

تأثیر دو شدت تمرین تناوبی بر بیان ژن‌های MyoD و Pax7 عضله نعلی رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد

وحیده کیانمرزبناب^۱ - محمدرضا کردی^{۲*} - سیروس چوبینه^۳

۱. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، پردیس البرز، دانشگاه تهران، کرج، ایران ۳۰۲. دانشیار

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

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۶ / ۱۲ / ۲۰، تاریخ تصویب: ۱۳۹۷ / ۰۵ / ۱۰)

چکیده

انفارکتوس میوکارد بیماری‌ای است که علاوه بر دستگاه قلبی-عروقی، دیگر بافت‌های بدن، از جمله عضلات اسکلتی نیز تأثیر می‌گذارد. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر بررسی دو نوع تمرین تناوبی با شدت کم و با شدت زیاد بر بیان ژن MyoD و Pax7 بود. ۲۴ سر رت و یستار ۱۰ هفته‌ای انتخاب شدند و تحت عمل جراحی مسدود کردن شریان کرونر قرار گرفتند و به شکل تصادفی به چهار گروه تمرین ورزشی با شدت کم (LIT و n=۶) و تمرین ورزشی با شدت زیاد (HIIT و n=۶)، کنترل (Con و n=۶) و شم (Sham و n=۶) تقسیم شدند. چهار هفته پس از جراحی، رت‌ها، تمرین ورزشی را به مدت شش هفته و سه بار در هفته اجرا کردند. پس از هفته ششم، رت‌ها بی‌هوش و تشریح شدند و بافت عضله نعلی آنها برای تجزیه و تحلیل استخراج شد. داده‌های حاصل از تکنیک RT-PCR از روش $\Delta\Delta Ct$ کمی شده و پس از آزمون‌های شاپیرو-ویلک و لون، از طریق آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه تجزیه و تحلیل شدند. نتایج نشان داد بین تأثیر شدت‌های تمرین بر مقادیر MyoD و Pax7 در گروه‌های پژوهش اختلاف معناداری وجود ندارد. اگرچه نشان داده شده است، تمرین‌های ورزشی، آثار مثبتی بر دستگاه قلبی-عروقی و اختلالات عضلانی ناشی از MI دارد، اظهار نظر قطعی درباره تأثیر انواع تمرین بر عواملی مانند Pax7، MyoD که ارتباط زیادی در مقابله با آتروفی عضلانی دارند، به مطالعات بیشتر و کنترل دقیق‌تر سایر عوامل مؤثر وابسته است.

واژه‌های کلیدی

انفارکتوس میوکارد، تمرین تناوبی، شدت کم، فعالیت ورزشی، عوامل مایوژنیک.

مقدمه

به‌دفعات گزارش شده است. با وجود این، دلایل اصلی این تغییرات به‌طور کامل شناخته نشده‌اند (۸).

اصلی‌ترین سلول‌های بنیادی عضله اسکلتی، سلول‌های ماهواره‌ای هستند که در واکنش به محرک‌های فیزیولوژیکی مثل فعالیت ورزشی و شرایط پاتولوژیکی مانند جراحت یا بیماری فعال می‌شوند که قادر به ترکیب با الیاف ماهیچه‌ای موجود، ترمیم الیاف ماهیچه‌ای آسیب‌دیده یا ترکیب متناوب با یکدیگر برای تشکیل الیاف ماهیچه‌ای جدیدند (۷). با فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای، عوامل تنظیم عضله‌سازی (MRF)، گروهی از عوامل حلقه رونویسی زنجیره حلقوی شامل MyoD، myf-5 و مایوژنین افزایش می‌یابند و به تکامل مایوژنز منجر می‌شوند. به این صورت که ابتدا myf-5 و MyoD در سلول‌های پیش‌ساز عضلانی فعال شده، بیان می‌شوند و تکثیر می‌یابند و در آخر مایوژنین در سلول‌های تمایز یافته تولید می‌شود (۹). بیان همزمان MyoD و Pax 7 شاخص طلایی حالت فعال سلول‌های ماهواره‌ای است. سلول‌های ماهواره‌ای برای مشارکت در ترمیم بافت عضلانی از ابتدای بخش سالم میوفیبریل (در زیر غشا) به محل آسیب‌دیده حرکت می‌کنند. با فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای (شش ساعت پس از آسیب عضلانی) بیان ژن MyoD به‌سرعت افزایش می‌یابد. به همین دلیل، این عامل رونویسی را در عضلات اسکلتی بالغ، شاخص فعال‌سازی و تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای به‌حساب می‌آورند (۱۰، ۶، ۵). افزایش بیان MyoD به Pax7 وابسته است و بدون آنها MyoD بیان نمی‌شود. با وجود این در نبود Pax7، myf-5 به‌تنهایی قادر است مایوژنین را فعال سازد و به تمایز نهایی منجر شود، هرچند سلول‌های ماهواره‌ای حاصل، تکثیر طبیعی ندارند و دچار آپوپتوز می‌شوند که این نشان می‌دهد Pax7 برای رفتار معمول سلول‌های ماهواره‌ای و بازسازی عضلات

بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD) دلیل اصلی مرگ‌ومیر در جوامع مدرن است و براساس اعلام سازمان بهداشت جهانی، سالانه ۱۷ میلیون نفر را به کام مرگ می‌کشاند. از شایع‌ترین این بیماری‌ها، آنفارکتوس میوکارد (MI) است (۱). نتیجه MI، از بین رفتن حجم زیادی از کاردیومیوسیت‌ها و افزایش تکثیر فیبروبلاست است که به اختلال در عملکرد قلبی منجر می‌شود. کاهش توانایی قلب در اثر این اختلال‌ها، بافت‌های دیگری چون عضله اسکلتی، کبد و ... را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲، ۳). آنفارکتوس میوکارد بیماری‌ای است که علاوه بر دستگاه قلبی - عروقی، بر دیگر بافت‌های بدن، از جمله عضلات اسکلتی نیز تأثیر می‌گذارد. آتروفی عضلات اسکلتی که در اثر نارسایی خون، هیپوکسی و افزایش شاخص‌های التهابی مانند TNF- α ، NF-KB و MAPK - P38 ایجاد می‌شود، عامل پیشگویی‌کننده مستقل مرگ‌ومیر و التهاب است (۴-۶).

تغییراتی که در عضله اسکلتی در اثر بیماری‌های قلبی رخ می‌دهد شامل از دست رفتن توده عضلانی، فیبروز، تغییر نوع تار و ترکیب زنجیره سنگین میوزین، کاهش ظرفیت اکسایشی، افزایش استرس اکسایشی و اختلال‌های انقباضی عضله اسکلتی است که در مجموع توانایی انجام فعالیت‌های بدنی را مختل می‌کند (۶). عضلات اسکلتی بدن از بیش از ۶۰۰ عضله مجزا تشکیل شده است که ۵۰-۴۰ درصد وزن بدن افراد بالغ را تشکیل می‌دهد و آن را به‌عنوان بزرگ‌ترین و اصلی‌ترین بافت ذخیره‌ای پروتئین‌ها معرفی می‌کند که از دست دادن آن عدم تحمل فعالیت‌های بدنی و در انتها تغییر سبک زندگی است (۷). در دو دهه اخیر، آتروفی، فیبروز، کاهش ظرفیت اکسایشی و تغییر ترکیب میوزین در حیوانات و بیماران مبتلا به نارسایی قلبی

اسکلتی ضروری است (۱۱، ۱۰). Pax 7، عضوی از خانواده متفاوت عوامل نسخه‌برداری و تنظیم‌کننده بالادست مایوژنیک است که در مهاجرت سلول‌های مایوژنیک به اندام‌ها و دیافراگم درگیر است (۱۰). غیرفعال شدن ژن Pax7 به کاهش عضلانی شدن اندام منجر می‌شود.

براساس نتایج پژوهش‌ها، نارسایی‌های قلبی حاد و مزمن به ترتیب با کاهش بیان MyoD، MRF4 و محتوای پروتئین مایوژن در عضله نعلی رت‌ها همراه است (۱۲، ۸). از طرفی با آسیب (فارماکولوژی، پاتولوژی یا فعالیت عضلانی)، بیان ژن MyoD افزایش می‌یابد که نشانه تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای برای ترمیم آسیب است. شدت‌های گوناگون تمرینی در میزان فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای، تکثیر و شیمیوتاکسی و ادغام با تارچه‌های موجود برای مشارکت در رشد عضلانی، تأثیر بسزایی دارند.

امروزه به نقش فعالیت‌های ورزشی به‌عنوان محرک فیزیولوژیایی توجه ویژه‌ای می‌شود. فعالیت‌های ورزشی گوناگون پاسخ‌ها و سازگاری‌های متفاوت و گسترده‌ای به‌همراه دارد که اثرگذاری بر عوامل رشد عضله یکی از این پیامدهاست. آثار سودمند فعالیت‌های ورزشی در پژوهش‌های گوناگون به ثبت رسیده است؛ به‌ویژه در افرادی که به بیماری‌های قلبی و MI مبتلا هستند، به افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی، کاهش شاخص‌های التهابی، کیفیت زندگی و کاهش اختلال‌های وابسته به بیماری‌های قلبی منجر می‌شود (۱۳-۱۵).

