

## پاسخ Mir133a و برخی شاخص های هایپر تروفی قلبی به یک دوره تمرین استقامتی

نویسندگان:

سوسن شاهین جهرمی<sup>۱</sup>، آسیه عباسی دلویی<sup>۲\*</sup>، علیرضا براری<sup>۳</sup>، ایوب سعیدی<sup>۴</sup>

- ۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
- ۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
- ۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران
- ۴- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد دامغان، دانشگاه آزاد اسلامی، دامغان، ایران

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.18, No.1, Spring 2020

### چکیده:

**مقدمه:** اثر فعالیت ورزشی بر بیان ژن های اثرگذار بر هایپر تروفی قلبی مشخص نیست. شواهد نشان می دهد که برخی از miRNA ها در بهبود عملکرد قلب نقشی مهم ایفا می کنند. هدف از این پژوهش، پاسخ ژن miR-133a و برخی شاخص های هایپر تروفی قلبی به یک دوره تمرین استقامتی بود.

**روش کار:** در این مطالعه تجربی، ۱۰ سر موش صحرایی نر چهار تا شش هفته ای نژاد ویستار به طور تصادفی در دو گروه کنترل و تمرین قرار گرفتند. تمرین استقامتی، پنج روز در هفته با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه به مدت دوازده هفته اجرا شد. میزان بیان ژن های IGF-1، miR-133a و IGF-R به روش Real Time PCR اندازه گیری شد. برای تجزیه و تحلیل داده ها از آزمون t مستقل در سطح معناداری آماری  $P < 0.05$  استفاده شد.

**یافته ها:** نتایج نشان داد که پس از دوازده هفته تمرین هوازی بیان ژن miR-133a و IGF-1 در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به طور معناداری بالاتر بود ( $P = 0.001$ ). همچنین، بعد از دوازده هفته تمرین هوازی تفاوت معناداری در بیان ژن IGF-R بین دو گروه مشاهده نشد ( $P > 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** با توجه به یافته های پژوهش حاضر، دوازده هفته تمرین هوازی احتمالاً می تواند فعالیت های حفاظت قلبی را از طریق شاخص های هایپر تروفی قلبی افزایش دهد.

**واژگان کلیدی:** تمرین، هایپر تروفی قلبی، miR-133a، IGF-1، IGF-R

Pars J Med Sci 2020;18(1):50-57

### مقدمه:

سلول های قلب، رشد بطنی و هدایت پذیری قلب را تعدیل کرده و بدین ترتیب می تواند عملکرد قلب مانند هدایت سیگنال های الکتریکی قلب، رشد، ساختار و انقباض عضله قلب را تنظیم کند [۴]. همچنین miR-133a در تجدید ساختار قلب و هایپر تروفی قلبی نقش داشته و حذف آن در موش منجر به ناهنجاری شدید از جمله نقص در دیواره بطن و دهلیز راست در اثر کاردیومیوپاتی و فیبروز مفرط می شود [۵]. مشخص شده است که miR-133a در تمایز به وسیله تنظیم مسیر عامل رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1) از طریق تنظیم کاهشی گیرنده IGF-1 (IGF-R) نقش دارد

در عصر حاضر با وجود پیشرفت های حاصل در شیوه های مراقبت های بهداشتی، هنوز هم بیماری قلبی- عروقی عامل اصلی مرگ و میر در اکثر کشورهای دنیا است. بر اساس پیش بینی های سازمان جهانی بهداشت تا سال ۲۰۳۰ بیش از ۲۲/۲ میلیون نفر سالانه در اثر بیماری قلبی عروقی جان خود را از دست می دهند [۱]. شواهد نشان داده اند که برخی از miRNA ها در پیشرفت بیماری های قلبی از جمله ایسکمی میوکارد و برخی دیگر در بهبود عملکرد نقش مهمی ایفا می کنند [۲،۳]. miR-133a در تکثیر و تمایز سلول ها در دوران جنینی قلبی نقش دارد و تمایز

\* نویسنده مسئول، نشانی: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد آیت الله املی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.

