Received: 2024/6/10
Accepted: 2024/8/14
How to cite:
Afzali M, Kazemi A. The effect of HIIT before and after hindlimb suspension on the gene expression of MSTN and ActrIIB in skeletal muscle of male Wistar rats. EBNESINA 2024;26(3):37-49.
DOI: 10.22034/26.3.37

Original Article

The effect of HIIT before and after hindlimb suspension on the gene expression of MSTN and ActrIIB in skeletal muscle of male Wistar rats

Maryam Afzali[1], Abdolreza Kazemi[2]✉

Abstract

Background and aims: Exercise training is employed as a practical method to combat muscle atrophy. The purpose of this study was to investigate the effects of high-intensity interval training (HIIT) conducted before and after hindlimb suspension (HLS) on the gene expression of MSTN and ActRIIB in the skeletal muscle of male Wistar rats.

Methods: Thirty-two male rats, aged four to six months, were randomly divided into four groups (N=8 each): (1) control, (2) training-suspension-retraining, (3) non-training-suspension-retraining, and (4) training-suspension-non-training. The HIIT duration was five weeks, while the HLS lasted for two weeks. Gene expression levels were assessed using RT-PCR.

Results: A significant decrease in the expression of MSTN and ActRIIB was observed in the soleus muscle of the group (2) compared to the other groups ($p<0.05$). There was also a notable reduction in MSTN expression in the extensor digitorum longus (EDL) muscle among the experimental groups relative to the control group ($p<0.05$), with the group (2) showing a greater effect than the others. Additionally, a significant decline in ActRIIB expression in the EDL muscle of the group (2) was noted compared to the other groups ($p<0.05$). The group (3) also exhibited a significant decrease in ActRIIB expression in the EDL muscle compared to the control group ($p<0.05$).

Conclusion: The findings of this study suggest that the training-retraining approach (with HIIT) is particularly effective in mitigating muscle atrophy induced by HLS. These results highlight the HIIT training model as a highly efficient treatment method for preventing and reducing atrophy in rodent skeletal muscle.

Keywords: High Intensity Interval Training, Myostatin, ACTR-IIB, Hindlimb Suspension

1. MSc in exercise physiology, Department of Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, Vali-e-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan, Iran
2. Associate professor, Department of Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, Vali-e-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan, Iran

✉ Corresponding Author:
Abdolreza Kazemi
Address: Department of Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Vali-e-Asr University of Rafsanjan, Imam Khomeini Square, Rafsanjan, Iran
Tel: +98 (34) 31312336
E-mail: rkazami22@yahoo.com

OPEN ACCESS
Copyright© 2024. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://www.ebnesina.ajaums.ac.ir

مقاله تحقیقی

اثر یک دوره تمرین تناوبی شدید قبل و بعد از تعلیق اندام تحتانی بر بیان ژن‌های مایوستاتین و گیرنده اکتیوین نوع IIB در عضله اسکلتی موش‌های نر ویستار

مریم افضلی[۱]، عبدالرضا کاظمی[۲]✉

چکیده

زمینه و اهداف: تمرینات ورزشی به‌عنوان ابزاری برای کنترل آتروفی عضلانی استفاده می‌شوند. هدف این پژوهش، بررسی اثر یک دوره تمرین تناوبی شدید (HIIT) قبل و بعد از تعلیق اندام تحتانی بر بیان ژن‌های مایوستاتین (MSTN) و گیرنده اکتیوین نوع IIB (ActRIIB) در عضله اسکلتی موش‌های نر ویستار بود.

روش بررسی: تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر (چهار تا شش ماه) به‌طور تصادفی به چهار گروه هشت‌تایی (گروه (۱): کنترل؛ گروه (۲): تمرین-تعلیق-بازتمرین؛ گروه (۳): بی‌تمرین-تعلیق-بازتمرین؛ و گروه (۴): تمرین-تعلیق-بی‌تمرین) تقسیم شدند. طول مدت HIIT پنج هفته و طول مدت پروتکل تعلیق دو هفته بود. بیان ژن‌ها با استفاده از RT-PCR اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در بیان ژن‌های MSTN و ACTRIIB عضله نعلی گروه (۲) نسبت به سایر گروه‌ها کاهش معنی‌داری مشاهده شد ($p<۰/۰۵$). در بیان ژن MSTN عضله بازکننده طویل انگشتان گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری وجود داشت ($p<۰/۰۵$). این اثر در گروه (۲) نسبت به دیگر گروه‌ها بیشتر بود. کاهش معنی‌داری در بیان ژن ACTRIIB عضله بازکننده طویل انگشتان گروه (۲) نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده شد ($p<۰/۰۵$). در بیان ژن ACTRIIB عضله بازکننده طویل انگشتان گروه (۳) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری وجود داشت ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های پژوهش حاضر نشان از اثربخشی بیشتر تمرین-بازتمرینی (به روش HIIT) در مهار آتروفی عضلانی ناشی از تعلیق اندام تحتانی دارد. این یافته‌ها از مدل تمرینی HIIT به عنوان یک روش درمانی بسیار کارآمد در جهت پیشگیری و مهار آتروفی ناشی از بی‌حرکتی اندام در عضله اسکلتی مدل حیوانی حمایت می‌کند.

کلمات کلیدی: تمرین تناوبی شدید، مایوستاتین، گیرنده اکتیوین نوع IIB، تعلیق اندام تحتانی

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی کاربردی، دانشگاه ولی‌عصر(عج) رفسنجان، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه علوم ورزشی، رفسنجان، ایران
۲. دانشیار، دانشگاه ولی‌عصر(عج) رفسنجان، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه علوم ورزشی، رفسنجان، ایران

✉نویسنده مسئول: عبدالرضا کاظمی
آدرس: رفسنجان، میدان امام خمینی، دانشگاه ولی‌عصر(عج)، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه علوم ورزشی
تلفن: ۳۱۳۱۲۳۳۶ (۳۴) ۹۸+
ایمیل: rkazami22@yahoo.com

فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهاجا (سال بیست و ششم، شماره سوم، پاییز۱۴۰۳، مسلسل ۸۸)
تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۳/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۵/۲۴

همه حقوق مادی و معنوی این اثر به فصلنامه علمی پژوهشی ابن‌سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهاجا تعلق دارد.

مقدمه

عضلات اسکلتی که فراوان‌ترین بافت (۴۰ تا ۵۰٪ کل توده بدنی در افراد با وزن سالم) و ذخیره پروتئین در بدن انسان هستند، نه تنها حرکت را کنترل می‌کنند، بلکه برای تنفس، غذا خوردن، مصرف انرژی و هموستاز گلوکز، آمینو اسیدها و لیپیدها و همچنین برای حفظ کیفیت بالای زندگی ضروری هستند. به‌طور مداوم، سازگاری‌های متابولیکی که در عضلات اسکلتی رخ می‌دهد، به‌عنوان یک اصلاح‌کننده بیماری عمل می‌کنند. همچنین کیفیت توده عضلانی یک پیش‌بینی‌کننده مهم مرگ و میر در انسان است [۱].

