

علوم زیستی ورزشی - بهار ۱۳۹۸
دوره ۱۱، شماره ۱، ص: ۳۴ - ۱۷
تاریخ دریافت: ۹۴/۰۹/۰۳
تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۰/۱۴

تأثیر شدت تمرین ورزشی بر ظرفیت نوزایی قلبی در رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد

محمد همتی نفر^۱ - عباسعلی گائینی*^۲ - محمدرضا کردی^۳ - سیروس چوبینه^۴ - فریا کریمزاده^۵
۱. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، بخش علوم ورزشی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
۲. استاد تمام گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳. استادیار علوم اعصاب، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

چکیده

هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر شدت تمرین ورزشی بر ظرفیت نوزایی قلبی در رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکارد (MI) بود. به این منظور، ابتدا رت‌های نر نژاد ویستار تحت عمل جراحی بستن شریان کرونری LAD قرار گرفتند و سپس از طریق اکوکاردیوگرافی ایجاد MI تأیید شد. چهار هفته پس از جراحی، رت‌های مبتلا به MI به صورت تصادفی در گروه‌های تمرین ورزشی با شدت‌های کم (LIT)، متوسط (MIT)، بالا (HIT) و شم (Sham) به اضافه گروه کنترل سالم (Con) قرار گرفتند و پروتکل‌های تمرین ورزشی را به مدت ۶ هفته و ۵ جلسه در هفته اجرا کردند. پس از اتمام مداخله تمرین ورزشی رت‌ها تشریح شده و داده‌های حاصل از طریق آزمون ANOVA یکطرفه و آزمون LSD تجزیه و تحلیل شدند. نتایج نشان داد بین گروه‌ها در مقادیر کسر تزریقی، کسر کوتاه‌شدگی، mRNA Gata4 و mRNA Tbx5 تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد در هر سه گروه تمرین ورزشی مقادیر کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی نسبت به گروه Sham افزایش معناداری داشته‌اند، اما با وجود این افزایش، مقادیر آنها در گروه Con به شکل معناداری بیشتر از گروه‌های مبتلا به MI بود. همچنین در مقادیر mRNA Gata4 گروه LIT نسبت به گروه‌های HIT، MIT، Sham و Con افزایش معناداری مشاهده شد. با وجود این، در مقادیر mRNA Tbx5 بین گروه‌های مبتلا به MI تغییرات معناداری مشاهده نشد و تنها مقادیر mRNA Tbx5 در گروه Con نسبت به گروه‌های مبتلا به MI به صورت معناداری بیشتر است. در نتیجه، تمرین ورزشی صرف‌نظر از شدت، عملکرد قلبی رت‌های مبتلا به MI را افزایش می‌دهد، اما به نظر می‌رسد تمرین ورزشی با شدت کم، عامل مؤثرتری در افزایش ظرفیت نوزایی قلبی رت‌های مبتلا به MI باشد.

واژه‌های کلیدی

آنفارکتوس میوکارد، شدت تمرین ورزشی، ظرفیت نوزایی قلبی، عملکرد قلبی.

مقدمه

بیماری قلبی - عروقی همچنان از معضلات اصلی بهداشتی جهان است. تنها در ایالات متحده آمریکا حدود ۷/۱ میلیون نفر از انفارکتوس میوکارد^۱ (MI) و ۴/۹ میلیون نفر از بیماری احتقانی قلب رنج می‌برند (۱). بنابراین هر گونه تغییر هرچند کوچک در بهبود و افزایش طول عمر بیماران قلبی، می‌تواند تأثیر بزرگی بر ارتقای سلامت جامعه داشته باشد.

در دهه ۱۹۷۰، پژوهشگران گزارش کردند قلب انسان ارگانی پس‌میتوزی است که تعداد کاردیومیوسیت‌های آن از زمان تولد تا پایان عمر تغییری نمی‌کند. همچنین قلب ارگانی با تمایز انتهایی است و قادر به ساخت مجدد کاردیومیوسیت‌ها نیست (۲). با وجود این، پژوهشگران نشان داده‌اند سلول‌های عضلانی قلب در مراحل انتهایی نارسایی قلبی و MI قادر به تکثیرند (۲-۴). پژوهشگران با استفاده از مدل‌های ریاضی نتیجه گرفتند کاردیومیوسیت‌های انسانی در طول زندگی با ظرفیتی حدود یک درصد در ۲۵ سالگی تا ۰/۴۵ درصد در ۷۵ سالگی به صورت تدریجی با نوزایی جایگزین می‌شوند (۵). بنابراین، نزدیک به ۵۰ درصد از کاردیومیوسیت‌های قلبی طی طول عمر طبیعی با کاردیومیوسیت‌های جدید جایگزین می‌شوند (۵). این نتایج نشان می‌دهند کاردیومیوسیت‌ها زیاده‌ترین ظرفیت نوزایی را در میان انواع دیگر سلول‌های قلبی دارند (۵). از آنجا که پژوهشگران ثابت کرده‌اند کاردیومیوسیت‌های بالغ توانایی تکثیر کمی دارند، در نتیجه این موضوع توجه زیست‌شناسان سلولی و مولکولی را به سمت سلول‌های پیش‌ساز تمایز نیافته که توانایی تمایز به سلول‌های کاردیومیوسیت بالغ را دارند، جلب کرده است. این سلول‌ها عبارت‌اند از: C-Kit⁺ نشانگر سلول بنیادی و نشانگر سطح سلولی آنتی‌ژن سلول پیش‌ساز^۳ (Sca-1) (۶، ۷). این سلول‌ها قادرند در اثر تحریکات ناشی از پیام‌های داخلی و خارجی به کاردیومیوسیت بالغ تبدیل شوند (۹، ۸). به رسمیت شناختن این موضوع که قلب پستانداران بالغ دارای جایگاهی برای سلول بنیادی است که می‌تواند میوسیت‌ها و عروق کرونری را نوزایی کند، احتمال بی‌ظنیری را در مورد بازسازی عضله قلب مرده پس از MI به ذهن متبادر می‌کند. از طرف دیگر، تزریق موضعی سلول‌های بنیادی قلبی^۴ (CSCs) به عضله قلبی حیوانات و افراد مبتلا به MI که دارای نقص ایمنی بودند، بافت نکروزی را ترمیم کرد و عملکرد بطنی را بهبود بخشید (۱۰). به طور کلی، براساس این

1. Myocardial Infarction
2. proto-oncogene c-Kit
3. Stem cells antigen-1
4. Cardiac Stem Cell

نتایج قلب انسان دارای ظرفیتی قابل اندازه‌گیری برای نوزایی است. ظرفیت نوزایی قلب انسان با توجه به محدودیت‌های پژوهش‌های انسانی تا به امروز ارزیابی نشده است.

