



Preventive effects of two continuous and interval endurance exercise protocols on myocardial Galectin-3 gene expressions in male Wistar rats following cardiac infarction induction

Ahmad Mohammadi Moghadam¹, Vahid Tadibi^{1*}, Nasser Behpour¹, Afshin Nazari²

¹ Department of Exercise Physiology, School of Sports Sciences, Razi University, Kermanshah, Iran

² Department of Physiology, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Lorestan, Iran

Original Article

Abstract

Purpose: Biomarkers contain prognostic information for the identification and prevention of heart disease. Galectin-3 is one of the most probable intermediates between the activation of macrophages and cardiac fibrosis. This study investigates the expression of galectin-3 gene in the heart tissue of male Wistar rats following a period of continuous and interval endurance training.

Methods: In the present study, 32 rats were kept under standard conditions and divided into four groups (healthy control group, ischemic control group, continuous training group and interval training group). The healthy control group, without an infarction, and ischemic control group, were suffered cardiac infarction after eight weeks. The training groups have also performed endurance training on treadmill for eight weeks and were suffered cardiac infarction after 48 hours of rest. One week after induction and confidence of ischemia, the rat's hearts were separated and qRT-PCR method was used to measure the myocardium LGALS3 gene expression. t-test and one-way ANOVA test and then Tukey's post hoc test were used with significant level 0.05 to compare the groups.

Results: The findings of this research showed a significant increase in the expression of galectin-3 gene in heart tissue of male Wistar rats after induction of myocardial infarction compared to healthy control group ($P < 0.05$). Also, the relative expression of this gene in the ischemia control group was significantly higher than the both training groups ($P < 0.05$). Comparing two types of training, the relative level of expression of galectin-3 gene was lower in the continuous group ($P < 0.05$).

Conclusion: Suffering from infarction leads to increase in some of the myocardial risk factors and Cardiac fibrosis. Endurance training, especially regular continuous training can moderate the increase in some of these factors.

Keywords: Infarction, Macrophage, Galectin-3, Interval training, Continuous training

How to cite this article: Mohammadi Moghadam A, Tadibi V, Behpour N, Nazari A. Preventive effects of two continuous and interval endurance exercise protocols on myocardial Galectin-3 gene expressions in male Wistar rats following cardiac infarction induction. *Sport and Exercise Physiology* 2021;14(1):73-84

*Corresponding Author; E-mail: vahidtadibi@razi.ac.ir
DOI: 10.52547/joeppa.14.1.73



آثار پیشگیرانه دو پروتکل تمرین استقامتی تداومی و تناوبی بر بیان ژن گلکتین-۳ میوکارد در موش‌های صحرایی نروبیستار متعاقب القای آنفارتکتوس قلبی

احمد محمدی مقدم^۱، وحید تأدیبی^{۱*}، ناصر بهپور^۱، افشین نظری^۲

۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران
۲ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، لرستان، ایران

مقاله پژوهشی

چکیده

هدف: نشانگرهای زیستی حاوی اطلاعات پیش‌آگهی به منظور شناسایی و پیشگیری بیماری‌های قلبی‌اند. گلکتین-۳ از محتمل‌ترین واسطه‌گرهای بین فعال‌سازی ماکروفاژها و فیبروز قلب است. این پژوهش به بررسی میزان بیان ژن گلکتین-۳ بافت قلب موش‌های صحرایی نروبیستار به دنبال یک دوره تمرینات استقامتی تداومی و تناوبی می‌پردازد.

روش‌ها: در این پژوهش در نهایت ۳۲ سر موش صحرایی در شرایط استاندارد نگهداری و به چهار گروه (گروه شاهد سالم، گروه شاهد ایسکمی، گروه تمرین تداومی و گروه تمرین تناوبی) تقسیم شدند. گروه شاهد سالم بدون القای آنفارتکتوس و گروه شاهد ایسکمی پس از ۸ هفته به آنفارتکتوس قلبی مبتلا شدند. گروه‌های تمرینی نیز به مدت ۸ هفته به تمرینات استقامتی روی نوار گردان پرداختند و پس از ۴۸ ساعت استراحت به آنفارتکتوس قلبی مبتلا شدند. یک هفته پس از القا و اطمینان از ایجاد ایسکمی، قلب موش‌های صحرایی جدا و به منظور اندازه‌گیری بیان ژن LGALS3 میوکارد از روش qRT-PCR استفاده شد. از آزمون تی و آزمون آنوا یکطرفه و در ادامه آزمون تعقیبی توکی با سطح معناداری ۰/۰۵ به منظور مقایسه گروه‌ها استفاده شد.

نتایج: یافته‌های پژوهش حاضر حاکی از افزایش معنادار بیان ژن گلکتین-۳ در بافت قلب موش‌های صحرایی نروبیستار پس از القای آنفارتکتوس قلبی نسبت به گروه شاهد سالم بود ($P < 0/05$). همچنین بیان نسبی ژن مذکور در گروه شاهد ایسکمی به طور معناداری بالاتر از هر دو گروه‌های تمرینی بود ($P < 0/05$). در مقایسه دو نوع تمرین، میزان نسبی بیان ژن گلکتین-۳ در گروه تداومی کمتر بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: ابتلا به آنفارتکتوس منجر به افزایش بعضی از نشانگرهای خطررزی میوکارد و فیبروز قلب می‌گردد. تمرینات استقامتی به ویژه تمرین تداومی منظم می‌تواند افزایش برخی از این عوامل را تعدیل کند.

واژه‌های کلیدی: آنفارتکتوس، تمرین تناوبی، تمرین تداومی، گلکتین-۳، ماکروفاژ

* نویسنده مسئول: رایانامه: vahidtabibi@razi.ac.ir

مقدمه

اختلالات و پیشرفت نارسایی قلبی اغلب فرایند بالینی خاموش، همراه با تغییر وضعیت قلب است که سرانجام سبب بروز علائم، در حین پیشرفت بیماری می‌شود. از طرفی تغییرات در ماتریکس خارج سلولی^۲ (ECM) می‌تواند به فیبروز قلبی منجر شود (۱). علاوه بر این، تا امروز مطالعه روی فیبروز ماتریکس خارج سلولی بیشتر از طریق روش غیرتهاجمی (عکسبرداری مغناطیسی قلب) صورت گرفته است (۲-۴). به دلیل عدم توصیه تصویربرداری قلبی برای همه جمعیت‌های دارای مشکلات قلبی، استفاده از نشانگرهای زیستی به منظور غربالگری و تشخیص بیماری می‌تواند مفید باشد (۵). در حقیقت، نشانگرهای زیستی نقش مهمی در شناسایی بیماران در معرض نارسایی قلبی ایفا می‌کنند. با وجود این، نیاز به نشانگرهای زیستی جدیدتر برای تشخیص و ارزیابی بیماری وجود دارد که منعکس‌کننده سازوکارهای پاتوفیزیولوژیکی متفاوت به منظور پیشرفت غربالگری و همچنین درمان‌های اختصاصی باشند (۶).

