

مقاله اصلی

مقایسه دو مدل تمرینات هوازی و مقاومتی بر بیان ژن های Yoda1 و Piezo1 موش های صحرائی چاق نر ویستار

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۱۴ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۰۳

خلاصه

مقدمه: امروزه بیماری های روانی بیش از پیش زندگی ما را تحت شعاع قرار داده اند. افسردگی، اضطراب و استرس جزو مهمترین شاخص های سلامت روان هستند که نقش موثری در افت سایر عملکردهای روانشناختی دارند پژوهش حاضر با هدف بررسی تاثیر نوروفیدبک (NF) و تحریک مستقیم الکتریکی ورا جمجمه ایی (tDCS) بر کاهش میزان افسردگی، اضطراب و استرس بیماران مراجعه کننده به مراکز خدمات جامع سلامت زاهدان انجام شد.

روش کار: طرح تحقیق بصورت پیش آزمون -پس آزمون با گروه های آزمایش (تحریک مستقیم الکتریکی ورا جمجمه ایی (tDCS) و نوروفیدبک (NF)) و گروه کنترل بود. جامعه آماری تمام بیماران دارای سه اختلال افسردگی، اضطراب و استرس مراجعه کننده به کارشناسان بهداشت روان مراکز خدمات جامع سلامت شهر زاهدان بودند که از این بین نمونه ای به حجم ۴۵ نفر با روش نمونه گیری تصادفی ساده انتخاب شد، براین اساس ۳۰ نفر در گروه های آزمایش، گروه اول مداخله ۱۰ جلسه روش درمانی تحریک مستقیم الکتریکی ورا جمجمه ایی (tDCS) گروه دوم ۱۲ جلسه نوروفیدبک (NF) قرار گرفت درحالی که به ۱۵ نفر گروه کنترل هیچ گونه آموزشی داده نشد. پس از تکمیل پرسشنامه مقیاس استرس اضطراب افسردگی-۲۱ (DASS-21)، داده ها جمع آوری و سپس با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ تجزیه و تحلیل انجام شد.

نتایج: نتایج آزمون تحلیل کوواریانس چند متغیره نشان داد که میانگین نمرات افسردگی، اضطراب و استرس بین نمرات پیش و پس آزمون گروه های درمانی کاهش معنی داری دارد. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد میانگین تحریک مستقیم الکتریکی ورا جمجمه ایی (TDCS) کمتر از نوروفیدبک (NF) در کاهش میزان افسردگی، اضطراب و استرس می باشد.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که افسردگی، اضطراب و استرس بین نمرات پیش و پس آزمون گروه های درمانی کاهش معنی داری دارد.

کلمات کلیدی: نوروفیدبک، تحریک مستقیم الکتریکی ورا جمجمه ای، اضطراب، استرس، افسردگی

فربیا درخشنده فر^۱

جمشید بنایی بروجنی^{۲*}

سعید کشاورز^۳

الهام افتخاری^۴

^۱ دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف

آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

^۲ استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف آباد،

دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف آباد،

دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

^۴ استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف آباد،

دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران

Email: jamshid.banaii@gmail.com

مقدمه

کرده‌اند بررسی فاکتورهای تاثیرگذار بر مقاومت به انسولین در افراد چاق پیش از ابتلا به دیابتی می‌تواند کمک زیادی به آنها کند (۴). برخی تحقیقات نیز اشاره کردند که تغییرات التهابی ناشی از چاقی در عروق، منجر به ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود (۵).

از طرفی، آسیب‌های سلولی ناشی از التهاب در افراد چاق یکی از عوامل ایجاد اختلالات متابولیکی و پاتولوژیکی است که بوسیله‌ی تحریک مداوم فشارهای مکانیکی به سلول ایجاد می‌شود. مکانیزم تحریک نیروهای مکانیکی و فشار به سلول کاملاً شناخته نشده است. بدن انسان به طور دائم در معرض نیروهای مکانیکی قرار می‌گیرد. این نیروها را می‌توان بر اساس بستر بافت یا نوع نیرو به نیروهای همودینامیک و نیروهای کششی و سفتی تقسیم کرد. به طور کلی این نیروها سلول را وادار به ترشح عوامل التهابی و ایجاد آسیب غیرمستقیم می‌کنند (۶). این عوامل التهابی در ادامه توسط برخی سیستم‌های دفاعی بدن سرکوب می‌شوند اما اگر این التهاب مداوم باشد، بدن توانایی خود را از دست می‌دهد و سبب بروز انواع بیماری‌ها می‌شود. برخی بیماری‌ها که در اثر فشارهای مداوم مکانیکی و بروز التهاب ایجاد می‌شود؛ که شامل بیماری‌های قلبی عروقی، استئوآرتریت، مقاومت به انسولین و اختلالات ناشی از چاقی می‌باشد (۷). در سال‌های اخیر مطالعات گسترده‌ای به بررسی کانال‌های فشاری-یونی^۸ مانند کانال‌های Piezo1 پرداخته‌اند (۸-۱۰). این کانال‌ها به برخی یون‌ها حساس هستند در پاسخ به تحریکات مکانیکی باز می‌شوند و شروع آبخاری از سیگنال‌ها در داخل سلول را شروع می‌کنند. باز شدن Piezo1 با کاهش فرآیندهای التهابی^۹ همراه

