اثر تمرین استقامتی با شدت متوسط بر سطوح کورتیزول و بیان ژن عامل افزایش‌دهنده مایوسیت خانواده ۲ سی و ماتریکس متاپروتئیناز-۲ در میوکارد رت‌های نر: مطالعه مداخله‌ای و تجربی

مژده خواجه‌لندی[۱]، لطفعلی بلبلی[۲*]، معرفت سیاهکوهیان[۳]، محمد رمی[٤]، محمد رضا تابنده[٥]

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۱۲/۲۲ تاریخ پذیرش ۱۳۹۹/۰۳/۱۲

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: از یک‌سو سازگاری‌های ساختاری و عملکردی عضله قلبی به استرس‌های مختلف باعث تغییرات اساسی در این بافت می‌گردد و از سوی دیگر تمرین ورزشی به‌عنوان یک استرس‌زای مطلوب باعث افزایش آنژیوژنز و هایپرتروفی بافت قلب می‌گردد. ازاین‌رو هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر شش هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط بر سطوح کورتیزول و بیان ژن MEF-2C و MMP-2 در میوکارد رت‌های نر نژاد ویستار بود.

مواد و روش کار: بیست سر موش صحرایی نر بالغ با ۱۰ هفته سن و وزن ۸/۲±۲۴۳ گرم در مطالعه تجربی حاضر موردبررسی قرار گرفتند و به دو گروه ۱۰ تایی: تمرین استقامتی و کنترل تقسیم شدند. حیوانات شش هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط به مدت ۵ روز در هفته روی تردمیل انجام دادند. قبل از شروع پروتکل تمرینی و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین نمونه‌های خون گرفته شد و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه بافت قلب برای بیان ژن MEF-2C و MMP-2 استخراج گردید. برای مقایسه تغییرات سطوح کورتیزول از آزمون تحلیل کوواریانس و برای بررسی تغییرات بیان ژن از آزمون t مستقل با سطح آماری (P<۰/۰۵) استفاده گردید.

یافته‌ها: بین سطوح کورتیزول پس از شش هفته تمرین استقامتی نسبت به پیش‌آزمون و در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب با سطح معناداری (P=۰/۳۴۲) و (P=۰/۰۸) کاهش معناداری مشاهده نشد. میزان بیان ژن هر دو فاکتور MEF-2C و MMP-2 در بافت قلب رت‌ها ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین استقامتی با شدت متوسط در مقایسه با گروه کنترل به ترتیب با سطح معناداری (P=۰/۰۱۶) و (P=۰/۰۲۱) افزایش پیدا کرد.

بحث و نتیجه‌گیری: می‌توان این‌گونه بیان کرد که تمرین استقامتی با شدت متوسط اثر مثبتی بر کنترل هایپرتروفی و آنژیوژنز بافت قلب رت‌ها دارد و بدین ترتیب به نظر می‌رسد که در پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی می‌تواند مؤثر باشد و سازگاری‌های ساختاری مفیدی برای افراد به ارمغان بیاورد.

کلیدواژه‌ها: تمرین استقامتی، کورتیزول، MEF-2C، MMP-2، میوکارد

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و یکم، شماره چهارم، ص ۳۱۵-۳۰۵، تیر ۱۳۹۹

آدرس مکاتبه اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی، گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، تلفن: ۰۴۵۳۳۵۲۰۴۵۶

Email: l_bolboli@uma.ac.ir

مقدمه

ازجمله اولویت بهداشتی جهانی برای پیشگیری از بیماری‌ها شرکت در فعالیت بدنی منظم می‌باشد (۱). برمبنای راهنمای بهداشت عمومی بین‌الملل توصیه به یک انسان سالم این است که برای اکثر روزها و ترجیحاً کلیه روزهای هفته حداقل ۳۰ دقیقه فعالیت بدنی متوسط داشته باشد (۲). به‌خوبی مشخص شده است که تمرین ورزشی منظم می‌تواند چندین مورد از بیماری‌های مختلف ازجمله: بیماری‌های قلبی عروقی و فشارخون بالا را پیشگیری و یا حتی درمان نماید (۳). این‌گونه بیان شده است که فعالیت فیزیکی احتمال مرگ‌ومیر براثر بیماری قلب و عروق را ۳۵درصد (۴) کاهش داده درنتیجه امید به زندگی را در افراد افزایش خواهد داد. فعالیت بدنی موجب تغییرات مهمی در سیستم گردش خون، پروتئین‌ها و

[۱] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

[۲] دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران (نویسنده مسئول)

[۳] استاد، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روان شناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

[٤] استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

[٥] دانشیار، گروه علوم پایه، بخش بیوشیمی و بیولوژی مولکولی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

هورمون‌های پلاسما می‌گردد، که ازجمله‌ی این هورمون‌ها کورتیزول، مهم‌ترین هورمون گلوکوکورتیکوئیدی، است و به‌وسیله قشر فوق کلیوی ترشح و توسط هورمون آدرنوکورتیکوتروپین تنظیم می‌گردد (۵). هورمون کورتیزول باعث افزایش کتوژنز، گلوکونئوژنز، لیپوژنز، پروتئولیز و همچنین تضعیف سیستم ایمنی می‌گردد (۶). عوامل بسیاری ازجمله مدت، شدت فعالیت بدنی و فشارهای روانی غلظت کورتیزول سرم را تحت تأثیر قرار می‌دهند. ازآنجایی‌که این هورمون در شرایط استرس ترشح گردیده، در پژوهش حاضر به‌عنوان شاخصی از استرس فیزیولوژیکی در نظر گرفته شده است (۷).

