پژوهش‌های فیزیولوژی و مدیریت در ورزش
دورهٔ ۱۲، شمارهٔ ۲، تابستان ۱۳۹۹
ص ص : ۱۴۴- ۱۳۱

فعالیت ورزشی هوازی در برابر فلوکستین: تأثیر بر افسردگی و گیرنده‌های موسکارینی M2 قلبی در رت‌های ویستار

بهزاد کوه‌نشین [۱] – مقصود پیری*[۲] – حسن متین همایی[۳]

۱. دکتری تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، تهران، ایران ۲.استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، تهران، ایران ۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، تهران، ایران

(تاریخ دریافت : ۰۵/ ۱۲/ ۱۳۹۷ ، تاریخ تصویب : ۱۳/ ۰۲ / ۱۳۹۹)

چکیده

قرار گرفتن طولانی‌مدت در معرض افسردگی قلب را دچار نارسایی می‌کند. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر فعالیت استقامتی هوازی و مصرف داروی فلوکستین بر افسردگی و گیرنده‌های موسکارینیM2 قلبی در رت‌های ویستار بود. در این پژوهش تجربی، ۵۶ سر رت سه‌ماههٔ نژاد ویستار با میانگین وزن ۱۵±۲۲۰ گرم به ۷ گروه تقسیم شدند. گروه تمرین ۴هفته تمرین استقامتی با سرعت ۲۰ متر در دقیقه که معادل ۶۵ تا ۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود، به مدت ۴۵ دقیقه در روز شش روز در هفته، روی نوار گردان انجام دادند. به گروه فلوکستین مقدار ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن فلوکستین خورانده شد. برای افسرده کردن رت‌ها از روش تزریق درون‌صفاقی لیپوپلی ساکارید استفاده شد. نتایج با استفاده از روش t مستقل و همبسته و تحلیل واریانس آنوا در سطح معناداری P<۰/۰۵ استخراج شد. سطح افسردگی در گروه افسرده-فلوکستین تغییر معناداری نداشت (P =۰/۰۱)، سطح افسردگی در گروه تمرین-افسرده تفاوت معناداری داشت (P<۰/۰۵). بین میانگین تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در گروه‌های تمرین و تمرین-فلوکستین با گروه کنترل تفاوت معناداری وجود نداشت (P =۰/۰۸)، بین میانگین گروه‌های تمرین-افسرده، فلوکستین-افسرده، افسرده و تمرین-افسرده-فلوکستین تفاوت معناداری وجود داشت (P =۰/۰۱). افسردگی درمان‌نشده موجب بدتر شدن علائم افسردگی می‌شود. افسردگی موجب ایجاد تغییرات معنادار تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در قلب رت‌ها می‌شود، تمرین و مصرف همزمان داروی فلوکستین مانع از تغییرات معنادار در میانگین تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در قلب رت‌های افسرد می‌شود.

واژه‌های کلیدی

آزمون شنای اجباری، افسردگی، تمرین استقامتی، فلوکستین،گیرندهٔ موسکارینیM2 .

* نویسندهٔ مسئول : تلفن : ۰۹۱۲۱۱۲۴۴۳۴
Email: m.peeri@iauctb.ac.ir

مقدمه

بیش از ۴۰ درصد بیماران قلبی نشانه‌های افسردگی را بروز می‌دهند و ۷۴ درصد از کسانی که حملهٔ قلبی را تجربه کرده‌اند، علائم افسردگی را داشته‌اند (۱). زمانی‌که افسردگی و نارسایی قلبی با هم حادث می‌شوند، تشخیص و درمان نیز مشکل می‌شود، همچنین افسردگی اگر با نارسایی قلبی همراه باشد، کیفیت زندگی را کاهش می‌دهد (۲). التهاب مزمن می‌تواند با ایجاد افسردگی و افزایش سطح سیتوکاین‌ها سبب برخی نقص‌های عملکردی قلب شود (۳). تراکم نشانگرهای التهاب مانند پروتئین واکنش‌پذیر C[1]، فاکتور مرگ تومور آلفا[2] اینترلوکین ۶[3] و اینترلوکین ۱[4] در بیماران مبتلا به افسردگی افزایش می‌یابد، این موارد خطر بیماری قلبی عروقی را افزایش می‌دهند (۱).

در رویکرد درمانی افسردگی دو خط دارویی وجود دارد؛ گروه نخست داروهای موسوم به ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای یا TCAs[5] و گروه دوم مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین یا SSRIs[6] هستند. داروهای TCAs به‌سبب عوارض جانبی ناخواسته برای قلب کمتر تجویز می‌شوند، ازاین‌رو SSRIها نخستین خط دفاع دارویی در برابر افسردگی‌اند (۴). برخی از داروهای این دسته عبارت‌اند از فلوکستین، ربوکستین، ونلافاکستین و چندین داروی متنوع دیگر که اغلب با مهار بازجذب سروتونین-نوراپی نفرین و چندین سازوکار مشابه دیگر کار می‌کنند (۵). با توجه به عوارض جانبی ناخواسته و پایبند نبودن بیماران به مصرف دارو اخیراً توجهات به سمت روش‌های درمان غیردارویی افسردگی که بتوانند جایگزین درمان دارویی شوند و تأثیرات مفیدی نیز بر سلامت قلب داشته باشند، جلب شده است (۶). یکی از این روش‌های مؤثر تمرینات ورزشی است که می‌تواند سبب بهبود نشانه‌ای افسردگی و مانع بازگشت آن شود. تمرینات ورزشی ظرفیت زیادی برای درمان افسردگی دارد، تأثیرات مفید جسمی مانند سلامت قلب و بهبود وضعیت ترکیب بدنی از جملهٔ این آثار مفید است.

هنگام فعالیت ورزشی اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک به‌همراه کاتکولامین‌های بخش مرکزی فوق‌کلیوی عملکرد قلب را کنترل می‌کنند. اعصاب پاراسمپاتیک کنترل‌کنندهٔ قلب از عصب واگ سرچشمه می‌گیرند. این اعصاب میانجی عصبی استیل کولین را بر قلب به‌خصوص در گره‌های آغازگر تخلیه می‌کنند. دستگاه عصبی پاراسمپاتیکی از راه تخلیهٔ استیل کولین فعالیت قلبی را کنترل می‌کند. گیرنده‌های استیل کولین گیرنده‌های موسکارینی‌اند. نقش دستگاه عصبی پاراسمپاتیکی در قلب، اعمال اثر کاهنده بر حالت تنش ایجادشده ناشی از استرس کاتکولامینی است (۷). این اثر با سرکوب پیام‌رسان پایین‌دستی و مهار غیرمستقیم پمپ‌های کلسیمی توسط گیرنده‌های موسکارینی M اعمال می‌شود. گیرنده‌های موسکارینی دسته‌ای از پروتئین‌های گیرندهٔ سطح سلول‌اند که تاکنون پنج نوع از آنها شناسایی و از M1 تا M5 نامگذاری شده‌اند، اجماع کلی بر این است که نوع غالب این گیرنده‌ها که در همهٔ ارگان‌ها یافت می‌شود، در قلب نوع M2 است (۸).

