

بررسی تغییرات برخی ژن‌های موثر بر رگزایی عضله قلبی متعاقب هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی موش‌های صحرائی نر ویستارچاق

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۰۴ - تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۰

خلاصه

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

روش کار: پژوهش حاضر، ۲۴ موش صحرائی نژاد ویستارنر چاق با سن هشت هفته و وزن $356/34 \pm 61/00$ گرم، به صورت تصادفی به سه گروه؛ استقامتی (۸سر)، مقاومتی (۸سر) و کنترل (۸سر) تقسیم شدند. موش‌های گروه‌های تجربی به مدت هشت هفته، هفته‌ای پنج جلسه تمرینات استقامتی با شدت ۷۰ تا ۸۰ درصد سرعت بیشینه و مقاومتی با شدت ۵۰ تا ۱۲۰ درصد وزن بدن را انجام دادند و برای اندازه‌گیری بیان ژن از روش Real Time-PCR و جهت اندازه‌گیری مقادیر پروتئین از روش وسترن بلات استفاده شد. از روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین اختلاف بین‌گروها در سطح معنی‌داری $P \geq 0/05$ استفاده شد.

نتایج: داده‌های این تحقیق نشان داد تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش معنادار بیان ژن Piezo1 ($P=0/001$)، بیان ژن Yodal ($P=0/001$)، و مقادیر پروتئین‌های FSTL-1 ($P=0/001$) و NFDF ($P=0/001$)، نسبت به گروه کنترل شد اما تفاوتی بین گروه‌های تجربی مشاهده نشد ($P=0/055$ ، $P=0/387$ ، $P=0/936$ ، $P=1/00$).

نتیجه گیری: براساس نتایج این پژوهش، تمرینات استقامتی و مقاومتی با ایجاد تغییرات در سطوح برخی فاکتورها در کاهش عوارض ناشی از چاق موثر باشد.

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

فریبا درخشنده فر^۱

جمشید بنایی بروجنی^۲

سعید کشاورز^{۲*}

الهام افتخاری^۲

^۱دانشجوی دکتری، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران.

^۲استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزشی، واحد نجف آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف آباد، ایران.

Email:

keshavarz1357@gmail.com

مقدمه

از مشکلات اساسی ناشی از افزایش وزن و چاقی، بروز اختلالات متابولیکی و بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد. آسیب‌های سلولی ناشی از التهاب و فشارهای مکانیکی سلولی وارد بر سلول‌های مختلف بدن، منجر به ترشح انواع عوامل پیش‌التهابی و شروع مکانیزم‌های دفاعی بدن می‌شود (۱). به مرور زمان، بدن توانایی خود را در مواجهه با این فشارها و التهابات از دست می‌دهد و سبب بروز انواع بیماری‌ها می‌شود. برخی بیماری‌ها که در اثر فشارهای مداوم مکانیکی و بروز التهاب ایجاد می‌شود شامل بیماری‌های قلبی عروقی، استئوآرتریت، مقاومت به انسولین است که در افراد چاق بروز این بیماری‌ها دوچندان گزارش شده است (۲). در سال‌های اخیر مطالعات گسترده‌ای به بررسی کانال‌های فشاری-یونی^۱ مانند کانال‌های Piezo1 اشاره کرده‌اند (۳). این کانال‌ها که در پاسخ به تحریکات مکانیکی و برخی یون‌ها حساس هستند، شروع برخی سیگنال‌های درون سلولی مانند کاهش فرآیندهای التهابی^۲ را آغاز می‌کنند و نقش حیاتی در کاهش بروز و پیشرفت بیماری‌های التهابی مزمن^۳ دارند (۴). Piezo1 با قرارگیری بر روی غشای سلولی، با کانال‌های اطراف خود در ارتباط می‌باشد و در تشخیص نیروهای وارده به سلول دارای عملکردی ویژه است. Piezo1 به دلیل دارا بودن غشای لیپیدی، شبکه آندوپلاسمی^۴ و پوشش هسته‌ای سلول کارکردهای مختلفی مانند سنتز پروتئین، ترشح، مهاجرت، تکثیر و مهار آپوپتوز را تحت فشار مکانیکی را انجام می‌دهد (۵). در زمان اعمال تنش مکانیکی به غشای سلول، Piezo1 ورود یون‌های پتاسیم و سدیم را تسهیل می‌کند که به محض ورود این یون‌ها، عملیات ضد التهابی Piezo1 مانند کاهش تولید اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۱ بتا^۵، مونوسیت شیمیوتاکسی ۱ و ۳^۶، مهار فعالیت فاکتور نکروز هسته‌ای

کاپا^۶ و کاهش بیان مولکول‌های چسبنده^۸ مانند مولکول‌های چسبنده عروقی و داخل سلولی^۹ و کاهش فاکتورهای پروتئین واکنشی^{۱۰}، آمیلوئید سرمی^{۱۱}، فیبرونوژن، TNF α ، IL-6 و IL-1b آغاز می‌شود. (۶). Piezo1 سبب رشد سلول‌های چربی بالغ توسط تحریک ترشح فاکتور رشد فبروبلاست^{۱۱} می‌شود که این فاکتور در کاهش توده چربی نقش مهمی دارد (۷). با بررسی تحقیقات و پژوهش‌ها، مشاهده شده است که Piezo1 در اثر انجام فعالیت‌های ورزشی، در کاهش توده چربی نقش مهمی دارد (۸). در تایید این نکته، فعالیت Piezo1 با کاهش تعداد سلول‌های چربی، افزایش التهاب در بافت چربی سفید، کاهش توده چربی و افزایش حساسیت به انسولین منجر به کاهش چاقی می‌شود (۹). از طرفی Piezo1 پژوهشی نیز گزارش کرد Piezo1 با تحریک سلول‌های ماهواره‌ای، فاکتورهای میوزیک مانند Myf-5 یا My در افزایش توده عضلانی تاثیرگذار است (۱۰). پژوهشی گزارش کرد که موش‌های نر دیابتی افزایش معنی‌داری در افزایش بیان ژن Piezo1 متعاقب تمرینات تناوبی شدید تجربه کردند (۱۱). بیچ^{۱۳} و همکاران (۲۰۱۸)، گزارش کردند که با انجام فعالیت‌های ورزشی مکانیزم تنش برشی^{۱۴} در عروق ایجاد می‌شود که با افزایش فعالیت Piezo1 بواسطه‌ی افزایش نیتریک اکساید^{۱۵} همراه است که کاهش فشار خون سیستولیک و دیاستولیک که در حین ورزش بواسطه‌ی فعال شدن کانال‌های کلسمی وابسته به ولتاژ^{۱۶} از مسیر کانال‌های ارتباطی^{۱۷} گزارش شد اما مکانیزم دقیق آن هنوز مشخص نیست (۱۲). پژوهشی‌های دیگری بیان کرد که احتمالاً فعال شدن کانال‌هایی بنام یودا^{۱۸} در فعالیت Piezo1 متعاقب تنش برشی ناشی

