

Received: 2023/6/18
Accepted: 2023/10/31

How to cite:

Kazemi A, Kerendi H, Dinarzahi P, Nekoie N. The effect of chronic constriction injury after a period of endurance training on the expression of TRPC1 and TRPC3 in the plantaris muscle of male Wistar rats. *EBNESINA* 2024;25(4):24-34.
DOI: 10.22034/25.4.24

Original Article

The effect of chronic constriction injury after a period of endurance training on the expression of TRPC1 and TRPC3 in the plantaris muscle of male Wistar rats

Abdolreza Kazemi^{1✉}, Hadi Kerendi², Parvaneh Dinarzahi³, Naimeh Nekoie⁴

Abstract

Background and aims: Due to the role of TRPC1/3 in muscle atrophy, this study aimed to investigate the effect of Chronic Constriction Injury (CCI) after a period of endurance training on TRPC1/3 gene expression in the plantaris muscle of male Wistar rats.

Methods: Thirty-two rats were randomly divided into four groups of eight each (Control, Control-CCI, Training-CCI, and Training). Finally, the rats were anesthetized, and their plantaris muscle was extracted. Gene expression was measured using Real-Time-PCR.

Results: The findings showed a significant decrease in plantaris muscle weight in the CCI-control group compared to the training groups (Training-CCI and Training) ($p=0.001$). Additionally, a significant increase in TRPC1 expression was observed in the Training group compared to the control groups (Control and Control-CCI) ($p=0.001$). Moreover, there was a significant increase in TRPC1 expression in the Training-CCI group compared to the control groups (Control and Control-CCI) ($p=0.006$). Furthermore, a significant increase in TRPC3 expression was observed in the Training group compared to the other groups ($p=0.001$), and a significant increase in TRPC3 expression was observed in the Training-CCI group compared to the Control-CCI group ($p=0.008$).

Conclusion: The results demonstrated a significant difference in the weight of the plantaris muscle, as well as a significant increase in TRPC1/3 expression as a result of endurance training. CCI leads to muscle atrophy and TRPC1/3 dysregulation. Therefore, the history of endurance training can modulate the expression of TRPC1/3 and prevent CCI-induced muscle atrophy.

Keywords: Muscle Atrophy, Endurance training, Transient Receptor Potential Channel

EBNESINA - IRIAF Health Administration

(Vol. 25, No. 4, Serial 85 Winter 2024)

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

2. PhD in sports physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran

3. MSc in sports Physiology, Department of Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Islamic Azad University, Kerman Branch, Kerman, Iran

4. PhD student of sports physiology, Birjand University, Department of Sports Sciences, Faculty of Sports Sciences, Birjand University, Birjand, Iran

✉ Corresponding Author:

Abdolreza Kazemi

Address: Department of Sports Science, Faculty of Literature and Humanities, Vali-e-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan, Iran

Tel: +98 (66) 33409398

E-mail: rkazami22@yahoo.com



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.ajau.ac.ir>

تأثیر آسیب انسداد مزمن عصبی پس از یک دوره تمرین استقامتی بر بیان ژن‌های TRPC1 و TRPC3 در عضله پلانترایس موش‌های نر ویستار

عبدالرضا کاظمی[✉]، هادی کردی^۱، پروانه دینارزهی^۲، نعیمه نکویی^۳

چکیده

زمینه و اهداف: با توجه نقش ژن‌های TRPC1 و TRPC3 در آتروفی عضلانی، هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر آسیب انسداد مزمن عصبی (CCI) پس از یک دوره تمرین استقامتی بر بیان ژن‌های TRPC1 و TRPC3 در عضله پلانترایس موش‌های نر ویستار بود.

روش بررسی: تعداد ۳۲ سر موش به روش تصادفی ساده به چهار گروه ۸ تایی تقسیم شدند (کنترل، کنترل-CCI، تمرین-CCI و تمرین). در پایان پژوهش، موش‌ها بی‌هوش و عضله پلانترایس آنها استخراج شد. بیان ژن‌ها به روش Real-time-PCR اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: یافته‌های پژوهش حاضر کاهش معنی‌داری در وزن عضله پلانترایس گروه کنترل-CCI نسبت به گروه‌های تمرینی (تمرین-CCI و تمرین) را نشان داد ($p=0/001$). از طرف دیگر، افزایش معنی‌دار بیان ژن TRPC1 در گروه تمرین نسبت به گروه‌های کنترل (کنترل-CCI و کنترل) نیز مشاهده شد ($p=0/001$). علاوه بر این، افزایش معنی‌دار بیان ژن TRPC1 در گروه تمرین-CCI نسبت به گروه‌های کنترل (کنترل-CCI و کنترل) و همچنین افزایش معنی‌دار بیان ژن TRPC3 در گروه تمرین نسبت به سایر گروه‌های پژوهش ($p=0/001$) و افزایش معنی‌دار بیان ژن TRPC3 در گروه تمرین-CCI نسبت به گروه کنترل-CCI مشاهده شد ($p=0/008$).

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش حاضر تفاوت معنی‌دار وزن عضله پلانترایس و همچنین افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های TRPC1 و TRPC3 در نتیجه تمرینات استقامتی را نشان داد. CCI به آتروفی عضلانی و بدتنظیمی ژن‌های TRPC1 و TRPC3 منجر شد؛ بنابراین سابقه تمرین استقامتی سبب تعدیل بیان این ژن‌ها و پیشگیری از آتروفی ناشی از CCI می‌شود.

کلمات کلیدی: آتروفی عضلانی، تمرین استقامتی، TRPC

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا

(سال بیست و پنجم، شماره چهارم، زمستان ۱۴۰۲، مسلسل ۸۵)

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۸/۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۳/۲۸

۱. دانشیار، دانشگاه ولی عصر^(عج) رفسنجان، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه علوم ورزشی، رفسنجان، ایران
۲. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه لرستان، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، خرم‌آباد، ایران
۳. کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه علوم ورزشی، کرمان، ایران
۴. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه بیرجند، دانشکده علوم ورزشی، گروه علوم ورزشی، بیرجند، ایران

✉ نویسنده مسئول: عبدالرضا کاظمی

دانشگاه ولی عصر^(عج) رفسنجان، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه علوم ورزشی، رفسنجان، ایران
تلفن: ۹۳۹۸-۳۳۴۰۶۶۶
ایمیل: rkazami22@yahoo.com

مقدمه

سلول‌های عصبی از طریق تغییر در بیان ژن‌ها، افزایش سنتز پروتئین‌ها و انتقال آکسونی، به افزایش فعالیت‌بدنی پاسخ می‌دهند [۱]. فعالیت‌بدنی افزایش‌یافته، بازسازی سلول‌های عصبی آسیب‌دیده و بیان ژن‌های مورد نیاز برای رشد عضلات را تحریک می‌کند [۲]. از سوی دیگر، فعالیت‌بدنی کاهش‌یافته مانند آسیب انسداد مزمن (CCI) باعث تسریع در روند آپوپتوز، آتروفی و تخریب عصبی می‌شود [۳]. CCI یک مدل حیوانی برای ایجاد درد نوروپاتی است که از طریق بستن یک‌طرفه عصب سیاتیک ایجاد می‌شود. این مدل، بسیاری از خواص پاتوفیزیولوژیک درد مزمن نوروپاتی را نشان می‌دهد [۴].

