Kharazmi University

Research in Sport Medicine and Technology

Print ISSN: 2252 - 0708 Online ISSN: 2588 - 3925

Homepage: https://jsmt.khu.ac.ir

Exercise preconditioning: review

Majid Kashef [1] | Maral Ramez [2] | Azam Ahmadi [3]

1. Ph.D, Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran, Iran.
2. Ph.D, Kharazmi University, Tehran, Iran.
3. Ph.D Student, Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran, Iran.

Corresponding Author: Azam Ahmadi; ahmadi.azam@gmail.com

ARTICLE INFO

Article type:
Research Article

Article history:
Received: July 3, 2022
Revised: November 3, 2022
Accepted: November 17, 2022

Keywords:
Cardiac Infarction,
Preconditioning,
Exercise Training, Cardiac

How to Cite:
Kashef, Ramez, Ahmadi . **Exercise preconditioning: review.** *Research In Sport Medicine and Technology*, 2022: 12(24): 68-88

Abstract:
It is estimated that by 2035, more than 130 million adults will suffer from various types of cardiovascular diseases. Therefore, it is very important to know the pathogens of cardiac diseases and investigate new treatments. Also, despite continuous progress in diagnosis, patient education, and risk factor management, myocardial infarction (MI) remains one of the most common causes of morbidity, hospitalization, and mortality worldwide. The events associated with MI are highly complex and characterized by rapid metabolic and biochemical changes. Exercise training is an effective cardioprotective strategy that reduces adverse effects of MI and ischemia/reperfusion (I/R). Multiple signaling pathways of exercise preconditioning in mitigating MI-induced cardiac damage is one of the topics that has attracted much attention. In this article, some of the contributing factors in exercise-induced cardiac protection, including mitochondrial changes, metabolic changes, vascular adaptations, antioxidant capacity, heat shock proteins, cyclooxygenase levels, ATP-sensitive potassium channels, adenosine, protein kinase C, calcium and klotho homeostasis are discussed.

Published by Kharazmi University, Tehran, Iran. Copyright(c) The author(s) This is an open access article under e: CC BY-NC license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

پژوهش در طب ورزشی و فناوری

شاپا چاپی: ۰۷۰۸-۲۲۵۲ شاپا الکترونیکی: ۳۹۲۵-۲۵۸۸

Homepage: https://jsmt.khu.ac.ir

فعالیت ورزشی و پیش آماده سازی قلب: یک مطالعه مروری

مجید کاشف [۱] | مارال رامز [۲] | اعظم احمدی *[۳]

۱. استاد گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران ، ایران.

۲. دانش آموخته دکتری گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

۳. دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران ، ایران.

نویسنده مسئول: اعظم احمدی ahmadi.azam@gmail.com

اطلاعات مقاله:

نوع مقاله: مقاله پژوهشی

تاریخ دریافت: تیرماه ۱۴۰۱

تاریخ ویرایش: آبان ماه ۱۴۰۱

تاریخ پذیرش: آبان ماه ۱۴۰۱

واژه‌های کلیدی:

انفارکتوس قلبی،

پیش آماده سازی،

تمرین ورزشی

ارجاع:

کاشف، رامز، احمدی. **فعالیت ورزشی و پیش آماده سازی قلب: یک مطالعه مروری**. پژوهش در طب ورزشی وفناوری. ۱۲،۱۴۰۱ (۲۴):۸۸-۶۸

چکیده

برآورد شده است که تا سال ۲۰۳۵، بیشتر از ۱۳۰ میلیون فرد بزرگسال از انواع مختلف بیماری های قلبی عروقی رنج خواهند برد. بنابراین شناخت پاتوژن های بیماری های قلبی و بررسی درمان های جدید بسیار اهمیت دارد. همچنین، علی رغم پیشرفت مداوم در تشخیص بیماری، آموزش بیماران و مدیریت عوامل خطرآفرین، انفارکتوس عضله قلب (MI) یکی از رایج ترین علل ناخوشی، بستری شدن در بیمارستان و مرگ و میر در سطح جهان است. رخ داد های همراه با MI به مقدار زیادی پیچیده است و با تغییرات متابولیکی و بیوشیمیایی سریع مشخص می شود. تمرین ورزشی یک استراتژی موثر برای محافظت از قلب است که اثرات نامطلوب MI و ایسکمی/ خون رسانی مجدد (I/R) را از طریق سازوکاری که پیش آماده سازی ورزشی نامیده می شود،کاهش می دهد. مسیرهای سیگنالینگ متعدد پیش آماده سازی ورزش در کاهش آسیب های قلبی ناشی از MI یکی از موضوعاتی است که توجه بسیاری را به خود جلب کرده است. در این مقاله به برخی از عوامل مشارکت کننده در محافظت قلبی ناشی از ورزش از جمله تغییرات میتوکندریایی، تغییرات متابولیکی، سازگاری های عروقی ، ظرفیت آنتی اکسیدانی، پروتئین های شوک گرمایی، سطح سیکلواکسیژناز، کانال های پتاسیمی حساس به ATP، آدنوزین، پروتئین کیناز C، هموئوستاز کلسیم و کلوتو پرداخته شده است.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

مقدمه

فنوتیپ بافت قلب در پاسخ به انواع مختلف فشار و استرس های فیزیولوژیک و پاتولوژیک تغییر می کند. این پاسخ قلب بطور ویژه در پدیده هایی مثل Stunning، بیهوشی و پیش آماده سازی(PC) به خوبی دیده شده است (۱). در میان این پدیده ها، پدیده PC که در سال ۱۹۸٦ به وسیله موری در پژوهشی روی سگ ها شرح داده شد (۲)، مورد توجه و مطالعه بیشتری قرار گرفته است زیرا بینش های جدیدی در خصوص سازوکارهای خود محافظتی بافت قلب در برابر استرس های مختلف از جمله ایسکمی ایجاد شده است. بطور کلی، پدیده پیش آماده سازی به عنوان ظرفیت مقاومت حاد و مزمن انواع سلول ها و بافت های موجود زنده در برابر تحریکاتی مثل ایسکمی، استرس گرمایی، دارو و فعالیت بدنی است تا سلول یا بافت را در یک حالت دفاعی قرار دهد تا نسبت به تحریکات شدیدتر آینده، استقامت بیشتری نشان دهد (۳, ٤). هر چند پدیده پیش آماده سازی، به ظرفیت هومئوستازی تمام سلول ها و بافت های بدن کمک می کند، اما اندام های حیاتی بدن از جمله قلب، مغز و کلیه در این موضوع، بیشتر مورد توجه قرار گرفته اند (۵-۷). در حقیقت، کشف پیش آماده سازی این مفهوم مهم که قلب دارای خاصیت تغییرپذیری ذاتی است و می تواند با محیط سازگار شود را به خوبی روشن کرد. در همین رابطه در هنگام فعالیت های ورزشی، فشار وارد بر قلب متناسب با شدت فعالیت، افزایش می یابد و بر همین اساس نیازهای اکسیژنی قلب بالا می رود و ممکن است بصورت لحظه ای و موقت قلب را با کمبود فیزیولوژیک اکسیژن روبه رو کند و همراه با این کسر اکسیژن، سازوکارهای حمایتی بافت قلب فعال شوند و زمینه پدیده پیش آماده سازی را برای تحمل استرس های شدیدتر آینده فراهم کنند (۸). در این مقاله مروری به مفهوم پیش آماده سازی در فعالیت های ورزشی و سازوکارهایی که تاکنون در این پدیده شناخته شده اند، پرداخته شده است.

پیش آماده سازی و محافظت سلولی

سلول ها از طریق گیرنده ها، آنزیم ها و مولکول ها و میتوکندری ظرفیت فوق العاده و مکانیسم های متغیری برای حفظ خود در شرایط نامطلوب دارد. به محض این که تحریکی مثل ایسکمی به سلول و به خصوص سلول قلبی وارد می شود این سلول ها در دو فاز به مبارزه با این تحریک می پردازند: فاز اولیه یا پنجره اول و فاز تاخیری پنجره دوم (۹). در فاز اولیه بلافاصله مواد محرک درونزایی مثل آدنوزین، برادیکینین، کاتکولامین ها، اپیوئید ها و استیل کولین، پروستانوئید ها، نیتریک اکسید و واسطه های اکسیژن واکنشی، TNFα رها می شوند. این مواد آبشارهای کینازی مانند پروتئین کیناز C یا PKC، تیروزین کیناز و پروتئین کیناز فعال کننده میتوژن (MAPK) را فعال می کنند. این کیناز ها در فاز اولیه با جلوگیری از باز شدن منافذ نفوذپذیر میتوکندریایی باعث افزایش تولید ATP و مانع از پارگی غشاء سلول به دلیل تورم میتوکندریایی و اضافه بار کلسیم می شوند (۱۰, ۱۱). در فاز تاخیری که ۱۲ ساعت الی ٤ روز به طول می انجامد میانجی اصلی فاکتور هسته ای کاپا B (NFKB) فعال می شود که بیان ژن های پیش التهابی مثل سایتوکاین ها، کموکاین ها و مولکول های چسبان لوکسیت را به دنبال دارد، انتقال این فاکتور به درون هسته رونویسی

مولکول های محافظی مثل آنتی اکسیدان ها، اکسید نیتریک و COX2، تنظیم بسیاری از فاکتور های آنتی آپوپتوز مثل

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

BCL2 را باعث خواهد شد (۱۲, ۱۳).

