

## The effect of a period of aerobic endurance training before isoproterenol induction on the expression of NF- $\kappa$ B and NFAT genes in the left ventricular tissue of male Wistar rats

Rahman Soori\*, Mohammad reza Sharbati Biarjomand, Siroos Choobineh

Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

### Original Article

#### Abstract

**Background and Purpose:** Pathogenic cardiac hypertrophy is a type of heart disorder that is associated with changes in the structure of the heart, apoptosis and fibrosis of the heart muscle cells, which leads to a decrease in the pumping ability of the heart and may eventually lead to heart failure and sudden death. It has been shown that the signaling pathway of transcription factors NF- $\kappa$ B and NFAT play an important role in the process of pathogenic hypertrophy of the heart, and considering that few studies have investigated the effect of exercise on these factors in the process of pathogenic hypertrophy, the aim of the present study was to identify the effect of eight weeks of aerobic exercise before isoproterenol induction on the expression of NF- $\kappa$ B and NFAT genes in the left ventricular tissue of male Wistar rats.

**Materials and Methods:** 18 male Wistar rats were randomly divided into two groups of endurance training and control. Endurance training was performed for eight weeks, one hour a day and six days a week on a treadmill with a slope of 15 degrees. After eight weeks of training, pathological hypertrophy was induced by subcutaneous injection of three mg / kg isoprenaline for seven days. 24 hours after the last injection session, rats were anesthetized by intraperitoneal injection of 50 mg ketamine and 10 mg xylazine. The rats were then dissected and cardiac tissue was extracted and transferred to -70 ° C. Also, in the present study, Real Time PCR was used to evaluate the expression of NF- $\kappa$ B and NFAT genes. Data analysis was performed using SPSS software version 24 and independent t-test at a significance level of  $P \geq 0.05$ .

**Results:** The results of the present study showed that the indices of heart weight, heart weight to body weight ratio (H / W) and left ventricular weight to body weight ratio (V / W) were significantly ( $P = 0.01$ ) and ( $P = 0.03$ ): Respectively, increased in the exercise group compared to the control group. Also, the relative expression of NF- $\kappa$ B gene was significantly ( $P = 0.03$ ) decreased in the exercise group compared to the control group, while the relative expression of NFAT gene was not significantly changed in the study groups ( $P = 0.40$ ).

**Conclusion:** Eight weeks of aerobic endurance training may play an important role in the prevention of pathological cardiac hypertrophy by reducing the relative expression of the NF- $\kappa$ B gene.

**Keywords:** Cardiac fibrosis, Isoproterenol, Endurance training, Heart failure.

How to cite this article: Soori R, Sharbati Biarjomand M, Choobineh S. The effect of a period of aerobic endurance training before isoproterenol induction on the expression of NF- $\kappa$ B and NFAT genes in the left ventricular tissue of male Wistar rats. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2023;15(4):103-110.

\*Corresponding Author; E-mail: hasanmatinhomae@gmail.com  
DOI: 10.52547/joeppa.15.4.103

Received:05/06/2022

Revised:01/08/2022

Accepted:09/08/2022

## تأثیر یک دوره تمرین استقامتی هوازی پیش از القای ایزوپروتینول بر بیان ژن‌های NFAT و NF-κB در بافت بطن چپ موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار

رحمان سوری\*، محمدرضا شربتی بیارجمندی، سیروس چوبینه

دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

### مقاله پژوهشی

#### چکیده

**زمینه و هدف:** هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی نوعی اختلال قلبی است که با تغییر ساختار قلب، آپوتوز و فیبروز سلول‌های عضله قلب همراه است که به کاهش توانایی تلمبه‌زنی قلب و در نهایت احتمالاً به ایجاد نارسایی قلبی و مرگ ناگهانی منجر می‌شود. نشان داده شده است که مسیر پیام‌رسانی عوامل رونویسی NFAT و NF-κB نقش مهمی در فرایند هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی دارند و با توجه به اینکه پژوهش‌های کمی تأثیر فعالیت ورزشی را روی این عوامل در فرایند هایپرتروفی بیماری‌زای بررسی کرده‌اند، هدف از پژوهش حاضر شناسایی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی پیش از القای ایزوپروتینول بر بیان ژن‌های NFAT و NF-κB در بافت بطن چپ موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار بود.