درپی فعالیت بدنی، علاوه‌براینکه تغییرات در سطوح هورمون‌ها دیده می‌گردد، عملکرد و ساختار بافت قلب، مسیرهای متعدد سیگنالینگ در سلول‌های آن نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند که به تغییر بیان ژن منتج می‌گردند (۸). ازجمله تغییرات بیان ژن عوامل مرتبط با نئوآنژیوژنز (neoangiogenesis) و تراکم مویرگی در توده قلب است. آنژیوژنزیس (Angiogenesis) یا رگ‌زایی به معنی افزایش چگالی مویرگ‌های عضله قلبی است (۹) که به‌صورت جوانه زدن و یا در پاسخ به تقسیم طولی از رگ قبلی به وجود می‌آید و در پاسخ به محرک‌هایی مثل نیروهای همودینامیک و عوامل متابولیکی فعالیت خود را از سر می‌گیرد (۱۰). فاکتورهای آنژیوژنیک پس از اتصال به گیرنده‌هایشان روي سلول‌ها موجب فعال شدن این سلول‌ها گردیده و بدین ترتیب با شروع فعالیت سلول‌هاي اندوتلیال، انواع خاصي از متالوپروتئینازها از سلول‌هاي فوق ترشح مي‌شوند و غشای پایه را در منطقه مذکور تجزیه مي‌کنند (۱۱). با هضم غشای پایه، سلول‌هاي اندوتلیال تکثیر مي‌نمایند. شواهدی وجود دارد که عامل افزایش‌دهنده میوسیت خانواده ۲ سی (Myocyte Enhancer Factor 2C:MEF-2C)، باعث ایجاد عروق کرونر و آنژیوژنز در طول توسعه عروقی می‌شوند (۱۲). به‌علاوه پروتئین MEF-2c به‌عنوان یک عامل کلیدی در رشد و بیان ژن عضله درگیر است. این ژن با چندین فاکتور تنظیمی میوژنیک در ارتباط است و موجب فعال‌سازی ژن‌های ویژه عضله می‌شود (۱۳). درواقع MEF-2c در هر دو مکانیزم آنژیوژنز و هایپرتروفی بافت قلب نقش دارد. پروتئین MEF-2 به‌عنوان کانون تلفیقی برای دیگر مسیرهای سیگنالینگ تنظیم شده به‌وسیله‌ی کلسیم عمل می‌کند. به‌علاوه بسیاری از ژن‌های متابولیک با این پروتئین در ارتباط هستند و به نظر می‌رسد که بسیاری از ژن‌های بیان شده در عضله توسط MEF-2c تنظیم می‌شوند (۱۴). هایپرتروفی قلبی پیامد فرایند بیان ژن هماهنگ شده‌ای است که اغلب در مایوسیت‌ها اجرا می‌شود. این پاسخ اپیژنیک (Epigenetic) به استرس خارج سلولی، به تغییرات و تولیدات پروتئین سارکوپلاسمیک، آرمیدگی دیاستولیک، متابولیسم، دستکاری کلسیم و سنتز کلاژن منجر می‌شود، که اغلب تحت کنترل عوامل رونویسی فاکتورهایی در پاسخ به استرس همچون خانواده MEF-2 هستند (۱۵).

مطالعات نشان می‌دهد که براثر فعالیت ورزشی تعادل اکسیداسیون/ آنتی‌اکسیدان بهم می‌خورد و عدم این تعادل بر فعالیت آنژیوژنیک بافت قلب تأثیر می‌گذارد (۱۶)، چراکه گونه‌های رادیکال آزاد توانایی تغییر در ساختار پروتئین‌ها، چربی‌ها، کربوهیدرات‌ها و اسیدهای نوکلئیک را دارند (۱۷). بانگاهی به مطالعات انجام شده این‌گونه مطرح شده است که تغییرات در موارد مذکور همراه با افزایش فعالیت آنزیم‌های مختلف مانند ماتریکس متاپروتئیناز (Matrix Metalloproteinase-2: MMP-2) می‌باشد (۱۸). بدین ترتیب بیان شده است که از میان پروتئازهای بافت‌های مختلف MMP-2 ماتریکس خارج سلولی را کاهش داده، تغییرات بافت در شرایط پاتولوژیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد و تحریک روند آنژیوژنز را باعث می‌گردد (۱۹،۲۰). در حیطه تغییرات تشکیل جوانه و دونیمه شدن، مویرگ به تجزیه ماتریکس خارج سلولی، درنتیجه تجزیه پروتئین‌های غشای پایه خود نیازمند می‌باشد. این سازوکار توسط متالوپروتئینازهای‌ها ماتریکس MMP-2 انجام می‌گردد (۲۳-۲۱). درواقع MMPs اندوپپتیدازهایی از خانواده بزرگ آنزیم‌های پروتئازی هستند که نقش مهمی در تنظیم چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های اندوتلیال و متعاقباً تشکیل مویرگ‌های جدید دارند (۲۴). به طوری که بازداری MMP ها موجب کاهش رشد مویرگ‌های جدید و بازداری تخریب غشای پایه عروق مویرگی می‌شود (۲۲). همچنین MMP ها که به داخل جریان خون می‌ریزند موجب ترشح فاکتورهای رشدی و سایتوکاین‌های درگیر در فرآیند آنژیوژنز از ذخایر خود و فعال سازی آن‌ها می‌شوند (۲۳). در یک مطالعه علت تغییر در سطوح سرمی MMP ها ناشی از افزایش بیان آن در سلول‌های عضله اسکلتی و سلول‌های اندوتلیال گزارش شده است (۲۲).

مطالعات در زمینه بررسی تغییرات دو آنزیم MEF-2c و MMP-2 متأثر از فعالیت ورزشی در بافت قلب بسیار محدود و تاحدودی متناقض می‌باشند (۲۷-۲۵). چنانچه نتیجه مطالعه‌ای نشان داد که یک دوره تمرین استقامتی تأثیر معناداری بر میزان بیان ژن MEF-2 قلبی رت‌ها نداشته‌است (۲۶)، این درحالی‌است که نتایج پاره‌ای از پژوهش‌ها تأثیر معنادار آن را متعاقب فعالیت ورزشی نشان داده است، به‌عنوان مثال نشان داده شده است که فسفوریلاسیون قسمت تیروزین MEF-2 در اثر تمرین ۹۰ دقیقه‌ای افزایش یافته که باعث افزایش mRNA فاکتورهای MEF-2c می‌گردد (۲۸). در مورد اثر فعالیت بدنی بر MMP-2 نیز نتایج متناقضی بیان شده است. چنانچه نتایج مطالعه مقصور پیری و همکاران که به

بررسی تأثیر تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن‌های MMP-2 و III-COLدر میوکارد موش صحرائی نر مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته بودند، نشان داد که میزان ژن MMP-2 در گروه تمرین HIIT کاهش معنا داری یافت (۲۹)، درحالی‌که نتایج تحقیق لیت و همکاران که به بررسی ۱۲ هفته تمرین مقاومتی روی موش‌هایی که تحت رژیم غذایی پرچرب به مدت ۲۴ هفته قرار داشتند نشان داد که پس از اتمام دوره‌ی تمرینی مقدار MMP-2 افزایش یافت (۳۰). به‌این ترتیب از یک‌سو باید بیان نمود که مکانیسم مولکولی فرایند آنژیوژنز و هایپرتروفی در پاسخ به فعالیت ورزشی هنوز به‌طور کامل معلوم نیست و نیاز به تحقیقات بیشتری در این زمینه دارد و از سوی دیگر وجود نتایج ضد و نقیض در زمینه تمرین استقامتی و بیان دو آنزیم MEF-2C و MMP-2 به‌علاوه اثر تغییرات هورمون کورتیزول در تکثیر سلول‌های اندوتلیال (۳۱)، خلأ پژوهشی در این زمینه را عیان می‌سازد. لذا، سؤال این پژوهش این است تمرینات استقامتی که معمولاً با کاهش شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی همراه هستند آیا باعث تغییر سطوح کورتیزول و بیان ژن MEF-2C و MMP-2 بافت قلبی می‌گردند؟ بنابر این هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی تأثیر شش هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط بر تغییرات سطوح کورتیزول و بیان ژن MEF-2C و MMP-2 در میوکارد موش‌های نر بود.