پست الکترونیک: abbasi.dalooi@gmail.com

تلفن تماس: ۰۹۱۱۲۷۴۳۶۶

پذیرش: ۱۳۹۹/۴/۱۰

اصلاح: ۱۳۹۹/۳/۲۵

دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۲۸

## روش کار:

پژوهش حاضر، یک مطالعه تجربی- آزمایشگاهی از نوع پس‌آزمون با گروه کنترل است. در این پژوهش تعداد ۱۰ سر موش صحرایی نر چهار تا شش هفته‌ای از نژاد ویستار از انستیتو پاستور آمل به عنوان نمونه انتخاب و به مرکز پژوهش منتقل شدند. موش‌ها به طور تصادفی در دو گروه کنترل و تمرین (هر کدام پنج سر) قرار گرفتند. نمونه‌های مورد آزمایش در طی دوره یک هفته‌ای آشنایی با محیط آزمایشگاهی دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی دانشگاه مازندران و آشنایی با نوارگردان و همچنین مراحل اجرای پروتکل در قالب گروه‌های پنج تایی در قفس‌های پلی کربنات شفاف، در محیطی با دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعت نگه داری شدند. برای جذب ادرار و مدفوع نمونه‌ها و همچنین راحتی آن‌ها از تراشه و بریده‌های چوب استریل استفاده شد. شستشوی قفس‌ها روزانه انجام و تراشه‌های چوب نیز تعویض می‌شدند. غذای نمونه‌های مورد آزمایش تولید شرکت بهپروور آمل بود که روزانه در قفس آن‌ها قرار داده می‌شد. آب مورد نیاز نمونه‌ها نیز به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژه نمونه‌های آزمایشگاهی در اختیار آن‌ها قرار می‌گرفت. در این پژوهش اصول اخلاقی نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگهداری مناسب و عدم اجبار در تمرینات مد نظر قرار گرفت. همه آزمایش‌ها بر اساس خط مشی‌های قرارداد هلسینکی اجرا شدند.

آزمودنی‌های گروه تمرینی به اجرای دوازده هفته تمرین استقامتی پرداختند. گروه‌های تمرین در هر هفته پنج روز با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه تمرین کردند. کل دوره تمرین شامل سه مرحله بود: مرحله اول (مرحله آشنایی): در این مرحله موش‌ها هرروز به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه روی تردمیل راه رفتند. مرحله دوم (مرحله اضافه بار): در این مرحله موش‌ها ابتدا به مدت ۲۰ دقیقه و با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه روی تردمیل دویدند. به تدریج طی چهار هفته تمرین، مدت و شدت فعالیت افزایش یافته تا به میزان نهایی ۶۰ دقیقه و سرعت ۲۵ متر بر دقیقه رسید. مرحله سوم (حفظ یا تثبیت بار): موش‌های گروه تمرین طی دو هفته به شدت و مدت مورد نظر رسیدند و هشت هفته باقیمانده را با شدت و مدت ثابت تمرین کردند (جدول ۱). علاوه بر زمان‌های ذکر شده پنج دقیقه برای گرم کردن و پنج دقیقه نیز برای سرد کردن با سرعت ۸ متر در دقیقه اختصاص داده شد [۱۸].

۷۲ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، موش‌های هر گروه با تزریق درون صفاقی کتامین (30-50

[۶]. IGF-1 به عنوان عامل نوروتروفیک باعث جلوگیری از مرگ سلولی فیزیولوژیک، پیشبرد تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌های گلیال و نورون‌ها می‌شود. همچنین کمبود آن در انسان با آتروفی قلبی و اختلال در عملکرد عروقی همراه بوده و استفاده از آن در افراد با مشکلات قلبی با افزایش برون‌ده قلبی، افزایش پاسخ میوفیلامانت‌ها به کلسیم و اتساع عروقی همراه است [۷،۸]. شواهد پیشین نشان داده‌اند IGF-1 می‌تواند انقباض پذیری میوکاردیال را تنظیم کند. آثار مثبت IGF-1 با افزایش کلسیم در انقباض میوکاردی همبسته نیست، اما با حساسیت کلسیمی میوفیلامانت همبستگی دارد. IGFS به IGFR1 که یک تیروزین کیناز غشایی است و در هایپرتروفی فیزیولوژیک بافت قلبی نقش دارد، متصل شده و آن را فعال می‌کند [۹].

بهبود سبک زندگی از جمله روش‌های درمانی و پیشگیری برای بیماری‌های قلبی - عروقی است. به نظر می‌رسد بتوان با انجام فعالیت‌های ورزشی از بروز این گونه بیماری‌های جلوگیری به عمل آورد. نتایج در خصوص تاثیر تمرین ورزشی بر تغییرات بیان ژن miR-133a متناقض است. در مطالعه‌ای پس از چهارده هفته تمرین استقامتی، بیان این ژن در بافت قلبی موش‌های صحرایی نژاد ویستار افزایش داشته که با افزایش معنادار نسبت توده حجم بطن چپ به وزن بدن همراه بوده است [۱۰]. با این حال، در پژوهش انجام شده توسط سوسی در سال ۲۰۱۱ مشاهده شد میزان miR-133a در عضله قلب موش‌هایی که دو نوع پروتکل تمرین استقامتی کم شدت و شدید را اجرا کرده بودند کاهش یافته است [۱۱]. همچنین در پژوهش دیگری، ده روز تمرین استقامتی روی تردمیل سبب کاهش بیان ژن miR-133a در قلب موش‌ها شد [۱۲]. افزایش [۱۳] و عدم تغییر معنادار [۱۴] در میزان IGF-1 بافت قلبی متعاقب تمرینات ورزشی نیز گزارش شده است.

