



Review Article

The Role of Exercise Preconditioning in Cardioprotection against Ischemia-Reperfusion Injury

Mostafa Rahimi¹, Ali Reza Asgari², Ali Khoshbaten^{1*}

1. Exercise Physiology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Faculty of Aerospace Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 16 Nov 2013

Accepted: 1 May 2014

Abstract

Cardiovascular diseases are still the main cause of mortality around the world. Therefore, it is essential to develop practical means to reduce their burden. A wealth of evidence supports the role of physical exercise in attenuating many of the risk factors of cardiovascular diseases. Moreover, endurance training warrants protection against myocardial infarction. Exercise, even if performed only in a few days, can protect the heart against ischemia-reperfusion (IR) injury, and this protection will be even more in longer exercises. It is yet to be clarified how exercise maneuvers provide protection against IR. However, it is suggested that some molecular and cellular mechanisms in addition to metabolic and hormonal alterations are seemingly involved in exercise-induced cardioprotection (EICP), such as increased capacity of antioxidant system, higher expression of heat shock proteins, improvement in ATP-sensitive potassium channels, change in nitric oxide production, and adaptive cardiac mitochondrial modulations. This paper discusses the current data on molecular and cellular mechanisms of EICP. Understanding the molecular basis of EICP against IR injury will provide us with the required knowledge for development of preventive and therapeutic approaches. In addition, exercise characteristics leading to more pronounced cardioprotection will be concisely addressed.

Key words: Exercise, Ischemia-reperfusion, Cardioprotection

* Corresponding author e-mail: khoshbaten@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

نقش پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی در محافظت قلبی در مقابل آسیب ایسکمی - خونرسانی مجدد قلبی

مصطفی رحیمی^۱، علیرضا عسگری^۲، علی خوش باطن^{۱*}

۱. مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، پژوهشگاه، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله الاعظم (عج)، تهران

۲. دانشکده طب و فضا و زیر سطحی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران

پذیرش: ۱۱ اردیبهشت ۹۳

دریافت: ۲۵ آبان ۹۲

چکیده

بیماری‌های قلبی - عروقی همچنان عمده‌ترین دلیل مرگ و میر در سرتاسر دنیا هستند. بنابراین توسعه راهکارهای عملی برای کاهش این بیماری‌ها ضروری است. در این راستا، شواهد فراوانی نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی باعث کاهش بسیاری از ریسک فاکتورهای وابسته به بیماری‌های قلبی - عروقی می‌شود. مهم تر اینکه، فعالیت ورزشی استقامتی محافظت قابل تحمیلی در برابر انفارکتوس میوکارد فراهم می‌کند. به طوری که از مطالعات بر می‌آید، تنها چند روز فعالیت ورزشی قلب را در مقابل آسیب ایسکمی - خونرسانی مجدد (IR) محافظت می‌کند و این محافظت با افزایش مدت زمان تمرین ارتقاء خواهد یافت. هنوز به طور دقیق مشخص نیست که چگونه فعالیت ورزشی قادر به القاء محافظت قلب در برابر IR است. با این حال، پیشنهاد شده است که علاوه بر تغییرات متابولیکی و هورمونی، برخی از مکانیزم‌های سلولی - ملکولی از جمله افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی، افزایش بیان پروتئین‌های شوک گرمایی (HSPs)، بهبود عملکرد کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP، تغییر در بیان نیتریک اکساید (NO) و تغییرات سازشی در میتوکندری‌های قلبی در محافظت قلبی حاصل از فعالیت ورزشی (EICP) درگیر هستند. در این مقاله درباره اطلاعات موجود در زمینه مکانیزم‌های ملکولی و سیگنالی درگیر در EICP بحث خواهد شد. درک اساس ملکولی EICP در برابر آسیب IR دانش مورد نیاز برای توسعه رویکردهای پیشگیری و درمانی را فراهم خواهد کرد. علاوه بر این، ویژگی‌های فعالیت ورزشی که موجب محافظت قلبی می‌شوند نیز مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

واژه‌های کلیدی: فعالیت ورزشی، ایسکمی - خونرسانی مجدد، محافظت قلبی

مقدمه

^۱ (CVD) علت ۳۲/۸٪ مرگ و میرها (یک نفر از هر ۳ نفر) در ایالات متحده بوده است. همچنین گزارش‌ها نشان می‌دهند که در هر روز حدود ۲۲۰۰ آمریکایی (به طور متوسط در هر ۳۹ ثانیه یک نفر) به دلیل CVD جان خود را از دست می‌دهند [۳۶، ۹۹]. در ایران نیز بیماری‌های قلبی - عروقی عامل اصلی مرگ میر است و عمدتاً به دلیل آترواسکلروز عروق کرونری می‌باشد [۴۱، ۸۵]. همچنین بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت علت عمده مرگ و میر در جهان تا سال ۲۰۲۰ ایسکمی میوکارد خواهد بود. شایعترین علت ایسکمی میوکارد بیماری‌های عروق کرونر است، اما در حین

در عصر حاضر با وجود پیشرفت‌های صورت گرفته در شیوه‌های مراقبت‌های بهداشتی، هنوز هم بیماری قلبی - عروقی عامل اصلی مرگ و میر در اکثر کشورهای دنیا است. اطلاعات نشان می‌دهد که بیماری‌های قلبی - عروقی

khoshbaten@yahoo.com

* نویسنده مسئول مکاتبات:

www.phypha.ir/ppj

وبگاه مجله:

1.Cardio-Vascular Disease

calpain و فعالیت لوکوسیت‌ها در آسیب IR مشارکت دارند. در مجموع این عوامل آسیب سلولی را افزایش می‌دهند و متعاقباً منجر به مرگ سلولی می‌شوند [۳۰، ۴۴، ۱۰۷، ۱۲۴].

در زمینه محافظت قلبی با پیش آماده سازی، تا به امروز رویکردهای متعددی برای دستیابی به محافظت قلبی در برابر آسیب IR شناسایی و بررسی شده‌اند. این راهبردها شامل فعالیت ورزشی، پیش آماده سازی ایسکمی، پس آماده سازی ایسکمی، استرس گرمایی، استرس اکسیداتیو و مداخلات دارویی معین هستند [۵۴]. با این حال، مطالعات متعدد چنین نتیجه‌گیری کرده‌اند که تنها راهبرد عملی و قابل تحمل برای دستیابی به محافظت قلبی در برابر آسیب قلبی IR دوره‌های منظم فعالیت استقامتی می‌باشد [۳، ۲۳، ۲۴، ۳۰، ۵۴، ۷۰، ۹۱، ۹۳]. به طور کلی پذیرفته شده است که فعالیت ورزشی منظم یک راهکار موثری برای کاهش بیماری‌ها و مرگ و میرهای قلبی - عروقی می‌باشد [۱۰۶]. چندین مطالعه کوهورت برای کمی کردن تأثیرات فعالیت ورزشی بر محافظت قلب و عروق در مقابله با بیماری و مرگ و میرهای ناشی از CVD صورت پذیرفته است. در یک مطالعه متا آنالیز، Nocon و همکاران (۲۰۰۸) با بررسی ۳۳ مطالعه با ۸۸۳۳۷۲ نفر شرکت کننده، یک کاهش خطر چشمگیری در بیماری‌های قلبی عروقی برای کسانی که فعالیت جسمانی داشته‌اند را گزارش کرده‌اند [۸۰]. همچنین تمام عوامل منجر به مرگ، حدود ۳۳٪ و مرگ و میرهای ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی ۳۵٪ کاهش داشتند. بنابراین ظرفیت انجام فعالیت ورزشی یا آمادگی قلبی تنفسی به طور معکوسی با عوامل منجر به مرگ و قلبی عروقی مرتبط است [۶۱، ۶۲].

در این مطالعه مروری ابتدا به بررسی رویکردهای محافظت قلبی پرداخته شده است و در ادامه نقش پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی به عنوان یک عامل مهم پیش آماده سازی برای محافظت قلبی در برابر آسیب IR مورد بررسی قرار گرفته است. رویکرد ما در این مقاله بررسی مسیره‌های سلولی - ملکولی و به طور خاص مکانیزم‌های سیگنالی درگیر در محافظت قلبی ناشی از فعالیت ورزشی^۶ (EICP) است.

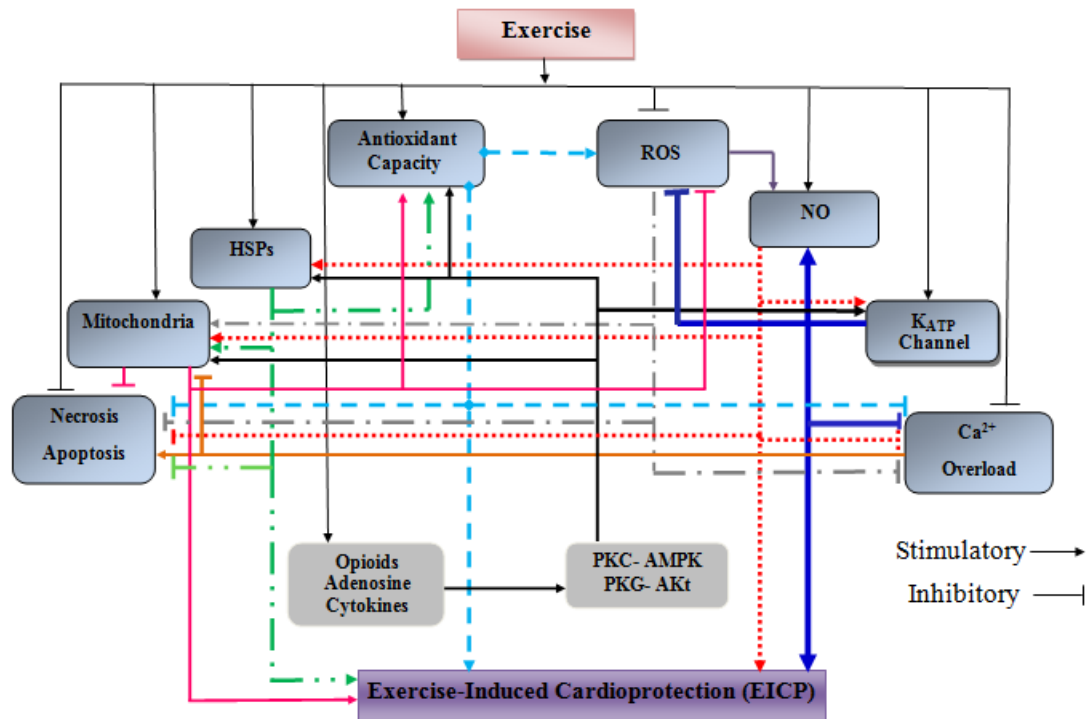
جراحی‌های مختلف از جمله جراحی‌های عروقی و پیوند اندام‌ها نیز عملاً قلب مدتی دچار ایسکمی می‌گردد [۲۶، ۳۶]. بنابراین آسیب‌های قلبی ناشی از ایسکمی - خونرسانی مجدد^۱ (IR) شیوع گسترده‌ای دارند و توسعه راهکارهای محافظتی در برابر این بیماری‌ها بسیار مهم است.

آسیب‌های ایسکمی جزء شایع‌ترین انواع آسیب سلولی در کلینیک هستند و موضوع تحقیقات وسیعی در مدل‌های انسانی و حیوانی بوده‌اند [۲۶، ۳۶]. کاهش اکسیژن رسانی به بافت قلب در زمان کوتاهی موجب آسیب به میتوکندری‌ها، تخریب زنجیره انتقال الکترون و در نتیجه از بین رفتن منبع عمده تولید ATP سلول می‌گردد. افزایش جبرانی گلیکولیز بی‌هوازی برای تولید ATP منجر به تجمع یونهای هیدروژن و لاکتات گردیده و به اسیدوز درون سلولی، مهار گلیکولیز و نیز تجمع اسید چرب میتوکندریایی منتهی می‌شود [۶۹، ۱۰۰]. قطع جریان خون قلب (ایسکمی) تغییرات پاتولوژیک پیچیده‌ای ایجاد می‌کند که پیشرونده هستند و می‌توانند با تخریب ساختاری و بیوشیمیایی سلول، موجب آسیب غیرقابل برگشت و مرگ سلولی گردند. بر اساس مدت زمان IR آسیب‌ها به دو بخش آسیب ایسکمیک قابل برگشت^۲ و غیرقابل برگشت^۳ تقسیم می‌شوند. همچنین بر حسب مدت زمان ایسکمی، سه سطح آسیب قلبی مشخص شده است که اولین سطح بروز آریتمی‌های قلبی (۵-۱ دقیقه ایسکمی)، سطح دوم کاهش موقت عملکرد قلبی^۴ (۲۰-۵ ایسکمی) و نهایتاً مرگ سلولی و اصطلاحاً انفارکتوس قلبی (ایسکمی بیش از ۲۰ دقیقه) می‌باشد [۷۵، ۱۲۰].

