

اثر ورزش منظم بر پیامدهای ناشی از استرس مزمن روانی اجتماعی در موش صحرایی مبتلا به نارسایی قلبی القاشده با ایزوپروترونول

نویسندگان: ریحانه صادق زاده^۱، فاطمه مرادی^۲، محمدرضا واعظمهدوی^{۱،۳*}، مهرداد روغنی^۱، مرجان آقاجانی^۲

۱. گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، ایران

۲. گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

۳. گروه پژوهشی عدالت و سلامت دانشگاه شاهد، ایران

* نویسنده مسئول: محمدرضا واعظمهدوی E-mail: vaezmahdavi@shahed.ac.ir

چکیده

مقدمه و هدف: استرس‌های روانی-اجتماعی، از متغیرهای تعیین کننده «عدالت در سلامت» و یکی از عوامل ایجادکننده مشکلات بالینی در سلامت عمومی اغلب جوامع به‌شمار می‌روند. این استرس‌ها می‌توانند سبب ایجاد و تشدید بسیاری از بیماری‌ها، از قبیل بیماری‌های قلب و عروق گردند. مطالعات نشان می‌دهند که این‌گونه استرس‌ها تولید رادیکال‌های آزاد را القا می‌کند و پیدایش استرس اکسیداتیو را سبب می‌شوند. همان‌طور که ورزش منظم و کاهش استرس روش‌های مؤثری برای کاهش مرگومیر ناشی از بیماری‌های قلبی عروقی هستند، عدم فعالیت جسمی و چاقی به‌عنوان عوامل خطر ساز ابتلا به این بیماری‌ها هستند.

مواد و روش‌ها: پنجاه سر موش صحرایی به‌طور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند: گروه کنترل (Sham)، گروه نارسایی قلبی (ISO)، گروه استرس روانی اجتماعی + نارسایی قلبی (SS+ISO)، گروه ورزش + نارسایی قلبی (Ex+ISO) و گروه استرس روانی اجتماعی + ورزش + نارسایی قلبی (SS+Ex+ISO). استرس روانی اجتماعی به‌شکل تعویض هم‌خانه حیوان صورت گرفت. رت‌های گروه ورزش به مدت چهار هفته، پنج روز در هفته بر روی تردمیل دویدند. نارسایی قلبی با تزریق زیرجلدی ۱۳۰ mg/kg ایزوپروترونول القا گردید. شاخص‌های دینامیک قلب شامل LVEDD، LVEDD، LVPWT و EF جهت ارزیابی شدت نارسایی قلبی، توسط اکوکاردیوگرافی مورد بررسی قرار گرفت و سطوح سرمی PAB، MDA به‌عنوان شاخص‌های اکسیداتیو و نیز کورتیکوسترون اندازه‌گیری شد.

نتایج: استرس روانی اجتماعی سبب افزایش سطح سرمی PAB، MDA و کورتیکوسترون و نیز شاخص LVEDD و کاهش در شاخص‌های EF و FS و LVPWT گردید ($P < 0.05$). اثرات حفاظتی ورزش منظم در گروه SS+Ex+ISO با کاهش در سطح سرمی PAB، MDA، کورتیکوسترون، LVEDD و نیز افزایش در شاخص EF و FS در مقایسه با گروه SS+ISO مشخص شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: استرس روانی اجتماعی می‌تواند سبب اختلال در شاخص‌های دینامیک قلب در زمینه نارسایی قلبی، افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو، افزایش سطح سرمی کورتیکوسترون گردد. برنامه ورزشی منظم توانست بخشی از اثرات مخرب ناشی از استرس عدم ثبات اجتماعی را تعدیل نماید. بنابراین به‌منظور تجربه زندگی سالم‌تر علاوه بر کاهش عوامل ایجادکننده استرس‌های گوناگون، ورزش منظم همواره توصیه می‌گردد.

واژگان کلیدی: عدالت در سلامت، ورزش منظم، نارسایی قلبی، استرس مزمن روانی اجتماعی، استرس اکسیداتیو

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست و چهارم-شماره ۱۲۶
دی ۱۳۹۵

دریافت: ۱۳۹۵/۰۸/۰۵
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۵/۰۹/۲۳
پذیرش: ۱۳۹۵/۰۹/۳۰

مقدمه

ارتباط بین موقعیت اجتماعی-اقتصادی نامناسب و میزان کم سلامتی؛ و نقش و اهمیت «عدالت در سلامت» به خوبی شناخته شده است؛ هرچه موقعیت اقتصادی اجتماعی نامناسب باشد، عدالت در سلامت مختل شده؛ و میزان سلامت همگانی در آن جامعه کمتر خواهد بود. شرایط اجتماعی-اقتصادی نامناسب در سال‌های نخستین زندگی می‌تواند در آینده خطر بیماری قلبی-عروقی، تنفسی و برخی سرطان‌ها را افزایش دهد. میزان مرگ‌ومیر بالا با نابرابری و محرومیت‌های واضح اجتماعی-اقتصادی در سلامت همراه شده است، به نحوی که شیوع بیماری‌ها در سطوح پایین اجتماعی-اقتصادی چندین برابر بیشتر است (۱-۳). پیدایش رادیکال‌های آزاد اکسیژنی در شرایط محرومیت، احساس نابرابری و بی‌عدالتی اجتماعی در تبیین مکانیسم این اثر موثر دانسته شده است؛ به نحوی که، استرس‌های روانی اجتماعی ساخت و تولید اکسیژن فعال را القا می‌کند و پیدایش استرس اکسیداتیو را سبب می‌شود (۴، ۵).

نارسایی قلبی یکی از مشکلات بالینی عمده در سلامت عمومی اغلب کشورهاست. برآورد شده است که نزدیک به ۲۳ میلیون نفر در دنیا به این بیماری مبتلا هستند. شیوع نارسایی قلبی به عنوان نتیجه نهایی اغلب بیماری‌های قلبی و یکی از عوامل عمده مرگ‌ومیر در دنیا در حال افزایش بوده است. نارسایی قلبی بیماری پیش‌رونده‌ای است که منجر به کاهش کیفیت زندگی و مرگ زودرس می‌گردد (۶-۹). بروز استرس اکسیداتیو در نارسایی قلبی یکی از عوامل پاتوژنز مطرح است که می‌تواند منجر به پیشرفت نارسایی قلبی گردد (۱۰).

فعالیت فیزیکی و انجام ورزش سبب افزایش مقاومت قلب علیه ایسکمی شده و شانس زنده ماندن در افراد دارای فعالیت فیزیکی بیشتر از افراد بی‌تحرك می‌باشد (۱۱). در این راستا، ورزش سبب کاهش تولید سیستم استرس اکسیداتیو می‌گردد (۱۲).

بنابراین با توجه به تأثیر سیستم استرس اکسیداتیو در نارسایی قلبی در بیماری‌های قلبی-عروقی این سؤال مطرح می‌شود که آیا کاهش استرس‌های مزمن روانی اجتماعی می‌تواند با تأثیر بر سیستم استرس اکسیداتیو بر وقوع و شدت نارسایی قلبی مؤثر باشند؟ و اینکه استفاده از ورزش تا چه حدی می‌تواند در کاهش شدت نارسایی قلبی در افراد تحت استرس‌های مزمن روانی مفید باشد؟

لذا در این مطالعه سعی بر این داریم که علاوه بر نشان دادن اثرات استرس‌های روانی اجتماعی و نیز ورزش مداوم و منظم بر شدت نارسایی قلبی القاشده با ایزوپروتونول، نقش استرس اکسیداتیو را در این راستا نشان دهیم. در ضمن، اثر ورزش و فعالیت فیزیکی بر تشدید یا تضعیف اثرات استرس روانی اجتماعی را در میزان وقوع و شدت نارسایی قلبی بررسی خواهیم نمود.

۲. مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۵۰ سر موش صحرایی نر در ۵ گروه ۱۰ تایی از نژاد ویستار استفاده گردید که در محدوده وزنی ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم بودند. این حیوانات در شرایط استاندارد از نظر نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. درجه حرارت برای آن‌ها در حد $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ حفظ می‌شد. در تمام موارد، مسائل اخلاقی بر اساس استانداردهای کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران رعایت گردید. حیوانات طبق مقررات در حیوان‌خانه گروه فیزیولوژی نگهداری و پس از اتمام کار تحت بیهوشی عمیق کشته می‌شدند. همچنین تلاش می‌شد که حیوانات در حین کار کاملاً بیهوش باشند و دردی احساس نکنند.

