Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences

Dejdar, et al. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2025;46(6):
doi: 10.34172/mj.025.33519
https://mj.tbzmed.ac.ir

TUOMS PRESS

Original Article

Effects of Aerobic Exercise and Pomegranate Peel Extract on the Gene Expression of PI3K and mTOR Proteins Related to Cardiac Hypertrophy in the Heart of Obese Female Rats

In Press

Negin Dejdar[1], Hasan Matinhomaee[1*], Hossein Fatolahi[2]

[1]Department of Sports Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2]Department of Exercise Physiology, Pardis Branch, Islamic Azad University, Pardis, Iran

ARTICLE INFO

Article History:
Received: 9 Nov 2023
Accepted: 13 Dec 2023
ePublished: 24 Nov 2024

Keywords:
- Cardiac Hypertrophy
- Pomegranate Peel Extract
- Exercise
- PI3K Gene Expression
- mTOR Gene Expression

Abstract

Background. Obesity is a spreading disease that can lead to various heart diseases. Performing aerobic exercises and taking antioxidant supplements can prevent the pathological conditions of heart disease. Therefore, this research aimed to study the effect of aerobic exercise and consumption of pomegranate peel extract alone or in combination with each other on the expression of PI3K and MTOR genes related to cardiac hypertrophy in obese female rats.

Methods. In this experimental study, 30 female Wistar rats with an average weight of 180 ± 20 g were randomly divided into healthy control, obese control, obese + extract, obese + exercise, and obese + exercise + extract. The aerobic training program reached 50% VO_2max and 65% VO_2max in the first and last weeks, respectively. The rats were fed with the pomegranate peel extract by gavage at 60 mg per kg of body weight.

Results. Although there was a significant difference in the heart weight of rats in the exercise group compared to other groups ($P < 0.05$), no significant difference was observed in the expression of PI3K genes between the studied groups. However, the exercise intervention could significantly increase the expression of the mTOR gene in comparison with the other obese groups.

Conclusion. Despite the significant increase in heart weight in the exercise group and the combination of exercise and extract, no significant change was observed in the PI3K gene expression after exercise and consumption of the pomegranate peel extract, but mTOR gene expression. After exercise intervention, there was a significant difference compared to non-exercise groups, which is probably one of the mechanisms involved in heart hypertrophy. Therefore, it seems that to obtain stronger results on the effects of both PI3K and mTOR genes, other factors such as training conditions, including duration, intensity, number of repetitions, recovery time, and conditions of subjects, should also be taken into consideration. In addition, the conditions of taking antioxidant supplements, for example, their duration or dosage, should be studied more.

Practical Implications. Cardiac complications caused by obesity can probably be prevented with proper exercise and an effective dose of the pomegranate peel extract.

How to cite this article: Dejdar N, Matinhomaee H, Fatolahi H. Effects of Aerobic Exercise and Pomegranate Peel Extract on the Gene Expression of PI3K and mTOR Proteins Related to Cardiac Hypertrophy in the Heart of Obese Female Rats. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2025;46(6): doi: 10.34172/mj.025.33519. Persian.

Extended Abstract

Background

Obesity is a complex problem that has an important impact on people's health, and its prevalence is increasing. A wide set of molecular mechanisms underlie obesity cardiomyopathy. Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) and the

*Corresponding author; Email: hasanmatinhomaee@gmail.com
© 2025 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

mammalian target of rapamycin (mTOR) are two important factors involved in heart health. The PI3K/protein kinase B signaling pathway plays an important role in regulating multiple physiological functions through the activation of downstream factors and the modulation of cell cycle transition, growth, and proliferation.

Regular physical activity can also improve heart function in heart failure patients. In addition, pomegranate and its peel have many antioxidant properties. There are very few studies related to the effect of aerobic exercise and the consumption of pomegranate peel extract on the physiological function and hypertrophy of the heart. Therefore, the purpose of the present study was to investigate the effect of aerobic exercise and the consumption of pomegranate peel extract on the expression of PI3K and mTOR genes in the heart tissue of obese female rats.

Methods

All animals were kept at a temperature of 22 ± 3 degrees Celsius with 12 hours of light and 12 hours of darkness in standard-size polycarbonate cages (3 rats per cage) with free access to standard food and water. The method of feeding with palm oil was used to induce an obesity model in all groups (except the healthy group), was performed using the method of feeding with palm oil. In the healthy group, all rats were given palm oil orally by the gavage method for 4 weeks with a dose of 0.5 mL per 100 g of the rats' body weight and 5 days a week.

An aerobic exercise program was performed for 4 weeks with moderate intensity. Accordingly, training intensity reached 50% of maximum oxygen consumption (VO_2max) in the first week and 65% of VO_2max in the last week. To acclimatize the rats, before starting the main training program, a one-week adaptation exercise was performed at a speed of 9 m/minute and a time of 20 minutes. The duration of the aerobic training was fixed for 20 minutes, and the intensity of the training speed on the first day increased from 16 m/minute to 226 m/minute on the last day. Forty-eight hours after the last intervention, the rats were anesthetized, and gene expression was measured in the heart tissue by the real-time polymerase chain reaction method. The groups were compared using a one-way analysis of variance and then Tukey's test, and $P \leq 0.05$ was considered statistically significant in all comparisons. The results are expressed as means ± standard deviations.

Results

The weight of animals in the obese group increased significantly compared to the control group, but this difference was not significant in comparison to other groups ($P < 0.05$, Figure 1). Furthermore, the weight of the heart in both exercise and exercise + extract groups had a significant increase compared to the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference compared to the other groups (Figure 2). However, the ratio of heart weight to body weight was significantly decreased in the obese and obese + extract groups in comparison to the other groups ($P < 0.05$, Figure 2). The results demonstrated that the expression of the PI3K gene in the obese group was significantly reduced compared to the control group. However, exercise and the combination of exercise with the extract could not cause a significant increase in the expression of this gene (Figure 4). Based on the results, the mTOR gene expression of the heart tissue at the end of the period was significantly higher in the groups receiving exercise alone or with pomegranate peel extract than in the obese control group (Figure 4).

Conclusion

Data analysis revealed that the use of a combination of exercise and pomegranate peel extract or alone had no significant effect on the expression of the PI3K gene, but the same interventions could significantly increase the expression of the mTOR gene in the hearts of the studied groups. Contrary to the results of the present study, some studies conducted on the heart have reported a significant increase in PI3K gene expression during continuous submaximal exercise.

Regarding the role of antioxidant supplements, no research was found to investigate the effect of the pomegranate peel supplement alone or together with exercise on the gene expression of proteins

responsible for cardiac hypertrophy. However, in one study, PI3K gene expression was increased in the heart tissue following aerobic physical activity and octopamine supplementation in male rats. In the present study, exercising alone or together with the pomegranate peel extract had a significant change in mTOR gene expression. Oxidative stress plays an important role in the development of cardiovascular diseases. Various therapeutic strategies have been developed to target oxidative stress. Although studies have shown the beneficial effects of antioxidant therapy in various cardiovascular diseases, training conditions can influence the results of these studies. Therefore, it is necessary to research different amounts of pomegranate peel extract or other types of exercise in the obesity model to prevent or treat heart diseases more effectively.

