

مقاله پژوهشی

اثر مکمل‌یاری رزوراترول و تمرین هوازی بر تغییرات بافت قلب در موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس قلبی حاد

اصغر توفیقی^۱، عباس ابراهیمی کلان^۲، بهرام جمالی قراخانلو^{۱*}

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه
۲. گروه علوم اعصاب، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز

پذیرش: ۹ اسفند ۹۴

دریافت: ۷ دی ۹۴

چکیده

مقدمه: انفارکتوس قلبی وخیم‌ترین پیامد بیماری کرونری است. هدف از این پژوهش بررسی اثر مکمل‌یاری رزوراترول و تمرین هوازی بر تغییرات بافتی قلب در موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس قلبی حاد ناشی از ایزوپروترونول می‌باشد.

روش‌ها: ۵۰ سر موش صحرایی نر با محدوده سنی ۸-۱۰ هفته‌ای و وزن ۱۸۰-۲۰۰ گرمی تهیه و سپس به‌طور کاملاً تصادفی به پنج گروه ۱۰ تایی گروه شاهد (CON)، ایزوپروترونول (ISO)، ایزوپروترونول + رزوراترول (ISO + RES)، ایزوپروترونول + تمرین (ISO + EXE) و ایزوپروترونول + رزوراترول + تمرین (ISO + RES + EXE) تقسیم شدند. تمرین هوازی هفته‌ای ۵ جلسه دویدن روی نوارگردان با سرعت ۲۲ متر/دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه و برای ۸ هفته بود و گروه رزوراترول نیز به همان مدت و روزانه ۲۵ mg/kg رزوراترول از طریق گاواژ دریافت کردند. پس از اتمام پروتکل، به غیر از گروه شاهد در بقیه گروه‌ها با تزریق ایزوپروترونول (دوز ۱۵۰ mg/kg/day) در دو روز متوالی انفارکتوس قلبی القا شد. ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق، حیوانات بیهوش، الکتروکاردیوگرام (ECG) ثبت و سپس بافت قلبی جدا و تشریح گردید.

یافته‌ها: موش‌های صحرایی گروه شاهد دارای الگوهای ECG طبیعی و بدون انحراف بودند. تزریق ایزوپروترونول در بقیه‌ی گروه‌ها باعث اختلال در الگوی ECG شد. در گروه ISO اندازه انفارکتوس قلبی، میلوپراکسیداز (MPO) و آپوپتوزیس افزایش معنی‌دار و نیز میزان سوپراکسید دیسموتاز (SOD) کاهش معنی‌داری نسبت به گروه CON پیدا کرد ($p < 0.001$). پیش‌درمانی با رزوراترول و تمرین ورزشی مانع از کاهش SOD و افزایش اندازه انفارکتوس قلبی، MPO و آپوپتوزیس گردید که در گروه ترکیبی معنادارتر از سایر گروه‌ها بود ($p < 0.01$).

نتیجه‌گیری: ترکیب رزوراترول و تمرین ورزشی از طریق کاهش تولید سوپراکسید، پراکسیدهای چربی و فعال‌سازی دفاع آنتی‌اکسیدانی از قلب در برابر تولید استرس اکسیداتیو پس از ایسکمی محافظت می‌کند.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس قلبی، تمرین هوازی، رزوراترول

مقدمه

وخیم‌ترین و اغلب کشنده‌ترین نتیجه بیماری کرونری انفارکتوس حاد میوکارد (Acute myocardial infarction)

می‌باشد که معمولاً بدنبال عدم تعادل بین خونرسانی عروق کرونری و نیاز قلب، بدلیل انسداد حاد یکی از شریان‌های بزرگ کرونری حادث می‌شود. بدنبال انسداد کرونری، بافت قلبی دچار ایسکمی (قطع جریان خون قلب) شده و آسیب ایسکمیک و انفارکتوس قلبی ایجاد می‌شود [۱].

مطالعات نشان داده‌اند که انفارکتوس قلبی از طریق تولید رادیکال‌های آزاد، منجر به آسیب رساندن به سلول‌های میوکارد

* نویسنده مسئول مکاتبات: jamalib@tbzmed.ac.ir

http://ijpp.phypha.ir

ijpp@phypha.ir

وبگاه مجله:

پست الکترونیکی:

چرب اشباع در این کشور، مصرف شراب قرمز است (اثر پارادوکس فرانسوی [French Paradox]) که پس از کشف اثر پارادوکس، محققین بر روی مطالعه مکانیسم‌های حفاظتی شراب قرمز مخصوصاً اثرات قلبی عروقی آن متمرکز شدند. با پیشرفت کارهای تحقیقاتی حیوانی، اثرات رزوراترول بر روی بیماری‌های مختلفی کشف شد و نشان داده شد که از سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی، آسیب ایسکمیک و آلزایمر جلوگیری می‌کند [۸]. همچنین نشان داده شده است که این ماده دارای خواص فارماکولوژیک و بیولوژیک بسیاری از جمله خاصیت ضد آترواسکلروز، ضد فشار خون، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است و حتی می‌تواند از آسیب ناشی از رپرفیوژن در قلب جلوگیری کرده و باعث بهبود عملکرد عروق شود. با وجود تحقیقات وسیع در زمینه بیماری‌های قلبی عروقی و پیشنهاد درمان‌های کمکی در زمینه کاهش مرگ و میر ناشی از آن، هنوز هم این بیماری‌ها شایع‌ترین علت مرگ و میر در دنیا هستند [۹]. بنابراین پیشگیری در علوم پزشکی یکی از کاربردی‌ترین شیوه‌ها بوده و در حال حاضر تلاشی برای تغییر دادن توجه از راه‌های درمانی مدرن در بیماری‌های قلبی عروقی بر جلوگیری از ایجاد این بیماری‌ها می‌باشد. همچنین، با مد نظر قرار دادن نقش حیاتی رزوراترول در محافظت از قلب و عروق و تاثیر احتمالی آن بر استرس اکسیداتیو و با عنایت به نقش مفید تمرینات منظم هوازی بر روی سیستم قلبی‌عروقی، به نظر می‌رسد که این مداخلات دارویی و غیر دارویی، یعنی رزوراترول و تمرین منظم هوازی، در محافظت قلب در برابر انفارکتوس حاد میوکارد تاثیر بسزائی داشته باشند. با این وجود، در مورد اثرات توام رزوراترول و تمرینات منظم هوازی در انفارکتوس حاد میوکارد ناشی از ایزوپروترونول اطلاعاتی در دست نیست و انجام تحقیقی جامع در این زمینه بسیار ضروری به نظر می‌رسد. لذا بر همین اساس ما در این مطالعه اثر محافظتی توام و مجزای مکمل‌یاری رزوراترول و تمرین منظم هوازی بر تغییرات الکتروکاردیوگرام، سوپراکسید دیسموتاز و میلوپراکسیداز و آپوپتوزیس در موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس قلبی حاد ناشی از ایزوپروترونول را مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تعداد ۵۰ سر موش صحرایی نر از نژاد

