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory control: reflex mechanisms and changes during exercise. Clin Exp Pharmacol Physiol 34(4):369–376

108. Michelini LC, O'Leary DS, Raven PB et al (2015) Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactiong between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. Am J Physiol Heart Circ Physiol 309(3):381–392

109. Middlekauff HR, Vigna C, Verity MA et al (2012) Abnormalities of calcium handling proteins in skeletal muscle mirror those of the heart in humans with heart failure: a shared mechanism? J Card Fail 18(9):724–733

110. Molenaar P, Chen L, Parsonage WA (2006) Cardiac implications for the use of beta2-adrenoceptor agonists for the management of muscle wasting. Br J Pharmacol 147(6):583–586

111. Mousa TM, Liu D, Cornish KG et al (2008) Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure. J Appl Physiol 104(3):616–624

112. Munkvik M, Rehn TA, Slettaløkken G et al (2010) Training effects on skeletal muscle calcium handling in human chronic heart failure. Med Sci Sports Exerc 42(5):847–855

113. Musaro A, McCullagh K, Paul A et al (2001) Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. Nat Genet

27(2):195–200

114. Navegantes LC, Migliorini RH, Kettelhut IC (2002) Adrenergic control of protein metabolism in skeletal muscle. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 5(3):281–286

115. Navegantes LC, Resano NM, Migliorini RH et al (1999) Effect of guanethidine-induced adrenergic blockade on the different proteolytic systems in rat skeletal muscle. Am J Physiol 277(5):883–889

116. Navegantes LC, Resano NM, Migliorini RH et al (2000) Role of adrenoceptors and cAMP on the catecholamine-induced inhibition of proteolysis in rat skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab 279(3):663–668

117. Negrao CE, Middlekauff HR (2008) Adaptations in autonomic function during exercise training in heart failure. Heart Fail Rev 13(1):51–60

118. Niebauer J (2000) Inflammatory mediators in heart failure. Int J Cardiol 72(3):209–213

119. Nunes RB, Tonetto M, Machado N et al (2008) Physical exercise improves plasmatic levels of IL-10, left ventricular end-diastolic pressure, and muscle lipid peroxidation in chronic heart failure rats. J Appl Physiol 104(6):1641–1647

120. Pallafacchina G, Calabria E, Serrano AL et al (2002) A protein kinase B-dependent and rapamycin-sensitive pathway controls skeletal muscle growth but not fiber type specification. Proc Natl Acad Sci U S A 99(14):9213–9218

121. Patel KP, Salgado HC, Liu X et al (2013) Exercise training normalizes the blunted central componente of the baroreflex in rats with heart failure: role of the PVN. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305(2):173–181

122. Patel KP, Zhang K, Carmines PK (2000) Norepinephrine turnover in peripheral tissues of rats with heart failure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 278(3):556–562

123. Patel KP, Zhang K, Zucker IH et al (1996) Decreased gene expression of neuronal

nitric oxide synthase in hypothalamus and brainstem of rats in heart failure. Brain Res 734(1-2):109–115

124. Pearce P, Funder JW (1987) High affinity aldosterone binding sites (type I receptors) in rat heart. Clin Exp Pharmacol Physiol 14(11–12):859–866

125. Pereira MG, Ferreira JC, Bueno CR Jr, et al (2009) Exercise training reduces cardiac angiotensin II levels and prevents cardiac dysfunction in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. Eur J Appl Physiol 105 (6):843.

126. Perreault CL, Gonzalez-Serratos H, Litwin SE et al (1993) Alterations in contractility and intracellular Ca2+ transients in isolated bundles of skeletal muscle fibers from rats with chronic heart failure. Circ Res 73(2):405–412

127. Piepoli MF (2013) Exercise training in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Neth Heart J 21(2):85–90

128. Pliquett RU, Cornish KG, Patel KP et al (2003) Amelioration of depressed cardiopulmonary reflex control of sympathetic nerve activity by short—term exercise training in male rabbits with heart failure. J Appl Physiol 95(5):1883–1888

129. Pomerantz BJ, Reznikov LL, Harken AH et al (2001) Inhibition of caspase-1 reduces human myocardial ischemic dysfunction via inhibition of IL-18 and IL-1beta. Proc Natl Acad Sci U S A 98(5):2871–2876

130. Prabhakar NR, Dick TE, Nanduri J et al (2007) Systemic, cellular and molecular analysis of chemoreflex-mediated sympathoexcitation by chronic intermittent hypoxia. Exp Physiol 92(1):39–44

131. Ramsey MW, Goodfellow J, Jones CJ et al (1995) Endothelial control of arterial distensibility is impaired in chronic heart failure. Circulation 92(11):3212–3219

132. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M et al (2007) The independente prognostic value of contractile and coronary flow reserve determined by dipiridamole stress

echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 99(8):1154–1158

133. Robert V, Van Thiem N, Cheav SL et al (1994) Increased cardiac types I and III collagen mRNAs in aldosterone-salt hypertension. Hypertension 24(1):30–36

134. Rolim NP, Medeiros A, Rosa KT et al (2007) Exercise training improves the net balance of cardiac Ca2+ handling protein expression in heart failure. Physiol Genomics 29(3):246–252

135. Rondon E, Brasileiro-Santos MS, Moreira ED et al (2006) Exercise training improves aortic depressor nerve sensitivity in rats with ischemia-induced heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 291(6):2801–2806

136. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU et al (2003) The effets of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: A randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol 42(5):854–860

137. Sabino JP, da Silva CA, de Melo RF et al (2013) The treatment with pyridostigmine improves the cardiocirculatory function in rats with chronic heart failure. Auton Neurosci 173(1-2):58–64

138. Schakman O, Gilson H, de Coninck V et al (2005) Insulin-like growth factor-I gene transfer by electroporation prevents skeletal muscle atrophy in glucocorticoid-treated rats. Endocrinology 146(4):1789–1797

139. Sadoshima J, Izumo S (1993) Molecular characterization of angiotensin II—induced hypertrophy of cardiac myocaytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts. Critical role of the AT1 receptor subtype. Circ Res 73(3):413–423

140. Sakai K, Hirooka Y, Shigematsu H et al (2005) Overexpression of eNOS in brain stem reduces enhanced sympathetic drive in mice with myocardial infarction. Am J Physiol Heart Circ Physiol 289(5):2159–2166

141. Sanders P, Kistler PM, Morton JB et al (2004) Remodeling of sinus node function

in patients with congestive heart failure: reduction in sinus node reserve. Circulation 110(8):897–903

142. Sandri M, Viehmann M, Adams V et al (2016) Chronic heart failure and anging – effects of exercise training on endothelial function and mechanisms of endothelial regeneration: results from the Leipzig exercise intervention in chronic heart failure and aging (LEICA) study. Eur J Prev Cardiol 23(4):349–358

143. Santos JM, Kowatsch I, Tsutsui JM et al (2010) Effects of exercise training on myocardial blood flow reserve in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. Am J Cardiol 105(2):243–248

144. Sarto P, Balducci E, Balconi G et al (2007) Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure. J Card Fail 13(9):701–708.

145. Schultz HD, Marcus NJ, Del Rio R (2015) Mechanisms of carotid body chemoreflex dysfunction during heart failure. Exp Physiol 100(2):124–129

146. Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A et al (2008) Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure. First experience in man. Eur J Heart Fail 10(9):884–891

147. Schwinger RH, Böhm M, Koch A et al (1994) The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. Circ Res 74(5):959–969

148. Schulze PC, Fang J, Kassik KA et al (2005) Transgenic overexpression of locally acting insulin-like growth factor-1 inhibits ubiquitin-mediated muscle atrophy in chronic left-ventricular dysfunction. Circ Res 97(5):418–426

149. Sladek CD, Michelini LC, Stachenfeld NS et al (2015) Endocrine-autonomic linkages. Compr Physiol 5(3):1281–1323

150. Silva GJ, Brum PC, Negrao CE et al (1997) Acute and chronic effects of exercise on baroreflexes in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 30(3):714–719

151. Silva MT, Wensing LA, Brum PC et al (2014) Impaired structural and functional

regeneration of skeletal muscles from beta2-adrenoceptor knockout mice. Acta Physiol 211(4):617–633

152. Song J, Zhang XQ, Wang J et al (2004) Sprint training improves contractility in postinfarction rat myocytes: role of Na+/Ca2+ exchange. J Appl Physiol 97(2):484–490

153. Song YH, Li Y, Du J et al (2005) Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting. J Clin Invest 115(2):451–458

154. Starnes JW, Barnes BD, Olsen ME (2007) Exercise training decreases rat heart mitochondria free radical generation but does not prevent Ca-2+-induced dysfunction. J Appl Physiol 102(5):1793–1798

155. Stevens-Lapsley JE, Ye F, Liu M et al (2010) Impact of viral-mediated IGF-I gene transfer on skeletal muscle following cast immobilization. Am J Physiol Endocrinol Metab 299(5):730–740

156. Ungerer M, Böhm JS, Elce JS et al (1993) Altered expression of beta-adrenergic receptor kinase and beta 1-adrenergic receptor in the failing human heart. Circulation 87(2):454–463

157. Van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW et al (2006) Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patient with heart failure: a meta-analysis. Eur J Heart Fail 8(8):841–850

158. Varin R, Mulder P, Richard V et al (1999) Exercise improves flow-mediated vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, and oxidant stress. Circulation 99(22):2951–2957

159. Vescovo G, Ravara B, Gobbo V et al (2005) Skeletal muscle fibers synthesis in heart failure: role of PGC-1alpha, calcineurin and GH. Int J Cardiol 104(3):298–306

160. Vescovo G, Volterrani M, Zennaro R et al (2000) Apoptosis in the skeletal muscle of patients with heart failure: investigation of clinical and biochemical changes. Heart

84(4):431–437

161. Voltarelli VA, Bechara LR, Bacurau AV et al (2014) Lack of beta2 -adrenoceptors aggravates heart failure-induced skeletal muscle myopathy in mice. J Cell Mol Med 18(6):1087–1097

162. Wan W, Powers AS, Li J et al (2007) Effects of post-myocardial infarction exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system and cardiac function. Am J Med Sci 334(4):265–273

163. Wang W, Zucker IH (1996) Cardiac sympathetic afferent reflex in dogs with congestive heart failure. Am J Physiol 271(3 Pt 2):751–756

164. Wang HJ, Li YL, Zucker IH et al (2012) Exercise training prevents skeletal muscle afferent sensitization in rats with chronic heart failure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 302(11):1260–1270

165. Wang HJ, Pan YX, Wan WZ et al (2010) Exercise training prevents the exaggerated exercise pressor reflex in rats with chronic heart failure. J Appl Physiol 108(5):1365–1375

166. Wang WZ, Gao L, Wang HJ et al (2008) Interaction between cardiac sympathetic afferent reflex and chemoreflex is mediated by the NTS AT1 receptors in heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 295(3):1216–1226.

167. Wang WZ, Gao L, Wang HJ et al (2009) Tonic glutamatergic input in the rostral ventrolateral medulla is increased in rats with chronic heart failure. Hypertension 53(2):370–374

168. Wiemer G, Itter G, Malinski T et al (2001) Decreased nitric oxide availability in normotensive and hypertensive rats with failing hearts after myocardial infarction. Hypertension 38(6):1367–1371

169. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP et al (2007) Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients.

Circulation 115(24):3086–3094

170. Wisløff U, Loennechen JP, Currie S et al (2002) Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca2+ sensitivity and SERCA-2 in rat after myocardial infarction. Cardiovasc Res 54(1):162–174

171. Wyatt CN, Mustard KJ, Pearson SA et al (2007) AMP-activated protein kinase mediates carotid body excitation by hypoxia. J Biol Chem 282(11):8092–8098

172. Xia Z, Liu M, Wu Y et al (2006) N-acetylcysteine attenuates TNF-alpha-induced human vascular endothelias cell apoptosis and restores eNOS expression. Eur J Pharmacol 550(1-3):134–142

173. Yang YT, McElligott MA (1989) Multiple actions of beta-adrenergic agonists on skeletal muscle and adipose tissue. Biochem J 261(1):1–10

174. Yanni J, Tellez JO, Maczewski M et al (2011) Changes in ion channel gene expression underlying heart failure-induced sinoatrial node dysfunction. Circ Heart Fail 4(4):496–508

175. Yoshida T, Galvez S, Tiwari S et al (2013) Angiotensin II inhibits satellite cell proliferation and prevents skeletal muscle regeneration. J Biol Chem 288(33):23823–23832

176. Yu L, Romero DG, Gomez-Sanchez CE et al (2002) Steroidogenic enzyme gene expression. In the human brain. Mol Cell Endocrinol 190(1–2):9–17

177. Zhang K, Li YF, Patel KP (2001) Blunted nitric oxide-mediated inhibition of renal nerve discharge within PVN of rats with heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 281(3):995–1004

178. Zhang L, Du J, Hu Z et al (2009) IL-6 and serum amyloid a synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. J Am Soc Nephrol 20(3):604–612

179. Zhang Y, Popovic ZB, Bibevski S et al (2009) Chronic vagus nerve stimulation improves autonomic control and attenuates systemic inflammation and heart failure

progression in a canine high-rate pacing model. Circ Heart Fail 2(6):692–699

180. Zhao L, Cheng G, Jin R et al (2016) Deletion of interleukin-6 attenuates pressure overload-induced left ventricular hypertrophy and dysfunction. Circ Res 118(12):1918–1929

181. Zheng H, Li YF, Cornish KG et al (2005) Exercise training improves endogenous nitric oxide mechanisms within the paraventricular nucleus in rats with heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 288(5):2332–2341

182. Zheng H, Sharma NM, Liu X et al (2012) Exercise training normalizes enhanced sympathetic activation from the paraventricular nucleus in chronic heart failure: role of angiotensin II. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 303(4):387–394

183. Zimmerman MC, Lazartigues E, Lang JA et al (2002) Superoxide mediates the actions of angiotensin II in the central nervous system. Circ Res 91(11):1038–1045

184. Zoll J, Monassier L, Garnier A et al (2006) ACE inhibition prevents myocardial infarction-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction. J Appl Physiol 101(2):385–391

185. Zucker IH, Patel KP, Schultz HD et al (2004) Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. Exerc Sport Sci Rev 32(3):107–111

186. Zucker IH, Xiao L, Haack KK (2014) The central renin-angiotensin system and sympathetic nerve activity in chronic heart failure. Clin Sci 126(10):695–706

فصل ۱۲

ورزش اختلالات متابولیکی و استرس اکسیداتیو در کاردیومیوپاتی دیابتی را بهبود می‌بخشد: مکانیسم‌های زیربنایی احتمالی

آیمن م. محمود

خلاصه

کاردیومیوپاتی یک عارضه جدی دیابت بوده که به‌طور مستقل از بیماری عروق کرونر یا فشارخون بالا اتفاق می‌افتد. کاردیومیوپاتی به‌عنوان اختلال عملکرد سیتولیک / دیاستولیک و هیپرتروفی بطن چپ خود را بروز داده و می‌تواند منجر به نارسایی قلبی گردد. هیپرگلیسمی می‌تواند مجموعه‌ای از محرک‌های ناهنجار را تحریک کرده و منجر به هیپرتروفی قلبی، فیبروز و کاهش عملکرد و انقباض گردد. آسیب‌زایی کاردیومیوپاتی دیابتی یک فرایند چند فاکتوری بوده که شامل اختلالات متابولیکی نظیر افزایش استرس اکسیداتیو و تغییرات در مسیرهای گلوکز غیر اکسیداتیو و متابولیسم چربی هست. ورزش یک استراتژی مفید غیر دارویی بوده که در کاهش دیابت و عوامل خطر مرتبط با چاقی و بهبود سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی، عملکرد میتوکندریایی و رشد فیزیولوژیکی قلب مؤثر هست. ورزش می‌تواند اختلالات متابولیکی متعدد و تغییرات در قلب دیابتی را بهبود بخشد. ازاین‌رو، درک مکانیسم‌های زیربنایی اثرات مفید ناشی از ورزش می‌تواند به ایجاد استراتژی‌های جدید درمانی برای کاردیومیوپاتی دیابتی کمک نماید.

کلمات کلیدی: استرس اکسیداتیو • کاردیومیوپاتی • AGE ها • لیپیدها

۱ مقدمه

دیابت نوع ۱ یکی از فاکتورهای خطر شناخته‌شده برای بیماری قلبی عروقی (CVD) و نارسایی قلبی [۱] بوده و CVD به‌عنوان یکی از علل عمده مرگ‌ومیر در بیماران دیابتی گزارش‌شده است. چهل‌وپنج سال پیش، روبرل و همکاران [۳] ابتدا کاردیومیوپاتی را در یک گروه کوچک افراد دیابتی دارای تغییرات نامطلوب ساختار قلب پس از ابتلا به دیابت، بدون فشارخون بالا، عوارض دریچه‌ای یا بیماری عروق کرونری توصیف کردند. چندین شواهد تجربی و بالینی نشان دادند که افراد مبتلابه دیابت در معرض خطر ابتلا به کاردیومیوپاتی قرار دارند [۲]. از ویژگی‌های کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM) وجود اختلالات اولیه در عملکرد دیاستولیک و هیپرتروفی کاردیومیوسیت، آپوپتوز و فیبروز هست [۲]؛ بنابراین، DCM خود را به‌عنوان اختلال عملکرد سیستولیک / دیاستولیک و هیپرتروفی بطن چپ بروز داده و لذا شانس نارسایی قلبی را افزایش می‌دهد [۴، ۵]. علاوه بر این، وقوع بیشتر اختلال در هر دو بطن در بیماران دیابتی نشان می‌دهد که DM یک عامل مستقل برای کاردیومیوپاتی هست [۶، ۷].

ورزش بیانگر یک استراتژی غیر دارویی مفید برای جلوگیری از DM نوع II و چاقی [۸، ۹] و درنتیجه بیماری‌های قلبی و عروقی هست. به‌خوبی اثبات‌شده که ورزش با استفاده از چندین مکانیسم مولکولی، باعث ایجاد اثر محافظتی قلبی در قلب طبیعی می‌گردد [۱۰]. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که ورزش در حجم و شدت مناسب دارای اثرات مفیدی بر اختلال عملکرد قلبی بوده و از طریق بهبود حجم سیستولیک و دیاستولیک بطن چپ (LV)، کسر خروجی LV، آستانه تهویه، خروجی قلب و حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) تأثیر خود را می‌گذارد [۱۱- ۱۷]. ورزش نه‌تنها با کاهش عوامل خطر اثرات مفید خود را می‌گذارد، بلکه این استراتژی با بهبود قابلیت زیستی میتوکندری و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی و فعال کردن رشد فیزیولوژیکی قلب از طریق مکانیسم‌های سلولی غیر از موارد هیپرتروفی پاتولوژیکی نیز مرتبط هست [۱۸، ۱۹]. در این فصل، اختلالات متابولیکی در قلب دیابتی و نحوه تأثیر تمرینات ورزشی بر پیشرفت بیماری‌های قلبی دیابتی، با تمرکز بر متابولیسم قلب و مسیرهای ناشی از هیپرگلیسمی و استرس اکسیداتیو موردبررسی قرار می‌گیرد.

۲ ورزش متابولیسم قلبی را بهبود می‌بخشد

از ویژگی‌های مهم یک قلب طبیعی داشتن انعطاف‌پذیری متابولیکی و توانایی اطمینان از میزان تولید کافی آدنوزین تری فسفات (ATP) هست [۲۰]. فقدان این انعطاف‌پذیری به ایجاد DCM کمک می‌کند، ولی نحوه مکانیسم دقیق این عمل هنوز مشخص نشده است [۲۰]. اکسیداسیون اسیدهای چرب (FA) به‌رغم وجود هیپرگلیسمی به‌عنوان یک منبع انرژی اولیه برای یک قلب دیابتی هست [۲۱، ۲۲]. در دیابت و چاقی، جذب و اکسیداسیون FA قلبی افزایش‌یافته درحالی‌که اکسیداسیون گلوکز کاهش می‌یابد. افزایش اکسیداسیون FA از طریق فعال شدن گیرنده آلفای فعال‌کننده تکثیر پراکسی زوم (PPAR-α) و القاء

آنزیم‌های دخیل در انتقال و β-اکسیداسیون FA صورت می‌گیرد [۲۳-۲۱]. موش‌های تغییریافته ازلحاظ ژنتیکی برای نشان دادن فنوتیپ متابولیک دیابتی، دچار اختلال عملکرد قلبی می‌شوند [۲۴، ۲۵]. علاوه بر این، مطالعات تجربی و بالینی نشان داده است که متابولیسم سوبسترای تغییریافته قلبی باعث بروز اختلال بطنی می‌گردد [۲۲، ۲۳]. علاوه بر این گزارش‌شده است که حفظ و تداوم اکسیداسیون FA دارای اثرات مفیدی در قلب دیابتی هست [۲۶-۲۸]؛ بنابراین، هدف قرار دادن متابولیسم قلب ممکن است مداخله درمانی مناسبی برای کاهش DCM در افراد دیابتی باشد [۲۹].

مطالعات متعدد نشان داده که ورزش بر سوبسترای مورداستفاده در قلب طبیعی، چاق و دیابتی تأثیر می‌گذارد. در موش‌های چاق ناشی از تغذیه، ورزش باعث افزایش فسفریلاسیون تحریک‌شده توسط انسولین گیرنده انسولین (IR)، پروتئین کیناز B (PKB / Akt) و سوبستراهای گیرنده انسولین (IRS-۱ و -۲) می‌گردد [۳۰، ۳۱]. بااین‌حال در این مطالعات تأثیر ورزش بر استفاده از سوبسترای قلبی موردبررسی قرار نگرفته است [۲۰]. موش‌های دیابتی نوع ۱ القاء شده توسط استرپتوزوتوسین (STZ) که تحت تمرینات ورزشی قرار گرفتند، میزان اکسیداسیون FA ها در قلب آن‌ها تغییری نشان نداد [۳۲] درحالی‌که میزان اکسیداسیون گلوکز و گلیکولیز افزایش یافت [۱۲]. هافستاد و همکاران [۳۳] در توافق و تایید این یافته‌ها، نشان دادند که در موش‌های مقاوم به انسولین القاء شده توسط رژیم غذایی، بعد از انجام ورزش روی تردمیل میزان اکسیداسیون گلوکز قلب افزایش‌یافته درحالی‌که میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب بدون تغییر می‌ماند. برعکس، دویدن روی تردمیل بر اکسیداسیون گلوکز و گلیکولیز در قلب طبیعی تأثیر نگذاشت [۱۲]. در رابطه با این موضوع مطالعه دیگری توسط بورل و همکاران [۳۴] صورت گرفت که این محققین نشان دادند در قلب موش‌های نرمال که تحت دویدن روی تردمیل قرارگرفته‌اند میزان اکسیداسیون گلوکز و FA ها افزایش‌یافته و گلیکولیز کاهش می‌یابد.

مطالعات انجام‌گرفته در رابطه با تأثیر ورزش بر متابولیسم در سایر ارگان‌های بدن نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد. کاتسومورا و همکاران گزارش کردند که در موش‌های تغذیه‌کننده از غذای پرچرب، فعالیت ورزشی هیچ تأثیری بر بیان mRNA ی آنزیم‌های مرتبط با متابولیسم چربی در کبد، بافت چربی اپیدیدیم و عضله دوقلو ندارد. موش‌های گوزنی قدبلند دارای هیپوکسی افزایش ظرفیت عضلانی برای جذب و اکسیداسیون گلوکز گردش خون در طول ورزش را نشان دادند [۳۶]. فعالیت ورزشی باعث بهبود عملکرد میتوکندریایی در مغز موش‌های صحرایی مسن گردید بدون اینکه تأثیری برافزایش سنتز میتوکندریایی داشته باشد [۳۷]. عضلات اسکلتی در پاسخ به ورزش از طریق القاء فاکتور رونویسی EB، بیان ژن‌های درگیر در سنتز میتوکندریایی، فسفوریلاسیون اکسیداتیو و اکسیداسیون FA را افزایش می‌دهند [۳۸].

۳ ورزش لیپوتوکسیسیتی قلبی را کاهش می‌دهد

اسیدهای چرب آزاد (FFAs) که به‌عنوان سوبسترای اولیه انرژی برای سلول‌های قلبی می‌باشند، از طریق

لیپولیز تری اسیل گلیسرول ها (TAG) یا از خون تأمین می‌شوند [۳۹]. قلب دیابتی ازلحاظ ایجاد تغییرات در میزان قابلیت دسترسی به گلوکز و FFA ها معروف هست [۲۹]. در دیابت، TAG و اسیدهای چرب غیر استری (NEFA) در داخل سلول تجمع یافته که این‌ها به ایجاد آپوپتوز و تولید واسطه‌گرهای سمی منجر شده که درنهایت باعث لیپوتوکسیسیتی می‌گردند. این اثرات مضر می‌تواند عملکرد قلبی و بازسازی در قلب دیابتی را مختل نماید [۴۰، ۴۱].

در بیماران مبتلابه دیابت نوع ۲، اختلال عملکرد قلبی با تجمع TAG داخل قلبی همراه هست [۴۲]. علاوه بر این، تجمع TAG و تغییر مسیر دادن اسیدهای چرب به سمت مسیرهای غیر اکسیداتیو می‌تواند باعث تجمع سرامید و دی اسیل گلیسرول (DAG) گردد. این ترکیبات حد واسط در غلظت‌های بالا ممکن است از طریق فعال‌سازی پروتئین کیناز (PKCβ) موجب تحرک سیگنال دهی انسولین [۴۳]، القاء آپوپتوز [۴۴] و افزایش فیبروز کاردیومیوسیت ها گردند [۴۵].

در موش‌های طبیعی، تمرینات ورزشی کوتاه‌مدت و شدید شنا باعث کاهش سطح سرامید و DAG قلب و افزایش بیان دی اسیل گلیسرول ترانسفراز ۱ (DGAT۱) (آنزیم ذخیره‌سازی TAG) می‌گردد [۴۶]. بیلت و همکاران [۴۷] نشان دادند که تمرینات حاد ورزشی باعث افزایش سطح FFA های پلاسمایی و چربی قلب می‌شود، بدون اینکه مانع عملکرد سیستولیک در افراد سالم گردد. از سوی دیگر، تمرینات استقامتی باعث کاهش TAG قلب و بهبود کسر خروجی در افراد چاق گردید [۴۸]. بااین‌حال، در بیماران مبتلابه دیابت نوع ۲ و چاق، تمرینات استقامتی تأثیری بر میزان TAG قلب نداشت [۴۹]. یک مطالعه اخیر توسط هوجان و همکاران [۵۰] نشان داد که در مردان دارای سرطان پروستات، پس از کارآزمایی یک برنامه ورزشی ۱۲ ماهه میزان نشانگرهای متابولیکی قلب بهبود می‌یابد. علاوه بر این، ماندروپ و همکاران [۵۱] نشان دادند که بعد از تمرینات ورزش هوازی با شدت بالا در زنان قبل از یائسگی یا بعد از یائسگی، فاکتورهای خطر DM نوع II و بیماری قلبی عروقی کاهش می‌یابد. علاوه بر این، محتوای TAG قلب در موش‌های چاق ناشی از رژیم غذایی تحت تمرینات ورزشی کاهش می‌یابد [۳۳]. لازم به ذکر است که گزارش‌های نشان داده که ورزش حاد باعث افزایش بیان پری لیپین-۵ (Plin-۵) در عضلات اسکلتی انسان می‌گردد [۵۲]. اعتقاد بر این است که Plin-۵ باعث تسهیل و تثبیت لیپولیز در کاردیومیوسیت شده و نقش مستقیمی در انتقال اسیدهای چرب بین قطرات چربی و میتوکندری ها دارد [۵۳]. موش‌های خاموش شده در ژن کد کننده Plin-۵ در برابر اختلال عملکرد قلبی القاء شده توسط STZ مقاومت نشان دادند [۵۴]. بااین‌حال، نقش ورزش در Plin-۵ قلب دیابتی هنوز در حال بررسی هست.

۴ ورزش سیگنال دهی انسولین قلبی و متابولیسم گلوکز را کاهش می‌دهد

از مشخصه‌های DM نوع ۲ مقاومت به انسولین هست که در قلب بروز پیداکرده و باعث اختلال انقباض قلب می‌گردد [۵۵]. بااین‌حال، در مورد مکانیسم‌های زیربنایی تأثیر مقاومت انسولین بر اختلال قلب

اطلاعات کمی موجود هست [۵۶]. این درک ضعیف به ارتباط مقاومت به انسولین و هیپرگلیسمی با هیپرلیپیدمی، نوسانات هورمونی و چاقی در مدل‌های DM نوع ۲ موجود نسبت داده می‌شود؛ بنابراین این ارتباطات ادعای مبنی بر اثرات مستقیم مقاومت به انسولین بر عملکرد قلب را منتفی می‌سازد [۵۷]. بوودینا و همکاران [۵۸] اظهار داشتند که حذف گیرنده انسولین در کاردیومیوسیت مدل موش CIRKO کمک می‌کند تا اثرات مستقیم مقاومت انسولین بر عملکرد قلبی مورد ردیابی قرارگرفته و مشخص شود.
گزارش‌های نشان داده که دیابت باعث حفظ مسیر وابسته به پروتئین کیناز فعال‌شده توسط میتوژن – Rsa (Ras / MAPK) شده درحالی‌که باعث ایجاد اختلال در آبشار سیگنال دهی به سمت بقاء به‌واسطه کیناز-۳ فسفواینوزیتید(PI۳K) [۵۹-۶۱] در جهت ایجاد آتروژن و اقدامات متابولیکی انسولین می‌گردند [۶۲]. از طریق فعال شدن کیناز دارای c-Jun در انتهای N خود (JNK)، P۳۸ MAPK و کیناز تنظیم‌شده توسط سیگنال خارج سلولی (ERK) [۶۳، ۶۴]، مسیر وابسته به Ras / MAPK می‌تواند باعث پیشبرد تمایز سلولی و آپوپتوز گردد [۶۵]. از سوی دیگر، اختلال در فسفریلاسیون IRS-۱ در افراد دارای دیابت و مقاومت به انسولین تأثیر منفی بر مسیر PI۳K / PDK۱ / Akt / aPKC گذاشته و درنتیجه باعث کاهش قابلیت دسترسی زیستی اکسید نیتریک (NO) [۶۶]، متابولیسم چربی [۶۷] و انتقال ناقلین ۱ و ۴ گلوکز (GLUT) می‌گردد [۶۸].

۵ تأثیر ورزش بر مسیرهای سلولی القاء شده توسط هیپرگلیسمی در قلب

هیپرگلیسمی می‌تواند از طریق تغییر مسیرهای مختلف سلولی، ازجمله مسیر PKC، مسیر محصولات نهایی گلیکاتیون پیشرفته (AGEs)، مسیر پلی یول و مسیر هگزوسامین اختلال عملکرد قلبی عروقی در افراد دیابتی را تشدید نماید. تمامی این مسیرها پتانسیلی قوی برای افزایش استرس اکسیداتیو در قلب دارند [۶۹، ۷۰].

۵-۱ مسیر DAG/PKC

هیپرگلیسمی، سنتز DAG از گلیسرول ۳-فسفات (G۳P) را افزایش داده و درنتیجه باعث فعال شدن مسیر PKC در قلب دیابتی می‌شود [۷۱]. ایزوفرم های فعال PKC-β و -δ باعث مهار آنزیم اکسید نیتریک سنتاز اندوتلیال (eNOS) و قابلیت دسترسی زیستی NO، اختلال در نفوذپذیری عروق و القاء مسیر پیش التهابی و بازسازی مجدد ماتریکس ریز عروق می‌گردند [۷۲-۷۶]. گزارش‌ها نشان می‌دهد که فعال شدن مسیر PKC باعث ایجاد هیپرتروفی قلبی، فیبروز و دستکاری Ca^{2+} می‌گردد [۷۷]. علاوه بر این، فعالیت مسیر PKC از طریق فعال‌سازی نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئونید فسفات (NADPH) اکسیداز باعث کاهش عملکرد قلب و افزایش تولید انواع اکسیژن فعال (ROS) می‌گردد [۷۸، ۷۹]. این یافته‌ها از نتایج مطالعات مربوط به قلب دیابت نوع ۱ مبنی بر اینکه مهار بتا- PKC توسط دارو باعث کاهش رسوب کلاژن

شده و حفظ عملکرد دیاستولی می‌گردد را پشتیبانی می‌نماید [۸۰]. علاوه بر این، در موش‌های تراریختی که PKC-β۲ قلبی بیشتری را بیان می‌کنند مرگ‌ومیر کاردیومیوسیت ها، کلسیفیکاسیون دیستروفیک، هیپرتروفی قلبی و فیبروز افزایش می‌یابد [۷۷].

نقش مسیر PKC در بهبود عملکرد قلبی ناشی از ورزش در افراد دیابتی به‌طور کامل درک نشده است. مطالعه لوگاناتان و همکاران [۸۱] نشان داد که در موش‌های صحرایی خود ایمن دیابتی نوع ۱ بعد از ورزش میزان DAG قلب کاهش می‌یابد. بااین‌حال در این مطالعه کاهش DAG بابیان و فعالیت PKC-β۲ مرتبط نبود.

۵-۲ مسیر پلی یول

فعال شدن مسیر پلی یول زمانی رخ می‌دهد که غلظت گلوکز داخل سلولی افزایش یابد. از مشخصه‌های فعال شدن این مسیر افزایش فعالیت آلدوز ردوکتاز هست که با استفاده از NADPH به‌عنوان کوفاکتور گلوکز را به سوربیتول تبدیل می‌کند. فعالیت آلدوز ردوکتاز باعث تخلیه NADPH داخل سلولی شده [۸۲] و بنابراین می‌تواند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی قلب را مختل نماید [۲۰]. مطالعات نشان داده است که فعالیت آلدوز ردوکتاز در قلب موش‌های دیابتی نوع ۱ افزایش می‌یابد [۸۳]. جداسازی قلبی که در معرض هیپرگلیسمی قرارگرفته، افزایش فعالیت آلدوز ردوکتاز، اختلال در عملکرد دیاستولیک بطن چپ و تولید بیش‌ازحد ROS را نشان داد [۸۴]. علاوه بر این گزارش‌ها نشان داده است که فعال شدن مسیر پلی یول باعث مستعد شدن بافت قلبی به خونریزی ناشی از ایسکمی می‌گردد. این نظریه توسط مطالعه راماسامی و همکاران مورد تائید قرار گرفت [۸۵] که این محققین نشان دادند مهار آلدوز ردوکتاز باعث محافظت قلب افراد دیابتی نوع ۱ از آسیب رپرفیوژن- ایسکمی می‌گردد. نحوه تأثیر ورزش بر فعال‌سازی مسیر پلی یول القاء شده توسط هیپرگلیسمی در قلب دیابتی تاکنون موردبررسی قرار نگرفته است؛ بنابراین، برای کشف هرگونه اثر ممکن ورزش بر آلدوز ردوکتاز قلبی به مطالعات بیشتری نیاز هست.

۵-۳ محور AGE/RAGE

در هیپرگلیسمی، پروتئین‌های داخل سلولی و خارج سلولی و لیپیدها در معرض غلظت‌های بالایی از ترکیبات حد واسط گلوکزی و گلیکولیتیکی قرار می‌گیرند. پروتئین‌ها، چربی‌ها و اسیدهای نوکلئیک تحت واکنش غیر آنزیمی با قندها قرارگرفته تا بتوانند AGE ها را تولید کنند [۸۶]. AGE ها می‌توانند ویژگی‌های کششی عروق خونی و ماتریکس خارج سلولی را تغییر داده و باعث سازگاری کمتر بافت‌ها و درنتیجه باعث سفتی قلب گردند [۸۶]. اتصال AGE ها به گیرنده‌های آن‌ها (RAGE) روی سلول‌های عضله صاف، ماکروفاژها و اندوتلیوم باعث افزایش نفوذپذیری عروق، کاهش قطر عروق، آتروژنز، تولید ROS و سیتوکین های پیش التهابی [۸۷-۹۰] و کاهش قابلیت دسترسی زیستی به NO می‌گردد [۹۱].

مطالعات شواهدی را مبنی بر نقش AGE ها در ایجاد کاردیومیوپاتی در دیابت ارائه نموده‌اند [۸۶، ۹۲]. در این زمینه، تیمار جوندگان دیابتی القاء شده توسط STZ با ALT-۷۱۱ که یک تخریب‌کننده اتصال متقاطع AGE هست باعث کاهش سطح AGE در قلب، بهبود دست‌کاری Ca^{2+}، نرمال شدن رسوب کلاژن III و تغییرات ساختاری میوکارد می‌گردد [۸۶، ۹۲]. بالا بودن میزان AGE گردش خون دارای همبستگی مثبتی با دیابت نوع ۲ [۹۳] و نارسایی قلبی [۹۴] هست. علاوه بر این، در بیماران دیابتی نوع ۲ همبستگی معکوسی بین هموگلوبین گلیکاته (HbA۱c) و RAGE های محلول (sRAGE) وجود دارد [۹۵]. این فرم محلول RAGE به‌عنوان یک مخرب[۱] AGE ها عمل می‌کند [۹۶]. مطالعات اندکی اثرات ورزش بر محور AGEs / RAGE را اثبات نموده‌اند. گزارش‌ها نشان می‌دهد که ورزش سطح سرمی sRAGE را افزایش داده و فاکتورهای خطرساز قلب و عروق در بیماران دیابتی نوع ۲ را کاهش می‌دهد [۹۷]. در موش‌های مسن، ورزش باعث کاهش معنی‌داری در سطوح AGE بطنی می‌گردد [۹۸]. علاوه بر این ورزش باعث کاهش پاسخ‌های التهابی ناشی از چاقی و فاکتورهای رونویسی در قلب می‌گردد [۳۰، ۹۹]. برعکس، ورزش باعث کاهش AGE های پلاسما در موش‌های صحرایی چاق زوکر[۲] شده درحالی‌که بر نشانگرهای التهابی تأثیری نداشت [۱۰۰].

۵-۴ مسیر هگزوزامین

آنزیم گلوتامین: فروکتوز ۶-فسفات آمیدوترانسفراز (GFAT) در مسیر هگزوزامین باعث تبدیل فروکتوز ۶-فسفات به گلوکزامین ۶-فسفات (GlcN-۶-P) می‌گردد. GlcN-۶-P به‌منظور تولید یوریدین دی فسفات (UDP)–N- استیل گلوکز آمین متابولیزه شده که این ترکیب نیز توسط آنزیم O- linked N - استیل گلوکز آمین ترانسفراز و برای تغییر سرین و ترئونین موجود در پروتئین‌های سلولی مورداستفاده قرار می‌گیرد [۱۰۱]. هیپرگلیسمی باعث القاء بیان O-GlcNAc شده [۱۰۲] که گزارش‌ها نشان داده که این ترکیب با هیپرتروفی قلبی عروقی [۱۰۳]، فیبروز و نقص در دست‌کاری Ca^{2+} و سیگنال دهی انسولین [۲] مرتبط هست.

نتایج تحقیقات نشان داده که ورزش به شیوه‌های گوناگون بر مسیر هگزوزامین تأثیر می‌گذارد. تمرینات ورزشی طولانی‌مدت شنا در موش‌های دیابتی القاء شده توسط STZ [۱۰۶] و موش‌های لاغر [۱۰۵] به‌طور قابل‌توجهی باعث کاهش پروتئین O-GlcNAcylation در قلب می‌گردد. از سوی دیگر، دویدن روی تردمیل باعث افزایش پروتئین OGlcNAcylation قلب در موش‌های db / db می‌گردد [۱۰۷]. مطالعه میدفورد و همکاران [۱۰۸] نشان داد که پروتئین O-GlcNAcylation در پاسخ به تمرینات ورزشی یک پروتئین قلبی محدود ازلحاظ زمان و مکان هست؛ بنابراین، برای بررسی تغییرات ناشی از ورزش در O-GlcNAcylation قلب به مطالعات بیشتری نیاز هست.

---

۱ scavengers

۲ 1-Zucker

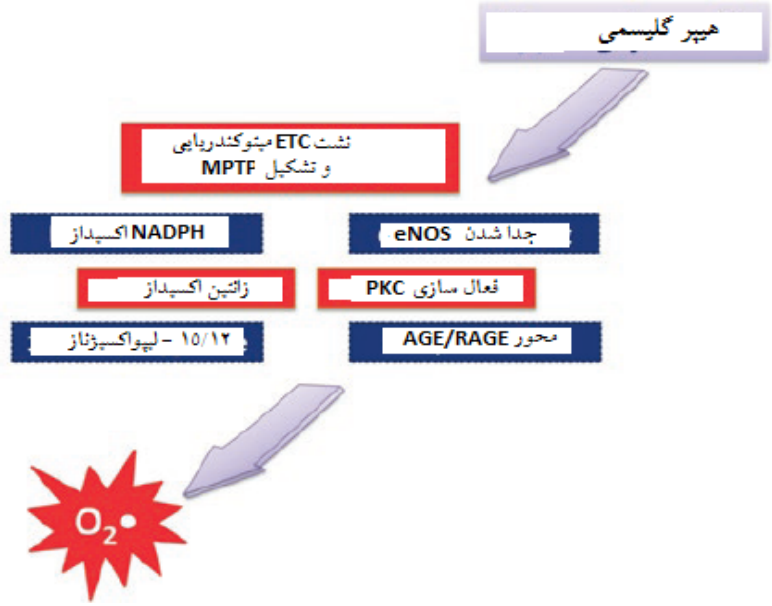
۶ نقش ROS در پیشروی کاردیومیوپاتی دیابتی و اثرات مثبت ورزش

۶-۱ منابع ROS در قلب دیابتی

ROS در طول فعالیت‌های فیزیولوژیکی و هوموستاتیک سلول‌های زنده تولید و تخریب می‌شود [۱۰۹، ۱۱۰]. تولید بیش‌ازحد ROS منجر به استرس اکسیداتیو و تغییرات در DNA، چربی‌ها، پروتئین‌ها و سایر مولکول‌های سلولی می‌گردد [۱۰۹، ۱۱۰]. به‌خوبی مشخص‌شده که دیابت و عوارض جانبی آن با تولید بیش‌ازحد ROS و استرس اکسیداتیو مرتبط هست [۱۰۹، ۱۱۰]. چندین مطالعه تجربی و بالینی نشان داده است که در دیابت استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد [۱۱۱-۱۱۳].

استرس اکسیداتیو باعث آسیب‌زایی DCM و افزایش حساسیت ایسکمیک قلب بیماران دیابتی می‌گردد [۱۱۵، ۱۱۶]. القاء دیابت با استفاده از STZ خوکچه‌هندی منجر به استرس اکسیداتیو و انقباض و شل شدن غیرطبیعی قلب گردید [۱۱۷]. در موش‌های پیش دیابت القاء شده توسط دوز پایین STZ، اختلال عملکرد دیاستولیک و افزایش وزن و ضخامت دیواره بطن چپ مشاهده شد [۱۱۸].

اختلال در جذب گلوکز به‌واسطه انسولین، گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز در میان بافت‌های محیطی در افراد دیابتی باعث ایجاد هیپرگلیسمی و افزایش تولید ROS در قلب می‌گردد [۷۰]. مسیرهای متعددی در تولید بیش‌ازحد ROS در قلب دیابتی دخیل می‌باشند که ازجمله آن‌ها می‌توان به نشت زنجیره انتقال الکترون میتوکندریایی، عدم جفت شدن نیتریک اکساید سنتاز (eNOS)، برهمکنش بین AGE ها و RAGE ها، افزایش فعالیت زانتین اکسیداز، ۱۲/۱۵- لیپوکسیژناز (LOX) و NADPH اکسیداز اشاره کرد [۱۱۰] (شکل ۱۲,۱).



شکل ۱۲,۱ مسیرهای تولید سوپر اکسید (O_2 •) ناشی از هیپرگلیسمی. ETC زنجیره انتقال الکترون، MPTP منافذ انتقال نفوذپذیری میتوکندریایی، NADPH نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئونید فسفات، AGEs محصولات نهایی گلیکاتیون پیشرفته، eNOS نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیال، PKC پروتئین کیناز C.

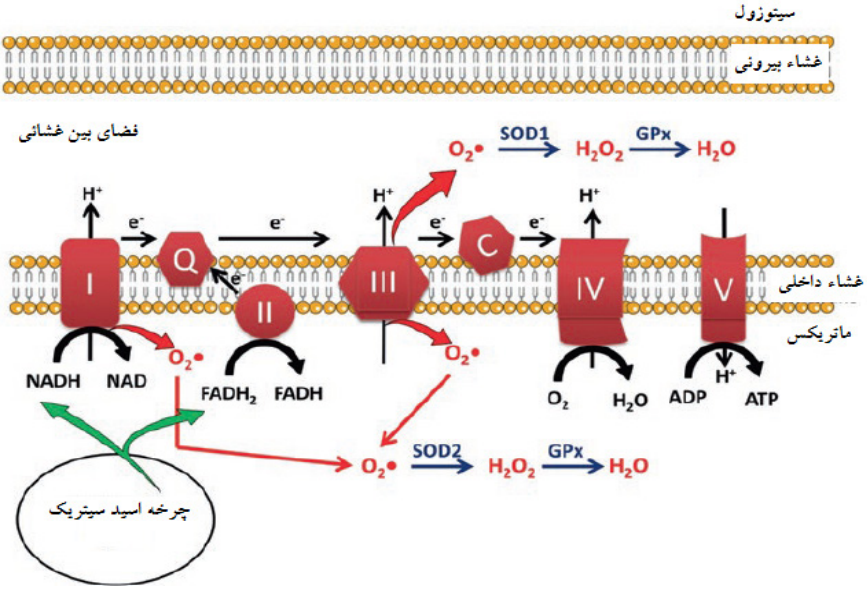
۶-۲ ورزش از طریق تراوش الکترون میتوکندریایی تولید ROS را کاهش می‌دهد

در فسفوریلاسیون اکسیداتیو، انتقال الکترون‌ها به داخل زنجیره انتقال الکترون واقع در غشاء درونی میتوکندری به‌طور مستقیم با میزان غلظت گلوکز داخل سلولی مرتبط هست. در شرایط هیپرگلیسمی، زنجیره انتقال الکترون اشباع‌شده و الکترون‌ها مجبور به انتقال به اکسیژن شده و آنیون‌های سوپر اکسید (O_2 •) تولید می‌شوند [۱۱۹] (شکل ۱۲,۲).

سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) تبدیل O_2 تولیدشده به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) را کاتالیز نموده که این ترکیب سپس توسط گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) و کاتالاز (CAT) تجزیه می‌شود. تجزیه H_2O_2 می‌تواند رادیکال‌های هیدروکسیل (OH •) تولید نماید که بسیار آسیب‌رسان می‌باشند. رادیکال‌های OH • باعث القاء تشکیل منافذ انتقال نفوذپذیر میتوکندری (MPTP) می‌گردند. در شرایط استرس اکسیداتیو، H^+ از طریق این منافذ تشکیل‌شده در غشاء درونی میتوکندری و بدون تولید ATP به ماتریکس میتوکندری وارد می‌شوند. این جدا شدن زنجیره انتقال الکترون منجر به تولید بیشتر O_2 •، تورم ماتریکس میتوکندریایی و نشت سیتوکروم C به سیتوزول و درنهایت آپوپتوز می‌گردد [۱۲۰]. مطالعات تجربی [۲۶، ۲۷، ۱۱۱] و بالینی [۱۱۲] گزارش کرده‌اند که تولید بیش‌ازحد ROS میتوکندریایی می‌تواند در اختلال عملکرد میتوکندری نقش داشته باشد. ROS میتوکندریایی می‌تواند به غشاء و DNA آسیب وارد کرده و فعالیت

زنجیره انتقال الکترون را مختل نموده و ROS بیشتری را تولید نماید [۱۲۱]. این فرضیه توسط یافته‌های شن و همکاران [۱۲۲] مورد تائید قرار گرفت که این محققین طی مطالعاتشان نشان دادند که با افزایش بیان سوپر اکسید دسموتاز (SOD) منگنز میتوکندریایی (MnSOD) میزان تولید ROS کاهش‌یافته و عملکرد میتوکندری به حالت طبیعی برمی‌گردد.

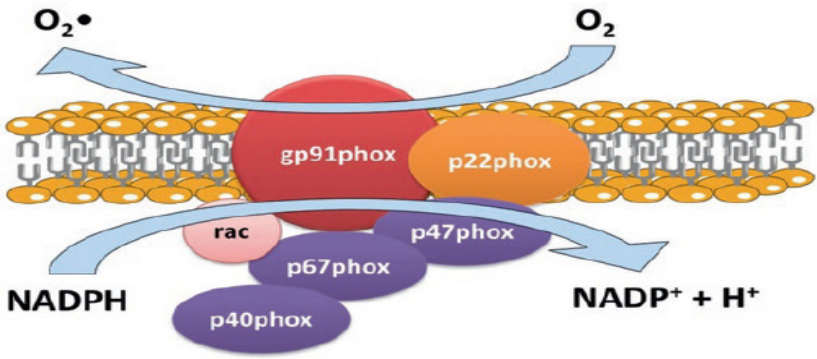
با توجه به تأثیر ورزش بر اختلال عملکرد میتوکندریایی ناشی از ROS، مشاهده‌شده است که پس از تمرینات ورزشی حاد افزایش موقت در ROS قلب صورت می‌گیرد [۱۲۳-۱۲۵]. اگرچه دلیل آن به‌طور کامل درک نشده است، ولی پیشنهاد بر این است که این افزایش موقت از طریق انقباضات شدید قلبی صورت بگیرد که این انقباضات باعث افزایش جریان الکترون‌ها از طریق زنجیره انتقال الکترون و تشکیل O_2 می گردند. به نظر می‌رسد که این انفجار ROS در پاسخ قلب به تمرین بسیار مهم هست. در این راستا، پاسخ‌های مفید قلبی در جوندگان [۱۲۶] و همچنین اثرات ارتقای سلامت ورزش در انسان [۱۲۷] باعث ایجاد خلل در درمان‌های آنتی‌اکسیدانی گردیده است. بو و همکاران [۱۲۴] طی مطالعات خود دریافتند که تمرینات طولانی‌مدت حاد باعث افزایش تولید ROS، تنفس جفت نشده و پتانسیل غشاء میتوکندریایی در میتوکندریهای جداشده از قلب موش می‌گردند. ورزش مداوم منجر به عادی شدن سطوح ROS میتوکندریایی می‌گردد.



شکل ۱۲،۲ تولید سوپر اکسید (O_2 •) از طریق نشت زنجیره انتقال الکترون. تحت شرایط هیپرگلیسمی زنجیره انتقال الکترون اشباع‌شده و الکترون‌ها مجبور به انتقال به اکسیژن می‌شوند و درنتیجه O_2 • را تولید می‌کنند. NADنیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید، FAD فلاوین آدنین دی نوکلئوتید، SOD سوپراکسید دیسموتاز، GPx گلوتاتیون پراکسیداز

۶-۳ مزایای ورزش بر تولید ROS مستقل از NADPH اکسیداز

NADPH اکسیدازها (NOXs) به‌عنوان منبع اصلی ROS در کاردیومیوسیت ها می‌باشند [۱۲۸]. NOX ها به‌طور فیزیولوژیکی ROS را به‌عنوان وسیله‌ای برای دفاع از سلول در برابر عوامل بیماری‌زا تولید می‌کنند [۱۲۹]. NOX۲ و NOX۴ ایزوفرمهای اولیه قلب بوده [۱۳۰] که مسیرهای سیگنال دهی و پروتئین‌های چندگانه حساس به ردوکس را مدوله می‌کنند [۱۳۱]. برهمکنش بین سیتوکروم b۵۵۸ و اجزاء سیتوزولی NADPH اکسیداز و از طریق کاتالیز انتقال الکترون به اکسیژن مولکولی باعث تولید O_2 می‌گردد [۱۱۰] (شکل ۱۲,۳)؛ بنابراین، افزایش بیان و فعال شدن NOX در مدل‌های حیوانی DM نوع ۱ و ۲ [۱۱۴، ۱۳۲] گزارش‌شده که با آسیب‌زایی بیماری‌های ناشی از دیابت مرتبط هست [۱۳۳]. در این زمینه، موش‌های صحرایی دارای هیپرتروفی بطن چپ (LVH) [۱۳۴] و بیماران دیابتی انسان دارای کاردیومیوپاتی [۱۳۵] افزایش فعالیت و بیان NOX ها را نشان دادند. مطالعات نشان می‌دهد که در خوکچه‌هندی دارای LVH، تولید $O_2^{\bullet}$ وابسته به NOX و بیان NOX۲ به‌طور قابل‌توجهی در کاردیومیوسیت ها افزایش می‌یابد [۱۳۶]. بیان بیش‌ازحد NOX۴ باعث افزایش نسبی $O_2^{\bullet}$، اختلال عملکرد قلبی و آپوپتوز سلول‌های قلبی می‌شود [۱۳۷]. اخیراً، شارما و همکاران [۱۳۸] نشان دادند که دیابت القاء شده توسط STZ در موش‌های صحرائی، باعث افزایش قابل‌توجهی در mRNA و بیان پروتئین p۴۷phox و p۶۷phox بطن چپ می‌گردد.



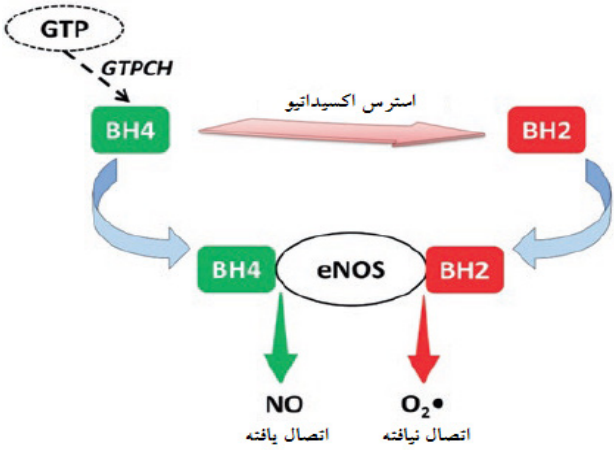
شکل ۱۲,۳ اجزاء NADPH اکسیداز

مطالعات درزمینه مهار دارویی و ژنتیکی NOX ها، نقش این آنزیم‌های تولیدکننده ROS را در میانجیگری کاردیومیوپاتی نشان داده است. مهار NOX۲ در موش‌های دیابتی نوع ۱، باعث کاهش فیبروز قلب و بهبود عملکرد قلبی می‌گردد [۱۳۹]. تیمار جوندگان دیابتی نوع ۲ با بلوکه کننده گیرنده‌های آنژیوتانسین باعث کاهش بیان NOX۲، تولید ROS و فیبروز کاردیومیوسیت ها گردید [۱۱۴، ۱۳۲]. حذف اختصاصی rac۱ در کاردیومیوسیت ها که یک جزء سیتوزولی بسیاری از ایزوفرم های NOX هست باعث کاهش قابل‌توجهی

در اختلالات قلبی ناشی از هیپرگلیسمی، افزایش بیان فعالیت NADPH اکسیداز، تولید ROS و آپوپتوز کاردیومیوسیت گردید [۱۴۰]. موش‌های هیپرگلیسمی db / db به دنبال تیمار با مهارکننده rac۱، مهار قابل‌توجهی در فعالیت NADPH اکسیداز کاردیومیوسیت و آپوپتوز را نشان دادند [۱۴۰]. به‌طورکلی، این داده‌ها نقش مهم تولید ROS وابسته به NADPH اکسیداز در DCM را نشان می‌دهد.
طی مطالعات متعددی تأثیر تمرینات ورزشی بر بیان و فعالیت NADPH اکسیداز در قلب دیابتی نشان داده‌شده است. گریجالوا و همکاران [۱۴۱] نشان دادند که پس از تمرین استقامتی طولانی‌مدت میزان فعالیت NOX۲ در قلب موش‌های دیابتی نوع ۲ به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد. شارما و همکاران [۱۳۸] طی یک مطالعه‌ای نشان دادند که در موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ تحت یک برنامه ورزش استقامتی سه‌هفته‌ای روی تردمیل میزان بیان زیر واحدهای NADPH اکسیداز به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد. این مطالعه حمایت از یافته‌های بیداسی و همکاران [۱۴۲] نیز این نتایج را تائید کرده و نحوه تأثیر تمرینات ورزشی روی بهبود عملکرد قلب در دیابت را نشان دادند. یک مطالعه اخیر توسط ویرانکی و همکاران [۱۴۳] نشان داد که تمرینات ورزشی با شدت متوسط در موش‌های db / db می‌تواند از طریق ترمیم شبکه‌های کانکسین ۴۳ (Cx۴۳) و پتانسیل غشاء میتوکندریایی، عملکرد میتوکندری را بهبود بخشد.

۶-۴ تأثیر ورزش بر جدا شدن eNOS

عملکرد آندوتلیال قلب و عروق بستگی به جفت شدن فیزیولوژیکی گروه هم eNOS با سوبسترای L-آرژینین با استفاده از کوفاکتور تتراهیدروبیوپترین (BH۴) در طی سنتز NO دارد [۱۴۴]. تحت شرایط استرس اکسیداتیو (شکل ۴-۱۲)، BH۴ به ۷،۸-دی هیدروبیوپترین (BH۲) تبدیل‌شده که باعث جدا شدن eNOS از سوبسترا می‌گردد که این نیز باعث تولید و سنتز $O_2^{\bullet}$ به‌جای NO می‌گردد [۱۴۴]. $O_2^{\bullet}$ می‌تواند با NO تولیدشده توسط فعالیت فرم القائی NOS (iNOS) واکنش داده و یک پراکسی نیتریت اکسیدکننده همه‌کاره را تشکیل دهد [۱۴۵]. در دیابت، هیپرگلیسمی باعث بیان iNOS و جدا شدن eNOS از سوبسترا و درنتیجه افزایش تولید $O_2^{\bullet}$ می‌گردد [۱۴۶]. قابلیت دسترسی زیستی NO و تشکیل پرواکسی نیترات با پیشروی DCM و افزایش مرگ سلولی میوکاردوسیت ها همراه خواهد بود [۱۴۷، ۱۴۸]. مطالعه جو و همکاران [۱۴۹] نشان داد که افزایش بیان iNOS، باعث افزایش انواع نیتروژن فعال، ۴-هیدروکسی-۲ نوننال (۴-HNE)و نیتروتیروزین در قلب موش‌های دیابتی می‌گردد.



شکل ۱۲،۴ جدا شدن eNOS از سوبسترا و تولید سوپر اکسید (O_2 •) به‌جای اکسید نیتریک (NO) تحت شرایط استرس اکسیداتیو. نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیال، BH۴ تتراهیدروبیوپترین، ۷،۸ BH۲-دی هیدروبیوپترین، GTPCH GTP سیکلوهیدرولاز I.

اثرات ورزش حاد بر ایزوفرمهای NOS قلب دیابتی به‌طور کامل درک نشده است. بااین‌حال مطالعات نشان داده است که ورزش طولانی‌مدت باعث افزایش قابلیت دسترسی NO در قلب موش صحرایی می‌گردد [۱۵۰]. علاوه بر این، تمرینات استقامتی با شدت پایین، بیان eNOS قلب و قابلیت دسترسی NO را در موش صحرایی گوتو-کاکیزاکی دیابتی نوع ۲ افزایش می‌دهد [۱۴۱]. برعکس، کلیندینست و همکاران [۱۵۱] نشان دادند که ورزش منظم موجب کاهش بیان iNOS و استرس نیترو-اکسیداتیو در قلب موش‌های دیابتی چاق بدون تأثیر برگیرنده β۳- آدرنرژیک مسیر eNOS می‌گردد.

۶-۵ تأثیر ورزش بر زانتین اکسیداز

زانتین اکسیداز نقش مهمی در آسیب‌زایی پاتولوژی‌های قلبی افراد غیر دیابتی ایفا می‌کند؛ بااین‌حال، نقش آن در DCM به‌خوبی به اثبات نرسیده است [۱۵۲]. زانتین اکسیداز یک آنزیم خارج میتوکندریایی بوده که در سیتوزول کاردیومیوسیت ها واقع‌شده و باعث تولید O_2• و H_2O_2 در طول متابولیسم زانتین و هیپوکسانتین به اسید اوریک می‌گردد [۱۱۰]. در سگ‌هایی که در آن‌ها کاردیومیوپاتی اتساع یافته القاء شده بود، یک افزایش ۴ برابری در mRNA ی زانتین اکسیداز مشاهده‌شده است [۱۵۳]. در این مدل حیوانی، مهار زانتین اکسیداز به‌طور قابل‌توجهی باعث بهبود قابلیت انقباض قلب و عملکرد شد [۱۵۳]. مهار زانتین اکسیداز در موش‌های دیابتی C۵۷ / BL۶ از طریق کاهش فیبروز و استرس اکسیداتیو / نیتروژنیک باعث بهبود اختلال عملکرد قلبی می‌گردد [۱۵۴]. علاوه بر این مهار زانتین اکسیداز در موش‌های صحرایی

دیابتی القاء شده توسط STZ موجب کاهش اختلال در عملکرد بطن چپ گردید [۱۵۵]. تاکنون هیچ اطلاعاتی در مورد تأثیر ورزش بر زانتین اکسیداز در قلب دیابتی حاصل نشده است. بنابراین لازم است که مطالعاتی درزمینه تأثیر تمرینات حاد و بلندمدت بر بیان و / یا فعالیت زانتین اکسیداز در DCM صورت بگیرد.

۶-۶ تأثیر ورزش بر ۱۲/۱۵ لیپواکسیژناز (LOX)

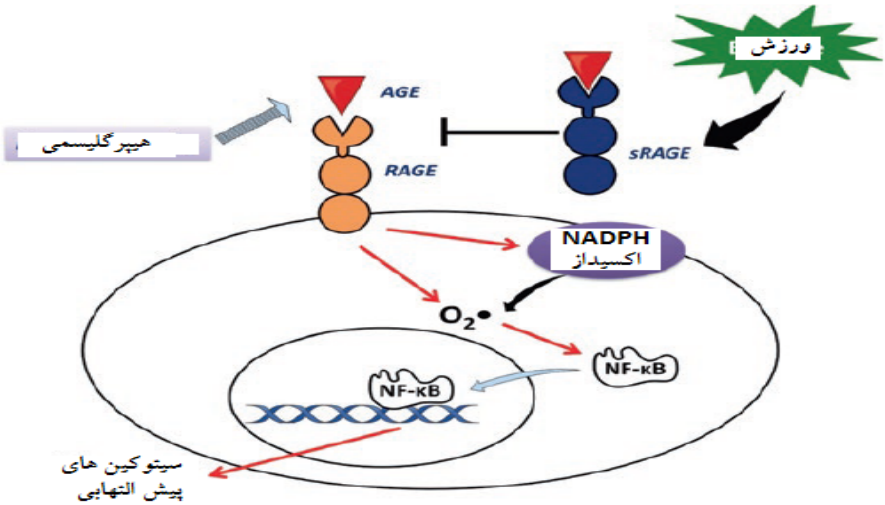
LOX-۱۲ و LOX-۱۵ از اعضاء خانواده‌ای از آنزیم‌ها می‌باشند که به‌طور اکسیداتیوی اسید آراشیدونیک را به اسیدهای ۱۲ و ۱۵ هیدروکسی ایکوزاتترانوئیک متابولیزه می‌کنند. ROS در طی متابولیسم اسید آراشیدونیک توسط آنزیم‌های ۱۲ و LOX-۱۵ آزاد می‌شود. گزارش‌ها نشان داده است که فعال شدن این آنزیم‌ها توسط هیپرگلیسمی القاشده و با استرس اکسیداتیو قلب و DCM توأم هست [۱۱۰]. مطالعات نشان داده که خاموش کردن ژن کد کننده LOX-۱۵/۱۲ در موش‌های دیابتی القاء شده توسط STZ باعث کاهش فیبروز قلبی در مقایسه با موش‌های تیپ وحشی گردیده که بیانگر نقش LOX-۱۵/۱۲ در DCM هست [۱۵۶]. علاوه بر این، حذف LOX-۱۵/۱۲ در موش‌های دیابتی منجر به کاهش پر اکسیداسیون لیپید قلبی می‌گردد [۱۵۶]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که مهار LOX-۱۵/۱۲ ممکن است یک هدف درمانی علیه DCM باشد. در حال حاضر هیچ مطالعه‌ای در مورد تأثیر ورزش در LOX-۱۵/۱۲ قلب دیابتی صورت نگرفته است.

۶-۷ تأثیر ورزش بر ROS القاء شده توسط AGEs

گلیکاسیون یک پیوند کوالانت غیر آنزیمی گلوکز به پروتئین‌ها و چربی‌ها هست. هیپرگلیسمی مزمن باعث القاء گلیکاسیون و اتصال متقاطع محصولات گلیکاسیون و تولید AGE ها می‌گردد. AGE ها می‌توانند به RAGE روی سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژ ها متصل شده و موجب تحریک تولید بیش‌ازحد ROS و سیتوکین های پیش التهابی گردند [۱۵۷]. مکانیسم دقیق تولید ROS القاء شده توسط AGE / RAGE به‌طور کامل موردبررسی قرار نگرفته است. بااین‌حال، شواهد نشان می‌دهد که در این زمینه NADPH اکسیداز دخیل هست [۱۵۸، ۱۵۹]. ROS حاصل از AGE / RAGE می‌تواند NADPH اکسیداز ها را تحریک نموده و باعث تولید بیشتر ROS گردد [۱۵۹]. همچنین فرض بر این شده که ROS حاصل از NADPH اکسیداز می‌تواند طی یک حلقه بازخورد مثبت اثر مشابهی بر ROS حاصل از AGE / RAGE داشته باشد [۱۵۹].

