

تأثیر تمرینات هوایی تداومی بر سطوح سرمی شاخص‌های آسیب بافت کبدی در موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس قلبی

دکتر کمال رنجبر^۱، دکتر فرزاد ناظم^۲، سید شمس الدین هاشمی^۲

(۱) دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران، (۲) گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه بوعلی سینا، همدان، ایران، نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: همدان، دانشگاه بوعلی سینا، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، دکتر فرزاد ناظم؛ e-mail: Farzadnazem1@yahoo.com

چکیده

مقدمه: در این مطالعه، تأثیر تمرینات هوایی تداومی بر شاخص‌های سرمی آسیب بافت کبد، شامل آسپارتات آمینوترانسفراز (AST)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) و آکالالین فسفاتاز (ALP)، در موش‌های صحرایی ویستار مبتلا به انفارکتوس قلبی بررسی شد. **مواد و روش‌ها:** ۳۰ سر موش صحرایی نر ویستار چهار هفته‌ای پس از انفارکتوس قلبی به طور تصادفی در سه گروه شم (SHAM، تعداد=۱۰)، گروه شاهد انفارکته شده (SED-MI، تعداد=۱۰) و گروه تمرینی انفارکته شده (EX-MI، تعداد=۱۰) تقسیک شدند. گروه EX-MI به مدت ده هفته (۵ روز در هفته)، برنامه‌ی دویden روی تردیل به مدت ۵۰ دقیقه با سرعت ۱۷ متر بر دقیقه را انجام دادند. سطوح سرمی آنژیم‌های کبدی AST و ALT در پایان برنامه تمرینی به روش الیزا اندازه‌گیری شدند. تحلیل آماری داده‌ها، به وسیله‌ی تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ انجام گرفت. **یافته‌ها:** سطح آنژیم AST پس از اتمام برنامه‌ی تمرینی، در گروه شاهد و گروه تمرینی به طور معنی‌داری نسبت به گروه شم افزایش یافت ($p=0/01$). میزان AST در گروه شاهد با گروه تمرینی تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=0/93$). در همین زمینه، ALT پس از انفارکتوس قلبی به طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد ($p=0/02$). این آنژیم در گروه تمرینی تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نداشت ($p=0/55$) هم‌چنین، میزان ALP در بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشته است ($p=0/9$). **نتیجه‌گیری:** نتایج نشان دادند که ده هفته فعالیت تداومی هوایی با شدت متوسط، تاثیری بر عملکرد بافت کبد در موش‌های مبتلا به انفارکتوس قلبی ندارد. برای بررسی بهتر تأثیر تمرینات ورزشی بر شاخص‌های پاتولوژیکی بافت کبد، نیاز به ارزیابی تغییرات ایمونوهیستوشیمیایی است.

واژگان کلیدی: انفارکتوس قلبی، کبد، تمرینات هوایی

دریافت مقاله: ۹۴/۶/۱۱ - دریافت اصلاحیه: ۹۵/۱/۱۸ - پذیرش مقاله: ۹۵/۱/۳۰

وارد می‌شود. با کاهش برون ده قلبی ناشی از MI، میزان جریان خون مؤثر کبد کاهش می‌یابد و این تغییرات منجر به افت فشار اکسیژن در هیاتوسیت خواهد شد. کاهش جریان خون کبد منجر به خروج آهسته‌ی ضایعات متابولیکی در سلول‌های کبدی و تغییر عملکرد کبد می‌شود. این تغییرات بسته به شدت و وسعت انفارکتوس، از بی‌نظمی‌های کوتاه مدت عملکرد کبد تا سیروز کبدی متغیر است. در همین راستا، نشان داده شده است که پدیده‌ی کاهش برداشت

مقدمه

اختلال در عملکرد سیستولیک بطن چپ، مهم‌ترین عارضه‌ی انفارکتوس قلبی^۱ (MI) است. این اختلال، نه تنها کارایی قلبی را کاهش می‌دهد، بلکه عملکرد سایر اعضای وابسته، مانند کبد، را تحت تأثیر قرار می‌دهد. کبد عضو پر عروقی است که تقریباً ۲۰ درصد از برون ده قلبی به کبد

i- Myocardial Infarction (MI)

های AST و ALT را در بیماران مبتلا به کبد چرب متعاقب تمرينات هوازی گزارش کردند. همچنین شمس‌الدینی^{viii} و همکارانش^{۱۳} نشان دادند که تمرينات هوازی و تمرينات مقاومتی به طور یکسان، در کاهش سطوح آنزیم‌های کبدی در بیماران مبتلا کبد چرب غیر الکلی موثر هستند. نتایج این تحقیقات نشان می‌دهد که تمرينات هوازی باشد متوجه، توانایی بهبود اختلالات عملکرد سلول‌های کبدی را دارد.

