Journal of Sport and Exercise Physiology
2026, 19(3)

Original Article

Response of cardiac JNK and GSK3β Gene Expressions to Aerobic Training and limb Ischemia Involving Different Muscle Mass Volumes in Infarcted Rats

Hoda Yazdani[1], Amin Farzaneh Hesari [1*], Hajar Abaszadeh[1], Abdolreza Jafari[1]

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

Abstract

Background and Purpose: Exercise training and limb limb ischemia cycles have been shown to exert cardioprotective effects against myocardial injury. However, the role of the volume of muscle mass subjected to ischemia, as well as the potential additive effects of limb ischemic conditioning combined with exercise training, in mediating cardioprotection remains unclear .Therefore, this study aimed to evaluate the effects of aerobic exercise training and limb ischemia involving varying muscle mass volumes on the gene expressions of JNK and GSK3β in the heart tissue of a rat model of myocardial infarction.

Materials and Methods: In this experimental research, 35 wistar rats were randomly divided into seven groups (n=5 per group): control (C), MI, MI single-limb ischemia (SI), MI dual-limb ischemia (DI), MI aerobic training (T), MI single-limb ischemia+ training (SIT) and MI dual-limb ischemia+ training (DIT). MI was induced via injections of isoproterenol at a dose of 100 mg/kg/day on two consecutive days. Limb ischemic cycles were applied by positioning a tourniquet on the upper thigh of one hindlimb (low muscle mass) or both hindlimbs (high muscle mass), consisting of three cycles of 5-minute ischemia followed by 5-minute reperfusion. Aerobic exercise commenced 20 minutes after the final ischemia cycle. The aerobic exercise protocol was conducted for eight-week, five days per week, using a rodent-specific treadmill. During weeks 1 and 2, the rats ran for 15 minutes at a speed of 10 m/min; during weeks 3 and 4, for 20 minutes at 15 m/min; during weeks 5 and 6, for 25 minutes at 20 m/min; and during weeks 7 and 8, for 30 minutes at a speed of 25 m/min**.** The JNK and GSK3β gene expression was measured by RT-PCR method. Data were analyzed by one-way analysis of variance and Bonferroni post hoc tests.

Results: JNK and GSK3β expression significantly increased in MI compared to C (p=0.0001). JNK and GSK3β significantly decreased in SI (p=0.0001, p=0.0001), DI (p=0.0001, p=0.0001), T (p=0.0001, p=0.006), SIT (p=0.0001), and DIT (p=0.0001) compared to the C. Single-limb ischemia+ training and dual-limb ischemia ischemia+ training resulted in significant decrease JNK and GSK3β compared SI (P=0.0001), DI (P=0.0001) and T (P=0.0001).

Conclusion: Aerobic exercise and limb ischemia cycles appear to attenuate cardiac JNK and GSK-3β expression in a rat model of myocardial infarction, which may represent a shared cellular mechanism contributing to the cardioprotective effects of both interventions. Furthermore, single-limb and bilateral limb ischemic conditioning exerted comparable effects in reducing cardiac JNK and GSK-3β levels.

Keywords: Ischemic short cycles, Aerobic training, JNK, GSK3β, Myocardial infarction

How to cite this article: Yazdani H , Farzaneh Hesari A, Abaszadeh H, Jafari A. Response of cardiac JNK and GSK3β Gene Expressions to Aerobic Training and limb Ischemia Involving Different Muscle Mass Volumes in Infarcted Rats. J Sport Exerc Physiol. 2026;19(3):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: a.farzaneh@iau.ir

10.48308/joeppa.2026.244948.1472

Received: 00/00/2025 Revised: 00/00/2025 Accepted: 00/00/2025

Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

نسخه پیش انتشار

نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی

۱۴۰۵، دورهٔ ۱۹، شمارهٔ ۳، صفحه‌های ؟-؟

مقالهٔ پژوهشی

پاسخ بیان ژن JNK و GSK3β قلب به تمرین هوازی و ایسکمی اندامی با حجم عضلانی متفاوت در رت‌های ویستار مدل سکته قلبی

هدی یزدانی، امین فرزانه حصاری*، هاجر عباس زاده، عبدالرضا جعفری

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: سکته قلبی، با نرخ بالای بیماری و مرگ و میر در سراسر جهان، یکی از اصلی‌ترین عوامل تهدیدکننده سلامت انسان است. تمرین ورزشی و دوره‌های متناوب ایسکمی اثر محافظتی در مقابل آسیب قلب دارند. با این حال، حجم عضلانی درگیر ایسکمی و همچنین اثر هم افزایی دوره‌های ایسکمی بر تمرین ورزشی در مکانیسمهای محافظت قلبی به روشنی مشخص نیست. هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر تمرین هوازی و دوره‌های ایسکمی اندامی در حجم عضلانی متفاوت بر بیان ژن JNK و GSK3 قلب رتهای مدل سکته قلبی بود.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی، ۳۵ موش ویستار به‌صورت تصادفی به ۷ گروه: سالم، سکته، سکته ایسکمی یک پا، سکته ایسکمی دو پا، سکته تمرین هوازی، سکته تمرین+ ایسکمی یک پا، سکته تمرین+ ایسکمی دو پا تقسیم شدند. القای سکته قلبی با تزریق ایزوپروترنول در دو دوز ۱۰۰ (mg/kg.day) صورت گرفت. دوره‌های متناوب ایسکمی با بستن تورنیکت به بالای ران یک پا (دوز کم) و دو پا (دوز زیاد) اعمال شد و شامل سه دور ۵ دقیقه‌ای انسداد و ۵ دقیقه جریان خون مجدد متعاقب بود. فعالیت هوازی ۲۰ دقیقه بعد از آخرین چرخه ایسکمی شروع شد. پروتکل تمرین هوازی به مدت هشت هفته، پنج روز در هفته، بر روی تردمیل مخصوص رتها 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. بیان ژن JNK و GSK3 با روش real-time PCR اندازه‌گیری گردید. از روش آماری واریانس یکراهه و آزمون تعقیبی بونفرونی استفاده شد.

