Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences

Mirzaei, et al. *Med J Tabriz Uni Med Sciences.* 2024;46(3):.307-319.
doi: 10.34172/mj.2024.035
https://mj.tbzmed.ac.ir

TUOMS PRESS

Original Article

The effect of aerobic-resistance training on the population of cardiac multipotent cells, thickness, and diameter of the ventricular wall through the c-kit pathway in male rats during the growth stages

Bahman Mirzaei[1], Azam Shahsavary[2], Mohammad Reza Fadaei Chafi[3]*, Sarah Rajabi[4]

[1]Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, University of Guilan, Rasht, Iran
[2]PhD Student of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, University of Guilan, Rasht, Iran
[3]Department of Physical Education and Sports Science, Faculty of Humanities, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran
[4]Department of Cell Engineering, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran

ARTICLE INFO

Article History:
Received: 3 Jul 2023
Accepted: 24 Jul 2023
ePublished: 5 Jun 2024

Keywords:
- Exercise training
- C-Kit gene
- Aging
- Stem cell
- Cardiomyocyte
- Cardiac hypertrophy

Abstract

Background. The purpose of the present study was to investigate the effect of aerobic-resistance training on the population of cardiac multipotent cells, thickness, and diameter of the ventricular through the C-Kit pathway of male rats during the growth stages.

Methods. Overall, 30 male Wistar rats in three age groups of 2 (n = 10), 8 (n = 10), and 96 (n = 10) weeks were accidentally divided into exercise and control groups. Resistance training programs (resistance ladder, 3 days a week) and aerobics (treadmill running, 3 days a week) were performed for 6 weeks. Hematoxylin-Eosin staining was done the heart tissue and histological images were prepared. Afterward, C-Kit gene expression was examined by the real-time polymerase chain reaction method. The statistical method of one-way analysis of variance ($P \leq 0.05$) and Tukey's test were used at a significant level ($P \leq 0.01$).

Results. The trained neonatal group had higher values in heart weight to body weight index, and the trained neonatal and trained young adult groups had higher values in left ventricular thickness ($P \leq 0.01$). The decrease in left ventricular internal diameter in the trained young adult group was significant compared to the control group ($P \leq 0.01$). There was a significant increase in *C-Kit* gene expression in trained young adult and trained old groups ($P \leq 0.01$).

Conclusion. Aerobic-resistance training can be an effective stimulus for increasing the number of cardiac stem cells and creating structural adaptations of the heart, including increasing thickness and ventricular diameter in neonatal and young adult groups.

Practical Implications. Participation in aerobic-resistance training programs leads to the improvement of the cardiac structure and an increase in cardiac stem cells.

How to cite this article: Mirzaei B, Shahsavary A, Fadaei Chafi MR, Rajabi S. The effect of aerobic-resistance training on the population of cardiac multipotent cells, thickness, and diameter of the ventricular wall through the c-kit pathway in male rats during the growth stages. *Med J Tabriz Uni Med Sciences.* 2024;46(3):. doi: 10.34172/mj.2024.035. Persian.

Extended Abstract

Background

In the developmental stages, organisms undergo continuous physiological and functional changes at the cellular level. On the other hand, aging causes structural changes in the heart and decreases the functional capacity of cardiac stem cells. These stem

*Corresponding author; Email: mfadaei2000@yahoo.com
© 2024 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

cells can differentiate, regenerate, and reproduce cardiac cells under the right conditions. The increase in C-Kit expression during several stages causes stem cells to differentiate into one of the types of cardiac cells, such as cardiomyocytes, endothelial cells, and smooth muscle. The evidence suggests that aerobic and resistance exercises cause different adaptations in the heart. Therefore, this study aimed to investigate the effects of aerobic resistance training on the population of cardiac multipotent cells, thickness, and diameter of the ventricular wall through the C-Kit pathway of male rats during the growth stages.

Methods

A total of 30 male Wistar rats in three age groups, 2 weeks (80–100 g) as a neonatal group (n = 10), 8 weeks (200–250 g) as a young adult group (n = 10), and 96 weeks (280–320 g) as the old group (n = 10), were accidentally categorized into two exercise and control groups. The resistance training program included climbing a 110 cm long ladder at an angle of 85 degrees to the horizon, which was performed three days a week by adding weights to the base of the rats' tails. After familiarization, in the first week, climbing the ladder started with a weight equal to 30% of the body weight and gradually increased to 70% of the body weight in the second week, to 100% of the body weight in the third week, and to 140% of the body weight in the fifth week. Until the end of the sixth week, the training was consistent with that intensity. Each training session consisted of 3 sets of 4 repetitions, with a 2-minute rest interval between sets and 30 seconds of rest between repetitions. The aerobic training program included 30 minutes of running on a treadmill for rodents three days a week (on separate days from resistance training). The intensity of aerobic training in the first week of the training protocol was equivalent to 25% of the maximum speed of rats, which gradually reached 50% of the maximum speed in the sixth week. The aerobic-resistance training program was implemented for 6 weeks. Twenty-four hours after the last training session, first, rats were weighed and then anesthetized. Heart tissue was extracted and then hematoxylin-eosin staining was done on the heart tissue and histological images were prepared. Afterward, C-Kit gene expression was evaluated by the real-time polymerase chain reaction method. The statistical method of the one-way analysis of variance ($P \leq 0.05$) and Tukey's test were utilized at a significant level ($P \leq 0.01$).

Results

The ratio of heart weight to body weight was investigated as one of the indicators of cardiac hypertrophy in this research. The results demonstrated that the changes in the ratio of heart weight to body weight in the exercised neonatal group (2W+EXE), compared to the control group (2W), were significant ($P \leq 0.01$). However, these changes in the trained young adult (8W+EXE) and old (96W+EXE) groups were not significant in comparison to their peer control groups ($P > 0.01$). Hematoxylin-eosin staining of the heart tissue with DigiMaizer software revealed that after 6 weeks of aerobic-resistance training, the thickness of the left ventricle increased in the training groups compared to the control groups. The left ventricular thickness values in the two groups (2W+EXE and 8W+EXE) were significantly higher than the control groups ($P \leq 0.01$). The size of the internal diameter of the left ventricle in the trained young adult group (8W+EXE) had a significant difference compared to the control group, and the size of the internal diameter of the left ventricle in the training group was significantly lower than the control group ($P \leq 0.01$). No significant difference was observed in the inner diameter of the left ventricle in the trained neonatal (2W+EXE) and trained old (96W+EXE) groups compared to the control groups ($P > 0.01$). The internal diameter of the left ventricle in the exercise group decreased from childhood to youth ($P \leq 0.01$), and this value increased from youth to old age ($P \leq 0.01$). In addition, hematoxylin-eosin staining of the heart tissue showed that in the trained groups, in all three age groups, tissue integrity was greater in the left ventricle, and cardiomyocytes were more integrated than the others, and less fibrous tissue was observed among cardiomyocytes. However, in the control groups, the population of collagen fibers and the distances created between cardiomyocytes

increased with increasing age. The expression level of the *C-Kit* gene after 6 weeks of aerobic-resistance training in young adult trained (8W+EXE) and old trained (96W+EXE) groups had a significant increase compared to its peer control groups ($P \leq 0.01$). Between the control groups in all age groups during the growth process in all three age groups, there was no significant difference in the expression level of the *C-Kit* gene ($P > 0.01$). Conversely, between the (2W+EXE) group and the (8W+EXE) and (96W+EXE) groups, there was a significant difference in *C-Kit* gene expression, and the amount of *C-Kit* gene expression was increased after 6 weeks of aerobic-resistance training ($P \leq 0.01$).