از طرفی دیگر، مطالعاتی نیز وجود دارند که نشان داده‌اند تمرينات ورزشی هوازی بر عملکرد کبد دارای تاثیر منفی است.^{۱۴} به طور کلی، مطالعات مروری صورت گرفته در این زمینه نشان داده‌اند که فعالیت منظم ورزشی باشد متوجه منجر به بهبود عملکرد سلول‌های کبدی می‌شود و فعالیت بدنه شدید و طولانی مدت در شرایط آب و هوایی گرم منجر به اختلال در عملکرد کبد می‌شود.^{۱۵}

بنابراین با ملاحظه پیشینه‌های علمی در دسترس، این سوال مطرح است که آیا تمرينات تداومی هوازی باشد متوجه بر سطوح سرمی آنزیم‌های کبدی، که شاخص آسیب هستند، در موش‌های آزمایشگاهی که در وضعیت انفارکتوس قلبی قرار دارند، تأثیر می‌گذارد؟

روش تحقیق

در این مطالعه، از ۳۰ سر موش صحرایی نر ویستار^۶ هفتادی با دامنه وزنی 175 ± 12 گرم استفاده شد. نحوه نگهداری آزمودنی‌ها به گونه‌ای بود که دسترسی آزادانه به آب و غذای جوندگان را داشتند. دمای اتاق 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و میزان رطوبت ۶۵ درصد و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲-۱۲ ساعت برای نگهداری آزمودنی‌ها در کل دوره تحقیق ایجاد شد.

یک هفته پیش از شروع مطالعه، موش‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در سه جلسه‌ی مجزا با دویند بر روی تردمیل آشنا شدند. موش‌های مورد استفاده در این مطالعه به طور تصادفی در سه گروه، شم، شاهد انفارکته شده و گروه تمرينی انفارکته شده تقسیم‌بندی شدند. در جدول ۱ مشخصات موش‌ها در گروه‌های مورد مطالعه نشان داده شده‌اند.

ضایعات متابولیکی منجر به نکروز پارانشیم کبد می‌شود. هم چنین پس از آنکه کاهش جریان خون کبد به یک آستانه‌ی بحرانی برسد، یک توالی از رویدادها اتفاق می‌افتد که در نهایت منجر به نکروز سلول‌های کبد خواهد شد.^۱

محققان در این زمینه بیان کرده‌اند که اختلال عملکرد کبد، بیماری ثانویه نسبت به بیماری انفارکتوس قلبی است. در همین راستا نشان داده شده است که التهاب و آسیب کبد تا ۶ ماه پس از انفارکتوس قلبی باقی می‌مانند.^۲

مرکز بیماری‌های کبدی و پیوند کبد در انگلیس در فاصله می‌باشد ۲۰۰۳ تا دسامبر ۲۰۰۷، ۲۰۰۷ نفر بیمار داشت که ۱۳ نفر از آن‌ها به علت نارسایی قلبی مراجعه کرده بودند و ۵۴ درصد این بیماری منجر به مرگ شد.^۱ هر دو انفارکتوس حاد و مزمن منجر به اختلالاتی در عملکرد سلول‌های کبدی می‌شوند.^{۳-۴} پژوهش‌ها نشان داده‌اند که بهترین شاخص‌ها برای ارزیابی وضعیت عملکرد کبد، آسپارتات آمینوتранسفراز (ASTⁱ), آلانین امینوتранسفراز (ALTⁱⁱ) و کالالین فسفاتاز (ALPⁱⁱⁱ) هستند.^۵ به طور کلی، افزایش ALT و AST شاخصی از بیماری سلول کبدی و افزایش ALP شاخصی از بیماری کبد و مسیر صفرایی است.^۶ در همین راستا، موون^{iv} و همکارانش^۷ و یو^v و همکارانش^۸ نشان دادند که میزان آنزیم‌های AST و ALT در بیماران با انفارکتوس قلبی به طور معنی‌داری افزایش پیدا می‌کند.

از طرفی، برخی پژوهش‌ها تاثیر تمرينات هوازی و منظم ورزشی بر عملکرد کبد را مورد بررسی قرار داده‌اند. در همین راستا، نشان داده شده است که انجام فعالیت‌های ورزشی هوازی عملکرد سلول‌های کبدی، که به عنوان شاهراه متابولیسم بدن و اصلی‌ترین عضو درگیر در فرایندهای سوخت و سازی است، را از طریق مکانیسم‌های ناشناخته‌ای تحت تاثیر قرار می‌دهد.^۹ پژوهش‌های صورت گرفته در این زمینه نشان داده‌اند که تمرينات منظم هوازی باشد متوجه از طریق کاهش التهاب^{۱۰}، کاهش استرس اکسیداتیو^{۱۱} و کاهش میزان چربی سلول‌های کبدی منجر به بهبود عملکرد کبد می‌شوند. میر^{vii} و همکارانش^{۱۲} و داویدی^{vii} و همکارانش^{۱۳} در مطالعات جداگانه‌ای کاهش سطوح آنزیم

i - Aspartate Aminotransferase (AST)

ii - Alanine Aminotransferase (ALT)

iii - Alkaline Phosphatase (ALP)

iv - Moon

v - Yue

vi - Mir

vii - Davoodi

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک موش‌های ویستار در گروه‌های مختلف

