www.mums.ac.ir
Medical Journal of Mashhad
University of Medical Sciences
Vol. 67, No.3, P: 728-742
Jul-Sep2024

مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد
سال ۶۷، شماره ۳
مرداد-شهریور ۱۴۰۳ صفحه ۷۴۲-۷۲۸

مقاله اصلی

بررسی تغییرات برخی ژن‌های مؤثر بر رگ زایی عضله قلبی متعاقب هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی موش‌های صحرایی نر ویستارچاق

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۰۴- تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۶/۲۰

فریبا درخشنده‌فر[۱]
جمشید بنایی بروجنی*[۲]
سعید کشاورز[۳]
الهام افتخاری[۴]

[۱] دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران
[۲] استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران (نویسنده مسئول)
[۳] استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران
[۴] استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

Email: jamshid.banaii@gmail.com

خلاصه

مقدمه: چاقی سبب بروز برخی بیماری‌ها مانند بیماری‌های قلبی‌عروقی می‌شود که انجام فعالیت‌های ورزشی می‌تواند در کاهش این عوارض دخیل باشد. هدف از پژوهش حاضر، بررسی تغییرات برخی ژن‌های مؤثر بر رگ زایی عضله قلبی متعاقب هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی موش‌های صحرایی نر ویستارچاق بود.

روش کار: روش پژوهش تجربی با طرح پیش‌آزمون، پس‌آزمون و گروه‌های کنترل و تجربی بود. پژوهش حاضر، ۲۴ موش صحرایی نژاد ویستارنر چاق با سن هشت هفته و وزن ۳۴/۰۰±۳۵۶/۶۱ گرم، به‌صورت تصادفی به سه گروه؛ استقامتی (۸سر)، مقاومتی (۸سر) و کنترل (۸سر) تقسیم شدند. موش-های گروه‌های تجربی به مدت هشت هفته، هفته‌ای پنج جلسه تمرینات استقامتی با شدت ۷۰ تا ۸۰درصد سرعت بیشینه و مقاومتی با شدت ۵۰ تا ۱۲۰ درصد وزن بدن را انجام دادند و برای اندازه-گیری بیان ژن از روش Real Time-PCR و جهت اندازه‌گیری مقادیر پروتئین از روش وسترن بلات استفاده شد. از روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین اختلاف بین گروها در سطح معنی‌داری P≥۰/۰۵ استفاده شد.

نتایج: داده‌های این تحقیق نشان داد تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش معنادار بیان ژن Piezo1 (P=/۰۰۱)، بیان ژن Yoda1 (P=/۰۰۱)، و مقادیر پروتئین‌های FSTL-1 (P=/۰۰۱) و NFDF (P=/۰۰۱)، نسبت به گروه کنترل شد اما تفاوتی بین گروه‌های تجربی مشاهده نشد (P=۰/۰۵۵، P=۰/۳۸۷، P=۰/۹۳۶، P=۱/۰۰).

نتیجه‌گیری بر اساس نتایج این پژوهش، تمرینات استقامتی و مقاومتی با ایجاد تغییرات در سطوح برخی فاکتورها در کاهش عوارض ناشی از چاق مؤثر باشد.

کلمات کلیدی: تمرینات استقامتی، تمرینات مقاومتی؛Piezo1، Yoda1، FSTL-1، NFDF، چاقی

مقدمه

از مشکلات اساسی ناشی از افزایش وزن و چاقی، بروز اختلالات متابولیکی و بیماری‌های مختلف ازجمله بیماری‌های قلبی‌عروقی می‌باشد. آسیب‌های سلولی ناشی از التهاب و فشارهای مکانیکی سلولی وارد بر سلول‌های مختلف بدن، منجر به ترشح انواع عوامل پیش‌التهابی و شروع مکانیزم‌های دفاعی بدن می‌شود (۱). به‌مرورزمان، بدن توانایی خود را در مواجهه با این فشارها و التهابات از دست می‌دهد و سبب بروز انواع بیماری‌ها می‌شود. برخی بیماری‌ها که در اثر فشارهای مداوم مکانیکی و بروز التهاب ایجاد می‌شود شامل بیماری‌های قلبی-عروقی، استئوآرتریت، مقاومت به انسولین است که در افراد چاق بروز این بیماری‌ها دوچندان گزارش شده است (۲). در سال‌های اخیر مطالعات گسترده‌ای به بررسی کانال‌های فشاری-یونی مانند کانال‌های **Piezo1** اشاره‌کرده‌اند (۳). این کانال‌ها که در پاسخ به تحریکات مکانیکی و برخی یون‌ها حساس هستند، شروع برخی سیگنال‌های درون‌سلولی مانند کاهش فرآیندهای التهابی را آغاز می‌کنند و نقش حیاتی در کاهش بروز و پیشرفت بیماری‌های التهابی مزمن دارند (۴). **Piezo1** با قرارگیری بر روی غشای سلولی، با کانال‌های اطراف خود در ارتباط می‌باشد و در تشخیص نیروهای وارده به سلول دارای عملکردی ویژه است. **Piezo1** به دلیل دارا بودن غشای لیپیدی، شبکه آندوپلاسمی و پوشش هسته‌ای سلول کارکردهای مختلفی مانند سنتز پروتئین، ترشح، مهاجرت، تکثیر و مهار آپوپتوز را تحت‌فشار مکانیکی را انجام می‌دهد(۵). درزمان اعمال تنش مکانیکی به غشای سلول، **Piezo1** ورود یون‌های پتاسیم و سدیم را تسهیل می‌کند که به‌محض ورود این یون‌ها، عملیات ضدالتهابی **Piezo1** مانند کاهش تولید اینترلوکین۶ و اینترلوکین۱ بتا، مونوسیت شیمیتاکسی ۱ و ۳ ، مهار فعالیت فاکتور نکروز هسته‌ای کاپا و کاهش بیان مولکول‌های چسبنده مانند مولکول‌های چسبنده عروقی و داخل سلولی و کاهش فاکتورهای پروتئین واکنشی**C**، آمیلوئید سرمی**A**، فیبرونوژن، **TNFa**، **IL-6** و **IL-1b** آغاز می‌شود. (۶). **Piezo1** سبب رشد سلول‌های چربی بالغ توسط تحریک ترشح فاکتور رشد فبروبلاست۱ می‌شود که این فاکتور در کاهش توده چربی نقش مهمی دارد (۷). با بررسی تحقیقات و پژوهش‌ها، مشاهده‌شده است که **Piezo1** در اثر انجام فعالیت‌های ورزشی ، در کاهش توده چربی نقش مهمی دارد (۸). در تائید این نکته، فعالیت **Piezo1** با کاهش تعداد سلول‌های چربی، افزایش التهاب در بافت چربی سفید، کاهش توده چربی و افزایش حساسیت به انسولین منجر به کاهش چاقی می‌شود (۹). از طرفی **Piezo1** پژوهشی نیز گزارش کرد **Piezo1** با تحریک سلول-های ماهواره‌ای، فاکتورهای میوژنیک مانند **Myf-5** یا **My** در افزایش توده عضلانی تأثیرگذار است (۱۰). پژوهشی گزارش کرد که موش‌های نر دیابتی افزایش معنی‌داری درافزایش بیان ژن **Piezo1** متعاقب تمرینات تناوبی شدید تجربه کردند (۱۱). بیچ و همکاران (۲۰۱۸)، گزارش کردند که با انجام فعالیت‌های ورزشی مکانیزم تنش برشی در عروق ایجاد می‌شود که با افزایش فعالیت **Piezo1** به‌واسطه‌ی افزایش نیتریک اکساید همراه است که کاهش فشارخون سیستولیک و دیاستولیک که در حین ورزش به‌واسطه‌ی فعال شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ از مسیر کانال‌های ارتباطی گزارش شد اما مکانیزم دقیق آن هنوز مشخص نیست (۱۲). پژوهشی‌های دیگری بیان کرد که احتمالاً فعال شدن کانال‌هایی بنام یودا در فعالیت **Piezo1** متعاقب تنش برشی ناشی از فعالیت ورزشی نقش دارد اما این مکانیزم به مطالعات گسترده‌تری نیاز دارد (۱۳, ۱۴). **Yoda1** یکی از فعال‌کننده‌های آگونیستی کانال‌های **Piezo1** می‌باشد و از طرفی عملکردهای گوناگونی را تنظیم می‌کند که شامل هموستاز اسمزی، حس حرکت در سلول‌های پوششی و احشایی، حس عمقی، جریان خون و هموستاز اپیتلیال و تنظیم فشارخون و حجم گلبول‌های قرمز است. این فعال‌کننده با توسط مکانیزم‌های مختلفی ازجمله مسیر**ROS** و فاکتور**IL6** با از افزایش جریان کلسیمی ممانعت به عمل می‌آورد که درنهایت در کاهش آتروفی و آپوپتوز سلولی تأثیرگذار است.

