

## تاثیر سریال زمانی تمرین مقاومتی بر بیان $TGF-\beta_1$ و هایپرتروفی عضلانی در رت های نر نژاد ویستار

سهیل جعفری ساردویی<sup>۱</sup>، دکتر روح ا... نیکویی<sup>۲</sup>، دکتر وحید شیبانی<sup>۳</sup>

### چکیده

**مقدمه و هدف:** هدف از پژوهش حاضر، بررسی پاسخ سریال زمانی  $TGF-\beta_1$  به تمرین مقاومتی در عضله اسکلتی رت های نر نژاد ویستار بود.

**مواد و روش ها:** تعداد ۳۲ رت در سن ۸ هفتگی به دو گروه تمرین مقاومتی ( $n=24$ ) و کنترل ( $n=24$ ) تقسیم شدند. گروه تجربی تمرین مقاومتی شامل حمل وزنه از نردبان را انجام دادند. تعداد ۸ راس رت از هر گروه در فواصل زمانی ۳، ۵، ۸ بعد از شروع تمرین تشریح و بیان  $TGF-\beta_1$  در عضله<sup>۴</sup> FHL و سطوح سرمی آن با روش ELISA اندازه گیری شد. تفاوت های درون گروهی با آزمون تحلیل واریانس یک طرفه تحلیل شدند.

**یافته ها:** سطوح سرمی  $TGF-\beta_1$  بعد از ۸ هفته انجام تمرین مقاومتی ( $P<0/05$ ) و بیان آن در عضله FHL بعد از ۵ و ۸ هفته انجام تمرین مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی دار داشت ( $P<0/05$ ). ارتباط معکوس معنی دار بین وزن نسبی عضله FHL (میلی گرم/گرم (وزن بدن)) و بیان  $TGF-\beta_1$  آن بعد از ۵ و ۸ هفته انجام تمرین مقاومتی وجود داشت ( $P<0/05$ ).  
**نتیجه گیری:** نتایج نشان داد که متعاقب تمرین مقاومتی، بیان  $TGF-\beta_1$  در عضله FHL کاهش می یابد که با افزایش وزن عضله همراه است. این عامل می تواند به عنوان یک فاکتور احتمالی در هایپرتروفی عضلانی ناشی از تمرین مطرح شود.

**واژگان کلیدی:**  $TGF-\beta_1$ ، تمرین مقاومتی، هایپرتروفی عضلانی

۱. کارشناس ارشد دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، کرمان، ایران

۲. استادیار دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، کرمان، ایران (نویسنده مسئول)

۳. استاد پژوهشکده نورو فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، کرمان، ایران

**مقدمه :**

هایپرتروفی عضلانی تحت تاثیر فاکتور های فیزیولوژیکی ومسیرهای سیگنالینگ مختلف سلولی است. در سال‌های اخیر تلاش زیادی برای روشن شدن مکانیزم های سلولی ومولکولی هایپرتروفی وآتروفی عضلانی (۱)، ناشی از تمرین مقاومتی صورت گرفته و عواملی همچون سلول های ماهواره ای<sup>۱</sup>، IGF-I<sup>۲</sup>، TGF- $\beta_1$  به عنوان عوامل در گیر معرفی شده اند (۳،۲). سلول های ماهواره ای، سلول های بنیادی وابسته به عضلات هستند که در پاسخ به تمرین مقاومتی باعث افزایش نسبت DNA به حجم سیتوپلاسم و بالا رفتن سنتز پروتئین در تارهای موجود می شود. یکی از عوامل افزایش سلول های ماهواره ای IGF- I است که توسط کبد و عضله اسکلتی ترشح و خود شامل دو نوع است : نوع یک باعث تولید وتکثیر سلول های ماهواره ای می شودو نوع دو مسئول گسترش سلول های ماهواره ای در پاسخ به فعالیت ورزشی است (۵،۴،۳).