۲.۱. انتخاب گروه‌ها به‌طور تصادفی بوده و حیوانات به پنج گروه ده‌تایی تقسیم شدند:

۱. گروه کنترل: حیوانات بدون محدودیت دسترسی

زیرجلدی) داده شد. سپس ناحیه قفسه سینه شیو گردید و حیوان به پشت به روی تخت مجاور دستگاه خوابانده شد. سپس ترانسدیوسر توسط اپراتور برای ثبت پارامترهای موردنظر، به‌طور مستقیم به روی ناحیه شیوشده قفسه سینه گذاشته شد. اکوکاردیوگرافی توسط یک سیستم مجهز به ترانسدیوسر خطی ۶ تا ۱۲ مگاهرتز (Company GE Voluson730Pro, Kretztechnik، استرالیا) ثبت گردید. بررسی‌های اکوکاردیوگرافی توسط یک اپراتور که آگاهی از پروتکل درمانی نداشت، انجام شد. در ابتدا تصاویر دوبعدی در بخش میانی پاراسترنال از منظر محور کوتاه ۳ بطن چپ گرفته شد. سپس تصاویر M-mood از منظر محور بلند ۴ پاراسترنال، در سطح عضلات پاپیلاری بطن چپ برای اندازه‌گیری پارامترهای:

ضخامت دیواره بین‌بطنی در طی سیستول^۱ و دیاستول^۲ (IVS_s, IVS_d, cm),

ابعاد بطن چپ در طی دیاستول (LVD_d, cm),

ابعاد بطن چپ در طی سیستول (LVD_s, cm),

ضخامت دیواره خلفی بطن چپ در انتهای سیستول^۳ (PWT_s, cm),

ضخامت دیواره خلفی بطن چپ در انتهای دیاستول^۴ (PWT_d, cm)

به‌دست آمد. برای به‌دست آوردن کسر جهشی و کسر کوتاه‌شدن (FS) بطن چپ از فرمول‌های زیر استفاده شد:

$$EF (\%) = 100 \times [(LVIDd^3 - LVIDs^3) / LVIDd^3]$$

$$FS (\%) = 100 \times [(LVIDd - LVIDs) / LVIDd]$$

۳.۲. آماده‌سازی سرم جهت سنجش فاکتورهای بیوشیمیایی (PAB MDA)

در روزهای ۱، ۳ و ۵ پس از تزریق ایزوپروتونول، خون‌گیری از طریق Retro Orbital به‌عمل آمد و نمونه‌های

۱. Interventricular septal thickness during systole

۲. Interventricular septal thickness during diastole

۳. LV end-systolic posterior wall thickness

۴. LV end-diastolic posterior wall thickness

به آب و غذا (رژیم معمولی) داشتند.

۲. گروه نارسایی قلبی: حیوانات بدون محدودیت دسترسی به آب و غذا (رژیم معمولی) داشتند، و پس از دو ماه با تزریق زیرجلدی ایزوپروتونول در دو روز متوالی با دوز 130 mg/kg/day نارسایی قلبی القا شد.

۳. گروه ورزش + نارسایی قلبی: حیوانات بدون محدودیت به‌مدت دو ماه دسترسی به آب و غذا داشته و در چهار هفته آخر دوره دو‌ماهه ورزش با تردمیل را به‌مدت ۳۵ دقیقه با شیب صفر درجه در هفته اول، به‌مدت ۴۰ دقیقه با شیب ۵ درجه در هفته دوم، به‌مدت ۴۵ دقیقه با شیب ۱۰ درجه در هفته سوم و به‌مدت ۵۰ دقیقه با شیب ۱۵ درجه در هفته چهارم انجام می‌دادند (۱۳، ۱۴). یک روز پس از اتمام ورزش، با تزریق زیرجلدی ایزوپروتونول در دو روز متوالی با دوز 130 mg/kg/day نارسایی قلبی القا شد.

۴. گروه استرس مزمن روانی اجتماعی + نارسایی قلبی: استرس ذکرشده به‌مدت دو ماه اجرا می‌شد؛ به‌این‌نحو که در هر قفس دو موش قرار گرفته و هر هفته یک بار هم‌خانه حیوان عوض می‌شد. سپس نارسایی قلبی القا می‌شد.

۵. گروه استرس مزمن روانی اجتماعی + ورزش + نارسایی قلبی: استرس ذکرشده به‌مدت دو ماه اجرا می‌شد و در چهار هفته آخر دوره دو‌ماهه، ورزش همانند گروه ۳ اعمال می‌گردید. سپس نارسایی قلبی القا می‌شد.

۲.۲. اکوکاردیوگرافی

از پارامترهای اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک ۱ برای ارزیابی عملکرد قلب استفاده گردید. در روز ۳۰ بعد از آخرین تزریق ایزوپروتونول، از کلیه حیوانات موردبررسی در هر گروه (در هر گروه ۱۰ سر)، اکوکاردیوگرافی مشابهی به‌عمل آمد. روش انجام کار بدین صورت بود که ابتدا به حیوان یک بیهوشی ملایم با استفاده از کتامین (با تزریق 80 mg/kg به‌صورت زیرجلدی) و زایلوزین (با تزریق 8 mg/kg به‌صورت

واکنش‌ها صورت گرفت. سپس محلول‌ها در دور ۳۰۰۰ به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شده و جذب نوری آن‌ها در طول موج ۵۳۲ nm در دستگاه اسپکتروفتومتر خوانده شد. برای تهیه بلانک (جهت صفرکردن دستگاه) ۱/۵ ml تری کلرواستیک اسید و ۱/۵ ml از TBARS با هم مخلوط شده و در بن ماری ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۸۰ دقیقه تحت حرارت قرار گرفت.

منحنی استاندارد بر اساس رقت‌های تتراآتوکسی پروپان تهیه شد و جذب‌های نوری به دست آمده از نمونه‌ها در منحنی استاندارد تطبیق داده شده و غلظت MDA در نمونه‌های گروه‌های آزمایشی به دست آمد. غلظت MDA به صورت نانومول در میلی‌لیتر سرم بیان شد.

۲.۳.۲. اندازه‌گیری میزان آنزیم‌های پلاسمایی PAB

نمونه‌های خون جمع‌آوری شده در روزهای ۱، ۳، ۵ بلافاصله با سرعت ۳۰۰۰ rpm و به مدت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم آن‌ها جدا گردید و تا هنگام اندازه‌گیری، فریز و در دمای ۷۰- درجه سلسیوس نگهداری شدند. در نهایت، میزان پلاسمایی PAB به عنوان مارکر نکروز میوسیت با استفاده از کیت‌های اختصاصی (پارس آزمون، ایران) و دستگاه اتوآنالیزور (Roche Hitachi Modular DP Systems, Mannheim, Germany) اندازه‌گیری گردیدند.

۴. پارامترهای دینامیک

به منظور بررسی عملکرد قلبی از تمامی حیوانات در روز ۲۸ اکوکاردیوگرافی به عمل آمد. اکوکاردیوگرافی توسط اپراتور رادیولوژیست در بیمارستان تخصصی دام‌های کوچک دانشکده دام پزشکی دانشگاه تهران انجام گرفت. شاخص‌های دینامیک قلب شامل نسبت کوتاه شدن حین انقباض (FS) قطر انتهایی سیستولی حفره بطن چپ (LVESD)، قطر انتهایی دیاستولی حفره بطن چپ (LVEDD)، کسر تخلیه (EF) و قطر دیواره خلفی بطن چپ (LVPWT) توسط اکوکاردیوگرافی مورد بررسی قرار گرفتند.

خونی به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۷۰۰۰ rpm^۱ سانتریفیوژ شده و سرم آن‌ها جدا گردید و تا هنگام اندازه‌گیری، فریز و در دمای ۷۰- درجه سلسیوس نگهداری شدند. از نمونه‌های سرمی برای سنجش فاکتورهای بیوشیمیایی استفاده شد.