تلما کونا و همکاران (۲۰۱۴) با بررسی تأثیر تمرینات هوازی بر شاخص‌های استرس اکسایشی در موش‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد که دچار آتروفی عضلانی شده بودند، نشان دادند تمرینات ورزشی هوازی با کاهش علائم استرس اکسایشی و مسیر پیام‌رسانی NF-KB در موش‌های مبتلا

به MI، مانع از آتروفی عضلانی می‌شود (۴). آلمیدا^۳ (۲۰۱۵) با بررسی نقش تمرینات تناوبی با شدت متوسط بر عملکرد قلبی موش‌های ویستار مبتلا به MI، نشان داد اجرای تمرینات تناوبی با شدت متوسط در این موش‌ها، موجب انقباض قوی‌تر بطن چپ می‌شود و خون‌رسانی به عضلات بدن را افزایش می‌دهد (۵). همچنین به‌تازگی، گومز^۳ و همکاران (۲۰۱۶) با بررسی آثار سودمند تمرینات ورزشی بر ظرفیت عملکردی، نوزایی قلبی و شاخص‌های استرس اکسایشی عضلات اسکلتی اظهار کردند که انجام دادن هشت هفته تمرین روی نوار گردان موجب بهبود ظرفیت عملکردی، نوزایی قلبی و فعال‌سازی مسیر سیگنالی کیناز فعال‌شده با میتوزن (MAPK) می‌شود، این در حالی است که تغییری در مسیر پیام‌رسانی NF-KB در موش‌هایی که دچار تنگی آئورت ناشی از سکتة قلبی بودند، مشاهده نشد (۶). جالب توجه اینکه در این تغییرات، مایوسیت‌های عضله اسکلتی آسیب‌دیده تقسیم نمی‌شوند و رشد و بازسازی آنها از طریق سلول‌های ماهواره‌ای که اکنون فعال شده‌اند، اتفاق می‌افتد (۶).

درباره تأثیر فعالیت ورزشی بر سلول‌های ماهواره‌ای، نوع فعالیت ورزشی و مؤلفه‌های تعیین‌کننده حجم تمرین مانند مدت، شدت و تعداد جلسات تمرین مطرح‌اند. چنانکه در مقاله مروری کوتاه مارتین و لوئیس^۴ اشاره شده است، بیشتر مداخله‌های گوناگون فعالیت ورزشی، تأثیر مثبتی بر فعالیت سلول‌های ماهواره‌ای دارند. با وجود این، تاکنون اتفاق‌نظری درباره آستانه و میزان مطلوب تمرین‌های ورزشی به‌دلیل اختلاف عضله مورد بررسی، سطح آمادگی متفاوت افراد، سن و جنس آزمودنی‌ها وجود ندارد. جمع‌بندی و نتیجه‌گیری و مطالعات جامع‌تری با در نظر گرفتن موارد اثرگذار بر سلول‌های ماهواره مثل سن، جنس

نزولی سمت چپ (LAD) رت‌ها به وسیله نخ بخیه سیلک ۰۶ مسدود شد (۲۰). رت‌ها ابتدا به مدت یک هفته در مرکز تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی در محیط آزمایشگاه قرار گرفتند. سپس به وسیله داروی کتامین (۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش شده و موهای قفسه سینه آنها به شکل کامل تراشیده شده و در زیر دستگاه تهویه مصنوعی اینتوبه شدند (۲۰). در ادامه از سمت چپ قفسه سینه آنها به میزان ۵ تا ۹ سانتی‌متر به وسیله تیغ بیسوری و سایر ابزار جراحی برشی افقی انجام گرفت تا پس از کنار زدن قفسه سینه عضله قلب به صورت کامل قابل رؤیت باشد. در این مرحله LAD کاملاً آشکار و سپس با نخ بخیه به طور کامل مسدود شد. پس از انسداد LAD به ترتیب قفسه سینه، عضلات و پوست بخیه شدند. رت جراحی شده زیر دستگاه تنفس مصنوعی باقی ماند تا به صورت طبیعی به هوش آید و شروع به تنفس کند. در نهایت رت‌ها در قفسه مجزا قرار داده شدند و پس از گذشت یک هفته تحت اکوکاردیوگرافی قرار گرفتند. شایان ذکر است تمام جراحی‌ها توسط متخصص دامپزشکی در مرکز تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی انجام گرفت.

پروتکل فعالیت ورزشی

رت‌های زنده مانده مبتلا به MI، به شکل تصادفی به چهار گروه و هر گروه شش سر رت شامل تمرین ورزشی با شدت کم (LIT) و تمرین ورزشی با شدت زیاد (HIIT) و کنترل (۲۱) و شم (Sham) تقسیم شدند. رت‌های گروه شم تنها به MI مبتلا شدند و هیچ مداخله تمرین ورزشی نداشتند.

پروتکل تمرین ورزشی با شدت کم شامل ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل، هر تناوب شامل چهار دقیقه دویدن با شدت ۶۰ - ۵۵ درصد VO₂max و دو دقیقه

و سطح آمادگی ضروری است (۱۶-۱۹). از طرف دیگر، با توجه به آثار مثبت فعالیت ورزشی بر شاخص‌های عملکردی قلب (مانند کسر تزریقی و کسر کوتاه‌شدگی) در افراد مبتلا به MI، به نظر می‌رسد سازگاری‌های مثبت حاصل از تمرین ورزشی می‌تواند با کاهش استرس اکسایشی و عوامل التهابی به فعال‌سازی عوامل میوژنیک در افراد مبتلا به MI منجر شود. با وجود این، تاکنون مطالعه‌ای به بررسی این فرایند نپرداخته است و همچنین تأثیر شدت‌های گوناگون تمرین ورزشی بر فعال‌سازی عوامل میوژنیک در افراد مبتلا به MI هنوز مشخص نیست. از این رو پژوهشگر در پی پاسخگویی به این مسئله است که در بیماران مبتلا به MI، انجام دادن کدام شدت تمرینی موجب فعال‌سازی بیشتر و بهتر سلول‌های ماهواره‌ای تحت تأثیر ژن‌های Pax 7 و MyoD در عضلات اسکلتی رت‌های مبتلا به MI می‌شود.