فعالیت ورزشی منظم همواره به عنوان یک راه کار موثر و کم هزینه برای پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی-عروقی توصیه شده است [۱۵،۱۶]. استفاده از تمرین‌های هوازی در مدل‌های تجربی با موش‌های صحرایی سالم به عنوان ابزاری ارزشمند برای شناسایی سازگاری‌های مثبت عملکرد قلبی نشان داده شده است [۱۷]. با این حال، یافته‌ها در خصوص اثربخشی تمرین هوازی روی شاخص‌های هایپرتروفی قلبی محدود است. با توجه به این که در زمینه اثر فعالیت ورزشی بر بیان ژن عوامل اثرگذار بر شاخص‌های هایپرتروفی قلبی پژوهش‌های بسیار اندکی انجام شده و محدود پژوهش‌های انجام شده به نتایج متناقضی دست یافته‌اند، از این رو، پژوهش حاضر با هدف تعیین پاسخ miR-133a و برخی شاخص‌های هایپرتروفی قلبی به یک دوره تمرین استقامتی طراحی و انجام شد.

ABI Step در دستگاه SYBR Green و (Applied Biosystems) (Applied Biosystems, Sequence Detection Systems. One Foster City, CA) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. برای اطمینان از نرمال بودن توزیع متغیرها از آزمون شاپیرو - ویلک و برای مقایسه میانگین تغییرات میزان بیان ژن گروه‌ها از آزمون تی مستقل استفاده شد. سطح معناداری در همه موارد  $p \leq 0.05$  در نظر گرفته شد. به منظور ثبت و تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ استفاده شد.

(kg/mg) و زیلازین (3-5 kg/mg) بی هوش شدند. سپس بافت قلب آن‌ها نمونه برداری شده و پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های ۱/۸ حاوی مایع RNAlater<sup>TM</sup> با نسبت ۲۰ درصد غوطه ور شده و برای انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شدند. بیان ژن‌های فاکتورهای مورد نظر از بافت قلب به روش Real time-PCR سنجش و پس از کمی سازی مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  تجزیه و تحلیل شدند. واکنش PCR با استفاده از PCR master mix

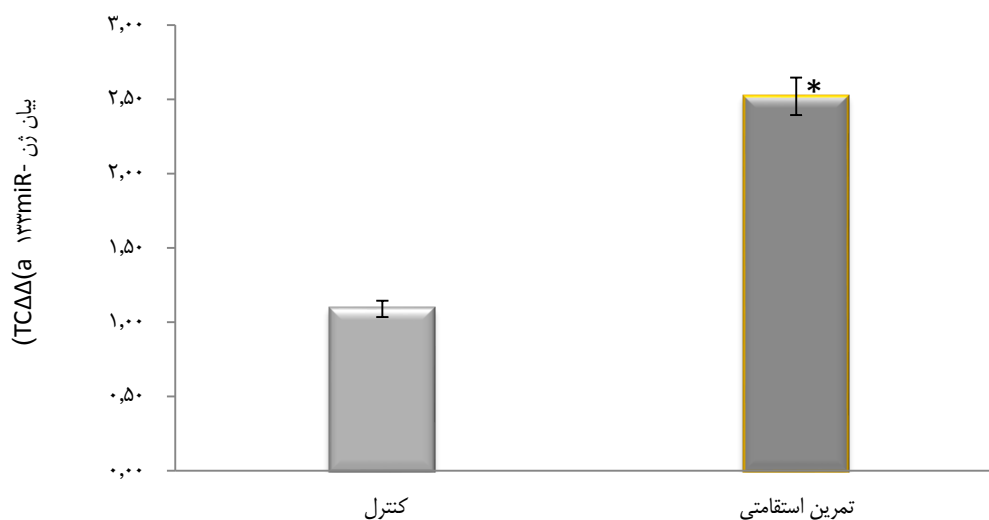
جدول ۱: پروتکل تمرین

جلسات تمرین	هفته‌ها	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم تا دوازدهم
اول	سرعت (متر در دقیقه)	۱۰	۱۵	۱۵	۲۰	۲۵
	مدت (دقیقه)	۱۵	۲۰	۳۵	۵۰	۶۰
دوم	سرعت (متر در دقیقه)	۱۰	۱۵	۲۰	۲۵	۲۵
	مدت (دقیقه)	۱۵	۲۵	۴۰	۵۵	۶۰
سوم	سرعت (متر در دقیقه)	۱۰	۱۵	۲۰	۲۵	۲۵
	مدت (دقیقه)	۱۵	۲۵	۴۵	۵۵	۶۰
چهارم	سرعت (متر در دقیقه)	۱۰	۱۵	۲۰	۲۵	۲۵
	مدت (دقیقه)	۲۰	۳۰	۴۵	۵۵	۶۰
پنجم	سرعت (متر در دقیقه)	۱۵	۱۵	۲۰	۲۵	۲۵
	مدت (دقیقه)	۲۰	۳۵	۵۰	۶۰	۶۰

