نشریه پژوهش در توانبخشی ورزشی
دوره ۹، شماره ۱۷، بهار و تابستان ۱۴۰۰
۱۱۱ - ۱۰۳

WWW.RSR.BASU.AC.IR

بهبود عملکرد عضله نعلی رت‌های نر نژاد ویستار از طریق افزایش پپتید وابسته به ژن کلسی‌تونین (CGRP) در طی یک دوره تمرینات توانبخشی تداومی با شدت متوسط

فیروزه خاموردی[۱]، احمد همت‌فر[۲*]، مانیا روزبیانی[۳]، ناصر بهپور[۴]

۱. دانشجو دکترای فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت‌بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران.
۲ و ۳. استادیار فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت‌بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران.
۴. دانشیار فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت‌بدنی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران.

دریافت ۲۶ اسفند ۱۳۹۹؛ پذیرش ۲۰ اردیبهشت ۱۴۰۰

مقاله پژوهشی

واژگان کلیدی

پپتید مرتبط با ژن

کلسی‌تونین

تمرینات تداومی با شدت

متوسط (MCT)

عضلات اسکلتی

چکیده

زمینه و هدف: کاهش فعالیت جسمانی افراد با ضعف عملکرد عصبی عضلانی برای اجرای فعالیت‌های روزانه همراه است. مطالعات آزمایشگاهی بر تأثیر پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (CGRP) بر فعالیت عصبی عضلانی دلالت دارد. هدف از انجام این پژوهش بررسی اثر یک دوره تمرینات توانبخشی تداومی شدت متوسط (MCT) بر بیان ژن CGRP در عضلات اسکلتی رت‌های نر نژاد ویستار است.

روش بررسی: بدین منظور ۱۲ سر موش نر نژاد ویستار با وزن ۲۲۰-۲۰۰ گرم، با چرخه خواب ۱۲/۱۲ دسترسی آزاد به غذا و آب و دمای محیطی ۲±۲۵ درجه سانتیگراد، در ۲ گروه تمرین و کنترل، به‌صورت تصادفی قرار گرفتند. گروه تمرین ۶ هفته (هر هفته ۵ جلسه) تمرین مداوم با شدت متوسط انجام دادند. شرایط گروه کنترل مشابه گروه تمرین بود، ولی تمرین ورزشی انجام نمی‌دادند. نهایتاً ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش‌های صحرایی توسط روش استاندارد بیهوش، قربانی و بافت عضله نعلی تمامی موش‌ها استخراج شد، سپس برای تعیین میزان بیان پروتئین CGRP از روش وسترن‌بلات استفاده شد. آزمون تی برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده و سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: یافته‌های آماری از خروجی آزمون تی مستقل برای مقادیر بیان پروتئین گیرنده CGRP نشان داد که اجرای شش هفته پروتکل تمرینی MCT سبب افزایش معنی‌داری در بیان پروتئین CGRP در گروه MCT در مقایسه با گروه کنترل شد ($p=۰/۰۴۸$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان دادند که پروتکل توانبخشی MCT سبب می‌شود که عملکرد عضلانی در هنگام فعالیت‌های استقامتی از طریق افزایش در بیان پروتئین CGRP بهبود و همچنین تمرینات توانبخشی با شدت متوسط نیز از طریق افزایش بیان نوروپپتیدهای CGRP بهبود یابند.

* اطلاعات نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۶۳۶۲۰۰۹۳
✉ پست الکترونیکی: ahmad.hematfar97@gmail.com
شناسه دیجیتال (DOI): 10.22084/RSR.2021.23919.1563

مقدمه

پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (CGRP)، نوروپپتید حسی تشکیل شده از ۳۷ آمینواسید می‌باشد که یک عضو جدید از پپتیدهای خانواده کلسی‌تونین است و شامل آدرنومدولین، پلی پپتید آمیلوئید کوچک (IAPPs)، کلسی تونین می‌باشد. پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین، به‌وسیله همان ژنی که کلسی‌تونین را کد می‌کند، کدبندی می‌شود (آمارا، جوناس، روزنفلد، آنگ، اوآنس[1]، ۱۹۸۲). نشان داده است که CGRP به‌طور وسیع در سیستم عصبی، سیستم قلبی عروقی و شش‌ها توزیع شده‌اند. پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین به‌طور وسیع در اعصاب محیطی خودکار و اعصاب پیکری، سیستم قلبی عروقی و در مسیرهای نوروآناتومیکی سیستم اعصاب مرکزی افزایش می‌یابد. جایگاه CGRP در تارهای اعصاب محیطی نوع C و A قرار دارد. این تارها با تمرکز بر گسترش بستر عروق، عصب‌دهی گسترده‌ای را در سراسر بدن از خود نشان می‌دهند و نقش دوگانه‌ای در عملکرد حسی (درد) و اعصاب وابران دارند (کارمین، رآن، ادوینسون[2]، ۲۰۲۰). تاکنون اطلاعات دقیقی در رابطه با تنظیم CGRP حاصل نشده است، اما در مدل آسیب عصبی و در فرآیندهای التهابی سنتز CGRP بیش‌بیانی می‌شود (لیرا[3] و همکاران، ۲۰۲۰). این فرآیند می‌تواند با رهایش فاکتور رشد عصبی از سلول‌هایی مانند ماکروفاژها مرتبط باشد. توزیع CGRP و گیرنده آن به‌طور وسیع در پستانداران مشاهده شده است. پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین به‌طور وسیع در اعصاب و به‌ویژه در اعصاب حسی پخش شده است. مطالعات ایمونوهیستوشیمیایی آشکار کرده است نوع اول آن در اعصاب حسی با جسم سلولی توزیع شده است و نوع دوم آن اغلب در نورون‌های حرکتی و انحصاراً در سیستم عصبی آنتریک پخش شده است. غلظت بالای CGRP در لامینای بیرونی در قسمت پشتی طناب نخاعی و در پایانه‌های آوران قرار دارند (اینگار، اسیپو و جانسون[4]، ۲۰۱۷).

