

## اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر فعالیت سیستم یوبی کویتین- پروتئازوم در عضله تند انقباض موش‌های صحرایی پس از انفارکتوس میوکارد

محمد رضا ذوالفقاری<sup>۱</sup>، غلامرضا نعمتی<sup>۲</sup>، امیر فتاحی<sup>۳</sup>

۱. استادیار فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه ارومیه (نویسنده مسئول)

۲. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه ارومیه

۳. استادیار بیوشیمی بالینی، دانشگاه تبریز

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۰۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۶/۲۰

### چکیده

از مشخصه‌های مهم بیماران با نارسایی قلبی می‌توان به ضعف عضلانی، تحمل نکردن اجرای فعالیت ورزشی و آتروفی عضلانی اشاره کرد؛ بنابراین، هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) بر فعالیت سیستم یوبی کویتین- پروتئازوم در عضله تند انقباض موش‌های صحرایی پس از انفارکتوس میوکارد (MI) بود. MI با بستن شریان کرونری نزولی چپ (LAD) به مدت ۳۰ دقیقه انجام شد. ۳۲ موش صحرایی نر نژاد ویستار به طور تصادفی به چهار گروه کنترل MI (MI-CTL)، گروه MI-HIIT، گروه کنترل HIIT و گروه کنترل جراحی (Sham) تقسیم شدند. تمرین تناوبی شدید به مدت هشت هفته، سه روز در هفته و هر جلسه ۳۰ دقیقه دویدن با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد  $Vo_{2max}$  انجام شد. ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی رت‌ها بی‌هوش شدند و بافت عضله بازکننده طویل انگشتان با (EDL) خارج شد. برای سنجش بیان متغیرها (Murf-1، P38 MAPK، NF-KB، TNF-a و NOX2) از روش RT-PCR استفاده شد. همچنین، از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی برای تحلیل داده‌ها استفاده شد ( $P < 0.05$ ). یافته‌های پژوهش نشان دادند که تمرین HIIT موجب کاهش بیان NOX2 و TNF-a در گروه MI-HIIT نسبت به گروه کنترل و Sham شد ( $P = 0.03$ ). این کاهش‌ها با کاهش معنادار در بیان ژن‌های Murf-1، P38 MAPK و NF-KB در گروه MI-HIIT نسبت به گروه کنترل و Sham موازی بود ( $P < 0.05$ ). همچنین، تغییر NOX2 در گروه HIIT نسبت به گروه کنترل و Sham معنادار بود ( $P < 0.05$ ). با توجه به نتایج، تمرین HIIT احتمالاً به‌عنوان یک روش درمانی مؤثر موجب کاهش آتروفی عضلانی در عضلات تند انقباض بیماران قلبی می‌شود.

**واژگان کلیدی:** تمرین تناوبی شدید، سیستم یوبی کویتین- پروتئازوم، انفارکتوس میوکارد، عضله تند انقباض.

1. Email: zolfaghari60@gmail.com

2. Email: reza.nemati89@gmail.com

3. Email: amirfattahi@gmail.com.

## مقدمه

اختلال در عملکرد قلبی باعث شروع بسیاری از تغییرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک در سایر اندام‌های بدن می‌شود که از مشخصه‌های مهم آن می‌توان به خستگی عضلانی، تحمل‌نکردن اجرای فعالیت ورزشی، کاهش توانایی انجام کارهای روزانه، میوپاتی، ضعف عضلات و کاهش کیفیت زندگی اشاره کرد. همه این عوامل باعث تشدید و از بین رفتن بافت عضلانی و در نهایت، آتروفی آن می‌شوند (۱). درحقیقت، افزایش تجمع سایتوکین‌های پیش‌التهابی و رادیکال‌های آزاد، اختلال در هومئوستاز کلسیم و متابولیسم انرژی به تسریع تجزیه پروتئین‌های عضلانی منجر می‌شوند که از شرایط غالب در بیماران قلبی است (۲). استرس اکسیداتیو (ROS) به‌عنوان فعال‌کننده اصلی مسیرهای تجزیه‌کننده پروتئین در بیماران قلبی شناخته شده است. کاهش خون‌رسانی به‌همراه افزایش هایپوکسی<sup>۲</sup> باعث افزایش فشار اکسیداتیو از مسیرهای مختلف در هنگام استراحت و فعالیت می‌شود (۳). یکی از مهم‌ترین منابع تولید رادیکال‌های آزاد در بیماران قلبی، خانواده آنزیم نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات (NADPH) است (۴). این پروتئین‌ها به‌عنوان انتقال‌دهنده الکترون غشایی در لوله‌های عرضی و شبکه سارکو پلاسمی، میتوکندری و سارکولما شناخته شده‌اند. همچنین، در تنظیم آزاد شدن کلسیم و انقباض عضلانی نقش دارند و از هفت عضو تشکیل شده‌اند (DUOX1-2 و Nox-1-5)<sup>۴</sup> که در بخش کاتالیک با هم متفاوتند و به مجموع آن‌ها، خانواده NOX گفته می‌شود که با انتقال الکترون به اکسیژن مولکولی موجب تولید رادیکال‌های سوپراکسید<sup>۵</sup> و هیدروژن پراکسید<sup>۶</sup> می‌شوند (۵). با اینکه NADPH اکسیداز در همه جای بدن بیان می‌شود، ولی برخی از اعضای خانواده آن به‌طور اختصاصی در بافت‌هایی خاص قرار دارند. در این میان، Nox-2 به‌دلیل خاصیت فاگوسیتی و فراوانی آن در همه جای بدن از اهمیت بیشتری برخوردار است و در فرایند ایسکمی که به دنبال انفارکتوس میوکارد حاصل می‌شود، فعالیتش در بافت‌های عضلانی افزایش می‌یابد (۶). دو دلیل عمده وجود دارند که از فعالیت Nox-2 بعد از انفارکتوس میوکارد حمایت می‌کنند: یک دلیل، افزایش فعالیت یا افزایش بیان ژن آن در سلول‌هایی است که دچار ایسکمی شده‌اند و دلیل دوم به کاهش فعالیت آن در زمانی مربوط می‌شود که با دارو میزان آسیب ایسکمی کاهش می‌یابد (۷). تولید غیرطبیعی رادیکال‌های آزاد در عضلات اسکلتی از طریق فعالیت Nox-2، از مشخصه بارز در بیماران

- 
1. Reactive Oxygen Species (ROS)
  2. Hypoxia
  3. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH)
  4. NADPH Oxidase Family 1-5
  5. Superoxide
  6. Hydrogen Peroxide