روش بررسی

جمع‌آوری نمونه‌ها

در پژوهش حاضر تعداد ۵۵ سر رت نر نژاد ویستار ۱۰ هفته‌ای با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم از مرکز انستیتو پاستور ایران خریداری شد. در مدت اجرای مداخله‌های تمرینی و جراحی، تعداد سه سر رت در هر قفس با دسترسی آزاد به آب و بسته‌های غذایی، و طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و ۱۲ ساعت بیداری در مرکز تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی نگهداری شدند. درجه حرارت اتاق، در محدوده ۳۰ درجه سانتی‌گراد حفظ شد و تلاش بر این بود شرایط نگهداری و کار با حیوانات براساس توصیه‌های قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی (NIH) انجام گیرد.

جراحی

در مطالعه حاضر برای ایجاد MI در رت‌ها، از روش مداخله مستقیم استفاده شد. در این روش شریان کرونری

نهایت بخش‌های موردنظر از عضله نعلی در میکروتیوب‌های جداگانه گذاشته شد و برای تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی به یخچال فریز ۸۰- انتقال داده شد.

روش‌های آماری

ابتدا از آمار توصیفی برای دسته‌بندی داده‌های خام و رسم جداول و نمودار استفاده شد. برای تعیین طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک و با توجه به اینکه نتایج این آزمون، طبیعی بودن توزیع داده‌ها را نشان داد، از آزمون‌های آماری ANOVA یکطرفه و آزمون تعقیبی LSD در سطح معناداری $\alpha=0/05$ به منظور تجزیه و تحلیل آزمون فرضیه‌ها استفاده شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف استاندارد مقادیر mRNA ژن‌های MyoD و Pax7 گروه‌های مطالعه، در جدول ۱ آورده شده است.

بازیافت فعال با شدت ۴۵ تا ۵۰ درصد VO2max، سه روز در هفته و به مدت شش هفته (۲۲) اجرا شد. پروتکل تمرین ورزشی نیز با شدت بالا شامل ۶۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل بود که هر تناوب شامل چهار دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد VO2max و دو دقیقه بازیافت فعال با شدت ۶۰-۵۰ درصد VO2max، سه روز در هفته و به مدت شش هفته بود (۲۰).

در هر دو گروه تمرینی، رت‌ها قبل از شروع فاز اصلی تمرین، به مدت پنج دقیقه با سرعت پنج متر در دقیقه، گرم کردند. در تمام گروه‌های تمرینی، سرعت دویدن به تدریج به میزان ۰/۰۲ متر در ثانیه در هر هفته افزایش یافت و شیب تردمیل در تمام طول دوره تمرینی صفر درجه بود (۴).

نمونه‌برداری

پس از پایان مداخله تمرین ورزشی، رت‌ها در محل آزمایشگاه تحقیقات تجربی بیمارستان قلب شهید رجایی تشریح شدند (۲۰). برای تشریح ابتدا رت‌ها با کتامین (۱۵۰ mg/kg) و زایلازین (۱۵ mg/kg) بی‌هوش شدند و در

جدول ۱. میانگین و انحراف استاندارد مقادیر mRNA متغیرهای پژوهش در گروه‌های مطالعه

متغیر/گروه	LIT	HIIT	sham	control
MyoD	۱/۰±۵۷۲/۸۱۰	۱/۰±۱۹۶/۹۲۷	۱/۰±۲۴۳/۸۲۹	۱/۱±۲۴۰/۵۷۹
Pax7	۱/۱±۶۹۸/۱۵۹	۱/۱±۴۸۸/۱۹۷	۱/۰±۵۳۹/۸۱۰	۱/۱±۷۳۵/۲۷۰

اختلاف معناداری به لحاظ آماری بین آثار این دو مداخله بر بیان ژن Pax7 وجود ندارد (P=۰/۹۷۶). نتایج آزمون تحلیل واریانس یکراهه در جدول ۲ ارائه شده است.

