فصلنامه علمی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی ۶۰، دوره ۱۵، شماره ۴، پاییز۱۴۰۱، صفحه ۴۹ تا ۶۴
Qjaphd.sinaweb.net ISSN: ۹۸۸۰-۱۷۳۵

مقایسه اثر یک دوره تمرین هوازی و مقاومتی بر برخی متالوپروتئین های موثر بر فیبروز قلب موش های سالمند

فاطمه قلمبر[۱]، **حسین عابدنطنزی**[۲]، ماندانا غلامی[2]، فرشاد غزالیان[2]

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، 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. نویسنده مسئول: abednazari@gmail.com
۳- استادیار گروه تخصصی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت:۱۴۰۱/۰۳/۱۱ **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۲۶**

چکیده

زمینه و هدف: سالمندی باعث ایجاد تغییرات ساختاری در قلب می‌شود که با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی و اختلال ظرفیت عملکردی قلب در سالمندان همراه است. هدف پژوهش حاضر مقایسه تاثیر یک دوره تمرین هوازی و مقاومتی بر برخی متالوپروتئین های موثر بر فیبروز قلب موش های سالمند بود.

مواد و روش ها: برای انجام تحقیق آزمایشی حاضر ۲۷ سر رت نر نژاد ویستار با میانگین سن ۲۴ ماه از مرکز انستیتو پاستور تهیه شده و بعد از وزن کشی به طور تصادفی در ۳ گروه کنترل، تمرین مقاومتی و تمرین هوازی با شدت پایین تقسیم شدند. بعد از یک هفته آشنایی با محیط جدید، گروه تمرین هوازی هفته اول ۱۲ دقیقه با شدت ۱۲ متر بر دقیقه تمرین را شروع کرده و در پایان هفته هشتم زمان به ۵۲ دقیقه رسید و شدت ثابت بود. گروه تمرین مقاومتی نیز در هفته اول ۸ تکرار را با ۵ درصد وزن بدن انجام داده و در هفته هشتم شدت به 40درصد وزن بدن رسید. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین نمونه‌گیری انجام شد.

نتایج: نتایج نشان داد بین تاثیر دو روش تمرین هوازی و مقاومتی بر MMP-2 و درصد رسوب کلاژن در بافت قلب موش‌های سالمند تفاوت معناداری وجود دارد. اما بین تاثیر دو روش تمرینی بر MMP-9 تفاوت معناداری وجود ندارد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج تحقیق استفاده از تمرینات هوازی و مقاومتی بر فیبروز قلبی با مشورت پزشک توصیه می‌شود که توصیه بیشتر بر استفاده از تمرینات مقاومتی می‌باشد.

کلمات کلیدی: تمرین هوازی، تمرین مقاومتی، متالوپروتئین، فیبروز

مقدمه

سالمندی باعث ایجاد تغییرات ساختاری در قلب می‌شود که با افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و عروقی و اختلال ظرفیت عملکردی قلب در سالمندان همراه است. این تغییرات در اثر فیبروزه شدن بافت قلب در اثر تجمع کلاژن در ماتریکس خارج سلولی پدید می‌آید. شناخت عوامل درگیر و اثرگذار بر آن جهت بالا بردن کیفیت زندگی سالمندان از اهمیت بالایی برخوردار است (۱). علاوه بر این سالمندی به تنهایی تغییرات متعددی را در قلب انسان در سطح مولکولی و عملکردی پدید می‌آورد. مهم‌ترین تغییرات وابسته به سن در هیپرتروفی بطن چپ و فیبروز و از دست رفتن اعصاب و وقایع مخربی است که منجر به اختلال عملکرد دیاستولیک می‌شود(۲). فیبروز(fibrosis) مشخصه‌ای از سالمندی در ارگان‌های مختلف مانند کلیه ها، کبد، ریه، پانکراس و قلب است. فیبروز یکی از عوامل پیدایش اختلال در عملکرد یک ارگان در اثر بیماری ها و یا نتیجه یک واکنش خارج از کنترل در نتیجه آسیب حاد بافتی می‌باشد. علت فیبروز ممکن است پاتولوژیک یا غیر پاتولوژیک باشد. نشانه فیبروز تجمع بیش از حد اجزاء ماتریکس خارج سلولی به ویژه کلاژن ۱،۳ و گلیکوپروتئین‌های وابسته به آن در بافت است(۲). پیری و فرسودگی عروق با نقصان عملکرد اندوتلیال، التهاب مزمن عروق و افزایش سفتی شریان همراه است. نقصان عملکرد اندوتلیال بیشتر با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد تا حدی منجر به ازدیاد فعالیت NADPH اکسیداز می‌شود. علاوه براین افزایش استرس اکسیداتیو وابسته به سن و کاهش تولید نیتریک اسید (NO) فاکتورهای جدی برای تغییر هموستاز قلب و عروق تشکیل می‌دهند. فیبروز قلبی با تجمع خالص پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی قلب شناخته می‌شود(۳). در سیستم قلبی عروقی رسوب وابسته به سن و فزاینده کلاژن در دیواره عروق، فضای بینابینی عضله قلب و دور عروق قلبی منجر به کاهش کمپلیانس قلبی و شریانی می‌گردد(۴). رسوب بیش از اندازه ماتریکس خارج سلولی در قلب با خشکی (سفتی) میوکارد در عملکرد قلبی اختلال ایجاد می کند. در حقیقت فیبروز می‌تواند هم به علت افزایش سنتز و هم کاهش تجزیه اجزاء ماتریکس خارج سلولی باشد(۵). بنابراین شناخت عوامل موثر بر فیبروز جهت کاهش آثار منفی فیبروز از اهمیت خاصی برخوردار است. در همین راستا و در بین عوامل مختلف، میکروRNAs (MicroRNAs) از خانواده RNAهای غیر کد شونده هستند که کارکرد تنظیمی اساسی و حیاتی در تقریبا همه مکانیسم‌های زیست سلولی را بر عهده دارند. میکروRNAs با خاموش کردن یا تخریب ژن RNA میانجی در مسیرها مداخله می‌کنند. با بررسی روند پیری قلب می‌بینیم فرآیند تغییرات ناشی از سالمندی تقریبا در همه سلول‌های قلب حضور دارد و شماری از miRNAs در روند پیری قلب نقش بازی می‌کنند. برای مثال در کاردیوسیت‌ها یکی از میرناهای اساسی در تنظیم پیری miR-34 است. مطالعات سلول‌های بنیادی نشان