قلبی است که با فعالیت بیش از اندازه سیستم یوبی کویتین- پروتئازوم (UPS)<sup>۱</sup> باعث تجزیه و آسیب به پروتئین‌ها می‌شود که نتیجه آن، کاهش حجم عضلانی است. تارهای گلیکولیتیک<sup>۲</sup> و اکسیداتیو<sup>۳</sup> پاسخ‌هایی متفاوت به افزایش تولید ROS نشان می‌دهند. تارهای گلیکولیتیک به دلیل ظرفیت کم دفاع آنتی‌اکسیدانی، بیشتر به آسیب ایجادشده توسط ROS حساس‌تر هستند (۸). افزایش تولید رادیکال‌های آزاد با افزایش کلسیم درون سلولی با کاهش فعالیت کانال‌های کلسیم غشایی موجب فعال شدن مهم‌ترین مکانیسم تجزیه درون سلولی UPS در عضلات بیماران قلبی می‌شود. سیستم یوبی مسئول اصلی تجزیه پروتئین و آتروفی عضلانی در بیشتر از ۸۰ درصد از عضلات بیماران قلبی است. همچنین، افزایش تولید ROS به‌تنهایی موجب افزایش بیان پروتئین‌های لیگاز سۀ آن، یعنی F-box<sup>۴</sup> و MuRF1<sup>۵</sup> می‌شود (۹). افزایش فعالیت NOX2 در عضلات تند انقباض در بیماران قلبی با فعال کردن مسیرهای مرتبط با آتروفی NF-κB<sup>۶</sup> و P38 MAPK<sup>۷</sup> موجب افزایش فعالیت سیستم UPS می‌شود (۱۰). پذیرفته شده است که فعالیت ورزشی منظم آثاری مثبت بر بیشتر سیستم‌های بدن و کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن مانند دیابت نوع دو، سرطان و بیماری‌های قلبی و عروقی دارد. در این میان، پژوهشگران به تمرین‌های تناوبی با شدت بالا (HIIT)<sup>۸</sup> به‌عنوان یک روش تمرینی جدید در بیماران قلبی توجه کرده‌اند که این تمرین‌ها آثاری مفید بر قلب و عضله اسکلتی دارند (۱۱). HIIT در عضلات اسکلتی به بهبود متابولیسم انرژی، افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها، تنظیم آزاد شدن کلسیم و افزایش محتوای میتوکندری منجر می‌شود و از طرفی با کاهش التهاب و تنظیم هومئوستاز، در عضلات تند انقباض و با افزایش قدرت عضلانی و تحمل ورزشی موجب کاهش تجزیه آن می‌شود. همچنین، طبق مطالعات پیشین، تمرین‌های تناوبی شدید (۸۰ تا ۹۰ درصد) آثاری مفیدتر نسبت به تمرین‌های تناوبی با شدت متوسط (۵۰ تا ۶۰ درصد) VO2peak در بیماران قلبی دارند (۱۲). در مطالعه حاضر فرض می‌کنیم که تمرین تناوبی شدید (۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) با کاهش فشار اکسیداتیو ایجادشده به‌وسیله NOX2 موجب کاهش فعالیت مسیرهای مرتبط با آتروفی در نتیجه کاهش فعالیت سیستم یوبی می‌شود. به‌هرحال، مطالعه‌ای در مورد اثر تمرین‌های HIIT بر

- 
1. Ubiquitin-Proteasome System
  2. Glycolytic
  3. Oxidative
  4. Muscle Atrophy F-Box
  5. Muscle Ring Finger-1
  6. Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer of Activated B Cells
  7. P38 Mitogen-Activated Protein Kinases
  8. High Intensity Interval Training

فعالیت TNF- $\alpha$ ، NF- $\kappa$ B، NOX2 و P38 و شاخص فعالیت آن (MuRF-1) در عضلات تند انقباض انجام نشده است؛ بنابراین، هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی اثرهای تمرین تناوبی با شدت بالا بر فشار اکسایشی ایجاد شده به وسیله NOX2 اکسیداز و اثر آن بر فعالیت سیستم یوبی کویترین-پروتئازوم در عضله تند انقباض بازکننده طویل انگشتان پا (EDL)<sup>۱</sup> در موش‌ها صحرایی پس از انفارکتوس میوکارد است.

### روش پژوهش

پژوهش حاضر از نوع تجربی است. تعداد ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار<sup>۲</sup> با سن ۱۰ هفته و وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم از انستیتوی پاستور ایران خریداری شدند. آن‌ها به محل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی بیمارستان قلب شهید رجایی تهران (مرکز تحقیقات) منتقل شدند و به مدت ۱۲ هفته تا پایان پژوهش در محیط آزمایشگاهی نگهداری شدند. دسترسی حیوانات به آب و غذا در طول دوره آزاد بود. تمام اعمال انجام شده روی حیوانات مطابق دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ایران مستخرج از دستورالعمل هلسینگی بود (IR.IUMS. 1395,5664). روش نمونه‌گیری به صورت تصادفی ساده انجام شد که پس از برآورد حجم نمونه، ۳۲ موش وارد مطالعه شدند. آزمودنی‌ها به طور تصادفی به چهار گروه (هشت = تعداد) تقسیم شدند که شامل گروه کنترل انفارکتوس میوکارد (MI-CTL)<sup>۳</sup>، گروه HIIT-MI، گروه کنترل جراحی (Sham) و گروه کنترل HIIT بودند. برای ایجاد MI در موش‌ها از روش مداخله مستقیم استفاده شد. حیوانات با تزریق درون صفاقی داروی تیوپنتال سدیم<sup>۴</sup> (۵۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) بی‌هوش شدند و پس از تراشیدن موهای ناحیه قفسه سینه برای اینتوبه<sup>۵</sup> کردن روی تخت جراحی قرار گرفتند. سپس، به دستگاه ونتیلاتور<sup>۶</sup> (با تواتر تنفسی ۶۰ تا ۷۰ تنفس در دقیقه و حجم جاری ۱۵ میلی‌لیتر در کیلوگرم) وصل شدند. قفسه سینه در سمت چپ و در فضای بین‌دنده‌ای برش داده شد؛ به گونه‌ای که قلب در معرض دید مستقیم قرار گرفت. پاره کردن پری‌کارد، عبور نخ سیلک ۰/۶ با دقت از زیر شریان کرونری نزولی شاخه قدامی چپ (LAD)<sup>۷</sup>، عبور دو انتهای نخ از داخل تیوب نرم مراحل بعدی جراحی بودند. شایان ذکر است که وارد کردن فشار به تیوب به القای ایسکمی موضعی منجر می‌شود و برداشتن آن فشار سبب برقراری

1. Extensor Digitorum Longus Muscle
2. Wistar
3. Myocardial Infarction
4. Sodium Thiopental
5. Intube
6. Ventilator (Ventilator, Harvard Model 683-Usa Small Animal)
7. Left Anterior Descending

دوباره جریان خون (ریپرفیوژن)<sup>۱</sup> می‌شود. در این مطالعه با بستن شریان LAD به مدت ۳۰ دقیقه ایسکمی برقرار شد (۱۰، ۱۳).