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد، بین تأثیر شش هفته فعالیت ورزشی تناوبی با شدت کم (LIT) و شدت زیاد بر بیان ژن MyoD عضله نعلی، اختلاف معناداری وجود ندارد (P=۰/۳۴۸). همچنین یافته‌ها نشان دادند

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس یکراهه

متغیر	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	P
MyoD	۴/۱۷۵	۳	۱/۳۹۲	۱/۱۶۳	۰/۳۴۸
Pax7	۰/۲۶۰	۳	۰/۲۸۹	۰/۰۶۹	۰/۹۷۶

بحث و نتیجه‌گیری

بیماری‌های قلبی-عروقی و به‌طور کلی نارسایی‌های قلبی و تنفسی، تغییراتی را در عضله اسکلتی به‌وجود می‌آورند که به کاهش ظرفیت عضله اسکلتی برای فعالیت منجر می‌شود. چندین اختلال در حیوانات و انسان‌های مبتلا به نارسایی‌های قلبی دیده شده است. این اختلالات شامل فیبروز، آتروفی، تغییر ترکیب زنجیره سنگین میوزین و کاهش ظرفیت اکسایشی است (۸). سازوکارها و مسیرهای پیام‌رسانی داخل‌سلولی درگیر در اختلالات عضلانی ناشی از نارسایی قلبی به‌خوبی درک نشده است. شواهد محکمی وجود دارد که عوامل تنظیمی مایوژنیک مانند MyoD، مایوژنین، Myf5 و Mrf4 در بیان پروتئین‌های کلیدی عضله اسکلتی نقش مهمی ایفا می‌کنند.

در میان مداخله‌های غیردارویی در ارتباط با بیماری نارسایی قلب، تمرین ورزشی هوازی (AET) یک رویکرد درمانی با شواهد بالینی کافی برای درمان مایوپاتی عضله اسکلتی است. با وجود این، سازوکارهای فیزیولوژیایی و سلولی این مسئله به‌خوبی روشن نیست و در دست بررسی جدی است (۲۳). با این حال، یافته‌های این پژوهش در زمینه بررسی تأثیر دو شدت فعالیت ورزشی هوازی تناوبی بر عوامل مایوژنیک، نشان می‌دهد شش هفته مداخله فعالیت ورزشی تناوبی با شدت کم (LIT) و با شدت زیاد (HIIT) نمی‌تواند بر عوامل MyoD و Pax7 به لحاظ آماری تغییراتی را در گروه‌های مربوطه ایجاد کند. به‌طور کلی پژوهش‌ها درباره تأثیر فعالیت ورزشی بر عوامل مایوژنیک و

Pax7 در نمونه‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد/نارسایی قلبی، بسیار کم است. از این رو یافته‌های مطالعه حاضر در مقایسه با سایر مطالعات در این زمینه مورد توجه قرار گرفته است.

هیات و همکاران (۲۰۰۸) گزارش کردند (۲۴) که در عضلات رت‌های بزرگسال، بیان ژن Pax7 و Pax3 در پاسخ به اضافه‌بار وارد بر عضله افزایش می‌یابد که با نتایج پژوهش حاضر مغایرت دارد. آنها همچنین به این نکته مهم اشاره کردند که تغییرات Pax7 و Pax3 نسبت به هر گونه تغییر در بیان ژن MyoD مقدم‌تر است. به بیان دیگر و همسو با یافته‌های پیشین، Pax7 و Pax3، MRFs را هماهنگ و تنظیم می‌کنند. از آنجا که در مطالعه حاضر، بیان ژن Pax7 تغییر معناداری نداشت، بنابراین عدم تغییر MyoD منطقی و طبیعی به‌نظر می‌رسد. همان‌گونه که ذکر شد، MyoD و دیگر عوامل تنظیمی مایوژنیک می‌توانند در اثر بیماری‌های قلبی کاهش پیدا کنند (۱۹، ۱۲)؛ بنابراین باید توجه داشت رت‌هایی که فلیپ و همکاران در پژوهش خود استفاده کردند، برعکس پژوهش حاضر از سلامتی کامل برخوردار بودند. همچنین یکی دیگر از دلایل تناقض ممکن است بافتی باشد که بیان ژن‌ها در آن اندازه‌گیری شده است. همان‌گونه که اشاره شد، ژن MyoD در عضلات کند کمتر بیان می‌شود، این در حالی است که برخلاف پژوهش حاضر، فلیپ عضله تندانقباض را بررسی کرده است. به‌نظر می‌رسد ترکیب نوع تار، پاسخ MyoD را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ویسینگ^۲ و همکاران (۲۰۰۸) گزارش کردند یک وهله تمرین استقامتی طولانی مدت (۹۰ دقیقه

بدنی) تقویت می‌شود (۳۲، ۳۱). بنابراین می‌توان گفت احتمالاً از دلایل مهم اختلاف نتایج پژوهش حاضر با دیگر پژوهش‌ها، عدم استفاده از پروتکل تمرین مقاومتی بوده است.

یکی از پژوهش‌های مرتبط با پژوهش حاضر، تحقیق تلما کونا و همکاران (۲۰۱۲) بود. آنها فعالیت ورزشی هوازی را به‌عنوان یک مداخله کلیدی در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی معرفی کردند. آنها با بررسی تأثیر تمرین هوازی بر آتروفی ناشی از نارسایی قلبی، بیان کردند که تمرین با کاهش استرس اکسایشی ناشی از نارسایی قلبی و کاهش فعالیت بیش‌ازحد دستگاه بوبی کوئیتین-پروتئازوم، از آتروفی عضلانی جلوگیری می‌کند (۳۳).

