اثر همزمان تمرین هوازی و مکمل گیاهی باریجه بر تغییرات دستگاه حفاظت قلبی طی پرفشار خونی ناشی از نیترو ال – آرژنین متیل استر در موش‌های صحرایی نر

ولی‌اله دبیدی روشن[1]، معصومه فلاح[2]

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۷/۲۰ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۱/۰۴/۰۳

چکیده

مطالعات نشان می دهد آپلین از پپتیدهای متسع‌کنندهٔ عروقی است که نقشی مهم در تنظیم تون عروقی و عملکرد قلبی - عروقی دارد، اما اثر فعالیت بدنی به همراه مکمل آنتی اکسیدانی بر آن مشخص نیست. هدف پژوهش حاضر، مطالعهٔ اثر همزمان تمرین هوازی و مکمل باریجه بر دستگاه حفاظت قلبی (آپلین و گیرندهٔ آن) طی پرفشار خونی ناشی از نیتروال - آرژنین متیل استر (L-NAME) است. ۴۰ سر موش به‌طور تصادفی به چهار گروه پایه، شم، L-NAME و گروه تمرین و باریجه تقسیم شدند. گروه‌های L-NAME و گروه تمرین و باریجه محلول L-NAME را به مقدار mg/kg۱۰ ، پنج روز در هفته و به مدت هشت هفته دریافت کردند. گروه تمرین و باریجه با سرعت ۱۵ تا ۲۰ متر در دقیقه و به مدت ۲۵ تا ۶۴ دقیقه روی نوار گردان دویدند و محلول باریجه را نیز با دوز g/kg۰/۹ در روز با استفاده از گاواژ دریافت کردند. نتایج نشان داد القای هشت هفته‌ای L-NAME باعث افزایش پرفشار خونی، کاهش آپلین، گیرندهٔ آن و بازدارندهٔ آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE-I)، در مقایسه با گروه‌های کنترل (پایه و شم) شد. ترکیب تمرین هوازی و باریجه باعث مهار تنظیم مثبت پرفشار خونی ناشی از L-NAME شد. به‌علاوه، این مداخله باعث افزایش معنی‌دار دستگاه آپلینرژیک قلبی و ACE-1 در مقایسه با گروه‌های پایه، شم و L-NAME شد. بر اساس این یافته‌ها می‌توان گفت به‌کارگیری روش‌های غیردارویی رویکردی مناسب برای بهبود دستگاه جدید حفاظت قلبی در برابر استرس‌های مزمن ناشی از پرفشار خونی است.

واژگان کلیدی: پرفشار خونی، تمرین هوازی، آنتی اکسیدان، بیماری قلبی - عروقی، دستگاه آپلینرژیک.

۱. دانشیار مازندران (نویسندهٔ مسئول) Email: vdabidiroshan@yahoo.com
۲. دانشجوی کارشناسی ارشد دانشگاه مازندران

مقدمه

پرفشار خونی از مهم‌ترین خطرات تهدیدکنندهٔ سلامت عمومی در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه است و بر اساس شواهد موجود حدود ۲۵- ۳۵٪ جمعیت بیشتر از ۱۸سال جهان و۶۰٪ افراد مسن‌تر از۶۰ سال به پرفشار خونی مبتلا هستند. محققان سازوکارهای مختلف درگیر در پرفشار خونی را بررسی کردند و وقوع آن را با عدم تعادل در دستگاه‌های حفاظتی مرتبط می‌دانند. آپلین[1] پپتیدی درون‌زایی (اندوژنی) است که لیگاندی برای گیرندهٔ شبه آنژیوتانسین نوع یک (APJ) [2] است (۱، ۲). آپلین و گیرندهٔ آن (APJ) معروف به دستگاه آپلینرژیک[3] در بافت‌های مختلفی از جمله قلب و کلیه (۱، ۲) و گونه‌های مختلفی از قبیل انسان، موش‌های صحرایی (رت) و موش (۱) بیان می‌شود. مطالعات آزمایشگاهی اولیه روی گونه‌های حیوانی نشان می‌دهد آپلین و گیرندهٔ آن در هموستاز قلبی - عروقی نقش دارد، به‌گونه‌ای که سیگنال‌دهی آن ممکن است در تنظیم تون عروقی، عملکرد انقباضی قلب و تعادل مایع نقش داشته باشد (۲). در حقیقت این ماده عاملی اتوکرین/ پاراکرین در بافت‌های قلبی - عروقی و از عوامل اینوتروپیکی[4] مثبت قوی و متسع‌کنندهٔ محیطی (۱، ۲) است که نقش تنظیمی مهمی در بد عمل کردن قلب ایفا می‌کند (۳).

