

The effect of remote ischemic preconditioning and aerobic exercise on myocardial BIP and eIF2 α gene expression in male rats with myocardial infarction

Atefeh Ghorbanipor¹ , Amin Farzaneh Hesari² , Parvin Farzanegi² , Abdolreza Jafari² 

¹Ph.D. Student, Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

²Department of Exercise Physiology, Sar.C., Islamic Azad University, Sari, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 6 Jun 2025

Revised: 14 Nov 2025

Accepted: 18 Nov 2025

ePublished: 9 Dec 2025

Keywords:

- Aerobic training
- Cardiovascular diseases
- Endoplasmic reticulum
- Ischemic preconditioning

Abstract

Background. Endoplasmic reticulum stress contributes to the development of cardiovascular diseases. In contrast, regular physical exercise has been considered a powerful tool to prevent and control cardiovascular diseases. Ischemic preconditioning has a protective effect against myocardial injury; however, its effects remain unclear when combined with exercise training. The present study aimed to investigate the effect of aerobic training and remote ischemic preconditioning on myocardial BIP and eIF2 α gene expression in male rats with myocardial infarction.

Methods. In this experimental research, a total of 25 male Wistar rats were randomly divided into five groups: control, infarction, infarction ischemia, infarction aerobic training, and infarction ischemia + training. Myocardial infarction was induced by injection of Isoproterenol (100 mg/kg/day) for two consecutive days. Remote ischemic preconditioning was conducted by tightening a tourniquet around the upper thighs and included three 5-minute cycles of ischemia, followed by 5 minutes of reperfusion. The aerobic training was performed 5 sessions per week for 8 weeks. BIP and eIF2 α gene expression was measured by RT-PCR method. Data were analyzed using one-way ANOVA test.

Results. BIP and eIF2 α gene expression significantly increased in the infarction group compared to the control group ($P \leq 0.01$). There was a significant decrease in BIP and eIF2 α gene expression in ischemia, aerobic training, and ischemia+training groups compared to the infarction group ($P \leq 0.01$).

Conclusion. It seems that remote ischemic preconditioning and aerobic exercise reduce cardiac BIP and eIF2 α gene expression in mice with myocardial infarction; however, aerobic exercise combined with remote ischemic preconditioning is more effective.

Practical Implications. The use of remote ischemic preconditioning combined with aerobic exercise may exert a cardioprotective effect against cardiac injuries by mitigating endoplasmic reticulum stress in the heart.

How to cite this article: Ghorbanipor A, Farzaneh Hesari A, Farzanegi P, Jafari A. The effect of remote ischemic preconditioning and aerobic exercise on myocardial BIP and eIF2 α gene expression in male rats with myocardial infarction. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2025;47(5):560-571. doi: 10.34172/mj.025.34061. Persian.

Extended Abstract

Background

The endoplasmic reticulum (ER) is a cellular organelle that regulates calcium homeostasis, facilitates protein folding, and synthesizes lipids.

Oxidative stress and ischemia disrupt calcium homeostasis, leading to the accumulation of misfolded and unfolded proteins, which in turn induces

*Corresponding author; Email: af.hessari@gmail.com

© 2025 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

endoplasmic reticulum stress. It has been revealed that ER stress is a primary cause of cardiovascular diseases. However, 3 signaling pathways implicated in cell apoptosis are activated by myocardial infarction-induced high ER stress. Aerobic exercise training enhances exercise capacity and heart function and prevents cardiac remodeling; therefore, it is an effective adjuvant therapy for the prevention and treatment of a variety of cardiovascular disorders. Aerobic exercise training has a variety of positive effects on the heart, including oxidative stress reduction, mitochondrial dysfunction, and calcium imbalance. Moreover, ischemic preconditioning (IPC) is a treatment strategy that has consistently demonstrated a reduction in the extent of acute myocardial infarction in animal models. IPC entails a transient phase of sublethal local tissue ischemia that provides protection against subsequent lethal ischemia; however, its effects remain unclear when combined with exercise training. The present study aimed to investigate the effect of aerobic training and IPC on myocardial BIP and eIF2 α gene expression in rats with myocardial infarction.

Methods

In this experimental study with a rigorous multi-group post-test design, 25 male Wistar rats (age: 8 weeks; weight: 225 $\pm$ 1 g) were randomly divided into 5 groups: control, infarction, infarction ischemia, infarction aerobic training, and infarction ischemia + training. To establish the experimental model of myocardial infarction, isoproterenol dissolved in normal saline was administered by subcutaneous injection at a dose of 100 mg/kg. The injections were performed for two consecutive days with a 24-hour interval between doses. The occurrence of myocardial infarction was confirmed by comparing the level of troponin and the activity of circulating creatine kinase and cardiac lactate dehydrogenase enzymes in blood samples taken from the medial canthus of the eye in both healthy and myocardial infarction groups. IPC was conducted by tightening a tourniquet around the upper hind limb and releasing it for three cycles. Each cycle comprises 5-minute ischemia and 5-minute reperfusion. Aerobic exercise commenced 20 minutes after the final ischemia cycle. The blood flow of the

hind limb was completely blocked and confirmed by the disappearance of the pulse, hypothermia, and cyanosis of the limb. The aerobic exercise protocol was implemented 5 days per week for 8 weeks, including treadmill running. In weeks 1 and 2, the rats ran at 10 m/min for 15 minutes. In weeks 3 and 4, the speed was increased to 15 m/min for 20 minutes. In weeks 5 and 6, the exercise included running at 20 m/min for 25 minutes, and in weeks 7 and 8, the animals ran at 25 m/min for 30 minutes. The treadmill incline remained constant at 5% throughout the entire training period. Then, the animals were anesthetized 48 hours after the last exercise session, and heart tissues were removed. BIP and eIF2 α gene expression was measured by the RT-PCR method. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey's post hoc tests. The level of statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

The results of the one-way analysis of variance (ANOVA) indicated that there was a significant difference in the myocardial BIP gene expression among the research groups ($F=99.71$, $P=0.0001$). The results showed that myocardial infarction resulted in a significant increase in myocardial BIP gene expression compared to the control group ($P=0.0001$). The results of the Tukey's post hoc test indicated that there was a significant decrease in the expression of the BIP gene in the infarction ischemia ($P=0.001$), infarction training ($P=0.001$), and infarction ischemia+training groups ($P=0.001$) compared to the infarction group. The ischemia+training group showed a significant decrease in BIP gene expression compared the infarction ischemia group ($P=0.002$) and the infarction training group ($P=0.003$). Additionally, there was no significant difference between the infarction ischemia and infarction training groups ($P=0.991$).

Considering eIF2 α gene, there was a significant difference among the research groups ($F=53.97$, $P=0.0001$). The results indicated that the infarction group showed a significant increase in myocardial eIF2 α gene expression compared to the control group ($P=0.0001$). Additionally, infarction ischemia ($P=0.0009$), infarction training ($P=0.0094$), and

infarction ischemia+training groups ($P=0.0001$) showed a significant decrease in eIF2 α gene expression compared to infarction group. In ischemia + training group, eIF2 α gene expression was lower compared to the infarction ischemia group ($P=0.0004$) and infarction training group ($P=0.0014$). There was no significant difference between the infarction ischemia group and the infarction training group ($P=0.822$).