مکانیزم‌های مسئول آسیب میوکارد ناشی از IR به طور کامل شناخته نشده‌اند. با این حال، مطالعات متعدد در این زمینه نشان می‌دهد که چندین فاکتور وابسته به یکدیگر از جمله کاهش ATP سلولی، تولید گونه‌های فعال اکسیژن^۵ (ROS)، تجمع یونهای هیدروژن، تولید گونه‌های فعال نیتروژن (RNS)، افزایش کلسیم درون سلولی، فعالیت

1. Ischemic-Reperfusion
2. Reversible Ischemic Injury
3. Irreversible Ischemic Injury
4. Myocardial stunning
5. Reactive Oxygen Species

6. Exercise-Induced Cardioprotection



شکل ۱- مکانیزم های سلولی درگیر در EICP. گونه های فعال اکسیژن (ROS)، نیتریک اکساید (NO)، پروتئین های شوک گرمایی (HSPs)، کانال های پتاسیمی حساس به ATP (KATP channel)، پروتئین کیناز C (PKC)، آدنوزین مونوفسفات فعال کننده پروتئین کیناز (AMPK)، پروتئین کیناز B (PKt)، پروتئین کیناز G (PKG). اثر مهاری و (←) اثر تحریکی

Hyperoxia و داروهای رامیپریلات و لوزارتان بر محافظت در برابر آسیب IR میوکاردی و کلیوی انجام شده است و نتایج مثبتی گزارش شده است [۲۷، ۱۰۱-۱۰۳، ۱۱۹].

مکانیزم های که از طریق آن PC تأثیرات محافظتی را اعمال می کند، بطور دقیق مشخص نیست، اگر چه به نظر می رسد چندین مکانیزم از جمله: پروتئین کیناز C، HSPs، تیروزین کیناز، پروتئین کیناز فعال کننده میتوزن^۵ (MAPK)، پروتئین کیناز A، فاکتورهای هسته ای ای کب، آدنوزین و NO دخالت داشته باشند [۱۳]. این مکانیزم ها را می توان در سه فاز طبقه بندی کرد: ۱- Triggers (مثل NO، آدنوزین، ROS و اپیوئیدها)، ۲- Signaling pathway (مانند پروتئین کیناز c یا PKC، تیروزین کیناز و MAPK) و ۳- Mediators (مثل eNOS، iNOS، Bcl-2، HSPs، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز) [۶، ۶۴].

۲- پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی در محافظت قلبی در برابر IR: شواهد اپیدمیولوژیک نشان

۱- رویکردهای محافظت قلبی: با توجه به آمار زیاد مرگ و میر ناشی از انفارکتوس قلبی، محافظت قلبی از اهمیت بسزایی برخوردار است. دستیابی به محافظت قلبی قبل از وقوع ایسکمی، یا به عبارت دیگر افزایش تحمل بافت به ایسکمی، گزینه ای است که اخیراً به آن توجه زیادی می شود. تعداد رو به رشدی از راهبردها برای محافظت قلب در برابر IR شناسایی شده است. یکی از این راهبردها پیش آماده سازی^۱ (PC) است. اولین و بیشترین روش ایجاد محافظت، روش پیش آماده سازی ایسکمیک^۲ (IPC) می باشد [۱۱۸]. از جمله روش های دیگر می توان به پیش آماده سازی فارماکولوژیک^۳، پس آماده سازی^۴، هایپوکسی و هایپراکسی و تروما اشاره کرد. در چندین مطالعه ای انجام شده در مراکز تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...، برخی از روش های پیش آماده سازی ایسکمیک، ترومای سوختگی پوستی،

1. Preconditioning
2. Ischemic preconditioning
3. Pharmacological preconditioning
4. post conditioning

5. Mitogen Activated Protein Kinase

در آسیب است [۲۸]. در مطالعه مروری اخیر (Calvert و همکاران ۲۰۱۳) یک کاهش ۴ تا ۷۵٪ در مرگ سلولی به دنبال فعالیت ورزشی بسته به مدل ایسکمی (ایسکمی دائمی یا IR) و پروتکل تمرینی به کار گرفته شده مشاهده شده است؛ ترکیب این مطالعات نشان می‌دهد که به طور متوسط فعالیت ورزشی در مقایسه با گروه های کنترل موجب کاهش حدوداً ۳۴٪ آسیب می‌شود [۱۵].

آنچه مهم است اینکه تأثیرات فعالیت ورزشی بر کاهش انفارکتوس قلبی به دنبال هر دو فعالیت‌های کوتاه مدت (۱-۵ روز) و طولانی مدت (< ۱۰ هفته) گزارش شده است [۲۴، ۳۸، ۷۰، ۸۷]. بنابراین به نظر می‌رسد فعالیت ورزشی منحصر به فرد باشد، زیرا بر خلاف سایر روش‌های PC روشی ایمن، ارزان و اجرای آن برای اکثر بیماران مقدور باشد. چندین ویژگی دیگر محافظت قلبی با فعالیت ورزشی وجود دارد که آن را از سایر روش‌های پیش آماده سازی برتر می‌سازد. اول، هر مداخله پیشگیری کننده باید برای مدت طولانی قابل تحمل باشد، همانطور که در مورد انجام فعالیت ورزشی پس از یک جلسه و یا چندین ماه قابل تحمل است و قلب را محافظت می‌کند. دوم، هر رویکرد پیش آماده سازی باید به سهولت برای بیماران در دسترس باشد، و فعالیت ورزشی نسبت به سایر روش‌ها دسترس‌تر و به لحاظ اقتصادی به صرفه‌تر می‌باشد. با داشتن این تمایزات، فعالیت ورزشی به طور مستدلی به لحاظ کلینیکی مناسب‌ترین پیش آماده سازی است که تا به امروز مورد مطالعه قرار گرفته است [۲۸]. با چنین توانایی‌های متعددی، حال ما در مورد اینکه چه مکانیزم‌های ملکولی و سیگنالی در اثر فعالیت ورزشی دچار تغییر می‌شوند که موجب محافظت قلبی ناشی از فعالیت ورزشی^۲ (EICP) می‌شوند را مورد بحث قرار خواهیم داد.

۳- مکانیزم‌های بالقوه محافظت قلبی ناشی از

فعالیت ورزشی: مکانیزم‌های سلولی ملکولی درگیر در محافظت قلبی ناشی از فعالیت ورزشی در مقابل آسیب IR پیچیده و بحث برانگیز است. با این وجود، تاکنون تعدادی از مکانیزم‌های شناخته شده EICP پیشنهاد و بررسی شده است. این مکانیزم‌ها شامل تغییرات آناتومیکی و فیزیولوژیکی در

می‌دهند که بین افرادی که ورزش منظم می‌کنند و آنهایی که از انفارکتوس قلبی نجات می‌یابند رابطه قوی وجود دارد [۲۸]. مطالعات متعدد گزارش کرده‌اند که فعالیت ورزشی محافظت پایداری در برابر انفارکتوس قلبی در مدل‌های حیوانی القاء می‌کند [۸، ۹، ۱۴، ۳۰، ۷۰] و نیز در انسان‌ها افزایش احتمال زنده ماندن پس از ایسکمی را به دنبال دارد [۴۶]. اساس ملکولی و مکانیزم‌های درگیر در این اثرات محافظتی به طور کامل شناخته نشده است، اما مشخص است که فعالیت ورزشی موجب کاهش بسیاری از عوامل خطرزای مرتبط با بیماری‌های قلبی - عروقی از جمله فشار خون بالا، کلسترول بالا، چاقی و مقاومت انسولینی می‌شود [۹]. با این وجود، تأثیرات مفید فعالیت ورزشی منحصر به کاهش این عوامل خطرزا نمی‌باشد، همانطور که ارتباط مرگ و میر کاهش یافته مستقل از دیگر عوامل خطرزای کرونری است [۱۰۴].

در زمینه راهبردهای محافظت قلبی در مقابل آسیب‌های ناشی از IR، تا به امروز رویکردهای متعددی بررسی شده است. با این وجود، به نظر می‌رسد یکی از بهترین و مؤثرترین رویکردهای کاربردی و قابل تحمل که محافظت قلبی را به ارمان می‌آورد، دوره‌های منظم فعالیت ورزشی استقامتی باشد. در حقیقت مطالعات اپیدمیولوژیک انسانی نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی منظم خطر مرگ در زمان IR میوکاردی را کاهش می‌دهد [۹۱]. به خوبی اثبات شده است که تمرینات استقامتی تحمل بافت میوکاردی به IR را در هر دو حیوانات نر و ماده و نیز پیر و جوان بهبود می‌بخشد [۷، ۸، ۲۴، ۳۰، ۳۸-۴۰، ۷۰، ۷۱، ۸۷-۸۹، ۹۳، ۱۱۰، ۱۱۴، ۱۲۱].

در قلب انسان، اگر چه اندازه گیری مستقیم کاهش اندازه انفارکتوس ناشی از فعالیت ورزشی دشوار است، چندین مطالعه شواهد غیر مستقیمی از محافظت قلبی فعالیت ورزشی در قلب انسان را گزارش نموده‌اند [۶۵، ۱۲۲]. مطالعات چنین نتیجه گرفته‌اند که تمرینات استقامتی قلب را در مقابل هر سه سطح آسیب ناشی IR یعنی آریمی‌ها، کاهش موقتی عملکرد قلبی^۱ و مرگ سلولی میوکاردی محافظت می‌کند [۲۴، ۸۷، ۹۱، ۹۳، ۱۲۱]. از طرفی نشان داده شده است که حجم محافظت ایجاد شده بوسیله فعالیت ورزشی به طور متوسط ۳۰-۴۰٪ کاهش

1. Myocardial stunning

2. Exercise-induced Cardioprotection (EICP)

حداقل می‌رساند [۱، ۱۸]. با این وجود، در زمینه فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدان‌های آندوژن توسط فعالیت ورزشی گزارش‌های متناقضی وجود دارد.

در زمینه EICP، اکثر مطالعات پیش‌آماده سازی با فعالیت ورزشی گزارش کرده‌اند که تمرینات ورزشی موجب افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کلیدی مانند سوپراکسید دیسموتاز، گلوکوتایون پراکسیداز و کاتالاز میوکاردی می‌شود که نهایتاً منجر به افزایش محافظت قلبی می‌شوند. جالب اینکه، هر دو تمرینات کوتاه و بلند مدت باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌شوند که برای دستیابی به EICP ضروری به نظر می‌رسد [۳۸-۴۰، ۷۲، ۸۶، ۸۷، ۱۲۱]. علاوه بر این، مطالعات دیگر نشان داده‌اند که افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی موجب کاهش نکرروز و آپوپتوز در میوکارد و نتیجتاً محافظت از قلب می‌شود [۳۹، ۷۲، ۸۸، ۹۰]. درباره نقش MnSOD چندین مطالعه نتیجه‌گیری کرده‌اند که افزایش فعالیت این آنزیم برای دستیابی به EICP و مقابله با آریتمی‌ها و انفارکتوس قلبی ناشی از IR حیاتی می‌باشد [۲۹، ۳۹، ۱۲۱]. به نظر می‌رسد که مدت فعالیت ورزشی در میزان تغییرات سطوح آنزیمی MnSOD نقش داشته باشد. در اکثر پژوهش‌ها مشاهده شده است که به دنبال فعالیت ورزشی کوتاه مدت (۱ تا ۵ روز) فعالیت MnSOD افزایش یافته است، اما بیان mRNA [۲۵] و یا پروتئین [۱۰] آن پس از فعالیت ورزشی حاد افزایش نیافته است. در مقابل، در مطالعات با پروتکل ورزشی طولانی مدت، یک تنظیم افزایشی در هر دو فعالیت و بیان پروتئین MnSOD ملاحظه شده است [۹، ۱۷، ۴۷، ۵۳، ۶۶، ۸۶]. علاوه بر این، در زمینه EICP به نظر می‌رسد افزایش فعالیت یا محتوی پروتئین MnSOD به مقدار زیادی وابسته به شدت فعالیت ورزشی باشد، به طوری که دویدن روی تردمیل با شدت پایین [۱۹، ۷۰، ۸۶] و دویدن اختیاری [۵۲] ظاهراً منجر به افزایش سطح این آنزیم در میوکارد نمی‌شوند.

نشان داده شده است که فعالیت ورزشی کل محتوی گلوکوتایون قلبی را افزایش می‌دهد [۹۷] اما باور عمومی این نیست که گلوکوتایون ردوکتاز در EICP درگیر باشد، چرا که برخی از مطالعات افزایش [۵۳، ۹۷] و برخی دیگر عدم تغییر آن را [۱۷، ۲۴، ۵۲] گزارش کرده‌اند. مطالعاتی نیز افزایش

شریانهای کرونری (گردش خون جانبی)، القاء پروتئین‌های شوک گرمایی میوکارد (HSPs)، فعالیت افزایش یافته سایکلوآکسیژناز-۲ (COX-2)، افزایش پروتئین‌های استرسی شبکه آندوپلاسمی (ER)، عملکرد افزایش یافته کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP در سارکولما (sarcoK_{ATP})، سطوح افزایش یافته کانالهای پتاسیمی وابسته به ATP در افزایش یافته میتوکندری (mitoK_{ATP})، نقش نیتریک اکساید (NO) و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی میوکارد می‌باشد (شکل ۱). در ادامه مختصری از هر کدام از این مکانیزم‌ها شرح داده خواهد شد. با این وجود، باید توجه داشت که علاوه بر این مکانیزم‌ها، مکانیزم‌های سازشی دیگری در خون، سیستم عصبی و هورمونی، عضلات و سایر قسمت‌های بدن وجود دارد که می‌تواند بر این فرایند تأثیر گذار باشند.

