



Effects of Intermittent Leg Blood-Flow Occlusion and Aerobic Exercise on Cardiac Mitochondrial Dynamics in a Rat Model of Myocardial Infarction

Hoda Yazdani¹ , Amin Farzaneh Hesari (Ph.D)^{*2}  
Hajar Abaszadeh (Ph.D)²  , Abdolreza Jafari Chashmi (Ph.D)³  

¹ Ph.D Candidate in Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Sar.C., Islamic Azad University, Sari, Iran. ² Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Sar.C., Islamic Azad University, Sari, Iran. ³ Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Sar.C., Islamic Azad University, Sari, Iran.

Research Article

Abstract

Background and Objective: Cardiac mitochondrial dysfunction is well recognized in ischemic heart disease, and mitochondria appear to play an important role in the exercise-induced cardioprotective effects observed after myocardial infarction. Brief, intermittent periods of blood-flow occlusion protect the heart from injury; however, the underlying mechanism remains unclear. This study aimed to determine the effects of intermittent leg blood-flow occlusion and aerobic exercise on cardiac mitochondrial dynamics in a rat model of myocardial infarction.

Methods: This experimental study included 25 male Wistar rats aged 8-10 weeks and was conducted at the Histogenotech Laboratory Animal Breeding and Maintenance Center in Tehran. The animals were divided into five groups of five: healthy control, myocardial infarction, myocardial infarction plus occlusion, myocardial infarction plus exercise, and myocardial infarction plus exercise and occlusion. Myocardial infarction was induced by two intraperitoneal doses of isoproterenol (100 mg/kg.day). Intermittent leg blood-flow occlusion comprised three cycles of 5-minute occlusion followed by 5-minute reperfusion. Aerobic exercise was performed five days per week for six weeks. MFN1 and Drp1 gene expression was measured using real-time PCR.

Results: Compared with the healthy group, myocardial infarction was associated with decreased cardiac MFN1 expression (0.120 ± 0.013 vs 1.003 ± 0.095) and increased Drp1 expression (4.937 ± 0.209 vs 1.011 ± 0.184) ($P < 0.05$). Compared with the myocardial infarction group, MFN1 increased and Drp1 decreased significantly in the occlusion ($MFN1 = 0.298 \pm 0.028$; $Drp1 = 3.99 \pm 0.136$), exercise ($MFN1 = 0.409 \pm 0.010$; $Drp1 = 3.57 \pm 0.432$), and exercise-plus-occlusion groups ($MFN1 = 0.659 \pm 0.027$; $Drp1 = 1.765 \pm 0.022$; $P < 0.05$).

Conclusion: Aerobic exercise and intermittent leg blood-flow occlusion improve cardiac mitochondrial dynamics by regulating mitochondrial fission and fusion in male rats with myocardial infarction. Combining aerobic exercise with intermittent blood-flow occlusion produces a greater effect.

Keywords: Ischemic Preconditioning; Exercise; Mitochondrial Dynamics; Myocardial Infarction

*Corresponding Author: Amin Farzaneh Hesari (Ph.D), E-mail: a.farzaneh@iau.ir



Received 19 Jul 2025 Received in revised form 22 Nov 2025 Accepted 13 Dec 2025 Available Online 15 Sep 2026

Cite this article as: Yazdani H, Farzaneh Hesari A, Abaszadeh H, Jafari Chashmi A. [Effects of Intermittent Leg Blood-Flow Occlusion and Aerobic Exercise on Cardiac Mitochondrial Dynamics in a Rat Model of Myocardial Infarction]. J Gorgan Univ Med Sci. 2026; 28(2): 12-21. [Article in Persian]





Introduction

Myocardial infarction, the principal manifestation of ischemic heart disease, remains a leading cause of morbidity and mortality worldwide. Its underlying pathophysiology is characterized by acute coronary artery occlusion, which causes myocardial ischemia followed by ischemia-reperfusion injury after blood flow is restored. This complex cascade culminates in cardiomyocyte death, inflammation, and adverse cardiac remodeling, ultimately predisposing the individual to heart failure. Mitochondria, as central organelles regulating cellular bioenergetics, calcium homeostasis, redox signaling, and programmed cell-death pathways, are critically involved in the pathogenesis of myocardial infarction and ischemia-reperfusion injury. Beyond their metabolic roles, the structural and functional integrity of the mitochondrial network is regulated by a complex set of processes known as mitochondrial dynamics. These dynamic processes include fusion (mediated by mitofusins Mfn1 and Mfn2 and Optic Atrophy Protein-1, OPA1), fission (mediated by dynamin-related peptide-1, Drp1), mitophagy (including the PINK1/Parkin pathways), and biogenesis (the production of new mitochondria). The precisely regulated balance among these processes, particularly between fission and fusion, is essential for mitochondrial quality control, adaptation to metabolic demands, and cellular resilience to stress. The role of disrupted mitochondrial dynamics in the harmful consequences of myocardial infarction has been established. Pharmacological or genetic inhibition of Drp1-mediated fission can provide substantial cardioprotection in preclinical models of myocardial infarction. Moreover, reduced Mfn2 or OPA1 expression or activity during ischemia-reperfusion can disrupt mitochondrial network integrity and thereby aggravate mitochondrial dysfunction and cellular vulnerability.

Ischemic preconditioning is a potential therapeutic intervention for cardiovascular diseases and consists of brief, intermittent periods of blood-flow occlusion followed by restoration of blood flow (reperfusion) in a specific tissue or organ, thereby inducing protective effects in that tissue.

This study aimed to determine the effects of intermittent leg blood-flow occlusion and aerobic exercise on cardiac mitochondrial dynamics in a rat model of myocardial infarction.

Methods

This experimental study was conducted on 25 male Wistar rats aged 8-10 weeks at the Histogenotech Laboratory Animal Breeding and Maintenance Center in Tehran.

The experimental animal protocol was observed. Animals were housed under controlled environmental conditions (temperature, $22\pm 2^{\circ}\text{C}$; humidity, $50\pm 5\%$; and a 12-hour light-dark cycle) with a standard diet and water. A total of 5 rats were separated as the healthy group. After myocardial infarction was induced, the remaining animals were randomly assigned to 4 groups: myocardial infarction, aerobic exercise, blood-flow occlusion, and blood-flow occlusion+aerobic exercise.

To establish the experimental myocardial infarction model, isoproterenol (100 mg/kg body weight, dissolved in normal saline) was injected intraperitoneally on two consecutive days at an interval of 24 hours. Two days after isoproterenol injection, myocardial infarction was confirmed in accordance with previous studies by collecting blood from the retro-orbital sinus of the healthy and infarction groups and comparing serum levels of cardiac troponin, creatine kinase (CK), and lactate dehydrogenase (LDH).

