

Research Paper

The Effect of Resistance Training With Electrical Muscle Stimulation on Atrogin-1 and Muscle Ring Finger-1 in Elite Male Athletes After Anterior Cruciate Ligament Surgery



Abouzar Alavi¹, *Najmeh Rezaeian¹, Reza Ganji², Ali Yaghoubi¹

1. Department of Sport Physiology, Faculty of Humanities, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, North Khorasan Province, Iran.

2. Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnourd, North Khorasan Province, Iran.



Citation Alavi A, Rezaeian N, Ganji R, Yaghoubi A. [The Effect of Resistance Training With Electrical Muscle Stimulation on Atrogin-1 and Muscle Ring Finger-1 in Elite Male Athletes After Anterior Cruciate Ligament Surgery (Persian)]. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2022; 11(3) 426-437. <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.11.3.6>

doi <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.11.3.6>



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

ABSTRACT

Background and Aims The cellular mechanisms preventing muscle atrophy after Anterior Cruciate Ligament (ACL) regeneration are not well understood. The aim of the present study was to evaluate the effect of resistance training combined with electrical muscle stimulation on serum levels of atrogin-1 and muscle RING finger-1 (MuRF1) in elite athletes following ACL surgery.

Methods Among the elite athletes of Razavi Khorasan Province, 20 athletes voluntarily participated in the study and were divided into two groups (ten cases each), including 1) resistance training- electrical muscle stimulation (RT-EMS), and 2) resistance training (RT). The subjects in both groups performed 2-4 sets of resistance exercises (knee extension machine, squat, and knee flexion machines) at an intensity of 30-70% of ten repetitions for 12 weeks. The subjects in the RT-EMS group performed the exercises in combination with electrical stimulation at 35-70 Hz. Blood samples were collected from all subjects before and 48 hours after the last training session to measure atrogin-1 and MuRF1 levels. Analysis of covariance (ANCOVA) and paired t-test were used to compare between- and within-group changes, respectively, and a $P < 0.05$ was considered significant.

Results The results showed that 12 weeks of resistance training- electrical muscle stimulation significantly decreased serum levels of atrogin 1 ($P = 0.013$) and MuRF1 ($P = 0.008$) in the post-test compared to the pre-test. In addition, the between-groups comparison showed a significant difference in atrogin 1 levels between the RT-EMS and RT groups ($P = 0.047$).

Conclusion It can be suggested that resistance training in combination with electrical muscle stimulation is associated with lower levels of muscular atrophy proteins, such as atrogin-1 and MuRF1, and therefore, can be more effective than resistance training alone.

Keywords Muscle atrophy, Atrogin 1, MuRF1, Anterior cruciate ligament, Electrical muscle stimulation

Received: 20 Feb 2021

Accepted: 05 Mar 2021

Available Online: 23 Jul 2022

* Corresponding Author:

Najmeh Rezaeian, PhD.

Address: Department of Sport Physiology, Faculty of Humanities, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

Tel: +98 (915) 3887389

E-Mail: rezaeian.n@gmail.com



Citation Alavi A, Rezaeian N, Ganji R, Yaghoubi A. [The Effect of Resistance Training with Electrical Muscle Stimulation on Atrogin-1 and Muscle RING Finger-1 in Elite Male Athletes After Anterior Cruciate Ligament Surgery (Persian)]. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2022; 11(3):426-437. <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.11.3.6>

doi <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.11.3.6>

Extended Abstract

Introduction

Anterior cruciate ligament (ACL) injury is one of the most common sports injuries in athletes and is accompanied by several immediate and long-term consequences, such as weakness and atrophy of the quadriceps. Numerous factors contribute to the reduction of muscle mass during sports injuries and muscle diseases, including oxidative and inflammatory damages, as well as muscle weakness caused by increased protein catabolism. Increased protein catabolism is associated with the specific activity of ubiquitin E3 ligases, which targets proteins for proteasome-induced proteolysis. Muscle-specific ubiquitin ligases MuRF1 and atrogin-1 (MAFbx) are well-known molecular markers for muscle atrophy that increase significantly in peripheral skeletal muscles under various conditions of decreased muscle mass. To increase muscle mass and strength, high-intensity resistance training at an intensity of approximately 70-85% 1RM is usually recommended. However, there are limitations to training at this high intensity following reconstruction surgery and rehabilitation of ACL. Electrical muscle stimulation (EMS) eliminates the inhibitory effects on contraction by creating action potential in motor nerves of the muscle and helps to improve muscle weakness and function. Therefore, when exercise training is not possible due to limited mobility, EMS may be a useful method during the rehabilitation period.

Although some studies have shown the effect of EMS and resistance training on the expression of atrophy-related genes in healthy individuals, the cell pathways associated with atrophy following resistance training. EMS and resistance training in athletes with ACL reconstruction have not been studied and compared. Therefore, the aim of this study was to investigate and compare the effect of 12 weeks of resistance training and EMS- resistance training on serum levels of Atrogin-1 and MuRF1 in elite athletes following ACL reconstruction surgery.

Materials and Methods

Twenty elite athletes (35-38 years) in the fields of volleyball, football, futsal, and basketball with a history of ACL reconstruction surgery from Razavi Khorasan prov-

ince were selected by targeted non-random sampling and entered the research voluntarily and with written consent. The inclusion criteria were: 1) passing three months from their surgery and undergoing similar physiotherapy treatments during this period; 2) only an ACL ligament rupture and other ligaments and parts of the knee should be intact; 3) no previous injury in the lower extremities; 4) and no history of musculoskeletal and cardiorespiratory diseases. The subjects were divided into two groups of resistance training (RT) and resistance training- EMS (RT-EMS) (ten cases each). Before the training protocol, 10RM of each subject was determined, pre-test blood sampling was taken, and pre-test anthropometric indices were measured. Post-test measurements were done 48 hours after the last training session. Subjects in both groups of RT and RT-EMS performed two to four sets of resistance exercises at an intensity of 30 to 70 percent of 10RM, including back-to-wall squats, stretching in four directions, Smith machine squat, Squat Hog machine, sitting and standing on a chair, step-up, lunge, adduction inner thigh machine, abduction inner thigh machine, Smith machine seated calf raise, leg extension, leg flexion, leg extension, and leg flexion with the repetitive device.

In the RT-EMS group, one electrode (anode) was placed 5-7 cm distal to the origin of the quadriceps muscle and the other electrode (cathode) was placed on the femoral nerve in the groin area to stimulate contraction by a 200-Hz Myodine electric stimulator (United Kingdom). The contraction time was 5 seconds and the rest time was 5 seconds for 30 minutes. Electrical excitation of 35-70 Hz was simultaneously applied with performing resistance exercise training sets. Each training session consisted of warm-up at the start (including stationary and elliptical bikes, and stretching exercises) and cool-down (including bicycles and stretching exercises) at the end. In two phases of pre-test and post-test, 5 CC of blood samples were collected from the brachial vein at rest and fasting conditions. Serum levels of atrogin-1 were assessed by human ELISA kits (Cusabio, China, Cat.No: CSB-EL-008498HU). Furthermore, serum MuRF1 levels were measured by human ELIS kits (Estabiopharm, China, CK-E91770). The Shapiro-Wilk test was used to verify the data normality, and the Leven test was used to verify the homogeneity of variance. Analysis of covariance (ANCOVA) was applied to compare the changes in the dependent variables between the two groups. A paired t-test was used to assess the significance of the changes of the dependent variables in the post-test compared to the pre-test. In all cases, the criterion for statistical significance was set at $P < 0.05$.

