

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشکده تربیت بدنی

پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی و تغذیه ورزشی

تاثیر شنای متوسط و بلند مدت بر مقادیر بیان ژن‌های

هیپرتروفی بطن چپ موش‌های نر صحرایی

استاد راهنما

دکتر علی حسینی

استاد مشاور

دکتر اردکانی زاده

محقق: جواد عارفی

مهر ۱۴۰۰

شماره: ۲۲۱۲۹۸۰
تاریخ: ۱۴۰۳/۸/۳
ویرایش:

باسمه تعالی

فرمهای ارزشیابی پایان نامه کارشناسی ارشد
مربوط به ورودی‌های ۹۴ به بعد



مدیریت تحصیلات تکمیلی

فرم شماره (۳) صورتجلسه نهایی دفاع از پایان نامه دوره کارشناسی ارشد

با نام و یاد خداوند متعال، ارزیابی جلسه دفاع از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم / آقای جواد عارفی با شماره دانشجویی ۹۷۱۱۶۴ رشته تربیت بدنی و علوم ورزشی گرایش فیزیولوژی ورزشی تحت عنوان تاثیر شای متوسط و بلند مدت بر مقادیر بیان ژن هیپرتروفی بطن چپ موش‌های نر صحرایی که در تاریخ ۱۴۰۰/۰۷/۱۸ با حضور هیأت محترم داوران در دانشگاه صنعتی شاهرود برگزار شد به شرح ذیل اعلام می‌گردد:

الف) درجه عالی: نمره ۱۹-۲۰ ☒ ب) درجه خیلی خوب: نمره ۱۸/۹۹ - ۱۸ ☐
ج) درجه خوب: نمره ۱۷/۹۹ - ۱۶ ☐ د) درجه متوسط: نمره ۱۵/۹۹ - ۱۴ ☐
ه) کمتر از ۱۴ غیر قابل قبول و نیاز به دفاع مجدد دارد ☐
نوع تحقیق: ☒ عملی ☐ نظری

عضو هیأت داوران	نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی	امضاء
۱- استاد راهنمای اول	دکتر علی حسینی	دانشیار	
۲- استاد راهنمای دوم			
۳- استاد مشاور	دکتر ملیحه اردکانی زاده	استادیار	
۴- استاد داور اول	دکتر علی یونسین	دانشیار	
۵- استاد داور دوم	دکتر ضیاءالحق	استادیار	
۶- نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر نادری	استادیار	

نام و نام خانوادگی رئیس دانشکده:
تاریخ و امضاء و مهر دانشکده:

سپاس از یاورم، همیشه یادم

خدایی که یادش امیدی است بی انتها که هراس را در آن جایی نیست و ستایش رسیدن به شایسته ترین شادی هست و اما پایان هر تلاش ابتدای قدردانی است، قدردانی از تمام کسانی که باراهنمایی ما و حمایتشان به ثمر رسیدن تلاش را ممکن ساخته اند.

خانواده عزیزم که پیوسته یارِ مِکرم بودند و هر لحظه تلاشم با فداکاری آن ها مسیر گشته است.

بر خود لازم می دانم که مراتب سپاس و تشکر قلبی خود را به استاد راهنمای ارجمندم جناب آقای دکتر علی حسنی ابراز دارم که بسیار صمیمانه همراهیم نمودند و سخاوتمندانه پرسش هایم را پاسخ دادند.
با سپاس بی کران از استاد مشاورم سرکار خانم دکتر اردکانی زاده

تعهد نامه

- اینجانب جواد عارفی دانشجوی دوره کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی و تغذیه ورزشی دانشکده تربیت بدنی دانشگاه صنعتی شاهرود نویسنده پایان نامه تاثیر شنای متوسط و بلند مدت بر مقادیر بیان ژن هیپرتروفی بطن چپ موش های نر صحرایی تحت راهنمایی دکتر علی حسینی متعهد می شوم.
- تحقیقات در این پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است .
- در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد شده است .
- مطالب مندرج در پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرک یا امتیازی در هیچ جا ارائه نشده است .
- کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد و مقالات مستخرج با نام « دانشگاه صنعتی شاهرود » و یا « Shahrood University of Technology » به چاپ خواهد رسید .
- حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی پایان نامه تأثیرگذار بوده اند در مقالات مستخرج از پایان نامه رعایت می گردد.
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه ، در مواردی که از موجود زنده (یا بافتهای آنها) استفاده شده است ضوابط و اصول رعایت شده است .
- در کلیه مراحل انجام این پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی یافته یا استفاده شده است اصل رازداری ، ضوابط و اصول اخلاق انسانی رعایت شده است .

تاریخ

امضای دانشجو

مالکیت نتایج و حق نشر

کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج ، کتاب ، برنامه های رایانه ای ، نرم افزار ها و تجهیزات ساخته شده است) متعلق به دانشگاه صنعتی شاهرود می باشد . این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوطه ذکر شود .

استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نمی باشد.

چکیده

زمینه و هدف: فعالیت بدنی تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب ورزشکاران به ویژه بطن چپ ایجاد می کند، که به شدت و مدت ورزش بستگی دارد. پژوهش حاضر اثر مدت زمان شنا را بر بیان ژن هیپرتروفی بطن چپ موش های نر بررسی می نماید.

روش کار: ۱۸ سر موش نر (200 ± 20 g) به سه گروه کنترل، شنای میان و شنای بلند مدت تقسیم شدند. گروه های تمرینی (ده هفته و ۵روز در هفته) در آب 28 ± 2 درجه شنا کردند. در هر جلسه گروه میان مدت یک ساعت و گروه بلند مدت از هفته ی پنجم تا دهم سه ساعت شنا کردند. برای سنجش بیان ژن های پورین متصل به اجزای پروتئین β ، عامل افزایش دهنده ی میوسیت ۲C و هیستون داستیلاز ۴ از روش real-time PCR استفاده شد. اختلاف بین گروهی با روش آنوا یک طرفه و مقایسه ی گروه ها توسط تست تعقیبی توکی تعیین گردید ($p \leq 0.05$).

یافته ها: در هر دو گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل، افزایش بیان ژن های پورین متصل به اجزای پروتئین β و هیستون داستیلاز ۴، و کاهش بیان ژن عامل افزایش دهنده ی میوسیت ۲C مشاهده شد، همچنین بیان ژن های پورین متصل به اجزای پروتئین β و هیستون داستیلاز ۴ در گروه میان مدت در مقایسه با گروه بلند مدت شنا نیز افزایش معناداری یافت ($p = 0.001$). به علاوه وزن قلب و نسبت وزن قلب/ سطح رویه ی بدن در گروه شنای میان مدت و بلند مدت در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معناداری پیدا کرد ($p = 0.001$).

نتیجه گیری: به نظر می رسد که ده هفته تمرین شنا می تواند بیان ژن MEF2C را کاهش دهد و همچنین بیان ژن های $\text{PUR}\beta$ و HDAC4 را افزایش دهد و از آنجایی که این تمرینات در افزایش متغیرهای وزن قلب، بطن چپ و شاخص های مرتبط موثر است. از این رو انجام تمرین شنا به ویژه طولانی مدت را می توان به عنوان یک استراتژی مهم در راستای بهبود و عملکرد قلب توصیه نمود.

کلید واژه ها: هیپرتروفی بطن چپ، شنای میان مدت، شنای بلند مدت، بیان ژن

فصل اول کلیات پژوهش

۱-۱.مقدمه	۲
۲-۱.بیان مسله	۲
۱-۲-۱.مکانیسم هیپرتروپی فیزیولوژیکی:	۴
۲-۲-۱.مسیر سیگنالینگ هیپرتروپی فیزیولوژیکی:	۴
۳-۱.ضرورت و اهمیت تحقیق	۸
۱-۴.اهداف تحقیق	۱۰
۱-۴-۱.هدف کلی تحقیق	۱۰
۱-۴-۲.اهداف اختصاصی تحقیق	۱۱
۱-۵.فرضیه های تحقیق	۱۱
۱-۶.پیش فرض های تحقیق	۱۲
۱-۷.تعریف مفهومی و عملیاتی واژه ها و اصطلاحات	۱۲
۱-۷-۱.تعاریف مفهومی	۱۲

فصل دوم ادبیات و پیشینه پژوهش

۲-۱.مقدمه	۱۸
۲-۲.نحوی تنظیم بیان ژن	۱۸
۲-۲-۱.باز شدن یا فشرده شدن DNA	۱۸
۲-۲-۲.عوامل رونویسی، پروموترهای ابتدایی و تقویت کنندهها	۱۹
۲-۲-۳.تنظیم پس از رونویسی mRNA	۲۰
۲-۳.بیان ژن	۲۱
۲-۴.قلب ورزشکار در مقابل کاردیومیوپاتی هایپرتروفیایی	۲۲
۲-۵.هایپرتروپی قلب	۲۵
۲-۵-۱.هایپرتروپی فیزیولوژیک و پاتولوژیک	۲۵
۲-۵-۲.هایپرتروپی درونگرا و برونگرا	۲۷
۲-۶.مکانیسم های هایپرتروپی فیزیولوژیک	۲۹
۲-۶-۱.انسولین و هورمون رشد شبه انسولین(IGF1)	۲۹
۲-۶-۲.هورمون تیروئید(T3)	۳۰

۳۱.....	۲-۶-۳. نیتریک اکسید (NO).....
۳۲.....	۲-۶-۴. آنژیوتنر.....
۳۳.....	۲-۶-۵. نروگولین ۱.....
۳۳.....	۲-۶-۶. اینتگرین ها و ملوسین.....
۳۳.....	۲-۶-۷. مسیر سیگنالینگ mTOR.....
۳۵.....	۲-۷. سیستم قلبی عروقی در پاسخ به فعالیت ورزشی.....
۳۷.....	۲-۸. فعالیت ورزشی و بیان ژن های MEF2C,HDAC4,PUR β
۴۰.....	۲-۹. ابعاد قلبی و فعالیت ورزشی.....
۴۲.....	۲-۱۰. تعیین هیپرتروفی.....
۴۲.....	۲-۱۰-۱. شاخص سطح رویه‌ی بدن.....
۴۲.....	۲-۱۰-۲. اندازه گیری بطن چپ.....
۴۳.....	۲-۱۱. اثر نوع، شدت و مدت زمان فعالیت ورزشی بر هایپرتروفی.....
۴۵.....	۲-۱۲. پیشینه تحقیق.....
۴۵.....	۲-۱۲-۱. پژوهش های داخلی.....
۴۸.....	۲-۱۲-۲. پژوهش های خارجی.....
۵۰.....	۲-۱۳. جمع بندی تحقیقات انجام شده.....

فصل سوم روش شناسی پژوهش

۵۲.....	۳-۱. مقدمه.....
۵۲.....	۳-۲. طرح تحقیق.....
۵۲.....	۳-۳. جامعه و نمونه آماری.....
۵۳.....	۳-۴. متغیرهای پژوهش.....
۵۳.....	۳-۴-۱. متغیر مستقل.....
۵۳.....	۳-۴-۲. متغیر وابسته.....
۵۳.....	۳-۴-۳. متغیر مداخله‌گر قابل کنترل.....
۵۴.....	۳-۵. شیوه نگهداری حیوانات.....
۵۴.....	۳-۶. تغذیه‌ی حیوانات.....
۵۴.....	۳-۷. وسایل و ابزار اندازه‌گیری.....
۵۵.....	۳-۸. روش اجرا.....

۵۵.....	۳-۸-۱. آشنایی حیوانات با نحوه ی شنا کردن
۵۶.....	۳-۸-۲. پروتکل تمرینی
۵۶.....	۳-۸-۳. نمونه برداری
۵۹.....	۳-۸-۴. واکنش Real time RT-PCR
۶۰.....	۳-۹. روش آماری

فصل چهارم نتایج پژوهش

۶۲.....	۴-۱ مقدمه
۶۲.....	۴-۲ یافته‌های توصیفی پژوهش
۶۴.....	۴-۳ تجزیه و تحلیل استنباطی یافته ها
۶۴.....	۴-۴ بررسی توزیع داده‌ها
۶۵.....	۴-۵.آزمون فرضیه های پژوهش
۶۵.....	۴-۵-۱.آزمون فرضیه ی اول
۶۷.....	۴-۵-۲.آزمون فرضیه دوم
۶۹.....	۴-۵-۳.آزمون فرضیه سوم
۷۱.....	۴-۵-۴.آزمون فرضیهی چهارم
۷۳.....	۴-۵-۵.آزمون فرضیه پنجم
۷۵.....	۴-۵-۶.آزمون فرضیه ششم
۷۷.....	۴-۵-۷.آزمون فرضیهی هفتم
۷۹.....	۴-۵-۸.آزمون فرضیهی هشتم
۸۱.....	۴-۶.جمع بندی

فصل پنجم بحث و نتیجه گیری

۸۴.....	۵-۱.مقدمه
۸۴.....	۵-۲.خلاصه تحقیق
۸۵.....	۵-۳. بحث و بررسی
۸۹.....	۵-۴.پیشنهادهات تحقیق
۸۹.....	۵-۴-۱.پیشنهادهات کاربردی
۹۰.....	۵-۴-۲.پیشنهادهات پژوهشی

فهرست جداول

- جدول ۳-۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش ۶۰
- جدول ۴-۱. توصیف نتایج وزن قلب و بطن چپ، و رویهی سطح بدن در گروههای کنترل و تمرین ۶۲
- جدول ۴-۲. توصیف نتایج نسبت وزن قلب و بطن چپ به رویهی سطح بدن در گروههای کنترل و تمرین ۶۳
- جدول ۴-۳. توصیف نتایج ژن های HDAC4, MEF2C, PUR β ۶۳
- جدول ۴-۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت بر بیان ژن MEF2c در بطن چپ عضله قلب موش های صحرایی نر ۶۵
- جدول ۴-۵. نتایج بیان ژن MEF2C در آزمون تعقیبی توکی ۶۶
- جدول ۴-۶. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت بر بیان ژن HDAC4 در بطن چپ عضله قلب موش های صحرایی نر ۶۷
- جدول ۴-۷. نتایج بیان ژن HDAC4 در آزمون تعقیبی توکی ۶۸
- جدول ۴-۸. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت بر بیان ژن PUR β در بطن چپ عضله قلب موش های صحرایی نر ۶۹
- جدول ۴-۹. نتایج بیان ژن PUR β در آزمون تعقیبی توکی ۷۰
- جدول ۴-۱۰. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت ۷۱
- بر وزن قلب در موش های صحرایی نر ۷۱
- جدول ۴-۱۱. نتایج وزن قلب در آزمون تعقیبی توکی ۷۲
- جدول ۴-۱۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت ۷۳
- بر وزن بطن چپ در موش های صحرایی نر ۷۳
- جدول ۴-۱۳. نتایج وزن بطن چپ در آزمون تعقیبی توکی ۷۴

جدول ۴-۱۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان	
مدت و بلند مدت	۷۵.....
بر سطح رویه‌ی بدن در موش‌های صحرایی نر	۷۵.....
جدول ۴-۱۵. نتایج سطح رویه‌ی بدن در آزمون تعقیبی توکی	۷۶.....
جدول ۴-۱۶. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان	
مدت و بلند مدت	۷۷.....
بر نسبت وزن قلب به سطح رویه‌ی بدن در موش‌های صحرایی نر	۷۷.....
جدول ۴-۱۷. نتایج نسبت وزن قلب به سطح رویه‌ی بدن (mg/cm^2) در آزمون تعقیبی توکی	۸۴.....
جدول ۴-۱۸. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان	
مدت و بلند مدت	۷۹.....
بر نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه‌ی بدن در موش‌های صحرایی نر	۷۹.....
جدول ۴-۱۹. نتایج نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه‌ی بدن (mg/cm^2) در آزمون تعقیبی توکی	۸۰.....

فهرست اشکال

شکل ۱-۲. مروری بر هایپرتروفی فیزیولوژیک و پاتولوژیک.....	۲۸
شکل ۲-۲. شماتیک مسیرهای اصلی سیگنالینگ در گیر در هایپرتروفی قلب.....	۳۵
شکل ۳-۲. بیان ژن ناشی از فعالیت ورزشی از طریق تنظیم HDACs.....	۴۰
شکل ۱-۳. شنا کردن موشها.....	۵۵
شکل ۲-۳. برش و جداسازی ابتدای آئورت.....	۵۷
شکل ۳-۳. وزن کشی قلب.....	۵۷
شکل ۴-۳. جداسازی دهلیزها.....	۵۸
شکل ۵-۳. جداسازی بطن راست.....	۵۸
شکل ۶-۳. بطن چپ.....	۵۹
شکل ۱-۴. مقایسه بیان ژن MEF2c در بطن چپ گروههای کنترل و تمرین شنا.....	۶۶
شکل ۲-۴. تغییرات بیان ژن HDAC4 در بطن چپ گروههای کنترل و تمرین (میانگین $\pm$ انحراف معیار).....	۶۸
شکل ۳-۴. تغییرات بیان ژن PUR β در بطن چپ گروههای کنترل و تمرین.....	۷۰
شکل ۴-۴. تغییرات وزن قلب در گروههای کنترل و تمرین.....	۷۲
شکل ۵-۴. تغییرات وزن بطن چپ در گروههای کنترل و تمرین.....	۷۴
شکل ۶-۴. تغییرات سطح رویه‌ی بدن در گروههای کنترل و تمرین.....	۷۶
شکل ۷-۴. تغییرات نسبت وزن قلب به سطح رویه‌ی بدن (mg/cm^2).....	۷۸
شکل ۸-۴. تغییرات نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه‌ی بدن (mg/cm^2).....	۸۰

فصل اول

طرح تحقیق

بیماری‌های قلبی عروقی^۱ (CVD) اصلی‌ترین علت بیماری و مرگ و میر در سراسر جهان است. در ایالات متحده، CVD هر ساله ۶۰۰۰۰۰ مرگ را به خود اختصاص می‌دهد و پس از کاهش مداوم طی ۵ دهه گذشته، میزان آن دوباره در حال افزایش است. در میان بسیاری از عوامل خطرناک که زمینه ساز پیشرفت CVD هستند، سبک زندگی بی‌تحرک و فعالیت بدنی پایین، اکنون به عنوان یک عامل اصلی در تضعیف شدن سلامت قلب و عروق شناخته شده است. برعکس، فعالیت بدنی منظم به طور قابل توجهی خطر ابتلا به CVD را کاهش می‌دهد. چندین مطالعه طولانی مدت نشان داده است که افزایش فعالیت بدنی با کاهش مرگ و میر ناشی از آن همراه است و ممکن است امید به زندگی را به میزان متوسطی افزایش دهد، تاثیری که به شدت با کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و تنفسی مرتبط است (۱). مطابق با این تصور، مشخص شده است که میزان مرگ و میر در مردان و زنان با آمادگی قلبی تنفسی رابطه معکوس دارد حتی در حضور سایر پیش‌بینی کننده‌های مرگ و میر قلبی عروقی مانند سیگار کشیدن، فشار خون بالا و چربی خون (۲). علاوه بر این، تناسب اندام بهتر در مردان و زنان می‌تواند تا حدی افزایش نرخ مرگ و میر ناشی از تمام علل و همچنین مرگ و میر ناشی از CVD و شاخص توده بدنی بالا را معکوس کند (۳). هرچند که همه‌ی اندام‌های بدن در اجرای فعالیت‌های ورزشی نقش بسزایی دارند، اما نقش کلیدی قلب در فراهم ساختن نیازهای سوخت سازی برای تداوم زندگی و بخصوص انجام فعالیت‌های جسمانی انکار ناپذیر است.

۱-۲. بیان مسئله

فعالیت بدنی موجب کاهش عوامل خطرزای عروق کرونری قلب می‌گردد، و نیز تغییراتی در ساختار قلب ایجاد می‌کند که با تغییرات ژنی همراه بوده و تاثیر شگرفی بر بیان ژن و تجدید ساختار این

¹ Cardiovascular disease

بافت دارد. پاسخ قلب نسبت به نوع فعالیت (استقامتی و قدرتی) متناسب با نوع باری است که بر قلب تحمیل می‌شود، بنابراین سازگاری قلب در پاسخ به محرک‌های گوناگون متفاوت است (۴). ورزش در مدل‌های حیوانی نشان می‌دهد که فعالیت بدنی مکرر آتروژنز را سرکوب می‌کند و در دسترس بودن واسطه‌های گشادکننده عروق مانند اکسید نیتریک را افزایش می‌دهد (۵). تمرین مداوم باعث هیپرتروفی بطن چپ می‌شود، که به عنوان هیپرتروفی فیزیولوژیک شناخته شده است. این سازگاری اضافه بار همودینامیکی بدنبال افزایش بازگشت وریدی، ضخامت دیواره خلفی بطن چپ و حجم پایان دیاستولیک بطن چپ حین فعالیت بدنی اتفاق می‌افتد که از طریق اضافه شدن سارکومرهای سری و موازی، طولانی شدن سلول قلبی را جبران می‌کند. به‌طور کلی، این تغییرات توده قلبی قرار است باعث افزایش حجم ضربه ای بطن چپ، درصد کسر تزریقی و برون ده قلبی گردد. به همین ترتیب، هیپرتروفی فیزیولوژیک توسط محرک‌های نظارتی ایجاد می‌شود، مانند فعال‌سازی کینازها که سیگنال فرآیندهای پایین دست را ایجاد می‌کنند. تغییر در این مسیرهای سیگنالینگ ممکن است برنامه‌ریزی مجدد فاکتورهای ژنی قلب را که منجر به بیان ژن قلبی و رشد میوسیت‌ها می‌شوند افزایش دهد (۶).

در حین ورزش، قلب تحت فشارهای همودینامیکی متناوب ناشی از اضافه فشار، اضافه حجم یا هر دو قرار می‌گیرد. برای عادی سازی چنین استرسی و تأمین تقاضای سیستمیک برای افزایش خون‌رسانی، قلب با افزایش حجم خود، اساساً از طریق افزایش ضخامت دیواره محفظه بطن، تحت انطباق مورفولوژیکی با ورزش‌های مکرر قرار می‌گیرد. این افزایش اندازه قلب در درجه اول نتیجه افزایش اندازه میوسیت‌های قلبی است (۵). هیپرتروفی قلب، انقباض را حداقل در ابتدا از طریق افزودن واحدهای سارکومر به طور موازی افزایش می‌دهد. علاوه بر این، افزایش ضخامت دیواره بطن چپ به دنبال قانون لاپلاس باعث کاهش استرس دیواره بطن چپ می‌شود، در نتیجه کارایی قلب حفظ می‌گردد. هیپرتروفی قلب همچنین با تغییرات کیفی همراه است، یعنی تغییر در بیان ژن، که باعث تغییر

در متابولیسم، انقباض و بقای کاردیومیوسیت می‌شود. دو نوع هیپرتروفی وجود دارد: فیزیولوژیک و پاتولوژیک. هر دو نوع هیپرتروفی در ابتدا به عنوان یک پاسخ انطباقی به استرس قلبی ایجاد می‌شوند، اما از نظر مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ای تفاوت زیادی دارند. هیپرتروفی فیزیولوژیک عملکرد قلب را با گذشت زمان حفظ می‌کند، در حالی که هیپرتروفی پاتولوژیک با حوادث قلبی عروقی نامطلوب همراه است، از جمله نارسایی قلبی، آریتمی‌ها و مرگ (۷).

۱-۲-۱. مکانیسم هیپرتروفی فیزیولوژیک:

محرک‌های هیپرتروفیک اولیه، مانند ورزش و فشار خون بالا، تا حد زیادی بر ایجاد هیپرتروفی فیزیولوژیک یا پاتولوژیک تأثیر می‌گذارد. پاسخ‌هایی که همزمان با رشد سلول اتفاق می‌افتد به وضوح بین دو نوع هیپرتروفی متفاوت است و در نهایت ماهیت فیزیولوژیک یا آسیب شناختی هیپرتروفی قلب را تعیین می‌کند. برای اینکه هیپرتروفی قلب کاملاً سازگار باشد، فعال‌سازی پاسخ‌های زیر ضروری است: سیگنالینگ بقای سلول، افزایش تولید و کارایی انرژی، رگ‌زایی متناسب با رشد دیواره بطن، سیستم‌های آنتی اکسیدانی، کنترل کیفیت میتوکندری و تکثیر و بازتولید سلول‌های قلب. این مسیرها به طور فعال پاسخ‌های آسیب شناختی را مغایر یکدیگر قرار می‌دهند. بنابراین، ضخیم شدن دیواره بطن همراه با این خواص به طور کلی فیزیولوژیک در نظر گرفته می‌شود (۷).

۱-۲-۲. مسیر سیگنالینگ هیپرتروفی فیزیولوژیک:

محرک‌های فیزیولوژیک، مانند ورزش و بارداری، مسیرهای سیگنالینگ فیزیولوژیک را تحریک می‌کنند، مانند مواردی که در رشد سلول، تکثیر، زنده ماندن و رگ‌زایی نقش دارند. انسولین و فاکتور رشد شبه انسولین^۱ (IGF1)، سنتز پروتئین و رشد سلولی و مسیر سیگنالینگ‌های بقا را فعال می‌کنند. هورمون تیروئید^۲ (T3) برای هیپرتروفی پس از تولد و تنظیم انقباض و

^۱ insulin-like growth factor 1

^۲ Thyroid hormone

الکتروفیزیولوژی ضروری است. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی^۱ (VEGF) و فاکتور رشد پلاکت دار^۲ (PDGF)، رگ‌زایی و بقای سلول را افزایش می‌دهند. اکسید نیتریک^۳ (NO) پروتئین کیناز G^۴ (PKG) را از طریق افزایش سطح GMP حلقوی^۵ (cGMP) فعال می‌کند. آدنوزین منوفوسفات فعال پروتئین کیناز^۶ (AMPK) بیوژنز میتوکندری و متابولیسم انرژی را از طریق گیرنده فعال کننده پراکسی زوم گاما فعال کننده ۱ آلفا^۷ (PGC1α) افزایش می‌دهد و از فعال شدن نابجای هدف مکانیکی راپامایاسین^۸ (mTOR) برای حفظ سطح فیزیولوژیک اتوفاژی جلوگیری می‌کند^۹ (۷). مطالعات همچنین نقش مهمی را برای سیگنالینگ گیرنده‌های انسولین و IGF-1 از طریق مسیر^۹ PI3K/Akt1 نشان می‌دهد که منجر به فعال شدن مسیرهای رونویسی مرتبط با سنتز پروتئین و هیپرتروفی می‌شود^۸ (۸). که یون کلسیم هم در فعال سازی این مسیرهای سیگنالیک درگیر است^۹ (۹).

یک مطالعه اخیر نشان می‌دهد که تغییرات در فعالیت گلیکولیتیک میوکارد در حین ورزش حاد و دوره ریکاوری بعد آن نیز می‌تواند نقش مهمی در تنظیم بیان ژن های متابولیک و تغییر وضعیت قلب داشته باشد^{۱۰} (۱۰).

با افزایش فعالیت بدنی شدید و در نتیجه مصرف بیشتر ATP، نسبت AMP به ATP افزایش می‌یابد که موجب واماندگی در تولید انرژی می‌شود که این پدیده باعث فعالسازی AMPK می‌گردد از این رو فعالیت استقامتی هم باعث افزایش کلسیم درون سلولی و فعال سازی AMPK می‌شود^{۱۱} (۱۱). فعالیت استقامتی بر بیان بسیاری از ژن ها از جمله فاکتور های افزایش دهنده میوسیت تاثیر می‌-

¹ Vascular endothelial growth factor

² Platelet derived growth factor

³ Nitric Oxide

⁴ protein kinase G

⁵ cyclic GMP

⁶ AMP-activated protein kinase

⁷ peroxisome proliferator-activated receptor-γ co-activator 1α

⁸ mechanistic target of rapamycin

⁹ phosphoinositide 3-kinase-RAC-α serine/threonine-protein kinase

گذارد. فاکتور رونویسی MEF2c در بسیاری از فرایندهای سلولی درگیر و با فاکتورهای تنظیمی میوژنیک در ارتباط است و موجب فعال سازی ژنهای ویژه عضله می شود. پروتیین MEF2c به عنوان کانون تلفیقی برای دیگر مسیر های سیگنالینگ تنظیم شده به وسیله ی کلسیم عمل می کند همچنین بسیاری از ژن های متابولیک با MEF2 در ارتباط اند و با توجه به نقش مهمی که در تمایز میوبلاست ها به میوتیوب ها بازی می کند به نظر می رسد که بسیاری از ژن های بیان شده در عضله توسط MEF2C تنظیم می شود (۱۲).