این مسیر داخل سلولی از تولید التهاب و آتروفی میوکارد و عضلات اسکلتی ممانعت می‌کند (۱۵, ۱۶).

علاوه بر این، فعالیت‌های ورزشی مختلف به‌عنوان محرکی برای ایجاد سازگاری‌های مختلف در بافت‌های بدن مانند رگ زایی در عضله قلبی مطرح بوده است. رگ زایی فرآیندی است که عملکرد اندوتلیوم را به‌سوی تولید عروق خونی جدید یا شاخه زدن به عروق خونی قبلی سوق می‌دهد. رگ زایی، نوعی سازگاری به تحریکات فیزیولوژیکی مانند تمرینات ورزشی است که افزایش نیازهای متابولیکی بافت را جبران می‌کند. در فرآیند رگ زایی، آندوتلیوم در پاسخ به محرک‌های استرسی گوناگون باواسطه عوامل آنژیوژنیکی (عوامل رگ زا) و آنژیوستاتیکی (عوامل بازدارنده) عملکرد متفاوت نشان می‌دهد. در شرایط طبیعی، بین عوامل آنژیوژنیکی و آنژیوستاتیکی تعادل برقرار است (۱۷). موقعیت‌های پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی ازجمله فعالیت‌های ورزشی می‌تواند این تعادل را برهم زند و به‌عنوان محرکی برای شروع فرآیند آنژیوژنز مطرح هستند. یکی از اثرات فعالیت‌های ورزشی در سطح مولکولی که موجب ایجاد تغییرات فاکتورهای رگ زایی می‌شود، ترشح سکرتوم‌ها (پروتئین‌ها) از سلول‌های عضلانی می‌باشد. این پروتئین‌های ترشحی از سلول‌ها، نقش مهمی را در ارتباطات بین سلولی و بین بافتی و مسیرهای سیگنالینگ در شرایط توسعه و رشد بافتی و پاسخ به استرس‌های مختلف نظیر فعالیت ورزشی برعهده دارند. سکرتوم‌هایی که در قلب ایجاد می‌شوند، به‌عنوان کاردیوکاین‌ها شناخته می‌شوند. سلول‌های قلبی ازجمله میوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های پیش ساز عروقی کاردیوکاین‌ها را در پاسخ به تغییرات فیزیولوژیک و شرایط پاتولوژیک محیط قلبی ترشح می‌کنند (۱۸). ازجمله کاردیوکاین‌ها می‌توان به عامل شبه فولستاتین-۱ اشاره کرد. **FSTL-1** یک میوکین یا آدیپوکین است که با مکانیسم‌های مختلفی مانند بهبود عملکرد اندوتلیال، سرکوب تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف و کاهش ضخیم شدن شریان، نقش بالقوه‌ای در پیشگیری از تصلب شرایین ایفا می‌کند (۱۹). برکنار پروتئین **FSTL-1**، نقش‌های حفاظتی و ترمیمی فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از عصب از طریق تغییرات در فاکتور رشدی اندوتلیال عروقی بررسی‌شده است. عامل **NDNF** یک پروتئین ترشحی گلیکوزیله شده با دومین فیبرونکتین نوع سه است که ابتدا مشخص شد در مغز و نخاع موش‌های مایس بیان می‌شود و به مهاجرت و رشد نورونی هیپوکمپ رت‌ها کمک می‌کند. همچنین، این پروتئین در بازسازی سلول‌های عصبی و ترمیم نورون‌ها بعد از بیماری‌های دژنراتیو عصبی مؤثر است (۲۰). همچنین **NDNF** از دژنراتیو میوبلاست‌ها محافظت می‌کند که یکی از نقش‌های مهم این فاکتور محسوب می‌شود (۲۱). درباره بیان این پروتئین از سایر بافت‌ها نظیر عضلهٔ اسکلتی و عضله قلبی، پژوهش‌ها محدود هستند. دلگادو و همکاران (۲۰۲۳)، بیان کردند که پروتئین **FSTL-1** و **NDNF** به‌عنوان مایوکاین می‌توانند از عضله اسکلتی بیان شوند و در اثر فعالیت‌های ورزشی میزان آن‌ها افزایش یابد (۲۲). **FSTL-1** و **NDNF** به‌واسطه‌ی فعال‌سازی گیرنده‌های بتا۳ آدرنژنیک، سبب بیان ژن‌های گیرنده فعال‌شده با تکثیرکننده پراکسی زوم گاما و پروتئین جفت نشده۱ می‌شود که افزایش این دو فاکتور منجر به افزایش حالت ترموژنیک بافت چربی قهوه‌ای می‌شود و همچنین با فعال کردن آدنوزین مونوفسفات حلقوی سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های لیپولیزی مانند هورمون حساس به لیپا می‌شود که مجموع این تغییرات در کاهش توده چربی و کاهش وزن در افراد چاق مهم هستند (۲۳, ۲۴). جی و همکاران (۲۰۲۴) گزارش کردند که تمرینات با شدت بالا سبب افزایش سطوح سرمی **FSTL-1** در مردان جوان با وزن نرمال می‌شود (۲۵). همچنین دامای و همکاران (۲۰۲۳) در یک مقاله مروری گزارش کردند که تمرینات تناوبی استقامتی سبب افزایش بیان ژن و سطوح سرمی **FSTL-1** می‌شود که این تغییرات با کاهش بروز بیماری‌های قلبی عروقی همسو بود (۲۶).

با توجه به نبود پژوهش‌های انجام‌گرفته درزمینه‌ی تأثیر فعالیت‌های ورزشی مانند تمرینات استقامتی و مقاومتی و مقایسه این تمرینات بر این فاکتورها و موارد ذکرشده، این تحقیق در نظر دارد به بررسی تغییرات برخی ژن‌های مؤثر بر رگ زایی

عضله قلبی متعاقب هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی موش‌های صحرایی نر ویستارچاق بپردازد.

