Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

The effect of resistance and continuous aerobic training on the content of collagen 1 and extracellular matrix (ECM) proteins in the Myocardial tissue of Dexamethasone-induced female rat model

Nasim Abbasifard [1], Abdolhamid Habibi[2*], Saeid Shakerian[3], Aliakbar Ali Zadeh[4]

1. PhD Student of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz.
2. Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. a.habibi@scu.ac.ir
3. Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
4. Assistant Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

Abstract

Background and Aim: Glucocorticoids use has been associated with a variety of adverse cardiovascular effects including fluid retention, hypertension, premature atherosclerotic disease, and arrhythmias. The purpose of this study was to investigate the effect of six weeks of resistance and Continuous training on the content of collagen 1 and extracellular matrix proteins in the myocardial tissue of dexamethasone-induced female model rats. **Materials and Methods**: A total of twelve female rats, aged four weeks were randomly divided into four group: healthy control, DEXA-induced control, resistance training + DEXA, and continuous training + DEXA (n = 3). The resistance training program consisted of three sessions each week for six weeks, during which time the participants would carry a weight and climb a one-meter ladder 14-20times. The continuous exercise program consisted of 16 to 40 minutes of treadmill running at 60-70 % of a rat's maximum speed, 3days a week for six weeks. Content of type 1 collagen, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in left ventricle of myocardial tissue after exercise by western blot method and transforming growth factor beta-1 (TGF-β1) were measured by ELISA method. The one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test were used to analyze the data at the $p \leq 0.05$ level. **Results**: Dex injection in three groups led to a significant decrease in MMP2 and a significant increase in collagen 1, TIMP1 and TGF-β1 compared to the healthy control group. But, both types of trainings significantly increased MMP2 and significantly decreased collagen type 1, TIMP1 and TGF-β1. **Conclusions**: It seems that that continuous aerobic and resistance training can simultaneously increase MMP2 activity and decrease COL-I, TGF-β1 and TIMP1 protein content in the left ventricle, a protective effect on the structure and function of the heart ventricle.

Keywords: Type I collagen, Matrix metalloproteinase-2, Tissue inhibitor of metalloproteinase-1, Transforming growth factor-beta1, Exercise training.

***Corresponding Author, Address: Department of Exercise Physiology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran; mail: a.habibi@scu.ac.ir**

مطالعات کاربردی
علوم زیستی در ورزش

تاثیر تمرین مقاومتی و تداومی هوازی بر محتوای کلاژن ۱ و پروتئین های ماتریکس خارج سلولی (ECM) در بافت میوکارد مدل رت ماده القا شده با دگزامتازون

نسیم عباسی فرد هفشجانی[۱]، عبدالحمید حبیبی[۲]*، سعید شاکریان[۳]، علی اکبر علی زاده[۴]

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

۳. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۴. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی ، دانشکده علوم ورزشی ، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

چکیده

زمینه و هدف: استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها با انواع اثرات نامطلوب قلبی عروقی از جمله احتباس مایعات، فشار خون بالا، بیماری آترواسکلروتیک زودرس و آریتمی همراه است، هدف از این مطالعه بررسی اثر شش هفته تمرین مقاومتی و تداومی هوازی بر محتوای کلاژن ۱ و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی در بافت میوکارد رت های ماده مدل القا شده با دگزامتازون بود. **روش تحقیق**: تعداد ۱۲ سر رت ماده با سن چهار هفته ای به طور تصادفی در چهار گروه کنترل سالم، کنترل القا شده با دگزامتازون، تمرین مقاومتی + دگزامتازون و گروه تمرین تداومی+ دگزامتازون قرار گرفتند. برنامه تمرین مقاومتی شش هفته با سه نوبت و هر نوبت ۲۰-۱۴ بار بالا رفتن از نردبان یک متری (با 26 پله) با حمل وزنه بود. محتوی کلاژن نوع ۱، ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ (MMP-2) و مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-۱ (TIMP-1) در بطن چپ بافت میوکارد پس از تمرین، با روش وسترن بلات؛ و عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا-۱ (TGF-β1) با روش الایزا اندازه گیری شدند. برای تجزیه و تحلیل داده ها از روش تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری $p\leq ۰/۰۵$ استفاده شد. **یافته ها**: تزریق دگزامتازون در سه گروه موجب کاهش معنی دار پروتئین MMP2 و افزایش معنی دار محتوای کلاژن ۱، TIMP1 و TGF-β1 نسبت به گروه کنترل سالم شد؛ اما هر دو نوع تمرین، موجب افزایش معنی دار MMP-2 و کاهش معنی دار کلاژن نوع ۱، TIMP1 و TGF-β1 گردید. **نتیجه گیری**: به نظر می رسد که تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی می تواند همزمان با افزایش فعالیت MMP2 و کاهش محتوای پروتئین کلاژن ۱، TGF-β1 و TIMP-1 در بطن چپ رت ها، یک اثر محافظتی بر ساختار و عملکرد بطن قلبی داشته باشد.

واژه های کلیدی: کلاژن نوع ۱، ماتریکس متالوپروتئیناز-۲، مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-۱، عامل رشدتغییر شکل دهنده بتا۱، تمرین ورزشی

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

*نویسنده مسئول، آدرس: اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، گروه فیزیولوژی ورزشی؛ پست الکترونیکی: a.habibi@scu.ac.ir

مقدمه

-دگزامتازون[1](Dex) قوی ترین گلوکوکورتیکوئید مصنوعی است که در مقایسه با کورتیزول طبیعی و کورتیکوسترون، دارای فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی خالص است. درمان مزمن Dex باعث ایجاد هیپرتروفی میوسیت در موش می شود. مکانیسم بازسازی قلب (هیپرتروفی/تکثیر، فیبروز)، هیپوکسی و کاهش عملکرد بطن چپ با فعال شدن مسیر آنژیوتانسین II[2](Ang II) (قوی ترین محرک بازسازی بطن چپ) مرتبط است(عبدالحکم[3]و دیگران، ۲۰۲۲). علاوه بر این، DEX نشان داده شد که با واسطه گیرنده فعال کننده تکثیرکننده پراکسی زوم δ (PPAR-D)[4] که به شدت در طول هیپرتروفی قلبی و بازسازی نقش دارد، فشار خون را القا می کند (روی[5]و دیگران، ۲۰۰۹). فشار خون بالا باعث ایجاد بازسازی قلب مانند هیپرتروفی پاتولوژیک، کاهش تراکم مویرگ ها و افزایش فیبروز می شود (دوچاتچ[6] دیگران، ۲۰۲۱). فیبروز قلبی فرآیند بازسازی ماتریکس خارج سلولی[7]پاتولوژیک (ECM) است که منجر به ناهنجاری در ترکیب و کیفیت ماتریکس و همچنین اختلال در عملکرد ماهیچه قلب می شود. با این حال، رسوب بیش از حد و مداوم ECM ، به ویژه ترشح کلاژن نوع ۱، منجر به اختلال در عملکرد بافت می شود (هیندرر[8]و دیگران، ۲۰۱۹). کلاژن های فیبریلار بیشترین فراوانی را در میوکارد دارند و جزء ساختاری فیبروز میوکارد را نیز تشکیل می دهند. کلاژن نوع ۱ یک عامل ماتریکس شناخته شده برای فعال سازی ماتریکس متالوپروتئیناز-۲[9] (MMP-2) در انواع مختلف سلول از جمله فیبروبلاست های قلبی موش است. این پدیده ها ممکن است توضیح دهند که چرا برخی از آسیب شناسی ها، از جمله نارسایی قلبی، افزایش MMPs همراه با افزایش فیبروز را نشان می دهند، و چرا درمان هایی که یک جنبه را هدف قرار می دهند، اغلب منجر به کاهش هر دو می شود (گالاگر[10]و دیگران، ۲۰۰۷). MMP ها و انتقال کلاژن توسط مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئینازها[11](TIMPs) سرکوب می‌شوند که با اتصال به مکان‌های فعال MMPs را مهار می‌کنند (کواک[12]و دیگران، ۲۰۱۱). بنابراین، TIMPها ممکن است اثرات بیولوژیکی متعددی با توجه به فعالیت MMP در داخل میوکارد داشته باشند، که می تواند به فرآیند بازسازی بطن چپ[13](LV) مرتبط باشد (گالاگر و دیگران، ۲۰۰۷). علاوه بر این، به خوبی شناخته شده است که عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا-۱ (TGF-β1)[14]یکی از سایتوکین های اصلی تحریک کننده فرآیند فیبروز است (کواک و دیگران، ۲۰۱۱).

افزایش افتراقی الیاف کلاژن یک و سه که در شرایط پاتولوژیک دیده می شوند منجربه عملکرد غیر طبیعی قلب می شود، اما در شرایط فیزیولوژیک (ورزش) میوسیت های قلبی به وسیله شبکه ظریفی از کلاژن احاطه شده اند و هایپرتروفی القا شده در این شرایط همراه با انباشتگی کلاژن نیست (معینی و دیگران، ۲۰۱۹). با توجه به اینکه تغییرات فیزیولوژیکی توسط فعالیت ورزشی

1 Dexamethasone
2 Angiotensin II
3 Abd El-Hakam
4 Peroxisome proliferator activator receptor D
5 Roy
6 Duchatsch
7 Extracellular matrix
8 Hinderer
9 Matrix metalloproteinase2
1 Gallagher 0
1 Tissue inhibitors of metalloproteinases 1
1 Kwak 2
1 Left ventricle 3
1 Transforming growth factor beta 4

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

تأثیر قابل قبولی بر تغییر شکل پاتولوژیکی دارد (گل باش و دیگران، ۲۰۱۸)، می توانند از قلب در برابر فشارها و استرس های پاتولوژیک محافظت کنند. نمونه هایی از پاسخ های عملکردی مهم قلب به ورزش شناسایی شده و دارای مسیرهای سیگنالی فراوان هستند که توانایی کاهش فنوتیپ بیماری ها را درخود دارند که ممکن است فرصت های زیادی را برای اهداف درمانی و پیشگیرانه فراهم آورند (عابد نطنزی و دیگران، ۲۰۲۲).