۱.۳.۲. سنجش مالون‌دی‌آلدهید (MDA)

اندازه‌گیری سطوح سرمی مالون‌دی‌آلدهید (MDA) بر پایه واکنش تیوباربیتوریک اسید^۲ (TBA) است که در دمای ۹۰ تا ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد انجام می‌گیرد. در این آزمایش، مالون‌دی‌آلدهید یا مواد شبه مالون‌دی‌آلدهید با تیوباربیتوریک اسید واکنش داده و رنگ صورتی ایجاد می‌کنند که حداکثر جذب نوری آن در طول موج ۵۳۲ نانومتر است. این واکنش در PH = ۲-۳ و در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه انجام می‌شود. بعد از سردکردن، جذب نوری خوانده شد.

برای این منظور ابتدا رقت‌های استاندارد تهیه شد. تهیه رقت‌های استاندارد به این صورت بود که ۱۰ میکرولیتر از استاندارد تتراآتوکسی پروپان به ۵ ml از آب مقطر در یک لوله آزمایش اضافه شد. سپس از این لوله ۰/۵ ml برداشته و در لوله آزمایش دوم به حجم ۵ ml رسید. سپس از لوله دوم ۰/۵ ml برداشته و در لوله دیگری ریخته و به حجم ۵ ml رسانده شد. این کار را ۱۰ بار انجام داده تا رقت‌های مختلف و سریال دایلوژن به دست آمد. سپس ۱/۵ ml از تری کلرواستیک اسید (جهت جداسدن پروتئین‌ها) و ۱/۵ ml از مواد واکنش دهنده با تیوباربیتوریک اسید^۳ (TBARS) برداشته و به ۱۰ لوله ریخته و با ۱۵۰ μl از رقت‌های تهیه شده مخلوط شد. در مورد نمونه‌های سرمی نیز به مقدار ۱۵۰ μl برداشته و به ۱/۵ ml تری کلرواستیک اسید و ۱/۵ ml از TBARS اضافه شد و تمامی نمونه‌ها و رقت‌های مختلف را به مدت ۸۰ دقیقه در بن ماری ۱۰۰ درجه قرار داده تا

1. Revolutions per minute

2. Thiobarbituric Acid

3. Thiobarbituric Acid Reactive Substances

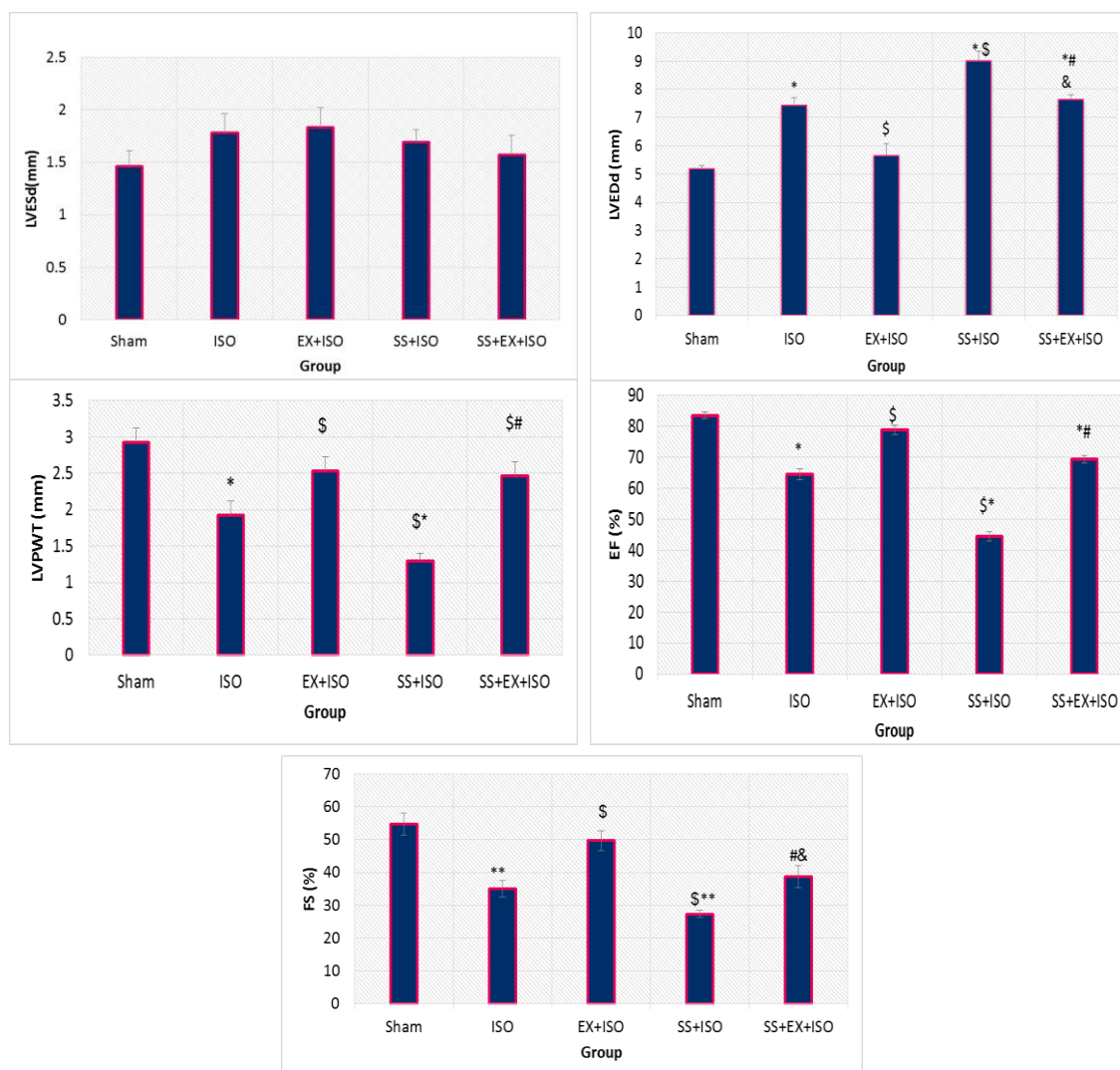
۳. آنالیز آماری

برای آنالیز آماری از برنامه SPSS 16 استفاده شد و تمامی داده‌ها به صورت $Mean \pm SEM$ بیان شد. جهت ارزیابی شاخص‌های آماری بین‌گروهی از آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) با تست متعاقب توکی استفاده شد. جهت آنالیز داده‌های آماری مربوط به فاکتورهای بیوشیمیایی در روزهای مختلف از آنالیز واریانس دوطرفه (ANOVA) با تست‌های متعاقب توکی استفاده شد. در تمام آزمون‌های فوق $P < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

۱.۳. تغییرات قطر انتهایی سیستولی حفره بطن چپ (LVESd)

قطر انتهایی سیستولی حفره بطن چپ به‌عنوان یک شاخص دینامیک در نارسایی قلبی مورد توجه است. باتوجه‌به بازآرایی قلبی در خلال نارسایی و به‌دنبال بزرگ‌تر شدن قلب، LVESd افزایش پیدا می‌کند. در فاکتور LVESd ما تفاوت معنی‌داری در بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نکردیم.



شکل ۱. مقایسه میانگین یافته‌های اکوکاردیوگرافی در همه گروه‌ها در روز ۲۸ پس از تزریق ISO از طریق اکوکاردیوگرافی
 ** تفاوت معنی‌دار (P<0.001) نسبت به گروه شم \$ تفاوت معنی‌دار (P<0.05) نسبت به گروه ISO
 # تفاوت معنی‌دار (P<0.05) نسبت به گروه SS+ISO & تفاوت معنی‌دار (P<0.05) نسبت به گروه EX+ISO

همچنین گروه SS+Ex+ISO مشاهده نمی‌کنیم؛ اما تفاوت معناداری نسبت به گروه ISO دارد.

۴.۳. تغییرات کسر تخلیه (EF)

کسر تخلیه (EF) یکی از شاخص‌های دینامیک قلبی بسیار مهم می‌باشد. از طریق بررسی میزان کسر تخلیه می‌توانیم میزان خون خروجی از قلب را محاسبه نماییم و در نهایت از شدت قدرت انقباضی قلب اطلاع پیدا کنیم. کسر تخلیه قلبی به دنبال نارسایی قلبی کاهش پیدا می‌کند؛ چرا که توان پمپاژ قلب کاهش یافته است. در سه گروه ISO، SS+ISO و SS+Ex+ISO به دنبال تزریق ISO کاهش EF را داریم که در مقایسه با گروه شم، درمی‌یابیم تفاوت معنی‌داری ($P < 0.05$) در کاهش EF ایجاد شده است که این کاهش در میزان کسر تخلیه با اعمال ورزش در گروه SS+Ex+ISO جبران شده است. در فاکتور EF ما تفاوت معنی‌داری در گروه Ex+ISO نسبت به گروه شم مشاهده نمی‌کنیم. در گروه Ex+ISO نسبت به گروه ISO بهبود معنی‌داری در کسر تخلیه قلبی ($P < 0.05$) مشاهده می‌شود؛ در صورتی که در گروه SS+ISO نسبت به گروه ISO به صورت معنی‌داری ($P < 0.05$) این شاخص کاهش یافته است. در مقایسه دو گروه SS+Ex+ISO و SS+ISO دیده شد با اعمال ورزش، به طور قابل توجهی EF افزایش یافته است ($P < 0.05$).