می‌دهند که در سلول‌های قلبی نکروز شده بیان miR-21 در جایی که بیان کلاژن بالا است، به شکل اختصاصی صورت می‌گیرد. یکی از رایج‌ترین نوع سلول‌ها در قلب فیبروبلاست‌های قلبی هستند. بر اساس تحقیقات بیان miR-21 در فیبروبلاست‌های قلبی جدا شده از نمونه‌های بافتی مبتلا به نارسایی قلب (HF) ، افزایش می‌یابد و فعالیت ERK-MAP کیناز از راه مهار پروتئین همولوگ ۱ جوانه ساز (SPRY1) زیاد شده و موجب افزایش مقدار فاکتور رشد فیبروبلاست می‌شود. همچنین مطالعات نشان داده‌اند miR-21 فعالیت MMP-2 را از مسیر فسفاتاز و تنسین همسان PTEN (phosphatase and tensin homologue) تنظیم می‌کند (۳،۵). بطور کلی مسیرهای مختلفی برای فیبروز قلبی مطرح شده است برخی از این مسیرها به تشکیل فیبروز و بعضی باز دارنده این فرآیند هستند. پژوهش‌های گسترده‌ای در زمینه قلب سالمند و فیبروز انجام شده است. با توجه به جدید بودن miRNAs و مسیرهای اثر گذاری آن و رابطه آن با ماتریکس متالوپروتئین-۲ (MMP-2) و ماتریکس متالوپروتئین-۹(MMP-9) تاثیر تمرین و فعالیت بدنی از نگاه مولکولی کمتر بررسی شده است. با توجه به رشد چشمگیر جمعیت سالمندی در ایران تحقیقات انجام شده در حوزه فعالیت بدنی سالمندان ایران بسیار محدود بوده و اندک مطالعات انجام شده نیز عمدتاً به روش کمی و پرسشنامه ای صورت پذیرفته و کلیه زوایای آشکار و نهان ورزش سالمندی ایران را ازطریق دیدگاههای جامعه هدف مورد کنکاش قرار نداده‌اند(۶).

اکثریت مسیرهای شناخته شده که در پاسخ قلب به ورزش با اهمیت هستند، می توانند از قلب در برابر فشارها و استرس‌های پاتولوژیک محافظت کنند. نمونه‌هایی از پاسخ‌های عملکردی مهم قلب به ورزش شناسایی شده و دارای مسیرهای سیگنالی فراوان هستند که توانایی کاهش فنوتیپ بیماری‌ها را درخود دارند. میکروRNAs ممکن است فرصت‌های زیادی را برای اهداف درمانی و پیشگیرانه فراهم آورند(۷). بطور کلی امروزه فعالیت ورزشی منظم به عنوان یک شیوه غیر دارویی و نوعی درمان کمکی در نارسایی قلبی با علل مختلف مورد استفاده قرار می گیرد. ورزش‌های هوازی مداوم، اولین خط درمانی برای کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی مرتبط با سالمندی محسوب می‌شوند به طوری که سفتی کمتر شریان بزرگ در میانسالان و سالمندانی که به طور منظم ورزش‌های هوازی انجام می‌دهند در مقایسه با افراد مشابه غیر فعال، مشاهده شده است. به اعتقاد محققین فعالیت ورزشی منظم، می‌تواند تنظیم منفی یا مسدودکننده در آبشار سیگنالینگ TGF-β (transforming growth factor-β) را با تاثیر بر عوامل فعال کننده آن پدید آورد(۳،۸). بیشتر مطالعات انجام شده بر روی این مسیر در بیماری سرطان صورت گرفته است و بر روی عوامل سلولی و مولکولی ایجاد کننده فیبروز قلبی وابسته به سن بدون بیماری زمینه‌ای، در جامعه سالمندی مطالعاتی که وجود دارند کلینیکال بوده و متاسفانه در حوزه تمرین و فعالیت بدنی که امروزه به عنوان یک درمان کمکی در بهبود بیماریهای قلبی- عروقی از آن بهره می‌برند تحقیقات

اندکی وجود دارند(۷) که فقط به اثر تمرین هوازی پرداخته شده است و تاثیر این تمرینات را صرفاً بر روی یکی از فاکتورهای درگیرگزارش نموده‌اند و نه بر عوامل بالا دستی و پایین دستی درگیر در راه‌اندازی آبشار سیگنالینگ ایجاد کننده فیبروز قلبی وابسته به سن، که مبتلا به بیماری زمینه‌ای نبوده‌اند بنابراین انجام تحقیقات بیشتری در این زمینه لازم است تا شدت و مدت مناسب اثر پذیری تمرین هوازی و برخی ارتباطات سلولی و مولکولی در این مسیر پاتولوژیک تعیین گردد. در رابطه با اثر تمرینات مقاومتی، که بسیار به سالمندان توصیه می‌گردد، به جهت بهبود قدرت، تعادل و کند کردن روند سارکوپنیا در فرایند سالمندی انجام گیرد(۱) اما به جهت بررسی تاثیر فعالیت ورزشی بر عوامل راه‌انداز آبشار سیگنالینگ ایجاد کننده فیبروز قلبی وابسته به سن، بدون بیماری زمینه‌ای پژوهشی یافت نگردید. با توجه به این واقعیت که در سالمندی حرکت و فعالیت بدنی به صورت دویدن به علت مشکلات مفصلی سخت و یا غیر ممکن است و نیز برخی از سالمندان قادر به حرکت نیستند و در بستر قرار دارند(۹) بنابراین یافتن شیوه تمرین بدنی مناسب که قابلیت اجرایی برای سالمندان با هر ویژگی جسمانی از نظر حرکتی را داشته باشد تا بیشترین مزایا را به جهت، حفظ عملکرد یا بهبود فعالیت سیستم قلبی عروقی بدست آورند. لذا محقق بر آن شده تا به مقایسه اثر دو شیوه تمرینی مقاومتی و هوازی با شدت پایین بر روی عوامل دخیل بر مسیر سیگنالینگ درگیر در ایجاد فیبروز قلبی وابسته به سن بدون بیماری زمینه‌ای در سالمندان بپردازد.

مواد و روش ها

تحقیق حاضر از نوع تجربی و بنیادی با طرح پس‌آزمون با گروه کنترل می باشد که به صورت مقطعی با کد اخلاق IR.SSRC.REC.1399. 098 در پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی انجام شد. برای انجام این تحقیق ۲۷ سر موش صحرایی نژاد ویستار با سن ۲۴-۲۲ ماه از انستیتو پاستور تهران خریداری و پس از وزن‌کشی به صورت تصادفی به سه گروه ۹ تایی تمرین هوازی، تمرین مقاومتی و کنترل تقسیم شدند بعد از یک هفته آشنایی با محیط جدید اقدام به انجام برنامه‌های تمرینی شد. در طول پژوهش همه حیوانات در یک مکان با شرایط دمایی 3 ±۲۳ سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ ± ۱۰ و چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲-۱۲ نگهداری می‌شوند و دسترسی آزادانه به آب و غذا دارند. بعد از یک هفته آشنایی و سازگاری با محیط، دو گروه تمرینی برنامه آشنا سازی با پروتکل تمرینی را آغاز کردند.

