

مقاله اصلی

اثر تمرینات هوازی تداومی و تناوبی بر بیان ژنهای p53 و Bax و ارتباط آن با استرس اکسیداتیو و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی در میوکارد رت‌های مبتلا به انفارکتوس قلبی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۵/۱۲ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۸/۰۴

خلاصه

مقدمه: انفارکتوس میوکارد (MI) یکی از عوامل اصلی مرگ‌ومیر قلبی عروقی در جهان است که باعث ایجاد استرس اکسیداتیو و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی در بافت قلب می‌شود. این مطالعه تأثیر تمرینات هوازی تداومی (MICT) و تناوبی با شدت بالا (HIIT) را بر بیان ژنهای p53 و Bax و ارتباط آن‌ها با استرس اکسیداتیو و آپوپتوز در میوکارد موش‌های نر و بیستار پس از MI بررسی کرد.

روش کار: ۳۰ موش (سن ۱۰ تا ۱۲ هفته، وزن 275 ± 25 گرم) به پنج گروه تقسیم شدند: کنترل سالم (Ct)، کنترل جراحی (Sham)، MI بدون تمرین (OLAD)، MI با MICT و MI با HIIT. انفارکتوس با بستن شریان نزولی قدامی چپ القا شد و با الکتروکاردیوگرافی و اکوکاردیوگرافی تأیید گردید. MICT شامل جلسات ۵۰ دقیقه‌ای با شدت $50-60\%$ VO_2max و HIIT شامل هفت بازه ۴ دقیقه‌ای با شدت $85-90\%$ VO_2max با ریکاوری فعال ۳ دقیقه‌ای بود که ۵ روز در هفته به مدت ۸ هفته انجام شد.

نتایج: بیان ژنهای (Bax, p53) و نشانگرهای استرس اکسیداتیو (SOD, GPx, GSH/GSSG, TAC, OHdG⁻⁸) با RT-PCR و ELISA ارزیابی شدند. MI به‌طور معناداری بیان p53 (۱۸ برابر) و Bax (۰.۶۵ نانوگرم/میلی‌گرم) را افزایش داد و همراه با افزایش آسیب اکسیداتیو (OHdG⁻⁸, NOX4, p66Shc) و کاهش سطوح آنتی‌اکسیدانی (SOD, GSH/GSSG) بود. هر دو MICT و HIIT این تغییرات را کاهش دادند، با برتری HIIT در کاهش $p53(p=0.047)$ و OHdG⁻⁸ تحلیل‌های رگرسیون نشان داد که SOD, GSH/GSSG و OHdG⁻⁸ پیش‌بین‌های اصلی بیان ژن‌های آپوپتوتیک هستند.

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها نشان می‌دهند که HIIT، بیش از MICT، با تعدیل استرس اکسیداتیو، آپوپتوز ناشی از MI را کاهش می‌دهد و پتانسیل بهینه‌سازی استراتژی‌های بازتوانی قلبی را دارد.

کلمات کلیدی: انفارکتوس میوکارد، تمرین هوازی، p53، Bax، استرس اکسیداتیو.

بهاره مردانی^۱

سعید کشاوریز*^۲

حسین مجتهدی^۳

لیلا صرامی^۴

^۱ گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

^۲ گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران. (نویسنده مسئول)

^۳ گروه علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

^۴ گروه علوم ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

Email: saeed.keshavarz@iau.ac.ir

مقدمه

انفارکتوس میوکارد (سکته قلبی)، یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر و ناتوانی قلبی‌عروقی در جهان، سالانه حدود ۷ میلیون نفر را در سراسر دنیا تحت تأثیر قرار می‌دهد و بار سنگینی بر سیستم‌های مراقبت بهداشتی تحمیل می‌کند (۱). این رویداد ایسکمیک حاد به آسیب بافت قلب و بازسازی نامطلوب منجر می‌شود که خطر نارسایی قلبی را افزایش می‌دهد و هزینه‌های مراقبت بهداشتی و کاهش بهره‌وری سالانه به میلیاردها دلار می‌رسد (۲). ورزش هوازی تداومی به‌عنوان یکی از ارکان اصلی بازتوانی قلبی شناخته شده است که می‌تواند آسیب‌های پس از سکته قلبی را کاهش دهد، عملکرد قلب را بهبود بخشد و خطر مرگ‌ومیر را کم کند (۳). با این حال، مکانیسم‌های مولکولی زیربنای این فواید، به‌ویژه در ارتباط با استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده، هنوز به‌طور کامل شناخته نشده و نیازمند بررسی بیشتر است (۴).

انفارکتوس میوکارد تولید بیش‌ازحد گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را تحریک می‌کند که منجر به استرس اکسیداتیو شده و به شبکه میوکارد آسیب می‌رساند و مسیرهای مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده، از جمله آپوپتوز و نکروز را فعال می‌کند (۵). ژن p53، به‌عنوان تنظیم‌کننده کلیدی پاسخ‌های سلولی به استرس، با افزایش بیان پروتئین‌های پیش‌آپوپتوتیک مانند Bax، آپوپتوز وابسته به کاسپاز را ترویج می‌دهد (۶). Bax یکی از پروتئین‌های پیش‌آپوپتوتیک خانواده Bcl-2 است که با افزایش نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری و القای آزادسازی عوامل آپوپتوتیک، مسیر آپوپتوز میتوکندریایی را فعال کرده و در نهایت به تشدید از دست رفتن سلول‌های میوکارد منجر می‌شود (۷). واسطه‌های استرس اکسیداتیو مانند اکسیداز NADPH (NOX4) و p66Shc تولید ROS را افزایش داده و آپوپتوز وابسته به p53 و اختلال عملکرد میتوکندری را شدت می‌بخشند (۸). ورزش هوازی تداومی با تقویت دفاع

آنتی‌اکسیدانی) مانند MnSOD و SIRT3 و تنظیم بیان ژن‌ها، می‌تواند این مسیرها را تعدیل کرده و مرگ سلولی را کاهش دهد (۹). مسیرهای مولکولی میانجی بین تمرین هوازی و مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده شامل تعامل پیچیده‌ای از تولید و پاک‌سازی گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) است. در این میان، بیان ژن‌هایی مانند NOX4 و p66Shc در تولید ROS نقش دارد، در حالی که آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند SOD، GPx و نسبت GSH/GSSG در تنظیم تعادل اکسیداتیو سلولی نقش ایفا می‌کنند. افزایش ROS می‌تواند به آسیب DNA منجر شده و از طریق افزایش 8-OHdG شناسایی شود. این مجموعه شاخص‌ها در نهایت مسیرهای مرتبط با p53 و Bax را فعال یا مهار می‌کنند، که در مرحله نهایی آپوپتوز دخیل هستند. بنابراین، تحلیل این شاخص‌ها به‌عنوان بخشی از مسیر مکانیکی میان تمرین هوازی و مرگ سلولی، می‌تواند درک عمیق‌تری از نقش محافظتی ورزش ارائه دهد (۱۰).