۵.۳. تغییرات نسبت کوتاه‌شدن در زمان انقباض (FS)

تغییرات نسبت کوتاه‌شدن در زمان انقباض، یک فاکتور بسیار مهم دینامیک در بررسی نارسایی قلبی می‌باشد. FS بیانگر آن است که میزان کوچک‌تر شدن قلب به هنگام انقباض که به نوعی توان پمپاژ آن را نشان می‌دهد، چقدر است. طبق یافته‌های پژوهش در گروه ISO و SS+ISO به دنبال تزریق ISO کاهش FS را داریم که در مقایسه با گروه شم، درمی‌یابیم تفاوت معنی‌داری ($P < 0.001$) در کاهش FS ایجاد شده است. در فاکتور FS ما تفاوت معنی‌داری در گروه Ex+ISO نسبت به گروه شم مشاهده نمی‌کنیم. در مقایسه دو گروه Ex+ISO و SS+ISO با گروه نارسایی تفاوت معنی‌داری در هر دو

۲.۳. تغییرات قطر انتهای دیاستولی حفره بطن چپ (LVEDd)

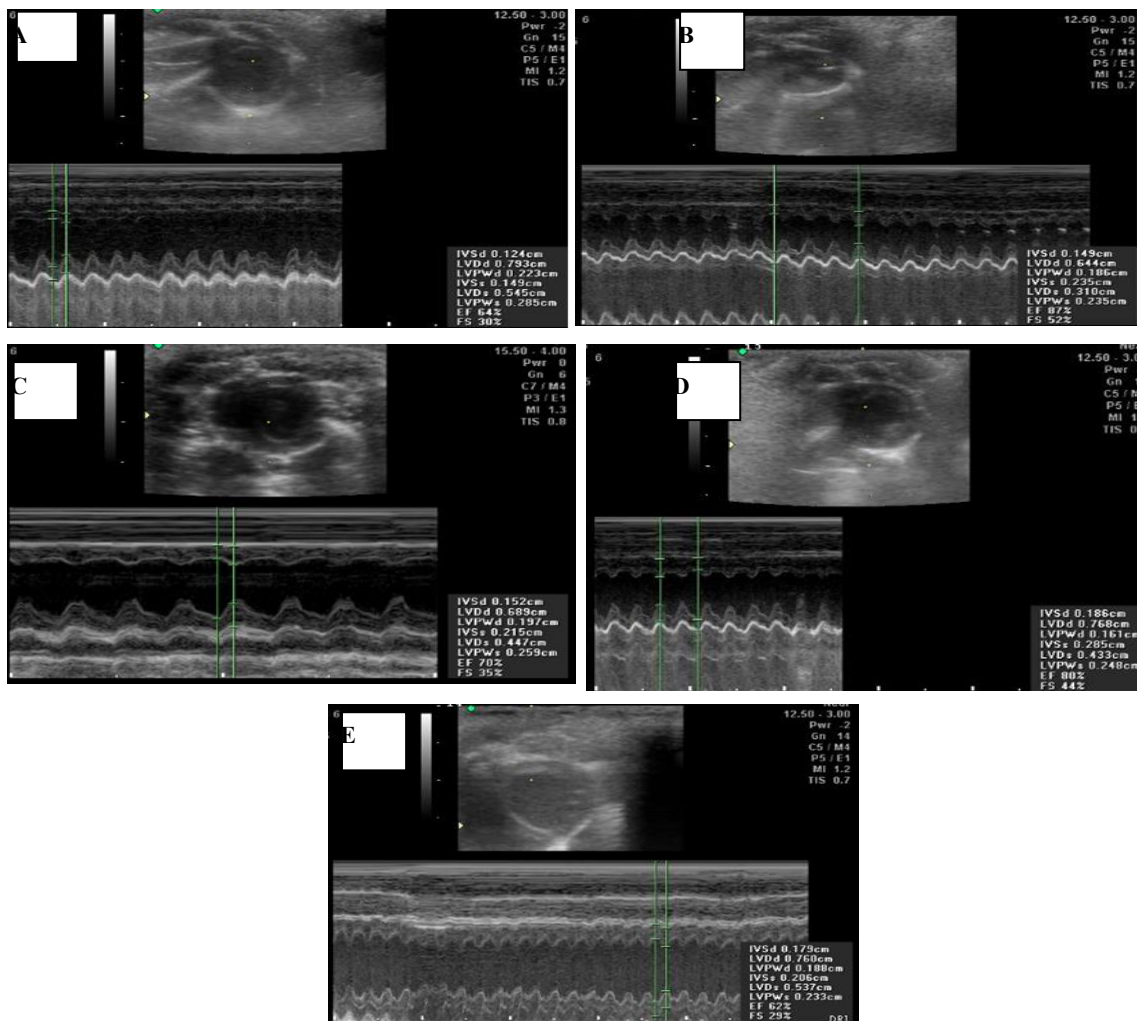
قطر انتهای دیاستولی حفره بطن چپ (LVEDd) به عنوان یک شاخص مهم همودینامیک قلبی به شمار می‌رود که در خلال نارسایی قلبی به دلیل بازآرایی قلب و تجمع خون در پایان دیاستول، قطر انتهایی دیاستولی حفره بطن چپ افزایش پیدا می‌کند. LVEDd در گروه ISO، با تزریق ISO در مقایسه با گروه شم به صورت معنی‌داری ($P < 0.05$) افزایش داشته و به سمت نارسایی پیش رفته است. در مقایسه گروه Ex+ISO با گروه ISO کاهش معنی‌دار LVEDd ($P < 0.05$) را مشاهده می‌نماییم؛ بدین معنی که پیش‌شرطی‌سازی با ورزش طی چهار هفته، افزایش LVEDd به دنبال تزریق ISO را کاهش داده است. در گروه تحت استرس مزمن روانی اجتماعی LVEDd (SS+ISO) افزایش قابل توجهی را نشان داد ($P < 0.05$). این افزایش معنی‌دار با اعمال ورزش چهار هفته توأم با دوره استرس (SS+Ex+ISO) توانست ابعاد بطن چپ را به شکل قابل ملاحظه‌ای ($P < 0.05$) نسبت به استرس تنها کاهش دهد.

۳.۳. تغییرات ضخامت دیواره خلفی بطن چپ (LVPWT)

ضخامت دیواره خلفی بطن چپ (LVPWT) یکی دیگر از شاخص‌های دینامیک قلبی می‌باشد که در نارسایی قلبی کاهش می‌یابد؛ چرا که به دنبال تجمع خون در قلب، فشار وارده بر عضله قلب افزایش یافته و دیواره متراکم‌تر می‌شود و ضخامت آن کاهش می‌یابد. در گروه ISO و نیز گروه تحت استرس روانی اجتماعی، با تزریق ISO کاهش LVPWT را داریم که در مقایسه با گروه شم تفاوت معنی‌داری ($P < 0.05$) در کاهش LVPWT مشاهده می‌کنیم. در گروه SS+Ex+ISO افزایش LVPWT را داریم که در مقایسه با گروه SS+ISO تفاوت معنی‌داری ($P < 0.05$) را در جلوگیری از کاهش LVPWT مشاهده می‌نماییم. در فاکتور LVPWT ما تفاوت معنی‌داری در گروه Ex+ISO نسبت به گروه شم و

گروه SS+ISO افزایش معنی‌داری ($P<0.05$) در FS به‌وجود آمده است؛ اما با مقایسهٔ همین گروه با گروه Ex+ISO متوجه کاهش این شاخص خواهیم شد ($P<0.05$).