پژوهش‌ها نشان می‌دهد تزریق آپلین باعث کاهش قابل توجه فشار خون در موش‌های مبتلا به فشار خونی شده است (۴). در مقابل، زانگ و همکارانش (۵) گزارش دادند مقادیر آپلین و APJ در قلب و عروق به میزان بسیار زیادی در موش‌های مبتلا به پرفشار خونی سرکوب شده است. مطالعات زیادی نشان دادند فعالیت منظم بدنی از گسترش پرفشار خونی جلوگیری می‌کند. به‌علاوه، به‌منظور پیشگیری از پرفشار خونی نشان داده شد که انجام ورزش منظم از ناهنجاری‌های ساختاری و عملکردی اندام‌های هدف جلوگیری کرده، ری‌مدلینگ[5] هایپرتروفی پاتولوژیک قلب را معکوس می‌کند (۱). مطالعات نشان می‌دهد اجرای فعالیت بدنی به شیوهٔ مناسب بیان بیش از حد پاتولوژیکی آنژیوتانسین نوع دوم را مهار (۶) و در مقابل، فعالیت دستگاه‌های دفاع اندوژنی قلبی - عروقی از قبیل نیتریک اکساید را تقویت می‌کند (۷) و از این

---

1. Apelin
2. Angiotensin-like 1 (APJ) receptor
3. Apelinergic
4. Inotropic
5. Remodeling

طریق باعث حفظ و برگشت هموستاز قلبی - عروقی می‌شود. با وجود این، اثر تمرین ورزش بر آپلین قلبی کاملاً مشخص نیست و تنها پژوهش یافت شده در این زمینه مطالعهٔ زانگ و همکاران (۱) است که اثر ۹ هفته تمرین شنا (شش جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه) را بر آپلین و APJ در بافت‌های قلبی - عروقی موش‌های مبتلا به پرفشار خونی بررسی کردند و نشان دادند تمرین شنا در موش‌های مبتلا به پرفشار خونی باعث کاهش فشار خون سیستولیک و افزایش آپلین و APJ در بافت‌های قلبی - عروقی شده است.

از سوی دیگر، مطالعات اخیر نشان دادند بیماری‌های قلبی - عروقی با استرس اکسایشی مرتبط است (۸) و تجمع گونه‌های اکسیژنی فعال (ROS)[1] با مرگ سلول‌های قلبی همراه است (۹). با وجود موارد مذکور، اگرچه سازوکارهای متعددی در پاتوژنز بیماری‌های قلبی - عروقی درگیرند، شواهد زیادی دال بر نقش مهم استرس اکسایشی در ایجاد این مشکلات وجود دارند (۸). بر این اساس، اثر آنتی اکسیدان درمانی برای پیشگیری از مشکلات قلبی - عروقی به‌طور گسترده‌ای بررسی شده است. عصارهٔ گیاه باریجه با نام علمی فرولا گوموزا بوئیز[2] به‌عنوان ماده‌ای ضداکسایشی شناسایی شده (۱۰) است و در طب سنتی ایران نیز صمغ حاصل از اندام‌های هوایی گیاه برای مشکلات التهابی کاربرد دارد (۱۱)، از این رو، با توجه به کارکردهای آپلین در دستگاه قلبی - عروقی و نتایج مطالعات متعدد مبنی بر تأثیر القای حاد و مزمن نیترو ال-آرژنین متیل استر[3] (L-NAME) در انقباض عروقی و همچنین ایجاد پرفشار خونی در موش‌های سالم (۱۲) و ارتباط پرفشار خونی با استرس اکسایشی و التهاب (۱، ۱۲) از یک سو و اثرات شناخته شدهٔ فعالیت بدنی و مکمل‌های ضداکسایشی بر دستگاه قلبی - عروقی (۹،۷،۶) از سوی دیگر، فرض بر آن است که پرفشار خونی با کاهش مقادیر آپلین و APJ دستگاه قلبی - عروقی همراه است و انجام تمرینات منظم هوازی و مصرف مکمل ضداکسایشی باعث تنظیم افزایشی آن می‌شود؛ بنابراین با توجه به نامشخص بودن اثرات شیوهٔ سالم زندگی بر تغییرات آپلین و APJ، تحقیق حاضر قصد دارد تأثیر ترکیبی هشت هفته تمرین منظم هوازی و مصرف مکمل باریجه را بر دستگاه جدید حفاظت قلبی (دستگاه آپلینرژیک) شامل آپلین و APJ در بافت قلب موش‌های مبتلا به پرفشار خونی بررسی کند.

---

1. Reactive oxygen species
2. Ferula gummosa boiss (apiaceae)
3. Nitro-LArginine Methyl Ester

روش‌شناسی پژوهش

در پژوهش حاضر، پس از هماهنگی‌های اولیه، ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از سویهٔ ویستار از مرکز انستیتو پاستور تهیه شد. این حیوانات پس از انتقال به محیط آزمایشگاه و آشنایی با محیط جدید و نحوهٔ فعالیت روی نوار گردان به‌طور تصادفی به چهار گروه پایه، شم (سالین)، نیترو ال - آرژنین متیل استر (L-NAME) و گروه تمرین و مکمل باریجه تقسیم شدند. طی دورهٔ پژوهش، آزمودنی‌ها به‌صورت گروه‌های ۴ سر موش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخهٔ تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعتی نگهداری شدند.