شایع ترین تغییرات اپی ژنیک القا شده به وسیله فعالیت های بدنی تعدیل های هیستونی، مانند متیلاسیون و استیلاسیون DNA است. که این کار توسط هیستون اسیل ترانسفرازها (HATs) و هیستون داستیلازها (HDACs) صورت می گیرد. HDACs باعث فشردن شدن کروماتین می شود و بیان ژن را سرکوب می کند. از جمله این HDACs فاکتور HDAC4 است که نقش بسیار حیاتی در میوژنیک عضلات اسکلتی و قلبی دارد به طوری که تنظیم نامناسب فعالیت آن با هایپرتروفی قلب و مرگ ناگهانی همراه است. افزایش بیان HDAC نوع II شکل گیری تارهای نوع کند و اکسیداتیو را سرکوب می کند که این سرکوب از طریق مهار فعالیت MEF2 (القا کننده تارهای کند انقباض) صورت می گیرد. بنابراین سرکوب انتخابی HDAC نوع II در عضلات اسکلتی موجب فعال شدن فرآیندی می شود که به وسیله افزایش فعالیت MEF2 بهبود اجرای بدنی و مقاومت در برابر خستگی را به دنبال دارد (۱۳).

HDAC4 به وسیله فاکتور های رونویسی SP1 و SP3 کنترل می شود به این معنی که باعث افزایش بیان ژن HDAC4 می شود (۱۴). دیده شده فعالیت های انقباضی (۱۵) و هم افزایش کلسیم درون سلولی (۱۶) باعث افزایش بیان SP1 می شود، احتمال دارد فعالیت های استقامتی هم از طریق انقباض عضلانی و هم از طریق افزایش غلظت کلسیم درون سلولی موجب افزایش بیان SP1 شود و این فاکتور با اتصال به پروموتور ژن HDAC4 موجب افزایش رونویسی این ژن شود (۱۷). زنجیره

سنگین آلفا میوزین ($MHC\alpha$) یک مولکول اصلی رشته ضخیم سارکومر است که در درجه اول در میوسیت‌های قلبی بیان می‌شود (۱۸). پروتیین‌های حرکتی تند ($MHC\alpha$) در قلب موجب افزایش تولید نیروی بیشتری نسبت به پروتیین‌های حرکتی کندتر ($MHC\beta$) می‌شود و در نتیجه میزان انقباض پذیری و توان قلب افزایش می‌یابد. $PUR\beta$ واسطه سرکوب بیان ژن $MHC\beta$ است که موجب کاهش بیان آن می‌شود. در تجدید ساختار سلولی، فعالیت اتصال به DNA پروتیین‌های $PUR\beta$ و میزان پروتیین آنها در پاسخ به شرایط بی‌وزنی افزایش می‌یابد، اما در پاسخ به اضافه بار مکانیکی کاهش می‌یابد. سطوح $PUR\beta$ در زمان نارسایی قلبی افزایش می‌یابد و در تنظیم رونویسی $MHC\alpha$ مشارکت می‌کند (۱۹).

هیپرتروفی فیزیولوژیک یا اکسنتریک با رشد یکنواخت دیواره و سپتوم بطن و بدون فیبروز و اختلالات در عملکرد قلب مشخص می‌شود. تمرینات هوازی مانند دویدن و یا شنا به صورت منظم همراه با رعایت اصول فیزیولوژیک منجر به افزایش ضخامت دیواره‌ی عضلات همراه با اتساع محفظه‌ی قلب می‌شود. در این نوع هیپرتروفی افزایش کاردیومیوسیت‌ها همراه با افزایش عرضی سارکومرها رخ می‌دهد. در مقابل تمرینات مقاومتی مانند وزنه برداری یا کشتی منجر به هیپرتروفی پاتولوژیک یا کانسنتریک می‌شود. در این نوع هیپرتروفی شاهد افزایش دیواره عضلات بدون تغییر در ابعاد محفظه-های بطنی هستیم (۲۰).

فتحی و همکاران در پژوهشی در سال ۹۲، تمرین استقامتی روی تردمیل به مدت ۱۴ هفته (۳۰ متر در دقیقه، ۵۰ دقیقه در هر جلسه، ۶ جلسه در هفته) روی موش‌های نر ویستار انجام دادند که با افزایش بیان ژن $HDAC4$ همراه بود (۱۳). اما در مطالعه‌ی دیگر تمرین استقامتی روی بیان ژن $MEF2c$ صورت گرفت که در نتیجه آن بیان شد احتمالاً فعالیت استقامتی بر القای تارهای کند انقباض و در نتیجه افزایش آنها در عضله‌ی قلب تأثیری ندارد و از این طریق برای حفظ شرایط

مطلوب بافت قلب، مکانیزم هایی در تلاش اند که میزان بیان ژن MEF2c در سطح ثابتی حفظ شود (۱۲).

طبق نتایج مطالعه فتحی و همکاران، فعالیت استقامتی می تواند همسو با تغییرات ساختاری و عملکردی در بطن چپ، تغییراتی در سطح ژن ایجاد کند و از این طریق قدرت انقباض پذیری قلب را افزایش می دهد (۲۱). همچنین در مطالعه ای دیگر بیان شد با توجه به تاثیرات متفاوت تمرینات استقامتی بر اندازه توده قلب، و بیان ژن $PUR\beta$ و هم چنین نقش $PUR\beta$ در بیان ایزوفرم $MHC\alpha$ ، به نظر می رسد که تغییرات توده قلب در اثر فعالیت استقامتی با بیان ایزوفرم $MHC\alpha$ در ارتباط باشد (۱۹). حال این مسئله عنوان می شود که آیا تمرینات شنای متوسط و بلند مدت می تواند اثرات مثبتی بر توده قلب و بیان ژن های مرتبط با هایپرتروپی بطن چپ بگذارد.

۳-۱. ضرورت و اهمیت تحقیق

ورزش تغییراتی ساختاری و عملکردی در قلب ورزشکاران به ویژه بطن چپ ایجاد می کند، با این حال آثار دقیق ورزش بر ساختار و عملکرد قلب به نوع، شدت و مدت زمان ورزش، میزان آمادگی جسمانی اولیه، وراثت و جنسیت بستگی دارد (۲۲). تعادل خودکار قلب پس از دویدن به طور گسترده ای مورد مطالعه قرار گرفته است. در مقابل، اطلاعات کمی در مورد شنا به عنوان یک حالت تمرین شناخته شده است. شنا به دلیل اثر بخشی آن در ایجاد هایپرتروپی میوکارد و افزایش حجم دیاستولیک انتهایی بطن چپ در موش صحرایی شناخته شده است. به علاوه، به نظر می رسد شنا ضربان قلب استراحت پایین تری نسبت به دویدن ایجاد می کند (۲۳).

تمرینات هوازی غالباً برای تقویت سلامت جسمی و روانی است. در میان آن ها، شنا که در آن خطر آسیب دیدگی کمتر از تمرینات زمینی است به عنوان یک تمرین هوازی معمول در نظر گرفته می

شود. این تمرین از چهار ویژگی آب: شناوری، فشار آب، مقاومت و دمای آب، برای به حداکثر رساندن تأثیر ورزش با پایداری عالی استفاده می‌کند (۲۴).

فواید تمرینات استقامتی که شامل شنا، دوچرخه سواری، قایقرانی، دویدن در مسافت طولانی است ممکن است ابعاد قلبی و شریانی را تغییر داده و سازگاری عملکردی ایجاد کند، بنابراین عملکرد هوازی و سلامت کلی قلب و عروق را بهبود می‌بخشد. یک اثر طولانی مدت تمرین شنا شامل کاهش ضربان قلب به دلیل افزایش فعالیت واگ و همچنین افزایش حجم دیاستولیک و حجم ضربه ای منجر به افزایش برون ده قلب است. علاوه بر این، این نوع ورزش قادر به ایجاد مدلسازی مجدد در بطن چپ است که شامل افزایش توده بطن چپ، ضخامت دیواره بطن چپ و قطر داخلی بطن چپ است. در واقع یکی از سازگاری های فیزیولوژیکی و مثبت در تمرین شنا، توسعه هیپرتروفی قلب است (۲۵).

مقالات قبلی منتشر شده نشان می‌دهد که پاسخ همودینامیکی در موش صحرایی به شدت و مدت تمرین شنا بستگی دارد (۲۶). همچنین در مطالعه ای گزارش شده است که ورزش شنا کوتاه مدت و میان مدت عملکرد میوکارد و پرفیوژن در حیوانات با فشار خون بالا، فشار خون را تغییر نمی‌دهد (۲۷). مطالعات قبلی نیز نشان داده است که تمرین شنا باعث افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن بین ۱۲ تا ۳۱ درصد در موش صحرایی می‌شود (۲۸). شناخته شده است که هیپرتروفی قلب در پاسخ به محرک‌های مختلف مانند فشار و اضافه حجم رخ می‌دهد. همچنین، چندین مطالعه انجام شده بر روی افراد تمرین دیده بر ارتباط ساختار LV^1 در حالت استراحت و عملکرد قلب تأکید شده است (۲۳). اگر فردی برای مدت طولانی در یک تمرین استقامتی مانند ماراتن شرکت کند، هیپرتروفی اکسنتریک بطن چپ ایجاد می‌شود، که در آن ضخامت و قطر بطن زیاد نیست اما دیواره بطن چپ نسبتاً افزایش یافته است، و بالعکس برای تمرینات مقاومتی مانند کشتی، وزنه برداری و بدن سازی، خصوصیات هیپرتروفی کانسنتریک بطن چپ، که در آن ضخامت و قطر بطن افزایش می‌یابد،

¹ Left Ventricular

ایجاد می‌گردد (۲۴). هیپرتروفی اکسنتریک ناشی از تمرینات ورزشی می‌تواند به رشد طولی و عرضی میوسیت منجر شود. علاوه بر این، هیپرتروفی قلب مشاهده شده در موش‌های تحت تمرین شنا یک سازگاری قلبی فیزیولوژیکی و مفید است، که معمولاً با افزایش عملکرد قلب همراه است.

در نمونه‌های انسانی از سطح رویه‌ی بدن^۱ (BSA) به عنوان شاخصی معتبر برای ارزیابی نسبی وزن قلب یاد شده است (۲۹)، بنابراین اندازه‌گیری دقیق تغییرات قلب در پی فعالیت‌های استقامتی بلند-مدت و همچنین ارزیابی نسبی این پاسخ با استفاده از شاخص‌های مرسوم و BSA اهدافی بود که این مطالعه بر مبنای آن‌ها شکل گرفت. BSA تابعی از وزن و طول بدن بوده که ارتباط مستقیمی با میزان سوخت و ساز و در نتیجه برون‌ده قلبی دارد. وزن بدن نیز از شاخص‌هایی است که همانند BSA، می‌توان میزان هیپرتروفی قلب و بطن چپ را نسبت به آن ارزیابی کرد و مشاهده شده زمانی که این شاخص‌ها با استفاده از وزن بدن به صورت نسبی بیان می‌شوند، تفاوت معنی‌داری ایجاد می‌شود (۳۰). فتحی (۱۳۹۴) مشاهده کرد که وزن قلب نسبت به سطح رویه‌ی بدن در موش‌هایی که ۱۴ هفته دوی استقامتی میان مدت داشتند، افزایش معناداری یافت (۲۱). از آنجایی که مطالعات در زمینه اثرات میان مدت و بلند مدت تمرینات هوازی و تاثیرگذاری آن روی بیان ژن هیپرتروفی بطن چپ کم مشاهده شد. ما در صدد برآمدیم تا پژوهشی در زمینه‌ی اثرات شنای متوسط و بلند مدت روی بیان ژن هیپرتروفی بطن چپ انجام دهیم.

۱-۴. اهداف تحقیق

۱-۴-۱. هدف کلی تحقیق

بررسی مقایسه اثر شنای متوسط و بلند مدت بر مقادیر بیان ژن هیپرتروفی بطن چپ و نسبت‌های وزن قلب و بطن چپ به سطح رویه‌ی بدن موش‌های نر صحرایی.

¹Body Surface Area

۲-۴-۱. اهداف اختصاصی تحقیق

۱. تاثیر شنای میان مدت بر بیان ژن های $HDAC4$, $PUR\beta$, $MEF2c$ بطن چپ موش های نر صحرایی
۲. تاثیر شنای بلند مدت بر بیان ژن های $HDAC4$, $PUR\beta$, $MEF2c$ بطن چپ موش های نر صحرایی.
۳. تاثیر شنای میان مدت و بلند مدت بر نسبت وزن قلب به سطح رویه ی بدن.
۴. تاثیر شنای میان مدت و بلند مدت بر نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه ی بدن.

۵-۱. فرضیه های تحقیق

۱. شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر بیان ژن $MEF2c$ دارد.
۲. شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر بیان ژن $HDAC4$ دارد.
۳. شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر بیان ژن $PUR\beta$ دارد.
۴. شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر وزن قلب دارد.
۵. شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر وزن بطن چپ دارد.
۶. شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر سطح رویه ی بدن دارد.
۷. شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر نسبت وزن قلب به سطح رویه ی بدن دارد.
۸. شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه ی بدن دارد.

۶-۱. پیش فرض های تحقیق

برای کسب نتایج دقیق تر در داده های تحقیق پیش فرض های زیر در نظر گرفته شد:

موش ها از آب و رژیم غذایی استاندارد و در دسترس استفاده کردند.

آزمودنی ها تحت چرخه روشنایی_ تاریکی (۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی) قرار گرفتند.

محیط زندگی آزمودنی ها (قفس حیوانات) هر سه روز یکبار شستشو داده شد.

دمای آب برای شنا کردن موش ها 28 ± 2 درجه سانتی گراد بود.

سعی شد از هرگونه فعالیت استرس زا مانند تغییر دما و ورود افراد متفرقه جلوگیری شود و تنها مسئول آزمایشگاه شرایط را کنترل کند.

تمام جلسات تمرین مطابق برنامه های از پیش تعیین شده برگزار شد.

۷-۱. تعریف مفهومی و عملیاتی واژه ها و اصطلاحات

۱-۷-۱. تعاریف مفهومی و عملیاتی

تعریف مفهومی هایپرتروفی قلب

در حین ورزش، قلب تحت فشارهای همودینامیکی متناوب ناشی از اضافه فشار، اضافه حجم یا هر دو قرار می گیرد. برای عادی سازی چنین استرسی و تأمین تقاضای سیستمیک برای افزایش خون رسانی، قلب با افزایش حجم خود، اساساً از طریق افزایش ضخامت دیواره محفظه بطن، تحت انطباق

مورفولوژیکی با ورزش‌های مکرر قرار می‌گیرد. این افزایش اندازه قلب در درجه اول نتیجه افزایش اندازه میوسیت‌های قلبی است (۵).

تعریف عملیاتی هایپرتروفی قلب

به منظور ارزیابی هایپرتروفی، شاخص سطح رویه بدن (سانتی‌متر مربع) توسط اندازه‌گیری وزن و طول بدن حیوان (از ابتدای پوزه تا ابتدای دم) محاسبه می‌گردد، و سپس در فرمول زیر گذاشته می‌شود:

$$\left\{ \frac{\text{طول بدن}}{\sqrt[3]{\text{وزن بدن}}} \right\} \times 0.7 \times \text{وزن بدن (گرم)} \times 6/67 = \text{سطح رویه بدن}$$

تعریف مفهومی MEF2c

عضوی از خانواده MADS-box، فاکتور رونویسی، فاکتور-۲ افزایش دهنده میوسیت (MEF2) است که با چندین فاکتور تنظیمی میوژنیک در ارتباط است و موجب فعال سازی ژن‌های ویژه عضله می‌شود (۳۱). اعضای خانواده MEF2، بوسیله چهار ژن مستقل MEF2a، MEF2c، MEF2b، MEF2d کد می‌شوند. پروتئین MADS-box به مقدار زیاد در عضلات و به مقدار کمتری در چند سلول دیگر بیان می‌شوند (۳۲). پروتئین‌های MEF2 در بافت‌های زیادی بیان می‌شوند در حالی که MEF2C عمدتاً به عضلات اسکلتی، مغز و طحال محدود می‌شود (۳۳).

HDAC4

HDACs باعث فشردن شدن کروماتین می‌شود و بیان ژن را سرکوب می‌کند. از جمله این HDACs فاکتور HDAC4 است که نقش بسیار حیاتی در میوژنیک عضلات اسکلتی و قلبی دارد به طوری که تنظیم نامناسب فعالیت آن با هایپرتروفی قلب و مرگ ناگهانی همراه است (۱۳).

PUR β

PUR β واسطه سرکوب بیان ژن MHC β است که موجب کاهش بیان آن می‌شود. در تجدید ساختار سلولی، فعالیت اتصال به DNA پروتیین های PUR β و میزان پروتیین آنها در پاسخ به شرایط بی‌وزنی افزایش می‌یابد، اما در پاسخ به اضافه بار مکانیکی کاهش می‌یابد. سطوح PUR β در زمان نارسایی قلبی افزایش می‌یابد و در تنظیم رونویسی MHC α مشارکت می‌کند (۱۹).

تعاریف عملیاتی بیان ژن های MEF2c، HDAC4، PUR β

جهت اندازه‌گیری سطوح بیان ژن MEF2C, HDAC4, PUR β بافت بطن چپ عضله ی قلب، طبق دستورالعمل تکنیک Real Time-PCR انجام گردید. از سایبرگرین مسترمیکس Ampliqon ساخت کشور دانمارک استفاده شد. طبق دستورالعمل کیت و بررسی میزان کارایی ژن رفرنس و هدف، برای یک نمونه‌ی ۱۰ لاندایی، ترکیبی از مسترمیکس (۵ لاند)، پرایمر (۱ لاند)، cDNA (۱ لاند) و آب مقطر (۳ لاند) در نظر گرفته شد و میزان بیان ژن با استفاده از روش نسبی، نسبت به ژن رفرنس هایپوگزانتین فسفوریبوزیل ترانسفراز-۱ (Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase 1, HPRT-1) ارزیابی شد.

فعالیت هوازی

فعالیت هوازی، فعالیتی است که با شدت کم (نسبتاً کم) و در زمان نسبتاً طولانی انجام شود و به طور عمده به دستگاه انرژی هوازی وابسته باشد. دانشکده طب ورزشی دانشگاه آمریکا بیان می‌کند فعالیت هوازی، فعالیتی است که به صورت مداوم و ریتمیک از گروه بزرگی از عضلات استفاده شود. از جمله فعالیت هوازی می‌توان به پیاده روی، دوچرخه سواری، دویدن آرام، شنا کردن و تمرینات ایروبیک اشاره کرد.

تعریف عملیاتی فعالیت هوازی

در این تحقیق پروتکل تمرینی فعالیت هوازی به این صورت طراحی شد که، یک هفته تمرین شنا به منظور سازگاری موش‌ها و خو گرفتن با محیط شنا در نظر گرفته شد. بدین صورت که جلسه‌ی اول با ۲۰ دقیقه شنا شروع شد، سپس جلسه دوم ۴۰ دقیقه و جلسه سوم موش‌ها ۶۰ دقیقه شنا کردند. برنامه تمرینی در گروه شنای میان مدت شامل ۱۰ هفته، ۵ روز در هفته و یک ساعت شنا در هر جلسه بود. گروه شنای بلند همان پروتکل تمرینی را انجام می‌دادند، اما هر هفته به‌طور فزاینده، ۳۰ دقیقه به مدت زمان شنای آن‌ها افزوده می‌شد، به‌طوری که از هفته پنجم تا دهم، موش‌ها بطور میانگین حدود ۳ ساعت در هر جلسه شنا کردند (۲۸).

فصل دوم

ادبیات و پیشینه تحقیق

در این فصل مبانی نظری و پیشینه مربوط به پژوهش به تفصیل ارائه می گردد. ابتدا تعاریف مربوط به بیان ژن و نحوه تنظیم بیان ژن به صورت کلی بیان می شود و سپس در ادامه علل عمده بروز ایجاد هایپرتروفی فیزیولوژیک و پاتولوژیک، تاثیر ورزش و فعالیت بدنی بر آن بحث خواهد شد. در نهایت پیشینه تحقیق و مطالعات مشابه و مرتبط با پژوهش حاضر ارائه می گردد.

۲-۲. نحوه تنظیم بیان ژن

فعالیت ورزشی به تغییر رونویسی در بسیاری از ژن ها منجر می شود. به طور کلی، رونویسی ژن را می توان به هشت مرحله تقسیم کرد. این هشت مرحله موارد زیر را کنترل می کنند:

- باز شدن DNA کاملاً فشرده شده که باز شکل گیری کروماتین نامیده می شود و به در دسترس قرار دادن ژن ها می انجامد.
- فراخوانی RNA پلی مرز II برای شروع رونویسی یک ژن.
- آهنگی که در آن، RNA پلی مرز II، DNA ژن را به RNA رونویسی می کند.
- توقف رونویسی و بازیابی RNA پلی مرز II.

اکنون در مورد تعدادی از رویدادهای کلیدی بحث می کنیم که در تنظیم رونویسی بر اثر فعالیت ورزشی یا سایر پیام ها موثر است (۳۴).

۱-۲-۲. باز شدن یا فشرده شدن DNA

DNA موجود در ژنوم انسان تقریباً دو متر برآورده شده است، پس برای جدا شدن درون هسته ای کوچک، باید کاملاً فشرده شود. این فشردگی DNA با پیچیدن آن به دور کمپلکس هایی متشکل از هشت پروتئین هیستونی ممکن می شود. DNA و کمپلکس های هیستونی را کروماتین می نامند و DNA که دور کمپلکس هیستونی پیچیده است، نوکلئوزوم خوانده می شود.

قبل از رونویسی یک ژن، فشردگی DNA درون کروماتین باید باز شود. فشرده شدن و باز شدن DNA را باز شکل‌گیری کروماتین می‌گویند و جرح و تعدیل‌های هیستونی، سازوکارهای کلیدی تنظیم این فرایند به شمار می‌رود. ترسیم DNA فشرده شده و باز شده در مقایس گستره ژنوم نشان می‌دهد (۳۵). جرح و تعدیل‌های دم هیستونی در هر سلول و علامت‌دار کردن ژن‌ها، جایگاه شروع رونویسی و قطعه‌های DNA تنظیمی که از راه بیان ژن تنظیم می‌شود جنبه اختصاصی دارد. در حقیقت، مسیرهای انتقال پیام از راه متیله کردن (CH_3 ، گروه متیل)، استیله کردن (CH_3CO ، گروه استیل) و فسفوریله کردن پروتئین‌های هیستونی، به ویژه در نواحی دم-های هیستونی H3 و H4، باز شکل‌گیری کروماتین را تنظیم می‌کنند. آنزیم‌های جرح و تعدیل کننده‌ی کاتالیز عبارت است از هیستون متیل ترانسفرازها، هیستون د متیلازها، هیستون استیل ترانسفرازها و داستیلازها. جرح و تعدیل‌های حاصل، ابتدا با شماره هیستون و بعد اسید آمینه‌ای که تعدیل شده و سرانجام به نوع جرح و تعدیل خلاصه می‌شود (۳۶).

۲-۲-۲. عوامل رونویسی، پروموتورهای ابتدایی و تقویت کننده‌ها

قطعه‌ای از DNA را باز شکل‌گیری کروماتین باز می‌کند و در دسترس عوامل رونویسی قرار می‌گیرد تا بر بیان ژن‌ها تاثیر بگذارد. اکنون، این فرایند را توضیح می‌دهیم. قطعه‌ای از DNA که پیش برنده، (پروموتور) مرکزی نامیده می‌شود، نزدیک به مبدا ژن یافت می‌شود و مثل جایگاهی برای لنگر انداختن RNA پلی مراز I و II و نیز پروتئین‌هایی عمل می‌کند که معلوم شده است عوامل رونویسی اصلی با یکدیگر، کمپلکس پیش آغاز رونویسی را تشکیل می‌دهند. مجموعه کمپلکس پیش آغاز رونویسی، برای سطوح پایینی ژن کافی است. به جز مسیرهای انتقال پیام فعال شده، فعالیت ورزشی نیز رونویسی را از راه عوامل رونویسی با توالی ویژه تنظیم می‌کند که با پیوند خوردن به نواحی پروموتور ابتدایی و تقویت کننده، آهنگ رونویسی را تا حد زیادی افزایش می‌دهد (۳۷).

۳-۲-۲. تنظیم پس از رونویسی mRNA

نسخه تولیدی اولیه با RNA پلی مرز II، دستخوش پردازش پس از رونویسی می‌شود تا با تبدیل به RNA پیک (mRNA) بتواند به پروتئین رونویسی شود. بخش اعظم ژن‌های انسان، از چند اگزون تشکیل می‌شود که بخشی از ژن است که پروتئین‌های پراکنده را با اینترون‌ها یا توالی مداخله‌گر رمزگشایی می‌کند. اینترون‌ها را اسپلی سوزوم‌ها حذف می‌کند و بسته به آن که کدام اگزون‌ها را حفظ می‌کند، گونه ای پالایشی متفاوتی از ژن به وجود می‌آید. مثال شناخته شده‌ای که با فیزیولوژی فعالیت ورزشی ارتباط دارد، پالایش جایگزین ژن عامل رشد شبه انسولینی (IGF1) است که باعث ایجاد رشد مکانیکی (MGF) می‌شود که گروه جنوفری گلدسپینک آنرا کشف کرد (۳۸). فعالیت اسپلی سوزوم‌ها را تا حدودی پروتئین‌هایی تنظیم می‌کند که جایگاه‌های پالایشی گوناگون را شناسایی و علامت گذاری می‌کند، اما هنوز معلوم نیست فعالیت ورزشی چگونه پالایش جایگزین را تنظیم می‌کند. پردازش پس از رونویسی همچنین از راه گونه‌های کوچک RNA (معمولا با طول تقریبی ۲۱ تا ۲۶ نوکلئوتید) به نام siRNA و miRNA تنظیم می‌شود. (39) miRNA و siRNA به روش‌های گوناگونی تولید می‌شوند، اما در تجزیه‌ی گزینشی mRNA عملکرد مشابهی دارند. آنها پس از سنتز بخشی از کمپلکس خاموشگر القا کننده RNA (RISC) را تشکیل می‌دهند. siRNA و miRNA با پیوند زدن توالی‌های مکمل به mRNA هدف خود باعث تخصصی شدن کمپلکس RISC می‌شوند که در نهایت پیامد آن تجزیه‌ی mRNA هدف یا مهار ترجمه mRNA است. برآورد شده است بیش از ۳۰ درصد نسخه‌های ژنی انسان تحت تاثیر این نوع تنظیم قرار می‌گیرد. تغییرات miRNA در پاسخ به فعالیت‌های ورزشی استقامتی، همچنین مقاومتی رخ می‌دهد (۴۰). بنابراین در جرح و تعدیل، پاسخ سازشی به تمرین نقش دارد. در حقیقت، بیان miRNA همچنین بین پاسخ دهندگان کم و زیاد به تمرین مقاومتی، فرق می‌کند (۴۱).

