

## تأثیر یک دوره‌ی تمرینات تداومی متوسط و تناوبی شدید بر مقادیر گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد و سطوح پلاسمایی میوستاتین موش‌های صحرایی نر

مجید بیگی<sup>۱</sup>، جمشید بنایی<sup>۲</sup>، سعید کشاورز<sup>۲</sup>، حمید زاهدی<sup>۲</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 این تحقیق بررسی تأثیر یک دوره‌ی تمرینات تداومی متوسط و تناوبی شدید بر مقادیر گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد و سطوح پلاسمایی میوستاتین موش‌های صحرایی نر بود.

**روش‌ها:** تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر با محدوده‌ی سنی سه ماه، بعد از گذراندن دوره‌ی آشناسازی، به صورت تصادفی به سه گروه مساوی شاهد، تمرین تداومی متوسط و تمرین تناوبی شدید تقسیم شدند. تمرین تداومی با شدت ۶۰-۵۰ درصد بیشینه‌ی توان موش در مدت زمان ۸۰ دقیقه در طول هشت هفته و هر هفته پنج جلسه و همچنین، تمرینات تناوبی شدید با شدت ۹۰-۸۵ درصد بیشینه‌ی توان موش و شیب ۲۰ درجه به طول انجامید. گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد بافت بطن چپ به روش Immunohistochemistry (IHC) و میوستاتین به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) اندازه‌گیری شد. داده‌های به دست آمده، با استفاده از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey در سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** با مقایسه‌ی بین گروهی، اختلاف معنی‌داری را در متغیر میوستاتین، میان گروه‌های تمرینی با گروه شاهد دیده شد ( $P = 0.001$ )، اما میان گروه‌های تمرینات تداومی متوسط و تناوبی شدید، تفاوتی مشاهده نشد ( $P = 0.300$ ). همچنین، در گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد ( $P = 0.050$ ).

**نتیجه‌گیری:** احتمال می‌رود تمرینات تداومی متوسط و تناوبی شدید، اثرات مطلوبی بر کاهش میوستاتین داشته باشد، اما تفاوت معنی‌داری بین نوع تمرینات وجود ندارد.

**واژگان کلیدی:** تمرینات تداومی متوسط، تمرینات تناوبی شدید، گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد، میوستاتین، موش‌های صحرایی نر

**ارجاع:** بیگی مجید، بنایی جمشید، کشاورز سعید، زاهدی حمید. تأثیر یک دوره‌ی تمرینات تداومی متوسط و تناوبی شدید بر مقادیر گیرنده‌ی نوع ۲

اکتیوین میوکارد و سطوح پلاسمایی میوستاتین موش‌های صحرایی نر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۴): ۱۱۱۱-۱۱۰۶

### مقدمه

قلبی و پیش‌گیری از بروز بیماری‌های قلبی - عروقی نظیر آتروفی قلبی داشته باشند (۲-۳). در تحقیقات سال‌های اخیر، تمرین تناوبی شدید به عنوان یک مداخله‌ی ورزشی مؤثر مطرح شده است که می‌تواند منافع مشابه (یا بیشتری) از تمرینات تداومی با شدت متوسط در آمادگی قلبی - عروقی، سیگنالینگ‌های ریز ملکولی و سازگاری‌های متابولیکی عضله به همراه داشته باشد. این تمرینات، از طریق فرایندهای مختلف سلولی - ملکولی بر روی کاهش آتروفی و همچنین، بر هیپرتروفی سلول تأثیرگذار است؛ البته برخی از این فرایندها شناخته شده‌اند و برخی دیگر به صورت نامعلوم می‌باشند (۲).

