



تأثیر تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر هایپرتروفی قلبی: نقش مسیر

پیام رسانی Wnt / β -catenin

مسعود اصغرپور ارشد^۱، حسن پوررضی^{۲*}، رسول بخشی^۳

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۷/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۲/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۹

چکیده

هدف: شناسایی تأثیر تمرینات مختلف ورزشی بر ساختار و عملکرد قلب و همچنین مسیرهای سیگنال دهی میوکارد اهمیت زیادی دارد. لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر توده قلب و بیان ژن‌های بتا-کاتنین و گلیکوژن سنتاز کیناز-۳-بتا در بافت میوکارد موش‌های صحرایی نر انجام شد. **روش کار:** ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی در سه گروه شم (۱۰ سر)، کنترل (۱۰ سر) و HIIT (۱۰ سر) قرار گرفتند. گروه تجربی تحت تمرین HIIT متشکل از ۸-۲ تکرار دارای تناوب‌های ۴ دقیقه‌ای با شدت بالا (۸۵ تا ۹۰ درصد سرعت بیشینه) و شدت پائین (۴۵ تا ۵۰ درصد سرعت بیشینه)، پنج بار در هفته ۱۲ و به مدت هفته قرار گرفتند. چهل و هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، آزمودنی‌ها به روش بدون درد جراحی و قلب آنها استخراج شد. بیان ژن بتا-کاتنین و گلیکوژن سنتاز کیناز-۳-بتا با روش RT-PCR مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون t مستقل استفاده شد ($P < 0/05$). **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که وزن بدن در گروه HIIT به طور معنی داری کمتر بود ($P = 0/029$) و نسبت وزن قلب به بدن در گروه مداخله به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود ($P = 0/001$). همچنین بیان ژن بتا-کاتنین در موش‌های تمرین کرده به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود ($P = 0/002$). با توجه به بیان ژن β -GSK3، اگرچه میانگین سطوح در گروه تمرین کرده کمتر از گروه کنترل بود، اما تفاوت‌ها از نظر آماری معنی دار نبود ($P = 0/71$).

نتیجه‌گیری: تمرین HIIT همراه با کاهش قابل توجه وزن بدن، باعث افزایش نسبت قلب به وزن بدن و هایپرتروفی قلبی می‌شود. همچنین، این تمرینات ورزشی با تحریک مسیر سیگنالینگ Wnt و افزایش قابل توجه بیان ژن بتا کاتنین، هایپرتروفی قلبی را تحریک می‌کند.

واژگان کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا، بافت قلبی، هایپرتروفی، مسیر پیام رسانی Wnt.

۱. استادیار، گروه تربیت بدنی، دانشگاه علوم انتظامی امین، تهران، ایران. ۲. استادیار، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم اجتماعی، دانشگاه بین المللی امام خمینی (ره)، قزوین، ایران. ۳. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، تبریز، ایران.
 * نشانی الکترونیک نویسنده مسئول: pourrazi@soc.ikiu.ac.ir

مقدمه

فعالیت بدنی منظم یا تمرین ورزشی می تواند منجر به بزرگ شدن قلب شود که به عنوان هایپرتروفی قلبی شناخته می شود (۱). بزرگ شدن قلب در شرایط بیماری قلبی به عنوان هایپرتروفی پاتولوژیک قلب شناخته می شود و معمولاً با مرگ سلولی و اختلال عملکرد قلب مشخص می شود (۲). در مقابل، هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب با عملکرد طبیعی یا افزایش عملکرد قلب مرتبط است، همانطور که در پاسخ به تمرینات ورزشی مزمن (به عنوان مثال، "قلب ورزشکار") رخ می دهد (۳، ۴). بنابراین تمرین ورزشی به عنوان مداخله ای موثر در پیشگیری، درمان و توانبخشی بیماری های قلبی عروقی مورد استفاده قرار می گیرد (۵). تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) یکی از تمرینات ورزشی است که در سال های اخیر مورد توجه بسیاری از محققان، ورزشکاران و افراد مختلف قرار گرفته است (۶، ۷). HIIT شامل تکرارهای کوتاه و متناوب فعالیت ورزشی (معمولاً ۹۰٪ VO₂max) است که با استراحت یا فعالیت ورزشی با شدت کم جدا می شود. امروزه HIIT بیش از فعالیت ورزشی مداوم حتی در بیماران قلبی مورد توجه قرار گرفته است، زیرا انتظار می رود تا در زمان کمتری اثرات مفیدی داشته باشد (۶)، (۸). با این حال، تأثیر این نوع تمرینات ورزشی