7 NF-Kb

8 adhesion molecules

9 ICAM1 – VCAM1

10 C reactive protein

11 Serum amyloid A

12 Fibroblast growth factor 1

13 Beech

14 shear stress

15 Nitric oxide

16 L-type voltage-gated Ca²⁺ channels

17 Gap junction

18 Yoda

1 Pressure-ion channels

2 Inflammatory processes

3 Chronic inflammatory diseases

4 Endoplasmic reticulum

5 IL-1 β

6 monocyte chemo attractant protein (MCP)-1 and

MCP-3

بین بافتی و مسیرهای سیگنالینگ در شرایط توسعه و رشد بافتی و پاسخ به استرس‌های مختلف نظیر فعالیت ورزشی برعهده دارند. سکرئوم‌هایی که در قلب ایجاد می‌شوند، به عنوان کاردیوکاین‌ها شناخته می‌شوند. سلول‌های قلبی از جمله میوسیت‌ها، فیروبیلاست‌ها و سلول‌های پیش ساز عروقی کاردیوکاین‌ها را در پاسخ به تغییرات فیزیولوژیک و شرایط پاتولوژیک محیط قلبی ترشح می‌کنند (۱۸). از جمله کاردیوکاین‌ها می‌توان به عامل شبه فولستاتین-۱^۶ اشاره کرد. FSTL-1 یک میوین یا آدیپوین است که با مکانیسم‌های مختلفی مانند بهبود عملکرد اندوتلیال، سرکوب تکثیر سلول‌های ماهیچه صاف^۷ و کاهش ضخیم شدن شریان، نقش بالقوه‌ای در پیشگیری از تصلب شرایین ایفا می‌کند (۱۹). در کنار پروتئین FSTL-1، نقش‌های حفاظتی و ترمیمی فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از عصب^۸ از طریق تغییرات در فاکتور رشدی اندوتلیال عروقی^۹ بررسی شده است. عامل NDNF یک پروتئین ترشحی گلیکوزیله شده با دومین فیبرونکتین نوع سه است که ابتدا مشخص شد در مغز و نخاع موش‌های مایس بیان می‌شود و به مهاجرت و رشد نورونی هیپوکمپ رت‌ها کمک می‌کند. همچنین، این پروتئین در بازسازی سلول‌های عصبی و ترمیم نورون‌ها بعد از بیماری‌های دژنراتیو عصبی مؤثر است (۲۰). همچنین NDNF از دژنراتیو میوبلاست‌ها محافظت می‌کند که یکی از نقش‌های مهم این فاکتور محسوب می‌شود (۲۱). درباره بیان این پروتئین از سایر بافت‌ها نظیر عضله اسکلتی و عضله قلبی، پژوهش‌ها محدود هستند. دلگادو^{۱۰} و همکاران (۲۰۲۳)، بیان کردند که پروتئین FSTL-1 و NDNF به عنوان مایوکاین می‌توانند از عضله اسکلتی بیان شوند و در اثر فعالیت‌های ورزشی میزان آنها افزایش یابد (۲۲). FSTL-1 و NDNF به واسطه‌ی فعال سازی گیرنده‌های بتا^۳ آدرنژیک^{۱۱}، سبب بیان زن-

از فعالیت ورزشی نقش دارد اما این مکانیزم به مطالعات گسترده-تری نیاز دارد (۱۳، ۱۴). Yoda1 یکی از فعال‌کننده‌های آگونیستی کانال‌های Piezo1 می‌باشد و از طرفی عملکردهای گوناگونی را تنظیم می‌کند که شامل هموستاز اسمزی^۱، حس حرکت در سلول‌های پوششی و احشایی، حس عمقی، جریان خون و هموستاز اپیتلیال و تنظیم فشار خون و حجم گلبول‌های قرمز است. این فعال-کننده با توسط مکانیزم‌های مختلفی از جمله مسیر ROS و فاکتور IL6 با از افزایش جریان کلسیمی ممانعت به عمل می‌آورد که در نهایت در کاهش اتروفی و آپوپتوز سلولی تاثیرگذار است. این مسیر داخل سلولی از تولید التهاب و آتروفی میوکارد و عضلات اسکلتی ممانعت می‌کند (۱۵، ۱۶).

علاوه بر این، فعالیت‌های ورزشی مختلف به عنوان محرکی برای ایجاد سازگاری‌های مختلف در بافت‌های بدن مانند رگرایی^۲ در عضله قلبی مطرح بوده است. رگرایی فرآیندی است که عملکرد اندوتلیوم را به سوی تولید عروق خونی جدید یا شاخه زدن به عروق خونی قلبی سوق می‌دهد. رگرایی، نوعی سازگاری به تحریکات فیزیولوژیکی مانند تمرینات ورزشی است که افزایش نیازهای متابولیکی بافت را جبران می‌کند. در فرآیند رگرایی، آندوتلیوم در پاسخ به محرکهای استرسی گوناگون با واسطه عوامل آنژیوژنیک^۳ (عوامل رگزا) و و آنژیوستاتیکی^۴ (عوامل بازدارنده) عملکرد متفاوت نشان می‌دهد. در شرایط طبیعی، بین عوامل آنژیوژنیک و آنژیوستاتیکی تعادل برقرار است (۱۷). موقعیت‌های پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی از جمله فعالیت‌های ورزشی می‌تواند این تعادل را برهم زند و به عنوان محرکی برای شروع فرآیند آنژیوژنز مطرح هستند. یکی از اثرات فعالیت‌های ورزشی در سطح مولکولی که موجب ایجاد تغییرات فاکتورهای رگرایی می‌شود، ترشح سکرئوم‌ها^۵ (پروتئین‌ها) از سلول‌های عضلانی می‌باشد. این پروتئین‌های ترشحی از سلول‌ها، نقش مهمی را در ارتباطات بین سلولی و

⁶ Follistatin-like factor-1 (FSTL-1)

⁷ Proliferation of smooth muscle cells (SMCs)

⁸ Neuron Derived Neurotropic Factor

⁹ Vascular endothelial growth factor

¹⁰ Delgado

¹¹ Beta 3 adrenergic receptors

¹ Osmotic homeostasis

² angiogenesis

³ angiogenic

⁴ Angiostatic

⁵ Secretomes

گراد و رطوبت نسبی ۴۰ تا ۶۰ و دسترسی کنترل شده به آب و غذا و محیط بهداشتی و رعایت کلیه قوانین مستخرج از دستورالعمل‌های بین‌المللی مصوب در قانون هلسینکی، قرار داشتند. پس از همسان‌سازی وزن آزمودنی‌ها به صورت تصادفی در سه گروه، استقامتی، مقاومتی و کنترل تقسیم‌بندی شدند (جدول ۱).