می‌شود [۲]. رادیکال‌های آزاد می‌توانند از طریق آسیب رساندن به لیپوزم‌ها و دیواره‌شان منجر به فعال‌سازی آنزیم‌های غیرفعال و تخریب سلول شده و در نهایت منجر به سستی و شکستن پیوندهای هیدروژنی در غشای سلول شوند. با شکستن پیوند بین مولکول‌های غشا، آنزیم‌های متصل به آن نیز متعاقباً از کار افتاده و فعالیت سلول دچار اختلال می‌شود. همچنین آسیب به DNA باعث مرگ سلولی هم از طریق آپوپتوزیس (Apoptosis) و هم از طریق نکروز (Necrosis) می‌شود [۲]. در این زمینه گزارش شده است که در پاسخ به انفارکتوس قلبی شاخص‌های مربوط به استرس اکسیداتیو افزایش و میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش می‌یابد [۳].

محققین پزشکی و ورزشی در صدد آن هستند که به شیوه‌های مختلفی از بروز استرس اکسیداتیو و آسیب‌های مربوط به آن جلوگیری کرده و یا این آسیب‌ها را به حداقل برسانند [۴]. ورزش منظم بعنوان یک برنامه درمانی عمده در درمان و پیشگیری از بیماری‌های قلبی و عروقی مطرح بوده و منجر به کاهش عوارض این بیماری‌ها می‌گردد [۵]. همچنین نشان داده شده است که تمرین ورزشی آپوپتوز را همراه با بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مزمن کاهش می‌دهد [۶].

همچنین تمرینات منظم هوازی عملکرد میتوکندریایی را با کاهش سطوح گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species [ROS])، افزایش سنتز نیتریک اکساید و بیونز میتوکندریایی تقویت می‌کند. از آنجایی که اثر رزوراترول شبیه به تمرین بوده و سازگاری‌های مشابهی در عضله اسکلتی و قلبی دارد، درمان با آن نیز می‌تواند به اندازه تمرین ورزشی در درمان نارسایی قلبی مفید باشد [۷]. رزوراترول که فرمول شیمیایی آن به صورت ترانس ۳، ۴ و ۵ تری هیدروکسی استیلین می‌باشد، یک پلی‌فنل طبیعی و فیتوالکسین است که در طبیعت از گیاهان در مقابل قارچ‌ها محافظت می‌کند. این ماده به مقدار فراوان در بسیاری از گونه‌های گیاهی از جمله در پوست انگور (Grape skin)، توت‌ها (Berries)، بادام‌زمینی (Peanuts)، ریشه ریواس (Rhubarb roots) و سایر گیاهان در مقادیر اندک یافت می‌شود [۸]. رزوراترول پلی‌فنل اصلی موجود در شراب قرمز (Red wine) است. برخی معتقدند که علت شیوع پایین انفارکتوس قلبی در فرانسه با وجود مصرف بالای اسیدهای

(Nutrabilio) با درجه فارماکولوژیکی و خلوص ۹۹/۸۷٪ به صورت محلول آبی استفاده شد. محلول رزوراترول به صورت خوراکی و با استفاده از سرنگ گاوآژ روزانه یک بار رأس ساعت ۹ صبح و به مدت هشت هفته به حیوانات گروه‌های مربوطه داده شد. میزان دوز رزوراترول استفاده شده برای هر حیوان ۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان در روز بود [۷]. پس از اندازه‌گیری پودر رزوراترول، به میزان ۱۰ گرم در داخل ارلن یک لیتری ریخته و به حجم رسانده شد تا غلظت محلول ۱۰ mg/ml گردد. پس از اینکه به طور کامل مخلوط گردید در بطری شیشه‌ای دربسته نگهداری شد. در گروه‌هایی که محلول رزوراترول دریافت نمی‌کردند نیز به منظور یکسان کردن استرس گاوآژ، به همان میزان سرم فیزیولوژی به حیوان از طریق سرنگ تجویز شد.

پروتکل تمرینی به کار رفته در این پژوهش به صورت فزاینده طراحی شده است. در ابتدا موش‌های صحرایی به مدت یک هفته جهت کاهش استرس محیط جدید، با نحوه فعالیت روی نوارگردان پنج ریلی (تکنیک آزما، ساخت ایران) آشنا شدند. در این هفته، دو جلسه اول موش‌های صحرایی به مدت ۱۰ دقیقه فقط در داخل نوارگردان قرار گرفتند؛ در سه جلسه بعدی به تدریج شروع به فعالیت کردند و در نهایت دو جلسه پایانی با شیب ۵ درصد همراه بود که با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه انجام شد. شدت فعالیت در دو هفته اول تمرین از ۱۰ متر در دقیقه با ۱۵ دقیقه شروع به دویدن کردند. سپس در هر دو هفته به شدت و مدت فعالیت بتدریج افزوده شد تا اینکه در دو هفته آخر شدت فعالیت هوازی به ۲۲ متر در دقیقه و مدت فعالیت به ۳۰ دقیقه رسید. شیب ترمیم از ابتدا تا انتهای دوره تمرین روی ۵ درجه ثابت ماند (جدول ۱). برای هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ تا ۱۰ متر در دقیقه و به همان اندازه سرد کردن در نظر گرفته شد. این پروتکل بر اساس اصول علمی انجمن ASCM American College of Sports Medicine (ASCM) به صورت فزاینده طراحی شده است [۱۱]. جهت رعایت ملاحظات اخلاقی از شوکر الکتریکی

ویستار با سن ۱۰-۸ هفته‌ای و با وزن بدن ۲۰۰-۱۸۰ گرمی مورد مطالعه قرار گرفتند. کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام شد. حیوانات از مرکز تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه و سپس به‌طور کاملاً تصادفی به پنج گروه ۱۰ تایی به شرح زیر تقسیم شدند:

۱. گروه شاهد CON: بدون انجام مداخله
۲. گروه ISO: تزریق ایزوپروترونول در دو روز متوالی
۳. گروه ISO + RES: دریافت مکمل رزوراترول به صورت روزانه
- به مدت هشت هفته + تزریق ایزوپروترونول
۴. گروه ISO + EXE: هشت هفته تمرین هوازی و هر هفته پنج جلسه تمرین + تزریق ایزوپروترونول
۵. گروه ISO + RES + EXE: تجویز توام مکمل و انجام تمرین هوازی به مدت هشت هفته + تزریق ایزوپروترونول

حجم نمونه هم با توجه به مطالعات قبلی تعیین شد که تعداد ۶ سر موش صحرایی در هر گروه برای مطالعه قابل قبول می‌باشد [۷، ۱۰]. با این حال با در نظر گرفتن تلفات احتمالی تعداد ۱۰ سر موش صحرایی در هر گروه در نظر گرفته شد. تمام اعمال انجام شده روی حیوانات مطابق دستورالعمل کمیته‌ی اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز مستخرج از دستورالعمل هلسینکی به شماره ۵/۴/۱۰۷۲۳ تاریخ ۹۴/۰۹/۳۰ و بر اساس رعایت استانداردهای مدون در این زمینه می‌باشد.

