

Received: 2021/6/24

Accepted: 2021/9/26

How to cite:

Mohammadnia A, Jalali Dehkordi Kh, Sharifi Gh. Effect of eight weeks of swimming training and consumption of CBD oil on the expression of NF- $\kappa$ B and 5-HT<sub>1A</sub> genes in heart tissue of rats with myocardial infraction.

EBNESINA 2021;23(4):15-24.

DOI: 10.22034/23.4.15

## Original Article

# Effect of eight weeks of swimming training and consumption of CBD oil on the expression of NF- $\kappa$ B and 5-HT<sub>1A</sub> genes in heart tissue of rats with myocardial infraction

Ali Mohammadnia<sup>1</sup>, Khosro Jalali Dehkordi<sup>2</sup>✉, Gholamreza Sharifi<sup>3</sup>

## Abstract

**Background and aims:** The use of herbal supplements along with exercise is common among people to treat chronic diseases and metabolic disorders. The present study aimed to investigate the effect of eight weeks of swimming training with CBD oil consumption on the expressions of NF- $\kappa$ B and 5-HT<sub>1A</sub> genes in the heart tissue of rats with myocardial infraction.

**Methods:** In this experimental study, 20 myocardial infraction rats were divided into four groups of five series: 1) control; 2) training; 3) CBD; and 4) CBD + training. To investigate the effects of myocardial infarction induction on the research variables, five healthy rats were placed in a healthy control group. Induction of myocardial ischemia was performed by subcutaneous injection of isoproterenol. CBD groups received 50mg/kg/day of CBD oil by gavage for eight weeks. The training groups performed swimming training for five days a week. Real time-PCR was designed to measure the levels of cardiac tissue gene expression.

**Results:** Although swimming, CBD consumption, and swimming combined with CBD decreased NF- $\kappa$ B gene expression and increased 5-HT<sub>1A</sub> gene expression in heart tissue ( $p < 0.05$ ), the combination of swimming training with CBD had a more significant effect on them ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Therefore, it seems that swimming training and CBD with the positive regulation of NF- $\kappa$ B and negative regulation of 5-HT<sub>1A</sub> of inflammatory factors in heart tissue can reduce inflammatory factors and improve cardiovascular health.

**Keywords:** Swimming, Myocardial Infarction, Rats, NF-kappa B, 5-HT1A Receptor, Cannabidiol/analogs and derivatives

1. PhD student, Department of Physical Education and Sport Sciences, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

2. Assistant professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

3. Associate professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

✉ Corresponding Author:

Khosro Jalali Dehkordi

Address: Department of Physical Education and Sport Sciences, Isfahan (Khorasgan) Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Tel: +98 (31) 35002364

E-mail: khosrojajali@gmail.com

EBNESINA - IRIAF Health Administration

(Vol. 23, No. 4, Serial 77 Winter 2022)



Copyright© 2021. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: <http://www.ebnesina.ajajums.ac.ir>

# اثر هشت هفته تمرین شنا و مصرف روغن CBD بر بیان ژنی NF-κB و 5-HT<sub>1A</sub> بافت قلب موش‌های صحرایی دچار سکتة قلبی

علی محمدنیا<sup>۱</sup>، خسرو جلالی دهکردی<sup>۲</sup>، غلامرضا شریفی<sup>۳</sup>

### چکیده

**زمینه و اهداف:** استفاده از مکمل‌های گیاهی همراه با تمرینات ورزشی برای درمان بیماری‌های مزمن و اختلالات متابولیک در بین مردم معمول است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین شنا و مصرف روغن CBD بر بیان ژنی NF-κB و 5-HT<sub>1A</sub> بافت قلبی موش‌های صحرایی بعد از انفارکتوس قلبی انجام گرفت.

**روش بررسی:** در این پژوهش تجربی ۲۰ سر موش صحرایی سکتة قلبی در چهار گروه پنج سری (۱ کنترل بیمار، ۲ تمرین، ۳ CBD، ۴ تمرین + CBD) تقسیم شدند. جهت بررسی اثرات القای سکتة قلبی بر متغیرهای تحقیق پنج سر موش صحرایی سالم در گروه کنترل سالم قرار گرفتند. القای ایسکمی میوکارد با تزریق زیر جلدی ایزوپروتینول انجام شد. به مدت هشت هفته گروه‌های CBD روزانه ۵۰ mg/Kg به صورت گاواژ CBD مصرف کردند. گروه‌های تمرینی به میزان پنج روز در هفته تمرین شنا را انجام دادند. برای اندازه‌گیری سطوح بیان ژن بافت قلب با روش کئی Real time-PCR انجام شد.

**یافته‌ها:** اگرچه تمرین شنا، مصرف CBD و همچنین تمرین شنا همراه با مصرف CBD باعث کاهش بیان ژنی NF-κB و افزایش بیان ژن 5-HT<sub>1A</sub> بافت قلب شد ( $p < 0/05$ )، همراهی تمرین شنا با مصرف CBD اثر بیشتری داشت ( $p < 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تمرین شنا و همراه با مصرف روغن CBD با تنظیم مثبت NF-κB و تنظیم منفی 5-HT<sub>1A</sub> فاکتورهای التهابی بافت قلب می‌تواند باعث کاهش عوامل التهابی و بهبود سلامت قلب و عروق شود.

