

The effect of bone marrow stem cell transplantation with an aerobic training course on inflammatory and cardiac damage indices in male rats with myocardial infarction

Shirin Abazari¹, Seyed Abdollah Hashemvarzi^{1*2}, Kamal Ranjbar³

1. Ph.D Candidate in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

2. Assistant Professor of Exercise Physiology Department, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

3. Assistant Professor of Physical Education and Sport Sciences Department, Bandar Abbas Branch, Islamic Azad University, Bandar Abbas, Iran

Received: 10 June 2024; Accepted: 4 August 2024, Published: 20 December 2024

Abstract

Introduction: Cardiac infarction is one of the most common ischemic heart diseases, and new treatment methods are being considered for its control and treatment. The aim of the present study was to investigate the effect of bone marrow stem cell transplantation with an aerobic training course on inflammatory and cardiac damage indices in male rats with myocardial infarction.

Methods:

In an experimental study, 60 male rats were divided into 6 groups of 10 rats: healthy control, patient control, sham, training, cell, and training + cell. To induce myocardial infarction, the anterior descending artery was completely blocked using 0.6 silk thread. Bone marrow stem cell extraction, using neobar slide, about 10^6 cells were injected for each mouse through the tail vein. Rats in the training group performed aerobic exercise with an intensity of 17 m/min for 10 weeks. Inflammatory indices TNF- α and IL-10 and damage indices CK and LDH were measured. One-way analysis of variance and Tukey's test were used to check the significant difference between the groups. The significance level was less than $p \leq 0.05$.

Results: Myocardial infarction increased TNF- α , decreased IL-10 and increased CK and LDH values, which were significant compared to the control group. The serum levels of TNF- α and IL-10 in the experimental groups decreased and increased, respectively, compared to the patient group, but the changes of TNF- α only in the training + cell group ($P=0/049$) and the changes of IL-10 only in the training ($P=0/028$) and training + cell groups ($P=0/000$) compared to the patient group was significant. CK and LDH damage indices were significantly decreased in the experimental groups of exercise, cell and exercise + cell compared to the patient group ($P=0/000$).

Conclusion: In the present study, bone marrow stem cell transplantation with a course of aerobic training reduced inflammation and reduced heart damage indicators in rats suffering from heart attack. Therefore, it seems that this method can improve the condition of patients and be considered as a therapeutic solution.

Keywords: Aerobic training, Stem cell, inflammation, Cardiac damage, Myocardial infarction

¹. Corresponding author

Seyed Abdollah Hashemvarzi

Address: Department of Physical Education & sport Science, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Tel: 09389041214

Email: hashemvarzi_tkd@yahoo.com

اثر پیوند سلول بنیادی مغز استخوان به همراه انجام یک دوره تمرین هوازی بر برخی شاخص‌های التهابی و آسیب قلبی در موش‌های صحرایی نر به دنبال القاء سکتة قلبی

شیرین ابادری^۱، سید عبدالله هاشم‌ورزی^{۱*}، کمال رنجبر^۲

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

۳. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بندرعباس، دانشگاه آزاد اسلامی، بندرعباس، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۳/۲۱، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۱۴، تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۰۹/۳۰

چکیده:

زمینه و هدف: سکتة قلبی یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ایسکمیک قلبی است که امروزه روش‌های درمانی جدیدی برای کنترل و درمان آن مورد توجه قرار گرفته است. هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر پیوند سلول بنیادی مغز استخوان به همراه انجام یک دوره تمرین هوازی بر شاخص‌های التهابی و آسیب قلبی در موش‌های صحرایی نر به دنبال القاء سکتة قلبی بود.

مواد و روش‌ها:

۶۰ سر موش نر در یک مطالعه تجربی به ۶ گروه ۱۰ تایی کنترل سالم، بیمار، شم، تمرین، سلول و تمرین + سلول تقسیم شدند. برای القاء سکتة قلبی، شریان پایین رونده قدامی با استفاده از نخ سیلک ۰/۶ به طور کامل مسدود شد. سلول بنیادی مغز استخوان با استفاده از لام نئوبار، حدود ۱۰^۶ سلول برای هر موش از طریق سیاهرگ دمی تزریق شد. موش‌های گروه تمرینی به مدت ۱۰ هفته تمرین هوازی را با شدت ۱۷ متر بر دقیقه انجام دادند. شاخص‌های التهابی TNF- α و IL-10 و شاخص‌های آسیب CK و LDH اندازه‌گیری شد. از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و توکی برای بررسی اختلاف معناداری بین گروه‌ها استفاده شد. سطح معناداری $P \leq 0/05$ بود.

نتایج: سکتة قلبی سبب افزایش TNF- α ، کاهش IL-10 و افزایش مقادیر CK و LDH گردید که در مقایسه با گروه کنترل معنی دار بود. مقادیر TNF- α و IL-10 در گروه‌های تجربی نسبت به گروه بیمار به ترتیب کاهش و افزایش یافت اما تغییرات TNF- α تنها در گروه تمرین + سلول ($P=0/049$) و تغییرات IL-10 تنها در گروه تمرین ($P=0/28$) و تمرین+سلول ($P=0/000$) نسبت به گروه بیمار معنی‌دار بود. شاخص‌های آسیب CK و LDH در گروه‌های تجربی تمرین، سلول و تمرین + سلول نسبت به گروه بیمار کاهش معنی‌داری یافت ($P=0/000$).

نتیجه‌گیری: پیوند سلول بنیادی مغز استخوان به همراه انجام یک دوره تمرین هوازی سبب کاهش التهاب و کاهش شاخص‌های آسیب قلبی در موش‌های مبتلا به سکتة قلبی گردید. لذا به نظر می‌رسد این روش می‌تواند سبب بهبود وضعیت بیماران گردد و به عنوان یک راهکار درمانی مورد توجه قرار گیرد.