پروتکل تمرین هوازی زیر بیشینه: برنامه تمرینی به مدت هشت هفته و پنج روز انجام شد. یک هفته پیش از اجرای برنامه اصلی برای آشناسازی حیوانات با تمرین، پنج جلسه تمرین در مدت یک هفته با شدت ۵ متر بر دقیقه، به مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. پس از آشنا شدن نمونه‌ها با نحوه حرکت و تمرین روی تردمیل پروتکل اصلی تمرین آغاز گردید. در آغاز هر جلسه تمرین به عنوان گرم کردن، نمونه‌ها ۳ دقیقه را با سرعت ۸ متر بر دقیقه و سپس ۲ دقیقه با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه حرکت کرده و بعد از آن برنامه اصلی تمرین به این شکل ادامه پیدا داشت. در هفته اول ۱۰

دقیقه و مدت تمرین به صورت تدریجی هر هفته ۶ دقیقه طبق پروتکل برنامه‌ریزی شده افزوده شد تا در هفته هشتم به ۵۶ دقیقه رسید. شدت تمرین بر اساس سرعت نوار گردان ۱۲ متر بر دقیقه از هفته اول تا هفته هشتم ثابت می‌ماند. شیب نوار گردان در تمام مدت تمرین صفر باقی می‌ماند. در انتهای هر جلسه تمرین به منظور سرد کردن ۵ دقیقه با سرعت ۸ متر بردقیقه حرکت و جلسه تمرین به اتمام می‌رسد(۱۰). روش اندازه‌گیری VO_{2max} در رتها: بر اساس مطالعات هویدال و همکاران در ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه مرحله گرم کردن را انجام دادند. سپس آزمون فزاینده ورزشی آغاز شد و هر دو دقیقه سرعت تردمیل ۰/۰۳ متر بر ثانیه به صورت خودکار افزایش یافت تا زمانی که رتها قادر به ادامه فعالیت ورزشی نبودند با توجه به سرعت نهایی به دست آمده در انتهای آزمون بیشینه و بر اساس مطالعه هویدال و همکاران سرعت مورد نظر در شدتهای برنامه تمرینی به دست آمد(۱۱). همچنین میتوان برای ارزیابی توان هوازی محاسبه سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی و محاسبه تعیین شدت تمرین از آزمون فزاینده لئوناردو و همکاران به شکل زیر استفاده کرد: پس از ۳ دقیقه گرم با سرعت ۵ متر بر دقیقه توسط تغییر درسرعت نوار گردان با شیب صفر درجه در هر دو دقیقه یکبار و به مقدار ۴ متر بر دقیقه افزایش می یابد. براین اساس تعیین حداکثر سرعت بیشینه زمانی است که موش‌ها حداقل ۱ تا ۳ دقیقه نتوانند با سرعت ثابت بدوند پس از آن با بالا بردن سرعت قادر به دویدن نباشند(۱۲).

پروتکل تمرین مقاومتی: در این پروتکل از نردبان تمرین مقاومتی به طول ۱۱۰ سانتی‌متر با پله‌هایی به فاصله ۲ سانتی‌متر از یکدیگر و زاویه ۸۰ درجه نسبت به سطح زمین استفاده می‌شود.یک هفته پیش از اجرای پروتکل اصلی برای آشنایی رت‌ها برای بالا رفتن از نردبان، به مدت یک هفته، پنج جلسه‌ای و هر بار ۴ ست بدون وزنه تمرینی از نردبان بالا می روند. در طول مدت آشنایی بعد از ۴ بار بالارفتن وزنه معادل۷۵ درصد وزن حیوان به دم وصل شده تا اولین کوشش آن سنجیده شودو سپس وزنه-های ۳۰ گرمی اضافه می‌شود تا جایی که حیوان قادر به بالا رفتن از نردبان نباشد(۱۳). **Error! Bookmark not defined.** پس از آشنایی نمونه‌ها برنامه اصلی تمرین آغاز شد. تمرین مقاومتی یک جلسه در روز و ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته انجام شده و طبق پروتکل تمرینی، هر جلسه تمرین شامل یک دوره با ۸ تکرار با فواصل استراحتی یک دقیقه‌ای است. در آغاز هر هفته وزن حیوان اندازه‌گیری و بر اساس وزن بدن وزنه تمرینی محاسبه می‌شود. مقدار وزنه تمرینی در هفته اول پنج درصد وزن بدن حیوان خواهد بود که در هفته هشتم به چهل درصد می‌رسد. به عبارتی هر هفته ۵ درصد به آن اضافه می‌شود(۳،۱۴).

۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین همه موش‌ها پس از بیهوشی کامل با تزریق درون صفاقی فدا شدند. سپس قفسه سینه از ناحیه شکمی باز و قلب برداشته شده و با سرم فیزیولوژیک شسته و وزن آن اندازه گیری شد. بطن چپ جدا و به میکروتیوپ منتقل گردید و بلافاصله

در ازت مایع و سپس در دمای –۸۰ درجه سانتی گراد برای مراحل بعد نگهداری شدند. پس از برداشت بافت مورد نظر با استفاده از محلول بوئن یا فرمالین ۱۰٪ ثابت سازی انجام گرفت.

رنگ آمیزی تری کروم ماسون

این روش برای شناسایی رشته های کلاژن در بافت هایی مانند پوست قلب و غیره به کار می رود و براساس تثبیت بافت در فرمالین و برش قالب پارافینی یا برش های انجمادی با دستگاه فروزن سکشن نیز کارایی دارد. در این رنگ آمیزی رشته های کلاژن آبی تیره یا بنفش و کاردیومیوسیت‌هاقرمز رنگ و هسته‌ها سیاه مشاهده می شوند. برش های پارافینی بطن چپ با ضخامت ۵ میکرون در رنگ آمیزی تری کروم ماسون با محلول ثبوتی فرمالین یا بوئن ۱۰ درصد ثابت سازی انجام گرفت. استفاده از این فیکساتیو طی مراحل تهیه بافت منجر به نتایج بهتری طی رنگ آمیزی می شود(۱۵).

مراحل آماده سازی بافت شامل آبگیری با الکل و آغشتگی نمونه با پارافین توسط دستگاه اتوتکنیکون، قالب گیری وسپس برش‌گیری بود. نمونه بطن چپ همراه با قالب پارافین توسط دستگاهی به نام میکروتوم به ضخامت ۵ تا ۱۰ میکرون ، برش داده شدند. برش‌ها بر روی لام چسبیده و لام‌ها درون oven در دمای ۹۰درجه سانتیگراد به مدت ۲۰ دقیقه قرار گرفت تا پارافین‌های موجود در نمونه ذوب گردد. بعد از شفاف سازی با زایلول، برای رنگ‌آمیزی نمونه‌ها باید آب بافت را به آن برگرداند، برای این منظوربعد از شناوری در الکل ۱۰۰٪ و الکل ۹۰٪ ، ۸۰٪ و ۷۰٪ وشستشوبا آب جاری کدام ۱ دقیقه به آرامی آب بافت به آن برگردانده شد. برش‌های عرضی به مدت ۱۵ دقیقه در هماتوکسیلین هاریس رنگ‌آمیزی و۵ دقیقه با آب مقطر شسته شدند. نمونه‌های قلب ۱۵ دقیقه با محلول ۱٪ ببریج اسکارلت رنگ‌امیزی شده و با آب ۵ دقیقه شسته شدند . بعد از تمایز در محلول اسید محلول اسیدفسفوتنگستیک و اسیدفسفومولیبدیک به مدت ۱۵ دقیقه، مستقیما در محلول آنیلین بلو قرار گرفتند(۱۵).بعد از شستشو لام را خشک کرده و روی لام با چسب Entellane(Merck, Germany)LOT HX74561761 مونت کردیم . تصاویر با میکروسکوپ Zeiss انجام و با نرم افزار NIH ImageJ داده ها تحلیل شدند.