۳-۱ افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و مقابله با

رادیکال‌های آزاد: تولید گونه‌های فعال اکسیژن در قلب در زمان IR تایید شده است. در هنگام ایسکمی عوامل آنتی‌اکسیدان قلب مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD) کاهش می‌یابند، بنابراین سطح ROS در بافت قلبی افزایش می‌یابد. در دوره خون‌رسانی مجدد نیز به دلیل هجوم ناگهانی خون و عرضه مقادیر زیاد اکسیژن به قلب، میزان تولید ROS بیش از پیش افزایش می‌یابد [۴، ۱۱۷]. بنابراین افزایش تولید ROS در زمان IR نقش عمده‌ای در آسیب میوکارد دارند و به نظر می‌رسد که فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سلولی می‌تواند بافت‌ها را از آسیب خون‌رسانی مجدد محافظت کند [۲۴]. علاوه بر این، نشان داده شده که استفاده از مکمل‌های غذایی حاوی آنتی‌اکسیدان، آسیب اکسایشی ناشی از IR و حجم انفارکتوس قلبی را کمتر می‌کند [۲۰، ۴۰]. محققان فرض کرده‌اند که حداقل بخشی از مزایای محافظتی ورزش به سبب کاهش تولید اکسیدان‌ها و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی میوکارد باشد و هر دو این سازگاری‌ها می‌توانند آسیب اکسایشی ناشی از IR را کاهش دهد [۳، ۲۳، ۲۴، ۳۹، ۴۰، ۷۰، ۷۱، ۸۸، ۸۹، ۹۳، ۱۲۱]. افزایش بیان آنتی‌اکسیدانهای میوکارد، با استفاده از آنتی‌اکسیدانهایی که میتوکندری را هدف قرار می‌دهند، انفارکتوس میوکاردی ناشی از IR را به

کلسیمی نوع L مهار و از بازگیری بیش از حد کلسیم جلوگیری کند [۳۴]. آهسته کردن دپلاریزاسیون نیز می تواند ورود کلسیم را بوسیله جلوگیری از معکوس شدن مبادله گر Na^+/Ca^{2+} کاهش دهد. نتیجه اینکه، این اعمال می توانند از طریق کاهش بار کلسیم سیتوزولی میوسیت های قلبی را در زمان IR محافظت کنند. در محافظت قلبی ناشی از IPC در مقابل IR، چندین مطالعه گزارش کرده اند که کانالهای sarcoKATP درگیر هستند [۳۴، ۶۳].

در حال حاضر شواهد مهمی وجود دارد که کانال های KATP به طور محوری در محافظت قلبی ایجاد شده توسط فعالیت ورزشی درگیر هستند [۱۱]. Brown و همکاران (۲۰۰۵) گزارش کردند که ۵ روز دویدن روی تردمیل به طور معنی داری انفارکتوس میوکاردی را در رت های نر و ماده کاهش می دهد [۱۰]. این محافظت قلبی با افزایش در بیان پروتئین زیر واحدهای کانال های KATP (SUR2A و $K_{ir}6.2$) در قلب رتهای نر و افزایش بیان SUR2A در قلب رت های ماده همراه بود. نقش این کانال ها در EICP توسط مطالعه دیگری از همین محققان بیشتر حمایت شد. در این مطالعه، گزارش شده است که ۱۲ هفته فعالیت ورزشی استقامتی بیان محتوی پروتئین SUR و $K_{ir}6.2$ در قلب رت های ماده را افزایش می دهد. همچنین آنها یافتند که مهار کانال های sarcoKATP باعث از بین بردن تأثیرات محافظتی فعالیت ورزشی در برابر انفارکتوس قلبی می شود، در حالی که مهار mitoKATP اینگونه عمل نکرد [۸]. Zingman و همکاران در ۲۰۱۱ نیز به این نتیجه رسیده اند که ۵ روز فعالیت ورزشی استقامتی روی تردمیل منجر به افزایش زیر واحدهای SUR2A و $K_{ir}6.2$ در پروتئین های بطنی در موش ها می شود. این تغییرات همراه با یک افزایش پاسخ در کانال های KATP در سارکولما و یک افزایش جریان کانال KATP بود [۱۲۳]. علاوه بر این، با استفاده از تکنیک patch clamp نشان داده شد که در سلول های قلبی حیوانات تمرین کرده تعداد متوسط ۸/۵۹ کانال و در حیوانات کنترل ۴/۶۶ کانال وجود داشت. به طور مشابه، جریان کانال KATP کل سلول در میوسیت های ایزوله شده از قلب موش های تمرین کرده ۲۵/۱۹ pA/pF و در گروه کنترل ۱۷/۷۵ pA/pF بود [۱۲۳].

فعالیت گلوکوتائون پراکسیداز [۴۸، ۳۵] و یا عدم تغییر آن را به دنبال فعالیت ورزشی گزارش کرده اند [۲۴، ۴۰]. در مورد آنزیم کاتالاز نیز افزایش و یا عدم تغییر فعالیت آن پس از فعالیت ورزشی را گزارش کرده اند [۱۳، ۲۸، ۳۱]. در یک مطالعه مروری در سال ۲۰۱۴ این چنین نتیجه گرفته شده است که افزایش آنزیم MnSOD در اثر فعالیت ورزشی نقش کلیدی در EICP در برابر IR دارد و مطالعات بیشتری برای روشن شدن نقش آنزیم های آنتی اکسیدانی لازم است [۹۲]. اگر چه توجه مشخصی برای این اختلاف ها وجود ندارد، این احتمال وجود دارد که استفاده از پروتکل های تمرینی با مدت، شدت و حجم متفاوت و همچنین تفاوت در روش شناسی سنجش ظرفیت آنتی اکسیدانی عوامل مهمی در بروز این تغییرات باشند. به طور واضح، تحقیق بیشتری برای روشن تر شدن نقش ظرفیت آنتی اکسیدانی در EICP در برابر آسیب IR مورد نیاز است.

۲-۳ کانالهای پتاسیمی حساس به ATP

سارکولمایی و میتوکندریایی: از جمله مکانیزم های دیگری که در EICP دخالت دارند، تغییر عملکرد کانالهای پتاسیمی حساس به ATP (KATP channel) در غشاء سارکولمایی و میتوکندریایی به دنبال فعالیت ورزشی است. sarcoKATP که در سارکولمای میوسیت های قلبی واقع هستند، در سال ۱۹۸۳ کشف شده اند و به دلیل اثر مهاری ATP با این نام خوانده می شوند [۸۱]. به لحاظ ساختاری این کانالها متشکل از دو پروتئین مجزا هستند، یکی در داخل منفذ کانال پتاسیمی یک سو کننده و دیگری زیر واحد گیرنده sulfonylurea که نقش تعدیلی در رفتار این کانال ها در پاسخ به فاکتورهای فعال کننده مثل ایسکمی موقتی قلب و افزایش آدنوزین و MgADP همراه با فعالیت پروتئین کیناز C (PKC) دارند [۹۸]. تعدادی از محققان نشان داده اند که باز شدن فارماکولوژیک کانالهای sarcoKATP اجازه می دهد تا K^+ در زمان IR از میوسیت خارج شود و محافظت قلبی را فراهم آورد [۳۴]. مفروض است که باز شدن این کانالها با تسریع کردن فاز ۳ ریولاریزاسیون از طریق کوتاه کردن مدت پتانسیل عمل قلبی، در مقابل آسیب IR محافظت ایجاد می کند [۳۴]. بدیهی است که کوتاه کردن پتانسیل عمل قلبی می تواند ورود کلسیم به داخل سلول را از طریق کانالهای

KATP سارکولمایی در این زمینه مطرح شده است [۳۱]. فعالیت ورزشی بیان و فعالیت eNOS را افزایش می‌دهد که احتمالاً به دلیل تغییرات استرس اکسایشی است که منجر به تولید NO می‌شود [۳۲، ۳۷، ۶۷]. NO در کنار تأثیرات عروقی و متابولیکی (وازدیلیشن و تغییر متابولیسم کربوهیدرات) [۵۹] ویژگی‌های فیزیولوژیکی دارد که آن را به عنوان ملکول محافظت کننده قلبی در برابر آسیب IR میوکارد مطرح می‌سازد. برای مثال، NO به طور برگشت پذیری تنفس میتوکندریایی [۷۴] و آپوپتوز [۵۸] را مهار می‌کند. مهار تنفس میتوکندریایی در مراحل اولیه خونرسانی مجدد منجر به کاهش آسیب میوکاردی ناشی از میتوکندری می‌شود [۷۳]. NO همچنین با مهار کاسپاز-۳ با کمک پروتئین S-نیتروزیلیشن، آپوپتوز را به صورت مستقیم یا غیر مستقیم مهار می‌کند [۷۸]. اهمیت دیگر NO در فیزیولوژی ورزشی، توانایی آن برای فعال کردن کانال های KATP از طریق سیگنال cGMP-PKG و افزایش بیان HSP70 حین فعالیت ورزشی است [۳۱]. بنابراین NO با داشتن چنین نیمرخ فیزیولوژیکی متنوع احتمالاً در تأثیرها EICP از طریق کاهش خطر قلبی-عروقی و کاهش آسیب در ایسکمی میوکارد مشارکت دارد [۱۳].

Calvert و همکاران گزارش کرده‌اند که اثرات حفاظت قلبی فعالیت ورزشی اختیاری، با تغییر وضعیت فسفوریلاسیون eNOS، به افزایش تولید NO و ذخیره متابولیت های NO (نیتريت و نیتروزوتیول) در قلب ایجاد می‌شود. شواهد دیگر این پژوهش نشان می‌دهد تغییر در وضعیت فسفوریلاسیون eNOS و تولید NO با تحریک β_3 -ARs میانجی گری می‌شود که نقص در وجود این گیرنده به تشدید انفارکتوس میوکاردی در پی آسیب IR منجر می‌شود [۱۴]. اطلاعات بدست آمده از موش‌های دچار نقص eNOS ($eNOS^{-/-}$) شواهد بیشتری برای نقش مرکزی eNOS فراهم کرده است، به طوری که ظرفیت دویدن در این موش‌ها ۵۰ تا ۶۰٪ موش‌های گروه کنترل طبیعی بود [۷۸، ۸۳]. de Waard و همکاران (۲۰۱۰) یافتند که تأثیرات مفید فعالیت ورزشی پس از انفارکتوس قلبی در بازسازی بطن چپ و اختلال عملکرد به طور برجسته ای وابسته به eNOS درون زا می‌باشد [۲۲]. آنها مشاهده کردند که فقدان یک آلل eNOS برای خنثی

علاوه بر کانال های KATP در شبکه سارکوپلاسمایی، در غشاء داخلی میتوکندری نیز این نوع کانال (mitoKATP) یافت می‌شود [۵۰]. اگرچه جزئیاتی در مورد اطلاعات ساختاری این کانال نوع K^+ در دسترس نیست، اما شواهد فارماکولوژیک فراوانی نشان می‌دهد که وجود کانال mitoKATP و باز شدن آن برای محافظت در برابر آسیب IR با هم ارتباط دارند [۳۴، ۶۳، ۸۲]. برای مثال نشان داده شده است که بازکننده های کانالی mitoKATP اثر محافظتی بر قلب دارند، در حالی که بلاک کننده های این کانالها از طریق هر دو پروتکل IPC و یا دارویی با آگونیستهای کانال mitoKATP، محافظت را متوقف می‌کنند [۳۳]. در مطالعه Quindry و همکاران (۲۰۱۰) نیز نشان داده است که mitoKATP محافظت ضد آریتمی فراهم می‌کنند که بخشی از EICP در برابر آسیب IR می‌باشد [۹۵]. در زمینه مکانیزم های مرتبط برای این محافظت، شواهد نشان می‌دهد که فعالیت کانال mitoKATP باعث قلیایی شدن ماتریکس میتوکندریایی، کاهش تولید ROS در زمان خونرسانی مجدد، کم کردن تجمع کلسیم میتوکندریایی در زمان ایسکمی و بهبود تولید انرژی میتوکندریایی پس از ایسکمی می‌شوند [۲۱، ۳۴، ۸۲]. در مجموع به نظر می‌رسد که به دنبال تمرینات کوتاه و بلند مدت، بیان پروتئین زیر واحدهای کانال های پتاسیمی حساس به ATP افزایش می‌یابد. مطابق با این نتایج پیشنهاد شده است که کانال های sarcoKATP نقش مرکزی در EICP دارند.

۳-۳ نیتریک اکساید، نیتريت و نیتترات: نیتریک اکساید (NO) نقش پایداری در محافظت قلب در مقابل آسیب IR دارد. به طور ویژه، NO نقش عملکردی دوگانه مهمی به عنوان trigger و mediator در مرحله نهایی پیش آماده سازی دارد. افزایش تولید NO توسط آنزیم eNOS یک آغازگر مهم در مرحله نهایی EICP است و افزایش تولید NO توسط آنزیم iNOS در میانجیگری اعمال anti-stunning و anti-infarct مرحله نهایی PC ضروری است [۱۱۲]. مکانیزم های دقیق محافظت قلبی NO در هنگام IR موضوع بحث برانگیزی است. با این حال، مکانیزم‌هایی از جمله مهار جریان کلسیم به درون میوسیت ها، تحریک آگونیست β آدرنرژیک، کاهش مصرف اکسیژن قلب و اثرگذاری بر روی کانال های

هنگام مراحل اولیه خونرسانی مجدد رها کرده و به عنوان دهنده NO حساس به ردوکس^۱ عمل کنند [۱۲]. در حال حاضر شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد نیترات نیز مشابه با نیتريت منبع ذخیره‌ی فیزیولوژیک برای تأمین NO است [۴۳]. در رابطه با حفاظت قلبی گزارش شده است که مکمل سازی موش‌ها با نیترات (۱ گرم در لیتر) در آب خوراکی آنها به مدت ۷ روز، مقادیر NO در پلاسما و قلب را افزایش و اندازه انفارکتوس در پی آسیب IR را کاهش داد [۴۳]. به نظر می‌رسد متابولیت نیتروزوتیول نیز نقش بسزایی در محافظت قلبی در برابر IR داشته باشد؛ از جمله این موارد می‌توان به کاهش التهاب و آپوپتوز، جلوگیری از باز شدن منافذ نفوذپذیر میتوکندریایی (MPTP)^۲ و کاهش تولید ROS در مراحل اولیه خونرسانی مجدد اشاره کرد (مطالعه مروری Calvert و همکاران [۲۰۱۳] [۱۵]). از این رو این فرضیه مطرح می‌شود که نیتريت، نیترات و نیتروزوتیول تولید شده از NO هنگام فعالیت ورزشی می‌توانند نقش مهمی در میانجی‌گری اثرات حفاظت قلبی فعالیت ورزشی در رویدادهای ایسکمی میوکارد ایفا کنند [۱۳، ۱۵].