کلید واژه‌ها: تمرین هوازی، سلول بنیادی، التهاب، آسیب قلبی، سکتة قلبی

۱. نویسنده مسوول

سید عبدالله هاشم‌ورزی

نشانی: گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

تلفن: ۰۹۳۸۹۰۴۱۲۱۴

ایمیل: hashemvarzi_tkd@yahoo.com

مقدمه

بیماری قلبی عروقی در سرتاسر جهان، علل اصلی ناتوانی و مرگ و میر را تشکیل می‌دهد و سکنه قلبی یا انفارکتوس حاد میوکارد^۱ (AMI) یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ایسکمیک قلبی است. در شرایط ایسکمی، کمبود جریان خون و انتقال ناکافی اکسیژن به بافت، سبب مختل شدن تنفس سلولی شده و در طی چند دقیقه، آسیب‌های برگشت ناپذیری در میوکارد از جمله انفارکتوس ایجاد می‌کند (۱). اغلب، آترواسکلروز عروق کرونر منجر به انفارکتوس میوکارد می‌شود. پیشرفت‌های تکنولوژیکی در تشخیص و درمان، بقای بیماران را تا حد زیادی افزایش داده است، اما گزینه‌های موجود برای درمان AMI هنوز تسکین‌دهنده و محدود است و نیاز به توسعه روش‌های درمانی جدید را برجسته می‌کند (۲). بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO)، سالانه ۱۲ میلیون مورد مرگ و میر، به علت بیماری‌های قلبی-عروقی در جهان رخ می‌دهد. بیماری‌های قلبی-عروقی اولین علت مرگ و میر در ایران گزارش شده است. اگر چه آمار دقیقی در این زمینه در دست نیست، اما مطالعات نشان داده‌اند که در سال ۱۹۹۷ میلادی ۲۴/۴٪، در سال ۱۹۹۲ میلادی ۳۸٪ و در سال ۲۰۰۳ میلادی ۳۳/۴٪ از مرگ و میر در ایران ناشی از بیماری‌های قلبی می‌باشد. این آمار مقام کشور ما را تا رتبه پنجم دنیا بالا می‌برد. یعنی ایران جزو کشورهایی است که دارای بالاترین آمار مرگ و میر بر اثر بیماری قلبی می‌باشد (۳). به همین دلیل درمان این بیماری که معمولاً با تولید بیش از حد سایتوکین‌های پیش التهابی مانند TNF- α و کاهش شاخص ضد التهابی IL-10 و افزایش آسیب بافت قلب همراه است، موضوعی است که سال‌ها ذهن دانشمندان را به خود اختصاص داده است. مطالعات نشان دادند که بیماری‌های قلبی عروقی و استئوآرتریت با کاهش بیان IL-10 و افزایش بیان TNF- α در ارتباط است (۳). یکی از روش‌هایی که در چند سال اخیر برای درمان و کنترل سکنه قلبی و کاهش میزان مرگ و میر ناشی از آن مورد توجه قرار گرفته است، انجام فعالیت ورزشی منظم می‌باشد. شواهد موجود در دو دهه گذشته نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی یک استراتژی غیر دارویی، مؤثر و کم‌هزینه برای کاهش التهاب و آسیب‌های قلبی و به دنبال آن احیای بیماری‌های قلبی-عروقی اطلاق می‌شود (۴). با این حال، هنوز مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مربوطه پس از سکنه قلبی در پاسخ به تمرینات ورزشی آشکار نبوده و به مطالعات بیشتری نیاز است. مطالعات نشان دادند که ارتباط مستقیمی بین میزان التهاب و شاخص‌های آسیب قلبی به دنبال بیماری قلبی وجود دارد.

در کنار ورزش که یک روش غیردارویی مناسب برای درمان و کنترل بیماری قلبی است و اکثر پژوهش‌ها نیز بر این موضوع توافق نظر دارند، امروزه با پیشرفت علوم پایه و مهندسی بافت، سلول درمانی روشی جدید و جایگزین برای بیشتر بیماری‌های مزمن، مادرزادی و اکتسابی از جمله انفارکتوس قلبی محسوب می‌شود. با عمومیت پیدا کردن سلول درمانی، علاوه بر افزایش طول عمر، زندگی سالم‌تری به انسانها نوید داده می‌شود. این امر باعث شده تا کشورهای مختلف در سال‌های اخیر میلیونها دلار در زمینه کاربرد سلول‌های بنیادی برای درمان بیماری‌های مختلف هزینه نمایند و بیماران را به استفاده از این روش‌ها تشویق کنند (۵).

پس از سکنه‌های قلبی، بروز نارسایی مزمن قلبی یا تخریب عضله قلب (به هر دلیلی از جمله ایسکمی)، قلب دیگر قدرت انقباضی مناسبی نخواهد داشت. دارو درمانی، محدودیت رژیم غذایی، محدودیت فعالیت، گذاشتن ابزارهای مکانیکی در قلب و پیوند قلب که هر کدام محدودیت‌های خاص خود را دارند از روش‌های درمانی مرسوم هستند. آخرین روش درمانی توصیه شده، ترمیم سلولی عضله قلب است. در این روش، سلول‌های بنیادی به داخل عضله قلب انتقال می‌یابند و با مهیا کردن شرایط مناسب سعی می‌شود تولید سلول‌های جدید قلبی و رگسازی مجدد در ناحیه آسیب دیده انجام شود. برای پیوند سلولی در عضله قلب، از سلول‌های مغز استخوان،

¹. Acute Myocardial Infarction

سلول‌های جنینی، سلول عضله قلب افراد فوت شده، سلول عضله صاف یا مخطط خود فرد، سلول‌های قلبی جنینی، خون بندناف و خون محیطی فرد استفاده شده است. لازم به ذکر است که سلول‌های بنیادی چندقوه ای، در مغز استخوان وجود دارند که به مقدار کم نیز در خون محیطی دیده می‌شوند (۶).

بهبود درمان‌های تایید شده و توسعه رویکردهای بیشتر برای درمان بیماران مبتلا به نارسایی قلبی پس از سکته قلبی به شدت مورد نیاز است (۱). تحقیقات و کارآزمایی‌های بالینی نشان داده اند که طی ۴-۶ ماه پس از پیوند سلول‌های بنیادی، کسر تزریقی بین ۷ تا ۹ درصد افزایش، حجم پایان سیستولی کاهش و خون‌رسانی و رگسازگی در منطقه دچار سکته بهبود می‌یابد (۷). با توجه به نتایج مطالعات، به نظر می‌رسد سلول‌های بنیادی به عنوان یک کاندید امیدبخش برای درمان بیماری‌های ایسکمیک قلب محسوب می‌شوند، زیرا این سلول‌ها منبع نامحدودی از سلول‌های قلبی، سلول‌های اندوتلیال و انواع دیگر سلول‌های تمایز یافته برای استفاده در تمام مراحل ترمیم محسوب می‌شوند (۸). مطالعات زیادی بر روی حیوانات و انسان‌ها برای ارزیابی انواع مختلف سلول و توانایی آنها در ترمیم آسیب‌های قلبی و عروقی، کاردیومیوپاتی و غیره انجام شده است. بر اساس یک متاآنالیز توسط فیشر و همکاران، درمان با سلول بنیادی مغز استخوان باعث افزایش ۲/۷۲٪ کسر تزریقی بعد از سکته قلبی حاد می‌شود (۹). حتی در تحقیقات آینده‌نگر و مورد-شاهدی نیز کارآیی این روش به اثبات رسیده است. هیچ توده رشد یافته سرطانی با تصویربرداری‌های مغناطیسی نیز مشاهده نشده و هیچ آریتمی در طول مدت پیگیری گزارش نشده است. سلول درمانی و انجام تمرین هوازی روش‌های درمانی غیردارویی برای درمان سکته قلبی هستند (۱۰). چنانچه نقش اثرگذاری ورزش و استفاده از سلول بر ارگان‌سیم روشن شود، می‌تواند هم در بهبود سلامت بیمار و هم در صرفه جویی هزینه‌های درمانی مؤثر باشد. با توجه به ارتباط مستقیم بین بروز سکته قلبی با افزایش التهاب و آسیب بافت قلب و از آنجایی که محقق به پژوهشی که اثر تعاملی ورزش و پیوند سلول بنیادی با تمرکز بر شاخص‌های التهابی -TNF α ، IL-10 و شاخص‌های آسیب قلبی CK، LDH اثرگذار در درمان بیماری سکته قلبی را مورد بررسی قرار دهد، دسترسی نداشته است، پژوهش حاضر قصد دارد به این موضوع بپردازد که پیوند سلول بنیادی مغز استخوان به همراه انجام یک دوره تمرین هوازی چه تاثیری بر شاخص‌های التهابی و آسیب قلبی در موش‌های صحرایی نر به دنبال القاء سکته قلبی دارد. لذا به نظر می‌رسد انجام چنین پژوهشی جهت بررسی آثار هم افزایی پیوند سلول و انجام تمرین هوازی با شدت و مدت تعیین شده در موش‌های مبتلا به سکته قلبی که توافق نظر قطعی در خصوص بهترین روش تمرینی در این زمینه در دسترس نیست، ضروری باشد.

روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی با طرح پس آزمون همراه با گروه کنترل و شم انجام شد. ۶۰ سر موش نر ویستار با دامنه سنی ۷-۸ هفته‌ای در آزمایشگاه استاندارد ویژه جوندگان در شرایط دمای بین ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتیگراد، رطوبت نسبی ۵۵٪ تا ۶۰٪ درصد و چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و با در دسترس بودن آب و غذا به مدت یک هفته جهت سازگاری با شرایط آزمایشگاهی، نگهداری و کنترل شدند. سپس به صورت تصادفی به شش گروه ۱۰ تایی، گروه کنترل سالم، شم، کنترل بیمار، سلول، تمرین و سلول + تمرین تقسیم شدند. گروه کنترل سالم تعیین کننده مقادیر پایه بودند و در طول آزمایش در قفس نگهداری شدند. گروه شم تنها سالیان را به صورت درون وریدی جهت تعیین اثر تزریق دریافت کردند و در طول آزمایش در قفس نگهداری شدند. گروه کنترل بیمار گروهی بود که در آن‌ها بیماری سکته قلبی القاء شد. گروه تمرین گروهی بودند که بعد از ایجاد سکته قلبی، ۱۰ هفته تمرین هوازی انجام دادند. گروه سلول، بعد از القاء سکته قلبی، سلول‌های بنیادی مغز استخوان دریافت کردند و گروه تمرین + سلول نیز بعد از

ایجاد بیماری، ابتدا سلول بنیادی دریافت کردند و سپس ۱۰ هفته تمرین هوازی انجام دادند. تمام اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این پژوهش، تحت نظارت کمیته اخلاق در دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، با کد مصوب REC.۱۴۰۱.۲۲۰ IR.IAU.SARI رعایت شد.

برای ایجاد سکته قلبی در گروه‌های بیمار، ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (۵۰ mg/kg ip) بیهوش شدند. ناحیه قفسه سینه کاملاً تراشیده شده و بر روی تخت جراحی قرار داده شد و ۲۰۰ U/kg هپارین تزریق گردید. گردن حیوان طوری قرار داده شد تا دستیابی به نای برای انتوبه کردن تسهیل شود. بعد از انتوبه کردن، حیوان به دستگاه ونتیلاتور (Small Animal Ventilator, Harvard Model ۶۸۳-USA) متصل گردید. سپس برشی بر روی قفسه سینه در فضای بین دند ای چهارم چپ ایجاد کرده تا قلب در معرض دید قرار گیرد. در این مرحله باید با دقت برش اعمال می‌گردد تا به ریه چپ و یا قلب آسیبی نرسد. سپس پریکارد را به آرامی پاره کرده و نخ سیلک ۰/۶ با دقت از زیر شریان کرونری قدامی نزول چپ عبور داده شد. کشیدن و بستن نخ موجب ایسکمی دائمی شد. برای اطمینان از انفارکته شدن موش یا ایجاد سکته قلبی، از ثبت لید II الکتروکاردیوگرام دستگاه پاورلب استفاده شد (HARVARD - USA). دمای بدن حیوان در حین عمل جراحی به وسیله پد حرارتی در دامنه 37 ± 1 درجه سانتیگراد حفظ شد. بعد از به هوش آمدن کامل، حیوانات در قفس قرار گرفته و آب و غذا در اختیارشان قرار داده شد (۳).

به منظور جداسازی سلول‌های بنیادی مغز استخوان، از پنج سر موش صحرائی نر شش هفته‌ای نژاد ویستار استفاده گردید. برای این منظور، پس از بیهوشی کامل، استخوان ران و درشتنی موش‌ها خارج شد. سپس مغز استخوان استخراج و در دور ۱۲۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. سلول‌های جدا شده در محیط کشت α -MEM (PAA, Pasching, Austria) حاوی FBS ده درصد و آنتی بیوتیک پنسیلین + استرپتومایسین یک درصد کشت داده شد. پس از ۳ پاساژ مکرر، سلول‌های بنیادی مزانشیمی چسبیده به کف فلاسک با تریپسین جدا و با دور rpm ۱۲۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید. سپس سلول‌های بنیادی مزانشیمال با تکنیک ایمونوسیتوکمیستری با آنتی بادی CD۷۱ و CD۹۰ مورد تایید قرار گرفت. بعد از شستشو سلول‌ها با PBS و پیپتاژ کردن در محیط کشت با استفاده از لام نئوبار، حدود 10^6 سلول در ۱ میکرولیتر محیط (PBS) برای هر موش از طریق سیاهرگ دمی بلافاصله بعد از القاء انفارکتوس قلبی تزریق شد (۱۰).

برنامه تمرین هوازی، چهار هفته پس از ایجاد سکته قلبی و تزریق سلول بنیادی شروع شد. موش‌های گروه‌هایی که تمرین هوازی داشتند، قبل از شروع برنامه تمرین اصلی، یک هفته، طی پنج جلسه به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر، جهت آشنایی و سازگاری تدریجی با نوارگردان به تمرین پرداختند. اما گروه‌های کنترل سالم، شم و کنترل بیمار در طول کل دوره، فعالیت ورزشی نداشتند. برنامه تمرین اصلی که شامل دویدن بر روی نوارگردان به مدت ۵۰ دقیقه برای پنج روز در هفته، با شدت ۱۷ متر بر دقیقه که معادل ۵۵ تا ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود (۱۱)، به مدت ۱۰ هفته انجام شد (۳، ۱۲).