**مواد و روش‌ها:** ۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به دو گروه تمرین استقامتی و کنترل تقسیم شدند. تمرینات استقامتی به مدت هشت هفته، یک ساعت در روز و شش روز در هفته روی نوارگردان با شیب ۱۵ درجه انجام گرفت. پس از هشت هفته تمرین، هایپرتروفی بیماری‌زا از طریق تزریق زیرجلدی ۳ mg/kg ایزوپروتینول طی هفت روز القا شد. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تزریق، موش‌های صحرایی از طریق تزریق درون صفاقی ۵۰ میلی‌گرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم زایلازین بی‌هوش شدند. سپس موش‌های صحرایی تشریح شدند و بافت قلب استخراج و به دمای ۷۰- انتقال داده شد. در پژوهش حاضر برای بررسی بیان ژن‌های NFAT و NF-κB از روش Real Time PCR استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ و با استفاده از آزمون t مستقل در سطح معناداری  $P \leq 0/05$  انجام گرفت.

**نتایج:** یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد، شاخص‌های وزن قلب، نسبت وزن قلب به وزن بدن و نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن، به طور معناداری ( $P=0/01$  و  $P=0/03$ ) به ترتیب در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا کرده بود. همچنین میزان بیان نسبی ژن NF-κB به طور معناداری ( $P=0/03$ ) در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش داشت. در بیان نسبی ژن NFAT تغییر معناداری در گروه‌های مورد بررسی مشاهده نشد ( $P=0/40$ ).  
**نتیجه‌گیری:** هشت هفته تمرین استقامتی هوازی از طریق کاهش بیان نسبی ژن NF-κB ممکن است نقش مهمی در پیشگیری از هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی داشته باشد.

**واژه‌های کلیدی:** ایزوپروتینول، تمرین استقامتی، فیبروز قلب، نارسایی قلبی.

## مقدمه

از بیماری‌های قلبی- عروقی دارد (۱۱-۱۳). در مقابل نشان داده شده است که یکی از علل اصلی که به پیدایش بیماری‌های قلبی عروقی مختلف مانند نارسایی قلب و فیبروز و هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی منجر می‌شود، فقر حرکتی و سطح پایین فعالیت‌های بدنی است (۱۴). عنوان شده است سازوکار اصلی که از طریق آن فقر حرکتی به پیدایش بیماری‌های قلبی- عروقی منجر می‌شود، تشدید فعالیت دستگاه عصبی سمپاتیک است (۱۵). در مقابل پژوهش‌های متعددی نشان داده‌اند که فعالیت ورزشی منظم به کاهش تون سمپاتیک و کاهش فشار روی دستگاه قلب عروقی منجر می‌شود. نشان داده شده فعالیت ورزشی هوازی نقش مهمی در جلوگیری از هایپرتروفی بیماری‌زای و فیبروز ایجاد شده ناشی از بیش‌فعالی سمپاتیک قلبی دارد (۱۶). با وجود این سازوکارهای مولکولی که تمرین از طریق آن تأثیرات مثبت خود را اعمال می‌کند، به‌طور کامل مشخص نیست. با توجه به اینکه نشان داده شده است مسیر پیام‌رسانی عوامل رونویسی NF-κB و NFAT نقش مهمی در فرایند هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی دارند و با توجه به اینکه پژوهش‌های کمی تأثیر فعالیت ورزشی را روی این عوامل در فرایند هایپرتروفی بیماری‌زای بررسی کرده‌اند، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین استقامتی هوازی با شدت بالا بر بیان ژن‌های NF-κB و NFAT در بافت بطن چپ موش‌های صحرایی نر مبتلا به هایپرتروفی قلبی بود.

## روش پژوهش

**نمونه‌های پژوهش:** پژوهش حاضر از نوع تجربی بود که در آن ۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با دامنه وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم از مؤسسه واکسن و سرم‌سازی رازی خریداری شد و در حیوانخانه دانشکده علوم ورزشی دانشگاه تهران نگهداری شد. در مدت اجرای مداخله‌های تمرینی تعداد سه سر موش صحرایی نگهداری شدند. در طول دوره پژوهش موش‌های صحرایی به‌طور آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند و در دمای ۲۲ درجه و رطوبت ۳۰ تا ۶۰ درصد و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی قرار گرفتند. شرایط نگهداری و کار با حیوانات براساس توصیه‌های قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت و روش این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه

نارسایی قلبی از بیماری‌های مهم دستگاه قلبی- عروقی است که سالانه نقش مهمی در میزان مرگ‌ومیر در سرتاسر جهان دارد (۱). نارسایی قلبی از هر نوع اختلالی که به کاهش توانایی تلمبه‌زنی (پمپاژ) قلب می‌انجامد، ناشی می‌شود (۲). هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی نوعی اختلال قلبی است که با تغییر ساختار قلب، آپوپتوز و فیبروز سلول‌های عضله قلب همراه است که به کاهش توانایی تلمبه‌زنی قلب و در نهایت احتمالاً به ایجاد نارسایی قلبی و مرگ ناگهانی منجر می‌شود (۳، ۴). مسیرهای پیام‌رسانی مختلفی در روند ایجاد هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی مشارکت دارند (۵). یکی از مسیرهای کلیدی و مهم در روند ایجاد هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی مسیر پیام‌رسانی عامل رونویسی NF-κB است (۶). نشان داده شده است که مهار NF-κB می‌تواند سبب کاهش یا جلوگیری از هایپرتروفی ایجاد شده ناشی از ایزوپترنول شود (۷). NF-κB در شرایط استراحتی توسط مجموعه IκB به صورت غیرفعال در سیتوپلاسم قرار دارد. در پاسخ به محرک‌های متعدد و عوامل ایجادکننده فشار مجموعه IκB دچار فسفوریلاسیون می‌شود. فسفوریلاسیون مجموعه IκB سبب جدا و فعال شدن عامل رونویسی NF-κB شده و آن وارد هسته می‌شود و در آنجا اعمال مختلف خود را انجام می‌دهد (۶). یکی از عوامل مهم دیگری که نقش مهمی در ایجاد هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی دارد، مسیر پیام‌رسانی عامل رونویسی NFAT است (۸). مسیر NFAT، مسیر اصلی القای هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی است (۹). عوامل رونویسی در درون هسته برای شناسایی توالی‌های DNA به منظور افزایش بیان ژن‌های هدف خود، باید در درون هسته با یکدیگر ترکیب شوند و دایمر تشکیل دهند (۹). نشان داده شده است که عوامل رونویسی NFAT و NF-κB در درون هسته به‌طور مستقیم با یکدیگر در ارتباط‌اند و نقش مهمی در روند هایپرتروفی بیماری‌زای دارند. این عوامل از طریق تعامل فیزیکی با یکدیگر به ایجاد هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی منجر می‌شوند و کاهش هر یک به تنهایی به کاهش یا جلوگیری از ایجاد هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی می‌انجامد (۱۰). ورزش و فعالیت ورزشی منظم با مزایای زیادی برای دستگاه قلبی- عروقی همراه است و نقش مهمی در محافظت از قلب و پیشگیری

تهران به شماره مرجع IR.UT.SPORT.REC.1397.014 به ثبت رسید.

**روش اجرای پژوهش:** در ابتدا موش‌های صحرایی به‌طور تصادفی به دو گروه تمرین استقامتی و گروه کنترل تقسیم شدند. پس از دو هفته آشناسازی موش‌های صحرایی با محیط آزمایشگاه و نوارگردان، سپس برای تعیین شدت تمرین از موش‌های صحرایی پیش از شروع برنامه تمرینی آزمون اکسیژن مصرفی بیشینه گرفته شد. این آزمون بدین صورت بود که پس از ده دقیقه گرم کردن با سرعت ۴۰ تا ۵۰ درصد اکسیژن

مصرفی بیشینه سرعتی معادل سه متر بر دقیقه به سرعت اولیه اضافه شد. این افزایش سرعت هر دو دقیقه ادامه داشت تا موش‌های صحرایی دیگر نتوانند بدونند. آن سرعتی که موش‌های صحرایی دیگر بالاتر از آن نمی‌توانستند بدونند، به‌عنوان حداکثر اکسیژن آن‌ها در نظر گرفته شد (۱۸). در ادامه موش‌های صحرایی وارد برنامه هشت‌هفته‌ای تمرین استقامتی هوازی با شدت ۶۵ تا ۷۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه با شیب ۱۵ درجه شدند (۱۹).

#### جدول ۱. شیوه تمرین استقامتی هوازی

سرد کردن	هفته ۴-۸	هفته سوم	هفته دوم	هفته اول	گرم کردن	زمان (دقیقه)
۱۰	۶۰	۵۰	۴۰	۳۰	۱۰	زمان (دقیقه)
۶۰-۵۰	۷۵-۶۰	۷۵-۶۰	۷۵-۶۰	۷۵-۶۰	۶۰-۵۰	شدت (Vo <sub>2</sub> max)

در ادامه پس از برنامه هشت‌هفته‌ای تمرین استقامتی، هایپرتروفی بیماری‌زای از طریق تزریق زیرجلدی ۳ mg/kg ایزوپرتنول طی هفت روز القا شد (۱).

