

اثر تمرین مقاومتی بر سطوح سرمی مایوستاتین و FGF-2 پلاسمایی در موش‌های نر ویستار

زهرا خدیوی بروجنی^{۱*}، حمید رجبی^۲، سیدمحمد مرندی^۳، شقایق حق‌جو^۴، علیرضا خدیوی بروجنی^۵، ابراهیم نوریان^۶

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه خوارزمی

۳. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان

۴. استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۵. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۷/۸

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۴/۶

چکیده

هدف از تحقیق حاضر تعیین اثر هشت‌هفته تمرین مقاومتی بر میزان مایوستاتین و FGF-2 سرمی در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار است؛ به همین منظور، تعداد ۲۰ سر موش صحرایی نر بالغ ۲۵۰-۱۵۰ گرمی به صورت تصادفی به دو گروه شاهد و تمرین مقاومتی تقسیم شد. گروه تمرین مقاومتی به مدت هشت‌هفته و هفته‌ای پنج جلسه روی نردبان مخصوص به ارتفاع یک‌متر و ۲۶ پله با حمل یک‌وزنه به میزان ۳۰ درصد وزن بدن خود که به دم آن‌ها بسته می‌شد، تمرینات خود را آغاز نمود و این میزان به صورت فزاینده در هفته آخر به ۲۰۰ درصد وزن بدن حیوانات رسید. تمرینات هر جلسه شامل سه نوبت چهار تکراری با سه دقیقه استراحت میان نوبت‌ها بود. پس از پایان هفته آخر خونگیری از چشم موش‌ها به عمل آمد و اندازه‌گیری مایوستاتین، TGF- β 1 و FGF-2 هر سه گروه با کیت مربوطه به روش الایزا انجام شد. در پایان مطالعه، سطح سرمی مایوستاتین در گروه تمرین مقاومتی کاهش یافت (در گروه تمرین مقاومتی ۷۱/۸۲±۱۹/۶۲ و در گروه شاهد ۱۰۵/۸۶±۱۷/۴۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود (p=۰/۰۰۱)). در حالی که سطح سرمی FGF-2 در گروه تمرین مقاومتی به طور معناداری (p=۰/۰۴۸) افزایش یافت (در گروه تمرین مقاومتی ۱۰۲/۴۶±۱۱/۱۳۵ و در گروه شاهد ۸۶/۹۶±۱۲/۶۰۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود). همچنین سطح سرمی TGF- β 1 در بین گروه مقاومتی ۱۵۳/۴۸±۵۴/۰۹ و شاهد ۱۶۰/۶۲±۳۲/۸۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود و تفاوت معنی‌داری در دو گروه دیده نشد (p=۰/۷۲۵). این پژوهش نشان می‌دهد که هشت‌هفته تمرین مقاومتی موجب کاهش سطوح سرمی مایوستاتین و افزایش سطوح سرمی FGF-2 می‌گردد. این دو فاکتور از عوامل فعال‌سازی یا غیرفعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای (سلول‌های بنیادی سلول عضلانی و کنترل‌کننده هایپر تروفی) است. این در حالی است که عوامل عصبی-عضلانی در هشت‌هفته اول تمرین مقاومتی بیش‌ترین مشارکت را در افزایش قدرت دارد، اما سیگنال‌های تاثیرگذار روی سلول‌های ماهواره‌ای در هشت‌هفته اول تمرین مقاومتی تغییر معنی‌داری نمی‌کنند.

کلیدواژه‌ها: تمرین مقاومتی، فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده بتا (TGF- β 1)، عامل رشد فیبروبلاستی (FGF-2)، مایوستاتین، سلول‌های ماهواره‌ای.

Effect of resistance training on plasma FGF-2 and Myostatin level in male Wistar rats

Khadiji Burojny, Z¹., Rajabi, H²., Marandi, M³., Haghjoo, Sh⁴., Khadiji Burojny, A.R⁵., Noorian, E⁴.

1. Master of Science, Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences Kharazmi University, Iran
2. Associate Professor, Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences Kharazmi University, Iran
3. Associate Professor, Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences Isfahan University, Iran
4. Assistant Professor, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
5. Master of Science, Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences Isfahan University, Iran