مطالعات نشان می دهندکه تمرینات ورزشی بر تغییرات کلاژن-۱ و فیبروز قلبی واکنش می دهند. یک دوره تمرین تناوبی خیلی شدید باعث کاهش معنی دار سطوح بافتی کلاژن- ۱، TGF-B1 و افزایش بهبود عملکرد قلبی عضله قلب موش صحرایی بعد از ایسکمی می شود. همچنین تمرینات استقامتی کلاسیک باعث کاهش فیبروز بطن چپ و افزایش در نسبت مویرگی به فیبر بطن چپ، افزایش پروتئین نیتریک اکسید سنتاز[1]اندوتلیال شد. با این حال اثر 10هفته تمرین استقامتی دویدن بر روی نوارگردان را بر میزان رسوب کلاژن در نواحی مختلف قلب رت های گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل هیچ تفاوت معنی داری نداشت (سوری و دیگران، ۲۰۲۱).

همچنین یافته های تحقیقات قبلی نشان داد که تمرینات ورزشی می تواند به بهبود سطوح متالوپروتئینازهای ماتریکس و عوامل التهابی مرتبط به آن ها کمک کند. کاهش بیان و سطح سرمی MMP-2 در رت های صحرایی متعاقب تمرین اختیاری و تمرین تناوبی شدید گزارش شده است (فهام و دیگران، ۲۰۲۰). تحقیق دیگر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن ها موجب کاهش MMP-2 و افزایش TIMP-2 شد و بدتنظیمی ژنی را تعدیل کرد و کاردیومیوپاتی دیابتی و فیبروز را بهبود بخشید (عابد نطنزی و دیگران، ۲۰۲۲). از طرفی نشان داده شده است که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی موجب افزایش معنادار درسطح MMP-2 رت ها شد (فهام و دیگران، ۲۰۲۰).

به علاوه، به اعتقاد محققین فعالیت ورزشی منظم، می تواند تنظیم منفی یا مسدودکننده در آبشار سیگنالینگ TGF-β را با تاثیر بر عوامل فعال کننده آن پدید آورد (عابد نطنزی و دیگران، ۲۰۲۲). در تحقیق رحیمی و دیگران (۲۰۱۷) افزایشTGF-β1 سرمی را بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی حاد گزارش کردند. اما خدیوی بروجنی و دیگران (۲۰۱۲) نشان دادند هشت هفته تمرین مقاومتی تغییر چندانی در میزان TGF- β1 سرمی ندارد.

شواهد تجربی نشان می دهد کـه تمرینات ورزشـی به عنوان یک درمان غیر دارویی برای فشار خون بالا توصیه شده است. قبلاً مشخص شده است که تمرین ممکن است فشار خون بالا ناشی از DEX را از طریق کاهش اختلالات اتونوم مرتبط با بهبود میکروسیرکولاسیون[2]عضله اسکلتی کاهش دهد. همچنین، تمرین فعالیت بارورفلکس را در حیوانات پرفشاری خون ناشی از DEX بهبود می بخشد (دوچاتچ و دیگران، ۲۰۲۱). مطالعات بالینی نشان می دهند که فعالیت ورزشی بلند مدت با شدت متوسط تغییر ساختاری غیر طبیعی قلب را کاهش میدهد و ظرفیت عملکردی، مدت ورزش و کیفیت زندگی را در نارسایی مزمن قلبی توسعه می دهد (گودرزی و دیگران، ۲۰۲۰). از آنجا که مکانیسم‌های سازگاری مولکولی و ژنتیکی القا شده توسط تمرین مقاومتی و استقامتی متفاوت هستند و با هر نوع از فعالیت ورزشی مجموعه‌ای از مسیرهای سیگنالینگ سلولی و ژن های ویـژه ای فعـال مـی‌شـوند (نعمت الهی، ۲۰۲۲). از این رو در مطالعات انجام شده، تاثیر روش های تمرینی مختلف بر بافت قلب مورد توجه قرار

1 Nitric oxide synthase
2 microcirculation

گرفته است. مشخص شده است هر دو تمرین ورزش هوازی (AET) و تمرین مقاومتی (RET) اختلال عملکرد قلبی و فیبروز را کاهش می دهند (فان[1] و دیگران، ۲۰۲۱).

با توجه به پیشینه تحقیقات در مورد اثرات مثبت و منفی DEX بر قلب، اختلاف نظر وجود دارد. برخی از نویسندگان نشان می دهند که درمان DEX باعث هیپرتروفی قلب و اختلال عملکرد همراه با فشار خون بالا می‌شود. این در حالی است که سایر نویسندگان یک اثر محافظتی قلبی را نشان داده اند (دوچاتچ و دیگران، ۲۰۲۱). با این وجود اثر این نوع تمرینات بر عوامل اثر گذار بر فیبروز و بازسازی بافت قلب به درستی مشخص نیست. در زمینه اثر مصرف مزمن DEX و فعالیت ورزشی بر عوامل اثر گذار بر فیبروز و بازسازی قلبی تحقیقات کمی انجام شده است و معدود تحقیقات صورت گرفته به نتایج ناهمسویی دست یافته اند (دی سالوی[2] و دیگران، ۲۰۱۷؛ ژو[3] و دیگران، ۲۰۱۱؛ چن[4] و دیگران، ۲۰۰۵). با توجه به نقش ورزش و فعالیت بدنی در سلامت و پیشگیری و درمان بیماری های به ویژه بیماری های قلبی، به نظر می رسد بررسی اثرات فعالیت های ورزشی مختلف به ویژه تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی بر عوامل موثر بر فیبروز و بازسازی قلب از اهمیت بالایی برخوردار باشد. لذا هدف تحقیق بررسی اثر مصرف مزمن دگزامتازون و یک دوره تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی بر محتوای کلاژن نوع ۱، پروتئین‌های MMP-2 ، TIMP-1 و TGF-β1 بافت قلب در موش‌های صحرایی ماده می باشد.

روش تحقیق

تحقیق حاضر از نوع تجربی و بنیادی با طرح پس آزمون با گروه کنترل بود. برای انجام این تحقیق، تعداد ۱۲ سر رت ماده (چهار هفته ای) از انستیتو پاستور تهران خریداری و به آزمایشگاه حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز انتقال داده شدند. رت ها در قفس های پلاستیکی به ابعاد طول: ۴۵ سانتی متر، عرض: ۳۰سانتی متر و ارتفاع: 15 سانتی متر؛ در شرایط محیطی یکسان (دمای22 تا 25 درجه سانتی گراد و رطوبت نسبی 45 تا ۵۵ درصد) با چرخه ۱۲:۱۲ساعته تاریکی/ روشنایی و دسترسی آزادانه به آب و غذای مخصوص رت ها، نگهداری شدند. نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی، مطابق با راهنمای مؤسسه ملی سلامت انجام شد. همچنین تمامی اعمال انجام شده روی حیوانات، مطابق دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی موسسه ملی سلامت آمریکا[5](NIH) مستخرج از دستورالعمل هلسینکی بود (حبیبی و دیگران، ۲۰۱۷). طرح پژوهش حاضر توسط سامانه کمیته تحقیقات و اخلاق در دانشگاه شهید چمران اهواز بررسی شده و با شناسه (IR.SCU.REC.1402.037) ثبت گردیده است. بعد از یک هفته آشنایی و سازگاری با محیط، دو گروه تمرینی برنامه آشنا سازی با پروتکل تمرینی را آغاز کردند و به مدت دو روز استراحت کردند و به طور تصادفی به چهار گروه سه تایی (کُنگ[6] و دیگران، ۲۰۰۵؛ زنگ[7] و دیگران، ۲۰۱۷؛ سونگ[8] و دیگران، ۲۰۲۰) کنترل سالم، کنترل القا شده با DEX، تمرین تداومی هوازی و تمرین مقاومتی تقسیم شدند. تجویز یا تزریق دارو

1 Fan
2 de Salvi
3Xu
4 Chen
5 National institutes of health
6 Kong
7 Zeng
8Song

(DEX): به منظور القای فشارخون در رت ها با تزریق زیر جلدی DEX با دوز ۰/۱ میلی گرم به ازای هر گرم ۱۰۰ گرم وزن بدن رت در روز به مدت ۱۰ روز ایجاد گردید (هاندا[1]و دیگران، ۱۹۸۴).

آزمون اندازه گیری حداکثر سرعت: آزمون اندازه گیری حداکثر سرعت با سرعت پنج متر در دقیقه شروع و هر سه دقیقه سرعت تردمیل پنج متر در دقیقه افزایش یافت تا رت ها به خستگی (چسبیدن رت ها به انتهای تردمیل) برسند. سرعتی که در آن رت ها به خستگی رسیدند، به عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد (گارسیا[2]و دیگران،۲۰۱۷).

پروتکل تمرین تداومی: یک هفته پیش از اجرای برنامه اصلی برای آشنا سازی رت ها با تمرین، پنج جلسه تمرین در مدت یک هفته با شدت ۵ متر بر دقیقه، به مدت۱۰ دقیقه انجام شد. برنامه تمرین تداومی شامل سه جلسه در هفته صبح (یکشنبه، سه شنبه و پنج شنبه، در روزهای متناوب با تمرینات مقاومتی) اجرا شد. رت ها ابتدا برای گرم کردن به مدت ۵ دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد از حداکثر سرعت بر روی تردمیل دویدند. سپس، با شدت ۶۰ درصد از حداکثر سرعت در هفته اول؛ ۶۵ درصد از حداکثر سرعت در هفته دوم و۷۰ درصد از حداکثر سرعت از هفته سوم به بعد، تمرین تداومی انجام دادند. در پایان، رت ها برای خنک کردن بدن به مدت پنج دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد از حداکثر سرعت انجام دادند (رضایی و دیگران، ۲۰۱۵).