**روش‌های آزمایشگاهی:** روش استخراج بافت: ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تزریق، موش‌های صحرایی از طریق تزریق درون‌صفاقی ۵۰ میلی‌گرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم زایلازین بی‌هوش شدند. سپس موش‌های صحرایی در محیط کاملاً سترون تشریح شدند. قلب موش‌های صحرایی در شرایط سترون خارج و وزن آن اندازه‌گیری شد، سپس بطن چپ آن‌ها توسط متخصص آناتومی جدا و وزن آن‌ها نیز اندازه‌گیری شد. سپس بافت موردنظر (بطن چپ) بلافاصله در میکروتیوب‌هایی با حجم ۱/۵ میلی‌لیتر با برچسب متناسب با بافت، موش صحرایی و ساعت تشریح جاسازی و وارد تانک نیترژن شدند.

استفاده شد. در این روش ابتدا RNA از بافت بطن چپ موش‌های صحرایی مورد بررسی استخراج و پس از سنتز cDNA از سایبر میکس ریل تایم برای اجرای روش Real Time PCR استفاده شد. این تکنیک دارای چهار مرحله اساسی است:

۱. RNA کل از سلول‌های جمع‌آوری شده در هر گروه استخراج شد؛
۲. با استفاده از آنزیم کپی‌برداری معکوس به cDNA تبدیل شد؛
۳. cDNA حاصل به‌منظور حذف DNA ژنومی با آنزیم DNase I تیمار شد؛
۴. به روش Real time PCR تکثیر شد.

در نهایت برای بررسی کمی داده‌های Real Time PCR از روش دلتا دلتا سیتی  $\Delta\Delta$ (ct) استفاده شد.

$$R=2^{-(\Delta\Delta CT)}$$

$$\Delta\Delta CT = (CT_{\text{target}} - CT_{\text{reference}})_{\text{Time X}} - (CT_{\text{target}} - CT_{\text{reference}})_{\text{Time 0}}$$

واکنش Real Time PCR: در پژوهش حاضر برای بررسی بیان ژن‌های NFAT و NF-κB از روش Real Time PCR

#### جدول ۲. توالی آغازگر

نام ژن	توالی پرایمر مستقیم	توالی آغازگر معکوس
NF-κB	TTTCTTCAATCCGGTGGCGA	CATACGCTGACCCTAGCCTG
NFAT	CAAGGATGGGGATGGTGTATGG	CTGGTGAAGGTGATGGAAGG
GAPDH	CAT ACT CAG CAC CAG CAT CAC C	AAG TTC AAC GGC ACA GTC AAG G

جدول ۳ بیان شده است. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد، در مقایسه با گروه کنترل، افزایش چشمگیری در درصد نسبت وزن قلب به وزن بدن ( $P=0/013$ ) و نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن ( $P=0/033$ ) در گروه تمرین مشاهده شد. همچنین میزان بیان نسبی ژن NF-κB به‌طور معناداری ( $P=0/3$ ) در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا کرده بود، در حالی که در مقادیر نسبی NFAT تفاوت معناداری در گروه‌های مورد بررسی مشاهده نشد ( $P=0/40$ ).

**تحلیل آماری:** تحلیل داده‌ها (میانگین و انحراف استاندارد) با استفاده از نرم‌افزار spss نسخه ۲۴ صورت گرفت و از آزمون t مستقل برای بررسی تغییرات متغیرهای وابسته در گروه‌های کنترل و تمرین استفاده شد. سطح معناداری در تمام مراحل بررسی‌های آماری ( $P \leq 0/05$ ) بود.

### نتایج

نتایج حاصل از آمار توصیفی (میانگین و انحراف استاندارد) و آزمون t متغیرهای مورد بررسی در این پژوهش در