قبل از اجرای پروتکل تمرینی، آزمودنی‌ها به مدت چند روز با نحوهٔ انجام فعالیت روی نوار گردان آشنا شدند. برنامهٔ آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد به مدت ۵ تا ۱۰ دقیقه بود. برنامهٔ تمرینی برای گروه تمرینی و ترکیبی عبارت بود از: دویدن روی نوار گردان بدون شیب ویژهٔ جوندگان که در آن تمرین با رعایت اصل اضافه بار به‌صورت پیش‌رونده بین ۲۵- ۵۴ دقیقه و با سرعت ۱۵- ۲۰ متر در دقیقه اجرا شد. این برنامه به مدت هشت هفته و هر هفته پنج جلسه اجرا شد (۱۳). برای گرم کردن نیز آزمودنی‌ها در ابتدای هر جلسهٔ تمرینی به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۷ متر در دقیقه می‌دویدند و سپس برای رسیدن به سرعت مورد نظر به ازای هر دقیقه، ۲ متر در دقیقه به سرعت نوار گردان افزوده می‌شد. برای سرد کردن بدن در انتهای هر جلسهٔ تمرینی نیز سرعت نوار گردان به‌طور معکوس کاهش می‌یافت تا به سرعت اولیه برسد. کل برنامهٔ تمرینی روی نوار گردان بدون شیب انجام شد.

با توجه به نتایج برخی پژوهش‌ها که از طریق القای نیترو ال - آرژنین متیل استر (L-NAME)[1] باعث ایجاد پرفشار خونی در موش‌ها شده‌اند (۱۴)، در این پژوهش نیز از این محلول استفاده شد که با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت هشت هفته و شش جلسه در هفته به‌صورت زیرصفاقی تزریق شد. در پژوهش حاضر، این دارو با نام تجاری N_{ω}-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride و به‌عنوان مهارکنندهٔ نیتریک اکساید سنتاز[2] ساخت شرکت سیگما آمریکا استفاده شد که از طریق شرکت کیمیا گستر خریداری شد. با وجود موارد مذکور، در تحقیق حاضر از مهارکنندهٔ آنزیم مبدل آنژیوتانسین[3] (ACE-I) برای ردیابی تغییرات

1. Nω-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride
2. Nitric oxide Synthase inhibitor
3. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor

پرفشار خونی به‌عنوان شاخص کنترلی استفاده شد (۱۵). این آنزیم با استفاده از دستگاه کوباس میرا ساخت کشور آلمان و کیت ساخت شرکت ایرلند (Audit Diagnostics) اندازه‌گیری شد.

باریجه نیز به‌صورت محلول با دوز ۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به-صورت گاواژ خورانده شد (۱۰). برای تعیین دوز خوراکی باریجه، از آزمون سمیت حاد (acute lethality test) استفاده شد. بدین منظور، سمیت و میزان کشندگی دوزهای مختلف عصارهٔ الکلی باریجه روی موش‌های سوری در محدودهٔ وزنی ۲۰- ۲۵ گرم بررسی شد. برای به‌دست آوردن ۵۰٪ acute lethal dose یا همان LD_{50} دوزهای مختلف، عصاره به گروه‌های مختلف (شش تایی) موش‌های کوچک تزریق و میزان مرگ و میر پس از ۴۸ ساعت بررسی شد. با استفاده از داده‌های جدول و بر اساس رگرسیون خطی، دوزی که با آن ۵۰٪ از حیوانات کشته شدند (LD_{50}) ۱۸۵۹ میلی‌گرم/کیلوگرم تعیین شد. سپس، با توجه به اینکه طول مدت تمرین در تحقیق حاضر هشت هفته بود، از فرمول ذیل برای تعیین دوز مؤثر استفاده شد. بر این اساس میزان دوز مزمن برای هشت هفته اجرای پروتکل۹۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تعیین شد (۲۷).

(۱/۲۰ × دوز سمیت حاد = مقادیر کمتر از دوز سمیت حاد برای مدت چهار هفته)

جدول ۱. اطلاعات مربوط به دوزهای مختلف تزریقی و میزان مرگ و میر موش‌ها برای تعیین دوز مؤثر در پژوهش حاضر

دوز تزریق‌شده به موش	۴۰۰۰	۲۴۰۰	۱۸۰۰	۱۲۰۰	۶۰۰	۳۰۰
میزان مرگ و میر	۸۵	۶۰	۵۰	۴۵	۳۰	۱۵

تمام آزمودنی‌ها در قالب گروه‌های جفت‌شده[1]، با شرایط کاملاً مشابه، به دنبال ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و در شرایط پایه (۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی و مصرف مکمل باریجه) با کتامین و زایلوزین بیهوش شدند. پس از شکافتن حفرهٔ سینه‌ای، بافت قلب از ناحیهٔ ریشهٔ آئورت جدا و پس از شستشو بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شد. این بافت در دمای ۷۰- درجه نگهداری شد. برای هموژنیزاسیون، ابتدا بافت قلب با استفاده از مایع نیتروژن پودر شد و سپس در بافری حاوی ۱۳۷ میلی مول NACL ، ۲۰ میلی‌مول(Tris-HCL(PH 8.0 ، ۱٪ NP40 ، ۱۰٪ گلیسرول، یک میلی‌مول PMSF، یک میکروگرم لپپتین، ۰/۵ میلی‌مول سدیم

1. Matched-group

وانادایت و ۱۰۰میلی‌گرم AEBSF هموژنیزه شد و پس از سانتریفیوژ، محلول به‌دست آمده برای سنجش شاخص‌های مورد نظر، با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل شد. برای سنجش آپلین و گیرندهٔ آن (APJ) در بافت قلب از روش الایزا به طریق مورد استفادهٔ زانگ و همکاران (۱) استفاده شد. همچنین برای اندازه‌گیری مهارکنندهٔ آنزیم مبدل آنژیوتانسین به‌عنوان شاخص کنترلی ردیابی فشار خون از روش ساندویچ الایزا استفاده شد. ب بررسی تغییرات هر یک از شاخص‌ها بین گروه‌های مختلف، با استفاده از روش آنالیز واریانس یک‌طرفه انجام شد و در صورت مشاهدهٔ تفاوت آماری معنی‌دار، برای ردیابی تغییرات هر یک از شاخص‌ها بین گروه‌های مختلف نیز از آزمون تعقیبی توکی در سطح P≤۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌های پژوهش