حیوانات در قفسه‌های تمیز و شفاف تحت شرایط استاندارد (۱۲ ساعت روز/۱۲ ساعت شب و دمای 3 ± 22 درجه سانتیگراد) با دسترسی نامحدود به آب و غذا (*Ad libitum*) به مدت دو هفته قبل از شروع آزمایش‌ها برای ایجاد تطابق با محیط آزمایشگاه قرار گرفتند. موش‌های صحرایی بعد از مدت زمان سازگاری و آشنایی با محیط آزمایشگاه وارد پروتکل هشت هفته‌ای شدند.

رزوراترول تهیه شده از شرکت آمریکایی نوترابیلو

جدول ۱- پروتکل تمرین منظم هوازی

هفته	آشنایی	اول و دوم	سوم و چهارم	پنجم و ششم	هفتم و هشتم
سرعت (متر در دقیقه)	۵-۱۰	۱۰	۱۵	۲۰	۲۵
مدت (دقیقه)	۱۰	۱۵	۲۰	۲۵	۳۰
شیب (درصد)	۵	۵	۵	۵	۵

محتوی بافت قلبی بطور متناوب بهم زده شد. تترازولیوم با عبور از دیواره سلولی و واکنش با آنزیم‌های دهیدروژناز درون سلولی در بافت ایسکمی (زنده) سبب می‌شد که این نواحی به رنگ قرمز تیره ایسکمیک متمایل شود. اما نواحی انفارکته به دلیل نکروزه شدن و از دست دادن آنزیم‌های دهیدروژناز درون سلولی نمی‌توانستند با تترازولیوم واکنش نشان دهند و به همین دلیل این نواحی به رنگ زرد متمایل به سفید در می‌آیند. برای افزایش کنتراست ناحیه قرمز تیره و زرد متمایل به سفید، برش‌ها به مدت ۴۸ ساعت در فرمالین ۱۰ درصد فیکس شدند. پس از این مدت، از بافت‌ها اسکن تهیه گردید و با کمک نرم‌افزار فتوشاپ، سطوح ناحیه نکروزه یا انفارکته (رنگ پریده) بصورت درصدی از بطن چپ انفارکته شده (% IS/LV) محاسبه گردید. سپس نمونه‌های بافت قلب غیر انفارکته شده در داخل نیتروژن مایع ($^{\circ}\text{C} -196$) قرار داده شد و سپس در فریزر $^{\circ}\text{C} -70$ نگهداری شدند. در روز آزمایش، بافت‌های منجمد شده به دقت توزین، و به نسبت ۱:۱۰ در بافر فسفات سالین هموژنیزه شده، سپس نمونه‌ها در 14000 دور و 4 درجه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ گردیدند [۱۰].

جهت اندازه‌گیری فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD) از روش تولید رادیکال‌های سوپراکسید از واکنش گزانتین و گزانتین اکسیداز و تولید رنگ قرمز با (INT) p-iodonitrotetrazolium بنفش استفاده شد که در طول موج 505 نانومتر قابل اندازه‌گیری است. فعالیت SOD بر حسب واحد بین‌المللی در میلی‌گرم پروتئین (IU/mg protein) ثبت و اندازه‌گیری شد [۱۳].

اندازه‌گیری فعالیت میلوپراکسیداز (MPO) به روش تعدیل شده O-dianisidine صورت گرفت. در این روش مخلوط شامل $0/3$ میلی لیتر بافر سدیم فسفات، $0/3$ میلی لیتر H_2O_2 ، $0/2$ میلی لیتر O-dianisidine با آب مقطر به حجم نهایی $0/3$ میلی لیتر می‌رسد. واکنش با اضافه کردن $0/25$ میلی لیتر نمونه‌ها به مخلوط شروع می‌شود و تغییر در جذب نوری در طول موج 460 نانومتر به مدت ۱۰ دقیقه دنبال شد و مقادیر بر حسب نانومول در میلی گرم پروتئین (IU /mg protein) ثبت و بیان گردید [۱۳].

برای اجرای تکنیک تانل جهت تشخیص سلول‌های آپوپتوتیک، از کیت تانل (insitu cell death deteciton kit, POD، شرکت Roche، ساخت آلمان) استفاده شد. برای

برای وادار کردن حیوانات به ادامه فعالیت بدنی استفاده نشد؛ بلکه بدین منظور از یک میله پلاستیکی استفاده گردید. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی جهت کنترل و جلوگیری از آثار حاد تمرین و مکمل‌یاری رزوراترول، به غیر از گروه شاهد سالم در بقیه گروه‌ها انفارکتوس قلبی حاد القا شد. القا انفارکتوس قلبی حاد با تزریق ایزوپروتنول در دو روز متوالی با فاصله ۲۴ ساعت از هم و به مقدار 150 mg/kg/day که در ۲ میلی لیتر سالین رقیق شده بود به صورت زیر جلدی انجام شد [۱۲]. همچنین به منظور یکسان‌سازی استرس تزریق برای حیوانات گروه شاهد سالم نیز فقط ۲ میلی لیتر نرمال سالین تزریق گردید. ۲۴ ساعت بعد از تزریق دوم، وزن بدن حیوانات مورد مطالعه بعد از ۱۴-۱۲ ساعت ناشتایی اندازه‌گیری شدند. سپس حیوانات با ترکیبی از کتامین (50 میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (10 میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) به صورت داخل صفاقی به‌طور عمیق بیهوش شدند. جهت اطمینان از انفارکته شدن موش‌های صحرايي، الکتروکاردیوگرام (ECG) با استفاده از الکترودهای زیرجلدی ثبت شد. برای این منظور ترانسدیوسرها به دستگاه الکتروکاردیوگرام متصل می‌شوند و با ثبت لید-II با قرار دادن الکترودهای زیر جلدی در هر دو آگزिला (axilla) و روی زائده‌ی زافوئید (xiphoid) انجام گرفت. ضربان قلب با استفاده از فاصله R-R تعیین شد و جهت اطمینان از انفارکته شدن موش‌های صحرايي، بالا رفتن قطعه ST به عنوان شاخصی برای انفارکتوس میوکارد در نظر گرفته شد.

