



تأثیر ترکیبی تمرین استقامتی و آتورواستاتین بر سطوح سرمی اینترلوکین - ۱۰ پس از

انفارکتوس تجربی میوکارده در رت‌ها

اکبر اعظمیان جزی^{۱*}، ایرج احمدی^۲، علی شفیع‌زاده^۳، محمدرضا حافظی^۴

۱- دانشگاه شهرکرد- دانشکده ادبیات و علوم انسانی- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- دانشیار.

۲- دانشگاه شهرکرد- دانشکده ادبیات و علوم انسانی- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی.

۳- دانشگاه شهرکرد- دانشکده ادبیات و علوم انسانی- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- استادیار.

۴- دانشگاه علوم پزشکی ایلام- دانشکده پزشکی- گروه پاتوبیولوژی- دانشیار.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۴/۲۹، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۶/۲۹

چکیده

مقدمه: آتورواستاتین و تمرینات استقامتی ممکن است اثرات مثبت مضاعفی بر فرآیند التهاب پس از انفارکتوس میوکارده (MI) داشته باشند. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر ترکیبی تمرین استقامتی و سه دوز داروی آتورواستاتین بر سطوح سرمی اینترلوکین - ۱۰ (IL-10) پس از انفارکتوس تجربی میوکارده در رت‌ها انجام شد.

مواد و روش‌ها: ۷۵ سر رت نر (با سن ۱۰-۸ هفته و با میانگین وزن 10 ± 230 گرم) به‌طور تصادفی به ۹ گروه کنترل کاذب (شم، کنترل، تمرین استقامتی، آتورواستاتین (۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و تمرین + آتورواستاتین (۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) تقسیم شدند. MI به وسیله‌ی تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین (۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در دو روز متوالی القاء شد. مداخله دارویی و تمرین استقامتی، ۲ روز پس از MI شروع و به مدت ۴ هفته تداوم یافت. داده‌ها با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در سطح $P < 0.05$ تحلیل شدند.

نتایج: تمرین استقامتی همراه با مصرف ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین به‌طور معنی‌داری سطوح سرمی IL-10 را افزایش داد ($P=0.001$)، اما تأثیر تمرین استقامتی به تنهایی، دوزهای مختلف داروی آتورواستاتین به تنهایی و ترکیب تمرین استقامتی با دوزهای ۵ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین تأثیر معنی‌داری بر سطوح سرمی IL-10 نداشت.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که تمرین استقامتی همراه با مصرف ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین بهترین ترکیبی است که می‌تواند وضعیت التهابی پس از MI را بهبود بخشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین استقامتی، آتورواستاتین، اینترلوکین - ۱۰، انفارکتوس میوکارده، رت.

*نویسنده مسئول: شهرکرد- کیلومتر ۲ جاده سامان- دانشگاه شهرکرد- دانشکده ادبیات و علوم انسانی- گروه تربیت بدنی، تلفن: ۰۲۸۳۲۳۲۴۴۱۱، نمابر: ۰۲۸۳۲۳۲۰۳۶۱.

Email: azamianakbar@yahoo.com

ارجاع: اعظمیان جزی اکبر، احمدی ایرج، شفیع‌زاده علی، حافظی محمدرضا. تأثیر ترکیبی تمرین استقامتی و آتورواستاتین بر سطوح سرمی اینترلوکین - ۱۰ پس از انفارکتوس تجربی میوکارده در رت‌ها. مجله دانش و تندرستی ۱۱؛ ۱۳۹۵: (۴) ۳۰-۳۸.

مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی شایع‌ترین علت مرگ در سراسر جهان (۱) و اولین علت مرگ و میر در ایران است (۲). بنابراین، یافتن استراتژی‌های جدید درمانی جهت کاهش این نوع مرگ و میر از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۳). انفارکتوس میوکارد (MI: Myocardial infarction) شایع‌ترین علت آسیب قلبی است (۴). التهاب و ارتشاح سلول‌های التهابی از جمله مشخصه‌های MI می‌باشد (۴) و MI باعث بروز واکنش التهابی شدیدی می‌شود که برای ترمیم قلبی ضروری است (۵). به عبارت دیگر، مقدار مشخصی از التهاب جهت التیام آسیب‌های وارده به قلب ضروری است (۶). اما از طرف دیگر، التهاب یک عامل زمینه‌ای مهم جهت شروع تشکیل پلاک‌های کرونری، توسعه، ناپایداری و نیز پارگی آنها به حساب می‌آید (۷). همچنین، پاسخ‌های التهابی مداوم اثرات سوئی بر عملکرد بطن چپ و فرآیند بازسازی متعاقب MI حاد دارد (۸). اطلاعات تحت بالینی نشان می‌دهد که واکنش التهابی حاد متعاقب MI می‌تواند بروز آترواسکلروز سیستمیک را شتاب بخشد و در نتیجه، باعث وقوع مجدد MI گردد (۹). لذا، کنترل التهاب پس از وقوع MI ضروری به‌نظر می‌رسد.

برای بررسی وضعیت التهابی می‌توان سطوح سرمی سایتوکاین‌های ضد التهابی و از جمله، اینترلوکین - ۱۰ (IL-10: Interleukin-10) که یک تنظیم‌کننده کلیدی در پاسخ‌های التهابی است (۱۰) را مورد اندازه‌گیری قرار داد. گزارش شده است که IL-10 بیان چند سایتوکاین پیش‌التهابی و از جمله عامل نکروزدهنده تومور آلفا (TNF- α : Tumor necrosis factor alpha) را به‌صورت کاهشی تنظیم می‌کند (۱۱) و ممکن است نقش مهمی در ایجاد بیماری عروق کرونر و پیامدهای مرتبط با آن داشته باشد (۷). تحقیقات نشان داده‌اند که غلظت پلاسمایی IL-10 در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی (HR: Heart failure) پایین‌تر از افراد سالم است (۱۲) و حتی با پایش سطوح آن می‌توان HF را پیش‌بینی کرد (۱۳). بنابراین، با توجه به اینکه اگر حتی سطوح TNF- α (به‌عنوان یک سایتوکاین پیش‌التهابی) نیز در سطح بالایی قرار نداشته باشد، کاهش سطوح IL-10 می‌تواند تعادل را به سمت محیطی التهابی تغییر دهد (۱۴)، اندازه‌گیری سطوح IL-10 به التهابی می‌تواند مارکر معتبری جهت بررسی وضعیت التهابی محسوب شود.