۳-۴ پروتئین‌های شوک گرمایی (HSP):

مطالعات نشان می‌دهند که افزایش سطح سلولی پروتئین‌های شوک گرمایی (HSP)^۳ می‌تواند سلولها را از انواع استرس‌ها از جمله IR محافظت کند. اگرچه HSP27 و HSP90 و نیز دیگر HSPها با محافظت سلولی در مقابل استرس ارتباط دارند، شواهد نشان می‌دهد که خانواده HSP هفتاد کیلو دالتونی (به ویژه HSP27 و HSP70 و HSP72) پروتئین‌های شوک گرمایی هستند که بیشترین مسئولیت را در برابر محافظت سلولی در مقابل آسیب IR دارند [۱۳، ۵۱، ۶۰، ۸۹، ۹۱]. مکانیزم محافظت قلبی اعمال شده از طریق HSP27 و HSP70 به توانایی آنها برای عمل کردن به عنوان عوامل آنتی آپوپتوتیک در مسیرهای وابسته و مستقل از کاسپاز نسبت داده شده است [۱۳]. به طور کلی پذیرفته شده است که فعالیت ورزشی بیان HSPs را افزایش می‌دهد [۲۴].

کردن تمام اثرات مفید فعالیت ورزشی کافی است، بنابراین به طور قوی پیشنهاد کردند که تأثیرات مفید فعالیت ورزشی وابسته به بیان کامل eNOS است. در مقابل، Taylor و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که فعالیت ورزشی می‌تواند حتی در حضور بلاک همه ایزوفرم‌های NOS یک اثر فنوتیپ محافظتی قلبی در مقابل IR را اعمال کند. آنها به این نتیجه رسیدند که پیش آماده سازی حاد حاصل از فعالیت ورزشی توسط NOS میانجیگری نمی‌شود [۱۱۵]. این یافته متضاد را می‌توان از طریق بررسی نیتريت و نیترات در فیزیولوژی سیستم قلبی - عروقی بررسی کرد. نشان داده شده است که نیتريت و نیترات به عنوان انبار ذخیره NO عمل می‌کنند، به طوری که تحت شرایط پاتوفیزیولوژی مانند ایسکمی و هایپوکسی، نیتريت می‌تواند به طور آماده به NO احیا شود [۶۸]. سطوح نیتريت به دنبال فعالیت ورزشی در انسان و جوندگان افزایش می‌یابد. در زمان وقوع ایسکمی میوکارد، نیتريت می‌تواند به NO اکسید شده و به شیوه وابسته به NO باعث محافظت قلبی شود [۱۳].

به نظر می‌رسد علاوه بر خود NO، متابولیت‌های آن، نیتريت، نیترات و نیتروزوتیول نیز تأثیر بالقوه‌ای بر حفاظت قلبی دارند. یکی از این فرضیه‌ها ذخیره شدن NO به شکل متابولیت در بافت‌هایی مانند قلب است که در شرایط آسیب و ایسکمی اثرات حفاظت قلبی ایفا می‌کنند [۴۵]. نیتريت درمانی در مدل‌های حیوانی به کاهش آسیب IR منجر می‌شود و حفاظت قلبی را در بر دارد [۴۵]. با توجه به یافته‌های موجود نیتريت سیگنالی ضروری است که می‌تواند از NO تشکیل شود یا به نیتروزوتیول تبدیل شود و در برابر آسیب IR بر میوکارد اثرات محافظتی اعمال کند. هنگام ایسکمی وقتی NOS به دلیل فشار کم اکسیژن غیر فعال است، در ابتدا با تبدیل نیتريت به NO به عنوان منبع NO (غیر وابسته به NOS) نقش ایفا کند. همچنین نیتريت در واکنش با تیول به شکل نیتروزوتیول در می‌آید و به عنوان سپر حفاظتی برگشت پذیر از اکسید شدن برگشت ناپذیر پروتئین‌ها و لیپیدها در مرحله اول خونرسانی مجدد جلوگیری می‌کند. جدای از حفظ تیول‌ها از اکسیداسیون، تولیدات نیتروزو می‌توانند NO را

1. A redox sensitive NO donor
2. Mitochondrial permeability transition pore
3. Heat Shock Proteins

ندارند.

۳-۵ تمرینات ورزشی و میتوکندری قلبی:

میتوکندری قلبی نقش مهمی در آسیب IR دارد. فعالیت ورزشی منجر به سازگاری‌های میتوکندریایی می‌شود که باعث کاهش تولید ROS و افزایش توانایی تحمل سطوح بالای کلسیم می‌شود. تمرینات استقامتی باعث کاهش تولید ROS در میتوکندری میوکارد و کاهش ورود کلسیم به سلول در دوره خونرسانی مجدد می‌شود [۱۰۸]. همچنین تمرینات ورزشی موجب ظهور یک فنوتیپ میتوکندریایی می‌شود که محرک محافظت بر علیه آپوپتوز می‌باشد [۵۶]. میتوکندری سلول‌های قلب حیوانات تمرین کرده قادر به تحمل غلظت بالاتری از کلسیم می‌باشند و میتوکندری‌های جدا شده از قلب حیوانات تمرین کرده به باز شدن منافذ نفوذپذیر میتوکندریایی^۱ (mPTP) حاصل از کلسیم مقاوم‌تر هستند [۷۶]. مطالعات نشان می‌دهد فعالیت استقامتی منجر به تغییرات بیوشیمیایی در میتوکندری‌های درون میوفیبریلها و زیر سارکولمای قلب می‌شود که تأثیر آپوپتوتیک را کاهش می‌دهد [۵۴]. این تغییرات شامل افزایش میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مهم در میتوکندری، کاهش رهایش سیتوکروم C حاصل از ROS، کاهش حداکثر سرعت باز شدن mPTP و افزایش سطح پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک می‌شود [۳۱]. این نتایج موافق با این مفهوم‌اند که سازگاری‌های میتوکندریایی حاصل از فعالیت ورزشی در EICP مشارکت دارند. به هر حال، آنزیم‌های زیادی در میتوکندری فعالیت دارند و مجموعه‌ای از ۲۲۲ پروتئین میتوکندریایی قلبی شناسایی شده است [۵۴]. در بین این آنزیم‌ها برخی از آنها به طور ویژه‌ای در محافظت قلبی و پیش‌آماده سازی نقش دارند که در ادامه به تبیین آنها خواهیم پرداخت.

۳-۵-۱ مونو آمین اکسیداز (MAO): آنزیم

مونو آمین اکسیداز (MAO) در غشاء خارجی میتوکندری واقع است و به دو گروه اصلی A و B تقسیم می‌شود. عملکرد این آنزیم‌ها دامیناسیون اکسیداتیو آمین‌های بیوژنیک است. نوع MAO-A، ایزوفرم غالب در بطن قلب، دامیناسیون چندین مونو آمین مانند سروتونین، نوراپی نفرین و دوپامین را کاتالیز

۴۰، ۸۷، ۱۱۴]. شواهد آزمایشگاهی نیز نشان می‌دهد که بیان مقدار زیادی از HSP72 می‌تواند محافظت میوکاردی در برابر آسیب IR را به همراه داشته باشد [۴۹، ۵۱، ۱۱۳]. استرس‌های گوناگونی که در ارتباط با فعالیت ورزشی هستند و شامل استرس گرمایی و هایپوکسی، کاهش pH درون سلولی، تولید رادیکالهای آزاد، تخلیه گلوکز و ذخیره گلیکوژن، افزایش سطح کلسیمی و کشش سلول‌های قلبی می‌توانند در افزایش HSPs عضلات قلب مشارکت داشته باشند [۳۱]. در مجموع این مطالعات نقش HSPs در محافظت در برابر آسیب قلبی را تایید کرده‌اند. نشان داده شده است که HSP72 اثر محافظتی میتوکندریایی در مقابل آسیب ناشی از IR دارد [۵۱، ۱۱۳] و محافظت سلولی در برابر آپوپتوز را نیز حمایت می‌کند [۱۱۱]. همچنین HSP72 می‌تواند ریکاوری از آسیب سلولی حاد را افزایش دهد و سلول را از آسیب‌های بعدی محافظت کند. این اهداف از طریق جلوگیری از متراکم شدن و دناتور شدن پروتئین‌ها همراه با بازیابی عملکرد پروتئین‌های آسیب دیده حاصل می‌شود [۹۱].

با این وجود، اگرچه فعالیت ورزشی استقامتی موجب افزایش بیان HSP70 و HSP72 میوکارد و محافظت قلبی می‌شود، دو مطالعه نشان دادند که فعالیت استقامتی می‌تواند محافظت قلبی ناشی از آسیب IR را بدون افزایش سطح HSPs میوکاردی به ارمغان آورد [۳۸، ۱۱۴]. در مطالعه دیگر نیز نشان داده شده است که EICP در برابر آسیب قلبی ناشی از IR وابسته به افزایش سطوح قلبی HSP10، HSP27، HSP40، HSP60، HSP72، HSP73 یا HSP90 نمی‌باشد [۹۶]. همچنین این احتمال وجود دارد که افزایش این پروتئین‌ها محافظت قلبی را از طریق افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی میوکارد انجام می‌دهند [۱۱۳]. Hamilton و همکاران (۲۰۰۱) فرض کردند که بخشی از EICP به واسطه افزایش MnSOD قلبی، و نه سطح افزایش یافته‌ی HSPها باشد [۳۸]. یک توضیح برای این یافته‌ها این است که فعالیت مکانیزم‌های مختلف از مسیرهای مختلفی شروع می‌شوند و سپس مشترکاً بر مسیرهای زیر دستی اثر می‌گذارند. بنابراین می‌توان چنین نتیجه گرفت که HSPs احتمالاً از طریق تحریک سایر مکانیزم‌ها و آبشارهای سیگنالی زیر دستی در EICP نقش دارند و به طور مستقیم نقشی در این زمینه

1. Mitochondrial permeability transition pore

مطالعه نشان داده است که میزان چندین پروتئین درگیر در بتاکسیداسیون اسیدهای چرب (مانند اسیل کوآ دهیدروژناز، هیدروکسی اسیل کوآ دهیدروژناز) به دنبال تمرینات استقامتی مداوم افزایش می‌یابد. همچنین به دنبال تمرین استقامتی، سطوح دو پروتئین متیل مانولات سیمی آلدئید دهیدروژناز^۱ و آسپارات آمینوترانسفراز، درگیر در متابولیسم اسید آمینه، افزایش می‌یابند، به ویژه آمینوترانسفراز که می‌تواند برخی از اسیدهای آمینه را به اسید آمینه‌های دیگر تبدیل کند و ترانس آمیناسیون اسید آمینه ممکن است یک فرایند سازشی مهمی در قلب نابالغ باشد، به طوری که مقاومتش به آسیب ایسکمی را بهبود می‌بخشد [۵۴].

۳-۵-۳ منافذ نفوذپذیر میتوکندریایی (mPTP):

اختلال در عملکرد میتوکندری تعیین کننده اصلی مرگ سلول‌های قلبی در پی آسیب IR است. بخشی از این اختلال از باز شدن منافذ mPTP ناشی می‌شود. باز شدن این منافذ باعث نشت غشاء داخلی میتوکندری و از دست رفتن اختلاف پتانسیل موجود می‌شود که منجر به تخلیه ATP و نهایتاً مرگ سلولی می‌شود [۴۲]. علاوه بر این، باز شدن این منافذ ممکن است باعث القاء تورم میتوکندریایی و پاره شدن غشاء خارجی میتوکندری شود و به دنبال آن رهاش پروتئین‌های Pro-apoptotic (مانند سیتوکروم C و فاکتور القاء کننده آپوپتوز^۲ (AIF)) اتفاق می‌افتد که مرگ سلولی آپوپتوزی را در پی دارد. علاوه بر این، افزایش تولید ROS و کلسیم در زمان IR منجر به فعال کردن پروتئازها و اختلال عملکرد در پروتئین‌های انقباضی و همچنین باز شدن mPTP می‌شوند [۴۲]. بنابراین باز شدن برگشت ناپذیر mPTP در شروع دوره خونرسانی مجدد قلبی، عامل مهمی در مرگ قلبی ناشی از آسیب خونرسانی مجدد است [۲، ۴۲].