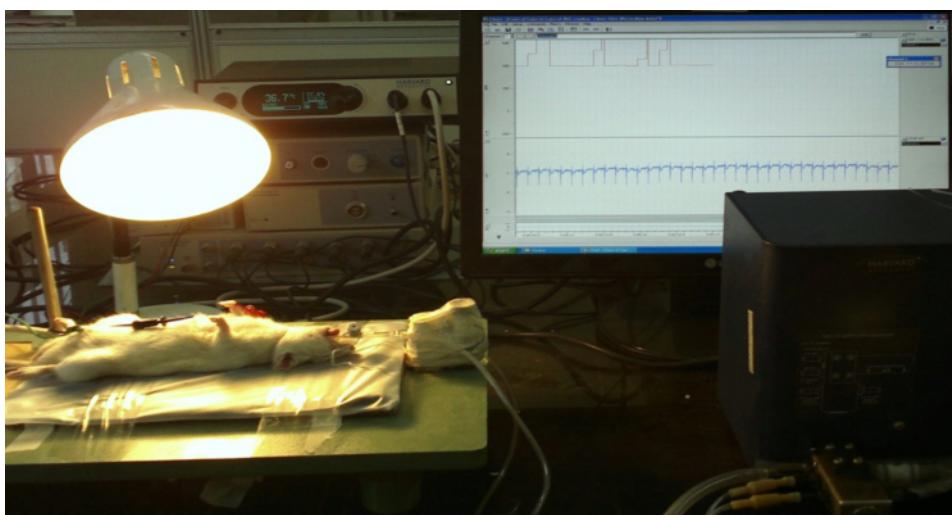
تمرینی	شاهد	شم	
۱۰/۱۰	۱۰/۸	۱۰/۱۰	تعداد موش‌ها در ابتدا و انتهای مطالعه
۶	۶	۶	سن (هفته)
۳۶۴ ± ۴۱	۳۷۰ ± ۳۵	$۳۸۸ \pm ۴۵^*$	ضریبان قلب (ضریبه در دقیقه)
$۱/۲۸ \pm ۰/۲۱$	$۱/۰۶ \pm ۰/۱۴$	$۱/۱۱ \pm ۰/۱۷$	وزن قلب (گرم)
۳۲۱ ± ۱۹	۳۵۶ ± ۴۱	۳۳۷ ± ۲۸	وزن بدن در هنگام کشtar (گرم)
$۰/۰۰۳ \pm ۰/۰۰۱$	$۰/۰۰۳ \pm ۰/۰۰۲$	$۰/۰۰۳ \pm ۰/۰۰۲$	نسبت وزن قلب به وزن بدن

* میانگین ± انحراف معیار

شدند. از تغییرات قطعه‌ی ST و انقباضات زودرس بطئی به مدت ۵ تا ۱۵ دقیقه پس از انسداد شریان چپ قدامی نزولی، به عنوان تاییدیه انجارکتوس قلبی استفاده شد. پس از انسداد LAD، قفسه‌ی سینه دوباره با نخ سیلک ۶/۰ دوخته شد. آزمودنی‌ها تا زمان به هوش آمدن به دستگاه ونتیلاتور متصل بودند. سپس، پس از به هوش آمدن، موش‌ها به حیوان خانه انتقال داده شدند. لازم به ذکر است در گروه شم همین مراحل تکرار شد، ولی شریان LAD مسدود نشد. دمای بدن حیوان حین عمل جراحی به وسیله پد حرارتی در میانگین دمای ۳۷ ± ۱ درجه‌ی سانتی‌گراد نگه داشته شد^۱ (شکل ۱).

نحوه‌ی ایجاد انجارکتوس قلبی

ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوبتال سدیم (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. پس از انتوبه کردن، حیوان به دستگاه ونتیلاتور (Small Animal Ventilator, Harvard Model 683-USA) با تعداد تنفس ۶۰ تا ۷۰ تنفس در دقیقه و حجم جاری ۱۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، متصل شد. پس از ثابت شدن ضربان قلب موش، ناحیه قفسه‌ی سینه باز شده و پس از پاره کردن پریکارد، شریان پایین رونده‌ی قدامی^۱ با نخ سیلک ۶/۰ مسدود شد. همزمان، آزمودنی‌ها به دستگاه پاورلب (ML750 Power Lab/4sp, ADInstruments) متصل شدند و تغییرات الکتروکاردیوگرام لحظه به لحظه ثبت



شکل ۱- آماده‌سازی آزمودنی‌ها برای ایجاد انجارکتوس قلبی. اتصال به ونتیلاتور جهت فراهم کردن اکسیژن و دفع دی‌اکسید کربن، دستگاه پاورلب جهت آنالیز نوار قلب و پد حرارتی جهت کنترل دمای رکتال در دمای ۳۷ ± ۱ درجه سانتی‌گراد.

i-Left Anterior Descending (LAD)

AST و ALP نگه داري شدند. ميزان فعالیت آنزیم های AST و ALP سرم، با استفاده از کیت های شرکت پارس آزمون با میزان حساسیت کمتر از ۳ واحد بین المللی بر لیتر و ضریب تغییر $1/4$ درصد به کمک دستگاه اتو آنالایزر RA-1000 ساخت شرکت تکنی کام، به روش نور سنجی آنزیمی، اندازه گیری شد.

تحلیل آماری

داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شدند. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ صورت گرفت. پس از اثبات نرمال بودن داده ها توسط آزمون Shapiro-Wilk از تحلیل واریانس یک طرفه آزمون (ANOVA) و نیز آزمون تعقیبی توکی برای نشان دادن اختلاف بین گروهی در سطح معنی داری کمتر $P<0.05$ استفاده شد.