افزایش فعالیت اعصاب محیطی در پاسخ به آسیب بافتی یا التهاب منجر به حساس‌سازی اعصاب محیطی می‌شود. بافت آسیب‌دیده مواد پیش‌التهابی را رها می‌کند که سبب کاهش آستانه تحریک گیرنده‌های محیطی می‌شود. نتیجه این می‌شود که نورون‌های آوران محیطی به درون‌داد حساس‌تر می‌شوند. در این شرایط اعصاب محیطی شروع به افزایش تولید نوروترآنسمیترهای پپتیدی و کانال‌های یونی می‌کنند که منجر به افزایش سیگنال سوماسنسوری می‌شود. حساس‌سازی محیطی سبب کاهش آستانه نورون‌های حسی محیطی در آتش‌زنی، افزایش پاسخ عصبی به محرک و بزرگ شدن میدان درک می‌شود (اینگار، جانسون، اسیپو، آیورا[5]، ۲۰۱۹). شواهد قابل ملاحظه‌ای اشاره به این موضوع دارد که CGRP در بافت‌های عمقی دارای مکانیسم‌های درد می‌باشد. اخیراً محققان علاقه زیادی به نقش این نوروپپتید در درد و آسیب‌های عضلانی پیدا کرده‌اند. پژوهشگران فرض کرده‌اند که این نوروپپتید می‌تواند کاربرد درمانی در درد عضلانی در هنگام فعالیت‌های ورزشی داشته باشد (جانهاگن، آکرمان، سارتک و رنستروم[6]، ۲۰۰۶). در سال‌های اخیر، مطالعات زیادی شواهدی قوی را فراهم کرده‌اند که CGRP دارای فعالیت‌های بیولوژیکی، مانند بازسازی نورونی، رگ‌گشایی وابسته آندوتلیوم، مهار تمایز رگ‌گشایی عضلات صاف و رشد استخوان می‌باشد (رکوبر[7]، ۲۰۰۹). پپتیدهای GCRP سبب مهار سنتز گلیکوژن تحریک شده به‌وسیله انسولین در عضله می‌شود (اوسه، جهرمی، نعمتی، ماهانی، ۲۰۱۹).

عضلات پا، به‌ویژه عضله نعلی حاوی فیبرهای اکثراً آهسته (نوع I) است که میانگین آن برای همه افراد ۸۰٪ (دامنه ۶۴ تا ۱۰۰٪) است. شواهد نشان داده است که CGRP در این عضلات دارای مکان عصب‌دهی حسی می‌باشند و در صفحه انتهابی حرکتی اکسون حرکتی عضلات اسکلتی قرار دارند (فورسگرن، برگ، کارلسون، ترونل[8]، ۱۹۹۳). ساکاگوچی و همکاران نشان دادند که به‌دنبال تحریک الکتریکی CGRP به درون عضلات اسکلتی رها می‌شود. بنابراین، تحقیقات ایمونو هیستوشیمیایی نشان داده است که وجود CGRP در مونونورون‌ها حاوی استیل کولین می‌باشند که به‌عنوان ترآنسمیتر اولیه کار می‌کند (سکاگوچی، اینایشی، کاشی‌هارا، کونو[9]، ۱۹۹۱) و نشان داده شده است که این پپتید سبب تنظیم سنتز گیرنده‌های

1. Amara, Jonas, Rosenfeld, Ong, Evans
2. Carmine, Ran, Edvinsson
3. Leira
4. Iyengar, Ossipov & Johnson
5. Aurora
6. Jonhagen, Ackermann, Saartok, Renstrom
7. Recober
8. Forsgren, Bergh, Carlsson, Thornell
9. Sakaguchi, Inaishi, Kashihara, Kuno

استیل کولین پس‌سیناپسی می‌شود (واتیز، سوور، رازو[1]، ۲۰۲۰). گزارش شده است که GCRP سبب رگ‌گشایی در نورون‌های عصبی بعد از تحریک عصبی می‌شود (آشینا[2] و همکاران، ۲۰۲۰). رگ‌گشایی در عضلات اسکلتی به‌دنبال تحریک الکتریکی در میلین‌های نازک و تارهای آوران غیرمیلینی نشان داده شد (ژو[3] و همکاران، ۲۰۲۰). بهبود عملکرد انقباضی در عضلات نیازمند وجود عواملی مانند CGRP برای جذب کلسیم ناشی از تحریک‌های الکتریکی مکرر ایجاد شده به‌وسیله تحریک پمپ NA/K در تارهای عضلانی می‌باشد. پیش‌تر، محققین نشان دادند که CGRP علاوه بر اثر تحریکی بر گیرنده استیل کولین، پمپ NA/K را در سلول‌های عضلانی تحریک می‌کند. در بافت عضلات اسکلتی انسان نقاط پیوندی در غلظت پایین پپتید مرتبط با کلسی‌تونین وجود دارد و نشان داده شده است که این گیرنده به دلیل نقاط پیوندی مشابه با CGRP، میل ترکیبی بالایی با CGRP دارد (واتیز و همکاران، ۲۰۲۰).