در واقع، در طول فعالیت بدنی و ورزش یا تحریک هورمونی آنابولیک، عضلات رشد می‌کنند؛ زیرا پروتئین‌ها و اندامک‌های جدید در سیتوزول انباشته می‌شوند و حجم سلولی را افزایش می‌دهند، فرآیندی که هایپرتروفی نامیده می‌شود. از سوی دیگر، شرایط مخربی مانند سرطان، عفونت‌ها، دیابت، نارسایی اندام‌ها، یا بی‌تحرکی و عدم استفاده از عضلات باعث از دست دادن خالص پروتئین‌ها، اندامک‌ها و سیتوپلاسم می‌شود که کاهش حجم سلولی را در پی دارد. وضعیتی که به آن آتروفی عضلانی گفته می‌شود [۲]. زمانی که میزان تخریب پروتئین‌های عضلانی بیش از میزان تولید آن باشد، آتروفی عضلانی رخ می‌دهد. این شرایط می‌تواند کیفیت زندگی انسان را تحت تأثیر قرار دهد. همچنین آتروفی عضلانی با برخی از بیماری‌ها نظیر پوکی استخوان و دیابت در ارتباط است [۳]. علاوه بر این زمانی که به هر دلیلی و به‌صورت طولانی‌مدت از عضلات استفاده نمی‌شود آتروفی عضلانی رخ می‌دهد. محیط‌های بدون جاذبه، کاهش جریان خون بافت‌ها، تغذیه ناکافی، قطع عصب یک عضله و تعلیق اندام[1] به‌عنوان دلایل آتروفی عضلانی شناخته شده‌اند [۴].

فاکتورهای متعددی در رشد پروتئین‌های عضلانی دخیل هستند. مایوستاتین (MSTN)[2] یکی از اعضای خانواده TGF-β[3] است، که نقش تنظیمی بسیار مهمی در رشد توده عضلانی دارد [۵]. گیرنده اکتیوین نوع IIB (ActRIIB)[4] یک گیرنده سرین/ترئونین کیناز[5] است که با لیگاندهای متعددی از خانواده TGF-β مانند اکتیوین، MSTN، فاکتور تمایز رشد شماره ۱۱ (GDF11)[6] و پروتئین مورفوژنتیک استخوان شماره ۹[7] در تعامل است [۶]. در میان لیگاندهای ActRIIB، MSTN نقش مهمی در عضله اسکلتی انسان دارد. MSTN با اتصال به ActRIIB از پیشرفت چرخه سلولی جلوگیری می‌کند. همچنین چندین فرآیند کلیدی مرتبط با هایپرتروفی عضلانی را کاهش می‌دهد. در نمونه‌های حیوانی، نشان داده شده است که حذف ژن MSTN منجر به افزایش قدرت و هایپرتروفی عضلانی می‌شود. همچنین در مقایسه با موش‌های سالم، موش‌های فاقد MSTN یا ActRIIB، هایپرتروفی و هایپرپلازی عضلانی را نشان می‌دهند [۷]. این یافته‌ها نشان می‌دهد که به نظر می‌رسد سرکوب رشد عضلانی مستقل از MSTN وجود دارد که توسط ActRIIB وساطت می‌شود.

آتروفی عضله اسکلتی در صورت عدم استفاده طولانی‌مدت از عضله رخ می‌دهد. این پدیده می‌تواند به‌دلیل شرایطی مانند ریزگرانش[8]، سبک زندگی کم تحرک، استراحت طولانی‌مدت در در رختخواب، کاهش فعالیت بدنی پس از جراحی، بی‌حرکتی اندام و آسیب نخاعی رخ دهد. تعلیق اندام تحتانی یک مدل آزمایشگاهی برای شبیه‌سازی اثرات استراحت طولانی‌مدت و همچنین ریزگرانش فضایی بر روی سیستم اسکلتی عضلانی در جوندگان است [۸]. این مدل، یک جایگزین مناسب برای بررسی مکانیسم‌های مرتبط با آتروفی عضلانی است. نشان داده شده است که کاهش فعالیت بدنی سبب آتروفی عضلانی می‌شود و این شرایط می‌تواند بیان ژن‌های مرتبط با آتروفی

1. Limb suspension

2. Myostatin
3. Transforming growth factor beta
4. Activin receptor type-2B
5. Serine/threonine kinase
6. Growth differentiation factor 11
7. Bone morphogenetic protein 9
8. Microgravity

عضلانی را تحت تأثیر قرار دهد. گزارش شده است که بی‌تمرینی و یا کاهش فعالیت بدنی با افزایش بیان MSTN در تارهای عضلانی نوع II همراه است [۹]. برخی مطالعات حیوانی افزایش بیان MSTNmRNA را پس از یک تا ۱۰ روز تعلیق اندام تحتانی نشان داده است [۱۰]. با این حال در یک مطالعه انسانی، تغییری در بیان MSTN پس از ۱۴ روز بی‌حرکتی یک‌طرفه پا گزارش نشد [۱۱]. همچنین بیان ActRIIB ممکن است مسئول آتروفی انتخابی میوفیبریل ناشی از MSTN باشد که در زمان تعلیق اندام تحتانی مزمن مشاهده می‌شود [۱۲].

از سوی دیگر پژوهش‌ها نشان می‌دهد که تمرینات ورزشی، سازگاری‌های مفیدی در عضله اسکلتی ایجاد می‌کند. فعالیت‌های ورزشی یکی از مهمترین و مؤثرترین روش‌ها برای هایپرتروفی و کاهش آتروفی عضلانی در بسیاری از شرایط مانند بی‌تحرکی، سارکوپنیا، دیابت و دیگر بیماری‌ها است. خرمشاهی و همکاران در پژوهشی نشان دادند که پنج هفته تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT)[1] منجر به کاهش در بیان MAFbx[2] عضلانی در موش‌های صحرایی دیابتی شده و باعث کاهش آتروفی عضلانی می‌شود [۱۳]. یافته‌های پژوهش مداحی و همکاران نشان داد که بیان ژن‌های TWEAK[3] و Fn14[4] در اثر فعالیت کاهش‌یافته، افزایش می‌یابد. از سوی دیگر تمرین مقاومتی و تمرین ترکیبی باعث کاهش در بیان ژن‌های TWEAK و Fn14 شد. آنها بیان داشتند که احتمالاً حیوانات گروه تمرین مقاومتی و ترکیبی نسبت به گروه تمرین استقامتی، پاسخ آتروفیک کمتری به فعالیت کاهش‌یافته نشان می‌دهند [۱۴]. پژوهشگران از تمرینات ورزشی به‌عنوان ابزاری کاربردی و کم هزینه برای کاهش آتروفی عضلانی استفاده می‌کنند و پیشرفت‌های چشم‌گیری در شناسایی مکانیسم‌های مرتبط با آتروفی عضلانی به‌دست آورده‌اند، با این حال این مکانیسم‌ها به‌طور کامل درک نشده‌اند [۱۵].

در دهه‌های اخیر شکل جدیدی از تمرینات ورزشی معرفی شده است که تمرین تناوبی شدید یا HIIT[5] نام دارد. به‌طور کلی HIIT شامل دوره‌های استراحت فعال بین وهله‌های تمرینی با شدت بالا است. مطالعات مختلفی وجود دارد که گزارش می‌دهد HIIT می‌تواند پارامترهای فیزیولوژیک مختلفی را بهتر از هر برنامه ورزشی معمولی دیگری بهبود بخشد [۱۵، ۱۶]. با این حال در مورد تأثیر این شیوه تمرینی بر بیان ژن‌های MSTN و ActRIIB قبل و بعد از تعلیق اندام تحتانی اطلاعات زیادی در دسترس نیست؛ بنابراین و با توجه به پیچیدگی‌های موجود در آتروفی عضلانی (ساز و کارهای سلولی و مولکولی متفاوت، فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیک مختلف، سارکوپنیای مرتبط با سن)، که یک سندروم چندعاملی و همراه با بسیاری از بیماری‌هاست، برای درک بهتر ساز و کارهای درگیر در این رابطه و روش‌های درمانی برای مقابله با وضعیت‌ها و شرایط مرتبط با آتروفی عضلانی ناشی از بی‌تحرکی، هدف این پژوهش، بررسی اثر یک دوره HIIT قبل و بعد از تعلیق اندام تحتانی بر بیان ژن‌های MSTN و ActRIIB در عضله اسکلتی موش‌های صحرایی نر بود.