ووگیاتزیس^۱ و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند که تمرین‌های بازتوانی در بیماران COPD به افزایش MyoD و IGF1 در نمونه‌های پژوهش منجر می‌شود. این در حالی بود که آنها عواملی چون TNF-a و IL-6 را نیز سنجیده بودند. در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مقادیر عضلانی TNF-a و IL-6 افزایش می‌یابد و این عوامل تأثیرات منفی بر بیان MyoD و عملکرد IGF-1 دارند. ووگیاتزیس و همکارانش افزایش مقادیر MyoD و IGF-1 در پژوهش خود را ناشی از کاهش این عوامل التهابی در اثر تمرین فعالیت ورزشی دانستند. بنابراین می‌توان گفت اندازه‌گیری عوامل التهابی در این پژوهش می‌توانست به تفسیر بهتر نتایج کمک کند (۳۴).

این یافته‌ها، شواهد غیرمستقیمی درباره‌ی جلوگیری از آتروفی عضلانی ناشی از انفارکتوس میوکارد ارائه می‌کنند و اگر این عوامل (عوامل التهابی، استرس اکسایشی و دستگاه کاتالیتیکی بوبی کوئیتین) و عوامل تنظیمی مایوژنیک در کنار هم قرار گیرند، می‌توان نتایج را با دقت و قدرت بیشتری تحلیل کرد.

با شدت ۶۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) به افزایش بیان ژن MyoD در عضله پهن جانبی در انسان منجر می‌شود (۲۵). همچنین یک وهله تمرین قدرتی در افراد پیر و جوان به افزایش بیان ژن MyoD می‌انجامد (۲۶). این در حالی است که MyoD در عضله نعلی - که در رت‌ها عضله‌ای کاملاً کندانقباض است - تحت تأثیر تمرین استقامتی حاد با پروتکل‌های گوناگون قرار نمی‌گیرد؛ اما پاسخ عضله پهن جانبی اندکی متفاوت است (۲۷).

زمان اندازه‌گیری بیان ژن، برای دستیابی به اوج مقادیر آن در پژوهش‌های تجربی اهمیت زیادی دارد؛ به‌گونه‌ای که برخی پژوهش‌ها بیان ژن MyoD را شش ساعت پس از تمرین گزارش کرده‌اند، اما برخی پژوهش‌ها خلاف این ادعا را دارند (۲۸). برای مثال دیده شده است که وهله تمرین مقاومتی شدید بلافاصله افزایش ۱۰۰ تا ۴۰۰ درصدی را در بیان ژن MyoD عضله پهن جانبی ایجاد می‌کند، این در حالی است که پس از ۴۸ ساعت تغییری مشاهده نشده است (۲۹). در پژوهشی دیگر، یک وهله تمرین مقاومتی در عضله بازکننده پا در نمونه‌های انسانی بیان ژن MyoD را تا هشت ساعت افزایش داد، اما پس از گذشت ۲۰ ساعت این افزایش دیگر وجود نداشت (۳۰). بنابراین به‌نظر می‌رسد نوع آزمودنی، زمان اندازه‌گیری، بافت هدف مدل تمرین و طول دوره تمرین بر مقادیر اندازه‌گیری‌شده MyoD تأثیرگذار باشد؛ به همین دلیل تناقض در یافته‌ها به چشم می‌خورد.

نشان داده شده است که بازسازی عضلات نعلی آسیب‌دیده ناشی از فعالیت ورزشی، با فعالیت‌های ورزشی شدید و اختیاری تقویت می‌شود و این امر با افزایش بیان ژن MyoD همراه است. افزایش بیان ژن MyoD نشانه تکتیر سلول‌های ماهواره‌ای است و با تکتیر این سلول‌ها زمان آسیب عضلانی (فارماکولوژی، پاتولوژی و فعالیت

تحریک بیان ژن عوامل مایوژنیک در مبتلایان با انفارکتوس میوکارد دارد یا نه، به مطالعات بیشتری نیازمند است.

نتیجه‌گیری

تمرین‌های هوازی، رویکرد درمانی ایمن و مؤثری در بیماری‌های قلبی و عروقی است که می‌تواند عوامل خطر قلبی-عروقی را کاهش دهد. اگرچه در این پژوهش، بهبودهایی در این متغیرها در اثر فعالیت ورزشی دیده شد، در نهایت به لحاظ آماری اختلاف معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد. اظهار نظر قطعی درباره تأثیر فعالیت ورزشی بر عواملی که از آتروفی عضلانی ناشی از بیماری‌های قلبی جلوگیری می‌کنند، به پژوهش‌های بیشتر و گسترده‌تری نیاز دارد تا با افزایش دقت در ارزیابی‌ها بتواند تفسیر نتایج را آسان‌تر کند.

تشکر و قدردانی

از مجموعه بسیار خوب بیمارستان قلب شهید رجایی به‌ویژه خانم دکتر نسیم نادری و دکتر دربندی و همچنین همه افرادی که در اجرای این پژوهش ما را یاری کردند، صمیمانه سپاسگزاریم.