نتایج: سکته قلبی با افزایش بیان JNK و GSK3 قلب نسبت به گروه سالم همراه بود (P=۰/۰۰۰۱). بیان JNK و GSK3 کاهش معنی‌داری در گروه های ایسکمی یک پا (P=۰/۰۰۱۵، P=۰/۰۰۵۳)، ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۳۴، P=۰/۰۰۶)، تمرین (P=۰/۰۰۰۱، P=۰/۰۰۶)، تمرین+ایسکمی یک پا (P=۰/۰۰۰۱) و تمرین+ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۰۱) نسبت به گروه سکته داشت. بیان JNK و GSK3 در گروه های تمرین+ایسکمی یک پا و تمرین+ایسکمی دو پا در مقایسه با ایسکمی یک پا (P=۰/۰۰۰۱)، ایسکمی دو پا (P=۰/۰۰۰۱) و تمرین (P=۰/۰۰۱، P=۰/۰۰۱۴) کاهش معنیداری داشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که بخشی از اثرات محافظت قلبی تمرین هوازی و دوره‌های متناوب ایسکمی اندامی در نتیجه کاهش JNK و GSK3 باشد که منجر به کاهش آپوپتوز می‌شود. اثر دوره‌های متناوب ایسکمی اندامی مستقل از حجم عضلانی درگیر ایسکمی است.

واژه‌های کلیدی: دوره های کوتاه ایسکمی، تمرین، آپوپتوز، سکته قلبی

نحوهٔ استناد به این مقاله: یزدانی ه، فرزانه حصاری ا، عباس زاده ه، جعفری ع. پاسخ بیان ژن JNK و GSK3β قلب به تمرین هوازی و ایسکمی اندامی با حجم عضلانی متفاوت در رت‌های ویستار مدل سکته قلبی. نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۵؛۱۹(۳):؟-؟.

* رایانامهٔ نویسندهٔ مسئول:a.farzaneh@iau.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۰/۰۰

نسخه پیش انتشار

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی به عنوان علت اصلی مرگ‌ومیر در سطح جهانی، بار سنگینی بر سلامت عمومی و اقتصاد اجتماعی تحمیل می‌کنند. در مرکز پاتولوژی بیماری ایسکمیک قلبی، سکته قلبی قرار دارد که منجر به ایسکمی میوکارد و آسیب ایسکمی-رپرفیوژن متعاقب آن می‌گردد. این آبشار پیچیده آسیب ایسکمی-رپرفیوژن به مرگ سلول‌های قلبی، التهاب و بازسازی نامطلوب قلب ختم می‌شود و در نهایت فرد را مستعد نارسایی قلبی می‌کند (۱). در میان مسیرهای سیگنالینگ درگیر در آسیب و ترمیم قلبی، دو مسیر کیناز-N ترمینال c-Jun (JNK) و مسیر کیناز سینتاز گلیکوژن ۳ (GSK3) نقش کلیدی دارند (۲). در قلب، آبشار سیگنالینگ JNK به شدت توسط مجموعه‌ای از محرک‌ها از جمله آسیب ایسکمی-رپرفیوژن، استرس اکسیداتیو، کشش مکانیکی و سیتوکین‌های پروالتهابی مانند فاکتور نکروز تومور-آلفا (TNF-α) و اینترلوکین-۱ بتا (IL1- β) که طی و پس از سکته قلبی شایع هستند، فعال می‌شود. IL1- β با تشکیل کمپلکس پروتئین فعال‌کننده ۱ (AP-1)، رونویسی ژن‌های دخیل در التهاب، هیپرتروفی و آپوپتوز را هدایت کند (۳). نادل و همکاران (۲۰۲۳) در مدل موش صحرایی مدل نشان داد که فسفوریلاسیون JNK به طور قابل توجهی در ناحیه اطراف انفارکتوس افزایش یافته است و این افزایش مستقیماً با نرخ آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها همبستگی دارد (۴).

GSK3 یک کیناز سرین/ترئونین است که در دو ایزوفرم اصلی α وβ وجود دارد. GSK3 در سلول‌های در حال استراحت به طور ذاتی فعال است و عمدتاً از طریق فسفوریلاسیون مهاری تنظیم می‌شود. بر اثر تحریک توسط فاکتورهای رشد یا انسولین، GSK3β بوسیله Akt فسفوریله شده و غیرفعال می‌شود (۵) در سکته قلبی، GSK3β منجر به اختلال عملکرد میتوکندریایی از طریق باز شدن منفذ گذار نفوذپذیری میتوکندریایی (mPTP) می شود. باز شدن طولانی‌مدت mPTP منجر به فروپاشی پتانسیل غشایی میتوکندری، توقف سنتز ATP و آزادسازی فاکتورهای پروآپوپتوتیک مانند سیتوکروم c به سیتوزول می‌شود و بدین ترتیب آبشار آپوپتوتیک ذاتی را تحریک می‌کند (۶). در مطالعه‌ای نشان داده شد که مهار فعالیت GSK3βپس از سکته قلبی در موش‌ها عملکرد قلبی را با سرکوب التهاب و هیپرتروفی پاتولوژیک حفظ می‌کند. آن‌ها نشان دادند که GSK3β فعال مسیر التهابی NF-κB را تحریک می کند (۷).

به منظور بهبود عملکرد قلب و جلوگیری از پیشرفت نارسایی قلبی، شناسایی راهکارهای درمانی که بتوانند استرس اکسیداتیو و التهاب و آپوپتوز ناشی از آن را در سکته قلبی کاهش دهد از اهمیت بسزایی برخوردار است. تمرین ورزشی به عنوان یک راهکار غیردارویی مؤثر در پیشگیری و کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی شناخته شده است. ژو و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که تمرین هوازی با شدت متوسط منجر به کاهش استرس اکسیداتیو، عملکرد بطن چپ و ظرفیت ورزشی را در رتهای با نارسایی قلبی می‌شود (۸). بهبود عملکرد قلبی در مرحله نارسایی مزمن در موش‌های صحرایی مبتلا به سکته قلبی با تمرین هوازی گزارش شد (۹). مطالعه دیگر نشان داد که تمرین هوازی با شدت متوسط با کاهش نشانگرهای التهابی در بافت قلب، نقش کلیدی خود را در کنترل التهاب مزمن سیستمیک دارد (۱۰). کای و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که تمرین هوازی منجر به کاهش آپوپتوز سلولی در موش‌های با سکته قلبی شد (۱۱).