در خصوص استفاده از دارو جهت بهبود وضعیت التهابی بیماران مبتلا به MI می‌توان به نقش ارزنده استاتین‌ها اشاره کرد. استاتین‌ها که در بخش مهمی از پروسه درمان‌های پزشکی در تمام بیماران مبتلا به MI مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۷-۱۵)، اثرات ضد التهابی (۱۸ و ۱۹) دارند. استاتین‌ها داروهای مهمی جهت پیشگیری ثانویه از MI به شمار می‌آیند (۲۰) و مکانیسم تأثیر آنها به این صورت است که با مصرف آنها التهاب کاهش یافته و وضعیت قلبی-عروقی بهبود می‌یابد (۱۹ و ۲۱). با این

وجود، استاتین‌ها نیز به‌طور بالقوه مانند سایر داروها عوارض جانبی دارند (۲۲) و مصرف دوزهای بالای آنها در دراز مدت مورد شک و تردید است (۲۳). بنابراین، به‌نظر می‌رسد که استفاده از مداخلات غیر دارویی که دارای اثرات ضد التهابی هستند ممکن است نقش ارزشمندی در این زمینه داشته باشند. تحقیقات نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی منظم دارای اثرات ضد التهابی هستند و به همین دلیل خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی را کاهش می‌دهند (۲۴-۲۶). تمرینات ورزشی هوازی به‌طور گسترده‌ای برای بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی و از جمله کسانی که MI را تجربه کرده‌اند، توصیه می‌شود (۲۷). تمرینات ورزشی حتی پس از MI و با هدف بازتوانی قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۸). نشان داده شده است که با انجام تمرینات ورزشی، سایتوکاین‌های ضد التهابی و از جمله سطوح IL-10 افزایش می‌یابد (۳۲-۲۹). در مطالعه ریبرو و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی بیماران مبتلا به MI حاد انجام گرفت، نشان داده شد که سطوح IL-10 بیماران گروه تجربی پس از ۸ هفته شرکت در تمرینات ورزشی هوازی (سه جلسه در هر هفته) در مقایسه با گروه کنترل که فقط تحت مراقبت‌های معمول پزشکی قرار داشتند به‌طور معنی‌داری افزایش یافت و در نتیجه، پروفایل التهابی این بیماران بهبود یافت (۳۳).

به‌طور خلاصه، باتوجه به اثرات مثبت و مشابه برنامه‌های تمرینات ورزشی منظم هوازی و استاتین‌ها در کاهش التهاب، ممکن است استفاده از تمرینات استقامتی همراه با داروی آتورواستاتین (به‌صورت ترکیبی) تأثیر مضاعفی بر وضعیت التهابی بیماران مبتلا به MI داشته باشد و یا باتوجه به اثرات جانبی این دارو، ممکن است بتواند میزان دوز مصرفی این دارو را کاهش دهد. بنابراین، تحقیق حاضر با هدف بررسی تأثیر ترکیبی تمرین استقامتی و داروی آتورواستاتین بر سطوح IL-10 پس از انفارکتوس تجربی میوکارد در رت‌ها انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق، از ۷۵ سر رت نر نژاد ویستار ۱۰-۸ هفته‌ای با وزن ۲۴۵-۲۱۰ گرم استفاده شد. رت‌های انتخاب شده پس از همگن‌سازی براساس وزن و یک هفته عادت به شرایط جدید، در یک برنامه‌ی آشناسازی جهت دوییدن بر روی تردمیل مخصوص در ۵ روز متوالی با سرعت ۶ متر بر دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه در روز با شیب صفر درجه شرکت کردند (۳۴). برای وادار کردن رت‌ها به دوییدن، از شوک الکتریکی به میزان ۰/۵ میلی‌آمپر استفاده شد. آب و غذا به‌طور آزادانه در دسترس رت‌ها قرار داشت و همه آنها در شرایط یکسان با چرخه ۱۲ ساعت روشنایی- تاریکی در دمای ۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۴۵ تا ۵۵ درصد در داخل قفس‌های پلاستیکی در حیوان‌خانه‌ی دانشگاه ایلام نگهداری شدند.

برای ایجاد انفارکتوس تجربی میوکارد از تزریق زیر جلدی ایزوپرنالین (Subcutaneous injection of isoprenaline) به میزان (۱۵۰)

بیست و چهار ساعت پس از آخرین جلسه تمرین همه رت‌ها با استفاده از کلروفرم بی‌هوش شدند و در شرایط بیهوشی کامل، مقدار ۵ سی‌سی خون به‌طور مستقیم از قلب آنها گرفته شد. پس از نیم ساعت، نمونه‌های خون سانتریفیوژ شدند و سرم آنها جدا گردید. جهت بررسی غلظت سرمی-IL-10 از کیت آزمایشگاهی ویژه رت‌ها ساخت شرکت Boster استفاده گردید (حساسیت: کمتر از ۴ پیکوگرم/میلی‌لیتر).