سلول‌های اندوتلیال انسانی بیان‌کننده RAGE که در معرض AGE قرار داده می‌شوند تولید ROS و بیان فاکتور بافتی بیشتری را نشان می‌دهند که این بیانگر وجود التهاب هست [۱۵۸]. یک مطالعه اخیر توسط هو و همکاران [۱۶۰] نشان داد که در قلب موش‌های دیابتی میزان بیان RAGE، فاکتور هسته‌ای کاپا B

(NF-κB) و سیتوکین های التهابی افزایش می‌یابد. در حال حاضر اطلاعات کمی درباره تأثیر ورزش در AGE ها و RAGE در DCM وجود دارد. بااین‌حال مطالعات نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی باعث کاهش پر اکسیداسیون لیپید، ROS، فعال شدن NFκB، اینترلوکین ۶ (IL-۶) و گلیکاسیون پیشرفته در آئورت موش‌های مسن می‌گردند [۱۶۱] (شکل ۱۲,۵). این مطالعه نشان داد که اثرات محافظتی ورزش از عروق تا حدی توسط مهار گلیکاسیون صورت می‌گیرد. مطالعه دیگری که توسط سانتیلی و همکاران صورت گرفت [۱۶۲] نشان داد که تمرینات ورزشی منظم با شدت بالا دارای اثرات مفیدی بر نشانگرهای فعال‌سازی پلاکتی، پراکسیداسیون لیپید و محور AGE / RAGE هست؛ بنابراین جهت بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر محور AGE / RAGE در DCM نیاز به مطالعات بیشتری هست.



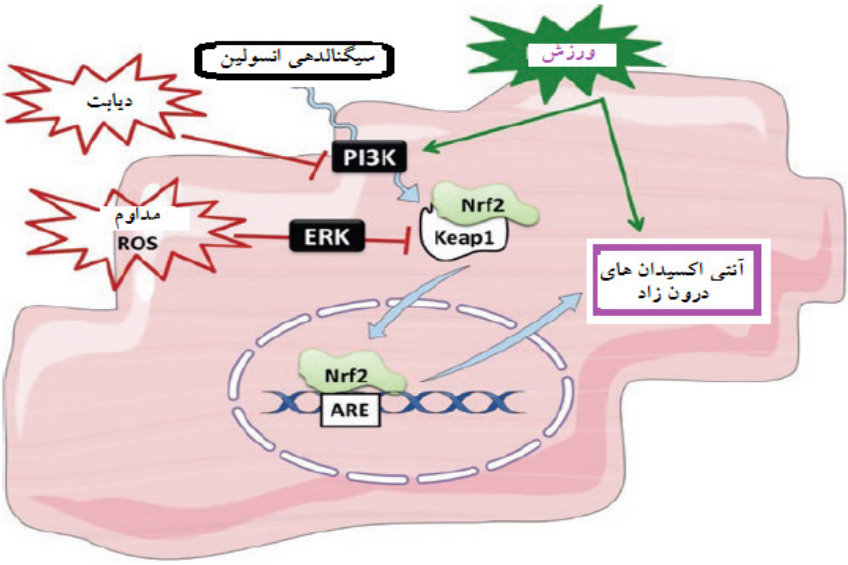
شکل ۱۲,۵ تأثیر ورزش بر تشکیل AGE های اتصال –متقاطع ناشی از هیپرگلیسمی. RAGE گیرنده محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، AGEs محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، NF-κB فاکتور هسته‌ای -کاپا B، sRAGE گیرنده محلول برای محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته، O_2• سوپر اکسید

۷ ورزش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی قلب را افزایش می‌دهد

یکی از ویژگی‌های قلب دیابتی وجود نقص در سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی هست؛ بنابراین، تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی در قلب می‌تواند تأثیر مثبت بر DCM داشته باشد. مطالعات در این زمینه نشان داده که تمرینات ورزشی باعث افزایش بیان ژن و پروتئین سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در قلب مدل‌های حیوانی دیابتی و چاق می‌گردد [۳۳، ۱۶۳]. مطالعه بو و همکاران [۱۲۴] نشان داد که در پاسخ به ورزش حاد میزان بیان و فعالیت MnSOD قلب افزایش می‌یابد. یک مطالعه اخیر نشان داد که در موش‌های صحرایی که

تخمدان آن‌ها حذف‌شده بود میزان بیان SOD-۲ قلب و بیان کاتالاز در پاسخ به ورزش شنا افزایش می‌یابد [۱۶۴]. هایات و همکاران [۱۶۵] بامطالعه روی موش‌های صحرایی اسپارگو-داولی نشان دادند که پس از تمرین ورزش استقامتی سطح پروتئین SOD-۲ در قلب افزایش می‌یابد. علاوه بر این، ورزش باعث کاهش پر اکسیداسیون لیپید و افزایش فراوانی دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت قلب موش‌های بدون تخمدان دارای فشارخون بالا تحت بار بیش‌ازحد فروکتوز می‌گردد [۱۶۶].

مکانیسم نهفته در اثرات مفید ورزش در دفاع آنتی‌اکسیدانی قلب شامل افزایش بیان فاکتور رونویسی فاکتور هسته‌ای اریتروئید ۲ (Nrf۲)، تنظیم‌کننده اصلی آنتی‌اکسیدان‌های سلولی هست (شکل ۱۲,۶). تان و همکاران [۱۶۷] گزارش کردند که ورزش هم در شرایط آزمایشگاهی و هم در بدن موجود زنده از طریق مسیر PI۳K در سلول‌های قلب باعث افزایش حساسیت به انسولین و سپس فعالیت Nrf۲ می‌گردد. هوری و همکاران [۱۶۸] به‌منظور تقلید ورزش حاد، از تحریک پالس الکتریکی (EPS) در میوتیوب های C۲CL۲ استفاده کرده و نشان دادند که افزایش بیان Nrf۲ و ژن‌های آنتی‌اکسیدانی مرتبط با آن به‌شدت و مدت‌زمان محرک بستگی دارد. جالب است که القاء این بیان ژن آنتی‌اکسیدانی با خاموش کردن ژن Nrf۲ کاهش یافت. علاوه بر این، بعد از اعمال یک ورزش حاد در موش‌ها، میزان بیان ژن Nrf۲ [۱۶۹، ۱۷۰] و بیان پروتئین آن [۱۷۰] و بیان ژن Nrf۲ وابسته به آنزیم‌های فاز II [۱۶۹، ۱۷۱] افزایش یافت. بر این اساس می‌توان گفت که ورزش باعث افزایش بیان سیگنال دهی Nrf۲ در قلب موش می‌گردد [۱۲۵، ۱۷۲]. علاوه بر این، موتوسامی و همکاران [۱۲۵] گزارش کردند که در قلب موش‌های تیپ وحشی و در پاسخ به ورزش، تجمع هسته‌ای Nrf۲ و بیان آنتی‌اکسیدان‌های فاز II در مقایسه با موش‌های - / - Nrf۲ افزایش می‌یابد. این داده‌ها نشان می‌دهد که ورزش از طریق فعال کردن سیگنال دهی Nrf۲ تأثیرات مفید خود را اعمال می‌نماید. بااین‌حال، جهت بررسی نقش احتمالی ورزش بر سیگنال دهی Nrf۲ در قلب دیابتی به مطالعات بیشتری نیاز هست.



شکل ۱۲,۶ تأثیر ورزش بر Nrf۲ و دفاع آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد در قلب دیابتی. ROS مداوم و پایدار در دیابت بلندمدت باعث نقص در سیگنال دهی انسولین، کاهش فعالیت PI۳K و تحریک فسفوریلاسیون ERK می‌گردد [۲۰]. ROS انواع اکسیژن فعال، Nrf۲ فاکتور هسته‌ای اریتروئید ۲، ARE عنصر پاسخ‌دهنده آنتی‌اکسیدان، PI۳K فسفواینوزیتول ۳-کیناز، ERK کیناز مرتبط با سیگنال خارج سلولی.

۸ اظهارات نهایی

ورزش تأثیرات مفیدی بر قلب داشته و بر تغییرات متابولیکی مختلف مرتبط با دیابت تأثیر می‌گذارد. در رابطه با پاسخ‌های قلب به ورزش، مکانیسم‌های مولکولی مختلفی دخیل می‌باشند. شواهد موجود در مقالات چاپ‌شده حاکی از آن است که مداخله ورزشی، یک ابزار قدرتمندی برای تضعیف کاردیومیوپاتی دیابتی هست. اثرات مفید ورزش در قلب دیابتی شامل بهبود اختلالات متابولیکی، لیپوتوکسیستی و مسیرهای تولیدکننده ROS ناشی از هیپرگلیسمی هست. اگرچه مطالعات تأثیر ورزش بر چندین مسیر را نشان داده‌اند، ولی یکسری از مسیرها وجود دارند که هنوز موردبررسی قرار نگرفته‌اند. مدل‌های حیوانی دیابتی آزمایشگاهی می‌توانند به درک این مسیرهای مولکولی پاسخ قلب به ورزش کمک کرده و باعث توسعه استراتژی‌های جدید درمانی برای کاردیومیوپاتی دیابتی گردند.

References

1. Rydén L, Grant PJ, Anker SD et al (2013) ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of diabetes (EASD). Eur Heart J 34:3035–3087

2. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR et al (2014) Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. Pharmacol Ther 142:375–415

3. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu ZY et al (1972) New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 30:595–602

4. Palmieri V, Bella JN, Arnett DK et al (2001) Effect of type 2 diabetes mellitus on left ventricular geometry and systolic function in hypertensive subjects: hypertension genetic epidemiology network (HyperGEN) study. Circulation 103:102–107

5. Boudina S, Abel ED (2010) Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. Rev Endocr Metab Disord 11:31–39

6. Bell DS (2003) Diabetic cardiomyopathy. Diabetes Care 26:2949–2951

7. Movahed MR, Hashemzadeh M, Jamal MM (2005) Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. Int J Cardiol 105:315–318

8. Zanuso S, Jimenez A, Pugliese G et al (2010) Exercise for the management of type 2 diabetes: a review of the evidence. Acta Diabetol 47:15–22

9. Lancaster GI, Febbraio MA (2014) The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. Trends Immunol 35:262–269

10. Golbidi S, Laher I (2011) Molecular mechanisms in exercise induced cardioprotection. Cardiol Res Pract 2011:972807

11. Dunstan DW, Daly RM, Owen N et al (2002) High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 25:1729–1736

12. Broderick TL, Poirier P, Gillis M (2005) Exercise training restores abnormal myocardial glucose utilization and cardiac function in diabetes. Diabetes Metab Res Rev 21:44–50

13. Brassard P, Legault S, Garneau C et al (2007) Normalization of diastolic dysfunction in type 2 diabetics after exercise training. Med Sci Sports Exerc 39:1896–1901

14. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O et al (2008) Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. Circulation 118:346–354

15. Hafstad AD, Boardman NT, Lund J et al (2011) High intensity interval training alters substrate utilization and reduces oxygen consumption in the heart. J Appl Physiol 111:1235–1241

16. Rodrigues B, Jorge L, Mostarda CT et al (2012) Aerobic exercise training delays cardiac dysfunction and improves autonomic control of circulation in diabetic rats undergoing myocardial infarction. J Cardiac Fail 18:734–744

17. Byrkjeland R, Njerve IU, Anderssen S et al (2015) Effects of exercise training on HbA1c and VO2peak in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a randomised clinical trial. Diabetes Vasc Dis Res 12:325–333

18. Tabet JY, Meurin P, Driss AB et al (2009) Benefits of exercise training in chronic heart failure. Arch Cardiovasc Dis 102:721–730

19. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C et al (2012) Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. Heart Br Card Soc 98:5–10

20. Hafstad AD, Boardman N, Aasum E (2015) How exercise may amend metabolic

disturbances in diabetic cardiomyopathy. Antioxid Redox Signal 22(17):1587–1605.

21. Belke DD, Larsen TS, Gibbs EM et al (2000) Altered metabolism causes cardiac dysfunction in perfused hearts from diabetic (db/db) mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 279:E1104–E1113

22. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB et al (2004) Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. Circulation 109:2191–2196

23. Aasum E, Hafstad AD, Severson DL et al (2003) Agedependent changes in metabolism, contractile function, and ischemic sensitivity in hearts from db/db mice. Diabetes 52:434–441

24. Finck BN, Lehman JJ, Leone TC et al (2002) The cardiac phenotype induced by PPARalpha overexpression mimics that caused by diabetes mellitus. J Clin Invest 109:121–130

25. Chiu HC, Kovacs A, Blanton RM et al (2005) Transgenic expression of fatty acid transport protein 1 in the heart causes lipotoxic cardiomyopathy. Circ Res 96:225–233

26. Fauconnier J, Andersson DC, Zhang SJ et al (2007) Effects of palmitate on ca(2+) handling in adult control and ob/ob cardiomyocytes: impact of mitochondrial reactive oxygen species. Diabetes 56:1136–1142

27. Tocchetti CG, Caceres V, Stanley BA et al (2012) GSH or palmitate preserves mitochondrial energetic/redox balance, preventing mechanical dysfunction in metabolically challenged myocytes/hearts from type 2 diabetic mice. Diabetes 61:3094–3105

28. Harmancey R, Vasquez HG, Guthrie PH et al (2013) Decreased long-chain fatty acid oxidation impairs postischemic recovery of the insulin-resistant rat heart. FASEB J 27:3966–3978

29. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD et al (2010) Myocardial fatty acid

metabolism in health and disease. Physiol Rev 90:207–258

30. Medeiros C, Frederico MJ, LG d et al (2011) Exercise training reduces insulin resistance and upregulates the mTOR/p70S6k pathway in cardiac muscle of diet induced obesity rats. J Cell Physiol 226:666–674

31. Pieri BL, Souza DR, Luciano TF et al (2014) Effects of physical exercise on the P38MAPK/ REDD1/14–3-3 pathways in the myocardium of diet-induced obesity rats. Horm Metab Res 46:621–627

32. Paulson DJ, Mathews R, Bowman J et al (1992) Metabolic effects of treadmill exercise training on the diabetic heart. J Appl Physiol (1985) 73:265–271

33. Hafstad AD, Lund J, Hadler-Olsen E et al (2013) High- and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity. Diabetes 62:2287–2294

34. Burelle Y, Wambolt RB, Grist M et al (2004) Regular exercise is associated with a protective metabolic phenotype in the rat heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 287:H1055–H1063

35. Katsumura M, Takagi S, Oya H et al (2016) Effects of dietary heme iron and exercise training on abdominal fat accumulation and lipid metabolism in high-fat diet-fed mice. Anim Sci J. doi:10.1111/asj.12734

36. Lau DS, Connaty AD, Mahalingam S et al (2017) Acclimation to hypoxia increases carbohydrate use during exercise in high-altitude deer mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 312:R400. doi:10.1152/ajpregu.00365.2016

37. Gusdon AM, Callio J, DiStefano G et al (2017) Exercise increases mitochondrial complex I activity and DRP1 expression in the brains of aged mice. Exp Gerontol 90:1. doi:10.1016/j. exger.2017.01.013

38. Mansueto G, Armani A, Viscomi C et al (2017) Transcription factor EB controls metabolic flexibility during exercise. Cell Metab 25:182–196

39. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH (1998) Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. Mol Cell Biochem 180:53–57

40. Shivu GN, Phan TT, Abozguia K et al (2010) Relationship between coronary microvascular dysfunction and cardiac energetics impairment in type 1 diabetes mellitus. Circulation 121:1209–1215

41. Sun XD, Pan H, Tan HW et al (2012) High free fatty acids level related with cardiac dysfunction in obese rats. Diabetes Res Clin Pract 95:251–259.

42. Strom CC, Aplin M, Ploug T et al (2005) Expression profiling reveals differences in metabolic gene expression between exercise-induced cardiac effects and maladaptive cardiac hypertrophy. FEBS J 272:2684–2695

43. Zhang L, Ussher JR, Oka T et al (2011) Cardiac diacylglycerol accumulation in high fat-fed mice is associated with impaired insulin-stimulated glucose oxidation. Cardiovasc Res 89:148–156

44. Parra V, Eisner V, Chiong M et al (2008) Changes in mitochondrial dynamics during ceramide-induced cardiomyocyte early apoptosis. Cardiovasc Res 77:387–397

45. Asbun J, Villarreal FJ (2006) The pathogenesis of myocardial fibrosis in the setting of diabetic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 47:693–700

46. Liu L, Shi X, Bharadwaj KG et al (2009) DGAT1 expression increases heart triglyceride content but ameliorates lipotoxicity. J Biol Chem 284:36312–36323

47. Bilet L, van de Weijer T, Hesselink MK et al (2011) Exercise-induced modulation of cardiac lipid content in healthy lean young men. Basic Res Cardiol 106:307–315

48. Schrauwen-Hinderling VB, Hesselink MK, Meex R et al (2010) Improved ejection fraction after exercise training in obesity is accompanied by reduced cardiac lipid content. J Clin Endocrinol Metab 95:1932–1938

49. Schrauwen-Hinderling VB, Meex RC, Hesselink MK et al (2011) Cardiac lipid content is unresponsive to a physical activity training intervention in type 2 diabetic

patients, despite improved ejection fraction. Cardiovasc Diabetol 10:47

50. Hojan K, Kwiatkowska-Borowczyk E, Leporowska E et al (2017) Inflammation, cardiometabolic markers and functional changes in a randomized controlled trial of a 12-month exercise program for prostate cancer men. Pol Arch Med Wewn. doi:10.20452/pamw.3888

51. Mandrup CM, Egelund J, Nyberg M et al (2016) Effects of high-intensity training on cardiovascular risk factors in premenopausal and postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 216:384.e1. doi:10.1016/j.ajog.2016.12.017

52. Koves TR, Sparks LM, Kovalik JP et al (2013) PPARgamma coactivator-1alpha contributes to exercise-induced regulation of intramuscular lipid droplet programming in mice and humans. J Lipid Res 54:522–534

53. Kuramoto K, Okamura T, Yamaguchi T et al (2012) Perilipin 5, a lipid droplet-binding protein, protects heart from oxidative burden by sequestering fatty acid from excessive oxidation. J Biol Chem 287:23852–23863

54. Kuramoto K, Sakai F, Yoshinori N et al (2014) Deficiency of a lipid droplet protein, perilipin 5, suppresses myocardial lipid accumulation, thereby preventing type 1 diabetes-inducedheart malfunction. Mol Cell Biol 34:2721–2731

55. Buchanan J, Mazumder PK, Hu P et al (2005) Reduced cardiac efficiency and altered substrate metabolism precedes the onset of hyperglycemia and contractile dysfunction in two mouse models of insulin resistance and obesity. Endocrinology 146:5341–5349

56. Bugger H, Abel ED (2010) Mitochondria in the diabetic heart. Cardiovasc Res 88:229–240

57. Sung MM, Hamza SM, Dyck JR (2015) Myocardial metabolism in diabetic cardiomyopathy: potential therapeutic targets. Antioxid Redox Signal 22:1606–1630

58. Boudina S, Bugger H, Sena S et al (2009) Contribution of impaired myocardial

insulin signaling to mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the heart. Circulation 119:1272–1283

59. Jiang ZY, Lin YW, Clemont A et al (1999) Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. J Clin Investig 104:447–457

60. Cusi K, Maezono K, Osman A et al (2000) Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. J Clin Investig 105:311–320

61. De Nigris V, Pujadas G, La Sala L et al (2015) Short-term high glucose exposure impairs insulin signaling in endothelial cells. Cardiovas Diabetol 14:114

62. Lew JKS, Pearson JT, Schwenke DO et al (2017) Exercise mediated protection of diabetic heart through modulation of microRNA mediated molecular pathways. Cardiovasc Diabetol 16:10

63. Zarubin T, Han J (2005) Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. Cell Res 15:11–18.

64. Mendoza MC, Er EE, Blenis J (2011) The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation. Trends Biochem Sci 36:320–328

65. Saltiel AR, Kahn CR (2001) Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. Nature 414:799–806

66. Zeng G, Nystrom FH, Ravichandran LV et al (2000) Roles for insulin receptor, PI3-kinase, and Akt in insulin-signaling pathways related to production of nitric oxide in human vascular endothelial cells. Circulation 101:1539–1545

67. Taniguchi CM, Kondo T, Sajan M et al (2006) Divergent regulation of hepatic glucose and lipid metabolism by phosphoinositide 3-kinase via Akt and PKClambda/zeta. Cell Metab 3:343–353

68. Fischer Y, Thomas J, Sevilla L et al (1997) Insulin-induced recruitment of glucose

transporter 4 (GLUT4) and GLUT1 in isolated rat cardiac myocytes. Evidence of the existence of different intracellular GLUT4 vesicle populations. J Biol Chem 272:7085–7092

69. XL D, Edelstein D, Rossetti L et al (2000) Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor- 1 expression by increasing Sp1 glycosylation. Proc Natl Acad Sci U S A 97:12222–12226

70. Nishikawa T, Edelstein D, XL D et al (2000) Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature 404:787–790

71. Inoguchi T, Battan R, Handler E et al (1992) Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. Proc Natl Acad Sci U S A 89:11059–11063

72. Igarashi M, Wakasaki H, Takahara N et al (1999) Glucose or diabetes activates p38 mitogen-activated protein kinase via different pathways. J Clin Investig 103:185–195

73. Hattori Y, Hattori S, Sato N et al (2000) High-glucose-induced nuclear factor kappaB activation in vascular smooth muscle cells. Cardiovasc Res 46:188–197

74. Way KJ, Isshiki K, Suzuma K et al (2002) Expression of connective tissue growth factor is increased in injured myocardium associated with protein kinase C beta2 activation and diabetes. Diabetes 51:2709–2718

75. Yamaguchi H, Igarashi M, Hirata A et al (2004) Altered PDGF-BB-induced p38 MAP kinase activation in diabetic vascular smooth muscle cells: roles of protein kinase C-delta. Arterioscler Thromb Vasc Biol 24:2095–2101

76. Tabit CE, Shenouda SM, Holbrook M et al (2013) Protein kinase C-beta contributes to impaired endothelial insulin signaling in humans with diabetes mellitus. Circulation 127:86–95

77. Wakasaki H, Koya D, Schoen FJ et al (1997) Targeted overexpression of protein kinase C beta2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy. Proc Natl Acad Sci U S A 94:9320–9325

78. Inoguchi T, Li P, Umeda F et al (2000) High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. Diabetes 49:1939–1945

79. Chen F, Yu Y, Haigh S et al (2014) Regulation of NADPH oxidase 5 by protein kinase C isoforms. PLoS One 9:e88405

80. Connelly KA, Kelly DJ, Zhang Y et al (2009) Inhibition of protein kinase C-beta by ruboxistaurin preserves cardiac function and reduces extracellular matrix production in diabetic cardiomyopathy. Circ Heart Fail 2:129–137

81. Loganathan R, Novikova L, Boulatnikov IG et al (2012) Exercise-induced cardiac performance in autoimmune (type 1) diabetes is associated with a decrease in myocardial diacylglycerol. J Appl Physiol (1985) 113:817–826

82. Gonzalez RG, Barnett P, Aguayo J et al (1984) Direct measurement of polyol pathway activity in the ocular lens. Diabetes 33:196–199

83. Iwata K, Nishinaka T, Matsuno K et al (2007) The activity of aldose reductase is elevated in diabetic mouse heart. J Pharmacol Sci 103:408–416

84. Tang WH, Cheng WT, Kravtsov GM et al (2010) Cardiac contractile dysfunction during acute hyperglycemia due to impairment of SERCA by polyol pathway-mediated oxidative stress. Am J Physiol Cell Physiol 299:C643–C653.

85. Ramasamy R, Oates PJ, Schaefer S (1997) Aldose reductase inhibition protects diabetic and nondiabetic rat hearts from ischemic injury. Diabetes 46:292–300

86. Candido R, Forbes JM, Thomas MC et al (2003) A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. Circ Res 92:785–792

87. Li J, Schmidt AM (1997) Characterization and functional analysis of the promoter of RAGE, the receptor for advanced glycation end products. J Biol Chem 272:16498–16506

88. Kislinger T, Tanji N, Wendt T et al (2001) Receptor for advanced glycation end products mediates inflammation and enhanced expression of tissue factor in vasculature of diabetic apolipoprotein E-null mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol 21:905–910

89. Basta G, Lazzerini G, Massaro M et al (2002) Advanced glycation end products activate endothelium through signal-transduction receptor RAGE: a mechanism for amplification of inflammatory responses. Circulation 105:816–822

90. Bucciarelli LG, Wendt T, Qu W et al (2002) RAGE blockade stabilizes established atherosclerosis in diabetic apolipoprotein E-null mice. Circulation 106:2827–2835

91. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM et al (2006) Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. Circulation 114:597–605

92. Koves TR, Ussher JR, Noland RC et al (2008) Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. Cell Metab 7:45–56

93. Sarkar P, Kar K, Mondal MC et al (2010) Elevated level of carbonyl compounds correlates with insulin resistance in type 2 diabetes. Ann Acad Med Singap 39:904–909

94. Raposeiras-Roubin S, Rodino-Janeiro BK, Grigorian-Shamagian L et al (2011) Relation of soluble receptor for advanced glycation end products to predict mortality in patients with chronic heart failure independently of Seattle heart failure score. Am J Cardiol 107:938–944

95. Basta G, Sironi AM, Lazzerini G et al (2006) Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. J Clin Endocrinol Metab 91:4628–4634

96. Yonekura H, Yamamoto Y, Sakurai S et al (2003) Novel splice variants of the

receptor for advanced glycation endproducts expressed in human vascular endothelial cells and pericytes, and their putative roles in diabetes-induced vascular injury. Biochem J 370:1097–1109

97. Choi KM, Han KA, Ahn HJ et al (2012) Effects of exercise on sRAGE levels and cardiometabolic risk factors in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 97:3751–3758

98. Wright KJ, Thomas MM, Betik AC et al (2014) Exercise training initiated in late middle age attenuates cardiac fibrosis and advanced glycation end-product accumulation in senescent rats. Exp Gerontol 50:9–18

99. Botta A, Laher I, Beam J et al (2013) Short term exercise induces PGC-1alpha, ameliorates inflammation and increases mitochondrial membrane proteins but fails to increase respiratory enzymes in aging diabetic hearts. PLoS One 8:e70248

100. Boor P, Celec P, Behuliak M et al (2009) Regular moderate exercise reduces advanced glycation and ameliorates early diabetic nephropathy in obese Zucker rats. Metabolism 58:1669–1677

101. Buse MG (2006) Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. Am J Physiol Endocrinol Metab 290:E1–E8

102. Housley MP, Rodgers JT, Udeshi ND et al (2008) O-GlcNAc regulates FoxO activation in response to glucose. J Biol Chem 283:16283–16292

103. Lunde IG, Aronsen JM, Kvaloy H et al (2012) Cardiac O-GlcNAc signaling is increased in hypertrophy and heart failure. Physiol Genomics 44:162–172

104. Erickson JR, Pereira L, Wang L et al (2013) Diabetic hyperglycaemia activates CaMKII and arrhythmias by O-linked glycosylation. Nature 502:372–376

105. Belke DD (2011) Swim-exercised mice show a decreased level of protein O-GlcNAcylation and expression of O-GlcNAc transferase in heart. J Appl Physiol (1985) 111:157–162

106. Bennett CE, Johnsen VL, Shearer J et al (2013) Exercise training mitigates aberrant cardiac protein OGlcNAcylation in streptozotocin-induced diabetic mice. Life Sci 92:657–663.

107. Cox EJ, Marsh SA (2013) Exercise and diabetes have opposite effects on the assembly and O-GlcNAc modification of the mSin3A/HDAC1/2 complex in the heart. Cardiovasc Diabetol 12:101

108. Medford HM, Porter K, Marsh SA (2013) Immediate effects of a single exercise bout on protein O-GlcNAcylation and chromatin regulation of cardiac hypertrophy. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305:H114–H123

109. Valko M, Leibfritz D, Moncol J et al (2007) Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol 39:44–84

110. Kayama Y, Raaz U, Jagger A et al (2015) Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress. Int J Mol Sci 16:25234–25263

111. Boudina S, Sena S, Theobald H et al (2007) Mitochondrial energetics in the heart in obesityrelated diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins. Diabetes 56:2457–2466

112. Anderson EJ, Kypson AP, Rodriguez E et al (2009) Substrate-specific derangements in mitochondrial metabolism and redox balance in the atrium of the type 2 diabetic human heart. J Am Coll Cardiol 54:1891–1898

113. Mahmoud AM, Ashour MB, Abdel-Moneim A et al (2012) Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. J Diabetes Complicat 26:483–490

114. Vazquez-Medina JP, Popovich I, Thorwald MA et al (2013) Angiotensin receptor-mediated oxidative stress is associated with impaired cardiac redox signaling and mitochondrial function in insulin-resistant rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305:H599–H607

115. Cai L, Kang YJ (2003) Cell death and diabetic cardiomyopathy. Cardiovasc Toxicol 3:219–228

116. Di FC, Cuzzocrea S, Rossi F et al (2006) Oxidative stress as the leading cause of acute myocardial infarction in diabetics. Cardiovasc Drug Rev 24:77–87

117. Tocchetti CG, Stanley BA, Sivakumaran V et al (2015) Impaired mitochondrial energy supply coupled to increased H2O2 emission under energy/redox stress leads to myocardial dysfunction during type I diabetes. Clin Sci (Lond) 129:561–574

118. Koncsos G, Varga ZV, Baranyai T et al (2016) Diastolic dysfunction in prediabetic male rats: role of mitochondrial oxidative stress. Am J Physiol Heart Circ Physiol 311:H927–H943

119. Brownlee M (2005) The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. Diabetes 54:1615–1625

120. Halestrap AP (2009) What is the mitochondrial permeability transition pore? J Mol Cell Cardiol 46(6):821–831

121. Stadtman ER (1992) Protein oxidation and aging. Science 257:1220–1224

122. Shen X, Zheng S, Metreveli NS et al (2006) Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy. Diabetes 55:798–805

123. Radak Z, Taylor AW, Ohno H et al (2001) Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. Exerc Immunol Rev 7:90–107

124. Bo H, Jiang N, Ma G et al (2008) Regulation of mitochondrial uncoupling respiration during exercise in rat heart: role of reactive oxygen species (ROS) and uncoupling protein 2. Free Radic Biol Med 44:1373–1381

125. Muthusamy VR, Kannan S, Sadhaasivam K et al (2012) Acute exercise stress activates Nrf2/ ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. Free Radic Biol Med 52:366–376

126. Sanchez G, Escobar M, Pedrozo Z et al (2008) Exercise and tachycardia increase NADPH oxidase and ryanodine receptor-2 activity: possible role in cardioprotection. Cardiovasc Res 77:380–386

127. Ristow M, Zarse K, Oberbach A et al (2009) Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. Proc Natl Acad Sci U S A 106:8665–8670

128. Selemidis S, Sobey CG, Wingler K et al (2008) NADPH oxidases in the vasculature: molecular features, roles in disease and pharmacological inhibition. Pharmacol Ther 120:254–291.

129. Segal BH, Grimm MJ, Khan AN et al (2012) Regulation of innate immunity by NADPH oxidase. Free Radic Biol Med 53:72–80

130. Xu Q, Dalic A, Fang L et al (2011) Myocardial oxidative stress contributes to transgenic beta(2)-adrenoceptor activation-induced cardiomyopathy and heart failure. Br J Pharmacol 162:1012–1028

131. Anilkumar N, Weber R, Zhang M et al (2008) Nox4 and nox2 NADPH oxidases mediate distinct cellular redox signaling responses to agonist stimulation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:1347–1354

132. Fukuda M, Nakamura T, Kataoka K et al (2010) Potentiation by candesartan of protective effects of pioglitazone against type 2 diabetic cardiovascular and renal complications in obese mice. J Hypertens 28:340–352

133. Gao L, Mann GE (2009) Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signalling. Cardiovasc Res 82:9–20

134. Liu J, Zhou J, An W et al (2010) Apocynin attenuates pressure overloadinduced cardiac hypertrophy in rats by reducing levels of reactive oxygen species. Can J Physiol Pharmacol 88:745–752

135. Zhao P, Zhang J, Yin XG et al (2013) The effect of trimetazidine on cardiac function in diabetic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Life Sci 92:633–

136. Li JM, Gall NP, Grieve DJ et al (2002) Activation of NADPH oxidase during progression of cardiac hypertrophy to failure. Hypertension 40:477–484

137. Kuroda J, Ago T, Matsushima S et al (2010) NADPH oxidase 4 (Nox4) is a major source of oxidative stress in the failing heart. Proc Natl Acad Sci U S A 107:15565–15570

138. Sharma NM, Rabeler B, Zheng H et al (2016) Exercise training attenuates upregulation of p47phox and p67phox in hearts of diabetic rats. Oxidative Med Cell Longev 2016:5868913, 1

139. Li J, Zhu H, Shen E et al (2010) Deficiency of rac1 blocks NADPH oxidase activation, inhibits endoplasmic reticulum stress, and reduces myocardial remodeling in a mouse model of type 1 diabetes. Diabetes 59:2033–2042

140. Shen E, Li Y, Li Y et al (2009) Rac1 is required for cardiomyocyte apoptosis during hyperglycemia. Diabetes 58:2386–2395

141. Grijalva J, Hicks S, Zhao X et al (2008) Exercise training enhanced myocardial endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats. Cardiovasc Diabetol 7:34

142. Bidasee KR, Zheng H, Shao CH et al (2008) Exercise training initiated after the onset of diabetes preserves myocardial function: effects on expression of β adrenoceptors. J Appl Physiol (1985) 105:907–914

143. Veeranki S, Givvimani S, Kundu S et al (2016) Moderate intensity exercise prevents diabetic cardiomyopathy associated contractile dysfunction through restoration of mitochondrial function and connexin 43 levels in db/db mice. J Mol Cell Cardiol 92:163–173

144. Crabtree MJ, Hale AB, Channon KM (2011) Dihydrofolate reductase protects endothelial nitric oxide synthase from uncoupling in tetrahydrobiopterin deficiency.

Free Radic Biol Med 50:1639–1646

145. Carnicer R, Crabtree MJ, Sivakumaran V et al (2013) Nitric oxide synthases in heart failure. Antioxid Redox Signal 18:1078–1099

146. Zou MH, Shi C, Cohen RA (2002) Oxidation of the zincthiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite. J Clin Invest 109:817–826

147. Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM et al (2001) IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress. Diabetes 50:1414–1424

148. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C et al (2000) Myocardial cell death in human diabetes. Circ Res 87:1123–1132

149. Jo H, Otani H, Jo F et al (2011) Inhibition of nitric oxide synthase uncoupling by sepiapterin improves left ventricular function in streptozotocin-induced diabetic mice. Clin Exp Pharmacol Physiol 38:485–493.

150. Husain K, Hazelrigg SR (2002) Oxidative injury due to chronic nitric oxide synthase inhibition in rat: effect of regular exercise on the heart. Biochim Biophys Acta 1587:75–82

151. Kleindienst A, Battault S, Belaidi E et al (2016) Exercise does not activate the β3 adrenergic receptor-eNOS pathway, but reduces inducible NOS expression to protect the heart of obese diabetic mice. Basic Res Cardiol 111:40

152. Harzand A, Tamariz L, Hare JM (2012) Uric acid, heart failure survival, and the impact of xanthine oxidase inhibition. Congest Heart Fail 18:179–182

153. Amado LC, Saliaris AP, Raju SV et al (2005) Xanthine oxidase inhibition ameliorates cardiovascular dysfunction in dogs with pacing-induced heart failure. J Mol Cell Cardiol 39:531–536

154. Rajesh M, Mukhopadhyay P, Batkai S et al (2009) Xanthine oxidase inhibitor

allopurinol attenuates the development of diabetic cardiomyopathy. J Cell Mol Med 13:2330–2341

155. Gao X, Xu Y, Xu B et al (2012) Allopurinol attenuates left ventricular dysfunction in rats with early stages of streptozotocin-induced diabetes. Diabetes Metab Res Rev 28:409–417

156. Suzuki H, Kayama Y, Sakamoto M et al (2015) Arachidonate 12/15-lipoxygenase-induced inflammation and oxidative stress are involved in the development of diabetic cardiomyopathy. Diabetes 64:618–630

157. Faria A, Persaud SJ (2016) Cardiac oxidative stress in diabetes: mechanisms and therapeutic potential. Pharmacol Ther 172:50. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.11.013

158. Wautier MP, Chappey O, Corda S et al (2001) Activation of NADPH oxidase by AGE links oxidant stress to altered gene expression via RAGE. Am J Physiol Endocrinol Metab 280:E685–E694

159. Christ SE, Moffitt AJ, Peck D et al (2013) The effects of tetrahydrobiopterin (BH4) treatment on brain function in individuals with phenylketonuria. Neuroimage Clin 3:539–547

160. Hou J, Zheng D, Fung G et al (2016) Mangiferin suppressed advanced glycation end products (AGEs) through NF-κB deactivation and displayed anti-inflammatory effects in streptozotocin and high fat diet-diabetic cardiomyopathy rats. Can J Physiol Pharmacol 94:332–340

161. Gu Q, Wang B, Zhang XF et al (2014) Contribution of receptor for advanced glycation end products to vasculature-protecting effects of exercise training in aged rats. Eur J Pharmacol 741:186–194

162. Santilli F, Vazzana N, Iodice P et al (2013) Effects of high-amount-high-intensity exercise on in vivo platelet activation: modulation by lipid peroxidation and AGE/RAGE axis. Thromb Haemost 110:1232–1240

163. Fisher-Wellman KH, Mattox TA, Thayne K et al (2013) Novel role for thioredoxin reductase- 2 in mitochondrial redox adaptations to obesogenic diet and exercise in heart and skeletal muscle. J Physiol 591:3471–3486

164. Claudio ER, Almeida SA, Mengal V et al (2017) Swimming training prevents coronary endothelial dysfunction in ovariectomized spontaneously hypertensive rats. Braz J Med Biol Res 50:e5495

165. Hyatt HW, Smuder AJ, Sollanek KJ et al (2016) Comparative changes in antioxidant enzymes and oxidative stress in cardiac, fast twitch and slow twitch skeletal muscles following endurance exercise training. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 8:160–168

166. Conti FF, Brito Jde O et al (2015) Positive effect of combined exercise training in a model of metabolic syndrome and menopause: autonomic, inflammatory, and oxidative stress evaluations. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 309:R1532–R1539

167. Tan Y, Ichikawa T, Li J et al (2011) Diabetic downregulation of Nrf2 activity via ERK contributes to oxidative stress-induced insulin resistance in cardiac cells in vitro and in vivo. Diabetes 60:625–633

168. Horie M, Warabi E, Komine S et al (2015) Cytoprotective role of Nrf2 in electrical pulse stimulated C2C12 myotube. PLoS One 10:e0144835

169. Merry TL, Ristow M (2016) Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (NFE2L2, Nrf2) mediates exercise-induced mitochondrial biogenesis and antioxidant response in mice. J Physiol 594:5195–5207.

170. Wang P, Li CG, Qi Z et al (2016) Acute exercise stress promotes ref/Nrf signaling and increases mitochondrial antioxidant activity in skeletal muscle. Exp Physiol 101:410–420

171. Narasimhan M, Hong J, Atieno N et al (2014) Nrf2 deficiency promotes apoptosis and impairs PAX7/MyoD expression in aging skeletal muscle cells. Free Radic Biol

Med 71:402–414

172. Gounder SS, Kannan S, Devadoss D et al (2012) Impaired transcriptional activity of Nrf2 in age-related myocardial oxidative stress is reversible by moderate exercise training. PLoS One 7:e45697.

فصل ۱۳

پیری قلب- مزایای ورزش، فعال‌سازی Nrf۲ و سیگنال دهی آنتی‌اکسیدان

مادهوسودهانان ناراسیمهان و ناماکال-سورپان راجاسیکاران

خلاصه

اختلال عملکرد قلبی عروقی و نارسایی قلبی مرتبط با پیری نه‌تنها باعث کاهش عملکرد قلب، بلکه همچنین باعث کاهش کیفیت زندگی و درنهایت باعث کاهش امید به زندگی در افراد سالمند می‌گردد. به‌طور قابل‌توجهی، بافت قلب می‌تواند تحت شرایط خاصی از قبیل جهش ژنتیکی، تنش ردوکس دائمی و بار بیش‌ازحد، سیگنال‌های مولکولی نادرست، آسیب DNA، تحلیل تلومر و سایر عوامل پاتولوژیکی، دچار پیری زودرس گردد. درحالی‌که مرگ‌ومیر ناشی از قلب و عروق در حال افزایش است و همچنان به‌عنوان یک تهدید سلامتی در سرتاسر جهان محسوب می‌شود ولی بااین‌حال پیشرفت‌های پزشکی مدرن در این زمینه فقط در حد متوسط بوده است. این به دلیل این واقعیت هست که تغییرات سبک زندگی به مکانیسم‌های مولکولی زیربنای ساختار قلب مرتبط با سن بوده و بازسازی عملکرد قلب یک اقدام چند فاکتوره و پیچیده در سطوح مختلف هست. در این راستا، مکانیسم‌های اکسایش-کاهش (ردوکس) طبیعی و استرس اکسیداتیو (OS) به‌طور گسترده‌ای در قلب موردبررسی قرار می‌گیرند. تجمع انواع اکسیژن فعال (ROS) با افزایش سن و آسیب اکسیداتیو ناشی از آن، حساسیت قلب به عوارض متعدد نظیر آترواسکلروز، فشارخون بالا، بیماری‌های قلبی ایسکمیک، میوپاتی قلبی و نارسایی قلبی را افزایش می‌دهد. تمایل زیادی برای تلاش ارتقاء مکانیسم‌هایی که بتوانند ROS را خنثی کرده و OS را محدود کنند وجود دارد که این عمل به‌عنوان یک مداخله ممکن ضد پیری و نیز به‌عنوان درمان برای اختلالات مرتبط با سن هست. سیستم دفاعی طبیعی بدن برای مبارزه با OS از یک فاکتور رونویسی مستقل به نام فاکتور هسته‌ای اریتروئید-۲ مربوط به p۴۵ عامل ۲ (Nrf۲) استفاده می‌نماید که چندین ژن آنتی‌اکسیدان را تنظیم می‌کند. شواهد قانع‌کننده‌ای وجود دارد که نشان می‌دهد از طریق مداخلات دارویی می‌توان عملکرد Nrf۲ را افزایش داده و از آن برای مقابله با آسیب اکسیداتیو و درنتیجه محافظت سیتوپلاسمی چندین اندام مختلف، ازجمله ریه، کبد، کلیه، مغز و غیره، استفاده نمود. بااین‌حال تاکنون فقط مطالعات معدودی نقش بالقوه Nrf۲ و القاء غیر دارویی آن در پیری قلب را موردبررسی قرار داده‌اند. این فصل به بررسی تأثیر حالت‌های مختلف ورزش بر سیگنال دهی Nrf۲ همراه با پاسخ و تأثیرات آن در آبشار OS در قلب مسن می‌پردازد.

کلمات کلیدی: اختلال عملکرد قلب و عروق • پیری • ورزش

۱ پیری قلب چیست؟

هر تغییر غیرطبیعی که در ساختار قلب و عروق و عملکرد آن رخداده در حدی که پایین‌تر و یا بالاتر از آستانه بهینه بالینی مطابق با سن عمل نماید به‌عنوان "پیری قلب" نامیده می‌شود.

۲ اگر در اثر بی مراقبتی پیری قلب صورت بگیرد چه اتفاقی می‌افتد؟

پیری قلب نیز همانند پیری سیستمیک، در همه‌جا و به‌طور ناگهانی اتفاق می‌افتد. این واقعیت جالب است که هر اندام می‌تواند در مراحل و سرعت‌های مختلف دچار پیری گردد و گاهی اوقات، پیری قلب می‌تواند مستقل از پیری سیستمیک باشد. درحالی‌که پیری ناشی از زوال طبیعی (i) عملکرد ساختاری قلب، (ii) محافظت قلب و (iii) فرآیندهای ترمیم، تحت عنوان پیری طبیعی یا فیزیولوژیک قلب نامیده می‌شود، پیری پاتولوژیک قلب به یکی از حوادث غیرطبیعی نظیر استرس، بیماری و یا هر چالش سمی دیگر مربوط می‌شود. لازم به ذکر است که پیری عادی قلب به‌خودی‌خود در نارسایی قلب به حداکثر میزان خود نمی‌رسد. درعین‌حال بنا به نظر مطرح‌شده توسط مجموعه سوبل، همیشه اثر پیری طبیعی (سالم) لازم به مجزا شدن و تمایز از اثر پیری آسیبی نیست [۱]؛ به‌عبارت‌دیگر، این دو نیاز به‌طور مستقل از هم نبوده و درجاهایی اثر یکدیگر را تشدید می‌کنند. به‌طور قابل‌توجهی تغییرات طبیعی مرتبط با سن در کنار افزایش خطر ابتلا به CVD و CHD باعث ایجاد مشکلات بالینی قلبی نظیر بیماری آمیلوئید قلبی، بیماری تجمع پروتئین، کاردیومیوپاتی هیپرتروفیکی، تنگی آئورت و چندین بیماری دیگر گردد [۴-۲].

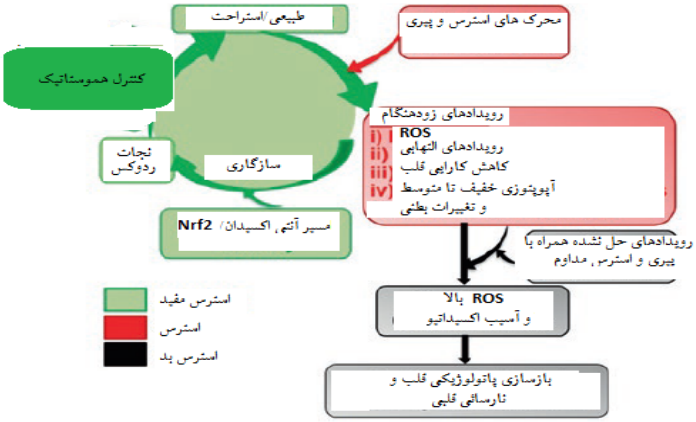
اگر هر دو پیری طبیعی و پاتولوژیک قلب نادیده گرفته شوند، در طول زمان می‌توانند پیشرفت کرده و به‌طور مؤثری مدیریت نشده و منجر به آسیب برگشت‌ناپذیر و کامل گردند. این امر می‌تواند منجر به بار اقتصادی نه‌تنها در سطح فردی بلکه در سطح اجتماعی و همچنین سطح ملی گردد. پیری قلب علاوه بر کاهش یکپارچگی سیستم قلبی عروقی، اگر بدون مراقبت باشد باعث به وجود آمدن بار مالی و عوارض روحی روانی ناشی از اختلال در حفظ استقلال در زندگی روزمره افراد مبتلا می‌گردد. این امر باعث به وجود آمدن احساس ناراحتی و یکسری از اختلالات عاطفی شده که می‌تواند منجر به بروز منبع غیرمستقیم و نامطلوب مشکلات قلبی شده که درنهایت باعث آسیب برگشت‌ناپذیر در جمعیت مسن می‌گردد. علاوه بر این، محدودیت جسمانی افراد در شکل بیماری قلبی می‌تواند به‌سلامت روانی آسیب برساند که این نیز به‌نوبه خود می‌تواند به اشکال مختلف در جامعه نفوذ کند که عبارت‌اند از: (۱) هزینه‌های مستقیم مراقبت بهداشتی ناشی از هزینه مراقبت‌های اضطراری، مراقبت‌های بیمارستانی، درمان، توان‌بخشی و غیره برای بیماران و وابستگان (۲) نیاز به‌روزهای مرخصی اضافی در محل کار خود که این نیز منجر به عدم بهره‌وری می‌گردد (۳) خطاهای محل کار و حوادث ترافیکی که درنهایت منجر به زیان مالی می‌گردد (۴) ایجاد یک فشار در تأمین هزینه‌های دارویی و پزشکی که از دلار مالیاتی منشا می‌گیرد.

۳ چرا پیری قلب مهم هست و هدف تحقیقات پیری قلب چیست؟

انجمن قلب آمریکا تخمین زده است که حدود ۸۳/۶ میلیون آمریکایی با حداقل یک بیماری قلبی عروقی تشخیص داده‌شده‌اند [۵]. در میان این جمعیت، ۴۲/۲ میلیون نفر تقریباً ۶۰ ساله یا بالاتر بوده و میزان مرگ‌ومیر در افراد بالای ۷۵ سال حدود ۶۶ درصد هست [۵]. با توجه به این‌که جمعیت سالمندان (۶۵ ساله) ایالات‌متحده که در سال ۲۰۱۴ به میزان ۴۶/۲ میلیون نفر بود تا سال ۲۰۶۰ بیش از دو برابر شده و به ۹۸ میلیون نفر خواهد رسید [۶]، لذا خطر بزرگی در رابطه با مواجه‌شدن بخش بزرگی از افراد مسن با اختلال عملکرد قلبی مرتبط با سن وجود دارد. یکی دیگر از دلایل مهم در رابطه با ضروری بودن انجام مطالعات درزمینه پیری قلب این است که CVD هیچ مشخصه بالینی نداشته و مهم‌تر از آن اینکه، دوره CVD متفاوت بوده و به‌طور چشمگیری با افزایش سن افزایش می‌یابد [۷]. علاوه بر این، بسیاری از تغییرات فیزیولوژیکی در سیستم قلب و عروق پیر و دلایل اساسی مربوط به آن هنوز به‌طور کامل درک نشده و به‌صورت سؤال بی‌جواب باقی‌مانده است. اهداف تحقیقات پیری قلب عبارت‌اند از: (۱) شناسایی و اندازه‌گیری مناطق بالقوه کاهش مرتبط با سن در آمادگی جسمانی قلب و تعیین اینکه آیا این تغییرات درروند پیری آسیب‌زا هستند یا خیر و اگر آسیب‌زا هستند نحوه عمل آن‌ها چگونه هست، (۲) پر کردن شکاف‌های خاصی در دانش و بهبود دانش در بیماری‌های قلبی با استفاده از اطلاعات حاصل از مواجهه شدن با پیری و اینکه فاکتورهای خطر قلبی چگونه به توسعه علائم / نارسائی‌های قلبی کمک می‌کنند و (۳) جمع‌بندی بینش‌های ضروری برای بهبود قدرت پیش‌بینی بیماری و کمک به جامعه علمی برای طراحی مداخلات و ابزارهای مدیریتی مناسب؛ بنابراین، داشتن شناخت دقیق و قوی و مبتنی بر شواهد از قلب مسن، نه‌تنها برای اطلاع دادن به پزشکان برای مدیریت قاطعانه و درمان نارسایی قلبی ناشی از پیری بلکه برای گسترش زندگی سالم و مستقل جمعیت مسن رو به رشد نیز ضروری هست. اگرچه مداخلات مبتنی بر دارو برای مشکلات قلبی در افراد مسن هنوز مورداستفاده قرار می‌گیرند، اما برای گروهی از افراد مسن که به دلیل کاهش طبیعی در متابولیسم بدن و عملکرد دفع ادرار ناشی از پیری در معرض و مرز خطر بیماری‌های خفیف قلبی می‌باشند، مداخلات دارویی به‌عنوان مسیر درمانی ثانویه محسوب می‌شوند. در عوض، تغییر سبک زندگی انتخاب بهتری به‌عنوان یک استراتژی پیشگیری برای این افراد خواهد بود. بسیاری از داده‌ها نشان می‌دهند که فعالیت بدنی در ترکیب با مصرف مواد غذایی سالم و اجتناب از عوامل خطر نظیر سیگار کشیدن، مصرف الکل و غیره به‌عنوان یک تغییر سبک زندگی برای کاهش خطر بیماری قلبی عروقی (CVD) و بیماری کرونری قلبی (CHD) و بهبود سلامت قلب محسوب می‌شود [۸-۱۰]. به‌ویژه ورزش، اصطلاحی که شامل تمرینات ورزشی و فعالیت جسمانی هست، به‌عنوان یک عامل دارای مزایای ساختاری و کارکردی بر سیستم قلبی عروقی انسان و کاهش خطر ابتلا به CVD هست [۱۱، ۱۲]. علاوه بر این مطالعات نشان داده است که تمرینات ورزشی و فعالیت بدنی باعث افزایش طول عمر می‌شوند [۱۳-۱۶]. بدیهی است که اثر ورزش در افراد مختلف متفاوت بوده و نیز ثابت‌شده است که در مقایسه

با برخی از روش‌های درمانی مبتنی بر دارو، ورزش به‌عنوان یک مداخله مزایای نسبتاً کمتری را اعمال می‌نماید [۱۷، ۱۸]. این به عوامل متعددی ازجمله سن، نوع ورزش، شرایط محیطی که در آن ورزش انجام می‌شود، ظرفیت متابولیسم افراد و چندین عامل دیگر بستگی دارد [۱۹-۲۵]. مهم‌تر از همه اینکه، یک مطالعه آینده‌نگر ساختگی با حدود ۲۷۰۰۰ مورد انسانی نشان داد که فقط تقریباً ۴۰-۶۰ درصد از کاهش خطر CHD و CVD توسط ورزش و تغییرات مرتبط با فعالیت جسمانی از فاکتورهای خطر رایج نظیر التهاب، فاکتورهای هموستاتیک، فشارخون، چربی‌های رایج، BMI، HbA۱c، هموسیستئین و غیره صورت می‌گیرد [۲۶، ۲۷]. بدیهی است که سازمان بهداشت جهانی عدم فعالیت جسمانی به‌عنوان چهارمین عامل اصلی مرگ‌ومیر جهانی را معرفی نموده است [۲۸]. باوجوداینکه هنوز در مورد نحوه عمل ورزش در بدن و اینکه چرا ورزش دارای اثرات متفاوتی هست اطلاعات ناچیزی وجود دارد ولی اثرات نسبتاً کمتر مضر آن (مگر اینکه و تا زمانی که نوع مناسب و شدت مناسب ورزش انتخاب گردد)، از مزایای مثبت ورزش در سیستم قلب و عروق هست که نمی‌توان آن را کتمان نمود.

اگرچه به‌منظور درک پیری قلب و عروق و مسیر پیری قلب و عروق تحقیقات متعددی صورت گرفته ولی جدایی آشکار ترجمه و تبدیل اطلاعات حاصل از مطالعات بین استنباط‌های مکانیکی اساسی و تحقیقات و / یا رویکردهای بالینی وجود دارد. شواهد رو به افزون مطالعات پایه و بالینی نشان می‌دهد که یک سطح بهینه‌ای از انواع اکسیژن فعال درون‌زاد و مسیرهای سیگنال دهی کاهشی (ردوکس)، فیزیولوژی قلب و عروق را تنظیم می‌کنند (شکل ۱-۱۳).



شکل ۱۳,۱ انواع استرس و تأثیر آن‌ها بر سلامت قلبی. پیری و یا هر استرسی ابتدا باعث ایجاد تغییرات فیزیولوژیک می‌گردد (نشان‌دهنده استرس – رنگ قرمز). در پاسخ به استرس اکسیداتیو، سیستم سیگنال دهی آنتی‌اکسیدانت- Nrf۲ فعال‌شده و باعث حفظ ردوکس هموستاتیک شده و باعث بازگرداندن عملکرد عادی قلب می‌گردد (استرس مفید- سبز). شرایط استرس غیر کنترل‌شده و / یا مزمن به مکانیسم‌های دفاعی بدن خلل وارد کرده و منجر به تغییرات پاتولوژیک و اختلال عملکرد قلبی می‌گردد (نشان‌دهنده ناراحتی- سیاه)

ازآنجایی‌که اختلاط در سیگنال دهی ردوکس به‌طور خاص یکی از معیارهای رایج برای پیری و چندین بیماری قلبی عروقی نظیر نارسایی قلبی، سکته مغزی، انفارکتوس میوکارد (MI)، کاردیومیوپاتی، فشارخون بالا، بیماری قلبی عروقی و غیره هست [۲۹-۳۲] لذا در این فصل در مورد نحوه تأثیر سیگنال‌های آنتی‌اکسیدان سلولی بر پیری قلب و فنوتیپ مرتبط با آن در سیستم قلبی عروقی در پاسخ به انواع مختلف ورزش موردبحث قرار خواهد گرفت.

۴ اهمیت ردوکس در پیری و سلامت قلب

روی‌هم‌رفته شواهد نشان می‌دهد که وضعیت ردوکس یک سلول و پاسخ آن‌ها به استرس نقش حیاتی در پیری و سلامت قلب و عروق بازی می‌کند [۲۹، ۳۰، ۳۲]. در حقیقت، سیگنال دهی ردوکس ارتباط تنگاتنگی با قدیمی‌ترین نظریه رادیکال آزاد پیری [۳۳] و نیز نظریه جهش ژنتیکی، نظریه سایش و پاره شدن و نظریه تجمع ضایعات سلولی که اخیراً موردبررسی قرارگرفته‌اند دارد [۳۴]. چندین مطالعه بالینی و پیش بالینی نشان داده‌اند که در اثر پیری یکسری تغییرات اکسیداتیو در وضعیت ردوکس تیول / دی سولفید، به‌ویژه در نسبت گلوتاتیون احیاشده به گلوتاتیون اکسیدشده که یکی از آنتی‌اکسیدان‌های اصلی سلولی هست صورت می‌گیرد [۳۵-۳۷]. علاوه بر این، استرس اکسیداتیو مرتبط با سن ممکن است سازگاری، ثبات، برهمکنش‌های مولکولی و فعالیت چندین مبدل نظیر فسفاتازها، ناقلین یونی، گیرنده‌ها، کیناز هایی که در فرآیندهای متنوعی از قبیل رونویسی ژن، غیرفعال سازی پروتئوزوم، از دست دادن مکانیسم‌های تعمیر و غیره نقش دارند را غیر فعال نماید که این نشان می‌دهد که تغییرات اجتناب‌ناپذیری در اکثر و نه در تمامی مکانیسم‌های فیزیولوژیکی و نقاط مربوط به هموستازی اکسایش-کاهش وجود دارد [۳۸-۴۰]. این می‌تواند باعث حفظ و تقویت فرآیند چرخه‌ای استرس اکسیداتیو مربوط به پیری گردد. درعین‌حال، باید متذکر شد که رادیکال‌های اکسیژن یا اکسیدانتها همیشه نمی‌تواند باعث آسیب و تحریک روند پیری گردند؛ به‌عبارت‌دیگر، سیگنال دهی اکسایش-کاهش نمی‌تواند به‌طور کامل به‌عنوان یک مکانیسم شبیه به کلید روشن -خاموش (حضور اکسیدکننده‌ها / عدم وجود اکسیدکننده‌ها) در نظر گرفته شود بلکه این مکانیسم بایستی به‌عنوان یک تعادل خاص / و یا دقیق در فرآیند اکسایش-کاهش و سطوح پیام‌برهای اکسایش-کاهش در محدوده فیزیولوژیکی موردبررسی قرار گیرد [۴۱]. بااین‌حال، در این زمینه همچنان ابهاماتی وجود دارد مبنی بر اینکه آیا استرس اکسایش-کاهش (ردوکس) نقش مهمی درروند پیری دارد یا خیر [۴۲، ۴۳]؛ اما با توجه به این واقعیت که اکسیژن برای زندگی همراه با میزان افزایش‌یافته و تجمعی آسیب اکسیداتیو و با اختلالات فیزیولوژیکی مرتبط با سن ضروری هست، جای تعجب نیست که مکانیسم‌های برون‌زاد یا درون‌زا که متابولیسم اکسیژن را تغییر داده و مانع از هموستازی اکسایش-کاهش می‌شوند عمدتاً یا به‌طور مداوم می‌توانند فرآیندهای مراقبت‌های بهداشتی را از بین برده و بر طول عمر و همچنین کیفیت پیری تأثیر بگذارند [۴۴-۴۶].

عملکرد مؤثر قلب نیز عمدتاً به تولید انرژی اکسیداتیو بستگی دارد زیرا قلب در حالت استراحت حدود ۱۵-۸ میلی‌لیتر اکسیژن بر دقیقه در ۱۰۰ گرم بافت مصرف می‌کند. درحالی‌که این می‌تواند در طول تمرینات ورزشی شدید به ۷۰ میلی‌لیتر اکسیژن بر دقیقه در ۱۰۰ گرم بافت قلب افزایش یابد [۴۷، ۴۸]. به‌طور خلاصه، مصرف اکسیژن قلب بالا هست. علاوه بر این، قلب از مجموعه‌ای از انواع سلول‌ها مانند کاردیومیوسیت ها (ضروری برای انقباض قلب از طریق تولید و اجرای سیگنال‌های الکتریکی)، فیبروبلاست ها (تضمین فرم مناسب قلب و ارتباط سلول- سلولی)، سلول‌های اندوتلیال (عملکرد در مصرف مواد مغذی، انتقال اکسیژن، حفظ عملکرد سدی و نفوذپذیری)، سلول‌های عضله صاف (مسئول مقاومت محیطی در برابر جریان خون تولیدشده توسط تپش قلب و تنظیم فشارخون)، سلول‌های دیرکی قلب (مسئول ذخیره و انتشار انواع مختلف واسطه‌گرهای فعال بیولوژیکی)، ماکروفاژهای قلب (مسئول عملکرد در بازسازی، بهبود زخم و بازززایی) [۴۳، ۴۹-۵۴] که تمامی این سلول‌ها به واکنش‌های اکسایش-کاهش و پیام‌رسان‌های سیگنال دهی اکسایش-کاهش متکی بوده تا بتوانند ورودی‌های فیزیولوژیکی را ارسال نموده و از این طریق پروسه‌های اساسی را به اجرا دربیاورند.

درحالی‌که هوموستازی اکسایش-کاهش یک تعادل دقیق بین سطوح درونی اکسیدان ها و آنتی‌اکسیدان‌ها هست، در شرایط امروز، سیستم انسانی ما به‌طور مداوم در چالش است که بتواند آن را حفظ نماید که این چالش به علت وجود نوسانات مداوم در محیط، سبک‌های رژیم غذایی، قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی سمی همراه با فعالیت بدنی پایین، استرس مزمن و سایر شیوه‌های نامناسب زندگی هست. علاوه بر این، قلب، یک اندام حیاتی دارای میتوکندری فراوان، به‌عنوان یک مکان اصلی تولید انواع اکسیژن فعال (ROS)، فرآیندهای مداخله کننده اکسیژن می‌توانند در داخل سلول‌های قلبی رادیکال‌های اکسیژن باقابلیت فعالیت بالا را تولید کنند و این امر زمانی که به‌صورت کنترل نشده صورت بگیرد می‌تواند منجر به عدم تعادل در اکسایش-کاهش گردیده و میزان اکسیدانها بیشتر شده که این پدیده می‌تواند عواقب بسیار گسترده‌ای را در فرآیندهای پایه متابولیکی برجای گذارد. این وضعیت می‌تواند باعث ایجاد استرس اکسیداتیو (OS) و فعال شدن فرآیندهای مربوط به آسیب اکسیداتیو گردیده و درنهایت به اختلال عملکرد قلبی و نارسایی قلبی منجر شود [۵۵، ۵۶]. از دست دادن کنترل اکسایش-کاهش در داخل سلول و OS حاصل از آن می‌تواند باعث ایجاد اختلال در عملکردهای فیزیولوژیکی متعدد ازجمله بیان ژن، بقای / آپوپتوز سلولی، تمایز کاردیومیوسیت، اختلال عملکرد آنزیم‌ها، پروتئین‌ها و فاکتورهای رونویسی، جفت شدن انقباض-انفعال قلب، تنظیم جریان خون و غیره شده و باعث به هم ریختن یکپارچگی سلول‌ها و هموستازی اندام گردد [۵۵-۶۰]. این اثرات ازلحاظ اندازه بسته به نوع سلولی و میزان اختلال اکسایش-کاهش (ردوکس) متفاوت هست. مدت‌هاست که مشخص‌شده سمیت حاد و مزمن "اختلال در متابولیسم اکسیژن و تنظیم ردوکس"، به‌عنوان یک عامل تعیین‌کننده برای مشکلات عمده قلب و عروق هست و در صورت عدم درمان، بیماری می‌تواند تا فاز مزمن پیش رفته و موجب نارسایی چندین اندام بدن و درنهایت مرگ گردد [۶۱]. به‌طور

خلاصه می‌توان گفت که مکانیسم‌های اجباری اکسایش-کاهش ضروری برای فرآیندهای اساسی تداوم زندگی می‌توانند به حوادث ویرانگر زندگی تبدیل شوند.

