

The Effect of Six Weeks of Continuous Training with Ziziphus Jujube Extract Consumption on Lipocalin-2 and Adiponectin Levels in Plasma and Heart Tissue of Rats with Myocardial Infraction (MI)

Hosseini M.¹ *MSC*, Bambaiechi E.* *PhD*, Sarir H.² *PhD*, Kargarfard M.¹ *PhD*, Mogharnasi M.³ *PhD*

*Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

¹Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

²Department of Animal Science, Faculty of Agriculture, University of Birjand, Birjand, Iran.

³Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran.

Abstract

Aims: Exercise training is one of the methods used in cardiac rehab. The aim of this study was to determine the effect of six weeks of continuous training with Ziziphus Jujube extract consumption on lipocalin-2 and adiponectin levels in plasma and heart tissue in rats with myocardial infraction.

Materials & Methods: 30 male Wistar rats weighing 180 - 320 gr, aged 2-3 months, were randomly divided into 5 groups of 6 each: 1. Healthy control, 2. Infarction control, 3. Infarction + Jujube extract, 4. Infarction + Continuous aerobic exercise, 5. Infarction + Continuous aerobic exercise + Jujube extract. The training program lasted for 5 days per week for 6 weeks and speed of 16 m/min for 40 min per day. The Ziziphus jujube extract was gavaged 400 mg / kg for 6 weeks. In the end, the rats were anesthetized and blood samples were taken from heart tissue. The levels of lipocalin 2 and adiponectin were measured using the appropriate kits and ELISA method and the statistical analysis was conducted using one way ANOVA and Tukey post hoc test at a significant level of $p < 0.05$.

Findings: Adiponectin values in heart tissue of rats increased significantly ($p < 0.05$) after six weeks of continuous training with Ziziphus Jujube extract consumption. While levels of plasma and heart tissue lipocalin-2 and plasma adiponectin did not change significantly ($p > 0.05$).

Conclusion: Six weeks of continuous training with Ziziphus Jujube extract consumption can improve cardiac damage caused by infarction through increasing adiponectin levels in the heart tissue.

Keywords:

Exercise [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68015444>];

Ziziphus Jujube [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/?term=Ziziphus+Jujube>];

Myocardial Infarction [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009203>];

Lipocalin-2 [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/2016374>];

* Corresponding Author

Tel: +98(56)32405471

Fax: +98(56)32405471

Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

e.bambaiechi@yahoo.com

Received: 30 Sep 2017

Accepted: 23 May 2018

ePublished: 23 Jul 2018

تأثیر شش هفته تمرین تداومی با مصرف عصاره عناب بر سطوح لیپوکالین-۲ و آدیپونکتین پلاسما و بافت قلب موش‌های صحرایی دچار انفارکتوس قلبی

مهشید حسینی MSC

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

عفت بمبئی چی * PhD

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

هادی سریر PhD

گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.

مهدی کارگرفرد PhD

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

مهدی مقرنسی PhD

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.

چکیده

اهداف: تمرینات ورزشی یکی از روش‌های مورد استفاده در بازتوانی قلبی می‌باشد. هدف این پژوهش تعیین اثر شش هفته تمرین تداومی همراه با مصرف مکمل عناب بر سطوح لیپوکالین-۲ و آدیپونکتین پلاسما و بافت قلب موش‌های صحرایی دچار انفارکتوس قلبی بود.

مواد و روش‌ها: ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۱۸۰ تا ۳۲۰ گرم، دامنه سن ۳-۲ ماه، به پنج گروه ۶ تایی شامل ۱- کنترل سالم، ۲- کنترل انفارکتوس، ۳- انفارکتوس + مصرف عصاره عناب، ۴- انفارکتوس + تمرین تداومی هوازی و ۵- انفارکتوس + تمرین تداومی هوازی + مصرف عصاره عناب، تقسیم شدند. برنامه تمرینی ۵ جلسه در هفته، ۶ هفته با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه و ۴۰ دقیقه در روز بود. عصاره عناب، طی ۶ هفته با دوز مصرفی ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم گاوژ شد. در پایان موش‌های صحرایی بی‌هوش شدند و نمونه‌های خون از بافت قلب گرفته شد. سطوح لیپوکالین-۲ و آدیپونکتین با استفاده از کیت‌های مربوطه و به روش الیزا اندازه‌گیری شد و تحلیل آماری با آزمون واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $p < 0.05$ انجام شد.

یافته‌ها: مقادیر آدیپونکتین بافت قلب موش‌ها متعاقب شش هفته تمرین تداومی و مصرف مکمل عناب به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0.05$)، در حالی که سطوح لیپوکالین-۲ پلاسما و بافت قلب و آدیپونکتین پلاسما تغییر معنی‌داری نداشت ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: شش هفته تمرین تداومی و مصرف مکمل عناب، می‌تواند از طریق افزایش مقادیر آدیپونکتین بافت قلب باعث بهبود آسیب‌های قلبی ناشی از انفارکتوس شود.

کلیدواژه‌ها: تمرین تداومی، عصاره عناب، انفارکتوس قلبی، لیپوکالین-۲.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۰۷/۰۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۳/۰۲

* نویسنده مسئول: e.bambaeichi@yahoo.com

مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی شایع‌ترین علت مرگ‌ومیر در بیشتر کشورهای دنیا هستند. در ایران نیز بیماری‌های عروق کرونر عامل اصلی مرگ و میر و ناتوانی می‌باشند. عنوان شده است که بیش از ۵۰ درصد تمام مرگ‌ومیرها در ایران ناشی از بیماری‌های عروق کرونر و عوارض ناشی از آن است؛ این رقم طبق پیش‌بینی‌های انجام شده تا سال ۲۰۲۰ به بیش از ۷۵ درصد کل مرگ‌ومیرها می‌رسد^[1]. در دهه‌های اخیر، تعدادی از مطالعات ارتباط بین بافت چربی و عملکرد پاتولوژیک و توسعه خطر بیماری‌های