Abstract

The purpose of present study was to determine the effect of 8 weeks of resistance training on serumic myostatin, and Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2) level in male Wistar rats. 20 adult male wistar rats (150-250gr) were randomly divided into 2 groups [control group; n=10 (C), resistance training; n=10 (R)]. Resistance training was conducted for 8 weeks (5 session/week) on a special 1 meter height ladder (divided by 26 stairs) with loading of 30% of body weight (suspended from the tail) in the first week and increased to 200% of body weight in the last week. Training includes 3 sets of 4 reps with 3 minutes rest between sets. At the end of last week blood samples were taken from the rats and myostatin, TGF- β 1 and FGF-2 was measured in three groups with the ELISA kit. At the end of the study, the plasma levels of the myostatin decreased [71/82±19/62 mg/dl (R) ver. 105/86±17/49 mg/dl(C). (p=0/001)], but the level of FGF-2 increased significantly in resistance training group [102/46±11/135mg/dl (R) ver. 86/96±12/606 mg/dl (C) (p=0/048)]. In contrast, the serum level of TGF- β was not statistically different between the two groups [153/48±54/09 mg/dl (R).160/62±32/85 mg/dl (C). (p=0/725)]. This study shows that 8 weeks of resistance training reduces serum levels myostatin and increased serum levels of FGF-2. These two factors cause activation or non-

*. Parsa913@gmail.com

activation of satellite cells (Muscle stem cells that control muscle hypertrophy). However the nerve - muscle agents in the first 8 weeks of resistance training have the maximum participation on strength increases, but in this research we see affect the signals of satellite cells in the first 8 weeks of resistance training can change significantly. Also, although serum levels of TGF- β 1 in the exercise group was significantly different from the control group, but the overall value of the exercise group had slightly reduced.

Keywords: Resistance Training, Transforming Growth Factor- β 1 (TGF- β 1), Fibroblast Growth Factor-2 (FGF-2), Myostatin, Satellite Cell.

مقدمه

تغییر در توده عضله منعکس کننده عدم تعادل میان سنتز و تجزیه پروتئین است (۱)؛ این تغییرات به نوع فعالیت ورزشی بستگی دارد، به گونه‌ای که با انجام ورزش‌های مقاومتی سنگین، سنتز پروتئین افزایش خواهد یافت. این موضوع موجب حجیم شدن تارچه‌های عضلانی می‌شود که به آن هایپرتروفی می‌گویند (۲)؛ البته، شایان ذکر است که عوامل عصبی - عضلانی در هشت هفته اول تمرین مقاومتی بیش‌ترین مشارکت را در افزایش قدرت دارد. در حالی که، هایپرتروفی در هفته‌های اولیه شروع تمرین مشارکت کمی دارد اما به تدریج بعد از هشت هفته این مشارکت افزایش می‌یابد و پس از ۱۰ هفته تمرین نقش عمده‌ای را در افزایش قدرت ایفا می‌کند (۳). سلول‌های ماهواره‌ای^۱ که سلول‌های بنیادی سلول عضلانی و کنترل‌کننده هایپرتروفی است، به شدت به وسیله عوامل خارجی تنظیم می‌شود (۱)؛ به همین دلیل، شناسایی این عوامل یا همان سیگنال‌ها و شناخت چگونگی عملکرد آن‌ها راه‌های جدیدی را به منظور توسعه برنامه‌های درمانی و ورزشی باز خواهد کرد. در سال‌های اخیر تلاش زیادی برای روشن شدن ساز و کارهای سلولی و مولکولی هایپرتروفی و آتروفی عضلانی صورت گرفته است. سلول‌های ماهواره‌ای، سلول‌های بنیادی وابسته به عضلات است که در غشای پایه^۲ و سارکولما قرار دارد و به نظر می‌رسد به فشار عضلانی حاصل از فعالیت بدنی به‌ویژه فعالیت ورزشی مقاومتی پاسخ می‌دهد (۴، ۵). تمرین مقاومتی موجب افزایش تعداد سلول‌های ماهواره‌ای، و از طریق پیوند سلول‌های ماهواره‌ای به تارهای موجود موجب افزایش نسبت DNA به حجم سیتوپلاسم و بالارفتن سنتز پروتئین در تارهای موجود می‌شود. این شواهد نشان می‌دهد که سلول‌های ماهواره‌ای شدیداً به وسیله عوامل خارجی تنظیم می‌شود که از جمله سیگنال‌های تأثیرگذار عامل رشد فیبروبلاستی (FGF)^۳، فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا (TGF- β 1)^۴ و مایوستاتین^۵ است (بتزینگر، ۲۰۱۰) (۵). خانواده ژن عامل رشد فیبروبلاستی (FGF) از نظر ساختاری تقریباً ۲۴ عضو خویشاوند دارد. این ژن‌ها از طریق تغییر در پیرایش RNA خود یا رمزهای آغازین، قادر به تولید صدها ایزوفرم پروتئینی در بافت‌های مختلف می‌باشد. در این مقاله نشان داده شده است که FGFs مختلفی به خصوص FGF-2 تکثیر مایوبلاست‌های پرورش‌یافته را تحریک می‌کند، اما مانع از تمایز آن‌ها می‌شود. FGF-2ها در احاطه غشای پایه قرار دارد و به تقسیم‌شدن و بازسازی سلول‌های ماهواره‌ای در موش‌های دیستروفیک کمک می‌کند (۶).

