



اثر هشت هفته تمرین هوازی بر مسیر پیام‌رسانی ایجادکننده فیروز قلبی موش صحرائی سالمند

فاطمه گودرزی^۱، حسین عابدنطنزی^{۲*}، حجت‌اله نیک‌بخت^۳، خسرو ابراهیم^۴، فرشاد غزالیان^۵

- ۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش- واحد علوم و تحقیقات- دانشگاه آزاد اسلامی- تهران- ایران.
- ۲- استادیار- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- واحد علوم و تحقیقات- دانشگاه آزاد اسلامی- تهران- ایران.
- ۳- دانشیار- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- واحد علوم و تحقیقات- دانشگاه آزاد اسلامی- تهران- ایران.
- ۴- استاد- دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی- دانشگاه شهید بهشتی- تهران- ایران.
- ۵- استادیار- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی- واحد علوم و تحقیقات- دانشگاه آزاد اسلامی- تهران- ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۱۰/۰۲، تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۱۲

چکیده

مقدمه: پیری فرایندی است که باعث تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب می‌شود. هدف از انجام پژوهش حاضر اثر هشت هفته تمرین هوازی بر مسیر پیام‌رسانی $TGF-\beta/sMads$ ایجادکننده فیروز قلبی رت‌های سالمند بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۱۸ سر موش صحرائی آزمایشگاهی نژاد ویستار با سن (۲۴ ماه) و میانگین وزن (۵۱۱/۱۵ گرم) به صورت تصادفی به دو گروه کنترل ($n=9$) و تمرین ($n=9$) تقسیم شدند. پس از سازگاری با محیط و آشناسازی با تمرین، گروه تمرین برنامه خود را روی نوارگردان با شیب ثابت صفر درجه با سرعت ثابت ۱۲ متر بر دقیقه به مدت هشت هفته و ۵ روز در هفته انجام دادند. مدت تمرین از ۱۰ دقیقه در هفته اول به ۵۲ دقیقه در هفته هشتم رسید. در این مدت گروه کنترل هیچ تمرینی انجام نداد. متغیرهای تحقیق به روش الایزا و با استفاده از کیت زلیبو آلمان اندازه‌گیری شدند. جهت تجزیه و تحلیل استنباطی داده‌ها از آزمون تی مستقل استفاده شد.

نتایج: نتایج نشان داد هشت هفته تمرین هوازی بر سوپراکسید دیسموتاز ($P=0/001$)، کاتالاز ($P=0/006$)، گلوکاتیون پراکسیداز ($P=0/012$)، فاکتور رشدی تغییر شکل‌دهنده بتا ($TGF-\beta$) ($P=0/001$) و درصد کلاژن بافتی ($P=0/001$) در بافت قلب موش‌های صحرائی سالمند تأثیر معنی‌داری دارد. نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد تمرین هوازی با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت قلب در بهبود شاخص‌های استرس اکسیداتیو قلب مؤثر است زیرا علی‌رغم افزایش مقدار $TGF-\beta$ توانسته با ممانعت از فعال‌سازی آن مانع از راه‌اندازی مسیر پیام‌رسانی فیروز بافت قلب شود که باعث کاهش بیان کلاژن در قلب رت‌های سالمند شده است.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، فیروز قلبی، سالمندی، استرس اکسیداتیو.

*نویسنده مسئول: تهران- انتهای بزرگراه شهید ستاری- میدان دانشگاه- بلوار شهدای حصارک- دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات- دانشکده علوم انسانی- گروه تربیت بدنی،

تلفن: ۰۹۱۲۶۱۰۷۰۶۴، نمابر: ۰۲۱۴۴۴۹۷۰۴۱، Email: abednazari@gmail.com

ارجاع: گودرزی فاطمه، عابدنطنزی حسین، نیک‌بخت حجت‌اله، ابراهیم خسرو، غزالیان فرشاد. اثر هشت هفته تمرین هوازی بر مسیر پیام‌رسانی ایجادکننده فیروز قلبی موش صحرائی سالمند. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۳۹۸؛ ۱۴(۴): ۴۸-۵۳.