گلکتین‌ها، خانواده‌ای از لکتین‌ها هستند که به پیوندهای β -گالاکتوزیدی متصل می‌شوند. در مجموع ۱۵ نوع گلکتین در مهره‌دارانی مثل ماهی، پرندگان، دوزیستان و پستانداران شناسایی شده است که نشان‌دهنده اهمیت نقش زیستی آنهاست (۷). گلکتین-۳ عضوی از خانواده گلکتین‌هاست که ترجیحاً به لاکتوز و N-استیل لاکتوز آمین متصل می‌شود (۸، ۹). گلکتین-۳ توسط ژن LGALS3 که روی کروموزوم ۱۴ انسان قرار دارد، کد شده و حاوی ۲۵۰ اسید آمینه و وزن مولکولی آن ۲۹ تا ۳۶ کیلودالتون است (۵). گلکتین‌ها در بسیاری از وقایع مانند امبریونز^۳، چسبندگی و تکثیر سلولی، آپوپتوز^۴ و تعدیل دستگاه ایمنی شرکت دارند (۱۰). در شرایط معمول، گلکتین-۳ در مقادیر کم در قلب وجود دارد، با وجود این، با ایسکمی و پیشرفت اختلالات قلبی بیان این پروتئین به سرعت افزایش می‌یابد (۸)، به طوری که در بیماران با نارسایی حاد جبران نمی‌شود و ناپایدار به مقدار چشمگیری وجود دارد (۱۱). تا امروز مکان دقیق قرارگیری گلکتین-۳ در میوکارد روشن نشده است. با وجود این، بررسی‌های ایمنوهیستوشیمی^۵ و میکروسکوپی کانفوکال^۶ در موش‌های هایپر تونیک نشان داده است که جایگاه‌های اتصال گلکتین-۳ اغلب در ماتریکس میوکارد، فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژ قرار دارند

(۸، ۱۲). محققان بیان داشتند که تزریق گلکتین-۳ به قلب موش سالم آثار مستقیم در ایجاد فیبروز میوکارد و پیشرفت HF دارد (۱۳). تصور بر این است که جایگاه‌های اتصال گلکتین-۳ با آنتی‌بادی‌های بیوتینیل‌پیر می‌شوند و به طور عمده در مناطق فیبروتیک قرار می‌گیرند (۱۲) که طبق شواهد در اتصال با پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی‌اند. پیوند مکانیکی بین اینترلوکین-۴، گلکتین-۳ و CD9^۸ می‌تواند سبب فعال‌سازی ماکروفاژها و بیماری‌های التهابی و فیبرونیک مزمن شود (۱۴). به خوبی مشخص شده است که گلکتین-۳ به واسطه ماکروفاژها، آنژیونوفیل‌ها^۸، نوتروفیل‌ها و ماست سل‌ها^۹ ترشح می‌شود (۱۵). همچنین، گلکتین-۳ می‌تواند با فعال کردن D1 حلقوی، تکثیر فیبروبلاست قلب را افزایش دهد و به واسطه آن ماکروفاژهای ترشح‌شده از قلب نیز افزایش می‌یابد (۱۲). به نظر می‌آید که رابطه مثبتی بین تولید گلکتین-۳، ترشح ماکروفاژ و تکثیر سلول‌های قلب وجود داشته باشد. علاوه بر این، محققان در مطالعه مروری دیگر به بررسی نقش گلکتین-۳ در ایجاد فیبروز و نارسایی قلبی پرداختند. این افراد اذعان داشتند که گلکتین-۳ در فرایند فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی زیادی از جمله التهاب و فیبروز درگیر است. از آنجا که بیان گلکتین-۳ هنگام فیبروز قلبی به حداکثر میزان خود رمی‌رسد و بعد از بهبود بیمار، میزان آن کاهش می‌یابد، اندازه‌گیری آن به طور معمول در بیماران با نارسایی قلبی می‌تواند به تشخیص بیماران در معرض خطر بستری مجدد یا مرگ، کمک شایانی کند (۱۶). همچنین قبل از آشکار شدن نارسایی قلبی افزایش بیان گلکتین-۳ رخ می‌دهد، در نتیجه احتمالاً میزان بیان گلکتین-۳ به منظور پیش‌بینی و پیشگیری از بیماری‌های قلبی مفید باشد (۱۷). فعالیت بدنی و ورزش به عنوان درمان و پیشگیری‌کننده غیردارویی برای بیماری‌های غیرواگیر عمل می‌کند (۱۸). علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهد که ورزش بیش از حد سبب تغییرات حاد و مزمن در بافت‌های قلب خواهد شد (۱۹-۲۱). گزارش‌ها حاکی از آریتمی و فیبروز بافت قلبی پس از تمرینات شدید طولانی‌مدت استقامتی است (۲۱، ۲۲). گفتنی است که شدت تمرینات استقامتی عامل مهمی در افزایش غلظت‌های نشانگرهای زیستی قلبی است. نتایج برخی مطالعات حاکی از آن است که فعالیت ورزشی ممکن است آثار متفاوتی بر عملکرد قلب و سلامت آن داشته

برنامه‌های ورزشی منظم مؤثر و مفید در کاهش عوارض قلبی و عروقی مشاهده می‌شود. از این رو، بر آن شدید که به بررسی آثار پیش‌درمان یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین تداومی با شدت متوسط بر بیان ژن گلکتین-۳ می‌وکارا پس از القای آنفارکتوس قلبی در موش‌های صحرایی نر ویستار بپردازیم.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: این پژوهش تجربی در دو گروه آزمایش و دو گروه شاهد با توزیع تصادفی انجام گرفت. در تحقیق حاضر ۳۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۶-۸ هفته‌ای با وزن ۲۰۰-۲۵۰ گرمی انتخاب شدند. موش‌های صحرایی از انستیتو پاستور تهران خریداری شده و از هفته قبل از آغاز پروتکل، در مرکز تحقیقات پژوهشی رازی خرم‌آباد (وابسته به دانشگاه علوم پزشکی استان لرستان) در آزمایشگاه استاندارد جوندگان در اتاقی با چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی، دمای (۲۲-۲۴ ±) درجه سانتی‌گراد و رطوبت مطلوب (۲۲-۲۴ درصد) با دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. براساس راهنمایی شورای تحقیق ملی به منظور مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی تلاش بر این بود که هرگونه فشار غیرضروری از حیوانات حذف شود. جنبه‌های اخلاقی کار با حیوانات منطبق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (مؤسسه ملی سلامت ایالات متحده آمریکا بازنگری ۲۰۱۱) بود (۲۹) و این امر به تصویب کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی لرستان و کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه رازی کرمانشاه (با شماره ۲-۳۹۷-۰۱) رسید. رت‌ها به صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند که شامل دو گروه تمرینی (هر کدام ۱۰ سر) و دو گروه شاهد (۸ سر بدون القای آنفارکتوس و ۱۰ سر با القای آنفارکتوس) بود. در نهایت از موش‌های صحرایی گروه شاهد دوم دو سر و از گروه تمرین تداومی و تناوبی هر کدام یک سر در مرحله القای آنفارکتوس تلف شدند. همچنین یک سر موش صحرایی از گروه تمرین تناوبی نتوانست تمرین را به پایان برساند. از آنجا که در روش Real time Quantitative باید تعداد نمونه در گروه‌ها مساوی باشند، با حذف تصادفی یک سر از موش‌های صحرایی گروه تمرین تداومی تعداد نهایی آن‌ها به ۳۲ سر (هر گروه ۸ سر) کاهش یافت. گروه شاهد اول، بدون