از جمله عوامل تاثیر گذار دیگر بر هایپر تروفی عضلانی TGF- $\beta_1$  است. پروتئین TGF- $\beta_1$  یکی از سایتوکاین های مهم است که در تنظیم رشد سلول (۲)، تمایز سلولی (۶)، تشکیل ماتریس خارج سلولی (۷)، تنظیم پاسخ های ایمنی پیشرفته وگسترش سرطان ایفای نقش می کند (۴،۲،۸). TGF- $\beta_1$  از انواع سلول های بدن شامل سلول های تک هسته ای خون و لنفوسیت های T وماکروفاژها ترشح می شوند. ایزوفرم های ۱،۲،۳ این سایتوکاین در تنظیم تشکیل ماده زمینه بین سلولی وتنظیم تقسیم سلولی (هم مثبت وهم منفی) حائز اهمیت می باشد (۴،۲،۹). فاکتورهای تشکیل دهنده خانواده TGF- $\beta_1$  اثرات مهاری وتحریکی بر هایپرتروفی عضلانی اعمال می کنند به عنوان مثال، خود TGF- $\beta_1$  نقش مهاری بر روی رشد سلولی دارد یا میوستاتین<sup>۳</sup> که اصولاً در سلول های عضله اسکلتی تولید می شود مانع از رشد وتمايز سلول های عضلانی می شود (۵، ۱۰). در تحقیقات دیگر که با هدف تعیین نقش سیگنالینگ TGF- $\beta_1$  و میوستاتین در عضله اسکلتی انجام گردیده است، نشان داده شد که TGF- $\beta_1$  و میوستاتین در عضله اسکلتی باعث مهار رشد سلولی می شود و تکثیر سلول های ماهواره ای را تعدیل می کند (۵). همچنین کاهش در بیان TGF- $\beta_1$  در عضله اسکلتی با افزایش سن موش های نوزاد مشاهده گردیده که با کاهش میزان سنتز پروتئین در عضله همراه بوده است (۱۱).

بیان TGF- $\beta_1$  تحت کنترل فاکتورهای مختلفی از قبیل فولیستاتین و میوستاتین می باشد این در حالیست که در مطالعات اخیر از تمرین نیز به عنوان عامل اثر گذار بر TGF- $\beta_1$  نام برده شده است (۱۲،۴). در تحقیقی که بر روی ۱۴ مرد جوان انجام شده است با افزایش شدت تمرین استقامتی سطوح سرمی TGF- $\beta_1$  به میزان دو برابر حالت استراحتی افزایش یافته است (۱۲). هم چنین در تحقیق دیگر که در آن اثر حاد وطولانی مدت تمرین استقامتی بر بیان TGF- $\beta_1$  در عضله اسکلتی و قلبی رت ها بررسی شده است انجام تمرین طولانی مدت باعث افزایش قابل توجهی در TGF- $\beta_1$  mRNA گردیده اما سطح پروتئین TGF- $\beta_1$  کاهش داشته است (۱۳).

علیرغم تحقیقات انجام شده در زمینه تاثیر تمرین بر پاسخ سطوح سرمی TGF- $\beta_1$ ، عمل و نقوش فیزیولوژیک TGF- $\beta_1$  در عضله اسکلتی هنوز ناشناخته است. با توجه به اینکه TGF- $\beta_1$  به عنوان یک فاکتور ضد رشدی در عضله اسکلتی مد نظر است، لذا این احتمال وجود دارد که بخشی از هایپرتروفی ایجاد شده در اثر تمرین مقاومتی به واسطه تغییرات مربوط به این متغیر در عضله اسکلتی واسطه گری شود، با این حال این

1. Satellite cell

2. Insulin-like Growth factor-I

3. myostatin



### نحوه استخراج بافت و سرم :

۷۲ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین در هر وهله زمانی، رت ها با تزریق درون صفاقی کتامین ۹۰mg/kg و زایلازین ۱۰ mg/kg بیهوش و عضله FHL بلافاصله استخراج، در نیتروژن مایع منجمد و برای تجزیه و تحلیل بعدی در دمای ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شد. نمونه خونی مستقیماً از قلب جمع آوری و جدا سازی سرم با سانتریفیوژ در ۳۰۰۰g ، ۴<sup>۰</sup> ، ۱۵ min انجام شد.