چاقی^۱ یکی از علل اصلی مرتبط با انواع بیماری‌ها مانند دیابت، قلبی عروقی، کبدچرب، سندروم متابولیک می‌باشد. افزایش اسیدهای چرب آزاد^۲ و گلوکز^۳ در خون و کبد^۴ در افراد چاق یکی از نشانه‌های اختلالات متابولیکی^۵ می‌باشد (۱). در این میان، برخی بیماری‌ها مانند دیابت^۶ و بیماری‌های قلبی عروقی شیوع بیشتری نسبت بقیه بیماری‌ها دارد و آمارهای سازمان بهداشت جهانی^۷ شمار مبتلایان به دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی، مرگ‌ومیر و عوارض ناتوان‌کننده‌ی ناشی از آن را، بالای ۴۰ درصد گزارش کرده‌اند (۲). تحقیقات نشان داده‌اند که چاقی یکی از دلایل اصلی و تاثیرگذار بر بروز بیماری دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد که در این بیماری اختلالات متابولیکی مانند اختلال در سطوح مناسب گلوکز و اسیدهای چرب شایع است. کاهش آنزیم‌ها و هورمون‌ها، کاهش فاکتورهای سلولی و برون سلولی، مهار فاکتورهای تاثیرگذار بر نقل و انتقالات و اختلالات داخل سلولی، از جمله عوارض چاقی در ساختار فیزیولوژیکی بدن می‌باشد که این عوامل فرد را مستعد بیماری دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی خواهد کرد (۳). تحقیقات مختلف نیز تایید کردند که افراد چاق مستعد ابتلا به مقاومت به انسولین و دیابت هستند. به همین دلیل برخی تحقیقات گزارش

¹ Obesity² Free fatty acid (FFA)³ Glucose (GLU)⁴ Liver⁵ Metabolic disease⁶ Diabetic⁷ The World Health Organization (WHO)⁸ Pressure-ion channels⁹ Inflammatory processes

های چسبنده عروقی و داخل سلولی^۷ می شود. فعال شدن Piezo1 منجر به کاهش فاکتورهای پروتئین واکنشی^۸ C، آمیلوئید سرمی^۹ A، فیبرونوزن، TNFa، IL-6 و IL-1b می شود که این تغییرات در بروز دیابت، بیماری های عروقی و اختلالات ناشی از چاقی تاثیرگذار است (۱۷، ۱۸). Piezo1 روی غشای سلول چربی قرار دارد و کشش خارج از سلولی را احساس می کند. عملکرد Piezo1 برای متابولیسم سیستمیک لیپید و حساسیت به انسولین ضروری است. باز شدن Piezo1 در رشد سلول های چربی بالغ تاثیرگذار است و سبب آزاد شدن تمایز سلول های پیش ساز چربی به سلول های چربی بالغ بواسطه افزایش فاکتور رشد فبروبلاست^{۱۰} می شود (۱۸). پژوهشی نشان داد که Piezo1 در رت ها سبب کاهش تعداد سلول های چربی، افزایش التهاب در بافت چربی سفید، کاهش توده چربی و کاهش حساسیت به انسولین می شود (۱۹). همچنین، Piezo1 با افزایش تحریک سلول های ماهواره ای، فاکتورهای میوزینیک مانند Myf-5 یا My سبب افزایش هایپرتروفی عضلات اسکلتی و قلب می شود (۲۰). البته پژوهش هایی که به بررسی تاثیر مستقیم فعالیت های ورزشی بر کانال های Piezo1 پردازد محدود است. فخرفاطمی و همکاران (۲۰۲۳)، گزارش کرد که تمرینات تناوبی شدید سبب افزایش بیان ژن Piezo1 در موش های نروستار دیابتی شد (۲۱). بیچ^{۱۱} و همکاران (۲۰۱۸)، گزارش کردند که فعالیت ورزشی سبب ایجاد تغییرات مثبت بر این کانال ها

است و برخی نتایج تحقیقات نشان می دهد که Piezo1 نقش حیاتی در کاهش بروز و پیشرفت بیماری های التهابی مزمن^۱ دارد (۱۱، ۱۲). Piezo1 که بر روی غشای سلولی توزیع شده است با کانال های اطراف خود در تعامل هستند و در تشخیص نیروهای وارده به سلول دارای عمل اختصاصی می باشد (۱۳). Piezo1 دارای دولایه لیپیدی است و عمدتاً در غشای لیپیدی، شبکه آندوپلاسمی^۲ و پوشش هسته ای سلول قرار دارد. Piezo1 عملکردهای مختلفی مانند سنتز پروتئین، ترشح، مهاجرت، تکثیر و مهار آپوپتوز را تحت فشار مکانیکی تنظیم می کند (۱۴). شواهد بسیاری نشان می دهد که Piezo1 بروز بسیاری از بیماری ها را متوقف می کند. هنگامی که تحریک مکانیکی به غشای سلول برخورد می کند، تنش به اجزای غشای سلولی، ماتریکس خارج سلولی و اسکلت داخل سلولی منتقل می شود (۱۵). این تغییرات سبب باز شدن کانال های Piezo1 می شود که این باز شدن با ورود یون های پتاسیم، سدیم و کلسیم به داخل فضای داخل سلولی می شود که به موجب ورود این مواد به داخل سلول؛ فاکتورهای التهابی مانند اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱ بتا^۳، مونوسیت شیمی تاکسی ۱ و ۳^۴ کاهش می یابد (۱۶). Piezo1 با مهار فعالیت فاکتور نکروز هسته ای کاپا^۵، مهار افزایش بیان مولکول های چسبنده^۶ مانند مولکول-