1. Satellite Cells
2. Basal Lamina

3. Fibroblast Growth Factor
4. Transforming Growth Factor- β

5. Myostatin

در تایید تاثیر تمرینات ورزشی و فعالیت بدنی بر FGF مطالعات زیادی انجام شده است؛ از جمله، در تحقیقی که کلارک و همکاران (۱۹۹۶) انجام دادند به این نتیجه رسیدند، که تحریک مکانیکی، جراحی سارکولمی و میانجی شدن ترشح FGF، یک ساز و کار اتوکترین مهم برای هدایت تحریکات بار مکانیکی به سوی پاسخ رشد عضله اسکلتی است (۷)؛ همچنین، الوین و همکاران (۱۹۹۴) ثابت کردند FGF-2 یکی از قوی ترین میتوژن ها برای مایوبلاست ها است و نقش حیاتی در مایوژنز و آنژیوژنز عروق در طی رشد عضلانی بازی می کند (۸). کاهش فعالیت عمل کننده های آنابولیکی قوی، از جمله فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF-1) و FGF منجر به کاهش توده عضلانی سارکوپنیا^۷ می شود. امیر روسی و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که در طی افزایش طول عمر، سطح آمادگی می تواند سطوح رایج IGF-1 و FGF-2 را تغییر دهد و به صورت دارویی برای درمان کاهش توده عضلانی در دوران پیری (سارکوپنیا) به کار گرفته شود (۹). ابر خانواده TGF-β1 با بیش از ۳۰ عضو، تنظیم کننده برخی از مهم ترین برهم کنش های تکوینی است. برخی اعضای خانواده TGF-β1، یعنی ۱، ۲ و ۳ در تنظیم تشکیل ماده زمینه ای خارج سلولی میان سلول ها و تنظیم تقسیم سلولی (هم مثبت و هم منفی) حائز اهمیت است (۱۰). ظرفیت بازسازی ناقص و التهاب مزمن بافت، نشانه های درونی دیستروفی است. التهاب عضله دیستروفی از سوی سیتوکینی که از ماکروفاژها و لنفوسیت های T ترشح می شود، کنترل می گردد. این موضوع، سبب رشد تدریجی فیبروز می شود که از بازسازی عضلانی جلوگیری می کند و سرانجام موجب نقص عملکرد بازگشت به حالت اولیه می شود (۱۱). در واقع TGF-β1 یک سیتوکین است که به وسیله سلول های التهابی منتشر می شود، و در پژوهش هایی که روی برخی ساز و کارهای سیگنالی انجام گرفته، با اهمیت است (۱۲). TGF-β1 تکثیر سلول های ماهواره ای را به سوی اجداد دیگر می برد که در نهایت عضله را از سلول های ماهواره ای تخلیه می کند و آن ها را از ترمیم موثر باز می دارد. بنابراین مهار TGF-β1 یا مهار عواملی که روی آن تاثیر می گذارد، روش های درمانی جدیدی است که امروزه کشف شده است (۹).

مایوستاتین یک عضو جدید از خانواده بزرگ TGF-β1 است که به صورت تنظیم کننده منفی توده عضله اسکلتی عمل می نماید. در چند مطالعه نشان داده شده است که مایوستاتین از طریق مهار تکثیر و تمایز سلول های ماهواره ای مانع رشد عضلانی می شود؛ در تایید این موضوع، در موش های فاقد ژن مایوستاتین که در آن ها توده عضلانی از طریق هایپرتروفی و هایپرپلازی افزایش یافته بود، فعالیت سلول های ماهواره ای و در نهایت فراخوانی آنها افزایش یافت (داوان و همکاران ۲۰۰۵) (۱۳)؛ مطرح شدن سرمی مایوستاتین به عنوان نشانگر زیستی سارکوپنیا ممکن است به همین دلیل باشد (کیم و همکاران ۲۰۰۵) (۱۴)؛ بنابراین، ممکن است از طریق تمرین مقاومتی به عنوان یک عاملی که اثرت مایوستاتین را مهار می کند، بدون اینکه خود عوارض جانبی داشته باشد، بتوان بهره برد و با کاهش مصرف دارو عوارض جانبی آن نیز کاهش می یابد. در مجموع مطالعات انجام شده مربوط به اثر تمرین مقاومتی بر مایوستاتین محدود و تقریباً نتایج متناقض است، به طوری که