پژوهشگران همواره به دنبال راهی بودند که بتواند با فعال‌سازی، تکثیر و تمایز CSCs، به افزایش ظرفیت نوزایی قلب منجر شود. امروزه نشان داده‌اند تمرین ورزشی ابزار قدرتمندی برای درمان بسیاری از بیماری‌های قلبی - عروقی است (۱۲، ۱۱، ۶). تمرین ورزشی به رشد فیزیولوژیایی متعادل و برگشت‌پذیر قلب از طریق هیپرتروفی کاردیومیوسیت‌ها و همچنین تشکیل کاردیومیوسیت‌های جدید به همراه نئوآنژیوژنز منجر می‌شود (۱۳، ۱۲). بر این اساس، شواهد رو به رشد نشان می‌دهند تمرین ورزشی به فعال‌سازی CSCs منجر می‌شود (۱۴، ۱۳، ۶). تشریح سازوکارهایی که به فعال‌سازی CSCs از طریق فعالیت ورزشی منجر می‌شوند، می‌تواند به‌عنوان ابزار درمانی مؤثر و جدید با تکیه بر نوزایی قلبی، برای درمان دامنه وسیعی از بیماری‌های قلبی - عروقی استفاده شود. فعالیت ورزشی از طریق فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی IGF-1-PI3K-AKT/PKB، به افزایش بیان یک مجموعه ژنی به نام مجموعه ژنی ورزشی منجر می‌شود (۱۶، ۱۵). این مجموعه ژنی شامل مجموعه‌ای از ژن‌ها (Nkx2.5, Tbx5, Gata4, Sca1, Mef2c) و Gata6، TnT و ... با نقش‌های شناخته‌شده در فعال‌سازی، تکثیر و تمایز CSCs به کاردیومیوسیت‌های بالغ (نوزایی قلبی) است (۱۶، ۱۵).

به‌طور کلی، مطالعات ورزشی در زمینه نوزایی قلبی و تشکیل کاردیومیوسیت‌های جدید به این نتیجه رسیده‌اند ظرفیت نوزایی قلبی به نوع فعالیت ورزشی بستگی ندارد، اما نشان داده‌اند ظرفیت نوزایی قلبی همبستگی مثبت بالایی با شدت و مدت فعالیت ورزشی دارد (۱۷). همچنین گزارش شده است در آزمودنی‌های حیوانی و انسانی - هر دو - پس از ابتلا به آنفارکتوس میوکاردا، فعالیت ورزشی به بهبود عملکرد قلبی - عروقی منجر می‌شود (۱۹، ۱۸). با توجه به مطالب اشاره‌شده، تاکنون هیچ مطالعه‌ای به‌طور گسترده ظرفیت نوزایی قلب را بعد از ابتلا به آنفارکتوس میوکاردا، در پاسخ به شدت‌های گوناگون تمرین ورزشی بررسی نکرده است. بنابراین، هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر شدت تمرین ورزشی بر ظرفیت نوزایی قلبی در رت‌های مبتلا به آنفارکتوس میوکاردا است.

روش تحقیق

پژوهش حاضر از لحاظ هدف بنیادی - کاربردی است که از نوع تجربی بوده و براساس میزان نظارت و درجه کنترل، از نوع پژوهش‌های آزمایشگاهی است، که در آن تأثیر شدت تمرین ورزشی بر ظرفیت نوزایی قلبی در رت‌های مبتلا به MI بررسی شد.

حیوانات

در پژوهش حاضر تعداد ۵۵ سر رت نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم از مرکز انستیتو پاستور ایران خریداری شد. در مدت اجرای مداخلات، رت‌ها به صورت سه سر در هر قفس با دسترسی آزاد^۱ به آب و بسته‌های غذایی، و طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری در مرکز تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی نگهداری شدند. درجه حرارت اتاق، در محدوده ۳۷ درجه سانتی‌گراد حفظ و تلاش شد شرایط نگهداری و کار با حیوانات براساس توصیه‌های قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی (NIH) انجام گیرد.

عمل جراحی

در مطالعه حاضر برای ایجاد MI در رت‌ها از روش مداخله مستقیم استفاده شد که در آن شریان کرونری نزولی سمت چپ (LAD) رت‌ها با نخ بخیه مسدود شد (۱۸). رت‌ها ابتدا به مدت یک هفته در مرکز تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی در محیط آزمایشگاه قرار گرفتند. سپس به وسیله داروی کتامین (۱۵۰ mg/kg) و زایلازین (۱۵ mg/kg) بی‌هوش شده و موهای قفسه سینه آنها به طور کامل اصلاح شد و در زیر دستگاه تهویه مصنوعی اینتوبه شدند (۲۰، ۱۸). در ادامه از سمت چپ قفسه سینه آنها به میزان ۴ تا ۵ سانتی‌متر توسط تیغ بی‌سوری و سایر ابزار جراحی برشی افقی انجام گرفت تا پس از کنار زدن قفسه سینه عضله قلب به صورت کامل قابل رؤیت باشد. در این مرحله، LAD کاملاً آشکار می‌شد و سپس به وسیله نخ بخیه به طور کامل مسدود شد. پس از انسداد LAD به ترتیب قفسه سینه، عضلات و پوست بخیه می‌شدند. رت جراحی شده زیر دستگاه تنفس مصنوعی باقی می‌ماند تا به صورت طبیعی به هوش آید و شروع به تنفس کند. در نهایت رت‌ها در قفسه مجزا قرار می‌گرفتند تا پس از گذشت یک هفته تحت اکوکاردیوگرافی قرار گیرند (۱۸).