دژدار و همکاران. *مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز*.
doi: 10.34172/mj.025.33519
https://mj.tbzmed.ac.ir

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین هوازی و عصاره پوست انار بر بیان ژن‌های PI3K و MTOR مرتبط با هیپرتروفی قلب در رت‌های ماده چاق

In Press

نگین دژدار[1]، حسن متین‌همائی[1*]، حسین فتح‌الهی[2]

[1]گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[2]گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد پردیس، دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۲/۹/۸
پذیرش: ۱۴۰۲/۹/۲۲
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۹/۴

کلیدواژه‌ها:
- هیپرتروفی قلبی
- عصاره‌ی پوست انار
- ورزش
- بیان ژن PI3K
- بیان ژن mTOR

چکیده

زمینه. چاقی یک بیماری در حال گسترش است که می‌تواند منجر به انواع بیماری‌های قلبی شود. انجام تمرین‌های هوازی همراه با مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی می‌تواند از شرایط پاتولوژیک بیماری‌های قلبی جلوگیری کند. بنابراین هدف از تحقیق حاضر، مطالعه تأثیر تمرین هوازی و مصرف عصاره پوست انار به‌تنهایی و یا در ترکیب با همدیگر بر بیان ژن‌های PI3K و MTOR مرتبط با هیپرتروفی قلب در رت‌های ماده چاق بود.

روش‌کار. در این مطالعه تجربی، تعداد ۳۰ رت ماده از نژاد ویستار با میانگین وزن ۲۰±۱۸۰ گرم به‌صورت تصادفی به ۵ گروه ۱) کنترل سالم، ۲) کنترل چاق، ۳) چاق +عصاره، ٤) چاق+ورزش و ۵) چاق+ورزش+عصاره تقسیم شدند. برنامه تمرینی هوازی در هفته‌ی اول ۵۰ درصد VO_2max و در هفته‌ی آخر به ۶۵ درصد VO_2max رسید. عصاره‌ی پوست انار به روش گاواژ با دوز ٦۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به رت‌ها خورانده شد.

یافته‌ها. با اینکه تفاوت معنی‌دار در وزن قلب رت‌های گروه ورزش با دیگر گروه‌ها وجود داشت ($P<$۰/۰۵) تفاوت معنی‌دار در بیان ژن‌های PI3K بین گروه‌های موردمطالعه مشاهده نگردید ولی مداخله ورزش توانست بیان ژن mTOR را در مقایسه با گروه‌های چاق دیگر به‌طور معنی‌دار افزایش دهد.

نتیجه‌گیری. علیرغم افزایش معنی‌دار وزن قلب در گروه‌های ورزش و ترکیب ورزش و عصاره، تغییر معنی‌داری در بیان ژن PI3K به دنبال انجام تمرین هوازی و مصرف عصاره‌ی پوست انار مشاهده نشد، ولی بیان ژن mTOR به دنبال مداخله ورزش، افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه‌های غیرورزشی داشت که احتمالاً یکی از مکانیسم‌های مؤثر درگیر در هیپرتروفی قلب می‌باشد. بنابراین به نظر می‌رسد جهت به دست آوردن نتایج قوی‌تر در تأثیرگذاری هر دو ژن PI3K و mTOR باید عوامل دیگری همچون شرایط تمرینی مثل مدت‌زمان، شدت، تعداد تکرارها، زمان ریکاوری و شرایط آزمودنی‌ها را باید در نظر گرفت. همچنین باید مطالعات بیشتری در مورد شرایط مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان‌مثال مدت‌زمان و یا دوز مصرف آن‌ها صورت گیرد.

پیامدهای عملی. با احتمال قوی می‌توان با تمرین ورزشی مناسب و دوز مؤثر عصاره پوست انار از عوارض قلبی ناشی از چاقی جلوگیری کرد.

مقدمه

چاقی یک معضل پیچیده اجتماعی می‌باشد که تأثیر مهمی بر سلامت مردم در سراسر جهان دارد و شیوع آن در حال افزایش است. این نتیجه یک تعامل پیچیده از عوامل، شامل استعداد ژنتیکی، رژیم غذایی، متابولیسم و فعالیت بدنی است. این مشکل می‌تواند چندین عارضه شدید مانند سندرم متابولیک، دیابت‌نوع ۲، اختلال عملکرد قلبی- عروقی و فشارخون بالا را به همراه داشته باشد.[1] نارسایی قلبی یکی از مهم‌ترین عوارض چاقی در حال گسترش است و به‌عنوان یک تهدید بزرگ برای سلامتی مطرح می‌باشد. شواهد اپیدمیولوژیک، بالینی و تجربی وجود یک بیماری منحصربه‌فرد به نام "کاردیومیوپاتی چاقی" را تأیید می‌کند که

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: hasanmatinhomaee@gmail.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز CC BY 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مستقل از فشارخون بالا، بیماری عروق کرونر قلب و سایر بیماری‌های قلبی ایجاد می‌شود.[۲]