روش بررسی

تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر چهار تا شش ماه و وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم به‌عنوان نمونه‌های پژوهش در نظر گرفته شد. جهت آشنایی با محیط حیوان‌خانه، موش‌ها به‌مدت دو هفته در شرایط دمایی ۴±۲۲ درجه سانتی‌گراد و تحت چرخه ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی در آزمایشگاه حیوانات نگهداری و با غذای مخصوص و آب تغذیه می‌شدند. موش‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه هشت تایی تقسیم شدند. گروه‌بندی حیوانات به‌شرح زیر بود: گروه (۱): گروه کنترل، گروه (۲): گروه تمرین-تعلیق-بازتمرین، گروه (۳): گروه بی‌تمرین-تعلیق-بازتمرین و

1. High-intensity interval training
2. Muscle Atrophy F-box gene (Atrogin-1)
3. Tumor necrosis factor-related weak inducer of apoptosis
4. Fibroblast growth factor-inducible 14
5. High Intensity Interval Training

گروه (۴): گروه تمرین-تعلیق-بی‌تمرین. در این پژوهش بر روی حیوانات گروه کنترل، تنها پروتکل تعلیق اندام تحتانی اعمال شد. حیوانات گروه (۲)، قبل و بعد از اعمال پروتکل تعلیق اندام تحتانی در یک برنامه HIIT شرکت کردند. حیوانات گروه (۳)، تنها پس از اعمال پروتکل تعلیق اندام تحتانی در یک برنامه HIIT شرکت کردند. حیوانات گروه شماره چهار، تنها پیش از اعمال پروتکل تعلیق اندام تحتانی در یک برنامه HIIT شرکت کردند.

به‌منظور کاهش استرس و همچنین آشنایی حیوانات با دویدن روی تردمیل، یک برنامه تمرینی به‌مدت یک هفته با سرعت ۱۰ تا ۱۸ متر در دقیقه و مدت زمان ۱۰ دقیقه اجرا شد [۱۷]. سپس ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه آشناسازی، برای تعیین سرعت بیشینه موش‌ها به‌عنوان مبنای شدت تمرین، آزمون وامانده‌ساز انجام شد. این آزمون با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه شروع شد و به ازای هر سه دقیقه، سه متر بر سرعت آن اضافه می‌شد. زمان رسیدن به خستگی با عدم توانایی موش‌ها در دویدن، با وجود ایجاد محرک‌های مختلف مشخص شد. پس از مشخص شدن سرعت بیشینه در آزمون وامانده‌ساز، حیوانات گروه‌های تمرین در یک برنامه پنج هفته‌ای HIIT شرکت کردند. شدت برنامه HIIT بر اساس سرعت بیشینه به‌دست آمده در تمرین وامانده‌ساز طراحی شد. برنامه HIIT به‌مدت پنج هفته و پنج جلسه در هفته اجرا شد. در آغاز، تمرین با شدتی برابر با ۸۰٪ سرعت بیشینه آزمون وامانده‌ساز شروع و در هفته دوم نیز همین شدت حفظ شد. در هفته سوم شدت تمرین به ۹۰٪ سرعت بیشینه آزمون وامانده‌ساز افزایش یافت و در دو هفته پایانی با شدت ۱۰۰٪ سرعت بیشینه آزمون وامانده‌ساز ادامه یافت (جدول ۱). هر تناوب شامل دو دقیقه فعالیت با فواصل استراحتی فعال دو دقیقه‌ای همراه بود. شدت فعالیت در تناوب‌های آهسته بین ۶۰-۵۰٪ سرعت بیشینه دویدن موش‌ها در نظر گرفته شد. هفته اول شامل پنج وهله تمرینی بود که در دو هفته پایانی به هشت وهله رسید. همچنین، در پایان هفته‌های دوم و چهارم آزمون وامانده‌ساز

جدول ۱- پروتکل تمرینی مورد استفاده در پژوهش (HIIT)

هفته	۱	۲	۳	۴	۵
وهله‌های فعالیت در هر جلسه	۵	۶	۷	۸	۸
فعالیت: استراحت (دقیقه)	۲:۲	۲:۲	۲:۲	۲:۲	۲:۲
شدت فعالیت در تناوب سریع (درصد سرعت بیشینه)	٪۸۰	٪۸۰	٪۹۰	٪۱۰۰	٪۱۰۰
شدت فعالیت در تناوب آهسته (درصد سرعت بیشینه)	٪۶۰	٪۶۰	٪۵۰	٪۵۰	٪۵۰
میانگین سرعت در هفته (درصد سرعت بیشینه)	٪۷۰	٪۷۰	٪۷۰	٪۷۵	٪۷۵
میزان فعالیت در هفته (دقیقه)	۱۰۰	۱۲۰	۱۴۰	۱۶۰	۱۶۰
تعداد جلسات در هفته	۵	۵	۵	۵	۵

مجدداً انجام شد و سرعت دویدن روی تردمیل بر اساس مقادیر جدید آزمون تعیین شد [۱۸].

برای بدون بار کردن اندام تحتانی از روش تعلیق اندام تحتانی، با استفاده از روش ژانگ و همکاران استفاده شد. بر اساس این روش با استفاده از چسب‌های ارتوپدی و حلقه فلزی، یک سوم انتهایی دم حیوان به میله‌های فلزی بالای قفس متصل شد. ارتفاع تعلیق به اندازه‌ای بود که اندام‌های تحتانی حیوان با هیچ سطح حمایتی تماس پیدا نکند. دست‌های حیوان برای حرکت و دسترسی آزادانه به غذا و آب با کف قفس تماس داشتند. طول مدت تعلیق اندام تحتانی، دو هفته بود [۱۹].

۴۸ ساعت پس از اتمام پروتکل، حیوانات با استفاده از کلروفرم بیهوش و بلافاصله وزن‌کشی شدند. با استفاده از تیغ جراحی استریل‌شده، برشی در قسمت ساق پای حیوان ایجاد و عضلات نعلی و بازکننده طویل انگشتان با قطع تاندون پروگزیمال و دیستال جدا شدند. بافت‌های موردنظر با ترازوی آزمایشگاهی (دقت ۰/۰۰۰۱؛ مدل GR200 ساخت شرکت AND کشور ژاپن) وزن‌کشی و بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد و تا انجام آزمایشات سلولی و مولکولی در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

جهت استخراج RNA و سنتز cDNA، حدود ۵۰ میلی‌گرم بافت عضله نعلی و بازکننده طویل انگشتان برای استخراج total RNA، به نسبت یک به ۱۰ در معرف کیازول هموژن گردید. جهت جداکردن اجزاء پروتئینی، محصول در دمای چهار درجه سانتیگراد، ۱۰ دقیقه، ۱۲۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شده و سپس به نسبت یک به ۰/۵ با کلروفرم مخلوط و به‌مدت ۱۵ ثانیه به‌شدت تکان داده شد. سپس در دمای چهار درجه سانتیگراد، ۱۵ دقیقه، ۱۲۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شد تا

بخش معدنی و آبی از هم جدا شدند. در ادامه، بخش حاوی RNA برداشته شد و با نسبت یک به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق قرار داده شد و سپس در دمای چهار درجه سانتیگراد، به‌مدت ۱۰ دقیقه، ۱۲۰۰۰g سانتریفوژ شد. در ادامه، پلت‌های حاوی RNA را در اتانول شستشو داده و در ۲۰ میکرولیتر آب RNAS-Free حل شد. همچنین غلظت RNA با استفاده از دستگاه اپندورف آلمانی مورد سنجش قرار گرفت و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا دو به‌عنوان خلوص مطلوب تعریف شد. سنتز cDNA با استفاده از یک میکروگرم از RNA و به‌وسیله کیت سنتز cDNA ساخت فرمنتاز[1] و آنزیم مخصوص[2] انجام گرفت.