قلب تحت تأثیر تغییراتی قرا می‌گیرد که بر اثر افسردگی به‌وجود می‌آیند. الگوی ترشح اپی‌نفرین، نوراپی‌نفرین، استیل کولین و چند میانجی عصبی دیگر در افسردگی تغییر می‌کند. در افراد افسرده سطح فعالیت سمپاتیکی و عدم تعادل محور هیپوتالاموس هیپوفیز

1. C-Reactive protein
2. Tumor Necrotic Factor-α
3. Interleukin-6
4. Interleukin-1
5. Tri Cyclic Antidepressant
6. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor

آدرنال[1] (HPA) ایجاد می‌شود. در نتیجه تخلیهٔ نورآدرنالین بر سلول‌های قلبی افزایش می‌یابد (۹). افزایش تخلیهٔ نورآدرنالین از طریق فعال‌سازی گیرنده‌های بتا آدرنرژیک ۱ در نهایت زیرواحد بتای G- پروتئین تحریکی گوانین تری فسفات را به گوانین دی فسفات تبدیل می‌کند و در این فرایند زیر واحد آلفا از زیرواحد بتا جدا می‌شود. زیرواحد آلفای G-پروتئین متصل به GTP آنزیم آدنیلات سیکلاز را فعال می‌کند و موجب تولید آدنوزین مونو فسفات حلقوی یا cAMP می‌شود که کانال‌های کلسیمی نوع L را فعال می‌کند (۱۰). ازاین‌رو کلسیم در درون فضای سلولی رها می‌شود و پتانسیل عمل ایجادشده در سلول‌های قلبی را طولانی‌تر و قوی‌تر می‌کند. این فرایندها اگر به شکل کنترل‌نشده و مزمن ادامه یابند، به‌سبب آغاز زودهنگام دپلاریزه شدن یا مهار ریپلاریزه شدن به آریتمی قلبی منجر می‌شوند (۱۱). گیرنده‌های موسکارینی M2 نخست از طریق فعال‌سازی G-پروتئین حساس به پرتوزیس توکسین[2]فعالیت آنزیم آدنیلات سیکلاز[3]را مهار می‌کنند. همچنین گیرنده‌های موسکارینی M2 پس از فعال‌سازی از طریق استیل کولین تخلیه‌شده از پایانه‌های عصبی پاراسمپاتیک در قلب پروتئین فسفاتاز را در سلول فعال می‌کنند و ازاین‌رو پروتئین‌های درگیر در فعال‌سازی کانال‌های کلسیمی نوع L را دفسفریله و غیرفعال می‌کند که به بسته شدن کانال‌های کلسیمی منجر می‌شود (۱۲).

تمرین ورزشی تأثیر بازدارنده‌ای بر افسردگی همراه با نارسایی قلبی دارد، حتی فعالیت‌های بدنی کم شدت نیز، مانند یوگا، تأثیرات بهبوددهنده در عملکرد قلب و نشانه‌های افسردگی دارند (۱۳). تمرین ورزشی از طریق ساماندهی محور HPA افسردگی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. التهاب مزمن غیر بالینی در افسردگی رخ می‌دهد و تمرین ورزشی می‌تواند این وضعیت را از طریق ایجاد التهاب خفیف که از جلسات تمرین ورزشی ناشی می‌شود و بدن در دورهٔ بازسازی از طریق سازوکار جبرانی با آنها سازگار می‌شود، کاهش دهد. در واقع هر جلسهٔ تمرین مقداری التهاب ناشی از فشار تمرین ایجاد می‌کند که در مرحلهٔ بازسازی طی سازوکار بیش‌جبرانی از بین می‌رود. نتیجهٔ کل فرایند، ایمن شدن بدن در برابر التهاب‌های آتی است (۱۴).

بیماری قلبی و افسردگی دو بیماری همزمان هستند که جمعیت عظیمی را تحت تأثیر قرار داده‌اند. شیوع افسردگی در بین بیماران قلبی در جوامع گوناگون بالاست (۱۵)، شناخت سازوکار ارتباط‌دهندهٔ این دو بیماری چالش بزرگی است، چگونه قلب تحت تأثیر افسردگی قرار می‌گیرد و چه تغییرات ساختاری به‌خصوص در سازوکار کنترلی قلب به‌وجود می‌آید که موجب نارسایی قلبی می‌شود؟ تغییرات گیرنده‌های قلبی که نقش اصلی را در کنترل عصبی قلب دارند، به‌ویژه گیرنده‌های موسکارینی M2 که نقش کاهنده و تعدیل‌کنندهٔ ضربان قلب را دارند، در نارسایی افسردگی، که در اصل به‌سبب اختلال در دستگاه عصبی مرکزی به‌وجود می‌آید، متحمل چه دگرگونی می‌شوند؟ آثار مخرب افسردگی بر قلب به‌خوبی بررسی نشده‌اند، تنها جنبه‌هایی خاصی بررسی و مشخص شده است رابطهٔ دوسویه‌ای بین نارسایی قلبی و افسردگی وجود دارد. فعالیت بدنی به‌عنوان یک مداخله‌گر نقش برهم‌زننده این زمینه دارد، فرایندهای شناختی منجر به افسردگی، اغلب به‌سبب اخلال در بازجذب مونوآمین‌های مغزی به‌خصوص سروتونین رخ می‌دهد، داروهای مسدودکنندهٔ بازجذب مونوآمین‌ها مانند فلوکستین می‌تواند این روند را متوقف کند. سازوکار

1. Hypothalamic-Pituitary-Adernal
2. Pertussis toxin
3. Adenylate cyclase

فیزیولوژیک اثر داروهای ضدافسردگی بر قلب تاکنون مطالعه نشده است.

کپلمنس و همکاران[1] (۲۰۱۹) در مقایسهٔ بین اثر داروی ونلاکسافین و تمرین استقامتی که بر روی بیماران افسرده انجام گرفت، گزارش کردند که بین تمرین و مصرف دارو در درمان افسردگی تفاوت معناداری وجود ندارد. آنها سطح مونوآمین‌های مغزی و فاکتور رشد عصبی مشتق از مغز (BDNF) را بررسی کردند و نتیجه گرفتند که برنامهٔ تمرین موجب بهبود فعالیت الکتریکی مغز می‌شود (۱۶). هلگادوتیر و همکاران (۲۰۱۶) در پژوهشی به‌منظور مقایسهٔ برنامه‌های تمرینی گوناگون برای درمان افسردگی نتیجه گرفتند که تفاوتی بین پروتکل‌های پرشدت و کم‌شدت در از بین بردن علائم افسردگی تفاوت وجود ندارد. همچنین بین جنسیت و اثر تمرین بر علائم افسردی تفاوت معنادار وجود ندارد (۱۷). سیلویا[2] (۲۰۰۶) در پژوهشی روی موش‌های نژاد ویستار رت میانسال (۵ ماهه) گزارش کردند که پس از ۱۲ هفته تمرین فزاینده روی نوار گردان، در گروه تمرین تراکم گیرنده‌های M2 موسکارینی در هیچ‌کدام از بخش‌های قلب تغییرات معناداری را نشان ندادند (۱۸). میزونو[3] (۲۰۱۱) از موش‌هایی که گیرنده‌های موسکارینی آنها به روش تراریخته حذف شده بود، استفاده کرد تا بتواند نقش زیرگونه‌های گیرنده‌های موسکارینی را در تعدیل ضربان قلب بسنجد. نتایج وی نشان داد که گیرنده‌های موسکارینی M2 تعدیل‌کنندهٔ اصلی پاسخ تعدیلی ضربان قلب‌اند و در پاسخ به محرک‌های مهاری تعداد آنها افزایش معناداری را تجربه می‌کند (۱۹). جنگ‌هانگ[4] و همکاران (۲۰۱۲) سه گروه رت را با استفاده از تمرین داوطلبانه، فلوکستین و محیط غنی‌شده بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که اثر فعالیت بدنی و مصرف فلوکستین بر روی افسردگی با هم مشابه بود (۲۰). بنابر آنچه گفته شد، این پژوهش درنظر دارد تا تأثیر فعالیت ورزشی هوازی و مصرف داروی فلوکستین برگیرنده‌های موسکارینی M2 قلبی در موش‌های افسرده را مطالعه کند.