Results

According to ANCOVA, there were significant differences between groups of RT and RT-EMS in serum levels of atrogin-1 ($P=0.047$, $F=3.585$). However, no significant differences were reported for MuRF1 levels ($P\geq 0.05$, $F=1.159$). Moreover, serum levels of atrogin-1 ($P=0.013$) and MuRF1 ($P=0.008$) decreased significantly in the RT-EMS group in the post-test compared to the pre-test. However, there were no significant changes in atrogin-1 and MuRF1 in the RT group ($P\geq 0.05$).

Discussion

Post-injury muscle atrophy can be due to immobility and changes in the genes related to protein breakdowns, such as atrogin-1 and MuRF1. The finding of this study showed that serum levels of atrogin-1 and MuRF1 decreased significantly in the RT-EMS group. Transcription factors appear to play an important role in this field through changes in inflammatory factors, like tumor necrosis factor-alpha (TNF- α). TNF- α can increase protein catabolism through up-regulation of atrogin-1 and MuRF1 expression. Therefore, exercise training as an anti-inflammatory modality can decrease protein catabolism by reduction of TNF- α levels and subsequent down-regulation of atrogin-1 and MuRF1 expression. Furthermore, over-regulation of SIRT-1 and deacetylation of NF- κ B following training reduce inflammation and therefore, improve atrophy. Additionally, the FOXO family plays an important role to regulate muscle atrophy through transcription factors. During inactivity, FOXO is dephosphorylated and accumulated in the nucleus of muscle cells. Dephosphorylated FOXO transfer to the nucleus preferentially increases the expression of atrogin-1 and MuRF1 mRNAs. On the other hand, increasing the phosphorylation of FOXO and its transfer to the cytosol through protein kinase B, decrease the down-regulation of atrogin-1 and MuRF1. Altogether, it can be concluded that muscular resistance-stimulation training compared to resistance training alone can be a suitable training method to improve the factors associated with muscle atrophy in the rehabilitation period after anterior cruciate ligament surgery in athletes.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

In the implementation of the research, ethical considerations were considered according to the instructions of the ethics committee of [Bojnord Branch, Islamic Azad University](#), and the ethics code number 182482571813234162302330 was received.

Funding

This article is taken from the thesis of Abuzar Alavi under the guidance of Najma Rezaian and Reza Ganji and the advice of Ali Yaqoubi from the Department of Physical Education and Sports Sciences of [Bojnord Branch, Islamic Azad University](#). This research has not received any financial aid from the funding organization in the public, government, commercial, non-profit sectors of the university or research center.

Authors' contributions

All authors contributed equally in preparing all parts of the research.

Conflict of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgments

We are grateful to all the people who helped us in conducting this research.

مقاله پژوهشی

اثر تمرینات مقاومتی همراه با تحریک الکتریکی عضله بر آتروگین-۱ و MuRF1 در ورزشکاران مرد نخبه پس از جراحی رباط صلیبی قدامی

ابودر علوی^۱، نجمه رضائیان^۱، رضا گنجی^۲، علی یعقوبی^۱

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، استان خراسان شمالی، ایران

۲. گروه جراحی ارتوپدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، استان خراسان شمالی، ایران.

Use your device to scan
and read the article online

Citation Alavi A, Rezaeian N, Ganji R, Yaghoubi A. [The Effect of Resistance Training With Electrical Muscle Stimulation on Atrogin-1 and Muscle Ring Finger-1 in Elite Male Athletes After Anterior Cruciate Ligament Surgery (Persian)]. *Scientific Journal of Rehabilitation Medicine*. 2022; 11(3) 426-437. <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.11.3.6>

doi <https://dx.doi.org/10.32598/SJRM.11.3.6>

چکیده



مقدمه و اهداف سازوکارهای سلولی که می‌تواند بعد از بازسازی جراحی رباط صلیبی قدامی از آتروفی عضلانی جلوگیری کند، به‌خوبی روشن نشده است. هدف از تحقیق حاضر، بررسی اثر تمرینات مقاومتی همراه با تحریک الکتریکی عضله بر سطوح سرمی آتروگین-۱ و MuRF1 در ورزشکاران نخبه پس از جراحی رباط صلیبی قدامی بود.

مواد و روش‌ها از بین ورزشکاران نخبه شهرستان بجنورد، ۲۰ شرکت‌کننده به‌طور داوطلبانه در این تحقیق حاضر شدند و به‌طور تصادفی به ۲ گروه شامل ۱. گروه تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی، ۲. گروه تمرین مقاومتی (۱۰ نفر در هر گروه) تقسیم شدند. آزمودنی‌های هر ۲ گروه حرکات تمرین مقاومتی را ۱۲ هفته در ۲ تا ۴ ست با شدت ۳۰ تا ۷۰ درصد، ۱۰ تکرار بیشینه (حرکات جلو ران دستگاه، اسکات و پشت ران دستگاه) انجام دادند. آزمودنی‌های گروه تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی حرکات ورزشی را همراه با تحریک الکتریکی با ۳۵ تا ۷۰ هرتز انجام دادند. نمونه‌های خونی قبل و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی از همه آزمودنی‌ها جمع‌آوری شد و برای اندازه‌گیری سطوح آتروگین-۱ و MuRF1 استفاده شد. از آزمون آماری کوواریانس برای مقایسه بین گروهی و از آزمون تی‌زوجی برای مقایسه پیش‌آزمون و پس‌آزمون استفاده شد.

یافته‌ها یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد ۱۲ هفته تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضله موجب کاهش معنادار سطوح سرمی آتروگین و MuRF1 در پس‌آزمون در مقایسه با پیش‌آزمون می‌شود (به‌ترتیب: $P=0/013$ ، $P=0/008$). با وجود این، در گروه تمرین مقاومتی تغییرات سطوح آتروگین-۱ و MuRF1 در پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون معنادار نبود ($P>0/05$). همچنین مقایسه بین گروهی نشان داد در سطوح آتروگین-۱ بین ۲ گروه تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی و تمرین مقاومتی تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/047$)، اما تفاوت معناداری بین ۲ گروه در غلظت سرمی MuRF1 وجود نداشت ($P>0/05$).

نتیجه‌گیری می‌توان گفت تمرین مقاومتی با تحریک الکتریکی با کاهش غلظت پروتئین‌های اصلی مرتبط با آتروفی عضلانی از قبیل آتروگین-۱ و MuRF1 همراه است که می‌تواند در مقایسه با تمرین مقاومتی مؤثرتر باشد.