کاهش آمار مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی - عروقی، یکی از دلایل سازگاری‌های متعدد پس از تمرین‌های ورزشی در بدن است و همچنین، این سازگاری به بهبود اجرای ورزش نیز کمک می‌کند (۱). باید اذعان داشت که فعالیت‌های بدنی منظم منجر به بهبود عملکرد قلب خواهد شد. به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی مختلف با توجه به شدت و مدت اجرا، تأثیرات متفاوتی بر عملکردهای فیزیولوژیک داشته باشند (۱-۲). تحقیقات نشان می‌دهد تغییر در عوامل سلولی - ملکولی حاصل از فعالیت‌های ورزشی از جمله تمرینات هوازی تداومی و تناوبی شدید، ممکن است نقش به‌سزایی در بهبود عملکرد

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

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

Email: jamshid.banaii@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: جمشید بنایی

نژاد Wistar با وزن  $225 \pm 20$  گرم و محدوده‌ی سنی سه ماه، پس از خریداری از حیوان‌خانه‌ی دانشگاه آزاد اسلامی فلاورجان به حیوان‌خانه‌ی آن دانشگاه منتقل شد و آن جا در داخل قفس‌های پلاستیکی به ابعاد  $15 \times 30 \times 45$  سانتی‌متر مکعب در شرایط محیطی یکسان و خاص (دمای  $22-25$  درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت نسبی  $45-55$  درصد) با چرخه‌ی نوردهی ۱۲ ساعت تاریکی/روشنایی و دسترسی آزادانه به آب و غذای مخصوص موش صحرائی به طور مجزا نگهداری شدند. نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی، مطابق با راهنمای مؤسسه‌ی ملی سلامت انجام شد. همچنین، تمامی اعمال انجام شده روی حیوانات، مطابق دستورالعمل کمیته‌ی اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی (National Institutes of Health) برگرفته از دستورالعمل Helsinki بود (۱۱).

پس از یک هفته عادت به شرایط محیط جدید و سپس، دو هفته تمرینات آشناسازی دویدن روی نوار گردان و تعیین میزان بیشینه‌ی توان موش‌ها، آن‌ها به طور تصادفی به سه گروه شاهد ( $n = 10$ )، تمرین تداومی متوسط ( $n = 10$ ) و تمرین تناوبی شدید ( $n = 10$ ) تقسیم شدند. تمرینات آشناسازی شامل سه جلسه در هفته (در مجموع شش جلسه) بود که در هفته‌ی اول، موش‌ها 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 (۱۲). تعیین بیشینه‌ی توان موش‌های گروه تداومی متوسط بدین صورت انجام گردید که ابتدا موش‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۶ متر/دقیقه شروع به دویدن کردند و سپس، سرعت ترمذیل هر ۲ دقیقه به میزان ۲ متر/دقیقه افزایش یافت تا زمانی که موش‌ها دیگر قادر به ادامه‌ی فعالیت نبودند. جهت تعیین بیشینه‌ی توان موش‌های گروه تناوبی شدید، از شیوه‌نامه‌ی مشابه با شیب ۲۰ درجه استفاده گردید. آزمایش‌های توان در ابتدا و پس از چهار هفته تمرین انجام شد تا شدت تمرین تنظیم گردد. تمرینات تداومی، فعالیت‌هایی هستند که به صورت مداوم و پیوسته و بدون وهله‌های استراحتی و یا ریکاوری در بین آن‌ها انجام می‌گردند. شیوه‌نامه‌ی این تمرینات، در کل شامل هشت هفته بود که در هر هفته، پنج جلسه دویدن روی نوار گردان با شدت  $50-60$  درصد بیشینه‌ی توان و شیب صفر درجه به مدت ۸۰ دقیقه انجام می‌شد. تمرینات تناوبی شدید، فعالیت‌هایی هستند که به صورت متناوب با وهله‌های استراحت در بین آن‌ها انجام می‌گردند. شیوه‌نامه‌ی این تمرینات، شامل هشت هفته و هفته‌ای پنج جلسه دویدن روی نوار گردان با شدت  $85-90$  درصد بیشینه‌ی توان بود؛ به نحوی که ۱۳ بار تکرار ۴ دقیقه‌ای انجام می‌شد و ۲ دقیقه استراحت بین تکرارها در نظر گرفته و شیب نوار گردان ۲۰ درجه تنظیم شده بود (۱۳).

از جمله فرایندها و عوامل مؤثر بر آتروفی قلبی، میوستاتین است. میوستاتین، عضو جدیدی از خانواده‌ی بزرگ TGF- $\beta$  (Transforming growth factor  $\beta$ ) است و با عملکرد منفی از رشد عضلانی جلوگیری می‌کند؛ به طوری که مشخص شده است حذف آن منجر به افزایش چشم‌گیر و گسترده‌ی توده‌ی عضلانی می‌شود (۴).