Conclusion

In general, the findings of this research confirmed that the thickness of the left ventricle and the increase in the ratio of the left ventricle weight to body weight as indicators of cardiac hypertrophy increased from childhood to youth as a result of aerobic-resistance exercises in the neonatal and young adult groups. *C-Kit* gene expression values increased in all three age groups as a result of aerobic-resistance exercise. Examining the histological images, similar to these results, demonstrated that exercise training can increase the integrity of left ventricular cardiomyocytes in all three age groups and cause a decrease in the fibrotic tissue among cardiomyocytes. Tissue integrity was higher in the trained neonatal and trained young adult groups than in the trained old group, while in the control groups, the population of collagen fibers and the distances created between cardiomyocytes increased during the growth stages with age.

میرزایی و همکاران. *مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز*. مرداد و شهریور ۱۴۰۳؛۴۶(۳):۳۰۷-۳۱۹.
doi: 10.34172/mj.2024.035
https://mj.tbzmed.ac.ir

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین هوازی- مقاومتی بر جمعیت سلول‌های پرتوان قلبی، ضخامت و قطر دیواره بطنی از طریق مسیر C-Kit در موش‌های صحرایی نر در طی مراحل رشد

بهمن میرزایی[۱]، اعظم شهسواری[۲]، محمدرضا فدائی چافی[۳*]، سارا رجبی[۴]

[۱]گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران
[۲]دانشجوی دکترای فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه گیلان، رشت، ایران
[۳]گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت، رشت، ایران
[۴]گروه مهندسی سلولی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده زیست شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی رویان، گروه فناوری نانو زیست مواد، تهران، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۱۲
پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۰۲
انتشار برخط: ۱۴۰۳/۰۳/۱۶

کلید واژه‌ها:
- تمرین ورزشی
- ژن C-Kit
- سالمندی
- سلول بنیادی
- کاردیومیوسیت
- هایپرتروفی قلبی

چکیده

زمینه. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر تمرین هوازی– مقاومتی بر جمعیت سلول‌های پرتوان قلبی، ضخامت و قطر دیواره بطنی از طریق مسیر **C-Kit** در موش‌های صحرایی نر در طی مراحل رشد بود.

روش کار. تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در سه رده سنی کودک (۲ هفته‌ای، **n**=۱۰)، جوان (۸ هفته‌ای، **n**=۱۰) و سالمند (۹۶ هفته‌ای، **n**=۱۰)، به‌طور تصادفی به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. برنامه تمرین مقاومتی (نردبان مقاومتی، ۳ روز در هفته) و هوازی (دویدن روی نوارگردان، ۳ روز در هفته)، به مدت ۶ هفته اجرا شد. تصاویر بافت‌شناسی و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین بافت قلب و بیان ژن **C-Kit** به روش **Real Time-PCR** مورد بررسی قرار گرفتند. از روش آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه ($P\leq$۰/۰۵) و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری کمتر از۰/۰۱ استفاده شد.

یافته‌ها. در مقایسه با گروه کنترل، گروه کودک مورد مداخله مقادیر بالاتری در شاخص وزن قلب به وزن بدن و گروه‌های کودک و جوان مورد مداخله مقادیر بالاتری در اندازه ضخامت بطن چپ داشتند ($P\leq$۰/۰۱). کاهش قطر داخلی بطن چپ در گروه جوان مورد مداخله نسبت به گروه کنترل نیز معنی‌دار بود ($P\leq$۰/۰۱). همچنین، در گروه‌های جوان و سالمند تمرین کرده، بیان ژن **C-Kit** افزایش معنی‌داری داشت ($P\leq$۰/۰۱).

نتیجه‌گیری. انجام تمرینات هوازی– مقاومتی می‌تواند محرک مؤثری برای افزایش تعداد سلول‌های بنیادی قلبی و ایجاد سازگاری‌های ساختاری قلب از جمله افزایش ضخامت و قطر دیواره بطن در گروه‌های کودک و جوان باشد.

پیامدهای عملی. شرکت در برنامه‌های تمرینی هوازی– مقاومتی منجر به بهبود ساختار قلبی و افزایش سلول‌های بنیادی قلبی می‌شود.

مقدمه

در طی مراحل تکوین، موجودات زنده به‌طور پیوسته در حال تغییرات فیزیولوژیکی و عملکردی در سطح سلولی هستند. سلول‌های اولیه تشکیل‌دهنده جنین یا همان سلول‌های بنیادی جنینی (Embryonic Stem Cells, ESC) در طی تکامل و رشد جنین تکثیر شده، به بافت‌های اختصاصی‌تر تمایز یافته و اندام‌هایی با عملکرد اختصاصی را تشکیل می‌دهند.[۱،۲] در انسان، قلب اولین اندامی است که در سه هفته اول بارداری رشد می‌کند. رشد قلب در این مرحله نیازمند فرایندهای پیچیده‌ای شامل مهاجرت، تمایز و تخصصی‌شدن سلول‌ها است که تحت تأثیر عوامل نسخه‌بردار می‌باشد.[۳] علاوه بر بافت جنینی در دوران تکوین قلب، بافت قلبی نوزادان و افراد بزرگسال نیز دارای جمعیت‌های مختلف سلول بنیادی قلبی (Cardiac Stem Cells; CSCs) است که از میان آنها، C-Kit مهم‌ترین سلول بنیادی قلب است و در شرایط مناسب توانایی تمایز قوی‌تری در بازسازی و تکثیر سلول‌های قلبی دارد. تعداد آنها نسبت به انواع CSCs بیشتر است. بیان C-Kit در سلول‌های بنیادی برای فعالیت، تمایز و

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: mfadaei2000@yahoo.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.

تکثیر سلول‌های قلبی ضروری است.[۴،۵] افزایش بیان C-Kit، در طی چند مرحله موجب تمایز سلول‌های بنیادی به یکی از انواع رده‌های سلول قلبی مانند کاردیومیوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و عضله صاف می‌شود.[۶] CSCs در قسمت‌های مختلف عضله قلب توزیع شده‌اند و در واحدهای ساختاری و عملکردی خاصی به نام نیچ (Niche) قرار گرفته‌اند. این سلول‌ها امکان ایجاد ارتباط میان سلول بنیادی و محیط اطراف را فراهم کرده و همچنین نقش مهمی در تنظیم رفتار آنها ایفا می‌کنند. نتایج تحقیقات نشان داده‌اند که سایتوکین‌ها، هورمون‌ها و نیروهای موضعی در تکثیر، تمایز و مرگ سلول‌های بنیادی نقش دارند.[۷،۸] انجام تمرینات ورزشی با توجه به نوع و شدت و مدت تمرین، از طریق فعال‌سازی برخی مسیرهای پیام‌رسانی مانند: IGF-1–PI3K–AKT/PKB، نوروگلین-۱، نیتریک اکساید، C/EBPb-Cited4 و افزایش بیان برخی میکرو RNAها به‌خصوص miR-222 و miR-17-3p می‌تواند سبب افزایش بیان مجموعه ژن‌های Gata6، Nkx2.5، Tbx5، Gata4، Sca-1،Mef2c و سایر ژن‌هایی شود که نقش‌های شناخته شده‌ای در فعال‌سازی، تکثیر و تمایز CSCs به کاردیومیوسیت‌های بالغ دارند.[۹-۱۱] با فرض درستی آن، این نتایج به فرضیه‌ای ختم می‌شود که اگر مداخله‌ای بیان این عوامل رشدی را افزایش دهد، می‌تواند از طریق فعال‌سازی CSCs و افزایش ظرفیت نوزایی قلبی به‌عنوان یکی از مسیرهای سلولی جدید موجب رشد فیزیولوژیک قلبی، بهبود ساختار و عملکرد قلب و کاهش آسیب و اختلال عضله قلبی شود. در همین راستا یان و همکاران نشان دادند ۱۲ هفته تمرین هوازی می‌تواند سبب افزایش وزن قلب، شاخص وزن قلب (HWI)، ضخامت تارهای میوکارد، بیان ژن‌های کاردیومیوژنزی ErBβ4، Gata4، NRG1 و در نهایت بهبود ساختار و عملکرد قلبی موش‌های جوان گردد.[۱۲] لرچن مولر و همکاران نیز در دو تحقیق با پروتکل تمرینی یکسان، اثر تمرین هوازی را بر هایپرتروفی قلبی و ظرفیت کاردیومیوژنزی موش‌های سالمند و جوان مورد بررسی قرار دادند. نتایج تحقیقات آنها نشان داد ۸ هفته تمرین هوازی ضخامت بطن چپ در موش‌های جوان و سالمند را افزایش می‌دهد. همچنین مطابق با گزارش آنها، تشکیل کاردیومیوسیت‌های جدید در موش‌های جوان تمرین کرده ۳/۶٪ و در موش‌های سالمند تمرین کرده در مقابل گروه کنترل ۰/۰۶٪ افزایش یافته بود. در این مطالعه، علی‌رغم اینکه افزایش در گروه موش‌های جوان بیشتر از موش‌های سالمند بود، ولی با توجه به کاهش ظرفیت کاردیومیوژنزی با افزایش سن، این مقدار افزایش نیز می‌تواند اثر محافظتی خوبی برای قلب در سنین سالمندی فراهم کند.[۱۳،۱۴]