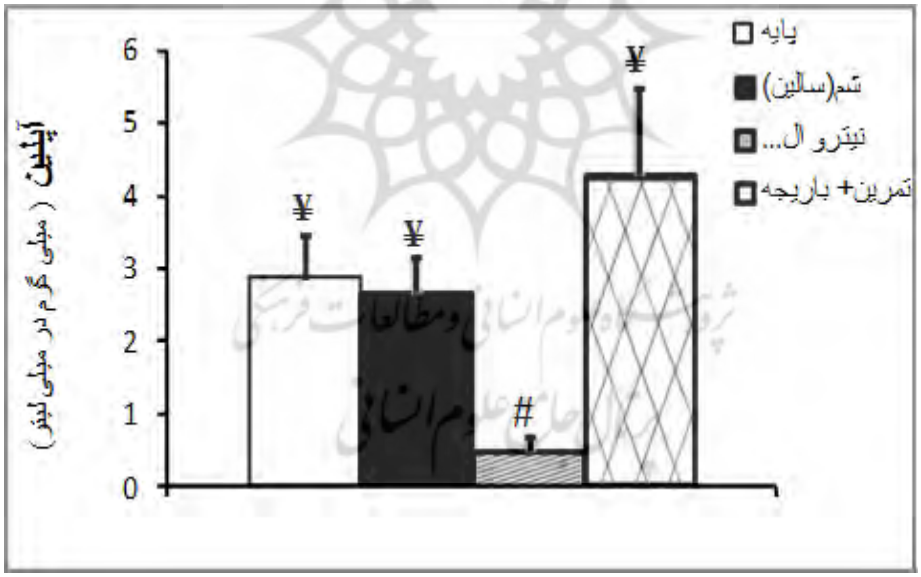
جدول ۲ میانگین و انحراف معیار وزن بدن، وزن قلب و نسبت آن‌ها را در گروه‌های مختلف موش صحرایی در معرض پرفشار خونی ناشی از نیترو ال - آرژنین متیل استر نشان می‌دهد. اگرچه میانگین وزن بدن در تمام گروه‌ها در انتهای دورهٔ پژوهش (۴ ماهگی) در مقایسه با ابتدای تحقیق (۲ ماهگی) افزایش داشت، همان‌گونه که در جدول نیز مشخص است تزریق درون صفاقی ۱۰ میلی‌گرم محلول نیترو ال - آرژنین متیل استر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، شش روز در هفته و به مدت هشت هفته باعث کاهش ۱۱ درصدی وزن بدن در مقایسه با گروه شم شد. با وجود این اجرای ترکیبی پروتکل تمرین هوازی و مکمل باریجه هنگامی که آزمودنی‌ها به‌طور همزمان در معرض نیترو ال - آرژنین متیل استر نیز قرار داشتند باعث کاهش ۴ درصدی وزن بدن در مقایسه با گروه شم شد. به‌علاوه، وزن قلب در گروه L-NAME و گروه تمرین هوازی و باریجه در مقایسه با گروه شم نیز به ترتیب ۵ درصد و ۳ درصد افزایش نشان داد.

نتایج پژوهش نشان داد اجرای پروتکل L-NAME باعث افزایش معنی‌دار فشارخون شده است که از طریق ردیابی تغییرات بازدارندهٔ آنزیم مبدل آنژیوتانسین مشخص شد. به‌علاوه، مشخص شد القای این دارو باعث کاهش مقادیر آپلین، گیرندهٔ APJ و بازدارندهٔ آنزیم مبدل آنژیوتانسین در گروه‌های مورد مطالعه شد، به‌گونه‌ای که میانگین این شاخص‌ها در گروه نیترو ال - آرژنین متیل استر، در مقایسه با گروه شم به ترتیب ۸۱ درصد، ۸۳ درصد و ۲۵ درصد کاهش است. در مقابل، اجرای همزمان هشت هفته تمرین و مکمل باریجه هنگامی که موش‌ها به‌طور همزمان در معرض نیترو ال - آرژنین متیل استر بودند باعث افزایش معنی‌دار ۶۱ درصدی، ۸۱ درصدی و ۳۸ درصدی به‌ترتیب در مقادیر آپلین، گیرندهٔ APJ و بازدارندهٔ آنزیم مبدل آنژیوتانسین در

گروه درمان در مقایسه با گروه شم شد. به‌علاوه، این افزایش حاصل از اجرای پروتکل تمرینی در مقادیر آپلین، گیرندهٔ APJ و بازدارندهٔ آنزیم مبدل آنژیوتانسین در مقایسه با گروه نیترو ال - آرژنین متیل استر نیز به لحاظ آماری معنی‌دار بوده است (نمودارهای۱- ۳).

