Archive of SID

بررسی اثر شدت تمرین ورزشی هوازی بر بیان ژن های درگیر در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب

مصطفی ستم دیده[۱]، کمال عزیز بیگی*[۲]، ظاهر اعتماد[۳]، خالید محمد زاده[۳]

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

۲- دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

۳- استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

یافته / دوره ۲۲ / شماره ۲ / تابستان ۹۹ / مسلسل ۸۴

چکیده

دریافت مقاله: ۹۹/۱/۲۷ پذیرش مقاله: ۹۹/۳/۶

مقدمه: این مطالعه با هدف بررسی اثر شدت تمرین ورزشی هوازی بر بیان ژن های درگیر در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: روش تحقیق تجربی بوده و به همین منظور تعداد ۲۴ سر رت نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم و سن هشت هفته، تهیه و به‌صورت تصادفی به سه گروه کنترل (n=۸)، تمرین تناوبی شدید (n=۸) و تمرین تداومی زیر بیشینه (n=۸) تقسیم شدند. پروتکل تمرینی تناوبی شدید؛ ۳۰ دقیقه دویدن تناوبی (هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۹۰-۸۵ درصد VO2max و ۲ دقیقه بازیافت فعال با شدت ۶۰-۵۰ درصد VO2max سه روز در هفته و به مدت ۸ هفته اجرا شد. همچنین گروه تمرین تداومی زیر بیشینه (۳۰ تا ۶۰ دقیقه) نیز شدت فعالیتی معادل ۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی موش‌ها بود. بیان ژن متغیرهای مورد نظر اندازه گیری شد.

یافته‌ها: بین هشت هفته اجرای تمرین تناوبی شدید و تداومی زیر بیشینه به نسبت گروه کنترل در میزان تغییرات بیان ژن در هر سه متغیر (TGF-ß1، TIMP و MMP-I) تفاوت معناداری مشاهده شد ($p<0.05$). هر دو شیوه تمرینی منجر به افزایش معنادار بیان ژن TGF-ß1 و TIMP در قلب رت‌های نر نژاد ویستار شد. اما تغییرات MMP-I در گروه تناوبی نسبت به گروه کنترل معنادار نمی باشد.

بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می رسد تمرین ورزشی، منجر به بهبود عوامل درگیر در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب می شود. لذا یافته های پژوهش حاضر نیز با احتیاط بیان شده است و نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده می باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین استقامتی، تمرین تناوبی شدید، هایپرتروفی فیزیولوژیک، عضله قلب.

*آدرس مکاتبه: ، سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده علوم انسانی، گروه تربیت بدنی.

پست الکترونیک: kazizbeigi@gmail.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب در پی فعالیت بدنی با تغییراتی در توده قلب نمایان میشود. این فعالیت ها موجب تغییر در بیان ژن های درگیر در این هایپرتروفی می شوند. هایپرتروفی فیزیولوژیک درپاسخ به فعالیت بدنی منظم ایجاد می شود و افزایش فشارخون و مکانیزم فرانک استارلینگ موجب راه اندازی سیگنال های هایپرتروفی کننده می شود (۱). هایپرتروفی فیزیولوژیک به تغییر ساختار قلب، بیان ژن های هایپرتروفی قلب، افزایش سوخت و ساز و بهبود در عملکرد میوکارد می انجامد. به هرحال تجدید ساختار قلب، مستلزم بیان بسیاری از ژن هایی است که در ساختار عضله قلب دخیل هستند(۲).

صرف نظر از سازوکارهای زیان بار مانند سکته قلبی، بیماری فشار خون، مشکلات دریچه ای و عفونت میوکاردی (تخریب میوسیت های اولیه)، هر گونه کاهش عملکرد بطنی، مسیرهای جبرانی زیادی را برای حفظ تزریق بافتی فعال می کند. در میان این آبشارها، دستگاه عصبی سمپاتیک، دستگاه رنین- آنژیوتانسین- آلدوسترون (RAAS) و عامل رشدی تغییر شکل بتا (TGF- β) باعث هایپرتروفی میوسیت و فیبروز قلبی می شود.

دوره فیبروز مراحل گوناگونی از جمله تکثیر فیبروبلاست ها، ساخت و تخریب کلاژن و تبدیل فیبروبلاست ها به میوفیبروبلاست دارد. در پاسخ به فشار به نظر می رسد سنتز ECM میوکاردی افزایش می یابد، درحالی که تخریب ECM کاهش می یابد. در یک دوره زمانی صد روزه نوسازی، کلاژن بالغ به تدریج توسط متالوپروتئیناز ماتریکس (MMP) که خودش توسط مهار کننده بافتی متالوپروتئیناز (TIMP) کنترل می شود کاهش می یابد. تاثیر فیبروز قلبی، سفتی مکانیکی، بی نظمی انقباضی ناشی از جدا شدن میوسیت، ارتباط الکتریکی میوسیت و هایپوکسی بافتی را بدتر می کند. به همین دلیل، فیبروز قلبی و بیولوژی ECM هم چنان یک هدف مهم درمانی به شمار می رود. پژوهشگران پیش تر، همین نیم رخ از بیان MMP-1/TIMP-1 تحریک شده با TGF-β1 در فیبروبلاست های قلبی در شرایط آزمایشگاهی را نشان داده اند (۳).

در موجودات چند سلولی، انباشت سلول ها و یکپارچگی بافت ها، ریشه در ECM دارد. ECM، از تارهای نامحلول و در اصل کلاژنی تشکیل شده است و ثبات مکانیکی، قدرت و قابلیت ارتجاعی بافت هایی مانند پوست، تاندون، استخوان و غضروف را تامین می کند. اما نقش اصلی ECM آن است که ناحیه فعالی دارد که بر دستورالعمل بیان ژن، پیشرفت چرخه سلولی، شکل سلول، پایداری در مقابل مهاجرت ها و آپوپتوز سلولی تاثیر می گذارد.

نوع و اندازه استرس مکانیکی که بر سلول های سازنده ماتریکس خارج سلولی وارد می شود، بر کمیت و کیفیت مولکول های ماتریکس خارج سلولی تاثیر می گذارد. از طرف دیگر، مولکول های ماتریکس خارج سلولی بطور معناداری بر بیان ژن و رفتار سلول های مجاور تاثیر می گذارند (۴). به نظر می آید تغییرات الگوهای بار در سازگاری بافت های غنی از کلاژن دارای انتقال بار، ضروری باشد. شواهد در مردان جوان و مطالعات حیوانی نشان می دهند هر گونه تغییر در بیان کلاژن که ریشه در پاسخ به فعالیت های ورزشی دارد با عوامل گوناگونی مانند میزان و مدت بار ارتباط دارد.

سایتوکاین TGF-β1 باعث فیبروزی شدن انواع سلول ها از جمله قلب و فیبروبلاست ها می شوند (۴). TGF-β، قوی ترین فعال کننده بیان کلاژنی است که تا امروز شناخته شده است و بر اثر نیروهای مکانیکی فعال می شود. بنابراین، به احتمال زیاد تحریک نسخه برداری

www.SID.ir

Archive of SID

کلاژنی، ریشه در بار مکانیکی دارد که از راه تحریک اتوکراین TGF-β صورت می گیرد (۵).

