

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال هشتم، شماره دوم؛

پاییز و زمستان ۱۴۰۰؛ صفحات ۷۰-۸۲

مقاله پژوهشی

Open Access

اثر هشت هفته تمرین تداومی و تناوبی همراه با مصرف وارفارین بر بیان ژن استئوپونتین بافت قلب و شاخص‌های انعقادی در رت‌های نر اسپراگو-دوالی با انفارکتوس میوکارد

توران عباسی^۱، عبدالعلی بنائی فر^{۲*}، سجاد ارشدی^۳، یاسر کاظم زاده^۴

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۰/۱۵

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۸/۲۳

چکیده

هدف: انفارکتوس میوکارد علاوه بر تخریب رمودلینگ بافت قلبی، سیستم هموستاز خون را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر هشت هفته تمرین تداومی و تناوبی همراه با مصرف وارفارین بر بیان ژن استئوپونتین بافت قلب و شاخص‌های انعقادی (PTT، PT، INR) در رت‌های نر با انفارکتوس میوکارد می‌باشد. **روش شناسی:** در این مطالعه تجربی، ۴۲ سر رت (هشت هفته‌ای) به طور تصادفی به هفت گروه شش‌تایی کنترل سالم، انفارکتوس میوکارد، انفارکتوس میوکارد همراه با (تمرین تناوبی، تمرین تداومی، وارفارین، تمرین تناوبی+وارفارین و تمرین تداومی+وارفارین) تقسیم شدند. مدت تمرینات تناوبی فزاینده (یک دقیقه: ۱۶-۳۳، دو دقیقه: ۱۰-۱۴) متر بر دقیقه و تداومی فزاینده (۱۴-۲۴ متر بر دقیقه، ۱۰-۶۰ دقیقه) هشت هفته، پنج جلسه در هفته بود. اقیاء با تزریق زیرپوستی ایزوپروترونول در دو دوز ۸۵ mg/kg ایجاد شد. دوز مصرفی وارفارین ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز بود. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، نمونه‌های خونی و بافت قلب برای اندازه‌گیری متغیرها استخراج شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها نیز از آزمون‌های T مستقل، آنوا یک راهه و تحلیل واریانس دو عاملی استفاده شد ($P < 0/05$). **یافته‌ها:** اقیاء انفارکتوس میوکارد منجر به افزایش بیان ژن استئوپونتین ($P = 0/001$)، مقادیر PT ($P = 0/001$)، PTT ($P = 0/001$) و INR ($P = 0/001$) نسبت به گروه کنترل سالم می‌شود. نتایج آزمون توکی نشان داد مقادیر PT در گروه انفارکتوس میوکارد+وارفارین ($P = 0/002$) و گروه انفارکتوس میوکارد+وارفارین+ECT ($P = 0/001$)، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه انفارکتوس میوکارد داشت. کاهش معنی‌داری در مقادیر PTT در تمام گروه‌ها ($P < 0/05$) و همچنین افزایش معنی‌داری در INR گروه‌های آزمایشی که وارفارین دریافت کرده بودند نسبت به گروه انفارکتوس میوکارد مشاهده شد ($P < 0/05$). **نتیجه‌گیری:** در انفارکتوس میوکارد، انجام تمرینات تناوبی و تداومی در کنار مصرف وارفارین قادر به کنترل فاکتورهای انعقادی PT و PTT است. مطالعات بیشتری در رابطه با تغییر استئوپونتین با روش‌های درمانی مطالعه حاضر نیاز است.

واژه‌های کلیدی: انفارکتوس میوکارد، ایزوپروترونول، تمرین ورزشی، وارفارین

نحوه ارجاع: توران عباسی، عبدالعلی بنائی فر، سجاد ارشدی، یاسر کاظم زاده. "اثر هشت هفته تمرینات تداومی و تناوبی و وارفارین بر بیان ژن استئوپونتین بافت قلب و شاخص‌های انعقادی در رت‌های نر اسپراگو-دوالی با انفارکتوس میوکارد". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۰؛ ۸(۲): ۷۰-۸۲.

این مقاله با تبعیت از مجوز CC BY 4.0 با دو شرط استناد به نویسنده و استفاده برای مقاصد غیرتجاری به طور رایگان در دسترس می‌باشد. استفاده، توزیع، بازتولید محتوای آن فقط برای اهداف غیرتجاری مجاز است و در غیر این صورت باید از سازنده اثر اجازه گرفته شود. حق چاپ متعلق به نویسندگان و امتیاز انتشار آن متعلق به مجله "مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش" است که توسط دانشگاه شهید مدنی آذربایجان منتشر می‌شود.

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

DOI: 10.22049/JAHSSP.2022.27515.1403

DOR: 20.1001.1.26766507.1400.8.2.9.5

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Copyright ©The authors



The effect of eight weeks of continuous and interval training with warfarin supplementation on expression of cardiac osteopontin gene and coagulation indices in male Sprague-Dawley rats with myocardial infarction

Tooran Abbasi¹, Abdolali Banaeifar^{2*}, Sajad Arshadi³, Yaser Kazemzadeh⁴

Receive 2021 November 14 ; Accepted 2022 January 5

Abstract

Aim: Myocardial infarction, in addition to destroying cardiac tissue remodeling, also affects the blood homeostasis system. The purpose of the present study is to investigate the effect of eight weeks of continuous and interval training with warfarin on expression of cardiac osteopontin gene and coagulation indices (PT, PTT, INR) in male rats with myocardial infarction. **Methods:** In this experimental study, 42 male rats (eight weeks old) were randomly divided to seven groups of (six in each) healthy control, myocardial infarction, myocardial infarction with (interval training, continuous training, warfarin, interval training+warfarin, and continuous training+warfarin). Duration of incremental interval training (one minute: 16-33, two minute: 10-14) m/min and incremental continuous training (14-24 m/min, 10-60 minutes) was eight weeks, five sessions per week. Induction was induced by subcutaneous injection of isoproterenol in two doses of 85 mg/kg. 48 hours after the last training session, blood samples and heart tissue were extracted to measure the variables. Independent T-test, one-way ANOVA and Two-way analysis of variance were used to analyze the data ($P<0.05$). **Results:** Induction of myocardial infarction leads to increased expression of osteopontin ($P=0.001$), PT values ($P=0.001$), PTT ($P=0.001$) and INR ($P=0.001$) compared to the healthy control group. The results of Tukey test showed that PT values in myocardial infarction+warfarin group ($P=0.002$) and myocardial infarction+warfarin+ECT group ($P=0.001$) had a significant decrease compared to myocardial infarction group. There was a significant decrease in PTT values in of all groups ($P<0.05$) and also a significant increase in INR of the experimental groups that had received warfarin compared to the myocardial infarction group ($P<0.05$). **Conclusions:** In myocardial infarction, interval and continuous training along with warfarin can control PT and PTT coagulation factors. Further studies on the replacement of osteopontin with therapeutic modalities of the present study are needed.

Keywords: Myocardial infarction, Isoproterenol, Exercise, Warfarin.



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Ph. D Student in Sports Physiology, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran.
2. Associate Professor, Department of Sports Physiology, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran. (Corresponding Author). Email: alibanaeifar@yahoo.com
3. Assistant Professor, Department of Sports Physiology, Islamic Azad University, South Tehran Branch, Tehran, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Sports Physiology, Islamic Azad University, Islamshahr Branch, Tehran, Iran.

Cite as: Tooran Abbasi, Abdolali Banaeifar, Sajad Arshadi, Yaser Kazemzadeh: " The effect of eight weeks of continuous and interval training with warfarin on expression of cardiac osteopontin gene and coagulation indices in male Sprague-Dawley rats with myocardial infarction ". Applied Health Studies in Sport Physiology. 2021: 8 (2), 70-82.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. © 2021 The Authors. JAHSSP published by Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

DOI: 10.22049/JAHSSP.2022.27515.1403

DOR: 20.1001.1.26766507.1400.8.2.9.5



مقدمه

با توجه به گسترش انواع ریسک فاکتورها در جوامع، بیماری‌های قلبی عروقی (CVD)^۱ در حال افزایش است (۱). ناتوانی و بی تحرکی ناشی از این بیماری‌ها سبب کاهش بهره‌وری و کیفیت زندگی می‌شود که این عوامل مشکلات زیادی را بر دوش بهداشت و درمان هر کشور می‌گذارد. به عنوان یک زیرگروه CVD، سکنه قلبی یا انفارکتوس میوکارد (MI)^۲ نیز یکی از شایع‌ترین علت مرگ و میر است (۲). انفارکتوس میوکارد زمانی اتفاق می‌افتد که در طی ایسکمی میوکارد، خون‌رسانی به قلب کاهش یافته و مکانیسم‌های ترمیم سلولی میوکارد را که برای حفظ عملکرد طبیعی و هموستاز طراحی شده‌اند نابود می‌کند (۳). آسیب‌های سلولی بعد از MI علاوه بر بافت قلبی بر سیستم عروقی و جریان خون نیز تاثیر گذار است (۴). بیان شده که در بافت قلبی وجود برخی از فاکتورها نظیر استئوپونین و استئوپونین می‌تواند در گسترش کلسیفیکاسیون قلبی و عروقی دخیل باشد (۵).