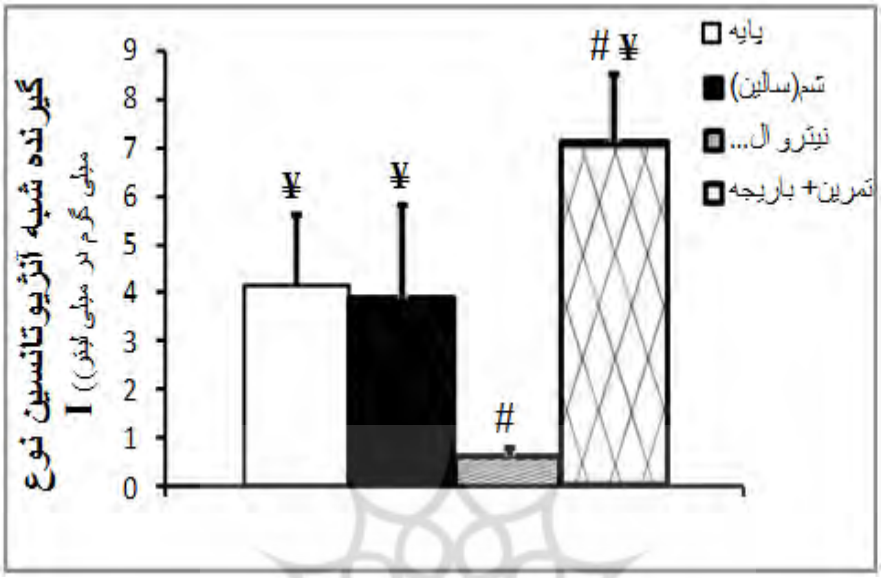
جدول ۲. میانگین و انحراف معیار وزن بدن، وزن قلب و نسبت آن‌ها در گروه‌های مختلف پژوهش

شاخص و گروه‌ها	وزن بدن		وزن قلب	نسبت وزن قلب به وزن بدن در انتهای تحقیق
	در ابتدای تحقیق	در انتهای تحقیق		
پایه	۲۹۴±۳۸	۳۷۵±۵۴	۱/۱۱±۰/۱۴	۰/۰۰۲۹۶±۰/۰۰۲۵
شم (سالین)	۲۹۸±۲۳	۴۰۰±۳۸	۱/۱۷±۰/۱۳	۰/۰۰۲۹±۰/۰۰۳۴
نیترو ال - آرژنین متیل استر	۲۸۶±۳۴	۳۷۸±۴۸	۱/۲۳±۰/۰۴	۰/۰۰۳۱±۰/۰۰۰۸
تمرین هوازی و باریجه	۳۰۷±۱۶	۳۵۶±۳۴	۱/۲۱±۰/۰۷	۰/۰۰۳۳±۰/۰۰۲



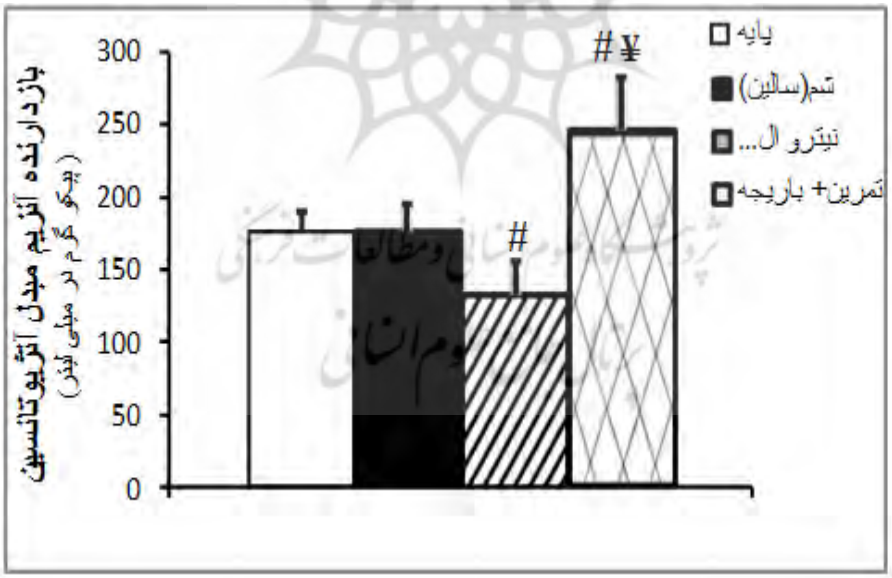
نمودار ۱. تغییرات آپلین قلب در گروه‌های مختلف تحقیق حاضر

نشانهٔ اختلاف معنی‌دار با گروه شم، ¥ نشانهٔ اختلاف معنی‌دار با گروه نیترو ال - آرژنین متیل استر در سطح P<۰/۰۵



نمودار ۲. تغییرات گیرنده شبه‌آنژیوتانسین نوع یک در گروه‌های مختلف تحقیق حاضر

نشانهٔ اختلاف معنی‌دار با گروه شم، ¥ نشانهٔ اختلاف معنی‌دار با گروه نیترو ال - آرژنین متیل استر در سطح P<۰/۰۵



نمودار ۳. تغییرات بازدارندهٔ آنزیم مبدل آنژیوتانسین در گروه‌های مختلف تحقیق حاضر

نشانهٔ اختلاف معنی‌دار با گروه شم، ¥ نشانهٔ اختلاف معنی‌دار با گروه نیترو ال- آرژنین متیل استر در سطح P<۰/۰۵

بحث و نتیجه‌گیری

در پژوهش حاضر مشخص شد تزریق هشت هفته محلول نیترو ال - آرژنین متیل استر از طریق کاهش ACE-I باعث ایجاد پرفشار خونی مزمن و همچنین تنظیم منفی مقادیر آپلین قلبی و گیرندهٔ آن (APJ) می‌شود. در مقابل، اجرای پروتکل ترکیبی تمرینات هوازی و مکمل باریجه باعث مهار اثرات زیان‌بار پرفشار خونی بر دستگاه حفاظت قلبی شد.