مطالعات اپیدمیولوژیک اخیر نشان می‌دهد که در ایالات‌متحده میزان شیوع CVD در میان سالمندان (۶۵ ساله) در سال‌های گذشته افزایش‌یافته است [۵، ۶۴-۶۲]. به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای، مرکز ملی آمار بهداشت (NCHS) مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC) در رابطه با وضعیت بهداشت و سلامت اخیر ایالات‌متحده گزارش می‌دهد که مرگ‌ومیر ناشی از بیماری‌های قلبی در گروه سنی < ۲۵، ۲۵-۴۴، ۴۵-۶۴ و بیش از ۶۵ سال سن به ترتیب پنجمین، سومین، دومین و اولین جایگاه را اشغال می‌کنند (CDC- مرکز ملی آمار بهداشت، ۲۰۱۵). این‌یک دلیل قانع‌کننده‌ای هست مبنی بر اینکه بیماری‌های قلب ارتباطی قوی با سن داشته و یکی از علل مرگ در افراد سالمند هست. با توجه به این واقعیت، یک OS نشده ارتباط بسیار قوی با علل سکته، بیماری قلبی عروقی، آسیب ایسکمی / رپرفیوژن، آترواسکلروز و فشارخون بالا دارد [۵۷، ۶۵-۶۷]. علاوه بر این، با توجه به ماهیت ذاتی سلول‌های قلب که تقسیم میتوز محدودی داشته و با تحلیل فرایندهای بیوسنتزی و افزایش میزان اکسیداتیو در پیری همراه می‌باشند لذا توانایی قلب برای حفظ ارتباطات ساختار-عملکرد و حفظ عملکرد قلبی می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی تحت تأثیر قرار گیرد؛ بنابراین، OS مرتبط با پیری به‌عنوان عامل مستقلی هست که تأثیر عمیقی بر بیماری قلبی و نارسایی قلبی دارد [۵۵، ۶۸، ۶۹].

به‌طور قابل‌توجهی، پیری قلب در مدل جوندگان بسیار مشابه تغییرات قلب مرتبط با سن مشاهده‌شده در یک جمعیت سالم انسانی هست [۷۰]. درواقع، مطالعات هیستوپاتولوژیک، اکوکاردیوگرافی و مطالعات سیگنال دهی نشان می‌دهد که قلب جوندگان دستخوش تغییرات فیبروتیک زیر برون‌شامه قلبی، فیبروتیک بینابینی، رسوب آمیلوئیدی همراه با هیپرتروفی، اختلال عملکرد دیاستولیک، کاهش ذخیره عملکردی و تغییرات مولکولی مشابه با قلب انسان‌های سالخورده قرار می‌گیرد [۷۰-۷۵]. قلب انسان نیز همانند سایر بافت‌ها، دارای پتانسیل تکثیر بوده [۷۶، ۷۷] و درنتیجه پیری قلب نیز می‌تواند با عدم تعادل بین کاهش رشد و مرگ میوسیت همراه باشد. در طول این تحقیقات، یک مطالعه جالب و بیوپسی درون‌شامه قلبی بیماران مبتلابه نارسایی قلبی نشان داد که این افراد دارای تلومرهای کوتاه بوده و پیری سلولی و مرگ سلولی بالا هست [۷۸]. علاوه بر این نشان داده‌شده است که طول تلومر در لوکوسیت های گردش خون بیانگر طول آن در میوسیت های قلبی بوده و نقش استرس اکسیدانت آن در تحلیل رفتن تلومر به‌خوبی شناخته‌شده است [۷۹-۸۱]. محققان همچنین با استفاده از حذف تلومراز قادر به تولید یک مدل حیوان دچار پیری زودرس شدند که با افزایش مرگ‌ومیر آپوپتوزی میوسیت همراه با رشد ضعیف میوسیت ها قابل‌تشخیص بودند [۸۲]. جالب‌توجه است که فقدان تلومراز و تحلیل رفتن تلومر پس‌ازآن نیز منجر به افزایش استرس اکسیداتیو در کاردیومیوسیت ها می‌گردد [۸۳]، که این نشان‌دهنده این حقیقت است که محور اکسایش و کاهش- تلومر می‌تواند در یک حلقه برای تداوم هر یک در قلب عمل نماید. علاوه بر

این، اختلالات اکسایش -کاهش مرتبط با قلب مسن به‌طور خاص می‌تواند باعث از دست دادن عملکرد یا کاردیومیوسیت و یا سلول‌های حمایت‌کننده قلب شده و درنهایت باعث تجمع و یا حذف آن‌ها از سیستم گردد [۸۴-۸۶]. به‌تازگی نشان داده‌شده است که تحت شرایط حالت پایدار، پیری فیزیولوژیکی با تغییرات در ترکیب جمعیت‌های لکوسیتی مرتبط با قلب همراه هست [۸۷]. علاوه بر این، این مطالعه نشان داد که در افراد سالخورده فاقد هر نوع آسیب بافتی ظاهری یا عفونت، پاسخ‌های ایمنی مربوط به قلب ممکن است توأم با تغییرات عملکردی و ساختاری قلب رخ دهد. این تغییرات در سلول‌های ساکن قلب می‌تواند بر محیط موضعی تعدیل‌کننده چندین حوادث و نیز بر ظرفیت باززایی قلب با افزایش سن تأثیر بگذارد [۷۸، ۸۸، ۸۹]. قابل‌توجه است که در این مرحله، هرگونه تغییرات اکسیداتیو مرتبط با سن و برخی علائم بالینی که در انسان‌ها مشاهده می‌شود، در قلب مدل‌های جوندگان نیز دیده می‌شود [۷۰، ۹۰-۹۳]؛ بنابراین، ما هر چه بیشتر بتوانیم محیط اکسایش-کاهش و نحوه کنترل آن را درک کنیم به همان اندازه نیز خواهیم توانست درک بهتری از بیولوژی قلب و درنتیجه سلامت قلب و عروق و پیری داشته باشیم.

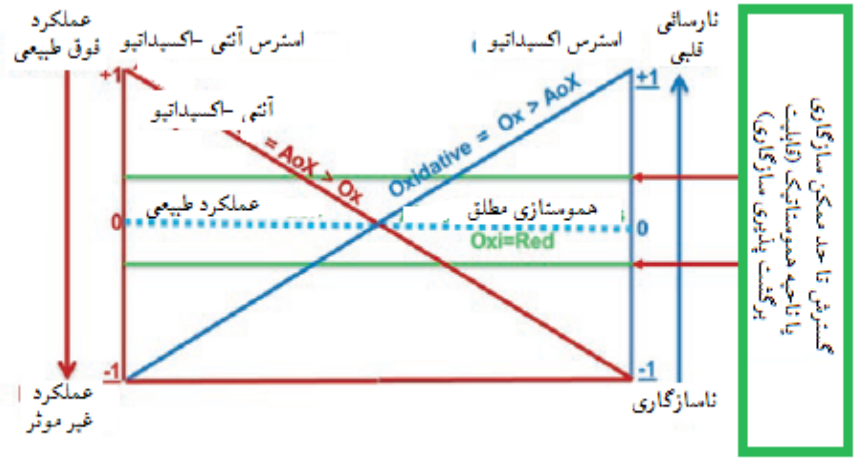
۵ پاسخ به استرس اکسایش کاهش – سیگنال دهی Nrf۲ و ارتباط آن با پیری قلب

به‌طورکلی، سیستم سلولی به‌طور ذاتی با چندین مکانیسم مقابله‌ای مبتنی بر آنتی‌اکسیدان‌ها موهبت یافته تا بتواند به افزایش بار اکسیداتیو پاسخ داده و تعادل ایجاد کند. این مکانیسم‌ها به‌صورت جداگانه یا با مشارکت یکدیگر رادیکال‌های آزاد را حذف کرده، ROS و پیش ساز آن‌ها را خنثی، تولید ROS را مهار کرده یا یون‌های فلزی فعال-ردوکس را که برای کاتالیز واکنش‌های تولیدکننده ROS نوع فنتون ضروری می‌باشند را مهار می‌کنند. این فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی یا توسط فرایندهای درون‌زاد در بدن انسان تولید می‌شوند و یا از طریق منابع غذایی تأمین می‌گردند. در حالت درون‌زاد، فعال شدن چندین پروتئین سیگنال دهی و فاکتورهای رونویسی نظیر NFκB، AP۱، HIF۱α، p۵۳ و Nrf۲ (فاکتور هسته‌ای اریتروئید ۲ مربوط به فاکتور ۲) با تنظیم بیان ژن‌هایی که آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر آنزیم‌های فاز ۲، چاپرون های پروتئین و دیگر اجزاء دستگاه محافظت سیتوپلاسمی را کد می‌کنند باعث کنترل رونویسی سیگنال دهی آنتی‌اکسیدان می‌گردند [۹۵، ۹۶]. گرچه آنتی‌اکسیدان‌ها از سیستم تهاجم به استرس اکسیداتیو و آسیب‌های مرتبط با آن محافظت می‌کنند ولی به دلیل نتایج متناقض در مدل‌های خاص مربوط به پیری، فرضیه‌ای که بتواند طول عمر موجود زنده را با افزایش دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی افزایش دهد، هنوز مبهم و غیرقابل درک هست. به‌عنوان‌مثال، مطالعاتی در مورد پستانداران صورت گرفته و مشخص‌شده که با افزایش بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد به‌طور تجربی، افزایش بسیار کمی در طول عمر رخ‌داده و یا اینکه این افزایش بیان هیچ تأثیری روی افزایش طول عمر نداشته است [۴۳، ۹۷، ۹۸]. درواقع، دو موش تراریختی که در ژن CuZnSOD و کاتالاز افزایش بیان داشتند، تغییر قابل‌توجهی در طول عمر نشان ندادند [۴۳]. این مطالعات طول عمر، به‌وضوح از بقای موجود زنده به‌عنوان شاخص اندازه‌گیری نقطه پایانی خود استفاده

کرده و اینکه افزایش بیان این ژن‌های آنتی‌اکسیدان احتمالاً باعث کاهش سرعت پیری اندام‌ها گردد متمرکز نمی‌شوند. در رابطه با این موضوع، بایستی در نظر داشت که همیشه با افزایش سن یکسری تغییرات خاص ذاتی رخ می‌دهند، بااین‌حال، تمامی اعضاء بدن لازم نیست که حتماً سن یکسانی داشته باشند و یک ارگان خاص می‌تواند نشانه‌های فنوتیپ پیری را قبل از اندام دیگر بدن بروز دهد. به‌ویژه اینکه لازم نیست که همیشه سن اندام و ارگانیسم باهم یکی باشد [۹۹-۱۰۱] که این گفته به‌ویژه می‌تواند در مورد قلب بیشتر صادق باشد، زیرا قلب یک عضوی از بدن هست که بدون وقفه کارکرده و اینکه علاوه بر مواجه‌شدن با یک چالش مستمر برای ذخیره اندام، توانایی تنظیم و عملکرد فراتر از نیازهای معمول بدن، دارای انعطاف‌پذیری قابل‌توجهی هست. یک مطالعه اخیر در مقیاس بزرگ نشان داد که چطور پروتئین‌های سلولی (که تعیین‌کننده عملکرد می‌باشند) در تورفتگی‌های مختلف دیواره قلب دارای سن متفاوتی می‌باشند که این نشان می‌دهد که ویژگی سلولی و فیزیولوژی یک ارگان خاص می‌تواند تعیین‌کننده میزان سن آن باشد [۱۰۲]؛ بنابراین، دامنه پاسخ می‌تواند بسته به‌شدت عدم تعادل اکسیدان / آنتی‌اکسیدان، تحمل ذاتی به تغییرات، زمینه سلولی و فیزیولوژی ارگان خاص و چندین فاکتور تنظیمی منتهی به سازگاری / مزیت (استرس مفید)، استرس و / یا استرس حل‌نشده (تنش یا تخریب) متغیر باشد [۱۰۳] (شکل ۱۳,۲).

به‌طور گسترده‌ای محققین به این نقطه‌نظر رسیده‌اند که باگذشت زمان، تولید و فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های بیولوژیکی کاهش‌یافته و این موجب افزایش بار ROS / RNS می‌گردد [۵۶]. مسیر آنتی‌اکسیدان و سم‌زدایی سلولی، به‌عنوان یک انباری از ژن‌های مربوط به عنصر پاسخ آنتی‌اکسیدان (AREs) نظیر NAD H (P)- کوئینون اکسیداز ۱ (NQO۱)، هم اکسیژناز (HO۱)، γ-گلوتامیل سیستئین لیگاز- کاتالیزی (GCLC)، γ- گلوتامیل لیگاز مدوله‌کننده (GCLM)، گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز (G۶PD)، گلوتاتیون پراکسیداز ۱ (GPX۱)، گلوتاتیون پراکسیداز ۲ (GPX۲)، گلوتاتیون ردوکتاز (GSR)، کاتالاز (CAT) برای حذف ترکیبات حد واسط فعال درون‌زاد و ژن‌های صادرکننده توکسین (خانواده حمل‌کننده پاسخ چند دارویی، MDR) [۹۶، ۱۰۴، ۱۰۵] هست که تمامی ژن‌های کد کننده این آنزیم‌ها توسط فاکتور ۲ هسته‌ای اریتروئید ۲ مربوط به p۴۵ عامل ۲ (Nrf۲) تنظیم می‌شوند. این فاکتور رونویسی در ابتدا به‌عنوان یک Cap 'n' Collar (CNC) از خانواده پروتئین متصل به DNA از طریق پایه‌ی زیپ لوسینی خود (bZip) کشف شد که قادر است به ماده اصلی[۱] اتصال‌دهنده فاکتور رونویسی اریتروئیدی ۲ (NF-E۲) متصل گردد. این فاکتور بعدها به‌عنوان فاکتور اصلی رونویسی شناخته شد که با پروتئین‌های کوچک فیبروسارکومای عضله و غلاف آن (Maf) هترودایمر تشکیل داده و بیان چندین ژن حاوی ماده اصلی اتصال عنصر پاسخ‌دهنده آنتی‌اکسیدان (ARE) را به دلیل شباهت بالای توالی توافق بین آن‌ها کنترل می‌نماید [۱۰۶- ۱۰۸]. Nrf۲ علاوه بر اهداف کلاسیک آنتی‌اکسیدانی، ژن‌های دخیل در مسیر ضدالتهابی، اتوفاژی و پروتئوزوم را نیز تنظیم می‌نماید [۱۰۹-۱۱۱].

۱ motif



شکل ۱۳.۲ تنظیم وابسته به ردوکس عملکرد قلبی. وجود تعادل اکسیدان به آنتی‌اکسیدان برای عملکرد مطلوب قلب ضروری هست. کاهش در هر دو اکسیدان یا آنتی‌اکسیدان‌ها منجر به عملکرد نامطلوب قلبی می‌گردد. افزایش غیرطبیعی هر دو نیز منجر به عملکرد بیش‌ازحد (آسیب‌شناختی) و نارسایی قلبی می‌شود.

Nrf۲ توسط چندین مکانیسم تنظیم می‌شود. در محیط اکسایش-کاهش طبیعی، پروتئین Nrf۲ در سیتوپلاسم توسط پروتئین مهارکننده خود به نام پروتئین ۱ مرتبط با ECH شبه-Kelch (Keap۱) و تحت مدل قفل و لولا مهارشده و پروتئین مهارکننده ECH کلش مانند ECH مرتبط با پروتئین ۱ در یک مدل لولا و چنگال قرار دارد و هدف یوبی کوئیتین مبتنی بر پروتئین کولین ۳/حلقه-جعبه ۱ / Cul۳) Rbx۱) قرارگرفته و تخریب می‌شود [۱۱۲-۱۱۵].

بااین‌حال، بر اساس شرایط استرس اکسیداتیو یا استرس الکتروفیلی، Keap۱ در قسمت‌های سیستئینی اصلی خود اکسیدشده که این اکسیداسیون باعث تغییر در ساختار فضایی آن شده و منجر به جداسازی Nrf۲ از Keap۱ می‌گردد. درنتیجه Nrf۲ به هسته منتقل‌شده با Maf و سایر پروتئین‌ها مشارکت کرده، به‌توالی ARE که به‌صورت سیس عمل می‌کند متصل شده و باعث پیشبرد رونویسی ژن می‌گردد. Nrf۲ علاوه بر کنترل کلاسیکی مبتنی بر Keap۱، پایداری آن نیز توسط لیگاز یوبی کوئیتین E۳ تنظیم‌شده که توسط Skp، کولین، کمپلکس پروتئین حاوی توالی F-box / β-transducin (SCF / β-TrCP) و به‌طور مستقل از Keap۱ تخریب می‌شود [۱۱۶]. مطالعات نشان داده است که این عمل توسط گلیکوژن سینتاز کیناز ۳ (GSK-۳) صورت می‌گیرد که با شناسایی موتیف β-TrCP باعث فسفریله شدن اسیدآمینه سرین در نواحی خاص در دمین Neh۶ در Nrf۲ شده و آن را به سمت تخریب شدن هدایت می‌نماید [۱۱۶].

علاوه بر این فعال شدن Nrf۲ ممکن است پس از فسفریلاسیون آن توسط چندین کیناز نظیر پروتئین کیناز فعال‌شده توسط میتوژن، فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز، پروتئین کیناز C و پروتئین کیناز مربوط به کیناز شبکه آندوپلاسمی شبه- RNA (PERK) صورت بگیرد [۱۱۷، ۱۱۸]. پروتئین Nrf۲ بیان ژن خود را در سطح رونویسی به طریق رفتار رو به جلو-تغذیه و بااتصال به موتیف های شبه- ARE مشابه که در منطقه پیش برنده خود قرار دارد، تنظیم می‌کند [۱۱۹]. همچنین میزان بیان Nrf۲ توسط مکانیسم‌های اپی ژنتیکی و مکانیسم‌های پس از رونویسی مبتنی بر miRNA تنظیم می‌شود [۱۲۰، ۱۲۱].

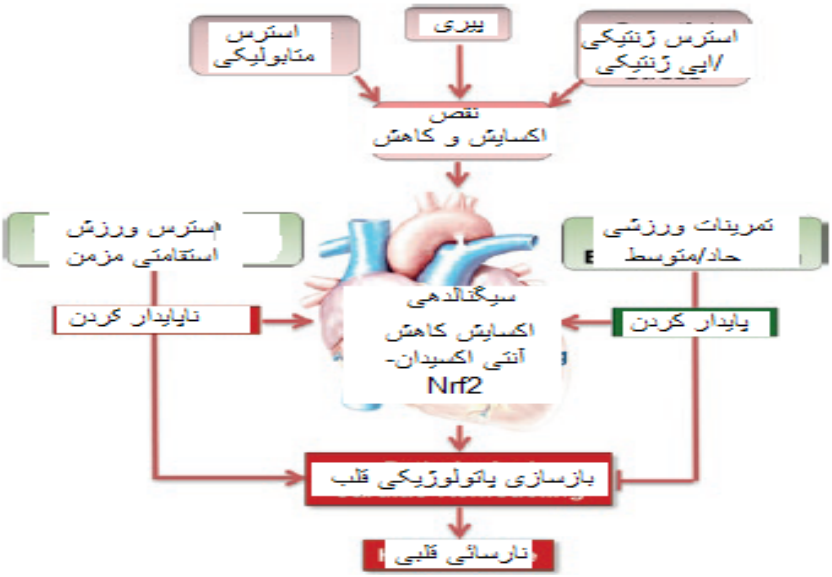
Nof۲ دارای یک نقش احافظت شده ازلحاظ تکاملی در حفاظت سلول در برابر OS هست [۱۲۲]. توجه داشته باشید که عملکرد شدید کاردیومیوسیت ها و جایگزینی نسبتاً کم و آهسته آن‌ها باعث می‌شود که قلب حساسیت بیشتری به استرس، پیری، بیماری‌ها و سایر رویدادهای سمی و آسیب‌رسان پیدا کند [۱۲۳-۱۲۵]. مطالعات نشان داده است که برای فعال کردن مکانیسم‌های Nof۲ و سپس آنتی‌اکسیدان و مکانیسم‌های سم‌زدایی در عروق خونی حیوانات جوان به‌عنوان یک پاسخ سازگاری لازم است که افزایش خفیف تا متوسطی در میزان ROS صورت بگیرد [۶۴، ۱۲۶]. در مقابل، در شرایط اکسیداسیون قوی نظیر مدل موش‌های ۵ ماهه دارای هیپرگلیسمی مزمن، Nrf۲ و پاسخ آن در قلب، در مقایسه با یک مدل هیپرگلیسمی ۲ ماهه به‌شدت تعدیل‌شده است که این می‌تواند بیانگر یک اختلال نسبتاً کم در اکسایش-کاهش باشد [۱۲۷]. به‌طور قابل‌توجهی مطالعات نشان داده که میزان Nrf۲ هسته‌ای در نمونه‌های قلب جداشده از بیماران دیابتی در مقایسه با قلب افراد کنترل به‌طور قابل‌توجهی کاهش نشان میدهد [۱۲۷] که بیانگر این واقعیت است که میزان ROS داخل سلولی در قلب، یعنی میزان کم تا خفیف نمایانگر حالت فیزیولوژیکی و شدید بودن آن نمایانگر حالت پاتولوژیکی بوده که می‌تواند Nof۲ را به‌صورت دوجهته تنظیم نماید که آن را به‌عنوان یک نماینده خوبی برای مطالعات بیشتر خواهد ساخت.

گزارش‌های قبلی نشان می‌دهد که میزان ظرفیت اکسایش-کاهش در موش‌های مسن مشابه موش‌هایی هست که ژن کد کننده Nrf۲ در آن‌ها خاموش شده است [۱۱۸، ۱۲۸]. در مقابل، در جوندگان دارای طول عمر زیاد نظیر موش‌های کور عادی و موش‌های قدکوتاه اسنل فعالیت‌های بیشتری در ژن‌های Nrf۲ و ژن پاسخ به ARE نشان می‌دهند [۱۲۹- ۱۳۱]. جالب‌توجه است که یک مطالعه کلاسیک که هشت گونه جونده با طول عمر مختلف از ۴ تا ۳۱ سال را مقایسه می‌کند، نشان می‌دهد که همبستگی شدیدی بین فعالیت اتصال NrF۲-ARE و حداکثر پتانسیل طول عمر این موجودات وجود دارد [۱۳۰].

نقش Nrf۲ در پیری و بیماری‌های انسانی به‌طور گسترده درجاهای دیگر موردبررسی قرارگرفته است [۱۳۲]. مطالعات متعدد مکانیسمی به طرز شگفت‌آوری نشان داده‌اند که کمبود مرتبط با سن و / یا فعالیت ناکافی Nrf۲، باعث ایجاد اختلال در توانایی سلول در ایجاد پاسخ سازگاری کافی و سم‌زدایی رادیکال‌های اکسیژن تأثیرگذار بر هموستازی اکسایش –کاهش شده و منجر به OS و / یا حساسیت اکسیدان در قلب و نارسایی قلبی می‌گردد[۵۶، ۶۹، ۱۲۶، ۱۳۳، ۱۳۴]. علاوه بر این گزارش‌ها نشان داده که وجود اختلالات

در هوموستازی اکسایش-کاهش باعث القاء آپوپتوز و یا نکروز میوسیت ها شده که این نیز باعث کاهش تعداد میوسیت ها می‌گردد که یکی از نشانه‌های قلب پیر بوده که به‌نوبه خود منجر به تغییر ساختار قلب و هیپرتروفی می‌شود [۶۶]؛ بنابراین، افزایش در غلظت ROS که می‌تواند از یک ترکیبی از دو منبع ذاتی معروف به پیری و قلب ایجاد شود، عامل بالقوه‌ای در تضعیف پاسخ‌های استرس مبتنی بر قلب را در افراد سالمند حتی در صورت عدم وجود هر نوع عامل آسیب‌زا هست. قلب یک اندامی هست که غنی از میتوکندری بوده و جایگاه متابولیسم‌های اکسیداتیو است. در حضور هرگونه پاتولوژی، توانایی سلول‌ها برای پاسخگویی و بازیابی از چالش‌های سمی می‌تواند بسیار ضعیف باشد. لذا در این حالت، مکانیسم Nrf۲ برای کنترل بار اکسیداتیو در قلب پیر می‌تواند بسیار مناسب باشد. توجه داشته باشید که این شواهد و افکار به‌وضوح اشاره می‌کنند که مسیر Nrf۲ در تقاطع بین پیری و فیزیولوژی قلب قرارگرفته که در آن، کاهش سیگنال دهی آنتی‌اکسیدان- Nrf۲ در طول پیری می‌تواند باعث شود که بافت‌های قلبی به سمت بیماری‌های مختلف پیش بروند [۵۶، ۶۷]. با توجه به این واقعیت‌ها، Nrf۲ می‌تواند به‌عنوان "دروازه بان طول عمر قلب و سلامت قلب و عروق" شناخته شود.

یک موضوع جالب و درعین‌حال پیچیده این واقعیت است که میزان بروز آسیب‌های مبتنی بر OS در افرادی که تحت تمرینات ورزشی پیشرفته قرار می‌گیرند، کاهش می‌یابد که این به دلیل تقویت مقاومت سازگار به OS توأم با القاء فاکتورهای تروفیک و فعال شدن سیستم‌های ترمیم آسیب- اکسیداتیو هست [۱۳۵-۱۴۰]. ازاین‌رو در بخش بعدی، ما در مورد عملکردهای سیستماتیک (افزایش بیان و کاهش بیان) Nrf۲ با توجه به حالت‌های مختلف تمرینات ورزشی نظیر استرس ورزش حاد (AES)، استرس ورزش استقامتی (EES) و تمرینات ورزشی با شدت متوسط (MET) و اهمیت حفظ "بهینهNrf۲ " برای تنظیم سالم هموستازی اکسایش-کاهش تحت چالش‌های مختلف در سیستم قلب بحث خواهیم کرد (شکل ۱۳,۳). پروتکل‌های مختلف ورزش و اثرات آن‌ها در جدول ۱۳,۱ به‌طور خلاصه آورده شده است.



شکل ۱۳،۳ اثر تنش‌های متابولیکی و فیزیکی بر پیری پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی قلب را نشان می‌دهد. شرایط متابولیکی و مزمن نظیر چاقی، دیابت، پرفشاری خون، التهاب و غیره باعث پیشبرد وضعیت فوق- اکسیداتیو و تغییر ساختاری و عملکردی (سیستولیک / دیاستولیک) شده و درنهایت منجر به تسریع پیری قلب می‌گردند. درحالی‌که استرس ورزش استقامتی باعث تشدید استرس اکسیداتیو و بازسازی قلب شده ولی تمرینات ورزشی حاد و یا متوسط باعث حفظ سلامت قلب شده و از طریق حفظ سیستم دفاعی قلب از طریق تثبیت سیگنال‌های آنتی‌اکسیدان- Nrf۲ از بازسازی قلب ممانعت می‌کنند.

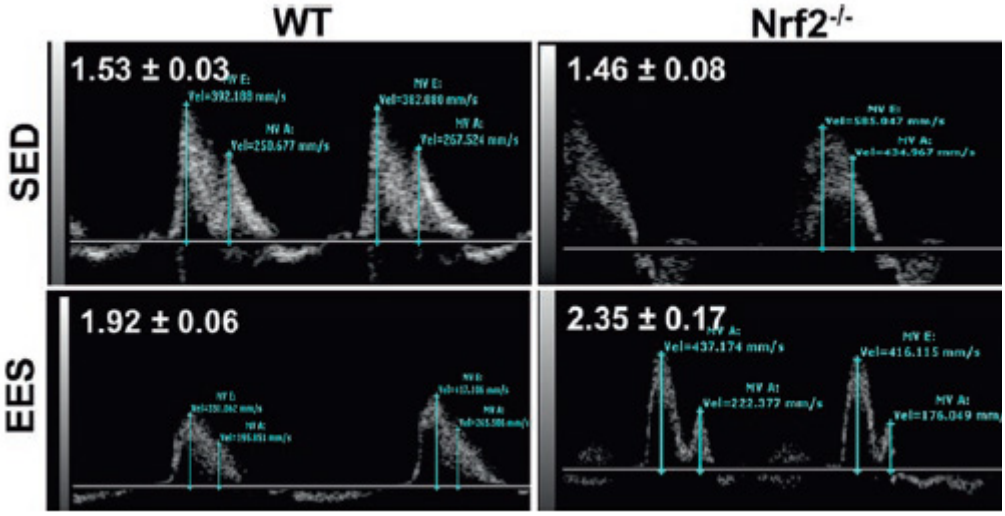
۶ مزایای ورزش حاد بر سیگنال دهی آنتی‌اکسیدان Nrf۲

ورزش به‌عنوان عاملی برای حداکثر اکسیژن مصرفی توسط بافت‌ها برای بالا بردن و بهبود متابولیسم و لذا افزایش آمادگی جسمانی قلب شناخته می‌شود [۱۴۱]. بااین‌حال، میزان افزایش آمادگی جسمانی قلب همبستگی خوبی با میزان فعالیت جسمانی فرد دارد [۱۴۲]. مطالعات درزمینه بررسی مکانیسم‌های پایه برای مزیت‌های ورزش در سلامت قلب، نشان داده‌اند که ROS قادر به فعال کردن فاکتور رونویسی حساس به اکسایش-کاهش، ازجمله Nrf۲، NF-κB و تقویت سیگنال دهی آنتی‌اکسیدانی هست [۹۶، ۱۲۰، ۱۴۳-۱۴۶]. مطالعات پیشین نشان داد که وجود اختلال در مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی مرتبط با Nrf۲ از طریق استرس اکسیداتیو پایدار منجر به کاهش عملکرد قلب، اختلال عملکرد، بازسازی فیبروتیک و التهاب می‌گردد [۷۵، ۱۳۳، ۱۴۷]. بر همین اساس، مطالعه قبلی ما نشان داد که تمرینات حاد ورزشی باعث تحریک انتقال Nrf۲ هسته‌ای و فعال‌سازی رونویسی ژن‌های آنتی‌اکسیدان‌های هدف در قلب WT می‌گردد، درحالی‌که موش‌هایی که در Nrf۲ حذف‌شده بودند پس از ورزش میزان بالای OS را متحمل می‌شوند [۹۶]. به‌طورکلی این یافته‌ها نشان می‌دهد که ورزش ممکن است از طریق مسیر سیگنال دهی EPRE / ARE وابسته به Nrf۲ یک اثر مفید در حفاظت از قلب داشته باشد، اما مزیت‌های ورزش بسته

به سن متفاوت هست. افراد مسن چندین اختلال ساختاری و عملکردی قلبی را نشان داده و نسبت به افراد جوان‌تر به‌طور فزاینده‌ای برای توسعه تغییر ساختار پاتولوژیکی آسیب پذیرتر می‌باشند.

جدول ۱۳،۱ انواع مختلف ورزش و اثرات آن بر سلامت قلب در جوندگان در برابر انسان

مدل	توصیف	پروتکل	اثر میوکارد در جوندگان (مدل‌های حیوانی)		منابع (مدل‌های حیوانی)	ارتباط با انسان	منابع (انسانی)
			جوان	مسن			
حاد (بیشتر از ۱ تا کمتر از ۷ روز)	متوسط	زاویه ۷-۰ درجه؛ ۱۵-۱۰ متر در دقیقه ۶۰-۴۵ دقیقه در روز	فعال کردن سیگنال دهی Nrf2، کاهش استرس اکسیداتیو و محافظت از قلبw		N/A	N/A	
	استقامتی	زاویه ۱۲-۸درجه (اسکی سرعت)؛ ۳۵-۲۰ متر بر دقیقه؛ ۹۰-۶۰ دقیقه در روز	فعال کردن سیگنال دهی آنتی‌اکسیدان-Nrf2	پاسخ صفر یا سیگنال دهی معیوب Nrf2	[۹۶، ۱۴۶، ۱۴۵]		
مزمن (بیش از دو هفته)	متوسط	زاویه ۷-۰ درجه؛ ۱۵-۱۰ متر در دقیقه ۶۰-۴۵ دقیقه در روز	فعال کردن سیگنال دهی آنتی‌اکسیدان-Nrf2 ممانعت از استرس اکسیداتیو و نارسایی قلبی	سیگنال دهی آنتی‌اکسیدان-Nrf2 ثابت، ممانعت از استرس اکسیداتیو و نارسائی قلبی	[۷۵، ۱۶۱، ۱۶۰، ۱۶۲]	افزایش فعالیت بدنی ازجمله پیاده‌روی منظم، با کاهش خطر ابتلا به عوارض قلبی عروقی همراه است	[۱۵۲، ۱۵۳] [۱۶۳] [۱۶۵، ۱۶۴]
	استقامتی	زاویه ۱۲-۸درجه (اسکی سرعت)؛ ۳۵-۲۰ متر بر دقیقه؛ ۹۰-۶۰ دقیقه در روز	N/A	سیگنال دهی Nrf2 ناپایدار، القاء استرس اکسیداتیو و ایجاد بازسازی قلبی و اختلال در عملکرد	[۱۵۵، ۷۵، ۱۹۳]	سازگاری قلب ازجمله کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک و ناهنجاری‌های عروق کرونر	[۱۹۱، ۱۹۲، ۱۵۳]



شکل ۱۳,۴ ورزش استقامتی مزمن باعث ایجاد اختلال در عملکرد دیاستولیک می‌شود. اندازه‌گیری جریان ورودی دریچه میترال با استفاده از داپلر موج پالس (Visual Sonics، تصویربردار اکوکاردیوگرافی Vevo۲۱۰۰) نشان می‌دهد که ورزش استقامتی طولانی‌مدت باعث اختلال عملکرد دیاستولیک در موش‌های تیپ WT یا -/ -Nrf۲ در پیری می‌گردد

مشخص‌شده است که با افزایش سن میزان عملکرد قلب و تحمل به ورزش کاهش‌یافته [۲] و حداکثر اکسیژن مصرفی (VO۲) در افراد سالم یا افراد دارای فعالیت بسیار بالا دچار نقص شده ولی در افراد مسن سلامت قلبی ریوی را تحت تأثیر می‌گذارند [۱۴۸-۱۵۳]. گزارش‌های اخیر نشان می‌دهد که سطح فیزیولوژیکی Nrf۲ و توانایی انتقال آن در پیری کاهش می‌یابد [۷۵، ۱۵۴]. یک گزارش قبلی از آزمایشگاه ما نشان داده است که ازآنجایی‌که در موش‌های مسن میزان آنتی‌اکسیدان آن‌ها کاهش‌یافته و درواقع خالی از آنتی‌اکسیدان می‌شوند لذا در آن‌ها استرس ناهنجار اکسیداتیو و اختلال عملکرد دیاستولیک ایجاد می‌شود (شکل ۱۴,۴) [۱۵۵، ۱۵۶]. مطالعات انجام‌شده در مردان سالم مسن نشان می‌دهد که در این افراد به علت کاهش پاسخ‌های بتا آدرنرژیک، میزان پاسخ به ورزش حاد کاهش می‌یابد [۱۵۷]. مطالعات اخیر صورت گرفته در مورد بتا ۱- آدرنرژیک به‌واسطه محور HMGB۱ / HO-۱ / Nrf۲ یک آسیب –هیپوکسی/ راکسیژناسیون (H/R) در کاردیومیوسیت های موش‌های نوزاد را نشان داد [۱۵۸]. بررسی‌های آینده در مورد ارتباط بین مسیرهای سیگنال دهی Nrf۲ و β- آدرنرژیک در تمرینات حاد ورزشی در طول پیری بسیار جذاب خواهد بود.

۷ تمرینات ورزشی با شدت متوسط (MET) و تثبیت سیگنال دهی آنتی‌اکسیدانی- Nrf۲ در قلب

با توجه به نقش Nrf۲ در طول استرس استقامتی بیشینه و زیر بیشینه کوتاه (حاد) در حیوانات مسن، به نظر می‌رسد که تمرینات ورزشی با شدت متوسط (MET) برای یک دوره طولانی‌مدت (۶ هفته) به میزان قابل‌توجهی باعث افزایش سطح Nrf۲ هم در قلب افراد جوان و هم افراد مسن می‌گردند. پس از تثبیت Nrf۲ ناشی از MET، یک افزایش در میزان رونویسی و سطوح پروتئین‌های هدف برای Nrf۲ (گلوتاتیون ردوکتاز، هموکسیژناز ۱، گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز و گلوتامیل سیستئین لیگاز) نیز مشاهده می‌شود [۷۵]. مطالعات پیشین نشان داده است که MET کوتاه‌مدت و بلندمدت باعث ارتقاء پرفیوژن و ظرفیت عملکرد قلب در حیوانات و افراد دارای بیماری‌های قلبی ایسکمیک و نارسایی قلبی می‌گردد [۱۵۲، ۱۵۶، ۱۵۹-۱۶۶]. به‌طور مشخصی، MET در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط با سن مفید هست [۱۵، ۱۶۷]. بررسی‌های ما همراه با مطالعات سایر محققین نشان داد که اگرچه در حیوانات مسن حفاظت القاشده توسط MET دیده می‌شد ولی این ورزش همین مزیت‌ها را در گروه جوان‌تر نشان نمی‌دهد [۷۵، ۱۶۸]. بااین‌حال، مکانیسم‌های دقیق آن هنوز قابل‌درک نمی‌باشند. بر اساس نتایج مطالعات قبلی ما، می‌توان گفت که تمرینات ورزشی با شدت متوسط در حیوانات مسن می‌توانند موجب افزایش سیگنال‌های Nrf۲ و بازگرداندن هموستازی اکسایش-کاهش گردند [۷۵]، اما بار اضافی اکسیداتیو که به‌طور ذاتی در طول دوران پیری وجود دارد می‌تواند نیازمند فعالیت بسیار قوی Nrf۲ و مسیرهای سیگانال دهی آنتی‌اکسیدانی مرتبط با آن باشد که در حال حاضر توسط MET در اینجا ارائه‌شده است؛ به‌عبارت‌دیگر، مزایای مطلوب MET ممکن است به بهینه‌سازی اکسایش-کاهش مربوط شود که این می‌تواند یکی از نقاط حیاتی باشد که در آن مسیرهای سیگنال دهی بدن افراد جوان و مسن با توجه به اثر MET از هم متفاوت می‌گردند. علاوه بر این، یافته‌های جالب نشان می‌دهد هنگامی‌که حیوانات در آب با دمای ۳۰ تا ۳۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۶۰ دقیقه (۵ روز در هفته) برای ۱۰ هفته شنا می‌کنند، در آن‌ها رگ زایی جدید همراه با بهبود ساختار و عملکرد سیستم قلبی عروقی رخ می‌دهد [۱۶۹-۱۷۱]. اگرچه MET می‌تواند باعث افزایش سیگنال Nrf۲ در مدل حیوانی مسن گردد ولی اینکه این ورزش تا چه اندازه می‌تواند در بهبود فرآیند رگ زایی در پیری مؤثر باشد، هنوز مشخص نیست. ازآنجایی‌که گزارش‌شده است Nrf۲ می‌تواند مسیر VEGF / HIF-۱α را فعال کند [۱۷۲، ۱۷۳]، لذا بررسی ارتباط متقابل مولکولی بین Nrf۲ با رگ زایی در پاسخ به MET در قلب افراد جوان و مسن نیز می‌تواند در درک این شکاف‌ها ارزشمند باشد. بااین‌حال، تمرینات ورزشی با شدت متوسط، هنوز هم ترجیح داده‌شده و برای بهبود آمادگی جسمانی قلب بکار برده می‌شوند. بااین‌حال، حالت‌ها و / یا استراتژی‌های جدید تمرینات ورزشی برای کاربرد در افراد سالمند موردنیاز هست. با درک فعلی، فرض کنیم یک مطالعه عمیق حیوانی شامل ترکیبی از MET و یک رژیم غذایی دارای میزان مشخصی از فعال‌سازی Nrf۲ توسط پروتاندیم یا کلم بروکلی که حاوی سولفورفان

(به‌عنوان فعال‌کننده Nrf۲) می‌باشند نقطه شروع و مداخله ایده آلی برای این افراد مسن خواهند بود و ما امیدواریم که مطالعات بیشتر در این زمینه بتواند انگیزه برای کشف یک استراتژی مؤثر برای بهبود آمادگی قلبی در افراد سالمند را فراهم نماید.

۸ ورزش استقامتی باعث ایجاد اختلال در سیگنال دهی آنتی‌اکسیدان Nrf۲ در قلب مسن می‌گردد

استراتژی تمرینات استقامتی برای کاهش شروع پوکی استخوان ناشی از افزایش سن [۱۷۴] و حفظ عملکرد میتوکندریایی در پیری و بیماری‌های مرتبط با آن توصیه‌شده است [۱۷۵]. علاوه بر این مطالعات نشان داده است که تمرینات استقامتی اثرات ضدالتهابی، افزایش حساسیت به انسولین و مقابله با کاهش توده عضله اسکلتی و مقاومت دارند [۱۷۶-۱۷۹]. اگرچه تمرینات استقامتی به‌عنوان یک روش قابل‌قبول و مؤثر در افراد سالخورده موردتوجه قرارگرفته‌اند [۱۸۰-۱۸۲] ولی نشان داده‌شده است که در افراد مسن بعد از ۸ هفته ورزش استقامتی، میزان آسیب اکسیداتیو پروتئین‌های مرتبط با عدم توانایی در بهبود عضله اسکلتی و کاهش کیفیت پروتئین میتوکندریایی افزایش می‌یابد [۱۸۳]. علاوه بر این، یک کارآزمایی بالینی تصادفی یک‌سو کور نشان داد که ورزش استقامتی دارای تأثیر "خنثی" یا "منفی" بوده، تأثیری روی میزان حداکثر اکسیژن مصرفی (VO۲)، ساختار و عملکرد بطن چپ ندارد [۱۸۴، ۱۸۵]. با توجه به اثرات ضدونقیض تمرینات استقامتی علاوه بر مدت‌زمان و شدت رژیم ورزشی، ما همچنین در مطالعات خود مشاهده کردیم که ورزش استقامتی می‌تواند استرس‌هایی را ایجاد کرده و موجب بروز شرایط فوق- اکسیداتیو در قلب موش‌های مسن گردد [۷۵]. هنگامی‌که موش‌های جوان (تقریباً ۶ ماهه) تحت تنش ناشی از ورزش استقامتی قرار گرفتند، فعال شدن سیستم سیگنال دهی Nrf۲ همراه با افزایش پاسخ آنتی‌اکسیدانی قلب در آن‌ها مشاهده شد. در مقابل، موش‌های مسن پس از EES، کاهش قابل‌توجهی در Nrf۲ و کاهش بیان ژن‌های هدف آن را نشان دادند [۷۵]. به‌ویژه اینکه ژن‌های هدف Nrf۲ ازجمله Nqo۱ و Ho۱ همراه با ژن‌های کد کننده زیر واحدهای آنزیم گاما گلوتامیل سیستئین لیگاز (Gcl-Gclm و Gclc)، آنزیم محدودکننده سرعت بیوسنتز GSH، به‌طور قابل‌توجهی در قلب موش‌های مسن تحت EES در مقایسه با موش‌های جوان کاهش می‌یابد. میزان بیان ژن‌های کد کننده آنزیم‌های رویش کننده ROS نظیر Sod۲، کاتالاز و Gpx۱ نیز در موش‌های مسن کاهش می‌یابد. در موش‌های مسن در مقایسه با موش‌های جوان پس از EES میزان بیان mRNA ی ژن‌های کد کننده G۶PD و GSR که به‌عنوان آنزیم‌های کلیدی مسئول چرخه مجدد گلوتاتیون اکسیدشده (GSSG) به فرم احیاء شده آن (GSH)، نیز کاهش می‌یابد. قابل‌مقایسه بودن سطوح پروتئینی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان نسبت به سطوح رونوشت‌های آن‌ها، نشان‌دهنده‌ی تنظیم دقیق سیگنال دهی Nrf۲ هست که در قلب مسن پس از EES کاهش می‌یابد. این نتایج نشان می‌دهد که قلب پیر قادر به مقابله با استرس اکسیداتیو ناشی از اشعه EES نبوده و به‌این‌ترتیب مستعد تغییرات و بازسازی

پاتولوژیکی هست. علاوه بر این، اطلاعات ما با استفاده از موش‌های دستکاری‌شده ژنتیکی ازلحاظ Nrf۲ نشان می‌دهد که کاهش سیگنال دهی Nrf۲ می‌تواند اثرات مضری در کنار تنظیم آنتی‌اکسیدان داشته باشد که ممکن است به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم در بازسازی پاتولوژیکی یکپارچگی ساختار و عملکرد قلب در پاسخ به تمرینات ورزش استقامت شدید دخیل باشند (شکل ۱۳,۳ و ۱۳,۴). این نشان می‌دهد که یک محتوای گسسته ژن Nrf۲ (وجود یا عدم وجود) ممکن است به‌طور قابل‌توجهی بر پیامد تمرینات استقامتی تأثیر بگذارد. درنتیجه، این یافته‌ها از آزمایشگاه تحقیقاتی ما نشان می‌دهد که احتمال دارد اثرات و یا بار ناشی از پیری مدوامی در مکانیسم‌های اکسایش-کاهش وابسته به Nrf۲ در قلب وجود داشته باشد که می‌تواند خطر ابتلا به بیماری قلبی عروقی را باوجود ایمن بودن تمرینات استقامتی و توصیه آن‌ها برای مقابله با پیری افزایش داده و کیفیت زندگی را تحت تأثیر قرار دهد [۱۸۶].

به‌طورمعمول، ورزش استقامتی می‌تواند نیازهای فیزیولوژیکی قلب را افزایش دهد؛ یک متاآنالیز از ۲۳ مطالعه که مجموعاً شامل ۲۹۴ فرد می‌شد نشان داد که پس از تمرینات استقامتی، میزان کسر خروجی بطن چپ (LVEF) به‌طور موقت به میزان ۲ درصد کاهش می‌یابد [۱۸۷]. به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای، بروز یک تغییر کوچک و کاهش ۱ درصدی در LVEF نشان‌دهنده افزایش خطر ابتلا به مرگ‌ومیر ناشی از رویدادهای قلبی عروقی در بیماران دیالیزی بدون علامت هست [۱۸۸]. همچنین با تمرینات استقامتی کاهش عملکرد بطن راست نیز رخ می‌دهد [۱۸۹]. در یک تحقیق دیگر، موش‌ها تحت پروتکل دویدن طولانی‌مدت روی تردمیل به مدت ۱۸ هفته (۲ هفته تمرین پیش‌رونده + ۱۶ هفته دویدن در حالت پایدار ۱ ساعته) قرار گرفتند که این موش‌ها هیپرتروفی قلبی غیر مرکزی، اختلال دیاستولیک، انسداد دهلیزی، همراه با رسوب کلاژن و بیان بسیار بالای نشانگر فیبروتیک را در هر دو دهلیز و بطن راست نشان دادند لازم به ذکر است که این مدت‌زمان ورزش اعمال‌شده برای موش‌ها معادل تقریباً ۱۰ سال تمرینات استقامتی در انسان هست [۱۵۳، ۱۹۰-۱۹۳]. این تغییرات مورفولوژیکی و عملکردی اساساً تقلید بسیار مشابهی از «قلب ورزشکار» هست که در انسان شرح داده شد؛ بنابراین، با توجه به روند افزایشی تمرینات استقامتی با میزان هشداردهنده در دهه‌های گذشته [۱۹۴، ۱۹۵]، لازم است که هر چه سریع‌تر درک دقیقی از تمرینات استقامتی درزمینه قلب صورت بگیرد. علاوه بر این، ازآنجایی‌که گزارش‌ها نشان داده که کاهش شدید در LVEF و اختلال عملکرد قلب می‌تواند به دلیل افزایش سیگنال دهی اکسیداتیو بعد از تمرینات ورزشی شدید و طولانی‌مدت رخ دهد [۱۹۶، ۱۹۷]، لذا می‌توان گفت که سیگنال دهی آنتی‌اکسیدانی- Nrf۲ است که ذاتاً در قلب پیر دچار اختلال شده و لذا می‌تواند ازلحاظ آمادگی جسمانی قلبی عروقی نقطه‌نظر بسیار مهمی باشد. مطالعات دقیق‌تر در مورد حیوانات مختلف در سنین ۶ تا ۲۴ ماهگی تحت تمرینات استقامتی (خفیف، متوسط، شدید) در دوره‌های طولانی در حضور و عدم حضور Nrf۲، خواهند توانست تأثیر استرس ورزشی بر پیری طبیعی و یا اجباری (اکسایش-کاهش تحت تنش) قلب را به‌طور جامع مشخص و تعیین نمایند.

۹ نتیجه‌گیری و چشم‌اندازها

به‌طورکلی، موضوع اصلی ارائه‌شده در این فصل نشان می‌دهد که Nrf۲ برای بهره‌مندی از مزیت‌های ورزش بسیار ضروری هست. حالت‌های گسسته ورزش منجر به میزان متفاوتی از اثرات مثبت بر سلامت قلب می‌گردد. بسیاری از شواهد نشان می‌دهد که وضعیت اکسایش-کاهش سلولی و سیگنال دهی به‌تنهایی می‌تواند سازگاری فیزیولوژیکی را به سمت رویداد پاتولوژیکی و بالعکس در پاسخ به هر تمرین ورزشی تغییر دهد. به‌طور خاص، تنش ورزش استقامتی می‌تواند باعث تحریک تقلا و بی‌ثباتی قلب در حیوانات مسن گردد. ازآنجاکه Nrf۲ و عملکرد آن به‌طور مداوم با افزایش سن کاهش می‌یابد، لذا در یک گروه خاص (گروه سنی)، به‌عنوان‌مثال، گروه‌های مسن، افراد احتمالاً دارای سطوح مختلفی از کنترل اکسایش-کاهش خواهند بود. علاوه بر این، دو نفر هیچ‌وقت سطوح استرسی مشابهی را نشان نخواهند داد. با توجه به محیط زمان واقعی، در برخی افراد سالم دارای سطوح پایین Nrf۲ و آستانه آنتی‌اکسیدانی که هیچ علائم ظاهری را نشان نمی‌دهند، شاید لازم شود که این افراد از انجام ورزش‌های رقابتی پرهیز نمایند. علاوه بر این، تغییرات اکسایش-کاهش وابسته به Nrf۲ و ورزش یا به‌صورت جداگانه و یا ترکیب با یکدیگر می‌توانند بر تنظیم کاتکول آمین تأثیر بگذارند که وقتی این‌ها به‌طور نامناسبی مدیریت گردند می‌تواند باعث اداره کردن نامناسب کلسیم و درنتیجه پاسخ منفی ورزشی گردد؛ بنابراین، مداخلات ورزشی و تأثیر آن بایستی به‌صورت متناظر موردبررسی قرارگرفته و برای دستیابی به یک تصویر کاملی از آن بایستی مطالعات بیشتری با تمرکز بر اثرات نامطلوب ورزش در آینده صورت بگیرد. درعین‌حال، ما این‌یک تصویر ناقص از وضعیت اکسایش-احیاء را به‌عنوان یک مانع مشخصی برای استفاده از پروتکل مداخله موجود فرض نمی‌کنیم. توجه به این جزئیات مکانیسمی ظریف و درعین‌حال مهم می‌تواند نتایج بهتری را در رابطه با سازگاری قلب و عروق و جلوگیری از خطرات احتمالی در گروه سنی بدون علائم به ارمغان بیاورد. بااین‌وجود، به‌طور مطلوب‌تر و به‌سادگی می‌توان با "مدیریت Nrf۲، تعادل اکسایش-کاهش، ورزش دقیق، یک قلب سالمی را ساخت".

References

1. Sobel H (1970) Ageing and age-associated disease. Lancet 2(7684):1191–1192

2. Strait JB, Lakatta EG (2012) Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. Heart Fail Clin 8(1):143–164

3. Niccoli T, Partridge L (2012) Ageing as a risk factor for disease. Curr Biol 22(17):R741–R752

4. Costa E, Alice SS, Paúl C, et al (2015) Aging and cardiovascular risk. Biomed Res Int 2015:871656, 1

5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al (2015) Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 131(4):e29–e322

6. Administration on Aging (2015) Aging Statistics. https://aoa.acl.gov/Aging _ Statistics/Index. aspx

7. Kitzman DW, Upadhya B, Haykowsky M, et al (2017) Effects of aging on cardiovascular structure and function. In: Halter JB, Ouslander JG, Studenski S et al (2011) Hazzard's geriatric medicine and gerontology, 6th edn, 7e. McGraw-Hill Education, New York

8. Buttar HS, Li T, Ravi N (2005) Prevention of cardiovascular diseases: role of exercise, dietary interventions, obesity and smoking cessation. Exp Clin Cardiol 10(4):229–249

9. Hurt RT, Kulisek C, Buchanan LA et al (2010) The obesity epidemic: challenges, health initiatives, and implications for gastroenterologists. Gastroenterol Hepatol 6(12):780–792

10. Mampuya WM (2012) Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview. Cardiovasc Diagn Ther 2(1):38–49

11. Blair SN, Morris JN (2009) Healthy hearts--and the universal benefits of being

physically active: physical activity and health. Ann Epidemiol 19(4):253–256

12. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al (2004) Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 116(10):682–692

13. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL et al (1993) The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. N Engl J Me 328(8):538–545.

14. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E et al (1993) Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. N Engl J Me 328(8):533–537

15. Navarro A, Gomez C, Lopez-Cepero JM et al (2004) Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 286(3):505R–5511

16. Franco OH, de Laet C, Peeters A et al (2005) Effects of physical activity on life expectancy with cardiovascular disease. Arch Intern Med 165(20):2355–2360

17. Halverstadt A, Phares DA, Wilund KR et al (2007) Endurance exercise training raises high-density lipoprotein cholesterol and lowers small low-density lipoprotein and very low-density lipoprotein independent of body fat phenotypes in older men and women. Metabolism 56(4):444–450

18. Green DJ, O'Driscoll G, Joyner MJ et al (2008) Exercise and cardiovascular risk reduction: time to update the rationale for exercise? J Appl Physiol (1985) 105(2):766–768

19. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD et al (2002) Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. N Engl J Med 347(19):1483–1492

20. Fagard RH (2001) Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. Med Sci Sports Exerc 33(6 Suppl):S484–S492. discussion S493-484

21. Whelton SP, Chin A, Xin X et al (2002) Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 136(7):493–503

22. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B et al (2001) The acute versus the chronic response to exercise. Med Sci Sports Exerc 33(6 Suppl):S438–S445. discussion S452-433

23. King DS, Costill DL, Fink WJ et al (1985) Muscle metabolism during exercise in the heat in unacclimatized and acclimatized humans. J Appl Physiol 59(5):1350–1354

24. Nadel ER (1983) Effects of temperature on muscle metabolism. In: Knuttgene HG, Vogel JA (eds) Biochemistry of exercise. Human Kinetics Publishers, Champaign

25. Sawka MN, Pandolf KB (1990) Effects of body water loss on exercise performance and physiological functions. In: Gisolfi eaDRL CV (ed) Perspectives in Exercise Science and Sports Medicine. Benchmark Press, Indianapolis

26. Mora S, Cook N, Buring JE et al (2007) Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. Circulation 116(19):2110–2118

27. Joyner MJ, Green DJ (2009) Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. J Physiol 587(23):5551–5558

28. WHO (2009) Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. World Health Organization, Geneva

29. He F, Zuo L (2015) Redox roles of reactive oxygen species in cardiovascular diseases. Int J Mol Sci 16(12):27770–27780

30. Sugamura K, Keaney JF (2011) Reactive oxygen species in cardiovascular disease. Free Radic Biol Med 51(5):978–992

31. North BJ, Sinclair DA (2012) The intersection between aging and cardiovascular disease. Circ Res 110(8):1097–1108

32. Elahi MM, Kong YX, Matata BM (2009) Oxidative stress as a mediator of cardiovascular disease. Oxidative Med Cell Longev 2(5):259–269

33. Harman D (1956) Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol 11(3):298–300

34. Vina J, Borras C, Miquel J (2007) Theories of ageing. IUBMB Life 59(4):249–254

35. Rebrin I, Sohal RS (2008) Pro-oxidant shift in glutathione redox state during aging. Adv Drug Deliv Rev 60(13-14):1545–1552

36. Marí M, Morales A, Colell A et al (2009) Mitochondrial glutathione, a key survival antioxidant. Antioxid Redox Signal 11(11):2685–2700

37. Sohal RS, Orr WC (2012) The redox stress hypothesis of aging. Free Radic Biol Med 52(3):539–555

38. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C et al (2012) Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J 5(1):9–19 M. Narasimhan and N.-S. Rajasekaran.

39. Li J, Pang Q (2014) Oxidative stress-associated protein tyrosine kinases and phosphatases in Fanconi anemia. Antioxid Redox Signal 20(14):2290–2301

40. Kregel KC, Zhang HJ (2007) An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292(1):R18–R36

41. Forman HJ (2016) Redox signaling: an evolution from free radicals to aging. Free Radic Biol Med 97:398–407

42. Zhang Y, Ikeno Y, Qi W et al (2009) Mice deficient in both Mn superoxide dismutase and glutathione peroxidase-1 have increased oxidative damage and a greater incidence of pathology but no reduction in longevity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 64(12):1212–1220

43. Perez VI, Bokov A, Van Remmen H et al (2009) Is the oxidative stress theory of

aging dead? Biochim Biophys Acta 1790(10):1005–1014

44. Sohal RS, Weindruch R (1996) Oxidative stress, caloric restriction, and aging. Science 273(5271):59–63

45. Buffenstein R, Edrey YH, Yang T et al (2008) The oxidative stress theory of aging: embattled or invincible? Insights from non-traditional model organisms. Age 30(2-3):99–109

46. Ursini F, Maiorino M, Forman HJ (2016) Redox homeostasis: the golden mean of healthy living. Redox Biol 8:205–215

47. West JB (1981) Cardiac energetics and myocardial oxygen consumption. Physiologic basis of medical practice. Williams and Wilkins, Baltimore

48. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia (2001) Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. WB Saunders Company, Philadelphia

49. Harvey RP, Nadia R (1999) Heart development. Academic Press, San Diego, pp xiii–xixv

50. Baudino TA, Carver W, Giles W et al (2006) Cardiac fibroblasts: friend or foe? Am J Physiol Heart Circ Physiol 291(3):H1015–H1026

51. Camelliti P, Borg TK, Kohl P (2005) Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. Cardiovasc Res 65(1):40–51

52. Souders CA, Bowers SL, Baudino TA (2009) Cardiac fibroblast: the renaissance cell. Circ Res 105(12):1164–1176

53. Frantz S, Nahrendorf M (2014) Cardiac macrophages and their role in ischaemic heart disease. Cardiovasc Res 102(2):240–248

54. Janicki JS, Brower GL, Levick SP (2015) The emerging prominence of the cardiac mast cell as a potent mediator of adverse myocardial remodeling. Methods Mol Biol (Clifton, NJ) 1220:121–139

55. Capell BC, Collins FS, Nabel EG (2007) Mechanisms of cardiovascular disease in accelerated aging syndromes. Circ Res 101(1):13–26

56. Zhou S, Sun W, Zhang Z et al (2014) The role of Nrf2-mediated pathway in cardiac remodeling and heart failure. Oxidative Med Cell Longev 2014:260429

57. Harman D (1981) The aging process. Proc Natl Acad Sci U S A 78(11):7124–7128

58. Buggisch M, Ateghang B, Ruhe C et al (2007) Stimulation of ES-cell-derived cardiomyogenesis and neonatal cardiac cell proliferation by reactive oxygen species and NADPH oxidase. J Cell Sci 120(5):885–894

59. Prosser BL, Ward CW, Lederer WJ (2011) X-ROS signaling: rapid mechano-chemo transduction in heart. Science 333(6048):1440–1445

60. Prysyazhna O, Rudyk O, Eaton P (2012) Single atom substitution in mouse protein kinase G eliminates oxidant sensing to cause hypertension. Nat Med 18(2):286–290

61. Burgoyne JR, Mongue-Din H, Eaton P et al (2012) Redox signaling in cardiac physiology and pathology. Circ Res 111(8):1091–1106

62. Karavidas A, Lazaros G, Tsiachris D et al (2010) Aging and the cardiovascular system. Hell J Cardiol 51(5):421–427

63. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM et al (2012) Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 125(1):e2–e220.

64. Wu J, Xia S, Kalionis B et al (2014) The role of oxidative stress and inflammation in cardiovascular aging. Biomed Res Int 2014:615312

65. Lakatta E (1994) Aging effects on the vasculature in health: risk factors for cardiovascular disease. Am J Geriatr Cardiol 3(6):11–17

66. Kajstura J, Cheng W, Sarangarajan R et al (1996) Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats. Am J Physiol 271(3 Pt 2):H1215–

H1228

67. Higami Y, Shimokawa I (2000) Apoptosis in the aging process. Cell Tissue Res 301(1):125–132

68. Jennings JR, Kamarck T, Manuck S et al (1997) Aging or disease? Cardiovascular reactivity in Finnish men over the middle years. Psychol Aging 12(2):225–238

69. Collins AR, Lyon CJ, Xia X et al (2009) Age-accelerated atherosclerosis correlates with failure to upregulate antioxidant genes. Circ Res 104(6):e42–e54

70. Dai DF, Rabinovitch PS (2009) Cardiac aging in mice and humans: the role of mitochondrial oxidative stress. Trends Cardiovasc Med 19(7):213–220

71. Domenighetti AA, Wang Q, Egger M et al (2005) Angiotensin II-mediated phenotypic cardiomyocyte remodeling leads to age-dependent cardiac dysfunction and failure. Hypertension 46(2):426–432

72. Okumura S, Vatner DE, Kurotani R et al (2007) Disruption of type 5 adenylyl cyclase enhances desensitization of cyclic adenosine monophosphate signal and increases Akt signal with chronic catecholamine stress. Circulation 116(16):1776–1783

73. Yan L, Vatner DE, O'Connor JP et al (2007) Type 5 adenylyl cyclase disruption increases longevity and protects against stress. Cell 130(2):247–258

74. Treuting PM, Linford NJ, Knoblaugh SE et al (2008) Reduction of age-associated pathology in old mice by overexpression of catalase in mitochondria. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 63(8):813–822

75. Gounder SS, Kannan S, Devadoss D et al (2012) Impaired transcriptional activity of Nrf2 in age-related myocardial oxidative stress is reversible by moderate exercise training. PLoS One 7(9):e45697

76. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J et al (2001) Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. N Engl J Med 344(23):1750–1757

77. Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP et al (2002) Chimerism of the transplanted heart. N Engl J Med 346(1):5–15

78. Chimenti C, Kajstura J, Torella D et al (2003) Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. Circ Res 93(7):604–613

79. Epel ES, Blackburn EH, Lin J et al (2004) Accelerated telomere shortening in response to life stress. Proc Natl Acad Sci U S A 101(49):17312–17315

80. Wolkowitz OM, Mellon SH, Epel ES et al (2011) Leukocyte telomere length in major depression: correlations with chronicity, inflammation and oxidative stress–preliminary findings. PLoS One 6(3):e17837

81. Murillo OB, Ramírez EJ, Hernández VWI et al (2016) Impact of oxidative stress in premature aging and iron overload in hemodialysis patients. Oxidative Med Cell Longev 2016:1578235

82. Leri A, Franco S, Zacheo A et al (2003) Ablation of telomerase and telomere loss leads to cardiac dilatation and heart failure associated with p 53 upregulation. EMBO J 22(1):131–139

83. Mourkioti F, Kustan J, Kraft P et al (2013) Role of telomere dysfunction in cardiac failure in Duchenne muscular dystrophy. Nat Cell Biol 15(8):895–904

84. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM et al (1991) Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. Circ Res 68(6):1560–1568

85. Chien KR, Karsenty G (2005) Longevity and lineages: toward the integrative biology of degenerative diseases in heart, muscle, and bone. Cell 120(4):533–544

86. Zhu H, Tannous P, Johnstone JL et al (2007) Cardiac autophagy is a maladaptive response to hemodynamic stress. J Clin Invest 117(7):1782–1793

87. Ramos GC, van den Berg A, Nunes-Silva V et al (2017) Myocardial aging as a

T-cell–mediated phenomenon. Proc Natl Acad Sci U S A 114(12):E2420–E2429.

88. Torella D, Rota M, Nurzynska D et al (2004) Cardiac stem cell and myocyte aging, heart failure, and insulin-like growth factor-1 overexpression. Circ Res 94(4):514–524

89. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S et al (2009) Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. Science 324(5923):98–102

90. Hayakawa M, Hattori K, Sugiyama S et al (1992) Age-associated oxygen damage and mutations in mitochondrial DNA in human hearts. Biochem Biophys Res Commun 189(2):979–985

91. Barja G, Herrero A (2000) Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the heart and brain of mammals. FASEB J 14(2):312–318

92. Bellizzi D, Rose G, Cavalcante P et al (2005) A novel VNTR enhancer within the SIRT3 gene, a human homologue of SIR2, is associated with survival at oldest ages. Genomics 85(2):258–263

93. Sundaresan NR, Gupta M, Kim G et al (2009) Sirt3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting Foxo3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice. J Clin Invest 119(9):2758–2771

94. Terman A, Brunk UT (2006) Oxidative stress, accumulation of biological ‘garbage’, and aging. Antioxid Redox Signal 8(1-2):197–204

95. Haddad JJ, Olver RE, Land SC (2000) Antioxidant/pro-oxidant equilibrium regulates HIF-1alpha and NF-kappa B redox sensitivity. Evidence for inhibition by glutathione oxidation in alveolar epithelial cells. J Biol Chem 275(28):21130–21139

96. Muthusamy VR, Kannan S, Sadhaasivam K et al (2012) Acute exercise stress activates Nrf2/ ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. Free Radic Biol Med 52(2):366–376

97. Huang TT, Carlson EJ, Gillespie AM et al (2000) Ubiquitous overexpression of

CuZn superoxide dismutase does not extend life span in mice. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 55(1):B5–B9

98. Jang YC, Pérez VI, Song W et al (2009) Overexpression of Mn superoxide dismutase does not increase life span in mice. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 64A(11):1114–1125

99. Martin GM, Oshima J (2000) Lessons from human progeroid syndromes. Nature408(6809):263–266

100. Postiglione A, Soricelli A, Covelli EM et al (1996) Premature aging in Werner's syndrome spares the central nervous system. Neurobiol Aging 17(3):325–330

101. James SE, Faragher RG, Burke JF et al (2000) Werner's syndrome T lymphocytes display a normal in vitro life-span. Mech Ageing Dev 121(1-3):139–149

102. Ori A, Toyama Brandon H, Harris Michael S et al (2015) Integrated Transcriptome and proteome analyses reveal organ-specific proteome deterioration in old rats. Mech Ageing Dev 1(3):224–237

103. Rahal A, Kumar A, Singh V et al (2014) Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. Biomed Res Int 2014:761264

104. Osburn WO, Kensler TW (2008) Nrf2 signaling: an adaptive response pathway for protection against environmental toxic insults. Mutat Res 659(1-2):31–39

105. Ji L, Li H, Gao P et al (2013) Nrf2 pathway regulates multidrug-resistance-associated protein 1 in small cell lung cancer. PLoS One 8(5):e63404

106. Andrews NC, Kotkow KJ, Ney PA et al (1993) The ubiquitous subunit of erythroid transcription factor NF-E2 is a small basic-leucine zipper protein related to the v-maf oncogene. Proc Natl Acad Sci U S A 90(24):11488–11492

107. Katsuoka F, Motohashi H, Ishii T et al (2005) Genetic evidence that small maf proteins are essential for the activation of antioxidant response element-dependent genes. Mol Cell Biol 25(18):8044–8051

108. Motohashi H, Katsuoka F, Engel JD et al (2004) Small Maf proteins serve as transcriptional cofactors for keratinocyte differentiation in the Keap1–Nrf2 regulatory pathway. Proc Natl Acad Sci U S A 101(17):6379–6384

109. Kim J, Cha YN, Surh YJ (2010) A protective role of nuclear factor-erythroid 2-related factor- 2 (Nrf2) in inflammatory disorders. Mutat Res 690(1-2):12–23.