¹ Chronic inflammatory diseases

² Endoplasmic reticulum

³ IL-1 β

⁴ monocyte chemo attractant protein (MCP)-1 and MCP-3

⁵ NF-Kb

⁶ adhesion molecules

⁷ ICAM1 – VCAM1

⁸ C reactive protein

⁹ Serum amyloid A

¹⁰ Fibroblast growth factor 1

¹¹ Beech

افراد چاق ممانعت می‌کند. همچنین Piezo1 با کاهش فاکتور IL6 از تخریب عصبی عضلانی در افراد کم تحرک و چاق جلوگیری می‌کند (۱۴). با بررسی‌های انجام گرفته تاکنون پژوهشی که به بررسی تاثیر تمرینات ورزشی بر این فاکتورها در افراد چاق انجام گرفته باشد، یافت نشد و با توجه اهمیت عملکرد این دو فاکتور، این سوال برای پژوهشگر ایجاد که آیا دو مدل تمرین استقامتی و مقاومتی بر بیان ژن‌های Piezo1 و Yoda1 موش‌های صحرایی نروبیستار تاثیر دارد یا خیر؟

روش کار

روش پژوهش حاضر از نوع تجربی به روش پس‌آزمون بود که تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نروبیستار چاق با سن هشت هفته و وزن $34/00 \pm 356/61$ (گرم) از انستیتو رازی خریداری شدند سپس در محل آزمایشگاه کار با حیوانات به مدت یک هفته در این محیط نگهداری شدند. دسترسی حیوانات به آب و غذا در طول دوره با رعایت موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در پژوهش، کاملاً رعایت شد. تمام اعمال انجام شده روی حیوانات مطابق با دستورالعمل‌های اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد مستخرج از دستورالعمل‌های بین‌المللی مصوب در قانون هلسینکی بود. روش نمونه‌گیری به صورت تصادفی ساده انجام شد که پس از حجم نمونه با نرم‌افزار GPOWER با توان آماری ۰/۸، خطای آلفای ۰/۵، تعداد گروه‌ها ۳ و یک بار اندازه‌گیری، تعداد ۲۴ سر موش برای کل مطالعه و ۸ سر موش در هر گروه وارد شدند. موش‌ها به صورت تصادفی در سه گروه، استقامتی، مقاومتی و کنترل

می‌شود (۲۲). پژوهشی دیگر بیان کرد که احتمالاً فعال شدن کانال‌هایی بنام یودا^۱ در فعالیت Piezo1 متعاقب تنش برشی ناشی از فعالیت ورزشی نقش دارد اما این مکانیزم به مطالعات گسترده‌تری نیاز دارد (۲۳، ۲۴). Yoda1 علیرغم اندازه کوچک، عملکردهای فیزیولوژیکی مهمی را در حیوانات بالغ و در حال رشد به عهده دارند، از جمله؛ هموستاز اسیدی^۲، حس حرکت در سلول‌های پوششی و احشایی، حس عمقی، جریان خون و هموستاز اپیتلیال اشاره کرد، Piezo1 به طور انتخابی توسط غلظت‌های میکرومولاری مولکول کوچک Yoda1 و از طریق یک مکانیسم ناشناخته فعال می‌شود. Yoda1 یک فعال‌کننده انتخابی کانال Piezo1 حساس به مکانیسم است. در سلول‌های HEK^۳، Yoda1 فاز غیرفعال‌سازی جریان‌های گذرا را کند می‌کند، Piezo1 را نسبت به فعال‌سازی با فشار حساس می‌کند و تا حدی کانال‌ها را در غیاب فشار خارجی فعال می‌کند. در واقع، Yoda1 یک ترکیب شیمیایی است که اولین آگونیستی است که برای کانال یونی حساس مکانیکی Piezo1 ساخته شده است. این پروتئین در تنظیم فشار خون و حجم گلبول‌های قرمز نقش دارد و Yoda1 در بسیاری از تحقیقات علمی در زمینه‌ی تولید واکنش، تغییرات گیرنده‌های سلولی و برخی بیماری‌ها استفاده می‌شود (۲۵). Yoda1 با فعال‌سازی Piezo1 از تولید ROS بواسطه‌ی افزایش جریان کلسیمی جلوگیری می‌کند این مسیر داخل سلولی از تولید التهاب و آتروفی میوکارد مخصوصاً در

¹ Yoda

² Osmotic homeostasis

³ در تحقیقات سرطان، ساخت واکنش، HEK293 سلول‌های تولید پروتئین، انتقال سیگنال و مطالعات برهمکنش پروتئین، آزمایش دارو، و تغییرات گیرنده استفاده می‌شوند.