استئوپونین (OPN)^۳ یک گلیکوپروتئین فسفریله ترشحی است که واسطه عملکردهای مختلف بیولوژیکی می‌باشد. نشان داده شده که OPN در ابتدا از استخوان ترشح و توزیع وسیع‌تری در بدن دارد (۶). در حالی که OPN در رگ‌های طبیعی وجود ندارد، مقادیر بالای OPN در پلاک‌های آتروماتیک^۴ بیماران پیوند کلیه نیز نشان داده شده است (۷). در مقایسه با جمعیت عادی، بیماران قلبی سطح سرمی OPN به طور قابل توجه بالاتری دارند. در این بیماران، OPN سرم یک پیش‌بینی کننده آسیب عروقی مستقل از کلسیفیکاسیون آئورت می‌باشد. با این وجود، مطالعات در این زمینه ضد و نقیض است. تمرین ورزشی نیز می‌تواند بر بیان استئوپونین بعد از بیماری MI تاثیر گذار باشد. محمدی مقدم و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی آثار پیش درمان تمرین استقامتی تداومی و تناوبی بر بیان ژن OPN میوکارد در رت‌های نر ویستار متعاقب القاء انفارکتوس قلبی پرداختند. این محققان بیان کردند که ابتلا به انفارکتوس باعث افزایش فاکتورهای خطرزای قلبی عروقی از جمله استئوپونین و فیبروز قلب می‌گردد، که تمرینات استقامتی به ویژه تمرین تداومی منظم می‌تواند این فاکتورها را کنترل کند (۸). دونکلی^۵ و همکاران (۲۰۲۱) در مطالعه خود بیان کردند درمان ترکیبی کارودیلول^۶ و ورزش عملکرد سیستمولیک را بهبود و باعث کاهش OPN در پلاسما نمونه حیوانی می‌شود (۹). با این وجود نقش ورزش در کنار دارو درمانی (وارفارین) در شرایط MI مشخص نشده است.

وارفارین، با نام تجاری کومادین^۷، یکی از داروهای پرمصرف بوده که در آسیب‌های متعدد قلبی استفاده می‌شود. وارفارین به عنوان ضد انعقاد خون (رقیق کننده خون) شناخته شده است (۱۰). مصرف این دارو در برخی آسیب‌های قلبی تجویز می‌شود با این وجود مدت زمان طولانی مصرف و دوز غیر صحیح این دارو می‌تواند عوارضی از خود بر جای گذارد. در مدل حیوانی، وارفارین به سرعت لایه‌های الاستیک را در شریان‌ها و دریچه‌های قلب کلسیفه کرد (۱۱) که بیان شد این تغییرات کلسیفیکاسیون ناشی از وارفارین وابسته به دوز و زمان مصرف است. همچنین موش‌های تحت درمان با وارفارین در دوزهای

بالتر و برای دوره‌های طولانی مدت، افزایش کلسیفیکاسیون در بافت‌های متعدد را نشان دادند (۱۲). در تحقیقی دیگر نیز موش‌های تحت درمان با وارفارین، بیماری عروق کرونر با فوتوپلاک آسیب پذیر را تجربه کردند (۱۳). لذا مصرف صحیح و کنترل تاثیرات مضر این دارو در آسیب‌های قلبی اهمیت دارد.

علاوه بر تخریب بافت قلبی ناشی از MI، فاکتورهای انعقادی خون نیز تحت تاثیر قرار می‌گیرند. تمام فاکتورهای زمان پروترومبین (PT)^۸، زمان نسبی ترومبوپلاستین (PTT)^۹ و نسبت نرمال بین المللی (INR)^{۱۰} در شرایط MI یا دارو درمانی بعد از آن نیز مورد بررسی قرار می‌گیرند. بیان شده که PT و aPTT در بیماران AMI تحت درمان ضد انعقاد، به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۴). از جمله داروهایی که بعد از MI مصرف فراوانی دارد وارفارین می‌باشد (۱۵). عارضه اصلی مرتبط با وارفارین خونریزی است. این خونریزی‌ها ممکن است جدی و تهدید کننده زندگی مانند خونریزی در مغز و خونریزی‌های جزئی مانند کبودی اندک، خونریزی لته یا خونریزی بینی باشد که با هر داروی ضد انعقاد خون رخ دهند. لذا دوز وارفارین تنظیم می‌شود تا پارامترهای انعقادی خون (PT، PTT و INR) در محدوده صحیح قرار گیرد. اهمیت چکاب و بررسی PT، PTT و INR به ویژه زمانی مهم است که بیمار مصرف دارو را شروع یا متوقف می‌کند و یا اینکه به دلیل شدت برخی بیماری‌ها مجبور به تغییر دوز در وارفارین می‌شود (۱۶). در رابطه با تاثیر تمرین ورزشی بر فاکتورهای انعقادی در شرایط MI با وارفارین درمانی مطالعات محدودی وجود دارد. اکثر مطالعات تاثیر تمرین را بر کاهش یا افزایش PT، PTT و INR بررسی کرده‌اند. سبحانی و همکارانش (۲۰۱۶) تاثیر طولانی مدت تمرینات تناوبی با شدت بالا و ترکیبی را بر پارامترهای انعقادی و فیبرینولیز در مردان جوان سالم غیر ورزشکار مورد بررسی قرار دادند. آنها بیان کردند که هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا و تمرین ترکیبی موجب کاهش فعالیت پیش برنده انعقاد و افزایش فعالیت فیبرینولیزی می‌شود (۱۷). این در حالی است تاثیرات مفید تمرینات تناوبی در بهبود عملکرد و ساختار قلب بعد از آسیب‌های قلبی متعدد تایید شده است (۱۸-۲۲). تمرینات هوازی یا تداومی نیز با کنترل و تنظیم پروفایل لیپیدی (۲۳) هم در کنترل بیماری قلبی و هم کنترل هموستاز خون نقش دارند. نشان داده شده است که فعالیت بدنی حاد و مزمن هوازی زمان ترومبوپلاستین فعال را کاهش می‌دهد و فعالیت فاکتور VIII را بهبود می‌بخشد (۲۴، ۲۵). یافته‌های برخی از مطالعات نشان می‌دهد که فعالیت بدنی تداومی زمان ترومبوپلاستین را کوتاه می‌کند (۲۶). از سوی دیگر، برخی از محققان نتایج افزایش زمان ترومبوپلاستین و پروترومبین را به دنبال فعالیت‌های مختلف گزارش کرده‌اند (۲۷). این گزارش‌ها نشان می‌دهد که تاثیر فعالیت بدنی بر سیستم انعقادی همچنان بحث برانگیز است.

نشان دادن تغییر یا عدم تغییر فاکتورهای آسیب قلبی یا تخریب هموستاز فاکتورهای انعقادی خون ناشی از مصرف وارفارین پس از MI و پیشگیری از آسیب‌های احتمالی قلبی-عروقی با تمرین ورزشی ضروری به نظر می‌رسد. لذا هدف از اجرای پژوهش حاضر بررسی تاثیر هشت هفته تمرین تداومی و

۶. Carvedilol

۷. Coumadin

۸. Prothrombin time

۹. Partial thromboplastin time

۱۰. International normalized ratio

۱. Cardiovascular diseases

۲. Myocardial Infarction

۳. Osteopontin

۴. Atheromatoc

۵. Dunkley



مرحله استراحت	مرحله تمرین (زمان ۱ دقیقه)	هفته
فعال (زمان ۲ دقیقه)	سرعت: متر/دقیقه	سرعت: متر/دقیقه
	۱۰	اول
	۱۰	دوم - سوم
	۱۲	چهارم - پنجم
	۱۲	ششم - هفتم
	۱۴	هشتم

تمرین تداومی: در این مطالعه سرعت ۲۴ متر در دقیقه برای فعالیت هوازی متوسط انتخاب شده بود. موش‌های مورد تمرین به مدت یک هفته با نحوه فعالیت روی نوارگردان و نیز اجرای پروتکل تمرینی آشنا شدند. برنامه آشنایی شامل پنج جلسه دویدن روی نوارگردان با سرعت شش تا ده متر بر دقیقه با شیب صفر درجه به مدت ۱۰ دقیقه بود. برنامه تمرین تداومی نیز طبق جدول ۲ انجام شد. بدین صورت که شدت تمرین در هفته اول از سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه به سرعت ۱۴ متر بر دقیقه و مدت ۳۰ دقیقه رسید. میزان شیب در طول برنامه تمرینی شش درجه بود. از هفته اول تا پایان هفته دوم هر جلسه یک متر بر دقیقه بر سرعت ترمیم اضافه شده و از ابتدای هفته سوم هر هفته یک متر بر دقیقه بر سرعت ترمیم اضافه شد. لازم به ذکر است که هر دو روش تمرینی بر روی نوارگردان مدل ۲۰۱۶ (شرکت تجهیز گستر امید ایرانیان، تهران، ایران) انجام شد (۳۲).

جدول ۲. الگوی توزیع شدت و حجم تمرین تداومی در طول مطالعه

هفته	سرعت (متر / دقیقه)	مدت (دقیقه)	شیب (درجه)
اول	۱۴-۱۰	۳۰-۱۰	۶
دوم	۱۹-۱۵	۵۵-۳۵	۶
سوم	۲۰	۶۰	۶
چهارم	۲۱	۶۰	۶
پنجم	۲۲	۶۰	۶
ششم	۲۳	۶۰	۶
هفتم	۲۴	۶۰	۶
هشتم	۲۴	۶۰	۶

گاواژ وارفارین: وارفارین از شرکت سیناژن (تهران، ایران) خریداری شد. در طول دوره تمرین ورزشی حیوانات تحت گاواژ وارفارین نیز قرار گرفتند. بدین صورت که هر روز یک تا دو ساعت پس از تمرینات ورزشی (جهت عدم مداخله دارو در حین تمرین) حیوانات میزان ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن وارفارین (حل شده در نرمال سالین) را دریافت می‌کردند (با سرنگ پنج سی‌سی) تا تاثیرات مزمن مصرف این داروها مورد بررسی قرار گیرد (۳۳).

روش سنجش متغیرها: ۴۸ ساعت پس از آخرین مداخله تمرینی تمامی رت‌ها به مدت هشت تا ده ساعت ناشتا شده و برای قربانی شدن آماده شدند (۳۴).

تناوبی همراه با مصرف وارفارین بر بیان ژن استئوپونتین بافت قلب و شاخص‌های انعقادی (INR, PTT, PT) در رت‌های نر اسپراگو-دوالی با انفارکتوس میوکارد بود.