روش پژوهش

روش پژوهش حاضر تجربی است. در این پژوهش ۵۶ سر رت نژاد ویستار سه‌ماهه با متوسط وزن ۱۵±۲۲۰ گرم به شکل تصادفی به هفت گروه هشت سری شامل ۱. گروه کنترل[5]، ۲. گروه تمرین[6] ۳. افسرده[7] ۴. تمرین-افسرده[8] ۵. تمرین-فلوکستین[9] ۶. افسرده-فلوکستین[10] و ۷. تمرین-افسرده-فلوکستین[11] تقسیم شدند.

پروتکل دارویی: داروی فلوکستین[12] یا هیدروکلراید فلوکستین با نام تجاری پروزاک و فرمول شیمیایی N – متیل ۳-فنیل۳[۴ (تری فلورو متیل) فنوکسی]پروپان ۱-آمین، داروی ضدافسردگی و از گروه داروهای مهارکنندهٔ باز جذب سروتونین است. مقدار کافی داروی فلوکستین به شکل قرص‌های خوراکی فلوکستین به مقدار ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بافت روزانه با استفاده از گاواژ به رت‌های گروه‌هاگروه‌های افسرده-فلوکستین، تمرین-فلوکستین، تمرین-افسرده-فلوکستین خورانده شد (۲۱).

روش القای افسردگی: لیپوپلی ساکارید عامل القای افسردگی یا به‌اختصار(LPS) [13]عاملی است که از طریق ایجاد التهاب عمومی موجب بروز علائم و رفتارهای شناخته‌شده به‌عنوان علائم افسردگی می‌شود. مقدار

1 . Koppelmans & et al
2. Sylvia R
3. Mizuno
4. Guo-Jenhuang
5. cont
6. train
7. LPS
8. train-LPS
9. train-flux
10. LPS-flux
11. t-l-f
12. Fluoxetine
13. Lipopolysaccharide

مناسب LPS از شرکت سیگما که واردکنندهٔ مجاز دارو از کشور اتریش است، خریداری شد و توسط متخصص آزمایشگاه حیوانات با استفاده از یک میلی‌گرم سالین رقیق‌سازی و با تکنیک تزریق درون‌صفاقی به رت‌های گروه‌های مربوط تزریق شد (۲۲).

برنامهٔ تمرینی: پروتکل تمرین استفاده‌شده در پژوهش عبارت بود از یک پروتکل تمرین چهارهفته‌ای دویدن روی نوار گردان با سرعت ۲۰ متر در دقیقه به مدت ۴۵ دقیقه در روز و شدت برنامهٔ تمرینی معادل ۶۵ تا ۸۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود. روش اجرا به این شکل بود که سرعت دویدن از ۱۵ متر بر دقیقه در روز نخست آغاز شد و به‌تدریج ظرف چهار روز به مقدار ۲۰ متر بر دقیقه و به مدت ۴۵ دقیقه در هر روز، شش روز در هفته، افزایش یافت. برنامهٔ تمرینی در ابتدا از روزی ۳۰ دقیقه آغاز شد و به‌تدریج افزایش یافت تا آزمودنی‌ها بتوانند با مقدار بار نهایی سازگار شوند (۱۸).

جدول ۱. برنامهٔ تمرینی رت‌ها

	روز اول	روز دوم	روز سوم	روز چهارم	روز پنجم تا پایان هفتهٔ چهارم
سرعت (متر ر دقیقه)	۱۵	۱۷	۲۰	۲۰	۲۰
زمان (دقیقه)	۳۰	۳۰	۳۵	۴۰	۴۵

آزمون شنای اجباری: به‌منظور ثبت اثر داروی افسرده‌کننده از آزمون شنای اجباری یا به‌اختصار (FST)[1] استفاده شد. آزمون FST، آزمون استانداردشدهٔ بین‌المللی است که تحلیل نتایج آن می‌تواند تأثیرات افسردگی را در جوندگان به اثبات برساند. روش انجام این آزمون به این ترتیب بود که هر رت جداگانه داخل ظرفی از جنس پلکسی گلاس شفاف با ارتفاع ۴۰ و قطر ۲۰ سانتی‌متر که با آب ۲۰ تا ۲۴ درجهٔ سلسیوس پر شده بود، قرار داده شد. سپس در برههٔ زمانی پنج‌دقیقه‌ای با مشاهدهٔ چشمی و استفاده از کرونومتر دستی زمان‌های بی‌حرکت بودن ثبت می‌شود (۲۳). منطق این آزمون بر این اصل استوار است که افسردگی موجب تسلیم شرایط شدن و احساس ناتوانی و درماندگی می‌شود و در نتیجه رت‌های افسرده، کمتر شنا می‌کنند و رکوردهای ضعیف‌تری خواهند داشت. دو نکته که در ثبت رکوردها مدنظر بود عبارت‌اند از ۱: رت‌های ویستار به‌طور غریزی به‌دلیل ترکیب بدنی خاصشان روی آب شناور می‌مانند؛ ۲. حرکات و تکان‌هایی که گاهی برای بالا نگه‌داشتن سر انجام می‌گیرد، جزو زمان‌های بی‌حرکتی ثبت می‌شوند.

روش انجام پژوهش: پژوهش حاضر به روش تجربی انجام گرفته است. ۲۴ ساعت پس از انتقال رت‌ها به آزمایشگاه به‌منظور آشناسازی با آزمون FST، هر رت به مدت سه دقیقه آزمون شد، رکوردهای آشناسازی ثبت نشد. ۲۴ ساعت پس از آشناسازی اولیه با FST به تمامی رت‌ها به‌جز گروه‌های کنترل، تمرین و تمرین-فلوکستین مقدار ۸/. میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن عامل القای افسردگی یا LPS رقیق‌شده با یک میلی‌گرم سالین به شکل درون‌صفاقی تزریق شد. ۲۴ ساعت پس از این تزریق مرحلهٔ نخست آزمون FST به اجرا درآمد و رکوردها ثبت شد. ۲۴ ساعت پس از آزمون FST برنامهٔ تمرینی دویدن روی نوار گردان برای رت‌های گروه‌های تمرین، تمرین-فلوکستین، تمرین-افسرده و تمرین-افسرده-فلوکستین آغاز شد.

1 . Forced Swimming Test

همزمان با این مرحله به رت‌های گروه‌های تمرین-فلوکستین و تمرین-افسرده-فلوکستین مقدار ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن داروی فلوکستین به شکل روزانه با استفاده از گاواژ خورانده شد. ۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین پس‌آزمون FST از همهٔ گروه‌های پژوهش به‌عمل آمد. طول دورهٔ روشنایی و تاریکی مطابق شرایط استاندارد ۱۲ به ۱۲ و شرایط تغذیه‌ای و نگهداری همهٔ آزمودنی‌ها مشابه هم بود. طول دورهٔ پژوهش از لحظهٔ ورود رت‌ها به آزمایشگاه تا مرحلهٔ قربانی کردن رت‌ها ۳۳ روز بود.

آماده‌سازی و تهیهٔ مایع رویی بافت : ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین رت‌های همهٔ گروه‌ها قربانی شدند و بافت قلب توسط متخصص آزمایشگاه جداسازی شد. نمونه‌های گردآوری‌شده با استفاده از تکنیک الایزا و کیت‌های سمپلینگ گیرنده‌های موسکارینی M2 قلبی محصول شرکت اتریشی ZellBioGMbH تجزیه‌وتحلیل شدند.