آتروفی عضلانی، ناشی از عدم استفاده از عضلات است که به دلایل مختلفی رخ می‌دهد [۵]. هرچند که آتروفی پیامد فرایندهای فیزیولوژیک معینی است، ولی به‌عنوان یکی از ویژگی‌های اصلی در بسیاری از بیماری‌ها در نظر گرفته می‌شود [۶]. عضله اسکلتی با توجه به سطح فعالیت خود از طریق تغییرات در توده عضله، بیان پروتئین‌های عضلانی و نوع تار، سازگار می‌شود. رویدادهایی در عضله اسکلتی اتفاق می‌افتد تا بتواند تعادل خالص پروتئینی را از طریق کنترل سنتز و تجزیه پروتئین حفظ نمایند [۷]. نشان داده شده است که بی‌باری مکانیکی در جوندگان موجب کاهش سطح مقطع عرضی میوفیبریل‌ها [۸] و کاهش در تولید نیرو و آتروفی عضلانی می‌شود [۹]. از سوی دیگر نشان داده شده است که مسیره‌های وابسته به کلسیم نقش مهمی در آتروفی و رشد مجدد عضلات دارند [۱۰]. افزایش غلظت کلسیم درون سلولی به‌سرعت در عضله اتفاق می‌افتد و می‌تواند پروتئولیز وابسته به کلسیم را توسعه دهد و باعث تخریب پروتئین‌های سایتواسکلتونی شود [۱۱]. علاوه بر این، رشد مجدد عضلات پس از بی‌حرکی، نیازمند تکثیر و تمایز میوبلاست‌ها و به‌علاوه تنظیم افزایشی فاکتورهای تنظیم‌کننده عضله است [۱۲]. کلسیم در این

فرایندها نیز نقش کلیدی دارد. کانال‌های کلسیمی TRPC^۲ و به‌طور ویژه ایزوفرم‌های TRPC1 و TRPC3 با رشد عضله مرتبط هستند. TRPC1 بر مهاجرت و تمایز میوبلاست‌ها تأثیر می‌گذارد [۱۳] و در طول بازسازی عضله از طریق مسیر PI3K/AKT نقش خود را اعمال می‌کند [۱۴]. سرکوب TRPC1 در جریان ورودی کلسیم، بیان مارکرهای تمایز مایوژنیک را کاهش می‌دهد و در نهایت عضله‌زایی را متوقف می‌کند [۱۵]. کاهش TRPC1 می‌تواند مرتبط با کاهش در جریان ورودی کلسیم باشد و فرایند عضله‌زایی را تحت تأثیر قرار دهد [۱۴]. TRPC3، که در مراحل اولیه تمایز میوتیوب‌ها افزایش می‌یابد، جریان ورودی کلسیم را واسطه‌گری کرده و منجر به فعال شدن عامل هسته‌ای فعال‌کننده سلول‌های T^۳ در عضله در حال شکل‌گیری مجدد می‌شود [۱۶]. ژانگ و همکاران در پژوهشی به بررسی پاسخ‌های TRPC1 و TRPC3 در طول آتروفی و رشد مجدد عضلات اسکلتی پرداختند. نتایج این پژوهش حاکی از آن بود که پس از ۱۴ روز تعلیق اندام عقبی موش‌ها، عضله نعلی دچار آتروفی شد و بیان پروتئین‌های TRPC1 و TRPC3 کاهش یافت. همچنین بیان این پروتئین‌ها کاهش قابل توجهی را در مراحل اولیه بارگذاری مجدد (افزایش بار مکانیکی) نشان داد و بازیابی بیان TRPC1 به زمان بیشتری نیاز داشت؛ بنابراین و با توجه به نقش شناخته شده این کانال‌ها در رشد عضلانی، تغییرات مشاهده شده در TRPC1 و TRPC3 ممکن است با آتروفی عضلانی و فرایندهای بازسازی مرتبط باشد. همچنین فعل و انفعالات بین مولکول‌های سیگنال‌دهی حساس به کلسیم مانند کلسینورین^۵ و TRPC1 و/یا TRPC3 ممکن است در فعال شدن مسیر سیگنالینگ وابسته به کلسیم که منجر به بازسازی و رشد مجدد عضلات می‌شود، کمک کند [۱۷]. علاوه بر این لو ژیا^۶ و

2. Transient Receptor Potential-Canonical
3. Nuclear Factor of Activated T Cells
4. Zhang
5. Calcineurin
6. Lu Xia

1. Chronic Constriction Injury

گروه ابتدا در یک دوره شش هفته‌ای تمرین استقامتی شرکت کردند و در ادامه، سه شاخه عصب سیاتیک آنها به‌طور محکم گره زده شد؛ و (۴) گروه تمرین: این گروه فقط در برنامه تمرینی شرکت کردند.

موش‌ها در آزمایشگاه حیوانات در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۷ صبح و شروع خاموشی ۷ عصر) دما (22 ± 1 سانتی‌گراد) و رطوبت طبیعی (۳۰ تا ۷۰٪) نگهداری شدند. تعداد سه تا پنج موش در قفس‌های پلکسی‌گلاس (Plexiglass) به ابعاد $25 \times 27 \times 43$ سانتی‌متر به‌گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند.

گروه‌های تمرینی به‌منظور آشناسازی، پنج جلسه و هر جلسه به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر در دقیقه بر روی نوارگردان مخصوص جوندگان راه رفتند. در ادامه، موش‌ها به مدت شش هفته و هر هفته چهار جلسه در معرض تمرین استقامتی با شدت متوسط (۶۰-۷۰٪ اکسیژن مصرفی بیشینه) قرار گرفتند. مدت تمرین در هفته اول، ۱۰ دقیقه، در هفته دوم و سوم، ۲۰ دقیقه و در هفته چهارم تا ششم برابر ۳۰ دقیقه بود. سرعت نوارگردان در دو هفته اول برابر ۱۰ متر بر دقیقه، در دو هفته دوم برابر ۱۵ متر بر دقیقه و در دو هفته سوم برابر ۱۸ متر بر دقیقه بود [۲۱].