برای بررسی چگونگی توزیع داده‌ها از آزمون کلموگروف اسمیرنوف و برای مقایسه تفاوت‌های بین گروهی از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) استفاده شد. در صورت وجود تفاوت معنی‌دار از آزمون تعقیبی دانت تی استفاده شد. داده‌ها در سطح معنی‌داری کمتر از پنج صدم و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج

میانگین و انحراف معیار وزن بدن و سطوح سرمی IL-10 گروه‌های تحقیق در جدول ۱ ارائه شده است. گرچه وزن همه موش‌ها در پس آزمون نسبت به پیش آزمون افزایش یافته بود، اما مقایسه تغییرات وزن بدن موش‌ها (تفاضل پیش و پس آزمون) نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تمرین استقامتی، تمرین + ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین، تمرین + ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین، تمرین + ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین، ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین، ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین، کنترل (۲۸ روز پس از MI) وجود دارد ($F=9/26$ و $P=0/001$). لذا، برای تعیین محل تفاوت‌ها از آزمون تعقیبی دانت تی استفاده شد. نتایج این آزمون نشان داد که تغییرات وزن بدن موش‌های گروه‌های تمرین استقامتی و ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین نسبت به گروه کنترل (۲۸ روز پس از MI) معنی‌دار است (به ترتیب: $P=0/001$ و $P=0/027$)، ولی تفاوت تغییرات وزن بدن موش‌های سایر گروه‌ها نسبت به گروه کنترل (۲۸ روز پس از MI) معنی‌دار نبود.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار وزن بدن و سطوح سرمی IL-10 گروه‌ها

گروه‌ها	وزن اولیه بدن (g)	وزن نهایی بدن (g)	IL-10 (pg/ml)
تمرین استقامتی	236±5/8	278±3/8	19/28±2/44
تمرین + ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین	216±3/14	240±5/15	22/78±4/80
تمرین + ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین	231±7/11	249±11/7	38/32±11/48
تمرین + ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین	219±3/48	238±3/93	26/03±4/56
۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین	217±2/04	239±5/35	34/33±4/59
۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین	214±3/28	240±5/45	19/72±3/51
۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین	215±3/61	240±4/72	18/75±4/45
کنترل (۲۸ روز پس از MI)	231±2/19	246±4/93	33/95±4/26
کنترل کاذب (شام)	240±4/99	275±9/63	20/78±6/18

میلی‌گرم/کیلوگرم) محلول در نرمال سالین در دو روز متوالی با فاصله‌ی ۲۴ ساعت استفاده شد. استفاده از این ماده در مدل‌های حیوانی به‌ویژه رت یکی از روش‌های رایج برای ایجاد MI است (۳۵ و ۳۶). انتخاب دوز تزریقی دارو بر اساس مطالعه‌ی پایلوت انجام شد. به این صورت که از سه دوز ۱۰۰، ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد و پس از بررسی بافت قلب رت‌ها مشخص شد که MI در دوزهای ۱۵۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم القاء گردید. بنابراین، دوز تزریقی ۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم انتخاب شد.

از مجموع ۷۵ سر رت تعداد ۴ سر رت به دلیل عدم سازگاری مناسب با دویدن بر روی تردمیل از تحقیق خارج شدند و تعداد ۶ سر رت به گروه کنترل کاذب (شام) اختصاص یافت. ۶۵ سر رت باقی مانده، مطابق دستورالعمل فوق ایزوپرنالین دریافت کردند. از مجموع ۶۵ سر رت که ایزوپرنالین دریافت کرده بودند، تعداد ۱۳ سر رت پس از تزریق دوم تلف شدند. سپس، به منظور بررسی آسیب بافتی برای اطمینان از بروز MI، ۲ روز پس از القاء MI به‌طور تصادفی تعداد ۴ سر رت کشته شدند و بافت قلب آنها با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-آنوزین و بر اساس میزان ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای مورد بررسی قرار گرفت. باتوجه به اینکه میزان آسیب نکرولی و ارتشاح سلول‌های تک هسته‌ای در بافت قلب همه‌ی ۴ سر رت قربانی شده بسیار شدید بود، بنابراین، القاء MI مورد تأیید قرار گرفت. سپس، ۴۸ سر رت باقی مانده به‌طور تصادفی به ۸ گروه شامل ۱- کنترل (بدون تمرین، $n=6$)، ۲- تمرین استقامتی ($n=6$)، ۳- تمرین + ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین ($n=6$)، ۴- تمرین + ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین ($n=6$)، ۵- تمرین + ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین ($n=6$)، ۶- ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین ($n=6$)، ۷- ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین ($n=6$) و ۸- ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین ($n=6$) تقسیم شدند.

چهل و هشت ساعت پس از تزریق دوم مداخلات دارویی و تمرینی شروع شد. لازم به ذکر است که سابقه شروع تمرینات ورزشی حتی ۲۴ ساعت بعد از MI نیز موجود است (۳۷ و ۳۸). گروه‌های تمرینی، برنامه تمرینی اصلی را با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در روز و ۵ جلسه در هفته شروع کردند. سرعت و مدت تمرین به تدریج افزایش یافت به طوری که در پایان هفته دوم، رت‌ها قادر بودند با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه و ۵۰ دقیقه در روز (شامل ۵ دقیقه گرم کردن با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه) بدون پروتکل تمرین استقامتی ۴ هفته به طول انجامید. مشخص شده است که این رژیم تمرینی معادل ۵۵ درصد VO_{2max} است و به خوبی توسط رت انفارکتوسی تحمل می‌شود (۳۹ و ۴۰). سایر گروه‌ها روزانه به مدت ۵ دقیقه بر روی دستگاه قرار داده شدند و برنامه راه رفتن با سرعت ۵ متر بر دقیقه را انجام دادند. گروه‌های مداخله دارویی از ۴۸ ساعت پس از القاء MI، روزانه مقدار داروی تعیین شده را دریافت کردند.

میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین بر سطوح سرمی IL-10 معنی‌دار نبوده است.

