Archive of SID

مروری

اثر ورزش بر هیپرتروفی قلبی ناشی از افزایش سن، نقش فشار اکسایشی و برخی از پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن

دکتر بهروز بقایی[۱]، دکتر معرفت سیاه کوهیان*[۲]، دکتر پوران کریمی[۳]، دکتر آنا ماریا بوتلهو تیکسیرا[٤]، دکتر سعید دباغ نیکوخصلت[٥]

۱- دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی قلب و عروق و تنفس، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران. ۲- استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران. ۳- استادیار بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. ٤- دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه کویمبرا، کویمبرا، پرتغال. ٥- دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.

چکیده

افزایش سن فرایندی غیرقابل اجتناب بوده و با گسترش بیماری‌های مختلفی همراه است که هیپرتروفی قلبی از آن جمله محسوب می‌شود. هیپرتروفی در دو نوع پاتولوژیک و فیزیولوژیک می‌تواند رخ دهد و هر دو نوع آن به انواع اکسنتریک و کانسنتریک قابل تقسیم است. در این مقاله با استفاده از ۷۹ عنوان مقاله منتشر شده در نمایه‌نامه های PubMed و SID بین سال های ۱۹۷٦ لغایت ۲۰۱٦ به اثر بزرگسالی و ورزش بر هیپرتروفی قلبی پاتولوژیک، فیزیولوژیک، فشار اکسایشی برخی از پروتئین کیناز های فعال شده با میتوژن پرداخته شده است. افزایش سن در صورتی که با بی‌تحرکی همراه باشد؛ از طریق فرایندهای مختلف به هیپرتروفی قلبی پاتولوژیک منجر می‌شود. در این میان نقش خانواده پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن و فشار اکسایشی اهمیت بسیاری دارد. بزرگسالی در صورتی که با کم‌تحرکی همراه باشد؛ می‌تواند از طریق اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها به افزایش فشار اکسایشی منجر شود. به‌نحوی که فشار اکسایشی می‌تواند بر فعالیت MAPK ها موثر باشد. خانواده MAPK ها در مجموعه متنوعی از رخدادهای بیولوژیک همانند تکثیر، تمایز، متابولیسم، تحرک، بقا و آپوپتوز نقش دارند. نقطه اوج انتقال سیگنال و تنظیم این رخدادهای بیولوژیک در وهله اول به‌وسیله چهار خانواده فرعی MAPK شامل کیناز تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی (ERK1/2)، کیناز c-Jun NH2-terminal (JNK1, -2, -3) کیناز P38 (a,B,y, S) و MAPK های بزرگ (BMK یا ERK5) انجام می‌شود. در این مقاله بر روی دو نوع ERK1/2 و P38 تمرکز شده است که در ایجاد هیپرتروفی قلبی نقش مهمی دارند. به‌نحوی که مقادیر آنها در اثر بزرگسالی تغییراتی می‌یابد و این تغییرات با گسترش هیپرتروفی پاتولوژیک همراه است. با این حال فعالیت ورزشی قادر به کنترل روند هیپرتروفی پاتولوژیک بوده و می‌تواند آن را به سمت هیپرتروفی فیزیولوژیک سوق دهد. به نحوی که فعالیت ورزشی قادر به کنترل و یا کاهش فشار اکسایشی، ERK1/2 و P38 بوده و در نهایت می‌تواند بر هیپرتروفی قلبی موثر باشد.

کلید واژه‌ها : *بزرگسالی ، ورزش ، هیپرتروفی قلبی ، پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن ، فشار اکسایشی*

* نویسنده مسؤول : دکتر معرفت سیاه کوهیان ، پست الکترونیکی marefat_siahkuhian@yahoo.com

نشانی: اردبیل، دانشگاه محقق اردبیلی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، گروه علوم ورزشی، تلفن ۳۳۵۳۰٤٥٦-۰٤۱، نمابر ۳۳٥۲۰٤٥۷

وصول مقاله : ۱۳۹٦/۳/۱۰ ، اصلاح نهایی : ۱۳۹٦/۹/۱۸ ، پذیرش مقاله : ۱۳۹٦/۹/۱۹

دکتر بهروز بقایی https://orcid.org/0000-0003-1186-8721 ، دکتر معرفت سیاه کوهیان https://orcid.org/0000-0001-8729-7473

مقدمه

افزایش سن با گسترش شیوع بیماری‌های قلبی - عروقی مختلفی همانند بیماری عروق کرونری، پرفشاری خون و نارسایی‌های قلبی همراه است. هر دهه افزایش سن بر تمامیت سیستم قلبی - عروقی حتی در صورت فقدان عوامل پاتولوژیک اثر می‌گذارد. این تغییرات ناشی از افزایش سن در فیزیولوژی قلب و عروق متفاوت از سطوح پاتولوژیک است که در سن پیری به بیشترین حد خود افزایش می‌یابد (۱). ساختار و عملکرد سیستم قلبی - عروقی به‌طور معنی‌داری تحت تاثیر فرایند افزایش سن قرار می‌گیرد. به‌طوری که میانسالی و سالمندی با تغییرات ملکولی عضلات قلب همراه است. تغییرات عملکرد کاردیومیوسیت‌ها عامل مرکزی در تغییرات وابسته به افزایش سن است. زیرا در همودینامیک قلب و عروق نقش مهمی دارند و افزایش سن بر عملکرد کاردیومیوسیت‌ها در سطوح مختلف اثر می‌گذارد. به‌نحوی که افزایش سن اثر مستقیم بر هموستاز کلسیم، انقباض عضله قلب، جفت تحریک انقباض و یکپارچگی سلولی ارگانل‌های کاردیومیوسیت‌ها دارد (۲) و این عوامل اثر مهمی در تنظیم نئوهومرال عملکرد کاردیومیوسیت‌ها از سیستم آدرنرژیک و سیستم رنین آنژیوتانسین دارند (۳). علاوه بر این

Downloaded from goums.ac.ir at 11:03 +0430 on Sunday July 8th 2018

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 11:03 +0430 on Sunday July 8th 2018

میانسالی و سالمندی باعث تغییرات اجزا و کیفیت ماتریکس‌های خارج سلولی نیز می‌شود که نه‌تنها ساختارهای سلول‌های قلبی را تحت تاثیر قرار می‌دهند؛ بلکه عملکرد قلبی را نیز ممکن است تحت تاثیر قرار دهند (۴). از مهم‌ترین تغییرات ایجاد شده در ساختار قلب در اثر افزایش سن می‌توان به هیپرتروفی قلبی اشاره کرد که ناشی از عوامل زمینه‌ای مختلف از جمله تغییرات در پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن است (۵).

اثر افزایش سن بر قلب

سن شناسنامه‌ای یک فرایند وابسته به زمان است. به همین جهت میانسالی و سالمندی را با افزایش مرگ و میر همسو می‌دادند. هرچند سن تقویمی را نیز عاملی برای نشان دادن سلامت فرد در نظر نمی‌گیرند. در مقابل، سن بیولوژیک به عنوان یکی از اهداف ارزیابی سلامتی انسان استفاده می‌شود. اصطلاح «افزایش سن عملکردی» یا «بزرگسالی عملکردی» با تاکید بر محدودیت‌های ذاتی در تعریف سلامتی افراد و با در نظرگرفتن سن تقویمی تعریف می‌شود. این اصل بر اساس آنچه که انسان می‌تواند در ارتباط با دیگران در جامعه انجام دهد؛ پایه‌ریزی می‌شود و ممکن است به شاخص‌هایی همچون سطح توانایی‌های عملکردی حفظ شده توسط بافت‌ها و اندام‌ها در سنین بالا بسط داده شود. سرانجام مفهوم «بزرگسالی موفق و پیری موفق» نشان‌دهنده فرایندی است که محصول تعادل بین گرفتن و از دست دادن است (۶). براساس این مفهوم، تغییرات ساختاری و عملکردی قلب که با افزایش سن در افراد سالم رخ می‌دهد؛ به‌عنوان نوعی از سازگاری به تغییرات عروقی رخ داده با بزرگسالی قابل تفسیر است. بزرگسالی با فرایندهایی همچون سفتی عروق و افزایش فشار سیستولیک عروق همراه است که همسو با افزایش مقاومت عروق محیطی، منجر به اتساع آئورت و ضخامت دیواره رگ‌ها می‌شود. این فرایند به نوبه خود باعث افزایش ضخامت دیواره بطن‌ها، مرگ میوسیت‌ها و رسوب کلاژن‌ها نیز می‌گردد (۷). در شرایط استراحت عملکرد پمپی قلب، از طریق طولانی شدن انقباض‌ها ثابت می‌ماند؛ اما این شرایط مانع از استراحت کامل میوکاردیال شده و باعث کاهش نرخ پرشدن اولیه بطن می‌شود. برای جبران پرکردن غیرطبیعی و جلوگیری از کاهش حجم پایان دیاستولی، ایمپلمنت‌های قلبی دچار بیش تنظیمی می‌شوند که از جمله آن می‌توان به بزرگ شدن دهلیز چپ و افزایش سهم مشارکت دهلیز در پر شدن بطن اشاره نمود (۸). در مجموع این سازگاری‌ها در پاسخ به کاهش ذخایر قلب در اثر میانسالی ایجاد می‌شود. تغییرات در ذخایر قلبی - عروقی برای تولید نارسایی قلبی بالینی ناکافی هستند؛ اما همین عوامل بر علایم، نشانه‌ها، شدت و پیش‌آگهی‌های ناراحتی‌های قلبی بعدی که می‌تواند ناشی از هر دلیلی باشد؛ اثرگذارند. قلب فرد میانسال و یا سالمند حساسیت بیشتری به اثرات زیان‌آور آسیب‌رسان و عوامل بیرونی شامل افزایش پس بار عروقی و بار نامتناسب شریانی - بطنی دارد. عوامل داخلی نیز شامل کاهش در انقباض میوسیت‌ها و کاهش توانایی سلول‌های قلبی در پاسخ به استرس‌ها است (۹).

