



Investigating role of the JAK/STAT pathway in cardiac hypertrophy induced by the interval and continuous trainings in adult male rats

ARTICLE INFO

Article Type

Original Research

Authors

Borjian Fard M.¹ PhD,
Choobineh S.^{*1} PhD,
Soori R.¹ PhD,
Mazaheri Z.² PhD

How to cite this article

Borjian Fard M, Choobineh S, Soori R, Mazaheri Z. Investigating role of the JAK/STAT pathway in cardiac hypertrophy induced by the interval and continuous trainings in adult male rats. Pathobiology Research. 2019;22(4):173-180.

¹Exercise Physiology Department, Physical Education Faculty, University of Tehran, Tehran, Iran

²Basic Medical Science Research Center, Pasargad Tissue & Gene Technology Company, Tehran, Iran

*Correspondence

Address: Physical Education Faculty, University of Tehran, Between 15th and 16th Street, North Kargar Street, Tehran, Iran. Postal Code:1439813117
Phone: +98 (21) 88358861
Fax: +98 (21) 88021527
choobineh@ut.ac.ir

Article History

Received: September 16, 2018
Accepted: September 15, 2019
ePublished: December 21, 2019

ABSTRACT

Aims The JAK/STAT signaling pathway is activated by an interleukin-6 family of proteins and plays a crucial role in the hypertrophy process. Also, examining the role of this pathway in cardiac physiological hypertrophy derived by endurance training was the ultimate aim of this research.

Material & Methods 16 adult male Wistar rats (age, 8 weeks) were used in this research. The rats were selected at random and assigned to one of two groups: Control and endurance training groups (8 rats in each group). Endurance training groups' rats trained 8 weeks, 5 days/week. 48 hours after the last session, the rats were euthanized. The cardiac tissue was separated and cardiac hypertrophy was measured through considering heart weight to body weight ratio, left ventricle wall thickness, and cardiomyocytes area. In addition, expression levels of CT1, gp130, JAK2, and STAT3 genes were measured by real-time PCR. Finally, the data were analyzed by the independent t-test. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Findings The endurance training group had a significant increase in the heart weight to body weight ratio compared with the control group ($p \leq 0.0001$). Moreover, analyses performed by staining with Hematoxylin Eosin, shown that the training group had significant increases in the thickness of the left ventricle ($p \leq 0.0001$). Yet, measuring expression levels of studied genes revealed that there were no significant differences between the training group and the control group expression levels (CT1: $P = 0.174$, gp130: $P = 0.054$, JAK2: $P = 0.423$, STAT3: $P = 0.062$).

Conclusion Expression profiling in the training group performed after 8 weeks of training, revealed that the expression levels of genes involved in JAK/STAT pathway genes were not changed significantly. These findings suggest that despite the protective role, the JAK/STAT pathway may not play a crucial role in physiological cardiac hypertrophy.

Keywords Cardiac Hypertrophy; Exercise; Adult Rat

CITATION LINKS

[1] Cardiotrophin 1 stimulates beneficial myogenic and ... [2] Exercise-induced physiological hypertrophy ... [3] Molecular distinction between physiological and ... [4] Mechanisms of physiological and pathological cardiac ... [5] Telocytes in exercise-induced cardiac ... [6] Pathophysiology of cardiac hypertrophy ... [7] Therapeutic targeting of the proinflammatory IL-6-JAK/STAT ... [8] Mechanical stress-induced cardiac ... [9] STAT3 and cardiac ... [10] Simvastatin prevents cardiac hypertrophy in vitro ... [11] In vitro effects of exercise on the ... [12] Molecular targets and regulators of cardiac ... [13] STAT3 signaling is activated in human skeletal muscle ... [14] Early activation of rat skeletal muscle ... [15] Impact of resistance exercise training on ... [16] Running speed and maximal oxygen uptake in rats and ... [17] Moderate vs. high exercise intensity: Differential ... [18] Gene expression profiling of ... [19] miR-222 is necessary for exercise-induced ... [20] CaM kinase signaling induces cardiac ... [21] Muscle ring finger 1, but not muscle ring ... [22] Cyclin D2 is a critical mediator of exercise-induced ... [23] Adverse effect of the anabolic-androgenic ... [24] Effects of aerobic training, resistance training, ... [25] Effects of growth hormone on cardiac ... [26] Syndecan-4 signaling is ... [27] Interleukin-6 mediates exercise ... [28] Role of Janus kinase 2/signal ... [29] Signal transducer and activator of ... [30] Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway ... [31] gp130 plays a critical role in pressure ... [32] The impact of 12 weeks of aerobic exercise on ... [33] Long-term training induces a healthy ... [34] Cardiotrophin-1 and TNF- α circulating levels at ... [35] Exercise rescued chronic kidney disease ... [36] Novel insights into the role of cardiotrophin-1 ... [37] Hypertrophic responses to ... [38] Phosphoinositide 3-kinase (p110 α) plays a critical ... [39] Significance of ERK cascade compared ... [40] The dual-specificity phosphatase MKP-1 limits ...

بررسی نقش مسیر JAK/STAT در هایپرتروفی قلبی ناشی از ۸ هفته تمرین استقامتی در موش‌های صحرائی نر بالغ

محبوبه برجیان فرد PhD

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

سیروس چوبینه PhD*

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

رحمان سوری PhD

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

زهره مظاهری PhD

مرکز تحقیقات علوم پایه پزشکی، شرکت دانش‌بنیان فن‌آوران بافت و ژن پاسارگاد، تهران، ایران

چکیده

اهداف: مسیر پیام‌رسان JAK/STAT یکی از مسیرهای درگیر در فرآیند هایپرتروفی است که توسط خانواده اینترلوکین ۶ فعال می‌شود. هدف پژوهش حاضر بررسی نقش مسیر JAK/STAT در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلبی ناشی از تمرینات استقامتی بود.

مواد و روش‌ها: در پژوهش تجربی حاضر، ۱۶ سررت نر بالغ هشت هفته‌ای از نژاد ویستار به دو گروه ۸ تایی کنترل و تمرین استقامتی تقسیم شدند. گروه تمرین استقامتی به مدت ۸ هفته و پنج روز در هفته تمرین کردند. ۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها تشریح شدند. قلب خارج و میزان هایپرتروفی آن با ارزیابی نسبت وزن قلب به وزن بدن، ضخامت بطن چپ و مساحت کاردیومیوسیت‌ها مشخص شد. میزان بیان ژن‌های *JAK2*، *gp130*، *CT1* و *STAT3* قلب با روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز (Real time-PCR) اندازه‌گیری شد. داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از آزمون t مستقل و در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ ارزیابی شدند.