اعمال دوره‌های کوتاه و متناوب ایسکمی در یک بافت یا اندام خاص، که تحت عنوان پیش‌آماده‌سازی ایسکمی (Ischemic Preconditioning) خوانده می شود، دارای اثرات محافظتی در آن بافت است (۱۲). در قلب، دوره‌های کوتاه ایسکمی منجر به کاهش اندازه انفارکتوس میوکارد در مدل‌های حیوانی شده و عضله قلب را در برابر آسیب ناشی از دوره‌های طولانی‌تر ایسکمی متعاقب محافظت نمود. همچنین میزان نکروز ناشی از آسیب ایسکمی/پرفیوژن را تقلیل داد (۱۳). اعمال دوره‌های کوتاه ایسکمی در اندام دورتر از قلب (پیش‌آماده سازی ایسکمی دور (remote Ischemic Preconditioning) نیز می تواند محافظت قلبی ایجاد کند. در این رابطه، لانگ و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که اعمال دوره‌های کوتاه و متناوب انسداد خون در اندام تحتانی می‌تواند سلول‌های قلبی را در برابر آسیب ناشی از سکته قلبی محافظت نماید (۱۴). کاهش استرس شبکه اندوپلاسمی قلب موشهای دچار سکته قلبی (۱۵) و کاهش شاخص التهابی قلب رتهای دیابتی (۱۶) در پی اعمال دوره‌های کوتاه و متناوب ایسکمی در پاها گزارش شده است.

از آنجا که سازوکارهای دقیق مداخله‌های مختلف در کنترل و درمان سکته قلبی به خوبی روشن نیست، مطالعات مسیرهای مولکولی و سلولی مختلف را بررسی می‌کنند. در این میان بررسی دو مسیر سگنالینگ JNK و GSK3 ممکن است بینش روشنی در این زمینه بدهد. با توجه به اینکه اثربخشی تمرینات ورزشی در بهبود استرس اکسیداتیو و التهاب ناشی از آن شناخته شده است و همچنین با در نظر گرفتن اثرات محافظتی دوره‌های متناوب ایسکمی بر قلب، محققان در پژوهش حاضر این موضوع را بررسی می‌کنند که آیا دوره‌های متناوب ایسکمی اندامی پاسخ JNK و GSK3 بافت قلب به تمرین ورزشی را تغییر می‌دهد؟ از طرفی، شروع مکانیسم‌های محافظتی منوط به رسیدن متابولیتهای آزاد شده ناشی از دوره‌های متناوب ایسکمی به یک آستانه مشخص است (۱۷)، که احتمالا بیانگر پاسخ وابسته به دوز این پدیده باشد. به این معنی که حجم عضلانی درگیر ایسکمی ممکن است منجر به بروز اثرات متفاوت شود. بنابراین فرض محققان این بود که اگر دوره‌های متناوب ایسکمی در حجم عضلانی متفاوت (یک اندام در برابر دو اندام) اعمال شود ممکن است اثرات متفاوت داشته باشد. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی و دوره‌های کوتاه و متناوب ایسکمی در یک اندام (دوز کم) و دو اندام (دوز زیاد) بر بیان ژنهای JNK و GSK3 قلب در موشهای مدل سکته قلبی بود.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: مطالعه حاضر از نوع تجربی بود. ۳۵ سر موش نر نژاد ویستار با سن ۸ هفته در شرایط آب و هوایی کنترل شده (دمای ۲±۲۲ سانتیگراد، رطوبت ۵±۵۰ 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 به عنوان گروه سالم جدا شدند و بقیه بعد از ایجاد مدل سکته قلبی به صورت تصادفی در ۶ گروه سکته، تمرین هوازی، ایسکمی یک پا، ایسکمی دو پا، ایسکمی یک پا+تمرین هوازی و ایسکمی دوپا+تمرین هوازی قرار گرفتند.

روش اجرای پژوهش: مدل تجربی سکته قلبی با تزریق زیرجلدی ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ایزوپرنالین محلول در نرمال سالین و در دو روز متوالی با فاصله ۲۴ ساعت تزریق القا شد. مطابق با مطالعات پیشین، وقوع سکته قلبی از طریق نمونه‌گیری خون از دم موش حیوانات گروه سالم و گروه سکته قلبی و مقایسه سطوح سرمی تروپونین قلبی، کراتین کیناز (CK) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) تأیید شد (۱۸). یک هفته بعد از ایجاد سکته قلبی، پروتکل تمرینی و دوره‌های متناوب ایسکمی انجام پذیرفت. در طول دو هفته دورهٔ سازگاری با محیط آزمایشگاه، موش‌های گروه‌های تمرینی به مدت یک هفته با نحوهٔ فعالیت روی نوارگردان 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 رتها 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، صفر درصد ثابت نگه داشته شد. هر جلسه تمرینی شامل ۵ دقیقه گرم‌کردن و ۵ دقیقه سردکردن با سرعت ۵ متر بر دقیقه بود (۱۹).