پیش آماده سازی و محافظت قلبی

رویدادهای درون سلولی که در طول ایسکمی میوکارد در مایوسیت ها رخ می دهد منجر به کاهش ذخیره ATP، کاهش مخازن آدنوزین نوکلئوتید، کاهش سطوح گلیکوژن، افزایش یون های هیدروژن، افزایش سطوح لاکتات، اضافه بار کلسیم، تولید گونه های واکنشی اکسیژن ROS، کاهش تولید نیتریک اکساید(NO)، باز شدن منافذ نفوذپذیر میتوکندریایی (mPTP) (۱٤) می شود و در نهایت این عوامل با افزایش آسیب میتوکندریایی، مرگ سلول را به دنبال دارند. مرگ و میر بالای ناشی از ایسکمی ریپرفیوژن و انفارکتوس قلبی، اهمیت محافظت قلبی را نشان می دهد. محافظت قلبی شامل تمام ساز وکارها و ابزارهایی است که در جهت محافظت از قلب همراه با کاهش یا جلوگیری از آسیب میوکارد استفاده می شوند (۱۵–۱۷) می باشد. در همین رابطه به نظر می رسد تقریبا هر چیزی که برای قلب مضر است اگر در اندازه کوچک بکار رود می تواند حالت پیش آماده سازی را ایجاد کند (۵). همچنین باید درنظر گرفت که محافظت قلبی ایجاد شده با استفاده از پیش آماده سازی به دلیل ایجاد حافظه قلبی حتی بعد از مداخله هم ادامه پیدا می کند و با محافظت مستقیم که مقاومت قلب را دقیقا در زمان آسیب ایسکمی ریپرفیوژن بالا می برد متفاوت است (۵).

اما در میان راهبرد های محافظت قلبی شکل کلاسیک پیش آماده سازی، ایسکمی پریکاندیشنینگ (I P) قویترین حفاظت در میان استراتژی های شناخته شده را دارد (۲, ۱۸). با این حال این روش به جز در مواردی که وقوع ایسکمی قابل پیش بینی است (مانند آنژیوپلاستی) به عنوان یک روش محافظتی در انسان قابلیت اجرا ندارد و محدودیت اصلی استفاده از آن، عدم امکان استفاده در شرایط بالینی از نظر اخلاقی و قانونی می باشد (۱۱). در بسیاری از مدل های آزمایشگاهی، پیش آماده سازی ایسکمی تا ۸۰–۹۰ درصد اندازه سکته را کاهش داده است (۵). مکانیزم هایی که از طریق آن پیش آماده سازی تاثیرات محافظتی را اعمال می کند، بطور دقیق مشخص نیست. با این حال، به نظر می رسد چندین مکانیزم از جمله پروتئین کیناز C، پروتئین های شوک گرمایی (HSPs)، تیروزین کیناز، پروتئین کیناز فعال کننده میتوژن (MAPK)، پروتئین کیناز A، فاکتورهای هسته ای KB، آدنوزین و NO در این محافظت دخالت داشته باشند (۱۱).

فعالیت ورزشی ،فشار فیزیولوژیک برای پیش آماده سازی قلبی

مطالعات متعدد چنین نتیجه گیری کرده اند که یکی از بهترین و موثرترین رویکردهای کاربردی و قابل تحمل برای دستیابی به محافظت قلبی در برابر آسیب قلبی IR دوره های منظم فعالیت بدنی می باشد (۱۹–۲۱). شواهد اپیدمیولوژیک نشان می دهد بین افرادی که ورزش منظم می کنند و آنهایی که از انفارکت قلبی نجات یافته اند رابطه قوی وجود دارد (۲۲). در یک مطالعه متا آنالایز، نوکن و همکاران (۲۰۰۸) با بررسی ۳۳ مطالعه جمعا با ۸۸۳۳۷۲ نفر شرکت کننده، یک کاهش خطر چشمگیری در بیماری قلبی عروقی را برای کسانی که فعالیت جسمانی داشتند گزارش کردند (۲۳). فعالیت بدنی منظم که گروه های عضلانی بزرگی را درگیر کند مثل راه رفتن، دویدن و شنا کردن سازگاری های قلبی عروقی را به دنبال دارد که ظرفیت استقامتی؛ قدرتی و در کل ظرفیت تمرین را افزایش می دهد. با شیوه

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

زندگی فعال ۴۲ تا ۴۴ درصد کاهش در توسعه بیماری های قلبی عروقی دیده شده است که همچنین مرگ و میر ناشی از بیماری قلبی عروقی و بستری شدن در بیمارستان را کاهش می دهد. همچنین حفاظت قلبی تا اندازه ای با سازگاری های فیزیولوژیک قلب و عروق کرونری که ممکن است هفته ها رخ دهد مرتبط است (۲۲, ۲۴, ۲۵).

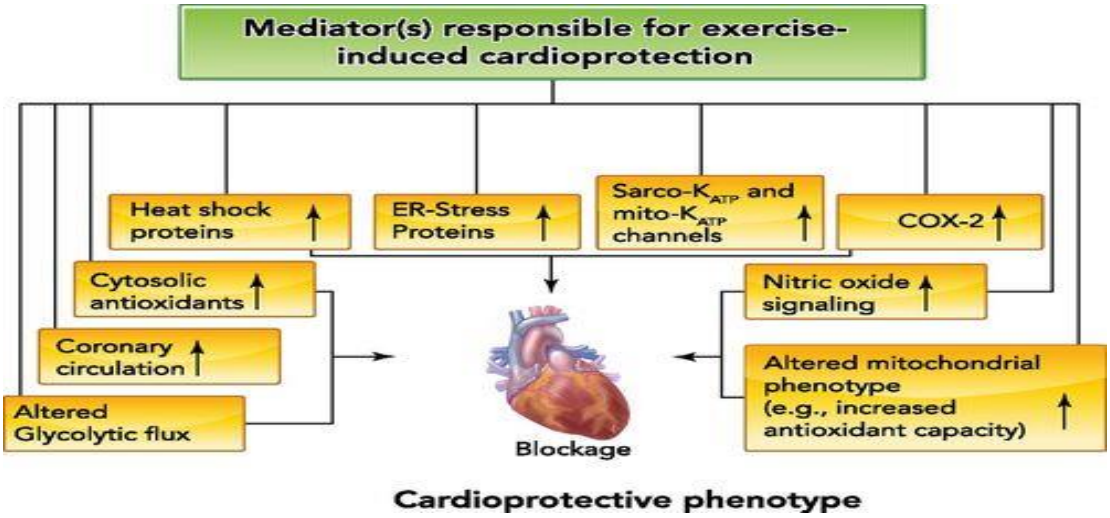
شواهد نشان می دهد که فعالیت بدنی می تواند محافظت قلبی را به شکلی شبیه به اثر IP ایجاد کند. به نظر می رسد فعالیت بدنی بر خلاف سایر روش های PC روشی ایمن، ارزان و اجرای آن برای اکثر بیماران مقدور است، همچنین به مدت طولانی قابل تحمل و به سهولت در دسترس می باشد (۲۲). در واقع، محافظت حاصل از فعالیت بدنی نیازی به استفاده از ایجاد ایسکمی مستقیم در قلب ندارد که در تحقیقات انجام شده در مدل های حیوانی نشان داده شده است و در همین زمینه مطالعات انسانی کمی وجود دارد (۱۴). در پژوهشی با افزایش متابولیسم مایوکاردیال مرتبط با تاکی کاردی در سگها، حفاظت قلبی مشابه با آنچه I P را القا می کند ایجاد شد، هرچند ایسکمی ایجاد نشده بود (۲۶). بنابراین به نظر می رسد تاکی کاردی به تنهایی می تواند با فعال کردن متابولیسم سلول های قلبی مستقیما قلب را پیش آماده کند. هرچند مشاهدات نشان می دهند تاکی کاردی ناشی از ورزش نسبت به تاکی کاردی به تنهایی اثرات بیشتری روی انفارکت دارد که در واقع پیشنهاد می کند در حین فعالیت بدنی محرک های دیگری غیر از افزایش متابولیسم به تنهایی، I P را القا می کنند (۲۷). همچنین فعالیت بدنی قلب را در برابر هر سه سطح آسیب ناشی از I R یعنی آریتمی ها، کاهش موقتی عملکرد قلبی و مرگ سلولی میوکاردی محافظت می کند (۱۱). هر چند که کاهش اندازه انفارکت در اثر فعالیت بدنی موافق با بسیاری از درمان های دارویی به منظور کاهش آسیب می باشد، اما به نظر نمی رسد که به اندازه پیش آماده سازی ایسکمی کلاسیک موثر باشد (۱۷). کاهش اندازه سکته که در مدل های حیوانی گزارش شده به اثرات شبه IP فعالیت بدنی نسبت داده می شود. کاهش اندازه سکته با انواع مختلف فعالیت بدنی از قبیل تمرین استقامتی بلند مدت و کوتاه مدت، تمرین مقاومتی، تمرین تناوبی و حتی یک وهله فعالیت بدنی گزارش شده است (۸, ۱۶, ۲۸-۳۲). اگر چه اندازه گیری مستقیم کاهش اندازه انفارکتوس قلبی ناشی از فعالیت ورزشی در قلب انسان دشوار است، چندین مطالعه شواهد غیر مستقیمی از محافظت قلبی فعالیت ورزشی در قلب انسان را گزارش کرده اند. Zdr enghea و همکاران (۱۹۹۸) دریافتند که که افت قطعه ST به طور چشمگیری در بیماران پر ریسک متعاقب یک جلسه فعالیت ورزشی کاهش یافته بود (۳۳). لامبیاس و همکاران (۲۰۰۳) افراد با بیماری شریان کرونری شناخته شده را قبل از مدخله کرونری، تمرین ورزشی دادند و مشاهده کردند که افت قطعه ST که در ۳ دقیقه تورم بالون درون کرونری ایجاد می شود، کاهش می یابد (۳۴). به هر حال،آنچه مسلم است این است که نوع ،شدت و مدت فعالیت ورزشی می تواند در میزان اثر بخشی فعالیت ورزشی و اندازه پیش آماده سازی نقش داشته باشد.

از لحاظ تئوریکی، حفاظت قلبی ناشی از ورزش میتواند به وسیله هر سازگاری فیزیولوژیکی که یک اتفاق آسیب زا یا بیشتر که هنگام ایسکمی و یا ریپرفیوژن رخ می دهد را کاهش می دهد، حاصل شود. برای مثال حفاظت قلبی می تواند به وسیله تغییرات در عروق کرونری بدست آید (یعنی افزایش جریان خون موازی) و یا تغییرات درونی در مایوسیت قلبی که می تواند حفاظت سلولی را در برابر آسیب I R فراهم کند که جریان گلیکولیتیک، تغییر سیگنالینگ اکسید

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

نیتریک، افزایش سطوح پروتئین های شوک گرمایی(HSPs)، تقویت کردن فعالیت سیکلواکسیژناز۲(COX-۲)، بالا بردن پروتئین های استرسی (ER) رتیکولوم اندوپلاسمیک، افزایش عملکرد سارکولما و یا کانال های میتوکندریایی پتاسیم حساس به ATP ، افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی سیتوزولیک و یا تغییر ظرفیت میتوکندریایی آنتی اکسیدانی را فراهم کند (شکل ۱)(۳۵).