با وجود فواید شناخته‌شده ورزش هوازی در محافظت از قلب، چالش‌های مهمی در درک تأثیر آن بر ژن‌های p53 و Bax در انفارکتوس میوکارد باقی مانده است. مکانیسم‌های مولکولی خاص که از طریق آن‌ها ورزش هوازی تداومی این ژن‌ها را تعدیل می‌کند و تعامل آن‌ها با واسطه‌های استرس اکسیداتیو هنوز به‌طور کامل روشن نشده است (۱۱). تنوع در پروتکل‌های ورزشی، مانند شدت و مدت زمان، منجر به نتایج متناقضی در کاهش آپوپتوز و استرس اکسیداتیو شده و توسعه استراتژی‌های استاندارد بازتوانی را پیچیده کرده است (۱۲). علاوه بر این، نقش ورزش در تنظیم کنترل کیفیت میتوکندری و تأثیر آن بر مسیرهای مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده در شبکه میوکارد، به‌ویژه در مدل‌های حیوانی انفارکتوس میوکارد، کمتر بررسی شده است (۱۳). مطالعات پیشین نشان داده‌اند که ورزش هوازی تداومی با کاهش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز، آسیب‌های قلبی ناشی از انفارکتوس میوکارد را کاهش می‌دهد. برای مثال، جین و

اکسیداتیو و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، این شکاف‌ها را پر می‌کند. برخلاف مطالعات پیشین که به‌طور کلی اثرات ورزش یا تمرینات تناوبی را بررسی کرده‌اند، این پژوهش رویکردی مولکولی هدفمند را برای روشن‌سازی مسیرهای آپوپتوز خاص و تعدیل آن‌ها توسط ورزش تداومی به کار می‌گیرد (۹). با ادغام تحلیل بیان ژن و نشانگرهای استرس اکسیداتیو، این مطالعه بینش‌های جدیدی در مورد مکانیسم‌های محافظت قلبی ناشی از ورزش ارائه می‌دهد و ضرورت آن را برای پیشبرد استراتژی‌های بازتوانی شخصی‌سازی شده توجیه می‌کند (۱۷).

احتمالاً یافته‌های این مطالعه پیامدهای مهمی برای عمل بالینی و سلامت عمومی داشته باشد. روشن‌سازی چگونگی تنظیم ژن‌های p53 و Bax توسط ورزش هوازی تداومی می‌تواند به طراحی پروتکل‌های بازتوانی قلبی شخصی‌سازی شده کمک کند و بهبود بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد را بهینه سازد و پیشرفت نارسایی قلبی را کاهش دهد (۳). این بینش‌ها می‌توانند دستورالعمل‌های بالینی را بهبود بخشیده، هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی مرتبط با انفارکتوس میوکارد را کاهش دهند و نتایج بیماران را ارتقا دهند (۱۸). علاوه بر این، نتایج می‌توانند تصمیم‌گیری‌های سیاستی را برای ادغام مداخلات مبتنی بر ورزش در برنامه‌های ملی سلامت قلبی‌عروقی هدایت کنند و پذیرش گسترده‌تر استراتژی‌های بازتوانی مؤثر را ترویج دهند. از این رو، هدف این مطالعه بررسی تأثیر ورزش هوازی تداومی بر بیان ژن‌های p53 و Bax و ارتباط آن‌ها با استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در شبکه میوکارد موش‌های مدل انفارکتوس میوکارد است.

روش کار

ماهیت این پژوهش از نوع کاربردی بوده و در قالب یک مطالعه تجربی و آزمایشگاهی طراحی و اجرا گردید. نمونه‌های تحقیق شامل موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین سنی ۱۰ تا ۱۲ هفته و وزن تقریبی 275 ± 25 گرم بودند که از مرکز معتبر تکثیر حیوانات آزمایشگاهی تهیه

همکاران گزارش کردند که تمرین تداومی روی تردمیل در مدل‌های موش مبتلا به انفارکتوس میوکارد، بیان Bax و آزادسازی p53 را کاهش داده و عملکرد میتوکندری را از طریق سیگنالینگ SIRT1/PGC-1 α بهبود می‌بخشد (۹). به‌طور مشابه، افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند MnSOD ناشی از ورزش، آسیب‌های ناشی از ROS را کاهش می‌دهد (۱۴). با این حال، تناقض‌هایی در ادبیات وجود دارد؛ برخی مطالعات نشان می‌دهند که ورزش تناوبی ممکن است در تنظیم RNAهای غیرکدکننده (مانند miR-133a) که آپوپتوز وابسته به p53 را مهار می‌کنند، مؤثرتر باشد (۴). تفاوت‌های روش‌شناختی، مانند مدت‌زمان ورزش یا مدل‌های حیوانی، به این ناسازگاری‌ها دامن زده است (۱۲، ۱۵). مطالعات پارسی نیز اثرات هم‌افزای ورزش با آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند کروسین را در کاهش آپوپتوز تأیید کرده‌اند، اما این مطالعات عمدتاً بر پروتکل‌های تناوبی تمرکز دارند (۱۶). اثرات خاص ورزش هوازی تداومی بر p53 و Bax در شبکه میوکارد هنوز به‌طور کامل بررسی نشده است. اگرچه ورزش هوازی در کاهش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز نقش دارد، مطالعات کمی به‌طور خاص تأثیر آن را بر بیان ژن‌های p53 و Bax در شبکه میوکارد پس از انفارکتوس میوکارد بررسی کرده‌اند (۱۱). تعامل این ژن‌ها با واسطه‌های استرس اکسیداتیو مانند NOX4 و p66Shc در زمینه ورزش تداومی به‌خوبی تعریف نشده است، به‌ویژه از نظر کنترل کیفیت میتوکندری (۵). علاوه بر این، داده‌های جامعی در مورد چگونگی تأثیر ورزش هوازی تداومی بر مسیرهای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در مقایسه با پروتکل‌های تناوبی وجود ندارد که این امر منجر به عدم قطعیت در مورد نسخه‌های ورزشی بهینه می‌شود (۱۳). این شکاف‌ها مانع از توسعه مداخلات هدفمند برای حداکثر کردن محافظت قلبی در بیماران مبتلا به انفارکتوس میوکارد می‌شوند.

این مطالعه با بررسی تأثیر ورزش هوازی تداومی بر بیان ژن‌های p53 و Bax در شبکه میوکارد مدل‌های موش مبتلا به انفارکتوس میوکارد و تمرکز بر ارتباط آن‌ها با استرس

گردید و تمامی مراحل مطابق دستورالعمل‌های بین‌المللی نگهداری حیوانات آزمایشگاهی و با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه انجام شد.

پس از یک دوره استراحت و بهبودی از جراحی، حیوانات تحت پروتکل‌های ورزشی قرار گرفتند. برنامه تمرینی شامل دو الگوی متفاوت بود: تمرین هوازی تداومی و تمرین هوازی تناوبی. در تمرین تداومی، حیوانات به‌طور پیوسته با شدت معادل ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) برای مدت ۵۰ دقیقه در هر جلسه دویدند. در مقابل، تمرین تناوبی به‌صورت هفت وهله چهار دقیقه‌ای با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد VO_{2max} و دوره‌های سه دقیقه‌ای ریکاوری فعال با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO_{2max} اجرا شد. هر جلسه با پنج دقیقه گرم کردن و پنج دقیقه سرد کردن در شدت ۴۰ درصد VO_{2max} آغاز و پایان یافت. این پروتکل‌ها به مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته و تحت شرایط استاندارد اجرا شدند. طراحی پروتکل ورزشی بر پایه مطالعات پیشین (۲۰، ۲۱، ۲۲) انجام گرفت تا از شباهت به الگوهای معتبر علمی و قابلیت مقایسه با تحقیقات مشابه اطمینان حاصل شود.