سلول‌های بنیادی بالغ با توجه به پتانسیل ذاتی خود در پاسخ به برخی محرک‌ها و آسیب‌ها این پتانسیل را دارند که وارد چرخه سلولی شده و تمایز یابند. در همین راستا، شواهد پژوهشی نشان داده‌اند، تمرینات ورزشی می‌تواند به‌عنوان یک محرک، سلول‌های بنیادی قلب را فعال کند و احتمالا با تشکیل کاردیومیوسیت‌های جدید، سبب رشد فیزیولوژیک قلب شود.[۹،۱۵] لیا و همکاران،[۱۶] وجیک و همکاران[۱۴] و ژیائو و همکاران[۱۷] در مطالعات خود نشان دادند در پاسخ به تمرینات ورزشی مقادیر C-Kit افزایش یافته و بهبود در ساختار قلبی، کاهش آسیب‌های قلبی به‌عنوان بخشی از نتایج تحقیقات آنها نیز گزارش شده‌است. در مقابل، فرریرا و همکاران[۱۸] اذعان داشتند انجام تمرینات هوازی به مدت یک سال تغییری در مقادیر C-Kit در بطن راست و چپ موش‌های صحرایی ایجاد نکرد. با توجه به اینکه هایپرتروفی قلبی و افزایش اندازه کاردیومیوسیت‌ها به‌عنوان مکانیسم اصلی رشد فیزیولوژیک قلب ناشی از تمرینات ورزشی شناخته شده است،[۱۹] به نظر می‌رسد به نقش افزایش سلول‌های بنیادی و تأثیر آن بر بهبود ساختار قلبی کمتر پرداخته شده و مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده‌است. بنابراین، هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرین هوازی– مقاومتی بر جمعیت سلول‌های پرتوان قلبی، ضخامت و قطر دیواره بطنی از طریق مسیر C-Kit در موش‌های صحرایی نر در طی مراحل رشد است.

روش کار

در پژوهش تجربی حاضر، تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در سه رده سنی ۲ هفته‌ای با وزن ۸۰ الی ۱۰۰ گرم به‌عنوان گروه کودک (n=۱۰)، ۸ هفته‌ای با وزن ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم به‌عنوان گروه جوان (n=۱۰) و ۹۶ هفته‌ای با وزن ۲۸۰ الی ۳۲۰ گرم به‌عنوان گروه سالمند (n=۱۰) از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. در این پژوهش، روش تعیین حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی و مطابق با فرمول تعیین حجم نمونه در مطالعات حیوانی به‌صورت (تعداد کل گروه‌ها)-(تعداد کل واحدهای آزمون)=E در نظر گرفته شد.[۲۰] حیوانات مورد مداخله در شرایط کنترل شده محیطی با دمای ۲± ۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲:۱۲ ساعت (از ۷ صبح الی ۷ غروب) به‌صورت گروه‌های ۵تایی در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف با دسترسی آزاد به آب و غذای ویژه موش‌ها نگهداری شدند. موش‌های صحرایی در هر رده سنی، پس از یک هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه، به‌طور تصادفی به دو گروه کنترل و تمرین یا مداخله تقسیم شدند. به‌طور کلی ۶ گروه (n= ۵) در مطالعه حاضر

وجود داشت: گروه کنترل دوران کودکی (۲Weeks; ۲W)، گروه تمرین کرده دوران کودکی (۲Weeks+Exercise; ۲W+EXE) گروه کنترل دوران جوانی (۸Weeks; ۸W)، گروه تمرین کرده دوران جوانی (۸Weeks+Exercise; ۸W+EXE)، گروه کنترل دوران سالمندی (۹۶Weeks; ۹۶W)، گروه تمرین کرده دوران سالمندی (۹۶Weeks+Exercise; ۹۶W+EXE). برنامه‌های تمرین مقاومتی و هوازی به مدت ۶ هفته برای گروه‌های تمرین اجرا شد. این برنامه‌ها شامل برنامه تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از یک نردبان با طول ۱۱۰cm با زاویه ۸۵ درجه نسبت به سطح افق بود که به‌صورت سه روز در هفته (در روزهای مجزا از تمرین هوازی) با اضافه کردن وزنه به قاعده دم موش‌ها انجام شد. قبل از اجرای برنامه تمرین مقاومتی، برای آشنایی با نحوه اجرای تمرین، موش‌های صحرایی با نحوه صعود از نردبان بدون اعمال مقاومتی آشنا شدند. در هفته اول تمرین مقاومتی، صعود از نردبان با وزنه‌ای معادل ۳۰ درصد وزن بدن آغاز شد و به تدریج در هفته دوم به ۷۰ درصد وزن بدن، در هفته سوم به ۱۰۰ درصد وزن بدن، در هفته چهارم به ۱۲۰ درصد وزن بدن و در هفته پنجم به ۱۴۰ درصد وزن بدن موش‌ها افزایش یافت و تا پایان هفته ششم تمرین با این شدت ثابت ماند. هر جلسه تمرینی شامل ۳ ست ۴ تکرار، با فاصله استراحتی ۲ دقیقه بین ست‌ها و ۳۰ ثانیه استراحت بین تکرارها بود. هر هفته و قبل از انجام تمرین مقاومتی در هر جلسه تمرینی، وزن‌کشی موش‌ها با ترازو دیجیتالی دقیق، اندازه‌گیری شد و با توجه به شدت تمرین در هفته مورد نظر، وزنه مناسب که درصدی از وزن بدن موش‌ها بود، جهت اعمال مقاومت به کار برده شد. برای انجام مراحل گرم‌کردن و سردکردن، دو بار بالا رفتن از نردبان بدون اعمال وزنه پیش و پس از هر جلسه تمرین مقاومتی انجام می‌شد، همچنین برای تحریک به منظور انجام تمرین‌ها، از لمس کردن و مالیدن دم موش‌ها استفاده شد.[۲۱] برنامه تمرین هوازی در پژوهش حاضر، شامل ۳۰ دقیقه دویدن بر روی تردمیل مخصوص جوندگان (تجهیز گستر ایرانیان ۲۰۱۶)، سه روز در هفته (در روزهای مجزا از تمرینات مقاومتی) بود که به مدت ۶ هفته اجرا شد. شدت تمرین هوازی در هفته اول پروتکل تمرین معادل ۲۵ درصد حداکثر سرعت موش‌های صحرایی بود که به تدریج در هفته ششم به ۵۰ درصد حداکثر سرعت رسید. در تمام جلسات و هفته‌های تمرینی شیب نوارگردان تردمیل صفر درجه بود و خارج از زمان اصلی فعالیت تمرینی، ۵ دقیقه برای گرم کردن و ۵ دقیقه زمان برای سردکردن موش‌های صحرایی در نظر گرفته شد.[۲۲] ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، موش‌های صحرایی بعد از وزن‌کشی با تزریق کتامین (۷۰میلی‌گرم/ کیلوگرم) و زایلازین (۱۰میلی‌گرم/ کیلوگرم) بیهوش شدند. پس از بیهوشی و اطمینان از عدم هوشیاری، خون‌گیری به‌صورت مستقیم از بطن چپ انجام شد و در محیطی کاملاً استریل با استفاده از تیغ جراحی و ایجاد برش در قسمت قدامی سینه، قلب موش‌های صحرایی استخراج شد و با محلول نرمال سالین شستشو داده شد. وزن قلب به وسیله ترازوی دقیق دیجیتالی اندازه‌گیری و ثبت شد. سپس بلافاصله بخشی از بافت قلب برای آزمایش‌های سلولی و مولکولی در نیتروژن مایع، منجمد و در فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد برای ارزیابی‌های بعدی نگهداری شد. بررسی‌های مولکولی در سطح بیان ژن C-Kit، ابتدا با استخراج RNA از بافت همه گروه‌های مورد مطالعه، بر اساس پروتکل شرکت سازنده (کیاژن، آلمان) به روش زیر انجام گرفت: ابتدا ۵۰ میلی‌گرم از نمونه از فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد خارج گردید و بافت‌ها با استفاده از دستگاه هموژنایزر کاملا لیز شدند و به میکروتیوپ‌های ۲ میلی‌لیتری که روی یخ قرار داشتند، انتقال داده شد. به هر نمونه ۳۰۰ میکرولیتر محلول ترایزول جهت از بین بردن آنزیم‌ها و لیپیدهای موجود در غشا اضافه شد. بعد از ۵ تا ۱۰ ثانیه ورتکس، به مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق قرار داده شد. ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم جهت تکمیل فرایند لیز شدن سلول‌ها و آزادسازی فاز آبی محصور شده به آن اضافه شد و ۱۵ ثانیه بدون استفاده از دستگاه ورتکس، به شدت تکان داده شد تا رنگ محلول شیری رنگ شود. میکروتیوپ‌ها به مدت ۵ دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت، سپس با RPM ۱۲۰۰۰ در دمای ۴ سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شد. بعد از سانتریفیوژ کردن سه فاز تشکیل گردید. فاز اول قسمت بالایی لوله شفاف و حاوی RNA، فاز دوم قسمت وسط لوله سفید رنگ و محتوای بافت لیز شده و فاز سوم در قسمت پایینی لوله صورتی رنگ و حاوی ترایزول بود. در این مرحله مایع شفاف قسمت بالایی لوله، به آرامی و با دقت به وسیله سمپلر برداشته و به میکروتیوب‌های دیگری منتقل شد. به میکروتیوب‌های حاوی مایع شفاف و RNA، به اندازه‌ی برابر با آن، ایزوپروپانول اضافه شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد و سپس به مدت ۱۵ دقیقه در RPM ۱۲۰۰۰ سانتریفوژ شد. فاز رویی تشکیل شده به آرامی و با استفاده از سمپلر زرد دور ریخته شد (دقت گردید که رسوب دور ریخته نشود). به اندازه ۱ میلی‌لیتر اتانول ۷۵ درصد به رسوب اضافه و چند ثانیه ورتکس شد. این مرحله محلول در RPM ۷۵۰۰ در دمای ٤ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۸ دقیقه سانتریفوژ شد. درب میکروتیوب‌ها بازگذاشته شد و به مدت ۱۵ دقیقه اجازه داده شد