یافته‌ها: شاخص‌های ارزیابی هایپرتروفی نشان داد که نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه تمرین به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل بود ($p \leq 0.001$). رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین نیز افزایش معنی‌دار ضخامت بطن چپ و اندازه کاردیومیوسیت‌ها در گروه تمرین را نشان داد ($P \leq 0.001$). اما میزان بیان ژن‌های *CT1* ($p = 0.174$)، *gp130* ($p = 0.054$)، *JAK2* ($p = 0.423$) و *STAT3* ($p = 0.062$) در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به عدم تفاوت معنی‌دار بیان ژن‌های مسیر JAK/STAT در پی هشت هفته تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل به نظر می‌رسد این مسیر نقش محافظتی در قلب داشته ولی احتمالاً نقش بارزی در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب ندارد.

کلیدواژه‌ها: هایپرتروفی قلب، فعالیت ورزشی، رت بالغ

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۶/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۶/۲۴

*نویسنده مسئول: choobineh@ut.ac.ir

مقدمه

هایپرتروفی قلب، پاسخی جبرانی است که طی آن اندازه اندام با نیازهای سیستمیک بدن تطابق می‌یابد و بسته به نوع رشد اتفاق افتاده به دو صورت پاتولوژیک و فیزیولوژیک تعریف می‌شود^[1]. برخلاف هایپرتروفی پاتولوژیک قلب که باعث بیماری‌های قلبی عروقی مثل

نارسایی قلبی و آریتمی می‌شود^[2]، هایپرتروفی فیزیولوژیک با ساختار طبیعی و عملکرد معمولی یا توسعه‌یافته قلب همراه است و شامل تکامل مراحل رویانی، تکامل مراحل جنینی و رشد سریع مراحل بعد از تولد و دوران حاملگی است و در پاسخ به فعالیت فیزیکی منظم یا تمرینات ورزشی طولانی‌مدت نیز رخ می‌دهد^[3,4]. در زمینه مکانیزم‌های مولکولی درگیر در هایپرتروفی فیزیولوژیک اطلاعات زیادی در دست نیست، اما چندین مسیر سیگنالی شناسایی شده شامل IGF1-PI3K-Akt، نیتریک‌اکساید، MAPK، مسیر پیام‌رسان C/EBPb-Cited4^[5]، مسیر پیام‌رسان و ابسته به کلسیم، مسیر پیام‌رسان JAK/STAT، مسیر پیام‌رسان Wnt و میکروRNAs هستند^[6].

در بین مسیرهای پیام‌رسان شناسایی شده در کاردیومیوسیت‌ها، به نظر می‌رسد مسیر JAK/STAT در پاسخ به محرک‌های گوناگون از جمله سایتوکین‌ها نقش مهمی در فرآیند هایپرتروفی ایفا می‌کند. در این مسیر، اتصال لیگاند‌هایی، مثل کاردیوتروپین ۱ یا CT-1، به گیرنده‌های سایتوکینی، مانند گلیکوپروتئین ۱۳۰ (gp130)، منجر به فسفوریلاسیون و فعال‌سازی مجموعه گیرنده JAK و به دنبال آن فعال شدن STATs از طریق فسفوریلاسیون می‌شود. سپس STATها فسفریله می‌شوند، به هسته مهاجرت می‌کنند و به اجزای پاسخ‌دهنده متصل می‌شوند تا ژن‌های هدف را برای تحریک رونویسی ژن تقویت کنند^[7]. مطالعات متعدد در شرایط آزمایشگاهی و زیستی ("درون شیشه" و "محیط زنده") نشان می‌دهند پروتئین انتقال‌دهنده پیام و فعال‌کننده رونویسی ۳ (STAT3) در محافظت از کاردیومیوسیت‌ها و هایپرتروفی قلبی نقش دارد. STAT3 توسط چندین عامل از جمله سایتوکین‌ها، عوامل رشدی، نورهورمون‌ها، بار مکانیکی و ایسکمی فعال می‌شود^[8,9]. کاردیوتروپین ۱، یک سایتوکین از خانواده اینترلوکین-۶ است که می‌تواند مسیر JAK/STAT را فعال کند و در رشد فیزیولوژیک قلب نقش کلیدی دارد^[10]. به نظر می‌رسد این سایتوکین مسیر پیام‌رسان اصلی پایین‌دست ژن gp130 یعنی JAK/STAT را فعال می‌کند و می‌تواند هایپرتروفی قلبی را القا کند. در کل نتایج نشان می‌دهند مسیر پیام‌رسان JAK/STAT نقش مهمی در هایپرتروفی قلبی ایفا می‌کند^[11]. با این وجود، اکثر مطالعات به نقش این مسیر در هایپرتروفی پاتولوژیک تاکید دارند^[12].

اندازه قلب در پاسخ به فعالیت ورزشی که محرک هایپرتروفی فیزیولوژیک است افزایش می‌یابد، اما در مورد مکانیزم‌های رونویسی که منجر به آن می‌شوند اطلاعات زیادی در دست نیست. از جمله مسیرهای پیام‌رسانی که به نظر می‌رسد در هایپرتروفی قلبی ناشی از فعالیت ورزشی نقش دارند می‌توان به مسیر IGF1-PI3K-Akt، نیتریک‌اکساید و C/EBPb-CITED4 اشاره کرد^[5]. پاسخ مسیر JAK/STAT به فعالیت ورزشی تاکنون تنها طی چند مقاله محدود بررسی شده است. ترنری و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند میزان پروتئین STAT3 عضله به دنبال فعالیت ورزشی مقاومتی افزایش می‌یابد، بنابراین احتمالاً در بازسازی و هایپرتروفی عضله اسکلتی

رت‌ها طبق برنامه ورزشی براساس درصدی از VO_2max که با توجه به پژوهش/ایمیستسو و همکاران در سال ۲۰۰۵ طراحی شد به صورت پنج جلسه در هفته و به مدت ۸ هفته به تمرین پرداختند. در همین زمان گروه کنترل هیچ‌گونه تمرینی نداشت. گروه تمرین استقامتی بعد از ۵ تا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۵۰ تا ۶۰٪ VO_2max ۵۰ دقیقه با شدت ۶۵ تا ۷۰٪ VO_2max به طور مداوم به تمرین پرداختند و در پایان نیز ۵ دقیقه با شدت ۵۰ تا ۶۰٪ VO_2max سرد کردند.^[17]

در نهایت ۴۸ ساعت پس از پایان آخرین جلسه تمرینی، رت‌ها با ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) و زایلازین (۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن) بی‌هوش شدند. به منظور ارزیابی میزان هایپرتروفی قلب از نسبت وزن قلب به وزن بدن^[19]، اندازه ضخامت بطن چپ و اندازه مساحت کاردیومیوسیت‌ها به کمک روش رنگ‌آمیزی همانتوکسیلین-آئوزین به عنوان شاخص‌های هایپرتروفی قلبی استفاده شد.^[20, 21] برای این کار در حالت بیهوشی وزن هر رت به گرم اندازه‌گیری شد. سپس قلب حیوان از شکاف ناحیه سینه خارج و وزن و بافت قلب بلافاصله در تانک ازت قرار داده شد و در نهایت در فریزر $80^{\circ}C$ قرار گرفت.