در پایان دوره تمرین، حیوانات تحت بیهوشی با گاز CO_2 قرار گرفتند و پس از نمونه‌گیری خون از قلب، بافت‌های میوکارد جدا و بلافاصله در دمای بسیار پایین (-۸۰ درجه سانتی‌گراد) ذخیره شدند. بررسی تغییرات بیوشیمیایی و مولکولی در این مطالعه فراتر از اندازه‌گیری مستقیم بیان ژن‌های p53 و Bax بود. به‌منظور درک بهتر از مسیرهای مولکولی تنظیم آپوپتوز تحت تأثیر ورزش، شاخص‌های متعددی از جمله سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی (SOD، GPx)، نسبت گلوکوتایون کاهش‌یافته به اکسیدشده (GSH/GSSG)، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کلی (TAC)، نشانگر آسیب DNA اکسیداتیو (OHdG-A) و بیان ژن‌های مرتبط با تولید ROS (NOX4)،

شوند. حیوانات در شرایط کنترل‌شده محیطی، شامل دمای پایدار 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 65 ± 5 درصد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲ ساعته، نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب آشامیدنی و غذای استاندارد داشتند. تعداد نمونه‌ها بر اساس دستورالعمل‌های علمی معتبر و فرمول پیشنهادی چاران و بیسواس^۱ محاسبه شد (۱۹) تا توان آماری کافی و تکرارپذیری نتایج تضمین گردد.

برای ایجاد مدل انفارکتوس میوکارد، حیوانات تحت بیهوشی با ترکیب کتامین و زایلازین قرار گرفتند. سپس با روش جراحی قفسه سینه باز، شریان کرونری نزولی قدامی چپ (LAD) شناسایی و با نخ پلی‌پروپیلن در بخش فوقانی مسدود گردید. تغییر رنگ بافت قلب و مشاهده جابه‌جایی قطعه ST در الکتروکاردیوگرافی به‌عنوان نشانه‌های بروز انفارکتوس مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات پس از جراحی مراقبت‌های آنتی‌بیوتیکی و ضد درد دریافت کردند تا میزان تلفات و استرس جراحی کاهش یابد. در ادامه، وقوع انفارکتوس با استفاده از اکوکاردیوگرافی و بررسی شاخص‌های عملکردی قلب مانند کسر جهشی (Ejection Fraction) و کوتاه‌شدگی کسری (Fractional Shortening) تأیید شد. پس از این مرحله، موش‌ها به‌صورت تصادفی به پنج دسته شش‌تایی تقسیم شدند که شامل گروه کنترل سالم (Ct)، یعنی حیوانات سالم بدون هیچ‌گونه مداخله، گروه انفارکتوس قلبی بدون تمرین (OLAD) که صرفاً تحت انسداد شریان قرار گرفتند، گروه تمرین هوازی تداومی (MICT) که علاوه بر القای انفارکتوس تحت تمرینات تداومی قرار گرفتند، گروه تمرین هوازی تناوبی (MIHIT) که با وجود ابتلا به انفارکتوس پروتکل تناوبی را اجرا کردند و در نهایت گروه کنترل جراحی (Sham) که تمامی مراحل جراحی را تجربه کردند اما انسداد شریانی در آن‌ها انجام نشد. این مطالعه در بازه زمانی اسفندماه ۱۴۰۳ تا مردادماه ۱۴۰۴ در مرکز تحقیقاتی مرودشت اجرا

¹ Charan & Biswas

p66Shc) مورد بررسی قرار گرفت. این شاخص‌ها از طریق کیت‌های تجاری معتبر (ELISA یا RT-PCR) طبق دستورالعمل‌های سازنده و در سه تکرار مستقل سنجیده شدند. این اطلاعات به‌عنوان بخشی از مسیر میانجی میان تمرینات ورزشی و بیان ژن‌های apoptotic و نه به‌عنوان متغیرهای هدف مستقل، در نظر گرفته شدند. برای تحلیل بیان ژن‌ها، RNA کل از بافت قلب استخراج و خالص‌سازی گردید. پس از کمی‌سازی و ارزیابی کیفیت RNA، فرآیند سنتز cDNA انجام شد و سپس با روش Real-Time PCR میزان بیان ژن‌های p53 و Bax نسبت به ژن مرجع Gapdh اندازه‌گیری شد. شرایط واکنش به‌گونه‌ای تنظیم شد که صحت تکثیر و حساسیت اندازه‌گیری تضمین شود. علاوه بر آن، سطح پروتئینی ژن‌های مورد نظر نیز با استفاده از ELISA کمی‌سازی گردید تا امکان مقایسه داده‌های ژنی و پروتئینی فراهم گردد.

داده‌ها به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شدند. برای بررسی مفروضات تحلیل‌های پارامتریک، آزمون شاپیرو-ویلک جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها و آزمون لون برای بررسی همگنی واریانس بین گروه‌ها انجام شد که نتایج نشان داد داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار هستند و همگنی واریانس نیز برقرار است ($p > 0.05$). به‌منظور بررسی تفاوت بین گروه‌های پنج‌گانه در بیان ژن‌های p53 و Bax، از تحلیل واریانس چندمتغیره (MANOVA) استفاده شد و بعد از مشخص شدن معناداری آن، از آزمون‌های تک‌متغیره (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی جهت مقایسه بین گروه‌ها استفاده گردید. همچنین برای بررسی ارتباط میان بیان ژن‌ها با شاخص‌های استرس اکسیداتیو (GPx، SOD)، TAC، GSH/GSSG، NOX4، p66Shc، از ضریب همبستگی پیرسون و تحلیل رگرسیون چندگانه استفاده شد تا نقش این شاخص‌ها به‌عنوان عوامل تبیین‌کننده مسیر مولکولی آپوپتوز روشن گردد. تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ انجام شد.

برای اطمینان از دقت نتایج، تمامی آزمایش‌ها در شرایط کنترل‌شده انجام شدند و محیط نگهداری حیوانات از نظر دما، رطوبت و چرخه نوری به‌طور مداوم پایش گردید. کلیه مراحل آزمایشی با رعایت اصول اخلاقی و تأیید کمیته اخلاق دانشگاه انجام شد. تمامی واکنش‌های مولکولی و بیوشیمیایی حداقل در سه تکرار مستقل اجرا گردیدند و از مواد و تجهیزات استاندارد با برندهای معتبر بین‌المللی استفاده شد. این مجموعه اقدامات تضمین‌کننده صحت، اعتبار و قابلیت بازتولید نتایج پژوهش است. این پژوهش با رعایت کامل اصول اخلاقی پژوهش و پس از اخذ تأییدیه از کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد نجف‌آباد با کد اخلاق IR.IAU.NAJAFABAD.REC.1404.084 انجام شد. در تمامی مراحل تحقیق، اصول مربوط به محرمانگی اطلاعات، رضایت آگاهانه مشارکت‌کنندگان، اختیار ترک مطالعه و استفاده از داده‌ها صرفاً در چارچوب اهداف پژوهش رعایت گردید. همچنین تلاش شد کلیه فرایندهای گردآوری و تحلیل داده‌ها با دقت، صداقت علمی و در چارچوب دستورالعمل‌های اخلاقی انجام شود.

نتایج

در این بخش، یافته‌های حاصل از مطالعه‌ی تجربی حاضر با هدف بررسی تأثیر تمرینات هوازی تداومی و تناوبی بر بیان ژن‌های p53 و Bax در میوکارد موش‌های مدل انفارکتوس میوکارد و همچنین ارتباط این ژن‌ها با شاخص‌های استرس اکسیداتیو ارائه می‌شود. هدف اصلی تحلیل، روشن‌سازی تفاوت‌های بیولوژیکی ناشی از مداخلات تمرینی و تبیین احتمالی مسیرهای تنظیم‌کننده مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی از طریق نشانگرهای مولکولی کلیدی بود. برای اطمینان از صحت استنتاج‌های آماری، پیش‌فرض‌های تحلیل‌های پارامتریک پیش از انجام تحلیل‌ها بررسی شدند. توزیع متغیرها از نظر نرمال بودن با استفاده از آزمون Shapiro-Wilk تأیید شد و مفروضه‌های آماری مربوط به تحلیل واریانس چندمتغیره برقرار بود. بر این اساس، تحلیل یافته‌ها در دو سطح گروهی و بین‌متغیری با استفاده از روش‌های

متغیر وابسته، آزمون MANOVA به کار رفت و پس از معناداری آن، آزمونهای ANOVA تک-متغیره و مقایسه‌های تعقیبی Tukey انجام شدند. نتایج در جدول ۱ نمایش داده شده است.