تا الکل خشک شود. پس از نیمه خشک شدن رسوب، به‌منظور حل کردن RNA به هر نمونه ۳۰ لاندا آب مقطر استریل اضافه گردید و با سرسمپلر پیپتاژ شد. میکروتیوب‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۵۵ تا ٦۰ سانتی‌گراد قرار گرفت. RNA استخراج شده تا زمان استفاده در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد قرار گرفت.

قبل از ورود به مرحله سنتز cDNA، خلوص و غلظت RNA استخراج شده توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر نانودراپ (Nanodrop spectrophotometer) مورد بررسی قرار گرفت. میزان غلظت RAN در محلول و جذب نوری نمونه‌ها در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بالا از تمامی نمونه‌ها، ۱۰ میکرولیتر محلول استخراج شده RNA، درون میکروتیوب ریخته شد و ۱۰ میکرولیتر از محلول کیت سنتزcDNA (شرکت ترمو ساینتیفیک آمریکا) به آن اضافه گردید. سپس به مدت ۵ دقیقه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و به دنبال آن ۶۰ دقیقه در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد درون ترموسایکلر قرار گرفت و cDNA سنتز شده در این مرحله در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات ژن‌های فوق، در بانک ژنی NCBI و توسط شرکت ماکروژن انجام شد. از بتا اکتین به‌عنوان ژن کنترل استفاده گردید. در ادامه کلیه پرایمرهای طراحی شده، مورد بررسی قرار گرفت و سپس بررسی بیان ژن C-Kit با استفاده از روش کمی q-RT PCR انجام گرفت. در این تحقیق به‌منظور بررسی طبیعی‌بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک و برای بررسی معنی‌داری تفاوت میانگین متغیرهای گروه‌های تحقیق از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. برای ارائه گزارش‌های توصیفی داده‌ها از میانگین و انحراف استاندارد استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS در سطح معنی‌داری $P\leq$۰/۰۵ صورت پذیرفت. برای جلوگیری از افزایش حداکثر خطای قابل قبول در آزمون‌ها، سطح معنی‌داری آماری در آزمون تعقیبی توکی تعدیل گردید و $P\leq$۰/۰۱ در نظر گرفته شد. تمامی مراحل اجرایی پژوهش، مطابق با توصیه‌های مندرج در دستورالعمل انجمن ملی حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت و پروتکل آزمایشگاهی این پژوهش توسط کارگروه اخلاق در پژوهش پژوهشگاه علوم ورزشی ثبت و توسط وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی مورد تأیید قرار گرفت (کد کمیته اخلاق: IR.SSRC.REC.1400.077).

یافته‌ها

ویژگی‌های توصیفی مربوط به متغیرهای این پژوهش شامل وزن قلب، نسبت وزن قلب به وزن بدن، ضخامت بطن چپ، قطر داخلی بطن چپ و ژن C-Kit در جدول ۱ آورده شده است.

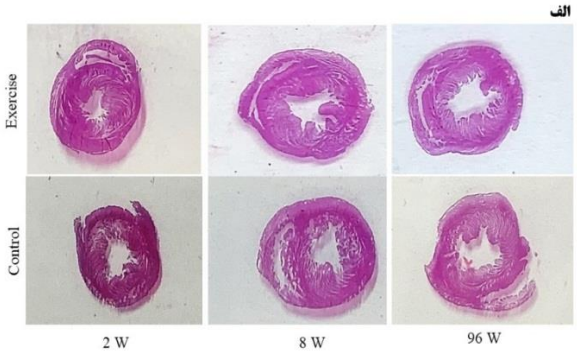
جدول۱. ویژگی‌های توصیفی متغیرهای پژوهش

گروه (n=۵)	۲W	۲W+EXE	۸W	۸W+EXE	۹٦W	۹٦W+EXE
وزن قلب (g)	۰/۷۰±۰/۰۱	۰/۷۷±۰/۰۲	۰/۸۳±۰/۰۴	۰/۹۳±۰/۳۷*	۱/۰۸±۰/۰۳	۱/۱۵±۰/۰۳
نسبت وزن قلب/وزن بدن (g/g)	۰/۰۰۳۳±۰/۰۰۰۱	۰/۰۰۴۰±۰/۰۰۰۱*	۰/۰۰۳۴±۰/۰۰۰۲	۰/۰۰۳۹±۰/۰۰۰۳	۰/۰۰۳۳±۰/۰۰۰۹	۰/۰۰۳۳±۰/۰۰۱۰
ضخامت بطن چپ (µm)	۱۳۹۸/۰۰±۱۲۱/۵۰	۲۰۸۰/۳۳±۱۱۸/۴۴*	۱۸۷۰/۰۰±۷۶/۹۲	۲۸۳۸/۳۳±۱۴۲/۰۰*	۱۲۲۰/۳۳±۹۳/۵۷	۱۴۱۷/۰۰±۲۲۷/۳۰
قطر داخلی بطن چپ (µm)	۴۱۷۳/۶۶±۸/۹۶	۳۹۸۹/۰۰±۳۱/۳۲	۴۳۵۹/۶۶±۴۲/۰۰	۳۰۲۳/۳۳±۳۴/۹۹*	۴۸۸۹/۳۳±۸۴/۶۷	۵۰۴۹/۰۰±۸۸/۴۵
C-Kit	۱/۱۵±۰/۰۸	۱/۶۹±۰/۰۷	۱/۰۶±۰/۰۹	۲/۷۸±۰/۳۷*	۱/۰۰±۰/۱۱	۲/۷۶±۰/۲۰*

