ORIGINAL ARTICLE

Comparison of the Effects of Retraining After Lower Limb Suspension on the Expression of MURF1 and TRAF6 Genes in Slow- and Fast-Twitch Muscles of Male Rats

Sudabeh Hassanshahi[1],
Abdolreza Kazemi[2],
Ayat Kaeidi[3]

[1] MSc in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Vali-E-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan, Iran
[2] Associate Professor, Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Vali-E-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan, Iran
[3] Associate Professor, Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

(Received February 19, 2025; Accepted April 23, 2025)

Abstract

Background and purpose: Exercise interventions are recognized as effective strategies for mitigating muscle atrophy. The present study aimed to investigate the effects of retraining, administered both before and after a period of lower limb suspension, on the expression of *MURF1* and *TRAF6* genes in slow- and fast-twitch muscles of male rats.

Materials and methods: In this experimental study, 32 rats were subjected to an exhausting treadmill test 48 hours after the last familiarization session which lasted one week, running at a speed of 10 to 18 meters per minute for ten minutes. The animals were divided into four groups of eight animals based on their maximum speed. The duration of the training protocol was five weeks, and the duration of the lower limb suspension was two weeks. Forty-eight hours after the last training session, the soleus muscle and the abductor digitorum longus muscle were extracted, and the expression levels of *MURF1* and *TRAF6* genes were measured using real-time PCR.

Results: *MURF1* and *TRAF6* gene expression was significantly reduced by high-intensity interval training (HIIT) in slow- and fast-twitch muscles of male rats compared to the control group ($P< 0.05$). However, in the slow-twitch muscle (soleus), there was no significant difference in gene expression between the training groups ($P> 0.05$). In contrast, in the fast-twitch muscle (extensor digitorum longus), there was a significant difference in *MURF1* gene expression in the retraining group compared to other groups ($P< 0.05$). *TRAF6* gene expression in the training groups was also significantly different only between the retraining and non-training groups ($P< 0.05$)

Conclusion: HIIT training before and after lower limb suspension appears to reduce atrophy in slow- and fast-twitch muscles of male rats; however, fast-twitch muscles in the retraining group demonstrated faster recovery than slow-twitch muscles.

Keywords: HIIT training, Retraining, Fast and Slow Twitch Muscles, Lower limb suspension, Muscle atrophy

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (246): 22-35 (Persian).

Corresponding Author: Abdolreza Kazemi - Faculty of Literature and Humanities, Vali-E-Asr University of Rafsanjan, Rafsanjan, Iran. (E-mail: rkazami22@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و پنجم شماره ۲۴۶ تیر سال ۱۴۰۴ (۳۵-۲۲)

مقایسه اثر بازتمرینی پس از تعلیق اندام تحتانی بر بیان ژن‌های *MURF1* و *TRAF-6* در عضلات کند و تند انقباض موش‌های صحرایی نر

سودابه حسن شاهی[۱]
عبدالرضا کاظمی[۲]
آیت کائیدی[۳]

چکیده

سابقه و هدف: مداخلات ورزشی ابزارهای موثری برای کاهش آتروفی عضلانی هستند، مطالعه حاضر با هدف بررسی تاثیر بازتمرینی قبل و پس از تعلیق اندام تحتانی بر بیان ژن‌های *MURF1* و *TRAF-6* در عضلات کند و تندانقباض موش‌های صحرایی‌نر، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در مطالعه تجربی- آزمایشگاهی حاضر، تعداد ۳۲ سر موش صحرایی در ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه آشناسازی به مدت یک هفته با سرعت ۱۰ تا ۱۸ متر در دقیقه و زمان ده دقیقه آزمون وامانده‌ساز بر روی تردمیل انجام و حیوانات با توجه به حداکثر سرعت‌شان در ۴گروه ۸تایی تقسیم شدند. طول مدت پروتکل تمرین ۵ هفته و طول مدت تعلیق اندام تحتانی ۲ هفته بود. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین عضله نعلی و باز کننده طویل انگشتان پا استخراج و میزان سطوح ژن‌های *MURF1* و *TRAF-6* با تکنیک Real-Time PCR سنجیده شد.

یافته ها: بیان ژن‌های *MURF1* و *TRAF-6* به‌طور معنی‌داری در اثر تمرین تناوبی شدید (HIIT) در عضلات کند و تند انقباض موش‌های صحرایی‌نر نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (P< ۰/۰۵)، با این تفاوت که در عضله کند انقباض (نعلی) تفاوت معنی‌داری در بیان ژن‌ها بین گروه‌های تمرین وجود نداشت (P> ۰/۰۵). اما در عضله تند انقباض (باز کننده طویل انگشتان) درگروه باز تمرین بیان ژن *MURF1* نسبت به سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری وجود داشت (P< ۰/۰۵) و بیان ژن *TRAF-6* در گروه‌های تمرین نیز فقط بین گروه باز تمرین و بی‌تمرین تفاوت معنی‌دار بود (P< ۰/۰۵).

استنتاج: تمرین HIIT قبل و بعد از تعلیق اندام تحتانی سبب کاهش آتروفی در عضلات کند و تند انقباض موش‌های صحرایی‌نر می‌شود، با این حال عضلات تند انقباض در گروه باز تمرینی نسبت به آتروفی از عضلات کند انقباض سریع‌تر بازیابی می‌شوند.

واژه های کلیدی: تمرین تناوبی شدید، باز تمرینی، عضلات تند و کند انقباض، تعلیق اندام تحتانی، آتروفی عضلانی

مقدمه

عضله اسکلتی یک بافت تغییرپذیر می‌باشد که با توجه به سطح فعالیت خود از طریق تغییر در توده عضله، بیان پروتئین‌های عضلانی و تغییر در نوع تار از لحاظ انقباضی و متابولیکی سازگار می‌شود(۱).

مولف مسئول: عبدالرضا کاظمی- رفسنجان، میدان ولایت، دانشگاه ولی عصر(عج)، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، گروه علوم ورزشی **E-mail:** rkazemi22@yahoo.com
۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی عصر رفسنجان، رفسنجان، ایران
۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه ولی عصر رفسنجان، رفسنجان، ایران
۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۳/۱۲/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۳/۱۲/۱۵ تاریخ تصویب : ۱۴۰۴/۲/۳

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

مقدمه

عضله اسکلتی یک بافت تغییرپذیر می‌باشد که با توجه به سطح فعالیت خود از طریق تغییر در توده عضله، بیان پروتئین‌های عضلانی و تغییر در نوع تار از لحاظ انقباضی و متابولیکی سازگار می‌شود(۱). یکی از این تغییرات آتروفی است که به یک موضوع گسترده و نگران کننده در بین مردم و همچنین اختلال در کیفیت زندگی و سلامت افراد منجر شده است(۲). کاهش توده عضلانی یا آتروفی زمانی اتفاق می‌افتد که تخریب پروتئین بیش تر از سنتز آن باشد(۳). طبق تحقیقات گذشته مشاهده شده است که تنها پس از ۱ روز تعلیق اندام تحتانی، سطوح رونویسی اولیه ژن‌های آلفا اکتین و زنجیره سنگین میوزین(*MHC1*) در مقایسه با سطوح کنترل به میزان قابل توجهی بیش از ۵۰ درصد کاهش می‌یابد(۴). هم چنین نشان داده شده است که تعلیق مکانیکی در جوندگان موجب کاهش توده عضلانی، سطح مقطع عرضی میوفیبریل‌ها و تولید نیرو می‌شود(۳).