آماري مناسب (ANOVA، MANOVA) و تحليل‌هاي همبستگي و رگرسيون) دنبال شد. براي بررسي اثر گروه‌هاي مختلف بر بيان ژن‌هاي p53 و Bax، ابتدا ميانه‌گين و انحراف معيار داده‌ها محاسبه شد. سپس به منظور مقايسه هم‌زمان دو

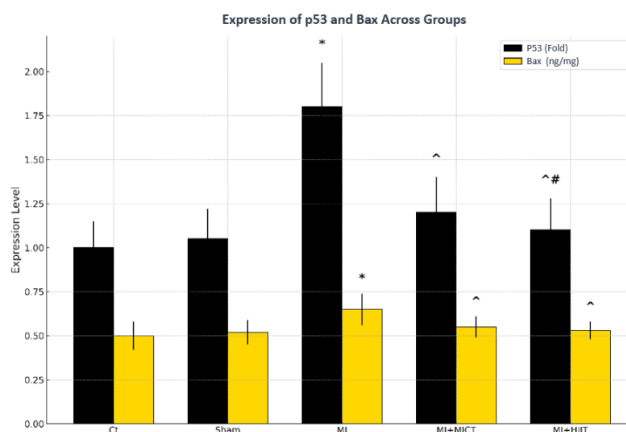
جدول ۱. میانگین ± انحراف معیار بیان ژنهای p53 و Bax و نتایج آزمون‌های آماری در گروه‌های مختلف

مقایسه تعقیبی Tukey	ANOVA Bax (F=۱۴.۳, p<۰.۰۰۱)	ANOVA p53 (F=۲۲.۵, p<۰.۰۰۱)	Bax (ng/mg)	p53 (Fold vs Ct=۱)	گروه
MI> Ct***	–	–	۰.۰۸ ± ۰.۰۵	۱.۰۰ ±۰.۱۵	Ct
MI> Sham***	–	–	۰.۵۲ ±۰.۰۷	۱.۰۵ ±۰.۱۷	Sham
–	مرجع	مرجع	۰.۶۵ ±۰.۰۹	۱.۸۰ ±۰.۲۵	MI (OLAD)
–	↓ MI** نسبت به	↓ MI** نسبت به	۰.۵۵ ±۰.۰۶	۱.۲۰ ±۰.۲۰	MI+MICT
–	MICT تفاوت با غیر معنادار	MICT بیشتر از (p≈۰.۰۴۷)	۰.۵۳ ±۰.۰۵	۱.۱۰ ±۰.۱۸	MI+HIIT

MANOVA Wilks' $\Lambda=0.28$, $F(8,48)=6.9$, $p<0.001$, $\eta^2=0.54$

همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، القای انفارکتوس (گروه MI) منجر به افزایش معنادار بیان p53 و Bax در مقایسه با گروه‌های سالم (Ct) و Sham شد. (p<0.001) هر دو پروتکل تمرینی (MICT) و (HIIT) این افزایش‌ها را به طور معنادار مهار کردند و مقادیر را به سطح طبیعی نزدیک ساختند. در مورد p53، تمرین تناوبی (HIIT) نسبت به تمرین تداومی (MICT) اثر کاهش‌دهنده بیشتری نشان داد

در حالی که برای Bax تفاوت بین دو نوع تمرین معنادار نبود. شکل ۱ بیان ژنهای p53 و Bax را در بافت میوکارد موش‌های مدل انفارکتوس میوکارد در پنج گروه آزمایشی را مقایسه می‌کند. مقادیر به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده‌اند.



شکل ۱. مقایسه بیان ژن‌های p53 و Bax در گروه‌های مختلف تحت شرایط انفارکتوس و مداخلات تمرینی

، تمرین تناوبی (HIIT) نسبت به تداومی (MICT) کاهش بیشتری نشان داد (نشانه #)، اما برای Bax تفاوت بین این دو پروتکل معنادار نبود.

در ادامه به منظور روشن‌سازی نقش شاخص‌های استرس اکسیداتیو در تغییرات بیان ژن‌های p53 و Bax، تحلیل همبستگی و رگرسیون چندگانه اجرا شد. همبستگی‌های پیرسون جهت بررسی روابط ساده بین متغیرها و مدل‌های رگرسیون چندگانه برای شناسایی پیش‌بین‌های قوی‌تر استفاده گردید. نتایج در جدول ۲ ارائه شده است.

نتایج شکل ۱ نشان می‌دهند که القای انفارکتوس (MI) منجر به افزایش معنادار بیان ژن‌های p53 و Bax نسبت به گروه‌های کنترل سالم و Sham شده است (نشانه *). این افزایش، شاخصی از فعال‌سازی مسیرهای مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی و آپوپتوز در بافت قلبی آسیب‌دیده است. همچنین مشخص گردید که مداخله‌ی تمرینی در هر دو پروتکل (MICT و HIIT) باعث کاهش بیان این ژن‌ها نسبت به MI شد (نشانه ^)، که نشان‌دهنده اثر محافظتی تمرینات هوازی بر مسیرهای آپوپتوز می‌باشد. در مورد p53

جدول ۲. ضرایب همبستگی پیرسون و مدل‌های رگرسیون چندگانه برای پیش‌بینی p53 و Bax (N=30)

شاخص استرس اکسیداتیو	r با p53	P-value	r با Bax	P-value	نهایی β برای p53	P-value	نهایی β برای Bax	P-value
SOD (U/mg)	-۰.۷۲	<۰.۰۰۱	-۰.۶۶	<۰.۰۰۱	-۰.۳۵	<۰.۰۰۱	-۰.۲۲	۰.۰۴۰
GPx (U/mg)	-۰.۶۵	<۰.۰۰۱	-۰.۶۰	۰.۰۰۱	—	—	—	—
GSH/GSSG	-۰.۷۰	<۰.۰۰۱	-۰.۶۴	<۰.۰۰۱	—	—	-۰.۳۸	۰.۰۰۲
TAC (mmol/L)	-۰.۶۰	۰.۰۰۱	-۰.۵۵	۰.۰۰۳	—	—	—	—
8-OHdG (ng/mL)	+۰.۶۸	<۰.۰۰۱	+۰.۶۰	۰.۰۰۱	+۰.۴۰	<۰.۰۰۱	+۰.۳۳	۰.۰۰۵
NOX4 (Fold)	+۰.۶۲	<۰.۰۰۱	+۰.۵۶	۰.۰۰۳	+۰.۲۵	۰.۰۱۰	—	—
p66Shc (Rel. unit)	+۰.۵۸	۰.۰۰۱	+۰.۵۲	۰.۰۰۵	—	—	—	—

توسط کاهش GSH/GSSG، افزایش 8-OHdG و کاهش SOD تبیین شدند ($R^2=0.58$). این الگو نشان می‌دهد که اختلال تعادل ردوکس و افزایش آسیب DNA مهم‌ترین عوامل مولکولی در فعال‌سازی مسیرهای مرگ سلولی پس از انفارکتوس میوکارد بوده‌اند و مداخلات تمرینی از طریق بازگرداندن این تعادل، نقش محافظتی خود را ایفا کرده‌اند. برای درک بهتر تفاوت‌های میان گروه‌ها در شاخص‌های کلیدی استرس اکسیداتیو، تمام داده‌های مربوط به ۷ متغیر زیستی به صورت تجمیعی در یک نمودار میله‌ای خوشه‌ای ارائه شده‌اند. این نمایش تصویری، امکان مقایسه مستقیم بین