پس از اتمام ثبت الکتروکاردیوگرام، $2/5$ میلی لیتر از محلول اوانس بلو ۲٪ از ورید فمورال تزریق شد تا ناحیه ایسکمی (قرمز رنگ) از ناحیه سالم (آبی رنگ) متمایز گردد. سپس با باز کردن قفسه سینه، قلب جدا و پس از شستشو با آب مقطر و جدا کردن دهلیزها، ریشه عروق و ضامم اضافی قلب، در داخل فویل آلومینیومی پیچیده و تا روز آنالیز در -80 درجه نگهداری شد. پس از خارج کردن قلب از دستگاه فریزر با کمک قالب‌های مدرج، اندازه برش‌های 2 میلی متری از بطن چپ (از قاعده به طرف آپکس) جهت اندازه‌گیری تغییرات در سلول‌های قلبی تهیه شد. ابتدا ظرف محتوی محلول تترازولیوم داخل ظرف بن ماری تحت دمای 37 درجه سیلوپوس قرار داده شد. سپس ناحیه ایسکمی به مدت $20-15$ دقیقه داخل بن ماری غوطه‌ور گردید. برای رنگ آمیزی مناسب و یکنواخت، محلول

جدول ۲- مشخصات فیزیولوژیکی موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف

گروه‌های مورد پژوهش				
ISO + RES + EXE	ISO + EXE	ISO + RES	ISO	CON
۱۰	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰
۸-۱۰	۸-۱۰	۸-۱۰	۸-۱۰	۸-۱۰
۱۸-۲۰	۱۸-۲۰	۱۸-۲۰	۱۸-۲۰	۱۸-۲۰
۱۹۶ ± ۱۱	۱۹۴ ± ۱۷	۱۹۱ ± ۲۲	۱۹۷ ± ۱۲	۱۹۰ ± ۱۵
۳۳۴ ± ۳۸	۳۳۲ ± ۲۸	۳۳۸ ± ۳۱	۳۵۲ ± ۳۵	۳۴۵ ± ۳۲
۱/۰۹ ± ۰/۱۷	۱/۱۲ ± ۰/۲۵	۱/۱۹ ± ۰/۲۳	۱/۲۲ ± ۰/۱۹	۱/۱۴ ± ۰/۱۵
۰/۰۰۳ ± ۰/۰۰۲	۰/۰۰۳ ± ۰/۰۰۲	۰/۰۰۳ ± ۰/۰۰۱	۰/۰۰۳ ± ۰/۰۰۱	۰/۰۰۳ ± ۰/۰۰۲

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. عدد ۱ مربوط به حالت پایه در ابتدای پژوهش می‌باشد و عدد ۲ مربوط به زمان اتمام پروتکل است.

نتایج

مشخصات فیزیولوژیکی موش‌های صحرایی در گروه‌های مختلف در جدول ۲ ارائه شده است. نتایج بررسی نشان داد که موش‌های صحرایی گروه CON دارای الگوهای ECG نرمال و بدون انحراف می‌باشند. تزریق ایزوپروترونول در بقیه‌ی گروه‌ها باعث اختلال در الگوی ECG گردید و با این عمل تایید شد که حیوانات تحت آزمایش به MI مبتلا شده‌اند. همچنین در گروه ISO موج Q پاتولوژیک همراه با بالا رفتن قطعه ST ظاهر شد. این تغییرات در گروه ISO + RES، گروه ISO + EXE و گروه ISO + RES + EXE نزدیک به نرمال بودند که در گروه ترکیبی این تغییرات بارزتر می‌باشد (شکل ۱). نتایج تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که در پایان مطالعه بین گروه‌های مورد بررسی تفاوت معنی‌داری در میانگین اندازه انفارکتوس قلبی ($F = ۲/۶۵۵$ ، $p = ۰/۰۰۱$)، سوپراکسید دیسموتاز ($F = ۱۵/۲۵۵$ ، $p = ۰/۰۰۱$)، آپوپتوزیس ($F = ۱۱/۳۵۲$ ، $p = ۰/۰۰۱$) وجود دارد. همچنین با بررسی نتایج آزمون تعقیبی توکی جهت مقایسه‌ی دو به دو گروه‌ها می‌توان مشاهده کرد که تزریق ایزوپروترونول موجب افزایش معنی‌دار اندازه انفارکتوس قلبی، میلوپراکسیداز و آپوپتوزیس ($p = ۰/۰۰۱$) و نیز کاهش معنی‌دار سوپراکسید دیسموتاز در گروه ISO گردید ($p = ۰/۰۰۵$). نتایج نشان داد که اندازه‌ی انفارکتوس قلبی در گروه ISO + EXE و ISO + RES + EXE کاهش معنی‌داری نسبت به گروه ISO داشت ($p = ۰/۰۰۱$)، نمودار ۱). در هر سه گروه ISO + RES، ISO + EXE و ISO + RES + EXE سطح فعالیت آنزیم SOD در مقایسه با گروه ISO افزایش پیدا کرد؛ این افزایش در گروه ترکیبی معنی‌داری بود ($p = ۰/۰۰۱$)، نمودار ۲).

این کار قسمت راسی یا آپیکال قلب برای بررسی آپوپتوز جدا و در محلول بافری فرمالین ۱۰٪ قرار گرفت. بعد از هموژنیزه کردن بافت قلب با بافر فسفات توسط سانتریفوژ یخچال‌دار در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه با شدت $10000 \times g$ سانتریفوژ شد. جهت رنگ آمیزی تانل ابتدا مقاطع تهیه شده پس از پارافین زدائی و آب دهی با پروتئیناز K (30 mg/ml) مجاور و پس از انکوباسیون به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با محلول فسفات بافر شستشو و مقاطع بافتی با محلول واکنش‌گر تانل به میزان ۵۰ میکرولیتر به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد مجاور گردیدند. در این مرحله مقاطع بافتی پس از انکوباسیون با محلول مبدل (50 میکرولیتر) به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با محلول فسفات بافر شستشو و سپس با محلول دی‌آمینو بنزیدین تتراکلراید نیز مجاور و به مدت ۲۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد مجدداً آنکوبه گردیدند. سپس مقاطع بافتی با بافر فسفات شستشو و با تولوئیدین بلو رنگ‌آمیزی شدند. جهت بررسی کمی سلول‌های آپوپتوتیک، در ۵ میدان میکروسکوپی بطور تصادفی تعداد سلول‌های آپوپتوتیک تعیین و میانگین آن‌ها به عنوان نسبت سلول‌های آپوپتوتیک به کل سلول‌های بطن چپ قلب بیان شد.