جدول 1: پروتکل تمرین تداومی

هفته ها	زمان فعالیت	گرم کردن	تمرین تداومی	سرد کردن
هفته اول	۱۶ دقیقه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)	۶۰ درصد سرعت بیشینه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)
هفته دوم	۲۴ دقیقه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)	۶۵ درصد سرعت بیشینه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)
هفته سوم	۳۲ دقیقه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)	۷۰ درصد سرعت بیشینه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)
هفته چهارم	۴۰ دقیقه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)	۷۰ درصد سرعت بیشینه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)
هفته پنجم	۴۰ دقیقه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)	۷۰ درصد سرعت بیشینه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)
هفته ششم	۴۰ دقیقه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)	۷۰ درصد سرعت بیشینه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)

پروتکل تمرین مقاومتی: رت ها در یک برنامه یک هفته ای آشنا سازی با صعود از نردبان 26 پله ای با شیب ۸۰ درجه، بدون وزنه شرکت کردند. پروتکل شامل بالارفتن از یک نردبان تمرینی خاص (به طول ۱۱۰ سانتی‌متر، زاویه ۸۰ درجه، ۲۶ پله و فاصله ۲ سانتی‌متر بین هر پله) بود. شدت تمرین مقاومتی در این پروتکل متوسط در نظر گرفته شد. در تمرین مقاومتی با شدت متوسط، پروتکل اصلی تمرین به مدت سه روز در هفته صبح (شنبه، دوشنبه و چهارشنبه) با بار حداکثر ۶۰ درصد: حداکثر ظرفیت

1 Handa
2 Garcia

حمل ارادی[1](MVCC) انجام شد. هر جلسه تمرینی شامل ۱۴ تا ۲۰ بار بالارفتن از نردبان با یک دقیقه استراحت بین هر صعود بود (ماسیدو[2]و دیگران، ۲۰۱۴).

آزمون برای تعیین حداکثر ظرفیت حمل ارادی: هر رت دو روز پس از فرآیند آشنایی برای تعیین حداکثر ظرفیت حمل آن ارزیابی شد. این ارزیابی شامل چهار تا نه بار بالا رفتن از نردبان بود که در آن بارها به تدریج سنگین‌تر می‌شدند. در اولین صعود، ۷۵ درصد از جرم بدن رت استفاده شد. پس از موفقیت در حمل این بار، ۳۰ گرم به دستگاه بار افزوده شد. MVCC رت در آن جلسه تمرینی با سنگین‌ترین وزنی که رت قادر به حمل آن در طول نردبان بود، تعیین شد. شکست در انجام این کار به عنوان ناتوانی رت در صعود از نردبان پس از سه تحریک متوالی به دم آن، تعریف شد. اندازه گیری MVCC در شروع هفته اول ، چهارم و در پایان هفته ششم انجام شد. (ماسیدو و دیگران، ۲۰۱۴).

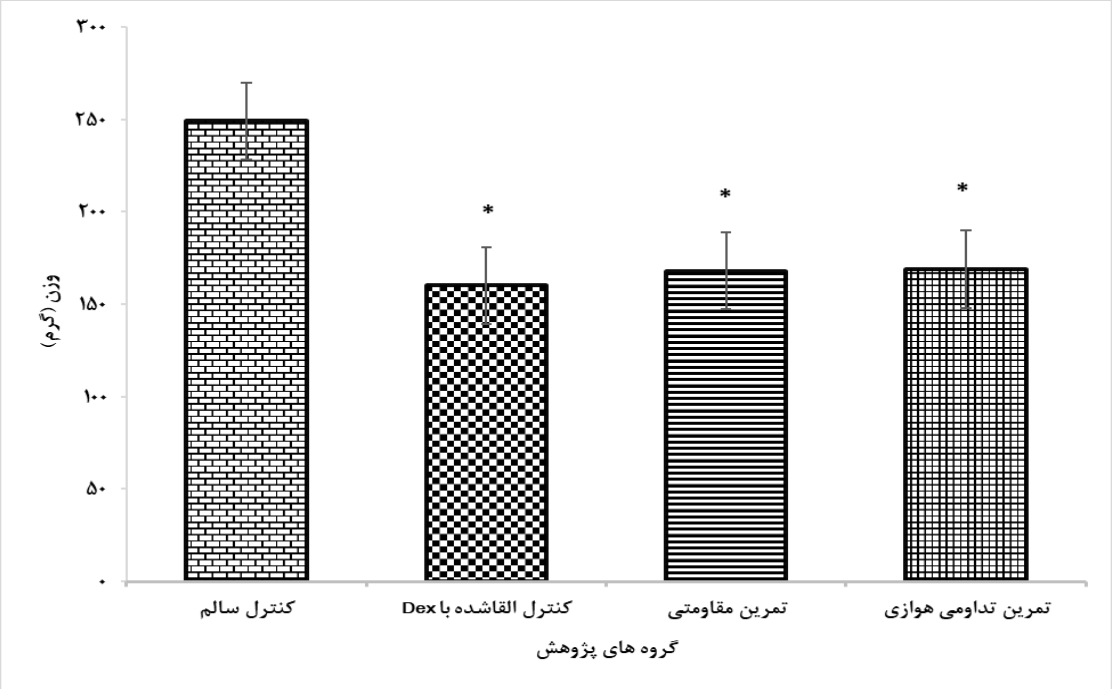
روش نمونه گیری بافت: ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین در ساعت 8 صبح هر چهار گروه پس از القای بیهوشی کامل (با تزریق درون صفاقی ترکیبی از داروی زیلازین و کتامین) قربانی شدند. پس از اطمینان از بیهوشی کامل قفسه سینه باز و قلب برداشته و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده شد سپس با ترازوی دیجیتال با دقت 0/0001 گرم وزن کشی انجام، و بطن چپ جدا شده و به میکروتیوپ منتقل گردید و بلافاصله در ازت مایع و سپس در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد برای مراحل بعد نگهداری شدند. پس از برداشت بافت مورد نظر با استفاده از محلول بوئن یا فرمالین ۱۰%ثابت سازی انجام گرفت (عابدنطنزی و دیگران، ۲۰۲۲).

اندازه گیری محتوی پروتئینی کلاژن نوع ۱، MMP-2 ، TIMP-1 و TGF-β1: برای اندازه گیری مقادیر پروتئین های کلاژن نوع۱، MMP-2 و TIMP-1 از بافت قلب از روش وسترن بلات[3]استفاده شد. پس از استخراج پروتئین، غلظت یکسانی از پروتئین های استخراج شده به روشSDS-PAGE الکتروفورز شده و باندهای پروتئینی به روش بلاتینگ[4]به روی ورقه پلی وینیلیدن دی فلوراید[5](PVDF) منتقل شد. برای شناسایی باند های مربوط به پروتئینهایMMP-2 ، TIMP-1، کلاژن نوع 1 ازآنتی بادی های اولیه شرکت SANTA CRUZ علیه این پروتئین ها استفاده شد. همچنین، از آنتی بادیGAPDH شرکت SANTA CRUZ به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. آنتی بادی های اولیه مناسب MMP-2 (۱:۲۰۰۰)، TIMP-1 (۱:۱۰۰۰)، GAPDH (۱:۱۰۰۰) و و کلاژن نوع ۱ (۱:۲۰۰۰) مورد استفاده قرار گرفتند. این آنتی بادی ها توسط آنتی بادی ثانویه متصل به پراکسیداز شرکت SANTA CRUZ شناسایی شده و با استفاده از لومینساس ظاهر شدند. پس از اسکن از فیلم ظاهر شده، شدت باندهای حاصل با استفاده از نرم افزار دانسیومتری Image J به صورت کمی بیان گردید و نتایج بعد از نرمالیزه شدن در مقابل کنترل داخلی GAPDH یا بتا اکتین به صورت چند برابر گروه از کنترل ارائه شدند (جوکارو دیگران،۲۰۲۰). از طرف دیگر، برای اندازه گیری پروتئین TGF-β1 در بافت قلب، از کیت تجاری ویژه (Rat TGF beta 1 ELISA Kit) با حساسیت کمتر از یک پیکوگرم بر میلی لیتر (روش Sandwich-ELISA) استفاده شد.

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

1 Maximum voluntary carrying capacity
2 Macedo
3 Western blot
4 Blotting
5 Polyvinylidene fluoride

روش های آماری: برای بررسی طبیعی بودن توزیع متغیرها، از آزمون شاپیرو-ویلک[1]؛ برای بررسی همگنی واریانس ها از آزمون لون[2]استفاده شد. پس از اینکه طبیعی بودن توزیع داده ها مشخص گردید؛ از آزمون آماری واریانس یک راهه[3] (ANOVA) برای



تغییرات بین گروهی و از آزمون تعقیبی توکی[4] برای بررسی تفاوت زوجی بین گروه ها استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم افزار SPSS با نسخه ۲۱ و Excle به اجرا درآمد و سطح . معنی داری ۰/۰۵ ≥ p در نظر گرفته شد.

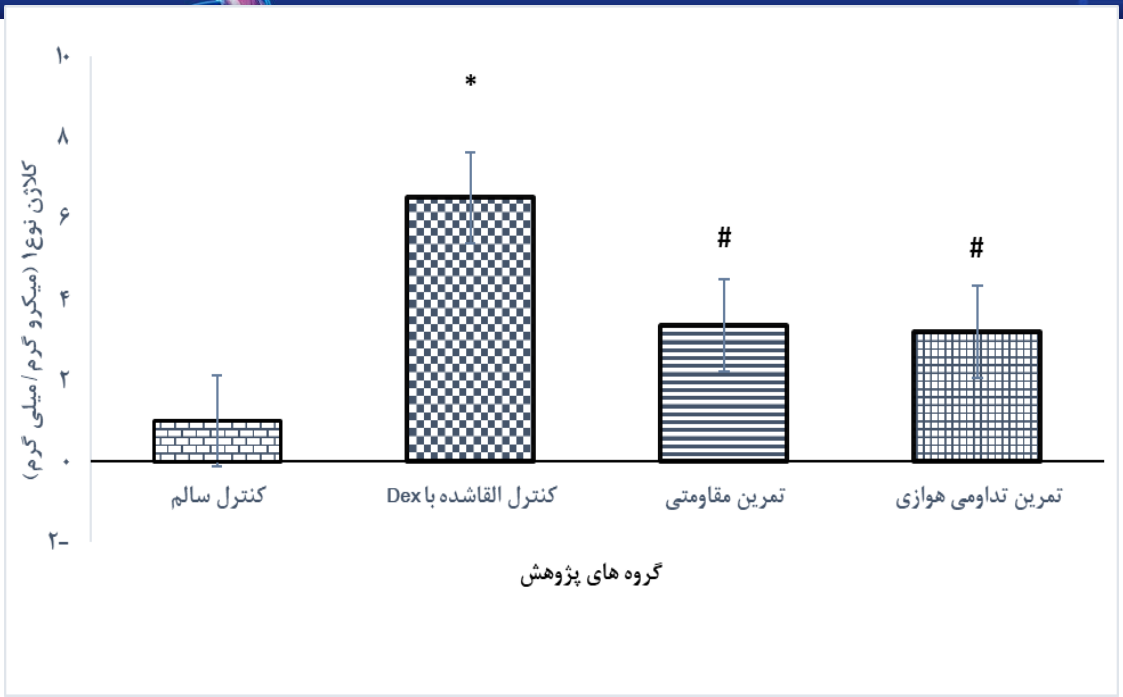
یافته ها

بر اساس نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک راهه، مشخص شد که در پایان دوره تمرین، میانگین وزن رت ها به‌طور معنی داری تغییر کرده است (p=۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که میانگین وزن در گروه‌های تمرینی تداومی هوازی (p=۰/۰۰۴)، مقاومتی (p=۰/۰۰۳) و کنترل القاشده با Dex (p=۰/۰۰۱) به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل سالم؛ کاهش یافته است. اما بین گروه‌های تمرینی و کنترل سالم تفاوت معنی داری وجود نداشت (p=۰/۱۲) (شکل یک).