باشد. برای نمونه کونرادس^{۱۰} و همکاران (۲۰۰۴) عنوان کردند تمرینات مقاومتی نسبت به تمرینات استقامتی به طور چشمگیری ایسکمی قلبی را افزایش می‌دهد (۲۳). هاتاش^{۱۱} و همکاران (۲۰۱۴) در تحقیق خود مشاهده کردند که مقادیر گلکتین-۳ در ورزشکاران از حالت پایه نسبت به پس از تمرین افزایش معناداری می‌یابد. این محققان افزایش سطح گلکتین-۳ را پس از ۳۰ کیلومتر دویدن گزارش کردند (۲۴). علاوه بر این، سالواگنو^{۱۲} و همکاران (۲۰۱۴) مدعی شده‌اند که تمرینات استقامتی با شدت بالا با ناهنجاری‌های بیوشیمیایی همراه است که سبب افزایش چشمگیری در سطح گلکتین-۳ می‌شود. همین امر می‌تواند منعکس‌کننده عوارض جانبی بر عملکرد و ساختار قلب باشد (۲۵). همچنین شواهد حاکی از رابطه معکوس سطح فعالیت بدنی و خطر توسعه بیماری‌های عروق کرونری^{۱۳} است (۲۶).

براساس اطلاعات موجود، به‌ویژه در داخل کشور همزمان تحقیقی روی مقایسه آثار تمرینات تداومی و تناوبی بر بیان ژن گلکتین-۳ انجام نگرفته است. همچنین، برخلاف مداخلات دارویی، اطلاعات زیادی در زمینه مداخله و آثار انواع تمرینات ورزشی و مقایسه آن‌ها بر عوامل قلبی و نارسایی قلب وجود ندارد (۲۷). همچنین، پیش از این، آثار پیش‌درمان فعالیت ورزشی بر بیان ژن گلکتین-۳ در آزمودنی‌های که دچار آنفارکتوس قلبی می‌شوند، بررسی نشده است. اینکه آیا بیان این ژن (گلکتین-۳) در آزمودنی‌های با و بدون سابقه ورزشی پس از دچار شدن به آنفارکتوس قلبی با هم متفاوت است یا نه؟ علاوه بر این، در صورتی که مشخص شود یکی یا هر دو نوع تمرین تناوبی و تداومی به منظور کاهش نسبی مقادیر نشانگرهای پیش‌آگهی ناشی از آنفارکتوس مفید است، انجام چنین پژوهش‌هایی اهمیت زیادی دارد. همچنین، مصرف مقدار زیادی اکسیژن در تمرینات استقامتی در پی ایجاد ایسکمی ریزش مجدد جریان خون به بافت‌ها، تولید گونه‌های فعال اکسیژن^{۱۴} را افزایش می‌دهد و به فشار اکسایشی منجر می‌شود (۲۸). به همین دلیل نمی‌توان انجام هر نوع تمرینات ورزشی را به طور قطع برای همه افراد به‌ویژه آزمودنی‌هایی که مستعد آنفارکتوس قلبی‌اند، مفید دانست. بر همین اساس ضرورت انجام پژوهش‌های ورزشی با مؤلفه‌های تمرینی متفاوت مانند شدت و مدت تمرینی مختلف به منظور ارائه

تناوب‌ها اعمال شد. به طوری که تمرینات تداومی با شدت ۲۷ متر بر دقیقه با ۲۰ دقیقه، شروع و هر جلسه دو دقیقه به زمان تمرین اضافه می‌شد تا به ۶۰ دقیقه رسید و پس از آن تمرین با ۶۰ دقیقه ادامه یافت. این تمرین از نظر اکسیژن مصرفی معادل حدود ۸۰ درصد VO_2max^{17} در رت‌ها بود. تمرینات تناوبی نیز با شدت ۴۰ و ۵۴ متر بر دقیقه به ترتیب به مدت ۳ دقیقه و ۳۰ ثانیه با تناوب‌های مربوطه طبق جدول ۱ انجام گرفت. این تمرین از نظر اکسیژن مصرفی معادل ۱۰۰ درصد VO_2max در رت‌ها بود. در شروع و پایان هر جلسه به منظور گرم و سرد کردن، حیوانات به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه به دویدن پرداختند. استراحت فعال در بین فواصل تمرینی در گروه تناوبی به میزان ۶۰ ثانیه و با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه بود (۳۰). گروه‌های شاهد نیز در زمان تمرینات به اتاق تمرین منتقل شدند و برای تشابه در معرض قرار گرفتن با محیط، در کل زمان تمرین روی نوار گردان قرار گرفتند و حتی شوک الکتریکی نوار گردان فعال بود و می‌توانستند آزادانه روی نوار گردان حرکت کنند. همچنین صدای ناشی از روشن بودن نوار گردان به گروه شاهد می‌رسید (۳۱).