Conclusion

It appears that the induction of myocardial infarction was associated with cardiac endoplasmic reticulum stress in Wistar rats, as evidenced by an

increase in the expression of BIP and eIF2 α genes. Our findings suggest that remote ischemic preconditioning may increase the efficacy of aerobic exercise in reducing endoplasmic reticulum stress markers in cardiac tissue following myocardial infarction. The beneficial effect of remote ischemic preconditioning appears to be independent of the volume of muscle mass involved. These results represent a potential step towards controlling and mitigating cardiac damage in myocardial infarction. Nevertheless, further investigation is needed to better understand the mechanisms underlying myocardial infarction-induced ER stress.

اثر پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک دور و تمرین هوازی بر بیان ژن BIP و eIF2 α قلب موش‌های صحرایی نر مدل انفارکتوس میوکارد

عاطفه قربانی‌پور^۱، امین فرزانه حساری^{۲*}، پروین فرزانی^۲، عبدالرضا جعفری^۲

^۱ دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
^۲ گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

چکیده

زمینه. استرس شبکه آندوپلاسمی در پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی مشارکت می‌کند. در مقابل، تمرین ورزشی به‌عنوان یک استراتژی در پیشگیری و کنترل بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفته می‌شود. پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک یک اثر محافظتی در مقابل آسیب قلب دارد، با این حال، اثر آن به‌همراه تمرین مشخص نیست. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر تمرین هوازی و پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک دور بر بیان ژن BIP و eIF2 α قلب موش‌های صحرایی نر مدل انفارکتوس میوکارد بود.

روش کار. در این مطالعه تجربی، ۲۵ موش صحرایی نر به‌صورت تصادفی به ۵ گروه: سالم، انفارکتوس، انفارکتوس + ایسکمی، انفارکتوس + تمرین هوازی، انفارکتوس + تمرین + ایسکمی تقسیم شدند. انفارکتوس میوکارد با تزریق ایزوپروتونول (۱۰۰ mg/kg.day) در دو روز متوالی القاء شد. پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک دور با بستن تورنیکت به بالای ران‌های موش انجام شد و شامل سه دور ۵ دقیقه‌ای ایسکمی و ۵ دقیقه جریان مجدد متعاقب بود. تمرین هوازی به مدت ۸ هفته و ۵ روز در هفته انجام شد. بیان ژن BIP و eIF2 α با روش Real-time PCR اندازه‌گیری گردید. از روش آماری واریانس یک‌طرفه برای تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها. بیان ژن BIP و eIF2 α افزایش معناداری در گروه انفارکتوس نسبت به گروه سالم داشت ($P \leq 0.01$). در گروه‌های ایسکمی، تمرین و تمرین + ایسکمی بیان BIP و eIF2 α کاهش معنی‌داری نسبت به گروه انفارکتوس داشت ($P \leq 0.01$).

نتیجه‌گیری. به نظر می‌رسد پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک دور و تمرین هوازی منجر به کاهش بیان ژن BIP و eIF2 α قلب موش‌های با انفارکتوس میوکارد می‌شود، با این حال تمرین هوازی به‌همراه پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک موثرتر است.

پیامدهای عملی. استفاده از پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک دور با تمرین هوازی ممکن است با بهبود استرس شبکه آندوپلاسمی قلب اثر محافظتی در برابر آسیب‌های قلب داشته باشد.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۴/۳/۱۶
اصلاح نهایی: ۱۴۰۴/۸/۲۳
پذیرش: ۱۴۰۴/۸/۲۷
انتشار برخط: ۱۴۰۴/۹/۱۸

کلیدواژه‌ها:

- پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک
- بیماری قلبی-عروقی
- تمرین هوازی
- شبکه آندوپلاسمی

مقدمه

آسیب‌های ایسکمیک و تحت شرایط استرس، یک شبکه سیگنالینگ پیچیده به نام پاسخ پروتئین‌های تانخورده (Unfolded Protein Response: UPR) را فعال می‌کند. UPR در ابتدا با هدف بازیابی هومئوستاز شبکه آندوپلاسمی عمل می‌کند، اما در صورت طولانی یا شدید بودن استرس شبکه آندوپلاسمی می‌تواند مسیرهای آپوپتوزی را فعال کند.^۳

پروتئین تنظیم‌شده با گلوکز وزن ۷۸ کیلو دالتون (GRP78)، که به نام پروتئین متصل به ایمونوگلوبولین (BiP) یا پروتئین گرم‌شوگ ۷۰ کیلو دالتون (HSPA5) نیز شناخته می‌شود، نقش محوری در

انفارکتوس میوکارد همچنان به‌عنوان علت اصلی عوارض بیماری قلبی-عروقی و مرگ‌ومیر در اثر آن در سطح جهان مطرح است و عمده‌ناشی از انسداد حاد شریان کرونر و آسیب ایسکمی-ریperfیوژن متعاقب آن به میوکارد است.^۱ پیامدهای پاتوفیزیولوژیک انفارکتوس میوکارد پیچیده است و شامل استرس اکسیداتیو، التهاب و آسیب سلولی قابل‌توجه می‌شود که در نهایت منجر به مرگ سلول‌های قلبی و بازسازی نامطلوب قلب می‌گردد.^۲ شبکه آندوپلاسمی، یک اندامک سلولی حیاتی است که در پاسخ به چنین

*نویسنده مسؤول: af.hessari@gmail.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله به دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز 4.0 CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

آندوپلاسمی و آپوپتوز سلولی در موش‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد با تمرین هوازی به مدت ۶ هفته شامل دوییدن روی نوارگردان در مطالعه کای و همکاران گزارش شد.^۹

در سال‌های اخیر، پدیده پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک (Ischemic Preconditioning: IP) به‌عنوان یک راهبرد درمانی بالقوه برای بیماری‌های قلبی-عروقی مورد توجه فزاینده‌ای قرار گرفته است. این روش شامل اعمال دوره‌های کوتاه و متناوب ایسکمی و سپس برقراری مجدد جریان خون (رپرفیوژن) در یک بافت یا اندام خاص است که منجر به القای اثرات محافظتی در همان بستر عروقی می‌شود.^{۱۰} پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک موضعی، اندازه انفارکتوس میوکارد را در مدل‌های حیوانی کاهش داده، عضله قلب را در برابر دوره‌های طولانی‌تر ایسکمی متعاقب محافظت نموده و میزان نکروز ناشی از آسیب ایسکمی/رپرفیوژن را تقلیل می‌دهد.^{۱۱} علاوه براین، پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک از راه دور (remote Ischemic Preconditioning: RIP) پدیده‌ای است که طی آن، دوره‌های کوتاه ایسکمی و رپرفیوژن اعمال‌شده به یک اندام یا بافت، موجب محافظت از یک اندام یا بستر عروقی که در فاصله‌ای دورتر قرار دارد، در برابر آسیب‌های ایسکمی/رپرفیوژن آتی می‌شود. اثرات محافظتی پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک از راه دور شامل مکانیسم‌های عصبی (پروستاگلاندین‌ها)، هومرال (رهای برادی کینین، نیتریک اکساید، آدنوزین، اپوئیدها) و سیستمیک (رهای شاخص‌های ضدالتهابی) است.^{۱۲} در این راستا، اعمال RIP در اندام تحتانی می‌تواند سلول‌های قلبی را در برابر آسیب ناشی از سکنه یا انفارکتوس میوکارد محافظت نماید.^{۱۳} همچنین، بهبود عملکرد اندوتلیال عروق پس از آسیب‌های ایسکمی-رپرفیوژن و افزایش ذخیره جریان کرونری در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی در پی اعمال پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک گزارش شده است.^{۱۴} در همین راستا، مکسول و همکاران نشان دادند که هفت روز اعمال RIP منجر به بهبود عملکرد اندوتلیال در بیماران دیابتی گردید.^{۱۵}