پس از جداسازی بافت قلب و شست‌وشو با آب مقطر برای خون‌زدایی تمام نمونه‌ها براساس استاندارد در PH برابر۴/۷ با استفاده از محلول پی بی اس (PBS) و دستگاه هموژنایزر، هموژنیزه شدند (بافر ۱۰۰ میلی‌گرم بر ۱ میلی‌لیتر بافت)، محلول ضد پروتئاز در مرحلهٔ PBS به نمونه‌های افزوده شد، در پایان مایع رویی گردآوری شد. پس از گردآوری و آماده کردن نمونه‌ها ۱۰۰ میلی‌لیتر از هر نمونه ۹۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه شد. هر ویل از قبل با آنتی‌بادی CHRM2 پوشش داده شده، نمونه‌ها به ویل حاوی میکروپلاسمای الیزا اضافه شدند، سپس آنتی‌بادی شناسگر بیوتینه ویژه برای CHRM2 و کنژوکه هورس رادیش- آویدین پراکسداز (HRP) به هر ویل میکروپلات اضافه شد. در این مرحله محلول سوبسترا به هر ویل اضافه شد.

ویل‌هایی که حاوی گیرندهٔ موسکارینی M2 بودند، به رنگ آبی روشن درآمدند. واکنش آنزیم با سوبسترا با افزودن اسید سولفوریک متوقف شد و رنگ محلول زرد شد. در نهایت رنگ محلول‌ها با استفاده از اسپکتوفتومتری در طول موج ۴۵۰ نانومتر اندازه‌گیری و با استفاده از چارت استاندارد شرکت سازنده مقدار سوژهٔ موردنظر برحسب پیکوگرم بر میلی‌لیتر مشخص شد.

روش‌های آماری: طبیعی بودن توزیع نمونه‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف تأیید شد. به‌منظور مقایسهٔ میانگین گروه‌ها با گروه کنترل، و جهت اثبات اثر تزریق عامل افسردگی در رت‌ها، همچنین مقایسهٔ رکوردهایFST گروه‌ها با گروه کنترل از آزمون تی مستقل استفاده شد. همچنین برای مقایسهٔ رکوردهای پیش‌آزمون و پس‌آزمون FST هر گروه از آزمون T همبسته استفاده شد. این تحلیل با استفاده از نرم‌افزار گراف پد پریسم نسخهٔ شش انجام گرفت. داده‌های مربوط به تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 با استفاده از آنوا برای مقایسهٔ هفت گروه در یک متغیر در سطح معناداری ۰/۰۵> α با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۲تحلیل شدند. همچنین برای بررسی تفاوت گروه‌های پژوهش از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

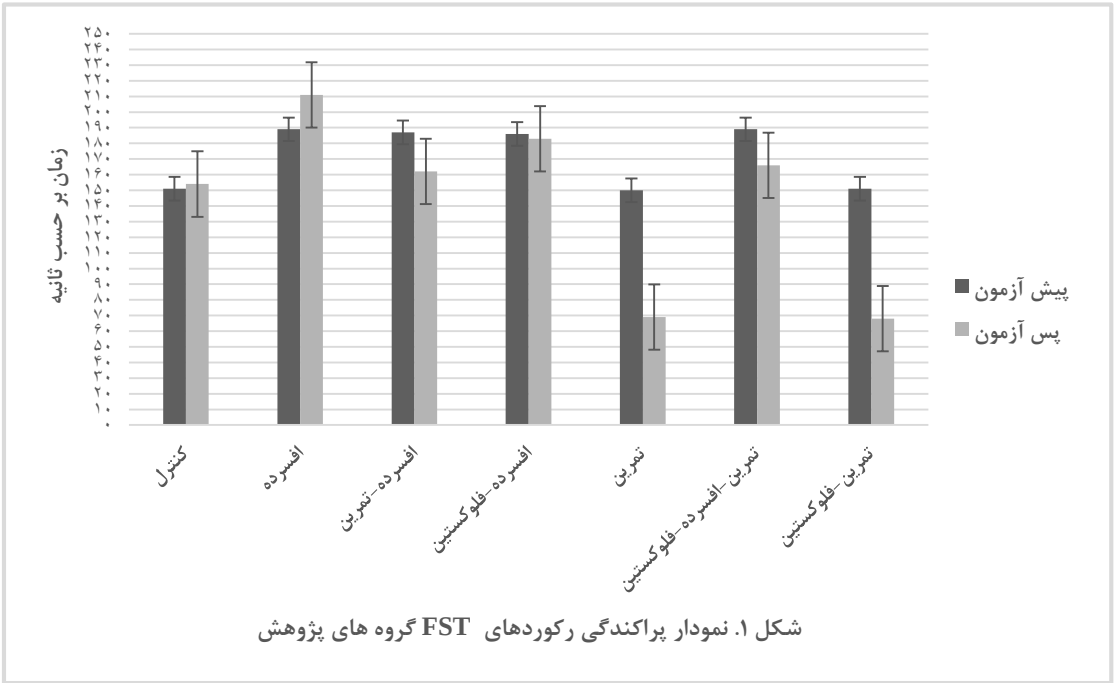
یافته‌ها

رکوردهای FST در این پژوهش زمان بی‌تحرکی بوده، ازاین‌رو رکوردهای کمتر نشان‌دهندهٔ وضعیت سالم و رکوردهای بیشتر نشان‌دهندهٔ رفتار افسردگی‌اند.

همان‌گونه‌که داده‌های مربوط به رکوردهای آزمون FST در جدول ۲ و شکل ۱ نشان می‌دهند، بین میانگین گروه‌های تمرین-افسرده، فلوکستین-افسرده، افسرده و تمرین-افسرده-فلوکستین تفاوت معنادار وجود دارد (P<۰/۵). تفاوت معناداری بین میانگین گروه‌های تمرین و

تمرین-فلوکستین با گروه کنترل وجود ندارد (P>۰/۰۵).

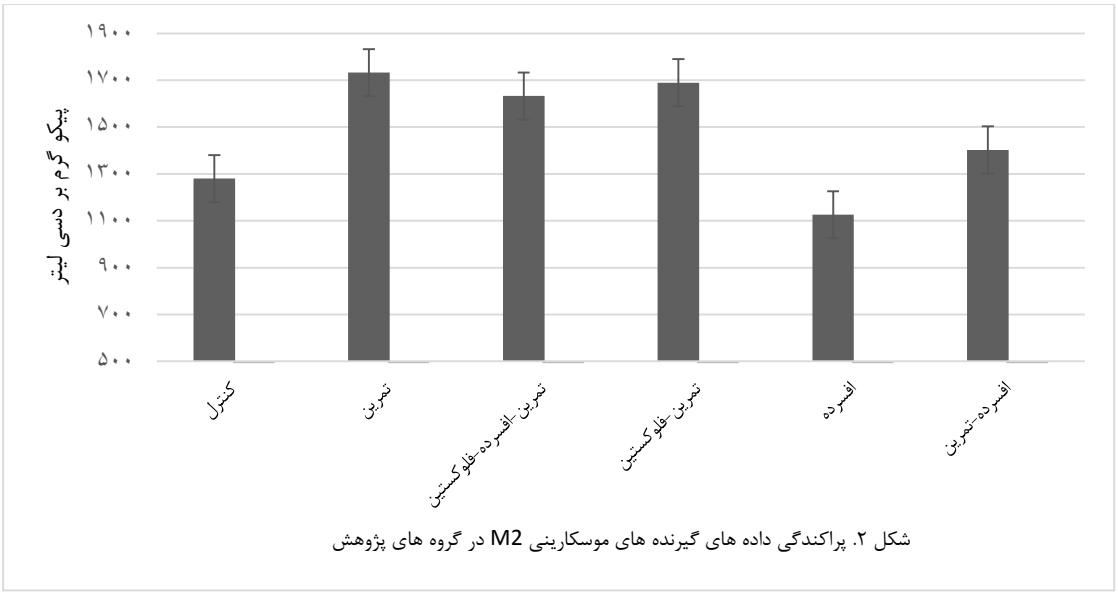
بین میانگین تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در گروه تمرین-افسرده با گروه کنترل تفاوت معناداری وجود ندارد (P>۰/۰۷). بین میانگین تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در گروه افسرده-فلوکستین با گروه کنترل تفاوت معناداری وجود دارد (P<۰/۰۲). بین میانگین تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در گروه افسرده با گروه کنترل تفاوت معناداری وجود دارد (P=۰/۰۱). بین میانگین تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در گروه تمرین با گروه کنترل تفاوت معناداری وجود ندارد (P=۰/۸). بین میانگین تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در گروه تمرین-افسرده-فلوکستین با گروه کنترل تفاوت معناداری وجود ندارد (P=۰/۹).



