

## تأثیر هشت هفته تمرینات تناوبی شدید بر گیرنده‌ی کینازی نوع II قلب و سطوح پلاسمایی میوستاتین Rat‌های نر

مجید بیگی<sup>۱</sup>، سعید کشاورز<sup>۲</sup>، جمشید بنایی<sup>۳</sup>، حمید زاهدی<sup>۳</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** فعالیت ورزشی با تغییر در غلظت عوامل رشدی و گیرنده‌های آن، ممکن است اثرات مفیدی برای عضله‌ی قلبی داشته باشد. از این رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات تناوبی شدید بر گیرنده‌ی کینازی نوع II قلب و سطوح پلاسمایی میوستاتین Rat‌های نر بود.

**روش‌ها:** تعداد ۲۰ سر موش صحرایی نر با محدوده‌ی سنی سه ماه، بعد از گذراندن دوره‌ی آشناسازی، به صورت تصادفی به دو گروه شاهد ( $n = 10$ ) و مورد یا تمرین تناوبی شدید ( $n = 10$ ) تقسیم شدند. تمرینات تناوبی شدید با شدت ۹۵-۸۵ درصد و شیب ۲۰ درجه در مدت زمان ۸۰ دقیقه در طول هشت هفته و هر هفته پنج جلسه به طول انجامید. میوستاتین به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) و گیرنده‌ی کینازی نوع II بطن چپ قلب به روش Immunohistochemistry (IHC) اندازه‌گیری شد. داده‌های به دست آمده توسط آزمون Independent t در سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** با مقایسه‌ی بین گروهی، اختلاف معنی‌داری در متغیر میوستاتین میان گروه‌های مورد و شاهد دیده شد ( $P = 0.001$ )، اما اختلاف معنی‌داری میان گروه‌ها در گیرنده‌ی کینازی نوع II قلب مشاهده نشد ( $P = 0.820$ ).

**نتیجه‌گیری:** با احتیاط به نظر می‌رسد تمرینات تناوبی شدید، اثرات مطلوبی بر کاهش میوستاتین دارد، اما بر گیرنده‌ی کینازی نوع II قلب تأثیری ندارد.

**واژگان کلیدی:** تمرینات تناوبی شدید؛ گیرنده‌ی کینازی نوع II؛ میوستاتین؛ Rat‌های نر

**ارجاع:** بیگی مجید، کشاورز سعید، بنایی جمشید، زاهدی حمید. تأثیر هشت هفته تمرینات تناوبی شدید بر گیرنده‌ی کینازی نوع II قلب و سطوح

پلاسمایی میوستاتین Rat‌های نر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۹؛ ۳۸ (۵۶۱): ۱۳-۸

## مقدمه

بافت عضلانی قلب در پاسخ به محرک‌های گوناگون نظیر فعالیت بدنی، دچار تجدید ساختار می‌شود (۱). به نظر می‌رسد فعالیت‌های بدنی مختلف، با توجه به شیوه‌نامه‌ی اجرا (مدت و شدت)، تأثیرات متفاوتی بر عملکردهای فیزیولوژیک دارد (۲-۱). تحقیقات نشان می‌دهد تغییر در عوامل سلولی - ملکولی حاصل از فعالیت‌های ورزشی مانند تمرینات تناوبی شدید، ممکن است نقش به‌سزایی در بهبود عملکرد قلبی و پیش‌گیری از بروز بیماری‌های قلبی - عروقی نظیر آتروفری قلبی داشته باشد (۳-۲).

تمرینات تناوبی شدید، به عنوان زیر شاخه‌ای از فعالیت بدنی، از طریق مسیرهای پیام‌رسانی (Signaling) و عوامل رشدی خاصی با