جستجو در بانک‌های اطلاعاتی

در این مقاله مروری سیستماتیک، مقالات منتشر شده از نمایه‌نامه های PubMed و SID از ابتدای سال ۱۹۷۶ لغایت سال ۲۰۱۶ میلادی مورد جستجو قرار گرفت. جستجو با استفاده از کلید واژه‌های ورزش، فشار اکسایشی، پروتئین کیناز و قلب انجام شد. در این بررسی از مطالعات انجام شده روی انسان و جوندگان استفاده گردید و معیارهای خروج شامل مقالاتی با عناوین تکراری و غیرمرتبط با هیپرتروفی قلبی، بزرگسالی و ورزش بود. در ابتدا ۱۶۰عنوان مقاله یافت شد که با توجه به معیارهای ورود به مطالعه ۷۹ عنوان مقاله در این مقاله مروری استفاده گردید.

هیپرتروفی قلبی پاتولوژیک

کانسنتریک و اکسنتریک: هیپرتروفی بطن چپ کانسنتریک ناشی از بیماری‌هایی همچون پرفشاری خون (حتی بدون وجود بیماری خاصی) است که احتمال پیش‌آگهی‌های مخاطره آمیز قلبی - عروقی با سطوح بالایی از خطر مرگ ناشی از بیماری قلبی - عروقی را افزایش می‌دهد (۱۰). درجاتی از استرس در دیواره بطنی پایان دیاستولی به عنوان سیگنال تنظیم کننده هیپرتروفی عمل می‌کند که این در بیماران با پرفشاری خون با سطوح کمی از فشار دیواره بطنی پایان دیاستولی باعث القای بیشتر هیپرتروفی کانسنتریک بطن چپ شده و به‌وسیله افزایش معنی‌دار ضخامت نسبی دیوار قابل تشخیص است (۱۱). کاردیومیوسیت‌های موجود در بازسازی (ریمودلینگ) کانسنتریک میوکاردیوم که ضخامت بیش از حد طبیعی دارند؛ افزایش قطر بیشتری را نشان می‌دهند؛ اما افزایش معنی‌دار طول ندارند. لذا میانگین نسبت طول به عرض (L/W) کاهش معنی‌داری می‌یابد (۱۲). این فرایند ناشی از جهت‌گیری در واحدهای سارکومری انقباضی اضافه شده به کاردیومیوسیت‌ها است. در قلبی که دچار فشار پس بار شده؛ سارکومرها به‌صورت موازی اضافه می‌شوند که نشان‌دهنده نحوه تغییر نسبت L/W است (۱۳). این فرایند به‌صورت افزایش دیوار عضلات بدون تغییر در ابعاد محفظه‌های بطنی قابل مشاهده است. اگرچه ابعاد دیوار عقبی بطن چپ به‌صورت معنی‌داری در طول سیستول و دیاستول افزایش می‌یابد. لذا عواقب رایج همراه با هیپرتروفی کانسنتریک افزایش سفتی دیاستولیک بطنی است که باعث اختلال عملکرد قلبی می‌شود (۱۴). رشد پاتولوژیک قلبی به‌خصوص هیپرتروفی اکسنتریک ناشی از افزایش پیش بار از جمله نارسایی دریچه‌ها یا افزایش حجم اورلود است (۱۲). در موش های صحرایی دچار انفارکتوس قلبی، حیواناتی که ریمودلینگ قلبی اکسینتریک داشتند؛ ۷۷ درصد آنها با نارسایی سیستولیک روبرو

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 11:03 +0430 on Sunday July 8th 2018

بودنـد. در مقایسـه طـول و عـرض کاردیومیوسـیت‌هـا، نسـبت L/W همانند یک قلب طبیعی بدون تغییر بود؛ اما این ناشـی از ضـخامت و طول سلول‌ها است. مکانیسم پشت این افزایش کلی در اندازه، ناشی از افزوده شدن سارکومرها در یک ردیف و موازی گونـه در پاسـخ به افزایش حجم اورلود اسـت (۱۲). عـلاوه بـر ایـن، هنگـام ارزیـابی پارامترهای خاص بطن چپ، محققـان دریافتنـد کـه قطـر داخلـی در موش های صحرایی مبتلا به افزایش حجم اورلود افزایش یافته است. در حالی که سپتال‌های داخل بطنی یا قطر دیـواره عقبـی بطـن چـپ تغییری نداشت (۱۵).

افـراد میانسـال و یـا سـالمندی کـه از زنـدگی کـم‌تحـرک رنـج می‌برنـد؛ بـه نحـوی بـا هیپرتروفـی کانسـنتریک پاتولوژیـک روبـرو هستند. شواهد موجود نیز نشان می‌دهد که بیماری‌هـای زمینـه‌ای در این افراد از جملـه پرفشـاری خـون و سـفتی دیـواره عـروق و دیگـر بیمـاری‌هـا مـی‌توانـد باعـث ایجـاد هیپرتروفـی کانسـنتریک شـود (۱۶و۱۷).

هیپرتروفی قلبی فیزیولوژیک

کانســنتریک، اکســنتریک و ترکیبــی: مشـابه بـا هیپرتروفـی پاتولوژیک، هیپرتروفی فیزیولوژیک پاسخ قلب به فشارهایی اسـت که می‌تواند به‌صورت ریمودلینگ اکسنتریک و کانسـنتریک ایجـاد شود. افزایش حجم اورلود می‌تواند عمدتاً باعـث اتسـاع حفـره بطـن چپ شود که این فرایند نیز می‌تواند ناشـی از ورزش‌هـای اسـتقامتی باشد (۱۸). برخی از محققان نشان داده‌اند که قلب نمونه‌های حیوانی شرکت کننده در تمرینات استقامتی، با افـزوده شـدن سـارکومرهای جدید در یک سری به سارکومرهای موجود همـراه اسـت کـه قبـلاً هیپرتروفی قلبی پاتولوژیک داشتند (۱۹). از سوی دیگر ریمودلینگ یا بازسازی کانسنتریک فیزیولوژیک ناشی از افـزایش فشـار اورلـود است که در اثر شرکت در برنامه‌های تمرینی مقاومتی ایجاد می شود و به‌وسیله افزایش حجم میوکاردیال و ضخامت دیواره ها بدون تغییر در اندازه حفره‌ها قابل تشـخیص اسـت (۱۸). در برنامـه‌هـای تمـرین مقاومتی افزایش قابل توجهی در فشارخون سیستولیک وجود دارد و سارکومرها به‌صورت موازی به سارکورهای موجود اضافه می‌شـوند که باعث افزیش ضخامت دیواره‌هـا در حـالتی مشـابه بـا هیپرتروفـی پاتولوژیـک مـی‌گـردد (۲۰). جالـب توجـه اسـت کـه ورزش‌هـای سه‌گانه شامل هردو فشـار اورلـود و حجـم اورلـود اسـت کـه دارای جنبه‌هـایی از ورزش‌هـای اسـتقامتی (دویـدن و شـنا) بـا ورزش‌هـای مقاومتی است که باعث هیپرتروفـی ترکیبـی مـی‌شـود (۲۱). تفـاوت انـواع تحریکـات فیزیولوژیـک در تفـاوت‌هـای موجـود در انـواع هیپرتروفی قابل مشاهده است. ریمودلینگ بطن راست نیز می تواند با ورزش‌های استقامتی رخ دهد. اگرچه اتساع بطن چپ با افـزایش در هر دو عملکرد سیستولیک و دیاستولیک ایجاد می‌شود (۲۲).