به منظور ارزیابی ضخامت بطن چپ و اندازه کاردیومیوسیت‌ها، پس از مراحل مختلف تثبیت، آب‌گیری (توسط اتانول)، شفاف‌سازی، قالب‌گیری بافت قلب، مقاطع بافتی به ضخامت ۵ میکرون به کمک میکروتوم تهیه، سپس با همانتوکسیلین-آئوزین رنگ‌آمیزی و برای مطالعه با میکروسکوپ نوری آماده شدند. نتایج به دست آمده در این بخش به کمک نرم‌افزار دیجی مایزر به صورت کمی ارائه شدند. برای بررسی بیان ژن‌های *JAK2*، *CT1*، *gp130* و *STAT3* در هر گروه بررسی بافت‌ها به روش واکنش زنجیره‌ای پلیمرز در زمان واقعی یا PCR کمی (Real Time PCR) انجام شد. ابتدا طراحی آغازگرها براساس اطلاعات در بانک ژنی NCBI و توسط شرکت پیشگام (ایران) صورت پذیرفت. اطلاعات آغازگرها در گیری شد (جدول ۱۱ گزارش شده است، RNA از بافت‌ها استخراج و به cDNA تبدیل شد. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شد و از نظر بیان ژن‌های ذکر شده مورد بررسی قرار گرفت. ضمن اینکه از *Gapdh* به عنوان ژن مرجع استفاده شد. برنامه دمایی مورد استفاده در PCR کمی شامل $95^{\circ}C$ به مدت ۱۰ دقیقه در مرحله گرم شدن صفحه قرارگیری نمونه و سیکل‌های گرمایی شامل $95^{\circ}C$ به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ به مدت یک دقیقه (تکرار ۴۰ چرخه بود). نمودار ذوب برای بررسی درستی داده‌ها و نمودار استاندارد به منظور بهینه‌سازی شرایط آزمایش رسم و بیان داده‌ها توسط نسبت بیان ژن‌های *JAK2*، *CT1*، *gp130* و *STAT3* نسبت به ژن مرجع محاسبه شدند. میزان بیان ژن‌های مرجع نیز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ اندازه‌گیری شد (جدول ۱).

تجزیه و تحلیل آماری: پس از جمع‌آوری اطلاعات، از نرم‌افزار SPSS 16 به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد و کلیه نتایج به صورت میانگین آماری بیان و در سطح معنی‌داری $p \leq 0.05$ مورد

به دنبال فعالیت ورزشی مقاومتی نقش دارد^[13]. بگو و همکاران نیز در سال ۲۰۱۳ اثر ۱۰ هفته تمرین مقاومتی را روی فعال‌سازی مسیر IL6/STAT1/STAT3 بعد از یک وهله فعالیت ورزشی بررسی کردند و نشان دادند مسیر IL6/STAT1/STAT3 و ژن‌های پاسخ‌دهنده به آن نقش مهمی در تنظیم مخزن سلول‌های ماهواره ای و رفتارهایی مثل هایپرتروفی عضله بعد از ۱۰ هفته تمرین در عضله اسکلتی موش صحرایی دارند^[14]. تزنیری و همکاران در سال ۲۰۱۱ همچنین اثر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی را بر IL6 و مسیر JAK/STAT عضله اسکلتی ۳۰ مرد جوان به دنبال فعالیت ورزشی بررسی کردند و نشان دادند ۱۲ هفته تمرین مقاومتی، به طور موقت، پروتئین IL6 و PDGFBb و فسفوریلاسیون STAT3 را افزایش می‌دهد. بنابراین احتمالاً این ترکیبات برای پاسخ سازگاری به فعالیت ورزشی شدید ضروری هستند^[15]. اما در زمینه پاسخ مسیر JAK/STAT عضله قلبی به تمرین ورزشی و نقش آن در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب به دنبال تمرینات ورزشی مطالعه‌ای یافت نشد.

هر چند مشخص شده است مسیر JAK/STAT توسط سایتوکین‌ها فعال می‌شود و در هایپرتروفی قلب نقش دارد، اما هنوز پاسخ آن به فعالیت بدنی در قلب بررسی نشده است. بنابراین با توجه به تحقیقات اندک در بررسی ارتباط این مسیر با هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب و نقش احتمالی فعالیت‌های ورزشی گوناگون بر این مسیر و از آنجایی که مشخص کردن سازوکارهای دخیل ناشی از تمرینات ورزشی در هایپرتروفی قلبی، می‌تواند به توسعه و ایجاد روش غیر درمانی برای افزایش عملکرد قلب در شرایط پاتولوژیک کمک کند، در مطالعه حاضر نقش تمرین استقامتی بر مسیر JAK/STAT نیز به عنوان یک مسیر درگیر در هایپرتروفی قلب بررسی شد.

مواد و روش‌ها

در مطالعه تجربی حاضر، ۱۶ سر موش صحرایی نر سالم نژاد ویستار (با سن ۸ هفته و میانگین وزن 170 ± 10 گرم) از انستیتوپاستور ایران خریداری شدند. حیوانات به طور تصادفی در دو گروه مساوی ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل و تمرین استقامتی قرار گرفتند. کلیه نمونه‌ها تحت شرایط کنترل شده یکسان آزمایشگاهی در دمای $22 \pm 3^{\circ}C$ ، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت ۴۰ تا ۶۰٪ و بدون هیچ‌گونه محدودیت غذایی و آب در قفس‌های پلی‌اتیلن حیوانکده دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران نگهداری شدند.