جدول ۳. نتایج تحلیل آماری متغیرهای مورد بررسی

متغیر	گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار	گوهن d	سطح معناداری آزمون t
وزن بدن (گرم)	کنترل	۳۲۶ $\pm$ ۲۴/۱۱	۰/۱۷	۰/۷۲
	تمرین	۳۳۰/۶۶ $\pm$ ۲۸/۰۷		
وزن قلب (میلی‌گرم)	کنترل	۹۱۲ $\pm$ ۷۱/۸۶	۱/۰۲	۰/۰۵۲
	تمرین	۹۸۸/۷۷ $\pm$ ۷۶/۲۶		
وزن بطن چپ (میلی‌گرم)	کنترل	۶۴۲/۱۲ $\pm$ ۴۱/۱۹	۱/۲۵	*۰/۰۱۵
	تمرین	۶۹۸/۱۱ $\pm$ ۴۸/۱۲		
درصد نسبت وزن قلب به وزن بدن	کنترل	۲/۸ $\pm$ ۰/۱۳	۱/۳۵	*۰/۰۱۳
	تمرین	۲/۹۹ $\pm$ ۰/۱۵		
درصد نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن	کنترل	۱/۹۷ $\pm$ ۰/۰۶	۱/۲۷	*۰/۰۳۳
	تمرین	۲/۱۱ $\pm$ ۰/۱۶		
درصد نسبت وزن بطن چپ به وزن بدن	کنترل	۰/۶۶ $\pm$ ۰/۱۱	۰/۱	۰/۳۱
	تمرین	۰/۷۰ $\pm$ ۰/۰۳		
مقادیر بیان نسبی NF-κB	کنترل	۲۷/۹۱ $\pm$ ۱/۲۶	-۱/۲۱	*۰/۰۳
	تمرین	۲۶/۶۱ $\pm$ ۲/۵۵		
مقادیر بیان نسبی NFAT	کنترل	۲۳/۲۸ $\pm$ ۱/۶۸	۰/۴۳	۰/۴۰
	تمرین	۲۴/۲۲ $\pm$ ۲/۶۷		

\*نمایانگر تفاوت معنادار متغیر در گروه‌های مورد بررسی

### بحث و نتیجه‌گیری

عامل رونویسی NF-κB کاهش معناداری گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده شد؛ اما در میزان بیان نسبی NFAT تفاوت معناداری در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل مشاهده نشد. به‌طور کلی بزرگ شدن کاردیومیوسیت‌ها پس از تولد به دو دسته‌های هیپرتروفی بیماری‌زای و هیپرتروفی فیزیولوژیک تقسیم می‌شود (۵). هیپرتروفی بیماری‌زای که ریشه در بیماری‌های قلبی-عروقی دارد، با اختلال عملکرد قلب و افزایش

این پژوهش با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان ژن‌های NF-κB و NFAT در بافت بطن چپ موش‌های صحرایی نر مبتلا به هایپرتروفی القایی انجام گرفت. پس از بررسی نتایج، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد شاخص‌های وزنی قلب به‌طور معناداری در گروه تمرین هوازی نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا کرده بود. همچنین میزان بیان نسبی

تنش دیواره همراه است و به عنوان یکی از علل اصلی ایجاد نارسایی قلبی و مرگ ومیر ناشی از آن شناخته شده است، در مقابل هایپرتروفی فیزیولوژیک قلبی از سازگاری مثبت تمرینات استقامتی بلندمدت و با بهبود عملکرد و افزایش توانایی تلمبه زنی قلب همراه است (۵، ۲۰، ۲۱). فعالیت ورزشی با شدت مناسب، به حفظ تکرار انقباض های نیرومند بطنی منجر می شود و از این طریق موجب افزایش قطر پایان دیاستولی بطن چپ و افزایش ضخامت دیواره بطنی می شود که این تغییرات سبب ایجاد هایپرتروفی فیزیولوژیک و افزایش وزن قلب می شود (۲۲). همسو با این نظریه یافته های پژوهش حاضر نیز نشان داد میزان شاخص های وزنی بطن چپ به طور معناداری در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا کرده بود که این موضوع می تواند نشان دهنده رشد فیزیولوژیک قلب در پاسخ به هشت هفته تمرین هوازی باشد. هایپرتروفی بیماری زای قلبی به عنوان یک عامل خطر مستقل در پیدایش مرگ ومیر ناشی از اختلالات قلبی - عروقی شناخته شده است (۲۳). مسیر پیام رسانی NF-KB از مسیرهای پیام رسانی مهم در روند پیدایش هایپرتروفی بیماری زای قلبی است که در پاسخ به محرک های مختلف مانند بیش فعالی دستگاه عصب سمپاتیک قلبی به القای هایپرتروفی بیماری زای قلبی منجر می شود (۲۴). همان طور که عنوان شد، یافته های پژوهش حاضر نشان داد میزان بیان نسبی NF-KB در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به طور معناداری کمتر بود. همسو با یافته های پژوهش حاضر تانگ یی و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند چهار هفته فعالیت ورزشی هوازی با شدت متوسط از طریق کاهش بیان نسبی NF-KB نقش مهمی در مقابله با ایجاد هایپرتروفی ناشی از اضافه بار فشاری دارد (۲۵). در پژوهش دیگری نیز، آندری نشان داد فعالیت ورزشی استقامتی هوازی از طریق کاهش بیان NF-KB نقش مهمی در جلوگیری از ایجاد هایپرتروفی بیماری زای ناشی از القای ایزوپروتنول دارد (۲۶). نشان داده شده است تمرین و فعالیت ورزشی منظم از طریق تنظیم کاهشی گیرنده بتا آدرنژیک قلبی و افزایش تون واگی به کاهش حساسیت دستگاه عصبی سمپاتیک دستگاه قلبی - عروقی منجر می شود (۲۷). بنابراین ممکن است که یکی از علل اصلی کاهش نسبی بیان NF-KB ناشی از تنظیم کاهشی گیرنده بتا آدرنژیک قلبی و کاهش