جدول ۲- نتایج آزمون تعقیبی دانت تی (مقایسه جفتی تغییرات سطوح IL-10 گروه کنترل با سایر گروه‌ها)

گروه‌ها	کنترل (۲۸ روز پس از MI)
تمرین استقامتی	۰/۶۰۲
تمرین + ۱۵ میلی‌گرم	۰/۹۹۹
تمرین + ۱۰ میلی‌گرم	۰/۰۰۱
تمرین + ۵ میلی‌گرم	۰/۹۹۹
۱۵ میلی‌گرم آتور	۱/۰۰۰
۱۰ میلی‌گرم آتور	۰/۶۷۴
۵ میلی‌گرم آتور	۰/۴۶۹

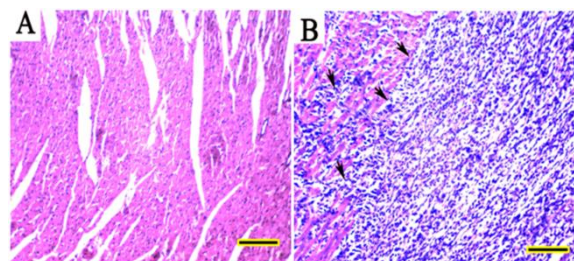
بحث

به‌طور خلاصه، تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین به میزان ۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در دو روز متوالی باعث القاء MI در رت‌ها گردید و از جمله پیامدهای همراه با آن، این بود که سطوح IL-10 در این مقطع زمانی به‌طور معنی‌دار و شدیدی نسبت به گروه شم افزایش یافت که البته سطوح آن پس از چهار هفته به‌طور معنی‌دار و به حدی کاهش یافت که دیگر تفاوت معنی‌داری با گروه شم نداشت. سطوح IL-10 فقط در گروهی که تمرینات ورزشی استقامتی را همراه با مصرف داروی آتورواستاتین با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم انجام داده بودند به‌طور معنی‌داری افزایش یافت، ولی تغییرات سطوح این سایتوکین ضد التهابی در سایر گروه‌ها معنی‌دار نبود.

سطوح IL-10 در رت‌های مبتلا شده به MI در طی مدت دو روز پس از MI به‌طور معنی‌دار و شدیدی نسبت به گروه شم بالاتر بود. بالا رفتن سطوح سرمی IL-10 در این مقطع زمانی باعث می‌شود تا محافظت از قلب ارتقاء یابد. این موضوع در تحقیق دومینگز رادریگز و همکاران (۲۰۰۵) مورد تأیید قرار گرفته است. آنها به این نتیجه رسیدند که سطوح سرمی IL-10 در بیماران مبتلا به MI حاد در طی ۲۴ ساعت اول پس از پذیرش در بیمارستان (در دامنه زمانی ۶ تا ۲۴ ساعت اول) بالا می‌رود و این موضوع بیانگر آن است که این سایتوکین ضد التهابی در طول ایسکمی یا خونرسانی مجدد، یا هر دو، اثری حفاظتی بر میوکارد دارد (۴۱).

در پس آزمون (پس از چهار هفته مداخله) مشخص شد که سطوح IL-10 در گروه کنترل (۲۸ روز پس از MI) به‌طور معنی‌داری نسبت به سطوح اندازه‌گیری شده آن در مقطع زمانی ۲ روز پس از MI کاهش یافته است، به‌طوری که دیگر تفاوت آن با گروه شم معنی‌دار نیست. این افت تدریجی سطوح IL-10 پس از MI در تحقیق کار و همکاران (۲۰۰۶) نیز مشاهده شده است. در تحقیق مذکور، میزان IL-10 متصل به غشاء در رت‌ها، در زمان‌های ۱، ۴، ۸ و ۱۶ هفته پس از MI

رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-آئوزین بافت قلب نشان داد که میزان نفوذ سلول‌های التهابی تک‌هسته‌ای و میزان بافت نکروزی ناشی از تزریق زیر جلدی ایزوپرنالین (۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در گروه ایسکمی در مقایسه با گروه شاهد سالم (شم) بسیار شدید بود که نشان‌دهنده القاء صحیح MI است (شکل ۱). همچنین، سطوح سرمی IL-10 (واحد: پیکوگرم/میلی‌لیتر) در رت‌های کشته شده در مقطع زمانی دو روز پس از MI ($92/35 \pm 9/45$) با مقادیر مربوط گروه‌های شم ($20/78 \pm 6/18$) و کنترل (۲۸ روز پس از MI ($23/95 \pm 4/36$)) تفاوت معنی‌داری داشت ($P=0/001$ و $F=200/90$). به عبارت دیگر، سطوح IL-10 در مرحله دو روز پس از MI به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($P=0/001$)، ولی ۲۸ روز پس از آن نسبت به دو روز پس از MI به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ($P=0/001$)، به‌طوری که دیگر تفاوت معنی‌داری با مقادیر مربوط به گروه شم نداشت ($P=0/739$).



شکل ۱- فتومیکروگراف‌های رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-آئوزین بافت قلب (A) گروه شاهد سالم (شم) (B) گروه ایسکمی. نواحی تیره و فلش‌های سیاه، بافت نکروزی را نشان می‌دهند. بزرگنمایی $\times 10$. (Scale Bar: 100μm).

در مورد تغییرات سطوح سرمی IL-10 بر اثر ۴ هفته مداخله دارویی و ورزشی، بین گروه‌های تمرین استقامتی، تمرین + ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین، تمرین + ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین، تمرین + ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین، ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین، ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین و کنترل (۲۸ روز پس از MI) تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($P=0/001$ و $F=7/22$). لذا، از آزمون تعقیبی دانت تی استفاده شد. نتایج این آزمون که در جدول ۲ ارائه شده است نشان داد که فقط بین گروه‌های تمرین + ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین و کنترل (۲۸ روز پس از MI) تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P=0/001$). به عبارت دیگر، سطوح سرمی IL-10 فقط بر اثر اجرای تمرینات استقامتی همراه با مصرف داروی آتورواستاتین با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم افزایش معنی‌داری داشته است و تأثیر تمرین استقامتی، دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آتورواستاتین و ترکیب تمرین استقامتی با دوزهای ۵ و ۱۵