110. Jain A, Lamark T, Sjøttem E et al (2010) p62/SQSTM1 is a target gene for transcription factor NRF2 and creates a positive feedback loop by inducing antioxidant response element-driven gene transcription. J Biol Chem 285(29):22576–22591

111. Pickering AM, Linder RA, Zhang H et al (2012) Nrf2-dependent induction of proteasome and Pa28alphabeta regulator are required for adaptation to oxidative stress. J Biol Chem 287(13):10021–10031

112. Cullinan SB, Gordan JD, Jin J et al (2004) The Keap1-BTB protein is an adaptor that bridges Nrf2 to a Cul3-based E3 ligase: oxidative stress sensing by a Cul3-Keap1 ligase. Mol Cell Biol 24(19):8477 8486

113. Furukawa M, Xiong Y (2005) BTB protein Keap1 targets antioxidant transcription factor Nrf2 for ubiquitination by the Cullin 3-Roc1 ligase. Mol Cell Biol 25(1):162–171

114. Kobayashi A, Kang MI, Okawa H et al (2004) Oxidative stress sensor Keap1 functions as an adaptor for Cul3-based E3 ligase to regulate proteasomal degradation of Nrf2. Mol Cell Biol 24(16):7130–7139

115. Tong KI, Katoh Y, Kusunoki H et al (2006) Keap1 recruits Neh2 through binding to ETGE and DLG motifs: characterization of the two-site molecular recognition model. Mol Cell Biol 26(8):2887–2900

116. Rada P, Rojo AI, Chowdhry S et al (2011) SCF/{beta}-TrCP promotes glycogen synthase kinase 3-dependent degradation of the Nrf2 transcription factor in a Keap1-independent manner. Mol Cell Biol 31(6):1121–1133

117. Cullinan SB, Diehl JA (2006) Coordination of ER and oxidative stress signaling: the PERK/ Nrf2 signaling pathway. Int J Biochem Cell Biol 38(3):317–332

118. Kensler TW, Wakabayashi N, Biswal S (2007) Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. Annu Rev Pharmacol Toxicol 47:89–116

119. Kwak MK, Itoh K, Yamamoto M et al (2002) Enhanced expression of the transcription factor Nrf2 by cancer chemopreventive agents: role of antioxidant response element-like sequences in the nrf2 promoter. Mol Cell Biol 22(9):2883–2892

120. Narasimhan M, Hong J, Atieno N et al (2014) Nrf2 deficiency promotes apoptosis and impairs PAX7/MyoD expression in aging skeletal muscle cells. Free Radic Biol Med 71:402–414

121. Narasimhan M, Mahimainathan L, Rathinam ML et al (2011) Overexpression of Nrf2 protects cerebral cortical neurons from ethanol-induced apoptotic death. Mol Pharmacol 80(6):988–999

122. Mukaigasa K, Nguyen LTP, Li L et al (2012) Genetic evidence of an evolutionarily conserved role for Nrf2 in the protection against oxidative stress. Mol Cell Biol 32(21):4455–4461

123. Kunapuli S, Rosanio S, Schwarz ER (2006) “How do cardiomyocytes die?” apoptosis and autophagic cell death in cardiac myocytes. J Card Fail 12(5):381–391

124. Hamacher-Brady A, Brady NR, Gottlieb RA (2006) The interplay between pro-death and pro-survival signaling pathways in myocardial ischemia/reperfusion injury: apoptosis meets autophagy. Cardiovasc Drugs Ther 20(6):445–462

125. Terman A, Gustafsson B, Brunk UT (2007) Autophagy, organelles and ageing. J Pathol 211(2):134–143

126. Warabi E, Takabe W, Minami T et al (2007) Shear stress stabilizes NF-E2-related factor 2 and induces antioxidant genes in endothelial cells: role of reactive oxygen/

nitrogen species. Free Radic Biol Med 42(2):260–269

127. Tan Y, Ichikawa T, Li J et al (2011) Diabetic downregulation of Nrf2 activity via ERK contributes to oxidative stress-induced insulin resistance in cardiac cells in vitro and in vivo. Diabetes 60(2):625–633

128. Suh JH, Shenvi SV, Dixon BM et al (2004) Decline in transcriptional activity of Nrf2 causes age-related loss of glutathione synthesis, which is reversible with lipoic acid. Proc Natl Acad Sci U S A 101(10):3381–3386

129. Lewis KN, Mele J, Hornsby PJ et al (2012) Stress resistance in the naked mole-rat: the bare essentials - a mini-review. Gerontology 58(5):453–462.

130. Lewis KN, Wason E, Edrey YH et al (2015) Regulation of Nrf2 signaling and longevity in naturally long-lived rodents. Proc Natl Acad Sci U S A 112(12):3722–3727

131. Leiser SF, Miller RA (2010) Nrf2 signaling, a mechanism for cellular stress resistance in long-lived mice. Mol Cell Biol 30(3):871–884

132. Sykiotis GP, Bohmann D (2010) Stress-activated cap‘n’collar transcription factors in aging and human disease. Sci Signal 3(112):re3

133. Ungvari Z, Bailey-Downs L, Sosnowska D et al (2011) Vascular oxidative stress in aging: a homeostatic failure due to dysregulation of NRF2-mediated antioxidant response. Am J Physiol Heart Circ Physiol 301(2):H363–H372

134. Valcarcel-Ares MN, Gautam T, Warrington JP et al (2012) Disruption of Nrf2 signaling impairs angiogenic capacity of endothelial cells: implications for microvascular aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 67(8):821–829

135. Radak Z, Taylor AW, Ohno H et al (2001) Adaptation to exercise-induced oxidative stress: from muscle to brain. Exerc Immunol Rev 7:90–107

136. Katzmarzyk PT, Janssen I (2004) The economic costs associated with physical inactivity and obesity in Canada: an update. Can J Appl Physiol 29(1):90–115

137. Halestrap AP, Clarke SJ, Khaliulin I (2007) The role of mitochondria in protection of the heart by preconditioning. Biochim Biophys Acta 1767(8):1007–1031

138. Tremblay MS, Shephard RJ, Brawley LR et al (2007) Physical activity guidelines and guides for Canadians: facts and future. Can J Public Health 98(Suppl 2):S218–S224

139. van Praag H (2008) Neurogenesis and exercise: past and future directions. Neuro Mol Med 10(2):128–140

140. Radak Z, Atalay M, Jakus J et al (2009) Exercise improves import of 8-oxoguanine DNA glycosylase into the mitochondrial matrix of skeletal muscle and enhances the relative activity. Free Radic Biol Med 46(2):238–243

141. Myers J (2003) Exercise and cardiovascular health. Circulation 107(1):2e–25

142. Eaton CB (1992) Relation of physical activity and cardiovascular fitness to coronary heart disease, part II: cardiovascular fitness and the safety and efficacy of physical activity prescription. J Am Board Fam Pract 5(2):157–165

143. Berzosa C, Cebrián I, Fuentes-Broto L et al (2011) Acute exercise increases plasma Total antioxidant status and antioxidant enzyme activities in untrained men. J Biomed Biotechnol 2011:540458

144. van Empel VP, Bertrand AT, Hofstra L et al (2005) Myocyte apoptosis in heart failure. Cardiovasc Res 67(1):21–29

145. Wonders KY, Hydock DS, Schneider CM et al (2008) Acute exercise protects against doxorubicin Cardiotoxicity. Integr Cancer Ther 7(3):147–154

146. Ludlow AT, Gratidão L, Ludlow LW et al (2017) Acute exercise activates p38 MAPK and increases the expression of telomere-protective genes in cardiac muscle. Exp Physiol 102(4):397–410

147. Li J, Ichikawa T, Villacorta L et al (2009) Nrf2 protects against maladaptive cardiac responses to hemodynamic stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol 29(11):1843–1850

148. Fleg JL, Morrell CH, Bos AG et al (2005) Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. Circulation 112(5):674–682

149. Fleg JL, Schulman SP, O'Connor FC et al (1994) Cardiovascular responses to exhaustive upright cycle exercise in highly trained older men. J Appl Physiol (1985) 77(3):1500–1506

150. Hollenberg M, Yang J, Haight TJ et al (2006) Longitudinal changes in aerobic capacity: implications for concepts of aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61(8):851–858

151. Jackson AS, Sui X, Hebert JR et al (2009) Role of lifestyle and aging on the longitudinal change in cardiorespiratory fitness. Arch Intern Med 169(19):1781–1787

152. FB H, Stampfer MJ, Solomon C et al (2001) Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women. Ann Intern Med 134(2):96–105

153. Sharma S, Merghani A, Mont L (2015) Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. Eur Heart J 36(23):1445–1453.

154. Safdar A, de Beer J, Tarnopolsky MA (2010) Dysfunctional Nrf2-Keap1 redox signaling in skeletal muscle of the sedentary old. Free Radic Biol Med 49(10):1487–1493

155. Kumar RR, Narasimhan M, Shanmugam G et al (2016) Abrogation of Nrf2 impairs antioxidant signaling and promotes atrial hypertrophy in response to high-intensity exercise stress. J Transl Med 14(1):86

156. Narasimhan M, Rajasekaran NS (2016) Exercise, Nrf2 and antioxidant signaling in cardiac aging. Front Physiol 7:241

157. Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD et al (1994) Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. Circulation 89(4):1648–1655

158. Wang S, Li Y, Song X et al (2015) Febuxostat pretreatment attenuates myocardial ischemia/ reperfusion injury via mitochondrial apoptosis. J Transl Med 13:209

159. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G et al (1999) Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure. Circulation 99(9):1173–1182

160. Barboza CA, Rocha LY, Mostarda CT et al (2013) Ventricular and autonomic benefits of exercise training persist after detraining in infarcted rats. Eur J Appl Physiol 113(5):1137–1146

161. Chicco AJ, Hydock DS, Schneider CM et al (2006) Low-intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. J Appl Physiol (1985) 100(2):519–527

162. Bocalini DS, Beutel A, Bergamaschi CT et al (2014) Treadmill exercise training prevents myocardial mechanical dysfunction induced by androgenic-anabolic steroid treatment in rats. PLoS One 9(2):e87106

163. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ et al (2003) Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. Arch Intern Med 163(12):1440–1447

164. Brassard P, Legault S, Garneau C et al (2007) Normalization of diastolic dysfunction in type 2 diabetics after exercise training. Med Sci Sports Exerc 39(11):1896–1901

165. Tanasescu M, Leitzmann MF, Rimm EB et al (2003) Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes. Circulation 107(19):2435–2439

166. Xu X, Zhao W, Wan W et al (2010) Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade reduces oxidative stress after myocardial infarction in rats. Exp Physiol 95(10):1008–1015

167. Bean JF, Vora A, Frontera WR (2004) Benefits of exercise for community-dwelling older adults. Arch Phys Med Rehabil 85(3):31–42

168. Laughlin MH, McAllister RM (1992) Exercise training-induced coronary vascular adaptation. J Appl Physiol (1985) 73(6):2209–2225

169. Deschenes MR, Ogilvie RW (1999) Exercise stimulates neovascularization in occluded muscle without affecting bFGF content. Med Sci Sports Exerc 31(11):1599–1604

170. Whyte JJ, Laughlin MH (2010) The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. Acta Physiol 199(4):441–450

171. Padilla J, Simmons GH, Bender SB et al (2011) Vascular effects of exercise: endothelial adaptations beyond active muscle beds. Physiology 26(3):132–145

172. Kim TH, Hur EG, Kang SJ et al (2011) NRF2 blockade suppresses colon tumor angiogenesis by inhibiting hypoxia-induced activation of HIF-1alpha. Cancer Res 71(6):2260–2275

173. Zhang Z, Wang Q, Ma J et al (2013) Reactive oxygen species regulate FSH-induced expression of vascular endothelial growth factor via Nrf2 and HIF1alpha signaling in human epithelial ovarian cancer. Oncol Rep 29(4):1429–1434

174. Lupien SJ, de Leon M, de Santi S et al (1998) Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. Nat Neurosci 1(1):69–73

175. Safdar A, Bourgeois JM, Ogborn DI et al (2011) Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice. Proc Natl Acad Sci U S A 108(10):4135–4140

176. Seals DR, Hagberg JM, Hurley BF et al (1984) Effects of endurance training on glucose tolerance and plasma lipid levels in older men and women. JAMA 252(5):645–649.

177. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J et al (2002) Combined endurance/resistance training reduces plasma TNF-alpha receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. Eur Heart J 23(23):1854–1860

178. Conraads VM, Beckers P, Vaes J et al (2004) Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 25(20):1797–1805

179. Singh MA, Ding W, Manfredi TJ et al (1999) Insulin-like growth factor I in skeletal muscle after weight-lifting exercise in frail elders. Am J Physiol 277(1 Pt 1):E135–E143

180. Tyni-Lenne R, Gordon A, Jansson E et al (1997) Skeletal muscle endurance training improves peripheral oxidative capacity, exercise tolerance, and health-related quality of life in women with chronic congestive heart failure secondary to either ischemic cardiomyopathy or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol 80(8):1025–1029

181. Tyni-Lenne R, Gordon A, Europe E et al (1998) Exercise-based rehabilitation improves skeletal muscle capacity, exercise tolerance, and quality of life in both women and men with chronic heart failure. J Card Fail 4(1):9–17

182. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM et al (2013) Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. J Am Coll Cardiol 62(7):584–592

183. Johnson ML, Irving BA, Lanza IR et al (2015) Differential effect of endurance training on mitochondrial protein damage, degradation, and acetylation in the context of aging. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 70(11):1386–1393

184. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP et al (2012) Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 60(2):120–128

185. Bartlo P (2007) Evidence-based application of aerobic and resistance training in patients wit congestive heart failure. J Cardiopulm Rehabil Prev 27(6):368–375

186. Lanza IR, Short DK, Short KR et al (2008) Endurance exercise as a countermeasure for aging. Diabetes 57(11):2933–2942

187. Middleton N, Shave R, George K et al (2006) Left ventricular function immediately following prolonged exercise: a meta-analysis. Med Sci Sports Exerc 38(4):681–687

188. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F et al (2004) Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. J Am Soc Nephrol 15(4):1029–1037

189. La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ et al (2008) Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. Heart 94(7):860–866

190. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A et al (2011) Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. Circulation 123(1):13–22

191. Arbab-Zadeh A, Perhonen M, Howden E et al (2014) Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. Circulation 130(24):2152–2161

192. Chandra N, Bastiaenen R, Papadakis M et al (2013) Sudden cardiac death in young athletes: practical challenges and diagnostic dilemmas. J Am Coll Cardiol 61(10):1027–1040

193. Kadaja L, Eimre M, Paju K et al (2010) Impaired oxidative phosphorylation in overtrained rat myocardium. Exp Clin Cardiol 15(4):e116–e127

194. Hoffman MD, Wegelin JA (2009) The western states 100-mile endurance run: participation and performance trends. Med Sci Sports Exerc 41(12):2191–2198

195. Knechtle B, Knechtle P, Lepers R (2011) Participation and performance trends in ultra-triathlons from 1985 to 2009. Scand J Med Sci Sports 21(6):e82–e90

196. Vitiello D, Boissiere J, Doucende G et al (2011) Beta-adrenergic receptors desensitization is not involved in exercise-induced cardiac fatigue: NADPH oxidase-induced oxidative stress as a new trigger. J Appl Physiol (1985) 111(5):1242–1248

197. Eijsvogels TM, Fernandez AB, Thompson PD (2016) Are there deleterious cardiac effects of acute and chronic endurance exercise? Physiol Rev 96(1):99–125.

فصل ۱۴

فیبروز قلبی: اثرات مفید ورزش بر فیبروز قلبی

جان کیاسلوویک و جون ج. لیدی

خلاصه

یافته‌های علمی متعدد به این نتیجه رسیده‌اند افرادی که فعالیت جسمانی دارند نسبت به افرادی که شیوه زندگی آرام‌تری دارند کمتر مستعد ابتلا به بیماری قلبی عروقی می‌باشند. مدل‌های حیوانی اغلب نشان داده‌اند که اثرات مفید ورزش بر قلب ناشی از تأثیر ورزش بر مسیرهای سیگنال دهی هیپرتروفی قلب و فیبروز هست. به‌این‌ترتیب، فیبروبلاست ها جمعیت بسیار مهمی از سلول‌های داخل قلب را تشکیل داده و نقش مهمی در نمو قلبی و پاسخ به آسیب‌دیدگی دارند. فیبروبلاست ها از طریق برهمکنش‌های پیچیده خود با کاردیومیوسیت ها باعث ایجاد و راه‌اندازی محیط بیوشیمیایی، الکتریکی و مکانیکی قلب می‌شوند. آسیب قلبی تعادل بین فیبروبلاست ها و کاردیومیوسیت ها را مختل کرده و باعث ایجاد التهاب و فیبروز می‌گردد. اگرچه این پاسخ سازگاری در ابتدا باعث افزایش بهبود زخم می‌گردد ولی درنهایت می‌تواند منجر به افزایش آسیب قلبی و نارسایی قلبی نیز گردد. در این واکنش، میوفیبروبلاست ها به‌عنوان واسطه‌گرهای هر دو جزء سازگار و ناسازگار عمل می‌کنند. همان‌طور که در مطالعات اولیه نیز نشان داده‌شده است، این بررسی تأکید می‌کند که ورزش دارای تأثیرات مفیدی بر فیبروز قلب هست. در این فصل به خصوصیت ارتباط بین ورزش و بازسازی قلب، ازجمله سازگاری‌های سلولی و مولکولی قلب در پاسخ به ورزش و همچنین مزایای ورزش در پیشگیری یا برگرداندن تغییرات پاتولوژیکی قلب فیبروز، پرداخته خواهد شد. با بیشتر شدن درک ما از نقش‌های مفید و زیان‌آور فیبروبلاست های قلبی و میوفیبروبلاست ها و این‌که چگونه این نقش‌ها با نمو قلب و بیماری‌های قلبی مرتبط می‌باشند، ما خواهیم توانست یکسری مداخلات ورزشی را برای جلوگیری از پیشرفت فیبروز قلب طراحی نمائیم.

کلمات کلیدی: فیبروز قلب • اثرات ورزش • مسیرهای مولکولی

۱ مقدمه

در طول نیم‌قرن گذشته، گزارش‌های متعدد علمی و بالینی در مورد ارتباط بین سلامت قلب و عروق و آمادگی جسمانی ارائه‌شده است. یافته‌های غالب این مطالعات نشان می‌دهند افرادی که فعالیت جسمانی بیشتری دارند نسبت به همتایان کمتر فعال خود کمتر مستعد ابتلا به بیماری قلبی عروقی می‌باشند [۱]. بررسی‌ها نشان داده است که تمام انواع تمرینات ورزشی باعث تقویت سلامت و عملکرد سیستم قلبی عروقی می‌شوند. اثرات مفید ورزش به‌وضوح می‌تواند با کاهش عوامل خطر قلبی عروقی و نیز تغییر و اصلاح مسیرهای بازسازی مولکولی و سلولی در قلب توضیح داده شود. همان‌طور که در مطالعات اولیه نیز نشان داده‌شده است، این بررسی تأکید می‌کند که ورزش دارای تأثیرات مفیدی بر فیبروز قلب هست. در این فصل به خصوصیت ارتباط بین ورزش و بازسازی قلب، ازجمله سازگاری‌های سلولی و مولکولی قلب در پاسخ به ورزش و همچنین مزایای ورزش در پیشگیری یا برگرداندن تغییرات پاتولوژیکی قلب فیبروز، پرداخته خواهد شد [۳].

کاردیومیوسیت ها، فیبروبلاست ها و سلول‌های عروقی در قلب توسط یک ماتریکس پیچیده متشکل از کلاژن فیبریلاری به یکدیگر متصل می‌شوند. این کلاژن در حفظ یکپارچگی ساختاری و انعطاف‌پذیری بافت قلبی نقش دارد. یک فیبروبلاست قلبی به‌طورمعمول به‌عنوان یک سلول توصیف می‌شود که پروتئین‌هایی را تولید و ترشح می‌کند که این پروتئین‌ها در بافت همبند سهیم می‌باشند. برخلاف بافت همبند که بسیار استخوانی و تاندونی هست، ماتریکس قلب متراکم، نامنظم و متشکل از کلاژن‌ها، پروتئوگلیکان ها و گلیکوپروتئین ها هست. انواع کلاژن I، III، V و VI و همچنین فیبرونکتین، پریوستین و ویمنتین، برخی از مولکول‌های ساختاری می‌باشند که توسط فیبروبلاست های قلب تولید می‌شوند [۱۹]. در قلب بیمار، ماتریکس تحت تغییرات ساختاری و سلولی قرارگرفته که به‌تدریج باعث کاهش عملکرد قلبی می‌گردد. فیبروبلاست ها در شرایط فیزیولوژیکی، زنجیره‌های از پروکلاژن خارج سلولی را ترشح کرده که در داخل فیبری‌های پیوند متقاطع در بافت بینابینی تجمع می‌یابند. در شرایط آسیب‌زاد، تغییرات در محیط ماتریکس، باعث افزایش آزادسازی سیتوکین ها و فاکتورهای رشد و همچنین افزایش استرس‌های مکانیکی شده که این نیز باعث تعدیل انتقال تمایز فیبروبلاست ها به میوفیبروبلاست ها می‌گردد. سطوح بالاتری از اتصال متقاطع کلاژن، منجر به افزایش قدرت کششی قلب می‌گردد [۴].

بنابراین، فیبروز قلب باوجود اختلال سیستولیک یا دیاستولیک تشخیص داده می‌شود که منجر به تجمع پروتئین‌های خارج سلولی بافت همبند در داخل بافت بینابینی قلبی می‌گردد. شواهد بالینی و نیز مطالعات تجربی نشان می‌دهند که تغییرات فیبروتیک در قلب برگشت‌پذیر هست [۵]. مدل‌های حیوانی اغلب نشان داده‌اند که تأثیرات مفید ورزش بر قلب ناشی از تأثیر ورزش بر مسیرهای سیگنال دهی هیپرتروفی قلب و فیبروز هست. با توجه به درک ما از این مسیرهای سیگنال دهی، انتخاب مدل حیوانی مناسب‌تر برای پروژه تحقیقاتی پیشنهادی در برنامه‌های کاربردی و ترجمه نتایج تحقیقات از اهمیت حیاتی برخوردار هست. از

این منظر، این بررسی بر ارائه بینش بهتر نسبت به وضعیت فعلی تحقیقات اولیه مربوط به اثرات مفید ورزش در فیبروز قلب تمرکز خواهد کرد.

۲ بازسازی قلب و فیبروز

کاردیومیوسیت ها، فیبروبلاست ها و سلول‌های عروقی در قلب توسط یک ماتریکس پیچیده متشکل از کلاژن فیبریلاری به یکدیگر متصل می‌شوند که این کلاژن در حفظ یکپارچگی ساختاری و انعطاف‌پذیری بافت قلبی نقش دارد. فیبروبلاستهای قلبی که فراوان‌ترین سلول‌های قلب پستانداران را تشکیل می‌دهند، دارای تعامل پویا و متعادل با کاردیومیوسیت ها می‌باشند. شناخته‌شده‌ترین نقش فیبروبلاست ها ازلحاظ میزان قدیمی بودن، نقش آن‌ها در ترشح، حفظ و بازسازی ماتریکس خارج سلولی هست. بااین‌حال پیشنهادشده که فیبروبلاست ها در بسیاری از سایر جنبه‌های عملکردی و اختلال عملکردی قلب نیز سهیم می‌باشند. به‌عنوان‌مثال، نقش مکانیکی و الکتریکی میوفیبروبلاست ها در قلب قبل و بعد از آسیب می‌تواند حیاتی باشد [۸].

هر آسیب قلبی می‌تواند تمام جنبه‌های این تعاملات هموستاتیکی را تحت تأثیر قرار دهد. ماتریکس قلب در شرایط پاتوفیزیولوژیکی تجدید ساختار قابل‌توجهی نشان داده که این تغییرات سلولی را به دنبال داشته که به‌تدریج باعث کاهش عملکرد قلبی می‌گردد. در حال حاضر پذیرفته‌شده است که تغییرات ماتریکس خارج سلولی قلب و بازسازی قلب نقش مهمی در توسعه و تکامل بیماری‌های قلبی دارد که درنهایت به نارسایی قلبی منتهی می‌شود [۶]. فیبروز یک مشخصه پاتولوژیکی بسیاری از بیماری‌های التهابی مزمن هست. فیبروز به‌طورمعمول شامل سه مرحله التهابی هست که این سه فاز با یکدیگر دارای همپوشانی می‌باشند و عبارت‌اند از: تکثیر، دانه‌بندی و بلوغ. فیبروبلاست های قلبی در هر یک از این مراحل مشارکت دارند. از مشخصه‌های این فرآیند، تجمع مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی هست که درنتیجه آن میزان افزایش سنتز کلاژن‌ها بر تخریب بدون تغییر یا کاهش‌یافته آن‌ها غلبه کرده و این امر منجر به تجمع بیش‌ازحد کلاژن و توزیع آن در بافت‌های بینابینی و پیرامون رگی می‌گردد [۴]. در بازسازی فیبروتیک قلب چندین نوع سلول دخیل می‌باشند که این سلول‌ها یا به‌طور مستقیم و از طریق تولید پروتئین‌های ماتریکس (فیبروبلاست ها) و یا به‌طور غیرمستقیم از طریق ترشح واسطه‌گرهای فعالیت فیبروژنیکی در این بازسازی مشارکت می‌کنند. بخشی از سلول‌های ترشح‌کننده که باعث تحریک فیبروز و تداوم آن می‌گردند شامل میوسیت ها، میوفیبروبلاست ها و ماکروفاژها / لکوسیت ها / سلول‌های دیرکی می‌باشند [۴، ۱۱، ۱۲]. این اختلال درروند تنظیم تولید کلاژن به‌طور عمده در فیبروبلاست هایی که ازلحاظ فنوتیپی دچار تمایز شده و تحت عنوان میوفیبروبلاستها نامیده می‌شوند رخ می‌دهد. در بیماری پیشرفته، فرایند فیبروتیک درنهایت منجر به اختلال شدید در عملکرد اندام و مرگ می‌گردد.

در ابتدای شرایط پاتوفیزیولوژی، افزایش قابل‌توجهی در انتشار سیتوکین های پیش التهابی از فیبروبلاست

های آسیب‌دیده قلبی صورت می‌گیرد. این سیتوکینها در یک حلقه پیش‌خور درگیر بوده که منجر به تسریع تکثیر، بیان مجدد و افزایش بیان بسیاری از نشانگرهای اولیه بیان‌شده در مراحل جنینی و هموستاتیکی می‌گردد (جدول ۱۴,۱ را ببینید). درنهایت، این تغییر با تمایز فیبروبلاست ها به میوفیبروبلاست های فعال مهاجرت کننده باقابلیت تکثیر بسیار بالا به حداکثر میزان خود می‌رسد [۶، ۸]. میوفیبروبلاست ها نه‌تنها از فیبروبلاست های قلب نشات می‌گیرند بلکه می‌توانند از سلول‌های اپیتلیال، سلول های اندوتلیال، سلول‌های حاصل از مغز استخوان (فیبروسیت ها)، پری سیت ها و سلول‌های عضله صاف نیز حاصل شوند [۹،۱۰]. مطالعات ثابت کرده است که میوفیبروبلاست ها هم در زمان نمو و هم در حالت بیماری دارای برهمکنش‌های ساختاری، پاراکرینی و الکتریکی با کاردیومیوسیت ها می‌باشند. اثر زخم فیبروتیک حاد مرکزی به دنبال انفارکتوس قلب رخ‌داده و با توجه به ظرفیت محدود باززایی عضلات قلب، بیانگر التیام قلب هست. در مقابل، افزایش مداوم در پیش بار و یا پس بار مرتبط با پرفشاری خون، اختلالات متابولیکی، بیماری دریچه‌ای، آسیب‌های ایسکمیک و کاردیومیوپاتی، منجر به از هم پاشیدن مزمن یا فیبروز فعال مرکزی قلب گردد [۴، ۷].

اختلال در تنظیم فاکتورهای پیش فیبروتیک و ضد فیبروتیک مجزا (هورمون‌ها، فاکتورهای رشد، سیتوکین ها، کموکین ها، پروتئاز ها و انواع اکسیژن فعال) مسئول تغییر ماتریکس کلاژن هست [۱۳]. تبدیل فیبروبلاست ها به میوفیبروبلاست های فعال شامل بیان نشانگرهای مختلف سلولی هست (به جدول ۱۴,۱ مراجعه کنید). تبدیل فنوتیپی این سلول‌ها با بروز تغییراتی در ساختار زیر سلولی ازجمله شروع بیان اکتین α عضله صاف و افزایش ترشح و مونتاژ زنجیره‌های پرو کلاژن خارج سلولی به فیبریل های نوع I و نوع III کلاژن آغاز می‌شود که این فیبریل ها به‌صورت متقاطع به هم متصل شده و فیبرهای نهایی را تشکیل می‌دهند. پیوند متقاطع کلاژن نشان‌دهنده یک تغییر پس از ترجمه قابل‌توجه هست که سبب افزایش قدرت کششی قلب و افزایش مقاومت فیبرهای کلاژن در برابر تخریب آن توسط متالوپروتئینازهای ماتریکس می‌گردد [۱۲، ۱۴]. فیبروز بافت قلبی باعث تخریب این معماری و ساختار قلب شده، در بی‌نظمی و آشفتگی میوفیبریل ها سهیم بوده و تعیین‌کننده اختلالات مکانیکی، الکتریکی و محرکه‌های رگی (وازوموتور) هست که درنهایت باعث پیشبرد بیماری‌های قلبی به نارسایی قلبی می‌گردد [۱۵]. مطالعات بالینی نشان داده است که فیبروز شدید قلب که توسط بررسی‌های بافت‌شناسی قلب تائید می‌گردد با مرگ‌ومیر بالاتر درازمدت در بیماران مبتلابه بیماری‌های قلبی، به‌ویژه افرادی که دچار نارسایی قلبی هستند، همراه هست. از این دیدگاه، تشخیص، ممانعت و برگرداندن فیبروز قلب، به‌عنوان راهکارهای مهم در رویکرد درمان نارسایی قلبی مطرح‌شده‌اند. توجه داشته باشید که در قلب بیماران مبتلابه نارسایی قلبی تحت رژیم‌های درمانی فعلی توصیه‌شده در دستورالعمل‌های رسمی، فیبروز همچنان وجود دارد؛ بنابراین، درمان فعلی بیماران مبتلابه نارسایی قلبی، اگرچه ازلحاظ علائم بالینی بهبود را نشان می‌دهد ولی به نظر نمی‌رسد که این روش‌های درمانی بتوانند مشکل فیبروز آن را برگردانده و رفع کنند. در بیماران دچار تنگی

آئورت، جایگزین‌های دریچه آئورت منجر به تجزیه هیپرتروفی چپ شده و شواهد بیشتر نشان می‌دهد که هیپرتروفی و فیبروز به نظر در بسیاری از بیماری‌های قلبی و عروقی برگشت‌پذیر می‌باشند [۴، ۱۵-۱۸].

جدول ۱۴،۱ بیان نسبی نشانگرهای فیبروبلاست در فیبروبلاست و میوفیبروبلاست قلب

نشانگر فیبروبلاست	فیبروبلاست بالغ قلبی	میوفیبروبلاست
آنتی‌ژن ۱ سلول تیموس/CD90	++	++
ویمنتین	++	++
پریوستین	-/+	++
گیرنده ۲ دمین دیسکویدین	+	++
پروتئین ۱ اختصاصی فیبروبلاست	-/+	+++
اکتین آلفای عضله صاف	-/+	+++
گیرنده رشد بتای مشتق از پلاکت	++	++
پروتئین فعال‌سازی فیبروبلاست	++	++
آنتی‌ژن ۱ سلول‌های بنیادی	++	++
دمین ۱۲ متالوپپتیداز ADAM	+	++
لیزین ۶-اکسیداز	+	+++
پروتئین ترشحی القاء شده توسط Wnt-۱-	++	+++
اقتباس از مرجع [۸،۹]		

۳ بیولوژی مولکولی بازسازی قلب و فیبروز

فیبروبلاست ها بیانگر یک جمعیت سلولی ضروری و پویا در قلب بوده که هم در فیزیولوژی (نمو) و هم در آسیب‌شناسی (آسیب) نقش حیاتی بازی می‌کنند. طیف گسترده‌ای از آبشاری‌های سیگنال مولکولی باعث تنظیم/تعدیل تحریک، پیشروی و تجزیه پاسخ فیبروتیک می‌گردند. پیچیدگی برهم‌کنش‌ها بین این آبشارهای سیگنال دهی به‌شدت باعث پیچیده شدن درک و فهم فیبروز در سطح مولکولی می‌گردد، به‌خصوص با توجه به این‌که اهمیت نسبی هر مسیر مطابق با علت اصلی واکنش فیبروتیک متفاوت هست [۲۵]. پاسخ ایمنی ذاتی و سازگار گلبول‌های سفید خون و سلول‌های دیرکی، همراه با هورمون‌ها و فاکتورهای رشد و همچنین فیبروبلاست ها یا میوفیبروبلاستهای پاراکرین / اتوکرین و کاردیومیوسیت ها که تمامی آن‌ها را سیگنال دهی می‌نمایند در تغییرات ذاتی سلولی قلب سهیم می‌باشند. این تغییرات می‌توانند با تمایز، به‌کارگیری، فعال کردن و تحریک تکثیر میوفیبروبلاست های تولیدکننده ماتریکس خارج سلولی باعث حفظ و تداوم فیبروز گردند. تمایز بین میوفیبروبلاست ها و فیبروبلاست ها کلید توسعه مداخلات مؤثر درمانی هست. میوفیبروبلاست های قلبی ابتدا در دهه ۱۹۷۰ در مقالات توصیف

شدند [۲۰]. این سلول‌ها دارای ویژگی‌های متفاوتی می‌باشند که عبارت‌اند از: سیتوپلاسم گسترش‌یافته، دسته‌ها میکروفیلامنت، هسته‌های دندانه‌دار و شبکه آندوپلاسمی و دستگاه گلژی بسیار مشخص و واضح [۲۱، ۲۲]. مطالعات اخیر توسط شناسایی فاکتورهای رونویسی همراه با عملکردهای مختلف فیبروبلاست های فعال قلبی کمک بیشتری به شناخت این سلول‌ها کرده است. دو پروتئین مربوط به این سلول‌ها، اسکلروز و فاکتورهای رونویسی مربوط به قلب می‌باشند. پروتئین اسکلراکسیس[۱] نقش مهمی در تبدیل فاکتور رشد بتا (TGFβ) و در سنتز ماتریکس خارج سلولی دارد. فاکتورهای رونویسی مرتبط با میوکاردین باعث شروع ایجاد تغییرات در اسکلت سیتوپلاسمی و نیز افزایش بیان اکتین آلفای عضله صاف (αSMA) در طول فعال‌سازی فیبروبلاست می‌گردند [۱۹، ۲۳]. به‌منظور اینکه ژن مرتبط با فیبروز در پاسخ به سیگنال‌های استرس بیان گردد به مداخله یکسری فاکتورهای رونویسی متصل شونده به‌توالی خاصی از DNA نیاز دارد. این فاکتورها عبارت‌اند از: پروتئین‌های SMAD۲ / SMAD۳ سیگنال دهی بتا فاکتور رشد تبدیل‌کننده، فاکتور هسته‌ای سلول‌های T فعال‌شده (NFAT)، فاکتور رونویسی مربوط به میوکاردین (MRTF) و فاکتور پاسخ سرمی (SRF) [۲۹]. تا به امروز، قوی‌ترین نشانگر کشف‌شده در فیبروبلاست های قلب، مربوط به فاکتورهای رونویسی جعبه T فاکتور رونویسی جعبه Tbx۲۰ و فاکتور رونویسی انگشت روی Gata۴ می‌باشند که در مقابل نشانگرهای برون‌شامه قلب ازجمله تومور ۱ ویلمز (Wt۱) و اپیکاردین (فاکتور رونویسی ۲۱، Tcf۲۱) قرار دارند که به‌صورت ناهمگون بیان می‌شوند. سایر فاکتورهای رونویسی فیبروبلاست های قلب که در کاردیومیوسیت ها و سلول‌های پیش رو قلب مشترک هستند عبارت‌اند از: اعضای خانواده T-box (Tbx۲، Tbx۵ و Tbx۲۰)، اعضای خانواده GATA (Gata۴، Gata۴، Gata۶)، نشانگر عضله به نام فاکتور C۲ تقویت‌کننده مختص میوسیت (Mef۲c) و نشانگر اختصاصی قلب و پروتئین ۲ بیان‌شده- تاج مشتقات عصبی (Hand۲) [۲۴]. همپوشانی قابل‌توجه علامت‌های بیان ژن که بین فیبروبلاست های قلب و کاردیومیوسیت ها (جدول ۱۴,۲) حاکی از آن است که هر دو سلول ها می‌توانند مسیرهای مشابهی در فرایندهای فیبروتیک داشته و / یا فیبروبلاست های قلبی را به‌طور طبیعی می‌توانند دوباره به کاردیومیوسیتها تبدیل کنند که آیا احتمال وجود مهارکننده‌های درون‌زاد قوی برای یک چنین تغییر تمایزی نیست [۲۸].

[۱] Scleraxis

جدول ۱۴،۲ علامت کاردیوژنیک فاکتورهای رونویسی بیان‌شده در فیبروبلاست ها، سلول‌های پیش رو و کاردیومیوسیت های بالغ قلب

نوع سلول‌های قلبی	فاکتورهای رونویسی	همپوشانی در بیان سلولی
فیبروبلاست ها	Tbx2/5/20; Nkx2–5; Hand2; Gata4/5/6; Mef2c; Wt1; Tbx18	با سلول‌های پیش رو قلب و کاردیومیوسیت ها
	Tcf21	فقط با سلول‌های پیش رو قلب
	Lbh	فقط با کاردیومیوسیت ها
	Heyl	فاقد همپوشانی
سلول‌های پیش رو قلب	Tbx2/5/20; Nkx2–5; Hand2; Gata4/5/6; Mef2c; Wt1; Tbx18	با فیبروبلاست ها و کاردیومیوسیت ها
	Tcf21	فقط با فیبروبلاست ها
	Hand1; Mesp1; Isl1; Tead1; Mef2a	فقط با کاردیومیوسیت ها
	Oct4؛ نانوگ	فاقد همپوشانی
کاردیومیوسیت های بالغ	Tbx2/5/20; Nkx2–5; Hand2; Gata4/5/6; Mef2c; Wt1; Tbx18	با فیبروبلاست ها و سلول‌های پیش رو قلب
	Hand1; Mesp1; Isl1; Tead1; Mef2a;	فقط با سلول‌های پیش رو قلب
	Lbh	فقط با فیبروبلاست ها
	Tbx1/3; Srf; Elk1/3/4; Foxh1	فاقد همپوشانی
با اقتباس از مرجع [۲۴]		

بیان ژن اغلب نیاز به مشارکت فاکتورهای خاص رونویسی دارد. فاکتورهای رونویسی طیف گسترده‌ای از پروتئین‌ها می‌باشند که یا رونویسی DNA ژنومی را به RNA ی پیام‌بر (mRNA) تحریک و یا آن را مهار می‌کنند. میکرو RNA ها (miRNA) مولکول‌های کوچک RNA ی غیر کد کننده می‌باشند که اهمیت زیادی در تنظیم بیان ژن دارند. به‌تازگی روشن‌شده است که miRNA ها نقش مهمی در فرآیند آسیب‌شناختی بیماری‌های قلبی ایفا نموده و یکی از زمینه‌هایی می‌باشند که رو به رشدترین تحقیقات در

پزشکی سلولی و مولکولی را به خود اختصاص داده‌اند [۳۵، ۳۶]. یافته‌های تحقیقات جدید نشان می‌دهد که miRNA ها بسیاری از فرآیندهای مشاهده‌شده در توسعه فیبروز قلب نظیر تکثیر، مرگ سلولی و یا تغییرات در متابولیسم، ساختار و عملکرد قلب را تنظیم می‌نمایند. به نظر می‌رسد miRNA های متعددی (به‌عنوان‌مثال miRNA های مختص عضله miR-۱، miR-۱۳۳ و miR-۲۰۸ و همچنین سایر miRNA ها ازجمله miR-۱۸b، miR-۲۱ و miR-۱۹۵) در فیبروز قلب نقش دارند و هر یک از آن‌ها می‌توانند به‌صورت مستقل فرایندهای آسیب‌شناختی را تعیین کنند [۳۶، ۳۷].

از سوی دیگر، مطالعات اخیر نیز به‌وضوح نشان می‌دهند که کنترل اپی ژنتیکی بیان ژن نقش مهمی در آسیب‌زایی فیبروز قلب دارد، اگرچه در این زمینه هنوز شکاف‌های علمی وجود دارد. اپی ژنتیک یک نوع تنظیم ژن هست که باعث ایجاد تغییرات در DNA و یا پروتئین‌ها در نوکلئوزوم شده بدون اینکه تغییری در توالی نوکلئونید DNA ایجاد نماید. تعدادی از تغییرات پس از ترجمه می‌توانند هیستونها را مورد هدف قرار دهند.

این تغییرات می‌توانند تأثیر شدیدی بر بیان ژن‌ها داشته و در فرایند کنترل اپی ژنتیک نقش مهمی ایفا نمایند [۳۰-۳۳]. بر اساس بررسی‌های استراتون و مک کینسی (۲۰۱۶) احتمال می‌رود که اپی ژنتیک در تنظیم فیبروز قلبی دخیل بوده و این کار را از طریق هیستون داستیلاز ها (HDACs)، هیستون استیل ترانسفرازها (HATs)، خواننده‌های استیل- لیزین و متیلاسیون هیستون انجام دهد [۳۴]. شایان‌ذکر است که تا به امروز اطلاعاتی درزمینه تأثیر ورزش در فیبروز قلب از طریق برهمکنش‌ها با مکانیسم‌های کنترل اپی ژنتیک در دست نیست.

فیبروز و بازسازی قلب ازلحاظ بیولوژی مولکولی بسیار پیچیده بوده و هیچ مسیر سیگنال دهی اختصاصی برای فیبروبلاست های قلب وجود ندارد. علاوه بر این، درک بهتر ارتباط بین فیبروبلاست های قلب و کاردیومیوسیت ها بسیار پیچیده‌تر از برهمکنش‌های (نه‌تنها سیگنال‌های پاراکرینی بلکه سیگنال‌های ساختاری و الکتریکی) آن‌ها هست. سیگنال‌های التهابی در فیبروزهای ترمیمی و ایسکمی از اهمیت بسیار بالایی برخوردار می‌باشند. این فیبروزها به‌طور قابل‌توجهی با فعال شدن آبشارهای سیگنال دهی سیتوکین و کموکین همراه می‌باشند [۲۶، ۲۷]. سیستم رنین-آنژیوتانسین II-آلدوسترون و فاکتورهای رشد فیبروژنیک (نظیر TGF-β و PDGF) در بیشتر مراحل فیبروتیک قلب بدون در نظر گرفتن علت بیماری دخیل می‌باشند. برای بررسی دقیق‌تر آسیب‌زایی مولکولی فیبروز قلب، لطفاً با کونگ و همکاران مشورت کنید که فاکتورهای سلولی و مسیرهای مولکولی دخیل در فیبروز قلب را توصیف کرده و به بررسی دقیق واسطه‌گرهای مختلف درگیر در فرایند فیبروتیک می‌پردازند که این واسطه‌گرها عبارت‌اند از: فاکتور رشد فیبروژنیک، پروتئین‌های ماتریکس سلولی، پروتئاز های حاصل از سلول‌های دیرکی، انواع اکسیژن فعال، سیتوکین های التهابی و کموکین ها، آبشار سیگنال دهی رنین -آنژیوتانسین II- آلدسترون و اندوتلین [۱۱-۱]

بین کاردیومیوسیت ها و فیبروبلاست های قلبی ارتباط نزدیک و معنی‌داری وجود دارد که این نشان می‌دهد که موردتوجه قرار دادن هردوی این سلول‌ها در هنگام طراحی مداخلات درمانی که به دنبال فعال کردن فرایندهای باززایی قلب می‌باشند می‌تواند بسیار مفید باشد. سیگنال‌های هدفمند که فعالیت میوفیبروبلاست ها را تعدیل می‌کنند و یا در پی فعال کردن مسیرهای بقاء کاردیومیوسیت ها می‌باشند بایستی توأم با یکدیگر توسعه یابند تا بتوانند باعث پیشبرد باززایی قلب شده و از عوارض بالقوه بالینی رویکردهای درمانی فعلی ممانعت نمایند. لازم به یادآوری هست که هر دو شواهد بالینی و تجربی این نظریه را که تغییرات ناشی از فیبروز قلب ممکن است برگشت‌پذیر باشند را تائید می‌نمایند.

۴ تأثیر مفید ورزش در فیبروز قلب

از زمان های قدیم برای درمان بیماری‌های قلبی، استراحت و محدودیت‌های شدید فعالیت بدنی توصیه می‌شد. در ۲۰ سال گذشته، این تفکر تقریباً معکوس شده است. اکنون انجام ورزش متوسط تا شدید نه‌تنها برای پیشگیری، بلکه برای درمان بیماری‌های قلبی ایسکمیک به‌شدت توصیه می‌شود. تمرکز بر فیبروز قلبی ممکن است به‌طور بالقوه از طریق تشخیص هدفمند و درمان مسیرهای در حال ظهور فیبروتیک باعث بهبود مراقبت از بیمار گردد [۳]. ازاین‌رو به‌منظور ایجاد رویکردهای درمانی مؤثر لازم است که شناخت بهتری از مکانیسم‌های درگیر در تغییرات اولیه، پیشرفت بعدی و تفکیک نهایی فیبروز قلب داشته باشیم. مدل‌های حیوانی این امکان را برای محققان فراهم می‌آورند که بتوانند تأثیر فعالیت‌های بدنی بر سلامت قلبی و عروقی را به‌طور قابل‌توجهی موردبررسی قرار دهند. در چنین مطالعاتی ثابت‌شده است که ورزش باعث بهبود قابل‌توجهی در عملکرد عضله اسکلتی، هموستازی گلوکز، قدرت عضلات تنفسی، هماهنگی حرکتی، ثبات استخوان و رفاه روانی می‌گردد. انجام ورزش روی تردمیل با شدت بالا در موش‌های بالغ باعث افزایش عملکرد قلبی شده و از طریق ایجاد هیپرتروفی کاردیومیوسیت ها و نیز تشکیل کاردیومیوسیت و مویرگ‌های جدید باعث افزایش جرم قلب می‌گردد. تمرینات استقامتی در مدل‌های نارسایی سیستولیک قلبی باعث پیشبرد برگشت بازسازی همراه با بهبود قابل‌توجهی در عملکردهای سیستولیک و دیاستولیک بطن چپ و نیز کاهش قطر اندازه‌گیری شده در انتهای دیاستول می‌گردند. بازگشت بازسازی منفی در اثرات ورزش استقامتی نقش دارد. این بهبودهای ناشی از ورزش عبارت‌اند از: کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت ها و فیبروز قلب، افزایش فعالیت فسفواینوزیتید ۳-کیناز (PI۳K)، بهبود قلب ازلحاظ اداره کردن کلسیم، بهبود عملکرد اندوتلیال ناشی از افزایش تولید نیتریک اکساید (NO)، افزایش میزان عصب پاراسمپاتیک و بهبود قابل‌توجه در مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی عضله قلب [۳۸-۴۰]. فعال‌سازی و تمایز بعدی سلول‌های بنیادی قلب و سلول‌های پیش رو می‌تواند دلیلی بر کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت ها باشد. مسیر فاکتور رشد ۱ (IGF-۱)- Akt -PI۳K (p۱۱۰α) اغلب به‌عنوان آبشار سیگنال دهی دخیل در رشد فیزیولوژیکی قلب هست. در موش‌های ترایختی که بیان گیرنده IGF-۱ (IGF-۱R) در آن‌ها افزایش داده‌شده، فعالیت

این مسیر و به دنبال آن فسفریلاسیون سوبستراهای Akt در قلب هیپرتروفی افزایش می‌یابد. Akt، (که تحت عنوان پروتئین کیناز B نیز شناخته می‌شود) یک کیناز سرین/تره ئونین هست که توسط PI۳K مورد هدف قرار می‌گیرد. از سه ایزوفرم Akt، ایزوفرم های Akt۱ و Akt۲ به میزان بالایی در بافت قلب بیان می‌شوند [۴۵-۴۷]. علاوه بر این، در موش‌هایی که تحت ورزش استقامتی شنا قرار گرفتند، هیپرتروفی کاردیومیوسیت و تولید کاردیومیوسیت های جدید مشاهده شد. این تغییرات مفید به کاهش بیان فاکتور رونویسی پروتئین بتای متصل شونده به تقویت‌کننده / CCAATارتباط داده شد. جالب‌توجه است که بیان Akt که به‌طور خاص در هسته بافت قلبی موش‌های تراریخت صورت می‌گیرد، موجب طولانی شدن چرخه کاردیومیوسیت ها پس از تولد و توسعه c-kitpos-Nkx-۲.۵pos جمعیت سلول‌های پیش رو قلب گردید [۴۴].

واضح است که مدل‌های حیوانی شواهد محکمی را به پژوهشگران ارائه می‌دهند که این شواهد وجود ارتباط مستقیم بین اثرات مفید تمرینات ورزشی و مسیرهای سیگنال دهی داخل سلولی مسئول هیپرتروفی و فیبروز در قلب را تائید می‌نمایند.، مطالعات مولکولی اخیر روی حیوانات نشان می‌دهند که فعال‌سازی مسیر PI۳K (p۱۱۰) می‌تواند در محافظت از قلب القاء شده توسط ورزش نقش داشته باشد. در یک مطالعه‌ای، میزان فیبروز بینابینی به‌طور قابل‌توجهی کاهش‌یافته و لذا میزان بقاء به‌اندازه ۲۰ درصد بهبود یافت [۴۱]. در یک مدل موش صحرایی دارای نارسایی قلبی ایسکمی، تمرینات ورزشی باعث کاهش قابل‌ملاحظه‌ای در بیان mRNA ی کد کننده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و نیز گیرنده ۱ آنژیوتانسین II (AT۱) در بافت قلب پس از یک دوره دوماهه تمرینات ورزشی با تردمیل گردید. با توجه به این که تقریباً تمام آنژیوتانسین II موجود در قلب (بیش از ۹۰ درصد آن) به‌صورت موضعی در عضله قلب تولید می‌شود، لذا این یافته بسیار مهم نشان می‌دهد که درنتیجه تمرینات ورزشی سطوح آنژیوتانسین II به‌طور موضعی و به میزان زیادی در قلب کاهش می‌یابد. این کاهش موضعی در فعالیت آنژیوتانسین II باعث کاهش فیبروز می‌گردد. شواهد تائید کننده این نتیجه‌گیری مبنی بر کاهش فیبروژنز در اثر ورزش عبارت‌اند از: کاهش بیان مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-۱ (TIMP-۱) بابیان بی‌تغییر متالوپروتئیناز-۱ ماتریکس (MMP-۱) و نیز کاهش میزان کسر حجمی کلاژن در حیوانات تحت تمرینات ورزشی [۴۲].

یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌ها درزمینه مطالعه تنظیم بیان ژن، کشف اخیر نقش‌های مهم miRNA ها بوده است. مجموعه‌ای از مطالعات به این نتیجه رسیده‌اند که یک miRNA به‌تنهایی می‌تواند صدها گونه مختلف mRNA را با درجه‌ای اثربخشی متفاوت مورد هدف قرار دهد. ازآنجاکه یک mRNA به‌تنهایی می‌تواند توسط بسیاری از miRNA های مختلف تحت تأثیر قرار گیرد، لذا می‌توان تصور کرد که سیستم‌های تنظیمی که miRNA می‌تواند بر برنامه‌های بیان ژن تحمیل کند چقدر پیچیده و ماهرانه می‌باشند. یکسری از miRNA ها نیز اتفاقات داخل سلولی نظیر هیپرتروفی، بازیابی عضله، متابولیسم میتوکندری ها و نیز فرآیندهای التهابی را مدوله می‌کنند؛ بنابراین این مولکول‌ها یک روش جالب و مناسبی برای

ارزیابی پاسخ بدن به ورزش محسوب می‌شوند. تشخیص الگوهای بیان miRNA که بیشتر با اثرات ورزش و تمرینات ورزشی مرتبط هست می‌تواند در برآورد ظرفیت عملکرد جسمانی و ردیابی خستگی عضلانی و بازیابی آن‌ها مفید واقع شود [۵۲]. مطالعات نشان داده است که میزان بیان دو miRNA، به نام miR-۱ و miR-۱۳۳ در دو مدل هیپرتروفی فیزیولوژیکی قلبی کاهش می‌یابد. یکی از این مدل‌های موش تراریخت دارای بیان بیش‌ازحد در ژن کد کننده کیناز Akt و دیگری نشان‌دهنده هیپرتروفی قلبی بود که در موش‌های تحت تمرینات ورزشی القاء شده بود [۴۸، ۴۹]. بر اساس این مطالعه در موش‌های تحت برنامه ورزشی شنای هوازی، بیان miR-۲۹c افزایش نشان داد. علاوه بر این، کاهش بیان miR-۲۹ باعث افزایش تجمع کلاژن و بدتر شدن فیبروز در قلب گردید درحالی‌که بیان زیاد miR-۲۹ منجر به اثرات متضادی شد [۵۰، ۵۱]. برخی از مولکول‌های جدیدی میکرو RNA نظیر miR-۱۷-۳p ممکن است به‌عنوان یک روش درمانی جدید در ارتباط با ورزش جهت افزایش بقاء و باززایی قلب مؤثر واقع شوند [۵۳].

۵ نتیجه‌گیری

فیبروبلاستها سلول‌های ضروری و پویا در قلب پستانداران محسوب می‌شوند. این سلول‌ها برای نمو قلب و پاسخ آن به آسیب بسیار مهم می‌باشند. فیبروبلاست از طریق تعاملات پیچیده خود با کاردیومیوسیت ها باعث ایجاد و حفظ یک محیط مکانیکی، بیوشیمیایی و الکتریکی در قلب می‌گردد. آسیب قلبی باعث ایجاد تداخل در تعادل بین فیبروبلاست ها و کاردیومیوسیت ها شده که این حالت درنهایت موجب التهاب و فیبروز می‌گردد. بااین‌حال این پاسخ سازگاری در ابتدا به بهبود زخم کمک کرده که اگر هموستازی قلب برگردانده نشود، ممکن است قلب آسیب‌دیده و درنهایت منجر به نارسایی قلبی گردد.

در این واکنش، میوفیبروبلاست ها به‌عنوان واسطه‌گرهای هر دو جزء سازگار و ناسازگار عمل می‌کنند. با بیشتر شدن درک ما از نقش‌های مفید و زیان‌آور فیبروبلاست ها و میوفیبروبلاست های قلبی و این‌که چگونه این نقش‌ها با نمو قلب و بیماری‌های قلبی مرتبط می‌باشند، ما خواهیم توانست یکسری مداخلات ورزشی را برای جلوگیری از پیشرفت فیبروز قلب طراحی نماییم.

ورزش یک محرک قوی بوده که باعث فعال شدن بسیاری از آبشارهای پایین‌دست در سطوح مولکولی و سلولی می‌گردد. هنگامی‌که ورزش به‌اندازه کافی شدید و مداوم باشد، به بازسازی قلب منجر خواهد شد. این بازسازی باعث افزایش ظرفیت عملکردی قلب در افراد سالم و بیمار می‌گردد.

ظرفیت ورزش هوازی یک نشانگر پیش‌آگهی برای بیماری قلبی هست. بایستی پزشکان مزایای ورزش را برای بیماران با تمام سطوح آمادگی جسمانی قلبی ازجمله افرادی که به‌طورمعمول ورزش می‌کنند، افراد کم‌تحرک و بیماران مبتلابه بیماری قلبی عروقی، بازگو نمایند.

References

1. Pate RR, Pratt MP, Blair SN et al (1995) Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 273:402–407

2. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C et al (2012) Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. Heart 98:5–10

3. Gielen S, Schuler G, Adams V (2010) Cardiovascular effects of exercise training molecular mechanisms. Circulation 122:1221–1238

4. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I (2017) Myocardial fibrosis. Biomedical research from bench to bedside. Eur J Heart Fail 19:177–191

5. Rai V, Sharma P, Agrawal S et al (2017) Relevance of mouse models of cardiac fibrosis and hypertrophy in cardiac research. Mol Cell Biochem 424(1-2):123–145

6. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK et al (2013) Myofibroblast mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart. Nat Rev Cardiol 10:15–26

7. Wynn TA, Ramalingam TR (2012) Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. Nat Med 18:1028–1040

8. Lajiness JD, Conway SJ (2014) Origin, development, and differentiation of cardiac fibroblasts. J Mol Cell Cardiol 70:2–8

9. Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R (2010) The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. J Cell Physiol 225(3):631–637

10. Zeisberg EM, Kalluri R (2010) Origins of cardiac fibroblasts. Circ Res 107(11):1304–1312

11. Kong P, Christia P, Frangogiannis N (2014) The pathogenesis of cardiac fibrosis. Cell Mol Life Sci 71:549–574

12. Li AH, Liu PP, Villarreal FJ et al (2014) Dynamic changes in myocardial matrix and relevance to disease: translational perspectives. Circ Res 114:916–927

13. Heymans S, González A, Pizard A et al (2015) Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential. Eur J Heart Fail 17:764–771

14. Watson CJ, Phelan D, Collier P et al (2014) Extracellular matrix sub-types and mechanical stretch impact human cardiac fibroblast responses to transforming growth factor beta. Connect Tissue Res 55:248–256

15. Segura A, Frazier OH, Buja LM (2014) Fibrosis and heart failure. Heart Fail Rev 19:173–185

16. Olivey H, Mundell N, Austin A et al (2006) Transforming growth factor-beta stimulates epithelial-mesenchymal transformation in the proepicardium. Dev Dyn 235(1):50–59

17. Kakkar R (2010) Lee RT (2010) Intramyocardial fibroblast myocyte communication. Circ Res 106(1):47–57

18. Smith CL, Baek ST, Sung CY et al (2011) Epicardial-derived cell epithelial-tomesenchymal transition and fate specification require PDGF receptor signaling. Circ Res 108(12):e15–e26

19. Ivey MJ, Tallquist MD (2016) Defining the cardiac fibroblast. Circ J 80:2269–2276

20. Gabbiani G, Ryan G, Majno G (1971) Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. Experientia 27:549–550

21. Lagace R, Delage C, Boutet M (1974) Light and electron microscopic study of cellular proliferation in carcinoid heart disease. Recent Adv Stud Card Struct Metabol 10:605–616

22. Kischer C, Shetlar M (1978) Electron microscopic studies of connective tissue repair after myocardial injury. Tex Rep Biol Med 39:357–369

23. van Putten S, Shafieyan Y, Hinz B (2016) Mechanical control of cardiac myofibroblasts. J Mol Cell Cardiol 93:133–142

24. Furtado MB, Nim HT, Boyd SE et al (2016) View from the heart: cardiac fibroblasts in development, scarring and regeneration. Development 143:387–397

25. Mehal WZ, Iredale J, Friedman SL (2011) Scraping fibrosis: expressway to the core of fibrosis. Nat Med 17:552–553

26. Frangogiannis NG (2004) Chemokines in the ischemic myocardium: from inflammation to fibrosis. Inflamm Res 53:585–595

27. Frangogiannis NG (2012) Regulation of the inflammatory response in cardiac repair. Circ Res 110:159–173

28. Furtado MB, Costa MW, Pranoto EA et al (2014) Cardiogenic genes expressed in cardiac fibroblasts contribute to heart development and repair. Circ Res 114:1422–1434

29. Davis J, Molkentin JD (2014) Myofibroblasts: trust your heart and let fate decide. J Mol Cell Cardiol 70:9–18

30. Tan M, Luo H, Lee S et al (2011) Identification of 67 histone marks and histone lysine crotonylation as a new type of histone modification. Cell 146:1016–1028

31. Bradbury EM (1992) Reversible histone modifications and the chromosome cell cycle. Bio Essays 14:9–16

32. Shiio Y, Eisenman RN (2003) Histone sumoylation is associated with transcriptional repression. Proc Natl Acad Sci U S A 100:13225–13230

33. Xie Z, Dai J, Dai L et al (2012) Lysine succinylation and lysine malonylation in histones. Mol Cell Proteomics 11:100–107

34. Stratton MS, McKinsey TA (2016) Epigenetic regulation of cardiac fibrosis. Mol Cell Cardiol 92:206–213

35. Neubauer S (2007) The failing heart — an engine out of fuel. NEJM 356:1140–1151

36. Ono K, Kuwabara Y, Han Y (2011) MicroRNAs and cardiovascular diseases. FEBS J 278(10):1619–1633

37. Latronico MVG, Catalucci D, Condorelli G (2007) Emerging role of microRNAs in cardiovascular biology. Circ Res 101:1225–1236

38. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR (1988) Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction: hemodynamic and metabolic effects. Circulation 78:506–515

39. Hambrecht R, Gielen S, Linke A et al (2000) Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomised trial. JAMA 283:3095–3101

40. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U et al (2003) Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the exercise in left ventricular dysfunction and chronic heart failure (ELVD-CHF) trial. Circulation 108:554–559

41. McMullen JR, Amirahmadi F, Woodcock EA et al (2007) Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase(p110) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. Proc Natl Acad Sci U S A 104:612–617

42. Xu X, Wan W, Powers AS et al (2008) Effects of exercise training on cardiac function and myocardial remodeling in post myocardial infarction rats. J Mol Cell Cardiol 44:114–122

43. Wilson MG, Ellison GM, Cable NT (2015) Basic science behind the cardiovascular benefits of exercise. Heart 101:758–765.

44. Bostrom P, Mann N, Wu J et al (2010) C/EBPbeta controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. Cell 143:1072–1083

45. McMullen JR, Shioi T, Huang WY et al (2004) The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase (p110alpha) pathway. J Biol Chem 279:4782–4793

46. Luo J, McMullen JR, Sobkiw CL et al (2005) Class IA phosphoinositide 3-kinase regulates heart size and physiological cardiac hypertrophy. Mol Cell Biol 25:9491–9502

47. Kim J, Wende AR, Sena S et al (2008) Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. Mol Endocrinol 22:2531–2543

48. Catalucci D, Latronico MV, Condorelli G (2008) MicroRNAs control gene expression: importance for cardiac development and pathophysiology. Ann N Y Acad Sci 1123:20–29

49. Care A, Catalucci D, Felicetti F et al (2007) MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. Nat Med 13:613–618

50. Soci UP, Fernandes T, Hashimoto NY et al (2011) MicroRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. Physiol Genomics 43:665–673

51. van Rooij E, Sutherland LB, Thatcher JE et al (2008) Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. Proc Natl Acad Sci U S A 105:13027–13032

52. Gilad S, Lithwick-Yanai G, Barshack I et al (2012) Classification of the four main types of lung cancer using a microRNA-based diagnostic assay. J Mol Diagn 14:510–517

53. Shi J, Bei Y, Kong X et al (2017) miR-17-3p contributes to exercise-induced cardiac growth and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. Theranostics 7:664–676.

