پژوهش‌های فیزیولوژی و مدیریت در ورزش
دورهٔ ۱۰، شمارهٔ ۳، پاییز ۱۳۹۷
ص ص : ۱۶۸- ۱۵۷

بهبود بیان سروتونین و عامل نروتروپیک مغزی پس از تمرینات تناوبی خیلی شدید در موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد

فاطمه غفاری سرکندی[۱] – عباسعلی گائینی *[۲] - حمید رجبی[۳] – ناهید ابوطالب[۴] – محمدرضا کردی[۵]

۱. دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، پردیس بین‌المللی کیش، دانشگاه تهران، کیش، ایران ۲. استاد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران ۴. دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران۵. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

(تاریخ دریافت : ۰۳ / ۰۲ / ۱۳۹۷، تاریخ تصویب : ۰۲ / ۰۴ / ۱۳۹۷)

چکیده

افسردگی از پیامدهای روان‌پزشکی ناشی از انفارکتوس میوکارد است. افزایش عوامل التهابی پس از انفارکتوس میوکارد، از راه مرگ سلولی و بی‌تعادلی نوروژنز به تغییراتی در حجم دستگاه لیمبیک منجر می‌شود. عامل نروتروپیک مشتق از مغز و سروتونین عوامل نروژنزی مؤثر در افسردگی‌اند. پذیرفته شده است فعالیت ورزشی ممکن است به افزایش عوامل نروتروپیکی بینجامد. هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین تناوبی خیلی شدید بر عامل نروتروپیک مشتق از مغز و سروتونین هیپوکمپ در موش‌های صحرایی پس از انفارکتوس میوکارد بود. در این مطالعه ۳۲ موش صحرایی نر بالغ به‌صورت تصادفی به چهار گروه کنترل ایسکمی/ریپرفیوژن، تمرین تناوبی خیلی شدید و ایسکمی/ریپرفیوژن، تمرین تناوبی خیلی شدید/موش‌های صحرایی سالم و گروه شم تقسیم شدند. مدلسازی ایسکمی با بستن شریان نزولی قدامی چپ القا شد. تمرین ورزشی تناوبی خیلی شدید بعد از دورهٔ چهارهفته‌ای بازیافت پس از بستن شریان کرونری نزولی قدامی چپ اجرا شد. موش‌های صحرایی ۴۰ دقیقه، ۳ روز در هفته و به مدت ۸ هفته تمرین ورزشی را اجرا کردند. براساس ظرفیت ورزشی و شاخص‌های عملکرد قلبی (کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی) در گروه تمرین تناوبی خیلی شدید و ایسکمی/ریپرفیوژن در مقایسه با گروه کنترل ایسکمی/ریپرفیوژن افزایش معناداری را نشان داد ($P < ۰/۰۵$). بیان سروتونین و عامل نروتروپیکی مشتق از مغز در پی تمرین تناوبی خیلی شدید در گروه انفارکتوس میوکارد افزایش معناداری یافت ($P < ۰/۰۵$). تمرین ورزشی تناوبی خیلی شدید به افزایش سروتونین و عامل نروتروپیکی مشتق از مغز پس از انفارکتوس میوکارد منجر شد.

واژه‌های کلیدی

انفارکتوس میوکارد، تمرین ورزشی، سروتونین، عامل نروتروپیک.

*- نویسنده مسئول : تلفن: ۰۹۱۲۳۳۵۱۸۷۲

Email : aagaeini@yahoo.com

مقدمه

انفارکتوس میوکارد[1] (MI)، از اصلی‌ترین دلایل مرگ-ومیر در سراسر جهان به‌شمار می‌رود. افسردگی از پیامدهای روان‌پزشکی ناشی از MI است. بیش از ۳۳ درصد افراد مبتلا به MI ، در همان روزهای اولیه علائم زودهنگام ابتلا به افسردگی را نشان می‌دهند (۱). در پی افسردگی ناشی از MI، تغییراتی در حجم دستگاه لیمبیک مشاهده می‌شود. حجم دستگاه لیمبیک به‌دلیل افزایش عوامل التهابی از طریق مرگ سلولی و بی‌تعادلی نوروژنز کاهش می‌یابد (۳، ۲). در حقیقت MI با افزایش رهایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و التهابی همانند عامل نکروزی تومور آلفا[2] (TNF-α)، اینترلوکین 1β, 8, 6 از منوسیت‌ها و سلول‌های تک‌هسته‌ای، کاردیومیوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیالی همراه است. مشخص شده است در ساعت‌های اولیهٔ پس از MI، TNF-α به‌طور سیستمیک موجب تحریک و پیشبرد آپوپتوز می‌شود. به‌علاوه، انفارکتوس میوکارد با تحریک منطقه‌ای و ایجاد هیپوکسی موجب آغاز آپوپتوز در ناحیهٔ CA1 هیپوکمپ و شیار دندانه‌ای[3] می‌شود (۲). MI از راه کاهش عامل نروتروپیک همانند عامل نوروتروپیکی مشتق از مغز[4] (BDNF) نیز به کاهش حجم هیپوکمپ و سرانجام افسردگی منجر می‌شود (۱). مطالعات نشان داده‌اند تولید سلول‌های گرانولی در ناحیهٔ زیر بطنی[5] (SVZ) و زیرگرانولی[6] (SGZ) شیار دندانه‌ای و هیپوکمپ در موش‌های صحرایی پس از MI کاهش می‌یابد که نشانهٔ توسعهٔ افسردگی ناشی از MI است (۵، ۴). مسیرهای سیگنالینگ سلولی گوناگونی نقش مهمی در سرنوشت سلولی در افسردگی و سایر بیماری‌های دژنراتیو ایفا می-کنند. در این میان، مسیرهای سیگنالینگ سروتونرژیک و مسیرهای مرتبط به آن شناسایی شده‌اند که نقش مهمی در ترومبوز عروقی و افسردگی دارند. سروتونین، از مهم-ترین میانجی‌های عصبی است که در درمان افسردگی مورد توجه است. سروتونین، منوآمین مهاری است که توسط آنزیم تریپتوفان هیدروکسیلاز از اسید آمینهٔ تریپتوفان در نورون‌های هسته‌های رافه ساقه مغز سنتز می‌شود (۶). سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از راه تأثیر بر ایندولامین ۲-۳ دی اکسیژناز_ آنزیم مؤثر در کاتابولیسم تریپتوفان در کاهش سروتونین نقش دارد و به کاهش سنتز و در دسترس بودن سروتونین منجر می‌شود. کاهش سروتونین با افزایش افسردگی ارتباط مستقیم دارد. معلوم شده است، سروتونین در نوروژنز هیپوکمپ نقش مرکزی دارد و ظرفیت عملکردی عصبی مرکزی را از راه فعال-سازی گیرنده‌های سروتونینی و آبشارهای پیام رسانی افزایش می‌دهد (۸، ۷). بعد از MI، سروتونین موجب افزایش انقباض عروقی و تجمع پلاکت می‌شود و آسیب را تشدید می‌کند (۶). مهارکننده‌های بازجذب سروتونین از طریق فعال کردن گیرنده‌های سروتونینی A۱ و ۴ اثر محافظت عصبی در مقابل افسردگی را اعمال می‌کنند. فعال شدن گیرنده سروتونینی ۴ اثرات ضدافسردگی را با چند تغییر سلولی از جمله فسفوریلاسیون پروتئین اتصالی به عنصر پاسخ cAMP (CREB)، فعال شدن پروتئین کیناز A، افزایش cAMP و BDNF تأیید می‌کند (۹).

