مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره سی و سه، شماره یک، فروردین ۱۴۰۴
تاریخ دریافت:۱۴۰۳/۰۶/۱۹
تاریخ پذیرش:۱۴۰۳/۰۹/۰۴

تاثیر تمرین ورزشی شنا و مکمل آنتی‌اکسیدانی پیشرفته (MitoQ) بر مسیر سیگنالینگ TWEAK/TRAF2/ERK1/Ap-1 در عضله اسکلتی موش‌های نر دارای آسیب نخاعی

فاطمه رستگاری‌نسب راوری[۱]، داریوش مفلحی*[۱]، سهیل امینی‌زاده[۲]، زهرا بهروزی[۳]

مقاله پژوهشی

مقدمه: آسیب نخاعی یک بیماری تخریب کننده عصبی است که منجر به کاهش عملکرد حرکتی و آتروفی عضله اسکلتی می‌شود. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثرات یک دوره تمرین استقامتی و استفاده از مکمل مایتوکیو بر مسیر سیگنالینگ آتروفی در عضله اسکلتی موش‌های نر دچار آسیب نخاعی است.

روش بررسی: در این مطالعه، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر به صورت تصادفی در ۵ گروه (n=۸) ۱) شم، ۲) آسیب نخاعی (Spinal Cord Injury: SCI)، ۳) آسیب نخاعی و مکمل MitoQ (۲۵۰ میکرومولار)، ۴) آسیب نخاعی و ورزش شنا (۴ هفته، ۵ روز در هفته و هر جلسه ۶ مرحله ۵ دقیقه ای) و ۵) آسیب نخاعی و شنا و مکمل MitoQ تقسیم شدند. برای ارزیابی متغیرها از روش Real time RT-PCR استفاده گردید. آنالیز آماری داده‌ها با استفاده از آزمون one-way ANOVA و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری $p <$ ۰/۰۵ و با نرم‌افزار SPSS version 16 انجام شد.

نتایج: چهار هفته تمرین شنا به‌طور معنی‌داری میزان بیان ژن TRAF2،TWEAK و AP-1 را در گروه‌های تمرین در مقایسه با گروه آسیب نخاعی کاهش داد ($p <$ ۰/۰۵) . هم‌چنین، تمرین استقامتی با مصرف مکمل MitoQ به‌طور موثرتری مقادیرmRNA شاخص های TWEAK($p =$ ۰/۰۰۱)، TRAF2 ($p =$ ۰/۰۰۱) و AP-1 ($p =$ ۰/۰۰۱) را در عضله اسکلتی رت‌های نر دچار آسیب نخاعی در مقایسه با گروه آسیب کاهش داد.

نتیجه‌گیری: تعامل ۴ هفته تمرین شنا و مصرف مکمل مایتوکیو می‌تواند به‌طور موثری از بیان ژن‌های درگیر در فرآیند آتروفی عضله اسکلتی در موش‌های دارای آسیب نخاعی جلوگیری کند و موجب بهبود عملکرد حرکتی در موش‌های دچار آسیب نخاعی شود.

واژه‌های کلیدی: تمرین ورزشی، MitoQ، آتروفی، آسیب نخاعی، موش

ارجاع: رستگاری‌نسب راوری فاطمه ، مفلحی داریوش، امینی‌زاده سهیل، بهروزی زهرا. **تاثیر تمرین ورزشی شنا و مکمل آنتی‌اکسیدانی پیشرفته بر مسیر سیگنالینگ TWEAK/TRAF2/ERK1/Ap-1 در عضله اسکلتی موش¬های نر دارای آسیب نخاعی**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۴؛ ۳۳ (۱): ۱۶-۸۶۰۴.

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران.
۲- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده پزشکی افضلی پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
۳- مرکز تحقیقات فیزیولوژی، پژوهشکده نوروفارموکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران.
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۳۴۳۰۳۶۸، پست الکترونیکی: d_moflehi@uk.ac.ir، صندوق پستی: ۷۶۱۶۹۱۳۴۳۹

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]