لازم به ذکر است از آنجایی که این اولین بار است که اثرات تعاملی تمرینات ورزشی استقامتی و داروی آتورواستاتین بر IL-10 پس از MI مورد مطالعه قرار می‌گیرد و به تحقیق مشابهی دست نیافتیم؛ در ادامه بحث، نتایج تحقیقاتی را که به صورت مستقل در خصوص تأثیر تمرینات ورزشی و یا داروهای استاتینی بر IL-10 انجام شده است با تحقیق حاضر مقایسه و مورد بحث قرار می‌دهیم. بر اساس نتایج تحقیق حاضر، تمرینات ورزشی استقامتی به تنهایی تأثیر معنی‌داری بر سطوح سرمی IL-10 نداشت. این یافته با نتیجه تحقیق ریبرو و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی بیماران مبتلا به MI حاد انجام گرفت، هم‌خوانی ندارد. در تحقیق مذکور، سطوح IL-10 بیماران گروه تجربی پس از ۸ هفته شرکت در تمرینات ورزشی هوازی (سه جلسه در هر هفته) در مقایسه با گروه کنترل که فقط تحت مراقبت‌های معمول پزشکی قرار داشتند به‌طور معنی‌داری افزایش یافت و در نتیجه، پروفایل التهابی این بیماران بهبود یافت (۳۳). این عدم هم‌خوانی را می‌توان به تفاوت در طول مدت تمرین، زمان شروع تمرینات و نیز شیوه انجام آنها نسبت داد. در تحقیق حاضر، تمرینات ورزش استقامتی چهل و هشت ساعت پس از تزریق دوم ایزوپرنالین شروع شد، در حالی که در تحقیق مذکور تمرینات ورزش هوازی پس از ترخیص بیماران از بیمارستان و فراهم‌سازی مقدمات کار شروع شد. همچنین، تعداد جلسات تمرین آنها در هفته ۳ روز و در تحقیق حاضر ۵ روز بود. علاوه بر تحقیق ریبرو، در چند تحقیق دیگر نیز تأیید شده است که تمرین ورزشی می‌تواند میزان سایتوکاین‌های ضد التهابی و از جمله IL-10 را افزایش دهد (۲۹-۳۲). یک مکانیسم پیشنهادی در خصوص چگونگی تأثیرگذاری تمرینات ورزشی بر بیماران پس از MI این است که تمرینات ورزشی ممکن است از طریق بهبود عملکرد اتونوم، پاسخ‌های پیش التهابی پس از MI را کاهش دهد (۲۷). همچنین، به‌نظر می‌رسد که IL-10 تحت تأثیر تمرینات ورزشی و به‌ویژه تمرینات هوازی قرار گرفته و ممکن است به‌عنوان یک راه‌انداز (Trigger) مهم در کاهش و یا تعدیل پاسخ‌های التهابی در HF نقش داشته باشد (۴۵). علاوه بر این، گزارش شده است که اینترلوکین - ۶ (IL-6: Interleukin-6) که در پاسخ به ورزش آزاد می‌شود در افزایش سطوح سایتوکین ضد التهابی IL-10 و کاهش سطوح TNF- α نقش دارد (۲۹، ۳۲ و ۴۶). براساس نتایج تحقیق حاضر، هیچ‌کدام از دوزهای سه گانه دارو به تنهایی تأثیر معنی‌داری بر سطوح سرمی IL-10 نداشت. این یافته با نتیجه تحقیق استایف و همکاران (۲۰۰۹) هم‌خوانی ندارد. در تحقیق مذکور که با هدف بررسی آثار ۴ هفته درمان با داروی آتورواستاتین (یک‌بار در روز، از روز اول پس از MI و به میزان ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بر سطوح IL-10 و عملکرد قلبی در رت‌های مبتلا

نسبت به گروه کنترل کاهش یافت و این کاهش نیز با کاهش در میزان IL-10 mRNA همراه بود (۱۴). با این حال، بالا نگه داشتن سطوح IL-10 ممکن است نقش ارزنده‌ای بر بهبود وضعیت التهابی داشته باشد. زیرا، پایین بودن سطوح IL-10 می‌تواند وضعیت التهابی را به سمت محیطی التهابی تغییر دهد (۱۴).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سطوح IL-10 فقط در گروهی که تمرینات ورزشی استقامتی را همراه با مصرف داروی آتورواستاتین با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم انجام دادند به‌طور معنی‌داری افزایش یافته بود. این افزایش را می‌توان حاصل اثر تعاملی و مکملی تمرینات ورزشی با این دوز خاص دارو قلمداد کرد. زیرا، هیچ افزایش معنی‌دار مشابهی در سایر گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد. در مورد سابقه تعامل و تأثیر مضاعف تمرین ورزشی و داروی آتورواستاتین در بیماری‌های قلبی می‌توان به تحقیق موستارداس و همکاران (۲۰۱۴) نیز اشاره کرد. آنها گزارش کردند که ترکیب تمرین ورزشی و داروی آتورواستاتین می‌تواند تأثیر مثبت مضاعفی بر ترکیب و پایداری پلاک‌های آترواسکلروتیک در رت‌ها داشته باشد (۴۲). علاوه بر این، گزارش شده است که انجام تمرینات ورزشی پس از MI به‌طور بالقوه ممکن است اثرات مفید استاتین درمانی را مضاعف نماید (۴۳) و نکته دیگر اینکه، نشان داده شده است که این دوز مصرفی (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) در رت‌ها بسیار مؤثر است (۴۴). در کل، در مورد مکانیسم احتمالی تأثیر ترکیبی آتورواستاتین و تمرین ورزشی بر MI می‌توان به این موضوع اشاره کرد که میزان عدم تحمل ورزش (کم طاقتی بدنی) و کاهش اکسیژن مصرفی، دو پدیده‌ای هستند که به‌طور معمول پس از MI مشاهده می‌شود. از نظر تئوریک، استاتین‌ها دارای خاصیت کاهش‌دهندگی چربی و نیز اثرات چندگانه‌ای هستند که به واسطه آنها می‌تواند اثرات پاتوفیزیولوژیک ورزش پس از MI را از طریق بهبود عملکرد قلبی، بهبود عملکرد عروقی و یا هر دو، تحت تأثیر قرار دهند. همچنین، استاتین درمانی می‌تواند توزیع جریان خون به عضلات در حال کار را از طریق اثر سیستماتیک اندوتلیالی خود بهبود بخشد. بر این اساس می‌توان انتظار داشت که با مصرف استاتین‌ها، اکسیژن مصرفی بهبود یافته و اثرات تمرینات ورزشی مضاعف گردد (۴۳). با این حال، اثرات متقابل احتمالی آتورواستاتین و تمرینات ورزشی بر یکدیگر بسیار پیچیده است و توجه اینکه چرا مداخله مربوطه "گروه تمرینات ورزشی استقامتی به اضافه آتورواستاتین با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم" نسبت به سایر گروه‌های تجربی این تحقیق بیشترین تأثیر را بر IL-10 داشته است، نامعلوم یا بسیار دشوار است.