The exercise and intermittent leg blood-flow occlusion protocols began one week after myocardial infarction induction. During a two-week period of adaptation to the laboratory

environment, rats in the exercise groups were familiarized with treadmill activity for one week. Familiarization comprised 5 running sessions of 5 minutes at a speed of 8-10 m/min and a zero-percent incline. The aerobic exercise protocol was then performed on a rodent treadmill for eight weeks, five days per week. Exercise intensity and duration were progressively increased: 15 minutes at 10 m/min in weeks one and two; 20 minutes at 15 m/min in weeks three and four; 25 minutes at 20 m/min in weeks five and six; and 30 minutes at 25 m/min in weeks seven and eight. The treadmill incline remained fixed at 5% throughout training. Each exercise session included a 5-minute warm-up and a 5-minute cool-down at 5 m/min.

Intermittent blood-flow occlusion involved placing a tourniquet (8 mm wide) around the upper portion of both thighs and applying three 5-minute periods of intermittent ischemia alternating with three 5-minute periods of reperfusion, for a total of 30 minutes. Blood-flow occlusion during ischemia was confirmed using clinical signs, including absence of a pulse, reduced limb temperature, and cutaneous cyanosis. Pulse absence was assessed with a pulse sensor placed over the dorsalis pedis artery (the continuation of the anterior tibial artery on the anterior ankle, lateral to the extensor hallucis longus tendon). In the occlusion+exercise group, intermittent blood-flow occlusion was applied 20 minutes before each exercise session. The first 5-minute ischemic cycle was initiated 45 minutes before exercise and followed by 5 minutes of reperfusion. These occlusion-reperfusion cycles were repeated three times, and aerobic activity began 20 minutes after completion of the final ischemic period.

At 48 hours after the final exercise session, the animals were anesthetized at rest and after fasting by intraperitoneal injection of a combination of ketamine (70 mg/kg) and xylazine (3-5 mg/kg). Their hearts were removed and placed in liquid nitrogen.

MFN1 and DRP1 gene expression was measured using Real-Time PCR. At the end of the experiment, the CT values for the reference and target genes in each sample were used to calculate relative expression of each gene using the $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ formula.

For data analysis, normality was first assessed using the Shapiro-Wilk test. Differences were then evaluated by one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test using SPSS-27 statistical software. A significance level of less than 0.05 was used.

Results

Cardiac creatine kinase, lactate dehydrogenase, and troponin activities were significantly increased by isoproterenol injection in the myocardial infarction group compared with the control group.

Cardiac tissue FMN1 gene expression was significantly lower in the myocardial infarction group than in the healthy group ($P<0.0001$). Compared with the myocardial infarction group, the blood-flow occlusion ($P<0.0032$), aerobic exercise ($P<0.0001$), and aerobic exercise+occlusion ($P<0.0001$) groups showed significantly increased cardiac FMN1 expression. FMN1 expression was significantly higher in the exercise+occlusion group than in the blood-flow occlusion ($P<0.0001$) and aerobic exercise ($P<0.0001$) groups. There was no statistically significant difference between the exercise and blood-flow occlusion groups.

Cardiac tissue DRP1 gene expression was significantly higher in the myocardial infarction group than in the healthy group ($P<0.0001$). Aerobic exercise ($P<0.0001$), blood-flow occlusion ($P<0.0017$), and exercise+occlusion ($P<0.0001$) significantly reduced cardiac DRP1 expression compared with the myocardial



infarction group. DRP1 expression was significantly lower in the exercise+occlusion group than in the blood-flow occlusion ($P<0.0012$) and exercise ($P<0.0001$) groups. There was no statistically significant difference between the exercise and blood-flow occlusion groups.

Conclusion

According to the present findings, myocardial infarction was associated with reduced MFN1 gene expression and increased DRP1 gene expression in cardiac tissue. Aerobic exercise and intermittent leg blood-flow occlusion, both individually and in combination, increased MFN1 expression and reduced DRP1 expression, with greater changes in the exercise+occlusion group than with exercise or ischemia alone. Brief intermittent periods of leg blood-flow occlusion can enhance the beneficial effects of aerobic exercise on cardiac mitochondrial dynamics in a rat model of myocardial infarction. Furthermore, part of the cardioprotective effect of brief intermittent blood-flow occlusion may result from improved mitochondrial dynamics.

Ethical Statement

This study was approved by the Research Ethics Committees

of Islamic Azad University- Sari Branch (IR.IAU.SARI.REC.1404.122).

This article was derived from the dissertation of Ms. Hoda Yazdani for a doctoral degree in exercise physiology (No. 163109575) at Islamic Azad University, Sari Branch.

Conflicts of Interest

No conflicts of interest.

Authors' Contributions

Hoda Yazdani: Project execution, Data collection and Drafting of the initial manuscript.

Amin Farzaneh Hesari (Ph.D): Project administration and design, Project execution, Interpretation of the results and Approval of the final manuscript.

Hajar Abaszadeh (Ph.D): Project administration and design, Data analysis, Interpretation of the results and Approval of the final manuscript.

Abdolreza Jafari Chashmi (Ph.D): Project execution, Data analysis and Approval of the final manuscript.

Aerobic exercise and intermittent leg blood-flow occlusion improve cardiac mitochondrial dynamics by regulating mitochondrial fission and fusion in male rats with myocardial infarction, and combining aerobic exercise with intermittent blood-flow occlusion has a greater effect.



تحقیقی

اثر دوره‌های متناوب انسداد جریان خون پاها و تمرین هوازی بر پویایی میتوکندریایی قلب موش‌های صحرایی مدل انفارکتوس میوکارد