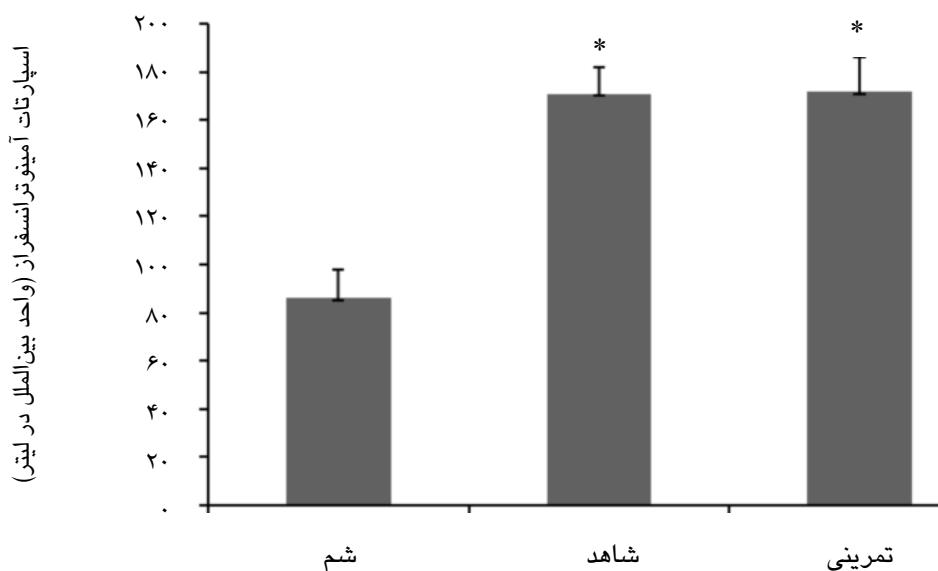
یافته ها

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که میزان AST در بین گروه های مورد مطالعه تفاوت معنی داری وجود دارد ($F=15/01$, $P=0/001$). میزان AST سرم در موش های گروه شاهد و گروه تمرينی نسبت به گروه شم افزایش پیدا کرد (در هر دو گروه $P=0/01$), اما تفاوت معنی داری بین گروه تمرينی و گروه شاهد وجود نداشت ($P=0/93$) (نمودار ۱).

دستور العمل تمرينی

چهار هفته پس از انفارکتوس قلبی، موش ها وارد دستور العمل تمرينی شدند. در طول این چهار هفته، حیوانات تحت شرایط استاندارد و در قفسه های جداگانه نگهداری می شدند. برنامه، شامل ۱۰ هفته فعالیت هوایی به مدت ۵۰ دقیقه با سرعت ۱۷ متر بر دقیقه بود که تقریباً معادل ۵۵ تا ۶۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه بود. مدت و شدت تمرين به تدریج افزایش پیدا کرد تا به ۵۰ دقیقه در جلسه و سرعت ۱۷ متر بر دقیقه رسید (هفته پنجم). این شدت تا هفته دهم تمرين ثابت ماند.^{۱۷,۱۸}

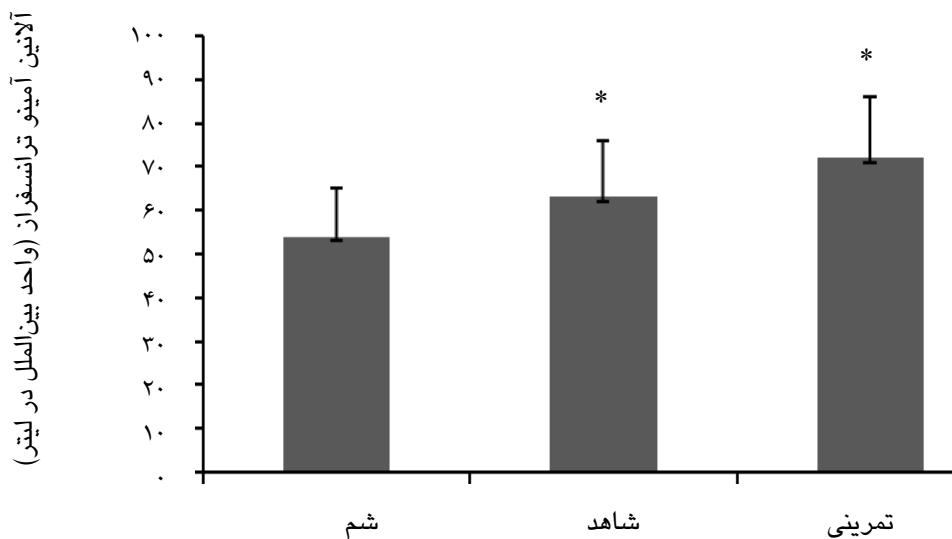
ساعت پس از آخرین جلسه تمرينی، موش ها پس از ناشتاپی شبانه با استفاده از ترازوی دیجیتال (Sartorius) با حساسیت $1/0000$ گرم توزین و در داخل دسیکاتور حاوی پنبه آغشته به اتر بیهوش شدند. سپس ناحیه قفسه هی سینه به طور کامل باز شد و جهت تهیه نمونه های سرمی، به میزان ۳ میلی لیتر خون از قلب آزمودنی ها گرفته شد. سپس نمونه ها جهت لخته شدن به مدت ۵ دقیقه با 3000 دور در دقیقه، سانتریفیوژ (Eppendorf-Germany) شدند. سرم ها از لخته ها جدا و در میکروتیوب های دو میلی لیتری در دمای -80°C درجه هی سانتی گراد تا زمان اندازه گیری ALT



نمودار ۱- مقایسه میانگین سطح آنزیم AST در گروه های سه گانه شم، شاهد، و تمرينی. نشانه اختلاف معنی دار نسبت به گروه شم. داده ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده اند.

