

## اثر ترکیبی تمرین استقامتی و داروی آتورواستاتین بر میزان آسیب نکرولی و بافت فیبروزی در قلب موش های صحرایی نر نژاد ویستار پس از انفارکتوس تجربی میوکارد

اکبر اعظمیان جزی<sup>۱</sup>، محمدرضا حافظی<sup>۲</sup>، جواد چراغی<sup>۳</sup>، هادی عیدی<sup>\*۱</sup>

(۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

(۲) گروه پاتوبیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

(۳) گروه فیزیولوژی، دانشکده پیرا دام پزشکی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۴/۴/۲۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۳/۲

### چکیده

**مقدمه:** مشخص شده است که استاتین ها و فعالیت ورزشی هر دو دارای اثرات سودمندی در پیشگیری از بیماری های قلبی- عروقی هستند. با این حال، در ارتباط با اثرات ترکیبی آن ها بر میزان آسیب بافتی بعد از انفارکتوس میوکارد اطلاعات کافی وجود ندارد. هدف پژوهش حاضر بررسی اثر ترکیبی تمرین ورزشی استقامتی و داروی آتورواستاتین بر میزان آسیب نکرولی و بافت فیبروزی در قلب موش های صحرایی به دنبال انفارکتوس میوکارد است.

**مواد و روش ها:** ۴۵ سر موش صحرایی نر (۱۰-۸ هفته ای با میانگین وزن  $23.0 \pm 1.0$  گرم) به ۵ گروه شم، کنترل، تمرین استقامتی، آتورواستاتین و تمرین+آتورواستاتین تقسیم شدند. انفارکتوس میوکارد به وسیله تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین ( $150 \text{ mg/kg}$ ) در دو روز متوالی القاء شد. مداخله دارویی و تمرین استقامتی ۲ روز پس از انفارکتوس میوکارد شروع و به مدت ۴ هفته تداوم یافت. جهت بررسی آسیب نکرولی و میزان بافت فیبروزی به ترتیب از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-آئوزین و تری کرم ماسون استفاده شد. داده ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در سطح  $P < 0.05$  و آزمون تعقیبی شفحه (scheffe) تحلیل شدند.

**یافته های پژوهشی:** ترکیب تمرین استقامتی و داروی آتورواستاتین باعث کاهش معنی دار میزان آسیب نکرولی و بافت فیبروزی در مقایسه با گروه کنترل گردید ( $P=0.001$ ). تمرین استقامتی به تنهایی باعث افزایش غیر معنی دار میزان آسیب نکرولی و افزایش معنی دار بافت فیبروزی شد ( $P=0.001$ ). مصرف داروی آتورواستاتین آسیب نکرولی را کاهش داد، اما تاثیری بر وسعت بافت فیبروزی نداشت.

**بحث و نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که ترکیب تمرین استقامتی و داروی آتورواستاتین در بهبود آسیب بافتی ناشی از انفارکتوس میوکارد موثرتر از تمرین و دارو به تنهایی می باشد.

**واژه های کلیدی:** تمرین استقامتی، آتورواستاتین، انفارکتوس میوکارد، موش صحرایی

\* نویسنده مسئول: گروه تربیت بدنی، دانشگاه پیام نور ایلام، ایلام، ایران

Email: abdi\_197866@yahoo.com

## مقدمه

سکته قلبی یک وضعیت نکرولی حاد عضله قلب است که در نتیجه عدم تعادل بین تامین خون کرونری و نیازهای عضله قلبی رخ می دهد (۱). سکته قلبی شایع ترین دلیل نارسایی قلبی و زمینه ساز اختلال در عملکرد سیستمی و دیاستولی بطن چپ است که منجر به افزایش میزان مرگ و میر و اختلال عمده ای در کیفیت زندگی می شود (۲). تغییر شکل عضله قلب (Cardiac Remodeling) بعد از انفارکتوس میوکاردا (Myocardial Infarction)، شامل مجموعه ای از تغییرات در بطن چپ است که منجر به کاهش عملکرد بطن چپ می گردد (۳). پس از سکته قلبی، تغییر شکل ساختاری عضله قلب با واکنش های التهابی همراه است و با تشکیل زخم (اسکار) در ناحیه انفارکت و هم چنین تغییراتی از قبیل فیبروز میان بافتی و تغییر شکل عروقی در بافت قلبی غیر انفارکت تداوم می یابد (۴).

آتورواستاتین یک داروی استاتینی است که فعالیت آنزیم ۳-هیدروکسی-۳-متیل گلوٹاریل کوآنزیم A ردوکتاز (3-Hydroxy-3-Methyl glutaryl CoA Reductase) را مهار می کند. این آنزیم سنتز موالونات را کاتالیز می کند که فرآیندی محدودکننده در بیوسنتز کلسترول است. کاهش کلسترول داخل سلولی منجر به افزایش جبرانی در برداشت کلسترول به وسیله گیرنده های لیپوپروتئین کم چگال (LDL) و کاهش کلسترول پلاسما می شود. استفاده از داروهای استاتینی در افراد با غلظت کلسترول بالا باعث بهبودی قابل توجهی در پیشگیری اولیه و ثانویه بیماری شریان کرونری می شود. اخیراً اثر بخشی استاتین ها در افراد با سطوح کلسترول پایین تر نیز مشاهده شده است. استاتین ها جدا از کاهش کلسترول LDL، دارای مجموعه ای از اثرات مفید بر عناصر مختلف آترواسکلروز از جمله عملکرد اندوتلیال، مهاجرت سلول، التهاب و تمایل ترومبوتیک پلاک آترواسکلروزی هستند (۵).