هدی یزدانی^۱، دکتر امین فرزانه حساری^{۲*}، دکتر هاجر عباس زاده^۳، دکتر عبدالرضا جعفری چاشمی^۳^۱ دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران. ^۲ دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران. ^۳ استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: اختلال عملکرد میتوکندریایی قلب در بیماری قلب ایسکمیک شناخته شده و به نظر می‌رسد میتوکندری نقش مهمی در اثرات محافظتی ناشی از تمرین ورزشی در انفارکتوس میوکارد داشته باشد. دوره‌های کوتاه و متناوب انسداد جریان خون یک اثر محافظتی در مقابل آسیب قلب دارد، با این حال، مکانیسم آن به روشنی مشخص نیست. این مطالعه به منظور تعیین اثر دوره‌های متناوب انسداد جریان خون پاها و تمرین هوازی بر پویایی میتوکندریایی قلب موش‌های صحرایی مدل انفارکتوس میوکارد انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه تجربی روی ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۸-۱۰ هفته در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی هیستونوتک تهران انجام شد. حیوانات در پنج گروه پانچ تایی شامل گروه‌های سالم، انفارکتوس، انفارکتوس+انسداد، انفارکتوس+تمرین و انفارکتوس+تمرین+انسداد تقسیم شدند. انفارکتوس میوکارد با تزریق درون صفاقی ایزوپروترونول (۱۰۰ mg/kg.day) در دو دوز القاء شد. دوره‌های متناوب انسداد خون در پاها و شامل سه دوره ۵ دقیقه‌ای انسداد و ۵ دقیقه جریان مجدد متعاقب بود. تمرین هوازی به مدت ۶ هفته و ۵ روز در هفته انجام شد. بیان ژن MFN1 و Drp1 با روش real-time PCR اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: انفارکتوس میوکارد نسبت به گروه سالم با کاهش بیان MFN1 (۰/۱۳±۰/۱۲ در مقابل ۰/۹۵±۰/۰۳۱) و افزایش Drp1 (۰/۲۹±۰/۹۳ در مقابل ۰/۱۸±۰/۱۱) قلب همراه بود (P<۰/۰۵). نسبت به گروه انفارکتوس، MFN1 و Drp1 به ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری در گروه انسداد خون (MFN1=۰/۲۹±۰/۰۲۸، Drp1=۳/۹۹±۰/۱۳۶)، تمرین (MFN1=۰/۴۰±۰/۰۱۰، Drp1=۳/۵۷±۰/۴۳۲)، انسداد+تمرین (MFN1=۰/۶۵±۰/۰۲۷، Drp1=۱/۷۶±۰/۰۲۲) نشان داد (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی و دوره‌های متناوب انسداد خون پاها با تنظیم شکافت و همجوشی میتوکندریایی منجر به بهبود پویایی میتوکندریایی قلب در موش‌های صحرایی نر مدل انفارکتوس میوکارد می‌شود و تمرین هوازی به همراه دوره‌های متناوب انسداد خون اثر بیشتری دارد.

واژه‌های کلیدی: پیش شرطی سازی ایسکمی از راه دور، تمرین هوازی، پویایی میتوکندریایی، انفارکتوس میوکارد

* نویسنده مسؤول: دکتر امین فرزانه حساری، پست الکترونیکی: a.farzaneh@iaui.ir

نشانی: ساری، جاده دریا، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری، دانشکده علوم انسانی، گروه تربیت بدنی، تلفن ۰۱۱-۳۳۰۳۲۸۹۱

وصول	۱۴۰۴/۴/۲۸	اصلاح نهایی	۱۴۰۴/۹/۱	پذیرش	۱۴۰۴/۹/۲۲	انتشار	۱۴۰۵/۶/۲۴
------	-----------	-------------	----------	-------	-----------	--------	-----------

مقدمه

انفارکتوس میوکارد، تظاهر اصلی بیماری ایسکمیک قلب، همچنان یکی از علل پیشرو در بروز عوارض و مرگ و میر در سطح جهانی است. پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای آن با انسداد حاد شریان کرونر مشخص می‌شود که منجر به ایسکمی میوکارد و پس از بازگرداندن جریان خون، آسیب ایسکمی-رپرفیوژن متعاقب آن می‌گردد. این آبشار پیچیده آسیب ایسکمی-رپرفیوژن به مرگ سلول‌های قلبی، التهاب و بازسازی نامطلوب قلب ختم می‌شود و در نهایت فرد را مستعد نارسایی قلبی می‌کند.^۱ میتوکندری‌ها، به عنوان اندامک‌های

مرکزی که بیوانرژی تولید می‌کنند، هموستاز کلسیم، سیگنالینگ ردوکس و مسیرهای مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی را تنظیم می‌کنند؛ به‌طور حیاتی در پاتوژنز انفارکتوس میوکارد و آسیب ایسکمی-رپرفیوژن نقش دارند. علاوه بر نقش‌های متابولیک، یکپارچگی ساختاری و عملکردی شبکه میتوکندریایی که توسط مجموعه‌ای پیچیده از فرآیندها که تحت عنوان پویایی میتوکندریایی نامیده می‌شوند، تنظیم می‌گردد. این فرآیندها پویا شامل همجوشی (ناشی از میتوفوزین‌های Mfn1، Mfn2 و Optic Atrophy Protein-1)، شکافت (ناشی از پپتید-۱ مرتبط با دینامین، Drp1)،

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۲۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۸-۱۰ هفته در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی هیستونوتک تهران طی سال ۱۴۰۳ انجام شد.

تعداد نمونه‌ها با استفاده از نرم‌افزار G*Power-3.1.9.2 و با توجه به اندازه اثر ۰/۸۶، توان ۰/۶۵ و خطای نوع اول ۰/۰۵ تعداد ۵ سر موش در هر گروه تعیین شد.^{۱۱،۱۰}

پروتکل کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. حیوانات در شرایط آب و هوایی کنترل شده (دمای 22 ± 2 سانتی‌گراد، رطوبت 50 ± 5 درصد، سیکل روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته) و با رژیم غذایی استاندارد و آب مورد نیاز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند. تعداد ۵ سر موش به عنوان گروه سالم جدا شدند و بقیه بعد از ایجاد مدل انفارکتوس میوکارد به صورت تصادفی در ۴ گروه شامل گروه انفارکتوس، گروه تمرین هوازی، گروه انسداد خون و گروه انسداد خون+تمرین هوازی قرار گرفتند.

به منظور ایجاد مدل تجربی انفارکتوس میوکارد، ایزوپروترونول (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، محلول در نرمال سالین) به صورت درون صفاقی طی دو روز متوالی با فاصله ۲۴ ساعت تزریق گردید. دو روز بعد از تزریق ایزوپروترونول و مطابق با مطالعات پیشین، وقوع انفارکتوس میوکارد از طریق نمونه‌گیری خون از سینوس رترواریتال حیوانات گروه سالم و گروه دچار انفارکتوس و مقایسه سطوح سرمی تروپونین قلبی، کراتین کیناز (CK) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) تأیید شد.^{۱۲}

یک هفته پس از القای انفارکتوس میوکارد، پروتکل‌های تمرین ورزشی و دوره‌های متناوب انسداد جریان خون پاها آغاز شدند. طی یک دوره دو هفته‌ای سازگاری با محیط آزمایشگاه، موش‌های صحرایی گروه‌های تمرینی به مدت یک هفته با فعالیت روی تردمیل آشنا شدند. این دوره آشناسازی شامل ۵ جلسه دیدن به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه و شیب صفر درصد بود. متعاقباً، پروتکل تمرین هوازی به مدت هشت هفته، پنج روز در هفته، بر روی تردمیل مخصوص موش‌های صحرایی اجرا شد. شدت و مدت تمرین به صورت فزاینده تنظیم گردید. به طوری که هفته‌های اول و دوم ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه، هفته‌های سوم و چهارم ۲۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه، هفته‌های پنجم و ششم ۲۵ دقیقه با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه و هفته‌های هفتم و هشتم ۳۰ دقیقه با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه در نظر گرفته شد. شیب تردمیل در تمام طول دوره تمرین، ۵ درصد ثابت نگه داشته شد. هر جلسه تمرینی شامل ۵ دقیقه گرم کردن و ۵ دقیقه سرد کردن با سرعت ۵ متر بر دقیقه بود.^{۱۳}