نوروژنز راهبردی برای درمان افسردگی است که با شوک الکتریکی، داروهای ضدافسردگی، غنی‌سازی محیطی و فعالیت ورزشی فعال می‌شود. فعالیت ورزشی آثار زیادی بر ساختار و عملکرد دستگاه عصبی مرکزی دارد و از طریق نوروژنز و سیناپتوژنز به تغییرات مورفولوژیکی و رفتاری منجر می‌شود (۱). سروتونین،

1. Myocardial Infarction
2. Tumor necrosis factor- α
3. Dentate gyrus
4. Brain Drive Neurotropic Factor
5.Subventricular Zone
6. Subgranular Zone

ضروری‌ترین میانجی عصبی در نوروژنز ناشی از فعالیت ورزشی و فعالیت بدنی به‌شمار می‌رود (۵). نقش سروتونین به‌عنوان عاملی کلیدی در نوروژنز ناشی از فعالیت ورزشی به‌خوبی معلوم شده است. یکی از سازوکارهای دستگاه سروتونینی در نوروژنز، ریشه در فعال شدن گیرنده‌های سروتونینی و آبشارهای پیام‌رسانی دارد که به تنظیم بیان ژن منجر می‌شود (۱۰).

در مطالعه‌ای مشخص شد تمرین ورزشی هوازی با شدت متوسط از راه افزایش سلول‌های غیرعصبی در نواحی گوناگون هیپوکمپ به کاهش افسردگی منجر شده است (۱۱). گرین وود[1] و همکاران (۲۰۰۵) نشان دادند شش هفته فعالیت ورزشی اختیاری چرخ دوار به کاهش مقادیر سروتونین و ناقل سروتونینی در هسته رافه میانی و پشتی منجر شده است، درحالی‌که بیان mRNA گیرندهٔ سروتونین A1 پس از شش هفته فعالیت ورزشی چرخ دوار افزایش یافته است (۳۰). کیم[2] و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند هشت هفته فعالیت ورزشی از راه مسیر پیام‌رسانی گیرندهٔ سروتونینی CREB/PKA/A1 به بهبود افسردگی منجر شده است (۱۲). یاسال[3] و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند فعالیت ورزشی اختیاری و اجباری تفاوتی در افزایش عامل رشدی اندوتلیال مویرگی (VEGF)، BDNF هیپوکمپ و قشر قدامی و اضطراب در موش‌های نر نداشته است (۱۳). افضل‌پور و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند شدت فعالیت ورزشی از عوامل مؤثر در نوروژنرز است. نتایج آنها نشان داد گروه تمرین تناوبی خیلی شدید (HIIT) با افزایش بیشتر BDNF و GDNF هیپوکمپ همراه بوده است (۱۴).

در سال‌های اخیر تمرین HIIT در برنامه‌های توانبخشی مورد توجه قرار گرفته است. HIIT شامل دوره‌های کوتاه‌مدت با شدت بالا و دوره‌های فعال است، که به‌دلیل شدت بالا و وجود دوره‌های استراحت فعال موجب بهبود ریکاوری در حین فعالیت ورزشی می‌شود. مشخص شده است HIIT از راه کاهش بهتر عوامل التهابی پس از MI به ریکاوری بهتر میوکارد می‌انجامد. از طرف دیگر نشان داده شده است HIIT در مقایسه با تمرین هوازی با شدت متوسط موجب بهبود بهتر عملکرد قلبی (کسر کوتاه‌شدگی، کسر تزریقی و برون‌ده قلبی) می‌شود (۱۵). با توجه به تأثیرپذیری بیشتر میوکارد از HIIT و کاهش التهاب، رادیکال‌های آزاد و وضعیت آنتی‌اکسیدانی، به‌نظر می‌رسد در تغییر بهینهٔ عوامل نوروژنزی نیز مناسب باشد. تأثیر HIIT بر سروتونین و BDNF هیپوکمپ موش‌های صحرایی پس از MI مشخص نیست. ازاین‌رو هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین HIIT بر بیان سروتونین و BDNF هیپوکمپ موش‌های صحرایی پس از MI است.