جدول ۱. آماره‌های گرایش مرکزی و پراگندگی متغیرهای پژوهش

متغیر	گروه‌ها	میانگین	انحراف استاندارد
وزن (گرم)	تمرین	۳۵۶/۵۲	۳۵/۸۸
	استقامتی		
	تمرین مقاومتی	۳۵۵/۷۵	۳۶/۱۱
قد (سانتی‌متر)	کنترل	۳۵۷/۳۷	۳۴/۵۵
	تمرین		
	استقامتی	۲۳/۷۵	۱/۴۸
شاخص توده بدن (گرم/سانتی‌متر ^۲)	تمرین مقاومتی	۲۴/۱۲	۱/۵۵
	کنترل	۲۳/۵۰	۱/۶۴
	تمرین		
بیان ژن Piezo1	استقامتی	۶/۲۵	۰/۲۵
	تمرین مقاومتی	۶/۱۹	۰/۲۲
	کنترل	۶/۴۳	۰/۴۸
بیان ژن Yoda1	تمرین	۳/۰۷	۰/۰۴
	استقامتی		
	تمرین مقاومتی	۳/۱۶	۰/۰۸
مقادیر پروتئین FSTL-1	کنترل	۰/۹۳	۰/۰۷
	تمرین		
	استقامتی	۳/۱۴	۰/۱۲
مقادیر پروتئین NDNF	تمرین مقاومتی	۳/۲۱	۰/۰۴
	کنترل	۰/۹۱	۰/۰۸
	تمرین		
مقادیر پروتئین FSTL-1	استقامتی	۱/۵۳	۰/۲۷
	تمرین مقاومتی	۱/۶۵	۰/۲۷
	کنترل	۰/۷۶	۰/۰۵
مقادیر پروتئین NDNF	تمرین	۳۶۵/۰۰	۱۶/۹۱
	استقامتی		
	تمرین مقاومتی	۳۶۸/۶۲	۱۶/۹۲
کنترل	۱۷۳/۶۰	۱۰/۸۸	

های گیرنده فعال شده با تکثیر کننده پراکسی زوم گاما^۱ و پروتئین جفت نشده^۲ می‌شود که افزایش این دو فاکتور منجر به افزایش حالت ترموژنیک بافت چربی قهوه‌ای^۳ می‌شود و همچنین با فعال کردن آدنوزین مونوفسفات حلقوی^۴ سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های لیپولیزی مانند هورمون حساس به لیپاز^۵ می‌شود که مجموع این تغییرات در کاهش توده چربی و کاهش وزن در افراد چاق مهم هستند (۲۳، ۲۴). جی^۶ و همکاران (۲۰۲۴) گزارش کردند که تمرینات با شدت بالا سبب افزایش سطوح سرمی FSTL-1 در مردان جوان با وزن نرمال می‌شود (۲۵). همچنین دامای^۷ و همکاران (۲۰۲۳) در یک مقاله مروری گزارش کردند که تمرینات تناوبی استقامتی سبب افزایش بیان ژن وسطوح سرمی FSTL-1 می‌شود که این تغییرات با کاهش بروز بیماری‌های قلبی عروقی همسو بود (۲۶).

با توجه به نبود پژوهش‌های انجام گرفته در زمینه‌ی تاثیر فعالیت‌های ورزشی مانند تمرینات استقامتی و مقاومتی و مقایسه این تمرینات بر این فاکتورها و موارد ذکر شده، این تحقیق در نظر دارد به بررسی تغییرات برخی ژن‌های موثر بر رگزایی عضله قلبی متعاقب هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی موش‌های صحرایی نر ویستارچاق پردازد.

روش‌شناسی:

آزمودنی‌های تحقیق: تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نر ویستار چاق با سن هشت هفته و وزن $34/00 \pm 356/61$ (گرم) از انستیتو رازی خریداری شدند. رت‌ها

بر اساس دستورالعمل‌های انجمن حمایت از حیوانات آزمایشگاهی برای انجام اهداف علمی و آزمایشگاهی نگهداری شدند. نمونه‌ها تحت چرخه‌ی خواب و بیداری (۱۲ ساعت روشنای و ۱۲ ساعت تاریکی) و در دمای 23 ± 3 درجه سانتی -

¹ Peroxisome proliferator-activated receptor GAMA

² Uncoupling protein 1

³ Thermogenic state of brown adipose tissue

⁴ Cyclic adenosine monophosphate (AMPK)

⁵ Lipase-sensitive hormone (HSL)

⁶ Ji

⁷ Damay

جدول ۲. پروتکل تمرین استقامتی

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

جدول ۳. پروتکل تمرین مقاومتی

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

جهت تعیین حداکثر سرعت در گروه تمرین استقامتی برای رت‌های نژاد ویستار از آزمون فزاینده‌ی مربوطه پژوهش لینداردو^۱ و همکاران (۲۰۰۷) استفاده شد (۲۷). مراحل این آزمون شامل: ۱۰ مرحله سه دقیقه- ای با سرعت ۰/۳ کیلومتر بر ساعت در مرحله اول بود و در مراحل بعدی ۰/۳ کیلومتر بر ساعت اضافه شد تا جایی که در آخرین مرحله که حیوان قادر به دویدن نبود. این سرعت به عنوان حداکثر سرعت دویدن حیوان ثبت شد. همچنین، در یک هفته پیش از شروع پژوهش، رت‌های گروه استقامتی روی نوارگردان با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و پنج روز در هفته به مدت ۱۰ دقیقه) و گروه مقاومتی، روی نردبان مخصوص موش‌ها (۳۶ پله‌ای با شیب ۵۸ درصد و ارتفاع یک متری) قرار گرفتند تا مرحله‌ی آشناسازی انجام گرفته شود. پروتکل تمرین استقامتی (جدول شماره دو) در گروه استقامتی شامل؛ ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد پیشینه بر روی نوارگردان (سرعت دستگاه بر حسب متر بر دقیقه) و سپس به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۶۰ درصد سرعت پیشینه در دو هفته‌ی اول، ۶۵ درصد سرعت پیشینه در دو هفته‌ی دوم و ۷۰ درصد سرعت پیشینه در هفته‌ی پنجم به بعد بود که در انتها رت‌ها با سرعت ۳۵ تا ۴۵ درصد سرعت پیشینه عملیات سرد کردن را انجام دادند (۲۸). با توجه به سازگاری حیوانات با تمرین و رعایت اصول سازگاری‌های تمرینی و اعمال اصول تمرینی، بعد از چهار هفته از تمرینات، باردیگر از رت‌ها آزمون وامانده ساز گرفته شد و شدت تمرینات بعدی براساس آزمون وامانده ساز جدید تعیین شد. در گروه تمرین مقاومتی (جدول شماره سه)، تمرینات شامل؛ هشت هفته صعود از یک نردبان یک متری با ۳۶ پله با شیب ۸۵ درجه بود. هر جلسه شامل سه ست با پنج تکرار می‌باشد که در فاصله هر تکرار یک دقیقه و در فاصله بین هر ست دو دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. تمرین پس از بستن وزنه به دم رت‌ها، انجام شد. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته شده به رت‌ها ۵۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود که به تدریج ۱۰ درصد در هر هفته افزایش یافت و به ۱۲۰ درصد وزن بدن آن‌ها در هفته پایانی رسید و در صورت امتناع، با تحرکی دستی وادار به صعود شدند (۲۸).

اندازه‌گیری‌های آنترپومتری: وزن بدن حیوانات از طریق ترازوی دیجیتال مارک SECA با حساسیت یک دهم (۰/۱) سنجیده شد. بر اساس منابع موجود، شاخص توده بدن رت‌ها با استفاده از شاخص لی جهت مشخص کردن چاقی در رت‌ها تعیین شد (۲۷).

$$\text{Body mass index (BMI)} = \text{body mass (g)} / \text{length}^2 (\text{cm}^2)$$

¹ Leandro

همان غلظت، الکتروفورز شد. شرایط وسترن بلات برای کنترل منفی برای سایر نمونه‌ها بود با این تفاوت که این نمونه در مجاورت آنتی‌بادی اولیه قرار نگرفت.