کلیدواژه‌ها آتروفی عضلانی، آسیب رباط صلیبی قدامی، درمان با تحریک الکتریکی، ورزشکاران

تاریخ دریافت: ۱۰۲ اسفند ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۱۵ اسفند ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۰۱ مرداد ۱۴۰۱

* نویسنده مسئول:

دکتر نجمه رضائیان

نشانی: بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بجنورد، دانشکده علوم انسانی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: ۳۸۸۷۳۸۹ (۹۱۵) ۰۹۸

رایانامه: rezaeian.n@gmail.com

مقدمه

به‌طور معمول برای افزایش توده و قدرت عضلانی، تمرینات با شدت بالا با بارهای تقریباً ۷۰ تا ۸۵ درصد یک تکرار بیشینه^۹ توصیه می‌شود [۸]. با این حال، تمرینات مقاومتی سنگین اغلب برای افرادی خاص مانند افراد سالخورده، افراد مبتلا به بیماری مزمن و بازتوانی و ریکاوری ورزشکاران، چالش‌برانگیز یا حتی ممنوع است. مطالعات محدودی در ارتباط با تأثیر تمرین مقاومتی طولانی‌مدت و حاد بر فاکتورهای آتروفی عضله انجام شده‌است. برای مثال، زانچی و همکاران نشان دادند تمرین مقاومتی طولانی‌مدت به کاهش سطوح آتروگین-۱ و MuRF1 در موش‌های صحرایی منجر می‌شود [۹].

ضعف عضلانی پس از آسیب یا عمل جراحی تا حدودی می‌تواند به دلیل آتروفی عضله یا کاهش توانایی برای فعال‌سازی تارهای عضلانی در دسترس باشد [۱۰، ۱۱]. ضمن اینکه، پاسخ محافظتی و بازتابی که به‌صورت تغییر در تحریک عصبی عضلات اطراف مفصل پس از آسیب‌های مفصلی وجود دارد، مانع از انقباض عضلانی ارادی و در نتیجه عملکرد طبیعی عضله می‌شود [۱۰، ۱۲].

در مواردی که انقباضات ارادی عضلات پس از آسیب یا جراحی مهار می‌شود، تحریک الکتریکی عضلانی^{۱۰} توصیه می‌شود که ضمن ایجاد پتانسیل عمل در اعصاب حرکتی عضله، آثار مهاری بر انقباض را نیز حذف کند [۱۰، ۱۳]. بنابراین در مواردی که انجام تمرینات ورزشی به دلیل محدودیت حرکتی امکان‌پذیر نیست، انجام تحریک الکتریکی عضلانی احتمالاً می‌تواند یک روش تمرینی مفید در دوره توان‌بخشی باشد. استفاده از تحریک الکتریکی عضلانی در توان‌بخشی رباط صلیبی قدامی برای بهبود قدرت عضلات چهار سر رانی و عملکرد فیزیکی در چند کارآزمایی کنترل‌شده تصادفی بررسی شده است. این مطالعات مروری نشان دادند تحریک الکتریکی عضلانی در ترکیب با تمرینات ورزشی ممکن است در بهبود قدرت عضلات چهار سر رانی مؤثرتر از تمرینات ورزشی به تنهایی باشد [۱۴-۱۶].

با وجود این، این مطالعات تأثیر تمرینات تحریک الکتریکی/تمرین مقاومتی را بر قدرت عضلانی بررسی کردند و تغییرات متابولیکی هورمونی همراه با افزایش قدرت را بررسی نکردند، اما آنچه در ارتباط با تحریک الکتریکی عضلانی همراه با تمرین ورزشی حائز اهمیت است، مؤثر بودن این شیوه درمانی به‌عنوان یک شیوه تمرینی کم‌فشار است، زیرا در عین نیل به هدف کاهش آتروفی و بهبود قدرت عضلانی، فشاری کم بر مفصل آسیب‌دیده وارد می‌کند، اما برای افزایش قدرت و حجم عضلانی از طریق تمرین مقاومتی به‌تنهایی به‌شدت بالاتری از تمرین (بیشتر از ۷۰ درصد یک تکرار بیشینه) نیاز است [۱۷] که می‌تواند موجب تشدید آسیب رباط صلیبی قدامی شود.

آسیب رباط صلیبی قدامی^۱ یکی از شایع‌ترین آسیب‌های ورزشی در ورزشکاران است و پیامدهای فوری و بلندمدت متعددی مانند درد، ضعف عضلانی، محدودیت حرکتی و در مواردی تخریب طولانی‌مدت مفصلی به همراه دارد [۱]. ضعف عضلات چهار سر رانی به‌عنوان مانعی در برابر بازتوانی مؤثر بعد از آسیب و بازسازی رباط صلیبی قدامی مشاهده شده است. این ضعف ممکن است به طیف گسترده‌ای از عواقب مهم مثل نقص اکستنشن زانو، راه رفتن غیرطبیعی، آتروفی ران، عملکرد ضعیف، بی‌ثباتی دینامیکی، درد مداوم زانو و استئوآرتریت اولیه منجر شود [۲].

تا به امروز، شناخت کمی درباره تغییرات مورفولوژیکی و سلولی در عضله چهار سر پس از آسیب یا بازسازی رباط صلیبی قدامی وجود دارد. آتروفی تار عضلانی مکرراً با یافته‌های متناقض توصیف شده است که آیا تار نوع ۱ یا نوع ۲ بیشتر تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۳]؟ عوامل متعددی به کاهش توده عضلانی هنگام آسیب و بیماری‌های عضلانی کمک می‌کنند که شامل آسیب اکسیداتیو، التهابی و همچنین تضعیف عضلات به علت افزایش کاتابولیسم پروتئین است [۴].

نوسازی^۲ نرمال پروتئین برای حفظ توده عضلانی ضروری است. افزایش کاتابولیسم پروتئینی با فعالیت ویژه لیگازهای یوبیکوئیتین E3^۳ مرتبط است که پروتئین‌ها را برای پروتئولیز^۴ ناشی از پروتئازوم^۵ هدف قرار می‌دهند [۴]. لیگازهای یوبیکوئیتین ویژه عضله MuRF1^۶ و آتروگین-۱ (MAFbx)^۷ نشانگرهای مولکولی معتبر برای آتروفی عضلانی هستند که به‌طور قابل‌توجهی در عضلات اسکلتی محیطی در شرایط مختلف کاهش توده عضلانی افزایش می‌یابند [۵].

مطالعات قبلی نشان دادند بیان MAFbx و MuRF1 در عضلات اسکلتی آتروفی‌شده افزایش می‌یابد و موش‌هایی که نقص در آتروگین-۱ و یا MuRF1 دارند به آتروفی عضلانی مقاوم هستند [۶، ۷]. MAFbx و MuRF1 به‌ترتیب توسط مسیرهای NF-kB و FOXO کنترل می‌شوند [۴]. فعال‌سازی NF-kB در پاسخ به سیتوکین التهابی TNF-α به سرکوب بیان ژن MyoD منجر می‌شود، درحالی‌که پیشنهاد شده است MyoD (در تمایز پروتئین نقش دارد) نیز یک سوپسترا برای لیگاز E3 MAFbx است [۴].

1. Anterior Cruciate Ligament (ACL)
2. Turnover
3. E3 Ubiquitin Ligases
4. Proteolysis
5. Proteasome
6. Muscle RING Finger 1
7. Atrogin-1
8. Muscle Atrophy F-Box

9. One Repetition Maximum (1RM)
10. Electrical Muscle Stimulation (EMS)

حداکثر ۱۰ تکرار بیشینه در حرکات تعیین شده با استفاده از فرمول برزیسکی^{۱۱} [حداکثر ۱۰ تکرار بیشینه=وزن جابه جاشده (کیلوگرم) $\times 0.278$ - (تعداد تکرار تا خستگی $\times 0.078$)] برای آزمودنی ها تعیین شد [۱۹].