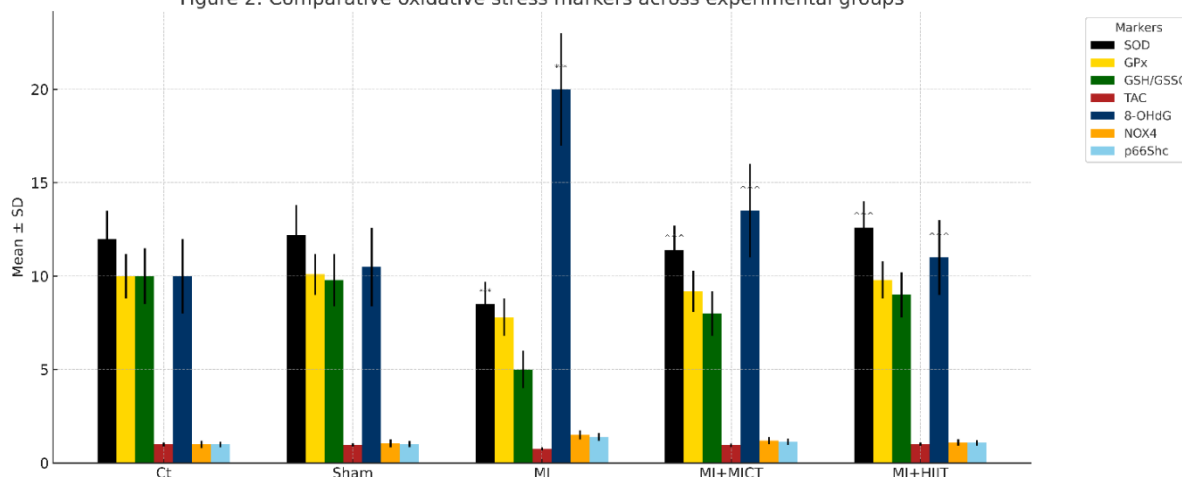
یافته‌ها نشان دادند که شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی (SOD، GPx، GSH/GSSG و TAC) همبستگی منفی و معناداری با بیان ژن‌های p53 و Bax داشتند، به بیان دیگر، هر چه ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی افزایش یافت، بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز کاهش پیدا کرد. در مقابل، نشانگرهای آسیب اکسیداتیو و تولید ROS (مانند 8-OHdG، NOX4 و p66Shc) ارتباط مثبت و معناداری با هر دو ژن نشان دادند. مدل‌های رگرسیون چندگانه نشان دادند که 8-OHdG و SOD به همراه NOX4 قوی‌ترین پیش‌بین‌های تغییرات p53 هستند ($R^2=0.70$). همچنین تغییرات Bax عمدتاً

HIIT در شاخص‌های مرتبط با آسیب DNA (مثل ۸- OHdG) عملکرد بهتری از خود نشان داد. همچنین، در برخی شاخص‌ها، مقادیر گروه HIIT حتی به سطح گروه‌های سالم (Sham و Ct) نزدیک یا مساوی شد (مثل SOD و TAC). این یافته‌ها نشان می‌دهند که تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به تمرین تداومی در بازگرداندن تعادل اکسیداتیو مزیت نسبی دارد، به‌ویژه در شاخص‌هایی که با تولید ROS و آسیب DNA مرتبط‌اند.

گروه‌ها و بررسی الگوهای پاسخ به مداخله تمرینی را برای هر شاخص فراهم می‌سازد. در این نمودار، هر رنگ معرف یک شاخص متفاوت است و پنج گروه آزمایشی به ترتیب در محور افقی قرار گرفته‌اند.

در مقایسه‌ی بین گروه‌ها، گروه MI کاهش چشم‌گیر در تمام شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی (به‌ویژه GSH/GSSG و SOD) و افزایش واضح در نشانگرهای آسیب اکسیداتیو (مانند ۸-OHdG و NOX4) را نشان داد. هر دو نوع تمرین (MICT و HIIT) به‌طور نسبی این اختلالات را بهبود دادند، ولی

Figure 2. Comparative oxidative stress markers across experimental groups



شکل ۲. نمودار مقایسه‌ای شاخص‌های استرس اکسیداتیو در گروه‌های مختلف (میانگین \pm SD)

با استرس اکسیداتیو وجود داشت. مطالعه حاضر با هدف پر کردن این شکاف‌ها، با بررسی اثرات تمرینات هوازی تداومی و تناوبی بر این ژن‌ها و نشانگرهای اکسیداتیو، سعی در ارائه بینش‌های نوین برای بهینه‌سازی استراتژی‌های بازتوانی قلبی داشت.

یافته‌های این مطالعه نشان داد که القای انفارکتوس میوکارد (MI) منجر به افزایش معنادار بیان ژن p53 در بافت میوکارد موش‌ها شد، که این افزایش به‌عنوان شاخصی از فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز وابسته به استرس اکسیداتیو تفسیر می‌شود. در گروه MI، بیان p53 تقریباً ۱۸ برابر گروه کنترل سالم بود، که این امر با مطالعات پیشین همخوانی دارد، جایی که p53 به‌عنوان تنظیم‌کننده کلیدی پاسخ‌های سلولی

بحث

انفارکتوس میوکارد، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت جهانی، سالانه جان میلیون‌ها نفر را تهدید می‌کند و بار سنگینی بر سیستم‌های مراقبت بهداشتی تحمیل می‌نماید. این رویداد ایسکمیک نه تنها به آسیب بافت قلب منجر می‌شود، بلکه با فعال‌سازی مسیرهای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، خطر نارسایی قلبی را افزایش می‌دهد. در این میان، نقش تمرینات هوازی به‌عنوان یک مداخله غیر دارویی در کاهش این آسیب‌ها و بهبود عملکرد قلب، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. با این حال، شکاف‌های قابل توجهی در درک مکانیسم‌های مولکولی مرتبط با تأثیر ورزش بر ژن‌های کلیدی مانند p53 و Bax و ارتباط آن‌ها

به آسیب ایسکمیک عمل می‌کند و بیان پروتئین‌های پیش‌آپوپتوتیک مانند Bax را افزایش می‌دهد (۶). هر دو پروتکل تمرینی هوازی تداومی (MICT) و تناوبی (HIIT) این افزایش را به‌طور معنادار کاهش دادند، اما HIIT اثر قوی‌تری نشان داد (کاهش به ۱.۱ برابر کنترل در مقابل ۱.۲ برابر در MICT)، که این تفاوت ممکن است ناشی از شدت بالاتر HIIT در فعال‌سازی مسیرهای آنتی‌اکسیدانی و کاهش تولید ROS باشد، همان‌طور که در مدل‌های حیوانی MI گزارش شده است (۴). مکانیسم پیشنهادی برای این اثر می‌تواند شامل غیرفعال‌سازی سیگنالینگ JNK-۱، ERK-۱، p۵۳ باشد، که در مطالعات مشابه، تمرینات تناوبی با شدت بالا این مسیر را مهار کرده و آپوپتوز را کاهش می‌دهد (۲۳). علاوه بر این، همبستگی منفی قوی p53 با شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی مانند SOD ($r=0.72$) و GSH/GSSG ($r=0.70$) و همبستگی مثبت با نشانگرهای آسیب مانند OHdG ($r=0.68$) و ۴NOX ($r=0.62$) نشان‌دهنده نقش مرکزی استرس اکسیداتیو در تنظیم p۵۳ است، که این الگو با نقش p53 در پاسخ به آسیب DNA اکسیداتیو در بیماری‌های قلبی همخوانی دارد (۲۴). مدل رگرسیون چندگانه نیز تأیید کرد که OHdG-۸ و SOD به همراه ۴NOX حدود ۷۰٪ واریانس تغییرات p۵۳ را توضیح می‌دهند، که این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند تمرینات، به‌ویژه HIIT، از طریق بازسازی تعادل ردوکس، بیان p۵۳ را تعدیل می‌کنند و در نتیجه مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی را در بافت آسیب‌دیده قلب کاهش می‌دهند، مشابه اثرات گزارش شده در مدل‌های دیابتیک با تمرینات تناوبی (۸). این نتایج نه تنها تأییدکننده نقش محافظتی تمرینات هوازی در برابر آپوپتوز وابسته به p۵۳ پس از MI هستند، بلکه بر برتری نسبی HIIT در مدل‌های حیوانی تأکید می‌کنند، که می‌تواند به دلیل تحریک بیشتر بیوتز میتوکندریایی و کاهش اختلال عملکرد میتوکندری باشد (۲۵).