به نظر می‌رسد مهار بیان میوستاتین، می‌تواند از طریق افزایش فعال کردن مسیر سلولی - سیگنالی Akt که به عنوان مهم‌ترین کنترل کننده‌ی داخل سلولی سنتز پروتئین محسوب می‌شود، باعث افزایش سنتز پروتئین و در نهایت، بالا رفتن نسبت حجم توده‌ی عضلانی به حجم توده‌ی چربی در یک مقدار معین از وزن بدن گردد (۵). باز داشتن بیان ژن میوستاتین در عضله‌ی قلبی نیز می‌تواند از آتروفی تارهای عضله‌ی قلبی جلوگیری نماید (۶). به نظر می‌رسد انجام فعالیت ورزشی تا حدودی شبیه به درمان ضد میوستاتینی عمل کند. مطالعه‌ی Butcher و همکاران، نشان داد حذف میوستاتین، باعث بالا رفتن حجم توده‌ی قلبی می‌شود. حذف میوستاتین، تا حدودی اثرات شبه ورزش بر عملکرد قلبی - عروقی را تقلید می‌کند (۷).

از سوی دیگر، نشان داده شده است که بیشتر اعضای خانواده‌ی TGF- $\beta$  از جمله میوستاتین، پیام‌های خود را توسط کمپلکس‌های هترومیریک گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین (Activin receptor type II) انتقال می‌دهند (۸، ۵). متصل شدن ناحیه‌ی خارج سلولی گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین با میوستاتین از طریق LK4/ALK5، باعث فسفوریلاسیون و فعال‌سازی پروتئین‌های Smad (پروتئین‌های واسطه‌ی سیگنالینگ درون سلولی) و در نهایت، منجر به کاهش نسخه‌برداری از ژن‌های هدف خواهد شد. در نتیجه، گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین به عنوان یک واسطه‌ی مسیر سیگنالی، نقش بسیار مهم کنترل‌کنندگی بر عملکرد میوستاتین و دیگر فرایندهای هاپیروتروفی دارد (۱۰-۸، ۵)، اما این که کدام نوع فعالیت ورزشی اثرگذاری بیشتری بر این فرایند پیچیده دارد، جای سؤال است. از این رو، با توجه به نبود تحقیقات و مطالعات لازم و کافی در ارتباط با تأثیر فعالیت هوازی تداومی متوسط و تناوبی شدید بر این عوامل، هدف از انجام تحقیق حاضر، بررسی تأثیر یک دوره‌ی تمرینات هوازی تداومی متوسط و تداومی شدید بر مقادیر گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد و سطوح پلاسمایی میوستاتین بود.

## روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر با شماره‌ی ۱۳۹۸/۰۹۸ در کمیته‌ی اخلاق IR.IAU.NAJAFABAD.REC ثبت گردید. این مطالعه، در قالب طرح تجربی سه گروهی انجام شد. تعداد ۳۰ سر موش صحرائی نر

جدول ۱. میانگین میوستاتین و گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین آزمودنی‌ها و مقایسه‌ی آن در گروه‌های مورد مطالعه

مقدار P	شاهد	تمرین تناوبی	تمرین تداومی	متغیر
۰/۰۰۱	۶۹۰/۴۳۰ ± ۱۲۱/۹۳۲	۴۴۶/۳۵۵ ± ۹۷/۵۳۷	۵۳۵/۲۴۰ ± ۱۱۴/۱۸۰	میوستاتین (uIU/ml)
۰/۰۵۰	۰/۹۵۰ ± ۰/۶۴۳	۰/۸۸۸ ± ۰/۳۳۳	۱/۳۵۰ ± ۰/۶۲۵	گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین (شدت رنگ)

version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) واکاوی شدند.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد. نمودارها با استفاده از نرم‌افزار Excel نسخه‌ی ۲۰۱۰ ترسیم شد.