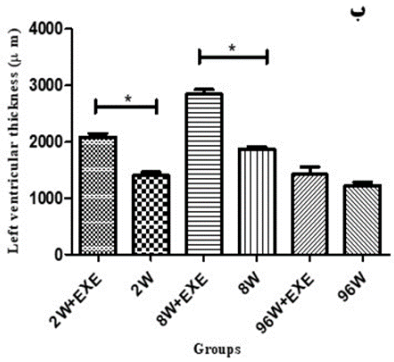
نتایج به شکل Mean±SD نشان داده شده‌اند. *: تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

نسبت وزن قلب به وزن بدن در این پژوهش به‌عنوان یکی از شاخصه‌های هایپرتروفی قلبی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد تغییرات نسبت وزن قلب به وزن بدن، در گروه کودک تمرین کرده (۲W+EXE) (P=۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل (۲W) معنی‌دار بود ($P\leq$۰/۰۱)؛ اما این تغییرات در گروه‌های جوان تمرین کرده (۸W+EXE) و سالمند تمرین کرده (۹٦W+EXE) نسبت به گروه‌های کنترل همتای خود معنی‌دار نبود ($P>$۰/۰۱). بین گروه‌های کنترل در سه رده سنی، تفاوت معنی‌داری در نسبت وزن قلب به وزن بدن مشاهده نشد ($P>$۰/۰۱). در گروه‌های تمرین نیز اثر تمرین بر افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه‌های کودک تمرین کرده (۲W+EXE) (P=۰/۰۰۱) و جوان تمرین کرده (۸W+EXE) (P=۰/۰۰۱) در برابر سالمند تمرین کرده (۹٦W+EXE) مشاهده شد ($P\leq$۰/۰۱). رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین بافت قلب با کمک نرم‌افزار دیجی مایزر نشان داد به دنبال ۶ هفته تمرین هوازی- مقاومتی، ضخامت بطن چپ در گروه‌های تمرین نسبت به گروه‌های کنترل افزایش یافت (شکل ۱ الف). ضخامت بطن چپ در دو گروه (۲W+EXE) و (۸W+EXE) افزایش معنی‌داری (P=۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل خود داشتند. تغییرات اندازه ضخامت بطن چپ بین گروه‌های (۹٦W+EXE) و (۹٦W) معنی‌دار نبود و تغییرات معنی‌داری در اندازه ضخامت بطن چپ

به دنبال ۶ هفته تمرین هوازی– مقاومتی در گروه کنترل و تمرین موش‌های صحرایی سالمند مشاهده نشد (P>۰/۰۱). بین گروه‌های کنترل در تمام رده‌های سنی در طی روند رشد تفاوت معنی‌داری در اندازه ضخامت بطن چپ مشاهده شد و افزایش ضخامت بطن چپ در گروه جوان (۸W) بیشتر بود (P≤۰/۰۱). ضخامت بطن چپ در گروه سالمند تمرین کرده کمترین مقدار را داشت و به دنبال ۶ هفته تمرین هوازی– مقاومتی کاهش معنی‌داری ضخامت بطن چپ در گروه سالمند تمرین کرده (۹۶W+EXE) نسبت به گروه جوان تمرین کرده (۸W+EXE) مشاهده شد (P≤۰/۰۱) (شکل ۱ ب).



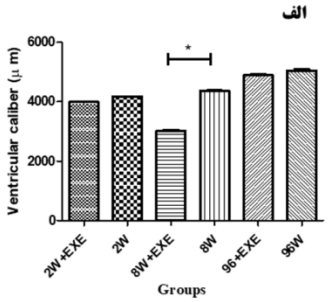
شکل ۱. ضخامت دیواره بطن چپ قلب در گروه‌های پژوهش پس از ۶ هفته تمرین هوازی– مقاومتی.
الف. تصاویر برش عرضی قلب به تفکیک گروه‌های پژوهش، W: هفته



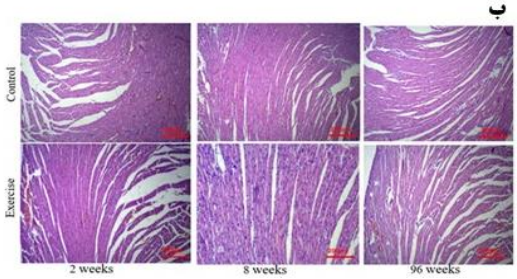
شکل ۱ب. ضخامت دیواره بطن چپ قلب گروه‌های تمرین و کنترل پس از ۶ هفته تمرین هوازی– مقاومتی.
داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند. سطح معنی‌داری (P≤۰/۰۱) در نظر گرفته شده است.
W: هفته، EXE: تمرین ورزشی *: تفاوت معنی‌دار

همان‌طور که در شکل ۲ الف مشاهده می‌شود، اندازه قطر داخلی بطن چپ در گروه جوان تمرین کرده (۸W+EXE) تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه کنترل همتای خود دارد و اندازه قطر داخلی بطن چپ در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کمتر بود (P=۰/۰۰۱). در گروه‌های کودک تمرین کرده (۲W+EXE) و سالمند تمرین کرده (۹۶W+EXE) تفاوت معنی‌داری در قطر داخلی بطن چپ نسبت به گروه‌های کنترل مشاهده نشد (P>۰/۰۱). ابعاد حفره داخلی بطن چپ در گروه تمرین، از دوران کودکی تا جوانی کاهش یافته (P=۰/۰۰۱)، این مقدار از دوران جوانی تا سالمندی افزایش یافته بود (P=۰/۰۰۱). در گروه کنترل در طی روند رشد از کودکی تا سالمندی با اینکه ابعاد حفره داخلی بطن چپ افزایش یافته بود؛ اما این افزایش معنی‌دار نبود (P>۰/۰۱). رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-آئوزین بافت قلب که هسته سلول‌ها به رنگ بنفش و سیتوپلاسم سلول‌ها به رنگ صورتی می‌باشد، در شکل ۲ ب مشاهده می‌شود، نتایج نشان می‌دهد که کاردیومیوسیت‌ها به‌صورت کاملا منسجم در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند. در گروه‌های تمرین کرده در هر سه رده سنی انسجام بافتی بیشتر بود و کاردیومیوسیت‌ها با انسجام بیشتری در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند و بافت فیبروز کمتری در بین کاردیومیوسیت‌ها مشاهده شد. در حالی که در گروه‌های کنترل با

افزایش سن، جمعیت رشته‌های کلاژنی و فواصل ایجاد شده بین کاردیومیوسیت‌ها افزایش یافته بود. در بین گروه‌های تمرین کرده، انسجام بافتی در گروه‌های (۲W+EXE) و (۸W+EXE) نسبت به گروه (۹۶W+EXE) بالاتر بود.