فصل ۱۵

فعالیت جسمانی یک "داروی" بالقوه برای آترواسکلروز هست

جیان یانگ، ریچارد ی. کائو، رونگرونگ گائو، کیونگیائو می، کیاینگ دای و فو ژو

خلاصه

بیماری قلبی عروقی (CVD) برای چندین دهه هست که به‌عنوان قاتل شماره یک شناخته‌شده است. معروف‌ترین عامل خطر قلبی آترواسکلروز هست. برخلاف شدت CVD، آترواسکلروز یک تغییر پاتولوژیکی مزمن و پیشرفته هست. این فرآیند شامل پاسخ التهابی، واکنش اکسیداتیو، فعالیت ماکروفاژی و برهمکنش‌های مختلف فاکتورهای التهابی هست. به‌طورکلی مدت‌ها هست که ورزش‌های جسمانی به‌عنوان عامل سلامتی به‌خوبی شناخته‌شده‌اند. در مطالعات اخیر نشان داده‌شده که فعالیت جسمانی یک ابزار درمانی برای آترواسکلروز هست. بااین‌حال، اثرات درمانی آن بستگی به میزان دوز تأثیر دارد. ورزش بیش از حد و نامناسب ممکن است باعث آسیب به قلب گردد. در اینجا ما به‌طور خلاصه در مورد مکانیسم اثرات مفید ورزش و استفاده بالقوه بالینی از آن را توضیح خواهیم داد.

کلمات کلیدی: ورزش • بیماری قلبی عروقی • آترواسکلروز

۱ مقدمه

بیماری قلبی عروقی (CVD) همچنان علت اصلی مرگ‌ومیر در دنیا هست. فرآیند آترواسکلروزی باعث حوادث بالینی چشمگیر، نظیر آنژین ناپایدار (UA)، انفارکتوس میوکارد (MI) و سکته می‌گردد. آترواسکلروز می‌تواند در اوایل دوران کودکی ایجاد شود و تا بزرگ‌سالی ادامه یابد [۱]. در طول چند دهه اخیر، مردم بیشتر چاق شده و دارای فعالیت جسمانی پایینی شده‌اند؛ بنابراین با توجه به این امر میزان شیوع بیماری مرتبط با اختلال متابولیکی، نظیر دیابت، فشارخون بالا و هیپرلیپیدمی به‌طور چشمگیری در بین افراد افزایش‌یافته است. علاوه بر این، طبق پایگاه اطلاع‌رسانی WHO، حدود ۸۰ درصد مرگ‌ومیر مرتبط با CVD ناشی از رفتارهای ناسالم ازجمله داشتن رژیم‌های غذایی پرچرب، عدم فعالیت جسمانی، سوءمصرف الکل و غیره هست. محققین به این توافق رسیده‌اند که تغییر شیوه زندگی می‌تواند بروز این بیماری‌ها را کاهش دهد. یکی از مؤثرترین مداخلات در این رابطه، ورزش بدنی هست [۲، ۳]. مطالعات اخیر نشان داده است که تمرینات جسمانی از طریق ایجاد سازگاری‌های سیستمیک و اختصاصی- قلب باعث کاهش بیماری‌های مرتبط با CVD و مرگ‌ومیر می‌شوند. علاوه بر این ثابت‌شده است که تمرینات جسمانی یک ابزار بسیار امیدوارکننده در پیشگیری اولیه و ثانویه از CVD هست [۶-۴].

آترواسکلروز به‌عنوان یک بیماری شریانی التهابی و مزمن محسوب می‌شود که حدود ۵۰ درصد مرگ‌ومیر در سراسر جهان را به خود اختصاص می‌دهد. عواملی که باعث افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های آترواسکلروز می‌گردند عبارت‌اند از: سیگار کشیدن، دیابت، فشارخون بالا، هیپرلیپیدمی و عدم فعالیت بدنی [۷]. این فرایند توسط لیپوپروتئین کم‌چگالی پلاسما (LDL) و وارد شدن آن به داخل فضای زیر اندوتلیال در رگ‌های خونی آغاز می‌شود. در شریان دارای عملکرد طبیعی اندوتلیال، LDL تصفیه می‌شود. بااین‌حال، اگر عمل اندوتلیال دچار اختلال گردد، تعادل ورود LDL به داخل رگ و تصفیه آن به‌هم‌خورده و LDL در داخل رگ تجمع می‌یابد. باگذشت زمان، LDL تجمع یافته می‌تواند در داخل دیواره شریانی پلاکت ایجاد کرده و باعث باریک‌تر شدن لومن گردد. درنتیجه، لومن تنگ‌شده و خون‌رسانی به اندام‌های پایینی کاهش می‌یابد. در برخی موارد، پلاکت تشکیل‌شده ممکن است آسیب‌پذیر شده و درنهایت تخریب شود. پلاکت پاره شده می‌تواند منجر به تشکیل ترومبوز شده که این نیز به‌طور بحرانی باعث مسدود شدن جریان خون می‌گردد.

امروزه به‌خوبی ثابت‌شده است که برهمکنش‌های بین افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب، اختلال عملکرد ماکروفاژ، آسیب اندوتلیال، رسوب چربی و زمینه ژنتیکی همگی باهم باعث بروز آترواسکلروز می‌گردند [۸، ۹]. در کل اغلب محققین بر این معتقدند که فقدان فعالیت جسمانی به‌عنوان یک عامل مستقل برای بروز آترواسکلروز و عوارض قلبی و عروقی هست [۱۰]. عدم فعالیت جسمانی به تجمع چربی احشائی و فعال‌سازی مسیرهای التهابی که به توسعه اختلالات متابولیکی منتهی می‌شوند کمک می‌نماید [۱۳-۱۳]. بااین‌وجود، شواهد نشان می‌دهد که فعالیت‌های بدنی قادر به تغییر این تغییرات آسیب‌شناختی می‌باشند [۱۴، ۱۵].

۲ فعالیت جسمانی و آترواسکلروز

آترواسکلروز یک فرایند پیچیده‌ای بوده که شامل واکنش‌های مختلف هست. این فرایند از وارد شدن LDL به فضای زیر اندوتلیال در رگ‌های خونی آغاز می‌شود که بعداً این LDL با انواع اکسیژن فعال (ROS) اکسید می‌شود. LDL اکسیدشده باعث افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی شده و بیان عوامل کموتاکتیک در سلول‌های اندوتلیال را القاء می‌نماید [۱۶]. کموتاکتیک ها قادر به به‌کارگیری سلول‌های التهابی به دیواره عروق می‌باشند که این سلول‌ها نیز به‌نوبه خود می‌توانند باعث القاء بیان آبشاری فاکتورهای التهابی نظیر MCP-۱ و سیتوکین ها شامل اینترفرون گاما (IFN-y)، فاکتور نکروز تومور- α (TNF-α) و اینترلوکین -۶ (IL-۶) گردند [۱۷، ۱۸]. سپس سلول‌های عضله صاف (SMC) از محیط غشائی به فضای اینتیما یا زیر اندوتلیال مهاجرت کرده و در واکنش شرکت می‌نمایند. درنهایت، یک کلاه فیبردار ساخته خواهد شد [۱۹]. مطالعات اخیر نشان داده است که عدم فعالیت جسمانی می‌تواند باعث تجمع چربی احشایی شده و درنتیجه باعث فعال شدن استرس اکسیداتیو و آبشار التهابی گردد که درنهایت موجب پیشرفت آترواسکلروز خواهد شد [۲۰]. ورزش منظم تأثیر فراوانی در محدود کردن فرآیند آتروژنیک دارد که این کار را از طریق بازسازی دیواره شریانی، تعدیل اندازه پلاکت تشکیل‌شده، تنظیم عملکرد ماکروفاژ و کنترل واکنش التهابی انجام می‌دهد [۲۱]. بامطالعه روی حیوانات مشخص‌شده است که ورزش جسمانی منظم، عوامل خطر بیماری قلبی عروقی و متابولیکی را در موش‌های چاق دارای رژیم غذایی پرچرب را کاهش داده و این فاکتورهای خطر را تا سطح پایه پایین می‌آورد [۲۲]. از سوی دیگر، ورزش می‌تواند مانع تبدیل پلاکت‌ها به یک فنوتیپ آسیب‌پذیر گردد [۲۳] که عامل اصلی سندرم حاد کرونری هست. کار آزمایی های بالینی تصادفی، نقش تمرینات جسمانی در پیشگیری اولیه و ثانویه آترواسکلروز، CVD و کاهش مرگ‌ومیر در بین افراد بزرگ‌سال را تائید نمودند [۲۴، ۲۵].

۲-۱ ورزش جسمانی باعث کاهش فرآیند آترواسکلروز می‌گردد

ورزش جسمانی از گسترش و بزرگ شدن پلاکت آترواسکلروز ممانعت کرده و احتمالاً از طریق جلوگیری و کاهش واکنش التهابی، استرس اکسیداتیو و تنظیم عملکرد اندوتلیال باعث کاهش میزان تنگ‌شدگی عروق کرونر می‌گردد. علاوه بر این، ورزش‌های جسمانی می‌توانند فشارخون، مقاومت به انسولین، سطح لیپید سرمی را به میزان طبیعی برسانند [۱۵] که تمامی این عوامل در طول نمو و پیشرفت آترواسکلروز نقش مهمی دارند.

۲-۲ ورزش جسمانی دارای اثرات ضدالتهابی هست

یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های آترواسکلروز، التهاب مزمن بوده که در سرتاسر کل فرایند آترواسکلروز تداوم دارد. التهاب مزمن با آزاد شدن فاکتورهای پیش التهابی نظیر سیتوکین ها و فاکتور هسته‌ای- κB (NF-

κB) شروع می‌شود. NF-κB، یک فاکتور رونویسی پیش التهابی بوده که می‌تواند باعث افزایش رونویسی سایر مولکول‌های پیش التهابی نظیر فاکتور نکروز تومور-α (TNF-α)، اینترلوکین ها (IL-۱β و IL-۶)، سیکلواکسیژناز ۲ (COX-۲) و نیتریک اکساید سنتاز (iNOS) گردد. علاوه بر این‌ها، التهاب مزمن با تولید استرس اکسیداتیو و بیماری مرتبط با پیری نیز همراه هست [۲۶-۲۸]. یک مطالعه نشان داده است که ترکیبی از ورزش و مکمل جینسینگ قرمز کره‌ای یا ورزش به‌تنهایی می‌تواند میزان CRP، NF-kB، TNF-α، COX-۲، IL-۶، ICAM-۱ و VCAM-۱ سرم خون را در آئورت D-gal القاء شده در موش‌های صحرایی آترواسکلروزی مسن کاهش دهد [۲۹]. یک گزارش دیگر نشان داد که تمرینات ورزشی شدید باعث افزایش فعال شدن NF-κB شده که این نیز تأثیر نامطلوبی بر CVD می‌گذارد [۳۰، ۳۱].

قابلیت ورزش در تنظیم فعالیت سیتوکین ها ممکن است در اثر محافظتی آن سهیم باشد [۳۲، ۳۳]. مطالعات نشان داده است که میزان TNF-α در بیماران مبتلابه آترواسکلروز افزایش می‌یابد [۳۴-۳۶]. این فاکتور از طریق پیشبرد ترومبوز، بازسازی عروق، التهاب، آپوپتوز اندوتلیوم، استرس اکسیداتیو و اختلال در قابلیت دسترسی زیستی به NO، باعث فعال شدن و تسریع روند آتروژنز می‌گردد [۳۵، ۳۷، ۳۸]. علاوه بر این، TNF-α در ترشح مولکول‌های چسبنده نیز دخیل بوده، بنابراین باعث تشویق به‌کارگیری سلول‌های التهابی می‌گردد [۳۶]. بیان زیاد TNF-α باعث آسیب دیواره شریانی ناپایداری پلاکت می‌گردد [۳۹]. در خون افراد سالم منوسیت‌های تحریک‌شده توسط لیپو پلی ساکارید باعث کاهش میزان TNF-α می‌گردند [۴۰]. مطالعه بیشتر در رابطه با تمرینات ورزشی و پیگیری TNF-α نشان داده است که تمرینات جسمانی می‌توانند از افزایش TNF-α در گردش خون ممانعت کنند [۴۱]. سایر مطالعات نیز نشان داد که تمرینات جسمانی باعث کاهش میزان سیتوکین ها به‌ویژه TNF-α می‌گردند [۴۲-۴۴] که یک عامل خطر مهم در توسعه بیماری آترواسکلروز و عملکرد عروقی می‌باشند. TNF-α در استرس اکسیداتیو، آپوپتوز و همچنین ایجاد ترومبوز دخیل بوده و نقش مهمی در التهاب عروق دارد [۴۵-۴۷].

ازآنجایی‌که IL-۶ می‌تواند اثر ضدالتهابی تمرینات ورزشی در بیماران مبتلابه CVD را توضیح دهد لذا این فاکتور در بین محققان بیشتر موردتوجه قرارگرفته است [۴۸، ۴۹]. IL-۶ در مقایسه با TNF-α، باعث مهار افزایش TNF-α القاء شده توسط اندوتوکسین شده [۴۱] و باعث افزایش غلظت دو سیتوکین ضدالتهابی دیگر می‌گردد که عبارت‌اند از: IL-۱Ra (آنتاگونیست گیرنده IL-۱) و IL-۱۰ که نقش مهمی در تردد لکوستیک القاء شده توسط ورزش دارند [۵۰]. علاوه بر این، IL-۶ با تولید CRP تأثیر حیاتی بر آترواسکلروز دارد. CRP می‌تواند میزان انواع اکسیژن فعال (ROS) و NF-κB را افزایش دهد که هردوی آن‌ها می‌توانند باعث التهاب گردند [۳۲، ۵۱]. همچنین، CRP با خطرات قلبی عروقی بالاتر نیز مرتبط هست [۳۲،۵۲]. بررسی‌های اخیر نشان داده است که فعالیت بدنی می‌تواند باعث کاهش اثرات CRP بر التهاب آترواسکلروز گردد [۵۳]. همچنین شواهد روزافزون نشان می‌دهد که فعالیت بدنی با کاهش سطح TNF-α، IL-۱β و IL-۶ موجب بهبود فعال شدن التهاب می‌گردد. علاوه بر این، فعالیت بدنی متالوپروتئیناز ۹ ماتریکس را

فعال کرده و درنتیجه باعث کاهش فیبروز در مدل MI حیوانات می‌گردد [۵۰، ۵۴].
IL-۱۸ از دیگر سیتوکین های التهابی پلیوتروپیک بوده که میزان آن در سرم خون بیماران دیابتی نوع II افزایش می‌یابد. این خود یک پیش‌بینی کننده مرگ‌ومیر قلبی عروقی و CVD در آینده هست [۵۵]. علاوه بر این، IL-۱۸ بار پلاکت را بدتر کرده و باعث اختلال عملکرد قلبی در بطن چپ می‌گردد [۵۶]. با مداخله ورزش و بدون تغییر وزن می‌توان IL-۱۸ را کاهش داد [۵۷، ۵۸].
به‌طور خلاصه، تمرینات ورزشی یک‌راه مؤثری برای کاهش فاکتورهای کلیدی التهاب نظیر TNF-α، CRP، IL-۶ و IL-۱۸، مهار آترواسکلروز در سطح مولکولی می‌باشند.

۳-۲ فعالیت جسمانی دارای اثرات آنتی‌اکسیدان هست

استرس اکسیداتیو یکی دیگر از تغییرات پاتولوژیک مهم در آترواسکلروز هست. مطالعات به‌خوبی ثابت کرده‌اند که ورزش جسمانی تأثیر منفی قوی بر استرس اکسیداتیو دارد [۵۹-۶۲]. استرس اکسیداتیو به‌عنوان یک عدم تعادل بین تولید بیش‌ازحد ترکیبات اکسیدان همراه با سیستم‌های دفاعی ناکافی آنتی‌اکسیدان تعریف می‌شود که ممکن است باعث آسیب بافتی گردد. این عدم تعادل می‌تواند باعث ایجاد اختلال عملکرد اندوتلیال شده و روند آترواسکلروز را در بیماران مبتلابه CVD تسریع نماید.
LDL اکسیدشده (OxLDL) ناشی از تحریک اکسیداتیو، می‌تواند باعث افزایش پاسخ التهابی موضعی گردد. بسیاری از فاکتورها در تشکیل OxLDL دخیل می‌باشند. به‌خوبی مشخص‌شده که بیماری‌های سیستمیک همانند دیابت، بیماری مزمن کلیه می‌توانند باعث القاء تشکیل OxLDL گردند [۶۳]. آلودگی هوا نیز که اغلب نادیده گرفته می‌شود، یک عامل القاکننده قوی برای استرس اکسیداتیو سیستمیک هست [۶۴]. مطالعات ثابت کرده است که تمرینات جسمانی از طریق عمل در NO باعث بهبود التهاب سیستمیک و فشار اکسیداتیو می‌شوند [۶۵، ۶۶].
مطالعات به‌خوبی نشان داده است که NO در اکسیداسیون LDL-کلسترول دخیل هست [۶۷، ۶۸]. کاهش قابلیت دسترسی زیستی NO ی اندوتلیال ممکن است اولین نشانه مبنی بر وجود آترواسکلروز باشد [۶۹]. کاهش قابلیت دسترسی زیستی NO اندوتلیالی ارتباط بسیار نزدیکی با تجمع و چسبندگی پلاکت، چسبندگی لکوسیت ها و افزایش تکثیر SMC دارد. این اثرات در آسیب‌زایی آترواسکلروز سهیم می‌باشند. کاهش بیان ژن NO سنتاز اندوتلیال (eNOS)، کاهش فعالیت eNOS و تخریب NO توسط ROS با کاهش فعالیت زیستی NO سرم خون همراه خواهد بود [۷۱، ۷۲]. ورزش باعث ایجاد تعادل بین تولید NO و غیرفعال شدن NO می‌گردد [۷۳]. به نظر می‌رسد در میان بسیاری از سیستم‌های آنزیمی که قادر به تولید ROS هستند، NADPH اکسیداز یکی از مهم‌ترین این آنزیم‌ها باشد [۷۴، ۷۵]. عدم فعالیت جسمانی و بی‌تحرکی باعث افزایش فعالیت NADPH اکسیداز و درنتیجه افزایش تولید O_2^-و ROS می‌گردد که این‌ها نیز درنهایت منجر به اختلال در عملکرد اندوتلیال و پیشرفت ضایعه آترواسکلروز

خواهند شد [۷۶]. به‌طور خلاصه، مکانیسم مدولاسیون استرس اکسیداتیو توسط ورزش به شرح زیر هست: (۱) افزایش بیان eNOS و / یا فسفریلاسیون eNOS Ser۱۱۷۷ (که توسط افزایش بیان Akt و / یا فسفوریلاسیون صورت می‌گیرد)؛ (۲) افزایش بیان آنتی‌اکسیدان سوپر اکسید دیسموتاز (SOD)؛ (۳) کاهش فعالیت NADPH اکسیداز و بیان زیر واحدهای آن (gp۹۱phox، p۲۲phox و nox۴) که همگی باعث کاهش تولید ROS می‌گردند [۷۷-۸۲].

آخرین فاکتور خطر برای آترواسکلروز و استرس اکسیداتیو که نمی‌توان آن را نادیده گرفت، هیپرهموسیستئینمی (HHcy) هست. HHcy نیز در پاسخ‌های عروقی و آسیب اندوتلیال نقش دارد [۸۳]. این فاکتور می‌تواند تمایل به پاره شدن پلاکت را افزایش داده و باعث پیشبرد تکثیر SMC عروقی گردد [۸۴-۸۷]. مطالعات اثبات کرده است که HHcy از طریق القاء ترومبین و فعال شدن PAR-۴ و NADPH اکسیداز ۱ یا اکسیداسیون گروه‌های فعال سولفیدریل در حضور اکسیژن مولکولی باعث ایجاد استرس اکسیداتیو / ROS می‌گردد [۸۳، ۸۸، ۸۹]. یافته‌ها نشان می‌دهد که ورزش در مهار تخریب ناشی از HHcy مؤثر هست. در مرحله اول، ورزش می‌تواند یا به‌طور مستقیم با کاهش سطح Hcy و یا به‌طور غیرمستقیم با افزایش سطح PON۱ میزان استرس اکسیداتیو به‌واسطه HHcy و نیز آتروژنز را کاهش دهد. PON۱ یک استراز وابسته به کلسیم و از پروتئین‌های خانواده PON بوده که به‌شدت با سطح HDL ارتباط دارد. PON۱ می‌تواند پس از ورود به ماکروفاژها میزان استرس اکسیداتیو سلولی و همچنین میزان بیوسنتز کلسترول را کاهش دهد [۹۰-۹۲]. در مرحله دوم، ورزش می‌تواند سطوح بتائین هموسیستئین S-متیل ترانسفراز کلیه را افزایش داده که این آنزیم نیز از طریق مسیر متیلاسیون مجدد غیر کلاسیک Hcy را حذف می‌نماید [۹۳]. HHcy نیز به‌نوبه خود می‌تواند ظرفیت فعالیت جسمانی را محدود نماید؛ بنابراین لازم است که برای تحمیل ظرفیت کامل آن قبل از رژیم ورزشی، HHcy اصلاح گردد [۹۴-۹۶].

فعالیت جسمانی عملکرد اندوتلیال را تنظیم می‌کنند

یکپارچگی سلول اندوتلیال برای حفظ هموستاز عروقی حیاتی بوده و امکان تنظیم مداوم تن عروق، تنظیم تردد لکوسیت و نیز حفظ سیالیت خون را فراهم می‌نماید [۹۷]. اختلال عملکرد اندوتلیال به آسیب شل شدن عروق وابسته به اندوتلیوم مربوط می‌شود. پلاکت‌های آسیب‌پذیر محل‌هایی از التهاب فعال و استرس اکسیداتیو می‌باشند. این پلاکت‌ها به‌احتمال‌زیاد در مکان‌هایی که در آن‌ها اختلال عملکرد اندوتلیال وجود دارد قرار می‌گیرند. اختلال اندوتلیال در تمام مراحل فرآیند آترواسکلروز وجود دارد. سلول‌های اندوتلیال دچار نقص عملکردی میزان کمتری از NO، ترومبومودولین، پروستاسیکلین و فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی را از خود آزادکرده ولی میزان انتشار اندوتلین-۱، آنژیوتانسین II، مهارکننده فعال‌کننده پلاسمینوژن ۱- (PAI) از آن‌ها افزایش می‌یابد [۹۹، ۹۸]. بااین‌حال، نتایج حاصل از مطالعات بالینی و تجربی به‌وضوح نشان می‌دهند که فعالیت‌های جسمانی می‌توانند با این اثرات مخرب مقابله نمایند [۱۰۰، ۱۰۱]. محققان دریافتند که اولین هدف اصلی مداخله ورزش جسمانی، به نظر می‌رسد که در عملکرد مختل شده اندوتلیال

باشد [۱۰۲، ۱۰۳].

فاکتورهای التهابی نظیر NO و CRP در هموستازی اندوتلیال بسیار مهم می‌باشند. به نظر می‌رسد که از دست دادن فعالیت زیستی NO به‌عنوان یک رویداد اولیه در آسیب‌زایی آترواسکلروز هست [۶۹]. CRP در پاسخ به IL-۶ تولیدشده و از طریق آسیب رساندن به عملکرد اندوتلیال اثرات پیش آتروژنیکی خود را اعمال می‌نماید. هم CRP و هم IL-۶ می‌توانند توسط فعالیت جسمانی کنترل شوند.

همچنین محققین به‌طور جالب‌توجهی دریافتند که اختلال اندوتلیال با افزایش فشارخون، مقاومت به انسولین و دیس لیپیدمی همراه هست [۱۰۴، ۱۰۵]. این نشان می‌دهد که ظهور هم‌زمان این عوامل خطر ممکن است در یک مکانیسم مشترکی سهیم باشند. با توجه به این اطلاعات، تمرینات جسمانی قادرند که با کنترل فشارخون از طریق تنظیم گیرنده AII (نوع I) و افزایش میزان نیتریک اکساید سنتاز اندوتلیال عضله اسکلتی باعث حفظ عملکرد اندوتلیال گردند [۱۰۶، ۱۰۷]. فعالیت‌های جسمانی با کنترل یک فاکتور می‌توانند به کاهش خطر ابتلا به سایر بیماری‌های متابولیکی مزمن کمک نمایند. علاوه بر این، مطالعه دیگری نشان داد که تمرینات مقاومتی حاد می‌توانند باعث کاهش فشارخون در حال استراحت و واکنش‌پذیری مجدد به فنیل افرین و افزایش شل شدن وابسته به اندوتلیوم گردند [۱۰۸].

تمرینات جسمانی در بیماران مبتلابه CVD باعث برگرداندن اختلال در عملکرد اندوتلیال شده و CBF را افزایش می‌دهند [۱۰۹-۱۱۱]. باوجوداینکه در بیماران مبتلابه دیابت نوع ۲ و چاقی نیز نتایج مشابهی دیده‌شده [۱۱۲، ۱۱۳] ولی در این افراد تغییرات هم‌زمان وتوام در فاکتورهای خطر رایج دیده نشد. تمامی این نتایج تائید می‌کنند که تمرینات جسمانی می‌توانند برای درمان و پیشگیری از این بیماری ناشی از عملکرد اندوتلیال مورداستفاده قرار گیرند [۱۱۴-۱۱۷].

۲-۴ فعالیت جسمانی باعث کاهش میزان چسبندگی اندوتلیال می‌گردد

چسبندگی اندوتلیال نقش مهمی در توسعه و گسترش آترواسکلروز دارد. در عرض یک هفته پس از شروع یک رژیم غذایی حاوی کلسترول بالا، منوسیت‌ها به هم چسبیده و شروع به مهاجرت می‌کنند. این امر باعث ایجاد ضایعات اینتیما می‌شود که حاوی فوم سلول‌های مشتق شده از ماکروفاژ زیر اندوتلیال، تعداد کمی از ماکروفاژ های غیر لیپیدی و لنفوسیت‌های T هست [۱۱۸، ۱۱۹]. سلول اندوتلیال در شرایط فیزیولوژیکی طبیعی، فاکتورهایی را که باعث القاء مولکول‌های چسبندگی می شود را ترشح نمی‌کنند. هنگامی‌که سلول‌های اندوتلیال توسط سیتوکین ها، oxLDL یا ROS فعال می‌شوند، شروع به بیان مولکول‌های چسبندگی سلولی (CAMs) نظیر ICAM-۱، VCAM-۱، E-selectin و P-selectin خواهند کرد. تمامی این مولکول‌ها برای به‌کارگیری سلول‌های التهابی ضروری می‌باشند [۱۲۰]. درحالی‌که تمرینات جسمانی تأثیر مثبتی در CAM های گردش خون‌دارند. مطالعات نشان داده است که پس از ۲ هفته تمرینات ورزشی میزان ICAM-۱، VCAM-۱ و P-selectin به میزان قابل‌توجهی کاهش می‌یابد [۱۲۱-

۱۲۳]. به‌طور مشابهی تمرینات ورزشی که به مدت ۵ تا ۸ بار در هفته انجام می‌شود میزان P-selectin و VCAM-۱ را کاهش می‌دهد [۱۲۴]. استرس برشی ناشی از تمرینات ورزشی ممکن است در ایجاد این اثرات سهیم باشد [۱۲۵]. علاوه بر این، تمرینات ورزشی به‌غیراز تأثیر مستقیم بر بیان CAM، بلکه می‌توانند به‌طور غیرمستقیمی نیز باعث کاهش آگونیست های سنتز CAM و اثرات مثبت خود را اعمال نمایند [۱۲۶، ۱۲۷].

اندوتلین-۱ (ET-۱) که توسط سلول‌های اندوتلیال عروقی بیان می‌شود، دارای خاصیت تنگ‌کنندگی قوی و فعالیت تکثیری در SMC ها هست. ازاین‌رو، در تعدیل انقباض عروق و پیشروی آترواسکلروز دخیل هست. یافته‌ها نشان داده است که تولید اندوتلین-۱ در ضایعات آترواسکلروز انسانی افزایش می‌یابد [۱۲۸-۱۳۰] و مطالعات نشان داده است که ورزش جسمانی در افراد بزرگ‌سال سالم، می‌تواند میزان آن را مهار کند [۱۳۱، ۱۳۲].

درمجموع، فعالیت های جسمانی با کاهش مولکول‌های محلول چسبندگی که می‌تواند بیانگر تعامل بین منوسیت‌ها / ماکروفاژهای فعال و سلول‌های اندوتلیال و غلظت ET-۱ باشد، می‌توانند به‌عنوان یک مداخله غیر دارویی مناسب برای کاهش چسبندگی اندوتلیال موردتوجه قرار گیرند.

۵-۲ فعالیت جسمانی عملکرد ماکروفاژها را تنظیم می‌کند

ماکروفاژ برای قرن‌ها هست که ازلحاظ نقش آن در پاسخ التهابی موردمطالعه قرارگرفته است. ماکروفاژ علاوه بر تعدیل پاسخ‌های ایمنی، در فرآیند آترواسکلروز نیز توجه زیادی را به خود جلب کرده است. می‌تواند متابولیسم لیپید را تعدیل نماید. در طول فاز اولیه تشکیل پلاکت، ماکروفاژها زمانی که قادر به فرآیند OxLDL نیستند، به‌صورت فوم سلول درمی‌آیند. فوم سلول، نشانه ضایعات و آسیب‌پذیری‌های آترواسکلروزی می‌باشند [۱۳۳، ۱۳۴]. ماکروفاژ ها حداقل به دو زیرگروه (M۱ و M۲) تجزیه می‌شوند که هرکدام از آن‌ها نقش خاصی در آترواسکلروز دارند [۱۳۵-۱۳۸]. ماکروفاژهای M۱ میزان بالایی از فاکتورهای ضدالتهابی نظیر CD۴۰، CD۸۰، IL-۶، TNF-α و INOS را تولید می‌کنند [۱۳۹]. درحالی‌که M۲ باعث تشکیل بیشتر فوم سلول با ماهیت فاگوسیتوزی بالاتر و توانایی بیشتر برای واردات OxLDL می‌شوند. در ضایعات اولیه آترواسکلروز میزان ماکروفاژهای M۲ (فوم سلول) بسیار بالاتر از ماکروفاژهای M۱ هست؛ اما این نسبت با پیشرفت ضایعه برعکس می‌شود [۱۴۰]. علاوه بر این، ماکروفاژها MMP ها را بیان کرده و باعث ایجاد پلاکت‌های پایدار در طی آتروژنز می‌گردند [۱۴۱-۱۴۳]. علاوه بر این، HHcy ممکن است یکی از دلایل اصلی اختلال عملکرد ماکروفاژها باشد که منجر به تأثیر بر آترواسکلروز می‌گردد [۱۴۲، ۱۴۴].

فعالیت های جسمانی از تشکیل فوم سلول جلوگیری می‌کند. این باعث تسریع انتقال کلسترول از ماکروفاژها به کبد می‌گردد که به‌عنوان مرحله اولیه آترواسکلروز شناخته می‌شود [۱۴۵]. علاوه بر این، تمرینات

جسمانی با تعدیل سطح سرمی MMP ها و TIMP-۱ باعث تجمع کلاژن و الاستین می‌گردند. این امر تا حد زیادی باعث پایداری پلاکت و کاهش بروز ضایعه و تنگی شریانی می‌گردد [۱۴۶-۱۴۸].

۲-۶ فعالیت جسمانی باعث حفظ پایداری پلاکت آترواسکلروتیکی می‌گردد

اغلب سندرم‌های حاد کرونری (ACS) به علت پاره شدن و تخریب پلاکت اتفاق می‌افتد. پارگی پلاکت باعث قرار گرفتن قسمت زیر اندوتلیال در معرض فاکتورهای مختلف ترومبوژنیک در خون می‌گردد که بلافاصله بعدازآن ترومبوز تشکیل‌شده و باعث انفارکتوس حاد قلب یا حملات قلبی می‌گردد [۱۶، ۱۸]. آسیب‌پذیری، باعث تسلیم شدن پلاکت‌ها در برابر پارگی می‌گردد. یک پلاکت آترواسکلروز آسیب‌پذیر دارای کلاهک فیبری نازک، هسته چربی بزرگ (بیش از ۵۰ درصد سطح کل پلاکت)، فشار سلول التهابی بالا، اما حجم کم SMC ها هست [۱۴۹]. در مطالعات حیوانی نشان داده است که فعالیت جسمانی این قابلیت را دارا هست که از طریق بهبود پایداری پلاکت و جلوگیری از پاره شدن آن باعث کند شدن سرعت پیشروی آترواسکلروز گردد [۷۶، ۱۰۶، ۱۵۰، ۱۵۱]. به‌طورمعمول از موش مدل - / - ApoE در مطالعات آترواسکلروز استفاده‌شده است. با استفاده از این مدل، تمرینات ورزش شنا جهت بررسی اثر آن بر پلاکت بکار برده شد. نتایج مطالعات نشان داد که پس از تمرین شنا، پلاکت‌ها پایدارتر و کلاهک فیبری آن‌ها ضخیم‌تر بوده، التهاب کمتر ادونتیس[۱] ، کاهش باززایی محیطی و محتوای پلاکت ماکروفاژ التهابی را نشان دادند [۱۰۶]. تمرینات جسمانی از طریق تنظیم محتوای ماتریکس و تنظیم‌کننده‌های ماتریکس، اندازه پلاکت و پتانسیل آن در برابر پاره شدن را تنظیم می‌کنند [۱۵۱]. ورزش جسمانی باعث کاهش سطوح MMP-۲، MMP-۳ و MMP-۸ و نیز IL-۶ می‌گردد. علاوه بر این، کلاژن، الاستین و TIMP-۲ (مهارکننده MMP-۲ و MMP-۹) نیز به‌موازات تغییر ضخامت کلاهک فیبری پلاکت افزایش می‌یابد [۱۴۷، ۱۵۱]. در سایر مطالعات نیز مشخص‌شده است که MMPs، TIMP-۱ نیز توسط ورزش جسمانی تعدیل می‌گردد [۱۵۲]. ماکروفاژها علاوه برداشتن قابلیت در تغییر لیپوپروتئین‌ها، می‌توانند با تولید MMP ها وضعیت پلاکت را بدتر کنند زیرا این ترکیبات باعث تخریب کلاژن در پلاکت می‌گردند [۱۵۳]. کلاژن ساختار پایه‌ای بوده که باعث حفظ پلاکت آترواسکلروز به‌خوبی تشکیل‌شده می‌گردد. همان‌طور که در بالا ذکر شد تخریب کلاژن باعث وقوع ترومبوز می‌گردد. تمرینات جسمانی می‌توانند با اصلاح عملکرد ماکروفاژ از این عمل جلوگیری نمایند.

فسفولیپاز A۲ وابسته به لیپوپروتئین (Lp-PLA۲) که یک آنزیم پیش التهابی هست یک نشانگر جدیدی برای التهاب پلاکت و پلاکت‌های مستعد پارگی هست [۱۵۴]. آنزیم Lp-PLA۲ به لیپوپروتئین‌های حاوی ApoB متصل شده و فسفولیپید های اکسیدشده را در LDL-کلسترول تجزیه می‌کند. سطوح بالایی از Lp-PLA۲ را می‌توان در هسته نکروزه و ماکروفاژهای پلاکت‌های آسیب‌پذیر شناسایی کرد،

۱- لایه خارجی هر ارگان یا ساختمان، به خصوص لایه خارجی شریان ها

اما این آنزیم در پلاکت‌های پایدار ابتدایی یافت نمی‌شود [۱۵۴]. علاوه بر این، Lp-PLA۲ به‌عنوان یک پیش‌بینی کننده مرگ‌ومیر در بیماران MI و بیماران پس از MI هست [۱۵۵]. تمرینات جسمانی تأثیر منفی بر این نشانگر زیستی جدید می‌گذارد بااین‌حال هنوز شواهد بالینی کافی در رابطه با این موضوع در دست نیست [۱۵۶، ۱۵۷]. در یک مطالعه بالینی مشخص‌شده که پس از اصلاح سبک زندگی سخت بیماران مبتلابه دیس لیپیدمی میزان Lp-PLA۲ در آن‌ها کاهش می‌یابد [۱۵۸]. غلظت بالای Hcy پلاسما در بیماران مبتلابه دیابت نوع ۲ با پاره شدن پلاکت آترواسکلروتیکی همراه بوده و به‌عنوان یک عامل خطر مستقل برای CVD محسوب می‌شود [۱۵۹-۱۶۱، ۸۴-۸۶]. Hcy با فعال کردن SMC ها و پیشبرد تمایز ماکروفاژی باعث بلوغ پلاکت می‌گردد. درحالی‌که تمرینات ورزشی می‌تواند به‌طور بالقوه باعث کاهش اثرات مضر HHcy بر ماکروفاژها گردد. لازم به ذکر است که تاکنون این اثر در شرایط زنده موردبررسی قرار نگرفته است.

۳ فعالیت جسمانی، آیا می‌تواند بیش‌ازحد مورداستفاده قرار گیرد

با تمام شواهد بالا انتظار می‌رود که بتوان موافقت‌نامه‌ای مبنی بر استفاده از فعالیت جسمانی برای درمان آترواسکلروز بدست آورد. ورزش منظم نیز همانند طب سنتی دارای اثر دوز هست. دوز مختلف فعالیت جسمانی به زمان و نیروی صرف شده برای ورزش برمی‌گردد. ورزش شدید و منظم باعث سازگاری قلبی شده که دریافته های بالینی از آن به‌عنوان قلب ورزشکار یاد می‌شود [۱۶۲-۱۶۵]. بااین‌حال، نتایج مطالعات روزافزون نشان می‌دهد که این سازگاری نیز ممکن است دارای اثرات زیان‌آور باشد. به‌عنوان‌مثال، برخی گزارش‌ها ادعا کرده‌اند که در شریان‌های کاروتید یا محیطی ۹۰ درصد از دونده‌های ماراتن در سن ۵۰ تا ۷۵ سالگی پلاکت‌های آترواسکلروتیک وجود دارد [۱۶۶، ۱۶۷].

از سوی دیگر، ورزش منظم و با شدت متوسط، باعث کاهش بیماری قلبی و مرگ‌ومیر می‌گردد. ورزش با شدت متوسط می‌تواند به‌عنوان پیشگیری اولیه و ثانویه از CVD عمل نماید [۱۶۵، ۱۶۸-۱۷۱]. تمرینات ورزشی با شدت بالا باعث تغییرات همودینامیک خاص- ورزش شده که این نیز درنهایت منجر به سازگاری‌های مفید ساختاری و عملکردی در ورزشکاران می‌گردد [۱۷۲-۱۷۴]. انجام مزمن سطوح بالایی از تمرینات ورزشی که معادل «دوز بیش‌ازحد ورزش» هست، ممکن است باعث ایجاد برخی عوارض جانبی گردد. استرس بلندمدت در قلب باعث بازسازی قلب می‌گردد. ارائه بالینی می‌تواند فیبریلاسیون دهلیزی و کاردیومیوپاتی باشد [۱۷۵، ۱۷۶]. ورزش " با دوز بیش‌ازحد" بیشتر از اینکه مفید باشد اثرات مضری را بر جای می‌گذارد. برای تائید این مطلب، ۴۰ ورزشکار استقامتی نخبه در یک مطالعه موردبررسی قرار گرفتند. در این ورزشکاران پس از اتمام تمرین فوق استقامتی مشاهده شد که میزان عملکرد سیستولیک بطن راست کاهش‌یافته و نشانگرهای زیستی آسیب قلبی افزایش نشان داد. اگرچه در این مطالعه بهبودی کوتاه‌مدت به نظر به‌طور کامل صورت گرفت ولی در برخی از ورزشکاران تغییرات ساختاری مزمن و کاهش عملکرد

RV مشاهده شد [۱۷۶، ۱۷۷].

۴ خلاصه

به‌طور خلاصه، فعالیت جسمانی منظم در کاهش خطر ابتلا به بیماری آترواسکلروز بسیار مفید بوده و مکانیسم پایه‌ای آن به شرح زیر هست: (۱) کاهش سیتوکین های پیش التهابی؛ (۲) مقابله با استرس اکسیداتیو از طریق کاهش تولید ROS، کاهش میزان Hcy، کاهش فعالیت NADPH اکسیداز و افزایش قابلیت در دسترس بودن NO؛ (۳) بهبود عملکرد اندوتلیال؛ (۴) کاهش چسبندگی اندوتلیال از طریق تعدیل بیان ICAM-۱، VCAM-۱، E-سلکتین، P-سلکتین و ET-۱؛ (۵) تنظیم عملکرد ماکروفاژ و مهار تشکیل فوم سلول؛ (۶) کاهش LDL و میزان تری گلیسرید. (۷) حفظ پایداری پلاکت آترواسکلروتیکی. ورزش نیز همانند دارو، دارای اثرات مفید در دوز معینی هست. دوز بیش‌ازحد ورزش نیز باعث "سمیت" می‌گردد. تمرینات ورزشی شدید می‌تواند بر عملکرد قلبی تأثیر گذاشته و باعث بهبودی تمامی این اثرات مفید گردد. برای ایجاد یک سیستم درمانی مبتنی بر فعالیت جسمانی کامل‌تر نیاز به کارآزمایی هایی بالینی بیشتری در مورد تمرینات ورزشی هست.

References

1. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S et al (2007) Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27(5):1159–1165

2. Bruning RS, Sturek M (2015) Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. Prog Cardiovasc Dis 57(5):443–453

3. Fletcher GF, Balady G, Blair SN et al (1996) Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation 94(4):857–862

4. Lavie CJ, Thomas RJ, Squires RW et al (2009) Exercise training and cardiac rehabilitation in primary and secondary prevention of coronary heart disease. Mayo Clin Proc 84(4):373–383

5. Coyan GN, Reeder KM, Vacek JL et al (2014) Diet and exercise interventions following coronary artery bypass graft surgery: a review and call to action. Phys Sportsmed 42(2):119–129

6. La Favor JD, Anderson EJ, Dawkins JT et al (2013) Exercise prevents western diet-associated erectile dysfunction and coronary artery endothelial dysfunction: response to acute apocynin and sepiapterin treatment. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305(4):R423–R434

7. Anand SS, Islam S, Rosengren A et al (2008) Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J 29(7):932–940

8. Lusis AJ (2012) Genetics of atherosclerosis. Trends Genet 28(6):267–275

9. Herzberg GR (2004) Aerobic exercise, lipoproteins, and cardiovascular disease: benefits and possible risks. Can J Appl Physiol 29(6):800–807

10. Booth FW, Laye MJ, Lees SJ et al (2008) Reduced physical activity and risk of chronic disease: the biology behind the consequences. Eur J Appl Physiol 102(4):381–390

11. Safdar A, Hamadeh MJ, Kaczor JJ et al (2010) Aberrant mitochondrial homeostasis in the skeletal muscle of sedentary older adults. PLoS One 5(5):e10778

12. Froelicher VF, Oberman A (1972) Analysis of epidemiologic studies of physical inactivity as risk factor for coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis 15(1):41–65

13. Gromnatskii NI, Siniichuk KV (1967) Immunogenesis in Fisgher-Evans syndrome. Probl Gematol Pereliv Krovi 12(9):56–57

14. Joyner MJ, Green DJ (2009) Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. J Physiol 587(Pt 23):5551–5558

15. Thompson PD (2003) Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23(8):1319–1321

16. Swirski FK, Nahrendorf M (2013) Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. Science 339(6116):161–166

17. Steffens S, Mach F (2004) Inflammation and atherosclerosis. Herz 29(8):741–748

18. Hansson GK, Libby P (2006) The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. Nat Rev Immunol 6(7):508–519

19. Daniel JM, Sedding DG (2011) Circulating smooth muscle progenitor cells in arterial remodeling. J Mol Cell Cardiol 50(2):273–279

20. Pedersen BK (2009) The diseasome of physical inactivity--and the role of myokines in muscle-- fat cross talk. J Physiol 587(Pt 23):5559–5568.

21. Chernyavskiy I, Veeranki S, Sen U et al (2016) Atherogenesis: hyperhomocysteinemia interactions with LDL, macrophage function, paraoxonase 1, and exercise. Ann N Y

Acad Sci 1363:138–154

22. Touati S, Meziri F, Devaux S et al (2011) Exercise reverses metabolic syndrome in high-fat diet-induced obese rats. Med Sci Sports Exerc 43(3):398–407

23. Szostak J, Laurant P (2011) The forgotten face of regular physical exercise: a 'natural' anti atherogenic activity. Clin Sci (Lond) 121(3):91–106

24. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S et al (2004) Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. Circulation 109(11):1371–1378

25. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S et al (1989) An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. Circulation 80(2):234–244

26. Chung HY, Lee EK, Choi YJ et al (2011) Molecular inflammation as an underlying mechanism of the aging process and age-related diseases. J Dent Res 90(7):830–840

27. Lesniewski LA, Durrant JR, Connell ML et al (2011) Aerobic exercise reverses arterial inflammation with aging in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 301(3):H1025–H1032

28. Gomes MJ, Martinez PF, Campos DH et al (2016) Beneficial effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure. Oxidative Med Cell Longev 2016:8695716

29. Lee J, Cho JY, Kim WK (2014) Anti-inflammation effect of exercise and Korean red ginseng in aging model rats with diet-induced atherosclerosis. Nutr Res Pract 8(3):284–291

30. Balan M, Locke M (2011) Acute exercise activates myocardial nuclear factor kappa B. Cell Stress Chaperones 16(1):105–111

31. Parker L, Stepto NK, Shaw CS et al (2016) Acute high-intensity interval exercise-induced redox signaling is associated with enhanced insulin sensitivity in obese middle-aged men. Front Physiol 7:411

32. Fujii H, Li SH et al (2006) C-reactive protein alters antioxidant defenses and promotes apoptosis in endothelial progenitor cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 26(11):2476–2482

33. Olson TP, Dengel DR, Leon AS et al (2007) Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. Int J Obes 31(6):996–1003

34. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM (1993) Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 259(5091):87–91

35. Olson NC, Callas PW, Hanley AJ et al (2012) Circulating levels of TNF-alpha are associated with impaired glucose tolerance, increased insulin resistance, and ethnicity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. J Clin Endocrinol Metab 97(3):1032–1040

36. Haddy N, Sass C, Droesch S et al (2003) IL-6, TNF-alpha and atherosclerosis risk indicators in a healthy family population: the STANISLAS cohort. Atherosclerosis 170(2):277–283

37. Zhang H, Park Y, Wu J et al (2009) Role of TNF-alpha in vascular dysfunction. Clin Sci (Lond) 116(3):219–230

38. Roitenberg GE, Sharkhun OO, Ushakova TI et al (2010) Impact of TNF-alpha gene polymorphism, development of atherogenic dyslipidemia and risk of atherosclerosis. Vestn Ross Akad Med Nauk (3):3–6

39. Uzui H, Harpf A, Liu M et al (2002) Increased expression of membrane type 3-matrix metalloproteinase in human atherosclerotic plaque: role of activated macrophages and inflammatory cytokines. Circulation 106(24):3024–3030

40. Sloan RP, Shapiro PA, Demeersman RE et al (2007) Aerobic exercise attenuates inducible TNF production in humans. J Appl Physiol (1985) 103(3):1007–1011

41. Starkie R, Ostrowski SR, Jauffred S et al (2003) Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. FASEB J 17(8):884–886

42. Schumacher A, Peersen K, Sommervoll L et al (2006) Physical performance is associated with markers of vascular inflammation in patients with coronary heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 13(3):356–362.

43. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I et al (2005) Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. Int J Cardiol 100(1):93–99

44. Cesari F, Sofi F, Caporale R et al (2009) Relationship between exercise capacity, endothelial progenitor cells and cytochemokines in patients undergoing cardiac rehabilitation. Thromb Haemost 101(3):521–526

45. Zhang H, Zhang C (2012) Vasoprotection by dietary supplements and exercise: role of TNFalpha signaling. Exp Diabetes Res 2012:972679

46. Halle M, Berg A, Northoff H et al (1998) Importance of TNF-alpha and leptin in obesity and insulin resistance: a hypothesis on the impact of physical exercise. Exerc Immunol Rev 4:77–94

47. Capria A, De Nardo D, Baffetti FR et al (2010) Long-term anti-TNF-alpha treatments reverse the endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis: the biological coherence between synovial and endothelial inflammation. Int J Immunopathol Pharmacol 23(1):255–262

48. Febbraio MA, Pedersen BK (2002) Muscle-derived interleukin-6: mechanisms for activation and possible biological roles. FASEB J 16(11):1335–1347

49. Danesh J, Kaptoge S, Mann AG et al (2008) Long-term interleukin-6 levels and subsequent risk of coronary heart disease: two new prospective studies and a systematic review. PLoS Med 5(4):e78

50. Steensberg A, Fischer CP, Keller C et al (2003) IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab 285(2):E433–E437

51. Rahmani M, Cruz RP, Granville DJ et al (2006) Allograft vasculopathy versus atherosclerosis. Circ Res 99(8):801–815

52. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H et al (2003) Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. Circulation 107(8):1129–1134

53. Palmefors H, DuttaRoy S, Rundqvist B et al (2014) The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis – a systematic review. Atherosclerosis 235(1):150–161

54. Novaes RD, Goncalves RV, Penitente AR et al (2016) Modulation of inflammatory and oxidative status by exercise attenuates cardiac morphofunctional remodeling in experimental Chagas cardiomyopathy. Life Sci 152:210–219

55. Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P et al (2003) Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). Circulation 108(20):2453–2459

56. Tenger C, Sundborger A, Jawien J et al (2005) IL-18 accelerates atherosclerosis accompanied by elevation of IFN-gamma and CXCL16 expression independently of T cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25(4):791–796

57. Kohut ML, McCann DA, Russell DW et al (2006) Aerobic exercise, but not flexibility/resistance exercise, reduces serum IL-18, CRP, and IL-6 independent of beta-blockers, BMI, and psychosocial factors in older adults. Brain Behav Immun 20(3):201–209

58. Pinto A, Di Raimondo D, Tuttolomondo A et al (2012) Effects of physical exercise on inflammatory markers of atherosclerosis. Curr Pharm Des 18(28):4326–4349

59. Nojima H, Watanabe H, Yamane K et al (2008) Effect of aerobic exercise training on oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. Metabolism 57(2):170–176

60. Leung FP, Yung LM, Laher I et al (2008) Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (Part 1). Sports Med 38(12):1009–1024

61. Yung LM, Laher I, Yao X et al (2009) Exercise, vascular wall and cardiovascular diseases: an update (Part 2). Sports Med 39(1):45–63

62. Gordon L, McGrowder DA, Pena YT et al (2013) Effect of yoga exercise therapy on oxidative stress indicators with end-stage renal disease on hemodialysis. Int J Yoga 6(1):31–38

63. Yoshida H, Kisugi R (2010) Mechanisms of LDL oxidation. Clin Chim Acta 411(23–24):1875–1882

64. Araujo JA (2010) Particulate air pollution, systemic oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis. Air Qual Atmos Health 4(1):79–93

65. Rector RS, Warner SO, Liu Y et al (2007) Exercise and diet induced weight loss improves measures of oxidative stress and insulin sensitivity in adults with characteristics of the metabolic syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab 293(2):E500–E506

66. Jorde UP, Colombo PC, Ahuja K et al (2007) Exercise-induced increases in oxidized low-density lipoprotein are associated with adverse outcomes in chronic heart failure. J Card Fail 13(9):759–764

67. Anderson TJ (2003) Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. Heart Fail Rev 8(1):71–86

68. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS et al (1987) Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. Proc Natl Acad Sci U S A 84(24):9265–9269

69. Davignon J, Ganz P (2004) Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation 109(23 Suppl 1):III27–III32

70. Cooke JP, Dzau VJ (1997) Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. Annu Rev Med 48:489–509

71. Cai H, Harrison DG (2000) Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circ Res 87(10):840–844

72. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U et al (2003) Role of oxidative stress in atherosclerosis. Am J Cardiol 91(3A):7A–11A

73. Linke A, Erbs S, Hambrecht R (2006) Exercise and the coronary circulation-alterations and adaptations in coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis 48(4):270–284

74. Silver AE, Beske SD, Christou DD et al (2007) Overweight and obese humans demonstrate increased vascular endothelial NAD(P)H oxidase-p47(phox) expression and evidence of endothelial oxidative stress. Circulation 115(5):627–637

75. Warnholtz A, Nickenig G, Schulz E et al (1999) Increased NADH-oxidase-mediated superoxide production in the early stages of atherosclerosis: evidence for involvement of the renin-angiotensin system. Circulation 99(15):2027–2033

76. Laufs U, Wassmann S, Czech T et al (2005) Physical inactivity increases oxidative stress, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25(4):809–814

77. de Moraes C, Davel AP, Rossoni LV et al (2008) Exercise training improves relaxation response and SOD-1 expression in aortic and mesenteric rings from high caloric diet-fed rats. BMC Physiol 8:12

78. Adams V, Linke A, Krankel N et al (2005) Impact of regular physical activity on the NAD(P)H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. Circulation 111(5):555–562

79. Hambrecht R, Adams V, Erbs S et al (2003) Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. Circulation 107(25):3152–3158

80. Guizoni DM, Dorighello GG, Oliveira HC et al (2016) Aerobic exercise training

protects against endothelial dysfunction by increasing nitric oxide and hydrogen peroxide production in LDL receptor-deficient mice. J Transl Med 14(1):213

81. Roberts CK, Chen AK, Barnard RJ (2007) Effect of a short-term diet and exercise intervention in youth on atherosclerotic risk factors. Atherosclerosis 191(1):98–106

82. Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ (2002) Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. Circulation 106(20):2530–2532

83. Tyagi SC, Lominadze D, Roberts AM (2005) Homocysteine in microvascular endothelial cell barrier permeability. Cell Biochem Biophys 43(1):37–44

84. Tehlivets O (2011) Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis: is its conversion to s-adenosyl-L-homocysteine the key to deregulated lipid metabolism? J Lipids 2011:702853

85. Naess H, Nyland H, Idicula T et al (2013) C-reactive protein and homocysteine predict long-term mortality in young ischemic stroke patients. J Stroke Cerebrovasc Dis 22(8):e435–e440

86. Signorello MG, Viviani GL, Armani U et al (2007) Homocysteine, reactive oxygen species and nitric oxide in type 2 diabetes mellitus. Thromb Res 120(4):607–613.

87. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M et al (1994) Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci U S A 91(14):6369–6373

88. Sen U, Mishra PK, Tyagi N et al (2010) Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension. Cell Biochem Biophys 57(2–3):49–58

89. Tyagi N, Sedoris KC, Steed M et al (2005) Mechanisms of homocysteine-induced oxidative stress. Am J Physiol Heart Circ Physiol 289(6):H2649–H2656

90. Rozenberg O, Rosenblat M, Coleman R et al (2003) Paraoxonase (PON1) deficiency is associated with increased macrophage oxidative stress: studies in PON1-knockout

mice. Free Radic Biol Med 34(6):774–784

91. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M (2005) Paraoxonase 1 (PON1) attenuates macrophage oxidative status: studies in PON1 transfected cells and in PON1 transgenic mice. Atherosclerosis 181(1):9–18

92. Rozenberg O, Shih DM, Aviram M (2003) Human serum paraoxonase 1 decreases macrophage cholesterol biosynthesis: possible role for its phospholipase-A2-like activity and lysophosphatidylcholine formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 23(3):461–467

93. Neuman JC, Albright KA, Schalinske KL (2013) Exercise prevents hyperhomocysteinemia in a dietary folate-restricted mouse model. Nutr Res 33(6):487–493

94. Veeranki S, Tyagi SC (2013) Defective homocysteine metabolism: potential implications for skeletal muscle malfunction. Int J Mol Sci 14(7):15074–15091

95. Veeranki S, Lominadze D, Tyagi SC (2015) Hyperhomocysteinemia inhibits satellite cell regenerative capacity through p38 alpha/beta MAPK signaling. Am J Physiol Heart Circ Physiol 309(2):H325–H334

96. Veeranki S, Winchester LJ, Tyagi SC (2015) Hyperhomocysteinemia associated skeletal muscle weakness involves mitochondrial dysfunction and epigenetic modifications. Biochim Biophys Acta 1852(5):732–741

97. Pearson JD (2000) Normal endothelial cell function. Lupus 9(3):183–188

98. Corti R, Hutter R, Badimon JJ et al (2004) Evolving concepts in the triad of atherosclerosis, inflammation and thrombosis. J Thromb Thrombolysis 17(1):35–44

99. Dod HS, Bhardwaj R, Sajja V et al (2010) Effect of intensive lifestyle changes on endothelial function and on inflammatory markers of atherosclerosis. Am J Cardiol 105(3):362–367

100. Galetta F, Franzoni F, Plantinga Y et al (2006) Ambulatory blood pressure

monitoring and endothelium- dependent vasodilation in the elderly athletes. Biomed Pharmacother 60(8):443–447

101. Luk TH, Dai YL, Siu CW et al (2009) Habitual physical activity is associated with endothelial function and endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 16(4):464–471

102. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R (2001) Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. Circulation 103(1):e1–e6

103. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA et al (2010) Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? Int J Cardiol 141(3):214–221

104. Hamburg NM, McMackin CJ, Huang AL et al (2007) Physical inactivity rapidly induces insulin resistance and microvascular dysfunction in healthy volunteers. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27(12):2650–2656

105. Gonzalez A, Silva E, Villasmil J et al (2015) 3b.04: impaired endothelial vasodilator function in normotensive adolescents with exaggerated exercise blood pressure response. J Hypertens 33(Suppl 1):e35

106. Pellegrin M, Alonso F, Aubert JF et al (2009) Swimming prevents vulnerable atherosclerotic plaque development in hypertensive 2-kidney, 1-clip mice by modulating angiotensin II type 1 receptor expression independently from hemodynamic changes. Hypertension 53(5):782–789

107. Lambert BS, Greene NP, Carradine AT et al (2014) Aquatic treadmill training reduces blood pressure reactivity to physical stress. Med Sci Sports Exerc 46(4):809–816

108. Faria Tde O, Targueta GP, Angeli JK et al (2010) Acute resistance exercise reduces blood pressure and vascular reactivity, and increases endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. Eur J Appl Physiol 110(2):359–366 J.

109. Gielen S, Erbs S, Linke A et al (2003) Home-based versus hospital-based exercise programs in patients with coronary artery disease: effects on coronary vasomotion. Am Heart J 145(1):E3

110. Luk TH, Dai YL, Siu CW et al (2012) Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. Eur J Prev Cardiol 19(4):830–839

111. Sixt S, Beer S, Bluher M et al (2010) Long- but not short-term multifactorial intervention with focus on exercise training improves coronary endothelial dysfunction in diabetes mellitus type 2 and coronary artery disease. Eur Heart J 31(1):112–119

112. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C et al (2001) The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. J Am Coll Cardiol 38(3):860–866

113. Schjerve IE, Tyldum GA, Tjonna AE et al (2008) Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. Clin Sci (Lond) 115(9):283–293

114. Woo KS, Chook P, CW Y et al (2004) Effects of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. Circulation 109(16):1981–1986

115. Green DJ, Walsh JH, Maiorana A et al (2003) Exercise-induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in CV risk factors: pooled analysis of diverse patient populations. Am J Physiol Heart Circ Physiol 285(6):H2679–H2687

116. Green DJ, O'Driscoll G, Joyner MJ et al (2008) Exercise and cardiovascular risk reduction: time to update the rationale for exercise? J Appl Physiol (1985) 105(2):766–768

117. Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JP et al (1999) Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. Arterioscler Thromb Vasc Biol 19(11):2782–2787

118. Faggiotto A, Ross R, Harker L (1984) Studies of hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Changes that lead to fatty streak formation. Arteriosclerosis 4(4):323–340

119. Masuda J, Ross R (1990) Atherogenesis during low level hypercholesterolemia in the nonhuman primate. I. Fatty streak formation. Arteriosclerosis 10(2):164–177

120. Bevilacqua MP, Nelson RM, Mannori G et al (1994) Endothelial-leukocyte adhesion molecules in human disease. Annu Rev Med 45:361–378

121. Wegge JK, Roberts CK, Ngo TH et al (2004) Effect of diet and exercise intervention on inflammatory and adhesion molecules in postmenopausal women on hormone replacement therapy and at risk for coronary artery disease. Metabolism 53(3):377–381

122. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C et al (2001) Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 22(9):791–797

123. Bjornstad HH, Bruvik J, Bjornstad AB et al (2008) Exercise training decreases plasma levels of soluble CD40 ligand and P-selectin in patients with chronic heart failure. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 15(1):43–48

124. Yang AL, Chen HI (2003) Chronic exercise reduces adhesion molecules/iNOS expression and partially reverses vascular responsiveness in hypercholesterolemic rabbit aortae. Atherosclerosis 169(1):11–17

125. Ando J, Tsuboi H, Korenaga R et al (1994) Shear stress inhibits adhesion of cultured mouse endothelial cells to lymphocytes by downregulating VCAM-1 expression. Am J Physiol 267(3 Pt 1):C679–C687

126. Dimmeler S, Haendeler J, Rippmann V et al (1996) Shear stress inhibits apoptosis of human endothelial cells. FEBS Lett 399(1-2):71–74

127. Inoue N, Ramasamy S, Fukai T et al (1996) Shear stress modulates expression of

Cu/Zn superoxide dismutase in human aortic endothelial cells. Circ Res 79(1):32–37

128. Stitt AW, He C, Friedman S et al (1997) Elevated AGE-modified ApoB in sera of euglycemic, normolipidemic patients with atherosclerosis: relationship to tissue AGEs. Mol Med 3(9):617–627

129. Winkles JA, Alberts GF, Brogi E et al (1993) Endothelin-1 and endothelin receptor mRNA expression in normal and atherosclerotic human arteries. Biochem Biophys Res Commun 191(3):1081 1088.

130. Zeiher AM, Goebel H, Schachinger V et al (1995) Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque. A clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. Circulation 91(4):941–947

131. Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M et al (2004) Resistance exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in healthy young humans. J Cardiovasc Pharmacol 44(Suppl 1):S443–S446

132. Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T et al (2003) Aerobic exercise training reduces plasma endothelin- 1 concentration in older women. J Appl Physiol (1985) 95(1):336–341

133. Aqel NM, Ball RY, Waldmann H et al (1985) Identification of macrophages and smooth muscle cells in human atherosclerosis using monoclonal antibodies. J Pathol 146(3):197–204

134. Jonasson L, Holm J, Skalli O et al (1986) Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. Arteriosclerosis 6(2):131–138

135. Chinetti-Gbaguidi G, Baron M, Bouhlel MA et al (2011) Human atherosclerotic plaque alternative macrophages display low cholesterol handling but high phagocytosis because of distinct activities of the PPARgamma and LXRalpha pathways. Circ Res 108(8):985–995

136. Martinez FO, Helming L, Gordon S (2009) Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. Annu Rev Immunol 27:451–483

137. Colin S, Chinetti-Gbaguidi G, Staels B (2014) Macrophage phenotypes in atherosclerosis. Immunol Rev 262(1):153–166

138. Hirata Y, Tabata M, Kurobe H et al (2011) Coronary atherosclerosis is associated with macrophage polarization in epicardial adipose tissue. J Am Coll Cardiol 58(3):248–255

139. Mantovani A, Biswas SK, Galdiero MR et al (2013) Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. J Pathol 229(2):176–185

140. Khallou-Laschet J, Varthaman A, Fornasa G et al (2010) Macrophage plasticity in experimental atherosclerosis. PLoS One 5(1):e8852

141. Lee SJ, Lee YS, Seo KW et al (2012) Homocysteine enhances MMP-9 production in murine macrophages via ERK and Akt signaling pathways. Toxicol Appl Pharmacol 260(1):89–94

142. Winchester LJ, Veeranki S, Givvimani S et al (2015) Homocysteine elicits an M1 phenotype in murine macrophages through an EMMPRIN-mediated pathway. Can J Physiol Pharmacol 93(7):577–584

143. Yasmin MECM, Wallace S et al (2005) Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25(2):372

144. Bescond A, Augier T, Chareyre C et al (1999) Influence of homocysteine on matrix metalloproteinase- 2: activation and activity. Biochem Biophys Res Commun 263(2):498–503

145. Pinto PR, Rocco DD, Okuda LS et al (2015) Aerobic exercise training enhances the in vivo cholesterol trafficking from macrophages to the liver independently of changes in the expression of genes involved in lipid flux in macrophages and aorta.

Lipids Health Dis 14:109

146. Kadoglou NP, Kostomitsopoulos N, Kapelouzou A et al (2011) Effects of exercise training on the severity and composition of atherosclerotic plaque in apoE-deficient mice. J Vasc Res 48(4):347–356

147. Kadoglou NP, Moustardas P, Kapelouzou A et al (2013) The anti-inflammatory effects of exercise training promote atherosclerotic plaque stabilization in apolipoprotein E knockout mice with diabetic atherosclerosis. Eur J Histochem 57(1):e3

148. Moustardas P, Kadoglou NP, Katsimpoulas M et al (2013) The complementary effects of atorvastatin and exercise treatment on the composition and stability of the atherosclerotic plaques in ApoE knockout mice. PLoS One 9(9):e108240

149. Naghavi M, Libby P, Falk E et al (2003) From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. Circulation 108(14):1664–1672

150. Napoli C, Williams-Ignarro S, de Nigris F et al (2006) Physical training and metabolic supplementation reduce spontaneous atherosclerotic plaque rupture and prolong survival in hypercholesterolemic mice. Proc Natl Acad Sci U S A 103(27):10479–10484

151. Pellegrin M, Miguet-Alfonsi C, Bouzourene K et al (2009) Long-term exercise stabilizes atherosclerotic plaque in ApoE knockout mice. Med Sci Sports Exerc 41(12):2128–2135.