روش کار

روش پژوهش تجربی با طرح پیش‌آزمون، پس‌آزمون و گروه‌های کنترل و تجربی بود. آزمودنی‌های تحقیق: تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر ویستار چاق با سن هشت هفته و وزن ۳۴/۰۰ ± ۳۵۶/۶۱ (گرم) از انستیتو رازی خریداری شدند. رت¬ها بر اساس دستورالعمل¬های انجمن حمایت از حیوانات آزمایشگاهی برای انجام اهداف علمی و آزمایشگاهی نگهداری شدند. نمونه¬ها تحت چرخه¬ی خواب‌وبیداری (۱۲ ساعت روشنای و ۱۲ ساعت تاریکی) و در دمای ۳±۲۳ درجه سانتی¬گراد و رطوبت نسبی ۴۰ تا ۶۰ و دسترسی کنترل‌شده به آب و غذا و محیط بهداشتی و رعایت کلیه قوانین مستخرج از دستورالعمل¬های بین‌المللی مصوب در قانون هلسینکی، قرار داشتند. پس از همسان‌سازی وزن آزمودنی¬ها به‌صورت تصادفی در سه گروه، استقامتی، مقاومتی و کنترل تقسیم¬بندی شدند (جدول شماره یک) .

جدول ۱. آماره‌های گرایش مرکزی و پراکندگی متغیرهای پژوهش

متغیر	گروه‌ها	میانگین	انحراف استاندارد
وزن (گرم)	تمرین استقامتی	۳۵۶/۵۲	۳۵/۸۸
	تمرین مقاومتی	۳۵۵/۷۵	۳۶/۱۱
	کنترل	۳۵۷/۳۷	۳۴/۵۵
قد (سانتیمتر)	تمرین استقامتی	۲۳/۷۵	۱/۴۸
	تمرین مقاومتی	۲۴/۱۲	۱/۵۵
	کنترل	۲۳/۵۰	۱/۶۴
شاخص توده بدن (گرم/سانتیمترمربع^2)	تمرین استقامتی	۶/۲۵	۰/۲۵
	تمرین مقاومتی	۶/۱۹	۰/۲۲
	کنترل	۶/۴۳	۰/۴۸
بیان ژن Piezo1	تمرین استقامتی	۳/۰۷	۰/۰۴
	تمرین مقاومتی	۳/۱۶	۰/۰۸
	کنترل	۰/۹۳	۰/۰۷
بیان ژن Yoda1	تمرین استقامتی	۳/۱۴	۰/۱۲
	تمرین مقاومتی	۳/۲۱	۰/۰۴
	کنترل	۰/۹۱	۰/۰۸
مقادیر پروتئین FSTL-1	تمرین استقامتی	۱/۵۳	۰/۲۷
	تمرین مقاومتی	۱/۶۵	۰/۲۷
	کنترل	۰/۷۶	۰/۰۵
مقادیر پروتئین NDNF	تمرین استقامتی	۳۶۵/۰۰	۱۶/۹۱
	تمرین مقاومتی	۳۶۸/۶۲	۱۶/۹۲
	کنترل	۱۷۳/۶۰	۱۰/۸۸

جهت تعیین حداکثر سرعت در گروه تمرین استقامتی برای رت¬های نژاد ویستار از آزمون فزاینده¬ی مربوط به پژوهش لینداردو و همکاران (۲۷) استفاده شد. مراحل این آزمون شامل: ۱۰ مرحله سه‌دقیقه‌ای با سرعت ۰/۳ کیلومتر بر ساعت در مرحله اول بود و در مراحل بعدی ۰/۳ کیلومتر بر ساعت اضافه شد تا جایی که در آخرین مرحله که حیوان قادر به دویدن نبود. این سرعت به‌عنوان حداکثر سرعت دویدن حیوان ثبت شد. همچنین، در یک هفته پیش از شروع پژوهش، رت¬های گروه استقامتی روی نوارگردان با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و پنج روز در هفته به مدت ۱۰ دقیقه) و گروه مقاومتی، روی نردبان مخصوص موش¬ها (۳۶ پله¬ای با شیب ۵۸درصد و ارتفاع یک متری) قرار گرفتند تا مرحله¬ی آشناسازی انجام‌گرفته

شود. پروتکل تمرین استقامتی (جدول شماره دو) در گروه استقامتی شامل؛ ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد بیشینه بر روی نوارگردان (سرعت دستگاه برحسب متربردقیقه) و سپس به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه در دو هفته‌ی اول، ۶۵ درصد سرعت بیشینه در دو هفته¬ی دوم و ۷۰درصد سرعت بیشینه در هفته¬ی پنجم به بعد بود که در انتها رت¬ها با سرعت ۳۵ تا ۴۵ درصد سرعت بیشینه عملیات سردکردن را انجام دادند(۲۸). با توجه به سازگاری حیوانات با تمرین و رعایت اصول سازگاری¬های تمرینی و اعمال اصول تمرینی، بعد از چهار هفته از تمرینات، بار دیگر از رت¬ها آزمون وامانده ساز گرفته شد و شدت تمرینات بعدی بر اساس آزمون وامانده ساز جدید تعیین شد. در گروه تمرین مقاومتی (جدول شماره سه)، تمرینات شامل؛ هشت هفته صعود از یک نردبان یک متری با ۳۶پله با شیب ۸۵ درجه بود. هر جلسه شامل سه ست با پنج تکرار می¬باشد که در فاصله هر تکرار یک دقیقه و در فاصله بین هر ست دو دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. تمرین پس از بستن وزنه به دم رت¬ها، انجام شد. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته‌شده به رت¬ها ۵۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود که به‌تدریج ۱۰ درصد در هر هفته افزایش یافت و به ۱۲۰ درصد وزن بدن آن¬ها در هفته پایانی رسید و در صورت امتناع، با تحرکی دستی وادار به صعود شدند (۲۸).

جدول ۲. پروتکل تمرین استقامتی

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
مدت تمرین (دقیقه)	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰	۳۰
سرعت بیشینه (درصد)	۶۰	۶۰	۶۵	۶۵	۷۰	۷۰	۷۰	۷۰

جدول ۳. پروتکل تمرین مقاومتی

متغیر هفته	تعداد جلسات	تعداد ست	تکرار درهرست	استراحت بین هر ست (دقیقه)	استراحت بین تکرار (دقیقه)	بار (درصد وزن بدن)
هفته اول	۵	۳	۵	۲	۱	۵۰
هفته دوم	۵	۳	۵	۲	۱	۶۰
هفته سوم	۵	۳	۵	۲	۱	۷۰
هفته چهارم	۵	۳	۵	۲	۱	۸۰
هفته پنجم	۵	۳	۵	۲	۱	۹۰
هفته ششم	۵	۳	۵	۲	۱	۱۰۰
هفته هفتم	۵	۳	۵	۲	۱	۱۱۰
هفته هشتم	۵	۳	۵	۲	۱	۱۲۰

اندازه¬گیری¬های آنتروپومتری: وزن بدن حیوانات از طریق ترازوی دیجیتال مارک *SECA* با حساسیت یک‌دهم (۰/۰۱) سنجیده شد. بر اساس منابع موجود، شاخص توده بدن رت¬ها با استفاده از شاخص لی جهت مشخص کردن چاقی در رت¬ها تعیین شد (۲۷).