روش‌شناسی

این مطالعهٔ تجربی در کمیتهٔ آزمایش اخلاق حیوانات علوم پزشکی ایران تصویب شد (IR.IUMS.REC.1395.2089) و براساس راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت. در این مطالعه موش‌های صحرایی نر ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران) استفاده شد. حیوانات در آزمایشگاه استاندارد جوندگان (چرخهٔ ۱۲ ساعت روشنایی-تاریکی و میانگین درجهٔ حرارت ۲ ± ۲۲ درجهٔ سلسیوس) با دسترسی آزادانه به آب و غذا در بیمارستان قلب و عروق شهید رجایی نگهداری می‌شدند. در این مطالعه ۳۲ موش صحرایی به‌صورت تصادفی بعد از عمل جراحی به چهار گروه کنترل ایسکمی/ریپرفیوژن (MI-CTL)، تمرین HIIT و ایسکمی/ریپرفیوژن (MI-HIIT)،

1. Greenwood
2. Kim
3. Uysal

تمرین HIIT/موش‌های صحرایی سالم (HIIT) و گروه Sham-operated تقسیم شدند.

مدل ایسکمی- ریپرفیوژن و داروهای تزریقی

حیوانات با تزریق داخل‌صفاقی تیوپنتال سدیم (۵۰mg/kg) بی‌هوش شدند. پس از شیو کردن ناحیهٔ قفسهٔ سینه موش‌ها برای انتوبه کردن روی تخت جراحی قرار گرفتند. بعد از انتوبه کردن حیوان به ونتیلاتور (Small Animal Ventilator, Harvard Model 683-USA) (با تواتر تنفسی ۶۰ تا ۷۰ تنفس در دقیقه و حجم جاری۱۵ ml/kg) وصل شد. برای حفظ دمای بدن حیوان در شرایط فیزیولوژیک (دمای ۳۷ درجهٔ سانتی-گراد) یک پد و لامپ حرارتی در زیر حیوان قرار داده شد.

توراکتومی چپ در بین ناحیهٔ بین‌دنده‌ای چهارم انجام گرفت، عضلات بین‌دنده‌ای و پری‌کارد جدا شدند تا قلب در معرض دید کامل قرار گیرد. MI با بستن شریان کرونری نزولی (LAD) به‌وسیلهٔ نخ بخیهٔ پلی‌پروپیلن 6-0 در ناحیهٔ ۲ میلی‌متر پایین‌تر از منشأ LAD انجام گرفت. انسداد موفق LAD با تغییرات ECG شامل بالا رفتن قطعهٔ ST، تغییر رنگ و کینسیس اپکس و دیوارهٔ قدامی-جانبی تأیید شد. ۳۰ دقیقه بعد از بسته بودن LAD، ریپرفیوژن انجام گرفت و جریان خون دوباره به میوکارد تأیید شد. سپس قفسهٔ سینه و لایه‌های عضلانی با بخیه زدن بسته شدند. حیوانات بوپرونفرین (0.05 mg.kg ip) و پماد موضعی تتراسایکلین دریافت کردند. بعد از خارج کردن تراشه حیوانات در زیر اکسیژن خالص قرار می-گرفتند و گرم نگه داشته می‌شدند تا زمانی‌که به شکل کامل به هوش بیایند. عمل جراحی شم نیز اجرا شد که حیوانات انتوبه شدند و تنها تحت عمل توراکتومی قرار گرفتند و هیچ‌گونه عمل بسته شدن LAD صورت نگرفت.

اندازه‌گیری شاخص‌های اکوکاردیوگرافی

اکوکاردیوگرافی بعد از بیهوشی سطحی با تزریق داخل‌صفاقی تیوپنتال سدیم (۳۰ mg/kg)، یک هفته و ۱۲ هفته بعد از جراحی با استفاده از دستگاه اکوکاریوگرافی (GE- Vingmed Ultrasound, USA) و یک پروب خطی ۱۰ MHz اندازه‌گیری شد. شاخص‌ها در محور طولی M-Mode براساس توصیه‌های انجمن اکوکاردیوگرافی آمریکا محاسبه شد (۱۶). کسر تخلیه‌ای (EF) و کسر کوتاه‌شدگی (FS) اندازه‌گیری شدند.

تمرین ورزشی و روش اجرای آزمون ورزشی

موش‌های صحرایی پس از جراحی به مدت ۴ هفته دورهٔ بازیافت را طی کردند. در هفته‌های سوم و چهارم دورهٔ بازیافت موش‌های صحرایی با نوار گردان توسط راه رفتن آرام آشنا شدند (با سرعت ۵ m/min، به مدت ۵ دقیقه و ۳ روز در هفته). در پایان هفتهٔ چهارم آزمون ظرفیت ورزشی از موش‌ها توسط آزمون فعالیت ورزشی بیشینه اندازه‌گیری شد (۱۷).

آزمون ظرفیت ورزشی در انتهای هفتهٔ چهارم بازیافت و دو روز بعد از انتهای آخرین جلسهٔ تمرینی در پایان هفته هشتم تمرینی اجرا شد. براساس مطالعهٔ هویدال[1] و همکاران (۲۰۰۷)، هر موش صحرایی ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه با شدت ۱۰متر در دقیقه مرحلهٔ گرم کردن را سپری می‌کردند، سپس آزمون فزایندهٔ ورزشی آغاز می‌شد، هر دو دقیقه سرعت نوار گردان 0.03 m/sec به‌صورت خودکار افزایش می‌یافت، تا زمانی‌که موش‌ها قادر به ادامهٔ فعالیت ورزشی نبودند. بعد از برآورد ظرفیت ورزشی و با توجه به فرمول $y = 114x + 9$ (y, represents VO2 (ml/kg $^{0.75}$ per min) and x, running speed (m/s)) برای موش‌های صحرایی مبتلا

1. Hoydal

به MI و فرمول $y = 162 x - 1$ برای موش‌های صحرایی سالم مقادیر VO2max محاسبه شد و شدت تمرینی بر این اساس تنظیم شد (۱۹، ۱۸).