مطالعات اخیر ارتباط تنگاتنگی را میان استرس شبکه آندوپلاسمی و آسیب ایسکمی/رپرفیوژن قلبی نشان داده‌اند.^{۱۶} این یافته‌ها نشان می‌دهند که تعدیل یا کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی از طریق راهکارهای درمانی، پتانسیل کاهش آسیب ایسکمی/رپرفیوژن قلبی را داشته و می‌تواند مزایای بالینی قابل-توجهی برای بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی به ارمغان آورد. با این حال، گزارش‌های متناقضی در خصوص تأثیر تمرین ورزشی بر شاخص‌های استرس شبکه آندوپلاسمی وجود دارد. برخی مطالعات عدم تغییر در سطح پروتئین GRP78 پس از ۱۲ هفته تمرین هوازی و مقاومتی را گزارش کرده‌اند^{۱۷}؛ در حالی که برخی دیگر

شروع و تنظیم UPR دارد. BiP به‌عنوان یک چپرون کلیدی شبکه آندوپلاسمی، تاخوردگی پروتئین را تسهیل می‌کند.^{۱۸} در شرایط هومئوستاتیک، BiP به سه حسگر اصلی آندوپلاسمیک رتیکولوم کیناز پانکراسی (PERK)، فاکتور فعال‌شده رونویسی ۶ (ATF6) و آنزیم نیازمند اینوزیتول (IRE1α) استرس شبکه آندوپلاسمی متصل شده و آنها را جدا می‌کند. پس از استرس شبکه آندوپلاسمی، BiP ترجیحاً به پروتئین‌های تانخورده متصل می‌شود و منجر به جدا شدن آن از این حسگرها شده و اجازه فعال شدن و سیگنالینگ پایین‌دست آنها را می‌دهد.^{۱۹} یکی از مسیرهای کلیدی UPR که پس از جدا شدن BiP آغاز می‌شود، مسیر PERK است. مسیر PERK، پس از فعال شدن، زیرواحد α فاکتور شروع یوکاربوتی ۲ (eIF2 α) را فسفوریله می‌کند. eIF2 α فسفوریله شده به‌طور کلی ترجمه پروتئین را برای کاهش بار پروتئین بر شبکه آندوپلاسمی کاهش می‌دهد، در حالی که به‌طور متناقض ترجمه mRNA های خاص، مانند mRNA کدکننده فاکتور رونویسی فعال‌کننده ۴ (ATF4) را افزایش می‌دهد. این امر بیان ژن‌های دخیل در سازگاری، اتوفازی و آپوپتوز را تنظیم می‌کند.^{۲۰}

مطالعات متعدد، نقش استرس شبکه آندوپلاسمی را در پاتوژنز انفارکتوس میوکارد برجسته ساخته‌اند. در استرس طولانی‌مدت یا شدید شبکه آندوپلاسمی، با اختلال در سیستم کنترل کیفیت پروتئین، بیان پروتئین‌های پیش‌برنده آپوپتوز را افزایش می‌دهد.^{۲۱} از این رو، شناسایی راهکارهای درمانی که بتوانند سطوح گونه‌های فعال اکسیژن را کاهش داده و آپوپتوز ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی را پس از انفارکتوس میوکارد مهار کنند، جهت بهبود عملکرد قلب و جلوگیری از پیشرفت نارسایی قلبی، از اهمیت بسزایی برخوردار است. در این میان، تمرین ورزشی به‌عنوان یک استراتژی غیردارویی مؤثر در پیشگیری و کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی شناخته شده است. مطابق با نتایج حاصل از مطالعه-ای، یک دوره تمرین هوازی شامل ۴۲ جلسه شنا (جلسه اول به مدت ۱۰ دقیقه و جلسه آخر به مدت ۹۰ دقیقه) پس از القای انفارکتوس میوکارد در موش‌های صحرایی، منجر به بهبود عملکرد قلبی در فاز نارسایی مزمن گردید.^{۲۲} مطالعه دیگر نشان داد که ۶ تا ۱۰ هفته تمرین هوازی شامل دوییدن ارادی با شدت متوسط با کاهش نشانگرهای التهابی در بافت قلب، نقش کلیدی خود را در کنترل التهاب مزمن سیستمیک دارد.^{۲۳} علاوه بر این، مشاهده شده است که تمرین هوازی با شدت متوسط به مدت ۴ هفته از طریق تضعیف اتساع بطنی و کاهش تنش دیواره‌ای در مدل‌های حیوانی با اختلال عملکرد بطن چپ پس از انفارکتوس میوکارد، فرآیند بازآرایی نامطلوب قلبی را محدود می‌کند.^{۲۴} کاهش استرس شبکه

زیرجلدی طی دو روز متوالی با فاصله ۲۴ ساعت تزریق گردید.^{۱۸} در یک مطالعه پایلوت و مطابق با مطالعات پیشین، وقوع انفارکتوس میوکارد از طریق نمونه‌گیری خون از سینوس رترواریتال (در یک گروه مرجع که در مطالعه شرکت نکردند) و مقایسه سطوح سرمی تریپونین قلبی، کراتین کیناز (CK) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) تأیید شد.^{۱۸} یک هفته پس از القای انفارکتوس میوکارد، پروتکل‌های تمرین ورزشی و پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک آغاز شدند. طی یک دوره دو هفته‌ای سازگاری با محیط آزمایشگاه، موش‌های صحرایی گروه‌های تمرینی به مدت یک هفته با فعالیت روی تردمیل آشنا شدند. این دوره آشناسازی شامل ۵ جلسه دویدن به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه و شیب صفر درصد بود. متعاقباً، پروتکل تمرین هوازی به مدت هشت هفته، پنج روز در هفته، بر روی تردمیل مخصوص جوندگان اجرا شد. شدت و مدت تمرین به صورت فزاینده تنظیم گردید: هفته‌های اول و دوم، ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه؛ هفته‌های سوم و چهارم، ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه؛ هفته‌های پنجم و ششم، ۲۵ دقیقه با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه؛ و هفته‌های هفتم و هشتم، ۳۰ دقیقه با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه. شیب تردمیل در تمام طول دوره تمرین، ۵ درصد ثابت نگه داشته شد. هر جلسه تمرینی شامل ۵ دقیقه گرم‌کردن و ۵ دقیقه سردکردن با سرعت ۵ متر بر دقیقه بود.^{۱۹}

پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک شامل بستن یک تورنیکت (به عرض ۸ میلی‌متر) به بالای ران حیوانات و ایجاد سه دوره ۵ دقیقه‌ای ایسکمی متناوب با سه دوره ۵ دقیقه‌ای رپرفیوژن بود (مجموعاً ۳۰ دقیقه). انسداد جریان خون طی دوره ایسکمی با استفاده از نشانه‌های بالینی نظیر فقدان نبض، کاهش دمای اندام و سیانوز پوستی تأیید می‌شد. فقدان نبض با استفاده از یک حسگر پالس قرار گرفته بر روی شریان دورسالیس پدیس (ادامه شریان تیبیال قدامی در سطح قدامی میچ پا، کنار تاندون اکستانسور هالوسیس لونگوس) ارزیابی گردید.^{۲۰} شایان ذکر است که در گروه ایسکمی+تمرین، پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک ۲۰ دقیقه پیش از هر جلسه تمرینی اعمال می‌شد. به این صورت که اولین چرخه ۵ دقیقه‌ای ایسکمی، ۴۵ دقیقه پیش از شروع فعالیت ورزشی اعمال و پس از آن ۵ دقیقه رپرفیوژن در نظر گرفته شد. این چرخه‌های ایسکمی-رپرفیوژن سه مرتبه تکرار شدند، به گونه‌ای که فعالیت هوازی ۲۰ دقیقه پس از اتمام آخرین دوره ایسکمی آغاز گردید.