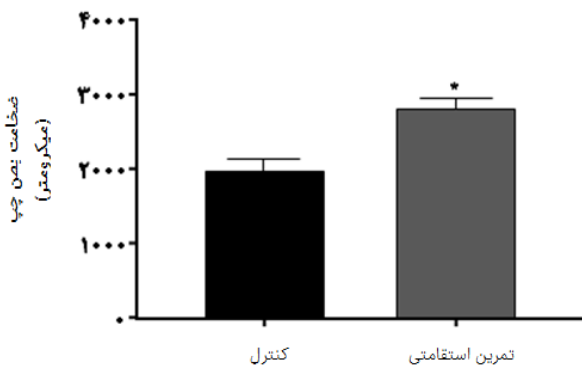
برای کاهش استرس و آشنایی حیوانات با محیط جدید، رت‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران به مدت سه روز برای سازگاری با محیط نگهداری شدند. آشناسازی رت‌ها با پروتکل‌های ورزشی نیز به مدت یک هفته انجام شد. پس از مرحله آشناسازی، حداکثر اکسیژن مصرفی رت‌ها با پروتکل غیرمستقیم ولی با دقت زیاد اندازه‌گیری شد^[16]. سپس

دو شاخص نیز وقوع هایپرتروفی در بطن چپ گروه تمرین استقامتی را تایید کردند (شکل های ۱ و ۲).

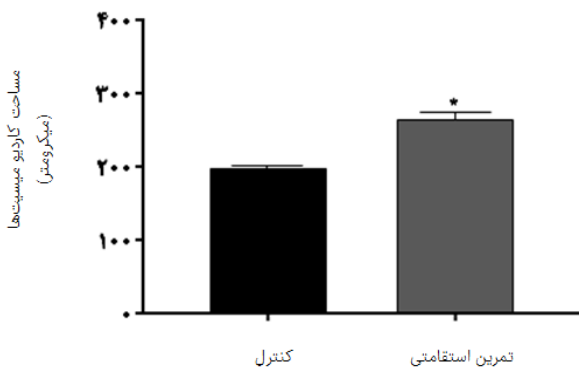
در بررسی مسیر JAK/STAT، نتایج اولیه آزمون t مستقل نشان داد میانگین بیان ژن های CT1 (نمودار ۳؛ $p=0/174$)، gp130 (نمودار ۴؛ $p=0/054$)، JAK2 (نمودار ۵؛ $p=0/423$) و STAT3 (نمودار ۶؛ $p=0/062$) در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشتند. همچنین نتایج، افزایش غیرمعنی دار میانگین بیان ژن های CT1 و gp130 در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل را نشان داد.

جدول ۲ میانگین آماری وزن پایانی بدن، وزن قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه های مختلف

وزن قلب/وزن بدن (میلی گرم بر گرم)	وزن قلب (میلی گرم)	وزن بدن (گرم)	گروه های آزمودنی
۰/۰۰۳۱۵۹±۰/۰۰۰۰۹	۰/۹۳±۰/۰۲	۳۱۱±۹/۶۸	کنترل
۰/۰۰۴۷۲۲±۰/۰۰۰۴۹	۱/۳۴±۰/۱۱	۲۸۵±۳۱/۳	تمرین استقامتی



نمودار ۱ اندازه ضخامت بطن چپ در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته تمرین ورزشی در موش های نر (*: نشان دهنده تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل است).



نمودار ۲ اندازه کاردیومیوسیت ها در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته تمرین ورزشی در موش های نر (*: نشان دهنده تفاوت معنی دار نسبت به گروه کنترل است).

بررسی قرار گرفت. پس از اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغیرهای پژوهش از آزمون t مستقل استفاده شد.

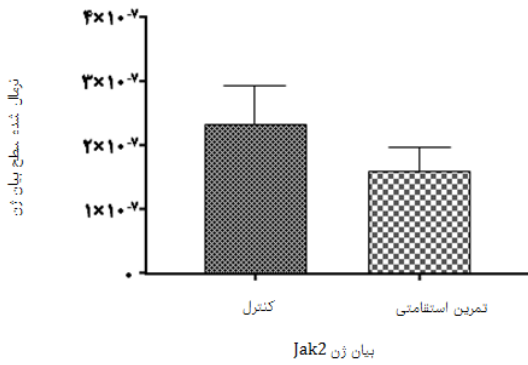
جدول ۱ توالی، طول محصول و دمای ذوب آغازگرهای استفاده شده

نام ژن	کد ژن	توالی آغازگر (۵'-۳')	طول محصول (جفت باز)	دمای ذوب (°C)
CT-1	XM_006247257.3	5'- TTTTGGGAGTGTGTG GTGGT-3' 5'- برگشت GGGTACAGGTAGGTA TTGTTGT-3'	۱۳۷	۸۴/۷
		5'- CAGATGGAGAGTATG TTGCCCA-3' 5'- برگشت GTGGAAGAGATGATT GGGTGGA-3'		
JAK2	NM_031514.1	5'- GTCAGAGTGGGCAAC AGAGAAG-3' 5'- برگشت GACAAATAATGAGGT GGGCTGGG-3'	۲۰۱	۸۵/۷۳
		5'- ACCAACGACCTGCAG CAATA-3' 5'- برگشت ACACTCCGAGGTCAG ATCCA-3'		
gp130	XM_017590638.1	5'- CATACTCAGACCAG CATCACC-3' 5'- برگشت AAGTTCAACGGCACA GTCAAGG-3'	۱۲۱	۷۹/۶۵
		5'- ACCAACGACCTGCAG CAATA-3' 5'- برگشت ACACTCCGAGGTCAG ATCCA-3'		
STAT3	XM_006247257.3	5'- CATACTCAGACCAG CATCACC-3' 5'- برگشت AAGTTCAACGGCACA GTCAAGG-3'	۱۲۱	۷۹/۶۵
		5'- ACCAACGACCTGCAG CAATA-3' 5'- برگشت ACACTCCGAGGTCAG ATCCA-3'		

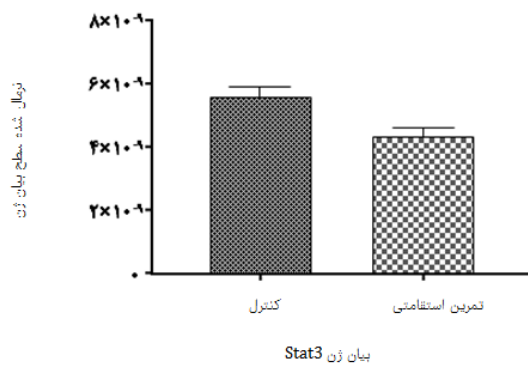
یافته ها

هایپرتروفی قلب رت ها در گروه تمرین با ارزیابی نسبت وزن قلب به وزن بدن تایید شد. گرچه میانگین وزن بدن گروه کنترل از گروه تمرین بیشتر بود، اما این تفاوت بین گروه ها معنی دار نبود ($p=0/386$). شاخص وزن قلب در گروه تمرین استقامتی به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل ($p<0/001$) بود. نسبت وزن قلب به وزن بدن نیز در گروه تمرین استقامتی به طور معنی داری از گروه کنترل ($p<0/001$) بالاتر بود. بنابراین نتایج پژوهش نشان داد هایپرتروفی قلب در گروه تمرین اتفاق افتاده است. میانگین شاخص های وزن قلب، وزن پایانی بدن و نسبت وزن قلب به وزن بدن گروه های مختلف در جدول ۲ قابل مشاهده است.

رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین نشان داد ضخامت بطن چپ در گروه تمرین استقامتی به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود (نمودار ۱؛ $p<0/001$). همچنین رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین نشان داد اندازه کاردیومیوسیت ها در گروه تمرین استقامتی به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود (نمودار ۲؛ $p<0/001$) که این



نمودار ۵) میزان تغییرات بیان ژن *JAK2* در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته تمرین ورزشی در موش‌های نر

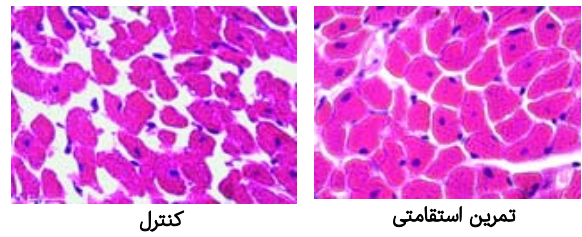


نمودار ۶) میزان تغییرات بیان ژن *Stat3* در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته تمرین ورزشی در موش‌های نر

بحث

تمرین ورزشی موجب هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب می‌شود اما سازوکارهای مسئول این سازگاری مطلوب هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند. نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرین استقامتی باعث افزایش معنی‌دار وزن قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل شد. یافته‌های حاصل از پژوهش حاضر درباره افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل با یافته‌های لیو و همکاران [19] در سال ۲۰۱۵ و ژیانو و همکاران [5] در سال ۲۰۱۶ و لوی و همکاران [22] در سال ۲۰۱۷ هم‌خوانی دارد. همچنین در اثر تمرین استقامتی بطن چپ دچار هایپرتروفی شد که این شاخص به وسیله ارزیابی ضخامت بطن چپ و اندازه کاردیومیوسیت‌ها در گروه‌ها مشخص شد که با نتایج حاصل از مطالعات فونتانا و همکاران [23] در سال ۲۰۰۸، دسوز و همکاران [24]، جانتکویر و همکاران [25] و ژیه و همکاران [26] هم‌خوانی دارد.

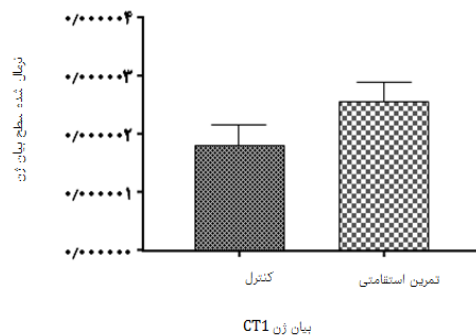
همان‌گونه که در بررسی نتایج ژن‌ها نشان داده شد، بین بیان ژن‌های مسیر JAK/STAT در گروه تمرین و کنترل اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. پاسخ مسیر JAK/STAT به فعالیت ورزشی تنها در چند مقاله محدود و در عضله اسکلتی بررسی شده



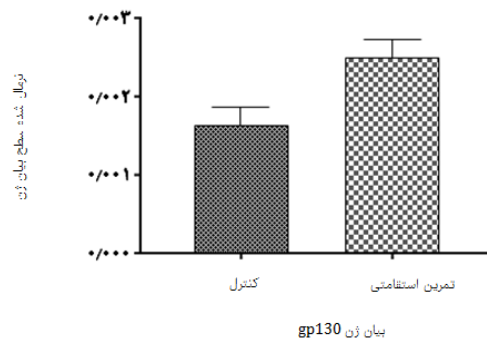
شکل ۱) به دنبال هشت هفته تمرین ورزشی اندازه کاردیومیوسیت‌ها در رت‌های گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. افزایش اندازه کاردیومیوسیت‌ها با ارزیابی مساحت کاردیومیوسیت‌ها توسط رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین بافت قلب و به کمک نرم‌افزار دیجی مایزر مشخص شد.



شکل ۲) به دنبال هشت هفته تمرین ورزشی ضخامت بطن چپ در رت‌های گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. افزایش ضخامت بطن چپ توسط رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین بافت قلب و به کمک نرم‌افزار دیجی مایزر مشخص شد.



نمودار ۳) میزان تغییرات بیان ژن کاردیوتروپین ۱ در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته تمرین ورزشی در موش‌های نر



نمودار ۴) میزان تغییرات بیان ژن *gp130* در گروه تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل پس از ۸ هفته تمرین ورزشی در موش‌های نر

ورزشی در افراد سالم ورزشکار و غیرورزشکار بررسی کردند و افزایش CT1 در اوج فعالیت ورزشی و کاهش آن پس از فعالیت را در هر دو گروه نشان دادند^[34] که علت این ناهمخوانی را می‌توان تفاوت در نوع برنامه‌ها دانست زیرا برنامه لیمونجی و همکاران به صورت تک‌جلسه‌ای است در صورتی که در پژوهش حاضر از برنامه تمرینی طولانی‌مدت استفاده شده است. چن و همکاران نیز اثر دو مدل تمرین، ۶۰ دقیقه شنا و ۶۰ دقیقه دویدن، را روی مسیر JAK/STAT و هایپرتروفی قلب رت‌های سالم و رت‌های مبتلا به بیماری کلیوی بررسی کردند که نتایج حاکی از افزایش بیان ژن‌های مسیر JAK/STAT در رت‌های بیمار به دنبال ۱۱ هفته تمرین دویدن یا شنا بود که نشان می‌دهد هر دو مدل تمرین با تاثیر بر مسیر JAK/STAT در جلوگیری آپوپتوز قلبی و هایپرتروفی قلب رت‌های بیمار نقش دارند. در رت‌های سالم نیز میزان CT1 و gp130 رت‌های سالم در هر دو گروه تمرین افزایش معنی‌داری یافت اما میزان بیان ژن‌های JAK2 و STAT3 در این گروه‌ها کاهش یافته بود^[35]. نتایج گروه سالم به نتایج پژوهش حاضر نزدیک است، زیرا در پژوهش حاضر نیز هرچند بین بیان ژن‌ها در دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، اما میزان بیان ژن‌های CT1 و gp130 در گروه تمرین اندکی بیشتر از گروه کنترل و میزان بیان ژن‌های JAK2 و STAT3 نیز در گروه تمرین کمتر از گروه کنترل بود که معنی‌دارنشدن نتایج ممکن است به دلیل کوتاه‌تر بودن مدت برنامه تمرینی در مقایسه با پژوهش چن و همکاران باشد. پس با توجه به مطالعات مذکور، می‌توان چنین گفت که بیان کاردیوتروپین ۱ احتمالاً تحت تاثیر شدت فعالیت ورزشی و نیز مدت زمان برنامه تمرینی قرار دارد^[34, 35]. علت تنظیم کاهشی JAK2 و STAT3 در گروه‌های سالم به دنبال تمرین ورزشی هنوز مشخص نیست. کالبرو و همکاران پیشنهاد می‌کنند مسیر JAK/STAT نقش‌های متضادی، از قبیل محافظتی، پاتولوژیک و فیزیولوژیک در قلب ایفا می‌کند^[36]. در کل فعال‌سازی STAT3 می‌تواند باعث هایپرتروفی میوکارد شود، با این وجود، برخی مطالعات معتقد هستند مسیر اصلی پایین‌دست ژن CT1 که مسئول پاسخ هایپرتروفی است، JAK/STAT نیست بلکه MEK/ERK5 است^[37].