بر هایپرتروفی قلب و فرآیندهای مولکولی دقیقاً مشخص نشده است. در این راستا، برخی شواهد نشان می دهد که مسیرهای سیگنالینگ مانند IGF1-PI3K-Akt، p38MAPK و CAMK مهمترین مسیرهای سیگنال دهی درگیر در هایپرتروفی قلب باشند (۹، ۱۰). به طور همزمان، مسیر Wnt شامل آبشارهای سیگنال دهی متعدد و پیچیده ای است که در بسیاری از فرآیندهای رشد مانند کنترل تقسیم سلولی و فعالیت ژنتیکی و تشکیل ساختار بافت، به ویژه در دوره جنینی دخالت دارند (۱۱، ۱۲). با توجه به مدل فعلی مسیر Wnt، بازیگر اصلی در مسیر تبدیل پیام درون سلولی Wnt در مهره داران بتا کاتنین نامیده می شود. این پروتئین چند منظوره هم به عنوان یک فاکتور رونویسی و هم به عنوان یک پروتئین پیوند بین غشاء و اسکلت سلولی عمل می کند. در غیاب پیام Wnt، بتا کاتنین توسط مجموعه ای از مولکول ها فسفریله می شود: گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ (GSK3) یعنی همان پروتئین کینازی که گلوکز خون را تنظیم می نماید؛ پروتئین پولیپ آدنومایی کولون (APC)؛ و آکسین. سپس بتا-کاتنین فسفریله، یوبی کوئیتینه شده و در پروتئازومها تجزیه می گردد. با این حال، در حضور Wnt، بتا کاتنین آزاد شده برای کنترل بیان ژن های هدف خاص با کمک عوامل رونویسی مختلف



دقیق تر مسیرهای سیگنالینگ منجر به هایپرتروفی فیزیولوژیکی قلب می تواند افق های درمانی و توانبخشی جدیدی را برای بیماران قلبی ایجاد کند. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر توده قلب و بیان ژن های بتا-کاتنین و گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ بتا در بافت میوکارد موش های صحرایی نر بود.

روش پژوهش

حیوانات آزمایشگاهی: ۳۰ موش صحرایی نر نژاد ویستار (سن ۱۰-۸ هفته) در دمای کنترل شده ۲۴-۲۰ درجه سانتیگراد، رطوبت 10 ± 50 درصد، تحت یک چرخه نور/تاریکی ۱۲ ساعته قرار گرفتند. حیوانات به طور آزاد غذا و آب استاندارد دریافت می کردند. این مطالعه بر اساس کدهای اعلامیه هلسینکی انجام شده و به تایید کمیته اخلاق داخلی دانشگاه بین المللی امام خمینی ره (شماره ۱۸۴۲۸) رسیده است.

پروتکل تعیین سرعت بیشینه و تمرین HIIT: ابتدا همه آزمودنی ها با نوارگردان (شیب صفر درصد، سرعت ۱۵-۱۰ متر در دقیقه، ۵-۱۰ دقیقه در روز) به مدت یک هفته آشنا شدند. سپس، یک آزمون تمرین وامانده ساز فزاینده برای ارزیابی حداکثر

به هسته منتقل می شود (۱۳-۱۱). اگرچه سیگنال دهی Wnt در اندام های بزرگسالان سالم اغلب به شکل خاموش است، اما فعال شدن مجدد آن در برخی شرایط پاتولوژیک و غیر پاتولوژیک مشاهده شده است که می توان با رویکرد درمانی برای فعال سازی کاردیوژن و رگ زایی در بیماران قلبی عروقی در نظر گرفت (۱۴، ۱۵). با این حال، بر اساس بررسی ما، تا کنون هیچ مطالعه ای اثر تمرینات HIIT را بر هایپرتروفی قلب با تاکید بر مسیر سیگنالینگ Wnt و پروتئین های درگیر بررسی نکرده است. همچنین نتایج مطالعات قلبی با پروتکل ها و بافت های مختلف اغلب متناقض می باشد. پانگوتی و همکاران^۱ (۲۰۱۹) عنوان داشتند که تمرینات مقاومتی و هوازی با شدت بالا با فعال کردن مسیر Wnt بیان ژن های استخوان ساز و میوژنیک را افزایش می دهد (۱۶). با این حال، آمین و همکاران^۲ (۲۰۱۴) اشاره داشتند که هیچ تغییر قابل توجهی در بیان ژن های بتا-کاتنین و گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ بتا در عضله اسکلتی موش های صحرایی پس از تمرین مشاهده نشد (۱۷). از این رو، با توجه به عدم انجام مطالعات و نتایج متناقض، بررسی بیشتر تأثیر تمرینات ورزشی مختلف به ویژه تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) بر بافت قلبی و فرآیند هایپرتروفیک بسیار حائز اهمیت است. از سوی دیگر، درک

شستشو داده شد و سپس بطن چپ جدا شد. بافت مورد نظر بلافاصله در نیتروژن مایع قرار گرفته و برای تجزیه و تحلیل‌های بعدی در دمای -۸۰ درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

