Sport and Exercise Physiology
Spring-Summer 2021/Vol.14/No.1/95-107

The Effect of 16 weeks of intense endurance training on right ventricle structure in male Wistar rats

Hossein Barzegari Marvast*, Sirus Choobineh, Rahman Souri, Ali Akbarnejad

Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

Original Article

Abstract

Purpose: long-term high intensity endurance training might be associated with an increased risk of cardiac fibrosis. The aim of this study was to determine whether long-term and high intensity endurance training can lead to pathological structural changes in the heart of the rats.

Methods: Sixteen male Wistar rats (four weeks old) were randomly divided into two groups: control and training. Extreme endurance training was performed on a treadmill (five sessions per week for 16 weeks). After euthanasia, ventricular collagen deposition was quantified by Masson trichrome–stained images method, and PKP2 and TGF-β1 gene and proteins expression were measured by Real Time-PCR and Western blotting, respectively. Data were analyzed by independent t-test at $P \leq 0.05$.

Results: the rate of collagen deposition and TGF-β1 gene and protein expression in the right ventricles of the rats were significantly increased. On the other hand, PKP2 gene expression in the training group was significantly decreased, but PKP2 protein expression was decreased in the exercise group and was not statistically significant.

Conclusion: Based on the results of this animal study, cardiac fibrosis and increased expression of desmosomal proteins were observed after intense and prolonged exercise. This suggests that vigorous and prolonged endurance exercise may possibly cause pathological changes in the right ventricle by disrupting the structure of the desmosomes and forming fibrous tissue.

Keywords: Desmosomal proteins, Fibrosis markers, Endurance training

How to cite this article: Barzegari Marvast H, Choobineh S, Souri R, Akbarnejad A. The Effect of 16 weeks of intense endurance training on right ventricle structure in male Wistar rats. Sport and Exercise Physiology 2021;14(1):95-107

*Corresponding Author; E-mail: h.barzegari@ut.ac.ir
DOI: 10.52547/joeppa.14.1.95

Received: 29/07/2019 Accepted: 19/05/2020

فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
بهار و تابستان ۱۴۰۰/ دوره ۱۴/ شماره ۱/ صفحه‌های ۹۵-۱۰۷

تأثیر ۱۶ هفته تمرین استقامتی شدید بر تغییرات ساختاری بطن راست موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار

حسین برزگری مروست*، سیروس چوبینه، رحمان سوری، علی اکبرنژاد

گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

مقاله پژوهشی

چکیده

هدف: فعالیت ورزشی استقامتی شدید ممکن است در طولانی‌مدت باعث ایجاد فیبروز قلبی شود. هدف از این مطالعه بررسی اینکه آیا انجام فعالیت ورزشی استقامتی شدید و طولانی مدت می تواند منجر به ایجاد تغییرات ساختاری پاتولوژیک در قلب موش های صحرایی شود.

روش‌ها: تعداد ۱۶ سر موش صحرایی نر بالغ (۴ هفتگی) نژاد ویستار به‌صورت تصادفی به دو گروه کنترل و تمرین تقسیم شدند. تمرین استقامتی شدید دویدن روی نوارگردان (پنج جلسه در هفته با شدت ۳۶ متر بر دقیقه و به مدت ۱۶ هفته) توسط گروه تمرینی انجام شد. پس از تشریح موش های صحرایی میزان رسوب کلاژن با استفاده از روش Masson trichrome و بیان ژن و بیان پروتئین PKP2 و TGF-β1 در بطن راست به ترتیب با استفاده از روش Real time-PCR و Western blotting اندازه‌گیری شد و داده‌های حاصل از طریق آزمون t مستقل و در سطح معناداری ($P \leq ۰/۰۵$) تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج: میزان رسوب کلاژن ($P = ۰/۰۱$) و بیان ژن و بیان پروتئین TGF-β1 (به ترتیب ($P = ۰/۰۳$) و ($P = ۰/۰۱$)) در بطن راست موش‌های صحرایی در گروه تمرینی به صورت معناداری بیشتر شده بود. از طرفی بیان ژن PKP2 در گروه تمرین به صورت معنادار کمتر شده بود ($P = ۰/۰۴$) اما کم شدن بیان پروتئین PKP2 در گروه تمرینی معنادار نبود ($P = ۰/۵$).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه حیوانی، فیبروز قلبی و افزایش بیان ژن پروتئین‌های دسموزومی پس از فعالیت ورزشی شدید و طولانی مدت مشاهده شد که نشان می‌دهد فعالیت ورزشی استقامتی شدید و طولانی‌مدت احتمالا می‌تواند از طریق بر هم زدن ساختار دسموزوم ها و تشکیل بافت فیبروزی، باعث ایجاد تغییرات پاتولوژیک در بطن راست شود.

واژه‌های کلیدی: پروتئین‌هاي دسموزومي، شاخص‌های فیبروزی، تمرین استقامتي

* نویسنده مسئول: رایانامه: h.barzegari@ut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۵/۰۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۲/۳۰

مقدمه

مزایای گسترده فعالیت‌های ورزشی استقامتی با شدت متوسط به خوبی به اثبات رسیده است که از جمله می‌توان به کاهش عوامل خطرزای قلبی- عروقی و پیشگیری از بیماری‌های عروق کرونری و دیابت اشاره نمود (۱). با این حال، اکنون تأثیر فعالیت ورزشی شدید و طولانی‌مدت بر سلامت قلب و عروق موضوعی چالش‌برانگیز است. و برآورد شده که میزان مرگ و میر ناگهانی قلبی ناشی ار انجام فعالیت‌های ورزشی شدید، ۱۳ نفر به ازای هر ۱۰۰ هزار نفر باشد(۲). نشان داده شده است که بین شدت فعالیت ورزشی و رخدادهای آسیب‌زای قلب و عروق رابطه معمول U شکل وجود دارد؛ بر طبق این نظریه فعالیت ورزشی با شدت متوسط بهتر از بی‌تحرکی است و منجر به تأثیرات سودمند سلامتی و کاهش مرگ و میر می‌شود، اما فعالیت ورزشی شدید ممکن است در بعضی از مواقع تأثیرات زیان‌باری بر دستگاه قلبی عروقی بر جای گذارد(۳).

مطالعات نشان می‌دهد که تمرینات شدید استقامتی منجر به افزایش نامتناسب توده بطن راست درمقایسه با بطن چپ می‌شود. در ورزشکاران استقامتی، تغییرات حاد در ساختار و عملکرد بطن راست بلافاصله بعد از تمرین شدید طولانی‌مدت شایع‌تر و عمیق‌تر از بطن چپ است. در ورزشکاران استقامتی نخبه، آریتمی‌های بطنی پیچیده با اختلالات ساختاری و عملکردی بطن راست همراه است درحالی‌که عملکرد و ساختار بطن چپ طبیعی به نظر می‌رسد (۴). این آریتمی‌های بطنی عمدتا در افرادی که حجم‌های بالایی از تمرینات شدید استقامتی را انجام می‌دهند اتفاق می‌افتد و دلایل رخداد آن ناشی از استعداد ژنتیکی نمی‌باشد (۵). بنابراین، ممکن است که فعالیت ورزشی استقامتی نقش مستقیمی در ایجاد تغییر بر بطن راست داشته باشد (۴).