دوره‌های متناوب انسداد جریان خون شامل بستن یک تورنیکت (به عرض ۸ میلی‌متر) به بالای هر دو ران حیوانات و ایجاد سه دوره ۵

میتوفاژی (شامل مسیرهای PINK1/Parkin) و بیوژنز (تولید میتوکندری‌های جدید) است.^۲ تعادل دقیق تنظیم‌شده بین این فرآیندها به‌خصوص بین شکافت و همجوشی برای کنترل کیفیت میتوکندری، سازگاری با نیازهای متابولیک و انعطاف‌پذیری سلولی در برابر استرس ضروری است. نقش اختلال در پویایی میتوکندریایی در پیامدهای آسیب‌زای انفارکتوس میوکارد تأیید شده است.^۳ مهار دارویی یا ژنتیکی شکافت ناشی از Drp1 می‌تواند محافظت قلبی قابل توجهی را در مدل‌های پیش‌بالینی انفارکتوس میوکارد ایجاد کند. همچنین، کاهش بیان یا فعالیت Mfn2 یا Opa1 در طول ایسکمی-رپرفیوژن می‌تواند یکپارچگی شبکه میتوکندریایی را مختل کرده و در نتیجه اختلال عملکرد میتوکندری و آسیب‌پذیری سلولی را تشدید کند.^۴

مطالعه‌ای نشان داد نارسایی قلبی با افزایش فسفوریلاسیون Drp1 در جایگاه Ser616 و کاهش سطوح Mfn2 و Opa1 همراه بود و تمرین هوازی به‌طور قابل توجهی Drp1 را کاهش و Mfn2 و Opa1 را افزایش داد.^۵ همچنین تمرین هوازی در موش‌های صحرایی دیابتی شکافت میتوکندریایی قلب را کاهش و تعادل میتوکندریایی را بهبود داده است.^۶

یکی از مداخله‌های درمانی بالقوه برای بیماری‌های قلبی-عروقی، پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک (Ischemic Preconditioning) است که شامل دوره‌های کوتاه و متناوب انسداد جریان خون و سپس برقراری مجدد جریان خون (رپرفیوژن) در یک بافت یا اندام خاص است که منجر به القای اثرات محافظتی در بافت می‌شود.^۷

مطالعه Sárközy و همکاران نشان داد که اعمال دوره‌های کوتاه و متناوب انسداد خون از قلب در برابر آسیب ایسکمی-رپرفیوژن در موش‌های صحرایی با بیماری کلیوی مزمن محافظت می‌کند.^۸ علاوه بر این، اعمال دوره‌های کوتاه انسداد خون و رپرفیوژن در یک اندام یا بافت، موجب محافظت از یک اندام یا بستر عروقی که در فاصله‌ای دورتر قرار دارد؛ در برابر آسیب‌های ایسکمی / رپرفیوژن آتی می‌شود که به عنوان پیش‌شرطی‌سازی ایسکمیک از راه دور (Remote Ischemic Preconditioning) خوانده می‌شود. به عنوان مثال، اعمال دوره‌های کوتاه و متناوب انسداد خون در اندام تحتانی می‌تواند سلول‌های قلبی را در برابر آسیب ناشی از انفارکتوس میوکارد محافظت نماید.^۹ همچنین، بهبود استرس شبکه آندوپلاسمی قلب در موش‌های صحرایی مدل سکنه قلبی پس از اعمال دوره‌های کوتاه و متناوب انسداد جریان خون در یک پا و دو پای حیوانات گزارش شده است.^{۱۰}

این مطالعه به منظور تعیین اثر دوره‌های متناوب انسداد جریان خون پاها و تمرین هوازی بر پویایی میتوکندریایی قلب موش‌های صحرایی مدل انفارکتوس میوکارد انجام شد.

جدول ۱: توالی پرایمرهای مورد استفاده برای سنجش ژن های MFN1 و DRP1

ژن ها	توالی پرایمرها در جهت ۵ به ۳ (از چپ به راست)
GAPDH-f	AGGTCGGTGTGAACGGATTTG
GAPDH-r	TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA
r-MFN1-F	ATC GGA TCT TTT TTG TTT CAG C
r-MFN1-R	CTC CTG TAA TCT TGC CTG
r-DRP1-F	GATCTCATGGATGCGGGTACT
r-DRP1-R	GGCCAATGGGTACTTCTT

برای تجزیه و تحلیل داده ها، ابتدا طبیعی بودن توزیع داده ها با آزمون شاپیرو-ویلک بررسی گردید. در ادامه، به منظور بررسی تفاوت ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-27 استفاده شد. سطح معنی داری آزمون ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

اطلاعات توصیفی گروه های مورد مطالعه در جدول ۲ آمده است. فعالیت آنزیم های قلبی کراتین کیناز، لاکتات دهیدروژناز و تروپونین در گروه انفارکتوس میوکارد نسبت به گروه کنترل در اثر تزریق ایزوپرنالین افزایش آماری معنی داری داشت (جدول ۳).

جدول ۲: توصیف متغیرهای مورد مطالعه در پنج گروه موش های صحرایی

گروه ها	وزن اولیه (گرم)	وزن ثانویه (گرم)	میزان بیان ژن MFN1	میزان بیان ژن DRP1
سالم	221/47±A/4	244/6±12/3	1/03±0/095	1/01±0/184
سکته قلبی	206/3±10/2	207/6±10/3	0/12±0/013	4/937±0/209
تمرین	221/3±9/5	224/1±11/2	0/409±0/010	3/57±0/432
انسداد خون	208/8±8/3	213/8±12/1	0/298±0/028	3/99±0/136
تمرین+انسداد	213/2±10/7	217/3±9/7	0/659±0/027	1/765±0/227

جدول ۳: فعالیت آنزیم های قلبی در پنج گروه موش های صحرایی

گروه ها	لاکتات دهیدروژناز (U/L)	کراتین کیناز (U/L)	تروپونین (ng/L)
کنترل	211/3±12/4	244/1±14/4	0/1±0/075
سکته قلبی	251/8±15/2	289/1±18/1	0/13±0/088
P-value	0/024	0/006	0/028

بیان ژن DRP1 ($P<0/0001$) و FMN1 ($F=142/08$, $P<0/0001$) بافت قلب بین گروه های مختلف تفاوت آماری معنی داری داشت. بیان ژن FMN1 بافت قلب در گروه انفارکتوس میوکارد نسبت به گروه سالم کاهش آماری معنی داری داشت ($P<0/0001$). در مقایسه با گروه انفارکتوس میوکارد، گروه انسداد خون ($P<0/0032$)، تمرین هوازی ($P<0/0001$) و تمرین هوازی+انسداد ($P<0/0001$) منجر به افزایش آماری معنی دار بیان FMN1 بافت قلب شد. بیان ژن FMN1 در گروه تمرین+انسداد در مقایسه با گروه انسداد خون ($P<0/0001$) و تمرین هوازی ($P<0/0001$) افزایش آماری معنی داری داشت. بین گروه تمرین و انسداد خون تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد (نمودار یک).