از سویی مطالعات زیادی نشان می‌دهند CT1 در تعامل با gp130 علاوه بر مسیر JAK/STAT، مسیر پروتئین‌کیناز (MAPK) و مسیر فسفاتیدیل‌اینوزیتول ۳- هیدروکسی‌کیناز (PI3K/Akt) را نیز می‌تواند فعال کند که این دو مسیر نقش مهمی در هایپرتروفی قلبی دارند. فعال‌شدن PI3K باعث تحریک یکی از اهداف اصلی مسیر PI3K/Akt یعنی پروتئین‌کیناز سرین- ترئونین (Akt) می‌شود. این مسیر نقش مهمی در هایپرتروفی قلبی بازی می‌کند^[12]. مک مولن و همکاران در بررسی نقش PI3K در هایپرتروفی قلبی نشان دادند موش‌های با بیان قلبی منفی PI3K رشد قلبی کندی در پاسخ به چهار هفته فعالیت ورزشی شنا داشتند و همچنین نشان دادند PI3K نقش کلیدی در هایپرتروفی فیزیولوژیک (و نه پاتولوژیک) قلب دارد^[38]. مطالعات دیگری نیز

است که نتایج آنها حاکی از نقش احتمالی مسیر JAK/STAT در بازسازی و هایپرتروفی عضله اسکلتی به دنبال تمرینات مقاومتی است^[13-15]. در رابطه با نقش مسیر JAK/STAT در قلب، باید اذعان داشت اکثر مطالعات بر نقش محافظتی آن در قلب تاکید دارند. مک‌گینیس و همکاران در مطالعه خود بررسی کردند آیا فعالیت ورزشی مسیر پیام‌رسان اینترلوکین ۶ یعنی مسیر JAK/STAT را در قلب فعال می‌کند؟ و آیا فعال‌شدن اینترلوکین ۶ در پیشگیری از آسیب ایسکمی ریپرفیوژن نقش دارد یا خیر؟ این مطالعه ثابت کرد ورزش انفارکتوس میوکارد ناشی از ایسکمی ریپرفیوژن را کاهش می‌دهد و همچنین نشان داد محافظت در برابر نکرورز بافت که توسط ورزش ایجاد می‌شود به اینترلوکین ۶، که فعال‌کننده مسیر JAK/STAT است، وابسته است^[27]. سان و همکاران نیز نشان دادند تمرین ورزشی موجب افزایش فسفوریلاسیون JAK2 و STAT3 و فعال‌سازی مسیر JAK/STAT و به دنبال آن کاهش آسیب ایسکمی ناشی از فعالیت ورزشی و آماده‌سازی می‌شود^[28]. کونیساد و همکاران^[29] نیز نشان دادند قلب موش‌های تراریخته‌ای که بیش از حد STAT3 بیان می‌کردند هایپرتروفی شده بود و از آنها در برابر کاردیومیوپاتی ناشی از دوکسوروبیسین محافظت کرد. هیروتا و همکاران^[30] نیز نشان دادند قلب موش‌هایی که gp130 بطن آنها تخلیه شده بود در حالت عادی ساختار و عملکرد طبیعی داشتند اما در پاسخ به اضافه بار فشاری به سرعت دچار کاردیومیوپاتی می‌شدند. با این وجود، وزومی و همکاران^[31] نشان دادند بیان منفی ژن gp130 که با کاهش فعالیت مسیر JAK/STAT همراه است، از موش‌های تراریخته در برابر هایپرتروفی قلبی ناشی از اضافه بار فشاری محافظت می‌کند. اما با وجود این نظر مخالف، اکثریت داده‌ها در این زمینه نشان می‌دهند مسیر JAK/STAT به کمک عوامل همکار پایین‌دست خود مثل NF-κB، GSK-3β و mTOR در قلب نقش محافظتی ایفا می‌کند^[3, 28].

عبالغنی و همکاران در سال ۲۰۱۷ نشان دادند کاردیوتروپین ۱ در رشد فیزیولوژیک قلب نقش کلیدی دارد و سازگاری و هایپرتروفی که در قلب ایجاد می‌کند مشابه سازگاری است که به دنبال فعالیت ورزشی ایجاد می‌شود^[1]. اما در پژوهش حاضر، بین بیان ژن‌های مسیر JAK/STAT در گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. عموعلی و همکاران در سال ۱۳۹۵ تاثیر ۱۲ هفته فعالیت هوازی را بر میزان سرمی کاردیوتروپین-۱، هایپرتروفی بطن چپ و فشار خون زنان سالمند مبتلا به فشار خون بررسی نمودند و تفاوت معنی‌داری در سطوح کاردیوتروپین-۱ مشاهده نکردند^[32]. دگنر/لوکالوو و همکاران نیز در سال ۲۰۱۲ اثرات تمرین طولانی‌مدت بر دو گروه مردان سالم ورزشکار و غیرورزشکار را بررسی کردند و اختلاف معنی‌داری بین بیان ژن gp130 دو گروه تمرین و بدون تمرین مشاهده نکردند^[33]، که نتایج آنها با پژوهش حاضر هم‌خوانی دارد. از سویی لیمونجی و همکاران در سال ۲۰۱۰ برای نخستین بار سطوح سرمی کاردیوتروپین ۱ را هنگام استراحت و در پاسخ به فعالیت

تأییدیه اخلاقی: تحقیق حاضر با رعایت کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی، در دانشگاه تهران انجام شد و دارای کد اخلاق IR.SSRI.REC.1397.276 است.