### نحوه هموژن کردن بافت و اندازه گیری TGF- $\beta_1$ :

حدود ۱۰۰ میلی گرم از بافت عضلانی FHL به روش هاون کوبی در نیتروژن مایع پودر و به نسبت ۱ به ۵ در بافر لیزکننده RIPA شامل (۱۰٪ Np40 ، pH7.4 ، ۱ mM Tris-Hcl ، ۱ mM EDTA ، ۱۰۰ mM Nacl ، ۱۰۰ mM Nadeoxypholat ، ۴۰ Hcl) هموژن شد. هموژن حاصله در دمای ۰ درجه به مدت ۱۵ دقیقه رها گردید. سپس محلول هموژن در دمای ۴<sup>۰</sup> ، RPM ۱۴۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ، سوپرناتانت برداشته و به عنوان نمونه جهت تعیین بیان TGF- $\beta_1$  استفاده شد. غلظت پروتئین نمونه های حاصله بوسیله روش Brad ford و با استفاده از BSA به عنوان استاندارد انجام گرفت. غلظت TGF- $\beta_1$  در سرم و بیان آن در عضله FHL به روش ELISA و با استفاده از کیت ( cat num: ab119558, abcam ,USA ) TGF- $\beta_1$  Rat ELISA Kit و طبق دستور العمل کارخانه سازنده کیت انجام گردید. جهت فعال سازی TGF- $\beta_1$  نمونه ها در ابتدای کار در محلول اسید کلریدریک به مدت ۱ ساعت انکوبه شدند. حساسیت کیت در اندازه گیری ۸ pg/ml بود. ضریب تغییرات intra assay ، inter assay به ترتیب ۷/۸ و ۴/۲ درصد بود. در سنجش نمونه های عضلانی ، جهت یکسان سازی میزان پروتئین لود شده در هر چاهک، غلظت TGF- $\beta_1$  بدست آمده از هر نمونه بر غلظت پروتئین کل که از برادفورد نمونه ها بدست آمده بود تقسیم و مقادیر TGF- $\beta_1$  به صورت (پروتئین کل) / pg / mg برای بافت عضله گزارش گردید.

### روش تجزیه و تحلیل داده ها :

داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده اند. جهت تعیین نرمال بودن دادهها از آزمون Shapiro-wilk استفاده و همگنی واریانس گروهها با آزمون Leven سنجیده شد. به منظور بررسی تفاوت ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی داری در تمامی مقایسات برابر  $\alpha = 0/05$  در نظر گرفته شد.

### یافته ها

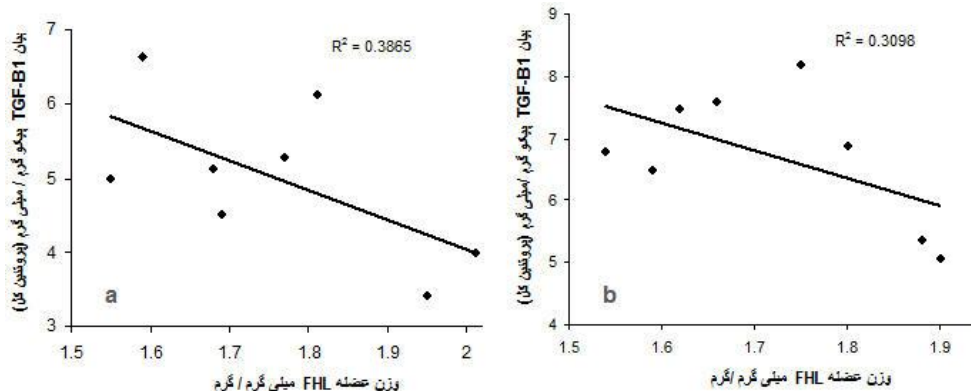
مقادیر سرمی و بیان TGF- $\beta_1$  در عضله FHL و وزن نسبی عضله در گروه های تحقیق در جدول ۲ گزارش شده است. سطوح سرمی TGF- $\beta_1$  بعد از ۳ هفته تمرین مقاومتی به  $10/5 \pm 9/1$  ، بعد از ۵ هفته به  $10/2 \pm 9/1$  و در پایان ۸ هفته به  $12/1 \pm 8/8$  (نانوگرم / میلی لیتر) رسید. سطوح سرمی TGF- $\beta_1$  بعد از هشت هفته تمرین مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل موازی خود کاهش معنی دار داشت ( $P < 0/05$ ).