از آمار توصیفی جهت دسته‌بندی داده‌های خام و توصیف داده‌ها استفاده شد. از آزمون کولموگروف اسمیرنوف (K-S) برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها و از روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی جهت بررسی تفاوت‌های بین گروهی استفاده شد. سطح معنی داری $P \geq 0/05$ برای آزمون‌های آماری در نظر گرفته شد و تمامی داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ آنالیز شدند.

یافته‌ها

نتایج تحلیل واریانس آنوای یک طرفه (جدول شماره چهار) نشان داد که هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش بیان ژن Piezo1 و Yoda1 و مقادیر پروتئین‌های FSTL-1 و NDNF در رت‌های ویستار نر چاق می‌شود ($P \leq 0/05$). بر همین اساس جهت بررسی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد که (جدول شماره پنج) گزارش شده است. نتایج آزمون آماری تعقیبی توکی نشان داد که بین دو روش تمرینی استقامتی ($P=0/01$) و مقاومتی با گروه کنترل ($P=0/01$) در هر دوش ژن Piezo1 و Yoda1 و مقادیر پروتئین‌های FSTL-1 و NDNF تفاوت معنی داری وجود داشت اما بین دو گروه تجربی تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P=0/055$ ، $P=0/387$ ، $P=0/936$ ، $P=1/00$)

جدول ۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه بیان ژن‌های Piezo1 و Yoda1 و مقادیر پروتئین‌های FSTL-1 و NDNF

متغیرها	جمع مربعات	درجه آزادی	
		معنی داری	میانگین مربع
Piezo1	بین گروهی	۲۹/۵۸۹	۲
	درون گروهی	۲۷۸۹/۹	۱۴/۷۹۵
	کل	۰/۱۲۲	۲۳
Yoda1	بین گروهی	۲۹/۷۱۱	۲۵
	درون گروهی	۳۱/۶۳۳	۱۵/۸۱۷
	کل	۰/۱۹۵	۲۳

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

اندازه‌گیری آزمایشگاهی: به منظور اندازه‌گیری بیان ژن‌ها از روش REAL TIME PCR استفاده شد که مراحل آن بدین صورت بود: طراحی و سنتز پرایمر، استخراج RNA، سنتز cNAD، تکثیر (Amplification) ژن و پایش آن توسط دستگاه REAL TIME PCR بود. طراحی و سنتز پرایمر ژن‌های هدف در این پژوهش شامل ژن‌های Piezo1 و Yoda1 و ژن Glyceraldehtde-3- Phosphate Dehydrogenase GAPDH به عنوان ژن کنترل (Housekeeping) توسط شرکت تکاپو زیست ژن صورت گرفت.

در این پژوهش، بافت عضله قلبی جداشده از هر رت، پس از شستشو دادن با بافر PBS سرد، در یک میکروتیوب به همراه یک میلی‌لیتر بافر لیزکننده سلولی (PIRA (Abcam, Cambrige UK) و یک درصد مهارکننده پروتئازها با دستگاه یکنواخت‌ساز (Sigma-Aldrich, Steinheim, Germany) خرد و یکنواخت شد. سپس برای لیز کردن کامل، به مدت دو دقیقه روی ظرف یخ قرار گرفت. پس از سانتریفیوژ با دور ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه، محلول شناور رویی (supermatnt) گردآوری شد و غلظت پروتئین‌های موجود در آن با استفاده از (Thermofisher) BCA protein assay kit

(Scientific, Waltham, MA, USA) با حساسیت ۰/۲۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر برای مقادیر FSTL-1 و حساسیت ۹/۸۶ نانوگرم بر لیتر برای مقادیر NDNF تعیین شد. لیزات هریک از بافت‌ها به میزان ۶۰ ug روی ژل پلی‌آکریل آمید ۱۰ درصد در شرایط احیاشده الکتروفورز شد. سپس پروتئین‌های الکتروفورز به کاغذ (Polyvinylidene) PVDF (Fluride) منتقل شد و با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اولیه انکوبه شد.

سپس آنتی‌بادی ثانویه HRP-Rabbit برضد آنتی‌بادی اولیه (با رقت ۱/۱۰۰۰ در PBS-T) به مدت یک و نیم ساعت با دستگاه لرزاننده (Shaker) انکوبه شد و دوباره عمل شستشو انجام گرفت. در نهایت با افزودن سوبسترای DAB به کاغذ PVDF، حضور در نمونه‌ها بررسی شد. در کنار نمونه‌ها یک نمونه دیگر از لیزات، به عنوان کنترل منفی با

۰/۷۷۴	گروه تمرین استقامتی	۰/۰۰۱*
	گروه کنترل	
۰/۸۸۷	گروه تمرین مقاومتی	۰/۰۰۱*
	گروه کنترل	
ک ^۲ اختلاف میانگین	NDNF	معنی داری
۳/۶۲	گروه تمرین استقامتی	۱/۰۰
	گروه مقاومتی	
۱۴۱/۴۰	گروه تمرین استقامتی	۰/۰۰۱*
	گروه کنترل	
۱۹۵/۰۲	گروه تمرین مقاومتی	۰/۰۰۱*
	گروه کنترل	

۰/۰۰۸	کل	۳۱/۸۲۸	۲۵
FSTL1	بین گروهی	۴/۲۹۸	۲
۲/۱۴۹		۴۵/۳۶	۰/۰۰۱*
درون گروهی		۱/۰۸۹	۲۳
۰/۴۷	کل	۵/۳۸۷	۲۵
NDNF	بین گروهی	۲۲۹۷۸۲/۲	۲
۱۱۴۸۹۱/۱		۵۲۰/۹۶	۰/۰۰۱*
درون گروهی		۵۰۷۲/۲	۲۳
۲۲۰/۵۳۴	کل	۲۳۴۸۵۴/۵	۲۵

* سطح معنی داری = $P \leq 0.005$

بحث

یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که به دنبال هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی، افزایش بیان ژن Piezo1 در رت‌های نویستار چاق ایجاد شده است ($P=0.001$). اما تفاوت معنی داری بین دو روش تمرینی تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($P=0.055$). نتایج برخی پژوهش‌ها همسو با نتایج این پژوهش یافت شد که شامل نتایج تحقیقات انجام شده توسط؛ فخر فاطمی و همکاران (۲۰۲۳)(۲۹)، چانگ^۱ و همکاران (۲۰۲۱)(۳۰)، بیچ^۲ و همکاران، (۲۰۱۸)(۱۲)، رود^۳ و همکاران، (۲۰۱۷)(۱۳)، سیدا^۴ و همکاران، (۲۰۱۵)(۱۴) بود اما نتایج ناهموسی تاکنون بافت نشد.