روش پژوهش

پژوهش حاضر بنیادی است و با توجه به نوع آزمودنی‌ها (موش صحرایی) و کنترل عوامل دخالت‌کننده، از نوع تجربی می‌باشد. در این مطالعه، چهل و دو سر رت نر نژاد اسپراگو-دوالی (۱۸۰-۲۲۰ گرم) انتخاب شدند. رت‌ها در شرایط کنترل شده به لحاظ روشنایی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی)، دمایی (۲۲±۳ سانتی‌گراد) و رطوبتی (حدود ۴۵ درصد) نگهداری شدند (۲۸). قفس پلی‌کربنات به ابعاد ۲۰×۲۷×۴۷ سانتیمتر برای نگهداری موش‌ها استفاده شد. حیوانات به آب و غذای استاندارد دسترسی آزاد داشتند. پروتکل‌های اجرا شده در این مطالعه بر مبنای دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی مورد تایید پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی با کد مصوبه اخلاق (IR.SSRC.REC.1399.103) صورت گرفت. حیوانات به مدت یک هفته با محیط آزمایشگاه آشنا شده و سپس به صورت تصادفی به هفت گروه مساوی شامل: (۱) کنترل سالم، (۲) انفارکتوس میوکارد، (۳) انفارکتوس میوکارد+تمرین تناوبی، (۴) انفارکتوس میوکارد+تمرین تداومی، (۵) انفارکتوس میوکارد+وارفارین، (۶) انفارکتوس میوکارد+تمرین تناوبی+ وارفارین، (۷) انفارکتوس میوکارد+تمرین تداومی+وارفارین تقسیم شدند. هر گروه شامل شش سر حیوان بود.

القاء انفارکتوس میوکارد: یک هفته بعد از انتقال اولیه حیوانات و آشنایی با محیط آزمایشگاه جهت رفع استرس، رت‌ها برای تزریق ایزوپروتونول هیدروکلراید (شرکت سیگما آلدیج، آلمان) آماده شدند. ایزوپروتونول به میزان ۸۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در نرمال سالین (۱۰ میلی‌لیتر/کیلوگرم) حل و به صورت زیر جلدی (ناحیه کتف) در دو روز متوالی به فاصله ۲۴ ساعت به موش‌ها تزریق شد (با سرنگ انسولینی پنج سی‌سی) تا MI تجربی ایجاد شود (۲۹، ۳۰). لازم به ذکر است که در ابتدای پروتکل تعداد شش سر حیوان به دلیل استرس ناشی از تزریق ایزوپروتونول از مطالعه خارج شدند. از آنجایی که القاء انفارکتوس میوکارد بر روی حیوانات اضافی نیز انجام شده بود، بعد از مرگ هر حیوان به سرعت جایگزینی انجام می‌شد.

تمرین تناوبی: پس از القاء انفارکتوس میوکارد با استفاده از داروی ایزوپروتونول، موش‌های صحرایی به مدت دو هفته دوره توانبخشی را طی کردند. سپس برنامه تمرین تناوبی طبق جدول ۱ انجام شد. این برنامه تمرینی به مدت هشت هفته و پنج جلسه در هفته، به مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه و در قالب دویدن بر روی تردمیل با تکرارهای یک دقیقه‌ای تمرین فزاینده (هفته اول ۱۶ و هفته آخر ۳۳ متر بر دقیقه) و استراحت فعال دو دقیقه‌ای فزاینده (هفته اول ۱۰ و هفته آخر ۱۴ متر بر دقیقه) بین هر تکرار، با ۲۰ تناوب انجام گرفت (۳۱). شیب تردمیل در این تمرین صفر درجه بود. همچنین برای هر جلسه تمرین، پنج دقیقه گرم کردن و پنج دقیقه سرد کردن با سرعت پنج تا هشت متر بر دقیقه در نظر گرفته شد.

جدول ۱. الگوی توزیع شدت و حجم تمرین تناوبی در طول مطالعه



۱۲۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. با دقت فاز رویی به میکروتیوب RNase Free دیگری انتقال یافت و روی یخ قرار داده شد. با نسبت 1:1 به این فاز ایزوپروپانول یخ اضافه گردید و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ دقیقه انکوبه شد. سپس در دمای چهار درجه سانتی‌گراد و در $\times g$ ۱۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه (Germany, Hettich) Centrifuge شده و پس از آن سوپرناتانت دور ریخته شد. یک میلی‌لیتر از اتانول ۷۵٪ در آب DEPC را به آن اضافه کرده و به مدت پنج دقیقه در ۷۵۰۰ rpm سانتریفیوژ گردید. در ادامه سوپرناتانت را دور ریخته و پس از خشک شدن رسوب، پلت باقیمانده در ۲۰ تا ۵۰ میکرولیتر آب DEPC یا بافر TE حل گردید. در پایان، غلظت و نسبت جذبی نمونه‌ها با استفاده از دستگاه Spectrophotometry در طول موج های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر اندازه‌گیری شده و غلظت آن براساس ضریب رقت برحسب $ng/\mu l$ به دست آمد.

پس از استخراج RNA با خلوص بالا، مراحل سنتز cDNA مطابق پروتکل شرکت سازنده (Parstous, CN A101161, Iran) انجام شد. الگوی RNA (RNA کل یا پلی (mRNA) (A) و سایر اجزای کیت در لوله بدون RNase مخلوط و مخلوط فوق با گرداب سریع آماده شد. محلول در سه مرحله متوالی انکوبه شد: مرحله اول، به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد؛ مرحله دوم، به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۴۷ درجه سانتی‌گراد و مرحله سوم، به مدت پنج دقیقه در دمای ۸۵ درجه سانتی‌گراد انجام شد. برای بررسی تغییرات بیان ژن استئوپونین (OPN) در گروه‌های تحت مطالعه، واکنش Real-time PCR به وسیله دستگاه Real-time PCR (America- ABI Stepone 2X Real-Time PCR master Mix (کمپانی BioFACT و کت نامبر: -DQ385) انجام گرفت. پرایمرهای ژن‌های انتخابی با استفاده از نرم افزار gene runner (نسخه 6.5) طراحی شدند (جدول ۳). ژن گلسیرآلدهید ۳-فسفات دهیدروژناز (GAPDH) به عنوان ژن کنترل داخلی انتخاب گردید. صحت و دقت نتایج PCR با استفاده از منحنی‌های تکثیر و ذوب مربوط به محصول PCR هر ژن ارزیابی شدند.

جدول ۳. الگوی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

GENES	SEQUENCES (5'-3')	LENG TH	PCR PRODUC T SIZE
OPN	F:GGTGAGAGTGGCTGAGTTTGG	21	184 bp
	R:ATTGGAGTTGGTTGGAAGAGT	21	
GAPDH	F:AGGTCGGTGTGAACGGATTTC	21	123 bp
	R:TGTAGACCATGTAGTTGAGGTC	23	

تحلیل آماری: در پژوهش حاضر برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از آمار توصیفی برای محاسبه شاخص‌های مرکزی و پراکندگی، برای توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون شاپیروویلک، از آزمون T مستقل برای مقایسه گروه سالم با بیمار، آزمون آماری آنوا یک راهه برای بررسی تغییرات متغیرها در گروه‌های مختلف

بیهوشی با ترکیب کتامین^۱ (mg/kg100) و زایلازین^۲ (mg/kg10) انجام شد، پس از بی‌هوشی کامل و تست درد و مطمئن شدن از عدم هوشیاری، خونگیری از بطن چپ قلب انجام گردید. نمونه‌های خونی در لوله‌های سیتراته جهت اندازه‌گیری وضعیت انعقادی خون (PT، PTT، INR) ریخته شد. سپس به سرعت بافت قلب از قفسه سینه خارج شده و با شستشو بافر فسفات سالیین، خون و مواد اضافی تمیز شد و بافت داخل میکروتیوب دو میلی‌لیتری کد گذاری شده قرار گرفت. میکروتیوب به داخل تانک ازت انتقال داده شد، سپس تا زمان آنالیزهای سلولی داخل فریزر ۸۰- درجه سلسیوس نگهداری شدند.

نمونه‌های خونی آزمودنی‌ها که در لوله‌های آزمایش حاوی سیترات سدیم بود، به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ گردید. پلاسما به دست آمده به وسیله نمونه بردار جداسازی و داخل میکروتیوب‌های مخصوص قرار گرفت. نمونه‌های استخراج شده در محفظه پر از یخ به آزمایشگاه منتقل شدند. انجام آزمایش PT، PTT، INR به روش دستی و با استفاده از تایمر دیجیتال اندازه‌گیری شد. برای انجام آزمایش PT ابتدا ۲۰۰ لانداز از ترومبوپلاستین را درون لوله ریخته و به مدت ۱۰ دقیقه در بن‌ماری ۳۷ درجه قرار داده شد. بعد از این مدت، ۱۰۰ لانداز پلاسما آزمودنی به لوله اضافه کرده و همزمان با آن کرومومتر فعال گردید. محتویات لوله را مخلوط کرده و به مدت پنج تا شش ثانیه در بن‌ماری ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. پس از این مدت، لوله را برداشته و بدنه لوله را خشک کرده و مرتباً به حالت‌های افقی و عمودی تغییر داده و به محض مشاهده انعقاد پلاسما، کرومومتر را متوقف کرده و زمان آن به عنوان نتیجه PT ثبت گردید. برای انجام آزمایش PTT، ابتدا داخل لوله همولیز ۱۰۰ لانداز نمونه را به ۱۰۰ لانداز سلنیت (activated partial thromboplastin time) اضافه نموده و مخلوط گردید. سپس به مدت سه دقیقه در بن‌ماری ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. پس از مدت فوق ۱۰۰ لانداز کلرید کلسیم به لوله فوق اضافه نموده، مخلوط کرده و به طور همزمان کرومومتر راه اندازه‌گیری شد. در حالی که هر پنج ثانیه لوله به آرامی تکان داده می‌شد، پس از گذشت ۲۰ ثانیه لوله را از بن‌ماری خارج نموده و به گونه‌ای که در مورد PT ذکر گردید به محض مشاهده لخته، کرومومتر را متوقف کرده و زمان سپری شده به عنوان نتیجه PTT بر حسب ثانیه یادداشت شد. برای مشخص شدن INR نیز میانگین جنومتریک زمان پروترومبین از زمان پروترومبین پلاسماهای نرمال بدست آمد که فرمول آن نیز در زیر قرار داده شده است:

$$INR = \frac{PT \text{ test}}{\text{Mean PT}} \text{ ISI}$$

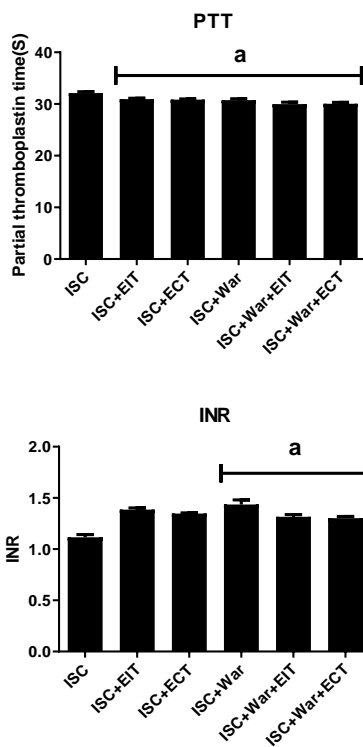
اندازه‌گیری بیان ژن استئوپونین

استخراج RNA از نمونه‌ها، مطابق با دستورالعمل شرکت سازنده کیت Kiazol (Kiazist Kzol50, Iran) انجام گرفت. جهت هموزن سازی، ابتدا ۵۰ میلی‌گرم از بافت بطن چپ در نیتروژن مایع پودر شد و با یک میلی‌لیتر از محلول کیزول به یک میکروتیوب RNase Free 1.5 ml انتقال یافت. جهت جداسازی فاز تخلیص، پس از اضافه کردن ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم به هر میکروتیوب و تکان دادن به مدت ۱۵ ثانیه، در دمای اتاق به مدت پنج دقیقه انکوبه گردید. سپس در دمای چهار درجه سانتی‌گراد و در $\times g$

۲. Xylazine

۱. Ketamine





شکل ۱. بیان ژن استئوپونین (الف)، مقادیر PT (ب)، مقادیر PTT (ج) و INR (د). a: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه ISC، b: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه ISC+EIT، c: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه ISC+ECT، d: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه ISC+War، e: اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه ISC+War+EIT، مخفف: ISC: انفارکتوس میوکارد، EIT: تمرین تناوبی، ECT: تمرین تداومی، War: وارفارین، OPN: استئوپونین، PTT: زمان پروترومبین، INR: نسبت نرمال شده بین‌المللی.

نتایج نشان داد با صرف نظر از اثر دارو، اثر اصلی تمرین بر PT معنی‌دار بود ($F=3/590$ ، $P=0/040$ ، $\eta^2=0/193$) جهت بررسی محل اختلاف از مقایسه میانگین‌ها با تصحیح بونفرونی استفاده شد. بر اساس این آزمون، اختلاف بین گروه‌هایی که تمرین انجام ندادند و گروه‌هایی که تمرین تداومی انجام داده بودند مشاهده شد. در واقع میانگین گروهی که تمرین تداومی انجام داده بودند به صورت معنی‌داری کمتر از گروه‌هایی بود که تمرین نکرده بودند. همچنین با صرف نظر از اثر تمرین، اثر اصلی مصرف دارو بر PT معنی‌دار بود ($F=18/072$ ، $P=0/001$ ، $\eta^2=0/376$)، از آنجا که مصرف دارو فقط دو سطح داشت، نیازی به آزمون تعقیبی نبود.

با صرف نظر از اثر دارو، اثر اصلی تمرین بر PTT معنی‌دار بود ($F=9/801$ ، $P=0/001$ ، $\eta^2=0/395$) جهت بررسی محل اختلاف از مقایسه میانگین‌ها از تصحیح بونفرونی استفاده شد. بر اساس این آزمون این اختلاف بین گروه‌هایی که تمرین انجام ندادند و گروه‌هایی که تمرین تداومی و تناوبی انجام داده بودند مشاهده شد. در واقع اختلاف میانگین گروهی که تمرین تداومی و تناوبی انجام داده بودند به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه‌هایی بود

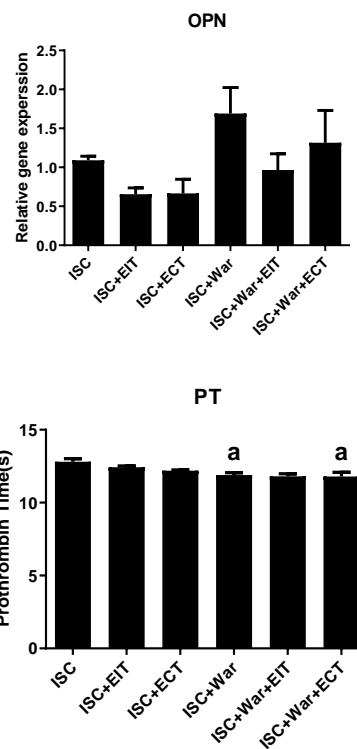
و تحلیل واریانس دو عاملی برای بررسی اثر تعاملی تمرین و دارو استفاده شد. برای بررسی اختلاف بین گروه‌های مختلف پژوهش نیز از آزمون تعقیبی توکی (در آزمون آنوا یک راهه) و بونفرونی (در تحلیل واریانس دو عاملی) استفاده شد. تمام داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار گزارش شدند. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام گرفت و سطح معنی‌دار ۰/۰۵ < P در نظر گرفته شد.

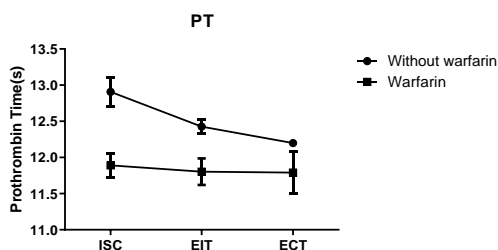
یافته‌ها

القاء انفارکتوس میوکارد منجر به افزایش بیان ژن استئوپونین ($P=0/001$)، مقادیر PT ($t=-4/489$ ، $P=0/001$)، مقادیر PTT ($t=-4/633$ ، $P=0/001$)، مقادیر INR ($t=-4/631$ ، $P=0/001$) و مقادیر INR ($t=-5/099$ ، $P=0/001$) نسبت به گروه کنترل سالم شد (شکل ۱ الف، ب، ج، د).

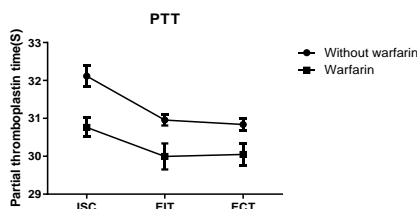
نتایج تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در متغیر استئوپونین ($F=2/356$ ، $P=0/064$) وجود نداشت. این در حالی بود که تغییرات معنی‌داری بین گروه‌های پژوهش نشان داد ($F=6/338$ ، $P=0/001$)، همچنین نتایج PTT نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود دارد ($F=9/115$ ، $P=0/001$)، مقادیر INR نیز تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف پژوهش را نشان داد ($F=5/898$ ، $P=0/001$).

(الف)

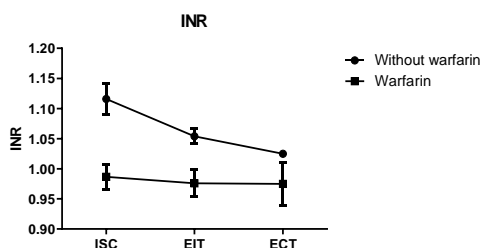




(ج)



(د)



شکل ۳. تعامل بین مصرف دارو و انجام تمرین در متغیرهای استئوپونتین (الف)، مقادیر PT (ب)، مقادیر PTT (ج) و INR (د). بیان ژن استئوپونتین، PT، PTT و INR در گروه کنترل بیشترین مقدار بوده و در اثر انجام تمرین این مقدار کاهش پیدا می‌کند. این تغییرات بستگی به مصرف دارو یا عدم مصرف آن ندارد. دیتاها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند. ISC: انفارکتوس میوکارد، EIT: تمرین تناوبی، ECT: تمرین تداومی، War: وارفارین، OPN: استئوپونتین، PT: زمان پروترومبین، PTT: زمان نسبی پروترومبین، INR: نسبت نرمال شده بین المللی

بحث و نتیجه گیری

این پژوهش به منظور بررسی اثر هشت هفته تمرین تداومی و تناوبی همراه با مصرف وارفارین بر تغییرات بیان ژن استئوپونتین، مقادیر PT، PTT و INR در رت‌های نر اسپراگو-دوالی MI شده با ایزوپروتونول انجام شد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان بیان ژن OPN در مدل بیمار انفارکتوس میوکارد، نسبت به کنترل سالم به میزان معنی‌داری افزایش یافت. سطوح بیان ژن OPN در دو گروه انفارکتوس میوکارد تحت تمرینات استقامتی تداومی (ECT) و تناوبی (EIT) کاهش پیدا کرد اما این کاهش معنی‌دار نبود. نتایج تحلیل واریانس دو راهه نشان داد که تنها اثر اصلی دارو بر OPN معنی‌دار بود زیرا که وارفارین به تنهایی افزایش بیشتری نسبت به سایر گروه‌ها در بیان

که تمرین نکرده بودند. همچنین با صرف نظر از اثر تمرین، اثر اصلی مصرف دارو بر PTT معنی‌دار بود. ($F=18/072$ ، $P=0/001$ ، $\eta^2=0/452$).