در آتروفی عضلانی، بیان گروهی از ژن‌ها به نام آتروژین افزایش می‌یابد. این ژن‌ها اجزایی از سیستم یوبیکوئیتین پروتئازوم هستند که مکانیزمی برای تخریب انتخابی پروتئین‌های تنظیمی و ساختاری ارائه می‌دهند(۵). دو لیگاز یوبیکوئیتین E3 شامل MuRF1 (Muscle RING-finger protein-1) و MAFbx (Muscle atrophy F-Box) در انواع مختلف آتروفی عضلانی در هر دو گروه انسان و جوندگان افزایش می‌یابند(۶).

مسیر سیگنالینگ MuRF1 نقش مهمی در آتروفی عضلانی در شرایط تخلیه، مانند تعلیق اندام تحتانی دارد. این فرآیند در درجه اول اجزای رشته‌ای ضخیم مانند پروتئین‌های متصل شونده به میوزین و زنجیره‌های سبک میوزین را هدف قرار می‌دهد، که جداسازی رشته و عضله را تسهیل می‌کند(۷).

ثابت شده است که *TRAF-6* برای فعال سازی بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ از جمله NF-kB (Nuclear factor-kappa B)، MAPK (Mitogen-activated protein kinas) و PI3K/Akt (Phosphoinositide 3-kinas) در پاسخ به سیتوکین‌های مختلف و برای تعامل با اجزای متعدد سیستم یوبیکوئیتین- پروتئازوم (UPS) در برخی از انواع سلول نقش داشته باشد. به این ترتیب *TRAF-6* تنظیم کننده اصلی در آتروفی عضلانی در هر دو تحریک فیزیولوژیکی (عصب‌برداری) و پاتولوژیکی (کاشکسی سرطان) است(۸). *TRAF-6* با تنظیم ژن های کلیدی مرتبط با آتروفی (مانند *MAFbx*، *MuRF1*) و مسیرها، از جمله اتوفاژی و سیستم یوبیکوئیتین پروتئازوم، آتروفی عضلانی را ترویج می‌کند(۹).

به دلیل ویژگی‌های فیزیولوژیکی مشخص و فعالیت متابولیکی، زیر گروه‌های تارهای عضلانی- اسکلتی به سیگنال‌های ویژه آتروفی پاتوفیزیولوژیک، حساسیت متفاوتی دارند(۱۰). به عنوان مثال در آتروفی ناشی از هیپوکسی فیبرهای تند انقباض (نوع II) نسبت به فیبرهای کند انقباض (نوع I) به آتروفی حساس‌تر هستند(۱۱). در مقابل، تارهای نوع I نسبت به عدم تحرک، تعلیق و آتروفی ناشی از قطع عصب؛ حساسیت بیش‌تری دارند، در حالی که الیاف نوع II در برابر سالمندی آسیب‌پذیرتر هستند(۱۰). هم‌چنین در آتروفی ناشی از گلوکوکورتیکوئید فیبرهای تند انقباض (نوع IIb) نسبت به الیاف نوع IIa حساس‌ترند، در حالی که الیاف کند انقباض (نوع I) نسبتاً مقاوم هستند(۱۲).

آتروفی عضلانی مرتبط با *FoxO1*در درجه اول بر فیبرهای تند انقباض تأثیر می‌گذارد که احتمالا از ناشی از تنظیم *MuRF1* باشد(۱۳). هم‌چنین آتروفی عضلانی در فیبرهای تند و کند انقباض می‌تواند تحت تأثیر مسیرهای سیگنالینگ مختلف، از جمله مسیر ژن *TRAF-6* قرار گیرد. تحقیقات نشان می‌دهد که فیبرهای گلیکولیتیک تند انقباض در مقایسه با الیاف اکسیداتیو کند انقباض تحت شرایط خاصی مانند عدم استفاده یا حالت‌های بیماری مانند کاشکسی سرطان و دیابت، مستعد آتروفی هستند. این حساسیت اغلب به فعال شدن مسیرهای مربوط به فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-kB) مرتبط است که در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

هر دو نوع فیبر نقش دارد، اما تأثیر واضح‌تری بر فیبرهای تند انقباض دارد(۱۴).

مطالعات نشان می‌دهد که تمرینات تناوبی با شدت بالا (HIIT) (Mammalian Target of Rapamycin Complex 1) می‌تواند عملکرد عضلانی را بهبود بخشد و از آتروفی عضلانی در جمعیت‌های مختلف، از جمله افرادی که در حال بهبودی از آسیب‌ها هستند یا با شرایطی مانند سکته مغزی، جلوگیری کند(۱۵). نشان داده شده است که تمرین HIIT به طور قابل توجهی بر بیان ژن‌های مختلف مرتبط با رشد و متابولیسم عضلانی، از جمله ژن *MuRF1*، که با آتروفی عضلانی مرتبط است، تأثیر می‌گذارد. یک مطالعه نشان داد که پس از هشت هفته HIIT، افزایش قابل توجهی در بیان ژن‌های مرتبط با سنتز پروتئین (مانند *Akt1*، *mTORC1*) و سرکوب بیان *MuRF1* وجود داشت که با فرآیندهای تخریب عضلانی مرتبط است(۱۶). طی مطالعه‌ای ذوالفقاری و همکاران دریافتند که تمرین HIIT با کاهش فاکتورهای سیستم یوبیکوئیتین مثل MuRF1 به عنوان یک روش درمانی موثر موجب کاهش آتروفی در عضلات تند انقباض بیماران قلبی می‌شود(۱۷). هم‌چنین نشان داده شده است که ۴ هفته تمرین HIIT بیان ژن‌های *TRAF-6* و *MuRF1* مرتبط با آتروفی عضلانی را در عضله تند انقباض موش‌های پیر کاهش می‌دهد(۱۸).

با توجه به نقش و عملکرد عضلات اسکلتی در بدن انسان، حفظ سلامت و بازیابی توده عضلانی از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است. در حال حاضر روند آتروفی عضله اسکلتی فاقد درمان دارویی است و تنها راهی که می‌توان با آن مقابله کرد اختلال در سیگنالینگ آتروفی است(۱۹). پژوهشگران از تمرینات ورزشی به عنوان ابزاری کاربردی و کم هزینه برای کاهش آتروفی عضلانی استفاده می‌کنند(۲۰). درک و شناخت مکانیسم‌های مربوط به آتروفی عضلانی به توسعه روش‌های درمانی کم هزینه و کارآمد برای مقابله با برخی شرایط از قبیل دیستروفی عضلانی وآتروفی ناشی از تعلیق و بی تحرکی کمک خواهد کرد(۲۱).