مجموعه وسیعی از مکانیسم‌های پاتولوژیک مانند اختلال عملکرد بافت چربی، التهاب سیستمیک، اختلالات متابولیک (مقاومت به انسولین، انتقال غیرطبیعی گلوکز، افزایش اسیدهای چرب آزاد، سم‌زدایی اسیدآمینه‌ها و سمیت چربی‌ها)، استرس‌اکسیداتیو، نقص اتوفاژی/میتوفاژی، فیبروز میوکارد، کاهش ذخیره جریان کرونری، بیماری میکروواسکولار عروق کرونر و اختلال اندوتلیال، زمینه‌ساز علت کاردیومیوپاتی چاقی هستند.[۳] آنزیم‌های PI3K و mTOR دو عامل بسیار مهم درگیر در سلامتی قلب هستند. به‌طور خاص، PI3-کینازها خانواده‌ای از کینازهای درون‌سلولی هستند که بر اساس همسانی توالی و انتخاب سوبسترا به سه کلاس (کلاس I، II و III) تقسیم می‌شوند.[۴] کلاس I، خانواده اصلی آنزیم‌های PI3K است و بر اساس گیرنده‌های فعال‌شده، بیشتر به کلاس IA و کلاس IB تقسیم می‌شود.[۵] مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT نقش مهمی در تنظیم عملکردهای فیزیولوژیک از طریق فعال‌سازی عوامل پایین‌دست و مدولاسیون انتقال چرخه سلولی، رشد و تکثیر دارد.[۶] این مسیر از طریق تنظیم اندازه و بقای کاردیومیوسیت‌ها، فرآیندهای رگ‌زایی و همچنین پاسخ‌های التهابی در پاتوژنز چندین اختلال انسانی مانند بیماری‌های قلبی مشارکت می‌کند.[۷] مسیر سیگنالینگ AKT/PI3K بیش از ۱۰۰ سوبسترای مهم ازجمله mTOR را فعال می‌کند.[۸] مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR یک مسیر سیگنالینگ مهم در مسیرهای بیولوژیک مانند رشد کاردیومیوسیت همراه با افزایش سنتز پروتئین یا کاهش تخریب پروتئین است. سیگنال دهی از طریق mTORC توسط اسیدهای آمینه، انسولین و فاکتورهای رشد فعال می شود و به دلیل کمبود مواد مغذی یا انرژی مختل می گردد. mTOR می‌تواند به‌واسطه تمرینات ورزشی فعال‌شده و منجر به هر دو هیپرتروفی فیزیولوژیک و پاتولوژیک در پاسخ به سیگنالینگ بیوشیمیایی-مکانیکی و سوخت و ساز شود.[۹] mTOR چندین سیگنال درون‌سلولی و خارج سلولی درگیر در تنظیم فرآیندهای آنابولیک و کاتابولیک را ادغام می‌کند. mTOR به دو کمپلکس ماکرومولکولی به نام‌های mTORC1 و mTORC2 مونتاژ می‌شود که تنظیم‌کننده‌ها، سوبستراها و عملکردهای متفاوتی دارند.[۱۰] هر دو mTORC1 و mTORC2 برای پیشبرد رشد قلبی و سازگاری قلبی با استرس، مانند فشار اضافه‌بار، ضروری هستند. بااین‌حال، فعال‌سازی مداوم و تنظیم‌نشده mTORC1 در قلب هنگام استرس مضر است و به توسعه و پیشرفت بازسازی قلب و کاردیومیوپاتی‌های ژنتیکی و متابولیک کمک می‌کند.[۱۱] فعالیت بدنی منظم همراه با تمرین‌های هوازی و تقویت عضلانی از بروز و پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی محافظت می‌کند و می‌تواند عملکرد قلبی را در بیماران نارسایی قلبی بهبود بخشد. در دهه گذشته پیشرفت قابل‌توجهی در شناسایی مکانیسم‌های برنامه‌ریزی مجدد و تجدید قلب ازجمله افزایش ظرفیت تکثیر ناشی از فعالیت ورزشی کاردیومیوسیت‌ها و سلول‌های پیش‌ساز آن انجام شده است.[۱۲] مکانیسم‌های درون‌سلولی مختلفی این اثرات مثبت بر عملکرد قلب را واسطه‌گری می‌کنند. درک مکانیسم‌های سلولی ناشی از فعالیت ورزشی که منجر به هیپرتروفی فیزیولوژیک می‌گردد، ممکن است منجر به اهداف درمانی جدید شود و راهکارهای نوآورانه‌ای را برای حفظ عملکرد قلب پس از آسیب میوکارد باز کنند.[۱۳] در مطالعه‌ای، تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی شدید بر بیان ژن PI3K در رت‌های نر ویستار مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی گردیده است. در تحقیق فوق، پروتکل ورزشی ۸ هفته‌ای (۵ جلسه در هفته، به مدت ۳۰ دقیقه در هر جلسه) افزایش معنی‌دار بیان ژن PI3K نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. این محققان بیان کرده‌اند تمرین هوازی شدید با افزایش بیان ژن PI3K، مسیر مولکولی هیپرتروفی فیزیولوژیک را تحریک کرده و به‌عنوان یک درمان مکمل، در جلوگیری از هیپرتروفی پاتولوژیک بطن چپ نقش دارد.[۱۴] همچنین در مطالعه دیگری، تأثیر ٤ هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT=High intensity interval training) بر محتوای پروتئین mTOR در بافت عضلانی بطن چپ قلب موش‌های صحرایی چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شده است. در گروه تمرینی که ٤ روز در هفته مطابق برنامه تمرینی به مدت ٤ هفته به تمرین ورزشی HIIT پرداختند، تفاوت معنی‌دار در محتوای تام و فسفریله پروتئین mTOR در گروه‌های تمرین و کنترل مشاهده نشد.[۱۵]

همچنین استرس‌اکسیداتیو یک نقش کلیدی در بسیاری از شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک دارد. هومئوستاز اکسیداتیو درون‌سلولی به‌شدت توسط تولید گونه‌های فعال اکسیژن و مکانیسم‌های دفاعی درون‌سلولی تنظیم می‌شود. افزایش استرس‌اکسیداتیو می‌تواند لیپید، DNA و پروتئین‌های داخل سلولی را تغییر دهد و منجر به التهاب سلولی و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی شود.[۱۶] شواهد نشان می‌دهد که استرس‌اکسیداتیو نقش مهمی در پیشرفت بیماری‌های قلبی-عروقی مختلف مانند تصلب شرایین، نارسایی قلبی، آریتمی قلبی و آسیب ایسکمی-پرفیوژن مجدد دارد. اگرچه برخی گزینه‌های درمانی مانند استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های شناخته‌شده مثل مکمل‌های غذایی برای درمان بیماری‌های قلبی-عروقی وجود دارد، دیگر آنتی‌اکسیدان‌های جدید نیز باید موردمطالعه قرار بگیرند.[۱۷] انار میوه‌ای پرطرفدار است که خواص فراوان آنتی‌اکسیدانی دارد. پوست انار نیز حاوی منابع غنی ضداکسایندهای پلی‌فنلی می‌باشد. این ترکیبات پلی‌فنلی می‌توانند منجر به مهار رادیکال‌های آزاد و کاهش ظرفیت

اکسایشی درون و برون سلولی شوند.[18] در یک مطالعه گزارش شده است که ویژگی‌های ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی عصاره پوست انار و تمرینات هوازی موجب تعدیل سطوح نشانگرهای زیستی یا جبران اختلال در فعالیت‌های آنزیمی کبدی آزمودنی‌های چاق ماده پس از شش هفته مداخله شده است.[19] تحقیقات بسیار اندکی در ارتباط با تأثیر تمرین هوازی و مصرف عصاره پوست انار به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی برای عملکرد و هیپرتروفی فیزیولوژیک قلبی وجود دارد. از طرفی شواهد در حال ظهور نشان می‌دهد که تمرین‌های ورزشی می‌توانند عوارض و مرگ‌ومیر ناشی از اختلالات قلبی را کاهش دهند. فعالیت‌های ورزشی، تغییرات ساختاری و مولکولی خاصی را در قلب ایجاد می‌کند که باعث بهبود پایدار در عملکرد ورزشی می‌شود. مطالعات سلولی و مولکولی در مورد این مسیرها ممکن است تأثیرات مهمی را برای مداخلات درمانی جهت بهبود عملکرد ورزشی در قلب آشکار کنند؛ بنابراین هدف از انجام تحقیق حاضر تأثیر تمرین هوازی و مصرف عصاره پوست انار بر بیان ژن پروتئین‌های PI3K و MTOR مرتبط با هیپرتروفی قلبی در رت‌های ماده چاق بود.

روش کار

در این مطالعه تجربی تعداد ۳۰ رت ماده از نژاد ویستار با محدوده‌ی سنی ۱۲ هفته‌ای و با میانگین وزنی ۲۰ ±۱۸۰ گرم از انستیتو پاستور تهران خریداری شدند و تحت شرایط محیطی و دمایی استاندارد، ۳ ±۲۲ درجه سانتی‌گراد با میزان نور ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی در قفس‌های پلی‌کربنات (در هر قفس ۳ رت) با سایز استاندارد و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگه‌داری گردیدند. بعد از یک هفته، رت‌ها به‌صورت تصادفی به ۵ گروه (هر گروه ٦ سر) شامل ۱) گروه کنترل سالم، ۲) گروه کنترل چاق، ۳) گروه چاق+عصاره، ٤) گروه چاق+ورزش و ۵) گروه چاق+عصاره+ورزش تقسیم شدند.