در سال های اخیر فعالیت های ورزشی ویژه سلامتی و تندرستی قلب به عنوان مداخله ای در بازگرداندن سلامتی، و ممانعت از پیشرفت بیماری ها معرفی شده اند. این مداخله چندگانه انواع درمان مانند آموزش عوامل خطر، روان شناسی و درمان دارویی را نیز درگیر می کند. مجلات پزشکی بین المللی توانبخشی، فعالیت ورزشی را به عنوان یک عامل ضروری درمان و پیشگیری، معرفی کرده اند. توافق جهانی بر نسخه ورزشی (خاصی) وجود ندارد، بنابراین یک راه مشخص فردی شامل مشخصات رفتاری، اهداف شخصی و اولویت ها توصیه می شود (۶).

فعالیت های ورزشی شکلی های مختلفی دارند و بر اساس شدت و مدت تمرین و فعالیت به دسته های مختلفی تقسیم می شوند. مشهورترین مدل تمرینی تمرینات استقامتی و یا تداومی هوازی می باشد. اما امروزه در محیط های ورزشی (باشگاه ها) کمتر به این نوع تمرینات می پردازند. جامعه به سمت تمرینات جدیدی تحت عنوان تمرینات تناوبی شدید روی آورده اند. بنابراین نیاز به بررسی روش های تمرینی جدید، وجود دارد.

یکی از این نوع روش های تمرینی، تمرینات تناوبی با شدت بالا می باشد که به راحتی می توان اجرا نمود و در دسترس می باشد. از فعالیت ورزشی خیلی شدید هر چند معمولا به دلیل خطری که برای بیماران قلبی دارد پرهیز می شود، رانمو و همکاران (۲۰۱۲)، نشان دادند دامنه وقایع ناسازگار وابسته به این نوع تمرین کم است (۷). کمی و همکاران (۲۰۰۷) نشان داده اند تمرین خیلی شدید روی نوارگردان باعث افزایش معنادار اندازه کاردیومایوسیت ها شده است و عملکرد قلبی و انقباضی نیز تقویت شده است (۸).

در واقع، بسیاری از مطالعات نشان می دهند که افزایش موثر ظرفیت بدنی، کیفیت زندگی و کنترل عوامل خطر، هنگامی تاثیر دارد که تمرین خیلی شدید مورد قبول مردم واقع شود. این موضوع اهمیت و ارزش شدت تمرین را نشان می دهد. جیبالا و همکاران (۲۰۱۲) درباره بازآرایی قلبی (ساختار بطن چپ و فشار خون استراحتی) اعلام کرده اند، شدت های انفجاری کوتاه موجود HIIT کم حجم- با وجود فشار قلبی- توانسته است باعث افزایش دامنه زیاد گستره سلولی و محیطی قلب شود، در حالی که زمان کوتاه جلسات فعالیت ورزشی به شکلی موثر از قلب در برابر این فشارها محافظت می کند. این ویژگی محافظتی به افراد اجازه می دهد تا در شدت های زیادتر در مقایسه با سایرین (که غیر از این عمل می کنند) فعالیت کنند (۹).

شواهد متعددی نشان می دهند سازگاری های قلبی عروقی و هوازی در بیماران قلبی و عروقی، بیماران با نارسایی قلبی مزمن یا تخریب عملکرد بطن چپ و نیز افراد سالم بعد از شرکت در فعالیت ورزشی خیلی شدید در مقایسه با مقادیر شدت متوسط و کم، بیشتر است. تمرین ورزشی با شدت تقریبا ۹۰٪ VO2peak از آنچه خطوط راهنما در مورد انسان سفارش کرده اند، بالاتر بوده است (۱۰). این میزان فعالیت ورزشی هوازی می تواند در قالب تمرین تناوبی در مدل های انسانی و حیوانی انجام شود.

نشان داده شده است تمرین تناوبی هوازی -دوره های تا ۹۰٪ VO2peak- انقباض پذیری کاردیومایوسیت های معیوب را برطرف می کند، هایپرتروفی میوکارد را کم می کند و بیان پپتید سدیمی دهلیزی میوکارد را پس از نارسایی قلبی در موش صحرایی کاهش می دهد (۱۱). آثار مفید تمرینات تناوبی

www.SID.ir

Archive of SID

هوازی بر بازآرایی قلبی و عملکرد میوسیت مشابه آثار داروی لوزارتان (آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین II) است. این موضوع نشان می دهد AIT می تواند تعدیل کننده قوی میوکارد باشد (۱۲).

تاثیر فعالیت ورزشی بر ترشح TGF-β و تحریک ساخت کلاژن در مقالات مختلف در تضاد است. شاید شدت بار تمرینی این تضاد را به چالش می کشد. این پرسش از جمله پرسش های همیشگی پژوهشگران بوده که چه نوع فعالیت ورزشی می تواند تولید TGF-β1 (به عنوان قوی ترین محرک ساخت کلاژن که خود وابسته به بار مکانیکی است) را کاهش دهد، از طرفی، بیان TIMP را کاهش دهد و تعادل بین TIMP و MMP را بهتر کند، زیرا تعادل مناسب این دو شاخص به سلامت قلب کمک شایانی می کند. این شرایط می تواند آثار عملکردی مناسبی بر تعدیل کلاژن به عنوان یک عامل درمانی تاثیر گذار داشته باشد و مراحل زیان بار توسعه بطن چپ را متوقف کند (۱۳).

هایپرتروفی فیزیولوژیک یکی از مهم ترین سازگاری های قلبی مرتبط با سلامتی است که در پی فعالیت منظم بدنی ایجاد می شود. البته اثر فعالیت های مختلف بدنی بر این گونه هایپرتروفی ممکن است، متفاوت باشد. چون به دلیل تامین انرژی از مسیرهای ناهمسان هوازی و بی هوازی و ایجاد سیگنال های متابولیک نایکسان، تحریک های فیزیولوژیکی در پی تمرین های مختلف با یکدیگر متفاوتند و همین تفاوت ها ممکن است به میزان هایپرتروفی قلبی ناهمسان بیانجامند.

پژوهش هایی که به بررسی اثر فعالیت های بدنی گوناگون (با توجه به شدت، مدت، فعالیت، حجم و طول دوره) بر تغییرات هایپرتروفی قلب هستند بسیار کم است. برخی پژوهش ها نشان داده اند که هر دو نوع تمرین تداومی و تناوبی شدید مسیر های سیگنال دهی متفاوتی را فعال می نماید که موجب افزایش محتوای میتوکندری عضله قلب، فعالیت پروتئین های انتقالی (همچون سیترات سنتاز و سیتوکروم c اکسیداز)، بیان پروتئین های انتقالی غشای پلاسما، محتوای گلیکوژنی و مصرف انرژی پس از تمرین می شوند. ولی برخی محققان بیان نموده اند که فعالیت تناوبی شدید نسبت به فعالیت تداومی تحریک های قوی تری برای راه اندازی سیگنال های سلولی فراهم می نماید (چون هایپوکسی و فشار مکانیکی شدیدتری به قلب وارد می کند) (۱۴).

گلباشی و همکاران (۱۳۹۶) در پژوهشی به بررسی نقش تمرینات تناوبی شدید بر تغییرات TGF-β1 و عملکرد عضله قلب بدنبال ایسکمی –ریپرفیوژن مجدد عضله قلب پرداختند. نتایج پژوهش آنها نشان داد که این نوع تمرینات می تواند منجر به بهبود شرایط قلب بدنبال ایسکمی میوکارد شود (۱۵). آقایی و همکاران (۱۳۹۷) در پژوهشی به بررسی تأثیر چهار هفته تمرین هوازی بر محتوای پروتئین های مسیر سیگنالینگ mTORC1 در بافت قلب موشهای صحرایی مبتلا به دیابت نوع یک پرداختند. نتایج پژوهش آنها نشان داد با توجه به عوارض قلبی در افراد دیابتی نوع یک، تمرین هوازی می‌تواند از طریق مسیر mTORC1 منجر به سنتز پروتئین و هایپرتروفی فیزیولوژیک قلبی شود (۱۶).