قلبی عروقی را نشان داده‌اند، که عمدتاً از طریق ترشح واسطه‌های شیمیایی به شکل اتوکراین/ پاراکراین/ اندوکراین عمل می‌کند و نه تنها عملکرد قلبی-عروقی، بلکه طیف گسترده‌ای از فرآیندهای بیولوژیکی را تنظیم می‌کنند^[2]. لیپوکالین-۲ (Lcn2) یا نوتروفیل ژلاتیناز مرتبط لیپوکالین (NGAL) یک گلیکوپروتئین با وزن مولکولی ۲۵ کیلودالتون است که اثرات باکتریواستاتیک (مهارکننده رشد باکتری) و آنتی‌آپتوزی دارد و تولید آن در سلول‌های مختلف، از جمله سلول‌های توبولی کلیه، سلول‌های اندوتلیال، قلب، ماکروفاژها در پلاک‌های آترواسکلروزیس نشان داده شده است^[3]. لیپوکالین-۲ دارای عملکردهایی مانند: انتقال رتینول‌ها و فرمون‌ها و سنتز پروستاگلاندین‌ها بوده و در انتقال آهن و اسیدهای چرب، القای آپوپتوز، مهار رشد باکتریایی و تعدیل پاسخ‌های التهابی نقش دارد^[4]. گزارش شده است که لیپوکالین-۲ ممکن است در پاسخ ایمنی ذاتی در پاتوژنز نارسایی قلبی دخالت کند^[5]. پژوهش‌ها نشان می‌دهد که بیان لیپوکالین-۲ در بیماران عروق کرونر قلب و انفارکتوس میوکارد^[6] و هم‌چنین در پلاسمای موش‌های آسیب شریانی کاروتید^[7] و موش‌های پیوند قلب، بعد از ایسکمی و برقراری مجدد جریان خون^[8] به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد. مطالعات اخیر افزایش در سطوح پلاسما نوتروفیل ژلاتیناز مرتبط با لیپوکالین در بیماری عروق کرونر را نشان می‌دهد و این افزایش می‌تواند در روند آترواسکلروز دخالت داشته باشد^[3]. یکی دیگر از فراوان‌ترین آدیپوکین‌های ترشح‌شده از بافت چربی، آدیپونکتین است که به‌عنوان AdipoQ، ACRP30 شناخته شده است. سطح سرمی آن در نمونه‌های انسانی در محدوده ۳ الی ۳۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر است که ۰/۰۵ درصد از پروتئین‌های تام پلاسما را تشکیل می‌دهد. ژن بیان‌کننده آدیپونکتین روی کروموزوم 3q27 انسان قرار دارد که این ناحیه با بیماری قلبی-عروقی و دیابت همراه است^[9]. آدیپونکتین علاوه بر سلول‌های چربی توسط بسیاری از دیگر انواع سلول‌ها از جمله قلب ترشح می‌شود^[10] یافته‌ها از نقش ضد التهابی، ضد استرس اکسیداتیو و فعالیت ضد آپوپتوزی آدیپونکتین در بیماران ایسکمی-رپر فیوژن ریوی حمایت می‌کند^[11]. آدیپونکتین از قلب در برابر توسعه نقص عملکرد سیستمیک پس از انفارکتوس میوکارد محافظت می‌کند و از طریق توانایی‌های خود در سرکوب هیپرتروفی قلب و فیبروز بینابینی، از قلب در برابر از دست دادن سلول‌های قلبی و مویرگ‌ها محافظت می‌کند^[12]. شواهد زیادی از نقش محافظت قلبی ضروری آدیپونکتین، در شرایط پاتولوژیک مختلف، از جمله انفارکتوس قلبی، ایسکمی/ رپر فیوژن مجدد، نارسایی قلبی، و بیماری‌های عروق کرونر قلب وجود دارد و خواص چندگانه‌ای برای آدیپونکتین مانند حساسیت انسولین، ضد التهاب و تنظیم تعادل انرژی شناخته شده است^[13]. از طرفی استرس‌های

اکسیداتیو در پاتوژنز (آسیب‌شناسی) بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی، سکنه مغزی، دیابت و ... نقش مهمی ایفا می‌کنند که برای مقابله با آن مصرف آنتی‌اکسیدانها توصیه میگردد^[14]. آنتی‌اکسیدانها مواد ضروری هستند که دارای توانایی محافظت از بدن در برابر آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌باشند^[15]. عنباب به دلیل داشتن ترکیباتی از قبیل تانن‌ها و فلاونوئیدها خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی دارد و از بدن در برابر استرس‌های اکسیداتیو محافظت می‌کند^[16]. میوه، برگ و حتی ریشه این گیاه به‌طور گسترده‌ای در طب سنتی برای درمان انواع بیماری‌ها مانند اختلالات گوارشی، ضعف، اختلالات کبدی، چاقی، مشکلات کلیوی، دیابت، تب، کم‌خونی، بدخوابی و کاهش درد مورد استفاده قرار می‌گیرد^[18,17]. همچنین، عنباب می‌تواند باعث جلوگیری از ایسکمی میوکارد و آسیب میوکارد شود^[19]. لیانگو چانگ (۲۰۱۱)، اثر عصاره عنباب را بر آسیب اکسیداتیو در عضلات قلب موش‌های تمرین کرده بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که عصاره عنباب، سطح پراکسیداسیون چربی قلب را کاهش، فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان قلب را افزایش و عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد^[20]. تاکنون پژوهش‌های مختلفی درباره تأثیر تمرینات ورزشی در بازتوانی قلبی بر روی آزمودنی‌های انسانی و حیوانی انجام شده است. برخی گزارشات نشان می‌دهند تمرینات ورزشی استقامتی طولانی‌مدت بعد از ایسکمی میوکارد (MI)، باعث افزایش معنی‌دار هیپرتروفی میوسیت‌های قلبی^[21] و جلوگیری از تغییر شکل ساختاری نامطلوب بطن چپ ناشی از تزریق ایزوپرنالین می‌گردد^[22]. همچنین تمرین تناوبی با شدت بالا، به‌طور مؤثر می‌تواند عوامل آنژیوژنز را افزایش دهد و عملکرد قلب را در موش‌ها پس از انفارکتوس قلبی بهبود بخشد^[23]. از طرفی برخی پژوهش‌ها نشان دادند تمرینات استقامتی کوتاه‌مدت بعد از انفارکتوس قلبی، می‌تواند آسیب بافتی را در قلب موش تشدید کند^[24]. بنا بر اطلاعات محقق تاکنون پژوهشی درباره اثر تعاملی فعالیت ورزشی و عصاره عنباب در بیماران انفارکتوس میوکارد انجام نشده است. بنابراین احتمال دارد که استفاده از فعالیت ورزشی در کنار مصرف عنباب پس از انفارکتوس میوکارد، به‌واسطه اثرات مشابه و کمکی آن‌ها، بتواند تأثیر مثبت مضاعفی در بهبود وضعیت و عملکرد قلب داشته باشد. از این‌رو پژوهش حاضر، تأثیر شش هفته تمرین تناوبی به همراه مصرف عصاره عنباب بر سطوح لیپوکالین-۲ و آدیپونکتین در پلاسما و بافت قلب را در موش‌های صحرایی دچار انفارکتوس قلبی مورد بررسی قرار داد.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی و کاربردی می‌باشد. این پژوهش در زمستان ۹۵ در محل آزمایشگاه حیوانات دانشکده کشاورزی دانشگاه بیرجند انجام شد. آزمودنی‌ها شامل ۳۰

سر موش صحرایی نژاد ویستار با وزن ۱۸۰ تا ۳۲۰ گرم و در محدوده سنی ۳-۲ ماه بودند. که به‌طور تصادفی ۲۴ سر القا انفارکتوس شدند و در ۴ گروه ۶ تایی شامل: کنترل انفارکتوس، انفارکتوس + مصرف عصاره عنباب، تمرین تناوبی + عصاره عنباب، انفارکتوس + تمرین تناوبی + عصاره عنباب تقسیم شدند. لازم به ذکر است یک گروه کنترل سالم (شامل ۶ سر) نیز در نظر گرفته شد. موش‌ها از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند تهیه شدند. حیوانات در محیطی با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، در قفس پلی‌کربنات (هر گروه در یک قفس) نگهداری شدند. تغذیه موش‌ها با پلت و نوشیدن آب اختیاری بود.