مواد و روش کار

تحقیق حاضر یک مطالعه تجربی با طرح پس‌آزمون و گروه کنترل است که با رعایت کلیه اصول آیین‌نامه اخلاق در پژوهش مصوب وزارت بهداشت و درمان انجام شد و در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی اردبیل با شماره IR.ARUMS.REC.1398.251 به تصویب رسیده است. نمونه‌های آماری ۲۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار بالغ ۱۰ هفته‌ای با میانگین وزنی ۸/۲±۲۴۳ گرم بودند که به‌صورت گروه‌های ۱۰ تایی در داخل قفس‌هایی از جنس پلی اتیلن در دمای اتاق به میزان ۲±۲۰ درجه سانتیگراد و در شرایط چرخه تاریکی-روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته و رطوبت ۳۰-۲۰ درصد با تهویه‌ای مناسب، درحالی‌که آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند، نگهداری شدند. پس از انتقال به آزمایشگاه و آشنایی با فعالیت ورزشی روی تردمیل مخصوص جوندگان، موش‌ها براساس همسان‌سازی وزن به طور تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند: گروه سالم تمرین (HT) که شامل ۱۰ سر موش صحرائی نر بود و در برنامه تمرینی نوار گردان شرکت کردند و گروه سالم کنترل (HC) که شامل ۱۰ سر موش صحرائی نر بود و هیچ‌گونه فعالیت ورزشی روی آن‌ها انجام نگرفت. حیوانات به مدت دو هفته با شرایط آزمایشگاه و نوار گردان (تردمیل حیوانی مدل آذرخش، شرکت مهندسی پیشرو اندیشه‌ی صنعت، ایران) مخصوص جوندگان آشنا شدند. در طول مرحله آشنا سازی، به منظور آشنا شدن با شرایط آزمایشگاه و نوارگردان، حیوانات پنج روز در هفته به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بر روی نوار گردان راه رفتند. در این پژوهش سعی شد اصول اخلاقی رعایت شود به‌طور مثال در اجرای طی دویدن روی نوار گردان سعی بر این بود که شوک الکتریکی به حیوانات وارد نشود و همچنین قبل از خونگیری و استخراج قلب، موش‌ها با دوز مناسبی از کتامین و زایلازین بیهوش و بیحس شدند.

پروتکل ورزشی:

در پژوهش حاضر از تمرین استقامتی با شدت متوسط استفاده شد؛ بدین صورت که گروه‌های تمرینی در معرض تمرین نوار گردان برای پنج جلسه در هفته و به مدت شش هفته قرار گرفتند. شیب نوار گردان در طول دوره‌ی تمرین ثابت و صفر بود اما سرعت و مدت تمرین تا هفته‌ی پنجم به تدریج افزایش یافت و از ۱۰ متر در دقیقه به‌مدت ۱۰ دقیقه در هفته اول، ۱۰ متر در دقیقه به‌مدت ۲۰ دقیقه در هفته دوم، ۱۵ متر در دقیقه به‌مدت ۲۰ دقیقه در هفته سوم، ۱۵ متر در دقیقه به‌مدت ۳۰ دقیقه در هفته چهارم، به ۱۸-۱۷ متر در دقیقه به‌مدت ۳۰ دقیقه در هفته پنجم افزایش یافت. جهت رسیدن به سازگاری‌های بدست‌آمده در حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته پایانی (هفته ششم) ثابت نگه‌داشته شدند (۳۲) (جدول ۱).

جدول (۱): پروتکل تمرینی در طول شش هفته

شاخص‌های تمرینی	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم
مدت تمرین (دقیقه)	۱۰	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰	۳۰
سرعت نوارگردان (متر بر دقیقه)	۱۰	۱۰	۱۵	۱۵	۱۸-۱۷	۱۸-۱۷
شیب (درجه)	۰	۰	۰	۰	۰	۰
تکرار (روز درهفته)	۵	۵	۵	۵	۵	۵

اندازه گیری کورتیزول و آنالیز کمی بیان ژن:

بیست و چهار ساعت پس از آخرین جلسه تمرین (۳۳)، موش-های صحرایی توسط تزریق درون صفاقی ترکیبی از ۷۵ mg/kg-1 کتامین و ۵ mg/kg-1 زایلازین بیهوش شدند. به‌منظور جمع‌آوری خون سرخرگی، با ثابت کردن حیوان روی تخته جراحی جوندگان خون‌گیری مستقیم از بطن چپ انجام گرفت. لازم به ذکر است که در قبل از شروع تمرین نیز خون‌گیری صورت پذیرفت. سپس خون گرفته‌شده در لوله‌های آزمایش حاوی آپروتینین ریخته شد تا از تجزیه‌ی پروتئینی در آن جلوگیری شود. پس از ۱۰ دقیقه قرار گرفتن در محیط آزمایشگاه به کمک سانتریفیوژ، سرم‌ها جدا شد و بلافاصله در دمای منفی ۷۰ درجه‌ی سانتیگراد برای انجام آزمایش-های بعدی نگهداری شد. برای سنجش مقدار کورتیزول سرم حیوانات از کیت مربوط ساخت شرکت دیاگنوستیک کشور کانادا، با درجه حساسیت ۰/۴ dl/µg و به روش ELISA استفاده شد. بافت برداری برای میزان تغییرات بیان ژن فاکتورهای MEF-2c و MMP-2 فقط در یک‌مرحله که آن هم پس از اتمام دوره‌ی تمرینی بود، صورت پذیرفت. تحت شرایط استریل بافت قلب توسط متخصص آناتومی جدا شد. بافت‌های قلب تا قبل از انجام بررسی‌های آزمایشگاهی در دمای منفی ۷۰ نگهداری شدند. استخراج RNA بااستفاده از کیت تجاری TRIZOL و مطابق با روش ارائه شده توسط شرکت انجام شد. به‌منظور حذف DNA، تمام نمونه‌های RNA به‌مدت ۱ ساعت با آنزیمDnase و مطابق روش ارائه شده توسط شرکت تیمار شدند. غلظت و میزان خلوص نمونه‌های RNA پس از قرائت جذب آنها در طول موج ۲۶۰ nm و نیز محاسبه نسبت جذب ۲۶۰/۲۸۰ با استفاده از اسپکتروفوتومتر بیوفتومتر (اپندورف، آلمان) تعیین گردید. نمونه‌هایی که نسبت جذب ۲۶۰/۲۸۰ آن‌ها بیش از ۱/۸ بود. جهت سنتز cDNA مورد استفاده قرار گرفتند. سنتز cDNA با استفاده از کیت تجاری AmpliSence صورت پذیرفت. پرایمرهای تصادفی هگزامر و در واکنش‌هایی با حجم µL ۲۰ مطابق دستورالعمل شرکت انجام شد. به منظور تأیید بیان ژن-های مورد نظر، ابتدا واکنش روی بافت‌های مورد نظر انجام گردید و در صورت تأیید بیان ژن‌های مورد نظر به منظور بررسی مقایسه‌ای بیان ژن‌ها از آزمون PCR در زمان حقیقی استفاده گردید. برای طراحی پروب و پرایمر از نرم افزار Beacon designer TM7/01 استفاده شد. واکنش‌های PCR با استفاده از آنزیم Taq polymerase در واکنش‌هایی با حجم µL ۲۵ انجام شد. نمونه cDNAبافت قلب به‌عنوان کنترل مثبت و یک نمونه واکنش فاقد cDNAبه‌عنوان کنترل منفی در هر واکنش PCR در نظر گرفته شد. به‌منظور مشاهده محصول PCR از ژل آگاروز دو درصد تهیه شده در محلول بافر TAE استفاده شد. برای ارزیابی تغییرات بیان ژن‌ها روش مقایسه‌ای $2^{-\Delta\Delta Ct}$ و دستگاه Mini Option Tm محصول شرکت بیوراد و کیت تجاری qPCR Probe Master Bioneer استفاده شد. مقادیر مقایسه‌ای بیان ژن‌های مورد نظر در مقایسه با بیان GAPDH در هر بافت توسط نرم افزار ژن ارزیابی و بر اساس رابطه $2^{-\Delta\Delta Ct}$ گزارش گردید.

