View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Sabzevar University of Medical Sciences Electronic Publications

مقـالـه پـژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی بر بیان ژن کانال‌های کلسیمی گیرنده‌های رایانودین (RyR2) و پمپ کلسیمی SERCA2a در موش‌های صحرایی ایسکمی‌شده

اکبر سازوار[1]*، یعقوب مهری الوار[2]، علیرضا قارداشی افوسی[3]، محمدحسین نظری[4]

۱. استادیار، فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه ملایر، گروه تربیت بدنی، ملایر، ایران
۲. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی(قلب، عروق و تنفس)، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی. تهران، ایران
۳. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۴. کارشناس‌ارشد تربیت بدنی و علوم ورزشی، مدرس مدعو دانشگاه زنجان

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۳/۳۰
تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۷/۲۳

چکیـده

مقدمه این مطالعه با هدف بررسی تاثیر هشت هفته تمرین تناوبی بر بیان ژن کانال‌های کلسیمی گیرنده‌های رایانودین و پمپ کلسیمی در موش‌های صحرایی ایسکمی‌شده صورت گرفت.

مواد و روش‌ها در این مطالعه ۲۸ موش صحرایی نر ویستار (۲۰۰-۲۵۰ گرم) به‌صورت تصادفی در چهار گروه شم، ایسکمی، تمرین و تمرین- ایسکمی استفاده شد. انفارکتوس میوکارد (MI) با بستن شریان کرونری نزولی (LAD) به‌مدت ۳۰ دقیقه انجام شد. برنامهٔ تمرینی روی نوارگردان به‌مدت ۸ هفته، ۳ روز در هفته به مدت ۴۰ دقیقه بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی و تزریقات، موش‌ها بی‌هوش و بافت قلب جدا شد. بیان ژن شبکهٔ سارکوپلاسمی (SERCA2a) و گیرنده‌های رایانودین (RyR2) در سلول‌های بافت قلب اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها نتایج نشان داد که سطح بیان ژن SERCA2a در هر دو گروه تمرین و تمرین- ایسکمی افزایش (p=۰/۰۰۱) و این افزایش به‌طور معناداری در گروه تمرین- ایسکمی بیشتر بود (p=۰/۰۰۱). همچنین، نتایج نشان داد که ۸ هفته تمرین اینتروال موجب افزایش معنادار سطح بیان ژن RyR2 در دو گروه تمرین- ایسکمی و تمرین شد. اما در گروه ایسکمی کاهش معناداری در سطح بیان ژن RyR2 مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری نتایج این مطالعه نشان می‌دهد برنامهٔ منظم تمرینی تناوبی، انقباضات غیرطبیعی همراه با کاردیومیوپاتی ناشی از ایسکمی میوکارد را از بین می‌برد و کنترل کلسیم عضلهٔ قلبی را ترمیم می‌کند و قدرت انقباض به‌طور عمده با افزایش جرم بطن چپ افزایش می‌یابد.

کلیدواژه‌ها:
انفارکتوس میوکارد، تمرین تناوبی شدید، شبکهٔ سارکوپلاسمی، گیرنده های رایانودین.

* **نویسندهٔ مسئول: اکبر سازوار**
نشانی: ملایر، کیلومتر ۴ جاده اراک، دانشگاه ملایر، گروه تربیت بدنی
تلفن: ۰۹۱۸۳۱۴۰۹۸۱ دورنگار:
رایانه: sazvar@malayeru.ac.ir
شناسه ORCID: 0000-0001-6791-5609

مجلهٔ علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دورهٔ ۲۵، شمارهٔ ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۷، ص ۸۹-۹۸
آدرس سایت: http://jsums.medsab.ac.ir رایانامه: journal@medsab.ac.ir
شاپای چاپی: ۷۴۸۷-۱۶۰۶

مقدمه

تغییرات در بیان یا عملکرد پروتئین‌های کلیدی متعدد درگیر در تنظیم یا حفظ هموستاز یونی اختلالات قلبی را موجب می‌شود. یکی از این گروه پروتئین‌ها، گیرنده‌های رایانودین (Ryanodine receptors) نامیده می‌شود که بخشی از کانال‌های آزادکنندهٔ کلسیم درون‌سلولی است که در غشای شبکهٔ سارکوپلاسمی قرارگرفته است. سه ایزوفرم این پروتئین در قلب انسان شناسایی شده است که به‌ترتیب عبارت است از RyR1, RyR2, RyR3. نوع دوم گیرنده‌های رایانودین اصلی‌ترین کانال آزادسازی کلسیم است که عبور کلسیم از میان آن به انقباض منجر می‌شود. گیرنده‌های رایانودین به‌طور معمول، زمانی بسته است که کلسیم سیتوزولی هنگام دیاستول کم است [۱]. بازگشت کلسیم به مقادیر دیاستولی برای آرامش عضله (در چرخهٔ کلسیم) از راه پمپ ATPase کلسیمی شبکهٔ سارکوپلاسمی (SERCA2a)، همچنین کاهش مقادیر کلسیم توسط پمپ مبادله‌گر سدیم- کلسیم (Sodium-calcium exchanger) سارکولمایی کنترل می‌شود [۲].

پژوهش‌ها نشان می‌دهد در قلب بیماران بیان پروتئینی کانال‌های کلسیمی موجود در غشای شبکهٔ سارکوپلاسمی کاهش می‌یابد [۳]. به‌احتمال زیاد، اختلال عملکرد قلب به‌علت تغییر در بیان یا سازوکارهای سلولی‌ای ناشی می‌شود که در چرخهٔ قلبی، کلسیم درون سلولی را تنظیم می‌کند [۴]. هر گونه تغییر در حساسیت RyR2 در فعالیت‌های وابسته به کلسیم (یعنی بدتنظیمی RyR2)، مسئول بخشی از کاهش سرعت عضلهٔ قلبی و انقباض قلبی است [۵].

مطالعات بالینی و تجربی نشان داده است تمرین ورزشی یکی از مؤثرترین راهبردهای کاهش پیشرفت کاردیومیوپاتی و کاهش‌دهندهٔ بروز عوارض قلبی- عروقی و مرگ ناشی از انفارکتوس میوکارد (MI) است. یکی از مزایای قابل‌توجه برنامهٔ تمرینی، توانایی آن در حفظ برون‌ده قلبی با کاهش پرتپشی و عدم‌کاهش نیروی انقباضی عضلهٔ قلبی ناشی از MI است [۵].

