University of Birjand

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

2026, 14(37), 38-55

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Research Paper

The effect of resistance and continuous aerobic training on the collagen type I content and extracellular matrix proteins in the myocardial tissue of Dexamethasone-induced female rats model

Nasim Abbasifard Hafshjani[1], Abdolhamid Habibi[2*], Saeid Shakerian[2], Aliakbar Ali Zadeh[3]

Received: Sep 30, 2024 Revised: Jan 12, 2025 Accepted: Jan 14, 2025

Article info

1. PhD Student of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
2. Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
3. Assistant Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

***Corresponding Author Address:** Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran;
Email: a.habibi@scu.ac.ir

Extended Abstract

Background and Aim: Glucocorticoids are among the most commonly prescribed classes of drugs worldwide, so that the using of these drugs has steadily increased in recent years. Dexamethasone-induced hypertension is a well-recognized side effect that occurs following chronic administration in both animals and humans. Hypertension leads to cardiac remodeling characterized by pathological hypertrophy, reduced capillary density, and increased fibrosis. Cardiac fibrosis is a pathological extracellular matrix (ECM) remodeling process that results in abnormalities in the composition and quality of the matrix, as well as impaired myocardial function. However, excessive and persistent ECM deposition, particularly increased type I collagen secretion, could leads to tissue dysfunction. These drugs can affect cardiac tissue remodeling by disrupting the balance between matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases, resulting in ECM remodeling, cellular hypertrophy, collagen fiber accumulation, and ultimately restriction of normal organ function. Moreover, transforming growth factor-β1 (TGF-β1) is well established as one of the principal cytokines involved in the initiation and progression of the fibrotic process. Although antihypertensive treatments may lead to adverse effects and alter the clinical course of the disease, identifying safe and natural alternative therapies remains a primary objective.

Exercise training, due to its compensatory and regulatory effects on biological systems, is widely used for the prevention and treatment of various diseases. Most researchers believe that regular physical activity may exert a negative regulatory or inhibitory effect

Cite this article:

Abbasifard Hafshjani N, Habibi A, Shakerian S, Ali Zadeh A. The effect of resistance and continuous aerobic training on the collagen type I content and extracellular matrix proteins in the myocardial tissue of Dexamethasone-induced female rats model. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2026;14(37):38-55. https://doi.org/10.22077/jpsbs.2025.8212.1912

Copyright: © 2026 by the authors. Licensee **Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport (JPSBS)**. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

on the TGF-β1 signaling cascade by influencing its activating factors. Consequently, regular exercise training is considered an effective non-pharmacological intervention for the control of hypertension and can attenuate pathological cardiac remodeling while improving arterial stiffness. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of six weeks of resistance and continuous aerobic training on type I collagen content and ECM proteins in the myocardial tissue of female rats with Dexamethasone (DEX)-induced hypertension

Materials and Methods: This experimental–laboratory study was conducted on 12 adult female Wistar rats with a mean age of four weeks and an average body weight of 200–250 g. The animals were housed under standard laboratory conditions with controlled temperature, humidity, and light–dark cycles, and had ad libitum access to food and water. The rats were randomly assigned into four equal groups including healthy control, DEX-induced control, DEX plus resistance training, and DEX plus continuous aerobic training. Hypertension was induced by subcutaneous injection of DEX at a dose of 0.1 mg per 100 g of body weight for 10 consecutive days. The resistance training protocol consisted of ladder climbing on an 80° incline with a length of 110 cm, during which a load equivalent to 60% of the animal's body weight was attached to the tail, that follow with three sessions per week for six weeks. In contrast, the continuous aerobic training protocol involved treadmill running at moderate intensity, progressively increasing from 60% to 70% of the animals' maximal running speed over the same training period. At the end of the training intervention, the animals were anesthetized using appropriate anesthetic agents and subsequently sacrificed. In this way, the left ventricle was excised from the heart tissue for analysis. Following tissue extraction, the protein levels of type I collagen, matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), and TGF-β1 were quantified using Western blotting and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) techniques. For statistical analysis, the Shapiro–Wilk test was applied to assess data normality, and Levene's test was used to evaluate the homogeneity of variances. In addition, one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test was employed to determine significant differences among groups. The level of statistical significance was set at $p<0.05$.

Findings: The DEX induced lead to significant reduction in body weight (p=0.001) and a decrease in MMP-2 protein levels (p=0.001), whereas the protein levels of type I collagen (p=0.001), TIMP-1 (p=0.001), and TGF-β1 (p=0.001) were significantly increased. Moreover, MMP-2 protein levels increased in both exercise-trained groups compared with the Dex-induced control group (p=0.001); however, continuous aerobic training showed a significantly greater increase in this marker (p=0.03). Moreover, TIMP-1 levels decreased in both exercise-trained groups compared to Dex-induced control group (p=0.001); while in the aerobic continuous training and resistance training groups indicated significantly reduction as compare to control group (p=0.02). On the other hand, type I collagen was reduced in both exercise groups (p=0.001), with no significant difference between the training modalities (p=0.95). In addition, TGF-β1 levels decreased in both exercise groups compared to Dex-induced control group (p=0.001); however, no significant difference was observed between the two exercise interventions (p=0.43).

Conclusion. It is believed that exercise could inhibit TGF-β/Smad3 signaling pathway by up-regulating the expression of cardiac endotelial proginator cells-derived exosomal miR-126, thereby weakening the trans differentiation of cardiac fibroblasts into myofibroblasts and reduce the production of collagen fibers. Also, the mechanism of the action of MMP- 2 was different according to the type of training and its adaptation in muscle and cardiomyocytes. In this way, two possibilities can be considered in regarding to the aerobic training, first that the response of MMPs is transitory, because the peak of changes occurred during or during the first few hours after training, and secondly, the induction mechanism may be related to exercise (strength training) and intensity of exercises that indicates the effect of different types of exercise (with diverse methods) on mechanisms of

Table 1. Results of one-way ANOVA test for comparison of dependent variables between groups

Variables	Groups	Mean+SD	F	p
Type 1 collagen protein (fold change)	Healthy control	1±0.09	89.49	0.001*
	control with Dex Induced	6.50±0.45		
	Continuous aerobic training	3.20±0.02		
	Resistance training	3.30±0.09		
MMP– 2 protein (fold change)	Healthy control	1±0.02	132.76	0.001*
	control with Dex Induced	0.36±0.02		
	Continuous aerobic training	0.64±0.02		
	Resistance training	0.49±0.02		
TIMP-1 protein (fold change)	Healthy control	1±0.03	92.56	0.001*
	control with Dex Induced	2.57±0.07		
	Continuous aerobic training	1.24±0.08		
	Resistance training	1.60±0.08		
TGF-β 1 protein (pg/ml)	Healthy control	46.02±5.29	31.09	0.001*
	control with Dex Induced	163.62±12.31		
	Continuous aerobic training	88.69±5.83		
	Resistance training	108.29±9.64		

***sign of significant difference between groups at the level P≤0/05.**

angiogenesis and regeneration of ECM factors in different tissues. Researchers believe that regular exercise can create negative or blocking regulation in the TGF-β signaling cascade by affecting its activating factors. Reducing the expression of TGF-β and inhibiting its signaling pathway also can reduce the expression of genes involved in the production of ECM collagen. Moreover, performing long-term resistance training could increases the antioxidant capacity of the muscle. The occurrence of this training adaptation can lead to a decrease in the expression of this factor after a period of training. Since the molecular and genetic adaptation mechanisms induced by resistance and aerobic training are different, therefore based on the each type of exercise, a set of cellular signaling pathways and specific genes are activated. Therefore, regular exercise training is an effective non-pharmacological treatment for controlling high blood pressure and can reduce pathological cardiac remodeling and improve arterial stiffness. The results of this study also emphasize the importance of targeted exercise training as a safe, low-cost, non-pharmacological alternative for the prevention, control, and management of blood pressure.

Keywords: Exercise training, Type I collagen, Matrix metalloproteinase 2, Tissue inhibitor of metalloproteinase1, Transforming growth factor β1.

Ethical Considerations: All ethical principles in this research were meticulously adhered to by the researchers and approved by the ethics commitee of the Shahid Chamran university of Ahvaz (IR.SCU.REC.1402.037).

Funding: The authors of this article declare that they have not received any financial support from any organization.

Conflicts of interest: The authors report no conflicts of interest in relation to this manuscript.

نشریه مطالعات کاربردی علوم‌زیستی در ورزش
۱۴۰۵، دوره ۱۴، شماره ۳۷، ص ۵۵-۳۸
دانشگاه بیرجند
نشریه مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین مقاومتی و تداومی هوازی بر محتوای کلاژن نوع ۱ و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی در بافت میوکارد مدل رت ماده القا شده با دگزامتازون

نسیم عباسی‌فرد هفشجانی[۱]، عبدالحمید حبیبی[۲*]، سعید شاکریان[۲]، علی‌اکبر علی‌زاده[۳]

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۰۹ تاریخ بازنگری: ۱۴۰۳/۱۰/۲۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۲۵

اطلاعات مقاله

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
۳. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی ، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