1. Sarcopenia: به از دست رفتن و زوال توده ماهیچه های اسکلتی بدن به دلیل پیری گفته می شود.

برخی افزایش (ویلوگیبی ۲۰۰۴، هولمی ۲۰۰۹) (۱۵،۱۶) و برخی کاهش (روت و همکاران ۲۰۰۳، واکر و همکاران ۲۰۰۴) (۱۷،۱۸) آن را متعاقب تمرین مقاومتی گزارش نموده‌اند. بنابراین، با وجود اهمیت مایوستاتین در تنظیم توده عضله اسکلتی، پاسخ این فاکتور رشدی به تمرین مقاومتی روشن نیست؛ البته، علت این یافته‌های ناهمخوان ممکن است به تفاوت در زمان نمونه‌گیری، روش، شدت و مدت تمرین و یا به روش اندازه‌گیری مایوستاتین مربوط باشد. هایپرتروفی در هفته‌های اولیه شروع تمرین مشارکت کمی در افزایش قدرت دارد، اما به تدریج بعد از هشت هفته این مشارکت افزایش می‌یابد و بعد از ۱۰ هفته تمرین نقش عمده‌ای را ایفا می‌کند، این در حالی است که عوامل عصبی - عضلانی در هشت هفته اول تمرین مقاومتی بیش‌ترین مشارکت را در افزایش قدرت دارد (۳)؛ بنابراین، تحقیق حاضر از چند جهت حائز اهمیت است: نخست این که در هشت هفته اول تمرین مقاومتی که هایپرتروفی صورت نمی‌گیرد سیگنال‌های تاثیرگذار بر سلول‌های ماهواره‌ای ($TGF-\beta 1, FGF$ و مایوستاتین) دچار چه تغییراتی می‌شود. دوم تحقیقات کافی راجع به میزان اثر تمرین مقاومتی بر هر یک از فاکتورهای مایوستاتین، $TGF-\beta 1$ و FGF وجود ندارد و سوم این که در خصوص اثر تمرین مقاومتی بر مایوستاتین تفاهم عمومی وجود ندارد.

روش‌شناسی

با توجه به این که تحقیق بر روی آزمودنی‌های حیوانی (موش‌های صحرایی) انجام گرفت و امکان کنترل کامل آن‌ها وجود داشت، روش تحقیق تجربی بود؛ همچنین، تحقیق از نوع توسعه‌ای با طرح پس‌آزمون با گروه شاهد بود. برای انجام این تحقیق تعداد ۲۰ سر موش نر سفید بزرگ آزمایشگاهی^۱ از نژاد ویستار با میانگین وزن ۲۵۰-۱۵۰ گرم از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان خریداری شد. موش‌ها پس از چهار هفته نگهداری و یک هفته عادت‌دادن به پروتکل تمرینی، به‌طور تصادفی در دو گروه شاهد (۱۰ موش) و آزمایش (۱۰ موش) قرار گرفت و از هفته ششم تمرینات شروع شد. حیوانات در گروه‌های پنج‌تایی در قفس‌های مخصوص و در دمای اتاق ($23 \pm 2, 5$ درجه سانتی‌گراد) و طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری و با در دسترس بودن آب و غذا نگهداری و کنترل شد.

پروتکل تمرین: به‌منظور انجام تمرین قدرتی از یک‌نردبان یک‌متری با ۲۶ پله ساخت پژوهشگر (شکل ۱) بهره گرفته شد که در طراحی آن نمونه‌های استفاده شده در منابع معتبر با کمی تغییر به کار گرفته شد (لی و همکاران، ۲۰۰۳) (۱۹). تمرینات شامل هشت هفته و هفته‌ای پنج جلسه صعود از یک‌نردبان یک‌متری با ۲۶ پله بود. در این تمرین، موش صحرایی پس از بستن وزنه به دمش تشویق به صعود از نردبان کاملاً عمود (۹۰ درجه) می‌شد. در هفته‌ای (هفته پنجم) که موش‌ها به پروتکل تمرینی عادت داده می‌شدند، ابتدا از تشویق‌های غذایی و نوازش برای عادت‌دادن آن‌ها استفاده می‌شد، اما پس از چند هفته موش‌ها عادت کردند و بلافاصله هنگامی که پای نردبان قرار می‌گرفتند، شروع به بالارفتن می‌کردند. در هفته اول میزان وزنه‌های بسته‌شده به موش‌ها ۳۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود که به تدریج افزایش یافته و به حدود ۲۰۰ درصد وزن آن‌ها در هفته پایانی رسید (جدول ۱).

1. Rat

میانگین وزن حیوانات در آغاز تمرینات: 20.9 ± 13.94 گرم بود. تمرینات در سه نوبت چهار تکراری انجام گردید و سه دقیقه استراحت بین نوبت‌ها و حدود ۱۰ ثانیه بین تکرارها در نظر گرفته شد (۱۹).
نمونه‌گیری: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، خونگیری از چشم موش‌ها با لوله‌های مویینه به عمل آمد. بعد از سانتریفیوژ و جداسازی سرم خون (دستگاه سانتریفیوژ ساخت کشور آلمان مدل سیگما ۱۰۱ هشت کاناله)، سرم خون در فریزر در دمای -70°C (فریزر premium u410) نگهداری شد. در این نمونه‌گیری‌ها میزان فاکتورهای مایوستاتین، $\text{TGF-}\beta 1$ و FGF در نمونه‌ها اندازه‌گیری شد.