سازوکار اصلی و دقیق ایجاد کننده آریتمی در ورزشکاران نامعلوم است، اما شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد تمرین بیش از حد شدید و طولانی‌مدت ممکن است هم از طریق اختلال در یکپارچگی دسموزوم‌ها و هم از طریق افزایش جایگزینی ترشحات فیبروزی با میوسیت‌های طبیعی در بطن راست زمینه را برای تولید آریتمی مهیا سازد. دسموزوم‌ها اتصالات بین سلولی هستند که وجود آن ها برای پیوستگی بین سلولی قوی‌تر میوسیت‌های قلبی لازم است. دسموزوم‌ها از سه خانواده پروتئینی تشکیل شده‌اند. پروتئین‌های خارج سلولی که موجب چسبندگی و اتصال بین سلول‌ها می‌شوند که شامل پروتئین‌های کادهرین[۱]، دسموکولین[۲] (DSCs) و دسموگلین[۳] (DSGs)) است، پروتئین پلاکین شامل دسموپلاکین[۴] (DSP) و پروتئین‌های آرمادیلویی[۵] شامل: پلاکوگلوبین[۶] (PG/JUP) و پلاکوفیلین[۷] (PKPs) است که به پلاک دسموزومی متصل می‌شوند و فعالیت و چسبندگی پروتئین‌های خارج سلولی DSCs و DSGs را تنظیم می‌کند (۶). پلاکوفیلین (PKPs) شامل ده اسکلت تکراری آرامیدیلویی ۴۲ اسید آمینه ای است که به پلاک دسموزوم‌ها متصل است و کادهرین‌های دسموزومی را به دسموپلاکین و دستگاه رشته‌های بینابینی وصل می کند (۶). PKP2 سازه اصلی و مهم میوسیت‌های قلبی در مرحله جنینی می‌باشد که فعالیت و چسبندگی پروتئین‌های خارج سلولی DSCs و DSGs را تنظیم می‌کند. کاهش بیان پروتئین PKP2 موجب کاهش چسبندگی پلاک دسموزومی با پروتئین دسموپلاکین، پلاکوگلوبین و پروتیئن‌های کادهرین می‌شود و منجر به کاهش ثبات اتصالات بین میوسیت‌ها و ایجاد ARVC می‌شود (۱۰).

بر اساس منابع موجود، که در افراد حامل جهش‌های ژنی انجام فعالیت‌های ورزشی استقامتی بیان فنوتیپی بیماری را تسهیل می‌بخشد اما این‌گونه به نظر می‌رسد افزایش بیش از حد تنش بطن راست ناشی از تمرین استقامتی با ایجاد فنوتیپ مشابه یکپارچگی پروتئین‌های دسموزومی از جمله PKP2 را دچار اختلال کند. ساوانت[۸] و همکاران (۲۰۱۴) در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند که در بین ورزشکاران استقامتی، به ویژه ورزشکارانی که با شدت بالا تمرین می‌کنند جهش‌هایی در پروتئین‌های دسموزومی آن‌ها رخ داده است و این می‌تواند به‌دلیل ضعف ژنتیکی در این افراد باشد (۱۱). بنابراین، به نظر می رسد که فعالیت‌های ورزشی استقامتی می‌تواند تظاهرات بالینی بیماری را در افرادی که حامل جهش‌های ژنی هستند و ممکن است بدون علامت باقی بمانند را تسریع بخشد و همچنین ممکن است فعالیت‌های ورزشی استقامتی باعث ایجاد تظاهرات بالینی شبه ARVC در ورزشکاران بدون حساسیت ژنی شود(۱۲).

در مطالعات حیوانی(۱۳,۱۴) و انسانی(۱۵) مشخص شده است که انجام فعالیت‌های ورزشی استقامتی

شدید و طولانی‌مدت می‌تواند منجر به فیبروز قلب شود (۱۶). که این رخداد احتمالا می‌تواند دلیل پیدایش بسیاری از آریتمی‌های قلبی و همچنین رخداد مرگ ناگهانی قلبی در ورزشکاران استقامتی باشد(۱۷). فیبروز میوکارد با تجمع کلاژن در ماتریکس خارج سلولی قلب مشخص می‌شود(۷). برای ایجاد بافت فیبروزی بیان پروتئین و mRNA یک سری از نشانگرهای فیبروزی افزایش می‌یابد. TGF-β1 محرک قوی میوفیبروبلاست‌های قلبی برای تولید کلاژن است(۱۸). TGF-β1 به دلیل فشار مکانیکی وارد شده بر قلب فعال می‌شود و با بیان میوفیبروبلاست‌های قلبی و درنتیجه افزایش بیان کلاژن منجر به ایجاد فیبروز می‌شود(۱۹). در مطالعات تجربی مشخص شده است که تخریب ژنی TGF-β1 و یا تزریق آنتی بادی ضد TGF-β باعث مهار رشد فیبروز در موش های صحرایی می‌شود که این امر نشان دهنده نقش مهم TGF-β1 در تجزیه و سنتز کلاژن می‌باشد (۲۰). نشان داده شده است که افزایش بارحجمی برای مدت‌طولانی در یک مطالعه حیوانی منجر به بیان بیش از حد عوامل رشدی و افزایش رسوب کلاژن در بطن راست شد درحالی‌که این تغییرات در بطن چپ معنادار نبود(۲۱). نقش تمرینات استقامتي مزمن در فیبروز قلبي در مطالعات مقطعي بر روی انسان نیز مورد بررسي قرار گرفته است. بریویکمن[9] و همکاران (۲۰۰۹) ۱۰۲ مرد بالای ۵۰ سال را که طی سه سال گذشته حداقل پنج ماراتون کامل را به پایان رسانده بودند و هیچ سابقه بیماری قلبی یا دیابت را نداشتند از طریق تصویربرداری رزونانس مغناطیسی قلب و عروق مورد بررسی قرار دادند. به طور کلی، ۱۲ درصد از دونده‌های ماراتن کهنه‌کار در میزان گادولینیم (LGE) که شاخصی از فیبروز عضله قلبی است، افزایش داشتند درحالی‌که این افزایش در گروه کنترل که قبلا کم‌تحرک بودند تنها حدود ۴ درصد بود (۲۲).

تا به امروز مطالعات محدودی در زمینه تغییرات پروتئین‌های دسموزومی و عوامل فیبروزی بطن راست ایجادکننده آریتمی ناشی از فعالیت ورزشی استقامتی انجام شده است و دلایل و اهمیت بالینی این یافته‌ها هنوز به طور کامل روشن نشده است. به نظر می‌رسد بیشتر اختلالات قلبی ناشی از فعالیت ورزشی در افرادی رخ می‌دهد که در فعالیت‌های بدنی شدید شرکت می‌کنند. با توجه به افزایش مشارکت حرفه ای و یا آماتور ورزشکاران در رشته های استقامتی مانند ماراتن. فوق ماراتن، سه گانه و دوچرخه سواری در مسافت‌طولانی و احتمال رخداد آسیب های قلبی؛ ازاین‌رو، آگاهی و همچنین ارزیابی بیشتر در مورد امکان فیبروز و تغییرات ساختاری پاتولوژیک درمیان ورزشکارانی که در فعالیت‌ورزشی شدید و طولانی‌مدت شرکت می‌کنند از اهمیت بالایی برخوردار است. بنابراین، پژوهش حاضر با هدف پاسخ به این سوال انجام شد که آیا تمرینات استقامتی طولانی‌مدت و شدید می‌تواند از طریق تغییر در پروتئین‌های دسموزومی و شاخص‌های فیبروز قلبی منجر به تغییرات پاتولوژیک بطن راست شود؟

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: پژوهش حاضر به لحاظ هدف جزء پژوهش‌های کاربردی و به لحاظ روش اجرا از نوع تجربی است. آزمودنی‌های پژوهش را ۱۶ موش صحرایی از نژاد ویستار تشکیل دادند که به صورت تصادفی در دو گروه کنترل و تمرین استقامتی شدید (همسان از نظر وزن) تقسیم شدند. در این پژوهش کلیه قوانین و نحوه رفتار با حیوانات (آشناسازی، تمرین، بی‌هوشی و کشتن حیوان) براساس انجمن ارزیابی و اعتباربخشی مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی (AAALAC)[10] موش صحرایی گرفت و مجوز انجام این تحقیق در کمیته اخلاق در پژوهش دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران بررسي و با شناسه اخلاق IR.UT.SPORT.REC.1398.017 مصوب گردید.