152. Moustardas P, Kadoglou NP, Katsimpoulas M et al (2014) The complementary effects of atorvastatin and exercise treatment on the composition and stability of the atherosclerotic plaques in ApoE knockout mice. PLoS One 9(9):e108240

153. Lusis AJ (2000) Atherosclerosis. Nature 407(6801):233–241

154. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS et al (2006) Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary

atherosclerosis. Arterioscle Thromb Vasc Biol 26(11):2523–2529

155. Lind L, Simon T, Johansson L et al (2012) Circulating levels of secretory- and lipoprotein-associated phospholipase A2 activities: relation to atherosclerotic plaques and future all-cause mortality. Eur Heart J 33(23):2946–2954

156. Verona J, Gilligan LE, Gimenez C et al (2013) Physical activity and cardiometabolic risk in male children and adolescents: the Balcarce study. Life Sci 93(2–3):64–68

157. Wooten JS, Nambi P, Gillard BK et al (2013) Intensive lifestyle modification reduces Lp-PLA2 in dyslipidemic HIV/HAART patients. Med Sci Sports Exerc 45(6):1043–1050

158. Reddy KJ, Singh M, Batsell RR et al (2010) Lipoprotein-associated phospholipase A2 mass is significantly reduced in dyslipidemic patients treated with lifestyle modification and combination lipid-modifying drug therapy. Prev Cardiol 13(3):130–134

159. Alpert MA (1999) Homocyst(e)ine, atherosclerosis, and thrombosis. South Med J 92(9):858–865

160. Konecky N, Malinow MR, Tunick PA et al (1997) Correlation between plasma homocyst(e) ine and aortic atherosclerosis. Am Heart J 133(5):534–540

161. XQ W, Ding J, Ge AY et al (2014) Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke – reply. Eur J Intern Med 25(1):e15

162. Davies EJ, Moxham T, Rees K et al (2010) Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail 12(7):706–715

163. Piepoli MF, Davos C, Francis DP et al (2004) Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). BMJ 328(7433):189

164. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S et al (2004) Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Med 116(10):682–692

165. Lee DC, Pate RR, Lavie CJ et al (2014) Leisure-time running reduces all-cause and cardiovascular mortality risk. J Am Coll Cardiol 64(5):472–481

166. Kroger K, Lehmann N, Rappaport L et al (2011) Carotid and peripheral atherosclerosis in male marathon runners. Med Sci Sports Exerc 43(7):1142–1147

167. Taylor BA, Zaleski AL, Capizzi JA et al (2014) Influence of chronic exercise on carotid atherosclerosis in marathon runners. BMJ Open 4(2):e004498

168. Wen CP, Wai JP, Tsai MK et al (2011) Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. Lancet 378(9798):1244–1253

169. Paffenbarger RS Jr, Hyde RT, Wing AL et al (1993) The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. N Engl J Med 328(8):538–545

170. Sofi F, Capalbo A, Cesari F et al (2008) Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: an updated meta-analysis of cohort studies. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 15(3):247–257

171. Sattelmair J, Pertman J, Ding EL et al (2011) Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. Circulation 124(7):789–795

172. Baggish AL, Wang F, Weiner RB et al (2008) Training-specific changes in cardiac structure and function: a prospective and longitudinal assessment of competitive athletes. J Appl Physiol (1985) 104(4):1121–1128

173. Kim JH, Baggish AL (2016) Differentiating exercise-induced cardiac adaptations from cardiac pathology: the “Grey zone” of clinical uncertainty. Can J Cardiol 32(4):429–437

174. Schnohr P, O’Keefe JH, Marott JL et al (2015) Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. J Am Coll Cardiol 65(5):411–419.

175. Andersen K, Farahmand B, Ahlbom A et al (2013) Risk of arrhythmias in 52 755 long-distance cross-country skiers: a cohort study. Eur Heart J 34(47):3624–3631

176. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ et al (2012) Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. Eur Heart J 33(8):998–1006

177. James CA, Bhonsale A, Tichnell C et al (2013) Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy-associated desmosomal mutation carriers. J Am Coll Cardiol 62(14):1290–1297.

فصل ۱۶

شواهد تجربی تائید کننده مزایای ورزش در موش‌های صحرایی دارای فشارخون خود به خودی

گوستاوو س. ماسون و لیستی س. میچلینی

خلاصه

به‌خوبی مشخص‌شده است که تمرینات ورزشی باعث اصلاح فشارخون مزمن همراه با چندین نقص عملکردی در سیستم عصبی مرکزی و بافت‌های محیطی مرتبط با آن می‌گردد. بااین‌حال، سازوکارهای بیولوژیکی نهفته در این اثرات هنوز به‌خوبی شناخته‌نشده‌اند. در این فصل، نه‌تنها شواهد تجربی اخیر در مورد مکانیسم‌های سلولی / مولکولی مربوط به اثرات زیان‌آور فشارخون بر کنترل سیستم خودکار و اختلالات در گردش خون محیطی را به‌طور خلاصه توضیح خواهیم داد بلکه در مورد تأثیر تمرینات ورزش هوازی با شدت کم و متوسط در برگرداندن این اثرات نیز بحث خواهد شد. جالب‌توجه است که هر دو فشارخون بالا و ورزش هوازی اثرات خود را دقیقاً با عمل در مسیرها / مکانیسم‌های یکسان ولی در خلاف جهت هم اعمال می‌کنند.

کلمات کلیدی: القاء تمرینات ورزشی • موش‌های دارای فشارخون خود به خودی • ورزش

۱ مقدمه

توسعه مدل‌های تجربی فشارخون این امکان را برای پژوهشگران فراهم کرد تا بتوانند چندین مکانیسم پاتوفیزیولوژیک را کشف و راهبردهای درمان جدیدی را بیابند. چندین دارو و همچنین تغییرات سبک زندگی به‌طور گسترده‌ای برای غلبه بر بسیاری از اثرات زیان‌آور ناشی از تداوم سطوح فشارخون بالا مورداستفاده قرارگرفته‌اند. حیوانات دارای فشارخون بالا تحت تمرینات ورزش هوازی، تغییر سبک زندگی قرارگرفته و مزایای قلبی عروقی متعددی در آن‌ها ایجادشده که امکان استفاده از آن برای کاربرد بالینی را می‌دهد. به‌عنوان‌مثال، مطالعات بالینی نشان داده است که سازگاری‌های سیستم مرکزی خودکار القاء شده توسط ورزش هوازی، عامل اصلی بهبود حساسیت بارو رفلکس در بیماران مبتلابه فشارخون بالا هست [۱]. درواقع، مطالعات تجربی در موش‌های دارای پرفشاری خون خودبه‌خود (SHR) نشان داد که به حالت طبیعی برگرداندن عملکرد بارو رفلکس و بهبود فعالیت عصب واگ قلب به‌طور مداوم با کاهش بیان سیستم رنین-آنژیوتانسین مغزی و کاهش استرس اکسیداتیو و پروفایل التهاب در مناطق کنترل سیستم عصبی خودکار ارتباط دارد [۲، ۳]. این فصل با بررسی این داده‌ها و نتایج حاصل از سایر مطالعات بر ارتباط متقابل بین اختلالات بافتی و پاسخ‌های مولکولی / سلولی متمرکزشده و این امکان را فراهم می‌نماید که از طریق توصیف‌کننده‌های فعالیت جسمانی بتوان مکانیسم‌های فیزیولوژیکی که باعث کاهش این اختلال عملکرد سیستم عصبی خودکار می‌گردند و نحوه بهبود تنظیمات سیستم عصبی خودکار در بهبود کنترل گردش خون در افراد دارای فشارخون بالا را درک نمود.

۲ سیستم عصبی مرکزی و اختلال عملکردی سیستم عصبی خودکار در فشارخون بالا

سیستم عصبی مرکزی به‌طور مستقیم جفت شده با سیستم قلبی عروقی هر دو تنظیمات همودینامیک حاد و مزمن را در شرایط محیطی متمایز هدایت و مسیردهی می‌نمایند. لذا مغز به‌طور مداوم پارامترهای قلب و عروق را نظارت کرده و به‌منظور کد دار کردن پارامترهای قلب و عروق و متابولیسم از طریق تقسیمات سمپاتیک و پاراسمپاتیک سیستم عصبی خودکار این سیگنال‌ها را یکپارچه‌سازی می‌کند. سه مجموعه اصلی برای سیگنال دهی آوران پارامترهای قلبی عروقی وجود دارد که عبارت‌اند از: گیرنده‌های فشار شریانی، گیرنده‌های شیمیایی محیطی و گیرنده‌های قلبی ریوی. این گیرنده‌های ذاتی سیستم قلب و عروق، به ترتیب میزان فشار، گازهای گردش خون و عملکرد قلبی را کدگذاری می‌کنند که سیگنال آن‌ها در مناطق خودکار مرکزی یکپارچه و متحد شده و موجب تحریک خروجی مناسب پاراسمپاتیک و سمپاتیک در قلب و عروق می‌گردند [۴، ۵]. در پرفشاری خون، سیگنال دهی محیطی عمدتاً توسط گیرنده‌های فشار و گیرنده‌های شیمیایی ازلحاظ عملکرد دچار اختلال شده و مکانیسم‌های یکپارچه‌سازی مرکزی سیستم خودکار غیرطبیعی هست که این موجب افزایش فعالیت عصب سمپاتیکی و کاهش فعالیت عصب پاراسمپاتیکی شده که تحت مفهوم اختلال عملکرد سیستم خودکار تشخیص داده می‌شود [۶-۸].

بارو رفلکس به‌عنوان مهم‌ترین مکانیسم تنظیمی ضربان- به- ضربان فشارخون شریانی شناخته‌شده است. گیرنده‌های فشار در غشاء محیطی و ادونتیت قوس آئورت و سینوس شاهرگی قرار دارند. این گیرنده‌های مکانیکی کانال‌هایی از سدیم دژنرین / اپیتلیال، کانال ۲ یونی حساس به اسید و خانواده بزرگی از کانال‌های انتقال کاتیون‌های پتانسیل موقت نظیر کانال ۵ پتانسیل موقت گیرنده را ارائه می‌نمایند [۱۰]. هنگامی‌که موج فشار موجب سست شدن دیواره عروق در قوس آئورت و سینوس شاهرگی می‌گردد، گیرنده‌های فشار کشش یافته و کانال‌های حساس مکانیکی، باعث القاء جریان کاتیونی می‌شوند که این نیز باعث عدم قطبیت کانال‌های Na^+ و افزایش فعالیت عصب کاهنده آئورتی می‌گردد. در ساقه مغز، نورون‌های مرتبه دوم واقع‌شده در هسته راه منزوی (NTS) تحریک‌شده، باعث فعال شدن مناطق پاراسمپاتیک نظیر هسته آمبیگوس (NA) و هسته پشتی عصب واگ (DMV) می‌گردد [۴]. این اعصاب گلوتاماترژیک مرتبه دوم عصبی، نورون‌های مدولای کودال قاعده‌ای –جانبی (CVLM) را که گاباارژیک می‌باشند را فعال کرده و نورون‌های سمپاتیک پیش محرکه داخل مدولای شکمی قاعده ای-جانبی (RVLM) را مهار می‌کنند. این اتصالات عصبی نورون‌های پاراسمپاتیک پیش گانگلیونیک را فعال کرده و مانع خروج سمپاتیک شده و باعث ایجاد تنظیمات حاد قلبی عروقی نظیر کاهش برون ده قلبی، وازودیلاتوری (افزایش‌دهنده قطر عروق) محیطی و کاهش کاتکولامین ها، رنین و وازوپرسین گردش خون که باعث کاهش و تثبیت فشارخون شریانی می‌شوند، می‌گردد. از سوی دیگر، در طی کاهش فشارخون، میزان عدم قطبیت گیرنده‌های فشار و به دنبال آن تحریک NTS کاهش می‌یابد؛ بنابراین نورون‌های پیش گانگلیونی پاراسمپاتیک NA و DMV فعال نبوده و همچنین نورون‌های پیش محرکه سمپاتیک RVLM (که به‌طور مداوم توسط مراکز یکپارچه بالاتر تحریک می‌شوند) مهار نمی‌شوند؛ بنابراین، کاهش فشار شریانی منجر به تخلیه پاراسمپاتیکی و افزایش فعالیت سمپاتیکی شده تا فشار را به سطوح کنترل برگرداند. همچنین مشخص‌شده است که مناطق خودکار مجتمع ساقه مغز به‌طور مداوم توسط مدارهای عصبی هیپوتالاموسی درون‌هسته پاراونتریکولار (PVN) و سایر مسیرهای فوق مدولاری تعدیل می‌شوند [۵، ۷، ۱۱]. به نظر می‌رسد پیش‌آمدگی‌های اکسی توسینرژیک و وازوپرسینرژیک از PVN به ناحیه NTS / DMV کاهش و حساسیت بارو رفلکس افزایش می‌یابد [۱۲-۱۶].

حساسیت بارو رفلکس در هر دو حیوانات دارای فشارخون بالا و قبل از فشارخون بالا کاهش می‌یابد [۱۷، ۱۸]؛ به‌عبارت‌دیگر، اندازه تنظیمات قلب و عروق ازجمله تغییرات در ضربان قلب و مقاومت عروقی محیطی ناشی از نوسانات فشار شریانی کاهش می‌یابد. میزان استحکام دیواره شریانی، استرس اکسیداتیو و التهاب در مناطق سیستم عصبی خودکار، ازجمله مکانیسم‌های اصلی می‌باشند که باعث اختلال عملکرد بارو رفلکس می‌گردند [۶، ۸، ۱۹، ۲۰]. همان‌طور که در بخش‌های بعد توضیح داده خواهد شد، افراد مبتلابه فشارخون بالا دارای چندین تغییرات مورفولوژیکی در دیواره شریان‌های خود می‌باشند که باعث سفت‌تر شدن دیواره عروق می‌گردد. به‌عنوان یک نتیجه مستقیم، هر موج فشار باعث کاهش تغییر شکل مکانیکی آن شده که

منجر به فعال شدن ضعیف نورون‌های مرتبه دوم NTS، کاهش پاسخ‌های رفلکس به بار / تخلیه گیرنده‌های فشار و افزایش تغییرپذیری فشار می‌گردد [۲۱، ۲۲]. افزایش تغییرپذیری فشار باعث افزایش نوسانات فشار هیدرواستاتیک در مویرگ‌ها شده و بافت‌ها را به مدت کوتاهی در معرض هیپوکسی و هیپراکسی قرار می‌دهد. این قسمت‌های تکراری ایسکمی- رپرفیوژن باعث فعال شدن سیستم موضعی رنین-آنژیوتانسین شده، قابلیت دسترس انواع اکسیژن فعال و تولید سیتوکین های پیش التهابی را افزایش داده که موجب تسهیل ایجاد آسیب انتهای اندام در چندین بافت می‌گردد [۲۰، ۲۳-۲۶]. علاوه برافزایش تغییرات فشار، اختلال در عملکرد سیستم خودکار از طریق افزایش سیگنال دهی آدرنرژیک باعث افزایش آسیب به انتهای اندام می‌گردد. سیگنال دهی بتا آدرنرژیک در قلب موجب هیپرتروفی قلبی شده و فعالیت متالوپروتئیناز ۲ ماتریکس را تقویت کرده و بیان TGF-β و سنتز کلاژن I و III را افزایش می‌دهد. بررسی‌ها نشان داده است که افزایش سیگنال دهی سمپاتیک قلبی باعث افزایش تولید انواع اکسیژن فعال و نفوذ به سلول‌های تک‌هسته‌ای خون می‌گردد [۲۹-۲۷]. فعالیت آدرنرژیک بیش‌ازحد باعث تغییر ترشح رنین و جذب مجدد سدیم / آب می‌گردد که تعیین‌کننده عملکرد غیرطبیعی کلیوی هست [۳۰]. به‌طور غیرمستقیم، سیگنال دهی آدرنرژیک کلیه، باعث افزایش انتشار رنین و درنتیجه افزایش آنژیوتانسین II پلاسمایی می‌گردد که همان‌طور که بعداً نیز شرح داده خواهد شد این‌ها نیز از طریق استرس اکسیداتیو فعال و التهاب باعث آسیب‌های مختلفی می‌گردند.

کمورفلکس محیطی که یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های تنظیم‌کننده برای پاسخ‌های تنفسی هست [۳۱]، برای تنظیم کنترل سیستم عصبی خودکار نیز بسیار مهم هست. گیرنده‌های شیمیایی به‌صورت دوطرفه در بدنه سرخرگ سباتی، در دوشاخه شریان معمول سباتی قرار دارند. در داخل بدنه سباتی سلول‌های حساس به مواد شیمیایی نوع I مسئول انتقال PO۲(مهم‌ترین)، PCO۲ و میزان pH در فرکانس پتانسیل عمل می‌باشند. کاهش حاد PO۲ باعث افزایش نسبت AMP / ATP می‌شود که این نیز منجر به فعال شدن پروتئین کیناز فعال‌شده توسط AMP (AMPK) شده که کانال‌های پتاسیم حساس به اکسیژن القاء کننده دپلاریزه گیرنده‌های شیمیایی را مهار می‌کند [۳۲]. محیط هیپوکسی نیز باعث کاهش تولید اکسید نیتریک و مونوکسید کربن و تشدید تشکیل انواع اکسیژن فعال می‌گردد که باعث پیشبرد بیشتر دپلاریزه سلول نوع ۱ می‌گردد [۳۳، ۳۴]. از سلول‌های بدن سباتی، فیبرهای آوران باعث تحریک نورون‌های مرتبه دوم حساس به ترکیبات شیمیایی واقع در NTS شده که این نیز پیش‌آمده و نورون‌های پیش محرک سمپاتیک مدولای شاخک‌داری قاعده ای-جانبی را فعال می‌کند [۳۵] که این نورون‌ها نیز باعث تنظیم رفلکس قلبی عروقی به هیپوکسی ازجمله افزایش مقاومت عروقی محیطی، انقباض قلبی، برون ده قلب و فشار شریانی می‌گردند. اختلال عملکرد کمورفلکس در فشارخون بالا از اوایل دهه ۸۰ در SHRs توصیف شد [۳۶]. در سال‌های گذشته، نقش فعالیت مزمن گیرنده شیمیایی در ایجاد و حفظ اختلال عملکرد سیستم عصبی خودکار و افزایش فشارخون شریانی در مطالعات تجربی نشان داده‌شده است. SHR های نوجوانان در مرحله قبل

از فشارخون بالا در حال حاضر فعالیت بیش‌ازحد سلول‌های جسم سباتی را نشان می‌دهند [۳۷-۳۹]. جالب‌توجه است که قطع عصب انتخابی اجسام سباتی در SHR ها، باعث کاهش فعالیت‌های سمپاتیک و فشار شریانی می‌گردد [۳۷، ۴۰].

۲-۱ مکانیسم‌های سلولی/مولکولی مغز ایجادکننده نقص عملکرد سیستم عصبی خودکار

علاوه بر ناهنجاری‌های عروقی که قبلاً ذکر شد، فعالیت بیش‌ازحد سیستم رنین-آنژیوتانسین، باعث افزایش قابلیت دسترسی انواع اکسیژن فعال و سیتوکین های پیش التهابی توصیف‌شده در مغز افراد مبتلابه فشارخون بالا می‌گردد. بررسی‌ها نشان داده است که در فشارخون بالای ناشی از آنژیوتانسین II، سیگنال دهی التهابی و آنژیوتانسینرژیک باعث افزایش فعال‌سازی NADPH اکسیداز، انتشار آنیون سوپر اکسید و جریان عصبی کلسیم در ناحیه سیرکوم ونتریکولار[۱] عروق ازجمله اندام ساب فورنیکال[۲] می‌گردند. ازآنجایی‌که نورون‌های ساب فورنیکال پیش رفته و نورون‌های پیش- محرک سمپاتیک واقع در PVN را فعال می‌کنند، لذا افزایش فعالیت عصبی در اندام ساب فورنیکال باعث اختلال در عملکرد بارورفلکس شده و خروجی سمپاتیک و فشارخون را افزایش می‌دهد [۴۱-۴۵]. در چندین مدل پرفشاری خون، ازجمله SHR [۲، ۳، ۴۶]، ناشی از آنژیوتانسین II [۴۷،۴۴-۵۱]، مدل رنوواسکولار[۳] (عروق خونی کلیه)[۵۲-۵۴] و فشارخون بالا ناشی از رژیم غذایی پرنمک [۵۵]، سیگنال دهی اکسیداتیو و التهابی علاوه بر مناطق خارج از سد خون- مغز، آنژیوتانسینرژیک، در مناطق خودکار مغز در داخل سد خون- مغز ازجمله PVN، RVLM و NTS نیز دیده می‌شوند.

بسیاری از مکانیسم‌های سلولی / مولکولی وجود دارند که از طریق آن فعالیت بیش‌ازحد RAS و استرس اکسیداتیو موجب التهاب عصبی و عدم تعادل سیستم عصبی خودکار می‌گردد. افزایش بیان ژن و پروتئین اجزای مختلف محور وازوکانستریکتور (انقباض عروق) سیستم رنین-آنژیوتانسین ازجمله آنژیوتانسینوژن، آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و گیرنده AT۱ در مغز حیوانات دارای فشارخون بالا دیده‌شده است [۴۹، ۵۳، ۵۶، ۵۷]. آنژیوتانسین II، از طریق گیرنده AT۱ و قابلیت دسترسی سیتوکین های پیش التهابی توسط فعال شدن فسفولیپاز A۲ باعث افزایش غلظت کلسیم سیتوزولی شده که این نیز منجر به تولید اینوزیتول ۳- فسفات و سپس انتشار کلسیم از شبکه آندوپلاسمی می‌گردد. افزایش غلظت کلسیم سیتوزولی سبب فعال شدن پروتئین کیناز C می‌شود که این آنزیم نیز p۴۷phox را در اسیدآمینه سرین شماره ۳۰۳، ۳۰۴ و ۳۲۸ در دمین خودمهاری فسفریله می‌کند. p۴۷phox یک زیر واحد تنظیمی NADPH اکسیداز هست. این اصلاحات پس از ترجمه باعث می‌شود که p۴۷phox از سیتوزول به غشای سلولی مهاجرت کرده و در آنجا به سایر زیر واحدهای NADPH اکسیداز، ازجمله زیر واحد کاتالیزوری gp۹۱phox متصل شده و

۱ circumventricular

۲ subfornical

۳ renovascular

باعث انتشار آنیون‌های سوپر اکسید و فعال‌سازی نورون گردد [۴۴، ۵۰، ۵۸، ۵۹].
علاوه برافزایش فعالیت نورونی، همچنین گونه‌های فعال اکسیژن مسیرهای سیگنال دهی حساس به اکسایش را نیز فعال می‌کنند که درواقع پروتئین کینازهای فعال‌شده توسط میتوژن ها (MAPK) می‌باشند. آنژیوتانسین II در PVN و RVLM، موجب فسفریلاسیون MAPK p۴۲ / ۴۴ شده که این نیز باعث افزایش فعالیت چندین فاکتور رونویسی مانند CREB، AP-۱ و NF-kB می‌گردد. افزایش بیان این فاکتورهای رونویسی باعث ایجاد یک مکانیسم بازخورد مثبت بین استرس اکسیداتیو، التهاب و آنژیوتانسین II می‌گردد، زیرا این فاکتور می‌تواند باعث افزایش بیان ژن زیر واحدهای NADPH اکسیداز، سیتوکین های پیش التهابی (فاکتور آلفای نکروز تومور، اینترلوکین -۶ و اینترلوکین-۱ بتا) همچنین بیان ژن اجزاء RAS (آنژیوتانسینوژن، آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و گیرنده AT۱)، به‌عنوان تقویت‌کننده اثرات مخرب در مناطق خودکار گردد.
گونه‌های فعال اکسیژن در NTS باعث کاهش تحریک NA می‌گردند زیرا این اتصالات عصبی به‌طور مثبتی توسط اکسید نیتریک مدوله‌شده و انواع اکسیژن فعال باعث کاهش دسترسی اکسید نیتریک می‌گردند که این کار را از طریق عدم جفت‌شدگی نیتریک اکساید سنتاز انجام می‌دهند (به بخش‌های زیر مراجعه کنید). گونه‌های فعال اکسیژن در داخل نورون‌های پیش خودکار PVN، باعث کاهش قابلیت در دسترس بودن اکسید نیتریک و درنتیجه زیر واحد NR۱ گیرنده NMROS نیتروزیلاسیون می‌گردند که یک مکانیسم مهم برای غیرفعال کردن مسیر سیگنال دهی موضعی گلوتاماترژیک هست؛ بنابراین، گونه‌های فعال اکسیژن فعالیت‌های عصبی را افزایش داده و منجر به اختلال عملکرد بارورفلکس و فعالیت بیش‌ازحد عصب سمپاتیک می‌گردند [۴۵، ۴۸، ۶۰-۶۲].
فعال شدن میکروگلیا به‌طور مستقیم در اثر التهاب عصبی ناشی از آنژیوتانسین II منبع مهمی برای سیتوکین های پیش التهابی و گونه‌های فعال اکسیژن در مغز افراد مبتلابه فشارخون بالا هست [۶۳، ۶۴]. شی و همکاران [۶۴] و وو و همکاران [۶۵] در فشارخون بالای نوروژنیک ناشی از تزریق مزمن آنژیوتانسین II یا التهاب سیستمیک نشان دادند که فعال شدن میکروگلیا در داخل PVN و RVLM با تولید قابل‌توجه سیتوکین های پیش التهابی و افزایش مقدار نوراپی نفرین پلاسما و سطوح فشارخون همراه هست. اخیرا نشان داده‌شده است که در PVN مربوط به SHR ی بالغ فعالیت میکروگلیا بسیار شدید بوده و با افزایش قابل‌توجه در سنتز موضعی سیتوکین های پیش التهابی همراه هست که این نیز با کاهش حساسیت بارورفلکس، افزایش فعالیت سمپاتیک و کاهش فعالیت پاراسمپاتیک و افزایش تغییرات فشارخون که به‌عنوان نشانگرهای مهم اختلال عملکرد خودکار می‌باشند همراه است [۶۶].

۲-۲ اصلاح اختلال عملکردی سیستم عصبی خودکار توسط تمرینات ورزشی

تمرینات ورزش هوازی به‌عنوان یکی از کارآمدترین راهبردهای درمان غیر دارویی شناخته‌شده‌اند که در فشارخون بالا باعث کاهش فشار شریانی به‌اندازه ۵-۸ mmHg می‌شوند [۶۷، ۶۸]. در SHR سه‌ماهه، ۶ تا

۸ هفته تمرین ورزش هوازی با شدت متوسط (۵ جلسه در هفته، ۱ ساعت در هر جلسه و ۵۰-۶۰ درصد از حداکثر ظرفیت ورزش) می‌تواند فشار شریانی را تقریباً به‌اندازه ۱۵-۵ درصد کاهش دهد [۳، ۴۶، ۶۹، ۷۰]. بااین‌حال، افت فشار به‌صورت جزئی بوده و میزان فشار هنوز هم در SHR قرارگرفته تحت تمرینات ورزشی در مقایسه با افراد بی‌تحرک در همان سن و دارای فشارخون طبیعی، بالا هست. داده‌های مشابهی در مدل رنوواسکولار پرفشاری خون نیز مشاهده گردید [۷۱، ۷۲].

علاوه بر بازسازی مفید گردش خون در سطح میکرو در بافت‌های تحت تمرینات ورزشی (ازجمله رگ زایی مویرگی، نرمال شدن نسبت دیوار / لومن آرتریت‌های دارای هیپرتروفی، افزایش هدایت وریدهای کوچک، [۷۳-۷۷])، بازگشت اختلال عملکرد سیستم عصبی خودکار ناشی از ورزش یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌ها برای اصلاح تنظیمات زیان‌آور ناشی از پرفشاری خون علاوه بر کاهش جزئی فشارخون هست. در SHR بالغ انجام فقط ۱ تا ۲ هفته تمرینات هوازی منجر به کاهش بیان RAS مغز، کاهش استرس اکسیداتیو و پروفایل التهابی در مناطق خودکار مغزی می‌شود [۳، ۶۶]، بنابراین برگشت طبیعی کنترل بارورفلکس قلب به‌طور هم‌زمان با کاهش تغییرات فشار و افزایش تغییرات ضربان قلب هست [۲، ۳، ۶۶]. این مزایای تمرینات ورزشی بر سیستم عصبی خودکار قبل از ظهور برادیکاردی استراحت و افت فشار (حدود ~ ۵ تا ۸ درصد، معمولاً در هفته چهارم ورزش) رخ‌داده و به‌طور قابل‌توجهی با کاهش بیان آنژیوتانسینوژن در PVN مرتبط هست [۲، ۳، ۶۶] برگشت طبیعی عملکرد بارورفلکس با افزایش فعالیت عصب واگ قلب همراه بوده که در برادی کاردی استراحت در موش‌های دارای پرفشاری خون و تحت تمرینات ورزشی سهیم هست. درنتیجه، SHR هایی که به مدت ۲ هفته تحت تمرینات ورزشی قرار می‌گیرند، یک کنترل سیستم خودکار نزدیک به میزان طبیعی، کاهش فعالیت سمپاتیک و افزایش فعالیت عصب واگ قلبی و حتی سطوح بالای فشارخون را نشان می‌دهند [۲، ۳]. بهبودی برادی کاردی رفلکس و کاهش سطح استرس و فشار اکسیداتیو نیز در بطن چپ و فوق کلیه رت های دارای پرفشاری خون رنوواسکولار که ۴ هفته به ورزش شنا پرداخته بودند مشاهده شد [۷۱].

آزمایش‌های قبلی از آزمایشگاه‌های ما و دیگران نشان دادند که ورزش هوازی در SHR باعث افزایش حساسیت گیرنده‌های آئورتی [۷۸]، افزایش تراکم پیش‌آمدگی‌های صعودی نورآدرنرژیک از NTS به نورون‌های پیش خودکار در PVN [۷۹]، القاء تغییرات کششی و افزایش تراکم نورون‌های اکسی توسینرژیک در زیر هسته‌های خودکار PVN [۸۰، ۸۱]، افزایش تحریک‌پذیری ذاتی این پیش‌آمدگی‌های نورون‌های پیش خودکار به مناطق ساقه مغز مرتبط با ادغام اولیه رفلکس گیرنده‌های فشار [۸۲]، افزایش تراکم پیش‌آمدگی‌های اکسی توسینرژیک به ناحیه NTS / DMV و انتشار سیناپسی و موضعی اکسی توسین [۷، ۱۵] و بنابراین جریان خروجی عصب واگ و ظهور برادی کاردی استراحت [۷، ۸۰] و نیز کاهش ضربان قلب موش‌های تحت تمرینات ورزشی در طول ورزش کمتر از حداکثر می‌گردد [۸۳]. با قطع عصب سینوس آئورتیک یا بلوکه کردن گیرنده اکسی توسین در NTS این اثرات منتفی گردید [۸۴-۸۶]. روی‌هم‌رفته این

یافته‌ها نشان می‌دهد که افزایش فشار در طول جلسات مکرر ورزش روزانه باعث فعال شدن گیرنده‌های فشار و مسیر اکسی توسینرژیک فوق تنظیمی می‌گردد که کنترل پاراسمپاتیک قلب را افزایش می‌دهد.
در کنار این اثر، همچنین داده‌های آزمایشگاهی ما نشان دادند که ورزش علاوه بر تأثیرات ذکرشده در بالا باعث کاهش فعالیت محرکه رگی سمپاتیک در SHR قرارگرفته تحت تمرینات ورزشی می‌گردد که یک پاسخی هست که به‌طور کامل با قطع عصب سینوس آئورتیک بلوکه می‌شود [۸۵]. بااطلاع داشتن از اینکه تولید فعالیت سمپاتیک شامل فعال‌سازی نورون‌های تحریک‌کننده گلوتاماترژیک در مناطق خودکار هست و اینکه استرس اکسیداتیو و التهاب، فعال‌کننده‌های قوی تخلیه عصبی می‌باشند [۴۱-۴۶، ۵۰، ۸۷]، در ادامه ما اثرات تمرینات ورزشی بر قابلیت دسترسی گونه‌های فعال اکسیژن و سیتوکین های پیش التهابی درون PVN را موردبررسی قرار خواهیم داد. ما در قسمت‌های قبلی مشاهده کردیم که در SHR قرارگرفته تحت تمرینات ورزشی یک کاهش سریع (۲ هفته) و قابل‌توجهی در بیان زیر واحدهای مختلف NADPH اکسیداز، طبیعی شدن استرس اکسیداتیو، کاهش فسفریلاسیون MAPK ۴۴ / p۴۲ و فعالیت رونویسی NF-kB همراه با کاهش قابل‌توجهی در اینترلوکین -۶ (IL-۶) و بیان فاکتور آلفای نکروز تومور (TNFα) در PVN صورت می‌گیرد [۳]. این پاسخ‌ها با کاهش فعالیت عصبی در این ناحیه همراه هست که توسط استرن و همکاران مستند شده است [۸۸]. بازهم لازم به ذکر است که تغییرات رخداده در PVN طی تمرینات ورزشی به‌طور هم‌زمان با عادی شدن کنترل گیرنده فشار رفلکس ضربان قلب و قبل از ظهور برادی کاردی استراحت و افت فشار رخ می‌دهد [۳]. بلوکه شدن استرس اکسیداتیو در اثر تمرینات ورزشی، باعث تضعیف پروفایل التهابی همراه با کاهش فعالیت عصب سمپاتیک و کاهش جزئی فشارخون در سایر مناطق خودکار نظیر RVLM می‌گردد [۴۶، ۸۹].
تمرینات ورزش هوازی علاوه بر تأثیر مستقیم بر بیان سیتوکین های پیش التهابی، می‌تواند تحرک بالای گروه box پروتئین ۱ (HMGB۱)[۱] در PVN را نرمال کند. HMGB۱، یک الگوی مولکولی مرتبط با آسیب بوده که از طریق گیرنده ۴ شبه- Toll (TLR۴) یا CXCR۴ که یک گیرنده کموکین نوع ۴ شیمیایی در سلول‌های میکروگلادیال هست عمل کرده و باعث پیشبرد بیان سیتوکین های پیش التهابی و اختلال عملکرد سیستم عصبی خودکار می‌گردد [۶۶]. به‌طور جالب‌توجهی انجام تمرینات ورزشی به مدت ۲ هفته، بیان HMGB۱ و CXCR۴ را کاهش داده، انتقال بالای NF-kB به هسته را به حالت طبیعی برگردانده، میکروگلای فعال‌شده را به حالت غیرفعال برگردانده، بیان پروتئین TNFα و IL-۶ را در PVN ی SHR به حالت طبیعی برگردانده، تغییرات فشار را کاهش داده و اختلالات سیستم عصبی خودکار را بدون هیچ تغییری در میزان فشارخون تصحیح می‌نماید [۶۶].
از آنجائی که مهم‌ترین عامل برای جلوگیری از آسیب و از بین رفتن ناحیه انتهایی ارگان در افراد مبتلابه پرفشاری خون، کاهش تغییرات فشار هست لذا یافته‌های فوق نشان می‌دهد که ارتباط نزدیکی بین

[۱] high mobility group box protein 1(HMGB1)

مکانیسم‌های سلولی / مولکولی القاء شده توسط ورزش و مزایای سیستم عصبی خودکار وجود دارد که این نشان می‌دهد ورزش قادر است بازخورد مثبت زیان‌آور بین RAS فوق‌العاده فعال مغز، استرس اکسیداتیو و التهاب مشاهده‌شده در مناطق خودکار را قطع نماید. درواقع، چندین مطالعه تجربی نشان داده است که ورزش باعث کاهش آسیب‌های انتهای اندام در حیوانات دارای فشارخون بالا می‌گردد. به‌عنوان‌مثال، ۸ هفته ورزش هوازی باعث کاهش تجمع کلاژن و فیبروز قلب در SHR افراد بزرگ‌سال [۶۹، ۹۰] و مسن [۲۲] گشته که این نیز باعث بهبود عملکرد دیاستولیک کاهش‌یافته می‌گردد. همچنین ورزش باعث کاهش غلظت کلسیم سیتوزولی، تضعیف مسیر کالسی نورین-NFAT و کاهش ضخامت دیواره بطن چپ و بنابراین اصلاح بازسازی مخرب قلبی ناشی از فشارخون می‌گردد [۶۹، ۹۰]. همچنین مزایای کاربردی تمرینات ورزشی به کاهش سوپر اکسید تولیدشده توسط NADPH اکسیداز، فعالیت NF-kB و بیان سیتوکینهای پیش التهابی در قلب، کلیه و مغز برمی‌گردد که به‌این‌ترتیب باعث کاهش آسیب موضعی انتهای اندام در حیوانات دارای فشارخون بالا می‌گردد [۴۶، ۶۹، ۹۱].

۳ مکانیسم‌های دخیل در بازسازی زیان‌آور گردش خون محیطی

ترسیم تصویر پاتوفیزیولوژیک فشارخون بالا و بازسازی مضر عروق، در ایجاد و تداوم پرفشاری خون ضروری یا اولیه سهیم هست [۹۲، ۹۳]. سازگاری‌های عروق در افراد مبتلابه فشارخون بالا در بخش‌های مختلف درخت رگی رخ می‌دهد که عبارت‌اند از: سفتی در رگ‌ها و شریان‌های عضلانی، هیپرتروفی قابل‌توجه در شریان‌های کوچک و شریانچه‌ها و کاهش سفتی رگ‌های مویرگی / کوچک در محیط ریز گردش خون. مطالعات تجربی ثابت کرده است که افزایش سفتی شریانی (تعریف‌شده تحت عنوان کاهش توانایی دیواره عروقی برای تبدیل انرژی جنبشی به انرژی پتانسیل کششی) جلوتر از شروع افزایش فشارخون در پرفشاری خون ناشی از حساسیت به نمک [۹۴]، ذاتی [۹۵] و پرفشاری خون ناشی از رژیم غذایی صورت می‌گیرد [۹۶] دو مکانیسم مشهور، سبب تشدید سفتی شریان در فشارخون بالا می‌گردد که این دو مکانیسم عبارت‌اند از: کاهش تراکم منفذ در لامینای داخلی کششی و بی‌نظمی بافت عروقی. SHR های غیر بالغ پیش از فشارخون بالا (۳۰ روزه) در مقایسه با موش‌های صحرایی ویستار کیوتو در همان سن، کاهش سطح منفذ و رسوب الاستین را نشان دادند. این دو فاکتور ساختاری باعث ایجاد یک تغییر به چپ منحنی فشار× استرس می‌گردند که یک اختلال مکانیکی بوده که سفتی دیواره را در رگ‌های هدایت SHR غیر بالغ افزایش می‌دهد [۹۷، ۹۸].

بی‌نظمی در بافت عضلانی ناشی از اختلال عملکرد سلولی / مولکولی در سلول‌های اندوتلیال و عضله صاف هست. در افراد مبتلابه پرفشاری خون، اندوتلیوم اختلالات بارزی را بین ایجاد اتساع در عروق خونی و فاکتورهای کاهش‌دهنده قطر عروق، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و عوامل پیش التهابی نشان می‌دهد. اکسید نیتریک (NO) که اصلی‌ترین واسطه‌گر مولکولی اندوتلیال هست، در یک واکنش کاتالیز شده توسط آنزیم

نیتریک اکساید سنتاز (eNOS) تولید می‌شود. این واکنش L- آرژنین را به L-سیترولین تبدیل کرده، اکسید نیتریک، $NADP^+$ و مولکول آب آزاد می‌کند. تترا هیدروبیوپترین (BH۴) یک کوفاکتور مهم برای تولید اکسید نیتریک هست. در محیط اندوتلیال پرفشاری خون، BH۴ توسط انواع اکسیژن فعال نظیر سوپراکسید و پراکسید هیدروژن فعال به دی هیدروبیوپترین (BH۲، یک فرم بیولوژیکی غیرفعال) اکسید می‌شود. در غیاب BH۴، eNOS همچنان NO را آزادکرده بلکه همچنین سوپراکسید را نیز تولید می‌کند که با NO واکنش داده و پروکسی نیتریت را تولید می‌کنند (عدم جفت شدن eNOS). سلول‌های اندوتلیال افراد مبتلابه فشارخون بالا علاوه بر اکسیداسیون BH۴، بیان بالایی از NO سنتاز القائی (iNOS) را نشان می‌دهند که مستقل از کلسیم بوده و درنتیجه فعالیت بیشتری را نسبت به eNOS نشان می‌دهد؛ بنابراین، iNOS با BH۴ واکنش داده و قابلیت دسترسی زیستی آن را برای eNOS کاهش داده و درنتیجه حالت عدم جفت‌شدگی آن را افزایش می‌دهد [۹۹].

وجود انواع اکسیژن فعال، سیتوکین های پیش التهابی و سیستم رنین و آنژیوتانسین فعال‌شده بافتی همانند اثرات مشاهده‌شده در مغز، باعث ایجاد یک مکانیسم بازخورد مثبت در دیواره عروق می‌گردد. افزایش انواع اکسیژن فعال، از طریق اکسیداسیون کاتالیتیکی غیرقابل‌برگشت سیستئین باعث غیرفعال شدن فسفاتازهای تیروزین پروتئین می‌گردد [۱۰۰، ۱۰۱]. این اصلاح پس از رونویسی باعث افزایش مسیر سیگنال دهی MAPK و فعالیت رونویسی چندین فاکتور [NF-kB، پروتئین اتصال شونده به عناصر پاسخ cAMP و پروتئین ۱ فعال‌کننده (AP-۱)] می‌گردد که باعث افزایش بیان ژن بسیاری از سیتوکین های پیش التهابی، زیر واحدهای NADPH اکسیداز و چندین جزء RAS تقویت‌کننده اختلال عملکرد اندوتلیال و بازسازی عروق می‌گردد.

در سلول‌های عضله صاف دیواره شریانچه، آنژیوتانسین II دارای اثرات مستقیم کاهش قطر عروق و اثرات تروفیکی هست. در سلول‌های عضله صاف جداسازی شده از شریان‌های موش صحرایی، آنژیوتانسین II باعث تعدیل چندین کانال یونی، فعال شدن پروتئین کیناز C شده و پروتئین کیناز A را مهار می‌کند [۱۰۲-۱۰۴]. این اثرات باعث مهار کانال K^+ دروازه-ولتاژی، کانال K^+یکسو کننده تأخیری و کانال K^+ حساس به ATP شده و منجر به کاهش قطر عروق پس‌ازآن می‌گردند که موجب افزایش تونوس محرکه رگی و مقاومت کلی عروقی محیطی می‌گردد [۱۰۲-۱۰۴].

همچنین آنژیوتانسین II در رگ‌های هدایت‌کننده از طریق سیگنال دهی گیرنده AT۱، باعث افزایش بیان ژن کد کننده پروتئین-۱ کموتاکتیک منوسیت (MCP-۱) و فاکتور رشد تبدیل‌کننده-β۱ (TGF-β۱) در سلول‌های عضله صاف می‌شود که از طریق گیرنده TGFβ نوع II (TβRII) و گیرنده کموکین نوع ۲ (CCR۲) و به‌صورت درون‌ریز عمل می‌کند. این مسیرهای سیگنال دهی مولکولی باعث افزایش MCP-۱، ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ (MMP۲)، فیبرونکتین و کلاژن می‌گردند [۱۰۵-۱۰۷]. گرچه تجمع کلاژن که نشان‌دهنده افزایش سفتی شریانی هست در حیوانات بزرگ‌سال دارای پرفشاری خون شناخته‌شده است

ولی در SHR های قبل از پرفشاری خون مشاهده نشده است [۹۷، ۹۸]. MMP۲ باعث شکسته شدن فرم غیرفعال TGF-β۱ (TGF-β۱ مرتبط با پروتئین وابسته به رکود) شده و فرم فعال TGF-β۱ را رها می‌کند. همچنین MMP۲ باعث شکسته شدن پرو اندوتلین-۱ به فرم فعال یعنی اندوتلین-۱ شده که این ترکیب اثرات مولکولی آنژیوتانسین II را تقلید می‌نماید. MMP۲ علاوه بر فعال کردن پپتیدها، قادر به هضم الاستین بوده و درنتیجه باعث القاء قطعه‌قطعه شدن لامینای داخلی الاستیکی می‌شود که تمامی اثرات در افزایش سفتی شریان را شامل می شود.

در افراد دارای فشارخون بالا، افزایش سفتی شریان‌ها موجب افزایش شتاب موج پالسی شده که این نیز به‌نوبه خود موجب تسهیل بازگشت امواج انعکاسی به بطن چپ در طول سیستول می‌شود که فشار سیستولیک را افزایش می‌دهد؛ بنابراین میوکارد برای غلبه بر مقاومت بیشتر به خروجی بطن چپ بایستی فشار بطنی را افزایش دهد؛ بنابراین می توان نتیجه گرفت که هیپرتروفی های بطن چپ [۱۰۸]، پرفیوژن خود را سازش داده و منجر به ایسکمی میوکارد، به‌ویژه در هنگام نیاز متابولیکی بالا نظیر تمرینات زیر بیشینه می‌گردند. همچنین افزایش پالسی بودن ناشی از سفتی شریان باعث افزایش هیپرتروفی عضله صاف در شریانچه‌ها و افزایش بیشتر مقاومت کلی محیطی و افزایش فشار دیاستولیک شریانی می‌گردد [۱۰۸].

۳-۱ تمرینات ورزشی در بهبود اختلالات گردش خون محیطی

سازگاری‌های عروقی محیطی از بهترین مزیت‌های تمرینات ورزشی است که به‌خوبی مستند شده است. مطالعات تجربی پیشین بهبود عملکرد اندوتلیال در عروق انتقال و تراکم مویرگی در انواع بافت را شناسایی کرده است [۱۰۹، ۱۱۰]. مکانیسم اصلی پیشنهادشده برای توضیح مزایای ورزش بر عروق، تنش برشی است [۱۱۱، ۱۱۲]. در طول یک رقابت حاد ورزشی، خروجی قلب افزایش می‌یابد تا بتواند به نیاز متابولیکی افزایش‌یافته پاسخ بدهد. درنتیجه نیروی اصطکاکی تقویت‌شده توسط افزایش جریان خون باعث جریان کلسیم از خارج سلولی به داخل سیتوزول سلول‌های اندوتلیال می‌شود که این کار توسط کانال‌های یونی حساس مکانیکی صورت می‌گیرد. تغییر شکل مکانیکی سلول‌های اندوتلیال نیز باعث افزایش جریان کلسیم از شبکه آندوپلاسمی به سیتوزول می‌گردد. کلسیم نه‌تنها به‌عنوان یک کوفاکتور برای اثر کاتالیتیکی eNOS موردنیاز است بلکه باعث فعالیت کلسیم کالمادولین کیناز شده که eNOS را فسفریله کرده و باعث انتشار NO می‌گردد. افزایش بیشتر در کلسیم سیتوزولی توسط فعال شدن اینتگرین ها به‌وسیله استرس برشی صورت می‌گیرد که مسیر سیگنال دهی پروتئین کیناز B / فسفاتیدیل اینوزیتید ۳-کینازها PI۳K) (Akt / را فعال می‌کند [۱۱۳]. این مسیر سیگنال دهی به‌طور مستقیم eNOS را فسفریله کرده و تولید NO را افزایش می‌دهد.

NO طیف گسترده‌ای از اقدامات سلولی / مولکولی را نشان می‌دهد که بسیاری از آن‌ها باعث تعدیل بازسازی مفید عروق ناشی از تمرینات ورزشی می‌گردند. NO از غشاء اندوتلیال به سلول‌های عضله صاف نفوذ کرده

و در آنجا گوانیلات سیکلاز محلول را فعال کرده و باعث افزایش موضعی میزان cGMP می‌گردد. cGMP نیز به‌نوبه خود کینازهای وابسته به cGMP را فعال کرده که این‌ها نیز کلسیم سیتوزولی را کاهش داده و باعث افزایش قطر عروق می‌گردند. NO علاوه براثر مستقیم بر افزایش قطر عروق از طریق S-نیتروزیلاسیون p۴۷phox باعث کاهش فعالیت NADPH اکسیداز می‌گردد. NO، از طریق S-نیتروزیلاسیون باعث تحریک مهار فسفاتازهای تیروزین پروتئین بسیار برگشت‌پذیر می‌گردد که آن‌ها را از اکسیداسیون و غیرفعال شدن غیرقابل‌برگشت محافظت می‌نماید [۱۱۴]. روی‌هم‌رفته این یافته‌ها نشان می‌دهند که NO توسط NADPH اکسیداز باعث تولید انواع اکسیژن فعال‌شده و درنتیجه باعث القاء افزایش بالقوه قطر عروق می‌گردد.

سلول‌های اندوتلیال در طول تمرینات حاد ورزشی انواع اکسیژن فعال را تولید می‌کنند که این‌ها نیز یک سیستئین حیاتی در ساختمان Keap-۱ (یک پروتئین مهارکننده Nrf۲) را اکسید کرده و باعث انتقال Nrf۲ به هسته سلولی می‌شود که در آنجا به ARE (عنصر پاسخ‌دهنده آنتی‌اکسیدان) متصل شده و باعث القاء بیان ژن چند آنزیم آنتی‌اکسیدانی از قبیل هم اکسیژناز- ۱ و تیرودوکسین ردوکتاز-۱ می‌گردد [۱۱۵-۱۱۷]. در آئورت سینه‌ای (توراسیک) و شریان‌های کوچک روده‌ای ورزش باعث کاهش قطر عروق ناشی از ترموباکسان A۲ شده و افزایش قطر عروق در پاسخ به استیل کولین در SHR ها [۱۱۸-۱۱۹] و فشارخون ناشی از چاقی می‌گردد [۱۲۰]. روی‌هم‌رفته این مکانیسم‌ها باعث بهبود کاهش تونوس محرکه رگی القاء شده توسط اندوتلیال در شریان‌ها می‌گردند. شدت تمرینات ورزشی بر میزان واکنش عروق به ورزش تأثیر می‌گذارد. بتائولت و همکاران [۱۲۱] با مقایسه تمرینات ورزشی با شدت متوسط در مقابل تمرینات با شدت بالا (۵۵ درصد در مقابل ۸۰ درصد از ظرفیت حداکثر ورزش) نشان دادند که تمرینات ورزشی با شدت بالا باعث القاء استرس اکسیداتیو (و سپس عدم جفت شدن eNOS) می‌گردند و عملکرد اندوتلیال در آئورت SHR فقط در تمرینات ورزشی با شدت متوسط بهبود نشان داد. نتایج مشابهی در افراد سالم مشاهده شد [۱۲۲]. بالا بودن میزان قابلیت دسترسی زیستی NO و نیز افزایش سیستم آنزیمی آنتی‌اکسیدان به‌عنوان مکانیسم‌های اصلی برای کاهش بیان محور RAS وازوکانستریکتور و تضعیف اثرات آنژیوتانسین II در دیواره رگی می‌باشند. در حقیقت، بیان ژن و پروتئین آنژیوتانسینوژن، آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و گیرنده AT۱ در آئورت SHR قرارگرفته تحت تمرینات ورزشی کاهش می‌یابد [۱۱۸]، همچنین ورزش باعث کاهش اثرات وازوکانستریکتور آنژیوتانسین II در آئورت موش‌های دارای فشارخون بالا به‌صورت خودبه‌خودی که تخمدان آن‌ها حذف‌شده است و مستقل از استروژن درمانی می‌باشند می‌گردد [۱۲۳]. اندازه‌گیری‌های متوالی بیان آنژیوتانسینوژن (وسترن بلات) و محتوای آنژیوتانسین II و آنژیوتانسین (۱-۷) در آئورت کلیوی، رانی، سباتی و سینه‌ای (کراتروگرافی مایع با تمایل بالا) در SHR افراد بزرگ‌سال تحت ورزش هوازی نشان داد که فقط ۱ تا ۲ هفته ورزش می‌توانند میزان بالای آنژیوتانسینوژن در شریان کلیوی را به‌اندازه طبیعی پایین آورده که با کاهش شدید آنژیوتانسین II و کاهش خفیف آنژیوتانسین (۱-۷) در

شریان کلیوی همراه است [۷۰]. پاسخ‌های متفاوت محورهای RAS وازودیلاتور (افزایش‌دهنده قطر عروق) و وازوکانستریکتور (کاهش‌دهنده قطر عروق) منجر به نرمال شدن کامل نسبت آنژیوتانسین II / آنژیوتانسین (۱-۷) در شریان‌های کلیوی SHR قرارگرفته به مدت ۴ هفته تحت ورزش، همراه با کاهش جزئی و معنی‌دار فشار شریانی (۵-۶ درصد) می‌گردد. این تغییرات عروقی با پاسخ‌های مشابهی در محور RAS درون کلیه همراه است [۷۰]. در سایر شریان‌های SHR، بیان RAS نیز کاهش‌یافته ولی کاهش‌های القاء شده توسط تمرینات ورزشی کوچک‌تر و مشابه آنژیوتانسین II و آنژیوتانسین (۱-۷) با نسبت تغییرنیافته وازودیلاتور/ وازوکانستریکتور در داخل شریان‌های رانی، سباتی و سینه‌ای است [۷۰]. روی‌هم‌رفته این نتایج نشان می‌دهد که تغییرات دوره زمانی RAS القاء شده توسط ورزش برای بافت‌های محیطی و مغز (بخش قبلی) مشابه بوده که این نشان می‌دهد پاسخ گسترده و سریع برای ورزش جهت غلبه بر پاسخ‌های زیان‌آور سیستم عصبی خودکار و گردش خون ناشی از فشارخون بالا وجود دارد؛ همچنین این داده‌ها نشان می‌دهند که ورزش هوازی تأثیر گسترده‌ای بر کاهش بیان هر دو محور RAS داشته که این نیز باعث حفظ تعادل در یک سطح پایین‌تر می‌گردد. بیان بالاتر آنژیوتانسین II و آنژیوتانسین- (۱-۷) در شریان‌های کلیوی SHR افراد بی‌تحرک (بیش از ۳۰ برابر در مقایسه با سایر نواحی) [۷۰] و کاهش قابل‌توجه آن در موش‌های صحرایی تحت تمرینات ورزشی تأییدکننده نقش مهم تغییرات RAS کلیه در توسعه و نیز تجزیه تغییرات زیان‌بار ناشی از فشارخون بالا است. همچنین تمرینات ورزشی قادر به اصلاح محیط عروقی در پاسخ‌های سلولی مرتبط با فعالیت بیش‌ازحد RAS از قبیل استرس اکسیداتیو و پروفایل التهابی می‌باشند [۷۰، ۱۱۸، ۱۱۹].

تمرینات ورزشی طولانی‌مدت (۱۲ هفته) در نرمال کردن انباشتگی کلاژن، بیان MMP۹ و تراکم منفذ مؤثر بوده بنابراین باعث تصحیح رابطه فشار × استرس در شریان‌های کرونر و مزانتر SHR می‌گردند [۱۱۹]. همچنین، SHR های قرارگرفته تحت تمرینات ورزشی لامینای داخلی الاستیکی سالمی را نشان داده و دارای بیان کمتر ژن کلاژن در آئورت می‌باشند [۱۲۴]. گرچه بر اساس داده‌های مربوطه به نظر می‌رسد که عادی‌سازی ویژگی‌های مکانیکی (که باعث کاهش سرعت موج پالسی و پالسی بودن در شریان‌های دارای فشارخون بالا می‌شود) با مزایای قلبی عروقی در موش‌های تحت تمرینات ورزشی مرتبط باشد.

همچنین ورزش هوازی از طریق نرمال کردن مقاومت عروقی بافت‌های تحت ورزش قادر به کاهش مقاومت کلی محیطی است. در SHR های تحت تمرینات ورزشی تجزیه کامل افزایش نسبت دیواره شریانی / لومن در عضلات اسکلتی، میوکارد و دیافراگم مشاهده‌شده و کاهش نسبت دیواره شریانچه‌ها / لومن با کاهش مقاومت عروق اسکلتی و فشارخون رابطه مثبتی دارد [۷۳-۷۵، ۷۷، ۱۲۵]. داده‌های این مطالعات عدم‌تغییر نسبت دیوار شریانچه‌ها / لومن در بافت‌هایی را نشان می‌دهد که با کاهش قطر عروق به تمرینات حاد ورزشی پاسخ می‌دهند به‌این‌ترتیب موجب افزایش مقاومت موضعی عروقی می‌شود [۷۳، ۷۷] که این امر نشان می‌دهد که چرا ورزش باعث کاهش فشارخون شده ولی میزان آن را به حالت طبیعی برنمی‌گرداند.

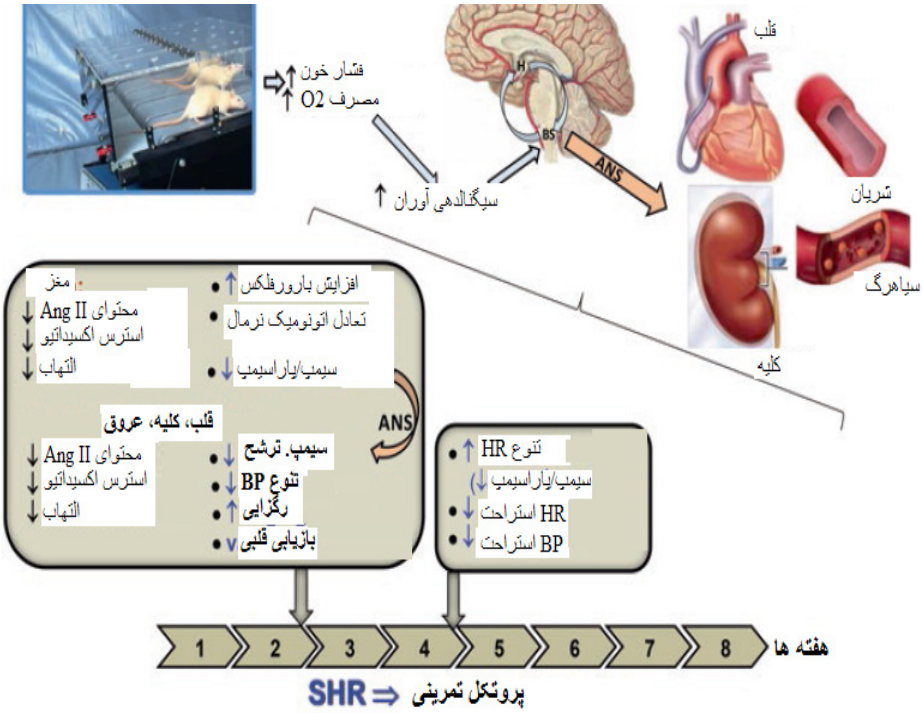
این سازگاری‌های عروقی همراه با بهبود کنترل سیستم عصبی خودکار و کاهش خروج سمپاتیک در کاهش پاسخ عروقی در طول تحریک عصب کمری، انقباض عضلانی و ورزش پویای پایین‌تر از حداکثر در موش‌های دارای فشارخون بالا سهیم می‌باشند [۷۵، ۱۲۶، ۱۲۷]. درواقع، عضلات ورزشی در موش‌های مسن تحت تمرینات ورزشی در مقایسه با کنترل‌های همسان بی‌تحرک، کاهش قطر عروق ناشی از آنژیوتانسین II را نشان می‌دهند [۱۲۸].

تمرینات ورزشی علاوه بر سازگاری‌های شریانی و شریانچه‌ای، همچنین باعث افزایش تراکم وریدهای کوچک (مساحت سطح مقطعی کمتر از ۳۰۰ میکرومتر) در عضله‌های اسکلتی شده [۷۴، ۷۶] و موجب ایجاد رگ زایی مویرگی قوی در حیوانات دارای فشارخون بالا و تحت تمرینات ورزشی می‌گردند [۷۳-۱۰۹،۷۷، ۱۲۹-۱۳۲]. VEGF به‌عنوان مولکول اصلی در رگ زایی ناشی از ورزش شناخته‌شده که به‌سرعت (~ ۳ روز) توسط تمرینات ورزشی فعال می‌شود [۱۲۹،۱۳۰]. تنظیمات پس از رونویسی توسط miRNA ها نیز در واکنش عروق به تمرینات ورزشی نقش دارد: گروه قرارگرفته تحت تمرینات ورزش شنا در مقایسه با گروه کنترل دارای فشارخون بالا، میزان بیان کمتری در میکرو RNA های ۱۶ و ۲۱ و بیان بیشتری در میکرو RNA ی ۱۲۶ را نشان دادند [۱۳۰]. میکرو RNA های ۱۶ و ۱۲۶ به‌طور مستقیم با یکدیگر برهم‌کنش داشته و به ترتیب فعالیت VEGF و PI۳KR۲ (تنظیم‌کننده منفی مسیر PI۳K / Akt / eNOS) را تنظیم می‌کنند [۱۳۳، ۱۳۴]. در توافق با تغییرات miRNA ها، موش‌های دارای فشارخون بالا و قرارگرفته تحت تمرینات ورزشی سطوح پروتئین VEGF و eNOS بیشتری داشته که این نیز باعث مهار آپوپتوزی مویرگی و برگرداندن تراکم آن می‌گردد [۱۳۰]. درواقع، افزایش بیشتر نسبت مویرگ / فیبر در اثر افزایشی کاهش فشارخون در موش‌های تحت تیمار با مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و موش‌های دارای فشارخون بالا و تحت تمرینات ورزشی نقش دارد [۱۳۱، ۱۳۲].

۴ نتیجه‌گیری

ایجاد پرفشاری خون در مدل‌های مختلف تجربی با عدم تعادل سیستم رنین-آنژیوتانسین، استرس اکسیداتیو و التهاب همراه بوده که منجر به نقص چندین سیستم عصبی خودکار و محیطی می‌گردد. این اختلالات قلبی عروقی ناشی از فشارخون بالا باعث آسیب انتهای اندام شده که مهم‌ترین عوامل خطر برای افزایش بیماری در افراد مبتلابه فشارخون بالا است. همان‌طور که در شکل ۱۶،۱ خلاصه‌شده است، نتایج حاصل از بسیاری از مطالعات تجربی نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی با شدت متوسط یک ابزار درمانی حیاتی برای غلبه بر اکثر اثرات زیان‌بار ناشی از فشارخون بالا است. ورزش دارای اثرات شدید و گسترده‌ای بوده که باعث مقابله / نرمال‌سازی مکانیسم‌های آسیب‌زای سلولی / مولکولی ناشی از فشارخون بالا نه‌تنها در مغز بلکه در بافت‌های محیطی می‌گردد. افراد مبتلابه فشارخون بالا که تحت تمرینات ورزشی قرار می‌گیرند یک تعادل طبیعی در سیستم عصبی خودکار، بهبود کنترل گردش خون و کاهش آسیب انتهای اندام و مرگ‌ومیر قلبی

عروقی را نشان می‌دهند.



شکل ۱۶-۱ شماتیکی از اثرات مفید ناشی از ورزش بر مغز و بافت‌های محیطی. تکرار حاد ورزش (تمرین هوازی) افزایش فشارخون (BP) و مصرف اکسیژن(O_2) ، فعال کردن گیرنده‌های فشار شریانی و گیرنده‌های شیمیایی را افزایش می‌دهد. افزایش سیگنال‌های آوران، نورون‌های NTS حساس به مواد شیمیایی و حساس به فشار را در ساقه مغز (BS)فعال می‌کند که به نورون‌های پاراسمپاتیک پیش گانگلیونیک و سمپاتیک پیش محرکه در BS متصل می‌شود که علاوه بر پیش‌آمدگی در مناطق مجتمع در هیپوتالاموس(H) ، مدولاسیون اولیهBS یکپارچه‌سازی سیگنال آوران را انجام می‌دهد. درنتیجه، تغییرات الگوی شلیک سیستم عصبی خودکار(ANS) موجب افزایش پاراسمپاتیک و کاهش خروج سمپاتیک به محیط پیرامون شده و بنابراین باعث اصلاح اختلالات سیستم عصبی خودکار نشان داده‌شده توسط موش‌های صحرایی دارای فشارخون خودبه‌خود (SHR) می‌گردد. دوره زمانی هورمون‌های عصبی و عملکردی در طول پروتکل ورزش در مغز، قلب و عروق تغییر می‌یابد و همچنین مکانیسم اصلی سلولی پاسخ‌های مفید ناشی از تمرینات ورزشی هوازی در قسمت پایین شکل نشان داده‌شده است.

References

1. Deley G, Picard G, Taylor JA (2009) Arterial baroreflex control of cardiac vagal outflow in older individuals can be enhanced by aerobic exercise training. Hypertension 53(5):826–832

2. Chaar LJ, Alves TP, Batista Junior AM et al (2015) Early training-induced reduction of angiotensinogen in autonomic areas-the main effect of exercise on brain renin-angiotensin system in hypertensive rats. PLoS One 10(9):e0137395

3. Masson GS, Costa TS, Yshii L et al (2014) Time-dependent effects of training on cardiovascular control in spontaneously hypertensive rats: role for brain oxidative stress and inflammation and baroreflex sensitivity. PLoS One 9(5):e94927 .