دقیقه ای ایسکمی متناوب با سه دوره ۵ دقیقه ای رپرفیوژن و در مجموع ۳۰ دقیقه بود. انسداد جریان خون طی دوره ایسکمی با استفاده از نشانه های بالینی نظیر فقدان نبض، کاهش دمای اندام و سیانوز پوستی تأیید شد. فقدان نبض با استفاده از یک حسگر پالس قرار گرفته بر روی شریان دورسالیس پدیس (ادامه شریان تیپال قدامی در سطح قدامی مچ پا، طرفی نسبت به تاندون اکستنسور هالوسیس لونگوس) ارزیابی شد.^{۱۴} شایان ذکر است که در گروه انسداد+تمرین، دوره های متناوب انسداد جریان خون ۲۰ دقیقه پیش از هر جلسه تمرینی اعمال شد. به این صورت که اولین چرخه ۵ دقیقه ای ایسکمی، ۴۵ دقیقه پیش از شروع فعالیت ورزشی اعمال و پس از آن ۵ دقیقه رپرفیوژن در نظر گرفته شد. این چرخه های انسداد-رپرفیوژن سه مرتبه تکرار شدند. به صورتی که فعالیت هوازی ۲۰ دقیقه پس از اتمام آخرین دوره ایسکمی آغاز گردید.

حیوانات ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، در شرایط استراحت و ناشتا با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۷۰ mg/kg) و زایلازین (۳-۵ mg/kg) بیهوش شدند و قلب موش ها استخراج در ازت مایع قرار گرفت.

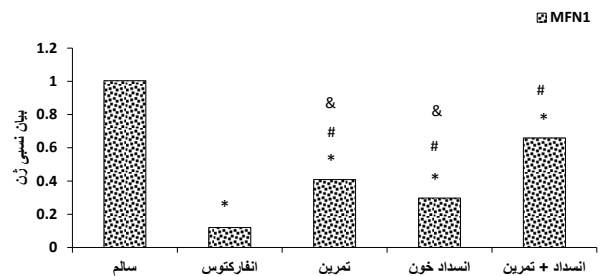
برای سنجش بیان ژن MFN1 و DRP1 از روش Real-TimePCR استفاده شد. ابتدا استخراج RNA صورت گرفت. برای این منظور، میکروتیوب ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای محیط انکوبه و سپس به مدت ۱۵ دقیقه در ۱۲۰۰۰ RPM و دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ شدند. فاز شفاف رویی حاوی RNA جدا شده و به میکروتیوب دیگری منتقل گردید و به آنها ایزوپروپانول اضافه شد. سپس به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۰- انکوبه شدند. به منظور رسوب RNA، نمونه ها به مدت ۱۰ دقیقه در ۱۲۰۰۰ RPM و دمای ۴ درجه سانتی گراد سانتریفیوژ شدند. پس از نیمه خشک شدن رسوب، مقدار ۲۰ الی ۳۰ میکرولیتر آب DEPC یا عاری از RNase از هر میکروتیوب اضافه شد تا رسوب RNA در آن حل شود. بعد از این مرحله سنتز cDNA انجام شد. برای تهیه میکس RT، برای ساخت cDNA شامل بافر RT، آنزیم RT، پرایمر dT Oligo و آب DEPC با یکدیگر مخلوط شده و سپس در حجم های ۹ µl در میکروتیوب های ۰/۲ میلی لیتری توزیع شدند. میکروتیوب های آماده شده حاوی RT mix و نمونه RNA در دستگاه ترموسایکلر یا Dry block heater برای مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۲۵ درجه، ۶۰ دقیقه در دمای ۴۷ درجه و ۵ دقیقه در دمای ۸۵ درجه گذاشته شدند. نمونه های cDNA آماده شده تا زمان استفاده در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. پس از پایان آزمایش، اعداد CT مربوط به ژن رفرنس و ژن مرجع هر نمونه با فرمول $2^{-\Delta\Delta CT}$ بیان نسبی هر ژن محاسبه شد. توالی پرایمرها در جدول یک آمده است.

نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری و آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) مرتبط است. از طرفی کاهش همجوشی مانع تبادل محتویات میتوکندری و نجات میتوکندری‌های کمی آسیب‌دیده شده و سبب کاهش سلامت کلی میتوکندری می‌شود.^{۱۶}

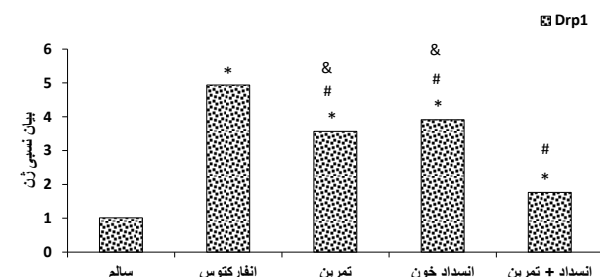
در مطالعه حاضر، تمرین هوازی منجر به افزایش بیان ژن MFN1 و کاهش بیان DRP1 بافت قلب بعد از انفارکتوس میوکارد شد. در این راستا، در مطالعه حقیقی و همکاران تمرین هوازی با شدت متوسط و تناوبی با شدت بالا منجر به افزایش بیان شاخص‌های همجوشی و کاهش شاخص‌های شکافت قلب موش‌های صحرایی گردید.^{۱۷} در مطالعه Gu و همکاران ابراز شد که تمرین هوازی با بهبود پویایی میتوکندریایی و افزایش عملکرد میتوکندریایی در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی نقش به‌سزایی دارد.^{۱۸} Ma و همکاران نشان دادند که تمرین هوازی به طور قابل توجهی Drp1 را کاهش و Mfn2 و Opa1 را در موش‌های سوری با هاپیروتروفی قلبی افزایش داد.^۵ در مقابل در مطالعه کرمی و همکاران شش هفته تمرین تناوبی متوسط و شدید بیان ژن Mfn2 را در قلب موش‌های هاپیروتنسوی تغییر نداد.^{۱۱} عدم تغییر بیان ژن Mfn2 و Opa1 در قلب موش‌های هاپیروتنسوی بعد از یک دوره تمرین هوازی در مطالعه Quiroga و همکاران نیز مشاهده شد.^{۱۹} Zhao و همکاران گزارش کردند که هشت هفته تمرین شنا منجر به افزایش پروتئین Mfn2 قلب موش‌های سوری با انفارکتوس میوکارد شده است.^{۲۰} احمدی و همکاران عدم تغییر معنی‌دار Mfn2 قلب بعد از ۴ هفته تمرین تناوبی شدید را در موش‌های صحرایی با انفارکتوس میوکارد گزارش کردند.^{۲۱} تفاوت در نتایج این مطالعات می‌تواند ناشی از عواملی چون نوع نمونه‌های تحقیق، پروتکل‌های تمرینی متفاوت و ویژگی‌های آزمودنی‌ها مورد بررسی باشد. به عنوان مثال، در مطالعه Zhao و همکاران انفارکتوس میوکارد با جراحی و بستن شریان کرونر موش‌های سوری سالمند القا شد و تمرین ۴ ماه بعد از آن انجام و بیان پروتئین Mfn2 قلب مورد سنجش قرار گرفت.^{۲۰} همچنین، نوع حیوان مورد مطالعه در برخی تحقیقات موش و در برخی مطالعات دیگر موش صحرایی بوده است. علاوه بر این، در مطالعه احمدی و همکاران شدت تمرین در هفته اول ۸۵ درصد و در هفته چهارم ۱۰۰ درصد سرعت بیشینه بود.^{۲۱}