روش RT-qPCR: برای استخراج RNA از نمونه‌ها، طبق روش پیشنهادی کیت (ThermoK0731., USA) و با اندکی تغییرات عمل شد. حدود ۵۰ میلی گرم از بافت بطن چپ در لایز بافر همورنه شده و RNA کل استخراج گردید و با استفاده از Revert AID™ Firs Standard cDNA synthesis kit (Fermentas) ایالات متحده آمریکا) و پرایمر Oligo dT به cDNA رونویسی معکوس شد. سپس RT-PCR با استفاده از SYBR® Premix Ex Taq™ (Takara, ژاپن) طبق دستورالعمل سازنده انجام شد. مخلوط شامل ۱۰ میکرولیتر از SYBR green mix، ۱/۲ میکرولیتر cDNA، ۰/۴ میکرولیتر از هر پرایمر فوروارد و ریزورز در غلظت $10^{-1} \mu\text{L}^{-1}$ pmol و Millipore® water برای دستیابی به حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر اضافه شد. توالی پرایمرها در جدول ۲ نشان داده شده است. سیکل آستانه (CT) به صورت دستی برای هر مجموعه چرخه حرارتی تعیین شد. بازده PCR برای هر مجموعه از پرایمرها با استفاده از رقت های سریالی ۱۰ برابری cDNA و نمودارهای CT در برابر رقت های cDNA

سرعت اجرا شد که با سرعت ۱۰ متر در دقیقه، با افزایش ۳ متر در دقیقه در هر ۲ دقیقه تا واماندگی شروع شد (۱۸). واماندگی به عنوان ناتوانی موش‌ها در دویدن روی نوارگردان علی‌رغم شوک‌های الکتریکی اندک و ناتوانی در ایستادن و قرار گرفتن بر روی پشت تعریف شد. در پایان آزمون وامانده ساز، وزن حیوانات همسان شده و به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: (۱) شم (n=۱۰). کنترل (n=۱۰) و تمرین تناوبی با شدت بالا (n=۱۰). گروه شم با کتامین و زایلازین بیهوش و در ابتدای دوره قربانی شدند.

همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، تمرین شامل ۲ (هفته اول) تا ۸ (هفته دوازدهم) تناوب ۴ دقیقه‌ای با شدت بالا (۹۰-۸۵٪ سرعت بیشینه) بود که با تناوب با شدت پائین (۴۵-۵۰٪ سرعت بیشینه) جدا می‌شد. این تمرینات ۵ بار در هفته و به مدت ۱۲ هفته انجام شد. جهت اعمال اضافه بار، شدت تناوب هر هفته به میزان ۵/۵ درصد افزایش یافت (۱۸).

بافت برداری: همه حیوانات با تزریق داخل صفاقی (IP) کتامین (۹۰ میلی گرم در کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم در کیلوگرم) بیهوش شدند و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین قربانی شدند. بافت قلب برداشته شد و در محلول سرم فیزیولوژیک



روش آماری: پس از جمع‌آوری داده‌ها، ابتدا توزیع توأم و بهنجار داده‌ها توسط آزمون شاپیرو - ویلک مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس برای آمار توصیفی از میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. در ادامه از آزمون t مستقل برای تعیین تفاوت بین گروه کنترل و تمرین استفاده شد. تمامی محاسبات آماری در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ و با استفاده از نرم افزار SPSS²² انجام شد.

لگاریتمی بر اساس معادله $E = 10^{(-1/\text{slope})}$ محاسبه شد. تجزیه و تحلیل منحنی ذوب برای یک چرخه در دمای ۹۵ درجه سانتیگراد برای ۵ ثانیه، ۶۷ درجه سانتیگراد برای ۲۵ ثانیه و ۹۹ درجه سانتیگراد برای صفر ثانیه و ۵۵ درجه سانتیگراد برای ۳۰ ثانیه انجام شد. کمی سازی mRNA به عنوان یک مقدار نسبت به مرجع داخلی β -اکتین انجام شد. بیان ژن نمونه‌ها در مقایسه با کنترل‌ها بر اساس روش $2^{-\Delta\Delta C_t}$ با استفاده از نرم افزار REST[®] محاسبه شد (۱۸).

جدول ۱. پروتکل تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)

هفته‌های تمرین												
۱۲	۱۱	۱۰	۹	۸	۷	۶	۵	۴	۳	۲	۱	
۳۷	۳۶	۳۵	۳۴	۳۳	۳۲	۳۱	۳۰	۲۹	۲۸	۲۷	۲۶	سرعت (متر/دقیقه)
۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۳	مدت (دقیقه)
۲۱	۲۰	۱۹	۱۹	۱۸	۱۸	۱۷	۱۷	۱۶	۱۶	۱۵	۱۴	سرعت (متر/دقیقه)
۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۴	۳	مدت (دقیقه)
۸	۸	۸	۸	۸	۸	۸	۸	۶	۵	۳	۲	تعداد تکرار
۶۴	۶۴	۶۴	۶۴	۶۴	۶۴	۶۴	۶۴	۴۸	۴۰	۲۴	۱۲	مدت کل تمرین (دقیقه/ روز)
۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	۱۵	شیب (درصد)