حیوانات: تعداد ۱۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در سن ۴ هفتگی با محدوده وزنی ۱۰۰ تا ۱۲۵ گرم از بخش پرورش حیوانات مرکز تحقیقات شهید رجایی تهیه و در شرایط دمایی ۲۲-۲۴ درجه سانتی‌گراد و در شرایط سیکل تاریکی- روشنایی ۱۲ ساعته و بدون محدودیت در آب نگهداری شدند. غذاي آزمودني هاي این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام به پرور کرج بود که بر اساس وزن کشي هفتگي با ترازوي استاندارد ویژه و با توجه به جیره ي طبیعي ۱۰ گرم به ازاي هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در روز، در هر قفس قرار داده مي شد. موش ها پس از یک هفته آشنایي با فضاي آزمایشگاه و دستکاري توسط یک فرد مشخص، به طور تصادفي به دو گروه کنترل و تمرین (همسان از نظر وزن) تقسیم شدند. موش هاي گروه کنترل در هیچ برنامه تمرینی شرکت نکردند. طول

دوره تمرینی گروه تمرین استقامتی شدید ۱۶ هفته بود که در هر هفته ۵ روز به تمرین پرداختند.

آزمون جهت تعیین سرعت بیشینه با استفاده از اکسیژن مصرفی بیشینه: با استفاده از آزمون فزاینده استاندارد بیدفورد و همکاران (۱۹۷۹) (۲۳) که توسط لاندرو و همکاران (۲۰۰۷)(۲۴) جهت موش های صحرایی نژاد ویستار استاندارد سازی شده است اکسیژن مصرفی بیشینه موش های صحرایی محاسبه گردید. از هر موش صحرایی به صورت جداگانه آزمون گرفته شد. آزمون فزآینده به این‌صورت بود که موش های صحرایی بر روی نوارگردان[11] با سرعت ۵ متر بر دقیقه شروع به دویدن کردند هر سه دقیقه سرعت نوارگردان ۵ متر بر دقیقه افزایش می‌یافت آزمون تا لحظه رسیدن موش صحرایی به واماندگی ادامه می‌یافت. سرعت نهایی موش صحرایی به عنوان سرعت بیشینه در زمان رسیدن به اکسیژن مصرفی بیشینه جهت محاسبه شدت‌هاي تمرینی موش صحرایی استفاده گردید. از حیوانات هر دو هفته یک بار آزمون وامانده ساز گرفته و شدت تمرین با توجه به مقادیر جدید آزمون تعیین می‌شد.

پروتکل پژوهش: کل دوره تمرین به ۳ مرحله تقسیم شد: مرحله اول (مرحله آشناسازی): بعد از گذشت یک هفته آشنایی موش های صحرایی با محیط آزمایشگاه، ابتدا برنامه تمرینی یک هفته‌ای دویدن روی نوارگردان با سرعتی معادل ۵ تا ۱۵ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۱۵ دقیقه در نظر گرفته شد.

مرحله دوم (مرحله اضافه بار): موش های صحرایی گروه تمرینی به‌صورت هفتگی ۵ تا ۱۰ دقیقه به مدت تمرین و ۵ متر در دقیقه بر شدت آن‌ها اضافه شد به‌طوری‌که در هفته چهارم مدت تمرینی آن‌ها ۵۰ دقیقه و سرعت دویدن آن‌ها ۳۰ متر در دقیقه بود. سپس از هفته چهارم تا هفته نهم با همین سرعت و مدت تمرین کردند.

مرحله سوم (حفظ یا تثبیت بار): از هفته نهم تا هفته آخر به منظور افزایش شدت تمرین، سرعت نوارگردان به ۳۶ متر در دقیقه رسید. برنامه تمرینی ۵ روز در هفته روی نوارگردان اجرا شد. شدت تمرین تقریباً معادل ۷۵ تا ۹۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه (۳۶ متر در دقیقه) و به مدت یک ساعت بود (۲۵). با احتساب ۱۰ دقیقه گرم کردن و ۳ دقیقه سرد کردن، کل زمان تمرین از هفته نهم به بعد برای گروه تمرینی ۶۳ دقیقه شد (جدول ۱).

باید به این نکته توجه داشت که نوارگردان دارای خطوط مختلفی بود که امکان دویدن برای هر یک از حیوانات را به طور مستقل فراهم می‌کرد. به‌منظور اطمینان از اینکه پروتکل تمرینی تعیین‌شده به‌طور مؤثری توسط حیوانات انجام شود میله‌ای در انتهای نوارگردان ها تعبیه شد که در زمان برخورد موش صحرایی با آن یک شوک الکتریکی ضعیف اعمال می‌کرد. شدت شوک الکتریکی اعمال شده از ۰/۳ تا ۲ میلی‌آمپر متغیر بود که برای تشویق حیوانات به دویدن بدون اینکه آن‌ها را مجبور به دویدن کند کافی بود(۲۵). همچنین به منظور اجتناب از بروز درد و ناراحتي در حیوانات تنها از موش های صحرایی که برنامه تمرین دویدن را با تسلط و به طور خودبه‌خودی انجام دادند و در طول دوره تمرین نهایت ۱۵ شوک دریافت کردند استفاده شد. موش های صحرایی که در حین انجام پروتکل تمرین تعداد شوک الکتریکی بیشتری دریافت کردند از مطالعه خارج شدند.

جدول ۱. برنامه ۱۶ هفته‌ای تمرینی استقامتی با شدت بالا برای موش‌های صحرایی نرویستار

		آشناسازی (یک هفته)	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	←	هفته نهم	←	هفته شانزدهم
تمرین استقامتی	سرعت (m/min)	۱۵	۱۹	۲۳	۲۷	۳۰	....	۳۶	....	۳۶
	مدت (min)	۱۵	۲۰	۳۰	۴۰	۵۰	....	۶۰	....	۶۳

روش‌های آزمایشگاهی: استخراج بافت: ۴۸ ساعت پس از اتمام آخرین جلسه تمرین و پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، آزمودنی‌ها با ترکیبی از داروی کتامین (۷۵ میلی گرم/ کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم/ کیلوگرم) به‌صورت تزریق داخل صفاقی بی‌هوش شدند و در شرایط بی‌هوشی عمیق، بطن راست آن‌ها توسط آناتومیست جدا و بعد از شستشو در داخل فرمالین ۱۰ درصد به عنوان ثبات‌دهنده قرار داده شد. سپس، ۲۴ ساعت

بعد، بطن راست برش داده شد و در داخل پارافین مذاب غوطه‌ور شدند. همچنین وزن قلب و بطن چپ با ترازوی دارای دقت نانوگرم (GR202 شرکت AND ژاپن) تعیین شد.

اندازگیری بیان ژن

برای بررسی بیان ژن‌های PKP2 و TGF-β1 از تکنیک PCR Real Time استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج گردید و به cDNA تبدیل گردید. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت.

استخراج RNA کل: جهت بررسی های مولکولی در سطح بیان ژن، ابتدا استخراج RNA از بافت‌ها در همه گروه‌های مورد بررسی به‌وسیله solution of TRIzol و به روش‌دستی انجام گرفت. سپس RNA استخراج‌شده تا زمان استفاده در دمای ۸۰- قرار گرفت. به منظور اطمینان از خلوص نمونه های RNA استخراج شده از بافت از اسپکتروفوتومتر (NANODROP 2000, Thermo scientific) جهت تعیین نسبت های جذبی A260/280 و A260/230، به ترتیب برای بررسی آلودگی پروتئین و آلودگی فنولی نمونه ها استفاده شد.

ساخت cDNA: پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بالا از تمامی نمونه‌های موردمطالعه، مراحل سنتز cDNA با استفاده از کیت RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit Thermo Scientific و طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت و سپس cDNA سنتز شده جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا کلیه پرایمر های طراحی شده مربوط به تمامی ژن‌ها، مورد بررسی قرار گرفت (پرایمرهای دو ژن هدف و ژن کنترل در جدول ۲ آورده شده است) و سپس بررسی بیان ژن‌ها با استفاده از روش کمی q-RT PCR انجام گرفت.