مهارت سیستم NF- κ B حاصل می‌گردد را فعال کند (۵۲). مطالعه روی رت‌ها نشان داد که این پروسه تحت تأثیر تمرین هوازی روی ترمیم فعال‌تر می‌شود. این کار از طریق کاهش سطح IkB α و افزایش فسفوریلاسیون IKK (I-kappa B Kinase)، آنزیمی که کمپلکس پروتئین IkB را تجزیه می‌کند) انجام می‌شود (۵۳).

به نظر می‌رسد که انجام تمرینات ورزشی استقامتی توام با مصرف داروی آتورواستاتین با دوز ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بهترین ترکیبی است که می‌تواند وضعیت التهابی پس از MI را بهبود بخشد. درحالی که اجرای تمرینات ورزشی استقامتی به تنهایی، یا همراه با مصرف داروی آتورواستاتین (با دوزهای ۵ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و یا مصرف داروی آتورواستاتین به تنهایی (با دوزهای ۵، ۱۰ و ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) نمی‌تواند تأثیر سودمندی در این زمینه داشته باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه شهرکرد می‌باشد. از همکاری عزیزانی که ما را در انجام این پژوهش یاری نموده‌اند، سپاسگزاریم.

References

1. World Health Organization. The top ten causes of death. Fact sheet number 310. May 2011:2.
2. Salehi L, Haidari F. Efficacy of PRECEDE model in promoting nutritional behaviors in a rural society. *Iran J Epidemiol* 2011;6:21-7.
3. Elmadbouh I, Mansour M, Nabeh M, Faried W, Abdelsabour A, Omar A. Atorvastatin improves cardiac function and remodeling in chronic non-ischemic heart failure: A clinical and pre-clinical study. *The Egyptian Heart Journal* 2015;67:289-98. doi: 10.1016/j.ehj.2014.11.003
4. Liu J, Wang H, Li J. Inflammation and Inflammatory cells in myocardial infarction and reperfusion injury: a double-edged sword. *Clin Med Insights Cardiol* 2016;10:79-84. doi: 10.4137/CMC.S33164
5. Frangogiannis NG. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodelling. *Nat Rev Cardiol* 2014;11:255-65. doi: 10.1038/nrcardio.2014.28
6. de Haan JJ, Smeets MB, Pasterkamp G, Arslan F. Danger signals in the initiation of the inflammatory response after myocardial infarction. *Mediators Inflamm* 2013;2013:206039. doi: 10.1155/2013/206039
7. Zhang DF, Song XT, Chen YD, Yuan F, Xu F, Zhang M, et al. Prognostic performance of interleukin-10 in patients with chest pain and mild to moderate coronary artery lesions-an 8-year follow-up study. *J Geriatr Cardiol* 2016;13:244-51. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.012
8. Krishnamurthy P, Rajasingh J, Lambers E, Qin G, Losordo DW, Kishore R. IL-10 inhibits inflammation and attenuates left ventricular remodeling after myocardial infarction via activation of STAT3 and suppression of HuR. *Circ Res* 2009;104:e9-18. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.188243
9. Joshi NV, Toor I, Shah AS, Carruthers K, Vesey AT, Alam SR, et al. Systemic atherosclerotic inflammation following acute myocardial infarction: myocardial infarction begets myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001956. doi: 10.1161/JAHA.115.001956

شده به MI انجام شده بود به این نتیجه رسیدند که درمان با داروی آتورواستاتین علاوه بر بهبود عملکرد قلبی باعث کاهش سطوح سرمی TNF- α و افزایش سطوح IL-10 شد. بنابراین، تعادل بین سیتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی به سمت ضد التهابی تغییر یافت. به طوری که نسبت TNF- α /IL-10 به طور قابل توجهی کاهش یافت (۴۷). شاید علت عدم هم‌خوانی تحقیق مذکور با تحقیق حاضر در این نکته باشد که در تحقیق حاضر، برای القاء MI از روش تزریق ایزوپرنالین، ولی در تحقیق مذکور از روش انسدادی استفاده شده بود و با توجه به اینکه پس از ایسکمی موقت، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS: Reactive oxygen species) افزایش می‌یابد (۴۸)، ممکن است این افزایش روی میزان تأثیر گذاری آتورواستاتین تأثیر گذاشته باشد. مکانیسم احتمالی تأثیر آتورواستاتین بر التهاب می‌تواند به این صورت باشد که استاتین‌ها با تنظیم افزایشی پاک‌کننده‌های ROS از قبیل تیروودوکسین یا تنظیم کاهشی تولید ROS توسط NADPH اکسیداز (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase)، در تولید ROS مداخله می‌کنند و این تداخل در تولید ROS می‌تواند در کاهش التهاب مؤثر باشد (۴۹). تمرینات ورزشی نیز روی تولید ROS تأثیر دارد. گرچه تولید ROS در پاسخ به یک جلسه تمرین ورزشی نسبتاً شدید افزایش می‌یابد (۵۰). اما این افزایش به‌عنوان بخشی از پاسخ‌های سازگاری بیولوژیک متعاقب برنامه‌های چند هفته‌ای تمرینات ورزشی منظم می‌تواند ظرفیت ضد اکسایشی و ظرفیت آنزیم‌های ترمیم‌کننده آسیب اکسیداتیو را افزایش دهد (۵۱). همچنین، استاتین‌ها از طریق مهار مهاجرت ماکروفاژها، سطوح پروتئین واکنش‌دهنده c (CRP: C-reactive protein) و سایتوکین‌های پیش التهابی را کاهش می‌دهند و هم با مولکول‌های چسبان و دیگر پروتئین‌های مرحله‌ی حاد تداخل می‌کنند. به‌طور ویژه نشان داده شده است که استاتین‌ها به‌طور مستقیم به جایگاه تنظیمی β 2 - اینترگرین بر روی لکوسیت‌ها متصل می‌شوند و در نتیجه، فعالیت‌های التهابی را تعدیل می‌کنند (۴۹).