برخی پژوهشگران به بررسی کانال‌های فشاری-یونی^۵ مانند کانال‌های Piezo1 در پژوهش‌های خود اشاره کرده‌اند (۳۱-۳۳). شروع فعالیت این کانال‌ها از جمله Piezo1 با کاهش فرآیندهای التهابی^۶ همراه است که در کاهش بروز و پیشرفت بیماری‌های التهابی مزمن^۷ نقش مهمی را ایفا می‌کند (۳۴). با فعالیت این کانال‌ها و ایجاد تغییراتی داخل سلولی از

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

بیان ژن	Piezo1	گروه‌ها	معنی داری
اختلاف میانگین	گروه تمرین استقامتی	۰/۰۹۲	۰/۰۵۵
	گروه مقاومتی		
	گروه تمرین استقامتی	۲/۱۴	۰/۰۰۱*
	گروه کنترل		
بیان ژن Yoda	گروه تمرین مقاومتی	۲/۲۳	۰/۰۰۱*
	گروه کنترل		
	گروه‌ها	اختلاف میانگین	
	معنی داری		
مقادیر پروتئین FSTL-1	گروه تمرین استقامتی	۰/۰۷۲۵	۰/۳۸۷
	گروه مقاومتی		
	گروه تمرین استقامتی	۲/۲۳	۰/۰۰۱*
	گروه کنترل		
مقادیر پروتئین FSTL-1	گروه تمرین مقاومتی	۲/۳۰	۰/۰۰۱*
	گروه کنترل		
	گروه-اختلاف میانگین		
	معنی داری		
ها	گروه تمرین استقامتی	۰/۱۱۲	۰/۹۳۶
	گروه مقاومتی		

¹ Chang

² Beech

³ Rode

⁴ Syeda

⁵ Pressure-ion channels

⁶ Inflammatory processes

⁷ Chronic inflammatory diseases

افزایش بیان ژن Yoda1 نقش داشته است و این تغییرات را می‌توان به کلسیم نسبت داد. ایشیزاوا و همکاران (۲۰۲۲)(۳۷) و بیچ و همکاران (۲۰۱۸)(۱۲)، در پژوهش‌های جداگانه به این مسئله مهر تایید زدند که افزایش کلسیم خارج سلولی موجب افزایش فعالیت Yoda1 و متعاقب آن Piezo1 می‌شود.

پس از بررسی‌های انجام شده و تجزیه و تحلیل داده‌های برگرفته شده از پژوهش، نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش مقادیر پروتئین FSTL1 در رت‌های نروستار چاق شد (P=۰/۰۰۱). در حالی که نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین دو روش تمرینی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P=۰/۹۳۶). نتایج این پژوهش با نتایج جی و همکاران (۲۰۲۴)(۲۵)، دلگادو^۹ و همکاران (۲۰۲۳)(۲۲)، دامای^{۱۰} و همکاران (۲۰۲۲)(۲۶)، اینوئه^{۱۱} و همکاران (۲۰۲۲)(۳۹)، کون^{۱۲} و همکاران (۲۰۲۱)(۴۰)، ژی^{۱۳} و همکاران (۲۰۲۱)(۴۱)، جورجس^{۱۴} و همکاران (۲۰۱۳)(۴۲) و نورهیم^{۱۵} و همکاران (۲۰۱۱)(۴۳) همسو بود اما تاکنون نتیجه ناهمسوئی یافت نشد. پروتئین، شبه فولیستاتین ۱ (FSTL1). این پروتئین‌های همولوگ در تعدیل برهمکنش‌های سلولی با محیط خارج سلولی نقش دارند. امروزه پنج نوع پروتئین شبه فولیستاتین وجود دارد: FSTL1، FSTL2 (FSTL3، FSTL4، FSTL5) که شباهت‌ها و تفاوت‌ها را در حوزه طبقه بندی که نشان دهنده ویژگی آنها است، تعریف کرده اند. همولوگ‌های فولیستاتین تقریباً در تمام سیستم‌ها و بافت‌های اندام بیان می‌شوند؛ دارای فعالیت پاراکرین و اتوکرین هستند و ماهیت بیان آنها بسته به شدت فرآیندهای پاتولوژیک، از جمله بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های دستگاه تنفسی، پیشرفت سرطان و بیماری‌های التهابی تغییر می‌کند. پروتئین شبه فولیستاتین ۱ (FSTL1) یک گلیکوپروتئین ترشح شده است که عمدتاً توسط سلول‌های با منشاء مزانشیمی تولید می‌شود. نشان داده شده است که FSTL1 نقش مهمی

جمله کاهش فاکتورهای تاثیرگذار بر چاقی و مشکلات مربوط به آن، نقش برجسته‌ی این کانال‌ها رویه روز بیشتر می‌شود (۳۵). از محدود تحقیقات انجام شده بر روی این فاکتور، پژوهشی گزارش کرد که مکانیزم‌هایی چون افزایش تنش برشی و آزاد سازی برخی متابولیت‌های درون سلولی مانند کلسیم می‌تواند در تحریک فعالیت و بیان ژن Piezo1، از دلایل اصلی تاثیر فعالیت‌های ورزشی بر این فاکتور باشد (۲۹). پژوهش دیگری نیز عنوان کرد که فعالیت ورزشی با ایجاد تنش برشی^۱، سبب افزایش و افزایش نیتریک اکساید^۲ در افزایش بیان ژن Piezo1 بواسطه‌ی نقش دارد. این پژوهش مکانیزم روشنی را برای این افزایش فعالیت عنوان نکرد اما احتمال داد که فعال شدن کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ^۳ از مسیر کانال‌های ارتباطی^۴ می‌تواند مسیر اصلی در افزایش بیان ژن Piezo1 باشد (۱۲). در تایید این موضوع، لیو^۵ و همکاران (۲۰۲۰) بینا کردند که مسیرهای داخل سلولی مانند کانال‌های ولتاژی دلیل افزایش فعالیت Yoda1 و سپس Piezo1 می‌شود (۳۶). همسو با نتایج این پژوهش‌ها، نتایج پژوهش حاضر نیز افزایش بیان ژن Yoda1 را متعاقب انجام تمرینات استقامتی و مقاومتی مشاهده کرد. بررسی‌های آماری در این پژوهش، نشان داد که هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش بیان ژن Yoda1 در رت‌های نروستار چاق شد (P=۰/۰۰۱) اما بین دو گروه تجربی تفاوت معنی‌دای مشاهده نشد (P=۰/۳۸۷). تاکنون مکانیزم دقیق و روشنی جهت افزایش بیان ژن و فعالیت Yoda1 ارائه نشده است اما برخی پژوهش‌ها با نتایج این پژوهش [ایشیزاوا^۶ و همکاران (۲۰۲۲)(۳۷)، ژانگ^۷ و همکاران (۲۰۲۱)(۳۸)، بیچ^۸ و همکاران، (۲۰۱۸)(۱۲)] همسو بود.