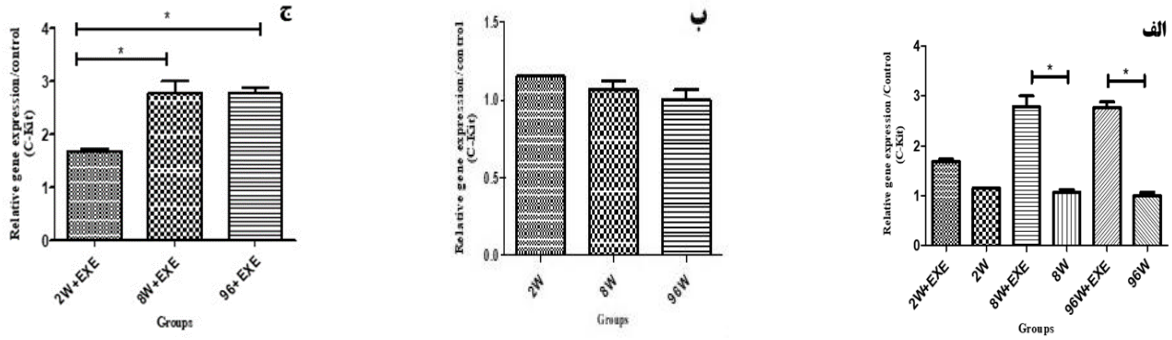


شکل ۲ الف. قطر داخلی بطن چپ قلب درگروه‌های پژوهش پس از ۶ هفته تمرین هوازی– مقاومتی.
داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند. سطح معنی‌داری ($P\leq$۰/۰۱) در نظر گرفته شده است.
W: هفته، EXE: تمرین ورزشی *: تفاوت معنی‌دار



شکل ۲ ب. تصاویری از بافت قلب موش‌های صحرایی به تفکیک رده سنی با بزرگنمایی ۲۰۰ میکرومتر.

میزان تغییرات بیان ژن C-Kit به تفکیک گروه‌های تمرین و کنترل در شکل ۳ نشان داده شده است. میزان بیان ژن C-Kit به دنبال ۶ هفته تمرین هوازی– مقاومتی در گروه‌های جوان تمرین کرده (۸W+EXE) (P=۰/۰۰۱) و سالمند تمرین کرده (۹۶W+EXE) (P=۰/۰۰۱) نسبت به گروه‌های کنترل همتای خود افزایش معنی‌داری داشت (شکل ۳ الف). بین گروه‌های کنترل در تمام رده‌های سنی در طی روند رشد در هر سه رده سنی تفاوت معنی‌داری را در میزان بیان ژن C-Kit نشان ندادند (P>۰/۰۱) (شکل ۳ ب)؛ اما بین گروه (۲W+EXE) با گروه‌های (۸W+EXE) (P=۰/۰۰۱) و (۹۶W+EXE) (P=۰/۰۰۱) تفاوت در بیان ژن C-Kit معنی‌دار بود و میزان بیان ژن C-Kit به دنبال ۶ هفته تمرین هوازی– مقاومتی افزایش یافته بود ($P\leq$۰/۰۱) (شکل ۳ ج).



شکل ۳. بیان نسبی ژن C-Kit نسبت به گروه کنترل درگروه‌های پژوهش پس از ۶ هفته تمرین هوازی– مقاومتی.
الف: مقایسه گروه‌های تمرین و کنترل ب: مقایسه گروه‌های کنترل ج: مقایسه گروه‌های تمرین
داده‌ها به‌صورت میانگین و انحراف استاندارد نشان داده شده‌اند. سطح معنی‌داری ($P\leq$۰/۰۱) در نظر گرفته شده است.
W: هفته، EXE: تمرین ورزشی *: تفاوت معنی‌دار

بحث

رشد فیزیولوژیک قلب شامل تکامل مراحل رویانی، جنینی و رشد سریع قلب بعد از تولد می‌شود که در گذر از دوران کودکی به جوانی و سپس سالمندی، ساختار و عملکرد آن دستخوش تغییراتی می‌گردد که با توجه به وضعیت سلامتی و فعالیت بدنی متفاوت می‌باشد.[۲۳،۲۴] نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد پس از گذشت ۶ هفته، نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه کودک تمرین کرده و ضخامت بطن چپ در گروه‌های کودک و جوان تمرین کرده موش‌های صحرایی نر در مقایسه با گروه‌های کنترل همتای خود افزایش دارد و در اثر تمرینات هوازی–مقاومتی در روزهای متناوب، هایپرتروفی بطن چپ مشاهده شد که این شاخص با بررسی وزن نسبی قلب و ارزیابی ضخامت بطن چپ در گروه‌های مورد مطالعه مشخص گردید. یافته‌های این پژوهش با نتایج تحقیق یان و همکاران[۱۲]، لرچن مولر و همکاران[۱۳]، وجیک[۱۴] و همکاران، ژیائو و همکاران[۱۷] و دسوزا و همکاران[۲۵] هم‌خوانی دارد. هم راستا با نتایج مطالعه حاضر، یان و همکاران در سال ۲۰۲۳ نشان دادند ۱۲ هفته تمرین هوازی علاوه بر افزایش وزن نسبی قلب و ضخامت بطن چپ، می‌تواند سبب افزایش تراکم و قطر کاردیومیوسیت‌های موش‌های نر شود.[۱۲] در تحقیق حاضر نیز با بررسی رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-آئوزین بافت قلب نشان داده شد؛ در گروه‌های تمرین در هر سه رده سنی، کاردیومیوسیت‌ها با انسجام بیشتری در کنار یکدیگر قرار گرفته‌اند و بافت فیبروز کمتری در بین رشته‌های عضلانی مشاهده شد. در حالی که در گروه‌های کنترل با افزایش سن، جمعیت رشته‌های کلاژنی و فواصل ایجاد شده بین رشته‌های بافتی افزایش یافته بود. لرچن مولر و همکاران نشان دادند؛ ۸ هفته تمرین هوازی سبب افزایش ضخامت بطن چپ، افزایش وزن نسبی قلب در موش‌های سالمند می‌شود و علت آن را تغییرات در بیان برخی ژن‌های اندازه‌گیری شده مرتبط با هایپرتروفی قلبی مانند؛ بیان ژن‌های زنجیره سنگین میوزین-α و β و ژن‌های مرتبط با ریتم شبانه‌روزی مانند Isoform 1.4 of regulator of calcineurin; RCAN1 –ایزوفرم تنظیم کننده کلسی نورین- عنوان کردند. البته در تحقیق حاضر با اینکه تصاویر بافت شناسی، تراکم و انسجام بیشتری را در بافت میوکارد گروه سالمند تمرین کرده نشان می‌داد؛ ولی از لحاظ آماری اندازه ضخامت بطن چپ موش‌های صحرایی سالمند در گروه تمرین افزایش غیر معنی‌داری نسبت به گروه کنترل داشت، احتمالا علت ناهمسویی نتایج؛ تفاوت در سن، نژاد، مدت تمرین و نوع پروتکل تمرینی و تکنیک‌های ارزیابی می‌باشد، به‌طوری که در مطالعه لرچن مولر و همکاران، موش‌های C57 با سن ۲۰ ماهه به مدت ۸ هفته پروتکل تمرینی دویدن اختیاری روی چرخ گردان را اجرا کرده بودند و به نظر می‌رسد در این زمینه تحقیقات بیشتری نیاز است.[۱۳] تمرینات هوازی و مقاومتی از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ مانند: IGF-1–PI3K–AKT/PKB، نوروگلین-۱، نیتریک اکساید، C/EBPβ-Cited4 می‌تواند سبب افزایش بیان مجموعه ژن‌هایی شود که دارای نقش‌های شناخته شده‌ای در فعال‌سازی، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی قلبی به کاردیومیوسیت‌های بالغ هستند و سبب ایجاد سازگاری‌های مثبت فیزیولوژیک در قلب می‌شوند.[۲۶،۲۷] در همین راستا دسوزا و همکاران با بررسی سه مدل تمرینات استقامتی، مقاومتی و ترکیبی (هوازی– مقاومتی) روی سازگاری‌های بطن چپ موش‌های صحرایی نشان دادند؛ تمرینات ترکیبی نسبت به تمرینات هوازی در بهبود شاخص وزن بطن چپ به بدن و افزایش ضخامت دیواره بطن چپ، تراکم مویرگی و قطر کاردیومیوسیت‌ها کارآمدتر هستند و همچنین بیشترین افزایش در قطر داخلی بطن چپ در گروه تمرین هوازی مشاهده شد.[۲۵] در تحقیق حاضر قطر داخلی بطن چپ در گروه کودک و سالمند تمرین کرده بدون تغییر و گروه جوان تمرین کرده کاهش یافته بود؛ به نظر می‌رسد با توجه به افزایش بیشتر ضخامت بطن چپ در گروه جوان، تأثیرپذیری قلب از تمرینات مقاومتی به علت شدت بالاتر در مقایسه با تمرینات هوازی بیشتر بوده است. تغییرات بیان ژن در سطح سلولی در اثر تمرینات ورزشی می‌تواند سبب ایجاد سازگاری‌های ساختاری و عملکردی در قلب شود. شواهد پژوهشی نشان داده‌اند، تمرینات ورزشی همچنین می‌تواند به‌عنوان یک محرک، سلول‌های بنیادی قلب را فعال کند و احتمالا با تشکیل کاردیومیوسیت‌های جدید، سبب رشد فیزیولوژیک قلب شود[۹] و این در حالی است که هایپرتروفی قلبی و افزایش اندازه کاردیومیوسیت‌ها به‌عنوان مکانیسم اصلی تمرینات ورزشی در رشد فیزیولوژیک قلب شناخته شده است و به اهمیت نقش سلول‌های بنیادی در افزایش کاردیومیوسیت‌ها در هایپرتروفی قلبی کمتر پرداخته شده است. در میان سلول‌های بنیادی قلبی، C-Kit مهم‌ترین سلول بنیادی قلب بوده که توانایی تمایز به یکی از انواع رده‌های سلول‌های قلبی مانند کاردیومیوسیت‌ها، سلول‌های اندوتلیال و عضله صاف را دارد.[۲۸] در تحقیق حاضر پس از ۶ هفته تمرین هوازی–مقاومتی، بیان ژن C-Kit در گروه‌های جوان و سالمند تمرین افزایش یافت. هم‌راستا با نتایج تحقیق حاضر، لیا و همکاران[۱۶] نشان دادند؛ تمرین ورزشی تناوبی با شدت بالا، با افزایش GCFR، GCSF و C-Kit سلول‌های بنیادی قلبی وابسته به نوسازی