* **آدرس نویسنده مسئول:** اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، گروه فیزیولوژی ورزشی؛
پست الکترونیک: a.habibi@scu.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: استفاده از گلوکوکورتیکوئیدها با انواع اثرات نامطلوب قلبی-عروقی از جمله احتباس مایعات، فشار خون بالا، بیماری آترواسکلروتیک زودرس و آریتمی همراه است. هدف از این مطالعه بررسی اثر شش هفته تمرین مقاومتی و تداومی هوازی بر محتوای کلاژن نوع ۱ و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی در بافت میوکارد رت‌های ماده مدل القا شده با دگزامتازون بود. **روش تحقیق:** تعداد ۱۲ سر رت ماده با سن چهار هفته‌ای به‌طور تصادفی در چهار گروه کنترل سالم، کنترل القا شده با دگزامتازون، تمرین مقاومتی+دگزامتازون و گروه تمرین تداومی+دگزامتازون قرار گرفتند. برنامه تمرین مقاومتی شش هفته با سه نوبت و هر نوبت ۲۰-۱۴ بار بالا رفتن از نردبان یک متری (با ۲۶ پله) با حمل وزنه بود. پروتکل تمرین تداومی شامل دویدن روی نوارگردان با شدت متوسط و به‌صورت افزایشی از ۶۰ تا ۷۰ درصد حداکثر ظرفیت سرعت حیوان، در مدت مشابه انجام شد. محتوی کلاژن نوع ۱، ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ (MMP-2) و مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-۱ (TIMP-1) در بطن چپ بافت میوکارد پس از تمرین، با روش وسترن بلات؛ و عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا-۱ (TGF-β1) با روش الایزا اندازه‌گیری شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $p\leq ۰/۰۵$ استفاده شد. **یافته‌ها:** تزریق دگزامتازون در سه گروه موجب کاهش معنی‌دار پروتئین MMP2 و افزایش معنی‌دار محتوای کلاژن نوع ۱، TIMP1 و TGF-β1 نسبت به گروه کنترل سالم شد؛ اما هر دو نوع تمرین، موجب افزایش معنی‌دار MMP-2 و کاهش معنی‌دار کلاژن نوع ۱، TIMP1 و TGF-β1 گردید. **نتیجه‌گیری:** به‌نظر می‌رسد که تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی می‌توانند همزمان با افزایش فعالیت MMP2 و کاهش محتوای پروتئین کلاژن ۱، TGF-β1 و TIMP-1 در بطن چپ رت‌ها، یک اثر محافظتی بر ساختار و عملکرد بطن قلبی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: کلاژن نوع ۱، ماتریکس متالوپروتئیناز-۲، مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-۱، عامل رشدتغییر شکل دهنده بتا۱، تمرین ورزشی.

مقدمه

دگزامتازون[1] (Dex) قوی‌ترین گلوکوکورتیکوئید مصنوعی است که در مقایسه با کورتیزول طبیعی و کورتیکوسترون، دارای فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی خالص است. درمان مزمن Dex باعث ایجاد هیپرتروفی میوسیت در رت می‌شود. مکانیسم بازسازی قلب (هیپرتروفی/تکثیر، فیبروز)، هیپوکسی و کاهش عملکرد بطن چپ با فعال شدن مسیر آنژیوتانسین II[2] (Ang II) (قوی‌ترین محرک بازسازی بطن چپ) مرتبط است (۱). علاوه بر این، نشان داده شد که DEX با واسطه گیرنده فعال کننده تکثیرکننده پراکسی زوم D[3] (PPAR-D) که به شدت در طول هیپرتروفی قلبی و بازسازی نقش دارد، فشار خون را القا می‌کند (۲). فشار خون بالا باعث ایجاد بازسازی قلب مانند هیپرتروفی پاتولوژیک، کاهش تراکم مویرگ‌ها و افزایش فیبروز می‌شود (۳). فیبروز قلبی فرآیند بازسازی ماتریکس خارج سلولی[4] (ECM) پاتولوژیک است که منجر به ناهنجاری در ترکیب و کیفیت ماتریکس و همچنین اختلال در عملکرد عضله قلب می شود. با این حال، رسوب بیش از حد و مداوم ECM، به‌ویژه ترشح کلاژن نوع ۱، منجر به اختلال در عملکرد بافت می‌شود (۴). کلاژن‌های فیبریلار بیشترین فراوانی را در میوکارد دارند و جزء ساختاری فیبروز میوکارد را نیز تشکیل می‌دهند. کلاژن نوع ۱ یک عامل ماتریکس شناخته شده برای فعال سازی ماتریکس متالوپروتئیناز-۲[5] (MMP-2) در انواع مختلف سلول از جمله فیبروبلاست‌های قلبی رت است. این پدیده ها ممکن است توضیح دهند که چرا برخی از آسیب شناسی‌ها، از جمله نارسایی قلبی، افزایش MMPs همراه با افزایش فیبروز را نشان می‌دهند، و چرا درمان‌هایی که یک جنبه را هدف قرار می‌دهند، اغلب منجر به کاهش هر دو می‌شود (۵). MMPs و انتقال کلاژن توسط مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئینازها[6] (TIMPs) سرکوب می‌شوند و با اتصال به مکان‌های فعال، MMPs را مهار می‌کنند (۶). بنابراین، TIMPs ممکن است اثرات بیولوژیکی متعددی با توجه به فعالیت MMP در داخل میوکارد داشته باشند، و می‌توانند به فرآیند بازسازی بطن چپ[7] (LV) مرتبط باشند (۵). علاوه بر این، به خوبی شناخته شده است که عامل رشد تغییر شکل دهنده بتا-۱[8] (TGF- β1) یکی از سایتوکین‌های اصلی تحریک کننده فرآیند فیبروز است (۶).

افزایش افتراقی الیاف کلاژن یک و سه که در شرایط پاتولوژیک دیده می‌شوند منجر به عملکرد غیر طبیعی قلب می‌شود، اما در شرایط فیزیولوژیک (ورزش) میوسیت‌های قلبی به‌وسیله شبکه ظریفی از کلاژن احاطه شده‌اند و هایپرتروفی القا شده در این شرایط همراه با انباشتگی کلاژن نیست (۷). با توجه به اینکه تغییرات فیزیولوژیکی توسط فعالیت ورزشی تأثیر قابل قبولی بر تغییر شکل پاتولوژیکی دارد (۸)، می‌توانند 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 در خود دارند و ممکن است فرصت‌های زیادی را برای اهداف درمانی و پیشگیرانه فراهم آورند (۹).

مطالعات نشان می‌دهند که تمرینات ورزشی بر تغییرات کلاژن-۱ و فیبروز قلبی واکنش می‌دهند. یک دوره تمرین تناوبی خیلی شدید باعث کاهش معنی‌دار سطوح بافتی کلاژن- ۱، TGF-β1 و افزایش بهبود عملکرد قلبی عضله قلب رت بعد از ایسکمی می‌شود. همچنین تمرینات استقامتی کلاسیک باعث کاهش فیبروز بطن چپ و افزایش در نسبت مویرگی به فیبر بطن چپ، افزایش پروتئین نیتریک اکسید سنتاز[9] اندوتلیال شد. با این حال، اثر ۱۰ هفته تمرین استقامتی دویدن بر روی نوارگردان بر میزان رسوب کلاژن در نواحی مختلف قلب رت‌های گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل، تاثیر معنی‌داری نداشته است (۱۰).

همچنین یافته‌های تحقیقات قبلی نشان داده که تمرینات ورزشی می‌توانند به بهبود سطوح MMPs ماتریکس و عوامل التهابی مرتبط به آن‌ها کمک کند. کاهش بیان و سطح سرمی MMP-2 در رت‌های صحرایی متعاقب تمرین اختیاری و تمرین تناوبی شدید گزارش شده است (۱۱). در تحقیق دیگر، هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن‌ها موجب کاهش MMP-2 و افزایش TIMP-2 شد و تنظیم منفی ژنی را تعدیل کرد و کاردیومیوپاتی دیابتی و فیبروز را بهبود بخشید (۹). از طرفی نشان داده شده است که ۱۲ هفته

1. Dexamethasone
2. Angiotensin II
3. Peroxisome proliferator activator receptor D
4. Extracellular matrix
5. Matrix metalloproteinase-2
6. Tissue inhibitors of metalloproteinases
7. Left ventricle
8. Transforming growth factor beta
9. Nitric oxide synthase

تمرین مقاومتی موجب افزایش معنی‌دار در سطح MMP-2 رت‌ها می‌شود (۱۱).

به علاوه، به اعتقاد محققین فعالیت ورزشی منظم، می‌تواند تنظیم کننده منفی یا مسدودکننده در آبشار سیگنالینگ TGF-β را با تأثیر بر عوامل فعال کننده آن موجب شود (۹). در تحقیق رحیمی و دیگران (۲۰۱۷) افزایش TGF-β1 سرمی را بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی حاد گزارش کرده‌اند (۱۲). اما خدیوی بروجنی و دیگران (۲۰۱۲) نشان دادند هشت هفته تمرین مقاومتی تاثیر چندانی بر میزان TGF-β1 سرمی ندارد (۱۳). تمرینات ورزشی به‌عنوان یک درمان غیردارویی برای فشار خون بالا توصیه شده است. قبلاً مشخص شده است که تمرین ممکن است فشار خون بالا ناشی از DEX را از طریق کاهش اختلالات اتونوم مرتبط با بهبود گردش خون مویرگی[1] عضله اسکلتی کاهش دهد. همچنین، تمرین پاسخ بازتابی فشار خون را در حیوانات پرفشاری خون ناشی از DEX بهبود می‌بخشد (۳). مطالعات بالینی نشان می‌دهند که فعالیت ورزشی بلندمدت با شدت متوسط، تغییر ساختاری غیرطبیعی قلب را کاهش می‌دهد و ظرفیت عملکردی، مدت ورزش و کیفیت زندگی را در بیماران نارسایی مزمن قلبی توسعه می‌دهد (۱۴). از آنجا که مکانیسم‌های سازگاری مولکولی و ژنتیکی القا شده توسط تمرین مقاومتی و استقامتی متفاوت هستند و با هر نوع از فعالیت ورزشی مجموعه‌ای از مسیرهای سیگنالینگ سلولی و ژن‌های ویژه‌ای فعال می‌شوند (۱۵)؛ از این رو، در مطالعات انجام شده، تأثیر روش‌های تمرینی مختلف بر بافت قلب مورد توجه قرار گرفته است. مشخص شده است هر دو تمرین ورزش هوازی و تمرین مقاومتی اختلال عملکرد قلبی و فیبروز را کاهش می‌دهند (۱۶).