از آنجا که فعالیت‌های ورزشی تناوبی موجب افزایش ورود یون کلسیم به درون سیتوزول می‌شود، احتمالاً این سازوکار به فسفریله‌کردن فسفولامبان می‌انجامد و گیرنده‌های رایانودین را فعال می‌کند. این فرایند به‌دنبال تمرین ورزشی موجب سازگاری به افزایش تنظیم کلسیم می‌شود [۶].

ویسلف و همکارانش (۲۰۰۷) با بررسی و مقایسهٔ دو شیوهٔ تمرینی (تداومی متوسط و تناوبی شدید سه جلسه در هفته به‌مدت ۱۶ هفته) در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی نشان دادند، تمرین‌های تناوبی شدید در توسعه و بهبود ظرفیت هوازی، عملکرد عروقی و کیفیت زندگی از تمرین‌های تداومی متوسط سودمندتر است [۷]. گیرنده‌های RyR2 در اثر ایسکمی نسبت به عمل کلسیم حساس‌تر می‌شود و کلسیم بیشتری برای غیرفعال‌شدن کانال‌ها مورد نیاز است. برنامهٔ تمرین ورزشی این تغییرات کلسیم را کند می‌کند.

تا به امروز، سازوکارهای زیربنایی حساسیت RyR2 به فعالیت کلسیم یا غیرفعال‌ماندن آن به‌صورت محدود بررسی شده است [۵]. سازوکارهای پنهان آثار مفید تمرینات ورزشی بر قلب هنوز معلوم نشده است. علاوه‌بر این، هر چند درحیوانات سالم به‌خوبی اثبات شده است که سازگاری عضلهٔ قلبی به تمرینات، به‌شدت برنامهٔ تمرینی بستگی دارد، مطالعات جامع که مدت زمان و شدت تمرینات برای رسیدن به آثار مطلوب مورد نیاز در عملکرد قلب ایسکمی‌شده را بیازماید، کم وپراکنده است [۸]. از این‌رو، در این مطالعه سعی می‌شود سازوکارهای درگیر در بی‌تنظیمی (بیان کانال‌ها و پمپ) ناشی از اختلال این پروتئین‌های تنظیم‌کننده چرخهٔ کلسیم عضلهٔ قلبی در پاسخ به این نوع تمرین ورزشی بررسی شود و در مجموع پاسخ به این ابهامات پیگیری می‌شود که تغییرات در سازوکار درگیر در بدتنظیمی RyR2 و SERCA2a و عوارض قلبی- عروقی ناشی از ایسکمی میوکارد چگونه عارض می‌شود. همچنین، پس از اعمال استرس و فعالیت بدنی چگونه خواهد بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعهٔ تجربی در کمیتهٔ اخلاق حیوانات علوم پزشکی ایران تصویب و بر اساس راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. در این مطالعه ۲۸ سرموش صحرایی نر ویستار (۲۰۰-۲۵۰ گرم، خریداری‌شده از دانشگاه علوم پزشکی ایران) استفاده شد. حیوانات (چهار گروه هفت‌تایی: کنترل جراحی (شم)، ایسکمی میوکارد، تمرین و تمرین- ایسکمی) در آزمایشگاه استاندارد جوندگان (چرخهٔ ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی و میانگین درجهٔ حرارت ۲±۲۲ درجهٔ سلیسیوس) با دسترسی آزادانه به آب و غذا در بیمارستان قلب و عروق شهید رجایی نگهداری شد.

مدل ایسکمی- ریپرفیوژن و داروهای تزریقی. حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (۵۰ mg/kg) بیهوش شدند. پس از تراشیدن ناحیهٔ قفسهٔ سینهٔ موش‌های صحرایی نر ویستار، برای انتوبه‌کردن روی تخت جراحی قرارگرفتند. بعد از انتوبه‌کردن حیوان به ونتیلاتور (Small Animal Ventilator, Harvard Model 683-USA) وصل شد (با تواتر تنفسی ۶۰ تا ۷۰ تنفس در دقیقه و حجم جاری ۱۵ ml/kg).

برای حفظ دمای بدن حیوان در شرایط فیزیولوژیکی (دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد) یک پد و لامپ حرارتی در زیر حیوان قرار داده شد.

توراکتومی چپ در بین ناحیهٔ بین‌دنده‌ای چهارم انجام شد. عضلات بین دنده‌ای و پری‌کارد جدا شد تا قلب در معرض دید کامل قرارگیرد. انفارکتوس میوکارد (MI) با بستن شریان کرونری نزولی (LAD) با نخ بخیهٔ پلی‌پروپیلن 6-0 در ناحیهٔ ۲ میلی‌متر پایین‌تر از منشأ LAD انجام شد. انسداد موفق LAD با تغییرات ECG شامل بالارفتن قطعهٔ ST، تغییر رنگ و کینسیس اپکس و دیوارهٔ قدامی- جانبی تأیید شد. ۳۰ دقیقه بعد از بسته‌بودن LAD، ریپرفیوژن انجام و جریان خون دوباره به میوکارد تأیید شد. سپس، قفسهٔ سینه و لایه‌های عضلانی با بخیه بسته شد. حیوانات بوپرونفرین (0.05 mg.kg ip) و پماد موضعی تتراسایکلین دریافت کردند. بعد از خارج‌کردن تراشه، حیوانات در زیر اکسیژن خالص قرارگرفتند و گرم نگه داشته شدند تا زمانی که به شکل کامل به‌هوش بیایند. عمل جراحی شم نیز اجرا شد که حیوانات انتوبه‌شده و تنها تحت عمل توراکتومی قرارگرفتند و هیچ‌گونه عمل بسته‌شدن LAD صورت‌نگرفت.

تمرین ورزشی و روش اجرای آزمون ورزشی

موش‌های صحرایی نر ویستار پس از جراحی به‌مدت چهار هفته دورهٔ بازیافت را طی کردند. در هفتهٔ سوم و چهارم دورهٔ بازیافت موش‌های صحرایی نر ویستار با نوارگردان با راه‌رفتن آرام آشنا شدند (با سرعت m/min ۵، به‌مدت ۵ دقیقه و سه روز در هفته). در پایان هفتهٔ چهارم آزمون ظرفیت ورزشی از تمامی موش‌های صحرایی نر ویستار با آزمون فعالیت ورزشی بیشینه (VO_2max) اندازه‌گیری شد [۸، ۹].