جدول (۲): توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

Genes	Forward	Reverse	bp	Accession No.
GAPDH	AGTTCAACGGCACAGTCAAG	TACTCAGCACCAGCATCACC	119	XM_017593963.1
HDAC4	CTTCAACAGCACCAACAAGC	TCAATGCCTCCACAATGTCC	125	XM_017591165
CaMKII	CTACACTGGGACCTGTCACT	CCGCCAAATAAACCGATCCT	110	NM_031054

آنالیز آماری:

برای گزارش توصیف کمی داده‌ها از شاخص‌های مرکزی و پراکندگی از قبیل میانگین± انحراف استاندارد استفاده شد. پس از توزیع نرمال داده‌ها و تجانس واریانس‌ها به ترتیب توسط آزمون شاپیرو ویلک و آزمون لون ($P\geq ۰/۰۵$)، از آزمون تی‌وابسته و تحلیل کوواریانس برای بررسی تغییرات سطوح کورتیزول در پیش‌آزمون تا پس آزمون و تفاوت بین دو گروه تمرین و کنترل و از آزمون t مستقل برای بررسی تفاوت بیان ژن دو آنزیم MEF-2C و MMP-2 بین دو گروه تمرین و کنترل استفاده شد. کلیه بررسی‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام گرفت و سطح معناداری($P<۰/۰۵$) درنظر گرفته شد.

یافته‌ها

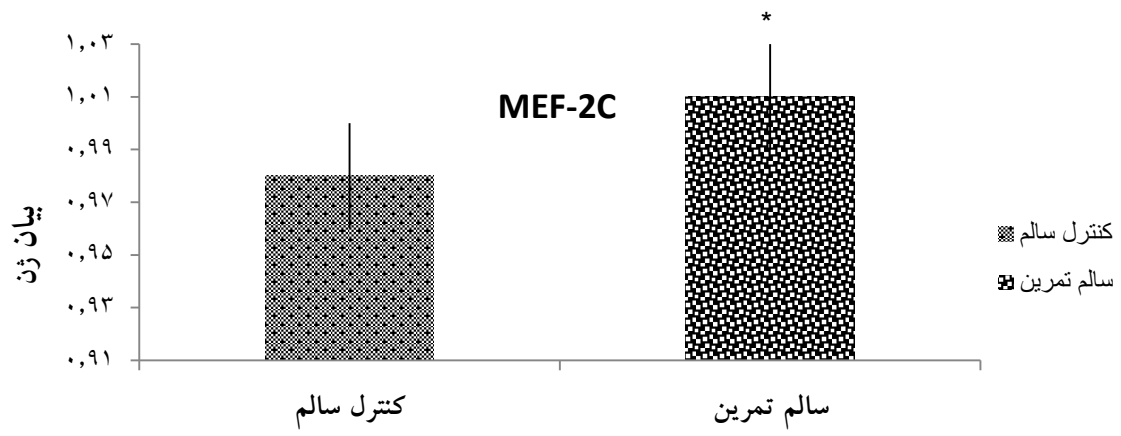
بررسی نتایج حاصل از آزمون آماری تی‌وابسته و تحلیل کوواریانس نشان داد که پس از شش هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط روی حیوانات در میزان تغییرات سطوح کورتیزول نیز در گروه تمرین نسبت به پیش‌آزمون تفاوت معناداری وجود نداشت (P=۰/۴۳۲) در حالی که مقدار سطوح کورتیزول نسبت به گروه کنترل اندکی افزایش غیرمعناداری داشت (P=۰/۰۸۰)، که در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. میزان بیان ژن دو آنزیم نیز ۲۴ ساعت پس از اتمام دوره‌ی تمرینی بر اساس آزمون آماری t مستقل در گروه تمرین با سطح معناداری (P=۰/۰۱۶) برای MEF-2C و (P=۰/۰۲۱) برای MMP-2 افزایش معناداری داشتند که در نمودار ۱ و ۲ نمایش داده شده است.

جدول (۳): نتایج آزمون تی‌وابسته و تحلیل کوواریانس برای بررسی تغییرات وزن بدن و سطوح کورتیزول موش‌ها قبل و پس از شش هفته تمرین استقامتی در دو گروه تمرین و سالم

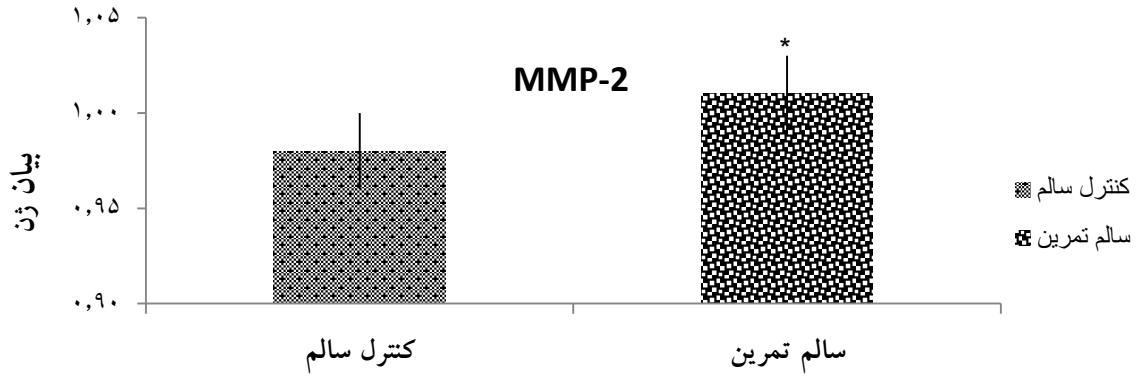
متغیر	گروه	پیش‌آزمون* (M±SD)	پس‌آزمون* (M±SD)	درون‌گروهی		بین گروهی	
				t	P	F	P
کورتیزول dl/µg	تمرین	۴/۷۰±۰/۲۴	۵/۰۱±۰/۲۵	-۱/۰۳	۰/۳۴۲	۳/۷۸	۰/۰۸
	کنترل	۴/۹۰±۰/۲۹	۴/۷۷±۰/۲۳	۰/۸۶	۰/۳۹۴		