مطالعات مختلفی وجود دارد که گزارش می‌دهد HIIT می‌تواند پارامترهای فیزیولوژیکی مختلف را بهتر از هر برنامه ورزشی معمولی دیگری بهبود بخشد(۲۰). با این حال در مورد اثرات این شیوه تمرینی بر بیان ژن‌های *MuRF1* و *TRAF-6* بعد از تعلیق اندام تحتانی اطلاعات زیادی در دسترس نیست، بنابراین با توجه به سازوکارهای پیچیده آتروفی عضلانی که یک سندروم چند عاملی و همراه با انواعی از بیماری‌ها است، این سوال پیش می‌آید که آیا تمرین HIIT گزینه مناسبی برای بازیابی توده عضلانی از دست رفته می‌باشد؟ در صورت مثبت بودن، اثرگذاری این نوع تمرینات برکدام نوع از تارهای تند و کند انقباض بیش تر است؟

مواد و روش‌ها

در مطالعه تجربی آزمایشگاهی حاضر، ۳۲ سر موش صحرایی نر ویستار هشت هفته‌ای (وزن ۲۰±۲۵۰ گرم)، به عنوان نمونه‌های پژوهش در نظر گرفته شد. حیوانات در محیط حیوان خانه، در شرایط دمایی ۱±۲۲ سانتی‌گراد تحت چرخه ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی و رطوبت طبیعی نگهداری و با آب و غذای استاندارد تغذیه می‌شدند. در سراسر دوره پژوهش حیوانات توسط ۱ نفر جابه‌جا و دستکاری شدند. پژوهش حاضر بر اساس کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات در دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان با تأییدیه اخلاق با شماره IR.RUMS.REC.1400.262 انجام شد.

حیوانات به طور تصادفی به ۴ گروه هشت تایی گروه (۱)، کنترل (کنترل- تعلیق- کنتر)، گروه (۲)، باز تمرین (تمرین- تعلیق- تمرن)، گرو (۳)، تمرین (کنترل- تعلیق- تمرین)، گروه (۴)، بی تمرین (تمرین- تعلیق- کنترل)، تقسیم شدند. بر روی حیوانات در گروه کنترل تنها پروتکل تعلیق صورت گرفت. حیوانات گروه باز تمرین، قبل و بعد از تعلیق اندام تحتانی در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

یک برنامه HIIT شرکت داشتند. حیوانات گروه تمرین، تنها بعد از تعلیق اندام تحتانی در یک برنامه HIIT شرکت داشتند. حیوانات گروه بی‌تمرین نیز تنها قبل از تعلیق اندام تحتانی در یک برنامه HIIT شرکت داشتند.

به منظور آشناسازی حیوانات با دویدن روی تردمیل و کاهش استرس آن‌ها، یک برنامه تمرینی یک هفته‌ای با سرعت ۱۰ تا ۱۸ متر در دقیقه و مدت ۱۰ دقیقه اجرا شد(۲۲). سپس بعد از گذشت ۴۸ ساعت از آخرین جلسه آشناسازی، برای تعیین میزان سرعت بیشینه حیوانات به عنوان مبنای شدت تمرین، آزمون وامانده‌ساز انجام شد. این آزمون با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه شروع و به ازای هر ۳ دقیقه، ۳ متر به سرعت آن اضافه می‌شد. زمان رسیدن حیوانات به خستگی با عدم توانایی آن‌ها در دویدن، با ایجاد محرک‌های مختلف مشخص شد. پس از این که حداکثر سرعت در آزمون وامانده‌ساز مشخص شد؛ حیوانات گروه‌های تمرین در یک برنامه HIIT پنج‌هفته‌ای و هر هفته پنج جلسه شرکت کردند. شدت برنامه تمرین بر اساس سرعت بیشنه آزمون وامانده‌ساز طراحی شد. در ابتدا، تمرین با شدت ۸۰ درصد سرعت بیشینه آغاز و در هفته دوم نیز همین شدت حفظ شد. در هفته سوم شدت تمرین به ۹۰ درصد سرعت بیشینه و در دو هفته پایانی با ۱۰۰ درصد سرعت بیشینه آزمون وامانده‌ساز ادامه یافت (جدول شماره ۱). هر دوره تناوب شامل دو دقیقه فعالیت با استراحت فعال به مدت ۲ دقیقه همراه بود. شدت فعالیت در تناوب‌های آهسته بین ۶۰ - ۵۰ درصد سرعت بیشینه در نظر گرفته شده بود. هفته اول شامل ۵ وهله تمرینی بود و در دو هفته پایانی به ۸ وهله رسید. هم‌چنین در پایان هفته‌های دوم و چهارم مجدد آزمون وامانده‌ساز برای سنجیدن سرعت دویدن روی تردمیل بر اساس مقادیر جدید آزمون تعیین شد(۲۳).

تعلیق اندام تحتانی: برای بدون بار کردن اندام تحتانی از روش تعلیق بر اساس مدل ژانگ و همکاران استفاده شد. در این مدل با استفاده از چسب‌های ارتوپدی و حلقه فلزی، یک سوم دیستال دم موش‌ها به میله‌های فلزی بالای قفس متصل شد. ارتفاع تعلیق نیز به گونه‌ای بودکه اندام تحتانی با هیچ سطح حمایتی تماس نداشت (تقریبا ۳۰ درجه). دست‌های حیوانات برای دسترسی به غذا و آب و حرکت آزادانه با کف قفس تماس داشت. مدت زمان تعلیق اندام تحتانی دو هفته بود(۲۴). روش استخراج بافت: پس از گذشت ۴۸ ساعت از آخرین جلسه تمرین، حیوانات با ترکیبی از زایلازین/کتامین بی هوش و بلافاصله وزن کشی شدند. در شرایط کاملا استریل و با استفاده از تیغ جراحی برشی در قسمت خلفی ساق پای حیوان ایجاد و عضله نعلی و باز کننده طویل انگشتان با قطع تاندون پروگزیمال و دیستال استخراج بافت. بافت های مورد نظر با ترازوی آزمایشگاهی (دقت ۰۰۰۱/ مدل GRAND ساخت کشور ژاپن) وزن‌کشی و بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد و تا انجام آزمایشات سلولی و مولکولی در دمای ۸۰- در فریزر نگهداری شدند(۳). استخراج RNA و سنتز cDNA: حدود ۵۰ میلی‌گرم بافت عضله نعلی و باز کننده طویل انگشتان برای استخراج total RNA، به نسبت ۱ به ده در معرف کیازول لزیز(QIAzol Lysis Reagent) هموژن گردید.

جدول شماره: پروتکل تمرینی استفاده شده در پژوهش (HIIT)

هفته	وهله های فعالیت	فعالیت: استراحت (دقیقه)	شدت فعالیت در تناوب سریع (درصد سرعت بیشینه)	شدت فعالیت در تناوب آهسته (درصد سرعت بیشینه)	میانگین سرعت در هفته (درصد سرعت بیشینه)	میزان فعالیت در هفته (دقیقه)	تعداد جلسات در هفته
۱	۵	۲:۲	۸۰	۶۰	۷۰	۹۰	۵
۲	۶	۲:۲	۸۰	۶۰	۷۰	۱۱۰	۵
۳	۷	۲:۲	۹۰	۵۰	۷۰	۱۳۰	۵
۴	۸	۲:۲	۱۰۰	۵۰	۷۵	۱۵۰	۵
۵	۸	۲:۲	۱۰۰	۵۰	۷۵	۱۵۰	۵

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

برای جداسازی اجزاء پروتئینی، محصول در دما °c ۴، ۱۰ دقیقه، ۱۲۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شد و سپس به نسبت ۱ به ۰/۵ با کلروفرم مخلوط و به مدت ۱۵ ثانیه به شدت تکان داده شد. سپس در °c ۴، ۱۰ دقیقه، ۱۲۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفیوژ شد تا بخش معدنی و آبی از هم جدا گردید. در مرحله بعد بخش حاوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با ایزوپروپانول(Isopropanol) مخلوط و به مدت ۱۰ دقیقه در دمای اتاق رها شد و سپس در °c۴، ۱۰ دقیقه، g ۱۲۰۰۰ سانتریفوژ گردید. سپس پلت‌های حاوی RNA در اتانول شستشو و در ۲۰ میکرولیتر آب RNAS-Free حل شد. غلظت RNA با استفاده از دستگاه اپندورف آلمانی(Eppendorf - Germany) مورد سنجش و به نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به عنوان تخلیص مطلوب تعریف گردید. سنتز cDNAبا استفاده از یک میکروگرم از RNA و به وسیله کیت سنتز cDNA ساخت فرمنتاز و آنزیم مخصوص انجام شد(۲۵).