از تکنیک RT-qPCR جهت تایید بیان ژن های مورد مطالعه به صورت کمی استفاده شد. برای این منظور ابتدا با استفاده از محلول کیازول، RNA کل سلول ها طبق پروتکل سیناژن استخراج شد و جهت اطمینان از آلودگی با DNA ژنومیک، در معرض DNase I Fermentas قرار گرفت. سپس کیفیت RNA های استخراج شده با دستگاه اسپکترفتومتری (DPI-1, Kiagen) مورد ارزیابی قرار گرفت. جهت تهیه cDNA تک رشته ای از پرایمر Oligo dt (MWG-Biotech, Germany) و آنزیم نسخه برداری معکوس (Fermentas) و بر اساس پروتکل مربوطه انجام شد. هر واکنش PCR با استفاده از PCR master mix (Applied Biosystems) و SYBER Green در دستگاه ABI Step One (Applied Biosystems, Sequences Detection Systems. Focter City, CA) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. ۴۰ چرخه برای Real-Time PCR در نظر گرفته شد. مرحله واسرشتی[12] در ۹۴ درجه سانتی گراد برای ۲۰ ثانیه ، مرحله اتصال[13] در ۶۰-۵۸ درجه سانتی گراد برای ۳۰ ثانیه و مرحله گسترش[14] در ۷۲ درجه سانتی گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند.

همچنین نسبت بیان ژن های مورد بررسی در این مطالعه، با روش مقایسه‌ای چرخه آستانه (Thereshold Cycle: CT) مورد ارزیابی قرار گرفتند.

جدول ۲. توالی پرایمرهای استفاده شده برای بیان ژن های پروتئین های دسموزومی

نام ژن	توالی پرایمر
TGF-β1	Forward: 5'-GCCTGGGTTGGAAGTGGAT-3' Reverse: 5'-GGGTTGTGTTGGTTGTAGAG-3'
PKP2	Forward: 5'-GCAGAAGTCAGTAGAGGAGAG-3' Reverse: 5'-GCATAGTGTGGAAGGGTAAGG-3'
GAPDH (ژن کنترل)	Forward: 5'-GGATAGTGAGAGCAAGAGAGAGG-3' Reverse: 5'-ATGGTATTGGAGAGAAGGGAGGG-3'

بیان پروتئین به روش وسترن بلات (Western blotting): برای انجام این روش آزمایشگاهی مقادیر مساوی از پروتئین به وسیله ژل پلی آکریل آمید SDS-PAGE، ۱۲ درصد جداسازی شد. بعد از مرحله الکتروفورز، پروتئین های ژل به کاغذ نیتروسلولز PVDF منتقل شد و کاغذ نیتروسلولز به مدت ۹۰ دقیقه در محلول بلاکینگ جهت پوشاندن جایگاه‌های اتصال غیراختصاصی پروتئین قرار گرفت.

سپس کاغذ نیتروسلولز یک شب در آنتی بادی (PKP2) antibody-AB189323 و آنتی بادی (TGF-β1) antibody-AB215715 شرکت abcam در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد و در روز دوم سه بار با بافر TBS شستشو داده شد و سپس کاغذ نیتروسلولزیه مدت ۹۰ دقیقه با آنتی‌بادی ثانویه انکوبه شد تا باند مورد نظر نمایان شود.

تحلیل آماری: پس از تأیید طبیعي بودن توزیع داده‌ها بااستفاده‌از آزمون شاپیرو ویلک، به‌منظور بررسي تفاوت سطوح متغیرها در قبل و بعد در هر گروه از آزمون آماری t-test همبسته و بین دو گروه از آزمون آماری t-test مستقل استفاده شد سطح معناداری برای تمام مقایسه‌های آماری در سطح ($p \leq ۰/۰۵$) و دوسویه در نظر گرفته شد. همچنین برای انجام محاسبات از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد.

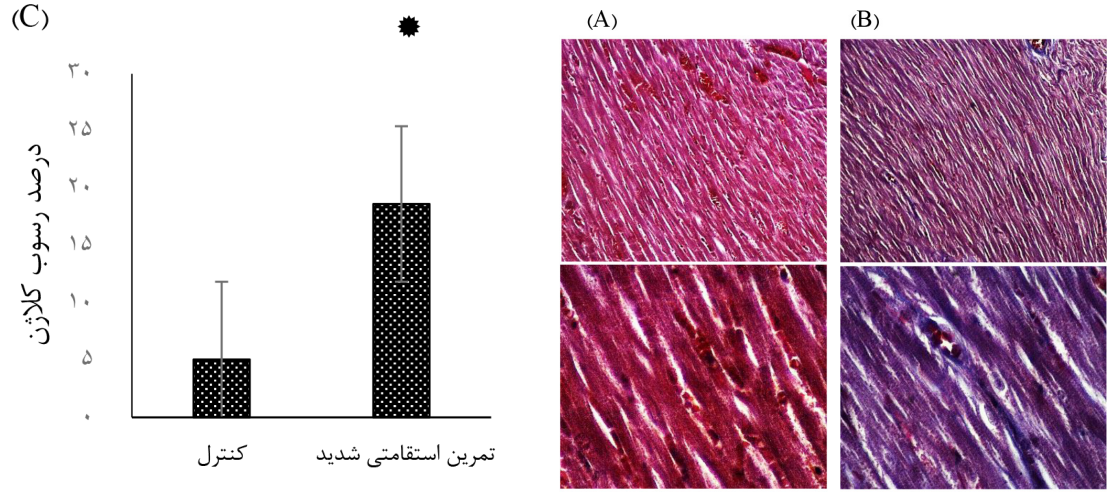
نتایج

نتایج مربوط به وزن آزمودنی‌ها در جدول ۳ قابل مشاهده است. اگرچه میانگین وزن بدن گروه کنترل از گروه تجربی بیشتر بود ولی این تفاوت معنادار نبود. در بررسی وزن کل قلب، این شاخص در گروه تمرینی به طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بود ($P = ۰/۰۲$) وزن بطن چپ در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت ($P = ۰/۰۱$). همچنین نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت ($P = ۰/۰۲$)

جدول ۳. توصیف شاخص ارزیابی کننده هایپرتروفی بطن چپ موش‌های صحرایی بعد از ۱۶ هفته تمرین استقامتی شدید (میانگین ± انحراف معیار)

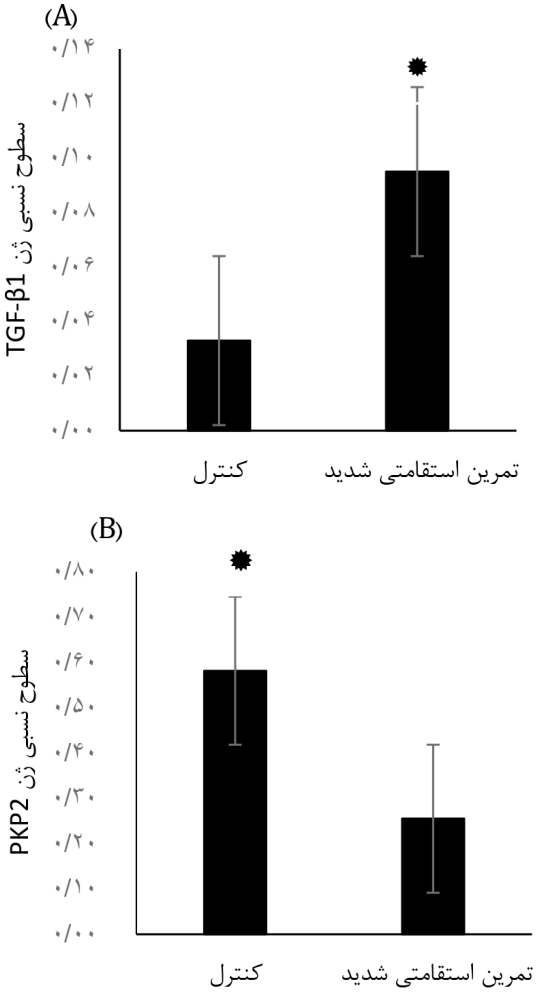
گروه	وزن نهایی بدن (gr)	وزن قلب (mg)	وزن بطن چپ (mg)	نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن (mg/gr)
تمرین استقامتی	۳۰۳/۵۲ ± ۱۸/۵۳	۱۱۹۱/۳۱ ± ۵۰/۲۸	۸۰۱/۶۱ ± ۴۲/۵۴	۲/۵۱ ± ۰/۱۴
کنترل	۳۲۰/۲۷ ± ۳۲/۱۴	۱۰۱۵/۱۴ ± ۹۸/۳۲	۶۷۲/۳۲ ± ۶۸/۰۴	۲/۱۱ ± ۰/۵

تغییرات ساختاری: جهت بررسی میزان فیبروز در نتیجه افزایش میزان رسوب کلاژن از رنگ آمیزی به روش ماسون تری کروم استفاده شد.