همچنین با صرف نظر از اثر دارو، اثر اصلی تمرین بر INR معنی‌دار نبود ($F=2/66$ ، $P=0/086$ ، $\eta^2=0/151$) جهت بررسی محل اختلاف از مقایسه میانگین‌ها از تصحیح بونفرونی استفاده شد. بر اساس این آزمون اختلاف بین گروه‌هایی که تمرین انجام نداده بودند و گروه‌هایی که تمرین تداومی و تناوبی انجام داده بودند مشاهده نشد. همچنین نتایج تحلیل واریانس دو راهه نشان داد با صرف نظر از اثر تمرین، اثر اصلی مصرف دارو بر INR معنی‌دار بود. ($F=21/064$ ، $P=0/001$ ، $\eta^2=0/413$) از آنجا که مصرف دارو فقط دو سطح داشت، نیازی به آزمون تعقیبی نبود.

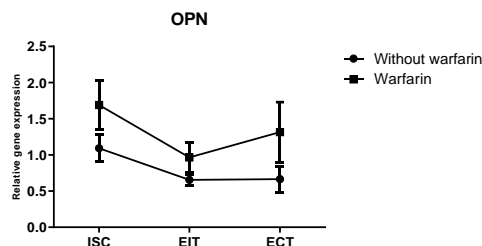
تعامل معنی‌داری بین تمرین و دارو در مورد تغییرات بیان ژن استئوپونتین وجود نداشت ($F=0/247$ ، $P=0/783$ ، $\eta^2=0/016$). در واقع نتایج نشان داد با وجود اینکه اثر اصلی دارو در بین مداخلات معنی‌دار بود، تعاملی بین این اثرهای اصلی وجود نداشت. این موضوع در شکل ۳ الف نشان داده شده است.

تعامل معنی‌داری بین تمرین و دارو در مورد تغییرات میزان PT وجود نداشت ($F=3/219$ ، $P=0/054$ ، $\eta^2=0/177$) در واقع با وجود اینکه اثر اصلی هر کدام از مداخلات معنی‌دار بود، تعامل بین اثرهای اصلی وجود نداشت. این موضوع در شکل ۳ ب نشان داده شده است.

تعامل معنی‌داری بین تمرین و دارو در مورد تغییرات PTT وجود نداشت ($F=0/629$ ، $P=0/540$ ، $\eta^2=0/040$) در واقع نتایج نشان داد با توجه به اینکه اثر اصلی هر کدام از مداخلات معنی‌دار بود، با این حال تعامل بین این اثرهای اصلی معنی‌دار نشد. این موضوع در شکل ۳ ج نشان داده شده است.

تعامل معنی‌داری بین تمرین و دارو در مورد تغییرات INR وجود نداشت ($F=1/547$ ، $P=0/229$ ، $\eta^2=0/093$) در واقع نتایج نشان داد با توجه به اینکه اثر اصلی دارو معنی‌دار بود، با این حال تعامل بین این اثرهای اصلی معنی‌دار نشد. این موضوع در شکل ۳ د نشان داده شده است.

(الف)



(ب)

باعث ایجاد CREB می‌شود که به نوبه خود بیان OPN را فعال کرده و منجر به تحریک VSMC ها می‌شود. هنگامی که OPN و CREB با آنتی‌بادی یا MicroRNA مسدود شده بودند، مهاجرت VSMC تحریک شده توسط PDGF-BB به طور چشمگیری بهبود یافت. لذا کنترل این مسیر سیگنالی در آسیب‌های عروقی بعد از MI نیز موثر می‌باشد. در این رابطه بقای و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه خود نشان دادند که تمرینات هوازی (تداومی) با شدت متوسط (هشت هفته، پنج روز در هفته) با بهبود بیان ژن کلوژن^۵، مسیر سیگنالینگ MAPK و وضعیت استرس اکسیداتیو در قلب موش صحرایی ویستار، با شرایط هیپرتروفی قلبی پاتولوژیک ناشی از میانسالی را کاهش می‌دهد (۴۰). هر چند در مطالعه حاضر تغییرات MAPK و تاثیرات کاهش OPN اندازه‌گیری و تایید نشد اما به نظر می‌رسد تمرین ورزشی به ویژه تمرین تداومی با کنترل MAPK در کاهش OPN و کاهش آسیب عروقی بعد از آن می‌تواند موثر باشد که در این زمینه باید دقت بیشتری به انتخاب نوع تمرین (شدت و مدت مناسب) داشت (۴۱). همچنین در مطالعه حاضر وارفارین به عنوان یک روش درمانی نتایج برعکسی نشان داد. زیرا که در گروه دریافت کننده وارفارین میزان OPN نسبت به گروه انفارکتوس میوکارد بالا رفت و تنها اثر اصلی دارو تایید شد. همسو با این نتایج کروگر و همکاران^۶ (۲۰۱۳) به بررسی تاثیرات وارفارین بر آسیب‌های قلبی عروقی به ویژه با OPN پرداختند. نتایج این محققان نشان داد که وارفارین منجر به کلسیفیکاسیون قابل توجه، در نتیجه آسیب عملکرد قلبی عروقی در موش‌های نوع وحشی DBA / 2^۸ با تخریب هموستاز OPN می‌شود (۱۲). این محققان بیان کردند استراتژی‌های درمانی جدید باید بررسی شود. به نظر می‌رسد مصرف وارفارین با دوز مطالعه حاضر اثرات جانبی آن را گسترش دهد با این وجود در این زمینه نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد، زیرا اگرچه افزایش فعالیت OPN در میوسیت‌ها و فیبروبلاست‌هایی دچار استرس مشاهده شده است، اما به نظر می‌رسد هیچ نشانه‌ای از اثرات طولانی مدت و ماندگار مسدود کردن سیگنالینگ OPN با وارفارین در قلب وجود ندارد (۴۲). بنابراین، درک بهتر نقش OPN در پاتوژنز فیبروز قلبی، موضوعی رایج در انواع مختلف بیماری‌های قلبی عروقی، می‌تواند کلید شناسایی و اهداف درمانی امیدوارکننده برای درمان بیماران مبتلا به نارسایی قلبی باشد.

تمرین ورزشی علاوه بر کنترل تخریبات قلبی و آترواسکلروزیس (۴۱، ۴۳) در کنترل هموستاز خون نیز تاثیر دارد. در بررسی شاخص‌های لخته در مطالعه حاضر مشاهده شد که زمان پروترومبین (PT) در مدل بیمار انفارکتوس میوکارد نسبت به کنترل سالم به میزان معناداری افزایش نشان داد. در بررسی مداخلات درمانی نیز مشاهده شد که نسبت به گروه انفارکتوس میوکارد، گروه وارفارین و همچنین گروه تمرین تداومی به همراه وارفارین کاهش معنی‌دار PT را نشان دادند. همچنین نتایج تحلیل واریانس^۲ راهه نشان داد که اثر اصلی دارو و اثر اصلی تمرین بر PT تایید شد با این وجود تاثیر تعاملی دارو و تمرین بر PT تایید نشد. تغییر افزایشی در فاکتور PT در گروه MI نشان

ژن OPN ایجاد کرد. در بررسی شاخص‌های لخته در مطالعه حاضر مشاهده شد که زمان پروترومبین (PT)، در مدل بیمار انفارکتوس میوکارد نسبت به کنترل سالم به میزان معنی‌داری افزایش یافت. در بررسی مداخلات درمانی نیز مشاهده شد که نسبت به گروه انفارکتوس میوکارد، گروه وارفارین و همچنین گروه تمرین تداومی به همراه وارفارین کاهش معنی‌دار PT را نشان دادند. اثرات اصلی تمرین و همچنین دارو بر PT معنی‌دار بود. زمان نسبی ترومبولیاستین (PTT) در مدل بیمار انفارکتوس میوکارد نسبت به کنترل سالم به میزان معنی‌داری افزایش نشان داد. در بررسی مداخلات درمانی نیز مشاهده شد که نسبت به گروه انفارکتوس میوکارد، تمامی گروه‌ها کاهش معنی‌دار PTT را نشان دادند. اثرات اصلی تمرین و همچنین دارو بر PTT معنی‌دار بود. همچنین نسبت نرمال شده بین المللی (INR) در مدل بیمار انفارکتوس میوکارد نسبت به کنترل سالم به میزان معنی‌داری افزایش نشان داد. در بررسی مداخلات درمانی نیز مشاهده شد که تمامی گروه‌های دریافت کننده وارفارین افزایش معنی‌دار INR را نشان دادند و اثر اصلی دارو بر INR معنی‌دار بود.