نشان داده شده است که استفاده از داروهای استاتینی مانند آتورواستاتین دارای اثرات سودمندی بر عملکرد و تغییر شکل بطنی بعد از انفارکتوس تجربی میوکاردا می باشد، این یافته احتمال این که استاتین ها در پیشگیری و درمان نارسایی قلبی کمک کننده باشند

را افزایش می دهد. استفاده از داروهای استاتینی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، با بهبود عملکرد بطن چپ همراه است. استاتین ها در دسترس بودن نیتریک اکساید اندوتلیالی را هم از طریق تسریع در تولید آن و هم از طریق پیشگیری از غیر فعال شدن آن توسط رادیکال های آزاد تقویت می کنند. شواهد نشان می دهد که کاهش در دسترس بودن نیتریک اکساید اندوتلیالی (eNO) ممکن است نقش مهمی را در پاتوفیزیولوژی نارسایی قلبی بعد از انفارکتوس تجربی میوکاردا و هم چنین در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بازی کند (۶). تایاما و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که داروهای استاتینی، در کاهش خطر رویدادهای قلبی-عروقی بسیار موثرند (۷). علاوه بر این، اطلاعات اخیر نشان می دهند که استاتین ها از قلب در برابر آسیب ایسکمیک محافظت می کنند (۱).

درمان غیر دارویی رایج بیماران پس از سکته قلبی معمولاً شامل انجام فعالیت های ورزشی به عنوان ابزاری برای بازتوانی قلبی است (۸). هایکوفسکی و همکاران (۲۰۱۱) در یک مطالعه تحلیلی (متاآنالیز) گزارش کردند که تمرین ورزشی دارای اثرات سودمندی بر تغییر شکل بطن چپ پس از انفارکتوس میوکاردا می باشد (۹). زوی و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که تمرین ورزشی بعد از انفارکتوس میوکاردا باعث کاهش فیبروز میوکاردا و بازیابی عملکرد قلب می شود (۱۰). بنا بر این، ممکن است استفاده از تمرین استقامتی و داروی آتورواستاتین (به صورت ترکیبی) تاثیر مضاعفی بر بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکاردا داشته باشد و از تغییر شکل ساختاری نامطلوب بافت قلب جلوگیری و مانع بروز نارسایی قلبی گردد. در یک تحقیق مشابه، تایاما و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند که ترکیب داروهای آتورواستاتین و رزواستاتین و فعالیت ورزشی منظم در افراد مبتلا به بیماری شریان کرونری، از طریق کاهش میزان بازوفیل های گردش خون باعث کاهش قابل توجه سفتی دیواره شریانی شد (۷). با این حال، در ارتباط با اثر ترکیبی تمرین ورزشی استقامتی و داروی آتورواستاتین بر میزان آسیب نکرولی و بافت فیبروزی پس از انفارکتوس میوکاردا تاکنون تحقیقی انجام نشده است. بنا بر این، هدف از

یافت که به جای ایزوپرنالین فقط نرمال سالین به صورت زیرجلدی دریافت کردند. ۳۵ سر موش صحرائی باقی مانده مطابق دستورالعمل فوق ایزوپرنالین دریافت کردند. از مجموع ۳۵ سر موش صحرائی که ایزوپرنالین دریافت کرده بودند، تعداد ۷ سر موش پس از تزریق دوم تلف شدند. سپس به منظور بررسی آسیب بافتی برای اطمینان از بروز انفارکتوس میوکارد، ۲ روز پس از القاء انفارکتوس میوکارد تعداد ۴ سر موش کشته شدند و بافت قلب آن ها مورد بررسی قرار گرفت. ۲۴ سر موش صحرائی باقی مانده به طور تصادفی به ۴ گروه ۱- کنترل (بدون تمرین) ( $n=6$ )، ۲- تمرین ورزشی استقامتی ( $n=6$ )، ۳- تمرین + آتورواستاتین ( $n=6$ )، ۴- آتورواستاتین ( $n=6$ )، تقسیم شدند که همراه با گروه شم در مجموع ۵ گروه شدند.

با توجه به شکل شماره ۱، ۴۸ ساعت پس از تزریق دوم مداخلات دارویی و تمرینی شروع شد. گروه های تمرینی، برنامه تمرینی اصلی را با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در روز و ۵ جلسه در هفته شروع کردند. سرعت و مدت تمرین به تدریج افزایش یافت به طوری که در پایان هفته دوم، موش ها قادر بودند با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه و ۵۰ دقیقه در روز (شامل ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه) بدون پروتکل تمرین استقامتی ۴ هفته به طول انجامید. مشخص شده است که این رژیم تمرینی معادل ۵۵ درصد  $VO_{2max}$  است و به خوبی توسط موش های صحرائی انفارکتوسی تحمل می شود (۱۰، ۱۳). سایر گروه ها روزانه به مدت ۵ دقیقه بر روی دستگاه قرار داده شدند و برنامه راه رفتن با سرعت ۵ متر بر دقیقه را انجام دادند. گروه های مداخله دارویی نیز ۴۸ ساعت پس از القاء انفارکتوس میوکارد، روزانه میزان ۱۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن ( $10 \text{ mg/kg}$ ) آتورواستاتین محلول در نرمال سالین ( $10 \text{ ml/kg}$ ) به صورت خوراکی و با استفاده از گاواژ (Gavage) دریافت کردند. نشان داده شده است که این دوز مصرفی در موش های صحرائی بسیار موثر است (۱۴). سایر گروه ها، همین میزان نرمال سالین دریافت کردند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین (۲۸ روز بعد از انفارکتوس) موش ها با استفاده از

انجام این تحقیق بررسی اثر ترکیبی تمرین استقامتی و داروی آتورواستاتین بر میزان آسیب نکروری و بافت فیبروزی قلب موش های صحرائی نژاد ویستار پس از انفارکتوس تجربی میوکارد بود.