اندازه گیری شاخص های آنترپومتری

از همه آزمودنی ها ۴ روز بعد از تعیین حداکثر ۱۰ تکرار بیشینه و قبل از شروع پروتکل های تمرینی، نمونه گیری خونی (پیش آزمون) در حالت ناشتا انجام شد. در ادامه، آزمودنی ها ۱۲ هفته آزمایش مورد نظر را انجام دادند. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرینی در حالت ناشتا نمونه گیری خونی دوم (پس آزمون) جمع آوری شد و برای آنالیز سطوح سرمی آنروگین-۱ و MurF1 به آزمایشگاه منتقل شد.

پروتکل تمرینی

پروتکل تمرین مقاومتی برای هر ۲ گروه تمرین مقاومتی/تحریکی و تمرین مقاومتی یکسان بود و شامل حرکات زیر بود: اسکات پشت به دیوار، کش ۴ جهته (به صورت ایستاده برای عضلات کل پا)، اسکات با دستگاه اسمیت، اسکات با دستگاه هاگ، نشستن و بلند شدن روی صندلی، استپ آپ، لانج، داخل ران با دستگاه، خارج ران با دستگاه، دوقلو با دستگاه اسمیت، جلو ران با دستگاه نگهدارنده، پشت ران با دستگاه نگهدارنده، جلو ران با دستگاه تکراری، پشت ران با دستگاه تکراری. قبل از شروع پروتکل، آزمودنی ها برنامه گرم کردن شامل دوچرخه ثابت^{۱۲} و الپتیکال^{۱۳} و حرکات کششی را انجام دادند.

در پایان جلسه تمرینی نیز برنامه سرد کردن شامل دوچرخه و حرکات کششی انجام شد. آزمودنی های هر ۲ گروه حرکات تمرینی را در ۲ تا ۴ ست با شدت ۳۰ تا ۷۰ درصد ۱۰ تکرار بیشینه انجام دادند. شدت تمرین به تدریج هر هفته ۵ درصد افزایش یافت و ۴ هفته آخر با شدت ۷۰ درصد ۱۰ تکرار بیشینه فعالیت را انجام دادند و استراحت بین ست ها ۶۰ ثانیه در نظر گرفته شد. پروتکل تحقیق حاضر تعدیل شده تحقیقات قبلی است (تصویر شماره ۱) [۱۴، ۱۷، ۲۰].

پروتکل تحریک الکتریکی جلدی عضله

یک الکتروود (آند) ۵ تا ۷ سانتی متر روی عضله چهار سر و الکتروود دیگر (کاتد) روی عصب فمورال در ناحیه کشاله ران گذاشته شد. برای ایجاد تحریک از یک استیمولاتور الکتریکی میو داین^{۱۴} ساخت کشور انگلستان با فرکانس ۲۰۰ هرتز استفاده شد. زمان انقباض ۵ ثانیه و زمان استراحت ۵ ثانیه ۳۰ دقیقه

اگرچه برخی از مطالعات تأثیر تمرینات تحریک الکتریکی عضلانی را بر بیان ژن های مربوط به آنروبی در افراد سالم نشان دادند، اما تاکنون مطالعه ای تأثیر تمرین مقاومتی یا تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضلانی بر سطح سرمی فاکتورهای مرتبط با مسیرهای سلولی مرتبط با آنروبی عضلانی بعد از جراحی رباط صلیبی قدامی را بررسی کردند. همچنین اثرگذاری این ۲ نوع تمرین در مقایسه با هم بررسی نشده است؛ بنابراین هدف از تحقیق حاضر مقایسه و بررسی تأثیر تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضله و تمرین مقاومتی بر سطح سرمی آنروگین-۱ و MurF1 در مردان جوان ورزشکار نخبه بعد از جراحی رباط صلیبی قدامی زانو بود.

مواد و روش ها

طرح تحقیق و آزمودنی ها

جامعه آماری پژوهش حاضر را ورزشکاران نخبه با سابقه جراحی رباط صلیبی قدامی با دامنه سنی ۱۸ تا ۳۵ سال استان خراسان رضوی تشکیل دادند. از نمونه گیری غیر تصادفی مبتنی بر هدف استفاده شد. چنانکه افرادی که به طور منظم در فعالیت های ورزشی شرکت کردند و سطح بالایی از ظرفیت فیزیولوژیکی از قبیل عملکردی، کنترل حرکتی و همچنین ظرفیت شناختی داشتند (ورزشکار حرفه ای) [۱۸]، در تیم های استانی در رشته های والیبال، فوتبال، فوتسال و بسکتبال فعالیت داشتند و جراحی رباط صلیبی قدامی هم داشتند از طریق جراح ارتوپد فوق تخصص زانو یا فیزیوتراپیست مطلع و به صورت داوطلبانه وارد تحقیق شدند.

معیارهای ورود به مطالعه بدین صورت بود که ۳ ماه از جراحی آن ها گذشته باشد و طی این ۳ ماه تحت درمان های فیزیوتراپی مشابه قرار گرفته باشند. تنها پارگی رباط صلیبی قدامی داشتند و سایر رباط ها و قسمت های زانو سالم باشد. هیچ گونه آسیب دیدگی قبلی در اندام تحتانی نداشته باشند. از نظر بیماری های عضلانی به استثنای آسیب رباط صلیبی قدامی و اسکلتی و مشکلات قلبی تنفسی در سلامت کامل باشند. همچنین معیار خروج شامل آسیب مینیسک یا لیگامنت ها، ۳ جلسه غیبت متوالی یا ۴ جلسه به طور کلی بود [۱۴].

همچنین پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد تأیید شد. همچنین در ۱ جلسه همه آزمودنی ها فرم رضایت نامه را امضا کردند و آگاهانه و داوطلبانه آمادگی خود را برای شرکت در این پژوهش اعلام کردند. از بین داوطلبان، ۲۰ نفر که شرایط لازم برای شرکت در پژوهش را داشتند، انتخاب و به طور تصادفی به ۲ گروه (۱۰ نفر در هر گروه) تقسیم شدند. گروه ۱. تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی و ۲. گروه تمرین مقاومتی. قبل از شروع پروتکل ورزشی در ۱ جلسه،

11. Brzycki
12. Power max 61705R, India
13. Power max 158H, India
14. Myodin



طب توانبخش

تصویر ۱. جای گذاری نمونه‌ای از حرکات تمرین مقاومتی همراه با تحریک الکتریکی به صورت جلیقه روی عضلات ران

بین ۲ گروه تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضله و تمرین مقاومتی (تحلیل آماری شد. از آزمون تی وابسته^{۲۲} برای مقایسه مراحل اندازه گیری (تفاوت پیش آزمون با پس آزمون) در هر گروه به صورت جداگانه استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ و برای رسم تصاویر از نرم افزار اکسل^{۲۳} نسخه ۲۰۱۳ استفاده شد. سطح معناداری کوچک تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در جدول شماره ۱، میانگین و انحراف معیار ویژگی‌های توصیفی آزمودنی‌ها شامل سن، قد، وزن و شاخص توده بدنی در هر ۲ گروه ارائه شده است. تحلیل آماری آنالیز کوواریانس نشان داد تفاوت معناداری بین گروه‌ها در ارتباط با سطوح سرمی آتروگین-۱ وجود دارد ($F=3/585$, $P=0/047$) و سطوح آتروگین در گروه تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضله در مقایسه با گروه تمرین مقاومتی به صورت معناداری کاهش یافت.

