پژوهش‌نامهٔ علوم ورزشی
پژوهش‌نامهٔ فیزیولوژی ورزشی کاربردی
سال ششم/شمارهٔ یازدهم/بهار و تابستان ۸۹
ص ص ۳۶-۲۷
تاریخ دریافت: ۸۸/۰۴/۲۶
تاریخ پذیرش: ۸۹/۰۱/۲۳

مرگ سلول‌های قلبی در پاسخ به یک برنامهٔ تمرینی شدید ـ یک طرح تجربی در موش‌های صحرایی غیر فعّال

طلا جولازاده[۱]
دکتر ولی‌الله دبیدی روشن[۲]
دکتر شادمهر میردار[۳]

چکیده

متالوتیونئین (MT) در برابر استرس اکسایشی و مرگ سلولی یک اثر حفاظتی اعمال می‌کند. مطالعات قبلی نشان دادند ورزش حاد باعث مرگ سلول‌های توبول‌های کلیوی در موش‌های تمرین نکرده می‌شود؛ امّا اثر این گونه تمرینات بر مرگ سلول‌های قلبی مشخّص نیست. در این پژوهش، پاسخ شاخص‌های مرتبط با مرگ سلولی [متالوتیونئین با ایزوفرم قلبی (MT2)، سطح پراکسیداسیون لیپیدی (TBARS) وکراتین فسفومیوکیناز قلبی (CPK ـ] (MB و همچنین ارتباط آنها در بافت قلب موش‌های صحرایی سالم غیر فعّال در معرض فعّالیّت وامانده‌ساز بررسی شد. نتیجه پژوهش نشان داد فعّالیّت وامانده‌ساز باعث افزایش معنی‌دار MT2، TBARS و CPK ـ MB می‌شود (P=۰/۰۰۰). به علاوه، تغییرات MT2 با تغییرات TBARS و CPK ـ MB ارتباط معنی‌داری داشت (P=۰/۰۰۰). مطالعهٔ حاضر برای نخستین بار نشان داد MT2 با استرس ناشی از فعّالیّت شدید تحریک می‌شود و بر این اساس استرس اکسایشی ناشی از فعّالیّت وامانده‌ساز ممکن است منجر به مرگ سلول‌های قلبی شود. با این وجود، بررسی نقش MT2 در سلول‌های قلبی به مطالعات بیشتری نیاز دارد.

واژه‌های کلیدی: مرگ سلولی، استرس اکسایشی، آسیب قلبی، فعّالیّت وامانده‌ساز، موش‌های صحرایی.

---

۱. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش
۲. دانشیار دانشگاه مازندران
۳. دانشیار دانشگاه مازندران

Apoptosis in cardiac cells in response to acute exercise protocol: An experimental protocol in the sedentary rats

Jolazadeh, T (MSc)
Dabidi Roshan, V (Ph. D)
Mirdar. Sh (Ph. D)

Abstract

Introduction: Metallothionein (MT) exerts a protective effect on the cell against oxidative stress and apoptosis. The studies have previously shown that acute exercise in untrained rats resulted in apoptosis of renal tubular cells and liver, but the effects of the treadmill exhaustive running on cardiac cells apoptosis are not well known.

Method: In this study, we examined the response of markers related to apoptosis [metallothionein(MT2), level of lipid peroxidation(thiobarbituric acid reactive substances) and CPK-MB] and relationship between the mentioned markers in cardiac cells of 16 sedentary rats that were exposed to acute exercise. The rats performed the ramp exhaustive protocol of 20 to 30 m/min. The MT_2 was examined by radioimmunoassay method and the level of lipid peroxidation was assayed by thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) method in heart tissue homogenates.

Results: The MT2, TBARS and CPK-MB levels increased significantly in acutely exercised rats. Furthermore, Changes in MT2 were related to changes in TBARS and CPK-MB.

Conclusion: The results obtained in this study demonstrated for the first time that MT2 was induced by stress. We speculated that apoptosis in cardiac cells in response to acute physical effort could be due to oxidative stress. However, Additional studies would be nessesary to elucidate the role of MT2 in cardiac cells.

Keywords: Apoptosis, Oxidative Stress, Cardiac Injuries, Exhaustive Exercise, Rats.