واکنش زنجیره‌ای پلیمراز بی درنگ (Real time-PCR): اندازه گیری سطوح بیان ژن‌های *MuRF1* و *TRAF-6* به روش کمی Real time-PCR با استفاده از Primix syber green II ساخت کشور آمریکا انجام شد. مخلوط واکنش در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر و هر واکنش به صورت تکراری انجام شد. طراحی پرایمرها بر اساس اطلاعات ژن‌های *MuRF1* و *TRAF-6* و در بانک ژنی NCBI و توسط شرکت ماکروژن کشور کره انجام گرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده در جدول شماره ۲ گزارش شده است. در ضمن از GAPDH به عنوان ژن کنترل استفاده گردید. برنامه دمایی مورد استفاده در Real time-PCR شامل، °c ۹۵ به مدت ۱۰ دقیقه، °c ۹۵ به مدت ۱۵ ثانیه، °c ۶۰ به مدت ۱ دقیقه (تکرار ۴۰ چرخه) بود. میزان بیان ژن‌های مورد نظر نیز با روش $2^{-\Delta\Delta ct}$ اندازه‌گیری شد(۲۶).

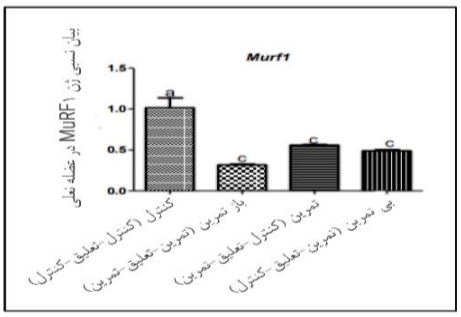
جهت تعیین نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف–اسمیرنوف (KS) استفاده و هم‌چنین همسان بودن واریانس‌ها با آزمون Leven سنجیده شد و شرط طبیعی بودن داده‌ها (P> ۰/۰۵) و همگن بودن واریانس‌ها (P> ۰/۰۵) تایید شد. جهت تعیین معنی دار بودن تفاوت بین متغیرها از آزمون آماری آنوا استفاده شد. تمام تحلیل‌های آماری با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد (سطح معنی‌داری ۰/۰۵).

جدول شماره ۲: توالی پرایمرهای مورد استفاده در پژوهش

توالی پرایمر	ژن
ATGACCACAGTCTTACAAACC	r-Traf6-f
GCTGAAGTTCTCATCTACTCCC	r-Traf6-r
CCGAGTGACCAAGGAAAACAG	r-murf1-f
CTTTTCCAACTGCTCTCGGTA	r-murf1-r
AGGTCGGTGTGAACGGATTTG	r-GAPDH-F
TGTAGACCATGTAGTTGAGGTCA	r-GAPDH-R

یافته‌ها

تجزیه و تحلیل های آماری نشان داد که بین گروه‌های پژوهش در بیان ژن *MuRF1* در عضله نعلی تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P= ۰/۰۰۰۳). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد در بیان ژن *MuRF1* در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P< ۰/۰۵)، از طرف دیگر، هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تمرینی وجود نداشت (P> ۰/۰۵) (نمودار شماره ۱).

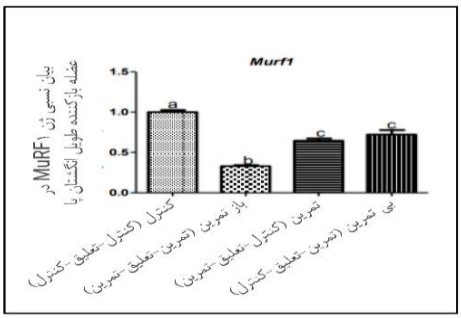


نمودار شماره ۱: تغییرات بیان ژن *MuRF1* در عضله نعلی، C نشان دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل، مقدار SE در گروه‌ها به ترتیب از چپ به راست: ۰/۱۲۱، ۰/۰۱، ۰/۰۰۳، ۰/۰۱۲

هم‌چنین بین گروه‌های پژوهش در بیان ژن *MuRF1* در عضله طویل انگشتان پا تفاوت معنی‌داری وجود داشت (P= ۰/۰۰۰۱). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد در بیان ژن *MuRF1* در همه گروه‌ها نسبت به

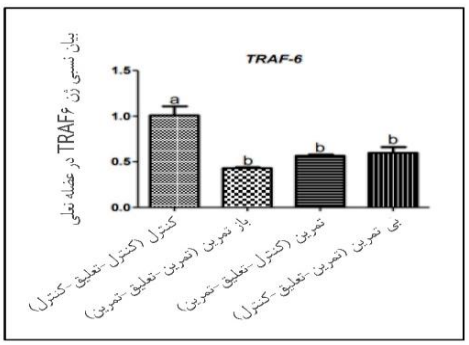
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P< ۰/۰۵). از طرف دیگر نیز، بین گروه باز تمرین و سایر گروه‌های تمرین تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P< ۰/۰۵)، اما بین گروه تمرین و بی‌تمرین تفاوتی وجود نداشت (P> ۰/۰۵) (نمودار شماره ۲).



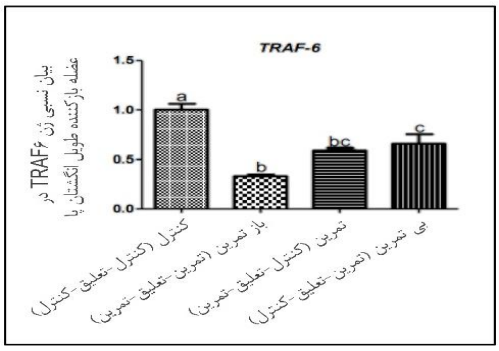
نمودار شماره ۲: تغییرات بیان ژن *MuRF1* در عضله بازکننده طویل انگشتان، b: نشان دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل و سایر گروه‌ها، C: نشان دهنده عدم تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین و بی تمرین، مقدار SE در گروه‌ها به ترتیب از چپ به راست: ۰/۰۲۵، ۰/۰۱۳، ۰/۰۲۵، ۰/۰۵۵

علاوه بر این یافته‌های به دست آمده از تحلیل‌های آماری نشان داد که در بیان ژن *TRAF-6* در عضله نعلی تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P= ۰/۰۰۰۷). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد در بیان ژن *TRAF-6* در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P< ۰/۰۵)، از طرف دیگر، هیچ تفاوتی بین گروه‌های تمرینی وجود نداشت (P> ۰/۰۵) (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳: تغییرات بیان ژن *TRAF-6* در عضله نعلی، b: نشان دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل، مقدار SE در گروه‌ها به ترتیب از چپ به راست: ۰/۰۹۸، ۰/۰۰۸، ۰/۰۱۴، ۰/۰۶۴

همچنین بین گروه‌های پژوهش در بیان ژن *TRAF-6* در عضله طویل انگشتان پا تفاوت معنی‌داری وجود داشت (P= ۰/۰۰۰۳). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد در بیان ژن *TRAF-6* در همه گروه‌ها نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P< ۰/۰۵). از طرف دیگر، بین گروه باز تمرین و گروه بی تمرین نیز تفاوت معنی‌داری وجود دارد (P< ۰/۰۵)، اما بین گروه تمرین و گروه بی تمرین و گروه تمرین و باز تمرین نیز تفاوت معنی‌داری وجود نداشت (P> ۰/۰۵) (نمودار شماره ۴).