**کلمات کلیدی:** شنا، سکتة قلبی، موش، NF-kappa B، گیرنده 5-HT<sub>1A</sub>، کانا비دیول/آنالوگ و مشتقات

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
۲. استادیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
۳. دانشیار گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران

مؤلف مسئول: خسرو جلالی دهکردی

آدرس: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اصفهان (خوراسگان)،

اصفهان، ایران

تلفن: ۰۲۳۶۴ ۳۵۰۰ (۳۱) ۰۹۸

ایمیل: khosrojalali@gmail.com

(سال بیست و سوم، شماره چهارم، زمستان ۱۴۰۰، مسلسل ۷۷)

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۷/۴

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۴/۳

## مقدمه

سکته قلبی یا انفارکتوس میوکارد، یکی از کشنده‌ترین اشکال بیماری‌های ایسکمیک قلب در جهان است، تعداد افراد مبتلا به سکته قلبی در سراسر جهان به حدود سه میلیون نفر می‌رسد و تقریباً ۵۰٪ مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی-عروقی مربوط به سکته قلبی است [۱]. سکته قلبی ناشی از جریان ناکافی خون غنی از اکسیژن به قلب است که منجر به عدم تعادل در نسبت مقدار اکسیژن به نیاز به اکسیژن و در نهایت آسیب بافت قلبی می‌شود [۲]. براساس مطالعات، عوامل پاتولوژیکی و بیوشیمیایی مختلفی از جمله استرس اکسیداتیو، پاسخ التهابی، نکروز، آپوپتوز، هایپرلیپیدمی و غیره در ایجاد سکته قلبی دخیل هستند. با این حال، هنوز علت سکته قلبی و پاتوفیزیولوژی آن مبهم است [۳]. فواید فعالیت‌های ورزشی بر عوامل متابولیک، قلبی-عروقی، ضدالتهابی و غیره، موجب شده است که بسیاری از محققان، تمرین ورزشی را به عنوان ابزار غیردارویی بسیار مهم در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی-عروقی پیشنهاد کنند. اثربخشی تمرین ورزشی به عنوان ابزاری نیرومند در درمان ناهنجاری‌های مرتبط با سکته قلبی در شرایط بالینی و تجربی گزارش شده است [۴]. طی سال‌های اخیر، علاقه به پتانسیل درمانی فیتوکانابینوئید کانا비‌دیول (CBD) که به طور طبیعی در گیاه شاهدانه<sup>۱</sup> (معمولاً به عنوان ماری جوانا شناخته می‌شود) افزایش یافته است. چندین مطالعه نشان داد که CBD از جمله در روند تعدیل سیستم ایمنی، ضدالتهاب، ضد روان‌پریشی، شل کننده عضلات و محافظت در برابر ایسکمی میوکارد و محافظت از عصب نقش دارد [۵]. پژوهش‌ها نشان دادند مصرف روغن CBD باعث کاهش آسیب خون‌رسانی مجدد میوکارد می‌شود [۶]. فاکتور هسته‌ای رونویسی NF-κB به عنوان یک هدف اصلی سیگنالینگ پایین دست TLR4<sup>۳</sup> عمل می‌کند. NF-κB، عامل نسخه‌برداری

است که بیان ژن‌های آنتی آپوپتوزیس را تنظیم می‌کند و سایتوکاین‌های التهابی را فعال می‌کند [۷]. همچنین پروتئینی است که قادر است به طور اختصاصی به توالی نوکلئوتیدی 10-bp در ژن زنجیره سبک ایمونوگلوبین K متصل شود و بیان ژن K3 را ترویج کند. پس از فعال‌سازی NF-κB به سرعت از هسته سیتوپلاسم به هسته متصل می‌شود و سپس در توالی پروموتورن القایی به سایت‌های خاص κB متصل می‌شود و بیان ژن‌های مختلف را ممکن می‌سازد که منجر به آسیب سلولی و بافتی در شرایط مختلف پاتوفیزیولوژیکی از جمله بیماری قلبی می‌شود [۸]. تقی‌بیگی و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی از طریق کاهش بیان ژن HMGB1، که یک پروتئین هسته‌ای است که اثر پیش‌التهابی این پروتئین از طریق گیرنده‌های RAGE و گیرنده‌های TLR اعمال شده و از طریق تعامل با آنها در نهایت منجر به فعال شدن NF-κB و تولید سایتوکاین پیش‌التهابی می‌شود، که این موضوع می‌تواند یک سازوکار مهم برای عملکرد قلبی و پیشگیری از کاردیومیوپاتی دیابتی باشد [۹].

همچنین عدم تنظیم سروتونین (5-HT<sub>1A</sub>) محیطی در افسردگی و بیماری قلبی عروقی نقش دارد. مسیرهای سیگنالینگ سروتونرژیک در علت شناسی و پاتوژنز افسردگی و ترومبوز عروقی مهم هستند [۱۰]. سروتونین ماده‌ای فعال‌کننده عروق است که در مغز، روده و پلاکت‌های خون یافت می‌شود. تغییر سیستم سروتونین همراه با اختلالات افسردگی شامل افزایش تجمع پلاکت‌ها، تغییر در جذب سروتونین پلاکت، کاهش مکان‌های انتقال سروتونین پلاکت (SERT)<sup>۴</sup> و افزایش تراکم اتصال سروتونین پلاکت است [۱۱]. در سیستم قلبی عروقی، این اثرات متنوع قلب و فیزیولوژیک را، با گیرنده 5-HT<sub>1</sub> واسطه اتساع عروق و گیرنده 5-HT<sub>2</sub> با واسطه انقباض عروقی اعمال می‌کند. همچنین فعال‌سازی 5-HT<sub>1A</sub> بسته به بافت‌های مورد مطالعه به طور متفاوتی مسیر

1. Cannabidiol  
2. Cannabis sativa / indica  
3. Toll-like receptor 4

4. Serotonin Transporter

شدند. تعداد پنج عدد رت در قفس‌هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتیمتر به گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشته باشند.