1. ad libitum
2. left-anterior descending-coronary-artery

اکوکاردیوگرافی

پس از انجام جراحی و مسدود کردن LAD، رت‌ها به مدت یک هفته در قفسه‌های مجزا قرار گرفتند. رت‌ها به منظور انجام اکوکاردیوگرافی ابتدا براساس شرایط ذکر شده در بخش جراحی بی‌هوش شدند و توسط متخصص اکوکاردیوگرافی در بخش رادیولوژی بیمارستان قلب شهید رجایی با استفاده از دستگاه اکوکاردیوگرافی vivid7 ساخت آمریکا با پروپ ۱۲ مگاهرتزی در هفته‌های اول و دهم پس از جراحی تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند. طی این فرایند شاخص‌های کسر تزریقی (EF) و کسر کوتاه‌شدگی بطن چپ (FS) اندازه‌گیری شدند. سپس رت‌هایی که میزان $FS \geq 35\%$ درصد بود - به MI مبتلا شده‌اند - برای این مطالعه انتخاب شدند. کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی طبق فرمول‌های زیر محاسبه شدند (۱۸):

$$EF = (LVDd2 - LVDs2) / LVDd2,$$

$$FS = ((LVDd - LVDs) / LVDd) * 100$$

LVDd: قطر بطن چپ در پایان دیاستول، LVDs: قطر بطن چپ در پایان سیستول

پروتکل‌های تمرینی

در نهایت، از ۵۵ رتی که تحت عمل جراحی بستن LAD قرار گرفتند، تعداد ۲۴ رت مبتلا به MI زنده ماندند و در چهار گروه شش‌تایی تمرین ورزشی با شدت کم^۱ (LIT)، تمرین ورزشی با شدت متوسط^۲ (MIT)، تمرین ورزشی با شدت بالا^۳ (HIT) و شام (sham) قرار گرفتند. در این مطالعه علاوه بر گروه‌های مبتلا به MI یک گروه کنترل سالم به تعداد شش رت - که هیچ‌یک از مداخلات جراحی و تمرین ورزشی روی آنها صورت نگرفت - نیز بررسی شدند. در هفته‌های سوم و چهارم پس از جراحی رت‌ها با تردمیل از طریق راه رفتن آرام با سرعت ۵ متر در دقیقه، به مدت ۵ دقیقه و ۵ روز در هفته آشنا شدند (در مطالعه حاضر از دستگاه تردمیل ۵ لاین ساخت شرکت دانش‌سالار ایرانیان استفاده شد) (۱۷). در پایان هفته چهارم پس از جراحی VO_{2max} رت‌ها از طریق آزمون فعالیت ورزشی بیشینه اندازه‌گیری شد (۱۴). برای سنجش VO_{2max} ، ابتدا رت‌ها به مدت ۱۰ دقیقه گرم کردند و سپس آزمون VO_{2max} با سرعت ۰٫۱ متر بر ثانیه شروع شد و هر دو دقیقه یک‌بار به مقدار ۰٫۱ متر بر ثانیه به سرعت تردمیل اضافه شد تا زمانی که رت‌ها به طور کامل وامانده شدند و سرعت واماندگی رت‌های مبتلا به MI از طریق فرمول $y = 114x + 9$ (x):

^۱Low Intensity Traininig

^۲Moderate Intensity Traininig

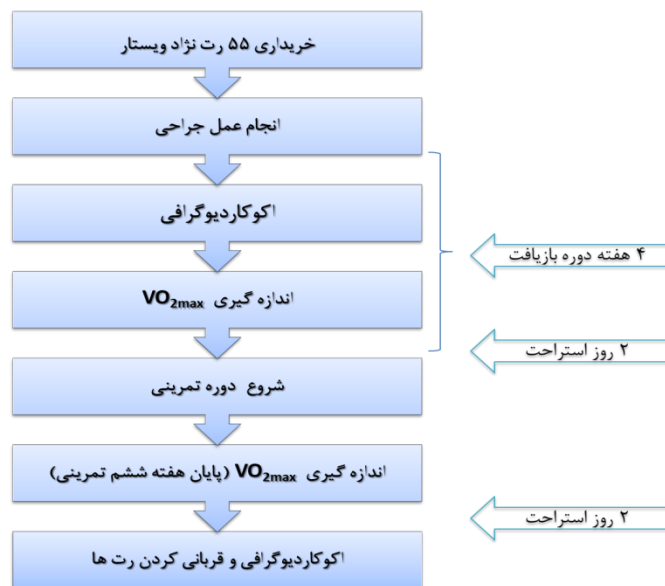
^۳High Intensity Traininig

سرعت واماندگی با واحد متر بر دقیقه، $y: VO_{2max}$ با واحد میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در دقیقه) به VO_{2max} آنها تبدیل شد (۲۱). سپس سرعت دویدن هر رت روی تردمیل با توجه به میزان VO_{2max} آن به صورت انفرادی محاسبه شد. پس از آن رت‌ها به مدت دو روز استراحت کردند و در ادامه پروتکل‌های تمرینی زیر اجرا شدند. در زیر به جزئیات پروتکل‌های تمرین ورزشی استفاده شده در پژوهش حاضر اشاره شده است:

- پروتکل تمرین ورزشی با شدت کم: ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل، هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۶۰-۵۵ درصد VO_{2max} و ۲ دقیقه بازیافت فعال با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد VO_{2max} ، ۵ روز در هفته و به مدت ۶ هفته (۱۷).
 - پروتکل تمرین ورزشی با شدت متوسط: ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل، هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۷۰-۶۵ درصد VO_{2max} و ۲ دقیقه بازیافت فعال با شدت ۶۰-۵۰ درصد VO_{2max} ، ۵ روز در هفته و به مدت ۶ هفته (۲۲).
 - پروتکل تمرین ورزشی با شدت بالا: ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل، هر تناوب شامل ۴ دقیقه دویدن با شدت ۹۰-۸۵ درصد VO_{2max} و ۲ دقیقه ریکاوری فعال با شدت ۶۰-۵۰ درصد VO_{2max} ، ۵ روز در هفته و به مدت ۶ هفته (۱۸).
- در هر سه گروه تمرینی، رت‌ها پیش از شروع فاز اصلی تمرین، به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۵ متر در دقیقه، گرم کردند. در تمام گروه‌های تمرینی، سرعت دویدن به تدریج به میزان $0.2/0$ متر در ثانیه در هر هفته افزایش یافت و شیب تردمیل در تمام طول دوره تمرینی صفر درجه بود (۱۸). دو روز پس از پایان دوره مداخله تمرین ورزشی رت‌ها در محل آزمایشگاه تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی تشریح شدند. برای تشریح ابتدا رت‌ها با کتامین (150 mg/kg) و زایلازین (15 mg/kg) بی‌هوش شدند و سپس به پشت روی تخته تشریح خوابانده شده و دست و پاها کشیده و به حالت صلیبی بسته شد و در نهایت پس از شکافتن و کنار زدن قفسه سینه عضله قلب را به طور کامل جدا کردیم. در نهایت بطن چپ عضله قلب را در میکروتیوب‌های جداگانه گذاشتیم و برای تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی به یخچال فریز -80 درجه سانتی‌گراد انتقال دادیم. طرح شماتیک مراحل اجرایی پژوهش حاضر در شکل ۱ نشان داده شده است.