پیش نویس ویرایش نشده

1 Shapiro-Wilk
2 Levene
3 One-way analysis of variance
4 Tukey

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport



شکل ۱. وزن رت ها در گروه‌های تمرینی و کنترلی. * نشانه کاهش معنی دار در گروه‌های تمرینی تداومی هوازی ، مقاومتی وکنترل القاشده با Dex در مقایسه با گروه کنترل سالم ؛ در سطح معنی داری۰/۰۵>p.

نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک راهه برای محتوای پروتئین کلاژن نوع ۱ (جدول و شکل دو) نشان داد که این شاخص در بین گروه ها تفاوت معنی داری دارد (F= ۸۹/۴۹ ، p=۰/۰۳). در ادامه، نتایج آزمون توکی نشان داد که محتوای کلاژن نوع ۱ در گروه تمرینات تداومی هوازی (p=۰/۰۰۱) و تمرینات مقاومتی (p=۰/۰۰۱) و کنترل القاشده با Dex (p=۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل سالم؛ به طور معنی‌داری افزایش یافته است؛ ضمن آن که این متغیر در گروه کنترل القا شده با Dex، نسبت به گروه تمرینی تداومی هوازی (p=۰/۰۰۱) و نسبت به گروه تمرینی مقاومتی (p=۰/۰۰۱) به طور معنی داری بالاتر بود. از طرف دیگر، بین گروه تمرین تداومی هوازی و گروه تمرین مقاومتی تفاوتی وجود نداشت (p=۰/۹۵) .

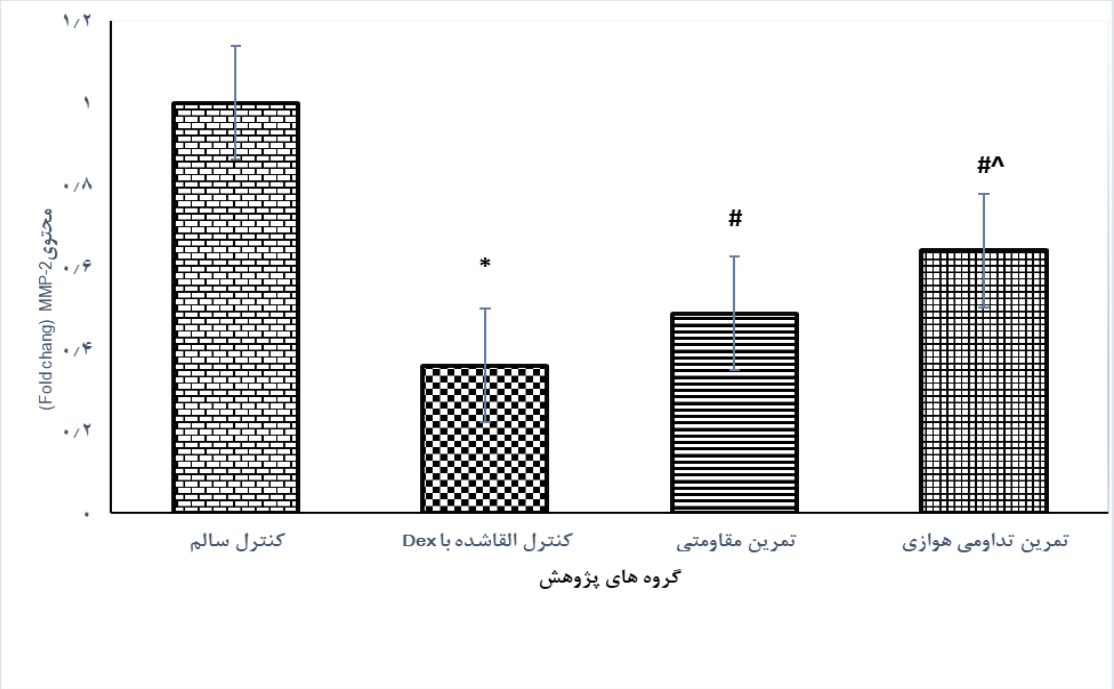
در انتشار ویرایش نشده

شکل ۲. مقایسه میزان تغییرات پروتئین کلاژن نوع ۱ بافت بطن چپ قلب در گروه های مختلف؛ * نشانه افزایش معنی دار گروه کنترل القا شده با Dex نسبت به گروه کنترل سالم؛# نشانه کاهش معنی دار در دو گروه تمرین تداومی هوازی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل القاشده با Dex ؛ سطح معنی داری ۰/۰۵ >p.

نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک راهه در مورد محتوای پروتئین MMP-2 (جدول دو و شکل سه) نشان داد که این شاخص در بین گروه ها تفاوت معنی داری دارد (F=۱۳۲/۷۶ ، p=۰/۰۰۱). در ادامه، نتایج آزمون توکی نشان داد که محتوای MMP-2 در گروه تمرینات تداومی هوازی (p =۰/۰۰۱) و تمرینات مقاومتی (p =۰/۰۰۱) و کنترل القا شده با Dex (p =۰/۰۰۱)؛ نسبت به گروه کنترل سالم، به طور معنی داری کاهش یافته است. همچنین این متغیر در گروه کنترل القا شده با Dex، نسبت به گروه تمرینی تداومی هوازی (p =۰/۰۰۱) و نسبت به گروه تمرینی مقاومتی (p =۰/۰۲)، به طور معنی داری کاهش یافت؛ ضمن آن که در گروه تمرینات مقاومتی نسبت به گروه تمرین تداومی هوازی، به طور معنی داری پایین تر بود (p =۰/۰۳).

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

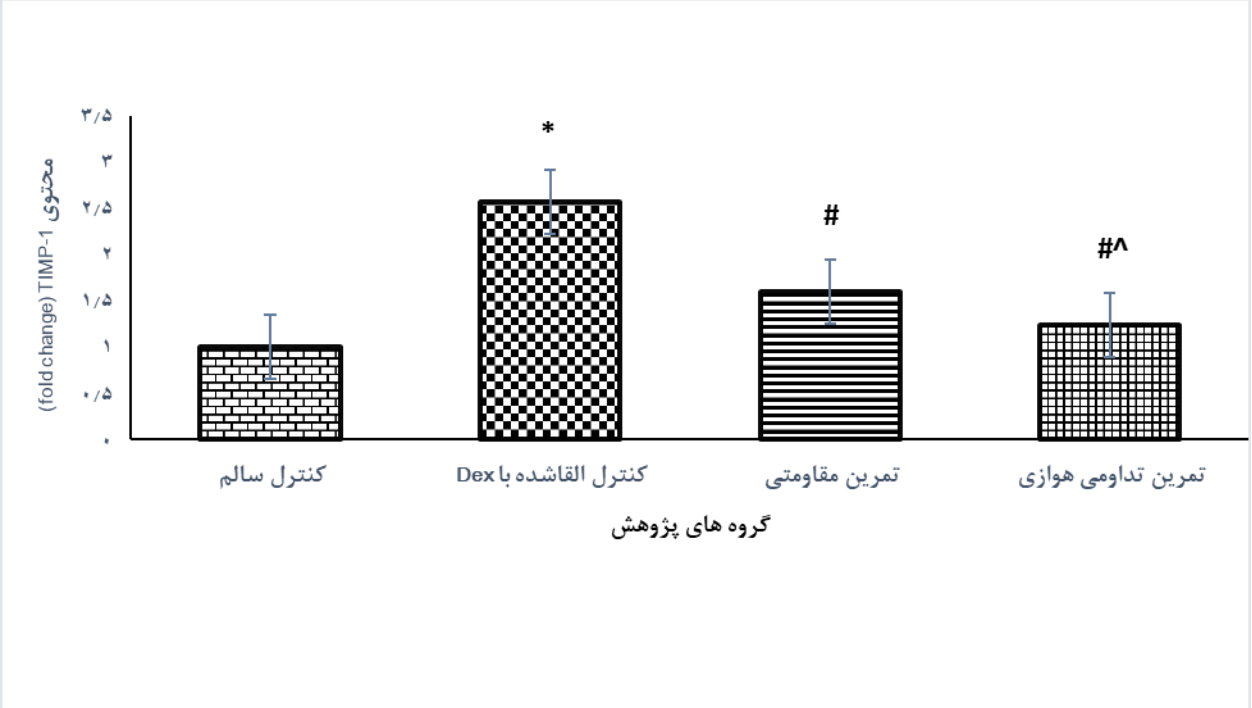
Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport



شکل ۳. مقایسه میزان تغییرات پروتئین MMP-2 بافت بطن چپ قلب در گروه های مختلف؛ * نشانه کاهش معنی دار در گروه کنترل القاشده با Dex در مقایسه با گروه کنترل سالم؛ # نشانه افزایش معنی دار در گروه های تمرینی تداومی هوازی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل القا القاشده با Dex ؛^ نشانه افزایش معنی دار در گروه تمرین تداومی هوازی در مقایسه با گروه تمرینی مقاومتی؛ سطح معنی داری۰/۰۵>p.

نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک راهه در مورد محتوای پروتئین TIMP-1 (جدول دو و شکل چهار) نشان داد که این شاخص در بین گروه ها تفاوت معنی داری دارد (F=۵۶/۹۲ ، p=۰/۰۰۱) را نشان داد. در ادامه، نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که محتوای پروتئین TIMP-1 در گروه تمرینات مقاومتی (p =۰/۰۰۱) و تمرینات تداومی هوازی (p =۰/۰۰۱) و کنترل القا شده با Dex (p =۰/۰۰۱)؛ نسبت به گروه کنترل سالم؛ به طور معنی‌داری افزایش یافته است. همچنین این متغیر در گروه کنترل القا شده با Dex، نسبت به گروه تمرینی تداومی هوازی (p =۰/۰۰۱) و نسبت به گروه تمرینی مقاومتی (p =۰/۰۰۱)، به طور معنی داری افزایش یافت؛ ضمن آن که در گروه تمرینات مقاومتی نسبت به گروه تمرین تداومی هوازی، به طور معنی داری بالاتر بود (p =۰/۰۲).

داوری نشده



شکل ۴. مقایسه میزان تغییرات پروتئین TIMP-1بافت بطن چپ قلب در گروه های مختلف؛ * نشانه افزایش معنی دار در گروه کنترل القاشده با Dex نسبت به گروه کنترل سالم؛ # نشانه کاهش معنی دار در گروه های تمرین تداومی هوازی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل القاشده با Dex ؛^ نشانه کاهش معنی دار در گروه تمرین تداومی هوازی در مقایسه با گروه تمرین مقاومتی؛ سطح معنی داری۰/۰۵>p.

نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک راهه در مورد محتوای پروتئینTGF- β1 (جدول دو و شکل پنج) نشان داد که این شاخص در بین گروه ها تفاوت معنی داری دارد (F=۳۱/۰۹ ، p=۰/۰۰۱). در ادامه، نتایج آزمون توکی نشان داد که محتوای پروتئین TGF-β1 در گروه تمرینات تداومی هوازی (p =۰/۰۳) و تمرینات مقاومتی(p =۰/۰۴) و کنترل القا شده با Dex (p =۰/۰۰۱)؛ نسبت به گروه کنترل سالم؛ به طور معنی‌داری افزایش یافته است. همچنین این متغیر در گروه کنترل القا شده با Dex، نسبت به گروه تمرینات تداومی هوازی (p=۰/۰۰۱) و نسبت به گروه تمرینات مقاومتی (p=۰/۰۰۱)، به طور معنی داری افزایش یافت؛ از طرف دیگر، بین گروه تمرین تداومی هوازی و گروه تمرین مقاومتی تفاوتی وجود نداشت (p =۰/۴۳).

پیش از انتشار ویرایش نشده

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه در خصوص مقایسه متغیرهای وابسته تحقیق

متغیر	گروه ها	میانگین±انحراف معیار	میانگین مربعات	درجه آزادی	F	P
پروتئین کلاژن نوع۱ (fold change)	کنترل سالم	۱±۰/۰۹۲	۱۵/۳۹۰	۳	۸۹/۴۹	۰/۰۰۱*
	کنترل القا شده با Dex	۶/۵±۰/۴۵۹				
	تمرین تداومی هوازی	۳/۲±۰/۰۲۸				
	تمرین مقاومتی	۳/۳±۰/۰۹۵				
پروتئین2-MMP (fold change)	کنترل سالم	1±0/024	0/231	3	132/76	۰/۰۰۱*
	کنترل القا شده با Dex	0/36±0/021				
	تمرین تداومی هوازی	0/64±0/025				
	تمرین مقاومتی	0/49±0/025				
پروتئین1-TIMP (fold change)	کنترل سالم	1±0/039	1/43	3	92/56	۰/۰۰۱*
	کنترل القا شده با Dex	2/57±0/071				
	تمرین تداومی هوازی	1/24±0/082				
	تمرین مقاومتی	1/60±0/085				
پروتئین۱ TGF-β (پیکوگرم/میلی گرم)	کنترل سالم	۴۶/۰۲±۵/۲۹	۷۱۴۷/۲۶	۳	۳۱/۰۹	۰/۰۰۱*
	کنترل القا شده با Dex	۱۶۳/۶۲±۱۲/۳۱				
	تمرین تداومی هوازی	۸۸/۶۹±۵/۸۳				
	تمرین مقاومتی	۱۰۸/۲۹±۹/۶۴				

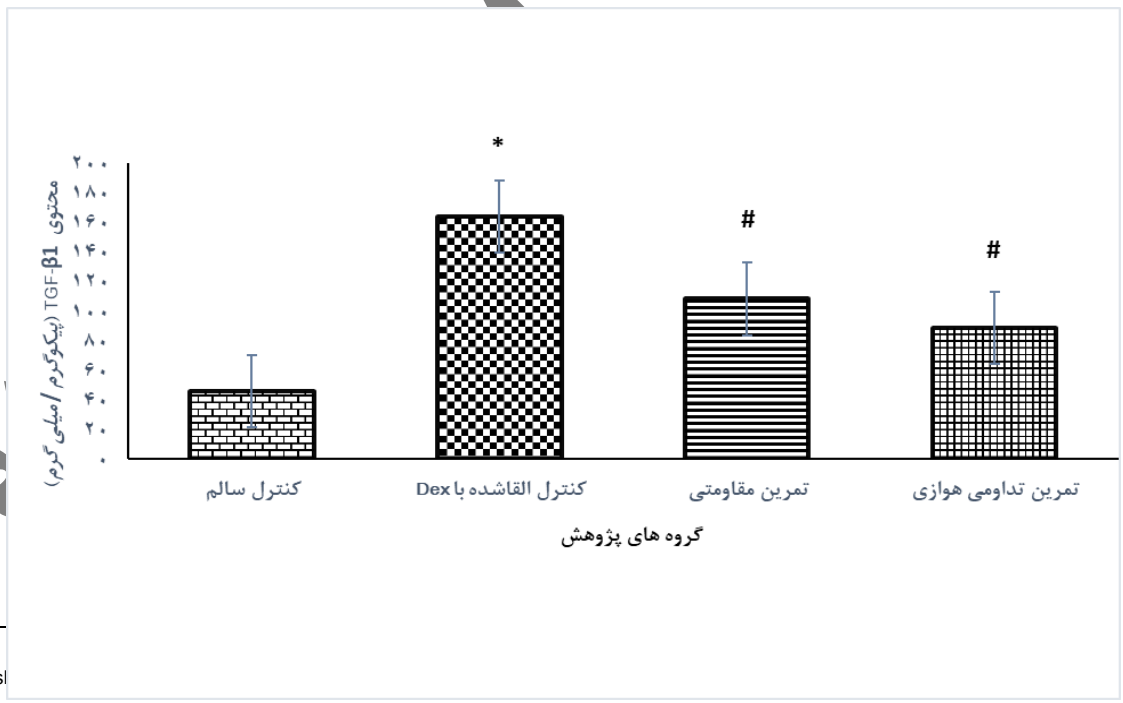
*نشانه تفاوت معنی داری بین گروه ها در سطح۰/۰۵ ≥p .

ویرایش نشده

شکل ۵. مقایسه میزان تغییرات پروتئین TGF-β 1بافت بطن چپ قلب در گروه های مختلف؛ * نشانه افزایش معنی دار در گروه کنترل القا شده باDex نسبت به گروه کنترل سالم؛ # نشانه کاهش معنی دار در گروه های تمرین تداومی هوازی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل القا شده با Dex؛ سطح معنی داری۰/۰۵>p.

بحث

طبق یافته های مطالعه حاضر؛ تزریق Dex باعث افزایش معنی دار میزان محتوای کلاژن نوع ۱ در عضله قلب گروه کنترل القا شده با Dex نسبت به گروه کنترل سالم شد. هم راستا با نتایج تحقیق حاضر، روی و دیگران (۲۰۰۹) در مطالعات خود دریافته اند که مصرف Dex (۳۵ میکروگرم / ۱۰۰ گرم وزن بدن، به مدت ۱۵ روز) از طریق فعال کردن مسیر آنژیوتانسین II باعث افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن، افزایش سطح mRNA پپتید ناتریورتیک دهلیزی و افزایش رسوب کلاژن ها در ماتریکس خارج سلولی بطن چپ می گردد. همچنین، راجاشری و پوواناکریشنان[1](2000)، در پژوهش خود نشان داده اند که محتوای کلاژن نوع ۱ در قلب با تجویز Dex (۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم در هفته، به مدت ۲ هفته) به طور معنی داری کاهش یافت، اما پس از هشت روز دوره ریکاوری با حذف Dex، محتوای کلاژن نوع ۱ افزایش پیدا کرد. در مقابل، دانتاس[2]و دیگران (۲۰۱۵) گزارش کرده اند که Dex (دو میلی گرم بر کیلوگرم وزن حیوان به مدت ۱۰ روز)، باعث هیپرتروفی خفیف قلب و کاهش ۱۵ درصدی کلاژن واقع در آئورت رت ها در مقایسه با گروه کنترل می شود. برخی از مطالعات نیز نشان داده اند که درمان مزمن با گلوکوکورتیکوئیدها، با کاهش بیان mRNAکلاژن نوع ۱ و ۳ در فیبروبلاست‌ها، سنتز کلاژن را مهار می‌کند. علاوه بر این، کورتیکواستروئیدها می‌توانند فعالیت IGF-1 (هورمون مسئول تولید کلاژن) را با مهار فعالیت آنزیمی هیدروکسیلاسیون و گلیکوزیلاسیون پروکلاژن[3]کاهش دهند (دانتاس و دیگران، ۲۰۱۵). بنابراین، درمان با Dex بسته به غلظت و دوره درمان، می‌تواند منجر به اثرات مضر بر روی سیستم قلبی عروقی شود.



1 Rajas
2 Dantas
3 Hydroxylation and Glycosylation of pro-collagen

نسخه پیش از انتشار

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، محتوای کلاژن نوع ۱ پس از اجرای تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی شش هفته ای، کاهش معنی داری پیدا کرد. در همین راستا، دوچاتچ و دیگران (۲۰۱۸) نشان داده اند که تمرین باعث کاهش ضخامت نسبی دیواره[1]بطن چپ (RWT) و کاهش سطح رسوب کلاژن می شود. همچنین، آلوز[2]و دیگران (۲۰۱۴) گزارش کرده اند که تمرین مقاومتی موجب کاهش هیپرتروفی قلبی و رسوب کلاژن در LV می گردد. این نتایج تا حدی از یافته های وربوون[3]و دیگران (۲۰۱۹) حمایت می کند که نشان داده اند تمرینات استقامتی می توانند محتوای کلاژن را در سطح بافت کاهش دهد. مطالعه دیگری نشان داده که تمرین هوازی همراه با ورزش مقاومتی و مکمل ویتامین D، می تواند فیبروز قلبی را با مهار مسیر سیگنالینگ TGF-β/Smads[4] و تنظیم بیان فیبر کلاژن؛ کاهش دهد. اعتقاد بر این است که ورزش می‌تواند مسیر سیگنالینگ TGF β/Smad3 را با تنظیم کردن بیان miR-126 در اگزوزوم های مشتق شده از سلول های پیش ساز اندوتلیال قلب مهار کند و در نتیجه، تمایز بین فیبروبلاست‌های قلبی به میوفیبروبلاست‌ها را تضعیف نماید و تولید الیاف کلاژن را کاهش دهد (فو[5]و دیگران، ۲۰۲۴).