مطالعات اخیر نشان می‌دهد دستگاه آپلینرژیک (آپلین/APJ) فاکتور جدید ضد پرفشار خونی آندروژنی (درون‌زا) است که به میزان قابل توجهی در بیماران مبتلا به پرفشار خونی کاهش می‌یابد (۱۶). آپلین نوروپپتیدی چندکاره است که نقشی قابل توجه در بسیاری از فرآیندهای قلبی - عروقی ایفا می‌کند. همچنین، هموستاز مایع، غذای دریافتی، تنفس و ریتم بیولوژیکی را در بدن تنظیم می‌کند (۱۷). به غیر از کارکردهای مذکور، مطالعات نشان می‌دهد این نوروپپتید موجب واکنش ایمنی شبه آپلینی[1] در سلول‌های اندوتلیال سیستم قلبی - عروقی موش صحرایی و انسان می‌شود. گیرندهٔ آپلین در میوکارد انسان و موش، در شریان کرونری انسان، آئورت و وریدهای پا (سافن) به وفور یافت می‌شود. همچنین، کاملاً مشخص شده است که آپلین فاکتوری پاراکرین/اتوکرین[2] در بافت قلبی - عروقی است و امروزه از مواد اینوتروپیک مثبت بسیار قوی شناخته شده است (۱۶). دستگاه آپلینرژیک نقش تنظیم‌کنندگی مهمی در اختلال قلبی انسان ایفا می‌کند و می‌تواند از عوامل اینوتروپیک حاد در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی ایسکمی باشد (۱۶). به‌علاوه، آپلین از متسع‌کننده‌های قوی عروقی است (۱۸).

هرچند مطالعات متعددی اثر تمرینات منظم ورزشی را بر جلوگیری از وقوع پرفشار خونی یا برگشت پرفشار خونی اکتسابی نشان داده‌اند، سازوکارهای ویژه‌ای که در آن فعالیت بدنی باعث بهبود وضعیت پرفشار خونی می‌شود کاملاً مشخص نیست. در این راستا گزارش شد فعالیت بدنی از طریق کاهش فعالیت سمپاتیکی (۱۹)، بهبود جریان خون اندام، تنظیم متابولیسم انرژی، افزایش فعالیت عوامل فعال‌کنندهٔ عروق قلبی و تعدیل خلق و خوی با تغییرات مطلوب پرفشار خونی همراه است (۱). اگرچه تحقیقات کنترل‌شدهٔ اندکی در خصوص تغییرات آپلین و گیرندهٔ آنژیوتانسین نوع اول (APJ)، به‌ویژه در موش‌های در معرض پرفشار خونی تحریک‌شده وجود دارد، تنها پژوهش یافت‌شده در این زمینه مطالعهٔ زانگ و همکاران (۱) است که اثر ۹ هفته تمرین شنا را بر آپلین و APJ در بافت‌های قلبی - عروقی موش‌های مبتلا به پرفشار

---

1. Apelin-like immunoreactivity.
2. autocrine/ paracrine.

خونی بررسی کرده، نشان دادند تمرین شنا در موش‌های مبتلا به پرفشار خونی باعث کاهش فشار خون سیستولیک و افزایش آپلین و APJ در بافت قلبی شده است. با وجود گزارش‌های متعدد در خصوص اثرات قلبی - عروقی دستگاه آپلینرژیک، به‌ویژه تنظیم منفی بیان آپلین و APJ در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، سازوکارهای تنظیمی آن و ارتباط آن با دیگر عوامل عصبی هورمونی درگیر در بدتر شدن نارسایی قلبی نامشخص است و این موضوع می‌تواند کانون توجه محققان آتی قرار گیرد.