جهت ایجاد مدل CCI از روش بنت و ژی^۱ استفاده شد. پس از بیهوشی حیوانات و تراشیدن موهای بالا و پشت ران آنها، با استفاده از تیغ بیستوری، شکافی به طول ۲ سانتی‌متر در پشت ران پای چپ ایجاد شد. پس از بریدن عضلات ناحیه و مشاهده قسمت مشترک سه شاخه عصب سیاتیک، با استفاده از ۲ میلیه کوچک شیشه‌ای، بافت‌های اطراف عصب، جدا شد. سپس قبل از سه شاخه شدن عصب سیاتیک به وسیله نخ بخیه کرومیک ۴/۰، چهار گره با فواصل یک میلی‌متری زده شد، به نحوی که فشار کمی بر عصب وارد شده ولی اختلالی در

همکاران نشان دادند که کاهش بار مکانیکی (تعليق اندام عقبی موش) منجر به آتروفی عضله اسکلتی می‌شود و TRPC1 این فرآیند نقش مهمی دارد. همچنین سرکوب بیان TRPC1 در حین بارگذاری مجدد (افزایش بار مکانیکی)، بازیابی توده عضلانی و زنجیره سنگین میوزین را کند می‌کند [۱۸]. این نتایج بینش جدیدی در مورد عملکرد TRPC1 و TRCP3 مرتبط با آتروفی و رشد مجدد عضلات ارائه می‌دهد.

تمرینات ورزشی، به عنوان یک ابزار بسیار کارآمد در پیشگیری از تحلیل توده عضلانی معرفی شده [۱۹] و تغییرات مشخصی را در ویژگی‌های انقباضی تارهای عضلانی ایجاد می‌کند. ویژگی‌هایی مانند نیرو و سرعت انقباض، استقامت عضلانی، ظرفیت گلیکولیتیک/اکسایشی از ویژگی‌های تارهای عضلانی هستند که در اثر تمرینات ورزشی دچار تغییر می‌شوند. نشان داده شده است که تغییرات درون سلولی یون کلسیم در اثر فعالیت عضلانی، فراوانترین و مهمترین پیام‌رسان ثانویه در عضلات اسکلتی است [۲۰]. به هر حال، شناخت مکانیسم‌های درگیر در آتروفی و بازسازی عضله به توسعه روش‌های درمانی جدید برای مقابله با آتروفی ناشی از بی‌حرکتی کمک خواهد کرد؛ بنابراین، باتوجه به کاهش توده عضلانی در شرایط کاهش فعالیت بدنی و نقش TRPC1 و TRPC3 در برخی مدل‌های آتروفی، هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی تأثیر CCI پس از یک دوره تمرین استقامتی بر بیان ژن‌های TRPC1 و TRPC3 در عضله پلاتناریس موش‌های نر و بیستار بود.

روش بررسی

در پژوهش حاضر که به روش تجربی انجام شد، تعداد ۳۲ سر موش صحرایی هشت هفته‌ای با وزن 20 ± 250 گرم از مرکز فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان خریداری و به روش تصادفی ساده به چهار گروه هشت‌تایی تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل: این گروه هیچ‌گونه مداخله‌ای دریافت نکردند؛ (۲) گروه کنترل-CCI مزمن عصبی: سه شاخه عصب سیاتیک آنها به‌طور محکم گره زده شد؛ (۳) گروه تمرین-CCI: این

1. Bennett and Xie

نانومتر اندازه‌گیری شده و غلظت آن براساس ضریب رقت برحسب نانوگرم بر میکرولیتر به‌دست آمد. نسبت OD260/OD280 بیانگر میزان خلوص RNA استخراج شده است و رابطه مستقیمی با آلودگی RNA به پروتئین دارد. بنابراین نزدیک بودن این نسبت به عدد ۲ نشان دهنده عدم آلودگی به پتروتئین است. از نسبت OD260/OD230 نیز برای بررسی میزان آلودگی RNA به مواد به‌کار برده‌شده برای استخراج، استفاده می‌شود. هر چقدر مقدار آن به عدد ۲ نزدیکتر باشد شرایط را برای انجام آزمایش‌ها مطلوبتر خواهد کرد. سنتز cDNA با استفاده از ۱ میکروگرم از RNA و با استفاده از کیت سنتز cDNA ساخت فرمنتاز و آنزیم رونوشت بردار معکوس^۲ انجام شد. پروتکل دمایی سنتز cDNA به‌صورت ۵ دقیقه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد و ۶۰ دقیقه در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد بود.

اندازه‌گیری سطوح بیان ژن‌های TRPC1 و TRPC3 به‌روش Real time-PCR و با استفاده از Premix syber green II (ساخت اپلاید بیوسیستمز^۳، آمریکا) انجام شد. مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر و هر واکنش به‌صورت دابل انجام شد. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات ژن‌های TRPC1، TRPC3 و GAPDH در بانک ژنی NCBI و توسط شرکت ماکروژن (کره)^۴ انجام شد. از GAPDH به‌عنوان ژن کنترل استفاده شد (جدول ۱).

برنامه دمایی مورد استفاده در Real time-PCR شامل: پروتکل دناتوراسیون (۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۱۰ دقیقه) و برنامه تقویت و کمی‌سازی (۹۵ درجه سانتی‌گراد برای ۱۵ ثانیه و ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای ۱۰ ثانیه) بود که ۴۰ بار تکرار شد. میزان بیان ژن‌های موردنظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ اندازه‌گیری شد.