قرائت و همکاران (۱۳۹۶) در پژوهشی به بررسی اثر فعالیت های تداومی و تناوبی در آب بر بیان ژن HAND2 و توده قلب موش ها پرداختند. نتایج پژوهش آنها نشان داد که وزن قلب و بطن چپ در گروه های تمرینی در آب به طور معنی داری بیشتر بود و میزان افزایش بیان ژن HAND2 نسبت به گروه کنترل افزایش داشت و این افزایش در دو گروه تمرین در آب نسبت به گروه های شم و کنترل معنی دار بود.

انجام هر دو نوع تمرین تناوبی در آب موجب افزایش HAND2، وزن قلب و بطن چپ می شود (۵). فتحی و همکاران (۱۳۹۲) در پژوهشی به بررسی اثر تمرینات

www.SID.ir

Archive of SID

استقامتی بر بیان ژن hdac4 بطن چپ پرداختند. نتایج پژوهش آنها نشان داد که فعالیت‌های استقامتی بر هایپرتروفی بطن چپ با افزایش بیان ژن hdac4 همراه است و این افزایش احتمالا از طریق فاکتورهایی رونویسی صورت می‌گیرد که به پروموتر hdac4 متصل می شوند (۱۷).

اکثر پژوهش ها به بررسی متغیرهای غیر مستقیم که در هایپرتروفی درگیر هستند پرداخته اند. در صورتی که تغییرات هایپرتروفی میوست ها نیازمند تغییر در متالوپروتئین ها می باشد.. از طرف دیگر تمامی پژوهش های بالا به بررسی هایپرتروفی فیزیولوژیک بدنبال تمرینات استقامتی یا تداومی بوده و پژوهشی که مستقیما به بررسی نقش شدت تمرین بر میزات تغییرات هایپرتروفی فیزیولوژیک پرداخته باشد مشاهده نشد. ضمن اینکه تمرینات تناوبی شدید از لحاظ زمانی با صرفه تر و جذاب تر است و می توان انتظار بار مکانیکی مناسبی را از آن داشت ولی تاثیرات آن هنوز مبهم می باشد (۱۸). شاید HIIT به عنوان پروتکل ورزشی بتواند عامل درمانی مثبت و مناسبی در پیشگیری از بیماری های قلبی و از طرف دیگر تغییر در ساختار و هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب باشد. با توجه به این موضوع، هدف این پژوهش مقایسه تاثیر اجرای هشت هفته HIIT و تمرین تداومی هوازی بر شاخص های موثر در بازآرایی و عملکرد عضله قلب موش صحرایی .

مواد و روش‌ها

روش پژوهش حاضر از نظر روش اجرا، تجربی و از نظر هدف، یک مطالعه کاربردی می‌باشد. این مطالعه تجربی در کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی تصویب و بر اساس راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. در این مطالعه ۲۴ سر موش صحرایی نر ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم، خریداری‌شده از دانشگاه علوم پزشکی ایران) مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات در ۳ گروه ۸ تایی شامل: کنترل، تمرین تناوبی شدید و تمرین تداومی زیر بیشینه در آزمایشگاه استاندارد جوندگان (چرخه ۱۲ ساعت روشنایی-تاریکی و میانگین درجه حرارت ۲ ± ۲۲ درجه سلسیوس) با دسترسی آزادانه به آب و غذا در بیمارستان علوم پزشکی لرستان نگهداری می‌شدند. کلیه حیوانات از غذای یکسان به‌صورت پلت، خریداری‌شده از موسسه تکثیر و پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ایران استفاده کردند. حیوانات علاوه بر یکسان بودن به لحاظ سنی، در شروع پروتکل به لحاظ وزنی نیز همگن‌سازی شدند، سن رت ها هشت هفته بود و در شرایط یکسان و تحت دما، رطوبت، تهویه و چرخه روشنایی تاریکی مطلوب برای نگهداری حیوانات آزمایشگاهی نگهداری شدند.

آشناسازی رت ها با پروتکل ورزشی تناوبی شدید و تداومی زیر بیشینه با ۵ جلسه تمرین در یک هفته انجام شد. به این صورت که در روز اول تمرین، رت ها را با نهایت دقت و آرامش بر روی تردمیل گذاشته و با سرعت بسیار پایین و یکنواخت شروع به تمرین کردند و در جلسات بعد که رت ها به خوبی و همگام با برنامه پیش می‌آمدند جهت آشنایی با پروتکل تناوبی و تداومی مورد نظر با سرعت‌های کم از تمرین تناوبی و تداومی استفاده شدتا رت ها به نوع تمرین عادت کنند و با پروتکل آشنا شوند. این کار تا پایان جلسه ۵ آشنایی انجام شد و همه رت ها با این پروتکل‌ها آشنا شدند و بدون هیچ نوع مشکلی در پروتکل و آشنایی رت ها پس از آن، تمرین اصلی به مدت هشت هفته شروع و به پایان رسید.

تمرین ورزشی و روش اجرای آزمون ورزشی

برنامه تمرینی روی تردمیل طراحی شده ویژه حیوان (ساخت شرکت دانش سالار ایرانیان. ایران. تهران)، سه روز در هفته به مدت ۴۰ دقیقه بود که شامل ۵ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد حداکثر

www.SID.ir

Archive of SID

اکسیژن مصرفی (VO2max) و ۳۰ دقیقه دویدن تناوبی بود. هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت خیلی بالا (تقریبا ۸۵ تا ۹۰ درصد VO2max) و ۲ دقیقه ریکاوری فعال (تقریبا با شدت ۵۰ تا ۶۰ درصد VO2max) بود. شدت تمرین در طی هفته‌ها بر اساس پژوهش های گذشته (۱۵) و ارتباط بین سرعت دویدن و VO2max تنظیم شد. بنابراین، شدت تمرینی در هر هفته ۰/۰۲ m/sec افزایش می‌یافت (۱۶). در گروه تمرین تداومی زیر بیشینه نیز بر اساس درصدی از حداکثر اکسیژن مصرفی (که به متر بر دقیقه تبدیل گردید) سه جلسه در هفته در هشت هفته (شدت فعالیت معادل ۵۰ تا ۵۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) به تمرین پرداختند. زمان تمرین (علاوه بر سرعت تردمیل که هر هفته ۰/۰۲ m/sec افزایش می‌یافت) در هفته های اول ۳۰ دقیقه و در هفته های پایانی به ۶۰ دقیقه رسید (۲۰،۱۳). کلیه جلسات تمرین ساعت ۸ تا ۱۳ انجام شد (رت های دو گروه به صورت منظم در طی زمان های مختلف به تمرین بین ساعت ۸-۱۳ می پرداختند).

روش اندازه‌گیری VO2max در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار: بر اساس مطالعه هویدال و همکاران، هر رت ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه مرحله گرم کردن را سپری می‌کرد، سپس آزمون فزاینده ورزشی آغاز شده و هر دو دقیقه سرعت تردمیل ۰.۰۳ m/sec به‌صورت خودکار افزایش یافته تا زمانی که رت‌ها قادر به ادامه فعالیت ورزشی نباشند. با توجه به سرعت نهایی به‌دست‌آمده در انتهای آزمون فزاینده ورزشی و بر اساس مطالعه هویدال و همکاران، سرعت مورد نظر در شدت‌های مختلف برنامه تمرینی به دست آمده و برای پروتکل تمرینی مورد نظر استفاده شد (۲۰،۱۳).