نتایج آزمون تی وابسته نشان داد در گروه تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضله سطوح سرمی آتروگین-۱ در پس آزمون نسبت به پیش آزمون به صورت معناداری کاهش یافت ($P=0/013$). با وجود این، در گروه تمرین مقاومتی تغییرات سطوح آتروگین-۱ در پس آزمون نسبت به پیش آزمون معنادار نبود ($P>0/05$) (تصویر شماره ۲ الف) (جدول ۲، ۳).

تحلیل آماری کواریانس نشان داد تفاوت معناداری بین گروه‌ها در ارتباط با سطوح سرمی MuRF1 وجود ندارد ($P>0/05$ ، $F=1/159$). نتایج آزمون تی وابسته نشان داد در گروه تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضله سطوح سرمی MuRF1 در پس آزمون نسبت به پیش آزمون به صورت معناداری کاهش یافت

بود. تحریک الکتریکی ۳۵ تا ۷۰ هرتز هم‌زمان با اجرای ست‌های حرکت مقاومتی اعمال می‌شد. پروتکل تحقیق حاضر تعدیل شده تحقیقات قبلی است (تصویر شماره ۱) [۱۴].

روش تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی

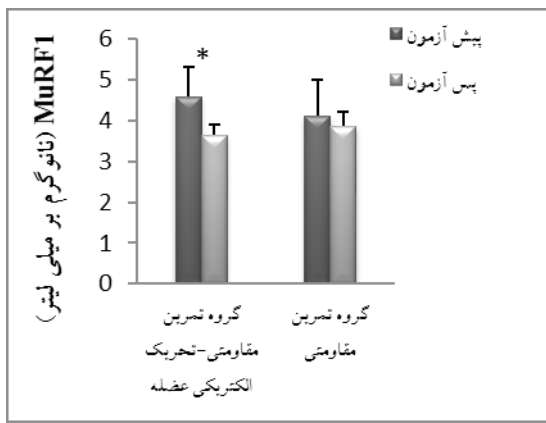
در ۲ مرحله پیش آزمون و پس آزمون نمونه‌های خونی به میزان ۵ سی‌سی از ورید پیش آرنجی^{۱۵} در حالت استراحت و ناشتا جمع‌آوری شد. سپس نمونه خونی در دمای اتاق به مدت ۲۰ دقیقه تا لخته شدن خون نگهداری شدند. پس از لخته شدن خون، نمونه‌های خونی در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد در ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند. پس از جداسازی سرم، نمونه‌های خونی تا زمان آنالیز متغیرهای مطالعه شده در دمای ۲۰- در یخچال ذخیره شدند. سطوح سرمی آتروگین-۱ با استفاده از کیت انسانی ساخت شرکت کوسابو^{۱۶} کشور چین^{۱۷} به روش الایزا سنجیده شد. سطوح سرمی MuRF1 با استفاده از کیت انسانی ساخت شرکت استابوفارم^{۱۸} کشور چین^{۱۹} به روش الایزا سنجیده شد.

روش تجزیه و تحلیل آماری

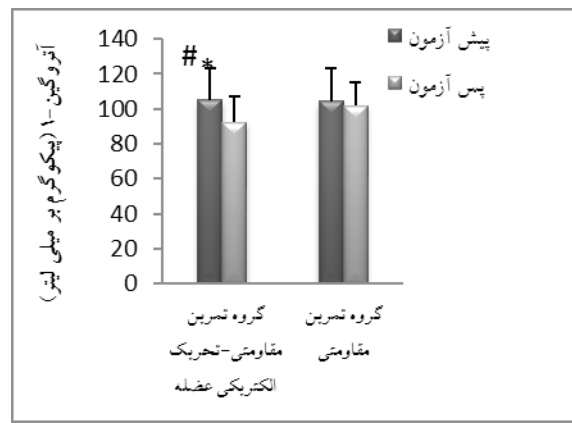
برای توصیف داده‌ها از روش‌های آماری توصیفی (میانگین، انحراف معیار، رسم جداول و تصاویر) استفاده شد. به منظور استفاده از آزمون آماری مناسب با توجه به حجم نمونه، ابتدا به بررسی طبیعی بودن توزیع و تجانس واریانس متغیرهای مطالعه شده از طریق آزمون شاپیرو ویلک^{۲۰} پرداخته شد. مقایسه بین گروهی با استفاده از آزمون تحلیل کوواریانس^{۲۱} (برای تفاوت

15. Antecubital Vein
16. Cusabio
17. Cat.No: CSB-EL008498HU
18. Eastbiopharm
19. Cat.No: CK-E91770
20. Shapiro-Wilk Test
21. ANCOVA

22. Paired-Samples T Test
23. EXCEL



(ب)



(الف)

طب توانبخشی

تصویر ۲. تغییرات سطوح آتروگین-۱ الف. و MuRF1، ب. در ۲ گروه در پیش آزمون و پس آزمون *نشانه تفاوت معنادار با پیش آزمون. #نشانه تفاوت معنادار بین گروهی

بی تحرکی در عضلات تندانقباض در مقایسه با تارهای کندانقباض (ازقبیل عضله نعلی) افزایش می یابد [۲۵]. مطالعه ای در این زمینه روی افراد با پارگی رباط صلیبی قدامی یا آسیب دیده انجام نشده است، اما همراستا با نتایج تحقیق حاضر، مرادی و همکاران، تأثیر ۳ نوع تمرین استقامتی، مقاومتی و ترکیبی را بر این فاکتورها بررسی کردند و نشان دادند اجرای ۸ هفته تمرین مقاومتی به طور معناداری موجب کاهش بیان ژن آتروگین-۱ و MuRF1 می شود، اما در تضاد با نتایج حاضر، تمرین استقامتی موجب افزایش معنادار بیان ژن آتروگین-۱ و MuRF1 در عضله پهن جانبی می شود، درحالی که تمرین ترکیبی تأثیری بر آن ها نداشت [۲۶]. این اختلاف می تواند ناشی از نوع تمرین (مقاومتی در مقایسه با استقامتی) باشد. همچنین تمرین اینتروال موجب افزایش بیان MuRF1 بعد از ۴ هفته تمرین شود، اما بعد از ۸ هفته آن را کاهش داد. علاوه بر این، هر ۲ نوع تمرین اینتروال و تداومی موجب کاهش آتروگین-۱ بعد از ۴ هفته تمرین شدند [۲۷].

آتروفی عضلانی بعد از آسیب می تواند در اثر بی تحرکی و ناشی از تغییر در ژن های تجزیه کننده و سنتزکننده پروتئین باشد. به طوری که ۲ هفته بی تحرکی در جوندگان موجب کاهش پروتئین عضله به میزان ۴۰ درصد [۲۸] و افزایش میزان ژن های

آتروفی عضلانی، در گروه تمرین مقاومتی تغییرات سطوح MuRF1 در پس آزمون نسبت به پیش آزمون معنادار نبود ($P=0.008$) (تصویر شماره ۲ ب) (جدول ۲، ۳).