۳-۲. بیان ژن

در یوکاریوت‌ها حالت رونویسی پایه محدود است. به این معنی که:

۱- دسترسی به پروموتورهای (توالی از DNA که به RNA پلیمراز اتصال یافته و شروع رونویسی را هدایت می‌کند). یوکاریوتی توسط ساختمان کروماتین محدود شده و فعال شدن رونویسی همراه با تغییرات متعددی در ساختمان کروماتین در ناحیه رونویسی شونده همراه می‌باشد هرچند دو مکانیزم مثبت و منفی در سلول‌های یوکاریوتی وجود دارد اما در تمامی سیستم‌های شناسایی شده مکانیزم‌های مثبت غالب‌اند، پس با توجه به آن که حالت پایه رونویسی محدود است، رونویسی هرکدام از ژن‌های یوکاریوتی واقعا نیاز به فعال شدن دارند.

۲- سلول‌های یوکاریوتی دارای پروتئین‌های تنظیمی مولتیمری هستند.

۳- رونویسی هم از نظر زمانی و هم از نظر مکانی مجزا از رونویسی در سیتوپلاسم است (۴۲).

کروماتینی که دارای فعالیت رونویسی است از نظر ساختمانی با کروماتین غیر فعال تفاوت دارد کروماتینی که در حالت متراکم تری قرار دارد فعالیت رونویسی ندارد و به آن هتروکروماتین می‌گویند و از نظر رونویسی غیر فعال است، و کروماتینی که تراکم کمتری دارد اوکروماتین می‌گویند، با متراکم شدن DNA در داخل کروماتین، رونویسی ژن شدیداً سرکوب می‌شود. داستیلایسون و استیلایسون کروماتین که موجب تراکم و عدم تراکم یا شل شدن کروماتین می‌شود به ترتیب توسط پروتئین‌های خانواده HDACs و HATs صورت می‌گیرد. وقتی که نیاز به بیان یک ژن است HATs موجب استیلایسون کروماتین می‌شود و سبب ممانعت سرکوب‌گرها و تسریع تعامل با سایر پروتئین‌های شرکت کننده در رونویسی یا تنظیم آن می‌گردد، اما وقتی نیاز به رونویسی نیست میزان استیلایسون در آن محل توسط داستیازها کاهش می‌یابد. باید گفت برای تنظیم رونویسی یک ژن مجموعه بسیار گسترده‌ای از پروتئین‌های

پیام‌رسان، رسپتورها، پروتئین‌های تنظیمی، ترنس اکتیویتورها، کوآکتیویتورها، تسریع کننده-ها و فاکتورهای رونویسی پایه درگیرند (۴۲).

۴-۲. قلب ورزشکار در مقابل کار دیومیوپاتی هایپر تروفیایی

عملکرد دستگاه قلبی-عروقی، رساندن اکسیژن و مواد مغذی به عضلات و سایر اندام ها و دفع دی اکسید کربن است. عملکرد این دستگاه به دو عامل بستگی دارد: برون ده قلبی که خون پمپ شده از قلب در دقیقه است، و ظرفیت حمل اکسیژن خون. از آنجا که حداکثر برون ده قلبی (Q_{max}) ارتباط تنگاتنگی با حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_{2max}) دارد (۴۳). غالباً این گونه فرض می‌شود که رساندن خون به عضله فعال، تعیین کننده‌ی اصلی VO_{2max} است. افزایش ظرفیت حمل اکسیژن، باعث افزایش بیشتر VO_{2max} می‌شود (۴۴)، اما سازگاری حمل اکسیژن با تمرین استقامتی در سطح دریا خیلی ناچیز است (۴۵) از این رو، سازگاری اولیه با تمرین ورزشی استقامتی، افزایش توانایی تامین خون اکسیژن‌دار به عضله‌ی فعال است.

پس از تمرین استقامتی، حجم ضربه ای افزایش می‌یابد و در ورزشکاران استقامتی نخبه موجب هایپر تروفی فیزیولوژیایی قلبی ناشی از فعالیت ورزشی، یا به اصطلاح قلب ورزشکار می‌شود. قلب ورزشکار ریشه در حجم بطن چپ بزرگ تر و افزایشی جزئی در ضخامت عضله‌ی قلبی دارد (۴۵). عضله ضخیم تر اجازه می‌دهد تا قلب ورزشکار حتی با حجم ضربه ای زیاده‌تر، با هر ضربه درصد یکسانی از خون را به بیرون از قلب پمپ کند (کسر تزریقی). با وجود این، قلب بزرگ، همیشه هم مزیت نیست: قلب مفید ورزشکار (هایپر تروفی فیزیولوژیایی بطن چپ) را باید از هایپر تروفی پاتولوژیایی قلبی (دیواره های ضخیم، انباشتگی پروتئین‌های انقباضی مانند کلاژن) تشخیص داد (۴۶). تفاوت عملکردی بین قلب ورزشکار و قلب بیماران است که در قلب بیمار، عضله نمی‌تواند خونی را که به قلب بازمی‌گردد پمپ کند. به بیان دیگر، کسر تزریقی کاهش می‌یابد. خلاصه، قلب ورزشکار سازگاری فیزیولوژیایی به فعالیت ورزشی استقامتی است که حجم و

ضخامت بطن چپ را بدون تغییر در کسر تزریقی افزایش می‌دهد و باعث افزایش حجم ضربه ای، برون ده قلبی و حداکثر اکسیژن برداشتی می شود. قلب ورزشکار با کاردیومیوپاتی هایپرتروفیایی فرق دارد. کاردیومیوپاتی هایپرتروفیایی بیماری قلبی خطرناکی است که در آن حجم و ضخامت بطن چپ افزایش، ولی کسر تزریقی کاهش می یابد.

برای فیزیولوژیست های فعالیت ورزشی مولکولی، دو سوال کلیدی درباره ی قلب ورزشکار وجود دارد کدام یک از رویدادهای انتقال پیام، مسئول سازگاری قلب ورزشکار در پاسخ به فعالیت ورزشی استقامتی است؟ در قلب ورزشکار و کاردیومیوپاتی هایپرتروفیایی، چه تفاوت هایی بین انتقال پیام وجود دارد؟ یافتن پاسخ به این سوال های مهم، برای انسان، کار دشواری است، زیرا تهیه ی نمونه از قلب زنده ی انسان امکان پذیر نیست. به همین دلیل همه ی پژوهش های هایپرتروفی قلبی، در عمل با استفاده از کاردیومیوسیت های کشت داده شده، قلب های کشت داده شده (یا به اصطلاح، قلب های تزریق شده با الگندورف)، حیوانات تراریخته و گونه ی وحشی و قلب اجساد انسان انجام شده است.

در آزمایشگاه ایزومو تاثیر دو تنظیم کننده ی مسیر mTOR یعنی PI3K و PKB/Akt بر قلب مطالعه شده است برای بررسی عملکرد PI3K، آن ها PI3K را در قلب مهار و این موش ها را با موش های گونه ی وحشی غیرتراریخته مقایسه کردند (۴۷). پژوهشگران آنگاه از انسداد آئورتی برای تحریک کاردیومیوپاتی هایپرتروفیایی پاتولوژیایی و از شنا برای تحریک هایپرتروفی فیزیولوژیایی قلبی استفاده کردند. آن ها نشان دادند مهار PI3K، مانع از هایپرتروفی فیزیولوژیایی قلبی می-شود، اما مانع از هایپرتروفی پاتولوژیایی قلبی نشد. این یافته ها نشان می دهد PI3K برای هایپرتروفی فیزیولوژیایی قلبی ضروری است، اما برای هایپرتروفی پاتولوژیایی قلبی خیر. بعد ها نشان داده شد PKB/Akt که در پایین دست PI3K قرار دارد، به همان شکل باعث تحریک هایپرتروفی فیزیولوژیایی قلب می شود (۴۸). روی هم رفته، این آزمایش ها نشان داد PI3K و

PKB/Akt که سنتز پروتئین را از راه مسیر mTOR افزایش می‌دهد به هایپرتروفی قلبی ناشی از فعالیت ورزشی استقامتی (قلب ورزشکار) در موش‌ها منجر می‌شود. در مقاله دیگری، تیمی به رهبری بروس اشپیگل‌من، به مطالعه پروتئین‌هایی با عملکرد تنظیمی قلب پرداختند که بیان آن‌ها در قلب هنگام پاسخ به فعالیت ورزشی استقامتی تغییر می‌کند. آن‌ها نشان دادند عامل رونویسی C/EBP β در قلب موش‌ها با فعالیت ورزشی استقامتی کاهش می‌یابد. همچنین، مشاهده کردند کاهش مقادیر C/EBP β ، تقسیم کاردیومیوسیت‌ها را کنترل می‌کند و اندازه آن‌ها را افزایش می‌دهد (۴۹). در مجموع، این داده‌ها نشان می‌دهد فعالیت ورزشی استقامتی به کاهش C/EBP منجر می‌شود، که پیامد آن کمک به گسترش هایپرتروفی فیزیولوژیایی قلب است. معلوم نیست که آیا پروتئین C/EBP β ، با مسیر پیام‌رسانی PI3K و PKB/Akt در قلب ارتباط دارد و آیا این پروتئین، هایپرتروفی فیزیولوژیایی قلب یا قلب ورزشکار را مستقل تنظیم می‌کند. به طور خلاصه، دو شکل اصلی هایپرتروفی قلبی وجود دارد. اولی، هایپرتروفی فیزیولوژیایی قلب ناشی از فعالیت ورزشی استقامتی است که هایپرتروفی اکسنتریک بطن چپ با کسر تزریقی حفظ شده است. هنگام فعالیت ورزشی بیشینه، این قلب برون‌ده قلبی بیشتری تولید می‌کند که سازگاری کلیدی با تمرین استقامتی به شمار می‌رود. شکل دوم، هایپرتروفی پاتولوژیایی قلبی یا کاردیومیوپاتی هایپرتروفیایی است که در آن با پیشرفت بیماری، کسر تزریقی کاهش می‌یابد. پژوهش‌ها روی موش‌های تراریخته نشان می‌دهد هایپرتروفی فیزیولوژیایی قلبی در مسیرهای انتقال پیام گوناگونی تنظیم می‌شود. فعالیت ورزشی استقامتی برون‌ده قلبی را افزایش می‌دهد، که اضافه بار حجمی نیز شناخته می‌شود این رخداد از راه افزایش پیام‌رسانی PKB/Akt, PI3K و کاهش پیام‌رسانی C/EBP β ، دست‌کم در موش‌ها، هایپرتروفی فیزیولوژیایی قلبی را تحریک می‌کند. برعکس، هایپرتروفی پاتولوژیایی تا حدودی از راه کلسی‌نئورین NFAT و یا سایر مسیرها محقق می‌شود که به هایپرتروفی و پس از آن عدم جبران منجر می‌شود (۵۰).

۵-۲. هایپرتروفی قلب

هایپرتروفی قلب، انقباض را حداقل در ابتدا از طریق افزودن واحدهای سارکومر به طور موازی افزایش می‌دهد. علاوه بر این، افزایش ضخامت دیواره بطن چپ به دنبال قانون لاپلاس باعث کاهش استرس دیواره بطن چپ می‌شود، در نتیجه کارایی قلب حفظ می‌گردد. هایپرتروفی قلب همچنین با تغییرات کیفی همراه است، یعنی تغییر در بیان ژن، که باعث تغییر در متابولیسم، انقباض و بقای کاردیومیوسیت می‌شود. دو نوع هایپرتروفی وجود دارد: فیزیولوژیک و پاتولوژیک. هر دو نوع هایپرتروفی در ابتدا به عنوان یک پاسخ انطباقی به استرس قلبی ایجاد می‌شوند، اما از نظر مکانیسم-های مولکولی زمینه‌ای تفاوت زیادی دارند. هایپرتروفی فیزیولوژیکی عملکرد قلب را با گذشت زمان حفظ می‌کند، در حالی که هایپرتروفی پاتولوژیک با حوادث قلبی عروقی نامطلوب همراه است، از جمله نارسایی قلبی، آریتمی‌ها و مرگ (۷).

۵-۲-۱. هایپرتروفی فیزیولوژیک و پاتولوژیک

هایپرتروفی فیزیولوژیکی و پاتولوژیک هر دو شامل بزرگ شدن کاردیومیوسیت‌های منحصربه‌فرد است، اما ویژگی‌های هر نوع هایپرتروفی متفاوت است. هایپرتروفی فیزیولوژیک، به جز هایپرتروفی پس از زایمان، با افزایش جزئی (۱۰-۲۰٪) در حجم قلب و همچنین افزایش در رشد طولی و عرضی کاردیومیوسیت‌ها مشخص می‌شود. قلب‌ها با هایپرتروفی فیزیولوژیکی عملکرد انقباضی را حفظ کرده یا فیبروز بینابینی یا جایگزینی یا مرگ سلولی را افزایش نداده‌اند و به جز هایپرتروفی پس از زایمان، هایپرتروفی فیزیولوژیک کاملاً برگشت پذیر است و تا نارسایی قلبی پیشرفت نمی‌کند (۵۱). نارسایی قلبی با کاهش کسر تزریقی، حتی در غیاب اختلال انقباضی سیستمیک ایجاد می‌شود، اما اغلب با هایپرتروفی قلب درونگرا و اختلال عملکرد دیاستولیک با پراکندگی ریز عروقی و فیبروز میوکارد همراه است. ژن‌هایی که پروتئین‌های کنترل‌کننده Ca^{2+} را رمزگذاری می‌کنند در طی

هایپرتروفی پاتولوژیک تغییر می کنند اما در طی هایپرتروفی فیزیولوژیک تغییر نمی کنند . هایپرتروفی پاتولوژیک معمولاً همراه با فیبروز بینابینی و اطراف عروقی و مرگ سلول های قلبی همراه با افزایش سطح کلاژن نوع I و فعال سازی میوفیبروبلاست اتفاق می افتد(۵۲).

توسعه هایپرتروفی فیزیولوژیک یا پاتولوژیک بستگی به ماهیت محرک های بالادستی و مکانیزم های سیگنالینگ دارد نه مدت زمان استرس قلبی به خودی خود(۵۱). به عنوان مثال، حتی اضافه بار فشار متناوب باعث هایپرتروفی پاتولوژیک می شود ، در حالی که تمرینات ورزشی ، که همچنین یک محرک متناوب است ، باعث هایپرتروفی فیزیولوژیک می شود(۵۳). رشد فیزیولوژیک قلب در طی رشد طبیعی پس از زایمان ، بارداری و ورزش های استقامتی تکراری در ورزشکاران مشاهده می شود. اگرچه تمرینات قدرتی و توانی مانند پاورلیفتینگ منجر به اضافه بار فشاری و هایپرتروفی فیزیولوژیک درونگرا می شوند(۵۴)، اما تمرینات استقامتی مانند شنا یا دویدن منجر به اضافه بار حجمی و هایپرتروفی فیزیولوژیک برونگرا می شود. محرک های هایپرتروفی فیزیولوژیک اغلب پیشرفت هایپرتروفی پاتولوژیک به بازسازی قلب و نارسایی قلبی را معکوس می کنند(۵۵). هایپرتروفی پاتولوژیک توسط فشار خون مزمن ، تنگی آئورت ، نارسایی میترا ل یا آئورت ، سکتة قلبی(MI)^۱ ، بیماری های ذخیره سازی (مانند لیپید ، گلیکوژن و بیماری های ذخیره پروتئین بهم ریخته) و کاردیومیوپاتی ژنتیکی ناشی از جهش در ژن های رمزگذار پروتئین های سارکومر ایجاد می شود. ، مانند کاردیومیوپاتی هایپرتروفیک (HCM)^۲. چاقی و دیابت از بیماریهای مهم مرتبط با توسعه هایپرتروفی پاتولوژیک در کشورهای پیشرفته هستند(۵۶)

¹ Myocardial infarction

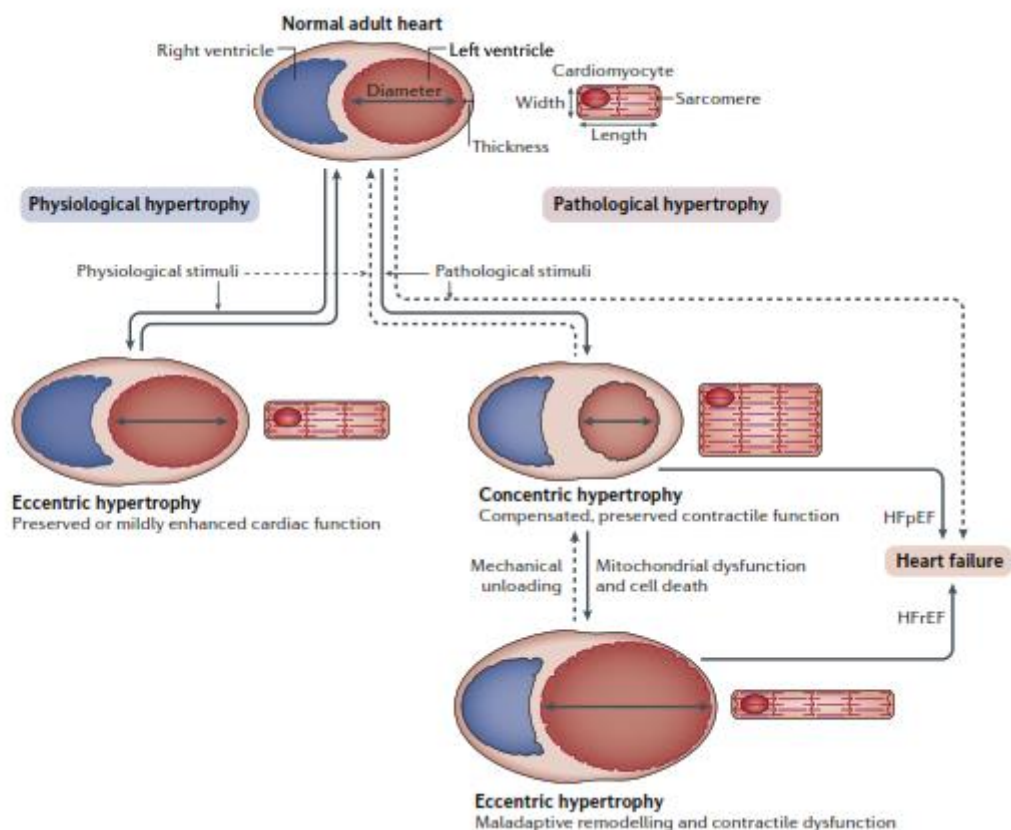
² Hypertrophic cardiomyopathy

۲-۵-۲. هایپرتروفی درونگرا و برونگرا

هایپرتروفی پاتولوژیک و فیزیولوژیکی به طور کلاسیک به صورت درونگرا^۱ یا برونگرا^۲ تقسیم شده است. این طبقه بندی ها براساس تغییر شکل صورت می گیرد، که به محرک آغازگر بستگی دارد. هایپرتروفی درونگرا به افزایش ضخامت نسبی دیواره و توده قلبی اشاره دارد، با کاهش اندک یا عدم تغییر در حجم محفظه. هایپرتروفی درونگرا با الگوی موازی افزودن سارکومر منجر به افزایش عرض سلول میوسیت، مشخص می شود. هایپرتروفی برونگرا به افزایش توده قلب با افزایش حجم محفظه، اشاره دارد. ضخامت نسبی دیواره ممکن است به صورت طبیعی، کاهش یافته یا افزایش یابد. در هایپرتروفی برونگرا، افزودن سارکومرها به صورت سری منجر به افزایش طول سلولهای میوسیت می شود (۵۷). (شکل ۱-۲).

¹ Concentric

² Eccentric



شکل ۲-۱. مروری بر هایپرتروفی فیزیولوژیک و پاتولوژیک

قلب تحت افزایش فیزیولوژیکی یا پاتولوژیکی توده قلب قرار می‌گیرد، که هایپرتروفی نامیده می‌شود، تا فشار دیواره بطن را در پاسخ به محرک‌های مختلف مطابق با قانون لاپلاس کاهش دهد. هایپرتروفی فیزیولوژیکی می‌تواند در حین بارداری و تمرینات استقامتی رخ دهد و عمدتاً با افزایش ملایم (۱۰-۲۰٪) حجم بطن با افزایش هماهنگ ضخامت دیواره (هایپرتروفی برون‌گرا) و رشد کاردیومیوسیت‌های فردی در طولی و عرضی مشخص می‌شود. پس از قطع محرک‌ها، هایپرتروفی فیزیولوژیک معکوس شده و قلب به ابعاد اصلی خود باز می‌گردد. برعکس، هایپرتروفی پاتولوژیک در بیماران مبتلا به سکت قلبی، بیماری دریچه‌ای و سندرم متابولیک مشاهده می‌شود و در ابتدا با کاهش در بعد محفظه بطن با افزایش ضخامت دیواره (هایپرتروفی درون‌گرا) مشخص می‌شود، جایی که سلولهای قلبی معمولاً ضخامت آنها بیشتر از طول می‌شود. هایپرتروفی پاتولوژیک منجر به اتساع محفظه بطن (هایپرتروفی برون‌گرا) با اختلال در عملکرد انقباضی (بازسازی ناسازگار)، با طویل شدن

کاردیومیوسیت‌های فردی می‌شود. هیپرتروفی پاتولوژیک اغلب با کسر تزریقی حفظ شده یا کاهش یافته منجر به نارسایی قلبی می‌شود (۷).

۲-۶. مکانیسم‌های هایپرتروفی فیزیولوژیک

محرک‌های هایپرتروفیک اولیه، مانند ورزش و فشار خون بالا، تا حد زیادی بر ایجاد هیپرتروفی فیزیولوژیکی یا پاتولوژیک تأثیر می‌گذارد. پاسخ‌هایی که همزمان با رشد سلول اتفاق می‌افتد به وضوح بین دو نوع هایپرتروفی متفاوت است و در نهایت ماهیت فیزیولوژیکی یا آسیب‌شناختی قلب هایپرتروفی را تعیین می‌کند. برای اینکه هایپرتروفی قلب کاملاً سازگار باشد، فعال‌سازی پاسخ‌های زیر ضروری است: سیگنالینگ بقای سلول، افزایش تولید و کارایی انرژی، رگ‌زایی متناسب با رشد دیواره بطن، سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی، کنترل کیفیت میتوکندری و تکثیر و بازتولید سلول‌های قلب. این مسیرها به طور فعال پاسخ‌های آسیب‌شناختی را مغایر یکدیگر قرار می‌دهند. بنابراین، ضخیم شدن دیواره بطن همراه با این خواص به طور کلی فیزیولوژیک در نظر گرفته می‌شود (۷).

۱-۲-۶. انسولین و هورمون رشد شبه انسولین (IGF1)

انسولین و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF1) طیف گسترده‌ای از فرایندهای سلولی در قلب را تنظیم می‌کند، از جمله رشد سلول، تکثیر، تمایز، آپوپتوز، انقباض و متابولیسم (۵۸). مقاومت به انسولین معمولاً در نارسایی قلبی مشاهده می‌شود. IGF1 از نظر ساختاری مشابه انسولین است و بیشتر در کبد در پاسخ به هورمون رشد سنتز می‌شود، اما سایر اندام‌ها از جمله قلب نیز IGF1 را سنتز و ترشح می‌کنند. هایپرتروفی قلب فیزیولوژیکی در ورزشکاران با افزایش غلظت IGF1 در سرم ناشی از یک تمرین ورزش همراه است (۵۹). در زنان یائسه مبتلا به فشار خون بالا غلظت سرمی پروتئین ۲ متصل به فاکتور رشد انسولین (IGFBP2)^۱ به طور قابل توجهی نسبت به زنان نرمال

¹ Insulin-like growth factor-binding protein 2

پایین تر است، اما غلظت IGF1 یا IGFBP3 اینگونه نیست و سطح IGFBP2 به طور قابل توجهی با افزایش توده قلب همراه با اختلال عملکرد دیاستولیک مرتبط است، اهمیت بالقوه IGFBP2 در حفظ هیپرتروفی فیزیولوژیک در دوران بارداری توصیه شده است (۶۰).

انسولین به گیرنده انسولین، گیرنده تیروزین کیناز که پروتئین‌های آداپتور ¹IRS1 و IRS2 را جذب و فسفوریله می‌کند، متصل می‌شود. این پروتئین‌ها شروع به فعال کردن مسیر سیگنالینگ PI3K-ACT1 می‌شوند تا رشد فیزیولوژیکی قلب را بهبود دهند (۵۱). حذف اختصاصی قلب از Irs1 یا Irs2 در موش‌ها باعث مقاومت در برابر هیپرتروفی فیزیولوژیکی ناشی از ورزش می‌شود (۶۱). به طور مشابه IGF1، مسیرهای سیگنالینگ متعارف و غیر کانونی را از طریق اتصال و فعال سازی گیرنده IGF1 (IGF1R)، گیرنده تیروزین کیناز دیگر، که برای هایپرتروفی فیزیولوژیکی ناشی از ورزش لازم است، فعال می‌کند (۶۲).

۲-۶-۲. هورمون تیروئید (T3)

هورمون تیروئید برای هایپرتروفی پس از تولد بسیار مهم است، غلظت T3 و T4 خون پس از تولد به طرز چشمگیری افزایش می‌یابد (۶۳). اتصال T3 به گیرنده‌های هورمون تیروئید TR α و TR β به عنوان یک کلید رونویسی عمل می‌کند، بیان MYH7 (که رمزگذاری شده‌ی MYHC β است) به خوبی تنظیم نمی‌کند اما MYH6 (که رمزگذاری شده‌ی MYHC α است) را به خوبی تنظیم می‌کند (۶۴).

تعامل با گیرنده اسید رتینوئیک باعث تحریک رونویسی ژن‌های رمزگذاری شده شبکه سارکوپلاسمی / آندوپلاسمی کلسیم ATPase 2 (SERCA2)^۲، گیرنده β 1 -آدرنرژیک، کانالهای سدیم و پتاسیم و مبدل سدیم / کلسیم ۱ (NCX) می‌شود، اما رونویسی ژن رمزگذاری شده فسفولامبان

¹ Insulin Receptor Substrate 1

² Sarcoplasmic/ Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase 2

قلب (PLN)^۱ را سرکوب می‌کند. بنابراین، T3 به بهبود عملکرد میوکارد و هیپرتروفی فیزیولوژیک کمک می‌کند و از قلب در برابر فشار بیش از حد و هیپرتروفی پاتولوژیک ناشی از MI و اختلال عملکرد قلب محافظت می‌کند (۶۵).

۳-۶-۲. نیتریک اکسید (NO)

اکسید نیتریک (NO) واسطه هیپرتروفی قلب ناشی از فعالیت ورزشی است. ورزش گیرنده های β_3 - آدرنژیک را در سلول های اندوتلیال تحریک می‌کند (۶۶)، که به نوبه ی خود افزایش فسفوریلاسیون سنتز NO اندوتلیالی را سبب می‌شود (eNOS که به NOS3 هم شناخته می‌شود)، که باعث تولید NO می‌شود. موش های دارای کمبود eNOS دارای فشارخون سیستمیک و اختلال عملکرد قلبی مرتبط با سن با آنژیوزنر مختل شده و تکثیر سلول های عضلانی صاف هستند (۶۷)، که نشان می‌دهد eNOS نقش مهمی در اتساع عروق، رگ زایی، بازسازی و انقباض دارد. NO فعال می‌کند محلول سیکلاز گوانیل (sGC)^۲ برای افزایش سطح cGMP، در نتیجه فعال شدن cGMP وابسته به پروتئین کیناز G (PKG)^۳ (۶۸). PKG به نوبه خود تنظیم کننده پروتئین G سیگنالینگ β_3 (RGS2)^۴ و RGS4 را فعال می‌کند که باعث مهار سیگنالینگ گیرنده های همراه پروتئین G شده (GPCR)^۵ و هیپرتروفی پاتولوژیک را سرکوب می‌کند (۶۹). حذف ژنتیکی Rgs2 حساسیت به فشار بیش از حد را افزایش می‌دهد اما در پاسخ به فعالیت ورزش شنا، که با فعال سازی G_q همراه نیست، هیچ تاثیری بر هایپرتروفی فیزیولوژیک ندارد (۷۰). کمبود گیرنده های eNOS یا - β_3 آدرنژیک اثر محافظتی قلب بعد از MI را از بین می‌برد. این نتایج نشان می‌دهد که تحریک ناشی از ورزش eNOS و NO از طریق تحریک گیرنده های β_3 - آدرنژیک و PKG، هایپرتروفی پاتولوژیک را کاهش می‌دهد (۷۱).