شکل ۱- نردبان یک‌متری با ۲۶ پله و وزنه آویزان به دم موش

جدول ۱: برنامه تمرین مقاومتی در ۳ دور ۴ تکراری روی نردبان ۱ متری با ۲۶ پله

| هفته | اول | دوم | سوم | چهارم | پنجم | ششم | هفتم | هشتم |
|--------------------|-----|-------|-----|---------|---------|---------|---------|------|
| شدت (درصد وزن بدن) | ۳۰ | ۷۰-۸۰ | ۱۰۰ | ۱۲۰-۱۳۰ | ۱۴۰-۱۵۰ | ۱۷۰-۱۷۵ | ۱۸۰-۱۹۰ | ۲۰۰ |

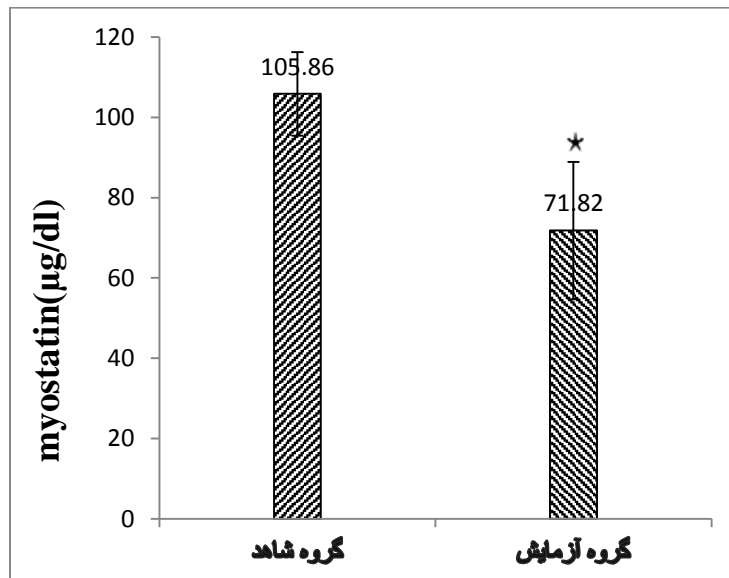
اندازه‌گیری و تعیین سطح سرمی مایوستاتین، $\text{TGF-}\beta 1$ و $\text{FGF-}2$ به روش الایزا و کیت شماره K 1012 immunodiagnostik,USA انجام شد. غلظت سرمی $\text{FGF-}2$ با تکنیک الایزا و با استفاده از کیت شماره (Fibroblast Growth Factor 6 (FGF6) KT-15048) و با استفاده از standard & reagents انجام گرفت؛ همچنین، غلظت سرمی $\text{TGF-}\beta 1$ با روش الایزا و با استفاده از کیت شماره (Rat TGF-beta Platinum ELISA BMS623/2 eBIOSCIENCE,UK) و با استفاده از recombinant standard & reagents انجام گرفت. برای این کار حدود ۵۰ میکرولیتر استاندارد یا سرم به چاهک میکروپلیت اضافه شد. سرم‌ها از قبل با آنتی‌بادی مونوکلونال خود پوشیده شده و برای دو ساعت در دمای اتاق انکوبه شده بود؛ پس از آن، مواد باند نشده شسته شد و آنتی‌بادی پلی‌کلونال لینک‌شده با آنزیم بر

ضد TGF- β 1 و FGF به چاهک‌های مربوط افزوده و برای دوساعت انکوبه شد. پس از شستشو مقدار ۱۰۰ میکرولیتر محلول سوبسترا به چاهک‌ها افزوده گردید و برای ۳۰ دقیقه انکوبه شد. مقدار ۱۰۰ میکرولیتر محلول Stop برای Color development افزوده شد. تراکم مطلوب (Optimum) در طول موج ۴۵۰ نانومتر با استفاده از microplat reader تعیین شد.

روش آماری تجزیه و تحلیل داده‌ها: پس از کسب اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف، برای بررسی اثر متغیر وابسته از روش t-test در گروه‌های مستقل استفاده شد. تمام عملیات آماری تحقیق با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد و سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

همان‌طور که در نمودار ۱ دیده می‌شود، در تحقیق حاضر غلظت پلاسمایی مایوستاتین پس از هشت‌هفته تمرین مقاومتی در گروه آزمایش به طور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود.