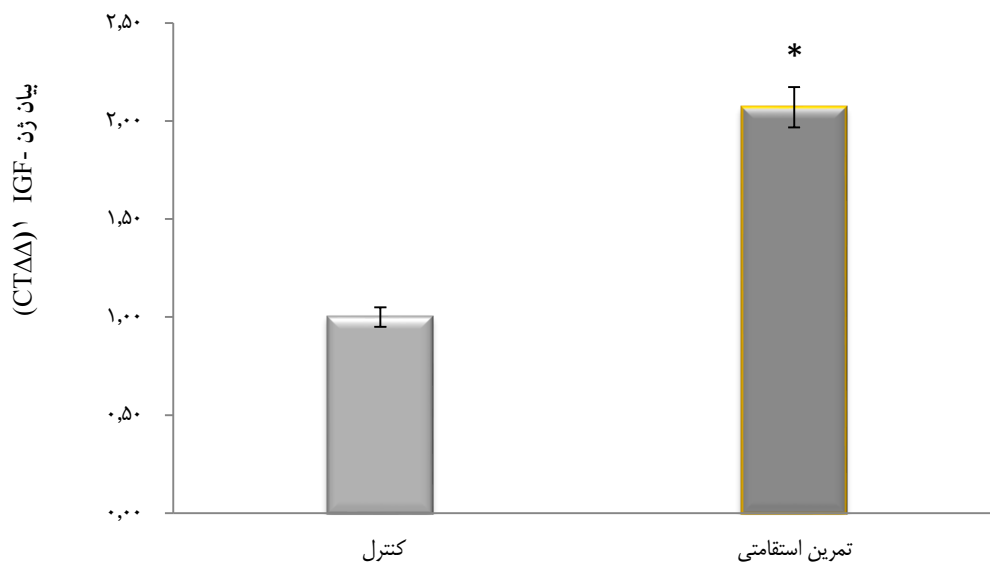
بیان ژن IGF-1 بافت قلب موش‌های صحرایی در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل بالاتر و تفاوت معنادار بود ( $P=0.001$ ) (نمودار ۲).  
بیان ژن IGF-1R بافت قلب موش‌های صحرایی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل تفاوت معناداری نداشت ( $P>0.05$ ) (نمودار ۳).

### یافته‌ها:

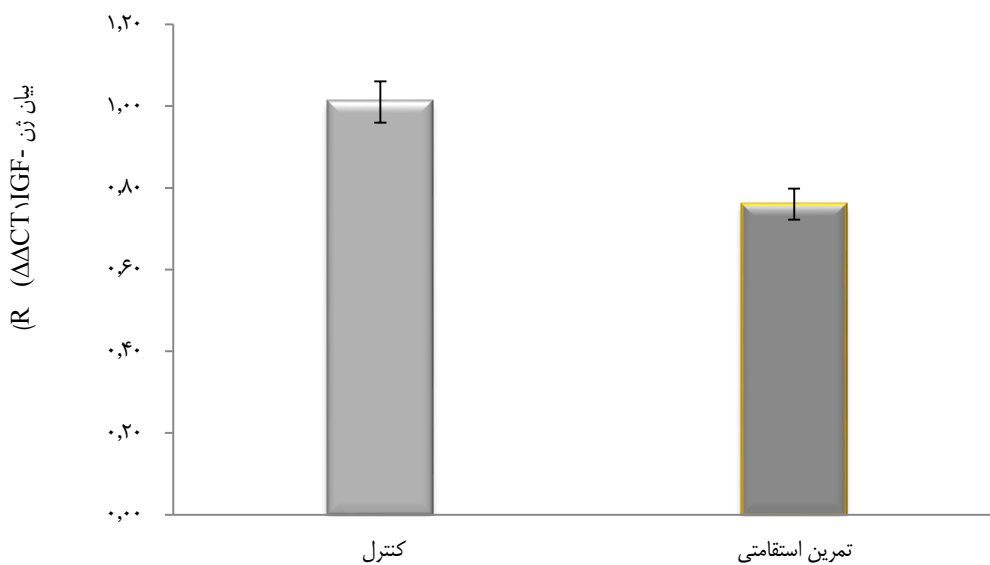
نتایج نشان داد بیان ژن miR-133a گروه تمرین نسبت به کنترل تفاوت معناداری دارد ( $P<0.001$ ). تمرین استقامتی موجب افزایش معنادار بیان این ژن در بافت قلب موش‌های صحرایی نسبت به گروه کنترل شد (نمودار ۱).