مقدّمه

در سال‌های اخیر، فعّالیّت بدنی به عنوان بخش مهمّی از برنامه‌های شیوهٔ زندگی سالم معرّفی شد و برای بهبود ظرفیت فیزیولوژیکی و عملکردی در طی زندگی توصیه می‌شود. با وجود این، برخی مطالعات نشان دادند اجرای ورزش شدید می‌تواند یک پاسخ استرسی و تغییرات پاتولوژیکی قابل توجّه از جمله مرگ سلولی (آپوپتوزیس) [1] را در عضلات اسکلتی فعّال، کبد و کلیه تحریک نماید (۲۰، ۱۵، ۱۴، ۱۰). اگرچه سازوکارهای محرّک مرگ سلولی در اندام‌های مختلف در طی وهله‌های تمرین و پس از آن به طور کامل شناخته نشده است، صاحب‌نظران معتقدند عواملی از قبیل تشکیل گونه‌های فعّال اکسیژن [2] (ROS) ممکن است در این سازوکارها نقش داشته باشند (۲۴، ۸). هنگام ورزش شدید، اندام‌های فعّالی مانند قلب به واسطه پدیده‌ای موسوم به کم خونی ـ ریزش مجدّد خون [3] در معرض کاهش و متعاقب آن افزایش جریان خون قرار می‌گیرند. این موضوع به عنوان علّت تولید بیش از حد ROS و در نتیجه مرگ سلولی در این شرایط شناخته شده است (۱۴، ۱).

مطالعات اخیر نشان دادند متالوتیونئین [4] (MT) یک پروتئین غنی از سیستئین با وزن ملکولی پایین است که در اکثر بافت‌های پستانداران وجود دارد (۲۴، ۱۴، ۸، ۵) و ظرفیت اتصال به کاتیون فلزی با وزن ملکولی سنگین و رفع سمیّت آنها را دارد (۱۷، ۱۶) و در پاک سازی گونه‌های مختلف رادیکال‌های آزاد (۲۴، ۱۶، ۱۴، ۸) و در نتیجه حفاظت از سلول در برابر اثرات سمی و آسیب به DNA بسیار مؤثّر است (۱۶، ۶، ۲). تاکنون مشخّص شده MT دارای چهار ایزوفرم شامل MT1 تا MT4 است که ایزوفرم MT2 به عنوان عامل ضد اکسایشی مهم به ویژه در قلب وجود دارد و به هنگام ایجاد استرس اکسایشی انباشته می‌شود (۱۹، ۳). از سوی دیگر، به عنوان یک شاخص ضد اکسایشی غیر آنزیمی مرتبط با مرگ سلولی است که باعث جلوگیری از مرگ سلول‌های قلبی در برابر رادیکال‌های آزاد، عوامل سمی و داروهای ضد سرطانی می‌شود (۱۶، ۸، ۲). علاوه بر این، اثر ضد اکسایشی آن قوی‌تر از موادّ دیگر است (۲۴، ۸). بر اساس گزارش‌های موجود، MT در مقایسه با گلوتاتیون به طور بسیار مؤثّرتری (تقریباً ۸۰۰ برابر) می‌تواند از آسیب DNA ناشی از ROS جلوگیری نماید (۱۲).

برخی مطالعات به بررسی اثر فعّالیّت‌های وامانده‌ساز بر مرگ سلولی در بافت‌هایی از قبیل لوله‌های کلیوی، عضله اسکلتی و کبد پرداختند (۲۰، ۱۵، ۱۴، ۱۲، ۱۰). مارزنا و همکارانش (۱۴) در پژوهشی تأثیر تمرینات حاد را بر MT لوله‌های کلیوی موش‌های ویستار نر بررسی کردند و نشان دادند MT پس از تمرینات وامانده‌ساز افزایش قابل توجّهی می‌یابد. پنکووا و همکاران (۱۲) نیز در مطالعه‌ای روی عضله اسکلتی انسان اظهار داشتند که افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در طی ورزش ممکن است باعث تحریک افزایش سطح MT و در نتیجه تسهیل اثر پاک سازی ROS تولید شده در طی ورزش شود. بررسی‌های

1 . Apoptosis
2 . Reactive oxygen species (ROS)
3 . Ischemia-reperfusion
4 . Metallothionein