تقسیم بندی شدند (جدول شماره یک). رت ها دردمای 5 ± 22 ، رطوبت ۴۵ درصد و چرخه خواب و بیداری ۱۲:۱۲ نگهداری می شدند و دسترسی کامل به آب (شرب شهری) و غذا (به صورت پلیت از شرکت جوانه خراسان)، داشتند.

جدول شماره یک: آماره های گرایش مرکزی و پراگندگی متغیرهای پژوهش

متغیر	گروه ها	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/سانتیمتر ^۲)	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

حیوانات با تمرین و رعایت اصول سازگاری‌های تمرینی و اعمال اصول تمرینی، بعد از چهار هفته از تمرینات، باردیگر از رت‌ها آزمون وامانده ساز گرفته شد و شدت تمرینات بعدی براساس آزمون وامانده ساز جدید تعیین شد. در گروه تمرین مقاومتی (جدول شماره سه)، تمرینات شامل؛ هشت هفته صعود از یک نردبان یک متری با ۳۶ پله با شیب ۸۵ درجه بود. هر جلسه شامل سه ست با پنج تکرار می‌باشد 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 رت‌ها، انجام شد. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته شده به رت‌ها ۵۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود که به تدریج ۱۰ درصد در هر هفته افزایش یافت و به ۱۲۰ درصد وزن بدن آن‌ها در هفته پایانی رسید و در صورت امتناع، با تحرکی دستی وادار به صعود شدند (۲۷).

جهت تعیین حداکثر سرعت در گروه تمرین استقامتی، از آزمون فزاینده‌ی استاندارد شده توسط لیندردو^۱ و همکاران (۲۰۰۷) (۲۶) برای رت‌های نژاد ویستار استفاده شد. این آزمون شامل ۱۰ مرحله سه دقیقه‌ای است. سرعت در مرحله اول ۰/۳ کیلومتر بر ساعت و در مراحل بعدی ۰/۳ کیلومتر بر ساعت به سرعت نوار اضافه می‌شود. با توجه به این که پنج روش آزمون وامانده‌ساز توسط لیناندرو و همکاران جهت تعیین حداکثر اکسیژن مصرفی، ساخته شده که در این پروتکل، شیب‌های گوناگونی ارائه شده است. با توجه دستورالعمل‌های این پروتکل، سرعت به دست آمده در آخرین مرحله که حیوان قادر به دویدن نبود به عنوان حداکثر سرعت دویدن حیوان مورد استفاده قرار گرفت. در یک هفته آشناسازی با محیط نگهداری، تمامی رت-ها در گروه استقامتی به منظور آشناسازی در معرض نوارگردان (۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و پنج روز در هفته) و گروه مقاومتی، نردبان مخصوص موش‌ها (۳۶ پله‌ای با شیب ۵۸ درصد و ارتفاع یک متری) قرار گرفتند. 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 بر حسب متر بر دقیقه) و سپس به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۶۰ درصد سرعت بیشینه در دو هفته‌ی اول، ۶۵ درصد سرعت بیشینه در دو هفته‌ی دوم و ۷۰ درصد سرعت بیشینه در هفته‌ی پنجم به بعد بود که در انتها رت‌ها با سرعت ۳۵ تا ۴۵ درصد سرعت بیشینه عملیات سردکردن را انجام دادند (۲۷). با توجه به سازگاری

¹ Leandro

جدول شماره ۵: 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 شماره ۵ه: پروتکل تمرین مقاومتی

متغیر هفته	تعداد جلسات	تعداد ست	تکرار در هر ست	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

PCR سنجش و پس از کمی سازی مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول $2^{\Delta\Delta CT}$ استفاده شد. همچنین از پس از نرمال بودن توزیع داده ها، به منظور نشان دادن اختلاف معناداری مقادیر ژن های مورد مطالعه در این پژوهش، از روش آماری تحلیل واریانس یک طرفه جهت بررسی تفاوت های بین گروهی و در صورت وجود تفاوت های بین گروهی و مشخص کردن تفاوت بین گروه ها، از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمامی تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ در سطح معنی داری $P \geq 0.05$ انجام گرفت.

نتایج

نتایج تحلیل واریانس آنوای یک طرفه (جدول شماره چهار) نشان داد که هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش بیان ژن Piezo1 و Yoda1 در رت های ویستار نرچاق می شود ($P \leq 0.05$). بر همین اساس جهت بررسی اختلاف بین گروه ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که (جدول شماره پنج) گزارش شده است. نتایج آزمون آماری تعقیبی توکی نشان داد که بین دو روش تمرینی استقامتی ($P = 0.01$) و مقاومتی با گروه کنترل ($P = 0.01$) در هر دوش ژن Piezo1 و Yoda1 تفاوت معنی داری وجود داشت اما بین دو گروه تجربی تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P = 0.387$, $P = 0.055$).