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین رت‌ها پس از ۱۴ ساعت ناشتایی شبانه، نمونه‌برداری بافت قلبی انجام شد و برای جمع‌آوری بافت ها ابتدا حیوان با ترکیبی از داروی زایلازین (۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و کتامین (۷۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم) به صورت تزریق درون صفاقی بی‌هوش می‌شد. سپس قلب رت ها از بدن آن‌ها جدا شده و در سرم فیزیولوژیک شست‌وشو داده شد تا خون موجود در آن همراه با کمی فشار دادن به‌طور کامل خالی گشته و سپس روی کاغذ فیلتر گذاشته شد تا رطوبت آن گرفته و آماده وزن‌کشی شود. قلب رت ها در ترازوی دیجیتالی با دقت ۰/۰۰۱ گرم، وزن‌کشی و سپس بلافاصله با استفاده از ازت مایع منجمد و برای تخلیص RNA به فریزر با دمای ۸۰- منتقل شد.

در این مطالعه به‌منظور بررسی تغییرات بیان ژن متغییر وابسته تحقیق از تکنیک qRT-PCR استفاده شد. بدین منظور ابتدا RNA سلول‌ها استخراج شد و سپس طی مراحلی به نام DNase I treatment، با DNaseI تیمار شد. در این روش در صورت وجود DNA اضافی در نمونه، DNA حذف می‌شود. درنهایت cDNA ساخته شد و واکنش‌های qRT- PCR انجام شد.

استخراج RNA از بافت نمونه با استفاده از Qiazol (کیت Qiagen، آلمان) با توجه به توصیه سازنده استخراج شد. به‌منظور از بین بردن احتمالی آلودگی RNA با DNA از آنزیم DNase عاری از RNase استفاده شد. مقادیر لازم برحسب غلظت RNA استخراج شده تعیین شد.

بدین ترتیب به ازای یک میکروگرم RNA استخراج شده یک میکرولیتر DNase (Fermentase,1µl) و یک میکرولیتر بافر 10x اضافه شد و حجم محلول با آب تیمار شده با DEPC به ۱۰ میکرو لیتر رسانده شد. محلول حاصل به مدت ۱۵ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد، سپس به مدت ۱۵ دقیقه در ۶۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد تا آنزیم غیر فعال شود.

غلظت RNA به روش اسپکتروفتومتری UV (Eppendorff، آلمان) تعیین شد. جهت ساخت cDNA

www.SID.ir

Archive of SID

به ۰/۲-۱ میکروگرم RNA استخراج شده ۱ میکرولیتر Oligo dt اضافه شد. حجم نهایی این مرحله باید ۱۲ میکرلیتر باشد. بدین ترتیب اگر RNA غلیظ‌تر بود مقدار کمتری از آن برداشته شد و با آب تیمار شده با DEPC به حجم نهایی ۱۲ میکرو لیتر رسانده شد. واکنش به مدت ۵ دقیقه در ۷۰- درجه سانتی‌گراد قرار داده شد و سپس بلافاصله درون یخ گذاشته شد. به میکروفیوژ، ۴ میکرو لیتر بافر X5، ۲ میکرو لیتر dNTP و ۱ میکرو لیتر RNasin اضافه شد تا حجم نهایی به ۱۹ میکرولیتر برسد.

محلول واکنش به مدت ۵ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. یک میکرولیتر آنزیم RT به واکنش اضافه شد و به مدت ۱ ساعت در ۴۲ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. برای متوقف کردن واکنش، میکروتیوب به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد. cDNA حاصل روی یخ قرار داده شد و تا زمان انجام واکنش PCR در فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای طراحی پرایمرها ابتدا توالی mRNA مربوط به ژن ها (TIMP،TGF-ß1 و MMP-I) با استفاده از سایت NCBI استخراج شد. پرایمرها توسط نرم‌افزار کامپیوتری Allel ID ساخته شد و سپس هر پرایمر توسط نرم‌افزار BLAST جهت اطمینان از یکتا بودن محل جفت شدن پرایمرها مورد ارزیابی قرار گرفت. پرایمرها توسط شرکت سیناکلون ساخته شد. در این تحقیق از ژن بتا اکتینین به عنوان کنترل داخلی استفاده شد.

جدول ۱. توالی پرایمر های موردنظر

Name		Seq. (5-3)
TGF	Rat TGFB1 F:	CAACAACGCAATCTATGACAA
	Rat TGFB12R:	CAAGGTAACGCCAGGAAT
MMP-1	Rat MMP1 F:	ACAGAGGAGACCATAGTGA
	Rat MMP1R:	TGAGCCGTAACATAGAACAA
TIMP-1	Rat TIMP-1 F:	ACACGCTAGAGCAGATA
	Rat TIMP-1R:	ATAACCAGGTCCGAGTT

هر واکنش PCR با استفاده از (PCR master mix Applied Biosystems) و SYBR Green در دستگاه (Applied Biosystems, Sequence) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. ۴۰ سیکل برای هر چرخه Real-time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند. برای تمامی ژن‌های مورد مطالعه نیز ژن رفرنس یعنی بتا اکتینین جهت به دست آوردن دمای مناسب Annealing گرادیان دمایی انجامشد.

آنالیز آماری

از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌های خام و توصیف داده‌ها استفاده شد. آزمون شاپیرو- ویلک برای بررسی نرمال بودن داده‌ها در گروه‌های مورد مطالعه و آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی LSD همچنین جهت بررسی Efficiency پرایمرها، منحنی استاندارد اختصاصی هر ژن (سری‌های رقیق‌شده DNA) رسم شد. نمودار Melting نیز جهت بررسی صحت واکنش‌های PCR انجام‌شده به‌صورت اختصاصی برای هر ژن و در هر سری از واکنش به همراه نمودار کنترل منفی جهت بررسی وجود آلودگی در هر واکنش مورد ارزیابی قرار گرفت. با استفاده از قرار دادن داده‌ها در فرمول‌های ΔΔCt و $^{-\Delta\Delta Ct}$ ۲ میزان بیان ژن هدف با ژن مرجع نرمال‌سازی شد.

جهت بررسی تغییرات بین گروهی و جفتی گروه ها استفاده شد. سطح معنی‌داری برای کلیه آزمون‌های آماری $\alpha \leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS21 و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Excel 2007 انجامشد.

www.SID.ir

Archive of SID

یافته‌ها

بیان ژن

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه، برای بیان ژن TGF-β در جدول شماره ۲، آورده شده است. با توجه به مقدار F محاسبه شده (۳/۸) و معنی‌دار بودن آن در سطح p=0.038، تفاوت معناداری بین بیان ژن TGF-β در گروه‌های مختلف پژوهش با ۹۵ ٪ اطمینان تایید شد.

همچنین نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه، برای بیان ژن TIPM در جدول شماره ۳، آورده شده است. با توجه به مقدار F محاسبه شده (۵/۶) و معنی‌دار بودن آن در سطح p=0.009، تفاوت معناداری بین بیان ژن TIPM در گروه‌های مختلف پژوهش تایید شد. همچنین نتایج آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه، برای بیان ژن MMP-I در جدول شماره ۴، آورده شده است. با توجه به مقدار F محاسبه شده (۴/۲) و معنی‌دار بودن آن در سطح p=0.02، تفاوت معناداری بین بیان ژن MMP-I در گروه‌های مختلف پژوهش تایید شد.