واکنش Real Time PCR

در پژوهش حاضر برای بررسی بیان mRNA ژنهای Tbx5 و Gata4 از روش Real Time PCR (دستگاه corrbet 6000 ساخت استرالیا) استفاده شد. در این روش ابتدا RNA را از بافت بطن چپ رت های مورد مطالعه استخراج کرده (کیت استخراج RNA ساخت شرکت ترانس ژن^۱، چین) و پس از سنتز cDNA (کیت سنتز cDNA ساخت شرکت ترانس ژن، چین) از سایبر میکس^۲ ریل تایم (ساخت شرکت ترانس ژن، چین) برای اجرای روش RT-PCR به وسیله دستگاه corrbet 6000 استفاده شد. در پژوهش حاضر برای طبیعی سازی نتایج RT-PCR از ژن مرجع بتا اکتین و همچنین برای آنالیز کمی داده های Real Time PCR از روش دلتا دلتا سی تی ($\Delta\Delta Ct$) استفاده شد (۲۳). در جدول ۱، توالی مستقیم و معکوس پرایمرهای ژن های هدف و مرجع استفاده شده در پژوهش نشان داده شده است. همچنین برنامه دمایی و زمانی واکنش Real Time PCR در پژوهش حاضر مطابق جدول ۲ است.



شکل ۱. طرح شماتیک مراحل اجرای پژوهش

^۱ transgen

^۲ Syber mix

جدول ۱. توالی پرایمرهای ژن‌های هدف و مرجع

نام ژن	توالی پرایمر مستقیم	توالی پرایمر معکوس
	۵'-۳'	۵'-۳'
GATA4	atgttcaggctggagagcaag	tgggtgcagtgcatgttac
Tbx5	cacagcgataaaagccgtctc	taccagccccgattacacatc
B actin	cggtcaggctcactatcgg	atgccacaggattccataccca

جدول ۲. برنامه دمایی و زمانی *Real Time PCR*

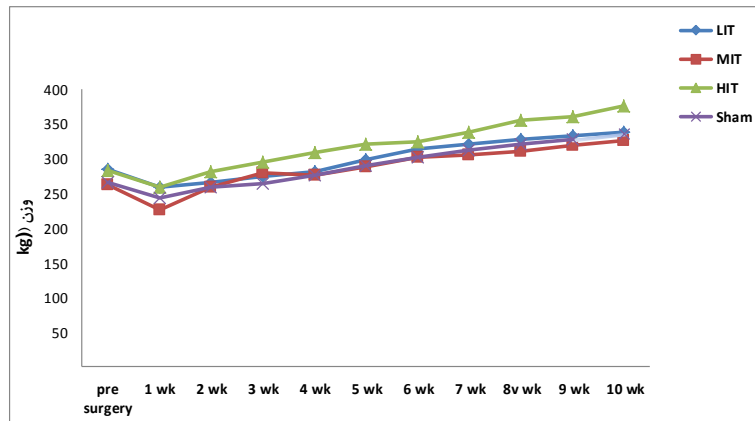
مرحله	شرایط دما و زمان	تعداد تکرار
دنا توره شدن	۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۲ دقیقه	۱
اتصال و بسط پرایمر	۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۱۰ ثانیه ۶۰ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه	۴۰
تشکیل منحنی ذوب	۵۵ تا ۹۵ درجه سانتی‌گراد، هر درجه ۵ ثانیه	۱

روش‌های آماری پژوهش

ابتدا از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌های خام و رسم جداول و نمودار استفاده شد. از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف برای تعیین طبیعی بودن داده‌ها استفاده شد و با توجه به اینکه نتایج این آزمون طبیعی بودن توزیع داده‌ها را نشان داد، از آزمون‌های آماری ANOVA یکطرفه و آزمون تعقیبی LSD در سطح معناداری $\alpha=0/05$ برای تجزیه و تحلیل آزمون فرضیه‌ها استفاده شد.

نتایج و یافته‌های تحقیق

تغییرات وزنی رت‌های مورد مطالعه قبل از جراحی و در طول مداخله به صورت هفتگی در شکل ۲ ارائه شده است. این نتایج نشان می‌دهد در تمامی گروه‌ها رت‌ها پس از مداخله جراحی کاهش وزن را تجربه کردند و سپس در پی چهار هفته بازیافت و شش هفته فعالیت ورزشی افزایش وزن تدریجی در تمامی گروه‌ها رخ داد که تفاوت معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد.



شکل ۲. تغییرات وزنی گروه‌های مورد مطالعه طی ۱۰ هفته مداخله جراحی، بازیافت و تمرین ورزشی

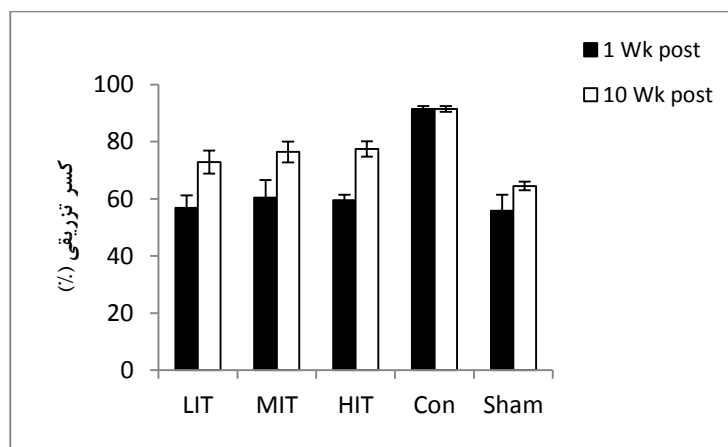
در شکل‌های ۳ و ۴، تغییرات مقادیر کسر تزریقی (EF) و کسر کوتاه‌شدگی (FS)، یک و ده هفته پس از جراحی در گروه‌های مبتلا به MI و گروه کنترل سالم (Con) نشان داده شده است. نتایج آزمون ANOVA نشان داد در مقادیر کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی - هردو - یک و ده هفته پس از جراحی بین گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معناداری وجود دارد. بنابراین نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد مقادیر کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی یک هفته پس از جراحی تنها در گروه Con به صورت معناداری بیشتر از گروه‌های مبتلا به MI است و بین گروه‌های مبتلا به MI تفاوت معناداری وجود ندارد. علاوه بر این، نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد ۱۰ هفته پس از جراحی در هر سه گروه تمرین ورزشی مقادیر کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی (به جز گروه LIT) نسبت به گروه Sham افزایش معناداری داشته‌اند، اما با وجود این افزایش، مقادیر آنها در گروه Con به شکل معناداری بیشتر از گروه‌های مبتلا به MI است. در جدول ۳، مقادیر میانگین \pm انحراف استاندارد تمامی متغیرهای اندازه‌گیری شده در پژوهش حاضر به تفکیک گروه ارائه شده است.