تأثیر تحریک‌کنندگی CGRP بر پمپ سدیم/ پتاسیم در عضله دوقلوی موش می‌تواند به‌طور فیزیولوژیکی معنادار باشد. این تأثیر می‌تواند از طریق تغییرات در غلظت CGRP یا تعداد گیرنده‌های آن در غشای تار عضلانی تحت تأثیر شرایط تمرینی فرد قرار بگیرد. این‌که تمرین دارای اثر بر CGRP می‌باشد، هنوز واضح نمی‌باشد و مشخص نیست که این اثر در هنگام تمرین می‌باشد یا در هنگام استراحت (واتیز[4] و همکاران، ۲۰۲۰) مکانیزم‌های دقیق فعالیت‌های ورزشی بر این CGRP در عضلات اسکلتی هنوز به‌خوبی درک نشده است. بافت ماهیچه‌ای اسکلتی توانایی قابل ملاحظه‌ای در بازسازی و سازگار شدن با تغییر نیاز خود را دارد. تمرین ورزشی منجر به تغییرات فنوتیپی قابل ملاحظه اما برگشت‌پذیر در بافت عضلانی اسکلتی و سیستم قلبی عروقی دارد. سازگاری بافت عضلانی به تمرین ورزشی، در نتیجه تکرار تمرینات ورزشی می‌باشد (دسچنز[5] و همکاران، ۲۰۲۰؛ ویرو، ۲۰۱۷).

این سازگاری‌ها شامل تغییراتی می‌باشد که به توزیع هموستاز درون‌سلولی در طی تمرین و بهبود ظرفیت تمرینی کمک می‌کند. در بررسی تأثیر تمرینات طولانی مدت بر سطح CGRP مطالعات کمی صورت گرفته است. در تنها بررسی انجام شده در این حیطه، پرنو و همکاران (۲۰۱۲) تأثیر هشت هفته تمرین طولانی مدت (سه متر در دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه در روز) بر CGRP در موش‌های صحرایی مشاهده کردند که بین عضلات با تفاوت‌های ساختاری و فیزیولوژیکی، افزایش قابل توجه در سطح CGRP مشاهده نشد. هومونکو و تریولت (۲۰۰۰) با بررسی تأثیر دویدن سراشیبی، مشاهده کردند که بیان CGRP در نورون‌های حرکتی عضله دوقلوی موش‌های صحرایی افزایش یافته بود. در حال حاضر، تأثیر تمرینات طولانی مدت بر رهایش و سطح CGRP در عضلات نامشخص می‌باشد. همچنین، این امکان وجود دارد که بر اثر تأثیرات فیزیولوژیکی در عضلات این مغز باشد که سبب رهایش CGRP می‌شود. با توجه به کارکردهای متنوع CGRP در بافت‌های مختلف و احتمال اثرگذاری این نوروپپتاید بر اجرای فعالیت ورزشی، این ایده را تقویت می‌کند که آیا تغییرات CGRP در پاسخ به تمرینات ورزشی اتفاق می‌افتد یا نه و آیا می‌توان از آن به‌عنوان یک مارکر ورزشی در عضله اسکلتی نام برد یا خیر؟ بنابراین با توجه به نبود مدارک مستند، هدف پژوهش حاضر تعیین تأثیر تمرینات تداومی شدت متوسط (MCT)[6] بر بیان CGRP در عضله نعلی و تعیین رهایش ناشی از تمرین بود.

مواد و روش‌ها

مطالعه تجربی حاضر با رویکرد کاربردی انجام شده است. تعداد ۱۵ سر موش صحرایی ۸ هفته نر نژاد ویستار با محدوده وزن ۱۶±۲۱۵/۴۶ گرم به‌عنوان نمونه پژوهش از مرکز نگهداری حیوانات مؤسسه انستیتو پاستور کرج خریداری شد، و پس از انتقال نمونه‌ها به محیط آزمایشگاه حیوانات دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، در اتاقی مناسب و در شرایط کنترل شده به‌صورت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دمای حدود ۲۳ درجه سانتی‌گراد و رطوبت حدوداً ۴۵ درصدی با دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. در طول دوره تحقیق موش‌ها توسط یک نفر جابه‌جا و دستکاری شدند و برای آشناسازی با تردمیل و انتخاب موش‌های تمرین‌پذیر (دونده) در ۱۰ روز متوالی موش‌ها با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و برای ۵

1. Wattiez, Sowers, Russo
2. Ashina
3. Zhu
4. Wattiez
5. Deschenes
6. Moderate-continuous training (MCT)

دقیقه روی تردمیل به تمرین می‌پرداختند. موش‌هایی که حداقل ۹ روز را با موفقیت پشت سر گذاشتند، به‌عنوان موش‌های دونده انتخاب شدند. در این دوره، سه موش به‌دلیل تمرین‌پذیر نبودن از دور پروتکل پژوهش حذف شد. برای تحریک به دویدن و جلوگیری از اثر احتمالی شوک الکتریکی بر یافته‌های پژوهش در مرحله آشناسازی حیوانات با فعالیت روی نوارگردان به روش شرطی‌سازی با صدا آموزش داده شد تا از نزدیک شدن و استراحت در بخش انتهایی دستگاه خودداری کنند. پس از مراحل آشناسازی با محیط و نوارگردان، ۱۲ سر موش ویستار به‌طور مساوی در دو گروه کنترل و تمرین تداومی شدت متوسط (MCT) تقسیم شدند.