مقدمه

سالمندی شیوع بیماری‌ها را افزایش می‌دهد که پیامدهای اقتصادی و هزینه‌های بهداشتی زیادی را به دنبال دارد. از میان بیماری‌های مرتبط با سالمندی گزارشات بیان می‌کنند که، افزایش سن یک عامل خطر عمده برای امراض و مرگ و میر قلبی است و شیوع بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش می‌دهد (۱). پیری باعث ایجاد تغییرات ساختاری و عملکردی در قلب می‌شود که با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی در افراد مسن همراه است. یکی از عوامل زمینه‌ساز ایجادکننده بیماری‌های قلبی-عروقی مرتبط با سالمندی بدون وجود بیماری زمینه‌ای فیروزه شدن بافت قلب است، که در اثر رسوب کلاژن در ماتریکس خارج سلولی (ECM) شکل می‌گیرد. این رسوب بیش از اندازه‌ی کلاژن در ECM قلب باعث اختلال در عملکرد قلبی شده که در نهایت منجر به هایپرتروفی پاتولوژیک و نارسایی قلبی می‌گردد (۲ و ۳). تا به امروزه چندین مسیر پیام‌رسانی با نقش محوری فاکتور رشد تغییردهنده بتا (Transforming growth factor beta: TGF- β) در فرایند پاتولوژیک فیروزه شناسایی شده است که سیگنالینگ TGF- β /smad نقش کلیدی را ایجاد فیروزه قلبی ناشی از سالمندی بدون بیماری زمینه‌ای ایفا می‌کند (۴ و ۵). مطالعات نقش مثبت سایتوکاین فاکتور رشدی تغییر شکل‌دهنده بتا (TGF- β) را در القاء فیروزه گزارش و بیان کردند TGF- β محرک قوی برای سنتز کلاژن در ماتریکس خارج سلولی قلب می‌باشد و باعث تنظیم مثبت بیان کلاژن در ECM قلب می‌گردد. از طرفی عنوان شده که بیان TGF- β با افزایش سن افزایش می‌یابد (۳ و ۶). به تازگی مشخص گردیده است رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) به‌عنوان یک عامل تنظیمی بالادستی نقش کلیدی در فعال‌سازی TGF- β و راه‌اندازی آبخار پیام‌رسانی آن دارد (۷). مکانیسم دفاعی بدن برای مقابله با رادیکال‌های آزاد، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌باشند که در حفظ وضعیت ردوکس و برقراری تعادل بین واکنش‌های اکسایش-احیا در بدن نقش مهمی را ایفا می‌کنند. آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان اولین خط دفاعی بدن در مقابله با ROS شامل: سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوکاتایون پراکسیداز (GPX) و کاتالاز (CAT) است. این آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از مهم‌ترین عوامل آنتی‌اکسیدانی بدن جهت سمیت‌زدایی رادیکال‌های آزاد می‌باشند، اما پیری ممکن است کارایی و میزان فعالیت این آنزیم‌ها را کاهش دهد به‌طوری که این سیستم قادر به جبران برداشت رادیکال‌های آزاد تولید شده به‌طور مداوم نباشد (۸). امروزه ورزش به‌عنوان یک استراتژی اصلی غیر دارویی به‌عنوان درمان کمکی یا پیشگیری‌کننده از بیماری‌های قلبی-عروقی در نظر گرفته می‌شود. مطالعات بسیاری اثرات سودمند تمرینات ورزشی را بر عوامل اولیه و ثانویه ایجادکننده بیماری‌های قلبی و تغییرات سلولی-مولکولی بافت قلب نشان داده و