### یافته‌ها

نتایج مقایسه‌ی میانگین داده‌های حاصل از مطالعه (جدول ۱)، تفاوت معنی داری را در میزان سطوح پلاسمایی میوستاتین در بین گروه‌های مختلف نشان داد ( $P = 0/001$ ). داده‌های حاصل از آزمون تعقیبی Tukey در میزان سطوح پلاسمایی میوستاتین، تفاوت معنی داری را در بین گروه تمرینی تداومی متوسط با گروه شاهد ( $P = 0/030$ ) و همچنین، گروه تمرینی تناوبی شدید با گروه شاهد ( $P = 0/010$ ) نشان داد، اما تفاوت معنی داری بین گروه تمرینی تداومی متوسط با گروه تمرینی تناوبی شدید مشاهده نشد ( $P = 0/300$ ).

از سوی دیگر، با مقایسه‌ی میانگین داده‌های به دست آمده، مشاهده شد که با وجود افزایش میزان گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد در گروه تمرین تداومی متوسط، اختلاف معنی داری در بین گروه‌های تحقیق مشاهده نشد ( $P = 0/050$ ) (جدول ۱).

مقایسه‌ی میانگین گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد در بین گروه‌های تمرین و شاهد حاکی از عدم وجود تفاوت معنی دار ( $F = 1/954$ ;  $P = 0/162$ ) و مقایسه‌ی میانگین میوستاتین نشانگر تفاوت معنی دار ( $F = 8/969$ ;  $P = 0/001$ ) در بین گروه‌های تمرین و شاهد بود.

مقایسه‌ی جفتی گروه‌ها برای سطوح پلاسمایی میوستاتین در بین گروه‌های مورد مطالعه نیز نشانگر تفاوت معنی دار بین گروه شاهد با دو گروه تداومی متوسط ( $P = 0/030$ ) و شدید ( $P = 0/010$ ) و عدم وجود تفاوت معنی دار بین دو گروه تمرین ( $P = 0/300$ ) بود.

### بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که یک دوره‌ی تمرین، منجر به کاهش معنی دار سطوح پلاسمایی میوستاتین در گروه‌های تداومی متوسط و تناوبی شدید در قیاس با گروه شاهد شده است، اما تفاوت معنی داری بین دو گروه تمرینات تداومی متوسط و تناوبی شدید مشاهده نشد. از سوی دیگر، با وجود افزایش گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین در میوکارد بطن چپ گروه تمرینات تداومی نسبت به دو گروه دیگر، این تغییرات

### شیوه‌نامه‌ی آزمایشگاهی: ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه‌ی

تمرین، موش‌های صحرایی با استفاده از ترکیبی از کتامین (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. پس از بیهوشی کامل، ۵ سی‌سی خون کامل تک‌تک موش‌ها به وسیله‌ی سرنگ آزمایشگاهی از بطن چپ قلب به منظور اندازه‌گیری سطوح پلاسمایی میوستاتین گرفته شد. سپس، قلب موش‌ها خارج گردید و بافت میوکارد بطن چپ آن‌ها به منظور اندازه‌گیری گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد با روش Immunohistochemistry (IHC) تهیه و بررسی گردید.

### مراحل روش Enzyme-linked immunosorbent assay

(ELISA): سرم خون به وسیله‌ی دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه با شتاب ۳۰۰۰ دور در دقیقه جدا شد. سپس، سطوح پلاسمایی میوستاتین به روش ELISA و تکنیک Quantitative sandwich enzyme immunoassay با استفاده از کیت (Eastbiopharm, USA-Rat-Myostatin) MSTN ELISA Kit اندازه‌گیری شد.

### مراحل روش IHC رنگ‌آمیزی IHC با استفاده از آنتی‌بادی اولیه

(Abcam-USA-Anti-Activin Receptor Type II antibody) و آنتی‌بادی ثانویه‌ی Horse Radish Peroxidase (HRP) مطابق با شیوه‌نامه‌ی درج شده در کیت انجام شد. پس از اتمام 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 عامل پروتئین مورد بررسی، لام‌ها پس از آماده‌سازی، توسط محقق شماره‌گذاری گردید. سپس، لام‌ها به ترتیب توسط یک متخصص پاتولوژی به دقت زیر میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت و متناسب با شدت رنگ قهوه‌ای، بین ۰-۴ درجه‌بندی شد و با بزرگ‌نمایی  $\times 40$  و  $\times 100$  فتومیکروگرافی گردید.