شکل ۱. حفاظت قلبی ناشی از ورزش

برخی از مکانیزم های احتمالی درگیر در پیش آماده سازی و پیش آماده سازی ورزشی

تغییرات فنوتیپ میتوکندریایی و پیش آماده سازی ورزشی

شواهد رو به رشد بیانگر آنند که تمرینات استقامتی توانایی تغییر فنوتیپ میتوکندری در عضله قلب را دارند و به نظر می رسد ایجاد این سازگاری برای بروز پیش آماده سازی ورزشی یک امر بسیار مهم است(۳۵). تمرینات ورزشی می توانند به گونه ای فنوتیپ میتوکندری را تغییر دهند که سلول مقاومت بیشتری در برابر تحریکات آپوپتوزی ناشی از IR و رهایی سیتوکروم C نشان دهد (۱۹, ۳۵, ۳۶). در واقع، سازگاری با تمرینات ورزشی از طریق یک سری تغییرات و سازگاری های بیوشیمیایی شامل افزایش میزان آنزیم های انتی اکسیدانی مهم در میتوکندری، کاهش تولیدROS ها و افزایش کمتر جریان کلسیم در مرحله خونرسانی مجدد، کاهش تجمع کلسیم میتوکندریایی و سیتوزولی، افزایش توانایی تحمل سطوح بالای کلسیم می شود، کاهش حداکثر سرعت باز شدن mPTP و کاهش رهایش سیتوکروم C و افزایش سطح پروتئین های آنتی آپوپتوتیک و کاهش رهایی پروتئین¬های پروآپوپتوتیک هنگام IR و نیز تنظیم پروتئین ها و آنزیم های درگیر در بیوانرژی میتوکندری مانند بهبود متابولیسم اسید¬های چرب و آمینواسیدها در جریان IR و افزایش بیان پروتئین¬های مربوط به زنجیره تنفس میتوکندریایی و چرخه ی کربس و همچنین کاهش بیان و فعالیت مونو آمین اکسیداز A (MAO-A) باعث افزایش محافظت قلبی می شود (۳۶-۳۸). در سال ۲۰۰۸ کاوازیس و همکاران و در سال ۲۰۱۲ لی و همکاران نشان دادند که استفاده از این پروتکل تمرینی باعث ایجاد سازگاری های میتوکندریایی مرتبط با

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

کاردیوپروتکشن و مقاومت در برابر آسیب¬های اکسیداتیو IR می¬شود (۳۶, ۳۸). قهرمانی و همکاران ۲۰۱۸ کوچک بودن اندازه سکته را بعد از ۸ هفته تمرین شدید هوازی (HIT) روی تردمیل و ۵ روز در هفته در رت های ویستار گزارش کردند. به نظر می رسد تغییرات ناشی از فعالیت بدنی روی هم جوشی و شکافت میتوکندری، که منجر به بهبود پویایی میتوکندری می شود، در محافظت از قلب در برابر آسیب های IR نقش دارد (۳۹).

پروتئین کیناز C و پیش آماده سازی ورزشی

پیش آماده سازی منجر به انتقال PKC به خصوص ایزوفرم PKC-ε از سیتوزول به غشای سارکولمایی می شود و مهار آن حفاظت ناشی از PC را کاهش می دهد (٤٠). رادیکال های آزاد می توانند بدون واسطه گیرنده ها PKC را مستقیما فعال کنند (۳). پروتئین کیناز C همچنین از طریق فعال شدن مسیر سیگنالی فسفولیپاز و با فعال شدن گیرنده آدنوزین A1 نیز فعال می شود. انواع ایزوفرم های PKC به وسیله کلسیم و لیپیدهایی مثل دی آسیل گلیسرول فعال می شوند. پیش آماده سازی با آزاد سازی لیگاند های گیرنده GPCR پروتئین G مثل برادی کینین، آدنوزین و اپیوئید ها منجر به فعال شدن ERK1/2/ PI3K/ AKT می شود و در پایین دست AKT، فعال شدن پروتئین کیناز C (PKC) نیز رخ می دهد (٤١). PKC و کانال های پتاسیمی حساس به ATP روی غشاء داخلی میتوکندری با هم تعامل دارند و همین امر منجر به باز شدن mitoKATP می شود و در نتیجه نقش حفاظتی پیش آماده سازی می شود. همچنین فعال شدن PKC کلسیم سیتوزول، و سارکوپلاسمیک رتیکولوم را تعدیل می کند. از طرفی PKC با تشکیل MAPK منجر به فسفریلاسیون BAD می شود (٤٠). همچنین گیرنده های تیروزین کیناز، MEK1/2-ErK1/2، مسیر JaK-STAT، GSK-3β و ROS به صورت موازی با PKC عمل می کنند (٤٢). در واقع تیروزین کیناز فعال کننده بالادستی PI3K-Akt می باشد. گیرنده های تیروزین کیناز از طریق فعال شدن مسیر فاکتور رشد اپیدرمال فعال می شوند و در نهایت مسیر PI3K/AKT را فعال می کنند. فعال شدن AKT باعث فسفریلاسیون eNOS اندوتلیالی و در نهایت فعال شدن مسیر PKG/گوانیلات حلقوی/ NO می شود. همچنین با فسفریلاسیون و غیر فعال شدن GSK-3B از باز شدن منافذ میتوکندریایی جلوگیری می شود.AKT و GSK-3B از طریق فسفریلاسیون و مهار فاکتور های پیش آپوپتوزی مثل Bad و Bax و همینطور فسفریلاسیون و فعال کردن فاکتورهای ضد آپوپتوز مثل Bcl2 نقش حفاظتی در برابر آپوپتوز دارند. افزایش ایزوفرم های PKC بلافاصله بعد از فعالیت ورزشی مشاهده شده است. همچنین مهار PKCα/ε/δ به کمک مهار کننده محافظت قلبی ناشی از ورزش را کاهش داد که پیشنهاد شد حداقل یکی از ایزوفرم های PKC در محافظت قلبی ناشی از ورزش کوتاه مدت نقش دارد(٤٣). این احتمال وجود دارد که فعال شدن گیرنده های آدنوزین یا اپیوئید در هنگام ورزش باعث محافظت قلبی ناشی از PKC از طریق ایجاد سازگاری در عضله قلب می شود. هنوز به روشنی مشخص نیست که کدام پروتئین های پایین دست PKC باعث محافظت قلبی می شوند. پروتئین های شوک گرمایی و کانال های پتاسیمی حساس به ATP می توانند در این محافظت درگیر باشند(۲۲).

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

آدنوزین و پیش آماده سازی ورزشی

آدنوزین نیز که با انقباض عضله قلب در هنگام فشار و ورزش با شدت متوسط بدون این که ایسمی ایجاد شده باشد رها می شود در حفاظت قلبی ناشی از ورزش نقش دارد (۱٤). احتمالا تجمع آدنوزین درون سلولی به دلیل افزیش تقاضـای انـرژی و اکســیژن ســلولی است که در دوره های کوتاه ایسکمی هم اتفاق می افتد. آدنوزین با گیرنده های A1 و A2 که روی سلول های قلب قرار دارند تعامل پیدا می کنند و منجر به فعال شدن سیگنال های متابولیکی می شود که حفاظت قلبی را به دنبال دارد (۳).

پروتئین های شوک گرمایی و پیش آماده سازی ورزشی

پروتئین های شوک گرمایی خانواده بزرگی از چپرون های مولکولی هستند که در پاسخ به محرک های استرسی مثل افزایش دما، ایسکمی-ریپرفیوژن و استرس های اکسیداتیو رها می شوند. افزایش سطح سلولی HSP ها می تواند سلول ها را از انواع استرس ها از جمله IR محافظت کند. اگرچه HSP27 و HSP90 و دیگر HSP ها با محافظت سلولی در مقابل استرس ارتباط دارند، شواهد نشان می دهد که HSP70 و HSP72 بیشترین مسئولیت را در محافظت قلبی در مقابل آسیب IR دارند (٤٤) و محافظت قلبی اعمال شده به توانایی آن ها برای عمل کردن به عنوان عوامل ضد آپوپتوزی در مسیرهای وابسته و مستقل از کاسپاز نسبت داده شده است (٤٥). نشان داده شده در طول حمله ایسکمی/ریپرفیوژن (I/R)، HSP72 عملکرد میتوکندری را حفظ می کند و محافظت سلولی در برابر آپوپتوز را فراهم می کند علاوه بر این، با جلوگیری از تجمع و دناتوره شدن پروتئین، HSP72 همچنین بهبودی پس از آسیب حاد سلولی را افزایش می‌دهد و بنابراین از سلول‌ها در برابر آسیب‌های بعدی محافظت می‌کند (٤٥). کوایندری و همکاران در سال ۲۰۰۷، افزایش بیان HSP70/72 به دنبال جلسات مکرر فعالیت استقامتی از ۳ تا ۵ برابر و محافظت علیه سکته و آپوپتوز را گزارش دادند. همچنین به نظر می رسد افزایش بیان HSP70 پس از یک جلسه ورزش با بالا رفتن ERK1/2 می باشد (٤٦). همچنین دمیرل و همکاران ۳ و ۵ روز تمرین با شدت ٦۰ تا ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی را باعث بهبود عملکرد انقباضی میوکارد در جریانIR گزارش کرده و این کاردیوپروتکشن را با افزایش HSP72و دفاع آنتی اکسیدانتی قلب مرتبط دانستند (٤۷).با این حال، اگر چه تمرینات ورزشی تجمع HSP72 را در قلب افزایش می دهند و HSP72 خود یک کاردیوپروتکتور است اما چند مطالعه ی مستقل نشان دادند که افزایش HSP72، یک عامل ضروری برای ایجاد کادردیوپروتکشن ورزشی به شمار نمی رود و فعالیت استقامتی می تواند محافظت قلبی را بدون افزایش سطوح HSP میوکاردی ایجاد کند چرا که نیمه عمر HSPها کوتاهتر از زمان محافظت قلبی است (٤٦, ٤٨). در مطالعه ملین و همکاران ۲۰۰۷ بیان بالای HSP در قلب ورزش کرده باعث عروق موضعی شد (٤۹). بنابراین میتوان چنین نتیجه گرفت که این پروتئین ها احتمالا از طریق تحریک سایر مکانیزم ها و آبشارهای سیگنالی زیر دستی از جمله افزایش ظرفیت انتی اکسیدانتی میوکارد، در محافظت قلبی ناشی از ورزش نقش دارند و شاید به طور مستقیم نقشی در این زمینه ندارند. البته تحقیقات بیشتری در زمینه نیاز است(۳۵, ٤٤).