**جدول ۲. مقادیر سرمی و بیان TGF-β1 در عضله FHL و وزن نسبی عضله در گروه های تحقیق**

متغیر	گروه	۳ هفته ای (n = ۸)	۵ هفته ای (n = ۸)	۸ هفته ای (n = ۸)
غلظت سرمی TGF-B1 (نانو گرم/ میلی لیتر)	کنترل	۱۰۷ ± ۱۲/۶	۱۰۲ ± ۹/۴	۱۰۵ ± ۱۲/۱
	تمرین	۹۸/۱ ± ۱۰/۵	۹۰/۱ ± ۱۰/۲	۸۶/۸ ± ۱۲/۱*
بیان TGF-B1 در عضله FHL (پیکو گرم/ میلی گرم (پروتئین کل))	کنترل	۱۲/۰۹ ± ۳/۳۹	۱۳/۴۷ ± ۲/۱۴	۱۳/۲۲ ± ۲/۵۷
	تمرین	۱۰/۶۳ ± ۲/۴۸	۶/۷۳ ± ۱/۰۷*	۵ ± ۱/۰۵**
وزن عضله FHL (میلی گرم/ گرم)	کنترل	۱/۵ ± ۰/۱۴	۱/۴۹ ± ۰/۱۳	۱/۴۷ ± ۰/۱۴
	تمرین	۱/۶۳ ± ۰/۱۱	۱/۷۱ ± ۰/۱۳*	۱/۷۵ ± ۰/۱۶*

\* اختلاف معنی دار با گروه کنترل ( $P < ۰/۰۵$ )، \*\* ( $P < ۰/۰۵$ )، داده ها میانگین ± انحراف معیار هستند.

غلظت TGF-β1 در عضله FHL بعد از ۳ هفته تمرین مقاومتی  $۱۰/۶۳ ± ۲/۴$ ، بعد از ۵ هفته  $۹/۰۷ ± ۱/۰۷$  و در پایان ۸ هفته  $۸/۶۸ ± ۱/۰۵$  (پیکوگرم/ میلی گرم (پروتئین کل)) بود. غلظت TGF-β1 در عضله FHL بعد از پنج و هشت هفته تمرین مقاومتی در مقایسه با گروه کنترل موازی با خود کاهش معنی دار داشت ( $P < ۰/۰۵$ ). وزن عضله FHL به عنوان نمادی از هایپرتروفی عضلانی در نظر گرفته شد. جهت حذف اثر مداخله ای فاکتور وزن در مقایسات بین گروهی ابتدا وزن عضله بر وزن بدن تقسیم و در تمامی مقایسات بین گروهی از مقادیر تعدیل شده وزن عضله FHL استفاده شد. وزن نسبی عضله FHL بعد از ۳ هفته تمرین مقاومتی  $۱/۶۳ ± ۰/۱۱$ ، بعد از ۵ هفته  $۱/۷۱ ± ۰/۱۳$  و در پایان ۸ هفته  $۱/۷۵ ± ۰/۱۶$  (میلی گرم/گرم (وزن بدن)) بود. وزن نسبی عضله FHL بعد از پنج و هشت هفته تمرین مقاومتی درمقایسه با گروه کنترل افزایش معنی دار داشت ( $P < ۰/۰۵$ ).



نمودار ۱: ارتباط بین بیان TGF-β1 در عضله FHL و وزن نسبی عضله بعد از انجام ۵ (a) و ۸ (b) هفته تمرین مقاومتی

ارتباط منفی معنی داری بین بیان  $TGF-\beta_1$  در عضله FHL و وزن نسبی عضله در گروه ۵ هفته ای ( $r = -0/55$  و  $P < 0/05$ ) و هم چنین گروه ۸ هفته ای ( $r = -0/62$  و  $P < 0/05$ ). مقدار ۳۰ و ۳۸ درصد از تغییرات وزن عضله FHL به ترتیب در گروه‌های تمرینی ۵ و ۸ هفته ای بوسیله تغییرات  $TGF-\beta_1$  در عضله FHL قابل پیش بینی بود (نمودار ۱).

### بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر تغییرات سریال زمانی سطوح سرمی  $TGF-\beta_1$  و بیان آن در عضله FHL در پاسخ به تمرین مقاومتی مورد بررسی قرار گرفت. مهم ترین یافته تحقیق این بود که متعاقب تمرین مقاومتی کاهش وابسته به زمان در بیان  $TGF-\beta_1$  در عضله اسکلتی اتفاق می افتد که با افزایش وزن عضله همراه است. این عامل می تواند به عنوان یک فاکتور احتمالی در هایپرتروفی ناشی از تمرین مقاومتی مطرح شود.

در مطالعه حاضر از جابه جا کردن وزنه بر روی نردبان به عنوان تمرین مقاومتی استفاده گردید (۱۴، ۱۵). استفاده از این روش، روشی مرسوم جهت اعمال تمرین مقاومتی در رت محسوب می شود و در مطالعات پیش نیز به کرات استفاده شده است (۱۶، ۱۷، ۱۵، ۱۴). سازگاری های منحصر به فرد تمرین مقاومتی که شامل افزایش قدرت و هایپرتروفی عضلانی هستند در اثر اعمال این تمرین در تحقیق حاضر مشهود بود. در پایان ۸ هفته رت‌های تجربی قادر به حمل وزنه ۱۸۰ درصدی وزن بدن بودند که بیانگر افزایش قدرت در این گروه می باشد. هم چنین وزن نسبی عضله FHL در اثر اعمال تمرین مقاومتی افزایش چشمگیر داشت که می تواند نمادی از وقوع هایپرتروفی عضلانی در این تحقیق باشد. مجموع این نتایج حاکی از آن است که تمرین مقاومتی در تحقیق حاضر به درستی اعمال گردیده است.

در مطالعه حاضر برای اولین بار پاسخ سریال زمانی بیان  $TGF-\beta_1$  در عضله FHL به تمرین مقاومتی بررسی شد. نتایج تحقیق حاکی از کاهش معنی دار  $TGF-\beta_1$  در عضله FHL در گروه تمرینی ۵ و ۸ هفته ای نسبت به گروه کنترل بود. اطلاعات بسیار محدودی در مورد اثر تمرین بر بیان  $TGF-\beta_1$  در عضله اسکلتی و نقوش فیزیولوژیک آن وجود دارد. در معدود مطالعات انجام شده بیان  $TGF-\beta_1$  در عضله نعلی بلافاصله و ۲ ساعت بعد از انجام تمرین استقامتی تغییری نداشته در حالیکه بیان ژن آن در عضله افزایش معنی دار داشته است (۱۲، ۱۳). در تحقیق حاضر به دنبال اعمال تمرین مقاومتی بعد از گذشت ۵ هفته بیان  $TGF-\beta_1$  در عضله کاهش معنی دار داشت. بیان  $TGF-\beta_1$  در عضله تحت تاثیر فاکتور های مختلفی است. مطالعات پیش نشان داده اند که وضعیت آنتی اکسیدانی عضله بر بیان  $TGF-\beta_1$  اثر گذار است (۱۲، ۱۳). به عنوان مثال سزارکو وهمکارانش نشان دادند که افزایش استرس اکسیداتیو از طریق افزایش بیان NADPH اکسیداز و کاهش فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز، بیان  $TGF-\beta_1$  را افزایش می دهد (۱۳). در واقع  $TGF-\beta_1$  سایتوکاینی است که خاصیت آنتی اکسیدانی دارد و در پاسخ به التهاب عضله افزایش می یابد. انجام تمرینات مقاومتی در دراز مدت قدرت آنتی اکسیدان عضله را افزایش می دهد (۱۲). وقوع این سازگاری تمرینی می تواند منجر به کاهش محتوی mRNA ژن  $TGF-\beta_1$  و متعاقب آن بیان پروتئین این فاکتور پس از یک دوره تمرین گردد (۱۳). کاهش مشاهده در بیان  $TGF-\beta_1$  عضله وابسته به زمان بود بطوریکه با گذشت زمان نمود بیشتری داشت و با افزایش وزن نسبی عضله ارتباط معنی دار داشت.  $TGF-\beta_1$  به همراه مایوستاتین نقش مهمی در تقسیم و رشد