فواید آن را گزارش نموده‌اند (۹ و ۱۰). ما و همکاران (۲۰۱۸) به تأثیر تمرین هوازی بر فیروزه میوکارد موش‌های جوان و مسن پرداختند نتایج تحقیق آنان نشان داد بافت فیروزه و رسوب کلاژن در قلب موش‌های مسن گروه کنترل نسبت به موش‌های جوان گروه کنترل، در اثر افزایش سن افزایش یافته بود اما در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل مسن در اثر انجام تمرینات کاهش فیروزه میوکارد و بیان ژن کلاژن نوع ۱ اتفاق افتاده بود. همچنین شاخص استرس اکسایشی در قلب موش‌های پیر در مقایسه با موش‌های جوان در گروه کنترل با افزایش سن افزایش‌یافته بود اما در گروه تمرین در مقایسه با کنترل مسن کاهش مشاهده گردید بنابراین نتیجه گرفتند سن باعث افزایش التهاب و رسوب کلاژن در قلب می‌شود که تمرینات ورزشی هوازی این شرایط را بهبود می‌بخشد و نقش حفاظتی برای قلب سالمندان ایفا می‌کند (۱۱). مارگارت لیز و همکاران (۲۰۱۷) با تحقیق بر روی سه شدت پایین، متوسط و شدید تمرین هوازی بیان داشتند فعالیت هوازی با شدت پایین نتایج بهتری را از دو شدت دیگر بر فشار اکسایشی و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی داشته است (۱۲). عزیز بیگی و همکاران (۲۰۱۴) با بررسی سه شیوه تمرین مقاومتی، ترکیبی و استقامتی بر روی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی گزارش کردند آنزیم GPX, SOD در اثر تمرین افزایش معنی‌داری را نشان دادند که این افزایش در گروه استقامتی بیشتر بود (۱۳). نتایج تحقیقات حکایت از اثرات سودمند فعالیت ورزشی بر التهاب و فیروزه بافت قلب دارند که می‌تواند به‌عنوان چشم‌انداز درمانی و بی‌خطر برای ترمیم و بازسازی قلبی در افراد سالمند در نظر گرفته شود. اما به‌دلیل اندک بودن منابع تحقیقاتی در زمینه اثرات فعالیت ورزشی بر روی مسیر پیام‌رسان فیروزه قلبی و عوامل بالادستی آن در سالمندان لازم می‌نماید پژوهش‌های بیشتری صورت گیرد تا نتایج قابل استناد باشند. لذا در این پژوهش اثر فعالیت بدنی را در سطح سلولی-مولکولی بافت قلب بر عامل اصلی پیام‌رسان فیروزه قلبی ناشی از سالمندی و عامل بالادستی فعال‌کننده این مسیر بررسی خواهیم نمود. از این رو هدف پژوهش حاضر پاسخ به این سؤال اساسی است که آیا تمرین هوازی زیر بیشینه در سالمندان می‌تواند با کاهش ROS متعاقب افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت قلب اثر مہاری بر فعالیت TGF- β و مسیر پیام‌رسانی آن گذاشت و موجب کاهش مقدار بیان کلاژن بافتی شود؟

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر که با کد اخلاق به شناسه (IR.SSRC.REC.1398.113) در پژوهشگاه تربیت بدنی به ثبت رسیده از نوع تجربی و بنیادی با طرح پس آزمون با گروه کنترل می‌باشد. جامعه آماری موش‌های صحرایی آزمایشگاهی با جنسیت نر نژاد ویستار بودند که از میان آن‌ها نمونه آماری شامل ۱۸ سر موش صحرایی

آخرین جلسه تمرین در ساعت ۸ صبح هر دو گروه پس از القای بیهوشی کامل (با تزریق درون صفاقی ترکیبی از داروی زیلازین و کتامین) قربانی شدند. پس از اطمینان از بیهوشی کامل قفسه سینه باز و قلب برداشته و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده شد سپس با ترازوی دیجیتال با دقت 0.001 گرم وزن کشتی انجام، و بطن چپ جدا شده به وسیله برش عرضی دو نیمه شد که نیمی از آن به میکروتیوپ منتقل گردید و بلافاصله در ازت مایع منجمد و برای سنجش‌های بعدی به فریزر -80 منتقل شدند و نیم دیگر به منظور مطالعات بافت‌شناسی در فرمالین فیکس گردید. سنجش میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (SOD)، CAT و GPX و اندازه‌گیری مقدار $TGF-\beta$ در بافت قلب با استفاده از کیت‌های تهیه شده از شرکت Zellbio آلمان به روش الیزا مطابق با دستورالعمل مندرج در گایدلاین کیت‌ها انجام شد. برای مشاهده تغییرات بافتی مقدار کلاژن ماتریکس خارج سلولی بافت قلب از روش رنگ‌آمیزی تخصصی تری کروم ماسون استفاده شد در این روش رنگ‌آمیزی: هسته بنفش، سیتوپلاسم عضله و اریتروسیت قرمز، رشته‌های کلاژن آبی رنگ مشاهده می‌شوند (۱۶).