حساسیت آن به ایزوپروتنول، در پاسخ به هشت هفته تمرین استقامتی هوازی باشد. در فرایند هایپرتروفی بیماری زای قلبی عوامل و مسیرهای پیام رسانی مختلفی درگیرند. برخی از این عوامل از طریق تعامل با یکدیگر موجب ایجاد هایپرتروفی بیماری زای قلبی می شوند، به طوری که نشان داده شده است برخی از این عوامل به تنهایی قادر به ایجاد هایپرتروفی قلبی نیستند. نشان داده شده است عامل رونویسی NF-KB به تنهایی قادر به القای فیروز و هایپرتروفی قلبی نیست، و برای ایجاد فیروز و هایپرتروفی بیماری زای قلبی باید با عامل رونویسی NFAT در داخل هسته تعامل فیزیکی برقرار کند (۱۰). عامل رونویسی NFAT نیز نقش مهمی در روند رشد بیماری زای قلب دارد و به عنوان مسیر اصلی القای هایپرتروفی بیماری زای قلبی شناخته شده است (۹). نشان داده شده است عامل رونویسی NFAT نیز به تنهایی قادر به القای هایپرتروفی بیماری زای قلبی نیست و باید با NF-KB تعامل برقرار کند (۱۰). همان طور که عنوان شد در میزان بیان نسبی عامل رونویسی NFAT در گروه های مورد بررسی تفاوت معناداری مشاهده نشد. برخلاف یافته های پژوهش حاضر، الیویرا و همکاران (۲۰۰۹) و کریمی و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند فعالیت ورزشی استقامتی هوازی از طریق کاهش و اختلال در مسیر پیام رسانی عامل رونویسی NFAT نقش مهمی در جلوگیری از القای هایپرتروفی بیماری زای و نارسایی قلبی دارد (۲۸، ۲۹). مسیر پیام رسانی عامل رونویسی NFAT در پاسخ به افزایش سطوح کلسیم آزاد درون سلولی فعال می شود. عنوان شده است یکی از سازوکارهایی که احتمال می رود از طریق آن تمرین موجب کاهش فعال سازی و بیان عامل رونویسی NFAT شود، افزایش و بهبود عملکرد پروتئین های تنظیم کننده تعادل کلسیم باشد. نشان داده شده است در پاسخ به تمرینات استقامتی هوازی میزان بیان زیرواحدهای تلمبه ویژه برداشت کلسیم شبکه سارکوپلاسمیک (سرکازا) sarco/endo-ATPase plasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> (SERCA2)) افزایش پیدا می کند. همچنین پروتئینی به نام فسفولامبان در حالت دفسفوریل خود به تلمبه سرکازا متصل شده و مانع از عملکرد آن می شود. گزارش شده است فعالیت ورزشی هوازی موجب فسفوریلاسیون و غیرفعال شدن فسفولامبان شده و مانع از آثار مهاری آن بر تلمبه



از پایان نامه کارشناسی ارشد آقای محمدرضا شریتی بیارجندی است و هیچ‌گونه حامی مالی ندارد.

### مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت یکسان داشته‌اند.

### تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تعارض منافی در مقاله حاضر وجود ندارد.

### منابع

- Siddiqui M, Ahmad U, Khan A, Ahmad M, Badruddeen KM, Akhtar J. Isoprenaline: a tool for inducing myocardial infarction in experimental animals. *Int J Pharm.* 2016;6(2):138-44.
- Hall J. Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book: Elsevier Health Sciences. 2015.
- Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL, McMullen JR. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Archives of toxicology.* 2015;89(9):1401-38.
- Chen Y, Pan R, Zhang J, Liang T, Guo J, Sun T, et al. Pinoselin diglucoside (PDG) attenuates cardiac hypertrophy via AKT/mTOR/NF- $\kappa$ B signaling in pressure overload-induced rats. *Journal of Ethnopharmacology.* 2021;272:113920.
- Shimizu I, Minamino T. Physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Journal of molecular and cellular cardiology.* 2016;97:245-62.
- Yu X-J, Zhang D-M, Jia L-L, Qi J, Song X-A, Tan H, et al. Inhibition of NF- $\kappa$ B activity in the hypothalamic paraventricular nucleus attenuates hypertension and cardiac hypertrophy by modulating cytokines and attenuating oxidative stress. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2015;284(3):315-22.
- Ma D, Zhang J, Zhang Y, Zhang X, Han X, Song T, et al. Inhibition of myocardial hypertrophy by magnesium isoglycyrrhizinate through the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in mice. *International immunopharmacology.* 2018;55:237-44.
- Yin Z, Wang X, Zhang L, Zhou H, Wei L, Dong X. Aspirin Attenuates Angiotensin II-induced Cardiomyocyte Hypertrophy by Inhibiting the Ca<sup>2+</sup>/Calcineurin-NFAT Signaling Pathway. *Cardiovascular therapeutics.* 2016;34(1):21-9.
- Wackerhage H. *Molecular exercise physiology: an introduction*: Routledge; 2014.
- Liu Q, Chen Y, Auger-Messier M, Molkentin JD. Interaction between NF $\kappa$ B and NFAT coordinates

سرکامی شود (۳۰). یکی از علل ناهمسویی یافته‌های پژوهش حاضر با پژوهش الیویرا ممکن است ناشی از شدت بالاتر برنامه تمرینی پژوهش حاضر باشد. در پژوهش الیویرا و همکاران شدت برنامه تمرینی ۶۰ درصد سرعت بیشینه روی سطح صاف و بدون شیب بود، در حالی که شدت برنامه تمرینی پژوهش حاضر بیشتر بود، به طوری که موش‌های صحرایی پنج جلسه در هفته و با شدت تمرینی ۶۵ تا ۷۵ Vo<sub>2</sub>max روی نوار گردان با شیب ۱۵ درجه به فعالیت می‌پرداختند. نشان داده شده است در شدت‌های بیشتر فعالیت‌های ورزشی میزان کاتکولامین‌ها به طور چشمگیری افزایش پیدا می‌کند (۳۱). افزایش زیاد میزان کاتکولامین‌ها با افزایش فعالیت کانال‌های کلسیم TRPC همراه است (۳۲). کانال‌های TRPC حرکت یون‌های سدیم و کلسیم را به داخل سلول کنترل می‌کنند (۳۳). نشان داده شده است افزایش میزان بیان و فعالیت کانال‌های TRPC با افزایش ورود یون کلسیم به درون سلول همراه است. این افزایش ورود کلسیم به داخل سلول به افزایش کلسیم آزاد درون سلولی منجر می‌شود، افزایش میزان کلسیم آزاد درون سلولی سبب افزایش فعال شدن کلسی نورین شده و موجب می‌شود مقدار بیشتری از NFAT دفسفوریل شده و وارد هسته شود.

به طور کلی یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد میزان بیان ژن عامل رونویسی NF- $\kappa$ B به طور معناداری در گروه تمرین هوایی نسبت به گروه کنترل کمتر بود، اما در میزان بیان نسبی عامل رونویسی NFAT تفاوت معناداری در گروه‌های مورد بررسی مشاهده نشد. با توجه به اینکه نشان داده شده است این عوامل رونویسی از طریق تعامل فیزیکی با یکدیگر به ایجاد هایپرتروفی بیماری‌زای قلب منجر می‌شوند و کاهش یکی از این عوامل به تنهایی به جلوگیری از فیبروز و هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی می‌انجامد. با توجه به این یافته‌ها می‌توان نتیجه گرفت کاهش در میزان بیان نسبی عامل رونویسی NF- $\kappa$ B در پاسخ به تمرین بدون تغییر معنادار در بیان نسبی NFAT می‌تواند نقش مهمی در پیشگیری از هایپرتروفی بیماری‌زای قلبی داشته باشد.