بحث

تمرین ورزشی یکی از روش های مناسب جهت جلوگیری از آتروفی عضلانی همراه با افزایش سن است که می تواند بعد از آسیب ورزشی نیز برای بازتوانی استفاده شود [۲۱]. علاوه بر تمرین مقاومتی، تمرین مقاومتی/تحریر الکتریکی عضله نیز یکی از روش های مطلوب در بازتوانی بعد از آسیب ورزشکاران است. نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرین مقاومتی/تحریر الکتریکی عضله موجب کاهش معنادار غلظت سرمی آتروگین-۱ و MuRF1 در دوره بازتوانی بعد از جراحی رباط صلیبی قدامی می شود که می تواند نشانگر کاهش آتروفی عضلانی باشند. آتروگین-۱ و MuRF1 پروتئین های اصلی^{۲۴} در تنظیم آتروفی عضلانی هستند [۲۲].

این پروتئین ها طی بی تحرکی عضله، تعلیق در دوران پس از جراحی یا عصب زدایی عضله فعال می شوند [۲۳، ۲۴]. گزارش شد که بیان mRNA آتروگین-۱ و MuRF1 بعد از ۳ روز

24. Master

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار ویژگی های توصیفی آزمودنی ها در گروه های تحقیق (n=۱۰)

متغیر	گروه ها	میانگین ± انحراف معیار
سن (سال)	۳۷/۰ ± ۳/۴۲	۲۵/۶۲ ± ۲/۵۵
قد (سانتی متر)	۱۷۷/۱ ± ۵/۵۹	۱۷۸/۳ ± ۳/۱۱
وزن (کیلوگرم)	۷۱/۱۶ ± ۶/۶۵	۷۱/۸۸ ± ۵/۹۲
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۲/۶۹ ± ۲/۰۶	۲۲/۵۸ ± ۱/۶۴

طب توانبخشی

جدول ۲. آمار استنباطی تغییرات درون گروهی غلظت MuRF1 و آتروگین-۱

متغیر	گروه	تفاوت میانگین	تفاوت انحراف معیار	ارزش t	درجه آزادی	ارزش P
MuRF1	تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضله	۰/۹۵۱	۰/۷۳۹	۳/۶۳۸	۹	۰/۰۰۸*
	تمرین مقاومتی	۰/۲۵۵	۰/۷۲۳	۰/۹۹۷	۹	۰/۳۵۲
آتروگین-۱	تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضله	۱۲/۶۱	۱۰/۸۷	۳/۲۸۱	۹	۰/۰۱۳*
	تمرین مقاومتی	۲/۴۵	۷/۹۰	۰/۸۷۷	۹	۰/۴۱۰

*معناداری در سطح $P \leq 0.05$

طب توانبخشی

رخ می‌دهد [۳۲].

در این زمینه، نشان داده شد تحریک $TNF-\alpha$ موجب افزایش بیان آتروگین-۱ و MuRF1 و متعاقباً تجزیه پروتئین عضلاتی می‌شود [۳۲]. در این راستا، فراست و همکاران نشان دادند افزایش $TNF-\alpha$ برون‌زاد با افزایش در محتوای mRNA آتروگین-۱ و MuRF1 همراه است [۳۲]. از طرف دیگر، نشان داده شد بیش‌تنظیمی SIRT1 ناشی از فعالیت ورزشی موجب کاهش التهاب می‌شود [۳۳].

SIRT1 اثرات ضدالتهابی قوی از طریق دی استیله کردن NF- κ B دارد که در نتیجه موجب مهار جابه‌جایی NF- κ B و کاهش بیان ژن‌های پیش‌التهابی می‌شود [۳۳]. گزارش شد تمرین هوازی با شدت متوسط موجب تنظیم افزایشی SIRT1 و مهار استیله شدن NF- κ B می‌شود [۳۳]. یکی دیگر از سازوکارهای افزایش آتروگین-۱ و MuRF1 می‌تواند ناشی از تغییر در بیان ژن FOXO باشد. خانواده FOXO نقش مهمی در تنظیم برنامه آتروپی از طریق فاکتورهای نسخه‌بردار ایفا می‌کند [۳۴].

فاکتورهای نسخه‌بردار FOXO (غیر فسفوریله) به‌طور عمده در محفظه‌های هسته‌ای به‌صورت فعال و در اتصال به DNA قرار دارند [۳۵]. هنگام بی‌حرکی، FOXO دفسفوریله می‌شود و در هسته سلول عضلاتی تجمع پیدا می‌کند [۳۶]. این انتقال FOXO دفسفوریله به هسته به‌صورت ترجیحی موجب افزایش بیان mRNA آتروگین-۱ و MuRF1 می‌شود [۲۲]. از طرف دیگر، افزایش فسفوریلاسیون FOXO و انتقال آن به سیتوزول از طریق پروتئین کیناز B موجب تنظیم کاهشی آتروگین-۱ و MuRF1 می‌شود [۲۲]. بنابراین بر خلاف محدودیت تحقیق در اندازه‌گیری SIRT1 و FOXO، براساس نتایج حاصل از تحقیق حاضر می‌توان

مرتبط با آتروپی به میزان ۱/۸ برابر می‌شود [۲۹]. هم‌راستا با این تحقیق، ریبیرو و همکاران نشان دادند تمرین مقاومتی روش مؤثری در کاهش سطح آتروگین-۱ و MuRF1 همراه با افزایش سن است که در نتیجه می‌تواند از آتروپی عضلاتی جلوگیری کند [۳۰].

همچنین زانچی و همکاران به این نتیجه رسیدند که تمرین مقاومتی موجب کاهش آتروگین-۱ به میزان ۶۱ درصد و کاهش MuRF1 به میزان ۴۱ درصد می‌شود [۹]. اما موافق با این مطالعه، پژوهشگران نبود تغییر در بیان ژن آتروگین-۱ و MuRF1 را در اثر تمرین مقاومتی اختیاری گزارش کردند [۳۱] که می‌تواند ناشی از شدت تمرین یا تحریک الکتریکی (مقاومت با فرکانس‌های مختلف) باشد.

هم‌راستا با نتایج تحقیق حاضر، در زمینه تحریک الکتریکی یک مطالعه نشان داد تحریک الکتریکی موجب کاهش موقتی آتروگین-۱ در شرایط آتروپی ناشی از عصب‌زدایی می‌شود [۲۸] که می‌تواند تأییدی بر نتایج تحقیق حاضر در مؤثر بودن تحریک الکتریکی در کاهش آتروپی عضلاتی باشد. هرچند مطالعات دیگری برای روشن شدن سازوکار تغییرات ژن‌های مرتبط با آتروپی عضلاتی در دسترس نیست. از طرفی به‌دلیل نبود محدودیت در اندازه‌گیری فاکتورهای نسخه‌بردار بالادست آتروپی عضلاتی، سازوکار کاهش آتروگین-۱ و MuRF1 در اثر تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضله مشخص نیست. به‌نظر می‌رسد فاکتورهای نسخه‌بردار با تغییر در فاکتورهای التهابی نقش مهمی در این زمینه دارند. گزارش شده است که افزایش فاکتورهای التهابی در جوندگان بالغ با افزایش محتوای mRNA هر دوی آتروگین-۱ و MuRF1 در عضلات اسکلتی همراه بود و این تغییرات بیشتر در تارهای تندانقباض در مقایسه با کندانقباض

جدول ۳. آمار استنباطی تغییرات بین گروهی غلظت MuRF1 و آتروگین-۱

منبع تغییرات	جمع مجزورات	درجه آزادی	میانگین مجزورات	ارزش F	ارزش P
آتروگین-۱	۵۲۲/۲۸	۱	۲۶۱/۱۴۳	۳/۵۸۵	۰/۰۴۳*
MuRF1	۰/۲۳۷	۱	۰/۱۱۸	۱/۱۵۹	۰/۳۳۴

*معناداری در سطح $P \leq 0.05$

طب توانبخشی

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از تمام افرادی که در انجام این تحقیق ما را یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

اظهار کرد که تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضله احتمالاً با افزایش غلظت SIRT1 موجب مهار FOXO می‌شود که در نتیجه این تغییرات، غلظت آتروگین-۱ و MuRF1 کاهش پیدا می‌کند، اما برای تأیید این فرضیه نیاز به تحقیقات آتی است.