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، در شرایط استراحت و ناشتا موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ mg/kg) و زایلازین (۵ mg/kg) بیهوش شدند.^{۲۱} سپس برش در ناحیه شکم و قفسه سینه ایجاد شد و حیوانات با کشیدن خون بوسیله سرنگ

افزایش^{۱۱} و یا کاهش^۹ شاخص‌های استرس شبکه آندوپلاسمی در بافت قلب پس از تمرین هوازی را نشان داده‌اند. همچنین، مهار پروتئین‌های ATF6 و GRP78 که در شرایط هیپرترافی قلبی افزایش می‌یابند، در پی تمرین ورزشی در مدل‌های موشی گزارش شده است.^{۱۲} علی‌رغم پژوهش‌های صورت گرفته، مکانیسم‌های دقیق و میزان اثربخشی مداخلات مختلف بر استرس شبکه آندوپلاسمی در زمینه انفارکتوس میوکارد هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. با در نظر گرفتن اثرات محافظتی قلبی ناشی از پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک، پژوهش حاضر در پی پاسخ به این پرسش است که آیا اعمال پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک در پاهای می‌تواند پاسخ استرس شبکه آندوپلاسمی بافت قلب به تمرین ورزشی را دستخوش تغییر نماید؟ بنابراین، هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی به‌همراه پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک دور بر بیان ژن BIP و eIF2α در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مدل انفارکتوس میوکارد بود.

روش کار

مطالعه حاضر از نوع تجربی بود که مطابق با دستورالعمل‌های مؤسسات ملی برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و با کد اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1403.299 انجام شد. ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۸-۱۰ هفته و وزن ۲۰۰-۲۳۰ گرم در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی هیستونوتک تهران در شرایط آب و هوایی کنترل شده (دمای ۲۲±۲ سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰±۵ درصد، یک سیکل شب و روز ۱۲:۱۲) و با رژیم غذایی استاندارد و آب مورد نیاز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند. ۵ سر موش به‌صورت تصادفی به‌عنوان گروه سالم جدا شدند و بقیه بعد از ایجاد مدل انفارکتوس میوکارد به‌صورت تصادفی در ۴ گروه کنترل، تمرین هوازی، ایسکمی و ایسکمی+تمرین هوازی قرار گرفتند. نحوه تصادفی‌سازی به این صورت بود که ابتدا به هر یک از موش‌های واجد شرایط یک کد اختصاصی داده شد. سپس کد مربوط به هر موش روی یک تکه کاغذ مشابه نوشته شد و در گلدان اول قرار گرفت. همچنین نام هر یک از گروه‌های مداخله نیز روی یک تکه کاغذ مشابه نوشته شد و در گلدان دوم قرار گرفت. در ادامه با مخلوط کردن تمامی کاغذها به‌ترتیب یک کد از گلدان اول خارج شد و پس از قرعه کشی اسم گروه از گلدان دوم، کد مربوطه به آن گروه تخصیص داده شد. در صورت تکمیل شدن هر گروه پیش از پایان قرعه کشی، اسم مربوط به آن از گلدان دوم خارج شد. به منظور ایجاد مدل تجربی انفارکتوس میوکارد، ایزوپروتونول (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، محلول در نرمال سالین) به صورت

بافت قلب در گروه انفارکتوس میوکارد را نسبت به گروه سالم نشان داد ($P=0/0001$).

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده

ژن‌ها	توالی پرایمرها در جهت ۵' به ۳' (از چپ به راست)
GAPDH-F	AGGTCGGTGTGAACGGATTG
GAPDH-r	TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA
r-BIP-F	CTGAAGGGGAGCGTCTGATTG
r-BIP-R	TTGCCACCTCCGATATCAAC
r-eIF2α-F	ATGGGGAACAAACACTGCACT
r-eIF2α-R	ATAGAATGCTGCGTTGCGAGG

جدول ۲. مشخصات موش‌های صحرایی در گروه‌های تحقیق

گروه	سن (هفته)	وزن اولیه (گرم)	وزن ثانویه (گرم)
سالم	۱۰-۸	۲۲۱/۴۷±۸/۴	۲۴۴/۶±۱۲/۳
سکته قلبی	۱۰-۸	۲۰۶/۳±۱۰/۲	۲۰۷/۶±۱۰/۳
تمرین	۱۰-۸	۲۲۱/۳±۹/۵	۲۲۴/۱±۱۱/۲
ایسکمی	۱۰-۸	۲۰۸/۸±۸/۳	۲۱۳/۸±۱۲/۱
تمرین+ایسکمی	۱۰-۸	۲۱۳/۲±۱۰/۷	۲۱۷/۳±۹/۷

جدول ۳. فعالیت آنزیم‌های قلبی گروه‌ها

گروه	لاکتات دهیدروژناز (U/L)	کراتین کیناز (U/L)	تروپونین (ng/L)
کنترل	۲۱۱/۳±۱۲/۴	۲۴۴/۱±۱۴/۴	۰/۷۵±۰/۱
سکته قلبی	۲۵۱/۸±۱۵/۲	۲۸۹/۱±۱۸/۱	۰/۸۸±۰/۱۳
	$P=0/024$	$P=0/006$	$P=0/038$

نتایج آزمون تعقیبی نیز نشان داد در مقایسه با گروه انفارکتوس میوکارد، ایسکمی ($P=0/0001$)، تمرین هوازی ($P=0/0001$) و تمرین هوازی + ایسکمی ($P=0/0001$) منجر به کاهش معنی‌دار بیان BIP بافت قلب شد. بیان ژن BIP در گروه تمرین+ایسکمی در مقایسه با ایسکمی ($P=0/0002$) و تمرین هوازی ($P=0/0003$) کاهش معنی‌داری داشت. بین گروه‌های ایسکمی و تمرین هوازی نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0/991$) (شکل ۱).