جهت استخراج نتایج از نرم‌افزار تحلیل آماری SPSS نسخه ۲۱ استفاده شد. جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. از آزمون‌های توصیفی برای تعیین میانگین و انحراف استاندارد و جهت بررسی فرضیه‌های پژوهش از آزمون t استفاده شد. سطح معنی‌داری در کلیه آزمون‌ها $\alpha \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج آزمون t مستقل نشان داد هشت هفته تمرین هوازی باعث افزایش مقدار بافتی SOD، CAT، GPX، $TGF-\beta$ در بافت قلب موش‌های صحرائی سالمند گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل شد که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار بود (جدول ۱).

آزمایشگاهی نژاد ویستار با میانگین سن ۲۴ ماه از پژوهشگاه رویان تهران تهیه شده و به حیوان‌خانه آزمایشگاه جانوری مجتمع آزمایشگاهی دانشگاه علوم و تحقیقات تهران منتقل شدند. به صورت تصادفی در دو گروه کنترل و تمرین استقامتی به تعداد برابر (۹ سر در هر گروه) تقسیم شده (۱۴) و هر سه موش صحرائی در قفس‌هایی از جنس پلی اتیلن شفاف که کدگذاری شده بودند قرار گرفتند. همه گروه‌ها از یک نوع غذای مخصوص جوندگان (پلت استاندارد) تغذیه شده به طوری که دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند. همه گروه‌ها در یک مکان با شرایط میانگین دمایی 23 ± 3 ، میانگین رطوبت 50 ± 10 و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲-۱۲ نگهداری شده. حیوانات پس از انتقال به آزمایشگاه به مدت یک هفته برای سازگاری با محیط نگهداری شده. پس از آشناسازی گروه تمرین با راه رفتن روی تردمیل مخصوص جوندگان پروتکل تمرین آغاز شد.

برنامه تمرین روی نوارگردان با شیب ثابت صفر درجه به مدت هشت هفته و ۵ روز در هفته در ساعات ۹-۱۱ انجام شد. یک هفته پیش از اجرای پروتکل اصلی به منظور آشنایی با تمرین رت‌ها یک هفته را با شدت ۵-۸ متر بر دقیقه و به مدت ۱۰ دقیقه تمرین کردند. پس از آشنا شدن حیوانات با حرکت روی نوارگردان پروتکل اصلی آغاز شد. مدت تمرین به صورت تدریجی افزوده شد به این صورت که مدت بدنه اصلی تمرین از ۱۰ دقیقه در هفته اول به ۵۲ دقیقه در هفته هشتم رسید. شدت تمرین بر اساس سرعت نوارگردان ۱۲ متر بر دقیقه از هفته اول تا هفته هشتم ثابت ماند. در ابتدای هر جلسه تمرین به عنوان گرم کردن، رت‌ها ۳ دقیقه را با سرعت ۸ متر بر دقیقه و سپس ۲ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه حرکت کردند و در انتهای هر جلسه نیز به منظور سرد کردن ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه روی تردمیل حرکت کردند (۱۵). در طول دوره پژوهش گروه کنترل هیچ تمرینی انجام ندادند. ۴۸ ساعت پس از

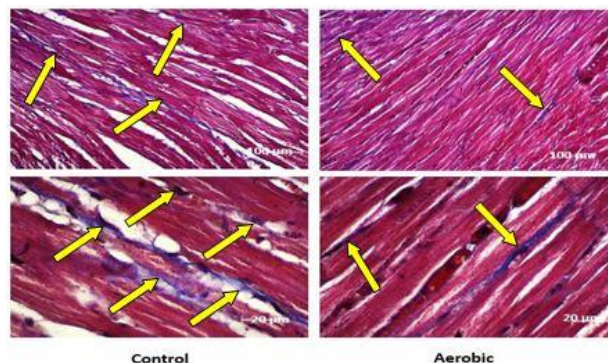
جدول ۱- نتایج آزمون t مستقل برای تغییرات متغیرهای تحقیق در دو گروه کنترل و تجربی