حیوانات پس از یک هفته آشناسازی با محیط آزمایشگاه به صورت تصادفی به پنج گروه (۱) کنترل سالم؛ (۲) سکنه؛ (۳) سکنه+تمرین؛ (۴) سکنه+CBD؛ و (۵) سکنه+تمرین+CBD تقسیم شدند.

القای سکنه قلبی با تزریق زیرجلدی ایزوپروتونول به مقدار ۸۵mg/Kg به صورت محلول در نرمال سالین در دو روز متوالی به فاصله ۲۴ ساعت انجام شد [۱۷]. برای اطمینان از القای سکنه قلبی تجربی، به صورت تصادفی تعدادی از رت‌های گروه‌های سکنه‌ای، دو روز بعد از سکنه قلبی جهت بررسی نمونه‌های بافت قلب آنها از مطالعه خارج شدند (سپس مجدداً گروه‌های واجد شرایط جایگزین شدند).

روغن CBD (۲ میلی‌لیتر در محلول نرمال سالین با دوز ۵۰mg/Kg) از شرکت سیگما در تهران تهیه شد [۱۸].

### پروتکل تمرینی

تمرین شنا کردن به مدت ۸ هفته، هفته‌ای ۳ روز و روزی ۳۰ دقیقه در یک زمان مشخص بین ساعت ۱۴ تا ۱۷ بعدظهر در یک تانک پلاستیکی (با ابعاد ۷۰×۹۰×۱۵۰ سانتیمتر) با درجه حرارت آب به میزان  $28 \pm 1$  سانتیگراد انجام شد. سایر گروه‌ها در مدت اجرای پروتکل در شرایط آزمایشگاه نگهداری شدند. برای اجرای پروتکل تمرینی، حیوانات گروه‌های تمرینی به مدت دو هفته با نحوه انجام فعالیت شنا مخصوص حیوانات آشنا شدند. در هفته اول که تحت عنوان هفته سازگاری بود، تمرین شنا اینگونه انجام شد که در روز اول، مدت زمان شنا ۱۰ دقیقه بود و در روزهای بعد هر جلسه ۱۰ دقیقه به مدت زمان شنا افزوده شد به طوری که بعد از یک هفته مدت زمان شنا به ۳۰ دقیقه در روز رسید و تا پایان هفته هشتم این مدت زمان ۳۰ دقیقه ای حفظ شد [۱۹].

سیگنالینگ ERK<sup>1</sup> (یا MAPK<sup>2</sup>) را تنظیم می‌کند [۱۲]. MAPK گروهی از سرین/ترونین کینازها هستند که برای ایجاد تغییرات ساختاری طولانی مدت در سلولها و تنظیم آنها از نظر فیزیولوژیکی شناخته شده‌اند. پاسخ‌هایی مانند تکثیر، تمایز، آپوپتوز، تقویت طولانی مدت و سایر اشکال انعطاف‌پذیری سیناپسی را برعهده دارند. همچنین 5-HT<sub>1A</sub> می‌تواند باعث فسفریله شدن ERK1/2 شود و فسفریله شدن ERK باعث تحریک NF-κB و در نتیجه افزایش کاسپاز ۳ و در نهایت مرگ ناگهانی سلول می‌شود [۱۳]. نتایج تحقیقات نشان داده است که دویدن بر روی تردمیل باعث تقویت حافظه یادگیری فضایی از طریق سرکوب تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی و آپوپتوز از طریق غیرفعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی می‌شود [۱۴]. همچنین گزارش شده است که تمرینات شنا می‌تواند باعث کاهش استرس در موش شود [۱۵]. تمرین HIIT<sup>3</sup> به مدت هفت روز باعث افزایش سطح سروتین شده است [۱۶] روغن CBD با اثرات ضد التهابی خود می‌تواند در کنار فعالیت ورزشی شنا سکنه قلبی را کاهش دهد. اما تا کنون اثر ورزش شنا در ترکیب با CBD بر سلامت قلب و عروق مورد بررسی قرار نگرفته و نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثرهشت هفته تمرین شنا و مصرف روغن CBD بر بیان ژنی NF-κB و 5-HT<sub>1A</sub> بافت قلب موش‌های صحرایی دچار سکنه قلبی بود

### روش بررسی

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود. ۲۵ سر رت نر نژاد ویستار ۸ هفته‌ای (تهیه شده از انستیتو پاستور ایران) پس از انتقال به محیط جدید در شرایط کنترل شده با ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی (شروع روشنایی ۶ صبح و شروع خاموشی ۶ عصر)، دما ( $22 \pm 3$  سانتیگراد)، و رطوبت (حدود ۴۵٪) نگهداری

1. extracellular signal-regulated kinase  
2. mitogen-activated protein kinase  
3. High-intensity interval training

## بررسی مولکولی بافت عضله قلب

جدول ۱- توالی پرایمرها

Accession Number	الیگو سکانس 5'-3'	ژن
NM_012675.3	F 5' GTGAAAGGAAGACGGTGAAGA 3' R 5' TTGAGCAGGGAGTTGGAGTAG 3'	5-HT <sub>1A</sub>
NM_031512.2	F 5' CATACGCTGACCCCTAGCCTG 3' R 5' TTTCTCAATCCGGTGGCGA 3'	NF-κB
XM_017593963.1	F 5' AAG TTC AAC GGC ACA GTC AAG G 3' R 5' CAT ACT CAG CAC CAG CAT CAC C 3'	GAPDH

ژن کنترل استفاده گردید و میزان بیان ژن مورد نظر با فرمول- $\Delta\Delta CT$  ۲ محاسبه شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول ۱ گزارش شده است.