روش چاق کردن رت‌ها

ایجاد مدل چاقی در تمامی گروه‌ها (به‌غیراز گروه سالم) با استفاده از روش تغذیه با روغن سرخ‌کردنی پالم انجام شد. همه رت‌ها در این گروه، روغن پالم را به مدت ۴ هفته (۵ روز در هفته) با دوز ۰/۵ میلی‌لیتر به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن به‌صورت گاواژ دریافت کردند.[19]

برنامه تمرینی هوازی

برنامه تمرینی هوازی به مدت ۴ هفته و با شدت متوسط انجام شد. بر این اساس شدت تمرین در هفته‌ی اول ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی (VO_2max) و در هفته‌ی آخر به ۶۵ درصد VO_2max رسید. به‌منظور سازگاری رت‌ها قبل از شروع برنامه اصلی تمرینی یک هفته تمرین سازگاری با سرعت ۹ متر بر دقیقه و زمان ۲۰ دقیقه انجام شد. مدت‌زمان تمرین هوازی ۲۰ دقیقه ثابت بوده و شدت سرعت تمرین در روز اول از ١٦ متر بر دقیقه به ٢٢٦ متر بر دقیقه در روز آخر رسید. برای شروع تمرین رت‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۷ متر بر دقیقه، گرم می‌کردند و پس از تمرین اصلی به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۵ متر بر دقیقه، سرد می‌شدند.[20]

مصرف عصاره‌ی پوست انار

جهت تهیه عصاره پوست انار، ابتدا مقادیر لازم پوست انار از پژوهشگاه گیاهان دارویی کرج تهیه گردید. پوست انار را بعد از خشک‌کردن در دمای محیط خشک، خردکرده و با استفاده از غربال ٤٠ آسیاب شد. در ادامه ٤ لیتر از حلال متانول/آب (٦٠/٤٠) به یک کیلوگرم پوست انار افزوده و به مدت ٦ ساعت در دمای اتاق نگهداری گردید. سپس محلول به‌منظور جداسازی ذرات درشت توسط کاغذ واتمن فیلتر شد. عصاره به‌دست‌آمده به روش گاواژ و با دوز ٦٠ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن رت‌ها به مدت ٤ هفته و هفته‌ای ۵ نوبت تجویز گردید.[19]

اندازه‌گیری بیان ژن‌ها

٤٨ ساعت پس از آخرین مداخله، تمامی رت‌ها به مدت ۸ تا ۱۰ ساعت ناشتا شدند و قبل از بیهوشی و استخراج قلب، وزن رت‌ها اندازه‌گیری گردید. بی‌هوشی به شکل استنشاقی و با ماده‌ی کلروفورم بود. پس از بی‌هوشی کامل و تست درد با مطمئن شدن از عدم هوشیاری، رت‌ها قربانی شدند و به‌سرعت قلب از بدن خارج‌شده و بعد از شستشو با بافر فسفات سالین، مخاط، خون و مواد اضافی تمیز و وزن گردید بلافاصله بافت داخل میکروتویوب ۲ml کدگذاری شده، قرار گرفت. میکروتیوب‌ها به داخل تانک ازت انتقال پیدا کرد و سپس تا زمان آنالیزهای سلولی داخل فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. تمامی اندازه‌گیری‌های بیان ژن به روش آزمایشگاهی Real-Time PCR انجام گردید.

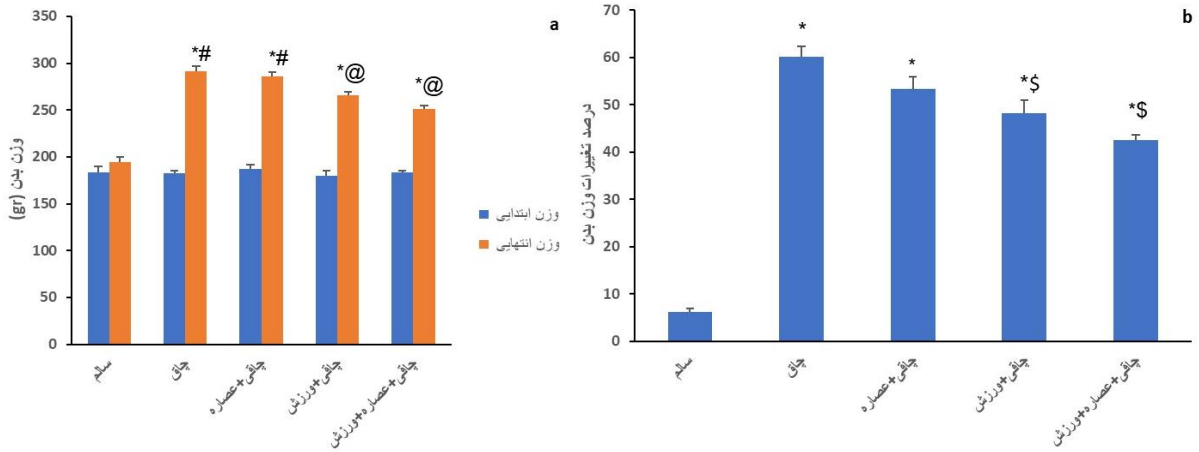
تجزیه‌وتحلیل داده‌ها

اطلاعات جمع‌آوری‌شده با استفاده از روش‌های آمار توصیفی و استنباطی مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفت. در بخش توصیف از شاخص‌های میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. پیش‌فرض‌های استفاده از تحلیل واریانس شامل نرمالیتی توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو- ویلک و همگنی واریانس‌ها با استفاده از آزمون لون مورد آزمون قرارگرفت. نتایج به‌دست‌آمده در بخش آمار استنباطی و آزمون فرضیه‌ها، از تحلیل دوطرفه واریانس برای گروه‌های مستقل تحلیل شد. بر اساس این مدل ابتدا اثر تمرین هوازی، عصاره پوست انار به‌تنهایی و در ترکیب با یکدیگر بر فاکتورهای موردمطالعه، بررسی شدند. در صورت

مشاهده تفاوت معنی‌دار، برای تعیین محل تفاوت از آزمون پیگیری بن فرونی استفاده شد. ازآنجایی‌که در مدل دوطرفه، بین همه گروه‌ها مقایسه انجام نمی‌شود، لذا مقایسه جفت جفت گروه‌ها توسط آزمون یک‌طرفه واریانس انجام شد و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار از آزمون توکی استفاده گردید. سطح معنی‌داری در همه محاسبات ($P<۰/۰۵$) در نظر گرفته شد.