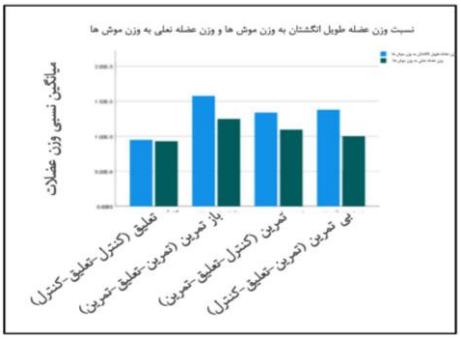
نمودار شماره ٤: تغییرات بیان ژن *TRAF-6* در عضله باز کننده طویل انگشتان، b: نشان دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل و گروه بی تمرین، C: نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه باز تمرین و گروه کنترل، bc: نشان دهنده عدم تفاوت معنی‌دار بین گروه تمرین با گروه باز تمرین و بی تمرین، مقدار SE در گروه‌ها به ترتیب از چپ به راست: ۰/۰۵۸، ۰/۰۱۷، ۰/۰۲۶، ۰/۰۹۴

علاوه براین نتایج نشان داد که نسبت وزن عضله به وزن موش‌ها در گروه باز تمرین نسبت به سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری دارد (P< ۰/۰۵) و همچنین این نسبت در عضله طویل انگشتان نسبت به عضله نعلی نیز بیش تر می‌باشد (نمودار شماره ۵).

بحث

آتروفی عضله اسکلتی در نتیجه آسیب، بیماری، جراحی و استفاده نکردن از عضله رخ می‌دهد، که به طور قابل ملاحظه‌ای بر هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی و کیفیت زندگی بیمار، به ویژه در غیاب توانبخشی و بازیابی مناسب، تأثیر می‌گذارد(۲۷).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]



نمودار شماره ۵: تغییرات نسبت وزن عضله باز کننده طویل انگشتان به وزن موش‌ها و تغییرات نسبت وزن نعلی به وزن موش‌ها، تفاوت معنی‌دار گروه باز تمرین نسبت به سایر گروه‌ها در هر عضله نسبت به وزن موش‌ها (P< ۰/۰۵).

نتایج پژوهش حاضر نشان داد که ۵ هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) پس از دو هفته تعلیق اندام تحتانی موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های *MURF1* و *TRAF-6* در عضلات کند انقباض (نعلی) و تند انقباض (باز کننده طویل انگشتان) موش‌های صحرایی نر بویژه در گروه باز تمرین می‌شود. با این حال تفاوت معنی‌داری در بیان ژن‌های مورد نظر در عضله نعلی در بین گروه‌های تمرینی وجود نداشت، اما در عضله باز کننده طویل انگشتان تفاوت معنی‌داری بین گروه باز تمرین (تمرین-تعلیق-تمرین) و سایر گروه‌ها در بیان ژن‌های مورد نظر وجود داشت. این یافته‌ها نشان از اثربخشی بیش‌تر باز تمرینی بویژه در عضله تند انقباض در آتروفی عضلانی ناشی از تعلیق اندام تحتانی دارد.

ژن *MuRF1* نقش مهمی در آتروفی عضلانی، بویژه در شرایطی مانند تعلیق اندام تحتانی دارد. مطالعات نشان می‌دهد که غیر فعال شدن *MuRF1* منجر به کاهش پاسخ آتروفی عضلانی در حین تخلیه می شود. به طور خاص، موش‌های ناک اوت شده (KO) ژن *MuRF1*، آتروفی عضلانی کم‌تری در عضله نعلی در مقایسه با موش‌های نوع وحشی پس از تعلیق ۱۰ روزه اندام تحتانی نشان دادند، که نشان می‌دهد *MuRF1* برای فرآیند آتروفی بسیار مهم است(۷). *MuRF1* تخریب پروتئین‌های میوفیبریلار را با برچسب زدن به آن ها برای تخریب پروتئازومی تسهیل می‌کند. این به طور خاص اجزای رشته‌ای ضخیم مانند پروتئین C متصل شونده به میوزین و زنجیره‌های سبک میوزین را هدف قرار می‌دهد که منجر به تخریب انتخابی آن ها در طول آتروفی عضلانی می‌شود(۲۸). *MuRF1*هم‌چنین به عنوان یک تعدیل کننده رونویسی عمل می‌کند و بر بیان سایر ژن‌های مرتبط با آتروفی، از جمله ژن‌های خودش، تأثیر می‌گذارد و می‌تواند فعالیت فاکتورهای تنظیمی میوژنیک (MRFs) را که برای حفظ و رشد عضله بسیار مهم هستند، سرکوب کند(۲۹). هم‌چنین بیان *MuRF1* به‌طور هم‌افزایی توسط گلوکوکورتیکوئیدها و فاکتورهای رونویسی FOXO فعال می‌شود که به پروموتور آن متصل و نقش آن را در تخریب عضله افزایش می‌دهد(۳۰).

هم‌چنین در طی تعلیق اندام تحتانی، آتروفی عضلانی به دلیل افزایش مسیرهای تخریب پروتئین، از جمله سیستم یوبی‌کوئیتین-پروتئازوم، که تحت تأثیر ژن‌هایی مانند *TRAF-6* است، رخ می‌دهد. این ژن ممکن است بیان عوامل مرتبط با آتروفی مانند MuRF1 و MAFbx را که در فرآیندهای تحلیل عضلانی حیاتی هستند، تعدیل کند(۷). نشان داده شده است که مهار *TRAF-6* این نشانگرهای آتروفی را سرکوب و توده عضلانی را در مدل‌های تحلیل عضلانی بهبود می‌بخشد(۳۱). *TRAF-6* هم‌چنین فعال شدن اتوفاژی، مسیر حیاتی دیگری که در آتروفی عضلانی دخیل است را هماهنگ می‌کند. فعالیت آن منجر به تشکیل اتوفاگوزوم‌ها می‌شود و تخریب اجزای سلولی را تسهیل می‌کند(۳۲). *TRAF-6* در مسیرهای سیگنال دهی فعال شده توسط سیتوکین های پیش التهابی مانند TWEAK (Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis) و TNF-α (Tumor Necrosis Factor alpha) نیز نقش دارد. این سیتوکین‌ها می‌توانند از طریق مکانیسم‌های وابسته به *TRAF-6* باعث تحلیل عضلانی شوند و التهاب را به تخریب عضله مرتبط سازند(۳۱). علاوه بر این موارد *TRAF-6* مسیر سیگنالینگ NF-κB

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

را فعال می‌کند، که برای رونویسی ژن‌های دخیل در التهاب و آتروفی عضلانی بسیار مهم است(۳۳). مهار *TRAF-6* پاسخ‌های التهابی در بافت عضلانی را کاهش می‌دهد که می‌تواند بهبود را تسهیل کند. با کاهش فعالیت مسیرهای پیش التهابی، مهار *TRAF-6* از محیط مساعدتری برای ترمیم عضلات پشتیبانی می‌کند(۳۴، ۳۵). *TRAF-6* برای عملکرد و هموستاز سلول‌های ماهواره‌ای، که برای بازسازی عضلات ضروری هستند، حیاتی است. مهار *TRAF-6* فعال سازی و تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای را افزایش و منجر به بهبود عضله پس از آسیب می‌شود(۳۶، ۳۷).