کاردیومیوسیت‌ها، آسیب‌های قلبی پس از ایسکمی را کاهش می‌دهد و از طرفی تیان و همکاران[۲۷] نیز نشان دادند؛ تمرین مقاومتی می‌تواند موجب افزایش تعداد کاردیومیوسیت‌ها در رت‌های مبتلا به سکته قلبی شود و در ادامه نتایج تحقیق وجیک و همکاران[۱۴] نشان دادند؛ تمرینات استقامتی علاوه بر بهبود عملکرد و ساختار قلبی، سبب افزایش تشکیل کاردیومیوسیت‌های جدید در رت‌های جوان سالم و رت‌های مبتلا به سکته قلبی می‌شود. همچنین ژیائو و همکاران[۱۷] گزارش کردند؛ مقادیر NKx2.5، Sca-1 و C-Kit در قلب موش‌هایی که تمرین ورزشی شنا کرده بودند، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت و این مطالعه نشان داد؛ تمرین ورزشی سبب فعال‌سازی سلول‌های بنیادی و هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب می‌شود. در مقابل نیز، فرریرا و همکاران[۱۸] در تحقیق خود، تغییر معنی‌داری در بیان ژن C-Kit و توده بطن راست و چپ موش‌های صحرایی ۵ هفته‌ای، به دنبال ۵۴ هفته تمرین ورزشی هوازی مشاهده نکردند. با توجه به این‌که اثر تمرین ورزشی بر میزان سلول‌های بنیادی قلبی، به شدت تمرین وابسته است، احتمالا یکی از دلایل این ناهمسویی، شدت پایین تمرین هوازی (سرعت ۲۰ متر بر دقیقه) و ثابت ماندن این شدت در تمام طول مدت ۵۴ هفته بوده است، در حالی که در تحقیق حاضر، اجرای تمرین هوازی– مقاومتی، با افزایش تدریجی شدت در تمرین هوازی و افزایش بار وزنه در تمرین مقاومتی همراه بود. آسیف و همکاران نیز تأثیر یک دوره تمرین استقامتی، در سه رده سنی کودکی، نوجوانی و بزرگسالی را بر سازگاری‌های قلبی پایدار دوران بزرگسالی مورد بررسی قرار دادند. نتایج تحقیق آنها نشان داد؛ تمرینات ورزشی استقامتی در تمامی دوره‌های سنی اثرات مطلوبی بر ساختار و عملکرد و تعداد کاردیومیوسیت‌ها در دوران بزرگسالی دارد؛ اما انجام تمرینات استقامتی در دوران کودکی، می‌تواند منجر به تغییرات معنی‌داری در ساختار قلب؛ توده قلبی، ضخامت دیواره قلبی، اندازه و تعداد کاردیومیوسیت‌ها در دوران بزرگسالی شود.[۲۹] یافته‌های این مطالعه به وضوح نشان داد؛ انجام تمرینات ورزشی استقامتی در دوران کودکی می‌تواند سبب افزایش تعداد کاردیومیوسیت‌ها به‌طور پایدار در بزرگسالی شود و به نوعی قلب را برای مواجهه با تغییرات عملکردی و ساختاری مرتبط با افزایش سن آماده‌تر نماید.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی یافته‌های این پژوهش نشان داد در طی مراحل رشد از کودکی تا جوانی و از جوانی به سالمندی وزن قلب افزایش می‌یابد و ۶ هفته تمرین هوازی– مقاومتی، می‌تواند سبب افزایش وزن قلب در گروه جوان تمرین کرده شود. از طرف دیگر ضخامت بطن چپ و افزایش نسبت بطن چپ به وزن بدن به‌عنوان شاخص هایپرتروفی قلبی، از کودکی به جوانی در اثر تمرینات هوازی–مقاومتی، در گروه‌های کودک و جوان تمرین کرده افزایش یافت. در هر سه رده سنی کودک و جوان و سالمند در اثر تمرینات ورزشی هوازی– مقاومتی مقادیر بیان ژن C-Kit افزایش یافت. بررسی تصاویر بافت‌شناسی نیز همسو با این نتایج نشان داد، تمرینات ورزشی می‌تواند انسجام کاردیومیوسیت‌های بطن چپ را در گروه‌های کودک و جوان و سالمند تمرین افزایش دهد و همچنین موجب کاهش بافت فیبروزی در بین کاردیومیوسیت‌ها شود. انسجام بافتی در گروه کودک و جوان تمرین نسبت به گروه سالمند تمرین بالاتر بود، در حالی که در گروه‌های کنترل در طی مراحل رشد با افزایش سن، جمعیت رشته‌های کلاژنی و فواصل ایجاد شده بین کاردیومیوسیت‌ها افزایش یافته بود.

قدردانی

نویسندگان از تمام پرسنل محترم شرکت دانش بنیان بافت و ژن پاسارگاد هیستوژنوتک صمیمانه کمال تشکر و قدردانی را دارند. همچنین مقاله حاضر بر گرفته از رساله دکتری دانشگاه گیلان می‌باشد.

مشارکت پدیدآوران

بهمن میرزایی، محمدرضا فدائی چافی، اعظم شهسواری در طراحی اثر، محمدرضا فدائی چافی و اعظم شهسواری در اجرا و جمع‌آوری اطلاعات و داده‌ها، بهمن میرزایی، محمدرضا فدائی چافی، سارا رجبی و اعظم شهسواری در نقد و بررسی، تحلیل و تفسیر داده‌ها مشارکت داشتند.