اندازه‌گیری بیان ژن به روش Real time PCR:

RNAتام مطابق دستور العمل کیت کیاژن و استفاده از ترایزول از بافت قلب جمع آوری گردید،کمیت RNAتام و خلوص آن با دستگاه اسپکتروفتومتر نانو دراپ (A_{260nm}) اندازه‌گیری شد. برای استخراج ژن ها بعد از افزودن ترایزول یک شبانه روز در دمای ۷۰– درجه سانتی گراد نگهداری شدند. برای سنتز مستر میکس از کیت تاکارای ژاپنی و رنگ Cyber green استفاده شد.بر اساس جذب خوانده شده توسط دستگاه نانو دراپ، حجم RNA و پرایمر هگزامر تصادفی Random Hexamer و آب فاقد نوکلئاز ترکیب شده

و در دمای ۷۰ درجه قرار می‌گیرد تا اتصال پرایمر به RNA به خوبی صورت بگیرد. باید توجه شود که که همه

مراحل با وسایل و محلول‌های عاری از RNase انجام شود. با اطمینان از غلظت RNA، از آن برای ساخت c-DNA استفاده گردید. به منظور تکثیر هر قطعه ژنی، یک جفت پرایمر اختصاصی برای هر ژن انتخاب شد که شامل پرایمر مستقیم(Forward) و معکوس(Reverse) است. پرایمرها توسط نرم افزار Allel ID V.6 طراحی شدند. پس از طراحی، با استفاده از وب سایت NCBI و www.blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast توالی پرایمرهای طراحی شده با کل ژنوم رت، بلاست شدند تا از ویژگی پرایمرها برای نواحی مکمل خود اطمینان کامل حاصل گردید. برای ساخت الگوی cDNA از MMP-9 و MMP-2 کیت مستر میکس تاکارا مورد استفاده قرار گرفت و مطابق دستور العمل آن اقدام شد. در آغاز برای هر ژن غلظت بهینه cDNA و پرایمرهای ژن‌های مورد نظر با استفاده از سریال غلظت مشخص شد. پرایمرهای ژن های هدف و همچنین پرایمر مربوط به رفرنس ژن که در این پژوهش ژن‌های ACTB در نظر گرفته شدند. توالی پرایمرهای طراحی شده در جدول ۱ مشخص گردید.

جدول ۱- توالی پرایمر های ژن های هدف و ژن کنترل (HKG) .

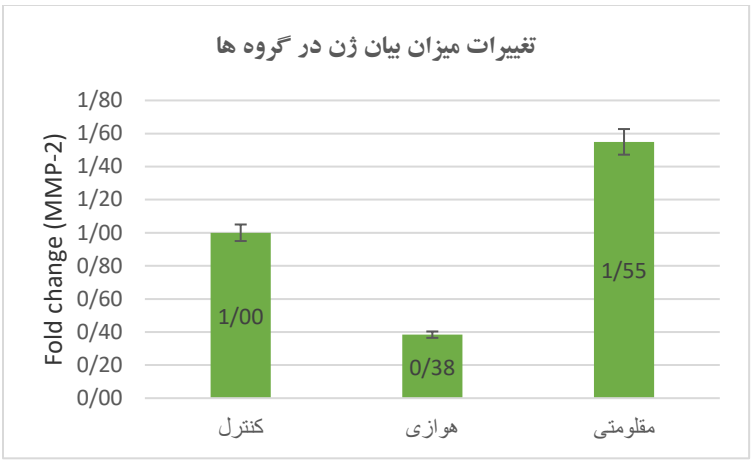
Gene	forward	Reverse
MMP-9	CGTCATTCGCGTGGATAAGGAG	TTGGAAACTCACACGCCAGAAG
MMP-2	AATGCCATCCCTGATAACCTGG	TTGATGCTTCCAAACTTCACGC
ACTB(HKG)	CTTCTTTGCAGCTCCTTCGTT	AGCCGGCTTTGCACATG

برنامه RT- PCR برای ژن MMP-9 و MMP-2 ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۰ دقیقه، ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی گراد به مدت ۶۰ ثانیه با پرایمر طراحی شده بود. برای کمی‌سازی بیان ژن‌ها از فرمول $\mathbf{2^{-\Delta\Delta ct}}$ استفاده شد.

از آمار توصیفی (میانگین و انحراف معیار) و آزمون‌های شاپیروویلک، برای تعیین نرمال بودن داده‌ها و از تحلیل واریانس یک طرفه (آنوا) و تعقیبی توکی با استفاده از نرم افزار SPSS21 برای تجزیه و تحلیل استنباطی داده‌ها استفاده شد

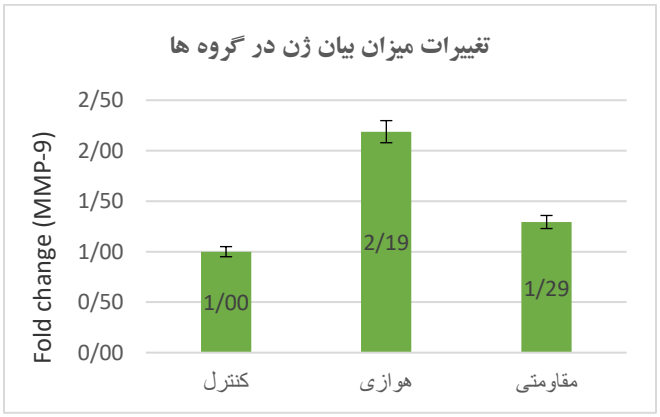
نتایج:

نتایج تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها نشان داد بین تاثیر دو روش تمرین هوازی و مقاومتی بر MMP-2 در رت‌های سالمند تفاوت معناداری وجود دارد (F=4.779, P=0/018). نتایج آزمون تعقیبی نیز نشان داد بیان ژن MMP-2 بافت بطن چپ قلبی در گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل(۰/۰۴۵> ۰/۰۵) و گروه تمرین مقاومتی(۰/۰۰۶>۰/۰۵) کاهش معنادار دارد. در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل (۰/۳۸۳> ۰/۰۵) تفاوت معنادار دیده نمی‌شود (شکل ۱).