القاه انفارکتوس: القاه انفارکتوس قلبی با تزریق زیر جلدی ایزوپرنالین به میزان ۸۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به‌صورت محلول در نرمال سالین (به ازای هر ۱ میلی‌گرم دارو ایزوپرنالین، ۱ میلی‌لیتر نرمال سالین) در دو روز متوالی به فاصله ۲۴ ساعت، به موش‌ها به‌صورت زیر جلدی تزریق شد تا انفارکتوس میوکارد تجربی ایجاد گردد^[25]. برای اطمینان از القاه انفارکتوس میوکارد تجربی، به‌صورت رندومی تعدادی از موش‌ها دو روز بعد از انفارکتوس بی‌هوش شدند و نمونه‌های بافت قلب از بطن چپ آن‌ها با استفاده از تکنیک‌های هیستوشیمیایی رنگ‌آمیزی همتاکسیلین ائوزین مورد بررسی قرار گرفت و ظهور مناطق سفیدرنگ نشان‌دهنده آسیب نکرولی ناشی از انفارکتوس در بافت قلب تأیید شد. لازم به ذکر است از هر گروه موش‌هایی که به‌صورت رندومی برای تأیید ایجاد انفارکتوس انتخاب شدند، پس از نمونه‌برداری بافت قلبشان معدوم شدند و ۲۴ سر موش صحرایی بدون در نظر گرفتن این نمونه‌ها گروه‌بندی شدند. گروه‌های تمرینی پس از گذشت یک هفته از القاه انفارکتوس به مدت شش هفته تحت شرایط تمرین تناوبی به‌صورت دویدن روی تردمیل قرار گرفتند. در این مدت گروه کنترل تحت شرایط محیط استاندارد آزمایشگاه (بدون فعالیت) قرار داشتند. گروه‌های مصرف‌کننده عصاره عنباب طبق برنامه تنظیمی از مکمل عنباب استفاده می‌کردند.

نحوه عصاره‌گیری: برای عصاره‌گیری ابتدا ۵۰ گرم میوه عنباب محصول یکی از باغ‌های شهر بیرجند پودر شده را در ۱۰۰۰ سی سی اتانول ۸۰ درصد حل کرده و به مدت ۲۴ ساعت بر روی شیکر قرار گرفته، بعد از ۲۴ ساعت محلول از کاغذ صافی عبور داده می‌شود. برای حذف حلال نمونه‌های صاف‌شده درون صفحه‌های شیشه‌ای ریخته شده و به مدت یک تا دو روز در آن با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار می‌گیرد؛ بعد از تبخیر حلال، نمونه‌ها در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان استفاده قرار داده شدند^[26]. برای بررسی اجزای عصاره با توجه به اینکه درصد اجزای میوه عنباب بر اساس منطقه آب و هوایی

لیپوکالین-۲ رت ساخت شرکت زلبیو آلمان، با حساسیت ۰/۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر و آدیپونکتین رت با حساسیت ۲۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر به شیوه الیزا ارزیابی گردید. روش آماری

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزاری SPSS 22 انجام شد. از آزمون شاپیرو وی لک برای تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. برای سنجش فرضیه‌های پژوهش از آزمون واریانس یک‌طرفه و جهت تعیین تفاوت بین زوج گروه‌ها، از آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $p < 0.05$ استفاده شد.

یافته‌ها

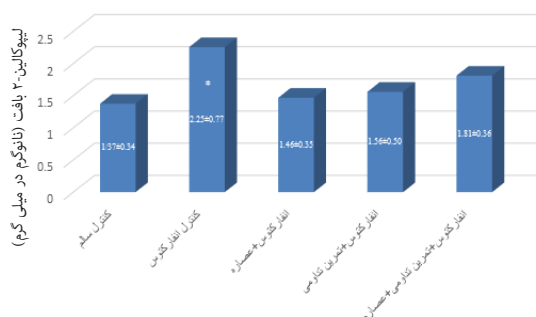
یافته‌های این پژوهش نشان داد، اجرای شش هفته تمرین تداومی به همراه مصرف مکمل عناب، بر سطوح لیپوکالین-۲ و آدیپونکتین پلاسما و همچنین مقادیر لیپوکالین-۲ بافت قلب در موش‌های صحرایی دچار انفارکتوس قلبی تأثیر معناداری نداشت؛ از طرفی سطوح لیپوکالین-۲ بافت قلب در گروه کنترل انفارکتوس نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معناداری نشان داد (نمودار ۱). همچنین افزایش اندکی در مقادیر لیپوکالین-۲ پلاسما (نمودار ۲) در گروه‌های تمرین تداومی + انفارکتوس + مصرف عصاره عناب و گروه تمرین تداومی + انفارکتوس + گروه انفارکتوس + عصاره نسبت به گروه کنترل انفارکتوس مشاهده شد اما این افزایش معنادار نبود ($p > 0.05$). از طرفی تمرین تداومی به همراه مصرف عصاره عناب بر سطوح آدیپونکتین بافت قلب در موش‌های صحرایی گروه تمرین تداومی + انفارکتوس + مصرف عصاره عناب نسبت به گروه کنترل انفارکتوس تأثیر معناداری داشت (نمودار ۳)، اما سطوح آدیپونکتین پلاسما در گروه‌های تمرین تداومی + انفارکتوس + مصرف عصاره عناب و گروه تمرین تداومی + انفارکتوس نسبت به گروه کنترل انفارکتوس تغییر معناداری نداشت (نمودار ۴).

در ایران و سایر کشورها متفاوت است. عصاره عناب در آزمایشگاه شیمی دانشگاه بیرجند آنالیز شد و پس از بررسی آزمایشگاهی، عصاره عناب حاوی تانن (۳۳/۹۶٪)، فلاونوئید (۴۲/۰٪)، پلی فنول (۳۱/۸۵٪) و کربوهیدرات محلول (۳۶/۹٪) طی یک دوره ۶ هفته‌ای با دوز مصرفی روزانه ۴۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، به هر موش صحرایی، گاوژ شد [27].

پروتکل تمرین تداومی هوازی: یک هفته پس از القا، انفارکتوس پروتکل تمرین هوازی دوییدن بر روی تردمیل شامل دو مرحله سازگاری (یک هفته) و برنامه تمرینی اصلی (۶ هفته) اجرا شد [28]. در مرحله سازگاری سرعت دوییدن و مدت تمرین به تدریج افزایش یافت به این صورت که سرعت تردمیل از ۵ متر به ۱۰ متر بر دقیقه و مدت تمرین از ۵ دقیقه در هر جلسه به ۱۰ دقیقه افزایش یافت، بدین ترتیب موش‌های صحرایی با پروتکل و شرایط تمرین سازگار شدند. سپس مرحله مداخله فعالیت ورزشی آغاز شد. گروه‌های تمرین تداومی، برنامه تمرینی اصلی را در هفته اول با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در روز و شیب نوار گردان صفر درجه برای ۵ جلسه در هفته شروع کردند. سرعت و مدت تمرین به‌طور تدریجی افزایش یافت به طوری که در پایان هفته ششم، موش‌ها قادر بودند با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه و ۴۰ دقیقه در روز بدون نیاز به ذکر است در هر جلسه ۸ دقیقه گرم کردن در ابتدا و ۴ دقیقه سرد کردن در پایان با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه انجام شد [29].