جدول ۲. توالی پرایمرهای بیان ژنی در عضله قلبی موش‌های صحرایی نر

Gene	Primer sequence	Product length
β -catenin	F: 5'GTCAGTGCAGGAGGCCGAG 3'	148 bp
	R: 5'GCAGCTTTTCTGTCCGGCTC 3'	
GSK3- β	F: 5'CCTTTGCGGAGAGCTGCAAG 3'	140 bp
	R: 5'ACTGACTTCTGTGGCCTGT 3'	
β -actin	F: 5'CTCTGTGTGGATCGGTGGCT3'	138 bp
	R: 5'GCAGCTCAGTAACAGTCCGC3'	

یافته‌ها

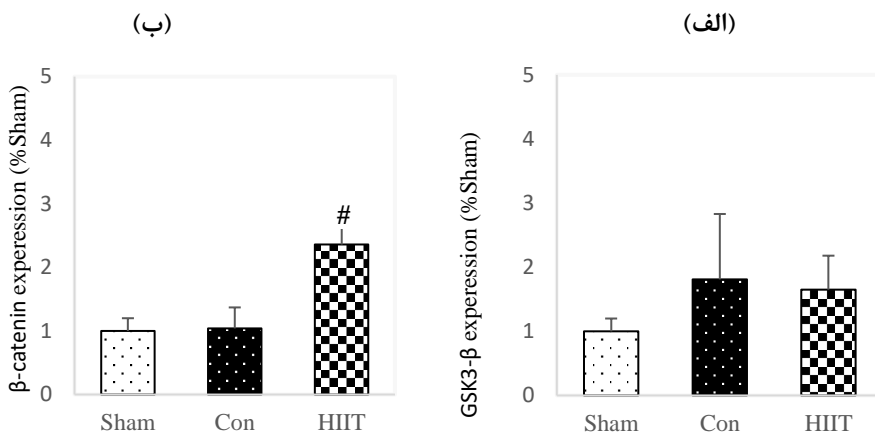
نسبت قلب به وزن بدن در گروه مداخله به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود ($P = 0/001$). با این حال اگرچه وزن قلب در گروه تمرین حدود ۸٪ بیشتر بود اما تفاوت معنی دار نبود ($P = 0/34$). همچنین، نتایج حاکی از آن بود که بیان ژن بتا-کاتنین در موش‌های صحرایی تمرین کرده به طور معنی داری بیشتر از گروه کنترل بود ($P = 0/002$). در نهایت در مورد بیان ژن $GSK3-\beta$ ، اگرچه میانگین سطوح در گروه تمرین کرده کمتر از گروه کنترل بود، اما تفاوت‌ها از نظر آماری معنی دار نبود ($P = 0/71$). (نمودار ۱).

در این بخش، ابتدا از آزمون شاپیروولک برای بررسی نرمالیتی داده‌ها در گروه‌های مختلف استفاده شد. نتایج حاکی از آن بود که داده‌های جمع‌آوری شده نرمال بوده و منحنی مربوط به این نمونه طبیعی فرض شد ($P > 0/05$). میانگین \pm انحراف معیار متغیرها در جدول ۳ نشان داده شده است. نتایج نشان داد که پس از ۱۲ هفته تمرین HIIT، وزن بدن گروه تمرین نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری کمتر بود ($P = 0/029$) و

جدول ۳. ویژگی‌های موش‌های صحرایی در گروه‌های مورد مطالعه

تمرین HIIT (n=10)	کنترل (n=10)	شم (n=10)	
۳۲۰/۱۹±۰۹/۵۷	۳۲۲/۲۱±۱۲/۵۷	۳۱۸/۱۹±۳۴/۳۸	وزن ابتدایی بدن (گرم)
۳۴۰/۲۸±۳۳/۱۱*	۳۸۵/۲۹±۲۵/۶	۳۸۱/۲۶±۱۳/۸	وزن نهایی بدن (گرم)
۱/۰±۱۵/۱۷	۱/۰±۰۶/۱۳	۱/۰±۰۴/۱۱*	وزن قلب (گرم)
۳/۰±۳۶/۳۱*	۲/۰±۷۷/۲۲	۲/۰±۷۳/۱۸*	ورن قلب/وزن بدن (گرم/کیلوگرم)
۲±۲۴	۲±۲۳	۲±۲۳	دریافت غذا (گرم/روز)

* تفاوت معنی دار با گروه کنترل



شکل ۱. تاثیر تمرین HIIT بر بیان ژن بتا-کاتنین (الف) و گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ (ب) در بافت قلبی موش های صحرايي نر
 $P < 0.05$ # نسبت به گروه کنترل