¹ Phospholamban

² Soluble guanylate cyclase

³ Protein kinase G

⁴ Regulator of G protein signalling 2

⁵ G protein-coupled receptor

تراکم مویرگی فاکتور مهمی در کنترل پیشرفت هیپرتروفی فیزیولوژیکی یا پاتولوژیک است. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) یک مولکول مهم آنژیوژنیک است که در حفظ تراکم مویرگی میوکارد نقش دارد. حذف VEGF آنژیوژنز میوکارد و عملکرد قلب را مختل می‌کند. بازدارنده‌های مسیرهای سیگنالینگ VEGF برای درمان انواع مختلف سرطان از نظر بالینی تأیید شده‌اند. با این حال، استفاده از این مهارکننده‌ها با سمیت قلبی عروقی از جمله کاردیومیوپاتی همراه است. در هایپرتروفی فیزیولوژیکی، شبکه مویرگی متناسب با رشد کاردیومیوسیت‌ها افزایش می‌یابد، در نتیجه میوکارد را با مواد مغذی و اکسیژن کافی تأمین می‌کند. در هایپرتروفی پاتولوژیک، تراکم مویرگی و ذخیره جریان کرونر برای حمایت از رشد میوکارد کافی نیست، در نتیجه یک هیپوکسی خفیف میوکارد و کمبود مواد مغذی ایجاد می‌شود (۷۲). تمرینات ورزشی تنظیم می‌کند مسیر MTOR و تحریک می‌کند تولید فاکتورهای رگ‌زایی واکنشی $HIF1\alpha$ که از جمله این فاکتورها VEGF است که به نوبه‌ی خود در رشد کاردیومیوسیت و آنژیوژنز شرکت می‌کند، اگرچه مهار سیگنالینگ VEGF در طول محرک اضافه بار فشاری باعث افزایش تبدیل شدن به نارسایی قلبی می‌شود (۷۲). در هایپرتروفی پاتولوژیک، آنتی ژن تومور سلولی p53 تنظیم می‌شود تا بتواند در همه گیر شدن و تخریب پروتئازومی $HIF1\alpha$ ، که احتمالاً از طریق E3 یوبی کویترین پروتئین لیگاز MDM2، منجر به عدم تطابق رشد قلب و تراکم مویرگی می‌شود، در نتیجه باعث افزایش هایپرتروفی قلب (ناهنجار) ناسازگار می‌شود (۷۳).

۵-۶-۲. نروگولین^۱

نروگولین^۱ ۴-۱ جزئی از خانواده فاکتور رشد اپیدرمال هستند، با نروگولین ۱ که بیشترین فراوانی را در سیستم قلبی عروقی دارد، سیگنالینگ نروگولین ۱ و گیرنده های آن- گیرنده تیروزین پروتئین کیناز ERBB2 - نقش حیاتی در توسعه قلب (بهبودی قلب) در جهت سازگاری های محرک فیزیولوژیایی و پاتولوژیایی دارد (۷۴).

۶-۶-۲. اینتگرین ها و ملوسین^۲

پروتئین های درگیر در انتقال مکانیکی ، هیپرتروفی فیزیولوژیکی را تنظیم می کنند و جهش در این پروتئین ها منجر به هایپرتروفی پاتولوژیک، از جمله HCM و کاردیومیوپاتی متسع می شود، همانطور که قبلاً بررسی شد. بیان بیش از حد ملوسین ، یک پروتئین متقابل اینتگرین با $\beta 1$ عضله، باعث هیپرتروفی درنگرا فیزیولوژیک طولانی مدت با عملکرد انقباضی حفظ شده و قلب را از انتقال به حالت پاتولوژیک در پاسخ به فشار بیش از حد طولانی مدت محافظت می کند .برعکس، کمبود ملوسین در موش ها، پاسخ هایپرتروفیک را مختل کرده و توسعه DCM^۳ را در پاسخ به فشار بیش از حد ناشی از انقباض آئورت عرضی تسریع می کند .این یافته ها حاکی از آن است که کمپلکس اینتگرین-ملوسین در ایجاد هایپرتروفی فیزیولوژیکی نقش دارد و با پیشرفت هایپرتروفی پاتولوژیک در قلب مخالفت می کند (۷۵). (شکل ۲-۲)

۷-۶-۲. مسیر سیگنالینگ mTOR

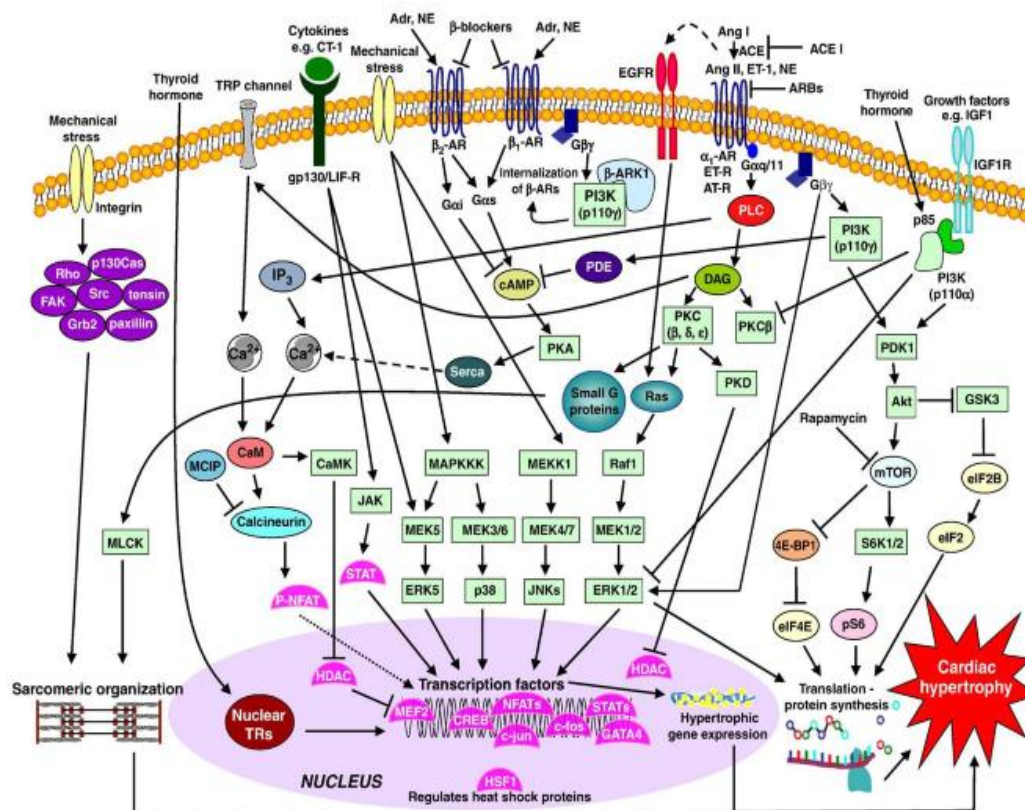
رشد کاردیومیوسیت ها با افزایش سنتز پروتئین یا کاهش تخریب پروتئین ها همراه است. mTOR یک سرین / ترئونین-پروتئین کیناز است که به عنوان بخشی از دو مجموعه مجزا،

¹ Neuregulin

² Integrins and melusin

³ Dilated cardiomyopathy

Mtorc1 و mTORC2، برای هماهنگی سیگنالینگ فاکتور رشد و در دسترس بودن مواد مغذی (اسید آمینه) با متابولیسم سلول و رشد با کنترل سنتز و تخریب پروتئین، عمل می‌کند. فعالیت mTORC1 در طی توسعه هیپرتروفی فیزیولوژیکی و پاتولوژیک در پاسخ به سیگنالهای بیوشیمیایی، مکانیکی و متابولیکی افزایش می‌یابد. mTORC1 با فعال سازی مستقیم پروتئین ریبوزومی S6 کیناز $\beta 1$ و مهار پروتئین ۱ اتصال دهنده eIF4E، تولید پروتئین ریبوزومی را افزایش می‌دهد، که اجازه رونویسی به صورت آزاد توسط eIF4E امکان پذیر می‌کند. اگرچه افزایش سنتز پروتئین و کنترل کیفیت میتوکندری از طریق mTOR مکانیسم های سازگار ضروری برای قلب در هنگام فشار بیش از حد حاد است، اما فعال سازی مداوم mTOR مضر است، تا حدی به عنوان نتیجه سرکوب اتوفاژی و در نتیجه بدتر شدن سازوکارهای کنترل کیفیت پروتئین است. پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP، mTORC1 را مهار می‌کند، و سرکوب mTORC1 باعث کاهش هیپرتروفی پاتولوژیک ناشی از آنژیوتانسین II و ناشی از فشار بیش از حد و نارسایی قلبی می‌شود (۷۶). (شکل ۲-۲)



۷-۲. سیستم قلبی عروقی در پاسخ به فعالیت ورزشی

٣٥

برون ده قلب است. از آنجا که سیستم قلبی عروقی یک شبکه بسته است، افزایش جریان خون، فشار خون را افزایش می‌دهد، که برای حفظ جریان خون کافی و انتقال مواد مغذی به بافت های بدون تمرین و تمرین دیده است. با وجود افزایش مقاومت عروقی در ابتدا، تمرین کردن عضلات اسکلتی می‌تواند از طریق آزادسازی عوامل موضعی باعث گشاد شدن رگ های خونی شده و جریان خون آن را افزایش دهد و خون غنی از اکسیژن را به بافت های فعال متابولیکی (در درجه اول عضلات اسکلتی) منتقل کند. در کوتاه مدت، این نشانه های موضعی مسیرهای سیگنالینگ سلولی را در سیستم عروقی آغاز می‌کنند که می‌توانند جریان خون را در عضله فعال تا ۱۰ برابر توزیع کنند، که نشان دهنده قدرت این مکانیسم های کنترل نظارتی موضعی است. بر این اساس ، تمرین مداوم در نهایت منجر به کاهش مقاومت عروقی می‌شود(54).

پاسخ قلب به تمرین حاد نشان دهنده ظرفیت ذخیره فوق العاده سیستم قلبی عروقی است. از آنجا که هدف نهایی این سازگاری های همودینامیکی تأمین نیازهای غالب افزایش اکسیژن و تقاضای متابولیسم است، تمرینات مداوم یا طولانی مدت (استقامتی یا قدرتی) باعث ایجاد تغییرات فیزیولوژیکی و مورفولوژیکی در سیستم قلبی عروقی و قلب می‌شوند. به طور معمول، شرطی سازی تمرینی را می‌توان به عنوان تمرینات استقامتی / پویا یا تمرینات توانی / قدرتی دسته بندی کرد. این دسته بندی عمدتاً براساس نوع بار تحمیل شده بر قلب است. ورزش های پویا مانند دویدن به یک پایداری در عملکرد قلب نیاز دارند (حجم بیش از حد) ، در حالی که ورزش های ساکن مانند وزنه برداری موارد مختصری از فشارهای بالا (فشار بیش از حد) را ایجاد می‌کنند. از طرف دیگر، فعالیت هایی مانند دوچرخه سواری و قایقرانی به طور مداوم از تهویه مطبوع و ایستا در طول دوره تمرین استفاده می‌کنند. به طور کلی، بسیاری از برنامه های تمرینی غالباً عناصری از فعالیتهای پویا و ایستا را در خود گنجانده و در نتیجه باعث تحریک یک نوع بار ترکیبی بر روی سیستم قلبی عروقی می‌شوند. بسته به نوع تمرین، سیستم قلبی عروقی نیاز فیزیولوژیکی را برآورده می‌کند و براساس نوع

غالب بار همودینامیکی سازگار می شود. بنابراین، طبقه بندی نوع تمرین می تواند اساس تغییرات فیزیولوژیکی و ریخت شناسی در قلب و سیستم قلبی عروقی باشد (۷۷).

به طور کلی، تغییرات طولانی مدت که با تمرینات ورزشی استقامتی رخ می دهد، افزایش ظرفیت هوازی در عضله اسکلتی و کاهش بازده قلب در حالت استراحت است، که با ضربان قلب کندتر و افزایش قدرت انقباض موازی می شود. از طرف دیگر، تمرینات قدرتی ممکن است تغییری در عملکرد پایه قلب ایجاد نکند، حتی اگر فشار خون و ضربان قلب در حین انجام تمرینات به طرز چشمگیری افزایش یابد. بعلاوه، از آنجا که تمرینات قدرتی منجر به رشد عضلات اسکلتی می شود، به دلیل افزایش سطح مقطع اسکلتی، پرفیوژن کلی عضلات اسکلتی بیشتر است. پیشنهاد این است که قلب و سیستم قلبی عروقی احتمالاً به دلیل تفاوت در بار همودینامیکی، توانایی تشخیص بین انواع تمرین را دارند. هر دو نوع تمرین منجر به رشد قلب می شود. میوسیت قلبی از نظر انتهایی متفاوت است و پس از تمرین اندازه آن افزایش می یابد. بنابراین، به طور کلی پذیرفته شده است که رشد قلب در اثر تمرین به دلیل افزایش اندازه سلول میوسیت قلب است و نه از افزایش تعداد سلول قلبی. همراه با افزایش توده قلب، تغییراتی در مورفولوژی قلب ایجاد می شود که به نوع تمرین ورزشی بستگی دارد (۷۸).

۸-۲. فعالیت ورزشی و بیان ژن های MEF2C, HDAC4, PUR β

فعالیت های ورزشی هوازی با اعمال پیش بار حجمی بر عضله قلب، از الگوی هایپرتروفی برونگرا پیروی می کنند و موجب ارتقای بافت قلب و به تبع آن بهبود عملکرد قلب می شوند (۷۹). مطالعات اپیدمیولوژیکی از این فرضیه حمایت می کند که فعالیت بدنی اگر به اندازه، با برنامه و منظم باشد، عاملی مهم برای تقویت قلب است (۷۹). اما ابهامات بسیاری در مورد چگونگی ایجاد این تغییرات و طریقه دستیابی به عملکرد بهتر وجود دارد. تغییرات ژنی و تجدید ساختار قلب از مهم ترین

سازگاری‌های تمرینات استقامتی است که از طریق فرایندی به نام اپی ژنیک^۱ صورت می‌گیرد و شامل شامل داستیلاسیون^۲ و استلاسیون^۳ می‌باشد (۸۰). که به ترتیب موجب تراکم و عدم تراکم کروماتین می‌شوند. این اعمال توسط پروتئین‌های خانواده‌ی هیستون داستیلازها (HDACs) و استیل ترانسفرازها (HATs) و بیشتر فاکتورهای بیان ژن زنجیره‌ی سنگین میوزین (MHC) قلب را کنترل می‌کنند، صورت می‌گیرد و با HAT و HDACs در ارتباط هستند (۸۰).

هیستون داستیلاز ۴ (HDAC4) از جمله عوامل تاثیرگذار بر تغییرات ژنی ناشی از ورزش محسوب می‌شود که نقش سرکوب کنندگی بیان ژن را برعهده دارد (۸۰). کروماتینی که در حال متراکم‌تری قرار دارد، فعالیت رونویسی ندارد و با متراکم شدن در داخل DNA کروماتین، رونویسی ژن به شدت سرکوب می‌شود (۸۱). در ایجاد فشردگی ساختار کروماتین، فاکتور HDAC4 نقش اصلی را بازی می‌کند. پروتئین HDAC4 عمدتاً در هسته و سیتوپلاسم قرار دارد و چون عملکرد آنها برای میوزنیک عضلات اسکلتی قلبی بسیار حیاتی است به طوری که تنظیم نامناسب فعالیت HDAC4 با هایپرتروفی قلبی و مرگ ناگهانی همراه است (۳۳). HDAC4 از طریق دو ناحیه مستقل، رونویسی را سرکوب می‌کند: یکی از طریق ناحیه‌ای که متشکل از قسمت ۲۰۸ در پانانه N خود است و دیگری ناحیه‌ای که در قسمت داستیلاز قرار دارد. HDAC4 از طریق ناحیه ای در پایانه N خود با ایزوفرم C، فاکتور افزایش دهنده میوسیت (MEF2C) در تعامل است (۸۲) و موجب سرکوب آن می‌شود (۸۳) و بدین ترتیب مانع هایپرتروفی قلب می‌شود برخلاف هیستون داستیلاز های دیگر، HDAC4 دارای یک جایگاه اتصالی برای CaMKII است که از این طریق سیگنال های وابسته به کلسیم، قادر است رشد قلب را تنظیم کند (۸۴). به این صورت که فسفوریله شدن HDAC4 به وسیله CaMKII موجب می‌شود که به درون سیتوپلاسم رانده شود و به این طریق فرصتی برای فعالیت MEF2C و رشد هایپرتروفیک قلب ایجاد کند (۸۵). بنابراین CaMKII تحت شرایط

¹ Epigenetic

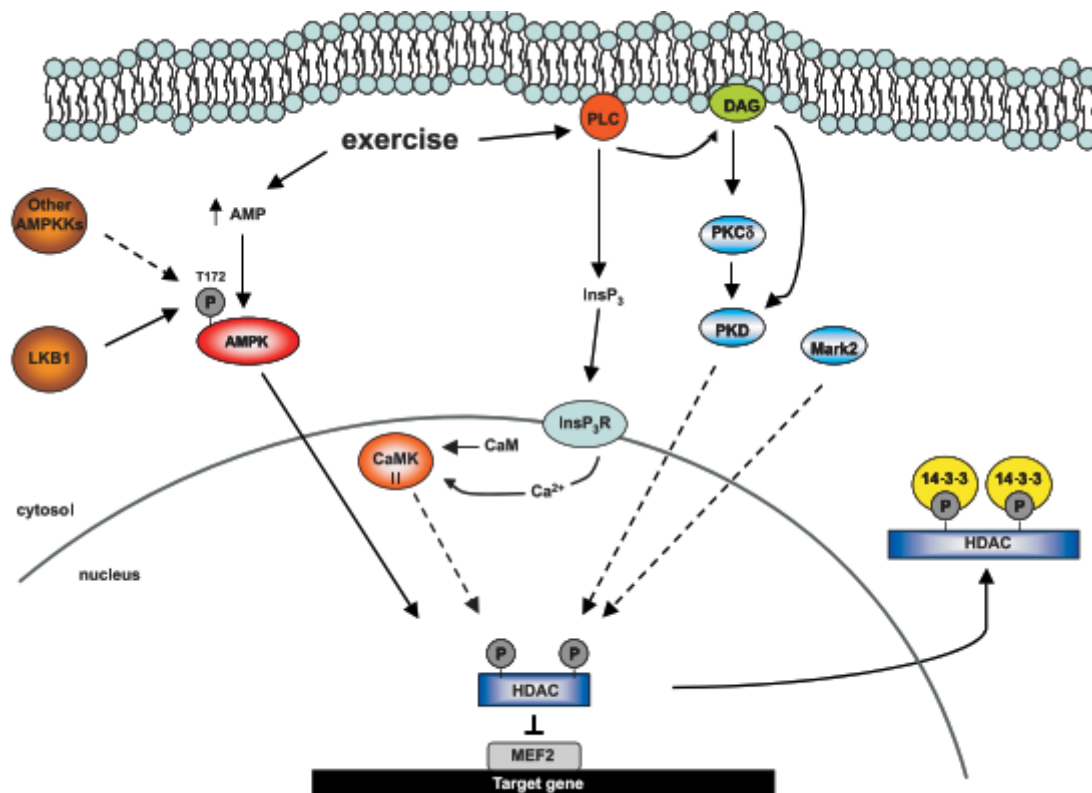
² Deacetylation

³ Acetylation

فیزیولوژیک به عملکرد طبیعی قلب کمک می‌کند. آنزیم CaMKII در نوسان با چندین پروتئین کلیدی دخیل در تنظیم حاد هموستاز کلسیم از جمله گیرنده‌های ریانودین (RyR)، کانال‌های کلسیمی Ca-ATPase شبکه سارکوپلاسمی، فسفولامبان و کانال‌های کلسیمی نوع L در میوسیت‌های بطنی نقش دارند (۸۶). تغییر در عملکرد CaMKII می‌تواند از طریق پیشبرد مکانیسم‌های منجر به هایپرتروفی، اختلال در عملکرد پروتئین‌های دخیل در جابه‌جایی کلسیم و آپوپتوزیس به ایجاد و پیشرفت نارسایی قلبی کمک کند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت سرکوب HDAC4 در عضلات اسکلتی، منجر به فعال شدن فرآیندی می‌شود که از طریق افزایش فعالیت MEF2c، باعث بهبود اجرای فعالیت بدنی شده و مقاومت در برابر خستگی را به دنبال خواهد داشت (۸۷).

مقادیر پورین متصل به اجزای پروتئین β (Pur β) از طریق سرکوب بیان ژن β MHC موجب کاهش بیان آن می‌شود. همچنین در تجدید ساختار سلولی، فعالیت اتصال به DNA پروتئین‌های Pur β و مقدار پروتئین آن‌ها در شرایط بی‌وزنی افزایش یافته و در پاسخ به اضافه‌بار مکانیکی کاهش می‌یابند. در واقع، تعامل بین Pur β ، Pur α و Sp3 تعیین‌کننده‌ی مهمی برای تغییر در بیان تارها هستند (۸۸). بیان پروتئین‌های حرکتی تند (α MHC) در قلب موجب افزایش تولید نیروی بیشتری نسبت به پروتئین‌های حرکتی کندتر (β MHC) می‌شود و در نتیجه میزان انقباض‌پذیری و توان قلب افزایش می‌یابد (۸۹). در واقع Pur β با کاهش سطوح β MHC مانع از کاهش انقباض‌پذیری و توان قلب می‌شود.

¹ Purine-rich element-binding protein β



شکل ۲-۳. بیان ژن ناشی از فعالیت ورزشی از طریق تنظیم HDACs.

فعالیت ورزشی غلظت AMP عضلانی را افزایش می‌دهد که اجازه فعال شدن و فسفوریله شدن AMPK به وسیله LKB1 و دیگر AMPK کینازها را می‌دهد (۹۰).

۲-۹. ابعاد قلبی و فعالیت ورزشی

تمرین ورزشی هوازی باعث سازگاری‌هایی در ابعاد قلبی، به ویژه هایپرتروفی بطن چپ، افزایش قطر پایان دیاستولی بطن چپ و افزایش ضخامت دیواره بطنی می‌شود. هرچند بیشتر مطالعات از از تغییرات در توده (وزن) و قطر بطن چپ پشتیبانی می‌کنند، ولی یافته‌ها درباره تغییرات ضخامت دیواره بطن همسو نیستند. فعالیت ورزشی هوازی باعث وارد آمدن بارحجمی بر قلب می‌شود که افزایش بازگشت سیاهرگی و حفظ برون ده قلبی زیاد هنگام فعالیت ورزشی هوازی را به دنبال دارد. بنظر می‌رسد این بار حجمی مسئول زیاد بودن حجم پایان دیاستولی بطن چپ در ورزشکاران ورزیده استقامتی باشد. به علاوه در طول تمرین استقامتی، تکرار انقباض‌های نیرومند را حفظ می‌کند که

محرك لازم را برای هایپرتروفی دیواره بطن و در نتیجه افزایش ضخامت دیواره بطن را تامین می‌کند. تمرین استقامتی غالباً به افزایش متناسب قطر دیاستولی و ضخامت دیواره بطن می‌انجامد. بدین ترتیب ضخامت نسبی دیواره با تمرین حفظ می‌شود. باوجود این متآنالیز دقیق شامل یافته های ۵۹ مطالعه، زیادت‌ر بودن ضخامت نسبی دیواره در ورزشکاران استقامتی در مقایسه با غیر ورزشکاران را نشان می‌دهد. که معرف افزایش زیادت‌ر ضخامت دیواره بطن است تا قطر پایان دیاستولی. تمرین مقاومتی نیز محرك لازم برای هایپرتروفی قلب را تامین می‌کند، هرچند ماهیت هایپرتروفی ناشی از تمرین مقاومتی ماهیت متفاوتی از هایپرتروفی ناشی از تمرین استقامتی دارد. افزایش مقاومتی فشار شریانی و پس بار بطنی وابسته به تمرین مقاومتی، بارفشاری بر قلب وارد می‌کند. غالباً افزایش ضخامت دیواره بطنی مقدم بر افزایش قطر بطنی پایان دیاستولی است، بنابراین ضخامت دیواره مربوط در فرد ورزشیده‌ی مقاومتی در مقایسه با فرد غیر ورزشیده بیشتر است (۹۱). همچنین تحقیقات بسیاری نشان داده اند که تغییرات ساختاری بطن چپ در پاسخ به فعالیت ورزشی نسبت به سایر بخش‌های قلب بیشتر است با این حال بی تمرینی یا همان از دست دادن کامل یا بخشی از سازگاری‌های ناشی از تمرین که در پاسخ به ناکافی بودن محرك تمرین ایجاد می‌شود، به عنوان اصلی ترین عامل لطمه زننده به قابلیت‌های زیست حرکتی ناشی از تمرین می‌تواند سازگاری‌های ساختاری بطن چپ را نیز تحت تاثیر قرار دهد. از این رو نتایج مطالعه سیاه کوهیان و همکاران در سال ۱۳۹۴ نشان می‌دهد توده تام بطن چپ آزمودنی‌ها پس از یک ماه بی تمرینی به طور معنی داری کاهش یافته است (۱۲۳).

در نمونه‌های انسانی از سطح رویه بدن^۱ (BSA) به عنوان شاخصی معتبر برای ارزیابی نسبی وزن قلب یاد شده است (۲۹)؛ BSA تابعی از وزن و طول بدن بوده که ارتباط مستقیمی با میزان سوخت و ساز و در نتیجه برون‌ده قلبی دارد. وزن بدن نیز از شاخص‌هایی است که همانند BSA، می‌توان

¹ Body Surface Area

میزان هیپرتروفی قلب و بطن چپ را نسبت به آن ارزیابی کرد و مشاهده شده زمانی که این شاخص -
ها با استفاده از وزن بدن به صورت نسبی بیان می شوند، تفاوت معنی داری ایجاد می شود (۳۰).

۱۰-۲. تعیین هیپرتروفی

۱۰-۲-۱. شاخص سطح رویه بدن

به منظور ارزیابی هیپرتروفی، شاخص سطح رویه بدن (سانتی متر مربع) توسط اندازه گیری وزن و طول بدن حیوان (از ابتدای پوزه تا ابتدای دم) محاسبه می گردد، و سپس در فرمول زیر گذاشته می شود (۳۰):

$$\left\{ \frac{\text{طول بدن}}{\text{وزن بدن}} \right\}^{3/4} \times 0.07 \times \text{وزن بدن (گرم)} \times 6/67 = \text{سطح رویه بدن}$$

۱۰-۲-۲. اندازه گیری بطن چپ

پارامترهای مورد استفاده شایع در توصیف اندازه حفره بطن چپ، شامل ابعاد داخلی خطی و حجم ها است. اندازه گیری ها معمولاً در پایان سیستول و دیاستول گزارش می شوند که بعد از آن، جهت استخراج پارامترهای عملکرد کلی قلب، مورد استفاده قرار می گیرند. اندازه گیری های حفرات باید مطابق با نمایه سطح بدن گزارش شود که امکان مقایسه بین افراد با اندازه های متفاوت بدن را فراهم می کند. حجم های بطن چپ با استفاده از اکوکاردیوگرافی دو بعدی و سه بعدی اندازه گیری می شوند. اندازه گیری های حجمی با استفاده از اندازه ابعاد خطی ممکن است نادرست باشد زیرا این روش بر این فرض استوار است که بطن چپ، شکل هندسی ثابتی مثل یک بیضی کشیده دارد که در انواع پاتولوژی های قلبی نمی توان این روش را به کاربرد (۹۲).