القای آنفارکتوس پس از ۸ هفته، تلف شدند و قلب آن‌ها به منظور سنجش مقادیر پایه بیان ژن گلکتین-۳ بررسی شد. یک هفته پس از القای آنفارکتوس قلبی و پس از اطمینان از القا در سه گروه دیگر، هریک از رت‌ها با استفاده از ماده بی‌هوشی کتامین ۱۵ (۱۰۰ mg/kg ip) و زایلازین ۱۶ (۱۰ mg/kg ip) و تزریق داخل صفاقی به صورت عمیق بی‌هوش شدند. سپس بافت قلب حیوانات تحت شرایط استریل به سرعت توسط متخصص آناتومی جدا شد و در یخچال با دمای منفی ۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

پروتکل پژوهش: گروه تمرین تناوبی با شدت بالا و گروه تمرینی تداومی با شدت متوسط به مدت ۸ هفته به تمرینات پرداختند. در سراسر دوره تمرینی در هر دو گروه، شیب نوار گردان صفر بود. در ابتدا به منظور آشنایی با نوار گردان و تمرین دویدن، طی پنج روز، از ۵ تا ۱۰ دقیقه و از سرعت ۵ تا ۱۰ متر بر دقیقه به صورت فزاینده حیوانات به دویدن پرداختند. تمرینات تناوبی و تداومی براساس اصل اضافه‌بار، به مدت ۸ هفته و ۶ جلسه در هفته انجام گرفت. اضافه‌بار در تمرینات تداومی و تناوبی به ترتیب از طریق افزایش زمان و

جدول ۱. پروتکل تمرینات تداومی و تناوبی در موش‌های صحرایی و بیستار متعاقب القای آنفارکتوس قلبی

هفته	روز	تمرین تداومی	تمرین تناوبی	
			روزهای زوج	روزهای فرد
هفته اول	۱	۲۰ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۲ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۳ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۲	۲۲ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۲ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۵ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۳	۲۴ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۲ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۷ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۴	۲۶ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه		
	۵	۲۸ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه		
هفته دوم	۱	۳۰ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه		
	۲	۳۲ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۳ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۹ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۳	۳۴ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۳ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۱۱ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۳	۳۶ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۳ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۱۳ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه

ادامه جدول ۱. پروتکل تمرینات تداومی و تناوبی در موش‌های صحرایی و بیستار متعاقب القای آنفارکتوس قلبی

هفته	روز	تمرین تداومی	تمرین تناوبی	
			روزهای زوج	روزهای فرد
	۴	۳۸ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه		
	۵	۴۰ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه		
	۶	۴۲ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه		
هفته سوم	۱	۴۴ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۴ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۱۵ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۲	۴۶ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۴ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۱۷ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۳	۴۸ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۵ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۱۹ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۴	۵۰ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه		
	۵	۵۲ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه		
	۶	۵۴ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه		
هفته چهارم	۱	۵۶ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۵ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۱۹ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۲	۵۸ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۶ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۲۰ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۳	۶۰ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۶ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۲۰ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه
	۴	۶۰ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه		
	۵	۶۰ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه		
	۶	۶۰ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه		
هفته	۶-۱	۶۰ دقیقه، ۲۷ متر/دقیقه	۶ تناوب، ۴۰ متر/دقیقه، ۳ دقیقه	۲۰ تناوب، ۵۴ متر/دقیقه، ۳۰ ثانیه

شد. شریان کرونر تقریباً در فاصله ۲ میلی‌متری زیر دهلیز چپ بسته شد. در این روش بستن نخ موجب ایسکمی دائمی می‌شود (شکل ۱). سپس به ترتیب لایه‌های عضلانی و پوست بخیه شد. بعد از اتمام پروسه، به منظور به هوش آمدن، حیوان زیراکسیژن خالص قرار گرفت. همچنین پماد تتراسایکلین در محل بخیه به عنوان آنتی‌بیوتیک مالیده شد. پس از آن حیوانات در قفس قرار گرفتند و آب و غذا در اختیارشان قرار داده شد و به حیوان خانه منتقل شدند. همزمان با ایجاد ایسکمی و همچنین یک هفته پس از آن به منظور اطمینان از انفارکته شدن حیوانات، الکتروکاردیوگرام

نحوه القا: ابتدا حیوان با تزریق داخل صفاقی کتامین (100mg/kg ip) و زایلازین (10mg/kg ip) بی‌هوش شد. سپس، ناحیه قفسه سینه آن تراشیده شد و روی تخت جراحی قرار گرفت. بعد از انتوبه کردن^{۱۸}، حیوان به دستگاه ونتیلاتور (Small Animal Ventilator, Harvard Model 683-USA) (تعداد ۶۰ تا ۷۰ تنفس در دقیقه و حجم جاری ۱۵ ml/kg) متصل شد. سپس، برشی روی قفسه سینه در فضای بین‌دنده‌ای چهارم سمت چپ ایجاد شد تا قلب در معرض دید قرار گرفت. پس از آن، پریکارد به آرامی پاره و نخ سیلک^{۱۹} ۰/۶ با دقت از زیر شریان کرونری قدامی نزولی چپ^{۲۰} (LAD) عبور داده

ECG) با استفاده از الکترودهای زیرجلدی ثبت شد. برای این کار ترانسدیوسرها به دستگاه الکتروکاردیوگرام زیرجلدی متصل شد و با ثبت لید-II با قرار دادن الکترودهای زیرجلدی در هر دو آگزیلا^{۲۱} و روی زائدی زافوئید^{۲۲} انجام گرفت. در آخر به منظور اطمینان از انفارکته شدن رت‌ها، بالا رفتن قطعه ST و مشاهده تکیکاردی بطنی^{۲۳} به‌عنوان شاخصی برای آنفارکتوس میوکارد در نظر گرفته شد (۳۲).



شکل ۱. اتصال حیوان به دستگاه ونتیلاتور، قرار گرفتن الکترودهای زیر پوستی به منظور ثبت ECG، باز کردن قفسه سینه، عبور نخ سیلک از زیر LAD و بستن آن

اندازه‌گیری میزان بیان باید در مرحله‌ای که تکثیر در تمام نمونه‌ها در مرحله خطی است، انجام گیرد. به اولین چرخه‌هایی که شدت فلورسنت بیشتر از خط پایه باشد، چرخه آستانه یا CT می‌گویند. عدد CT با مقدار الگوی اولیه رابطه معناداری دارد و از روی آن می‌توان مقدار mRNA اولیه را برآورد شد. ه چه مقدار الگوی اولیه بیشتر باشد، مقدار CT کاهش می‌یابد. برای محاسبه میزان نسبی بیان ژن در گروه‌های مختلف از روش $\Delta\Delta Ct$ استفاده شد و در پایان، مقادیر محاسبه‌شده میزان بیان نسبی یا $2^{-\Delta\Delta Ct}$ (Fold change) تحلیل آماری شد. جدول ۲ توالی پرایمرهای پژوهش را نشان می‌دهد. از ژن GAPDH به‌عنوان ژن مرجع استفاده شد (۳۳).