Body mass index (BMI) = body mass (g) / length2 (cm2)

Lee index = cube root of body weight (g) / nose-to-anus length (cm)

اندازه¬گیری آزمایشگاهی: به‌منظور اندازه¬گیری بیان ژن¬ها از روش *REAL TIME PCR* استفاده شد که مراحل آن بدین‌صورت بود: طراحی و سنتز پرایمر، استخراج

RNA، سنتزcNAD ، تکثیر (Amplification) ژن و پایش آن توسط دستگاه REAL TIME PCR بود. طراحی و سنتز پرایمر ژن¬های هدف در این پژوهش شامل ژن¬های Piezo1و Yoda1 و ژن-Glyceraldehtde-3-Phosphate Dehydrogenase GAPDHبه‌عنوان ژن کنترل (Housekeeping) توسط شرکت تکاپو زیست ژن صورت گرفت. در این پژوهش، بافت عضله¬ی قلبی جداشده از هر رت، پس از شستشو دادن با بافر PBS سرد، در یک میکروتیوب به همراه یک میلی¬لیتر بافر لیز کننده سلولی (Abcam, Cambrige UK) PIRA (Radioimmunoprecipitation)و یک درصد مهارکننده پروتئازها با دستگاه یکنواخت ساز-(Sigma Aldrich, Steinheim, Germany)خرد و یکنواخت شد. سپس برای لیز کردن کامل، به مدت دو دقیقه روی ظرف یخ قرار گرفت. پس از سانتریوفیوژ با دور ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه به دمت ۱۵ دقیقه، محلول شناور رویی (supermatnt) گردآوری شد و غلظت پروتئین¬های موجود در آن با استفاده از BCA protein assay kit (Thermofisher Scientific, Waltham, MA, USA)با حساسیت ۰/۲۴ نانوگرم بر میلی¬لیتر برای مقادیر FSTL و حساسیت ۹/۸۶ نانوگرم بر لیتر برای مقادیر NDNF تعیین شد. لیزات هریک از بافت¬ها به میزان ۶۰ ug روی ژل پلی¬آکریل آمید ۱۰درصد در شرایط احیاشده الکتروفورز شد. سپس پروتئین¬های الکتروفورز به کاغذ PVDF (Polyvinylidene Fluride)منتقل شد و با آنتی¬بادی¬های مونوکلونال اولیه انکوبه شد. سپس آنتی¬بادی ثانویه HRP-Rabbit برضد آنتی¬بادی اولیه) با رقت ۱/۱۰۰۰ در (PBS-T به مدت یک و نیم ساعت با دستگاه لرزاننده (Shaker) انکوبه شد و دوباره عمل شستشو انجام گرفت. درنهایت با افزودن سوبسترای DAB به کاغذ PVDF، حضور در نمونه¬ها بررسی شد. در کنار نمونه¬ها یک نمونه دیگر از لیزات، به‌عنوان کنترل منفی با همان غلظت، الکتروفورز شد. شرایط وسترن بلات برای کنترل منفی برای سایر نمونه¬ها بود با این تفاوت که این نمونه در مجاورت آنتی¬بادی اولیه قرار نگرفت .

از آمار توصیفی جهت دسته¬بندی داده¬های خام و توصیف داده¬ها استفاده شد. از آزمون کولموگروف اسمیرنوف (K-S) برای بررسی طبیعی بودن داده¬ها و از روش آماری تحلیل واریانس یک¬طرفه و آزمون تعقیبی توکی جهت بررسی تفاوت¬های بین گروهی استفاده شد. سطح معنی¬داری $P\geq$۰/۰۵ برای آزمون¬های آماری در نظر گرفته شد و تمامی داده¬ها با استفاده از نرم¬افزار SPSS نسخه ۲۲ آنالیز شدند.

نتایج

نتایج تحلیل واریانس آنوای یک‌طرفه (جدول شماره چهار) نشان داد که هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش بیان ژن Piezo1 و Yoda1 و مقادیر پروتئین‌های FSTL-1 و NDNF در رت‌های ویستار نر چاق می‌شود ($P\leq$۰/۰۵). بر همین اساس جهت بررسی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که (جدول شماره پنج) گزارش‌شده است. نتایج آزمون آماری تعقیبی توکی نشان داد که بین دو روش تمرینی استقامتی ($P=$۰/۰۰۱) و مقاومتی با گروه کنترل ($P=$۰/۰۰۱) در هر دوش ژن Piezo1 و Yoda1 و مقادیر پروتئین‌های FSTL-1 و NDNF تفاوت معنی‌داری وجود داشت اما بین دو گروه تجربی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P=$۰/۰۵۵، $P=$۰/۳۸۷، $P=$۰/۹۳۶، $P=$۱/۰۰)

جدول ۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه بیان ژن‌های Piezo1 و Yoda1 و مقادیر پروتئین‌های FSTL-1 و NFDF

متغیرها		جمع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربع	F	معنی‌داری	
Piezo1	بین گروهی	۲۹/۵۸۹	۲		۱۴/۷۹۵	۲۷۸۹/۹	٭ ۰/۰۰۱
	درون‌گروهی	۰/۱۲۲	۲۳		۰/۰۰۵		
	کل	۲۹/۷۱۱	۲۵				

Yoda1	بین گروهی	۳۱/۶۳۳	۲	۱۵/۸۱۷	۱۸۶۵/۸	* ۰/۰۰۱
	درون‌گروهی	۰/۱۹۵	۲۳	۰/۰۰۸		
	کل	۳۱/۸۲۸	۲۵			
FSTL1	بین گروهی	۴/۲۹۸	۲	۲/۱۴۹	۴۵/۳۶	* ۰/۰۰۱
	درون‌گروهی	۱/۰۸۹	۲۳	۰/۴۷		
	کل	۵/۳۸۷	۲۵			
NDNF	بین گروهی *	۲۲۹۷۸۲/۲	۲	۱۱۴۸۹۱/۱	۵۲۰/۹۶	۰/۰۰۱
	درون‌گروهی	۵۰۷۲/۲	۲۳	۲۲۰/۵۳۴		
	کل	۲۳۴۸۵۴/۵	۲۵			

*سطح معنی‌داری= $P\leq$ ۰/۰۰۵

جدول ۵. نتایج آزمون تعقیبی توکی جهت بررسی تفاوت‌های بین گروهی بیان ژن‌های Piezo1 و Yoda1 و مقادیر پروتئین‌های FSTL-1 و NFDF

بیان ژن Piezo1	گروه‌ها	اختلاف میانگین	معنی‌داری	
گروه تمرین استقامتی	گروه مقاومتی		۰/۰۹۲	۰/۰۵۵
گروه تمرین استقامتی	گروه کنترل		۲/۱۴	* ۰/۰۰۱
گروه تمرین مقاومتی	گروه کنترل		۲/۲۳	* ۰/۰۰۱
بیان ژن Yoda	گروه‌ها		اختلاف میانگین	معنی‌داری
گروه تمرین استقامتی	گروه مقاومتی		۰/۰۷۲۵	۰/۳۸۷
گروه تمرین استقامتی	گروه کنترل		۲/۲۳	* ۰/۰۰۱
گروه تمرین مقاومتی	گروه کنترل		۲/۳۰	* ۰/۰۰۱
مقادیر پروتئین FSTL-1	گروه‌ها		اختلاف میانگین	معنی‌داری
گروه تمرین استقامتی	گروه مقاومتی		۰/۱۱۲	۰/۹۳۶
گروه تمرین استقامتی	گروه کنترل		۰/۷۷۴	* ۰/۰۰۱
گروه تمرین مقاومتی	گروه کنترل		۰/۸۸۷	* ۰/۰۰۱
مقادیر پروتئین NDNF	گروه‌ها		اختلاف میانگین	معنی‌داری
گروه تمرین استقامتی	گروه مقاومتی		۳/۶۲	۱/۰۰
گروه تمرین استقامتی	گروه کنترل		۱۴۱/۴۰	* ۰/۰۰۱
گروه تمرین مقاومتی	گروه کنترل		۱۹۵/۰۲	* ۰/۰۰۱