روش اندازه‌گیری VO_2max در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار. بر اساس مطالعهٔ هویدال و همکاران، هر رت نخست، به‌مدت ۱۰ دقیقه با شدت ۱۰متر در دقیقه مرحلهٔ گرم‌کردن را سپری می‌کرد. سپس، آزمون فزایندهٔ ورزشی آغاز می‌شد. هر دو دقیقه سرعت نوارگردان m/sec ۰/۰۳ به‌صورت خودکار افزایش می‌یافت، تا زمانی که رت‌ها قادر به ادامهٔ فعالیت ورزشی نبودند. با توجه به سرعت نهایی به‌دست‌آمده در انتهای آزمون بیشینه و بر اساس مطالعهٔ هویدال و همکاران سرعت مورد نظر در شدت‌های برنامهٔ تمرینی به‌دست آمد [۷، ۱۰].

برنامهٔ تمرینی روی نوارگردان طراحی‌شده و ویژهٔ حیوانات (ساخت شرکت دانش سالار ایرانیان، ایران، تهران)، سه روز در هفته به مدت ۴۰ دقیقه شامل ۵ دقیقه گرم‌کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2max) 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 ریکاوری فعال بود (تقریباً با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_2max). در پایان برنامهٔ تمرینی با ۵ دقیقه سردکردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد VO_2max به انتها می‌رسید. شدت تمرین طی هفته‌ها بر اساس مطالعات گذشته و ارتباط بین سرعت دویدن و VO_2max تنظیم شد. بنابراین، شدت تمرینی در هر هفته m/sec ۰/۰۲ افزایش می‌یافت [۷، ۱۰].

آنالیز کمّی بیان ژن

استخراج RNA از بافت نمونه با استفاده از Qiazol (کیت Qiagen، آلمان) با توجه به توصیهٔ سازنده استخراج شد. به‌منظور از بین بردن احتمالی آلودگی RNA با DNA از آنزیم DNaseعاری از RNase استفاده شد. مقادیر لازم بر حسب غلظت RNA استخراج‌شده تعیین شد. بدین ترتیب، به‌ازای ۱ میکروگرم RNA استخراج‌شده، ۱ میکرولیتر DNase (Fermentase,1µl) و ۱ میکرولیتر بافر 10 x اضافه و حجم محلول با آب تیمارشده با DEPC به ۱۰ میکرولیتر رسانده شد. محلول حاصل به‌مدت ۱۵ دقیقه در ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه شد. سپس، به‌مدت ۱۵ دقیقه در ۶۵ درجهٔ سانتی‌گراد قرار داده شد تا آنزیم غیرفعال شود. غلظت RNA به‌روش اسپکتروفتومتری UV (Eppendorff، آلمان) تعیین شد.

برای ساخت cDNA به ۰/۲-۱ میکروگرم RNA استخراج‌شده ۱ میکرولیتر Oligo dt اضافه شد. حجم نهایی این مرحله باید ۱۲ میکرلیتر باشد. بدین‌ترتیب، اگر RNA غلیظ‌تر بود، مقدار کمتری از آن برداشته شد و با آب تیمارشده با DEPC به حجم نهایی ۱۲ میکرولیتر رسانده شد. واکنش به‌مدت ۵ دقیقه در ۷۰- درجهٔ سانتی‌گراد قرار داده شد. سپس، بلافاصله درون یخ گذاشته شد. به میکروفیوژ، ۴ میکرولیتر بافرX5، ۲ میکرولیتر dNTP و ۱ میکرولیتر RNasin اضافه شد تا حجم نهایی به ۱۹ میکرولیتر برسد. محلول واکنش به‌مدت ۵ دقیقه در ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه شد. ۱ میکرولیتر آنزیم RT به واکنش اضافه شد و به‌مدت ۱ ساعت در ۴۲ درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه شد.

برای متوقف‌کردن واکنش، میکروتیوب به‌مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۰ درجهٔ سانتی‌گراد قرار داده شد. cDNA حاصل روی یخ قرار داده شد و تا زمان انجام واکنش PCR در فریزر ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد. برای طراحی پرایمرها، نخست توالی mRNA مربوطبه ژن RyR2 و SERCA2a با استفاده از سایت NCBI استخراج شد. پرایمرها با نرم‌افزار Allel ID ساخته شد. سپس، هر پرایمر با نرم‌افزار BLAST

برای اطمینان از یکتابودن محل جفت‌شـدن پرایمرها ارزیابی شد. پرایمرها ساخت شرکت سیناژن بود. در این تحقیق از ژن بتااکتینین به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد.

توالی پرایمرهای مورد نظر:

ژن RyR2	Rat RyR2 F:	5’- GTGTAGACGCAGCCTTCCAG -3’
	Rat RyR2 R:	5’- GAACATCACCACCAATGAGATACC -3’
ژن SERCA2a	Rat SERCA2a F:	5’- ACTACCTGGAGCCTGCAATAC -3’
	Rat SERCA2a R:	5’- TCTCTTTCCCCAAGCTCAGTC -3’

هر واکنش PCR بـا اسـتفـاده از (PCR master mix Applied Biosystems) و SYBR Green در دسـتـگـاه (Applied Biosystems, Sequence) طبق پروتکل شـرکت سـازنده انجام گرفت. ۴۰ سـیکل برای هر چرخه Real-time PCR در نظر گرفته شـد و دماهای هر سیکل شامل ۹۴ درجهٔ سـانتی‌گراد برای ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجهٔ سـانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شـد. برای تمامی ژن‌های مورد مطالعه نیز ژن رفرنس، یعنی بتااکتینین، برای به‌دسـت‌آوردن دمای مناسـب Anneling گرادیان دمایی انجام شـد. همچنین، در بررسـی efficiency پرایمرها، منحنی اسـتاندارد اختصـاصـی هر ژن (سری‌های رقیق‌شده DNA) رسم شد. نمودار Melting نیز در بررسی صحت واکنش‌های PCR انجام‌شده به‌صورت اختصاصی برای هر ژن و در هر بار از واکنش به‌همراه نمودار کنترل منفی در بررسـی وجود آلودگی در هر واکنش ارزیابی شد. ژن مرجع تقریباً برابر بود. با قراردادن داده‌ها در فرمول‌های ΔΔCt و ۲−ΔΔCt میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمال‌سازی شد.