کنترل) شد، که این افزایش با آزادسازی Bax از میتوکندری به سیتوزول و فعال‌سازی آپوپتوزوم همخوانی دارد، فرآیندی که در آسیب ایسکمیک قلبی رایج است (۷). هر دو نوع تمرین MICT و HIIT این بیان را به سطوح نزدیک به کنترل کاهش دادند (به ترتیب ۰.۵۵ و ۰.۵۳ mg/mg بدون تفاوت معنادار بین دو پروتکل، که این امر پیشنهاد می‌کند تمرینات هوازی به‌طور کلی از طریق حفظ یکپارچگی غشای میتوکندریایی، نشد Bax را مهار می‌کنند، مشابه یافته‌های مطالعات که تمرینات تداومی بیان Bax و Bax را در مدل‌های MI کاهش می‌دهد (۹). همبستگی‌های مشاهده شده، مانند ارتباط منفی با GPx ($r=-0.060$) و TAC ($r=-0.55$) و مثبت با p۶۶ ($r=0.۵۲$ Shc)، نشان‌دهنده تعامل Bax با مسیرهای تولید ROS میتوکندریایی است، که این الگو با نقش Bax در اختلال فسفوریلاسیون اکسیداتیو و آپوپتوز پس از MI همسو است (۲۶). مدل رگرسیون چندگانه Bax را عمدتاً توسط کاهش GSH/GSSG، افزایش OHdG-۸ و کاهش SOD تبیین کرد ($R^2=0$).، که این یافته‌ها مکانیسمی را پیشنهاد می‌کنند که در آن تمرینات با تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی، مانند افزایش ۳SIRT و MnSOD، آسیب میتوکندریایی را کاهش می‌دهند و در نتیجه بیان Bax را تعدیل می‌کنند (۱۷). مقایسه با مطالعات پیشین نشان می‌دهد که این اثرات مشابه کاهش Bax توسط تمرینات تناوبی در مدل‌های دیابتیک است، اما عدم تفاوت بین MICT و HIIT در مطالعه ما ممکن است به دلیل تمرکز بر بافت میوکارد پس از MI باشد، جایی که هر دو پروتکل به‌طور مؤثر مسیرهای آپوپتوز وابسته به میتوکندری را مهار می‌کنند (۲۷). این نتایج بر اهمیت Bax به‌عنوان هدف درمانی در بازتوانی قلبی تأکید می‌کنند، زیرا کاهش بیان آن توسط تمرینات می‌تواند از دست‌رفتن بافت میوکارد را کاهش دهد و عملکرد قلب را بهبود بخشد، که این امر با نقش Bax در مسیرهای مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در نارسایی قلبی همخوانی دارد (۲۸).

شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی (SOD، GPx، GSH/GSSG) و TAC در گروه MI کاهش چشمگیری نشان دادند، که این

در مورد بیان ژن Bax، نتایج نشان داد که MI باعث افزایش معنادار این ژن (۰.۶۵ ng/mg در مقابل ۰.۵۰ در

مثبت این شاخص‌ها با Bax (مانند $r=0.60$ برای OhdG-8) و p53 نشان‌دهنده نقش آن‌ها در فعال‌سازی مسیرهای مرگ سلولی است، که این الگو با مطالعات که افزایش Shc66p در MI آپوتوز را تشدید می‌کند، همسو است (۳۳). مکانیسم پیشنهادی شامل مهار سیگنالینگ Shc66p توسط تمرینات است، که تولید ROS را کاهش می‌دهد و یکپارچگی میتوکندری را حفظ می‌کند (۳۴). در تحلیل رگرسیون، ۸-OHdG و 4NOX به‌عنوان پیش‌بین‌های اصلی تغییرات آپوتوتیک ظاهر شدند، که این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند تمرینات تناوبی با کاهش آسیب DNA اکسیداتیو، اثرات محافظتی بیشتری در برابر آپوتوز پس از MI ارائه می‌دهند، مشابه مقایسه HIIT و تداومی در مدل‌های حیوانی (۳۵). این نتایج بر اهمیت شاخص‌های آسیب در ارزیابی ریسک پیشرفت نارسایی قلبی تأکید می‌کنند و نشان می‌دهند که HIIT می‌تواند گزینه بهتری برای کاهش تولید ROS در بافت‌های آسیب‌دیده باشد.

با پر کردن شکاف‌های موجود در درک اثرات مولکولی تمرینات هوازی بر ژن‌های p53 و Bax، این مطالعه نشان داد که هر دو پروتکل تمرینی، به‌ویژه HIIT، از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و مهار آپوتوز، اثرات محافظتی قابل توجهی در میوکارد پس از MI دارند (۱۱). نوآوری کلیدی این پژوهش، تحلیل جامع هفت شاخص استرس اکسیداتیو در کنار ژن‌های آپوتوتیک است، که نسبت به مطالعات پیشین که اغلب بر یک یا دو نشانگر متمرکز بودند، رویکردی کامل‌تر ارائه می‌دهد. این یافته‌ها کاربردهای عملی مهمی دارند، از جمله طراحی برنامه‌های بازتوانی قلبی با تأکید بر HIIT برای بیماران با استرس اکسیداتیو بالا، که می‌تواند نتایج بالینی را بهبود بخشد و هزینه‌های مراقبت بهداشتی را کاهش دهد (۳). پیشنهادات کاربردی شامل ادغام HIIT در پروتکل‌های بازتوانی با نظارت پزشکی دقیق برای به حداقل رساندن ریسک‌های حاد، توسعه برنامه‌های خانگی با استفاده از فناوری‌های نظارتی برای تنظیم شدت بر اساس نشانگرهای

کاهش با افزایش استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی آپوتوز پس از انفارکتوس همخوانی دارد، جایی که تولید بیش از حد ROS دفاع‌های سلولی را تضعیف می‌کند (۵). هر دو پروتکل تمرینی این شاخص‌ها را بهبود بخشیدند، اما HIIT در افزایش SOD و TAC به سطوح نزدیک به گروه‌های سالم مؤثرتر بود، که این برتری ممکن است ناشی از تحریک بیشتر 2Nrf و مسیرهای آنتی‌اکسیدانی توسط شدت بالا باشد (۲۹). همبستگی منفی قوی این شاخص‌ها با p53 و Bax نشان‌دهنده نقش محوری آن‌ها در مهار آپوتوز از طریق کاهش ROS است، که این الگو با مطالعات که تمرینات تناوبی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را در مدل‌های MI افزایش می‌دهد، همسو است (۲۰). مکانیسم پیشنهادی شامل فعال‌سازی PGC-1 α توسط تمرینات است، که بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند MnSOD را افزایش می‌دهد و آسیب میتوکندریایی را کاهش می‌دهد (۳۰). در مدل‌های رگرسیون، SOD و GSH/GSSG به‌عنوان پیش‌بین‌های قوی تغییرات ژن‌های آپوتوتیک ظاهر شدند، که این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند تمرینات، به‌ویژه HIIT، از طریق بازسازی تعادل گلوکاتیون و افزایش فعالیت آنزیمی، استرس اکسیداتیو را تعدیل می‌کنند و در نتیجه مرگ سلولی را در بافت قلبی آسیب‌دیده کاهش می‌دهند، مشابه اثرات گزارش شده در مدل‌های دیابتیک با تمرینات تناوبی (۳۱). این نتایج نه تنها تأییدکننده نقش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در مسیرهای محافظتی تمرینات هستند، بلکه بر اهمیت اندازه‌گیری این نشانگرها در ارزیابی اثربخشی پروتکل‌های بازتوانی قلبی تأکید می‌کنند.