با بررسی میانگین‌های Pax7 و MyoD در گروه‌های پژوهش، اگرچه این تغییرات از نظر آماری معنادار نبودند، می‌توان مشاهده کرد که میانگین این عوامل در گروه کنترل بیشتر از سه گروه دیگر بوده است. همچنین در گروه‌های تمرینی بیشتر از گروه شم بوده است. بنابراین، احتمالاً می‌توان نتیجه گرفت که همسو با پژوهش‌هایی که پیشتر ذکر شد، MI به کاهش بیان ژن Pax7 و MyoD در این پژوهش منجر شده و فعالیت ورزشی توانسته است تأثیری هرچند کم‌رنگ بر این عوامل بگذارد. شایان ذکر است که در مقایسه دو نوع پروتکل تمرینی، میانگین بیان ژن‌های Pax7 و MyoD در گروه تمرین تناوبی با شدت کم نسبت به تمرین تناوبی با شدت زیاد بیشتر است. اگرچه در پژوهش‌های بسیاری (و همچنین پژوهش حاضر) نشان داده شده است که فعالیت ورزشی تناوبی به بهتر شدن ظرفیت عملکردی قلب، ظرفیت عملکردی عضله اسکلتی، کسر تزریقی، اکسیژن مصرفی بیشینه و ... منجر می‌شود، این موضوع که آیا این نوع تمرین، استرس لازم و کافی برای

منابع و مأخذ

1. Wordhealthorganization. Cardiovascular disease. Geneva, Switzerland: WHO 2008.
2. Ferguson SK, Holdsworth CT, Colburn TD, Wright JL, Craig JC, Fees A, et al. Dietary nitrate supplementation: impact on skeletal muscle vascular control in exercising rats with chronic heart failure. *Journal of Applied Physiology*. 2016;121(3):661-9.
3. Lee HW, Ahmad M, Wang HW, Leenen FH. Effects of exercise training on brain- derived neurotrophic factor in skeletal muscle and heart of rats post myocardial infarction. *Experimental Physiology*. 2017.
4. Cunha T, Bechara L, Bacurau A, Fernandes T, Scavoni C, Gabriel D, et al. Exercise training prevents myocardial infarction induced-skeletal muscle atrophy by reducing oxidative stress in rats (1163.6). *The FASEB Journal*. 2014;28(1 Supplement):1163.6.
5. Almeida S, Claudio ER, Mengal V, Oliveira S, Merlo E, Podratz P, et al. Exercise Training Initiated Late After Myocardial Infarction is Related With Better Cardiac Function, Oxidative and Antioxidative Protein Expression. *The FASEB Journal*. 2015;29(1 Supplement):966.7.

6. Gomes MJ, Martinez PF, Campos DHS, Pagan LU, Bonomo C, Lima ARR, et al. Beneficial effects of physical exercise on functional capacity and skeletal muscle oxidative stress in rats with aortic stenosis-induced heart failure. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2016;2016.
7. Bazgir B, Asgar A. The Interactive role of exercise and satellite cells in skeletal muscle regeneration and hypertrophy. *Ebne-Sina Quarterly*. 2014;16 (4).
8. Martinez PF, Okoshi K, Zornoff LA, Carvalho RF, Junior SAO, Lima AR, et al. Chronic heart failure-induced skeletal muscle atrophy, necrosis, and changes in myogenic regulatory factors. *Medical Science Monitor*. 2010;16(12):BR374-BR83.
9. Sabourin LA, Rudnicki MA. The molecular regulation of myogenesis. *Clinical genetics*. 2000;57(1):16-25.
10. Fathi M, Gharakhanloo R, Soleymani M, Rajabi H, Rezaei R. The effect of resistance exercise on myoD expression in slow and fast muscles of wistar rats. *oloum zisti varzesh*. 2015;6(4):435-49.
11. Zammit PS, Heslop L, Hudon V, Rosenblatt JD, Tajbakhsh S, Buckingham ME, et al. Kinetics of myoblast proliferation show that resident satellite cells are competent to fully regenerate skeletal muscle fibers. *Experimental cell research*. 2002;281(1):39-4.^۹
12. Carvalho RF, Cicogna AC, Campos GER, Lopes FdS, Sugizaki MM, Nogueira CR, et al. Heart failure alters MyoD and MRF4 expressions in rat skeletal muscle. *International journal of experimental pathology*. 2006;87(3):219-25.
13. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJN, et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011;58(6):1049-56.
14. Medicine ACoS. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
15. Dunlay SM, Pack QR, Thomas RJ, Killian JM, Roger VL. Participation in cardiac rehabilitation, readmissions, and death after acute myocardial infarction. *The American journal of medicine*. 2014;127(6):538-46.
16. Kuang S, Chargé SB, Seale P, Huh M, Rudnicki MA. Distinct roles for Pax7 and Pax3 in adult regenerative myogenesis. *J Cell Biol*. 2006;172(1):103-13.
17. Ridgeway AG, Skerjanc IS. Pax3 is essential for skeletal myogenesis and the expression of Six1 and Eya2. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(22):19033-9.
18. Wahl P, Brixius K, Bloch W. Exercise- induced stem cell activation and its implication for cardiovascular and skeletal muscle regeneration. *Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies* . 2008; 17(2) : 91-9.
19. Okada M, Payne TR, Zheng B, Oshima H, Momoi N, Tobita K, et al. Myogenic endothelial cells purified from human skeletal muscle improve cardiac function after transplantation into infarcted myocardium. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(23):1869-80.