و کنترل در وزن قلب مشاهده نشد. افزایش وزن کمتر نسبت به وزن اولیه در گروه تمرین دور از ذهن نیست زیرا میزان کالری مصرفی در حین ورزش با میزان کاهش وزن رابطه مستقیم دارد. از سوی دیگر، افزایش اکسیداسیون کل چربی بدن در اثر تمرین ورزشی می تواند منجر به کنترل وزن شود، به طوری که آستورینو و شوبرت^۱ (۲۰۱۸) در یک مقاله مروری بیان کردند که تمرین HIIT می تواند اکسیداسیون کل چربی بدن و آنزیم های دخیل در این فرآیند را افزایش دهد (۱۹). همچنین تمرینات تناوبی شدید، علاوه بر مصرف کالری بیشتر، به دلیل شدت زیاد فعالیت بدنی می تواند در کاهش اشتها و

بحث

شناسایی تاثیر تمرینات ورزشی مختلف بر ساختار و عملکرد قلب و همچنین مسیرهای سیگنال دهی میوکارد بسیار مهم است. بنابراین مطالعه حاضر به بررسی تاثیر تمرین تناوبی شدید بر هایپرتروفی قلبی و نقش مسیر سیگنال دهی Wnt پرداخته است. در ابتدا، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که وزن نهایی بدن در گروه HIIT به طور قابل توجهی کمتر و حدود ۱۲ درصد کمتر از گروه کنترل بود. همچنین وزن قلب و نسبت وزن قلب به بدن در گروه HIIT به ترتیب حدود ۸ درصد و ۲۱ درصد بیشتر از گروه کنترل بود، البته تفاوت معنی داری بین گروه HIIT

داد که بیان ژن بتا-کاتنین در گروه HIIT به طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل (حدود ۱۲۶٪) بود. همچنین میزان بیان ژن گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا در گروه تمرینی حدود هشت درصد کمتر از گروه کنترل بود که البته این تفاوت معنی دار نبود. در این رابطه، آشنباخ و همکاران^۲ (۲۰۰۶) گزارش کردند که دفسفوریلاسیون بتا کاتنین و فعال شدن آن رابطه مثبت و معناداری با کاهش گلیکوژن عضلانی در طول تمرین دارد (۲۲). به عبارت دیگر، با افزایش شدت ورزش و کاهش گلیکوژن عضلانی، میزان فسفوریلاسیون بتا کاتنین کاهش می‌یابد و باعث افزایش بتا کاتنین کل و فعالیت آن می‌شود. تجمع هسته ای بتا کاتنین منجر به افزایش تشکیل کمپلکس های فاکتور رونویسی LEF^۳ و TCF^۴ می‌شود (۲۳). این فرآیند با فعال سازی رونویسی ژن های هدف برای تحریک سنتز، ترمیم و بازسازی سلول های عضلانی همراه است (۲۳، ۲۴). اما نتایج برخی از مطالعات قبلی با مطالعه حاضر همخوانی ندارد، به طوری که آمین و همکاران (۲۰۱۴) اشاره کردند که هیچ تغییر قابل توجهی در سطح بیان پروتئین بتا کاتنین پس از فعالیت ورزشی در موش های صحرایی مشاهده نشد (۱۷). همچنین ویسینگ و

در نتیجه کاهش وزن در کوتاه مدت موثر باشد (۲۰). با توجه به وزن قلب و نسبت وزن قلب به وزن بدن که از شاخص های ساختاری هایپرتروفی قلبی هستند، اگرچه بین گروه HIIT و کنترل از نظر وزن قلب تفاوت معنی داری وجود نداشت، اما نسبت وزن قلب به وزن بدن در گروه HIIT به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود. این نسبت که یکی از مهم ترین ارزیابی های ساختاری قلب به ویژه بطن چپ است را می توان یکی از سازگاری های مهم تمرینات HIIT دانست. هایپرتروفی قلبی ناشی از تمرینات و فعالیت های ورزشی مختلف در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته و نتایج متناقضی برای بهبود یا عدم تغییر عملکرد و ساختار قلب گزارش شده است. مطابق با نتایج مطالعه حاضر، وربورن و همکاران^۱ (۲۰۱۹) نشان دادند که هم تمرین تناوبی با شدت متوسط و هم با شدت بالا عملکرد و ساختار قلب را بهبود می بخشد. با این حال، تنها تمرین تناوبی شدید ضخامت دیواره قدامی و خلفی بطن چپ را در موش های سالم افزایش داد (۲۱). به نظر می رسد افزایش بازگشت وریدی و فشار خون همراه با مکانیسم فرانک استارلینگ باعث ایجاد سیگنال های هایپرتروفیک به دنبال تمرین HIIT می شود (۲۱). بر این اساس، نتایج مطالعه حاضر نشان