جریان خون عصب ایجاد نشود. در ادامه با استفاده از نخ بخیه سیلک ۴/۰، عضله و پوست به‌صورت جداگانه دوخته شدند [۲۲]. در این پژوهش، طول مدت پروتکل CCI چهار هفته بود. ۴۸ ساعت پس از پایان پژوهش، موش‌ها با استفاده از گاز بی‌هوش شدند. در محیط کاملاً استریل با استفاده از تیغ جراحی، عضله پلانتاریس با قطع تاندون پروگزیمال و دیستال استخراج شد. سپس با ترازی آزمایشگاهی با دقت ۰/۰۰۱ گرم (BL1000 ساخت ژاپن) وزن‌کشی و بلافاصله در نیتروژن مایع، منجمد و به منظور نگهداری بافت در فریزر -۸۰ گذاشته شد. سپس بافت برای استخراج RNA، ساخت cDNA و اندازه‌گیری بیان ژن‌ها به آزمایشگاه سلولی مولکولی منتقل شد. حدود ۵۰ میلی‌گرم بافت به‌صورت جداگانه جهت استخراج total RNA از عضله پلانتاریس، به نسبت ۱ به ۱۰ در QIAzol Lysis Reagent هموژن گردید. به‌منظور برداشتن اجزاء پروتئینی، محصول در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۱۰ دقیقه و با ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس به نسبت ۱ به ۰/۵ با کلروفرم مخلوط و به مدت ۱۵ ثانیه به‌شدت تکان داده شد. در ادامه، محصول در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه و با ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و بخش معدنی و آبی آن از هم جدا شدند. سپس بخش محتوی RNA محصول برداشته شد و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها شد. در مرحله بعدی، محصول در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۱۰ دقیقه و با ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس پلت^۱ حاوی RNA با اتانول شسته شد و در ۲۰ میکرولیتر آب RNase-Free حل شد. غلظت RNA (با استفاده از دستگاه اپندورف، آلمان) موردسنجش واقع شد و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به‌عنوان تخلیص مطلوب تعریف شد. میزان خلوص RNA استخراج‌شده توسط اسپکتروفوتومتر نانودراپ بررسی شد. جذب نوری نمونه‌ها در طول موج‌های ۲۶۰ و ۲۸۰

2. M-MuLV Reverse Transcriptase

3. Applied Biosystems, USA

4. Macrogen Inc. Seoul, Korea

1. Pellet

جدول ۲- میانگین توده بدنی پیش و پس از تمرین در گروه‌های پژوهش

گروه‌ها	پیش از تمرین	پس از تمرین
کنترل	۲۵۵±۵/۷۱	۲۵۵/۷۳±۴/۳۰
کنترل-CCI	۲۵۵/۱۲±۵/۷۱	۲۶۰/۶۷±۵/۴۵
تمرین-CCI	۲۵۲/۸۰±۶/۹۶	۲۵۲/۲۰±۲/۳۶
تمرین	۲۵۲/۸۰±۶/۳۰	۲۵۰/۶۰±۷/۴۱

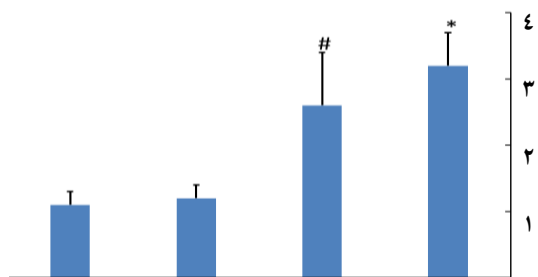
جدول ۳- تغییرات وزن عضله پلاتناریس و بیان ژن‌های TPRC1 و TPRC3

گروه‌ها	کنترل	کنترل-CCI	تمرین-CCI	تمرین
وزن عضله پلاتناریس (میلی‌گرم)	۱۰۰/۵۷±۰/۵۲	۹۲/۳۴±۰/۵۴	۹۸/۷۷±۱/۱۴	۱۰۰/۴۷±۰/۳۵
TPRC1	۱/۱۱±۰/۲۰	۱/۲۰±۰/۲۲	۲/۶۱±۰/۸۱	۳/۲۱±۰/۵۲
TPRC3	۱/۷۱±۰/۳۱	۱/۱۲±۰/۲۱	۲/۱۲±۰/۲۱	۳/۳۰±۰/۶۰

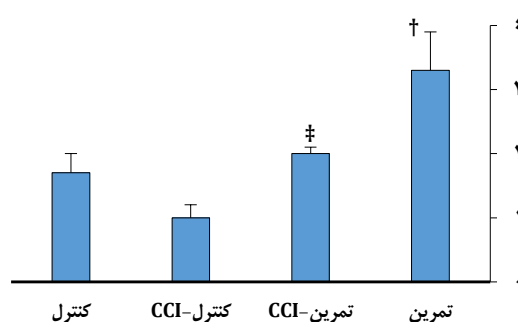
آزمون توکی نشان داد بین گروه تمرین با گروه‌های کنترل-CCI و کنترل (p=۰/۰۰۱) و همچنین بین گروه تمرین-CCI با گروه‌های کنترل-CCI در بیان ژن TPRC1 تفاوت معنی‌داری به صورت افزایشی وجود داشت (p=۰/۰۰۶). بین گروه تمرین و تمرین-CCI تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار ۱-الف).

علاوه بر این تفاوت معنی‌داری در بیان ژن TPRC3 در عضله پلاتناریس بین گروه‌ها مشاهده شد (p=۰/۰۰۱) و (F=۱۴/۲). آزمون توکی نشان داد بین گروه کنترل-CCI با

(الف)



(ب)



نمودار ۱- تغییرات بیان نسبی ژن TPRC1 (الف) و TPRC3 (ب) در گروه‌ها

نتیجه تفاوت معنی‌دار (p≤۰/۰۵) آزمون توکی:

* # تفاوت معنی‌دار با گروه‌های کنترل و کنترل-CCI

† تفاوت معنی‌دار با سایر گروه‌های پژوهش

‡ تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل-CCI

جدول ۱- توالی پرایمرها

ژن	توالی پرایمر	طول قطعات	اندازه محصول	دمای انبساط کردن*
TRPC1	F=CCACCTTTCAACATCATTCCTTCT R=CACATCACCTTCTGGTAGTTCTCATC	۲۵	۱۷۱	۶۴
TRPC3	F=CTTCCTCCTTCATCATCTTCT R=CACTCAGACCACATCATCCC	۲۲	۱۹۰	۶۰
GAPDH	F=AAGTTCAACGGCACAGTCAAGG R=CATACTCAGCACCAGCATCACC	۲۲	۱۳۱	۶۴

Annealing *

ملاحظات اخلاقی

تمامی مراحل کار با حیوانات و نگهداری از آنها و همچنین وارد کردن مداخلات پژوهش، بیهوشی، تشریح و بافت برداری بر اساس پروتکل‌های استاندارد کار با حیوانات آزمایشگاهی انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری

جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و برای همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. برای تعیین معنی‌دار بودن تفاوت بین متغیرها از آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌طرفه و توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جدول ۲، تغییرات توده بدنی پیش و پس از دوره تمرینی ارائه شده است. در جدول ۳، میانگین و انحراف معیار تغییرات وزن عضله پلاتناریس و همچنین بیان ژن‌های TPRC1 و TPRC3 در پایان پژوهش آورده شده است. در پایان تفاوت معنی‌دار تغییر وزن عضله پلاتناریس بین گروه‌ها مشاهده شد (p=۰/۰۰۱ و F=۱۶/۲). نتایج آزمون توکی تفاوت معنی‌داری بین گروه کنترل-CCI با گروه‌های تمرین (p<۰/۰۰۱)، تمرین-CCI (p=۰/۰۰۱) و کنترل (p<۰/۰۰۱) نشان داد.