دوره‌های متناوب ایسکمی اندامی شامل بستن یک تورنیکت (با عرض ۸ میلیمتر) به بالای ران پای موش‌ها و در سه دور پنج دقیقه‌ای ایسکمی با پنج دقیقه جریان مجدد بود. در گروه‌های ایسکمی یک اندام (دوز کم)، تورنیکت فقط دور یک ران و در گروه‌های ایسکمی دو اندام (دوز زیاد)، تورنیکت همزمان دور هر دو ران بسته شد. برای اطمینان از انسداد جریان خون در طول دوره ایکسمی از علائم بالینی مانند عدم وجود نبض، کاهش دما و سیانوز پوست در پاها استفاده شد. عدم وجود نبض بوسیله یک حس‌گر نبض قرار داده شده روی شریان پشت پایی[1](ادامه شریان تیبیال قدامی در سطح قدامی مچ پا جانب تاندون باز کننده انگشت شست) تایید گردید (۲۰). در گروه‌های ایسکمی+تمرین، ۴۵ دقیقه قبل از فعالیت، پروتکل دوره‌های ایسکمی اعمال شد و فعالیت ۱۵ دقیقه بعد از آخرین دور ایسکمی شروع شد.

روش‌های آزمایشگاهی: 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 (۵-۳ mg/kg) بی‌هوش شدند و قلب موشها استخراج در ازت مایع قرار گرفت. جهت سنجش بیان ژن JNK و GSK3 از روش Real-TimePCR 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 RPM ۱۲۰۰۰ و دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند. فاز شفاف رویی حاوی RNA جداشده 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 RPM ۱۲۰۰۰ و دمای ۴ درجه سانتی‌گراد 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 میکسRT، برای ساخت cDNA شامل بافرRT، آنزیمRT، پرایمر Oligo dT و آب DEPC با یکدیگر مخلوط شده و سپس در حجم‌های µl ۹ در میکروتیوب های 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. جدول ۱ توالی پرایمرها را نشان می‌دهد.

1. dorsalis pedis

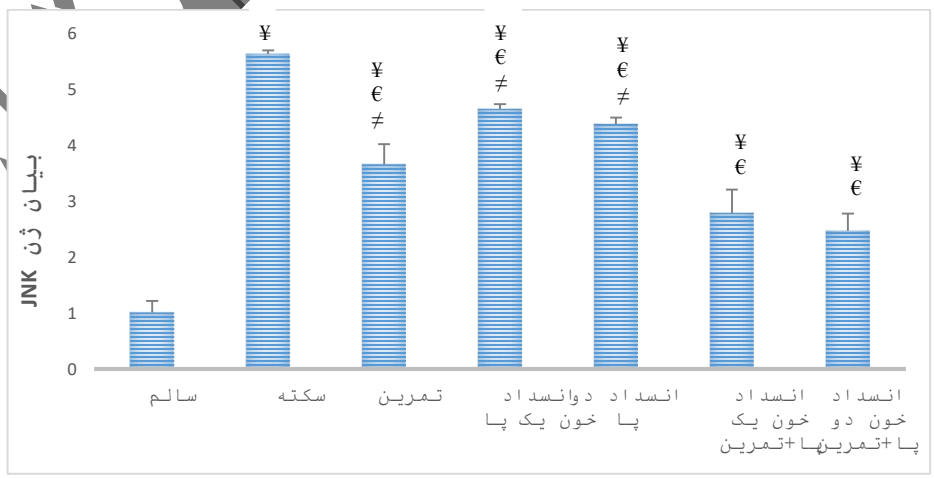
جدول ۱. فهرست آغازگرهای استفاده‌شده در پژوهش

Genes	Primer sequences	Sizes (bp)
GAPDH	Forward: 5'- AGGTCGGTGTGAACGGATTTG -3' Reverse: 5'- TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA-3'	۱۱۴
GSK3	Forward: 5'- TCCACCAACTGATCCACACCAC-3' Reverse: 5'- CAAAGCAGCTGGTCCGAGG-3'	۱۲۹
JNK	Forward: 5'- CACCACCAAAGATCCCTGACA-3' Reverse: 5'- GCACCTAAAGGAGACGGCTG-3'	۱۶۴

تحلیل آماری: 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 یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در نرم افزار SPSS نسخه ۲۷ استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج نشان داد که بیان ژن JNK بافت قلب بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری دارد (P=۰/۰۰۰۱، F=۱۰۶/۵). بیان ژن JNK بافت قلب در گروه سکته قلبی نسبت به گروه سالم افزایش معنی‌داری داشت. در مقایسه با گروه سکته قلبی، گروه انسداد خون دو پا (P=۰/۰۰۶)، انسداد خون یک پا (P=۰/۰۰۵۳)، تمرین هوازی (P=۰/۰۰۰۱) و تمرین هوازی+ انسداد دو پا (P=۰/۰۰۰۱) و تمرین هوازی+ انسداد یک پا (P=۰/۰۰۰۱) منجر به کاهش معنی‌دار بیان JNK بافت قلب شد. بیان ژن JNK در گروه تمرین+انسداد یک پا در مقایسه با انسداد دو پا (P=۰/۰۰۰۱)، انسداد یک پا (P=۰/۰۰۰۱) و تمرین (P=۰/۰۱۴) و همچنین در گروه تمرین+انسداد دو پا در مقایسه با انسداد یک پا (P=۰/۰۰۰۱)، و انسداد دو پا (P=۰/۰۰۰۱) و تمرین (P=۰/۰۰۱) کاهش معنی‌داری داشت. تفاوت معنی‌داری بین تمرین نسبت به انسداد یک پا (P=۰/۰۵۳) و انسداد دو پا (P=۰/۰۵۱۳) مشاهده نشد. همچنین، بین گروه‌های انسداد یک پا با انسداد دو پا (P=۰/۸۵۶) تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (شکل ۱).