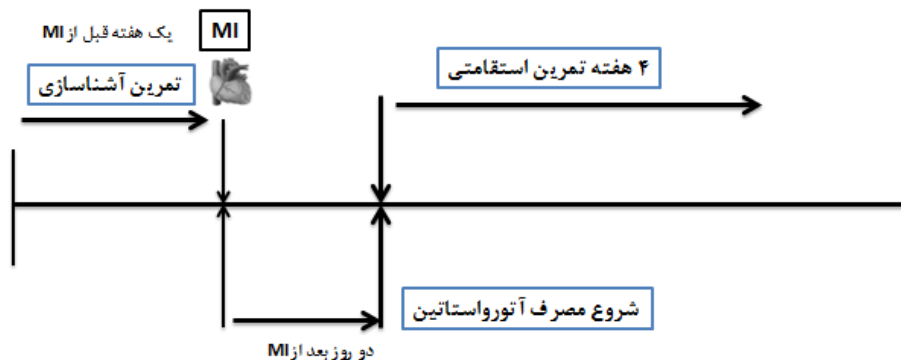
### مواد و روش ها

در این تحقیق تعداد ۴۵ سر موش صحرائی نژاد ویستار ۸-۱۰ هفته ای با وزن ۲۱۰-۲۴۵ گرم خریداری و پس از همگن سازی بر اساس وزن و یک هفته عادت به شرایط جدید، در یک برنامه آشناسازی با دوییدن بر روی تردمیل مخصوص موش صحرائی در ۵ روز متوالی با سرعت ۶ متر بر دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه در روز با شیب صفر درجه شرکت کردند (۱۱). جهت وادار کردن موش ها به دوییدن، از شوک الکتریکی به میزان ۰/۵ میلی آمپر استفاده شد. موش هایی که قادر به سازگاری با دوییدن نبودند از تحقیق خارج شدند. آب و غذا به طور آزادانه در دسترس موش ها قرار داشت و همه آن ها در شرایط یکسان با چرخه ۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی در دمای ۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی ۴۵ تا ۵۵ درصد در داخل قفس های پلاستیکی در حیوان خانه دانشگاه ایلام نگهداری شدند.

جهت ایجاد انفارکتوس تجربی میوکارد از تزریق زیر جلدی ایزوپرنالین به میزان ( $150 \text{ mg/kg}$ ) محلول در نرمال سالین در دو روز متوالی با فاصله ۲۴ ساعت استفاده شد. استفاده از این ماده در مدل های حیوانی به ویژه موش صحرائی یکی از روش های رایج برای ایجاد سکتة قلبی است (۱۰، ۱۲). انتخاب دوز تزریقی دارو بر اساس مطالعه پایلوت انجام شد. به این صورت که از سه دوز ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن استفاده شد و پس از بررسی بافت قلب موش های صحرائی مشخص شد که انفارکتوس میوکارد در دوزهای ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن القاء گردید. بنا بر این، دوز تزریقی ۱۵۰ میلی گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن انتخاب شد. از مجموع ۴۵ سر موش صحرائی تعداد ۴ سر موش به دلیل عدم سازگاری مناسب با دوییدن بر روی تردمیل از تحقیق خارج شدند، سپس از ۴۱ سر موش صحرائی باقی مانده، تعداد ۶ سر به گروه کنترل کاذب (شم) اختصاص

میکروتوم مقطعی به ضخامت ۴ میکرومتر تهیه و بر روی لام قرار داده شد. جهت بررسی آسیب نكروزی از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-آئوزین و جهت بررسی بافت فیبروزی از رنگ آمیزی تری کروم ماسون استفاده شد. پس از رنگ آمیزی، نمونه ها با استفاده از میکروسکوپ نوری Olympus با بزرگ نمایی ۴۰× مورد بررسی قرار گرفتند.

کلروفورم بی هوش شدند و در شرایط بی هوشی عمیق قلب آن ها جدا و بعد از شست و شو و سپس توزین به وسیله ترازوی دیجیتالی Precisa 3100 c ساخت سوئیس در داخل فرمالین ۱۰ درصد به عنوان فیکساتیو قرار داده شد. ۲۴ ساعت بعد قلب ها به صورت طولی برش داده شد و در داخل پارافین مذاب غوطه ور شدند. پس از تهیه بلوک های پارافینه با استفاده از دستگاه



شکل شماره ۱. طرح کلی تحقیق

هماتوکسیلین-آئوزین نشان داد که میزان سلول التهابی و آسیب نكروزی ناشی از ایزوپرنالین (۲ روز بعد از MI) بسیار شدید بود که نشان دهنده القاء انفارکتوس میوکارد است.

نتایج آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) نشان داد که بین شاخص های آسیب نكروزی و بافت فیبروزی در گروه های مختلف این تحقیق تفاوت معنی داری وجود دارد. نتایج تحقیق نشان داد که میزان آسیب نكروزی در گروه ترکیبی (تمرین+آتورواستاتین) در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافت ( $P=0.001$ ). با این حال، در مقایسه با گروه کنترل کاذب (شم) هنوز هم به طور معنی داری بیشتر بود ( $P=0.001$ ). نتایج آزمون تعقیبی Scheffe نشان داد که بین گروه ترکیبی (تمرین+آتورواستاتین) و گروه آتورواستاتین اختلاف معنی داری از نظر میزان آسیب نكروزی وجود ندارد ( $P=0.119$ )، اما بین گروه ترکیبی و دیگر گروه ها، اختلاف معنی داری وجود دارد ( $P<0.05$ ). هم چنین، نتایج نشان داد

برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و روش های آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. در سطح توصیفی از میانگین و انحراف معیار و در سطح استنباطی پس از تایید طبیعی بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف (KS)، و بررسی همگونی واریانس داده ها با استفاده از آزمون لوین از آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی شفه استفاده شد. سطح معنی داری اختلاف بین گروه ها  $P<0.05$  در نظر گرفته شد.