فاکتورهای که بر باز شدن mPTP تأثیر می‌گذارند به دو دسته تقسیم می‌شوند. اول باز کننده‌های غیر مستقیم که شامل افزایش کلسیم میتوکندریایی و افزایش فسفات، استرس اکسیداتیو، تخلیه ATP و بازیابی سریع pH؛ دوم بازکننده‌های مستقیم که اثر تعامل مسیرهای سیگنالی مربوط

می‌کند و منجر به تولید ROS (مانند H₂O₂) می‌شود [۵۴]. توانایی این آنزیم برای تولید ROS با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد و بیان آن در زمان هایپرتروفی و سکنه قلبی افزایش می‌یابد [۳۶]. در مطالعه Bianchi و همکاران (۲۰۰۵) نشان داده‌اند که MAO مسئول تأثیرات آپوپتوتیک در میوسیت‌های قلبی و آسیب میوکارد پس از ایسکمی می‌باشد. آنها همچنین شواهدی بدست آوردند که تولید H₂O₂ بوسیله MAO نقش مهمی در رویدادهای پس از IR دارد که منجر به آسیب قلبی می‌شود [۵]. در مطالعه دیگری با استفاده از موش‌های فاقد آنزیم MAO-A نشان داده شد این حیوانات از آسیب قلبی IR محافظت می‌شوند و این محافظت به طور معنی داری وابسته به تولید ROS کمتر به دنبال آسیب IR بود [۸۴]. Kavazis و همکاران (۲۰۰۹) اظهار داشتند که به دنبال فعالیت ورزشی سطوح پروتئینی MAO-A به طور معنی داری در میتوکندری‌های درون میوفیبریلها و زیر سارکولمای کاهش می‌یابد [۵۵]. این مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که کاهش بیان این پروتئین به دنبال تمرینات استقامتی ممکن است یکی از مکانیزم‌های EICP باشد. از این رو به نظر می‌رسد تنظیم کاهش این آنزیم نشان دهنده یک مکانیزم فیزیولوژیکی برای جلوگیری از استرس اکسیداتیو قلبی و مرگ سلولی و آپوپتوز متعاقب آن است، به ویژه در موقعیت‌های مانند IR که تولید ROS افزایش می‌یابد.

۳-۵-۲ پروتئین‌های درگیر در بیوانرژی

میتوکندریایی: در قلب، پروتئین‌های میتوکندریایی دیگری از جمله پروتئین‌های درگیر در بیوانرژی سلول نیز به دنبال دوره‌های فعالیت استقامتی تغییر می‌کنند [۵۵]. میتوکندری ارگان بسیار فعالی است که دائماً مقدار تولید ATP را مطابق نیاز سلول تعدیل می‌کند. تحت شرایط فیزیولوژیک سلول‌های عضلانی قلب اکثر انرژی خود را از طریق اکسیداسیون اسیدهای چرب فراهم می‌کنند، اما در زمان بروز بیماری‌های قلبی، منبع انرژی میوکارد به سمت گلیکولیز تغییر می‌کند. به علاوه اطلاعات نشان می‌دهد که کاهش ظرفیت استفاده از اسیدهای چرب ممکن است به نارسایی قلبی و اختلال ریتم قلبی منجر شود. برای مثال، اسیل کوآ دهیدروژناز در جوندگان مبتلا به نارسایی قلبی دچار تنظیم کاهش می‌شود و سطح آن در قلب کاردیومیوپاتی انسان نیز کاهش می‌یابد [۷۶]. یک

1. Methylmalonate-semialdehyde dehydrogenase

2. Apoptosis-inducing factor

سارکوپلاسمی (SR) متعدد تعامل دارد و باعث اختلال عملکرد و آسیب SR می‌شود. برای مثال، پروتئین جمع‌کننده کلسیم وابسته به ATPase (SERCA) و پروتئین تنظیمی آن یک نقش مهمی در برداشت کلسیم سیتوزولی به درون SR دارند. افزایش ROS باعث افزایش آسیب به پروتئین SERCA و مهار فعالیت و اختلال در برداشت کلسیم به درون SR می‌شود که این عوامل به افزایش کلسیم درون سلولی می‌انجامد [۲۹]. افزایش کلسیم، باعث افزایش رهایش سیتوکروم C میتوکندریایی و باز شدن منافذ mPTP می‌شود و اجازه می‌دهد تا عوامل آپوپتوتیک به درون سیتوزول رها شوند. همچنین کلسیم ممکن است از طریق فعال کردن کالپاین موجب افزایش آپوپتوز شود. فعالیت کالپاین در درون میوکاردا به طور مستقیمی مرتبط با مرگ میوسیت‌های قلبی آپوپتوتیک و نکروز ناشی از IR می‌باشد [۲۹]. نقش آسیب رسان کالپاین در آسیب IR با شواهد قوی حمایت می‌شود که نشان می‌دهند مهار کالپاین به طور چشمگیری انفارکت میوکاردا را کاهش می‌دهد [۳۰]. در حقیقت فعال شدن کالپاین از طریق چندین مکانیزم باعث آسیب میوسیت‌های قلبی می‌شود. کالپاین از طریق proteasome باعث تسهیل تخریب گروهی از پروتئین‌های میوکاردا از جمله پروتئین‌های ساختاری، انقباضی و هندلینگ کلسیم می‌شود [۲۹].

در زمینه تاثیر فعالیت ورزشی بر افزایش کلسیم و آپوپتوز متعاقب آن، French و همکاران (۲۰۰۶) پیشنهاد می‌کنند که فعالیت ورزشی موجب کاهش فعالیت کالپاین ناشی از IR و محافظت قلبی می‌شود [۳۰]. این کاهش به دلیل تغییر سطوح پروتئین کالپاین یا افزایش سطح مهارکننده کالپاین calpastatin نبود، بلکه مشاهده شد که فعالیت ورزشی موجب جلوگیری از تخریب ناشی از IR در Ca-ATPase SERCA2a (پروتئین جمع‌کننده کلسیم وابسته به ATPase در رتیلولوم آندوپلاسمیک) همراه با پروتئین تنظیم‌کننده کلسیم فسفولمبان^۲ (PLB) می‌شود [۳۰]. با این وجود، فعالیت ورزشی با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (کاتالاز و MnSOD) و کاهش در استرس اکسیداتیو همراه بود. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند

به فسفوریلاسیون و فعال کردن پروتئین‌های کینازها می‌باشند. باز شدن mPTP در شروع دوره خونرسانی مجدد میوکاردا در پاسخ به این تغییرات یک عامل مهم مرگ سلولی است، بنابراین mPTP یک هدف مهم محافظت قلبی است [۲، ۴۲]. مطالعات تجربی پیشنهاد می‌کنند که درمان دارویی و ژنتیکی برای جلوگیری از باز شدن mPTP در شروع دوره خونرسانی مجدد، قادر به کاهش ۳۰ تا ۵۰ درصدی اندازه انفارکت میوکاردا هستند. علاوه بر این، مطالعات نشان داده‌اند که هر دو نوع پیش‌آماده سازی ایسکمیک و پس‌آماده سازی از طریق مکانیزم‌های مختلف که بسیاری از آنها ناشناخته هستند، منجر به مهار باز شدن mPTP و نهایتاً کاهش اندازه انفارکت می‌شوند [۴۲]. در زمینه تأثیر فعالیت ورزشی بر mPTP تا کنون مطالعات محدودی انجام شده است. در این راستا برخی مطالعات عدم تأثیر مثبت و برخی دیگر تأثیر محافظتی آن را گزارش کرده‌اند. با داشتن رابطه نزدیک بین افزایش استرس اکسیداتیو میتوکندریایی و حساسیت به القاء mPTP ممکن است که کاهش تولید ROS در حیوانات تمرین کرده به این تأثیرات محافظتی نسبت داده شود [۲]. در مطالعه‌ای گزارش شده است که تمرینات استقامتی به مدت ۵ روز رهایش سیتوکروم C القاء شده توسط ROS از میتوکندری قلب را کاهش می‌دهد که این تغییرات همراه با کاهش حداکثر سرعت باز شدن mPTP و زمان رسیدن به Vmax این منافذ بود [۵۶]. در مجموع، به نظر می‌رسد مهار باز شدن mPTP به دنبال فعالیت‌های ورزشی، یکی از مکانیزم‌های درگیر در EICP باشد، با این حال برای روشن شدن این موضوع احتیاج به مطالعات بیشتر و دقیق‌تر می‌باشد.

۳-۶ نقش تنظیم هموستاز کلسیم در اثر

فعالیت ورزشی در EICP: بیماری‌های شریان کرونری که منجر به IR میوکاردا می‌شوند، به دلیل نکروز و آپوپتوز می‌توانند باعث مرگ سلول‌های قلبی شوند [۲۹، ۳۰]. همچنین IR به طور معنی‌داری موجب افزایش فعالیت کالپاین^۱ و اختلال عملکرد قلبی می‌شود. نشان داده شده است که تولید ROS هنگام IR با پروتئین‌های رتیلولوم

افزایش دهد و ممکن است عملکرد آندوتلیالی پس از وقوع IR را بهبود بخشد [۹۱]. با این حال، تمرین کوتاه مدت نمی‌تواند موجب توسعه شریان‌های کرونری جانبی شود، اما همین مقدار تمرین می‌تواند محافظت قلبی را فراهم آورد [۲۴، ۳۸، ۱۱۴]. از آنجایی که توسعه شریان‌های کرونری جانبی نمی‌تواند به دنبال چند روز فعالیت ورزشی اتفاق بیفتد، بنابراین به نظر نمی‌رسد که در فرایند EICP در کوتاه مدت، آنژیوژنز مشارکت داشته باشد. نتیجه اینکه، تمرینات استقامتی می‌تواند به گونه‌ای سلولهای عضلانی قلب را آماده مقابله با IR کند که به طور مستقیم به فنوتیپ محافظتی قلبی دست می‌یابد. از این رو تغییرات در گردش خون کرونری برای دستیابی به محافظت قلبی در برابر آسیب IR ضروری نیست.

۳-۸ فعالیت cyclooxygenase-2 میوکارد:

سایکلوآکسیژناز-۲ (COX-2) آنزیم محدود کننده سرعت^۳ در بیوسنتز پروستوگلانندین‌ها است که تبدیل اسید آرسیدونیک به پروستوگلانندین‌ها را کاتالیز می‌کند. این آنزیم بوسیله استرس سلولی تحریک می‌شود و گزارش شده است که این آنزیم برای دستیابی به مرحله تأخیری محافظت قلبی ناشی از IPC در برابر هر دوی از بین رفتن موقتی عملکرد قلب ناشی از IR و انفارکتوس قلبی مورد نیاز است [۱۰۵]. علاوه بر این، فرض شده است که COX-2 سیگنال پایین دستی سنتز نیتریک اکساید تحریک شده (iNOS) در مسیرهای محافظتی مرحله تأخیری پیش آماده سازی است، پس بنابراین بیان زیاد iNOS و COX-2 برای دستیابی به مزایای محافظتی قلبی مرحله تأخیری پیش آماده سازی لازم است [۹۱]. به نظر می‌رسد اعمال مفید COX-2 بر روی قلب از تولید PGE₂ و یا PGI₂ نشأت بگیرد. افزایش تولید پروستانوئیدها (از جمله پروستوگلانندین، ترومبوکسان) بوسیله COX-2، میوسیت‌های قلبی را در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند و اثرات آنتی آپوپتوتیک اعمال می‌کند [۹۱]. در زمینه دخالت آنزیم COX-2 در EICP نیز Quindry و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که فعالیت ورزشی استقامتی باعث افزایش سطوح COX-2 و iNOS در قلب موشها نمی‌شوند [۹۴]. هر چند نمی‌توان تنها به نتایج یک مطالعه استناد کرد، اما این یافته

که افزایش در ظرفیت آنتی اکسیدانی ممکن است آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد و یا تخریب پروتئین‌های هندلینگ کلسیم، که معمولاً پس از IR مشاهده می‌شود را کاهش دهد. علاوه بر این، درمان با آنتی اکسیدان به طور معنی داری آسیب به پروتئین‌های هندلینگ کلسیم (در نتیجه IR) را کاهش و هموستاز کلسیم و عملکرد انقباضی را حفظ می‌کنند. در این راستا، Temseh و همکاران (۱۹۹۹) نشان داده اند که اضافه کردن آنتی اکسیدان‌های SOD و CAT از دست دادن عملکرد mRNA پروتئین SERCA2a در زمان IR را کاهش می‌دهد. در این مطالعه نیز نشان داده شد که افزایش در CAT و MnSOD در حیوانات تمرین کرده با حفظ پروتئین‌های SERCA2a و PLB همراه است [۱۱۶]. در مطالعه دیگر French و همکاران (۲۰۰۶) فرض کرده بودند که اکسیداسیون پروتئین‌های هندلینگ کلسیم در زمان IR منجر به افزایش بار کلسیم و فعالیت کالپاین می‌شود و این دو عامل در مرگ سلولی میوکارد دخالت دارند. آنها گزارش کردند افزایش فعالیت MnSOD میوکاردی، به دنبال ورزش، باعث کاهش اکسیداسیون و تخریب پروتئین‌های هندلینگ کلسیم می‌شود و متعاقباً از فعالیت کالپاین در زمان IR جلوگیری می‌کند. همچنین گزارش شد که فعالیت ورزشی باعث کاهش پروتئین‌های هندلینگ کلسیم (SERCA، PLB، NCX) و LTCC پس از IR می‌شود. جالب اینکه وقتی از افزایش MnSOD جلوگیری شد این کاهش‌ها متوقف شد. بنابراین پیشنهاد می‌شود که آنزیم MnSOD نقش مهمی در جلوگیری از تخریب پروتئین‌ها هندلینگ کلسیم در زمان IR دارد [۳۰].