Yoda1 یک کانال حساس به مکانیکی که واسطه‌ی تغییرات سطوح Ca²⁺ در فعال‌سازی مکانیکی است و سبب افزایش بستر عروق خونی می‌شود (۳۲). می‌توان بیان کرد که احتمالاً افزایش سطوح کلسیم در

¹ shear stress

² Nitric oxide

³ L-type voltage-gated Ca²⁺ channels

⁴ Gap junction

⁵ Liu

⁶ Ishizawa

⁷ Zhang

⁸ Beech

⁹ Delgado

¹⁰ Damay

¹¹ Inoue

¹² Kon

¹³ Xi

¹⁴ Görgens

¹⁵ Norheim

در طول جنین زایی دارد. موش‌های فاقد *FSTL1* در بدو تولد به دلیل ناهنجاری‌های رشدی متعدد می‌میرند. در دهه گذشته، *FSTL1* به عنوان یک پروتئین التهابی جدید شناسایی شده است که سنتز سیتوکین‌های پیش التهابی و کموکاین‌ها را توسط سلول‌های ایمنی در شرایط *in vitro* و *in vivo* افزایش می‌دهد. *FSTL1* واسطه وقایع پیش التهابی در مدل‌های حیوانی در بیماری‌های التهابی، به ویژه در آرتрит و چاقی در موش است. *FSTL1* در شرایط التهابی مختلف افزایش می‌یابد و در طول دوره درمان کاهش می‌یابد. بنابراین *FSTL1* ممکن است یک نشانگر زیستی ارزشمند برای چنین بیماری‌هایی باشد (۱۹). سازوکارهای مولکولی افزایش *FSTL1* به درستی درک نشده است اما مسیر پیام‌رسانی Akt باعث افزایش تنظیم مثبت *FSTL1* می‌شود. این درحالی است که افزایش تحریک این مسیر متعاقب تمرینات ورزشی به اثبات رسیده است (۲۶). همسو با نتایج پژوهش حاضر و در تایید نتایج مشاهده شده در این پژوهش، نورهیم و همکاران (۲۰۱۱)، بیان کردند که در آزمودنی‌های تمرین کرده، ۱۱ هفته تمرین مقاومتی تغییرات معناداری را در سطوح ژنی *FST1* ایجاد کند (۴۳). همچنین، جورجیس و همکاران (۲۰۱۳)، گزارش کردند که یک جلسه فعالیت ورزشی حاد منجر به افزایش بیان ژن *FSTL1* شد (۴۲). در پژوهشی که وان‌میجل^۱ و همکاران (۲۰۲۳) انجام دادند، بیان کردند که یکی از متابولیت‌هایی که در اثر تمرینات ورزشی در عضلا اسکلتی بالا می‌رود، *FSTL1* می‌باشد. آنها بیان کردند که احتمالاً هاپوکسی ناشی از تمرینات ورزشی که در عضلات اسکلتی رخ می‌دهد منجر به ترشح این فاکتور می‌شود (۴۴). از طرفی پژوهشی‌هایی گزارش کرد که با افزایش توده عضلانی ناشی از تمرینات استقامتی و مقاومتی، مقادیر پروتئینی *FSTL1* در خون افزایش می‌یابد زیرا آنها بیان کردند که یکی از منابع اصلی ترشح پروتئین *FSTL1*، عضلات اسکلتی می‌باشد (۳۹، ۴۰). در نتیجه می‌توان بیان کرد یکی از سازوکارهای احتمالی افزایش مقادیر پروتئین *FSTL1*، افزایش توده عضلانی باشد. البته از محدودیت‌های این پژوهش، عدم اندازه‌گیری توده عضلانی به علت محدودیت روش‌های آزمایشگاهی بود. در مجموع می‌توان بیان کرد که تمرینات استقامتی و مقاومتی با ایجاد تغییرات داخل و خارج سلولی که نیاز به بررسی‌های بیشتر در تحقیقات

آینده احساس می‌شود، افزایش بیان ژن *FSTL1* را در رت‌های نروستار چاق را سبب شود و در ایجاد این تغییرات در کاهش عوارض ناشی از چاقی تاثیرگذار باشند.

پس از بررسی‌های انجام شده و تجزیه و تحلیل داده‌های برگرفته شده از پژوهش، نتایج پژوهش حاضر نشان داد هشت هفته تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب افزایش مقادیر پروتئین *NFDF* در رت‌های نروستار چاق شد (۰/۰۱/P). در حالی که نتایج تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین دو روش تمرینی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (۱/۰۰/P). نتایج این پژوهش با نتایج پینکارد^۲ و همکاران (۲۰۲۱) (۴۵)، عرب‌زاده و همکاران (۲۰۲۰) (۴۶) همسو بود اما با نتایج طلوعی‌آذر و همکاران (۱۳۹۷) (۴۷) ناهمسو بود. دلیل اختلاف نتایج پژوهش حاضر با نتایج آنها، مدت زمان پروتکل پژوهشی و نوع رت‌های مورد استفاده بود. طلوعی‌آذر و همکاران (۱۳۹۷)، به بررسی تاثیر تمرینات استقامتی به مدت شش هفته بر روی مقادیر پروتئین *NFDF* رت‌های نرسالم پرداختند در حالی مدت زمان پژوهش حاضر هشت هفته بر روی رت‌های نروستار چاق بود. فاکتور نوروتروفیک مشتق از نورون^۳ یک پروتئین ترشحی است که دارای دامنه‌های فیبرونکتین نوع III است. *NDNF* در ابتدا به عنوان یک عامل نوروتروفیک که توسط نورون‌ها تولید می‌شود، شناسایی شد (۲۱). این فاکتور از طریق مسیر *Akt/Nose* سبب تحریک آنژیوژنز اندوتلیالی می‌شود. برخی تحقیقات گزارش کردند که هاپوکسی یکی از دلایل اصلی تحریک تولید در سطوح بیان ژن و پروتئین *NFDF* است (۲۱، ۴۸). در برخی مقالات نیز گزارش شده است که تمرینات استقامتی و مقاومتی سبب هاپوکسی می‌شود. با بررسی بیوشیمیایی و استدلال‌های علمی، می‌توان بیان کرد که احتمالاً هاپوکسی ناشی از فعالیت‌های استقامتی و مقاومتی دلیل افزایش مقادیر پروتئین *NFDF* شده است. برخی تحقیقات نشان داد که *NDNF* تشکیل مویرگی را با افزایش در فسفوریلاسیون *eNOS* افزایش داد. بنابراین، فعال‌سازی مسیرهای سیگنال دهی اندوتلیال *FAK/Akt/eNOS* با واسطه *NDNF* ممکن است به افزایش افزایش کاردیوسیت‌ها و هاپیرتروفی کمک کند و در نتیجه منجر به بهبود

² Pinckard

³ Neuron-derived neurotrophic factor (NDNF)

¹ van Meijel

استقامتی و مقاومتی یافت نشد که این مسئله را برای انجام تحقیقات دیگر برای پژوهشگران برجسته می‌کند.