نمودار ۱: تغییرات بیان ژن miR-133a بافت قلب موش‌های صحرایی در دو گروه کنترل و تجربی (\* تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل ( $P \leq 0.05$ ))



نمودار ۲: تغییرات بیان ژن miR-133a بافت قلب موش‌های صحرایی در دو گروه کنترل و تجربی (\* تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل (p < 0.05)).



نمودار ۳: تغییرات بیان ژن IGF-1R بافت قلب موش‌های صحرایی در دو گروه کنترل و تجربی

### بحث:

تمرین شنا بر بیان قلبی میزان miR-133a روی ۴۰ موش ماده ویستار با افزایش میزان بیان این ژن در بافت قلبی همراه بود [۲۰]. با این حال، مخالف با یافته‌های پژوهش حاضر، در ارتباط با بافت عضله قلب، در پژوهش انجام شده توسط سوسی در سال ۲۰۱۱ مشخص شد که موش‌هایی که دو نوع پروتکل تمرین استقامتی کم شدت (ده هفته شنا، پنج روز در هفته به مدت یک ساعت) و شدید (همان پروتکل کم شدت تا هفته هشتم، از هفته

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که دوازده هفته تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن miR-133a می‌شود. در رابطه با اثر تمرین بر بیان این ژن پژوهش‌های اندکی انجام شده و در تفسیر نتایج نیز سازوکارهای متفاوتی بیان شده‌است. در مطالعه انجام شده روی موش‌های نر نژاد ویستار با اعمال شش هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (۸۵-۹۰ درصد  $V_{O2max}$ ) افزایش بیان ژن miR-133a مشاهده شد [۱۹]. همچنین در بررسی تأثیر هشت هفته

با اثر تمرین ورزشی بر این دو ژن در بافت قلبی نشان داده شده است که دوازده هفته تمرین هوازی به صورت پنج بار در هفته می تواند کاهش ناشی از سن را در IGF-1 و IGF-1R بافت قلبی موش ها جبران کند. همچنین گزارش شده است که IGF-1 در قلب سبب افزایش فعالیت میتوکندریایی پروتئین آنتی آپوپتوزی به نام Bcl-XI در بافت زنده می شود [۲۶]. در مطالعه دیگری مشخص شد که تمرین ورزشی می تواند سبب تغییر هایپرتروفی پاتولوژیک قلبی به هایپرتروفیک فیزیولوژیک از طریق عملکرد IGF-1 در موش های با پرفشارخونی شده و بیان شد IGF-1 نقش آنتی اکسیدانی خود را توسط کاهش تولید H2O2 به همراه افزایش تولید سوپراکسید دیسموتاز اعمال می کند [۲۷]. IGFS به IGFR1 که یک تیروزین کیناز غشایی است متصل شده و آن را فعال می کند که در هایپرتروفی فیزیولوژیک بافت قلبی نقش داشته و نقش سیگنالینگ IGF-1R – AK t در مسیر فعالیت IGF-1R بیان شده است [۹]. شواهد پیشین نشان می دهند که افزایش بیان بیش از اندازه میکرو RNAها منجر به مهار تکثیر سلولی، مهاجرت و تومورزایی با هدف قرار دادن IGF-1 می شود که بیشتر توسط مسیرهای سیگنالینگ پایین دست از جمله PI3K / AKT و MAPK / ERK تنظیم می شوند [۲۸]. مهار این میکرو RNAها اثر آپوپتوز را عمدتاً از طریق مسیر IGF-1 سرکوب کرده و بر میزان ضد آپوپتوز Bcl-2 و Bax-apoptotic Bax و کاسپاز ۳ تأثیر گذاشته و مسیرهای سیگنالینگ ASK1-JNK / P38 را غیرفعال می کند [۲۹]. همچنین همبستگی مثبت بین miR-133a و IGF و IGFR گزارش شده و نشان داده شده است که بیان بیش از حد miR-133a فعال شدن مسیر سیگنال AKT و ERK را مهار می کند که خود موجب سرکوب رشد سلول می شود. این یافته ها نشان می دهد که miR-133a با هدف قرار دادن IGF-1R ممکن است به عنوان سرکوبگر تومور عمل کند [۳۰].