سلول اعمال می کند (۶). مسیر سیگنالینگ TGF- $\beta_1$  با تحریکات Smad ۲/۳ آغاز می شود و در نهایت تحت تاثیر Smad ۴ توسط گیرنده های سرین - ترئونین کیناز متصل به غشای سلولی فسفریله و فعال می شود (۱۸، ۱۹، ۲۰). این پروتئین به صورت ترکیبات همسان (Homomeric) یا غیر همسان (Heteromeric) با دیگر اعضای خانواده Smad وارد هسته شده و فرایند منع تمایز سلولی و مهار رشد سلولی را انجام می دهند (۶، ۱۸، ۲۱). هدف عمده Smad ۴ / TGF- $\beta_1$  منع فرایند تکثیر و رشد سلولی است (۱۸، ۲۲). لذا کاهش در بیان TGF- $\beta_1$  در اثر انجام تمرین مقاومتی می تواند اثر مهاری این مسیر را تعدیل و به هایپرتروفی عضلانی بینجامد. متأسفانه روش تحقیق حاضر به گونه ای نیست که بتوان راجع به این عامل اظهار نظر قطعی کرد و انجام تحقیقات دیگر با کنترل همزمان این چند فاکتور به محققان بعدی پیشنهاد می شود. همچنین کاهش مشاهده شده در بیان TGF- $\beta_1$  در تحقیق حاضر به دنبال اعمال تمرین مقاومتی، با در نظر گرفتن نقش این فاکتور در میوزن و فیبروز عضلانی از اهمیت خاصی برخوردار است. TGF- $\beta_1$  می تواند بواسطه تخریب MyoD و کاهش بیان میوژن در سلولهای اقماری فرایند میوزن را کاهش دهد (۷، ۶). به علاوه TGF- $\beta_1$  می تواند بیان miR-24 را که فاکتور افزایش دهنده میوزن است را مهار و مانع از رشد عضلانی شود (۷، ۶). در نقطه مقابل، افزایش بیش از حد TGF- $\beta_1$  منجر به فیبروز عضلانی می شود که عملکرد عضلانی را دچار اختلال می کند. انجام تمرینات مقاومتی مستلزم عملکرد بهینه عضلانی است که با توده عضله در ارتباط مثبت و با بافت فیبروزی عضله ارتباط منفی دارد. از این منظر سطوح افزایش یافته TGF- $\beta_1$  در عضله فاکتوری منفی به شمار می رود. سلول ها و بافتها در بدن تابع شرایط محیطی خود هستند و لذا به نظر می رسد که با انجام تمرینات مقاومتی، سلولهای عضله در پاسخ به بار دریافتی و در جهت تطابق با تمرین اعمال شده با کاهش بیان TGF- $\beta_1$  به تمرین پاسخ گو باشند.

همچنین در این مطالعه پاسخ سریال زمانی سطوح سرمی TGF- $\beta_1$  به تمرین مقاومتی بررسی شد. نتایج تحقیق حاکی از کاهش معنی دار سطوح سرمی TGF- $\beta_1$  بعد از ۸ هفته تمرین مقاومتی بود. اطلاعات بسیار محدودی در مورد اثر تمرین مقاومتی بر سطوح سرمی وجود دارد. همراستا با نتایج تحقیق حاضر، در مطالعه هرینگ و همکاران افزایش معنی دار، در سطوح سرمی TGF- $\beta_1$  در هفته دوم مشاهده شد اما با ادامه یافتن تمرین استقامتی در انتهای هفته های سوم و چهارم کاهش این فاکتور نسبت به سطح پایه اتفاق افتاد (۲۳). کشش و انقباض عضلانی در حین تمرین مقاومتی به فعال سازی تعداد زیادی از سلولها از جمله میوسیت های عضله اسکلتی، فیبروبلاستهای بین بافتی، سلول های صاف عروق، ماکروفاژها، لنفوسیت های T و سلولهای آندوتلیال می شود که نتیجه غایی آن رهایش TGF- $\beta_1$  به فضای بین بافتی و گردش خون است (۱۲). مهمترین عوامل تعیین کننده سطوح سرمی TGF- $\beta_1$ ، ماکروفاژها و سلول های تک هسته ای خون از قبیل لنفوسیت ها هستند (۸). این ارگان ها در پاسخ به التهاب TGF- $\beta_1$  را ترشح و به درون جریان خون آزاد می کنند. بهبود در قدرت آنتی اکسیدانی بدن متعاقب تمرین مقاومتی می تواند رهایش TGF- $\beta_1$  از این ارگان ها را کاهش و به تعدیل سطوح سرمی TGF- $\beta_1$  کمک نماید. هم چنین، بیان کاهش یافته TGF- $\beta_1$  در عضله اسکلتی متعاقب تمرین که در تحقیق حاضر مشاهده شد نیز می تواند به عنوان یک عامل احتمالی دیگر مطرح باشد. اینکه آیا عضله اسکلتی می تواند آزاد سازی خالص TGF- $\beta_1$  به درون جریان خون را داشته باشد مشخص نیست و، به دلیل اینکه در تحقیق حاضر پاسخ عضلانی و سرمی TGF- $\beta_1$  دقیقاً با یکدیگر هم راستا نبود، این عامل بایستی با