ریمودلینـگ فیزیولوژیـک قلـب در ورزشـکاران بـا فیبـروزیس بینابینی هماننـد آنچـه کـه در هیپرتروفـی پاتولوژیـک رخ مـی‌دهـد؛ همراه نیست (۲۳). علاوه بر ایـن در تحقیقـی از التهـاب میوکاردیـال که در اثر تزریق ایزوپروترنـول مـی‌توانسـت ایجـاد شـود؛ بـا ورزش جلـوگیری شـد (۲۳). عـلاوه بـر ایـن ورزش مـی‌توانـد مـانع از نارسـایی‌هـای میوکاردیـال شـود. بایسـتی توجـه داشـت کـه مهـار هیپرتروفی میوکاردیال به‌وسیله ورزش می تواند تضعیف افـزایش در بیان NFkB را در پـی داشـته باشـد (۲۴). ریمودلینـگ فیزیولوژیـک پاسخی به افزایش حجم تمرین است که نشان‌دهنـده اهمیـت ورزش در تغییرات مورفولیک قلب است (۱۶و۱۸و۲۵).

فشار اکسایشی

استرس اکسیداتیو واژه‌ای اسـت کـه تعـاریف مختلفـی در طـول چنـد دهـه گذشـته بـرای آن ارایـه شـده و محققـان مختلـف تعـابیر متعددی از آن بیان کرده‌اند (۲۶). بـا ایـن حـال آنچـه کـه مشـخص است و به ارایه شکلی کلی از آن منجر می شود؛ به عـدم تعـادل بـین رادیکال‌های آزاد و آنزیم‌های مقابله کننده آن یعنی آنتی‌اکسیدان‌ها اشاره دارد. از این نظر رادیکال های آزاد اتم‌هـا و ملکـول‌هـای فاقـد ثبات شیمیایی بوده و قادر به تولید در سلول‌هـا و شـرایط مختلـف از جمله شرایط هوازی و بی‌هوازی هستند. رادیکال هـای آزاد بـه‌دلیـل عدم ثبات شیمیایی و نیاز بیش از حدشان بـه اخـذ الکتـرون، قابلیـت واکنش با کربوهیدارت، پروتئین ، چربی و بسیار از ملکـول‌هـا را در سـلول‌هـا و بافـت‌هـای مختلـف دارنـد و از ایـن نظـر جـز عوامـل آسیب‌رسان سلول محسوب می شوند. ایـن اتـم‌هـای بـی‌ثبـات سـهم غیرقابل انکاری در بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبـی – عروقی و ناباروری دارند.علی رغم اثرات منفی آنها، این اتـم‌هـا و یـا ملکـول‌هـا در برخـی از مـوارد نیـز بـرای انتقـال پیـام و یـا مقابلـه بـا بـاکتری‌هـا مـورد اسـتفاده قـرار مـی‌گیرنـد. بررسـی‌هـا نشـان داده فعالیت‌های ورزشی چه به‌صورت هوازی و چه به‌صورت بی هوازی قابلیت تحریک رادیکـال هـای آزاد را دارنـد. بـا ایـن حـال دسـتگاه ایمنی از آنتی‌اکسیدان‌ها جهت مقابله با این عوامل آسیب‌رسان بهـره مـی‌بـرد. لـیکن سـطح تـوان آنتـی‌اکسـیدانی بـدن بـرای مقابلـه بـا رادیکال های آزاد به جنسیت، سطح آمادگی جسمانی، تغذیه و سـن نیز بستگی دارد (۲۷).

فشار اکسایشی و سالمندی

سالمندی و افزایش سن با گسترش رادیکال هـای آزاد و کـاهش توان آنتی‌اکسیدانی همراه است و تئوری‌های مختلفی در ایـن زمینـه گزارش شده است. با این حال تئوری میتوکندری مهم ترین فرایندی است که می‌توان به آن اشـاره کـرد. مطالعـات مؤیـد آن هسـتند کـه افزایش سن منجر به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در میتوکنـدری می‌شود و این در حالی است که توان آنتی‌اکسیدانی نیز بـرای مقابلـه با آن تضعیف می گردد. رایکال‌های آزاد تولید شده در حجـم انبـوه از طریق صـدمات مختلـف و نیـز تـداخل در مسیر تولیـد انـرژی در

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 11:03 +0430 on Sunday July 8th 2018

کاهش طول عمر سهم مهمی می توانند داشته باشند. رادیکال‌های آزاد از طریق آسیب بر DNA میتوکندریایی در روند فعالیت میتوکندری اختلال ایجاد کرده و تولید انرژی نیز به دنبال آن با چالش بسیاری روبرو می گردد. همچنین افزایش رادیکال‌های آزاد و کاهش توان آنزیم سوپراکسیداز دیسموتاز در دیسموته کردن این شاخص‌های اکسیدانی منجر به گسترش و انتقال آنها به سایر بافت‌ها و سلول‌های مختلف می گردد. در نهایت آسیب‌های بافتی و مولکولی ناشی از رادیکال های آزاد مهم ترین چالشی است که سالمندی با آن روبروست (۲۷). DNA میتوکندریایی (mtDNA) در اثر بزرگسالی و پیری حفاظت هیستونی را از دست داده و در مجاورت سطوح بالایی از ROS ها قرار گرفته و به اکسیداسیون حساس می‌شوند (۲۸). بر این اساس نرخ جهش DNA میتوکندریایی در حدود ۱۰ تا ۲۰ برابر هسته سلول است.

مکانیسم‌های مهم تنظیم هیپرتروفی قلبی ناشی از فشار اکسایشی

فشار اکسایشی باعث فعالیت دامنه گسترده‌ای از سیگنال‌های کینازی هیپرتروفیک و عوامل رونویسی می‌شود (۲۹). از جمله مکانیسم‌های دخالت فشار اکسایشی در هیپرتروفی قلبی، MAPK ها است. فعالیت MAPK و افزایش فشار اکسایشی به دنبال ایجاد استرس‌های مکانیکی در کاردیومیوسیت موش های صحرایی نوزاد مشخص شده است (۳۰). هیپرتروفی القا شده به‌وسیله فنیل اپرین و اندوتلین-۱ در میوسیت موش های صحرایی بالغ که ناشی از فعال شدن ERK بود؛ از طریق درمان با استفاده N-استیل سیستئین و کاتالاز مهار شده است. این فرایند نشان‌دهنده نقش فشار اکسایشی در این مسیر سیگنالی است (۳۱). در تحقیق دیگری در میوسیت قلبی نوزادان موش های صحرایی، H2O2 باعث فعالیت MAPK (در اثر مهار فعالیت کاتالاز) گردید که نشان‌دهنده فعالیت MAPK از طریق H2O2 است (۳۲). هرچند NF-KB نیز از مسیرهای مهم ایجاد نارسایی‌های قلبی محسوب می شود (۳۳). در تحقیقی مشخص شد که هیپرتروفی القا شده به‌وسیله آگونیست‌های هیپرتروفیک می تواند باعث افزایش فعالیت این مسیر شود (۳۴). در تحقیق دیگری نیز آگونیست‌های گیرنده پروتئینی –G شامل آنژیوتانسین-۲ و اندوتلین-۱ از طریق افزایش فشار اکسایشی و فعال کردن NF-KB باعث هیپرتروفی در کاردیومیوسیت‌ها شدند (۳۵). هرچند در سایر تحقیقات مشخص شده MAPK نیز در فعال شدن NF-KB نقش دارند (۳۶و۳۷).

پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن

خانواده پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPKs) در مجموعه متنوعی از رخدادهای بیولوژیک همانند تکثیر، تمایز، متابولیسم، تحرک، بقا و آپوپتوز نقش دارند. نقطه اوج انتقال سیگنال و تنظیم این رخدادهای بیولوژیک در وهله اول به‌وسیله چهار خانواده فرعی MAPK شامل کیناز تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی (ERK1/2)، کیناز c-Jun NH2-terminal (JNK1, -2, -3) کیناز P38 (a,B,y, S) و MAPK های بزرگ (BMK یا ERK5) انجام می شود (۳۸). فعال شدن MAPKs نیازمند فسفوریلاسیون دوگانه بخش اصلی Thr-W-Tyr در حلقه تنظیمی است. رخدادهای معمولی که منجر به این فسفوریلاسیون می شوند؛ سه لایه آبشاری به‌خوبی حفاظت شده هستند که در آن کیناز MAPK- کیناز (MAPKKK، MAP3K، MEKK یا MKKK) باعث فعال شدن MAPK کیناز می‌شود (MAPKK، MAP2K، MEK یا MKK) که آن نیز به نوبه خود باعث فعال شدن MAPK از طریق فسفوریلاسیون دنباله‌وار می گردد (۳۹). این فعال شدن متعارف آبشارها به تقویت سیگنال، مدولاسیون و اختصاصی بودن در پاسخ به تحریک‌های مختلف اجازه می‌دهد (۴۰). از این رو مسیر ERK1/2 عمدتاً پاسخگوی تحریکات به‌وسیله عوامل رشدی است (۴۱). در حالی که JNK و P38 به‌دلیل القای خود توسط عوامل استرس‌زای فیزیکی، شیمیایی و فیزیولوژیک (همانند UV، فشار اکسایشی، شوک اسمزی، عفونت و سایتوکاین ها) در مجموع به نام MAPKs های فعال شده با استرس (SAPKs) نامیده می‌شوند (۲۷و۴۲).