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

NO و پیش آماده سازی ورزشی

همچنین به دنبال ریپرفیوژن سلول های اندوتلیال نفوذپذیر می شوند و همین امر موجب ادم، بیان پروتئین های چسبان و رهایی سایتوکاین ها و کاهش تولید نیتریک اکسید می شود. افزایش تولید NO در میانجیگری اعمال ضد انفارکتوس و ضد اختلال عملکرد قلبی در محافظت قلبی علیه IR ضروری است (۵۰). به نظر می رسد نیتریک اکسید سنتاز ها که موجب تبدیل آرژنین به نیتریک اکسید می شوند با پاسخ های از قبیل گشاد کننده عروق، ترومبوژنیسیته، تکثیر، التهاب، انقباض پذیری و عملکرد میتوکندری ارتباط دارند (۴۳). اگرچه مکانیزم های دقیق محافظت قلبی NO در جریان IR موضوع بحث برانگیزی است، با این حال، مکانیزم هایی از جمله مهار جریان کلسیم به درون مایوسیت ها و مهار کاسپاز ۳ و آپوپتوز، تحریک آگونیست بتا ادرنرژیک و اثر گذاری بر کانال های KATP سارکولمایی در این زمینه مطرح شده است (۴۵). به نظر می رسد علاوه بر خود N، متابولیت های آن (نیتریت، نیترات، نیتروزوتیول) نیز تاثیر بالقوه ای بر حفاظت قلبی داشته باشند(۵۱). نیتریت و نیترات به عنوان انبار ذخیره NO عمل می کنند و می توانند تحت شرایط پاتوفیزیولوژیکی مانند ایسکمی و هیپوکسی، به NO احیا شوند (۵۲). همچنین نیتریت در واکنش با تیول به شکل نیتروزوتیول در می آید و به عنوان سپر حفاظتی برگشت پذیر از اکسید شدن برگشت ناپذیر پروتئین ها و لیپیدها در مرحله خونرسانی مجدد جلوگیری می کند. متابولیت نیتروزوتیول از طریق کاهش التهاب و آپوپتوز، جلوگیری از باز شدن منافذ میتوکندریایی و کاهش تولید ROS در مراحل اولیه خونرسانی مجدد نقش بسزایی در محافظت قلبی در برابر IRدارد (۵۳). از اینرو، NO تولید شده هنگام فعالیت ورزشی ممکن است نقش مهمی در میانجیگری اثرات حفاظت قلبی ناشی از فعالیت ورزشی در روبدادهای ایسکمی میوکارد ایفا کند (۵۳, ۵۴). آکیتا و همکاران (۲۰۰۷) ۷ جلسه تمرین متوالی (۶۰ دقیقه با شدت ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) را باعث افزایش فعالیت eNOS و در نهایت افزایش کاردیوپروتکشن و کاهش اندازه سکته گزارش کردند(۵۵). بررسی نقش احتمالی متابولیت های NO در کاردیوپروتکشن ورزشی، افزایش سطوح NO و در نتیجه افزایش فرایند اس-نیتروزیلیشن پروتئین های قلبی در طول IRو مهار فعالیت کاسپاز ۳ و تاثیر بر کمپلکس ۱ زنجیره انتقال الکترون غشای میتوکندری و کاهش تولید ROS را از مکانیسم های ایجاد محافظت قلبی دانسته که می تواند برخی از سازوکارهای آسیب سلولی مانند آپوپتوز را مهار کند (۵۱). در کنار عوامل ذکر شده، به نظر می رسد گیرنده های بتا آدرنرژیک نیز نقش مهمی در محافظت قلبی ناشی از تغییرات NO داشته باشند. براساس نتایج پژوهش ها، سطوح افزایش یافته کاتکولامین ها هنگام فعالیت ورزشی منجر به افزایش تحریک β2,3- ARs در قلب می شود، که خود این عامل از طریق سیگنال های پایین دستی، eNOS را فعال می کند. بنابراین، فعال شدن این گیرنده ها موجب افزایش eNOS، افزایش متابولیت های NO و محافظت میوکاردی به دنبال IR می شود (۵۳).

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

تغییرات جریان گلیکولیز و پیش آماده سازی ورزشی

در شرایط فیزیولوژیکی نرمال اکسیداسیون اسید های چرب منبع انرژی قلب می باشد. زمانی که میوکارد در معرض ایسکمی و یا هایپوکسی قرار می گیرد، به دلیل کمبود اکسیژن، سلول ناچار به استفاده ی بیشتر از مسیر گلیکولیز است (٥٦). افزایش فرایند گلیکولیز به هنگام ایسکمی منجر به تشکیل لاکتات و یون هیدروژن و در نهایت ایجاد اسیدوز می شود. بنابراین، طول دوره ایسکمی، تعیین کننده سودمند یا زیان آور بودن افزایش گلیکولیز است (۳۵, ۵۷). تجمع H^+ و اسیدوز در سلول علاوه بر مکانیسم هایی که باعث ایجاد اختلال در انقباض پذیری قلبی قلب می شوند، باعث افزایش فعالیت مبادله گرهای Na/ H+ (NHEs) و نیز اختلال در عملکرد پمپ Na/K ATPase و جلوگیری از دفع سدیم می شود. در نهایت سلول ناچار به برانگیختن مبادله گرهای سدیم/کلسیم (NCXs) سارکولما می شود تا سدیم را دفع کند و این اتفاق باعث ورود بیش از حد کلسیم به سلول و میتوکندری ها می شود (۵۷, ۵۸). بنابراین، محدود کردن فرایند گلیکولیز در طول ایسکمی های بلند مدت را می توان به عنوان یک استراتژی محافظتی برای کاهش صدمات IR در نظر گرفت (٥٦). در همین زمینه گزارش شده که سازگاری با تمرین استقامتی باعث می شود میزان گلیکولیز به هنگام ایسکمی کاهش یابد (۵۹). در نتیجه، کم شدن گلیکولیز به هنگام ایسکمی می تواند یکی از عوامل اصلی در ایجاد کاردیوپروتکشن ورزشی باشد (۳۵). هم چنین فعالیت ورزشی می تواند به طور بالقوه، کارآمدی سلول را در تولید ATP در زمان ایسکمی افزایش دهد(٤). بررسی قلب جدا شده از رت های تمرین کرده نشان داد که ریکاوری عملکرد قلبی بعد از ایسکمی سراسری در مقایسه با قلب جدا شده از حیوانات بی تحرک بسیار بیشتر بود که به خاطر بهبود پروفایل فسفات با انرژی سطح بالا و کاهش ورود کلسیم می باشد. در این پژوهش رت ها از ۵ دقیقه با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه شروع کردند و به ٦٠ دقیقه با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه در هفته ١٦ رسیدند (٦٠). این نتایج با مشاهدات دیگری که نشان داده اند تمرین استقامتی عملکرد مایوکاردیال را در هنگام ایسکمی ریپرفیوژن بهبود می بخشد در یک راستاست(٤٧, ٦١). در همین راستا، بهبود متابولیسم انرژی و تغییر بیوژنز میتوکندریایی در اثر سه هفته تمرین شنا، باعث کاهش اندازه سکته و کاهش اتوفاژی و آپوپتوز ناشی از سکته شد (٦٢).

ظرفیت آنتی اکسیدانی و پیش آماده سازی ورزشی

در هنگام ایسکمی سطح ROS و RNS در بافت قلبی افزایش می یابد، بنابراین عوامل انتی اکسیدانی قلب مانند سوپراکسیددیسموتاز کاهش می یابد. در دوره خونرسانی مجدد نیز به دلیل هجوم ناگهانی خون و عرضه مقادیر زیاد اکسیژن به قلب، میزان تولید ROS و RNS بیش از پیش افزایش می یابد. بنابراین افزایش تولید ROS ها در زمان IR نقش عمده ای در آسیب میوکارد دارند و به نظر می رسد کنترل تولید ROS و RNS یا افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی مثل SOD ها، کاتالاز، گلوتاتیون پروکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز سلولی بتواند بافت ها را از آسیب خونرسانی مجدد محافظت کند. گونه های واکنشی ROS/RNS که در دوره های کوتاه ایسکمی تولید می شوند فعالیت محافظتی خود را از طریق تغییرات پس از ترجمه ای به خصوص نیتروزیلاسیون انجام می دهند. آن ها در فعالیت کیناز هایی مانند p38-MAPK و JAK/STAT نقش دارند. محققان فرض کرده اند که حداقل بخشی از مزایای محافظتی