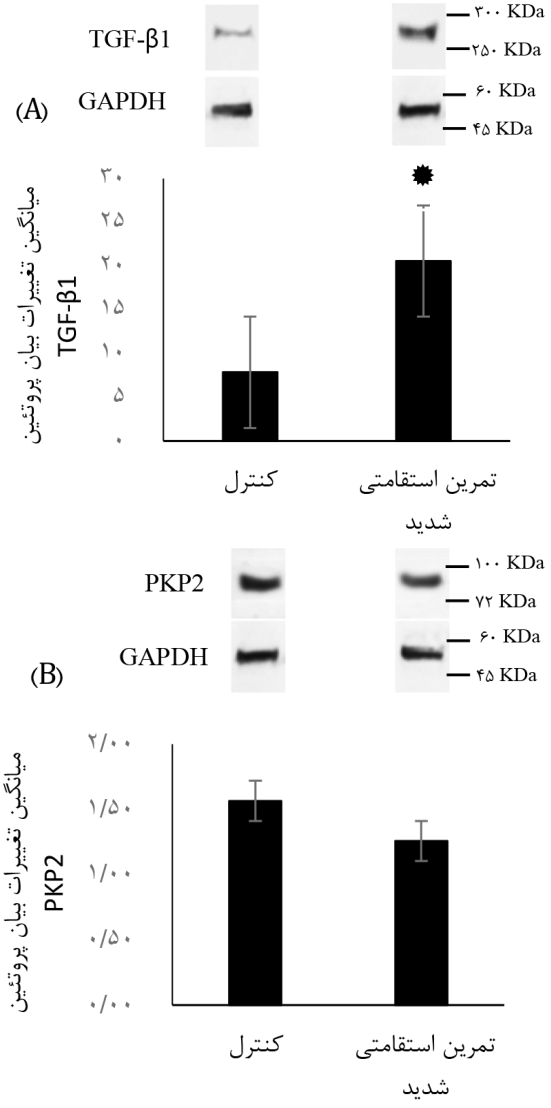
شکل۱. فتومیکروگرافی ماسون تری کروم بطن راست موش‌های صحرایی بعد از ۱۶ هفته تمرین استقامتی شدید. A) گروه کنترل، B) گروه تمرین استقامتی C) میانگین ± انحراف از میانگین درصد رسوب کلاژن در بطن راست. افزایش رسوب کلاژن در گروه تمرین استقامتی، * تفاوت معنادار در سطح معناداری $P \leq ۰/۵$

تغییرات بیان ژن و بیان پروتئین: بیان نسبی mRNA عامل TGF-β1 و PKP2 در شکل ۴ نشان داده شده است. بررسی حاضر نشان می دهد که تفاوت معناداری در سطح بیان ژن TGF-β1 و PKP2 بین گروه تمرینی و گروه کنترل وجود دارد، به طوری که میزان بیان ژن TGF-β1 در گروه تمرینی بیشتر از گروه کنترل می باشد (P = ۰/۰۳) اما میزان بیان ژن PKP2 در گروه تمرینی کمتر از گروه کنترل است (P = ۰/۰۴۳).



شکل ۲ . میانگین ± انحراف معیار سطوح ژن TGF-β1 و PKP2 موش‌های صحرایی بعد از ۱۶ هفته تمرین استقامتی شدید (به ترتیب نمودار A و B)، * تفاوت معنادار در سطح معناداری P ≤ ۰/۵

همچنین تغییرات بیان پروتئین TGF-β1 و PKP2 در پی تغییرات mRNA آن ها با استفاده از روش وسترن بلات اندازه‌گیری شد (شکل ۵). نتایج نشان داد که بیان پروتئین TGF-β1 در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل به صورت معناداری بیشتر بود (P = ۰/۰۱) اما بیان پروتئین PKP2 در گروه تمرینی نسبت به گروه کنترل کم شده بود و این کاهش معنادار نبود (P = ۰/۵).



شکل ۳ . میانگین ± انحراف معیار سطوح پروتئین های TGF-β1 و PKP2 موش‌های صحرایی بعد از ۱۶ هفته تمرین استقامتی شدید (به ترتیب نمودار A و B) که توسط ایمونوبلات آنالیز شده است (موردهای نشان داده در بالای نمودار) و نسبت به ژن کنترل داخلی (ژن مرجع) GAPDH نرمالیزه شده است. * تفاوت معنادار در سطح معناداری P ≤ ۰/۵

بحث و نتیجه‌گیری

در بیشتر مطالعات تایید شده است که انجام تمرینات ورزشی منجر به تغییرات فیزیولوژیک ازجمله هایپرتروفی بطن چپ در افراد می شود (۳۲،۳۳). در تحقیق حاضر، پس از ۱۶ هفته انجام برنامه تمرینی، شاهد هایپرتروفی بطن چپ در موش های صحرایی بودیم که اثر بخشی

برنامه تمرینی استفاده شده را مورد تائید قرار می دهد.

در این پژوهش تغییرات بطن راست (تغییر در محتوای بافت فیبروزی، شاخص‌های فیبروزی و پروتئین‌های دسموزومی) متعاقب ۱۶ هفته تمرین استقامتی شدید مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی استقامتی طولانی‌مدت و شدید می‌تواند تغییرات به‌ویژه در بطن راست ایجاد کند که این تغییرات می‌تواند بستری برای رخداد آریتمی شود.

اختلال در پروتئین های دسموزومی ناشی از انجام فعالیت شدید و طولانی‌مدت: در تحقیق حاضر تأثیر ۱۶ هفته فعالیت استقامتی شدید بر بیان ژن و پروتئین دسموزومی PKP2 در موش های صحرایی بدون جهش ژن بررسی شد. نتایج نشان داد بیان ژن PKP2 در گروه تمرین به صورت معنادار کمتر بود اما افت بیان پروتئین PKP2 در گروه تمرینی معنادار نبود. این میزان افت در بیان ژن PKP2 می‌تواند با تغییر در آرایش پروتئین‌های دسموزومی زمینه ایجاد آریتمی را مهیا سازد. آکسفورد[۱۶] و همکاران (۲۰۰۷) در مطالعه خود بر روی موش های صحرایی نوزاد به این نتیجه رسیدند که کاهش بیان پروتئین PKP2 با استفاده از فناوری از بین بردن RNA می تواند منجر به کم شدن بیان پروتین کانکسین ۴۳ (Cx43)[۱۷] شود از آن‌جایی که وجود مقدار کافی Cx۴۳ جهت تعدیل سرعت هدایت ایمپالس قلبی لازم است. بنابراین، کاهش در میزان بیان آن می‌تواند به‌طورمستقیم باعث آریتمی شود(۲۶). از طرفی ساتو[۱۸] و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که پروتئین PKP2 با کانال‌های ولتاژی سدیم در ارتباط است و کاهش بیان پروتئین PKP2 باعث تغییر خواص جریان سدیم و سرعت انتشار پتانسیل عمل در سلول های قلبی می‌شود که منجر به ایجاد آریتمی می‌شود(۲۷). بنابراین، کاهش بیان ژن PKP2 مستقل از جهش ژنتیکی می تواند منجر به آریتمی شود.