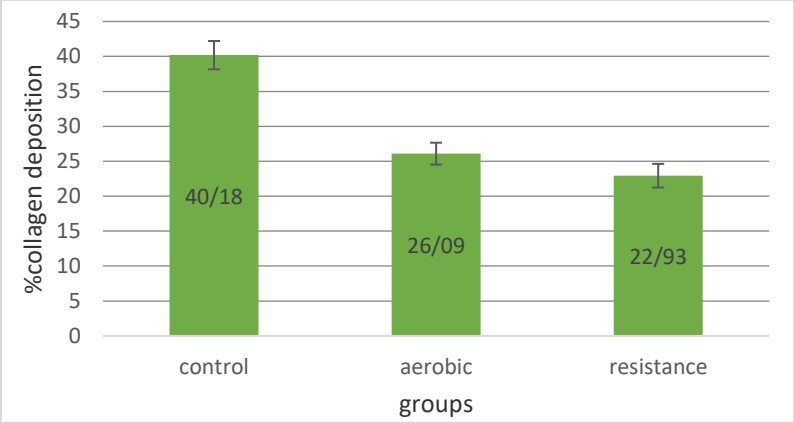
شکل ۱- نمودار ستونی مربوط به مقایسه میزان تغییرات بیان ژن MMP-2 در بافت بطن چپ قلب رت های سالمند نسبت به گروه کنترل

یافته ها نشان داد بین تاثیر دو روش تمرینی بر MMP-9 تفاوت معناداری وجود ندارد (F=3.044 , P=0.05). همچنین نتایج آزمون تعقیبی نشان داد بیان ژن MMP-9 بافت بطن چپ قلب رت های سالمند در گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل افزایش(۰/۰۲۳ =P) معنادار داشت. در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل(P=۰/۳۸) و هوازی (P=۰/۱۳۵) تفاوت معناداری دیده نشد (شکل ۲).



شکل ۲- نمودار ستونی مربوط به مقایسه میزان تغییرات بیان ژن MMP-9 در بافت بطن چپ قلب رت های سالمند نسبت به گروه کنترل

در رابطه با درصد رسوب کلاژن مشخص شد بین تاثیر دو روش تمرین هوازی و مقاومتی بر درصد رسوب کلاژن در رت‌های سالمند تفاوت معناداری وجود دارد. همچنین مشخص شد درصد رسوب کلاژن در بافت بطن چپ قلب رت های سالمند در گروه تمرین هوازی ومقاومتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنادار دارد. در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه هوازی نیز کاهش معناداری دیده می‌شود (شکل ۳).



شکل ۳- نمودار ستونی مربوط به مقایسه میزان تغییرات درصد کلاژن در بافت بطن چپ قلب رت های سالمند نسبت به گروه کنترل

بحث

تحقیق حاضر با هدف مقایسه تاثیر تمرین هوازی و مقاومتی بر برخی متالوپروتئین های موثر بر فیبروز قلب موش های سالمند انجام شد. نتایج نشان داد بین تاثیر دو روش تمرینی بر MMP-2 تفاوت معناداری وجود دارد. در همین رابطه رابرت و همکاران نشان دادند ۴۰٪ تا ۴۵٪ کاهش هم در MMP-2 و هم در فعالیت-PRO MMP_2 mRNA در قلب موش ۲۴ ماهه سالمند مشاهده شده است که این کاهش فعالیت در مسیر تجزیه ECM توسط MMP ، اجازه تجمع کلاژن و موجب پیشرفت فیبروز وابسته به سن می‌شود(۱۵،۱۶). همانطور که اشاره شد در قلب تنظیم کننده‌های بالا دستی MMPs سایتوکاین‌ها ی التهابی مانند TNFα و TGF-β هستند که موجب بر هم زدن تعادل در نسبت MMP/TIMP در قلب بوده و باعث دگرگونی در ساختار ECM و تغییر شکل بطن چپ می‌شوند. به طور کلی سالمندی در فعالیت MMP-2 اختلال ایجاد می‌کند. مکانیسم تنظیمی دیگر MMP-2 توسط TIMPsویژه آن می‌باشد. TIMP-2 به طور چشمگیری میل ترکیب با MMP-2 دارد و نسبت آن در سالمندی با افزایشTGF-β تغییر می‌کند. یافته های پژوهش ما با نتایج اکبری مطابقت داشت. در تحقیق اکبری و همکاران، ۸ هفته تمرین هوازی بربیان ژن های MMP-2, TIMP-2 در میوکارد موش‌های صحرایی اثر داشت و نسبت TIMP_2 به MMP-2 در گروه HIIT نسبت به گروه کنترل و هوازی تداومی بیشتر بود. در گروه تناوبی شدید نسبت به دو گروه دیگر تأثیر بالاتری بر کاهشMMP_2 و افزایش-TIMP 2بدتنظیمی ژنی را تعدیل کردو احتمالا کاردیومیوپاتی دیابتی و فیبروز را بهبود بخشید(۱۲). در تحقیق دیگری در همین رابطه لیائو نشان داد تمرین ملایم و با شدت متوسط نقش حفاظتی در قلب موش‌های سالمند داشته است و این اثر از راه تنظیم منفی بر عوامل التهابی و تغییر شکل قلب انجام شده است. نمونه برداری و رنگ آمیزی نشان دادند فیبروز قلبی ناشی از سالمندی که از مسیر

FGF2/UPA/MMP-2 ایجاد می‌شود و در موش‌های ۱۸ ماهه شدید است، در گروه تمرینی کاهش داشته است(۱۵). کاهش در شکل ذخیره‌ای این آنزیم می‌تواند به این شکل توجیه شود که افزایش ناشی از تمرین در شکستن پیش آنزیم MMP-2 برای تولید فرم فعال آن است که بتواند برای پیشبرد مویرگ‌زایی شکسته شود. مکانیسم تنظیمی دیگر MMP-2 توسط TIMPsویژه آن می‌باشد. TIMP-2 به طور چشمگیری به MMP-2 متصل شده در حالیکه TIMP-1 میل ترکیبی شدیدی به MMP-9 دارد (۲۳). در رابطه با تاثیر تمرین هوازی دو احتمال وجود دارد اول این که پاسخ MMPs گذرا باشد، چراکه اوج تغییرات در طول یا در چند ساعت اول پس از تمرین رخ داده است دوم اینکه مکانیسم القاء ممکن است به شیوه تمرین و یا عضلات اسکلتی (تمرین مقاومتی) و شدت تمرینات مربوط باشد(۱۷). با توجه به داده های این پژوهش می توان نتیجه گرفت تمرینات بسته به نوع سیستم انرژی به کار گرفته و شدت آن ها اثرات مختلفی بر مقدار MMP-2 داشته اند. برطبق یافته‌های قبلی افزایش میزان MMP-2 در طول تمرین یا در چند ساعت اولیه پس از تمرین رخ می‌دهد. باید توجه داشت MMP-2 به شکل های مختلفی در بافت قلب وجود دارد و در مراحل متفاوتی بیان می‌شود بخشی از آن برای پاسخ های التهابی مصرف می‌شود و بخشی با محرک تمرین برای بازسازی فیبر عضلانی و ماتریکس بین سلولی فعال می‌شود. به طور کلی MMP-2 و TIMP-2 درمراحل اولیه بازسازی سلول عضلانی بیان می‌شوند و ۴۸ ساعت بعد از تمرین شدید هم در پلاسما و هم در سلول عضلانی کاهش نشان می دهند(۱۸). به شکل خلاصه تمرین با شدت متوسط تجمع کلاژن ناشی از سن و فیبروز قلبی که از مسیر TGF-β و FGF2 روی می دهد، کنترل می کند. تمرین می تواند باعث تنظیم منفی و کاهش بیان FGF2 و MMP-2 و کاهش جایگزینی کلاژن در بطن شود(۱۹). از طرفی افزایش بیان miR-21 به نظر می‌رسد با افزایش تعداد فیبروبلاست‌ها و یا با افزایش بیان متالوپروتئین‌ها باعث هایپرتروفی پاتولوژیک می‌شود. در حالی که MMP-2 توسط فیبرهای عضلانی سنتز می شود. در رابطه با تاثیر تمرین مقاومتی نیز می‌توان بیان کرد که به طور کلی سالمندی در فعالیت MMP-2 اختلال ایجاد می‌کند. کاهش جزئی اما قابل توجهی در عملکرد بطن چپ دیده می شود.به عنوان مثال کسر تخلیه در موش ها از حدود ۷۰٪ درموش‌های جوان تا حدود ۶۰٪ در موش ها مسن کاهش می‌یابد (۲۰). ولی تمرین مقاومتی (RT) دارای پتانسیل درمانی برای به حداقل رساندن اثرات مخرب تجزیه ECM دربافت‌های مختلف است. مکانیسم اثرگذاری MMP-2 با توجه نوع تمرین و سازگاری ناشی از آن در سلول‌های عضلانی و کاردیومیوسیت ها متفاوت است.پاسخ های متفاوت MMP-2 به تمرینات ورزشی منجر به فرآیندهای تغییر ساختاری ویژه‌ای می‌شود. مکانیسم تنظیمی دیگر MMP-2 توسط TIMPs ویژه آن می‌باشد. تمرین مقاومتی باعث بیش بیانی فعالیت-MMP 2 در ماهیچه های سالمندان و بیان منفی MMP-2 و