3 Lymphoid enhancer factors
4 T cell factor

1 Verboven et al.
2 Aschenbach et al

همکاران^۱ (۲۰۱۳) عنوان داشتند که ۱۰ هفته تمرین استقامتی تغییرات قابل توجهی در سطوح پایه پروتئین های پیام رسان مانند Akt-mTORC1، بتا-کاتنین و گلیکوژن سنتاز کیناز ۳-بتا نداشت (۲۵). به نظر می رسد مهم ترین دلیل تفاوت پژوهش حاضر با مطالعات مذکور، نوع پروتکل تمرین مورد استفاده باشد. پروتکل تمرین در مطالعه آمین و همکاران (۲۰۱۴) یک جلسه دویدن در سراسیمه بود. به طور طبیعی، یک جلسه تمرین نمی تواند سازگاری لازم را برای افزایش پروتئین بتا کاتنین فراهم کند. از سوی دیگر، در مطالعه ویسینگ و همکاران (۲۰۱۳)، ده هفته تمرین استقامتی مداومی به عنوان مداخله تمرینی مورد استفاده قرار گرفت که احتمالاً شدت لازم برای تحریک بیان پروتئین بتا کاتنین و کاهش بیان پروتئین گلیکوژن سنتاز کیناز ۳-بتا را نداشت. در حالی که در مطالعه حاضر از ۱۲ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا به عنوان مداخله تمرینی استفاده شد. شدت فعالیت ورزشی یکی از مهم ترین متغیرهای ورزشی برای تحریک مسیر Wnt است. این امکان وجود دارد که تنظیم بتا کاتنین و β -GSK3 در طول تمرینات ورزشی توسط پروتئین Dvl^۲ انجام شود. بر این اساس، رابطه بین

β -GSK3 و Dvl بسته به مدت و شدت، در طول تمرین قوی تر می شود. با افزایش فعالیت پروتئین های Dvl، بیان β -GSK3 کل و دفسفریله کاهش می یابد و بیان پروتئین بتا کاتنین افزایش می یابد (۲۲). با این حال، برخی از مطالعات نشان می دهد که این مسیر اغلب در عضلات اسکلتی در حین فعالیت ورزشی فعال می شود و مسیر Wnt/beta-catenin در طول فعالیت ورزشی از طریق مسیر IGF1-PI3K-Akt در عضله قلب فعال می شود و می تواند منجر به هایپر تروفی قلب شود. بر این اساس، افزایش هورمون رشد و IGF-1 ناشی از تمرین ورزشی باعث فعال شدن PI3K و Akt می شود. فعال شدن Akt با فسفوریلاسیون و غیرفعال شدن β -GSK3 و افزایش پروتئین بتا-کاتنین همراه است (۲۲، ۲۶-۲۸). با این حال، بر اساس تحقیقات ما، تا کنون هیچ مطالعه ای اثر تمرین HIIT را بر هایپر تروفی قلبی با تاکید بر مسیر سیگنالینگ Wnt بررسی نکرده است. همچنین با توجه به محدودیت های پژوهش حاضر مانند عدم اندازه گیری تغییرات مورفولوژیکی و

تمرینات ورزشی با تحریک مسیر سیگنالینگ Wnt و افزایش قابل توجه بیان ژن بتا کاتنین، سیگنال های هایپرتروفیک قلبی را تحریک می کند.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی آقای رسول بخشی (به شماره ۴۵۷۸/۲۴/۱۴۰۰) استخراج شده است. نویسندگان از همه همکارانی که در این مطالعه شرکت کردند تشکر می کنند.

عملکردی قلب، ارزیابی بیان سایر ژن های دخیل در مسیر سیگنال دهی Wnt، بررسی سایر مسیرهای سیگنال دهی مرتبط با GSK3- β و اندازه گیری محتوای پروتئین های مورد نظر به روش وسترن بلات، بیان قطعی در مورد تأثیر تمرین HIIT بر شاخص های مربوط به مسیر سیگنال دهی Wnt در عضله قلب منوط به انجام تحقیقات و مطالعات بیشتر در این زمینه است.

نتیجه گیری

به طور کلی و بر اساس نتایج مطالعه حاضر می توان گفت که تمرینات HIIT در کنار کنترل و کاهش قابل توجه وزن بدن باعث افزایش نسبت وزن قلب به وزن بدن و هایپرتروفی قلبی می شود. همچنین، این

منابع

1. Weeks KL, Bernardo BC, Ooi JY, Patterson NL, McMullen JR. The IGF1-PI3K-Akt signaling pathway in mediating exercise-induced cardiac hypertrophy and protection. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1000:187-210. doi: 10.1007/978-981-10-4304-8_12. [PMID: 29098623].
2. Cunningham KS, Spears DA, Care M. Evaluation of cardiac hypertrophy in the setting of sudden cardiac death. *Forensic Sci Res*. 2019;4(3):223-40. doi: 10.1080/20961790.2019.1633761. [PMID: 31489388]. [PMCID: PMC6713129].
3. Millar LM, Fanton Z, Finocchiaro G, Sanchez-Fernandez G, Dhutia H, Malhotra A, et al. Differentiation between athlete's heart and dilated cardiomyopathy in athletic individuals. *Heart*. 2020;106(14):1059-65. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316147. [PMID: 32341137].
4. Bass-Stringer S, Tai CM, McMullen JR. IGF1-PI3K-induced physiological cardiac hypertrophy: Implications for new heart failure therapies, biomarkers, and predicting cardiotoxicity. *J Sport Health Sci*. 2021;10(6):637-47. doi: 10.1016/j.jshs.2020.11.009. [PMID: 33246162]. [PMCID: PMC8724616].