تحقیقات نشان می‌دهد که HIIT می‌تواند پاسخ‌های مولکولی را تحریک کند که ممکن است با از دست دادن عضله مقابله کند، به ویژه در جمعیت‌هایی که در معرض خطر آتروفی عضلانی هستند(۳۸). در همین راستا جعفری و همکاران نشان دادند که ۸ هفته HIIT با شدت ۸۰–۸۵ درصد VO_{2max} از طریق کاهش بیان ژن‌های *syd* و *MuRF1* در عضله اسکلتی به کاهش آتروفی در موش‌های دیابتی کمک می‌کند(۳۹). هم‌چنین پیش‌تر در مطالعه‌ای نشان داده شد که کاهش فعالیت به شکل لیگاسیون عصب نخاعی با افزایش بیان ژن‌های *MURF1* و *TRAF-6* همراه است و ۴ هفته HIIT بیان این ژن‌ها را کاهش می‌دهد که با نتایج پژوهش حاضر همسو است(۶). همراستا با نتایج پژوهش حاضر قلی‌پور و همکاران اثر ۸ هفته HIIT بر سیگنال‌دهی سنتز و تخریب پروتئین را بررسی نمودند و نتایج آن‌ها نشان داد که HIIT به طور همزمان منجر به افزایش بیان اجزای سیگنال دهنده سنتز پروتئین مانند Akt1، mTORC1 و S6K1 (S6 kinase) و در عین حال سرکوب بیان *MuRF1* می‌شود(۱۶). در مطالعه دیگری نیز باهر و همکاران نشان دادند که *MuRF1* در تجزیه سارکومرها و تنظیم متابولیسم و سایر مسیرهای تجزیه پروتئین در عضله اسکلتی نقش دارد (۲۸) و لذا ورزش مانع از تجزیه پروتئین در سارکومرها خواهد شد. علاوه براین تنکابنی و همکاران نشان دادند که دو نوع تمرین HIIT و مقاومتی فزاینده به طور قابل توجهی سطح سرمی TNF-α که یک نشانگر التهابی است را کاهش می‌دهند و این تاثیر در گروه HIIT مشهودتر است، که نشان دهنده اثر ضد التهابی بالقوه این روش تمرینی است. هم چنین آن‌ها نشان دادند که پس از یک دوره HIIT، سطح *TRAF-6* به طور قابل توجهی در گروه دیابتی افزایش می‌یابد که نیاز به کاهش شدت تمرین دارد و با یافته‌های مطالعه حاضر متناقض است(۴۰).

نشان داده شده است که HIIT به طور قابل توجهی بر فیبرهای عضلانی نوع I و نوع II تأثیر می‌گذارد. یک مطالعه نشان داد که پس از ۱۸ جلسه HIIT، افزایش تماس‌های مویرگی و ظرفیت اکسیداتیو در هر دو نوع فیبر وجود داشت که نشان دهنده افزایش اکسیژن رسانی و استفاده از اکسیژن است(۴۱). مطالعه دیگری نشان داد که HIIT با افزایش قابل توجهی در سطح مقطع تارها بعد از تمرین منجر به هایپرتروفی در الیاف نوع I و نوع II می‌شود(۴۲). با این حال، در دوندگان تمرین کرده، HIIT تغییراتی در ظرفیت اکسیداتیو عضلانی ایجاد نکرد، اما فعالیت لاکتات دهیدروژناز(Lactate dehydrogenase) را به طور خاص در فیبرهای نوع IIa افزایش داد(۴۳).

تمرین HIIT به دلیل سازگاری‌های فیزیولوژیکی متعدد، در مقایسه با فیبرهای نوع I، تأثیر بارزتری بر فیبرهای عضلانی نوع II دارد. HIIT ظرفیت اکسیداتیو و تراکم میکرووواسکولار را در هر دو نوع فیبر افزایش می‌دهد، اما الیاف نوع II افزایش بیش تری در نشانگرهای مربوط به محتوای میتوکندری و تراکم مویرگی بعد از تمرین نشان می‌دهند. این امر به نیازهای متابولیکی بالاتری نسبت داده می‌شود که بر روی فیبرهای نوع II در طول ورزش شدید اعمال می‌شود(۴۱). فیبرهای نوع II افزایش قابل توجهی در محتوای سلول‌های ماهواره‌ای و فعال شدن آن‌ها به دنبال

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

تمرینات اکسنتریک با شدت بالا را نشان می‌دهند که برای ترمیم و رشد عضلانی بسیار مهم است. این پاسخ در الیاف نوع I کم‌تر مشخص است(۴۴). هم‌چنین HIIT باعث ایجاد تغییراتی در خواص انقباضی فیبرهای عضلانی می‌شود، الیاف نوع II تولید نیروی خود را بهتر از الیاف نوع I تحت شرایط استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش حفظ می‌کنند(۴۵). این عوامل در مجموع به پاسخگویی بیش تر الیاف نوع II به HIIT در مقایسه با الیاف نوع I کمک می‌کنند.

البته قابل ذکر است که نتایج می‌تواند متناقض باشد اگر تمرینات تناوبی پرشدت طولانی مدت انجام شوند که باعث آتروفی عضلانی به‌ویژه در تارهای کند انقباض می‌شوند(۱۴). تحقیقات نشان می‌دهد که HIIT ممکن است مسیرهای اکسیداتیو را به مسیرهای هیپرتروفیک ترجیح دهد، که اگر با تمرینات مقاومتی متعادل نباشد، می‌تواند منجر به آتروفی عضلانی شود(۴۵).

باز تمرینی تاثیر قابل توجهی بر بازیابی توده عضلانی از دست رفته پس از دوره‌های بی‌حرکتی یا تعلیق دارد. یافته‌های کلیدی همسو با پژوهش حاضر نشان از اثرپذیری بیش تر باز تمرینی در بازیابی توده عضلانی از دست رفته در مدل‌های حیوانی دارد. در مطالعه‌ای پیش‌تر نشان داده شد که ۴ هفته باز تمرینی با تمرینات مقاومتی پس از تعلیق اندام تحتانی منجر به افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های *AKT*، *PDK1* (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1) و *PIP3* (Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate) در عضله کف پایی موش‌های صحرایی نسبت به گروه‌های کنترل، تمرین-تعلیق-کنترل و کنترل-تعلیق-تمرین می‌شود(۵). هم‌چنین در مطالعه قبلی اثر HIIT قبل و بعد از تعلیق اندام تحتانی بر بیان ژن‌های مایوستاتین و *ActRIIB* (Activin receptors type II B) در عضله اسکلتی نشان داده شد که اثربخشی HIIT پس از تعلیق در گروه بازتمرین نسبت به سایر گروه‌ها در کاهش ژن‌های مدنظر بیش‌تر است(۴۶).