شکل ۱- عمل جراحی و بستن شریان LAD

همچنین، برای ایجاد اطمینان از انفارکتوس میوکارد، از دستگاه اکوکاردیوگراف<sup>۲</sup> چهار هفته بعد از عمل جراحی استفاده شد. کسر کوتاه‌شدگی بطن چپ (LVFS%)<sup>۳</sup> زیر ۳۵ درصد نشان‌دهنده انفارکتوس میوکارد است ( $FS \leq 35\%$ ). اطلاعات مربوط به پارامترهای فیزیولوژیک و اکوکاردیوگرافی در جدول شماره یک ارائه شده‌اند.

جدول ۱- پارامترهای فیزیولوژیک و اکوکاردیوگرافی

متغیرها	MI-CTL	MI-HIIT	HIIT	Sham
وزن بدن (گرم)	229/6 ± 7/8	232/2 ± 7/6	228/6 ± 5/9	214/4 ± 4/5
وزن عضله EDL (میلی‌گرم)	105/2 ± 0/1	122/1 ± 0/5	135/1 ± 1/1	112/3 ± 1/12
FS, % چهار هفته	25/11 ± 1/01	26/13 ± 1/33	48/42 ± 0/65	44/65 ± 2/08
FS, % ۱۲ هفته	22/6 ± 1/70	33/93 ± 1/88	43/32 ± 2/13	44/61 ± 1/81

1. Reperfusion
2. Echocardiograph (Ge- Vingmed Ultrasound, USA)
3. Left Ventricular Fractional Shortening

موش‌های صحرائی پس از جراحی، به مدت چهار هفته دوره بازیافت را سپری کردند. دو هفته ابتدایی فقط دوره نقاهت بود. در هفته‌های سوم و چهارم دوره بازیافت، حیوانات با تردمیل (دانش سالار)<sup>۱</sup> آشنا شدند (با سرعت پنج متر در دقیقه، به مدت پنج دقیقه و سه روز در هفته). در پایان هفته چهارم، آزمون ظرفیت ورزشی بیشینه سنجیده شد. با توجه به مطالعه هویدال<sup>۲</sup> و همکاران (۱۴)، هر موش ابتدا به مدت ۱۰ دقیقه با شدت ۱۰ متر در دقیقه مرحله گرم کردن را سپری کرد. سپس، در هر دو دقیقه سرعت تردمیل ۰/۰۳ متر در ثانیه (۱/۸ تا ۲ متر در دقیقه) اضافه می‌شد و آزمون تا زمانی که موش‌ها به فعالیت قادر نبودند، انجام شد. با توجه به مطالعه کرال جویج<sup>۳</sup> و همکاران (۱۵) برنامه تمرینی HIIT اجرا شد. برنامه تمرینی خیلی شدید ۴۰ دقیقه‌ای شامل ۳۰ دقیقه دویدن تناوبی روی تردمیل (پنج تناوب)، هر تناوب شامل چهار دقیقه دویدن با شدت ۸۵-۹۰ درصد  $VO_{2max}$  و دو دقیقه بازیافت فعال با شدت ۵۰-۶۰ درصد  $VO_{2max}$ ، سه روز در هفته و به مدت هشت هفته بود. قبل از شروع مرحله اصلی تمرین، دوره گرم کردن به مدت پنج دقیقه با شدت ۴۰-۵۰ درصد  $VO_{2max}$  انجام شد (جدول شماره دو). سرعت دویدن به تدریج به میزان ۰/۰۲ متر در ثانیه در هر هفته افزایش یافت و شب تردمیل در کل طول دوره تمرینی ثابت بود.

جدول ۲- طرح برنامه تمرین HIIT

مراحل تمرین	گرم کردن	بدنه اصلی تمرین (پنج تناوب)	سرد کردن
زمان تمرین (دقیقه)	۵	۴	۵
شدت تمرین (درصدی از $Vo_{2max}$ )	۴۰ تا ۵۰	۹۰ تا ۸۵	۴۰ تا ۵۰

۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی، موش‌ها با استفاده از محلول کتامین<sup>۴</sup> (۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین<sup>۵</sup> (پنج میلی گرم به ازای هر کیلوگرم) بی‌هوش شدند و عضله بازکننده دراز انگشتان پا به طور کامل جدا و وزن شد. در نهایت، با استفاده از ازت مایع منجمد و برای سنجش‌های بعدی در دمای ۸۰- فریز شد. در پژوهش حاضر از روش RT-PCR برای بررسی تغییرات بیان ژن عوامل مدنظر استفاده شد. استخراج RNA با استفاده از ۱۰۰ میلی گرم از بافت عضله EDL انجام شد. بافت‌ها با استفاده از یک میلی لیتر تریزول<sup>۶</sup> (با نسبت یک به ده) لیز شدند و با دستگاه همگن کننده بافت کاملاً

1. Danesh Salar (Iranian, Tehran, Iran)
2. Hoydal
3. Kraljevic
4. Ketamine
5. Xylazine
6. Trisol

هموژن شدند. در مرحله بعد، جداسازی از فاز آبی به کمک ۲۵ درصد میلی مول کلروفرم<sup>۱</sup> انجام شد. RNA استخراج شده با یک میلی مول اتانول<sup>۲</sup> سرد ۷۰ درصد شست و شو و خشک شد. سپس، به آن آب استریل (۱/۵) میکرولیتر برای هر گرم از بافت عضلانی) اضافه شد. برای سنجش کمی، RNA استخراج شده از دستگاه اسپکتوفتومتر<sup>۳</sup> ارزیابی شد که نسبت جذبی ۲۶۰/۲۸۰ نانومتر برای تمام نمونه‌ها بین ۱/۶ تا ۱/۸ بود. نمونه‌ها در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد برای آزمایش‌های بعدی ذخیره شدند. پس از استخراج RNA با خلوص بالا، مراحل سنتز cDNA مطابق پروتکل شرکت سازنده (اینویترژن، سان دیاگو)<sup>۴</sup> انجام شد. ابتدا RNA، پرایمر و آب با هم ترکیب شدند و محلول به مدت پنج دقیقه در دمای ۶۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه<sup>۵</sup> شد. سپس، محلول به مدت دو دقیقه روی یخ قرار گرفت. پس از آن، آنزیم و واکنشگر mix به محلول اضافه شدند و محلول در سه مرحله متوالی انکوبه شد: مرحله اول به مدت پنج دقیقه در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد، مرحله دوم به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴۲ درجه سانتی‌گراد و مرحله سوم به مدت پنج ثانیه در دمای ۸۵ درجه سانتی‌گراد انجام شدند و در نهایت، cDNA سنتز شد. هر واکنش PCR با استفاده از فناوری سایبر<sup>۶</sup> در دستگاه ریل تایم<sup>۷</sup> طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. ۴۰ سیکل برای هر چرخه Real-Time PCR در نظر گرفته شد و دماهای هر سیکل شامل ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۲۰ ثانیه، ۵۸-۶۰ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه تنظیم شدند. نمودار ملتینگ<sup>۸</sup> برای بررسی درستی واکنش‌های PCR انجام شده و به صورت اختصاصی برای هر ژن و در هر بار از واکنش به همراه نمودار کنترل منفی برای بررسی وجود آلودگی در هر واکنش ارزیابی شد. در جدول شماره دو، پرایمرهای استفاده شده در این پژوهش ارائه شده‌اند. همچنین، گلیسرآلدئید سه فسفات دهیدروژناز<sup>۹</sup> (GAPDH) به عنوان ژن مرجع در نظر گرفته شد و برای کمی‌سازی مقادیر بیان ژن هدف از فرمول  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  (۲) به توان منفی  $\Delta\Delta Ct$  استفاده شد.