### حامی / حامیان مالی

کار آزمایشگاهی این مقاله به طور مشترک با پروژه رساله دکتری خانم تبریزی انجام گرفت. این مقاله مستخرج

22. Smith DL, Fernhall B. Advanced cardiovascular exercise physiology: Human Kinetics; 2011.
23. Yang M, Lim CC, Liao R, Zhang X. A novel microfluidic impedance assay for monitoring endothelin-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Biosensors and Bioelectronics*. 2007;22(8):1688-93.
24. Ma D, Zhang J, Zhang Y, Zhang X, Han X, Song T, et al. Inhibition of myocardial hypertrophy by magnesium isoglycyrrhizinate through the TLR4/NF- $\kappa$ B signaling pathway in mice. *International immunopharmacology*. 2017;55:237-44.
25. Xu T, Tang H, Zhang B, Cai C, Liu X, Han Q, et al. Exercise preconditioning attenuates pressure overload-induced pathological cardiac hypertrophy. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8(1):530.
26. Serra AJ, Santos MH, Bocalini DS, Antônio EL, Levy RF, Santos AA, et al. Exercise training inhibits inflammatory cytokines and more than prevents myocardial dysfunction in rats with sustained  $\beta$ -adrenergic hyperactivity. *The Journal of physiology*. 2010;588(13):2431-42.
27. Farrell PA, Joyner MJ, Caiozzo V. ACSM's advanced exercise physiology: Wolters Kluwer Health Adis (ESP); 2011.
28. Baghaiee B, Bayatmakoo R, Karimi P, Pescatello LS. Moderate Aerobic Training Inhibits Middle-Aged Induced Cardiac Calcineurin-NFAT Signaling by Improving TGF- $\beta$ , NPR-A, SERCA2, and TRPC6 in Wistar Rats. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2021;23(7):756.
29. Oliveira R, Ferreira J, Gomes E, Paixao N, Rolim NPL, Medeiros A, et al. Cardiac anti-remodelling effect of aerobic training is associated with a reduction in the calcineurin/NFAT signaling pathway in heart failure mice. *The Journal of physiology*. 2009;587(15):3899-910.
30. Oliveira R, Ferreira J, Gomes E, Paixao N, Rolim N, Medeiros A, et al. Cardiac anti-remodelling effect of aerobic training is associated with a reduction in the calcineurin/NFAT signalling pathway in heart failure mice. *The Journal of physiology*. 2009;587(15):3899-910.
31. McMorris T. Developing the catecholamines hypothesis for the acute exercise-cognition interaction in humans: Lessons from animal studies. *Physiology & behavior*. 2016;165:291-9.
32. Marom M, Birbaumer L, Atlas D. Membrane depolarization combined with Gq-activated G-protein-coupled receptors induce transient receptor potential channel 1 (TRPC1)-dependent potentiation of catecholamine release. *Neuroscience*. 2011;189:132-45.
33. Seth M, Zhang Z-S, Mao L, Graham V, Burch J, Stiber J, et al. TRPC1 channels are critical for hypertrophic signaling in the heart. *Circulation research*. 2009;105(10):1023-30.
- cardiac hypertrophy and pathological remodeling. *Circulation research*. 2012;110(8):1077-86.
11. 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. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(12):731-43.
12. Lear SA, Hu W, Rangarajan S, Gasevic D, Leong D, Iqbal R, et al. The effect of physical activity on mortality and cardiovascular disease in 130 000 people from 17 high-income, middle-income, and low-income countries: the PURE study. *The Lancet*. 2017;390(10113):2643-54.
13. 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).
14. Pandey A, LaMonte M, Klein L, Ayers C, Psaty BM, Eaton CB, et al. Relationship between physical activity, body mass index, and risk of heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;69(9):1129-42.
15. Hering D, Lachowska K, Schlaich M. Role of the sympathetic nervous system in stress-mediated cardiovascular disease. *Current hypertension reports*. 2015;17(10):1-9.
16. Ren J, Yang L, Tian W, Zhu M, Liu J, Lu P, et al. Nitric oxide synthase inhibition abolishes exercise-mediated protection against isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in female mice. *Cardiology*. 2015;130(3):175-84.
17. Tabrizi A, Soori R, Choobineh S, Gholipour M. Role of Endurance Training in Preventing Pathological Hypertrophy via Large Tumor Suppressor (LATS) Changes. *Iranian Heart Journal*. 2019;20(3):52-9.
18. Wisløff U, Helgerud J, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Intensity-controlled treadmill running in rats: VO<sub>2</sub> max and cardiac hypertrophy. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*. 2001;280(3):H1301-H10.
19. 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.
20. Zhou L, Ma B, Han X. The role of autophagy in angiotensin II-induced pathological cardiac hypertrophy. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2016;57(4):R143-R52.
21. Gaeni A, Kazemi F, Mehdiabadi J. Comparing the effect of aerobic continuous and interval training and detraining on cardiac hypertrophy and atrophy. *J Physiol Exer Physic Act*. 2010;3(2):499-506.