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

فعالیت ورزشی به سبب کاهش تولید اکسیدان ها و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی میوکارد باشد و هر دو این سازگاری ها می توانند آسیب اکسایشی ناشی از IR را کاهش دهد (۲۸, ٦۳). تمرینات ورزشی موجب افزایش آنزیم های آنتی اکسیدانی کلیدی مانند سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز میوکاردی می شود که نهایتا منجر به افزایش محافظت قلبی می شوند (۳۵). جالب اینکه هر دوی تمرینات کوتاه مدت و بلند مدت باعث افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی می¬شوند که برای دستیابی به محافظت قلبی ضروری به نظر می رسد و موجب کاهش نکروز و آپوپتوز در میوکارد و متعاقبا محافظت از قلب می شود (۳۵). فریزیر و همکاران (۲۰۱۳) اثر ۱۰ روز متوالی (۱۵/۳۰/۱۵ دقیقه به ترتیب با سرعت ۱۵/۳۰/۱۵ متر بر دقیقه) در محافظت قلبی را بررسی کردند و نشان دادند که فعالیت انتی اکسیدانت ها در گروه تمرین بالاتر و اندازه سکته و آریتمی ها در این گروه کمتر است(٦٤). کوانتری و همکاران در پژوهش دیگری بیان کردن که مکانیزم مهم در حفاظت قلبی ناشی از فعالیت بدنی در برابر آپوپتوز مایوکاردیال افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی و کاهش فعالیت پروتئاز فعال شده با کلسیم می باشد (۲۰). پژوهش های لنون و همکاران (٦٥) و فرنچ و همکاران (۲۸) نیز نشان می دهد که ۳ روز تمرین متوالی (٦۰ دقیقه با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه)، افزایش آنزیم¬های آنتی اکسیدانتی و کاهش نکروز و آپوپتوز را به همراه دارد. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می دهد تمرینات استقامتی عاملی برای افزایش اجزای سیستم بافری آنتی اکسیدانتی، SOD1وSOD2 در قلب هستند (۳۵). هامیلتون و همکاران نیز در ۵ جلسه تمرین متوالی (٦۰ دقیقه با سرعت ۳۰ متر بر دقیقه و معادل ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی)، افزایش فعالیت آنتی اکسیدانتی، محافظت قلبی و نیز کاهش اندازه سکته را گزارش کردند (٤). به نظر می رسد فعالیت های ورزشی بیان آنتی اکسیدان های از قبیل SOD1 و SOD2 را در میتو کندری از طریق فاکتور ترجمهNrf2 افزایش می دهد(٦٦). اگرچه مطالعاتی وجود دارند که عدم تغییر میزان فعالیت کاتالازها، تیوردوکسین و گلوتاتیون پراکسیداز به دنبال تمرینات ورزشی درقلب را گزارش می کنند (۲۲, ۲۸). با این وجود، شواهد در حال افزایشی وجود دارد که پیشنهاد می کنند، تمرینات ورزشی به واسطه ی تنظیم پس ترجمه ای باعث افزایش فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز و کاتالاز در قلب می شوند که نقش حیاتی در ایجاد کاردیوپروتکشن ورزشی ایفا می کنند (٦٤, ٦۷). درباره نقش MnSODنیز چندین مطالعه نتیجه گیری کرده اند که افزایش فعالیت این آنزیم برای دستیابی به EICP و مقابله با آریتمی¬ها و انفارکتوس قلبی ناشی از IR حیاتی می باشد (۱۹). در زمینه بررسی تاثیر شدت تمرین بر محافظت قلبی، لنون و همکاران نشان دادند که ۳ جلسه تمرین متوالی، روزانه ٦۰ دقیقه با دو شدت مختلف ۵۵ ٪ و ۷۵٪ حداکثر اکسیژن مصرفی، اندازه سکته را نسبت به گروه کنترل کاهش می¬دهد و SOD و HSP72 در گروه تمرینی با شدت بالا نسبت به گروه تمرینی با شدت پایین، بیشتر است هرچند تفاوت معنادار نبوده است (٤۲).

هومئوستاز کلسیم و پیش آماده سازی ورزشی

همچنین آسیب ایسکمی–خونرسانی مجدد و تولید ROS هنگام IR با پروتئین های رتیکولوم سارکوپلاسمی (SR) متعدد تعامل دارد و باعث اختلال عملکرد و آسیب SR می شود. افزایش تولید ROS باعث افزایش آسیب به پروتئین SERCA و مهار فعالیت و اختلال در برداشت کلسیم به درون شبکه و افزایش کلسیم درون سلولی نهایتا افزایش آپوپتوز میوسیت

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

های قلبی می شود (۲۸). به عبارت دیگر، آسیب IR و افزایش کلسیم داخل سلولی باعث فعال شدن کالپاین ها در سلول های قلبی و آسیب اکسایشی و تخریب پروتئین های ضروری در هندلینگ کلسیم قلب (SERCA2a) ، فسفولامبان، کانال های کلسیمیL ، مبادله گر سدیم – کلسیم و گیرنده های ریانودین میشود (٦٨, ٦٩). با این حال، پیش آماده سازی با تمرینات ورزشی حتی کوتاه مدت (۳ روزه) موجب کاهش فعالیت کالپاین ناشی از IR می شود و به طور موثر از قلب در برابر فعال شدن کالپاین ها و آسیب پروتئین های هندلینگ کلسیم در زمان IR محافظت می کند همچنین فشار دیاستول را در زمان I/R بهبود می بخشد(٦٦, ٦٨). علاوه بر این افزایش فعالیت آنزیمهای آنتی اکسیدانی و کاهش در استرس اکسیداتیو در اثر ورزش باعث کاهش آسیب ناشی از رادیکال های آزاد و اکسایش و تخریب پروتئین های هندلینگ کلسیم (SERCA, PLB, NCX,LTCC) و متعاقبا جلوگیری از فعالیت کالپاین ها در زمان IR و باعث کاهش مرگ سلولی و افزایش محافظت قلبی میشود (٦٨) به هرحال، افزایش کلسیم از مسیرهای متعدد نقش حیاتی در شروع آپوپتوز و نکروز در پاسخ به ایسکمی – خونرسانی مجدد دارد و تنظیم هومئوستاز کلسیم می تواند نقش مهمی در کاهش آسیب داشته باشد. با این حال، تمام مسیرهای افزایش کلسیم در جریان IR به طورکامل شناخته نشده اند و در رابطه با مسیر اصلی و بحرانی در این فرایند و مکانیسم های آن توافق نظر کمی وجود دارد (٤).

کانال های پتاسیمی حساس بهATP و پیش آماده سازی ورزشی

کانال های پتاسیمی حساس به ATP سارکولمایی و میتوکندریایی یکی از مهمترین تنظیم کننده های عملکرد کاردیومیوسیت ها هستند و در محافظت قلبی ایجاد شده ناشی فعالیت ورزشی دخالت دارند (۳۵). این کانال ها توسط برخی عوامل مانند ایسکمی حاد، افزایش سطوح آدنوزین و mgADP و فعال شدن پروتئین کیناز (PKC-3) c-3 تنظیم می شوند (۳۵). این کانال ها چه در سارکولما و چه در میتوکندری، قبل از وقوعIR ، بدون نیاز به تحریکات فعال کننده باز می شوند و از این طریق کاردیوپروتکشن را افزایش می دهند (۷۰). باز شدن کانال های پتاسیمی سارکولمایی با کوتاه سازی پتانسیل عمل قلبی از طریق تسریع فاز ۳ ریپلاریزاسیون می تواند محافظت قلبی در برابر صدمات IR را افزایش دهد (۷۰).کوتاه سازی پتانسیل عمل قلب همچنین باعث مهار کانال های نوع L کلسیمی شده و با کاهش ورود کلسیم به سلول مانع از تجمع بیش از حد کلسیم در زمان IR می شود. علاوه بر این، آهسته شدن دیپلاریزاسیون کاردیومیوسیت به وسیله ی ممانعت از عملکرد مبادله گرهای سدیم/کلسیم (NCX) می تواند ورود کلسیم را در طول IRکاهش دهد. بنابراین، در نهایت ترکیبی از سازوکارهای گفته شده میتواند با جلوگیری از تجمع بیش از حد کلسیم سلولی، عاملی برای افزایش محافظت قلب در برابر IR باشد (۷۰). کانال هایKATP سارکولمایی در زمانIR ، باز شدن کانال هایKATP میتوکندریایی را نیز تنظیم می کنند. باور محققان بر آن است که باز شدن این کانال ها بازدارنده تجمع بیش از حد کلسیم در میتوکندری است و بوسیله جلوگیری از آسیب به میتوکندری ها، نقش محافظتی برای قلب ایفا می کنند(۷۰). برخی مطالعات پیشنهاد کرده اند که تمرینات استقامتی کوتاه و بلند مدت، بیان کانال های KATP سارکولمایی را در میوسیت های قلب افزایش می دهد(۳۵, ۷۱). کوانتری و همکاران ۲۰۱۰ نیز کانال های پتاسیمی وابسته به ATP میتوکندریایی را به عنوان مکانیسم کاردیوپروتکشن ورزشی معرفی کردند. آنها به دنبال ده روز فعالیت بدنی حفاظت

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

ضد آریتمی کانل های میتوکندریایی را که وقتی دوره ایسکمی بیش از ۵۰ دقیقه طول کشید از بین رفت و حفاظت ضد نکروتیک کانال های سارکولمایی را در قلب تمرین کرده نشان دادند (۷۲).افزایش بیان کانال KATP با ورزش منجر به کوتاه شدن پتانسیل عمل و بهبود مصرف انرژی قلب در بطن موش ها شد(۴۳).در زمینه مکانیزم های مرتبط برای این محافظت، شواهد نشان می دهند فعالیت این کانال ها باعث قلیایی شدن ماتریکس میتوکندریایی، کاهش تولید ROS در زمان خونرسانی مجدد، کم کردن تجمع کلسیم میتوکندریایی در زمان ایسکمی و بهبود تولید انرژی میتوکندریایی پس از ایسکمی می شود (۷۳). براون و همکاران (۲۰۰۵) نیز نشان دادند که یک جلسه دویدن روی نوارگردان به مدت ۶۰ دقیقه (به ترتیب با ۱۰/۴۰/۱۰ دقیقه دویدن با سرعت ۳۰/۱۵/ ۱۵ متر بر دقیقه) از طریق افزایش بیان کانالهای KATP سارکولمایی باعث افزایش محافظت قلبی و کاهش ۲۷ درصدی اندازه سکته می شود. علاوه بر این، نشان دادند که انجام این تمرین به مدت ۵ روز متوالی باعث کاهش اندازه سکته تا ۳۰ درصد می شود (۷۴).