تعارض منافع: نویسندگان اعلام می‌دارند هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

سهم نویسندگان: محبوبه برجیان فرد (نویسنده اول)، نگارنده مقدمه/پژوهشگر اصلی/نگارنده بحث (۳۰٪)؛ سیروس چوبینه (نویسنده دوم)، تحلیلگر آماری (۳۰٪)؛ رحمان سوری (نویسنده سوم)، نگارنده مقدمه (۲۰٪)؛ زهره مظاهری (نویسنده چهارم)، روش‌شناس (۲۰٪)

منابع مالی: موردی وجود ندارد.

منابع

- 1- Abdul-Ghani M, Suen C, Jiang B, Deng Y, Weldrick JJ, Putinski Ch, et al. Cardiotrophin 1 stimulates beneficial myogenic and vascular remodeling of the heart. *Cell Res*. 2017;27(10):1195-215.
- 2- Xiao J, Xu T, Li J, Lv D, Chen P, Zhou Q, et al. Exercise-induced physiological hypertrophy initiates activation of cardiac progenitor cells. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(2):663-9.
- 3- Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther*. 2010;128(1):191-227.
- 4- Nakamura M, Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(7):387-407.
- 5- Xiao J, Chen P, Qu Y, Yu P, Yao J, Wang H, et al. Telocytes in exercise-induced cardiac growth. *J Cell Mol Med*. 2016;20(5):973-9.
- 6- Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL, McMullen JR. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: Signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol*. 2015;89(9):1401-38.
- 7- Moshapa FT, Riches-Suman K, Palmer TM. Therapeutic targeting of the proinflammatory IL-6-JAK/STAT signalling pathways responsible for vascular restenosis in type 2 diabetes mellitus. *Cardiol Res Pract*. 2019;2019:9846312.
- 8- Ruwhof C, Van Der Laarse A. Mechanical stress-induced cardiac hypertrophy: Mechanisms and signal transduction pathways. *Cardiovas Res*. 2000;47(1):23-37.
- 9- Haghikia A, Stapel B, Hoch M, Hilfiker-Kleiner D. STAT3 and cardiac remodeling. *Heart Fail Rev*. 2011;16(1):35-47.
- 10- Liu J, Shen Q, Wu Y. Simvastatin prevents cardiac hypertrophy in vitro and in vivo via JAK/STAT pathway. *Life Sci*. 2008;82(19-20):991-6.
- 11- Youtz DJ, Isfort MC, Eichenseer CM, Nelin TD, Wold LE. In vitro effects of exercise on the heart. *Life Sci*. 2014;116(2):67-73.
- 12- Rohini A, Agrawal N, Koyani CN, Singh R. Molecular targets and regulators of cardiac hypertrophy. *Pharmacol Res*. 2010;61(4):269-80.
- 13- Trenerry MK, Carey KA, Ward AC, Cameron-Smith D. STAT3 signaling is activated in human skeletal muscle following acute resistance exercise. *J Appl Physiol*. 2007;102(4):1483-9.
- 14- Begue G, Douillard A, Galbes O, Rossano B, Vernus B, Candau R, et al. Early activation of rat skeletal muscle IL-

نتایج مک مولن و همکاران را تأیید کردند و نشان دادند فعال‌سازی مسیر AKT در هایپرتروفی قلب در پاسخ به تمرین ورزشی نقش دارد [22]. MAPK نیز یک سرین-ترئونین‌کیناز است که در رویدادهای پیام‌رسانی که منجر به تکثیر یا تمایز سلولی در سلول‌های گوناگون می‌شوند نقش مهمی ایفا می‌کند [39] و نشان داده شده که اجزای پیام‌رسان MAPK تنظیم‌کننده‌های مهمی برای رشد و هایپرتروفی قلب هستند [40]. با توجه به آنچه گفته شد و با توجه به این که هرچند بین میزان بیان CT1 در گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود نداشت اما میزان بیان این ژن در گروه تمرین اندکی بیشتر از گروه کنترل بوده است بنابراین شاید مسیرهای مذکور در هایپرتروفی قلبی رخ داده در گروه تمرین موثر بوده باشند. در کل به نظر می‌رسد مسیر JAK/STAT در درجه اول برای محافظت از قلب از طریق القای ژن‌های ضد آپوپتوز، حذف رادیکال‌ها آزاد و تقویت آنژیوژنز مهم است با این وجود، فعالیت مزمن این مسیر منجر به استرس اکسایشی و التهاب و پیشرفت نارسایی قلبی می‌شود [6]. در رابطه با نقش این مسیر در هایپرتروفی فیزیولوژیک نیز با توجه به نتایج پژوهش حاضر که عدم تفاوت معنی‌دار بیان ژن‌های مسیر JAK/STAT در گروه تمرین در پی هشت هفته تمرین ورزشی را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد و از آنجایی که میانگین بیان ژن‌های مسیر JAK/STAT در گروه‌های تمرین نسبت به گروه کنترل اندکی افزایش داشت به نظر می‌رسد ممکن است این مسیر در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب نقش کم‌رنگی داشته باشد.

از محدودیت‌های پژوهش حاضر، عدم بررسی پاسخ سایر مسیرهای پائین‌دست ژن *gp130* به تمرین ورزشی و مقایسه آنها به‌طور دقیق‌تر با یکدیگر است. لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی اثر تمرین بر این مسیرها سنجیده شود تا بتوان با قاطعیت بیشتری درباره مسیر اصلی پائین‌دست ژن *gp130* که در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب در پاسخ به تمرینات ورزشی نقش دارد نتیجه‌گیری کرد.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی نتیجه‌گیری می‌شود تمرین استقامتی منجر به هایپرتروفی قلب می‌شود. از سویی این هایپرتروفی با عدم تغییر معنی‌دار مسیر JAK/STAT همراه بود که نشان می‌دهد با وجود نقش محافظتی این مسیر در قلب، احتمالاً در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلبی ناشی از تمرین ورزشی نقش بارزی ندارد. با این وجود مطالعات بیشتری در آینده برای بررسی نقش این مسیر در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب به دنبال تمرینات ورزشی مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی: نویسندگان این پژوهش مراتب سپاس و قدردانی خود را از همکاری معاونت آموزشی و پژوهشی دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه تهران در این مطالعه ابراز می‌دارند.