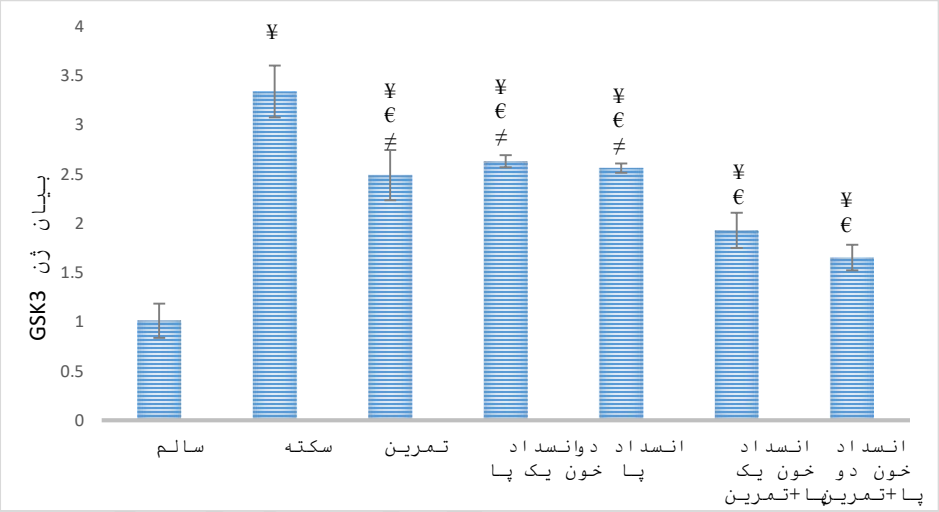


شکل ۱- بیان نسبی ژن JNK در گروه ها

¥: تغییرات معنادار نسبت به گروه کنترل. €: تغییرات معنادار نسبت به گروه سکته،

≠: تفاوت معنیدار با گروه های انسداد+ تمرین، سطح معناداری P<۰/۰۵

نتایج نشان داد که بیان ژن GSK3 بافت قلب بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری دارد (P=۰/۰۰۰۱، F=۵۵/۳۳). بیان ژن GSK3 بافت قلب در گروه سکته قلبی نسبت به گروه سالم افزایش معنی‌داری داشت. در مقایسه با گروه سکته قلبی، گروه انسداد خون دو پا (P=۰/۰۰۱۵)، انسداد خون یک پا (P=۰/۰۰۳۴)، تمرین هوازی (P=۰/۰۰۰۶) و تمرین هوازی+ انسداد دو پا (P=۰/۰۰۰۱) و تمرین هوازی+ انسداد یک پا (P=۰/۰۰۰۱) منجر به کاهش معنی‌دار بیان GSK3 بافت قلب شد. بیان ژن GSK3 در گروه تمرین+انسداد یک پا در مقایسه با انسداد دو پا (P=۰/۰۰۸۸)، انسداد یک پا (P=۰/۰۰۳۷) و تمرین (P=۰/۰۲۱) و همچنین در گروه تمرین+انسداد دو پا در مقایسه با انسداد یک پا (P=۰/۰۰۰۳)، و انسداد دو پا (P=۰/۰۰۰۱) و تمرین (P=۰/۰۰۰۷) کاهش معنی‌داری داشت. تفاوت معنی‌داری بین تمرین در مقایسه با انسداد یک پا (P=۰/۹۹۵) و انسداد دو پا (P=۰/۹۷۶) مشاهده نشد. همچنین، بین گروه‌های انسداد یک پا با انسداد دو پا (P=۰/۹۹۸) تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (شکل ۲).



شکل ۲- بیان نسبی ژن GSK3 در گروه ها

¥: تغییرات معنادار نسبت به گروه سالم. €: تغییرات معنادار نسبت به گروه سکته،

≠ : تفاوت معنیدار با گروه های انسداد+ تمرین، سطح معناداری P<۰/۰۵

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد سکته قلبی با افزایش بیان ژن JNK و GSK3 در بافت قلب همراه بود. این تنظیم افزایشی نشانگر وضعیت استرس مولکولی بالا است، که مسیرهای متابولیک-آپوپتوتیک را فرا خوانده شده تا پاسخ‌های فوری و ثانویه به آسیب ایسکمیک را میانجی‌گری کنند (۲۱). سکته قلبی باعث تخلیه سریع ATP درون‌سلولی می‌شود که منجر به کاتابولیسم هیپوگزانتین و تبدیل گزانتین دهیدروژناز به گزانتین اکسیداز می‌گردد. فعال‌سازی JNK، شاخصه پاسخ میوکارد به هیپوکسی و تولید متعاقب گونه‌های فعال اکسیژن در فاز رپرفیوژن است. (۲۲). پس از فعال‌سازی، JNK بیان ژن‌های پیش-آپوپتوتیک را القا کرده که منجر به نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری، آزادسازی سیتوکروم c به سیتوزول و فعال‌سازی مسیر کاسپاز-۹/کاسپاز-۳ می‌شود. علاوه براین، پس از سکته، JNK در تولید سیتوکاین‌های پیش-التهابی نظیر

IL-1،TNF-a و IL-6 مشارکت می‌کند. این سیتوکاین‌ها یک چرخه بازخورد مثبت ایجاد می‌کنند که مسیر JNK را بیشتر تحریک کرده و یک وضعیت التهابی مزمن را ترویج می‌کنند که هایپرتروفی و فیبروز ناسازگار را تسهیل می‌نماید (۴). همزمان، افزایش بیان GSK3 به اختلال در هومئوستازی میتوکندریایی و متابولیسم گلیکوژن اشاره دارد که گذار از آسیب حاد به بازآرایی ناسازگار قلبی (تغییرات عملکردی و ساختاری نامطلوب) را تشدید می‌کند. تنظیم افزایشی پاتولوژیک GSK3 منجر به باز شدن منافذ انتقال نفوذپذیر میتوکندری می شود که این موضوع با توقف تولید ATP و آغاز نکروز و آپوپتوز همراه است (۲۳). علاوه براین، GSK3 به عنوان یک تنظیم‌کننده منفی فرآیندهای سازگاری قلبی عمل می‌کند. این آنزیم چندین فاکتور رونویسی ضروری برای رشد و بقای کاردیومیوسیت، شامل NFAT، GATA4 و β-catenin را مهار می‌کند و در نتیجه از بیان ژن‌های دخیل در هایپرتروفی فیزیولوژیک و ترمیم میوکارد جلوگیری می‌کند (۲۴).