با توجه به پیشینه تحقیقات، در مورد اثرات مثبت و منفی DEX بر قلب، اختلاف نظر وجود دارد. برخی از نویسندگان معتقدند که درمان DEX باعث هیپرتروفی قلب و اختلال عملکرد همراه با فشار خون بالا می‌شود. این در حالی است که سایر نویسندگان یک اثر محافظتی قلبی را نشان داده‌اند (۳). با این وجود، اثر این نوع تمرینات بر عوامل اثرگذار بر فیبروز و بازسازی بافت قلب به درستی مشخص نیست. در زمینه اثر مصرف مزمن DEX و فعالیت ورزشی بر عوامل اثرگذار بر فیبروز و بازسازی قلبی تحقیقات کمی انجام شده است و معدود تحقیقات صورت گرفته به نتایج ناهمسویی دست یافته‌اند (۱۹-۱۷). با توجه به نقش ورزش و فعالیت‌بدنی در سلامت و پیشگیری و درمان بیماری‌ها، به‌ویژه بیماری‌های قلبی، به‌نظر می‌رسد بررسی اثرات فعالیت‌های ورزشی مختلف به‌ویژه تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی بر عوامل موثر بر فیبروز و بازسازی قلب از اهمیت بالایی برخوردار است. لذا هدف تحقیق حاضر، بررسی اثر مصرف مزمن DEX و یک دوره تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی بر محتوای کلاژن نوع ۱، پروتئین‌های MMP-2، TIMP-1 و TGF-β1 بافت قلب در رت‌های ماده می‌باشد.

روش تحقیق

تحقیق حاضر از نوع تجربی با طرح پس آزمون با گروه کنترل بود. برای انجام این تحقیق، تعداد ۱۲ سر رت ماده (چهار هفته ای) از انستیتو پاستور تهران خریداری و به آزمایشگاه حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز انتقال داده شدند. رت‌ها در قفس‌های پلاستیکی به ابعاد طول ۴۵ سانتی‌متر، عرض ۳۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر؛ در شرایط محیطی یکسان (دمای ۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۴۵ تا ۵۵ درصد) با چرخه ۱۲:۱۲ساعته تاریکی/ روشنایی و دسترسی آزادانه به آب و غذای مخصوص رت‌ها، نگهداری شدند. نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی، مطابق با راهنمای مؤسسه ملی سلامت انجام شد. همچنین تمامی اعمال انجام شده روی حیوانات، مطابق دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی موسسه ملی سلامت آمریکا[2] (NIH) مستخرج از دستورالعمل هلسینکی بود (۲۰). طرح پژوهش حاضر همچنین توسط سامانه کمیته تحقیقات و اخلاق در دانشگاه شهید چمران اهواز بررسی شده و با شناسه (IR.SCU.REC.1402.037) ثبت گردیده است. بعد از یک هفته آشنایی و سازگاری با محیط، دو گروه تمرینی برنامه آشناسازی با پروتکل تمرینی را آغاز کردند و به‌مدت دو روز استراحت کردند و به‌طور تصادفی به چهار گروه سه تایی (۲۳-۲۱) شامل کنترل سالم، کنترل القا شده با DEX، تمرین تداومی هوازی و تمرین مقاومتی

1. Microcirculation
2. National institutes of health

تقسیم شدند. تجویز یا تزریق دارو (DEX): به‌منظور القای فشارخون در رت‌ها با تزریق زیر جلدی DEX با دوز ۰/۱ میلی گرم به ازای هر گرم ۱۰۰ گرم وزن بدن رت در روز به مدت ۱۰ روز ایجاد گردید (۲۴).

آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت: آزمون اندازه‌گیری حداکثر سرعت با سرعت پنج متر در دقیقه روی نوارگردان شروع شد و هر سه دقیقه، پنج متر در دقیقه افزایش یافت تا رت‌ها به خستگی (چسبیدن رت‌ها به انتهای نوارگردان) برسند. سرعتی که در آن رت‌ها به خستگی رسیدند، به‌عنوان حداکثر سرعت در نظر گرفته شد (۲۵).

پروتکل تمرین تداومی: یک هفته پیش از اجرای برنامه اصلی برای آشناسازی رت‌ها با تمرین، پنج جلسه تمرین در مدت یک هفته با شدت ۵ متر بر دقیقه و به‌مدت ۱۰ دقیقه انجام شد. برنامه تمرین تداومی شامل سه جلسه در هفته صبح (یکشنبه، سه شنبه و پنج شنبه، در روزهای متناوب با تمرینات مقاومتی) اجرا شد. رت‌ها ابتدا برای گرم کردن به‌مدت ۵ دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد از حداکثر سرعت بر روی نوارگردان دویدند. سپس، با شدت ۶۰ درصد از حداکثر سرعت در هفته اول؛ ۶۵ درصد از حداکثر سرعت در هفته دوم، و ۷۰ درصد از حداکثر سرعت از هفته سوم به بعد، تمرین تداومی انجام دادند. در پایان، برای سرد کردن رت‌ها، فعالیت به‌مدت پنج دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد از حداکثر سرعت ادامه یافت (جدول یک) (۲۶).

جدول ۱. جزئیات پروتکل تمرین تداومی

هفته ها	زمان فعالیت	گرم کردن	تمرین تداومی	سرد کردن
هفته اول	۱۶ دقیقه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)	۶۰ درصد سرعت بیشینه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)
هفته دوم	۲۴ دقیقه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)	۶۵ درصد سرعت بیشینه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)
هفته سوم	۳۲ دقیقه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)	۷۰ درصد سرعت بیشینه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)
هفته چهارم	۴۰ دقیقه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)	۷۰ درصد سرعت بیشینه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)
هفته پنجم	۴۰ دقیقه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)	۷۰ درصد سرعت بیشینه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)
هفته ششم	۴۰ دقیقه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)	۷۰ درصد سرعت بیشینه	۵ دقیقه (۱۵ متر بر دقیقه)

پروتکل تمرین مقاومتی: رت‌ها در یک برنامه یک هفته‌ای آشناسازی با صعود از نردبان ۲۶ پله‌ای با شیب ۸۰ درجه، بدون وزنه شرکت کردند. پروتکل شامل بالارفتن از یک نردبان تمرینی خاص (به طول ۱۱۰ سانتی‌متر، زاویه ۸۰ درجه، ۲۶ پله و فاصله ۲ سانتی‌متر بین هر پله) بود. شدت تمرین مقاومتی در این برنامه متوسط در نظر گرفته شد. در تمرین مقاومتی با شدت متوسط، برنامه اصلی تمرین به‌مدت سه روز در هفته صبح (شنبه، دوشنبه و چهارشنبه) با بار ۶۰ درصد حداکثر ظرفیت حمل ارادی[1] (MVCC) انجام شد. هر جلسه تمرینی شامل ۱۴ تا ۲۰ بار بالارفتن از نردبان با یک دقیقه استراحت بین هر صعود بود (۲۷).

آزمون برای تعیین حداکثر ظرفیت حمل ارادی: هر رت دو روز پس از فرآیند آشنایی، برای تعیین حداکثر ظرفیت حمل ارادی آن ارزیابی شد. این ارزیابی شامل چهار تا نه بار بالا رفتن از نردبان بود که در آن بارها به تدریج سنگین‌تر می‌شدند. در اولین صعود، ۷۵ درصد از جرم بدن رت استفاده شد. پس از موفقیت در حمل این بار، ۳۰ گرم به دستگاه بار افزوده شد. MVCC رت در آن جلسه تمرینی با سنگین‌ترین وزنی که رت قادر به حمل آن در طول نردبان بود، تعیین شد. شکست در انجام این کار به‌عنوان ناتوانی رت در صعود از نردبان پس از سه تحریک متوالی به دم آن، تعریف شد. اندازه گیری MVCC در شروع هفته اول، چهارم و در پایان هفته ششم انجام شد (۲۷).

روش نمونه‌گیری بافت: ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین در ساعت ۸ صبح و پس از القای بیهوشی کامل (با تزریق درون صفاقی ترکیبی از داروی زیلازین و کتامین)، هر چهار گروه قربانی شدند. پس از اطمینان از بیهوشی

1. Maximum voluntary carrying capacity

کامل قفسه سینه باز و قلب برداشته و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده شد سپس با ترازوی دیجیتال با حساسیت ۰/۰۰۰۱ گرم وزن کشی انجام، و بطن چپ جدا شده 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 درصد ثابت سازی انجام گرفت (۹).

اندازه‌گیری محتوی پروتئینی کلاژن نوع ۱، MMP-2، TIMP-1 و TGF-β1 : برای اندازه‌گیری مقادیر پروتئین‌های کلاژن نوع۱، MMP-2 و TIMP-1 از بافت قلب از روش وسترن بلات[1] استفاده شد. پس از استخراج پروتئین، غلظت یکسانی از پروتئین‌های استخراج شده به روش SDS-PAGE الکتروفورز شده و باندهای پروتئینی به روش بلاتینگ[2] به روی ورقه پلی وینیلیدن دی فلوراید[3] (PVDF) منتقل شد. برای شناسایی باندهای مربوط به پروتئین‌های MMP-2، TIMP-1 و کلاژن نوع ۱، از آنتی بادی‌های اولیه شرکت SANTA CRUZ علیه این پروتئین‌ها استفاده شد. همچنین، از آنتی‌بادی GAPDH شرکت SANTA CRUZ به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد. آنتی بادی‌های اولیه مناسب MMP-2 (۱:۲۰۰۰)، TIMP-1 (۱:۱۰۰۰)، GAPDH (۱:۱۰۰۰) و کلاژن نوع ۱ (۱:۲۰۰۰)؛ مورد استفاده قرار گرفتند. این آنتی‌بادی‌ها توسط آنتی‌بادی ثانویه متصل به پراکسیداز شرکت SAN-TA CRUZ شناسایی شده و با استفاده از لومینسانس، ظاهر شدند. پس از اسکن از فیلم ظاهر شده، شدت باندهای حاصل با استفاده از نرم‌افزار دانسیومتری Image J به‌صورت کمی بیان گردید و نتایج بعد از نرمالیزه شدن در مقابل کنترل داخلی GAPDH یا بتا اکتین به‌صورت چند برابر گروه کنترل ارائه شدند (۲۸). از طرف دیگر، برای اندازه‌گیری پروتئین TGF-β1 در بافت قلب، از کیت تجاری ویژه (Rat TGF beta 1 ELISA Kit) با حساسیت کمتر از یک پیکوگرم بر میلی لیتر (روش Sandwich-ELISA) استفاده شد.