انجام شده نشان می دهند محقّقان زیادی اثر ورزش بر استرس اکسایشی را در برخی بافت‌های بدن و یا سرم بررسی کردند (۲۲، ۱۰، ۵)؛ امّا شواهد حاکی از آن است که مقادیرMT در بافت‌های مختلف متفاوت است و مقادیر آن در پلاسما نشانگر تغییرات ضد اکسایشی در بافت ویژه‌ای نیست (۵). در این راستا، گزارش‌هایی مبنی بر وقوع مرگ سلولی در بافت‌هایی از قبیل لوله‌های کلیوی، عضله اسکلتی و کبد پس از اجرای فعّالیّت‌های وامانده‌ساز وجود دارد (۲۰، ۱۵، ۱۴، ۱۲، ۱۰). به علاوه، اگرچه محقّقانی مانند لایو و همکاران (۱۰) و کاریمجی و همکاران (۷) به مطالعه اثر دوهای شدید بر استرس اکسایشی در قلب و CPK ـ MB پرداختند (۱۰، ۷) و افزایش استرس اکسایشی و آسیب قلبی را گزارش دادند؛ امّا تاکنون گزارشی در خصوص اثر دوی شدید وامانده‌ساز دویدن روی نوارگردان ـ که اغلب به عنوان یک الگوی عادی فعّالیّت به کار برده می‌شود ـ بر شاخص‌های مرتبط با مرگ سلول‌های عضله قلبی مشاهده نشده است. بر این اساس، پژوهش حاضر با هدف بررسی دو موضوع انجام شد. اوّل اینکه، یک جلسه تمرین وامانده‌ساز چه تأثیری بر برخی شاخص‌های مرتبط با مرگ سلول قلبی (MT2، پراکسیداسیون لیپیدی و (CPK ـ MB در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار دارد؟ از سوی دیگر، با توجّه به این که برخی مطالعات ارتباط بین مرگ سلولی و استرس اکسایشی را نشان دادند (۲۰، ۱۵)، سئوال دوم، آن است آیا ارتباط معنی‌داری بین تغییراتMT2 پس از اجرای فعّالیّت وامانده‌ساز با تغییرات پراکسیداسیون لیپیدی و CPK ـ MB وجود دارد؟.

روش‌شناسی پژوهش

در این پژوهش شبه تجربی، ۱۶ سر موش صحرایی نر بالغ ۵ ماهه نژاد ویستار در یک طرح پیش و پس از اجرای پروتکل وامانده‌ساز مورد بررسی قرار گرفتند. این حیوانات پس از خریداری و انتقال به آزمایشگاه، به مدّت ۲ هفته با محیط جدید و نحوهٔ فعّالیّت روی نوارگردان آشنا شدند و سپس به طور تصادفی در گروه‌های پیش و پس از اجرای پروتکل وامانده‌ساز (هریک شامل ۸ سر موش با میانگین وزنی به ترتیب ۶±۲۸۶ و ۶± ۲۸۴ گرم) دسته‌بندی شدند.

حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در طی دوره دو هفته‌ای آشنایی با محیط جدید و نوارگردان در قالب گروه‌های ۴ سر موش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف با ابعاد ۱۵×۱۵× ۳۰سانتی متر ساخت شرکت رازی راد و در محیطی با دمای ۲±۲۲ درجه سانتیگراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲ به ۱۲ ساعت و رطوبت ۵±۵۰ ٪ نگهداری شدند. علاوه بر این، برای تغذیه آنها نیز از غذای استاندارد به شکل پلت استفاده شد.

موش‌ها پس از آشنایی یک هفته‌ای با نحوه دویدن روی نوارگردان و ۴۸ تا ۷۲ ساعت استراحت، پروتکل وامانده‌ساز را اجرا کردند. برای این منظور، موش‌ها ابتدا به مدّت ۳ تا ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر در دقیقه گرم کرده و سپس سرعت نوارگردان طوری افزایش یافت تا سرعت به ۲۰ متر بر دقیقه برسد. در این مرحله آزمودنی‌ها به مدّت ۵ دقیقه دویده و سپس سرعت نوار گردان به ۲۵ متر در دقیقه افزایش یافته است. در این مرحله نیز به مدّت ۱۰ دقیقه دویده تا این که سرانجام سرعت به ۳۰ متر در دقیقه افزایش یابد و این

سرعت تا زمان رسیدن آزمودنی به حد واماندگی ادامه یافت. این پروتکل فزایندهٔ وامانده‌ساز با توجّه به هزینه انرژی طرّاحی شده (۹) و شدّت آن در زمان وامانده شدن تقریباً ۷۰ تا ۹۴ درصد حدّ اکثر اکسیژن مصرفی بوده است (۹). در این پژوهش زمان واماندگی حیوان اینگونه تعیین شده بود که در مدّت ۲ دقیقه، ۵ وهله بر روی قسمت شوک دستگاه نوارگردان (که در بخش انتهایی دستگاه تعبیه شده) قرار گیرد. برای جلوگیری از آثار احتمالی شوک بر نتایج پژوهش نیز سعی شد با استفاده از روش شرطی سازی اوّلیّه؛ یعنی، تولید صدا از نشستن و استراحت حیوان در بخش انتهایی دستگاه جلوگیری به عمل آید. با توجّه به این که انجام فعّالیّت روی سطوح شیب دار باعث گسترش آسیب دیدگی غشاء در سلول‌های بدن می‌شود، لذا این پروتکل وامانده‌ساز روی سطح بدون شیب انجام شد.