همه‌ی بررسی‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۲ و رسم گراف‌ها با GraphPad prism 6 انجام شد. در این پژوهش برای اثبات طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون Shapiro-wilk استفاده شد و سپس جهت سنجش مقایسه گروه‌ها از آزمون پارامتریک One-way ANOVA و Tukey's Post-hoc test استفاده گردید.



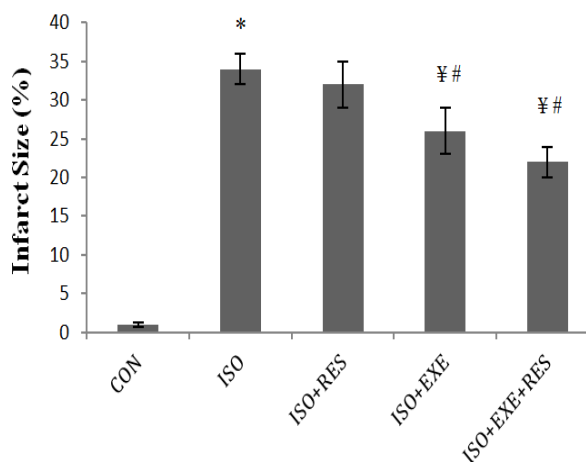
شکل ۱- الگوهای الکتروکاردیوگرام (ECG) حیوانات متعاقب تجویز رزوراترول و ورزش.

آگونیست بتا آدرنرژیک است. کاتکول‌آمین‌ها در غلظت‌های پایین در تنظیم عملکرد قلبی با اعمال اثر اینوتروپیک مثبت، مفید واقع می‌شوند. تجویز کاتکول‌آمین‌ها در دوزهای بالا یا آزادسازی بیش از حد آن از ذخایر اندوزن می‌تواند ذخایر انرژی کاردیومیوسیت‌ها را تخلیه کند و بنابراین ممکن است منجر به تغییرات ساختاری و بیوشیمیایی شود که در توسعه و گسترش آسیب غیرقابل تغییر نقش دارند. با تجویز فعال کننده سمپاتیکی همچون ایزوپرنالین، انفارکتوس و ایسکمی قلبی می‌تواند با افزایش فعالیت اینوتروپیک ایجاد شود [۱۵]. برخی دیگر از مکانیسم‌های آسیب ناشی از ISO در میوسیت‌های قلبی از جمله هیپوکسی ناشی از بیش فعالی قلبی و افت فشار

همچنین نتایج مقایسه دو به دو گروه‌ها نشان داد که سطح فعالیت MPO تنها در گروه ISO + RES + EXE در مقایسه با گروه ISO کاهش معنی‌داری پیدا کرد ($p = 0/01$)، نمودار ۳). نتایج آزمون توکی نیز حاکی از آن است که در گروه‌های ISO + RES + EXE و ISO + EXE، ISO + RES تغییرات آپوتوزیس در مقایسه با گروه ISO کاهش معنی‌داری پیدا کرد؛ کاهش در گروه ISO + RES + EXE بارزتر از گروه ISO + EXE و گروه ISO + RES بود ($p = 0/001$)، نمودار ۴، شکل ۲).

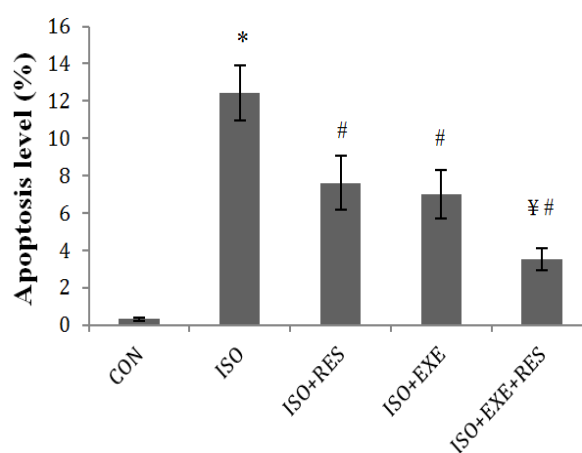
بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تزریق ایزوپروترونول (ISO) در موش‌های صحرایی باعث تغییرات مختلفی در الگوهای ECG می‌شود. الگوی ECG نشان داد که هر دوی رزوراترول و تمرین ورزشی در جلوگیری از ناهنجاری‌های ECG موثر می‌باشند؛ اما ترکیبی از رزوراترول و تمرین ورزشی الگوی ECG را نزدیک به نرمال نگه داشت. مشخصه‌ی بارز این یافته‌ها ظهور امواج Q پاتولوژیک و بالا رفتن قطعه ST بود. این تغییرات نشان دهنده‌ی ایسکمی میوکارد در حیوانات تحت آزمایش می‌باشد و می‌تواند به علت نکروز قلبی شتاب گیرنده با ایزوپروتونول باشد. پرابو و همکاران (۲۰۰۶) نیز تغییرات مشابهی را در ECG موش‌های صحرایی القا شده با ISO گزارش کرده‌اند [۱۴].



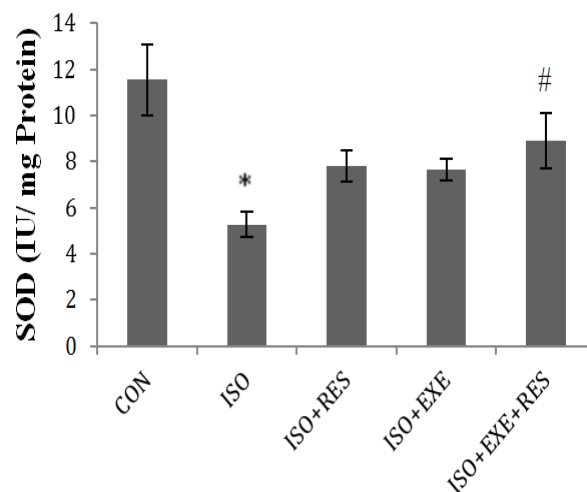
نمودار ۱- اندازه انفارکتوس قلب متعاقب تجویز رزوراترول و ورزش. *: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه CON، #: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه ISO، ¥: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه RES، داده‌ها بصورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است.