اندازه‌گیری سطوح بیان ژن‌های MSTN و ActRIIB به‌وسیله روش کمی Real time-PCR با استفاده از پریمیکس سایبر گرین II ساخت آمریکا انجام شد. مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر و هر واکنش به‌صورت تکراری انجام گرفت. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات ژن‌ها در بانک ژنی NCBI[3] و توسط شرکت ماکروژن کشور کره انجام شد. توالی پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش در جدول ۲ گزارش شده است. همچنین ژن GAPDH به‌عنوان ژن کنترل درنظر گرفته شد. برنامه دمایی مورد استفاده در Real time-PCR شامل: ۹۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۰ دقیقه، ۹۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به‌مدت یک دقیقه (تکرار ۴۰ چرخه) بود. میزان بیان ژن‌های موردنظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ اندازه‌گیری شد [۲۰].

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر بر اساس اصول اخلاقی و دستورالعمل‌های بهداشتی کار با حیوانات در دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان انجام شد.

جدول ۲- توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

نام ژن	سکانس پرایمر
r-ACTRIIB-f	cACAGCGATCCCCAGAGAAGG
r-ACTRIIB-r	CACAGCGATCCCCAGAGAAGG
r-GAPDH-f	AGGTCGGTGTGAACGGATTTG
r-GAPDH-r	TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA
r-MSTN-f	AGACTTTGGATGGGACTGGA
r-MSTN-r	AAGGGGAGACATTTTTGTTGG

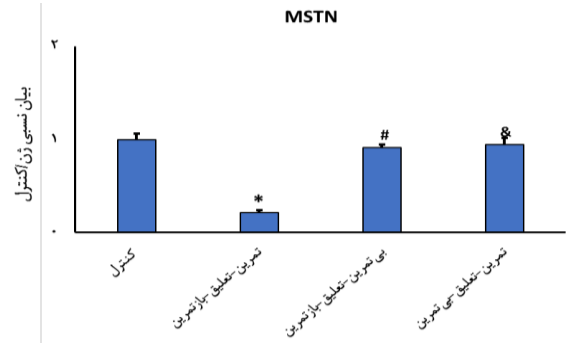
تجزیه و تحلیل آماری

جهت بررسی طبیعی بودن داده‌ها و نیز همگن بودن واریانس‌ها به‌ترتیب از آزمون‌های آماری کولموگروف-اسمیرنوف و لون استفاده گردید و شرط طبیعی بودن داده‌ها ($p>۰/۰۵$) و همگن بودن واریانس‌ها ($p>۰/۰۵$) تأیید شد. برای تعیین تفاوت میان متغیرهای پژوهش از آزمون تحلیل واریانس و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمامی تحلیل‌های آماری با نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. سطع معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

یافته‌های به‌دست آمده از تحلیل‌های آماری نشان داد که بین گروه‌های پژوهش در بیان ژن MSTN در عضله نعلی تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($F=۱۶۶/۵$) ($p=۰/۰۰۰۱$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در بیان ژن MSTN در گروه تمرین-تعلیق-بازتمرین نسبت به سایر گروه‌ها کاهش معنی‌داری وجود دارد ($p<۰/۰۵$) (نمودار ۱).

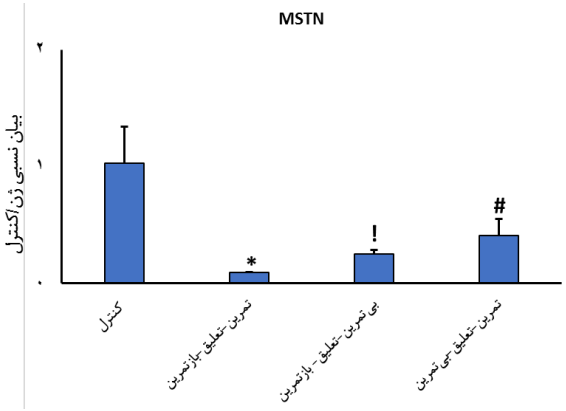
همچنین بین گروه‌های پژوهش در بیان ژن MSTN در عضله بازکننده طویل انگشتان تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($F=۱۷/۰۸$ و $p=۰/۰۰۰۸$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد



نمودار ۱- تغییرات بیان ژن MSTN در عضله نعلی

* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل
& و # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین-تعلیق-بازتمرین

1. RevertAid First Strand CDNA Synthesis Kit ferm
2. M-MuLV Reverse Transcriptase
3. National Center for Biotechnology Information



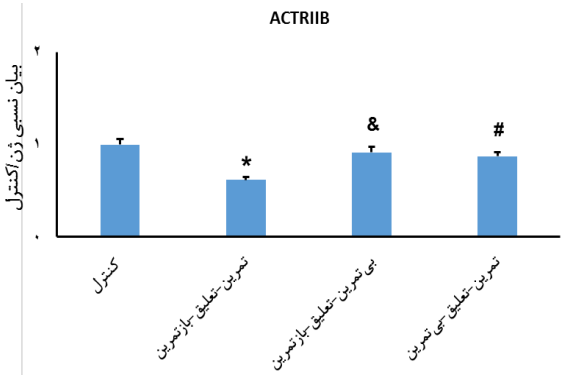
نمودار ۲- تغییرات بیان ژن MSTN در عضله بازکننده طویل انگشتان

* و ! و # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل

که در بیان ژن MSTN در گروه‌های تجربی (گروه‌های تمرین-تعلیق-بازتمرین و بی‌تمرین-تعلیق-بازتمرین و تمرین-تعلیق-بی‌تمرین) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری وجود دارد (p<۰/۰۵) (نمودار ۲).

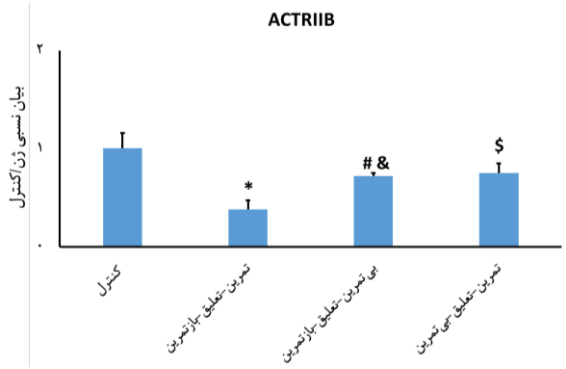
علاوه بر این یافته‌های به‌دست آمده از تحلیل‌های آماری نشان داد که بین گروه‌های پژوهش در بیان ژن ActRIIB در عضله نعلی تفاوت معنی‌داری وجود دارد (F=۳۰/۳۹ و p=۰/۰۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در بیان ژن ActRIIB در گروه تمرین-تعلیق-بازتمرین نسبت به سایر گروه‌ها کاهش معنی‌داری وجود دارد (p<۰/۰۵) (نمودار ۳).