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که هرچند اجزای صفحات اینترکاله (دسموزوم ها اتصالات شکافی و اتصالات چسبان) در طی یک سال پس از تولد شکل می‌گیرند، اما جایگزینی در مکان مناسب و بلوغ آنها تا نوجوانی ادامه می‌یابد. بنابراین، عوامل محیطی مانند فعالیت ورزشی پس از تولد تا نوجوانی می‌تواند بر بلوغ و جایگزینی صحیح این اجزاء صفحات اینترکاله تأثیر گذارد(۲۸). همسو با تحقیق حاضر ساوانت[۱۹] و همکاران (۲۰۱۴) در تحقیق خود درمورد نقش فعالیت استقامتی در بیماران مبتلا به آریتمی بطن راست بدون جهش ژن دسموزومی به این نتیجه رسیدند که اگرچه بیماران مبتلا به آریتمی بطن راست بدون جهش ژن دسموزومی نسبت به بیماران دارای جهش ژن دسموزومی مدت فعالیت استقامتی سالانه برابری داشتند، اما شدت فعالیت آن ها بیشتر بوده است(۱۱). همچنین آن ها مشاهده کردند که در بین ورزشکاران استقامتی، به ویژه ورزشکارانی که با شدت بالا تمرین می‌کنند جهش‌هایی در پروتئین‌های دسموزومی آن ها رخ داده است که می‌تواند به دلیل ضعف ژنتیکی در این افراد باشد(۱۱). هیدباچل[۲۰] و همکاران (۲۰۰۳) در تحقیق خود بر روی ۴۶ ورزشکار استقامتی که برای ارزیابی وضعیت آریتمی‌های بطنی ارجاع داده شده بودند به این نتیجه رسیدند که ۸۶ درصد از آن ها همراه با اختلالاتی در بطن‌ها به‌ویژه بطن راست بودند که آن ها را مستعد ابتلا به آریتمی کرده بود. بنابراین براساس این گزارش فعالیت ورزشی استقامتی و شدید می‌تواند مستقل از استعداد ژنتیکی منجر به ایجاد آریتمی بطن راست در ورزشکاران شود(۲۹).

تمرین بیش از حد شدید و طولانی‌مدت ممکن است هم از طریق اختلال در یکپارچگی دسموزوم ها و هم از طریق افزایش جایگزینی ترشحات فیبروزی با میوسیت‌های طبیعی در بطن راست زمینه را برای تولید آریتمی مهیا سازد. اولین مطالعه که به بررسی نقش فعالیت ورزشی در ایجاد آریتمی بطن راست در بیماران مبتلا به جهش ژن دسموزومی پرداخت توسط جیمز[۲۳] و همکاران (۲۰۱۳) صورت گرفت آن ها نشان دادند که انجام فعالیت ورزشی شدید و طولانی‌مدت توسط افراد دارای جهش ژن‌های دسموزومی خطر افزایش آریتمی بطن راست را افزایش می دهد(۱۲). در مطالعه‌ای دیگر ساوانت و همکاران (۲۰۱۴) درمورد تأثیر فعالیت ورزشی طولانی‌مدت و شدید (بیش از ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) بر افراد دارای سن ۱۰ سال به بالا که دارای جهش در یکی از پروتئین‌های دسموزومی بودند به سه یافته مهم پی بردند: اول اینکه افراد مبتلا به آریتمی بطن راست که ورزشکار استقامتی بودند نسبت به غیرورزشکاران در سن پایین‌تری علائم بیماری آن‌ها مشخص شده بود. دوم اینکه، ورزشکاران استقامتی و کسانی که برای مدت طولانی‌تری در فعالیت استقامتی

شرکت داشتند در هر دو گروه تظاهرات آریتمی بطن راست در آن‌ها بیشتر بود و سوم اینکه فعالیت ورزشی استقامتی در بیماران مبتلا به آریتمی‌زایی بطن راست منجر به وخیم‌تر شدن وضعیت آریتمی در آن‌ها و کاهش طول زندگی می‌شود(۱۱).

فیبروز بطن راست ناشی از انجام فعالیت شدید و طولانی‌مدت: در رابطه با فیبروز بطن راست یافته‌های تحقیق ما حاکی از بیشتر شدن معنادار در میزان بیان ژن و بیان پروتئین TGF-β1 متعاقب ۱۶ هفته تمرین استقامتی شدید و طولانی‌مدت بود. TGF-β1 محرک قوی تولید کلاژن در میوکارد است که منجر به ایجاد بافت فیبروزی می‌شود(۱۸). تحقیقات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که هم تخریب ژنتیکی و هم استفاده از آنتی بادی‌های ضد TGF-β1 منجر به جلوگیری از تکامل بافت فیبروز می‌شود(۲۰). بنابراین TGF-β1 نقش مهمی در نوسازی[۲۲] کلاژن دارد. نتایج نشان می‌دهد که افزایش بیان TGF-β1 با ایجاد تغییر در عوامل رشد فیبروبلاست و برقراری عدم تعادل ماتریکس خارج سلولی می‌تواند محیطی مناسبی جهت توسعه فیبروز بینابینی میوکارد ایجاد کند(۲۵). ازطرفی، در این تحقیق از رنگ‌آمیزی به روش ماسون تری کروم[۲۳] جهت مشاهده میزان رسوب کلاژن در بطن راست که منعکس‌کننده مستقیم بافت فیبروز است استفاده شد. مطابق با تحقیقات قبلی، نتایج ما حاکی از رخداد فیبروز در بطن راست بود. این نشان می‌دهد که بطن راست پس از تمرین شدید درازمدت مستعد ایجاد فیبروز است. همسو با تحقیق حاضر بنیتو[۲۴] و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که انجام تمرین شدید و طولانی مدت در الگو حیوانی می تواند منجر به ایجاد هایپرتروفی استریک[۲۵] بطن چپ، فیبروز بطن راست و افزایش شیوع آریتمی‌های بطنی (۴۲ درصد در گروه تمرینی و تنها ۶ درصد در گروه کنترل) شود(۲۵). در مطالعه ای دیگر رائو[۲۶] و همکاران (۲۰۱۸) نشان داده اند که پس از یک دوره تمرین استقامتی شدید تنها بطن راست دچار فیبروز می شود(۱۴).

بیشتر مطالعات با استفاده از اکوکاردیوگرافی به بررسی تغییرات قلبی پرداخته‌اند و مطالعات محدودی در زمینه تغییرات بافت قلبی ورزشکاران استقامتی موجود می‌باشد (۳۰,۳۱). علارغم این‌که چندین مطالعه انسانی (۱۵) و حیوانی (۱۴,۲۵) گزارش کردند که انجام فعالیت ورزشی شدید می‌تواند منجربه ایجاد بافت فیبروز در قلب شود اما تعدادی دیگر از مطالعات عدم ایجاد فیبروز قلبی درپی انجام تمرین شدید و طولانی‌مدت را نشان دادند(۱۶). بنابراین، رابطه بین تمرین استقامتی شدید و طولانی‌مدت و رخداد فیبروز قلبی هم‌چنان ناشناخته است. ون دشهور[۲۷] و همکاران (۲۰۱۶) سازوکارهای اصلی ایجاد فیبروز در ورزشکاران را مورد بررسی قرار دادند و به این نتیجه رسیدند که ترکیبی از استعداد ژنتیکی، التهاب میوکارد، افزایش فشار شریان ریوی، و آسیب‌های ریز و تکراری ناشی از فعالیت ورزشی طولانی‌مدت می‌تواند منجر به ایجاد بافت فیبروز در ورزشکاران شود. بنابراین، هنگام بررسی رابطه بین فعالیت ورزشی شدید و طولانی‌مدت و فیبروز میوکارد، عوامل کنترل‌نشده زیادی در مطالعات انسانی وجود دارد (۳۲).