مقدمه

آسیب نخاعی Spinal Cord Injury (SCI) یک بیماری تخریب کنندهٔ عصبی است که در اثر از دست دادن نورون‌ها یا غلاف میلین ایجاد و منجر به اختلال در سیستم عصبی- عضلانی می‌شود (۱). میزان بروز سالانه آسیب نخاعی از یازده تا پنجاه و سه مورد در هر میلیون نفر متغیر است (۲). هم‌چنین، هزینه سیستم‌های مراقبتی و بهداشتی ناشی از SCI در آمریکا، بالغ بر نه میلیارد دلار برآورد شده است (۳). در بیماری آسیب نخاعی، اختلالات حسی- حرکتی (۴) و متعاقب آن اختلال در انقباض عضلانی و افزایش استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد (۵،۶). از طرفی، اختلال در عملکرد میتوکندری موجب افزایش نشان‌گرهای التهابی و گیرنده‌های آن می‌گردد که افزایش پروتئولیز را از طریق سیستم یوبی کوئیتین-پروتئازم به دنبال دارد (۷). بنابراین، افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب و کاهش عملکرد میتوکندری به عنوان سیگنال‌های محرک بروز آتروفی عضلات اسکلتی پس از ایجاد SCI گزارش شده است (۸). افزایش تولید گونه‌های اکسیژنی فعال (ROS) نشان داده شده است که یک مولکول سیگنالینگ قدرتمند در فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ است. نکته مهم این است که افزایش تولید ROS به عنوان یک سیگنال قدرتمند برای فعال‌سازی فاکتورهای رونویسی عمل می‌کند که پروتئین‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زا را افزایش می‌دهد (۵،۶). در واقع، شواهد کنونی نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو حاد که با ورزش رخ می‌دهد ممکن است برای سازگاری‌های عضلات اسکلتی مورد نیاز باشد و افزایش بیش از حد ROS در عضله اسکلتی می‌تواند منجر به راه‌اندازی مسیر های آتروفی عضلانی باشد (۵). در این بین، فاکتور القا کنندهٔ ضعیف آپوپتوز شبه فاکتور نکروز تومور آلفا (Tweak) و گیرندهٔ آن فاکتور رشد فیبروبلاست 14 (Fn14) به عنوان شاخص‌های محرک آتروفی عضله اسکلتی ناشی از SCI شناخته شده‌اند (۹). Tweak، مسیرهای پاتولوژیک زیادی از جمله کاهش میتوکندری و افزایش پروتئولیز در عضلات اسکلتی را سیگنال‌دهی می‌کند (۱۰). هم‌چنین فعالیت Tweak و Fn14 با فعالیت MAPK و فاکتورهای رونویسی پایین‌دستی از جمله ERk1 و AP-1 همراه است (۹،۱۱). مهار مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با فرآیندهای التهابی می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی پاسخ‌های التهابی ناشی از تخریب عصبی- عضلانی را سرکوب کند و منجر به کاهش التهاب و آتروفی عضله اسکلتی شود (۱۲). بنابراین، مهار مسیرهای بروز آتروفی در بیماران SCI، می‌تواند یکی از کلیدهای اصلی مدیریت و درمان عوارض ناشی از این بیماری باشد. فعالیت ورزشی یکی از استراتژی‌های درمانی برای مهار آتروفی عضله اسکلتی است (۱۳). ورزش با افزایش جریان خون و اکسیژن‌رسانی می‌تواند استرس اکسیداتیو و پاسخ‌های التهابی در عضلات اسکلتی را تعدیل کند (۷)، در این بین، ورزش شنا به‌طور موثری با تعدیل پاسخ‌های التهابی می‌تواند اثر درمانی و توانبخشی در بیماران داشته باشد (۱۴). شنا در محیط آبی با مسدود کردن سیگنال‌های حسی درد، موجب بهبود در ادراک حسی و کاهش آستانهٔ درد و در نهایت افزایش پاسخ‌های بازسازی عصبی می‌گردد (۱۵،۱۶). علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهد که ورزش شنا با افزایش رشد آکسون، بازسازی عصبی را پس از آسیب بهبود می‌بخشد (۱۷،۱۸). امروزه، استفاده از مکمل‌های مختلف چه در حیطه ورزشی و چه در زندگی روزمره روایج زیادی یافته است و تحقیقات مختلف تجویز مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی همراه با فعالیت ورزشی را به عنوان یک راه‌کار اثربخش معرفی کرده‌اند (۱۹،۲۰،۲۱). MitoQ یک مکمل آنتی اکسیدانی پیشرفته است که متشکل از آنزیم Q10 و یک کاتیون TPP است که می‌تواند حدود ۷۰۰ تا ۸۰۰ برابر بیشتر از مکمل Q10 در سطح ماتریکس میتوکندریایی تجمع کند و از این طریق با استرس اکسیداتیو میتوکندریایی که ناشی از بیماری‌ها است مقابله کند (۲۴-۲۲). برخی از مطالعات فواید درمانی آنتی‌اکسیدان MitoQ از جمله مهار تولید بیش از حد گونه های اکسیژنی فعال (ROS) را گزارش کرده‌اند. (۲۵،۲۶). با توجه به عارضه آسیب نخاعی و مطالب ذکر شده، به‌نظر می‌آید که بسیاری از مسیرهای سیگنالینگی فعال شده در عضله اسکلتی که می‌تواند منجر به آتروفی عضله اسکلتی شوند در

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]

CC BY-NC 4.0

ارتباط با ROS تولیدی در میتوکندری‌ها هستند و این امر می‌تواند به وخیم‌تر شدن شرایط در این بیماران سرعت ببخشد. هم‌چنین، مطالعات در زمینه اثر ورزش شنا به همراه مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی به‌ویژه MitoQ بسیار محدود است. بنابراین در تحقیق حاضر دو هدف اصلی را دنبال می‌کنیم. در وهله اول به دنبال اثر ورزش شنا بر مسیر آتروفی عضله اسکلتی (TWEAK/TRAF2/ERK1/Ap-1) بلافاصله متعاقب آسیب نخاعی و در وهله بعدی به دنبال بررسی اثر مکمل مایتوکیو و ترکیب آن با ورزش شنا بر این فرآیند هستیم.

روش بررسی

تهیه و نگهداری حیوانات: در مطالعه تجربی حاضر، ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۹۰ تا ۲۱۰ گرم و سن تقریبی ۶ تا ۸ هفته از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تهیه گردید. حیوانات در تمام دوره تحقیق تحت شرایط استاندارد کار با حیوانات، شامل آب و غذای سالم و در دسترس، دمای هوای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵ تا ۶۰ درصد، چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ به ۱۲ ساعت در قفس‌های پلی‌اتیلن ساخت شرکت تجهیز گستر ایرانیان (تعداد ۵ سر در هر قفس) در حیوان خانه مرکز تحقیقات فیزیولوژی کرمان نگهداری شدند. تمام اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این تحقیق تحت نظارت کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرمان رعایت گردید.

القا بیماری و طرح پژوهش: پس از آشناسازی با محیط آزمایشگاه، حیوانات با استفاده از تزریق درون صفاقی کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس حیوانات بر روی شکم قرار داده شدند و پوست ناحیه پشت تراشیده و با بتادین ضدعفونی گردید. پس از آن برشی در سطح T11 تا T12 ایجاد و لامینکتومی در محل اتصال مهره‌های T11 و T12 بدون آسیب رساندن به سخت شامه انجام گردید (۱۹). پس از تایید SCI، به‌وسیله تست BBB (در محدوده ۰ تا ۵) حیوانات به روش تصادفی در ۵ گروه (n=۸) ۱) شم، ۲) آسیب نخاعی (Spinal Cord Injury: SCI)، ۳) آسیب نخاعی و مکمل MitoQ، ۴) آسیب نخاعی و ورزش شنا و ۵) آسیب نخاعی و شنا و مکمل MitoQ تقسیم شدند.

پروتکل ورزش شنا: حیوانات پس از آشنایی با محیط آب، به مدت ۴ هفته، هر هفته ۵ جلسه و هر جلسه به مدت ۳۰ دقیقه در قالب ۶ ست ۵ دقیقه‌ای در استخر شنا ورزش، تمرین شنا را انجام دادند. در هفته ابتدایی تعداد ست‌های تمرینی ۳ ست، ۵ دقیقه یا بود و بتدریج به تعداد ست‌های تمرینی با توجه به وضعیت تمرینی موش‌ها اضافه شد. حین انجام تمرینات ورزشی شنا سعی شد که اضافه بار با دقت زیادی اعمال شود تا با توجه به محدودیت جسمانی موش‌ها، تلفات ناشی از غرق شدگی در آب استخر به حداقل برسد. دمای آب برای تمرین شنا ۲۵ تا ۳۳ درجه سانتی‌گراد در نظر گرفته شد (۱۹).

پروتکل مصرف مکمل MitoQ: طی مطالعه حاضر، حیوانات، مکمل مایتوکیو با برند تجاری MitoQ ساخت کشور نیوزلند را به مدت ۴ هفته به صورت محلول در آب خوراکی با دوز ۲۵۰ میکرومولار دریافت کردند (۲۷).