نتیجه‌گیری

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

تشکر و قدردانی

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

تضاد منافع

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

اختلالات ناشی از چاقی شود. گزارش‌های اخیر همچنین نشان داد که NDNF سیگنال‌دهی و پاسخ سلول‌های اندوتلیال را از طریق مکانیسم وابسته به اینترگرین ارتقا می‌دهد که این تغییرات با افزایش آنژیوزن و خون‌رسانی جهت بهبود سوخت‌رسانی برای متابولیسم سلولی مفید است در نتیجه در افراد چاق تاثیرگذار است (۴۵). برخی تحقیقات گزارش کردند این پروتئین می‌تواند بازسازی قلب را در حالت نرمال و بیماری‌های قلبی از طریق توانایی آن در تعدیل آپوپتوز میوکارد و رگ‌زایی با اثر مستقیم بر کاردیومیوسیت‌ها و عملکرد سلول‌های اندوتلیال بهبود ببخشد. از آنجایی که Akt و پروتئین کیناز فعال شده با AMP تنظیم کننده‌های مهمی هستند که از کاردیومیوسیت‌ها در برابر آپوپتوز محافظت می‌کنند، افزایش NDFD سطوح فسفوریلاسیون Akt و پروتئین کیناز فعال شده با AMP را افزایش می‌دهد که این تغییرات در افزایش هایپرتروفی کاردیومیوسیت‌ها تاثیر دارد که به نقش مهم NDFD در عضلات قلبی اشاره دارد (۴۹، ۵۰). با توجه به اینکه تحقیقات کمی بر روی این فاکتور متعاقب تمرینات ورزشی انجام شده است، مکانیسم و دلایل دیگری جهت بررسی دلیل احتمالی NDFD متعاقب تمرینات

References

- Ma K, Zhang Y, Zhao J, Zhou L, Li M. Endoplasmic reticulum stress: bridging inflammation and obesity-associated adipose tissue. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1381227.
- Varra F-N, Varras M, Varra V-K, Theodosios-Nobelos P. Molecular and pathophysiological relationship between obesity and chronic inflammation in the manifestation of metabolic dysfunctions and their inflammation-mediating treatment options. *Molecular Medicine Reports*. 2024;29(6):1-27.
- Karkempetzaki AI, Ravid K. Piezo1 and Its Function in Different Blood Cell Lineages. *Cells*. 2024;13(6):482.
- Xie M, Cao H, Qiao W, Yan G, Qian X, Zhang Y, et al. Shear stress activates the Piezo1 channel to facilitate valvular endothelium-oriented differentiation and maturation of human induced pluripotent stem cells. *Acta Biomaterialia*. 2024;178:181-95.
- Tadge T, Pattewar A, More N, Babu SS, Velyutham R, Kapusetti G. The Role of Piezo1 and Piezo2 Proteins in Tissue Engineering: A Comprehensive Review. *Engineered Regeneration*. 2024.
- Chen W, Zhang H. Elucidating the mechanism of IL-1 β -Mediated Piezo1 expression regulation of chondrocyte autophagy and apoptosis via the PI3K/AKT/mTOR signaling Pathway. *Tissue and Cell*. 2024;86:102291.
- Ogino S, Yoshikawa K, Nagase T, Mikami K, Nagase M. Roles of the mechanosensitive ion channel Piezo1 in the renal podocyte injury of experimental hypertensive nephropathy. *Hypertension Research*. 2024;47(3):747-59.
- Duan X, Liu R, Xi Y, Tian Z. The mechanisms of exercise improving cardiovascular function by stimulating Piezo1 and TRP ion channels: a systemic review. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2024:1-19.
- Lichtenstein L, Cheng CW, Evans EL, Gaunt HJ, Bartoli F, Chuntharpursat-Bon E, et al. PIEZO1 force sensing controls global lipid homeostasis. *bioRxiv*. ۲۳/۵۵۰۱۹۸. ۲۰۲۳:۲۰۲۳/۰۷.
- Hirano K, Tsuchiya M, Shiomi A, Takabayashi S, Suzuki M, Ishikawa Y, et al. The mechanosensitive ion channel PIEZO1 promotes satellite cell function in muscle regeneration. *Life Science Alliance*. 2023;6(2).
- Fakhr Fatemi H, Rezaeian N, Karimi M. Effect of High Intensity Interval Training on Adipose Tissue Levels of Piezo1 and Insulin Resistance Index in Diabetic Rats. *Journal of Animal Research (Iranian Journal of Biology)*. 2023;36(4):309-21.
- Beech DJ. Endothelial Piezo1 channels as sensors of exercise. *The Journal of Physiology*. 2018;596(6):979-84.

- .۱۳ Rode B, Shi J, Endesh N, Drinkhill MJ, Webster PJ, Lotteau SJ, et al. Piezo1 channels sense whole body physical activity to reset cardiovascular homeostasis and enhance performance. *Nature communications*. 2017;8(1):350.
- .۱۴ Syeda R, Xu J, Dubin AE, Coste B, Mathur J, Huynh T, et al. Chemical activation of the mechanotransduction channel Piezo1. *elife*. 2015;4:e07369.
- .۱۵ Mirzoev T, Sergeeva K, Tyganov S, Kalashnikov V, Shenkman B. Analysis of the Role of Piezo1 Channels in Mechano-Anabolic Coupling in Rat Soleus Muscle. *Biologičeskie membrany*. 2023;40(5):362-9.
- .۱۶ Malko P, Jia X, Wood I, Jiang LH. Piezo1 channel-mediated Ca^{2+} signaling inhibits lipopolysaccharide-induced activation of the NF- κ B inflammatory signaling pathway and generation of TNF- α and IL-6 in microglial cells. *Glia*. 2023;71(4):848-65.
- .۱۷ Payne S, Neal A, De Val S. Transcription factors regulating vasculogenesis and angiogenesis. *Developmental Dynamics*. 2024;253(1):28-58.
- .۱۸ Sharma B, Sehrawat H, Gupta V. Advances in regenerative medicines based on mesenchymal stem cell secretome. *Computational Biology for Stem Cell Research: Elsevier*; 2024. p. 175-85.
- .۱۹ Celik E, Akbaba G, Edgunlu T, Akbaba E, Pirincci F, Cinar N, editors. Serum Follistatin-Like-1 (FSTL-1) Levels in Gestational Diabetes and The Role of FSTL-1 Gene Polymorphism in the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Endocrine Abstracts*; 2023: Bioscientifica.
- .۲۰ Gliwińska A, Czubińska-Lada J, Więckiewicz G, Świętochowska E, Badeński A, Dworak M, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in diagnosis and treatment of epilepsy, depression, schizophrenia, anorexia nervosa and Alzheimer's disease as highly drug-resistant diseases: a narrative review. *Brain Sciences*. 2023;13(2):163.
- .۲۱ Ozaki Y, Ohashi K, Otaka N, Ogawa H, Kawanishi H, Takikawa T, et al. Neuron-derived neurotrophic factor protects against dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2022;593:5-12.
- .۲۲ Delgado-Peraza F, Nogueras-Ortiz C, Simonsen AH, Knight DLD, Yao PJ, Goetzl EJ, et al. Neuron-derived extracellular vesicles in blood reveal effects of exercise in Alzheimer's disease. *Alzheimer's research & therapy*. 2023;15(1):156.
- .۲۳ Iu ECY, Chan CB. Is brain-derived neurotrophic factor a metabolic hormone in peripheral tissues? *Biology*. 2022;11(7):1063.
- .۲۴ Joki Y, Ohashi K, Yuasa D, Shibata R, Kataoka Y, Kambara T, et al. Neuron-derived neurotrophic factor ameliorates adverse cardiac remodeling after experimental myocardial infarction. *Circulation: Heart Failure*. 2015;8(2):342-51.
- .۲۵ Ji M, Cho C, Lee S. Acute effect of exercise intensity on circulating FGF-21, FSTL-1, cathepsin B, and BDNF in young men. *Journal of Exercise Science & Fitness*. 2024;22(1):51-8.
- .۲۶ Damay VA, Setiawan S, Lesmana R, Akbar MR, Lukito AA. Effects of moderate intensity aerobic exercise to FSTL-1 regulation in atherosclerosis: a systematic review. *International Journal of Angiology*. 2023;32(01):001-10.
- .۲۷ Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, MANHAS-DE-CASTRO R, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for wistar rats based on maximal oxygen consumption. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2007;21(3):751-6.
- .۲۸ Akbari M, Rashid Lamir A, Bijeh N, Hosseini Kakhk A. The Effect of Eight-Week Endurance, Resistance and High-Intensity Interval Training on SREBP-1 and 12.13-diHome Gene Expression in Male Obese Vistar Rats. *Journal of Sport Biosciences*. 2023;15(1):89-104.
- .۲۹ Fakhr Fatemi H, Rezaeian N, Karimi M. Effect of High Intensity Interval Training on Adipose Tissue Levels of Piezo1 and Insulin Resistance Index in Diabetic Rats. *Journal of Animal Research (Iranian Journal of Biology)*. ۲۰۲۳.
- .۳۰ Chang X, Xu S, Zhang H. Regulation of bone health through physical exercise: Mechanisms and types. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;13:1029475.
- .۳۱ Schröder A, Neher K, Krenmayr B, Paddenberg E, Spanier G, Proff P, et al. Impact of PIEZO1-channel on inflammation and osteoclastogenesis mediated via periodontal ligament fibroblasts during mechanical loading. *European Journal of Oral Sciences*. 2023;131(1):e12913.
- .۳۲ Yang Q, Li X, Xing Y, Chen Y. Piezo1, a novel therapeutic target to treat pulmonary arterial hypertension. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:88.
- .۳۳ Hong R, Yang D, Jing Y, Chen S, Tian H, Yang Y. PIEZO1-Related Physiological and Pathological Processes in CNS: Focus on the Gliomas. *Cancers*. 2023;15(3):883.
- .۳۴ Tang H, Zeng R, He E, Zhang I, Ding C, Zhang A. Piezo-Type Mechanosensitive Ion Channel Component 1 (Piezo1): A Promising Therapeutic Target and Its Modulators: Miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2022;65(9):6441-53.
- .۳۵ Cheng H, Zhong W, Wang L, Zhang Q, Ma X, Wang Y, et al. Effects of shear stress on vascular endothelial functions in atherosclerosis and potential therapeutic approaches. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;158:114198.