یک روز بعد از پایان برنامه تمرینی، موش‌ها با تزریق دوز بیشتر داروی بیهوشی تیوپنتال سدیم به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند. سپس پس از بیهوشی کامل حیوان و ارزیابی میزان بیهوشی توسط فشردن انگشتان پا، ناحیه قفسه سینه باز و به میزان ۳ میلی لیتر خون با استفاده از سرنگ ۵ سی سی، مستقیماً از قلب آزمودنی‌ها گرفته شد. خون به وسیله سرنگ با فشار یکنواخت در جدار داخلی لوله فاقد EDTA (ماده ضد انعقاد) آزمایش تخلیه و نمونه‌ها تا زمان انتقال به آزمایشگاه در کنار یخ نگهداری شدند تا نمونه‌ها منعقد گردند. سپس بعد از هموژنیز و سانتریفیوژ، میزان شاخص‌های التهابی (TNF- α و IL-۱۰) به وسیله کیت‌های آزمایشگاهی شرکت کارمانیا پارس ژن-ایران و شاخص‌های آسیب (LDH و CK) به وسیله کیت‌های شرکت پادگین طب - ایران و به روش الیزا اندازه‌گیری شد.

برای تجزیه و تحلیل آماری از آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلیک و از آزمون لون جهت برابری واریانس‌ها استفاده شد. از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها استفاده گردید. در صورت وجود اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها، برای روشن نمودن محل اختلاف از آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ استفاده شد.

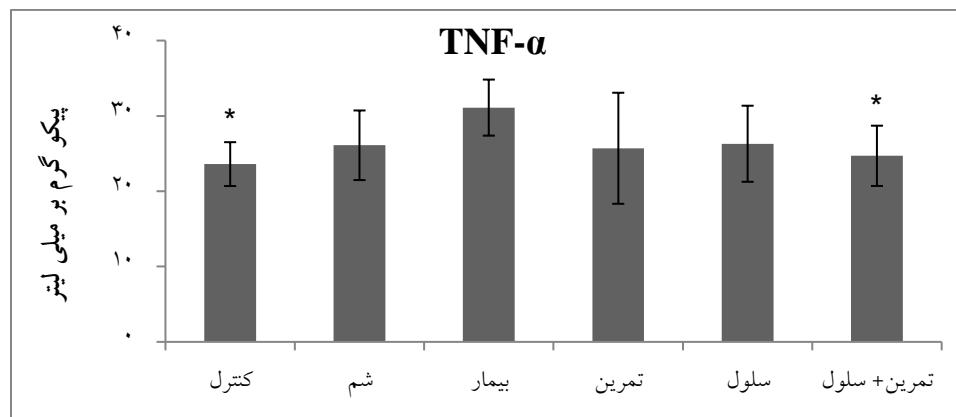
نتایج

نتایج آزمون شاپیروویلیک نشان داد که تمامی متغیرهای پژوهش از توزیع نرمال پیروی می‌کنند ($P > 0.05$) و شرط برابری واریانس‌ها نیز با آزمون لون مورد تایید قرار گرفت. مقادیر میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های اندازه‌گیری شده در جدول ۱ مشاهده می‌گردد.

جدول ۱. مقادیر میانگین و انحراف استاندارد شاخص‌های پژوهش

شاخص	کنترل سالم	شم	بیمار	تمرین	سلول	تمرین + سلول
TNF-α (pg/ml)	23/6 ± 2/91	26/1 ± 4/62	31/1 ± 3/72	25/7 ± 7/37	26/3 ± 5/05	24/7 ± 4/00
IL-10 (pg/ml)	18/7 ± 2/16	16/86 ± 2/39	11/0 ± 2/05	14/2 ± 2/52	12/3 ± 2/05	16/8 ± 2/25
CK (IU/L)	284/1 ± 89/29	326/1 ± 81/86	554/3 ± 92/66	348/6 ± 70/76	427/7 ± 82/03	337/4 ± 79/86
LDH (IU/L)	508/9 ± 15/59	556/3 ± 22/32	830/9 ± 16/92	597/3 ± 25/49	704/5 ± 14/04	595/1 ± 19/76

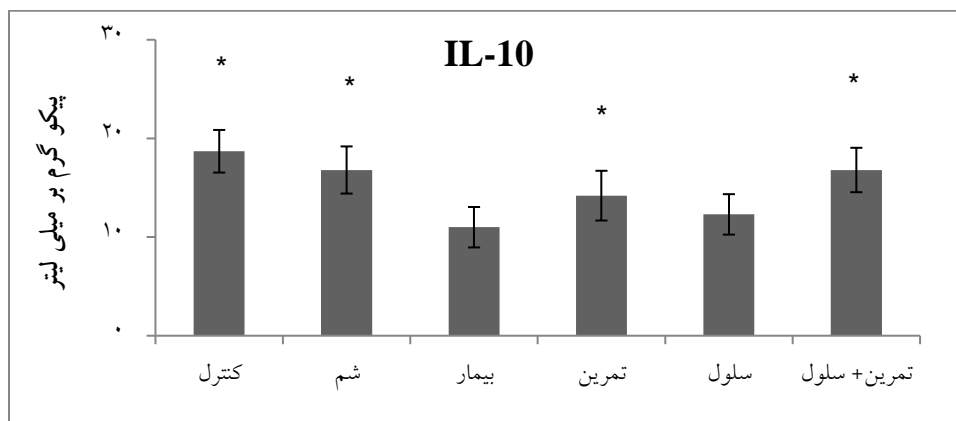
با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه مقادیر TNF- α در گروه‌های مختلف پژوهش و مقدار F محاسبه شده (2/856) و معنی دار بودن آن ($P=0.023$)، بیانگر وجود اختلاف معنی دار بین گروه‌های مختلف پژوهش است. با توجه به نتایج آزمون توکی، مقادیر سرمی TNF- α در گروه بیمار، نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری یافت ($P=0.012$). این شاخص در گروه‌های تحت درمان نسبت به گروه کنترل بیمار کاهش یافت که این کاهش تنها در گروه تمرین + سلول ($P=0.049$) معنی‌دار بود (نمودار ۱).