استخراج کل DNA با استفاده از ترازبول، خلوص RNA با دستگاه اسپکتروفتومتر اندازه گیری شد: ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی از تمامی آزمودنی ها در حالت ۱۲ ناشتا به میزان ۱۰ سی سی نمونه گیری خونی از بطن چپ قلب بعد بیهوشی و تشریح موش ها انجام شد. نمونه های خونی و جداسازی مربوط به بیان ژن در لوله های آزمایشی با ماده ضد انعقاد EDTA جمع آوری و به آزمایشگاه انتقال داده شد. جداسازی مونوسیت ها با استفاده از فایکول در این مرحله انجام گردید. تخلیص mRNA مونوسیت ها: مونوسیت ها را در نیتروژن مایع قرار داده و بصورت کامل توسط mortal & pestle خرد گردید و سپس برای بدست آوردن mRNA، در بافر RLT هموژنیزه شد و سپس همراه با نیتروژن مایع، در تیوپ میکروسانتریفیوژ RNase free، ۲ میلی لیتر ریخته و اجازه داده شد تا نیتروژن مایع تبخیر شود ولی مونوسیت از حالت یخزدگی خارج نشد. به میزان کافی بافر RLT اضافه شد. Lysate را مستقیماً به ستون QIAshredder که در تیوپ قرار داشت، منتقل و به مدت ۲ دقیقه و با سرعت ۳۰۰۰ prm سانتریفیوژ شد. برای سنتز cDNA ۲۰۰ نانو گرم mRNA با استفاده از پرایمر اولیگو (dT) و کیت (Fermentas GmbH, St. Leon-Rot) ساخت کشور آلمان مورد ارزیابی قرار گرفت. برای بررسی بیان ژن ها به وسیله تکنیک Real-Time-

جدول شماره چهار: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه بیان ژن های Piezo1 و Yoda1

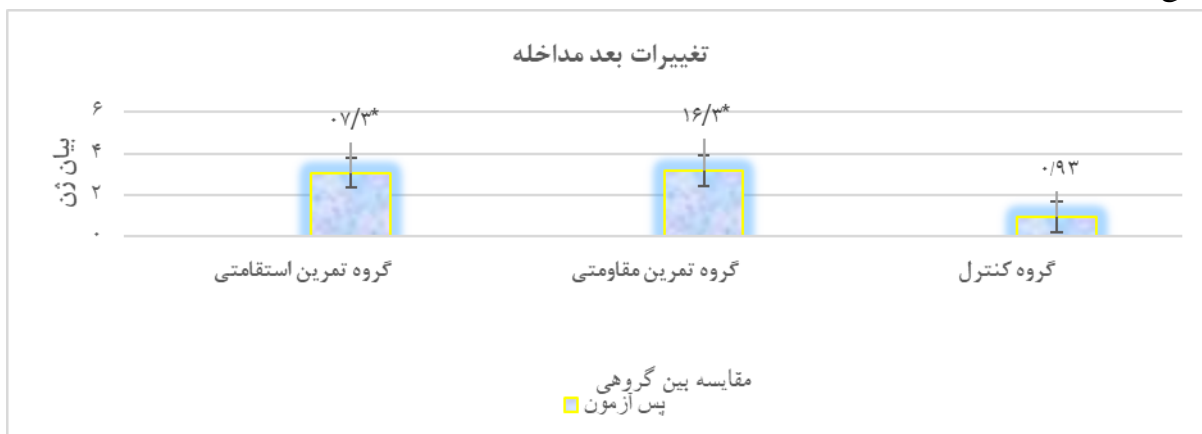
ژن	جمع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربع	F	معنی داری
P iezo1	بین گروهی	۲	۱۴/۷۹۵	۲۷۸۹/۹	* ۰/۰۰۱
	درون گروهی	۲۳	۰/۰۰۵		
	کل	۲۵	۲۹/۷۱۱		

۰/۰۰۱ *	۱۸۶۵/۸	۱۵/۸۱۷	۲	۳۱/۶۳۳	بین گروهی	Y
						oda1
		۰/۰۰۸	۲۳	۰/۱۹۵	درون گروهی	
			۲۵	۳۱/۸۲۸	کل	