مشابه با نتایج مطالعه حاضر، کاهش بیان JNK و GSK3 قلب بعد از تمرین هوازی در مطالعه هانگ و همکاران (۲۰۱۷) و احمدی و همکاران (۲۰۲۱) گزارش شد. همچنین، پهلوانی (۲۰۲۲) گزارش کرد که بخشی از اثرات محافظتی تمرین هوازی بر قلب با کاهش بیان JNK و GSK3 مربوط است (۲۷). فاسیپه و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که تمرین هوازی منجر به فعالسازی Nrf2 و مهار GSK3 شد (۲۸). کاهش GSK3 بعد از ۴ هفته تمرین شنا در مطالعه لای و همکاران (۲۰۲۲) گزارش شد (۲۹). کاهش در بیان JNK و GSK3 متعاقب تمرین ورزشی، نشان‌دهنده اثرات محافظتی در قلب است که با بهبود دفاع آنتی‌اکسیدانی و تبادل کلسیم و تنظیم افزایشی مسیرهای سیگنالینگ بقا مشخص می‌شود. یکی از مکانیسم‌های اصلی که از طریق آن تمرین ورزشی بیان کینازهای استرسی را کاهش می‌دهد، فعال‌سازی مسیر PI3K/Akt است. افزایش فاکتورهای رشد نظیر IGF-1 وNRG-1 ناشی از فعالیت بدنی، منجر به فراخوانی مسیر PI3K/Akt می‌شود (۳۰). Akt فعال شده GSK3β را غیرفعال می‌سازد و از باز شدن mPTP جلوگیری می‌کند (۳۰). علاوه براین، Akt می‌تواند فعال‌سازی JNK را با مهار فعال‌کننده‌های بالادست آن سرکوب نماید (۳۱). همچنین، تمرین هوازی می‌تواند دفاع آنتی‌اکسیدانی را تقویت کرده و استرس اکسیداتیو را در بافت قلب کاهش دهد. کاهش بیان JNK پس از تمرین ارتباط زیادی با تنظیم افزایشی سیستم آنتی‌اکسیدانی (افزایش فعالیت سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز) دارد (۳۲).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که دوره‌های متناوب ایسکمی در یک پا و دو پا به طور معناداری بیان JNK و GSK3 قلب موشهای دچار سکته قلبی را کاهش می‌دهد، که این موضوع دلالت بر این دارد که احتمالاً دوره‌های کوتاه ایسکمی اندامی، منجر به آزادسازی سیستمیک فاکتورهای محافظت‌کننده قلبی می‌شود. انتقال این سیگنال محافظتی از پاها به قلب از طریق سه مکانیسم اصلی هومورال، عصبی و سیستمیک انجام می‌پذیرد (۳۳). مسیر هومورال شامل آزادسازی مولکول‌های درون‌زاد نظیر آدنوزین، برادی‌کینین، اپیوئیدها و میکرو RNA های مختلف (مانند miR-144 و miR-148a) به جریان خون است (۳۴). این فاکتورها به گیرنده‌های خاصی در سطح کاردیومیوسیت‌ها متصل شده و مسیرهای کیناز نجات‌دهنده آسیب رپرفیوژن (RISK)[1](مثل Akt وERK1/2) (۳۴) و افزایش فاکتور فعال کننده بازمانده (SAFE)[2](مثلSTAT3/5) را فعال می‌کنند (۳۱). به طور خاص، نشان داده شده است که دوره‌های متناوب ایسکمی اندامی فسفوریلاسیون GSK3β را از طریق محور سیگنالینگ JAK/STAT افزایش می‌دهد، که برای جلوگیری از آسیب رپرفیوژن حیاتی است (۳۵). مسیر عصبی با تحریک فیبرهای حسی آوران نوع C در اندام ایسکمیک آغاز می‌شود. این سیگنال در سیستم عصبی مرکزی یکپارچه شده و از طریق عصب واگ به قلب بازگردانده می‌شود، که منجر به آزادسازی استیل کولین و فعال‌سازی متعاقب آبشارهای محافظت قلبی می‌گردد (۳۳). کاهش مشاهده شده در بیان JNK پس از دوره های متناوب ایسکمی پاها احتمالاً از این

1. Reperfusion injury salvage kinase
2. survivor activating factor enhancement

تعامل عصبی-هومورال بهره می‌برد، زیرا اثر ضدالتهابی سیستمیک دوره های متناوب ایسکمی که با کاهش شاخص‌های التهابی مشخص می‌شود، فشار التهابی کلی بر قلب را کاهش داده و بدین ترتیب از فعال‌سازی مسیر JNK با واسطه سیتوکاین‌ها جلوگیری می‌کند (۳۶). شواهد نشان می‌دهند دوره های متناوب ایسکمی پاها همچنین منجر به تقویت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی قلب می‌شود که در مجموع استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند (۳۷).

کاهش بیشتر بیان JNK و GSK3 در گروه تمرین+ ایسکمی پاها بیانگر یک اثر هم‌افزایی است. این هم‌افزایی احتمالاً بیانگر همگرایی بر روی مسیرهای بقای مشترک، به ویژه RISK و SAFE است. اگرچه اهداف مولکولی مشترکی دارند، اما از طریق مکانیسم‌های متفاوتی عمل می‌کنند. علاوه براین، بهبود دفاع آنتی اکسیدانی ممکن است یک مسیر مشترک تمرین ورزشی و دوره‌های متناوب ایسکمی باشد. بر اساس نتایج مطالعه حاضر، کاهش بیان JNK و GSK3 ناشی از تمرین هوازی و پیش اماده سازی ایسکمی ممکن است نمایانگر یک تغییر مولکولی حیاتی از یک وضعیت پیش-آپوپتوتیک و پیش-التهابی به سمت یک فنوتیپ محافظت‌کننده سلولی و مقاوم است.