گروه	میانگین	انحراف معیار	درجه آزادی	t ارزش	P ارزش
SOD (U/ml)					
کنترل	۶۰/۹۲	۹/۱۶	۱۶	-۷/۱۰۱	* ۰/۰۰۱
تجربی	۸۸/۰۷	۶/۸۸			
CAT (U/ml)					
کنترل	۶/۶۸	۴/۹۹	۱۶	-۳/۱۶۹	* ۰/۰۰۶
تجربی	۱۷/۷۱	۹/۱۵			
GPX (U/ml)					
کنترل	۷۸۷/۲۰	۱۵۱/۰۲	۱۶	-۲/۸۱۷	* ۰/۰۱۲
تجربی	۱۱۲۹/۱۵	۳۳۱/۳۶			
TGF- β (pg/ml)					
کنترل	۴۴/۰۸	۷/۷۸	۱۶	-۳/۸۹۶	* ۰/۰۰۱
تجربی	۶۱/۲۵	۱۰/۶۸			

* نشان‌دهنده معنی‌داری در سطح $(P \leq 0.05)$ است. سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و فاکتور رشدی تغییر شکل‌دهنده بتا (TGF- β)

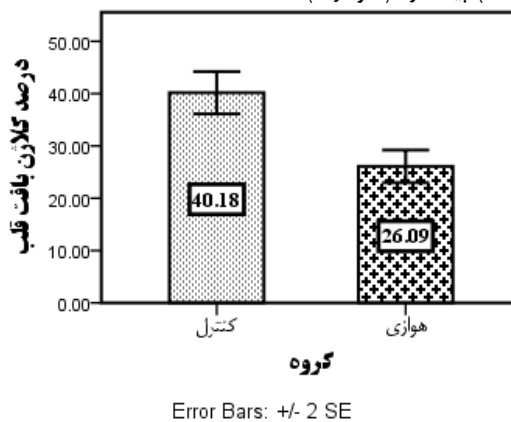
همکاران و لیائو و همکاران علی‌رغم تفاوت در نوع و شدت تمرین و نمونه آماری همسو است (۱۱، ۱۷ و ۱۸). نتایج رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون نشان داد درصد کلاژن بافتی که به وسیله نرم‌افزار ImageJ برآورد شده بود در گروه تمرین نسبت به کنترل کاهش یافته که، این امر احتمالاً در اثر کاهش بیان ژن کلاژن صورت گرفته است. همان‌طور که بیان گردید، TGF- β محرک قوی برای سنتز کلاژن در ماتریکس خارج سلولی قلب می‌باشد که باعث تنظیم مثبت بیان کلاژن در ECM قلب می‌گردد (۶ و ۱۹). بنابراین کاهش بیان TGF- β و مهار مسیر پیام‌رسانی آن می‌تواند باعث کاهش بیان ژن‌های دخیل در تولید کلاژن ماتریکس برون سلولی شود. مطالعات پیشین نیز موید این مطلب بودند و بیان داشتند ورزش هوازی باعث کاهش مقدار TGF- β و متعاقب آن کاهش مقدار کلاژن بافتی در ماتریکس برون سلولی قلب می‌شود که، می‌تواند یک مکانیسم محافظتی در برابر فیروزه شدن قلب در اثر افزایش سن باشد (۱۸ و ۲۰). اما نتایج پژوهش ما نشان داد هشت هفته تمرین هوازی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل باعث افزایش در سطح معنی‌داری TGF- β می‌شود که برخلاف نتایج سایر پژوهش‌ها بود. اما علی‌رغم این افزایش ما شاهد کاهش درصد کلاژن بافتی بودیم که همسو با نتایج سایر پژوهش‌ها است. احتمالاً می‌تواند علت آن قرارگیری TGF- β به صورت فرم غیرفعال در سلول باشد. از آنجایی که تمایل TGF- β به گیرنده‌اش بالا است، بنابراین نیاز به قرارگیری در فرم غیرفعال دارد TGF- β به صورت کمپلکس متصل به دو پلی پپتید LAP و LTBP به صورت غیرفعال در ماتریکس خارج سلولی نگهداری می‌شود تا نتواند با گیرنده‌های سطح سلول‌ها ارتباط برقرار کرده و عملکرد خود را به راحتی اعمال کند. چرا که فعال‌سازی بخش کوچکی از آن، منجر به تغییرات وسیعی در سلول‌ها می‌شود. برای راه‌اندازی مکانیسم پیام‌رسانی TGF- β در مرحله اول باید فرم بالغ آن ایجاد گردد (۲۱ و ۲۲). اخیراً مشخص شده رادیکال‌های آزاد اکسیژن نقش اصلی و بالادستی را در فعال‌سازی TGF- β غیرفعال، به فرم فعال دارد. به دنبال فعال‌سازی، TGF- β به گیرنده‌های خود در سطح سلول‌ها متصل می‌شود و پیام خود را به داخل سلول فرستاده و باعث افزایش بیان ژن کلاژن می‌گردد (۵ و ۷). در پژوهش حاضر نشان داده شد که TGF- β به دنبال فعالیت ورزشی افزایش پیدا کرده اما، این افزایش باعث افزایش بیان کلاژن نشده است که شاید علت آن را بتوان به دلیل غیرفعال ماندن آن عنوان نمود. زیرا بر اساس نتایج حاصل از پژوهش و بررسی میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت قلب نشان داده شد، که تمرین هوازی سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان SOD، CAT و GPX در بافت قلب می‌گردد. حذف و برداشت رادیکال‌های آزاد اکسیژن در بافت قلب به دنبال افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌تواند، از فعال‌سازی TGF- β جلوگیری و مسیر پیام‌رسانی آن را،