افزایش بیان پروتئین‌های یکی از عوامل مؤثر بر آتروفری قلبی، میوستاتین است. میوستاتین، عضوی از خانواده‌ی بزرگ Transforming growth factor  $\beta$  (TGF-B) است که با عملکرد منفی از رشد عضلانی جلوگیری می‌کند (۶). به نظر می‌رسد مهار بیان میوستاتین، می‌تواند از طریق افزایش فعال‌سازی مسیر سلولی - سیگنالی Akt انجام گیرد که به عنوان مهم‌ترین کنترل‌کننده‌ی داخل سلولی سنتز پروتئین شناخته شده است (۷). مهار بیان ژن میوستاتین در عضله‌ی قلبی نیز می‌تواند از آتروفری تارهای عضله‌ی قلبی جلوگیری نماید (۸). به نظر می‌رسد انجام فعالیت ورزشی تا حدودی شبیه به درمان ضد میوستاتینی عمل کند. مطالعات Butcher و همکاران نشان داد حذف میوستاتین، باعث بالا رفتن حجم توده‌ی

۱- دانشجوی دکتری، گروه علوم ورزشی و تربیت بدنی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

۲- استادیار، گروه علوم ورزشی و تربیت بدنی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

۳- استادیار، مرکز تحقیقات طب ورزش، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: سعید کشاورز؛ استادیار، گروه علوم ورزشی و تربیت بدنی، واحد نجف‌آباد، دانشگاه آزاد اسلامی، نجف‌آباد، ایران

۵ جلسه دویدن روی نوار گردان با شدت ۹۰-۸۵ درصد و شیب ۲۰ درجه در ۱۳ تکرار ۴ دقیقه‌ای و ۲ دقیقه استراحت بین تکرارها در نظر گرفته شده بود (۱۵).

**بیپوشی و بافت‌برداری:** ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه‌ی تمرین، Rat‌ها با استفاده از ترکیبی از کنامین (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلانین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) بیپوش شدند. پس از بیپوشی کامل، ۵ سی‌سی خون به وسیله‌ی سرنگ آزمایشگاهی از بطن چپ قلب به منظور اندازه‌گیری سطوح پلاسمایی میوستاتین گرفته شد و به وسیله‌ی دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه با شتاب ۳۰۰۰ دور در دقیقه سرم جدا شد. سطوح پلاسمایی میوستاتین به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) و تکنیک Quantitative sandwich enzyme immunoassay با کیت (Eastbiopharm, USA-Rat-Myostatin) MSTN ELISA اندازه‌گیری شد. سپس، قلب موش‌ها خارج گردید و بافت میوکارد بطن چپ آن‌ها به منظور اندازه‌گیری گیرنده‌ی کینازی نوع II با استفاده از روش Immunohistochemistry (IHC) تهیه و مورد بررسی قرار گرفت.

**بررسی بافت:** رنگ‌آمیزی IHC مطابق با شیوه‌نامه‌ی درج شده در کیت انجام شد. پس از تکمیل تمامی مراحل IHC، نمونه‌ها برای مشاهده و بررسی به وسیله‌ی میکروسکوپ نوری، آماده شدند. به طور معمول، بخش‌هایی از بافت که وجود پروتئین نشانگرهای مربوط در آن مثبت باشد، به رنگ قهوه‌ای قابل مشاهده است. جهت بررسی میزان تظاهر پروتئین عامل مورد بررسی، هر لام توسط متخصص پاتولوژی به دقت در زیر ۴ نوع لنز مورد بررسی قرار گرفت و متناسب با شدت رنگ قهوه‌ای (۴-۰) درجه‌بندی شد و با بزرگ‌نمایی 40X و 100X فتومیکروگرافی گردید.

**واکاوی آماری:** در تحقیق حاضر، از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) برای واکاوی داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. از آمار توصیفی برای دسته‌بندی و توصیف داده‌ها، از آزمون Kolmogorov-Smirnov به منظور بررسی چگونگی توزیع داده‌ها و از آزمون Independent t برای تعیین تفاوت‌های بین گروه‌ها استفاده شد.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Excel (نسخه‌ی ۲۰۱۰) ترسیم شد.

### یافته‌ها

نتایج مقایسه‌ی میانگین داده‌های حاصل از تحقیق، تفاوت معنی‌داری را در میزان سطوح پلاسمایی میوستاتین در بین گروه‌های مورد و شاهد نشان داد ( $P < 0/001$ ).

قلبی می‌شود. حذف میوستاتین، تا حدودی اثرات شبه ورزشی بر عملکرد قلبی - عروقی را تقلید می‌کند (۹).