جدول ۲. بیان ژن TGF-β در سه گروه کنترل، تداومی زیر بیشینه و تناوبی در انتهای پروتکل

گروه‌ها	مقادیر بیان ژن (بیان نسبی)	مجذور میانگین	درجه آزادی	ارزش F	ارزش P
گروه تمرین تناوبی شدید	۲/۷±۲/۲	۲۰/۰۷	۲	۳/۸	*۰/۰۳۸
گروه تداومی زیر بیشینه	۲/۳±۱/۶				
گروه کنترل	۰/۶±۰/۱				

*تفاوت معنی‌دار در p<۰/۰۵

جدول ۳. بیان ژن گیرنده TIPM در سه گروه کنترل، تداومی زیربیشینه و تناوبی در انتهای پروتکل

گروه‌ها	مقادیر بیان ژن (بیان نسبی)	مجذور میانگین	درجه آزادی	ارزش F	ارزش P
گروه تمرین تناوبی شدید	۲/۰۸±۰/۶	۵/۶	۲	۵/۹	*۰/۰۰۹
گروه تداومی زیربیشینه	۱/۷±۰/۸				
گروه کنترل	۰/۹±۰/۵				

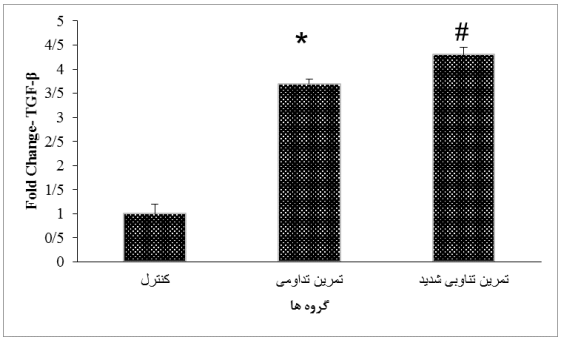
جدول ۴. بیان ژن گیرنده MMP-I در سه گروه کنترل، تداومی زیربیشینه و تناوبی در انتهای پروتکل

گروه‌ها	مقادیر بیان ژن (بیان نسبی)	مجذور میانگین	درجه آزادی	ارزش F	ارزش P
گروه تمرین تناوبی شدید	۱/۴±۰/۲	۰/۶	۲	۴/۲	*۰/۰۲
گروه تداومی زیر بیشینه	۱/۹±۰/۶				
گروه کنترل	۱/۳±۰/۱				

برای بررسی اختلاف مورد نظر از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. نتایج نشان داد که بیان ژن TGF-βبه ترتیب در تمرین های تناوبی شدید (p=0.01) و تداومی زیر بیشینه (p=0.04) افزایش معناداری نسبت به گروه کنترل داشت. همچنین نتایج نشان داد که اختلافی بین گروه تداومی زیر بیشینه و تناوبی شدید وجود ندارد (p=0.6). نمودار ۱. تفاوت میزان بیان ژن TGF-β در گروه تمرین تناوبی، تداومی نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته را نشان می دهد.

www.SID.ir

Archive of SID

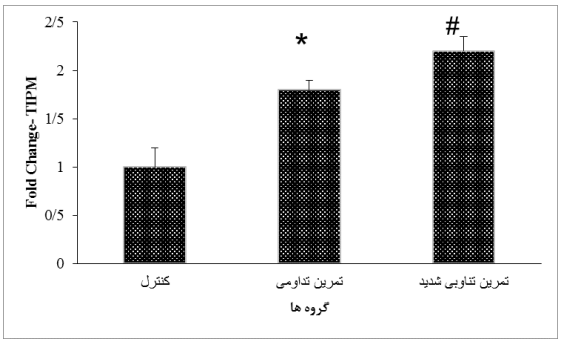


نمودار ۱. تفاوت میزان بیان ژن TGF-β در گروه تمرین تناوبی، تداومی نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته و سطح معناداری برابر ۰/۰۰۱ بود.

***کنترل- تداومی زیر بیشینه P <۰/۰۰۱**

#کنترل- تناوبی شدید P <۰/۰۰۱

برای بررسی اختلاف مورد نظر از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. نتایج نشان داد که بیان ژن TIPM به ترتیب در تمرین های تناوبی شدید (p=0.003) و تداومی زیربیشینه (p=0.03) افزایش معناداری نسبت به گروه کنترل داشتند. همچنین نتایج نشان داد که اختلافی بین گروه تداومی زیر بیشینه و تناوبی شدید وجود ندارد (p=0.29). نمودار ۲ تفاوت میزان بیان ژن TIPM در گروه تمرین تناوبی، تداومی نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته را نشان می دهد.

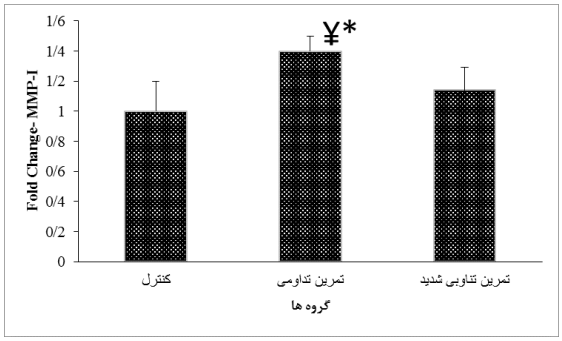


نمودار ۲. تفاوت میزان بیان ژن TIPM در گروه تمرین تناوبی، تداومی نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته

***کنترل- تداومی زیر بیشینه P <۰/۰۰۱**

#کنترل- تناوبی شدید P <۰/۰۰۱

برای بررسی اختلاف مورد نظر از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. نتایج نشان داد که بیان ژن MMP-I در تمرین تداومی زیر بیشینه افزایش معناداری نسبت به گروه کنترل (p=0.01) و تناوبی (p=0.04) مشاهده شد. همچنین نتایج نشان داد که اختلافی بین گروه تناوبی شدید و کنترل وجود ندارد (p=0.4). نمودار ۳ تفاوت میزان بیان ژن MMP-I در گروه تمرین تناوبی، تداومی نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته را نشان می دهد.



نمودار ۳. تفاوت میزان بیان ژن MMP-I در گروه تمرین تناوبی، تداومی نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته

*** کنترل- تداومی زیر بیشینه P <۰/۰۰۱**

¥ تداومی زیر بیشینه- تناوبی شدید P <۰/۰۰۱

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر نشان داد بین هشت هفته اجرای تمرین تناوبی شدید و تداومی زیر بیشینه به نسبت گروه کنترل در میزان تغییرات بیان ژن در هر سه متغیر تفاوت معناداری وجود دارد. تمرینات ورزشی تناوبی و تداومی (هر دو نسبت به کنترل) منجر به افزایش معنادار بیان ژن TGF-ß1 و TIMP در قلب رت‌های نر نژاد ویستار می‌شود. اما در دیگر متغیر درگیر در فرایند هایپرتروفی فیزیولوژیک نتایج پژوهش حاضر نشان داد میزان MMP-I در گروه تداومی نسبت به گروه تناوبی افزایش معناداری داشته است اما در گروه تناوبی این افزایش نسبت به گروه کنترل معنادار نمی باشد.