روش‌های آماری: برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیرو-ویلک[4]؛ برای بررسی همگنی واریانس‌ها از آزمون لون[5] استفاده شد. پس از اینکه طبیعی بودن توزیع داده‌ها و همگنی واریانس ها تایید گردید؛ از آزمون آماری واریانس یک‌راهه[6] برای بررسی تغییرات بین‌گروهی؛ و از آزمون تعقیبی توکی[7]، برای بررسی تفاوت زوجی بین گروه‌ها استفاده شد. تجزیه و تحلیل آماری و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم افزار SPSS با نسخه ۲۱ و EXCEL به اجرا درآمد و سطح معنی‌داری $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

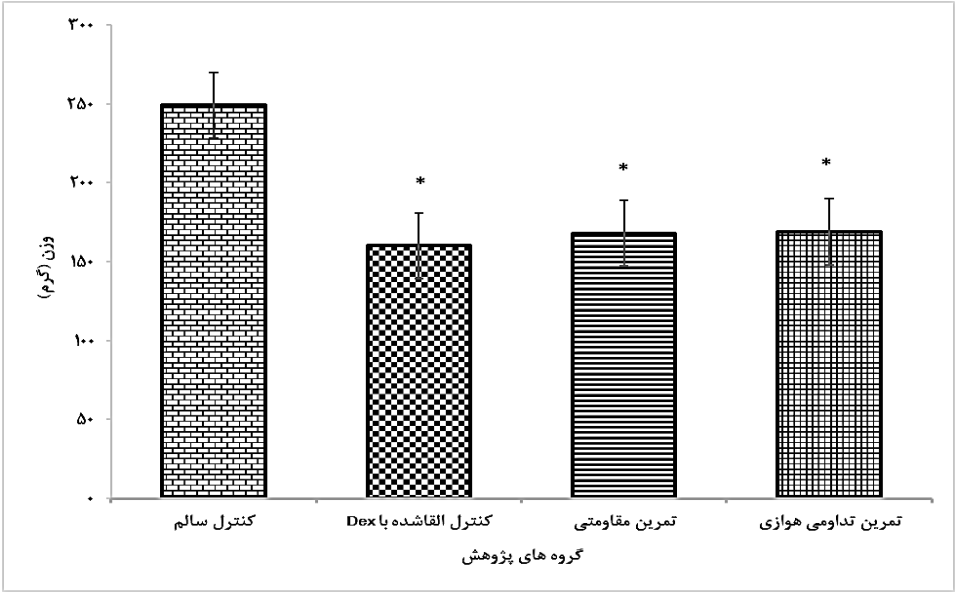
یافته ها

بر اساس نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک‌راهه، مشخص شد که در پایان دوره تمرین، میانگین وزن رت‌ها به‌طور معنی‌داری تغییر کرده است (p=۰/۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که میانگین وزن در گروه‌های تمرینی تداومی هوازی (p=۰/۰۰۴)، مقاومتی (p=۰/۰۰۳) و کنترل القاشده با Dex (p=۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل سالم؛ کاهش یافته است. اما بین گروه‌های تمرینی و کنترل سالم تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (p=۰/۱۲) (شکل یک).

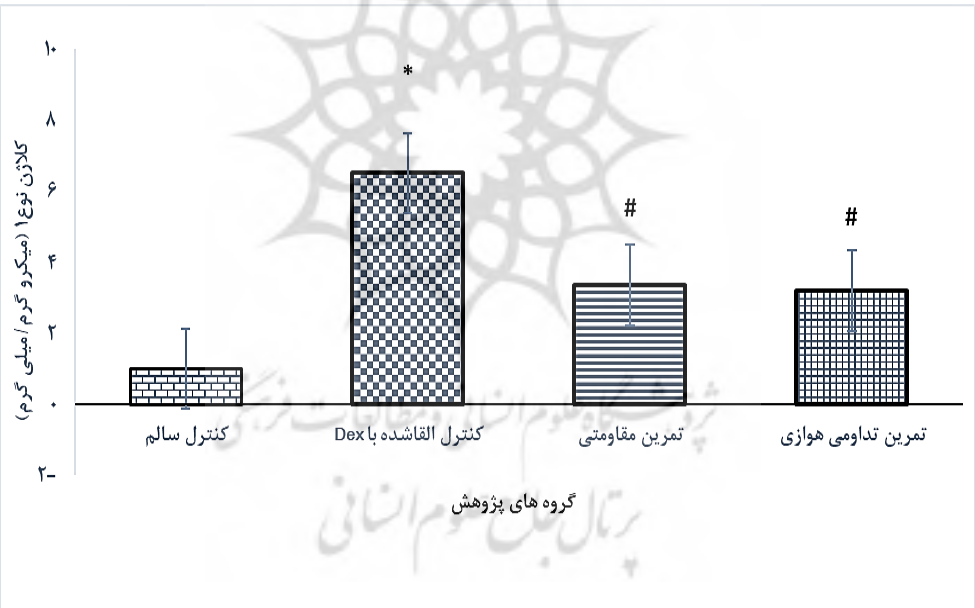
نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک‌راهه برای محتوای پروتئین کلاژن نوع ۱ (جدول و شکل دو) نشان داد که این شاخص در بین گروه ها تفاوت معنی‌داری دارد (F=۸۹/۴۹، p=۰/۰۳). در ادامه، نتایج آزمون توکی نشان داد که محتوای کلاژن نوع ۱ در گروه تمرینات تداومی هوازی (p=۰/۰۰۱) و تمرینات مقاومتی (p=۰/۰۰۱) و کنترل القاشده با Dex (p=۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل سالم؛ به طور معنی‌داری افزایش یافته است؛ ضمن آن که این متغیر در گروه کنترل القا شده با Dex ، نسبت به گروه تمرینی تداومی هوازی (p=۰/۰۰۱) و نسبت به گروه تمرینی مقاومتی (p=۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. از طرف دیگر، بین گروه تمرین تداومی هوازی و گروه تمرین مقاومتی تفاوتی وجود نداشت (p=۰/۹۵).

نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک‌راهه در مورد محتوای پروتئین MMP-2 (جدول دو و شکل سه) نشان داد که این شاخص در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری دارد (F=۱۳۲/۷۶، p=۰/۰۰۱). در ادامه، نتایج آزمون توکی نشان داد که محتوای MMP-2 در گروه تمرینات تداومی هوازی (p=۰/۰۰۱) و تمرینات مقاومتی (p=۰/۰۰۱) و کنترل القا شده با Dex

1. Western blot
2. Blotting
3. Polyvinylidene fluoride
4. Shapiro-Wilk
5. Levene
6. One-way analysis of variance
7. Tukey



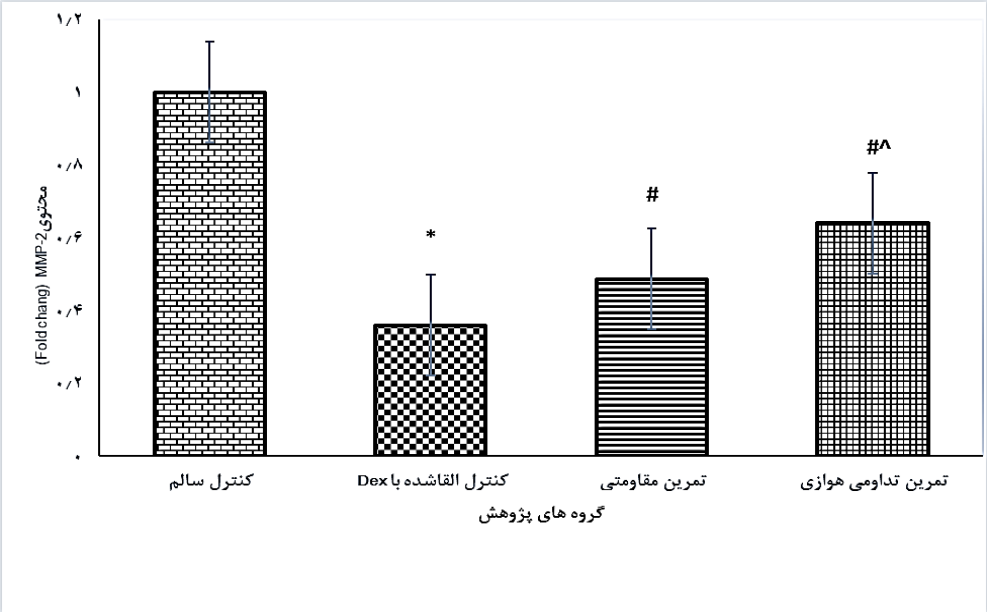
شکل ۱. مقایسه وزن رت‌ها در گروه‌های تمرینی و کنترلی. * نشانه کاهش معنی‌دار در گروه‌های تمرینی تداومی هوازی، مقاومتی وکنترل القاشده با Dex در مقایسه با گروه کنترل سالم؛ سطح معنی‌داری۰/۰۵>p.



شکل ۲. مقایسه میزان تغییرات پروتئین کلاژن نوع ۱ بافت بطن چپ قلب در گروه‌های مختلف؛ * نشانه افزایش معنی‌دار گروه کنترل القا شده با Dex نسبت به گروه کنترل سالم؛ # نشانه کاهش معنی‌دار در دو گروه تمرین تداومی هوازی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل القاشده با Dex؛ سطح معنی‌داری ۰/۰۵ >p.

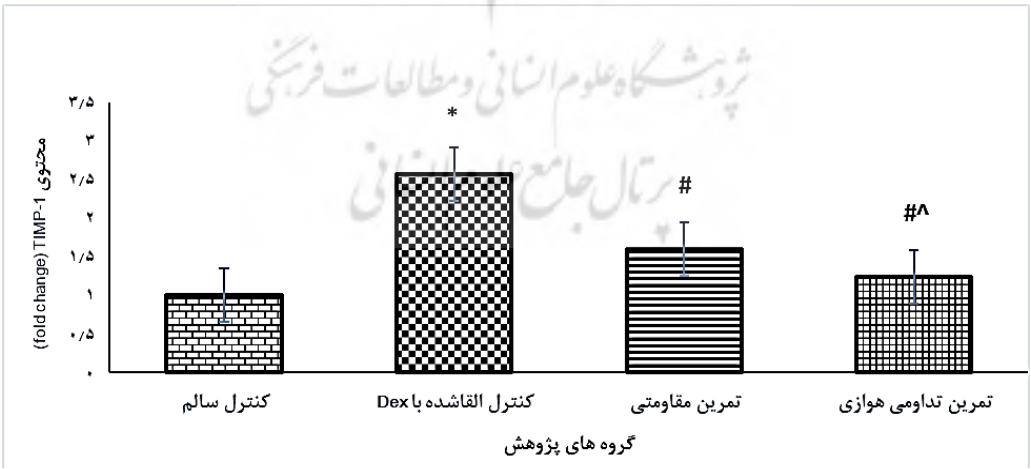
(p=۰/۰۰۱)؛ نسبت به گروه کنترل سالم، به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است. همچنین این متغیر در گروه کنترل القا شده با Dex، نسبت به گروه تمرینی تداومی هوازی (p=۰/۰۰۱) و نسبت به گروه تمرینی مقاومتی (p=۰/۰۲)، به‌طور معنی‌داری کاهش یافت؛ ضمن آن که در گروه تمرینات مقاومتی نسبت به گروه تمرین تداومی هوازی، به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود (p=۰/۰۳).

نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک‌راهه در مورد محتوای پروتئین TIMP-1 (جدول دو و شکل چهار) نشان داد که این شاخص در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری دارد (F=۵۶/۹۲،



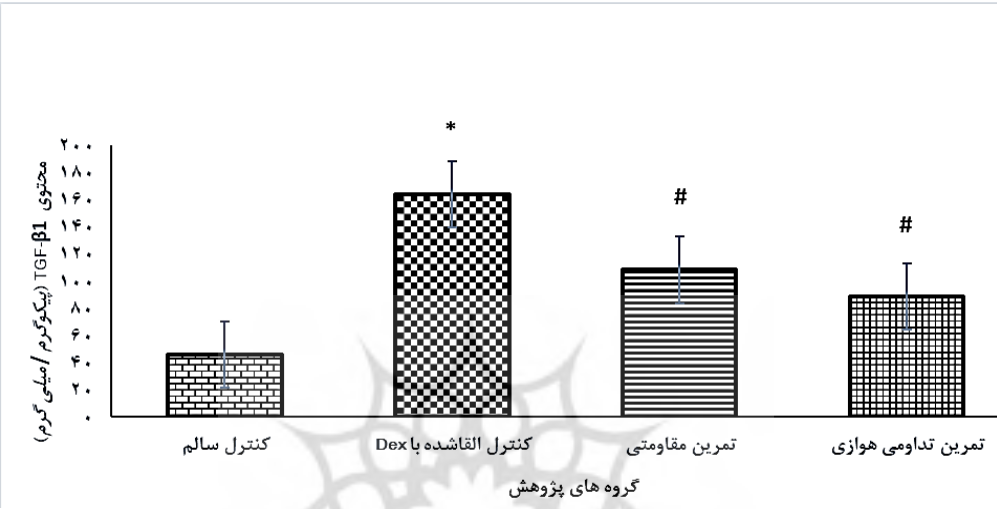
شکل ۳. مقایسه میزان تغییرات پروتئین MMP-2 بافت بطن چپ قلب در گروه‌های مختلف؛ * نشانه کاهش معنی‌دار در گروه کنترل القاشده با Dex در مقایسه با گروه کنترل سالم؛ # نشانه افزایش معنی‌دار در گروه‌های تمرینی تداومی هوازی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل القاشده با Dex؛ ^ نشانه افزایش معنی‌دار در گروه تمرین تداومی هوازی در مقایسه با گروه تمرینی

(p=۰/۰۰۱) دارد. در ادامه، نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که محتوای پروتئین TIMP-1 در گروه تمرینات مقاومتی (p=۰/۰۰۱) و تمرینات تداومی هوازی (p=۰/۰۰۱) و کنترل القا شده با Dex (p=۰/۰۰۱)؛ نسبت به گروه کنترل سالم؛ به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است. همچنین این متغیر در گروه کنترل القا شده با Dex، نسبت به گروه تمرینی تداومی هوازی (p=۰/۰۰۱) و نسبت به گروه تمرینی مقاومتی (p=۰/۰۰۱)، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت؛ ضمن آن که در گروه تمرینات مقاومتی نسبت به گروه تمرین تداومی هوازی، به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (p =۰/۰۲).



شکل ۴. مقایسه میزان تغییرات پروتئین TIMP-1 بافت بطن چپ قلب در گروه‌های مختلف؛ * نشانه افزایش معنی‌دار در گروه کنترل القاشده با Dex نسبت به گروه کنترل سالم؛ # نشانه کاهش معنی‌دار در گروه‌های تمرین تداومی هوازی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل القاشده با Dex؛^ نشانه کاهش معنی‌دار در گروه تمرین تداومی هوازی در مقایسه با گروه تمرین مقاومتی؛ سطح معنی‌داری p<۰/۰۵.

نتایج تجزیه و تحلیل واریانس یک‌راهه در مورد محتوای پروتئین TGF-β1 (جدول دو و شکل پنج) نشان داد که این شاخص در بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری دارد (F=۳۱/۰۹، p=۰/۰۰۱). در ادامه، نتایج آزمون توکی نشان داد که محتوای پروتئین TGF-β1 در گروه تمرینات تداومی هوازی (p=۰/۰۳) و تمرینات مقاومتی (p=۰/۰۴) و کنترل القا شده با Dex (p=۰/۰۰۱)؛ نسبت به گروه کنترل سالم؛ به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است. همچنین این متغیر در گروه کنترل القا شده با Dex، نسبت به گروه تمرینات تداومی هوازی (p=۰/۰۰۱) و نسبت به گروه تمرینات مقاومتی (p=۰/۰۰۱)، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. از طرف دیگر، بین گروه تمرین تداومی هوازی و گروه تمرین مقاومتی تفاوتی وجود نداشت (p=۰/۴۳).



شکل ۵. مقایسه میزان تغییرات پروتئین TGF-β1 بافت بطن چپ قلب در گروه‌های مختلف؛ * نشانه افزایش معنی‌دار در گروه کنترل القا شده با Dex نسبت به گروه کنترل سالم؛ # نشانه کاهش معنی‌دار در گروه‌های تمرین تداومی هوازی و مقاومتی نسبت به گروه کنترل القا شده با Dex؛ سطح معنی‌داری p<۰/۰۵.

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه در خصوص مقایسه متغیرهای وابسته تحقیق

متغیرها	گروه‌ها	میانگین±انحراف معیار	میانگین مربعات	درجه آزادی	F	p
پروتئین کلاژن نوع ۱ (fold change)	کنترل سالم	۱±۰/۰۹	۱۵/۳۹۰	۳	۸۹/۴۹	۰/۰۰۱*
	کنترل القا شده با Dex	۶/۵±۰/۴۵				
	تمرین تداومی هوازی	۳/۲±۰/۰۲				
	تمرین مقاومتی	۳/۳±۰/۰۹				
پروتئین MMP-2 (fold change)	کنترل سالم	۱±۰/۰۲	۰/۲۳	۳	۱۳۲/۷۶	۰/۰۰۱*
	کنترل القا شده با Dex	۰/۳۶±۰/۰۲				
	تمرین تداومی هوازی	۰/۶۴±۰/۰۲				
	تمرین مقاومتی	۰/۴۹±۰/۰۲				
پروتئین TIMP-1 (fold change)	کنترل سالم	۱±۰/۰۳	۱/۴۳	۳	۹۲/۵۶	۰/۰۰۱*
	کنترل القا شده با Dex	۲/۵۷±۰/۰۷				
	تمرین تداومی هوازی	۱/۲۴±۰/۰۸				
	تمرین مقاومتی	۱/۶۰±۰/۰۸				
پروتئین TGF-β 1 (پیکوگرم/میلی گرم)	کنترل سالم	۴۶/۰۲±۵/۲۹	۷۱۴۷/۲۶	۳	۳۱/۰۹	۰/۰۰۱*
	کنترل القا شده با Dex	۱۶۳/۶۲±۱۲/۳۱				
	تمرین تداومی هوازی	۸۸/۶۹±۵/۸۳				
	تمرین مقاومتی	۱۰۸/۲۹±۹/۶۴				

*نشانه تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در سطح p≤ ۰/۰۵.

بحث

طبق یافته‌های مطالعه حاضر؛ تزریق Dex باعث افزایش معنی‌دار میزان محتوای کلاژن نوع ۱ در عضله قلب گروه کنترل القا نسبت به گروه کنترل سالم شد. هم راستا با نتایج تحقیق حاضر، روی و دیگران (۲۰۰۹) در مطالعات خود دریافته‌اند که مصرف Dex (۳۵ میکروگرم/۱۰۰ گرم وزن بدن، به مدت ۱۵ روز) از طریق فعال کردن مسیر آنژیوتانسین II، باعث افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن، افزایش سطح mRNA پپتید ناتریورتیک دهلیزی و افزایش رسوب کلاژن ها در ECM بطن چپ می‌گردد (۲). همچنین، راجاشری و پوواناکریشنان[1] (۲۰۰۰)، در پژوهش خود نشان داده‌اند که محتوای کلاژن نوع ۱ در قلب با تجویز Dex (۲/۵ میلی گرم/کیلوگرم در هفته، به‌مدت ۲ هفته) به‌طور معنی‌داری کاهش یافت؛ اما پس از هشت روز دوره ریکاوری با حذف Dex، محتوای کلاژن نوع ۱ افزایش پیدا کرد (۲۹). در مقابل، دانتاس[2] و دیگران (۲۰۱۵) گزارش کرده‌اند که Dex (دو میلی گرم/کیلوگرم وزن حیوان به‌مدت ۱۰ روز)، باعث هیپرتروفی خفیف قلب و کاهش ۱۵ درصدی کلاژن واقع در آئورت رت‌ها در مقایسه با گروه کنترل می‌شود (۳۰). برخی از مطالعات نیز نشان داده‌اند که درمان مزمن با گلوکوکورتیکوئیدها، با کاهش بیان mRNA کلاژن نوع ۱ و ۳ در فیبروبلاست‌ها، سنتز کلاژن را مهار می‌کند. علاوه بر این، کورتیکواستروئیدها می‌توانند فعالیت IGF-1 (هورمون مسئول تولید کلاژن) را با مهار فعالیت آنزیمی هیدروکسیلاسیون و گلیکوزیلاسیون پروکلاژن[3] کاهش دهند (۳۰). بنابراین، درمان با Dex بسته به غلظت و دوره درمان، می‌تواند منجر به اثرات مضر بر روی سیستم قلبی-عروقی شود.