جدول (۴): نتایج آزمون آماری t مستقل برای بررسی بیان ژن آنزیم‌های مربوط به آنژیوژنز MEF-2C و MMP-2 بافت قلب موش‌ها پس از شش هفته تمرین استقامتی

ژن‌ها	گروه‌ها	میانگین	انحراف استاندارد	درجه آزادی	t	P	P تست لون
MEF-2C	تمرین	۱/۰۳	۰/۰۱	۱۸	-۲/۶۴	×۰/۰۱۶	۰/۲۰۴
	کنترل	۰/۹۸	۰/۰۲				
MMP-2	تمرین	۱/۰۱	۰/۰۱	۱۸	-۲/۵۶	×۰/۰۲۱	۰/۲۳۲
	کنترل	۰/۹۷	۰/۰۲				



نمودار (۱): میزان بیان ژن آنزیم MEF-2C بافت قلب پس از شش هفته تمرین استقامتی بر اساس آزمون آماری t مستقل در دو گروه تمرین و کنترل. ×نشاندهنده اختلاف معنادار بین دو گروه تمرین و کنترل



نمودار (۲): میزان بیان ژن آنزیم MMP-2 پس از شش هفته تمرین استقامتی بر اساس آزمون آماری t مستقل در دو گروه تمرین و کنترل.
*نشاندهنده اختلاف معنادار بین دو گروه تمرین و کنترل

بحث و نتیجه گیری

هدف از مطالعه اخیر بررسی اثر شش هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط بر سطوح کورتیزول و بیان ژن MEF-2c و MMP-2 در میوکارد موش‌های نر نژاد ویستار بود. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پس از شش هفته تمرین استقامتی تغییر معناداری در سطوح کورتیزول مشاهده نگردید اما میزان بیان ژن MEF-2C و MMP-2 افزایش معناداری پیدا کرد. باتوجه به تأثیر کورتیزول روی سوخت و ساز مشخص شده است که این هورمون فرایند لیپولیز را افزایش می‌دهد. نتایج حاصل از تحقیق حاضر در زمینه اثر تمرین استقامتی بر میزان این هورمون با نتایج برخی از تحقیقات که کاهش کورتیزول را پس از تمرین استقامتی بیان نموده‌اند ناهمخوان و با نتایج برخی از تحقیقات صورت گرفته همخوان است (۳۶-۳۴). چنانچه نتیجه مطالعه‌ای نشان داد که پس از یک دوره تمرین استقامتی طولانی مدت میزان سطوح سرمی کورتیزول کاهش معنادار پیداکرده است (۳۷)، این درحالی است که تانسکانن و همکاران، کاهش غلظت کورتیزول را طی چهار هفته و افزایش غلظت کورتیزول را طی هشت تمرین با شدت زیربیشینه گزارش کردند (۳۶)، که با نتیجه حاصل از مطالعه حاضر ناهمسو است. نتایج پژوهش حاضر در زمینه اثر تمرین بر سطوح سرمی کورتیزول با نتایج بیژه و همکاران و شهیدی و همکاران همسو است در هر دو پژوهش تمرین هوازی طولانی مدت باعث تغییر معنادار سطوح سرمی کورتیزول نگردید (۳۹،۳۸). عوامل متعددی ازقبیل نوع تمرین، شدت و مدت تمرین باعث تغییر غلظت کورتیزول می‌گردند، لذا این‌گونه به نظر می‌رسد که در تحقیق حاضر مدت و شدت تمرین به قدری نبوده که باعث تغییر معنادار سطوح آن شود هرچند که عوامل روانی هم بر روی ترشح آن نقش دارند (۴۰) و بر اساس بسیاری از مطالعات این پاسخ به تمرین طبیعی به‌نظر می‌آید، چنانچه بیان شده است فعالیت بدنی شدید باعث افزایش کورتیزول می‌گردد در صورتی که در تحقیق حاضر فعالیت با شدت متوسط بود. علاوه بر این باید بیان نمود که حساسیت بافت-های مختلف به گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند متفاوت باشد و توده‌ی عضلانی درگیر نیز در پاسخ آن اثرگزار است (۴۱).

فعالیت بدنی بر بافت قلب، پروتئین و ژن‌های آن‌ها تأثیرگذار است، ازجمله این ژن‌های درگیر MEF-2C است که از دیگر فاکتورهای مورد بررسی در پژوهش حاضر بود و نتایج بررسی تغییرات ژنی آنزیم مورد نظر نشان داد که پس از شش هفته تمرین استقامتی افزایش در مقدار بیان ژن آن دیده شد. تحقیق در زمینه بررسی این ژن در عضله‌ی قلب محدود به نظر می‌رسد و بیشتر مطالعات به بررسی اثر تمرین ورزشی بر میزان تغییرات MEF-2C در عضلات اسکلتی پرداخته‌اند (۴۳،۴۲)، به همین دلیل در توجیه جهت بررسی مکانیزم آن کمی محتاطانه باید برخورد نمود. در تحقیق فتحی به بررسی اثر ۱۴ هفته تمرین استقامتی بر بیان ژن آنزیم MEF-2c در بطن چپ قلب رت‌ها پرداخته شد و نتایج نشان-دهنده عدم افزایش بیان این ژن پس از یک دوره تمرین استقامتی بود (۲۶) که با مطالعه حاضر ناهمسو است. ازجمله دلایل احتلاف نتایج آن با پژوهش حاضر می‌توان به نوع پروتکل کاربردی که ۱۴ هفته و ۶ روز در هفته بود اشاره نمود. علاوه براین سرعت، زمان و شیب تردمیل در پژوهش وی قابل برنامه‌ریزی بود. با توجه به تحقیقاتی که به بررسی نقش این ژن در قلب صرف نظر از فعالیت ورزشی پرداخته‌اند (۴۵،۴۴)، به‌نظر می‌رسد MEF-2 در فرآیندهای سلولی قلب نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کند و مشخص شده که در پاسخ به استرس‌های وارده به عضله قلب که با فعالسازی مسیرهای سیگنالینگ کلسیمی همراه هستند فعالیت MEF-2 آغاز می‌شود (۴۴). همچنین MEF-2 در کنترل سوخت وساز و هدایت پذیری آن نقش مهمی را برعهده دارد و حذف MEF-2 در موش‌ها موجب