### یافته های پژوهش

جدول شماره ۱ میانگین و انحراف معیار وزن بدن، وزن قلب، نسبت وزن قلب به وزن بدن و شاخص های آسیب بافتی را نشان می دهد. نتایج نشان داد که تزریق زیر جلدی ایزوپرنالین ( $150 \text{ mg/kg}$ ) در دو روز متوالی با فاصله ۲۴ ساعت باعث القاء انفارکتوس میوکارد در موش های صحرایی نر نژاد ویستار گردید (شکل شماره ۲، دو روز بعد از MI). رنگ آمیزی

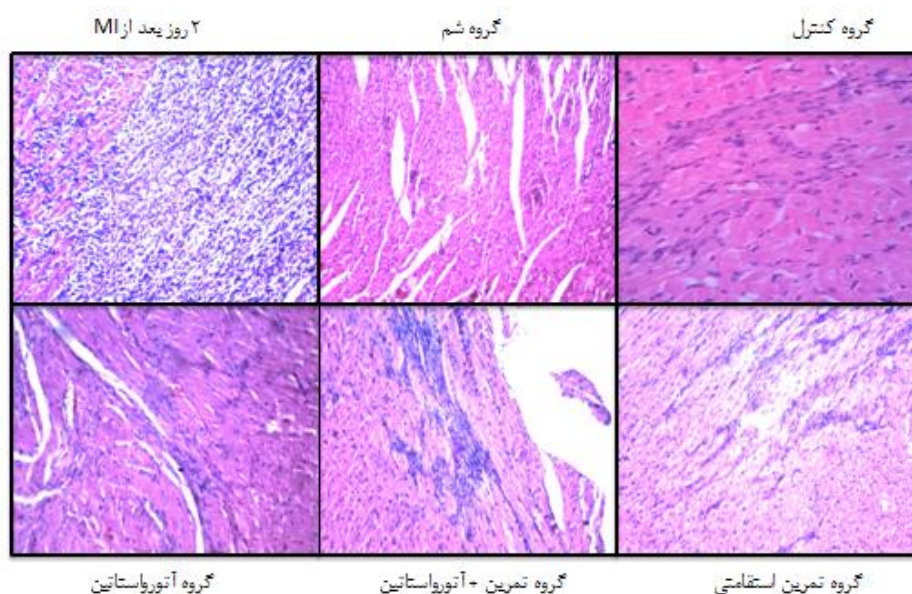
است ( $P=0.001$ ). وسعت بافت فیبروزی در گروه اتورواستاتین با میانگین و انحراف معیار ( $۲۰/۶۶ \pm ۰/۸۱$ ) در مقایسه با گروه کنترل با میانگین و انحراف معیار ( $۲۰/۸۳ \pm ۰/۷۵$ ) تفاوت معنی داری نداشت. در ارتباط با نسبت وزن قلب به وزن بدن نتایج تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) نشان داد که اختلاف بین گروه های مورد مطالعه از لحاظ آماری معنی داری بود ( $P=0.030$ ). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که اختلاف دو به دو گروه های تجربی از نظر نسبت وزن قلب به وزن بدن تنها بین گروه تمرین استقامتی و گروه کنترل کاذب از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P=0.021$ ). سایر گروه ها تفاوت معنی داری با هم نداشتند.

که میزان آسیب نکروزی در گروه تمرین استقامتی با میانگین ( $۲۵ \pm ۲/۲۸$  درصد) اختلاف معنی داری با گروه کنترل با میانگین و انحراف معیار ( $۲۱/۳۳ \pm ۱/۰۳$  درصد) ندارد ( $P>0.05$ ). اما اختلاف بین گروه تمرین استقامتی و سایر گروه ها از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P<0.05$ ). هم چنین میزان آسیب نکروزی در گروه اتورواستاتین با میانگین و انحراف معیار ( $۱۴ \pm ۳/۴۶$  درصد) در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافت. در ارتباط با وسعت بافت فیبروزی نتایج نشان داد که این شاخص نیز در گروه ترکیبی در مقایسه با گروه کنترل و دیگر گروه های تجربی به طور معنی داری کاهش یافت ( $P=0.001$ ). در همین راستا نتایج تحقیق حاکی از افزایش معنی دار بافت فیبروزی در گروه تمرین استقامتی نسبت به سایر گروه های تجربی

جدول شماره ۱. میانگین و انحراف معیار شاخص های وزن بدن، وزن قلب، نسبت وزن قلب به وزن بدن،