تشریح و نمونه‌برداری: پس از پایان ۴ هفته تمرین شنا و مکمل دهی، حیوانات با استفاده از کتامین (۷۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند و سپس عضله دو قلوی میانی حیوانات جدا گردید و در نیتروژن مایع قرار داده شد و به منظور انجام روش بیان ژن در تیوب ها به فریزر ۷۰- منتقل شد.

اندازه‌گیری بیان ژن: استخراج RNA تام مطابق با پروتکل کیت شرکت سیناکلون انجام شد. برای ارزیابی بیان ژن،۵۰ میلی‌گرم از بافت عضله اسکلتی دوقلو برداشته شد. بافت‌ها بـه روش هاون‌کوبی در نیتروژن مایع به‌طور کامل پودر شدند. به منظور جدا کردن ساختارهای پروتئینی، بافت هموژن شده در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد در دور ۱۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ (سانتیرفیوژ یخچال دار-اپندورف آلمان) شد و سوپرناتانت برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با بافر مخصوص کیت مخلوط و به مدّت ۱۵ ثانیـه به شدت تکـان داده شـد. سپس محلول مورد نظر در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۱۵ دقیقه در ۱۲۰۰۰ دور سانتریفیوژ و بخش معدنی و آبـی از

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]

CC BY-NC 4.0

هم جدا گردید. بخش محتوی RNA برداشته و با نسبت ۱ به ۰/۵ با بافر شست‌وشو مخلوط و سپس در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، به مدت ۱۰ دقیقه در ۱۲۰۰۰ دور سانتریفیوژ شدند. سپس پلت حاوی RNA در اتانول شستشو و در ۲۰ لاندا آب مقطر حل گردید. غلظت RNA با استفاده از دستگاه ترموسایکلر (Nanodrop) سنجیده و نسبت ۲۶۰ به ۲۸۰ بین ۱/۸ تا ۲ به‌عنوان تخلیص مطلوب تعریف گردید. سنتز cDNA با استفاده از یک لاندا RNA و با استفاده از Random hexamer primer و آنزیم Mulv Reverse transcriptase انجام گرفت. Real time–PCR با استفاده از غلظت Premix syber green II (امپلیکون-دانمارک) و با استفاده از غلظت ۱۰۰ نانوگرم ازcDNA انجام گرفت. از 18S به‌عنوان ژن کنترل استفاده گردید. کارایی پرایمرهای تحقیق در قیاس با پرایمر ژن کنترل با انجام Real time-PCR (دستگاه ریل تایم- ABI آمریکا) با غلظت‌های سریالی از cDNA هر ژن به‌صورت جداگانه سنجیده شد. برنامه مورد استفاده در Real time شامل: ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدّت ۱۰ دقیقه، ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه (تکرار چرخه ۴۰) بود. میزان بیان ژن‌های TWEAK، TRAF2، ERK1 و AP-1 با روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ اندازه‌گیری شد (جدول ۱) (۱۹،۲۷).

تجزیه و تحلیل آماری

در پژوهش حاضر، طبیعی بودن توزیع داده ها از طریق آزمون کولموگروف-اسمیرنف بررسی گردید. سپس از آنالیز آماری آنالیز واریانس یک راهه و آزمون پیگیری جهت مقایسه بیان mRNA در گروه‌های پژوهش استفاده گردید. همه آنالیزها با استفاده نرم‌افزار SPSS version 16 در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ اجرا گردید.

جدول ۱: توالی پرایم‌های متغیرهای پژوهش

ژن ها	Forward	Reverse
TWEAK	CATGCTCAAGCGGCAGC	AAGAAGCGCAGTCCATGCAC
TRAF2	TCCTGGAGTCCCAAGC	CTTCTGCTCCAGGTCAG
ERK1	TGAAGTTGAACAGGCTCTGG	AGTCGTCCAACTCCATGTCA
AP-1	AGGGTACTACAAGAGAC	TCAGGCGAGCGATAACC
18S	GCAATTATTCCCCATGAACG	GGCCTCACTAAACCATCCAA

نتایج

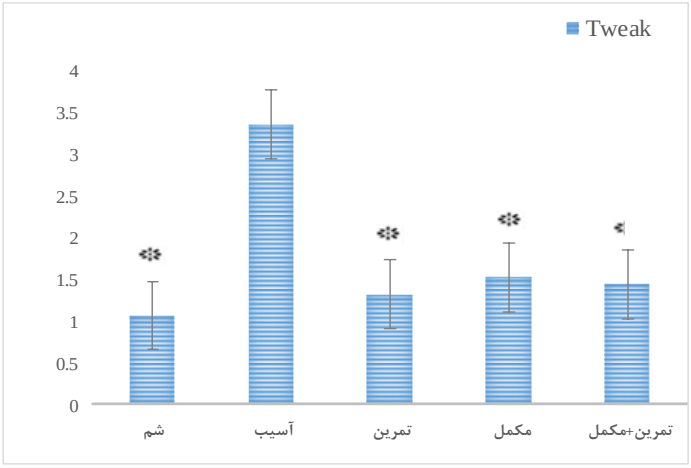
یافته‌های حاصل از آزمون آماری one-way ANOVA نشان داد که به دنبال ۴ هفته تمرین استقامتی شنا و مصرف مکمل MitoQ تغییرات معنی‌داری در TWEAK mRNA (F=۲۳/۲۹۴ ؛P=۰/۰۰۱)، TRAF2 (F=۵۷/۱۵۸ ؛P=۰/۰۰۱) و Ap-1 (F=۹۹/۴۳۴ ؛P=۰/۰۰۱) در عضله اسکلتی رت‌های نر دچار آسیب نخاعی مشاهده گردید ($p<0.05$). نتایج آزمون پیگیری نشان می‌دهد بین سطوح TWEAK mRNA گروه شم با گروه آسیب، گروه آسیب + تمرین با گروه آسیب، گروه آسیب + مکمل با گروه آسیب و گروه آسیب + تمرین + مکمل با گروه آسیب تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود ($p<0.05$). همچنین بین مقادیر TARF2 mRNA گروه شم با گروه آسیب، گروه آسیب + تمرین با گروه آسیب، گروه آسیب+ مکمل با گروه آسیب و گروه آسیب + تمرین + مکمل با گروه آسیب تفاوت معنی‌داری مشاهده می‌شود ($p<0.05$). به‌علاوه بین مقادیر AP-1 mRNA گروه شم با گروه آسیب، گروه آسیب + تمرین با گروه آسیب و گروه آسیب + مکمل با گروه آسیب و گروه آسیب+تمرین+مکمل با گروه آسیب تفاوت معنی‌داری وجود دارد ($P<0.05$)(نمودار ۱،۳،۴). از طرف دیگر یافته‌های پژوهش نشان داد که تغییرات معنی‌داری در

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]

CC BY-NC 4.0

ERK1 mRNA به دنبال تمرین استقامتی شنا و مصرف مکمل MitoQ در عضله اسکلتی رت‌های نر دچار آسیب نخاعی مشاهده نگردید (P=۰/۰۰۱؛ F=۲۳/۲۹۴)(نمودار ۲). با این حال نتایج آزمون پیگیری نشان داد که بین مقادیر ERK1 mRNA گروه آسیب+تمرین با گروه شم تفاوت معنی داری وجود دارد (P<0.05).