خون‌گیری و بافت‌برداری

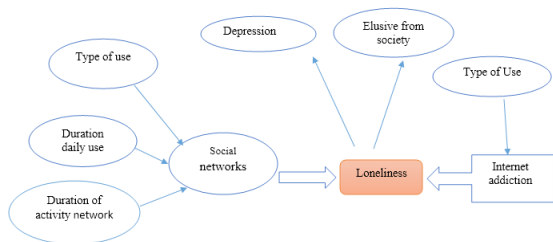
پس از اتمام ۶ هفته مداخله فعالیت ورزشی و مصرف عصاره عناب، دو روز پس از آخرین جلسه تمرینی هر یک از موش‌های صحرایی توسط تزریق ماده بیهوشی (ترکیب کتامین ۷۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلازین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند [30] و سپس قفسه سینه حیوان شکافته شد و نمونه‌های خون مستقیماً از قلب حیوان گرفته شد. سپس عضله قلب جدا و در سرم فیزیولوژیک شست‌وشو داده شد و بلافاصله با استفاده از ایزت مایع منجمد گشته و برای سنجش‌های بعدی به فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد انتقال یافت. نمونه‌های خونی نیز پس از مخلوط کردن لوله آزمایش با محلول اشباع EDTA به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۲۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و پلاسما به دست آمده، در فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد منجمد و نگهداری شد. بافت قلب توسط نیتروژن مایع هموژنیزه شده و سپس بافر حاوی مهار کننده پروتئاز ساخت کشور آمریکا، سنت لوئیس سیگما، به هر نمونه اضافه شد و به مدت ده دقیقه در ۱۴۰۰ دور در دقیقه و دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شد و مایع رویی جهت اندازه‌گیری پروتئین تام به روش برادفورد جمع‌آوری گردید [31]. سطوح لیپوکالین-۲ و آدیپونکتین در پلاسما و بافت قلب با استفاده از کیت‌های آلمانی



نمودار ۱) مقایسه اثر شش هفته مصرف عصاره، تمرین تداومی و مصرف عصاره به همراه تمرین تداومی بر سطوح لیپوکالین-۲ بافت قلب.

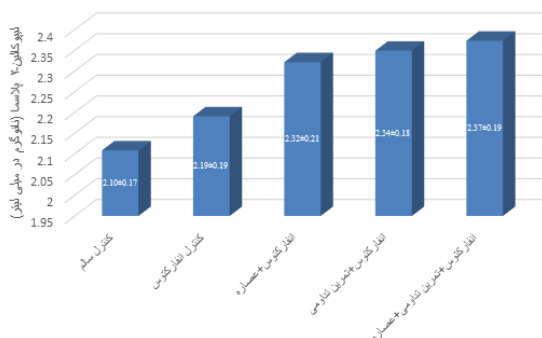
* اختلاف معنادار سطوح لیپوکالین-۲ بافت قلب در گروه کنترل انفارکتوس ($p = 0.038$) نسبت به گروه کنترل سالم.

آنتی اکسیدان قلب را افزایش و عملکرد قلب را بهبود می‌بخشد [20]، انتظار می‌رود از طریق مصرف مکمل آنتی اکسیدانی عناب و بازتوانی با تمرین تداومی این روند تا حدودی کنترل شود (شکل ۱).

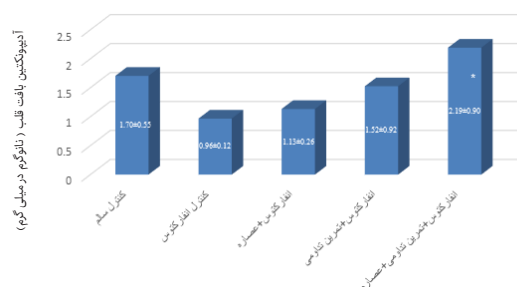


شکل (۱) مکانیزم ارتباط آدیپونکتین و لیپوکالین-۲ در استرس اکسیداتیو و آپوتوز سلول‌های قلبی

یافته‌های به‌دست‌آمده از پژوهش حاضر با تعدادی از مطالعات همسو است. جعفرزاده و همکاران (۲۰۱۵) بیان کردند پس از هشت هفته تمرین تناوبی هوازی با شدت متوسط تغییرات سطوح لیپوکالین-۲ و گلوکز پلاسما معنی‌دار نبوده آنها بیان کردند ارتباطات پیچیده درونی بین لیپوکالین-۲ و اختلالات متابولیکی ناشی از چاقی و التهاب و عوامل دیگری از جمله تغییرات هورمونی و متابولیسم سوبسترا وجود دارند که سبب تغییر سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ می‌شود که مستقل از اثرات تمرین است [33]. حسینی و همکاران (۲۰۱۶) در مقاله‌ای با عنوان اثر تمرین هوازی و مصرف عصاره بنه بر سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ و شاخص مقاومت به انسولین در موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین گزارش کردند بین سطوح پلاسمایی شاخص لیپوکالین-۲ در گروه‌های پنج‌گانه تمرین و مصرف عصاره بنه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد که احتمالاً به دلیل کم بودن مدت تمرین و دوز مصرفی عصاره بنه است [34]. قربانین و همکاران (۲۰۱۷) با بررسی اثر یک دوره تمرین مقاومتی فزاینده بر سطوح لیپوکالین-۲ و نیمرخ لیپیدی در مردان غیرفعال، عدم تأثیر معنی‌دار تمرین بر لیپوکالین-۲ را نشان داد، هرچند که تمرینات مقاومتی باعث کاهش معنی‌دار برخی شاخص‌های چربی خون شد، آنها بیان کردند از آنجائی که لیپوکالین-۲ از منابع غیر از بافت چربی مانند سلول‌های اپی‌تلیال، کبد، کلیه و ریه ترشح می‌شود احتمالاً فعالیت ورزشی با تحریک این سلول‌ها و سایر عوامل التهابی باعث ترشح بیشتر لیپوکالین-۲ شده است هرچند این افزایش معنادار نبوده است [35]. طبق بررسی‌های محقق، پژوهش‌ها درباره اثر تمرین بر تغییرات لیپوکالین-۲ و مقادیر آدیپونکتین در بافت قلب بسیار محدود است. سونگ و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که لیپوکالین-۲ می‌تواند پاسخ‌های اتوفازی مفید قلبی را به ایسکیمی متوقف کند و در مرگ سلولی ناشی از ایسکیمی مشارکت نماید [36]. سانگ و همکاران (۲۰۱۸) بیان کردند افزایش لیپوکالین-۲ در بافت قلب از طریق تسهیل ورود سیدروفورهای آهن به داخل سلول،

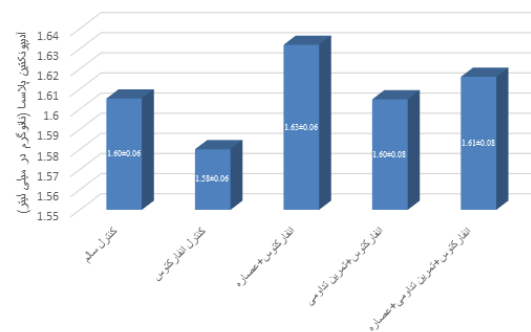


نمودار (۲) مقایسه اثر شش هفته مصرف عصاره، تمرین تداومی و مصرف عصاره به همراه تمرین تداومی بر سطوح لیپوکالین-۲ پلاسما.