جدول ۳. تغییرات کسر تزریقی، کسر کوتاه‌شدگی، *mRNA Gata4* و *mRNA Tbx5* (میانگین \pm انحراف استاندارد) در گروه‌های مورد مطالعه

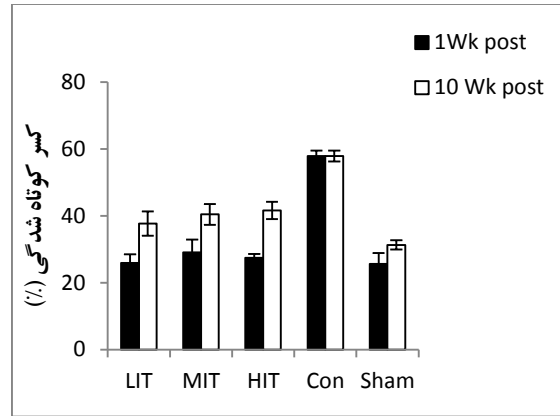
متغیر و گروه	<i>LIT</i>	<i>MIT</i>	<i>HIT</i>	<i>Con</i>	<i>Sham</i>
کسر تزریقی (%)	۷۲/۸۲۷ \pm ۸/۹۵۱*	۷۶/۴۱۳ \pm ۸/۸۵۵*	۷۷/۴۶۱ \pm ۷/۰۲۲*	۹۱/۴۹۳ \pm ۲/۴۴۰ [‡]	۶۴/۴۸۳ \pm ۳/۶۹۵
کسر کوتاه‌شدگی (%)	۳۷/۷۲۴ \pm ۸/۱۱۰	۴۰/۴۵۵ \pm ۷/۶۰۶*	۴۱/۶۲۵ \pm ۶/۸۴۷*	۵۷/۸۷۸ \pm ۳/۹۴۳ [‡]	۳۱/۳۲۰ \pm ۳/۴۶۰
<i>Gata4</i>	۲/۷۶۲ \pm ۰/۷۹۰ [€]	۱/۲۹۶ \pm ۰/۶۵۷	۱/۰۲۵ \pm ۰/۳۳۸	۱/۰۵ \pm ۰/۴۱۸	۱/۰۱۵ \pm ۰/۱۹۳
<i>Tbx5</i>	۱/۷۵۰ \pm ۰/۴۲۹	۱/۴۴ \pm ۰/۵۴۶	۱/۲۲ \pm ۰/۴۴۲	۳/۰۸۵ \pm ۱/۴۹۷ [‡]	۱/۰۳۰ \pm ۰/۲۸۰

*: افزایش معنادار در مقایسه با گروه *Sham*. ‡: افزایش معنادار گروه کنترل در مقایسه با گروه‌های مبتلا به *MI*. €: افزایش

معنادار گروه *LIT* در مقایسه با سایر گروه‌ها

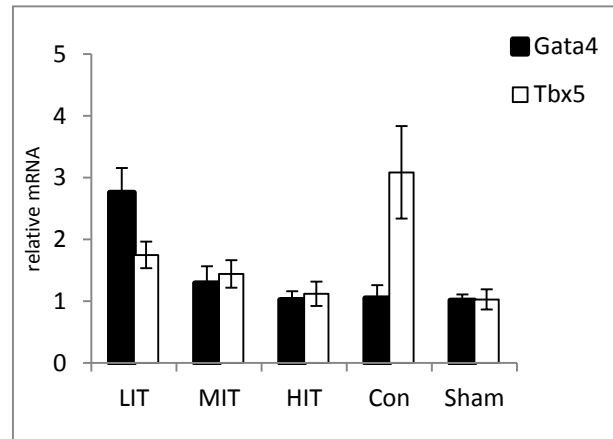


شکل ۳. تغییرات کسر تزریقی در گروه‌های مورد مطالعه یک و ده هفته پس از ابتلا به *MI*



شکل ۴. تغییرات کسر کوتاه‌شدگی در گروه‌های مورد مطالعه یک و ده هفته پس از ابتلا به *MI*

شکل ۵، بیان نسبی mRNA *Gata4* و mRNA *Tbx5* را در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد. نتایج آزمون ANOVA نشان داد بین گروه‌های مورد مطالعه در مقادیر mRNA *Gata4* و mRNA *Tbx5* تفاوت معناداری وجود دارد. بنابراین، نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد مقادیر mRNA *Gata4* در گروه LIT نسبت به گروه‌های MIT، HIT، Sham و Con افزایش معناداری داشته است. با وجود این، مقادیر mRNA *Tbx5* در گروه LIT نسبت به گروه‌های MIT، HIT، Sham تغییرات معناداری مشاهده نشد و مقادیر mRNA *Tbx5* در گروه Con نسبت به گروه‌های مبتلا به MI به صورت معناداری بیشتر بود.



شکل ۵. مقادیر mRNA *Gata4* و mRNA *Tbx5* در گروه‌های مورد مطالعه

بحث و نتیجه گیری

نتایج مطالعه‌های اخیر دیدگاه سنتی را مبنی بر اینکه رشد عضله قلبی بلافاصله پس از تولد و در سراسر زندگی تنها از راه هیپرتروفی میوسیت‌های موجود و بدون تشکیل میوسیت‌های جدید رخ می‌دهد، به چالش کشید (۱۸، ۴، ۲). این مطالعه‌ها نشان دادند سازگاری فیزیولوژیایی قلب بالغ با بارکاری ناشی از فعالیت ورزشی به سه بخش کلی تقسیم می‌شود: ۱. هیپرتروفی فیزیولوژیایی میوسیت‌های موجود که با افزایش تولید عوامل رشدی ویژه همراهند که این عوامل رشدی از طریق حلقه‌های اتوکراینی و پاراکراینی به بقا و هیپرتروفی میوسیت‌ها و همچنین فعال‌سازی CSCs منجر می‌شوند؛ ۲. فعال شدن CSCs، که به افزایش تعداد و تمایز آنها به میوسیت‌ها و سلول‌های عروقی منجر می‌شود؛ ۳. انباشت سلول‌های جدید قلبی تحت عنوان میوسیت‌ها و سلول‌های عروقی جدید (۱۷). این تغییرات سلولی به شدت و مدت فعالیت ورزشی وابسته‌اند که با افزایش توده عضلانی انقباضی، عملکرد قلبی و کاهش تنش دیواره همراه است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد به‌طور کلی تمرین ورزشی شاخص‌های عملکردی قلب را در رت‌های مبتلا به MI بهبود می‌بخشد و به احتمال زیاد از سازوکارهای اصلی این بهبود عملکرد، افزایش ظرفیت نوزایی عضله قلبی است. بنابراین در این بخش به توجیه نتایج خود در راستای تأثیر شدت تمرین ورزشی بر ظرفیت نوزایی و عملکرد عضله قلبی و ارتباط این دو با یکدیگر می‌پردازیم.