بازیابی سریع‌تر توده عضلانی در افراد و حیواناتی که قبل از آسیب و بی تحرکی تمرین کرده‌اند را به طورکلی می‌توان به عوامل مختلفی نسبت داد. حافظه عضلانی، تمرین قبلی به دلیل سازگاری در رشته‌های عضلانی و مسیرهای عصبی، توانایی عضله را برای ریکاوری افزایش می‌دهد، که بازسازی سریع تر پس از تمرین مجدد را تسهیل می‌کند(۴۷). بر اساس این مدل، هسته‌های فیبرهای عضلانی در طول یک دوره عدم فعالیت حفظ می‌شوند و بنابراین به راحتی برای حمایت از هایپرتروفی فیبر زمانی که عضلات دوباره بارگیری می‌شوند در دسترس هستند(۴۸). کارایی عصبی عضلانی، تمرین قبلی ثبات اتصال عصبی عضلانی را بهبود می‌بخشد و فرآیندهای تخریب را کاهش می‌دهد و امکان بازسازی موثر فیبر عضلانی و بازیابی عملکردی را فراهم می‌کند(۴۹). عوامل رشد، تمرین باعث آزاد شدن فاکتورهای رشدی می‌شود و میوژنز را تقویت می‌کند، که برای ترمیم و بازیابی عضلات ضروری است(۵۰). افزایش سنتز پروتئین، افراد تمرین کرده اغلب میزان سنتز پروتئین عضلانی بالاتری را پس از ورزش نشان می‌دهند که برای ریکاوری بسیار مهم است و این تحت تأثیر بیان ژن‌های دخیل در بازسازی عضلات است(۵۱).

به طورکلی، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین تناوبی پر شدت (HIIT) قبل از تعلیق اندام تحتانی و بعد از آن باعث کاهش معنی‌دار بیان ژن‌های *MURF1* و *TRAF-6* در عضلات کند انقباض (نعلی) و تند انقباض (باز کننده طویل انگشتان) موش‌های صحرایی نر بویژه در گروه باز تمرین می‌شود. با این حال با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر به نظر می‌رسد HIIT عامل مهمی در پیشگیری از آتروفی و بازیابی توده عضلانی از دست رفته علی‌الخصوص در عضلات تند انقباض نسبت به عضلات کند انقباض می‌باشد. در این راستا از HIIT می‌توان به عنوان یک ابزار بسیار کارآمد در بازیابی توده عضلانی از دست رفته ناشی از بی‌تحرکی اندام در عضلات اسکلتی در شرایط مختلف بهره برد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

References

1. Sartori R, Romanello V, Sandri M. Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. Nat Commun 2021; 12(1): 330. PMID: 33436614.
2. Peris-Moreno D, Cussonneau L, Combaret L, Polge C, Taillandier D. Ubiquitin ligases at the heart of skeletal muscle atrophy control. Molecules 2021; 26(2): 407. PMID: 33466753.
3. Kazremi A, Masoumpor Z, Dakhili A, Zangiabadi A, Fathi I. The Effect of mechanical unloading on TRAF6 and MuRF1 genes expression in soleus muscle of male Wistar rats. J Sport Exerc Physiol 2021; 13(2): 67-74.
4. Sharlo K, Tyganov SA, Tomilovskaya E, Popov DV, Saveko AA, Shenkman BS. Effects of various muscle disuse states and countermeasures on muscle molecular signaling. Int J Mol Sci 2021; 23(1): 468. PMID: 35008893.
5. Ghanbari Mazidi V, Kazemi A. The Effect of a Retraining Course on the Expression of AKT, PDK1, and PIP3 Genes in the Plantaris Muscle of Male Rats. J Isfahan Med Sch 2024; 42(769): 430-438.
6. Kazemi A, Saeed A. Effect of Spinal Nerve Ligation (SNL) on the expression of TRAF6 and MuRF1 genes in soleus muscle of Wistar rats after HIT training. J Sport Biosci 2020; 12(3): 347-362.
7. Labeit S, Kohl CH, Witt CC, Labeit D, Jung J, Granzier H. Modulation of muscle atrophy, fatigue and MLC phosphorylation by MuRF1 as indicated by hindlimb suspension studies on MuRF1-KO mice. Biomed Res Int 2010; 2010: 693741. PMID: 20625437.
8. Paul PK, Gupta SK, Bhatnagar S, Panguluri SK, Darnay BG, Choi Y, et al. Targeted ablation of TRAF6 inhibits skeletal muscle wasting in mice. J Cell Biol 2010; 191(7): 1395-1411. PMID: 21187332.
9. Paul PK, Bhatnagar S, Mishra V, Srivastava S, Darnay BG, Choi Y, et al. The E3 ubiquitin ligase TRAF6 intercedes in starvation-induced skeletal muscle atrophy through multiple mechanisms. Mol Cell Biol 2012; 32(7): 1248-1259. PMID: 22290431.
10. Miljkovic N, Lim JY, Miljkovic I, Frontera WR. Aging of skeletal muscle fibers. Ann Rehabil Med 2015; 39(2): 155-162. PMID: 25932410.
11. de Theije CC, Langen RC, Lamers WH, Gosker HR, Schols AM, Koehler SE. Differential sensitivity of oxidative and glycolytic muscles to hypoxia-induced muscle atrophy. J Appl Physiol 2015; 118(2): 200-211. PMID: 25429096.
12. Sato AY, Richardson D, Cregor M, Davis HM, Au ED, McAndrews K, et al. Glucocorticoids induce bone and muscle atrophy by tissue-specific mechanisms upstream of E3 ubiquitin ligases. Endocrinology 2017; 158(3): 664-677. PMID: 28359087.
13. Moriscot AS, Baptista IL, Bogomolovas J, Witt C, Hirner S, Granzier H, et al. MuRF1 is a muscle fiber-type II associated factor and together with MuRF2 regulates type-II fiber trophicity and maintenance. J Struct Biol 2010; 170(2): 344-353. PMID: 20149877.
14. Wang Y, Pessin JE. Mechanisms for fiber-type specificity of skeletal muscle atrophy. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2013; 16(3): 243-250. PMID: 23493017. PMID: 23493017.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

15. Manaf H, Hamzaid NA, Hasnan N, Yiwei C, Mohafez H, Hisham H, et al. High-intensity interval training with functional electrical stimulation cycling for incomplete spinal cord injury patients: A pilot feasibility study. Artif Organs 2024; 48(12): 1449-1457. PMID: 39041394.
16. Gholipour M, Mazaheri S. Activating the Protein Synthesis Signaling by HIIT Concomitant with the Suppression of Protein Degradation in Wistar Rats' Skeletal Muscle. Gene Cell Tissue 2022; 9(2).
17. Zolfeghari MR, Nemati GR, 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 Physiol 2020; 11(44): 89-106.
18. Kazemi A, Barbat S. The Effect of High Intensity Interval Training on Gene Expression of MuRF1 and TRAF6 in Extensor Digitorum Longus (EDL) Muscle of Aged Mice. J Sport Biosci 2019; 11(2): 225-237.
19. Ebert SM, Al-Zougbi A, Bodine SC, Adams CM. Skeletal muscle atrophy: discovery of mechanisms and potential therapies. Physiology 2019; 34(4): 232-239. PMID: 31165685.
20. Özçatal Y, Akat F, Tatar Y, Fıçıcılar H, Serdaroğlu B, Çelikkan FT, et al. Effects of high-intensity interval training (HIIT) on skeletal muscle atrophy, function, and myokine profile in diabetic myopathy. Cytokine 2023; 169: 156279. PMID: 37329818.
21. Kazemi A, Kerendi H, Khajehpour Z. Effect of Spinal Nerve Ligation after Endurance Training on the Gene Expression of MST1 and MAFbx in Plantaris Muscle of Male Wistar Rats. J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32(209): 1-12.
22. Malekipooya M. Response of acute incremental aerobic activity along with electrical stimulation on some markers of angiogenesis in Isoproterenol induced rats. EBNESINA 2024; 26(1): 28-37.
23. Thomas C, Bishop D, Moore-Morris T, Mercier J. Effects of high-intensity training on MCT1, MCT4, and NBC expressions in rat skeletal muscles: influence of chronic metabolic alkalosis. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293(4): E916-E922. PMID: 17609257.
24. Zhang BT, Yeung SS, Liu Y, Wang HH, Wan YM, Ling SK, et al. The effects of low frequency electrical stimulation on satellite cell activity in rat skeletal muscle during hindlimb suspension. BMC Cell Biol 2010; 11: 1-9. PMID: 21087483.
25. Rahmati M, Ghanbarzadeh M, Aghaei MH. The effect of decreased activity in the form of neuropathic pain on GSK-3 β gene expression in sciatic nerve fiber of male Wistar rats. 2018.
26. Madahi M, Gharakhanlou R, Azarbayjani MA. The effect of decreased physical activity on the expression of muscle atrophy-related genes after resistance, endurance and combined exercise training. J Sport Biomotor Sci 2021; 26(26): 1-11.
27. Fisher A, Seaborne RA, Hughes TM, Gutteridge A, Stewart C, Coulson JM, et al. Transcriptomic and epigenetic regulation of disuse atrophy and the return to activity in skeletal muscle. FASEB J 2017. PMID: 28821632.
28. Baehr LM, Hughes DC, Lynch SA, Van Haver D, Maia TM, Marshall AG, et al. Identification of the MuRF1 skeletal muscle