نمودار ۱: بیان نسبی ژن TWEAK در گروه‌های مختلف. ۵ گروه (n=۸) ۱) شم، ۲) آسیب نخاعی (Spinal Cord Injury: SCI)، ۳) آسیب نخاعی و مکمل MitoQ، ۴) آسیب نخاعی و ورزش شنا و ۵) آسیب نخاعی و شنا و مکمل MitoQ تقسیم شدند.

* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه آسیب نخاعی.

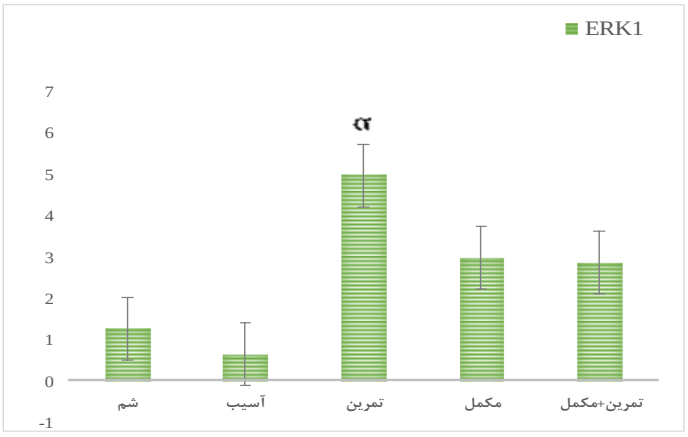
نمودار ۲: بیان نسبی ژن TARF2 در گروه های مختلف. ۵ گروه (n=۸) ۱) شم، ۲) آسیب نخاعی (Spinal Cord Injury: SCI)، ۳) آسیب نخاعی و مکمل MitoQ، ۴) آسیب نخاعی و ورزش شنا و ۵) آسیب نخاعی و شنا و مکمل MitoQ تقسیم شدند.

* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه آسیب نخاعی. α تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین + مکمل. & تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین + مکمل.

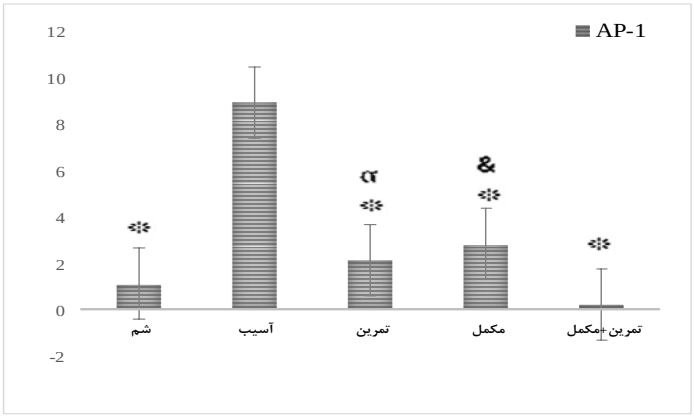
[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]

CC BY-NC 4.0



نمودار ۳: بیان نسبی ژن ERK1 در گروه‌های مختلف. ۵ گروه (n=۸) ۱) شم، ۲) آسیب نخاعی (Spinal Cord Injury: SCI)، ۳) آسیب نخاعی و مکمل MitoQ، ۴) آسیب نخاعی و ورزش شنا و ۵) آسیب نخاعی و شنا و مکمل MitoQ تقسیم شدند. α تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه آسیب نخاعی.



نمودار ۳: بیان نسبی ژن AP-1 در گروه های مختلف. ۵ گروه (n=۸) ۱) شم، ۲) آسیب نخاعی (Spinal Cord Injury: SCI)، ۳) آسیب نخاعی و مکمل MitoQ، ۴) آسیب نخاعی و ورزش شنا و ۵) آسیب نخاعی و شنا و مکمل MitoQ تقسیم شدند.

❋ تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه آسیب نخاعی. α تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین + مکمل. & تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه تمرین +مکمل.

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان می‌دهد پس از وقوع SCI میزان بیان ژن شاخص‌های TWEAK، TRAF2 وAp-1 به‌طور معنی‌داری در گروه آسیب نخاعی در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌یابد و این تغییرات احتمالاً نشان‌دهنده شروع فرآیندهای آتروفی عضلانی است. در مقابل، یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که تمرین ورزشی شنا و مصرف مکمل MitoQ می‌تواند منجر به کاهش بیان ژن‌های TWEAK، TRAF2 و AP-1 در عضله دوقلوی میانی موش‌های نر دچار آسیب نخاعی گردد. به دنبال آسیب نخاعی و قطع ارتباط عصبی با توجه به شدت آسیب، تخریب عصب سوماتیک و قطع عصب‌دهی عضله اسکلتی صورت می‌گیرد و با بروز تغییرات فیزیولوژیکی، بیوشیمیایی و بیومکانیکی، عملکرد حرکتی در بیماران مختل می‌گردد (۲۸). آسیب نخاعی و به دنبال آن مهار نورون‌های حرکتی α باعث تسریع فرآیند آتروفی عضلات اسکلتی می‌گردد (۲۹). مطالعه روی موش‌ها نشان می‌دهد که SCI منجر به کاهش قابل‌توجهی در سطح مقطع عضلانی، وزن عضلانی و قدرت عضلانی در ۷ تا ۲۱ روز پس از بی‌حرکتی می‌شود و این

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]
[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]