۳-۷ گردش خون جانبی کرونری: یکی دیگر از

مکانیزم‌های احتمالی که به نظر می‌رسد در محافظت قلبی در برابر آسیب IR میوکاردی نقش داشته باشد، توسعه گردش خون کرونری جانبی^۱ باشد. در حقیقت در زمان وقوع IR ناشی از گرفتگی عروق، حضور گردش خون جانبی می‌تواند خطر آسیب ایسکمی را از طریق حفظ خونرسانی جانبی به قلب کاهش دهد. فعالیت ورزشی طولانی مدت (فعالیت منظم در طی ماهها و سالها) می‌تواند آنژیوژنز^۲ را در مدل‌های حیوانی

1. Coronary Collateral Circulation

2. Angiogenesis

3. Rate-limiting enzyme

[۷۹]. علی رغم نقش محافظتی پروتئین‌های استرسی ER، به نظر می‌رسد که این پروتئین‌ها برای دستیابی به EICP ضروری نیستند.

۳-۱۰ نقش آدنوزین، اپیوئیدها، سایتوکاین ها و پروتئین کیناز های تحریک شده: همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است فعالیت ورزشی موجب رهائش آدنوزین، اپیوئیدها و امواجی از سایتوکاین‌ها می‌شود که در اثر ترکیب با گیرنده‌های خود، آبشارهای سیگنالی پایین دستی را فعال می‌کنند و به نظر می‌رسد از طریق تحریک پروتئین کینازها منجر به تغییراتی به نفع EICP می‌شوند (شکل ۱). پیشنهاد شده است که رهائش زیاد آدنوزین در قلب، آبشاری از رویدادها را آغاز می‌کند که موجب ایجاد مقاومت در برابر انفارکتوس می‌شود. یقیناً مکانیزم عمل گیرنده آدنوزینی چندین عاملی است. اگرچه گزارش شده که فعالیت ورزشی در حضور بلاک کننده گیرنده آدنوزینی موجب جلوگیری از افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی میوکارد می‌شود [۲۸]، با این حال، مطالعه بیشتری برای بررسی نقش گیرنده‌های آدنوزین در آغاز سیگنالینگ EICP مورد نیاز است.

اپیوئیدها نیز ممکن است نقش مهمی در تحریک EICP داشته باشند. در یک مطالعه گزارش شده است که بلاک کردن گیرنده‌های اپیوئیدی در حین فعالیت ورزشی باعث متوقف شدن کاهش انفارکتوس قلبی می‌شود [۲۵]. اپیوئیدهای آندوژن می‌توانند از برخی بافت‌ها از جمله قلب ترشح شوند و دریافت پپتیدهای اپیوئیدی و آگونیست گیرنده اپیوئیدی موجب پیش آماده سازی بافت در مقابل آسیب می‌شود. فعالیت ورزشی ممکن است از مسیرهای آندوکراین/آتوکرین باعث افزایش اپیوئیدهای آندوژن گردش خون شود [۲۸]. اگرچه نقش این پپتیدها در EICP نیز احتیاج به مطالعه بیشتری دارد. یک فرضیه جالب دیگر این است که فعال شدن آدنوزین و یا گیرنده‌های اپیوئیدی در هنگام فعالیت ورزشی به واسطه پروتئین کیناز C (PKC) منجر به محافظت قلبی می‌شوند [۲۸]. فعالیت یا جابجایی ایزوفریم های PKC ممکن است برخی از تغییرات درون میوکاردی را باعث شوند. گزارش شده است که بیان ایزوفریم های PKC پس از فعالیت ورزشی تغییر می‌کند [۱۶] و مهار این پروتئین قبل از فعالیت ورزشی باعث جلوگیری از مهار انفارکتوس ناشی از فعالیت ورزشی

این گونه تفسیر می‌شود که افزایش میزان قلبی این دو ماده برای دستیابی به EICP در برابر آسیب IR ضروری نیست. با این حال، برای روشن تر شدن موضوع احتیاج به مطالعات دقیق تری است. علاوه بر این، این موضوع که COX-2 و iNOS در EICP درگیر نیستند، نشان می‌دهد که میانجی‌های ویژه محافظت قلبی ناشی از پیش آماده سازی ایسکمیک و محافظت قلبی ناشی از فعالیت استقامتی متفاوت هستند.

۳-۹ پروتئین های استرسی رتیكولوم آندوپلاسمی: یک خانواده مهم دیگر از پروتئین های بالقوه محافظتی قلب، پروتئین های استرسی رتیكولوم آندوپلاسمی^۱ (ER) می‌باشند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد استرس ER در آسیب میوکارد ناشی از IR مشارکت دارد. در طول عارضه ایسکمیک، ER هموستاز سلولی را از طریق تنظیم کلسیم درون سلولی و شکل گیری پروتئینی^۲ افزایش می‌دهد. اختلال عملکرد در ER به دنبال IR، می‌تواند منجر به تخریب هموستاز کلسیم و یا اختلال شکل گیری پروتئین و نهایتاً مرگ سلولی شود [۹۱]. دو پروتئین استرسی ER که می‌توانند در مقابل استرس ER محافظت کنند پروتئین های تنظیم کننده گلوکز موضعی ER یعنی Grp78 و Grp90 می‌باشند. این دو پروتئین در شکل گیری پروتئین و نیز خاصیت‌های ترکیب کلسیمی نقش دارند. نشان داده شده است که بیان زیاد Grp78 و Grp90، میوسیت های قلبی را در برابر بارگیری بیش از حد کلسیم و استرس اکسایشی محافظت می‌کنند. علاوه بر این، افزایش بیان این دو با کاهش نکروز و آپوپتوز سلول های قلبی ناشی از IR مرتبط است [۹۱]. از این رو، محتمل است که بیان ناشی از فعالیت ورزشی این پروتئین‌ها بتواند محافظتی برای ER در زمان IR فراهم نماید و به نحوی در EICP مشارکت داشته باشند. با این وجود، در یک مطالعه توسط Murlasits و همکاران (۲۰۰۷) گزارش شده که تمرینات استقامتی به مدت ۵ جلسه نمی‌تواند Grp78 و Grp90 را افزایش دهد و تمرینات استقامتی نمی‌تواند سطح caspase-12 در ER را کاهش دهد

1. Endoplasmic Reticulum
2. Protein folding

می‌شود [۷۷]. در میان ایزوفرم‌های مختلف PKC در قلب، چندین مطالعه پیشنهاد کرده‌اند که PKCε به طور ویژه نقش محافظتی دارد [۱۶، ۷۷]. هنوز مشخص نشده است که کدام پروتئین پایین دستی PKC در EICP نقش دارند. به نظر نمی‌رسد فعالیت HSP70 وابسته به PKC احتیاج مطلق محافظت قلبی باشد [۷۷]. اما ممکن است فعالیت یا جابه‌جایی کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP سارکولمایی وابسته به PKC در این فرایند درگیر باشند [۲۸].

یکی دیگر از کاندیداهای تحریک EICP آدنوزین مونوفسفات فعال کننده پروتئین کیناز (AMPK) است. برخی معتقدند که AMPK قلب در زمانی که نسبت عرضه به تقاضای انرژی در تعادل باشد، خاموش است، اما در زمان تغییر شرایط متابولیک (مانند فعالیت ورزشی یا ایسکمی) فعال می‌شود [۵۷]. به دنبال دوییدن روی تردمیل AMPK قلبی فعال می‌شود [۲۸]. نشان داده شده است که فعال کردن AMPK باعث کاهش اندازه انفارکتوس مشابه پیش آماده سازی حاصل از فعالیت ورزشی می‌شود. در رابطه با مکانیزم عمل محافظت قلبی، فرض شده است که فعال شدن AMPK متابولیسم چربی/گلوکز قلب را در زمان استرس متابولیکی تحریک می‌کند [۵۷] و ممکن است زیر واحدهای کانال‌های پتاسیمی حساس به ATP قلبی را جابه‌جا کند [۲۸]. در کل فعالیت AMPK در اثر فعالیت ورزشی ممکن است قلب را از طریق ذخیره بهتر انرژی‌های قلبی محافظت کند و شواهد مستقیم و غیر مستقیم وجود دارد که محتوی ATP سلولی پس از IR در قلب‌های تمرین کرده بهتر حفظ می‌شود [۲۸].

در حالی که اثرات مفید محافظت قلبی پروتکل‌های دوییدن روی تردمیل آشکار است، اما چنین پروتکلی محدودیت‌های از جمله پاسخ‌های استرسی به دلیل دوییدن اجباری نیز دارند. از سوی دیگر اثر بخشی تمرینات اختیاری wheel running بر محافظت قلب بر انفارکت هنوز مشخص نیست. اشکال این تمرینات شدت پایین و تفاوت زیاد در مقدار تمرین هر حیوان می‌باشد، اما یکی از مزایای این تمرینات دوییدن آزادانه حیوانات است و رت‌ها معمولاً چندین کیلومتر در روز فعالیت می‌کنند [۲۸]. تمرین شنا نیز از جمله مدل‌های دیگر تمرین است که در چند مطالعه گزارش شده است که چندین ساعت شنا در روز و به مدت ۷-۸ هفته باعث کاهش انفارکتوس قلبی می‌شود. محدودیت‌های تمرینات شنا نیز شامل ایجاد رفلکس‌های غواصی^۱، استرس حیوانات از تجربه مشابه با غرق شدن^۲ و هایپوکسی متناوب است [۲۸].

۴- ویژگی‌های تمرینات ورزشی برای دستیابی به محافظت قلبی: یک چالش جالب و در حال مطالعه، تعیین دقیق میزان فعالیت ورزشی برای تحریک محافظت قلب در برابر آسیب IR است. تا کنون اکثر مدل‌های تمرینی متداول در پیشینه، استفاده از دوییدن اجباری روی تردمیل در رت‌ها بوده است. در اکثر مطالعات محرک تمرینی به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه و با سرعت ۲۷-۳۳ متر بر دقیقه اعمال شده است. نتایج نشان داده است که چنین پروتکل‌های تمرینی باعث القاء محافظت در برابر انفارکتوس میوکارد می‌شود و این پروتکل تمرینی بیان کننده شدت فعالیت در حدود ۷۰-۷۵٪

1. Diving reflexes
2. Borderline drowning

کانال‌های sarcoKATP، تغییر فنوتیپ میتوکندریایی، تنظیم هموستاز کلسیم و افزایش بیان NO مکانیزم‌های مهمی برای القاء EICP هستند. علاوه بر این، محتمل به نظر می‌رسد که عوامل محافظتی دیگری نیز در این فرایند مشارکت داشته باشند که هنوز ناشناخته هستند. بررسی مکانیزم‌های مسئول پیش آماده سازی با فعالیت ورزشی در مقابل آسیب IR مهم است، زیرا به تکامل رویکردهای کاربردی و یا دارویی برای جلوگیری از آسیب میوکارد ناشی از IR منجر می‌شود. بنابراین درک بهتر مکانیزم‌های مسئول EICP به دانشمندان و پزشکان اجازه خواهد داد تا از فعالیت ورزشی به عنوان یک مداخله پیشگیرانه یا حتی درمان ایمن و کارآمد برای کسانی که در معرض خطر بیماری‌های قلبی-عروقی هستند و یا کسانی که از قبل، از این بیماری‌ها رنج می‌برند، سود جویند. در حالی که شواهد قانع کننده ای نشان می‌دهد که تمرینات استقامتی تداومی، توان قلب را در برابر IR افزایش می‌دهند، اما مشخص نیست که آیا دیگر آشکال فعالیت ورزشی مانند تمرینات بی‌هوازی با شدت بالا، تمرینات تناوبی پر شدت و یا تمرینات مقاومتی نیز چنین مزیتی را به همراه خواهند داشت یا خیر؟ بنابراین، تعیین میزان و نوع فعالیت ورزشی مطلوب برای تحریک محافظت قلبی در برابر آسیب IR امری ضروری است که باید در مطالعه آینده بررسی شود.

۵- خلاصه: شیوع بالای بیماری‌های قلبی-عروقی به سبک زندگی نامناسب نسبت داده می‌شود که بخشی از این سبک زندگی به بی‌حرکی و انجام ندادن فعالیت‌های ورزشی بر می‌گردد. با فرض اینکه هزینه درمان دارو بسیار بالا است، تغییر سبک زندگی مسلماً راه به صرفه‌تری برای کاهش ریسک فاکتورهای مرتبط با بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد. بدین لحاظ، فعالیت ورزشی یک راهبرد منطقی و جذاب برای مبارزه با توسعه و نیز درمان این بیماری‌ها است که بر خلاف دیگر روش‌ها (از جمله روش‌های دارویی و فیزیولوژیکی)، روشی ایمن، ارزان و به طور وسیعی در دسترس می‌باشد.