1. Chloroform (Merek, Cas 67-66-3 102445, Germany)
2. Ethanol (Germany, Eppendorf)
3. Spectrophotometer
4. Invitrogen Crop, San Diego California, USA
5. Incubated
6. Syber Green Pcr Master Mix (Life Technology, Cn 4309155, USA)
7. Real Time Pcr (Applied Bio Systems, USA)
8. Melting
9. Glyceraldehyde 3-Phosphate Dehydrogenase

جدول ۳- توالی پرایمرهای مورد استفاده در RT-PCR

Gene	Forward strend (5'-3')	Reserve strend (5'-3')
Nox2	CCCTTTGGTACAGCCAGTG AAGAT	CAATCCCAGCTCCCCTAACAT CA
MuRF1	GTGTGAGGTGCTACTTGC T	ACTCAGCTCCTCCTTCACCT
NF-κB	ATGGCTTCTATGAGGCTGA G	GTTGTTGTTGGTCTGGATGC
P38	CCCGAGCGTTACCAGAACC	TCGCATGAATGATGGACTGAAA T
TNF-a	CTGGCGTGTTTCATCCGTTT	GGCTCTGAGGAGTAGACGATA A
GADPH	AAGTTCAACGGCACAGTC AAGG	CATACTCAGCACCAGCATCACC

در پژوهش حاضر، از آزمون آماری کلموگروف-اسمیرنوف<sup>۱</sup> برای بررسی توزیع طبیعی داده‌ها و از آزمون آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی<sup>۲</sup> در سطح معناداری ( $P \leq 0.05$ ) برای بررسی داده‌ها استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌های پژوهش حاضر با استفاده از نرم‌افزار آماری اس.پی.اس.اس<sup>۳</sup> نسخه ۲۲ انجام شد.

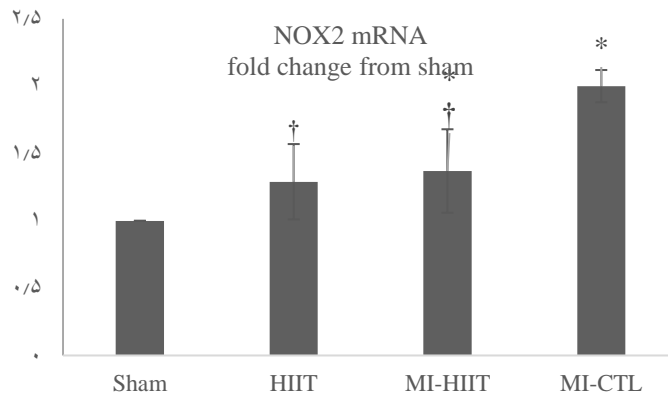
## نتایج

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه مربوط به بیان سطوح ژنی NOX2 نشان داد که بین گروه‌های پژوهش تفاوت معنادار وجود دارد. سطوح NOX2 در گروه MI-CTL افزایش معناداری نسبت به بقیه گروه‌ها داشتند ( $P < 0.001$ ). تمرین ورزشی در گروه MI-HIIT باعث کاهش معنادار بیان NOX2 نسبت به گروه کنترل شد (حدود ۳۷ درصد). مقایسه بین گروه‌های تمرینی نشان داد که سطوح این ژن در گروه HIIT نسبت به گروه MI-HIIT تغییر معنادار ندارد ( $P > 0.05$ ). همچنین، میزان بیان ژن TNF-a در گروه MI-CTL تا دو برابر افزایش یافت و تمرین ورزشی در گروه MI-HIIT باعث کاهش معنادار آن نسبت به گروه کنترل MI شد ( $P < 0.001$ ). به موازات تغییر در میزان NOX2 و TNF-a میزان تغییرات P38 و NF-KB در گروه MI-CTL افزایشی معنادار نسبت به گروه Sham داشت. NOX2 در گروه MI-HIIT بعد از هشت هفته تمرین نسبت به گروه کنترل MI کاهشی معنادار را نشان داد. در بررسی میزان بیان MURF-1 به‌عنوان شاخص فعالیت سیستم UPS نتایج زیر به‌دست

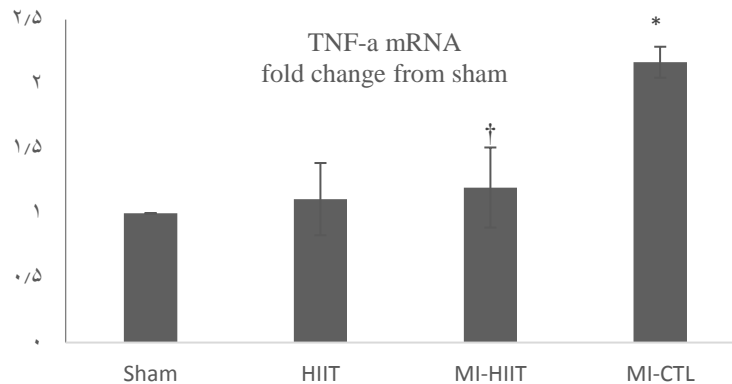
1. Kolmogorov-Smirnov
2. Tukey Post Hoc Test
3. SPSS