۱۱-۲. اثر نوع، شدت و مدت زمان فعالیت ورزشی بر هایپرتروفی

ورزش تغییراتی ساختاری و عملکردی در قلب ورزشکاران به ویژه بطن چپ ایجاد می‌کند، با این حال آثار دقیق ورزش بر ساختار و عملکرد قلب به نوع، شدت و مدت زمان ورزش، میزان آمادگی جسمانی اولیه، وراثت و جنسیت بستگی دارد (۲۲). شنا به جای دویدن به دلیل کارایی آن در ایجاد هایپرتروفی میوکارد و حجم بیشتر دیاستولیک انتهای بطن چپ در موش، به عنوان مدل انتخاب شد. اگرچه بیشتر مطالعات دویدن بر روی تردمیل نتوانسته اند هایپرتروفی قلب را در موش‌ها نشان دهند، اما برخی محققان هایپرتروفی قلب را در موش‌های آموزش دیده در پروتکل‌های آزادانه دویدن یا دویدن تردمیل با کنترل شدت، مشاهده کرده‌اند. با این وجود، تأکید بر این نکته مهم است که کمی سازی شرایط مرتبط با دویدن داوطلبانه با چرخ دشوار است زیرا تنوع زیادی در میزان دویدن در میان حیوانات وجود دارد (۹۳).

به خوبی شناخته شده است که تمرینات هوازی باعث ایجاد تغییرات عملکردی و ساختاری در سیستم قلبی عروقی می‌شود که منجر به بهبود فنوتیپ می‌شود. شواهد نشان می‌دهد که هم افزایش جریان خون حداکثر کرونر و هم رگ زایی قلب به افزایش ظرفیت و ذخیره برای رساندن اکسیژن به میوکارد در حین ورزش کمک می‌کند. به نظر می‌رسد که تمرین ورزشی باعث بهبود توزیع جریان خون مویرگی در نتیجه تغییرات ساختاری در کرونر و تغییرات در انقباض عروق مقاومت عروق کرونر شود. چندین عامل تعیین کننده دیگر نیز در ایجاد پاسخ رگ زایی نقش دارند، مانند هیپوکسی، اکسید نیتریک (NO)، سیستم آنژیوتانسین-رنین VEGF، از جمله سایر عوامل رشد (۹۴).

با نگاهی به عملکردهای قلبی افرادی که تمرینات هوازی طولانی مدت انجام می‌دهند، ضربان قلب در حالت استراحت ۴۰-۶۰ تکرار است که نزدیک به برادیریتی است. همچنین، حجم ضربه ای (SV) زیاد است. علاوه بر این، ضربان قلب در هنگام تنفس تغییر می‌کند، اما نبض طبیعی است.

توسعه ساختار قلب "قلب ورزشی" نامیده می شود، که قابل توجه است اما از علائم پاتولوژیک قابل تشخیص است. گفته می شود اگر چنین قلب های ورزشی در صورت طولانی مدت در معرض تمرین قرار بگیرند، تغییر شکل در ساختار و عملکرد قلب ایجاد می کند، مانند اندازه عضلات یا فرم های بدن با توجه به نوع تمرینات تغییر می کند. نوع تمرینات را می توان به فعالیت هوازی، بی هوازی و ترکیبی از هر دو تقسیم کرد. اگر فردی برای مدت طولانی در یک تمرین استقامتی مانند ماراتن شرکت کند، هیپرتروفی بطن چپ غیر عادی، که در آن ضخامت بطن زیاد نیست در حالی که دیواره بطن چپ نسبتاً افزایش یافته است، تولید می شود. برعکس، برای تمرینات مقاومتی مانند کشتی، وزنه برداری و بدن سازی، خصوصیات هیپرتروفی بطن چپ کانسنتریک (متحدالمركز)، که در آن دیواره بطن بزرگ نیست در حالی که ضخامت بطن افزایش می یابد، ایجاد می شود. علاوه بر این، دوچرخه سواران و ورزشکاران قایقرانی که دارای ویژگی های هر دو سیستم تمرین هوازی و بی هوازی هستند، دارای هایپرتروفی بطن چپ خارج از مرکز-هم مرکز (اکسنتریک-کانسنتریک) هستند. بزرگترین دلایل چنین اصلاح فیزیولوژیکی ضربان قلب و فشار خون ناشی از تمرینات است (۲۴). با این حال، این ویژگی های ساختار قلب به طور واضح متمایز نیستند، اما بسته به اینکه افراد در معرض دوره، شدت و دفعات تمرینات قرار بگیرند، می توانند متفاوت باشند. علاوه بر این، این فرضیه مورد مطالعه قرار گرفت که تغییر شکل قلب بسته به نوع فعالیت افراد ممکن است اثرات متفاوتی بر عملکرد قلب بگذارد.

فواید تمرینات استقامتی که شامل شنا، دوچرخه سواری، قایقرانی، دویدن در مسافت طولانی است ممکن است ابعاد قلبی و شریانی را تغییر داده و سازگاری عملکردی ایجاد کند، بنابراین عملکرد هوازی و سلامت کلی قلب و عروق را بهبود می بخشد. یک اثر طولانی مدت تمرین شنا شامل کاهش ضربان قلب به دلیل افزایش فعالیت واگ و همچنین افزایش حجم دیاستولیک و حجم ضربه ای منجر به افزایش برون ده قلب است. علاوه بر این، این نوع ورزش قادر به ایجاد مدلسازی مجدد در بطن

چپ است که شامل افزایش توده بطن چپ، ضخامت دیواره بطن چپ و قطر داخلی بطن چپ است. در واقع یکی از سازگاری های فیزیولوژیکی و مثبت در تمرین شنا، توسعه هیپرتروفی قلب است (۲۵). مقالات قبلی منتشر شده نشان می دهد که پاسخ همودینامیکی در موش صحرایی به شدت و مدت تمرین شنا بستگی دارد (۲۶). همچنین در مطالعه ای گزارش شده است که ورزش شنا کوتاه مدت و میان مدت عملکرد میوکارد و پرفیوژن در حیوانات با فشار خون بالا، فشار خون را تغییر نمی دهد (۲۷). همچنین مطالعات نشان داده است که تمرین با شنا باعث افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن بین ۱۲ تا ۳۱ درصد در موش صحرایی می شود (۲۸). شناخته شده است که هیپرتروفی قلب در پاسخ به محرک های مختلف مانند فشار و اضافه حجم رخ می دهد. همچنین، چندین مطالعه انجام شده بر روی افراد تمرین دیده بر ارتباط ساختار LV در حالت استراحت و عملکرد قلب تأکید شده است (۲۳).

۱۲-۲. پیشینه تحقیق

۱۲-۲-۱. پژوهش های داخلی

مطالعه پیرکی و همکاران (۱۳۹۷) که به بررسی اثر ده هفته تمرین شنای وامانده ساز بر بیان ژن های HDAC4 و MEF2C در بطن چپ موش های نر صحرایی صورت گرفت. بدین منظور ۱۲ سر موش نر نژاد صحرایی با میانگین وزن ۲۷۵ گرم به صورت تصادفی به دو گروه شش تایی کنترل و تمرین تقسیم شدند. پس از شنای وامانده ساز به مدت ۳ ساعت در هر جلسه و ۵ روز در هفته به مدت ۱۰ هفته، بافت بطن چپ آنها جدا شده، سپس بیان ژن به روش Real time-PCR بررسی شد و نتایج نشان داد که پس از ده هفته تمرین شنای وامانده ساز در مقایسه با گروه کنترل، میزان بیان ژن HDAC4 افزایش داشت اما میزان بیان ژن MEF2C کاهش معناداری یافت (۹۵).

در مطالعه مزده خواجه لندی و همکاران (۱۳۹۹) به بررسی اثر تمرین استقامتی با شدت متوسط بر سطح کورتیزول و بیان ژن MEF2C در میوکارد رت‌های نر صورت گرفت، به این صورت بود که ۲۰ سر موش صحرایی نر بالغ با ۱۰ هفته سن و میانگین وزن ۲۴۳ گرم به دو گروه ده تایی تمرین استقامتی و کنترل تقسیم شدند. حیوانات ۶ هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط به مدت ۵ روز در هفته روی تردمیل انجام دادند. قبل از شروع پروتکل تمرینی و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین نمونه‌های خون و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه بافت قلب برای بیان ژن MEF2C استخراج گردید، نتایج این مطالعه نشان داد که میزان بیان ژن فاکتور MEF2C به طور معناداری افزایش پیدا کرد (۹۶).

در مطالعه فتحی و آبرون (۱۳۹۳) که به بررسی اثر فعالیت استقامتی بر بیان ژن $Pur\beta$ بطن چپ رت‌های نر نژاد ویستار پرداخته شد. بد این منظور ۱۴ رت تحت شرایط کنترل شده (دما، چرخه روشنایی و تاریکی، دسترسی به آب و غذا) نگهداری و بعد از آشناسازی با پروتکل تمرینی به صورت تصادفی به دو گروه کنترل و تجربی تقسیم شدند. گروه تجربی یک برنامه استقامتی (۱۴ هفته ای، ۳۰ متر در دقیقه، ۶ روز در هفته) را روی تردمیل اجرا کرد و سپس ۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه تمرینی، بی هوش و تشریح شدند. نتایج این تحقیق نشان داد که بیان ژن $Pur\beta$ در بافت بطن چپ رت‌های تمرین کرده کاهش معناداری نسبت به گروه کنترل داشت. همچنین در این مطالعه وزن بطن چپ به سطح رویه‌ی بدن و نسبت‌های وزن بطن چپ به وزن بدن مورد ارزیابی قرار گرفت، در گروهی که تمرین استقامتی داشتند هر دو متغیر افزایش معناداری نسبت به گروه کنترل نشان داد (۱۹).

در مطالعه فتحی و همکاران (۱۳۹۵) که به بررسی اثر یک جلسه تمرین مقاومتی بر بیان ژن MEF2 عضله کند و تند انقباض رت‌های نر نژاد ویستار صورت گرفت. بدین منظور ۱۵ رت را به دو گروه تمرینی (۱۰ سر) و کنترل (۵ سر) تقسیم کردند. گروه تمرینی یک جلسه تمرین مقاومتی را اجرا

نمودند و سپس سه و شش ساعت پس از جلسه تمرینی بی هوش و تشریح شدند. در ادامه عضلات نعلی (کند انقباض) و بازکننده دراز انگشتان (تند انقباض) خارج شد. نتایج نشان داد که بیان ژن MEF2 در سه ساعت به طور غیر معنی دار و شش ساعت پس از فعالیت مقاومتی به طور معنی داری افزایش یافت. اما در عضله نعلی بیان ژن MEF2 سه ساعت پس از فعالیت مقاومتی به طور معنی دار کاهش یافت و شش ساعت پس از فعالیت تغییر معنی داری مشاهده نشد (۹۷).

در مطالعه خواجه لندی و همکاران (۱۳۹۹) که به بررسی اثر فعالیت ورزشی با شدت متوسط بر میزان بیان ژن HDAC4 در میوکارد رت‌های نر صورت گرفت. در این مطالعه تجربی، ۱۹ سر موش صحرایی نر بالغ با ۱۰ هفته سن بر اساس همسان سازی وزن به دو گروه (تمرین استقامتی با ۹ سر) و (کنترل با ۱۰ سر) تقسیم شدند. برنامه تمرینی شامل ۶ هفته تمرین استقامتی، ۵ روز در هفته با شدت متوسط بود. یافته ها نشان داد میزان بیان ژن HDAC4 در گروه تمرین به طور معنی دار کمتر از گروه کنترل همچنین در این مطالعه وزن بطن چپ، نسبت وزن بطن چپ به رویه‌ی سطح بدن و نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن مورد ارزیابی قرار گرفت که نتایج هر سه متغیر در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان می‌دهد (۹۶).

در مطالعه رضایی و فتحی (۱۳۹۸) که بررسی اثر یک دوره فعالیت استقامتی بلند مدت بر ساختار قلب در موش‌های صحرایی پرداختند، ۱۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به مدت ۴ هفته در شرایط کنترل شده نگهداری شدند که بعد از آشناسازی به دو گروه شاهد (۷ سر) و تجربی (۷ سر) تقسیم شدند. گروه تمرینی یک برنامه ۱۴ هفته ای، هفته ای ۶ جلسه (که به تدریج به ۶۰ دقیقه و ۳۰ متر بر دقیقه رسید) را روی نوار گردان اجرا نمودند. یافته ها نشان داد که پس از ۱۴ هفته تمرین استقامتی، توده حجم بطن چپ و وزن بدن نسبت به گروه کنترل افزایش معنی داری را نشان می‌دهد (۹۸).

در مطالعه قرائت و همکاران (۱۳۹۷) که به بررسی اثر تمرین تناوبی در آب بر هایپرتروفی قلب موش‌های نر ویستار پرداختند، ۲۴ سر موش ویستار نر ۳ ماهه در چهار گروه کنترل، شم، تمرین تناوبی و تمرین تناوبی به طور تصادفی قرار گرفتند. گروه تناوبی برای ۱۲ هفته ۵ روز در هفته با افزایش مدت شناوری به طور فزاینده (مدت زمان) به شنا در حوضچه پرداختند. گروه تناوبی نیز ۱۲ هفته و ۴ روز در هفته با افزایش فزاینده (وزنه نسبت به وزن بدن، وزنه و مدت زمان شنا نسبت به زمان استراحت) به تمرین پرداختند. یافته ها نشان داد که وزن قلب و وزن نسبی بطن چپ، حجم ضربه ای، حجم پایان دیاستولی بطن چپ و کسر تزریقی در گروه‌های تمرینی به طور معناداری بیشتر از کنترل بود (۹۹).

در مطالعه فتحی و همکاران (۱۳۹۲) که به بررسی اثر ۱۴ هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن HDAC4 موش‌های نر ویستار پرداختند، بدین منظور ۱۴ موش تحت شرایط کنترل شده (دما، چرخه روشنایی و تاریکی، دسترسی به آب و غذا) نگهداری وبعد از آشنا سازی به صورت تصادفی به دو گروه کنترل (۷سر) و تجربی (۷سر) تقسیم شدند. گروه تجربی یک برنامه (۳۰ متر در دقیقه، ۵۰ دقیقه در هر جلسه، ۶ جلسه در هفته و به مدت ۱۴ هفته) استقامتی را روی تردمیل اجرا کرد. یافته ها نشان می دهد بیان ژن HDAC4 در گروه تجربی به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود و همچنین در این پژوهش نسبت وزن بطن چپ و وزن بدن به سطح روبه‌ی بدن مورد بررسی قرار گرفت که در گروه تجربی نسبت به گروه کنترل در هردو متغیر افزایش معنی داری را نشان داد (۱۳).

۲-۱۲-۲. پژوهش های خارجی

انجم شعاع و همکارانش (۲۰۱۶) اعلام داشتند که ده هفته دوی استقامتی (۳۰ دقیقه/۵روز در هفته)، منجر به افزایش معنی دار وزن قلب و بطن چپ و نیز کاهش معنی دار بیان ژن $Pur\beta$ بافت بطن چپ، در موش‌های صحرایی می گردد (۱۰۰). اما مطالعه‌ای که پس از تمرینات استقامتی افزایش $Pur\beta$ را اعلام کرده باشد یافت نشد.

در مطالعه‌ی مدیروس و همکاران (۲۰۰۴) که به بررسی اثر ۸ هفته تمرین شنا با شدت متوسط روی موش‌ها پرداختند باعث افزایش نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن شد.

مطالعه‌ی داسیلوا و همکاران (۲۰۱۲) که به بررسی دو پروتکل تمرینی شنا (یک گروه تمرینی با ۸ هفته و گروه دیگر با ۱۰ هفته تمرین) با شدت متوسط روی موش‌ها صورت گرفته بود که در هر دو گروه، افزایش وزن بطن چپ نسبت به وزن بدن مشاهده شد.

مطالعه‌ی مک جی^۱ و همکاران (۲۰۰۶) نشان داد که فعالیت ورزشی حاد (۶۰ دقیقه دوچرخه سواری با شدت ۷۰ درصد VO_2^{peak}) باعث افزایش بیان MEF2 و افزایش میزان MEF2A در هسته سلول می شود (۱۰۱).

در مطالعه رائو^۲ و همکاران (۲۰۰۶) که بررسی اثر بیان mRNA چندین کنترل کننده اصلی میوژنیک عضله اسکلتی از جمله MEF2 پس از یک دوره تمرین مقاومتی ۴ ساعته به این نتیجه رسیدند که MEF2 زیاد دستخوش تغییر نمی‌شود (۱۰۲).

در مطالعه گونگ^۳ و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که تمرین استقامتی دویدن روی تردمیل به مدت ۲۸ روز، پروتئین MEF2 تام و هسته ای در سلول موش‌های تمرین کرده بعد از ۴ هفته تمرین استقامتی افزایش یافت. اما میزان MEF2 متصل به HDAC5 بعد از تمرین کاهش یافت (۱۰۳). این موضوع نشان می دهد که فعالیت‌های ورزشی به نوعی MEF2 را از مهار HDACs می رهاند.

مطالعه‌ی ویسینگ^۴ و همکاران (۲۰۰۸) با هدف بررسی مسیر تنظیمی پروتئین سیگنالینگ MEF2 حالت استراحت و در مدت ۹۰ دقیقه تمرین دوچرخه سواری (۶۰ درصد VO_2^{peak} افراد سالم) انجام شد، از عضله پهن جانبی (قبل و بلافاصله بعد از تمرین) آزمودنی‌ها بیوپسی به عمل آمد. نتایج نشان

¹ McGee

² Raue

³ Gong

⁴ Vissing

داد که فسفوریلاسیون، سرین HDAC5 و تیرونین MEF2 در اثر یک جلسه تمرین ۹۰ دقیقه ای (روی دوچرخه کارسنج) افزایش می یابد و همچنین تمرین موجب افزایش mRNA فاکتورهای MEF2A، MEF2C و MEF2D می شود (۱۰۴).

مطالعه‌ی درآموند^۱ و همکاران (۲۰۰۸) نشان داد که میزان بیان پروتئین HDAC4 در عضلات اسکلتی بر اثر یک جلسه تمرین مقاومتی با مصرف اسید آمینه ضروری در مردان جوان و مسن به طور معنی داری کاهش می یابد (۱۰۵).

۱۳-۲. جمع بندی تحقیقات انجام شده

با بررسی تحقیقات انجام شده و نتایج حاصل از آن، پژوهش‌های ارائه شده در این فصل نشان داد؛ تغییرات بدست آمده در مورد بیان ژن‌های MEF2C، HDAC4، PUR β و تغییرات وزن قلب و وزن بطن چپ با نسبت‌های آن بر BSA پس از تمرینات ورزشی ناشی از نوع، شدت و مدت‌های مختلف تمرینی است که بر آزمودنی‌ها اعمال شده و نتایج ضد و نقیضی را به دنبال داشته است. ورزش تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب ورزشکاران به ویژه بطن چپ ایجاد می کند، با این حال آثار دقیق ورزش بر ساختار و عملکرد قلب به نوع، شدت و مدت زمان فعالیت، میزان آمادگی جسمانی اولیه، وراثت و جنسیت بستگی دارد (۲۲). همچنین شنا که در مطالعات بسیار محدودی به عنوان فعالیت اثرگذار مورد استفاده قرار گرفته است، نشان می دهد که شدت و مدت شنا از مهم ترین عوامل تاثیرگذار بر هایپرتروفی بطن چپ در موش‌های صحرایی است (۲۶). از این رو انجام پژوهش حاضر و به دنبال آن طراحی یک برنامه تمرینی مناسب در جهت دستیابی به نتایج و سازگاری های مثبت، ضروری به نظر می رسد.

¹ Drummond

فصل سوم

روش شناسی تحقیق

۱-۳. مقدمه

در این فصل، اطلاعات مد نظر با روش‌های اجرای پژوهش، متغیرهای پژوهش، جامعه و نمونه آماری، شیوه نگهداری و تغذیه‌ی رت‌ها، ابزارها و شیوه‌های اندازه‌گیری و نهایتاً چگونگی تجزیه و تحلیل داده‌ها ارائه می‌شود.

۲-۳. طرح تحقیق

طرح تحقیق حاضر از نوع آزمایشگاهی و تجربی است که در آن تاثیر ۱۰ هفته فعالیت ورزشی استقامتی بر بیان ژن‌های $MEF2c, HDAC4, PUR\beta$ بطن چپ عضله‌ی قلب و نسبت وزن قلب به سطح رویه‌ی بدن مورد بررسی قرار گرفته است.

۳-۳. جامعه و نمونه آماری

در مطالعه‌ی حاضر ۱۸ سر موش صحرایی از جنس نر در محدوده وزنی 20 ± 20 گرم تشکیل می‌دادند. موش‌ها از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی همدان تهیه شدند. برای موش‌ها پس از انتقال به محیط آزمایشگاه، یک هفته زمان جهت کاهش استرس و آشنایی با محیط جدید و یک هفته زمان برای آشنایی با شنا کردن در نظر گرفته شد. موش‌ها بر اساس میانگین وزن هر قفس، به‌طور تصادفی به سه گروه شش تایی تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل، که هیچگونه برنامه تمرینی نداشتند.

۲- گروه تمرین میان مدت

۳- گروه تمرین بلند مدت

۳-۴. متغیرهای پژوهش

۳-۴-۱. متغیر مستقل

۱۰ هفته فعالیت ورزشی شنای میان مدت و بلند مدت

۳-۴-۲. متغیر وابسته

سطح بیان ژن MEF2C در بطن چپ عضله ی قلب موش های نر صحرایی

سطح بیان ژن HDAC4 در بطن چپ عضله ی قلب موش های نر صحرایی

سطح بیان ژن $PUR\beta$ در بطن چپ عضله ی قلب موش های نر صحرایی

شاخص سطح رویه ی بدن (cm^2)

نسبت وزن قلب و بطن چپ به سطح رویه ی بدن

۳-۴-۳. متغیر مداخله گر قابل کنترل

سابقه بیماری: همه ی نمونه های حیوانی از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی همدان و تحت

شرایط جسمی کاملاً سالم تحویل گرفته شدند.

تغذیه: در این مطالعه همه ی آزمودنی ها از یک نوع ماده ی غذایی استاندارد به نام "پلت" ^۱ استفاده

کردند.

فعالیت روزانه: آزمودنی ها در ظرف هایی از جنس پلی اتیلن و در شرایطی یکسان (به لحاظ فضای

فیزیکی) نگهداری می شدند تا مقدار فعالیت بدنی آن ها تقریباً برابر باشد.

1- Pellet

۵-۳. شیوه نگهداری حیوانات

برای نگهداری حیوانات، هر سه سر موش به صورت جداگانه در قفس‌های پلی اتیلن (cm^3) $12 \times 23 \times 23$ نگهداری شدند. و همه‌ی گروه‌ها از یک نوع ماده غذایی استفاده کرده و در یک مکان نگهداری می شدند. برای جذب ادرار و مدفوع حیوانات و همچنین راحتی آن‌ها از تراشه و بریده‌های چوب استریل استفاده شد. هر دو روز یک باز شستشوی قفس‌ها انجام می‌شد و تراشه‌های چوب نیز تعویض می‌شد. حیوانات در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و میانگین درجه حرارت ۲۲ درجه سانتیگراد و رطوبت ۱۰ تا ۲۰ درصد نگهداری شدند. استخر شنای موش‌ها شامل یک وان برای هر گروه تمرینی، به ابعاد $60 \times 60 \times 100$ سانتی‌متر بود. درجه حرارت آب استخر در محدوده 28 ± 2 درجه سانتیگراد تعیین شد. برای کنترل دما و رطوبت نسبی هوا از دستگاه دماسنج و رطوبت سنج ساخت شرکت آلمانی گرون پونکت استفاده شد. جهت تهویه ی هوا و جلوگیری از بیماری‌های تنفسی حیوانات و دفع آلاینده‌ها و جلوگیری از تجمع آمونیاک حاصل از ادرار حیوانات وجریان هوای سالم در محیط آزمایشگاه، از دستگاه تهویه‌ی بدون صدا استفاده می‌شد. این دستگاه در تمام مدت شبانه روز کار می‌کردند.

۶-۳. تغذیه‌ی حیوانات

موش‌ها در سیستم‌های پرورشی معمولاً با غذاهای توصیه شده توسط مرکز تولید خوراک دام به صورت پلت تغذیه می‌شوند و روزانه به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن حدود ۱۴ گرم پلت نیاز دارند. علاوه بر غذا، آب مورد نیاز این حیوانات روزانه ۱۲-۱۶ میلی لیتر به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن آنها می‌باشد. در این تحقیق آب و غذا به صورت آزادانه در اختیار آن‌ها قرار داده شد.

۷-۳. وسایل و ابزار اندازه‌گیری

۱- ترازو: با دقت ۰,۰۱ گرم ساخت شرکت (A&D) ژاپن، جهت اندازه‌گیری وزن حیوانات

- ۲- ترازو : با دقت ۰,۰۰۰۱ گرم ساخت کشور چین، جهت اندازه گیری وزن بافت عضله قلب
- ۳- دماسنج : ساخت شرکت آلمانی DER GRUNPUNKT، جهت کنترل دمای محیط آزمایشگاه.
- ۴- رطوبت سنج : ساخت شرکت آلمانی DER GRUNPUNKT، جهت کنترل میزان رطوبت محیط آزمایشگاه.
- ۵- دستگاه دیسکاتور : جهت نگهداری کوتاه مدت اتر و بیهوش کردن حیوانات.
- ۶- دستگاه تهویه : جهت تهویه هوا و جلوگیری از بیماریهای تنفسی حیوانات.

۳-۸. روش اجرا

۳-۸-۱. آشنایی حیوانات با نحوه ی شنا کردن

یک هفته تمرین شنا به منظور سازگاری موش ها و خو گرفتن با محیط شنا در نظر گرفته شد. بدین صورت که جلسه ی اول با ۲۰ دقیقه شنا شروع شد، سپس جلسه ی دوم ۴۰ دقیقه و جلسه ی سوم موش ها ۶۰ دقیقه شنا کردند.



شکل ۳-۱. شنا کردن موش ها

۲-۸-۳. پروتکل تمرینی

برنامه‌ی تمرینی در گروه شنای میان‌مدت شامل ده هفته، پنج روز در هفته و یک ساعت شنا در هر جلسه بود. گروه شنای بلند همان پروتکل تمرینی را انجام می‌دادند، اما هر هفته به‌طور فزاینده، ۳۰ دقیقه به مدت زمان شنای آن‌ها افزوده می‌شد، به‌طوری که از هفته‌ی پنجم تا دهم، موش‌ها سه ساعت در هر جلسه شنا می‌کردند (۲۶).

پیش از انجام پژوهش کد اخلاق به شناسه IR.NAHGU.REC.1399.016 در دانشگاه نهاوند مورد تصویب قرار گرفت.

۳-۸-۳. نمونه برداری

یک روز پس از پایان پروتکل تمرین، موش‌ها توسط گاز اتر بیهوش شدند. سپس تحت شرایط استریل و توسط متخصص آناتومی، قلب آن‌ها از ریشه‌ی آئورت جدا و سپس بطن چپ برش زده شد، و هر دو (قلب و بطن چپ) توسط ترازوی دیجیتال با حساسیت ۴ رقم اعشار اندازه‌گیری شدند. بطن چپ بلافاصله در میکروتیوب‌هایی با حجم ۲/۵ میلی‌لیتر با برچسب متناسب با موش، وارد نیتروژن مایع گردید. بعد از اتمام تشریح و تا شروع هموژن بافت‌ها، همه‌ی آن‌ها در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. به‌منظور ارزیابی هیپرتروفی، شاخص سطح رویه‌ی بدن (cm^2) توسط اندازه‌گیری وزن و طول بدن حیوان (از ابتدای پوزه تا ابتدای دم) محاسبه گردید (۲۳). طبق فرمول زیر:

$$BSA = 6.67 \times W^{0.7} \times [0.34 / (\sqrt[3]{W/L})]$$

= W وزن بدن (گرم)، L = طول بدن (سانتی‌متر).