برنامهٔ تمرینی روی نوار گردان طراحی‌شده ویژهٔ حیوانات (Danesh Salar Iranian, Tehran, Iran)، ۳ روز در هفته به مدت ۴۰ دقیقه و شامل ۵ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی ($VO2_{max}$) و ۳۰ دقیقه دویدن تناوبی بود. هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت خیلی بالا (تقریباً ۸۵ تا ۹۰ درصد VO_{2max}) و ۲ دقیقه بازیافت فعال (تقریباً با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max}) بود. در پایان برنامهٔ تمرینی با ۵ دقیقه سرد کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد VO_{2max} به انتها می‌رسید. شدت تمرین در طی هفته‌ها براساس مطالعات گذشته و ارتباط بین سرعت دویدن و VO_{2max} تنظیم شد. بنابراین، شدت تمرینی در هر هفته 0.02 m/sec افزایش می‌یافت (۲۰،۱۸).

آنالیز کمی بیان ژن

استخراج RNA از بافت نمونه با استفاده از Qiazol (کیت Qiagen، آلمان) با توجه به توصیهٔ سازنده استخراج شد. برای طراحی پرایمرها ابتدا توالیmRNA مربوط به ژن سروتونین و BDNF با استفاده از سایت NCBI استخراج شد. پرایمرها توسط نرم‌افزار کامپیوتری Allel ID ساخته شد و سپس هر پرایمر توسط نرم‌افزار BLAST به‌منظور اطمینان از یکتا بودن محل جفت شدن پرایمرها ارزیابی شد. پرایمرها توسط شرکت سیناژن ساخته شد. در این تحقیق از ژن بتا اکتینین به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد (جدول ۱).

جدول ۱. توالی پرایمرهای موردنظر

سروتونین	Rat Serotonin F:	GGTTCTCCTGGCTTTTGC
	Rat Serotonin R:	CCTCCTCTGACACATCTTC
BDNF	Rat BDNF F:	CTTATGAATCGCCAGCCAATTCTC
	Rat BDNF R:	TGCAGGGGCATAGACAAAAGG

هر واکنش PCR با استفاده از (PCR master mix Applied Biosystems) و SYBR Green در دستگاه(Applied Biosystems, Sequence) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. ۴۰ سیکل برای هر چرخه Real-time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل ۹۴ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه تنظیم شدند. برای تمامی ژن‌های مورد مطالعه نیز ژن رفرنس یعنی بتا اکتینین جهت به‌دست آوردن دمای مناسب Anneling گرادیان دمایی انجام گرفت.

همچنین برای بررسیefficiency پرایمرها، منحنی استاندارد اختصاصی هر ژن (سری‌های رقیق‌شده DNA) رسم شد. نمودار Melting نیز به‌منظور بررسی صحت واکنش‌های PCR انجام‌گرفته به‌صورت اختصاصی برای هر ژن و در هر بار از واکنش به همراه نمودار کنترل منفی جهت بررسی وجود آلودگی در هر واکنش ارزیابی شد. ژن مرجع تقریباً برابر بود. با قرار دادن داده‌ها در فرمول‌های$\Delta\Delta Ct$ و $2^{-\Delta\Delta Ct}$ میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمال‌سازی شد.

روش آماری

داده‌ها به‌صورت میانگین ± SEM بیان شد. همهٔ داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS تحلیل شدند. از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف برای تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها و از آزمون ANOVA یکطرفه و آزمون تعقیبی توکی برای بررسی اختلاف بین‌گروهی استفاده شد. سطح معناداری P< ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

وزن بدن و ظرفیت ورزشی

در انتهای مطالعه وزن حیوانات در تمام گروه‌ها نسبت به آغاز مطالعه افزایش معناداری یافته بود (P<۰/۰۵). این افزایش وزن در گروه MI-HIIT نسبت به سایر گروه‌ها اختلاف معناداری از خود نشان داد. ظرفیت ورزشی پایهٔ موش‌های صحرایی در گروه‌های MI (MI-CTL, MI HIIT) نسبت به گروه‌های Sham و HIIT به‌طور چشمگیری کمتر بود (P <۰/۰۰۱). در پی هشت هفته HIIT، ظرفیت ورزشی در گروه‌های MI-HIIT و HIIT در مقایسه با وضعیت پایه این گروه‌ها افزایش چشمگیری داشتند (P <۰/۰۰۱). با این حال، میزان افزایش ظرفیت ورزشی در موش‌های صحرایی سالم در مقایسه با موش-های صحرایی مبتلا به MI بیشتر بود (جدول ۲).

شاخص‌های عملکرد قلبی

کسر تزریقی در پی القای ایسکمی در گروه‌های MI-CTL و MI-HIIT کاهش یافت. کسر تزریقی در گروه MI-CTL در انتهای مطالعه در مقایسه با اندازه‌گیری پایه کاهش یافت. با وجود این، تمرین ورزشی HIIT در گروه MI -HIIT در مقایسه با گروه MI-CTL موجب بهبود کسر تزریقی شد (P = ۰/۰۲۱). درصد کوتاه شدگی میوفیبریل‌های کاردیومیوسیت‌ها در گروه‌های MI یک هفته بعد از ایسکمی در مقایسه با گروه Sham و HIIT کاهش یافت. تمرینات ورزشی در گروه MI -HIIT در مقایسه با گروه MI- CTL به افزایش درصد کوتاه‌شدگی منجر شد (P = ۰/۰۱۱) (جدول ۲).