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که به دنبال هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی، افزایش بیان ژن Piezo1 در رت‌های نرویستار چاق ایجادشده است (P=۰/۰۰۱). اما تفاوت معنی‌داری بین دو روش تمرینی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۰۵۵). نتایج برخی پژوهش‌ها همسو با نتایج این پژوهش یافت شد که شامل نتایج تحقیقات انجام‌شده توسط؛ فخر فاطمی و همکاران (۲۹)، چانگ و همکاران (۳۰)، بیچو و همکاران (۱۲)، رود و همکاران، (۱۳)، سیدا و همکاران، (۱۴) بود اما نتایج ناهم‌سویی تاکنون بافت نشد.

برخی پژوهشگران به بررسی کانال‌های فشاری-یونی مانند کانال‌های Piezo1 در پژوهش‌های خود اشاره‌کرده‌اند (۳۱-۳۳). شروع فعالیت این کانال‌ها ازجمله Piezo1 با کاهش فرآیندهای التهابی همراه است که در کاهش بروز و پیشرفت بیماری‌های التهابی مزمن نقش مهمی را ایفا می‌کند (۳۴). با فعالیت این کانال‌ها و ایجاد تغییراتی داخل سلولی ازجمله کاهش فاکتورهای تأثیرگذار بر چاقی و مشکلات مربوط به آن، نقش برجسته‌ی این کانال‌ها روبه روز بیشتر می‌شود (۳۵). از محدود تحقیقات انجام‌شده بر روی این فاکتور، پژوهشی گزارش کرد که مکانیزم‌هایی چون افزایش تنش برشی و

آزادسازی برخی متابولیت‌های درون‌سلولی مانند کلسیم می‌تواند در تحریک فعالیت و بیان ژن Piezo1 ، از دلایل اصلی تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر این فاکتور باشد (۲۹). پژوهش دیگری نیز عنوان کرد که فعالیت ورزشی با ایجاد تنش برشی، سبب افزایش و افزایش نیتریک اکساید در افزایش بیان ژن Piezo1 به‌واسطه‌ی نقش دارد. این پژوهش مکانیزم روشنی را برای این افزایش فعالیت عنوان نکرد اما احتمال داد که فعال شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ از مسیر کانال‌های ارتباطی می‌تواند مسیر اصلی در افزایش بیان ژن Piezo1 باشد (۱۲). در تائید این موضوع، لیو و همکاران (۳۶) بینا کردند که مسیرهای داخل سلولی مانند کانال‌های ولتاژی دلیل افزایش فعالیت Yoda1 و سپس Piezo1 می‌شود. همسو با نتایج این پژوهش‌ها، نتایج پژوهش حاضر نیز افزایش بیان ژن Yoda1 را متعاقب انجام تمرینات استقامتی و مقاومتی مشاهده کرد. بررسی‌های آماری در این پژوهش، نشان داد که هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش بیان ژن Yoda1 در رت‌های نرویستار چاق شد (P=۰/۰۰۱) اما بین دو گروه تجربی تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۳۸۷). تاکنون مکانیزم دقیق و روشنی جهت افزایش بیان ژن و فعالیت Yoda1 ارائه نشده است اما برخی پژوهش‌ها با نتایج این پژوهش مانند ایشیزاوا و همکاران (۳۷)، ژانگ و همکاران (۳۸)، بیچ و همکاران، (۱۲) همسو بود.

. Yoda1 یک کانال حساس به مکانیکی که واسطه‌ی تغییرات سطوح Ca2+ در فعال‌سازی مکانیکی است و سبب افزایش بستر عروق خونی می‌شود (۳۲). می‌توان بیان کرد که احتمالاً افزایش سطوح کلسیم در افزایش بیان ژن Yoda1 نقش داشته است و این تغییرات را می‌توان به کلسیم نسبت داد. ایشیزاوا و همکاران (۳۷) و پیچ و همکاران (۱۲)، در پژوهش‌های جداگانه به این مسئله مهر تائید زدند که افزایش کلسیم خارج سلولی موجب افزایش فعالیت Yoda1 و متعاقب آن Piezo1 می‌شود.

پس از بررسی‌های انجام‌شده و تجزیه‌وتحلیل داده‌های برگرفته‌شده از پژوهش، نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش مقادیر پروتئین FSTL1 در رت‌های نرویستار چاق شد (P=۰/۰۰۱). درحالی‌که نتایج تجزیه‌وتحلیل داده‌ها نشان داد که بین دو روش تمرینی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P=۰/۹۳۶). نتایج این پژوهش با نتایج جی و همکاران (۲۵)، دلگادو و همکاران (۲۲)، داماى و همکاران (۲۶)، اینوئه و همکاران (۳۹)، کون و همکاران (۴۰)، ژی و همکاران (۴۱)، جورجس و همکاران (۴۲) و نورهیم و همکاران (۴۳) همسو بود اما تاکنون نتیجه ناهم‌سویی یافت نشد. پروتئین، شبه فولیستاتین (FST1). این پروتئین‌های همولوگ در تعدیل برهمکنش‌های سلولی با محیط خارج سلولی نقش دارند. امروزه پنج نوع پروتئین شبه فولیستاتین وجود دارد: FSTL1، IGFBP7(FSTL2)، FSTL3، FSTL4 و FSTL5 که شباهت‌ها و تفاوت‌ها را در حوزه طبقه‌بندی که نشان‌دهنده ویژگی آن‌ها است، تعریف کرده‌اند. همولوگ‌های فولیستاتین تقریباً در تمام سیستم‌ها و بافت‌های اندام بیان می‌شوند؛ دارای فعالیت پاراکرین و اتوکرین هستند و ماهیت بیان آن‌ها بسته به‌شدت فرآیندهای پاتولوژیک، ازجمله بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های دستگاه تنفسی، پیشرفت سرطان و بیماری‌های التهابی تغییر می‌کند. پروتئین شبه فولیستاتین (FSTL1) یک گلیکوپروتئین ترشح شده است که عمدتاً توسط سلول‌های با منشأ مزانشیمی تولید می‌شود. نشان داده شده است که FSTL1 نقش مهمی در طول جنین زایی دارد. موش‌های فاقد FSTL1 در بدو تولد به دلیل ناهنجاری‌های رشدی متعدد می‌میرند. در دهه گذشته، FSTL1 به‌عنوان یک پروتئین التهابی جدید شناسایی شده است که سنتز سیتوکین‌های پیش التهابی و کموکاین ها را توسط سلول‌های ایمنی در شرایط in vitro و in vivo افزایش می‌دهد. FSTL1 واسطه وقایع پیش التهابی در مدل‌های حیوانی در بیماری‌های التهابی، به‌ویژه در آرتریت و چاقی در موش است. FSTL1 در شرایط التهابی مختلف افزایش می‌یابد و در طول دوره درمان کاهش می‌یابد. بنابراین FSTL1 ممکن است یک نشانگر زیستی ارزشمند برای چنین بیماری‌هایی باشد (۱۹). سازوکارهای مولکولی افزایش FSTL1 به‌درستی درک نشده است اما مسیر پیام‌رسانی Akt باعث افزایش تنظیم مثبت FSTL1