شکل ۳-۲. برش و جداسازی ابتدای آنورت



شکل ۳-۳. وزن کشی قلب



شکل ۳-۴. جداسازی دهلیزها



شکل ۳-۵. جداسازی بطن راست



شکل ۳-۶. بطن چپ

۴-۸-۳. واکنش Real time RT-PCR

جهت اندازه گیری سطوح بیان ژن $MEF2C, HDAC4, PUR\beta$ بافت بطن چپ عضله ی قلب، طبق دستورالعمل تکنیک Real Time-PCR انجام گردید. از سایبرگرین مسترمیکس Ampliqon ساخت کشور دانمارک استفاده شد. طبق دستورالعمل کیت و بررسی میزان کارآیی ژن رفرنس و هدف، برای یک نمونه ی ۱۰ لاندایی، ترکیبی از مسترمیکس (۵ لاندا)، پرایمر (۱ لاندا)، cDNA (۱ لاندا) و آب مقطر (۳ لاندا) در نظر گرفته شد و میزان بیان ژن با استفاده از روش نسبی، نسبت به ژن رفرنس هایپوگزانتین فسفوریبوزیل ترانسفراز-۱ (Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase 1, HPRT-1) ارزیابی شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول شماره ۱ آمده است. پس از انتقال اطلاعات به نرم افزار Excel، طبق فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ میزان بیان ژن محاسبه گردید (۲۷).

جدول ۳-۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Name	Sequence 5-3	Accession number
HPRT-1	F CCTCCTCAGACCGCTTTTCC	NM_012583.2
	R CACTAATCACGACGCTGGGA	
PUR-β	F GTGAGGAAGTGGATGAGGATTG	NM_001017503.1
	RGACGAGTAGGAAAGGGAAC	
HDAC4	FGACAGAAACTGGACAGCTCG	NM_053599
	RCCACTACACAGCCTACAGCC	
MEF2c	FCTGAGGATGTGGACTTGCTGT	NM_017591163
	RGCTGCTCAGAGAGTATTCGGTA	

۳-۹. روش آماری

برای دسته‌بندی و تعیین شاخص‌های پراکندگی از آمار توصیفی استفاده شد. جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها در صورت نرمال بودن داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌سویه (ANOVA) و جهت تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار معنی‌داری در سطح $p \leq 0.05$ به معنای رد فرض صفر در نظر گرفته شد. کلیه محاسبات آماری از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ و همچنین برای رسم نمودارها از نرم‌افزار اکسل ۲۰۱۳ استفاده شد.

فصل چهارم

یافته‌های تحقیق

در این فصل اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از روش های آمار توصیفی و استنباطی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و اطلاعات در قالب جدول ها و نمودارها ارائه شده است. جهت بررسی نرمال بودن داده ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. برای بررسی تغییرات بین گروه ها در صورت نرمال بودن داده ها از آزمون آنالیز واریانس یک سویه (ANOVA) و جهت تعیین تفاوت بین گروه ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. در این بررسی ها مقدار معنی داری در سطح $p \leq 0.05$ به معنای رد فرض صفر در نظر گرفته شد. کلیه محاسبات آماری از طریق نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ و همچنین برای رسم نمودارها از نرم افزار اکسل ۲۰۱۳ استفاده شد.

۴-۲ یافته های توصیفی پژوهش

در جدول ۴-۱ و ۴-۲ و ۴-۳ ویژگی های توصیفی متغیرهای کمی در پژوهش حاضر، در تمامی گروه ها و مراحل مختلف اندازه گیری به صورت مجزا ذکر شده اند. با توجه به این که همه ی موش ها یکسان هستند گروه کنترل به عنوان گروه پیش آزمون در نظر گرفته شد.

جدول ۴-۱. توصیف نتایج وزن قلب و بطن چپ، و رویه ی سطح بدن در گروه های کنترل و تمرین

گروه ها	وزن قلب (mg)		وزن بطن چپ (mg)		رویه ی سطح بدن (cm ²)	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
کنترل	۱۱۰۰	۲۰	۷۲۰	۱	۴۱۹/۴۷	۵/۹۴
شنای میان مدت	۱۱۵۰	۱۰	۷۳۰	۱۰	۴۱۷/۹۵	۳/۲۹
شنای بلند مدت	۱۲۲۰	۱۰	۸۱۰	۱۰	۴۰۷/۶۷	۴/۴۳

جدول ۴-۲. توصیف نتایج نسبت وزن قلب و بطن چپ به رویه‌ی سطح بدن در گروه‌های کنترل و تمرین

گروه‌ها	وزن قلب / رویه‌ی سطح بدن (mg/cm ²)		وزن بطن چپ / رویه‌ی سطح بدن (mg/cm ²)	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
کنترل	۲/۶۳۸	۰/۰۶۳	۱/۷۱۲	۰/۰۳۹
شنای میان مدت	۲/۷۶۷	۰/۰۵۳	۱/۷۵۰	۰/۰۳۸
شنای بلند مدت	۲/۹۷	۰/۰۵۸	۲/۰۰۳	۰/۰۳۴

جدول ۴-۳. نتایج ژن‌های HDAC4, MEF2C, PUR β بعد از مداخله

متغیرها	گروه‌ها	تعداد	میانگین $\pm$ انحراف معیار
HDAC4	کنترل	۶	$\pm 1 \ 0/13$
	میان مدت	۶	$5/57 \pm 1/1$
	بلند مدت	۶	$2/11 \pm 0/4$
MEF2C	کنترل	۶	$\pm 1 \ 0/1$
	میان مدت	۶	$0/10 \pm 0/01$
	بلند مدت	۶	$0/11 \pm 0/22$
PUR β	کنترل	۶	$\pm 1 \ 0/44$
	میان مدت	۶	$5/07 \pm 0/91$
	بلند مدت	۶	$2/44 \pm 0/23$

۳-۴. تجزیه و تحلیل استنباطی یافته ها

در این بخش به تجزیه و تحلیل آماری فرضیه های تحقیق پرداخته و تفاوت های احتمالی موجود بین ویژگی های مورد نظر را بررسی می کنیم. به منظور آزمون پیش فرض های پژوهش، ابتدا طبیعی بودن داده ها را با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک بررسی شد و پس از برقراری شرایط، برای بررسی تغییرات بین گروه ها در صورت نرمال بودن داده ها از آزمون آنالیز واریانس یک سویه (ANOVA) و جهت تعیین تفاوت بین گروه ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. در این بررسی ها مقدار معنی داری در سطح $p \leq 0.05$ بررسی شد.

۴-۴. بررسی توزیع داده ها

برای بررسی توزیع داده ها از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. نتایج به دست آمده از این آزمون بیانگر توزیع طبیعی داده ها در گروه های تمرین و کنترل بود ($P > 0.05$).

جدول ۴-۴ نتایج آزمون شاپیرو-وویلک برای متغیرهای بیان ژن

PURB	HDAC4	MEF2C	شاخص گروه ها
			کنترل
۰/۸۶	۰/۶۱	۰/۹۳	تمرین میان مدت
۰/۸۰	۰/۳۶	۰/۲۰	تمرین بلند مدت
۰/۵۴	۰/۳۰	۰/۲۷	

۵-۴. آزمون فرضیه های پژوهش

۱-۵-۴. آزمون فرضیه ی اول

تمرین شنای میان مدت و بلند مدت بر بیان ژن MEF2c در بطن چپ موش های صحرایی
نر

فرض صفر (H_0): شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر بیان ژن MEF2c ندارد.

فرض یک: شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر بیان ژن MEF2c دارد.

نتایج آزمون آنالیز واریانس یک سویه (ANOVA) با هدف مقایسه بیان ژن MEF2c در بطن چپ رت های گروه کنترل، تمرین میان مدت و بلند مدت در جدول ۴-۴ و همچنین از آزمون تعقیبی توکی برای تفاوت بین گروه ها استفاده شد که نتایج آزمون در جدول ۴-۵ و اطلاعات مربوط به متغیرها به صورت نمودار در شکل ۴-۱ ارائه شده است.

جدول ۴-۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت بر بیان ژن MEF2c در بطن چپ عضله قلب موش های صحرایی نر

Sig	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مجزورات	ANOVA
۰/۰۰۱	۳۰۰/۳۳	۱/۶۱	۲	۳/۲۲	بین گروهی
		۰/۰۰۵	۱۵	۰/۰۸	درون گروهی
			۱۷	۳/۳۰	کل

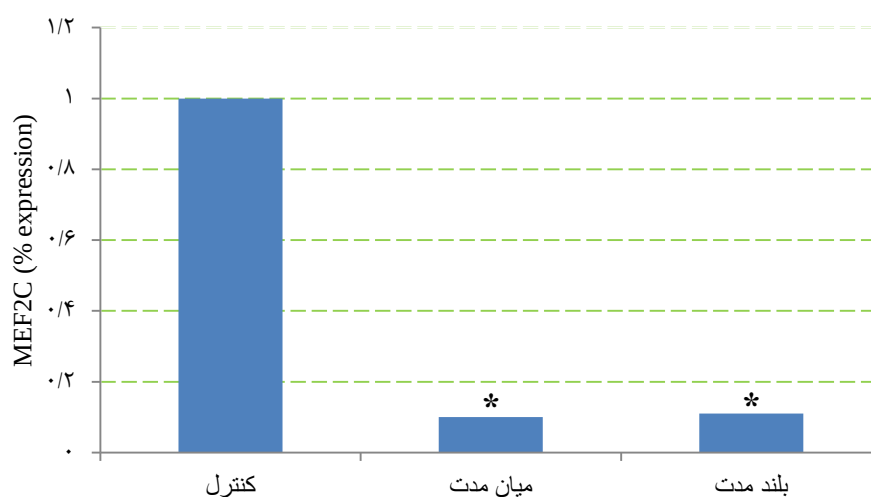
نتایج تجزیه و تحلیل آماری حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بیان ژن MEF2C در بین سه گروه تحقیق مورد مطالعه اختلاف معناداری مشاهده شد ($p=0/001$) ($F=300/33$). لذا فرض صفر رد می شود (جدول ۴-۴).

برای مشخص کردن محل تفاوت از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

جدول ۴-۵. نتایج بیان ژن MEF2C در آزمون تعقیبی توکی

آزمون تعقیبی توکی			
Sig	اختلاف میانگین	مقایسه ی بین گروه ها	
۰/۰۰۱	۰/۹۰	تمرین میان مدت	MEF2c
۰/۰۰۱	۰/۸۹	تمرین بلند مدت	
۰/۰۰۱	-۰/۹۰	کنترل	
۰/۹۹	-۰/۰۰۵	تمرین بلند مدت	
۰/۰۰۱	-۰/۸۹	کنترل	
۰/۹۹	۰/۰۰۵	تمرین میان مدت	

با استفاده از آزمون تعقیبی توکی در بیان ژن MEF2c اختلاف بین میانگین گروه تمرینی شنای بلندمدت و میان مدت با گروه کنترل معنادار ($p=۰/۰۰۱$) و با یکدیگر این اختلاف معنادار نبود ($p=۰/۹۹$).



شکل ۴-۱. مقایسه بیان ژن MEF2c در بطن چپ گروه های کنترل و تمرین شنا (میانگین $\pm$ انحراف معیار) هر دو *: تفاوت معنادار گروه میان مدت و بلند مدت با گروه کنترل ($p=۰/۰۰۱$).

۲-۵-۴. آزمون فرضیه دوم

شنای میان مدت و بلند مدت بر بیان ژن HDAC4 در بطن چپ موش‌های صحرایی نر

فرضیه صفر (H_0): شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر بیان ژن HDAC4 ندارد.

فرضیه یک: شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر بیان ژن HDAC4 دارد.

جدول ۴-۶. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت بر بیان ژن HDAC4 در بطن چپ عضله قلب موش‌های صحرایی نر

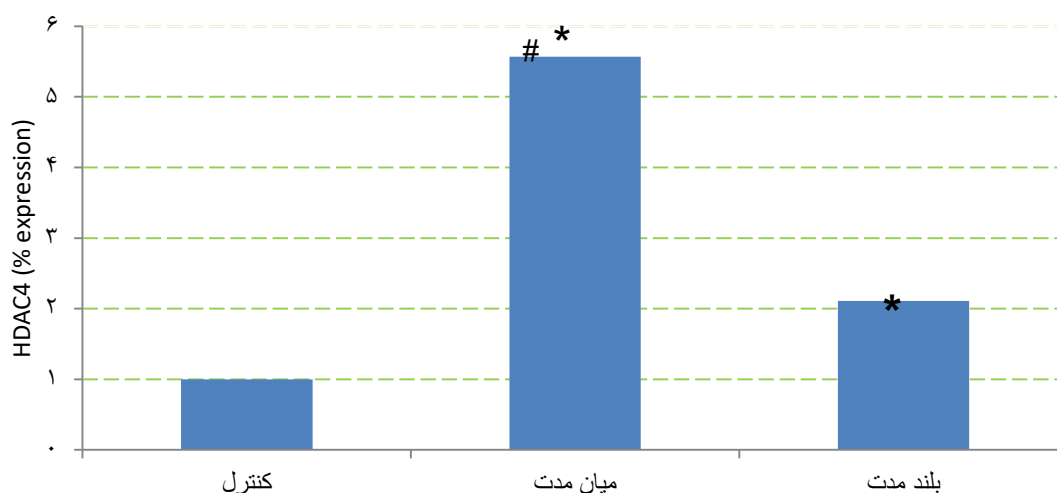
Sig	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مجذورات	ANOVA
۰/۰۰۱	۶۴/۶۴	۳۴/۱۲	۲	۶۸/۲۴	بین گروهی
		۰/۵۳	۱۵	۷/۹۱	درون گروهی
			۱۷	۷۶/۱۵	کل

نتایج تجزیه و تحلیل آماری حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بیان ژن HDAC4 در بین سه گروه تحقیق مورد مطالعه اختلاف معناداری مشاهده شد ($P=۰/۰۰۱$) ($F=۶۴/۶۴$). بنابراین فرض صفر رد می شود.

جدول ۴-۷. نتایج بیان ژن HDAC4 در آزمون تعقیبی توکی

آزمون تعقیبی توکی			
Sig	اختلاف میانگین	مقایسه ی بین گروه ها	
۰/۰۰۱	-۴/۵۷	تمرین میان مدت	کنترل
۰/۰۴	-۱/۱۱	تمرین بلند مدت	
۰/۰۰۱	۴/۵۷	کنترل	تمرین میان مدت
۰/۰۰۱	۳/۴۶	تمرین بلند مدت	
۰/۰۴	۱/۱۱	کنترل	تمرین بلند مدت
۰/۰۰۱	-۳/۴۶	تمرین میان مدت	

با استفاده از آزمون توکی در بیان ژن HDAC4 اختلاف بین میانگین گروه تمرینی شنای بلندمدت ($P=۰/۰۴$) و میان مدت ($P=۰/۰۰۱$) با گروه کنترل معنادار و همچنین اختلاف میانگین هر دو گروه تمرینی با یکدیگر نیز معنادار شد ($P=۰/۰۰۱$).



شکل ۴-۲. تغییرات بیان ژن HDAC4 در بطن چپ گروه های کنترل و تمرین (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

*: تفاوت معنادار با گروه کنترل، # تفاوت معنادار با گروه بلندمدت، سطح معناداری ($p < ۰/۰۵$)

۳-۵-۴. آزمون فرضیه سوم

شنای میان مدت و بلند مدت بر بیان ژن $PUR\beta$ در بطن چپ موش‌های صحرایی نر

فرضیه صفر (H_0): تمرین شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر بیان ژن $PUR\beta$ ندارد.

فرض یک: تمرین شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر بیان ژن $PUR\beta$ دارد.

جدول ۴-۸. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت بر بیان ژن $PUR\beta$ در بطن چپ عضله قلب موش‌های صحرایی نر.

Sig	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مجزورات	ANOVA
۰/۰۰۱	۷۱/۷۲	۲۵/۹۶	۲	۵۱/۹۳	بین گروهی
		۰/۳۶	۱۵	۵/۴۳	درون گروهی
			۱۷	۵۷/۳۶	کل

نتایج تجزیه و تحلیل آماری حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بیان ژن $PUR\beta$

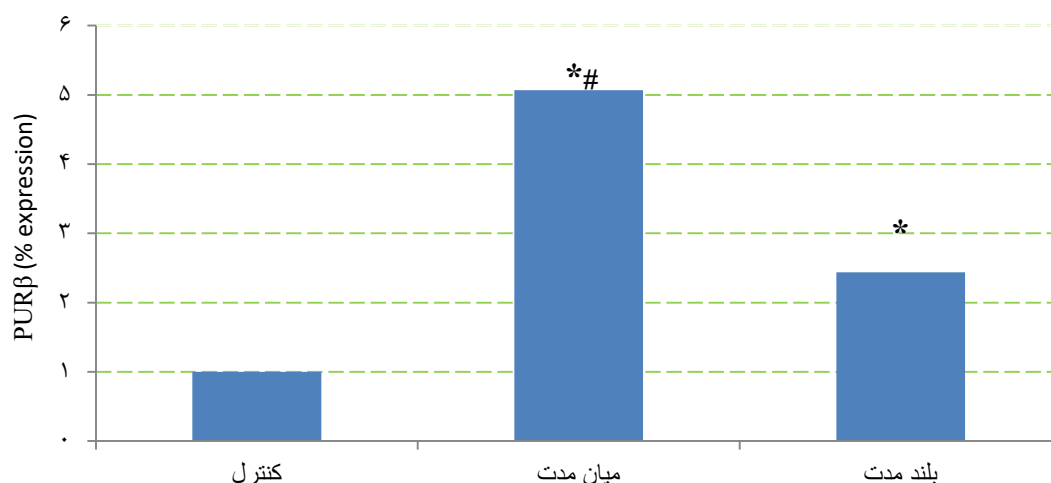
در بین سه گروه تحقیق مورد مطالعه اختلاف معناداری مشاهده شد ($P=۰/۰۰۱$) ($F=۷۱/۷۲$).

بنابراین فرض صفر رد می شود.

جدول ۴-۹. نتایج بیان ژن $PUR\beta$ در آزمون تعقیبی توکی

آزمون تعقیبی توکی			
Sig	اختلاف میانگین	مقایسه ی بین گروه ها	
۰/۰۰۱	-۴/۱۰	تمرین میان مدت	کنترل
۰/۰۰۲	-۱/۴۷	تمرین بلند مدت	
۰/۰۰۱	۴/۱۰	کنترل	تمرین میان مدت
۰/۰۰۱	۲/۶۳	تمرین بلند مدت	
۰/۰۰۲	۱/۴۷	کنترل	تمرین بلند مدت
۰/۰۰۱	-۲/۶۳	تمرین میان مدت	

با استفاده از آزمون توکی در بیان ژن $PUR\beta$ اختلاف بین میانگین گروه تمرینی شنای بلندمدت ($P=۰/۰۰۲$) و میان مدت ($P=۰/۰۰۱$) با گروه کنترل معنادار و همچنین با یکدیگر نیز این اختلاف معنادار بود ($P=۰/۰۰۱$).



شکل ۴-۳. تغییرات بیان ژن $PUR\beta$ در بطن چپ گروه‌های کنترل و تمرین (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

*: تفاوت معنادار با گروه کنترل، #: تفاوت معنادار با گروه بلندمدت، سطح معناداری ($p < ۰/۰۵$).

۴-۵-۴. آزمون فرضیه‌ی چهارم

شنای میان مدت و بلند مدت بر وزن قلب موش‌های صحرایی نر

فرض صفر (H_0): شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر وزن قلب ندارد.

فرض یک: شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر وزن قلب دارد.

جدول ۴-۱۰. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت

بر وزن قلب در موش‌های صحرایی نر

Sig	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مجذورات	ANOVA
۰/۰۰۱	۴۸/۶۵	۰/۰۲۰	۲	۰/۰۴۰	بین گروهی
		۰/۰۰۱	۱۵	۰/۰۰۶	درون گروهی
			۱۷	۰/۰۴۶	کل

نتایج تجزیه و تحلیل آماری حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که وزن قلب در بین سه گروه تحقیق مورد مطالعه اختلاف معناداری مشاهده شد ($p=0/001$) ($F=48/65$). در نتیجه فرض صفر رد شد.

جدول ۴-۱۱. نتایج وزن قلب در آزمون تعقیبی توکی

آزمون تعقیبی توکی			
Sig	اختلاف میانگین	مقایسه ی بین گروه ها	
۰/۰۰۲	-۰/۰۵	تمرین میان مدت	کنترل
۰/۰۰۱	-۰/۱۱	تمرین بلند مدت	
۰/۰۰۲	۰/۰۵	کنترل	تمرین میان مدت
۰/۰۰۱	-۰/۰۶۵	تمرین بلند مدت	
۰/۰۰۱	۰/۱۱	کنترل	تمرین بلند مدت
۰/۰۰۱	۰/۰۶۵	تمرین میان مدت	

وزن قلب (g)

با توجه به نتایج آزمون تعقیبی توکی، مقادیر وزن قلب بین میانگین گروه کنترل با میانگین شنای میان مدت ($p=۰/۰۰۲$) و شنای بلند مدت ($p=۰/۰۰۱$) معنادار و همچنین اختلاف میانگین هر دو گروه تمرینی با یکدیگر نیز معنادار شد ($p=۰/۰۰۱$).



شکل ۴-۴. تغییرات وزن قلب در گروه‌های کنترل و تمرین (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

*: تفاوت معناداری با گروه کنترل، # تفاوت معناداری با گروه میان مدت، سطح معناداری ($p < ۰/۰۵$)

۵-۴-۵. آزمون فرضیه پنجم

شنای میان مدت و بلند مدت بر وزن بطن چپ موش های صحرایی نر

فرض صفر (H_0): شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر وزن بطن چپ ندارد.

فرض یک: شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر وزن بطن چپ دارد.

جدول ۴-۱۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت

بر وزن بطن چپ در موش های صحرایی نر

Sig	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مجزورات	ANOVA
۰/۰۰۱	۱۷۰/۷۲	۰/۰۱۷	۲	۰/۰۳۴	بین گروهی
		۰/۰۰۱	۱۵	۰/۰۰۱	درون گروهی
			۱۷	۰/۰۳۶	کل

نتایج تجزیه و تحلیل آماری حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که وزن بطن چپ

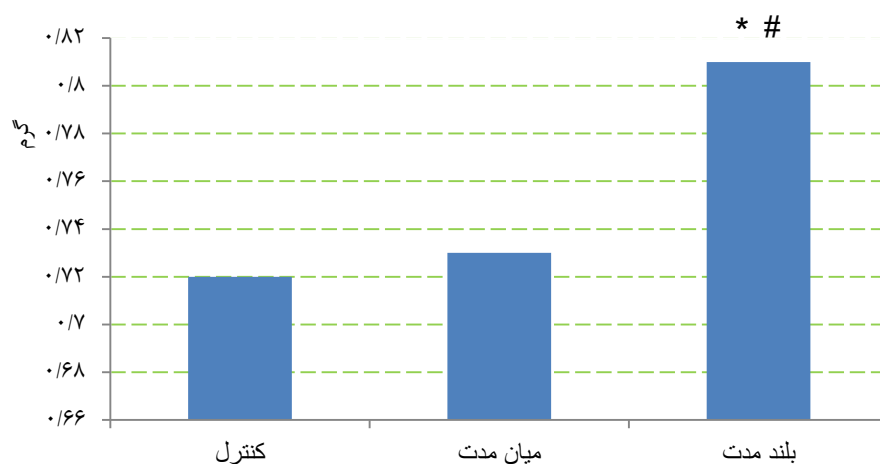
در بین سه گروه تحقیق مورد مطالعه اختلاف معناداری مشاهده شد ($p=۰/۰۰۱$) ($F=۱۷۰/۷۲$). در

نتیجه فرض صفر رد می شود.

جدول ۴-۱۳. نتایج وزن بطن چپ در آزمون تعقیبی توکی

آزمون تعقیبی توکی			
وزن بطن چپ (g)	مقایسه ی بین گروه ها		اختلاف میانگین
	کنترل	تمرین میان مدت	۰/۰۸۵
		تمرین بلند مدت	۰/۰۰۱
	تمرین میان مدت	کنترل	۰/۰۸۵
		تمرین بلند مدت	۰/۰۰۱
	تمرین بلند مدت	کنترل	۰/۰۰۱
		تمرین میان مدت	۰/۰۰۱

با توجه به نتایج آزمون تعقیبی توکی، مقادیر وزن بطن چپ بین میانگین گروه کنترل با میانگین شنای میان مدت ($p=0/08$) اختلاف معنادار نیست و با میانگین شنای بلند مدت اختلاف معنادار است ($p=0/001$). همچنین اختلاف میانگین گروه تمرین بلند مدت با گروه میان مدت معنادار شد ($p=0/001$).



شکل ۴-۵. تغییرات وزن بطن چپ در گروه‌های کنترل و تمرین (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

*: تفاوت معناداری با گروه کنترل، #: تفاوت معناداری با گروه میان مدت، سطح معناداری ($p < 0/05$)

۶-۵-۴. آزمون فرضیه ششم

شنای میان مدت و بلند مدت بر سطح رویه‌ی بدن (BSA) در موش‌های صحرایی نر

فرض صفر (H_0): شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر سطح رویه‌ی بدن ندارد.

فرض یک: شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر سطح رویه‌ی بدن دارد.

جدول ۴-۱۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت

بر سطح رویه‌ی بدن در موش‌های صحرایی نر

Sig	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مجذورات	ANOVA
۰/۰۰۱	۱۱/۲۶	۲۴۷/۲۵	۲	۴۹۴/۵۰	بین گروهی
		۲۱/۹۴	۱۵	۳۲۹/۱۴	درون گروهی
			۱۷	۸۲۳/۶۵	کل

نتایج تجزیه و تحلیل آماری حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که سطح رویه‌ی

بدن در بین سه گروه تحقیق مورد مطالعه اختلاف معناداری مشاهده شد ($p=0/001$) ($F=11/26$). در

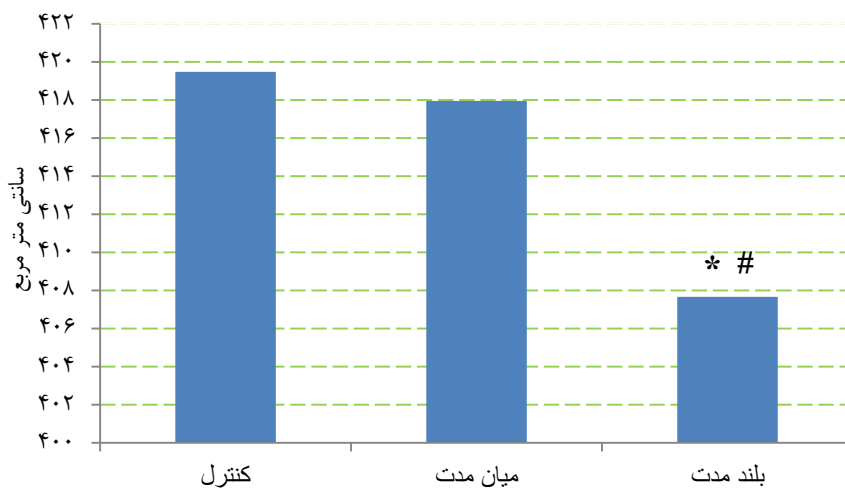
نتیجه فرض صفر رد می شود.

جدول ۴-۱۵. نتایج سطح رویه‌ی بدن در آزمون تعقیبی توکی

آزمون تعقیبی توکی			
Sig	اختلاف میانگین	مقایسه ی بین گروه ها	
۰/۸۴	۱/۵۲	تمرین میان مدت	کنترل
۰/۰۰۱	۱۱/۸۰	تمرین بلند مدت	
۰/۸۴	-۱/۵۲	کنترل	تمرین میان مدت
۰/۰۰۵	۱۰/۲۷	تمرین بلند مدت	
۰/۰۰۲	-۱۱/۸۰	کنترل	تمرین بلند مدت
۰/۰۰۵	-۱۰/۲۷	تمرین میان مدت	

سطح رویه
بدن (cm²)

با توجه به نتایج آزمون تعقیبی توکی، در سطح رویه‌ی بدن بین میانگین گروه شنای بلندمدت با میانگین گروه شنای میان مدت ($p=0/005$) و کنترل ($p=0/002$) معنادار و بین میانگین گروه شنای میان مدت با میانگین گروه کنترل عدم معناداری ($p=0/841$) مشاهده شد.