نتایج و روش تجزیه‌وتحلیل داده‌ها

توصـیف کمّی داده‌ها با اسـتفاده از شاخص‌های پراکندگی مرکزی از قبیل میانگین و انحراف اسـتاندارد انجام شـد. برای تعیین نرمال‌بودن توزیع داده‌ها از آزمون شـاپیروویلک و برای بررسـی تجانس واریانس‌ها از آزمون لوین اسـتفاده شـد. همچنین، برای بررسی تغییرات معناداری هر یک از متغیرهای تحقیق، بین گروه‌های مختلف، از روش آنالیز واریانس یک‌طرفه و در صـورت مشـاهدهٔ تفاوت معنادار آماری از آزمون تعقیبی بونفرونی در تعیین محل اختلاف بین گروهی اسـتفاده شـد. سـطح معناداری برای تمام محاسـبات P<۰/۰۵ در نظر گرفته شـد. تمامی عملیات آماری با اسـتفاده از نرم‌افزار SPSS نسخهٔ ۲۱ انجام شد.

وزن بدن و قلب

در انتهـای مطـالعـه، وزن حیوانـات در تمـام گروه‌هـا افزایش معناداری یافته بود. این افزایش وزن در گروه تمرین- ایسکمی نسبت به سایر گروه‌ها اختلاف معناداری از خود نشان می‌دهد. نسـبت وزن قلب به وزن بدن در بین گروه‌های مختلف تفاوت معناداری با یکدیگر ندارد، در حالی که نسـبت وزن بطن چپ به وزن بدن در گروه تمرین- ایسـکمی نسـبت به گروه‌های کنترل جراحی و ایسـکمی افزایش معنادار دارد، در حالی که با گروه تمرین اختلاف معناداری ندارد (جدول ۱).

جدول ۱. مشخصات جرم بدن و وزن قلب رت‌ها

متغیرها	ایسکمی	تمرین-ایسکمی	تمرین	شم	P
جرم قلب قبل از مداخله (گرم)	229.6 ± 7.8	232.2 ± 7.6	228.6 ± 5.9	214.4 ± 4.5	0.263
جرم قلب بعد از مداخله (گرم)	287.6 ± 4.9	314.8 ± 6.2 †	287.0 ± 7.3	270.8 ± 13.4	0.018
وزن قلب (میلی‌گرم)	992.0 ± 44.8	1292.0 ± 40.6 *†	1108.0 ± 55.2 #	950.0 ± 20.9 #	0.001
نسبت وزن قلب به جرم بدن (میلی‌گرم بر گرم)	3.4 ± 0.1	3.9 ± 0.3	3.8 ± 0.1	3.5 ± 0.1	0.261
وزن بطن چپ (میلی‌گرم)	710.8 ± 39.0	996.6 ± 34.5 *†	817.2 ± 56.4 #	681.2 ± 20.3	0.001
نسبت وزن بطن چپ به جرم بطن چپ (میلی‌گرم بر گرم)	2.4 ± 0.1	3.1 ± 0.2 *†	2.8 ± 0.1	2.4 ± 0.1	0.005

جرم و وزن بدن و قلب رت‌ها قبل و بعد از مداخله در همهٔ گروه‌ها. داده‌ها با میانگین و انحراف اسـتاندارد نشان داده شده است. از آنالیز واریانس یک‌طرفه برای بررسی تفاوت‌های بین گروهی استفاده شد.

† کنترل جراحی(شـم) * برای .ایسـکمی-تمرین .# برای گروه تمرین (سـطح معناداری $p < ۰/۰۵$) (علایم نشـان‌دهندهٔ اختلاف بین گروهی و درون‌گروهی است)

بیان ژن

آنالیز واریانس یک‌طرفه انجام شد و با توجه به مقدار F محاسبه‌شده (۳۹/۳ و ۵۸/۴) و معناداربودن آن در سطح p=۰/۰۰۱، تفاوت معناداری بین سطوح RyR2 و SERCA2a در گروه‌های مختلف پژوهش با ۹۹ درصد اطمینان تأیید شد. با توجه به جدول ۲، نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه نشان داد که اختلاف معناداری بین چهار گروه در میزان بیان ژن RyR2 و SERCA2a وجود دارد.

همچنین، برای بررسی اختلاف مورد نظر از آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد. نتایج آزمون بونفرونی نشان داد که سطح بیان ژن RyR2 در تمرین ایسکمی افزایش معناداری به نسبت گروه کنترل جراحی داشت (p=۰/۰۰۱). همچنین، نتایج نشان داد که اختلافی بین گروه ایسکمی میوکارد با گروه کنترل جراحی وجود ندارد (p>۰/۰۰۵). همچنین، نتایج نشان داد که میزان تغییرات بیان ژن در گروه ایسکمی و ایسکمی تمرین با گروه تمرین نیز معنادار است. همچنین، نتایج نشان داد که بین دو گروه ایسکمی-تمرین و گروه ایسکمی تفاوت معنادار است. در واقع، تمرینات ورزشی در هنگام مداخلهٔ ایسکمی به افزایش بیان ژن RYR2 می‌انجامد.

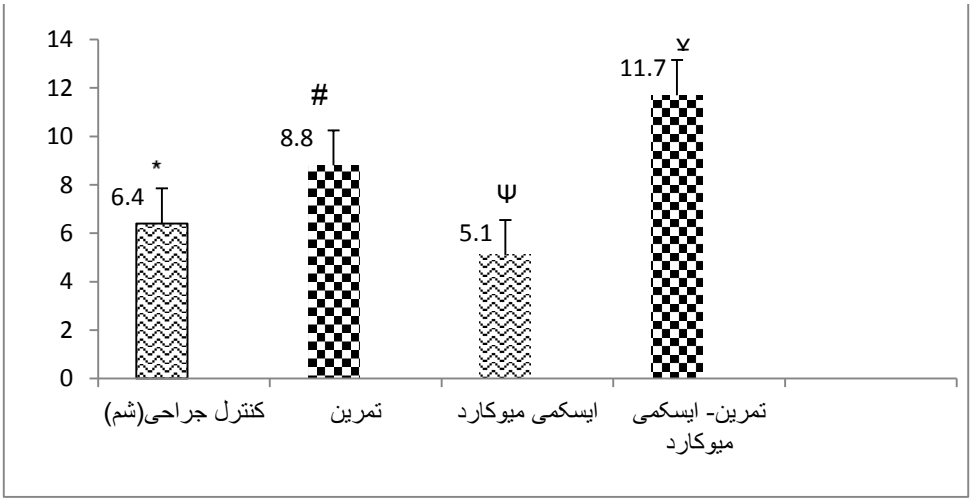
جدول ۲. نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه

متغیر	مجموع مجذورات	درجهٔ آزادی	میانگین مجذورات	F	سطح معناداری
RyR2	۱۷۶/۹	۳	۵۸/۹	۳۹/۳	*۰/۰۰۱
SERCA2a	۱۲۹/۷	۳	٤۳/٥	٥۸/٤	*۰/۰۰۱