از سوی دیگر، نشان داده شده است که بیشتر اعضای خانواده‌ی TGF- $\beta$  نظیر میوستاتین، پیام‌های خود را توسط گیرنده‌ی کینازی نوع II (Activin receptor type II) انتقال می‌دهند (۷، ۱۰). متصل شدن میوستاتین به ناحیه‌ی خارج سلولی گیرنده‌ی نوع II باعث فسفریلاسیون و فعال‌سازی پروتئین‌های واسط پیام‌رسانی درون سلولی و در نهایت، منجر به کاهش نسخه‌برداری از ژن‌های هدف خواهد شد (۷، ۱۰-۱۲). از این رو، با توجه به کمبود تحقیقات و مطالعات لازم و کافی در ارتباط با تأثیر تمرینات تناوبی شدید بر این عوامل، هدف از انجام تحقیق حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرینات تناوبی شدید بر گیرنده‌ی کینازی نوع II قلب و سطوح پلاسمایی میوستاتین Rat‌های نر بود.

### روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر، در قالب طرح تجربی مورد-شاهدی انجام شد. ۲۰ سر Rat (موش صحرایی) نر ۳ ماهه‌ی نژاد Wistar با وزن  $225 \pm 20$  گرم خریداری و به طور مجزا نگهداری شدند. نگهداری از Rat‌ها مطابق با راهنمای مؤسسه‌ی ملی سلامت انجام شد. همچنین، تمامی اعمال انجام شده بر روی Rat‌ها، مطابق دستورالعمل کمیته‌ی اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی (National Institutes of Health) برگرفته از دستورالعمل Helsinki بود (۱۳). این مقاله با شماره‌ی ۱۳۹۸/۰۹۸ در کمیته‌ی اخلاق IR.IAU.NAJAFABAD.REC ثبت شد.

یک هفته پس از عادت به شرایط محیطی جدید، به مدت ۲ هفته تمرینات آشناسازی، سپس جهت تعیین میزان شدت تمرینات، پیشینه‌ی توان Rat‌ها توسط آزمون تعیین پیشینه‌ی عملکرد مورد ارزیابی قرار گرفت. در این آزمون، ابتدا Rat‌ها با شیب ۲۰ درجه به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۶ متر/دقیقه شروع به دویدن کردند و سپس، سرعت ترمیم هر ۲ دقیقه به میزان ۲ متر/دقیقه افزایش یافت تا زمانی که آزمودنی‌ها دیگر قادر به ادامه‌ی فعالیت نبودند. جهت تنظیم شدت تمرین، آزمون‌های پیشینه‌ی عملکرد Rat‌ها در ابتدا و پس از ۴ هفته تمرین اجرا شد.

پس از آن، Rat‌ها به طور تصادفی به دو گروه مورد (تمرینات تناوبی شدید) و شاهد ( $n = 10$  در هر گروه) تقسیم شدند. تمرینات آشناسازی به صورت سه جلسه در هفته (در مجموع ۶ جلسه) انجام گردید که در هفته‌ی اول، Rat‌ها با سرعت ۵، ۱۰ و ۱۵ متر/دقیقه برای مدت ۱۰ دقیقه و در هفته‌ی دوم با سرعت ۵، ۱۰ و ۱۵ متر/دقیقه برای مدت ۱۵ دقیقه بر روی نوار گردان دویدند (۱۴). شیوه‌نامه‌ی تمرینات تناوبی شدید شامل ۸ هفته و هفته‌ی

جدول ۱. میانگین میوستاتین و گیرنده‌ی کینازی نوع II قلب آزمودنی‌ها و مقایسه‌ی گروه‌های مورد و شاهد

| گروه                                     | مورد             | شاهد              | t     | مقدار P |
|--|------------------|-------------------|-------|---------|
| میوستاتین (uLU/ml)                       | ۴۴۶/۳۵۵ ± ۹۷/۵۳۷ | ۶۹۰/۴۳۰ ± ۱۲۱/۹۳۲ | ۴/۷۸۰ | ۰/۰۰۱   |
| گیرنده‌ی کینازی نوع II میوکارد (شدت رنگ) | ۰/۸۸۸ ± ۰/۳۳۳    | ۰/۹۵ ± ۰/۶۴۳      | ۰/۲۵۵ | ۰/۸۰۲   |

توان Ratها و دو دقیقه استراحت بین تکرارها) بر عوامل منتخب آنژیوژنز قلبی Ratها را بررسی کردند و دریافتند که تمرین تناوبی شدید، با افزایش رگ‌زایی و Vascular endothelial growth factor (VEGF) باعث افزایش عوامل مؤثر در آنژیوژنز در Ratهای نر نژاد Wistar می‌شود (۲۱).