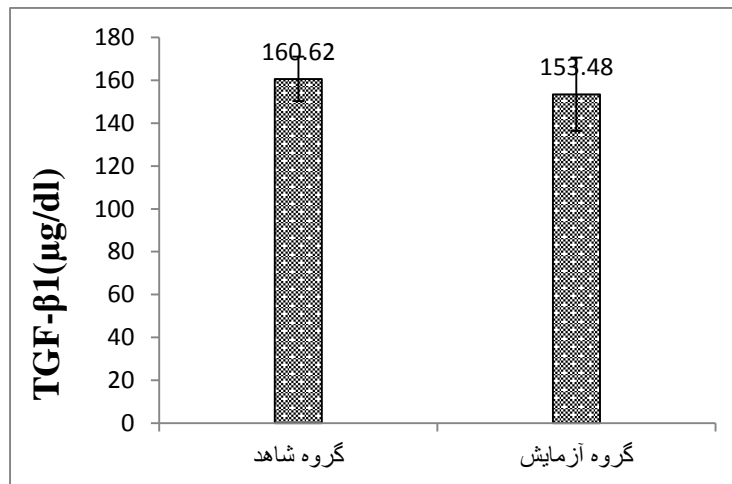


معنادار در ($P \leq 0.05$)

★ $\mu\text{gr/dl}$: میکروگرم بر هر دسی‌لیتر

نمودار ۱. تغییرات سطوح مایوستاتین پلاسمایی

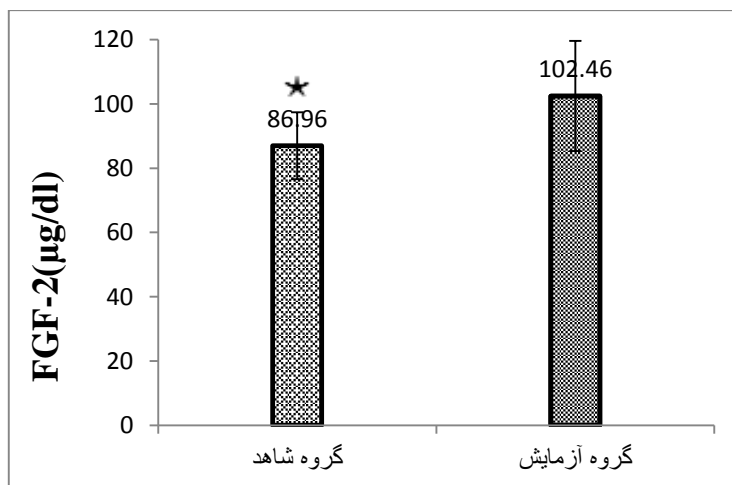
نمودار ۲، تغییرات سطح غلظت پلاسمایی TGF- β 1 در گروه آزمایش نسبت به گروه شاهد را نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه دیده نشد ($P \leq 0.05$).



($\mu\text{gr/dl}$: میکروگرم بر هر دسی لیتر)

نمودار ۲. تغییرات سطوح TGF-β1 تام پلاسمایی

با توجه به نمودار ۳ تفاوت معنی داری بین میانگین غلظت FGF در گروه شاهد و گروه آزمایش مشاهده شد و غلظت پلاسمایی FGF پس از هشت هفته تمرین مقاومتی در گروه آزمایش به طور معنی داری ($P \leq 0.05$) بیش تر از گروه شاهد بود.



($\mu\text{gr/dl}$: میکروگرم بر هر دسی لیتر) ★ معنادار در ($P \leq 0.05$)

نمودار ۳. تغییرات سطوح FGF تام پلاسمایی

بحث

افزایش قابل توجه در توانایی جا به جایی وزنه ها در گروه تمرین مقاومتی با گروه شاهد پس از هشت هفته تمرین ممکن است برای آن باشد که تمرین مقاومتی تا حد زیادی از طریق اعمال سازگاری های عصبی عضلانی موجب بهبود قدرت شده است (گزی ۱۳۸۹) (۴). در برخی مطالعات با اعمال تمرین مشابه با تمرین این تحقیق اما، با چهارنوبت پنج تکراری افزایش در MyoD را به عنوان یک شاخص هایپرتروفی گزارش کرده اند.