جدول ۳. نتایج تحلیل تعقیبی بونفرونی متغیر RYR2 در گروه‌های تحقیق

گروه	گروه	تفاوت میانگین	p
کنترل جراحی (شم)	تمرین	-۲/۸	❋۰/۰۰۱
	ایسکمی	-۱/۳	۰/۳۲
	تمرین- ایسکمی	۵/۲	❋۰/۰۰۱
ایسکمی	تمرین	-۳/۷	#۰/۰۰۱
	تمرین- ایسکمی	۶/۰۶	Ψ۰/۰۰۱
تمرین	تمرین- ایسکمی	-۲/۹	¥۰/۰۰۱

سطح معناداری P <۰/۰۵



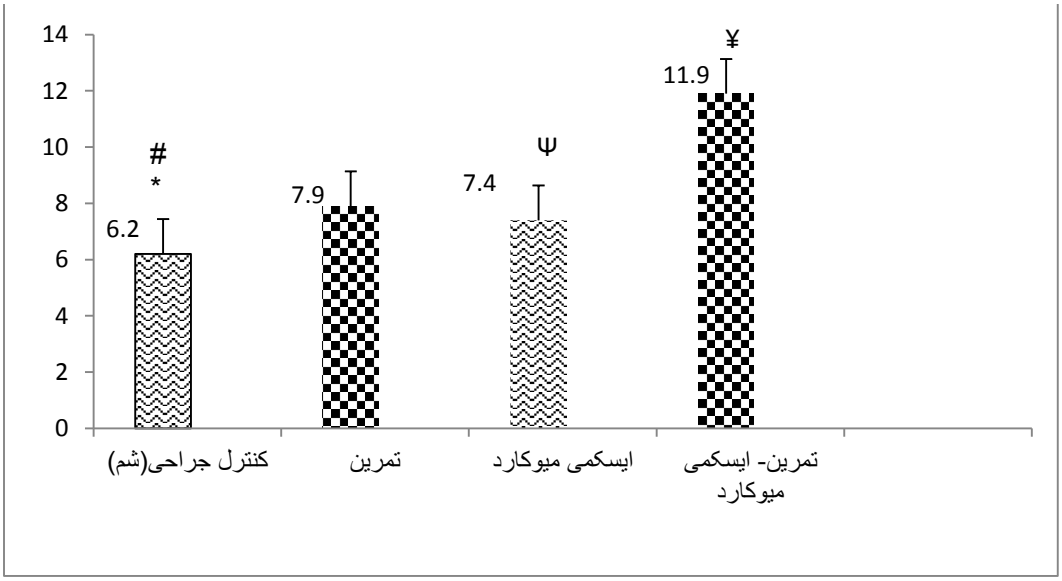
❋	کنترل جراحی (شم)- ایسکمی	p <۰/۰۰۱	Ψ	تمرین ایسکمی _ ایسکمی	p<۰/۰۰۱
#	تمرین- ایسکمی	p <۰/۰۰۱	¥	تمرین ایسکمی _ تمرین	p<۰/۰۰۱

با توجه به جدول ۳، نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی نشان داد که سطح بیان ژن SERCA2a در گروه‌های ایسکمی تمرین و ایسکمی به نسبت گروه کنترل جراحی افزایش معنادار داشته است (p=۰/۰۰۱). اما افزایشی در گروه تمرین به نسبت گروه کنترل جراحی مشاهده نشده است. همچنین، نتایج نشان از افزایش معنادار در گروه تمرین ایسکمی به نسبت گروه ایسکمی داشت (p=۰/۰۰۱). همچنین، نتایج نشان داد که بین گروه تمرین و تمرین- ایسکمی تفاوت معناداری وجود دارد و بیان ژن در گروه تمرین ایسکمی به نسبت تمرین بیشتر است (p=۰/۰۰۱).

جدول ۴. نتایج تحلیل تعقیبی بونفرونی متغیر SERCA2a در گروه‌های تحقیق

گروه	گروه	تفاوت میانگین	p
کنترل جراحی(شم)	تمرین	-۱/۲	۰/۰۸
	ایسکمی	-۱/٦	#۰/۰۰۹
	تمرین- ایسکمی	-۵/۷	❋۰/۰۰۱
ایسکمی	تمرین	۰/٤٤	۰/۹
	تمرین- ایسکمی	-٤/۰۷	Ψ۰/۰۰۱
تمرین	تمرین- ایسکمی	٤/۵	¥۰/۰۰۱

سطح معناداری p <۰/۰۵



❋	کنترل جراحی(شم) _ ایسکمی	p <۰/۰۰۱	Ψ	تمرین ایسکمی _ ایسکمی	p <۰/۰۰۱
#	تمرین - ایسکمی	p <۰/۰۰۱	¥	تمرین ایسکمی _ تمرین	p <۰/۰۰۱

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد میزان تفاوت در میانگین بیان ژن در گروه تمرین- ایسکمی نسبت به گروه تمرین در RyR2 و SERCA2a افزایش معناداری دارد (p<۰/۰۵). اما تفاوت معناداری بین گروه کنترل جراحی (شم) و ایسکمی در RyR2 مشاهده نشد (p=۰/۳۲). همچنین، در متغیر SERCA2aتفاوت معنادار بود (p=۰/۰۰۹). اختلال کنترل کلسیم درون‌سلولی قلب در ایسکمی میوکارد رخ می‌دهد، شامل افزایش مقادیر کلسیم استراحتی، کاهش آزادسازی و بازجذب کلسیم شبکهٔ سارکوپلاسمی، تأخیر در بازیافت عبور

کلسیم درون سلولی، کاهش بیان SERCA2a و NCX [۱۱]، افزایش رهاسازی خودبه‌خودی کلسیم در عضلهٔ بطنی که مشخصهٔ افزایش فعالیت سلولی RyR2 است [۱۲]. اختلالات همودینامیکی از جمله کاهش کسر تزریقی، اختلال سرعت عضلهٔ قلبی در ابتدای دیاستول، آرامش غیرطبیعی در مرحلهٔ اولیه پرشدن، طولانی‌شدن هم‌حجمی مرحلهٔ آرامش، پایین‌ترآمدن اوج سرعت اولیهٔ سیستولی و دیاستولی، اختلال در آرامش دیاستولی است که بسته به سن و طول مدت بیماری فرق می‌کند [۱۳، ۱۴]. نتایج پژوهش حاضر با پژوهش میشل جی براند و همکارانش (۲۰۱۲) موافق و همسوست. آن‌ها نشان دادند که RyR2 نقش مؤثری در کنترل ضربان قلب دارد. این موضوع نشان می‌دهد ازدست‌رفتن عملکرد RyR2 به آریتمی منجرمی‌شود [۱۵].