پروتکل تمرین MCT: گروه MCT مطابق پروتکل، در معرض تمرین نورگردان با شدت ملایم برای ۵ روز در هفته و به مدت ۶ هفته قرار گرفتند. مطابق جدول شماره ۱ سرعت و مدت تمرین نورگردان به تدریج افزایش یافت و از ۱۰ متر در دقیقه برای ۱۰ دقیقه در هفته اول، ۱۰ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته دوم، ۱۴ تا ۱۵ متر در دقیقه برای ۲۰ دقیقه در هفته سوم، ۱۴ تا ۱۵ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته چهارم، به ۱۶ تا ۱۷ متر در دقیقه برای ۳۰ دقیقه در هفته پنجم و ششم افزایش یافت. پروتکل تمرینی در جدول ۱ ارائه شده است (چائه[1] و همکاران، ۲۰۱۱).

جدول ۱: پروتکل تمرین MCT

	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم
زمان (min)	۱۰	۲۰	۲۰	۳۰	۳۰	۳۵
سرعت (m/min)	۱۰	۱۰	۱۴-۱۵	۱۴-۱۵	۱۶-۱۷	۱۶-۱۷

جراحی و استخراج بافت‌های مورد نظر: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، موش‌ها به‌وسیله ست کامل و مخصوص تشریح موش بافت‌های مورد نظر شامل عضله نعلی موش‌ها با دقت استخراج شدند. بافت‌ها بلافاصله در دمای ۸۰- فریز شدند در موعد مقرر تحت فرآیند آزمایشگاهی قرار گرفتند.

سنجش بیان پروتئین CGRP با روش وسترن بلات: برای تعیین بیان پروتئین CGRP در عضله نعلی از روش وسترن بلات استفاده شد. در این روش، پس از این‌که موش‌ها با استفاده از پنتوباربیتال سدیم بیهوش شدند، سریعاً عضله نعلی آنها استخراج شد، بافت با واکنشگر لیز و استخراج کننده، جدا شده و با مخلوط ضد پروتئاز ترکیب شد جداسازی عصاره بافتی به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰۰۰۰ rpm در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد توسط سانتریفیوژ انجام گرفت. همچنین تعیین غلظت پروتئین با استفاده از معرف بردفورد صورت گرفت، جهت حصول از اطمینان جداسازی با استفاده از الکتروفورز در ژل پلی اکریل آمید در حضور SDS-PAGESDS جداسازی پروتئین انجام گرفت و پس از آن در مسیری مجزا، به غشاء پلی وینیلیدین فلوراید (PVDF)[2] منتقل گردید. پس از انتقال پروتئین به غشاء PVDF و انجام مراحل شستشو به بلاکینگ غشاء به‌وسیله شیر با ۵٪ چربی در محلول بافر TBS[3] به‌مدت یک ساعت انجام شد. سپس غشاء در معرض آنتی‌بادی مخصوص پروتئین CGRP در تمام طول شب قرار گرفت و در نهایت با اضافه کردن آنتی‌بادی ثانویه و مراحل شستشو با استفاده از کیت ECL[4] و تصویربرداری از نمونه باندهای پروتئینی رویت شد. در نهایت به‌وسیله نرم‌افزار ImageJ اندازه‌های کیفی به داده‌های کمی تبدیل شد. مراحل وسترن بلات پس از بهینه‌سازی با یک پروتئین شاهد بر روی غشاء نیتروسلولز حاوی گیرنده CGRP انجام شد. همین مراحل در خصوص پروتئین β-actin به‌عنوان پروتئین شاهد و با استفاده از آنتی‌بادی اختصاصی این پروتئین (خریداری شده از شرکت santacrouz انجام پذیرفت و مقایسه تغییرات بین گروه‌ها توسط پروتئین CGRP ممکن گردید (خورشیدوند، قراخانلو و ساجدی، ۲۰۱۹).

1. Chae
2 .Polyvinylidene Fluoride
3. Tris-buffered saline
4. Enhanced Chemiluminescent

روش آماری

پس از جمع‌آوری داده‌ها از آمار توصیفی و استنباطی برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. برای نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. از آزمون آماری تی مستقل نیز برای بررسی اختلاف معناداری میانگین‌های بین گروه‌های کنترل و MCT استفاده شد. نتایج به‌صورت میانگین± انحراف معیار نشان داده شده‌اند و مقادیر $p<۰/۰۵$ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد. کلیه داده‌ها در محیط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

میانگین نسبت بیان پروتئین CGRP به بتااکتین در جدول ۲ آمده است.