در این پژوهش با انجام پروتکل تمرینی مشابه (۴) که شامل سه نوبت چهار تکراری با سه دقیقه استراحت میان ست‌ها کاهش در مایوستاتین و $TGF-\beta 1$ به عنوان عامل سرکوب‌کننده هایپرتروفی عضلانی و افزایش سطح سرمی $FGF-2$ ، به عنوان تحریک‌کننده انژیوژنز و هایپرتروفی عضلانی مشاهده شد، لیکن از آنجا که در تحقیق حاضر درصد چربی بدن حیوانات اندازه‌گیری نشد، نمی‌توان با قطعیت برای وزن عضلانی حیوانات و وقوع یا عدم وقوع هایپرتروفی در حیوانات نظرداد، به‌ویژه این که ممکن است وقوع هایپرتروفی همیشه با تغییرات عوامل متابولیکی همراه نباشد؛ برای مثال، در تحقیقی که آلیسون (۲۰۱۲) انجام داد در ۱۲ هفته برنامه تمرین مقاومتی توده عضلانی خالص افزایش نشان داد، در حالی که درصد چربی بدن کاهش یافت و هیچ اثری روی هورمون‌های آنابولیکی سرم و مارکرهای غیرمستقیم فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای مشاهده نشد (۲۰). در تحقیقی با نتایج متفاوت، ویلوگی (۲۰۰۴) افزایش سلول‌های ماهواره‌ای را ۱۹ درصد در ۳۰ روز و تا ۳۱ درصد در ۹۰ روز تمرین گزارش کردند (۲۱). مشاهده نشدن تغییر در سطوح سرمی هورمون‌های آنابولیکی و مارکرهای غیرمستقیم فعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای مطالعه آلیسون شاید به دلیل افزایش سطوح این هورمون‌ها در همان مراحل اولیه باشد و پس از ۱۲ هفته به مقادیر اولیه بازگشته است؛ به این منظور، در این تحقیق زمانی کمتر از ۱۲ هفته یعنی هشت هفته انتخاب شد. صارمی در مطالعه خود (۱۳۸۶) طبق پروتکل تمرینی شامل سه ست هشت تا ۱۰ تکراری با ۶۰ تا ۷۰ درصد $1RM$ برای سه جلسه در هفته برای حرکات در برگرفته تمام بدن را انجام داد (۱). در این پژوهش از پروتکل تمرین مقاومتی دیگری شامل سه نوبت چهار تکراری با سه دقیقه استراحت بین نوبت‌ها، و به مدت هشت هفته و هفته‌ای پنج جلسه روی نردبان‌های مخصوص به ارتفاع یک‌متر و ۲۶ پله با حمل وزنه به میزان ۳۰ درصد وزن بدن که در پایان به ۲۰۰ درصد رسید، استفاده شده است و نتایج مشابهی برای سطوح سرمی مایوستاتین بر اثر تمرین مقاومتی به دست آمد.

در مجموع به نظر می‌رسد تعادل میان سیگنال‌های آنابولیکی و کاتابولیکی است که منجر به افزایش یا کاهش توده عضله اسکلتی می‌شود (رنی و همکاران، ۲۰۰۴) (۲۲)؛ از این رو، در سال‌های اخیر تلاش زیادی برای روشن شدن ساز و کارهای سلولی و مولکولی هایپرتروفی و آتروفی عضلانی صورت گرفته است؛ بر این اساس، پژوهشگران یک مؤلفه مؤثر برای مهارکننده رشد عضلانی به نام مایوستاتین را شناسایی نمودند (استوارت و همکاران، ۲۰۰۶) (۲۳). مایوستاتین اثر مستقیمی روی تکثیر و یا تمایز سلول‌های عضلانی دارد. در تعدادی مطالعه فرض شده است که مایوستاتین ممکن است در سازگاری‌های عضلانی به تمرین مقاومتی نقش داشته باشد (ماتساکاس و همکاران ۲۰۰۵) (۲۴). برای اولین بار روت و همکاران (۲۰۰۳) گزارش نمودند که بیان mRNA مایوستاتین در عضله اسکلتی زنان و مردان جوان و پیر در پاسخ به نه هفته تمرین مقاومتی کاهش می‌یابد (۱۷)، در حالی که ویلوگی (۲۰۰۴) نشان دادند به‌رغم افزایش قدرت و توده عضلانی آزمودنی‌ها، بیان mRNA مایوستاتین به دنبال ۱۲ هفته تمرین مقاومتی نقش ندارد (۲۱). این یافته‌های ناهمخوان ممکن است به دلیل تفاوت در زمان نمونه‌گیری، روش، شدت و مدت تمرین یا روش اندازه‌گیری مایوستاتین باشد؛