تغییرات نشان می‌دهد که ورودی عصبی و بار مکانیکی اثر ترکیبی بر جرم و قدرت عضله اسکلتی پس از SCI دارند (۳۰). یکی از مسیرهایی که نقش اساسی در آتروفی عضله اسکلتی پس از آسیب نخاعی دارد القا کننده ضعیف آپوپتوز شبه فاکتور نکروز تومور آلفا (TWEAK) و گیرنده آن از فاکتور رشد فیبروبلاستFn14 است (۳۱،۳۲). در واقع TWEAK به‌عنوان یکی از شاخص‌های بالادستی، یک واسطه ضروری التهاب مزمن و تغییرات فیبروتیک در عضله اسکلتی پس از آسیب نخاعی است (۳۳). از یک طرف، TWEAK فرایند متابولیک اکسیداتیو طبیعی در عضله اسکلتی را با فعال کردن NF-κb مهار می کند، بنابراین باعث آسیب استرس اکسیداتیو می‌شود (۳۴). از سوی دیگر، TWEAK می تواند سیگنالینگ NF-κB و سایر مسیرهای پروتئولیتیک را فعال‌کند و مسیر اتوفاژی را فعال کند، پروتئولیز عضلانی را القا کند و مانع از تکثیر میوبلاست‌ها شود، در نتیجه مانع بازسازی فیبرهای عضلانی اسکلتی می‌شود (۳۵). علاوه بر این، TWEAK توانایی سلول‌های عضلانی اسکلتی را برای مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو تضعیف می‌کند (۹)، و باعث اختلال متابولیک در سلول‌های عضلانی اسکلتی می شود (۳۶). TWEAK و NF-κB هر دو به صورت ترکیبی در مسیر سیگنالینگ TARF1/6، TAK1، TAB2/3، ERK1/2 و در نهایت AP1 و NK-κB در فرایند اتروفی عضله اسکلتی عمل می‌کنند (۳۷). در این راستا، یارار-فیشر در سال ۲۰۱۶ نشان دادند که سطح بیان TWEAK، Fn14 و NK-κB در عضله اسکلتی بیماران مبتلا به SCI به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافته است و به دنبال آن درجه فیبروز عضلانی نیز به طور قابل توجهی افزایش یافته است، که نشان‌دهنده ارتباط نزدیک این دو عامل است (۳۲،۳۸). یافته های تحقیق حاضر نشان می‌دهد که آسیب نخاعی می تواند مسیرهای مرتبط با آتروفی عضلانی را تحریک کند و در مقابل تمرینات ورزشی شنا به طور معنی‌داری میزان بیان ژن TWEAK، TRAF2 و Ap-1 را در گروه‌های تمرین در مقایسه با گروه SCI کاهش داد و ۴ هفته تمرین ورزشی شنا میزان این ژن‌ها را به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد.

هم‌چنین مصرف مکمل آنتی‌اکسیدانی مایتوکیو می‌تواند میزان بیان ژن‌های درگیر در آتروفی عضلانی را کاهش دهد. به نظر می‌رسد در مطالعه حاضر بهبود ظرفیت بیوژنتیک میتوکندری و افزایش بیان PGC-1α/β به دنبال تمرینات استقامتی و فعال‌سازی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی ناشی از تمرین ورزشی می‌تواند منجر به کاهش بیان ژن‌های مسیر سیگنالینگ TWEAK/TRAF2/Ap-1 گردد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد به‌دنبال بروز SCI، بیان PGC-1β و بیان پروتئین زنجیره سنگین میوزین نیز کاهش می‌یابد (۲۹). به‌علاوه این مطالعات نشان می‌دهد که TWEAK با سرکوب PGC-1α/β محتوای میتوکندری و ظرفیت فسفریلاسیون اکسیداتیو را در عضله اسکلتی و سایر سلول‌ها کاهش می‌دهد. PGC-1α دارای یک اثر مهاری بر روی FoxO3 مرتبط با آتروفی عضلانی است که بیان آن پس از SCI افزایش می‌یابد و به‌طور غیر مستقیم باعث بیان Atrogin-1 و MuRF1 می‌شود و در نتیجه منجر به آتروفی عضلانی می‌گردد (۳۹). از طرف دیگر، مطالعات نشان دادند که آتروفی باعث افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) در عضله اسکلتی می‌شود (۴۱،۴۰). این افزایش با کاهش بیان پروتئین‌های میتوکندری و کاهش تنفس میتوکندری (یعنی تولید ATP) همراه است. افزایش تولید ROS سیگنالینگ ردوکس را در فیبرهای عضلانی تغییر می‌دهد که می‌تواند پروتئولیز را افزایش دهد و سنتز پروتئین را کاهش دهد (۴۲). هم‌چنین، آتروفی عضلانی با کاهش کلی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی در عضله اسکلتی همراه است (۴۳). این کاهش در ظرفیت آنتی‌اکسیدانی احتمالا به دلیل کاهش توانایی مهار آنتی‌اکسیدان و نه کاهش محتوای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان است (۴۴). به‌خوبی ثابت شده است که ورزش استقامتی استرس اکسیداتیو را در عضله اسکلتی افزایش می‌دهد. انقباض عضلانی به‌طور قابل‌توجهی میزان تولید ROS را در مقایسه با عضله اسکلتی در حالت استراحت افزایش می‌دهد (۴۵). افزایش تولید ROS نشان داده شده است که یک مولکول سیگنالینگ قدرتمند در فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ است. از دیگر یافته‌های پژوهش حاضر، کاهش

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]

CC BY-NC 4.0

معنی‌دار میزان بیان ژن های TWEAK، TRAF2 و Ap-1 در گروه‌های مکمل در مقایسه با گروه SCI بود که نشان می‌دهد گروه‌هایی که مکمل آنتی‌اکسیدانی مایتوکیو را مصرف کردند میزان بیان ژن‌های درگیر در آتروفی عضلانی به طور معنی‌داری کاهش یافت که این امر خود نشان دهنده اثرات آنتی‌اکسیدانی این مکمل و کاهش میزان تولید ROS به عنوان یکی از محرک‌های اصلی آتروفی در عضله اسکلتی است و احتمالاً این امر می‌تواند این مکمل را به عنوان یکی از محرک‌های قوی در کاهش آتروفی عضله اسکلتی متعاقب آسیب نخاعی معرفی کند (۴۱). لذا، حذف ROS و کاهش آسیب استرس اکسیداتیو بخشی جدایی‌ناپذیر از درمان آتروفی عضله اسکلتی پس از SCI باشد. علاوه بر این، مطالعات آزمایشگاهی ثابت کرده‌اند که MitoQ از مدل‌های عصبی بیماری پارکینسون (PD) در برابر از دست دادن نورون مثبت، تخلیه دوپامین استریاتال، آپوپتوز عصبی و مرگ سلولی محافظت می‌کند (۴۶). از یافته‌های جالب توجه در پژوهش حاضر، افزایش بیان ژن ERK1 در عضله اسکلتی رت‌های نر دارای آسیب نخاعی پس از ۴ هفته تمرین ورزشی شنا بود. اگرچه در خصوص افزایش ERK1 ناشی از ورزش به دنبال آسیب نخاعی مکانیسم مشخصی شناسایی نشده است، اما در این راستا یو می کیم و همکاران در سال ۲۰۱۸ گزارش کردند که اثر هم‌افزایی ورزش بر اثر بازسازی عصبی پیوند BMSCs از طریق فعال‌سازی مسیرERK1/2 در آسیب نخاعی ظاهر می‌شود (۴۷). هم‌چنین لیو و همکاران در سال ۲۰۱۶ گزارش کردند که فعالیت بدنی، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی درون‌زا را در هیپوکامپ موش‌های مبتلا به انفارکتوس مغزی از طریق مسیر سیگنالینگ ERK افزایش می‌دهد (۷). جیانگ و همکاران در سال ۲۰۱۵ نیز نشان دادند که آسیب عضلاتی، پروتئین لیپین-۱۷ یکی از عوامل بالادستی مسیر پیام‌دهی ERK را فعال می‌کند. بارزترین مکانیسم مرتبط با نتایج مطالعه حاضر می‌توان به نقش مهم سیگنالینگ ERK در مهار مرگ سلولی و کاهش تعداد و محتوی میتوکندریایی و هم‌چنین در مهار FOXO3 و در نهایت پروتئولیز یا تخریب پروتئینی می‌گردد (۴۸). از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به نبود اطلاعات در مورد میزان استرس اکسیداتیو و سطوح آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا، بایوژنز میتوکندریایی و سطوح PGC-1α/β و یا سایر عوامل آتروفیک در عضله اسکلتی و هم‌چنین اندازه‌گیری‌های نورشیمیایی اشاره کرد.