مطالعه‌های گذشته نشان داده‌اند تشکیل کاردیومیوسیت‌های جدید در رت‌های سالم با شدت فعالیت ورزشی همبستگی مستقیمی دارد (۱۳). در همین زمینه، وارینگ و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند ظرفیت هوازی، کسر تزریقی، کسر کوتاه‌شدگی و سایر شاخص‌های آناتومیکی قلب در رت‌های که به تمرین ورزشی با دو شدت پایین (۵۵ تا ۶۰ درصد VO_{2max}) بالا (۸۵ تا ۹۰ درصد VO_{2max}) پرداخته بودند، به صورت معناداری افزایش یافت که این تغییرات در گروه با شدت بالا شایان توجه‌تر است (۱۷). این نتایج در مطالعه حاضر نیز تأیید شد، به این شکل که کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی - هر دو - در گروه‌های LIT، MIT و HIT نسبت به گروه Sham افزایش معناداری داشتند و این تغییرات مشابه مطالعه بالا در گروه HIT چشمگیرتر بود. همچنین وارینگ و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند در گروه‌های تمرین ورزشی با شدت بالا و پایین - هر دو - تشکیل کاردیومیوسیت‌های جدید نسبت به گروه کنترل غیرفعال افزایش معناداری داشت و تشکیل کاردیومیوسیت‌های جدید با شدت و مدت تمرین ورزشی ارتباط مستقیمی دارد (۱۷). با وجود این، نتایج مطالعه حاضر در خصوص شاخص‌های نوزایی قلبی با نتایج مطالعه فوق مشابه نیست، به این صورت که در مطالعه حاضر مقادیر mRNA Gata4 تنها در گروه LIT نسبت به سایر

گروه‌ها (حتی گروه Con) پس از مداخلهٔ تمرین ورزشی افزایش معناداری داشته است. همان‌طور که در شکل ۴ مشاهده می‌شود، بیشترین افزایش مقادیر mRNA Gata4 در گروه LIT است. همچنین، مشابه با تغییرات mRNA Gata4، در مقادیر mRNA Tbx5 نیز در گروه LIT نسبت به گروه‌های دیگر مبتلا به MI (MIT، HIT و Sham) افزایش غیرمعناداری مشاهده شد. این نتایج در خصوص شاخص‌های نوزایی قلبی در مطالعهٔ حاضر، هم با نتایج مطالعهٔ وارینگ و هم با تغییرات عملکردی عضلهٔ قلبی در مطالعهٔ حاضر ناهم‌سوست. در مطالعهٔ وارینگ از رت‌های سالم استفاده شد، اما در مطالعهٔ حاضر از رت‌های مبتلا به MI. در توجیه این ناهم‌سویی می‌توان گفت به احتمال زیاد تمرین ورزشی با شدت پایین به‌ویژه در رت‌های مبتلا به MI مسیر پیام‌رسانی نوزایی قلبی را بهتر تحریک می‌کند. از طرف دیگر، پروتکل تمرین ورزشی در مطالعهٔ وارینگ از نوع تداومی و به مدت ۳۰ دقیقه است، اما در مطالعهٔ حاضر از پروتکل تمرین ورزشی تناوبی با مدت ۶۰ دقیقه استفاده شد، با توجه به این می‌توان گفت به احتمال زیاد مدت ۶۰ دقیقه تمرین ورزشی تناوبی با شدت کم نسبت به شدت‌های زیادتر سازوکارهای نوزایی قلبی را در رت‌های مبتلا به MI بهتر تحریک می‌کنند.

آثار مفید فعالیت ورزشی تنها کاهش عوامل خطر قلبی - عروقی سنتی نیست، بلکه فعالیت ورزشی می‌تواند مستقیم بر ساختار سلولی - مولکولی و عملکرد قلبی مؤثر باشد (۶). در مطالعهٔ حاضر نشان دادیم به‌طور کلی فعالیت ورزشی عملکرد و نوزایی قلبی را در رت‌های مبتلا به MI افزایش می‌دهد. با وجود این، سازوکارهای مولکولی دقیق این فرایند هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. در همین زمینه، بستروم و همکاران (۲۰۱۰) گزارش کردند فعالیت ورزشی شنای استقامتی، به هیپرتروفی و نوزایی کاردیومیوسیت‌ها در موش‌ها منجر می‌شود. در این مطالعه پژوهشگران نشان دادند تنظیم کاهشی عامل رونویسی C/EBP β - در موش‌هایی که فعالیت ورزشی شنا انجام داده‌اند - علت اصلی هیپرتروفی و تکثیر میوسیت‌هاست (۱۵). فعالیت ورزشی از طریق فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی IGF-1-PI3K-AKT/PKB با کاهش بیان عوامل رونویسی C/EBP β و افزایش بیان عامل رونویسی CITED4^۲ همراه است. فعال‌سازی CITED4 به تکثیر و تمایز CSCs به کاردیومیوسیت‌های بالغ منجر می‌شود (۲۴). از طرف دیگر، β C/EBP از طریق تعامل با عامل پاسخ سرمی (SRF) به تنظیم افزایشی مجموعهٔ ژنی فعالیت ورزشی از جمله Gata4 و Tbx5 منجر می‌شود (۲۶، ۲۵). سرانجام افزایش بیان ژن‌های Gata4 و Tbx5 با افزایش

^۱ CCAAT-enhancer-binding protein

^۲ Cbp/p300-interacting transactivator, with Glu/Asp(ED)-rich carboxy-terminal domain, 4

فعال‌سازی، تکثیر و تمایز CSCs به کاردیومیوسیت‌های بالغ (ظرفیت نوزایی قلبی) همراه است (۲۷)، (۲۲). شیائو و همکاران (۲۰۱۴) نیز در تأیید نتایج مطالعه بسترورم و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند در موش‌هایی که به مدت ۲۱ روز شنا کرده بودند، مقادیر Gata4، C-kit و Sca-1 به صورت معناداری افزایش یافت و فعالیت ورزشی شنا به هیپرتروفی فیزیولوژیایی موش‌ها و فعال‌سازی CSCs منجر می‌شود (۲۸). از آنجا که در مطالعه حاضر مقادیر mRNA Gata4 و mRNA Tbx5 در گروه‌های تمرین ورزشی افزایش یافت، به نظر می‌رسد سازوکار سلولی - مولکولی اصلی درگیر در این فرایند فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی IGF-1-PI3K-AKT/PKB است که در بالا به آن اشاره شده است.