معنی‌دار بود ($P=0.02$). همچنین تمرینات ورزشی میزان ALT را به 72 ± 19 واحد بین‌المللی در لیتر افزایش پیدا کرد که نسبت به گروه شم به میزان 33 درصد افزایش پیدا کرده بود ($P=0.01$)، اما نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت ($P=0.55$) (نمودار ۲).

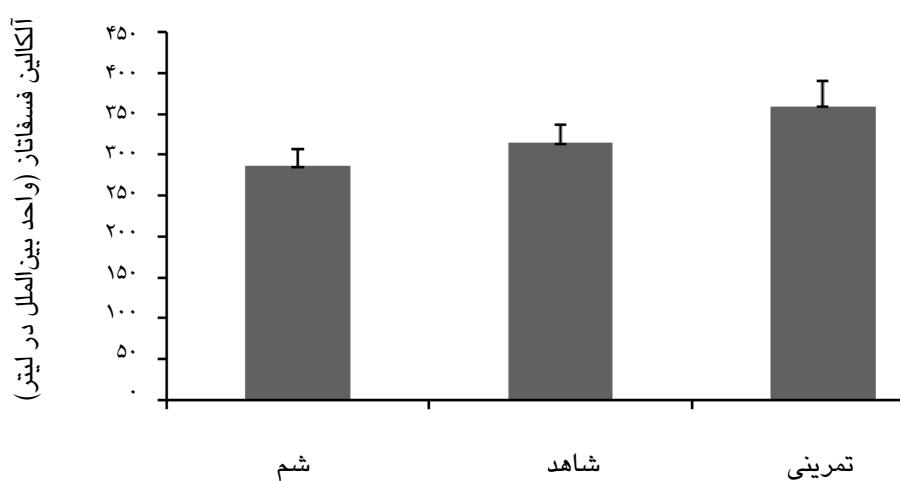
نتایج تحلیل آماری نشان داد که میزان ALT در بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری دارد ($F=12/45$). میزان ALT در گروه شم 54 ± 11 واحد بین‌المللی در در لیتر بود که در گروه شاهد به 63 ± 16 واحد بین‌المللی در لیتر افزایش پیدا کرد (16 درصد) که این میزان افزایش



نمودار ۲- مقایسه‌ی میانگین سطح آنزیم ALT در گروه‌های سه گانه‌ی شم، شاهد، و تمرینی. * نشانه اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه شم. داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار نشان داده شده‌اند.

تمرینی نسبت به گروه شم به ترتیب به میزان 9 درصد و 25 درصد افزایش پیدا کرده بود، اما این میزان تغییرات معنی‌دار نبود (به ترتیب $P=0.08$, $P=0.06$, $P=0.08$) (نمودار ۳).

نتایج تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که میزان ALP بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری ندارد ($F=2/62$). میزان ALP در گروه‌های شاهد و



نمودار ۳- مقایسه‌ی میانگین سطح آنزیم ALP در گروه‌های سه گانه‌ی شم، شاهد، و تمرینی. داده‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار نشان داده شده است.

مهمترین یافته این مطالعه این بود که ده هفته فعالیت هوازی مداوم با شدت متوسط، منجر به بهبود عملکرد بافت کبد پس از انفارکتوس قلبی نشد. این در حالی است که کاوانیشیⁱⁱⁱ و همکارانش نشان دادند تمرینات هوازی از ممانعت از مهاجرت ماکروفاژها و کاهش TNF- α و ماتریکس متالوپروتئینازها، از فیبروز و آسیب بافت کبدی در موش‌های با رژیم غذایی پرچرب جلوگیری می‌کنند و این تغییرات در نهایت منجر به کاهش فعالیت آنزیم ALT سرم می‌شود.^{۳۱} اینکه چرا در این مطالعه تمرینات استقامتی نتوانست موجب کاهش سطوح آنزیم‌های کبدی، شود. یکی از احتمالات این است که تمرینات ورزشی از طریق کاهش تولید رادیکال‌های آزاد و افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی موجب بهبود استرس اکسیداتیو می‌شوند و از این طریق موجب بهبود عملکرد بافت کبد پس از انفارکتوس خواهد شد. اما در همین راستا، لو^{iv} و همکارانش نشان دادند که هشت هفته فعالیت استقامتی، کمترین اثر را بر سیستم آنتی‌اکسیدانی سلول‌های کبدی نسبت به سایر اندام‌های دیگر از جمله مغز، عضله اسکلتی و قلب دارد.^{۳۲} همچنین اوگونوفسکی^v و همکارانش نشان دادند که ۸ هفته فعالیت استقامتی با شدت متوسط تاثیری بر فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز کبد ندارد.^{۳۳} این تغییرات در حالی است که لیاوان^{vi} و همکارانش نشان دادند که در پاسخ به ۸ هفته فعالیت استقامتی استرس اکسیداتیو بافت کبد افزایش پیدا می‌کند.^{۳۴} تاثیر تمرینات ورزشی تداومی هوازی با شدت متوسط بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو بافت کبد در موش‌های مبتلا به انفارکتوس قلبی مشخص نیست و به نظر می‌رسد در این رابطه به مطالعات بیشتری نیاز است.