در چند مطالعه‌ای که از تصویربرداری رزونانس مغناطیسی قلب و عروق (MRI) برای ارزیابی قلب ورزشکاران استفاده شد مشخص شده است که میزان گادلینیوم[۲۸] که نشان‌دهنده فیبروز قلبی است در میان ورزشکاران استقامتی کهنه‌کار افزایش یافته بود و میزان شیوع آن در بین این ورزشکاران ۱۲ تا ۵۰ درصد بود(۳۳). در مطالعه‌ای دیگر اشنل[۲۹] و همکاران (۲۰۱۶) افزایش در میزان گادلینیوم را در ۵ نفر از ۳۹ ورزشکار استقامتی مشاهده کردند که فرضیه میزان فعالیت و ایجاد فیبروز میوکارد را مطرح کردند(۱۵). بااین‌حال، مطالعات دیگری نیز وجود دارند که با وجود استفاده از MRI نتوانستند وجود فیبروز را در ورزشکاران استقامتی مشاهده کنند(۳۳,۳۴). بوم[۳۰] و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه خود بر روی ورزشکاران حرفه‌ای (میانگین سن ۴۷ سالگی) با استفاده از MRI به این نتیجه رسیدند که میزان گادولینیم تنها در یک مورد از ۳۹ ورزشکار استقامتی افزایش یافته بود(۳۵).

سازوکاری که به واسطه آن فعالیت ورزشی ممکن است اثرات نامطلوبی بر ساختار و عملکرد بطن راست ایجاد کند به طور مشخصی مورد بررسی قرار نگرفته است. اما ممکن است پاسخ این سوال را در تفاوت‌های ساختاری بطن راست و چپ و همچنین تفاوت در پاسخ های همودینامیکی گردش خون عمومی و ریوی در زمان انجام فعالیت ورزشی جستجو نمود. بطن راست در مقایسه با بطن چپ به دلیل دیواره نازک تر و آناتومی غیربیضوی آن به تغییرات حاد ایجادشده در پیش‌بار و

پس‌بار بطنی در حین انجام فعالیت ورزشی حساس‌تر است. اندازه‌گیری‌های مقاومت عروقی با استفاده از روش‌های تهاجمی نشان می‌دهد که در-حین انجام فعالیت‌های ورزشی مقاومت عروق عمومی بیش از ۷۵ درصد کاهش می‌یابد و این درحالی است که مقاومت عروق ریوی تنها به میزان ۳۰ الی ۵۰ درصد کاهش پیدا می‌کند(۳۶). به‌همین دلیل در حین انجام فعالیت‌های ورزشی شدید، فشارخون گردش ریوی به طور نسبی بسیار بیشتر از فشار خون گردش عمومی افزایش می‌یابد و علاوه بر آن افزایش همزمان در میزان برون ده قلبی منجر به افزایش بیشتر تنش دیواره بطن راست در مقایسه با بطن چپ می‌شود. مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که تنش دیواره بطن راست در حین فعالیت‌های ورزشی شدید در مقایسه با زمان استراحت به میزان ۱۷۰ درصد افزایش پیدا می کند این درحالی است که تنش دیواره در بطن چپ تنها به میزان ۲۳ درصد افزایش می‌یابد(۳۷). درنتیجه همه این عوامل منجر به افزایش پس‌بار بطن راست و متعاقب آن افزایش بیشتر بارکاری بطن راست درمقایسه با بطن چپ می‌شود. از طرفی این اضافه‌بار قلبی وارد شده در ابتدا منجر به تغییرات فیزیولوژیک و مفید می‌شود اما در طولانی‌مدت این اضافه‌بار می‌تواند باعث رخداد تغییرات پاتولوژیک در ورزشکاران شود. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که مسیر پیام‌رسانی تغییرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک متفاوت است. اما اطلاعات جدید نشان می‌دهد که تحریک بیش از حد دستگاه‌ها فیزیولوژیکی می‌تواند منجر به پاسخ-های ناسازگار و پاتولوژیک شود(۲۵).

محدودیت تحقیق: در زمان اجرای پروتکل تمرینی از شوک به‌عنوان ابزاری جهت جلوگیری از استراحت موش های صحرایی استفاده شد. هرچند موش های صحرایی که بیشتر از ۱۵ شوک دریافت می‌کردند از مطالعه خارج می‌شدند ولی نمی‌توان احتمال رخداد فشار عاطفی در موش های صحرایی که پروتکل تمرینی را انجام می‌دادند نادیده گرفت. از طرفی تعمیم دقیق پروتکل تمرینی موش های صحرایی به انسان دشوار است. از آنجایی که تقریبا دوره حیات معمولی موش های صحرایی ۲ تا ۲/۵ سال است، پروتکل تمرین ۱۷ هفته ای (۱ هفته آشناسازی به همراه ۱۶ هفته تمرین شدید) تقریبا معادل ۱۰ سال فعالیت ورزشی روزانه در انسان برآورد شده است. همچنین در این مطالعه فقط موش های صحرایی نر مورد آزمایش قرار گرفتند. عوامل مرتبط با سن و جنس می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی بر ساختار و عملکرد قلب تأثیر بگذارد که در مطالعه ما مورد تجزیه و تحلیل قرار نگرفت(۲۵).

فعالیت ورزشی با مزایایی سلامتی زیادی همراه است و موجب تغییرات ساختاری و عملکردی بسیاری بر قلب می شود که باعث افزایش عملکرد و جلوگیری از نارسایی قلبی می‌شود. بااین‌حال، نتایج مطالعات نشان می‌دهد که در حین فعالیت ورزشی شدید و طولانی‌مدت چالش همودینامیکی قابل‌توجهی بر بطن راست به دلیل افزایش نامتناسب میزان پس‌بار و تنش دیواره بطن راست ایجاد می‌شود که اگر تمرین شدید برای دوره‌های طولانی ادامه یابد می‌تواند باعث خستگی قلبی، تغییرات ساختاری پاتولوژیک و آریتمی شود. همچنین مشخص شده است که فعالیت ورزشی استقامتی و شدید می‌تواند مستقل از استعداد ژنتیکی منجر به ایجاد آریتمی در بطن راست ورزشکاران استقامتی شود با توجه به این نتایج، فعالیت ورزشی استقامتی شدید و طولانی‌مدت از طریق بر هم زدن ساختار دسموزوم ها و تشکیل بافت فیبروزی می تواند باعث ایجاد تغییرات پاتولوژیک در بطن راست شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی قلب و عروق دانشگاه تهران بوده، که در تاریخ ۹۶/۸/۲۷ تصویب شده است. از تمامی کسانی که ما را در انجام این تحقیق یاری نموده¬اند تقدیر و تشکر می‌گردد. حامی مالی وجود ندارد.