- and activator of transcription 3 signaling pathway in cardioprotection of exercise preconditioning. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(15):4975-86.
- 29- Kunisada K, Negoro S, Tone E, Funamoto M, Osugi T, Yamada S, et al. Signal transducer and activator of transcription 3 in the heart transduces not only a hypertrophic signal but a protective signal against doxorubicin-induced cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(1):315-9.
- 30- Hirota H, Chen J, Betz UA, Rajewsky K, Gu Y, Ross Jr J, et al. Loss of a gp130 cardiac muscle cell survival pathway is a critical event in the onset of heart failure during biomechanical stress. *Cell*. 1999;97(2):189-98.
- 31- Uozumi H, Hiroi Y, Zou Y, Takimoto E, Toko H, Niu P, et al. gp130 plays a critical role in pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *J Biol Chem*. 2001;276(25):23115-9.
- 32- Amooali N, Daryanoosh F, Babaei Baigi M, Mohamadi M. The impact of 12 weeks of aerobic exercise on serum levels of cardiostrophin-1, blood pressure and left ventricular hypertrophy in hypertensive elderly women. *Zanjan Univ Med Sci*. 2015;24(106):1-9. [Persian]
- 33- De Gonzalo-Calvo D, Fernández-García B, De Luxán-Delgado B, Rodríguez-González S, García-Macia M, Suárez FM, et al. Long-term training induces a healthy inflammatory and endocrine emergent biomarker profile in elderly men. *Age*. 2012;34(3):761-71.
- 34- Limongelli G, Calabrò P, Maddaloni V, Russo A, Masarone D, D'Aponte A, et al. Cardiostrophin-1 and TNF- α circulating levels at rest and during cardiopulmonary exercise test in athletes and healthy individuals. *Cytokine*. 2010;50(3):245-7.
- 35- Chen KC, Hsieh CL, Peng CC, Peng RY. Exercise rescued chronic kidney disease by attenuating cardiac hypertrophy through the cardiostrophin-1 \rightarrow LIFR/gp130 \rightarrow JAK/STAT3 pathway. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(4):507-20.
- 36- Calabrò P, Limongelli G, Riegler L, Maddaloni V, Palmieri R, Golia E, et al. Novel insights into the role of cardiostrophin-1 in cardiovascular diseases. *J Mol Cell Cardiol*. 2009;46(2):142-8.
- 37- Takahashi N, Saito Y, Kuwahara K, Harada M, Tanimoto K, Nakagawa Y, et al. Hypertrophic responses to cardiostrophin-1 are not mediated by STAT3, but via a MEK5-ERK5 pathway in cultured cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2005;38(1):185-92.
- 38- McMullen JR, Shioi T, Zhang L, Tarnavski O, Sherwood MC, Kang PM, et al. Phosphoinositide 3-kinase (p110 α) plays a critical role for the induction of physiological, but not pathological, cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(21):12355-60.
- 39- Kodama H, Fukuda K, Pan J, Sano M, Takahashi T, Kato T, et al. Significance of ERK cascade compared with JAK/STAT and PI3-K pathway in gp130-mediated cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(4):H1635-44.
- 40- Bueno OF, De Windt LJ, Lim HW, Tymitz KM, Witt SA, Kimball TR, et al. The dual-specificity phosphatase MKP-1 limits the cardiac hypertrophic response in vitro and in vivo. *Circ Res*. 2001;88(1):88-96.
- 6/STAT1/STAT3 dependent gene expression in resistance exercise linked to hypertrophy. *PLoS One*. 2013;8(2):e57141.
- 15- Trenerry MK, Della Gatta PA, Larsen AE, Garnham AP, Cameron-Smith D. Impact of resistance exercise training on interleukin-6 and JAK/STAT in young men. *Muscle Nerve*. 2011;43(3):385-92.
- 16- Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: Practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(6):753-60.
- 17- Kemi OJ, Haram PM, Loennechen JP, Osnes JB, Skomedal T, Wisløff U, et al. Moderate vs. high exercise intensity: Differential effects on aerobic fitness, cardiomyocyte contractility, and endothelial function. *Cardiovasc Res*. 2005;67(1):161-72.
- 18- Iemitsu M, Maeda S, Miyauchi T, Matsuda M, Tanaka H. Gene expression profiling of exercise-induced cardiac hypertrophy in rats. *Acta Physiologica Scandinavica*. 2005;185(4):259-70.
- 19- Liu X, Xiao J, Zhu H, Wei X, Platt C, Damilano F, et al. miR-222 is necessary for exercise-induced cardiac growth and protects against pathological cardiac remodeling. *Cell Metab*. 2015;21(4):584-95.
- 20- Passier R, Zeng H, Frey N, Naya FJ, Nicol RL, McKinsey TA, et al. CaM kinase signaling induces cardiac hypertrophy and activates the MEF2 transcription factor in vivo. *J Clin Investig*. 2000;105(10):1395-406.
- 21- Willis MS, Ike C, Li L, Wang DZ, Glass DJ, Patterson C. Muscle ring finger 1, but not muscle ring finger 2, regulates cardiac hypertrophy in vivo. *Circ Res*. 2007;100(4):456-9.
- 22- Luckey SW, Haines CD, Konhilas JP, Luczak ED, Messmer-Kratsch A, Leinwand LA. Cyclin D2 is a critical mediator of exercise-induced cardiac hypertrophy. *Exp Biol Med*. 2017;242(18):1820-30.
- 23- Fontana K, Oliveira HCF, Leonardo MB, Mandarim De Lacerda CA, Da Cruz-Höfling MA. Adverse effect of the anabolic-androgenic steroid mesterolone on cardiac remodeling and lipoprotein profile is attenuated by aerobic exercise training. *Int J Exp Pathol*. 2008;89(5):358-66.
- 24- De Souza MR, Pimenta L, Pithon-Curi TC, Bucci M, Fontinele RG, De Souza RR. Effects of aerobic training, resistance training, or combined resistance-aerobic training on the left ventricular myocardium in a rat model. *Microsc Res Tech*. 2014;77(9):727-34.
- 25- Junqueira A, Cicogna AC, Engel LE, Aldá MA, De Tomasi LC, Giuffrida R, et al. Effects of growth hormone on cardiac remodeling during resistance training in rats. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. 2016;106(1):18-25.
- 26- Xie J, He G, Chen Q, Sun J, Dai Q, Lu J, et al. Syndecan-4 signaling is required for exercise-induced cardiac hypertrophy. *Mol Med*. 2016;22(1):192-201.
- 27- McGinnis GR, Ballmann Ch, Peters B, Nanayakkara G, Roberts M, Amin R, et al. Interleukin-6 mediates exercise preconditioning against myocardial ischemia reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(11):H1423-33.
- 28- Sun XJ, Mao JR. Role of Janus kinase 2/signal transducer