احتیاط بیشتری مد نظر قرار گیرد. مهمترین و محتمل ترین دلیل کاهش سطوح سرمی  $TGF-\beta_1$  تغییرات هورمون تستوسترون خون می باشد. در تحقیقی که توسط ملیسا وهمکاران در سال ۲۰۱۲ انجام گرفت نشان داده شد که تستوسترون باعث کاهش بیان  $TGF-\beta_1$  در سلول های ماهواره ای و به دنبال آن باعث کاهش سطوح سرمی آن می گردد (۲۴). افزایش در سطوح تستوسترون خون جزء لاینفک تمرینات مقاومتی است (۲۵،۲۶)، که می تواند اثر مهاری این هورمون بر بیان  $TGF-\beta_1$  را افزایش و منجر به کاهش سطوح سرمی آن شود.

بطور خلاصه، نتایج تحقیق حاضر برای اولین بار نشان داد که متعاقب تمرین مقاومتی کاهش وابسته به زمان در بیان  $TGF-\beta_1$  در عضله اسکلتی اتفاق می افتد که با افزایش وزن عضله همراه است. این عامل می تواند به عنوان یک عامل احتمالی در هایپرتروفی ناشی از تمرین مقاومتی مطرح شود. هم چنین از دیدگاه کاربردی، بر اساس نتایج تحقیق حاضر و با در نظر گرفتن پاسخ  $TGF-\beta_1$ ، بهترین طول دوره اعمال تمرین هایپرتروفی بیشتر از ۵ هفته گزارش می شود. هر چند که هایپرتروفی ماحصلی از تاثیر عوامل بسیار زیادی است که این فاکتور ها نیز باید در کنار تفسیر این نتیجه مد نظر قرار بگیرند.

### References:

1. Glass, D.J. (2003) . Signaling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy . *Nat Cell Biol*, 5:87-90.
2. Clark, D.A. , Coker, R.( 1998). Transforming growth factor-beta ( $TGF-\beta$ ). *Int J Biochem Cell Biol*, 30:293-298.
3. Sukho, L.( 2003). Insulin- like growth factor-1 induces skeletal muscle hypertrophy. *journal of Exercise science and fitness*, 1: 47-53
4. Alireza, K. , Mohammad, M. , Shaghayegh, H. , Hamid, R. , Zahra, K. , and Mahdi, K. . (2012). Effeect of eight weeks of resistance training on some signaling factors effecting on the satellite cell in wistar rats. *journal of Isfahan medical school*, 207: 1500-1511.
5. LeRoith, D.( 1991). *Insulin-like Growth Factors:Molecular and Cellular Aspects*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991
6. Kollias, H.D. , McDermott, J.C. (2008 ). Transforming growth factor-b and myostatin signaling in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 104: 579-587.
7. Burks, T.N. , Cohn, R.D. ( 2011). Role of TGF-B signaling inherited and acquired myopathies. *skeletal muscle*, 1:19
8. Korpai, M. , Kang, Y. (2010) .Targeting the transforming growth factor- beta signaling pathway in metastatic cancer. *Eur j cancer*, 46: 1232 -1240
9. Gorelik, L. , Flavell, R.A . (2002) . Transforming growth factor-beta in T- cell biology. *Nat Rev Immunol* 2: 46-53.
10. Zhu, J. , Li, Y. , Shen, W. , Qiao, C. , Ambrosio, F. , Lavasani, M. and et al. (2007). Relative between transforming growth factor -beta1, myostatin and decorin implication for skeletal musle fibrosis. *j Boil Chem*, 25852-25863.
11. Suryawan, A. , Frank, J.W. , Nguyen, H.V. , Davis, T.A . (2006). Expression of the tgf-B family of ligands is developmentally regulated in skeletal muscle of neonatal rats. *pediatric research*, 59:175-9.
12. Czarkowska-Paczek, B. , Bartlomiejczyk, I. , Przybylski, J. (2006). The serum levels of growth factors :PDGF,TGF-B,VEGF,are in creased after sternous physical exercise. *journal of physiology and pharmacology*, 57:189-197.
13. Czarkowska-Paczek, B. , Zendzian-Piotrowska, M. , Bartlomiejczyk, I. , Przybylski, J. , Gorski, J. (2009). The effect of acute and prolonged endurance exercise on