در مورد مکانیسم تأثیر IL-10 بر التهاب و نقش تمرینات ورزشی در این زمینه، لازم به ذکر است که IL-10 پروسه‌های التهابی را از طریق مهار تولید سایتوکین‌های التهابی و به‌ویژه TNF- α تعدیل می‌کند. این کار در سطح نسخه‌برداری و به‌وسیله مهار عامل هسته‌ای کاپا NF- κ B (Nuclear factor kappa B) انجام می‌شود (۴۵). عامل NF- κ B بیان ژن‌های گوناگونی که در پروسه التهاب و ترمیم‌یافته‌ای نقش دارند را تنظیم می‌کند. NF- κ B در تولید TNF- α نقش مؤثری دارد. از طرف دیگر، TNF- α می‌تواند NF- κ B که در نتیجه جدا شدن آن از پروتئین مهار (Inhibitor of NF- κ B alpha) IkB α ، (پروتئین

10. Ozguler IM, Burma O, Uysal A, Akbulut H. Rosuvastatin lowers systemic inflammatory response in coronary artery bypass graft accompanied by cardiopulmonary bypass surgery: a randomized controlled study. *Clin invest med* 2015;38:E154-63.
11. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol* 2001;19:683-765. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.683
12. Waehre T, Halvorsen B, Damas JK, Yndestad A, Brosstad F, Gullestad L, et al. Inflammatory imbalance between IL-10 and TNFalpha in unstable angina potential plaque stabilizing effects of IL-10. *Eur J Clin Invest* 2002;32:803-10.
13. Kesherwani V, Chavali V, Hackfort BT, Tyagi SC, Mishra PK. Exercise ameliorates high fat diet induced cardiac dysfunction by increasing interleukin 10. *Front Physiol* 2015;6:124. doi: 10.3389/fphys.2015.00124
14. Kaur K, Sharma AK, Singal PK. Significance of changes in TNF-alpha and IL-10 levels in the progression of heart failure subsequent to myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291:H106-13. doi: 10.1152/ajpheart.01327.2005
15. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1
16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Atorvastatin for acute coronary syndromes. *Jama* 2001;286:533-5.
17. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504. doi: 10.1056/NEJMoa040583
18. Sola S, Mir MQ, Lerakis S, Tandon N, Khan BV. Atorvastatin improves left ventricular systolic function and serum markers of inflammation in nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:332-7. doi: 10.1016/j.jacc.2005.06.088
19. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207. doi: 10.1056/NEJMoa0807646
20. Forsberg PO, Li X, Sundquist K. Neighborhood socioeconomic characteristics and statin medication in patients with myocardial infarction: a Swedish nationwide follow-up study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:146. doi: 10.1186/s12872-016-0319-y
21. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and recurrent events trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9. doi: 10.1056/NEJM199610033351401
22. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:373-418. doi: 10.2165/0129784-200808060-00004
23. Doustar Y, Mohajeri D. The anti-apoptotic effects of atorvastatin in isoproterenol induced experimental heart failure. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* 2011;13:13-9.
24. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, Bittner V, Comoss P, Foody JM, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American heart association exercise, cardiac rehabilitation, and prevention committee, the council on clinical cardiology; the councils on cardiovascular nursing, epidemiology and prevention, and nutrition, physical activity, and metabolism; and the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation. *Circulation* 2007;115:2675-82. doi: 10.1161/circulationaha.106.180945
25. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:607-15. doi: 10.1038/nri3041
26. Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise: its role in diabetes and cardiovascular disease control. *Essays Biochem* 2006;42:105-17. doi: 10.1042/bse0420105
27. Rodrigues B, Lira FS, Consolim-Colombo FM, Rocha JA, Caperuto EC, De Angelis K, et al. Role of exercise training on autonomic changes and inflammatory profile induced by myocardial infarction. *Mediators Inflamm* 2014;2014:702473. doi: 10.1155/2014/702473
28. Jain M, Liao R, Ngoy S, Whittaker P, Apstein CS, Eberli FR. Angiotensin II receptor blockade attenuates the deleterious effects of exercise training on post-MI ventricular remodeling in rats. *Cardiovasc Res* 2000;46:66-72.
29. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 2015;11:86-97. doi: 10.1038/nrrheum.2014.193
30. Viana JL, Kosmadakis GC, Watson EL, Bevington A, Feehally J, Bishop NC, et al. Evidence for anti-inflammatory effects of exercise in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2121-30. doi: 10.1681/ASN.2013070702
31. Pedersen BK, Akerstrom TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* 2007;103:1093-8. doi: 10.1152/jappphysiol.00080.2007
32. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E433-7. doi: 10.1152/ajpendo.00074.2003
33. Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, Miranda F, Azevedo C, Duarte JA, et al. Exercise training increases interleukin-10 after an acute myocardial infarction: a randomised clinical trial. *Int J Sports Med* 2012;33:192-8. doi: 10.1055/s-0031-1297959
34. Galvão TF, Matos KC, Brum PC, Negrão CE, Luz PLd, Chagas ACP. Cardioprotection conferred by exercise training is blunted by blockade of the opioid system. *Clinics* 2011;66:151-7. doi:10.1590/S1807-59322011000100026
35. Zafan MA, Zaki HF, El-Brairy AI, Kenawy SA. Protective effects of atorvastatin and quercetin on isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University* 2013;51:35-41. doi: 10.1016/j.bfopcu.2013.03.001
36. Shukla SK, Sharma SB, Singh UR. β -Adrenoreceptor agonist isoproterenol alters oxidative status, inflammatory signaling, injury markers and apoptotic cell death in myocardium of rats. *Indian J Clin Biochem* 2014;30:27-34. doi: 10.1007/s12291-013-0401-5
37. Wu G, Rana JS, Wykrzykowska J, Du Z, Ke Q, Kang P, et al. Exercise-induced expression of VEGF and salvation of myocardium in the early stage of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009;296:H389-95. doi: 10.1152/ajpheart.01393.2007
38. de Waard MC, van der Velden J, Bito V, Ozdemir S, Biesmans L, Boontje NM, et al. Early exercise training normalizes myofibrillar function and attenuates left ventricular pump dysfunction in mice with a large myocardial infarction. *Circulation Research* 2007;100:1079-88. doi: 10.1161/01.RES.0000262655.16373.37
39. Xu X, Zhao W, Lao S, Wilson BS, Erikson JM, Zhang JQ. Effects of exercise and L-arginine on ventricular remodeling and oxidative stress. *Med Sci Sports Exerc* 2010;42:346-54.
40. Xu X, Wan W, Ji L, Lao S, Powers AS, Zhao W, et al. Exercise training combined with angiotensin II receptor blockade limits post-infarct ventricular remodeling in rats. *Cardiovasc Res* 2008;78:523-32. doi: 10.1093/cvr/cvn028