### بررسی آماری: در تحقیق حاضر، از آمار توصیفی برای

دسته‌بندی و توصیف داده‌ها، از آزمون Kolmogorov-Smirnov به منظور بررسی چگونگی توزیع داده‌ها و از آزمون‌های One-way ANOVA و تعقیبی Tukey برای تعیین تفاوت‌های بین گروهی استفاده شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰

معنی دار نبود.

نتایج تحقیقات گذشته در مورد اثرگذاری تمرینات ورزشی بر روی میوستاتین متناقض است؛ هم‌راستا 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 (۱۴). همچنین، Hittel و همکاران، اثر تمرینات هوازی با شدت ۴۰-۵۵ درصد  $VO_2$  peak بر پایین آمدن میوستاتین را بررسی کردند و دریافتند که تمرینات هوازی منجر به پایین آمدن ۳۷ درصدی سطوح میوستاتین در عضله می‌شود (۱۵)؛ اما Paoli و همکاران پی بردند که هشت هفته تمرین، منجر به بالا رفتن مقدار پلاسمایی میوستاتین می‌شود (۱۶). دلایل احتمالی این نتایج متناقض، ممکن است در شدت و مدت تمرین، نوع شیوه‌نامه‌ی تمرینی، سن موش‌ها، روش اندازه‌گیری و یا تفاوت در زمان نمونه‌گیری باشد. از طرفی، در بیشتر مطالعات انجام شده، Messenger RNA (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 (۱۷). همچنین، یکی دیگر از دلایل را واکنش‌پذیری متقابل آنتی‌بادی ضد میوستاتین با ایمونوگلوبولین می‌دانند (۱۹-۱۸). گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد، نقش تنظیم‌کنندگی مهمی بر عملکرد میوستاتین دارد؛ به طوری که به عنوان شاگرد پیام‌رسانی میوستاتین تلقی می‌شود (۲۰، ۹). میوستاتین از طریق پیوند به گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد، به نوعی منجر به آتروفی عضلانی می‌شود (۲۲-۲۱، ۵).

تا زمان اجرای این مطالعه، تحقیقات اندکی در مورد تأثیر تمرینات ورزشی و به ویژه مقایسه‌ی اثر تمرینات ورزشی بر گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد صورت گرفته بود که یافته‌های آن‌ها با یکدیگر متناقض بود؛ به گونه‌ای که مسعودیان و همکاران، تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین و سطوح پلاسمایی عامل متمایز کننده‌ی رشد ۱۱ و میوستاتین در هایپرتروفی فیزیولوژیک قلب Rat های نرژاد Wistar را بررسی و بیان کردند که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های تمرین و شاهد در سطوح پلاسمایی عامل متمایز کننده‌ی رشد ۱۱ وجود دارد، اما اختلاف معنی‌داری در متغیرهای گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین و میوستاتین مشاهده نشد (۲۳). اما آن‌ها در تحقیق دیگری با بررسی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین 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 گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین عضله‌ی کند انقباض Sol دارد؛ اما اختلاف معنی‌داری در گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین عضله‌ی تند انقباض (Flexor hallucis longus یا FHL) مشاهده نشد (۲۴).

همچنین Yang و همکاران، در مطالعه‌ای تأثیر شش هفته دویدن روی تردمیل بر دیابت نوع ۱ به واسطه‌ی مسیر سیگنالینگ گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین و میوستاتین را بر روی موش‌های آزمایشگاهی بررسی کردند و دریافتند این تمرینات، بیان میوستاتین را در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت کاهش می‌دهد. همچنین، بیان و مقدار گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین در گروه تمرینات ورزشی به صورت معنی‌داری کاهش یافت. در مجموع، تمرینات ورزشی ممکن است به واسطه‌ی غیر فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین و Smad2/3 و فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ Glycogen synthase kinase 3 beta/Beta catenin (GSK3 $\beta$ / $\beta$ -catenin) در مهار تنظیم میوستاتین مؤثر باشد (۲۵).