شکل ۱. نمودار پراکندگی رکوردهای FST گروه های پژوهش

جدول۱. آزمون تی مستقل برای مقایسهٔ رکوردهای FST در گروه‌ها با گروه کنترل

گروه	میانگین	انحراف معیار	T	P
کنترل	۱۵۱/۶۲	۳/۴۲		< ۰/۰۵
افسرده	۱۸۹	۱۲/۷۸	-۷/۹۸	
تمرین-افسرده	۱۸۷	۵/۱۹	-۱۶/۱۴	
افسرده-فلوکستین	۱۸۶	۱۷/۹۶	-۵/۳۵	
تمرین	۱۵۰	۳/۱۹	۰/۸۳	
تمرین-افسرده-فلوکستین	۱۸۸	۲/۷۴	۲۴	
تمرین-فلوکستین	۱۵۱	۵/۳۴	۱۶	



شکل ۲. پراکندگی داده های گیرنده های موسکارینی M2 در گروه های پژوهش

بین میانگین تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در گروه تمرین-افسرده با گروه تمرین تفاوت معناداری وجود دارد (P=۰/۰۲) در گروه افسرده رکوردها در پس‌آزمون FST افزایش داشته‌اند که این افزایش معنادار است (P<۰/۰۵) و میانگین پیش‌آزمون ۱۸۹ ثانیه بوده در حال که این رکوردها در پس‌آزمون به ۲۱۱ ثانیه رسیده است. در گروه فلوکستین-افسرده که در واقع همان رت‌های افسرده‌ای هستند که داروی فلوکستین مصرف کرده‌اند، تفاوت پیش و پس‌آزمون FST معنادار نیست (P>۰/۰۵)، رکوردهای این گروه در پیش و پس‌آزمون به‌ترتیب ۱۸۶ و ۱۸۳ ثانیه است. رکوردهای گروه افسرده-تمرین در FST کاهش معنادار پیدا کرده (P<۰/۰۵) و از ۱۸۷ به ۱۶۲ رسیده است.

بحث

هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر فعالیت ورزشی هوازی و مصرف داروی فلوکستین بر افسردگی و گیرنده‌های موسکارینی M2 قلبی در رت‌های ویستار بود. در پژوهش حاضر رویکرد القای افسردگی برای بررسی تغییر تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 به‌کار رفت. در مقایسه با گروه کنترل و با درنظر گرفتن نتایج گروه افسرده می‌توان نتایج گروه‌های تمرین، تمرین-افسرده و تمرین-افسرده-فلوکستین را تفسیر کرد. مقایسهٔ تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در گروه کنترل با گروه افسرده نشان می‌دهد که تأثیر افسردگی بر تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 کاهش تراکم آنهاست. به‌علاوه مقایسهٔ تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در گروه افسرده-فلوکستین با گروه کنترل تفاوت معنادار داشته که نشان‌دهندهٔ اثر مصرف فلوکستین بر تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در گروه مربوط است. به‌علاوه فلوکستین در گروه فلوکستین-افسرده موجب کاهش اندکی در رکوردهای FST شده که نشان‌دهندهٔ تأثیر مثبت مصرف فلوکستین بر افسردگی است. نتایج پژوهش حاضر با نتایج کپلمنس و همکاران (۲۰۱۹) همخوانی دارد، به‌ویژه در نتایج مربوط به اثر تمرین بر افسردگی، همچنین نتایج ما با کار هلگادوتیر و همکاران (۲۰۱۶) در مورد اثر تمرین بر افسردگی همخوانی دارد. از آنجا که بین تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در گروه فلوکستین-افسرده با گروه کنترل تفاوت معناداری وجود دارد، اما بین گروه تمرین-افسرده-فلوکستین با گروه کنترل تفاوت معنادار نیست، می‌توان این معناداری را با درنظر گرفتن نتایج گروه تمرین- افسرده به اثر تمرین نسبت داد.

این نتایج با نتایج رلاند و همکاران (۲۰۰۶) همخوانی ندارد، طول دورهٔ تمرین در پژوهش رلاند ۱۲ هفته بوده که با توجه به افزایش سن رت‌ها می‌تواند قلب را تحت تأثیر فرایندهای ناشی از افزایش سن قرار دهد، افزایش سن می‌تواند تغییرات گسترده‌ای را در قلب ایجاد کند (۳۰). تون سمپاتیکی قلب در اثر افزایش سن افزایش می‌یابد و این افزایش به‌دلیل کاهش جذب اپی‌نفرین در قلب است. ممکن است عوامل مشابه روی تون پاراسمپاتیکی قلب نیز اثر بگذارد. افسردگی از طریق سازوکارهای مغزی و بافتی میزان فشار اکسایشی در بدن موجود زنده را افزایش می‌دهد (۲۵)، LPS با سازوکارهای گوناگون موجب افسردگی می‌شود. از جمله یکی از سازوکارهای اثبات‌شدهٔ تأثیر LPS، در فعال‌سازی سلول‌های گلیا برای تولید گلیوترانسمیتر و رادیکال‌های آزاد است که نشان‌دهندهٔ تخریب بافت‌های مغزی است. براساس برخی شواهد بیماری‌هایی مانند پارکینسون، آلزایمر، افسردگی و شیزوفرنی با افزایش فشار اکسایشی همراهند (۲۵). این فرایندها در نهایت عملکرد مغزی را تحت تأثیر قرار داده و بروز رفتارهای افسردگی را افزایش می‌دهند. نتایج ما با نتایج میزونو و همکاران (۲۰۱۱) همخوانی دارد. آنها افزایش گیرنده‌های موسکارینی M2 را در صورت حذف سایر زیرگونه‌های موسکارینی ثابت کردند. در پژوهش حاضر کاهش گیرنده‌های موسکارینی در گروه افسرده نشان داده شد. در پژوهش میزونو و همکاران رت‌ها افسرده نشدند و این می‌تواند نشان‌دهندهٔ سازوکارهای متفاوت تنظیم و تعدیل گیرنده‌های M2 قلبی در رت‌های سالم و رت‌های افسرده باشد.