5. Bullard T, Ji M, An R, Trinh L, Mackenzie M, Mullen SP. A systematic review and meta-analysis of adherence to physical activity interventions among three chronic conditions: cancer, cardiovascular disease, and diabetes. *BMC public health*. 2019;19(1):1-11. doi: 10.1186/s12889-019-6877-z. [PMID: 31126260]. [PMCID: PMC6534868].
6. Astani K, Bashiri J, Pourrazi H, Nourazar MA. Effect of high-intensity interval training and coenzyme Q10 supplementation on cardiac apoptosis in obese male rats. *ARYA Atherosclerosis J*. 2022;18:1-9. doi: 10.22122/ARYA.V18I0.2459.
7. Ghardashi-Afousi A, Davoodi M, Keshtkar-Hesamabadi B, Asvadi-Fard M, Bigi MAB, Izadi MR, et al. Improved carotid intima-media thickness-induced high-intensity interval training associated with decreased serum levels of Dkk-1 and sclerostin in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2020;34(1):107469. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107469. [PMID: 31706805].
8. Gillen JB, Gibala MJ. Interval training: a time-efficient exercise strategy to improve cardiometabolic health. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2018;43(10):iii-iv. doi: 10.1139/apnm-2018-0453. [PMID: 30255712].
9. Xiao Z, Kong B, Yang H, Dai C, Fang J, Qin T, et al. Key player in cardiac hypertrophy, emphasizing the role of toll-like receptor 4. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:579036. doi: 10.3389/fcvm.2020.579036. [PMID: 33324685]. [PMCID: PMC7725871].
10. Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL, Patterson NL, McMullen JR. Understanding key mechanisms of exercise-induced cardiac protection to mitigate disease: current knowledge and emerging concepts. *Physiol Rev*. 2018;98(1):419-75. doi: 10.1152/physrev.00043.2016. [PMID: 29351515].
11. de Jaime-Soguero A, Abreu de Oliveira WA, Lluís F. The pleiotropic effects of the canonical Wnt pathway in early development and pluripotency. *Genes*. 2018;9(2):93. doi: 10.3390/genes9020093. [PMID: 29443926]. [PMCID: PMC5852589].
12. Sidrat T, Rehman Z-U, Joo M-D, Lee K-L, Kong I-K. Wnt/ β -catenin Pathway-Mediated PPAR δ Expression during Embryonic Development Differentiation and Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1854. doi: 10.3390/ijms22041854. [PMID: 33673357]. [PMCID: PMC7918746].
13. Schaefer KN, Peifer M. Wnt/Beta-catenin signaling regulation and a role for biomolecular condensates. *Dev Cell*. 2019;48(4):429-44. doi: 10.1016/j.devcel.2019.01.025. [PMID: 30782412]. [PMCID: PMC6386181].
14. Haybar H, Khodadi E, Shahrabi S. Wnt/ β -catenin in ischemic myocardium: interactions and signaling pathways as a therapeutic target. *Heart Fail Rev*. 2019;24(3):411-9. doi: 10.1007/s10741-018-9759-z. [PMID: 30539334].
15. Wang J, Gong M, Zuo S, Xu J, Paul C, Li H, et al. WNT11-conditioned medium promotes angiogenesis through the activation of non-canonical WNT-PKC-JNK signaling pathway. *Genes*. 2020;11(11):1277. doi: 10.3390/genes11111277. [PMID: 33137935]. [PMCID: PMC7694138].
16. Pagnotti GM, Styner M, Uzer G, Patel VS, Wright LE, Ness KK, et al. Combating osteoporosis and obesity with exercise: leveraging cell