در رابطه با تغییرات کلاژن همان‌طور که در رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون (شکل ۱) مشاهده گردید، حاکی از کاهش درصد کلاژن بافتی در اثر تمرین در گروه هوازی در مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.



شکل ۱- رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون

رشته‌های کلاژن در بافت به رنگ آبی قابل مشاهده است که با فلش در شکل مشخص گردیده. بافت قلب در گروه تمرین هوازی آرایش بافتی منسجم‌تر با رشته‌های کمتر و نازک‌تر تارهای کلاژن در مقایسه با گروه کنترل. تصاویر با بزرگنمایی X400 و X100 تهیه شده است. نتایج آزمون t مستقل داده‌های حاصل از پایش تصاویر در نرم‌افزار ImageJ نشان داد پس از هشت هفته تمرین هوازی از نوع استقامتی میانگین درصد کلاژن بافت قلب در گروه تمرین (40.18 ± 4.52) در مقایسه با گروه کنترل (26.09 ± 3.50) کاهش معنی‌دار سطح ($P \leq 0.05$) پیدا کرد (نمودار ۱).



نمودار ۱- مقایسه درصد کلاژن بافتی بین دو گروه کنترل و تمرین هوازی

بحث

در پژوهش حاضر تأثیر فعالیت بدنی بر مسیر پیام‌رسانی ایجادکننده فیروز قلبی در سالمندان بدون بیماری زمینه‌ای مورد بررسی قرار گرفت و نتایج، سودمندی انجام هشت هفته تمرین هوازی از نوع استقامتی زیر بیشینه بر کاهش کلاژن و محافظت از ماتریکس برون سلولی قلب در برابر فیروزه شدن آن را نشان داد. که با نتایج لی و همکاران، ما و