برای تعیین شاخص‌های مرتبط با مرگ سلول قلبی (MT2، MDA و CPK ـ MB)، تمام موش‌ها با شرایط سنی مشابهی پس از ۱۲ساعت ناشتایی شبانه و بلافاصله پس از اجرای فعّالیّت وامانده‌ساز از طریق تزریق زیرصفاقی مخلوط کتامین و زایلازین با نسبت ۵ به ۲ بی هوش و کشته شدند و بافت قلب از ناحیه ریشه آئورت جدا شد و در دمای ۷۰ ـ درجه سانتی گراد نگهداری شد تا برای آنالیز بعدی مورد استفاده قرار گیرد. برای‌اندازه گیری متالوتیونئین و پراکسیداسیون لیپیدی، ابتدا بافت قلب با استفاده از مایع نیتروژن پودر شد و سپس در بافری حاوی ۰/۲۵ مول ساکروز، ۲ میکرومول محلول ۲ـ مرکاپتواتانول[1]، ۱۰ میکرومول سدیم آزید[2]، و ۰/۱ میکرومول فنیل متیل سولفنیل فلورید[3] هموژنیزه شد و آنگاه به مدّت ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۲۰۰۰ هزار دور در دقیقه سانتریفوژ شد. از روش اختصاصی و با حساسیّت بالای رادیوایمنواسی[4] به طریقی که توسط گاروی و همکاران (۳) توصیف شد، برای تعیین MT2 استفاده شد. به علاوه، از واکنش تیوباربیتوریک اسید[5] (TBARS) نیز برای‌اندازه گیری مالوندی آلدهید[6] (MDA) به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی استفاده شد. از روش ایمونولوژیک DGKE نیز برای بررسی فسفوفروکتوکیناز قلب (CPK ـ MB) پس از اجرای شاخص آسیب قلبی به دنبال فعّالیّت وامانده‌ساز استفاده شد.

پس از جمع‌آوری داده‌های خام از آمار توصیفی برای دسته بندی داده‌ها و از آمار استنباطی نیز برای برای بررسی تغییرات هریک از شاخص‌ها در قبل و پس از اجرای پروتکل وامانده‌ساز و همچنین ارتباط آنها استفاده شد. بدین منظور، از آزمون t همبسته برای بررسی تفاوت تغییرات هریک از شاخص‌ها پس از اجرای پروتکل وامانده‌ساز در مقایسه با شرایط استراحتی قبل از آن استفاده شد. به علاوه، از آزمون پیرسون نیز برای بررسی همبستگی بین تغییرات MT2 با دیگر شاخص‌های آسیب قلبی متعاقب اجرای پروتکل وامانده‌ساز در سطح معنی‌داری $P \leq ۰/۰۵$ استفاده شد.

1 . 2-mercaptoethanol
2 . Sodium Azide
3 . Phenylmethylsulfonyl
4 . Highly Specifin and Sensitive Radioimmunoassay analyses
5 . Thiobarbituric acid reactive substances(TBARS)
6 . Malodialdehyde

یافته‌های پژوهش

جدول۱ مقادیر هریک از متغیّرهای مرتبط با مرگ سلول قلبی را پیش و پس از اجرای پروتکل وامانده‌ساز نشان می‌دهد. همان گونه که در جدول نیز مشخّص است اجرای یک جلسه فعّالیّت شدید وامانده‌ساز دویدن روی نوارگردان بدون شیب باعث افزایش معنی‌دار سطوح MT2، MDA و همچنین CPK ـ MB بافت قلب شده است (P=۰/۰۰۰). به علاوه، همبستگی معنی‌داری بین تغییرات MT2 قلبی پس از اجرای پروتکل وامانده‌ساز با هریک از شاخص‌های MDA و CPK ـ MB مشاهده شد (P=۰/۰۰۰) (جدول ۲).