نمودار ۱. تغییرات TNF- α در گروه‌های پژوهش

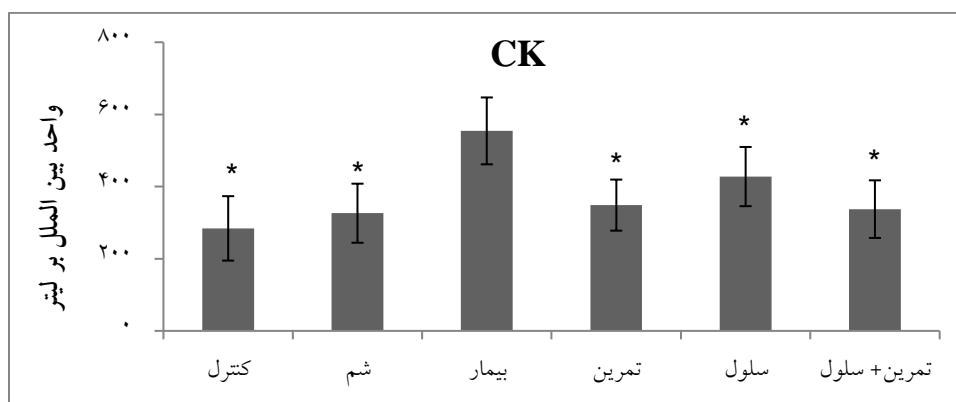
*. نشانه اختلاف معنی‌داری با گروه بیمار

از طرفی، با توجه به ارزش F محاسبه شده (۱۷/۴۴۴) و معنی دار بودن آن ($P=۰/۰۰۰$)، بین مقادیر سرمی IL-10 گروه های پژوهش اختلاف معنی داری مشاهده گردید. این شاخص در گروه بیمار، نسبت به گروه کنترل سالم و شم کاهش معنی داری یافت ($P=۰/۰۰۰$) اما در گروه های تحت درمان، این شاخص نسبت به گروه کنترل بیمار افزایش یافت که این افزایش در گروه تمرین ($P=۰/۰۲۸$) و تمرین + سلول ($P=۰/۰۰۰$) معنی دار بود (نمودار ۲).

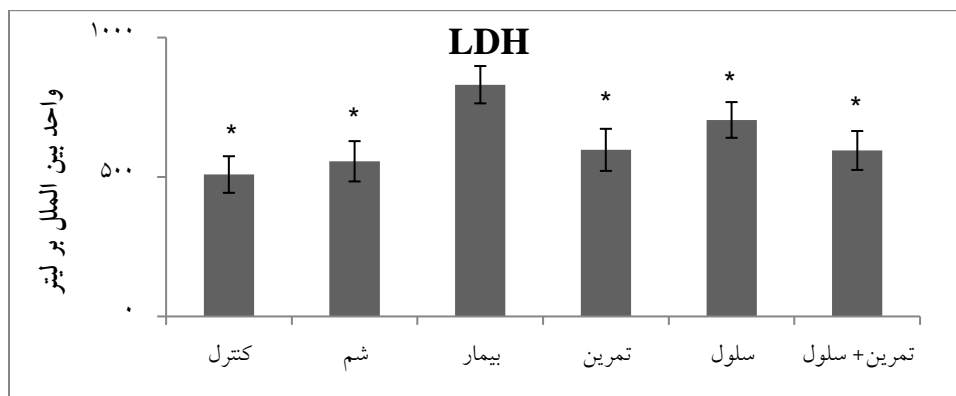


نمودار ۲. تغییرات IL-10 در گروه های پژوهش. * نشانه اختلاف معنی داری با گروه بیمار

با توجه به نتایج آزمون تحلیل واریانس و ارزش F محاسبه شده مقادیر CK ($F=۲۹/۶۸۸$) و LDH ($F=۳۶۱/۵۶۶$) و معنی دار بودن آن ($P=۰/۰۰۰$)، اختلاف معنی داری بین گروه های مختلف پژوهش مشاهده شد. نتایج آزمون توکی نشان داد مقادیر سرمی CK (نمودار ۳) و LDH (نمودار ۴) در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل سالم و شم افزایش معنی داری پیدا کرد ($P=۰/۰۰۰$) که حاکی از ایجاد آسیب است اما در گروه های تجربی تمرین، سلول و تمرین + سلول نسبت به گروه بیمار کاهش معنی داری مشاهده گردید ($P=۰/۰۰۰$) که بیشترین کاهش در هر دو شاخص، در گروه تمرین + سلول بود.



نمودار ۳. تغییرات CK در گروه های پژوهش. * نشانه اختلاف معنی داری با گروه بیمار



نمودار ۴. تغییرات LDH در گروه‌های پژوهش. * نشانه اختلاف معنی‌داری با گروه بیمار

بحث و نتیجه‌گیری

بیماری‌های قلبی عروقی، علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان می‌باشند و سکته حاد قلبی، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ایسکمیک قلبی است. با توجه به نقش موثر فعالیت ورزشی و پیوند سلول بنیادی در درمان این بیماری، پژوهش حاضر با هدف تاثیر همزمان تمرین هوازی و پیوند سلول بنیادی مغز استخوان بر شاخص‌های التهابی و آسیب قلبی در موش‌های مدل سکته قلبی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد مقادیر شاخص التهابی $TNF-\alpha$ و شاخص ضد التهابی $IL-10$ در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل به ترتیب افزایش و کاهش یافته است که می‌توان دریافت که القاء سکته قلبی در موش‌ها با افزایش التهاب همراه است. نتایج حاصل از تحقیق حاضر دال بر این می‌باشد که افزایش غلظت سایتوکین التهابی $TNF-\alpha$ و کاهش غلظت سایتوکین ضد التهابی $IL-10$ احتمالاً یکی از مکانیسم‌های اثر سکته قلبی بر روی بافت قلب می‌باشد که می‌تواند با آسیب‌های قلبی و آپوپتوز یا مرگ سلول‌های قلبی همراه باشد (۱۳). از طرفی، مقادیر $TNF-\alpha$ در گروه‌های تجربی تمرین، سلول و تمرین + سلول نسبت به گروه بیمار کاهش یافت اما این کاهش تنها در گروه تمرین + سلول نسبت به گروه تمرین + سلول مشاهده شد. همچنین مقادیر ضد التهابی $IL-10$ در گروه‌های تمرین، سلول و تمرین + سلول نسبت به گروه بیمار افزایش یافت اما این افزایش تنها در گروه تمرین + سلول نسبت به گروه بیمار معنی‌دار بود. در مجموع، این نتایج بیانگر اثر مثبت تمرین، تزریق سلول بنیادی و به خصوص اثر هم‌افزایی ترکیب سلول همراه با انجام تمرین در کاهش التهاب می‌باشد.