نتایج پژوهش حاضر در رابطه با تغییرات TGF-ß1 با نتایج پژوهش لو و همکاران (۲۰۱۶) موافق و همسوست. لو و همکاران (۲۰۱۶) در پژوهشی به بررسی نقش تمرینات ورزشی بر سطوح سرمی عوامل درگیر در

www.SID.ir

Archive of SID

هایپرتروفی بطنی پرداختند. نتایج پژوهش آنها نشان داد که فعالیت ورزشی می تواند منجر به افزایش عوامل درگیر در هایپرتروفی قلبی شود (۲۱) و با نتایج پژوهش، گلباشی و همکاران (۱۳۹۶)، حبیبیان و همکاران (۱۳۹۵) و فتحی و همکاران (۲۰۱۶) مخالف و ناهمسوست. گلباشی و همکاران (۱۳۹۶) نشان دادند که فعالیت ورزشی منجر به کاهش سطوح TGF-ß1 در رت های مسن و ایسکمی شده است. حبیبیان و همکاران (۱۳۹۴) در پژوهشی به بررسی اثر ۸ هفته تمرین شنا بر سطوح قلبی ماتریکس متالوپروتئنیاز-۲ (MMP-2) و فاکتور رشد تبدیل- بتا یک (TGF- β1) در رت‌های دیابتی پرداختند. نتایج پژوهش آنها نشان داد که ورزش شنا می تواند در رت های دیابتی منجر به کاهش معنادار TGF- β1 شود. از دلایل احتمالی اختلاف نتایج پژوهش حاضر احتمالا به نوع آزمودنی هامی توان اشاره کرد . در پژوهش مذکور آزمودنی ها، رت های بیمار بوده اند در صورتی که در پژوهش حاضر از رت های سالم به عنوان نمونه استفاده شده است. حبیبیان و همکاران نیز از نمونه های دیابتی و گلباشی و همکاران نیز از رت های ایسکمی شده استفاده کرده بودند. پژوهشی که به بررسی اثر مستقیم فعالیت ورزشی بر عوامل درگیر در هایپرتروفی فیزیولوژیک پرداخته باشد مشاهده نشد.

نتایج در رابطه با فاکتور رشد بتا نشان داد که در هر دو گروه مداخله ورزشی این افزایش معنادار است. عامل رشد تغییر شکل بتا، سایتوکاینی چند عملکردی است که نقش مهمی در جابجایی، تکثیر، تمایز، مرگ سلولی و تولید پروتئین های ECM دارد و محرک قوی سنتز کلاژن است. همچنین، سنتز کلاژن را با افزایش ترجمه آن و کاهش تجزیه کلاژن را با کاهش MMPs و افزایش TIMPs میانجی گری می کند، بنابراین، تراکم ECM به ویژه کلاژن را افزایش می دهد. فعالیت های ورزشی با شدت متابولیکی و مکانیکی بالا (همانند فعالیت های تناوبی شدید) می تواند، سنتز TGF-β ماهیچه های صاف، ماهیچه های اسکلتی و جریان خون را به عنوان یک پاسخ فیزیولوژیک در قلب تحریک کند (۱۵).

فعالیت TGF-β1 با ترشح از مجموعه ای پروتئینی متصل به TGF-β، توسط پروتئاز ها صورت می گیرد. آبشار با اتصال TGF-β1 با گیرنده نوع II خودش (TβRII) شروع می شود و مجموعه TβRI-TβRII شکل می گیرد. با فسفریله کردن Smad2/3 و اضافه شدن Smad4 به مجموعه، وارد هسته و جایگاه تنظیم رونویسی ژن می شود. Smad7 به عنوان یک پروتئین مهاری این مسیر می باشد. در مسیر غیر وابسته، MAPK توسط مسیر Ras-Raf-MEK-ERK، و کیناز- ۱ فعال شده با (TAK1) TGF-β توسط پروتئین ۱ متصل به TAK1-TAK1، (TAB1) مجموعه ای را تشکیل می دهد، فعالیت TAK1 با مسیرهای MKK4-JNK-AP-1 و MKK3-p38 ATF2 و NF-Kβ پاسخ پیش فیبروزه شدن را میانجی‌گری می کند (۲۳).

مطالعه حاضر نشان داد که تمرینات تناوبی شدید و تمرینات استقامتی میزان TGF-ß1 و TIMP ها را افزایش داده و از طرفی میزان MMP-I در گروه تمرین تناوبی تغییری نکرد. همانطور که گفته شد این نوع تمرینات بدلیل افزایش فشار مکانیکی و متاوبولیکی که بر قلب وارد می کنند می توانند منجر به هایپرتروفی فیزیولوژیکی بیشتری به نسبت تمرینات استقامتی شوند. عدم تغییر معنادار بیان ژن MMP-I در افراد عادی جامعه می تواند آغازگر مشکلات و اختلالات قلبی عروقی باشد، اما به نظر می رسد این تغییرات در ورزشکاران متفاوت باشد (۵). همچنین افزایش میزان TIMP موجب افزایش فعالیت های همکاری بین این ژن با Gata4 و Nkx2.5 می شود که مانع از پاتوژنز می شود. در پی این یافته ها، این پژوهش بر نقش MMP-I در تنظیم

www.SID.ir

Archive of SID

ساختار سپتوم هنگام شکل گیری قلب تاکید می نماید و در واقع کاهش این عامل را در تمرینات تناوبی شدید یک عامل خطر در افراد عادی و احتمالا یک سازگاری فیزیولوژیک برای افراد ورزشکار تلقی می کند.

تعادل بازآرایی ECM توسط تجزیه و ساخت کلاژن برای ساختار و عملکرد عادی قلب ضروری می باشد. بازآرایی کلاژن توسط پروتئین های تنظیمی، عوامل هورمونی، سایتوکاین ها و عوامل رشدی تعدیل می شود. بازآرایی قلبی به تعادل بین MMP/TIMP بستگی دارد. این تعادل در گروه تمرین استقامتی مشاهده می شود و در واقع با فعالیت ورزشی میزان بازآرایی افزایش یافته است و نشان از هایپرتروفی قلبی دارد. اما در گروه تناوبی شدید این تعادل بین MMP/TIMP برقرار نشده است. که نیاز به بررسی های بیشتر در تحقیقات آتی دارد (۲۴). کلاژن مهم ترین پروتئین ECM است که ساختارهای مکانیکی ضروری را شکل می دهد و نیروی کششی و پایداری آن را فراهم می کند. تغییرات ساختاری در بطن چپ در ورزشکاران نشان می دهد که یک سازگاری به اضافه بار همودینامیکی به وسیله تمرین القاء می شود و این نوع سازگاری با نوع ورزش و فعالیت های بدنی متناسب است ضمن این که در ورزشکاران استقامتی ظرفیت کاری در زمان ورزش به وسیله افزایش پیش بار به طور مثبت تحت تاثیر قرار می گیرد، در حالی که در ورزشکاران رشته های سرعتی و اینتروال های شدید افزایش پس بار ناشی از تمرینات موجب مقاومت سیستولیک بالاتر می شود و نقش تعیین کننده ای دارد. طبیعی است که همراه با تغییرات ساختاری تغییرات بافتی نیز رخ دهد، مسیرهای سیگنالینگ متعددی در قلب موجب تجدید ساختار بافت آن می شود (۲۵).