کیناز فعال شده با سیگنال‌های خارج سلولی ۱/۲

ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinases) یکی از شناخته‌شده‌ترین مسیرهای سیگنالی در بیولوژی سلولی است. ERK1 و ERK2، ۸۳ درصد شبیه به یکدیگر هستند که فعالیت های سیگنالی یکسانی را به اشتراک می گذارند. لذا در حالت کلی به عنوان ERK1/2 شناخته می شوند (۴۳). ERK1/2 در همه جا بیان شده و عملکردهای فیزیولوژیک و سلولی متنوعی دارد. در سطح سلولی، ERK1/2 پیشرفت چرخه‌های سلولی، تکثیر، سایتوکاین‌ها، ترجمه، تفکیک، پیری، مرگ سلولی، مهاجرت، تشکیل GAP junction، شبکه‌های آکتین و میکروتوبول‌ها و چسبندگی سلول‌ها را تنظیم می کند (۴۴). همچنین ERK1/2 در بیولوژی رونویسی موثر بوده و نقش برجسته‌ای در تنظیمات فیزیولوژیک، اثر بر سیستم ایمنی و رشد قلبی و مشارکت در پاسخ به بسیاری از هورمون‌ها، عوامل رشدی انسولین دارد. علاوه بر این، به‌دلیل نقش موثر آن در بسیاری از فرایندهای بیولوژیک، نقش معنی‌داری در شرایط پاتولوژیک مختلف از جمله سرطان، دیابت و بیماری‌های قلبی – عروقی دارد. این توانایی گسترده و متنوع ناشی از قابلیت آن در فسفوریله کردن بیش از ۱۰۰ سوبسترا است (۴۵).

ERK1/2 از طریق کیناز آبشاری متعارف سه لایه و به وسیله دو تحریک خارج سلولی و داخل سلولی فعال می‌شود. به عنوان نمونه، عوامل رشدی می‌توانند به گیرنده‌های مربوطه تیروزین کیناز متصل شده و باعث فعال شدن Ras گردند که آن نیز باعث فعال شدن Raf

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 11:03 +0430 on Sunday July 8th 2018

(MAP3k) در سطح غشای پلاسمایی می شود. به‌دنبال این روند، Raf باعث فسفوریله و فعال کردن MEK1/2 می گردد. MEK1/2 همچنین باعث فعال شدن ERK1/2 از طریق فسفوریله کردن باقیمانده‌های Thr و Tyr در Thr-Glu-Tyr motif محافظت شده در حلقه تنظیمی می گردد. فعال شدن ERK1/2 می‌تواند باعث فسفوریله کردن پروتئین‌های پایین دستی در سیتوپلاسم یا هسته از جمله بسیاری از عوامل رونویسی شود (۴۲). پروتئین فسفاتاز دومین مکانیسم مشارکت کننده در تنظیم MAPK است. سیگنال‌های ERK به وسیله فسفاتازهای مختلفی از جمله فسفاتاز دوگانه مخصوص MAPK (MKP1, -2, -3, -4)، فسفاتاز پروتئین سرین/ترونین (PP2A, PPM1a) و فسفاتاز پروتئین تیروزین (PTP, SHP-2 PTP، خونساز، STEP، PTP) تنظیم می شود (۴۶). راه نهایی که MAPK از طریق آن فعال می‌شود؛ به‌وسیله تنظیمات بازخوردی مثبت و منفی از دیگر اجزای شبکه سیگنالی MAPK است. این شامل تنظیم منفی ERK به‌وسیله MAPKs همانند JNK و P38 است (۴۶).

P38

P38 در اصل به عنوان نوعی پروتئین تیروزین فسفوریله مشتق شده است که در ماکروفاژهای تحریک شده با LPS یافت شده است (۴۷). همزمان P38 به عنوان یک ملکولی که به پریدینال ایمیدازول متصل بوده و باعث مهار تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می شود نیز شناخته شده است (۴۸). چهار نوع از آن شناسایی شده که شامل نوع P38a (به نام P38 شناخته شده)، P38B، P38y و P38s است (۴۹). P38 و P38B در اغلب سلول‌ها بیان می‌شوند؛ اما P38y در درجه اول در عضله اسکلتی و P38s در ریه‌ها، کلیه، بیضه، پانکراس و روده کوچک بیان می شوند (۴۲). هر چهار ایزوفورم شناخته شده ساختار و سوبسترای یکسانی دارند. همانند دیگر اعضای MAPKs، P38 دارای نقش‌های متعددی است که شامل پاسخ‌های ایمنی، افزایش بیان سایتوکاین های پیش‌التهابی، ملکول‌های چسبان و دیگر ملکول‌های التهابی و تنظیم تکثیر، تمایز، و عملکرد ایمنی سلول است (۵۰). علاوه بر این P38 در بسیاری رویدادهای بیولوژیک موثر است که شامل آپوپتوز، بقای سلول، تنظیم چرخه سلولی، تمایز، پیری سلول و رشد و مهاجرت است (۴۳). از نظر فیزیولوژیکی P38 در بیماری‌های مزمن التهابی، آلزایمر و بیماری‌های قلبی نقش مهمی دارد (۵۱). به‌عنوان کیناز فعال شده با استرس، P38 می تواند به تحریکات مختلفی پاسخ دهد. به‌طوری که از طریق UV، گرما، شوک اسمزی، پاتوژن‌ها، سایتوکاین های التهابی، عوامل رشدی و دیگر هورمون‌ها قابلیت تحریک دارد. صرف نظر از محرک‌ها، مسیرهای متعارف فعالیت P38 همانند ERK1/2 است (۵۲). تعدادی از کینازهای بالادستی دخیل در آبشار فسفوریلاسیون منجر به فعال شدن P38، شامل MEKK1-2، TAK1 و ASK1 در سطح MAP3K و MKK3 و احتمالاً MKK-4 در سطح MAP2K می شوند. این MAP2Ks ها باعث فعال شدن P38 از طریق فسفوریلاسیون بخش Thr-Gly-Tyr motif آن می‌شوند (۵۳). جالب توجه است که P38 می تواند از طریق راه‌های غیرمتعارف نیز فعال گردد (۵۴). زمانی که P38 فعال شود؛ می تواند در سیتوپلاسم یا جابجایی به هسته فعالیت داشته باشند. سوبستراهای P38 شامل عوامل رونویسی، دیگر پروتئین‌های هسته و سیتوپلاسمی است (۵۰). مقدار سیگنال‌ها و اختصاصی بودن مسیرهای P38 به وسیله مکانیسم‌های مشابه با ERK قابل محاسبه است. اگرچه پروتئین‌های داربستی نیز نقش مهمی در سیگنال‌های P38 دارند. همچنین P38 دامنه‌های خاصی را مورد استفاده قرار می‌دهد که شامل CD motifs، ED motifs و D motifs برای تسهیل واکنش با دیگر پروتئین‌ها است (۴۲). در نهایت پروتئین کیناز از دیگر تنظیم کننده‌های آن است که شامل MPKs دوگانه اختصاصی و پروتئین Ser/Thr فسفاتاز است (۵۵).

بزرگسالی و MAPKs ها

برخی مطالعات نشان می‌دهد تغییری در فعالیت MAPK در طول بزرگسالی و سالمندی رخ نمی‌دهد (۵۶)؛ اما در مقابل سایر تحقیقات نشان داده فعالیت ERK1/2 و p38 در مغز موش‌های صحرایی سالمند دچار اختلال می شود (۵۷). دیگر مطالعات نیز به افزایش فعالیت MAPK در پوست انسان‌های بزرگسال اشاره دارد. به‌نظر می‌رسد بزرگسالی اثر یکسانی بر فعالیت MAPK در سلول‌ها و بافت‌های انسانی دارد (۵۸). بیشتر مدارک موجود نشان‌دهنده فعالیت نامنظم MAPK در بیماری‌های ناشی از بزرگسالی است. Xhu و همکاران گزارش کردند که فعالیت MAPK در بیماران دچار آلزایمر افزایش می‌یابد و نتیجه‌گیری کردند که افزاش فشار اکسایشی می‌تواند عاملی برای این فرایند باشد (۵۹). Gupta و همکاران نیز گزارش کردند که فشار اکسایشی باعث افزایش فعالیت MAPK می‌شود (۶۰).

ERK1/2 و هیپرتروفی قلبی

براساس مطالعات موجود محرک‌های هیپرتروفیک باعث فعال شدن ERK1/2 و احتمالاً القای پاسخ‌های هیپرتروفیک همانند رشد کاردیومیوسیت‌ها، افزایش بیان ژن‌های جنینی و یا آشفتگی‌های سیتواسکلتی در قلب نوزادان موش های صحرایی می شود. تضعیف پاسخ‌های هیپرتروفیک به‌وسیله مهارکننده‌های دارویی MEK1/2، Raf-1 یا MEK1 منفی-غالب، و الیگونوکلئوتیدها آنتی سنس (حس) علیه ERK1/2 باعث اثبات بیشتر و مهم نقش Raf-MEK-ERK1/2 برای هیپرتروفی کاردیومیوسیت‌ها می شود. بر این اساس در مورد نقش ERK1/2 در هیپرتروفی پاتولوژیک دو فرایند افزایش فعالیت آن و یا کاهش فعالیت آن را در موش‌های تراریخته مورد بررسی قرار داده‌اند (۶۱).