4. Michelini LC (2007) The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. Curr Hypertens 9(3):214–221

5. Michelini LC, O'Leary DS, Raven PB et al (2015) Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. Am J Physiol Heart Circ Physiol 309(3):H381–H392

6. Abboud FM, Harwani SC, Chapleau MW (2012) Autonomic neural regulation of the immune system: implications for hypertension and cardiovascular disease. Hypertension. 59(4):755–762

7. Michelini LC, Stern JE (2009) Exercise-induced neuronal plasticity in central autonomic networks: role in cardiovascular control. Exp Physiol 94(9):947–960

8. Zubcevic J, Waki H, Raizada MK et al (2011) Autonomic-immune-vascular interaction: an emerging concept for neurogenic hypertension. Hypertension 57(6):1026–1033

9. Lu Y, Ma X, Sabharwal R et al (2009) The ion channel ASIC2 is required for baroreceptor and autonomic control of the circulation. Neuron 64(6):885–897

10. Lau OC, Shen B, Wong CO et al (2016) TRPC5 channels participate in pressure-sensing in aortic baroreceptors. Nat Commun 7:11947

11. Sladek CD, Michelini LC, Stachenfeld NS et al (2015) Endocrine-autonomic linkages. Compr Physiol 5(3):1281–1323

12. Bailey TW, Jin YH, Doyle MW et al (2006) Vasopressin inhibits glutamate release via two distinct modes in the brainstem. J Neurosci 26(23):6131–6142

13. Dufloth DL, Morris M, Michelini LC (1997) Modulation of exercise tachycardia by vasopressin in the nucleus tractus solitarii. Am J Physiol 273(4 Pt 2):R1271–R1282

14. Higa KT, Mori E, Viana FF et al (2002) Baroreflex control of heart rate by oxytocin in the solitary-vagal complex. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 282(2):R537–R545

15. Michelini LC (2007) Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory control: reflex mechanisms and changes during exercise. Clin Exp Pharmacol Physiol 34(4):369–376

16. Peters JH, McDougall SJ, Kellet DO et al (2008) Oxytocin enhances cranial visceral afferent synaptic transmission to the solitary tract nucleus. J Neurosci 28(45):11731–11740

17. Minami N, Imai Y, Munakata M et al (1989) Age-related changes in blood pressure, heart rate and baroreflex sensitivity in SHR. Clin Exp Pharmacol Physiol Suppl 15(s15):85–87

18. Sun Z (2015) Aging, arterial stiffness, and hypertension. Hypertension 65(2):252–256

19. Santisteban MM, Kim S, Pepine CJ (2016) Brain-gut-bone marrow Axis: implications for hypertension and related therapeutics. Circ Res 118(8):1327–1336

20. Sun Y, Fan J, Chai D et al (2016) Oxidative stress is involved in the renal dysfunction induced by Sinoaortic denervation in rats. Chem Pharm Bull (Tokyo) 64(10):1458–

1465

21. Mitchell GF (2014) Arterial stiffness and hypertension. Hypertension 64(1):13–18

22. Okada Y, Galbreath MM, Shibata S (2012) Relationship between sympathetic baroreflex sensitivity and arterial stiffness in elderly men and women. Hypertension 59(1):98–104

23. Kai H, Kudo H, Takayama N et al (2009) Large blood pressure variability and hypertensive cardiac remodeling--role of cardiac inflammation. Circ J 73(12):2198–2203

24. Kudo H, Kai H, Kajimoto H et al (2009) Exaggerated blood pressure variability superimposed on hypertension aggravates cardiac remodeling in rats via angiotensin II system-mediated chronic inflammation. Hypertension 54(4):832–838

25. Lu L, Guo L, Xie TT et al (2015) Angiotensin converting enzyme is involved in the cardiac hypertrophy induced by sinoaortic denervation in rats. Cardiovasc Pathol 24(1):41–48

26. Zhang L, Li F, Zhi G et al (2015) NADPH oxidase contributes to the left ventricular dysfunction induced by sinoaortic denervation in rats. Free Radic Res 49(1):57–66

27. Briest W, Homagk L, Rassier B et al (2004) Norepinephrine-induced changes in cardiac transforming growth factor-beta isoform expression pattern of female and male rats. Hypertension. 44(4):410–418

28. Levick SP, Murray DB, Janicki JS et al (2010) Sympathetic nervous system modulation of inflammation and remodeling in the hypertensive heart. Hypertension 55(2):270–276 .

29. Masson S, Arosio B, Luvarà G et al (1998) Remodelling of cardiac extracellular matrix during beta-adrenergic stimulation: upregulation of SPARC in the myocardium of adult rats. J Mol Cell Cardiol 3(8):1505–1514

30. Hesse IF, Johns EJ (1985) The role of alpha-adrenoceptors in the regulation of

renal tubular sodium reabsorption and renin secretion in the rabbit. Br J Pharmacol 84(3):715–724

31. Wade JG, Larson CP, Hickey RF et al (1970) Effect of carotid endarterectomy on carotid chemoreceptor and baroreceptor function in man. N Engl J Med 282(15):823–829

32. Wyatt CN, Mustard KJ, Pearson SA et al (2007) AMP-activated protein kinase mediates carotid body excitation by hypoxia. J Biol Chem 282(11):8092–8098

33. Prabhakar NR (2006) O2 sensing at the mammalian carotid body: why multiple O2 sensors and multiple transmitters? Exp Physiol 91(1):17–23

34. Wong-Riley MT, Liu Q, Gao XP (2013) Peripheral-central chemoreceptor interaction and the significance of a critical period in the development of respiratory control. Respir Physiol. Neurobiol 185(1):156–169

35. Shell B, Faulk K, Cunningham JT (2016) Neural control of blood pressure in chronic intermittent hypoxia. Curr Hypertens Rep 18(3):19

36. Przybylski J, Trzebski A, Przybyszewski A (1980) Circulatory responses to acute hypoxia in spontaneously hypertensive and normotensive rats. Acta Physiol Pol 31(5):463–468

37. Abdala AP, McBryde FD, Marina N et al (2012) Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat. J Physiol 590(17):4269–4277

38. Simms AE, Paton JF, Pickering AE et al (2009) Amplified respiratory-sympathetic coupling in the spontaneously hypertensive rat: does it contribute to hypertension? J Physiol 587(3):597–610

39. Tan ZY, Lu Y, Whiteis CA et al (2010) Chemoreceptor hypersensitivity, sympathetic excitation, and overexpression of ASIC and TASK channels before the onset of hypertension in SHR. Circ Res 106(3):536–545

40. McBryde FD, Abdala AP, Hendy EB et al (2013) The carotid body as a putative therapeutic target for the treatment of neurogenic hypertension. Nat Commun 4:2395

41. Cao X, Peterson JR, Wang G et al (2012) Angiotensin II-dependent hypertension requires cyclooxygenase 1-derived prostaglandin E2 and EP1 receptor signaling in the subfornical organ of the brain. Hypertension 59(4):869–876

42. Capone C, Faraco G, Peterson JR et al (2012) Central cardiovascular circuits contribute to the neurovascular dysfunction in angiotensin II hypertension. J Neurosci 32(14):4878–4886

43. Lob HE, Schultz D, Marvar PJ et al (2013) Role of the NADPH oxidases in the subfornical organ in angiotensin II-induced hypertension. Hypertension 61(2):382–387

44. Wang G, Coleman CG, Chan J et al (2013) Angiotensin II slow-pressor hypertension enhances NMDA currents and NOX2-dependent superoxide production in hypothalamic paraventricular neurons. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304(12):R1096–R1106

45. Zimmerman MC, Sharma RV, Davisson RL (2005) Superoxide mediates angiotensin II-induced influx of extracellular calcium in neural cells. Hypertension 45(4):717–723

46. Agarwal D, Welsch MA, Keller JN et al (2011) Chronic exercise modulates RAS components and improves balance between pro- and anti-inflammatory cytokines in the brain of SHR. Basic Res Cardiol 106(6):1069–1085

47. Cardinale JP, Sriramula S, Mariappan N et al (2012) Angiotensin II-induced hypertension is modulated by nuclear factor-κBin the paraventricular nucleus. Hypertension 59(1):113–121

48. Coleman CG, Wang G, Faraco G et al (2013) Membrane trafficking of NADPH oxidase p47(phox) in paraventricular hypothalamic neurons parallels local free radical production in angiotensin II slow-pressor hypertension. J Neurosci 33(10):4308–4316

49. Kang YM, Ma Y, Zheng JP et al (2009) Brain nuclear factor-kappa B activation contributes to neurohumoral excitation in angiotensin II-induced hypertension. Cardiovasc Res 82(3):503–512

50. Wang G, Sarkar P, Peterson JR et al (2013) COX-1-derived PGE2 and PGE2 type 1 receptors are vital for angiotensin II-induced formation of reactive oxygen species and Ca(2+) influx in the subfornical organ. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305(10):H1451–H1461 .

51. Yuan N, Zhang F, Zhang LL et al (2013) SOD1 gene transfer into paraventricular nucleus attenuates hypertension and sympathetic activity in spontaneously hypertensive rats. Pflugers Arch 465(2):261–270

52. Burmeister MA, Young CN, Braga VA et al (2011) In vivo bioluminescence imaging reveals redox-regulated activator protein-1 activation in paraventricular nucleus of mice with renovascular hypertension. Hypertension 57(2):289–297

53. Oliveira-Sales EB, Colombari DS, Davisson RL et al (2010) Kidney-induced hypertension depends on superoxide signaling in the rostral ventrolateral medulla. Hypertension 56(2):290–296

54. Oliveira-Sales EB, Nishi EE, Carillo BA et al (2009) Oxidative stress in the sympathetic premotor neurons contributes to sympathetic activation in renovascular hypertension. Am J Hypertens 22(5):484–492

55. Xue B, Beltz TG, Johnson RF et al (2012) PVN adenovirus-siRNA injections silencing either NOX2 or NOX4 attenuate aldosterone/NaCl-induced hypertension in mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302(3):H733–H741

56. Chen QH, Andrade MA, Calderon AS et al (2010) Hypertension induced by angiotensin II and a high salt diet involves reduced SK current and increased excitability of RVLM projecting PVN neurons. J Neurophysiol 104(5):2329–2337

57. Yamazato M, Yamazato Y, Sun C et al (2007) Overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in the rostral ventrolateral medulla causes long-term decrease in

blood pressure in the spontaneously hypertensive rats. Hypertension 49(4):926–931

58. Chan SH, Wang LL, Tseng HL et al (2007) Upregulation of AT1 receptor gene on activation of protein kinase Cbeta/nicotinamide adenine dinucleotide diphosphate oxidase/ERK1/2/c-fos signaling cascade mediates long-term pressor effect of angiotensin II in rostral ventrolateral medulla. J Hypertens 25(9):1845–1861

59. Wang M, Zhao D, Spinetti G et al (2006) Matrix metalloproteinase 2 activation of transforming growth factor-beta1 (TGF-beta1) and TGF-beta1-type II receptor signaling within the aged arterial wall. Arterioscler Thromb Vasc Biol 26(7):1503–1509

60. Glass MJ, Chan J, Frys KA et al (2007) Changes in the subcellular distribution of NADPH oxidase subunit p47phox in dendrites of rat dorsomedial nucleus tractus solitarius neurons in response to chronic administration of hypertensive agents. Exp Neurol 205(2):383–395

61. Glass MJ, Huang J, Oselkin M et al (2006) Subcellular localization of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase subunits in neurons and astroglia of the rat medial nucleus tractus solitarius: relationship with tyrosine hydroxylase immunoreactive neurons. Neuroscience 143(2):547–564

62. Nakamura T, Lipton SA (2011) Redox modulation by S-nitrosylation contributes to protein misfolding, mitochondrial dynamics, and neuronal synaptic damage in neurodegenerative diseases. Cell Death Differ 18(9):1478–1486

63. Benicky J, Sánchez-Lemus E, Honda M et al (2011) Angiotensin II AT1 receptor blockade ameliorates brain inflammation. Neuropsychopharmacology 36(4):857–870

64. Shi P, Diez-Freire C, Jun JY et al (2010) Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension. Hypertension 56(2):297–303

65. Wu KL, Chan SH, Chan JY (2012) Neuroinflammation and oxidative stress in rostral ventrolateral medulla contribute to neurogenic hypertension induced by systemic inflammation. J Neuroinflammation 9(1):212

66. Masson GS, Nair AR, Silva-Soares PP et al (2015) Aerobic training normalizes autonomic dysfunction, HMGB1 content, microglia activation and inflammation in hypothalamic paraventricular nucleus of SHR. Am J Physiol Heart Circ Physiol 309(7):H1115–H1122

67. Cornelissen VA, Smart NA (2013) Exercise training for blood pressure: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 2(1):e004473

68. Pescatello LS, Franklin BA, Fagard R et al (2004) American College of Sports Medicine position stand. Exercise and hypertension. Med Sci Sports Exerc 36(3):533–553 .

69. Agarwal D, Haque M, Sriramula S et al (2009) Role of proinflammatory cytokines and redox homeostasis in exercise-induced delayed progression of hypertension in spontaneously hypertensive rats. Hypertension 54(6):1393–1400

70. Silva SD Jr, Zampieri TT, Ruggeri A et al (2015) Downregulation of the vascular renin-angiotensin system by aerobic training – focus on the balance between vasoconstrictor and vasodilator axes. Circ J 79(6):1372–1380

71. Maia RC, Sousa LE, Santos RA et al (2015) Time-course effects of aerobic exercise training on cardiovascular and renal parameters in 2K1C renovascular hypertensive rats. Braz J Med Biol Res 48(11):1010–1022

72. Rossi NF, Chen H, Maliszewska-Scislo M (2013) Paraventricular nucleus control of blood pressure in two-kidney, one-clip rats: effects of exercise training and resting blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305(11):R1390–R1400

73. Amaral SL, Michelini LC (2011) Effect of gender on training-induced vascular remodeling in SHR. Braz J Med Biol Res 44(9):814–826

74. Amaral SL, Silveira NP, Zorn TM et al (2001) Exercise training causes skeletal muscle venular growth and alters hemodynamic responses in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 19(5):931–940

75. Amaral SL, Zorn TM, Michelini LC (2000) Exercise training normalizes wall-to-lumen ratio of the gracilis muscle arterioles and reduces pressure in spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 18(11):1563–1572

76. Coimbra R, Sanchez LS, Potenza JM et al (2008) Is gender crucial for cardiovascular adjustments induced by exercise training in female spontaneously hypertensive rats? Hypertension 52(3):514–521

77. Melo RM, Martinho E Jr, Michelini LC (2003) Training-induced, pressure-lowering effect in SHR: wide effects on circulatory profile of exercised and nonexercised muscles. Hypertension 42(4):851–857

78. Brum PC, Da Silva GJ, Moreira ED et al (2000) Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. Hypertension 36(6):1018–1022

79. Higa-Taniguchi KT, Silva FC, Silva HM et al (2007) Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervation in normotensive and hypertensive rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292(4):R1717–R1727

80. Cavalleri MT, Burgi K, Cruz JC et al (2011) Afferent signaling drives oxytocinergic preautonomic neurons and mediates training-induced plasticity. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301(4):R958 R966

81. Martins AS, Crescenzi A, Stern JE et al (2005) Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. Hypertension 46(4):1004–1009

82. Jackson K, Silva HM, Zhang W et al (2005) Exercise training differentially affects intrinsic excitability of autonomic and neuroendocrine neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. J Neurophysiol 94(5):3211–3220

83. Higa-Taniguchi KT, Felix JV, Michelini LC (2009) Brainstem oxytocinergic modulation of heart rate control in rats: effects of hypertension and exercise training. Exp Physiol 94(11):1103–1113

84. Braga DC, Mori E, Higa KT et al (2000) Central oxytocin modulates exercise-induced tachycardia. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 278(6):R1474–R1482

85. Ceroni A, Chaar LJ, Bombein RL et al (2009) Chronic absence of baroreceptor inputs prevents training-induced cardiovascular adjustments in normotensive and spontaneously hypertensive rats. Exp Physiol 94(6):630–640

86. Michelini LC (2001) Oxytocin in the NTS. A new modulator of cardiovascular control during exercise. Ann N Y Acad Sci 940(1):206–220

87. Zha YP, Wang YK, Deng Y et al (2013) Exercise training lowers the enhanced tonically active glutamatergic input to the rostral ventrolateral medulla in hypertensive rats. CNS Neurosci Ther 19(4):244–251 .

88. Stern JE, Sonner PM, Son SJ et al (2012) Exercise training normalizes an increased neuronal excitability of NTS-projecting neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in hypertensive rats. J Neurophysiol 107(10):2912–2921

89. Kishi T, Hirooka Y, Katsuki M et al (2012) Exercise training causes sympathoinhibition through antioxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of hypertensive rats. Clin Exp Hypertens 34(4):278–283

90. Garciarena CD, Pinilla OA, Nolly MB et al (2009) Endurance training in the spontaneously hypertensive rat: conversion of pathological into physiological cardiac hypertrophy. Hypertension 53(4):708–714

91. Agarwal D, Elks CM, Redd SD et al (2012) Chronic exercise preserves renal structure and hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. Antioxid Redox Signal 16(2):139–152

92. Folkow B (2004) Pathogenesis of structural vascular changes in hypertension. J Hypertens 22(6):1231–1233

93. Mulvany MJ (2012) Small artery remodelling in hypertension. Basic Clin Pharmacol Toxicol 110(1):49–55

94. Herrera VL, Decano JL, Giordano N et al (2014) Aortic and carotid arterial stiffness and epigenetic regulator gene expression changes precede blood pressure rise in stroke-prone Dahl salt-sensitive hypertensive rats. PLoS One 9(9):e107888

95. Van Gorp AW, Schenau DS, Hoeks AP et al (2000) In spontaneously hypertensive rats alterations in aortic wall properties precede development of hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 278(4):H1241–H1247

96. Weisbrod RM, Shiang T, Al Sayah L et al (2013) Arterial stiffening precedes systolic hypertension in diet-induced obesity. Hypertension 62(6):1105–1110

97. Arribas SM, Briones AM, Bellingham C et al (2008) Heightened aberrant deposition of hard-wearing elastin in conduit arteries of prehypertensive SHR is associated with increased stiffness and inward remodeling. Am J Physiol Heart Circ Physiol 295(6):H2299–H2307

98. González JM, Briones AM, Somoza B et al (2006) Postnatal alterations in elastic fiber organization precede resistance artery narrowing in SHR. Am J Physiol Heart Circ Physiol 291(2):H804–H812

99. Mutchler SM, Straub AC (2015) Compartmentalized nitric oxide signaling in the resistance vasculature. Nitric Oxide 49:8–15

100. Takakura K, Beckman JS, MacMillan-Crow LA et al (1999) Rapid and irreversible inactivation of protein tyrosine phosphatases PTP1B, CD45, and LAR by peroxynitrite. Arch Biochem Biophys 369(2):197–207

101. Tanner JJ, Parsons ZD, Cummings AH et al (2011) Redox regulation of protein tyrosine phosphatases: structural and chemical aspects. Antioxid Redox Signal 15(1):77–97

102. Clément-Chomienne O, Walsh MP, Cole WC (1996) Angiotensin II activation of protein kinase C decreases delayed rectifier K+ current in rabbit vascular myocytes. J Physiol 495(Pt 3):689–700

103. Hayabuchi Y, Standen NB, Davies NW (2001) Angiotensin II inhibits and alters kinetics of voltage-gated K(+) channels of rat arterial smooth muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 281(6):H2480–H2489

104. Kubo M, Quayle JM, Standen NB (1997) Angiotensin II inhibition of ATP-sensitive K+ currents in rat arterial smooth muscle cells through protein kinase C. J Physiol 503(Pt 3):489–496

105. Spinetti G, Wang M, Monticone R et al (2004) Rat aortic MCP-1 and its receptor CCR2 increase with age and alter vascular smooth muscle cell function. Arterioscler Thromb Vasc Biol 24(8):1397–1402

106. Wang G, Anrather J, Glass MJ et al (2006) Nox2, Ca2+, and protein kinase C play a role in angiotensin II-induced free radical production in nucleus tractus solitarius. Hypertension 48(3):482–489

107. Wang M, Zhang J, Spinetti G et al (2005) Angiotensin II activates matrix metalloproteinase type II and mimics age-associated carotid arterial remodeling in young rats. Am J Pathol 167(5):1429–1442 .

108. Scott D, Tan Y, Shandas R et al (2013) High pulsatility flow stimulates smooth muscle cell hypertrophy and contractile protein expression. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 304(1):L70–L81

109. Crisman RP, Rittman B, Tomanek RJ (1985) Exercise-induced myocardial capillary growth in the spontaneously hypertensive rat. Microvasc Res 30(2):185–194

110. Higuchi M, Hashimoto I, Yamakawa K (1985) Effect of exercise training on aortic collagen content in spontaneously hypertensive rats (SHR). Eur J Appl Physiol Occup Physiol 53(4):330–333

111. Olver TD, Ferguson BS, Laughlin MH (2015) Molecular mechanisms for exercise training-induced changes in vascular structure and function: Skeletal Muscle, Cardiac Muscle, and the Brain. Prog Mol Biol Transl Sci 135:227–257

112. Simmons GH, Padilla J, Young CN et al (2011) Increased brachial artery retrograde shear rate at exercise onset is abolished during prolonged cycling: role of thermoregulatory vasodilation. J Appl Physiol (1985) 110(2):389–397

113. Fleming I (2010) Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. Pflugers Arch 459(6):793–806

114. Selemidis S, Dusting GJ, Peshavariya H et al (2007) Nitric oxide suppresses NADPH oxidase dependent superoxide production by S-nitrosylation in human endothelial cells. Cardiovasc Res 75(2):349–358

115. Hsieh CY, Hsiao HY, WY W et al (2009) Regulation of shear-induced nuclear translocation of the Nrf2 transcription factor in endothelial cells. J Biomed Sci 16(1):12

116. Hsieh HJ, Cheng CC, ST W et al (1998) Increase of reactive oxygen species (ROS) in endothelial cells by shear flow and involvement of ROS in shear-induced c-fos expression. J Cell Physiol 175(2):156–162

117. Warabi E, Takabe W, Minami T et al (2007) Shear stress stabilizes NF-E2-related factor 2 and induces antioxidant genes in endothelial cells: role of reactive oxygen/nitrogen species. Free Radic Biol Med 42(2):260–269

118. Gu Q, Wang B, Zhang XF et al (2014) Contribution of renin-angiotensin system to exercise-induced attenuation of aortic remodeling and improvement of endothelial function in spontaneously hypertensive rats. Cardiovasc Pathol 23(5):298–305

119. Roque FR, Briones AM, García-Redondo AB et al (2013) Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. Br J Pharmacol 168(3):686–703

120. Arvola P, Wu X, Kähönen M et al (1999) Exercise enhances vasorelaxation in experimental obesity associated hypertension. Cardiovasc Res 43(4):992–1002

121. Battault S, Singh F, Gayrard S et al (2016) Endothelial function does not improve with high-intensity continuous exercise training in SHR: implications of eNOS

uncoupling. Hypertens Res 39(2):70–78

122. Goto C, Higashi Y, Kimura M et al (2003) Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. Circulation 108(5):530–535

123. Endlich PW, Claudio ER, Lima LC et al (2016) Exercise modulates the aortic renin-angiotensin system independently of estrogen therapy in ovariectomized hypertensive rats. Peptides 87:41–49

124. Jordão MT, Ladd FV, Coppi AA et al (2011) Exercise training restores hypertension-induced changes in the elastic tissue of the thoracic aorta. J Vasc Res 48(6):513–524

125. Rossoni LV, Oliveira RA, Caffaro RR et al (2011) Cardiac benefits of exercise training in aging spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 29(12):2349–2358

126. Blanco-Rivero J, Roque FR, Sastre E et al (2013) Aerobic exercise training increases neuronal nitric oxide release and bioavailability and decreases noradrenaline release in mesenteric artery from spontaneously hypertensive rats. J Hypertens 31(5):916–926 .

127. Mizuno M, Iwamoto GA, Vongpatanasin W et al (2014) Exercise training improves functional sympatholysis in spontaneously hypertensive rats through a nitric oxide-dependent mechanism. Am J Physiol Heart Circ Physiol 307(2):H242–H251

128. Park Y, Prisby RD, Behnke BJ (2012) Effects of aging, TNF-α, and exercise training on angiotensin II-induced vasoconstriction of rat skeletal muscle arterioles. J Appl Physiol (1985) 113(7):1091–1100

129. Amaral SL, Sanchez LS, Chang AJ et al (2008) Time course of training-induced microcirculatory changes and of vegf expression in skeletal muscles of spontaneously hypertensive female rats. Braz J Med Biol Res 41(5):424–431

130. Fernandes T, Magalhães FC, Roque FR et al (2012) Exercise training prevents the microvascular rarefaction in hypertension balancing angiogenic and apoptotic factors:

role of microRNAs- 16, -21, and -126. Hypertension 59(2):513–520

131. Minami N, Li Y, Guo Q et al (2007) Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and exercise training on exercise capacity and skeletal muscle. J Hypertens 25(6):1241–1248

132. Ziada AM, Hassan MO, Tahlikar KI et al (2005) Long-term exercise training and angiotensin converting enzyme inhibition differentially enhance myocardial capillarization in the spontaneously hypertensive rat. J Hypertens 23(6):1233–1240

133. Chamorro-Jorganes A, Araldi E, Penalva LO et al (2011) MicroRNA-16 and microRNA-424 regulate cell-autonomous angiogenic functions in endothelial cells via targeting vascular endothelial growth factor receptor-2 and fibroblast growth factor receptor-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol 31(11):2595–2606

134. Fish JE, Santoro MM, Morton SU et al (2008) miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. Dev Cell 15(2):272–284 .

فصل ۱۷

تمرینات ورزشی در پرفشاری ریوی و نارسایی قلب راست: دیدگاه‌های برگرفته از مطالعات پیش بالینی

دنیل موریرا-گونچالویز، ریتا فریرا-نوگویرا، ماریو سانتوس، آنا فلیپا، ریتا فریرا، آدلینو لیتی-موریرا، جوسی آلبرتو دوارتی و تیاگو هنریکو-کولهو

خلاصه

تمرینات ورزشی (ExT) به‌طور گسترده‌ای برای پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی مزمن بکار برده می‌شوند. بااین‌حال، فقط در چندین سال اخیر هست که استفاده از آن به‌عنوان راهبرد امن و مفیدی برای فشارخون بالای شریان ریوی تشخیص داده‌شده است. علیرغم داشتن باور و اعتقاد بر اثرات مثبت تمرینات ورزشی در تحمل ورزش و کیفیت زندگی، ولی بااین‌وجود هنوز مکانیسم‌های مبتنی بر این بهبودهای قابل‌توجه بالینی مشخص نشده است. مطالعات اخیر بر تغییرات ناشی از ورزش در عضلات اسکلتی تأکیددارند ولی تأثیر ExT در میزان گردش خون ریوی و بطن راست نیز نباید نادیده گرفته شود. در این فصل، یافته‌های اصلی مطالعات پیش بالینی که تأثیر ورزش در فشارخون بالای ریوی و نارسایی قلبی را بررسی می‌کنند به‌طور خلاصه توضیح خواهیم داد.

کلمات کلیدی: ورزش • بیماری‌های قلبی عروقی • فشارخون شریانی ریه • بطن راست

۱ مقدمه

پرفشاری شریان ریوی (PAH) اختلال گردش خون ریه بوده که بر اساس معیارهای همودینامیکی تعریف می‌شود که این معیارها عبارت‌اند از: فشار میانگین شریان ریوی (PAPm) ۲۵ mmHg ≤ در حالت استراحت، فشار شریان ریوی کمتر از ۱۵ mmHg، مقاومت عروق ریوی (PVR) بزرگ‌تر یا مساوی ۳ واحد [۱]. پرفشاری ریوی با افزایش تدریجی PVR تشخیص داده می‌شود که منعکس‌کننده پیشروی شریان کوچک ریوی هست. درنتیجه، PAH باعث افزایش بعد از بار بطن راست (RV) شده و درنهایت منجر به بازسازی ناهنجار و نارسایی قلب و درنهایت مرگ زودرس می‌گردد [۲]. PAH ممکن است در ارتباط با طیف وسیعی از بیماری‌ها ایجاد شود که شیوع آن ۱۰ تا ۱۵ نفر در یک‌میلیون هست که میزان مرگ‌ومیر ناشی از آن ۱۵ درصد در سال هست اما اطلاعات ممکن است به دلیل ثبت‌نام‌ها متفاوت باشد [۱، ۳]. صرف‌نظر از علت شناسی پرفشاری ریوی، علائم مربوط به آن غیراختصاصی بوده و عمدتاً بازتاب‌کننده آسیب‌ها و زیان‌های جفت شدن وتوام بودن RV و گردش خون ریوی هست. این دو باهم می‌توانند کوتاه شدن تنفسی، خستگی، ضعف، آنژین و سنکوپ را در بربگیرند [۱]. در طول دو دهه گذشته، پیشرفت در درمان‌های مختص PAH باعث بهبود بقا و کاهش پیشرفت بیماری گردیده است [۴-۶]. بااین‌حال، بیشتر بیماران علائمی ازجمله عدم تحمل قابل‌توجه ورزش، کاهش کیفیت زندگی را نشان داده و همچنان دارای یک پیش‌بینی نامطلوبی می‌باشند.

تمرینات ورزشی (ExT) دارای اثرات پیشگیرانه و درمانی در چندین بیماری مزمن بوده [۷، ۸] بااین‌حال، فقط در چندین سال اخیر هست که استفاده از آن به‌عنوان راهبرد امن و مفیدی برای فشارخون بالای شریان ریوی تشخیص داده‌شده است. درواقع، دستورالعمل‌های توصیه‌شده و مورداستفاده برای درمان PAH محدود کردن هرگونه فعالیت جسمانی بوده است زیرا اعتقاد بر این بود که فعالیت جسمانی می‌تواند پیشرفت بیماری را تشدید کرده و خطر مرگ ناگهانی قلب را افزایش دهد [۹]. بااین‌حال، شواهد نشان می‌دهد که ExT نظارت‌شده زمانی که با بهترین استاندارد مراقبتی با داروهای تائید شده همراه باشد دارای تأثیرات مثبتی بر ظرفیت عملکرد و کیفیت زندگی خواهد بود. به‌ویژه اینکه به نظر می‌رسد ExT دارای یک پروفایل ایمنی مطمئنی هست [۱۰، ۱۱]. مکانیسم‌های فیزیولوژیکی که بتوانند افزایش تحمل به ورزش را در بیماران PAH قرارگرفته تحت برنامه‌های ExT سازمان‌یافته را توضیح دهند، هنوز مشخص نشده است. ولی مطالعات نشان داده است که طی ورزش تغییرات مفیدی در خروجی قلب، PVR، پاسخ کرونوتروپیک به ورزش و عضله اسکلتی محیطی مشاهده می‌شود [۱۰]. بر این اساس، در حال حاضر توصیه می‌شود که بیماران مبتلا به PAH بایستی تشویق شوند که فعالیت جسمانی داشته باشند و وقتی‌که ازلحاظ جسمانی دچار تغییرات شدند، آن‌ها بایستی تمرینات ورزشی را به‌صورت نظارت‌شده و تحت کنترل پزشکی انجام دهند [۱]. علیرغم این تغییر عمده در مورد نقش ورزش در مدیریت بیماران مبتلابه PAH، مکانیسم‌هایی که این بهبود بالینی را دربرمی گیرد هنوز نامشخص هست. در این فصل، ما یافته‌های اصلی مطالعات پیش

بالینی را موردبررسی قرار داده تا بتوانیم تأثیر ورزش در PAH و نارسایی قلبی را مورد تجزیه‌وتحلیل قرار دهیم.

۲ مدل‌های پیش بالینی برای مطالعه تأثیر تمرینات ورزشی در پرفشاری ریوی و نارسایی قلب راست

مدل‌های مختلف پیش بالینی PAH بر اساس اختلالات جسمانی، شیمیایی، ژنتیکی یا ترکیبی از آن‌ها وجود دارند که جهت بررسی تأثیرات داروها و مداخلات غیر دارویی نظیر ورزش در دهه‌های گذشته مفید بوده‌اند. هیچ‌یک از آن‌ها به‌طور کامل تمام ویژگی‌های PAH انسان را به‌طور خلاصه نشان نداده و هریک دارای مزایا و محدودیت‌های خاصی می‌باشند که درجاهای دیگر شرح داده‌شده است [۱۲-۱۴]. مدل‌های پیش بالینی PAH مورداستفاده برای مطالعه اثرات ExT، مونو کروتالین (MCT، ۱۲ مطالعه) و هیپوکسی مزمن (۴ مطالعه) می‌باشند. توجه داشته باشید که این مدل‌ها همچنین برای توسعه درمان‌هایی که در حال حاضر برای این وضعیت در دسترس هستند نیز مورداستفاده قرارگرفته‌اند [۱۳]. مدل MCT، ازلحاظ همودینامیکی و شدت آسیب‌زایی بافتی و مرگ‌ومیر بالا، تقلیدکننده PAH انسانی هست؛ این مدل در ارائه اولیه ادم ریه، از بین رفتن سد اندوتلیال و تکثیر ادونتیت التهابی متفاوت هست [۱۵]. تغییرات فنوتیپی ناشی از MCT وابسته به دوز (۶۰ میلی‌گرم در کیلوگرم برای ایجاد PAH شدید و یا ۳۰ میلی‌گرم در کیلوگرم برای ایجاد PAH پایدار) بوده و فقط نیاز به‌یک‌بار تزریق (زیر جلدی یا داخل صفاقی) دارند. علائم بیماری طی ۳ تا ۷ روز شروع‌شده و حیوانات علائمی از قبیل بی‌اشتهایی، نارسایی در افزایش وزن و تاکی پنه را بروز می‌دهند [۱۵]. درنتیجه پیشروی آسیب ریه و بازسازی عروق، حیوانات درجه‌های متفاوتی از تنگی نفس، ضعف، اسهال و یرقان محیطی را نشان می‌دهند. PAPm دو هفته پس از تزریق MCT افزایش‌یافته که منجر به هیپرتروفی RV در هفته سوم می‌شود. در هفته هفتم، معمولاً نیمی از موش‌های تزریقی می‌میرند [۱۵]. PAH ناشی از مدل مزمن هیپوکسی شامل قرار گرفتن حیوانات در هوای طبیعی در فشار پایین‌تر یا هوای دارای اکسیژن کم در فشار طبیعی هست [۱۶]. کاهش در فشار اکسیژن موجب پاسخ وازوکانستریکتور قوی ریوی شده که این نیز منجر به هیپرتروفی پیش‌رونده (اما تکثیر کم) و عضله سازی شریانچه‌های میانی ریه، اختلال عملکرد اندوتلیال و دو برابر شدن PAPm می‌گردد [۱۳]. همچنین توصیه‌شده است که یک ریز محیط پیش التهابی که قادر به به‌کارگیری، حفظ و تمایز جمعیت‌های سلولی منوسیتی گردش خون هست ممکن است که در بازسازی عروق نیز نقش داشته باشد. هیپرتروفی RV فقط پس از ۲ هفته قرار گرفتن تحت هیپوکسی مزمن اتفاق می‌افتد ولی نارسایی RV که علت اصلی مرگ در بیماران PAH هست در این مدل رخ نمی‌دهد [۱۷].

۳ تمرینات ورزشی و قلب راست در پرفشاری شریان ریوی

علت اصلی مرگ‌ومیر در بیماران مبتلا به PAH نارسایی قلب راست از اختلال عملکرد RV رخ می‌دهد [۱۸]. اختلالات قلب راست می‌تواند توسط مداخلاتی که باعث نرمال شدن پس بار RV می‌شود (ازجمله پیوند ریه و اندآردترکتومی[۱] ریوی) درمان گردد اما هیچ درمان اختصاصی که بتواند به‌طور مستقیم RV را هدف قرار دهد وجود ندارد. اگر چنین استراتژی وجود داشت می‌توانست اثرات بالینی فوق‌العاده‌ای داشته باشد زیرا عملکرد RV یکی از عوامل مهم و مستقل پیش‌بینی کننده بیماران PAH هست [۱۸]. مطالعات نشان داده است که تمرینات ورزش هوازی برای بهبود عملکرد قلبی و برگرداندن بازسازی بطن چپ در افراد مبتلابه بیماری بالقوه با نارسایی قلب چپ و اختلال عملکرد سیستولیک بطن چپ [۱۹] مفید و مؤثر می‌باشد. علیرغم عملکرد تنگاتنگ و بسیار نزدیک هر دو بطن ولی این دو ازلحاظ چگونگی پاسخ و سازگاری با محرک‌های فیزیولوژیکی یا پاتولوژیکی تفاوت‌های قابل‌توجهی با یکدیگر دارند [۲۰-۲۲]. علاوه بر این، پاسخ گردش خون سیستمیک و ریوی نیز به ورزش بسیار متفاوت هست. روی‌هم‌رفته این ویژگی‌های متمایز مانع از هرگونه توصیه ExT به بیماران PAH بر اساس شواهد موجود بر نارسایی LV می‌گردد. باوجوداینکه اطلاعات حاصل از مطالعات بالینی بسیار نادر و کم هست [۲۳]، ولی اولین بینش و دیدگاه‌ها درباره تأثیر ExT در عملکرد و بازسازی RV از مطالعات پیش بالینی هست.

۳-۱ تأثیر تمرینات ورزشی بر عملکرد بطن راست

مشخصات دقیق برنامه‌های ورزشی، مدل‌های حیوانی و تغییرات در PAH القاء شده توسط ExT در جداول ۱۷,۱، ۱۷,۲ و شکل ۱۷,۱ ارائه‌شده است. به‌طورکلی مطالعات با توجه به غلظت MCT، سن، وزن و گونه حیوانات، شدت و طول مدت ورزش و نقطه زمان بیماری موقعی که ExT آغاز می‌شود متفاوت هست. اکثریت مطالعات بر این باورند که ExT می‌تواند از اختلالات سیستولیک [۲۴-۳۲] و دیاستولیک RV جلوگیری کند [۲۵، ۲۷، ۲۹]، درحالی‌که تعداد کمی از این مطالعات نیز مدعی هستند که ورزش هیچ تغییری (نه مفید یا زیان‌آور) بر این اختلالات نداشته [۳۰، ۳۳، ۳۴] و دو مطالعه نیز گزارش کرده‌اند که ورزش تأثیر بدی بر این اختلالات داشته است [۳۳، ۳۵]. عملکرد RV با استفاده از پارامترهای مختلف تهاجمی و غیرتهاجمی از قبیل خروجی قلب (CO)، حجم ضربه ایی (SV)، کوتاه شدن کسر خروجی (FS)، شتاب قلب در زمان انقباض عضلانی (AIV)، زمان شل شدن ایزوولومیک (IVRT)، شتاب حداکثر صفحه حلقه سه لتی (E')، گردش سیستولیک صفحه حلقه سه لتی (TAPSE)، فشار انتهای دیاستولیک (EDP)، ثابت زمانی تأخیر فشار بطن (Tau)، انتهای دیاستولیک (EDPVR) و ارتباط حجم –فشار انتهای سیستولیک(ESPVR) . در مطالعاتی که افزایش عملکرد RV را گزارش می‌دهند معمولاً از تمرینات ورزشی با شدت بالاتر استفاده‌شده است [۲۵، ۲۷-۳۰، ۳۲] که این امر نشان می‌دهد مزایای ورزش ممکن است

۱ endarterectomy برداشتن نواحی آتروماتوزه داخلی ترین لایه پوشاننده یک شریان

وابسته به‌شدت باشد. به‌طور مشابه پذیرفته‌شده است که سازگاری قلب به LV ناشی از تمرینات ورزشی به‌شدت تمرینات بستگی دارد [۳۶-۳۸]. در مورد RV، این فرضیه به‌طور خاص در یک مطالعه موردبررسی قرار گرفت، درحالی‌که تمرینات ورزشی با شدت بالا (HIIT)، ولی نه تمرینات ورزش هوازی مداوم، قادر به بهبود شاخص قلبی RV می‌باشند [۳۰]. به همین ترتیب، جالب است که توجه داشته باشید درحالی‌که دویدن روی چرخ آزاد که با دویدن با شدت بالا، متناوب، اما کوتاه‌مدت در طول روز مشخص می‌شود، [۳۹] قادر به تأخیر انداختن نارسائی RV می باشد [۲۸]. تأثیر ExT بر سیستم قلبی عروقی نیز به روش ورزش مورداستفاده بستگی دارد [۴۰]. درحالی‌که در مطالعات مختلف با استفاده از MCT یا هیپوکسی نشان داده‌شده است که اعمال ExT درون گرا (دویدن روی یک تردمیل با شیب ≤۰ درجه) از قلب محافظت می‌کند ولی به نظر می‌رسد که ورزش برون گرا (دویدن روی یک تردمیل با شیب منفی)، باوجوداینکه در PAH امن هست ولی عملکرد RV را بهبود نمی‌دهد [۳۴]. مطالعات آینده بایستی به بررسی تأثیر روش‌های مختلف و شدت‌ها پرداخته تا بتوانند مشخص کنند که کدام برنامه ورزشی، منافع بهتر را فراهم می‌نماید.

جدول ۱۷،۱ مشخصه برنامه‌های ورزشی مورداستفاده برای ارزیابی تأثیر تمرینات ورزشی در مدل‌های پیش بالینی پرفشاری شریان ریوی

منبع	حالت ورزش		شدت	طول جلسه (دقیقه)	روزها در هفته	مدت‌زمان کل (هفته‌ها)
[۳۵]	AET	FT	۰/۹ Km.h	۶۰	۵	۲
		TP	V_{max} ٪۴۰	۶۰	۵	۳
[۳۴]	AET [۱]	FT	۱۵ Cm/s	۵	۳	۲
		TP	V_{max} ٪۵۰، شیب ۱۵- درجه	۳۰	۵	۴
[۳۳]	AET	FT	۱۳/۳ m/min	۱	۵	۳
		TP	۱۳/۳ m/min	۳۰	۵	۴
[۳۰]		FT	۱۵-۶ m/min، شیب ۱۵-۰ درجه	۵	۵	۵
	HIIT	TP	X۵ (۲ دقیقه در ۸۵-۹۰٪ VO_2 R و ۳ دقیقه در ۳۰٪ VO_2 R)	۳۰	۵	۶
	AET	TP	۵۰٪ VO_2 R	۶۰	۵	۶
[۲۶]	AET	FT	۰/۶ km/h -۰/۹ Km/h	۶۰- ۱۵	۵	۲
		TP	V_{max} ٪۶۰	۶۰	۵	۳
[۳۲]	AET	FT	۰/۶ km/h -۰/۹ Km/h	۶۰-۱۵	۵	۲
		TP	V_{max} ٪۶۰	۶۰	۵	۳
[۲۵]	AET	FT	۰/۶ km/h -۰/۹ Km/h	۶۰-۱۵	۵	۲
		TP	V_{max} ٪۶۰	۶۰	۵	۳
[۲۸]	FWR	TP	دسترسی آزاد به چرخ دویدن	-	۷	۴

جدول ۱۷,۱ مشخصه برنامه‌های ورزشی مورداستفاده برای ارزیابی تأثیر تمرینات ورزشی در مدل‌های پیش بالینی پرفشاری شریان ریوی

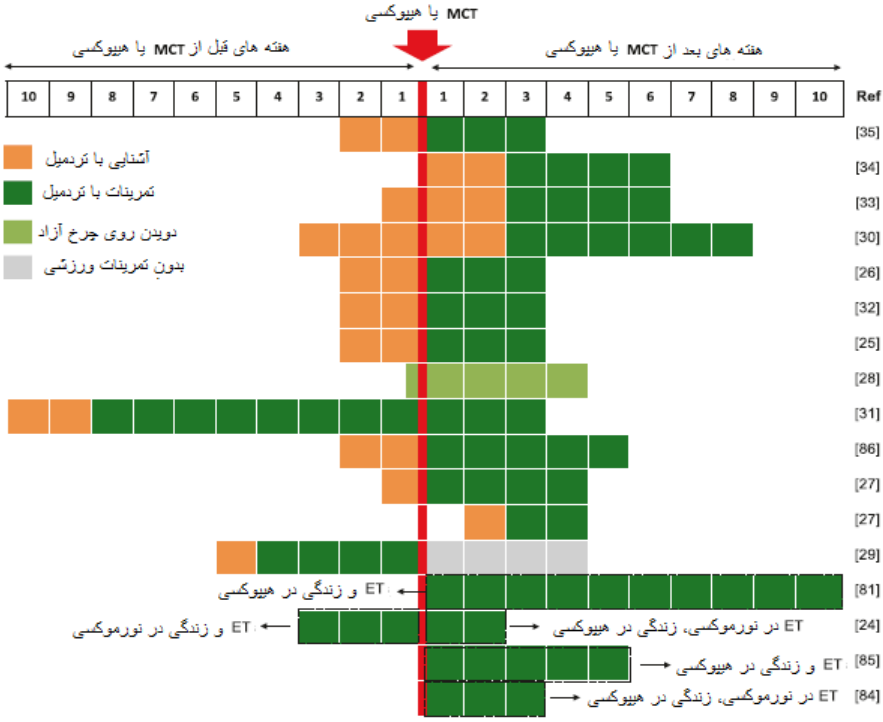
[۳۱]	AET	FP	افزایش پیشرفت از km/h ۰/۶ به ۰/۹ Km/h	۱۵-۴۵	۵	۲
		TP	افزایش پیشرفت تا ۱/۱ کیلومتر / ساعت در دهمین هفته؛ ۰/۸ کیلومتر / ساعت از هفته ۱۱ تا ۱۲؛ ۰/۹ کیلومتر / ساعت در هفته ۱۳	۶۰	۵	۱۱
[۸۶]	AET	FT	NA	NA	۵	۲
		TP	۰/۶ km/h -۰/۹ Km/h	۵۰	۵	۵
[۲۷]		FT	۲۰ m/min	۲۰-۶۰	۵	۱
	AET	TP- زودهنگام	۳۰ m/min	۶۰	۵	۴
	AET	TP- تأخیری	۳۰ m/min	۶۰	۵	۲
[۲۹]	AET	FT	۲۰ m/min	۲۰-۶۰	۵	۱
		TP	۲۵ m/min	۶۰	۵	۴
[۸۱]	AET	TP	۳۰ m/min، شیب ۱۰ درجه	۶۰	۵	۱۰
[۲۴]	AET	TP	۳۰ m/min، شیب ۱۰ درجه	۶۰	۵	۵
[۸۵]	AET	TP	٪۸۰ V_{max}	۶۰	۵	۵
[۸۴]	AET	TP	٪۶۰ V_{max}	۳۰	۵	۳

FT آشنایی با تردمیل؛ TP پروتکل آموزش؛ HIIT تمرینات ورزشی فاصله‌ای با شدت بالا؛ AET تمرینات ورزش هوازی پیوسته؛ AET۱تمرینات ورزش هوازی در سرازیری (شیب منفی)؛ حداکثر سرعت دویدن Vmax؛ VO۲R ذخایر اکسیژن مصرفی؛NA اطلاعات موجود نیست

جدول ۱۷,۲ تشخیص مدل‌های پیش بالینی پرفشاری شریان ریوی و خلاصه تغییرات اصلی ناشی از تمرینات ورزشی

PAH	گونه و وزن یا سن [a]	حالت ورزش	پس بار قلبی [b]	عملکرد قلبی [c]	هیپرتروفی قلبی	هیپرتروفی PA	منابع
MCT (۶۰ mg/kg)	MWR، ~ ۱۰۰ g	AET	↑	↓	↔	NA	[۳۵]
MCT (۴۰ mg/kg)	MWR، ~ ۲۴۰ g	AET[1]	↔	↔	↔	NA	[۳۴]
MCT (۶۰ mg/kg در مقابل ۴۰ mg/kg)	MWR، ~ g ۱۵۰-۱۷۵	AET	↔↑[۲]	↔↓[۴]	↔	↔↑[2]	[۳۳]
MCT (۴۰ mg/kg)	MWR، ~ ۳۰۰ g	AET در مقال HIIT	↔↓[۳]	↔↑[۵]	↔↓[۶]	↔	[۳۰]
MCT (۶۰ mg/kg)	MWR، ~ ۱۴۶ g	AET	↔	NA	↔	NA	[۲۶]
MCT (۶۰ mg/kg)	MWR، ~ ۳۱۵ g	AET	↔	↑	↔	NA	[۳۲]
MCT (۶۰ mg/kg)	MWR، ~ ۱۳۹ g	AET	↔	↑	↔	↓	[۲۵]
MCT (۶۰ mg/kg)	MWR، ~ ۲۰۰ g	AET	NA	↑	↓	NA	[۲۸]
MCT (۶۰ mg/kg)	MWR، ~ ۲۰۶ g	AET	↔	↑	↓	NA	[۳۱]
MCT (۶۰ mg/kg)	MWR، ~ g ۱۸۰-۱۶۰	AET	NA	NA	↔	NA	[۸۶]
MCT (۶۰ mg/kg)	MWR، ~ g ۲۰۰-۱۸۰	AET	↔	↑	↔	↔	[۲۷]
MCT (۶۰ mg/kg)	MWR، ~ ۱۵۰ g	AET	↔	↑	↓	↓	[۲۹]
هیپوکسی (PIO_2= ۱۱۰ Torr)	MSDR، ۱۰ هفته	AET	NA	NA	↓	NA	[۸۱]
هیپوکسی (PIO_2= ۷۰ Torr)	MSDR، g ۲۰۰- ۲۲۵	AET	↔	↑	↓	NA	[۲۴]
هیپوکسی (PIO_2≈ ۹۰ mmHg)	MSDR، ۳۰۰- g ۳۵۰	AET	NA	NA	↔	NA	[۸۵]
هیپوکسی (۱۰٪ O_2)	MC57BL/6J	AET	↓	NA	↔	↓	[۸۴]

NA اطلاعات موجود نیست؛MWR موش‌های نر نژاد ویستار؛ MSDR موش‌های نر نژاد اسپارگو-داولی؛ MC۵۷BL / ۶ J، موش نر C۵۷BL / ۶ J ؛ AET تمرینات ورزش هوازی مداوم؛ HIIT تمرینات ورزشی با شدت بالا؛FRW دویدن روی چرخ آزاد؛ ، افزایش در مقایسه با PAH بی‌تحرک؛ بدون تغییر در مقایسه با گروه PAH بی‌تحرک؛ کاهش در مقایسه با گروه PAH بی‌تحرک؛ [۱]دویدن در سرازیری؛ [۲]بدون تغییر در PAH پایدار اما افزایش‌یافته در PH پیشرفته؛ [۳] کاهش با HIIT و بدون تغییر باAET ؛ [۴]تغییر در " PAHپایدار" اما کاهش‌یافته در PAH پیش‌رونده؛ [۵]افزایش با HIIT اما بدون تغییر درAET ؛ [۶]کاهش با HIIT اما بدون تغییر باAET ؛ [a]وزن یا سن در ابتدای مطالعه؛[b] پس از بار قلب تغییرات در یک یا چند پارامتر زیر را نشان می‌دهد: مقاومت عروق ریوی (PVR)، فشار سیستولیک بطن راست(RVSP) ، فشار شریان ریوی (PAP)، انعطاف‌پذیری شریانی(Ea) ، زمان شتاب شریان ریوی (PAAT) یا نسبت زمان شتاب به زمان خروج(AT / ET) ؛ [c] عملکرد قلب تغییرات در یک یا چند پارامتر زیر را نشان می‌دهد: خروجی قلب(CO) ، حجم ضربات ((SV، کوتاه شدن کسر خروجی(FS) ، شتاب قلب در زمان انقباض ایزوولمیک (AIV)، زمان شل شدن ایزوولمیک(IVRT) ، شتاب حداکثر سیستولیک صفحه حلقه سه لتی(E [۷]) ، خروج سیستولیک صفحه حلقه سه لتی(TAP) ، فشار انتهای دیاستولیک(EDP) ، ثابت زمانی تأخیر فشار بطن (Tau)، انتهای دیاستولیک EDPVR) و ارتباط حجم –فشار انتهای سیستو لیک(ESPVR) .



شکل ۱۷،۱ توزیع جلسات ورزشی در ارتباط با نقطه زمانی که محرک برای فشارخون شریان ریوی القاء شد

یکی دیگر از جنبه‌های مهم استفاده از ورزش به‌عنوان روش درمانی، در نظر گرفتن نقطه زمانی هست که ExT آغازشده است. جدول ۱۷,۲ و شکل ۱۷,۱ نشان می‌دهد که در هنگام شروع ExT قبل[۲۴، ۲۹، ۳۱] یا در مراحل اولیه بیماری PAH [۲۵، ۲۷، ۳۲] ممکن است دارای حداکثر مزایای موردنیاز باشد ولی در مراحل بعدی ممکن است ورزش باعث محدودیت [۲۷] یا حتی بدتر شدن عملکرد قلبی گردد [۳۳]. سه دلیل ممکن برای این مشاهدات وجود دارد. اول اینکه، ExT می‌تواند به‌عنوان یک استراتژی پیشگیرانه برای مدیریت بیماری از زمان تشخیص زودهنگام مفید واقع‌شده و می‌تواند برای بیماران با اختلالات کمتر شدید همودینامیکی و اختلالات عملکرد بطن راست تجویز شود. ثانیاً ورزش می‌تواند برای افرادی که در معرض خطر بالا قرار دارند، خصوصاً در فرم فامیلی PAH مهم واقع شود. شکل خانوادگی حالت ارثی بوده زیرا یک صفت غالب اتوزومی به ارث برده می‌شود که با یک الگوی «پیش‌بینی ژنتیکی» همراه هست چون پیش‌بینی می‌شود که شدت بیماری در نسل‌های بعدی بدتر شده و با شدت بیشتری یا شروع زودرس‌تری همراه باشد [۹]. درنهایت اینکه، آزمایش‌های بالینی که به دنبال تأثیر ورزش در PAH می‌باشند بایستی بیماران را در مراحل مختلف بیماری ثبت کنند تا بتوانند شواهد جامعی در مورد کل طیف بیماری فراهم نمایند.

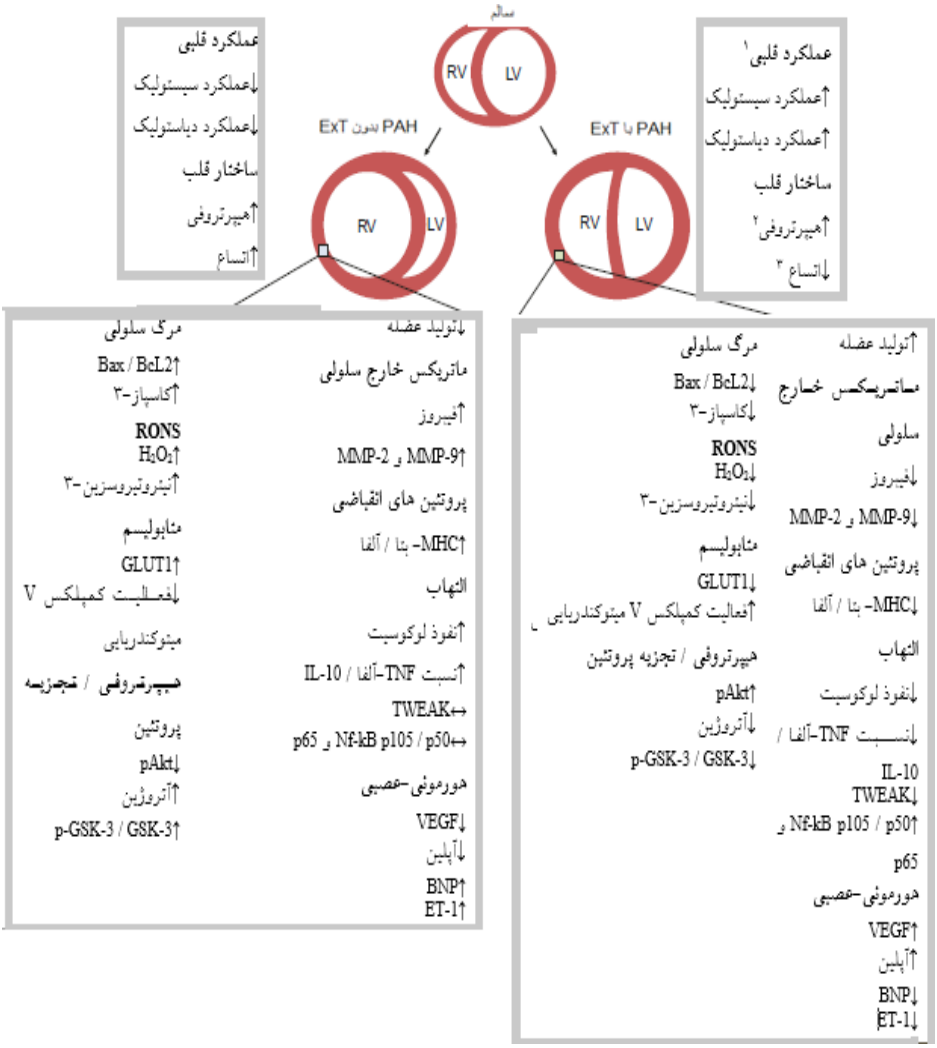
استراتژی فعلی برای حفظ عملکرد RV در PAH، تلاش برای کاهش پس بار RV هست. این استراتژی زمانی که شرایط بارگیری بتواند نرمال شود مؤثر خواهد بود، همچنان که این در مورد پیوند ریه یا با اندارترکتومی ریوی در PAH و پرفشاری ریوی ترومبوآمبولیک مزمن (CTEPH) به ترتیب هست [۴۱]. بااین‌حال، در یک زیر گروهی از بیماران مشخص شد که اختلال عملکرد RV ممکن است باوجود کاهش PVR با درمان‌های هدفمند پزشکی نیز همچنان پیشرفت نماید. بدتر شدن عملکرد RV با پیامد ضعیف صرف‌نظر از هرگونه تغییر در PVR همراه هست [۴۱]. به‌طور مشابه، بیماران مبتلابه سندرم ایزن منگر [۴۲] و بیماران مبتلابه تنگی ریوی مادرزادی [۴۳] معمولاً افزایش شدید بارگیری بیش‌ازحد- فشار مزمن RV و پیش‌آگهی نسبتاً خوبی را ارائه می‌دهند که توسط بازسازی سازگار RV با آن شرایط شدید همودینامیکی توضیح داده می‌شود [۴۴، ۴۵]. اثرات مفید ExT در عملکرد RV همیشه با یک کاهش پس بار RV نشان داده نمی‌شود. همان‌طور که در جدول ۱۷,۲ نشان داده‌شده است، به‌جز یک مطالعه [۳۰]، بقیه مطالعات نشان دادند که عملکرد قلب، علیرغم وجود بار بیش‌ازحد -فشار مستمر RV بهبود می‌یابد [۲۴، ۲۵، ۲۷، ۲۹، ۳۱، ۳۲]. مقادیر اضافه بار RV از اوج فشار سیستولیک (RVSP)، PVR، PAP، RV (RVSP)، زمان شتاب شریان ریوی (PAAT)، نسبت زمان شتاب به زمان خروج (AT / ET) و فراوانی پایین، انعطاف‌پذیری شریانی (Ea)،گسترش می یابد. این تغییر غیر مرتبط بین پس بار RV و عملکرد RV در پاسخ به ExT بیشتر تقویت‌کننده این فرضیه هست که عوامل دیگری به‌غیراز پس بار، به‌عنوان تعدیل‌کننده‌های مهم عملکرد RV در PAH محسوب می‌شوند [۴۶، ۴۷]. مهم‌تر از همه اینکه به نظر می‌رسد ExT بر برخی از این عوامل تأثیر گذاشته و درنتیجه می‌تواند برای افزایش تحمل به افزایش پس بار مورداستفاده قرار گیرد.

۳-۲ تمرینات ورزشی، هیپرتروفی و بازسازی بطن راست

هیپرتروفی RV یک مکانیسم جبرانی بوده که عملکرد RV را در محدوده هموستاتیک تعدیل می‌نماید. به دنبال قانون لاپلاس، افزایش ضخامت دیواره RV (هیپرتروفی درون گرا) باعث کاهش استرس دیواره RV شده و همراه با تغییرات ویژگی عضلانی، اثر پمپاژ را بهبود می‌بخشد [۱۸]. این مرحله جبرانی "بازسازی سازگار" نامیده می‌شود. بااین‌حال، اگر بیماری پیشرفت نماید، روند هیپرتروفی متوقف‌شده و CO کاهش می‌یابد [۱۸]. در یک تلاش برای بازگرداندن CO، RV اتساع یافته (هیپرتروفی برون گرا) و ضربان قلب (HR) افزایش می‌یابد که این نیز منجر به جدا شدن RV و کاهش خروجی در مراحل پیشرفته بیماری می‌گردد [۴۸]. بنابراین، درحالی‌که اتساع RV در فاز حاد (مکانیسم فرانک استارلین) ممکن است مفید واقع گردد ولی به افزایش استرس دیواره RV، تخلیه انرژی، کاهش عملکرد RV و در درازمدت منجر به نارسایی می‌گردد [۱۸]. این مرحله نارسایی "بازسازی ناهنجار" نامیده می‌شود [۱۸]. همان‌طور که در جدول ۱۷,۲ نیز نشان داده‌شده است، با انجام ExT در ۱۱ مطالعه هیپرتروفی RV تغییری نشان نداده است که همراه با بهبود عملکرد RV نشان می‌دهد که ExT قادر به تسهیل بازسازی سازگار RV (به تأخیر انداختن بازسازی ناهنجار) هست. علاوه بر تأیید این مفهوم، دریکی از مطالعات گزارش‌شده است که ExT مانع رشد RV به شکل کروی می‌گردد که در آن سپتوم به سمت چپ خم‌شده و دهلیز راست بزرگ می‌شود [۲۷] که تمامی آن‌ها از ویژگی‌های کلاسیک بازسازی ناهنجار هست [۴۸]. توجه داشته باشید که این اثر زمانی که برنامه ExT در مراحل اولیه PAH آغاز شد، مشاهده گردید [۲۷]، درحالی‌که در شدیدترین مراحل PAH به نظر می‌رسید که ورزش اتساع RV را تشدید نماید [۳۳]. در پنج مطالعه دیگر که ما تجزیه‌وتحلیل کردیم، مشخص شد که با انجام ExT وزن RV کاهش می‌یابد که این‌یک تغییری می باشدکه ظاهراً به اثر محافظتی ورزش بر عروق ریوی مربوط می‌شود زیرا مقاومت ریوی [۳۰] و هیپرتروفی عروق ریوی [۲۹] با ورزش کاهش نشان می‌دهد.

در اثر اضافه‌بار فشار مزمن RV و یا اثر فاکتورهای گردش خون انتشاریافته از گردش خون ریه بیمار تغییرات متعددی در قلب رخ می‌دهد که احتمالاً در انتقال از بازسازی سازگار به بازسازی ناهنجار کمک می‌کنند. بررسی‌های بهتر و بیشتر در رابطه با این موضوع در جای دیگر منتشرشده است [۲۱،۴۹]. به‌طور خلاصه، التهاب [۵۰، ۵۱]، تغییر زنجیره سنگین میوزین از آلفا به بتا (آلفا / بتا-MHC) [۵۲، ۵۳]، آپوپتوز [۵۴]، فعال شدن سیستم هورمونی-عصبی [۵۵، ۵۶]، استرس اکسیداتیو [۵۷-۵۹] اختلال عملکرد میتوکندریایی [۶۰، ۶۱]، اختلال در متابولیسم [۶۲-۶۴] و آنژیوژنز و اختلال در رگ زایی [۶۵] همگی در نارسایی RV حیوانات و / یا بیماران مبتلابه PAH وجود دارند. با توجه به داده‌های جمع‌آوری‌شده از مطالعات پیش بالینی، ExT ممکن است از طریق تعدیل این تغییرات، از بازسازی ناهنجار جلوگیری کرده و یا آن را به تأخیر بیندازد. یک تصویر یکپارچه و منسجم از مسیرهای مولکولی متأثر از ExT در شکل ۱۷,۲ ارائه‌شده است.

تمرینات ورزشی، زمانی که قبل [۲۹] یا در مرحله ابتدایی بیماری اعمال می‌شود [۲۷] منجر به عادی‌سازی سطح فیبروز قلب شده که احتمالاً در برگرداندن سفتی دیاستولیک و الگوی پر شدن نقش دارد [۶۶]. علاوه بر این، ورزش از فعالیت متالوپروتئیناز ۹- (MMP) جلوگیری کرده و باعث افزایش فعالیت MMP-۲ می‌شود که ممکن است تجمع فیبروز را کاهش دهد [۲۹]. همچنین اثر ضد فیبروزی ورزش می‌تواند به خواص ضدالتهابی آن مربوط شود. گزارش‌ها نشان داده است که تمرینات ورزشی باعث کاهش بیان TNF-alpha / IL-۱۰ و TWEAK و تعدیل تنظیم‌کننده‌های پایین‌دست مسیر NF-κB در موش‌های تیمار شده با MCT می‌گردند [۲۷، ۲۹]. همچنین هیچ‌گونه شواهدی مبنی بر نفوذ سلول‌های التهابی بافت یا مرگ سلولی به دنبال تمرینات حاد ورزشی، تمرینات هوازی مزمن مداوم [۲۶] یا تمرینات ورزشی با شدت بالا [۳۰] در موش‌های صحرایی PAH القاء شده توسط MCT مشاهده نشد. بااین‌حال، در فرم شدیدتری از PAH که توسط MCT القاء شده بود مشاهده شد که ExT احتمالاً منجر به نفوذ گسترده لکوسیت RV می‌گردد [۳۳]. مشخص شدن این موضوع که آیا این نتایج متضاد به دلیل افزایش استرس دیواره RV در طی تمرینات ورزشی (و درنتیجه بایستی از ExT در مراحل پیشرفته توصیه نشود) و یا به دلیل انجام فعالیت ورزشی حیوانات در یک‌بار کاری مطلق به‌جای یک شدت نسبی است، بسیار مهم خواهد بود [۶۷]. آنتاگونیسم اندوتلین ۱ (ET-۱) یک عامل اصلی الگوریتم درمانی واقعی برای PAH بوده و به نظر می‌رسد که باعث کاهش تضعیف عملکرد قلب می‌گردد [۶۸-۷۱]. حیوانات MCT قرارگرفته تحت تمرینات ورزشی کاهش بیان mRNA ی ET-۱ را در RV نشان دادند [۲۷]. پپتید ناتریورتیک نوع B (BNP) یک مقیاس پویا از درجه اختلال عملکرد RV در PAH بوده [۷۲] و بیان آن به‌طور مطلوب توسط انجام ExT تعدیل می‌گردد [۲۷]. آپلین یک ترکیب واسطه‌گر سیستم عصبی هورمونی اینوتروپیک قوی، ضد آپوپتوز، ضدالتهابی و پیش – آنژیوژنیک هست [۷۳] که بیان آن در RV موش‌های PAH پس از HIIT افزایش می‌یابد [۳۰]. درنهایت اینکه تعدیل سیستم هورمونی-عصبی ناشی از ExT با جلوگیری از کاهش بیان mRNA ی فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) همراه بوده که ممکن است به بهبود تراکم مویرگی قلب در PAH القاء شده توسط MCT کمک نماید [۳۲، ۳۳].