در مطالعه حاضر مشاهده شد که میزان بیان ژن استئوپونتین (OPN) در مدل بیمار انفارکتوس میوکارد نسبت به کنترل سالم به میزان معناداری افزایش یافت. با توجه به بالا رفتن OPN در گروه ایزوپروترونول مطالعه حاضر به نظر می‌رسد تغییرات افزایشی این فاکتور در شرایط MI مضر باشد که این نتایج همسو با سایر تحقیقات است. زیرا که بیان شده OPN در فعالیت‌های مختلف سلولی مرتبط با آبشارهای التهابی و فیبروتیک و همچنین ترمیم زخم نقش مهمی دارد (۳۵). این ماده می‌تواند هم به عنوان یک پروتئین ماتریکس سلولی عمل کند (وقتی به ماتریکس متصل شود) و هم به عنوان یک سیتوکین التهابی، به شکل محلول ترشح شود (۳۶). همسو با نتایج مطالعه حاضر افزایش سطح OPN در میوکارد و پلاسما در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی دیابتی (DCM)^۱ و کاردیومیوپاتی هایپر تروفیک (HCM)^۲ نشان داده شده است که ظاهراً در نتیجه فعال شدن فیبروبلاست می‌باشد (۳۷، ۳۸). در مطالعات متعدد نیز بیان OPN همچنین در نارسایی قلبی با منشا ایسکمیک و غیر ایسکمیک و همچنین MI مشخص شده است (۳۹). لذا به نظر می‌رسد ایزوپروترونول نیز با تخریب هموستاز سلول‌های قلبی از جمله فیبروبلاست‌ها در افزایش OPN نقش داشته باشد که می‌تواند فیبروزیس قلبی پس از MI را نیز به دنبال داشته باشد. لذا کاهش این فاکتور در شرایط MI می‌تواند تاثیرات مفیدی داشته باشد. در بررسی سایر تخریبات OPN بر سیگنالینگ سلولی میوسیت‌ها و عروق قلبی همچنین نشان داده شده بیان OPN در سلول‌های عضلات صاف عروقی (VSMCs) تحت شرایط کشت برون تنی و در داخل بدن سبب افزایش PDGF-BB^۳ می‌شود که یک عامل عمده مربوط به مهاجرت سلولی است. با آسیب و تحریک مکانیکی لایه داخلی رگ (نتوایتیما) به دنبال تحریک PDGF، پروتئین AMP حلقوی (MAPK)^۴ و / MAPK PKA فعال می‌شود. فعال شدن این فاکتورها در آسیب‌های عروقی بعدی نقش مهمی دارد. ضایعات پروموتور OPN دارای سایت‌های کاربردی CREB^۵ هستند. به عبارت دیگر، PDGF از طریق MAPK / PKA

۵; cAMP-response element binding protein (CREB)

۶. Klotho gene

۷. Kruger et al

۸. DBA/2 mice

۱; Diabetic cardiomyopathy

۲; Hypertrophic cardiomyopathy (HCM)

۳; Platelet-Derived Growth Factor-BB

۴; AMP-activated protein kinase



۲۴ دقیقه‌ای بر روی دوچرخه ثابت با شدت متوسط شرکت کردند. در گروه ترکیبی افراد ۱۲ دقیقه تمرین قدرتی با شدت ۶۰ درصد (جلسه اول) و شدت ۸۰ درصد (جلسه دوم) تکرار بیشینه و بلافاصله بعد از آن ۱۲ دقیقه بر روی دوچرخه ثابت رکاب زدند. نتایج این محققان نشان داد که ۱۰ جلسه تمرین باعث کاهش معنادار PT در گروه هوازی و فیزیونژن در هر دو گروه هوازی و ترکیبی گردید. در صورتیکه PTT در هر دو گروه هوازی و ترکیبی افزایش معنادار پیدا کرد (۵۵) که این نتایج به گونه‌ای برعکس نتایج مطالعه حاضر بود. می‌توان بیان کرد در مطالعه حاضر از مدل حیوانی با القاء MI استفاده شد. لذا تفاوت در نتایج PT و PTT مطالعه حاضر و مطالعه حیسی معقول به نظر می‌رسد. پوس چوما و همکاران^۵ (۲۰۱۵) نیز بیان کردند که مدت و شدت تمرین (بیش از ۵۰ درصد حداکثر ضربان قلب) اثرات مختلفی روی هموستاز خونی دارند (۵۶). نشان داده شده است که تمرین هوازی به طور معناداری سطوح عوامل انعقادی فیبرینوژن، PTT، PT و تعداد پلاکت‌ها را کاهش می‌دهد و از طرفی موجب افزایش عامل فیبرینولیزی دی دایمر می‌شود (۵۷). نتایج PTT مطالعه حاضر همسو با این نتایج بوده است. در مطالعه حاضر به نظر می‌رسد مصرف وارفارین تأثیرات مضر ناشی از شدت تمرین را خنثی و زمان شاخص‌های لخته را کاهش دهد. با این وجود تعامل تمرین تداومی و وارفارین تغییر معنی‌داری را بر PTT ایجاد نکرد که در این زمینه نیاز به تحقیقات بیشتری می‌باشد.

در مطالعه حاضر همچنین نسبت همسو شده بین المللی (INR) در مدل بیمار انفارکتوس میوکارد نسبت به کنترل سالم به میزان معناداری افزایش نشان داد. در بررسی مداخلات درمانی نیز مشاهده شد که نسبت به گروه انفارکتوس میوکارد، گروه‌های دریافت کننده وارفارین افزایش معنی‌دار INR را نشان دادند. نتایج نشان داد که اثر اصلی دارو بر INR تأیید شد. با این وجود تأثیر تعاملی دارو و تمرین در INR تأیید نشد. با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد فاکتور INR هر چند در گروه MI افزایش می‌یابد اما نسبت به درمان وارفارین در شرایط MI نیز حساس تر باشد. بیان شده که عدم رعایت در مصرف صحیح وارفارین علت INR ناهنجار قابل توضیح در بیمارانی بود که در طول بیماری خود این دارو را دریافت می‌کردند (۵۸). نتایج مطالعه انجام شده توسط اوان^۶ و همکاران نیز این مهم را تأیید می‌کند (۵۹). در مطالعه اوان و همکاران نیز گروهی از بیماران مبتلا به بیماری قلبی همزمان تحت درمان طولانی مدت وارفارین قرار گرفته بودند که مشاهده شد با افزایش فاکتورهای لخته نظیر INR میزان انفارکتوس میوکارد نیز افزایش یافت. تغییرات افزایشی INR با مصرف داروهای ضدانعقاد در مطالعات متعدد نیز تأیید شده است (۶۰). با این وجود در رابطه با تغییرات افزایشی INR و مضرات آن نتایج ضد و نقیضی ذکر شده است. در بیماری سیروز کبدی، INR یک نشانگر عملکرد کبدی به عنوان معیاری غیرمستقیم برای توانایی کبد در سنتز عوامل انعقادی است اما به دلیل کاهش پروتئین‌های انعقادی و ضد انعقادی در سیروز معمولاً این فاکتور تصویر دقیقی از انعقاد ارائه نمی‌دهد (۶۱، ۶۲). اما در بیماری قلبی عروقی افزایش طولانی این فاکتور می‌تواند پیش بینی کننده خوبی باشد. بیان شده که دوز ثابت وارفارین، سن بالا و افزایش شدید INR، عوامل خطر برای

دهنده افزایش خطر لخته و مرگ‌ومیر می‌باشد. این فاکتور همچنین شاخص‌های مهمی برای پیش‌بینی وقوع مرگ یا انفارکتوس میوکارد مجدد برای بیماران مبتلا به AMI است. لذا به نظر می‌رسد ایزوپروترونول با تخریب هموستاز سلول‌های خونی و همچنین فاکتورهای انعقادی شاخص مناسبی برای القاء انفارکتوس قلبی بوده و شرایطی مشابه انفارکتوس میوکارد ایجاد می‌کند، که جزئی از ریسک فاکتورهای سلامتی می‌باشد. مطالعات در بیماری MI نشان می‌دهد که استرس‌های ناشی از این بیماری ممکن است از طریق مکانیسم‌های مختلف از جمله فعال سازی اعصاب و غدد درون ریز باعث ایجاد انعقاد خون در بدن شود (۴۴). عوامل مختلفی ممکن است باعث تغییرات ناگهانی PTT، INR و PT شود، به عنوان مثال، تغییرات ناگهانی در رژیم غذایی، مصرف طولانی مدت الکل، داروهای موثر بر متابولیسم وارفارین و استفاده بی‌رویه از مواد خوراکی ضد انعقاد (۴۵). وارفارین، آنتاگونیست ویتامین K، از جمله داروهای ضد انعقادی خوراکی است که به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مطالعه حاضر نیز گروه وارفارین و همچنین گروه تمرین تداومی به همراه وارفارین کاهش معنی‌دار PT را نشان دادند. در رابطه با مکانیزم‌های تأثیر آن بیان شده که وارفارین با مهار عوامل متعدد انعقادی (فاکتورهای انعقادی II^۱، VII^۲، IX^۳ و X^۴) اثرات درمانی خود را اعمال می‌کند و توسط آنزیم‌های سیتوکرومی متابولیزه می‌شود (۴۶). مشابه PT همچنین زمان نسبی ترومبولاستین (PTT) در مدل بیمار انفارکتوس میوکارد نسبت به کنترل سالم به میزان معناداری افزایش نشان داد. در بررسی مداخلات درمانی نیز مشاهده شد که نسبت به گروه انفارکتوس میوکارد تمامی گروه‌ها، کاهش معنی‌دار PTT را نشان دادند. نتایج نشان داد که اثر اصلی دارو و اثر اصلی تمرین بر PTT تأیید شد با این وجود تأثیر تعاملی دارو و تمرین بر PTT تأیید نشد. تغییرات افزایشی PTT در گروه MI همانند PT می‌تواند به تأثیرات مضر التهابی ناشی از ایزوپروترونول برگردد (۴۷). در این رابطه بیان شده گسترش التهاب ناشی از برخی بیماری‌ها نظیر چاقی قادر به بالا بردن سطوح PTT و همچنین PT است (۴۸). این در حالی است که یکی از تأثیرات مهم تمرینات ورزشی تأثیرات ضد التهابی می‌باشد (۴۹، ۵۰). بیشتر مطالعات تغییرات کاهش PTT و همچنین PT را با تمرین ورزشی نشان داده‌اند، زیرا فعالیت بدنی و ورزش سبب بروز تغییراتی در سیستم خودکار قلبی - عروقی (سمپاتیک و پاراسمپاتیک) می‌شود که این تغییرات به کاهش ضربان قلب در حین تمرین و استراحت می‌انجامد (۵۱، ۵۲). تغییرات ضربان قلب میزان سرعت گردش خون را تحت تأثیر قرار می‌دهد که این تغییرات شامل عوامل انعقادی مانند PT و PTT نیز می‌شود (۵۳). تحقیقات در زمینه تغییرات ناشی از تمرین در مورد انعقاد نشان می‌دهد که زمان نسبی ترومبولاستین بدنبال تمرینات بدنی هوازی کوتاه می‌گردد (۵۴) که نتایج PTT مطالعه حاضر نیز موید این مطلب بود. با این وجود نقش نوع آزمودنی، جنسیت و مدل‌های مختلف تمرینی را باید مد نظر قرار داد. در مطالعات متعددی اثر تمرینات هوازی بر عملکرد انعقاد و فیبرینولیز بررسی شده است. با توجه به اهمیت سایر روش‌های تمرینی، حیسی و همکارانش اثر تمرینات ترکیبی هوازی - قدرتی و هوازی بر فعالیت‌های انعقادی مردان جوان سالم را بررسی کردند. افراد گروه هوازی در یک برنامه