استرس اکسیداتیو با عدم تعادل بین بالا رفتن تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و کاهش سیستم آنتی‌اکسیدانی افزایش می‌یابد. کاهش سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز منجر به انفارکتوس قلبی می‌شود [۳]. در همین راستا، در پژوهش حاضر نشان داده شد که تزریق ایزوپروترونول در موش‌های صحرایی منجر به افزایش آنزیم‌های MPO و کاهش SOD شد. در ادامه پیش‌درمانی با رزوراترول و تمرین ورزشی و همچنین ترکیبی از اینها با افزایش SOD از استرس اکسیداتیو بیش از حد جلوگیری کرد.



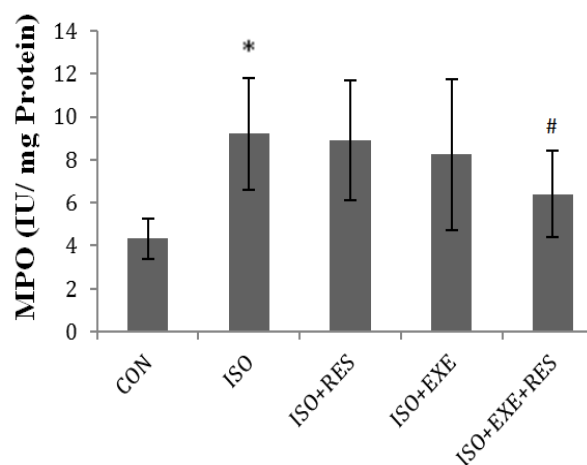
نمودار ۴- میزان آپوپتوز متعاقب تجویز رزوراترول و ورزش. * نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه CON، # نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه ISO، ¥ نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه RES، داده‌ها بصورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است.

در توافق با یافته‌های ما برخی مطالعات نشان داده‌اند که در قلب موش‌های صحرایی انفارکت شده کاهش تدریجی در آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مشاهده شده است [۷، ۱۰، ۱۲، ۱۹]. این مشاهدات نشان می‌دهد که تخریب سیستم آنتی‌اکسیدانی و یا افزایش ROS باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود که در بازتیدگی ناسازگار و اختلال عملکرد قلب انفارکت مشارکت دارد [۲۰]. یکی از خواص مهم رزوراترول خاصیت آنتی‌اکسیدانی آن است. به نظر می‌رسد علت خاصیت آنتی‌اکسیدانی رزوراترول بیشتر مربوط به افزایش میزان آنتی‌اکسیدان‌های داخلی است تا اینکه خودش مستقیماً باعث جمع‌آوری ROS گردد. رزوراترول باعث خنثی کردن ROS از قبیل پرواکسید هیدروژن، سوپراکسید و رادیکال هیدروکسیل می‌شود و از آسیب اکسیدانی جلوگیری می‌کند [۷]. از بین رفتن کاردیومیوسیت‌ها نیز مکانیزم مهمی در توسعه

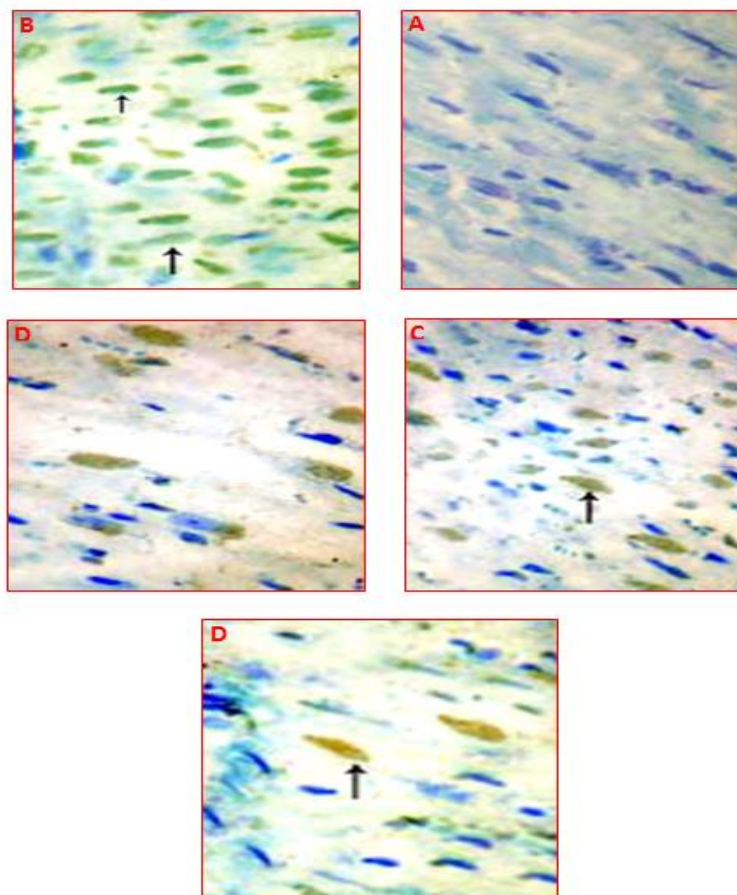


نمودار ۲- میزان سوپر اکساید دزموتاز (SOD) متعاقب تجویز رزوراترول و ورزش. * نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه CON، # نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه ISO، داده‌ها بصورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است.

خون کرونر و تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد منجر به متابولیسم اکسیداتیو کاتکول آمین‌ها می‌شود. علاوه بر این، اضافه بار کلسیم به فعال‌سازی آنزیم آدنیلات سیکلاز و کاهش سطوح ATP در این دوره از وقایع مرتبط می‌باشد [۱۶]. اندک مطالعاتی هستند که نشان داده‌اند زمانی که رزوراترول به دنبال انفارکتوس میوکارد تجویز می‌شود باعث کاهش اندازه انفارکتوس قلبی، کاهش ریمودلینگ (بازتیدگی) (Remodling) قلبی مضر و بهبود عملکرد قلبی شده است [۱۷، ۱۸]. در توافق با این، نتایج ما نیز بیانگر آن است که پیش‌درمانی با رزوراترول و تمرین ورزشی اندازه‌ی انفارکتوس قلبی را کاهش می‌دهد.



نمودار ۳- میزان میلوپراکسیداز (MPO) متعاقب تجویز رزوراترول و ورزش. * نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه CON، # نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه ISO، داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است.