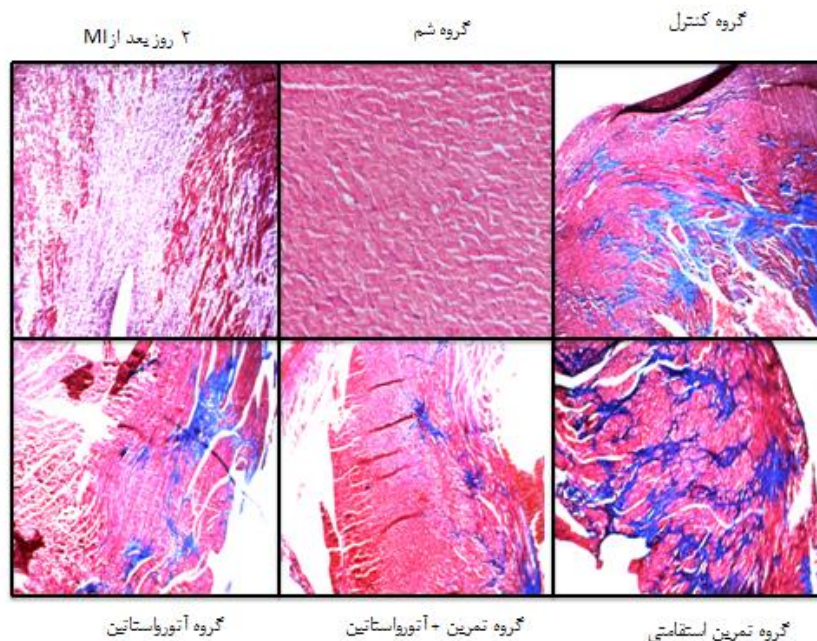
آسیب نکروزی و بافت فیبروزی

گروه ها	تمرین استقامتی	تمرین + اتورواستاتین	اتورواستاتین	کنترل	کنترل کاذب (شم)
وزن بدن (g)	$۲۷۸ \pm ۳/۷۶$	$۲۴۹ \pm ۱۱/۶$	$۲۴۰ \pm ۵/۴۵$	$۲۴۶ \pm ۴/۹۳$	$۲۷۵ \pm ۹/۶۳$
وزن قلب (g)	$۱/۲۸ \pm ۰/۱۸$	$۱/۰۷ \pm ۰/۰۹$	$۰/۹۷ \pm ۰/۱۵$	$۱/۰۶ \pm ۰/۰۸$	$۰/۹۵ \pm ۰/۰۹$
نسبت وزن قلب به وزن بدن (g/kg)	$۴/۶۲ \pm ۰/۶۳$	$۴/۲۹ \pm ۰/۳۰$	$۴/۰۱ \pm ۰/۵۵$	$۴/۲۸ \pm ۰/۳۳$	$۳/۶۳ \pm ۰/۲۹$
درصد آسیب نکروزی	$۲۵ \pm ۲/۲۸$	$۱۰/۵۰ \pm ۰/۸۳$	$۱۴ \pm ۳/۴۶$	$۲۱/۳۳ \pm ۱/۰۳$	-
درصد بافت فیبروزی	$۲۹/۷۵ \pm ۰/۹۸$	$۱۰/۶۶ \pm ۱/۰۳$	$۲۰/۶۶ \pm ۰/۸۱$	$۲۰/۸۳ \pm ۰/۷۵$	-



شکل شماره ۲. میزان آسیب نکروزی بافت قلب در گروه های مختلف تحقیق





شکل شماره ۳. میزان بافت فیبروزی در قلب گروه های مختلف تحقیق

### بحث و نتیجه گیری

در تحقیق حاضر تزریق زیر جلدی ایزوپرنالین به میزان ۱۵۰ mg/kg در دو روز متوالی باعث ایجاد آسیب نکرولی شدیدی در بافت قلب موش های صحرائی گردید. هم چنین، افزایش وزن قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه های انفارکتوسی در مقایسه با گروه کنترل کاذب(شم)، نشان دهنده هیپرتروفی سلول های قلبی به دنبال انفارکتوس میوکارد است.

یافته های اصلی تحقیق حاضر عبارتند از: ۱- ترکیب تمرین ورزشی استقامتی و مصرف داروی آتورواستاتین به مدت ۴ هفته، باعث کاهش معنی دار میزان آسیب نکرولی و بافت فیبروزی در مقایسه با گروه کنترل گردید. ۲-انجام ۴ هفته تمرین ورزشی استقامتی بدون مصرف آتورواستاتین، باعث افزایش غیر معنی دار میزان آسیب نکرولی و افزایش معنی دار بافت فیبروزی در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل بدون تمرین شد. ۳-مصرف داروی آتورواستاتین به مدت ۴ هفته باعث کاهش میزان آسیب نکرولی در مقایسه با گروه کنترل شد اما تاثیری بر وسعت بافت فیبروزی نداشت. ۴-تمرین ورزشی استقامتی، مصرف داروی آتورواستاتین و ترکیب آن ها تاثیر معنی داری بر

نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه های تجربی نداشت. به طور کلی نتایج تحقیق نشان داد که ترکیب تمرین ورزشی استقامتی و مصرف داروی آتورواستاتین به مدت ۴ هفته، در بهبود میزان آسیب نکرولی و وسعت بافت فیبروزی عضله قلبی، موثرتر از هر کدام از آن ها به تنهایی است. با این حال، ۴ هفته تمرین ورزشی استقامتی به تنهایی باعث تشدید میزان آسیب گردید. از طرف دیگر مصرف داروی آتورواستاتین به تنهایی اگر چه باعث کاهش میزان آسیب نکرولی شد اما میزان کاهش به اندازه ترکیب تمرین استقامتی و داروی آتورواستاتین نبود. علاوه بر این، داروی آتورواستاتین به تنهایی تاثیری بر وسعت بافت فیبروزی نداشت. بنا بر این به نظر می رسد که تمرین ورزشی استقامتی و داروی آتورواستاتین زمانی می توانند اثر بخشی بهتری در محافظت قلب و جلوگیری از فرآیند تغییر شکل نامطلوب بافت قلب پس از انفارکتوس میوکارد داشته باشند که به صورت ترکیبی مورد استفاده قرار گیرند.