جدول ۲. وزن بدن و ظرفیت ورزشی در گروه‌های مورد مطالعه

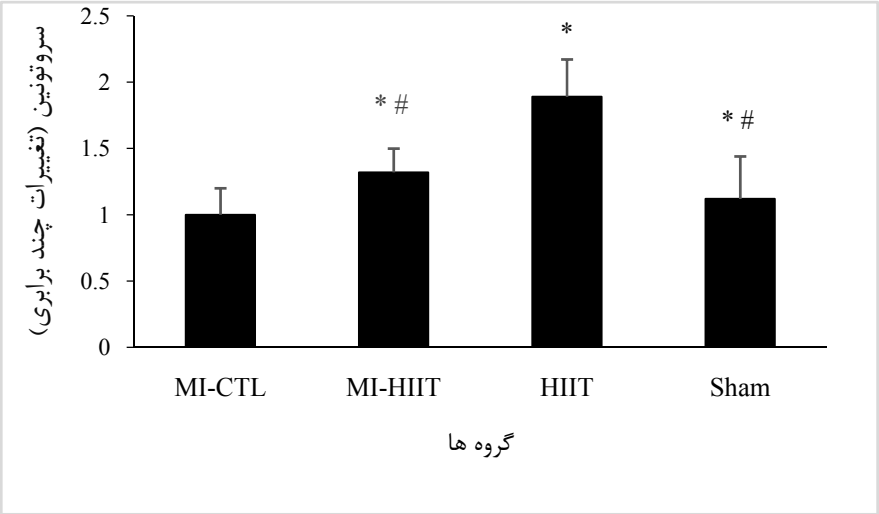
	MI-CTL	MI-HIIT	HIIT	Sham	P
وزن بدن اولیه (گرم)	۲۲۹/۶ ± ۷/۸	۲۳۲/۲ ± ۷/۶	۲۲۸/۶ ± ۵/۹	۲۱۴/۴ ± ۴/۵	۰/۲۶۳
وزن بدن انتهایی (گرم)	۲۸۷/۶ ± ۴/۹	۳۱۴/۸ ± ۶/۲ †	۲۸۷ ± ۷/۳	۲۷۰/۸ ± ۱۳/۴	۰/۰۱۸
ظرفیت ورزشی (اولیه)	۳۹۴/۵۵ ± ۱۵/۹۸	۴۰۱/۴۰ ± ۱۶/۴۹	۸۲۰/۴۵ ± ۲۰/۳۲	۷۶۳ ± ۲۰/۵۹	۰/۰۰۱
ظرفیت ورزشی (نهایی)	۳۸۷/۳۰ ± ۱۷/۶۵	۶۹۴/۶۰ ± ۲۶/۲۰	۱۱۹۰/۳۴ ± ۵۰/۱۴	۷۶۰/۶۰ ± ۱۹/۷۰	۰/۰۰۱
کسر کوتاه‌شدگی (هفتهٔ اول)	۲۵/۱۱ ±۱/۰۱ †	۲۶/۱۳ ±۱/۳۳ †#	۴۸/۴۲ ±۰/۶۵ *	۴۴/۶۵ ±۲/۰۸ *	۰/۰۰۱
کسر کوتاه‌شدگی (هفتهٔ دوازدهم)	۲۲/۶۶ ± ۱/۷۰ †	۳۱/۹۳ ± ۱/۸۸ †#*	۴۳/۳۲ ± ۲/۱۳ *	۴۴/۶۱ ± ۱/۸۱*#	۰/۰۰۰۱
کسر تزریقی (هفتهٔ اول)	۴۵/ ۷۹ ±۲/۸۸ †	۴۸/۶۱ ±۲/۱۸ †#	۸۲/۵۰ ±۱/۵۴ *	۷۸/۹۰ ±۱/۹۰ *	۰/۰۰۱
کسر تزریقی (هفتهٔ دوازدهم)	۴۰/۷۵ ±۲/۴۶ †	۵۳/۳۱ ±۳/۲۲ †#*	۸۵/۴۱ ±۰/۷۹ *	۷۸/۰۶ ± ۱/۵۲ *#	۰/۰۰۰۱

اندازه‌گیری اکوکاردیوگرافی برای همهٔ موش‌های صحرایی. داده‌ها به‌صورت میانگین با انحراف معیار بیان شده‌اند. روش آماری One-way ANOVA استفاده شد و سطح معناداری (P- value) با ۰/۰۵ > گزارش گردید. † سطح معناداری ۰/۰۵ >P با گروه Sham، * سطح معناداری ۰/۰۵ > P با گروه MI-CTL، # سطح معناداری ۰/۰۵ >P با گروه HIIT.

سروتونین و BDNF

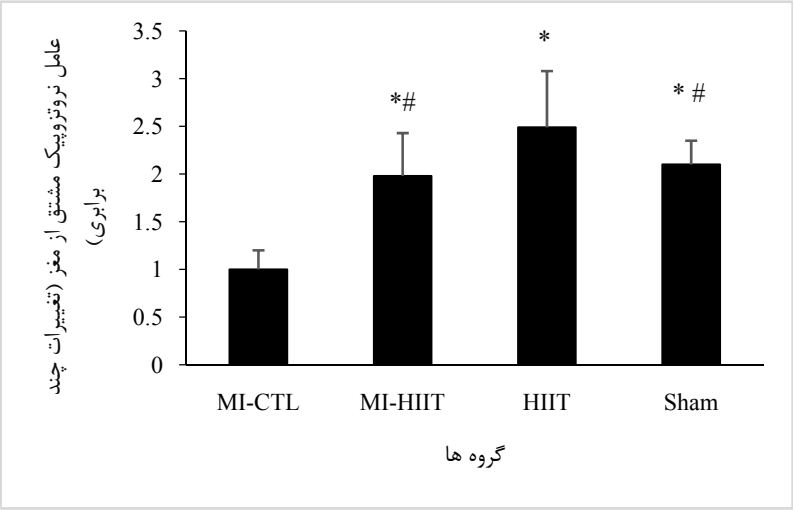
بعد از هشت هفته تمرین ورزشی بیان سروتونین در گروه MI-HIIT در مقایسه با MI-CTL افزایش معناداری داشت (P <۰/۰۵). با این وجود، بیان سروتونین در گروه HIIT در مقایسه با MI-HIIT افزایش بیشتری داشت (P <۰/۰۵). به‌علاوه مشخص شد گروه Sham در

مقایسه با گروه MI-HIIT و HIIT کاهش معناداری داشت. بیان سروتونین در گروه HIIT در مقایسه با Sham افزایش معناداری داشت (P <۰/۰۵) (شکل ۱).