در مطالعه حاضر، تزریق Dex منجر به کاهش معنی دار محتوای پروتئین MMP-2 و افزایش معنی دار محتوای TIMP-1 در عضله قلب گروه کنترل القا شده با Dex نسبت به گروه کنترل سالم شد. در همین راستا، چوانگ[6]و دیگران (۲۰۱۵) نشان داده‌اند که Dex باعث کاهش کلاژن نوع III و پروتئین MMP-2 در سلول‌های عضله ای صاف آئورت رت ها می‌شود. در مقابل، بیانچی[7]و دیگران (۲۰۰۳) گزارش کرده اند که پس از ۲۱ روز درمان با داروی سرکوب کننده سیستم ایمنی (سیکلوسپورین A)، بیان MMP-2 در رت ها افزایش می یابد. لازم به ذکر است که نوع تجویز دارو، دوز و مدت زمان قرار گرفتن در معرض دارو، دلیل ناهمسویی مطالعه ما با مطالعه بیانچی باشد. احتمالا تزریق Dex ممکن است مکانیسم جبرانی فعال شده برای محافظت از اندام باشد که شامل کاهش بیان MMPs یا مهار فعالیت آن توسط TIMP ها و سایر مهارکننده ها می باشد. بنابراین، تحت شرایط فیزیولوژیک، سلول ها ترشح MMPs و TIMPs را در یک سطح ثابت، کنترل می کنند. این امکان ایجاد تعادل بین تخریب و سنتز عناصر ماتریکس خارج سلولی را فراهم می کند. تحت تأثیر عوامل استرس، افزایش سنتز سایتوکاین ها، فاکتورهای رشدی، عامل نکروز تومور آلفا[8]یا رادیکال های آزاد بیان متالوپروتئینازها بالا می رود. کاهش تدریجی فعالیت آنزیم های پروتئولیتیک یا افزایش جبرانی در بیان مهارکننده های متالوپروتئینازها، می تواند منجر به تجمع بیش از حد رشته های کلاژن یا هیپرتروفی سلولی شود (سوروکا[9]و دیگران، ۲۰۲۴).

یافته های پژوهش حاضر نشان داد که اجرای تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی شش هفته ای، به ترتیب موجب افزایش و کاهش پروتئین MMP-2 و TIMP-1 بافت قلب در رت ها می شود. در همین راستا، کارملی[10] و دیگران (۲۰۰۵) در پژوهش خود نشان داده اند که پس از دو هفته برنامه تمرینی دویدن روی نوارگردان با شدت کم و زیاد، تنها در گروه فعالیت شدید میزان فعالیت MMP- 2

1 Relative wall thickness
2 Alves
3 Verboven
4 TGF-β/Smad3 signaling pathway
5 Fu
6 Chuang
7 Bianchi
8 Tumor necrosis factor alpha
9 Surówka
1 Carmeli 0

به طور معنی داری افزایش می یابد. همچنین، رولمن[1]و دیگران (۲۰۰۷) در پژوهش خود گزارش کرده اند که یک جلسه فعالیت پدال زدن به مدت ۶۵ دقیقه، میزان بیان mRNA MMP-2 را افزایش می دهد. علاوه بر این، شیائوهوا[2]و دیگران (2008) در پژوهش خود نشان داده اند که اجرای تمرینات هوازی بر روی نوارگردان، میزان بیان ژن و پروتئین TIMP-1 را به طور معنی داری کاهش می دهد. در مقابل، هادلر اولسن[3]و دیگران، (۲۰۱۵) گزارش کرده اند که تمرینات تناوبی با شدت بالا ،موجب کاهش فعالیت MMP-2 می شوند. همچنین، کواک و دیگران (۲۰۱۱) نشان داده اند که اجرای تمرینات بلندمدت روی نوارگردان، سبب کاهش معنی دار TIMP-1و TGF-β در بافت قلب رت های سالمند می شود. آنیکو[4]و دیگران (۲۰۱۵) در مطالعات خود دریافته اند که استفاده از تمرینات هوازی باعث کاهش معنی دار MMP-9 و افزایش TIMP-1 نسبت به گروه کنترل دیابت می گردد. با این حال، تأثیر انواع مختلف تمرینات ورزشی (با روش‌های متنوع) بر مکانیسم های رگ‌زایی و بازسازی عوامل ECM (مانند MMP-9 و TIMP-1) در بافت‌های مختلف، به‌ویژه میوکارد، نامشخص و مبهم است. مکانیسم اثرگذاری MMP-2 با توجه نوع تمرین و سازگاری ناشی از آن در سلول های عضلانی و کاردیومیوسیت ها متفاوت است. با توجه به داده های این پژوهش، می توان گفت که تمرینات بسته به نوع سیستم انرژی به کار گرفته شده و شدت آن ها، اثرات مختلفی بر مقدار MMP-2 دارند. به طور کلی، تمرین می تواند باعث تنظیم منفی و کاهش بیان FGF2 و MMP-2 و کاهش جایگزینی کلاژن در بطن شود (عابد نطنزی و دیگران، ۲۰۲۲).

در مطالعه حاضر، Dex میزان پروتئین TGF-β1 را هم به طور معنی داری افزایش داد. همسو با این یافته ها، Dex در رت های نوزاد موجب افزایش بیان TGF-β1 عضله قلب گردیده است (باسارئو[5]و دیگران، ۲۰۱۰). در مطالعات تجربی مشخص شده است که تخریب ژنی TGF-β1 و یا تزریق آنتی بادی ضد TGF-β ؛ باعث مهار رشد فیبروز در موش های صحرایی می شود که نشان دهنده نقش مهم TGF-β1 در تجزیه و سنتز کلاژن می باشد (برزگری و دیگران، ۲۰۲۱). زارکو[6]و دیگران (۲۰۰۹) نشان داده اند که افزایش استرس اکسیداتیو از طریق افزایش بیان NADPH اکسیداز و کاهش فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز[7] بیان TGF-β1 را افزایش می‌دهد. در واقع، TGF-β1 سایتوکاینی است که خاصیت آنتی اکسیدانی دارد و در پاسخ به التهاب عضله، بالا می رود. اخیراً مشخص شده رادیکال های آزاد اکسیژن، نقش اصلی و بالادستی را در فعال سازی TGF-β غیرفعال، به فرم فعال دارند. به دنبال این فعال سازی، TGF-β به گیرنده های خود در سطح سلول ها متصل می شود و پیام خود را به داخل سلول فرستاده و باعث افزایش بیان ژن کلاژن می گردد (گودرزی و دیگران، ۲۰۲۰). در این راستا، سارکار[8]و دیگران (۲۰۰۴) نشان داده اند که میوسیت ها در حضور آنژیوتانسین II ممکن است TGF-β1 را ترشح نمایند و TGF-β1 نیز با تحریک تولید اینترلوکین6[9]در فیبروبلاست ها منجر به سنتز افزایش کلاژن می شود. بنابراین، سطوح زیاد آنژیوتانسین II ،گلوگز و استرس اکسیداتیو، ممکن است از طریق کاهش فعالیت MMP-2 و افزایش TGF-β1؛ منجر به تغییر ساختاری و فیبروز قلبی شوند(حبیبیان و خسروی ،۲۰۱۶).

1 Rullman
2 Xiaohua
3 Hadler-Olsen
4 Anikó
5 Bassareo
6 Czarkowska
7 Superoxide dismutase enzyme
8 Sarkar
9 Interleukin 6

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، محتوای TGF-β1 پس از اجرای تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی شش هفته ای، کاهش معنی داری پیدا کرد. در این راستا، گزارش شده که اجرای تمرین مقاومتی با شدت بالا، سبب کاهش محتوای mRNA TGF-β1 می گردد (گوزونی[1]و دیگران ،۲۰۱۷). همچنین، گزارش رجبی و دیگران (۲۰۱۹)، اجرای تمرین مقاومتی باعث کاهش سطوح پلاسمایی TGF-β1 در زنان سالمند می شود. در مقابل، دلشاد و تلاشان (۲۰۲۰) گزارش کرده اند اجرای تمرینات ترکیبی، هوازی-مقاومتی و هوازی، موجب افزایش TGF-β1 سرمی مردان سالمند می شود. شیونگ[2]و دیگران (۲۰۲۳) نشان داده اند که اجرای تمرینات تناوبی بیشینه و تمرینات تداومی زیر بیشینه، منجر به افزایش معنی‌دار بیان ژن TGF- β1 در قلب رت ها می شود. با این حال، خدیوی و دیگران (۲۰۱۲) نشان داده اند که پس از اجرای تمرین مقاومتی، میزان TGF-β1 سرمی تغییر معنی داری نمی کند. از دلایل احتمالی تفاوت در نتایج مطالعات می توان به نوع تمرین (مقاومتی یا استقامتی)، مدت برنامه تمرینی، آزمودنی ها (افراد سالم، سالمند و موش) و نحوه اندازه گیری TGF-β1 (در عضله یا در گردش خون) اشاره کرد. کاهش بیان TGF-β و مهار مسیر پیام رسانی آن می تواند باعث کاهش بیان ژن های دخیل در تولید کلاژن ماتریکس برون سلولی شود. مطالعات پیشین نشان دادند که ورزش هوازی باعث کاهش مقدار TGF-β و متعاقب آن، کاهش مقدار کلاژن بافتی در ماتریکس برون سلولی قلب می شود که می تواند یک مکانیسم محافظتی در برابر فیبروزه شدن قلب باشد (گودرزی و دیگران، ۲۰۲۰). همچنین، انجام تمرینات مقاومتی در طولانی مدت قدرت آنتی اکسیدانی عضله را افزایش داده که می‌تواند منجر به کاهش بیان این عامل گردد (نعمت الهی و دیگران، ۲۰۲۲). گزارش ها در مورد تاثیر فعالیت ورزشی بر ترشح TGF-β و تحریک تولید کلاژن در مقالات مختلف متناقض است. شاید شدت بار تمرینی این تناقض را به چالش بکشد. این سوال یکی از سوالات همیشگی محققان بوده است که چه نوع فعالیت ورزشی می تواند باعث کاهش تولید TGF-β1 به عنوان قوی ترین محرک تولید کلاژن شود ؟ از طرفی انجام تمرینات ورزشی، بیان TIMP را کاهش می دهد و تعادل بین TIMP و MMP را بهبود می بخشد، زیرا تعادل مناسب این دو شاخص به سلامت قلب کمک زیادی می کند. بنابراین، تمرینات ورزشی می توانند اثرات عملکردی خوبی را بر تعدیل کلاژن به عنوان یک عامل درمانی داشته باشند و مراحل مضر رشد بطن چپ را متوقف کنند (باس-استرینگر[3]و دیگران، ۲۰۲۱). هرچند سازوکارهای دقیق تاثیر تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی بر فعالیت MMP-2 و سطوح پروتئینی کلاژن نوع ۱، TIMP-1 و TGF-β1 در رت های القا شده با Dex به طور دقیق شناخته نشده؛ اما بر اساس نتایج تحقیق حاضر به نظر می رسد که دو شیوه تمرینی می تواند مشابه با مداخله دارویی، از طریق کاهش استرس اکسایشی و آنژیوتانسین II و یا مهارگیرنده نوع ۱ آن، منجر به کاهش سطوح کلاژن نوع ۱، TIMP-1 و TGF-β1 و افزایش فعالیت MMP-2 در رت های القا شده با Dex شده باشد.