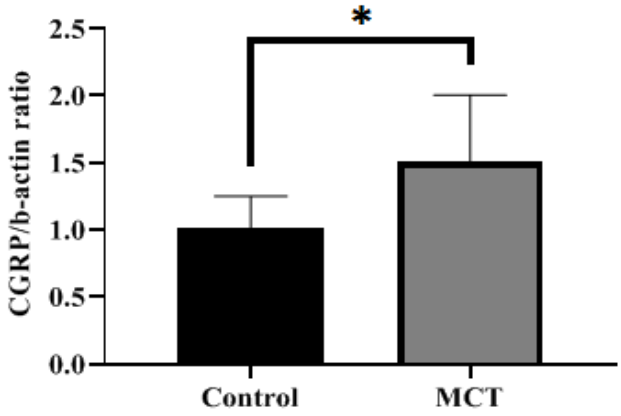
جدول۲: میانگین نسبت بیانپروتئین CGRP به بتااکتین

گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار
کنترل	۶	۱.۰۱۵۵	.۲۳۶۳
MCT	۶	۱.۵۱۵۳	.۴۹۰۹

براساس جدول ۳، نتایج آزمون آماری تی مستقل نشان داد که اجرای شش هفته پروتکل تمرینی MCT سبب افزایش معنی‌داری در بیان پروتئین CGRP در گروه MCT در مقایسه با گروه کنترل شد (P=۰/۰۴۸). این نتایج حاکی از آن است که اجرای تمرین MCT تأثیر به‌سزایی بر بیان پروتئین CGRP در عضله نعلی موش‌هایی که شش هفته در این پروتکل شرکت داشتند، دارد. نمودار ۱ مقایسه دو گروه را در سطح بیان پروتئین CGRP نشان می‌دهد.

جدول۳: نتایج آزمون تی مستقل برای مقایسه سطح پروتئین CGRP برای گروه‌های کنترل و MCT

CGRP	آزمون لون برای برابری واریانس		آزمون تی برای برابری معنی‌ها						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	تفاوت میانگین	تفاوت خطای استاندارد	فاصله اطمینان ۹۵٪ از تفاوت Lower	Upper
فرض برابر واریانس	۴.۰۸۸	.۰۷۱	-۲.۲۴۷	۱۰	.۰۴۸	-.۴۹۹۷	.۲۲۲۴	-.۹۹۵۴	-.۰۰۴۱۵
فرض عدم برابر واریانس			-۲.۲۴۷	۷.۲۰۰	.۰۵۸	-.۴۹۹۷	.۲۲۲۴	-۱.۰۲۲۸	.۰۲۳۲۵



نمودار ۱: مقادیر سطح بیان CGRP در عضله نعلی موش‌های نر نژاد ویستار در گروه‌های مورد مطالعه

* نشان‌دهنده تفاوت معنی‌داری در سطح $p<۰/۰۵$ است.

بحث

نتایج نشان داد که اجرای شش هفته پروتکل تمرینی MCT سبب افزایش معنی‌داری در بیان پروتئین CGRP در گروه MCT در مقایسه با گروه کنترل شد. این نتایج

حاکی از آن است که اجرای شش هفته تمرینات MCT تأثیر قابل توجهی بر بیان پروتئین CGRP در عضله نعلی موش‌های صحرایی مورد آزمایش دارد. نتایج مطالعه حاکی از آن است که یک تمرین ۳۰ دقیقه‌ای سراشیبی منجر به افزایش مقدار CGRP و واحدهای تک نورونی در اکستنسور زانو شده بود، اما در فلکسورهای پا این افزایش مشاهده نشده بود. سطح CGRP در این فلکسورها تا دو هفته در سطح بالایی پس از فعالیت ورزشی بالا بود و بعد از چهار هفته به مقدار پایه خود برگشته بود (هومونکو و تریولت[1]، ۱۹۹۷). همچنین، مطالعات قبلی اثرات کاهش فعالیت بدنی را بر سطح CGRP در میگرن نشان داده بودند. تصور بر این بود که تمرین ورزشی به دلیل شرایط اتساعی ناشی از تولید متابولیت‌ها سبب کاهش رهایش CGRP در هنگام سردرد می‌شود (دارابانو و همکاران، ۲۰۱۱؛ وارکی، سیدر[2]، کارلسون، ۲۰۱۱). پرنو و همکاران (۲۰۱۲) با بررسی تأثیر تمرین مقاومتی، تمرین استقامتی و ترکیب این دو تمرین نشان دادند که تمرین مقاومتی سبب بالا رفتن معنی‌دار سطح CGRP در عصب می‌شود. به این معنی می‌باشد که افزایش سطح CGRP سبب اتساع عروق و افزایش میزان جریان خون در ناحیه مغزی می‌شود که احتمالاً باعث کاهش سردرد می‌شود (پرنو و قراخانلو، ۲۰۱۲). یکی از دلایل احتمالی، تفاوت در این دو نوع تمرین به دلیل شدت تمرینات بوده است. در تمرین قدرتی شدت تمرین نزدیک به بیشینه بوده است، اما تمرین مقاومتی و استقامتی بین شدت متوسط و بیشینه بوده است که باعث ایجاد فشار نشده است. مشاهده شده است که سطح CGRP در عضلات کند انقباض و تند انقباض در موش‌های صحرایی دچار افزایش معنی‌داری شده بود (پرنو، اسلامی، قراخانلو، ۲۰۱۲). قراخانلو و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که تمرینات مقاومت، استقامتی و ترکیب این دو تمرین سبب افزایش معنی‌دار سطح CGRP در عضلات اسکلتی کند انقباض شده بود که همسو با مطالعه حاضر بود. به‌نظر می‌رسد که شدت تمرین ورزشی از عوامل اصلی در افزایش سطح CGRP می‌باشد. به‌همین جهت، تمرین ورزشی با شدت متوسط به پایین، احتمالاً منجر به رهایش کمتر CGRP می‌شود. آوسه و همکاران (۲۰۱۹) با بررسی تأثیر حاد و مزمن تمرینات استقامتی بر سطح CGRP در بافت مغزی، مشاهده کردند که تمرین استقامتی سبب افزایش سطح CGRP شده بود که همسو با پژوهش حاضر بود (آوسه و همکاران، ۲۰۱۹). آوسه و همکاران (۲۰۱۹) بیان کردند که سطوح استراحتی CGRP نمی‌تواند تحت تأثیر تمرینات طولانی مدت قرار گیرد. همچنین فرض کردند که متغیرهای خون بعد از تمرین بلندمدت تحت تأثیر پاسخ پلاسما به تمرین قرار گیرد. این محققان پس از تعدیل حجم پلاسما در قبل و بعد از تمرین، سطوح متغیرهای موجود در آن را اندازه گرفتند و نشان دادند که حجم پلاسما نمی‌تواند در سطح CGRP اثرگذار باشد باشد و احتمالاً منشأ افزایش CGRP سرمی تحت تأثیر مراکز سیستم عصبی مرکزی و عضلات اسکلتی و تیروئید باشد (امسون و زایدی[3]، ۱۹۸۹). این موضوع نشان می‌دهد که پاسخ کوتاه‌مدت CGRP به سایر سازگاری‌های رخ داده، ناشی از سازگاری‌های رخ داده در تمرینات استقامتی می‌باشد که باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. حتی می‌توان بیان کرد که تولید لاکتات باعث افزایش تولید CGRP می‌شود. این ایده با مرور نتایج تحقیقات قبلی که نشان داده اند تزریق اسید لاکتیک همراه با برادی کینین و کاهش PH سبب رهایش CGRP می‌شود، تقویت می‌یابد (وآنگ و فیسکوس[4]، ۱۹۹۷). پرنو و همکاران در نتایج مطالعه خود تفاوتی بین سطح CGRP تارهای تندانقباض و کندانقباض را مشاهده نکردند این محققین گزارش دادند که نتایج متضاد احتمالاً به‌دلیل نوع پروتکل‌های استفاده شده باشد (هومونکو و تریولت، ۱۹۹۷؛ وگا و آویلا[5]، ۲۰۱۰). در رابطه با نوع تمرین ورزشی، هر دو نوع تمرین استقامتی و مقاومتی منجر به افزایش معنادار محتوای CGRP در عضلات تند و کند انقباض می‌شود (افتخاری و همکاران، ۲۰۱۵؛ یومو و همکاران، ۲۰۱۴). فاکتورهای مختلفی در افزایش رهایش CGRP در تمرینات طولانی‌مدت نقش دارد که در این رابطه، برمان و همکاران (۲۰۰۱) مشاهده کردند که افزایش فعالیت عصبی عضلانی تمرینات استقامتی افزایش بیشتری را در رهایش CGRP نشان داده است. همسو با یافته‌های حاضر، مطالعات زیادی بیان کردند که سطح CGRP در هر دو عضلات کند انقباض و تند انقباض