فعالیت های ورزشی مسیرهای سیگنالی مختلفی را برای هایپرتروفی و فیبروز عضلانی ایجاد می کنند. در واقع نتایج نشان می دهد که در حالت طبیعی و عادی افزایشTGF-ß1 منجر به فیبروز می شود به نظر می رسد زمانی که عامل مداخله گر دیگری مانند فعالیت ورزشی منجر به افزیش TGF-β1 شود مسیر سیگنالینگ هایپرتروفی فیزیولوژیک را فعال می کند (نتایج پژوهش حاضر نیز این مساله را تایید کرده است). مسیر AKT/mTOR مسیر اصلی هایپرتروفی در سلول هاست. تمرین باعث رشد سلول های قلبی می‌شود که بوسیله راه سیگنالینگ محوری GH/IGF از طریق PI3k/AKT یا AKT/mTOR تنظیم می‌شود. فعالیت پروتئین AKT سوبستراهای متفاوت درون سلولی را در تنظیم رشد، متابولیسم و ابقاء سلولی فسفوریله می‌کند. بیان زیاد گیرنده IGF-1 باعث فعالیت AKT می‌شود که در نتیجه به هایپرتروفی فیزیولوژیکی بوسیله افزایش جریان کلسیم از طریق کانال کلسیم L-type و SERCA منتهی می‌شود. رشد فیزیولوژیکی و سازگاری‌های همودینامیکی زمانی که AKT-1 سرکوب شود، کند می‌شود. گلیکوژن سنتتاز کیناز-۳، تنظیم کننده مهم منفی سنتز پروتئین است که بوسیله AKT جلوگیری می‌شود. میتوژن فعال کننده پروتئین کیناز (MAPK) درگیر در کنترل رشد، کارکرد و سازگاری سلولی است و پروتئین سیگنالی است که در همه جا وجود دارد. مکانیسم کشش باعث فعالیت سیگنالی MAPK می‌شود. در نتیجه آن، بیان ژنی c-fos، c-jun و c-myc شروع می‌شود و متعاقب این افزایش بیان ژنی هایپرتروفی شکل می گیرد (۲۵،۲۴،۲۳،۱).

هایپرتروفی قلبی به دلیل بیش باری (در تمرینات تناوبی شدید و استقامتی) با افزایش انباشت ماتریکس خارج سلولی، تکثیر فیبروبلاست ها و هایپرتروفی میوسیت های قلبی ارتباط دارد. شواهدی به نقش مهم TGF-β در تنظیم هایپرتروفی قلبی اشاره دارد. شواهد مستقیمی وجود دارد که TGF-β نقش حیاتی در هایپرتروفی قلبی با میانجی گری آنژیوتانسیین II بازی

www.SID.ir

Archive of SID

مـــی کنـــد. TGF-β1 در مســـیر پـــایین دســـت آنژیوتنسیین II رشد کاردیومیوسیت در قلب را افزایش می دهد. آنژیوتانسین II با اتصال به گیرنده های نوع یک آنژیوتانسین (AT1) بر کاردیومیوسیت ها تاثیر رشدی دارد و تکثیر فیبروبلاست ها و بیان پروتئین های ماتریکس خارج سلولی را تحریک می کند. شواهد گسترده ای نشان می دهد که TGF-β1 آبشار پایین دست آنژیوتانسین II است. آنزیوتانسین II، بیان TGF-β1 mRNA و سنتز پروتئین توسط کاردیومیوسیت و فیبروبلاست را تحریک می کند. به علاوه، دلیل مستقیمی که TGF-β1 نقش حیاتی در میانجی گری پاسخ هایپرتروفی بازی می کند به دلیل آنژیوتانسین II است (۲۶). از طرفی دیگر اختلال درتعادل بین فعالیت متالوپروتئینازها و مهارکننده های آنها منجر به بروز مشکلات پاتولوژیک در افراد عادی می شود، به طوریکه افزایش فعالیت آنها به تخریب بافتی و افزایش مهارکننده های آنها موجب فیبروز می شود.

یکی از عوامل کاهش MMP-S در پاسخ به فعالیت، تغییرات اندوتلیال نیتریک اکساید سنتاز (eNOS) است. اندوتلیال نیتریک اکساید، نیتریک اکساید (NO) تولید می کند. در همین راستا نشان داده شده است که فعالیت های تناوبی شدید، بدلیل هایپوکسی بیشتر و فشار متابولیکی بیشتر مقدار eNOS را به طور معناداری افزایش می دهد. بنابراین افزایش Enos تعادل بین MMP-S و TIMP-2 را به هم می زند و موجب کاهش MMP-S می شود (۲۷). احتمالا یکی از دلایل کاهش mmp در گروه تمرین تناوبی شدید همین موضوع باشد.

پژوهش های مختلف نشان داده اند که میوسیت‌ها در حضور آنژیوتانسین II ممکن است TGF-ß1 را ترشح نمایند و TGF-ß1نیز با تحریک تولید اینترلوکین ۶ در فیبروبلاست‌ها منجر به افزایش سنتز کلاژن می شود (۲۹,۲۸). بنابراین سطوح زیاد آنژیوتانسین II،گلوگز و استرس اکسایشی که در فعالیت های تناوبی شدید بالاتر از تمرینات استقامتی و تداومی می باشد ممکن است از طریق کاهش فعالیت MMP-S و افزایش TGF-ß1منجر به تغییر ساختاری و هایپرتروفی قلبی شوند. اما به نظر می رسد این تغییرات از نوع هایپرتروفی فیزیولوژیک می باشد. اگرچه سطوح آنژیوتانسین II و شاخص های استرس اکسایشی در بافت قلبی رت های مطالعه حاضر تعیین نشد، که می تواند از محدودیت های دیگر این تحقیق نیز محسوب شود. هرچند سازوکارهای دقیق تاثیر تمرین تناوبی شدید بر فعالیت MMP-S و سطوح TGF-ß1قلب مشخص نیست ولی به نظر می رسد که تمرین تناوبی شدید منظم ممکن است منجر به افزایش بیان TGF-ß1و کاهش فعالیت MMP-S در رت های تحقیق حاضر شده باشد (۳۰,۲۹).

هایپرتروفی پاتولوژیک در پی اضافه بار حجمی یا اضافه بار فشاری، مکانیزم های جبرانی برای رفع مشکل ایجاد شده در حجم یا فشار خون را در پیش می گیرد. این دو مکانیزم در فعالیت بدنی نیز اتفاق می افتند. تفاوت در این است که هایپرتروفی ایجاد شده در پی فعالیت ورزشی بازگشت پذیر بوده و مشکلی برای قلب ایجاد نمی کند. هایپرتروفی فیزیولوژیک که با رشد عضله قلبی، افزایش ضخامت دیواره و تغییر حالت قلبی نمایان می شود در پی پاسخ ها و سازگاری های متعدد فیزیولوژیکی و هورمونی و آنزیمی ناشی از فعالیت های بدنی ایجاد می شود. این گونه سازگاری هایی کارآیی قلب را افزایش داده و با کاهش فشار کار قلب، عملکرد محافظتی در عضله میوکارد ایجاد می کند. در هایپرتروفی پاتولوژیک این فشارها (اضافه بار حجمی یا اضافه بار فشاری) مداوم وجود دارد اما در فیزیولوژیک مداوم نیست و تنها در حین ورزش اتفاق می افتد و در واقع عضله قلب

www.SID.ir

Archive of SID

می تواند استراحت کند. پژوهش ها پیرامون مسیرهای سیگنال دهی ویژه ایجادگر هایپرتروفی فیزیولوژیک و پاتولوژیک به تازگی مورد توجه بیشتر قرار گرفته است. یافته های پژوهش حاضر به طور کلی نشان داد که تمرین ورزشی منجر به بهبود عوامل درگیر در هایپرتروفی فیزیولوژیک می شوند لذا یافته های پژوهش حاضر نیز با احتیاط بیان شده است و نیاز به تحقیقات بیشتری در آینده می باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مدیریت محترم، تمامی مسئولین و کارشناسان آزمایشگاه مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه ایران و لرستان و سایر کسانی که ما را در انجام مطلوب این پژوهش یاری دادند؛ سپاسگزاری می‌نماییم.