شکل ۱. بیان سروتونین پس از تمرین ورزشی در گروه‌های مورد مطالعه. نتایج به‌صورت میانگین ± SEM بیان شده است.
* P < ۰/۰۵ در مقایسه با گروه MI-CTL، # P < ۰/۰۵ در مقایسه با گروه HIIT

به‌علاوه، بیان BDNF بعد از هشت هفته تمرین ورزشی در گروه MI-HIIT در مقایسه با MI-CTL افزایش معناداری داشت (P <۰/۰۵). مشخص شد بیان BDNF در گروه Sham در مقایسه با گروه MI-CTL و HIIT اختلاف معناداری داشت. بیان BDNF در گروه HIIT در مقایسه با Sham افزایش معناداری داشت (P <۰/۰۵). با وجود این، گروه HIIT در مقایسه با MI-HIIT افزایش بیشتری داشت (P < ۰/۰۵) (شکل ۲).



شکل ۲. بیان عامل نروتروپیکی مشتق از مغز پس از تمرین ورزشی در گروه‌های مورد مطالعه. نتایج به‌صورت میانگین ± SEM بیان شده است. * P < ۰/۰۵ در مقایسه با گروه MI-CTL، # P < ۰/۰۵ در مقایسه با گروه HIIT

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه، تأثیر تمرین تناوبی خیلی شدید بر ظرفیت ورزشی، شاخص‌های عملکرد قلبی، سروتونین و BDNF هیپوکمپ موش‌های صحرایی پس از MI بررسی شد. یافتهٔ اصلی این مطالعه، بهبود عملکرد قلبی، ظرفیت ورزشی و افزایش سروتونین و BDNF هیپوکمپ در موش‌های صحرایی پس از MI بود. تمرینات ورزشی در موش‌های صحرایی مبتلا به MI موجب افزایش ۸۶ درصدی ظرفیت ورزشی شد. کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی پس از MI در موش‌های صحرایی تمرین کرده افزایش یافتند (۱۰ درصد)، درحالی‌که در موش‌های صحرایی تمرین‌نکرده کاهش یافت (۱۱ درصد).

ظرفیت ورزشی در بیماران MI پس از تمرین ورزشی افزایش می‌یابد. با وجود این، مدل‌های گوناگون تمرینات ورزشی آثار متفاوتی بر ظرفیت ورزشی دارند. بهبود سیستم قلبی تنفسی مهم‌ترین مکانیسم در پی تمرینات ورزشی منظم برای افزایش ظرفیت ورزشی است. لو[1] و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند تمرینات HIIT در مقایسه با تمرینات هوازی سبب افزایش بیشتر ظرفیت ورزشی در موش‌های صحرایی پس از MI می‌شود (۱۹). سازگاری عضلات اسکلتی موش‌های صحرایی MI به تمرینات ورزشی با شدت بالا و متوسط به‌صورت یکسان بوده است (۲۱). مطالعهٔ انسانی نشان داده شده افزایش آمادگی قلبی تنفسی پس از تمرینات HIIT در مقایسه با سایر برنامه-های تمرینی بسیار بیشتر بوده است (۲۲). حجم ضربه‌ای، مهم‌ترین محدودیت افزایش ظرفیت قلبی تنفسی است. با وجود این، مشخص شده است حجم ضربه‌ای پس از HIIT افزایش زیادتری در مقایسه با تمرین هوازی با شدت متوسط دارد. به‌نظر می‌رسد این سازگاری به نوسانات جریان خون در بیماران بین شدت‌های بالا و پایین ارتباط دارد و چالش بزرگ‌تری برای قلب ایجاد می‌کند، و از طریق افزایش توانایی قلب در پمپاژ خون، ظرفیت ورزشی را افزایش می‌دهد (۲۳).

بیان سروتونین و BDNF بعد از هشت هفته تمرین HIIT در موش‌های صحرایی مبتلا به MI افزایش معناداری داشت. تاکنون مطالعه‌ای تأثیر تمرینات HIIT بر عوامل نوروژنز در هیپوکپ موش‌های صحرایی پس از MI را بررسی نکرده است. آثار محافظتی تمرین HIIT در پیوند قلب و کاهش اضطراب و تشویش در آنها مشاهده شده است. توسعهٔ علائم اضطراب بعد از پیوند قلب مسئلهٔ مهم بهداشتی است که با نتایج نامطلوب بالینی در بیماران قلبی مشاهده شده است (۲۴). اخیراً در یک مطالعهٔ مقدماتی نشان دادند تمرین HIIT در مقایسه با تمرین تداومی با شدت متوسط تأثیر بیشتری بر پیشگیری شروع و توسعهٔ افسردگی دارد (۲۵). به‌خوبی مشخص شده است اختلال در عملکرد نورون‌های سروتونرژیک به توسعهٔ اضطراب و افسردگی منجر می‌شود. ازاین‌رو به‌نظر می‌رسد داروهای انتخابی مهار بازجذب سروتونی ابزار درمانی مناسبی برای افسردگی باشند (۲۶). گیرنده‌های سروتونین در هیپوکمپ بیان می‌شوند و تحریک‌پذیری نورونی، پلاستیسیتی سیناپس و حافظه را تنظیم می‌کنند (۲۷). سیستم سروتونین به‌وسیلهٔ فعالیت ورزشی جرح و تعدیل می‌شود و به شدت و مدت فعالیت ورزشی وابسته است. چن[2] و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند چهار هفته تمرین با شدت متوسط (نوار گردان) بدون تأثیر بر متابولیسم سروتونین در هیپوکمپ موجب کاهش مقادیر سروتونین پلاسما شده است (۲۸). از طرف دیگر، نشان داده شده هفت روز HIIT موجب افزایش سروتونین هیپوکمپ شده است (۲۹). تمرین ورزشی چرخ دوار به کاهش سطوح سروتونین و انتقال سروتونین در هسته رافه