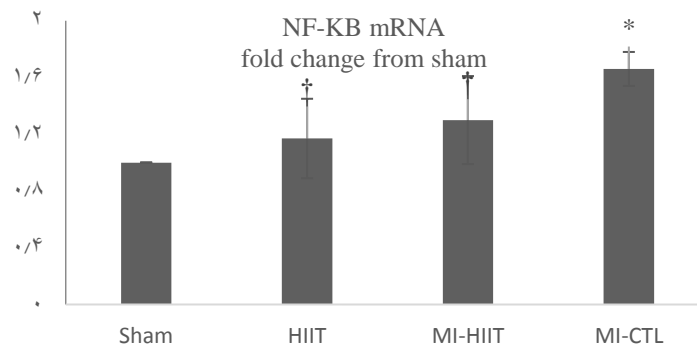
آمد: در گروه MI-CTL افزایشی معنادار نسبت به دیگر گروه‌ها داشت ( $P < 0.001$ )؛ در گروه MI-HIIT نسبت به گروه MI-CTL کاهشی معنادار را نشان داد ( $P \leq 0.05$ )، اما نسبت به گروه Sham تفاوتی معنادار مشاهده نشد. مقایسه بین گروه‌های تمرینی نشان داد که بیان ژن MURF-1 در گروه HIIT نسبت به گروه MI-HIIT تغییری معنادار نداشت ( $P > 0.05$ ). در نهایت، همسو با کاهش بیان MURF-1 در عضله EDL، وزن عضله نیز به صورت معناداری در گروه HIIT نسبت به گروه کنترل MI بیشتر بود ( $P \leq 0.05$ ).



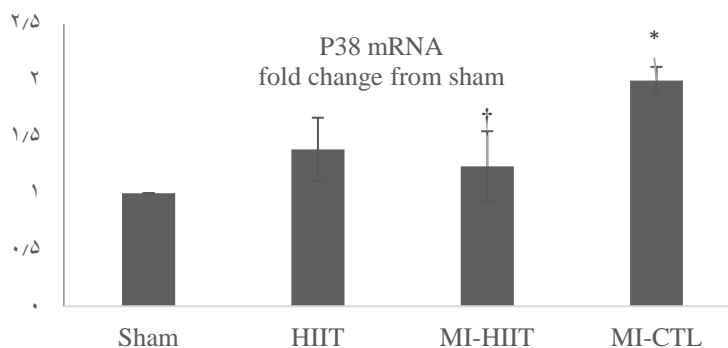
شکل ۱- میزان تغییرات بیان نسبی ژن NOX2 بین گروه‌های پژوهشی در مرحله پس‌آزمون  
\*: تفاوت معنادار نسبت به گروه Sham، †: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل



شکل ۲- میزان تغییرات بیان نسبی ژن TNF-a بین گروه‌های پژوهشی در مرحله پس‌آزمون  
\*: تفاوت معنادار نسبت به گروه Sham، †: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل



شکل ۳- میزان تغییرات بیان نسبی ژن NF-KB بین گروه‌های پژوهشی در مرحله پس‌آزمون  
\*: تفاوت معنادار نسبت به گروه Sham، †: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل



شکل ۴- میزان تغییرات بیان نسبی ژن P38 بین گروه‌های پژوهشی در مرحله پس‌آزمون  
\*: تفاوت معنادار نسبت به گروه Sham، †: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل



شکل ۵- میزان تغییرات بیان نسبی ژن Murf-1 بین گروه‌های پژوهشی در مرحله پس‌آزمون  
\*: تفاوت معنادار نسبت به گروه Sham، †: تفاوت معنادار نسبت به گروه کنترل

## بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که احتمالاً هشت هفته تمرین HIIT باعث کاهش تولید ROS به واسطه کاهش NOX2 و کاهش التهاب به همراه کاهش TNF-a می‌شود و به موازات آن، کاهش فعالیت مسیرهای P38 و NF-KB در عضلات تند انقباض باعث کاهش فعالیت Mufr-1 و آتروفی عضلانی بعد از MI می‌شود. با اینکه فعالیت HIIT دارای شدت زیاد و زمان کوتاه تمرینی است، موجب کاهش فعالیت NOX2 در عضله EDL شد که به احتمال زیاد از طریق افزایش ظرفیت اکسایشی و آنتی‌اکسیدانی تارهای تند انقباض است که در فازهای شدید HIIT روی می‌دهد. پژوهشگران گزارش کرده‌اند که تمرین HIIT باعث افزایش سطح و مقطع تارهای تند انقباض و افزایش تارهای نوع یک در آن‌ها می‌شود و میزان آنزیم هوازی را افزایش می‌دهد (۱۲). شدت تمرین هنوز مورد بحث است، ولی مطالعات بر اثرهای مفید تمرین HIIT تأکید می‌کنند. پژوهشگران گزارش کرده‌اند که سه هفته تمرین HIIT در ۱۸ بیمار با مشکل قلبی موجب افزایش ۲۴ درصدی در ظرفیت هوازی و همچنین، کاهش ضربان قلب استراحتی و بهبود آستانه تهویه می‌شود، اما در بررسی فاکتورهای عملکرد قلبی بین تمرین تناوبی و تداومی تفاوتی دیده نشد. از آنجایی که HIIT اثرهایی منفی بر قلب بیماران ندارد و نسبت به تمرین تداومی اثرهای بیشتری دارد، در باز توانی قلبی توصیه می‌شود (۱۳). احتمالاً فعالیت ورزشی با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدان‌ها و کاهش سایتوکین‌های پیش‌التهابی و تولید ROS موجب افزایش تعادل ردوکس به سود شرایط انابولیک می‌شود و در نهایت، موجب کاهش فعالیت سیستم UPS می‌شود (۲۰). NOX2 به عنوان یک آنزیم غشایی و یکی از اعضای مهم خانواده NADPH نقشی ویژه در تولید رادیکال سوپراکسید در عضلات بدن دارد. در اغلب موارد، عامل اصلی فعال شدن NOX2 ارتباط آن با زیرواحد P22 است. پس از فعال شدن، زیرواحدهای تنظیمی، P47phox، P40phox و P67phox به همراه GTPase که به طور معمول Rac است، برای تشکیل NOX2 روی غشای پلاسمایی به یکدیگر جذب می‌شوند و با انتقال الکترون به اکسیژن مولکولی باعث تولید رادیکال سوپراکسید می‌شوند و در نهایت، به فشار اکسایشی منجر می‌شوند (۱۶). طبق مطالعه‌های پیشین، NOX2 به عنوان مهم‌ترین عضو خانواده NADPH نقش اصلی را در تولید رادیکال سوپراکسید و ایجاد ROS در بیماران قلبی دارد (۱). لویز<sup>۱</sup> و همکاران (به نقل از ۱۷) عامل اصلی ایجادکننده آتروفی در عضله پلانتاریس بیماران قلبی را فعالیت مسیر NOX2 می‌دانند که با غیرفعال کردن آن به وسیله اپوسین<sup>۲</sup> (عامل بازدارنده فعالیت NOX2) باعث کاهش فعالیت سیستم UPS و آتروفی عضلانی شدند. در مطالعه