نتایج تحقیقات گذشته در مورد اثر تمرین ورزشی به تنهایی پس از انفارکتوس میوکارد متناقض است، به طوری که اثرات مفید(۱۶،۱۵،۱۰)، بدون تاثیر(۱۹-۱۷)، (۸) و اثرات زیان باری(۲۱،۲۰) برای فعالیت ورزشی

گزارش شده است. نتایج این تحقیق حاکی از اثرات زیان بار تمرین ورزشی استقامتی به تنهایی بر تغییر شکل ساختاری نامطلوب بافت قلب پس از انفارکتوس میوکارد است. با این حال، هنگامی که تمرین ورزشی استقامتی همراه با داروی آتورواستاتین به صورت ترکیبی مورد استفاده قرار گرفته است، در مقایسه با مصرف داروی آتورواستاتین به تنهایی باعث بهبودی بیشتری در میزان آسیب نکرولی و بافت فیبروزی گردیده است. نتایج این تحقیق در ارتباط با اثرات تمرین ورزشی استقامتی به تنهایی بعد از انفارکتوس میوکارد با برخی تحقیقات گذشته هم خوانی دارد (۲۰،۲۱)، اما با برخی دیگر از تحقیقات هم خوانی ندارد (۱۰،۱۵،۱۶). یکی از دلایل عدم هم خوانی نتایج این تحقیق با تحقیقات گذشته احتمالاً ناشی از تفاوت در روش ایجاد انفارکتوس میوکارد است. گزارش شده است که عواملی مانند روش های تجربی مختلف ممکن است در بروز اثرات متفاوت فعالیت ورزشی پس از انفارکتوس میوکارد نقش داشته باشد (۱۸). در این تحقیق، برای ایجاد انفارکتوس میوکارد از تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین استفاده شده است در حالی که در اکثر تحقیقات گذشته از روش انسداد شریان کرونری قدامی-نزولی چپ (LAD) استفاده شده است.

مکانیزم های اثر ایزوپرنالین در ایجاد آسیب قلبی شامل تولید رادیکال های آزاد، افزایش بیش از حد کلسیم سیتوزولی و آسیب یا اختلال در عملکرد میتوکندری ها است (۱). هم چنین مشخص شده است که کاتکولامین های مصنوعی مانند ایزوپرنالین باعث ایجاد آسیب اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدهای غشاء، تغییر همودینامیک و عملکرد بطن چپ متعاقب هیپرتروفی، نفوذ سلول های التهابی، فیبروز و نکرول سلول های عضله قلبی می گردند. تغییرات مورفولوژیکی پیچیده ای که در ساختمان عروق کرونری مشاهده می شود، به وسیله عدم تناسب بین تامین اکسیژن و نیازهای عضله قلب در نتیجه افت فشارخون کرونری و افزایش بیش از حد فعالیت قلب (ضربان قلب) به وسیله ایزوپرنالین به نحو بهتری توجیه می شود (۱۲). از طرفی با توجه به این که انفارکتوس ناشی از ایزوپرنالین به صورت انسداد دائمی

نیست، نشان داده شده است که برقراری مجدد جریان خون (Reperfusion) پس از ایسکمی موقت باعث افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن، افزایش نفوذپذیری میتوکندری ها و مرگ سلول های قلبی می شود (۲۲). علاوه بر این، تحقیقات نشان داده اند که ظرفیت ترشح کاتکولامین ها در پاسخ به محرک هایی مانند فعالیت ورزشی، هیپوگلیسمی و هیپوکسی بسیار بالا است (۲۳). هم چنین، به نظر می رسد که فعالیت ورزشی باعث افزایش ۱۰ تا ۲۰ برابری مصرف اکسیژن در بدن و تقویت تولید رادیکال های آزاد در بافت های مختلف از جمله قلب می گردد (۲۴). از طرفی عدم تحمل فعالیت ورزشی و کاهش برداشت اکسیژن از ویژگی های ثابت شده بیماران پس از سکت قلبی است (۲۵). هم چنین، پاسخ اتساع پذیری عروقی پاها نسبت به فعالیت ورزشی در افراد مبتلا به بیماری های قلبی-عروقی کاهش می یابد. کاهش جریان خون در نتیجه کاهش اتساع پذیری عروقی ممکن است با کاهش ظرفیت ورزشی در این بیماران همراه باشد و باعث افزایش مقاومت عروق سیستمی در حین فعالیت های ورزشی پویا گردد (۲۶). بنا بر این، این احتمال وجود دارد که آزمودنی های گروه تمرین استقامتی به واسطه کاهش جریان خون پاها در نتیجه انقباض عروقی ناشی از ایزوپرنالین و هم چنین ترشح بیشتر کاتکولامین ها در حین فعالیت ورزشی متحمل فشار بیشتری شده اند و در نهایت اثرات تجمعی تمرین استقامتی و ایزوپرنالین در بروز هیپوکسی و تولید رادیکال آزاد باعث ایجاد آسیب بیشتری در بافت قلب موش های صحرایی گروه تمرین به تنهایی شده است. با این حال، افزودن داروی آتورواستاتین به فرآیند درمان همراه با تمرین استقامتی، باعث بهبودی قابل ملاحظه میزان آسیب در بافت قلب موش های صحرایی انفارکتوسی شده است. از طرف دیگر، با توجه به این که میزان بهبودی در گروه آتورواستاتین، کمتر از گروه ترکیبی (تمرین+دارو) بوده است، بنا بر این می توان بخشی از بهبودی میزان آسیب در گروه ترکیبی را به اثرات مفید تمرین استقامتی نسبت داد که به نظر می رسد در حضور داروی آتورواستاتین بروز کرده است. نشان داده شده است که داروهای استاتینی علاوه