از طرف دیگر، بسترورم و همکاران (۲۰۱۰) نشان دادند تقریباً ۶ درصد میوسیت جدید در موش‌های تمرین‌کرده تشکیل شده است (۱۵). بسترورم و همکاران بر این باور بودند که تشکیل میوسیت‌های جدید در حیوانات تمرین‌کرده نتیجه‌ای از تقسیم کاردیومیوسیت‌های بالغ است، هرچند نتوانستند شواهد مستقیمی را برای این پدیده ارائه دهند. وارینگ و همکاران (۲۰۱۲) نیز نتوانستند ثابت کنند عوامل رشدی بیش تنظیم‌شده از طریق فعالیت ورزشی به تقسیم کاردیومیوسیت‌های بالغ منجر می‌شود (۱۷). با وجود این، وارینگ و همکاران گزارش کردند تعداد اندکی از کاردیومیوسیت‌های بالغ از طریق فعالیت ورزشی همانندسازی می‌شود (۱۷). بنابراین از یافته‌های دو مطالعه مذکور می‌توان نتیجه گرفت فعالیت ورزشی تنها از راه نوزایی به تشکیل میوسیت‌های جدید منجر می‌شود. با توجه به نتایج مطالعه حاضر می‌توان گفت احتمالاً فعالیت ورزشی با بیش تنظیمی عوامل رشدی و مجموعه ژن فعالیت ورزشی (Gata4 و Tbx5) به فعال‌سازی CSCs منجر شده و در نهایت سبب افزایش تمایز آنها به میوسیت‌های جدید می‌شود. با وجود این، به نظر می‌رسد بهبود عملکرد قلبی در رت‌های مبتلا به MI در مطالعه حاضر تا حدودی از طریق افزایش ظرفیت نوزایی قلب آنها توجیه‌پذیر باشد.

این واقعیت که چند هفته فعالیت ورزشی می‌تواند به صورت چشمگیری تعداد و توده میوسیت‌ها را افزایش دهد، نشان می‌دهد که این پدیده نه تنها کنجکاوی بالینی است، بلکه بخش مهمی از فیزیولوژی و هومئوستاز قلبی است (۱۷). از آنجا که بین تشکیل کاردیومیوسیت‌های جدید و مرگ کاردیومیوسیت‌ها در عضله قلبی هومئوستاز برقرار است، انتظار می‌رود افزایش ناگهانی تشکیل کاردیومیوسیت‌های جدید در پاسخ به تمرین ورزشی، به دلیل افزایش مرگ سلولی کاردیومیوسیت‌ها بر اثر استرس تمرین ورزشی باشد. این می‌تواند به عنوان فرضی قلمداد شود که مرگ کاردیومیوسیت‌ها در پاسخ به تمرین ورزشی می‌تواند به عنوان یک محرک کلیدی نوزایی قلبی را افزایش دهد، اما وارینگ و همکاران نشان دادند تمرین

ورزشی بدون افزایش معنادار مرگ کاردیومیوسیت‌ها، تعداد آنها را در رت‌های تمرین کرده افزایش می‌دهد (۱۷). از آنجا که میوسیت‌ها ۸۰ درصد از توده عضله قلبی را تشکیل می‌دهند، افزایش بار کار و متعاقباً تنش دیواره ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند پاسخ‌های اندوکرائینی و پاراکرائینی را در میوسیت‌ها القا کند که با ترشح و بیش‌تنظیمی گروهی از عوامل رشدی (IGF-1 و TGF- β) همراه است (۲۹). این پاسخ، علاوه بر محافظت از میوسیت‌های در برابر آپوپتوز و تحریک هیپرتروفی آنها، همچنین می‌تواند به فعال شدن CSCs منجر شود (۳۰، ۲۹). سپس، این نتایج به فرضیه‌ای ختم می‌شود که اگر مداخله‌ای بیان این عوامل رشدی را افزایش دهد، می‌تواند از طریق افزایش نوزایی قلبی به بهبود آسیب و اختلال عضله قلبی منجر شود. در همین زمینه، نشان داده شده است تزریق درون‌کرونی دوز اندکی از IGF-1 و HGF در خوک‌های مبتلا به MI، به افزایش ترمیم قلبی از راه افزایش ظرفیت نوزایی قلبی منجر شده است (۲۷). با توجه به موارد بالا و نتایج پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد یکی دیگر از سازوکارهای احتمالی افزایش ظرفیت نوزایی در این پژوهش، بیش‌تنظیمی عوامل رشدی از طریق فعالیت ورزشی در رت‌های مبتلا به MI باشد که سرانجام به بهبود عملکرد قلبی آنها در مطالعه حاضر منجر شده است. به طور خلاصه، بیش‌بیانی عوامل رشدی (IGF-1) - با فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی IGF-1-PI3K-AKT/PKB - در پایین‌دست خود عوامل رونویسی تنظیم‌کننده نوزایی قلبی (Gata4 و Tbx5) را افزایش می‌دهد. سازوکار سلولی - مولکولی نهایی برای توجیه نوزایی قلبی در مطالعه حاضر، نقش عوامل مؤثر در متابولیسم قلبی را توضیح می‌دهد. مطالعه‌های اخیر نشان داده‌اند عوامل مؤثر در متابولیسم قلبی می‌توانند نقش مهمی را در فرایند نوزایی قلبی ایفا کنند و PGC-1 α و AMPK - هر دو - تغییر شکل قلبی ناهنجار را مهار می‌کنند (۳۱). از طرف دیگر، در حیواناتی که بیان ژن‌های PGC-1 α و AMPK مهار شده بود، نارسایی قلبی و هایپرتروفی پاتولوژیایی زودرس مشاهده شد (۳۲). از آنجا PGC-1 α و AMPK - هر دو - به دنبال فعالیت ورزشی بیش‌بیان می‌شوند (۳۲)، به نظر می‌رسد یکی از سازوکارهای احتمالی افزایش شاخص‌های نوزایی (mRNA Gata4 و mRNA Tbx5) در مطالعه حاضر فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی وابسته به PGC-1 α باشد که ابتدا مانع از کاردیومیوپاتی احتمالی رت‌های مبتلا به MI تمرین کرده شده و سپس با تحریک مسیر وابسته به فرایند نوزایی قلبی به هیپرتروفی فیزیولوژیایی منجر شده است. همچنین با توجه به بهبود عملکرد قلبی رت‌های مبتلا به MI تمرین کرده در مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد بیش‌بیانی PGC-1 α و فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی آن نقش مهمی در بهبود عملکرد قلبی (کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی) داشته است.