نتیجه‌گیری

تمرین ورزشی شنا و مصرف مکمل MitoQ هر کدام به تنهایی می‌توانند اثرات مثبتی بر کاهش آتروفی عضله اسکلتی ناشی از آسیب نخاعی داشته باشند. تعامل ۴ هفته تمرین استقامتی شنا و مصرف مکمل MitoQ شاید بتواند تاثیر بیشتری بر این فرآیند داشته باشد و به نحوی آتروفی عضلانی را در موش‌های دارای آسیب نخاعی کاهش دهد. با توجه به اثرات مثبت مکمل MitoQ به‌نظر می‌آید نیاز بیشتری به انجام تحقیقات در این زمینه وجود دارد تا مکانسیم‌های احتمالی مشخص شوند.

سپاس‌گزاری

از پرسنل مرکز تحقیقات فیزیولوژی کرمان به خاطر حمایت های بی دریغ شان نهایت تشکر را داریم.

حامی مالی: از دانشگاه باهنر کرمان برای حمایت از پایان نامه نهایت تشکر را داریم.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه شهید باهنر کرمان و دانشگاه علوم پزشکی کرمان تایید شده است (کد اخلاق IR.KMU.AEC.1402.020).

مشارکت نویسندگان

داریوش مفلحی و سهیل امینی‌زاده در ارائه ایده، سهیل امینی‌زاده و زهرا بهروزی در طراحی مطالعه، فاطمه رستگاری نسب در جمع‌آوری داده‌ها، سهیل امینی‌زاده و داریوش مفلحی در تجزیه و تحلیل داده‌ها مشارکت داشته و همه نویسندگان در تدوین، ویرایش اولیه و نهایی مقاله و پاسخگویی به سوالات مرتبط با مقاله سهیم هستند.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]

CC BY-NC 4.0

References:

1-Meng Q, Chen Z, Gao Q, Hu L, Li Q, Li S, et al. ***Rosiglitazone Ameliorates Spinal Cord Injury Via Inhibiting Mitophagy and Inflammation of Neural Stem Cells.*** Oxid Med Cell Longev 2022; 2022(1): 5583512.

2-Liu Y, Yang X, He Z, Li J, Li Y, Wu Y, et al. ***Spinal Cord Injury: Global Burden from 1990 to 2019 and Projections Up to 2030 Using Bayesian Age-Period-Cohort Analysis***. Front Neurol 2023; 14: 1304153.

3-Safdarian M, Trinka E, Rahimi-Movaghar V, Thomschewski A, Aali A, Abady GG, et al. ***Global, Regional, and National Burden of Spinal Cord Injury, 1990–2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019***. Lancet Neurol 2023; 22(11): 1026-47.

4-Tian T, Zhang S, Yang M. ***Recent Progress and Challenges in the Treatment of Spinal Cord Injury.*** Protein Cell 2023; 14(9): 635-52.

5-Ji LL, Yeo D, Kang C, Zhang T. ***The Role of Mitochondria in Redox Signaling of Muscle Homeostasis***. J Sport Health Sci 2020; 9(5): 386-93.

6-P. Drasites K, Shams R, Zaman V, Matzelle DC. Shields DP. Garner D, et al. ***Pathophysiology, Biomarkers, And Therapeutic Modalities Associated with Skeletal Muscle Loss Following Spinal Cord Injury***. Brain Sci 2020; 10(12): 933.

7-Fu J, Wang H, Deng L, Li J. ***Exercise Training Promotes Functional Recovery after Spinal Cord Injury***. Neural Plast 2016; 2016(1): 4039580.

8-Huang T, Shen J, Bao B, Hu W, Sun Y, Zhu T, et al. ***Mitochondrial-Targeting Antioxidant Mitoq Modulates Angiogenesis and Promotes Functional Recovery after Spinal Cord Injury***. Brain Res 2022; 1786: 147902.

9-Sato S, Ogura Y, Kumar A. ***TWEAK/Fn14 Signaling Axis Mediates Skeletal Muscle Atrophy and Metabolic Dysfunction***. Front Immunol 2014; 5: 18.

10-Xu X, Talifu Z, Zhang CJ, Gao F, Ke H, Pan YZ, et al. ***Mechanism of Skeletal Muscle Atrophy after Spinal Cord Injury: A Narrative Review.*** Front Nutrit 2023; 10: 1099143.

11-Webster JM, Kempen LJ, Hardy RS, Langen RC**.** ***Inflammation and Skeletal Muscle Wasting During Cachexia***. Front physiol 2020; 11: 597675.

12-Ji Y, Li M, Chang M, Liu R, Qiu J, Wang K, et al. ***Inflammation: Roles in Skeletal Muscle Atrophy***. Antioxidants 2022; 11(9): 1686.

13-Huang L, Li M, Deng C, Qiu J, Wang K, Chang M, et al. ***Potential Therapeutic Strategies for Skeletal Muscle Atrophy.*** Antioxidants (Basel) 2022; 12(1): 44.

14-Liao CF, Yang TY, Chen YH, Yao CH, Way TD, Chen YS**.** ***Effects of Swimming Exercise on Nerve Regeneration in a Rat Sciatic Nerve Transection Model***. BioMedicine 2017; 7(1): 3.

