CORE
Metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
Provided by Simorgh Research Repository

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده پزشکی

پایان نامه مقطع دکترای تخصصی رشته فیزیولوژی پزشکی

عنوان:

بررسی تغییرات هیستولوژیکی ومقاومت قلب به ایسکمی در موشهای صحرایی نر پیر متعاقب محدودیت جریان خون اندام تحتانی و ورزش استقامتی سبک- بررسی برخی مسیرهای سیگنالینگ محتمل

توسط: ویدا نادری بلداجی

استاد راهنما: دکتر سیاوش جوکار

استاد مشاور: دکتر علی نور افشان

سال تحصیلی: ۱۳۹۸-۱۳۹۷

چکیده فارسی

مقدمه و هدف: ورزش هوازی با شدت کم به همراه محدودیت جریان خون عضله می تواند باعث افزایش توده عضلانی و قدرت عضلات در افراد مسن شود. لیکن، اثر این مدل ورزشبر ساختار و عملکرد قلب در افراد پیر ناشناخته است. در این مطالعه اثرات این مدل ورزشی استقامتی بر عملکرد ، بافت شناسی و رگ زایی قلب و مقاومت آن به آسیب القاء شده با ایزوپروترنول در موش های صحرایی پیر بررسی و مورد ارزیابی قرار گرفت. علاوه بر این، در این مطالعه به بررسی این فرضیه پرداختیم که محدودیت جریان خون به همراه ورزش استقامتی با فسفریلاسیون مهاری GSK-3β در سرین ۹ ممکن است با اختلال وابسته به سن در عملکرد میتوکندری مداخله کند.

روش تحقیق: در بخش اول مطالعه، موشهای صحرایی نر پیر به گروه های کنترل (CTL)، شم(Sh)، محدودیت جریان خون (BFR)، شم به همراه ورزش (Sh+Ex) و محدودیت جریان خون به همراه ورزش(BFR+Ex) تقسیم شدند. در نهایت پس از انجام ۱۰ هفته ورزش تردمیل با شدت کم در گروه های ورزشی، فشار خون، پارامترهای فیزیولوژیک و استریولوژیک قلب، میزان مصرف اکسیژن میوکارد و بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و گیرنده های آن در قلب در تمام گروه ها بررسی شدند. در بخش دوم مطالعه، حیوانات به ۵ گروه: آسیب دیده (تحت درمان با ایزوپروترنول) (ISO)، شم به همراه آسیب(Sh+ISO)، محدودیت جریان خون به همراه آسیب(BFR+ISO)، شم–ورزش به همراه آسیب(Sh-Ex+ISO)و محدودیت جریان خونبه همراه آسیب (BFR-Ex+ISO)تقسیم شدند.۱۰ هفته تمرین ورزشی انجام ودر پایان آسیب قلبی با تجویز ایزوپروترنول 85 mg/kg در دو روز متوالی ایجاد شد. سپس پارامترهای فیزیولوژیک، بافت شناسی و بیوشیمیایی قلب ارزیابی گردیدند.

یافته ها:گروه محدودیت جریان خون به همراه ورزش دارای ضربان قلب (P<0.05)، RPP(rate-pressure product)(P<0.05) و فشار پایان دیاستول بطنی (P<0.01) کمتر نسبت به گروه های غیر ورزشی بودند. در گروه محدودیت جریان خون به همراه ورزش ، حداکثر سرعت انقباض (P<0.01) و حداکثر سرعت شل شدگی(P<0.05)بطن

چپ نیز نسبت به گروه های غیر ورزشی بالاتر بود. حجم بطن چپ، حجم میوسیت ها، شاخص هیپرتروفی بطن و دانسیته طولی مویرگ ها در این گروه نسبت به گروه های کنترل و شم بالاتر بود ($P<0.05$). میزان بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و گیرنده های آن (VEGFR-1, 2) نیز در سطح mRNA و پروتئین در گروه محدودیت جریان خون به همراه ورزش نسبت به گروه های غیر ورزشی ($P<0.01$) و نیز گروه شم به همراه ورزش ($P<0.05$) افزایش معنی دار نشان داد.

در بخش دوم مطالعه، گروه های آسیب دیدهدر مقایسه با گروه سالم، فشار سیستول شریانی، فشار سیستول بطنی و حداکثر سرعت انقباض و سرعت شل شدگی کمتری داشتند ($P<0.05$). محدودیت جریان خون به همراه ورزش باعث بهبود این شاخص ها گردید به نحوی که گروه محدودیت جریان خون به همراه ورزش و آسیب ، دارای فشار سیستول شریانی، فشار سیستول بطنی و حداکثر سرعت انقباض و سرعت شل شدگی بطنی بالاتر ($P<0.05$) و فشار پایان دیاستول بطنی پایین تری ($P<0.01$) در مقایسه با گروه های غیر ورزشی و نیز گروه شم–ورزش به همراه آسیب داشتند. بیان GSK-3β فسفریله و نسبت GSK-3βفسفریله به GSK-3β در گروه محدودیت جریان خون به همراه ورزش و آسیب در مقایسه با گروه های آسیب دیده غیر ورزشی افزایش یافت ($p<0.05$). مقدار تروپونین I پلاسما و شدت آسیب قلبی نیز در گروه مذکور در مقایسه با سایر گروه های آسیب دیده کاهش معنی دار پیدا کرد.