جدول ۱. تغییرات متغیّرهای مرتبط با مرگ سلول قلبی در موش‌ها پس از اجرای پروتکل وامانده‌ساز

شاخص	قبل از پروتکل وامانده‌سازی	پس از واماندگی	مقدار P
MT2 (نانوگرم در گرم بافت)	۳۸۱/۸۷±۸/۲۴	۶۰۹/۲۵±۱۹/۶۹ *	۰/۰۰۰
MDA (نانومول در گرم بافت)	۳/۴۳±۰/۰۳۸	۵/۴۰±۰/۱۲ *	۰/۰۰۰
CPK ـ MB (واحد درگرم)	۶۱/۶۳±۸/۳۷	۱۵۹/۵۰±۱۲/۸۴ *	۰/۰۰۰

* نشانه اختلاف معنی‌داری نسبت به قبل از اجرای پروتکل وامانده‌ساز

جدول ۲. ضریب همبستگی شاخص‌های مختلف مرتبط با مرگ سلول قلبی به دنبال اجرای پروتکل وامانده‌ساز

	MDA	CPK ـ MB
MT2 مقدار معنی‌داری	r=۰/۹۸۸ P=۰/۰۰۰	r=۰/۹۶۶ P=۰/۰۰۰
MDA مقدار معنی‌داری	ـ ـ	r=۰/۹۷۶ P=۰/۰۰۰

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر اوّلین مطالعه‌ای است که با هدف مطالعه پاسخ شاخص‌های وابسته به مرگ سلول‌های (آپوپتوزیس) قلبی متعاقب یک پروتکل وامانده‌ساز دویدن روی نوارگردان روی موش‌های صحرایی اجرا شد. نتیجه پژوهش نشان داد اجرای یک جلسه فعّالیّت شدید در موش‌های سالم غیر فعّال باعث افزایش قابل توجّه مقادیر MT2، پراکسیداسیون لیپیدی و CPK ـ MB بافت قلب می‌شود. اگرچه مطالعه کاملاً مرتبطی در خصوص اثر تمرین حاد بر MT بافت قلب مشاهده نشده است، نتایج به دست آمده در این مطالعه نیز گزارش‌های قبلی در خصوص اثر فعّالیّت‌های شدید وامانده‌ساز بر مرگ لوله‌های کلیوی در موش‌های صحرایی را تأئید می‌کند که در آن حتی اجرای ۸ هفته تمرین استقامتی نیز تغییر قابل توجّهی را در مقادیر استراحتی MT کلیوی در مقایسه با گروه کنترل غیرفعّال ایجاد نکرده است (۱۵، ۱۴). اخیراً برخی مطالعات

نشان دادند سطوح MT بعد از ورزش حاد در عضلات اسکلتی، کبد و کلیه افزایش می یابد (۲۱، ۱۴، ۱۲، ۴). تحریک MT بعد از فعّالیّت بدنی می‌تواند با استرس اکسایشی مرتبط باشد و مشخّص شده که تمرین وامانده‌ساز از طریق افزایش میزان برداشت اکسیژن باعث افزایش تولید رادیکال آزاد می‌شود (۱۸).

هرچند سازوکارهای محرّک مرگ سلول قلبی در حین و یا پس از وهله‌های ورزشی کاملاً مشخّص نشده‌اند، صاحب‌نظران معتقدند عواملی از قبیل تشکیل گونه‌های اکسیژنی فعّال (ROS) ممکن است در این سازوکارها نقش داشته باشند (۲۴، ۸). افزایش تولید ROS در برخی شرایط ممکن است ناشی از افزایش قابل توجّه مصرف اکسیژن در طی ورزش و یا پدیده کم خونی ـ افزایش مجدد جریان خون باشد. در طی ورزش شدید، اندام‌هایی از قبیل قلب در معرض کم خونی ناقص قرار داشته و این امر به این دلیل است که کاهش تأمین خون در طی انقباض و اکسیژن رسانی مجدد بافت قلب باعث پیدایش پدیده کم خونیـ افزایش مجدد جریان خون می‌شود که به عنوان علّت تولید بیش از حد ROS در این شرایط معرّفی شده است (۱۴، ۱). به علّت اکسیداسیون مستقیم اجزای سلولی از قبیل لیپیدها، پروتئین‌ها و یا تغییر مسیرهای سیگنال دهی، افزایش مقدارROS می‌تواند برای بافت قلب خطرناک باشد و می‌تواند باعث مرگ برنامه ریزی شده سلول‌های مختلف شود (۱۴). در این راستا، مطالعات نشان می دهند که MTتحت شرایط استرس اکسایشی انباشته می‌شود. در واقع این پروتئین‌ها به عنوان عوامل ضد اکسایشی اصلی معرّفی شدند که نقش کلیدی را در عملکردهای بازدارنده مرگ (ضد آپوپتوزی) سلول در شرایط پاتولوژیک مختلف پاک‌سازی و مهار تشکیل گونه‌های اکسیژنی فعّال (ROS) بازی می کنند (۱۲، ۱۱). مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که بیان بیش از حد MT و همچنین تزریقMT باعث فعّالیّت در برابر استرس اکسایشی و آسیب بافتی می‌شود. در مقابل، کمبود MT منجر به افزایش قابل توجّه استرس اکسایشی و آسیب سلولی می‌شود (۱۲، ۱۱).