دلایل احتمالی این نتایج متناقض، ممکن است در شدت و مدت تمرین، نوع شیوه‌نامه‌ی تمرینی، سن آزمودنی‌ها، روش اندازه‌گیری و یا تفاوت در زمان نمونه‌گیری باشد. از طرفی، در بیشتر مطالعات انجام شده، mRNA میوستاتین در پاسخ به تمرینات ورزشی اندازه‌گیری و گزارش شده است. از آن جایی که پروتئین میوستاتین بعد از ساخت، تعدیلات پس ترجمه‌ای را سپری می‌کند، mRNA میوستاتین به طور دقیق نمی‌تواند بیان کننده‌ی سطوح پلاسمایی و فعالیت میوستاتین باشد (۲۲). از طرف دیگر، محققان در تحقیقات مختلف، یکی دیگر از دلایل گزارش‌های متناقض میوستاتین را روش و مقادیر اندازه‌گیری و همچنین، واکنش‌پذیری متقابل آنتی‌بادی ضد میوستاتین با ایمونوگلوبولین می‌دانند (۲۳-۲۴).

گیرنده‌ی کینازی نوع II میوکارد، نقش تنظیم‌کنندگی مهمی بر عملکرد میوستاتین دارد؛ به طوری که به عنوان شاهراه پیام‌رسانی میوستاتین تلقی می‌شود (۲۵، ۱۱). اتصال ناحیه‌ی خارج سلولی گیرنده‌ی کینازی نوع II، با میوستاتین، باعث نزدیکی ناحیه‌ی کیناز درون سلولی گیرنده‌ی کینازی نوع II با گیرنده‌ی کینازی نوع I می‌شود که در نهایت، این گیرنده از طریق LK4/ALK5 باعث فسفریلاسیون و فعال‌سازی پروتئین‌های Smad (پروتئین‌های واسط پیام‌رسانی درون سلولی) می‌شود. سپس، این کمپلکس وارد هسته‌ی سلول می‌شود و از طریق تعامل با کمک عوامل فعال‌کننده و عوامل سرکوب‌کننده، به توالی‌های خاصی از DNA متصل می‌شوند و نسخه‌برداری از ژن‌های هدف را کاهش می‌دهند. در نتیجه، گیرنده‌ی کینازی نوع II به عنوان یک واسطه‌ی مسیر پیام‌رسانی، نقش تنظیم‌کنندگی مهمی بر عملکرد میوستاتین و دیگر مکانیزم‌های هایپرتروفی دارد. میوستاتین، از طریق پیوند به گیرنده‌ی کینازی نوع II میوکارد به نوعی منجر به آتروفی عضلانی می‌شود (۲۷-۲۶، ۷). تاکنون تحقیقات اندکی در مورد تأثیر تمرینات ورزشی و به ویژه مقایسه‌ی اثر تمرینات ورزشی بر گیرنده‌ی کینازی نوع II میوکارد صورت گرفته است. نتایج تحقیقات قبلی در مورد اثر تمرینات ورزشی بر گیرنده‌ی

داده‌ها نشان داد که در مقایسه با گروه شاهد، در گروه مورد میزان سطوح پلاسمایی میوستاتین کاهش یافته است. همچنین، از سوی دیگر با مقایسه‌ی میانگین داده‌های به دست آمده مشاهده شد که با وجود کاهش میزان گیرنده‌ی کینازی نوع II در گروه مورد، اختلاف معنی‌داری در بین گروه‌ها وجود ندارد ( $P > 0.05$ ) (جدول ۱).

### بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین تناوبی شدید، منجر به کاهش معنی‌دار سطوح پلاسمایی میوستاتین شده است. از سوی دیگر، با وجود کاهش گیرنده‌ی کینازی نوع II در بطن چپ قلب گروه مورد نسبت به گروه شاهد، این تغییرات معنی‌دار نبود.

نتایج تحقیقات گذشته در مورد اثرگذاری تمرینات ورزشی بر روی میوستاتین متناقض است. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، نگارش و همکاران، با بررسی هشت هفته تمرینات مقاومتی نشان دادند که تمرین مقاومتی منجر به پایین آمدن میوستاتین و بالا رفتن حجم و سطح مقطع عضلانی می‌شود (۱۶). همچنین، Hittel و همکاران، اثر تمرینات هوازی با شدت ۴۰-۵۵ درصد  $VO_2$  peak بر پایین آمدن میوستاتین را بررسی و مشاهده کردند که تمرینات هوازی، منجر به پایین آمدن ۳۷ درصدی سطوح میوستاتین در عضله می‌شود (۱۷)، اما Paoli و همکاران، پی بردند که هشت هفته تمرین مقاومتی، منجر به بالا رفتن میزان میوستاتین پلاسمایی نمی‌شود (۱۸). همچنین، Santos و همکاران نیز تأثیر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی را بر بیان ژن‌های مرتبط با پیام‌رسانی میوستاتین بررسی کردند. پس از ۱۲ هفته تمرین، میزان Messenger RNA (mRNA) میوستاتین ۲۵ درصد کاهش یافت؛ در صورتی که بیان ژن فولیستاتین ۴۰ درصد افزایش یافت. این نتایج، نشان دهنده‌ی افزایش هیپرتروفی عضلات ناشی از تمرین در این آزمودنی‌ها می‌باشد (۱۹).

بیگری و همکاران، در تحقیقی تأثیر هشت هفته تمرین تناوبی شدید بر بیان ژن‌های میوستاتین و فولیستاتین عضله‌ی دوقلوی موش‌های صحرایی را بررسی کردند و نشان دادند که تمرین تناوبی شدید، باعث کاهش ۶۸ درصدی بیان ژن میوستاتین و افزایش ۲۳ درصدی وزن عضله‌ی دوقلوی موش‌ها می‌شود (۲۰). همچنین، کربلایی‌فر و همکاران، در مطالعه‌ی تأثیر شش هفته تمرین تناوبی خیلی شدید (تناوب‌های چهار دقیقه‌ای با شدت معادل ۸۵-۹۰ درصد

در ویژگی آزمودنی‌ها (جوان، مسن، فعال، غیر فعال و...)، روش اندازه‌گیری و نوع شیوه‌نامه‌ی تمرینی باشد. در این رابطه، Lach-Trifilieff و همکاران نیز با بلوک کردن گیرنده‌ی کینازی نوع II، شاهد هاپیروتروفی از طریق کاهش عملکرد میوستاتین بودند (۳۱). مطابق با یافته‌های پژوهش Chiu و همکاران، بیان و بروز گیرنده‌ی کینازی نوع II میوکارد در بافت‌های مختلف متفاوت است (۳۲)، از این جهت، یکی دیگر از علل نتایج متناقض تحقیقات در میزان گیرنده‌ی کینازی نوع II میوکارد را می‌توان به تأثیرات و تغییرات سایر عوامل مؤثر در پیام‌رسانی میوستاتین در بافت‌های مختلف نسبت داد که به نظر می‌رسد تغییر آن‌ها بر میزان گیرنده‌ی کینازی نوع II میوکارد مؤثر باشد.

### نتیجه‌گیری

تمرین تناوبی شدید، تأثیر مثبت و مفیدی بر کاهش میوستاتین دارد و از این رو، ممکن است تأثیر مفیدی نیز در جلوگیری از آتروفی عضلانی و قلبی داشته باشد. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد تمرینات تناوبی شدید، تأثیری بر میزان گیرنده‌ی کینازی نوع II میوکارد ندارد. با این حال، باید تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام شود.

### شکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری تخصصی علوم ورزشی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد نجف‌آباد به شماره‌ی ۱۵۰۲۱۴۵۵۹۷۱۰۰۱ می‌باشد. این پژوهش از هیچ گونه حمایت مالی برخوردار نبوده است، اما بدین وسیله، از این دانشگاه به خاطر همکاری در اجرای این مطالعه قدردانی به عمل می‌آید.

کینازی نوع II میوکارد، تا حدودی متناقض است؛ به نحوی که مسعودیان و همکاران، در تحقیقی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر گیرنده‌ی کینازی نوع II و سطوح پلاسمایی عامل متمایز کننده‌ی رشد ۱۱ و میوستاتین در هاپیروتروفی فیزیولوژیک قلب موش‌های صحرایی نر را بررسی و بیان کردند که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مورد و شاهد در سطوح پلاسمایی عامل متمایز کننده‌ی رشد ۱۱ وجود دارد، اما اختلاف معنی‌داری در متغیرهای گیرنده‌ی کینازی نوع II و میوستاتین مشاهده نشد (۲۸). مسعودیان و همکاران، بار دیگر در تحقیقی با بررسی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر گیرنده‌ی کینازی نوع II عضله‌ی اسکلتی تند و کند انقباض و سطوح پلاسمایی میوستاتین در Rat‌های نر پیر نشان دادند که هشت هفته تمرین مقاومتی، اثر معنی‌داری بر سطوح پلاسمایی میوستاتین و گیرنده‌ی کینازی نوع II عضله‌ی کند انقباض Sol دارد؛ اما اختلاف معنی‌داری در گیرنده‌ی کینازی نوع II عضله‌ی تند انقباض (Flexor hallucis longus یا FHL) مشاهده نشد (۲۹). با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی پیش‌گفته، به نظر می‌رسد تأثیر یک نوع تمرین ورزشی بر بافت‌های مختلف متفاوت است که شاید ناشی از پاسخ متفاوت انواع عضلات به تمرین و همچنین، تفاوت‌های ساختاری میان نوع عضلات باشد.

همچنین، Yang و همکاران، در مطالعه‌ای تأثیر شش هفته دویدن روی تردمیل بر دیابت نوع ۱ به واسطه‌ی مسیر پیام‌رسانی گیرنده‌ی کینازی نوع II و میوستاتین را بر روی موش‌های آزمایشگاهی بررسی کردند و دریافتند تمرینات ورزشی بیان میوستاتین را در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت کاهش می‌دهد. همچنین، مقدار گیرنده‌ی کینازی نوع II و بیان گیرنده‌ی کینازی نوع II در گروه تمرینات ورزشی به صورت معنی‌داری کاهش یافت (۳۰). دلایل احتمالی این تناقض نتایج تحقیق حاضر با یافته‌های سایر تحقیقات، ممکن است

### References

1. Fathi M, Abroun S. The effect of 14 weeks of endurance training on miR-499 expression of left ventricle in wistar male rat. *Sport Physiology* 2016; 7(28): 59-72. [In Persian].
2. Kordi M, Nekouei A, Shafiee, Hadidi V. The effect of eight weeks high intensity aerobic continuous and interval training on gene expression of vascular endothelial growth factor in soleus muscle of healthy male rats. *J Arak Univ Med Sci* 2015; 18(8): 53-62. [In Persian].
3. Fathi M, Gharakhanlou R. The effect of endurance Activity on left ventricle Hand2 gene expression in wistar male rat. *Sport Psychology* 2015; 7(25): 57-68. [In Persian].
4. Holloway TM, Bloemberg D, da Silva ML, Simpson JA, Quadrilatero J, Spriet LL. High intensity interval and endurance training have opposing effects on markers of heart failure and cardiac remodeling in hypertensive rats. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121138.
5. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: Prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006; 113(20): 2454-61.
6. Elkina Y, von Haehling HS, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2(3): 143-51.
7. Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(16): 9306-11.
8. Ryan AS, Ivey FM, Prior S, Li G, Hafer-Macko C. Skeletal muscle hypertrophy and muscle myostatin reduction after resistive training in stroke survivors. *Stroke* 2011; 42(2): 416-20.
9. Butcher JT, Ali MI, Ma MW, McCarthy CG, Islam BN, Fox LG, et al. Effect of myostatin deletion on