نتایج مطالعات صورت گرفته نشان داده‌اند که فعالیت‌های بلند مدت و استقامتی، که تولید انرژی آن بیشتر هوازی است، بر میزان فعالیت آنزیم‌های ALT و AST تاثیرگذار است، زیرا برای ادامه‌ی این نوع فعالیت‌ها نیاز بیشتری به تولید انرژی از طریق دستگاه هوازی وجود دارد. آنزیم‌های AST و ALT از آنزیم‌های درگیر در سوخت و ساز کبدی است، چون کبد در این نوع فعالیت‌ها بیشتر از فعالیت‌های دیگر

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که میزان AST و ALT سرم در پاسخ به انفارکتوس قلبی نسبت به گروه شم به طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد، اما میزان ALP تغییر معنی‌داری نداشت. همچنین ده هفته فعالیت تداومی هوازی نیز نتوانست مانع از افزایش AST و ALT در پاسخ به MI شود. این تغییرات نشان از آسیب به بافت کبد در ۱۴ هفته پس از MI دارد که ده هفته تمرینات هوازی تداومی با شدت متوسط نیز نتوانسته بود موجب احیا و برگشت این آنزیم‌ها به سطح طبیعی شود.

با توجه به بررسی انجام شده، تاکنون مطالعه‌ای برای ارزیابی تغییرات آنزیم‌های کبدی، که شاخصی برای آسیب بافت کبد هستند، به دنبال انجام تمرینات هوازی در بیماران مبتلا به انفارکتوس قلبی انجام نشده است و این اولین مطالعه‌ای است که در این راستا صورت گرفته است. به همین دلیل، الگوی کلاسیک تغییرات نابهنجاری‌های آنزیم‌های ALT و ALP پس از تمرینات ورزشی در بیماران با انفارکتوس قلبی مشخص نیست.

اگر چه اتفاق نظر جامعی در مورد تغییرات آنزیم‌های کبدی، که شاخصی برای آسیب بافت کبد هستند، در پاسخ به تمرینات ورزشی وجود ندارد، اما در همین راستا نشان داده شده است که میزان فعالیت آنزیم‌های کبدی، تحت تاثیر مدت، شدت، نوع و شیوه‌ی تمرین ورزشی تغییر می‌کند.^{۱۹} به طور کلی، نتایج مطالعات صورت گرفته نشان می‌دهد که در پاسخ به فعالیت حاد با شدت بالا، میزان این آنزیم‌ها افزایش پیدا می‌کند. این در حالی است که با سازگاری به تمرینات ورزشی، این افزایش در میزان آنزیم‌ها از بین می‌رود.^{۲۰-۲۱}

در واقع، انفارکتوس قلبی از طریق فعال کردن سایتوکین‌های التهابی مانند TNF- α و رادیکال‌های آزاد منجر به ایجاد فیبروز در بافت کبد می‌شود. به علاوه، به طور مستقیم موجب بیش تنظیمی عامل استحاله کننده رشد بتاⁱ (TGF- β) می‌شود و TGF- β منجر به بیان عامل مهارکننده بافت متالوپروتئیناز-۱-۱ⁱⁱ (TIMP-1) می‌شود که این عامل در نهایت از طریق بیان کلاژن-۱-alfa منجر به فیبروز سلول‌های کبدی و در نتیجه افزایش فعالیت آنزیم‌های ALT و AST می‌شود.^{۲۲-۲۳}

i- Transforming growth factor- β (TGF- β)

ii- Tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP-1)

مربوط به کیسه صفرا و استخوان می‌تواند به طرز آشکاری افزایش یابد.^{۲۰}

به طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که انفارکتوس قلبی، میزان آنزیم‌های AST و ALT را به طور معنی‌داری در ۱۴ هفته پس از انفارکتوس قلبی افزایش می‌دهد، اما تاثیری بر میزان ALP ندارد. همچنین به نظر می‌رسد که ۱۰ هفته تمرین تداومی هوایی با شدت متوسط، تاثیری بر شاخص‌های پاتولوژیکی بافت کبدی موش‌های با انفارکتوس قلبی ندارد و احتمالاً به آستانه‌ی بالاتر فشار کار فیزیکی یا مدت بیشتر فعالیت هوایی و یا تغییر نوع فعالیت برای بهبود عملکرد بافت کلیه موش‌های آزمایشگاهی متعاقب آسیب می‌وکارد، نیاز هست.

یکی از محدودیت‌های این تحقیق، عدم سنجش تغییرات هیستوپاتولوژی از بافت کبد است. با این حال، اظهار نظر قطعی در مورد تاثیر تمرینات ورزشی بر عملکرد بافت کبد پس از انفارکتوس قلبی، منوط به انجام آزمایشات ایمونوهیستوشیمیایی از بافت کبد است و برای مطالعات آینده، بررسی فرایندهای آپوپتوز و نکروپتوز بافت کبدی پس از MI در پاسخ به تمرینات ورزشی پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزاری: بدین‌وسیله نویسندها، مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسئولین آزمایشگاه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی همدان اعلام می‌دارند. لازم به ذکر است که این تحقیق بر اساس منشور اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی همدان و مصوب کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد اخلاقی IR.UMSHA.REC.1394.117 به انجام رسید.

i- Heat shock protein-70

ii- Cumming

iii- Liu

References

1. Saner FH, Heuer M, Meyer M, Canbay A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. When the heart kills the liver: acute liver failure in congestive heart failure. Eur J Med Res 2009; 14: 541-6.
2. Baïdiuk EV, Korshak OV, Karpov AA, Kudriavtsev BN, Sakuta GA. [Cellular mechanisms of regeneration of rats' liver after experimental myocardial infarction]. Tzitologija 2012; 54: 873-82.
3. Naschitz JE, Slobodin G, Lewis RJ, Zuckerman E, Yes-hurun D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. Am Heart J 2000; 140: 111-20.
4. Ware AJ. The liver when the heart fails. Gastroenterology 1978; 74: 627-8.
5. Amacher DE. Serum transaminase elevations as indicators of hepatic injury following the administration of drugs. Regul Toxicol Pharmacol 1998; 27: 119-30.