همچنین بین گروه‌های پژوهش در بیان ژن ActRIIB در عضله بازکننده طویل انگشتان تفاوت معنی‌داری وجود داشت (F=۱۹/۲ و p=۰/۰۰۰۵). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که در بیان ژن ActRIIB در گروه‌های تمرین-تعلیق-بازتمرین و بی‌تمرین-تعلیق-بازتمرین نسبت به گروه کنترل



نمودار ۳- تغییرات بیان ژن ACTRIIB در عضله نعلی

* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل
& و # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین-تعلیق-بازتمرین



نمودار ۴- تغییرات بیان ژن ACTRIIB در عضله بازکننده طویل انگشتان

* و & نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل
$ و # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین-تعلیق-بازتمرین

کاهش معنی‌داری وجود دارد (p<۰/۰۵). در بیان ژن ActRIIB در گروه تمرین-تعلیق-بازتمرین با گروه‌های بی‌تمرین-تعلیق-بازتمرین و تمرین-تعلیق-بی‌تمرین نیز کاهش معنی‌داری مشاهده شد (p<۰/۰۵) (نمودار ۴).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تعلیق اندام تحتانی می‌تواند منجر به افزایش نامتعارف در بیان ژن‌های MSTN و ActRIIB شود. در بیان ژن‌های MSTN و ActRIIB در عضله نعلی (به‌عنوان عضله کند انقباض) گروه تمرین-تعلیق-بازتمرین نسبت به سایر گروه‌های پژوهش کاهش معنی‌داری مشاهده شد. همچنین در بیان ژن MSTN در عضله بازکننده طویل انگشتان (به‌عنوان عضله تند انقباض) گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری وجود داشت. این اثر در گروه تمرین-تعلیق-بازتمرین نسبت به دیگر گروه‌ها بیشتر بود. علاوه بر این کاهش معنی‌داری در بیان ژن ActRIIB در عضله بازکننده طویل انگشتان گروه تمرین-تعلیق-بازتمرین نسبت به سایر گروه‌ها مشاهده شد. همچنین در بیان ژن ActRIIB در عضله بازکننده طویل انگشتان گروه بی‌تمرین-تعلیق-بازتمرین نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری وجود داشت. این یافته‌ها نشان از اثربخشی بیشتر تمرین-بازتمرینی در مهار آتروفی عضلانی ناشی از تعلیق اندام تحتانی دارد.

در پژوهش حاضر برای نخستین بار اثر یک دوره HIIT

پیش و پس از تعلیق اندام تحتانی بر بیان ژن‌های MSTN وActRIIB در عضلات نعلی و بازکننده طویل انگشتان موش‌های صحرایی نر مورد ارزیابی قرار گرفت و این امر مقایسه نتایج پژوهش را با سایر پژوهش‌ها دشوار می‌کند، با این حال در ادامه نتایج برخی پژوهش‌های مشابه آورده می‌شود. در پژوهش قبلی در بررسی تأثیر یک دوره بی‌تمرینی و بازتمرینی بر بیان ژن‌های ATF4[1] و P53 (ژن‌های مرتبط با آتروفی عضلانی) در عضله پلانتاریس موش صحرایی نر پس از تعلیق اندام تحتانی نشان دادیم که تعلیق اندام تحتانی ممکن است منجر به افزایش نامتعارف در بیان ژن های ATF4 و P53 شود، زیرا در نتیجه انجام یک دوره تمرین مقاومتی (پیش از تعلیق، پس از تعلیق و پیش و پس از تعلیق)، بیان ژن‌های ATF4 وP53 کاهش یافت. همچنین در گروه تمرین–تعلیق–بازتمرینی نسبت به گروه بی‌تمرین–تعلیق–بازتمرینی کاهش بیشتری در بیان ژن ATF4 مشاهده شد، که ممکن است به دلیل اثربخشی بیشتر تمرین–بازتمرینی باشد. در مجموع این یافته‌ها از تمرین مقاومتی به عنوان یک ابزار بسیار کارآمد در جهت پیشگیری و مهار آتروفی ناشی از بی‌حرکتی اندام در عضله اسکلتی مدل حیوانی حمایت می‌کند [۲۱]. مداحی و همکاران در بررسی تأثیر کاهش فعالیت بدنی پس از تمرینات مقاومتی، استقامتی و ترکیبی بر بیان ژن‌های MuRF-1 وAtrogin-1 که نشانگرهای معتبری برای آتروفی عضلانی هستند، نشان دادند که میزان بیان ژن MuRF-1 در گروه تمرین ترکیبی/کاهش فعالیت بدنی و گروه تمرین مقاومتی/کاهش فعالیت بدنی نسبت به گروه کنترل/کاهش فعالیت بدنی به‌طور معناداری کمتر است. ازسوی‌دیگر، در مورد ژنAtrogin-1، تنها گروه تمرین ترکیبی/کاهش فعالیت بدنی نسب به گروه کنترل/کاهش فعالیت بدنی کاهش معناداری داشت. با توجه به این یافته‌ها به‌نظر می‌رسد موش‌هایی که در برنامه تمرینی آنها تمرین مقاومتی بود، نسبت به گروهی که تنها تمرین استقامتی انجام دادند در برابر آتروفی ناشی از کاهش فعالیت بدنی مقاوم‌تر هستند [۲۲]. سئوتا[2] و همکاران در پژوهشی، تنظیم سلولی و مولکولی بازتمرینی عضلانی (چهار هفته تمرین مقاومتی) را در افراد جوان و مسن پس از دو هفته آتروفی عضلانی ناشی از بی‌حرکتی بررسی کردند. آنها اندازه‌های مربوط به محیط میوفیبریل‌ها، سلول‌های ماهواره‌ای +Pax7 مرتبط با تارهای عضلانی نوع I و نوع II، و همچنین تجزیه و تحلیل بیان ژن‌های کلیدی رشد عضلانی و رونویسی مرتبط با محیط عضلات اسکلتی را پس از دو هفته بی‌حرکتی و سه روز بعد از انجام چهار هفته بازتمرینی ارزیابی کردند. نتایج آنها نشان داد که در آزمودنی‌های جوان محیط میوفیبریل و تعداد سلول‌های +Pax7 افزایش یافت و سلول‌های +Pax7 بیشتری در تارهای نوع II نسبت به افراد مسن داشتند. همچنین سطوح بیان میوستاتین در آزمودنی‌های جوان نسبت به مسن‌ترها کاهش یافت. در سایر متغیرهای رشدی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های پژوهش مشاهده نشد. بر این اساس، کاهش رشد مجدد عضلانی پس از بی‌حرکتی در افراد مسن با واکنش کمتری در تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای در ترکیب با تنظیم ویژه (وابسته به سن) میوستاتین همراه بود [۲۳]. لی[3] و همکاران تأثیر سابقه تمرین مقاومتی و بازتمرینی بر تسهیل هایپرتروفی و ویژگی‌های انقباضی عضلات اسکلتی را پس از یک دوره بی‌تمرینی طولانی مدت در موش‌های صحرایی بررسی کردند. نتایج آنها نشان داد که سابقه تمرینات مقاومتی، هایپرتروفی عضلانی ناشی از بازتمرینی را به‌دنبال یک دوره بی‌تمرینی طولانی مدت تسهیل می‌کند، با این حال در ویژگی‌های انقباضی عضلات اسکلتی تفاوتی مشاهد نشد [۲۴]. کمپبل[4] و همکاران در پژوهشی به بررسی سازگاری‌های عملکردی و ساختاری عضلات اسکلتی در پاسخ به بی‌تحرکی و بازتمرینی پرداختند. نتایج آنها نشان داد که کاهش نیروی