نقص در میتوکندری و گسترش بی‌نظمی در هدایت پذیری آن می‌شود، به طوری‌که آن‌ها را مستعد مرگ ناگهانی می‌کند (۴۶). در همین ارتباط افزایش بیان ویژه‌ی ژن MEF-2c و MEF-2a موجب تغییر بیان ساختاری و رفتار یون‌ها و ژن‌های متابولیک می‌شود. بنابراین می‌توان گفت که پروتئین‌های MEF-2 علاوه بر آنژیوژنز بافت قلب برای تنظیم انرژی قلبی و هدایت‌پذیری قلب ضروری‌اند. شایان ذکر است که هیپرتروفی قلب نیز تحت تأثیر تغییرات بیان ژن قلبی است، که نیاز به خانواده‌MEF-2 متصل به فاکتورهای رونویسی DNA و نیز لیزین اسیلترانسفراز p300 دارد (۴۶). درارتباط با بررسی تأثیرات جلوگیری از سرکوب MEF-2 بر واحدهای ژنتیک و مولکول‌های کوچک وی و همکاران بیان کردند که سرکوب MEF-2 از یک طرف باعث سازگاری قلب با استرس شد و برای توسعه و حفظ هایپرتروفی پاتولوژیک قلبی لازم است، از طرف دیگر، ممانعت از سرکوب MEF-2 می‌تواند به بهبود هایپرتروفی بدون آسیب رساندن به سازگاری فیزیولوژیک، منجر شود (۴۷). با این حال باید بیان نمود که فعالیت‌های استقامتی تأثیر متفاوتی بر بافت قلب نسبت به بافت عضله اسکلتی دارند، شاید به این دلیل که عضله قلب اکسیداتیوترین بافت عضلانی است (۴۸).

ازدیگر فاکتورهای اندازه‌گیری شده در پژوهش حاضر میزان بیان ژن MMP-2 بود که پس از شش هفته تمرین استقامتی با شدت متوسط افزایش معناداری در سطوح آن مشاهده گردید. به‌نظر می‌رسد که برنامه تمرینی فوق سبب القا سازگاری‌های کافی و درنتیجه تغییر در شاخص‌های فوق در بافت قلبی موش‌ها شده است. نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد تجزیه‌ی اجزای ماتریکس خارج سلولی در فرایندهای بیولوژیکی مهم هستند. به عبارت دیگر تحت شرایط فیزیولوژیکی مثل تکامل جنین، رگ‌زایی، ترمیم زخم، فعالیت MMPsجهت تجزیه پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی مهم و ضروری هستند، اما موقت و زودگذر است و به طور موضعی با مهار کننده‌های درون زا کنترل می‌شود (۴۹). مطالعات انجام شده در خصوص تأثیر فعالیت‌های ورزشی بر شاخص‌MMP-2 در زمینه انسانی و حیوانی بسیار محدود است است و یافته‌ها نتایج متفاوتی در زمینه‌ی تغییر، افزایش، کاهش و یا عدم تغییر معنادار، این آنزیم را متعاقب تمرین‌های ورزشی بیان می‌دارند (۵۳-۵۰). چنانچه کواک و همکاران در تحقیق خود بیان نمودند که ۱۲ هفته تمرین هوازی به‌مدت ۴۵ دقیقه در هر جلسه و پنج روز در هفته منجر به افزایش فعالیت MMP-2 در بافت بطن چپ رت‌های پیر شده است (۵۰) که با نتیجه مطالعه‌ی حاضر همسو است. از طرفی در برخی مطالعات نیز میزان MMP-2 پس از یک دوره تمرین ورزشی کاهش یافته است که با نتیجه‌ی مطالعه‌ی حاضر ناهمسو است (۵۱،۵۲). چنانچه اکبری و همکاران نشان دادند که پس ازیک دوره تمرین تداوی و تناوبی شدید میزان MMP-2 در میوکارد رت‌ها دیابتی کاهش معناداری داشته است (۵۱). در مطالعه‌ی دیگری کادوگلو و همکاران اظهار داشتند که یک دوره شش هفته‌ای تمرین هوازی تداومی با شدت متوسط بر موش‌های دیابتی‌ای که با تغذیه پرچرب بوده‌اند، میزان MMP-2 را کاهش داد (۵۳). علت تناقض یافته‌های حاصل از این پژوهش‌ها با مطالعه‌ی حاضر را باید در عدم تشابه الگوی تمرینی، مدت و کل کار انجام شده و صدمات میوفیبریلی جست و جو کرد. علاوه براین برخی محققان علت اصلی کاهش فعالیت MMP-2 را از دست رفتن سریع و یا عدم تثبیت آن پس فعالیت ورزشی در موش‌ها دانسته‌اند. این‌گونه بیان شده است که اگر فرآیند انقباضی باعث تحریک فعالیت درون گردد، می‌تواند یک سازوکار سلولی کنترل‌کننده برای جلوگیری از فعالیت بیش از حد این آنزیم در عضله‌ی اسکلتی باشد و یا می‌تواند نیاز خارج سلولی را افزایش دهد (۵۴). از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان عدم دسترسی به نمونه‌های انسانی، عدم استفاده از روش وسترن بلات برای اطمینان از سنتز پروتئین ژن‌های مورد مطالعه را بیان نمود که علت عدم بررسی آن کمبود بودجه پژوهش بوده است. اما به‌طور کل می‌توان نتیجه گرفت که با افزایش بیان ژن MEF-2C و MMP-2 در اثر یک دوره تمرین استقامتی با شدت متوسط زمینه برای فعالیت فاکتورهای مرتبط با هایپرتروفی و آنژیوژنز ایجاد می‌گردد. ازاین‌رو انجام تمرین استقامتی را می‌توان به‌عنوان یک استراتژی مهم در راستای بهبود ساختار و عملکرد قلب توصیه نمود و تمرین استقامتی با شدت متوسط یک روش مداخله‌ای تأثیرگذار جهت سلامت و بقای قلب می‌تواند مورد توجه بیشتر قرارگیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از رساله‌ی دکتری در رشته‌ی فیزیولوژی ورزش و گرایش قلب، عروق و تنفس مصوب سال ۱۳۹۸ دانشکده علوم تربیتی و روان‌شناسی دانشگاه محقق اردبیلی می‌باشد. صمیمانه از تمام کسانی که در انجام پژوهش مارا یاری نمودند کمال تشکر و قدردانی را داریم. بخشی از هزینه انجام این پژوهش از محل اعتبار پژوهانه دانشگاه محقق اردبیلی تأمین شده است.

References:

1. Yuksel HS, Şahin FN, Maksimovic N, Drid P, Bianco A. School-Based Intervention Programs for

Preventing Obesity and Promoting Physical Activity and Fitness: A Systematic Review. Int J Environ Res Public Health 2020; 17(1):347-69.