مطالعات نشان می‌دهد القای حاد آنژیوتانسین نوع II در موش‌های طبیعی باعث ایجاد پاسخ تنظیم منفی آپلین می‌شود و این رویداد نه‌تنها در دوزهای استرس زا، بلکه در دوزهای کمتر از آن نیز مشاهده شده است (۲۰). این نتایج از نقش تنظیمی دستگاه آنژیوتانسین نوع II قلبی بر دستگاه آپلین قلبی بیشتر حمایت می‌کند. آپلین و APJ اعمال متضادی با دستگاه رنین - آنژیوتانسین دارند و این اعمال را با توجه به برخی موقعیت‌های فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی انجام می‌دهند. در حالی که آنژیوتانسین نوع II تون عروقی و فشارخون را افزایش می‌دهد، آپلین متسع‌کننده‌ای عروقی است و باعث کاهش فشارخون می‌شود (۲۰). آنژیوتانسین نوع II باعث افزایش رهایش وازوپرسین آرژنین مرکزی شده است، در حالی که آپلین این رهایش را مهار می‌کند. از سوی دیگر، گلوکوکورتیکوئیدها باعث افزایش سطوح آنژیوتانسین نوع II و سرکوب بیان آپلین می‌شود. همچنین مشخص شده است در نارسایی قلبی، سطوح آنژیوتانسین نوع II افزایش می‌یابد، در حالی که سطوح آپلین کاهش می‌یابد (۲۱). به‌علاوه، برخی شواهد در خصوص سرکوب مستقیم رنین - آنژیوتانسین با دستگاه آپلین و گیرندهٔ آن وجود دارد. آیواناگا و همکاران (۲۲) در نوعی پرفشار خونی از نارسایی قلبی نشان دادند که آنژیوتانسین نوع ll باعث مهار بیان آپلین و گیرندهٔ آن می‌شود و احتمالاً به این طریق در حملهٔ قلبی نقش دارند. در تحقیق حاضر، نشان داده شد آپلین و APJ قلبی در موش‌های پرفشار خونی تا حد زیادی تنظیم منفی شده است که ممکن است به‌طور مستقیم توسط دستگاه گیرندهٔ نوع دوم آنژیوتانسین تنظیم شود. به‌علاوه، مشخص شد اجرای تمرین منظم ورزشی به همراه مکمل آنتی اکسیدانی باریجه باعث افزایش آپلین و APJ قلبی شده است. این نتایج ممکن است مسئول برخی اثرات سودمند ورزش در درمان پرفشار خونی باشد. با توجه به مطالعات مذکور، در پژوهش حاضر فعالیت منظم ورزشی همراه با مصرف آنتی اکسیدان از طریق افزایش دستگاه آپلینرژیک و افزایش بازدارندهٔ آنژیوتانسین نوع ll باعث کاهش فشارخون در موش‌ها شده است.

مطالعات قبلی نقش آنتی اکسیدان ها را در تنظیم تولید چندین آدیپوکین درگیر در متابولیسم انرژی از قبیل لپتین نشان دادند (۲۳). با وجود این، پژوهش حاضر اولین مطالعه‌ای است که

اثرات مستقیم آنتی اکسیدان گیاهی را همراه با تمرینات هوازی بر تولید آپلین در بافت قلب بررسی کرده و اثر مهاری و حتی بهبود مقادیر دستگاه آپلینرژیک قلبی را در موش‌های صحرایی نشان داده است که همزمان در معرض القای نیترو ال - آرژنین متیل استر قرار داشتند. با وجود مورد مذکور، محققان دیگر نشان دادند مصرف مکمل ضداکسایشی LA (۲۴) و امگا۳ (۲۵) باعث تحریک تولید آپلین می‌شود. همسو با یافته‌های تحقیق حاضر، یکی از مطالعات قبلی نشان داد مکمل‌گیری خوراکی امگا۳ باعث تحریک افزایش معنی‌دار بیان آپلین در موش‌های صحرایی شد که رژیم غذایی سرشار از چربی مصرف می‌کردند (۲۵). اینکه مصرف آنتی اکسیدان‌ها از چه مسیری باعث افزایش بیان دستگاه آپلینرژیک می‌شود کاملاً مشخص نیست. با وجود این، برخی محققان نقش پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین منوفسفات (AMPK)[1] را به‌عنوان سازوکاری احتمالی آن گزارش دادند (۲۴)، بدین صورت که نشان داده شد آنتی اکسیدانی از قبیل اسید لیپوئیک (LA) از طریق فعال کردن AMPK باعث جلوگیری از بد عمل کردن اندوتلیال در موش‌های صحرایی چاق می‌شود (۲۶). همچنین مشخص شد AMPK باعث تنظیم منفی بیان آپلین پایه می‌شود که نشان می‌دهد این مسیر نیز می‌تواند در تنظیم بیان آپلین نقش داشته باشد. با این حال، به نظر می‌رسد سازوکارهای درگیر در تولید آپلین پیچیده و مستلزم تحقیقات بیشتر است.

در مجموع، نتایج پژوهش حاضر اثر مطلوب فعالیت منظم هوازی و مکمل آنتی اکسیدانی گیاه باریجه را بر دستگاه آپلینرژیک قلبی در موش‌های صحرایی در معرض پرفشار خونی نشان می‌دهد.

منابع:

1. Jing Zhang , Cai Xia Ren , Yong Fen Qi , Li Xia Lou , Li Chen , Li Ke Zhang ,Xian Wang , Chaoshu Tang(2006). Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. Life Sciences 79; 1153–1159.
2. Badrinathan Chandrasekaran , Owais Dar, Theresa McDonagh(2008). The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. European Journal of Heart Failure 10; 725–732.
3. Chen M.M., Ashley E.A., Deng D.X., Tsalenko A., Deng A., Tabibiazar R., and et.al (2003). Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. Circulation 108 (12), 1432–1439.

1. Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase

4. Lee, D.K., Saldivia, V.R., Nguyen, T., Cheng, R., George, S.R., O'Dowd, B.F., (2005). Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. Endocrinology 146 (1), 231–236.

5. Zhong, J.C., Huang, D.Y., Liu, G.F., Jin, H.Y., Yang, Y.M., Li, Y.F., Song, X.H., Du, K., (2005). Effects of all-trans retinoic acid on orphan receptor APJ signaling in spontaneously hypertensive rats. Cardiovascular Research 65 (3), 743–750.