1. Lu

2. Chen

میانی و پشتی شده است. درحالی‌که بیان گیرنده‌های سروتونینی A1 افزایش یافته است (۳۰). مطالعهٔ دیگری نشان داد تمرین ورزشی چرخ دوار تأثیری بر سروتونین ساقهٔ مغز و هیپوتالاموس ندارد (۳۱). براساس این نتایج سنتز و ترشح سروتونین تحت تأثیر شدت تمرین ورزشی است. به‌نظر می‌رسد سطوح بالای سروتونین ناشی از تمرین HIIT خستگی مرکزی پس از تمرین را نشان می‌دهد (۲۹). هشت روز تمرین ورزشی چرخ دوار در مدل حیوانی پس از MI، به افزایش مقادیر سروتونین در استریاتوم منجر شده است (۳۲). به‌نظر می‌رسد از دلایل افزایش مقادیر سروتونین در نواحی مختلف مغز به فعالیت گیرنده‌های سروتونین ارتباط دارد. در مطالعه‌ای نشان داده شد تمرین کوتاه‌مدت و بلندمدت چرخ دوار بیان گیرندهٔ B1 سروتونین در هستهٔ خلفی رافه را کاهش می‌دهد (۳۰).

سویا[1] و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند تمرینات کوتاه‌مدت با شدت پایین در مقایسه با تمرینات با شدت متوسط تأثیر بیشتری در بیان BDNF هیپوکمپ موش‌های صحرایی دارد. در این مطالعه بیان شد تمرین با شدت بالا به‌دلیل تولید لاکتات و کورتیزول موجب کاهش بیان BDNF در گروه تمرینی با شدت متوسط شده است (۳۳). در مقابل، لئون[2] و همکاران (۲۰۱۷)، تغییرات BDNF سرمی را در مردان جوان در سه شدت پایین، متوسط و بالا بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد بیشترین میزان سطوح سرمی BDNF در گروه تمرینی با شدت بالا بوده است (۳۴). در مطالعهٔ دیگر، نشان داده شد تمرین ورزشی کوتاه‌مدت با شدت بالا در مقایسه با تمرین ورزشی با شدت متوسط و پایین به افزایش بیشتر BDNF و NGF منجر شده است. همچنین نشان داده شده است که افزایش رادیکال‌های آزاد موجب افزایش تولید نروتروپیک‌ها می‌شود (۳۳). با وجود این، به‌نظر می‌رسد شدت تمرین از سازوکارهای مهم در افزایش BDNF باشد.

به‌نظر می‌رسد فعالیت ورزشی از طریق افزایش سروتونین مسیر سیگنالینگ سلولی را فعال می‌کند که به افزایش پروتئین‌های مؤثر در رشد سلول‌های عصبی می‌انجامد. سروتونین از طریق اتصال به گیرندهٔ A1 و 4 موجب فعال شدن مسیر PI3K/Akt می‌شود. این مسیر به مهار فسفوریلاسیون FOXO می‌انجامد. از طرف دیگر، موجب افزایش cAMP و جابه‌جایی PKA به درون هسته و فعال شدن CREB می‌شود. CREB به تولید ژن‌های موردنیاز برای رشد نورون‌های عصبی کمک می‌کند (۳۵).

نتیجه‌گیری

HIIT موجب افزایش سروتونین و BDNF هیپوکمپ در موش‌های صحرایی پس از MI می‌شود. به‌علاوه، نشان داده شد تمرین HIIT پس از MI، از کاهش کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی جلوگیری می‌کند.