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرینات ورزشی موجب افزایش گیرنده‌های رایانودین و شبکهٔ سارکوپلاسمی در گروه‌های دچار ایسکمی میوکارد می‌شود. اما، زمانی که با گروه‌های کنترل (بدون مداخلهٔ ایسکمی) مقایسه می‌شود، تغییر معنادار مشاهده نمی‌شود ($p>۰/۰۰۵$). هر چند نتایج، نشان از افزایش در بیان ژن SERCA2a در گروه تمرین ورزشی بود، این افزایش غیرمعنادار است. در واقع این نتیجه نشان می‌دهد که زمانی که اختلال در بدتنظیمی کلسیمی رخ می‌دهد، تمرینات ورزشی تعدیل‌کننده است. در گروه تمرین- ایسکمی به نسبت تمامی گروه‌ها این افزایش مشهود و معنادار است. همچنین، نتایج نشان داد ایسکمی میوکارد به افزایش معناداری در میزان شبکهٔ سارکوپلاسمی می‌انجامد، اما این میزان افزایش به‌اندازهٔ میزان تغییرات در گروه ایسکمی- تمرین نیست.

یکی از مزایای بارز برنامهٔ تمرینی، توانایی آن در حفظ برون‌ده قلبی با کاهش پرتپشی و افزایش نیروی انقباضی عضلهٔ قلبی ناشی از ایسکمی میوکارد است. تغییرات ناشی از ایسکمی میوکارد در سطح مولکولی به‌احتمال زیاد ریشه در بیان یا فعالیت پروتئین‌های متعدد درگیر در حفظ یا تنظیم هموستاز کلسیم درون‌سلولی دارد. نتایج پژوهش حاضر اثرگذاری تمرینات ورزشی بر این نوع گیرنده‌ها را نشان داد. در واقع، گیرنده‌های رایانودین RyR2 و پمپ SERCA2a که بخشی از کانال‌های آزادکنندهٔ کلسیم درون سلولی و پمپ‌کنندهٔ کلسیم به درون شبکهٔ سارکوپلاسمی است به‌دنبال تمرینات ورزشی دستخوش تغییر در حساسیت این گیرنده‌ها، همچنین NCX در فعالیت‌های وابسته به کلسیم (یعنی تنظیم منفی) می‌شود. این تغییرات مشاهده‌شده در این گیرنده‌ها که مسئول بخشی از کاهش سرعت و انقباض عضلهٔ قلبی است، به‌دنبال تمرینات ورزشی، همچنین مداخلهٔ تمرینات ورزشی به‌دنبال ایسکمی میوکارد مشاهده می‌شود [۹]. لازم به ذکر است که در این پژوهش NCX بررسی نشده است، در صورتی که یکی از متغیرهای مهم در پژوهش‌های آینده است.

مطالعات بالینی، همچنین تجربی نشان داده است برنامهٔ تمرینی یکی از مؤثرترین راهبردهای کاهش پیشرفت کاردیومیوپاتی و کاهش‌دهندهٔ بروز عوارض قلبی- عروقی و مرگ ناشی از ایسکمی میوکارد است. فعالیت ورزشی فرایندهای نقصان‌پذیر ناشی از این نقیصه را جبران می‌کند. با وجود اینکه تأثیر برنامهٔ تمرینی بر کندی یا تأخیر کاهش انقباض عضلهٔ قلبی ناشی از ایسکمی پذیرفته شده است، اما سازوکارهای مولکولی درگیر در برنامهٔ تمرینی، سازگاری خاصی ایجاد می‌کند که روشی برای درمان ایسکمی است. افراد دچار ضایعات قلبی، مانند انفارکتوس قلبی، به‌مرور زمان دچار بدکاری در دیاستول و سیستول شدید می‌شوند که نشانهٔ ابتلا به کاردیومیوپاتی است و به‌دلیل تغییرات در بیان و عملکرد ژن‌ها و پروتئین‌های متعددی اتفاق می‌افتد که در تنظیم یا حفظ هموستاز کلسیم درون‌سلولی دخیل است [۵، ۱۶]. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات ورزشی تناوبی شدید به‌طور معناداری به بهبود این نقیصه می‌پردازد. در واقع، نتایج نشان داد این نوع تمرین اثر عدم‌تغییر معنادار بیان ژن RyR2 و بدکاری آن را طبیعی می‌سازد که از ایسکمی میوکارد ناشی می‌شود (افزایش معنادار در گروه تمرین- ایسکمی به نسبت ایسکمی). نتایج پژوهش حاضر با پژوهش سباستین و همکاران (۲۰۱۲) موافق و همسوست. آن‌ها در پژوهشی به بررسی نقش تمرینات مقاومتی بر بیان ژن گیرنده‌های رایانودین و مسیرهای پیام‌رسانی AMPK پرداختند و به این نتیجه رسیدند که تمرینات مقاومتی به افزایش گیرنده‌های رایانودین و افزایش خیلی زیاد AMPK، ۳۰ دقیقه بعد از فعالیت ورزشی می‌انجامد [۱۷].

تغییرات در RyR2 و فسفولامبان عملکرد پمپ کلسیمی SERCA2a را در قلب تنظیم می‌کند که به کنترل بارگذاری کلسیم و میزان دقیق جابه‌جایی و پمپاژ کلسیم منجرمی‌شود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که به‌دنبال مداخلهٔ تمرینات تناوبی شدید در گروه ایسکمی تمرین به نسبت گروه ایسکمی میزان افزایش هم در گیرنده‌های ریانودین و هم در میزان SERCA2a مشاهده شد ($p<۰/۰۰۵$). بیان افزایش‌یافتهٔ RyR2 و افزایش فعالیت آن به کاهش ناپایداری‌های کلسیم و سپس تنظیم انقباض‌پذیری عضلهٔ قلبی از طریق تنظیم بیان PLB و SERCA2a می‌انجامد [۱۴]. همچنین، نتایج نشان داد که تمرین ورزشی موجب افزایش بیان ژن گیرنده‌های ریانودین به

نسبت گروه ایسکمی میوکارد شد (p=۰/۰۰۱)، اما تغییر معناداری را در میزان SERCA2a موجب نشد (p=۰/۹). البته، می‌توان معنادارنشدن سطح بیان ژن SERCA2a را در این پژوهش به عدم‌نیاز افزایش در میزان SERCA2a نسبت داد، زیرا ممکن است سایر سازگاری‌هایی مانند کاهش فعالیت مهاری فسفولامبان بر SERCA2a را توجیه کرد. پس از شروع ایسکمی میوکارد غیرهم‌زمانی در آزادسازی کلسیم دیاستولی مستقیماً به بی‌تنظیمی RyR2 نسبت داده شده است، اما هنوز تشخیص سازوکار غیرهم‌زمانی آزادسازی کلسیم از شبکهٔ سارکوپلاسمی ضعیف باقی‌مانده است. هر چند نتایج پژوهش حاضر نشان داد به‌دنبال مداخلهٔ ایسکمی به نسبت گروه کنترل جراحی (شم) این میزان کاهش می‌یابد (p=۰/۳۲).