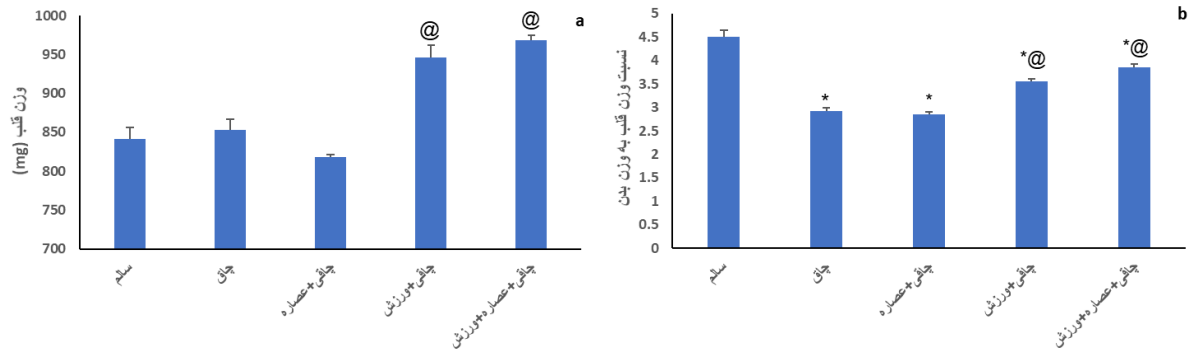
یافته‌ها

برای ارزیابی تأثیر گاواژ روغن پالم، وزن حیوانات و درصد تغییرات آن در گروه‌های موردمطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. وزن حیوانات و در صد تغییرات در گروه چاق افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت ($P<۰/۰۵$). گاواژ عصاره پوست انار هرچند موجب کاهش وزن حیوانات شد ولی این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود. مداخله ورزش به‌تنهایی و یا در ترکیب با عصاره موجب کاهش معنی‌دار وزن حیوانات گردید ($P<۰/۰۵$) (شکل a۱). درصد تغییرات وزن حیوانات نیز در گروه‌های فوق معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$) (شکل b۱). همچنین جهت ارزیابی هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب، از شاخص وزن و نسبت وزن قلب به وزن بدن استفاده شد. وزن قلب در گروه چاق، تغییر معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نداشت همچنین مداخله تنهای عصاره، تأثیری بر اندازه قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن نداشت. مداخله ورزش به‌تنهایی و یا همراه با عصاره موجب افزایش وزن قلب و افزایش نسبت وزن قلب به وزن حیوان در مقایسه با گروه‌های دیگر گردید و این افزایش ازنظر آماری معنی‌دار بود ($P<۰/۰۵$) (شکل a۲ و b۲).



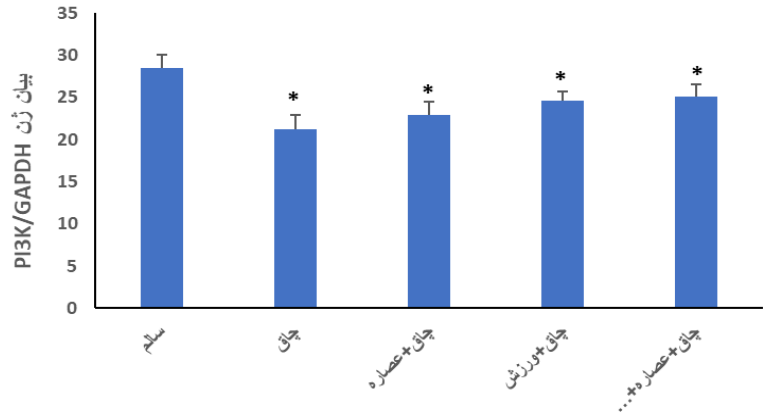
شکل ۱. نتایج وزن بدن (a) و درصد تغییرات آن (b) در گروه‌های موردمطالعه (میانگین ± خطای استاندارد)

*اختلاف معنی‌دار همه گروه‌ها با گروه سالم ($P<۰/۰۰۱$)، # اختلاف معنی‌دار وزن با گروه سالم ($P<۰/۰۰۱$)، @ اختلاف معنی‌دار وزن با گروه سالم ($P<۰/۰۰۱$) و گروه‌های چاق و چاق+عصاره ($P<۰/۰۵$)، $ اختلاف معنی‌دار درصد تغییرات درصد وزن در گروه مداخله ورزش با گروه چاق ($P<۰/۰۵$) و مداخله ترکیب عصاره و ورزش با گروه‌های چاق ($P<۰/۰۱$) و چاق+عصاره ($P<۰/۰۵$).

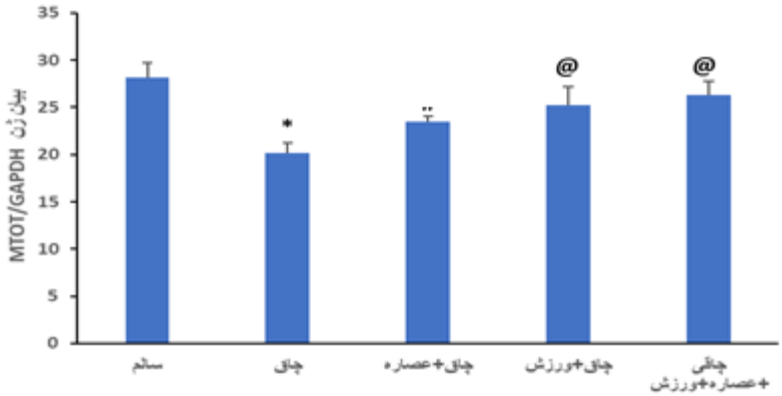


شکل ۲. نتایج وزن قلب (a) و نسبت تغییرات وزن قلب به وزن بدن (Bb) در گروه‌های موردمطالعه (میانگین ± خطای استاندارد)

@اختلاف معنی‌دار وزن قلب و نسبت آن با وزن بدن با دیگر گروه‌های موردمطالعه ($P<۰/۰۰۱$)،. *اختلاف معنی‌دار نسبت وزن قلب با وزن بدن در همه گروه‌ها با گروه سالم ($P<۰/۰۰۱$).



شکل ۳. بیان ژن PI3K بافت قلب در گروه‌های موردمطالعه (میانگین ± خطای استاندارد)
*اختلاف معنی‌دار با گروه سالم (p<۰/ ۰۵)



شکل ۴. بیان ژن mTOR بافت قلب در گروه‌های موردمطالعه (میانگین ± خطای استاندارد)
*اختلاف معنی‌دار با گروه سالم (P<۰/۰۵)، @ اختلاف معنی‌دار با گروه چاق و سالم (P<۰/۰۵).

نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که بیان ژن PI3K در پایان دوره در همه گروهای موردمطالعه در مقایسه با گروه سالم کاهش داشت و این کاهش ازنظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۵) (شکل ۳).

همچنین بیان ژن mTOR **در** قلب رت‌های گروه چاق در مقایسه با گروه سالم کاهش معنی‌دار داشت. بیان این ژن در پایان دوره به‌طور غیر معنی‌داری در گروه دریافت‌کننده عصاره پوست انار از گروه کنترل چاق افزایش یافت ولی این افزایش ازنظر آماری معنی‌دار نبود. بیان ژن mTOR در گروه‌های مداخله ورزش به‌تنهایی و در ترکیب با عصاره و ورزش در مقایسه با گروه چاق، افزایش معنی‌دار داشت (شکل ۴).