یکی دیگر از سازوکارهای کاهش آتروفی عضلاتی می‌تواند ناشی از تغییر در سلول‌های ماهواره‌ای در اثر تمرین ورزشی مقاومتی باشد. در این زمینه، کادی و همکاران نشان دادند تمرین مقاومتی با افزایش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای موجب افزایش سنتز پروتئین عضلاتی و در نتیجه قطر تارهای عضلاتی می‌شود [۳۷]. به‌خوبی اثبات شد که برای افزایش حجم عضلاتی، افزایش تعداد هسته‌های سلول عضلاتی ضروری است [۳۸].

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضله در مقایسه با تمرین مقاومتی به‌تنهایی با کاهش در فاکتورهای مرتبط با آتروفی عضلاتی (آتروگین-۱ و MuRF1) همراه است. برخلاف محدودیت تحقیق در اندازه‌گیری سطح مقطع عرضی عضلات همراه با تغییرات قدرت عصبی عضلاتی ناشی از تمرین، می‌توان نتیجه‌گیری کرد که تمرین مقاومتی/تحریک الکتریکی عضلاتی در مقایسه با تمرین مقاومتی به‌تنهایی می‌تواند به‌عنوان روش تمرینی مناسبی برای بهبود در فاکتورهای مرتبط با آتروفی عضلاتی در دوره توان‌بخشی بعد از جراحی رباط صلیبی قدامی در ورزشکاران استفاده شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

در اجرای پژوهش ملاحظات اخلاقی مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق دانشگاه آزاد بجنورد در نظر گرفته شده و کد اخلاق به شماره 182482571813234162302330 دریافت شده است.

حامی مالی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه ابوذر علوی با راهنمایی نجمه رضائیان و رضا گنجی و مشاوره علی یعقوبی از گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد است. این پژوهش هیچ‌گونه کمک مالی از سازمان تأمین‌کننده مالی در بخش‌های عمومی، دولتی، تجاری، غیرانتفاعی دانشگاه یا مرکز تحقیقات دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت یکسان داشتند.

References

- [1] Hobson A. The etiology of persistent quadriceps weakness following anterior cruciate ligament reconstruction. *JBJS Journal of Orthopaedics for Physician Assistants*. 2018; 6(3):e24. [DOI:10.2106/JBJS.JOPA.18.00001]
- [2] Sonnerly-Cottet B, Saithna A, Quelard B, Daggett M, Borade A, Ouanezar H, et al. Arthrogenic muscle inhibition after ACL reconstruction: A scoping review of the efficacy of interventions. *British Journal of Sports Medicine*. 2019; 53(5):289-98. [DOI:10.1136/bjsports-2017-098401] [PMCID]
- [3] Noehren B, Andersen A, Hardy P, Johnson DL, Ireland ML, Thompson KL, et al. Cellular and morphological alterations in the vastus lateralis muscle as the result of ACL injury and reconstruction. *The Journal of Bone and Joint Surgery American volume*. 2016; 98(18):1541-7. [DOI:10.2106/JBJS.16.00035] [PMID] [PMCID]
- [4] Anastasiou D, Krek W. SIRT1: Linking adaptive cellular responses to aging-associated changes in organismal physiology. *Physiology (Bethesda)*. 2006; 21:404-10. [DOI:10.1152/physiol.00031.2006] [PMID]
- [5] Durigan J, Peviani S, Russo T, Silva A, Vieira R, Martins M, et al. Effects of exercise training on atrophy gene expression in skeletal muscle of mice with chronic allergic lung inflammation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2009; 42(4):339-45. [DOI:10.1590/s0100-879x2009000400005] [PMID]
- [6] Gomes MD, Lecker SH, Jagoe RT, Navon A, Goldberg AL. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001; 98(25):14440-5. [DOI:10.1073/pnas.251541198] [PMID] [PMCID]
- [7] Cohen S, Brault JJ, Gygi SP, Glass DJ, Valenzuela DM, Gartner C, et al. During muscle atrophy, thick, but not thin, filament components are degraded by MuRF1-dependent ubiquitylation. *Journal of Cell Biology*. 2009; 185(6):1083-95. [DOI:10.1083/jcb.200901052] [PMID] [PMCID]
- [8] Slys J, Stultz J, Burr JF. The efficacy of blood flow restricted exercise: A systematic review & meta-analysis. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2016; 19(8):669-75. [DOI:10.1016/j.jsams.2015.09.005] [PMID]
- [9] Zanchi NE, de Siqueira Filho MA, Lira FS, Rosa JC, Yamashita AS, de Oliveira Carvalho CR, et al. Chronic resistance training decreases MuRF-1 and Atrogin-1 gene expression but does not modify Akt, GSK-3 β and p70S6K levels in rats. *European Journal of Applied Physiology*. 2009; 106(3):415-23. [DOI:10.1007/s00421-009-1033-6] [PMID]
- [10] Hart JM, Pietrosimone B, Hertel J, Ingersoll CDJJoat. Quadriceps activation following knee injuries: A systematic Review. 2010; 45(1):87-97. [DOI:10.4085/1062-6050-45.1.87] [PMID] [PMCID]
- [11] Hopkins JT, Ingersoll CDJJoat. Arthrogenic muscle inhibition: A limiting factor in joint rehabilitation. *Journal of Sport Rehabilitation*. 2000; 9(2):135-59. [DOI:10.1123/jsr.9.2.135]
- [12] Young AJAotrd. Current issues in arthrogenous inhibition. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1993; 52(11):829-34. [DOI:10.1136/ard.52.11.829]
- [13] Hauger AV, Reiman MP, Bjordal JM, Sheets C, Ledbetter L, Goode AP. Neuromuscular electrical stimulation is effective in strengthening the quadriceps muscle after anterior cruciate ligament surgery. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2018; 26(2):399-410. [DOI:10.1007/s00167-017-4669-5] [PMID]
- [14] Imoto AM, Peccin S, Almeida GJM, Saconato H, Atallah ÁN-JSPMJ. Effectiveness of electrical stimulation on rehabilitation after ligament and meniscal injuries: A systematic review. *Sao Paulo Medical Journal*. 2011; 129(6):414-23. [DOI:10.1590/s1516-31802011000600008] [PMID]
- [15] Kim KM, Croy T, Hertel J, Saliba S. Effects of neuromuscular electrical stimulation after anterior cruciate ligament reconstruction on quadriceps strength, function, and patient-oriented outcomes: A systematic review. *Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy*. 2010; 40(7):383-91. [DOI:10.2519/jospt.2010.3184] [PMID]
- [16] Wright RW, Preston E, Fleming BC, Amendola A, Andrish JT, Bergfeld JA, et al. A systematic review of anterior cruciate ligament reconstruction rehabilitation-part II: Open versus closed kinetic chain exercises, neuromuscular electrical stimulation, accelerated rehabilitation, and miscellaneous topics. *The Journal of Knee Surgery*. 2008; 21(03):225-34. [DOI:10.1055/s-0030-1247823] [PMID] [PMCID]
- [17] Kraemer WJ, Ratamess NA. Fundamentals of resistance training: Progression and exercise prescription. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2004; 36(4):674-88. [DOI:10.1249/01.mss.0000121945.36635.61] [PMID]
- [18] Scharfen HE, Memmert D. Measurement of cognitive functions in experts and elite athletes: A meta-analytic review. *Applied Cognitive Psychology*. 2019; 33(5):843-60. [DOI:10.1002/acp.3526]
- [19] Brzycki M. Strength testing-predicting a one-rep max from reps-to-fatigue. *Journal of Physical Education, Recreation & Dance*. 1993; 64(1):88-90. [DOI:10.1080/07303084.1993.10606684]
- [20] van Grinsven s, van Cingel REH, Holla CJM, van Loon CJM. Evidence-based rehabilitation following anterior cruciate ligament reconstruction. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2010; 18(8): 1128-44. [DOI:10.1007/s00167-009-1027-2] [PMID]
- [21] Oliveira-Marques V, Marinho HS, Cyrne L, Antunes F. Role of hydrogen peroxide in NF- κ B activation: From inducer to modulator. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2009; 11(9):2223-43. [DOI:10.1089/ars.2009.2601] [PMID]
- [22] Okamoto T, Machida S. Changes in FOXO and proinflammatory cytokines in the late stage of immobilized fast and slow muscle atrophy. *Biomedical Research*. 2017; 38(6):331-42. [DOI:10.2220/biomedres.38.331] [PMID]
- [23] Sacheck JM, Hyatt JPK, Raffaello A, Thomas Jagoe R, Roy RR, Reggie Edgerton V, et al. Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those of muscle