نتایج پژوهش حاضر با نتایج سالم و همکارانش (۲۰۱۳) مخالف و ناهمسوست. آن‌ها در پژوهشی روی موش‌های تراریختهٔ دیابتی با پروتکل تمرینی دو ماهه، پنج روز در هفته و روزانه یک ساعت تمرین با نوارگردان، نشان دادند که بیان mRNAرمزکنندهٔ پروتئین‌های تنظیمی و انتقال‌دهندهٔ کلسیم درون سلولی از جمله Atp2a1، Atp2a2، RyR2، Casq2، Pln و Calm2 در عضلهٔ بطنی رت‌های تمرین‌نکرده در مقایسه با گروه کنترل بی‌تمرین و گروه تمرین‌کرده تغییر معناداری نداشت ($p \geq$ ۰/۰۰۵) [۱۸]. شاید یکی از دلایل ناهمسویی نتایج این دو پژوهش نوع مداخلهٔ وارده باشد (ایسکمی میوکارد در پژوهش حاضر و دیابتی در پژوهش ذکرشده). لوسیان جورگ و همکاران (۲۰۱۰) در پژوهشی به بررسی نقش مداخلهٔ ورزشی در قلب و عروق و بهبود انفارکتوس قلبی پرداختند. آن‌ها در پژوهش خود به این نتیجه رسیدند که تمرین استقامتی موجب کاهش اختلال در عملکرد دیاستولی قلب موش‌های انفارکتوس‌شده می‌شود. از طرفی دیگر، موجب بیان ژن بیشتر در میزان SERCA2a در سلول‌های اندوتلیال عروق می‌شود [۱۹].

مطالعات گوناگونی اظهار کرده‌اند که آثار ورزش بر سیستم قلبی- عروقی به شدت یا میزان ورزش بستگی دارد. شدت و مدت فعالیت ورزشی به‌کاررفته در این مطالعه در مقایسه با مطالعات مشابه، متفاوت است و این تفاوت در تدوین برنامهٔ تمرینی تعدیل‌شدهٔ تناوبی با شدت بالا بر اساس جرم بطن چپ رت‌ها و زمان هشت هفته‌ای آن مشهود است. افزایش جرم بطن چپ در گروه تمرین و تمرین ایسکمی نشان‌دهندهٔ سازگاری عضلهٔ قلب، به‌خصوص بطن چپ به تمرینات ورزشی است. هر چند میزان افزایش در جرم بطن چپ در گروه تمرین- ایسکمی بیش از سایر گروه‌هاست که این خود ممکن است ناشی از هایپرتروفی کاردیومیوپاتی باشد، نیاز به تحقیقات بیشتر در آینده دارد [۲۰]. همچنین، داده‌های وزن از افزایش اندک و معنادار در رت‌های گروه تمرین- ایسکمی نسبت به سایر گروه‌ها خبر می‌دهد. این افزایش را می‌توان به دسترس آزادانه و دایمی رت‌ها به آب و غذا توجیه کرد. توجیه دیگر در افزایش وزن در گروه تمرین- ایسکمی، همچنین افزایش غیرمعنادار در گروه تمرین احتمالاً ناشی از هایپرتروفی عضلانی است.

نتیجه‌گیری

تمرینات ورزشی کیفیت زندگی، ظرفیت‌های عملکردی، التهاب و در کل عملکرد قلبی- عروقی را بهبود می‌بخشد، ولی سازوکارهای شرکت‌کننده در این رویدادها هنوز به‌طور کامل ناشناخته است. در سال‌های اخیر، علاقه به تحقیق در حوزهٔ ژنتیک و پاسخ بدن به فعالیت ورزشی افزایش یافته است و شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد سازگاری‌های فیزیولوژیکی ناشی از فعالیت‌های ورزشی با بیان ژن‌های مختلفی همراه است. یافته‌ها نشان داد برنامهٔ منظم تمرینی تناوبی، انقباضات غیرطبیعی همراه با کاردیومیوپاتی ناشی از ایسکمی میوکارد را از بین می‌برد و کنترل کلسیم عضلهٔ قلبی را ترمیم می‌کند و قدرت انقباض را به‌طور عمده با افزایش جرم بطن چپ افزایش می‌دهد. اجرای پروتکل تمرینات تناوبی شدید (پژوهش حاضر) در زمان بسیار اندکی نسبت به سایر برنامه‌های تمرینی انجام می‌شود. این موضوع اجرای راحت‌تر و قابل‌تحمل‌تری را برای نمونه‌های انسانی و حیوانی ایجاد می‌کند. تمامی این سازگاری‌ها به بهبود سیستم قلبی- عروقی، همچنین کاهش مرگ در نمونه‌های انسانی و حیوانی می‌انجامد که البته نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده دارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از نتایج طرح تحقیقاتی اجراشده به شمارهٔ قرارداد ۸۴-۵-۱-۴۹۸ از محل اعتبارات معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه ملایر در تاریخ ۱۳۹۴/۱۲/۰۴ است.