نتایج حاصل از تحقیقات انجام شده که به آنها اشاره خواهد شد تا حدود زیادی مشابه یافته‌های پژوهش حاضر می‌باشد. تاکنون مطالعات متعددی تاثیر درمانی مثبت سلول‌های بنیادی را مورد بررسی و تایید قرار داده‌اند (۱۴). ژویو و همکاران (۲۰۱۸) به بررسی تاثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی (ADMSCs) بر موش‌های مدل استئوآرتریت زانو و هم چنین تاثیر آن بر آپوپتوز کندروسیت پرداختند. نتایج نشان داد که ADMSCs استئوآرتریت و تحلیل غضروفی را کاهش داده است و سبب کاهش سایتوکین‌های پیش التهابی $IL-6$ ، $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ شد (۱۵). نتایج این تحقیق به لحاظ کاهش التهاب با یافته‌های پژوهش حاضر همسو است.

همسو با نتایج مشاهده شده در پژوهش حاضر، جلیلیان و همکاران (۱۳۹۹) پژوهشی را با عنوان اثر تمرین هوازی به همراه سلول‌های بنیادی بر سطوح شاخص‌های التهابی بافت قلب موش مدل استئوآرتریت انجام دادند. پس از القاء استئوآرتریت از طریق جراحی در موش‌ها، برنامه تمرین هوازی به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه و مدت زمان ۲۵ دقیقه آغاز و به سرعت

۲۲ متر بر دقیقه و مدت زمان ۶۴ دقیقه در هفته هشتم رسید. این محققین دریافتند تمرین هوازی و سلول بنیادی به تنهایی و یا تمرین هوازی همراه با سلول بنیادی، سبب افزایش معنی‌داری در غلظت IL-۱۰ و کاهش معنی‌داری در غلظت TNF- α گردید که در پژوهش حاضر نیز مشابه همین نتایج مشاهده گردید. این محققین نتیجه‌گیری کردند که استئوآرتریت سبب افزایش التهاب سلول‌های قلبی می‌گردد. اگر چه سلول بنیادی دارای اثرات ضد التهابی می‌باشد، اما درمان ترکیبی آن با تمرین هوازی موثرتر است (۱۳).

مطالعات چندی تغییر معنی‌داری را در غلظت IL-۱۰ بعد از ورزش مشاهده نکردند. برای مثال در مطالعه اسدی و همکاران، ارتباطی بین تمرین ورزشی و بیان IL-۱۰ و TNF- α مشاهده نشد (۱۶) که به نظر می‌رسد فاکتورهای مختلفی مانند نوع ورزش، شدت بیماری و مدت ورزش، ممکن است در پیشرفت بیماری موثر باشند و لازم است بیشتر مورد بررسی قرار گیرند. چاپریکو و همکاران (۲۰۱۵)، نتیجه گرفتند که تمرین هوازی حاد، ابقاء سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان را در انفارکتوس قلبی افزایش می‌دهد و تمرین هوازی مزمن باعث افزایش اثرات درمانی سلو‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان بر تحریک چرخه سلولی کاردیومیوسی‌ها می‌شود. این نتایج پیش‌بالینی پیشنهاد می‌کنند که تمرین هوازی ممکن است درمان با سلول‌های بنیادی را در انفارکتوس قلبی بهینه سازد (۱۷). از این رو شاید بتوان نتیجه گرفت که افزایش بیشتر در غلظت IL-۱۰ در گروه تمرین هوازی + سلول بنیادی در مقایسه با گروه‌های دیگر احتمالاً به دلیل تاثیر تمرین هوازی در تقویت قدرت درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی باشد. در واقع اثر هم‌افزایی تمرین و سلول بنیادی سبب مشاهده نتایج بهتر در گروه تمرین + سلول شده است. در همین راستا نونس و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند که انفارکتوس قلبی موجب افزایش معنادار سطوح TNF- α و IL-۶ نسبت به گروه کنترل سالم می‌شود. این محققین نشان دادند که ۸ هفته فعالیت استقامتی با سرعت ۱۶ متر بر دقیقه موجب افزایش معنادار سطح IL-TNF- α ۱۰ می‌شود (۱۸).

در خصوص نتایج پژوهش حاضر بر شاخص‌های آسیب قلبی، مقادیر CK و LDH در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری پیدا کرد و از طرفی این شاخص‌ها در گروه‌های تجربی تمرین، سلول و تمرین + سلول نسبت به گروه بیمار کاهش معنی‌داری یافت که حاکی از اثر مثبت تمرین و پیوند سلول به صورت مجزا و به خصوص ترکیب هر دو است. به نسبت سایر شاخص‌های پاتولوژیکی قلب، تاثیر تمرین ورزش بر شاخص‌های آسیب عضلانی کمتر مورد توجه قرار گرفته و مطالعات اندکی در این زمینه صورت گرفته است. در بررسی محدود مطالعات صورت گرفته در این زمینه نشان داده شد که یافته‌های این مطالعه در راستای نتایج زمانی و همکاران در سال ۲۰۱۵، سلیمه و همکاران در سال ۲۰۱۱ و کمی و همکاران در سال ۲۰۰۷ است که کاهش شاخص‌های سرمی آسیب عضلانی را در پاسخ به تمرینات ورزشی نشان داده بودند (۱۹،۲۰،۲۱). الگوی تغییرات آنزیم کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز متعاقب فعالیت هوازی و مقاومتی در وضعیت سالم در مقایسه با پاسخ به انفارکتوس قلبی متفاوت است. به طوری که در شرایط نرمال و سالم، افزایش آنزیم کراتین کیناز تام سرمی متعاقب فعالیت‌های مقاومتی عمدتاً به دلیل پارگی سارکولما یا غشای سلول عضلانی رویی می‌دهد، در حالی که افزایش غلظت سرمی این آنزیم متعاقب تمرینات استقامتی تحت شرایط نرمال بیشتر بر اثر نشت ناشی از افت انرژی و ناپایداری یا آسیب ناشی از پراکسایش فسفولیپیدهای غشای سلول می‌باشد (۲۲). اما این الگو تحت شرایط پاتولوژیکی مانند انفارکتوس قلبی جاری نمی‌باشد. در واقع الگوی اصلی تغییرات کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز در پاسخ به تمرینات ورزشی بسیار پر واضح است. به گونه‌ای که با افزایش شدت فعالیت میزان آنزیم‌های کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز سرمی نیز افزایش می‌یابد. در پاسخ به سازگاری تمرینات ورزشی به دلایلی میزان سرمی شاخص‌های آسیب عضلانی کاهش می‌یابد (۲۳،۲۴). با آگاهی از تغییرات آنزیم‌های کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز در شرایط طبیعی می‌توان تغییرات آنزیم‌های مذکور را با