1. Homonko, Theriault
2. Varkey, Cider
3. Emson, Zaidi
4. Wang & Fiscus
5. Vega & Avila

افزایش می‌یابد (قراخانلو، پرنو، هدایتی، مهدیان، رجبی، ۲۰۰۹). برخی مطالعات دیگر نتایج متضادی را نشان دادند. برای مثال، فرناندز و همکاران کاهش سطح CGRP را در پایانه عصبی عضلات نشان داده‌اند. باید توجه داشت که نوع انقباض عضلانی نقش مهمی در تغییرات CGRP دارد. چون تمرینات اکسنتریک منجر به فعال شدن تارهای تند انقباض می‌شود (کوترل[1]، ۲۰۱۹)، و پیوستگاه عصبی عضلانی بیشتر دچار نااستواری می‌شود، این فرآیند منجر به رهایش CGRP می‌شود. به‌عنوان مثال، محتوای CGRP عضلات بعد از تمرینات اکسنتریک توسط جان هانگنو همکاران اندازه‌گیری شد و مشاهده کردند که بعد از این تمرینات سطح CGRP به‌دلیل افزایش درد در عضلات تمرین کرده افزایش پیدا کرده بود. آنها معتقد بودند که CGRP در تنظیم کوفتگی عضلانی بعد از تمرینات سنگین نقش دارند. اخیراً، کامینسکی و همکاران نشان دادند که تمرینات استقامتی و مقاومتی بعد از چهار هفته نتوانسته بود سطح CGRP را افزایش بدهد. هومونکو و همکاران گزارش دادند که بعد از تمرینات سراشیبی در موش‌ها، بیان CGRP در واحدهای حرکتی افزایش یافت. آنها گزارش دادند که افزایش CGRP احتمالاً به‌علت فاکتورهایی مانند آسیب‌های هیستوپاتولوژیکی در عضلات باشد (هومونکو و تریولت، ۱۹۹۷). هرگونه فعالیت و تمرین ورزشی که شدت و مدت آن بالا برود، باعث ایجاد کوفتگی عضلانی خواهد شد. این فرایند باعث رهایش عوامل ضد دردی از جمله CGRP می‌شود (جانهاگن، آکرمان، سارتک و رنستروم، ۲۰۰۶). نتایج پژوهش پرنو و همکاران نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی بر افزایش CGRP در دو نوع تارهای (کند و تند انقباض) اثر افزایشی دارد. این نتایج نشان می‌دهد که CGRP شاید وابسته به فعالیت عصبی عضلانی ماهیچه‌ها در حیوانات بالغ باشد. اگرچه CGRP عضلات به‌طور معنی‌داری در هر دو نوع تارهای کند و تند انقباض به‌وسیله تمرینات مقاومتی افزایش می‌یابد، اما مکانیسم آن شناخته نشده است (پرنو و همکاران، ۲۰۱۲). نتایج مطالعه پرنو و همکاران نشان داد که محتوای CGRP بیشتر تحت تأثیر تمرینات مقاومتی نسبت به استقامتی می‌باشد. در کل نشان داد که درگیری عضلات و سطح فعالیت نقش کلیدی در مقایسه با نوع تار در رهایش CGRP دارد. اثبات شده است که طناب نخاعی مسئول سنتز CGRP می‌باشد که به پایانه عصبی به‌وسیله انتقال اکسونی انتقال می‌یابد (گرزی، جزایی، رحمانی، بهاری، ۲۰۲۰) که در وزیکول‌های کوچکی ذخیره می‌شود که با تحریک الکتریکی رهایش می‌یابند (کوترل، ۲۰۱۹). نتایج پرنو و همکاران نشان داد که هیچ تغییری در محتوای CGRP این وزیکول‌ها دیده نشده است. CGRP همراه با استیل کولین و گیرنده‌های استیل کولین در همه تارهای عضلانی یافت می‌شود (پرنو و همکاران، ۲۰۱۲). به‌دنبال رهایش CGRP، میل ترکیبی برای پیوند خوردن بالا می‌رود. CGRP سنتز و عملکرد استیل کولین را کنترل می‌کند (پرنو و همکاران، ۲۰۱۲؛ پرنو، قراخانلو، گرجین کرجی، رجبی، اسلامی، هدایتی، مهدیان، ۲۰۱۲). پرنو و همکاران نشان دادند که تمرین ورزشی تارهای کند و تند انقباض محتویCGRP و استیل کولین را افزایش می‌دهند (پرنو و همکاران، ۲۰۱۲).