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 11:03 +0430 on Sunday July 8th 2018

نقش ERK1/2 در ایجاد هیپرتروفی کانستریک و اکسنتریک

براساس مطالعات صورت گرفته در موش‌های اصلاح شده ژنی، سیگنالینگ ERK1/2 به شکل منحصر به فردی با هیپرتروفی کانسنتریک همراه است که به‌نظر می‌رسد ناشی از بیان MAPK کیناز فعال شده-۱ فشار خارجی است (۶۲). جالب توجه است که نبود فعالیت ERK1/2 مانع از ایجاد هیپرتروفی فیزیولوژیک در اثر تمرین شنا نشده است؛ اما در عوض باعث افزایش طول کاردیومیوسیت‌ها و افزایش عرض در موش‌های فاقد ERK1/2 شده است (۶۳). برخی از مطالعات نیز گزارش کرده‌اند که فعال شدن ERK1/2 منجر به هیپرتروفی کانسنتریک و مهار آن به هیپرتروفی اکسنتریک منجر می‌شود (۱۴).

P38 و هیپرتروفی قلبی

علی‌رغم علاقه بسیار در باره مطالعه p38، در مورد نقش بسیار آن در قلب بایستی شفافیت‌های بیشتری انجام شود. مطالعات اولیه در شرایط آزمایشگاهی این مسیر پیشنهاد می‌کند که p38 باعث توسعه رشد قلبی و هیپرتروفی می‌شود. مهار مسیر از طریق ملکول‌های مهارکننده کوچک یا عامل منفی آدنوویروس p38 رشد میوسیت‌ها را در پاسخ عوامل محرکه هیپرتروفی مهار کرده است (۶۴). علاوه بر این چندین گروه از محققین نشان داده‌اند که بیش تنظیمی مسیر p38 باعث القای تغییرات هیپرتروفی در شرایط آزمایشگاه می گردد (۶۵). اگرچه دیگر مطالعات پیشنهاد می‌کنند که p38 برای القای هیپرتروفی در محیط کشت سلولی عامل ضروری نبوده و مهار p38 به‌طور دقیق با ایجاد هیپرتروفی ناشی از تحریک کلسی نورین از طریق تحریک بیان MAPK فسفاتاز-۱ انجام می شود (۶۶). نتایج مطالعات در بدن موجود زنده نیز نشان داده فعال‌سازی هدفمند p38 در قلب هیچ نوع سطحی از هیپرتروفی قلبی را ایجاد نکرده است (۶۷). در عوض، افزایش بیان ترانس ژنیک هردوی MKK3 یا MKK6 در قلب باعث افزایش فیبروزیس بینابینی، ضخامت دیواره بطنی و مرگ زودرس از طریق ناراحتی قلب شده است. این یافته‌ها به وسیله Klein و همکاران تایید شده است. به‌طوری که از دست دادن PKCε منجر به افزایش فعالیت p38 در میوکاردیوم در پاسخ به فشار اورلود شده است. این حیوانات یک فنوتیپ مشابه به حیوانات MKK3/MKK6 نشان دادند که شامل عدم افزایش در هیپرتروفی بود؛ اما مقدار فیبروزیس و اختلال دیاستولیک افزایش یافت (۶۸). این یافته‌ها نشان می‌دهد که در بدن موجود زنده، فعالیت p38 به تنهایی برای توسعه هیپرتروفی قلبی کافی نیست. در مقابل، مطالعات اولیه موش‌های تراریخته با نوع قلبی p38 حذف شده (دارای p38 نوع قلبی نیستند)؛ تغییری در هیپرتروفی در پاسخ به فشار اورلود نداشتند و یا قلب شان حساس به هیپرتروفی بود. هیپرتروفی افزایش یافته در این زمینه پیشنهاد می‌کند که کاهش فعالیت یا عدم فعالیت p38 بر فعالیت های رونویسی میانجی شده از طریق NAFT اثر می‌گذارد (۶۹). مطالعات نشان داده p38 در هیپرتروفی فیزیولوژیک نیز می‌تواند موثر باشد. به‌طوری که در پاسخ به تمرین شنا، از دست دادن p38، از طریق مهار عوامل بالا دستی، باعث افزایش هیپرتروفی بدون افزایش در فیبروزیس شده است (۷۰). در مقابل موش‌ها تراریخته حذف شده p38 هیچ نوع افزایشی در هیپرتروفی در اثر تمرین شنا نداشتند. هرچند افزایش در فعالیت p38 در پاسخ به از دست دادن پروتئین تنظیم کننده ۳-۳-۱۴ نشان‌دهنده هیپرتروفی بیش از حد با گسترش فیبروزیس و آپوپتوز در پاسخ به شنا بود (۷۱).

اثر ورزش بر هیپرتروفی پاتولوژیک ناشی از بزرگسالی

مطالعات مبتنی بر ورزش بزرگسالان و افراد پیر تنوع گسترده‌ای از رشد قلبی در پاسخ به ورزش را نشان داده‌اند (۷۲). به‌طوری که تعدادی از مطالعات نشان‌دهنده معکوس کردن هیپرتروفی ناشی از بزرگسالی در اثر ورزش بودند. یکی از این مطالعات اثر ورزش بر رشد کاردیومیوسیت‌ها را در قلب بزرگسالان مورد ارزیابی قرار داد. Kwak و همکاران موش های صحرایی جوان و بزرگسال را با شدت ۷۵ درصد VO2max به مدت ۱۲ هفته مورد تمرین قرار دادند. تمرین باعث القای هیپرتروفی کاردیومیوسیت‌ها در موش های جوان شد. این نتایج با رگرسیون اندازه کاردیومیوسیت‌ها (۶۹ درصد کاهش در مساحت سطح مقطع) در نمونه‌های بزرگسال همراه بود (۷۳). در تحقیق دیگری، تمرین با شدت کم تا متوسط نوارگردان یا شنا در موش‌های صحرایی بزرگسال ویستار اثری بر اندازه کاردیومیوسیت‌ها نداشت (۷۴). به‌نظر می‌رسد تفاوت در مدت زمان‌های تمرینات و سن نمونه‌های حیوانی می تواند بر نتایج متفاوت موثر باشد. علاوه بر این، تنها تعداد کمی از مطالعات کاهش فشار خون ناشی از ورزش در نمونه های حیوانی بزرگسال را مورد بررسی قرار داده‌اند.

اثر ورزش بر ERK1/2 و P38

Watanabe و همکاران در ارتباط با اثر ورزش بر ERK1/2 و P38 نشان دادند که در پاسخ به تمرین شنا، عدم فعالیت P38 از طریق حذف ASK1 و یا حذف مستقیم p38 از میوکاردیوم، باعث ایجاد هیپرتروفی فیزیولوژیک بدون وجود فیبروزیز در موش های صحرایی می شود. در حالی که تمرین بر مقدار ERK1/2 اثری نداشته است (۷۱). Miyachi و همکاران نیز اثر تمرین ورزشی هوازی بر هیپرتروفی بطنی موش‌های صحرایی مبتلا به پرفشاری خون را مورد بررسی قرار دادند. آنها گروهی از موش های صحرایی را به مدت ۶ هفته در معرض رژیم غذایی با نمک بالا و سپس در ۹ هفته برنامه تمرینی شرکت دادند. در موش های صحرایی مبتلا به پرفشاری خون مقدار P38 و ERK1/2 افزایش معنی‌داری یافت. با

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 11:03 +0430 on Sunday July 8th 2018

این حال فسفوریلاسیون و فعالیت این شاخص‌ها در اثر فعالیت ورزشی کاهش یافت (۷۵). در تحقیق دیگری Miyachi و همکاران اثر یک جلسه تمرین شدید بر روی دستگاه نوار گردان را بر مقادیر ERK1/2 و P38 بافت قلب موش‌های صحرایی بررسی کردند. موش‌های صحرایی‌های کم تحرک را در تمرین ۵، ۱۵ و ۳۰ دقیقه‌ای شدید شرکت دادند و مقادیر ERK1/2 و p38 بعد از تمرین اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد؛ مقدار ERK1/2 در ۱۵ دقیقه بعد از فعالیت و مقدار p38 ۳۰ دقیقه بعد از فعالیت افزایش معنی‌داری می‌یابد. سپس آنها تعدادی موش صحرایی را در تمرینات ۴، ۸ و ۱۲ هفته‌ای شرکت دادند و دوباره تست ورزشی شدید از آنها گرفته شد. براساس یافته‌های آنها مقدار ERK1/2 و p38 ۳۰ دقیقه بعد از تمرین در موش‌های صحرایی با سابقه ۴ هفته تمرین افزایش و در موش‌های صحرایی با ۸ هفته تمرین کاهش یافت؛ اما در موش‌های صحرایی با سابقه ۱۲ هفته تمرین تغییری نیافت (۷۶).