## ملاحظات اخلاقی

تمامی مراحل نگهداری و کشتار رت ها بر اساس ضوابط اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد.

## تجزیه و تحلیل آماری

از میانگین و انحراف معیار برای گزارش توصیفی داده ها استفاده شد. پس از تأیید نرمال بودن داده ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنف، به منظور تعیین معنادار بودن تفاوت میانگین متغیرهای گروه های تحقیق، از آزمون های آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. اطلاعات مورد نیاز پس از جمع آوری، به وسیله نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ در سطح معناداری حداقل  $p \leq 0.05$  تجزیه و تحلیل شد.

## یافته ها

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه (جدول ۲)، نشان داد که بین میانگین های NF-κB ( $F=3/800$ ) و 5-HT<sub>1A</sub> ( $F=3/811$ ) در گروه ها تفاوت معنی داری وجود دارد ( $p=0/01$ ). آزمون تعقیبی بونفرونی جهت مقایسه دو به دوی گروه ها انجام شد که نتایج آن در جدول ۳ آمده است.

آزمون تعقیبی بونفرونی در تحقیق حاضر نشان داد، که NF-κB در گروه سکتة قلبی افزایش معنی داری نسبت به گروه کنترل سالم دارد ( $p=0/01$ ). در مقایسه با گروه سکتة

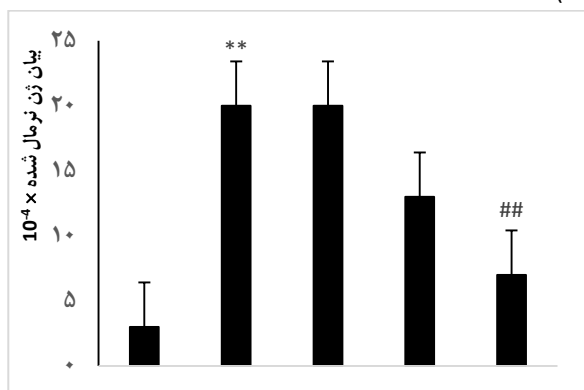
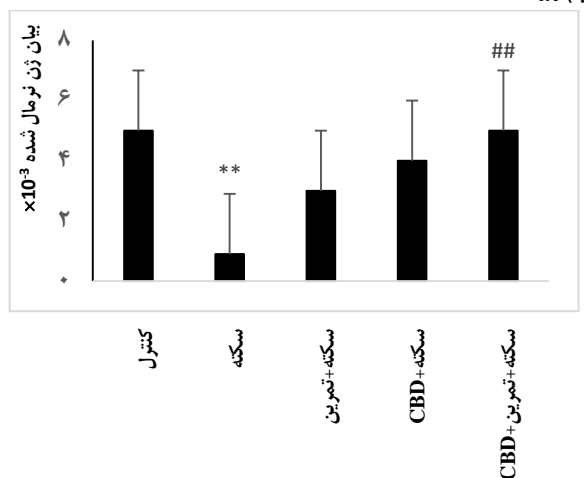
جهت بررسی های مولکولی در سطح بیان ژن، ابتدا استخراج RNA از بافت ها در همه گروه های مورد بررسی، طبق پروتکل شرکت سازنده (کیژن، آلمان) انجام گرفت. برای این کار، میزان ۲۰۰ لاندا کیازول به نمونه ها اضافه شد و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۸۰- سانتیگراد انکوبه شد. پلاک موجود در کرایوتیوب در حالت نیمه انجماد خرد شد و به منظور لیز نمونه ها میزان ۱۰۰ لاندا کلروفورم به مدت ۱ دقیقه به آنها اضافه شد. محلول حاصل، با دور ۱۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید. مایع شفاف قسمت بالایی لوله که حاوی RNA بود به آرامی برداشته و در یک میکروتیوب DEPC<sup>۱</sup> شده قرار داده شد. ۱ سی سی ایزوپروپانول بر روی RNA شفاف ریخته شد و به مدت ۱ دقیقه با دست هم زده شد. نمونه ها در سانتریفیوژ با دور ۱۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه قرار داده شد. سپس مایع رویی دور ریخته شد و روی رسوب آن ۱ سی سی الکل ۷۰٪ اضافه گردید. پس از ورتکس<sup>۲</sup> کردن، مخلوط در سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۷۵۰۰ قرار گرفت. مایع رویی تخلیه گردید و پلاک در داخل میکروتیوب خشک شد. میزان ۲۰ لاندا آب مقطر ۶۰ درجه سانتیگراد بر روی پلاک ریخته شد. پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بالا از تمامی نمونه های مورد مطالعه، مراحل سنتز cDNA طبق پروتکل شرکت سازنده (فرمنتاس آمریکا)<sup>۳</sup> انجام گرفت و سپس cDNA سنتز شده جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. برای اندازه گیری سطوح بیان NF-κB و 5-HT<sub>1A</sub> بافت قلب با روش کمی Real time-PCR انجام شد. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات ژن های NF-κB و 5-HT<sub>1A</sub> بافت قلب و GAPDH<sup>۴</sup> در بانک ژنی NCBI<sup>۵</sup> و توسط شرکت ماکروژن انجام شد. از ژن GAPDH به عنوان