سازگاری های عروق کرونر و پیش آماده سازی ورزشی

توسعه گردش خون جانبی کرونر یکی دیگر از مکانیزم های احتمالی است که در زمان وقوع IR می تواند خطر آسیب را از طریق خونرسانی جانبی به قلب کاهش دهد (۳۵). فعالیت ورزشی طولانی مدت و تمرینات استقامتی می تواند موجب برخی تغییرات ساختاری در عروق کرونر از جمله افزایش قطر سرخرگ های کرونر، آنژیوژنز، افزایش چگالی سرخرگی و قطر آن و همچنین افزایش حجم عروقی شود (۷۵). علاوه بر این، به نظر می رسد فعالیت های استقامتی منظم باعث ایجاد سازگاریهای عملکردی در گردش خون کرونر نیز می شوند که این سازگاری ها در مجموع بهبود قابلیت اتساع اندوتلیال را بدنبال دارند (۷۵). در سال ۱۹۷۸، مک ال روی و همکاران نشان دادند که فعالیت بدنی منظم (شنا به مدت یک ساعت در روز و هر روز هفته به مدت ۵ هفته) می تواند حفاظت قلبی را فراهم آورد، آن ها نشان دادند که بعد از انسداد برگشت ناپذیر عروق کرونر چپ، ناحیه سکته در رت های تمرین کرده ۳۰ درصد کاهش یافت. آن ها افزایش عروق میوکارد را دلیل این کاهش در ناحیه سکته دانستند همچنین این در حالی بود که هایپرتروفی در قلب اتفاق نیافتاده بود (۷۶). نتایج مشابه ای در پژوهشی دیگر به دنبال ۲۰ هفته تمرین روی تردمیل به دست آمد و به دنبال ۱ ساعت ایسکمی و ۲ ساعت ریپرفیوژن کاهش ۲۵ درصدی ناحیه سکته مشاهده شد. تمرین هوازی به طور انکار ناپذیری با دو روش کاهش مرگ بافت و حفظ و نگهداری عملکرد قلبی از قلب در برابر آسیب IR محافظت می کند ولی مکانیزم های آن هنوز مبهم است (۷۷). با این حال، اگر چه تمرینات ورزشی و سازگاری های ایجاد شده در عروق کرونرمی توانند باعث افزایش میزان جریان خون کرونر و محافظت قلبی در جریان IR شوند (۷۵) اما تحقیقی که ارتباط مستقیم این تغییرات را با محافظت قلبی در دوره کوتاه مدت نشان دهد وجود ندارد (۳۵). بنابراین، بعید به نظر می رسد تغییرات ساختاری عروق کرونر و آنژیوژنز بتوانند در این مدت کوتاه حادث شوند و برای دستیابی به محافظت قلبی در برابر IR در کوتاه مدت عامل ضروری باشند. بنابراین، احتمالا بهبود قابلیت اتساع عروق کرونر عامل مهمتری در سازگاری¬های کوتاه مدت ورزشی می باشد (۳۵). همچنین مشخص شده است که کاهش اندازه آسیب دیدگی بافت

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

قلب در اثر فعالیت بدنی قبل از انفارکتوس حاد قلبی به علت افزایش چگالی رگ های خونی و حفظ سازگاری های ناشی از استرس و مرتبط با انرژی و متابولیسم می باشد. این نتایج را فریمن و همکاران (۲۰۰۵) به دنبال ۷ هفته تمرینات تداومی شنا در رت قبل از MI بدست آوردند. تمرینات شنا باعث کاهش ٤٠ درصدی اندازه سکته شد و این کاهش بعد از ٤ هفته قطع تمرین به دست آمد (٦٣). مطالعات متعدد نشان می دهندکه جلسات منظم تمرینات استقامتی، محافظت قلبی را در برابر هر سه سطح آسیب ناشی از I R یعنی آریتمی ها، استونینگ قلبی و انفارکتوس میوکاردی در گروه های نر و ماده و پیر و جوان افزایش می دهد (۷۱, ۷۷). فعالیت بدنی به خصوص از نوع هوازی که باعث بهبود حداکثر اکسیژن مصرفی می شود یک اثرمطلوب روی هر دو طرف معادله نیاز و فرآهمی mVO2 برای قلب دارد. نیازهای mVO2 در زمان استراحت و در هنگام فعالیت زیر بیشینه به وسیله کاهش در تعداد ضربان قلب و فشار خون سیستولیک کاهش می یابد. به علاوه فعالیت بدنی نیازهای mVO2 را به وسیله بهبود در کارایی و ظرفیت قلب به عنوان پمپ همچنین به وسیله سازگاری های محیطی در عضله اسکلتی کاهش می دهد. نشان داده شده است که تمرین فعالیت هوازی فراهمی mVO2 را به وسیله چندین مکانیزم بهبود می بخشد. که شامل افزایش دوره دیاستول حداکثر جریان خون قلبی به وسیله کاهش ضربان قلب و به وسیله بهبود گشاد شدن اندوتلیالی عروق کرونری به وسیله افزایش سنتز و فعالیت NO است. به علاوه، فعالیت هوازی با شدت متوسط کامپلیانس و الاستیسیتی عروق را بهبود می بخشد، بنابراین، سختی عروقی ناشی از افزایش سن را کاهش می دهد. اغلب، تمرین ورزشی می تواند ناحیه لومینال مجرای عروق خونی را با ریمودلینگ (آرتریوژنز) افزایش دهند. به علاوه مطالعات حیوانی نشان می دهند که افزایش ناشی از ورزش در چگالی عروقی قلب، مانند آنژیوژنز در عضلات اسکلتی انسان و حیوان است (۷۸)

سطوح سایکلواکسیژناز میوکاردی و پیش آماده سازی ورزشی

سایکلواکسیژناز-۲ (COX-2) آنزیمی است که در بیوسنتز پروستاگلاندین ها نقش دارد و به طور دقیق تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین را کاتالیز می کند. محققان بر این باورند که COX-2 به عنوان یک ملکول برگزیده برای ایجاد کاردیوپروتکشن ورزشی شناخته می شود و به نظر می رسد فعالیت¬های محافظتیCOX-2 ، از طریق تولید پروستاگلاندین E2 (PGE2) و یا پروستاگلاندین I2 (PGI2) ظاهر شود و از طریق گشاد کردن عروق کرونر بتواند اثرات محافظتی برای سلول ایجاد کند (۳۵). به نظر می رسد مشابه تحریک ایسکمیک، هم پروتکل های ورزشی کوتاه مدت (۱ تا ۳ روز) و هم بلند مدت (هفته ها و ماه¬ها) کاردیوپروتکشن ورزشی را از طریق افزایش COX-2 افزایش دهند (٦٣). با این وجود چندین مورد از تحقیقات، شواهدی مبنی بر عدم دخالت COX-2 در ایجاد کاردیوپروتکشن ورزشی ارائه داده اند (۷۹). شاید در جمع بندی تحقیقات باید گفت که افزایش COX-2 هنوز به عنوان یک عامل ضروری برای دستیابی به اثرات کاردیوپروتکشن ورزشی در برابر صدمات IR شناخته نمی شود و تحقیقات بیشتری در زمینه مورد نیاز است (۳۵).

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

کلوتو و پیش آماده سازی ورزشی

کلوتو پروتئینی است که در افزایش طول عمر نقش دارد و در بافت های مختلف بیان می شود (۸۰). با این که نقش کلوتو بر عملکرد قلب و تاثیرات محافظتی آن کمتر شناخته شده است. با این حال، تاثیرات ضد التهابی، ضد استرس اکسیداتیو، تاثیر بر تولید NO، ضد آپوپتوزی، ضد پیری و اثرات آنتی اکسیدانی کلوتو از طریق کنترل مسیرهای سیگنالی مختلف علاوه بر عملکرد عروق بر عملکرد قلب نیز موثر است (۸۱-۸۳). همچنین نشان داده شده که تغییرات ژنتیکی کلوتو با انفارکتوس قلبی (۸۴, ۸۵) و بیماری عروق کرونر (۸۴, ۸۶) مرتبط است. پژوهش های محدودی که در زمینه تاثیر فعالیت بدنی و کلوتو انجام شده افزایش این پروتئین را در اثر انواع مختلف فعالیت ورزشی نشان داده اند (۸۷-۸۹) و به نظر می رسد مکانیسم¬های احتمالی مانند افزایش PPARγ، کاهش(گیرنده های آنژیوتانسین ۲) AT1R ، کاهش استرس اکسیداتیو و رادیکال های آزاد (۸۹)، کاهشIGF1 (۸۷, ۸۸)، تولید NO در افزایش کلوتو ناشی از ورزش نقش داشته باشند (۸۹). در همین زمینه رامز و همکاران نشان دادند دوره کوتاه مدت تمرین HIIT سطوح کلوتو بافتی و خونی را افزایش داد. آن ها بیان کردند که بهبود محور TRPC6 و دفاع انتی اکسیدانی با کاهش آسیب ناشی از MI مرتبط بود (۹۰). در رابطه با تاثیر فعالیت بدنی بر کلوتو و نقش آن در حافظت قلبی به تحقیقات بیشتری نیاز است

نتیجه گیری

شواهد متعددی نشان می دهد که ورزش به عنوان یک استرس فیزیولوژیکی قادر به القای پیش آماده سازی و محافظت قلبی و کاهش اختلال عملکرد قلب و اندازه انفارکت بعد از ایسکمی / خونرسانی مجدد می باشد. پژوهش های منتشر شده نشان می دهند فعالیت ورزشی پیش آماده سازی را به روش غیر ایسکمیک ایجاد می کند و به نظر می رسد این مفهوم که می توان با ورزش به پیش آماده سازی قلبی دست یافت، بر اساس پیش زمینه علمی استوار است (۱۴). تغییرات ساختاری، متابولیکی و هورمونی، برخی مکانیسم‌های سلولی – مولکولی از جمله افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانتی، افزایش بیان پروتئین‌های شوک گرمایی (HSPs)، بهبود عملکرد کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP ، تغییر بیان Nb و تغییرات سازشی در میتوکندری های قلبی در محافظت قلبی حاصل از فعالیت ورزشی (EI CP) درگیر هستند. همچنین تحقیقات نشان می دهند انواع تمرینات بلند مدت و کوتاه مدت تمرین (برای مثال چندین جلسه تمرین استقامتی) استقامتی و HIIT از مسیرهای مختلف پیش آماده سازی را ایجاد می کنند (۱۶, ۲۸, ۳۶, ۶۴, ۹۱, ۹۲) ولی میزان مقاومت به I R در تمرینات ورزشی بلند مدت و کوتاه مدت مشابه است (۷۲). در مجموع، مکانیسم های ورزشی پیش آماده سازی موضوعی است که هم اکنون به دلیل تعدد عوامل درگیر در این فرآیند، به عنوان یکی از عناوین بحث برانگیز و پیچیده شناخته می‌شود. بنابراین نیاز به تحقیقات مناسب با در نظر گرفتن فاکتورهای سلولی مولکولی احتمالی درگیر در حفاظت قلبی در جهت کاهش پیامدهای منفی ناشی از I R احساس می گردد. همچنین تحقیقات آینده در زمینه پیش آماده سازی ورزشی می تواند بر شدت، مدت و دفعات ورزش برای پیشگیری از آسیب ناشی از بیماری های قلبی عروقی متمرکز شود.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