قیاس مشاهده می‌کنیم ($P<0.05$)؛ در صورتی که با اعمال ورزش FS افزایش یافته است؛ ولی در گروه دیگر این شاخص کاهش داشته است. در گروه SS+Ex+ISO به‌دنبال پیش‌آماده‌سازی با ورزش منظم در مقایسه با



شکل ۲. تصاویر به‌دست‌آمده از اکوکاردیوگرافی در گروه‌های مورد مطالعه توسط اپراتور رادیولوژیست
A) Sham, B) ISO, C) Ex+ISO, D) SS+ISO, E) SS+Ex+ISO

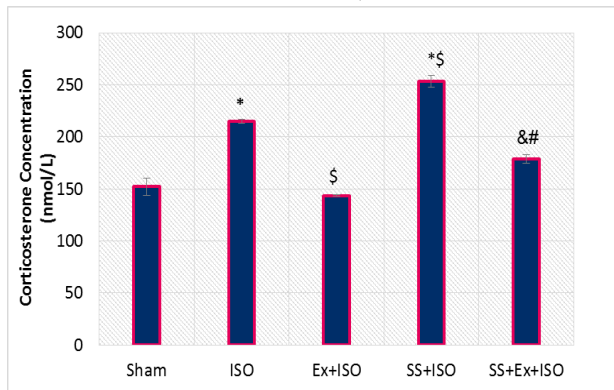
۶.۳. تغییرات سطح کورتیکوسترون سرم

می‌باشیم ($P<0.05$)؛ در صورتی که گروه Ex+ISO تغییر معنی‌داری را نسبت به گروه شم نشان نمی‌دهد. در مقایسهٔ بین دو گروه Ex+ISO و ISO متوجه خواهیم شد که ورزش منظم توانسته است به‌صورت مشهود سطح کورتیکوسترون سرم را کاهش دهد؛ در صورتی که در مقایسهٔ دو گروه ISO و SS+ISO شاهد نقش استرس در

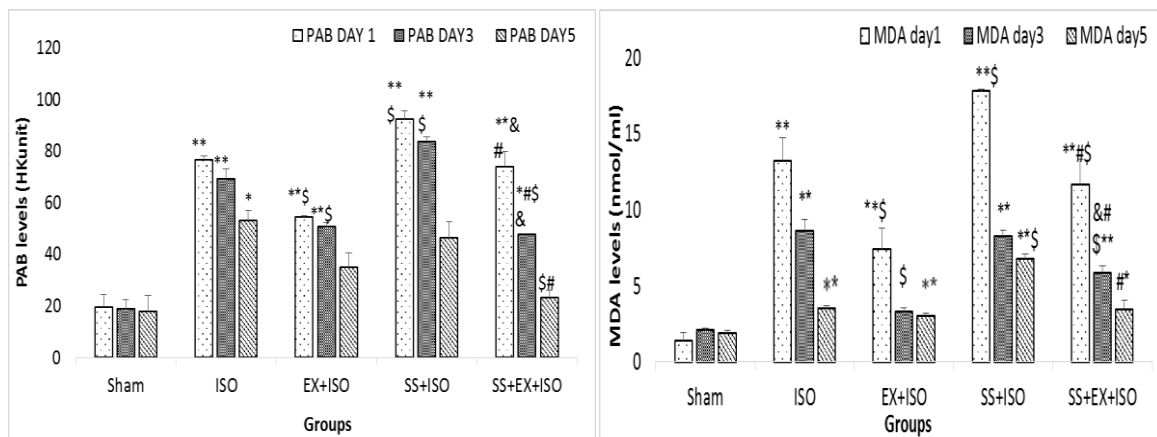
گلوکوکورتیکوئیدها در پاسخ به استرس به‌طور دوگانه‌ای عمل می‌کنند؛ به‌گونه‌ای که در پاسخ به استرسورهای جسمی به تطابق کوتاه‌مدت کمک می‌کنند؛ اما اگر به‌طور مزمن ترشح شوند، پاتوژنیک می‌شوند. در این مطالعه شاهد افزایش سطح این هورمون در گروه ISO و SS+ISO در مقایسه با گروه شم

بالا بردن این هورمون هستیم ($P < 0.05$). در مقایسه گروه SS+Ex+ISO با SS+ISO متوجه کاهش سطح کورتیکوسترون سرم پس از اعمال ورزش می شویم ($P < 0.05$)؛ در صورتی که هنگامی که این گروه را با Ex+ISO مقایسه می کنیم، اثرات استرس را در بالا بردن سطح این هورمون خواهیم یافت ($P < 0.05$).

بالا بردن این هورمون هستیم ($P < 0.05$). در مقایسه گروه SS+Ex+ISO با SS+ISO متوجه کاهش سطح کورتیکوسترون سرم پس از اعمال ورزش می شویم ($P < 0.05$)؛ در صورتی که هنگامی که این گروه را با Ex+ISO مقایسه می کنیم، اثرات استرس را در بالا بردن سطح این هورمون خواهیم یافت ($P < 0.05$).



شکل ۳. مقایسه میانگین سطح کورتیکوسترون سرم پس از اتمام دوره استرس مزمن روانی اجتماعی
* تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه شم \$ تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه ISO
تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه SS+ISO & تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه Ex+ISO
۷.۳. تغییرات فاکتورهای سرمی
۱.۷.۳. تغییرات Antioxidant Balance (PAB) Prooxidant -



شکل ۴. A) سطوح سرمی مالون دی آلدئید (MDA) و B) Prooxidant - Oxidant Balances (PAB) در تمامی گروه های مورد مطالعه در روزهای ۱، ۳ و ۵ بعد از تزریق ISO

** تفاوت معنی دار ($P < 0.001$) نسبت به گروه شم * تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه شم
\$ تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه ISO # تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه SS+ISO
& تفاوت معنی دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه Ex+ISO

۲.۷.۳. تغییرات مالون‌دی‌آلد‌هید (MDA)

مالون‌دی‌آلد‌هید (MDA) به‌عنوان یک مارکر آسیب اکسیداتیو قلبی، فراوردهٔ پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی می‌باشد که می‌تواند توسط آسیب‌های اکسیداتیو مختلف تولید شود. القای نارسایی قلبی توسط تزریق زیرجلدی ISO سبب افزایش سطوح سرمی MDA در تمامی گروه‌های مورد مطالعه نسبت به گروه شم شده است ($P < 0.05$). پیش‌درمانی با چهار هفته ورزش منظم پیش از تزریق ISO سبب کاهش معنی‌دار سطوح سرمی MDA در روز اول و سوم در گروه Ex+ISO نسبت به گروه ISO ($P < 0.05$) و نیز سبب کاهش معنی‌دار سطوح سرمی MDA در گروه SS+Ex+ISO در روز سوم پس از تزریق نسبت به گروه SS+ISO شد ($P < 0.05$). اعمال استرس در مقایسهٔ دو گروه SS+ISO و ISO در دو روز اول و پنجم و نیز دو گروه SS+Ex+ISO و Ex+ISO در تمامی روزها منجر به بالا رفتن سطح سرمی MDA شد ($P < 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری

نارسایی قلبی به‌عنوان یکی از علل مهم مرگ‌ومیر در دنیا یک سندرم بالینی پیچیده است که در آن، اختلال در پرشدن بطن‌ها و کاهش توانایی پمپاژ خون موجود در قلب اتفاق می‌افتد که همراه خود اختلالات ساختاری و عملکردی را برای قلب به‌وجود می‌آورد (۱۵). علی‌رغم پیشرفت‌های جدید پزشکی و الگوهای درمانی مختلف که برای HF وجود دارد، شیوع، میزان بستری شدن در بیمارستان و مرگ‌ومیر ناشی از آن همچنان در حال افزایش است (۱۶، ۱۷)؛ بنابراین ضرورت دستیابی به استراتژی درمانی و محافظتی کارآمد و مؤثر بسیار ضروری می‌نماید. در این مطالعه به‌منظور تأیید القای نارسایی چهار هفته بعد از آخرین تزریق ایزوپروتنول، پارامترهای اکوکاردیوگرافی اندازه‌گیری شدند. جهت تأیید القای نارسایی قلبی علاوه بر افزایش ابعاد قلب، کاهش کسر جهشی و کسر کوتاه‌شدن نیز باید دیده شود (۱۸). نتایج نشان دادند که چهار هفته بعد از آخرین

تزریق ایزوپروتنول، ضخامت دیوارهٔ خلفی بطن چپ کاهش یافته است. این مطلب می‌تواند نشان‌دهندهٔ ایجاد آتروفی و فیبروز در اثر تزریق ایزوپروتنول باشد. احتمالاً دلیل کاهش ضخامت بطن چپ، مرگ کاردیومیوسیت‌ها و عدم جایگزینی آن‌ها و تحمیل کار اضافه به کاردیومیوسیت‌های زندهٔ باقی‌مانده است که به‌صورت مزمن سبب آتروفی آن‌ها می‌گردد که این یافته‌ها توسط پژوهش Jalil و همکاران نیز تأیید شده است و نقش ایزوپروتنول در ایجاد نارسایی و آتروفی در قلب تأیید شده است (۱۹).