۴. Stuart-power factor

۵. Posthuma et al

۶. Evans

۱. Prothrombin

۲. Proconvertin

۳. Christmas factor



تقدیر و تشکر

پژوهشگران مراتب سپاس خویش را از همه کسانی که به نوعی در اجرای این طرح یاری فرمودند، اعلام می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله، هیچ نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

منابع

1. Mc Namara K, Alzubaidi H, Jackson JK. Cardiovascular disease as a leading cause of death: how are pharmacists getting involved? Integrated pharmacy research & practice. 2019;8:1.
2. Johansson S, Rosengren A, Young K, Jennings E. Mortality and morbidity trends after the first year in survivors of acute myocardial infarction: a systematic review. BMC Cardiovascular Disorders. 2017;17(1):1-8.
3. Hashmi S, Al-Salam S. Acute myocardial infarction and myocardial ischemia-reperfusion injury: a comparison. International journal of clinical and experimental pathology. 2015;8(8):8786.
4. Alabaf yousefi F, Pouzesh Jadidi R, BASHIRI J, Azali Alamdari K, Vakili J. The Effects of HIIT and Curcumin Supplementation on CD31+ Capillary Cell Count and the Expression of VEGF and MMP9 of Left Ventricle in Isoproterenol Induced Myocardial Infraction Model Rats %J Journal of Sport Biosciences. 2021;13(2):179-94.
5. Gustafsson N, Ahlqvist JB, Näslund U, Wester P, Buhlin K, Gustafsson A, et al. Calcified carotid artery atheromas in panoramic radiographs are associated with a first myocardial infarction: a case-control study. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2018;125(2):199-204. e1.
6. Singh A, Gill G, Kaur H, Amhmed M, Jakhu H. Role of osteopontin in bone remodeling and orthodontic tooth movement: a review. Progress in orthodontics. 2018;19(1):1-8.
7. Lorenzen JM, Martino F, Scheffner I, Bröcker V, Leitolf H, Haller H, et al. Fetuin, matrix-

تأخیر طولانی مدت در بازگشت INR به محدوده درمانی هستند، از طرفی نیز وجود برخی بیماری‌ها و آسیب‌ها نظیر نارسایی قلبی و سرطان این مدت را افزایش می‌دهد (۶۳، ۶۴). در مطالعه حاضر نیز هر چند تلاش شد با دو روش تمرینی تناوبی و تداومی مقادیر INR را کاهش داد اما مصرف وارفارین در مدت طولانی و وجود بیماری MI مانعی برای این کاهش شد. قابل ذکر است که در بیشتر مطالعات استفاده کنندگان از ایزوپروترونول اثر وارفارین را بررسی نکرده‌اند. همانطور که بیان شد نیز درمان با وارفارین بر INR تاثیر گذار است. به نظر می‌رسد استرس ناشی از ایزوپروترونول در کنار مصرف طولانی مدت وارفارین که متابولیسم وارفارین را مختل می‌کند در تنظیمات نامناسب INR موثر باشد (۵۸). اخیراً فرهودی و همکاران^۱ (۲۰۲۰) در مطالعه خود به بررسی تاثیر استرس مزمن بر پارامترهای انعقادی در رت‌های تحت درمان با وارفارین پرداختند در این مطالعه، موش‌هایی که تحت استرس مزمن خفیف قرار داشتند، سطح پروترومبین بیشتری نسبت به گروه کنترل نشان دادند. علاوه بر این، سطح پروترومبین در گروه مصرف کننده وارفارین در مقایسه با گروه بدون وارفارین به طور قابل توجهی پایین تر بود. آنها به این نتیجه رسیدند که مصرف وارفارین در مدت زمان و دوز مناسب می‌تواند انعقاد ناشی از استرس را تا حدودی کنترل کند (۶۵). در مطالعه حاضر هرچند از مدل MI استفاده شد و استرس ارزیابی نشد اما در مطالعات آتی باید دوزهای متفاوت وارفارین با تمرینات ورزشی مورد بررسی قرار گیرد، زیرا که تاثیر تمرینات ورزشی در کاهش استرس و کم کردن کورتیزول به عنوان یک فاکتور استرس در مطالعات متعدد تایید شده است (۶۶).

در این مطالعه، محدودیت‌هایی از جمله تعداد کم موش‌ها در گروه‌ها وجود داشت و با توجه به اینکه هدف مطالعه حاضر بررسی تاثیرات وارفارین و تمرینات ورزشی تناوبی و تداومی در کنترل تخریبات ایزوپروترونول بوده است، برای تایید تاثیر تخریب دارو فقط به رفرنس بسنده شد (۲۴، ۲۵)، همچنین قابل ذکر است که مطالعات گذشته با استفاده از ارزیابی هیستوشیمیایی بافت قلب نشان دادند دوزهای ۸۵ و ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌تواند باعث ایجاد ناحیه نکروز در بافت قلب شود (۵۹). بنابراین، دوز ۸۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم برای القاء MI در موش‌های مطالعه حاضر انتخاب شد. با این وجود برای اطمینان بیشتر پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی نیز از روش‌های مختلف القاء انفارکتوس میوکارد و تایید آن توسط تصاویر هیستوپاتولوژی استفاده شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی به ویژه تداومی تاثیرات بهتری نسبت به وارفارین بر کنترل عوامل انعقادی بعد از انفارکتوس میوکارد داشته باشد. با این وجود با توجه به اینکه تغییرات استئوپوننتین در مطالعه حاضر معنی‌دار نشد (هر چند میانگین اثر اصلی تمرین در گروهی که تمرین تناوبی انجام داده بودند از سایر گروه‌ها کمتر بود)، به نظر می‌رسد تا روشن شدن مسیرهای فیزیولوژیک موثر بر کاهش آسیب‌های سلولی ناشی از OPN در MI، تعمیم نتایج این مطالعه به نمونه‌های انسانی باید با احتیاط بیشتری انجام پذیرد.

- Bacteroides fragilis to Antibiotics. *Annals of Pharmacotherapy*. 2021;55(2):157-64.
17. Sobhani V, Mohammadi M, Shirvani H, Amini A. Long-Term Effect of High-Intensity Interval and Concurrent Exercise on Blood Coagulation and Fibrinolysis Parameters in Non-Athlete Healthy Young Men. *The Horizon of Medical Sciences*. 2016;22(4):329-36.
 18. Moholdt T, Aamot IL, Granøien I, Gjerde L, Myklebust G, Walderhaug L, et al. Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care exercise training in myocardial infarction patients: a randomized controlled study. *Clinical rehabilitation*. 2012;26(1):33-44.
 19. Dun Y, Thomas RJ, Smith JR, Medina-Inojosa JR, Squires RW, Bonikowske AR, et al. High-intensity interval training improves metabolic syndrome and body composition in outpatient cardiac rehabilitation patients with myocardial infarction. *Cardiovascular diabetology*. 2019;18(1):1-11.
 20. Ebadi B, Damirchi A, Alamdari K, Darbandi-Azar A, Naderi N. Cardiomyocyte mitochondrial dynamics in health and disease and the role of exercise training: A brief review. 2018;7(3):107-15.
 21. Majidi A, Poozesh Jadidi R, Nourazar MAR, Bashiri J, Azali Alamdari KJSP. Effects of Aerobic Training and Curcumin Supplementation on Cardiomyocyte Apoptosis and MiRNAs Expression in Rats Exposed to Arsenic. 2020;12(48):39-60.
 22. Moieni A, Hosseini SA. Effect of Resistance Training Combined with Curcumin Supplementation on Expression of Regulatory Genes Related to Myocardial Remodeling in Obese Rats %J *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2020;7(2):45-52.
 23. Rohani H, Azali Alamdari K, Helali zadeh M. Effect of Aerobic Training on Overall Metabolic Risk and Indices Levels in Patients with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis Study %J *Sport Physiology*. 2016;8(31):17-44.
 24. Smith J. Effects of strenuous exercise on haemostasis. *British journal of sports medicine*. 2003;37(5):433-5.
 25. San Jose MCZ, Apaga NEP, Florento L, Gan RN. Effects of aerobic exercise and training on coagulation, platelet aggregation, and plasma lipids. *Vascular Disease Prevention*. 2005;2(2):145-50.
 26. Lekakis J, Triantafyllidi H, Galea V, Koutroumbi M, Theodoridis T, Komporozos C, et al. The immediate effect of aerobic exercise on haemostatic parameters in patients with recently
 - Gla protein and osteopontin in calcification of renal allografts. *PLoS One*. 2012;7(12):e52039.
 8. Mohammadi Moghaddam A, Behpoor N, Nazari A. Pre-treatment effects of continuous and intermittent endurance training on gene expression of myocardial Osteopontin in male Wistar rats following the induction of myocardial infarction. *yafteh*. 2019;21(2).
 9. Dunkley JC, Irion CI, Yousefi K, Shehadeh SA, Lambert G, John-Williams K, et al. Carvedilol and exercise combination therapy improves systolic but not diastolic function and reduces plasma osteopontin in Col4a3^{-/-} Alport mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2021;320(5):H1862-H72.
 10. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. *Archives of internal medicine*. 2005;165(10):1095-106.
 11. Price PA, Faus SA, Williamson MK. Warfarin causes rapid calcification of the elastic lamellae in rat arteries and heart valves. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1998;18(9):1400-7.
 12. Krüger T, Oelenberg S, Kaesler N, Schurgers LJ, van de Sandt AM, Boor P, et al. Warfarin induces cardiovascular damage in mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2013;33(11):2618-24.
 13. Schurgers LJ, Joosen IA, Laufer EM, Chatrou ML, Herfs M, Winkens MH, et al. Vitamin K-antagonists accelerate atherosclerotic calcification and induce a vulnerable plaque phenotype. 2012.
 14. Khan HA, Alhomida AS, Al Rammah TY, Sobki SH, Ola MS, Khan AA. Alterations in prothrombin time and activated partial thromboplastin time in patients with acute myocardial infarction. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2013;6(4):294.
 15. Jones DA, Wright P, Alizadeh MA, Fhadil S, Rathod KS, Guttman O, et al. The use of novel oral anticoagulants compared to vitamin K antagonists (warfarin) in patients with left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2021;7(5):398-404.
 16. Yagi T, Naito T, Kato A, Hirao K, Kawakami J. Association Between the Prothrombin Time-International Normalized Ratio and Concomitant Use of Antibiotics in Warfarin Users: Focus on Type of Antibiotic and Susceptibility of