15-Andrade IR, Nakachima LR, Fernandes M, Fernandes CH, Santos JB, Valente SG. ***Assessment of the Effects of Swimming as a Postoperative Rehabilitation on Nerve Regeneration of Wistar Rats Submitted to Grafting of Autologous Nerves after Injury to the Sciatic Nerve***. Rev Bras Ortop (Sao Paulo) 2020; 55(3): 323-28.

16-Coyoy-Salgado A, Segura-Uribe JJ, Guerra-Araiza C, Orozco-Suárez S, Salgado-Ceballos H, Feria-Romero IA, et al. ***The Importance of Natural***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]

CC BY-NC 4.0

Antioxidants in the Treatment of Spinal Cord Injury in Animal Models: An Overview. Oxid Med Cell Longev 2019; 2019: 3642491.

17- Hashem R, Arshadi S, Banaei Far A, Haji Rasouli M. ***The Effect of 12-Week Aerobic Trainings on Mitochondrial Biogenesis Indicators in Skeletal Muscle among Male Rats***. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services 2020; 42(3): 348-55. [Persian]

18- Morgan DW, Stevens SL. ***Use of Water-And Land-Based Gait Training to Improve Walking Capacity in Adults with Complete Spinal Cord Injury: A Pilot Study***. J Spinal Cord Med 2024; 47(3): 404-11.

19- Sharifi M, Moflehi D, Aminizadeh S, Aveseh M. ***Effect of Endurance Training and MitoQ on Expression of PGC-1α, ERR-α, MCAD, and CPT-1α Genes in Skeletal Muscle of Male Wistar Rats.*** J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 32(215): 14-25. [Persian]

20- Afrooz S, Moflahi D, Aminizadeh S. ***Effect of 4 Weeks of Endurance Swimming Training and Mitoq Supplementation on TLR4/NF-Kb/Tnfα Signaling Pathway in the Spinal Cord of Male Wistar Rats with Spinal Cord Injury***. JPRS 2023; 2(15): 175-63. [Persian]

21- Huang L, Li M, Deng C, Qiu J, Wang K, Chang M, et al. ***Potential Therapeutic Strategies for Skeletal Muscle Atrophy***. Antioxidants 2022; 12(1): 44.

22- Shafahi MJ, Salesi M, Rezaei R, Daryanoosh F. ***The Effect of Eight-Weeks of Resistance Training a Long with Coenzyme Q10 Supplementation on Some Factors of Mitochondrial Biogenesis in Young Male Rats***. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport 2022; 10(23): 54-63. [Persian]

23- Kuang J, McGinley C, Lee MJ, Saner NJ, Garnham A, Bishop DJ. ***Interpretation of Exercise-Induced Changes in Human Skeletal Muscle Mrna Expression Depends on the Timing of the Post-Exercise Biopsies.*** PeerJ 2022; 10: e12856.

24- Sulaimon LA, Afolabi LO, Adisa RA, Ayankojo AG, Afolabi MO, Adewolu AM. ***Pharmacological Significance of Mitoq in Ameliorating Mitochondria-Related Diseases. Advances in Redox Research*** 2022; 5: 100037.

25- Huang T, Shen J, Bao B, Hu W, Sun Y, Zhu T, et al. ***Mitochondrial-Targeting Antioxidant Mitoq Modulates Angiogenesis and Promotes Functional Recovery after Spinal Cord Injury.*** Brain Research 2022; 1786: 147902.

26- Gutierrez-Mariscal FM, Arenas-de Larriva AP, Limia-Perez L, Romero-Cabrera JL, Yubero-Serrano EM, López-Miranda J**.** ***Coenzyme Q10 Supplementation for The Reduction of Oxidative Stress: Clinical Implications in the Treatment of Chronic Diseases***. Int J Mol Sci 2020; 21(21): 7870.

27- Rostamzadeh F, Najafipour H, Aminizadeh S, Jafari E. ***Therapeutic Effects of the Combination of Moderate-Intensity Endurance Training and Mitoq Supplementation in Rats with Isoproterenol-Induced Myocardial Injury: The Role of Mitochondrial Fusion, Fission, and Mitophagy.*** Biomed Pharmacother 2024; 170: 116020. [Persian]

28- Baligand C, Chen YW, Ye F, Pandey SN, Lai SH, Liu M, et al**.** ***Transcriptional Pathways Associated***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]

CC BY-NC 4.0

with Skeletal Muscle Changes after Spinal Cord Injury and Treadmill Locomotor Training. Biomed Res Int 2015; 2015: 387090.

29- Higashino K, Matsuura T, Suganuma K, Yukata K, Nishisho T, Yasui N. ***Early Changes in Muscle Atrophy and Muscle Fiber Type Conversion after Spinal Cord Transection and Peripheral Nerve Transection in Rats.*** J Neuroeng Rehabil 2013; 10: 46.

30- Otzel DM, Lee J, Ye F, Borst SE, Yarrow JF. ***Activity-Based Physical Rehabilitation with Adjuvant Testosterone to Promote Neuromuscular Recovery after Spinal Cord Injury.*** Int J Mol Sci 2018; 19(6): 1701

31- Lin S, Zhou Z, Zhao H, Xu C, Guo Y, Gao S, et al. ***TNF Promotes M1 Polarization Through Mitochondrial Metabolism in Injured Spinal Cord***. Free Radic Biol Med 2021; 172: 622-32.

32- Yarar-Fisher C, Bickel CS, Kelly NA, Stec MJ, Windham ST, McLain AB, et al. ***Heightened TWEAK-NF-Kb Signaling and Inflammation-Associated Fibrosis in Paralyzed Muscles of Men with Chronic Spinal Cord Injury***. Am J Physiol Endocrinol Metab 2016; 310(9): E754-61.

33- Howard EE, Pasiakos SM, Blesso CN, Fussell MA, Rodriguez NR. ***Divergent Roles of Inflammation in Skeletal Muscle Recovery from Injury.*** Front Physiol 2020; 11: 87.

34- Invernizzi M, De Sire A, Renò F, Cisari C, Runza L, Baricich A, et al. ***Spinal Cord Injury as a Model of Bone-Muscle Interactions: Therapeutic Implications from in Vitro and in Vivo Studies.*** Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 204.

35- Stratos I, Behrendt AK, Anselm C, Gonzalez A, Mittlmeier T, Vollmar B. ***Inhibition of TNF-A Restores Muscle Force, Inhibits Inflammation, and Reduces Apoptosis of Traumatized Skeletal Muscles.*** Cells 2022; 11(15): 2397.

36- Pascoe AL, Johnston AJ, Murphy RM. ***Controversies in TWEAK-Fn14 Signaling in Skeletal Muscle Atrophy and Regeneration.*** Cell Mol Life Sci 2020; 77(17): 3369-81.