شکل ۴-۶. تغییرات سطح رویه‌ی بدن در گروه‌های کنترل و تمرین (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

※: تفاوت معناداری با گروه کنترل، #: تفاوت معناداری با گروه میان مدت، سطح معناداری ($p < 0/05$)

۷-۵-۴. آزمون فرضیه‌ی هفتم

شنای میان مدت و بلند مدت بر نسبت وزن قلب به سطح رویه‌ی بدن در موش‌های صحرایی نر

فرض صفر (H_0): شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر نسبت وزن قلب به سطح رویه‌ی بدن ندارد.

فرض یک: شنای میان مدت و بلند مدت تاثیر معنی داری بر نسبت وزن قلب به سطح رویه‌ی بدن دارد.

جدول ۴-۱۶. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت

بر نسبت وزن قلب به سطح رویه‌ی بدن در موش‌های صحرایی نر

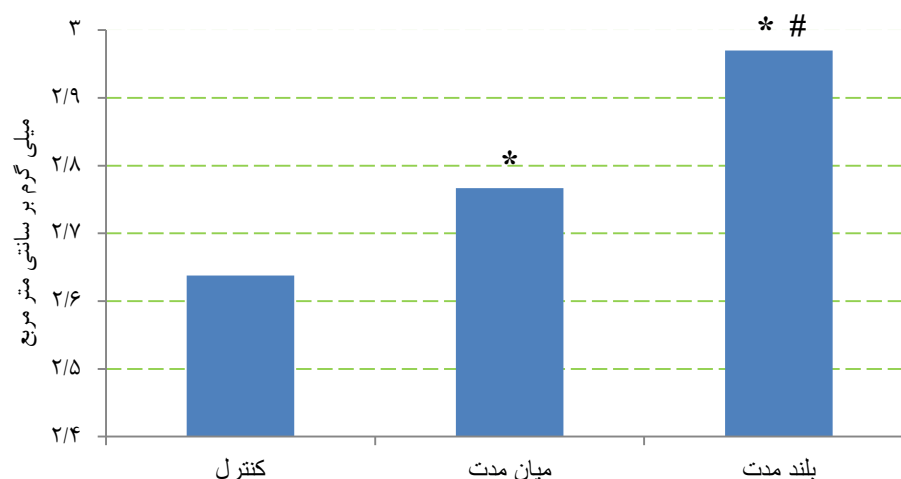
Sig	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مجذورات	ANOVA
۰/۰۰۱	۵۷/۹۷	۱۹/۷۹	۲	۳۹/۵۸	بین گروهی
		۰/۳۴	۱۵	۵/۱۲	درون گروهی
			۱۷	۴۴/۷۰	کل

نتایج تجزیه و تحلیل آماری حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که نسبت وزن قلب به سطح رویه‌ی بدن در بین سه گروه تحقیق مورد مطالعه اختلاف معناداری مشاهده شد ($F=57/97$) ($p=0/001$). در نتیجه فرض صفر رد شد.

جدول ۴-۱۷. نتایج نسبت وزن قلب به سطح رویه‌ی بدن (mg/cm^2) در آزمون تعقیبی توکی

آزمون تعقیبی توکی			
Sig	اختلاف میانگین	مقایسه ی بین گروه ها	
۰/۰۰۱	-۳/۵۸	تمرین میان مدت	کنترل
۰/۰۰۴	۱۱/۸۰	تمرین بلند مدت	
۰/۰۰۴	۱/۲۹	کنترل	تمرین میان مدت
۰/۰۰۱	-۲/۲۹	تمرین بلند مدت	
۰/۰۰۱	۳/۵۸	کنترل	تمرین بلند مدت
۰/۰۰۱	۲/۲۹	تمرین میان مدت	

با توجه به نتایج آزمون تعقیبی توکی، مقادیر نسب وزن قلب به سطح رویه‌ی بدن بین میانگین گروه کنترل با میانگین شنای میان مدت ($p=۰/۰۰۴$) و بلند مدت ($p=۰/۰۰۱$) اختلاف معنادار است. همچنین اختلاف میانگین گروه تمرین بلند مدت با گروه میان مدت هم معنادار شد ($p=۰/۰۰۱$).



شکل ۴-۷. تغییرات نسبت وزن قلب به سطح رویه‌ی بدن (mg/cm^2) در گروه‌های کنترل و تمرین (میانگین $\pm$ انحراف معیار): * تفاوت معناداری با گروه کنترل، # تفاوت معناداری با گروه میان مدت، سطح معناداری ($p<۰/۰۵$)

۸-۵-۴. آزمون فرضیه‌ی هشتم

شنای میان مدت و بلند مدت بر نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه‌ی بدن در موش‌های

صحرائی نر

فرض صفر (H_0): شنای میان مدت و بلند مدت تأثیر معنی داری بر نسبت وزن بطن چپ به سطح

رویه‌ی بدن ندارد.

فرض یک: شنای میان مدت و بلند مدت تأثیر معنی داری بر نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه‌ی

بدن دارد.

جدول ۴-۱۸. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای بررسی تأثیر ده هفته تمرین شنای میان مدت و بلند مدت

بر نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه‌ی بدن در موش‌های صحرائی نر

Sig	F	میانگین مربعات	درجه آزادی	مجموع مجذورات	ANOVA
۰/۰۰۱	۱۰۶/۶۴	۱۴/۹۶	۲	۲۹/۹۳	بین گروهی
		۰/۱۴	۱۵	۲/۱۰	درون گروهی
			۱۷	۳۲/۰۴	کل

نتایج تجزیه و تحلیل آماری حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که سطح رویه‌ی

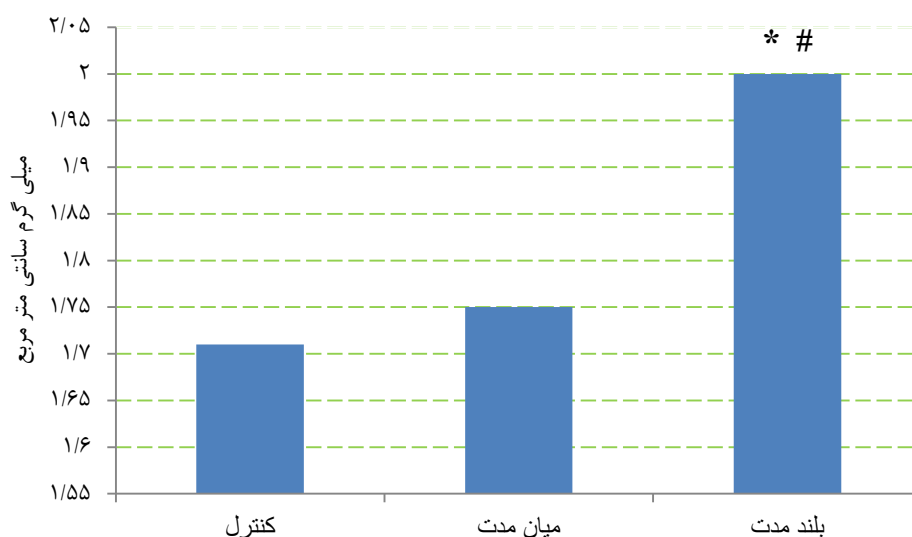
بدن در بین سه گروه تحقیق مورد مطالعه اختلاف معناداری مشاهده شد ($p=۰/۰۰۱$) ($F=۱۰۶/۶۴$).

در نتیجه فرض صفر رد شد.

جدول ۴-۱۹. نتایج نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه‌ی بدن (mg/cm^2) در آزمون تعقیبی توکی

آزمون تعقیبی توکی				
نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه بدن (mg/cm ²)	مقایسه ی بین گروه ها		اختلاف میانگین	Sig
	کنترل	تمرین میان مدت	-۰/۳۷	۰/۲۱
		تمرین بلند مدت	-۲/۹۰	۰/۰۰۱
	تمرین میان مدت	کنترل	۰/۳۸	۰/۲۱
		تمرین بلند مدت	-۲/۵۲	۰/۰۰۱
	تمرین بلند مدت	کنترل	۲/۹۰	۰/۰۰۱
		تمرین میان مدت	۲/۵۲	۰/۰۰۱

با توجه به نتایج آزمون تعقیبی توکی، مقادیر نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه‌ی بدن (mg/cm^2) بین میانگین گروه کنترل با میانگین شنای میان مدت اختلاف معنادار نیست ($p=0/21$) و با میانگین شنای بلند مدت اختلاف معنادار است ($p=0/001$). همچنین اختلاف میانگین گروه تمرین بلند مدت با گروه میان مدت معنادار شد ($p=0/001$).



شکل ۴-۸. تغییرات نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه‌ی بدن (mg/cm^2) در گروه‌های کنترل و تمرین (میانگین $\pm$ انحراف معیار) *: تفاوت معناداری با گروه کنترل، #: تفاوت معناداری با گروه میان مدت، سطح معناداری ($p=0/001$)

تحلیل داده ها نشان داد در هر دو گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل، افزایش بیان ژن های پورین متصل به اجزای پروتئین β و هیستون داستیلاز ۴، و کاهش بیان ژن عامل افزایش دهنده میوسیت ۲C مشاهده شد، همچنین بیان ژن های پورین متصل به اجزای پروتئین β و هیستون- داستیلاز ۴ در گروه میان مدت در مقایسه با گروه بلند مدت نیز افزایش معناداری یافت ($p=0/001$). در مقادیر وزن قلب بین میانگین گروه کنترل با میانگین شنای میان مدت ($p=0/002$) و میانگین شنای بلند مدت با گروه کنترل و میان مدت ($p=0/001$) که در همه گروه ها اختلاف معنادار مشاهده شد. در بطن چپ بین میانگین گروه شنای بلند مدت با هر دو گروه شنای میان مدت و کنترل معنادار ($p=0/001$) و بین میانگین گروه شنای میان مدت با گروه کنترل عدم معناداری ($p=0/085$) مشاهده شد، در سطح رویه بدن بین میانگین گروه شنای بلند مدت با میانگین گروه شنای میان مدت ($p=0/005$) و کنترل ($p=0/002$) معنادار و بین میانگین گروه شنای میان مدت با میانگین گروه کنترل عدم معناداری ($p=0/841$) مشاهده شد، نسبت وزن قلب به سطح رویه بدن بین میانگین گروه شنای بلند مدت با میانگین گروه شنای میان مدت و کنترل ($p=0/001$) و میانگین گروه شنای میان- مدت با کنترل ($p=0/004$) معناداری مشاهده شد و همچنین نسبت وزن بطن چپ به سطح رویه بدن بین میانگین گروه شنای بلند مدت با میانگین گروه شنای میان مدت و میانگین گروه کنترل ($p=0/001$) معنادار و بین میانگین گروه شنای میان مدت با میانگین گروه کنترل عدم معناداری ($p=0/219$) مشاهده شد.

فصل پنجم

بحث و نتیجه گیری

۱-۵. مقدمه

در این بخش ابتدا خلاصه ای از چگونگی انجام و نتایج بدست آمده از پژوهش ارائه شده است، سپس به بررسی و مقایسه آن با نتایج سایر مطالعات و پژوهش های انجام شده و همچنین بحث پیرامون دلایل احتمالی تناقض و تشابه آن ها با پژوهش حاضر پرداخته می شود. در قسمت انتهایی نیز پیشنهاداتی جهت انجام پژوهش های آتی ارائه خواهد شد.

۲-۵. خلاصه تحقیق

آزمودنی های این پژوهش را تعداد ۱۸ موش صحرایی از جنس نر در محدوده وزنی 20 ± 200 گرم تشکیل می دادند. موش ها از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی همدان تهیه شدند. حیوانات در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و میانگین درجه حرارت ۲۲ درجه سانتیگراد و رطوبت ۱۰ تا ۲۰ درصد نگهداری شدند. آب و غذا به صورت آزادانه در اختیار آن ها قرار داده شد. موش ها بر اساس میانگین وزن هر قفس، به طور تصادفی به سه گروه شش تایی تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل، ۲- گروه تمرین شنای میان مدت، ۳- گروه تمرین شنای بلند مدت. هر سه سر موش به صورت جداگانه در قفس های پلی اتیلن نگهداری شدند. یک هفته تمرین شنا به منظور سازگاری موش ها و خو گرفتن با محیط شنا در نظر گرفته شد. بدین صورت که جلسه ی اول با ۲۰ دقیقه شنا شروع شد، سپس جلسه ی دوم ۴۰ دقیقه و جلسه ی سوم موش ها ۶۰ دقیقه شنا کردند. برنامه ی تمرینی در گروه شنای میان مدت شامل ده هفته، پنج روز در هفته و یک ساعت شنا در هر جلسه بود. گروه شنای بلند همان پروتکل تمرینی را انجام می دادند، اما هر هفته به طور فزاینده، ۳۰ دقیقه به مدت زمان شنای آن ها افزوده می شد، به طوری که از هفته ی پنجم تا دهم، موش ها سه ساعت در هر جلسه شنا می کردند. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ده هفته تمرین شنا در هر دو گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل منجر به افزایش معنی دار بیان ژن های HDAC4 و $PUR\beta$ شده است، که این افزایش در گروه شنای میان مدت در مقایسه با گروه بلند مدت نیز معنادار بود و

سطح ژن MEF2c متعاقب ده هفته شنای بلند و میان مدت در مقایسه با گروه کنترل، به صورت معناداری کاهش یافت. همچنین نتایج آزمون آنوا یک سویه و تست توکی، افزایش معنی دار مقادیر وزن قلب و بطن چپ، رویه سطح بدن، وزن قلب/ رویه سطح بدن، و وزن بطن چپ/ رویه سطح بدن را در گروه شنای بلند مدت در مقایسه با گروه کنترل و میان مدت نشان داد، همچنین در گروه شنای میان مدت در مقایسه با گروه کنترل، تنها مقادیر وزن قلب و وزن قلب/ رویه سطح بدن افزایش یافت.

۳-۵. بحث و بررسی

تحلیل یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که فعالیت ده هفته‌ای شنای میان مدت و بلند مدت موجب افزایش معنی دار ژن HDAC4 و $PUR\beta$ گردید، که از این طریق منجر به کاهش معنی دار ژن MEF2c شده است. در راستای مقایسه با پیشینه، بر اساس تحقیقات چنین به نظر می‌رسد که، تحقیق در زمینه بررسی این ژن‌ها محدود به نظر می‌رسد به همین دلیل در توجیه بررسی مکانیزم آن باید محتاطانه برخورد نمود. در تحقیق فتحی و دیگران (۲۰۱۸) به بررسی اثر ۱۴ هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن MEF2c در بطن چپ قلب رت‌ها پرداخته شده و نتایج نشان دهنده عدم کاهش بیان این ژن پس از یک دوره تمرین استقامتی بیشینه بوده است که با مطالعه حاضر ناهمسو است. از جمله علل ناهمسویی نتایج دو تحقیق می‌توان به نوع پروتکل تمرین اشاره کرد، زیرا فعالیت اجرا شده به مدت ۱۴ هفته و ۶ روز در هفته بوده است (۱۲).

در مطالعه خواجه لندی و دیگران (۲۰۲۰) که به بررسی اثر ۶ هفته تمرین استقامتی بر بیان MEF2c در بافت قلب پرداخته شد، نتایج نشان دهنده افزایش بیان این ژن بود که با نتیجه مطالعه حاضر ناهمسو است. علل ناهمسویی دو تحقیق می‌توان به نوع پروتکل تمرین اشاره کرد، زیرا در این پژوهش از تمرین استقامتی با شدت متوسط استفاده شد، بدین صورت که گروه‌های تمرینی در معرض تمرین نوارگردان برای پنج جلسه در هفته و به مدت شش هفته قرار گرفتند، به طوری که شیب نوارگردان در طول دوره تمرینی ثابت و صفر بود؛ اما سرعت و مدت تمرین تا هفته‌ی پنجم به

ترتیب افزایش یافت. با توجه به تحقیقاتی که به بررسی نقش این ژن در قلب صرف نظر از فعالیت ورزشی پرداخته اند، بنظر می‌رسد MEF2 در فرآیندهای سلولی قلب نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کند و مشخص شده که در پاسخ به استرس‌های وارده به عضله قلب که با فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ کلسیمی همراه هستند، MEF2 فعال می‌شود (۹۶). در ارتباط با بررسی تاثیرات جلوگیری از سرکوب MEF2 بر واحدهای ژنتیک و مولکول‌های کوچک، وی^۱ و دیگران (۲۰۱۷) بیان کرده‌اند که سرکوب MEF2 از یک طرف باعث سازگاری قلب با استرس می‌شود و برای توسعه و حفظ هایپرتروفی پاتولوژیک قلبی لازم است؛ و از طرف دیگر، ممانعت از سرکوب MEF2 می‌تواند به بهبود هایپرتروفی، بدون آسیب رساندن به سازگاری فیزیولوژیک منجر شود (۱۰۶). با این حال باید بیان نمود که فعالیت‌های استقامتی تاثیر متفاوتی بر بافت قلب نسبت به بافت عضلات اسکلتی دارند، شاید به این دلیل که عضله قلب اکسیداتیوترین بافت عضلانی است (۱۰۷). همچنین عنوان شده است که هیستون‌داستیلاز-۴ (HDAC4) از طریق ناحیه کوچکی در پایانه‌ی N خود، با ایزوفرم C عامل-افزایش‌دهنده میوسیت-۲ (MEF2c) در تعامل است (۱۰۸) و موجب سرکوب این ژن می‌شود (۱۰۹). از طرف دیگر، فعالیت استقامتی شدید تولید رادیکال‌های آزاد را در زنجیره انتقال الکترون افزایش می‌دهد (۱۱۰)، تغییراتی که این رخداد در بافت‌های اکسیداتیو از جمله قلب نیز اتفاق می‌افتد (۱۱۱) و پیامد آن تجمع فاکتور فشردن کروماتین، یعنی هیستون‌داستیلازها (HDACs) است (۱۱۲). نتیجه آن که شاید به دنبال استرس اکسایشی ناشی از تمرین شنا، بیان این ژن افزایش یافته و به این صورت بیان MEF2 را نیز کاهش داده باشد (۱۰۹).

در رابطه با ژن HDAC4، این نتیجه با نتیجه‌ی حاصل از تحقیق مدیروس (۲۰۰۴) ناهم‌خوان (۲۳) و با نتایج پژوهش فتحی (۱۳۹۲) هم‌خوان بود (۱۳). مشخص شده که ژن‌های زیادی توسط HDAC4 در قلب کنترل می‌شوند؛ همچون ژن‌های میوفیلانت‌ها، ژن‌های انقباضی قلب و ژن‌های مسئول کدگذاری پروتئین‌های هموستاز کننده‌ی کلسیم، که همگی با هایپرتروفی قلب ارتباط

¹ Wei

دارند (۱۱۳). همچنین بیشتر فاکتورهایی که بیان ژن زنجیره سنگین میوزین (β MHC) قلب را کنترل می‌کنند با HDACs در ارتباط هستند، و عنوان شده که سرکوب ژن HDACs نوع II، از طریق فعالیت MEF2، موجب افزایش بیان ژن تارهای کند اکسیداتیو عضلات اسکلتی می‌شود اما تاثیری بر بیان تارهای نوع تند ندارد (۸۷). در سطح رونویسی عنوان شده که جایگاه اتصالی برای فاکتورهای رونویسی SP1 و SP3 در پروموتور ژن HDAC4 وجود دارد، به این معنی که فعالیت این فاکتورهای رونویسی، موجب افزایش بیان این ژن و سرکوب آن‌ها موجب کاهش بیان ژن HDAC4 می‌گردد (۱۴). بر این اساس به نظر می‌رسد اجرای ده هفته تمرین شنا از طریق افزایش فعالیت فاکتورهای رونویسی SP1 و SP3 منجر به افزایش ژن HDAC4 شده باشد. از طرف دیگر، در سال‌های اخیر RNAهای غیرکدی به نام microRNA ها (miRs) کشف و عنوان شد که بیان ژن را در سطح پس رونویسی تنظیم می‌کنند (۱۱۴). و از این طریق دسترسی RNA پلی‌مراز به DNA برای رونویسی به شدت محدود می‌شود (۸۱). یکی از ژن‌های هدف miR-1، ژن HDAC4 است (۱۱۵) و در پایین دست HDAC4، ژن MEF2 قرار دارد که توسط HDAC4 سرکوب می‌شود (۱۱۶). اجرای ۱۴ هفته دویدن استقامتی در موش‌های نر در مطالعه‌ی فتحی و همکارانش (۱۳۹۵) تاثیر معناداری بر miR-1 نداشت (۱۱۷)، اما نتایج پژوهش سوسی^۱ (۲۰۱۱) در پی اجرای ده هفته شنای استقامتی بلند مدت در موش‌های نر، موجب کاهش miR-1 در بافت قلب گردید (۱۱۸). در همین زمینه هان^۲ (۲۰۱۱) بیان داشت که میزان بیان miR-1 هنگام هیپرتروفی قلب کاهش می‌یابد (۱۱۹). بنابراین اگر فعالیت‌های استقامتی منجر به کاهش بیان miR-1 شود، بیان ژن HDAC4 افزایش یافته و موجب سرکوب بیان ژن MEF2 می‌گردد و نتیجه‌ی نهایی آن، کاهش بیان زنجیره‌ی سنگین نوع بتا (β MHC) یا تارهای نوع کند است که کارایی قلب را افزایش می‌دهد. همچنین کاهش بیان ژن β MHC به واسطه‌ی سرکوب $\text{PUR}\beta$ ، موجب افزایش بیان ژن α MHC می‌گردد (۱۲۰)، زیرا بهبود عملکرد انقباضی قلب با کاهش همزمان β MHC و افزایش

¹Soci

²Han

α MHC به دنبال فعالیتهای ورزشی تایید شده است (۱۲۱). در این زمینه عنوان شده است که؛ فعالیت بدنی از طریق فعالیت ATPase ایزوفرم نوع α پروتئین MHC موجب افزایش بیان ایزوفرمهای α MHC در قلب می‌گردد، که سرعت کوتاه شدن بیشتری داشته و نیز افزایش این ایزوفرم در قلب باعث کاهش مقاومت سیستولیک شده و بدین صورت ظرفیت ذاتی قلب برای ایجاد جریان خون بهتر را مهیا می‌کند (۱۲۲). در رابطه با بیان ژن $PUR\beta$ ، نتایج ما با نتایج فتحی (۱۳۹۴) و انجم‌شعاع (۲۰۱۶) مخالف بود که شاید به دلیل تفاوت پروتکل دویدن با شنا باشد، اما در رابطه یافته‌های ما این امکان وجود دارد که افزایش بیان دو ژن همکار HDAC4 و $PUR\beta$ از طریق سرکوب بیان تارهای کند اکسیداتیو قلبی، منجر به افزایش توان و انقباض‌پذیری بطن چپ شده باشند؛ به این صورت که MEF2 توسط HDAC4 و β MHC توسط $PUR\beta$ سرکوب شده‌اند (۹۸، ۱۹). از طرف دیگر فعالیت استقامتی شدید تولید رادیکال‌های آزاد را در زنجیره‌ی انتقال الکترون افزایش می‌دهد (۳۸) که این رخداد در بافت‌های اکسیداتیو از جمله قلب نیز اتفاق می‌افتد (۱۱۱)، و پیامد آن تجمع فاکتور فشردن کروماتین (HDACs) است (۱۱۱). شاید به دنبال استرس‌اکسایشی ناشی از تمرین شنا، بیان این ژن افزایش یافته و به این صورت بیان MEF2 را نیز کاهش داده باشد (۱۱۶). در نهایت نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که ممکن است اجرای ده هفته‌شنای میان و بلند مدت، از طریق کاهش miR-1 منجر به افزایش بیان ژن $PUR\beta$ و از طریق افزایش SP1 و SP3 منجر به افزایش فعالیت فاکتورهای رونویسی متصل به پروموتور HDAC4 شده و متعاقباً موجب سرکوب بیان ژن MEF2c گردیده است.

همچنین تحلیل یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که وزن قلب و نسبت وزن قلب/رویه سطح بدن در گروه‌شنای میان مدت و بلند مدت در مقایسه با گروه کنترل؛ افزایش معناداری پیدا کرد. در مطالعه خواجه‌لندی و دیگران (۲۰۲۰) که به بررسی اثر ۶ هفته تمرین استقامتی روی نوارگردان با شدت متوسط بر روی مقادیر وزن قلب، وزن بطن چپ، نسبت وزن بطن چپ/سطح رویه‌ی بدن و نسبت

وزن بطن چپ/وزن بدن روی موش‌ها صورت گرفته بود، به‌طور معناداری افزایش یافته و با نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو است (۹۶). در مطالعه‌ی مدیروس و دیگران (۲۰۰۴) که به بررسی اثر هشت هفته تمرین شنا با شدت متوسط روی موش‌ها پرداختند باعث افزایش نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن شد و با نتایج این پژوهش همسویی دارد (۲۳). و همچنین در مطالعه داسیلوا^۱ و دیگران (۲۰۱۲) که به بررسی دو پروتکل تمرینی شنا (یک گروه تمرینی با هشت هفته و گروهی دیگر با ده هفته تمرین) با شدت متوسط روی موش‌ها صورت گرفته بود، که در هر دو گروه، افزایش وزن بطن چپ نسبت به وزن بدن مشاهده شد که با نتایج مطالعه حاضر همسو است (۹۴).

می‌توان نتیجه گرفت که تمرین استقامتی شنا، موجب هایپرتروفی بطن چپ موش‌ها شده است که این هایپرتروفی توسط وزن قلب، نسبت وزن قلب / سطح رویه‌ی بدن، تایید شد. علاوه بر این کاهش بیان ژن MEF2C و افزایش بیان ژن‌های HDAC4 و $PUR\beta$ در اثر تمرین شنا، زمینه برای فعالیت فاکتورهای مرتبط با هایپرتروفی را مهیا می‌سازد و هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب به دنبال فعالیت ورزشی دیده می‌شود. از این رو انجام تمرین شنا را می‌توان به عنوان یک استراتژی مهم در راستای بهبود و عملکرد قلب توصیه نمود و این روش به عنوان یک روش مداخله‌ای تاثیرگذار جهت سلامت و بقای قلب می‌تواند مورد توجه بیشتر قرار بگیرد.

۴-۵. پیشنهادات تحقیق

۴-۵-۱. پیشنهادات کاربردی

با توجه به نتایج تحقیق که نشان داد تمرین استقامتی شنا به صورت فزاینده (مدت زمان) باعث افزایش بیان ژن‌های HDAC4 و $PUR\beta$ و کاهش ژن MEF2C در قلب حیوانات می‌شود. و از آنجایی که شنا آثار مثبتی بر وزن قلب و بطن چپ گذاشته است، لذا پیشنهاد می‌شود این شیوه‌ی

¹ Da silva

تمرینی توسط متخصصان فیزیولوژی ورزش جهت پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی و بهبود عملکرد قلب به افراد تجویز شود.