نتیجه دیگر پژوهش حاضر، همسویی تغییرات MT2 با تغییرات MDA و CPK ـ MB می‌باشد که حاکی از همبستگی بین این عوامل می‌باشد (جدول ۲). این همبستگی معنی‌دار بین سطوح MT2 و سطوح TBARS که حاکی از پراکسیداسیون لیپیدی در پاسخ به فعّالیّت وامانده‌ساز است می‌تواند بر نقش حفاظتی MT2 در برابر استرس اکسایشی در بافت قلب (که مشخّص شده بافت هدف اصلی برای برخی عوامل سمی از قبیل فلزات سنگین و رادیکال‌های آزاد است) تأکید داشته باشد. یافته‌های مطالعه حاضر همسو با تحقیقات انسانی (۱۲) و حیوانی (۱۴، ۴) است که نشان دادند MT در پاسخ به برخی محرک‌های استرس‌زا مانند فعّالیّت شدید بدنی، استرس بی‌حرکتی و یا محرومیّت از غذا و آب افزایش می یابد. این یافته به طور قوی نشان می‌دهد که MT2 می‌تواند نقش مهمّی در حفاظت عضله قلبی در برابر استرس اکسایشی ـ که مشخّص شده پس از ورزش وامانده‌ساز افزایش می‌یابدـ ایفا نماید؛ امّا این موضوع دست کم تا حدی می‌تواند وقوع مرگ سلولی را در برخی مطالعات را توجیه کند که در آن MT پس از فعّالیّت‌های وامانده‌ساز افزایش نیافته و در نتیجه سلول‌ها در برابر مرگ حفاظت نمی‌شوند. در مقابل، برخی مطالعات نشان دادند که بیان بیش از حدMT باعث افزایش مقاومت بافت و سلول‌ها به استرس اکسایشی می‌شود (۱۲). به علاوه، محقّقان گزارش دادند MT باعث سرکوب قابل توجّه اثرات مضر ناشی از مصرف داروهای مختلف ضدسرطانی از

قبیل دوگزوروبیسین[1] و سیس پلاتینوم[2] از جمله تحریک تولید ROS و سمی سازی شدید قلبی می‌شود (۱۶، ۶).

بدون توجّه به عوامل درگیر، تحریک MT به وسیله فعّالیّت بدنی ممکن است در حفاظت بدن در برابر ROS و استرس اکسایشی در قلب و بافت‌های دیگر مهم باشد؛ زیرا همان گونه که پیش تر نیز اشاره شد، MTها به عنوان پروتئین‌های ضداکسایشی و پاک کننده رادیکال‌های آزاد شناخته شده‌اند (۱۶، ۱۳). در واقع، گزارش‌ها حاکی از آن است که MT در مقایسه با گلوتاتیون به طور بسیار مؤثرتری (تقریباً ۸۰۰ برابری) می‌تواند از آسیب DNA ناشی از ROS حفاظت نماید (۱۲). بر این اساس، افزایش MT2 قلبی مشاهده شده در پژوهش حاضر پس از یک جلسه تمرین وامانده‌ساز احتمالاً نقش مهمّی در حفاظت بافت قلب در برابر استرس اکسایشی و تشکیل ROS ناشی از فعّالیّت وامانده‌ساز دارد، زیرا افزایش MT2 به دنبال پروتکل وامانده‌ساز در پژوهش حاضر با افزایش مشابه در مقادیر MDA بافت قلب همسو بوده است. با این وجود، علیرغم وجود ارتباط معنی‌دار بین MT2و(CPK ـ MB r= ۰/۹۶۶)، بررسی تغییرات CPK ـ MB به عنوان شاخص آسیب قلبی همسو با این ادعا که MT2 باعث مهار فرایندهای اکسایشی در قلب می‌شود، نیست؛ زیرا ردیابی مقادیر CPK ـ MB در پژوهش حاضر حاکی از افزایش تقریباً ۲/۵ برابری مقادیر این شاخص به دنبال اجرای پروتکل‌های وامانده‌ساز در مقایسه با سطوح استراحتی قبل از آن بود (۱۲±۱۵۹ واحد در لیّتر متعاقب اجرای پروتکل وامانده‌ساز در مقایسه با مقدار ۸±۶۱ واحد در لیّتر در قبل از آن) بود. این عدم همخوانی احتمالا می‌تواند با وضعیت ضد اکسایشی ضعیف قلب در مقایسه با اندام‌های دیگر از قبیل کبد به هنگام ایجاد شرایط استرسی شدید ـ همانند پروتکل مورد استفاده در پژوهش حاضر ـ مرتبط باشد. گزارش‌ها حاکی از آن است در مدلهای حیوانی از جمله رات‌ها، موش و خرگوش، میزان فعّالیّت کاتالاز قلب تقریباً ۲ تا ۴ درصد میزان فعّالیّت (بر حسب گرم وزن تر یا پروتئین) در کبد است. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ظرفیت ضد اکسایشی قلب ضعیف است و این ظرفیت تحت شرایط فیزیولوژیکی طبیعی کافی است؛ امّا تحت شرایط استرسی از قبیل اجرای فعّالیّت شدید می‌تواند آسیب قلبی را به دنبال داشته باشد و این موضوع تا حدی می‌تواند تناقض ظاهری بین تغییرات MT2و CPK ـ MBدر پژوهش حاضر را نشان دهد.