همچنین تفاوت معنی‌داری در بیان ژن TPRC1 در عضله پلاتناریس بین گروه‌ها مشاهده شد (p=۰/۰۰۱ و F=۱۴/۵).

بلند انگشتی در موش می‌شود و CCI پس از تمرین تناوبی شدید منجر به کاهش بیان این ژن‌ها می‌شود. در این پژوهش همچنین CCI سبب کاهش وزن عضله بازکننده بلند انگشتی شد، با این حال تمرین تناوبی شدید توانست این کاهش را کمتر کند [۲۴]. این یافته‌ها با پژوهش حاضر همراستا است. مینگ‌ژی‌یین^۵ و همکاران اثر قطع یک طرفه عصب سیاتیک و تمرین استقامتی را بر پاسخ مایوژنیک و جریان‌های یونی در عضلات صاف شریان فمورال عمقی موش‌ها بررسی کردند. آنها نشان دادند که در موش‌های گروه بدون تمرین، آتروفی با از دست دادن پاسخ مایوژنیک همراه بود. در مایوسیت‌های اندام‌های آتروفی‌شده، جریان‌های کلسیمی نوع L، جریان‌های وابسته به TRPC6 mRNA و جریان وابسته به TRPC، بیان TRPC، ولتاژ پتاسیم کاهش نشان داد. با این حال تمرین استقامتی تفاوت در تمام این عملکردها را بین میوسیت‌های اندام‌های آتروفی‌شده و اندام‌های سالم از بین برد. این نتایج نشان می‌دهد که افزایش احتمالی محرک‌های هموداینامیک در عضله صاف شریان اسکلتی نقش مهمی در حفظ جریان‌های مایوژنیک و یونی ایفا می‌کند. این یافته‌ها می‌تواند مزایای مشاهده‌شده ناشی از ورزش را در بیماران مبتلا به فلج اندام توضیح دهد [۲۵].

دنیل کروت^۶ و همکاران نشان دادند که حذف ژن TRPC1 در موش‌هایی که تحت رژیم غذایی پرچرب و تمرین استقامتی بودند منجر به کاهش گلوکز ناشتا، کاهش توده بافت چربی و تعداد سلول‌های چربی، کاهش نشانگرهای اتوفازی و از سوی دیگر افزایش نشانگرهای آپوپتوز می‌شود. به‌طور کلی، این یافته‌ها نشان می‌دهد که TRPC1 از طریق اتوفازی و آپوپتوز نقش مهمی در تنظیم چاقی ایفا می‌کند. همچنین TRPC1 تأثیر مثبت تمرین استقامتی بر خطر دیابت نوع II را در چاقی ناشی از رژیم غذایی پرچرب مهار می‌کند

گروه تمرین در بیان ژن TRPC3 تفاوت معنی‌داری به‌صورت افزایشی وجود دارد ($p=0/001$). همچنین بین گروه تمرین-CCI با گروه کنترل-CCI نیز تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p=0/008$) (نمودار ۱-ب).

بحث و نتیجه گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که یک دوره تمرین استقامتی منجر به بیان افزایش‌یافته ژن‌های TRPC1 و TRPC3 در عضله پلانتراریس نسبت به شرایط پایه می‌شود. از سوی دیگر کاهش فعالیت‌بدنی به شکل CCI منجر به کاهش در بیان این ژن‌ها می‌شود. علاوه‌براین پژوهش حاضر نشان داد که CCI منجر به کاهش وزن عضله پلانتراریس می‌شود، با این حال تمرین استقامتی پیش از CCI می‌تواند این کاهش وزن را کمتر کرده و از آتروفی عضلانی پیشگیری کند. این نتایج نشان می‌دهد که CCI بر ژن‌های درگیر در جریان ورودی کلسیم در عضله اسکلتی تأثیر منفی و مخربی می‌گذارد. درمورد تأثیر CCI پس از یک دوره تمرین استقامتی بر بیان ژن‌های TRPC1 و TRPC3 در عضله پلانتراریس موش‌های نر و بیستار، پژوهشی یافت نشد. با این حال تأثیر کاهش فعالیت‌بدنی (مانند CCI، SNL^۱ و...) و تمرینات ورزشی بر دیگر جنبه‌های سیستم عصبی-عضلانی بررسی شده است. در پژوهش قبلی نشان دادیم که کاهش فعالیت بدنی به شکل CCI سبب اختلال در هموستاز کلسیم شده و از طرف دیگر تمرین ورزشی ترکیبی (مقاومتی-استقامتی) بیان برخی ژن‌های درگیر در جریان کلسیم مانند STIM1^۲، MG29^۳ و ORAI1^۴ را افزایش داده و با اختلال در هموستاز کلسیم و در نتیجه آتروفی عضله نعلی مقابله می‌کند [۲۳]. همچنین برزگر و کاظمی در پژوهشی نشان دادند که تمرین تناوبی شدید سبب افزایش بیان ژن‌های TRPC1 و TRPC3 در عضله بازکننده

1. Spinal Nerve Ligation
2. Stromal interaction molecule 1
3. Mitsugumin 29
4. Orai calcium release-activated calcium modulator 1

5. Ming Zhe Yin
6. Danielle Krout

فسفولمبان^۸ در تارهای تند و کندانقباض نشان دادند که بین شدت تمرین و نوع تار عضلانی با میزان پروتئین های مهاری فسفولمبان و سارکولپین اثر تعاملی معنی داری وجود دارد. به علاوه، پس از چهار هفته بی تمرینی، اثر تعاملی معنی داری بین نوع تار عضلانی و سابقه تمرین قبلی بر تراکم فسفولمبان مشاهده شد. به نظر می رسد تمرینات با شدت پایین در عضلات تندانقباض موجب کاهش بیشتر سطوح پروتئین های مهاری و بهبود انتقال کلسیم می شود. همچنین، بی تمرینی موجب افزایش پروتئین های مهاری به ویژه در عضله تندانقباض و کاهش سرعت و انتقال کلسیم می شود [۳۳]. این یافته ها نیز تا حدودی با پژوهش حاضر همخوانی دارد.