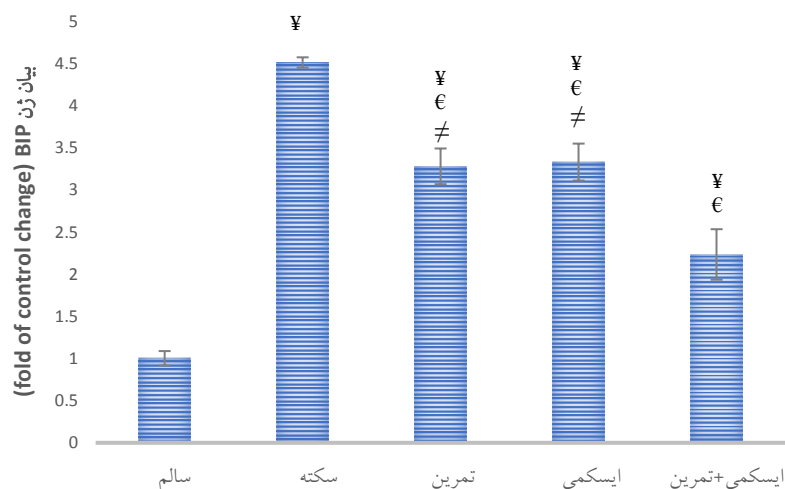
نتایج افزایش بیان ژن eIF2α قلب در گروه انفارکتوس میوکارد را نسبت به گروه سالم نشان داد ($P=0/0001$). نتایج آزمون تعقیبی نیز نشان داد در مقایسه با گروه انفارکتوس میوکارد، ایسکمی ($P=0/0009$)، تمرین هوازی ($P=0/0094$) و تمرین هوازی + ایسکمی ($P=0/0001$) منجر به کاهش معنی‌دار بیان eIF2α بافت قلب شد. بیان ژن eIF2α در گروه تمرین+ایسکمی در مقایسه با ایسکمی ($P=0/0004$) و تمرین هوازی ($P=0/0014$) کاهش معنی‌داری داشت. بین گروه‌های ایسکمی و تمرین هوازی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P=0/822$) (شکل ۲).

مستقیماً از قلب کشته شدند. قلب موش‌ها استخراج و در ازن مایع قرار گرفت. جهت سنجش بیان ژن BIP و eIF2α از روش Real-Time PCR استفاده شد. ابتدا استخراج RNA صورت گرفت. برای این منظور، میکروتیوب‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای محیط انکوبه و سپس به مدت ۱۵ دقیقه در ۱۲۰۰۰ RPM و دمای ۴ درجه سانتی-گراد سانتریفیوژ شدند. فاز شفاف رویی حاوی RNA جدا شده و به میکروتیوب دیگری منتقل گردید و به آنها ایزوپروپانول اضافه شد. سپس به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۰- انکوبه شدند. به منظور رسوب RNA، نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در ۱۲۰۰۰ RPM و دمای ۴ درجه سانتی-گراد سانتریفیوژ شدند. پس از نیمه خشک شدن رسوب، مقدار ۲۰ الی ۳۰ میکرولیتر آب DEPC یا عاری از RNase به هر میکروتیوب اضافه شده تا رسوب RNA در آن حل شود. بعد از این مرحله سنتز cDNA انجام شد. جهت تهیه میکس RT، برای ساخت cDNA شامل بافر RT، آنزیم RT، پرایمر Oligo dT و آب DEPC با یکدیگر مخلوط شده و سپس در حجم‌های ۹ μl در میکروتیوب‌های ۰/۲ میلی‌لیتری توزیع شدند. میکروتیوب‌های آماده شده حاوی RT mix و نمونه RNA در دستگاه ترموسایکلر یا Dry block heater برای مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه، ۶۰ دقیقه در دمای ۴۷ درجه و ۵ دقیقه در دمای ۸۵ درجه گذاشته شد. نمونه‌های cDNA آماده شده تا زمان استفاده در دمای ۲۰- درجه نگهداری شدند. پس از پایان آزمایش، اعداد CT مربوط به ژن رفرنس و ژن مرجع هر نمونه با فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ بیان نسبی هر ژن محاسبه شد. تمامی اندازه‌گیری‌ها دو بار تکرار شد. جدول ۱ توالی پرایمرها را نشان می‌دهد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، ابتدا طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون شاپیرو-ویلک بررسی گردید. در ادامه، به منظور بررسی تفاوت‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

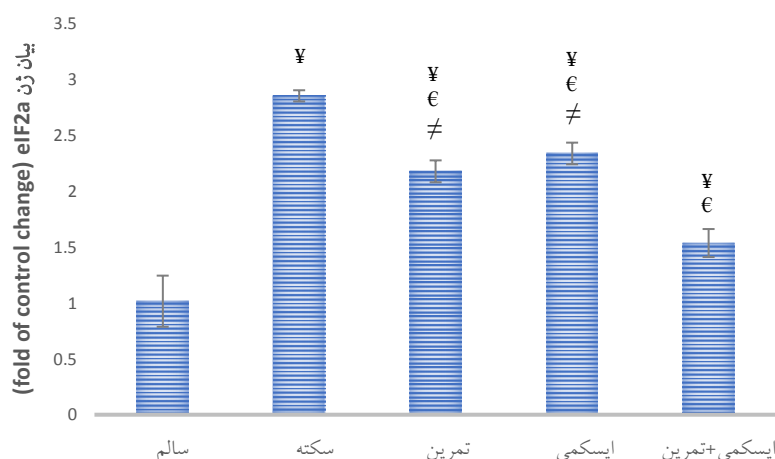
یافته‌ها

اطلاعات توصیفی موش‌ها در گروه‌های تحقیق در جدول ۲ مشاهده می‌شود. جدول ۳ مقادیر فعالیت آنزیم‌های قلبی بین گروه کنترل و القای سکته قلبی را نشان می‌دهد. نتایج نشان داد که در اثر تزریق ایزوپرنالین فعالیت آنزیم‌های قلبی کراتین کیناز، لاکتات دهیدروژناز و تروپونین در گروه‌های سکته قلبی به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیان ژن BIP ($P=0/0001$)، eIF2α ($F=99/71$) و eIF2α ($F=53/97$) بافت قلب بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری دارد. نتایج افزایش بیان ژن BIP



شکل ۱- میانگین و انحراف معیار بیان نسبی ژن BIP در گروه‌های مطالعه
¥: تغییرات معنادار نسبت به گروه سالم. €: تغییرات معنادار نسبت به گروه سکته،
≠: تفاوت معنی‌دار با گروه ایسکمی + تمرین سطح معناداری $P < 0.05$



شکل ۲- میانگین و انحراف معیار بیان نسبی ژن eIF2α در گروه‌های مطالعه
¥: تغییرات معنادار نسبت به گروه سالم. €: تغییرات معنادار نسبت به گروه سکته،
≠: تفاوت معنی‌دار با گروه ایسکمی + تمرین سطح معناداری $P < 0.05$

بحث

انفارکتوس میوکارد گزارش کرده‌اند. حساسیت بالای شبکه آندوپلاسمی به آسیب‌های ایسکمیک، ریشه در وابستگی عملکردی آن به فرآیندهای وابسته به ATP و حفظ تعادل یون کلسیم دارد. در طی انفارکتوس میوکارد، عواملی نظیر هیپوکسی، محرومیت از مواد مغذی و تجمع گونه‌های فعال اکسیژن، هموستاز شبکه آندوپلاسمی را مختل کرده و منجر به انباشت پروتئین‌های نادرست تاخورد می‌شوند.^۹ افزایش استرس اکسیداتیو در قلب آسیب‌دیده از انفارکتوس میوکارد، مرگ سلولی ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی را تشدید کرده و نقش محوری در آسیب و اختلال

یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که القای انفارکتوس میوکارد تجربی منجر به افزایش معنادار بیان ژن‌های BIP و eIF2α در بافت قلب، در مقایسه با گروه کنترل سالم گردید. در مقابل، تمرین هوازی و پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک دور چه به صورت مجزا و چه در ترکیب با یکدیگر موجب کاهش بیان این شاخص‌های استرس شبکه آندوپلاسمی شدند، که میزان کاهش در گروه تمرین+ایسکمی بیشتر از گروه‌های دیگر بود. این نتایج با مطالعات پیشین همسو است که افزایش استرس شبکه آندوپلاسمی را در پی

تنگاتنگی با پاسخ‌های التهابی و فیروز قلبی پس از انفارکتوس میوکارد دارد. استرس شبکه آندوپلاسمی طولانی‌مدت، اینفلامازوم‌های NF- κ B و NLRP3 را فعال کرده و التهاب را تشدید می‌کند. بررسی رابطه بین اتوفژی القا شده توسط تمرین هوازی و فعال‌سازی NLRP3 در موش‌های مبتلا به کاردیومیوپاتی دیابتی توسط سان و همکاران نشان داد که تمرین هوازی شاخص‌های اتوفژی را افزایش و فعالیت NLRP3 را در قلب موش‌های دیابتی کاهش می‌دهد، که این امر نقش اتوفژی را در میانجی‌گری اثرات ضدالتهابی تمرین ورزشی بر NLRP3 قلبی تأیید می‌کند.^{۲۴} علاوه بر این، نشان داده شده است که تمرینات هوازی از طریق مکانیسم وابسته به PPAR γ و با افزایش فراهمی زیستی نیتریک اکساید، استرس شبکه آندوپلاسمی را در موش‌های دیابتی بهبود می‌بخشد.^{۲۵} بنابراین، نتایج این مطالعات نشان می‌دهد که به دنبال تمرینات ورزشی، این شاخص‌های افزایش‌یافته استرس شبکه آندوپلاسمی کاهش می‌یابند. این امر بیانگر فعال شدن سیگنالینگ پاسخ پروتئین تانخورده برای سازگاری با تمرینات ورزشی به منظور بقا و تطابق سلولی است. با این حال، مکانیسم‌های مولکولی دقیق تأثیر تمرین بر استرس شبکه آندوپلاسمی نیازمند بررسی‌های بیشتر است.

نتایج مطالعه حاضر همچنین نشان داد که پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک دور بیان ژن‌های BIP و eIF2 α را در بافت قلب موش‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد کاهش داد. اثرات محافظتی پیش آماده‌سازی ایسکمیک در دو فاز زمانی اولیه (کلاسیک) و ثانویه (تأخیری) اتفاق می‌افتد. فاز اولیه حاد با تغییرات پس‌ترجمه‌ای پروتئین‌ها مرتبط است و ظرف ۴ ساعت ابتدایی اول عمل می‌کند. در این فاز اتصال مواد درون‌زا (مانند آدنوزین، برادی‌کینین، اپوئیدها، و پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین) به گیرنده‌ها باعث باز شدن کانال‌های پتاسیم حساس به ATP در غشای سلولی و میتوکندری می‌شود. این عمل به صورت مستقیم از طریق تحریک کینازهای درون سلولی یا به صورت غیرمستقیم از طریق افزایش تولید نیتریک اکسید (NO) صورت می‌گیرد. فاز تأخیری چند ساعت بعد از وقوع پدید می‌آید و برای ایجاد این مرحله نیاز به سنتز پروتئین جدید است و به مدت چند روز می‌تواند ادامه داشته باشد.^{۱۲} این فاز احتمالاً با فعالیت فاکتور هسته‌ای کاپا B (یک فاکتور رونویسی) و سنتز آنتی‌اکسیدان‌ها و آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز القایی (iNOS) و همچنین تنظیم مولکول‌های ضد آپوپتوز (ضد مرگ سلولی) واسطه می‌شود. مسیرهای درگیر در پاسخ به محرک ایسکمیک مختلف متفاوت هستند و اغلب با یکدیگر هم‌پوشانی دارند.^{۱۳} مطالعات متعددی نشان داده‌اند که پیش‌شرطی‌سازی

عملکرد قلبی ایفا می‌کند. گزارش شده است که استرس اکسیداتیو، با القای آپوپتوز و آسیب قلبی، در پیشرفت انفارکتوس میوکارد حاد، اختلال عملکرد بطن چپ و نارسایی قلبی نقش مخربی دارد.^{۲۲} استرس شبکه آندوپلاسمی شدید همچنین می‌تواند اینفلامازوم NLRP3 را فعال و همزمان فعالیت eNOS را مهار کند. فعال‌سازی اینفلامازوم NLRP3 منجر به جذب و فعال‌سازی کاسپاز-۱، یک پروتئاز پیش‌التهابی می‌شود که به نوبه خود پیش‌سازهای IL-1 β و IL-18 را به فرم‌های فعال و بالغ آنها تبدیل کرده و پاسخ التهابی را تشدید می‌کند.^{۲۳}

مطالعات متعددی به بررسی تأثیر تمرینات ورزشی بر شاخص‌های استرس شبکه آندوپلاسمی قلبی پرداخته‌اند. در راستای یافته‌های پژوهش حاضر، ما و همکاران کاهش بیان پروتئین‌های قلبی PERK و ATF4 را پس از ۸ هفته تمرین هوازی در موش‌های مبتلا به نارسایی قلبی گزارش کردند.^{۱۷} کای و همکاران دریافتند که شش هفته تمرین هوازی با کاهش بیان پروتئین‌های GRP78 و CHOP، منجر به کاهش آپوپتوز ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی شد.^۹ در مقابل، کیم و همکاران عدم تغییر در سطح پروتئین GRP78 قلبی موش‌های چاق را پس از یک دوره تمرین هوازی و مقاومتی گزارش نمودند.^{۱۵} همچنین، اسماعیلی و همکاران نشان دادند که ۸ هفته تمرین استقامتی به‌طور قابل‌توجهی سطوح PERK و IRE1 α را در عضله پهن خارجی موش‌های ویستار سالم افزایش داده است.^{۱۶} تفاوت در نتایج این مطالعات می‌تواند ناشی از عواملی چون نوع نمونه‌های پژوهشی، پروتکل‌های تمرینی متفاوت، ویژگی‌های آزمودنی‌ها و بافت هدف مورد بررسی باشد. به‌عنوان مثال، آزمودنی‌های مطالعه اسماعیلی و همکاران، موش‌های سالم و در مطالعه کیم و همکاران، موش‌های مبتلا به چاقی بودند.