منابع مالی

این مقاله حمایت مالی ندارد.

دسترس‌پذیری داده‌ها

داده‌های ارائه شده در مطالعه حاضر در صورت درخواست طبق موازین از نویسنده مسئول، قابل ارائه هستند.

ملاحظات اخلاقی

تمامی مراحل اجرایی پژوهش و آزمایش‌ها مطابق با توصیه‌های مندرج در دستورالعمل انجمن ملی حمایت از

حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت و پروتکل آزمایشگاهی این پژوهش پس از دریافت کد اخلاق (IR.SSRC.REC.1400.077) از وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی انجام شد.

تعارض منافع

مؤلفان اظهار می‌کنند که منافع متقابلی از تألیف و انتشار این مقاله وجود ندارد.

References

1. Vazin T, Freed WJ. Human embryonic stem cells: derivation, culture, and differentiation: a review. Restorative neurology and neuroscience. 2010;28(4):589-603. doi: 10.3233/RNN-2010-0543.
2. Chae SA, Son JS, Du M. Prenatal exercise in fetal development: a placental perspective. The FEBS Journal. 2022;289(11):3058-71. doi: 10.1111/febs.16173
3. Santini MP, Forte E, Harvey RP, Kovacic JC. Developmental origin and lineage plasticity of endogenous cardiac stem cells. Development. 2016;143(8):1242-58. doi: 10.1242/dev.111591
4. Marino F, Scalise M, Cianflone E, Mancuso T, Aquila I, Agosti V, et al. Role of c-kit in myocardial regeneration and aging. Frontiers in endocrinology. 2019;10:371. doi: 10.3389/fend.2019.00371
5. Cianflone E, Torella M, Chimenti C, De Angelis A, Beltrami AP, Urbanek K, et al. Adult cardiac stem cell aging: a reversible stochastic phenomenon?. Oxidative medicine and cellular longevity. 2019;2019:19. doi: 10.1155/2019/5813147
6. Shen L, Wang H, Bei Y, Cretoiu D, Cretoiu SM, Xiao J. Formation of new cardiomyocytes in exercise. Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: From Molecular to Clinical, Part 1. 2017;999:91-102. doi: 10.1007/978-981-10-4307-9_6
7. Leri A, Rota M, Hosoda T, Goichberg P, Anversa P. Cardiac stem cell niches. Stem cell research. 2014;13(3):631-46. doi: 10.1016/j.scr.2014.09.001
8. Bonavida V, Ghassemi K, Ung G, Inouye K, Thankam FG, Agrawal DK. Novel Approaches to Program Cells to Differentiate into Cardiomyocytes in Myocardial Regeneration. Reviews in Cardiovascular Medicine. 2022;23(12):392. doi: 10.31083/j.rcm2312392
9. Juhanna IV, Adiputra IN, Adiatmika IP, Muliarta IM, Linawati NM, Griadhi IP. Exercise and cardiomyocyte regeneration. Bali Medical Journal. 2020;9(3):947-51. doi: 10.15562/bmj.v9i3.2029
10. Bo B, Zhou Y, Zheng Q, Wang G, Zhou K, Wei J. The molecular mechanisms associated with aerobic exercise-induced cardiac regeneration. Biomolecules. 2020;11(1):19. doi: 10.3390/biom11010019
11. 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
12. Yuan J, Xu B, Ma J, Pang X, Fu Y, Liang M, et al. MOTS-c and aerobic exercise induce cardiac physiological adaptation via NRG1/ErbB4/CEBPβ modification in rats. Life Sciences. 2023;315:121330. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121330
13. Lerchenmüller C, Vujic A, Mittag S, Wang A, Rabolli CP, Heß C, et al. Restoration of cardiomyogenesis in aged mouse hearts by voluntary exercise. Circulation. 2022;146(5):412-26. doi: 10.1161/circulationaha.121.057276
14. Vujic A, Lerchenmüller C, Wu TD, Guillermier C, Rabolli CP, Gonzalez E, et al. Exercise induces new cardiomyocyte generation in the adult mammalian heart. Nature communications. 2018;9(1):1659. doi: 10.1038/s41467-018-04083-1
15. Chen J, Zhou R, Feng Y, Cheng L. Molecular mechanisms of exercise contributing to tissue regeneration. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022;7(1):383. doi: 10.1038/s41392-022-01233-2
16. Lai CC, Tang CY, Fu SK, Tseng WC, Tseng KW. Effects of swimming training on myocardial protection in rats. Biomedical Reports. 2022;16(3):1-3. doi: 10.3892/br.2022.1502
17. Xiao J, Xu T, Li J, Lv D, Chen P, Zhou Q, et al. Exercise-induced physiological hypertrophy initiates activation of cardiac progenitor cells. International journal of clinical and experimental pathology. 2014;7(2):663.
18. Nogueira-Ferreira R, Ferreira R, Padrao AI, Oliveira P, Santos M, Kavazis AN, et al. One year of exercise training promotes distinct adaptations in right and left ventricle of female Sprague-Dawley rats. Journal of physiology and biochemistry. 2019;75:561-72. doi: 10.1007/s13105-019-00705-4
19. Lerchenmüller C, Rosenzweig A. Mechanisms of exercise-induced cardiac growth. Drug discovery today. 2014;19(7):1003-9. doi: 10.1016/j.drudis.2014.03.010
20. Charan J, Kantharia N. How to calculate sample size in animal studies? Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics. 2013;4(4):303-6. doi: 10.4103/0976-500X.119726
21. Banaeifar A, Gorzi A, Hedayati M, Nabiollahi Z, Rahmani-Moghaddam N, Khantan M. Effect of an 8-week resistance training program on acetylcholinesterase activity in rat muscle. Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences. 2012;16(1):316-21.
22. Fadaei Chafy MR, Bagherpour Tabalvandani MM, Elmieh A, Arabzadeh E. Determining the range of

aerobic exercise on a treadmill for male Wistar rats at different ages: A pilot study. Journal of Exercise & Organ Cross Talk. 2022;2(3):96-100. doi: 10.22034/jeoct.2022.350369.1047
23. Zhu L, Li C, Liu Q, Xu W, Zhou X. Molecular biomarkers in cardiac hypertrophy. Journal of cellular and molecular medicine. 2019;23(3):1671-7. doi: 10.1111/jcmm.14129
24. Faber JW, Hagoort J, Moorman AF, Christoffels VM, Jensen B. Quantified growth of the human embryonic heart. Biology open. 2021;10(2):057059. doi: 10.1242/bio.057059
25. De Souza MR, Pimenta L, Pithon-Curi TC, Bucci M, Fontinele RG, De Souza RR. Effects of aerobic training, resistance training, or combined resistance-aerobic training on the left ventricular myocardium in a rat model. Microscopy research and technique. 2014;77(9):727-34. doi: 10.1002/jemt.22394
26. Zhang GL, Sun ML, Zhang XA. Exercise-Induced Adult Cardiomyocyte Proliferation in Mammals. Frontiers in Physiology. 2021;12:729364. doi: 10.3389/Phys.2021.729364
27. Tian Z J, Hao ML, Xi Y. Resistance training activates the signaling pathway of FSTL1− Akt− mTOR and induces cardiomyocyte proliferation in rats with myocardial infarction. China Sport Science. 2018;38(03):40-7.
28. Leite CF, Lopes CS, Alves AC, Fuzaro CS, Silva MV, de Oliveira LF, et al. Endogenous resident c-Kit cardiac stem cells increase in mice with an exercise-induced, physiologically hypertrophied heart. Stem cell research. 2015;15(1):151-64. doi: 10.1016/j.scr.2015.05.011
29. Asif Y, Wlodek ME, Black MJ, Russell AP, Soeding PF, Wadley GD. Sustained cardiac programming by short-term juvenile exercise training in male rats. The Journal of physiology. 2018;596(2):163-80. doi: 10.1113/JP275339