شکل ۲- A: نمایی از بافت قلب یکی از موش‌های صحرایی گروه شاهد سالم. B: بافت قلب یکی از موش‌های صحرایی گروه شم. C: بافت قلب یکی از موش‌های صحرایی گروه رزوراترول. D: بافت قلب یکی از موش‌های صحرایی گروه تمرین هوازی. E: بافت قلب یکی از موش‌های صحرایی گروه رزوراترول+تمرین هوازی. سلول‌های آپوپتوتیک به رنگ قهوه‌ای روشن مشاهده می‌شود.

بالا ۵ و ۵۰ mg/kg/day استفاده شده است در حالی که در مطالعه ما از دوز میانگین استفاده نمودیم.

در مطالعه کاناموری، بالا دست AMP- AMPK activated protein kinase (AMPK) و اتوفازی (Autophagy) قلبی (فرآیند محافظتی برای کاهش حجم و یا چرخش پذیری اجزای سیتوپلاسمی مانند پروتئین و ارگانل‌ها) توسط رزوراترول به نظر می‌رسد از زمان بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و فعالیت مسیرهای کینازی پیش‌بقا که با رزوراترول درمانی بدون تغییر بودند، نقش داشته باشند. همچنین، رزوراترول مقاومت‌سازی قلب از طریق فعالیت مسیرهای بقا سلولی، فعال سازی پس از ایسکمی AKT را در بر می‌گیرد [۱۸].

ثابت شده است که ROS واسطه‌های قوی آپوپتوزیس میوسیت می‌باشند. افزایش بیان پروتئین Bax پروآپوپتوتیک با استرس اکسیداتیو و آپوپتوز در قلب انفارکته اتفاق می‌افتد، در

نارسایی و بازتندگی قلبی است. پس از MI، مرگ آپوپتوتیک قلبی در میوکارد انفارکته و نیز بخش‌های زنده مانده قلب رخ می‌دهد [۱۷]. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تزریق ایزوپروترونول در کاردیومیوسیت‌های موش‌های صحرایی منجر به آپوپتوزیس گردید. مداخله‌ی تمرین ورزشی و رزوراترول در گروه‌ها و ترکیبی از هر دو مانع از آپوپتوزیس در موش‌ها شد که در گروه ترکیبی بطور چشمگیری پایین‌تر بود. در تقابل با نتایج ما کاناموری و همکاران (۲۰۱۳) طی مطالعه‌ای گزارش دادند که دوزهای ۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز هیچ تفاوتی بین گروه‌های درمانی در مقایسه با گروه شم پس از پایان پروتکل در شاخص آپوپتوز بوجود نیاورد [۱۸]. ممکن است عواملی نظیر سن که با بالا رفتن آن و نزدیک شدن به پیری یا با بیشتر شدن شدت تمرین ورزشی تعداد سلول‌های آپوپتوتیک افزایش یابد و همچنین جنس، نژاد، محیط، نوع و دوز مکمل و داروی مورد استفاده می‌توانند از دلایل مغایرت با نتایج مطالعه حاضر باشند. در مطالعه کاناموری از دوز پایین و

مجزای رزوراترول و تمرین منظم هوازی مانع از آریتمی‌های قلبی، توسعه‌ی انفارکتوس و استرس اکسایشی ناشی از انفارکتوس میوکارد شد. همچنین، همانطور که استرس اکسیداتیو در آسیب ایسکمیک مشارکت دارد، ترکیبی از رزوراترول و تمرین ورزشی نیز از طریق کاهش تولید سوپراکسید، پراکسیدهای چربی و فعال‌سازی دفاع آنتی‌اکسیدانی، از قلب در برابر تولید استرس اکسیداتیو پس از ایسکمی ناشی از ایزوپروترونول محافظت می‌کند.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکترای تخصصی فیزیولوژی ورزشی می‌باشد و نویسندگان مقاله مراتب سپاس خود از اساتید محترم جناب آقایان دکتر علیرضا گرجانی استاد محترم دانشکده داروسازی و دکتر رضا بدل‌زاده استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که در تدوین مقاله ما را راهنمایی و یاری نمودند اعلام می‌دارند.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهم نویسندگان

ا.ص: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ ع.ا.ک: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله؛ ب.ج.ق: مشاوره و اجرای بخشی از مطالعه.

فهرست منابع

- [1] Ferdinandy P, Schulz R, Baxter GF, Interaction of cardiovascular risk factors with myocardial ischemia/reperfusion injury, preconditioning, and postconditioning. *Pharmacol Rev* 59 (2007) 418-458.
- [2] van Dijk A, Krijnen PA, Vermond RA, Pronk A, Spreeuwenberg M, Visser FC, Berney R, Paulus WJ, Hack CE, van Milligen FJ, Inhibition of type 2A secretory phospholipase A2 reduces death of cardiomyocytes in acute myocardial infarction. *Apoptosis* 14 (2009) 753-763.
- [3] Pasupathi P, Rao YY, Farook J, Saravanan G, Bakthavathsalam G, Oxidative stress and cardiac

حالی که استرس اکسیداتیو آنزیم پروآپوپتوتیک کاسپاز ۳ و ۹ را فعال و منجر به آپوپتوز قلبی می‌شود [۲۱].

سیو و همکاران (۲۰۰۴) نیز نشان داده‌اند که تمرین استقامتی بیان کاسپاز و Bax را به‌طور پایین دستی و Bcl-2 (محصول ژنی آنتی‌آپوپتوتیک) را در هر دو عضلات اسکلتی و قلبی در موش‌های صحرايي سالم به‌طور فرادستی تنظیم می‌کند. این اثرات آنتی‌آپوپتوتیک با بالا رفتن محتوای پروتئینی SOD در ارتباط می‌باشند [۱۹]. گزارش شده است؛ افراد با آمادگی تنفسی بالا، با خطر پایین بیماری‌های قلبی روبرو هستند، بنابراین تمرین هوازی یا استقامتی به عنوان یک عامل حمایتی برای عملکرد قلب محسوب می‌گردد. در هر حال مکانیسم‌های دقیق این امر فعلاً ناشناخته می‌باشد. دلایل احتمالی می‌تواند کاهش تقلیل میوسیت، اثر حمایتی روی تغییرات بطن چپ، کاهش سیگنالینگ مسیر Bcl-2 در بطن چپ و همچنین تنظیم منفی شاخص‌های آپوپتوز از جمله کاسپاز ۳ باشد. لازم به توضیح است، تمرین هوازی، مسیر Bcl-2 میتوکندری را که منجر به آپوپتوز و بازتندگی بطنی می‌شود را تعدیل می‌کند [۱۹].

بر این اساس داده‌های ما نشان داد که افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو در نتیجه‌ی مداخله‌ی تمرین ورزشی و رزوراترول ممکن است در کاهش ژن‌های پروآپوپتوتیک درگیر بوده و از توسعه آپوپتوز در قلب ممانعت نماید.