References

[1]. Dincer UD. Cardiac ryanodine receptor in metabolic syndrome: is JTV519 (K201) future therapy? Diabetes Metab Syndr Obes. 2012 Apr 5; 5: 89-99.
[2]. Duan J, Zhang HY, Adkins SD, Ren BH, Norby FL, Zhang X, Benoit JN, Epstein PN, Ren J. Impaired cardiac function and IGF-I response in myocytes from calmodulin-diabetic mice: role of Akt and RhoA. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism. 2003 Feb 1; 284(2): E366-76.
[3]. Bidasee KR, Nallani K, Yu Y, Cocklin RR, Zhang Y, Wang M, Dincer ÜD, Besch HR. Chronic diabetes increases advanced glycation end products on cardiac ryanodine receptors/calcium-release channels. Diabetes. 2003 Jul 1; 52(7): 1825-36.
[4]. Nassal MM, Wan X, Laurita KR, Cutler MJ. Atrial SERCA2a overexpression has no affect on cardiac alternans but promotes arrhythmogenic SR Ca2+ triggers. PloS one. 2015 Sep 9; 10(9): e0137359.
[5]. Zhao G, Li T, Brochet DX, Rosenberg PB, Lederer WJ. STIM1 enhances SR Ca2+ content through binding phospholamban in rat ventricular myocytes. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015 Aug 25; 112(34): E4792-801.
[6]. Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. Physiological Reviews. 2008 Jan 1; 88(1): 287-332.
[7]. Tjønna AE, Lee SJ, Rognmo Ø, Stølen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slørdahl SA, Kemi OJ. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome. Circulation. 2008 Jul 22; 118(4): 346-54.
[8]. Del Monte F, Williams E, Lebeche D, Schmidt U, Rosenzweig A, Gwathmey JK, Lewandowski ED, Hajjar RJ. Improvement in survival and cardiac metabolism after gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca2+-ATPase in a rat model of heart failure. Circulation. 2001 Sep 18; 104(12): 1424-9.
[9]. Gehlert S, Bungartz G, Willkomm L, Korkmaz Y, Pfannkuche K, Schiffer T, Bloch W, Suhr F. Intense resistance exercise induces early and transient increases in ryanodine receptor 1 phosphorylation in human skeletal muscle. PLoS One. 2012 Nov 16; 7(11): e49326.
[10]. 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 Dec; 14(6): 753-60.
[11]. Kho C, Lee A, Jeong D, Oh JG, Gorski PA, Fish K, Sanchez R, DeVita RJ, Christensen G, Dahl R, Hajjar RJ. Small-molecule activation of SERCA2a SUMOylation for the treatment of heart failure. Nature Communications. 2015 Jun 12; 6.
[12]. Hayward C, Banner NR, Morley-Smith A, Lyon AR, Harding SE. The current and future landscape of SERCA gene therapy for heart failure: a clinical perspective. Human Gene Therapy. 2015 Apr 27; 26(5): 293-304.
[13]. Jessup M, Greenberg B, Mancini D, Cappola T, Pauly DF, Jaski B, Yaroshinsky A, Zsebo KM, Dittrich H, Hajjar RJ. Calcium upregulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease (CUPID) clinical perspective. Circulation. 2011 Jul 19; 124(3): 304-13.
[14]. Kim HK, Youm JB, Jeong SH, Lee SR, Song IS, Ko TH, Pronto JR, Ko KS, Rhee BD, Kim N, Nilius B. Echinochrome A regulates phosphorylation of phospholamban Ser16 and Thr17 suppressing cardiac SERCA2A Ca2+ reuptake. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. 2015 Oct 1; 467(10): 2151-63.
[15]. Bround MJ, Asghari P, Wambolt RB, Bohunek L, Smits C, Philit M, Kieffer TJ, Lakatta EG, Boheler KR, Moore ED, Allard MF. Cardiac ryanodine receptors control heart rate and rhythmicity in adult mice. Cardiovascular Research. 2012 Dec 1; 96(3): 372-80.
[16]. Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning and translational aspects of protective measures. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2011 Aug 19: ajpheart-00553.
[17]. Gehlert S, Bungartz G, Willkomm L, Korkmaz Y, Pfannkuche K, Schiffer T, Bloch W, Suhr F. Intense resistance exercise induces early and transient increases in ryanodine receptor 1 phosphorylation in human skeletal muscle. PLoS One. 2012 Nov 16; 7(11): e49326.
[18]. Salem KA, Qureshi MA, Sydorenko V, Parekh K, Jayaprakash P, Iqbal T, Singh J, Oz M, Adrian TE, Howarth FC. Effects of exercise training on excitation–contraction coupling and related mRNA expression in hearts of Goto-Kakizaki type 2 diabetic rats. Molecular and Cellular Biochemistry. 2013 Aug 1; 380(1-2): 83-96.
[19]. Jorge L, Rodrigues B, Rosa KT, Malfitano C, Loureiro TC, Medeiros A, Curi R, Brum PC, Lacchini S, Montano N, De Angelis K. Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats: role in functional capacity and mortality. European Heart Journal. 2010 Jul 30;ehq244.
[20]. Bidasee KR, Nallani K, Yu Y, Cocklin RR, Zhang Y, Wang M, Dincer ÜD, Besch HR. Chronic diabetes increases advanced glycation end products on cardiac ryanodine receptors/ calcium-release channels. Diabetes. 2003 Jul 1; 52(7): 1825-36.

.

The effect of eight weeks of interval training on gene expression of Ryanodine receptors' calcium channels and calcium pump in ischemic rats

Akbar Sazvar[1*], Yaghob Mehrialvar[2], Alireza Ghardashi Afousi [3], Mohammad Hosein Nazari[4]

1. Department of Physical Education and Sport Science, School of Literature and Humanities, Malayer University,Malayer, Iran.
2. PhD Student, Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran, Iran.
3. PhD Student, Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.
4. Lecturer of Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, University of Zanjan, Zanjan, Iran.

Abstract

Introduction This study aimed to investigate the effect of eight weeks of interval training on gene expression of Ryanodine receptors' calcium channels and calcium pump in ischemic rats.

Materials and Methods 28 Wistar male rats (200-250 g) were used in this study. They were randomly divided into 4 groups: Sham, Ischemia, Exercise, and Exercise-ischemia. Myocardial infarction (MI) was done by closing the left descending coronary artery (LAD) for 30 minutes. Exercise program on treadmill was for 8 weeks, 3 days a week for 40 minutes. The rats were anesthetized and the heart tissue was isolated 48 hours after the last training session and injections. Sarco-endoplasmic reticulum Ca2+-ATPases (SERCA2a) and Ryanodine receptors' (RyR2)gene expression was measured for heart tissue cells.

Findings The results showed that SERCA2a gene expression level was increased in both groups of exercise and exercise-ischemia (p= 0.001) and this increase was significantly higher in exercise-ischemia group (p = 0.001). Also, the results showed that 8 weeks of interval training significantly increased RyR2 gene expression level in two groups of exercise- ischemia and exercise. But a significant decrease was observed in RyR2 gene expression level in ischemia group.

Conclusion The results of this study show that a regular interval training program eliminates abnormal contractions associated with cardiomyopathy due to myocardial ischemia and rehabilitates cardiac muscle calcium control and increases mainly the contraction strength by the increase of left ventricle mass .

Received: 2017/06/20
Accepted: 2017/10/15

Keywords myocardial infarction, Ryanodine receptors', intense interval training, sarcoplasmic network.