اثر ورزش بر فشار اکسایشی و محافظت از میتوکندری‌ها

مدارک جالب توجهی وجود دارد که نشان‌دهنده نقش ورزش در محافظت از میتوکندری است. در همین زمینه مشخص شده چهار هفته ورزش بر روی دستگاه نوارگردان به مدت ۹-۷ هفته در موش‌های بزرگسال باعث افزایش تعداد میتوکندری‌ها و حجم بطن چپ شده است (۷۷). همچنین در موش‌های Mutatore که به مدت ۵ ماه روی دستگاه نوارگران تمرین کردند؛ میزان هیپرتروفی قلبی و فیبروزیس کاهش یافت (۷۸). علاوه بر این با افزایش بیان کاتالاز، اثرات حمایتی ورزش از قلب در موش‌های PolG حذف ROS ها نیز مشاهده شد (۷۹). به‌نظر می‌رسد ارتباط جدایی ناپذیری بین ورزش و تنظیم‌کننده‌های رونویسی وجود دارد که باعث کاهش سطح ROS می‌شود. این عوامل شامل خانواده کواکتویاتورهای گاما-PPAR، NFE2L2 و خانواده سیرتوئین است (۲۸).

نتیجه‌گیری

به‌نظر می‌رسد بزرگسالی در شرایط کم‌تحرکی، با ایجاد هیپرتروفی پاتولوژیک همراه است که طی آن حجم داخلی بطن کاهش و ضخامت دیواره قلب افزایش می‌یابد و فشار اکسایشی و خانواده ERK1/2 و P38 نیز نقش مهمی در ایجاد هیپرتروفی قلبی به‌خصوص هیپرتروفی پاتولوژیک برعهده دارند. به‌نحوی که افزایش سطوح آنها می‌تواند به ایجاد شرایطی منجر شود که هیپرتروفی قلبی پاتولوژیک را در پی داشته باشد. هرچند مدارکی نیز بر عدم نقش آنها در این فرایند وجود دارد؛ اما در حالت کلی نقش ERK1/2 و P38 و فشار اکسایشی قابل انکار نیست. با این حال فعالیت ورزشی از مکانیسم‌های مختلف این امکان را به وجود می‌آورد که هیپرتروفی پاتولوژیک به سمت ایجاد هیپرتروفی فیزیولوژیک سوق پیدا کند. بر این اساس نقش ورزش در کنترل مقادیر ERK1/2 و P38 و فشار اکسایشی مهم است. به‌نحوی که برخی از مطالعات به کاهش ERK1/2 و P38 و برخی دیگر به عدم اثر و یا افزایش آنها در اثر ورزش اشاره دارند. مطالعاتی نیز به کاهش فشار اکسایشی و محافظت از میتوکندری‌ها در سنین بزرگسالی در اثر شرکت در ورزش اشاره دارد. در مجموع به نظر می‌رسد ورزش قادر به تبدیل هیپرتروفی پاتولوژیک به فیزیولوژیک است؛ اما در مورد نقش ورزش بر هیپرتروفی قلبی از طریق اثر بر ERK1/2 و P38 و نیز فشار اکسایشی به تحقیقات بیشتری نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله مستخرج از پایان نامه (شماره ۲۳۹۱۹۵۵) آقای بهروز بقایی برای اخذ درجه دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی قلب و عروق و تنفس از دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی دانشگاه محقق اردبیلی بود. بدین وسیله از حمایت‌های مادی و معنوی آن دانشگاه تشکر می‌گردد.

References

1. Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. Circ J. 2010 Nov; 74(11): 2257-62.

2. Rosen BD, Fernandes VR, Nasir K, Helle-Valle T, Jerosch-Herold M, Bluemke DA, et al. Age, increased left ventricular mass, and lower regional myocardial perfusion are related to greater extent of myocardial dyssynchrony in asymptomatic individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Circulation. 2009 Sep; 120(10): 859-66. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.787408

3. Tartibian B, Botelho Teixeira AM, Baghaiee B. Moderate intensity exercise is associated with decreased angiotensin-converting enzyme, increased β2-adrenergic receptor gene expression, and lower blood pressure in middle-aged men. J Aging Phys Act. 2015 Apr; 23(2): 212-20. doi: 10.1123/japa.2013-0136

4. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, Watanabe E, et al. Myocardial extracellular volume fraction from T1 measurements in healthy volunteers and mice: relationship to aging and cardiac dimensions. JACC Cardiovasc Imaging. 2013 Jun; 6(6): 672-83. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.09.020

5. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. Heart Fail Clin. 2012 Jan; 8(1): 143-64. doi: 10.1016/j.hfc.2011.08.011

6. Anton B, Vitetta L, Cortizo F, Sali A. Can we delay aging? The biology and science of aging. Ann N Y Acad Sci. 2005 Dec; 1057: 525-35. doi: 10.1196/annals.1356.040

7. Baghaiee B, Siahkuhian M, Hakimi M, Bolboli L, Ahmadi Dehrashid K. [The effect paraoxonase-1, hydrogen peroxide and adiponectin changes on systolic and diastolic blood pressure of men's with high blood pressure fallowing to 12 week moderate aerobic exercise]. J Shahrekord Univ Med Sci. 2016; 18(1): 81-92. [Article in Persian]

8. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. Circulation. 2003 Jan; 107(1): 139-46.

9. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 11:03 +0430 on Sunday July 8th 2018

aging heart in health: links to heart disease. Circulation. 2003 Jan; 107(2): 346-54.

10. Matsui Y, Eguchi K, Shibasaki S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Morning hypertension assessed by home monitoring is a strong predictor of concentric left ventricular hypertrophy in patients with untreated hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2010 Oct; 12(10): 776-83. doi: 10.1111/j.1751-7176.2010.00350.x

11. Yamamoto S, James TN, Sawada K, Okabe M, Kawamura K. Generation of new intercellular junctions between cardiocytes. A possible mechanism compensating for mechanical overload in the hypertrophied human adult myocardium. Circ Res. 1996 Mar; 78(3): 362-70.

12. Sawada K, Kawamura K. Architecture of myocardial cells in human cardiac ventricles with concentric and eccentric hypertrophy as demonstrated by quantitative scanning electron microscopy. Heart Vessels. 1991; 6(3): 129-42.

13. Linzbach AJ. Hypertrophy, hyperplasia and structural dilatation of the human heart. Adv Cardiol. 1976; 18: 1-14. doi: 10.1159/000399507

14. Kehat I, Davis J, Tiburcy M, Accornero F, Saba-El-Leil MK, Maillet M, et al. Extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 regulate the balance between eccentric and concentric cardiac growth. Circ Res. 2011 Jan; 108(2): 176-83. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.231514

15. Cantor EJ, Babick AP, Vasanji Z, Dhalla NS, Netticadan T. A comparative serial echocardiographic analysis of cardiac structure and function in rats subjected to pressure or volume overload. J Mol Cell Cardiol. 2005 May; 38(5): 777-86. doi: 10.1016/j.yjmcc.2005.02.012

16. Müller AL, Dhalla NS. Differences in concentric cardiac hypertrophy and eccentric hypertrophy. In: Ostadal B, Dhalla NS. 4th ed. New York: Cardiac Adaptations, Springer. 2013; pp: 147-66.

17. Saremi A, Bahrami A, Jamilian M, Moazami Goodarzi P. [Effects of 8 weeks pilates training on anti-mullerian hormone level and cardiometabolic parameters in polycystic ovary syndrome women]. J Arak Univ Med Sci. 2014; 17(9): 59-69. [Article in Persian]

18. Baggish AL, Wang F, Weiner RB, Elinoff JM, Tournoux F, Boland A, et al. Training-specific changes in cardiac structure and function: a prospective and longitudinal assessment of competitive athletes. J Appl Physiol (1985). 2008 Apr; 104(4): 1121-8. doi: 10.1152/japplphysiol.01170.2007

19. Vinereanu D, Florescu N, Sculthorpe N, Tweddel AC, Stephens MR, Fraser AG. Left ventricular long-axis diastolic function is augmented in the hearts of endurance-trained compared with strength-trained athletes. Clin Sci (Lond). 2002 Sep; 103(3): 249-57. doi: 10.1042/

20. Scharf M, Brem MH, Wilhelm M, Schoepf UJ, Uder M, Lell MM. Atrial and ventricular functional and structural adaptations of the heart in elite triathletes assessed with cardiac MR imaging. Radiology. 2010 Oct; 257(1): 71-9. doi: 10.1148/radiol.10092377

21. Fagard R. Athlete's heart. Heart. 2003 Dec;89(12):1455-61.

22. Mihl C, Dassen WRM, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. Neth Heart J. 2008 Apr; 16(4): 129-33.

23. Serra AJ, Higuchi ML, Ihara SS, Antônio EL, Santos MH, Bombig MT, et al. Exercise training prevents beta-adrenergic hyperactivity-induced myocardial hypertrophy and lesions. Eur J Heart Fail. 2008 Jun; 10(6): 534-9. doi: 10.1016/j.ejheart.2008.03.016

24. 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. J Physiol. 2010 Jul; 588(Pt 13): 2431-42. doi: 10.1113/jphysiol.2010.187310

25. Fernandes T, Soci UP, Oliveira EM. Eccentric and concentric cardiac hypertrophy induced by exercise training: microRNAs and molecular determinants. Braz J Med Biol Res. 2011 Sep; 44(9): 836-47.