2. Ai S, Koichiro O, Kazuhiro H, Yoshio N, Muraoka I. Psychological, social, and environmental factors to meeting physical activity recommendations among Japanese adults. Int J Behav Nutr Phys Act 2009; 6(1):60-72.
3. Siddiqui NI, Nessa A, Hossain MA. Regular physical exercise: way to healthy life. Mymensingh Med J 2010; 19 (1):154-8.
4. Rosano JM, Cheheltani R, Wang B, Vora H, Kiani MF, Crabbe DL. Targeted delivery of VEGF after a myocardial infarction reduces collagen deposition and improves cardiac function. Cardiovasc Eng Technol 2012; 3(2):237-47.
5. Staufenbiel SM, Penninx BW, Spijker AT, Elzinga BM, van Rossum EF. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review. Psychoneuroendocrinology 2013; 38(8):1220-35.
6. Del Corral P, Howley ET, Hartsell M, Ashraf M, Younger MS. Metabolic effects of low cortisol during exercise in humans. J Appl Physiol 1998; 84(3):939-47.
7. Hellhammer DH, Wüst S, Kudielka BM. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. Psychoneuroendocrinology 2009; 34(2):163-71.
8. Polli A, Ickmans K, Godderis L, Nijs J. When environment meets genetics: a clinical review of the epigenetics of pain, psychological factors, and physical activity. Arch Phys Med Rehabil 2019; 100(6):1153-61.
9. Weeks KL, McMullen JR. The athlete's heart vs. The failing heart: Can signaling explain the two distinct outcomes? Physiology 2011;26(2):97-105
10. Wade SM, Ohnesorge N, McLoughlin H, Biniecka M, Carter SP, Trenkman M,et al. Dysregulated miR-125a promotes angiogenesis through enhanced glycolysis. EBioMedicine 2019; 47:402-13.
11. Mounier R, Pialoux V, Roels B, Thomas C, Millet G, Mercier J, et al. Effect of intermittent hypoxic training on HIF gene expression in human skeletal muscle and leukocytes. Eur J Appl Physiol 2009; 105(4):515-24.
12. Maiti D, Xu Z, Duh EJ. Vascular endothelial growth factor induces MEF2C and MEF2-dependent activity in endothelial cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2008; 49 (8):3640-8.
13. Potthoff MJ, Wu H, Arnold MA, Shelton JM, Backs J, McAnally J, et al. Histone deacetylase degradation and MEF2 activation promote the formation of slowtwitch myofibers. J Clin Invest 2007; 117(9): 2459- 67.
14. McGee SL. Exercise and MEF2-HDAC interactions. Appl Physiol Nutr Me 2007; 32(5): 852-6.
15. Khoshbin Nazdik M, Khazaei Koohpar Z, Sayad A. Investigation of TIMP-1 Gene Expression in Patients with Multiple Sclerosis (MS). J Arak Univ Med Sci 2017; 20(123): 22-30. (Persian)
16. Kim YW, Byzova TV. Oxidative stress in angiogenesis and vascular disease. Blood 2014; 123 (5):625-31.
17. Powers SK, Jackson MJ. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiol Rev 2008; 88 (4):1243-76.
18. Ardakanizade M. The effects of mid and long-term endurance exercise on heart angiogenesis and oxidative stress. Iran J Basic Med Sci 2018; 21(8): 800-5.
19. Radosinska J, Barancik M, Vrbjar N. Heart failure and role of circulating MMP-2 and MMP-9. Panminerva Medica 2017; 59:241-53.
20. Zhu Y, Lee C, Shen F, Du R, Young WL, Yang GY. Angiopoietin-2 facilitates vascular endothelial growth factorinduced angiogenesis in the mature mouse brain. Stroke 2005; 36:1533-7.
21. Van Hinsbergh VW, Koolwijk P. Endothelial sprouting and angiogenesis: matrix

metalloproteinases in the lead. Cardiovasc Res 2008; 78(2):203-12.

22. Haas TL, Milkiewicz M, Davis SJ, Zhou AL, Egginton S, Brown MD, et al. Matrix metalloproteinase activity is required for activity induced angiogenesis in rat skeletal muscle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279(4): 1540-7.
23. Suhr F, Brixius K, de Marées M, Bölck B, Kleinöder H, Achtzehn S, et al. Effects of short-term vibration and hypoxia during high-intensity cycling exercise on circulating levels of angiogenic regulators in humans. J Appl Physiol 2007; 103(2):474-83.
24. Rullman E, Norrbom J, Stromberg A, Wagsater D, Rundqvist H, Haas T, et al. Endurance exercise activates matrix metalloproteinases in human skeletal muscle. J Appl Physiol 2009; 106(3):804-12.
25. McGee SL, Sparling D, Olson AL, Hargreaves M. Exercise increases MEF2- and GEF DNA-binding activity in human skeletal muscle. Faseb J 2006; 20(2):348-9.
26. Fathi M. Non change of Mef2c gene expression of rats left ventricle due to endurance activity. J Sabzevar Univ Med Sci 2018; 24(6): 45-51. (Persian)
27. Gimenes C, Gimenes R, Rosa CM, Xavier NP, Campos DHS, Fernandes AAH, et al. Low Intensity Physical Exercise Attenuates Cardiac Remodeling and Myocardial Oxidative Stress and Dysfunction in Diabetic Rats. J Diabetes Res 2015; 1-10.
28. Vissing K, McGee SL, Roepstorff C, Schjerling P, Hargreaves M, Kiens B. Effect of sex differences on human MEF2 regulation during endurance exercise. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 294(2): 408-15.
29. Akbari N, Azarbayjani MA, Delfan M. Effect of high intensity interval training (HIIT) on the gene expression of MMP-2, COL-III and myocardial function in type 2 diabetic rats. Research in Medicine 2020; 44(2): 415-21.
30. Leite RD, Durigan Rd CM, de Souza Lino AD, de Souza Campos MV, das Graças Souza M, Selistre-de-Araújo HS, et al. Resistance training may concomitantly benefit body composition, blood pressure and muscle MMP-2 activity on the left ventricle of high-fat fed diet rats. Metabolism 2013; 62(10):1477-84.
31. Mehri Alvar Y, Sayevand Z, Erfani Adab F, Heydari Moghadam R, Samavat Sharif MA, Karami S. The effects of five weeks' resistance training on some vascular growth factors in sedentary men. Sport Physiology 2016; 8 (29): 15-30.
32. Chae CH, Jung SL, An SH, Jung CK, Nam SN, Kim HT. Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats, &quot. Physiol Biochem 2011; 67(2): 235-41.
33. Goss G. Theory and Practice of Histological Techniques. LWW; 2009.
34. Tavassoli H, Tofighi A, Hossein panah F, Hedaytai M. Appetite and exercise influence of 12 weeks of circuit resistance training on the nesfatin-1 to acylated ghrelin ratio of plasma in overweight adolescents. Iran J Endocrinol Metab 2014; 15 (6):519-26. (Persian)
35. Daly W, Seeqers C, Rubin D, Hackney A. Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise. Eur J Appl Physiol 2005; 93(4):375-89.
36. Tanskanen MM, Kyröläinen H, Uusitalo AL, Huovinen J, Nissilä J, Kinnunen H, et al. Serum sex hormone-binding globulin and cortisol concentrations are associated with overreaching during strenuous military training. J Strength Cond Res 2011; 25(3):787-97.
37. Daly W, Seegers CA, Rubin DA, Dobridge JD, Hackney AC. Relationship between stress hormones and testosterone with prolonged endurance exercise. Eur J Appl Physiol 2005; 93(4):375-80.