- transforming growth factor -beta one generation rat skeletal and heart muscle. *Journal of physiology and pharmacology*, 60:157-162.
14. Lipari, E.F. , Lipari, D. , Valentino, B.( 2010). Modifi cations of atrial natriuretic peptide and vasopressin peptides in the rat hypothalamicsupraoptic nucleus during resistance training. *Ital J Anat Embryol*, 115: 211-217.
  15. Sukho, L. ,Roger, P. ( 2003). Resistance training induces muscle-specific changes in muscle mass and function in rat. *JEPonline Issn*, 6:80-87
  16. Maria, F. C. , Uliana, S. S. , Mateus, M. D. , Rafael, D. , Gilberto, E. S. , Luciane M. T. and et al. (2013) Effects of ovariectomy and resistance training on oxidative stress markers in the rat liver. *Clinics (Sao Paulo)*, 68(9): 1247–1254.
  17. Ghaderi, M. ,Molanouri, M. ,Mahdavi, M. ,Atashak, S. , Baghersad, L. ( 2012). The effect of resistance exercise training on calcineurin signaling expression in skeletal muscle of diabetic rats. *European Journal of Experimental Biology*, 2:1119-1123.
  18. Moustakas, A. , Souchelnytskyi, S. , Heldin, C.H.( 2001). Smad regulation in TGF-beta signal transduction. *J Cell Sci*; 114: 4359-4369.
  19. Wrana, J.L. (1998). TGF- $\beta$  receptors and signaling mechanisms. *Miner Electrolyte Metab*, 24:120-130.
  20. Derynck, R. , Zhang, Y. , Feng, X.H.( 1998). smads: Transcriptional activators of TGF-beta responses. *Cell* 95: 737- 740.
  21. Glass, D.J. (2010). Signaling pathways perturbing muscle mass . *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 13:225–229
  22. Braga, M. , Bhasin, S. , Jasuja, R. , Pervin, S. , Singh, R. ( 2012) . Testosterone inhibits transforming growth factor- $\beta$  signaling during myogenic differentiation and proliferation of mouse satellite cells: Potential role of follistatin in mediating testosterone action. *Mol Cell Endocrinol* March , 350: 39–52.
  23. Hering, S. , Jost, C. , Schulz, H. , Hellmich, B. , Schatz, H. , Pfeiffer, H. ( 2002) .Circulating transforming growth factor beta1 (TGF beta1) is elevated by extensive exercise. *Eur J Appl Physiol*; 86:406-410.
  24. Schuster, N. , Krieglstein, K.( 2002). Mechanisms of TGF-beta-mediated apoptosis. *Cell Tissue Res*, 307: 1-14.
  25. Craig, B.W. , Brown, R. , Everhart, J. ( 1989). Effects of progressive resistance training on growth hormone and testosterone levels in young and elderly subjects. *Mech Ageing Dev*, 49:159-169.
  26. Cynthia, D. C. , Leandro, B. A. , Oduvaldo, C. M. (2012). Effects of Nandrolone Decanoate and Resistance Exercise on Skeletal Muscle in Adult Male Rats. *Int. J. Morphol*, 30:613-620.