بحث

نتایج مهم این مطالعه عبارت‌اند از: ۱) ورزش به‌تنهایی و یا در ترکیب با عصاره پوست انار، موجب هیپرتروفی قلب گردید، ۲) بیان ژن PI3K در گروه چاق، کاهش معنی‌داری نسبت به گروه سالم داشت. ۳) مداخله ورزش به‌تنهایی و در ترکیب با عصاره موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن PI3K در مقایسه با دیگر گروه‌ها گردید. ۴) همچنین بیان ژن mTOR در گروه چاق کاهش معنی‌دار در مقایسه با دیگر گروه‌ها داشت و ۵) مداخلات ورزش و عصاره به‌تنهایی و یا در ترکیب باهم تأثیر معنی‌داری بر بیان این ژن نداشت. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت، تمرین هوازی همراه با مصرف عصاره‌ی پوست انار تأثیر معنی‌داری بر بیان ژن پروتئین‌های PI3K و mTOR در بافت قلب گروه‌های موردمطالعه نداشت. در سال‌های گذشته این فرضیه مطرح شد که افزایش توده قلبی نتیجه افزایش بار کاری قلب است. این فرضیه توسط دیگر دانشمندان فیزیولوژی و بالینی نیز تأیید شد. آن‌ها نشان دادند که فعالیت ورزشی منجر به افزایش توده قلبی می‌شود.[۲۱] سال‌های بعد، طرح‌های آزمایشی با استفاده از انواع مختلف فعالیت ورزشی ازجمله فعالیت ورزشی داوطلبانه تا اجباری با تنوع در نوع، مدت‌زمان، شدت، تعداد تکرارها و زمان ریکاوری

آن‌ها، مجموعه‌ای از فاکتورهای رشد، مسیرهای سیگنالینگ درون‌سلولی و پاسخ‌های رونویسی را کشف کردند که هیپرتروفی پاتولوژیک قلبی را از فیزیولوژیک متمایز می‌کرد.[۲۲] یک رویداد حیاتی در ایجاد هیپرتروفی فیزیولوژیک، آزاد شدن برخی فاکتورهای رشد مانند انسولین و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF1) می‌باشد. اتصال IGF1 به گیرنده سطحی خودش بر روی کاردیومیوسیت‌ها، آبشار سیگنالینگ IGF1-PI3K-AKT را فعال می‌کند که بر تعداد زیادی از تغییرات سازگاری فیزیولوژیک و پاتولوژیک تأثیرگذار می‌باشد.[۲۳،۲۴]

ستم‌دیده و همکاران (۲۰۲۱) در تحقیق خود به بررسی تأثیر فعالیت‌های ورزشی تداومی و تناوبی بر مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مرتبط با پروتئین PI3K بافت قلب پرداختند. برنامه تمرینی تناوبی شدید شامل ۳۰ دقیقه و برنامه گروه تداومی زیر بیشینه ۳۰ تا۶۰ دقیقه، ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته اجرا شد. در این مطالعه، میزان بیان ژن PI3K در تمرین تداومی زیر بیشینه و تناوبی، افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل نشان داد.[۲۵] در مغایرت با نتایج مطالعه فوق، در نتایج تحقیق حاضر تغییر معنی‌داری در بیان ژن PI3K در گروه‌های مداخله ورزش به‌تنهایی و یا در ترکیب با عصاره مشاهده نگردید. از عوامل تأثیرگذار در این مغایرت می‌توان به مدت‌زمان برنامه‌های تمرینی اشاره کرد که در تحقیق حاضر ٤ هفته و در تحقیق ستم‌دیده و همکاران ۸ هفته بوده است. همچنین نوع آزمودنی می‌تواند در تناقض نتایج به‌دست‌آمده در هر دو تحقیق تأثیرگذار باشد که در تحقیق حاضر حیوانات مورداستفاده چاق بودند ولی در تحقیق ستم‌دیده و همکاران حیوانات مورداستفاده چاق نبودند. در مطالعات اثبات شده است که چاقی می‌تواند در بیشتر مکانیسم‌های سلولی مرتبط با قلب تأثیرات منفی بگذارد. در ارتباط با تأثیرگذاری تمرین‌های ورزشی بر مسیر PI3K/AKT1 مشاهده شده است که بیان ژن پروتئین‌های PI3K/AKT1 در قلب رت‌های نر نژاد ویستار به دنبال تمرین هوازی افزایش معنی‌داری داشته است.[۲۶] همچنین در تحقیق دیگر، محتوای پروتئین‌های PI3K-AKT در بافت قلبی رت‌های مبتلابه دیابت به دنبال انجام تمرین تناوبی پرشدت افزایش یافته بود. این محققان گزارش کرده‌اند که تمرین‌های ورزشی می‌تواند محتوای پروتئین‌های PI3K و AKT را افزایش داده و تا حد مطلوبی هیپرتروفی پاتولوژیک ایجادشده بر اثر دیابت را کنترل کند.[۲۷] در تحقیقات فوق، محتوای پروتئین PI3K به دنبال انجام تمرین‌های ورزشی افزایش یافته بود و این در حالی است که در تحقیق حاضر تغییر معنی‌داری در بیان ژن پروتئین PI3K دیده نشد. عواملی تمرینی مانند مدت‌زمان، نوع، شدت، تعداد تکرارها، شرایط آزمودنی‌ها، زمان ریکاوری و غیره می‌تواند در تناقض نتایج، تأثیرات بسزایی داشته باشد. در کل بیشتر تحقیق‌ها از نقش مؤثر تمرین‌های ورزشی بر عملکردهای قلبی حمایت کرده‌اند. از دید فیزیولوژیک، قلب می‌تواند خود را با فعالیت‌های ورزشی به‌خصوص نوع هوازی سازگار کند تا نیاز اکسیژن افزایش یافته بدن را برآورده کند، فرآیندی که به آن "بازسازی" می‌گویند.[۲۸] فعالیت‌های ورزشی بیش از ۳ ساعت در هفته منجر به کاهش قابل توجه ضربان قلب استراحتی و همچنین VO_2max، افزایش عملکرد و هیپرتروفی و توده بطن چپ می‌شود. بنابراین تمرین هوازی باعث افزایش هیپرتروفی فیزیولوژیک قلب می‌شود و می‌تواند به حفظ عملکرد قلب کمک کند.[۱۲]

در ارتباط با بررسی نقش تمرین‌های ورزشی بر پروتئین mTOR در تحقیقی آقایی و همکاران (۲۰۲۱) به بررسی تأثیر تمرین استقامتی بر محتوای پروتئین mTOR در بطن چپ قلب موش‌های صحرایی دیابتی پرداختند. گروه تمرینی به مدت ٦ هفته و هر هفته ٤ جلسه به مدت ٤٢ دقیقه تمرین استقامتی دویدن روی تردمیل مخصوص جوندگان را با شدت در حدود ۵۰ تا ۷۰ درصد حداکثر سرعت انجام دادند. شش هفته تمرین استقامتی منجر به افزایش معنی‌دار در محتوای پروتئین mTOR بین گروه‌های تمرین و کنترل در عضله‌ی بطن چپ قلب شد. این محققان بیان کرده‌اند تمرین استقامتی می‌تواند با افزایش محتوای پروتئین mTOR سبب تنظیم فرآیندهایی مانند سوخت‌وساز، بیوژنز میتوکندریایی، هیپرتروفی قلبی، مهار اتوفاژی در قلب آزمودنی‌های دیابتیک شود.[۲۹] نتایج تحقیق آقایی و همکاران با نتایج تحقیق حاضر در یک راستا بود، زیرا در تحقیق حاضر نیز افزایش معنی‌داری در بیان ژن mTOR بین گروه‌های مداخله ورزش به‌تنهایی و یا در ترکیب با عصاره نسبت به دیگر گروه‌ها مشاهده گردید. مطمئناً افزایش بیان ژن در مطالعه حاضر یکی از مکانیسم‌های درگیر در هیپرتروفی قلب بود. در ارتباط با تأثیرگذاری متفاوت تمرین‌های ورزشی با شدت‌های مختلف، در تحقیقی میرسپاسی و همکاران (۲۰۱۹) به بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا، بر بیان ژن mTORC1 در بطن چپ موش‌های صحرایی دیابتی نوع ۲ پرداختند. گروه دیابتی-تناوبی شدید، به مدت ۱۲ هفته به تعداد ۵ جلسه ۳۰ دقیقه‌ای در هفته در قالب دویدن روی تردمیل با تکرارهای یک دقیقه‌ای و استراحت فعال ۲ دقیقه‌ای بین هر تکرار شرکت داده شدند. در مقایسه گروه‌ها، کاهش معنی‌دار در بیان ژن mTORC1 در گروه کنترل دیابتی، نسبت به گروه سالم نشان داده شد. همچنین تمرین منجر به افزایش معنی‌دار بیان ژن mTORC1 نسبت به گروه کنترل دیابتی گردید. این محققان گزارش کرده‌اند که یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا، با افزایش بیان ژن mTORC1 منجر به بهبود عملکرد