سازوکارهای مولکولی که از طریق آنها تمرین، تغییرات را در پویایی میتوکندریایی قلب القا می‌کند؛ پیچیده و چندوجهی است. فعال شدن AMPK ناشی از ورزش که نه تنها PGC-1 α را فعال می‌کند؛ بلکه می‌تواند مستقیماً بر پروتئین‌های همجوشی و شکافت نیز اثر گذارد. PGC-1 α به عنوان یک تنظیم‌کننده اصلی انرژی و بیوژنز میتوکندریایی است که می‌تواند فاکتورهای تنفسی هسته‌ای و فاکتور رونویسی میتوکندریایی را فعال کند. در نتیجه این آبشار

بیان ژن DRP1 بافت قلب در گروه انفارکتوس میوکارد نسبت به گروه سالم افزایش آماری معنی‌داری داشت ($P < 0.0001$). تمرین هوازی ($P < 0.0001$)، انسداد خون ($P < 0.0017$) و تمرین + انسداد ($P < 0.0001$) منجر به کاهش معنی‌دار بیان DRP1 بافت قلب در مقایسه با گروه انفارکتوس میوکارد شد. بیان ژن DRP1 در گروه تمرین + انسداد در مقایسه با انسداد خون ($P < 0.0012$) و تمرین ($P < 0.0001$) کاهش آماری معنی‌داری داشت. بین گروه تمرین و انسداد خون تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار ۲).



نمودار ۱: میزان بیان نسبی ژن MFN1 در موش‌های صحرایی پنج گروه مورد مطالعه * تفاوت معنی‌دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه سالم، # تفاوت معنی‌دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه انفارکتوس، & تفاوت معنی‌دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه انسداد + تمرین



نمودار ۲: میزان بیان نسبی ژن Drp1 در موش‌های صحرایی پنج گروه مورد مطالعه * تفاوت معنی‌دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه سالم، # تفاوت معنی‌دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه انفارکتوس، & تفاوت معنی‌دار ($P < 0.05$) نسبت به گروه انسداد + تمرین

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، انفارکتوس میوکارد با کاهش بیان ژن MFN1 و افزایش بیان ژن DRP1 در بافت قلب همراه بود و تمرین هوازی و دوره‌های متناوب انسداد جریان خون پاها به تنهایی و در ترکیب با یکدیگر منجر به افزایش بیان ژن MFN1 و کاهش بیان ژن DRP1 شدند. به طوری که میزان تغییرات در گروه‌های تمرین + انسداد از تمرین و ایسکمی تنها بیشتر بود. مشابه با نتایج مطالعه حاضر، مطالعاتی نشان داده‌اند^{۱۵ و ۱۶} که پویایی میتوکندریایی پس از انفارکتوس میوکارد به‌طور پاتولوژیک تغییر می‌کند. به‌طوری که با افزایش پروتئین‌های شکافت مانند DRP1 و Fis1 و کاهش پروتئین‌های همجوشی از جمله Mfn1، Mfn2 و Opa1 همراه است. تکه‌تکه شدن بیش از حد، بخش‌های آسیب‌دیده میتوکندری را جدا می‌کند؛ اما اگر کنترل نشود؛ به تجمع اندامک‌های ناکارآمد می‌انجامد.^{۱۵} این حالت افزایش یافته شکافت اغلب با افزایش

می‌کند.^{۲۶} فراتر از تعدیل مستقیم پروتئین‌های شکافت / همجوشی، دوره‌های متناوب انسداد جریان خون ممکن است میتوکندری‌ها را برای مکانیسم‌های کنترل کیفیت کارآمدتر، مانند میتوفاژی، آماده کند. در حالی که شکافت بیش از حد می‌تواند مضر باشد؛ شکافت تنظیم شده برای جداسازی قطعات آسیب‌دیده میتوکندری برای پاکسازی اتوفاژیک ضروری است. نشان داده شده است که دوره‌های متناوب انسداد جریان خون میتوفاژی را با واسطه PINK1/Parkin افزایش می‌دهد و وضعیت پویایی شبکه میتوکندریایی مستقیماً بر کارایی این فرآیند اثر می‌گذارد.^{۲۷، ۲۸} تنظیم متعادل پویایی، جلوگیری از تکه‌تکه شدن بیش از حد در حالی که امکان شکافت هدفمند را فراهم می‌کند؛ بهینه خواهد بود.

از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به روش تشخیص انسداد جریان خون در اندام‌ها اشاره کرد که بر اساس علائم حیاتی نظیر کاهش دما، فقدان نبض و سیانوز پوستی تأیید شد. استفاده از روش‌های دقیق‌تری مانند سونوگرافی داپلر یا تصویربرداری برای اطمینان از انسداد جریان خون توصیه می‌شود. علاوه بر این، عدم اندازه‌گیری شاخص‌های عملکرد قلبی قبل و بعد از القای انفارکتوس میوکارد و همچنین عدم تعیین اندازه انفارکتوس قلبی با روش‌های هیستوشیمیایی، از دیگر محدودیت‌های این پژوهش بود. از سوی دیگر، تا زمان روشن شدن کامل مسیرهای فیزیولوژیک مؤثر بر کاهش آسیب‌های سلولی در انفارکتوس میوکارد، تعمیم نتایج مطالعه حاضر به نمونه‌های انسانی با ایستگی با احتیاط صورت گیرد و نیازمند مطالعات تکمیلی است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که دوره‌های متناوب و کوتاه مدت انسداد جریان خون در پاها قادر است اثرات سودمند تمرین هوازی را در بهبود پویایی میتوکندریایی بافت قلب موش‌های صحرایی مدل انفارکتوس میوکارد تقویت نماید. ضمن آنکه بخشی از اثر محافظت قلبی دوره‌های متناوب و کوتاه مدت انسداد جریان خون ممکن است ناشی از بهبود پویایی میتوکندریایی باشد.