با توجه به نتایج مطالعه‌های اخیر و پژوهش حاضر می‌توان گفت فعالیت ورزشی به‌عنوان محرکی مثبت ظرفیت نوزایی قلبی را در رت‌های مبتلا به MI نیز افزایش می‌دهد. همچنین، نتایج مطالعه حاضر نشان داد صرف‌نظر از شدت تمرین ورزشی، عملکرد قلبی در رت‌های مبتلا به MI افزایش می‌یابد. با وجود این، تمرین ورزشی با شدت کم نسبت به تمرین ورزشی با شدت متوسط و زیاد، در افزایش ظرفیت نوزایی قلبی رت‌های مبتلا به MI مؤثرتر است. از لحاظ بالینی نتایج مطالعه حاضر نشان داد افراد مبتلا به MI برای پیشگیری از هیپرتروفی پاتولوژیایی و افزایش ظرفیت نوزایی قلبی، بهتر است به تمرین ورزشی با شدت پایین به پردازند.

منابع و مأخذ

1. Nordlie MA, Wold LE, Kloner RA. Genetic contributors toward increased risk for ischemic heart disease. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2005;39(4):667-79
2. Anversa P, Nadal-Ginard B. Myocyte renewal and ventricular remodelling. *Nature*. 2002; 415(7146): 42-49
3. Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan S-M, Finato N, Bussani R, et al. Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(23):1750-7
4. Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P. Myocyte death, growth, and regeneration in cardiac hypertrophy and failure. *Circulation research*. 2003;92(2):139-50
5. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabé-Heider F, Walsh S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 2009;324(5923):98-102
6. Ellison GM, Waring CD, Vicinanza C, Torella D. Physiological cardiac remodelling in response to endurance exercise training: cellular and molecular mechanisms. *Heart*. 2012;98(1):5-10
7. Leri A, Kajstura J, Anversa P. Cardiac stem cells and mechanisms of myocardial regeneration. *Physiological reviews*. 2005;85(4):1373-416
8. Rajala K, Pekkanen-Mattila M, Aalto-Setälä K. Cardiac differentiation of pluripotent stem cells. *Stem cells international*. 2011;2011
9. van Rooij E, Doevendans PA, Crijns HJ, Heeneman S, Lips DJ, van Bilsen M, et al. MCIP1 overexpression suppresses left ventricular remodeling and sustains cardiac function after myocardial infarction. *Circulation research*. 2004;94(3):e18-e26
10. Zwetsloot PP, van der AMD, Jansen of Lorkeers SJ, van Hout GP, Currie GL, Sena ES, et al. Cardiac stem cell treatment in myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Circulation Research*. 2016;118(8):1223-32
11. Bernardo BC, McMullen JR. Molecular aspects of exercise-induced cardiac remodeling. *Cardiology clinics*. 2016;34(4):515-30

12. Zucker IH, Musch TI. Benefits of exercise training on cardiovascular dysfunction: molecular and integrative. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2018;315(4):H1027-H31
13. Lerchenmüller C, Rosenzweig A. Mechanisms of exercise-induced cardiac growth. *Drug discovery today*. 2014;19(7):1003-9
14. Lavie CJ, Ozemek C, Carbone S, Katzmarzyk PT, Blair SN. Sedentary Behavior, Exercise, and Cardiovascular Health. *Circulation research*. 2019;124(5):799-815
15. Boström P, Mann N, Wu J, Quintero PA, Plovie ER, Panáková D, et al. C/EBP β controls exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell*. 2010;143(7):1072-83
16. Vujic A, Lerchenmüller C, Wu T-D, Guillemier C, Rabolli CP, Gonzalez E, et al. Exercise induces new cardiomyocyte generation in the adult mammalian heart. *Nature communications*. 2018;9(1):1659
17. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A, Smith AJ, Purushothaman S, Goldspink DF, et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *European heart journal*. 2012;35(39):2722-31
18. Kraljevic J, Minovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, et al. Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. *Cardiovascular research*. 2013;99(1):55-64
19. Wisløff U, Støylen A, Loennechen J, Bruvold M, Rognum Ø, Haram P, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: A randomized study. *Circulation*. 2007; 115 (24): 3086-3094. CONCLUSÃO GERAL
20. Van Laake IW, Hassink R, Doevendans PA, Mummery C. Heart repair and stem cells. *The Journal of Physiology*. 2006;577(2):467-78
21. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007;14(6):753-60
22. Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes J-B, Skomedal T, Wisløff U, et al. Moderate vs. high exercise intensity: differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovascular research*. 2005;67(1):161-72
23. Peinnequin A, Mouret C, Birot O, Alonso A, Mathieu J, Clarençon D, et al. Rat pro-inflammatory cytokine and cytokine related mRNA quantification by real-time polymerase chain reaction using SYBR green. *BMC immunology*. 2004;5(1):3
24. Lunn D, Wazny V, Cutie S, Huang G. Cardiac Repair and Regeneration. *Cell Dev Biol*. 2018;7(193):2
25. Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;1
26. Chai J, Tarnawski A. Serum response factor: discovery, biochemistry, biological roles and implications for tissue injury healing. 2002

27. Ellison GM, Torella D, DelleGrottaglie S, Perez-Martinez C, de Prado AP, Vicinanza C, et al. Endogenous cardiac stem cell activation by insulin-like growth factor-1/hepatocyte growth factor intracoronary injection fosters survival and regeneration of the infarcted pig heart. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(9):977-86
28. Xiao J, Xu T, Li J, Lv D, Chen P, Zhou Q, et al. Exercise-induced physiological hypertrophy initiates activation of cardiac progenitor cells. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2014;7(2):663
29. Catalucci D, Latronico M, Ellingsen O, Condorelli G. Physiological myocardial hypertrophy: how and why. *Front Biosci*. 2008;13(6):312-24
30. Torella D, Rota M, Nurzynska D, Musso E, Monsen A, Shiraishi I, et al. Cardiac stem cell and myocyte aging, heart failure, and insulin-like growth factor-1 overexpression. *Circulation research*. 2004;94(4):514-24
31. Sundaresan NR, Gupta M, Kim G, Rajamohan SB, Isbatan A, Gupta MP. Sirt3 blocks the cardiac hypertrophic response by augmenting Foxo3a-dependent antioxidant defense mechanisms in mice. *The Journal of clinical investigation*. 2009;119(9):2758-71
32. Arany Z, He H, Lin J, Hoyer K, Handschin C, Toka O, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 α controls the energy state and contractile function of cardiac muscle. *Cell metabolism*. 2005;1(4):259-71