نوع مداخله تمرین هوازی از نقاط قوت پژوهش حاضر بود، چرا که این نوع تمرین با وجود محدودیت های اجرایی می تواند پاسخ ها و سازگاری های متفاوتی نسبت به برنامه های تمرینی دیگر داشته باشد. محدودیت هایی نیز در پژوهش حاضر وجود داشت که از جمله می توان به عدم اندازه گیری دیگر فاکتورهای مرتبط با هایپرتروفی قلبی اشاره کرد. اندازه گیری مسیرهای سیگنالینگ همچون تنظیم مسیرهای کلسیمی، کالسنورین و CaMK، AMPK و همچنین گیرنده های آدرنرژیک نیز می تواند اثرات فعالیت بدنی بر عوامل رونویسی در گیر در هایپرتروفی عضله قلبی را به طور روشن تری نشان دهد. این نقطه ضعف پژوهش حاضر می تواند پیشنهادی برای مطالعات آینده به منظور اندازه گیری این عوامل در بافت قلب در نظر گرفته شود.

نهم به بعد دو جلسه در روز و از هفته دهم به بعد سه جلسه در روز) را اجرا کرده بودند، میزان miR-133a در عضله قلب آن ها در اثر هر دو شدت تمرین کاهش داشت [۱۱]. در پژوهش دیگری ده روز تمرین استقامتی روی تردمیل سبب کاهش بیان ژن miR-133a در قلب موش ها شد [۱۲]. با توجه به نتایج مطالعات انجام شده ممکن است به کارگیری شدت های مختلف تمرین در پژوهش های گوناگون علت تناقض در نتایج باشد. همچنین پس از یک دوره دوازده هفته ای تمرین استقامتی با شدت های متفاوت تمرین استقامتی در روزهای مختلف هفته، کاهش بیان ژن miR-133a در عضله پهن جانی مردان مشاهده شد [۲۱]. احتمالاً عدم همخوانی نتایج این پژوهش با یافته های فوق را بتوان به نوع بافت مورد بررسی نسبت داد. در پژوهش حاضر شدت تمرین متوسط بود و میزان miR-133a در گروه تمرین با افزایش همراه بود. بنابراین، ممکن است عوامل دیگری به جز شدت تمرین از جمله نوع آزمودنی ها و یا نوع تمرین در تغییر بیان این ژن موثر باشد. مرتبط با سازوکارهای درگیر در افزایش miR-133a پس از تمرین ورزشی، در یک مطالعه پس از یک دوره تمرین تناوبی با شدت بالا میزان واسطه های بالادستی موثر در تحریک بیان این ژن همچون رهایی کلسیم، میزان کلسیم-کالمودولین (caMK) و میتوزن فعال شده با پروتئین کینازهای (MAPK) از جمله PGC-1 افزایش یافتند [۲۲]. افزایش بیان ژن miR-133a باعث کاهش گونه های واکنش پذیر اکسیژن (ROS) و مالون دی آلدئید (MDA) و افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، افزایش میزان گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPx) و محافظت از کاردیومیوسیت ها در مقابل آپوپتوز می شود. همچنین ژن miR-133a بیان پروتئین های آپوپتوز را سرکوب و بیان Bcl-2 را بهبود می بخشد. Bcl-2 یک پروتئین ضد آپوپتوز، سیگنالینگ آپوپتوز را با جلوگیری از انتشار سیتوکروم C و مهار فعال سازی پایین دست کاسپاز تنظیم می کند [۲۳، ۲۴]. این نوع miRNA از طریق مهار کاسپاز ۹ و ۳ سبب مهار آپوپتوز می شود. مولکول های فراوانی در مسیرهای آپوپتوز درگیر هستند که شناخته شده ترین آن ها، کاسپازها هستند. کاسپازها، پروتئازهایی با ساختار سیستئین – آسپاراتات هستند که بیشتر به شکل زیموزن بوده و با پروتئولیز شدن به پروتئاز فعال تبدیل می شوند. با فعال شدن کاسپازهای آغازگر، آبشاری از کاسپازها فعال می شوند و سلول به سمت خودکشی خود پیش می رود [۲۵]. بنابراین، ممکن است تمرین هوازی با شدت متوسط از طریق تأثیر بر بیان ژن miR-133a سبب مهار کاسپازها و مهار آپوپتوز سلول قلبی شود.

دیگر یافته های پژوهش حاضر نشان داد که دوازده هفته تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن IGF-1 می شود. همچنین تمرین هوازی بر کاهش غیر معنادار بیان ژن IGF-R همراه بود. در ارتباط

**نتیجه گیری:**

به طور خلاصه، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که دوازده هفته تمرین هوازی موجب افزایش بیان ژن miR-133a و IGF-1 می شود، ولی روی بیان ژن IGF-R تاثیر معناداری ندارد. به نظر می رسد که دوازده هفته تمرین هوازی احتمالاً می تواند فعالیت های حفاظت قلبی را از طریق شاخص های هایپرتروفی قلبی افزایش دهد.