- of Sudden Cardiac Death Victims With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Diabetes Mellitus. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2020;7.
38. Shimodaira T, Matsuda K, Uchibori T, Sugano M, Uehara T, Honda T. Upregulation of osteopontin expression via the interaction of macrophages and fibroblasts under IL-1b stimulation. *Cytokine*. 2018;110:63-9.
39. Singh M, Dalal S, Singh K. Osteopontin: At the cross-roads of myocyte survival and myocardial function. *Life sciences*. 2014;118(1):1-6.
40. Baghaiee B, Karimi P, Siahkhouhian M, Pescatello LS. Moderate aerobic exercise training decreases middle-aged induced pathologic cardiac hypertrophy by improving Klotho expression, MAPK signaling pathway, and oxidative stress status in Wistar rats. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2018;21(9):911.
41. Jafari M, Yekrangi Z, Marhamati M, Reyhani M, Karimi H. Acute effects of aerobic and anaerobic activities on blood adipokines and vascular adhesive molecules in young women. *Journal of applied health studies in sport physiology*. 2020;7(1):65-72.
42. Li J, Yousefi K, Ding W, Singh J, Shehadeh LA. Osteopontin RNA aptamer can prevent and reverse pressure overload-induced heart failure. *Cardiovascular research*. 2017;113(6):633-43.
43. MirHeidari L, SOURI R, RAVASI AA. Effect continuous training and soya supplement on the expression of the mir-29 gene in the heart of ovariectomized rats.
44. Pu J, Ding S, Ge H, Han Y, Guo J, Lin R, et al. Efficacy and safety of a pharmaco-invasive strategy with half-dose alteplase versus primary angioplasty in ST-segment-elevation myocardial infarction: EARLY-MYO Trial (Early Routine Catheterization After Alteplase Fibrinolysis Versus Primary PCI in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation*. 2017;136(16):1462-73.
45. Kawai M, Harada M, Motoike Y, Koshikawa M, Ichikawa T, Watanabe E, et al. Impact of serum albumin levels on supratherapeutic PT-INR control and bleeding risk in atrial fibrillation patients on warfarin: a prospective cohort study. *IJC Heart & Vasculature*. 2019;22:111-6.
46. Mega JL, Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *The Lancet*. 2015;386(9990):281-91.
- diagnosed mild to moderate essential hypertension. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2008;25(2):179-84.
27. Menzel K, Hilberg T. Coagulation and fibrinolysis are in balance after moderate exercise in middle-aged participants. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2009;15(3):348-55.
28. Bakhtiyari A, Gaeni A, Chobineh S, Kordi MR, Hedayati M. Effect of 12-weeks high-intensity interval training on SIRT1, PGC-1 α and ERR α protein expression in aged rats. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2018;5(2):95-102.
29. Li L, ZHANG Lk, PANG Yz, PAN Cs, QI Yf, Chen L, et al. Cardioprotective effects of ghrelin and des-octanoyl ghrelin on myocardial injury induced by isoproterenol in rats 1. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2006;27(5):527-35.
30. Mohajeri D, Monadi A, Mousavi G, Rezaei Saber A. Cardioprotective effect of resveratrol on isoproterenol-induced experimental myocardial infarction in rat. *Veterinary Clinical Pathology The Quarterly Scientific Journal*. 2014;8(3 (31) Autumn):537-48.
31. Eizadi M, Soory R, Ravasi A, Baesy K, Choobineh S. Relationship between TCF7L2 Relative Expression in Pancreas Tissue with Changes in Insulin by High Intensity Interval Training (HIIT) in Type 2 Diabetes Rats. *SSU_Journals*. 2017;24(12):981-93.
32. Hadi H, Gaeini A, MOTAMEDI P, Rajabi H. @ THE EFFECT OF AEROBIC TRAINING ON CARDIAC EXPRESSION OF MIR-126 IN DIABETIC AND HEALTHY RATS. 2016.
33. Zhang X, Zhang X, Wang X, Zhao M. Influence of andrographolide on the pharmacokinetics of warfarin in rats. *Pharmaceutical biology*. 2018;56(1):351-6.
34. Ganjkhani L, Osali A. The Effect of 4 week resistance training on male rat hepatic ABCA1 protein plasma HDL-C levels. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2019;6(1):22-30.
35. Abdelaziz Mohamed I, Gadeau A-P, Hasan A, Abdulrahman N, Mraiche F. Osteopontin: A promising therapeutic target in cardiac fibrosis. *Cells*. 2019;8(12):1558.
36. Kong P, Christia P, Frangogiannis NG. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cellular and molecular life sciences*. 2014;71(4):549-74.
37. Patel M, Rodriguez D, Yousefi K, John-Williams K, Mendez AJ, Goldberg RB, et al. Osteopontin and LDLR Are Upregulated in Hearts

- concurrent exercises, and maximal shuttle run test on coagulation and fibrinolytic activity in healthy young non-athletes. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2017;57(5):633-42.
58. Barnes GD, Kong X, Cole D, Haymart B, Kline-Rogers E, Almany S, et al. Extended International Normalized Ratio testing intervals for warfarin-treated patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2018;16(7):1307-12.
59. Evans A, Perez Ii, Yu G, Kalra L. Should stroke subtype influence anticoagulation decisions to prevent recurrence in stroke patients with atrial fibrillation? *Stroke*. 2001;32(12):2828-32.
60. Albertsen IE, Rasmussen LH, Overvad TF, Graungaard T, Larsen TB, Lip GY. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(5):1329-36.
61. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(2):147-56.
62. Kujovich JL. Coagulopathy in liver disease: a balancing act. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2015;2015(1):243-9.
63. Kilic L, Yildiz I, Sen FK, Erdem MG, Serilmez M, Keskin S, et al. D-dimer and international normalized ratio (INR) are correlated with tumor markers and disease stage in colorectal cancer patients. *Cancer Biomarkers*. 2015;15(4):405-11.
64. Loforte A, Fiorentino M, Gliozzi G, Mariani C, Folesani G, Suarez SM, et al., editors. Heart transplant and hepato-renal dysfunction: the model of end-stage liver disease excluding international normalized ratio as a predictor of postoperative outcomes. *Transplantation proceedings*; 2019: Elsevier.
65. Farhodi M, Rad SF, Mahmoudi J, Sadigh-Eteghad S, Roozbeh M, Singh RJ, et al. Effect of Chronic Stress on Coagulation Parameters in Warfarin-Treated Male Rats. *Journal of Experimental and Clinical Neurosciences*. 2020;7(1).
66. Gashi AI, Zivkovic V, Gjorgoski I, Gontarev S, Azemi A. Original Article Regular physical activity may influence stress hormone cortisol in Wistar rats. *Journal of Physical Education and Sport*. 2020.
47. Pouzesh Jadidi G, Seifi-Skishahr F, Bolboli L, Azali Alamdari K, Pourrahim Ghouroghch A. Effect of high intensity interval training and curcumin supplementation on left ventricular miR-133 and miR-1 gene expression levels in isoproterenol induced myocardial infarction rat model %J *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2021:-.
48. Ohkura N, Oishi K, Atsumi G-i. Blood coagulation and metabolic profiles in middle-aged male and female ob/ob mice. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2015;26(5):522-6.
49. Dallak M, Bin-Jaliah I, Sakr HF, Al-Ani B, Haidara MA. Swim exercise inhibits hemostatic abnormalities in a rat model of obesity and insulin resistance. *Archives of physiology and biochemistry*. 2019;125(1):79-84.
50. Azali Alamdari K. Effects of 8 weeks of high intensity interval and moderate intensity continuous training on serum ICAM-1, CRP and cardiometabolic risk factors in middle-aged men %J *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2018;6(12):83-101.
51. Kingsley JD, Figueroa A. Acute and training effects of resistance exercise on heart rate variability. *Clinical physiology and functional imaging*. 2016;36(3):179-87.
52. Bolboli L, Sattari M, Hakimi V. Effect of High Intensity Interval Training and Moderate Intensity Continuous Training on Electrocardiographic Indices in Sedentary Men %J *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2020;7(2):53-8.
53. El-Sayed MS. Effects of exercise on blood coagulation, fibrinolysis and platelet aggregation. *Sports medicine*. 1996;22(5):282-98.
54. Alizade M. Relationship between aerobic exercise activity with the blood cell count parameters (CBC) and factors of associated with iron metabolism and PT (prothrombin time) and PTT (minor thromboplastin time) tests in non-athletic men and women. 2019.
55. Habibi M, Torkaman G, Goosheh B, Hedayati M. Effects of aerobic and combined resistance-aerobic training on the coagulation factors of young healthy men. *Physiol Pharmacol*. 2009;13(1):98-107.
56. Posthuma JJ, van der Meijden PE, ten Cate H, Spronk HM. Short-and Long-term exercise induced alterations in haemostasis: a review of the literature. *Blood reviews*. 2015;29(3):171-8.
57. Amini A, Sobhani V, Mohammadi MT, Shirvani H. Acute effects of aerobic, resistance and