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی بود. ۱- شاخص‌های عملکرد قلبی قبل و بعد از القای سکته قلبی و همچنین تعیین اندازه انفارکتوس قلبی با روش‌های هیستوشیمیایی اندازه گیری نشد. ۲- قطع جریان خون در پاها حین ایسکمی بر اساس علائم عملکردی نظیرکاهش دما، فقدان نبض و سیانوز پوستی تأیید شد. استفاده از روش‌های دقیق‌تری مانند سونوگرافی داپلر یا تصویربرداری برای اطمینان از قطع جریان خون میتواند نتایج روشنی ارائه دهد. ۳- تا زمان روشن شدن کامل مسیرهای فیزیولوژیک مؤثر بر کاهش آسیب‌های سلولی در سکته قلبی، تعمیم نتایج مطالعه حاضر به نمونه‌های انسانی باید با احتیاط صورت گیرد و نیازمند مطالعات تکمیلی است.

با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد دوره‌های متناوب و کوتاه ایسکمی پاها قادر است اثرات سودمند تمرین هوازی را در کاهش التهاب و آپوپتوز بافت قلب رتهای مدل سکته قلبی تقویت نماید. با توجه به عدم تفاوت بین اثر ایسکمی یک پا و دوپا، اثرات محافظتی دوره‌های متناوب ایسکمی اندامی وابسته به دوز حجم عضلانی نیست. این نتایج می‌تواند گامی رو به جلو در جهت کنترل و کاهش آسیب‌های قلبی در بیماران مبتلا به سکته قلبی تلقی شود. با این وجود، شناخت جامع سازوکارهای دخیل در فرآیند التهاب ناشی از سکته قلبی، مستلزم انجام پژوهش‌های بیشتری در این حوزه است.

تشکر و قدردانی

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

حمایت مالی

پژوهش حاضر هیچ‌گونه حمایت مالی از سازمان خاصی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

نویسندگان به‌طور یکسان در این پژوهش مشارکت داشتند.

تعارض منافع

نویسندگان پژوهش هیچ‌گونه تعارض منافع ندارند.

ملاحظات اخلاقی

تمام مداخلات مرتبط با حیوانات مطابق با دستورالعمل های مؤسسات ملی برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد ساری با کد مصوب (IR.IAU.SARI.REC.1404.122) می باشد.

منابع

1. Deng Y, Chen Q, Wang T, et al. Myocardial ischemia/ reperfusion injury: mechanism and targeted treatment for ferroptosis. Anatol J Cardiol. 2024;28(3):133-141. https://anatoljcardiol.com/article/AJC-00850
2. Ai X, Yan J, Bare D. Stress Kinase Signaling in Cardiac Myocytes. 2022 Sep 21. In: Parinandi NL, Hund TJ, editors. Cardiovascular Signaling in Health and Disease. Cham (CH): Springer; 2022. PMID: 37988543.
3. Ajzashokouhi AH, Rezaee R, Omidkhoda N, Karimi G. Natural compounds regulate the PI3K/Akt/GSK3β pathway in myocardial ischemia-reperfusion injury. Cell Cycle. 2023 Apr;22(7):741-757. doi: 10.1080/15384101.2022.2161959.
4. Nadel G, Maik-Rachline G, Seger R. JNK Cascade-Induced Apoptosis-A Unique Role in GqPCR Signaling. Int J Mol Sci. 2023 Aug 31;24(17):13527. doi: 10.3390/ijms241713527.
5. Sugden PH, Fuller SJ, Weiss SC, Clerk A. Glycogen synthase kinase 3 (GSK3) in the heart: a point of integration in hypertrophic signalling and a therapeutic target? A critical analysis. Br J Pharmacol. 2008;153(1):137-53. doi: 10.1038/sj.bjp.0707659.
6. Meco M, Giustiniano E, Nisi F, Zulli P, Agosteo E. MAPK, PI3K/Akt Pathways, and GSK-3β Activity in Severe Acute Heart Failure in Intensive Care Patients: An Updated Review. J Cardiovasc Dev Dis. 2025 Jul 10;12(7):266. doi: 10.3390/jcdd12070266.
7. Wang Y, Meng C, Zhang J, Wu J, Zhao J. Inhibition of GSK-3β alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by suppressing NLRP3 inflammasome activation through autophagy. Int Immunopharmacol. 2019 Mar;68:234-241. doi: 10.1016/j.intimp.2018.12.042.
8. Xu M, Jiang H, Xiao J. Exercise Protects Sympathetic Stress-Induced Myocardial Fibrosis by Regulating Cytokines. J Cardiovasc Transl Res. 2020 Aug;13(4):570-571. doi: 10.1007/s12265-019-09933-x.
9. 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 Jan 15;7(3):664-676. doi: 10.7150/thno.15162.
10. 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. Nat Med. 2019 Nov;25(11):1761-1771. doi: 10.1038/s41591-019-0633-x.
11. 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 Med Health Sci. 2020 Jul 31;2(3):132-140. doi: 10.1016/j.smhs.2020.07.001