نتیجه گیری: یافته های مطالعه حاضر نشان از آن دارد که مصرف Dex با اختلال در شاخص های تنظیم فیبروز قلبی مانند افزایش سطوح کلاژن نوع ۱، TIMP-1 و TGF-β1 و کاهش فعالیت MMP-2 همراه است و مزایای بالقوه تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی با شدت متوسط در کاهش فیبروز قلبی ناشی از مصرف Dex، ممکن است تا اندازه ای از طریق کاهش سطوح کلاژن نوع ۱، TIMP1 و TGF-β1 و افزایش فعالیت پروتئولیتیکی MMP-2 قلبی میانجی گری شود. از این جهت برای درک بهتر این سازوکارها به عنوان اهداف درمانی در مدیریت فیبروز قلبی ناشی از مصرف Dex ، نیاز به مطالعات بیشتری است.

1 Guzzoni
2 Xiong
3 Bass-Stringer

تعـــارض منافـــع : تضاد منافعی بین نویسندگان گزارش نشده است.

قدردانی وتشکر : این پژوهش حاصل تلاش نویسندگان این تحقیق است که در دانشگاه شهید چمران اهواز انجام شده است. از تمامی افرادی که در این امر مهم ما را یاری کردند، تشکر می شود.

منابع

Abd El-Hakam, F. E.-Z., Abo Laban, G., Badr El-Din, S., Abd El-Hamid, H., & Farouk, M. H. (2022). Apitherapy combination improvement of blood pressure, cardiovascular protection, and antioxidant and anti-inflammatory responses in dexamethasone model hypertensive rats. *Scientific Reports, 12***(1), 20765, https://doi.org/ 10.1038/s41598-022-24727-z .**

Abednatanzi, H., Gholami, M., & Ghazaliyan, F. (2022). Comparison the effect of one period of anaerobic and resistance training on some metalloproteins affecting heart fibrosis in elderly mice. *Journal of Animal Physiology and Development (Quarterly Journal of Biological Sciences), 4***(60), 49-64. [In Persian], http:// Quarterly Journal of Animal Physiology and Development: ISSN: 9880-1735.**

Alves, J. P., Nunes, R. B., Stefani, G. P., & Dal Lago, P. (2014). Resistance training improves hemodynamic function, collagen deposition and inflammatory profiles: experimental model of heart failure. *PloS one, 9***(10), e110317. https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0110317.**

Barzegari Marvast, H., Choobineh, S., Soori, R., & Akbarnejad, A. (2021). The Effect of 16 weeks of intense endurance training on right ventricle structure in male Wistar rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology, 14***(1), 95-107. [In Persian]. https://doi.org/ 10.52547/joeppa.14.1.95.**

Bass-Stringer, S., Tai, C. M., & McMullen, J. R. (2021). IGF1–PI3K-induced physiological cardiac hypertrophy: Implications for new heart failure therapies, biomarkers, and predicting cardiotoxicity. *Journal of sport and health science, 10***(6), 637-647. https://doi.org/10.1016/ j.jshs.2020.11.009.**

Bassareo, P. P., Abella, R., Fanos, V., & Mercuro, G. (2010). Biomarkers of corticosteroid-induced hypertrophic cardiomyopathy in preterm babies. *Front Biosci (Elite Ed)***, 2, 1460-1471. https://doi.org/ 10.2741/e205.**

Bianchi, R., Rodella, L., & Rezzani, R. (2003). Cyclosporine A up-regulates expression of matrix metalloproteinase 2 and vascular endothelial growth factor in rat heart. *International immunopharmacology, 3***(3), 427-433. https://doi.org/10.1016/S1567-5769(03)00020-1.**

Carmeli, E., Moas, M., Lennon, S., & Powers, S. K. (2005). High intensity exercise increases expression of matrix metalloproteinases in fast skeletal muscle fibres. *Experimental physiology, 90***(4), 613-619. https://doi.org/10.1113/expphysiol.2004.029462.**

Chen, Q. M., Alexander, D., Sun, H., Xie, L., Lin, Y., Terrand, J., ... & Purdom, S. (2005). Corticosteroids inhibit cell death induced by doxorubicin in cardiomyocytes: induction of antiapoptosis, antioxidant, and detoxification genes. *Molecular pharmacology*, *67***(6), 1861-1873.https://doi.org/ 10.1124/mol.104.003814.**

Chuang, T.-D., Pearce, W. J., & Khorram, O. (2015). miR-29c induction contributes to downregulation of vascular extracellular matrix proteins by glucocorticoids. *American Journal of Physiology-Cell Physiology, 309***(2), C117-C125. https://doi.org/ 10.1152/ajpcell.00254.2014.**

Czarkowska-Paczek, B., Zendzian-Piotrowska, M., Bartlomiejczyk, I., Przybylski, J., & Gorski, J. (2009). The effect of acute and prolonged endurance exercise on transforming growth factor-beta1 generation in rat skeletal and heart muscle. *J physiol pharmacol, 60***(4), 157-62. http:// jpp.krakow.pl. PMID: 20065510.**

Dantas, R., Souza, K., Santos, D., Feitosa, V., Fioretto, E., Aires, M., & Marçal, A. (2015). Morphological alterations in the heart and aorta of rats treated with glucocorticoids. *Journal of Morphological Sciences, 32***(04), 231-235. https://doi.org/ 10.4322/jms.065814.**

Delshad, A., & Talashan, M. (2020). A Comparison of the Effects of Two Methods of Aerobic and Combined Exercises on the Changes of Angiogenesis Factor TGF-β1 and Cortisol Hormone in Healthy Elderly Men. *Yafteh*, *21*(**4). [In Persian]. http://eprints.lums.ac.ir/id/eprint/1974.**

de Salvi Guimarães, F., de Moraes, W. M. A. M., Bozi, L. H. M., Souza, P. R., Antonio, E. L., Bocalini, D. S., ... & Medeiros, A. (2017). Dexamethasone-induced cardiac deterioration is associated with both calcium handling abnormalities and calcineurin signaling pathway activation. *Molecular and cellular biochemistry*, **424, 87-98. https://doi.org/10.1007/s11010-016-2846-3.**

Duchatsch, F., Constantino, P. B., Herrera, N. A., Fabrício, M. F., Tardelli, L. P., Martuscelli, A. M., . . . Amaral, S. L. (2018). Short-term exposure to dexamethasone promotes autonomic imbalance to the heart before hypertension. *Journal of the American Society of Hypertension, 12*(**8), 605-613. https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.06.004.**

Duchatsch, F., Tardelli, L. P., Herrera, N. A., Ruiz, T. F., Vicentini, C. A., Okoshi, K., . . . Amaral, S. L. (2021). Dexamethasone and training-induced cardiac remodeling improve cardiac function and arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics, 26*(**2), 189-199. https://doi.org/ 10.1177/1074248420953271.**

Fahham, S., Soori, R., Shabkhiz, F., & Choobineh, S. (2020). Effects of 6-weeks of continuous and HIIT training on gene expression of TGF-B, MMP-2 and TIMP-1 in lung tissues of male wistar rats. *Razi Journal of Medical Sciences,27*(**7), 1-11. [In Persian]. Retrieved from http://rjms.iums.ac.ir.**

Fan, Y., Yu, M., Li, J., Zhang, H., Liu, Q., Zhao, L., . . . Xu, H. (2021). Efficacy and safety of resistance training for coronary heart disease rehabilitation: a systematic review of randomized controlled trials. *Frontiers in cardiovascular medicine*, **8, 754794. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.754794 .**

Fu, G., Wang, Z., & Hu, S. (2024). Exercise improves cardiac fibrosis by stimulating the release of endothelial progenitor cell-derived exosomes and upregulating miR-126 expression. *Frontiers in cardiovascular medicine,* **11, 1323329. https://doi.org/ 10.3389/fcvm.2024 .1323329.**

Gallagher, G. L., Jackson, C. J., & Hunyor, S. N. (2007). Myocardial extracellular matrix remodeling in ischemic heart failure. *Front Biosci, 12*(**1), 1410-1419. https://doi.org/ 10.2741/2157.**

Garcia, N. F., Sponton, A. C., Delbin, M. A., Parente, J. M., Castro, M. M., Zanesco, A., & de Moraes, C. (2017). Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in LDLr-/-mice: role of aerobic exercise training. *American journal of cardiovascular disease, 7*(**2), 64. http:// AJCD.us /ISSN:2160-200X /AJCD0048101.**