1. Diethyl pyrocarbonate
2. Vortex
3. Fermentas, USA
4. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase
5. National Center for Biotechnology Information

جدول ۲- نتایج تحلیل واریانس یکطرفه جهت بررسی تغییرات بیان ژنی

متغیر	F	مقدار p
NF-κB	۳/۸۰۰	۰/۰۱
5-HT <sub>1A</sub>	۳/۸۱۱	۰/۰۱

الف) NF-κB

ب) 5-HT<sub>1A</sub>نمودار ۱ - سطوح بیان ژنی (الف) NF-κB و (ب) 5-HT<sub>1A</sub> در گروه‌های مختلف

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است  
 \*\* $p < 0.01$ ، اختلاف معنی‌دار گروه سکته نسبت به گروه کنترل  
 ## $p < 0.01$ ، اختلاف معنی‌دار گروه سکته+تمرین+CBD نسبت به گروه سکته

اکسیداسیون کاهش تنظیم ژن‌های التهابی در نظر گرفته می‌شود [۲۰]. NF-κB با القای بیان عوامل التهابی که سلول‌های التهابی را در محل آسیب دیده ایجاد می‌کند، در پیشرفت مسیرهای التهابی بسیاری از بیماری‌ها از جمله آترواسکلروز، آرتریت خود ایمنی و بیماری‌های قلبی عروقی نقش مهمی دارد [۲۱]. در تحقیق دیگر نشان داده شد، که آگونیست‌های گیرنده‌های پروتئینی-G شامل آنژیوتانسین-۲ و اندوتلین-۱ از طریق افزایش فشار اکسایشی و فعال کردن NF-κB باعث هیپرتروفی در کاردیومیوسیت‌ها شدند. هر چند در سایر تحقیقات مشخص شده MAPK نیز در فعال شدن NF-κB نقش داند [۱۷]. در مورد سیگنالینگ، فاکتور هسته‌ای NF-κB می‌تواند توسط ROS فعال شود. مشخص شده که

جدول ۳- آزمون بونفرونی برای NF-κB و 5-HT<sub>1A</sub> بین گروه‌های مختلف تحقیق

گروه	تفاوت میانگین	مقدار p		
NF-κB	کنترل	سکته قلبی	۰/۰۱	۰/۰۰۱۶۳۶
	سکته	سکته+تمرین+CBD	۰/۰۱	۰/۰۰۰۶۶۲
5-HT <sub>1A</sub>	کنترل	سکته قلبی	۰/۰۱	۰/۰۰۴۱۲۹
	سکته	سکته+تمرین+CBD	۰/۰۱	۰/۰۰۰۸۵۰۴

قلبی تنها گروه سکته+تمرین+CBD کاهش معنی‌داری در NF-κB نشان داد ( $p=0/01$ ). این در حالی بود که گروه سکته+تمرین و گروه سکته+CBD تغییرات معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل و گروه سکته قلبی در NF-κB نشان ندادند ( $p>0/05$ ). (نمودار ۱-الف)

همچنین آزمون تعقیبی بونفرونی در تحقیق حاضر نشان داد، که 5-HT<sub>1A</sub> در گروه سکته قلبی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم دارد ( $p=0/01$ ). در مقایسه با گروه سکته قلبی تنها گروه سکته+تمرین+CBD افزایش معنی‌داری در 5-HT<sub>1A</sub> نشان داد ( $p=0/01$ ). این در حالی بود که گروه سکته+تمرین و گروه سکته+CBD تغییرات معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل و گروه سکته قلبی در 5-HT<sub>1A</sub> نشان ندادند ( $p>0/05$ ). (نمودار ۱-ب)

## بحث و نتیجه‌گیری

فعالیت بدنی طیف وسیعی از مزایا را ارائه می‌دهد که برای کنترل بسیاری از بیماری‌ها مؤثر است. با این وجود مکانیسم‌هایی که ورزش سبب بهبود بسیاری از مسیرهای مولکولی تخریب شده در اثر بیماری می‌شود، به خوبی درک نشده است. از جمله این بیماری و آسیب‌ها تخریب عضله قلب ناشی از سکته قلبی است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هشت هفته تمرین شنا و مصرف روغن CBD بر بیان ژنی NF-κB و 5-HT<sub>1A</sub> کاردیومیوسیت‌های موش‌های صحرائی بعد از انفارکتوس قلبی القا شده با ایزوپروتونول بود. نتایج مطالعه حاضر بیان کننده افزایش ژن NF-κB در ناحیه قلب به دنبال القای سکته با ایزوپروتونول در نمونه حیوانی بود. NF-κB به عنوان یک فاکتور رونویسی حساس به اکسیداسیون کاهش تنظیم ژن‌های التهابی در نظر گرفته می‌شود [۱۷]. علاوه بر این، NF-κB به عنوان یک فاکتور رونویسی حساس به

NF- $\kappa$ B نقش مهم واسطه‌ای در پاسخ‌های ایمنی و التهابی و آپوپتوز دارد.