1. Luiz
2. Apocynin

حاضر، میزان افزایش NOX2 در گروه کنترل MI تا دو برابر بود که نشان‌دهنده نقش ویژه آن در آتروفی و ضعف عضلانی در بیماران قلبی است. درمقابل، مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت HIIT باعث کاهش نزدیک به ۶۰ درصدی بیان ژن NOX2 در گروه MI می‌شود که با نتایج مطالعه کونها<sup>۱</sup> و همکاران (۱۰) موافق بود. آن‌ها نشان دادند که فعالیت هوازی با شدت ۶۰ درصدی VO2max برای هشت هفته باعث کاهش فعالیت NOX2 و کاهش آتروفی عضلانی می‌شود. احتمالاً فعالیت HIIT با افزایش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی و بهبود حداکثر اکسیژن مصرفی، افزایش فعالیت میتوکندری‌ها و میزان انقباض‌پذیری بطن چپ موجب کاهش تولید ROS و آتروفی عضلانی می‌شود (۱۸). یکی از مشخصه‌های مهم بیماران قلبی، افزایش میزان سایتوکین‌های پیش‌التهابی همچون TNF-a و IL-6 در آن‌هاست که تولید ROS را تشدید می‌کند. در پژوهش حاضر مشاهده کردیم که در گروه MI-CTL میزان بیان TNF-a نسبت به گروه Sham تا ۱۰۰ درصد افزایش یافت. این افزایش به‌تنهایی موجب ایجاد فشار اکسایشی متوسطی می‌شود که با هدایت سیستم UPS همراه است (۱۹). باتیستا<sup>۲</sup> و همکاران (۲۰) گزارش کردند که افزایش TNF-a در بافت عضلانی بیماران قلبی با افزایش فعالیت مسیر NF-KB به ایجاد شرایط کاتابولیزم در عضلات و آتروفی آن‌ها منجر می‌شود. همچنین، آن‌ها نشان دادند که تمرین استقامتی با شدت ۵۵ تا ۶۵ درصدی peak VO2 به مدت پنج روز در هفته برای هشت هفته موجب افزایش نسبت IL-10 به TNF-a در بیماران قلبی می‌شود. مشاهده کردیم که تمرین HIIT باعث کاهش میزان ۸۰ درصدی TNF-a در گروه MI-HIIT نسبت به گروه MI-CTL می‌شود. فعالیت ورزشی به‌عنوان روشی ضدالتهابی نقشی مهم در کاهش التهاب دارد. درهمین‌راستا، پژوهشگران نشان دادند که در بیماران قلبی عوامل آنابولیک مانند IGF-1 کاهش و عوامل کاتابولیک مانند IL-1، 6 و TNF-a افزایش می‌یابند. در سال ۲۰۱۲ استپان<sup>۳</sup> و همکاران نقش چهار هفته فعالیت استقامتی با شدت ۷۰ درصد را در تعادل عوامل آنابولیک و کاتابولیک در بیماران قلبی زیر ۵۵ سال و بیشتر از ۶۵ سال بررسی کردند. نتایج نشان داد که چهار هفته تمرین استقامتی موجب کاهش ۳۷ درصدی بیان Murf1 در عضلات پهن جانبی در بیماران قلبی می‌شود و همچنین، شرایط آنابولیک در بدن با افزایش معنادار IGF-1 و کاهش TNF-a حاکم می‌شود (به نقل از ۲۱). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که میزان بیان سطوح ژن NF-KB در گروه MI-CTL تا ۶۶ درصد افزایش یافت. در گروه MI-HIIT افزایش ۳۰ درصدی داشت که نسبت به گروه MI-CTL کاهشی معنادار را نشان داد. همچنین، تمرین ورزشی در گروه HIIT میزان NF-KB را حدود ۱۷ درصد افزایش داد. این تغییرات نسبت به گروه کنترل معنادار نبود. با توجه به افزایش میزان TNF-a و

1. Cunha
2. Batista
3. Stephan

NOX2 این نتایج دور از انتظار نبود؛ زیرا، هر دوی این‌ها با افزایش فسفوریلاسیون مسیر NF-KB در بیماران قلبی موجب افزایش فعالیت UPS می‌شوند (۲۳، ۲۲). TNF-a مهم‌ترین عامل فعال‌کننده NF-kB است که عامل فعال‌کننده NF-kB، یعنی مهارکننده کاپای بی یک را فسفریله و غیرفعال می‌کند و از این راه باعث انتقال NF-kB از سیتوپلاسم به هسته و فعال شدن آن می‌شود که پیامد نهایی آن، افزایش بیان ژن‌های وابسته به NF-kB است (۲۵، ۲۴). یکی از دلایل مهم تأثیر فعالیت ورزشی بر کاهش بیان NF-kB می‌تواند میزان زیاد عوامل التهابی در بیماران قلبی باشد که تمرین ورزشی باعث کاهش آن‌ها می‌شود و ارتباطی مستقیم بین TNF-a و NF-kB گزارش شده است. همچنین، با کاهش میزان بیان NOX2 و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد میزان فعالیت NF-kB کاهش می‌یابد (۲۶).

افزایش استرس اکسیداتیو به‌همراه التهاب، عاملی کلیدی در افزایش P38 در عضلات اسکلتی است که در بیماری‌های همچون دیابت و بیماری قلبی دیده می‌شود. پژوهشگران گزارش کرده‌اند که بی‌حرکت کردن عضو برای ۱۰ روز باعث افزایش ۱۲۸ درصدی بیان P38 می‌شود که با کاهش حجم عضله نعلی تا ۳۸ درصد همراه است (۲۸، ۲۷). در مطالعه حاضر، تمرین HIIT باعث کاهش بیان P38 در گروه MI-HIIT شد. این اطلاعات نشان می‌دهند که تمرین HIIT می‌تواند پروتئین‌های حساس به ردوکس را تنظیم کند و آتروفی عضلانی را کاهش دهد. مهم‌ترین موضوع در ارتباط با این پژوهش، افزایش مسیر سیگنالینگ NF-KB و ارتباط نزدیک آن با مسیر P38 است که با عواملی همچون التهاب و NOX2 تنظیم مثبت می‌شود (۲۹). پروتئین P38 می‌تواند مجموعه پروتئین کیناز (IKB) را فعال کند که با فسفریله کردن IKB-a باعث فعال شدن NF-KB و افزایش آتروفی عضلانی می‌شود. در این راستا، افزایش فعالیت NF-KB مشاهده شده در این مطالعه می‌تواند از طریق افزایش P38 با فسفریله کردن IKB-a بیشتر شود. همچنین، مطالعات گوناگون نشان داده‌اند که مسدود کردن مسیر P38 موجب مهار بیان ژن‌های NF-KB، TNF و IL-1 می‌شود (۳۰). مطالعه حاضر نشان داد که NOX2 با فعال کردن مسیرهای NF-KB و P38 باعث افزایش فعالیت سیستم UPS در عضلات می‌شود و فعالیت ورزشی موجب کاهش بیان این عوامل در عضلات می‌شود. ادريان<sup>۲</sup> و همکاران (به نقل از ۳۱) نشان دادند که فعالیت هوازی شدید و مداوم باعث افزایش میزان پروتئین P38 در عضله پهن جانبی بلافاصله بعد از تمرین می‌شود، اما این افزایش سه ساعت بعد به حالت اولیه برمی‌گردد. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که میزان بیان ژن MuRF-1 در گروه MI-CTL تا ۹۸ درصد افزایش یافت.