26. Betteridge DJ. What is oxidative stress? Metabolism. 2000 Feb; 49(2 Suppl 1): 3-8.

27. Baghaiee B, Nakhostin-Roohi B, Siahkuhian M, Bolboli L. [Effect of oxidative stress and exercise-induced adaptations]. J Gorgan Univ Med Sci. 2015; 17(2): 1-15. [Article in Persian]

28. Roh J, Rhee J, Chaudhari V, Rosenzweig A. The role of exercise in cardiac aging: from physiology to molecular mechanisms. Circ Res. 2016 Jan; 118(2): 279-95. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.305250

29. Maulik SK, Kumar S. Oxidative stress and cardiac hypertrophy: a review. Toxicol Mech Methods. 2012 Jun; 22(5): 359-66. doi: 10.3109/15376516.2012.666650

30. Aikawa R, Nagai T, Tanaka M, Zou Y, Ishihara T, Takano H, et al. Reactive oxygen species in mechanical stress-induced cardiac hypertrophy. Biochem Biophys Res Commun. 2001 Dec; 289(4): 901-7. doi: 10.1006/bbrc.2001.6068

31. Tanaka K, Honda M, Takabatake T. Redox regulation of MAPK pathways and cardiac hypertrophy in adult rat cardiac myocyte. J Am Coll Cardiol. 2001 Feb; 37(2): 676-85.

32. Sabri A, Byron KL, Samarel AM, Bell J, Lucchesi PA. Hydrogen peroxide activates mitogen-activated protein kinases and Na+-H+ exchange in neonatal rat cardiac myocytes. Circ Res. 1998 Jun; 82(10): 1053-62.

33. Zelarayan L, Renger A, Noack C, Zafiriou MP, Gehrke C, van der Nagel R, et al. NF-kappaB activation is required for adaptive cardiac hypertrophy. Cardiovasc Res. 2009 Dec; 84(3): 416-24. doi: 10.1093/cvr/cvp237

34. Purcell NH, Tang G, Yu C, Mercurio F, DiDonato JA, Lin A. Activation of NF-kappa B is required for hypertrophic growth of primary rat neonatal ventricular cardiomyocytes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Jun; 98(12): 6668-73. doi: 10.1073/pnas.111155798

35. Hirotani S, Otsu K, Nishida K, Higuchi Y, Morita T, Nakayama H, et al. Involvement of nuclear factor-kappaB and apoptosis signal-regulating kinase 1 in G-protein-coupled receptor agonist-induced cardiomyocyte hypertrophy. Circulation. 2002 Jan; 105(4): 509-15.

36. Hikoso S, Yamaguchi O, Nakano Y, Takeda T, Omiya S, Mizote I, et al. The IkB kinase β/nuclear factor kB signaling pathway protects the heart from hemodynamic stress mediated by the regulation of manganese superoxide dismutase expression. Circulation Research. 2009; 105: 70-79. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.108.193318

37. Sag CM, Santos CX, Shah AM. Redox regulation of cardiac hypertrophy. J Mol Cell Cardiol. 2014 Aug; 73: 103-11. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.02.002

38. Johnson GL, Lapadat R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases. Science. 2002 Dec; 298(5600): 1911-2. doi: 10.1126/science.1072682

39. Camenisch TD, Spicer AP, Brehm-Gibson T, Biesterfeldt J, Augustine ML, Calabro A Jr, et al. Disruption of hyaluronan synthase-2 abrogates normal cardiac morphogenesis and hyaluronan-mediated transformation of epithelium to mesenchyme. J Clin Invest. 2000 Aug; 106(3): 349-60.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from goums.ac.ir at 11:03 +0430 on Sunday July 8th 2018

40. Ferrell JE Jr. Tripping the switch fantastic: how a protein kinase cascade can convert graded inputs into switch-like outputs. Trends Biochem Sci. 1996 Dec; 21(12): 460-6.

41. Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. Annu Rev Physiol. 2003; 65: 45-79. doi: 10.1146/annurev.physiol.65.092101.142243

42. Rose BA, Force T, Wang Y. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale. Physiol Rev. 2010 Oct; 90(4): 1507-46. doi: 10.1152/physrev.00054.2009

43. Gerits N, Kostenko S, Moens U. In vivo functions of mitogen-activated protein kinases: conclusions from knock-in and knock-out mice. Transgenic Res. 2007 Jun; 16(3): 281-314. doi: 10.1007/s11248-006-9052-0

44. Ramos JW. The regulation of extracellular signal-regulated kinase (ERK) in mammalian cells. Int J Biochem Cell Biol. 2008; 40(12): 2707-19. doi: 10.1016/j.biocel.2008.04.009

45. Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions. Growth Factors. 2006 Mar; 24(1): 21-44. doi: 10.1080/02699050500284218

46. Junttila MR, Li SP, Westermarck J. Phosphatase-mediated crosstalk between MAPK signaling pathways in the regulation of cell survival. FASEB J. 2008 Apr; 22(4): 954-65. doi: 10.1096/fj.06-7859rev

47. Han J, Lee JD, Bibbs L, Ulevitch RJ. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells. Science. 1994 Aug; 265(5173): 808-11.

48. Lee JC, Laydon JT, McDonnell PC, Gallagher TF, Kumar S, Green D, et al. A protein kinase involved in the regulation of inflammatory cytokine biosynthesis. Nature. 1994 Dec; 372(6508): 739-46. doi: 10.1038/372739a0

49. Jiang Y, Chen C, Li Z, Guo W, Gegner JA, Lin S, Han J. Characterization of the structure and function of a new mitogen-activated protein kinase (p38beta). J Biol Chem. 1996 Jul; 271(30): 17920-26.

50. Ono K, Han J. The p38 signal transduction pathway: activation and function. Cell Signal. 2000 Jan; 12(1): 1-13.

51. Baghaiee B, Teixeira AB, Tartibian B. Moderate aerobic exercise increases SOD-2 gene expression and decreases leptin and malondialdehyde in middle-aged men. Science & Sports. 2016; 31(3): e55-e63. doi: https://doi.org/10.1016/j.scispo.2015.12.003

52. Cuenda A, Rousseau S. P38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. Biochim Biophys Acta. 2007 Aug; 1773(8): 1358-75. doi: 10.1016/j.bbamcr.2007.03.010

53. Tanno M, Bassi R, Gorog DA, Saurin AT, Jiang J, Heads RJ, et al. Diverse mechanisms of myocardial p38 mitogen-activated protein kinase activation: evidence for MKK-independent activation by a TAB1-associated mechanism contributing to injury during myocardial ischemia. Circ Res. 2003 Aug; 93(3): 254-61. doi: 10.1161/01.RES.0000083490.43943.85

54. Salvador JM, Mittelstadt PR, Guszczynski T, Copeland TD, Yamaguchi H, Appella E, et al. Alternative p38 activation pathway mediated by T cell receptor-proximal tyrosine kinases. Nat Immunol. 2005 Apr; 6(4): 390-95. doi: 10.1038/ni1177

55. Owens DM, Keyse SM. Differential regulation of MAP kinase signalling by dual-specificity protein phosphatases. Oncogene. 2007 May; 26(22): 3203-13. doi: 10.1038/sj.onc.1210412

56. Liu Y, Guyton KZ, Gorospe M, Xu Q, Kokkonen GC, Mock YD, et al. Age-related decline in mitogen-activated protein kinase activity in epidermal growth factor-stimulated rat hepatocytes. J Biol Chem. 1996 Feb; 271(7): 3604-7.

57. Zhen X, Uryu K, Cai G, Johnson GP, Friedman E. Age-associated impairment in brain MAPK signal pathways and the effect of caloric restriction in Fischer 344 rats. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1999 Dec; 54(12): B539-48.

58. Chung JH, Kang S, Varani J, Lin J, Fisher GJ, Voorhees JJ. Decreased extracellular-signal-regulated kinase and increased stress-activated MAP kinase activities in aged human skin in vivo. J Invest Dermatol. 2000 Aug; 115(2): 177-82. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00009.x

59. Zhu X, Raina AK, Rottkamp CA, Aliev G, Perry G, Boux H, et al. Activation and redistribution of c-jun N-terminal kinase/stress activated protein kinase in degenerating neurons in Alzheimer's disease. J Neurochem. 2001 Jan; 76(2): 435-41.

60. Gupta S, Barrett T, Whitmarsh AJ, Cavanagh J, Sluss HK, Dérijard B, et al. Selective interaction of JNK protein kinase isoforms with transcription factors. EMBO J. 1996 Jun; 15(11): 2760-70.