قلبی می‌شود و احتمالاً می‌تواند از علائم بالینی ناشی از دیابت پیش‌گیری کند.[۳۰] نتایج تحقیق میرسپاسی و همکاران با نتایج تحقیق حاضر موافق می‌باشد. در تحقیق حاضر نیز تفاوت معنی‌داری در محتوای پروتئین mTOR گروه‌های ورزش به‌تنهایی و یا در ترکیب با عصاره با دیگر گروه‌ها مشاهده گردید. کمپلکس mTOR مجموعه‌ای از پروتئین‌ها است که هر پروتئین متصل به mTOR می‌تواند بر روی بیولوژی و عملکردهای آن تأثیر بگذارد. نوع تمرین و آزمودنی‌ها می‌توانند در میزان تأثیر مؤثر باشند. در تحقیق حاضر ما از تمرین استقامتی و آزمودنی‌های چاق استفاده کردیم و این در حالی است که در تحقیق میرسپاسی تمرین تناوبی با شدت بالا و آزمودنی‌های دیابتی بررسی شد. در ارتباط با نقش مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی تاکنون تحقیقی که تأثیر مکمل پوست انار همراه با تمرین‌های ورزشی را بر بیان ژن پروتئین‌های مسئول هیپرتروفی قلبی بررسی کرده باشند، یافت نشد. بااین‌حال در یک تحقیق، بیان ژن PI3K در بافت قلب و به دنبال فعالیت بدنی هوازی و مکمل‌یاری اکتاپامین در موش‌های صحرایی نر موردمطالعه قرار گرفته است. در این مطالعه، برنامه تمرین با شدت متوسط در هفته‌ی اول ۵۰ و در هفته‌ی آخر، ٦٥ درصد VO_2max بود. بیان ژن PI3K در بافت قلب به دنبال فعالیت بدنی هوازی و مکمل یاری اکتاپامین افزایش یافت. این محققان بیان کرده‌اند تمرین ورزشی هوازی منجر به کاهش آپوپتوز و بهبود ظرفیت احیای سلول‌های قلبی به دنبال بیان پروتئین PI3K می‌شود.[۳۱] نتایج تحقیق گزارش‌شده با نتایج تحقیق حاضر متناقض است. در تحقیق حاضر مصرف عصاره‌ی آنتی‌اکسیدانی پوست انار تغییر معنی‌داری در بیان ژن PI3K نداشت و این در حالی است که مکمل یاری اکتاپامین منجر به افزایش بیان ژن PI3K شده بود. همچنین تأثیر عصاره پوست انار به‌تنهایی و یا در ترکیب با ورزش برای اولین بار در تحقیق حاضر بررسی گردید. هرچند عصاره به‌تنهایی توانست موجب هیپرتروفی قلب و افزایش بیان ژن mTOR در قلب رت‌های چاق در مقایسه با گروه سالم گردد ولی این افزایش از نظر آماری، معنی‌دار نبود. مطمئناً عواملی مانند دوز و طول مصرف عصاره مورداستفاده و شرایط آزمودنی‌ها می‌توانند در مقدار نتایج به‌دست‌آمده تأثیرگذار باشند. استرس‌اکسیداتیو نقش مهمی در ایجاد و تکامل بیماری‌های قلبی عروقی دارد. استراتژی‌های درمانی مختلفی برای هدف قرار دادن استرس‌اکسیداتیو ایجاد شده است. اگرچه مطالعات اثرات مفید آنتی‌اکسیدان درمانی را در بیماری‌های قلبی-عروقی مختلف نشان داده است، با این وجود شرایط تمرینی و مقادیر عصاره می‌توانند در نتایج این تحقیق‌ها تأثیرگذار باشند. بنابراین درک عمیق‌تر استرس‌اکسیداتیو در بیماری‌های قلبی-عروقی و توسعه درمان‌های آنتی‌اکسیدانی و شرایط تمرینی مناسب، جهت درمان مؤثرتر بیماری‌های قلبی-عروقی مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر تأثیر معنی‌داری در بیان ژن PI3K به دنبال انجام تمرین هوازی و مصرف عصاره آنتی‌اکسیدان پوست انار مشاهده نشد ولی بیان ژن mTOR به دنبال مداخله ورزش به‌تنهایی و یا در ترکیب با عصاره افزایش معنی‌دار داشت. این بدین معنی است که برای تأثیرگذاری مفید شرایط تمرینی باید عواملی مانند مدت‌زمان، شدت، تعداد تکرارها، زمان ریکاوری و شرایط آزمودنی‌ها را بررسی کرد. همچنین شرایط مصرف مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی مانند زمان و دوز مصرف و غیره باید موردمطالعه بیشتری قرارگیرد تا بهترین تأثیر به دست آید.

قدردانی

نتایج گزارش‌شده حاصل تلاش رساله‌ی دکتری نویسندگان این پژوهش است که در دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز انجام شده است. از همه‌ی افرادی که در انجام و جمع‌آوری این پژوهش ما را یاری کردند، تشکر و قدردان هستیم.

مشارکت پدیدآوران

نگین دژدار، حسن متین‌همائی و حسین فتح‌الهی؛ طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشته‌اند و همچنین مقاله توسط حسن متین‌همائی تألیف شده و سایر افراد موردنظر نسخه نهایی آن را خوانده و پس از اصلاح ایرادات، آن را تأیید کرده‌اند.

منابع مالی

منابع مالی ندارد.

دسترس‌پذیری داده‌ها

داده‌های ایجادشده در مطالعه فعلی در صورت درخواست معقول از پدیدآور رابط ارائه می‌گردد.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش برگرفته از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی است و دارای کد اخلاقی شماره IR.SSRC.REC.1402.059 می‌باشد.

تعارض منافع

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تألیف یا انتشار این مقاله ندارد.