37- Baehr LM, Hughes DC, Waddell DS, Bodine SC. ***Snapshot: Skeletal Muscle Atrophy***. Cell 2022; 185(9): 1618.

38- Mittal A, Bhatnagar S, Kumar A, Lach-Trifilieff E, Wauters S, Li H, et al. ***The TWEAK–Fn14 System Is a Critical Regulator of Denervation-Induced Skeletal Muscle Atrophy in Mice***. J cell Biology 2010; 188(6): 833-46.

39- Marzetti E, Calvani R, Cesari M, Buford TW, Lorenzi M, Behnke BJ, et al. ***Mitochondrial Dysfunction and Sarcopenia of Aging: From Signaling Pathways to Clinical Trials***. Int J Biochem Cell Biol 2013; 45(10): 2288-301.

40- Bernacchioni C, Ghini V, Squecco R, Idrizaj E, Garella R, Puliti E, et al. ***Role of Sphingosine 1-Phosphate Signalling Axis in Muscle Atrophy Induced by Tnfα in C2C12 Myotubes.*** Int J Mol Sci 2021; 22(3): 1280.

41- Abrigo J, Simon F, Cabrera D, Vilos C, Cabello-Verrugio C. ***Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle Pathologies***. Curr Protein Pept Sci 2019; 20(6): 536-46.

42- Savikj M, Kostovski E, Lundell LS, Iversen PO, Massart J, Widegren U. ***Altered Oxidative Stress and***

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]

CC BY-NC 4.0

Antioxidant Defence in Skeletal Muscle During the First Year Following Spinal Cord Injury. Physiol Rep 2019; 7(16): e14218.

43- Wang D, Yang Y, Zou X, Zhang J, Zheng Z, Wang Z. ***Antioxidant Apigenin Relieves Age-Related Muscle Atrophy by Inhibiting Oxidative Stress and Hyperactive Mitophagy and Apoptosis in Skeletal Muscle of Mice***. J Gerontol a Biol Sci Med Sci 2020; 75(11): 2081-8.

44- Liu T, Sun L, Zhang Y, Wang Y, Zheng J. ***Imbalanced GSH/ROS And Sequential Cell Death.*** J Biochem Mol Toxicol 2022; 36(1): e22942.

45- Sakellariou GK, Pearson T, Lightfoot AP, Nye GA, Wells N, Giakoumaki II, et al. ***Long-Term Administration of the Mitochondria-Targeted Antioxidant Mitoquinone Mesylate Fails to Attenuate Age-Related Oxidative Damage or Rescue the Loss of Muscle Mass and Function Associated with Aging of Skeletal Muscle***. FASEB J 2016; 30(11): 3771-85.

46- Ghosh A, Chandran K, Kalivendi SV, Joseph J, Antholine WE, Hillard CJ, et al. ***Neuroprotection by a Mitochondria-Targeted Drug in a Parkinson's Disease Model***. Free Radic Biol Med 2010; 49(11): 1674-84

47- You-Mi Kim, Jun-Jang Jin, Sam-Jun Lee, Tae-Beom Seo, Eun-Sang Ji. ***Treadmil Exercise with Bone Marrow Stromal Celles Transplantation Facilitates Neuroprotective Effect Through BDNF-ERK1/2 Pathway in Spinal Cord Injury Rats***. J Exerc Rehabil 2018; 14(3): 335-40.

48- Sandri M, Lin J, Handschin C, Yang W, Arany ZP, Lecker SH, et al. ***PGC-1α Protects Skeletal Muscle from Atrophy by Suppressing Foxo3 Action and Atrophy-Specific Gene Transcription***. Proc Natl Acad Sci USA 2006; 103(44): 16260-5.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]

[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]

CC BY-NC 4.0

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 33| NO 1 | Mar 2025

Received: 9 Sep 2024
Accepted: 24 Nov 2024

Effect of Swimming Exercise Training and Advanced Antioxidant Supplementation on the TWEAK/TRAF2/ERK1/Ap-1 Signaling Pathway in Skeletal Muscle of Male Mice with Spinal Cord Injury

Fatemeh Rastegari Nasab Ravari[1], Daruosh Moflehi[†1], Soheil Aminizadeh[2], Zahra Behrouzi[3]

Original Article

Introduction: Spinal cord injury is a neurodegenerative condition that leads to reduced motor function and skeletal muscle atrophy. The aim of the present study was to investigate the effects of a period of endurance training and the administration of MitoQ supplementation on the atrophy signaling pathway in the skeletal muscle of male rats with spinal cord injury.

Methods: In this study, a total of 40 male rats were randomly divided into 5 groups (n=8 each): 1) sham, 2) spinal cord injury (SCI), 3) spinal cord injury and MitoQ supplementation (250 μM), 4) spinal cord injury and swimming exercise (4 weeks, 5 days a week, 6 sessions of 5 minutes), and 5) spinal cord injury and swimming and MitoQ supplementation. Real-time RT-PCR was utilized to evaluate the variables. For statistical analysis, data were analyzed one-way ANOVA along with Tukey's post hoc test, applying a significance level of $p < 0.05$, utilizing and with SPSS software 16.

Results: After four weeks of swimming training, there was a marked decrease in the expression of TWEAK, TRAF2, and AP-1 genes in the training groups when compared to the spinal cord injury group ($p < 0.05$). Furthermore, endurance training combined with MitoQ supplementation led to a more significant reduction in the mRNA levels of TWEAK ($p = 0.001$), TRAF2 ($p = 0.001$), and AP-1 ($p = 0.001$) within the skeletal muscle of male rats suffering from spinal cord injury, in contrast to the injury group.

Conclusion: The interaction of 4 weeks of swimming training and MitoQ supplementation can effectively prevent the expression of genes involved in the process of skeletal muscle atrophy in mice with spinal cord injury and improve motor function in mice with spinal cord injury.

Keywords: Exercise training, MitoQ, atrophy, spinal cord injury, and rat.

Citation: Rastegari Nasab Ravari F, Moflehi D, Aminizadeh S, Behrouzi Z. **Effect of Swimming Exercise Training and Advanced Antioxidant Supplementation on the TWEAK/TRAF2/ERK1/Ap-1 Signaling Pathway in Skeletal Muscle of Male Mice with Spinal Cord Injury** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2025; 33(1): 8604-16.

[1]Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sports Sciences, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran.
[2]Department of Physiology and Pharmacology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
[3]Physiology Research Center, Research Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.
***Corresponding author: Tel:** 09133430368**, email:** d_moflehi@uk.ac.ir

CC BY-NC 4.0

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-15]
[DOI: 10.18502/ssu.v33i1.18307]