Cardiac troponin I
Glycogen synthase kinase 3 β
B1 and β3-adrenergic receptors
Ischemic Preconditioning
Cyclooxygenase
Preconditioning
nuclear factor kappa B
mitogen-activated protein kinase
Protein kinase C
tumor necrosis factor-alpha
second window of protection
first window
Peroxisome proliferator-activated receptors
Angiotensin receptor

References

1. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. Circulation. 1998;97(18):1848-67.
2. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation. 1986;74(5):1124-36.
3. Marongiu E, Crisafulli A. Cardioprotection acquired through exercise: the role of ischemic preconditioning. Current cardiology reviews. 2014;10(4):336-48.
4. Aboutaleb N, Shamsaei N, Khaksari M, Erfani S, Rajabi H, Nikbakht F. Pre-ischemic exercise reduces apoptosis in hippocampal CA3 cells after cerebral ischemia by modulation of the Bax/Bcl-2 proteins ratio and prevention of caspase-3 activation. The Journal of Physiological Sciences. 2015;65(5):435-43.
5. Bolli R. Preconditioning: a paradigm shift in the biology of myocardial ischemia. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2007;292(1):H19-H27.
6. Xie Y, Xiao J, Fu C, Zhang Z, Ye Z, Zhang X. Ischemic preconditioning promotes autophagy and alleviates renal ischemia/reperfusion injury. BioMed Research International. 2018;2018.
7. Shamsaei N, Khaksari M, Erfani S, Rajabi H, Aboutaleb N. Exercise preconditioning exhibits neuroprotective effects on hippocampal CA1 neuronal damage after cerebral ischemia. Neural Regen Res. 2015;10(8):1245-50.
8. Ramez M, Rajabi H, Ramezani F, Naderi N, Darbandi-Azar A, Nasirinezhad F. The greater effect of high-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury through Klotho levels and attenuate of myocardial TRPC6 expression. BMC cardiovascular disorders. 2019;19(1):1-10.
9. Annachhatre AS, Annachhatre SR. Preconditioning in cardiac anesthesia…… where are we? Annals of Cardiac Anaesthesia. 2019;22(4):412.
10. Oldenburg O, Qin Q, Sharma AR, Cohen MV, Downey JM, Benoit JN. Acetylcholine leads to free radical production dependent on K(ATP) channels, G(i) proteins, phosphatidylinositol 3-kinase and tyrosine kinase. Cardiovasc Res. 2002;55(3):544-52.
11. Rahimi M, Asgari AR, Khoshbaten A. The role of exercise preconditioning in cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. Physiology and Pharmacology. 2014;18(2):122-43.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

12. Valen G, Yan ZQ, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. J Am Coll Cardiol. 2001;38(2):307-14.
13. Maulik N, Goswami S, Galang N, Das DK. Differential regulation of Bcl-2, AP-1 and NF-κB on cardiomyocyte apoptosis during myocardial ischemic stress adaptation. FEBS letters. 1999;443(3):331-6.
14. Penna C, Alloatti G, Crisafulli A. Mechanisms involved in cardioprotection induced by physical exercise. Antioxidants & redox signaling. 2020;32(15):1115-34.
15. Bolli R. The late phase of preconditioning. Circulation research. 2000;87(11):972-83.
16. Ramez M, Nasirinezhad F, Rajabi H, Naderi N, Aboutaleb N. The effect of preconditioning with high intensity interval training on cardioprotection and left ventricular function against Ischemia-reperfusion injury in male rats. Daneshvar Medicine. 2018;26(2):1-10.
17. Yellon DM, Downey JM. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. Physiological reviews. 2003;83(4):1113-51.
18. Vinten-Johansen J, Zhao Z-Q, Jiang R, Zatta AJ, Dobson GP. Preconditioning and postconditioning: innate cardioprotection from ischemia-reperfusion injury. Journal of applied physiology. 2007;103(4):1441-8.
19. Kavazis AN. Exercise preconditioning of the myocardium. Sports medicine. 2009;39(11):923-35.
20. Quindry J, French J, Hamilton K, Lee Y, Mehta JL, Powers S. Exercise training provides cardioprotection against ischemia–reperfusion induced apoptosis in young and old animals. Experimental gerontology. 2005;40(5):416-25.
21. Ghanimati R, Rajabi H, Ramezani F, Ramez M, Bapiran M, Nasirinezhad F. The effect of preconditioning with high-intensity training on tissue levels of G-CSF, its receptor and C-kit after an acute myocardial infarction in male rats. BMC cardiovascular disorders. 2020;20(1):1-9.
22. Frasier CR, Moore RL, Brown DA. Exercise-induced cardiac preconditioning: how exercise protects your achy-breaky heart. Journal of Applied Physiology. 2011;111(3):905-15.
23. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Preventive Cardiology. 2008;15(3):239-46.
24. Thijssen DH, Redington A, George KP, Hopman MT, Jones H. Association of exercise preconditioning with immediate cardioprotection: a review. JAMA cardiology. 2018;3(2):169-76.
25. Thompson PD, Buchner D, Piña IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). Circulation. 2003;107(24):3109-16.
26. Domenech RIJ, Macho P, Vélez D, Sánchez G, Liu X, Dhalla N. Tachycardia preconditions infarct size in dogs: role of adenosine and protein kinase C. Circulation. 1998;97(8):786-94.
27. Domenech R, Macho P, Schwarze H, Sánchez G. Exercise induces early and late myocardial preconditioning in dogs. Cardiovascular research. 2002;55(3):561-6.
28. French JP, Hamilton KL, Quindry JC, Lee Y, Upchurch PA, Powers SK. Exercise-induced protection against myocardial apoptosis and necrosis: MnSOD, calcium-handling proteins, and calpain. The FASEB Journal. 2008;22(8):2862-71.
29. Cavarretta E, Mastroiacovo G, Lupieri A, Frati G, Peruzzi M. The positive effects of exercise in chemotherapy-related cardiomyopathy. Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: Springer; 2017. p. 103-29.
30. Rahimi M, Shekarforoush S, Asgari AR, Khoshbaten A, Rajabi H, Bazgir B, et al. The effect of high intensity interval training on cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in wistar rats. EXCLI journal. 2015;14:237.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

31. Wojcik B, Knapp M, Gorski J. Non-ischemic heart preconditioning. J Physiol Pharmacol. 2018;69:173-84.
32. 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. The Journal of physiology. 2010;588(13):2431-42.
33. Zdrenghea D, Ilea M, Predescu D, Potang E. Ischemic preconditioning during successive exercise testing. Romanian journal of internal medicine= Revue roumaine de medecine interne. 1998;36(3-4):161-5.
34. Lambiase PD, Edwards RJ, Cusack MR, Bucknall CA, Redwood SR, Marber MS. Exercise-induced ischemia initiates the second window of protection in humans independent of collateral recruitment. Journal of the American College of Cardiology. 2003;41(7):1174-82.
35. Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. Physiology. 2014;29(1):27-38.
36. Lee Y, Min K, Talbert EE, Kavazis AN, Smuder AJ, Willis WT, et al. Exercise protects cardiac mitochondria against ischemia-reperfusion injury. Medicine and science in sports and exercise. 2012;44(3):397-405.
37. Starnes JW, Barnes BD, Olsen ME. Exercise training decreases rat heart mitochondria free radical generation but does not prevent Ca2+-induced dysfunction. Journal of Applied Physiology. 2007;102(5):1793-8.
38. Kavazis AN, McClung JM, Hood DA, Powers SK. Exercise induces a cardiac mitochondrial phenotype that resists apoptotic stimuli. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2008;294(2):H928-35.
39. Ghahremani R, Salehi I, Komaki A, Damirchi A. Preconditioning Effect of High-Intensity Aerobic Training on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury and Beclin-1 Gene Expression in Rats. Physical Treatments-Specific Physical Therapy Journal. 2018;8(2):115-21.
40. Yamamura K, Steenbergen C, Murphy E. Protein kinase C and preconditioning: role of the sarcoplasmic reticulum. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005;289(6):H2484-H90.
41. Hausenloy DJ, Yellon DM. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning. Cardiovascular research. 2006;70(2):240-53.
42. Xia Z, Li H, Irwin M. Myocardial ischaemia reperfusion injury: the challenge of translating ischaemic and anaesthetic protection from animal models to humans. BJA: British Journal of Anaesthesia. 2016;117(suppl_2):ii44-ii62.
43. Thijssen DH, Uthman L, Somani Y, van Royen N. Short-term exercise-induced protection of cardiovascular function and health: why and how fast does the heart benefit from exercise? The Journal of Physiology. 2022;600(6):1339-55.
44. Suzuki K, Murtuza B, Sammut IA, Latif N, Jayakumar J, Smolenski RT, et al. Heat shock protein 72 enhances manganese superoxide dismutase activity during myocardial ischemia-reperfusion injury, associated with mitochondrial protection and apoptosis reduction. Circulation. 2002;106(12_suppl_1):I-270-I-6.
45. Golbidi S, Laher I. Molecular mechanisms in exercise-induced cardioprotection. Cardiology research and practice. 2011;2011.
46. Quindry JC, Hamilton KL, French JP, Lee Y, Murlasits Z, Tumer N, et al. Exercise-induced HSP-72 elevation and cardioprotection against infarct and apoptosis. J Appl Physiol (1985). 2007;103(3):1056-62.
47. Demirel HA, Powers SK, Zergeroglu MA, Shanely RA, Hamilton K, Coombes J, et al. Short-term exercise improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. Journal of applied physiology. 2001;91(5):2205-12.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]
[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