یکی از مکانیسم‌های احتمالی تأثیر تمرین بر استرس شبکه آندوپلاسمی، تنظیم استرس اکسیداتیو است. تمرین هوازی قادر است دفاع آنتی‌اکسیدانی را تقویت کرده و استرس اکسیداتیو را در بافت قلب کاهش دهد. ون و همکاران افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز را در قلب موش‌های تحت تمرین هوازی گزارش کردند.^{۲۳} بنابراین، اختلال عملکرد میتوکندری در تولید بیش از حد ROS نقش دارد. در همین راستا، ما و همکاران بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش آزادسازی DNA میتوکندریایی در میوکارد موش‌ها را پس از تمرین هوازی گزارش کردند.^{۱۸} این یافته‌ها نشان می‌دهد که بهبود سلامت میتوکندری ناشی از تمرین هوازی ممکن است به کاهش استرس اکسیداتیو قلبی کمک کند. استرس شبکه آندوپلاسمی ارتباط

طور انتخابی اجزای پاسخ پروتئین تانخورده را برای ارتقای پاسخ‌های محافظتی فعال کند. مطالعه پارک و همکاران نشان داد که پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک بیان پروتئین‌های مرتبط با استرس شبکه آندوپلاسمی، از جمله ATF6 و GRP78 را در عضله اسکلتی موش‌ها افزایش داد. اگرچه این مطالعه بر روی بافت غیرقلبی متمرکز بود، اما نشان می‌دهد که پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک ممکن است چاپرون‌های محافظتی مانند GRP78 را برای کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی در طول آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد، افزایش دهد.^{۳۰}

از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به روش تشخیص ایسکمی در اندام‌ها اشاره کرد که بر اساس علائم عملکردی نظیر کاهش دما، فقدان نبض و سیانوز پوستی تأیید شد. استفاده از روش‌های دقیق‌تری مانند سونوگرافی داپلر یا تصویربرداری برای اطمینان از انسداد جریان خون توصیه می‌شود. علاوه بر این، عدم اندازه‌گیری شاخص‌های عملکرد قلبی قبل و بعد از القای انفارکتوس میوکارد و همچنین عدم تعیین اندازه انفارکتوس قلبی با روش‌های هیستوشیمیایی، از دیگر محدودیت‌های این پژوهش بود. از سوی دیگر، تا زمان روشن شدن کامل مسیرهای فیزیولوژیک مؤثر بر کاهش آسیب‌های سلولی در انفارکتوس میوکارد، تعمیم نتایج مطالعه حاضر به نمونه‌های انسانی باید با احتیاط صورت گیرد و نیازمند مطالعات تکمیلی است.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک دور قادر است اثرات سودمند تمرین هوازی را در کاهش شاخص‌های استرس شبکه آندوپلاسمی بافت قلب ناشی از القای انفارکتوس میوکارد تقویت نماید، ضمن آنکه اثر محافظتی پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک با کاهش شاخص‌های استرس شبکه آندوپلاسمی قلب تأیید شد. این نتایج می‌تواند گامی رو به جلو در جهت کنترل و کاهش آسیب‌های قلبی در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد تلقی شود. با این وجود، شناخت جامع سازوکارهای دخیل در فرآیند استرس شبکه آندوپلاسمی ناشی از انفارکتوس میوکارد، مستلزم انجام پژوهش‌های بیشتری در این حوزه است.

قدردانی

این مقاله مستخرج از رساله دکتری فیزیولوژی ورزش است. از تمامی کسانی که در پیشبرد اجرای این مطالعه همکاری داشتند و از داوران محترم به خاطر ارائه نظرهای ساختاری و علمی سپاسگزاری می‌شود.

ایسکمیک با کاهش اندازه انفارکتوس و بهبود عملکرد قلبی، اثرات محافظتی بر قلب اعمال می‌کند. در این زمینه، کاهش اندازه انفارکتوس، سطح لاکتات دهیدروژناز و کراتین کیناز قلبی و همچنین کاهش تعداد سلول‌های قلبی آپوپتوتیک به دنبال اعمال پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک گزارش شد.^{۳۱} کاهش شاخص‌های اتوفازی افزایش‌یافته ناشی از دیابت در قلب موش‌های دیابتی با پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک دور در مطالعه اکبرنیا و همکاران (۲۰۲۴) گزارش شد.^{۳۲} مکانیسم‌های دقیق تعدیل استرس شبکه آندوپلاسمی توسط پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک هنوز به‌طور کامل شناخته نشده‌اند. یکی از مکانیسم‌های احتمالی، کاهش آپوپتوز ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی است. کونگ و همکاران اشاره کردند که آپوپتوز وابسته به استرس شبکه آندوپلاسمی را از طریق مسیر JAK1/STAT3 با پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک کاهش داد.^{۳۳} نیتریک اکسید و مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt به‌عنوان واسطه‌های مهم اثرات پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک مطرح هستند که ممکن است در تعدیل استرس شبکه آندوپلاسمی نیز نقش داشته باشند. ون و همکاران دریافتند که اثرات محافظتی قلبی پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک در موش‌های دچار هیپرکلسترولمی به دلیل اختلال در سیگنالینگ PI3K/Akt/eNOS، که منجر به افزایش استرس شبکه آندوپلاسمی و التهاب می‌شود، تضعیف می‌گردد. مسیر PI3K/Akt با فسفریله کردن GSK-3 β ، که بیان CHOP را سرکوب می‌کند، از آپوپتوز ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی جلوگیری می‌کند.^{۳۴} این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعال‌سازی سیگنالینگ PI3K/Akt/eNOS توسط پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک علاوه بر رگ‌گشایی، ممکن است مسیرهای استرس شبکه آندوپلاسمی را برای ارتقای بقای سلولی تعدیل کند. شواهد نشان می‌دهند که پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک منجر به کاهش تولید ROS از طریق تنظیم دینامیک میتوکندری می‌شود. پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک همچنین منجر به تقویت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی قلب می‌شود که در مجموع استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند.^{۳۵} در قلب، این آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند از چاپرون‌های شبکه آندوپلاسمی مانند GRP78 در برابر غیرفعال شدن اکسیداتیو محافظت کرده، عملکرد پاسخ پروتئین تانخورده را حفظ نموده و از آپوپتوز جلوگیری کنند. مکانیسم احتمالی دیگر، القای اتوفازی توسط پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک در تنظیم استرس شبکه آندوپلاسمی است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک اتوفازی را برای کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی و محافظت در برابر آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد القا می‌کند.^{۳۶} در مقابل، برخی مطالعات پیشنهاد می‌کنند که پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک ممکن است به

مشارکت پدیدآور

عاطفه قربانی پور: جستجوی مقالات، استخراج داده‌ها، تهیه پیش‌نویس؛ امین فرزانه حساری: طراحی اثر و ایده‌پردازی، ویرایش نسخه نهایی؛ پروین فرزانی: ایده‌پردازی و تجزیه و تحلیل داده‌ها؛ عبدالرضا جعفری: نقد و بررسی محتوا و بررسی کیفیت مقالات را بر عهده داشتند.

منابع مالی

منابع مالی ندارد.

دسترس‌پذیری داده‌ها

داده‌ها در صورت درخواست معقول از نویسنده مسئول قابل دسترسی است.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه حاضر بر اساس مقررات نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی و با تصویب در کمیته اخلاق دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد ساری با شناسه IR.IAU.SARI.REC.1403.299 انجام شد.

تعارض منافع

مؤلفان اظهار می‌کنند که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله ندارند.