نمودار (۳) مقایسه اثر شش هفته مصرف عصاره، تمرین تداومی و مصرف عصاره به همراه تمرین تداومی بر سطوح آدیپونکتین بافت قلب.

* اختلاف معنادار سطوح آدیپونکتین بافت در گروه انفارکتوس + تمرین تداومی + عصاره نسبت به گروه کنترل انفارکتوس (P=0/023).



نمودار (۴) مقایسه اثر شش هفته مصرف عصاره، تمرین تداومی و مصرف عصاره به همراه تمرین تداومی بر سطوح آدیپونکتین پلاسما

بحث

نتایج پژوهش نشان داد، پس از ۶ هفته تمرین تداومی به همراه مصرف عصاره عناب، مقادیر آدیپونکتین بافت قلب موش‌های صحرایی افزایش یافت. با وجود این در سطوح لیپوکالین-۲ بافت قلب و لیپوکالین-۲ پلاسما و آدیپونکتین پلاسما تغییر معناداری دیده نشد. گزارشات بیان می‌کنند که لیپوکالین-۲ در تجمع آهن درون سلول‌های قلبی، التهاب و آپیتوز نقش دارد در حالی که آدیپونکتین برخلاف لیپوکالین-۲ از طریق مکانیزم ناشناخته‌ای ورود آهن به درون سلول‌های قلبی را اصلاح می‌کند؛ از طرفی تجمع آهن درون کاردیومیوسیت‌ها موجب تولید رادیکال‌های آزاد شده [32] و از آنجا که عصاره عناب، فعالیت آنزیم‌های

فیزیولوژیک متفاوت ناشی از القاء انفارکتوس در موش و تفاوت در شدت تمرین باشد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که در مطالعاتی که کاهش بافت چربی به ویژه چربی احشایی پس از ورزش بیشتر بوده، سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ نیز کاهش یافته است^[35]. بنابراین تغییرات وزنی، استرس القاء انفارکتوس، مدت‌زمان شروع تمرین پس از القاء انفارکتوس همه عواملی هستند که می‌تواند باعث تناقض در نتایج شود. هم‌چنین از آنجائی که در پژوهش‌ها برای لیپوکالین-۲ هم اثرات پیش آپیتوزی و هم ضد آپیتوزی گزارش شده است^[45] تغییرات سطوح لیپوکالین-۲ بافت قلب را می‌توان پاسخ‌ی التهابی در جهت رفع آسیب میوکارد دانست. به نظر می‌رسد در پژوهش حاضر تغییرات سطوح لیپوکالین-۲ در جهت رفع شرایط التهابی بافت قلب بوده است هرچند مکانیزم عمل لیپوکالین-۲ بسیار پیچیده است و نمی‌توان اثر التهابی و یا محافظتی آن را در بافت قلب با اطمینان توجیه کرد. هم‌چنین این احتمال وجود دارد که چون بافت قلب به‌عنوان منبع ترشح این پروتئین محسوب می‌شود، تمرین و مصرف عصاره تحریک اندکی در افزایش لیپوکالین-۲ بافت قلب ایجاد کرده هرچند معنادار نبود.

در پژوهش حاضر پس از ۶ هفته تمرین تداومی به همراه مصرف عصاره عناب، مقادیر آدیپونکتین بافت قلب موش‌های صحرایی افزایش یافت؛ آدیپونکتین از قلب در برابر توسعه نقص عملکرد سیستمیک پس از انفارکتوس میوکارد محافظت می‌کند^[12]. برخی از مکانیسم‌هایی که به‌وسیله آدیپونکتین اعمال می‌شود به ویژگی ضد آتروژنیک و ضدالتهابی آن مربوط می‌شود که با کاهش گونه‌های واکنشی اکسیژن، کاهش سطوح سیتوکین‌های التهابی مانند فاکتور نکروز تومورآلفا و فعال‌سازی اکسید نیتریک اندوتلیال سنتتاز همراه است^[11]. نتایج مربوط به آدیپونکتین با برخی پژوهش‌ها همسو است، بطوریکه شو و همکاران (۲۰۱۵) اثر تمرین هوازی بر سطح پلاسمایی آدیپونکتین و بیان پروتئین مربوط به آدیپونکتین در بافت میوکارد موش‌های بیمار شده با آپولیپوپروتئین ای را مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند دوازده هفته برنامه ورزشی هوازی اعمال‌شده تنها اثرات کمی در وزن بدن، سطح چربی خون و سطح آدیپونکتین پلاسمای موش‌های آپولیپوپروتئین ای دارد، اما بیان چهار پروتئین مربوط به آدیپونکتین، گیرنده آدیپونکتین نوع ۱، گیرنده آلفا فعال‌شده با پراکسیزوم، پروتئین کیناز فعال‌شده با آدنوزین مونو فسفات و پروتئین کیناز فعال‌شده با آدنوزین منوفسفات فسفریله، در بافت میوکارد موش‌های بیمار شده با آپولیپوپروتئین ای افزایش یافت^[46]. عبدی و همکاران (۱۳۹۱) تأثیر ۸ هفته بازتوانی قلبی بر سطح سرمی آدیپونکتین و لیپوپروتئین‌های پلاسما در مردان مبتلا به بیماری تنگی عروق کرونر را مورد بررسی قرار دادند و نتایج افزایش سطح آدیپونکتین و عدم تغییر وزن