می‌شود. این درحالی است که افزایش تحریک این مسیر متعاقب تمرینات ورزشی به اثبات رسیده است (۲۶). همسو با نتایج پژوهش حاضر و در تائید نتایج مشاهده‌شده در این پژوهش، نورهیم و همکاران (۲۰۱۱)، بیان کردند که در آزمودنی‌های تمرین کرده، ۱۱ هفته تمرین مقاومتی تغییرات معناداری را در سطوح ژنی FST1 ایجاد کند (۴۳). همچنین، جورجیس و همکاران (۴۲)، گزارش کردند که یک جلسه فعالیت ورزشی حاد منجر به افزایش بیان ژن FSTL1 شد. در پژوهشی که وان-میجل و همکاران (۴۴) انجام دادند، بیان کردند که یکی از متابولیت‌هایی که در اثر تمرینات ورزشی در عضله اسکلتی بالا می‌رود، FSTL1 می‌باشد. آن‌ها بیان کردند که احتمالاً هایپوکسی ناشی از تمرینات ورزشی که در عضلات اسلکتی رخ می‌دهد منجر به ترشح این فاکتور می‌شود. از طرفی پژوهشی-هایی گزارش کرد که با افزایش توده عضلانی ناشی از تمرینات استقامتی و مقاومتی، مقادیر پروتئینی FSTL1 در خون افزایش می‌یابد زیرا آن‌ها بیان کردند که یکی از منابع اصلی ترشح پروتئین FSTL1، عضلات اسکلتی می‌باشد (۳۹, ۴۰). درنتیجه می‌توان بیان کرد یکی از سازوکارهای احتمالی افزایش مقادیر پروتئین FSTL1، افزایش توده عضلانی باشد. البته از محدودیت‌های این پژوهش، عدم اندازه‌گیری توده عضلانی به علت محدودیت روش‌های آزمایشگاهی بود. درمجموع می‌توان بیان کرد که تمرینات استقامتی و مقاومتی با ایجاد تغییرات داخل و خارج سلولی که نیاز به بررسی‌های بیشتر در تحقیقات آینده احساس می‌شود، افزایش بیان ژن FSTL1 را در رت‌های نرویستار چاق را سبب شود و در ایجاد این تغییرات در کاهش عوارض ناشی از چاقی تأثیرگذار باشند.

پس از بررسی‌های انجام‌شده و تجزیه‌وتحلیل داده‌های برگرفته‌شده از پژوهش، نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش مقادیر پروتئین NFDF در رت‌های نرویستار چاق شد(P=۰/۰۰۱). درحالی‌که نتایج تجزیه‌وتحلیل داده‌ها نشان داد که بین دو روش تمرینی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P=۱/۰۰). نتایج این پژوهش با نتایج پینکارد و همکاران (۴۵)، عرب‌زاده و همکاران (۴۶) همسو بود اما با نتایج طلوعی‌آذر و همکاران (۴۷) ناهم‌سو بود. دلیل اختلاف نتایج پژوهش حاضر با نتایج آن‌ها، مدت‌زمان پروتکل پژوهشی و نوع رت‌های مورداستفاده بود. طلوعی‌آذر و همکاران (۱۳۹۷)، به بررسی تأثیر تمرینات استقامتی به مدت شش هفته بر روی مقادیر پروتئین NFDF رت‌های نر سالم پرداختند در حالی مدت‌زمان پژوهش حاضر هشت هفته بر روی رت‌های نرویستار چاق بود. فاکتور نوروتروفیک مشتق از نورون یک پروتئین ترشحی است که دارای دامنه‌های فیبرونکتین نوع III است. NDNF در ابتدا به‌عنوان یک عامل نوروتروفیک که توسط نورون‌ها تولید می‌شود، شناسایی شد (۲۱). این فاکتور از طریق مسیر Akt/NOSe سبب تحریک آنژیوژنز اندوتلیالی می‌شود. برخی تحقیقات گزارش کردند که هایپوکسی یکی از دلایل اصلی تحریک تولید در سطوح بیان ژن و پروتئین NFDF است (۲۱, ۴۸). در برخی مقالات نیز گزارش‌شده است که تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب هایپوکسی می‌شود. با بررسی بیوشیمیایی و استدلال‌های علمی، می‌توان بیان کرد که احتمالاً هایپوکسی ناشی از فعالیت‌های استقامتی و مقاومتی دلیل افزایش مقادیر پروتئین NFDF شده است. برخی تحقیقات نشان داد که NDNF تشکیل مویرگی را با افزایش در فسفوریلاسیون eNOS افزایش داد. بنابراین، فعال‌سازی مسیرهای سیگنال دهی اندوتلیال FAK/Akt/eNOS باواسطه NDNF ممکن است به افزایش کاردیوسیت‌ها و هایپرتروفی کمک کند و درنتیجه منجر به بهبود اختلالات ناشی از چاقی شود. گزارش‌های اخیر همچنین نشان داد که NDNF سیگنال‌دهی و پاسخ سلول‌های اندوتلیال را از طریق مکانیسم وابسته به اینتگرین ارتقا می‌دهد که این تغییرات با افزایش آنژیوژنز و خون‌رسانی جهت بهبود سوخت‌رسانی برای متابولیسم سلولی مفید است درنتیجه در افراد چاق تأثیرگذار است (۴۵). برخی تحقیقات گزارش کردند این پروتئین می‌تواند بازسازی قلب را در حالت نرمال و بیماری‌های قلبی از طریق توانایی آن در تعدیل آپوپتوز میوکارد و رگ زایی با اثر مستقیم بر کاردیومیوسیت‌ها و عملکرد سلول‌های اندوتلیال بهبود ببخشد. ازآنجایی‌که Akt و پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP

تنظیم‌کننده‌های مهمی هستند که از کاردیومیوسیت‌ها در برابر آپوپتوز محافظت می‌کنند، افزایش NFDF سطوح فسفوریلاسیون Akt و پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP را افزایش می‌دهد که این تغییرات در افزایش هایپرتروفی کاردیوسیت‌ها تأثیر دارد که به نقش مهم NFDF در عضلات قلبی اشاره دارد (۴۹, ۵۰). با توجه به اینکه تحقیقات کمی بر روی این فاکتور متعاقب تمرینات ورزشی انجام‌شده است، مکانیزم و دلایل دیگری جهت بررسی دلیل احتمالی NDFD متعاقب تمرینات استقامتی و مقاومتی یافت نشد که این مسئله را برای انجام تحقیقات دیگر برای پژوهشگران برجسته می‌کند.

نتیجه‌گیری:

بر اساس یافته‌های این پژوهش، تمرینات استقامتی و مقاومتی با تاثیربرفاکتورهای بر برخی ژن‌های تأثیرگذار بر تغییرات داخل سلولی و تحریک برخی مسیرهای پیام‌رسانی در کاهش عوارض ناشی از چاقی تأثیرگذار است. درحالی‌که تفاوتی بین انواع تمرینات ارائه‌شده در این پژوهش وجود نداشت اما پیشنهاد می‌شود از این تمرینات در جهت کاهش عوارض ناشی از چاقی مانند بیماری‌های قلبی‌عروقی استفاده شود.