- cardiac and microvascular function. *Physiol Rep* 2017; 5(23): e13525.
10. Bueno PG, Bassi D, Contrera DG, Carnielli HM, Silva RN, Nonaka KO, et al. Post-exercise changes in myostatin and actRIIB expression in obese insulin-resistant rats. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 339(1): 159-64.
  11. Morvan F, Rondeau JM, Zou C, Minetti G, Scheufler C, Scharenberg M, et al. Blockade of activin type II receptors with a dual anti-ActRIIA/IIB antibody is critical to promote maximal skeletal muscle hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(47): 12448-53.
  12. Bayarsaikhan O, Kawai N, Mori H, Kinouchi N, Nikawa T, Tanaka E. Co-administration of myostatin-targeting siRNA and ActRIIB-Fc fusion protein increases masseter muscle mass and fiber size. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2017; 63(4): 244-8.
  13. Bashiri J, NourAzar A, Purrazi H. Effect of three months aerobic training on Wnt-signaling pathway in skeletal muscle of male rats. *Razi J Med Sci* 2017; 24(160): 7-16. [In Persian].
  14. Shirvani H, Aslani J. The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on serum irisin and expression of skeletal muscle PGC-1 $\alpha$  gene in male rats. *Tehran Univ Med J* 2017; 75(7): 513-20. [In Persian].
  15. Chavanelle V, Boisseau N, Otero YF, Combaret L, Dardevet D, Montaurier C, et al. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Sci Rep* 2017; 7(1): 204.
  16. Negaresh R, Ranjbar R, Habibi A, Mokhtarzade M, Fokin A, Gharibvand MM. The effect of resistance training on quadriceps muscle volume and some growth factors in elderly and young men. *Adv Gerontol* 2017; 30(6): 880-7.
  17. Hittel DS, Axelson M, Sarna N, Shearer J, Huffman KM, Kraus WE. Myostatin decreases with aerobic exercise and associates with insulin resistance. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42(11): 2023-9.
  18. Paoli A, Pacelli QF, Neri M, Toniolo L, Cancellara P, Canato M, et al. Protein supplementation increases postexercise plasma myostatin concentration after 8 weeks of resistance training in young physically active subjects. *J Med Food* 2015; 18(1): 137-43.
  19. Santos AR, Neves MT, Gualano B, Laurentino GC, Lancha AH, Ugrinowitsch C, et al. Blood flow restricted resistance training attenuates myostatin gene expression in a patient with inclusion body myositis. *Biol Sport* 2014; 31(2): 121-4.
  20. Biglari S, Gaeini AA, Kordi MR, Ghardashi Afousi A. The effect of 8 weeks high-intensity interval training on myostatin and follistatin gene expression in gastrocnemius muscle of the rats. *J Arak Uni Med Sci* 2018; 21(1): 1-10. [In Persian].
  21. Karbalaefar S, Gaeini A, Kordi M, Nuri R, Ghorbani P. Effect of 6 weeks high intensity interval training on selected factors of cardiac angiogenesis in rats with myocardial infarction. *Sport Physiology*, 2019; 11(42): 17-30. [In Persian].
  22. Hulmi JJ, Ahtiainen JP, Kaasalainen T, Pollanen E, Hakkinen K, Alen M, et al. Postexercise myostatin and activin IIB mRNA levels: Effects of strength training. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39(2): 289-97.
  23. Egerman MA, Cadena SM, Gilbert JA, Meyer A, Nelson HN, Swalley SE, et al. GDF11 Increases with age and inhibits skeletal muscle regeneration. *Cell Metab* 2015; 22(1): 164-74.
  24. Poggioli T, Vujic A, Yang P, Macias-Trevino C, Uygur A, Loffredo FS, et al. Circulating growth differentiation factor 11/8 levels decline with age. *Circ Res* 2016; 118(1): 29-37.
  25. Bondulich MK, Jolinon N, Osborne GF, Smith EJ, Rattray I, Neueder A, et al. Myostatin inhibition prevents skeletal muscle pathophysiology in Huntington's disease mice. *Sci Rep* 2017; 7(1): 14275.
  26. Wilkes JJ, Lloyd DJ, Gekakis N. Loss-of-function mutation in myostatin reduces tumor necrosis factor alpha production and protects liver against obesity-induced insulin resistance. *Diabetes* 2009; 58(5): 1133-43.
  27. Lipina C, Kendall H, McPherron AC, Taylor PM, Hundal HS. Mechanisms involved in the enhancement of mammalian target of rapamycin signalling and hypertrophy in skeletal muscle of myostatin-deficient mice. *FEBS Lett* 2010; 584(11): 2403-8.
  28. Masoudian B, Azamian Jazi A, Faramarzi M, Talebi A. The effect of an 8-week resistance training on ActRIIB in fast- and slow-twitch skeletal muscles and plasma levels of GDF8, GDF11 and GASP-1 in old male rats. *Razi J Med Sci* 2019; 25(12):104-15. [In Persian].
  29. Masoudian B, Azamian-Jazi A, Faramarzi M, Talebi A. The effect of eight weeks of resistance training on activin receptor type II-B and plasma levels of growth differentiation factor 11 and 8 in cardiac physiological hypertrophy in male wistar rats. *J Isfahan Med Sch* 2019; 36(502): 1308-13. [In Persian].
  30. Yang J, Sun L, Fan X, Yin B, Kang Y, Tang L, et al. Effect of exercise on bone in poorly controlled type 1 diabetes mediated by the ActRIIB/Smad signaling pathway. *Exp Ther Med* 2018; 16(4): 3686-93.
  31. Lach-Trifilieff E, Minetti GC, Sheppard K, Ibejunjo C, Feige JN, Hartmann S, et al. An antibody blocking activin type II receptors induces strong skeletal muscle hypertrophy and protects from atrophy. *Mol Cell Biol* 2014; 34(4): 606-18.
  32. Chiu CS, Peekhaus N, Weber H, Adamski S, Murray EM, Zhang HZ, et al. Increased muscle force production and bone mineral density in ActRIIB-Fc-treated mature rodents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013; 68(10): 1181-92.