بر اساس نتایج تحقیق حاضر، محتوای کلاژن نوع ۱ پس از اجرای تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی شش هفته ای، کاهش معنی‌داری پیدا کرد. در همین راستا، دوچاتچ[4] و دیگران (۲۰۱۸) نشان داده‌اند که تمرین باعث کاهش ضخامت نسبی دیواره بطن چپ و کاهش سطح رسوب کلاژن می‌شود (۳۱). همچنین، آلوز[5] و دیگران (۲۰۱۴) گزارش کرده‌اند که تمرین مقاومتی موجب کاهش هیپرتروفی قلبی و رسوب کلاژن در بطن چپ می‌گردد (۳۲). این نتایج تا حدی از یافته‌های وربوون[6] و دیگران (۲۰۱۹) حمایت می‌کند که نشان داده‌اند تمرینات استقامتی می‌توانند محتوای کلاژن را در سطح بافت کاهش دهند (۳۳). مطالعه دیگری نشان داده که تمرین هوازی همراه با ورزش مقاومتی و مکمل ویتامین D، می‌تواند فیبروز قلبی را با مهار مسیر سیگنالینگ TGF-β/Smads و تنظیم بیان فیبر کلاژن؛ کاهش دهد. اعتقاد بر این است که ورزش می‌تواند مسیر سیگنالینگ TGF-β/Smads را با تنظیم کردن بیان miR-126 در اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال قلب مهار کند و در نتیجه، تمایز بین فیبروبلاست‌های قلبی به میوفیبروبلاست‌ها را تضعیف نماید و تولید الیاف کلاژن را کاهش دهد (۳۴).

در مطالعه حاضر، تزریق Dex منجر به کاهش معنی‌دار محتوای پروتئین MMP-2 و افزایش معنی‌دار محتوای TIMP-1 در عضله قلب گروه کنترل القا شده با Dex نسبت به گروه کنترل سالم شد. در همین راستا، چوانگ[7] و دیگران (۲۰۱۵) نشان داده‌اند که Dex باعث کاهش کلاژن نوع ۳ و پروتئین MMP-2 در سلول‌های عضله‌ای صاف آئورت رت‌ها می‌شود (۳۵). در مقابل، بیانچی[8] و دیگران (۲۰۰۳) گزارش کرده‌اند که پس از ۲۱ روز درمان با داروی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی (سیکلوسپورین A)، بیان MMP-2 در رت‌ها افزایش می‌یابد (۳۶). لازم به ذکر است که نوع تجویز دارو، دوز و مدت زمان قرار گرفتن در معرض دارو، دلیل ناهمسویی مطالعه ما با مطالعه بیانچی باشد. احتمالاً تزریق Dex ممکن است مکانیسم جبرانی فعال شده برای محافظت از اندام باشد که شامل کاهش بیان MMPs یا مهار فعالیت آن توسط TIMPs و سایر مهارکننده‌ها می‌باشد. بنابراین، تحت شرایط فیزیولوژیک، سلول‌ها ترشح MMPs و TIMPs را در یک سطح ثابت، کنترل می‌کنند. این امکان ایجاد تعادل بین تخریب و سنتز عناصر ECM را فراهم می‌کند. تحت تأثیر عوامل استرس، افزایش سنتز سایتوکاین‌ها، فاکتورهای رشدی، عامل نکروز تومور آلفا[9] یا رادیکال‌های آزاد بیان MMPs بالا می‌رود. کاهش تدریجی فعالیت آنزیم‌های پروتئولیتیک یا افزایش جبرانی در بیان مهارکننده‌های

1. Rajashree & Puvanakrishnan
2. Dantas
3. Hydroxylation and Glycosylation of pro-collagen
4. Duchatsch
5. Alves
6. Verboven
7. Chuang
8. Bianchi
9. Tumor necrosis factor alpha

MMPs، می‌توانـد منجـر بـه تجمـع بیـش از حـد رشـته‌های کلاژن یـا هیپرتروفـی سـلولی شـود (۳۷).

یافته‌هـای پژوهـش حاضـر نشـان داد کـه اجـرای تمرینـات تداومـی هـوازی و مقاومتـی شـش هفتـه‌ای، بـه ترتیـب موجـب افزایـش و کاهـش پروتئیـن MMP-2 و TIMP-1 بافـت قلـب در رت‌هـا می‌شـود. در همیـن راسـتا، کارملـی[1] و دیگـران (۲۰۰۵) در پژوهـش خـود نشـان داده‌انـد کـه پـس از دو هفتـه برنامـه تمرینـی دویـدن روی نوارگـردان بـا شـدت کـم و زیـاد، تنهـا در گـروه فعالیـت شـدید میـزان فعالیـت MMP-2 به‌طـور معنـی‌داری افزایـش می‌یابـد (۳۸). همچنیـن، رولمـن[2] و دیگـران (۲۰۰۷) در پژوهـش خـود گـزارش کرده‌انـد کـه یـک جلسـه فعالیـت پـدال زدن بـه مـدت ۶۵ دقیقـه، میـزان بیـان mRNA MMP-2 را افزایش می‌دهـد (۳۹). عـلاوه بـر ایـن، شـیائوهوا[3] و دیگـران (۲۰۰۸) در پژوهـش خـود نشـان داده‌انـد کـه اجـرای تمرینـات هـوازی بـر روی نوارگـردان، میـزان بیـان ژن و پروتئیـن TIMP-1 را به‌طـور معنـی‌داری کاهـش می‌دهـد (۴۰). در مقابـل، هادلر-اولسـن[4] و دیگـران، (۲۰۱۵) گـزارش کرده‌انـد کـه تمرینـات تناوبـی بـا شـدت بـالا، موجـب کاهـش فعالیـت MMP-2 می‌شـوند (۴۱). همچنیـن، کـواک و دیگـران (۲۰۱۱) نشـان داده‌انـد کـه اجـرای تمرینـات بلندمـدت روی نوارگـردان، سـبب کاهـش معنـی‌دار TIMP-1 و TGF-β در بافـت قلـب رت‌هـای سـالمند می‌شـود (۶). آنیکـو[5] و دیگـران (۲۰۱۵) در مطالعـات خـود دریافته‌انـد کـه اسـتفاده از تمرینـات هـوازی باعـث کاهـش معنـی‌دار MMP-9 و افزایـش TIMP-1 نسـبت بـه گـروه کنتـرل دیابـت می‌گـردد (۴۲). بـا ایـن حـال، تأثیـر انـواع مختلـف تمرینـات ورزشـی (بـا روش‌هـای متنـوع) بـر مکانیسـم‌های رگ‌زایـی و بازسـازی عوامـل ECM (ماننـد MMP-9 و TIMP-1) در بافت‌هـای مختلـف، به‌ویـژه میـوکارد، نامشـخص و مبهـم اسـت. مکانیسـم اثرگـذاری MMP-2 بـا توجـه نـوع تمریـن و سـازگاری ناشـی از آن در سـلول‌های عضلانـی و کاردیومیوسـیت‌ها متفـاوت اسـت. بـا توجـه بـه داده‌هـای ایـن پژوهـش، می‌تـوان گفـت کـه تمرینـات بسـته بـه نـوع سیسـتم انـرژی بـه کار گرفتـه شـده و شـدت آن‌هـا، اثـرات مختلفـی بـر مقـدار MMP-2 دارنـد. به‌طـور کلـی، تمریـن می‌توانـد باعـث تنظیـم منفـی و کاهـش بیـان FGF2 و MMP-2 و کاهـش جایگزینـی کلاژن در بطـن شـود (۹).

در مطالعـه حاضـر، Dex میـزان پروتئیـن TGF-β1 را به‌طـور معنـی‌داری افزایـش داد. همسـو بـا ایـن یافته‌هـا، Dex در رت‌هـای نـوزاد موجـب افزایـش بیـان TGF-β1 عضلـه قلـب گردیـده اسـت (۴۳). در مطالعـات تجربـی مشـخص شـده اسـت کـه تخریـب ژنی TGF-β1 و یـا تزریـق آنتی‌بادی ضـد TGF-β؛ باعـث مهـار رشـد فیبـروز در رت هـا مـی شـود کـه نشـان دهنـده نقـش مهـم TGF-β1 در تجزیـه و سـنتز کلاژن می‌باشـد (۴۴). زارکـو[6] و دیگـران (۲۰۰۹) نشـان داده‌انـد کـه افـزایش اسـترس اکسـیداتیو از طریـق افزایـش بیـان NADPH اکسـیداز و کاهـش فعالیـت آنزیـم سـوپر اکسـید دیسـموتاز[7]، بیـان TGF-β1 را افزایـش می‌دهـد (۴۵). در واقـع، TGF-β1سـایتوکاینی اسـت کـه خاصیـت آنتی‌اکسـیدانی دارد و در پاسـخ بـه التهـاب عضلـه، بـالا مـی‌رود. اخیـراً مشـخص شـده رادیکال‌هـای آزاد اکسـیژن، نقـش اصلـی و بالادسـتی را در فعـال سـازی TGF-β غیرفعـال، بـه فـرم فعـال دارنـد. بـه دنبـال ایـن فعـال سـازی، TGF-β بـه گیرنده‌هـای خـود در سـطح سـلول‌ها متصـل می‌شـود و پیـام خـود را بـه داخـل سـلول فرسـتاده و باعـث افزایـش بیـان ژن کلاژن می‌گـردد (۱۴). در ایـن راسـتا، سـارکار[8] و دیگـران (۲۰۰۴) نشـان داده‌انـد کـه میوسـیت‌ها در حضـور آنژیوتانسـین II ممکـن اسـت TGF-β1 را ترشـح نماینـد و TGF-β1 نیـز بـا تحریـک تولیـد اینترلوکیـن-۶[9] در فیبروبلاسـت هـا، منجـر بـه سـنتز افزایـش کلاژن می‌شـود (۴۶). بنابرایـن، سـطوح زیـاد آنژیوتانسـین II، گلوگـز و اسـترس اکسـیداتیو؛ ممکـن اسـت از طریـق کاهـش فعالیـت MMP-2 و افزایـش TGF-β1؛ منجـر بـه تغییـر سـاختاری و فیبـروز قلبـی شـوند (۴۷).