**تشکر و قدردانی:**

بدین وسیله از کلیه افرادی که در انجام پژوهش حاضر همکاری داشته اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می شود.

**تعارض منافع:**

هیچگونه تعارض منافع در اجرای این پژوهش وجود نداشته است.

**References:**

- Colpaert Robin MW, Calore M. MicroRNAs in Cardiac Diseases. *Cells*. 2019; 8(7): 737.
- Ruan Y, Guo Y, Zheng Y, Huang Z, Sun S, Kowal P, et al. Cardiovascular disease (CVD) and associated risk factors among older adults in six low-and middle-income countries: results from SAGE Wave 1. *BMC Public Health*. 2018 18(1):778.
- Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, Zhang ZG, Freedman JH, Zheng Y, et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1073-1084.
- van Rooij E, Liu N, Olson EN. MicroRNAs flex their muscles. *Trends in Genetics*. 2008;24(4):159-66.
- Care A, Catalucci D, Felicetti F, Bonci D, Addario A, Gallo P, et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med*. 2007; 13(5):613-8
- Huang MB, Xu H, Xie SJ, Zhou H, Qu LH. Insulin-like growth factor-1 receptor is regulated by microRNA-133 during skeletal myogenesis. *PLOS ONE*, 2011; 6(12): e29173.
- Kim YG, Kim HJ. Exercise-induced increase of BDNF decreased TG and glucose in obese Adolescents. *JENB (Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry)*. 2013;17(3):87-93.
- Kong AP, Choi K-C, Wong GW, Ko GT, Ho C-S, Chan MH, et al. Serum concentrations of insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-3 and cardiovascular risk factors in adolescents. *Annals of clinical biochemistry*. 2011;48(3):263-9.
- Ock S, Lee WS, Ahn J, Kim HM, Kang H, Kim H-S, et al. Deletion of IGF-1 receptors in cardiomyocytes attenuates cardiac aging in male mice. *Endocrinology*. 2016;157(1):336-45.
- Rezaei R, Fathi M. The Study of the Effect of A Long Term Endurance Activity on Cardiac Structure and Expression of Mir-133 in Rats. *J Arak Uni Med Sci*. 2019; 22 (3):59-68
- Soci UPR, Fernandes T, Hashimoto NY, Mota GF, Amadeu MA, Rosa KT, et al. MicroRNAs 29 are involved in the improvement of ventricular compliance promoted by aerobic exercise training in rats. *Physiological genomics*. 2011;43(11):665-73.
- Winbanks CE, Ooi JY, Nguyen SS, McMullen JR, Bernardo BC. Micro RNA s differentially regulated in cardiac and skeletal muscle in health and disease: Potential drug targets? *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2014;41(9):727-37
- Al-Asoom L, Al-Shaikh B, Bamosa A, El-Bahai M. Effect of Nigella sativa Supplementation to Exercise Training in a Novel Model of Physiological Cardiac Hypertrophy. *Cardiovascular toxicology*, 2014; 14(3), 243-250.
- Souza RW, Piedade WP, Soares LC, Souza PA, Aguiar AF, Vechetti-Júnior IJ, et al. Aerobic exercise training prevents heart failure-induced skeletal muscle atrophy by anti-catabolic, but not anabolic actions. 2014; 1-12.
- Bernhard Winzer E, Woitek F, Linke A, Physical Activity in the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(4): e007725.
- Tian D, Meng J. Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. 2019;1-11.
- Feng R, Wang L, Li Z, Yang R, Liang Y, Sun Y, et al. A systematic comparison of exercise training protocols on animal models of cardiovascular capacity. *Life Sci*. 2019; 217:128-140.
- Khabazian BMG, Safarzadeh-Golpordesari AR, Ebrahimi M, Rahbarizadeh F, Abednazari H. Endurance training enhances ABCA1 expression in rat small intestine. *European Journal of Applied Physiology*. 2009; 107:351-8.
- Ghorbani P, Kordi MR, Gaeini A, Noori R, Karbalaefar S. Effect of High Intensity Interval Training on miR-1, miR133-a Gene Expression in Rats with Myocardial Infarction. 2018; 10(37):87-98
- Habibi P, Alihemmati A, NourAzar A, Yousefi H, Mortazavi S, Ahmadiasl N. Expression of the Mir-133 and Bcl-2 could be affected by swimming training in the heart of ovariectomized rats. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2016;19(4):381
- Nielsen S, Scheele C, Yfanti C, Åkerström T, Nielsen AR, Pedersen BK, et al. Muscle specific microRNAs are regulated by endurance exercise in human skeletal muscle. *The Journal of physiology*. 2010;588(20):4029-37
- Gibala MJ, McGee SL, Garnham AP, Howlett KF, Snow RJ, Hargreaves M. Brief intense interval exercise activates AMPK and p38 MAPK signaling and increases the expression of PGC-1 $\alpha$  in human skeletal muscle. *Journal of applied physiology*. 2009;106(3):929-34.