روش‌های آزمایشگاهی: در تحقیق حاضر به منظور بررسی تغییرات بیان ژن از تکنیک $qRT-PCR$ استفاده شد. بدین منظور برای استخراج RNA و در ادامه سنتز cDNA از کیت شرکت (Jena Bioscience) ساخت آلمان طبق دستورالعمل کیت استفاده شد. سپس به منظور ارزیابی میزان بیان ژن، یک میکرولیتر cDNA، هفت میکرولیتر آب مقطر، ده میکرولیتر (Biofact) MasterMix Sybr Green ساخت کره، یک میکرولیتر پرایمر Forward و یک میکرولیتر پرایمر Reverse با هم مخلوط شد. سرانجام به کمک دستگاه (Corbett RotorGene) آنالیز به عمل آمد. اساس این روش مبتنی بر سنجش کمی نسخه‌های تکثیرشده در PCR از طریق مرحله تصاعدی واکنش و سنجش میزان نشر نور فلورسانس است.

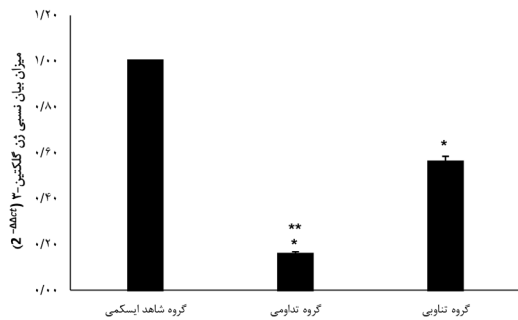
جدول ۲. توالی پرایمرهای طراحی شده

نام پرایمر	توالی	توالی مرجع	اندازه محصول
(LGALS3)	Forward: 5'-CCCAACGCAAACAGTATCAC-3'	NM_031832.1	162
	Reverse: 5'-CTCAAAGGGGAAAAGCTGACTG-3'		

ادامه جدول ۲. توالی پرایمرهای طراحی شده

نام پرایمر	توالی	توالی مرجع	اندازه محصول
(Gapdh)	'Forward: 5'-CACCATCTTCCAGGAGCGA-3	NM_017008.4	153
	'Reverse: 5'-GAAGGGGCGGAGATGATGAC-3		

تعقیبی توکی مشخص شد که نسبت بیان ژن مذکور در موش‌های صحرایی که پیش از دچار شدن به آنفارتکوس قلبی ۸ هفته به تمرین تناوبی و تداومی پرداخته‌اند، به‌طور شایان توجهی کمتر از گروه کنترل ایسکمی است ($P < 0/05$). در مقایسه دو گروه تمرینی نیز تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که میزان نسبی ژن گلکتین-۳ پس از ۸ هفته تمرین تداومی و مبتلا شدن به آنفارتکوس قلبی نسبت به گروه تمرین تناوبی و سپس مبتلا شدن به آنفارتکوس قلبی کاهش بیشتری پیدا کرده است ($P < 0/05$) (شکل ۳).



شکل ۳. نسبت بیان ژن گلکتین-۳ در موش‌های صحرایی گروه

شاهد ایسکمی و گروه‌های تمرینی تداومی و تناوبی

*بیانگر تفاوت معنادار با گروه شاهد ایسکمی

**بیانگر تفاوت معنادار با گروه تمرین تناوبی

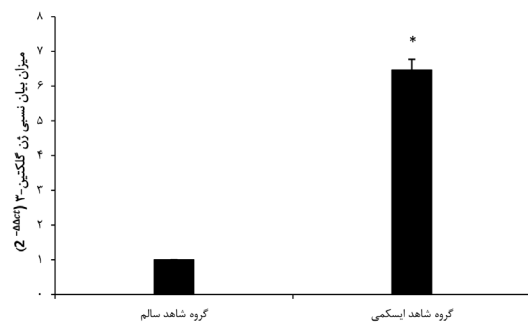
بحث و نتیجه‌گیری

گفتنی است فعالیت ورزشی به‌عنوان درمان و عامل پیشگیری‌کننده غیردارویی برای بیماری‌های غیرواگیر عمل می‌کند (۱۸). بر همین اساس فرایند درمان مشکلات قلبی، شامل رفع عوامل ایجادکننده، درمان دارویی و تغییرات سبک زندگی است که از مهم‌ترین آن‌ها افزودن فعالیت بدنی مناسب در طول زندگی است (۳۴). علاوه بر این، در مطالعات قبلی از ورزش و فعالیت بدنی به‌عنوان یکی از ابزارهای مناسب برای به‌تعویق انداختن شروع و تأخیر در پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی^{۲۵} و همچنین ابزار درمانی در توانبخشی این نوع بیماری

تحلیل آماری: از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌های خام و توصیف داده‌ها استفاده شد. به‌منظور بررسی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها از آزمون تی و آزمون آماری تحلیل واریانس آنووا یکطرفه و در ادامه آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه نسبی میزان بیان ژن در گروه‌های مختلف استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار ۰/۰۵ به معنای رد فرض صفر در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Excel نسخه ۲۰۱۰ انجام گرفت.

نتایج

با استفاده از آزمون تی تست مستقل مشخص شد که مقادیر نسبی بیان ژن گلکتین-۳ در بافت قلب موش‌های صحرایی نروبیستار پس از القای آنفارتکوس قلبی نسبت به گروه شاهد سالم افزایش معناداری پیدا کرد ($P < 0/05$) (شکل ۲).



شکل ۲. نسبت بیان ژن گلکتین-۳ در موش‌های صحرایی گروه

شاهد سالم و گروه شاهد ایسکمی

*بیانگر تفاوت معنادار با گروه شاهد سالم

علاوه بر این با استفاده از آزمون آنووا یکطرفه نشان داده شد که تفاوت معناداری در میزان نسبی بیان ژن گلکتین-۳ میوکارد مابین گروه شاهد ایسکمی و گروه‌های تمرینی وجود دارد. سپس، از طریق آزمون