تشکر و قدردانی

از تمامی اساتید و مسئولین دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد و کسانی که ما را در اجرای این تحقیق یاری رساندند، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

تضاد منافع

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

References

1. Ma K, Zhang Y, Zhao J, Zhou L, Li M. Endoplasmic reticulum stress: bridging inflammation and obesity-associated adipose tissue. Frontiers in Immunology. 2024;15:1381227.
2. Varra F-N, Varras M, Varra V-K, Theodosis‐Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation‐mediating treatment options. Molecular Medicine Reports. 2024;29(6):1-27.
3. Karkempetzaki AI, Ravid K. Piezo1 and Its Function in Different Blood Cell Lineages. Cells. 2024;13(6):482.
4. Xie M, Cao H, Qiao W, Yan G, Qian X, Zhang Y, et al. Shear stress activates the Piezo1 channel to facilitate valvular endothelium-oriented differentiation and maturation of human induced pluripotent stem cells. Acta Biomaterialia. 2024;178:181-95.
5. Tadge T, Pattewar A, More N, Babu SS, Velyutham R, Kapusetti G. The Role of Piezo1 and Piezo2 Proteins in Tissue Engineering: A Comprehensive Review. Engineered Regeneration. 2024.
6. Chen W, Zhang H. Elucidating the mechanism of IL-1β-Mediated Piezo1 expression regulation of chondrocyte autophagy and apoptosis via the PI3K/AKT/mTOR signaling Pathway. Tissue and Cell. 2024;86:102291.

7. Ogino S, Yoshikawa K, Nagase T, Mikami K, Nagase M. Roles of the mechanosensitive ion channel Piezo1 in the renal podocyte injury of experimental hypertensive nephropathy. Hypertension Research. 2024;47(3):747-59.

8. Duan X, Liu R, Xi Y, Tian Z. The mechanisms of exercise improving cardiovascular function by stimulating Piezo1 and TRP ion channels: a systemic review. Molecular and Cellular Biochemistry. 2024:1-19.

9. Lichtenstein L, Cheng CW, Evans EL, Gaunt HJ, Bartoli F, Chuntharpursat-Bon E, et al. PIEZO1 force sensing controls global lipid homeostasis. bioRxiv. 2023:2023.07. 23.550198.

10. Hirano K, Tsuchiya M, Shiomi A, Takabayashi S, Suzuki M, Ishikawa Y, et al. The mechanosensitive ion channel PIEZO1 promotes satellite cell function in muscle regeneration. Life Science Alliance. 2023;6(2).

11. Fakhr Fatemi H, Rezaeian N, Karimi M. Effect of High Intensity Interval Training on Adipose Tissue Levels of Piezo1 and Insulin Resistance Index in Diabetic Rats. Journal of Animal Research (Iranian Journal of Biology). 2023;36(4):309-21.

12. Beech DJ. Endothelial Piezo1 channels as sensors of exercise. The Journal of Physiology. 2018;596(6):979-84.

13. Rode B, Shi J, Endesh N, Drinkhill MJ, Webster PJ, Lotteau SJ, et al. Piezo1 channels sense whole body physical activity to reset cardiovascular homeostasis and enhance performance. Nature communications. 2017;8(1):350.

14. Syeda R, Xu J, Dubin AE, Coste B, Mathur J, Huynh T, et al. Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1. elife. 2015;4:e07369.

15. Mirzoev T, Sergeeva K, Tyganov S, Kalashnikov V, Shenkman B. Analysis of the Role of Piezo1 Channels in Mechano-Anabolic Coupling in Rat Soleus Muscle. Biologičeskie membrany. 2023;40(5):362-9.

16. Malko P, Jia X, Wood I, Jiang LH. Piezo1 channel- mediated C a2+ signaling inhibits lipopolysaccharide- induced activation of the NF- κB inflammatory signaling pathway and generation of TNF- α and IL- 6 in microglial cells. Glia. 2023;71(4):848-65.

17. Payne S, Neal A, De Val S. Transcription factors regulating vasculogenesis and angiogenesis. Developmental Dynamics. 2024;253(1):28-58.

18. Sharma B, Sehrawat H, Gupta V. Advances in regenerative medicines based on mesenchymal stem cell secretome. Computational Biology for Stem Cell Research: Elsevier; 2024. p. 175-85.

19. Celik E, Akbaba G, Edgunlu T, Akbaba E, Pirincci F, Cinar N, editors. Serum Follistatin-Like-1 (FSTL-1) Levels in Gestational Diabetes and The Role of FSTL-1 Gene Polymorphism in the Development of Gestational Diabetes Mellitus. Endocrine Abstracts; 2023: Bioscientifica.

20. Gliwińska A, Czubilińska-Łada J, Więckiewicz G, Świętochowska E, Badeński A, Dworak M, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in diagnosis and treatment of

epilepsy, depression, schizophrenia, anorexia nervosa and Alzheimer's disease as highly drug-resistant diseases: a narrative review. Brain Sciences. 2023;13(2):163.

21. Ozaki Y, Ohashi K, Otaka N, Ogawa H, Kawanishi H, Takikawa T, et al. Neuron-derived neurotrophic factor protects against dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2022;593:5-12.

22. Delgado-Peraza F, Nogueras-Ortiz C, Simonsen AH, Knight DLD, Yao PJ, Goetzl EJ, et al. Neuron-derived extracellular vesicles in blood reveal effects of exercise in Alzheimer's disease. Alzheimer's research & therapy. 2023;15(1):156.

23. Iu ECY, Chan CB. Is brain-derived neurotrophic factor a metabolic hormone in peripheral tissues? Biology. 2022;11(7):1063.

24. Joki Y, Ohashi K, Yuasa D, Shibata R, Kataoka Y, Kambara T, et al. Neuron-derived neurotrophic factor ameliorates adverse cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. Circulation: Heart Failure. 2015;8(2):342-51.

25. Ji M, Cho C, Lee S. Acute effect of exercise intensity on circulating FGF-21, FSTL-1, cathepsin B, and BDNF in young men. Journal of Exercise Science & Fitness. 2024;22(1):51-8.

26. Damay VA, Setiawan S, Lesmana R, Akbar MR, Lukito AA. Effects of moderate intensity aerobic exercise to FSTL-1 regulation in atherosclerosis: a systematic review. International Journal of Angiology. 2023;32(01):001-10.

27. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, MANHAS-DE-CASTRO R, De-Castro CB, Curi R, et al. Aprogram of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. The Journal of Strength & Conditioning Research. 2007;21(3):751-6.

28. Akbari M, Rashid Lamir A, Bijeh N, Hosseini Kakhk A. The Effect of Eight-Week Endurance, Resistance and High-Intensity Interval Training on SREBP-1 and 12.13-diHome Gene Expression in Male Obese Vistar Rats. Journal of Sport Biosciences. 2023;15(1):89-104.

29. Fakhr Fatemi H, Rezaeian N, Karimi M. Effect of High Intensity Interval Training on Adipose Tissue Levels of Piezo1 and Insulin Resistance Index in Diabetic Rats. Journal of Animal Research (Iranian Journal of Biology). 2023.