۲-۴-۵. پیشنهادات پژوهشی

- انجام پژوهش‌هایی در زمینه‌ی مطالعه‌ی حاضر و بررسی بیان ژن‌ها به روش وسترن بلات
- از آجایی که تحقیقات در زمینه‌ی اثر فعالیت ورزشی بر بیان ژن در قلب بسیار محدود می‌باشد، انجام پژوهش‌هایی در زمینه‌ی تأثیر فعالیت ورزشی استقامتی با شدت‌های مختلف و گونه‌های مختلف تمرینی (مقاومتی، ترکیبی و ...) بر قلب موش‌ها لازم به نظر می‌رسد.
- انجام پژوهش‌هایی در زمینه‌ی مطالعه‌ی حاضر بر روی موش‌هایی با نارسایی قلبی
- انجام پژوهش‌هایی در زمینه‌ی مطالعه‌ی حاضر در قلب ورزشکاران و بررسی قلب آن‌ها از طریق اکوکاردیوگرافی

پیوست

۴۲۴۹۸۰
شماره: ۶۵/۱۹۰۵
تاریخ: ۱۴۰۰/۰۷/۱۷



دانشگاه بیرجند
دانشکده علوم ورزشی

بسمت عالی

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۰/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۲/۲۹

حضرت محترم:

- جناب آقای جواد عازقی، دانشجوی کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه صنعتی شاهرود (نویسنده مسئول)
- جناب آقای دکتر علی حسینی، دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه صنعتی شاهرود.
- سرکار خانم دکتر علیحه ازدکانی زاده، استادیار گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه دامغان

با اهدای سلام

شمن تشکر از مشارکت علمی که داشته اید، به اطلاع می رساند ما توجه به اعلام نظر داوران، مقاله پژوهشی با عنوان "مقایسه اثر شنای میان مدت و بلند مدت بر بیان ژن MEF2c بطن چپ موش های صحرایی نر" مورد تأیید قرار گرفته است و در شماره های آتی نشریه علمی-پژوهشی "مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش" به چاپ خواهد رسید. شایان ذکر است، همکاری نویسنده مسئول یا دفتر نشریه، برای ویرایش و آماده شدن جهت چاپ مقاله الزامی است و در صورت عدم همکاری، مقاله از روند چاپ خارج خواهد شد.

دکتر محمد اسماعیل افشار پور
سر دبیر نشریه



بیرجند:
انتهای بازار شهید آوینی،
پردیس شوکت آباد
شماره پستی: ۹۷۱۷۵/۶۱۵
تلفن: ۰۵۶-۳۲۲۰۲۳۰۱
داخلی ۲۲۷
شماره: ۰۵۶-۳۲۲۰۲۳۰۲۲
www.jpsbs.birjand.ac.ir

منابع

۱. Paffenbarger Jr RS, Hyde R, Wing AL, Hsieh C-c. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *New England journal of medicine*. 1986;314(10):605-13.
۲. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, et al. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *Jama*. 1996;276(3):205-10.
۳. Stevens J, Cai J, Evenson KR, Thomas R. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. *American journal of epidemiology*. 2002;156(9):832-41.
۴. محمد ف، سعید آ. بیان ژن «زیرواحد ۱۳ کمپلکس واسطه» در بطن چپ به دنبال فعالیت استقامتی.
۵. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2018;5:135.
۶. Gharaat MA, Kashef M, Jameie B, Rajabi H. Regulation of PI3K and Hand2 gene on physiological hypertrophy of heart following high-intensity interval, and endurance training. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2019;24.
۷. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(7):387-407.
۸. McMullen JR, Shioi T, Huang W-Y, Zhang L, Tarnavski O, Bisping E, et al. The insulin-like growth factor 1 receptor induces physiological heart growth via the phosphoinositide 3-kinase (p110 α) pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(6):4782-93.
۹. O'Neill BT, Kim J, Wende AR, Theobald HA, Tuinei J, Buchanan J, et al. A conserved role for phosphatidylinositol 3-kinase but not Akt signaling in mitochondrial adaptations that accompany physiological cardiac hypertrophy. *Cell metabolism*. 2007;6(4):294-306.
۱۰. Gibb AA, Epstein PN, Uchida S, Zheng Y, McNally LA, Obal D, et al. Exercise-induced changes in glucose metabolism promote physiological cardiac growth. *Circulation*. 2017;136(22):2144-57.
۱۱. Richter EA, Ruderman NB. AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease. *Biochemical Journal*. 2009;418(2):261-75.
۱۲. Fathi M. Non change of Mef2c gene expression of rats left ventricle due to endurance activity. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2018;24(6):45-51.
۱۳. Fathi M, Gharakanlou R, Rezaei R. The effect of 14-week endurance training on left ventricle HDAC4 gene expression of Wistar male rat. 2014.
۱۴. Liu F, Pore N, Kim M, Voong KR, Dowling M, Maity A, et al. Regulation of histone deacetylase 4 expression by the SP family of transcription factors. *Molecular biology of the cell*. 2006;17(2):585-97.
۱۵. Connor MK, Irrcher I, Hood DA. Contractile activity-induced transcriptional activation of cytochrome C involves Sp1 and is proportional to mitochondrial ATP synthesis in C2C12 muscle cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(19):15898-904.

۱۶. Freyssenet D, Irrcher I, Connor MK, Di Carlo M, Hood DA. Calcium-regulated changes in mitochondrial phenotype in skeletal muscle cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2004.
۱۷. Cohen TJ, Waddell DS, Barrientos T, Lu Z, Feng G, Cox GA, et al. The histone deacetylase HDAC4 connects neural activity to muscle transcriptional reprogramming. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(46):33752-9.
۱۸. Pandey PR, Yang J-H, Tsitsipatis D, Panda AC, Noh JH, Kim KM, et al. circSamd4 represses myogenic transcriptional activity of PUR proteins. *Nucleic acids research*. 2020;48(7):3789-805.
۱۹. Mohammad F, Abroun S. The effect of endurance activity on left ventricle PurβGene expression in Wistar male rat. 2016.
۲۰. Fernandes T, Soci U, Oliveira E. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2011;44:836-47.
۲۱. Fathi M. The effect of endurance exercise on Myh6 gene expression and structural and functional changes of left ventricular. 2016.
۲۲. حسینی، معصومه، آقاعلی‌نژاد، پیری، مقصود، حاج‌صادقی و همکاران. تأثیر تمرینات استقامتی، مقاومتی، و ترکیبی بر ساختار قلب دختران دانشگاهی. *المپیک*. ۲۰۰۸؛ ۴۴(۱۶): ۲۹-۳۸.
۲۳. Medeiros A, Oliveira EMD, Gianolla R, Casarini DE, Negrão C, Brum PC. Swimming training increases cardiac vagal activity and induces cardiac hypertrophy in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004;37(12):1909-17.
۲۴. Lee B-A, Oh D-J. The effects of long-term aerobic exercise on cardiac structure, stroke volume of the left ventricle, and cardiac output. *Journal of exercise rehabilitation*. 2016;12(1):37.
۲۵. Prokic V, Plecevic S, Bradic J, Petkovic A, Srejovic I, Bolevich S, et al. The impact of nine weeks swimming exercise on heart function in hypertensive and normotensive rats: role of cardiac oxidative stress. *The Journal of sports medicine and physical fitness*. 2019;59(12):2075-83.
۲۶. Nunes RB, Heck TG, Alves JP, Dal Lago P. Hemodynamic responses during an incremental swimming exercise test in rats. *J Exerc Physiol Online*. 2015;15(3):55-62.
۲۷. Plecevic S, Jakovljevic B, Savic M, Zivkovic V, Nikolic T, Jeremic J, et al. Comparison of short-term and medium-term swimming training on cardiodynamics and coronary flow in high salt-induced hypertensive and normotensive rats. *Molecular and cellular biochemistry*. 2018;447(1):33-45.
۲۸. Kılıç M, Ulusoy Ö, Cırık S, Hindistan I, Özkaya Y. Effect of exercise intensity on cerebrospinal fluid interleukin-6 concentration during recovery from exhaustive exercise in rats. *Acta Physiologica Hungarica*. 2014;101(1):21-31.
۲۹. Seo JS, Lee SY, Won KJ, Kim DJ, Sohn DS, Yang KM, et al. Relationship between normal heart size and body indices in Korean. *Journal of Korean medical science*. 2000;15(6):641-6.
۳۰. Farriol M, Rosselló J, Schwartz S. Body surface area in Sprague-Dawley rats. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition*. 1997;77(1-5):61-5.

٣١. Black BL, Olson EN. Transcriptional control of muscle development by myocyte enhancer factor-2 (MEF2) proteins. *Annual review of cell and developmental biology*. 1998;14(1):167-96.
٣٢. Molkentin JD, Olson EN. Combinatorial control of muscle development by basic helix-loop-helix and MADS-box transcription factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(18):9366-73.
٣٣. Dressel U, Bailey PJ, Wang SM, Downes M, Evans RM, Muscat GE .A dynamic role for HDAC7 in MEF2-mediated muscle differentiation. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(20):17007-13.
٣٤. Fuda NJ, Ardehali MB, Lis JT. Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo. *Nature*. 2009;461٩٢,-١٨٦:(٧٢٦١)
٣٥. Bernstein B, Birney E, Dunham I, Green E, Gunter C, Snyder M. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature [Internet]* 489: 57–74. 2012.
٣٦. McGee SL, Hargreaves M. Histone modifications and exercise adaptations. *Journal of applied physiology*. 2011;110(1):258-63.
٣٧. Sanyal A, Lajoie BR, Jain G, Dekker J. The long-range interaction landscape of gene promoters. *Nature*. 2012;489(7414):109-13.
٣٨. Yang S, Alnaqeeb M, Simpson H, Goldspink G. Cloning and characterization of an IGF-1 isoform expressed in skeletal muscle subjected to stretch. *Journal of Muscle Research & Cell Motility*. 1996;17(4):487-95.
٣٩. Valencia-Sanchez MA, Liu J, Hannon GJ, Parker R. Control of translation and mRNA degradation by miRNAs and siRNAs. *Genes & development*. 2006;20(5):515-24.
٤٠. McCarthy JJ, Esser KA. MicroRNA-1 and microRNA-133a expression are decreased during skeletal muscle hypertrophy. *Journal of applied physiology*. 2007;102(1):306-13.
٤١. Davidsen PK, Gallagher IJ, Hartman JW, Tarnopolsky MA, Dela F, Helge JW, et al. High responders to resistance exercise training demonstrate differential regulation of skeletal muscle microRNA expression. *Journal of applied physiology*. 2011.
٤٢. Puri PL, Sartorelli V. Regulation of muscle regulatory factors by DNA-binding, interacting proteins, and post-transcriptional modifications. *Journal of cellular physiology*. 2000;185(2):155-73.
٤٣. Ekblom B. Effect of physical training on oxygen transport system in man. *Acta Physiol Scand*. 1968;328:1-45.
٤٤. Bassett DR, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Medicine and science in sports and exercise*. 2000;32(1):70-84.
٤٥. Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER, Schnieder SM, Young AJ. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses and trauma sickness. 2000.

- .٤٦ Beuckelmann DJ, Näbauer M, Erdmann E. Intracellular calcium handling in isolated ventricular myocytes from patients with terminal heart failure. *Circulation* . ٥٥, -١٠٤٦:(٣)٨٥; ١٩٩٢
- .٤٧ Parsons SA, Millay DP, Wilkins BJ, Bueno OF, Tsika GL, Neilson JR, et al. Genetic loss of calcineurin blocks mechanical overload-induced skeletal muscle fiber type switching but not hypertrophy. *Journal of Biological Chemistry*. 200٢٠٠, -٢٦١٩٢:(٢٥)٢٧٩;٤
- .٤٨ Crabtree GR, Olson EN. NFAT signaling: choreographing the social lives of cells. *Cell*. 2002;109(2):S67-S79.
- .٤٩ Boström P, Mann N, Wu J, Quintero PA, Plovie ER, Panáková D, et al. C/EBPβ controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell*. 2010;143(7):1072-83.
- .٥٠ Bo B, Zhou Y, Zheng Q, Wang G, Zhou K, Wei J. The molecular mechanisms associated with aerobic exercise-induced cardiac regeneration. *Biomolecules*. 2021;11(1):19.
- .٥١ Maillet M, Van Berlo JH, Molkentin JD. Molecular basis of physiological heart growth: fundamental concepts and new players. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2013;14(1):38-48.
- .٥٢ Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy . *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2016;97:245-62.
- .٥٣ Perrino C, Prasad SVN, Mao L, Noma T, Yan Z, Kim H-S, et al. Intermittent pressure overload triggers hypertrophy-independent cardiac dysfunction and vascular rarefaction. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(6):1547-60.
- .٥٤ Vega RB, Konhilas JP, Kelly DP, Leinwand LA. Molecular mechanisms underlying cardiac adaptation to exercise. *Cell metabolism*. 2017;25(5):1012-26.
- .٥٥ McMullen JR, Amirahmadi F, Woodcock EA, Schinke-Braun M, Bouwman RD, Hewitt KA, et al. Protective effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase (p110α) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007;104(2):612-7.
- .٥٦ Turkbey EB, McClelland RL, Kronmal RA, Burke GL, Bild DE, Tracy RP, et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2010;3(3):266-74.
- .٥٧ Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacology & therapeutics*. 2010;128(1):191-227.
- .٥٨ Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414(6865):799-806.
- .٥٩ Neri Serneri GG, Boddi M, Modesti PA, Cecioni I, Coppo M, Padeletti L, et al. Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. *Circulation research*. 2001;89(11):977-82.

- .70 Olszanecka A, Dragan A, Kawecka-Jaszcz K, Fedak D, Czarnecka D. Relationships of insulin-like growth factor-1, its binding proteins, and cardiometabolic risk in hypertensive perimenopausal women. *Metabolism*. 2017;69:96-106.
- .71 Riehle C, Wende AR, Zhu Y, Oliveira KJ, Pereira RO, Jaishy BP, et al. Insulin receptor substrates are essential for the bioenergetic and hypertrophic response of the heart to exercise training. *Molecular and cellular biology*. 2016;36(11):3145-54.
- .72 Kim J, Wende AR, Sena S, Theobald HA, Soto J, Sloan C, et al. Insulin-like growth factor I receptor signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. *Molecular endocrinology*. 2008;22(11):2531-43.
- .73 Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New England Journal of Medicine*. 1981;304(12):702-12.
- .74 Morkin E. Control of cardiac myosin heavy chain gene expression. *Microscopy research and technique*. 2000;50(6):522-31.
- .75 Chang KC, Figueredo VM, Schreur J, Kariya K-i, Weiner MW, Simpson PC, et al. Thyroid hormone improves function and Ca²⁺ handling in pressure overload hypertrophy. Association with increased sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and alpha-myosin heavy chain in rat hearts. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(7):1742-9.
- .76 Calvert JW, Condit ME, Aragón JP, Nicholson CK, Moody BF, Hood RL, et al. Exercise protects against myocardial ischemia-reperfusion injury via stimulation of β 3-adrenergic receptors and increased nitric oxide signaling: role of nitrite and nitrosothiols. *Circulation research*. 2011;108(12):1448-58.
- .77 Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA, et al. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature*. 1995;377(6546):239-42.
- .78 Rainer PP, Kass DA. Old dog, new tricks: novel cardiac targets and stress regulation by protein kinase G. *Cardiovascular research*. 2016;111(2):154-62.
- .79 Tamirisa P, Blumer KJ, Muslin AJ. RGS4 inhibits G-protein signaling in cardiomyocytes. *Circulation*. 1999;99(3):441-7.
- .80 Takimoto E, Koitabashi N, Hsu S, Ketner EA, Zhang M, Nagayama T, et al. Regulator of G protein signaling 2 mediates cardiac compensation to pressure overload and antihypertrophic effects of PDE5 inhibition in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(2):408-20.
- .81 de Waard MC, van Haperen R, Soullié T, Tempel D, de Crom R, Duncker DJ. Beneficial effects of exercise training after myocardial infarction require full eNOS expression. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2010;48(6):1041-9.
- .82 Hudlicka O, Brown M, Egginton S. Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiological reviews*. 1992;72(2):369-417.
- .83 Sano M, Minamino T, Toko H, Miyauchi H, Orimo M, Qin Y, et al. p53-induced inhibition of Hif-1 causes cardiac dysfunction during pressure overload. *Nature*. 2007;446(7134):444-8.
- .84 Odiete O, Hill MF, Sawyer DB. Neuregulin in cardiovascular development and disease. *Circulation research*. 2012;111(10):1376-86.

- .٧٥ De Acetis M, Notte A, Accornero F, Selvetella G, Brancaccio M, Vecchione C, et al. Cardiac overexpression of melusin protects from dilated cardiomyopathy due to long-standing pressure overload. *Circulation research*. 2005;96(10):1087-94.
- .٧٦ Sadoshima J, Izumo S. Rapamycin selectively inhibits angiotensin II-induced increase in protein synthesis in cardiac myocytes in vitro: potential role of 70-kD S6 kinase in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Circulation research*. 1995;77(6):1040-52.
- .٧٧ Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart: a meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*. 2000;101(3):336-44.
- .٧٨ Teske AJ, Prakken NH, De Boeck BW, Velthuis BK, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic deformation imaging reveals preserved regional systolic function in endurance athletes with left ventricular hypertrophy. *British journal of sports medicine*. 2010;44(12):872-8.
- .٧٩ Henriksen E, Sundstedt M, Hedberg P. Left ventricular end-diastolic geometrical adjustments during exercise in endurance athletes. *Clinical physiology and functional imaging*. 2008;28(2):76-80.
- .٨٠ Ntanasis-Stathopoulos J, Tzanninis J, Philippou A, Koutsilieris M. Epigenetic regulation on gene expression induced by physical exercise. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2013;13(2):133-46.
- .٨١ Kehat I, Accornero F, Aronow BJ, Molkentin JD. Modulation of chromatin position and gene expression by HDAC4 interaction with nucleoporins. *Journal of Cell Biology*. 2011;193(1):21-9.
- .٨٢ Rose AJ, Frøsig C, Kiens B, Wojtaszewski JF, Richter EA. Effect of endurance exercise training on Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase II expression and signalling in skeletal muscle of humans. *The Journal of physiology*. 2007;583(2):785-95.
- .٨٣ Feng J, Fouse S, Fan G. Epigenetic regulation of neural gene expression and neuronal function. *Pediatric research*. 2007;61(7):58-63.
- .٨٤ Backs J, Song K, Bezprozvannaya S, Chang S, Olson EN. CaM kinase II selectively signals to histone deacetylase 4 during cardiomyocyte hypertrophy. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(7):1853-64.
- .٨٥ Zhang T, Maier LS, Dalton ND, Miyamoto S, Ross Jr J, Bers DM, et al. The δ C isoform of CaMKII is activated in cardiac hypertrophy and induces dilated cardiomyopathy and heart failure. *Circulation research*. 2003;92(8):912-9.
- .٨٦ Zhang T, Miyamoto S, Brown JH. Cardiomyocyte calcium and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II: friends or foes? Recent progress in hormone research. 2004;59(1):141-68.
- .٨٧ Potthoff MJ, Wu H, Arnold MA, Shelton JM, Backs J, McAnally J, et al. Histone deacetylase degradation and MEF2 activation promote the formation of slow-twitch myofibers. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(9):2459-67.

- .^{٨٨} McCarthy JJ, Esser KA, Peterson CA, Dupont-Versteegden EE. Evidence of MyomiR network regulation of β -myosin heavy chain gene expression during skeletal muscle atrophy. *Physiological genomics*. 2009;39(3):219-26.
- .^{٨٩} Swynghedauw B. Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiological reviews*. 1986;66(3):710-71.
- .^{٩٠} McGee SL. Exercise and MEF2–HDAC interactions. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2007;32(5):852-6.
- .^{٩١} Smith DL, Fernhall B. *Advanced cardiovascular exercise physiology: Human Kinetics*; 2011.
- .^{٩٢} Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71.
- .^{٩٣} Evangelista F, Brum P, Krieger J. Duration-controlled swimming exercise training induces cardiac hypertrophy in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2003;36:1751-9.
- .^{٩٤} nD Jr DS, Fernandes T, Soci UP, Monteiro AW, Phillips MI, EM DO. Swimming training in rats increases cardiac MicroRNA-126 expression and angiogenesis. *Medicine and science in sports and exercise*. 2012;44(8):1453-62.
- .^{٩٥} Piraki P, Hematfar A, Behpour N, Samavati Sharif MA. The Effect of 10 Weeks of Exhaustive Swimming on Gene Expression of Histone Deacetylase-4 and Myocyte Enhancer Factor-2c in Left Ventricle in Male Rats. *Journal of sport Biosciences*. 2018;10(2):249-61.
- .^{٩٦} Khajehlandi M, Bolboli L, Siahkuhian M, Rami M, Tabandeh M. The effect of moderate-intensity endurance training on Cortisol levels, MEF2c and MMP-2 gene express in male rats myocardium:interventional and exprimental study.Studies in Medical Sciences. 2020;31(4):305-15.
- .^{٩٧} Fathi M, Gharakhanlou R, Solimani M, Rajabi H. Response of mef2 Gene of Slow and Fast Twitch Muscles of Wistar Male Rats to One Bout of Resistance Exercise. *SSU_Journals*. 2016;24(8):630-9.
- .^{٩٨} Rezaei R, Fathi M. The Study of the Effect of A Long Term Endurance Activity on Cardiac Structure and Expression of Mir-133 in Rats. *Journal of Arak University of Medical Sciences*. 2019;22(3):59-68.
- .^{٩٩} Gharaat M, Kashef M, Rajabi H. Effect of endurance and high intensity interval swimming training on cardiac hypertrophy of male rats. *SSU_Journals*. 2018;26(4):306-18.
- .^{١٠٠} Anjomshoa M, Rostamzadeh N, Rostamzadeh O, Rostamzadeh A. Impact of exercise endurance training on purB gene expression and cardiac function .*International Electronic Journal of Medicine*. 2016;5.(^١)
- .^{١٠١} McGee SL, Sparling D, Olson AL, Hargreaves M. Exercise increases MEF2- and GEF DNA-binding activities in human skeletal muscle. *The FASEB Journal*. 2006;20(2):348-9.

- .۱۰۲ Raue U, Slivka D, Jemiolo B, Hollon C, Trappe S. Myogenic gene expression at rest and after a bout of resistance exercise in young (18–30 yr) and old (80–89 yr) women. *Journal of Applied Physiology*. 2006;101(1):53-9.
- .۱۰۳ Gong H, Xie J, Zhang N, Yao L, Zhang Y. MEF2A binding to the Glut4 promoter occurs via an AMPK α 2-dependent mechanism. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(8):1441-50.
- .۱۰۴ Vissing K, McGee SL, Roepstorff C, Schjerling P, Hargreaves M, Kiens B. Effect of sex differences on human MEF2 regulation during endurance exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(2):E408-E15.
- .۱۰۵ Drummond MJ, McCarthy JJ, Fry CS, Esser KA, Rasmussen BB. Aging differentially affects human skeletal muscle microRNA expression at rest and after an anabolic stimulus of resistance exercise and essential amino acids. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;295(6):E1333-E40.
- .۱۰۶ Wei J, Joshi S, Speransky S, Crowley C, Jayathilaka N, Lei X, et al. Reversal of pathological cardiac hypertrophy via the MEF2-coregulator interface. *JCI insight*. 2017;2.(۱۷)
- .۱۰۷ Taye A, Abouzied MM, Mohafez OM. Tempol ameliorates cardiac fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats: role of oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*. 2013;386(12):1071-80.
- .۱۰۸ Wang Z, Qin G, Zhao TC. HDAC4: mechanism of regulation and biological functions. *Epigenomics*. 2014;6(1):139-50.
- .۱۰۹ Potthoff MJ, Olson EN. MEF2: a central regulator of diverse developmental programs. 2007.
- .۱۱۰ Schneider CD, Oliveira ARd. Oxygen free radicals and exercise: mechanisms of synthesis and adaptation to the physical training. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2004;10:308-13.
- .۱۱۱ Mimić-Oka J, Simić DV, Simić TP. Free radicals in cardiovascular diseases. *FACTA UNIVERSITATIS Ser: Med Biol*. 1999;6:11-22.
- .۱۱۲ Luijsterburg MS, Dinant C, Lans H, Stap J, Wiernasz E, Lagerwerf S, et al. Heterochromatin protein 1 is recruited to various types of DNA damage. *Journal of Cell Biology*. 2009;185(4):577-86.
- .۱۱۳ DeBosch B, Treskov I, Lupu TS, Weinheimer C, Kovacs A, Courtois M, et al. Akt1 is required for physiological cardiac growth. *Circulation*. 2006;113(17):2097-104.
- .۱۱۴ Callis TE, Wang D-Z. Taking microRNAs to heart. *Trends in molecular medicine*. 2008;14(6):254-60.
- .۱۱۵ van Rooij E, Liu N, Olson EN. MicroRNAs flex their muscles. *Trends in Genetics*. 2008;24(4):159-66.
- .۱۱۶ Miska EA, Karlsson C, Langley E, Nielsen SJ, Pines J, Kouzarides T. HDAC4 deacetylase associates with and represses the MEF2 transcription factor. *The EMBO journal*. 1999;18(18):5099-107.

۱۱۷. Fathi M, Gharakhanlou R, Rajabi H. The Effect of 14 Week of Endurance Activity on miR-1 Expression of Left Ventricle in Male Wistar Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2016;8(1):65-75.
۱۱۸. Soci UPR, Fernandes T, Hashimoto NY, Mota GF, Amadeu MA, Rosa KT, et al. MicroRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. *Physiological genomics*. 2011;43(3):۶۶۵-۶۷۳.
۱۱۹. Han M, Toli J, Abdellatif M. MicroRNAs in the cardiovascular system. *Current opinion in cardiology*. 2011;26(3):181-9.
۱۲۰. Shah AB, Zilinski J, Brown M, Neary JH, Weiner RB, Hutter AM, et al. Endurance exercise training attenuates natriuretic peptide release during maximal effort exercise: biochemical correlates of the “athlete’s heart”. *Journal of Applied Physiology*. 2018;125(6):1702-9.
۱۲۱. Wan W, Xu X, Zhao W, Garza MA, Zhang JQ. Exercise training induced myosin heavy chain isoform alteration in the infarcted heart. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2014;39(2):226-32.
۱۲۲. Barany M. ATPase activity of myosin correlated with speed of muscle shortening. *The Journal of general physiology*. 1967;50(6):197-218.

۱۲۳. سیاه کوهیان م، انوشیروانی س، زمانی ب، بررسی تاثیر بی تمرینی و تمرین مجدد بر متغیرهای ساختاری بطن چپ وزنه برداران نخبه، پژوهش نامه فیزیولوژی ورزشی کاربردی. ۱۳۹۴، ۱۲(۲۴): ۱۵-۲۶.

Abstract

Background and Objective: Physical activity causes structural and functional changes in the heart of athletes, especially the left ventricle, which depends on the intensity and duration of exercise. The present study investigates the effect of swimming duration on the expression of the left ventricular hypertrophy gene in male mice.

Materials and Methods: 18 male mice (200 ± 20 g) were divided into three groups of control, medium and long-term swimming. Exercise groups (ten weeks and 5 days a week) swam in 28 ± 2 degrees water. In each session, the medium-term group swam for one hour and the long-term group from the fifth to the tenth week for three hours. Real-time PCR was used to measure the expression of purine genes bound to β -protein components, myocyte-enhancing factor 2C and histone-deacetylase-4. Differences were determined by one-way ANOVA method and group comparisons were determined by Tukey post hoc test ($p \leq 0.05$).

Results: In both exercise groups, compared to the control group, decreased expression of purine-attached genes to β -protein and histone-deacetylase4 components, and decreased expression of myocyte-enhancing factor 2C genes were observed. Also, the expression of purine genes bound to β protein components and histone deacetylase 4 in the medium-term group increased significantly compared to the long-term group ($p = 0.001$). In addition, heart weight and heart weight / body surface area ratio in the medium and long-term swimming group increased significantly compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: It seems that ten weeks of swimming training can reduce the expression of MEF2C gene and also increase the expression of PUR β and HDAC4 genes, and since these exercises increase the weight variables of the heart, ventricle Left and related indicators are effective. Therefore, swimming for long periods of time can be recommended as an important strategy for improving and functioning of the heart.

Keywords: Left ventricular hypertrophy, Mid-term swimming, Long-term swimming



Shahrood University of Technology

Faculty of Physical Education

M.A. Thesis in Physiology and Sports Nutrition

The effect of moderate and long-term swimming on the expression of left
ventricular hypertrophy genes in male rats

Supervisor:

Dr. Ali Hassani

Advisor:

Dr. Malihe Ardakanizadeh

By: Javad Arefi

October 2021