استاتینی و فعالیت ورزشی منظم باعث افزایش سطوح لیپوپروتئین پر چگال (HDL) می شود (۷). مشخص شده است که HDL دارای اثرات آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ضد ترومبوزی است و ممکن است افزایش سطوح آن به عنوان یک هدف درمانی در نارسایی قلبی مورد توجه باشد (۲۷). بنا بر این، به نظر می رسد که تجمع اثرات تمرین ورزشی استقامتی و داروی آتورواستاتین باعث بروز اثرات محافظت قلبی مضاعف در گروه ترکیبی (تمرین+دارو) نسبت به گروه آتورواستاتین و گروه تمرین استقامتی به تنهایی شده است. در نتیجه، می توان ادعا کرد که اثرات مفید تمرین استقامتی در حضور داروی آتورواستاتین بروز کرده است. دلیل این که تمرین استقامتی به تنهایی دارای اثرات زیان باری بوده است احتمالاً ناشی از تجمع اثرات تشدیدکننده آسیب تمرین استقامتی همراه با ایزوپرنالین بوده است و این که اثرات محافظت قلبی تمرین استقامتی به اندازه ای نبوده است که اثرات زیان بار مضاعف تمرین و ایزوپرنالین را خنثی کند.

با توجه به نتایج این مطالعه، به نظر می رسد که انجام تمرین استقامتی به تنهایی پس از انفارکتوس میوکارد می تواند باعث تشدید وضعیت آسیب گردد. اما انجام تمرین استقامتی همراه با مصرف داروی آتورواستاتین نه تنها زیان بار نمی باشد بلکه در مقایسه با درمان دارویی تنها، می تواند در کاهش میزان آسیب پس از انفارکتوس میوکارد موثرتر باشد.

بر کاهش کلسترول LDL، دارای اثرات گسترده ای بر عملکرد عروقی هستند. این اثرات شامل کاهش اندوتلین-۱ گردش خون، کاهش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک و کاهش گونه های فعال اکسیژن است. استاتین ها به عنوان اتساع دهنده های عروقی عمل می کنند و باعث افزایش فعالیت آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیالی (eNOS)، تولید نیتریک اکساید و در نتیجه بهبود عملکرد اندوتلیال می شوند (۲۶). هم چنین نشان داده شده است که این داروها باعث اعمال اثرات ضد التهابی، ضد اکسیدانی، رگ زایی و پیشگیری از توسعه بیماری شریان کرونری می گردند (۲۷). از طرفی، نشان داده شده است که فعالیت ورزشی از طریق افزایش فشار فرسایشی، باعث افزایش تولید نیتریک اکساید می شود. نیتریک اکساید (NO) یک اتساع دهنده عروقی بسیار قوی است که باعث کاهش مقاومت عروقی و افزایش جریان خون به قلب می شود و قلب را در برابر تغییر شکل ساختاری بعد از انفارکتوس میوکارد محافظت می کند (۱۳). گزارش شده است که افزایش تولید نیتریک اکساید (NO) باعث تنظیم افزایشی کموکین SDF-1 $\alpha$  می شود که دارای اثرات محافظتی چندگانه از جمله، اثرات ضد آپوپتوزی، پیش بقایی، کاهش تغییر شکل ساختاری عضله قلب، به کار گیری سلول های پیش ساز اندوتلیال در بافت قلب پس از انفارکتوس میوکارد است (۲۸). تایاما و همکاران (۲۰۱۲)، گزارش کردند که ترکیب داروهای

## References

- Zaafan MA, Zaki HF, El-Brairy AI, Kenawy SA. Protective effects of atorvastatin and quercetin on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*. 2013;51:35-41.
- Jorge L, Rodrigues B, Rosa KT, Malfitano C, Loureiro TC, Medeiros A, et al. 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*. 2010;32:904-12.
- Chen CY, Hsu HC, Lee BC, Lin HJ, Chen YH, Huang HC, et al. Exercise training improves cardiac function in infarcted rabbits: involvement of autophagic function and fatty acid utilization. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:323-30.
- Sun Y. Myocardial repair/remodelling following infarction: roles of local factors. *Cardiovasc Res*. 2009;81:482-90.
- Llevadot J, Asahara T. Effects of statins on angiogenesis and vasculogenesis. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:838-44.
- Landmesser U, Engberding N, Bahlmann FH, Schaefer A, Wiencke A, Heineke A, et