ارتباط مثبتی با نارسایی قلبی در نمونه‌های انسانی و موش دارد^[37]. هم‌چنین لیپوکالین-۲ در طول فرایند ایسکیمی و برقراری مجدد جریان خون و در بیماری‌های قلبی عروقی و انفارکتوس میوکارد افزایش می‌یابد^[38]، با این حال برخی از مطالعات بر روی موش نشان می‌دهد که لیپوکالین-۲ می‌تواند یک مکانیسم محافظ علیه بیشتر فعال شدن التهاب از طریق سرکوب تولید سیتوکین ناشی از لیپوپلی ساکارید باشد^[39]. برخی پژوهش‌ها درباره اثرات ورزش با نتایج پژوهش حاضر ناهمسو است؛ طالبی گرگانی و همکاران (۲۰۱۱) در پژوهش خود روی ۳۲ سر موش صحرایی نژاد ویستار تأثیر یک جلسه فعالیت ورزشی هوازی را بر بیان ژن لیپوکالین-۲ بافت چرب و سطوح پلاسمایی آن مورد بررسی قرار دادند و نشان دادند که سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ در گروه‌های تمرین نسبت به گروه‌های کنترل پایین‌تر بوده است که این کاهش می‌تواند نشان‌دهنده کاهش التهاب ناشی از دیابت با ورزش باشد^[40]. مقدسی و همکاران (۲۰۱۴) تأثیر دو نوع تمرین مقاومتی و استقامتی را به مدت هشت هفته بر سطح لیپوکالین-۲ پلاسما مردان جوان سالم مورد مطالعه قرار دادند، نتایج آنها نشان داد هشت هفته تمرین استقامتی و مقاومتی باعث کاهش معنی‌دار بر سطح لیپوکالین-۲، نسبت به گروه کنترل و کاهش معنی‌دار گلوکز و مقاومت انسولینی نسبت به پیش‌آزمون در مردان جوان سالم می‌شود و نتیجه گرفتند فعالیت ورزشی به دلیل ماهیت ضدالتهابی می‌تواند باعث کاهش سطوح لیپوکالین-۲ در افراد سالم شود^[41]. عینر و همکاران (۲۰۰۷) با استفاده از یک مدل پیوند قلب هنروتروپیک قلب دریافتند که ایسکیمی و رپرفیوژن منجر به بالا بردن تنظیم mRNA لیپوکالین-۲ در قلب در ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از برقراری مجدد جریان خون می‌گردد^[42]. شمشکی و همکاران (۲۰۱۶)، در بررسی اثر شش هفته تمرین هوازی بر سطوح لیپوکالین-۲، انسولین و مقاومت به انسولین به این نتیجه رسیدند که شش هفته تمرین هوازی موجب افزایش معنادار لیپوکالین-۲ پلاسما و کاهش معنادار مقاومت به انسولین شد که احتمالاً افزایش لیپوکالین-۲ می‌تواند یک مکانیسم محافظتی در برابر التهاب و مقاومت به انسولین باشد^[43]. دمیچی و همکاران (۲۰۱۱) در مطالعه خود روی ۹ مرد چاق و ۹ مرد با وزن نرمال با انجام پروتکل بروس بر روی تردمیل افزایش سطح لیپوکالین-۲ در هر دو گروه را گزارش کردند و عنوان کردند ورزش شدید به‌عنوان یک محرک التهابی موجب تخریب پروتئین و بافتهای چربی و در نتیجه افزایش سطح لیپوکالین-۲ می‌شود^[44]. به نظر می‌رسد افزایش سطوح لیپوکالین-۲ می‌تواند نشان‌دهنده ترشح و تولید این پروتئین در بافت قلب باشد و این احتمال نیز وجود دارد که لیپوکالین-۲ به‌عنوان یک واسطه در بازسازی قلبی نقش ایفا کرده باشد^[38]. از طرفی دلیل احتمالی تناقض نتایج پژوهش حاضر می‌تواند نوع آزمودنی، بیمار بودن، شرایط

آزمودنی‌ها را نشان داد^[47]. دهقانی و همکاران (۲۰۱۵) طی پژوهش خود اثرات ۱۰ هفته تمرین هوازی را بر سطوح آدیپونکتین پلاسما مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که تمرینات منظم تناوبی هوازی (۵۵ تا ۸۵ درصد ضربان قلب بیشینه) موجب افزایش معنادار آدیپونکتین پلاسمایی دانشجویان پسر غیر ورزشکار شد و پس از ۴ هفته بی‌تمرینی کاهش سطوح آدیپونکتین مشاهده گشت^[48]. در مورد تأثیر تمرینات ورزشی در بازتوانی قلبی ناز و همکاران (۲۰۱۵)، نشان دادند که تمرین تناوبی و تداومی هوازی، مداخله‌های مهم برای بهبود عملکرد قلب، بازسازی و ظرفیت فیزیکی در موش‌های مبتلابه نارسایی مزمن قلبی هستند، که ظرفیت هوازی و عملکرد همودینامیکی را در این موش‌ها افزایش داد^[49]. از طرفی برخلاف نتایج پژوهش حاضر، پژوهش رنجبر و همکاران (۲۰۱۶) درباره اثر تمرین تداومی هوازی بر سطوح سرمی کبد، شاخص آسیب در موش‌های دچار انفارکتوس قلبی نشان داد که ۱۰ هفته تمرین تداومی هوازی با شدت متوسط، هیچ تأثیری بر عملکرد قلب در این موش‌ها نداشت^[50]. در مطالعه حاضر اگرچه سطوح پلاسمایی لیپوکالین-۲ و آدیپونکتین تغییر معناداری نداشت، اما به نظر می‌رسد افزایش آدیپونکتین در بافت قلب در نتیجه اثرات مثبت تمرین و مصرف عصاره آنتی‌اکسیدانی عنباق بوده است. لازم به ذکر است تاکنون هیچ پژوهشی تأثیر فعالیت ورزشی را بر تغییرات سطوح آدیپوکالین‌های مرتبط با قلب، در بافت قلب مورد بررسی قرار نداده است و پژوهش‌ها درباره اثر عصاره عنباق بر عملکرد قلبی بسیار محدود است. قنبری نیکی و همکاران (۲۰۱۳)، اثر تمرینات هوازی را با یا بدون عصاره آبی عنباق بر روی نسفاتین-۱، آدنوزین تری فسفات، غلظت کلسترول با چگالی بالا و پایین فوندوس و کبد و نسفاتین-۱ پلاسما، در موش‌های ماده بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که ورزش و مصرف عنباق ممکن است از اضافه وزن و بیماری‌های قلبی-عروقی پیشگیری کند^[28]. همتی و همکاران (۲۰۱۵) اثر عصاره آبی و الکلی میوه‌های عنباق و زرشک و زعفران را بر سطوح آدیپونکتین موش‌های دیابتی بررسی کردند و افزایش سطوح آدیپونکتین و کاهش پروفایل‌های لیپیدی در تمام گروه‌های عصاره را گزارش نمودند^[51]. یافته‌های پژوهش حاضر افزایش آدیپونکتین (کاردیوکالین محافظتی مرتبط با قلب) را در گروه تمرین و مصرف عصاره در بافت قلب نشان داد و این مهم احتمالاً گواه اثرات مفید فعالیت ورزشی و عصاره آنتی‌اکسیدانی عنباق در مراحل بازتوانی قلبی است. هرچند به نظر می‌رسد مدت‌زمان یک هفته برای بازتوانی طبیعی موش‌ها و شروع تمرین پس از القا انفارکتوس، کوتاه بوده و نیز توأم شدن تمرین و گاوژ در یک روز و عدم فاصله زمانی کافی برای استراحت، یک عامل استرسی برای موش‌های بیمار

محسوب می‌شود و می‌تواند یکی از محدودیت‌های تحقیق باشد و شاید توجیهی باشد که مداخلات تمرین و مصرف عصاره نتوانسته سطوح التهاب را به‌طور کامل در بافت قلب و پلاسما از بین ببرد.