30. Chang X, Xu S, Zhang H. Regulation of bone health through physical exercise: Mechanisms and types. Frontiers in Endocrinology. 2022;13:1029475.

31. Schröder A, Neher K, Krenmayr B, Paddenberg E, Spanier G, Proff P, et al. Impact of PIEZO1- channel on inflammation and osteoclastogenesis mediated via periodontal ligament fibroblasts during mechanical loading. European Journal of Oral Sciences. 2023;131(1):e12913.

32. Yang Q, Li X, Xing Y, Chen Y. Piezo1, a novel therapeutic target to treat pulmonary arterial hypertension. Frontiers in Physiology. 2023;14:88.

33. Hong R, Yang D, Jing Y, Chen S, Tian H, Yang Y. PIEZO1-Related Physiological and Pathological Processes in CNS: Focus on the Gliomas. Cancers. 2023;15(3):883.

34. Tang H, Zeng R, He E, Zhang I, Ding C, Zhang A. Piezo-Type Mechanosensitive Ion Channel Component 1 (Piezo1): A Promising Therapeutic Target and Its Modulators: Miniperspective. Journal of Medicinal Chemistry. 2022;65(9):6441-53.

35. Cheng H, Zhong W, Wang L, Zhang Q, Ma X, Wang Y, et al. Effects of shear stress on vascular endothelial functions in atherosclerosis and potential therapeutic approaches. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2023;158:114198.

36. Liu S, Pan X, Cheng W, Deng B, He Y, Zhang L, et al. Tubeimoside I antagonizes Yoda1-evoked Piezo1 channel activation. Frontiers in Pharmacology. 2020;11:768.

37. Ishizawa R, Hotta N, Kim HK, Iwamoto GA, Vongpatanasin W, Mitchell JH, et al. Yoda1-induced Piezo1 Channel Activity In Group Iv Muscle Afferents Of Type 2 Diabetic Rats: 1591. Medicine & Science in Sports & Exercise. 2022;54(9S):379.

38. Zhang Y, Su S-a, Li W, Ma Y, Shen J, Wang Y, et al. Piezo1-mediated mechanotransduction promotes cardiac hypertrophy by impairing calcium homeostasis to activate calpain/calcineurin signaling. Hypertension. 2021;78(3):647-60.

39. Inoue K, Fujie S, Horii N, Yamazaki H, Uchida M, Iemitsu M. Aerobic exercise training- induced follistatin- like 1 secretion in the skeletal muscle is related to arterial stiffness via arterial NO production in obese rats. Physiological Reports. 2022;10(10):e15300.

40. Kon M, Ebi Y, Nakagaki K. Effects of acute sprint interval exercise on follistatin-like 1 and apelin secretions. Archives of physiology and biochemistry. 2021;127(3):223-7.

41. Xi Y, Hao M, Liang Q, Li Y, Gong D-W, Tian Z. Dynamic resistance exercise increases skeletal muscle-derived FSTL1 inducing cardiac angiogenesis via DIP2A–Smad2/3 in rats following myocardial infarction. Journal of Sport and Health Science. 2021;10(5):594-603.

42. Görgens SW, Raschke S, Holven KB, Jensen J, Eckardt K, Eckel J. Regulation of follistatin-like protein 1 expression and secretion in primary human skeletal muscle cells. Archives of physiology and biochemistry. 2013;119(2):75-80.

43. Norheim F, Raastad T, Thiede B, Rustan AC, Drevon CA, Haugen F. Proteomic identification of secreted proteins from human skeletal muscle cells and expression in response to strength training. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2011;301(5):E1013-E21.

44. van Meijel RL, Vliex LM, Hartwig S, Lehr S, Al-Hasani H, Blaak EE, et al. The impact of mild hypoxia exposure on myokine secretion in human obesity. International Journal of Obesity. 2023;47(6):520-7.

45. Pinckard K. Multi-Faceted Mechanisms of Exercise to Improve Metabolic and Cardiac Health: The Ohio State University; 2021.

46. Arabzadeh E, Samadian Z, Tofighi A, Tolouei Azar J. Alteration of follistatin-like 1, neuron-derived neurotrophic factor, and vascular endothelial growth factor in diabetic cardiac muscle after moderate-intensity aerobic exercise with insulin. Sport sciences for health. 2020;16:491-9.

47. Toloi Azarjavad, Tofiqi Asghar *, Arabzadeh Ahsan. (2018). The effect of six weeks of endurance training on FSTL-1, NDNF, VEGF proteins and changes in the heart muscle of healthy male rats. Sports Physiology. 169-186.

48. Ohashi K, Enomoto T, Joki Y, Shibata R, Ogura Y, Kataoka Y, et al. Neuron-derived neurotrophic factor functions as a novel modulator that enhances endothelial cell function and revascularization processes. Journal of Biological Chemistry. 2014;289(20):14132-44.

49. Sethi S, Madden B, Moura MC, Singh RD, Nasr SH, Hou J, et al. Membranous nephropathy in syphilis is associated with neuron-derived neurotrophic factor. Journal of the American Society of Nephrology. 2023;34(3):374-84.

50. Hong H, Su J, Huang C, Lu X, Cui Z. Comprehensive insights into the function and molecular and pharmacological regulation of neuron-derived orphan receptor 1, an orphan receptor. Frontiers in Pharmacology. 2022;13:981490.

Original Article

Investigation of Changes in Certain Genes Influencing Cardiac Muscle Angiogenesis Following Eight Weeks of Endurance and Resistance Exercises in Obese Male Wistar Rats

Received: 23/04/2024 - Accepted: 10/09/2024

Fariba Derakhshandehfar[1]

Jamshid Banaei Borojeni*[2]

Saeed Keshavarz[3]

Elham Eftekhari[4]

1 PhD candidate, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran
2 Assistant professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran (Corresponding Author)
3 Assistant professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran
4 Assistant professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

Email:
jamshid.banaii@gmail.com

Abstract

Introduction: Obesity leads to the occurrence of various diseases such as cardiovascular diseases, which physical exercise can mitigate. The aim of the current study was to investigate the changes in certain genes influencing cardiac muscle angiogenesis following eight weeks of endurance and resistance exercises in obese male Wistar rats.

Methods: The method of experimental research was pre-test, post-test and experimental and control groups. Twenty-four obese Wistar male rats, aged eight weeks with a weight of 356.61 ± 34.00 grams, were randomly divided into three groups: endurance (n=8), resistance (n=8), and control (n=8). The experimental groups underwent five sessions per week of endurance exercises at 70-80% maximum speed intensity and resistance exercises at 50-120% body weight intensity over an eight-week period. Real-Time PCR was used to measure gene expression, and Western blotting was employed to measure protein levels. One-tailed analysis of variance (ANOVA) and Tukey's post hoc test were used to determine significant differences between groups at a significance level of $P \leq 0.05$.

Findings: The data indicated that both endurance and resistance exercises significantly increased the expression of Piezo1 gene ($P = 0.001$), Yoda1 gene ($P = 0.001$), and the levels of FSTL-1 protein ($P = 0.001$) and NFDF protein ($P = 0.001$) compared to the control group. However, no significant differences were observed between the experimental groups ($P > 0.05$).

Conclusion: Based on the results of this study, endurance and resistance exercises appear to be effective in modulating certain factors involved in reducing obesity-related complications.

Keywords: Endurance exercises, Resistance exercises, Piezo1, Yoda1, FSTL-1, NFDF, Obesity