نتایج پژوهش حاضر با نتایج پژوهش هانگ و همکاران (۲۰۱۲) در زمینهٔ تأثیر فلوکستین و تمرین بر افسردگی همخوانی دارد. فرایند افسردگی در مغز به‌وجود می‌آید، پس هرگونه رشد در هیپوکامپوس بر سطح افسردگی تأثیرگذار خواهد بود. داروی فلوکستین و برنامهٔ تمرینی استقامتی با سازوکارهای مشابهی بر افسردگی تأثیر می‌گذارند. رشد ساختاری مشابهی بر اثر تمرین و مصرف فلوکستین در هیپوکامپ رخ می‌دهد، به‌ویژه ترجمهٔ ژن‌های خاصی در مراکز مغزی کنترل‌کنندهٔ قلب در اثر مصرف فلوکستین در رت‌ها تغییر می‌کند (۲۶). فعالیت بدنی اختلال دستگاه عصبی خودمختار و تحریک عصبی هورمونی را در حالت استراحت کاهش می‌دهد. عمده سازوکارهای مربوط ناشناخته‌اند و اثر فعالیت بدنی بر کنترل عصبی هورمونی قلب به‌خصوص در حالت پاتولوژیک نامعلوم است، با وجود این برخی سازوکارهای مولکولی و سلولی در دستگاه خودمختار بررسی شده‌اند. این سازوکارها در بیش‌تنظیمی GRK2 در تولید کاتکولامین‌ها در مدولای فوق‌کلیه درگیرند که به تشدید تنظیم کاهشی G پروتئین جفت‌شونده با گیرنده‌های آلفاآدرنرژیک منجر می‌شود (۲۷). مهار فرایندهای بالا به‌عنوان اثر ثانویهٔ گیرنده‌های موسکارینی قلبی شناخته شده است، بنابراین کاهش تعداد گیرنده‌های موسکارینی M2 در میوکارد می‌تواند نشان‌دهندهٔ اختلال در کنترل قلبی ناشی از افسردگی باشد (۲۸). تأثیر فعالیت بدنی بر افسردگی شامل برخی جنبه‌های بیوشیمیایی است. تلاش‌هایی برای شناخت و دسته‌بندی عوامل مرتبط‌کننده صورت گرفته و توجیهاتی نیز ارائه شده است. یکی از این موارد نقش احتمالی پاسخ‌های التهابی به‌عنوان سازوکار مرتبط‌کنندهٔ تمرین با خلق است. برخی تغییرات که با تمرین ایجاد می‌شوند، از جمله دگرگونی سطوح اندروفین و مونوآمین‌های مغزی یا کاهش در سطوح هورمون‌های استرسی مانند کاتکولامین‌های گردشی و کورتیزول تأثیرات نیرومندی در مودالیته‌های روحی دارند (۹). به‌علاوه نقش نورون‌زایی در

1. G protein-coupled kinase 2

مبانی درمان افسردگی شناخته شده است، همچنین تمرین عملکرد میانجی عصبی را تعدیل می‌کند و رشد هیپوکامپوس را افزایش می‌دهد که در نتیجه میزان افسردگی را کاهش می‌دهد (۲۶). نشان داده شده است که تأثیر پاسخ رشد عصبی ناشی از تمرین از تأثیر مصرف داروهای ضدافسردگی در درمان افسردگی بسیار قوی‌تر است. همهٔ این عوامل در نهایت خروجی پاراسمپاتیکی را تحت تأثیر قرار می‌دهند که ممکن است به بازآرایی گیرنده‌ها موسکارینی M2 مشخصاً در قلب منجر شود. در پژوهش حاضر ابتدا افسردگی ایجاد شد و پس از آن تغییر در گیرنده‌های موسکارینی M2 دیده شد. با وجود این مشخص شده است که افراد دارای نارسایی قلبی بدون افسردگی نیز پس از مدتی به افسردگی مبتلا می‌شوند (۲). محور HPA در پاسخ به استرس کورتیزول ترشح می‌کند، تمرین در افراد افسرده محور HPA را بازآرایی می‌کند، به همین ترتیب التهاب ناشی از افسردگی در پی انجام تمرینات استقامتی هوازی از راه سازوکار بیش جبرانی فروکش می‌کند (۲۹). افسردگی رشد سلول‌های عصبی در نواحی هیپوکامپ مغز را کاهش می‌دهد؛ فعالیت هوازی و عوامل مرتبط با رشد سلول‌های مغزی را افزایش می‌دهد و فرایند آتروفی سلول‌های عصبی را متوقف می‌کند (۳۰). تون پاراسمپاتیک متعاقب تمرینات استقامتی افزایش می‌یابد. در افراد سالم این افزایش تون پاراسمپاتیکی افزایش گیرنده‌های موسکارینی M2 را القا می‌کند (۱۸). سازوکار تأثیر تمرین استقامتی بر گیرنده‌های موسکارینی M2 شامل عوامل چندگانه‌ای است. افزایش تون واگی از طریق افزایش فعالیت گیرنده‌های موسکارینی M2 در قلب اثر دارد. التهاب و فشار اکسایشی موجب غیرفعال شدن گیرنده‌های M2 می‌شود (۲۵)، ازاین‌رو سازگاری با فشار اکسایشی، کاهش التهاب و سایر سازگاری‌ها می‌تواند نسبت گیرنده‌های سالم را افزایش دهد که نتیجهٔ نهایی افزایش تخلیهٔ پاراسمپاتیکی در قلب و انتقال مؤثرتر این پیام‌های عصبی به سلول‌های قلب رت‌ها باشد. همچنین تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در حالت استرس و افسردگی، به‌سبب برهم خوردن توازن اعصاب خودمختار، از طریق بیش فعال‌سازی تون سمپاتیک و مهار تون پاراسمپاتیک، به‌هم می‌ریزد (۲۸). خاموشی تون پاراسمپاتیک به‌دلیل سازوکارهای سوخت‌وسازی حالت پیش‌التهابی را گسترش می‌دهد. تغییر در تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 تعادل الکتریکی قلب را مختل می‌کند، ازاین‌رو تولید هورمون‌های استرس و چندین مولکول پیش‌التهابی به‌سبب بیش‌تنظیمی تولید آنزیم‌های متابولیکی گذرگاه تریپتوفان در سلول‌های ماکروفاژ و میکروگلیا افزایش می‌یابد (۳۱). این آنزیم‌ها تولید کینورنین[1] را تحریک می‌کنند، در نتیجه متابولیت‌های نروتوکسیک تولید می‌شوند، ازاین‌رو در حضور افسردگی، التهاب در قلب، عروق قلبی و رگ‌های مغزی شکل می‌گیرد (۳۲). سازوکارهای مشترک پیچیده‌ای مسئول ارتباط بین افسردگی و نارسایی قلبی‌اند، این همزمانی دوسویه است، افسردگی بالینی عامل اصلی مرگ در بیماران قلبی است (۲). استرس مزمن مانند حالتی که در افسردگی رخ می‌دهد، تغییرات عملکردی در دستگاه قلبی و عروقی ایجاد می‌کند. هورمون‌های استرسی فعالیت زیستی آنزیم‌هایی را افزایش می‌دهند که در تولید اجزای پیش‌التهابی درگیرند که به کاهش خطیر میانجی‌های عصبی تنظیم‌کنندهٔ خلق‌وخو منجر می‌شوند (۳۸). همهٔ این عوامل در کنار هم موجب تحت تأثیر قرار گرفتن سایر ارگان‌ها می‌شوند (۳۳). نارسایی خودمختار و به‌خصوص کاهش فعالیت پاراسمپاتیک ممکن است گذرگاه عمومی رابط بین افسردگی و نارسایی قلبی باشد. علاوه‌بر فعال‌سازی محور HPA، استرس محور سمپاتیک دستگاه

1. kynurenine

خودمختار را فعال می‌کند و در عین حال به شکل خطرناکی تون پاراسمپاتیک را کاهش می‌دهد. عقب‌نشینی تون پاراسمپاتیک پاسخ ایمنی بدن را تحت تأثیر قرار می‌دهد، این وضعیت در نهایت از طریق گذرگاه ضدالتهابی کولینرژیک رخ می‌دهد (۳۴).