پیشنهاد می‌شود روش‌های القای انفارکتوس با جراحی همراه با تجویز دوره‌های استراحت طولانی‌تر پس از القاء انفارکتوس و اجرای پروتکل‌های تمرینی بلندمدت و مصرف دوزهای متفاوت عصاره عنباق، بر روی نمونه‌های حیوانی انفارکتوس قلبی در پژوهش‌های آتی مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

شش هفته تمرین تداومی به همراه مصرف عصاره عنباق سطوح آدیپونکتین بافت قلب را افزایش می‌دهد که می‌تواند بیانگر نقش ضدالتهابی فعالیت ورزشی و نقش آنتی‌اکسیدانی عنباق باشد. باین‌حال به‌منظور درک بیشتر سازوکار عملکرد لیپوکالین-۲ در بیماران قلبی انجام پژوهش‌های بیشتر ضرورت دارد.

تشکر و قدردانی: نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از همکاری صمیمانه همکاران واحد آزمایشگاهی دانشکده کشاورزی دانشگاه بیرجند و به‌ویژه استاد ارجمند جناب آقای دکتر سریر و هم‌چنین کلیه عزیزانی که در روند اجرای این طرح ما را یاری رساندند، اعلام می‌دارند.

تأییدیه اخلاقی: نویسندگان کلیه اصول اخلاقی مربوط به تحقیقات روی نمونه‌های حیوانی را رعایت نموده و مجوزهای لازم را از کمیته اخلاق پژوهش در حوزه حیوانات اخذ نمودند.

تعارض منافع: هیچ‌گونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

سهم نویسندگان: مهشید حسینی (نویسنده اول) پژوهشگر اصلی و نگارنده مقاله؛ عفت بمبئی چی (نویسنده دوم) استاد راهنمای نگارش مقاله و نویسنده مسئول؛ هادی سریر (نویسنده سوم) استاد راهنما و مشاور مراحل آزمایشگاهی؛ مهدی کارگرفرد (نویسنده چهارم) استاد مشاور تحلیل آماری؛ مهدی مقرنسی (نویسنده پنجم) استاد مشاور روش تحقیق و پروتکل ورزشی.

منبع مالی: مطالعه حاضر با حمایت مالی واحد امور پژوهشی دانشگاه اصفهان انجام شده است.

منابع

- Hatmi Z, Tahvildari S, Gafarzadeh Motlag A, Sabouri Kashani A. Prevalence of coronary artery disease risk factors in Iran: a population based survey. *BMC Cardiovasc Disord.* 2007;7:32-7. [Persian]
- Feijóo-Bandín S, Rodríguez-Penas D, García-

- adiponectin deficiency-accentuated myocardial injury and inflammation in endotoxemia. *J Mol Cell Cardiol.* 2016;93:18-31.
- 14- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and metaanalysis. *JAMA.* 2007;297:842-57.
- 15- Esteki T, Urooj A. Phytochemical profile and antioxidant potential of different tissues of *Zizyphus Jujuba* mill. *IJFNS.* 2012;1(3):144-57.
- 16- Ta'ati M, Alireza'I M, Mashkooto Sadat MH, Rasoulia B, Dezfoulian O, Neenati Sh. The effects of antioxidant Jujube fruit juice extracts on oxidative stress induced ethanol in liver and kidney of male rats. *J Lorestan Univ Med Sci.* 2011; 13(48):57-70. [Persian]
- 17- Zhang H, Jiang L, Ye S, Ye Y, Ren F. Systematic evaluation of antioxidant capacities of the ethanolic extract of different tissues of jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) from China. *Food Chem Toxicol.* 2010;48(6):1461-65.
- 18- Zhang Sh, Li N. Effects of carbon monoxide on quality, nutrients and antioxidant activity of post-harvest jujube. *J Sci Food Agric.* 2014;94(5):1-7.
- 19- Cheng D, Zhu C, Cao J, Jiang W. The protective effects of polyphenols from jujube peel (*Zizyphus Jujube* Mill) on isoproterenol-induced myocardial ischemia and aluminum-induced oxidative damage in rats. *Food Chem. Toxicol.* 2012;50(5):1302-8.
- 20- Liang S, Juan J. Effect of jujube extract on oxidative injury in heart muscles of exhausted training rats. *Afr J Microbiol Res.* 2011;5(14):1896-9.
- 21- Bitto V, Waard MC, Biesmans L, Lenaerts I, Ozdemir S, Deel E, et al. Early exercise training after myocardial infarction prevents contractile, but not electrical remodeling or hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2009;86(1):72-81.
- 22- Serra AJ, Santos MH, Bocalini DS, Antônio EL, Levy RF, Santos AA, et al. Exercise training inhibits inflammatory cytokines and more than prevents myocardial dysfunction in rats with sustained β -adrenergic hyperactivity. *J Physiol.* 2010;588(13):2431-42.
- 23- Karbalaefar S, Gaeini AA, Kordi MR, Nuri R, Ghorbani P. The effect of 6-week high intensity interval training on the VEGF/COL-18 ratio and some echocardiographic indices in rats with myocardial infarction. *J Kermanshah Univ Med Sci.* 2016;20(3):94-8. [Persian]
- 24- Jazi AA, Abdi H, Ahmadi MR, Cheraghi J. Effect Rúa V, Mosquera-Leal A, González-Juanatey JR, Lago F. Adipokines at the cardiovascular system: role in health and disease. *SM J Endocrinol.* 2016;2(1):1009-17.
- 3- Soylu K, Aksan G, Nar G, Özdemir M, Gülel O, İnci S, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are correlated with the complexity and the severity of atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol.* 2015;15(6):450-55.
- 4- Cowland JB, Sørensen OE, Sehested M, Borregaard N. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 β , but not by TNF- α . *J Immunol.* 2003;171(12):6630-9.
- 5- Yndestad A, Landrø L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in clinical and experimental heart failure. *Eur Heart J.* 2009;3:1229-36.
- 6- Choi KM, Lee JS, Kim EJ, Baik SH, Seo HS, Choi DS, et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *EJL.* 2008;158:203-7.
- 7- Bu DX, Hemdahl AL, Gabrielsen A, Fuxe J, Zhu C, Eriksson P, et al. Induction of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in vascular injury via activation of nuclear factor B. *Am J Pathol.* 2006;169:2245-53.
- 8- Aigner F, Maier HT, Schwelberger HG, Wallnöfer EA, Amberger A, Obrist P, et al. Lipocalin-2 regulates the inflammatory response during ischemia and reperfusion of the transplanted heart. *AJT.* 2007;7:779-88.
- 9- Shibata R, Ouchi N, Murohara T. Adiponectin and cardiovascular disease. *Circ J.* 2009;73:608-14.
- 10- Ding G, Qin Q, He N, David SCF, Hou J, Liu J, et al. Adiponectin and its receptors are expressed in adult ventricular cardiomyocytes and upregulated by activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *JMCC.* 2007;43:73-84.
- 11- Li D, Song L, Wang J, Meng C, Cui X. Adiponectin protects against lung ischemia-reperfusion injury in rats with type 2 diabetes mellitus. *Mol Med Rep.* 2018;17(5):7191-201.
- 12- Shibata R, Izumiya Y, Sato K, Papanicolaou K, Kihara S, Colucci WS, et al. Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;42(6):1065-74.
- 13- Ren J, Xu X, Wang Q, Ren SY, Dong M, Zhang Y. Permissive role of AMPK and autophagy in