ملاحظات اخلاقی

مطالعه مورد تأیید کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری (IR.IAU.SARI.REC.1404.122) قرار گرفت. این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم هدی یزدانی برای اخذ درجه دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی (شماره ۱۶۳۱۰۹۵۷۵) از دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری بود.

تعارض منافع

بین نویسندگان تضاد منافع وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

هدی یزدانی: انجام پروژه، جمع‌آوری داده‌ها و نوشتن نسخه اولیه

سیگنالینگ، تعداد و تراکم میتوکندری‌ها در عضله قلب افزایش می‌یابد. افزایش کلسیم داخل سلولی ناشی از انقباض عضلانی، از طریق فعال‌سازی CaMKII و کلسی‌نورین، مسیرهای سیگنالینگ را فعال می‌کند که به بیوژنز و سایر جنبه‌های پویایی میتوکندریایی کمک می‌کنند.^{۲۲} علاوه بر این، گونه‌های فعال اکسیژن که در سطوح پایین تا متوسط در حین ورزش تولید می‌شوند؛ می‌توانند به عنوان مولکول‌های سیگنالینگ عمل کرده و پاسخ‌های تطبیقی را القا کنند. شواهد نشان داده‌اند که گونه‌های فعال اکسیژن شکافت میتوکندریایی را تحریک می‌کند. گونه‌های فعال اکسیژن که در طول فعالیت تولید می‌شوند، به عنوان پیام‌رسان‌های ثانویه عمل کرده و دفاع آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز ۲ را فعال کرده و گردش میتوکندریایی را تقویت می‌کنند. این مسیرها بر نقش دوگانه تمرین در تحمیل استرس و تقویت انعطاف‌پذیری میتوکندریایی تأکید می‌کنند.^۵

در مطالعه حاضر، دوره‌های متناوب انسداد جریان خون منجر به افزایش بیان ژن MFN1 و کاهش بیان DRP1 بافت قلب بعد از انفارکتوس میوکارد گردید. مطالعات محدودی اثر دوره‌های متناوب انسداد جریان خون بر پویایی میتوکندریایی بافت قلب را بررسی کرده‌اند. در این رابطه، Wang و همکاران گزارش کردند که دوره‌های متناوب انسداد جریان خون قلب منجر به افزایش MFN1 و کاهش DRP1 قلب موش‌های صحرایی با نارسایی مزمن کلیه دارای آسیب ایسکمی-رپرفیوژن قلب، گردید. آسیب ایسکمی-جریان مجدد با ۴۰ دقیقه ایسکمی و ۱۲۰ دقیقه جریان مجدد جریان خون در قلب ایجاد شد و دوره‌های متناوب انسداد جریان خون در پاها و چند دقیقه قبل از آسیب ایسکمی اعمال شد.^{۲۳} در مطالعه Ismail و همکاران افزایش بیان شاخص‌های همجوشی و کاهش شاخص‌های شکافت در قلب موش‌های صحرایی با آسیب ایسکمی-جریان مجدد در نتیجه اعمال دوره‌های متناوب انسداد جریان خون در کرونر قلب در مطالعه‌ای In-Vitro نشان داده شد.^{۲۴} احتمالاً مسیرهای سیگنال‌دهی مسئول اثر دوره‌های متناوب انسداد جریان خون بر پویایی میتوکندری چندوجهی هستند. مسیر RISK (پروتئین کینازهای نجات‌دهنده آسیب رپرفیوژن)، شامل PI3K-Akt و ERK1/2، یک سازوکار احتمالی است. نشان داده شده است که Drp1، Akt در Ser637 فسفوریله می‌کند و فعالیت شکافت آن را مهار می‌کند؛ در حالی که ERK1/2 نیز می‌تواند Drp1 را تعدیل کند.^{۲۵} علاوه بر این، واسطه‌های سیگنال‌دهی مانند GSK3 β که فعالیت Drp1 را از طریق فسفوریلاسیون Ser616 افزایش می‌دهد؛ می‌تواند توسط Akt مهار شود. بنابراین، مهار GSK3 β ناشی از دوره‌های متناوب انسداد جریان خون، یک مکانیسم محافظت‌کننده قلبی تأیید شده است که به تغییر مشاهده شده از شکافت کمک

نهایی مقاله. دکتر عبدالرضا جعفری: انجام پروژ، آنالیز داده‌ها و تایید نسخه نهایی مقاله.

مقاله. دکتر امین فرزانه حصاری: مدیریت و طراحی پروژ، انجام پروژ، تفسیر نتایج و تایید نسخه نهایی مقاله. دکتر هاجر عباس زاده: مدیریت و طراحی پروژ، آنالیز داده‌ها، تفسیر نتایج و تایید نسخه