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که تمرینات توانبخشی ورزشی طولانی مدت شدت متوسط با افزایش بیان نوروپپتیدهایی مانند CGRP در هنگام فعالیت باعث کاهش کوفتگی و درد عضلانی و افزایش جریان خون به سمت عضلات درگیر در فعالیت ورزشی برای کاهش و حتی جلوگیری از تجمع فاکتورهای کوفتگی و آسیب‌زای عضلانی شود.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از پایان‌نامه دکتری فیزیولوژی ورزش دانشگاه آزاد واحد بروجرد می‌باشد، از همکاری صمیمانه همه افرادی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

1. Cottrell

References

Amara, S. G., Jonas, V., Rosenfeld, M. G., Ong, E. S., & Evans, R. M. (1982). "Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products". Nature, 298(5871), 240-244. doi:10.1038/298240a0

Ashina, H., Iljazi, A., Al-Khazali, H. M., Christensen, C. E., Amin, F. M., Ashina, M., & Schytz, H. W. (2020). "Hypersensitivity to Calcitonin GeneRelated Peptide in Post-Traumatic Headache". Ann Neurol, 88(6), 1220-1228. doi:10.1002/ana.25915

Aveseh, M., Koushki Jahromi, M., Nemati, J., & Esmaieli Mahani, S. (2019). "Acute and Chronic Effects of Endurance Training on CGRP Gene Expression in the Brain, CSF, and Serum of Male Wistar Rats". Sport Physiology, 11(41), 137-152 doi:10.22089/spj.2017.4486.1602. (In Persian)

Carmine Belin, A., Ran, C., & Edvinsson, L. (2020). "Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Cluster Headache". Brain sciences, 10(1), 30. doi:10.3390/brainsci10010030

Chae, C. H., Jung, S. L., An, S. H., Jung, C. K., Nam, S. N., & Kim, H. T. (2011). "Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating pphosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats". J Physiol Biochem, 67(2), 235-241. doi: 10.1007/s13105-010-0068-9

Cottrell, G. S. (2019). "CGRP Receptor Signalling Pathways". Handb Exp Pharmacol, 255, 37-64. doi:10.1007/164_2018_130

Darabaneanu, S., Overath, C., Rubin, D., Lüthje, S., Sye, W., Niederberger, U., ... Weisser, B. (2011). "Aerobic Exercise as a Therapy Option for Migraine: A Pilot Study". Int J Sports Med, 32, 455- 460. doi:10.1055/s-0030-1269928

Deschenes, M. R., Tufts, H. L., Oh, J., Li, S., Noronha, A. L., & Adan, M. A. (2020). "Effects of exercise training on neuromuscular junctions and their active zones in young and aged muscles". Neurobiol Aging, 95, 1-8. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2020.07.001

Eftekhari, S., Salvatore, C. A., Johansson, S., Chen, T. B., Zeng, Z., & Edvinsson, L. (2015). "Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood-brain barrier". Brain Res, 1600, 93-109. doi:10.1016/j.brainres.2014.11.031

Emson, P. C., & Zaidi, M. (1989). "Further evidence for the origin of circulating calcitonin gene-related peptide in the rat". The Journal of physiology, 412, 297-308. doi:10.1113/jphysiol.1989.sp017616

Forsgren, S., Bergh, A., Carlsson, E., & Thornell, L. E. (1993). "Calcitonin gene-related peptide expression at endplates of different fibre types in muscles in rat hind limbs". Cell Tissue Res, 274(3), 439-446. doi:10.1007/bf00314540