با وجود ناشناخته ماندن تعاملات بسیار پیچیده بین عوامل راه‌انداز بیان ژن‌های گیرنده‌هایی که نقش‌های زیستی مخالف با یکدیگر دارند، مشخص شده است که سطوح افزایش‌یافتهٔ کاتکولامین‌ها در فعالیت ورزشی استقامتی توسط گیرنده‌های غشایی، آبشارهای پروتئینی درون سلول را راه‌اندازی می‌کنند که در صورت ادامه‌دار بودن این فعال‌سازی، به فعال‌سازی فسفولیپاز C[1] منجر می‌شود که در ادامه پروتئین کیناز C و پروتئین کیناز A را فسفریله می‌کند. این عوامل فعال‌شده گیرنده‌های هسته‌ای کنترل‌کنندهٔ بیان ژن‌های گیرنده‌های موسکارینی M2 را راه‌اندازی می‌کند (۳۵). فعالیت عوامل کنترل‌کنندهٔ رونویسی از ژن‌های گیرنده‌های موسکارینی M2 به‌شدت تحت تأثیر همان عواملی‌اند که بیان ژن‌های گیرنده‌های بتاآدرنرژیک را کنترل می‌کنند (۷). این عوامل نه‌تنها تراکم گیرنده‌ها، بلکه تعداد مکان‌های پیوندی با میانجی عصبی را نیز تعیین می‌کنند.

فشار اکسایشی روی گیرنده‌های موسکارینی M2 در بافت‌های محیطی تأثیر می‌گذارد. تحریک گیرنده‌های موسکارینی قلبی با فشار اکسایشی ناشی از هیپوکلراید اثر کاهندهٔ اینوتروپیک دارد. حساسیت گیرنده‌های موسکارینی M2 ممکن است به‌سبب زیر واحدهای گوناگون G-پروتئین باشد که در آبشارهای پایین‌دستی دخیل‌اند، زیرواحدهایی که در نهایت از طریق سازوکار تیروزین کیناز تعدیل پس از ترجمه ژن‌ها را انجام می‌دهند، mRNA گیرنده‌های موسکارینی M2 را تنظیم کاهشی می‌کنند یا به‌نوعی فرایند ترجمه را مهار می‌کنند (۳۶). افسردگی ژن‌های بیان‌کنندهٔ گیرنده‌های موسکارینی M2 را مهار می‌کند. افزایش بی‌رویهٔ تخلیهٔ کاتکولامین‌ها که نتیجهٔ ایجاد حالات استرس و افسردگی است، ژن‌های گیرنده‌های موسکارینی M2 را خاموش می‌کند. این فرایند از طریق سازوکار وابسته به پروتئین کیناز A و پروتئین کیناز C صورت می‌گیرد (۳۵). گیرنده‌هایی که در حالت ایجاد فشار اکسایشی تولید شده‌اند، عملکرد زیستی نداشته و محل‌های اتصال به استیل کولین ندارند (۳۷).

در این پژوهش نشانگرهای فشار اکسایشی اندازه‌گیری نشد، با وجود این در اثر افسردگی و فشار روحی فشار اکسایشی و در نتیجه سطح رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابد (۳۸)، رادیکال‌های آزاد به رشته‌های DNA آسیب می‌زنند و فرایند رونویسی ژن‌ها را مختل می‌کنند (۳۵). ممکن است بخشی از نتایج ما به‌سبب همین فرایند باشد، به‌ویژه اینکه تمرین قدرت آنتی‌اکسیدانتی بدن را افزایش می‌دهد (۳۹) و مواد اخلالگر در بیان ژن گیرنده‌های موسکارینی M2 را جذب و سرکوب می‌کند.

نتیجه‌گیری

براساس نتایج این پژوهش می‌توان گفت برنامهٔ تمرینی استقامتی چهارهفته‌ای دویدن روی نوار گردان موجب افزایش تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در قلب رت‌های افسرده می‌شود. همچنین مصرف داروی فلوکستین می‌تواند تغییرات معناداری را در تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 در قلب رت‌های افسرده ایجاد کند. فلوکستین می‌تواند نشانه‌های رفتاری افسردگی را مهار کند. در جمع‌بندی کلی می‌توان گفت که اگرچه در پژوهش حاضر برون‌ده قلبی و فعالیت الکتریکی قلب اندازه‌گیری نشد، با این حال افسردگی بدون مداخلهٔ دارویی موجب کاهش تراکم

1. Phospholipase C

گیرنده‌های موسکارینی M2 قلبی در رت‌های ویستار می‌شود که نتیجهٔ آن افزایش احتمال بروز نارسایی قلبی است. بنابراین تغییر تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 زمینه‌ساز بروز نارسایی قلبی متعاقب افسردگی است. به هر حال برنامهٔ تمرینی بیش از مصرف داروی فلوکستین می‌تواند تغییر تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 و میزان افسردگی را در رت‌های افسرده مهار کند.

در پژوهش حاضر سطح رادیکال‌های آزاد اندازه‌گیری نشد. رابطهٔ بین افسردگی، تمرین و تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 ممکن است به‌گونه‌ای به رادیکال‌های آزاد و فشار اکسایشی مربوط باشد، بنابراین پیشنهاد می‌شود که ارتباط بین تمرین بیان ژن گیرنده‌های موسکارینی M2 در قلب رت‌های افسرده و فشار اکسایشی بررسی شود. همچنین پیشنهاد می‌شود تأثیر تمرین، داروی فلوکستین و افسردگی بر نشانگرهای سلامت قلبی مانند حجم ضربه‌ای، فعالیت الکتریکی قلب، برون‌ده قلب و فشار خون بررسی شود. نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که افسردگی موجب تغییر معنادار در تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 می‌شود، اما تأثیر تراکم تغییریافتهٔ گیرنده‌های موسکارینی M2 بر افسردگی مشخص نشد، پیشنهاد می‌شود در پژوهشی جداگانه تراکم گیرنده‌های موسکارینی M2 دستکاری شود تا اثر این تغییرات بر افسردگی بررسی شود.

منابع و مآخذ

1. Strassheim D, Dempsey EC, Gerasimovskaya E, Stenmark K, Karoor V. Role of Inflammatory Cell Subtypes in Heart Failure. J Immunol Res. 2019;2019:1–9.
2. Dhar AK, Barton DA. Depression and the link with cardiovascular disease. Front psychiatry. 2016;7:33.
3. Liu T, Song D, Dong J, Zhu P, Liu J, Liu W, et al. Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure. Front Physiol. 2017;8:238 .1664-042X.
4. Scherrer JF, Garfield LD, Lustman PJ, Hauptman PJ, Chrusciel T, Zeringue A, et al. Antidepressant drug compliance: reduced risk of MI and mortality in depressed patients. Am J Med. 2011;124(4):318–9343.
5. Rygula R, Abumaria N, Havemann-Reinecke U, Rüther E, Hiemke C, Zernig G, et al. Pharmacological validation of a chronic social stress model of depression in rats: effects of reboxetine, haloperidol and diazepam. Behav Pharmacol. 2008;19(3):183–8810.
6. Rethorst CD. Effects of exercise on depression and other mental disorders. 2019;
7. Chiale PA, Ferrari I, Mahler E, Vallazza MA, Elizari M V, Rosenbaum MB, et al. Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction. Circulation. 2001;103(13):1765–7322.
8. Yoshizawa A, Nagai S, Baba Y, Yamada T, Matsui M, Tanaka H, et al. Autoimmunity against M 2 muscarinic acetylcholine receptor induces myocarditis and leads to a dilated cardiomyopathy-like phenotype. Eur J Immunol. 2012;42(5):1152–2980.