در پژوهش قبلی نشان داده شد که در اثر لیگاسیون عصبی، افزایش پاتولوژیک بیان CDK5^۹ مشاهده شد که این افزایش با اثرات مخرب بر سیستم عصبی-عضلانی و تسریع روند آپوپتوز همراه است [۳]. علاوه بر این نشان داده شده است که فعالیت کاهش یافته در اثر درد نوروپاتیک با افزایش بیان پروتئین «راننده یکشنبه»^{۱۰} همراه است که احتمالاً این افزایش با آسیب ها و اختلالات مرتبط با تخریب عصب و انتقال آکسونی مرتبط است [۳۴]. رحمتی و همکاران نشان دادند که آلودینیای مکانیکی، پردردی حرارتی و فعالیت کاهش یافته با افزایش بیان GSK-3β^{۱۱} در عصب سیاتیک مرتبط است. این نتایج نشان می دهد که در سطوح سلولی، افزایش پاتولوژیک بیان GSK-3β به عنوان یک عامل کلیدی در نوروپاتی، باعث تسریع عوارض مخرب در پی یک دوره فعالیت کاهش یافته می شود. در واقع، فعالیت بدنی کاهش یافته با تغییرات در سطوح سلولی و آنزیمی نوروپاتی می تواند باعث ظهور شرایط تخریب عصبی، آپوپتوز و آتروفی عصبی-عضلانی شود [۳۵]. علاوه بر این نشان داده شده است که درد نوروپاتیک ناشی از CCI با افزایش نوروپاتی های آپوپتوزی (GABAergic) ناشی از فعال

[۲۶]. جانسون^۱ و همکاران در بررسی تأثیر تمرین استقامتی بر جریان ورودی کلسیم مرتبط با سندروم متابولیک نشان دادند که این شیوه تمرینی بر بیان افزایش یافته TRPC1 و STIM1 تأثیر محافظتی دارد و منجر به کاهش آنها می شود [۲۷]. علاوه بر این نشان داده شده است که در سندروم متابولیک، کانال های TRPC دچار تنظیم افزایشی می شوند و تمرین استقامتی این وضعیت را معکوس می کند. به طور کلی، اثرات تمرین استقامتی بر سیگنالینگ کلسیم، فنوتیپ عضله صاف کرونری را تعدیل می کند [۲۸]. همچنین لیو^۲ و همکاران نشان دادند که در گروه تمرین، بیان mRNA ژن های تنظیم کننده کلسیم سلولی مانند STIM1 و ORAI1 به طور قابل توجهی کاهش یافته و تمرین ورزشی با شدت متوسط باعث بهبود سیگنال های کلسیم در لنفوسیت های کبدی می شود [۲۹]. این یافته ها با پژوهش حاضر همخوانی دارد.

در پژوهش های قبلی نشان داده شد که کاهش فعالیت بدنی به شکل لیگاتوربندی عصب نخاعی (SLN) با افزایش بیان ژن های Tweak^۳، Fn14^۴، TRAF6 و MuRF1^۵ همراه است که احتمالاً می تواند در تغییر توده عضلانی درگیر باشد و از سوی دیگر انجام تمرینات تناوبی شدید بیان این ژن ها را کاهش می دهد. بنابراین تمرینات تناوبی شدید می تواند به منظور حفظ توده عضلانی قبل از کاهش فعالیت بدنی به کار رود [۳۰، ۳۱]. فرزاد و همکاران نشان دادند که پردردی مکانیکی و حرارتی^۶ در گروه هایی که دچار CCI شده بودند، به شکل قابل توجهی کاهش یافته است و تمرینات شنا نیز شدت رفتارهای درد ناشی از CCI را کاهش داده است [۳۲]. اسفرجانی و همکاران در بررسی اثر شدت های مختلف تمرین تناوبی و بی تمرینی متعاقب آن بر سطوح سارکولپین^۷

1. Janson
2. Liu
3. TNF related weak inducer of apoptosis
4. Fibroblast growth factor-inducible 14
5. Muscle RING-finger protein-1
6. Mechanical and thermal hyperalgesia
7. Sarcolipin

8. Phospholamban
9. Cyclin-Dependent Kinase 5
10. Sunday driver
11. Glycogen synthase kinase-3β

نتیجه وقتی عضله اسکلتی با تنش‌های مکرر سازگار شود، برای مقابله با استرس‌های ناشی از آتروفی عضلانی تقویت می‌شود. این سازگاری‌ها شامل محدود کردن استرس اکسیداتیو در حین آتروفی عضلانی، از طریق افزایش سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی برای مهار تولید ROS یا داشتن میتوکندری‌های جدیدتر و سالم‌تر است. همچنین احتمال افزایش پروتئین‌هایی مانند α -PGC1 و HSP70⁵ وجود دارد. این پروتئین‌ها می‌توانند از فعال شدن مسیرهای تخریب پروتئین جلوگیری کنند، در برابر اختلال عملکرد میتوکندریایی محافظت کنند، سنتز پروتئین عضلانی را حفظ کنند و به تا کردن مجدد⁶ پروتئین‌های آسیب‌دیده کمک کنند [39].

پژوهش حاضر نشان داد که CCI منجر به آتروفی عضلانی و کاهش در بیان ژن‌های TRPC1 و TRPC3 می‌شود. از سوی دیگر سابقه تمرین استقامتی باعث تعدیل بیان این ژن‌ها می‌شود و از آتروفی عضلانی ناشی از CCI پیشگیری می‌کند؛ بنابراین تمرین استقامتی می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد کارآمد در بهبود جریان کلسیم و پیشگیری از آتروفی عضلانی در بافت عضله اسکلتی مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان است. این مطالعه با کد اخلاق IR.RUMS.REC.1400.274 در دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان به تصویب رسیده است. بدین‌وسیله از تمامی افرادی که ما را در این پژوهش یاری رساندند قدردانی و تشکر می‌شود.