48. Marongiu E, Crisafulli A. Cardioprotection acquired through exercise: the role of ischemic preconditioning. Curr Cardiol Rev. 2014;10(4):336-48.
49. Melling CW, Thorp DB, Milne KJ, Krause MP, Noble EG. Exercise-mediated regulation of Hsp70 expression following aerobic exercise training. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;293(6):H3692-8.
50. Stein AB, Tang X-L, Guo Y, Xuan Y-T, Dawn B, Bolli R. Delayed adaptation of the heart to stress: late preconditioning. Stroke. 2004;35(11_suppl_1):2676-9.
51. Maejima Y, Adachi S, Morikawa K, Ito H, Isobe M. Nitric oxide inhibits myocardial apoptosis by preventing caspase-3 activity via S-nitrosylation. Journal of molecular and cellular cardiology. 2005;38(1):163-74.
52. Lefer DJ. Nitrite therapy for protection against ischemia-reperfusion injury. American Journal of Physiology-Renal Physiology. 2006.
53. Calvert JW, Lefer DJ. Role of β-adrenergic receptors and nitric oxide signaling in exercise-mediated cardioprotection. Physiology. 2013;28(4):216-24.
54. Guo Y, Wu W-J, Zhu X-P, Li Q, Tang X-L, Bolli R. Exercise-induced late preconditioning is triggered by generation of nitric oxide. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2001;6(33):A41.
55. Akita Y, Otani H, Matsuhisa S, Kyoi S, Enoki C, Hattori R, et al. Exercise-induced activation of cardiac sympathetic nerve triggers cardioprotection via redox-sensitive activation of eNOS and upregulation of iNOS. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2007;292(5):H2051-H9.
56. Vogt AM, Poolman M, Ackermann C, Yildiz M, Schoels W, Fell DA, et al. Regulation of glycolytic flux in ischemic preconditioning: a study employing metabolic control analysis. Journal of Biological Chemistry. 2002;277(27):24411-9.
57. Van Winkle DM, Chien GL, Wolff RA, Soifer BE, Kuzume K, Davis RF. Cardioprotection provided by adenosine receptor activation is abolished by blockade of the KATP channel. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 1994;266(2):H829-H39.
58. Piper H, Abdallah Y, Schäfer C. The first minutes of reperfusion: a window of opportunity for cardioprotection. Cardiovascular research. 2004;61(3):365-71.
59. Burelle Y, Wambolt RB, Grist M, Parsons HL, Chow JC, Antler C, et al. Regular exercise is associated with a protective metabolic phenotype in the rat heart. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2004;287(3):H1055-H63.
60. Bowles D, Starnes JW. Exercise training improves metabolic response after ischemia in isolated working rat heart. Journal of Applied Physiology. 1994;76(4):1608-14.
61. Powers SK, Demirel HA, Vincent HK, Coombes JS, Naito H, Hamilton KL, et al. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1998;275(5):R1468-R77.
62. Tao L, Bei Y, Lin S, Zhang H, Zhou Y, Jiang J, et al. Exercise training protects against acute myocardial infarction via improving myocardial energy metabolism and mitochondrial biogenesis. Cellular Physiology and Biochemistry. 2015;37(1):162-75.
63. Freimann S, Scheinowitz M, Yekutieli D, Feinberg MS, Eldar M, Kessler-Icekson G. Prior exercise training improves the outcome of acute myocardial infarction in the rat: heart structure, function, and gene expression. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45(6):931-8.
64. Frasier CR, Moukdar F, Patel HD, Sloan RC, Stewart LM, Alleman RJ, et al. Redox-dependent increases in glutathione reductase and exercise preconditioning: role of NADPH oxidase and mitochondria. Cardiovascular research. 2013;98(1):47-55.
65. Lennon S, Quindry J, French J, Kim S, Mehta J, Powers S. Exercise and myocardial tolerance to ischaemia-reperfusion. Acta physiologica Scandinavica. 2004;182(2):161-9.
66. Chowdhury MA, Sholl HK, Sharrett MS, Haller ST, Cooper CC, Gupta R, et al. Exercise and cardioprotection: a natural defense against lethal myocardial ischemia–reperfusion injury and potential

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

guide to cardiovascular prophylaxis. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics. 2019;24(1):18-30.
67. Frasier CR, Sloan RC, Bostian PA, Gonzon MD, Kurowicki J, LoPresto SJ, et al. Short-term exercise preserves myocardial glutathione and decreases arrhythmias after thiol oxidation and ischemia in isolated rat hearts. Journal of Applied Physiology. 2011;111(6):1751-9.
68. French JP, Quindry JC, Falk DJ, Staib JL, Lee Y, Wang KK, et al. Ischemia-reperfusion-induced calpain activation and SERCA2a degradation are attenuated by exercise training and calpain inhibition. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2006;290(1):H128-H36.
69. Piper HM, Meuter K, Schäfer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. The Annals of thoracic surgery. 2003;75(2):S644-S8.
70. Gross GJ, Peart JN. KATP channels and myocardial preconditioning: an update. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003;285(3):H921-30.
71. Brown DA, Chicco AJ, Jew KN, Johnson MS, Lynch JM, Watson PA, et al. Cardioprotection afforded by chronic exercise is mediated by the sarcolemmal, and not the mitochondrial, isoform of the KATP channel in the rat. J Physiol. 2005;569(Pt 3):913-24.
72. Quindry JC, Miller L, McGinnis G, Kliszczewicz B, Irwin JM, Landram M, et al. Ischemia reperfusion injury, KATP channels, and exercise-induced cardioprotection against apoptosis. Journal of Applied Physiology. 2012;113(3):498-506.
73. Costa AD, Quinlan CL, Andrukhiv A, West IC, Jaburek M, Garlid KD. The direct physiological effects of mitoKATP opening on heart mitochondria. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2006;290(1):H406-H15.
74. Brown DA, Lynch JM, Armstrong CJ, Caruso NM, Ehlers LB, Johnson MS, et al. Susceptibility of the heart to ischaemia–reperfusion injury and exercise-induced cardioprotection are sex-dependent in the rat. The Journal of physiology. 2005;564(2):619-30.
75. Laughlin MH, Bowles DK, Duncker DJ. The coronary circulation in exercise training. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2012;302(1):H10-H23.
76. McElroy CL, Gissen SA, Fishbein M. Exercise-induced reduction in myocardial infarct size after coronary artery occlusion in the rat. Circulation. 1978;57(5):958-62.
77. Brown DA, Jew KN, Sparagna GC, Musch TI, Moore RL. Exercise training preserves coronary flow and reduces infarct size after ischemia-reperfusion in rat heart. J Appl Physiol (1985). 2003;95(6):2510-8.
78. Leon AS. Biological mechanisms for the cardioprotective effects of aerobic exercise. American Journal of Lifestyle Medicine. 2009;3(1_suppl):32S-4S.
79. Quindry JC, French J, Hamilton KL, Lee Y, Selsby J, Powers S. Exercise does not increase cyclooxygenase-2 myocardial levels in young or senescent hearts. The Journal of Physiological Sciences. 2010;60(3):181-6.
80. Martín-Núñez E, Donate-Correa J, Muros-de-Fuentes M, Mora-Fernández C, Navarro-González JF. Implications of Klotho in vascular health and disease. World journal of cardiology. 2014;6(12):1262.
81. Xu Y, Sun Z. Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging. Endocrine reviews. 2015;36(2):174-93.
82. Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho. Ageing research reviews. 2009;8(1):43-51.
83. Saito Y, Nakamura T, Ohyama Y, Suzuki T, Iida A, Shiraki-Iida T, et al. In vivo klotho gene delivery protects against endothelial dysfunction in multiple risk factor syndrome. Biochemical and biophysical research communications. 2000;276(2):767-72.
84. Semba RD, Cappola AR, Sun K, Bandinelli S, Dalal M, Crasto C, et al. Plasma klotho and cardiovascular disease in adults. Journal of the American Geriatrics Society. 2011;59(9):1596-601.
85. Arking DE, Atzmon G, Arking A, Barzilai N, Dietz HC. Association between a functional variant of the KLOTHO gene and high-density lipoprotein cholesterol, blood pressure, stroke, and longevity. Circulation

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]

research. 2005;96(4):412-8.
86. Rhee E-J, Oh K-W, Lee W-Y, Kim S-Y, Jung C-H, Kim B-J, et al. The differential effects of age on the association of KLOTHO gene polymorphisms with coronary artery disease. Metabolism. 2006;55(10):1344-51.
87. Saghiv M, Ben Sira D, Sagiv M. Comparison between aerobic and anaerobic training influence on s-Klotho blood levels following 60 min aerobic bout. JJ Physiology. 2015;1(1):004.
88. Saghiv M, Sherve C, Ben-Sira D, Sagiv M, Goldhammer E. Aerobic training effect on blood S-Klotho levels in coronary artery disease patients. Journal of Clinical & Experimental Cardiology. 2016;7:1-4.
89. Matsubara T, Miyaki A, Akazawa N, Choi Y, Ra S-G, Tanahashi K, et al. Aerobic exercise training increases plasma Klotho levels and reduces arterial stiffness in postmenopausal women. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2014;306(3):H348-H55.
90. Ramez M, Ramezani F, Nasirinezhad F, Rajabi H. High-intensity interval training increases myocardial levels of Klotho and protects the heart against ischaemia–reperfusion injury. Experimental physiology. 2020;105(4):652-65.
91. Marefati H, Aminizadeh S, Najafipour H, Dabiri S, Shahouzehi B. The effects of moderate-intensity interval training on the resistance to induced cardiac ischemia in adult male rats. Qom University of Medical Sciences Journal. 2016;10(4):1-9.
92. Shen Y-J, Pan S-S, Zhuang T, Wang F-J. Exercise preconditioning initiates late cardioprotection against isoproterenol-induced myocardial injury in rats independent of protein kinase C. The Journal of Physiological Sciences. 2011;61(1):13-21.

[Downloaded from isharat.khu.ac.ir on 2026-10-28]

[DOR: 20.1001.1.22520708.1401.20.24.6.1]