6. Nakas-Icindic, E., Hadzimuratovic, A., Huskic, J., Hadzovic, A., Zaciragic, A.,Avdagic, N., (2004). Serum activity of angiotensin converting enzyme and blood pressure response to acute dynamic exercise. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences 4 (4), 32–36.

7. Green, D.J., Maiorana, A., O'Driscoll, G., Taylor, R., (2004). Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. Journal of Physiology 561 (Pt 1), 1–25.

8. Liu J., Yeo H. C., Overvik-Douki Eva , Tory Hagen, Doniger Stephanie J., Chu Daniel W., Brooks George A., and Ames Bruce N. (2000) : Chronically and acutely exercised rats : Biomarkers of Oxidative stress and endogenous antioxidants : J. Appl. Physiol : 89: p.p. 21-28.

9. Cai L, Wang Y, Zhou G, Chen T, Song Y, Li X, and Kang YJ.(2006): Attenuation by metallothionein of early cardiac cell death via suppression of mitochondrial oxidative stress results in a prevention of diabetic cardiomyopathy. J Am Coll Cardio;48(8): p.p.1688-1697.

10. Nabavi S.F , Ebrahimzadeh M.A , Nabavi S.M. , and Eslami B. (2010) Antioxidant activity of flowers, stems and leaves extract of Ferula gummosa Boiss .Pharmaceutical Sciences Research Center

11. Mandegary A., Sayyah M., Heidari M.R., (2004). Anti-nociceptive and anti-inflammatory activity of the seed and root extracts of ferula gummosa boiss in mice and rats; daru volume 12(2);

12. Kazim Husain (2002) Exercise conditioning attenuates the hypertensive effects of nitric oxide synthase inhibitor in rat. Molecular and Cellular Biochemistry 231;129–137.

13. Roshan VD, Assali M, Moghaddam AH, Hosseinzadeh M, Myers J.(2011) Exercise training and antioxidants: Effects on rat heart tissue exposed to lead acetate. Int J Toxicol. 30(2);190-196.

14. Cristiano Colalto.(2010). Herbal interactions on absorption of drugs: Mechanisms of action and clinical risk assessment 62(3); 207-227.

15. Christy S. Carter, Graziano Onder, Stephen B. Kritchevsky, and Marco Pahor.(2005). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Intervention in Elderly Persons: Effects on Body Composition and Physical Performance 60(11); 1437–1446.

16. Chen M.M, Ashley E.A, Deng D.X, Tsalenko A, Deng A, Tabibiazar R, Ben-Dor A, Fenster B, Yang E, King J.Y, Fowler M, Robbins R, Johnson F.L, Bruhn L, McDonagh T, Dargie H, Yakhini Z, Tsao P.S,Quertermous T. (2003), A novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction, Circulation 108 (12), 1432–1439.

17. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillo W, Dakin C, Sajedi A, Ghatei M, Bloom S. (2002), The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats, Biochemical and Biophysical Research Communications 291(5), 1208–1212.

18. Kalea AZ, Batlle D. (2010), Apelin and ACE2 in cardiovascular disease, Curr Opin Investig Drugs, 11(3):273-82.

19. Marzena Podhorska-Okołów, Piotr Dziegie, Barbara Dolinska-Krajewska,Małgorzata Dumanska, Marek Cegielski, Zbigniew Jethon, Katia Rossini, Ugo Carraro and Maciej Zabe (2006): Expression of metallothionein in renal tubules of rats exposed to acute and endurance exercise. FOLIA HISTOCHEMICA ET CYTOBIOLOGICA: 44(3); 195-200.

20. Hyung J. Chun, Ziad A. Ali, Yoko Kojima, Ramendra K. Kundu, Ahmad Y. Sheikh, Rani Agrawal and et.al (2010) Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. J. Clin. Invest. doi:10.1172/JCI34871.

21. Chen M.M., Ashley E.A., Deng D.X., Tsalenko A., Deng A., Tabibiazar R., and et.al (2003 A novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction.Circulation. 108:1432–1439.

22. Iwanaga, Y., Kihara, Y., Takenaka, H., and Kita, T. (2006) Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system.J. Mol. Cell. Cardiol. 41:798–806.

23. Prieto-Hontoria PL, Pérez-Matute P, Fernández-Galilea M, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ (2009) Effects of dietary supplementation with lipoic acid on leptin and adiponectin plasma levels in lean and obese Wistar rats. Acta Physiol 195(suppl 667):129

24. Smith AR, Shenvi SV, Widlansky M, Suh JH, Hagen TM (2004) Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. Curr Med

Chem 11;1135–1146.

25. Perez-Echarri N, Perez-Matute P,Marcos-Gomez B,Martinez JA, Moreno-Aliaga MJ (2009) Effects of eicosapentaenoic acid ethyl ester on visfatin and apelin in lean and overweight (cafeteria diet-fed) rats. Br J Nutr 101:1059–106.

26. Lee WJ, Lee IK, Kim HS, Kim YM, Koh EH, Won JC, and et.al (2005) Alpha-lipoic acid prevents endothelial dysfunction in obese rats via activation of AMP-activated protein kinase. Arterioscler Thromb Vasc Biol 25; 2488–2494.

27. Meredith A. Hickmann; The Food and Drug Administration (FDA); Nova Publishers; New York; USA; 2003; page 106

پژوهشگاه علوم انسانی و مطالعات فرهنگی
پرتال جامع علوم انسانی