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

ubiquitylome through quantitative proteomics. Function 2021; 2(4): zqab029. PMID: 34179788.

29. Kakareka K, Waddell D. Transcriptional Regulation of Skeletal Muscle Atrophy-induced Gene Expression by Muscle-Specific RING Finger 1 (MuRF1). FASEB J 2016; 30: 1009. 12-1009. 12.
30. Waddell DS, Baehr LM, Van Den Brandt J, Johnsen SA, Reichardt HM, Furlow JD, et al. The glucocorticoid receptor and FOXO1 synergistically activate the skeletal muscle atrophy-associated MuRF1 gene. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008; 295(4): E785-E797. PMID: 18612045.
31. Kumar A, Bhatnagar S, Paul PK. TWEAK and TRAF6 regulate skeletal muscle atrophy. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2012; 15(3): 233-239. PMID: 22366923.
32. Paul PK, Kumar A. TRAF6 coordinates the activation of autophagy and ubiquitin-proteasome systems in atrophying skeletal muscle. Autophagy 2011; 7(5): 555-556. PMID: 21412053.
33. Wang J, Zhong X, Yin H. TRAF6 initiates inflammatory signaling via organizing membraneless cytoplasmic condensates. bioRxiv 2023: 2023. 06. 19. 545655.
34. Li J, Yi X, Yao Z, Chakkalakal JV, Xing L, Boyce BF. TNF receptor-associated factor 6 mediates TNFα-induced skeletal muscle atrophy in mice during aging. J Bone Miner Res 2020; 35(8): 1535-1548. PMID: 32267572.
35. Hindi SM, Sato S, Choi Y, Kumar A. Distinct roles of TRAF6 at early and late stages of muscle pathology in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy. Hum Mol Genet 2014; 23(6): 1492-1505. PMID: 24163132.
36. Hindi SM, Kumar A. TRAF6 regulates satellite stem cell self-renewal and function during regenerative myogenesis. J Clin Invest 2016; 126(1): 151-168. PMID: 26619121.
37. Hindi SM, Paul PK, Dahiya S, Mishra V, Bhatnagar S, Kuang S, et al. Reciprocal interaction between TRAF6 and notch signaling regulates adult myofiber regeneration upon injury. Mol Cell Biol 2012; 32(23): 4833-4845. PMID: 23028045.
38. Callahan MJ, Parr EB, Hawley JA, Camera DM. Can high-intensity interval training promote skeletal muscle anabolism? Sports Med 2021; 51(3): 405-421. PMID: 33512698.
39. Jafari A, Ahmadi M, Shadmehri S. The effect of high-intensity interval training (HIIT) on syd and murf1 gene expression in skeletal muscle of diabetic rats. 2019.
40. Tonkaboni SF, Khaledi N, Askari H. The effect of Progressive Resistance Training and High Intensity Interval Training on TRAF6 gene expression of the heart muscle and serum TNF-α levels in male diabetic rats. Med J Tabriz Univ Med Sci 2021; 43(2): 209-219.
41. Tan R, Nederveen JP, Gillen JB, Joanisse S, Parise G, Tarnopolsky MA, et al. Skeletal muscle fiber-type-specific changes in markers of capillary and mitochondrial content after low-volume interval training in overweight women. Physiol Rep 2018; 6(5): e13597. PMID: 29484852.
42. Tsitkanou S, Spengos K, Stasinaki AN, Zaras N, Bogdanis G, Papadimas G, et al. Effects of high-intensity interval cycling performed after resistance training on muscle strength and hypertrophy. Scand J Med Sci Sports 2017; 27(11): 1317-1327. PMID: 27659479.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]

43. Kohn T, Essén-Gustavsson B, Myburgh K. Specific muscle adaptations in type II fibers after high-intensity interval training of well-trained runners. Scand J Med Sci Sports 2011; 21(6): 765-772. PMID: 20492589.
44. Cermak NM, Snijders T, McKay BR, Parise G, Verdijk LB, Tarnopolsky MA, et al. Eccentric exercise increases satellite cell content in type II muscle fibers. Med Sci Sports Exerc 2013; 45(2): 230-237. PMID: 22968308.
45. Lamboley CR, Rouffet DM, Dutka TL, McKenna MJ, Lamb GD. Effects of high-intensity intermittent exercise on the contractile properties of human type I and type II skeletal muscle fibers. J Appl Physiol 2020; 128(5): 1207-1216. PMID: 32213115.
46. Afzali M, Kazemi A. The effect of HIIT before and after hindlimb suspension on the gene expression of MSTN and ActrIIB in skeletal muscle of male Wistar rats. EBNESINA 2024; 26(3): 37-49.
47. Ehmke A, Binhardi PM, Zecchin A, Aquino R, Puggina EF. The effects of high-intensity functional training on muscle damage and recovery capacity in trained individuals. Rev Andal Med Deporte 2023; 16.
48. Sharples AP, Turner DC. Skeletal muscle memory. Am J Physiol Cell Physiol 2023; 324(6): C1274-C1294. PMID: 37154489.
49. Baehr LM, West DW, Marcotte G, Marshall AG, De Sousa LG, Baar K, et al. Age-related deficits in skeletal muscle recovery following disuse are associated with neuromuscular junction instability and ER stress, not impaired protein synthesis. Aging (Albany NY) 2016; 8(1): 127. PMID: 26826670.
50. Hammond JW, Hinton RY, Curl LA, Muriel JM, Lovering RM. Use of autologous platelet-rich plasma to treat muscle strain injuries. Am J Sports Med 2009; 37(6): 1135-1142. PMID: 19282509.
51. Harber MP, Konopka AR, Jemiolo B, Trappe SW, Trappe TA, Reidy PT. Muscle protein synthesis and gene expression during recovery from aerobic exercise in the fasted and fed states. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010; 299(5): R1254-R1262. PMID: 20720176.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-29]