MMP-9 در گردش خون می‌شود که به نظر می‌رسد ابزار مفیدی برای حفظ ماتریکس خارج سلولی است (۱۷). مطابق یافته های ما بین گروه کنترل و مقاومتی تفاوت معناداری وجود ندارد ولی مقدار MMP-2 در دو گروه تجربی نسبت به گروه کنترل کمتر است. طبق دیگر مطالعات تمرین اکسنتریک با شدت بالا باعث آسیب مورفولوژیکی و پارگی غشاء می شود. این آسیب با افزایش تعداد لوکوسیت ها و افزایش غلظت پروستاگلاندین و نفوذ سلول‌های التهابی مانند نوتروفیل ها و ماکروفاژها به این مکان و تخریب ECM همراه است. پروستاگلاندین بیان MMP-2 را در سلول های T تحریک می کند. آسیب ECM نیز حرکت و ازدیاد سلول های ماهواره ایی را تسهیل می کند. این سلول‌ها با افزایش mTOR و فعالیت متالوپروتئین۲ و۹ بازسازی کلاژن Ⅳ را فراهم می کنند(۱۸). نشان داد مقدار MMP-2 بعد از تمرین مقاومتی کاهش نشان داده است که با یافته های ما همسو می‌باشد. استرس‌های مکانیکی مانند تمرین شدید مقاومتی باعث آسیب به ECM می شود و پاسخ همزمان TIMPsو MMPs شکل می گیرد. در شدت های پایین تمرین مقاومتی MMP-2 به شکل کاهش بیان و در شدت های بالا افزایش دارد(۲۱). دویدن در سرازیری و تمرین شدید با بازکننده‌های زانو افزایش MMP-9 و افزایش MMP-2/TIMP2 را نشان داد و این افزایش اثرات آنتاگونیستی به واکنش‌های التهابی است(۲۲). ناسیمنتو وهمکاران در یک تمرین ۷ ست با ۱۰ تکرار حداکثر انقباض عضلانی افزایش MMP-2 و کاهش MMP-9 را گزارش کرد و در گزارش دیگری در زنان چاق کاهش MMP-2 را گزارش کرد(۲۳). بیشتر این تحقیقات در بافت عضله انسان و حیوانات بوده است و مطالعه روی قلب بسیار کم بوده است. مطابق این گزارش‌ها، با توجه به شدت کمتر تمرین در این پژوهش احتمال دارد تغییرات میر -۲۱ که با گروه کنترل اختلاف معنادار هم ندارد مسیر PTEN را مهار نکرده و توانسته از مسیر AKT/PI3 باعث افزایش MMP-2 شود. این افزایش در پاسخ به افزایش TGF-β و فاکتور های التهابی رخ داده است. بخشی از آن برای مقابله با عوامل التهابی و بخش دیگر در جهت بازسازی ماتریکس خارج سلولی عمل کرده است. کاهش معنادار کلاژن در بافت قلب تائید دیگری بر عملکرد تمرینات مقاومتی برای کاهش فیبروز است(۲۳). یافته دیگر تحقیق حاضر نشان داد بیان ژن MMP-9 بافت بطن چپ قلب رت های سالمند در گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل افزایش و در گروه تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل و هوازی تفاوت معناداری دیده نمی‌شود. کاردیومیوسیت‌ها منبع اصلی این متالوپروتئین-۹ در رگ‌زایی قلب هستند. تنظیم فضایی و زمانی Pro-MMP-9,2 در عضلات تمرین شده گزارش شده‌اند(۱۶). MMP-9 هم بستر ECM ، از جمله کلاژن ، فیبرونکتین و لامینین را پردازش و دناتوره می‌کند و همچنین بسترهای غیر ECM ، از جمله اینترلوکین 1b(IL)، -6IL- و شکل نهفته TGF-β را پردازش می‌کند. با عمل بر روی طیف گسترده ای از بسترها، MMP-9 پاتوژنز بسیاری از بیماریها و بازسازی