41. Dominguez Rodriguez A, Abreu Gonzalez P, Garcia Gonzalez MJ, Ferrer Hita J. Association between serum interleukin 10 level and development of heart failure in acute myocardial infarction patients treated by primary angioplasty. *Rev Esp Cardiol* 2005;58:626-30.
42. Moustardas P, Kadoglou NP, Katsimpoulas M, Kapelouzou A, Kostomitsopoulos N, Karayannacos PE, et al. The complementary effects of atorvastatin and exercise treatment on the composition and stability of the atherosclerotic plaques in ApoE knockout mice. *PLoS One* 2014;9:e108240. doi: 10.1371/journal.pone.0108240
43. Guazzi M, Tumminello G, Reina G, Vicenzi M, Guazzi MD. Atorvastatin therapy improves exercise oxygen uptake kinetics in post-myocardial infarction patients. *Eur J Clin Invest* 2007;37:454-62. doi: 10.1111/j.1365-2362.2007.01805.x
44. Stumpf C, Petzi S, Seybold K, Wasmeier G, Arnold M, Raaz D, et al. Atorvastatin enhances interleukin-10 levels and improves cardiac function in rats after acute myocardial infarction. *Clin Sci* 2009;116:45-52. doi: 10.1042/CS20080042
45. Batista ML Jr, Lopes RD, Seelaender MC, Lopes AC. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. *Arq Bras Cardiol* 2009;93:643-51,92-700.
46. Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* 2005;98:1154-62. doi: 10.1152/jappphysiol.00164.2004
47. Stumpf C, Petzi S, Seybold K, Wasmeier G, Arnold M, Raaz D, et al. Atorvastatin enhances interleukin-10 levels and improves cardiac function in rats after acute myocardial infarction. *Clin Sci* 2009;116:45-52. doi: 10.1042/CS20080042
48. Chiong M, Wang ZV, Pedrozo Z, Cao DJ, Troncoso R, Ibacache M, et al. Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications. *Cell Death Dis* 2011;2:e244. doi: 10.1038/cddis.2011.130
49. Walter DH, Dimmeler S, Zeiher AM. Effects of statins on endothelium and endothelial progenitor cell recruitment. *Semin Vasc Med* 2004;4:385-93. doi: 10.1055/s-2004-869595
50. Bogdanis GC, Nevill ME, Boobis LH, Lakomy HK. Contribution of phosphocreatine and aerobic metabolism to energy supply during repeated sprint exercise. *J Appl Physiol* 1996;80:876-84.
51. Hejazi M, Nezamdoost Z, Saghebjo M. Effect of twelve weeks of aerobic training on serum levels of leptin, vaspin and some indicators of oxidative stress in obese middle-aged women. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2014;16:111-8.
52. Hoesel B, Schmid JA. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. *Mol Cancer* 2013;12: 86. doi: 10.1186/1476-4598-12-86
53. Spangenburg EE, Brown DA, Johnson MS, Moore RL. Exercise increases SOCS-3 expression in rat skeletal muscle: potential relationship to IL-6 expression. *J Physiol* 2006;572:839-48. doi: 10.1113/jphysiol.2005.104315



The Combined Effect of Endurance Training and Atorvastatin on Serum Interleukin-10 Levels Following Experimental Myocardial Infarction in Rats

Akbar Azamian Jazi (Ph.D.)^{1*}, Iraj Ahmadi (M.Sc.)¹, Ali Shafizadeh (Ph.D.)¹, Mohammad Reza Hafezi (Ph.D.)²

1- Dept. of Physical Education & Sports Sciences, Faculty of Letters and Humanities, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.

2. Dept. of Pathobiology, School of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran.

Received: 19 July 2016, Accepted: 19 September 2016

Abstract:

Introduction: Atorvastatin and endurance training (ET) may have synergic positive effects on inflammation process, following myocardial infarction (MI). Therefore, the present study aimed to investigate the combined effect of endurance training and three doses of atorvastatin on serum interleukin-10 (IL-10) levels following experimental myocardial infarction in rats.

Methods: 75 rats (age 8-10 weeks and 230±10 g body weight) were randomly divided to 9 groups. Sham, control, endurance training, atorvastatin (5, 10 and 15 mg/kg), and exercise plus atorvastatin (5, 10 and 15 mg/kg). MI was induced by subcutaneous injection of isoprenaline (150 mg/kg) in two consecutive days. Drug and training intervention was initiated 2 days after MI and continued for 4 weeks. Data were analyzed by using one-way analyses of variance (ANOVA) at $P < 0.05$ level.

Results: Combined ET with taking 10 mg/kg atorvastatin significantly increased serum levels of IL-10 ($P = 0.001$), but the combined effect of ET and atorvastatin (5 and 15 mg/kg), ET alone and three doses of atorvastatin alone (5, 10 and 15 mg/kg) was not significant.

Conclusion: It seems that combined endurance training with taking 10 mg/kg atorvastatin is the best combination that can improve the inflammatory condition after MI.

Keywords: Endurance exercise training, Atorvastatin, Interleukin-10, Myocardial infarction, Rat.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: A. Azamian Jazi, Email: azamianakbar@yahoo.com

Citation: Azamian Jazi A, Ahmadi I, Shafizadeh A, Hafezi MR. The combined effect of endurance training and atorvastatin on serum interleukin-10 levels following experimental myocardial infarction in rats. Journal of Knowledge & Health 2017;11(4):30-38.