یاد شده است (۳۵). از این بین، تمرینات استقامتی از ابزارهای پرکاربرد به منظور جلوگیری و درمان اختلالات قلبی است (۳۶، ۳۷). در پژوهش حاضر نیز از تمرینات ورزشی استقامتی به عنوان عامل پیشگیرانه در افزایش عوامل خطرزای قلبی-عروقی استفاده شد. از بین نشانگرهای زیستی فیبروز قلبی که در دهه اخیر مورد توجه محققان قرار گرفته است، می‌توان به گلکتین-۳ اشاره کرد. محققان نشان داده‌اند در کنار عوامل شناخته شده‌ای مانند هایپرتروفی، فیبروز و آپوپتوز که سبب تغییر وضعیت بطن چپ می‌شوند، بیان زیاد گلکتین-۳ نیز در بروز این عارضه می‌تواند ایفای نقش کند (۳۸). بررسی ارتباط احتمالی تمرینات تناوبی و تداومی بر سطوح این نشانگرها به منظور پیشگویی و پیشگیری از آسیب‌های قلبی و جلوگیری از مرگ و میرهای سریع و تأخیری افراد در حین فعالیت بدنی و چه پس از آن ضروری به نظر می‌رسد. نتایج تحقیق حاضر می‌تواند به منظور ارائه توصیه‌های تمرینی کمک‌کننده باشد. تجزیه و تحلیل نتایج پژوهش نشان داد که بیان ژن گلکتین-۳ در گروه شاهد ایسکمی (بدون پیش‌تمرین) به طور معناداری نسبت به گروه شاهد سالم افزایش یافت. همین مسئله اهمیت انجام پژوهش حاضر را دوچندان می‌کرد. در ادامه بررسی‌های صورت‌گرفته در این پژوهش در مقایسه گروه شاهد ایسکمی با گروه‌های تمرینی که پیش از القای آنفارکتوس به مدت ۸ هفته به تمرینات ورزشی پرداختند، میزان نسبی بیان ژن LGALS3 در هر دو گروه تمرینی به طور معناداری کمتر بود. علاوه بر این در مقایسه دو نوع تمرین اعمال شده در پژوهش حاضر مشخص شد که کاهش نسبی بیان این ژن در موش‌های صحرایی که پیش از القا به مدت ۸ هفته به تمرینات استقامتی تداومی پرداخته بودند، به طور معناداری بیشتر از گروه تمرین تناوبی بود. یافته حاضر حاکی از این است که سابقه ورزشی و فعالیت بدنی می‌تواند در میزان نسبی افزایش کمتر بیان برخی عوامل خطرزای قلبی پس از ابتلا به آنفارکتوس قلبی مؤثر باشد و این امر تأثیرات مثبت ورزش بر بافت قلبی را پیش از ابتلا به آنفارکتوس قلبی نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد این پژوهش اولین مطالعه در زمینه پیش‌درمان ورزشی و سپس ابتلا به آنفارکتوس براساس بررسی بیان عامل ژنی گلکتین-۳ است. در همین موضوع محققان در مطالعات خود به این نتیجه رسیدند که ۸ هفته تمرین

مقاومتی می‌تواند افزایش حاد ناشی از یک جلسه تمرین شدید مقاومتی در مقادیر گلکتین-۳ را تعدیل کند (۳۹). بنابراین از جنبه کاهش مقادیر گلکتین-۳ پس از ۸ هفته تمرین با پژوهش حاضر همسوست. نیری خوب، خواجه‌بیان و همکاران (۲۰۱۶) نیز در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که ۸ هفته تمرین استقامتی افزایش سطح گلکتین-۳ را به دنبال یک جلسه تمرین استقامتی شدید تعدیل می‌کند (۴۰). مطابق با نتایج پژوهش حاضر، این گزارش‌ها نیز نشان دادند که نوع و مدت تمرین بر مقادیر گلکتین-۳ مؤثر است، چراکه در پژوهش حاضر نیز مقادیر گلکتین-۳ پس از تمرینات تناوبی شدید و تداومی متفاوت بود و مشخص شد که تمرینات شدید و ناگهانی به میزان زیادی نمی‌تواند برای بافت میوکارد مفید باشد و در مقابل ممکن است سبب ترشح بیشتر عوامل فیبروزی نیز شود. هاشمی و همکاران (۲۰۱۶) نیز به بررسی مقادیر پلاسمایی گلکتین-۳ در مردان ورزشکاران قدرتی و استقامتی نخبه پرداختند. نتایج پژوهش آن‌ها نشان داد که مقادیر گلکتین-۳ در ورزشکاران قدرتی به طور معناداری نسبت به ورزشکاران استقامتی بالاتر است (۴۱). این محققان اذعان داشتند که به نظر می‌رسد نوع ورزش بر سطوح گلکتین-۳ مؤثر است. در این پژوهش نیز تفاوت معناداری در بین دو گروه تمرین تناوبی شدید و تمرین تداومی متوسط دیده شد. علاوه بر این، تفاوت‌های مشاهده شده در بیان ژن گلکتین-۳ بین تمرینات تناوبی با شدت بالا و تمرین تداومی با شدت متوسط با توجه به اختلاف در سازوکارهای اثرگذاری هر کدام از شیوه‌های تمرینی بر بدن و به ویژه قلب منطقی به نظر می‌رسد. پژوهش‌های نراقی و همکاران (۲۰۱۶) (۴۲) و قسامی و همکاران (۲۰۱۶) (۴۳) نشان داد که به ترتیب یک جلسه تمرین مقاومتی دایره‌ای با شدت ۷۰ درصد و یک جلسه تمرین هوازی وامانده‌ساز اثر معناداری بر گلکتین-۳ مردان غیرفعال ندارد. براساس یافته این مطالعات می‌توان نتیجه گرفت که مدت تمرینات می‌تواند بر میزان تأثیرگذاری آن بر عوامل فیبروز قلبی مؤثر باشد. همسو با نتایج پژوهش حاضر، فرزانی و همکاران (۲۰۱۷) در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که تمرینات هوازی منظم فزاینده به مدت ۸ هفته سبب کاهش معنادار مقادیر گلکتین-۳ می‌شود (۴۴). علاوه بر این، سالواگنو و همکاران (۲۰۱۴) افزایش سطوح

کشت فیبروبلاست‌های قلب سبب تکثیر و تولید کلاژن می‌شود (۴۶). در نتیجه در آینده نزدیک اندازه‌گیری گلکتین-۳ در بیماران مبتلا یا در معرض ابتلا به آنفارکتوس و در ادامه اختلالات مربوط می‌تواند کاربرد بالینی داشته باشد و در مقابل BNP27 و NT-proBNP و دیگر شاخص‌های قلبی عروقی، به منظور تشخیص زودهنگام بیماران در معرض خطر برای بستری مجدد یا مرگ به کار رود و سبب جلوگیری از پیشروی بیماری شود.

در مجموع، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که سابقه ورزشی و انجام ۸ هفته تمرینات ورزشی پیش از ابتلا به آنفارکتوس قلبی در موش‌های صحرایی نر و بیستار سبب کاهش مقدار نسبی بیان ژن LGALS3 در قلب آن‌ها پس از ابتلا به آنفارکتوس میوکارد خواهد شد. بر همین اساس می‌توان گفت در مقایسه بین تمرینات ورزشی، نسبت به تمرینات تناوبی با شدت بالا، تمرینات تداومی که به طور منظم در هر جلسه چند دقیقه به زمان تمرین افزوده می‌شود، بیشتر توصیه می‌گردد. علاوه بر این، در صورت ضرورت و نبود وقت کافی برای انجام فعالیت بدنی تداومی، به نظر می‌رسد که در تمرینات تناوبی از شدت‌های کمتر از شدت به کاررفته در پژوهش حاضر استفاده شود.