فعالیت سیستم ایمنی اکتسابی با سنتز سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-6، TNF- $\alpha$  و اکسیدازگراتین (XO) همراه است. برای تولید این سایتوکاین‌ها، فعال شدن ERK و پروتئین کیناز p38 (MAPK) توسط ROS ضروری است. تولید ROS در طی پاسخ ایمنی ذاتی می‌تواند موجب اختلال در فرآیند آپوپتوزی گردد. نقص در این فرآیند می‌تواند منجر به التهاب مزمن پاتولوژی گردد [۲۱]. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که در مقایسه با گروه سکت، گروه سکت + تمرین + CBD کاهش معنی‌داری را در NF- $\kappa$ B داشت. در تأیید نتایج حاصل بقای و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی با شدت متوسط با بازیابی سطح کلوتو، کاهش استرس اکسیداتیو و کاهش فسفوریلاسیون ERK1/2، P38 و فیروز، هیپرتروفی قلب پاتولوژیک ناشی از پیری را تا حدی کاهش می‌دهد [۲۲]. تقی‌بیگی حسین‌آبادی نشان داد، تمرین هوازی می‌تواند از طریق کاهش بیان ژنهای HMGB1، RAGE، TLR4 و NF- $\kappa$ B در بافت قلبی موش‌های صحرایی دارای هایپرگلیسمی از اثرات منفی هایپرگلیسمی جلوگیری کند که این موضوع می‌تواند یک ساز و کار مهم برای عملکرد قلبی و پیشگیری از کاردیومیوپاتی دیابتی باشد [۹]. نتایج تحقیق حاضر بیان کننده این است که سکت قلبی همراه با افزایش NF- $\kappa$ B بافت قلب همراه است و تمرین شنا همراه با روغن CBD به عنوان یک ماده ضدالتهاب باعث کاهش منفی NF- $\kappa$ B می‌شود که می‌تواند منجر به کاهش التهاب و بهبود بیماری قلبی عروقی در افراد دچار سکت قلبی شود.

نتایج تحقیق حاضر بیان کننده کاهش ژن‌های 5-HT<sub>1A</sub> در ناحیه قلب به دنبال القای سکت با ایزوپروتنول در نمونه حیوانی بود. بعد از MI، سروتونین موجب افزایش انقباض عروقی و تجمع پلاکت می‌شود و آسیب را تشدید می‌کند [۱۰]. پلی‌مورفیسم 5-HTTLRP با خطر ابتلا به MI مرتبط است به طوری که افراد دارای ژنوتیپ LL، در معرض خطر بیشتری

جهت ابتلا به سکت قلبی هستند که به تأثیر پلی‌مورفیسم بر روی فعال‌سازی پلاکت‌ها با واسطه سروتونین یا تکثیر سلولهای ماهیچه صاف و یا عوامل خطرناک از قبیل افسردگی یا پاسخ به استرس استناد دارد [۲۳]. سکت قلبی منجر به فعال شدن پلاکت‌ها می‌شود و متعاقباً منجر به آزادسازی بیشتر 5-HT از پلاکت‌ها می‌شود، که به نوبه خود ایسکمی میوکارد را بدتر می‌کند و باعث صدمه به خونرسانی مجدد می‌شود. نتیجه تحقیقات نشان داد، که 5-HT با افزایش نوتروفیل‌ها و التهاب در انفارکتوس قلبی ارتباط دارد [۱۰، ۱۱]. نتایج تحقیقی دیگر نشان داد که افزایش فشار خون با فعال‌سازی گیرنده‌های 5-HT<sub>1A</sub> همراه است. پروتئین انتقال دهنده سروتونین SERT است. این پروتئین که متعلق به خانواده نوروترانسمپورترهای وابسته به انتقال همراه با سدیم و کلر است، علاوه بر سیستم عصبی مرکزی، در سلولهای اپیتلیال روده، در پلاکت خون و لنفوسیت‌های خون یافت شده است. SERT روی پلاکت‌ها مکانیسم اصلی جذب 5-HT از پلاسما می‌باشد. ویبودتزف<sup>۱</sup> نشان داد ارتباط شدیدی بین SERT و بیماری‌های قلبی وجود دارد. [۲۴] فعال‌سازی 5-HT<sub>1A</sub> مسیره‌های سیگنالینگ ERK1/2 و MAPK را فعال می‌کند. MAPK گروهی از سرین / ترئونین کینازها هستند که برای ایجاد تغییراتی مانند تکثیر، تمایز، آپوپتوز، تقویت طولانی مدت و سایر اشکال انعطاف‌پذیری سیناپسی شناخته می‌شوند. در نهایت فعال کردن مسیر MAPK منجر به فسفوریلاسیون فاکتورهای رونویسی و رونویسی ژن می‌شود. [۲۵]. در سلولهای تک هسته‌ای خون انسان 5-HT<sub>1A</sub> فعال‌سازی ERK را برعهده دارد که باعث فعال شدن Raf و Ras می‌شوند و در نهایت باعث فعال شدن NF- $\kappa$ B و کاسپاز ۳ و فعال شدن مسیر آپوپتوز می‌شود [۲۶]. در مطالعه دیگری نشان داده شد که 5-HT<sub>1A</sub> باعث فعال‌سازی مسیر JNK<sup>۲</sup> و فعال شدن آپوپتوز

1. Vivodtzev

2. c-Jun N-terminal kinase

وضعیت التهابی کاردیومیوسیت‌ها با تمرین ورزشی و مکمل CBD نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

### تشکر و قدردانی

این پژوهش برگرفته از پایان نامه دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزش گرایش قلب-عروق و تنفس است. این پژوهش، توسط کمیته ملی اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی با کد IR.IAU.KHUISF.REC.1399.261 به تصویب رسید.

### تعارض در منافع

بین نویسندگان هیچ گونه تعارضی در منافع انتشار این مقاله وجود ندارد.