- 
1. Inhibitor of kappa B
  2. Adryan

نتایج گروه MI-CTL در افزایش فعالیت عناصر کاتابولیک مانند افزایش P38، NF-KB و NOX2 نشان‌دهنده فعالیت زنجیروار تأثیر ROS بر آتروفی عضلانی است که موجب افزایش بیان MuRF-1 در عضلات می‌شود. MuRF-1 به همراه atrogin-1 دو لیگاز مهم سیستم UPS است که در ۸۰ درصد تجزیه پروتئین‌های عضلانی شرکت دارد (۳۲). پژوهشگران گزارش کرده‌اند که افزایش ROS همراه با افزایش فعالیت آنزیم‌های E2 و E3 سیستم UPS به همراه افزایش P38 و NF-KB است. حداقل ۵۰ درصد از تغییرات توده عضلانی از فعال شدن MuRF-1 مربوط به فعالیت NF-KB ناشی می‌شود (۳۳). از طرفی، جلوگیری از فعالیت NOX2 و TNF- $\alpha$  باعث جلوگیری از فعالیت لیگاز E3 می‌شود. همچنین، مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها در کاهش حجم عضلانی در بیماران قلبی مؤثر است (۳۴). با بررسی اثر تمرین HIIT بر تغییر بیان ژن‌های TNF $\alpha$ ، NOX2 و نقش آن در فعالیت MURF1 در موش‌های صحرایی دچار MI شده و تعیین شدت مؤثر تمرینی، پیشنهاد می‌شود که در پژوهش‌های بعدی به اثر شدت‌های گوناگون HIIT (کم، متوسط و زیاد) در هر دو عضله تند و کند انقباض توجه شود. همچنین، از آنجایی که شاید مشکلاتی در بررسی مراحل بیان ژن به وجود آیند، می‌توان از روش‌های وسترن بلات به جای آن استفاده کرد.

**پیام مقاله:** به نظر می‌رسد هشت هفته تمرین تناوبی شدید در موش‌های صحرایی دچار MI می‌تواند با کاهش میزان بیان NOX2 و TNF-a به همراه کاهش فعالیت مسیره‌های P38 و NF-KB در عضله بازکننده دراز انگشتان پا، موجب کاهش بیان MuRF-1 و احتمالاً کاهش آتروفی این عضله شود.

## منابع

1. Lopez PD, Nepal P, Akinlonu A, Nekkhalapudi D, Kim K, Cativo EH, et al. Low skeletal muscle mass independently predicts mortality in patients with chronic heart failure after an acute hospitalization. *Cardiology*. 2019;142(1):28-36.
2. Kinugawa S, Takada S, Matsushima S, Okita K, Tsutsui H. Skeletal muscle abnormalities in heart failure. *Int heart j*. 2015;56(5):475-84.
3. Granger DN, Kvietys PR. Reperfusion injury and reactive oxygen species: The evolution of a concept. *Redox biology*. 2015;6:524-51.
4. Tuo Y-H, Liu Z, Chen J-W, Wang Q-Y, Li S-L, Li M-C, et al. NADPH oxidase inhibitor improves outcome of mechanical reperfusion by suppressing hemorrhagic transformation. *JNIS*. 2017;9(5):492-8.
5. Daiber A, Di Lisa F, Oelze M, Kröller-Schön S, Steven S, Schulz E, et al. Crosstalk of mitochondria with NADPH oxidase via reactive oxygen and nitrogen species signalling and its role for vascular function. *Br. J. Pharmacol*. 2017;174(12):1670-89.
6. Kleikers PW, Wingler K, Hermans J, Diebold I, Altenhöfer S, Radermacher K, et al. NADPH oxidases as a source of oxidative stress and molecular target in ischemia/reperfusion injury. *J Mol Med*. 2012;90(12):1391-406

7. Williams HC, Griendling KK. NADPH oxidase inhibitors: New antihypertensive agents? *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50(1):9-16.
8. Rossi P, Marzani B, Giardina S, Negro M, Marzatico F. Human skeletal muscle aging and the oxidative system: cellular events. *Curr. Aging Sci.* 2008;1(3):182-91.
9. Powers SK, Kavazis AN, DeRuisseau KC. Mechanisms of disuse muscle atrophy: Role of oxidative stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp.* 2005;288(2):R337-R44.
10. Cunha TF, Bechara LRG, Bacurau AV, Jannig PR, Voltarelli VA, Dourado PM, et al. Exercise training decreases NADPH oxidase activity and restores skeletal muscle mass in heart failure rats. *J Appl Physiol.* 2017. Apr 1;122(4):817-27
11. Beauchamp MK, Nonoyama M, Goldstein RS, Hill K, Dolmage TE, Mathur S, et al. Interval versus continuous training in individuals with chronic obstructive pulmonary disease-a systematic review. *Thorax.* 2010;65(2):157-64.
12. Neto MG, Durães AR, Conceição LSR, Saquetto MB, Ellingsen Ø, Carvalho VO. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2018; 261:134-41.
13. 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.
14. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(6):753-60
15. 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. *Cardiovasc RES.* 2013;99(1):55-64.
16. Ambasta RK, Kumar P, Griendling KK, Schmidt HH, Busse R, Brandes RP. Direct interaction of the novel Nox proteins with p22phox is required for the formation of a functionally active NADPH oxidase. *J Biol Chem.* 2004;279(44):45935-41.
17. Bechara LR, Moreira JB, Jannig PR, Voltarelli VA, Dourado PM, Vasconcelos AR, Scavone C, Ramires PR, Brum PC. NADPH oxidase hyperactivity induces plantaris atrophy in heart failure rats. *Int J Cardio.* 2014;175(1): 499–507.
18. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Haram PM, Tjonna AE, et al. Superior Cardiovascular Effect of Aerobic Interval-training Versus Moderate Continuous Training In Elderly Heart Failure Patients: 651May 31 8: 15 AM-8: 30 AM. *J Sci Med Sport.* 2007;39(5): S32.
19. Batista ML Jr, Lopes RD, Seelaender MC, Lopes AC, Lopes AC. Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF-alpha and IL-10. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93: (1):643–51
20. Batista Jr M, Rosa J, Lopes R, Lira F, Martins Jr E, Yamashita A, et al. Exercise training changes IL-10/TNF- $\alpha$  ratio in the skeletal muscle of post-MI rats. *Cytokine.* 2010;49(1):10