بـر اسـاس نتایـج مطالعـه حاضـر، محتـوای TGF-β1 پـس از اجرای تمرینـات تداومـی هـوازی و مقاومتـی شـش هفتـه‌ای، کاهـش معنـی‌داری پیـدا کـرد. در ایـن راسـتا، گـزارش شـده کـه اجـرای تمریـن مقاومتـی بـا شـدت بـالا، سـبب کاهـش محتـوای mRNA TGF-β1 می‌گـردد (۴۸). همچنیـن، طبـق گـزارش رجبـی و دیگـران (۲۰۱۹)، اجـرای تمریـن مقاومتـی باعـث کاهـش سـطوح پلاسـمایی TGF-β1 در زنـان سـالمند می‌شـود (۴۹). در مقابـل، دلشـاد و تلاشـان (۲۰۲۰) گـزارش کرده‌انـد اجـرای تمرینـات ترکیبـی، هوازی-مقاومتـی و هـوازی، موجـب افزایـش TGF-β1 سـرمی مـردان سـالمند می‌شـود (۵۰). شـیونگ[10] و دیگـران

1. Carmeli
2. Rullman
3. Xiaohua
4. Hadler-Olsen
5. Anikó
6. Czarkowska
7. Superoxide dismutase enzyme
8. Sarkar
9. Interleukin 6
10. Xiong

(۲۰۲۳) نشان داده‌اند که اجرای تمرینات تناوبی بیشینه و تمرینات تداومی زیر بیشینه، منجر به افزایش معنی‌دار بیان ژن TGF-β1 در قلب رت‌ها می‌شود (۵۱). با این حال، خدیوی (۲۰۱۲) نشان داده که پس از اجرای تمرین مقاومتی، میزان TGF-β1سرمی تغییر معنی‌داری نمی‌کند (۱۳). از دلایل احتمالی تفاوت در نتایج مطالعات می‌توان به نوع تمرین (مقاومتی یا استقامتی)، مدت برنامه تمرینی، آزمودنی‌ها (افراد سالم، سالمند و رت) و نحوه اندازه‌گیری TGF-β1 (در عضله یا در گردش خون) اشاره کرد. کاهش بیان TGF-β و مهار مسیر پیام رسانی آن می‌تواند باعث کاهش بیان ژن‌های دخیل در تولید کلاژن ECM شود. مطالعات پیشین نشان دادند که ورزش هوازی باعث کاهش مقدار TGF-β و متعاقب آن، کاهش مقدار کلاژن بافتی در ECM قلب می‌شود که می‌تواند یک مکانیسم محافظتی در برابر فیبروزه شدن قلب باشد (۱۴). همچنین، انجام تمرینات مقاومتی در طولانی مدت قدرت آنتی‌اکسیدانی عضله را افزایش داده که می‌تواند منجر به کاهش بیان این عامل گردد (۱۵). گزارش‌ها در مورد تأثیر فعالیت ورزشی بر ترشح TGF-β و تحریک تولید کلاژن در مقالات مختلف متناقض است. شاید شدت بار تمرینی این تناقض را به چالش بکشد. این سوال یکی از سوالات همیشگی محققان بوده است که چه نوع فعالیت ورزشی می‌تواند باعث کاهش تولید TGF-β1 به‌عنوان قوی‌ترین محرک تولید کلاژن شود؟ از طرفی، انجام تمرینات ورزشی، بیان TIMP را کاهش می‌دهد و تعادل بین TIMP و MMP را بهبود می‌بخشد، زیرا تعادل مناسب این دو شاخص به سلامت قلب کمک زیادی می‌کند. بنابراین، تمرینات ورزشی می‌توانند اثرات عملکردی خوبی را بر تعدیل کلاژن به‌عنوان یک عامل درمانی داشته باشند و مراحل مضر رشد بطن چپ را متوقف کنند (۵۲). هر چند سازوکارهای دقیق تاثیر تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی بر فعالیت MMP-2 و سطوح پروتئینی کلاژن نوع ۱، TIMP-1 و TGF-β1 در رت‌های القا شده با Dex به‌طور دقیق شناخته نشده؛ اما بر اساس نتایج تحقیق حاضر به‌نظر می‌رسد که دو شیوه تمرینی می‌توانند مشابه با مداخله دارویی، از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و آنژیوتانسین II و یا مهارگیرنده نوع ۱ آن، منجر به کاهش سطوح کلاژن نوع ۱، TIMP-1 و TGF-β1 و افزایش فعالیت MMP-2 در رت‌های القا شده با Dex شود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های مطالعه حاضر نشان از آن دارد که مصرف Dex با اختلال در شاخص‌های تنظیم فیبروز قلبی مانند افزایش سطوح کلاژن نوع ۱، TIMP-1 و TGF-β1 و کاهش فعالیت MMP-2 همراه است و مزایای بالقوه تمرینات تداومی هوازی و مقاومتی با شدت متوسط در کاهش فیبروز قلبی ناشی از مصرف Dex، ممکن است تا اندازه‌ای از طریق کاهش سطوح کلاژن نوع ۱، TIMP-1 و TGF-β1 و افزایش فعالیت پروتئولیتیکی MMP-2 قلبی میانجی‌گری شود. برای درک بهتر این سازوکارها به‌عنوان اهداف درمانی در مدیریت فیبروز قلبی ناشی از مصرف Dex، نیاز به مطالعات بیشتری است.

تعارض منافع

تضاد منافعی بین نویسندگان گزارش نشده است.

قدردانی و تشکر

این پژوهش حاصل تلاش نویسندگان این تحقیق است که در دانشگاه شهید چمران اهواز انجام شده است. از تمامی افرادی که در این امر مهم ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

منابع

1. Abd El-Hakam FE-Z, Abo Laban G, Badr El-Din S, Abd El-Hamid H, Farouk MH. Apitherapy combination improvement of blood pressure, cardiovascular protection, and antioxidant and anti-inflammatory responses in dexamethasone model hypertensive rats. Scientific Reports. 2022;12(1):20765. https://doi.org/ 10.1038/s41598-022-24727-z

2. Roy SG, De P, Mukherjee D, Chander V, Konar A, Bandyopadhyay D, et al. Excess of glucocorticoid induces cardiac dysfunction via activating angiotensin II pathway. Cellular Physiology and Biochemistry. 2009;24(1-2):1-10. https://doi.org/10.1159/000227803

3. Duchatsch F, Tardelli LP, Herrera NA, Ruiz TF, Vicentini CA, Okoshi K, et al. Dexamethasone and training-induced

cardiac remodeling improve cardiac function and arterial pressure in spontaneously hypertensive rats. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. 2021;26(2):189-99. https://doi.org/10.1177/1074248420953271

4. Hinderer S, Schenke-Layland K. Cardiac fibrosis–a short review of causes and therapeutic strategies. Advanced Drug Delivery Reviews. 2019;146:77-82. https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.05.011

5. Gallagher GL, Jackson CJ, Hunyor SN. Myocardial extracellular matrix remodeling in ischemic heart failure. Frontiers in Bioscience. 2007;12(1):1410-9. https://doi.org/10.2741/2157

6. 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(3):1106. https://doi.org/10.1096/fj.10-172924

7. Moini A, Farsi S, Hoseini S, Mehrzad M. The effect of resistance training on the expression of cardiac muscle growth regulator messenger genes in obese male rats. Armaghane-danesh 2020; 24(5)(2): 935-949. [In Persian]. http://armaghanej.yums.ac.ir.

8. Golbashi R, Gaeini A, Kordi MR, Aboutaleb N, Ghardashi Afousi A. Effect of one period of high-intensity interval training on myocardial collagen-1 and TGF-β1 and cardiac function in post ischemia-reperfusion rats. Daneshvar Medicine. 2018;26(2):65-74. [In Persian].

9. Abednatanzi H, Gholami M, Ghazaliyan F. Comparison the effect of one period of anaerobic and resistance training on some metalloproteins affecting heart fibrosis in elderly mice. Journal of Animal Physiology and Development (Quarterly Journal of Biological Sciences). 2022;4(60):49-64.

10. Soori R, Pournemati P. Effect of high-intensity interval training on tissue changes of collagen type 1 and fibrosis percent in male rats with myocardial infarction. Koomesh. 2021;23(2):267-74. [In Persian]. http://dx.doi.org/10.52547/koomesh.23.2.267

11. Fahham S, Soori R, Shabkhiz F, Choobineh S. Effects of 6-weeks of continuous and HIIT training on gene expression of TGF-B, MMP-2 and TIMP-1 in lung tissues of male wistar rats. Razi Journal of Medical Sciences. 2020;27(7)1-11. [In Persian]. http://rjms.iums.ac.ir/article-1-5888-en.html

12. Rahimi MR, Shoker-Nejad H. Effects of β-hydroxy-β-methylbutyrate supplementation on IL-4, IL-10 and TGF-β1 during resistance exercise in athletes. Research in Exercise Nutrition. 2022;1(1):15-21. Available from: https://doi.org/10.34785/J019.2022.524

13. Khadivi B. Effect of eight weeks of resistance training on some signaling factors affecting on the satellite cells in Wistar rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism .2012;15(2):67-74. [In Persian]. Available from: https:// mui.ac.ir

14. Goodarzi F, Abednatanzi H, Nikbakht HO, Ebrahim K, Ghazaliyan F. Effects of eight weeks aerobic exercise on the signaling pathway of cardiac fibrosis in elderly rats. Razi Journal of Medical Sciences. 2020;14(4):48-53. [In Persian] https://doi.org/10.22100/jkh.v14i4.2324

15. Nematalahi M, Farzaneh HA, Farzanegi P. TGF-β, 1 response to eight weeks combined training with different orders in slow and fast twitch muscles in Wistar rats. Razi Journal of Medical Sciences. 2021;28(8):11-20. [In Persian]. http://rjms.iums.ac.ir/article-1-6335-en.html

16. Fan Y, Yu M, Li J, Zhang H, Liu Q, Zhao L, et al. Efficacy and safety of resistance training for coronary heart disease rehabilitation: a systematic review of randomized controlled trials. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2021;8:754794. https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.754794