9. Maes M, Bosmans E, Meltzer HY, Scharpé S, Suy E. Interleukin-1 beta: a putative mediator of HPA axis hyperactivity in major depression? Am J Psychiatry. 1993;150(8):1189-1193. @ 0002-953X.
10. Belevych AE, Harvey RD. Muscarinic inhibitory and stimulatory regulation of the L-type Ca2+ current is not altered in cardiac ventricular myocytes from mice lacking endothelial nitric oxide synthase. J Physiol. 2000;528(2):279–3751.
11. Robert D, Harvey EB. Muscarinic regulation of cardiac ion channels. Br J Pharmacol. 2003;139:1074–1084.
12. Shen J-B, Pappano AJ. On the role of phosphatase in regulation of cardiac L-type calcium current by cyclic GMP. J Pharmacol Exp Ther. 2002;301(2):501–3565.
13. Harvey SB, Øverland S, Hatch SL, Wessely S, Mykletun A, Hotopf M. Exercise and the prevention of depression: results of the HUNT Cohort Study. Am J Psychiatry. 2017;175(1):28-36. 0002-953X.
14.Meyer J, Schuch FB. Exercise for the Prevention and Treatment of Depression. In: Exercise-Based Interventions for Mental Illness. Elsevier; 2018. p. 1–18.
15.Dinan TG, Stanton C, Cryan JF. Psychobiotics: a novel class of psychotropic. Biol Psychiatry. 2013;74(10):720–3223.
16. Koppelmans V, Weisenbach SL. Mechanisms Underlying Exercise as a Treatment for Depression. Am J Geriatr Psychiatry. 2019;27(6):617–8.
17. Helgadóttir B, Hallgren M, Ekblom Ö, Forsell Y. Training fast or slow? Exercise for depression: a randomized controlled trial. Prev Med (Baltim). 2016;91:123–7435.
18. Sylvia R, Julie B, Natalia V. The effect of exercise training on myocardial adrenergic and muscarinic receptor. Clinaut Res. 2006;16:61–5.
19. Mizuno M, Kawada T. Exercise Training Augments the Dynamic Heart Rate Response to Vagal but Not Sympathetic Stimulation in Rats. Am J Physiolregulintegr Comp Physiol. 2011;300:969–977.
20. Huang GJ, Ben-David E, Tort Piella A, Edwards A, Flint J, Shifman S. Neurogenomic evidence for a shared mechanism of the antidepressant effects of exercise and chronic fluoxetine in mice. PLoS One [Internet]. 2012/05/05. 2012;7(4):e35901. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22558262
21. First M, Gil-Ad I, Taler M, Tarasenko I, Novak N, Weizman A. The effects of fluoxetine treatment in a chronic mild stress rat model on depression-related behavior, brain neurotrophins and ERK expression. J Mol Neurosci. 2011;45(2):246 @ 0895-8696.
22. Bison S, Lucia C. Differential behavioral, physiological, and hormonal sensitivity to LPS challenge in rats. Int J Interf Cytokine Mediat Res. 2009;1:1–13.
23. Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: A review of antidepressant activity. Vol. 177, Psychopharmacology. 2005. p. 245–55.
24. Seals DR, Esler MD. Human aging and the sympathoadernal system. J Physiol. 2000;407–17.
25. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. Annu Rev Biochem. 2017;86:715–4154.

26. Lucassen PJ, Meerlo P, Naylor AS, van Dam AM, Dayer AG, Fuchs E, et al. Regulation of adult neurogenesis by stress, sleep disruption, exercise and inflammation: Implications for depression and antidepressant action. Eur Neuropsychopharmacol [Internet]. 2009/09/15. 2010;20(1):1–17. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19748235
27. Chakravorty D, Assmann SM. G protein subunit phosphorylation as a regulatory mechanism in heterotrimeric G protein signaling in mammals, yeast, and plants. Biochem J. 2018;475(21):3331–6021.
28. Haack KK V, Zucker IH. Central mechanisms for exercise training-induced reduction in sympatho-excitation in chronic heart failure. Auton Neurosci. 2015;188:44–702.
29. Phillips C. Physical activity modulates common neuroplasticity substrates in major depressive and bipolar disorder. Neural Plast. 2017;2017.
30. English AW, Wilhelm JC, Ward PJ. Exercise, neurotrophins, and axon regeneration in the PNS. Physiology. 2014;29(6):437–9213.
31. Dinan TG. Inflammatory markers in depression. Curr Opin Psychiatry. 2009/01/06. 2009;22(1):32–6.
32. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. Neuropsychopharmacology. 2012;37(1):137 .1740-634X.
33. Terzic A, Waldman S. Chronic diseases: the emerging pandemic. Clin Transl Sci. 2011;4(3):225–8054.
34. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. J Clin Invest. 2007;117(2):289–9738.
35. Myslivecek J, Tillinger A, Novakova M, Kvetňanský R. Regulation of adrenoceptor and muscarinic receptor gene expression after single and repeated stress. Ann N Y Acad Sci. 2008;1148(1):367–8923.
36. Morres ID, Hatzigeorgiadis A, Stathi A, Comoutos N, Arpin-Cribbie C, Krommidas C, et al. Aerobic exercise for adult patients with major depressive disorder in mental health services: A systematic review and meta-analysis. Depress Anxiety. 2019;36(1):39–4269.
37. Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. Immunology. 2015;144(3):365–2805.
38. Sand C, Peters SLM, Mathy M, Pfaffendorf M, Van Zwieten PA. The effects of hypochlorite-induced oxidative stress on presynaptic M2-receptors at sympathetic nerve endings in the rat tail artery. Auton Autacoid Pharmacol. 2002;22(2):127–8665.
39. de Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, de Andrade RV, Simoes HG. The antioxidant effect of exercise: a systematic review and meta-analysis. Sport Med. 2017;47(2):277–1642.

Aerobic Exercise versus Fluoxetine: The Effect on Depression and Cardiac M2 Muscarinic Receptors in Wistar Rats

Behzad Kohneshin[1] - Maghsod Piree[*2] - Hasan Matin Homaee[3]
1. PhD in Physical Education and Sport Sciences, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran 2. Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran 3. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran
(Received: 2019/2/24;Accepted: 2020/5/2)

Abstract

Prolonged exposure to depression can cause heart failure. The aim of this study was to investigate the effect of endurance aerobic exercise and fluoxetine administration on depression and cardiac M2 muscarinic receptors in Wistar rats. In this experimental study, 56 Wistar rats (3 months old, mean weight of 220±15 g) were divided into 7 groups. The exercise group performed 4 weeks of endurance exercise on a treadmill with 20 m/min speed, which was equal to 65-80% VO2 max for 45 minutes per day and 6 days a week. The fluoxetine group received 5 mg of fluoxetine per kg of body weight. Intraperitoneal injection of lipopolysaccharide was used to depress the rats. The results were analyzed by dependent and independent t tests and ANOVA at the significance level of $P<0.05$. Level of depression in depressed-fluoxetine group did not significantly change ($P=0.01$). The level of depression was significantly different in the exercise-depressed group ($P<0.05$). There was no significant difference in the mean density of M2 muscarinic receptors between exercise and exercise-fluoxetine groups and control group ($P=0.08$). There was a significant difference in the mean of exercise-depressed, fluoxetine-depressed, depressed and exercise-depressed-fluoxetine groups ($P=0.01$). Untreated depression can worsen depression symptoms. Depression causes significant changes in the density of M2 muscarinic receptors in the heart of rats. Exercise and concomitant administration of fluoxetine can prevent significant changes in the mean density of cardiac M2 muscarinic receptors in depressed rats.

Keywords

Forced Swimming Test, Depression, Endurance Exercise, Fluoxetine, M2 Muscarinic Receptor.

[*] Corresponding Author: Email: m.peeri@iauctb.ac.ir; Tel: +989121124434