پی‌نوشت‌ها

1 Desmosomal cadherins
2 Desmocollins
3 Desmoglein
4 Desmoplakin
5 Armadillo proteins
6 Plakoglobin
7 Plakophilins
8 Sawant
9 Breuckmann
10 Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care
11 Treadmill
12 Denaturation

13 Annealing
14 Extension
15 Western blot analysis
16 Oxford
17 Connexin 43
18 Sato
19 Sawant
20 Heidbüchel
21 James
22 Turnover
23 Masson trichrome–stained images
24 Benito
25 Eccentric hypertrophy
26 Rao
27 Van de Schoor
28 Gadolinium
29 Schnell
30 Bohm

منابع

1. Fiuza-Luces C, Santos-Lozano A, Joyner M, Carrera-Bastos P, Picazo O, Zugaza JL, et al. Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation of traditional risk factors. Nat Rev Cardiol. 2018 Dec 16;15(12):731–43.
2. Mohananey D, Masri A, Desai RM, Dalal S, Phelan D, Kanj M, et al. Global Incidence of Sports-Related Sudden Cardiac Death. Vol. 69, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier USA; 2017. p. 2672–3.
3. Merghani A, Malhotra A, Sharma S. The U-shaped relationship between exercise and cardiac morbidity. Trends Cardiovasc Med. 2016 Apr 1;26(3):232–40.
4. Sanz-de la Garza M, Rubies C, Batlle M, Bijnens BH, Mont L, Sitges M, et al. Severity of structural and functional right ventricular remodeling depends on training load in an experimental model of endurance exercise. Am J Physiol Circ Physiol. 2017 Sep;313(3):H459–68.
5. La Gerche A, Connelly KA, Mooney DJ, MacIsaac AI, Prior DL. Biochemical and functional abnormalities of left and right ventricular function after ultra-endurance exercise. Heart. 2008 Jul 1;94(7):860–6.
6. Kowalczyk A, translational KG-P in molecular biology and, 2013 undefined. Structure, function, and regulation of desmosomes. Elsevier.
7. Eijsvogels TMH, Fernandez AB, Thompson PD. Are There Deleterious Cardiac Effects of Acute and Chronic Endurance Exercise? Physiol Rev. 2016;96(1):99–125.
8. Wang W, James CA, Calkins H. Diagnostic and therapeutic strategies for arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy patient. EP Eur. 2019 Jan 1;21(1):9–21.
9. Adachi Y, Hayashi T, Mitsuhashi T, Sakakura K, Yamada Y, Wada Y, et al. Late presentation of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in an octogenarian associated with a pathogenic variant in the plakophilin 2 gene: a case report. BMC Cardiovasc Disord. 2019 Dec 19;19(1):41.
10. Barthe LP, Domínguez F, Pavía PG. Murine models of ARVC: what have we learned and where do we go? Insight for therapeutics. 2017;
11. Sawant AC, Bhonsale A, te Riele ASJM, Tichnell C, Murray B, Russell SD, et al. Exercise has a Disproportionate Role in the Pathogenesis of Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy in Patients Without Desmosomal Mutations. J Am Heart Assoc. 2014 Dec 17;3(6).
12. James C, Bhonsale A, Tichnell C, … BM-J of the, 2013 undefined. Exercise increases age-related penetrance and arrhythmic risk in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy–associated desmosomal mutation. onlinejacc.org.
13. Rao Z, Wang S, Bunner WP, Chang Y, Shi R. Exercise induced right ventricular fibrosis is associated with myocardial damage and inflammation. Korean Circ J. 2018;48(11):1014–24.
14. Rao Z, Wang S, Bunner WP, Chang Y, Shi R. Exercise induced Right Ventricular Fibrosis is Associated with Myocardial Damage and Inflammation. Korean Circ J. 2018 Nov;48(11):1014.
15. Schnell F, Claessen G, Gerche A La, … JB-BJS, 2016 undefined. Subepicardial delayed gadolinium enhancement in asymptomatic athletes: let sleeping dogs lie? bjsm.bmj.com.
16. McDiarmid AK, Swoboda PP, Erhayiem B, Lancaster RE, Lyall GK, Broadbent DA, et al. Athletic Cardiac Adaptation in Males Is a Consequence of Elevated Myocyte Mass. Circ Cardiovasc Imaging. 2016 Apr;9(4).
17. Wissocque L, Aucouturier J, Mondesert B, Chagué F, Duva Pentiah A, Simeone A, et al. Lack of change in myocardial function and fibrosis following a 6-day ultra-endurance exercise: A case report. Int J Cardiol. 2015;179:20–2.
18. Butt R, Laurent G, biology JB-E journal of cell, 1995 undefined. Collagen production and replication by cardiac fibroblasts is enhanced in response to diverse classes of growth factors. europepmc.org.
19. Egemnazarov B, Crnkovic S, Nagy BM, Olschewski H, Kwapiszewska G. Right ventricular fibrosis and dysfunction: Actual concepts and common misconceptions. Matrix Biol. 2018;68–69:507–21.
20. Brooks W, cardiology CC-J of molecular and cellular, 2000 undefined. Myocardial fibrosis in transforming growth factor □1heterozygous mice. Elsevier.

21. Modesti PA, Vanni S, Bertolozzi I, Cecioni I, Lumachi C, Perna AM, et al. Different Growth Factor Activation in the Right and Left Ventricles in Experimental Volume Overload. Hypertension. 2004 Jan;43(1):101–8.
22. Breuckmann F, Möhlenkamp S, Nassenstein K, Lehmann N, Ladd S, Schmermund A, et al. Myocardial Late Gadolinium Enhancement: Prevalence, Pattern, and Prognostic Relevance in Marathon Runners. Radiology. 2009 Apr;251(1):50–7.
23. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi C V. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. J Appl Physiol. 1979 Dec;47(6):1278–83.
24. Leandro C, Levada A, … SH-J of strength, 2007 undefined. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. search.proquest.com.
25. Benito B, Gay-Jordi G, Serrano-Mollar A, Guasch E, Shi Y, Tardif JC, et al. Cardiac arrhythmogenic remodeling in a rat model of long-term intensive exercise training. Circulation. 2011;123(1):13–22.
26. Oxford EM, Musa H, Maass K, Coombs W, Taffet SM, Delmar M. Connexin43 remodeling caused by inhibition of plakophilin-2 expression in cardiac cells. Circ Res. 2007;101(7):703–11.
27. Sato PY, Musa H, Coombs W, Guerrero-Serna G, Patiño GA, Taffet SM, et al. Loss of Plakophilin-2 Expression Leads to Decreased Sodium Current and Slower Conduction Velocity in Cultured Cardiac Myocytes. Circ Res. 2009 Sep 11;105(6):523–6.
28. Wang Q, Lin J, Chan S, biology JL-D, 2013 undefined. The Xin repeat-containing protein, mXin□, initiates the maturation of the intercalated discs during postnatal heart development. Elsevier.
29. Heidbüchel H, Hoogsteen J, Fagard R, Vanhees L, Ector H, Willems R, et al. High prevalence of right ventricular involvementin endurance athletes with ventricular arrhythmias Role of an electrophysiologic study in risk stratification. Eur Heart J. 2003 Aug 1;24(16):1473–80.
30. Massoure P, Camus O, Chenilleau-Vidal M, Boussuges A, Fourcade L. Chronic cardiac damage in competitive master endurance athletes: A cardiac magnetic resonance and exercise echocardiography study. Arch Cardiovasc Dis Suppl. 2018 Jan 1;10(1):123.
31. Maron BJ, Pelliccia A. The Heart of Trained Athletes. Circulation. 2006 Oct 10;114(15):1633–44.
32. van de Schoor FR, Aengevaeren VL, Hopman MTE, Oxborough DL, George KP, Thompson PD, et al. Myocardial Fibrosis in Athletes. Mayo Clin Proc. 2016 Nov 1;91(11):1617–31.
33. Churchill TW, Baggish AL. The Right Heart: Acute and Chronic Issues. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2017;19(11).
34. Franzen E, Mangold S, Erz G, Claussen CD, Niess AM, Kramer U, et al. Comparison of morphological and functional adaptations of the heart in highly trained triathletes and long-distance runners using cardiac magnetic resonance imaging. Heart Vessels. 2013 Sep 15;28(5):626–31.
35. Bohm P, Schneider G, Linneweber L, Rentzsch A, Krämer N, Abdul-Khaliq H, et al. Right and Left Ventricular Function and Mass in Male Elite Master Athletes. Circulation. 2016 May 17;133(20):1927–35.
36. La Gerche A, MacIsaac AI, Burns AT, Mooney DJ, Inder WJ, Voigt J-U, et al. Pulmonary transit of agitated contrast is associated with enhanced pulmonary vascular reserve and right ventricular function during exercise. J Appl Physiol. 2010 Nov;109(5):1307–17.
37. La A, Heidbüchel H, … AB-M and science, 2011 undefined. Disproportionate exercise load and remodeling of the athlete's right ventricle. europepmc.org.