### سهم نویسندگان

همه نویسندگان در ایده‌پردازی و انجام طرح، همچنین نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

### منابع مالی

در این مطالعه از هیچ سازمانی حمایت مالی دریافت نشده است.

سلولی می‌شود [۲۷]. گرین وود<sup>۱</sup> و همکاران نشان دادند شش هفته فعالیت ورزشی اختیاری چرخ دوار به کاهش مقادیر سروتونین و ناقل سروتونینی در هسته رافه میانی و پشتی منجر شده است، در حالی که بیان mRNA گیرنده سروتونین A1 پس از شش هفته فعالیت ورزشی چرخ دوار افزایش یافت [۲۸]. هشت روز تمرین ورزشی چرخ دوار در مدل حیوانی پس از سکته قلبی به افزایش مقادیر سروتونین در استریاتوم منجر شده است [۲۹]. نتایج تحقیقان نشان داد که، سکته قلبی همراه با کاهش 5-HT<sub>1A</sub> در بافت قلب شد و این موضوع باعث افزایش التهاب و مکانیسم‌های ایسکمی میوکارد می‌شود، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که استفاده از تمرین شنا و روغن CBD با تنظیم مثبت 5-HT<sub>1A</sub> در کاهش التهاب و بهبود بیماری قلبی عروقی همراه است. همچنین استفاده از روغن CBD همراه با تمرین شنا باعث کاهش التهاب در موش‌های دچار سکته قلبی شده است. CBD دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ضد انعقادی است. همچنین CBD دارای یک اثر قلبی محافظت کننده در برابر ایسکمی میوکارد و آسیب مجدد جریان خون دارد [۵]. والش<sup>۲</sup> و همکاران نشان دادند که دوز حاد منفرد از CBD (۵۰ mg/Kg) داخل وریدی باعث کاهش آسیب ایسکمی-رپرفیوژن میوکارد می‌شود. [۶]. از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر تعداد پایین گروه‌های مطالعه به همراه کنترل دقیق رژیم غذایی دریافتی است. پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده از شرایط پیش آماده‌سازی<sup>۳</sup> و پروتکل‌های مختلف تمرینی با شدت و مدت متفاوت استفاده شود.

در نهایت می‌توان بیان کرد که استفاده از مکمل CBD در کنار تمرین ورزشی به ویژه از نوع شنا (به صورت منظم) در کنترل تخریب عضله قلب با تنظیم مثبت NF-κB و تنظیم منفی 5-HT<sub>1A</sub> به ویژه در ناحیه بافت قلب مؤثر می‌تواند باشد. با این وجود بررسی اثر تمرین شنا و مصرف مکمل CBD بر