21. Gielen S, Sandri M, Kozarez I, Kratzsch J, Teupser D, Thiery J, et al. Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: the randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging catabolism study. *Circulation*. 2012;125(22):2716-27
22. Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF- $\kappa$ B transcription factors in the immune system. *Annu Rev Immuno*. 2009; 27:693-733
23. Rivera-Serrano EE, Sherry B. NF- $\kappa$ B activation is cell type-specific in the heart. *Virology*. 2017;502:133-43
24. Cai D F, Tawa NE Jr M, Oh BC L. IKKbeta/NF-kappaB activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell*. 2004;119:285-98.
25. Li H, Malhotra S, Kumar A. Nuclear factor-kappa B signaling in skeletal muscle atrophy. *Int J Mol Med*. 2008;86(10):1113-26
26. Pinho CA, Tromm CB, Tavares AM, Silva LA, Silveira PCL, Souza CT, et al. Effects of different physical training protocols on ventricular oxidative stress parameters in infarction-induced rats. *Life SCI*. 2012;90(13-14):553-9
27. Childs TE, Spangenburg EE, Vyas DR, Booth FW. Temporal alterations in protein signaling cascades during recovery from muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;285(2):C391-C8.
28. Han J, Lee J, Bibbs L, Ulevitch R. A MAP kinase targeted by endotoxin and hyperosmolarity in mammalian cells. *Science*. 1994;265(5173):808-11.
29. Su B. Linking stress to immunity? *Nat Immunol*. 2005;6(6):541-2.
30. Cuenda A, Rousseau S. p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1773(8):1358-75.
31. Combes A, Dekerle J, Webborn N, Watt P, Bougault V, Daussin FN. Exercise-induced metabolic fluctuations influence AMPK, p38-MAPK and Ca MKII phosphorylation in human skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2015;3(9): e12462.
32. Moreira JB, Bechara LR, Bozi LH, Jannig PR, Monteiro AW, Dourado PM, et al. High-versus moderate-intensity aerobic exercise training effects on skeletal muscle of infarcted rats. *J Appl Physiol*. 2013;114(8):1029-41.
33. Piepoli M. Exercise training in chronic heart failure: Mechanisms and therapies. *Neth Heart J*. 2013;21(2):85-90.
34. Li Y-P, Chen Y, John J, Moylan J, Jin B, Mann DL, et al. TNF- $\alpha$  acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. *FASEB J*. 2005;19(3):362-70.
35. Toth MJ, Ward K, van der Velden J, Miller MS, VanBuren P, LeWinter MM, et al. Chronic heart failure reduces Akt phosphorylation in human skeletal muscle: Relationship to muscle size and function. *J Appl Physiol*. 2010;110(4):892-9.



**ارجاع‌دهی**

ذوالفقاری محمدرضا، نعمتی غلامرضا، فتاحی امیر. اثر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر فعالیت سیستم یوبی-کویتین-پروتئازوم در عضله تند انقباض موش‌های صحرایی پس از انفارکتوس میوکارد. فیزیولوژی ورزشی. زمستان ۱۳۹۸؛ ۱۱(۴۴): ۸۹-۱۰۶. شناسه دیجیتال: 10.22089/spj.2019.7825.1955

Zolfeghari M, Nemati Gh, Fattahi A. The Effect of Eight Weeks of High Intensity Interval Training on Ubiquitin-Proteasome System in Fast Twitch Muscle of Post Myocardial Infarction Rats. Sport Physiology. Winter 2020; 11(44): 89-106. (In Persian). DOI: 10.22089/spj.2019.7825.1955

## **The Effect of Eight Weeks of High Intensity Interval Training on Ubiquitin-Proteasome System in Fast Twitch Muscle of Post Myocardial Infarction Rats**

**M. Zolfaghari<sup>1</sup>, Gh. Nemati<sup>2</sup>, A. Fattahi<sup>3</sup>**

1. Assistant Professor of Exercise Physiology, Urmia University (Corresponding Author)
2. Ph.D. Student of Exercise Physiology, Urmia University
3. Assistant Professor of Clinical Biochemistry, Tabriz University

**Received: 2019/09/11**

**Accepted: 2019/12/23**

---

### **Abstract**

Weakness, intolerance of exercise and eventually muscle atrophy are important features of patients with heart failure. Therefore, the purpose of this study was to investigate the effect of 8 weeks of high intensity interval training on ubiquitin-proteasome system in fast twitch muscle of post myocardial infarction (MI) rats. Methods: Myocardial infarction was induced by left artery descending ligation for 30 min. 32 male Wistar rats were randomly divided into 4 groups (n = 8): MI control (MI-CTL), high-intensity interval MI (MI-HIIT), high-intensity interval (HIIT) and Sham- operated. Exercise training was undergoing 40 min, 3 sessions per week for 8-weeks (85-90% VO<sub>2</sub>max). 24 hours after the last training session, the rats were anesthetized and their extensor digitorum longus (EDL) tissue removed. RT-PCR method was used to measure gene expression (NOX2, TNF- $\alpha$ , NF-KB, P38 MAPK, Murf-1) was used. Data analysis were performed using a one-way ANOVA and Tukey follow up tests, considering as significance level ( $P < 0.05$ ). Results: 8-week HIIT significantly decreased NOX2, TNF- $\alpha$  in MI-HIIT compared with MI-CTL and Sham ( $P=0.03$ ). These reductions were paralleled a significant decrease in activity NF-KB, P38, Murf-1 in MI-HIIT compared with MI-CTL and Sham ( $P<0.05$ ). Also, NOX2 change in HIIT group was significantly higher than MI-CTL and Sham ( $P<0.05$ ). According to the results of HIIT probably as an effective treatment, it reduces muscle atrophy in fast muscle contraction of heart patients.

**Keyword:** High- Intensity Interval Training, Ubiquitin-Proteasome System, Myocardial Infarction, Fast Twitch Muscle.

---

---

1. Email: [zolfaghari60@gmail.com](mailto:zolfaghari60@gmail.com)

2. Email: [reza.nemati89@gmail.com](mailto:reza.nemati89@gmail.com)

3. Email: [amirfattahi@gmail.com](mailto:amirfattahi@gmail.com)