به غیر از ارتباط بین MT و استرس اکسایشی، اعتقاد بر این است که MT با مقاوم سازی سلول‌ها در برابر آپوپتوزیس نه تنها از طریق پاک سازی رادیکال‌های آزاد تحریک کننده آپوپتوزیس، بلکه با سرکوب رهایش سیتوکروم C میتوکندریایی نیز همراه است (۲۳). به علاوه، سازوکار دیگری که تا حدی توجیه کننده افزایش MT به دنبال اجرای پروتکل وامانده‌ساز در پژوهش حاضر است متکی به مطالعاتی است که نشان دادند بیان IL ـ 6 در عضلات فعّال به دنبال تمرینات شدید افزایش می‌یابد. از آنجا که IL ـ 6 محرک اصلی MT است، لذا افزایش بیان IL ـ 6 در بافت فعّال در پاسخ به تمرین ممکن است افزایش MT را توجیه نماید.

1 . Doxorubicin
2 . Cisplatinum

به طور خلاصه، نتیجه پژوهش حاضر نشان داد اجرای یک جلسه فعّالیّت وامانده‌ساز در موش‌های صحرایی سالم غیرفعّال باعث افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و MT2 قلبی می‌شود. افزایش MT2 قلبی احتمالا باعث جلوگیری از مرگ سلول‌های قلبی و یا کاهش وقوع آن به دنبال فعّالیّت شدید می‌شود؛ امّا بررسی تغییرات CPK ـ MB، نشان از وقوع احتمالی آسیب قلبی به دنبال فعّالیّت شدید است. این موضوع که آیا اجرای فعّالیّت شدید در آزمودنی‌های فعّال و یا بیمار نیز چنین نتیجه ای را به دنبال خواهد داشت، مستلزم پژوهش بیشتری می‌باشد.

منابع

1. Bobillier Chaumont S, Maupoil V, Lahet JJ, and Berthelot A (2001). Effect of exercise training in metallothionein levels of hypertensive rats. Med Sci Sport Exerc 33: 724- 728.
2. Coyle P. , J. C. Philcox, L. C. Carey, and A. M. Rofe (2002). Metallothionein: The multipurpose protein. CMLS, Cell. Mol. Life Sci. 59: 627- 647.
3. Garvey J. S. (1982) The application of a radioimmunoassay for sensitive detection of metallothionien (thonein) in physiological fluids in humans and rats, in Nephrotoxic Mechanisms of Drugs and Environmental Toxins (Porter G. A. , ed) , pp. 437- 449. Plenum Press, New York.
4. Hidalgo Juan, Marta Borris, Justine S. Gamey, and Antonio Armario (1990). Liver, Brain, and Heart Metallothionein Induction by Stress. J. Nettrochem. 55 (2): 651- 654.
5. Isao Hozumi, Junko S. Suzuki, Hiroaki Kanazawa, Akira Hara,Masanao Saio, Takashi Inuzuka, Shinichi Miyairi, Akira Naganuma, and Chiharu Tohyama, (2008). Metallothionein - 3 is expressed in the brain and various peripheral organs of the rat. Neuroscience Letters. 438: 54- 58.
6. Kang James Y. (2007). Antioxidant defense against anthracycline cardiotoxicity by metallothionein. Cardiovasc Toxicol 7: 95- 100
7. Karimjee A. , Carter D. , Irwin M. , Gulamhusein S. , Edmonton A. (2003). The role of cardiac troponin I, CK and CPK - MB in patients undergoing bruce protocol exercise tolerance testing: Med Sports: 796.
8. Kang, Y. J. (1999). The antioxidant function of metallotionein in the heart. The society for experimental biology and medicine. 37: 9727/99/2223.
9. Lawler J. M. , Powers S. K. , Hammeren J. and Martin A. D. (1993). Oxygen cost of treadmill running in 24- month - old Fischer - 344 rats. Med. Sci. Sport. Exer. 25 (11): 1259 - 1264.
10. Liu J. , Yeo H. C. , Overvik - Douki Eva , Tory Hagen, Doniger Stephanie J. , Chu Daniel W. , Brooks George A. , and Ames Bruce N. (2000). Chronically and acutely exercised rats: Biomarkers of Oxidative stress and endogenous antioxidants. J. Appl. Physiol. 89: 21- 28.
11. Milena Penkowa (2006). Metallothioneins are multipurpose neuroprotectants during brain pathology. FEBS. 273: 1857- 1870.