قلب را تنظیم می کند(۱۱). در بین MMPs افزایش یافته با پیری قلب، MMP-9 به طور گسترده‌ای ارزیابی شده است. با افزایش MMP-9 برای تنظیم ECM وابسته به سن، شمار ماکروفاژها و پاسخ‌های رگ‌زایی زیاد می‌شود. در موش‌های مسن افزایش MMPs به افزایش التهاب و تخریب ECM و کاهش ظرفیت رگ‌زایی ربط داده می‌شود. عوارض سالمندی می‌تواند آسیب DNA و تغییرات در ساختمان پروتئین و عملکرد اندامک‌ها به‌ویژه اختلال درمیتوکندری باشد. تغییرات مولکولی به شکل اختلالات عملکردی ترجمه می‌شود و شامل ازیاد مرگ سلولی و مسیرهای نکروز است که موجب کاهش تدریجی کاردیومیوسیت‌ها می‌شود(۲۴). اورسو و همکاران تأثیر شش هفته تمرین استقامتی و مقاومتی مطالعه کردند و نتایج پژوهش آنان نشان داد تمرین استقامتی غلظت MMP-9 را تغییر نداد در حالیکه بعد از تمرین قدرتی غلظت MMP-9 افزایش معناداری داشت(۲۲). با توجه به پژوهش براری در این تحقیق از تمرین هوازی به جای مکمل استفاده شد تا نقش آن بررسی شود. افزایش MMP-9 به نظر می‌رسد بخشی از عکس العمل سیستمیک به تمرینات شدید سنگین است و به آسانی بعد از تمرین در جریان خون ردیابی می‌شود(۲۵). بیانMMP-2 با تأخیر و خصوصا با سازگاری بافت عضلانی درگیر همراه است و به راحتی قابل ردیابی در سرم خون نیست. همه این گزارش ها در عضلات اسکلتی بررسی شده‌اند و مشاهدات زیادی در بافت قلب رت سالمند نیست. ولی با شباهت نزدیک می توان از این الگو در بافت قلب استفاده کرد(۲۲). با توجه به کاهش مقدار کلاژن و افزایش هایپر پلازی و آنژیوژنز و نقش MMP-9 در این زمینه می توان نتیجه گرفت تمرین هوازی توانسته مقدار آن را به شکل معناداری افزایش دهد که با یافته های اورسو همسو نیست. آزمودنی های اورسو با آزمودنی‌های ما متفاوت بودند.در موردمحل رونویسی ژن MMP-9 در بافت عضلانی ،سلولهای احتمالی درگیر سلولهای اندوتلیال و ماهواره ای هستند در حالی که در قلب فیبروبلاست‌ها مسئول رونویسی و ساخت متالوپروتئین‌ها می‌باشند. همچنین MMP-2 توسط فیبرهای عضلانی سنتز می شود. نکته دیگر نقش MMP-2 و MMP-9 در آنژیوژنز ناشی از تمرین است که گسترش مویرگ زایی جدید را در بافت قلب تحریک می‌کند و با هر دو شکل تمرین استقامتی و مقاومتی رخ می‌دهد که اثر اصلی آن هایپرتروفی قلب است. با توجه به تحقیقات اورسو و میکائیل که با این پژوهش موافق است تمرینات هوازی اثر تخریبی و ضد التهابی MMP-9 را کم و در جهت آنژیوژنز و هایپرتروفی از آن استفاده شده است. با توجه به تحقیقات گودرزی و همکاران مقدار TGF-β نیز با این شدت تمرین کاهش یافته و به شکل غیر فعال یا ذخیره ایی در سلول نگهداری شده است(۱۴). به نظر می‌رسد تمرینات شدید باعث واکنش سلول‌های التهابی شده و منجر به افزایش MMP-9 در گردش خون می‌شود و از طرف دیگر تمرینات منظم هوازی اثر ضد التهابی را در گردش خون نشان می‌دهند لذا با کم شدن التهاب مسیر افزایشی MMP-9 در جهت نوسازی

ECM و کاهش التهاب در رت های سالمند بوده است. در رابطه با تاثیر تمرین مقاومتی نیز می‌توان عنوان کرد که محرک‌ها به خصوص سطح بالایی از استرس مکانیکی و انقباض استریک و یا تمرین شدید موجب فعال شدن تولید MMPs در عضلات اسکلتی می شوند. در بیوپسی بلافاصله بعد از تمرین افزایش نمایی در مقدار mRNA MMP-9/ دیده شده است(۲۶). MMP-9 به ویژه دامنه وسیعی از سوبسترای ECM و سیتوکاین و فاکتورهای رشد را تجزیه می‌کند و نقش کلیدی در تغییر شکل قلب و اتساع بطن چپ و تجمع بیش از حد کلاژن هم در سالمندی هم در آنفاکتوس قلبی دارد. در همین رابطه مشخص شده است که فیبروبلاست های پیش التهابی F1 می‌توانند بیان MMP-9 را در پاسخ به ایسکمی و استرس افزایش دهند، اگرچه آنها عامل اصلی نیستند. افزایش MMP-9 در فیبروبلاست‌ها باعث کاهش سنتز کلاژن و در نتیجه کلاژنولیتیک خالص می‌شود(۲۷).

در این پژوهش مقدار بیان MMP-9 نسبت به گروه کنترل معنادار نبود ولی افزایش نشان داده است. باید توجه داشت الگوهای متفاوت بیان آن وجود دارد. میل ترکیبی بالای TIMP-1 به این آنزیم از بیان معنادار آن کاسته است و همچنین بیان آن در فازهای اولیه تمرین یا بلافاصله بعد از آن و سپس کاهش آن را اینگونه توجیه کرد که TIMP-1 میل ترکیبی بالایی به فرم فعال آنزیم MMP-9 دارد(۱۶). این آنزیم بوسیله سلول‌های اندوتلیال و ماهواره‌ایی و ماکروفاژها و منوسیت‌ها ساخته شده و در گرانول‌های ترشحی درون سلول ذخیره می‌شوند و توسط محرک‌های خارجی مانند سایتوکاین‌ها و فاکتور رشد ترشح و ماتریکس خارج سلولی ECM را تغییر می‌دهند. بگیش (۲۰۱۱) نشان داد بیان miR-21 خاصیت ضد التهابی دارد و با توجه به داده‌های این پژوهش می‌توان کاهش بیان MMP-9 را به افزایش بیان miR-21 هم نسبت داد(۲۸).

گروزنی و همکاران نشان دادند که تمرین مقاومتی حجم و مقدار کلاژن را در قلب انسان کاهش می‌دهد(۱۳). پروتکل تمرین مقاومتی موجب فعال شدن مولکول‌های آغازگر رشد مانند IGF-1, mTOR, p70S6K-1 و MyoD می‌شود. همچنین کاهش تجمع کلاژن در بطن چپ نشان می‌دهد تجزیه کلاژن بیش‌تر از ساخت آن بوده است البته نمی‌توان این کاهش را تنها به فعالیت MMP-9 نسبت داد(۲۷). با توجه به داده های موجود گروه تمرین مقاومتی نسبت گروه کنترل افزایش مقدار MMP-9 را نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد در مراحل اولیه پس از تمرین، این ژن بیان شده و با توجه به کاهش کلاژن در بافت قلب، در این مسیر آبشاری فعالیت داشته است.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج تحقیق حاضر می‌توان عنوان کرد که فعالیت بدنی باعث افزایش TIMP-2شده و میل ترکیبی آن به MMP-2 به طور چشمگیری زیاد است و می‌تواند کاهش معنادار آن را توجیه کند. همچنین به نظر می‌رسد MMP- 9 بیشتر در فاز التهابی پس از تمرین ظاهر می‌شود و در آنژیوژنز نقش دارد و با توجه به شکل

تمرینات مقاومتی افزایش اولیه و سپس کاهش آن در مراحل اولیه تمرین دیده می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله تعارض در منافع ندارند.