23. Mitchelson KR, Qin W-Y. Roles of the canonical myomiRs miR-1-133 and-206 in cell development and disease. *World journal of biological chemistry*. 2015;6(3):162
24. Xiao-Ming Y. Signal transduction mediated by Bid, a pro-death Bcl-2 family protein, connects the death receptor and mitochondria apoptosis pathways. *Cell research*. 2000;10(3):161
25. Subramanian S, Steer CJ. MicroRNAs as gatekeepers of apoptosis. *Journal of cellular physiology*. 2010;223(2):289-98.
26. Lai CH, Ho TJ, Kuo WW, Day CH, Pai Py, Chung LC, et al. Exercise training enhanced SIRT1 longevity signaling replaces the IGF1 survival pathway to attenuate aging-induced rat heart apoptosis. *Age*. 2014;36(5):9706.
27. Yeves AM, Burgos JI, Medina AJ, Villa-Abrille MC, Ennis IL. Cardioprotective role of igf-1 in the hypertrophied myocardium of the spontaneously hypertensive rats: a key effect on nhe-1 activity. *Acta Physiologica*. 2018: e13092
28. Ling S, Nanhwan M, Qian J, Kodakandla M, Castillo AC, Thomas B, et al. Modulation of microRNAs in hypertension-induced arterial remodeling through the  $\beta$ 1 and  $\beta$ 3-adrenoreceptor pathways. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2013; 65:127-36
29. Song CL, Liu B, Diao HY, Shi YF, Zhang JC, Li YX, et al. Down-regulation of microRNA-320 suppresses cardiomyocyte apoptosis and protects against myocardial ischemia and reperfusion injury by targeting IGF-1. *Oncotarget*. 2016;7(26):39740
30. Zhang W, Liu K, Liu S, Ji B, Wang Y, Liu Y. MicroRNA-133a functions as a tumor suppressor by targeting IGF-1R in hepatocellular carcinoma. *Tumor Biology*. 2015;36(12):9779-88

## The Response of Mir133a and Some Markers of Cardiac Hypertrophy to Endurance Training

Susan Shahin Jahromi <sup>1</sup>, Asieh Abbassi Dalooi\*<sup>2</sup>, AliReza Barari <sup>3</sup>, Ayyoub Saeidi <sup>4</sup>

Received: 2020.02.17

Revised: 2020.06.30

Accepted: 2020.06.14

1. Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
2. Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
3. Department of Physical Education and Sport Science, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran
4. Department of Physical Education and Sport Science, Damghan Branch, Islamic Azad University, Damghan, Iran

Pars Journal of Medical Sciences, Vol.18, No.1, Spring 2020

Pars J Med Sci 2020;18(1):50-57

### Abstract:

#### Introduction:

The effect of exercise on the expression of genes affecting cardiac hypertrophy is unclear. Evidence suggests that some miRNAs play an important role in improving heart function. The aim of this study was to evaluate the response of miR-133a and some markers of cardiac hypertrophy to endurance training.

#### Methods and Materials:

To implementation of this experimental research, 10 male Wistar Rats (4-6 weeks old) randomly were divided into 2 groups control and endurance training. Endurance training performed 5 days a week at a speed of 25 m/min and a gradient of zero degrees for 12 weeks. The expression of miR-133a, IGF-1 and IGF-R genes were measured by Real Time PCR. Data were analyzed by independent t-test at the  $P < 0.05$ .

#### Results:

The results showed that after 12 weeks of aerobic exercise the expression of MiR-133a and IGF-1 gene was significantly higher in the exercise group than in the control group ( $P = 0.001$ ). Also, after 12 weeks of aerobic training, no significant difference was observed in IGF-R gene expression between the two groups ( $P < 0.05$ ).

#### Conclusion:

According to the findings of the present study, twelve weeks of aerobic exercise may possibly increase cardiac protection activities through cardiac hypertrophy indices.

**Keywords:** Exercise, Cardiac Hypertrophy, miR-133a, IGF-1, IGF-R

\* Corresponding author Email: [abbasi.dalooi@gmail.com](mailto:abbasi.dalooi@gmail.com)