- al. Statin-induced improvement of endothelial progenitor cell mobilization, myocardial neovascularization, left ventricular function, and survival after experimental myocardial infarction requires endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2004;110:1933-9.
7. Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Iwasaki Y, Sumida H, Tanaka T, et al. Combination treatment of rosuvastatin or atorvastatin, with regular exercise improves arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. *PloS one*. 2012;7:e41369.
8. Jain M, Liao R, Ngoy S, Whittaker P, Apstein CS, Eberli FR. Angiotensin II receptor blockade attenuates the deleterious effects of exercise training on post-MI ventricular remodeling in rats. *Cardiovasc Res*. 2000;46:66-72.
9. Haykowsky M, Scott J, Esch B, Schopflocher D, Myers J, Paterson I, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventricular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling. *Trials*. 2011;12:92.
10. Xu X, Wan W, Ji L, Lao S, Powers AS, Zhao W, et al. Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade limits post-infarct ventricular remodeling in rats. *Cardiovasc Res*. 2008;78:523-32.
11. Galvao TF, Matos KC, Brum PC, Negrao CE, Luz PLd, Chagas ACP. Cardioprotection conferred by exercise training is blunted by blockade of the opioid system. *Clinics*. 2011;66:15.1-7
12. Shukla SK, Sharma SB, Singh UR.  $\beta$ -Adrenoreceptor Agonist Isoproterenol Alters Oxidative Status, Inflammatory Signaling, Injury Markers and Apoptotic Cell Death in Myocardium of Rats. *Indian J Clin Biochem*. 2015;30:27-34.
13. Xu X, Zhao W, Lao S, Wilson BS, Erikson JM, Zhang JQ. Effects of exercise and L-arginine on ventricular remodeling and oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc*. 2010;42:346-54.
14. Stumpf C, Petzi S, Seybold K, Wasmeier G, Arnold M, Raaz D, et al. Atorvastatin enhances interleukin-10 levels and improves cardiac function in rats after acute myocardial infarction. *Clin Sci Lond*. 2009;116:45-52.
15. Orenstein TL, Parker TG, Butany JW, Goodman JM, Dawood F, Wen WH, et al. Favorable left ventricular remodeling following large myocardial infarction by exercise training. Effect on ventricular morphology and gene expression. *J Clin Invest*. 1995;96:858-66.
16. Serra AJ, Santos MH, Bocalini DS, Antônio EL, Levy RF, Santos AA, et al. Exercise training inhibits inflammatory cytokines and more than prevents myocardial dysfunction in rats with sustained  $\beta$ -adrenergic hyperactivity. *J Physiol*. 2010;588:2431-42.
17. Batista DF, Gonçalves AF, Rafacho BP, Santos PP, Minicucci MF, Azevedo PS, et al. Delayed rather than early exercise training attenuates ventricular remodeling after myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;170:e3-e4.
18. Wan W, Powers AS, Li J, Ji L, Erikson JM, Zhang JQ. Effect of post-myocardial infarction exercise training on the renin-angiotensin-aldosterone system and cardiac function. *Am J Med Sci*. 2007;334:265-73.
19. de Waard MC, van der Velden J, Bito V, Ozdemir S, Biesmans L, Boontje NM, et al. Early exercise training normalizes myofilament function and attenuates left ventricular pump dysfunction in mice with a large myocardial infarction. *Circ Res*. 2007;100:1079-88.
20. Gaudron P, Hu K, Schamberger R, Budin M, Walter B, Ertl G. Effect of endurance training early or late after coronary artery occlusion on left ventricular remodeling, hemodynamics, and survival in rats with chronic transmural myocardial infarction. *Circulation*. 1994;89:402-12.
21. Jugdutt BI, Michorowski BL, Kappagoda CT. Exercise training after anterior Q wave myocardial infarction: importance of regional left ventricular function and topography. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:362-72.
22. Chiong M, Wang Z, Pedrozo Z, Cao D, Troncoso R, Ibacache M, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis*. 2011;2:e244.
23. Zouhal H, Jacob C, Delamarche P, Gratas-Delamarche A. Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. *Sports Med*. 2008;38:401-23.
24. Husain K, Hazelrigg SR. Oxidative injury due to chronic nitric oxide synthase inhibition in rat: effect of regular exercise

on the heart. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1587:75-82.

25. Guazzi M, Tumminello G, Reina G, Vicenzi M, Guazzi M. Atorvastatin therapy improves exercise oxygen uptake kinetics in post- myocardial infarction patients. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:454-62.

26. Parker BA, Capizzi JA, Augeri AL, Grimaldi AS, White CM, Thompson PD. Atorvastatin increases exercise leg blood flow in healthy adults. *Atherosclerosis* 2011;219:768-73.

27. Miura S, Saku K. Effects of statin and lipoprotein metabolism in heart failure. *J Cardiol* 2010;55:287-90.

28. Qiu R, Cai A, Dong Y, Zhou Y, Yu D, Huang Y, et al. SDF-1 $\alpha$  upregulation by atorvastatin in rats with acute myocardial infarction via nitric oxide production confers anti-inflammatory and anti-apoptotic effects. *J Biomed Sci* 2012;19:10-186.

# The Combined Effect of Endurance Training and Atorvastatin on the Extent of Necrosis Damage and Fibrosis Tissue in Male Wistar Rats Heart after Experimental Myocardial Infarction

Azamianjazi A<sup>1</sup>, Hafezi M<sup>2</sup>, Cheraghi J<sup>3</sup>, Abdi H<sup>1\*</sup>

(Received: May 23, 2015

Accepted: July 13, 2015)

## Abstract

**Introduction:** It has been known that both statins and exercise have beneficial effects in preventing cardiovascular diseases; however, there is no information about their combined effects on the amount of tissue damage after myocardial infarction. The purpose of this study was to evaluate the combined effect of endurance training and atorvastatin on the extent of necrosis and fibrosis tissue in rat hearts following myocardial infarction.

**Materials & methods:** 45 rats (8-10 weeks old,  $230 \pm 10$  g body weight) were randomly divided to five groups. Sham, control, endurance training, atorvastatin, and exercise +atorvastatin. Myocardial infarction was induced by subcutaneous injection of isoprenaline (150 mg/kg) in two consecutive days. Drug and training intervention was initiated 2 days after infarction and continued for 4 weeks. In order to assess the necrosis lesion and fibrosis tissue, Hematoxylin – Eosin and massontrichrome staining were used

respectively. Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) at  $P < 0/05$  level.

**Findings:** The combination of endurance exercise and atorvastatin significantly reduced the amount of necrosis and fibrosis tissue compared with the control group ( $P < 0/05$ ). Endurance exercise training alone induced non-significant increase in the extent of necrosis damage and significantly increased fibrosis tissue. atorvastatin consumption reduced necrosis damage, but no effect on the extent of fibrosis tissue.

**Discussion & Conclusions:** results of this study showed that the combination of training and atorvastatin are more effective in improving tissue damage caused by myocardial infarction than exercise and atorvastatin alone.

**Keywords:** Endurance training, atorvastatin, myocardial infarction, rat

1. Dept of Exercise Physiology, Faculty of Literature and Humanities, Shahrekord University, Sharekord, Iran

3. Dept of Phathobiology, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

2. Dept of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Ilam University, Ilam, Iran

\* Correspondin author Email: abdi\_197866@yahoo.com