شدن پروتئین‌های کلیدی مسیرهای آپوپتوز میتوکندریایی در شاخ پستی نخاع همراه است [36]. علاوه بر این در مدل CCI، افزایش بیان ژن و پروتئین TRAF-6¹، محتوای پروتئین E3 یوبیکوئیتین لیگاز و Fbx32²، در اثر CCI، افزایش می‌یابد. این این ساز و کارهای سلولی-مولکولی، زمینه‌ای برای مسیرهای رایج تخریب پروتئین در مدل‌های مختلف آتروفی عضلانی است [37]. از سوی دیگر به خوبی ثابت شده است که تمرینات ورزشی می‌تواند سنتز پروتئین عضلانی را تقویت کرده و مسیرهای درون‌سلولی را فعال کند که متابولیسم و عملکرد تارهای عضلانی را تنظیم می‌کند؛ بنابراین، تمرینات ورزشی می‌تواند به‌عنوان روشی برای درمان آتروفی عضلانی استفاده شود [38]. نشان داده شده است که تمرین ورزشی به‌ویژه تمرینات استقامتی، تراکم میتوکندریایی را در عضله اسکلتی افزایش می‌دهد. افزایش محتوای میتوکندریایی، کنترل متابولیسم انرژی را بهبود می‌بخشد و منجر به اکسیداسیون اسیدهای چرب بیشتر و گلیکوژن کمتر برای تولید ATP می‌شود. در واقع، این تغییرات بسیار مهم هستند، زیرا در تضاد با بسیاری از تغییراتی هستند که با آتروفی ناشی از کاهش فعالیت بدنی رخ می‌دهد [39]. به خوبی ثابت شده است که تمرینات استقامتی، استرس اکسیداتیو را در عضلات اسکلتی افزایش می‌دهد. افزایش تولید ROS³ در اثر تمرینات استقامتی به‌عنوان یک مولکول سیگنالینگ قدرتمند در فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ نشان داده شده است، که برای فعال‌سازی فاکتورهای رونویسی که پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زا را افزایش می‌دهد، عمل می‌کند [40]. در واقع، شواهد نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو گذرا که با تمرین رخ می‌دهد ممکن است برای سازگاری عضلات اسکلتی (پاسخ تطبیقی آنتی‌اکسیدان‌ها) لازم باشد [39]. به هر حال تمرینات ورزشی مداوم منجر به تجمع این پاسخ‌های تطبیقی می‌شود. در

4. Peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha
5. Heat shock protein 70
6. Refolding

1. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6
2. F-Box Protein 32
3. Reactive oxygen species

تعارض منافع

هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاه‌ها،

تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

سهم نویسندگان

همه نویسندگان این پژوهش، در ایده‌پردازی، روند اجرا و

نگارش پژوهش سهیم بوده و با تأیید نهایی پژوهش حاضر،

مسئولیت درستی و دقت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

منابع مالی

تأمین منابع مالی پژوهش، توسط نویسندگان صورت گرفت.

References

1. Choe MA, Kim KH, An GJ, Lee KS, Heitkemper M. Hindlimb muscle atrophy occurs from peripheral nerve damage in a rat neuropathic pain model. *Biological Research for Nursing*. 2011;13(1):44-54. doi:10.1177/1099800410382291
2. Gardiner P F. *Advanced neuromuscular exercise physiology*. United States: Human Kinetics, 2011.
3. Kazemi A, Rahmati M, Montazer S. The effect of 6 weeks decreased activity in the form of spinal cord ligation on CDK5 expression in sciatic nerve of Wistar male rats with neuropathic pain. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*. 2016;17(6):22-32. [Persian]
4. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988;33(1):87-107. doi:10.1016/0304-3959(88)90209-6
5. Burnett MG, Zager EL. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review. *Neurosurgical Focus*. 2004;16(5):1-7. doi:10.3171/foc.2004.16.5.2
6. 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
7. Verhees KJ, Schols AM, Kelders MC, Op den Kamp CM, van der Velden JL, Langen RC. Glycogen synthase kinase-3 β is required for the induction of skeletal muscle atrophy. *American Journal of physiology. Cell physiology*. 2011;301(5):C995-C1007. doi:10.1152/ajpcell.00520.2010
8. Radak Z, Sasvari M, Nyakas C, Kaneko T, Tahara S, Ohno H, et al. Single bout of exercise eliminates the immobilization-induced oxidative stress in rat brain. *Neurochemistry International*. 2001;39(1):33-38. doi:10.1016/s0197-0186(01)00003-1
9. Adams GR, Caiozzo VJ, Baldwin KM. Skeletal muscle unweighting: spaceflight and ground-based models. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2003;95(6):2185-2201. doi:10.1152/jappphysiol.00346.2003
10. Chopard A, Hillock S, Jasmin BJ. Molecular events and signalling pathways involved in skeletal muscle disuse-induced atrophy and the impact of countermeasures. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13(9B):3032-3050. doi:10.1111/j.1582-4934.2009.00864.x
11. Ingalls CP, Wenke JC, Armstrong RB. Time course changes in [Ca²⁺]_i, force, and protein content in hindlimb-suspended mouse soleus muscles. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 2001;72(5):471-476.
12. Zhu Y, Fan X, Li X, Wu S, Zhang H, Yu L. Effect of hindlimb unloading on resting intracellular calcium in intrafusal fibers and ramp-and-hold stretches evoked responsiveness of soleus muscle spindles in conscious rats. *Neuroscience Letters*. 2008;442(3):169-173. doi:10.1016/j.neulet.2008.04.081
13. van der Velden JL, Langen RC, Kelders MC, Willems J, Wouters EF, Janssen-Heininger YM, et al. Myogenic differentiation during regrowth of atrophied skeletal muscle is associated with inactivation of GSK-3 β . *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2007;292(5):C1636-1644. doi:10.1152/ajpcell.00504.2006
14. Zanou N, Schakman O, Louis P, Ruegg UT, Dietrich A, Birnbaumer L, et al. TRPC1 ion channel modulates phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway during myoblast differentiation and muscle regeneration. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(18):14524-14534. doi:10.1074/jbc.M112.341784
15. Formigli L, Sassoli C, Squecco R, Bini F, Martinesi M, Chellini F, et al. Regulation of transient receptor potential canonical channel 1 (TRPC1) by sphingosine 1-phosphate in C2C12 myoblasts and its relevance for a role of mechanotransduction in skeletal muscle differentiation. *Journal of Cell Science*. 2009;122(Pt 9):1322-1333. doi:10.1242/jcs.035402
16. Brinkmeier H. TRP channels in skeletal muscle: Gene expression, function and implications for disease. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2011;704:749-758. doi:10.1007/978-94-007-0265-3_39