شاخص استرس اکسیداتیو در ارتباط دانست. مطالعات قبلی نیز نشان داده اند که همسو با تغییرات شاخص‌های سرمی آسیب عضلانی، با افزایش شدت فعالیت میزان تولید رادیکال‌های آزاد در میتوکندری افزایش می‌یابد. هنگام فعالیت بدنی شدید، مصرف اکسیژن می‌تواند به بیش از ۲۰ برابر حالت استراحت افزایش یابد. در این زمان مصرف اکسیژن در تارهای عضلانی فعال ممکن است ۲۰۰ برابر افزایش پیدا کند. تخمین زده شده است که از کل جریان الکترون‌ها در طی متابولیسم طبیعی حدود ۲ تا ۵ درصد در تشکیل رادیکال‌های آزاد نقش دارند. بنابراین این احتمال وجود دارد که تغییرات شاخص‌های کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز وابسته به میزان تولید رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپید باشد. همچنین همانطور که قبلاً بحث شد با سازگاری با تمرینات ورزشی اگر چه میزان تولید رادیکال‌های آزاد در پاسخ به تمرینات ورزشی افزایش می‌یابد، اما با توسعه سیستم آنتی اکسیدانی مانند آنتی اکسیدان‌های کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتیون پراکسیداز، میزان استرس اکسیداتیو کاهش می‌یابد. بنابراین کاهش سطوح آنزیم‌های کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز در پاسخ به تمرینات ورزشی می‌تواند ناشی از کاهش ظرفیت استرس اکسیداتیو سلول باشد. در همین راستا رنجبر و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که تمرینات منظم ورزشی با شدت متوسط به مدت ۱۰ هفته در موش‌های مبتلا به انفارکتوس قلبی موجب کاهش مالون دی‌الدهید و افزایش گلوکاتیون پراکسیداز سرم نسبت به گروه کنترل می‌شود. همچنین در این مطالعه نشان داده شد که میزان میلوپراکسیداز و کاتالاز تحت تاثیر تمرینات ورزشی قرار نگرفتند (۳).

یکی از مواردی که تغییرات آنزیم‌های CK و LDH را پس از انفارکتوس قلبی در پاسخ به تمرینات ورزشی و پیوند سلول بنیادی تحت تاثیر قرار می‌دهد، فرایند التهاب می‌باشد. همانطور که قبلاً ذکر شد، در پژوهش حاضر مقادیر TNF- α و IL-10 در گروه بیمار قلبی نسبت به گروه سالم به ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری یافت که بیانگر افزایش التهاب به دنبال القاء بیماری انفارکتوس قلبی می‌باشد. بنابراین این احتمال وجود دارد که التهاب ناشی از انفارکتوس قلبی موجب فراخوانی ماکروفاژها به ناحیه آسیب دیده شود و به دنبال تخریب سلول‌های مرده، میزان آنزیم‌های CK و LDH سرم افزایش پیدا کند که در پژوهش همین موضوع مشاهده شد. از طرفی، مقادیر TNF- α در گروه تمرین + سلول کاهش و مقادیر IL-10 افزایش معنی‌داری نسبت به گروه بیمار داشت که بیانگر کاهش فرایند التهاب به دنبال انجام تمرین و پس از پیوند سلول بنیادی می‌باشد.

حال از آنجایی که یکی از عواملی که موجب افزایش کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز در پاسخ به انفارکتوس قلبی می‌شود، التهاب می‌باشد، بنابراین با کاهش التهاب در پاسخ به تمرینات ورزشی می‌شود این احتمال را داد که یکی از عواملی که منجر به کاهش شاخص‌های آسیب عضلانی در پاسخ به تمرینات ورزشی و پیوند سلول بنیادی پس از انفارکتوس قلبی می‌شود، کاهش التهاب می‌باشد. در تایید موارد بالا نیز باتیستا^۱ و همکاران افزایش سطح TNF- α /IL-10 را در عضلات اسکلتی موش‌های با انفارکتوس قلبی در پاسخ به تمرینات ورزشی هوازی (۸ هفته، ۵ روز در هفته، به مدت ۶۰ دقیقه با سرعت ۱۳ تا ۲۰ متر بر دقیقه) را نشان داد (۲۵). از طرفی یکی از مواردی که می‌توان به چرایی کاهش آنزیم‌های CK و LDH اشاره کرد این است که تمرینات ورزشی می‌تواند سبب ثبات و استحکام غشای دیواره سلولی شده و از این طریق، رهاسازی این آنزیم‌ها به خارج سلول کاهش یابد.

به طور کلی نتایج پژوهش حاضر نشان داد که پیوند سلول بنیادی مغز استخوان به همراه انجام ۱۰ هفته تمرین هوازی سبب کاهش التهاب و کاهش شاخص‌های آسیب قلبی در موش‌های مبتلا به سکته قلبی می‌شود. لذا به نظر می‌رسد این روش می‌تواند سبب بهبود وضعیت بیماران قلبی گردد و به عنوان یک راهکار درمانی مورد توجه قرار گیرد. با توجه به پیشرفت علم در حوزه سلول‌های بنیادی

1. Batista et al

و معرفی آن به عنوان روش نوین درمانی که در پژوهش حاضر هم آثار مثبت آن مشاهده شد، چشم انداز روشنی هم در زمینه پژوهش‌های حوزه علوم ورزشی و هم درمان بیماری‌ها ایجاد شده است که نیازمند انجام مطالعات بیشتر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از تمامی افرادی که در اجرای این پژوهش همکاری کرده‌اند تشکر و قدردانی می‌گردد.

حامی مالی

این مقاله حامی مالی ندارد.

تعارض منافع

نویسندگان در انجام این پژوهش هیچگونه تعارض منافع نداشتند.

منابع

1. Popov, S. V., Maslov, L. N., Mukhomedzyanov, A. V., Kurbatov, B. K., Gorbunov, A. S., Kilin, M., Azev, V. N., Khlestkina, M. S., & Sufianova, G. Z. (2023). Apelin Is a Prototype of Novel Drugs for the Treatment of Acute Myocardial Infarction and Adverse Myocardial Remodeling. *Pharmaceutics*, 15(3), 1029. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15031029>.
2. Attar, A., Bahmanzadegan Jahromi, F., Kavousi, S. *et al.* Mesenchymal stem cell transplantation after acute myocardial infarction: a meta-analysis of clinical trials. *Stem Cell Res Ther* 12, 600 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02667-1>.
3. Ranjbar k, Nazari A, Nazem F. Effect of exercise training and L-arginine supplementation on oxidative stress and left ventricular function in rats with myocardial infarction. *Physiology and Pharmacology*, 2015: 18 (4), 445-454 [Article in Persian]. <http://ppj.phypha.ir/article-1-1036->
4. Jorge, L., et al. Cardiac and peripheral adjustments induced by early exercise training intervention were associated with autonomic improvement in infarcted rats: role in functional capacity and mortality. *European heart journal*, 2011:32(7): p. 904-912. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq244>.
5. Zahiri, M, Parviz, Sh, , Hosseini, SJ. The use of stem cells in the treatment of heart attack. *Journal of Advanced Biomedical Sciences*, Fasa University of Medical Sciences, 2019:10(2), 2206-2225. [Article in Persian]. <https://orcid.org/0000-0002-5843-5352>.
6. Pourheydar B , Shahi M, Farjah GH, Javanmard M, Karimipour M, Atabaki F. Evaluation of apoptosis in hippocampal cells of rat following intravenous injection of bone marrow stromal cells in ischemia-reperfusion model. *Studies in Medical Sciences* 2014, 25(7): 586-597. <http://umj.umsu.ac.ir/article-1-2413>.
7. Nagaya N, et al. Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287: H2670–H2676. [doi:10.1152/ajpheart.01071.2003](https://doi.org/10.1152/ajpheart.01071.2003).