در مقابل، شاخص‌های آسیب اکسیداتیو و تولید ROS (OHdG-، 4NOX و Shc66p) در گروه MI افزایش یافتند، که این افزایش با آسیب DNA، اختلال میتوکندریایی و آپوتوز وابسته به p53 همخوانی دارد (۸). HIIT در کاهش OhdG-8 و 4NOX مؤثرتر از MICT بود، که این امر ممکن است به دلیل ظرفیت بالاتر HIIT در مهار تولید ROS میتوکندریایی از طریق بهبود بیورنز باشد (۳۲). همبستگی

بیوشیمیایی و ترکیب تمرینات با مداخلات تغذیه‌ای مانند مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی برای تقویت اثرات محافظتی است. این رویکردها می‌توانند پایداری بیماران را افزایش دهند و پیشرفت به نارسایی قلبی را به تأخیر اندازند.

با وجود یافته‌های نویدبخش، این مطالعه با محدودیت‌هایی مواجه بود، از جمله استفاده از مدل حیوانی که ممکن است به‌طور کامل به انسان تعمیم‌پذیر نباشد، به دلیل تفاوت‌های فیزیولوژیکی در پاسخ به تمرینات (۱۳). علاوه بر این، ریسک‌های مرتبط با تمرینات با شدت بالا، مانند فشار بیش از حد قلبی، نیازمند نظارت پزشکی دقیق در کاربردهای انسانی است، همان‌طور که مرگ احتمالی حیوانات در گروه HIIT نشان داد (۱۰). تمرکز بر موش‌های نر و محدود شدن تحلیل به بافت اطراف انفارکتوس نیز ممکن است نتایج را تحت تأثیر قرار داده باشد، که این امر لزوم بررسی‌های گسترده‌تر را برجسته می‌کند. بر این اساس، می‌توان بیان داشت که تحقیقات آینده باید بر مکانیسم‌های دقیق‌تر، مانند نقش RNAهای غیرکدکننده (مانند miR-۱۳۳a) در تعدیل p53 توسط HIIT تمرکز کنند و مطالعات انسانی با پیگیری طولانی‌مدت برای تأیید اثرات بر آپوپتوز انجام دهند (۴). از نظر کاربردی، پیشنهاد می‌شود HIIT در برنامه‌های بازتوانی قلبی برای بیماران پرریسک ادغام شود، با استفاده از فناوری‌های پوشیدنی برای پایش نشانگرهای اکسیداتیو در زمان واقعی، که این امر می‌تواند پروتکل‌های

شخصی‌سازی شده را تقویت کند و نتایج بیماران را بهبود بخشد. این مطالعه تأیید کرد که تمرینات هوازی تداومی و تناوبی با کاهش بیان ژن‌های p۵۳ و Bax و بهبود تعادل اکسیداتیو، آپوپتوز را در میوکارد پس از انفارکتوس میوکارد مهار می‌کنند و عملکرد قلب را حفظ می‌نمایند. تمرین تناوبی (HIIT) به دلیل اثرات قوی‌تر در کاهش استرس اکسیداتیو، به‌ویژه در نشانگرهای آسیب DNA، به‌عنوان گزینه‌ای مؤثرتر برای بازتوانی قلبی شناخته شد. این یافته‌ها می‌توانند با کاهش هزینه‌های بهداشتی و بهبود کیفیت زندگی بیماران، به طراحی برنامه‌های بازتوانی هدفمند منجر شوند. پیشنهادات نوین شامل استفاده از فناوری‌های نظارتی پیشرفته برای تنظیم شدت تمرینات و ترکیب HIIT با مداخلات تغذیه‌ای مانند مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی است، که می‌تواند اثرات محافظتی را تقویت کرده و پایداری به برنامه‌های بازتوانی را افزایش دهند

تعارض منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از اساتید راهنما و مشاور گرامی به‌خاطر راهنمایی‌های علمی دقیق و حمایت‌های ارزشمند در انجام این پژوهش صمیمانه قدردانی می‌نمایم. همچنین از تمامی افرادی که در اجرای مراحل آزمایشگاهی، نگهداری نمونه‌ها و پیشبرد این مطالعه همکاری داشتند، سپاسگزارم.

References

- Guo J, Huang Y, Pang L, Zhou Y, Yuan J, Zhou B, et al. Association of systemic inflammatory response index with ST segment elevation myocardial infarction and degree of coronary stenosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):98.
- Papamichail A, Kourek C, Briasoulis A, Xanthopoulos A, Tsougos E, Farmakis D, et al. Targeting key inflammatory mechanisms underlying heart failure: a comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):510.
- Valenzuela PL, Ruilope LM, Santos-Lozano A, Wilhelm M, Kränkel N, Fiuza-Luces C, et al. Exercise benefits in cardiovascular diseases: from mechanisms to clinical implementation. *Eur Heart J.* 2023;44(21):1874-89.
- Shahidi F, Kashaf M, Delfani Z. A review of exercise-based cardiac rehabilitation strategies in patients with myocardial infarction: focus on high-intensity interval training. *Arak University of Medical Sciences Journal.* 2021;24(6):778-791.
- Mongirdienė A, Skrodenis L, Varoneckaitė L, Mierkytė G, Gerulis J. Reactive oxygen species induced pathways in heart failure pathogenesis and potential therapeutic strategies. *Biomedicines.* 2022;10(3):602.
- Martens MD, Karch J, Gordon JW. The molecular mosaic of regulated cell death in the cardiovascular system. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2022;1868(1):166297.