درگیر است. بنابراین، احتمال آسیب غشای سلول‌های بافت کبدی در فعالیت‌های درازمدت و استقامتی زیاد است.^{۲۷}

یکی از عواملی که میزان فعالیت آنزیم‌های کبدی در پاسخ به تمرینات ورزشی را تنظیم می‌کند، پروتئین شوک گرماییⁱ (HSP-70) است. در همین راستا نشان داده شده است که تمرین استقامتی، با تولید HSP-70 از افزایش فعالیت آنزیم‌های AST و ALT پلاسمایی موش‌های صحرایی در معرض استرس، ممانعت به عمل می‌آورد. این پروتئین در پاسخ به فشارهای محیطی و فیزیولوژیکی مانند گرما، سرما، ایسکمی، هیپوکسی و تخلیه‌ی انرژی، تولید می‌گردد.^{۱۹} در همین راستا، کامینگⁱⁱ و همکارانش^{۲۸} و لوⁱⁱⁱ و همکارانش^{۲۹} نشان دادند که میزان HSP-70 در پاسخ به فعالیت استقامتی با شدت متوسط تغییر معنی‌داری نکرد. بنابراین یکی از دلایل عدم کاهش آنزیم‌های کبدی در پاسخ به تمرینات ورزشی در این مطالعه ناشی از عدم تغییر پروتئین شوک گرمایی است. در نهایت این احتمال وجود دارد که تاثیرات مثبت و منفی تمرینات استقامتی بر عملکرد کبد در موش‌های با انفارکتوس قلبی نتوانسته‌اند بر هم‌دیگر غلبه نمایند، و این عامل می‌تواند از دلایل عدم کاهش آنزیم‌های کبدی در پاسخ به تمرینات هوایی تداومی باشد.

همچنین در مورد عدم تغییر ALP در پاسخ به تمرینات ورزشی و انفارکتوس قلبی لازم به ذکر است که آنزیم‌های ASP و ALT نسبت به آنزیم به ALP شاخص دقیقت‌تری در تشخیص اختلالات بافت کبدی هستند. در موارد آسیب خفیف سلول کبدی، سطح ALP ممکن است تغییر نکند و یا تنها به طور خفیف بالا رود. اما در بیماری حاد کبد، بیماری‌های

6. von Känel R, Abbas CC, Begré S, Gander M-L, Saner H, Schmid JP. Association between posttraumatic stress disorder following myocardial infarction and liver enzyme levels: a prospective study. Dig Dis Sci 2010; 55: 2614-23.
7. Moon J, Kang W, Oh PC, Seo SY, Lee K, Han SH, et al. Serum transaminase determined in the emergency room predicts outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction who undergo primary percutaneous coronary intervention. Int J Cardiol 2014; 177: 442-7.
8. Yue X, Yu H, Lin X, Liu K, Wang X, Zhou F, et al. Investigation into the optimal surgical conditions for coronary artery ligation for establishing a myocardial infarction model in mice. Exp Ther Med 2013; 6: 341-6.
9. Oh S, Tanaka K, Warabi E, Shoda J. Exercise reduces inflammation and oxidative stress in obesity-related liver diseases. Med Sci Sports Exerc 2013; 45: 2214-22.