8. Khanabdali R, Rosdah AA, Dusting GJ, Lim SY. Harnessing the secretome of cardiac stem cells as therapy for ischemic heart disease. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2016;113(January):1–11. [doi: 10.1016/j.bcp.2016.02.012](https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.02.012).
9. Fisher SA, Zhang H, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(9):Cd006536. [doi: 10.1002/14651858.CD006536.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006536.pub4).
10. Freitas et al. Effects of exercise training and stem cell therapy on the left ventricle of infarcted rats. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(9):649-656. [doi: 10.1016/j.repc.2019.02.013](https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.02.013). Epub 2019 Dec 5.
11. Bansal A, Dai Q, Chiao YA, Hakala KW, Zhang JQ, Weintraub ST, et al. Proteomic analysis reveals late exercise effects on cardiac remodeling following myocardial infarction. *Journal of Proteomics* 2010;73:2041-9. [doi: 10.1016/j.jprot.2010.06.009](https://doi.org/10.1016/j.jprot.2010.06.009).
12. Nunes RB, Alves JP, Kessler LP, Lago PD. Aerobic exercise improves the inflammatory profile correlated with cardiac remodeling and function in chronic heart failure rats. *Clinics* 2013;68:876-82. [doi: 10.6061/clinics/2013\(06\)24](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(06)24).
13. Jalilian J, Behpour N, Hosseinpourdelavar S, Farzaneghi P. Effect of Aerobic Training in Combination with Stem Cells on Inflammatory Biomarker Levels in the Heart Tissue of Rat Model of Osteoarthritis. *Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences* 2019: 28(1):12-26. doi.org/10.29252/sjimu.28.1.12.
14. Hashemvarzi SA, Heidarianpour A, Fallah Mohammadi Z, Pourghasem M. Synergistic Effects of Aerobic Exercise after Bone Marrow Stem Cell Transplantation on Recovery of Dopaminergic Neurons and Angiogenesis Markers of Parkinsonian Rats. *International Journal of Applied Exercise Physiology*, 2016, 1 (5):69-80. <https://www.proquest.com/docview/1914263407>.
15. Zhou J, Wang Y, Liu Y, Zeng H, Xu H, Lian F1. Adipose derived mesenchymal stem cells alleviated osteoarthritis and chondrocyte apoptosis through autophagy inducing. *J Cell Biochem* 2018;3:123-8. [doi: 10.1002/jcb.27530](https://doi.org/10.1002/jcb.27530).
16. Asadi S, Farzanegi P, Azarbayjani M. Effect of exercise ozone and mesenchymal stem cells therapies on the expression of IL-10 and TNF- α in the cartilage tissue of rats with knee osteoarthritis. *Soc Det Health* 2018; 4:83-6. doi.org/10.22037/sdh.v4i3.23869.
17. Chirico E, Ding D, Muthukumar G, Houser S, Starosta T, Mu A, et al. Acute aerobic exercise increases exogenously infused bone marrow cell retention in the heart. *Physiol Rep* 2015; 3:23-9. [doi: 10.14814/phy2.12566](https://doi.org/10.14814/phy2.12566).
18. Nunes, R. B., Alves, J. P., Kessler, L. P., & Lago, P. D. Aerobic exercise improves the inflammatory profile correlated with cardiac remodeling and function in chronic heart failure rats. *Clinics*, 2013;68(6), 876-882. [doi: 10.6061/clinics/2013\(06\)24](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(06)24).
19. Rostami, S., Zamani, A., Rajaeian, B. Effect of resistive-endurance exercises on myocardial tissue creatine kinase isoenzyme, IL-6 and IL-10 serum changes in male cardiovascular patients. *Turkish Journal of Sport and Exercise*, 2015: 17(1), 7-11. [doi:10.15314/TJSE.2015112531](https://doi.org/10.15314/TJSE.2015112531).
20. Salimeh, A., Mohammadi, M., Mohaddes, G., & Badalzadeh, R. Protective effect of diosgenin and exercise training on biochemical and ECG alteration in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Iranian journal of basic medical sciences*, 2011: 14(3), 264-274. doi.org/10.22038/ijbms.2011.5004.
21. Kemi, O. J., Høydal, M. A., Haram, P. M., Garnier, A., Fortin, D., Ventura-Clapier, R., & Ellingsen, Ø. Exercise training restores aerobic capacity and energy transfer systems in heart failure treated with losartan. *Cardiovascular research*, 2007:76(1), 91-99. [doi: 10.1016/j.cardiores.2007.06.008](https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.06.008).
22. Kon, M., Kimura, F., Akimoto, T., Tanabe, K., Murase, Y., Ikemune, S., & Kono, I. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on exercise-induced muscular injury of rats. *Exerc Immunol Rev*, 2007:13, 76-88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18198662/>.

23. Bakar, Y., Coknaz, H., Karlı, Ü., Semsek, Ö., Serin, E., & Pala, Ö. O. Effect of manual lymph drainage on removal of blood lactate after submaximal exercise. *Journal of physical therapy science*, 2015:27(11), 3387 . doi: [10.1589/jpts.27.3387](https://doi.org/10.1589/jpts.27.3387). Epub 2015 Nov 30.
24. Chen, Y.-M., Lin, C.-L., Wei, L., Hsu, Y.-J., Chen, K.-N., Huang, C.-C., & Kao, C.-H. Sake Protein Supplementation Affects Exercise Performance and Biochemical Profiles in Power-Exercise-Trained Mice. *Nutrients*, 2016:8(2), 106 . doi: [10.3390/nu8020106](https://doi.org/10.3390/nu8020106).
25. Batista, M., Rosa, J., Lopes, R., Lira, F., Martins, E., Yamashita, A., Seelaender, M. Exercise training changes IL-10/TNF- α ratio in the skeletal muscle of post-MI rats. *Cytokine*, 2010:49(1), 102-108 . doi: [10.1016/j.cyto.2009.10.007](https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.10.007). Epub 2009 Nov 30.