7. Song P, Sun M, Liu C, Liu J, Lin P, Chen H, et al. Reactive oxygen species damage bovine endometrial epithelial cells via the cytochrome C-mPTP pathway. *Antioxidants*. 2023;12(12):2123.
8. Cai S, Zhao M, Zhou B, Yoshii A, Bugg D, Villet O, et al. Mitochondrial dysfunction in macrophages promotes inflammation and suppresses repair after myocardial infarction. *J Clin Invest*. 2023;133(4).
9. Jin W, Liu M, Zhang X, Zhang X. Comparison of aerobic exercise effects on oxidative stress and apoptosis in rats with myocardial infarction. *Mol Med Rep*. 2015;12(4):4949-55.
10. Jiang, H. K., Wang, Y. H., Sun, L., He, X., Zhao, M., Feng, Z. H., ... & Zang, W. J. (2014). Aerobic interval training attenuates mitochondrial dysfunction in rats post-myocardial infarction: roles of mitochondrial network dynamics. *International journal of molecular sciences*, 15(4), 5304-5322.
11. Xiang Q, Yi X, Zhu XH, Wei X, Jiang DS. Regulated cell death in myocardial ischemia-reperfusion injury. *Trends Endocrinol Metab*. 2024;35(3):219-34.
12. Mendes RF, Sousa MS, Sampaio R, Silva MT. Comparative effects of continuous and interval aerobic training on cardiac function in chronic heart failure rats. *Physiol Res*. 2017;66(2):203-12.
13. Rostami N, Afroondeh R, Seifi Asgari Shahr F, Pourrahim Ghorghchi A. Effect of moderate-intensity interval training on the expression of necroptosis-related genes in cardiac tissue of male mice with myocardial infarction model. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2024;32(8):8173-8186.
14. Seo DY, Bae JH, Li X, Han J. Exercise training and cardiovascular health: Mechanisms, benefits, and therapeutic implications in cardiovascular disease. *CardioMetab Syndr J*. 2023;3(2):123-34.
15. Kim JS, Cho MK, Lee HJ. The effects of intermittent and continuous exercise on oxidative stress and cardiac function in rats with heart failure. *J Sports Rehabil*. 2021;17(1):19-26.
16. Ahmadi R, Fathi M, Rahmati M. Effect of high-intensity interval training and crocin consumption on serum markers of cardiac tissue toxicity induced by doxorubicin injection in male Wistar rats. *Complementary Medicine Journal*. 2022;12(2):136-147.
17. Ebrahimi M, Asgharpoor H, Farzangi P, Rezaei Shirazi R. Effect of two types of training (continuous and interval) and atorvastatin on PP2Ac and GSK-3 β gene expression in cardiac tissue of diabetic model rats. *Journal of Plasma and Biomarkers*. 2023;16(3):86-98.
18. Bennett E, Devan H, Hale L, Gray E. Evaluation of the quality and self-management-related content of websites promoting physical activity engagement after myocardial infarction or cardiac surgery: A scoping review. *Heart Lung*. 2025;69:94-110.
19. Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian J Psychol Med*. 2013;35(2):121-6.
20. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Prev Cardiol*. 2007;14(6):753-60.
21. Khalafi M, Mohebbi H, Symonds ME, Karimi P, Akbari A, Tabari E, et al. The impact of moderate-intensity continuous or high-intensity interval training on adipogenesis and browning of subcutaneous adipose tissue in obese male rats. *Nutrients*. 2020;12(4):925.
22. Nori P, Haghshenas R, Aftabi Y, Akbari H. Comparison of moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training effects on the Ido1-KYN-Ahr axis in the heart tissue of rats with occlusion of the left anterior descending artery. *Sci Rep*. 2023;13(1):3721.
23. Cheng Y, Qiu F, Tashiro S, Onodera S, Ikejima T. ERK and JNK mediate TNF α -induced p53 activation in apoptotic and autophagic L929 cell death. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;376(3):483-8.
24. Hori M, Nishida K. Oxidative stress and left ventricular remodelling after myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2009;81(3):457-64.
25. Sena S, Hu P, Zhang D, Wang X, Wayment B, Olsen C, et al. Impaired insulin signaling accelerates cardiac mitochondrial dysfunction after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46(6):910-8.
26. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Mitochondrial oxidative stress and dysfunction in myocardial remodelling. *Cardiovasc Res*. 2009;81(3):449-56.
27. Frederico MJ, Justo SL, Da Luz G, Da Silva S, Medeiros C, Barbosa VA, et al. Exercise training provides cardioprotection via a reduction in reactive oxygen species in rats submitted to myocardial infarction induced by isoproterenol. *Free Radic Res*. 2009;43(10):957-64.
28. Chen L, Gong Q, Stice JP, Knowlton AA. Mitochondrial OPA1, apoptosis, and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2009;84(1):91-9.
29. Muthusamy VR, Kannan S, Sadhaasivam K, Gounder SS, Davidson CJ, Boehme C, et al. Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(2):366-76.

30. Ventura-Clapier R, Garnier A, Veksler V. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis: The central role of PGC-1alpha. *Cardiovasc Res.* 2008;79(2):208-17.
31. Daussin FN, Zoll J, Dufour SP, Ponsot E, Lonsdorfer-Wolf E, Doutreleau S, et al. Effect of interval versus continuous training on cardiorespiratory and mitochondrial functions: Relationship to aerobic performance improvements in sedentary subjects. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295(1):R264-72.
32. Haram PM, Kemi OJ, Lee SJ, Bendheim MO, Al-Share QY, Waldum HL, et al. Aerobic interval training vs. continuous moderate exercise in the metabolic syndrome of rats artificially selected for low aerobic capacity. *Cardiovasc Res.* 2009;81(4):723-32.
33. Palaniyandi SS, Qi X, Yogalingam G, Ferreira JC, Mochly-Rosen D. Regulation of mitochondrial processes: A target for heart failure. *Drug Discov Today Dis Mech.* 2010;7(2):e95-102.
34. Pillai VB, Sundaresan NR, Jeevanandam V, Gupta MP. Mitochondrial SIRT3 and heart disease. *Cardiovasc Res.* 2010;88(2):250-6.
35. Guimaraes GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res.* 2010;33(6):627-32.

Original Article

Effects of Continuous and High-Intensity Interval Aerobic Training on p53 and Bax Gene Expression and Their Association with Oxidative Stress and Programmed Cell Death in the Myocardium of Rats with Myocardial Infarction

Received: 2025/08/03 - Accepted: 2025/10/26

Bahareh Mardani¹
Saeed Keshavarz^{2*}
Hossein Mojtahedi³
Leila Sarrami⁴

¹ Department of Sport Sciences, Na.C.,
Islamic Azad University, NajafAbad,
Iran

² Department of Sport Sciences, Na.C.,
Islamic Azad University, NajafAbad,
Iran (Corresponding Author)

³ Department of Sport Sciences,
University of Isfahan, Isfahan, Iran

⁴ Department of Sport Sciences, Na.C.,
Islamic Azad University, NajafAbad,
Iran

Email: saeed.keshavarz@iau.ac.ir

Abstract

Introduction: Myocardial infarction (MI) is a leading cause of cardiovascular mortality worldwide and is associated with increased oxidative stress and programmed cell death in cardiac tissue. The present study aimed to investigate the effects of moderate-intensity continuous training (MICT) and high-intensity interval training (HIIT) on p53 and Bax gene expression, as well as their association with oxidative stress and apoptosis in the myocardium of male Wistar rats following MI.

Methods: Thirty male Wistar rats (aged 10–12 weeks, weighing 275 ± 25 g) were randomly assigned to five groups: healthy control (Ct), sham-operated (Sham), MI without training (OLAD), MI + MICT, and MI + HIIT. Myocardial infarction was induced via ligation of the left anterior descending (LAD) coronary artery and confirmed by electrocardiography and echocardiography. The MICT protocol consisted of 50-minute sessions at 50–60% VO_{2max} , whereas the HIIT protocol included seven 4-minute intervals at 85–90% VO_{2max} interspersed with 3-minute active recovery periods. Training was performed five days per week for eight weeks. Gene expression levels (p53 and Bax) and oxidative stress markers (SOD, GPx, GSH/GSSG ratio, TAC, and 8-OHdG) were assessed using real-time PCR and ELISA.

Results: MI significantly increased p53 expression (1.8-fold) and Bax levels (0.65 ng/mg), accompanied by elevated oxidative damage markers (8-OHdG, NOX4, and p66Shc) and reduced antioxidant capacity (SOD and GSH/GSSG ratio). Both MICT and HIIT significantly attenuated these alterations; however, HIIT demonstrated greater efficacy in reducing p53 expression ($p = 0.047$) and 8-OHdG levels. Regression analysis indicated that SOD, GSH/GSSG ratio, and 8-OHdG were significant predictors of apoptotic gene expression.

Conclusion: These findings suggest that HIIT is more effective than MICT in attenuating MI-induced apoptosis through modulation of oxidative stress pathways and may serve as a promising strategy for optimizing cardiac rehabilitation interventions.

Keywords: Myocardial Infarction, Aerobic Exercise, P53, Bax, Oxidative Stress.