1. Greenwood  
2. Walsh  
3. Preconditioning



## References

- Jabbar A, Ingoe L, Junejo S, Carey P, Addison C, Thomas H, et al. Effect of levothyroxine on left ventricular ejection fraction in patients with subclinical hypothyroidism and acute myocardial infarction: a randomized clinical trial. *Jama*. 2020;324(3):249-258. doi:10.1001/jama.2020.9389
- Amran AZ, Jantan I, Dianita R, Buang F. Protective effects of the standardized extract of *Zingiber officinale* on myocardium against isoproterenol-induced biochemical and histopathological alterations in rats. *Pharmaceutical biology*. 2015;53(12):1795-1802. doi:10.3109/13880209.2015.1008147
- White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *The Lancet*. 2008;372(9638):570-584. doi:10.1016/S0140-6736(08)61237-4
- Achtstien RJ, Staal JB, van der Voort S, Kemps HM, Koers H, Jongert MW, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: a practice guideline. *Netherlands heart journal* 2013;21(10):429-438. doi:10.1007/s12471-013-0467-y
- Esposito G, Scuderi C, Valenza M, Togna G, Latina V, Filippis DD, et al. Cannabidiol reduces ab-induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPARc involvement. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28668. doi:10.1371/journal.pone.0028668
- Walsh SK, Hepburn CY, Kane KA, Wainwright CL. Acute administration of cannabidiol in vivo suppresses ischaemia-induced cardiac arrhythmias and reduces infarct size when given at reperfusion. *British journal of pharmacology*. 2010;160(5):1234-1242. doi:10.1111/j.1476-5381.2010.00755.x
- Frantz S, Fraccarollo D, Wagner H, Behr TM, Jung P, Angermann CE, et al. Sustained activation of nuclear factor kappa B and activator protein 1 in chronic heart failure. *Cardiovascular research*. 2003;57(3):749-756. doi:10.1016/s0008-6363(02)00723-x
- Valen G, Yan Z-q, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38(2):307-314.
- Taghibeigi Hoseinabadi H, Esfarjani F, Marandi M, Karami H. Effects of eight weeks of aerobic training on expression levels of the HMGB1-RAGE/TLR4-NF-kB proinflammatory pathway in cardiac tissue of male rats with hyperglycemia. *Iranian journal of endocrinology and metabolism*. 2019;20(5):246-252. [Persian]
- Liu MY, Ren YP, Wei WL, Tian GX, Li G. Changes of serotonin (5-HT), 5-HT2A receptor, and 5-HT transporter in the sprague-dawley rats of depression, myocardial infarction and myocardial infarction co-exist with depression. *Chinese medical journal*. 2015;128(14):1905-1919. doi:10.4103/0366-6999.160526
- Masson J, Emerit MB, Hamon M, Darmon M. Serotonergic signaling: multiple effectors and pleiotropic effects. *Wiley interdisciplinary reviews: Membrane transport and signaling*. 2012;1(6):685-713. doi:10.1002/wmts.50
- Girault JA, Valjent E, Caboche J, Hervé D. ERK2: a logical AND gate critical for drug-induced plasticity? *Current opinion in pharmacology*. 2007;7(1):77-85. doi:10.1016/j.coph.2006.08.012
- Chilmonczyk Z, Bojarski AJ, Pilc A, Sylte I. Functional selectivity and antidepressant activity of serotonin 1A receptor ligands. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(8):18474-18506. doi:10.3390/ijms160818474
- Kim S-H, Ko YJ, Kim J-Y, Sim Y-J. Treadmill running improves spatial learning memory through inactivation of nuclear factor kappa B/mitogen-activated protein kinase signaling pathway in amyloid-β-induced alzheimer disease rats. *International neuropsychology journal*. 2021;25(Suppl 1):S35-S43. doi:10.5213/inj.2142164.082
- Lin J-Y, Kuo W-W, Baskaran R, Kuo C-H, Chen Y-A, Chen WS-T, et al. Swimming exercise stimulates IGF1/P13K/Akt and AMPK/SIRT1/PGC1α survival signaling to suppress apoptosis and inflammation in aging hippocampus. *Aging*. 2020;12(8):6852-6864. doi:10.18632/aging.103046
- Chennaoui M, Grimaldi B, Fillion M, Bonnin A, Drogou C, Fillion G, et al. Effects of physical training on functional activity of 5-HT 1B receptors in rat central nervous system: role of 5-HT-moduline. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2000;361(6):600-604. doi:10.1007/s00210000242
- Martinez PF, Bonomo C, Guizoni DM, Junior SA, Damatto RL, Cezar MD, et al. Modulation of MAPK and NF-954;B signaling pathways by antioxidant therapy in skeletal muscle of heart failure rats. *Cellular physiology and biochemistry*. 2016;39(1):371-384. doi:10.1159/000445631
- Schleicher EM, Ott FW, Müller M, Silcher B, Sichler ME, Löw MJ, et al. Prolonged cannabidiol treatment lacks on detrimental effects on memory, motor performance and anxiety in C57BL/6J mice. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2019;13:1-12. doi:10.3389/fnbeh.2019.00094
- Melo SF, Fernandes T, Baraúna VG, Matos KC, Santos AA, Tucci PJ, et al. Expression of microRNA-29 and collagen in cardiac muscle after swimming training in myocardial-infarcted rats. *Cellular physiology and biochemistry*. 2014;33(3):657-669. doi:10.1159/000358642
- Santos DG, Resende MF, Mill JG, Mansur AJ, Krieger JE, Pereira AC. Nuclear Factor (NF) kappaB polymorphism is associated with heart function in patients with heart failure. *BMC medical genetics*. 2010;11:1-8. doi:10.1186/1471-2350-11-89
- Balan M, Locke M. Acute exercise activates myocardial nuclear factor kappa B. *Cell stress & chaperones*. 2011;16(1):105-111. doi:10.1007/s12192-010-0217-7
- Baghaiee B, Siahkhouian M, Karimi P, Botelho Teixeira AM, Dabagh Nikookheslat S. Effect of exercise on aging cardiac hypertrophy, role of oxidative pressure and some of the mitogen-activated protein kinases. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2018;20(2):17-27. [Persian]
- Coto E, Reguero JR, Alvarez V, Morales B, Batalla A, González P, et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT2A receptor and 5-hydroxytryptamine transporter polymorphisms in acute myocardial infarction. *Clinical science* 2003;104(3):241-245. doi:10.1042/cs20020246

24. Vivodtzev I, Picard G, O'Connor K, Taylor JA. Serotonin 1A agonist and cardiopulmonary improvements with whole-body exercise in acute, high-level spinal cord injury: a retrospective analysis. *European journal of applied physiology*. 2021;121(2):453-463. doi:10.1007/s00421-020-04536-w
25. Sullivan NR, Crane JW, Damjanoska KJ, Carrasco GA, D'Souza DN, Garcia F, et al. Tansospirone activates neuroendocrine and ERK (MAP kinase) signaling pathways specifically through 5-HT<sub>1A</sub> receptor mechanisms in vivo. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2005;371(1):18-26. doi:10.1007/s00210-004-1005-7
26. Cloëz-Tayarani I, Kayyali US, Fanburg BL, Cavaillon JM. 5-HT activates ERK MAP kinase in cultured-human peripheral blood mononuclear cells via 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Life sciences*. 2004;76(4):429-443. doi:10.1016/j.lfs.2004.09.006
27. Turner JH, Garnovskaya MN, Raymond JR. Serotonin 5-HT<sub>1A</sub> receptor stimulates c-Jun N-terminal kinase and induces apoptosis in Chinese hamster ovary fibroblasts. *Biochimica et biophysica acta*. 2007;1773(3):391-399. doi:10.1016/j.bbamcr.2006.12.003
28. Greenwood BN, Foley TE, Day HE, Burhans D, Brooks L, Campeau S, et al. Wheel running alters serotonin (5-HT) transporter, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, and alpha 1b-adrenergic receptor mRNA in the rat raphe nuclei. *Biological psychiatry*. 2005;57(5):559-568. doi:10.1016/j.biopsych.2004.11.025
29. Mizutani K, Sonoda S, Karasawa N, Yamada K, Shimpo K, Chihara T, et al. Effects of exercise after focal cerebral cortex infarction on basal ganglion. *Neurological sciences*. 2013;34(6):861-867. doi:10.1007/s10072-012-1137-3