12. Milena Penkowa, Pernille Keller, Charlotte Keller, Juan Hidalgo, Mercedes Giralt and Bente Klarlund Pedersen (2005). Exercise - induced metallothionein expression in human skeletal muscle fibres. Exp Physiol 90 (4): 477- 486.
13. Marian Valko, Dieter Leibfritz , Jan Moncol, Mark T. D. Cronin,Milan Mazur,and Joshua Telser (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 39: 44- 84.
14. Marzena Podhorska-Okołów, Piotr Dziegie, Barbara Dolinska-Krajewska, Małgorzata Dumanska, Marek Cegielski, Zbigniew Jethon, Katia Rossini,Ugo Carraro and Maciej Zabe (2006). Expression of metallothionein in renal tubules of rats exposed to acute and endurance exercise. Folia Histochemicaet Cytobiologica. 44 (3): 195 - 200.
15. Marzena Podhorska - Okolow ,Piotr Dziegie , Eugenia Murawska - Cialowicz Jolanta Saczko, Julita Kulbacka, Agnieszka Gomulkiewicz, Katia Rossini ,Zbigniew Jethon, Ugo Carraro, and Maciej Zabel (2007). Effects of adaptive exercise on apoptosis in cells of rat renal tubuli. Eur J Appl Physiol. 99: 217- 226.
16. Masao Sato, and Masuo Kondoh (2002). Recent studies on metallothionein: Protection against toxicity of heavy metals and oxygen free radicals. Tohoku J. Exp. Med. 196: 9-22.
17. Nath R, Kumar D, Li T, Singal PK (2000). Metallothioneins, oxidative stress and the cardiovascular system. Toxicol. 155: 17- 26.
18. Niess AM, and Simon P. (2007). Response and adaptation of skeletal muscle to exercise - - the role of reactive oxygen species. Front Biosci. 1 (12): 4826-4838.
19. Nu´ria Romero - Isart, and Milan Vas (2002). Advances in the structure and chemistry of metallothioneins. Journal of Inorganic Biochemistry. 88: 388- 396.
20. Podhorska-Okolow M, Dziegiel P, Murawska-Cialowicz E, Krajewska B, Ciesielska U, Jethon Z, Zabel M (2004) Exercise - induced apoptosis in the renal tubular cells of the rat. Folia Morphol 63: 213- 216.
21. Scheede - Bergdahl C, Penkowa M, Hidalgo J, Olsen DB, Schjerling P, Prats C, Boushel R, Dela F (2005). Metallothionein - mediated antioxidant defense system and its response to exercise training are impaired in human type 2 diabetes. Diabetes 54: 3089 - 3094.
22. Sun Zhongdong, XIA Jiahong, Dong Nianguo, Du Xinling , Chi Yifan,Yang Tienan, and YANG Chenyuan (2007). Effects of Metallothionein on Isolated Rat Heart. Journal of Huazhong University of Science and Technology. 27 (4): 448-450.
23. Wang Guang-Wu, Zhanxiang Zhou, Jon B. Klein, and Y. James Kang (2001). Inhibition of hypoxia/reoxygenation - induced apoptosis in metallothionein-overexpressing cardiomyocytes. Am J Physiol Heart Circ Physiol 280: H2292-H2299.
24. Wang Jianxun, Ye Song, Laila Elsherif, Zhenyuan Song, Guihua Zhou, Sumanth D. Prabhu, Jack T. Saari and Lu Cai (2006). Cardiac Metallothionein Induction Plays the Major Role in the Prevention of Diabetic Cardiomyopathy by Zinc Supplementation. Circulation. 113: 544- 554.