1. Activating transcription factor 4

2. Suetta
3. Lee
4. Campbell

عضلانی ناشی از سه هفته بی‌تحرکی در انسان عمدتاً با آتروفی عضلانی و با کاهش محتوای میوزین همراه است و تمام این تغییرات عصبی عضلانی ایجاد شده پس از مداخله تمرین مقاومتی به‌مدت سه هفته به‌طور کامل ترمیم می‌شود [۲۵]. نعمتی و همکاران در پژوهشی به بررسی اثر شدت‌های مختلف تمرین استقامتی تناوبی قبل از تعلیق اندام تحتانی بر آتروفی عضلانی و بیان PGC-1α4[1]، P70S6K[2]، TAZ[3] و YAP[4] در عضله نعلی پرداختند. با توجه به نتایج پژوهش آنها به‌نظر می‌رسد که تمرینات استقامتی تناوبی قبل از تعلیق اندام تحتانی ممکن است به کاهش شاخص‌های آتروفی عضلانی ناشی از بی‌حرکتی کمک کند. همچنین تمرینات شدیدتر ممکن است اثرات محافظتی قوی‌تری در عضله داشته باشد چرا که با بیان بالاتر ژن‌های PGC-1α4، P70S6K و TAZ همراه بود [۲۶]. با توجه به یافته‌های به‌دست آمده از پژوهش‌های انجام شده در زمینه تأثیر بی‌تمرینی و بازتمرینی بر ساختار عضله و ژن‌های مرتبط با آتروفی و هایپرتروفی عضلانی، می‌توان گفت که بی‌تحرکی و بی‌تمرینی باعث ایجاد آتروفی عضلانی می‌شود و از سوی دیگر بازتمرینی این روند را معکوس می‌کند. همچنین سابقه تمرینی افراد در این زمینه اثرات بسیار مثبتی دارد و با آتروفی ناشی از بی‌تمرینی مقابله می‌کند.

آتروفی عضله اسکلتی ناشی از بی‌حرکتی یک بیماری شایع و جدی است، اما مکانیسم‌های مولکولی آن به‌خوبی شناخته نشده است. بی‌تحرکی طولانی مدت باعث کاهش اندازه و قدرت عضلات می‌شود. این سازگاری توسط تعدادی از عوامل مولکولی از جمله MSTN کنترل می‌شود. MSTN ابتدا باید به داخل گردش خون ترشح شود و سپس به گیرنده ActRIIB متصل شود تا اثر آتروفیک خود را اعمال کند. ActRIIB یک گیرنده سرین/ترئونین کیناز است که با لیگاندهای متعددی از خانواده TGF-β مانند اکتیوین، GDF11، پروتئین مورفوژنتیک استخوان شماره ۹ و MSTN در تعامل است [۶]. مجموعه لیگاند و ActRIIB، گیرنده اکتیوین نوع یک را برای تشکیل یک کمپلکس هگزامری به‌کار می‌گیرد. این کمپلکس باعث فعال کردن سیگنال‌دهی Smad می‌شود. Smad، سیگنال پایین‌دست مسیر ActRIIB است [۲۷]. در میان لیگاندهای ActRIIB، MSTN نقش مهمی در عضله اسکلتی انسان دارد. MSTN با اتصال به ActRIIB و از طریق فعال‌سازی مسیر TGF-β از پیشرفت چرخه سلولی جلوگیری می‌کند [۲۸]. برخی یافته‌ها نشان می‌دهد که آتروفی انتخابی نوع تار عضلانی که به دنبال تعلیق اندام تحتانی رخ می‌دهد، مربوط به عملکرد MSTN است که از طریق بیان متفاوت گیرنده ActRIIB توسط تارهای عضلانی انجام می‌شود [۱۲]. از دیگر ساز و کارهای مرتبط با ایجاد آتروفی عضلانی ناشی از بی‌حرکتی (تعلیق اندام) می‌توان به تعامل ATF4 و p53 اشاره کرد. نشان داده شده است که ATF4 به آتروفی عضلانی ناشی از تعلیق اندام کمک می کند [۲۹] و p53 به عنوان یک واسطه کلیدی مستقل از ATF4 در این رابطه نقش دارد. p53 و ATF4 به‌طور مشترک بیان p21[5] را در هنگام بی‌حرکتی القاء می‌کنند که منجر به آتروفی عضلانی می‌شود [۳۰].

علاوه بر این در آتروفی ناشی از بی‌تحرکی، مسیر AKT-mTOR[6] یکی از مسیرهای بسیار مهم است. همچنین از آنجایی که IGF-1[7] از طریق مسیر AKT-mTOR نقش مهمی در تولید پروتئین‌های عضلانی دارد، کاهش آن می‌تواند منجر به آتروفی شود. از سوی دیگر، مهار مسیر IGF1-PI3K-AKT با افزایش بیان ژن‌های MuRF-1 و MAFbx در ارتباط است [۳۱]. AKT در شرایط آنابولیک می‌تواند منجر به فسفریله شدن FoxO[8] و مهار آتروفی عضلانی شود. از سوی دیگر در شرایط کاتابولیک، AKT

1. peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha 4
2. Ribosomal protein S6 kinase beta-1
3. PDZ-binding motif
4. Yes-associated protein

5. Cyclin-dependent kinase inhibitor 1
6. Protein kinase B-Mammalian target of rapamycin
7. Insulin-like growth factor 1
8. The forkhead box, subgroup O

غیرفعال شده و FoxO به شکل دفسفریله خود برمی‌گردد. این فرآیند منجر به فعال‌سازی ژن‌های مرتبط با مرگ سلولی می‌شود. همچنین بیش‌فعالی FoxO با افزایش MAFbx و MuRF-1[1] منجر به آتروفی می‌شود [۳۲]. نشان داده شده است که MSTN می‌تواند فعال‌سازی مسیر AKT-FOXO-MTOR را مهار کند و این یکی دیگر از مسیرهای تنظیم آتروفی عضلانی است [۳۳].

سایتوکاین‌های التهابی که با فعال‌سازی مسیرهای کاتابولیک، مهار فعالیت عوامل رشدی و کاهش ظرفیت بازسازی توده عضلانی باعث آتروفی عضلانی می‌شوند، از دیگر مسیرهای پیامرسانی مهم در این زمینه هستند. TWEAK از اعضای خانواده TNF-α است که به‌واسطه گیرنده Fn14 آتروفی عضلانی را تحریک می‌کند [۲۰]. مسیر TWEAK/Fn14 با فعال‌سازی TRAF-6[2] و به‌دنبال آن، NF-κB[3] منجر به بیان افزایش‌یافته MuRF-1 و ایجاد آتروفی عضلانی می‌شود [۳۴]. پروتئولیز با واسطه یوبی‌کوئیتین[4] یکی از مشخصه‌های آتروفی عضلات اسکلتی است که در پاسخ به عوامل رشد منفی از جمله MSTN آشکار می‌شود. MSTN به‌عنوان یک تنظیم‌کننده منفی قوی میوژنز توصیف شده است. سطوح بالای MSTN در گردش خون منجر به تنظیم افزایشی لیگازهای E3 ویژه عضلانی مانند Atrogin-1 و MuRF1 می‌شود [۳۵].

اختلال در عملکرد میتوکندریایی از دیگر ساز و کارهای درگیر در آتروفی عضلانی است. در بسیاری از شرایط کاتابولیک، کنترل کیفیت میتوکندری‌ها و پروتئین‌های همجوشی و شکافت میتوکندریایی[5] به‌درستی تنظیم نمی‌شوند. حذف پروتئین فیوژن OPA1[6] یا پروتئین جزء شکافت DRP1[7] در مدل حیوانی، تحلیل عضلانی را نشان می‌دهد. نشان داده شده است که مهار حاد OPA1 باعث استرس اکسیداتیو، پاسخ التهابی سیستمیک، پیری زودرس بافت و آتروفی عضلانی شده و در مجموع باعث مرگ حیوانات می‌شود [۳۶]. در این رابطه گزارش شده است که کاهش MSTN منجر به تغییر در فسفوریلاسیون اکسیداتیو میتوکندری، فعالیت چرخه کربس و تولید ATP در عضلات اسکلتی می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد که MSTN ممکن است یک تنظیم‌کننده بسیارمهم هموستاز انرژی میتوکندریایی باشد [۳۷].