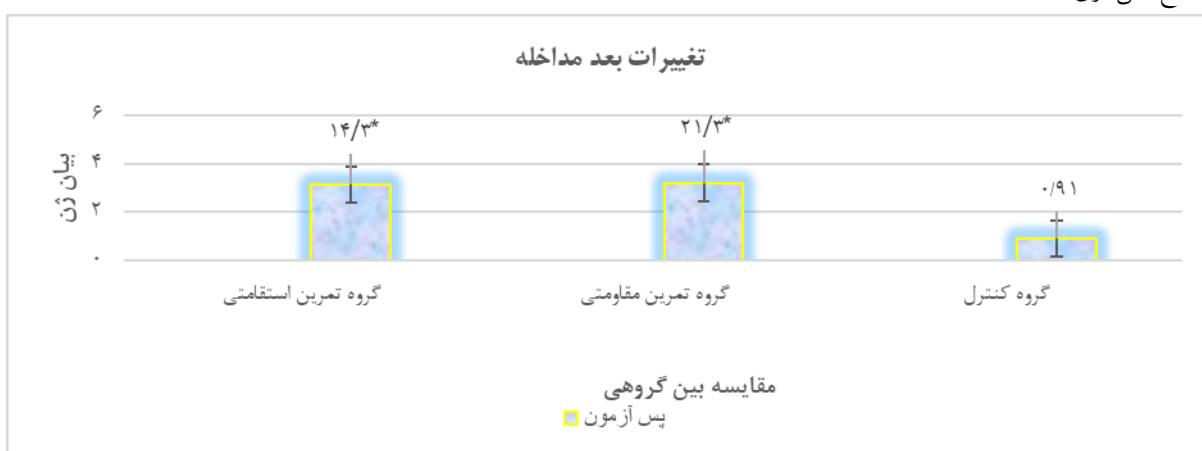
* سطح معنی داری = $P \leq 0.05$

جدول شماره پنج: نتایج آزمون تعقیبی توکی جهت بررسی تفاوت‌های بین گروهی میان ژن‌های Yoda1 و Piezo1						
معنی داری		اختلاف میانگین		گروه‌ها		بیان ژن Piezo1
۰/۰۵۵	۰/۰۹۲	گروه		گروه تمرین استقامتی		مقاومتی
* ۰/۰۰۱	۲/۱۴	گروه		گروه تمرین استقامتی		کنترل
* ۰/۰۰۱	۲/۲۳	گروه		گروه تمرین مقاومتی		کنترل
معنی داری -		اختلاف میانگین		گروه‌ها		بیان ژن Yoda
۰/۳۸۷	۰/۰۷۲۵	گروه		گروه تمرین استقامتی		مقاومتی
* ۰/۰۰۱	۲/۲۳	گروه		گروه تمرین استقامتی		کنترل
* ۰/۰۰۱	۲/۳۰	گروه		گروه تمرین مقاومتی		کنترل

* سطح معنی داری = $P \leq 0/005$



* سطح معنی داری = $P \leq 0/005$



* سطح معنی داری = $P \leq 0/005$

(۲۰۱۷) (۲۳)، سیدا^۴ و همکاران، (۲۰۱۵) (۲۴) همسو بود اما نتایج ناهمسویی تاکنون بافت نشد.

در سال‌های اخیر مطالعات گسترده‌ای به بررسی کانال‌های فشاری-یونی^۵ مانند کانال‌های Piezo1 پرداخته‌اند (۸-۱۰). این کانال‌ها به برخی یون‌ها حساس هستند در پاسخ به تحریکات مکانیکی باز می‌شوند و شروع آبخاری از سیگنال‌ها در داخل سلول را شروع می‌کنند. باز شدن Piezo1 با کاهش فرآیندهای التهابی^۶ همراه است و برخی نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که

بحث و نتیجه گیری

پس بررسی‌های انجام شده و تجزیه و تحلیل داده‌های برگرفته شده از پژوهش، نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش بیان ژن Piezo1 در رت‌های نروستار چاق شد ($P=0/001$). در حالی که نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین دو روش تمرینی تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P=0/055$). نتایج این پژوهش با نتایج فخر فاطمی و همکاران (۲۰۲۳) (۲۱)، چانگ^۱ و همکاران (۲۰۲۱) (۲۸)، بیچ^۲ و همکاران، (۲۰۱۸) (۲۲)، رود^۳ و همکاران،

³ Rode

⁴ Syeda

⁵ Pressure-ion channels

⁶ Inflammatory processes

¹ Chang

² Beech

فعالیت Piezo1 توسط فعالیت ورزشی توسط فعال شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ^{۱۰} از مسیر کانال‌های ارتباطی^{۱۱} انجام می‌گیرد، اما مکانیزم دقیق آن هنوز مشخص نیست (۲۲). لیو^{۱۲} و همکاران (۲۰۲۰)، نیز گزارش کردند که افزایش Yoda1 سبب افزایش فعالیت Piezo1 می‌شود (۲۹). نتایج این پژوهش نیز مشاهده کرد که تمرینات استقامتی و مقاومتی منجر به افزایش بیان ژن Yoda1 شد. از محدودیت‌های پژوهش حاضر؛ عدم بررسی برخی فاکتورهای تاثیرگذار بر بیان ژن Piezo1 بود که پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آینده به بررسی این عوامل پرداخته شود.

همچنین، پس از بررسی‌های انجام شده و تجزیه و تحلیل داده‌های برگرفته شده از پژوهش، نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش بیان ژن Yoda1 در رت‌های نروستار چاق شد ($P=0/001$). در حالی که نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین دو روش تمرینی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/387$). با بررسی تحقیقات انجام گرفته بر روی این فاکتور، پژوهش‌های محدودی بر روی این پژوهش پرداخته‌اند اما با بررسی تحقیقات همسو و مسیرهای داخل و خارج سلولی و بیوشیمیایی مرتبط با این فاکتور می‌توان مکانیزم‌های احتمالی افزایش Yoda1 متعاقب تمرینات ورزشی را شناسایی کرد. البته نتایج این پژوهش با نتایج ایشیزاوا^{۱۳} و همکاران (۲۰۲۲) (۳۰)، ژانگ^{۱۴} و همکاران (۲۰۲۱) (۳۱)، بیچ^{۱۵} و همکاران، (۲۰۱۸) (۲۲) همسو بود اما پژوهش‌های زیادی تاکنون بر روی این فاکتور متعاقب تمرینات ورزشی مختلف انجام نشده است و این پژوهش اولین پژوهشی است که به موضوع پرداخته است.