17. de Salvi Guimarães F, de Moraes WMAM, Bozi LHM, Souza PR, Antonio EL, Bocalini DS, et al. Dexamethasone-induced cardiac deterioration is associated with both calcium handling abnormalities and calcineurin signaling pathway activation. Molecular and Cellular Biochemistry. 2017;424(1):87-98. https://doi.org/10.1007/s11010-016-2846-3

18. Xu B, Strom J, Chen QM. Dexamethasone induces transcriptional activation of Bcl-xL gene and inhibits cardiac injury by myocardial ischemia. European Journal of Pharmacology. 2011;668(1-2):194-200. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.06.019

19. Chen QM, Alexander D, Sun H, Xie L, Lin Y, Terrand J, et al. Corticosteroids inhibit cell death induced by doxorubicin in cardiomyocytes: induction of antiapoptosis, antioxidant, and detoxification genes. Molecular Pharmacology. 2005;67(6):1861-73. https://doi.org/10.1124/mol.104.003814

20. Habibi J, Bashiri J, Nourazar A, Purrazi H. Effect of three months aerobic training on Wnt-signaling pathway in skeletal muscle of male rats. Razi Journal of Medical Sciences. 2017;24(7):7-16. [In Persian]. http://rjms.iums.ac.ir/article-1-4566-en.html

21. Kong SW, Bodyak N, Yue P, Liu Z, Brown J, Izumo S, et al. Genetic expression profiles during physiological and pathological cardiac hypertrophy and heart failure in rats. Physiological Genomics. 2005;21(1):34-42. https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00226.2004

22. Zeng S, Qiao H, Lv X-w, Fan D, Liu T, Xie D. High-dose dexamethasone induced LPS-stimulated rat alveolar macrophages apoptosis. Drug Design, Development and Therapy. 2017:3097-104. https://doi.org/10.2147/DDDT.S147014

23. Song D, Sun L, DuBois DC, Almon RR, Meng S, Jusko WJ. Physiologically based pharmacokinetics of dexamethasone in rats. Drug Metabolism and Disposition. 2020;48(9):811-8. https://doi.org/10.1124/dmd.120.091017

24. Handa M, Kondo K, Suzuki H, Saruta T. Dexamethasone hypertension in rats: role of prostaglandins and pressor sensitivity to norepinephrine. Hypertension. 1984;6(2_pt_1):236-41. https://doi.org/10.1161/01.hyp.6.2_pt_1.236

25. Garcia NF, Sponton AC, Delbin MA, Parente JM, Castro MM, Zanesco A, et al. Metabolic parameters and responsiveness of isolated iliac artery in LDLr-/-mice: role of aerobic exercise training. American Journal of Cardiovascular Disease. 2017;7(2):64. http:// AJCD.us /ISSN:2160-200X /AJCD0048101

26. Rezaei R, Nrshahi M, Bigdeli MR, Khodagholi F, Haghparast A. Effect of eight weeks continues and HIIT exercises on VEGF-A and VEGFR-2 levels in stratum, hippocampus and cortex of wistar rat brain. Journal of Sport and Exercise Physiology.2015; 8(2):1213-1221. [In Persian]. https://doi.org/10.48308/joeppa.2015.98757

27. Macedo AG, Krug AL, Herrera NA, Zago AS, Rush JW, Amaral SL. Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2014;143:357-64. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.05.010

28. Jokar M, Sherafai MM, Salesi M. The effect of endurance exercise on the content of AMPK and PGC1α proteins In the

left ventricular heart tissue of rats with type 2 diabetes. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2020;20(3)191-199. [In Persian]. http://ijdld.tums.ac.ir/article-1-5941-en.html

29. Rajashree S, Puvanakrishnan R. Alterations in collagen metabolism in heart and kidney on dexamethasone administration in rats. Indian Journal of Experimental Biology. 2000:38,1117-1123.

30. Dantas R, Souza K, Santos D, Feitosa V, Fioretto E, Aires M, et al. Morphological alterations in the heart and aorta of rats treated with glucocorticoids. Journal of Morphological Sciences. 2015;32(04):231-5. https://doi.org/ 10.4322/jms.065814

31. Duchatsch F, Constantino PB, Herrera NA, Fabrício MF, Tardelli LP, Martuscelli AM, et al. Short-term exposure to dexamethasone promotes autonomic imbalance to the heart before hypertension. Journal of the American Society of Hypertension. 2018;12(8):605-13. https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.06.004

32. Alves JP, Nunes RB, Stefani GP, Dal Lago P. Resistance training improves hemodynamic function, collagen deposition and inflammatory profiles: experimental model of heart failure. PloS One. 2014;9(10):e110317. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110317

33. Verboven M, Cuypers A, Deluyker D, Lambrichts I, Eijnde BO, Hansen D, et al. High intensity training improves cardiac function in healthy rats. Scientific Rports. 2019;9(1):5612. https://doi.org/ 10.1038/s41598-019-42023-1

34. Fu G, Wang Z, Hu S. Exercise improves cardiac fibrosis by stimulating the release of endothelial progenitor cell-derived exosomes and upregulating miR-126 expression. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2024;11:1323329. https://doi.org/10.3389/fcvm.2024

35. Chuang T-D, Pearce WJ, Khorram O. miR-29c induction contributes to downregulation of vascular extracellular matrix proteins by glucocorticoids. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2015;309(2):C117-C25. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00254.2014

36. Bianchi R, Rodella L, Rezzani R. Cyclosporine A up-regulates expression of matrix metalloproteinase 2 and vascular endothelial growth factor in rat heart. International Immunopharmacology. 2003;3(3):427-33. https://doi.org/10.1016/S1567-5769(03)00020-1

37. Surówka A, Zołnierczuk M, Prowans P, Grabowska M, Kupnicka P, Markowska M, et al. The effects of chronic immunosuppressive treatment on morphological changes in cardiac tissue and the balance between matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and their inhibitors in the rat heart. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(8):4468. https://doi.org/10.3390/ijms25084468

38. Carmeli E, Moas M, Lennon S, Powers SK. High intensity exercise increases expression of matrix metalloproteinases in fast skeletal muscle fibres. Experimental Physiology. 2005;90(4):613-9. https://doi.org/10.1113/expphysiol.2004.029462

39. Rullman E, Rundqvist H, Wågsäter D, Fischer H, Eriksson P, Sundberg CJ, et al. A single bout of exercise activates matrix metalloproteinase in human skeletal muscle. Journal of Applied Physiology. 2007;102(6):2346-51. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00822.2006

40. Xu X, Wan W, Powers AS, Li J, Ji LL, Lao S, et al. Effects of exercise training on cardiac function and myocardial remodeling in post myocardial infarction rats. Journal of Molecular and Cellular Cardiology. 2008;44(1):114-22. https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.10.004

41. Hadler-Olsen E, Solli AI, Hafstad A, Winberg JO, Uhlin-Hansen L. Intracellular MMP-2 activity in skeletal muscle is associated with type II fibers. Journal of Cellular Physiology. 2015;230(1):160-9. https://doi.org/10.1002/jcp.24694

42. Pósa A, Szabó R, Kupai K, Baráth Z, Szalai Z, Csonka A, et al. Cardioprotective Effects of Voluntary Exercise in a Rat Model: Role of Matrix Metalloproteinase-2. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2015;2015(1):876805. https://doi.org/10.1155/2015/876805

43. Bassareo PP, Abella R, Fanos V, Mercuro G. Biomarkers of corticosteroid-induced hypertrophic cardiomyopathy in preterm babies. Frontiers in Bioscience. 2010;2:1460-71. https://doi.org/10.2741/e205

44. Barzegari Marvast H, Choobineh S, Soori R, Akbarnejad A. The Effect of 16 weeks of intense endurance training on right ventricle structure in male Wistar rats. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2021;14(1):95-107. [In Persian]. https://doi.org/10.52547/joeppa.14.1.95

45. Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Bartlomiejczyk I, Przybylski J, Gorski J. The effect of acute and prolonged endurance exercise on transforming growth factor-beta1 generation in rat skeletal and heart muscle. International Journal of Molecular Sciences.2009;60(4):157-62. https://doi.org/10.1007/s00421-010-1693-2

46. Sarkar S, Vellaichamy E, Young D, Sen S. Influence of cytokines and growth factors in ANG II-mediated collagen upregulation by fibroblasts in rats: role of myocytes. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2004;287(1):H107-H17. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00763.2003

47. Khosravi M, Habibian M. The effect of 8 weeks regular swimming exercise on the cardiac levels of matrix mettaloproteinase-2 and transforming growth factor-β1 in diabetic rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism. 2016; 15(2): 67-74. [In Persian]. http://ijdld.tums.ac.ir/article-1-5342-en.html

48. Guzzoni V, Marqueti RdC, Durigan JLQ, Faustino de Carvalho H, Lino RLB, Mekaro MS, et al. Reduced collagen accumulation and augmented MMP-2 activity in left ventricle of old rats submitted to high-intensity resistance training. Journal of Applied Physiology. 2017;123(3):655-63. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01090.2016

49. Rajabi P, Isanejad A, Samadi A, Amini H. The effect of resistance training with theraband on the transforming growth factor-β in the elderly women. Immunoregulation. 2019;1(2):81-6. http://dx.doi.org/10.32598/Immunoregulation.1.2.75

50. Delshad A, Talashan M. A comparison of the effects of two methods of aerobic and combined exercises on the changes of angiogenesis factor TGF-β1 and cortisol hormone in healthy elderly men. Yafteh. 2020;21(4). [In Persian]. http://yafte.lums.ac.ir/article-1-2905-en.html

51. Xiong Y, Wang J, Huang S, Cao Y. Investigating the effect of exercise on the expression of genes related to cardiac physiological hypertrophy. Cellular and Molecular Biology. 2023;69(5):63-9. https://doi.org/ 10.14715/cmb/2023.69.5.11

52. Bass-Stringer S, Tai CM, McMullen JR. IGF1–PI3K-induced physiological cardiac hypertrophy: Implications for new heart failure therapies, biomarkers, and predicting cardiotoxicity. Journal of Sport and Health Science. 2021;10(6):637-47. https://doi.org/10.1016/ j.jshs.2020.11.009.