References

1. Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-Pech L, Guarner-Lans V. Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity. International journal of molecular sciences. 2021;22(4):1786. doi: 10.3390/ijms22041786.
2. Samson WK, Yosten GLC, Remme CA. A primer on obesity-related cardiomyopathy. Physiol Rev. 2022;102(1):1-6. doi: 10.1152/physrev.00023.2021.
3. Ren J, Wu NN, Wang S, Sowers JR, Zhang Y. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. Physiol Rev. 2021;101(4):1745-807. doi: 10.1152/physrev.00030.2020.
4. Paddock MN, Field SJ, Cantley LC. Treating cancer with phosphatidylinositol-3-kinase inhibitors: increasing efficacy and overcoming resistance. Journal of lipid research. 2019;60(4):747-52. doi: 10.1194/jlr.S092130.
5. Cerma K, Piacentini F, Moscetti L, Barbolini M, Canino F, Tornincasa A, et al. Targeting PI3K/AKT/mTOR Pathway in Breast Cancer: From Biology to Clinical Challenges. Biomedicines. 2023;11(1):109. doi: 10.3390/biomedicines11010109.
6. Ghafouri-Fard S, Khanbabapour Sasi A, Hussen BM, Shoorei H, Siddiq A, Taheri M, et al. Interplay between PI3K/AKT pathway and heart disorders. Mol Biol Rep. 2022;49(10):9767-81. doi: 10.1007/s11033-022-07468-0.
7. Qin W, Cao L, Massey IY. Role of PI3K/Akt signaling pathway in cardiac fibrosis. Mol Cell Biochem. 2021;476(11):4045-59. doi: 10.1007/s11010-021-04219-w.
8. Qin H, Liu L, Sun S, Zhang D, Sheng J, Li B, et al. The impact of PI3K inhibitors on breast cancer cell and its tumor microenvironment. Peer J. 2018;6:e5092. doi: 10.7717/peerj.5092.
9. Sciarretta S, Forte M, Frati G, Sadoshima J. New Insights Into the Role of mTOR Signaling in the Cardiovascular System. Circ Res. 2018;122(3):489-505. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311147.
10. Gao G, Chen W, Yan M, Liu J, Luo H, Wang C, et al. Rapamycin regulates the balance between cardiomyocyte apoptosis and autophagy in chronic heart failure by inhibiting mTOR signaling. Int J Mol Med. 2020;45(1):195-209. doi: 10.3892/ijmm.2019.4407.
11. Sciarretta S, Forte M, Frati G, Sadoshima J. The complex network of mTOR signalling in the heart. Cardiovascular research. 2022;118(2):424-39. doi: 10.1093/cvr/cvab033
12. Schüttler D, Clauss S, Weckbach LT, Brunner S. Molecular mechanisms of cardiac remodeling and regeneration in physical exercise. Cells. 2019;8(10):1128. doi: 10.3390/cells8101128
13. Nijholt KT, Sánchez-Aguilera PI, Voorrips SN, de Boer RA, Westenbrink BD. Exercise: a molecular tool to boost muscle growth and mitochondrial performance in heart failure? European Journal of Heart Failure. 2022;24(2):287-98. doi: 10.1002/ejhf.2407.
14. Moeini M, Behpoor N, Tadibi V. The effect of 8 weeks high intensity interval training on the expression of PI3K in the left ventricle and insulin resistance of male Wistar rats with type 2 diabetes. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2020;8(16):48-58. doi: 10.22077/jpsbs.2019.2681.1506
15. Aghaei Bahman Beglou N, Shadmehri S, Jahani Golbar S, Sharafati Moghadam M. The effect of four weeks high-intensity interval training (HIIT) on the content of AKT1, mTOR, P70S6K1, 4EBP1 proteins in the Left ventricular muscle tissue of the heart obese rats with type 2 diabetic. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2021;14(1):85-94. doi: 10.29252/iau.30.2.120
16. Banez MJ, Geluz MI, Chandra A, Hamdan T, Biswas OS, Bryan NS, et al. A systemic review on the antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin, and dietary nitric oxide supplementation on human cardiovascular health. Nutrition Research. 2020;78:11-26. doi: 10.1016/j.nutres.2020.03.002.
17. Wang W, Kang PM. Oxidative Stress and Antioxidant Treatments in Cardiovascular Diseases. Antioxidants (Basel). 2020;9(12):1292. doi: 10.3390/antiox9121292.
18. Jooyandeh H, Yadmellat M. Antioxidant and antimicrobial effects of pomegranate peel extract on beef burger during chilled storage. Journal of Food Research. 2018;28(1):135-44. doi: 10.22059/JFABE.2020.75441
19. Shokati P, Fatolahi H. The effect of six weeks of aerobic exercise with pomegranate peel extract on liver enzymes of obese female rats. Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. 2022;10(2):13-24.
20. Nikbin S, Tajik A, Allahyari P, Matin G, Hoseini Roote SS, Barati E, et al. Aerobic exercise and eugenol supplementation ameliorated liver injury induced by chlorpyrifos via modulation acetylcholinesterase activation and antioxidant defense. Environ Toxicol. 2020;35(7):783-93. doi: 10.1002/tox.22913.

21. Manzanares G, Brito-da-Silva G, Gandra PG. Voluntary wheel running: patterns and physiological effects in mice. Braz J Med Biol Res. 2018;52(1):e7830. doi: 10.1590/1414-431X20187830.
22. Guo S, Huang Y, Zhang Y, Huang H, Hong S, Liu T. Impacts of exercise interventions on different diseases and organ functions in mice. J Sport Health Sci. 2020;9(1):53-73. doi: 10.1016/j.jshs.2019.07.004.
23. Seo DY, Kwak HB, Kim AH, Park SH, Heo JW, Kim HK, et al. Cardiac adaptation to exercise training in health and disease. Pflugers Arch. 2020;472(2):155-68. doi: 10.1007/s00424-019-02266-3.
24. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. Nat Rev Cardiol. 2018;15(7):387-407. doi: 10.1038/s41569-018-0007-y.
25. Setamdideh M, Azizbeigi K, Eatemad Z, Mohamadzadeh K. The effect of exercise on cellular and molecular mechanisms (regulation of calcium and cell growth) of heart tissue in the rat. Daneshvar Medicine. 2021;29(5):14-25. doi: 10.22070/DANESHMED.2021.14385.1070
26. Farhadi H, Siahkohian M, Lotfali B, Pouran K. Effects of aerobic training and hypoxia on expression angiogenic factors in cardiac male Wistar rats. Journal of Sport in Biomotor Sciences. 2016;2(16):70-9.
27. Rami, M, Rahdar S, Azimpour M, Khoramipour K. The effect of high intensity interval training (HIIT) on PI3K-AKT-FOXO3 protein content in heart muscle of type 2 diabetic model rats. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2023;11(27):8-21. doi: 10.22077/jpsbs.2022.5485.1733
28. Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL, Patterson NL, McMullen JR. Understanding key mechanisms of exercise-induced cardiac protection to mitigate disease: current knowledge and emerging concepts. Physiological Reviews. 2018;98(1):419-75. doi: 10.1152/physrev.00043.2016
29. Aghaei Bahmanbeglou N, Sherafati Moghadam M, Amirahmadi M. The effect of ampk and p53 proteins on tor pathway following endurance training in the left ventricle of the heart of diabetic rats by streptozotocin and nicotinamide. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2021;21(1):13-23.
30. Mirsepasi M, Baneifar AA, Azarbayjani MA, Arshadi S. The effects of high intensity interval training on gene expression of AKT1 and mTORc1 in the left ventricle of type 2 diabetic rats: An experimental study. Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences. 2019;17(12):1119-30. doi: 20.1001.1.17353165.1397.17.12.4.5
31. Peeri M, Azarbayjani MA. The effect of endurance exercise training and octopamine supplementation on nlrp1 inflammasome, pi3k, apoptosis, and histopathological changes in heart tissue of rats poisoned with deep-fried oil. Studies in Medical Sciences. 2020;31(9):667-79. doi: 10.29252/umj.31.9.667