اختصارات

[۱] به نظر می‌رسد ExT عملکرد RV را در PAH شدید بدتر می‌کند.

[۲] به نظر می‌رسد ExT اتساع RV را در PAH شدید بدتر می‌کند...

[۳] در چندین بررسی ExT باعث کاهش وزن RV شده که احتمالاً مربوط به کاهش در مقاومت ریه و هیپرتروفی عروق ریوی می‌شود. در اکثر مطالعات، هیپرتروفی RV پس از ExT افزایش یافت.

[۴] ExT باعث افزایش در نفوذ لکوسیت RV فقط در PAH شدید شد.

شکل ۱۷,۲ خلاصه‌ای از تغییرات اصلی ناشی از تمرینات ورزشی در بطن راست حیوانات دارای پرفشاری ریوی

[۱] به نظر می‌رسد ExT عملکرد RV را در PAH شدید بدتر می‌کند.

[۲] به نظر می‌رسد ExT اتساع RV را در PAH شدید بدتر می‌کند.

[۳] در چندین بررسی ExT باعث کاهش وزن RV شده که احتمالاً مربوط به کاهش در مقاومت ریه و هیپرتروفی عروق ریوی می‌شود. در اکثر مطالعات، هیپرتروفی RV پس از ExT افزایش یافت.

[۴] ExT باعث افزایش در نفوذ لکوسیت RV فقط در PAH شدید شد.

استرس اکسیداتیو در بازسازی ناهنجار و اختلال عملکرد RV دخیل هست [۵۷، ۷۴]. تمرینات ورزشی با کاهش تولید پراکسید هیدروژن (H_2O_2)، باعث تعدیل تنظیم‌کننده آپوپتوزی BAX / لنفوم سلول- B (Bax / Bcl-۲) و کاسپاز-۳ شده و لذا سیگنال آپوپتوزی را در قلب RV موش‌های MCT کاهش می‌دهد [۲۶]. خود میتوکندری به‌عنوان منبع عمده انواع اکسیژن و نیتروژن فعال (RONS) و به‌ویژه ترکیبات فسفوریلاسیون اکسیداتیو، به‌شدت به آسیب اکسیداتیو و نیترات حساس هست [۷۵]. انجام ExT در اوایل یا اواخر PAH مانع نیتراسیون کمپلکس V میتوکندریایی و بازگرداندن فعالیت آن می‌گردد [۲۷]. همچنین ExT از طریق جلوگیری از تغییر اکسیداسیون اسید چرب بر پایه میتوکندری به گلیکولیز در PAH باعث بهبود متابولیسم قلب می‌گردد [۳۰] که این امر بسیار مهم هست زیرا تغییر مسیر از متابولیسم هوازی به بی‌هوازی که با اختلال عملکرد میتوکندری رخ می‌دهد در انتقال به بازسازی ناهنجار نقش دارد [۴۹]. همانند LV، بیان کم زنجیره سنگین آلفا سریع میوزین همراه با افزایش بیان ایزوفرم بتای آهسته در RV تحت‌فشار اضافه‌بار دیده می‌شود اما پیامد طولانی‌مدت آن هنوز مشخص نشده است [۲۱]. بازسازی RV با ExT با افزایش میزان بیان ایزوفرم آلفا MHC همراه هست [۲۷، ۲۹] که قبلاً در نارسایی LV از آن به‌عنوان تأثیرات مثبت تمرینات ورزشی یادشده است [۷۶، ۷۷]. تمرینات ورزشی، به شکل پره کاندیشنینگ، مانع بیان بیش‌ازحد آتروژین-۱ مرتبط با MCT می‌گردند [۲۹]. زمانی که این لیگاز برجسته یوبی کوئیتین فعال می‌شود تخریب پروتئین‌های دخیل در از بین بردن عضله قلبی و اختلال عملکرد بطنی را کنترل می‌نماید [۷۸]. علاوه بر این، ExT باعث فعال شدن پروتئین کیناز B (Akt) [۲۶] شده که با بهبود عملکرد انقباضی، محافظت از سیتوپلاسم و افزایش سنتز پروتئین‌های انقباض طبیعی و آنزیم‌های متابولیکی همراه هست.

همچنین نارسایی RV با اختلالاتی در پروتئین‌های دست‌کاری و تنظیم کلسیم، ازجمله گیرنده راینودین (RyR) و Ca^{2+} ATPase شبکه سارکوپلاسمی (SERCA۲a) همراه هست. در حیوانات MCT قرارگرفته تحت تمرینات ورزشی سطوح بیان SERCA۲a [۲۷]، ولی نه RyR بازگردانده شده که احتمالاً در حفظ میزان شل شدن سهیم خواهد بود. در انسان و حیوانات دارای نارسایی PAH و RV، تراکم گیرنده‌های آلفا و بتا آدرنرژیک کاهش می‌یابد که پاسخ آن‌ها را به فاکتورهای اینوتروپیک محدود کرده و باعث ایجاد نقص در ذخیره انقباضی اعمال می‌شود [۸۰]. بررسی‌ها نشان داده است که تمرینات ورزشی باعث کاهش غلظت گیرنده‌های آلفا ۱ آدرنرژیک، کاهش گیرنده‌های بتای آدرنرژیک و کاهش گیرنده‌های موسکارینی استیل کولین در مدل موش‌های مبتلابه PAH ناشی از هیپوکسی و نهایتاً اصلاح نارسایی کرونوتروپیک می‌گردند [۸۱].

۴ تأثیر تمرینات ورزشی بر ساختار و عملکرد عروق ریوی

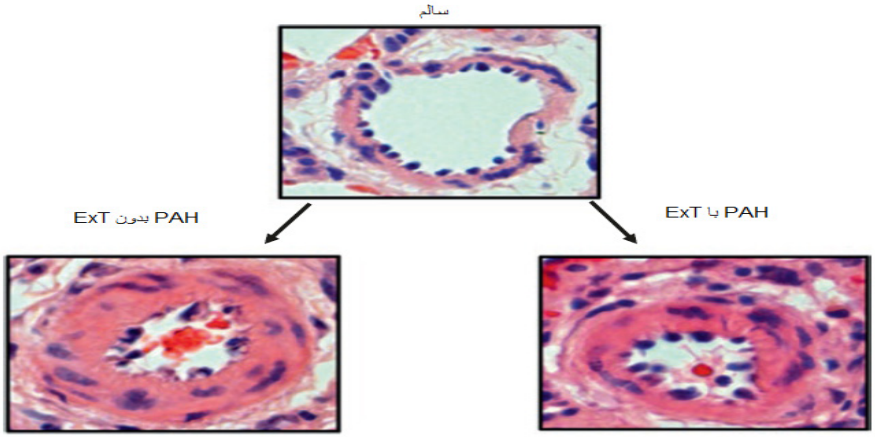
واضح است که اشکال مختلف پرفشاری ریوی ممکن است با غلبه بر بازسازی شریان ریوی، بازسازی وریدی

و یا ترکیبی از هر دوی آن‌ها وجود داشته باشد. درحالی‌که PAH یک نمونه کلاسیک از بیماری سابق انسداد وریدی هست و پرفشاری ریوی که ناشی از اختلال عملکرد قلب چپ هست هر دو بیماری به‌طور عمده توسط بازسازی رگی تشخیص داده می‌شوند [۸۲]. تقریباً در تمام انواع پرفشاری ریوی، ازجمله مواردی که به علت بیماری بافت بینابینی ریه، ترومبوآمبولیک، هیپوکسی و سارکوئیدوز رخ می‌دهند ممکن است عناصر بازسازی شریانی و وریدی هر دو در وقوع آن دخیل باشند. بازسازی عروق خونی ریه شامل ضخیم شدن عروق اینتیما و / یا عضلات و حضور سلول‌هایی است که نشانگرهای خاص عضله صاف را در شریانچه‌های پیش مویرگی (دندان عضله سازی) بیان می‌کنند که منجر به تکثیر و مهاجرت سلول‌های عضله صاف عروق ریوی (PASMC) و احتمالاً تغییر تمایز سلولی آن‌ها می‌گردد (تبدیل اندوتلیال- مزانشیمال) [۸۳]. علاوه بر این، فرمهای شدید PAH اغلب با ضایعات انسداد-عروق، شامل PASMC، سلول‌های اندوتلیال و احتمالاً سلول‌هایی با مشاء غیر عروقی می‌گردد. بیشترین تأثیر در PVR به علت تغییرات در شریانچه‌های کوچک هست؛ بااین‌حال، کاهش سازگاری (به‌عنوان‌مثال، افزایش سختی) در شریان‌های پروگزیمال ریوی نیز ممکن است در پس بار RV نقش داشته باشد [۸۳].

دانش فعلی در مورد اثرات ExT در ساختار ریه و / یا عملکرد عروقی بسیار کمتر از RV هست. از ۱۶ مطالعه مربوط به ExT در PAH، فقط ۶ مورد مربوط به‌اندازه گیری ضخامت عروق ریوی هست (جدول ۱۷,۲). به نظر می‌رسد که بعد از انجام تمرینات ورزشی هیپرتروفی شریان‌ها کاهش‌یافته [۲۵، ۲۹، ۸۴]، در یکسری مطالعات نیز تغییر قابل‌توجهی نشان نداده [۲۷، ۳۰، ۳۳]، یا اینکه بدتر شده است [۳۳]. بدترین نتیجه زمانی اتفاق می‌افتد که ExT در شرایط بیماری پیشرفته صورت بگیرد [۳۳]. با توجه به پارامترهای عملکرد تنفسی، پس از ExT در PAH ناشی از هیپوکسی، PaO_2 افزایش‌یافته و پتانسیل انتشار ریه در زمان استراحت و در طول ورزش بیشینه نیز افزایش می‌یابد. با توجه به عملکرد عروقی، یک رقابت ورزشی، می‌تواند به‌طور موقت، PAP را در PAH ناشی از MCT به حالت عادی برگردانده و یک "پنجره" کاهش پرفشاری ریوی ناشی از ورزش را آشکار نماید [۶۷]. این اثر با افزایش فعال شدن نیتریک اکساید سنتاز (eNOS) ریه همراه هست که از مکانیسم افزایش حاد قطر عروق ریوی القاء شده توسط NO پشتیبانی می‌نماید [۶۷]. افزایش بیشتر در بیان کل eNOS نیز پس از HIIT مزمن دیده می‌شود که به‌موازات کاهش در PVR کل صورت می‌گیرد [۳۰]. در مقابل پس از انجام ExT با شدت کمتر ولی مستمر میزان بیان و فعالیت eNOS در هموژناتهای بافت ریه کاهش می‌یابد [۳۰، ۳۵]. احتمالاً قرار گرفتن عروق ریوی در معرض یک محرک جریان پالسی-برشی باعث افزایش میزان eNOS به‌دست‌آمده از HIIT می‌گردد [۳۰]. در PAH ناشی از هیپوکسی، علیرغم کاهش تولید عضله کوچک عروق ریوی، ورزش مزمن به‌درستی نمی‌تواند به‌خوبی محور نیتریک اکساید سینتاز- گوانیلیل سیکلاز محلول-گوانوزین منوفسفات حلقوی-فسفودی استراز (NOS-sGC-cGMP-PDE) (در سطح mRNA) را تعدیل نماید تا بتواند باعث افزایش قطر عروق ریوی گردد [۸۴]. علاوه بر این، ExT قادر به بهبود واکنش عروق شریان ریوی در PAH ناشی

از هیپوکسی نبوده و لذا پاسخ‌دهی به ترکیبات وازوکانستریکتور (ET-۱، اپی نفرین یا کلرید پتاسیم) و یا وازودیلاتور (استیل کولین یا نیترو پروساید سدیم) همانند همتایان بی‌تحرک خود به ترتیب به‌صورت افزایش‌یافته و کاهش‌یافته باقی می‌ماند [۸۵]. تفاوت در مدل‌های حیوانات و همچنین در پروتکل‌های تمرینات ورزشی (تحمیل نیروی برشی به‌واسطه جریان متغیر) ممکن است علت وجود تفاوت در این نتایج را توضیح دهد. بررسی‌ها نشان داده است که ExT علاوه بر مسیر NO باعث افزایش محور H_2O_2 / VEGF / p-Akt در ریه‌های موش‌های MCT پس از تمرینات ورزشی می‌گردد [۳۲] که این نقش مفید ورزش در رگ زایی و جریان خون موازی را نشان می‌دهد. بااین‌وجود، در این مطالعات هیچ تغییراتی در پس بار RV برآورد شده با نسبت AT / ET مشاهده نشد. شکل ۱۷,۳ تغییرات اصلی که توسط ExT در ریه‌ها مدوله می‌شود را به‌طور خلاصه نشان می‌دهد.

تغییرات ساختاری ↑↓↔ضخامت دیواره عروق ریه ↓تولید عضله عروق ریه تغییرات عملکردی ↓ ↔مقاومت عروق ریوی تغییرات مولکولی ↑افزایش قطر عروق ریوی توسط NO ↔واکنش به وازوکانستریکتورها ↔واکنش به وازودیلاتورها H_2O_2 / VEGF / p-Akt ↑	تغییرات ساختاری ↑ضخامت دیواره عروق ریه ↑تولید عضله عروق ریه تغییرات عملکردی ↑مقاومت عروق ریوی تغییرات مولکولی ↓افزایش قطر عروق ریوی توسط NO ↑واکنش به وازوکانستریکتورها ↓واکنش به وازودیلاتورها H_2O_2 / VEGF / p-Akt ↓



شکل ۱۷,۳ خلاصه‌ای از تغییرات اصلی ناشی از تمرینات ورزشی در ریه‌های حیوانات دارای پرفشاری شریان ریوی (توجه: تأثیر ExT در ضخامت دیواره شریان‌ها غیرقابل اطمینان هست. فلش‌ها در جعبه آبی نشان‌دهنده جهت تغییرات در مقایسه با حیوانات سالم بی‌تحرک هست. فلش‌ها در جعبه سبز نشان‌دهنده جهت تغییرات در مقایسه با حیوانات بی‌تحرک دارای PAH هست)

۵ نتیجه‌گیری

علیرغم وجود تفاوت‌های واضح بین مدل‌های حیوانی و برنامه‌های تمرینات ورزشی، داده‌های پیش بالینی به‌طور پیوسته اثرات مفید ExT بر عملکرد RV در PAH را نشان می‌دهند که عمدتاً به مرحله بیماری، شدت و حالت تمرینات ورزشی وابسته هست. این مزیت‌های ناشی از ورزش حتی در مواقع پس بار پایدار RV نیز مشاهده گردید که با ایجاد یک فنوتیپ انعطاف‌پذیر قلب همراه بود. با توجه به تأثیر ExT در ریه‌ها ولی شواهد در رابطه با این زمینه بسیار محدود بوده و هنوز مشخص نشده است که آیا از طریق افزایش قطر عروق ریوی به‌واسطه-NO، تعدیل ساختار ریوی و یا از طریق هر دو ورزش باعث بهبود مقاومت عروق ریوی می‌گردد یا خیر.

References

1. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al (2016) 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 37(1):67–119

2. Ryan JJ, Archer SL (2014) The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. Circ Res 115(1):176–188

3. Strange G, Playford D, Stewart S et al (2012) Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. Heart 98(24):1805–1811

4. Wilkens H, Held M (2016) Predictors of long-term survival in pulmonary hypertension. Lancet Respir Med 4(5):338–339

5. Galie N, Palazzini M, Manes A (2010) Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. Eur Heart J 31(17):2080–2086

6. Benza RL, Miller DP, Barst RJ et al (2012) An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry. Chest 142(2):448–456

7. Pedersen BK, Saltin B (2015) Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. Scand J Med Sci Spor 25(S3):1–72

8. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT et al (2016) Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. BMJ 354:i3857

9. Rubin LJ (1997) Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 336(2):111–117

10. Pandey A, Garg S, Khunger M et al (2015) Efficacy and safety of exercise training in chronic pulmonary hypertension: systematic review and meta-analysis. Circulation. Heart failure 8(6):1032–1043

11. Morris NR, Kermeen FD, Holland AE (2017) Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. Cochrane Database Syst Rev 1:CD011285

12. Maarman G, Lecour S, Butrous G et al (2013) A comprehensive review: the evolution of animal models in pulmonary hypertension research; are we there yet? Pulm Circ 3(4):739–756

13. Colvin KL, Yeager ME (2014) Animal models of pulmonary hypertension: matching disease mechanisms to etiology of the human disease. J Pulm Respir Med 4(4)

14. Nogueira-Ferreira RF-CG, Ferreira R, Henriques-Coelho T (2016) Animal models for the study of pulmonary hypertension: potential and limitations. Cardiol Cardiovasc Med 01(01):01–22

15. Nogueira-Ferreira R, Vitorino R, Ferreira R et al (2015) Exploring the monocrotaline animal model for the study of pulmonary arterial hypertension: a network approach. Pulm Pharmacol Ther 35:8–16

16. Voelkel NF, Tuder RM (2000) Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: a model for what human disease? J Clin Invest 106(6):733–738

17. Zhao L (2010) Chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in rat: the best animal model for studying pulmonary vasoconstriction and vascular medial hypertrophy. Drug Discov Today Dis Model 7(3–4):83–88

18. van de Veerdonk MC, Bogaard HJ, Voelkel NF (2016) The right ventricle and pulmonary hypertension. Heart Fail Rev 21(3):259–271

19. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D et al (2007) A meta-analysis of the effect of

exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. J Am Coll Cardiol 49(24):2329–2336

20. Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN et al (2008) Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. Circulation 117(11):1436–1448.

21. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM et al (2013) Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. J Am Coll Cardiol 62(25):D22–D33

22. La Gerche A, Roberts T, Claessen G (2014) The response of the pulmonary circulation and right ventricle to exercise: exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodeling in endurance athletes (2013 Grover conference series). Pulm Circ 4(3):407–416

23. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H et al (2016) Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. Eur Heart J 37(1):35–44

24. Favret F, Henderson KK, Allen J et al (2006) Exercise training improves lung gas exchange and attenuates acute hypoxic pulmonary hypertension but does not prevent pulmonary hypertension of prolonged hypoxia. J Appl Physiol 100(1):20–25

25. Colombo R, Siqueira R, Becker CU et al (2013) Effects of exercise on monocrotaline-induced changes in right heart function and pulmonary artery remodeling in rats1. Can J Physiol Pharmacol 91(1):38–44

26. Colombo R, Siqueira R, Conzatti A et al (2015) Aerobic exercise promotes a decrease in right ventricle apoptotic proteins in experimental Cor Pulmonale. J Cardiovasc Pharmacol 66(3):246–253

27. Moreira-Goncalves D, Ferreira R, Fonseca H et al (2015) Cardioprotective effects of early and late aerobic exercise training in experimental pulmonary arterial

hypertension. Basic Res Cardiol 110(6):57

28. Natali AJ, Fowler ED, Calaghan SC et al (2015) Voluntary exercise delays heart failure onset in rats with pulmonary artery hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 309(3):H421–H424

29. Nogueira-Ferreira R, Moreira-Gonçalves D, Silva AF et al (2016) Exercise preconditioning prevents MCT-induced right ventricle remodeling through the regulation of TNF superfamily cytokines. Int J Cardiol 203(5):858–866

30. Brown MB, Neves E, Long G et al (2017) High-intensity interval training, but not continuous training, reverses right ventricular hypertrophy and dysfunction in a rat model of pulmonary hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 312(2):R197–R210

31. Pacagnelli FL, de Almeida Sabela AK, Okoshi K et al (2016) Preventive aerobic training exerts a cardioprotective effect on rats treated with monocrotaline. Int J Exp Pathol 97(3):238–247

32. Colombo R, Siqueira R, Conzatti A et al (2016) Exercise training contributes to H2O2/VEGF signaling in the lung of rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. Vasc Pharmacol 87:49–59

33. Handoko ML, de Man FS, Happe CM et al (2009) Opposite effects of training in rats with stable and progressive pulmonary hypertension. Circulation 120(1):42–49

34. Enache I, Favret F, Doutreleau S et al (2017) Downhill exercise training in monocrotaline-injected rats: effects on echocardiographic and haemodynamic variables and survival. Arch Cardiovasc Dis 110(2):106–115

35. Zimmer A, Teixeira RB, Bonetto JH et al (2017) Effects of aerobic exercise training on metabolism of nitric oxide and endothelin-1 in lung parenchyma of rats with pulmonary arterial hypertension. Mol Cell Biochem:1–17

36. Wisloff U, Ellingsen O, Kemi OJ (2009) High-intensity interval training to

maximize cardiac benefits of exercise training? Exerc Sport Sci Rev 37(3):139–146

37. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP et al (2005) Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. Cardiovasc Res 67(1):161–172

38. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A et al (2014) The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. Eur Heart J 35(39):2722–2731

39. Rodnick KJ, Reaven GM, Haskell WL et al (1989) Variations in running activity and enzymatic adaptations in voluntary running rats. J Appl Physiol (1985) 66(3):1250–1257

40. Wang Y, Wisloff U, Kemi OJ (2010) Animal models in the study of exercise-induced cardiac hypertrophy. Physiol Res 59(5):633–644.

41. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT et al (2011) Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. J Am Coll Cardiol 58(24):2511–2519

42. Hopkins WE, Waggoner AD (2002) Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. Am J Cardiol 89(1):34–38

43. Warnes CA (2009) Adult congenital heart disease: importance of the right ventricle. J Am Coll Cardiol 54(21):1903–1910

44. Members WC, McLaughlin VV, Archer SL et al (2009) ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation task force on expert consensus documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation 119(16):2250–2294

45. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ et al (2008) Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. Circulation 117(13):1717–1731

46. Bogaard HJ, Natarajan R, Henderson SC et al (2009) Chronic pulmonary artery pressure elevation is insufficient to explain right heart failure. Circulation 120(20):1951–1960

47. Handoko ML, de Man FS, Allaart CP et al (2010) Perspectives on novel therapeutic strategies for right heart failure in pulmonary arterial hypertension: lessons from the left heart. Eur Respir Rev 19(115):72–82

48. Vonk Noordegraaf A, Westerhof BE, Westerhof N (2017) The relationship between the right ventricle and its load in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 69(2):236–243

49. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Abbate A et al (2013) Mechanisms of right heart failure-a work in progress and a plea for failure prevention. Pulm Circ 3(1):137–143

50. Campian ME, Hardziyenka M, de Bruin K et al (2010) Early inflammatory response during the development of right ventricular heart failure in a rat model. Eur J Heart Fail 12(7):653–658

51. Soon E, Holmes AM, Treacy CM et al (2010) Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. Circulation 122(9):920–927

52. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT et al (1997) Changes in gene expression in the intact human heart. Downregulation of alpha-myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. J Clin Invest 100(9):2315–2324

53. Kogler H, Hartmann O, Leineweber K et al (2003) Mechanical load-dependent regulation of gene expression in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy in the rat. Circ Res 93(3):230–237

54. Correia-Pinto J, Henriques-Coelho T, Roncon-Albuquerque R et al (2009) Time course and mechanisms of left ventricular systolic and diastolic dysfunction in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. Basic Res Cardiol 104(5):535–545

55. Usui S, Yao A, Hatano M et al (2006) Upregulated neurohumoral factors are associated with left ventricular remodeling and poor prognosis in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. Circ J 70(9):1208–1215

56. Falcao-Pires I, Goncalves N, Henriques-Coelho T et al (2009) Apelin decreases myocardial injury and improves right ventricular function in monocrotaline-induced pulmonary hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 296(6):H2007–H2014

57. Redout EM, van der Toorn A, Zuidwijk MJ et al (2010) Antioxidant treatment attenuates pulmonary arterial hypertension-induced heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 298(3):H1038–H1047

58. Demarco VG, Whaley-Connell AT, Sowers JR et al (2010) Contribution of oxidative stress to pulmonary arterial hypertension. World J Cardiol 2(10):316–324

59. Crosswhite P, Sun Z (2010) Nitric oxide, oxidative stress and inflammation in pulmonary arterial hypertension. J Hypertens 28(2):201–212

60. Daicho T, Yagi T, Abe Y et al (2009) Possible involvement of mitochondrial energy-producing ability in the development of right ventricular failure in monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. J Pharmacol Sci 111(1):33–43.

61. Piao L, Marsboom G, Archer SL (2010) Mitochondrial metabolic adaptation in right ventricular hypertrophy and failure. J Mol Med 88(10):1011–1020

62. Piao L, Urboniene D, Zhang HJ et al (2008) Abstract 2623: right ventricular hypertrophy in Monocrotaline-induced pulmonary hypertension is associated with impaired oxidative metabolism and action potential prolongation. Circulation 18:S755

63. Oikawa M, Kagaya Y, Otani H et al (2005) Increased [18F] fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension

and the effect of epoprostenol. J Am Coll Cardiol 45(11):1849–1855

64. Ruiter G, Ying Wong Y, de Man FS et al (2013) Right ventricular oxygen supply parameters are decreased in human and experimental pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant 32(2):231–240

65. Potus F, Ruffenach G, Dahou A et al (2015) Downregulation of MicroRNA-126 contributes to the failing right ventricle in pulmonary arterial hypertension. Circulation 132(10):932–943

66. Rain S, Handoko ML, Trip P et al (2013) Right ventricular diastolic impairment in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation 128 (18):2016–2025, 2011–2010

67. Brown MB, Chingombe TJ, Zinn AB et al (2015) Novel assessment of haemodynamic kinetics with acute exercise in a rat model of pulmonary arterial hypertension. Exp Physiol 100(6):742–754

68. Iwanaga Y, Kihara Y, Hasegawa K et al (1998) Cardiac endothelin-1 plays a critical role in the functional deterioration of left ventricles during the transition from compensatory hypertrophy to congestive heart failure in salt-sensitive hypertensive rats. Circulation 98(19):2065–2073

69. Miyauchi T, Yorikane R, Sakai S et al (1993) Contribution of endogenous endothelin-1 to the progression of cardiopulmonary alterations in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. Circ Res 73(5):887–897

70. Ichikawa KI, Hidai C, Okuda C et al (1996) Endogenous endothelin-1 mediates cardiac hypertrophy and switching of myosin heavy chain gene expression in rat ventricular myocardium. J Am Coll Cardiol 27(5):1286–1291

71. Lourenco AP, Roncon-Albuquerque R Jr, Bras-Silva C et al (2006) Myocardial dysfunction and neurohumoral activation without remodeling in left ventricle of monocrotaline-induced pulmonary hypertensive rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 291(4):H1587–H1594

72. Franco V (2012) Right ventricular remodeling in pulmonary hypertension. Heart Fail Clin 8(3):403–412

73. Falcao-Pires I, Ladeiras-Lopes R, Leite-Moreira AF (2010) The apelinergic system: a promising therapeutic target. Expert Opin Ther Targets 14(6):633–645

74. Redout EM, Wagner MJ, Zuidwijk MJ et al (2007) Right-ventricular failure is associated with increased mitochondrial complex II activity and production of reactive oxygen species. Cardiovasc Res 75(4):770–781

75. Padrao AI, Ferreira RM, Vitorino R et al (2011) OXPHOS susceptibility to oxidative modifications: the role of heart mitochondrial subcellular location. Biochim Biophys Acta 1807(9):1106–1113

76. Hashimoto T, Kambara N, Nohara R et al (2004) Expression of MHC- β and MCT1 in cardiac muscle after exercise training in myocardial-infarcted rats. J Appl Physiol 97(3):843–851

77. Orenstein TL, Parker TG, Butany JW et al (1995) Favorable left ventricular remodeling following large myocardial infarction by exercise training. Effect on ventricular morphology and gene expression. J Clin Invest 96(2):858–866

78. Galasso G, De Rosa R, Piscione F et al (2010) Myocardial expression of FOXO3a-Atrogin-1 pathway in human heart failure. Eur J Heart Fail 12(12):1290–1296

79. Moreira-Goncalves D, Henriques-Coelho T, Fonseca H et al (2015) Intermittent cardiac overload results in adaptive hypertrophy and provides protection against left ventricular acute pressure overload insult. J Physiol 593(17):3885–3897

80. Spruijt OA, de Man FS, Groepenhoff H et al (2015) The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 191(9):1050–1057.

81. Favret F, Henderson KK, Clancy RL et al (2001) Exercise training alters the effect of chronic hypoxia on myocardial adrenergic and muscarinic receptor number. J Appl

Physiol (1985) 91(3):1283–1288

82. Tuder RM, Archer SL, Dorfmuller P et al (2013) Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 62(25):D4–D12

83. Shimoda LA, Laurie SS (2013) Vascular remodeling in pulmonary hypertension. J Mol Med (Berl) 91(3):297–309

84. Weissmann N, Peters DM, Klopping C et al (2014) Structural and functional prevention of hypoxia-induced pulmonary hypertension by individualized exercise training in mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 306(11):L986–L995

85. Goret L, Reboul C, Tanguy S et al (2005) Training does not affect the alteration in pulmonary artery vasoreactivity in pulmonary hypertensive rats. Eur J Pharmacol 527(1–3):121–128

86. Souza-Rabbo MP, Silva LFF, Auzani JAS et al (2008) Effects of a chronic exercise training protocol on oxidative stress and right ventricular hypertrophy in monocrotaline-treated rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 35(8):944–948

نمایه کتاب بیماریهای قلبی عروقی و ورزش

آپوپتوز (۲۴۵-۲۴۳-۲۳۸-۲۳۷-۲۰۴-۲۰۳-۱۸۷-۱۶۳-۱۵۸-۱۵۳-۱۵۱-۱۴۰-۱۲۲-۱۲۰-۱۱۸-۱۱۷
۴۳۶-۴۳۴-۴۳۳-۴۰۷-۳۶۷-۳۵۶-۳۲۱-۳۱۶-۳۱۵-۲۸۵-۲۸۴-۲۸۲-۲۷۸-۲۷۷-۲۷۵)

آترواسکلروز (۲-۵-۵۴-۶۱-۱۳۹-۱۴۲-۱۶۶-۱۷۹-۱۹۱-۳۱۰-۳۱۶-۳۶۴-۳۶۵-۳۶۶-۳۶۷-
۳۶۸-۳۶۹-۳۷۰-۳۷۱-۳۷۲-۳۷۳-۳۷۴)

آتروفی (۲۵۲-۲۵۱-۲۴۸-۲۰۵)

آرام‌سازی (۱۰۶-۱۰۴-۱۰۳-۱۰۲-۱۰۰-۷۹-۴۳-۳۲)

آریتمی (۲۱۶-۲۰۸-۲۰۵-۲۰۰-۱۹۹-۱۶۳-۸۱-۷۹-۷۶-۷۴-۶۱-۴۶-۳۹-۲۸)

آستانه خطر (۳۹)

آسیب (۴۳۶- ۴۲۶- ۴۰۷- ۴۰۲-۴۰۱-۳۹۷-۳۷۹-۳۷۳۶-۳۷۲-۳۷۰-۳۶۹-۳۶۸-۳۶۷-۳۶۶-۳۶۵-
۳۶۴-۳۵۸-۳۵۲-۳۵۱-۳۵۰-۳۴۹-۳۴۸-۳۲۶-۳۲۴-۳۲۳-۳۲۱-۳۲۰-۳۱۷-۳۱۶-۳۱۵-۳۱۴-۳۱۲-
۳۱۱-۳۱۰-۲۸۶-۲۸۲-۲۸۱-۲۷۹-۲۷۴-۲۵۳-۲۴۷-۲۴۶-۲۴۵-۲۴۳-۲۳۸-۲۳۷-۲۲۱-۲۲۰-۲۱۹-
۲۱۸-۲۱۶-۲۱۴-۲۰۸-۲۰۷-۲۰۶-۲۰۳-۲۰۲-۲۰۱-۲۰۰-۱۹۹-۱۹۱-۱۸۵-۱۶۶-۱۵۷-۱۵۳-۱۵۱-
۱۴۲-۱۲۴-۱۲۳-۱۲۲-۱۲۱-۱۲۰-۱۱۹-۱۱۸-۱۱۶-۱۰۸-۹۸-۹۵-۸۰-۷۲-۵۹-۵۸-۴۴-۳۲)

آلدوسترون (۳۵۵-۲۵۳-۲۴۳-۲۴۲-۲۳۸-۲۳۷-۲۳۶-۱۷۹)

آمبولی (۴۳۷-۴۳۲-۲۰۱)

آنتی‌بادی (۲۴۴-۱۶۱-۱۳۵)

آنژین (۴۲۵-۳۶۵-۲)

آنژیوتانسین (۳۵۷-۳۵۵-۲۸۴-۲۵۳-۲۵۲-۲۵۱-۲۴۸-۲۴۳-۲۴۲-۲۳۹-۲۳۸-۲۳۷-۲۳۶-۱۶۴-۱۶۳)
۴۰۷-۴۰۶-۴۰۵-۴۰۴-۴۰۳-۳۹۹-۳۹۸-۳۹۷-۳۹۵)

آئورت (۴۰۶-۴۰۵-۴۰۰-۳۹۶-۳۶۷-۳۵۲-۳۱۱-۲۸۸-۸۴-۸۳-۸۱-۴۶-۴۵-۲۷-۲۶)

اپیدمیولوژیک (۳۱۶-۲۴۶-۲۰۹-۱۸۲-۹۹-۱۲-۱۱-۸-۷)

استخوان اسفنجی (۶۱)

استرس اکسیداتیو (۲۸۱-۲۷۸-۲۷۵-۲۷۴-۲۵۲-۲۴۶-۲۴۵-۲۴۴-۲۳۵-۲۱۹-۲۱۶-۲۰۳-۱۷۹-۵۹)
۳۹۵-۳۷۴-۳۶۹-۳۶۸-۳۶۷-۳۲۲-۳۱۹-۳۱۷-۳۱۶-۳۱۵-۳۱۴-۳۱۳-۳۱۰-۲۸۷-۲۸۶-۲۸۵-۲۸۲-
۴۳۶-۴۳۳-۴۰۷-۴۰۶-۴۰۵-۴۰۲-۴۰۱-۴۰۰-۳۹۹-۳۹۸-۳۹۶)

اسکی (۳۲۳-۱۳۴-۲۷)

اشتها (۴۲۶)

لاکتات (۲۰۳-۲۰۱-۸۳)

اکستنشن (۲۵۰)

اکسیدانت (۳۱۶-۳۱۴-۳۱۳-۱۳)

اکسیژن‌رسانی (۳۰)

اکوکاردیوگرافی (۳۲۴-۳۱۶-۱۸۷-۱۸۶-۷۹-۴۵-۳۹-۳۸-۳۶-۳۵-۳۳-۳۱-۳۰-۲۷-۲۶)

اندوتلیال -۳۵۶-۳۶۵-۳۶۶-۳۶۸-۳۶۹-۳۷۰-۳۷۱-۳۷۲-۳۷۴-۴۰۲-۴۰۳-۴۰۴-۴۰۵-۴۲۶-۴۳۴-۴۳۷-۱۵۴-۱۵۵-۱۵۶-۱۵۷-۱۶۴-۱۶۵-۱۶۶-۱۹۰-۲۰۳-۲۴۶-۲۵۳-۲۷۸-۲۸۲-۲۸۶-۲۸۷-۳۱۵-۳۵۱-۱۳-۷۶-۱۱۹-۱۲۰-۱۲۱-۱۲۳-۱۳۴-۱۳۵-۱۳۶-۱۳۷-۱۳۸-۱۳۹-۱۴۰-۱۴۱-۱۵۰-۱۵۲-۱۵۳

انسولین (۳۷۰-۳۶۶-۳۲۶-۲۹۰-۲۸۹-۲۸۱-۲۸۰-۲۷۸-۲۷۷-۲۷۶-۲۴۷-۲۱۲-۱۲۱-۱۳)

انعطاف‌پذیری (۴۳۲-۴۳۱-۳۴۹-۳۱۸-۲۷۵-۱۵۶-۹۵)

انفارکتوس -۱۸۱-۱۷۹-۱۷۸-۱۶۴-۱۶۱-۱۵۸-۱۵۷-۱۵۶-۱۳۴-۱۲۲-۱۱۸-۱۱۷-۸۳-۸۲-۸۰-۷۴-۴)
-۲۱۸-۲۱۴-۲۱۳-۲۱۲-۲۱۰-۲۰۹-۲۰۸-۲۰۶-۱۹۹-۱۹۱-۱۸۹-۱۸۸-۱۸۵-۱۸۴-۱۸۳-۱۸۲
۳۷۲-۳۶۵-۳۵۱-۳۱۴-۲۴۸-۲۴۱-۲۲۰)

ایزوپروترنول (۲۴۷-۱۸۵-۱۸۱-۸۲)

ایزومتریک(۳۲-۲۷-۹)

اینترلوکین (۴۰۱-۳۹۹-۳۶۷-۳۶۶-۲۸۸-۲۴۸-۲۴۳-۱۶۲-۵۷-۵)

بالینی -۱۵۱-۱۵۰-۱۲۲-۹۹-۸۳-۸۲-۸۰-۷۸-۷۳-۷۱-۵۹-۵۸-۵۵-۵۴-۴۵-۴۴-۱۴-۱۱-۱۰-۹-۶-۵)
-۳۱۱-۲۸۲-۲۸۱-۲۷۶-۲۷۵-۲۴۹-۲۴۶-۲۳۵-۲۲۰-۲۱۲-۲۰۷-۲۰۶-۲۰۰-۱۹۹-۱۹۲-۱۸۲-۱۷۸
۴۲۶-۴۲۵-۴۲۴-۳۹۵-۳۷۴-۳۷۳-۳۶۹-۳۶۵-۳۶۴-۳۵۶-۳۵۱-۳۴۹-۳۲۶-۳۱۷-۳۱۴-۳۱۳-۳۱۲
۴۳۹-۴۳۳-۴۳۲-۴۲۹-۴۲۸-۴۲۷)

برهمکنش (۳۶۵-۳۶۴-۳۵۵-۳۵۱-۴۳۸-۲۸۴-۲۸۱-۲۱۲-۱۰۳)

بی‌تحرکی (۳۶۸-۱۷۸-۷-۴)

بی‌هوازی (۲۷)

پاتولوژیک -۱۵۱-۱۵۰-۱۴۲-۱۳۹-۱۲۲-۱۰۶-۹۶-۸۰-۷۱-۴۶-۴۵-۴۳-۳۹-۳۸-۳۵-۳۱-۲۹-۲۸-۲۷)
-۳۵۰-۳۴۹-۳۴۸-۳۲۸-۳۲۷-۳۲۲-۳۲۰-۳۱۶-۳۱۳-۳۱۱-۳۱۰-۲۷۵-۲۰۴-۱۸۶-۱۷۹-۱۶۳-۱۵۲

۳۶۴-۳۶۸-۴۲۷)

پاراسمپاتیک (۴۰۸-۴۰۱-۳۹۵-۳۵۶-۲۴۱-۲۴۰-۲۳۹-۲۳۸-۱۸۹-۱۸۷)

پاسخ ایمنی (۳۵۲-۲۴۳-۱۵۵)

پرتاب (۲۳۹-۲۷)

پرستار (۱۸۱-۱۵۷-۷)

پرفیوژن -۲۰۷-۲۰۶-۲۰۵-۲۰۴-۲۰۳-۲۰۲-۲۰۱-۲۰۰-۱۹۹-۱۸۵-۱۸۴-۱۸۰-۱۲۴-۱۲۳-۱۲۲-۱۳)
۴۰۴-۳۹۷-۳۱۶-۲۷۹-۲۴۳-۲۳۸-۲۲۰-۲۱۹-۲۱۷-۲۱۴-۲۱۳-۲۱۲-۲۱۱-۲۱۰-۲۰۹-۲۰۸)

پروتئازها (۲۰۴-۲۰۳-۱۶۳-۱۶۲-۱۵۲-۱۳۷)

پروتئومیکس (۵۹-۵۸-۵۴)

پریسیت (۱۵۵)

پلاکت (۳۷۳-۳۷۲-۳۷۱-۳۶۹-۳۶۸-۳۶۷-۳۶۶-۳۶۵-۳۵۲-۲۸۸-۲۰۳-۱۷۹-۱۶۴-۱۵۲-۱۲-۱۱)

پیاده‌روی (۱۳۴-۶۰-۳۹-۲۷-۱۱-۶)

پیری -۳۲۰-۳۱۸-۳۱۷-۳۱۶-۳۱۴-۳۱۳-۳۱۲-۳۱۱-۳۱۰-۲۵۰-۲۴۰-۲۳۵-۱۸۵-۱۵۷-۱۵۰-۱۳۹)
۳۶۷-۳۲۷-۳۲۶-۳۲۵-۳۲۴-۳۲۲-۳۲۱)

پیشگیری اولیه (۳۷۳-۳۶۵-۲-۱)

تجزیه‌وتحلیل (۴۲۶-۱۸۸-۱۸۶-۱۰۷-۷۹-۴۵-۳۸-۷)

تردمیل -۱۸۶-۱۸۴-۱۰۲-۱۰۱-۹۹-۹۶-۸۳-۸۲-۸۱-۸۰-۷۹-۷۸-۷۷-۷۶-۷۵-۷۴-۷۳-۷۲-۷۱-۷۰)
۴۲۹-۴۲۸-۳۵۷-۳۲۷-۲۸۵-۲۸۰-۲۷۶-۲۱۸-۲۱۱-۲۰۰-۱۸۹-۱۸۷)

تروپونین (۱۰۳-۱۰۲-۱۰۱-۵۹-۵۸-۵۶-۴۳-۳۳)

ترومبوآمبولی (۴۳۷-۴۳۲)

ترومبوز (۳۷۲-۳۶۷-۳۶۵-۲۰۱-۱۷۹-۲)

تری گلیسیرید (۱۰-۹)

تزریق (۴۲۶-۳۹۹-۲۵۲-۲۴۸-۲۴۳-۲۲۱-۱۸۶-۱۸۱-۱۲۳-۱۲۰-۷۹-۵۹

تلوزیت (۱۵۶)

تلوسیت (۱۵۷-۱۵۶-۱۵۵-۱۵۴-۱۵۰-۱۳۵)

تمرینات استقامتی -۳۲۶-۲۸۶-۲۷۷-۱۴۰-۸۱-۷۹-۵۹-۴۵-۳۹-۳۳-۳۲-۳۰-۲۹-۲۸-۲۷-۱۳-۱۰)
۳۵۶-۳۲۷)

تنگی نفس(۴۲۶-۲۴۷-۲۳۶)

توارث (۱۴۱)

توان‌بخشی (۱۹۱-۱۸۸-۱۸۴-۱۸۲-۱۷۸)

تهویه مکانیکی (۱۸۰)

جنسیت (۲۱۸-۸۰-۷۱-۴۱-۳۴-۳۳-۴-۲)

جنین‌شناسی (۱۶۴)

چاق -۲۸۶-۲۸۰-۲۷۸-۲۷۷-۲۷۶-۲۷۵-۲۷۴-۲۰۸-۲۰۰-۱۹۱-۱۸۱-۱۶۱-۱۵۸-۱۴۱-۱۲-۱۰-۸-۴)
۴۰۵-۳۷۰-۳۶۶-۳۶۵-۳۲۲-۲۸۸)

حالت تهوع

حداکثر مصرف اکسیژن (۲۷-۹)

حیوانات -۱۵۷-۱۰۶-۱۰۵-۱۰۰-۹۸-۹۶-۸۴-۸۳-۸۲-۸۱-۸۰-۷۸-۷۷-۷۶-۷۵-۷۴-۷۳-۷۲-۷۱-۷۰)
۲۳۸-۲۲۰-۲۱۹-۲۱۸-۲۱۵-۲۱۳-۲۰۹-۱۹۱-۱۹۰-۱۸۷-۱۸۶-۱۸۵-۱۸۴-۱۸۳-۱۸۲-۱۸۰-۱۶۴-
۴۰۲-۳۹۸-۳۹۶-۳۹۵-۳۶۸-۳۶۶-۳۵۷-۳۲۸-۳۲۷-۳۲۵-۳۲۰-۲۵۲-۲۴۸-۲۴۶-۲۴۴-۲۴۰-۲۳۹-
۴۳۸-۴۳۶-۴۳۵-۴۳۴-۴۳۳-۴۲۷-۴۲۶-۴۰۷-۴۰۳)

خستگی (۴۲۵-۳۵۸-۲۴۹-۲۴۷-۴۳)

خستگی قلب (۴۳)

خونریزی (۲۷۹-۲۲۰-۲۱۴-۲۰۱)

دریچه قلب (۸۳-۳۵)

دوچرخه‌سوار (۱۶۶-۱۳۴-۴۳-۴۱-۴۰)

دونده (۳۷۳-۴۴-۳۹)

دویدن -۱۳۴-۱۲۱-۱۰۲-۱۰۱-۹۹-۹۶-۸۱-۸۰-۷۹-۷۸-۷۷-۷۶-۷۵-۷۴-۷۳-۷۲-۷۱-۷۰-۲۷-۶)
۴۳۱-۴۲۹-۴۲۸-۳۲۷-۲۸۰-۲۷۶-۲۱۱-۱۸۴-۱۸۳-۱۸۲-۱۶۴)

دهلیز -۲۴۵-۲۴۴-۲۳۷-۲۳۶-۱۸۰-۱۵۸-۱۵۶-۱۰۱-۸۲-۵۶-۳۹-۳۸-۳۷-۳۶-۳۵-۳۳-۲۸-۲۷-۲۶)

۳۲۷-۳۷۳-۴۳۳)

دیابت -۲۸۱-۲۸۰-۲۷۹-۲۷۸-۲۷۷-۲۷۶-۲۷۵-۲۷۴-۲۴۶-۲۲۰-۱۹۱-۱۸۱-۱۶۴-۱۴۲-۱۳۹-۳۵-۴)
۲۸۴-۲۸۵-۲۸۶-۲۸۷-۲۸۸-۲۸۹-۲۹۰-۳۲۰-۳۲۲-۳۶۵-۳۶۸-۳۷۰-۳۷۳)

دیاستولیک -۲۷۴-۲۴۳-۲۳۶-۲۱۴-۱۸۷-۱۸۶-۷۹-۴۴-۴۳-۴۲-۴۰-۳۹-۳۸-۳۲-۳۱-۲۹-۲۸-۲۷-۹)
۲۷۵-۲۷۹-۲۸۱-۳۱۶-۳۲۲-۳۲۴-۳۲۷-۳۵۶-۴۰۲-۴۰۴-۴۲۷-۴۳۱-۴۳۴)

دیس لیپیدمی (۳۷۳-۳۷۰-۱۹۱-۱۲)

رپرفیوژن -۲۰۷-۲۰۶-۲۰۵-۲۰۴-۲۰۳-۲۰۲-۲۰۱-۲۰۰-۱۹۹-۱۸۵-۱۸۴-۱۸۰-۱۲۴-۱۲۳-۱۲۲)
۲۰۸-۲۰۹-۲۱۰-۲۱۲-۲۱۳-۲۱۴-۲۱۷-۲۱۹-۲۲۰-۲۴۳-۲۷۹-۳۱۶-۳۹۷)

رتینوپاتی (۱۴۲)

رژیم غذایی (۴۰۲-۳۹۸-۳۷۰-۳۶۶-۳۲۵-۳۱۵-۲۷۷-۲۷۶-۱۶۱-۸۴-۱۲)

روانی (۳۵۶-۳۱۱)

روحی (۳۱۱)

زخم دهان

زنان (۲۷۷-۲۳۶-۲۱۸-۲۰۰-۱۹۰-۱۰۲-۹۶-۴۵-۴۲-۴۰-۳۶-۳۵-۱۲-۱۰-۷-۵-۴-۳)

ژنتیک -۳۵۵-۳۲۷-۳۲۰-۳۱۴-۲۸۴-۲۰۴-۱۴۱-۱۳۸-۱۲۰-۱۱۸-۷۸-۶۱-۴۱-۲۷-۲۵-۱۲-۱۰-۵-۲)
۳۶۵-۴۲۶-۴۳۲)

ژنومیکیس (۵۴)

سارکوپلاسمی (۴۳۶-۲۵۰-۲۴۵-۲۰۳-۱۷۹-۱۰۳-۱۰۰-۹۸)

سالمندان (۳۱۶-۳۱۲)

سرخرگ (۳۹۷-۱۶۶)

سرطان (۲۷۷-۲۴۶)

سطح بدن (۳۵-۳۰-۲۶)

سکته (۳۶۵-۳۱۶-۳۱۴-۷۴-۲۳)

سلول‌های بنیادی (۱۳۹-۱۱۶)

سمپاتیک -۲۴۲-۲۴۱-۲۴۰-۲۳۹-۲۳۸-۲۳۷-۲۳۶-۲۳۵-۱۹۰-۱۸۹-۱۸۷-۱۸۶-۱۸۴-۴۵-۲۷-۱۳)
۴۰۸-۴۰۷-۴۰۱-۴۰۰-۳۹۹-۳۹۸-۳۹۷-۳۹۶-۳۹۵-۳۵۶-۲۵۲-۲۵۱-۲۵۰-۲۴۸-۲۴۷-۲۴۵)

سمیت (۳۱۵-۳۷۴)

سندرم متابولیک (۷۶-۱۴۱)

سنکوپ (۴۲۵)

سی‌تی‌اسکن (۶۱-۱۶۱)

سیستم عصبی (۱۳-۴۵-۸۴-۱۸۸-۱۹۰-۱۹۱-۲۰۳-۲۳۵-۲۳۶-۲۳۸-۲۳۹-۲۴۰-۲۴۱-۲۴۲-۲۵۰-۲۵۲-۳۹۴-۳۹۵-۳۹۶-۳۹۷-۳۹۸-۳۹۹-۴۰۰-۴۰۱-۴۰۲-۴۰۶-۴۰۷-۴۰۸-۴۳۴)

سیستولیک (۴-۹-۲۶-۲۸-۳۰-۳۱-۳۲-۳۸-۴۰-۴۲-۴۳-۴۴-۴۵-۷۹-۱۸۶-۱۸۷-۲۰۹-۲۳۶-۲۷۵-۲۷۷-۳۲۲-۳۵۶-۳۷۳-۴۰۴-۴۲۷-۴۳۱-۴۳۲)

سیگار (۲-۳-۴-۶-۸-۱۱-۱۲-۳۱۲-۳۶۵)

سیگنال دهی (۸۲-۱۳۳-۱۳۹-۱۴۲-۱۵۵-۱۶۲-۱۸۶-۱۹۹-۲۰۰-۲۰۳-۲۰۴-۲۱۵-۲۱۶-۲۲۰-۲۳۷-۲۳۸-۲۳۹-۲۴۰-۲۴۳-۲۴۵-۲۴۷-۲۵۱-۲۵۲-۲۷۷-۲۷۸-۲۸۰-۲۸۴-۲۸۹-۲۹۰-۳۱۰-۳۱۳-۳۱۴-۳۱۵-۳۱۶-۳۱۷-۳۲۱-۳۲۲-۳۲۳-۳۲۴-۳۲۵-۳۲۶-۳۲۷-۳۲۸-۳۴۸-۳۴۹-۳۵۲-۳۵۳-۳۵۵-۳۵۶-۳۵۷-۳۹۵-۳۹۷-۳۹۸-۳۹۹-۴۰۳-۴۰۴)

شکستگی (۱۸۵)

شنا (۴۱-۷۰-۷۲-۷۳-۷۴-۷۵-۷۶-۷۷-۷۹-۸۱-۹۶-۱۰۰-۱۰۱-۱۲۱-۱۲۳-۱۳۴-۱۸۱-۱۸۶-۱۸۷-۱۸۸-۲۰۹-۲۷۷-۲۸۰-۲۸۹-۳۲۵-۳۵۷-۳۵۸-۳۷۲-۴۰۰-۴۰۷)

شواهد بالینی (۳۴۹-۳۵۶-۳۷۳)

ضربان قلب (۱۰-۲۷-۳۲-۴۵-۶۰-۷۹-۸۰-۸۱-۸۲-۸۳-۸۴-۱۰۵-۱۰۶-۱۰۸-۲۳۶-۲۴۰-۲۴۱-۲۴۵-۲۴۶-۳۹۶-۴۰۰-۴۰۱-۴۳۳)

عفونت (۱۶۳-۲۴۶-۳۱۷)

غربالگری (۱۶۳-۲۴۶-۳۱۷)

فرامینگهام (۵)

فشارخون (۲-۳-۴-۶-۸-۹-۱۳-۱۴-۲۷-۳۰-۳۵-۳۸-۳۹-۴۵-۵۵-۶۰-۷۳-۷۴-۷۵-۷۶-۷۷-۸۰-۱۳۶-۱۴۲-۱۵۰-۱۵۸-۱۶۱-۱۶۳-۱۸۱-۱۸۸-۱۹۰-۲۰۰-۲۰۸-۲۰۹-۲۱۰-۲۱۱-۲۲۰-۲۳۷-۲۳۸-۲۳۹-۲۴۲-۲۴۹-۲۷۴-۲۷۵-۲۸۹-۳۱۰-۳۱۳-۳۱۴-۳۱۵-۳۱۶-۳۶۵-۳۶۶-۳۷۰-۳۹۴-۳۹۵-۳۹۶-۳۹۷-۳۹۸-۳۹۹-۴۰۰-۴۰۱-۴۰۲-۴۰۴-۴۰۵-۴۰۶-۴۰۷-۴۰۸-۴۲۴-۴۲۵-۴۳۱)

فعالیت هوازی (۴-۱۳-۲۷)

فوتبال (۴۳)

فیبروبلاست -۲۴۲-۲۳۷-۱۸۵-۱۵۷-۱۵۵-۱۵۴-۱۵۳-۱۵۲-۱۵۱-۱۵۰-۱۴۱-۱۳۹-۱۳۵-۱۱۷-۵۷)
۳۵۸-۳۵۶-۳۵۴-۳۵۳-۳۵۲-۳۵۱-۳۵۰-۳۴۹-۳۴۸-۳۱۵)

فیبروز -۲۸۰-۲۷۹-۲۷۸-۲۷۷-۲۷۵-۲۷۴-۲۴۳-۱۸۸-۱۶۶-۱۶۴-۱۶۳-۱۵۷-۱۵۰-۱۱۷-۵۶-۴۴-۳۹)
۴۳۴-۴۰۲-۳۶۸-۳۵۸-۳۵۷-۳۵۶-۳۵۵-۳۵۲-۳۵۱-۳۵۰-۳۴۹-۳۴۸-۲۸۷-۲۸۶-۲۸۴)

فیبرونکتین (۴۰۳-۳۴۹-۱۸۵-۱۵۳-۱۵۲-۱۵۱)

فیزیوتراپی (۱۸۱-۱۲۴)

فیبرینولیز (۱۲)

قایقرانی (۴۱-۴۰)

قلبی ریوی (۳۹۵-۳۲۴-۲۵۱-۲۳۸-۲۳۶-۱۹۱-۸۳-۶۰-۸)

کاتابولیسم (۲۵۱)

کارآزمایی (۳۷۴-۳۲۶-۲۷۷-۶۰)

کارآیی (۲۵۳-۲۰۵-۸۱-۸۰-۷۳-۷۲-۳۰)

کاردیومیوپاتی -۳۲۳-۳۱۴-۳۱۱-۲۹۰-۲۸۶-۲۸۴-۲۸۱-۲۷۵-۲۷۴-۱۶۱-۱۵۸-۴۶-۴۳-۴۰-۲۸-۲۶)
۳۷۳-۳۵۱)

کرونوتروپیک (۴۳۶-۴۲۵)

کشتی (۲۷)

کشش (۴۰۲-۴۰۰-۳۹۶-۳۵۱-۳۴۹-۲۷۹-۱۳۸)

کلسترول (۳۷۲-۳۷۱-۳۷۰-۳۶۹-۳۶۸-۱۳-۱۰-۸-۶-۴-۳-۲)

کلسیم -۱۹۱-۱۸۲-۱۷۹-۱۰۸-۱۰۷-۱۰۶-۱۰۵-۱۰۴-۱۰۳-۱۰۲-۱۰۱-۱۰۰-۹۶-۹۵-۸۲-۷۷-۵۶)
۴۳۶-۴۰۴-۴۰۳-۴۰۲-۳۹۸-۳۶۹-۳۵۶-۳۲۸-۲۴۵-۲۳۷-۲۱۶-۲۱۴-۲۰۵-۲۰۳-۲۰۲-۱۹۹

کمورفلکس (۳۹۷-۲۳۸)

کودکان (۸۳)

کیفیت زندگی (۴۲۵-۴۲۴-۳۲۷-۳۱۰-۲۵۳-۲۴۹-۲۴۶-۲۳۵-۱۸۲-۱۷۸-۳)

گرسنگی (۱۷۸-۱۰)

گلوکز (۳۵۶-۳۲۵-۳۱۸-۲۸۷-۲۸۲-۲۸۱-۲۸۰-۲۷۹-۲۷۸-۲۷۷-۲۷۶-۲۷۵-۲۰۱-۵۵)

لپتین (۱۵۸)

لخته (۱۸۵-۱۷۹-۱۱-۵-۲)

لیپوپروتئین (۳۶۵-۱۳-۱۰-۴-۲)

لیپیدمی (۳۷۳-۳۷۰-۱۹۱-۱۲)

ماستوسیت (۱۵۵)

ماکروفاژ -۳۷۱-۳۷۰-۳۶۹-۳۶۶-۳۶۵-۳۶۴-۳۵۰-۳۱۵-۲۸۷-۲۷۹-۲۴۴-۱۶۴-۱۶۳-۱۵۷-۱۵۵-۱۵۰)
۳۷۲-۳۷۳-۳۷۴)

المپیک (۶۱)

متاآنالیز (۳۲۷-۱۶۶-۱۵۸-۴۴-۳۰-۱۴-۱۰-۹-۷-۵)

متابولومیکس (۵۶-۵۴-۱۳)

متابولیت (۲۱۶-۲۰۳-۲۰۱)

متابولیسم -۲۸۶-۲۷۸-۲۷۷-۲۷۶-۲۷۵-۲۵۰-۲۴۹-۲۱۶-۲۰۱-۱۶۴-۱۱۷-۷۲-۶۱-۵۸-۱۳-۱۰-۹)
۲۸۷-۳۱۲-۳۱۳-۳۱۴-۳۱۵-۳۲۱-۳۲۲-۳۵۵-۳۵۷-۳۷۱-۳۹۵-۴۳۳-۴۳۶)

مراقبت (۴۲۵-۳۵۶-۳۱۴-۳۱۱-۱۸۱-۷۳-۷۲-۷-۴-۳-۲)

مراقبت بهداشتی (۳۱۱-۷-۳)

میتوکندری (۴۳۶-۳۵۷-۳۲۱-۳۱۵-۲۸۵-۲۸۳-۲۸۲-۲۷۷-۲۷۵-۲۱۹-۲۱۷-۲۰۴-۲۰۳-۲۰۲-۹۸-۷۶)

نارسایی -۱۶۶-۱۶۴-۱۶۳-۱۵۸-۱۵۷-۱۲۲-۱۱۷-۱۱۶-۸۳-۸۱-۸۰-۷۹-۷۸-۷۶-۷۴-۷۳-۶۰-۵-۲)
۱۸۸-۲۰۰-۲۰۵-۲۱۲-۲۱۳-۲۱۸-۲۲۰-۲۳۵-۲۳۶-۲۳۷-۲۴۱-۲۵۳-۲۷۴-۲۷۵-۲۸۰-۳۱۰-۳۱۱-
۳۱۲-۳۱۴-۳۱۵-۳۱۶-۳۱۹-۳۲۰-۳۲۳-۳۲۵-۳۴۸-۳۵۰-۳۵۱-۳۵۶-۳۵۷-۳۵۸-۴۲۴-۴۲۵-۴۲۶-
۴۲۷-۴۳۳-۴۳۶)

نارسایی قلبی -۱۶۴-۱۶۳-۱۵۸-۱۵۷-۱۲۲-۱۱۷-۱۱۶-۸۳-۸۱-۸۰-۷۹-۷۸-۷۶-۷۴-۷۳-۶۰-۵-۲)
۱۶۶-۱۸۸-۲۰۰-۲۰۵-۲۱۲-۲۱۳-۲۱۸-۲۲۰-۲۳۵-۲۳۶-۲۳۷-۲۴۱-۲۵۳-۲۷۴-۲۷۵-۲۸۰-۳۱۰-
۳۱۱-۳۱۲-۳۱۴-۳۱۵-۳۱۶-۳۱۹-۳۲۰-۳۲۳-۳۲۵-۳۴۸-۳۵۰-۳۵۱-۳۵۷-۳۵۸-۴۲۴-۴۲۵-۴۲۶-
۴۲۷-

نژاد (۴۳۱-۸۴-۶۰-۵۹-۵۸-۴۲-۴۱-۳۴-۲۹-۲۷-۲۵)

نکروز (۳۹۹-۳۶۷-۳۶۶-۳۲۱-۲۴۳-۲۱۷-۲۰۴-۱۷۹-۱۵۸)

نئوآنژیوژنز (۱۴۲-۱۴۱-۱۴۰-۱۳۹-۱۳۸-۱۳۵-۱۳۴-۱۳۳)

ورزش مقاومتی (۲۱۳-۱۳۴-۲۵)

ورزشکار -۴۴-۴۳-۴۲-۴۱-۴۰-۳۹-۳۸-۳۷-۳۶-۳۵-۳۴-۳۳-۳۲-۳۱-۳۰-۲۹-۲۸-۲۷-۲۶-۲۵-۱۰-۶)
۴۵-۴۶-۵۸-۶۱-۷۹-۳۲۷-۳۷۳)

وزنه‌برداری (۲۷)

هزینه‌های اقتصادی (۳)

هزینه‌های انسانی (۳)

هموستاتیک (۴۳۳-۳۵۱-۳۵۰-۳۱۳-۱۱)

هوازی -۱۶۱-۱۳۴-۱۰۴-۱۰۲-۱۰۱-۸۴-۸۳-۸۰-۷۹-۷۵-۷۴-۷۳-۷۲-۷۱-۲۹-۲۷-۱۴-۱۳-۹-۴)
۱۸۱-۱۸۴-۱۸۵-۱۸۸-۱۸۹-۱۹۹-۲۰۰-۲۰۱-۲۰۲-۲۰۳-۲۰۷-۲۰۸-۲۰۹-۲۱۱-۲۱۳-۲۱۵-۲۲۰-
۲۳۵-۲۳۶-۲۴۷-۲۴۹-۲۵۳-۲۷۷-۳۵۸-۳۹۴-۳۹۵-۳۹۹-۴۰۰-۴۰۱-۴۰۲-۴۰۵-۴۰۶-۴۰۸-۴۲۷-
۴۲۸-۴۲۹-۴۳۱-۴۳۶)

هورمون -۲۷۸-۲۵۲-۲۵۱-۲۵۰-۲۴۹-۲۴۸-۲۴۲-۲۳۸-۲۳۷-۲۳۶-۲۳۵-۱۹۰-۱۵۸-۱۳۹-۵۹-۱۱-۴)
۳۵۱-۴۰۸-۴۳۳-۴۳۴)

هوموستاز (۳۲۱-۳۱۵-۱۵۱-۱۰۵-۵۸)

هیپرتروفی -۱۰۷-۱۰۶-۱۰۵-۹۹-۹۸-۹۷-۹۶-۸۰-۷۹-۷۷-۷۶-۷۴-۷۳-۴۲-۴۱-۴۰-۳۸-۳۵-۲۶)
۲۱۳-۱۸۸-۱۸۶-۱۸۴-۱۸۳-۱۷۹-۱۶۳-۱۵۸-۱۵۰-۱۳۵-۱۳۴-۱۲۳-۱۲۲-۱۲۱-۱۲۰-۱۱۷-۱۰۸-
۳۲۷-۳۲۳-۳۲۱-۳۱۶-۳۱۱-۲۸۴-۲۸۰-۲۷۹-۲۷۸-۲۷۵-۲۷۴-۲۵۲-۲۴۸-۲۴۷-۲۴۳-۲۴۲-۲۳۷-
۳۴۸-۳۴۹-۳۵۲-۳۵۶-۳۵۸-۳۹۷-۴۰۰-۴۰۲-۴۰۴-۴۲۶-۴۳۰-۴۳۳-۴۳۵-۴۳۷)

هیپوکسمی (۱۴۱)

هیپرتروفی (۴۰-۲۵)

یائسگی (۲۷۷-۱۹۰-۱۱-۴)

یوگا (۱۸۶)

Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: from Molecular to clinical

By:

Bahram Abedi

Associate Professor, Department of physiology exercise, Mahallat Branch, Islamic Azad University, Mahallat, Iran

Marziyeh Ebrahimi Monfared

PhD Student in Exercise Physiology, Department of physiology exercise, Mahallat Branch, Islamic Azad University, Mahallat, Iran

Hamid Soori

Professor of Epidemiology, Safety Promotion and Injury Prevention Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

2018