12. O'Brien L, Jacobs I. Methodological variations contributing to heterogenous ergogenic responses to ischemic preconditioning. Front. Physiol. 2021, 12, 656980. doi:10.3389/fphys.2021.656980
13. Thijssen DH, Maxwell J, Green DJ, Cable NT, Jones H. Repeated ischaemic preconditioning: a novel therapeutic intervention and potential underlying mechanisms. Exp Physiol, 2016, 101:692-97. doi: 10.1113/EP085566
14. Lang JA, Kim J. Remote ischaemic preconditioning - translating cardiovascular benefits to humans. J Physiol. 2022 Jul;600(13):3053-3067. doi: 10.1113/JP282568.
15. Ghorbanipor A, Farzaneh hesari A, Farzanegi P, Jafari A. Remote ischemic preconditioning enhances the effect of aerobic exercise on cardiac endoplasmic reticulum stress in rats with myocardial infarction model. Sport Physiology, 2025; (In press): e4693. doi: 10.22089/spj.2025.18049.2373 [In Persian]
16. Akbarnia F., Farzaneh A., Hashemvarzi A., Farsavian A. S. Response of Myocardial NLRP3 and LC3 Gene Expression in Male Diabetic Rats to Ischemic Preconditioning with Different Muscle Masses and Aerobic Training. SBio. 2025;17(2):61-77 (In Persian). doi: 10.22059/jsb.2025.393561.1676
17. Leurcharusmee P, Sawaddiruk P, Punjasawadwong Y, Sugandhavesa N, Klunklin K, Tongprasert S, et al. Ischemic preconditioning upregulates Mitofusin2 and preserves muscle strength in tourniquet-induced ischemia/reperfusion. Orthopaedic Translation 2022;4(35):113-121. doi: 10.1016/j.jot.2022.09.012.
18. Pouzesh Jadidi G, Seifi-Skishahr F, Bolboli L, Azali Alamdari K, Pourrahim Ghouroghch 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. [In Persian]. doi: 10.22077/jpsbs.2021.4337.1638.
19. Jamali Qarakhanlou B, Ebrahimi Kalan A, Tofighi A. Effect of resveratrol and aerobic exercise on some cardiovascular risk factors in rats with acute myocardial infarction . JSSU 2017; 25 (6) :501-511. http://jssu.ssu.ac.ir/article-1-4071-en.html
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. [In Persian] doi: 10.48308/joeppa.2024.235584.1250.
21. Plotnikov MB, Chernysheva GA, Smol'yakova VI, Aliev OI, Fomina TI, Sandrikina LA, et al. Cardioprotective Effects of a Selective c-Jun N-terminal Kinase Inhibitor in a Rat Model of Myocardial Infarction. Biomedicines. 2023 Feb 27;11(3):714. doi: 10.3390/biomedicines11030714.
22. Zhou M, Chen J-y, Chao M-L, Zhang C, Shi Z-g, Zhou X-c, et al. S-nitrosylation of c-Jun N-terminal kinase mediates pressure overload-induced cardiac dysfunction and fibrosis. Acta Pharmacol Sin. (2022) 43(3):602–12. doi: 10.1038/s41401-021-00674-9
23. Woulfe KC, Gao E, Lal H, Harris D, Fan Q, Vagnozzi R, et al. Glycogen synthase kinase-3beta regulates post-myocardial infarction remodeling and stress-induced

cardiomyocyte proliferation in vivo. Circ Res. 2010 May 28;106(10):1635-45. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.211482.
24. Zhai P, Sciarretta S, Galeotti J, Volpe M, Sadoshima J. Differential roles of GSK-3β during myocardial ischemia and ischemia/reperfusion. Circ Res. 2011 Aug 19;109(5):502-11. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.24953.
25. Huang CY, Yang AL, Lin YM, Wu FN, Lin JA, Chan YS, Tsai FJ, Tsai CH, Kuo CH, Lee SD. Anti-apoptotic and pro-survival effects of exercise training on hypertensive hearts. J Appl Physiol (1985). 2012 Mar;112(5):883-91. doi:10.1152/japplphysiol.00605.2011
26. Ahmadi S, Taghian F, Jalali dehkordi K. The Effect of Eight Weeks of Intermittent Training with Quercetin Encapsulated Nanoparticles on JNK and ERK Apoptosis Regulators in the Rat Model of Myocardial Infarction. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2021; 23 (2) :133-142. http://ijem.sbmu.ac.ir/article-1-2922-fa.html
27. Pahlavani HA. Exercise-induced signaling pathways to counteracting cardiac apoptotic processes. Front Cell Dev Biol. 2022,11;10:950927.doi: 10.3389/fcell.2022.950927
28. Fasipe B, Li S, Laher I. Harnessing the cardiovascular benefits of exercise: Are Nrf2 activators useful? Sports Med Health Sci. 2021 May 4;3(2):70-79. doi: 10.1016/j.smhs.2021.04.002.
29. Lai CC, Tang CY, Fu SK, Tseng WC, Tseng KW. Effects of swimming training on myocardial protection in rats. Biomed Rep. 2022 Mar;16(3):19. doi: 10.3892/br.2022.1502. Epub 2022 Jan 31.
30. Yoshizaki A, Antonio EL, Santos LD, Dos Santos MT, Martins FL, Feliciano RS, et al. Swimming is superior to running in inducing physiological cardiac hypertrophy and enhancing myocardial performance. Sci Rep. 2026 Jan 29;16(1):6592. doi: 10.1038/s41598-026-36818-2.
31. Chen H, Chen C, Spanos M, Li G, Lu R, Bei Y, Xiao J. Exercise training maintains cardiovascular health: signaling pathways involved and potential therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 2022 Sep 1;7(1):306. doi: 10.1038/s41392-022-01153-1.
32. 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 M_2 AChR. J Cell Physiol. 2021 Sep;236(9):6581-96. doi: 10.1002/jcp.30342.
33. Hausenloy DJ, Yellon DM. Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. Cardiovasc Res. 2008 Aug 1;79(3):377-86. doi: 10.1093/cvr/cvn114.
34. Liu X, Chen H, Yan Z, Du L, Huang D, Gao WD, Hu Z. Remote liver ischemic preconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in streptozotocin-induced diabetic rats. Sci Rep. 2021 Jan 21;11(1):1903. doi: 10.1038/s41598-021-81422-1.
35. Wen C, Xue FS, Wang YH, Jin JH, Liao X. Hypercholesterolemia attenuates cardioprotection of ischemic preconditioning and postconditioning with α7 nicotinic acetylcholine receptor agonist by enhancing inflammation and inhibiting the PI3K/Akt/eNOS pathway. Exp Ther Med. 2022 May;23(5):342. doi: 10.3892/etm.2022.11272.

36. Ginis I, Jaiswal R, Klimanis D, Liu J, Greenspon J, Hallenbeck JM. TNF-alpha-induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF-kappaB transactivation: the role of NF-kappaB association with p300 adaptor. J Cereb Blood Flow Metab. 2002 Feb;22(2):142-52. doi: 10.1097/00004647-200202000-00002.
37. 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. Vasc Specialist Int. 2016;32(4):141-149. doi: 10.5758/vsi.2016.32.4.141.

نسخه پیش انتشار