References

1. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA; Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(25):2350-473. doi: 10.1016/j.jacc.2023.11.007
2. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):773-89. doi: 10.1038/s41569-020-0403-y.
3. Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2020;21(8):421-38. doi: 10.1038/s41580-020-0250-z.
4. Chuang AW, Kepp O, Kroemer G, Bezu L. Endoplasmic reticulum stress in the cellular release of damage-associated molecular patterns. *International Review of Cell and Molecular Biology*. 2020;350:1-28. doi: 10.1016/bs.ircmb.2019.11.006.
5. Zhang G, Wang X, Gillette TG, Deng Y, Wang ZV. Unfolded protein response as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Current topics in medicinal chemistry*. 2019;19(21):1902-17. doi: 10.2174/1568026619666190521093049.
6. Shi J, Bei Y, Kong X, Liu X, Lei Z, Xu T, et al. miR-17-3p contributes to exercise-induced cardiac growth and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Theranostics*. 2017;7(3):664. doi: 10.7150/thno.15162.
7. Frodermann V, Rohde D, Courties G, Severe N, Schloss MJ, Amatullah H, et al. Exercise reduces inflammatory cell production and cardiovascular inflammation via instruction of hematopoietic progenitor cells. *Nature medicine*. 2019;25(11):1761-71. doi: 10.1038/s41591-019-0633-x.
8. Xu M, Jiang H, Xiao J. Exercise protects sympathetic stress-induced myocardial fibrosis by regulating cytokines. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. 2020;13(4):570-1. doi: 10.1007/s12265-019-09933-x.
9. Cai M, Xu Z, Bo W, Wu F, Qi W, Tian Z. Up-regulation of Thioredoxin 1 by aerobic exercise training attenuates endoplasmic reticulum stress and cardiomyocyte apoptosis following myocardial infarction. *Sports Medicine and Health Science*. 2020;2(3):132-40. doi: 10.1016/j.smhs.2020.07.001
10. O'Brien L, Jacobs I. Methodological variations contributing to heterogeneous ergogenic responses to ischemic preconditioning. *Frontiers in physiology*. 2021;12:656980. doi: 10.3389/fphys.2021.656980
11. Thijssen DH, Maxwell J, Green DJ, Cable NT, Jones H. Repeated ischaemic preconditioning: a novel therapeutic intervention and potential underlying mechanisms. *Exp Physiol*. 2016;101(6):677-92. doi: 10.1113/EP085566.
12. Lang JA, Kim J. Remote ischaemic preconditioning - translating cardiovascular benefits to humans. *J Physiol*. 2022;600(13):3053-67. doi: 10.1113/JP282568.
13. Jones H, Nyakayiru J, Bailey TG, Green DJ, Cable NT, Sprung VS, et al. Impact of eight weeks of repeated ischaemic preconditioning on brachial artery and cutaneous microcirculatory function in healthy males.

- Eur J Prev Cardiol. 2015;22(8):1083-7. doi: 10.1177/2047487314547657.
14. Maxwell JD, Carter HH, Hellsten Y, Miller GD, Sprung VS, Cuthbertson DJ, et al. Seven-day remote ischaemic preconditioning improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised pilot study. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):659-69. doi: 10.1530/EJE-19-0378.
15. Kim K, Ahn N, Jung S. Comparison of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial biogenesis responses after 12 weeks of treadmill running and ladder climbing exercises in the cardiac muscle of middle-aged obese rats. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(10):e7508. doi: 10.1590/1414-431X20187508.
16. Esmaeili Z, Zehsaz F, Nourazar A. The effect of two months of combined exercise training on IRE1 α and PERK gene expression in the vastus lateralis muscle of male Wistar rats. *Metabolism and Exercise*. 2022;12(1):127-40. doi: 10.22124/jme.2023.23967.262
17. Ma M, Chen W, Hua Y, Jia H, Song Y, Wang Y. Aerobic exercise ameliorates cardiac hypertrophy by regulating mitochondrial quality control and endoplasmic reticulum stress through M2AChR. *Journal of Cellular Physiology*. 2021;236(9):6581-96. doi: 10.1002/jcp.30342.
18. Pouzesh Jadidi G, Seifi-Skishahr F, Bolboli L, Azali Alamdari K, Pourrahim Ghouroughch A. Effect of high intensity interval training and curcumin supplementation on left ventricular of miR-133 and miR-1 gene expression in isoproterenol-induced myocardial infarction rat model. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2023;11(25):8-20. doi: 10.22077/jpsbs.2021.4337.1638
19. 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. *Iranian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2017;1(4):221-11.
20. Zatparvar M, Farzaneh Hesari A, Farzanegi P. Effects of intermittent cycles of ischemia with resistance and endurance training on Murf-1 and Atrogin-1 gene expression and fiber diameter of gastrocnemius muscle in diabetic rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2024;17(2):80-94. doi: 10.48308/joeppa.2024.235584.1250
21. Zolfeghari M, Nemati Gh, Fattahi A. The Effect of Eight Weeks of High Intensity Interval Training on Ubiquitin-Proteasome System in Fast Twitch Muscle of Post Myocardial Infarction Rats. *Sport Physiology*. Winter 2020;11(44):89-106. (In Persian). doi: 10.22089/spj.2019.7825.1955
22. Chen X, Guo X, Ge Q, Zhao Y, Mu H, Zhang J. ER stress activates the NLRP3 inflammasome: a novel mechanism of atherosclerosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2019;2019(1):3462530. doi: 10.1155/2019/3462530.
23. Wen RM, Lyu HY, Chang B, Yi XJ. [Role of NLRP3 inflammasome in diabetes mellitus and exercise intervention]. *Sheng Li Xue Bao*. 2023;75(6):788-98.
24. Sun Y, Ding S. NLRP3 Inflammasome in Diabetic Cardiomyopathy and Exercise Intervention. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24):13228. doi: 10.3390/ijms222413228.
25. Cheang WS, Wong WT, Zhao L, Xu J, Wang L, Lau CW, et al. PPAR δ Is Required for Exercise to Attenuate Endoplasmic Reticulum Stress and Endothelial Dysfunction in Diabetic Mice. *Diabetes*. 2017;66(2):519-28. doi: 10.2337/db15-1657.
26. Liu M, Wang Y, Zhu Q, Zhao J, Wang Y, Shang M, et al. Protective effects of circulating microvesicles derived from ischemic preconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Apoptosis*. 2018;23(7-8):436-48. doi: 10.1007/s10495-018-1469-4.
27. Akbarnia F, Farzaneh Hesari A, Hashemvarzi A, Farsavian A. The effect of endurance training and remote ischemic preconditioning on myocardial Beclin-1 gene expression in diabetic rats. *Daneshvar Medicine*. 2025;32(5):34-43. doi: 10.22070/daneshmed.2024.19695.1554
28. Kong E, Li Y, Geng X, Wang J, He Y, Feng X. Ischemic preconditioning attenuates endoplasmic reticulum stress-dependent apoptosis of hepatocytes by regulating autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury. *International Immunopharmacology*. 2023;122:110637. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110637.
29. Wen C, Xue FS, Wang YH, Jin JH, Liao X. Hypercholesterolemia attenuates cardioprotection of ischemic preconditioning and postconditioning with α 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist by enhancing inflammation and inhibiting the PI3K/Akt/eNOS pathway. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2022;23(5):342. doi: 10.3892/etm.2022.11272.
30. Park UJ, Kim HT, Cho WH, Park JH, Jung HR, Kim MY. Remote ischemic preconditioning enhances the expression of genes encoding antioxidant enzymes and endoplasmic reticulum stress-related proteins in rat skeletal muscle. *Vascular specialist international*. 2016;32(4):141. doi: 10.5758/vsi.2016.32.4.141.