۳۶. Liu S, Pan X, Cheng W, Deng B, He Y, Zhang L, et al. Tubeimoside I antagonizes Yoda1-evoked Piezo1 channel activation. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11:768.
۳۷. Ishizawa R, Hotta N, Kim HK, Iwamoto GA, Vongpatanasin W, Mitchell JH, et al. Yoda1-induced Piezo1 Channel Activity In Group Iv Muscle Afferents Of Type 2 Diabetic Rats. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2022;54(9S):379.
۳۸. Zhang Y, Su S-a, Li W, Ma Y, Shen J, Wang Y, et al. Piezo1-mediated mechanotransduction promotes cardiac hypertrophy by impairing calcium homeostasis to activate calpain/calcineurin signaling. *Hypertension*. 2021;78(3):647-60.
۳۹. Inoue K, Fujie S, Horii N, Yamazaki H, Uchida M, Iemitsu M. Aerobic exercise training-induced follistatin-like 1 secretion in the skeletal muscle is related to arterial stiffness via arterial NO production in obese rats. *Physiological Reports*. 2022;10(10):e15300.
۴۰. Kon M, Ebi Y, Nakagaki K. Effects of acute sprint interval exercise on follistatin-like 1 and apelin secretions. *Archives of physiology and biochemistry*. 2021;127(3):223-7.
۴۱. Xi Y, Hao M, Liang Q, Li Y, Gong D-W, Tian Z. Dynamic resistance exercise increases skeletal muscle-derived FSTL1 inducing cardiac angiogenesis via DIP2A-Smad2/3 in rats following myocardial infarction. *Journal of Sport and Health Science*. 2021;10(5):594-603.
۴۲. Görgens SW, Raschke S, Holven KB, Jensen J, Eckardt K, Eckel J. Regulation of follistatin-like protein 1 expression and secretion in primary human skeletal muscle cells. *Archives of physiology and biochemistry*. 2013;119(2):75-80.
۴۳. Norheim F, Raastad T, Thiede B, Rustan AC, Drevon CA, Haugen F. Proteomic identification of secreted proteins from human skeletal muscle cells and expression in response to strength training. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011;301(5):E1013-E21.
۴۴. van Meijel RL, Vliex LM, Hartwig S, Lehr S, Al-Hasani H, Blaak EE, et al. The impact of mild hypoxia exposure on myokine secretion in human obesity. *International Journal of Obesity*. 2023;47(6):520-7.
۴۵. Pinckard K. *Multi-Faceted Mechanisms of Exercise to Improve Metabolic and Cardiac Health: The Ohio State University*; 2021.
۴۶. Arabzadeh E, Samadian Z, Tofiqi A, Tolouei Azar J. Alteration of follistatin-like 1, neuron-derived neurotrophic factor, and vascular endothelial growth factor in diabetic cardiac muscle after moderate-intensity aerobic exercise with insulin. *Sport sciences for health*. 2020;16:491-9.
۴۷. Tolo Azarjavad, Tofiqi Asghar *, Arabzadeh Ahsan. (2018). The effect of six weeks of endurance training on FSTL-1, NDNF, VEGF proteins and changes in the heart muscle of healthy male rats. *Sports Physiology*. 169-186.
۴۸. Ohashi K, Enomoto T, Joki Y, Shibata R, Ogura Y, Kataoka Y, et al. Neuron-derived neurotrophic factor functions as a novel modulator that enhances endothelial cell function and revascularization processes. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(20):14132-44.
۴۹. Sethi S, Madden B, Moura MC, Singh RD, Nasr SH, Hou J, et al. Membranous nephropathy in syphilis is associated with neuron-derived neurotrophic factor. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2023;34(3):374-84.
۵۰. Hong H, Su J, Huang C, Lu X, Cui Z. Comprehensive insights into the function and molecular and pharmacological regulation of neuron-derived orphan receptor 1, an orphan receptor. *Frontiers in Pharmacology*. 2022;13:981490.

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

Received: 23/03/2024 - Accepted: 09/05/2024

Fariba Derakhshandehfar¹
Jamshid Banaei Borojeni²
Saeed Keshavarz^{2*}
Elham Eftekhari²

¹PhD candidate, Sport Medicine
Research Center, Najafabad Branch,
Islamic Azad University,
Najafabad.Iran.

²Assistant professor, Sport Medicine
Research Center, Najafabad Branch,
Islamic Azad University,
Najafabad.Iran.

Email: keshavarz1357@gmail.com

Abstract

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

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

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

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

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

Keywords: Telecommuting, Job Satisfaction, Techno-Stress, Job Motivation

¹ PhD candidate, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad.Iran.

² Assistant professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad. Iran.