نتیجه‌گیری

در مجموع، این تحقیق نشان داد که مداخله‌ی توام و

biomarkers in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Sci Res* 27 (2009) 275-285.

- [4] Bezzerides V, Rosenzweig A, Saying yes to exercise and NO to cardiac injury. *Circ Res* 108 (2011) 1414-1416.
- [5] Ignarro LJ, Balestrieri ML, Napoli C, Nutrition, physical activity, and cardiovascular disease: an update. *Cardiovasc Res* 73 (2007) 326-340.
- [6] Linke A, Adams V, Schulze PC, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Möbius-Winkler S, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R, Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. *Circulation* 111 (2005) 1763-1770.
- [7] Dolinsky VW, Rogan KJ, Sung MM, Zordoky BN,

- Haykowsky MJ, Young ME, Jones LW, Dyck JR, Both aerobic exercise and resveratrol supplementation attenuate doxorubicin-induced cardiac injury in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 305 (2013) E243-253.
- [8] Das S, Alagappan VK, Bagchi D, Sharma HS, Maulik N, Das DK, Coordinated induction of iNOS-VEGF-KDR-eNOS after resveratrol consumption: A potential mechanism for resveratrol preconditioning of the heart. *Vasc Pharmacol* 42 (2005) 281-289.
- [9] Hashemian M, Shabestari M, Jabari AF, Azizi H, The role of glucose-insulin-potassium therapy in the treatment of acute myocardial infarction: A review article. *J Sabzevar Univ Med Sci* 65 (2012) 206-216.
- [10] Kamal R, Afshin N, Farzad N, Effect of exercise training and L-arginine supplementation on oxidative stress and left ventricular function in rats with myocardial infarction. *Physiol Pharmacol* 18 (2015) 445-454.
- [11] Thompson WR, American College of Sports Medicine. In: Gordon NF, Pescatello LS, editors. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (2010).
- [12] Lobo Filho HG, Ferreira NL, Sousa RBd, Carvalho ERd, Lobo PLD, Lobo Filho JG, Experimental model of myocardial infarction induced by isoproterenol in rats. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 26 (2011) 469-476.
- [13] Kurutas EB, Arican O, Sasmaz S, Superoxide dismutase and myeloperoxidase activities in polymorphonuclear leukocytes in acne vulgaris. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 14 (2005) 39-42.
- [14] Prabhu S, Jainu M, Sabitha K, Devi CS, Role of mangiferin on biochemical alterations and antioxidant status in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *J Ethnopharmacol* 107 (2006) 126-133.
- [15] Farvin S, Surendraraj A, Anandan R, Protective effect of squalene on certain lysosomal hydrolases and free amino acids in isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. *Int J Pharmacol* 6 (2010) 97-103.
- [16] Singal P, Kapur N, Dhillon K, Beamish R, Dhalla N, Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol* 60 (1982) 1390-1397.
- [17] Gu X, Wang Z, Ye Z, Lei J, Li L, Su D, Zheng X, Resveratrol, an activator of SIRT1, upregulates AMPK and improves cardiac function in heart failure. *Genet Mol Res* 13 (2014) 323-335.
- [18] Kanamori H, Takemura G, Goto K, Tsujimoto A, Ogino A, Takeyama T, Kawaguchi T, Watanabe T, Morishita K, Kawasaki M, Resveratrol reverses remodeling in hearts with large, old myocardial infarctions through enhanced autophagy-activating AMP kinase pathway. *Am J Pathol* 182 (2013) 701-713.
- [19] Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, Alway, SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *FASEB J* 18 (2004) 1150-1152.
- [20] Lin JF, Lin SM, Chih CL, Nien MW, Su HH, Hu BR, Huang SS, Tsai SK, Resveratrol reduces infarct size and improves ventricular function after myocardial ischemia in rats. *Life Sci* 83 (2008) 313-317.
- [21] Cesselli D, Jakoniuk I, Barlucchi L, Beltrami AP, Hintze TH, Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P, Oxidative stress-mediated cardiac cell death is a major determinant of ventricular dysfunction and failure in dog dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 89 (2001) 279-286.

Research paper

The effect of resveratrol supplementation and aerobic training on cardiac tissue alteration of rats with acute myocardial infarction

Asghar Tofighi¹, Abbas Ebrahimi Kalan², Bahram Jamali Qarakhanelou^{1*}

1. Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

2. Department of Neurosciences, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Received: 27 December 2015

Accepted: 27 February 2016

Abstract

Introduction: Myocardial infarction is the worst consequence of coronary disease. The present study aimed at evaluating the effect of resveratrol (RES) supplementation and aerobic training (EXE) on cardiac tissue alteration in rats with acute myocardial infarction due to isoproterenol (ISO) application.

Methods: Fifty male Wistar rats (age; 8-10 weeks, weight; 180-200 g) were randomly divided into five groups (n = 10): control, ISO, ISO + RES, ISO + EXE and ISO + RES + EXE groups. The EXE groups ran for 8 weeks and 5 times per week on treadmill at speed of 22m/min for 30 minutes. Rats in the RES groups received daily 25 mg/kg of resveratrol orally for 8 weeks. At the end of the experiment all animals received subcutaneous injection of isoproterenol (150 mg/kg/day) on two consecutive days. Twenty-four h after the second injection of isoproterenol all animals were anesthetized and EEG patterns were recorded. Then myeloperoxidase activity, superoxide dismutase and apoptosis were measured in the isolated cardiac tissue.

Results: The results showed that rats in control group had a normal ECG patterns without deviation. Isoproterenol caused disturbances in the ECG pattern. In ISO group, rate of infarction size, MPO and apoptosis were significantly increased, and level of SOD was decreased ($p < 0.001$). Pretreatment with resveratrol and exercise training led to significantly decreased in infarction size, MPO and apoptosis and significantly increased in SOD. These changes in the ISO + Ex + Res group was significant than other groups ($p < 0.01$).

Conclusion: The combination of resveratrol and aerobic exercise by reducing the production of superoxide, lipid peroxides and activation of antioxidant defense helps to protect the heart against oxidative stress and development of apoptosis after ischemia.

Keywords: Aerobic training, Myocardial infarction, Resveratrol

Please cite this article as follows:

Tofighi A, Ebrahimi Kalan A, Jamali Qarakhanelou B, The effect of resveratrol supplementation and aerobic training on cardiac tissue alteration of rats with acute myocardial infarction. *Iran J Physiol Pharmacol* 1 (2017) 211-221.

*Corresponding author e-mail: jamalib@tbzmed.ac.ir

Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>

E-mail: ijpp@phypha.ir