10. Venditti P, Napolitano G, Barone D, Di Meo S. Effect of training and vitamin E administration on rat liver oxidative metabolism. *Free Radic Res* 2014; 48: 322-32.
11. Mir A, Aminai M, Marefati H. The impression of aerobic exercises to enzymes measure and liver fat in the man suffering to non-alcoholic fatty liver. *Int Res J Appl Basic Sci* 2012; 3: 1897-901.
12. Davoodi M, Moosavi H, Nikbakht M. The effect of eight weeks selected aerobic exercise on liver parenchyma and liver enzymes (AST, ALT) of fat liver patients. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2012; 14: 84-90. [Farsi]
13. Shamsoddini A, Sobhani V, Chehreh MEG, Alavian SM, Zaree A. Effect of Aerobic and Resistance Exercise Training on Liver Enzymes and Hepatic Fat in Iranian Men With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatitis Monthly* 2015; 15: 1-9. [Farsi]
14. Apple F, McGue MK. Serum enzyme changes during marathon training. *Am J Clin Pathol* 1983; 79: 716-9.
15. Shephard RJ, Johnson N. Effects of physical activity upon the liver. *Eur J Appl Physiol* 2015; 115: 1-46.
16. Ranjbar K, Nazem F, Nazari A. Effect of Exercise Training and L-arginine on Oxidative Stress and Left Ventricular Function in the Post-ischemic Failing Rat Heart. *Cardiovasc Toxicol* 2015; 1-8.
17. Bansal A, Dai Q, Chiao YA, Hakala KW, Zhang JQ, Weintraub ST, et al. Proteomic analysis reveals late exercise effects on cardiac remodeling following myocardial infarction. *J Proteomics* 2010; 73: 2041-9.
18. Jorge L, Rodrigues B, Rosa KT, Malfitano C, Loureiro TCA, Medeiros A, et al. Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats: role in functional capacity and mortality. *Eur Heart J* 2010; 244: 13-9.
19. Mikami T, Sumida S, Ishibashi Y, Ohta S. Endurance exercise training inhibits activity of plasma GOT and liver caspase-3 of mice exposed to stress by induction of heat shock protein 70. *J Appl Physiol* 2004; 96: 1776-81.
20. Straznicky NE, Lambert EA, Grima MT, Eikelis N, Nestel PJ, Dawood T, et al. The effects of dietary weight loss with or without exercise training on liver enzymes in obese metabolic syndrome subjects. *Diabete Obes Metab* 2012; 14: 139-48.
21. Kawanishi N, Yano H, Mizokami T, Takahashi M, Oyanagi E, Suzuki K. Exercise training attenuates hepatic inflammation, fibrosis and macrophage infiltration during diet induced-obesity in mice. *Brain Behav Immun* 2012; 26: 931-41.
22. De Minicis S, Seki E, Paik YH, Österreicher CH, Kodama Y, Kluwe J, et al. Role and cellular source of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in hepatic fibrosis. *Hepatology* 2010; 52: 1420-30.
23. Wang J, Leclercq I, Brymora JM, Xu N, Ramezani-Moghadam M, London RM, et al. Kupffer cells mediate leptin-induced liver fibrosis. *Gastroenterology* 2009; 137: 713-23.
24. Liu J, Yeo HC, Övervik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chu DW, et al. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *J Appl Physiol* 2000; 89: 21-8.
25. Ogonovszky H, Sasvári M, Dosek A, Berkes I, Kaneko T, Tahara S, et al. The effects of moderate, strenuous, and overtraining on oxidative stress markers and DNA repair in rat liver. *Can J Appl Physiol* 2005; 30: 186-95.
26. Sun L, Shen W, Liu Z, Guan S, Liu J, Ding S. Endurance exercise causes mitochondrial and oxidative stress in rat liver: effects of a combination of mitochondrial targeting nutrients. *Life Sci* 2010; 86: 39-44.
27. Bashiri J, Hadi H, Bashiri M, Nikbakht H, Gaeini A. Effect of Concurrent Creatine Monohydrate Ingestion and Resistance Training on Hepatic Enzymes Activity Levels in Non-Athlete Males. *Iran J Endocrin Metab* 2010; 12: 42-7. [Farsi]
28. Cumming KT, Raastad T, Holden G, Bastani NE, Schneeberger D, Paronetto MP, Mercatelli N, Østgaard HN, Ugelstad I and Caporossi D. Effects of vitamin C and E supplementation on endogenous antioxidant systems and heat shock proteins in response to endurance training. *Physiol Rep* 2014; 2: 6-18.
29. Liu Y, Lormes W, Wang L, Reissnecker S, Steinacker JM. Different skeletal muscle HSP70 responses to high-intensity strength training and low-intensity endurance training. *Eur J Appl Physiol* 2004; 91: 330-5.
30. Siddique A and Kowdley KV. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 199-229.

Original Article

Effect of Continuous Aerobic Training on Serum Levels of Liver Injury Indices in Rats with Myocardial Infarction

Ranjbar K¹, Nazem F², Hashemi S²

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Science, University of Guilan, Rasht,

²Department of Exercise Physiology Faculty of Physical Education and Sport Science, Bu-Ali Sina University, Hamedan, I.R. Iran

e-mail: Farzadnazem1@yahoo.com

Received: 02/09/2015 Accepted: 18/04/2016

Abstract

Introduction: In this study, the effect of continuous aerobic training on serum indices of liver tissue damage enzymes (aspartate aminotransferase (AST), alanine amino transferase (ALT), and alkaline phosphatase (ALP)) in rats with myocardial infarction (MI) were evaluated. **Material and Methods:** For this purpose, four weeks after MI, 30 male Wistar rats were randomized to the following groups: 1: Sham (n=10); 2: MI-sedentary (Sed-MI), n=10 and 3: MI-exercise (Ex-MI), n=10 the rats were subjected to aerobic training in the form of treadmill running for 10 weeks (5 days per week) at 17 m/min for 50 min/day. At the end of training program, serum AST, ALT, and ALP were measured by ELISA kits. Results were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) and P<0.05 was considered as significant level. **Results:** AST activity, in the MI-sedentary and MI-exercise groups was significantly higher at the end of training ($p=0.01$), there was however no significant difference between MI-sedentary and MI-exercise ($p=0.93$). Alanine amino transferase was also significantly increased after MI ($p=0.02$), there was however no significant difference between MI-exercise and the MI-sedentary groups ($p=0.55$). ALP activity was comparable between groups ($p=0.9$). **Conclusion:** Ten weeks continues aerobic exercise training with moderate intensity had no effect on liver function in rats with MI. To better evaluate the effect of exercise training on liver pathological indices immunohistochemical analyses are needed.

Keywords: Myocardial Infarction, Liver, Aerobic training