20. Kraljevic J, Marinovic J, Pravdic D, Zubin P, Dujic Z, Wisloff U, et al. Aerobic interval training attenuates remodelling and mitochondrial dysfunction in the post-infarction failing rat heart. *Cardiovascular research* . 2013;cvt080.
21. Tessier F, Margaritis I, Richard M-j, Moynot C, Marconnet P. Selenium and training effects on the glutathione system and aerobic performance. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(3):390-6.
22. Waring CD, Vicinanza C, Papalamprou A, Smith AJ, Purushothaman S, Goldspink DF, et al. The adult heart responds to increased workload with physiologic hypertrophy, cardiac stem cell activation, and new myocyte formation. *European heart journal*. 2012;ehs338.
23. Brum P, Bacurau A, Cunha T, Bechara L, Moreira J. Skeletal myopathy in heart failure: effects of aerobic exercise training. *Experimental physiology*. 2014;99(4):616-20.
24. Hyatt JPK, McCall GE, Kander EM, Zhong H, Roy RR, Huey KA. PAX3/7 expression coincides with MyoD during chronic skeletal muscle overload. *Muscle & nerve*. 2008;38(1):861-6.
25. Vissing K, McGee SL, Roepstorff C, Schjerling P, Hargreaves M, Kiens B. Effect of sex differences on human MEF2 regulation during endurance exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(2):E408-E15.
26. Raue U, Slivka D, Jemiolo B, Hollon C, Trappe S. Myogenic gene expression at rest and after a bout of resistance exercise in young (18–30 yr) and old (80–89 yr) women. *Journal of Applied Physiology*. 2006;101(1):53-9.
27. Smith HK, Maxwell L, Rodgers CD, McKee NH, Plyley MJ. Exercise-enhanced satellite cell proliferation and new myonuclear accretion in rat skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2001;90(4):1407-14.
28. Hawke TJ, Garry DJ. Myogenic satellite cells: physiology to molecular biology. *Journal of applied physiology*. 2001;91(2):534-51.
29. Psilander N, Damsgaard R, Pilegaard H. Resistance exercise alters MRF and IGF-I mRNA content in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2003;95(3):1038-44.
30. Vissing K, Andersen JL, Schjerling P. Are exercise-induced genes induced by exercise? *The FASEB journal*. 2005;19(1):94-6.
31. Richard-Bulteau H, Serrurier B, Crassous B, Banzet S, Peinnequin A, Bigard X, et al. Recovery of skeletal muscle mass after extensive injury: positive effects of increased contractile activity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2008;294(2):C467-C76.
32. 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):328-38.
33. Cunha TF, Bacurau AV, Moreira JB, Paixão NA, Campos JC, Ferreira JC, et al. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure. *PloS one*. 2012;7(8):e41701.

34. Vogiatzis I, Stratakos G, Simoes DC, Terzis G, Georgiadou O, Roussos C, et al. Effects of rehabilitative exercise on peripheral muscle TNF α , IL-6, IGF-I and MyoD expression in patients with COPD. *Thorax*. 2007. 62(11) : 950-6.

The Effect of Two Intensities of Interval Training on Gene Expression of MyoD and Pax7 in Soleus Muscle of Myocardial Infarcted Wistar Rats

Vahide Kianmarz Bonab¹- Mohammad Reza Kordi*² - Siroos Choobineh³

1.PhD of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Alborz Branch, University of Tehran, Karaj, Iran 2,3. Associate Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran

(Received: 2018/03/11; Accepted: 2018/08/01)

Abstract

Myocardial infarction is a disease that not only influences cardiovascular system, but also influences other body systems including skeletal muscles. Thus, the aim of this study was to examine two type of interval training with low and high intensity on gene expression of MyoD and Pax7. 24 Wistar rats (age: 10 weeks) were selected and underwent a coronary artery blocking surgery. Eventually, they were randomly divided into 4 groups: low intensity training (LIT) (n=6), high intensity training (HIT) (n=6), sham (n=6) and control (con) (n=6). 4 weeks after operation, subjects trained for 6 weeks, 3 session per week. After 6th week, subjects were anesthetized and killed and their soleus muscle were separated for further analysis. Data from RT-PCR technique were quantified by $\Delta\Delta C_t$ formula and analyzed by one-way ANOVA test after Shapiro-Wilk and Leven tests. The results showed no significant differences in the effect of training intensities on MyoD and Pax7 among groups. However, it has shown that training has positive effects of cardiovascular system and muscular disorders resulted from MI, further studies with more control of other effective factors are required for a definite comment on the effects of different types of training on markers such as MyoD and Pax7 which are highly associated with treating muscle atrophy.

Keywords

Myocardial Infarction, Interval Training, Low Intensity, Training, Myogenic Factors.

* Corresponding Author: Email: mrkordi@ut.ac.ir ;Tel: 021-61118870