تشکر و قدردانی

از تمامی افرادی که ما را در انجام این تحقیق یاری دادند، کمال تشکر و قدردانی را داریم. همچنین از مرکز تحقیقاتی و پژوهشی رازی خرم‌آباد وابسته به دانشگاه علوم پزشکی لرستان به سبب به اتمام رساندن هرچه بهتر پژوهش حاضر کمال تقدیر را داریم.

پی‌نوشت‌ها

- 1 Heart Failure
- 2 Extracellular Matrix
- 3 Embryogenesis
- 4 Apoptosis
- 5 Immunohistochemistry
- 6 Confocal
- 7 Interleukin-4
- 8 Eosinophils
- 9 Mastcells
- 10 Conraads
- 11 Hattasch
- 12 Salvagno
- 13 Coronary Artery Disease
- 14 Reactive Oxygen Species

گلکتین-۳ را پس از دوی فوق‌ماراتن ۶۰ کیلومتری مطرح کردند (۲۵). به همین دلیل مدعی شدند که تمرینات استقامتی با شدت بالا با ناهنجاری‌های بیوشیمیایی همراه است که سبب افزایش چشمگیری در سطح گلکتین-۳ می‌شود که از نظر میزان شدت تمرینات، با تفاوت موجود در تمرینات تناوبی شدید و تمرینات استقامتی تداومی متوسط در پژوهش ما همخوانی دارد، چرا که در مطالعه حاضر نیز میزان نسبی بیان گلکتین-۳ در تمرینات استقامتی تناوبی شدید به طور معناداری بالاتر از تمرینات استقامتی تداومی با شدت متوسط بود. علاوه بر این، به نظر می‌رسد بازخورد مثبتی بین تولید گلکتین-۳، ترشح ماکروفاژها و تکثیر سلول‌های قلب وجود داشته باشد. با توجه به نتایج تحقیق حاضر مبنی بر بیان بیشتر گلکتین-۳ در موش‌های صحرایی گروه تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به موش‌های صحرایی گروه تمرین تداومی با شدت متوسط، ممکن است ماکروفاژهای تولیدکننده گلکتین-۳ بر اثر انجام تمرینات تناوبی با شدت بالا نسبت به تمرین تداومی با شدت متوسط بیشتر باشد. علاوه بر این، گلکتین-۳ می‌تواند تحت تأثیر پروتئین کیناز- C^2 نیز قرار بگیرد. پروتئین کینازی که به فسفوریلاسیون تعدادی از پروتئین‌های منجر می‌شود که به طور مستقیم در تحریکات سازوکار جفت شدن انقباض قلب و در نتیجه اختلال در سطوح کلسیمی قلب نقش دارد. گزارش‌ها حاکی از افزایش بیان گلکتین-۳ بر اثر فعال‌سازی مسیر پروتئین کیناز-C است. در مقابل، مهار گلکتین-۳ تولید کلاژن تحریک شده توسط پروتئین کیناز-C را مهار می‌کند. مشخص شده است که پروتئین کیناز-C از طریق بیان گلکتین-۳ سبب فیروز قلب و اختلالات بعدی آن می‌شود. برخی تحقیقات متذکر شده‌اند که پروتئین کیناز-C موجب افزایش تنظیمی گلکتین-۳ می‌شود که واسطه مهمی در بازسازی و فیروز قلب است. بنابراین، افزایش در پروتئین کیناز-C سبب افزایش گلکتین-۳ شده که این افزایش به فیروز قلب منجر می‌شود (۴۵). از این رو در پژوهش حاضر کاهش در گلکتین-۳ در موش‌های صحرایی گروه‌های تمرینی در مقایسه با گروه بدون تمرین را می‌توان به کاهش پروتئین کیناز-C نسبت داد که تأثیر مثبت انجام تمرینات ورزشی را نشان می‌دهد. همچنین مشاهدات گوناگون نشان داده‌اند که گلکتین-۳ نو ترکیب در محیط

- of acute and chronic inflammation. *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1183: 158-182.
11. Lok DJA, Van Der Meer P, De la Porte P, Lipsic E, Van Wijngaarden J, and et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol.* 2010; 99: 323-328.
 12. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, and et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation.* 2004; 110: 3121-3128.
 13. Defilippi CR, Felker GM. Galectin-3 in Heart Failure-Linking Fibrosis, Remodeling, and Progression. *ECR.* 2010; 6(2): 33-36.
 14. Dong S and Hughes RC. Macrophage surface glycoproteins binding to galectin-3 (Mac-2-antigen). *Glycoconj J.* 1997; 14(2): 267-274.
 15. Hughes RC. Secretion of the galectin family of mammalian carbohydrate binding family proteins. *Biochem Biophys Acta.* 1999; 1473(1): 172-185.
 16. Atabakhshian. R, Raygan. F, Kazerouni. F. Galectin-3 in fibrosis and heart failure. *J Clin Exc* 1393; 2(2): 36-49.
 17. Iqbal N, Wentworth B, Choudhary R, Landa Ade L, Kipper B, Fard A, and et al. Cardiac biomarkers: new tools for heart failure management. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012; 2(2): 147-164.
 18. Pedersen, B. K. and Saltin, B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2006; 16 (1): 3-63.
 19. Guasch E, Benito B, Qi X, et al. Atrial Fibrillation Promotion by Endurance Exercise: Demonstration and Mechanistic Exploration in an Animal Model. *Jam Coll Cardiol.* Epub ahead of print. 2013; 1000-1016.
 20. Gay-Jordi G, Guash E, Benito B, and et al. Losartan prevents heart fibrosis induced by long-term intensive exercise in an animal model. *PLoS One.* 2013; 8(2): 55427.
 21. La Gerche A, Burns AT, Mooney DJ, and et al. Exercise-induced right ventricular dysfunction and structural remodelling in endurance athletes. *Eur Heart J.* 2011; 33: 998-1006.
 22. Grimsmo J, Grundvold I, Maehlum S, and et al. High prevalence of atrial fibrillation in long-term endurance crosscountry skiers: echocardiographic findings and possible predictors – a 28-30 Years follow-up study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010; 17(1): 100-105.
 23. Conraads VM, Beckers P, Vaes J, Martin M, Van Hoof V, De Maeyer C, and et al. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Europ*
 - 15 Ketamin
 - 16 Xylazine
 - 17 Maximal Oxygen Consumption
 - 18 Intubation
 - 19 Silk
 - 20 Left Anterior Descending Coronary Artery
 - 21 Axilla
 - 22 Xiphoid
 - 23 Ventricular Tachycardia
 - 24 Quantitative Real Time Polymerase Chain Reaction
 - 25 Cardiovascular Diseases
 - 26 Protein Kinase C
 - 27 Brain Natriuretic Peptide