منابع مالی: این مقاله از پایان‌نامه دوره دکتری مصطفی ستم دیده استخراج شده است.

www.SID.ir

Archive of SID

References

1. Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. Journal of molecular and cellular cardiology. 2016 Aug 1;97:245-62.
2. Kapur NK. Transforming growth factor-β: governing the transition from inflammation to fibrosis in heart failure with preserved left ventricular function. Heart Failure. 2011;4:5–7.
3. Xu X, Wan W, Powers AS, Li J, Ji LL, Lao S and et al. Effects of exercise training on cardiac function and myocardial remodeling in post myocardial infarction rats. Journal of molecular and cellular cardiology. 2008 Jan 1;44(1):114-22.
4. Flück M, Ziemiecki A, Billeter R, Müntener M. Fibre-type specific concentration of focal adhesion kinase at the sarcolemma: influence of fibre innervation and regeneration. Journal of Experimental Biology. 2002 Aug 15;205(16):2337-48.
5. Gharaat MA, Kashef M, Jameie B, Rajabi H. Effect of endurance and high intensity interval swimming training on cardiac structure and Hand2 expression of rats. SSU_Journals. 2017 Dec 15;25(9):748-58.
6. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Ž and et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR (Part II). European journal of preventive cardiology. 2012 Oct;19(5):1005-33.
7. Rognmo O, Moholdt T, Bakken H, Hole T, Molstad P, Myhr N and et al. Cardiovascular risk of high - versus moderate -intensity aerobic exercise in coronary heart disease patients. Circulation 2012: 126 (12): 1436-1440.
8. Kemi J, Ellingsen O, Ceci M, Grimaldi S, Smith G, Condorelli G and et al. Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca2+ cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. J. Mol. Cell. Cardiol 2007: 43: 354 -361.
9. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. J Physiol 2012: 590: 1077–1084.
10. Wisff U, Stylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo, Haram P and et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. Circulation 2007:115:3086–3094.
11. MJ, Little J, Macdonald M, Hawley J. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. J Physiol 2012: 590: 1077–1084.
12. Fletcher G, Balady G, Amsterdam E, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, Froelicher V and et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 2001:104: 1694-1740.

www.SID.ir

Archive of SID

13. Wisloff U, Loennechen J, Currie S, Smith G, Ellingsen O. Aerobic exercise reduces cardiomyocyte hypertrophy and increases contractility, Ca2-sensitivity and SERCA2 in rat after myocardial infarction. Cardiovasc Res. 2002;54:162–174.
14. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB and et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics. a report from the American Heart Association. circulation. 2013:127(1):143-6
15. Golbashi R, Gaeini A, Kordi MR, Aboutaleb N, Ghardashi Afousi A. Effect of one period of high-intensity interval training on myocardial collagen-1 and TGF-β1 and cardiac function in post ischemia-reperfusion rats. Daneshvar. 2018 Jul 10;25(135):65-74.
16. Aghaei N, Sherafati M, Daryanoosh F, Shadmehri S, Jahani Golbar S. the effect of 4 weeks'aerobic training on the content of mtorc1 signaling pathway proteins in heart tissue of type 1 diabetes rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2019 Mar 15;18(3):116-125.
17. Fathi M. The Effect Of Endurance Exercise On Myh6 Gene Expression And Structural And Functional Changes Of Left Ventricular. 2016. 32-46.
18. Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. Molecular medicine reports. 2015 Aug 1;12(2):2374-82.
19. Høydal M, Wisløff U, Kemi O, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2007;14(6):753-60.
20. Li DJ, Fu H, Zhao T, Ni M, Shen FM. Exercise-stimulated FGF23 promotes exercise performance via controlling the excess reactive oxygen species production and enhancing mitochondrial function in skeletal muscle. Metabolism. 2016 May 1;65(5):747-56.
21. Habibian M, Saghafi M, Farzanegi P.The effect of regular swimming exercise on renal matrix matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and beta-TGF-β1 (1) transforming growth factor levels in diabetic rats. 2015. 18. 4. 78- 86.
22. fathi, mohammad. "the effect of endurance exercise on myh6 gene expression and structural and functional changes of left ventricular." (2016): 22-32.
23. Tao L, Bei Y, Zhang H, Xiao J, Li X. Exercise for the heart: signaling pathways. Oncotarget. 2015 Aug 28;6(25):20773.
24. Hyo- Bum Kwak. Aging, exercise, and extracellilar matrix in the heart. Journal of Exercise Rehabilitation 2013: 9(3): 338-347
25. Heineke J, Molkentin JD. Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signalling pathways. Nature reviews Molecular cell biology. 2006 Aug;7(8):589.
26. Marcin Bujak, Nikolaos G. Frangogiannis. The role of TGF-β signaling in myocardial

www.SID.ir

Archive of SID

infarction and cardiac remodeling. Cardiovascular Research 2007: 74: 184–195.

27. Fujimoto N, Hastings JL, Bhella PS, Shibata S, Gandhi NK, Carrick-Ranson G and et al. Effect of ageing on left ventricular compliance and distensibility in healthy sedentary humans. The Journal of physiology. 2012 Apr 15;590(8):1871-80.
28. Kim J, Jang H, Martinez-Lemus LA, Sowers J. Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2011 Oct 25;302(2):E201-8.
29. Menon S, Dibble CC, Talbott G, Hoxhaj G, Valvezan A, Takahashi H and et al. Spatial control of the TSC complex integrates insulin and nutrient regulation of mTORC1 at the lysosome. Cell. 2014 Feb 13;156(4):771-85.
30. Wang Y, Ait-Oufella H, Herbin O, Bonnin P, Ramkhelawon B, Taleb S and et al. TGF-β activity protects against inflammatory aortic aneurysm progression and complications in angiotensin II–infused mice. The Journal of clinical investigation. 2010 Feb 1;120(2):422-32.

www.SID.ir

Archive of SID

Effect of Aerobic Exercise Intensity on the Genes Expression Involved in Physiological Hypertrophy of the Heart

Setamdideh M[1], Azizbeygi K[*2], Zaher E[3], Khlid M[3]
1. PhD Student in Exercise Physiology, Department of Physical Education, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran
2. Associate Professor, Department of Physical Education, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran, kazizbeigi@gmail.com
3. Assistant Professor, Department of Physical Education, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran.

Received: April. 15, 2020 **Accepted**: May. 26, 2020

Abstract

***Background*:** The aim of this study was to investigate the effect of aerobic exercise intensity on the genes expression involved in physiological hypertrophy of the heart.
Materials and Methods: In this experimental study 24 male Wistar rats weighing 200±20 g and eight weeks' old were randomly divided into three control groups (n=8) and high intensity exercise (n = 8) and sub-maximal continuous exercise (n=8). The high intensity exercise protocol; 30 minutes of intermittent running (each exercise consisting of 4 minutes of running 90-85% VO2max and 2 minutes of active recovery with 50-60% VO2max) was administered three days a week for 8 weeks. Also, the sub group continuous exercise group (30-60 min) was activity intensity of 50-55% of maximal oxygen consumption of rats. Gene expression of the variables was measured.
Results: There was a significant difference in the rate of gene expression changes in all three variables (TGF-1, TIMP and MMP-I) between eight weeks of intense and continuous intermittent exercise compared to the control group ($p<0.05$). Both exercise methods led to a significant increase in the expression of TGF-ß1 and TIMP genes in the heart of male Wistar rats. But MMP-I changes in the intermittent group are not significant compared to the control group.
Conclusion: Exercise seems to improve the factors involved in the physiological hypertrophy of the heart. Therefore, the findings of the present study have been expressed with caution and more research is needed in the future.
Keywords: Endurance training, High intensity exercise, Physiological hypertrophy, Heart muscle.

Citation: Setamdideh M, Azizbeygi K, Zaher E, Khlid M. Effect of Aerobic Exercise Intensity on the Genes Expression Involved in Physiological Hypertrophy of the Heart. Yafte. 2020; 22(2):89-105.

www.SID.ir