- in Streptozotocin-induced diabetic rats. *J Hori Med Sci.* 2016;22(1):27-33. [Persian]
- 35- Ghorbanian B, Esmaelzadeh D. Effect of progressive resistance training on serum Lipocalin-2 and lipid profiles in in-active men. *J Endocrin Met.* 2016;18(5):378-85. [Persian]
- 36- Sung HK, Chan YK, Han M, Jahng JWS. Lipocalin-2 (NGAL) attenuates autophagy to exacerbate cardiac apoptosis induced by myocardial ischemia. *Cell Phys J.* 2017;232(8):2125-34.
- 37- Song E, Ramos SV, Huang X, Liu Y. Holo-lipocalin-2-derived siderophores increase mitochondrial ROS and impair oxidative phosphorylation in rat cardiomyocytes. *National Acad Sciences.* 2018;115(7):1576-81.
- 38- Xu G, Ahn J, Chang S, Eguchi M, Ogier A, Han S, et al. Lipocalin-2 induces cardiomyocyte apoptosis by increasing intracellular iron accumulation. *J Bio Chem.* 2012;287(7):4808-17.
- 39- Corripio R, González JM, Pérez J, Näf S, Gallart L, Nosàs R, et al. Weight loss in prepubertal obese children is associated with a decrease in adipocyte fatty-acid-binding protein without changes in lipocalin-2: a 2-year longitudinal study. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(6):887-93.
- 40- Talebigarkani E, Hosseiniandargolli M, Fathi R, Safarzadeh A. The changes of Lipocalin2 gene expression in adipose tissue in response to one session exercise in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Endocrin Met.* 2012;2 (14):178-84.
- 41- Moghadasi M, Domieh AM. Effects of resistance versus endurance training on plasma Lipocalin-2 in young men. *Asian J Sport Med.* 2014;5(2):108-14. [Persian]
- 42- Aigner F, Maier HT, Schwelberger HG, Wallnöfer EA, Amberger A, Obrist P, et al. Lipocalin-2 regulates the inflammatory response during ischemia and reperfusion of the transplanted heart. *Am J Transplant.* 2007;7(4):779-88.
- 43- Shemshaki A, Hosseini M, Saghebjo M, Gharari Arefi R. The effect of six weeks aerobic training on lipocalin 2, insulin and insulin resistance in streptozotocin-diabetic male rats. *J Physio Manag Res Sport.* 2011;8(1):51-61. [Persian]
- 44- Damirchi A, Rahmani-Nia F, Mehrabani J. Lipocalin-2: Response to a short-term treadmill protocol in obese and normal-weight men. *J Human Spo Exe.* 2011;6(1):59-67. [Persian]
- 45- Kehrer JP. Lipocalin-2: pro- or anti-apoptotic? *Cell Biol Toxicol.* 2010;26:83-9.
- of endurance exercise training on morphological changes in rat heart tissue following experimental myocardial infarction. *J Basic Res Med Sci.* 2017;4(1):8-16. [Persian]
- 25- Kesarwani N, Azmi L. Evaluation of cardioprotective effect of *Tinospora cordifolia* against isoprenaline induced myocardial infarction in rats. *Int J Curr Microbiol Appl Sci.* 2014;3(3):543-55. [Persian]
- 26- Dashtban M, Sarir H, Omidi A. The effect of *Prosopis farcta* beans extract on blood biochemical parameters in streptozotocin-induced diabetic male rats. *Adv Biomed Res.* 2016;5:116-122. [Persian]
- 27- Ebrahimi S, Sadeghi H, Pourmahmoudi A, Askariyan SH, Askari S. Protective effect of *Zizphus vulgaris* extract, on liver toxicity in laboratory rats. *Yasuj Uni Med Sci.* 2011;16(2):172-80. [Persian]
- 28- Ghanbari Niaki A, Hosseini F, Roodbari F, Rahmati Ahmadabad S, Roodbari M. Effects of aerobic training, with or without *Zizyphus Jujuba* water extraction, on fundus nesfatin-1, ATP, HDL-C, and LDL-concentrations in female rats. *J Phys Act Health.* 2013;4:9-16. [Persian]
- 29- 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(2):346-54.
- 30- Yang YL, Chen CL, Chen CM, Ko WC. Hesperetin-5, 7, 3'-O-triacetate suppresses airway hyperresponsiveness in ovalbumin-sensitized and challenged mice without reversing xylazine/ketamine-induced anesthesia in normal mice. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017;18(39):1-7.
- 31- Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72(1-2):248-54.
- 32- siri-Angkul N, Chattapakorn SC, Chattapakorn N. Roles of lipocalin 2 and adiponectin in iron overload cardiomyopathy. *J Cell Physiology.* 2017:1-7.
- 33 - Jafarzadeh M, Shemshki A, Kordi MR, Hedayati M. The effect of 8 week aerobic interval training on the plasma levels of Lipocalin 2, insulin, glucose and insulin resistance in obese women. *Exer Physi Acti.* 2015;8(1):1157-66. [Persian]
- 34- Hosseini M, Shemshaki A, Saghebjo M, Gharari Arefi R. Effect of aerobic training and *Pistacia atlantica* extract consumption on plasma levels of Lipocalin-2 and insulin resistance index

- 49- Nunes RB, Alves JP, Kessler LP, Dornelles AZ, Stefani GP, Lago PD. Interval and continuous exercise enhances aerobic capacity and hemodynamic function in CHF rats. *Brazilian J Phys Therap.* 2015;19(4):257-63.
- 50- Ranjbar K, Nazm F, Nazari A, Golami MR. Effect of 10 weeks aerobic exercise training on left ventricular systolic function, Caspase-3 level and infarction size in myocardial infarction rat. *J Know Health.* 2015;10(3):16-23. [Persian]
- 51- Hemmati M, Asghari S, Zohoori E, Karamian M. Hypoglycemic effects of three Iranian edible plants; jujube, barberry and saffron: Correlation with serum adiponectin level. *Pakistan J Pharma sci.* 2015;28(6):2095-99. [Persian]
- 46- Zhu XJ, Chen LH, Li JH. The effects of aerobic exercise on plasma adiponectin level and adiponectin-related protein expression in myocardial tissue of ApoE-/- Mice. *J Sports Sci Med.* 2015;14:877-82.
- 47- Abdi M, Marefati H, Moazenzadeh M. The effect of cardiac rehabilitation on the serum levels of adiponectin and lipoproteins in male atherosclerotic patients. *Kerman Uni Med Sci.* 2012;19(4):317-25. [Persian]
- 48- Dehghani K, Mogharnasi M. Effects of ten weeks of aerobic interval training and four weeks detraining on plasma adiponectin level in male student non-athletes. *Zahedan Res Med Sci.* 2015;17(10):29-34. [Persian]