منابع

1. Weber KT, Pick R, Jalil JE, Janicki JS, Carroll EP. Patterns of myocardial fibrosis. *J Mol Cell Cardiol.* 1989; 21 (Suppl 5): 121-131.
2. Leyva F, Taylor RJ, Foley PW, Umar F, Mulligan LJ, Patel K, and et al. Left ventricular midwall fibrosis as a predictor of mortality and morbidity after cardiac resynchronization therapy in patients with nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(17): 1659-1667.
3. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA.* 2013; 309(9): 896-908.
4. Nabeta T, Inomata T, Iida Y, Ikeda Y, Iwamoto M, Ishii S, and et al. Baseline cardiac magnetic resonance imaging versus baseline endomyocardial biopsy for the prediction of left ventricular reverse remodeling and prognosis in response to therapy in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels.* 2014; 29(6): 784-792.
5. Ho JE, Liu C, Lyass A, Courchesne P, Pencina MJ, Vasan RS, and et al. Galectin-3, a Marker of Cardiac Fibrosis, Predicts Incident Heart Failure in the Community. *JACC.* 2012; 60(14): 1249-1256.
6. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, Clare R, Whellan DJ, Bettari L, and et al. Galectin-3 in Ambulatory Patients with Heart Failure: Results from the HF-ACTION Study. *Circ Heart Fail.* 2012; 5(1): 72-78.
7. De Boer RA, Yu L, Van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in Cardiac Remodeling and Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2010; 7(1): 1-8.
8. De Boer RA, Voors AA, Muntendam P, Van Gilst WH, Van Veldhuisen DJ. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(9): 811-817.
9. Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. *Res Rep Clin Cardiol.* 2013; 4, 13-22.
10. Liu FT, Rabinovich GA. Galectins: regulators

- diac rehabilitation on non-culprit mild coronary plaques in the culprit coronary artery of patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2016; 31(6): 846-854.
36. Kwan G and Balady GJ. Cardiac rehabilitation 2012: advancing the field through emerging science. *Circulation* 2012; 125: 369-373.
 37. Perk J, De Backer G, Gohlke H, and et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012; 33(13): 1635-1701.
 38. Thandavarayan RA, Watanabe K, Ma M, Veeraveedu PT, Gurusamy N, Palaniyandi SS, and et al. 14-3-3 protein regulates Ask1 signaling and protects against diabetic cardiomyopathy. *Biochem Pharmacol*. 2008; 75(9): 1797-1806.
 39. Nairi khob H.R. The effect of 8 weeks of resistance training on modifying sd LDL and galactine-3 changes due to an intense power of exercise session. [MSc]. Shiraz: Islamic Azad university; 1395.
 40. Khaje Yian N. The effect of 8 weeks of endurance training on modifying sd LDL and galactine-3 changes due to an intense endurance of exercise session. [MSc]. Shiraz: Islamic Azad university; 1395.
 41. Hashemi Z, Moghadasi M. Comparison of Galectin-3 and NT-ProBNP levels in strength and endurance elite athletes. *Metabolism and Exercise A bioannual journal*. 1395; 6(1): 49-57.
 42. Naraghi S. The effect of a circular resistance training session on changes in NTproBNP and galactine-3 non-athletic men. [MSc]. Shiraz: Islamic Azad university; 1395.
 43. Ghasami M. The effect of an exhausting aerobic Exercise session on NTproBNP and Galactine-3 changes in non-athlete men. [MSc]. Shiraz: Islamic Azad university; 1395.
 44. Farzanegi P, Samiee M, Sabbaghian Z. Interactive effect of regular aerobic training and milk consumption on some inflammatory markers and lipid profile in overweight boys. *Koomesh*. 1395; 17 (3): 627-635.
 45. Song X, Qian X, Shen M, Jiang R, Wagner MB, Ding G, and et al. Protein kinase C promotes cardiac fibrosis and heart failure by modulating galectin-3 expression. *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1853(2): 513-521.
 46. Sharma U, Rhaleb NE, Pokharel S, Harding P, Rasoul S, Peng H, and et al. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-SerAsp-Lys-Pro in hypertension induced target organ damage. *Am J Physiol*. 2008; 294(3): 1226-1232.
 - Heart J. 2004; 25(20): 1797-1805.
 24. Robert Ha'ttasch, Sebastian Spethmann, Rudolf A de Boer, Willem PT Ruifrok, Sebastian Schattk and et al. Galectin-3 increase in endurance athletes. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2014; 21(10): 1192-1199.
 25. Gian Luca Salvagno, Federico Schena, Matteo Gelati, Elisa Danese, Gianfranco Cervellin and et al. The concentration of high-sensitivity troponin I, galectin-3 and NT-proBNP substantially increase after a 60-km ultramarathon. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52(2): 267-272.
 26. Nocon M, Hiemann T, Muller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008; 15(3): 239-246.
 27. Schlüter K.D, Schreckenber R, and da Costa Rebelo R.M. Interaction between exercise and hypertension in spontaneously hypertensive rats: a meta-analysis of experimental studies. *Hypertens. Res*. 2010; 33(11): 1155-1161.
 28. Jakovljević VLj, Zlatković M, Cubrilo D, Pantić I, Djurić DM. The effects of progressive exercise on cardiovascular function in elite athletes: focus on oxidative stress. *Acta Physiol Hung*. 2011; 98(1): 51-58.
 29. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th Edition. Washington DC: The National Academies Press. 2011.
 30. Chilibeck P.D, Bell G.J, Farrar R.P, Martin T.P, Higher mitochondrial fatty acid oxidation following interval versus continuous endurance exercise training. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 1998; 76 (9): 891-894.
 31. Lau Y.S, Patki G, Das-Panja K, Le W.D, Ahmad S.O. Neuroprotective effects and mechanisms of exercise in a chronic mouse model of Parkinson's disease with moderate neurodegeneration. *Eur. J. Neurosci*. 2011; 33 (7): 1264-1274.
 32. David A. Morrow. Myocardial Infarction - A Companion to Braunwald's Heart Disease. 20th Edition. Philadelphia: Elsevier. 2017.
 33. Mengmeng Li1, Man Rao1, Kai Chen, Jianye Zhou, Jiangping Song. Selection of reference genes for gene expression studies in heart failure for left and right ventricles. *Gene*. 2017; 620: 30-35.
 34. Vavouranakis I, Lambrogianakis E, Markakis G, Dermitzakis A, Haroniti Z, Ninidaki C, et al. Effect of home-based intervention on hospital readmission and quality of life in middle-aged patients with severe congestive heart failure: a 12-month Follow up study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2003; 2 (2): 105-111.
 35. Kurose S, Iwasaka J, Tsutsumi H, Yamanaka Y, Shinno H, and et al. Effect of exercise-based car-