بحث و نتیجه گیری: یافته های ما پیشنهاد می کند که محدودیت جریان خون به همراه ورزش استقامتی با شدت کم، با بهبود آنژیوژنز، بازساختاری فیزیولوژیکی قلب، افزایش GSK-3βفسفریله و تطبیق عرضه / تقاضای اکسیژن میتواند عملکرد قلب را در موشهای پیر افزایش دهد. یافته ها به طور واضح اثرات محافظت قلبی محدودیت جریان خون بهمراه ورزش را در برابر آسیبهای ناشی از ایزوپروترنول تأیید کردند. بخشی از تاثیر مثبت این مدل ورزش بر مقاومت قلبهای پیر در مواجهه با شرایط استرس زا می تواند ناشی از افزایشGSK-3βفسفریله و آنژیوژنز باشد.

واژه های کلیدی: محدودیت جریان خون به همراه ورزش استقامتی، عملکرد قلب، پیری، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، آسیب میوکارد، GSK-3β

1.

Abstract

Background and Objectives: Low-intensity aerobic training along with limbs blood flow restriction (BFR) can improve mass and strength of skeletal muscle in aged people. However, its effects on aging heart structure and performance is unidentified. In this study, the effects of this model of training on myocardial function, histology, angiogenesis and cardiac resistance to isoproterenol (ISO) induced heart injury in old male rats were evaluated. We also examined the hypothesis that BFR along with Low-intensity training may interfere with age-associated impairment of mitochondria by the inhibitory phosphorylation of GSK-3β at Ser9.

Methods: In the first part of this study old Old male Wistar rats were divided into control (CTL), sham-operated (Sh), limbs blood flow restriction (BFR), sham-operated plus 10 weeks low intensity treadmill exercise (Sh+Ex), and BFR plus exercise (BFR+Ex) groups. Finally, blood pressure, heart physiological and stereological parameters, myocardial oxygen consumption index and expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (Flt-1 and kdr) were assessed. In the second part, animals were divided into the following six groups: CTL (control), ISO (isoproterenol-treated), Sh+ISO (sham-operated plus ISO), BFR+ISO (blood flow restriction plus ISO), Sh-Ex+ISO (sham-operated subjected to exercise and ISO), and BFR-Ex+ISO (blood flow restriction along with exercise and ISO). 10 weeks of exercise training was considered. Then, cardiac injury was induced by injection of 85 mg/kg isoproterenol subcutaneously for two consecutive days and physiological, histological and biochemical parameters were recorded and assessed.

Result: BFR+Ex group had significantly lower heart rate ($P<0.05$ vs. CTL and Sh groups), rate-pressure product (RPP) and left ventricular end diastolic pressure ($P<0.05$ and $P<0.01$ vs. untrained groups, respectively). BFR+Ex group also had greater +dp/d*t* max ($P<0.01$) and -dp/d*t* max ($P<0.05$) than untrained groups. A significant increase in volumes of left ventricle and myocytes ($P<0.05$, vs. CTL and Sham), ventricular hypertrophy index and capillary length density ($P<0.05$ vs. untrained groups) were observed in BFR+Ex group. The level of VEGF and Flt-1 proteins and their mRNAs increased in the BFR+Ex group compared to CTL, Sh and BFR ($p<0.01$) and Sh+Ex ($p<0.05$) groups. The kdr mRNA and its protein level were significantly higher in the BFR+Ex group.

In the other hand, compared to CTL group, isoproterenol administration significantly reduced the systolic arterial pressure (SAP), left ventricular systolic pressure (LVSP), and ±dp/dt max ($P<0.05$). BFR training improved these parameters in the way that BFR-Ex+ISO group had higher SAP, LVSP and ±dp/d*t* max ($P<0.05$) and lower LVEDP (left ventricular end diastolic pressure) ($P<0.01$) than untrained and Sh-Ex+ISO groups. The pS9-GSK-3β and pS9-GSK-3β/GSK-3β ratio were increased in the BFR-Ex+ISO group compared to CTL, ISO, Sh+ISO, and BFR+ISO groups ($p<0.05$). The level of plasma cardiac troponin-I and the severity of the injuries were significantly reduced in BFR-Ex+ISO group versus other cardiac damaged groups).

Conclusion: Our findings suggested that BFR plus exercise can promote cardiac performance in the elderly rats through improving the angiogenesis, physiological cardiac remodeling, increased phosphorylated GSK-3β and oxygen demand/supply matching. Findings confirmed the cardioprotective effect of BFR training against ISO-induced myocardial injury. A part of the positive effect of this model of exercise on the resistance of old hearts in dealing with stressful conditions can be attributable to increase in phosphorylated GSK-3β and angiogenesis.

Key words: low intensity training, cardiac performance, aging, blood flow restriction, VEGF receptors, Myocardial Injury, GSK-3β

Kerman University of Medical Sciences

Faculty of Medicine & physiology research center

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree (PhD)

Title:

The Investigation of the Histological Changes and Heart Resistance of Old Male Rats to Ischemia Following Limb Blood Flow Restriction along with Low Intensity Endurance Exercise: Study of Some Plausible Signaling Pathways

By:
Vida Naderi Boldaji

Supervisor:
Dr. Siyavash joukar

Advisor:
Dr. Ali Noorafshan

Year:
Desember 2018