نشان داده شده است که HIIT از طریق ساز و کارهای مختلفی می‌تواند با آتروفی عضلانی مقابله کند. HIIT اثرات جامعی بر ظرفیت ورزشی و متابولیسم عضلات اسکلتی دارد. HIIT باعث رشد عضله می‌شود، از آتروفی عضلانی جلوگیری می‌کند و عملکرد حرکتی را از طریق فسفوریلاسیون mTOR و RpS6[8] و القای بیان PGC-1α، که برای بایوژنز میتوکندری میتوکندری بسیار مهم است، بهبود می‌بخشد [۳۸]. طیبی و همکاران در پژوهشی نشان دادند که بیان ژن Rcan-1[9] و Mir-23a (عامل بالادستی سیگنال‌دهی آتروفی عضلانی) در عضله پلانتاریس موش‌های مسن کاهش می‌یابد و منجر به تخریب بیشتر در عضله اسکلتی به دلیل افزایش سن می‌شود. از سوی دیگر اجرای شش هفته HIIT این فرآیندها را معکوس می‌کند. آنها همچنین عنوان کردند که به نظر می‌رسد HIIT می‌تواند آتروفی عضلانی وابسته به افزایش سن را بهبود بخشد و این از طریق فاکتورهای سیگنالینگ کلسینورین و تعدیل گونه‌های فعال اکسیژن اتفاق می‌افتد [۳۹]. همچنین گزارش شده است که HIIT می‌تواند مسیر mTOR را فعال کند، بیان پروتئین‌های MuRF-1 و MAFbx را تغییر دهد و جریان اتوفاژیک در عضله نعلی موش‌های میانسال را افزایش دهد. این یافته‌ها در کنار یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهد که

1. Muscle Ring-Finger Protein-1
2. Tumor necrosis factor receptor associated factor 6
3. Nuclear factor kappa B
4. Ubiquitin
5. Mitochondrial fusion and fission proteins
6. Optic atrophy 1
7. Dynamin-related protein 1
8. Ribosomal Protein S6
9. Regulator of calcineurin 1

HIIT ممکن است یک استراتژی ورزشی مؤثر برای ارتقای سلامت در عضلات اسکلتی باشد [۴۰].

از محدودیت‌های این پژوهش می‌توان به ارزیابی تنها دو ژن از ژن‌های مرتبط با آتروفی ناشی از بی‌تحرکی (ژن‌های MSTN و ActRIIB) اشاره کرد که پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی این محدودیت مورد توجه قرار گیرد و به ارزیابی سایر ژن‌های مرتبط با آتروفی عضلانی (MAFbx، MuRF1، FoxO1، ATF4، و P53 و...) پرداخته شود. همچنین از دیگر محدودیت‌های این پژوهش عدم اندازه‌گیری میزان پروتیئن ژن‌های مورد نظر بود، چرا که اندازه‌گیری میزان پروتئین نسبت به بیان ژن، شاخص مناسب‌تری است.

یافته‌های پژوهش حاضر نشان از اثربخشی بیشتر تمرین-بازتمرینی در مهار آتروفی عضلانی ناشی از تعلیق اندام تحتانی دارد. به هر حال این یافته‌ها از مدل تمرینی HIIT به‌عنوان یک روش درمانی بسیار کارآمد در جهت پیشگیری و مهار آتروفی ناشی از بی‌حرکتی اندام در عضله اسکلتی مدل حیوانی حمایت می‌کند. اگرچه، هنوز تحقیقات حیوانی و انسانی بیشتری در این زمینه مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از یافته‌های پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد نویسنده اول مصوب دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان است که با کد IR.RUMS.REC.1400.262 به تأیید کمیته اخلاق در پژوهش این دانشگاه رسیده است. بدین‌وسیله از تمامی کسانی که در این پژوهش ما را یاری کردند تقدیر و تشکر می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

سهم نویسندگان

همه نویسندگان در ایده‌پردازی و انجام طرح، همچنین نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بوده‌اند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

منابع مالی

در این پژوهش از هیچ ارگانی کمک مالی دریافت نگردید.

References

1. Baskin KK, Winders BR, Olson EN. Muscle as a "mediator" of systemic metabolism. Cell Metabolism. 2015;21(2):237-248. doi:10.1016/j.cmet.2014.12.021
2. Sartori R, Romanello V, Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. Nature Communications. 2021;12(1):1-12. doi:10.1038/s41467-020-20123-1
3. Fanzani A, Conraads VM, Penna F, Martinet W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: An update. Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle. 2012;3(3):163-179. doi:10.1007/s13539-012-0074-6
4. Hodges P, Holm AK, Hansson T, Holm S. Rapid atrophy of the lumbar multifidus follows experimental disc or nerve root injury. Spine 2006;31(25):2926-2933. doi:10.1097/01.brs.0000248453.51165.0b
5. Asad M, Vakeli J. The Effect of concurrent (resistance and endurance) training on plasma myostatin levels in obese non-athlete men. Journal of Sport Biosciences. 2013;4(15):77-89. [Persian] doi:10.22059/jsb.2013.29779
6. Wakefield LM, Hill CS. Beyond TGFβ: Roles of other TGFβ superfamily members in cancer. Nature Reviews Cancer. 2013;13(5):328-341. doi:10.1038/nrc3500
7. Lawlor MW, Read BP, Edelstein R, Yang N, Pierson CR, Stein MJ, et al. Inhibition of activin receptor type IIB increases strength and lifespan in myotubularin-deficient mice. The American Journal of Pathology. 2011;178(2):784-793. doi:10.1016/j.ajpath.2010.10.035
8. Morey-Holton E, Globus RK, Kaplansky A, Durnova G. The hindlimb unloading rat model: literature overview, technique update and comparison with space flight data. Advances in Space Biology and Medicine. 2005;10:7-40. doi:10.1016/s1569-2574(05)10002-1
9. Jespersen JG, Nedergaard A, Andersen LL, Schjerling P, Andersen JL. Myostatin expression during human muscle hypertrophy and subsequent atrophy:Increased myostatin with detraining. Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports. 2011;21(2):215-223. doi:10.1111/j.1600-0838.2009.01044.x