Golbashi, R., Gaeini, A., Kordi, M. R., Aboutaleb, N., & Ghardashi Afousi, A. (2018). Effect of one period of high-intensity interval training on myocardial collagen-1 and TGF-Î²1 and cardiac function in post ischemia-reperfusion rats. *Daneshvar Medicine, 26*(**2), 65-74. [In Persian]. Retrieved from http://cientific-Research Journal of Shahed University,25th Year, No.135.June- July 2018.**

Goodarzi, F., Abednatanzi, H., Nikbakht, H. O., Ebrahimb, K., & Ghazaliyan, F. (2020). Effects of Eight Weeks Aerobic Exercise on the Signaling Pathway of Cardiac Fibrosis in Elderly Rats. *Journal of Knowledge And Health, 14*(**4), 48-53. [In Persian]. https://doi.org/10.22100 /jkh.v 14i4.2324.**

Guzzoni, V., Marqueti, R. D. C., Durigan, J. L. Q., Faustino de Carvalho, H., Lino, R. L. B., Mekaro, M. S., ... & Selistre-de-Araujo, H. S. (2017). Reduced collagen accumulation and augmented MMP-2 activity in left ventricle of old rats submitted to high-intensity resistance training. *Journal of Applied Physiology, 123*(**3), 655-663. https://doi.org/ 10.1152/japplphysiol.01090.2016.**

Habibi, J., Bashiri, J., Nourazar, A., & Purrazi, H. (2017). Effect of three months aerobic training on Wnt-signaling pathway in skeletal muscle of male rats. *Razi Journal of Medical Sciences,24*(**7),7-16. [In Persian]. Retrieved from http:// http://rjms.iums.ac.ir.**

Habibian, M., & Khosravi, M. (2016). The Effect of 8 weeks regular swimming exercise on the cardiac levels of matrix mettaloproteinase-2 and transforming growth factor-β1 in diabetic rats. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism, 15***(2), 67-74. [In Persian]. Retrieved from http:// Iranian journal of Diabetes and Metabolism; Vol.15, No 2, 2016.**

Hadler-Olsen, E., Solli, A. I., Hafstad, A., Winberg, J. O., & Uhlin-Hansen, L. (2015). Intracellular MMP-2 activity in skeletal muscle is associated with type II fibers. *Journal of cellular physiology, 230***(1), 160-169. https://doi.org/10.1002/jcp.24694.**

Handa, M., Kondo, K., Suzuki, H., & Saruta, T. (1984). Dexamethasone hypertension in rats: role of prostaglandins and pressor sensitivity to norepinephrine. *Hypertension, 6***(2_pt_1), 236-241. Retrieved from http://ahajournals.org؛ PMID : 6373587.**

Hinderer, S., & Schenke-Layland, K. (2019). Cardiac fibrosis–a short review of causes and therapeutic strategies. *Advanced drug delivery reviews***, 146, 77-82. https://doi.org/ 10.1016/j.addr.2019.05.011.**

Jokar, M., Sherafati Moghadam, M., & Salesi, M. (2020). The effect of endurance exercise on the content of ampk and pgc-1α proteins in the left ventricular heart tissue of rats with type 2 diabetes. *Iranian Journal of Diabetes and Metabolism, 19***(5), 252-260. [In Persian]. Retrieved from http:// ijdld.tums.ac.ir.**

Khadivi Borujeny, A., Marandi, M., Haghjooy Javanmard, S., Rajabi, H., Khadivi Burojeny, Z., & Khorshidi Behzadi, M. (2012). Effect of eight weeks of resistance training on some signaling factors affecting on the satellite cells in wistar rats. *Journal of isfahan medical school*, *30***(207), 1500-1511. [In Persian]. https:// mui.ac.ir.**

Kong, S. W., Bodyak, N., Yue, P., Liu, Z., Brown, J., Izumo, S., & Kang, P. M. (2005). Genetic expression profiles during physiological and pathological cardiac hypertrophy and heart failure in rats. *Physiological genomics, 21***(1), 34-42. https://doi.org/ 10.1152/physiolgenomics.00226 .2004**

Kwak, H.-B., Kim, J.-h., Joshi, K., Yeh, A., Martinez, D. A., & Lawler, J. M. (2011). Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. *The FASEB journal, 25***(3), 1106. https://doi.org/ 10.1096/fj .10-172924.**

Macedo, A. G., Krug, A. L., Herrera, N. A., Zago, A. S., Rush, J. W., & Amaral, S. L. (2014). Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology***, 143, 357-364. https://doi.org/ 10.1016/j.jsbmb.2014.05.010.**

Moini, A., Farsi, S., Hoseini, S., & Mehrzad, M. (2019). The effect of resistance training on the expression of cardiac muscle growth regulator messenger genes in obese male rats. *Armaghane danesh, 24***(5), 935-949. [In Persian]. Retrieved from http:// Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ).**

Nematalahi, M., Farzaneh, H. A., & Farzanegi, P. (2021). TGF-β, 1 response to eight weeks combined training with different orders in slow and fast twitch muscles in Wistar rats. *Razi J Med Sci, 28***(8), 11-20. [In Persian]. Retrieved from http://rjms.iums.ac.ir.**

Pósa, A., Szabó, R., Kupai, K., Baráth, Z., Szalai, Z., Csonka, A., ... & Varga, C. (2015). Cardioprotective Effects of Voluntary Exercise in a Rat Model: Role of Matrix Metalloproteinase-2. *Oxidative medicine and cellular longevity, 12***(1), 876805. https://doi.org/10.1155/2015/876805.**

Rahimi, R., & Nejad, H. S. (2017). Effects of β-Hydroxy-β-Methylbutyrate Supplementation on IL-4, IL-10 and TGF-β1 during Resistance Exercise in Athletes. *Research in Exercise Nutrition 1***(1): 15-21. [In Persian]. https://doi.org/ 10.34785/J019.2022.524.**

Rajabi, P., Isanejad, A., Samadi, A., & Amini, H. (2019). The effect of resistance training with theraband on the transforming growth factor-β in the elderly women. *Immunoregulation*, *1***(2), 81-86. [In Persian]. https://doi.org/ 10.32598/Immunoregulation.1.2.75.**

Rajashree, S., & Puvanakrishnan, R. (2000). Alterations in collagen metabolism in heart and kidney on dexamethasone administration in rats. *Indian Journal of Experimental Biology, 38***(11), 1117-1123. Retrieved from http://Indian J Exp Biol . 2000 Nov;38(11):1117-23**

Rezaei, R., Nourshahi, M., Bigdeli, M. R., Khodagholi, F., & Haghparast, A. (2015). Effect of eight weeks continues and HIIT exercises on VEGF-A and VEGFR-2 levels in stratum, hippocampus and cortex of wistar rat brain. *Journal of Sport and Exercise Physiology*, *8***(2), 1213-1221. [In Persian]. https://doi.org/ 10.48308/joeppa.2015.98757.**

Roy, S. G., De, P., Mukherjee, D., Chander, V., Konar, A., Bandyopadhyay, D., & Bandyopadhyay, A. (2009). Excess of glucocorticoid induces cardiac dysfunction via activating angiotensin II pathway. *Cellular Physiology and Biochemistry, 24***(1-2), 1-10. https://doi.org/ 10.1159/000227803.**

Rullman, E., Rundqvist, H., Wågsäter, D., Fischer, H., Eriksson, P., Sundberg, C. J., ... & Gustafsson, T. (2007). A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle. *Journal of applied physiology, 102***(6), 2346-2351. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00822.2006.**

Sarkar, S., Vellaichamy, E., Young, D., & Sen, S. (2004). Influence of cytokines and growth factors in ANG II-mediated collagen upregulation by fibroblasts in rats: role of myocytes. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 287***(1), H107-H117. https://doi.org/ 10.1152/ajpheart.00763.2003.**

Song, D., Sun, L., Dubois, D. C., Almon, R. R., Meng, S., & Jusko, W. J. (2020). Physiologically based pharmacokinetics of dexamethasone in rats. *Drug Metabolism and Disposition, 48***(9), 811-818. https://doi.org/ 10.1124/dmd.120.091017.**

Soori, R., & Pournemati, P. (2021). Effect of high-intensity interval training on tissue changes of collagen type 1 and fibrosis percent in male rats with myocardial infarction. *Koomesh, 23***(2), 267-274. [In Persian]. Retrieved from http:// Koomesh Journal.semums.ac.ir.**

Surówka, A., Żołnierczuk, M., Prowans, P., Grabowska, M., Kupnicka, P., Markowska, M., . . . Szumilas, K. (2024). The Effects of Chronic Immunosuppressive Treatment on Morphological Changes in Cardiac Tissue and the Balance between Matrix Metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and Their Inhibitors in the Rat Heart. *International Journal of Molecular Sciences, 25***(8), 4468. https://doi.org/ 10.3390/ijms25084468.**

Verboven, M., Cuypers, A., Deluyker, D., Lambrichts, I., Eijnde, B. O., Hansen, D., & Bito, V. (2019). High intensity training improves cardiac function in healthy rats. *Scientific Reports, 9***(1), 5612. https://doi.org/ 10.1038/s41598-019-42023-1. 10.1016/j.ejphar.2011.06.019.**

Xiong, Y., Wang, J., Huang, S., & Cao, Y. (2023). Investigating the effect of exercise on the expression of genes related to cardiac physiological hypertrophy. *Cellular and Molecular Biology, 69***(5), 63-69. https://doi.org/ 10.14715/cmb/2023.69.5.11.**

Xu B, Strom J, Chen QM. (2011). Dexamethasone induces transcriptional activation of Bcl-xL gene and inhibits cardiac injury by myocardial ischemia. *European journal of pharmacology;668***(2-1):.200-194. https://doi.org/ 10.1016/j.ejphar.2011.06.019.**

Xu, X., Wan, W., Powers, A. S., Li, J., Ji, L. L., Lao, S., . . . Zhang, J. Q. (2008). Effects of exercise training on cardiac function and myocardial remodeling in post myocardial infarction rats. *Journal of molecular and cellular cardiology, 44***(1), 114-122. https://doi.org/ 10.1016/j.yjmcc.2007.10.004.**

Zeng, S., Qiao, H., Lv, X.-w., Fan, D., Liu, T., & Xie, D. (2017). High-dose dexamethasone induced LPS-stimulated rat alveolar macrophages apoptosis. *Drug Diesign,Development and Therapy***, 3097-3104. https://doi.org/ 10.2147/DDDT.S147014.**