1. Soya
2. Jeon

منابع و مآخذ

1. Rivelli CM. Depression Post-Myocardial Infarction: Primary Care Recognition and Management to Decrease Mortality. 2012; 10(1):58-66.
2. Arseneault-Bréard J, Rondeau I, Gilbert K, Girard S-A, Tompkins TA, Godbout R, et al. Combination of Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175 reduces post-myocardial infarction depression symptoms and restores intestinal permeability in a rat model. British Journal of Nutrition. 2012;107(12):1793-9.
3. Wann BP, Bah TM, Boucher M, Courtemanche J, Le Marec N, Rousseau G, et al. Vulnerability for apoptosis in the limbic system after myocardial infarction in rats: a possible model for human postinfarct major depression. Journal of Psychiatry and Neuroscience. 2007;32(1):11-16.
4. Frey A, Popp S, Post A, Langer S, Lehmann M, Hofmann U, et al. Experimental heart failure causes depression-like behavior together with differential regulation of inflammatory and structural genes in the brain. Frontiers in behavioral neuroscience. 2014;8:376-384.
5. Kondo M, Shimada S. Serotonin and exercise-induced brain plasticity. Neurotransmitter. 2015;2:32-38.
6. Liu M-Y, Ren Y-P, Wei W-L, Tian G-X, Li G. Changes of serotonin (5-HT), 5-HT2A receptor, and 5-HT transporter in the sprague-dawley rats of depression, myocardial infarction and myocardial infarction co-exist with depression. Chinese medical journal. 2015;128(14):1905-1914.
7. Klempin F, Babu H, De Pietri Tonel D, Alarcon E, Fabel K, Kempermann G. Oppositional effects of serotonin receptors 5-HT1a, 2, and 2c in the regulation of adult hippocampal neurogenesis. Frontiers in molecular neuroscience. 2010;3:14-23.
8. Samuels BA, Mendez-David I, Faye C, David SA, Pierz KA, Gardier AM, et al. Serotonin 1A and serotonin 4 receptors: essential mediators of the neurogenic and behavioral actions of antidepressants. The Neuroscientist. 2016;22(1):26-45.
9. Pascual-Brazo J, Castro E, Díaz Á, Valdizán EM, Pilar-Cuéllar F, Vidal R, et al. Modulation of neuroplasticity pathways and antidepressant-like behavioural responses following the short-term (3 and 7 days) administration of the 5-HT4 receptor agonist RS67333. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2012;15(5):631-43.
10. Wang H, Quirion R, Little PJ, Cheng Y, Feng Z-P, Sun H-S, et al. Forkhead box O transcription factors as possible mediators in the development of major depression. Neuropharmacology. 2015;99:527-37.
11. Rinaldi B, Guida F, Furiano A, Donniacuo M, Luongo L, Gritti G, et al. Effect of prolonged moderate exercise on the changes of nonneuronal cells in early myocardial infarction .Neural plasticity. 2015;20(15):18-30.
12. Kim MH, Leem YH. Chronic exercise improves repeated restraint stress-induced anxiety and depression through 5HT1A receptor and cAMP signaling in hippocampus. Journal of exercise nutrition & biochemistry. 2014;18(1):97-118.

13. Uysal N, Kiray M, Sisman A, Camsari U, Gencoglu C, Baykara B, et al. Effects of voluntary and involuntary exercise on cognitive functions, and VEGF and BDNF levels in adolescent rats. Biotechnic & Histochemistry. 2015;90(1):55-68.
14. Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. Physiology & behavior. 2015;147:78-83.
15. Helgerud J, Høydal K, Wang E, Karlsen T, Berg P, Bjerkaas M, et al. Aerobic high-intensity intervals improve V˙ O2max more than moderate training. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2007;39(4):665-71.
16. Li P, Hofmann P, Li B, Malhotra A, Cheng W, Sonnenblick E, et al. Myocardial infarction alters myofilament calcium sensitivity and mechanical behavior of myocytes. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1997;272(1):H360-H70.
17. Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, et al. Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. Cardiovascular research. 2013;99(1):55-64.
18. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2007;14(6):753-60.
19. Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate‐intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. Molecular medicine reports. 2015;12(2):2374-82.
20. Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, et al. Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. Cardiovascular research. 2013:cvt080-092.
21. Moreira JB, Bechara LR, Bozi LH, Jannig PR, Monteiro AW, Dourado PM, et al. High-versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. Journal of applied physiology. 2013;114(8):1029-41.
22. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation. 2007;115(24):3086-94.
23. Tjønna AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, et al. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome :a pilot study. Circulation. 2008;118(4):346-54.
24. Yardley M, Gullestad L, Bendz B, Bjørkelund E, Rolid K, Arora S, et al. Long-term effects of high-intensity interval training in heart transplant recipients: A 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. Clinical transplantation. 2017;31(1):15-28.

25. Chapman JJ, Coombes JS, Brown WJ, Khan A, Chamoli S, Pachana NA, et al. The feasibility and acceptability of high-intensity interval training for adults with mental illness: A pilot study. Mental Health and Physical Activity. 2017;13:40-8.
26. Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. International clinical psychopharmacology. 1995;23:323-34.
27. Costa L, Sardone LM, Lacivita E, Leopoldo M, Ciranna L. Novel agonists for serotonin 5-HT7 receptors reverse metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression in the hippocampus of wild-type and Fmr1 KO mice, a model of Fragile X Syndrome. Frontiers in behavioral neuroscience. 2015;9:65-83.
28. Chen H-I, Lin L-C, Yu L, Liu Y-F, Kuo Y-M, Huang A-M, et al. Treadmill exercise enhances passive avoidance learning in rats: the role of down-regulated serotonin system in the limbic system. Neurobiology of learning and memory. 2008;89(4):489-96.
29. Chennaoui M, Grimaldi B, Fillion M, Bonnin A, Drogou C, Fillion G, et al. Effects of physical training on functional activity of 5-HT 1B receptors in rat central nervous system: role of 5-HT-moduline. Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology. 2000;361(6):600-4.
30. Greenwood BN, Foley TE ,Day HE, Burhans D, Brooks L, Campeau S, et al. Wheel running alters serotonin (5-HT) transporter, 5-HT1A, 5-HT1B, and alpha1b-adrenergic receptor mRNA in the rat raphe nuclei. Biological psychiatry. 2005;57(5):559-68.
31. Samorajski T, Rolsten C, Przykorska A, Davis CM. Voluntary wheel running exercise and monoamine levels in brain, heart and adrenal glands of aging mice. Experimental gerontology. 1987;22(6):421-31.
32. Mizutani K, Sonoda S, Karasawa N, Yamada K, Shimpo K, Chihara T, et al. Effects of exercise after focal cerebral cortex infarction on basal ganglion. Neurological Sciences. 2013;34(6):861-7.
33. Soya H, Nakamura T, Deocaris CC, Kimpara A, Iimura M, Fujikawa T, et al. BDNF induction with mild exercise in the rat hippocampus. Biochemical and biophysical research communications. 2007;358(4):961-7.
34. Jeon YK, Ha CH. The effect of exercise intensity on brain derived neurotrophic factor and memory in adolescents. Environmental health and preventive medicine. 2017;22(1):27.
35. Ahn S, Ginty DD ,Linden DJ. A late phase of cerebellar long-term depression requires activation of CaMKIV and CREB. Neuron. 1999;23(3):559-68.