از طرف دیگر، ابعاد بطن چپ در دیاستول افزایش و میزان کسر جهشی و کسر کوتاه‌شدن در گروه دریافت‌کنندهٔ ایزوپروتنول کاهش یافتند که تأییدکنندهٔ القای نارسایی قلبی می‌باشد که علت تغییر این پارامترها را می‌توان مرگ کاردیومیوسیت‌ها و کاهش توان انقباضی قلب دانست. در پژوهش Gao در سال ۲۰۱۱ با القای نارسایی متوجه تغییرات در شاخص‌های اکوکاردیوگرافی شدند که با نتایج حاصل از این پژوهش هم‌پوشانی دارد (۱۸).

در مقایسهٔ بین گروه Ex+ISO و گروه ISO شاهد کاهش شاخص LVEDd هستیم؛ ولی در سه شاخص EF و FS و LVPWT افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد که تمام این شواهد حاکی از نقش مثبت و پیشگیری‌کنندهٔ ورزش در نارسایی قلبی می‌باشد.

در این مطالعه با مقایسهٔ بین گروه SS+ISO با هر دو گروه شم و ISO متوجه کاهش در شاخص‌های EF و FS و LVPWT و نیز افزایش در شاخص LVEDd می‌شویم که تمامی این یافته‌ها نشان‌دهندهٔ این می‌باشد که همراهی استرس مزمن روانی-اجتماعی و عدم ثبات در محیط در نهایت سبب نقص در عملکرد قلبی و نهایتاً بازآرایی نامطلوب قلبی می‌گردد.

به‌عنوان اصلی‌ترین مکانیسم مولکولی که می‌تواند نقش کلیدی را در فرایندهای پاتولوژیک قلبی بازی کند، شناخته شده است (۲۵).

باتوجه به نتایج حاصل از مطالعه گروهی که تحت تزریق ایزوپروترونول و استرس مزمن روانی اجتماعی و اعمال ورزش به‌صورت هم‌زمان بوده‌اند، متوجه نقش مثبت ورزش در کاهش PAB و بهبود اثرات مخرب استرس می‌شویم. اگرچه ورزش نتوانست بر اثر استرس در افزایش سطح PAB غلبه کند، اما نقش بسزایی در کاهش اثرات آن داشته است. MDA ممکن است به‌عنوان مارکر قابل‌اعتماد درجهت تخمین شدت استرس اکسیداتیو در بیمارهای قلبی در نظر گرفته شود (۲۱). مالون‌دی‌آلدهید (MDA) به‌عنوان یک مارکر آسیب اکسیداتیو قلبی، فراورده پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی می‌باشد که می‌تواند توسط آسیب‌های اکسیداتیو مختلف تولید شود. MDA یکی از فراورده‌های مهم در پایان پراکسیداسیون لیپیدها می‌باشد. افزایش مقدار MDA نشانگر افزایش تولید رادیکال‌های آزاد یا کاهش فعالیت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی بوده و شاخصی برای تأیید ایجاد استرس اکسیداتیو است (۲۶). تزریق ISO سبب افزایش سطوح سرمی MDA در تمامی گروه‌های مورد مطالعه به‌خصوص در روز اول و سوم پس از تزریق گردید. به‌دنبال تزریق ISO و افزایش MDA و PAB می‌توان گفت که ایزوپروترونول می‌تواند منجر به استرس اکسیداتیو گردد. افزایش بیشتر سطوح سرمی MDA در گروه ISO و SS+ISO بدین معنی است که ایزوپروترونول و استرس مزمن توانسته پراکسیداسیون لیپیدی را تقویت نموده و از این طریق منجر به افزایش MDA شده باشد.

در گروهی که قبل از القای نارسایی قلبی فعالیت ورزشی داشتند، سطح سرمی MDA افزایش کمتری را نشان می‌دهد که می‌تواند بیانگر آن باشد که پراکسیداسیون لیپیدی در صورت داشتن برنامه ورزشی منظم تقلیل یافته است. این موضوع می‌تواند تأییدکننده

نتایج حاصل از این پژوهش حاکی از آن است که در گروه SS+Ex+ISO اگرچه تحت استرس مزمن روانی اجتماعی بوده‌اند، پیش‌درمانی با فعالیت منظم ورزشی اثر مخرب ایزوپروترونول و استرس مزمن را کاهش می‌دهد و موجبات حفاظت قلبی را ایجاد کرد که در شاخص‌های اکوکاردیوگرافی از قبیل EF و FS و LVEDd و LVPWT این بهبود قابل‌مشاهده است (۲۰).

در این مطالعه PAB به‌عنوان یک فاکتور که تصویری از فعالیت استرس اکسیداتیو در سطح سرم و مقایسه آن با سیستم آنتی‌اکسیدانی است مورد بررسی قرار گرفت. در خلال پروسه نارسایی قلبی، کاردیومیوسیت‌ها به‌دلیل هایپوکسی پیش‌آمده متلاشی می‌شوند که به‌دنبال آن شکل‌گیری مولکول‌های رادیکال آزاد و القای انواع نابودسازی سلولی اتفاق می‌افتد (۲۱، ۲۲). تزریق ISO سبب افزایش سطوح سرمی PAB در تمامی گروه‌های مورد مطالعه، به‌خصوص در روز اول و سوم پس از تزریق گردید، آسیب ایجادشده از طریق ایزوپروترونول را می‌توان به‌علت ایجاد عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی دانست که این عدم تعادل، نقش پیش‌رونده‌ای را در بازآرایی قلبی و در نهایت ایجاد نارسایی قلبی بازی می‌کند.

انجام ورزش منظم به‌مدت چهار هفته سبب بهبود و کاهش سطوح سرمی PAB شد و نتوانست اثرات مخرب ISO را کاهش دهد؛ لذا اثر محافظتی بر کاردیومیوسیت‌ها داشته که می‌تواند به‌علت کاهش آسیب استرس اکسیداتیو باشد. در سال‌های اخیر بسیاری از تحقیقات نشان داده‌اند که ورزش اثرات محافظتی و آنتی‌اکسیدانی در بیماری‌های ایسکمی قلبی عروقی دارد (۲۳، ۲۴).

تزریق ایزوپروترونول و تحمل استرس مزمن روانی اجتماعی و عدم ثبات اجتماعی سبب افزایش چشمگیر PAB و در نتیجه ایجاد و تشدید استرس اکسیداتیو و غلبه سیستم اکسیدانی بر آنتی‌اکسیدانی شده است. در مطالعات آزمایشگاهی، استرس اکسیداتیو

مؤثر می‌باشد (۱۴).

استرس اعمال‌شده به حیوانات از طریق تغییر هم‌خانه در این پژوهش توانسته است که سطح کورتیکوسترون سرم را در مقایسه با هر دو گروه شم و ISO افزایش دهد و این مطلب در بردارنده نقش استرس روانی اجتماعی بر تطابق‌های عصبی و آندوکراین و به دلیل تولید زیاد CRH و کاهش فیدبک محور HPA است. این شواهد توسط ساپلوسکی و همکاران در سال ۲۰۰۵ نیز تأیید می‌شود. این محققان نشان دادند که در بابون‌های مغلوب و زبردست، غلظت گلوکوکورتیکوئیدها در حالت استرس بیشتر بوده و نیز اشاره داشتند که سطوح بالای کورتیزول که در افراد تحت استرس دیده می‌شود، به دلیل تولید زیاد CRH و کاهش فیدبک محور HPA است. بنابراین غالب و یا مغلوب بودن در شرایط ناپایدار، بدتر از شرایط پایدار است و تعاملات ناپایدار با حیوانات واقع در سلسله‌مراتب پایین، هیپرکورتیزولمی واضح را القا می‌کند؛ در حالی که تعاملات پایدار در حیوانات سلسله‌مراتب بالا این حالت را ایجاد نمی‌کند (۲۹).