## The Effect of Eight Weeks of High-Interval Training on Activin Receptor Type II in Heart and Plasma Levels of Myostatin in Male Rats

Maijd Beigi<sup>1</sup>, Saeed Keshavarz<sup>2</sup>, Jamshid Banaei<sup>3</sup>, Hamid Zahedi<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Exercise trainings have beneficial effects on myocardium by changing the concentration of growth factors and their receptors. The aim of this study was to determine the effect of eight weeks of high-intensity interval training on activin receptor type II in heart and plasma levels of myostatin in male rats.

**Methods:** After the familiarization period, twenty male rats with the limitation of three months of age were randomly divided to control (n = 10) and high-intensity interval training (n=10) groups. High-intensity interval training was continued for eight weeks, five sessions in each week and each session lasted 80 minutes with 85-90 percent intensity of rats' power with 20-degree ramp. Activin receptor type II in the myocardial left ventricle was measured using immunohistochemistry method, and myostatin was measured by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The data were analyzed using independent-samples t test at the statistically significant level of  $P < 0.050$ .

**Findings:** In between groups comparison, there was a significant difference between the high-intensity interval training and control groups in myostatin variable ( $P = 0.001$ ). There was no significant difference between the groups in myocardium activin receptor type II ( $P = 0.820$ ).

**Conclusion:** It cautiously seems that high-intensity interval training have desirable effects on reducing myostatin, but it has no effect on heart activin receptor type II.

**Keywords:** High-intensity intermittent exercise; Activin receptors; Myostatin; Male; Rats

**Citation:** Beigi M, Keshavarz S, Banaei J, Zahedi H. **The Effect of Eight Weeks of High-Interval Training on Activin Receptor Type II in Heart and Plasma Levels of Myostatin in Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2020; 38(561): 8-13.

1- PhD Student, Department of Physical Education and Sport Sciences, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

2- Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

3- Assistant Professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran

**Corresponding Author:** Saeed Keshavarz, Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran; Email: keshavarz1375@gmail.com