Gharakhanlou, R., Parnow, A., Hedayati, M., Mahdian, R., & Rajabi, S. (2009). "Effects of Endurance and Resistance training on Calcitonin Gene-Related Peptide Content in Slow and Fast Twitch Rat Muscles". Iranian Journal of Endocrinology & Metabolism, 11, 307-313. (In Persian)

Gorzi, A., Jazaei, R., Rahmani, A., & Bahari, A. (2020). "The effects of different rest interval durations between resistance exercise sets on gene expression of CGRP and IGF-1 of muscle in male wistar rats". Research in Sport Medicine Technology, 9(18 #g001105). (In Persian)

Homonko, D. A., & Theriault, E. (1997). "Calcitonin gene-related peptide is increased in hindlimb motoneurons after exercise". Int J Sports Med, 18(7), 503-509. doi:10.1055/s-2007-972672

Homonko, D. A., & Theriault, E. (2000). "Downhill running preferentially increases CGRP in fast glycolytic muscle fibers". J Appl Physiol (1985), 89(5), 1928-1936. doi:10.1152/jappl.2000.89.5.1928

Jonhagen, S., Ackermann, P., Saartok, T., & Renstrom, P. A. (2006). "Calcitonin gene related peptide and neuropeptide Y in skeletal muscle after eccentric exercise: a microdialysis study". Br J Sports Med, 40(3), 264-267; discussion 264-267. doi: 10.1136/bjsm.2005.022731

Khorshidvand, M., Gharakhanlou, R., & Hassan Sajedi, R. (2019). "The Effect of Moderate Continuous Training on TRPV1 Protein Expression in Slow-Contraction Muscles of Wistar Rats". SPORT BIOSCIENCES (HARAKAT), 11(1 #b00971). (In Persian)

Iyengar, S., Johnson, K. W., Ossipov, M. H., & Aurora, S. K. (2019). "CGRP and the Trigeminal System in Migraine". Headache, 59(5), 659-681. doi:10.1111/head.13529

Iyengar, S., Ossipov, M. H., & Johnson, K. W. (2017). "The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine". Pain, 158(4), 543-559. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000831

Leira, Y., Ameijeira, P., Domínguez, C., López-Arias, E., Ávila-Gómez, P., Pérez-Mato, M., ... Blanco, J. (2020). "Severe periodontitis is linked with increased peripheral levels of sTWEAK and PTX3 in chronic migraineurs". Clin Oral Investig, 24(2), 597-606. doi:10.1007/s00784-019-02950-9

Parnow, A., Eslami, R., & Gharakhanlou, R. (2012). "Effects of Physical Activity on Calcitonin GeneRelated Peptide Content at Trigeminal Ganglion Nerve in Wistar Rats". J Mazand Univ Med Sci, 22, 25-31. (In Persian)

Parnow, A., Gharakhanlou, R., Gorginkaraji, Z., Rajabi, S., Eslami, R., Hedayati, M., & Mahdian, R. (2012). "Effects of endurance and resistance training on calcitonin gene-related Peptide and acetylcholine receptor at slow and fast twitch skeletal muscles and sciatic nerve in male Wistar rats". Int J Pept, 2012, 962651. (In Persian) doi:10.1155/2012/962651

Recober, A., Kuburas, A., Zhang, Z., Wemmie, J. A., Anderson, M. G., & Russo, A. F. (2009). "Role of calcitonin gene-related peptide in light-aversive behavior: implications for migraine". J Neurosci, 29(27), 8798-8804. doi:10.1523/jneurosci.1727-09.2009

Sakaguchi, M., Inaishi, Y., Kashihara, Y., & Kuno, M. (1991). "Release of calcitonin gene-related peptide from nerve terminals in rat skeletal muscle". The Journal of physiology, 434, 257-270. doi:10.1113/jphysiol.1991.sp018468

Umoh, N. A., Walker, R. K., Millis, R. M., AlRubaiee, M., Gangula, P. R., & Haddad, G. E. (2014). "Calcitonin Gene-Related Peptide Regulates Cardiomyocyte Survival through Regulation of Oxidative Stress by PI3K/Akt and MAPK Signaling Pathways". Ann Clin Exp Hypertens, 2(1), 1007.

Varkey, E., Cider, A., Carlsson, J., & Linde, M. (2011). "Exercise as migraine prophylaxis: a randomized study using relaxation and topiramate as controls". Cephalalgia, 31(14), 1428-1438. doi:10.1177/0333102411419681

Vega, A., & Avila, G. (2010). "CGRP, a Vasodilator Neuropeptide that Stimulates Neuromuscular Transmission and EC Coupling". Current vascular pharmacology, 8, 394-403. doi:10.2174/157016110791112287

Viru, A. (2017). *Adaptation in Sports Training*. London Routledge.

Wang, X., & Fiscus, R. R. (1997). "Lactic acid potentiates bradykinin- and low-pH-induced release of CGRP from rat spinal cord slices". Am J Physiol, 273 (1 Pt 1), E92-98. doi:10.1152/ajpendo.1997.273.1.E92

Wattiez, A. S., Sowers, L. P., & Russo, A. F. (2020). "Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting". Expert Opin Ther Targets, 24(2), 91-100. doi:10.1080/14728222.2020.1724285

Zhu, J., Pedersen, M. D., Ahmed, L. S., Abdolalizadeh, B., Grell, A. S., Berg, J. O., . . . Hansen, P. R. (2020). "Fluorescent Analogues of Human α-Calcitonin Gene-Related Peptide with Potent Vasodilator Activity". Int J Mol Sci, 21(4). doi:10.3390/ijms21041343