9. Collaborative E. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *Bmj* 2004;328:189. doi: 10.1136/bmj.37938.645220.EE
10. Liu T, Chan AW, Liu YH, Taylor-Piliae RE. Effects of Tai Chi-based cardiac rehabilitation on aerobic endurance, psychosocial well-being, and cardiovascular risk reduction among patients with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardiovascular Nursing* 2018;17:368-83. doi: 10.1177/1474515117749592
11. Ma N, Liu H-M, Xia T, Liu J-D, Wang X-Z. Chronic aerobic exercise training alleviates myocardial fibrosis in aged rats through restoring bioavailability of hydrogen sulfide. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 2018;96:902-8. doi: 10.1139/cjpp-2018-0153
12. Margaritelis NV, Theodorou AA, Paschalis V, Veskoukis AS, Dipla K, Zafeiridis A, et al. Adaptations to endurance training depend on exercise-induced oxidative stress: exploiting redox interindividual variability. *Acta Physiologica* 2018;222:e12898. doi: 10.1111/apha.12898
13. Azizbeigi K, Stannard SR, Atashak S, Haghghi MM. Antioxidant enzymes and oxidative stress adaptation to exercise training: Comparison of endurance, resistance, and concurrent training in untrained males. *Journal of Exercise Science & Fitness* 2014;12:1-6. doi: 10.1016/j.jesf.2013.12.001
14. Ahmadi-Noorbakhsh S. Sample size calculation for animal studies-with emphasis on the ethical principles of reduction of animal use. *Research in Medicine* 2018;42:144-53.
15. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effects of exercise on bone mineral density in mature oostepenic rats. *Journal of Bone and Mineral Research* 1998;13:1308-17. doi: 10.1359/jbmr.1998.13.8.1308
16. Baghaiee B, Siahkouhian M, Karimi P, Teixeira AMB, Kheslat SDN. Weight Gain and Oxidative Stress in Midlife Lead to Pathological Concentric Cardiac Hypertrophy in Sedentary Rats. *Journal of Clinical Research in Paramedical Sciences* 2018;7. doi: 10.5812/jcrps.79957.
17. Li S, Liang M, Gao D, Su Q, Laher I. Changes in titin and collagen modulate effects of aerobic and resistance exercise on diabetic cardiac function. *Journal of cardiovascular translational research* 2019;12:404-14. doi: 10.1007/s12265-019-09875-4
18. Liao P-H, Hsieh DJ-Y, Kuo C-H, Day C-H, Shen C-Y, Lai C-H, et al. Moderate exercise training attenuates aging-induced cardiac inflammation, hypertrophy and fibrosis injuries of rat hearts. *Oncotarget* 2015;6:35383. doi: 10.18632/oncotarget.6168
19. Aihara K-i, Ikeda Y, Yagi S, Akaike M, Matsumoto T. Transforming growth factor- β 1 as a common target molecule for development of cardiovascular diseases, renal insufficiency and metabolic syndrome. *Cardiology research and practice* 2011;2011. doi: 10.4061/2011/175381
20. Kwak H-B, Kim J-h, Joshi K, Yeh A, Martinez DA, Lawler JM. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. *The FASEB Journal* 2011;25:1106-17. doi: 10.1096/fj.10-172924
21. Akhurst RJ. Targeting TGF- β signaling for therapeutic gain. *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 2017;9:a022301. doi: 10.1101/cshperspect.a022301
22. Hinz B. The extracellular matrix and transforming growth factor- β 1: tale of a strained relationship. *Matrix biology* 2015;47:54-65. doi: 10.1016/j.matbio.2015.05.006

علی‌رغم افزایش در مقادیر بافتی مهار نماید. از این رو باعث کاهش بیان ژن‌های هدف این مسیر پیام‌رسانی (کلاژن) می‌گردد. لذا تأثیر افزایشی بر فعالیت دفاع آنتی‌اکسیدانی درونی قلب می‌تواند به‌عنوان راهکار درمانی غیردارویی ارزشمندی برای مهار یا تعدیل فرایند فیروزه شدن بافت قلب در اثر کاهش بیان کلاژن با مهار مسیر پیام‌رسانی آن در سالمندان شناخته شود. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ورزش هوازی زیربیشینه می‌تواند تعادل شاخص‌های اکسایشی و آنتی‌اکسیدانی را در بافت قلب تغییر دهد و با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی باعث کاهش ROS شده که نقش مهمی در راه‌اندازی آبشار پیام‌رسانی شکل‌گیری بافت فیبروتیک در سالمندی ایفا می‌کند.

بر طبق نتایج این پژوهش می‌توان گفت فعالیت‌های هوازی زیر بیشینه احتمالاً موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت قلب می‌شود. با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بافت قلب، ROS بافتی که از عوامل بالادستی فعالسازی مسیر پیام‌رسانی TGF- β است کاهش می‌یابد، در نتیجه بیان ژن کلاژن تعدیل می‌گردد. متعاقب کاهش کلاژن بافتی قلب، مهار یا تعدیل فرایند فیروزه شدن بافت قلب در سالمندان را شاهد خواهیم بود.