فهرست منابع

1. Seeger Tabra. MicroRNAs in cardiovascular ageing. J Physiol. 2016; 494: p. 2085-2094.
2. Freitas-Rodríguez S FALOC. The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. Epub. 2017 May;: p. 2015-2025. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.007.
3. Horn MA TA. Aging and the cardiac collagen matrix: Novel mediators of fibrotic remodeling. J Mol Cell Cardio. 2016;: p. 175-85.
4. Høydal Ma,Wu,Koj,&Eø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2007; 14(6): p. 753–760.
5. Travers JG,Kfa,Rj,Yke,&Bbc. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. Circulation researc. 2016; 118(6): p. 1021–1040.
6. Jorkesh S NR. Explain the pattern of aging sports. 2019.
7. Liu X, Platt C, Rosenzweig A. The Role of MicroRNAs in the Cardiac Response to Exercise. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2017; 7(12).
8. Roy S, Roy s, KHanna s, Hussain S, Biswas s, Rink C. MicroRNA expression in response to murine myocardial infarction: miR-21 regulates fibroblast metalloprotease-2 via phosphatase and tensin homologue. Cardiovasc. 2009;: p. 21-29.
9. Li Y. Dynamic Regulation of Circulating microRNAs During Acute Exercise and Long-Term Exercise Training in Basketball Athletes. Front. Physiol. 2018; 9: p. 282.
10. Iwamoto J TTIS. Effect of exercise training and detraining on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. J Orthop Sci. 2001; 6(2): p. 128-132.
11. Choi S,Ch,Cs, ,&KM. Long-Term Exercise Training Attenuates Age-Related Diastolic Dysfunction: Association of Myocardial Collagen Cross-Linking. Journal of Korean Medical Science. 2009; 24: p. 32-39.
12. Akbari N, Peeri M, Azarbayjani MA, Delfan M. Comparison of the effect of 8 weeks of continuous and high intensity interval training on the gene expression of TIMP-2 and MMP-2 in male diabetic rats. RAZI JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES (JOURNAL OF IRAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES. 2020; 26(10): p. 107-116.(persian)
13. Guzzoni V, Ribeiro MBT, Lopes GNMRdC. Effect of resistance training on extracellular matrix adaptations in skeletal muscle of older rats. Frontiers in Physiology. 2019 Jan; 9: p. 374.
14. Godarzi F ,N Ho . Comparison the effect of aerobic and resistance training on some oxidative parameters and TGF-β in

cardiac tissue of elderly rats. RJMS. 2020; 27(3): p. 93-100.(persian)

15. Liao Po-Hsian DHJY, KCH,DCH, Cychlrjcvvpwwkacyh. Moderate exercise training attenuates aging-induced cardiac inflammation, hypertrophy and fibrosis injuries of rat hearts. Oncotarget. 2015.

16. Bellafiore M,BG,BA,FF,PA,&PA. The involvement of MMP-2 and MMP-9 in heart exercise-related angiogenesis. Journal of translational medicine. 2013; 11: p. 283.

17. de Sousa Neto IV,DJ,Cdfjg,BFH,RAL,Dajo,NKO,Sdah ,&MRC. Resistance Training Modulates the Matrix Metalloproteinase-2 Activity in Different Trabecular Bones in Aged Rats. Clinical interventions in aging. 2021; 16: p. 71-81.

18. Kim J,&LJ. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase responses to muscle damage after eccentric exercise. Journal of Exercise Rehabilitation. 2016; 12: p. 260-265.

19. Kwak Hyo-Bum. Aging, exercise, and extracellular matrix in the heart. Journal of Exercise Rehabilitation 2013;9(3):338-347. 2013; 9(3): p. ;9(3):338-347.

20. Meschiari C,Eok,Phftlml. The impact of aging on cardiac extracellular matrix. GeroScience. 2017; 39: p. 7-18.

21. Carmeli Eht. The expression of mmp-2 following immobilisition and hiegh intensity running in plantaris muscle fiber rats. Scienti World J. 2006;: p. 452 – 450.

22. Urso ML Pjajhenb. Effects of exercise training on the matrix metalloprotease response to acute exercise. European J App Physio. 2009; 106(5): p. 655-63.

23. Nascimento Dda C NJDJ, Durigan JLQ, Marqueti RdC, Tibana RA, Luiz Franco O, de Almeida JA. Acute eccentric resistance exercise decreases matrix metalloproteinase activity in obese elderly women. Clinical Physiology and Functional Imaging. 2016; 36(2): p. 139-145.

24. Mikhail S. Dzeshka Gyhlvses. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. -Journal of the American College of Cardiology. 2015; 66(8): p. 943-959.

25. Barari A. Mo M .fpgm. Effect of Six Weeks of Endurance Training and Aloe Vera on COX-2 and MMP-9 Levels in Mice with Breast Cance. Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences. 2016; 24(1): p. 65-73.(persian)

26. Tunc-Ata M, Mergen-Dalyanoglu , Turgut S, Turgut G. Effect of acute and chronic exercise on plasma matrix metalloproteinase and total antioxidant levels. Journal of exercise rehabilitation. 2017; 13(5): p. 508- 513.

27. Becirovic-Agic M, Chalise U, Daseke MJ, Konfrst S, Salomon JD, Mishra PK. Infarct in the heart: What's MMP-9 got to do with it? Biomolecules. 2021; 11(4): p. 491.

28. Baggish AL Hawrlgwtcs. Dynamic regulation of circulating microRNA during acute exhaustive exercise and sustained aerobic exercise training. J Physiol 589. 2011; 598: p. 3983–3994.

Comparison the effect of one period of anaerobic and resistance training on some metalloproteins affecting heart fibrosis in elderly mice

Fatemeh ghalambor [1], **Hossein Abednatanzi** [2], Mandana gholami[3] Farshad Ghazaliyan [3]

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. Corresponding author: abednazari@gmail.com
3- Assistant Professor, Dept. of Physical Education and Sport Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received:2022.05. 01 **Accepted: 2022.07.17**

Abstract

Introduction & Objective: Aging causes structural changes in the heart that are associated with an increased risk of cardiovascular disease. The aim of this study was to compare the effect of a period of aerobic and resistance training on some metalloproteins that affect heart fibrosis in elderly mice.

Materials & Methods: For the present experimental study, 27 male Wistar rats with an average age of 24 months were prepared from the center of Pasteur Institute and after weighing were randomly divided into 3 groups: control, resistance training and low intensity aerobic training. Then, the aerobic training group started training for 12 minutes with an intensity of 12 meters per minute in the first week, and at the end of the eighth week, the time reached 52 minutes and the intensity was constant. The resistance training group did 8 repetitions in the first week with 5% of body weight and in the eighth week the intensity reached 40% of body weight. Sampling was performed 48 hours after the last training session.

Results: results showed that there was a significant difference between the effect of aerobic and resistance training methods on MMP-2 and the percentage of collagen deposition in the heart tissue of elderly mice. But there is no significant difference between the effect of two training methods on MMP-9.

Conclusion: According to the results, the use of aerobic and resistance training on heart fibrosis is recommended in consultation with a physician, which is more recommended on the use of resistance training**.**

Key words: Aerobic training, resistance training, metalloprotein, fibrosis.