References

- Deng Y, Chen Q, Wang T, Wang S, Li R, Wang Y, et al. Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Mechanism and Targeted Treatment for Ferroptosis. *Anatol J Cardiol*. 2024 Feb;28(3):133-41. <https://doi.org/10.14744/anatoljcardiol.2023.3606>.
- Yang M, Linn BS, Zhang Y, Ren J. Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019 Sep;1865(9):2293-302. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.05.007>.
- Atici AE, Crother TR, Noval Rivas M. Mitochondrial quality control in health and cardiovascular diseases. *Front Cell Dev Biol*. 2023 Nov;11:1290046. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1290046>.
- Zhang M, Zou R, Wang G, Fan X. Editorial: Mitochondrial quality control in cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jul;10:1243895. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1243895>.
- Ma M, Chen W, Hua Y, Jia H, Song Y, Wang Y. Aerobic exercise ameliorates cardiac hypertrophy by regulating mitochondrial quality control and endoplasmic reticulum stress through M2 AChR. *J Cell Physiol*. 2021 Sep;236(9):6581-96. <https://doi.org/10.1002/jcp.30342>.
- Wang B, Zhao C, Wang Y, Tian X, Lin J, Zhu B, et al. Exercise ameliorating myocardial injury in type 2 diabetic rats by inhibiting excessive mitochondrial fission involving increased irisin expression and AMP-activated protein kinase phosphorylation. *J Diabetes*. 2024 Jan;16(1):e13475. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13475>.
- O'Brien L, Jacobs I. Methodological Variations Contributing to Heterogenous Ergogenic Responses to Ischemic Preconditioning. *Front Physiol*. 2021 Apr;12:656980. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.656980>.
- Sárközy M, Márványkövi FM, Szűcs G, Kovács ZZA, Szabó MR, Gáspár R, et al. Ischemic preconditioning protects the heart against ischemia-reperfusion injury in chronic kidney disease in both males and females. *Biol Sex Differ*. 2021 Sep;12(1):49. <https://doi.org/10.1186/s13293-021-00392-1>.
- Lang JA, Kim J. Remote ischaemic preconditioning - translating cardiovascular benefits to humans. *J Physiol*. 2022 Jul;600(13):3053-67. <https://doi.org/10.1113/jp282568>.
- Ghorbanipor A, Farzaneh Hesari A, Farzanegi P, Jafari A. [Remote Ischemic Preconditioning Enhances the Effect of Aerobic Exercise on Cardiac Endoplasmic Reticulum Stress in Rats with Myocardial Infarction Model]. *Sport Physiology*. 2025;17(66):49-34. <https://doi.org/10.22089/spj.2025.18049.2373>. [Article in Persian]
- Karami H, Farzaneh Hesari A, Farzanegi P. [The Effect of Two Different Intensities of Interval Training with Alpha Lipoic Acid Consumption on the Expression of mfn Gene in Heart Tissue of Rats with Hypertension]. *Razi J Med Sci*. 2022;29(6):188-98. [Article in Persian]
- Pouzesh Jadidi G, Seifi-Skishahr F, Bolboli L, Azali Alamdari K, Pourrahim Ghouroughch A. [Effect of high intensity interval training and curcumin supplementation on left ventricular of miR-133 and miR-1 gene expression in isoproterenol-induced myocardial infarction rat model]. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2023;11(25):8-20. <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2021.4337.1638>. [Article in Persian]
- Jamali Qarakhanlou B, Ebrahimi Kalan A, Tofighi A. [Effect of resveratrol and aerobic exercise on some cardiovascular risk factors in rats with acute myocardial infarction]. *JSSU*. 2017;25(6):501-11. [Article in Persian]
- Zatparvar M, Farzaneh Hesari A, Farzanegi P. [Effects of intermittent cycles of ischemia with resistance and endurance training on Murf-1 and Atrogin-1 gene expression and fiber diameter of gastrocnemius muscle in diabetic rats]. *J Sport Exerc Physiol*. 2024;17(2):80-94. <https://doi.org/10.48308/joeppa.2024.235584.1250>. [Article in Persian]
- Tokuyama T, Yanagi S. Role of Mitochondrial Dynamics in Heart Diseases. *Genes (Basel)*. 2023 Sep;14(10):1876. <https://doi.org/10.3390/genes14101876>.
- Forte M, Schirone L, Ameri P, Basso C, Catalucci D, Modica J, et al. The role of mitochondrial dynamics in cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol*. 2021 May;178(10):2060-76. <https://doi.org/10.1111/bph.15068>.
- Haghighi AH, Bandali MR, Askari R, Shahrabadi H, Barone R, Bei R, et al. The effects of different exercise training protocols on mitochondrial dynamics in skeletal and cardiac muscles of Wistar rats. *J Orthop Surg Res*. 2025 Apr;20(1):395. <https://doi.org/10.1186/s13018-025-05809-w>.
- Gu C, Yan J, Zhao L, Wu G, Wang YL. Regulation of Mitochondrial Dynamics by Aerobic Exercise in Cardiovascular Diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Jan;8:788505. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.788505>.
- Quiroga C, Mancilla G, Oyarzun I, Tapia A, Caballero M, Gabrielli LA, et al. Moderate Exercise in Spontaneously Hypertensive Rats Is Unable to Activate the Expression of Genes Linked to Mitochondrial Dynamics and Biogenesis in Cardiomyocytes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Aug;11:546. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00546>.
- Zhao D, Sun Y, Tan Y, Zhang Z, Hou Z, Gao C, et al. Short-Duration Swimming Exercise after Myocardial Infarction Attenuates Cardiac Dysfunction and Regulates Mitochondrial Quality Control in Aged Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Apr;2018:4079041. <https://doi.org/10.1155/2018/4079041>.
- Ahmadi A, Kashef M, Rajabi H, Salehpour M. The effect of exercise preconditioning with high-intensity interval training on cardiac protection following induction of myocardial infarction through mitochondrial dynamic changes in cardiac tissue in male rats. *Arch Sports Med Physiother*. 2023;8(1):11-18. <https://doi.org/10.17352/asmp.000018>.
- Viloria MAD, Li Q, Lu W, Nhu NT, Liu Y, Cui ZY, et al. Effect of exercise training on cardiac mitochondrial respiration, biogenesis, dynamics, and mitophagy in ischemic heart disease. *Front Cardiovasc Med*. 2022 Oct;9:949744. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.949744>.
- Wang A, Zhang D, Liu J, Yan H, Zhang P, Yuan H, et al. Guanxinning Injection Combined With Ischemic Postconditioning Attenuate Myocardial Ischemic Reperfusion Injury in Chronic Renal Failure Rats by Modulating Mitochondrial Dynamics. *Front Cardiovasc Med*. 2022 May;9:905254. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.905254>.
- Ismail NI, Michel NA, Katwadi K, Lim MM, Chan TK,

- Rahman A, et al. Ischemic Preconditioning and Postconditioning Protect the Heart by Preserving the Mitochondrial Network. *Biomed Res Int.* 2022 Sep;2022:6889278. <https://doi.org/10.1155/2022/6889278>.
25. Wen C, Xue FS, Wang YH, Jin JH, Liao X. Hypercholesterolemia attenuates cardioprotection of ischemic preconditioning and postconditioning with $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor agonist by enhancing inflammation and inhibiting the PI3K/Akt/eNOS pathway. *Exp Ther Med.* 2022 May;23(5):342. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11272>.
26. Kong E, Li Y, Geng X, Wang J, He Y, Feng X. Ischemic preconditioning attenuates endoplasmic reticulum stress-dependent apoptosis of hepatocytes by regulating autophagy in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Int Immunopharmacol.* 2023 Sep;122:110637. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.110637>.
27. Zhao X, Wang Z, Wang L, Jiang T, Dong D, Sun M. The PINK1/Parkin signaling pathway-mediated mitophagy: a forgotten protagonist in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Res.* 2024 Nov;209:107466. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2024.107466>.
28. Zhang J, Zhao Y, Yan L, Tan M, Jin Y, Yin Y, et al. Corosolic acid attenuates cardiac ischemia/reperfusion injury through the PHB2/PINK1/parkin/mitophagy pathway. *iScience.* 2024 Jul;27(8):110448. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110448>.