10. Carlson CJ, Booth FW, Gordon SE. Skeletal muscle myostatin mRNA expression is fiber-type specific and increases during hindlimb unloading. The American Journal of Physiology. 1999;277(2 Pt 2):R601-R606. doi:10.1152/ajpregu.1999.277.2.r601
11. Jones SW, Hill RJ, Krasney PA, O'Conner B, Peirce N, Greenhaff PL. Disuse atrophy and exercise rehabilitation in humans profoundly affects the expression of genes associated with the regulation of skeletal muscle mass. FASEB Journal. 2004;18(9):1-27. doi:10.1096/fj.03-1228fje
12. Babcock LW, Knoblauch M, Clarke MS. The role of myostatin and activin receptor IIB in the regulation of unloading-induced myofiber type-specific skeletal muscle atrophy. Journal of Applied Physiology. 2015;119(6):633-642. doi:10.1152/japplphysiol.00762.2014
13. Khoramshahi S, Kordi Mr, Delfan M, Gaeini A, Safa M. Effect of five weeks of high-intensity interval training on the expression of mir-23a and Atrogin-1 in gastrocnemius muscles of diabetic male rats. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2017;18(5):361-367. [Persian]
14. Gharakhanlou R, Madahi M, Azarbayjani MA. The effect of decreased physical activity on the expression of muscle atrophy-related genes after resistance, endurance and combined exercise training. Journal of Sports and Biomotor Sciences. 2021;13(26):1-11. [Persian] doi:10.22034/sbs.2021.161246
15. Özçatal Y, Akat F, Tatar Y, Fıçıcılar H, Serdaroğlu B, Topal Çelikkan F, Baştuğ M. Effects of high-intensity interval training (HIIT) on skeletal muscle atrophy, function, and myokine profile in diabetic myopathy. Cytokine. 2023;169:156279. doi:10.1016/j.cyto.2023.156279
16. Sawyer BJ, Tucker WJ, Bhammar DM, Ryder JR, Sweazea KL, Gaesser GA. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on endothelial function and cardiometabolic risk markers in obese adults. Journal of Applied Physiology. 2016;121(1):279-288. doi:10.1152/japplphysiol.00024.2016
17. Malekipooya M. Response of acute incremental aerobic activity along with electrical stimulation on some markers of angiogenesis in Isoproterenol induced rats. EBNESINA. 2024;26(1):28-37. doi:10.22034/26.1.28
18. Thomas C, Bishop D, Moore-Morris T, Mercier J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. 2007;293(4):E916-E922. doi:10.1152/ajpendo.00164.2007
19. Zhang BT, Yeung SS, Liu Y, Wang HH, Wan YM, Ling SK, et al. The effects of low frequency electrical stimulation on satellite cell activity in rat skeletal muscle during hindlimb suspension. BMC Cell Biology. 2010;11:1-9. doi:10.1186/1471-2121-11-87
20. Aghmashe R, Alavi-Naeini A, Mirzaei K, Yekaninejad M. Relationship between dietary patterns and moderate frailty syndrome in elderly. Iranian Journal of Nutrition Sciences and Food Technology. 2017;12(3):19-28. [Persian]
21. Zain al-Dini Raviz F. The effect of detraining and retraining on the gene expression of ATF4 and P53 in rat plantaris muscle after hindlimb suspension. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2024;23(4): [Persian] doi:10.22118/jsmj.2024.448135.3464
22. Madahi M, Gharakhanlou R, Kazemi A, Azarbayjani MA. Effect of reduced physical activity on Murf-1 and Atrogin-1 gene expression in soleus muscle of wistar rats following endurance, resistance and combined training. The Scientific Journal of Rehabilitation Medicine. 2022;11(2):250-263. [Persian] doi:10.32598/sjrm.11.2.9
23. Suetta C, Frandsen U, Mackey AL, Jensen L, Hvid LG, Bayer ML, et al. Ageing is associated with diminished muscle re-growth and myogenic precursor cell expansion early after immobility-induced atrophy in human skeletal muscle. The Journal of Physiology. 2013;591(15):3789-3804. doi:10.1113/jphysiol.2013.257121
24. Lee S, Hong KS, Kim K. Effect of previous strength training episode and retraining on facilitation of skeletal muscle hypertrophy and contractile properties after long-term detraining in rats. Journal of Exercise Rehabilitation. 2016;12(2):79-82. doi:10.12965/jer.1632608.304
25. Campbell EL, Seynnes OR, Bottinelli R, McPhee JS, Atherton PJ, Jones DA, et al. Skeletal muscle adaptations to physical inactivity and subsequent retraining in young men. Biogerontology. 2013;14(3):247-259. doi:10.1007/s10522-013-9427-6
26. Theilen NT, Jeremic N, Weber GJ, Tyagi SC. Exercise preconditioning diminishes skeletal muscle atrophy after hindlimb suspension in mice. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985). 2018;125(4):999-1010. doi:10.1152/japplphysiol.00137.2018
27. Townson SA, Martinez-Hackert E, Greppi C, Lowden P, Sako D, Liu J, et al. Specificity and structure of a high affinity activin receptor-like kinase 1 (ALK1) signaling complex. The Journal of Biological Chemistry. 2012;287(33):27313-27325. doi:10.1074/jbc.M112.377960
28. Lawlor MW, Viola MG, Meng H, Edelstein RV, Liu F, Yan K, et al. Differential muscle hypertrophy is associated with satellite cell numbers and Akt pathway activation following activin type IIB receptor inhibition in Mtm1 p.R69C mice. The American Journal of Pathology. 2014;184(6):1831-1842. doi:10.1016/j.ajpath.2014.03.003
29. Ebert SM, Dyle MC, Kunkel SD, Bullard SA, Bongers KS, Fox DK, et al. Stress-induced skeletal muscle Gadd45a expression reprograms myonuclei and causes muscle atrophy. The Journal of Biological Chemistry. 2012;287(33):27290-27301. doi:10.1074/jbc.M112.374777
30. Fox DK, Ebert SM, Bongers KS, Dyle MC, Bullard SA, Dierdorff JM, et al. p53 and ATF4 mediate distinct and additive pathways to skeletal muscle atrophy during limb immobilization. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. 2014;307(3):E245-E261. doi:10.1152/ajpendo.00010.2014
31. Bodine SC, Baehr LM. Skeletal muscle atrophy and the E3 ubiquitin ligases MuRF1 and MAFbx/atrogin-1. American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. 2014;307(6):E469-E484. doi:10.1152/ajpendo.00204.2014

32. Sandri M, Lin J, Handschin C, Yang W, Arany ZP, Lecker SH, et al. PGC-1alpha protects skeletal muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006;103(44):16260-16265. doi:10.1073/pnas.0607795103
33. MacDonald EM, Andres-Mateos E, Mejias R, Simmers JL, Mi R, Park JS, et al. Denervation atrophy is independent from Akt and mTOR activation and is not rescued by myostatin inhibition. Disease Models & Mechanisms. 2014;7(4):471-481. doi:10.1242/dmm.014126
34. Mittal A, Bhatnagar S, Kumar A, Lach-Trifilieff E, Wauters S, Li H, et al. The TWEAK-Fn14 system is a critical regulator of denervation-induced skeletal muscle atrophy in mice. The Journal of Cell Biology. 2010;188(6):833-849. doi:10.1083/jcb.200909117
35. Knapp M, Supruniuk E, Górski J. Myostatin and the Heart. Biomolecules. 2023;13(12):1777. doi:10.3390/biom13121777
36. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. Febs j. 2013;280(17):4294-4314. doi:10.1111/febs.12253
37. Wang X, Wei Z, Gu M, Zhu L, Hai C, Di A, et al. Loss of myostatin alters mitochondrial oxidative phosphorylation, TCA cycle activity, and ATP production in skeletal muscle. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(24). doi:10.3390/ijms232415707
38. Liu QQ, Xie WQ, Luo YX, Li YD, Huang WH, Wu YX, Li YS. High intensity interval training: A potential method for treating sarcopenia. Clinical Interventions in Aging. 2022;17:857-872. doi:10.2147/cia.S366245
39. Tayebi SM, Siahkouhian M, Keshavarz M, Yousefi M. The effects of high-intensity interval training on skeletal muscle morphological changes and denervation gene expression of aged rats. Montenegrin Journal of Sports Science and Medicine. 2019;8(2):39-45. doi:10.30472/ijaep.v8i1.347
40. Cui X, Zhang Y, Wang Z, Yu J, Kong Z, Ružić L. High-intensity interval training changes the expression of muscle RING-finger protein-1 and muscle atrophy F-box proteins and proteins involved in the mechanistic target of rapamycin pathway and autophagy in rat skeletal muscle. Experimental Physiology. 2019;104(10):1505-1517. doi:10.1113/ep087601