- mechanosensitivity. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(6):339-55. doi: 10.1038/s41574-019-0170-1. [PMID: 30814687]. [PMCID: PMC6520125].
17. Amin H, Vachris J, Hamilton A, Steuerwald N, Howden R, Arthur ST. GSK3 β inhibition and LEF1 upregulation in skeletal muscle following a bout of downhill running. *J Physiol Sci.* 2014;64(1):1-11. doi: 10.1007/s12576-013-0284-5. [PMID: 23963660].
 18. Pourrazi H, Asgharpour-Arshad M, Gholami F, Abbasi S. Effect of high-intensity interval training on apoptotic gene expression in rat myocardial tissue. *Gene, Cell and Tissue.* 2020;7(2). doi: 10.5812/gct.101963.
 19. Astorino TA, Schubert MM. Changes in fat oxidation in response to various regimes of high intensity interval training (HIIT). *Eur J Appl Physiol.* 2018;118(1):51-63. doi: 10.1007/s00421-017-3756-0. [PMID: 29124325].
 20. Dorling J, Broom DR, Burns SF, Clayton DJ, Deighton K, James LJ, et al. Acute and chronic effects of exercise on appetite, energy intake, and appetite-related hormones: the modulating effect of adiposity, sex, and habitual physical activity. *Nutrients.* 2018;10(9):1140. doi: 10.3390/nu10091140. [PMID: 30131457]. [PMCID: PMC6164815].
 21. Verboven M, Cuypers A, Deluyker D, Lambrichts I, Eijnde BO, Hansen D, et al. High intensity training improves cardiac function in healthy rats. *Sci Rep.* 2019;9(1):1-8. doi: 10.1038/s41598-019-42023-1. [PMID: 30948751]. [PMCID: PMC6449502].
 22. Aschenbach WG, Ho RC, Sakamoto K, Fujii N, Li Y, Kim Y-B, et al. Regulation of Dishevelled and β -catenin in rat skeletal muscle: an alternative exercise-induced GSK-3 β signaling pathway. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291(1):E152-E8. doi: 10.1152/ajpendo.00180.2005. [PMID: 16478782].
 23. Petropoulos H, Skerjanc IS. β -Catenin is essential and sufficient for skeletal myogenesis in P19 cells. *J Biol Chem.* 2002;277(18):15393-9. doi: 10.1074/jbc.M112141200. [PMID: 11856745].
 24. Fujimaki S, Hidaka R, Asashima M, Takemasa T, Kuwabara T. Wnt protein-mediated satellite cell conversion in adult and aged mice following voluntary wheel running. *J Biol Chem.* 2014;289(11):7399-412. doi: 10.1074/jbc.M113.539247. [PMID: 24482229]. [PMCID: PMC3953255].
 25. Vissing K, McGee S, Farup J, Kjølhede T, Vendelbo M, Jessen N. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-acustomed individuals. *Scand J Med Sci Sports.* 2013;23(3):355-66. doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01395.x. [PMID: 23802289].
 26. Sharma M, Chuang WW, Sun Z. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt stimulates androgen pathway through GSK3 β inhibition and nuclear β -catenin accumulation. *J Biol Chem.* 2002;277(34):30935-41. doi: 10.1074/jbc.M201919200. [PMID: 12063252].



27. Zhou Q, Deng J, Yao J, Song J, Meng D, Zhu Y, et al. Exercise downregulates HIPK2 and HIPK2 inhibition protects against myocardial infarction. *EBioMedicine*. 2021;74:103713. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103713. [PMID: 34837851]. [PMCID: PMC8626841].
28. Haque ZK, Wang D-Z. How cardiomyocytes sense pathophysiological stresses for cardiac remodeling. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(6):983-1000. doi: 10.1007/s00018-016-2373-0. [PMID: 27714411]. [PMCID: PMC6990138].

**The effect of high intensity interval training (HIIT) on cardiac hypertrophy: the role of Wnt / β -catenin signaling pathway**Asgharpour-arshad M¹, Pourrazi H^{2*}, Bakhshi R³

Received: 29/1/2023

Accepted: 12/3/2023

Published: 7/10/2022

Abstract

Aim: It is important to identify the effect of different exercise trainings on the structure and function of the heart as well as the myocardial signaling pathways. The aim of this study was to determine the effect of 12-week high-intensity interval training on heart mass and expression of beta-catenin and glycogen synthase kinase-3-beta genes in myocardial tissue of male rats.

Method: Thirty male Wistar rats were randomized into three groups, including sham (n = 10), control (n = 10), and HIIT (n = 10). The experimental group underwent HIIT consisting of 2 - 8 repetitions of 4-min high-intensity intervals (85% - 90% peak speed) interspersed with low-intensity intervals (45% - 50% peak speed), performed five times/week over 12 weeks. Forty-eight hours after the last training session, animals' hearts were removed. The gene expressions of beta-catenin and glycogen synthase kinase-3-beta were analyzed by the RT-PCR method. The independent t-test was used for statistical analysis (P < 0.05).

Results: The results showed that the body weight was significantly lower in HIIT group (P = 0.029) and heart/body weight ratio were significantly higher in the intervention group than in the control group (P = 0.001). Also, beta-catenin gene expression were significantly higher in trained rats than the control group (P = 0.002). Regarding GSK3- β genes expression, although mean levels were lower in the trained group than the control, the differences were statistically insignificant (P = 0.71).

Conclusion: HIIT training, along with considerable reduction of body weight, increase the ratio of heart to body weight and cardiac hypertrophy. Also, these exercise training trigger cardiac hypertrophic signals by stimulating the Wnt signaling pathway and significantly increasing beta-catenin gene expression.

Keywords: High-Intensity Interval Training, Cardiac, Hypertrophy, Wnt Signaling Pathway

1. 1- Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education, Amin Police University, Tehran, Iran. Email: masoudasgharpour@gmail.com, ORCID: 0000-0001-9597-0816, 2. 2- Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Social Sciences, Imam Khomeini International University, Qazvin, Iran

*Email: pourrazi@soc.ikiu.ac.ir