- wasting during systemic diseases. The FASEB Journal. 2007; 21(1):140-55. [DOI:10.1096/fj.06-6604com] [PMID]
- [24] Krawiec BJ, Frost RA, Vary TC, Jefferson LS, Lang CH. Hindlimb casting decreases muscle mass in part by proteasome-dependent proteolysis but independent of protein synthesis. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2005; 289(6):E969-80. [DOI:10.1152/ajpendo.00126.2005] [PMID]
- [25] Okamoto T, Torii S, Machida S. Differential gene expression of muscle-specific ubiquitin ligase MAFbx/Atrogin-1 and MuRF1 in response to immobilization-induced atrophy of slow-twitch and fast-twitch muscles. The Journal of Physiological Sciences. 2011; 61(6):537. [DOI:10.1007/s12576-011-0175-6] [PMID]
- [26] Moradi Y, Zehsaz F, Nourazar MA. Concurrent exercise training and Murf-1 and Atrogin-1 gene expression in the vastus lateralis muscle of male Wistar rats. Apunts Sports Medicine. 2020; 55(205):21-7. [DOI:10.1016/j.apunsm.2020.02.001]
- [27] Cui X, Zhang Y, Wang Z, Yu J, Kong Z, Ruzic L. HIIT changes the expression of MuRF1 and MAFbx proteins and proteins involved in the MTOR pathway and autophagy in rat skeletal muscle. Experimental Physiology. 2019; 104:1505-17. [DOI:10.1113/ep087601]
- [28] Fujino H, Kohzuki H, Takeda I, Kiyooka T, Miyasaka T, Mohri S, et al. Regression of capillary network in atrophied soleus muscle induced by hindlimb unweighting. Journal of Applied Physiology. 2005; 98(4):1407-13. [DOI:10.1152/japplphysiol.00961.2004] [PMID]
- [29] Maruoka H, Tanaka K-i, Zenda M, Ogawa A, Kido S, Inoue K. Effect of exercise on muscle protein and mitochondrial function in mice model of skeletal muscle atrophy. International Journal of Biological Sciences. 2019; 7(2):19-25. [Link]
- [30] Ribeiro MBT, Guzzoni V, Hord JM, Lopes GN, de Cássia Marqueti R, de Andrade RV, et al. Resistance training regulates gene expression of molecules associated with intramyocellular lipids, glucose signaling and fiber size in old rats. Scientific Reports. 2017; 7(1):8593. [DOI:10.1038/s41598-017-09343-6] [PMID] [PMCID]
- [31] White Z, Terrill J, White RB, McMahon C, Sheard P, Grounds MD, et al. Voluntary resistance wheel exercise from mid-life prevents sarcopenia and increases markers of mitochondrial function and autophagy in muscles of old male and female C57BL/6J mice. Skeletal Muscle. 2016; 6(1):45. [DOI:10.1186/s13395-016-0117-3] [PMID] [PMCID]
- [32] Frost RA, Nystrom GJ, Jefferson LS, Lang CH. Hormone, cytokine, and nutritional regulation of sepsis-induced increases in atrogin-1 and MuRF1 in skeletal muscle. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2007; 292(2):E501-12. [DOI:10.1152/ajpendo.00359.2006] [PMID]
- [33] Liu H-W, Kao H-H, Wu C-H. Exercise training upregulates SIRT1 to attenuate inflammation and metabolic dysfunction in kidney and liver of diabetic db/db mice. Nutrition & Metabolism. 2019; 16:22. [DOI:10.1186/s12986-019-0349-4] [PMID] [PMCID]
- [34] Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, Picard A, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. Cell. 2004; 117(3):399-412. [DOI:10.1016/s0092-8674(04)00400-3] [PMID] [PMCID]
- [35] Van Der Heide LP, Hoekman MF, Smidt MP. The ins and outs of FoxO shuttling: Mechanisms of FoxO translocation and transcriptional regulation. Biochemical Journal. 2004; 380(2):297-309. [DOI:10.1042/BJ20040167] [PMID] [PMCID]
- [36] Senf SM, Dodd SL, Judge AR. FOXO signaling is required for disuse muscle atrophy and is directly regulated by Hsp70. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2010; 298(1):C38-45. [DOI:10.1152/ajpcell.00315.2009] [PMID] [PMCID]
- [37] Kadi F, Schjerling P, Andersen LL, Charifi N, Madsen JL, Christensen LR, et al. The effects of heavy resistance training and detraining on satellite cells in human skeletal muscles. The Journal of Physiology. 2004; 558(3):1005-12. [DOI:10.1113/jphysiol.2004.065904] [PMID] [PMCID]
- [38] Radak Z, Suzuki K, Posa A, Petrovsky Z, Koltai E, Boldogh I. The systemic role of SIRT1 in exercise mediated adaptation. Redox Biology. 2020; 35:101467. [DOI:10.1016/j.redox.2020.101467] [PMID] [PMCID]