شایان ذکر است هنگامی که حیوانات در مواجهه با هر دو عامل استرس و ورزش قرار گرفتند، متوجه تغییرات معناداری نسبت به هریک از دو گروه به‌تنهایی می‌شویم که ورزش منظم می‌تواند اثر استرس و تزریق ایزوپروترنول را در حیوانات کاهش چشمگیری دهد؛ ولی نمی‌تواند این اثر مخرب را به‌صورت کامل خنثی کند. این نتایج نشان می‌دهد که حیواناتی که تحت استرس اجتماعی بوده‌اند، پرکاری سیستم ترشح گلوکوکورتیکوئیدها را نشان می‌دهند که شامل افزایش سطح پایه این هورمون‌ها در خون و نقص سیستم فیدبک منفی برای تنظیم ترشح این هورمون‌ها بود (۳۰).

هدف ما از این مطالعه به‌دست‌آوردن ارتباطی بین شدت نارسایی قلبی، بازآرایی قلبی و درنهایت آسیب‌های پاتولوژیک ایجادشده با تزریق ISO در زمینه

اثرات آنتی‌اکسیدانی ورزش در بازسازی تعادل اکسیدان-آنتی‌اکسیدان و کاهش استرس اکسیداتیو به‌دنبال تزریق ISO باشد.

در مقایسه بین‌گروهی که تحت هر دو عامل ورزش و استرس روانی اجتماعی بودند با هریک از گروه‌های استرس و ورزش، به‌طور جداگانه شاهد تأثیر ورزش بر کاهش اثرات استرس خواهیم بود؛ حال‌آنکه نقش استرس در ایجاد و تشدید آسیب اکسیداتیو همچنان غیرقابل‌انکار است. بنابراین اگرچه مکانیسم دقیق پشت پرده کاهش مضرات استرس اکسیداتیو توسط ورزش منظم کاملاً شناخته‌شده نیست، اما مکانیسم احتمالی می‌تواند به‌دلیل افزایش مصرف انرژی و نیز فعال‌شدن عوامل آنتی‌اکسیدان در طی انجام ورزش منظم باشد که متعاقباً سبب کاهش تولید شاخص‌های استرس اکسیداتیو در میتوکندری‌ها شده، بنابراین از آسیب وارده به سلول می‌کاهد (۲۷). نتایج مطالعه ما نشان داد که پیش‌آماده‌سازی با ورزش منظم، قویاً توانست به‌شکل مطلوب و قابل‌قبولی اثرات رادیکال‌های آزاد ناشی از نارسایی قلبی را کاسته و یا آن‌ها را خنثی نماید.

اندازه‌گیری‌های سطح کورتیکوسترون سرم در این مطالعه حاکی از این می‌باشد که به‌دنبال تزریق ISO شاهد افزایش معناداری در سطح کورتیکوسترون سرم خواهیم بود که این مطلب خود بیانگر این احتمال می‌باشد که ایزوپروترنول به‌عنوان یک استرس روی بدن حیوانات تأثیر گذاشته است (۲۸).

با نظر به اینکه در شواهد موجود در گروهی که قبل از تزریق ایزوپروترنول تحت ورزش منظم در چهار هفته قرار گرفته‌اند، سطح کورتیکوسترون سرم کمتر از گروه ISO می‌باشد. حال این سؤال مطرح می‌شود که چگونه ورزش توانسته است بر کاهش سطح این هورمون در سرم مؤثر باشد؟ در پاسخ به این سؤال این احتمال می‌رود که ورزش به‌صورت حاد بر افزایش سطح گلوکوکورتیکوئیدها و به‌صورت مزمن بر کاهش آن

استرس روانی اجتماعی ناشی از عدم وجود ثبات اجتماعی داشته باشد. باتوجه به یافته‌های گروه تحت استرس روانی اجتماعی در داده‌های اکوکاردیوگرافی و شاخص‌های بیوشیمیایی استرس اکسیداتیو متوجه نقش بسزای ثبات اجتماعی خواهیم شد. حیواناتی که به دلیل قرارگیری تحت استرس اجتماعی بوده‌اند، پرکاری سیستم ترشح گلوکوکورتیکوئیدها را نشان می‌دهند که شامل افزایش سطح پایه این هورمون‌ها در خون، افزایش ترشح غده آدرنال و نقص سیستم فیدبک منفی برای تنظیم ترشح این هورمون‌ها خواهد بود.

مطالعات قبلی در این حیطة نشان داده است که عدم وجود ثبات اجتماعی، سبب تسریع روند پیری در مغز و قلب و افزایش مرگ سلول‌های کبدی می‌گردد؛ لذا به‌طورکلی نتیجه‌گیری می‌شود وضعیت اجتماعی، اقتصادی و محیط اجتماعی که فرد در آن به سر می‌برد، نقش مهمی در پیش‌بینی کیفیت زندگی و امید به زندگی و سال‌های مفید عمر وی خواهد داشت (۳۴).

انجام این پژوهش اگرچه پیرو مطالعاتی است که در این دانشگاه در حیطة استرس روانی اجتماعی صورت گرفته است، اما آنچه بیش‌ازپیش اهمیت دارد، القای دغدغه انجام مطالعات بیشتر در حوزه عدالت اجتماعی است.

منابع

1. Yang J, Zhou W, Zheng W, Ma Y, Lin L, Tang T, et al. Effects of myocardial transplantation of marrow mesenchymal stem cells transfected with vascular endothelial growth factor for the improvement of heart function and angiogenesis after myocardial infarction. *Cardiology*. 2006; 107(1): 17-29.
2. Fernald LC, Adler NE. Blood pressure and socioeconomic status in low-income women in Mexico: a reverse gradient? *Journal of epidemiology and community health*. 2008; 62(5): e8-e.
3. Dunlop S, Coyte PC, McIsaac W. Socio-economic status and the utilisation of physicians' services: results from the Canadian National Population Health Survey. *Social science & medicine*. 2000; 51(1): 123-33.
4. Zhang L, Zhou R, Li X, Ursano RJ, Li H. Stress-induced change of mitochondria membrane potential regulated by genomic and non-genomic GR signaling: a possible mechanism for hippocampus atrophy in PTSD. *Medical hypotheses*. 2006; 66(6): 1205-8.

استرس روانی اجتماعی ناشی از عدم وجود ثبات اجتماعی و اثرات محافظتی و آنتی‌اکسیدانی ورزش در چنین شرایطی بود. نتایج بسیاری از مطالعات نشان داده است که کاهش توان سیستم آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان یک استراتژی مهم و موردانتخاب در جلوگیری از بازآرایی قلبی می‌باشد. بازآرایی قلبی یک فرایند تطبیقی بوده که در جهت حفظ و نگهداری هموستاز در برابر استرس‌های خارجی فعال می‌شود (۳۰،۳۱). روی هم‌رفته استرس اکسیداتیو نقش بسیار مهمی را در عدم پیشرفت بازآرایی قلبی و نارسایی قلبی بازی می‌کند. همچنین مطالعات بسیاری پیشنهاددهنده این است که آنتی‌اکسیدان‌های فعال‌شده با ورزش به‌عنوان یک گزینه درمانی و محافظتی در برابر بازآرایی قلبی می‌باشند (۳۲،۳۳). یکی از مکانیسم‌های مهم در پاتوفیزیولوژی نارسایی قلبی استرس اکسیداتیو می‌باشد که ورزش از طریق بازسازی تعادل سیستم آنتی‌اکسیدانی - اکسیدانی اثرات محافظتی خود را در رت القا نمود و درنهایت سبب بهبود فاکتورهای سرمی مربوط به استرس اکسیداتیو، ۵ روز بعد از تزریق ISO، بهبود شاخص‌های عملکردی قلب در اکوکاردیوگرافی ۲۸ روز بعد از تزریق ISO و بهبود شاخص‌های بافت‌شناسی ۲۸ روز بعد از تزریق ISO شد و نهایتاً ورزش توانست اثری محافظتی در نارسایی قلبی القاشده با تزریق زیرجلدی ایزوپروتینول در زمینه