17. Zhang B-T, Yeung SS, Cheung K-K, Chai ZY, Yeung EW. Adaptive responses of TRPC1 and TRPC3 during skeletal muscle atrophy and regrowth. *Muscle & Nerve*. 2014;49(5):691-699. doi:<https://doi.org/10.1002/mus.23952>
18. Xia L, Cheung KK, Yeung SS, Yeung EW. The involvement of transient receptor potential canonical type 1 in skeletal muscle regrowth after unloading-induced atrophy. *The Journal of Physiology*. 2016;594(11):3111-3126. doi:[10.1113/jp271705](https://doi.org/10.1113/jp271705)
19. Snijders T, Verdijk LB, van Loon LJ. The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. *Ageing Research Reviews*. 2009;8(4):328-338. doi:[10.1016/j.arr.2009.05.003](https://doi.org/10.1016/j.arr.2009.05.003)
20. Gundersen K. Excitation-transcription coupling in skeletal muscle: the molecular pathways of exercise. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*. 2011;86(3):564-600. doi:[10.1111/j.1469-185X.2010.00161.x](https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2010.00161.x)
21. Chae CH, Kim HT. Forced, moderate-intensity treadmill exercise suppresses apoptosis by increasing the level of NGF and stimulating phosphatidylinositol 3-kinase signaling in the hippocampus of induced aging rats. *Neurochemistry International*. 2009;55(4):208-213. doi:[10.1016/j.neuint.2009.02.024](https://doi.org/10.1016/j.neuint.2009.02.024)
22. Dias QM, Rossaneis AC, Fais RS, Prado WA. An improved experimental model for peripheral neuropathy in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2013;46(3):253-256. doi:[10.1590/1414-431X20122462](https://doi.org/10.1590/1414-431X20122462)
23. Kazemi A, Navidi Z, Nekoie N, Salari S. The effect of decreased physical activity through chronic constriction injury on calcium flux gene expression in soleus muscle of wistar rats after three exercise models. *Community Health Journal*. 2022;16(3):47-58. [Persian] doi:[10.22123/chj.2022.304163.1786](https://doi.org/10.22123/chj.2022.304163.1786)
24. Kazemi A, Barzegar A. The effect of CCI on the gene expression of TRPC1 and TRPC3 in the EDL muscle of the male Wistar rats after a period of HIIT. *Sport Physiology & Management Investigations*. 2022;13(4):151-165. [Persian]
25. Yin MZ, Kim HJ, Suh EY, Zhang YH, Yoo HY, Kim SJ. Endurance exercise training restores atrophy-induced decreases of myogenic response and ionic currents in rat skeletal muscle artery. *Journal of Applied Physiology*. 2019;126(6):1713-1724. doi:[10.1152/jappphysiol.00962.2018](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00962.2018)
26. Krout D, Schaar A, Sun Y, Sukumaran P, Roemmich JN, Singh BB, et al. The TRPC1 Ca(2+)-permeable channel inhibits exercise-induced protection against high-fat diet-induced obesity and type II diabetes. *The Journal of Biological Chemistry*. 2017;292(50):20799-20807. doi:[10.1074/jbc.M117.809954](https://doi.org/10.1074/jbc.M117.809954)
27. Edwards JM, Neeb ZP, Alloosh MA, Long X, Bratz IN, Peller CR, et al. Exercise training decreases store-operated Ca²⁺-entry associated with metabolic syndrome and coronary atherosclerosis. *Cardiovascular Research*. 2010;85(3):631-640. doi:[10.1093/cvr/cvp308](https://doi.org/10.1093/cvr/cvp308)
28. Sturek M. Ca²⁺ regulatory mechanisms of exercise protection against coronary artery disease in metabolic syndrome and diabetes. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2011;111(2):573-586. doi:[10.1152/jappphysiol.00373.2011](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00373.2011)
29. Liu R, Fan W, Krüger K, Xiao YU, Pilat C, Seimetz M, et al. Exercise affects T-Cell function by modifying intracellular calcium homeostasis. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2017;49(1):29-39. doi:[10.1249/mss.0000000000001080](https://doi.org/10.1249/mss.0000000000001080)
30. Kazemi A, Jahanshahi E. Effect of spinal nerve ligation on the expression of tweak and Fn14 genes in EDL muscle of wistar rats after HIT training. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2019;15(30):161-174. [Persian] doi:[10.22080/jaep.2019.15644.1848](https://doi.org/10.22080/jaep.2019.15644.1848)
31. Kazemi A, Saeed A. Effect of spinal nerve ligation (SNL) on the expression of TRAF6 and MuRF1 genes in soleus muscle of wistar rats after HIT training. *Journal of Sport Biosciences*. 2020;12(3):347-362. [Persian] doi:[10.22059/jsb.2020.297768.1384](https://doi.org/10.22059/jsb.2020.297768.1384)
32. Farzad B, Rajabi H, Gharakhanlu R, Nasiri Nejad F, Janzadeh A, Damani S, et al. Effect of swimming training on neuropathic pain induced by CCI in male adult rats: Behavioral study. *Sport Physiology*. 2016;8(30):85-100. [Persian] doi:[10.22089/spj.2016.771](https://doi.org/10.22089/spj.2016.771)
33. Esfarjani F, Marandi M, Moradi HA. The effect of different training intensities and consequent detraining on levels of sarcolipin and phospholamban in fast-twitch and slow-twitch muscles of male wistar rats. *Studies in Medical Sciences*. 2019;30(8):609-620. [Persian]
34. Kazemi A, Rahmati M, Zia Sistani A. Effects of 6 weeks decreased activity in the form of neuropathic pain on sunday driver gene expression in the rat sciatic nerve fibers. *Sport Physiology*. 2016;8(31):121-134. [Persian] doi:[10.22089/spj.2016.812](https://doi.org/10.22089/spj.2016.812)
35. Rahmati M, Khazani A, Gharakhanlou R, Movaheddin M, Manaheji H. Chronic effects of moderate intensity endurance training on neuropathic pain symptoms in diabetic rats. *Physiology and Pharmacology*. 2013;16(4):435-445. [Persian]
36. Fu H, Li F, Thomas S, Yang Z. Hyperbaric oxygenation alleviates chronic constriction injury (CCI)-induced neuropathic pain and inhibits GABAergic neuron apoptosis in the spinal cord. *Scandinavian Journal of Pain*. 2017;17:330-338. doi:[10.1016/j.sjpain.2017.08.014](https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2017.08.014)
37. Bosco F, Guarnieri L, Nucera S, Scicchitano M, Ruga S, Cardamone A, et al. Pathophysiological aspects of muscle atrophy and osteopenia induced by chronic constriction injury (CCI) of the sciatic nerve in rats. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(4):3765. doi:[10.3390/ijms24043765](https://doi.org/10.3390/ijms24043765)
38. Shen L, Meng X, Zhang Z, Wang T. Physical exercise for muscle atrophy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2018;1088:529-545. doi:[10.1007/978-981-13-1435-3_24](https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3_24)
39. Wiggs MP. Can endurance exercise preconditioning prevention disuse muscle atrophy? *Frontiers in Physiology*. 2015;6:63. doi:[10.3389/fphys.2015.00063](https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00063)
40. Powers SK, Talbert EE, Adhietty PJ. Reactive oxygen and nitrogen species as intracellular signals in skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 2011;589(9):2129-2138. doi:<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.201327>