38. Bijeh N, Moazami M, Ahmadi A, Samadpour F, Zabihi A. Effect of 6 months of aerobic exercise training on serum leptin, cortisol, insulin and glucose levels in thin middle-aged women. Trauma Mon 2011; 9(1): 53-9.
39. Shahidi F, Pirhadi S. The effect of physical exercise and training on serum leptin levels. Razi J Med Sci 2014; 21(126):1-14.
40. McKinsey TA, Zhang CL, Lu J, Olson EN. Signal dependent nuclear export of a histone deacetylase regulates muscle differentiation. Nature 2000; 408(6808): 106-11.
41. Vissing K, McGee SL, Roepstorff C, Schjerling P, Hargreaves M, Kiens B. Effect of sex differences on human MEF2 regulation during endurance exercise. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 294(2):408-15.
42. McGee SL, Sparling D, Olson AL, Hargreaves M. Exercise increases MEF2- and GEF DNA-binding activity in human skeletal muscle. FASEB J 2006; 20(2):348-9.
43. Naya FJ, Black BL, Wu H, Bassel-Duby R, Richardson JA, Hill JA, et al. Mitochondrial deficiency and cardiac sudden death in mice lacking the MEF2A transcription factor. Nat Med 2002; 8(11): 1303-9.
44. Czubryt MP, Olson EN. Balancing contractility and energy production: the role of myocyte enhancer factor 2 (MEF2) in cardiac hypertrophy. Recent Prog Horm Res 2004; 59:105- 24.
45. Nebbiso A and et al. Selective class II HDAC inhibitors impair myogenesis by modulating the stability and activity of HDAC–MEF2 complexes. Embo Reports 2009; 10(7): 776-82.
46. Piraki P, Hematfar A, Behpour N, Samavati Sharif M. The Effect of 10 Weeks of Exhaustive Swimming on Gene Expression of Histone Deacetylase-4 and Myocyte Enhancer Factor-2c in Left Ventricle in Male Rats. J Sports Sci 2018; 10(2): 249-61.
47. Wei J, Joshi S, Speransky S, Crowley C, Jayathilaka N, Lei X, et al. Reversal of pathological cardiac hypertrophy via the MEF2-coregulator interface. JCI insight 2017; 2(16): 1-16.
48. Taye A, Abouzied MM, Mohafez OM. Tempol ameliorates cardiac fibrosis in streptozotocin induced diabetic rats: role of oxidative stress in diabetic cardiomyopathy. Naunyn Schmiede bergs Arch Pharmacol 2013; 386(12):1071-80.
49. John A, Tuszynski G. The role of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. Pathol Oncol Res 2001; 7(1):14-23.
50. Kwak HB, Kim JH, Joshi K, Yeh A, Martinez DA, Lawler JM. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. Faseb J 2011; 25(3):1106-17.
51. Akbari N, Peeri M, Azarbayjani MA, Delfan M. Comparison of the effect of 8 weeks of continuous and high intensity interval training on the gene expression of TIMP-2 and MMP-2 in male diabetic rats. Razi J Med Sci 2019; 26(10):107-16. (Persian)
52. Shon SM, Park JH, Nahrendorf M, Schellingerhout D, Kim JY, Kang BT, et al. Exercise attenuates matrix metalloproteinase activity in preexisting atherosclerotic plaque. Atherosclerosis 2011; 216(1):67-73.
53. Kadoglou N, Vrabas I, Sailer N, Kapelouzou A, Fotiadis G, Noussios G, et al. Exercise ameliorates serum MMP-9 and TIMP-2 levels in patients with type 2 diabetes. Diabetes Metabol 2010; 36(2):144-51.
54. Hadler-Olsen E, Iren Solli A, Hafstad A, Winberg JO, Uhlin-Hansen L. Intracellular MMP-2 activity in skeletal muscle is associated with type II fibers. J Cell Physiol 2015; 230(1): 160-9.

Original Article

THE EFFECT OF MODERATE-INTENSITY ENDURANCE TRAINING ON CORTISOL LEVELS, MEF-2C AND MMP-2 GENE EXPRESSION IN MALE RATS MYOCARDIUM: INTERVENTIONAL AND EXPERIMENTAL STUDY

Mojdeh Khajehlandi[1], Lotfali Bolboli[2]*, Marefat Siahkuhian[3], Mohammad Rami[4], MOhammadali Tabandeh[5]

Received: 13 March, 2020; Accepted: 01 June, 2020

Abstract

Background & Aims: The structural and functional adaptations of the heart muscle to various stresses cause fundamental changes in this tissue, and also exercise training as a desirable stressor increases the hypertrophy and angiogenesis of heart tissue. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of six weeks of moderate-intensity endurance training on the levels of cortisol, MEF-2C, and MMP-2 gene expression in Wistar male myocardium.

Materials & Methods: Twenty adult male rats, 10-weeks old, weighing 243±8.2 g were examined in this experimental study. Animals were divided into two groups of 10 per group: training and control. The animals underwent six weeks of moderate-intensity endurance training for five days a week on a treadmill. Blood samples were taken before the first session and 24 hours after the last training session and cardiac tissue were extracted for measurement of MEF-2C and MMP-2 gene expression after the last session. Covariance analysis was used to compare the differences between cortisol level changes and independent t-test with a significant level of p<0/05 was used to examine changes in gene expression of MEF-2C and MMP-2.

Results: After six weeks of endurance training cortisol levels had no different change compared to pretest and control group with the significant level of (P=0.342) and (P=0.08), respectively. However, gene expression of both factors related to the angiogenesis of cardiac tissue MEF-2C and MMP-2 increased compared to the control group (p=0.016 and p=0.021, respectively).

***Conclusion*:** It can be concluded that moderate-intensity endurance training has a positive effect on hypertrophy, and angiogenesis of rats' heart tissue and it seems that endurance training can be effective in preventing cardiovascular disease and it can cause beneficial structural adaptations for individuals.

Keywords: Endurance training, Cortisol, MEF-2C, MMP-2, Myocard

Address: Department of Physical Education and Sport Silences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.
Tel: +989143512590
Email: l_bolboli@uma.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2020: 31(4): 315 ISSN: 2717-008X

[1] *PhD Candidate in Sport Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.*
[2] *Associated Professor of Sport Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran. (Corresponding Author)*
3Professor of Sport Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran.
[4] *Assistant Professor of Sport Physiology, Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.*
[5] *Associated Professor of Biochemistry, Department of Basic Sciences, Biochemistry and Molecular Biology Section, Faculty of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.*