در حال حاضر، تنها روش کاربردی برای حافظت قلب در مقابل آسیب میوکارد ناشی از IR، فعالیت ورزشی استقامتی است. در حقیقت فعالیت ورزشی منظم، قلب را در برابر تمام سطوح آسیب IR محافظت می‌کند. با این وجود، مکانیزم‌های دقیق مسئول این تأثیرات مطلوب ناشناخته است. از میان مکانیزم‌های مورد بحث، به نظر می‌رسد که برخی مانند بهبود در عملکرد آندوتلیال کرونری جانی، افزایش پروتئین‌های استرسی شبکه سارکوپلاسمی، افزایش فعالیت COX-2 برای دستیابی به EICP ضروری نباشند. در مقابل شواهد بسیاری پیشنهاد می‌کنند که افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (به ویژه MnSOD میوکارد)، افزایش بیان

References

- reoxygenation. *Int J Cardiol* 109 (2006) 169-178.
- [4] Becker L B, New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res* 61 (2004) 461-470.
- [5] Bianchi P, Kunduzova O, Masini E, Cambon C, Bani D, Raimondi L, Seguelas M-H, Nistri S, Colucci W, Leducq N, Oxidative stress by monoamine oxidase mediates receptor-independent cardiomyocyte apoptosis by serotonin and postischemic myocardial injury. *Circulation* 112 (2005) 3297-305.
- [6] Bolli R, The late phase of preconditioning. *Circ Res* 87 (2000) 972-983.
- [7] Bowles D, Starnes J, Exercise training improves metabolic response after ischemia in isolated working rat heart. *J Appl Physiol* 76 (1994) 1608-1614.
- [1] Adlam VJ, Harrison JC, Porteous CM, James AM, Smith RA, Murphy MP, Sammut IA, Targeting an antioxidant to mitochondria decreases cardiac ischemia-reperfusion injury. *FASEB J* 19 (2005) 1088-95.
- [2] Ascensao A, Lumini-Oliveira J, J Oliveira P, Magalhaes J, Mitochondria as a target for exercise-induced cardioprotection. *Curr Drug Targets* 12 (2011) 860-871.
- [3] Ascensão A, Magalhães J, Soares J, Ferreira R, Neuparth M J, Marques F, Oliveira P J, Duarte J A, Endurance training limits the functional alterations of heart rat mitochondria submitted to in vitro anoxia-

- [8] Brown DA, Chicco AJ, Jew KN, Johnson MS, Lynch JM, Watson PA, Moore RL, Cardioprotection afforded by chronic exercise is mediated by the sarcolemmal, and not the mitochondrial, isoform of the katp channel in the rat. *J physiol* 569 (2005) 913-924.
- [9] Brown DA, Jew KN, Sparagna GC, Musch TI, Moore RL, Exercise training preserves coronary flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rat heart. *J Appl Physiol* 95 (2003) 2510-2518.
- [10] Brown DA, Lynch JM, Armstrong CJ, Caruso NM, Ehlers LB, Johnson MS, Moore RL, Susceptibility of the heart to ischaemia-reperfusion injury and exercise-induced cardioprotection are sex-dependent in the rat. *J physiol* 564 (2005) 619-630.
- [11] Brown DA, Moore RL, Perspectives in innate and acquired cardioprotection: Cardioprotection acquired through exercise. *J Appl Physiol* 103 (2007) 1894-1899.
- [12] Bryan NS, Calvert JW, Elrod JW, Gundewar S, Ji S Y, Lefer DJ, Dietary nitrite supplementation protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. *P Natl Acad Sci* 104 (2007) 19144-19149.
- [13] Calvert J W, Cardioprotective effects of nitrite during exercise. *Cardiov Asc Res* 89 (2011) 499-506.
- [14] Calvert J W, Condit M E, Aragón J P, Nicholson C K, Moody B F, Hood R L, Sindler A L, Gundewar S, Seals D R, Barouch L A, Exercise protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via stimulation of β 3-adrenergic receptors and increased nitric oxide signaling: Role of nitrite and nitrosothiols novelty and significance. *Cardiov Asc Res* 108 (2011) 1448-1458.
- [15] Calvert J W, Lefer D J, Role of β -adrenergic receptors and nitric oxide signaling in exercise-mediated cardioprotection. *Physiology* 28 (2013) 216-224.
- [16] Carson L, DH K, Dose-dependent effects of acute exercise on pkc levels in rat heart: Is pkc the heart's prophylactic? *Acta Pathol Scand* 178 (2003) 97-106.
- [17] Chaves E A, Pereira-Junior P P, Fortunato R S, Masuda M O, de Carvalho A C C, de Carvalho D P, Oliveira M F, Nascimento J H M, Nandrolone decanoate impairs exercise-induced cardioprotection: Role of antioxidant enzymes. *J Steroid Biochem* 99 (2006) 223-230.
- [18] Chen Z, Siu B, Ho Y-S, Vincent R, Chua C C, Hamdy R C, Chua B H, Overexpression of mnsod protects against myocardial ischemia/reperfusion injury in transgenic mice. *J Mol Cell Cardiol* 30 (1998) 2281-2289.
- [19] Chicco A J, Hydock D S, Schneider C M, Hayward R, Low-intensity exercise training during doxorubicin treatment protects against cardiotoxicity. *J Appl Physiol* 100 (2006) 519-527.
- [20] Coombes J S, Powers S K, Hamilton K L, Demirel H A, Shanely R A, Zergeroglu M A, Sen C K, Packer L, Ji L L, Improved cardiac performance after ischemia in aged rats supplemented with vitamin e and α -lipoic acid. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279 (2000) 2149-2155.
- [21] Costa A D, Quinlan C L, Andrukhiv A, West I C, Jaburek M, Garlid K D, The direct physiological effects of mitoKATP opening on heart mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290 (2006) 406-415.
- [22] de Waard M C, van Haperen R, Soullié T, Tempel D, de Crom R, Duncker D J, Beneficial effects of exercise training after myocardial infarction require full enos expression. *J Mol Cell Cardiol* 48 (2010) 1041-1049.
- [23] Demirel H A, Powers S K, Caillaud C, Coombes J S, Naito H, Fletcher L A, Vrabas I, Jessup J V, Ji L L, Exercise training reduces myocardial lipid peroxidation following short-term ischemia-reperfusion. *Med Sci Sport Exer* 30 (1998) 1211.
- [24] Demirel H A, Powers S K, Zergeroglu M A, Shanely R A, Hamilton K, Coombes J, Naito H, Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *J Appl Physiol* 91 (2001) 2205-2212.
- [25] Dickson E W, Hogrefe C P, Ludwig P S, Ackermann L W, Stoll L L, Denning G M, Exercise enhances myocardial ischemic tolerance via an opioid receptor-dependent mechanism. *Am J Physiol Heart* 294 (2008) 402-408.
- [26] Dorweiler B, Pruefer D, Andrasi T B, Maksan S M, Schmiedt W, Neufang A, Vahl CF, Ischemia-reperfusion injury: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Trauma Emer Sur* 33 (2007) 600-612.
- [27] Esmaili Dehaj M, Baharvand B, Rasoulilian B, Foadaddini M, Asgari A, Noroozadeh A, Poorkhalili K, Wahhab Aghai H, Khoshbaten A, Delayed protective effects of hyperoxia against cardiac arrhythmias and infarction in anesthetized rats. *J Surg Res* 151 (2009) 55-61.
- [28] Frasier C R, Moore R L, Brown D A, Exercise-induced

- cardiac preconditioning: How exercise protects your achy-breaky heart. *J Appl Physiol* 111 (2011) 905-15.
- [29] French J P, Hamilton K L, Quindry J C, Lee Y, Upchurch P A, Powers S K, Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: Mnsod, calcium-handling proteins, and calpain. *Faseb J* 22 (2008) 2862-2871.
- [30] French J P, Quindry J C, Falk D J, Staib J L, Lee Y, Wang K K, Powers S K, Ischemia-reperfusion-induced calpain activation and serca2a degradation are attenuated by exercise training and calpain inhibition. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290 (2006) 128-136.
- [31] Golbidi S, Laher I, Molecular mechanisms in exercise-induced cardioprotection. *Cardiol Res Pract* 2011.
- [32] Green D J, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R, Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *J Physiol* 561 (2004) 1-25.
- [33] Gross G J, Auchampach J A, Blockade of atp-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res* 70 (1992) 223-233.
- [34] Gross G J, Peart J N, KATP channels and myocardial preconditioning: An update. *Am J Physiol Heart* 285 (2003) 921-930.
- [35] Gunduz F, Senturk U, Kuru O, Aktekin B, Aktekin M, The effect of one year swimming exercise on oxidant stress and antioxidant capacity in aged rats. *Physiol Res* 53 (2004) 171-176.
- [36] Gutterman D D, Silent myocardial ischemia. *Circ J* 73 (2009) 785-97.
- [37] Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert J, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 107 (2003) 3152-3158.
- [38] Hamilton K L, Powers S K, Sugiura T, Kim S, Lennon S, Tumer N, Mehta J L, Short-term exercise training can improve myocardial tolerance to I/R without elevation in heat shock proteins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281 (2001) 1346-1352.
- [39] Hamilton K L, Quindry J C, French J P, Staib J, Hughes J, Mehta J L, Powers S K, MnSOD antisense treatment and exercise-induced protection against arrhythmias. *Free Radical Bio Med* 37 (2004) 1360-68.
- [40] Hamilton K L, Staib J L, Phillips T, Hess A, Lennon S L, Powers S K, Exercise, antioxidants, and HSP72: Protection against myocardial ischemia/reperfusion. *Free Radic Biol Med* 34 (2003) 800-809.
- [41] Hatmi Z, Tahvildari S, Motlag A G, Kashani A S, Prevalence of coronary artery disease risk factors in iran: A population based survey. *BMC Cardiovasc Disord* 7 (2007) 32.
- [42] Hausenloy D J, Ong S-B, Yellon D M, The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. *Basic Res Cardiol* 104 (2009) 189-202.
- [43] Heiss C, Lauer T, Dejam A, Kleinbongard P, Hamada S, Rassaf T, Matern S, Feelisch M, Kelm M, Plasma nitroso compounds are decreased in patients with endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 47 (2006) 573-579.
- [44] Hoffman Jr J W, Gilbert T B, Poston R S, Silldorff E P, Myocardial reperfusion injury: Etiology, mechanisms, and therapies. *J Extra Corpor Technol* 36 (2004) 391-411.
- [45] Hogg N, Biological chemistry and clinical potential of s-nitrosothiols. *Free Radic Biol Med* 28 (2000) 1478-1486.
- [46] Hull Jr S S, Vanoli E, Adamson P B, Verrier R L, Foreman R D, Schwartz P J, Exercise training confers anticipatory protection from sudden death during acute myocardial ischemia. *Circulation* 89 (1994) 548-52.
- [47] Husain K, Interaction of physical training and chronic nitroglycerin treatment on blood pressure, nitric oxide, and oxidants/antioxidants in the rat heart. *Pharmacol Res* 48 (2003) 253-61.
- [48] Husain K, Somani S M, Interaction of exercise and adenosine receptor agonist and antagonist on rat heart antioxidant defense system. *Mol Cell Biochem* 270 (2005) 209-214.
- [49] Hutter J J, Mestrlil R, Tam E K, Sievers R E, Dillmann W H, Wolfe C L, Overexpression of heat shock protein 72 in transgenic mice decreases infarct size in vivo. *Circulation* 94 (1996) 1408-1411.
- [50] Inoue I, Nagase H, Kishi K, Higuti T, ATP-sensitive k+ channel in the mitochondrial inner membrane. *Nature* 352 (1991) 244-7.
- [51] Jayakumar J, Suzuki K, Sammut I A, Smolenski R T, Khan M, Latif N, Abunasra H, Murtuza B, Amrani M,

- Yacoub M H, Heat shock protein 70 gene transfection protects mitochondrial and ventricular function against ischemia-reperfusion injury. *Circulation* 104 (2001) 303-307.
- [52] Judge S, Jang Y M, Smith A, Selman C, Phillips T, Speakman J R, Hagen T, Leeuwenburgh C, Exercise by lifelong voluntary wheel running reduces subsarcolemmal and interfibrillar mitochondrial hydrogen peroxide production in the heart. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289 (2005) 1564-1572.
- [53] Kakarla P, Vadluri G, Sathyavelu Reddy K, Leeuwenburgh C, Vulnerability of the mid aged rat myocardium to the age-induced oxidative stress: Influence of exercise training on antioxidant defense system. *Free Radic Res* 39 (2005) 1211-1217.
- [54] Kavazis A N, Exercise preconditioning of the myocardium. *Sports Med* 39 (2009) 923-935.
- [55] Kavazis A N, Alvarez S, Talbert E, Lee Y, Powers S K, Exercise training induces a cardioprotective phenotype and alterations in cardiac subsarcolemmal and intermyofibrillar mitochondrial proteins. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 297 (2009) 144-152.
- [56] Kavazis A N, McClung J M, Hood D A, Powers S K, Exercise induces a cardiac mitochondrial phenotype that resists apoptotic stimuli. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294 (2008) 928-935.
- [57] Kim A, Miller E, Young L, Amp-activated protein kinase: A core signalling pathway in the heart. *Acta Physiol* 196 (2009) 37-53.
- [58] Kim Y-M, Talanian R V, Billiar T R, Nitric oxide inhibits apoptosis by preventing increases in caspase-3-like activity via two distinct mechanisms. *J Biol Chem* 272 (1997) 31138-31148.
- [59] Kingwell B A, Nitric oxide as a metabolic regulator during exercise: Effects of training in health and disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 27 (2000) 239-250.
- [60] Knowlton A A, Heat-shock proteins, stress, and the heart. *Ann Ny Acad Sci* 723 (1994) 128-137.
- [61] Kokkinos P, Doumas M, Myers J, Faselis C, Manolis A, Pittaras A, Kokkinos J P, Papademetriou V, Singh S, Fletcher R D, A graded association of exercise capacity and all-cause mortality in males with high-normal blood pressure. *Blood Press* 18 (2009) 261-267.
- [62] Kokkinos P, Myers J, Faselis C, Panagiotakos D B, Doumas M, Pittaras A, Manolis A, Kokkinos J P, Karasik P, Greenberg M, Papademetriou V, Fletcher R, Exercise capacity and mortality in older men a 20-year follow-up study. *Circulation* 122 (2010) 790-797.
- [63] Kong X, Tweddell J S, Gross G J, Baker J E, Sarcolemmal and mitochondrial KATPchannels mediate cardioprotection in chronically hypoxic hearts. *J Mol Cell Cardiol* 33 (2001) 1041-1045.
- [64] Köppel H, Gasser R, Klein W, Ischaemic preconditioning: Involvement of adenosine, Gi-proteins, protein kinase c and KATP-channels. *J Clin Basic Cardiol* 2 (1999) 19-21.
- [65] Lambiase P D, Edwards R J, Cusack M R, Bucknall C A, Redwood S R, Marber M S, Exercise-induced ischemia initiates the second window of protection in humans independent of collateral recruitment. *J Am Coll Cardiol* 41 (2003) 1174-82.
- [66] Lawler J M, Kwak H-B, Kim J-H, Suk M-H, Exercise training inducibility of MnSOD protein expression and activity is retained while reducing prooxidant signaling in the heart of senescent rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296 (2009) 1496-502.
- [67] Le Page C, Noirez P, Courty J, Riou B, Swynghedauw B, Besse S, Exercise training improves functional post-ischemic recovery in senescent heart. *Exp Gerontol* 44 (2009) 177-182.
- [68] Lefer D J, Nitrite therapy for protection against ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 290 (2006) 777-778.
- [69] Lemasters J, Bond J, Chacon E, Harper I, Kaplan S, Ohata H, Trollinger D, Herman B, Cascio W, The pH paradox in ischemia-reperfusion injury to cardiac myocytes. In: Karmazyn, M, editors. *Myocardial ischemia: Mechanisms, reperfusion, protection*. Basel, Boston: Birhäuser Verlag, 1996, p. 99-114.
- [70] Lennon S, Quindry J, French J, Kim S, Mehta J, Powers S, Exercise and myocardial tolerance to ischaemia-reperfusion. *Acta Physiol Scand* 182 (2004) 161-169.
- [71] Lennon S L, Quindry J, Hamilton K L, French J, Staib J, Mehta J L, Powers S K, Loss of exercise-induced cardioprotection after cessation of exercise. *J Appl Physiol* 96 (2004) 1299-1305.
- [72] Lennon S L, Quindry J C, Hamilton K L, French J P, Hughes J, Mehta J L, Powers S K, Elevated mnsod is