Piezo1 نقش حیاتی در کاهش بروز و پیشرفت بیماری‌های التهابی مزمن^۱ دارد (۱۱). شواهد بسیاری نشان می‌دهد Piezo1 با مهار فعالیت فاکتورنکروز هسته‌ای کاپا^۲، مهار افزایش بیان مولکول‌های چسبنده^۳ مانند مولکول‌های چسبنده عروقی و داخل سلولی^۴ می‌شود. فعال شدن Piezo1 منجر به کاهش فاکتورهای پروتئین واکنشی^۵ C، آمیلوئید سرمی^۶ A، فیبرونوژن، TNF α ، IL-6 و IL-1b می‌شود که این تغییرات در بروز بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های متابولیکی مانند دیابت و اختلالات ناشی از چاقی تاثیرگذار است (۱۷). مجموع این تغییرات در افراد چاق متعاقب افزایش Piezo1 سبب کاهش عورض ناشی از چاقی می‌شود. با اینکه این فاکتور تاثیرات فراوانی بر سلامتی دارد اما تحقیقات انجام شده بیشتر به صورت بالینی بوده است و تحقیقات ورزشی کمی روی این فاکتور انجام شده است و این پژوهش یکی از محدود تحقیقات انجام گرفته بر روی این فاکتور متعاقب فعالیت‌های ورزشی می‌باشد. از محدود تحقیقات انجام شده بر روی این فاکتور، فخرفاطمی و همکاران (۲۰۲۳)، گزارش کردند که افزایش تنش برشی و آزاد سازی برخی متابولیت‌های درون و برون سلولی مانند کلسیم سبب افزایش فعالیت و بیان ژن Piezo1 متعاقب تمرینات تناوبی شدید در رت‌های نروستار شد (۲۱). همچنین، بیچ^۷ و همکاران (۲۰۱۸)، گزارش کردند که فعالیت ورزشی با ایجاد تنش برشی^۸، سبب افزایش فعالیت Piezo1 بواسطه‌ی افزایش نیتریک اکساید^۹ می‌شود. این پژوهش نشان داد که افزایش

¹ Chronic inflammatory diseases

² NF-Kb

³ adhesion molecules

⁴ ICAM1 – VCAM1

⁵ C reactive protein

⁶ Serum amyloid A

⁷ Beech

⁸ shear stress

⁹ Nitric oxide

¹⁰ L-type voltage-gated Ca²⁺ channels

¹¹ Gap junction

¹² Liu

¹³ Ishizawa

¹⁴ Zhang

¹⁵ Beech

محدودیت‌ها، بررسی داخل و خارج سلولی مسیرهای فعال کننده‌ی Yoda1 متعاقب تمرینات ورزشی می‌باشد.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این پژوهش، تمرینات استقامتی و مقاومتی با تاثیربرفاکتورهای بر برخی ژن‌های تاثیرگذار بر تغییرات داخل سلولی و تحریک برخی مسیرهای پیام‌رسانی در کاهش عوارض ناشی از چاقی تاثیرگذار است. درحالی که تفاوتی بین انواع تمرینات ارائه شده در این پژوهش وجود نداشت اما پیشنهاد می‌شود از این تمرینات در جهت کاهش عوارض ناشی از چاقی مانند دیابت و بیماری‌های قلبی-عروقی 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.

تعارض منافع

این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

Yoda1 یک ترکیب شیمیایی است که اولین آگونیستی است که برای کانال یونی حساس مکانیکی Piezo1 ساخته شده است. این پروتئین در تنظیم فشار خون و حجم گلبول‌های قرمز نقش دارد و Yoda1 در تحقیقات علمی مرتبط با بیماری‌ها و اختلالات ناشی از چاقی در این زمینه‌ها استفاده می‌شود. Yoda1 یک فعال کننده‌ی انتخابی کانال Piezo1 حساس به مکانیسم موش و انسان است. در سلول‌های HEK، Yoda1 فاز غیرفعال‌سازی جریان‌های گذرا را کند می‌کند، Piezo1 را نسبت به فعال‌سازی با فشار حساس می‌کند و تا حدی کانال‌ها را در غیاب فشار خارجی فعال می‌کند. Yoda1 یک کانال حساس به مکانیکی که واسطه هجوم Ca^{2+} در فعال‌سازی مکانیکی است و با نقشی در توسعه عروق خونی مرتبط است (۹). یکی از مکانیزم‌های احتمالی افزایش فعالیت Yoda1، گسترش کلسیم خارج سلولی می‌باشد. در تایید این موضوع، ایشیزاوا و همکاران (۲۰۲۲) (۳۰) و بیچ و همکاران (۲۰۱۸) (۲۲)، گزارش کردند که افزایش کلسیم خارج سلولی موجب افزایش فعالیت Yoda1 و متعاقب آن Piezo1 می‌شود. از پیشنهادات برگرفته از این پژوهش با توجه وجود برخی