5. Popescu LM, Curici A, Wang E, Zhang H, Hu S, Gherghiceanu M. Telocytes and putative stem cells in ageing human heart. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2015; 19(1): 31-45.
6. Shinmura K, Tamaki K, Sano M, Murata M, Yamakawa H, Ishida H, et al. Impact of long-term caloric restriction on cardiac senescence: caloric restriction ameliorates cardiac diastolic dysfunction associated with aging. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2011; 50(1): 117-27.
7. Zhu H, Rothermel BA, Hill JA. Autophagy in Load-Induced Heart Disease. *Methods in enzymology*. 2009; 453: 343-63.
8. Jia G, Cheng G, Agrawal DK. Autophagy of vascular smooth muscle cells in atherosclerotic lesions. *Autophagy*. 2007; 3(1): 63-4.
9. Martinet W, Agostinis P, Vanhooeck B, Dewaele M, De Meyer GR. Autophagy in disease: a double-edged sword with therapeutic potential. *Clinical science*. 2009; 116(9): 697-712.
10. Lorgeril M, Salen P, Accominotti M, Cadau M, Steghens JP, Boucher F, et al. Dietary and blood antioxidants in patients with chronic heart failure. Insights into the potential importance of selenium in heart failure. *European journal of heart failure*. 2001; 3(6): 661-9.
11. De Meyer GR, De Keulenaer GW, Martinet W. Role of autophagy in heart failure associated with aging. *Heart failure reviews*. 2010; 15(5): 423-30.
12. Nemchenko A, Chiong M, Turer A, Lavandero S, Hill JA. Autophagy as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011; 51(4): 584-93.
13. Harriss D, Atkinson G. Ethical standards in sport and exercise science research: 2014 update. *International journal of sports medicine*. 2013; 34(12): 1025-8.
14. Duzova H, Karakoc Y, Emre MH, Dogan ZY, Kilinc E. Effects of acute moderate and strenuous exercise bouts on IL-17 production and inflammatory response in trained rats. *J Sports Sci Med*. 2009; 8(2): 219-24.
15. Porcel JM, Casademont J, Conthe P, Pinilla B, Pujol R, García-Alegría J. Core competencies in internal medicine. *European journal of internal medicine*. 2012; 23(4): 338-41.
16. Health NIo. Morbidity and mortality: 2004 chart book on cardiovascular, lung and blood diseases. Retrieved May. 2004; 15.
17. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers J, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation*. 2000; 102(10): 1126-31.
18. Gao S, Ho D, Vatner DE, Vatner SF. Echocardiography in mice. *Current protocols in mouse biology*. 2011: 71-83.
19. Benjamin IJ, Jalil JE, Tan L, Cho K, Weber KT, Clark WA. Isoproterenol-induced myocardial fibrosis in relation to myocyte necrosis. *Circulation research*. 1989; 65(3): 657-70.
20. Ohtani T, Mano T, Hikoso S, Sakata Y, Nishio M, Takeda Y, et al. Cardiac steroidogenesis and glucocorticoid in the development of cardiac hypertrophy during the progression to heart failure. *Journal of hypertension*. 2009; 27(5): 1074-83.
21. Liang JQ, Wu K, Jia ZH, Liu C, Ding J, Huang SN, et al. Chinese medicine Tongxinluo modulates vascular endothelial function by inducing eNOS expression via the PI-3K/Akt/HIF-dependent signaling pathway. *Journal of ethnopharmacology*. 2011; 133(2): 517-23.
22. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003; 107(25): 3152-8.
23. Sachdeva J, Tanwar V, Golechha M, Siddiqui KM, Nag TC, Ray R, et al. Crocus sativus L. (saffron) attenuates isoproterenol-induced myocardial injury via preserving cardiac functions and strengthening antioxidant defense system. *Experimental and toxicologic pathology*. 2012; 64(6): 557-64.
24. Radhiga T, Rajamanickam C, Senthil S, Pugalendi KV. Effect of ursolic acid on cardiac marker enzymes, lipid profile and macroscopic enzyme mapping assay in isoproterenol-induced myocardial ischemic rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2012; 50(11): 3971-7.

25. Rothermel BA, Hill JA. Autophagy in load-induced heart disease. *Circulation Research*. 2008; 103(12): 1363-9.
26. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circulation Research*. 1994; 74(2): 349-53.
27. Heidary F, Mahdavi MRV, Momeni F, Minaii B, Rogani M, Fallah N, et al. Food inequality negatively impacts cardiac health in rabbits. *PloS one*. 2008; 3(11): e3705.
28. Zaitone SA, Abo-Gresha NM. Rosuvastatin promotes angiogenesis and reverses isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rats: role of iNOS and VEGF. *European journal of pharmacology*. 2012; 691(1): 134-42.
29. Sapolsky RM. The influence of social hierarchy on primate health. *Science*. 2005; 308(5722): 648-52.
30. Bartolomucci A, Palanza P, Parmigiani S, Pederzani T, Merlot E, Neveu PJ, et al. Chronic psychosocial stress down-regulates central cytokines mRNA. *Brain research bulletin*. 2003; 62(3): 173-8.
31. Conboy JK. The effects of exercise withdrawal on mood states in runners. *Journal of Sport Behavior*. 1994; 17(3): 188.
32. Fauvel H, Marchetti P, Chopin C, Formstecher P, Nevière R. Differential effects of caspase inhibitors on endotoxin-induced myocardial dysfunction and heart apoptosis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2001; 280(4): H1608-H14.
33. Hongling LJXJL, Huaiqing C. Apoptosis in Pressure Overload-Induced Heart Hypertrophy [J]. *Journal of Biomedical Engineering*. 2001; 2: 011.
34. Moradi F, Mahdavi MRV, Ahmadiani A, Rogani M, Delshad AR, Mojarab S, et al. Social instability, food deprivation and food inequality can promote accumulation of lipofuscin and induced apoptosis in hepatocytes. *World Applied Sciences Journal*. 2012; 20(2): 310-8.

Effects of regular exercise on psychosocial stress in rat model of heart failure induced by isoproterenol

Reyhane Sadeghzade¹, Fatemeh Moradi^{2,3}, Mohammad Reza Vaez Mahdavi^{1,3*}, Mehrdad Roghani⁴, Marjan Aghajani²

1. Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran
2. Physiology Department, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3. Equity and Health Research Center, Shahed University, Tehran, Iran
4. Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

* Corresponding author e-mail: vaezmahdavi@shahed.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Psychosocial stresses are one of the causes of most clinical problems of general health of societies. It can produce and intensify many diseases such as cardiovascular disorders. Studies have shown this type of stress could produce free radicals and lead to oxidative stress. As regular exercise is effective in decreasing mortality from cardiovascular diseases, immobility and obesity are the main risk factors for occurring of these diseases.

Materials and Methods: Fifty rats were randomly divided into 5 groups: Control group, Heart failure group, Psychosocial stress and Heart failure group, Exercise and Heart failure group, and Psychosocial stress, exercise and heart failure group. Psychosocial stress was induced by change of cage-mate of animals. The rats in the training intervention groups were trained to run on a treadmill, 5 days a week for 4 weeks. Subcutaneous injection of isoproterenol (130 mg/kg) was used to induce experimental heart failure. Severity of heart failure was evaluated by functional parameters such as FS, LVEDd, LVESd, LVPWT and EF by echocardiography. Plasma levels of malondialdehyde (MDA) and pro-oxidant/antioxidant balance (PAB), as oxidative parameters and corticosterone level were also evaluated in rat serum.

Results: Psychosocial stress increased levels of PAB, MDA, corticosterone and LVEDd and decreased EF, FS and LVPWT ($P<0.05$). Protective effects of regular exercise was shown with decreased levels of PAB, MDA, corticosterone, and LVEDd and increased EF, FS and LVPWT in SS+Ex+ISO in comparison with SS+ISO ($P<0.05$). Psychosocial stress caused more increase in serum levels of PAB and MDA in rat with heart failure ($P<0.001$). Application of 4-week exercise caused more improvement in serum levels of PAB and MDA ($P<0.001$).

Conclusion: Psychosocial stress can disturb functional indexes in heart failure, increases oxidative stress indexes and corticosterone level of serum. Regular exercise could improve some of deleterious effects of psychosocial stress. So, for experiencing more healthy situation, both reduction of various stress sources and regular exercise are recommended.

Keywords: Regular exercise, Heart failure, Psychosocial stress, Oxidative stress.