- not required for exercise-induced cardioprotection against myocardial stunning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287 (2004) 975-980.
- [73] Li J, Bombeck C A, Yang S, Kim Y-M, Billiar T R, Nitric oxide suppresses apoptosis via interrupting caspase activation and mitochondrial dysfunction in cultured hepatocytes. *J Biol Chem* 274 (1999) 17325-17333.
- [74] Loke K E, Laycock S K, Mital S, Wolin M S, Bernstein R, Oz M, Addonizio L, Kaley G, Hintze T H, Nitric oxide modulates mitochondrial respiration in failing human heart. *Circulation* 100 (1999) 1291-1297.
- [75] Lucchesi B. Myocardial reperfusion injury-role of free radicals and mediators of inflammation. Dans: Sperelakis N, Kurachi Y, Terzic A, Cohen MV (éds). *Heart physiology and pathophysiology*. Londres: Académie Press, 2001 : 1181-210.
- [76] Marcil M, Bourduas K, Ascah A, Burelle Y, Exercise training induces respiratory substrate-specific decrease in Ca^{2+} -induced permeability transition pore opening in heart mitochondria. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290 (2006) 1549-1557.
- [77] Melling C J, Thorp D B, Milne K J, Noble E G, Myocardial HSP70 phosphorylation and pkc-mediated cardioprotection following exercise. *Cell Stress Chaperones* 14 (2009) 141-150.
- [78] Momken I, Lechêne P, Ventura-Clapier R, Veksler V, Voluntary physical activity alterations in endothelial nitric oxide synthase knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 287 (2004) 914-920.
- [79] Murlasits Z, Lee Y, Powers S K, Short-term exercise does not increase stress protein expression in cardiac muscle. *Med Sci Sports Exerc* 39 (2007) 1522-8.
- [80] Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich S N, Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15 (2008) 239-246.
- [81] Noma A, ATP-regulated K^+ channels in cardiac muscle. *Nature* 305 (1983) 147-8.
- [82] O'Rourke B, Evidence for mitochondrial K^+ channels and their role in cardioprotection. *Circ Res* 94 (2004) 420-432.
- [83] Ojaimi C, Li W, Kinugawa S, Post H, Csiszar A, Pacher P, Kaley G, Hintze T H, Transcriptional basis for exercise limitation in male enos-knockout mice with age: Heart failure and the fetal phenotype. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289 (2005) 1399-1407.
- [84] Pchejetski D, Kunduzova O, Dayon A, Calise D, Seguelas M-H, Leducq N, Seif I, Parini A, Cuveillier O, Oxidative stress-dependent sphingosine kinase-1 inhibition mediates monoamine oxidase a-associated cardiac cell apoptosis. *Circ Res* 100 (2007) 41-49.
- [85] pormoghadas M k A, kia B, Comparing the rate of restenosis in patients with ballon angioplasty with and without stent in isfahan shahid chamran hospital. *J Shahrekord Univ Med Sci* 3 (2001) 22-30.
- [86] Powers S K, Criswell D, Lawler J, Martin D, Lieu F, Ji L, Herb R A, Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in ventricular myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 265 (1993) 2094-2098.
- [87] Powers S K, Demirel H A, Vincent H K, Coombes J S, Naito H, Hamilton K L, Shanely R A, Jessup J, Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 275 (1998) 1468-1477.
- [88] Powers S K, Lennon S L, Quindry J, Mehta J L, Exercise and cardioprotection. *Curr Opin Cardiol* 17 (2002) 495-502.
- [89] Powers S K, Locke M, Demirel H A, Exercise, heat shock proteins, and myocardial protection from ir injury. *Med Sci Sports Exerc* 33 (2001) 386-392.
- [90] POWERS S K, QUINDRY J, HAMILTON K, Aging, exercise, and cardioprotection. *Ann Ny Acad Sci* 1019 (2004) 462-470.
- [91] Powers S K, Quindry J C, Kavazis A N, Exercise-induced cardioprotection against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Free Radic Biol Med* 44 (2008) 193-201.
- [92] Powers S K, Sollanek K, Wiggs M P, Demirel H, Smuder A J, Exercise-induced improvements in myocardial antioxidant capacity: The antioxidant players and cardioprotection. *Free Radic Res* 48 (2014) 43-51.
- [93] Quindry J, French J, Hamilton K, Lee Y, Mehta J L, Powers S, Exercise training provides cardioprotection against ischemia-reperfusion induced apoptosis in young and old animals. *Exp Gerontol* 40 (2005) 416-425.

- [94] Quindry J C, French J P, Hamilton K L, Lee Y, Selsby J, Powers S K, Cyclooxygenase-2 is unaltered by exercise in the young and old heart. *Med Sic Sport Exer* 38 (2006) 416.
- [95] Quindry J C, Schreiber L, Hosick P, Wrieden J, Irwin J M, Hoyt E, Mitochondrial katp channel inhibition blunts arrhythmia protection in ischemic exercised hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299 (2010) 175-183.
- [96] Quindry J C, Hamilton K L, French J P, Lee Y, Murlasits Z, Tumer N, Powers S K, Heat shock protein 72 expression is not essential for exercise induced protection against infarction and apoptosis following ischemia-reperfusion. *Faseb J* 19 (2006) A318.
- [97] Ramires P, Ji L, Glutathione supplementation and training increases myocardial resistance to ischemia-reperfusion in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 281 (2001) 679-688.
- [98] Rodrigo G, Standen N, Atp-sensitive potassium channels. *Curr Pharm Des* 11 (2005) 1915-1940.
- [99] Roger V L, Go A S, Lloyd-Jones D M, Benjamin E J, Berry J D, Borden W B, Bravata D M, Dai S, Ford E S, Fox C S, Executive summary: Heart disease and stroke statistics--2012 update: A report from the american heart association. *Circulation* 125 (2012) 188-97.
- [100] Rouslin W, Mitochondrial complexes i, ii, iii, iv, and v in myocardial ischemia and autolysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 244 (1983) 743-748.
- [101] Safari F, Hajizadeh S, Shekarforoush S, Bayat G, Foadoddini M, Khoshbaten A, Influence of ramiprilat and losartan on ischemia reperfusion injury in rat hearts. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 13 (2012) 29-35.
- [102] Safari F, Hajizadeh S, Shekarforoush S, Forouzandeh M, Foadoddini M, Bayat Gh, Houshmand B, Khoshbaten A, Effects of pretreatment with non hypotensive dose of ramiprilat and losartan on myocardial ischemia-reperfusion induced arrhythmias and infarct size in rats. *Physiol Pharmacol* 1 (2011) 116-123.
- [103] Shekarforoush S, Noroozadeh A, Safari F, Golmanesh L, Khoshbaten A, Acute effect of burn trauma to small skin areas on myocardial ischemia-reperfusion injury in rat. *Physiol Pharmacol* 15 (2011) 241-248.
- [104] Shephard R J, Balady G J, Exercise as cardiovascular therapy. *Circulation* 99 (1999) 963-972.
- [105] Shinmura K, Tang X-L, Wang Y, Xuan Y-T, Liu S-Q, Takano H, Bhatnagar A, Bolli R, Cyclooxygenase-2 mediates the cardioprotective effects of the late phase of ischemic preconditioning in conscious rabbits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97 (2000) 10197-10202.
- [106] Sofi F, Capalbo A, Cesari F, Abbate R, Gensini G F, Physical activity during leisure time and primary prevention of coronary heart disease: An updated meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 15 (2008) 247-257.
- [107] Solaini G, Harris D A, Biochemical dysfunction in heart mitochondria exposed to ischaemia and reperfusion. *Biochem J* 390 (2005) 377-94.
- [108] Starnes J W, Barnes B D, Olsen M E, Exercise training decreases rat heart mitochondria free radical generation but does not prevent ca²⁺-induced dysfunction. *J Appl Physiol* 102 (2007) 1793-1798.
- [109] Starnes J W, Taylor R P, Ciccolo J T, Habitual low-intensity exercise does not protect against myocardial dysfunction after ischemia in rats. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12 (2005) 169-174.
- [110] Starnes J W, Taylor R P, Park Y, Exercise improves postischemic function in aging hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285 (2003) 347-351.
- [111] Steel R, Doherty J P, Buzzard K, Clemons N, Hawkins C J, Anderson R L, Hsp72 inhibits apoptosis upstream of the mitochondria and not through interactions with apaf-1. *J Biol Chem* 279 (2004) 51490-51499.
- [112] Stein A B, Tang X-L, Guo Y, Xuan Y-T, Dawn B, Bolli R, Delayed adaptation of the heart to stress late preconditioning. *Stroke* 35 (2004) 2676-2679.
- [113] Suzuki K, Murtuza B, Sammut I A, Latif N, Jayakumar J, Smolenski R T, Kaneda Y, Sawa Y, Matsuda H, Yacoub M H, Heat shock protein 72 enhances manganese superoxide dismutase activity during myocardial ischemia-reperfusion injury, associated with mitochondrial protection and apoptosis reduction. *Circulation* 106 (2002) 270-276.
- [114] Taylor R P, Harris M B, Starnes J W, Acute exercise can improve cardioprotection without increasing heat shock protein content. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 276 (1999) 1098-1102.
- [115] Taylor R P, Olsen M E, Starnes J W, Improved postischemic function following acute exercise is not mediated by nitric oxide synthase in the rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292 (2007) 601-607.
- [116] Temsah R M, Neticadan T, Chapman D, Takeda S,

- Mochizuki S, Dhalla N S, Alterations in sarcoplasmic reticulum function and gene expression in ischemic-reperfused rat heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 277 (1999) 584-594.
- [117] Tompkins A J, Burwell L S, Digerness S B, Zaragoza C, Holman W L, Brookes P S, Mitochondrial dysfunction in cardiac ischemia-reperfusion injury: Ros from complex i, without inhibition. *Biochimica et Bba Mol Basis Dis* 1762 (2006) 223-231.
- [118] Vinten-Johansen J, Zhao Z-Q, Jiang R, Zatta A J, Dobson G P, Preconditioning and postconditioning: Innate cardioprotection from ischemia-reperfusion injury. *J Appl Physiol* 103 (2007) 1441-1448.
- [119] Wahhabaghahi H, Rasoulia B, Esmaili M, Mehrani H A, Mohammadhosseniakbari H, Mofid M, Jafari M, Noroozi M, Foadoddini M, Asgai A, Hyperoxia-induced protection against rat's renal ischemic damage: Relation to oxygen exposure time. *Ren Fail* 31 (2009) 514-521.
- [120] Williams R S, Benjamin I J, Protective responses in the ischemic myocardium. *J Clin Invest* 106 (2000)813-8.
- [121] Yamashita N, Hoshida S, Otsu K, Asahi M, Kuzuya T, Hori M, Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation. *J Exp Med* 189 (1999) 1699-1706.
- [122] Zdreghea D, Ilea M, Predescu D, Potang E, Ischemic preconditioning during successive exercise testing. *Rom J Intern Med* 36 (1998) 161-5.
- [123] Zingman L V, Zhu Z, Sierra A, Stepniak E, Burnett C M-L, Maksymov G, Anderson M E, Coetzee W A, Hodgson-Zingman D M, Exercise-induced expression of cardiac atp-sensitive potassium channels promotes action potential shortening and energy conservation. *J Mol Cell Cardiol* 51 (2011) 72-81.
- [124] Zweier J L, Talukder M H, The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 70 (2006) 181-190.