References

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135:e146-e603. doi: 10.1161/CIR.0000000000000485
2. Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF- β signaling in fibrosis. *Growth factors* 2011;29:196-202. doi: 10.3109/08977194.2011.595714
3. Gramley F, Lorenzen J, Knackstedt C, Rana OR, Saygili E, Frechen D, et al. Age-related atrial fibrosis. *Age* 2009;31:27-38. doi: 10.1007/s11357-008-9077-9
4. Bradshaw AD. It's a SMAD, SMAD World: Cell Type-Specific SMAD Signaling in the Heart*. *JACC: Basic to Translational Science* 2019;4:54. doi: 10.1016/j.jacbs.2019.01.006
5. Mehr RN, Kheirollah A, Seif F, Dayati P, Babaahmadi-Rezaei H. Reactive Oxygen Species and p38MAPK Have a Role in the Smad2 Linker Region Phosphorylation Induced by TGF- β . *Iranian Journal of Medical Sciences* 2018;43:401.
6. Parker L, Caldow MK, Watts R, Levinger P, Cameron-Smith D, Levinger I. Age and sex differences in human skeletal muscle fibrosis markers and transforming growth factor- β signaling. *European journal of applied physiology* 2017;117:1463-72. doi: 10.1007/s00421-017-3639-4
7. Liu R-M, Desai LP. Reciprocal regulation of TGF- β and reactive oxygen species: a perverse cycle for fibrosis. *Redox biology* 2015;6:565-77. doi: 10.1016/j.redox.2015.09.009
8. Ascensão A, Ferreira R, Magalhães J. Exercise-induced cardioprotection—biochemical, morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. *International journal of cardiology* 2007;117:16-30. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.04.076



Effects of Eight Weeks Aerobic Exercise on the Signaling Pathway of Cardiac Fibrosis in Elderly Rats

Fatemeh Goodarzi (Ph.D. Student)¹, Hossein Abednatanzi (Ph.D.)^{2*}, Hojat Ollah Nikbakht (Ph.D.)³, Khosro Ebrahimb (Ph.D.)⁴, Farshade Ghazaliyan (Ph.D.)⁵

1- Ph.D. Student of Sport Physiology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2- Assistant Professor, Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

3- Associate Professor, Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

4- Professor, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran.

5- Assistant Professor, Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received: 23 December 2019, Accepted: 1 February 2020

Abstract:

Introduction: Aging is a process that causes structural and functional changes in the heart. The purpose of the present study was to investigate the effect of eight weeks of aerobic training on the TGF- β / smads signaling pathway, which induces cardiac fibrosis in elderly rats.

Methods: In this experimental study, 18 Wistar rats with age (24 months) and mean weight (511.15 g) were randomly divided into control (n=9) and exercise (n=9) groups. After adjusting to the environment and familiarizing with the practice, the task force performed their program on a treadmill with a steady zero degree slope at a constant speed of 12 m / min for eight weeks and 2 days a week. The training period ranged from 5 minutes in the first week to 52 minutes in the eighth week. The control group did not perform any exercise during this time. Research variables were measured by ELISA method using German ZellBio kit. Inferential t-test was used to analyze the data.

Results: The results showed eight weeks of aerobic training on superoxide dismutase (P=0.001), catalase (P=0.006), glutathione peroxidase (P=0.012), transforming growth factor beta (P=0.001) and tissue collagen percentage had a significant effect on the heart tissue of elderly rats.

Conclusion: The results showed that aerobic exercise was effective in improving cardiac oxidative stress indices by increasing the activity of antioxidant enzymes in cardiac tissue because, despite increasing TGF- β levels, it prevented the initiation of cardiac fibrosis signaling pathway, which Decreased collagen expression in the heart of aged rats.

Keywords: Aerobic exercise, Cardiac fibrosis, Aging, Oxidative stress.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: H. Abednatanzi, Email: abednazari@gmail.com

Citation: Goodarzi F, Abednatanzi H, Nikbakht H, Ebrahimb Kh, Ghazaliyan F. Effects of eight weeks aerobic exercise on the signaling pathway of cardiac fibrosis in elderly rats. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2020;14(4):48-53.