References

1. Aloo S-O, Ofosu FK, Kim N-H, Kilonzi SM, Oh D-H. Insights on Dietary Polyphenols as Agents against Metabolic Disorders: Obesity as a Target Disease. *Antioxidants*. 2023;12(2):416.
2. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Castillo-García A, Lieberman DE, Santos-Lozano A, Lucia A. Obesity and the risk of cardiometabolic diseases. *Nature reviews cardiology*. 2023:1-20.
3. Cojocaru K-A, Luchian I, Goriuc A, Antoci L-M, Ciobanu C-G, Popescu R, et al. Mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and therapeutic strategies in diabetes, obesity, and cardiovascular disease. *Antioxidants*. 2023;12(3):658.
4. Alemán JO, Almandoz JP, Frias JP, Galindo RJ. Obesity among Latinx people in the United States: A review. *Obesity*. 2023;31(2):329-37.
5. Huo X, Sun D, Chen W, Han H, Abdalkader M, Puetz V, et al., editors. *Endovascular Treatment for Acute Large Vessel Occlusion Due to Underlying Intracranial Atherosclerotic Disease*. Seminars in Neurology; 2023: Thieme Medical Publishers, Inc. 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY....
6. Stone WL, Basit H, Burns B. *Pathology, inflammation*. 2018.
7. Tavakoli J, Diwan AD, Tipper JL. Advanced strategies for the regeneration of lumbar disc annulus fibrosus. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(14):4889.
8. 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.
9. Yang Q, Li X, Xing Y, Chen Y. Piezo1, a novel therapeutic target to treat pulmonary arterial hypertension. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:88.
10. 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.

11. 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.
12. Liao J, Lu W, Chen Y, Duan X, Zhang C, Luo X, et al. Upregulation of Piezo1 (Piezo type mechanosensitive ion channel component 1) enhances the intracellular free calcium in pulmonary arterial smooth muscle cells from idiopathic pulmonary arterial hypertension patients. *Hypertension*. 2021;77(6):1974-89.
13. Zhao Q, Zhou H, Chi S, Wang Y, Wang J, Geng J, et al. Structure and mechanogating mechanism of the Piezo1 channel. *Nature*. 2018;554(7693):487-92.
14. Liu H, Hu J, Zheng Q, Feng X, Zhan F, Wang X, et al. Piezo1 channels as force sensors in mechanical force-related chronic inflammation. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:816149.
15. Penasso H, Petersen F, Peternell G. Vascular and Neural Response to Focal Vibration, Sensory Feedback, and Piezo Ion Channel Signaling. *Journal of Vascular Diseases*. 2023;2(1):42-90.
16. Kavalali ET. Neuronal Ca²⁺ signalling at rest and during spontaneous neurotransmission. *The Journal of physiology*. 2020;598(9):1649-54.
17. 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.
18. Wang S, Cao S, Arhatte M, Li D, Shi Y, Kurz S, et al. Adipocyte Piezo1 mediates obesogenic adipogenesis through the FGF1/FGFR1 signaling pathway in mice. *Nature communications*. 2020;11(1):2303.
19. Greenhill C. Plasticity of fat cells. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(9):504.-
20. Bosutti A, Giniatullin A, Odnozhivkina Y, Giudice L, Malm T, Sciancalepore M, et al. "Time window" effect of Yoda1-evoked Piezo1 channel activity during mouse skeletal muscle differentiation. *Acta Physiologica*. 2021;233(4):e13702.
21. 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.
22. Beech DJ. Endothelial Piezo1 channels as sensors of exercise. *The Journal of Physiology*. 2018;596(6):979-84.
23. 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.
24. 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.
25. David L, Martinez L, Xi Q, Kooshesh KA, Zhang Y, Shah JV, et al. Piezo mechanosensory channels regulate centrosome integrity and mitotic entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2023;120(1):e2213846120.
26. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, MANHAS-DE-CASTRO R, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2007;21(3):751-6.
27. 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.
28. Chang X, Xu S, Zhang H. Regulation of bone health through physical exercise: Mechanisms and types. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1029475.
29. 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.
30. 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.
31. 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.

*Original Article***Comparison of two models of aerobic and resistance exercises on the expression of Piezo1 and Yoda1 genes in obese male Wistar rat**

Received: 06/10/2023 - Accepted: 24/12/2023

Fariba Derakhshandehfar¹Jamshid Banaei Borojeni*²Saeed Keshavarz³Elham Eftekhari⁴

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.banaei@gmail.com**Abstract**

Introduction: Some diseases that are caused by continuous mechanical pressure and inflammation, which include cardiovascular diseases, osteoarthritis, insulin resistance, and disorders caused by obesity. The aim of the present study was to compare two models of endurance and resistance training on the expression of Piezo1 and Yoda1 genes in non-starved rats

Methods: In the present study, 24 obese Wistar rats, eight weeks old and weighing 356.61 ± 34.00 grams, were randomly divided into three groups; Endurance (8 heads), resistance (8 heads) and control (8 heads). The mice of the experimental groups performed five sessions of endurance training with an intensity of 70-80% of the maximum speed and resistance with an intensity of 50-120% of the body weight for eight weeks and to measure the expression of genes by Real Time-PCR method Used. The statistical method of one-way analysis of variance and Tukey's post hoc test was used to determine the difference between groups at a significant level of $P \leq 0.05$.

Findings: The results of the present study showed that endurance and resistance exercises caused a significant increase in the expression of the Piezo1 gene ($P=0.001$) and a significant increase in Yoda1 ($P=0.001$) compared to the control group, but no difference was observed between the experimental groups ($P=0.055$), ($P=0.387$).

Conclusion: Based on the results of this research, endurance and resistance exercises have a great impact on increasing the health of obese people by making changes in the expression levels of genes.

Keywords: Endurance Training, Resistance Training; Piezo1, Yoda1, Obesity