61. Rashtchizadeh N, Karimi P, Dehgan P, Movahed MS. Effects of Selenium in the MAPK Signaling Cascade. J Cardiovasc Thorac Res. 2015; 7(3): 107–12. doi: 10.15171/jcvtr.2015.23

62. Toischer K, Rokita AG, Unsöld B, Zhu W, Kararigas G, Sossalla S, et al. Differential cardiac remodeling in preload versus afterload. Circulation. 2010 Sep; 122(10): 993-1003. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.943431

63. Nicol RL, Frey N, Pearson G, Cobb M, Richardson J, Olson EN. Activated MEK5 induces serial assembly of sarcomeres and eccentric cardiac hypertrophy. EMBO J. 2001; 20(11): 2757-67. doi: 10.1093/emboj/20.11.2757

64. Nelson WJ, Nusse R. Convergence of Wnt, beta-catenin, and cadherin pathways. Science. 2004 Mar; 303(5663): 1483-87. doi: 10.1126/science.1094291

65. Wang Y, Huang S, Sah VP, Ross J Jr, Brown JH, Han J, et al. Cardiac muscle cell hypertrophy and apoptosis induced by distinct members of the p38 mitogen-activated protein kinase family. J Biol Chem. 1998 Jan; 273(4): 2161-68.

66. Choukroun G, Hajjar R, Kyriakis JM, Bonventre JV, Rosenzweig A, Force T. Role of the stress-activated protein kinases in endothelin-induced cardiomyocyte hypertrophy. J Clin Invest. 1998 Oct; 102(7): 1311-20. doi: 10.1172/JCI3512

67. Liao P, Georgakopoulos D, Kovacs A, Zheng M, Lerner D, Pu H, et al. The in vivo role of p38 MAP kinases in cardiac remodeling and restrictive cardiomyopathy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001 Oct; 98(21): 12283-88. doi: 10.1073/pnas.211086598

68. Klein G, Schaefer A, Hilfiker-Kleiner D, Oppermann D, Shukla P, Quint A, et al. Increased collagen deposition and diastolic dysfunction but preserved myocardial hypertrophy after pressure overload in mice lacking PKCepsilon. Circ Res. 2005 Apr; 96(7): 748-55. doi: 10.1161/01.RES.0000161999.86198.1e

69. Molkentin JD. Calcineurin-NFAT signaling regulates the cardiac hypertrophic response in coordination with the MAPKs. Cardiovasc Res. 2004 Aug; 63(3): 467-75. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.01.021

70. Taniike M, Yamaguchi O, Tsujimoto I, Hikoso S, Takeda T, Nakai A, et al. Apoptosis signal-regulating kinase 1/p38 signaling pathway negatively regulates physiologicalhypertrophy. Circulation. 2008 Jan; 117(4): 545-52. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.710434

71. Watanabe K, Ma M, Hirabayashi K, Gurusamy N,

www.SID.ir

Archive of SID

Veeraveedu PT, Prakash P, et al. Swimming stress in DN 14-3-3 mice triggers maladaptive cardiac remodeling: role of p38 MAPK. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007 Mar; 292(3): H1269-77. doi: 10.1152/ajpheart.00550.2006

72. Wright KJ, Thomas MM, Betik AC, Belke D, Hepple RT. Exercise training initiated in late middle age attenuates cardiac fibrosis and advanced glycation end-product accumulation in senescent rats. Exp Gerontol. 2014 Feb; 50: 9-18. doi: 10.1016/j.exger.2013.11.006

73. Kwak HB, Song W, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced elevation in Bax/Bcl-2 ratio, apoptosis, and remodelingin the rat heart. FASEB J. 2006 Apr; 20(6): 791-3. doi: 10.1096/fj.05-5116fje

74. Rossoni LV, Oliveira RA, Caffaro RR, Miana M, Sanz-Rosa D, Koike MK, et al. Cardiac benefits of exercise training in aging spontaneously hypertensive rats. J Hypertens. 2011 Dec; 29(12): 2349-58. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d2532

75. Miyachi M, Yazawa H, Furukawa M, Tsuboi K, Ohtake M, Nishizawa T, et al. Exercise training alters left ventricular geometry and attenuates heart failure in dahl salt-sensitive hypertensive rats. Hypertension. 2009 Apr; 53(4): 701-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.127290

76. Iemitsu M, Maeda S, Jesmin S, Otsuki T, Kasuya Y, Miyauchi T. Activation pattern of MAPK signaling in the hearts of trained and untrained rats following a singlebout of exercise. J Appl Physiol (1985). 2006 Jul; 101(1): 151-63. doi: 10.1152/japplphysiol.00392.2005

77. Eisele JC, Schaefer IM, Randel Nyengaard J, Post H, Liebetanz D, Brüel A, et al. Effect of voluntary exercise on number and volume of cardiomyocytes and their mitochondria in the mouse left ventricle. Basic Res Cardiol. 2008 Jan; 103(1): 12-21. doi: 10.1007/s00395-007-0684-x

78. Safdar A, Bourgeois JM, Ogborn DI, Little JP, Hettinga BP, Akhtar M, et al. Endurance exercise rescues progeroid aging and induces systemic mitochondrial rejuvenation in mtDNA mutator mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar; 108(10): 4135-40. doi: 10.1073/pnas.1019581108

79. Linke A, Adams V, Schulze PC, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, et al. Antioxidative effects of exercise training in patients with chronic heart failure: increase in radical scavenger enzyme activity in skeletal muscle. Circulation. 2005 Apr; 111(14): 1763-70. doi: 10.1161/01.CIR.0000165503.08661.E5

Downloaded from goums.ac.ir at 11:03 +0430 on Sunday July 8th 2018

www.SID.ir

Archive of SID

27 / Journal of Gorgan University of Medical Sciences
2018 Summer / vol 20 / no 2

Review Article

Effect of exercise on aging cardiac hypertrophy, role of oxidative pressure and some of the mitogen-activated protein kinases

Behrouz Baghaiee (Ph.D)[1], Marefat Siahkouhian (Ph.D)*[2], Pouran Karimi (Ph.D)[3] Ana Maria Botelho Teixeira (Ph.D)[4], Saeed Dabagh Nikookheslat (Ph.D)[5]

[1]Ph.D in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Science, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran. [2]Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Science, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran. [3]Assistant Professor of Clinical Biochemistry, Neuroscience Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. [4]Associate Professor of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences and Physical Education, University of Coimbra, Coimbra, Portugal. [5]Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences and Physical Education, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

Downloaded from goums.ac.ir at 11:03 +0430 on Sunday July 8th 2018

Abstract

Aging is an inevitable process, which is associated with the development of various diseases such as cardiac hypertrophy. Hypertrophy can occur in both pathological and physiological form. Both types can be divided into a variety of eccentric and concentric types. In the present review, we present the effects of aging and exercise on patological and physioligac cardiac hypertrophy, oxidative stress and some of the mitogen-activated protein kinases with using 79 articles which acceable in pubmed and SID indexing which published during 1976-2016. If the age is associated with inactivity, leads to pathological heart hypertrophy. Meanwhile, the role of the protein family of kinases activated with mitogen and oxidative stress is important. Adolescence, if accompanied by low activity, can lead to increase oxidative stress through mitochondrial dysfunction. Oxidative stress can affect the activity of MAPKs. MAPKs have important role in wide variety of biological events, such as proliferation, differentiation, metabolism, mobility, survival and apoptosis. The tipping point of signal transduction and the regulation of these biological events bigin initially by the four MAPK subunits, including extracellular signal regulated kinase (ERK1 / 2), c-Jun NH2-terminal kinase (JNK1, -2.3) kinase P38 (A, B, y, S) and large MAPKs (BMKs or ERK5s). This paper focuses on two types of ERK1 / 2 and P38 that play an important role in the development of cardiac hypertrophy. ERK1 / 2 and P38 amounts change with aging. These changes are associated with the development of pathological hypertrophy. Sports activities can control the pathological pathway of hypertrophy and can lead to physiological hypertrophy. Exercise can control or reduce oxidative stress, ERK1 / 2 and P38 and ultimately can affect cardiac hypothyroidism.

Keywords: Aging, Exercise, Cardiac hypertrophy, Mitogen activation proteinase kinase, Oxidative stress

*** Corresponding Author: Siahkouhian M (Ph.D), E-mail: marefat_siahkuhian@yahoo.com**

Received 31 May 2017 **Revised** 9 Dec 2017 **Accepted** 10 Dec 2017

Behrouz Baghaiee (https://orcid.org/0000-0003-1186-8721), Marefat Siahkouhian (https://orcid.org/0000-0001-8729-7473)

Cite this article as: Baghaiee B, Siahkouhian M, Karimi P, Botelho Teixeira AM, Dabagh Nikookheslat S. [Effect of exercise on aging cardiac hypertrophy, role of oxidative pressure and some of the mitogen-activated protein kinases]. J Gorgan Univ Med Sci. 2018 Summer; 20(2): 17-27. [Article in Persian]

www.SID.ir