دلایل احتمالی وجود تناقض در این تحقیقات، ممکن است در ویژگی موش‌ها (جوان، مسن، فعال، غیر فعال و غیره)، روش اندازه‌گیری و نوع شیوه‌نامه‌ی تمرینی باشد. پژوهش‌های پیشین نیز با بلوک کردن گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین شاهد هایپرتروفی از طریق کاهش عملکرد میوستاتین بوده‌اند (۲۷-۲۶).

در مجموع، با توجه به نتایج حاصل از تحقیق حاضر، به نظر می‌رسد تمرینات تداومی متوسط و تناوبی شدید، تأثیر مثبت و مفیدی بر کاهش میوستاتین دارد و از این رو، ممکن است تأثیرات مفیدی نیز در جلوگیری از آتروفی عضلانی و به ویژه آتروفی قلبی داشته باشد، اما به نظر نمی‌رسد نوع تمرین اثر متفاوتی بر کاهش میوستاتین داشته باشد. از سوی دیگر، به نظر می‌رسد تمرینات تداومی متوسط و تناوبی شدید، تأثیری بر میزان گیرنده‌ی نوع ۲ اکتیوین میوکارد ندارد. با این حال، باید تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام شود.

### تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی نجف‌آباد به شماره‌ی ۱۵۰۲۱۴۵۵۹۷۱۰۰۱ می‌باشد. بدین وسیله، از این دانشگاه جهت همکاری در اجرای این مطالعه، سپاسگزاری می‌شود.

این پژوهش، از هیچ گونه حمایت مالی برخوردار نبوده است.

## References

- 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].
- Kordi M, Nekouei A, Shafiee A, 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].
- Fathi M, Gharakhanlou R. The effect of endurance activity on left ventricle Hand2 gene expression in wistar male rat. *Sport Physiology* 2015; 7(25): 57-68. [In Persian].
- Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2(3): 143-51.
- Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98(16): 9306-11.
- 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.
- 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): 13525.
- 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(1-2): 159-64.
- 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 U S A* 2017; 114(47): 12448-53.
- 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.
- 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].
- 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): 513-520. [In Persian].
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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].
- 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].
- 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.
- 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.
- 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 a Period of Moderate Endurance Training and High Interval Training on Activin Receptor Type II in Heart, and Plasma Levels of Myostatin in Male Rats

Majid Beigi<sup>1</sup>, Jamshid Banaei<sup>2</sup>, Saeed Keshavarz<sup>2</sup>, Hamid Zahedi<sup>2</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 a period of moderate endurance training and high interval training on activin receptor type II in heart, and plasma levels of myostatin in male rats.

**Methods:** After the familiarization period, 30 male rats with three months of age limitation were randomly divided to equal three groups of control, moderate endurance training, and high interval training. Moderate endurance training was continued for 8 weeks, each week 5 sessions, and every session, 80 minutes with intensity of 50-60 percent, as well as high interval training with intensity of 85-90 percent of rats' power with a ramp of 20 degrees. Activin receptor type II in the myocardial left ventricle was measured using immunohistochemistry (IHC) method, and myostatin was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. The data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey's post-hoc tests at the significance level of  $P < 0.050$ .

**Findings:** In between groups comparison, there was a significant difference between the training and control groups in myostatin level ( $P = 0.001$ ), but there was no significant difference between moderate endurance training and high interval training ( $P = 0.050$ ). There was also no significant difference between the groups in myocardium activin receptor type II ( $P = 0.050$ ).

**Conclusion:** It cautiously seems that moderate endurance training with high interval training have desirable effects on reducing myostatin, with no significant difference between the types of trainings.

**Keywords:** Endurance training, High-intensity interval training, Activin receptor type II, Myostatin, Male, Rats

**Citation:** Beigi M, Banaei J, Keshavarz S, Zahedi H. **The Effect of a Period of Moderate Endurance Training and High Interval Training on Activin Receptor Type II in Heart, and Plasma Levels of Myostatin in Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(544): 1106-11.

1- PhD Student, Department of Physical Education and Sport Sciences, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran  
2- Assistant Professor, Sport Medicine Research Center, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Najafabad, Iran  
**Corresponding Author:** Jamshid Banaei, Email: jamshid.banaei@gmail.com