1 - One Repetition Maximum

برای مثال، در مطالعه روت و همکاران (۲۰۰۳) زمان بیوپسی ۴۸ تا ۷۲ ساعت بعد از آخرین نوبت تمرین بود (۱۷)، در حالی که در مطالعه ویلوگی (۲۰۰۴) نمونه‌گیری خونی ۱۵ دقیقه پس از تمرین مقاومتی انجام شد (۲۱)؛ همچنین، در مطالعه‌ای دیگر ویلوگی و همکاران (۲۰۰۴) دریافتند در پاسخ به یک نوبت تمرین مقاومتی مقدار مایوستاتین تا ۲۴ ساعت بالا خواهد بود (۲۵). از این رو، در مطالعه حاضر برای اندازه‌گیری سطوح استراحتی مایوستاتین، زمان نمونه‌گیری خونی ۴۸ ساعت پس از آخرین نوبت تمرین انتخاب شد؛ از سوی دیگر، در اکثر مطالعات انجام‌شده mRNA مایوستاتین در پاسخ به تمرین مقاومتی در عضله اسکلتی اندازه‌گیری شده است. با توجه به این که پروتئین مایوستاتین پس از ساخت، تعدیلات پس ترجمه‌ای را طی می‌کند، mRNA مایوستاتین دقیقاً نمایانگر سطوح گردش خونی و شکل فعال مایوستاتین نیست (ویلوگی و همکاران ۲۰۰۶) (۲۶)؛ بنابراین، در برخی مطالعات انجام‌شده با وجود افزایش mRNA مایوستاتین، قدرت و توده عضلانی افزایش یافته است (۲۷). تحقیق حاضر همسو با مطالعه روت و همکاران، نشان داد که سطوح سرمی مایوستاتین در پاسخ به تمرین مقاومتی کاهش می‌یابد. در مطالعه حاضر اندازه‌گیری سطوح سرمی مایوستاتین به روش الیزا (کمی) انجام شد که مایوستاتین را به شکل خاموش و باندا شده با دیگر پروتئین‌های اتصالی اندازه‌گیری کرد. در دو مطالعه دیگر سطوح پروتئینی مایوستاتین در پاسخ به تمرین مقاومتی در گردش خون اندازه‌گیری شده است. یکی از این مطالعات، بررسی واکر و همکاران است. آن‌ها دریافتند در پاسخ به ۱۰ هفته تمرین مقاومتی، سطوح پلاسمایی مایوستاتین ۲۰ درصد کاهش می‌یابد. در این تحقیق مقدار مایوستاتین از سوی تکنیک وسترن بلات که یک روش نیمه کمی است، اندازه‌گیری شده است (۱۸)؛ همچنین، در مطالعه‌ای دیگر ویلوگی و همکاران (۲۰۰۴) در پاسخ به ۱۲ هفته تمرین مقاومتی اقدام به اندازه‌گیری سطوح سرمی مایوستاتین نمودند. در این تحقیق مایوستاتین به روش مطالعه حاضر یعنی روش الیزا (کمی) اندازه‌گیری شد. اما نتایج آن با نتایج مطالعه حاضر متفاوت بود به نحوی که رابطه‌ای میان تغییرات مایوستاتین و توده عضلانی یافت نشد (۲۵). در مطالعه‌ای که صارمی (۱۳۸۶) انجام داد، دریافت که در پاسخ به هشت هفته تمرین مقاومتی سطوح پلاسمایی مایوستاتین کاهش می‌یابد (۱). در این مطالعه از روش اندازه‌گیری شکل فعال بیولوژیک مایوستاتین استفاده شده بود. صارمی یکی از دلایل عدم شباهت نتایج مطالعه ویلوگی با تحقیق خود را استفاده ویلوگی از روش الیزا ذکر کرد که مایوستاتین اندازه‌گیری شده را به شکل خاموش به صورت باندا با دیگر پروتئین‌های اتصالی نشان می‌دهد. در مطالعه حاضر نیز از روش الیزا استفاده شد و نتایجی مشابه به نتایج صارمی به دست آمد. از این رو، شاید دلیل عدم شباهت در نتایج ویلوگی و نتایج تحقیق حاضر در روش اندازه‌گیری نبود، بلکه زمان اندازه‌گیری مایوستاتین بعد از تمرین مقاومتی اثرگذار بوده باشد. در تحقیق حاضر مشابه با تحقیق صارمی، ۴۸ ساعت بعد از تمرین مقاومتی این اندازه‌گیری انجام شد، در حالی که ویلوگی پس از ۱۵ دقیقه این کار را انجام داد.

همچنین در مطالعه‌ای که ویلوگی و همکاران (۲۰۰۴) انجام دادند، دریافتند در پاسخ به یک نوبت تمرین مقاومتی مقدار مایوستاتین تا ۲۴ ساعت بالا خواهد بود (۲۵). از این رو، ملاحظه می‌شود که یکی از محاسن

مطالعه حاضر رد فرضیه صارمی مبنی بر این که برای اندازه‌گیری مایوستاتین باید از شکل فعال بیولوژیک آن استفاده شود و تاییدی بر روش اندازه‌گیری الایزا (کمی) می‌باشد. مایوستاتین به خانواده بزرگ $TGF-\beta 1$ تعلق دارد. ابر خانواده $TGF-\beta 1$ یکی از آبشارهای انتقال پیام در سلول‌های مختلف است. $TGF-\beta 1$ یک پروتئین چندکاره است که به عنوان یک سیتوکین ضد التهابی عمل می‌کند. این مؤلفه در عضلات اسکلتی فیبروز و آتروفی را تحریک می‌کند (۲۸)، در حالی که طبق مطالعه صارمی (۱۳۸۶) نقش مایوستاتین، مهار هایپرتروفی عضلانی و نه آتروفی عضلانی بود (۱). هر چند نقش $TGF-\beta 1$ به عنوان محرک فیبروز و آتروفی نشان داده شده است، مطالعات قبلی ثابت کرده‌اند که تمرین مقاومتی در افزایش سطوح سرمی $TGF-\beta 1$ در بزرگسالان سالم مؤثر است. هرینگ و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که تمرین مقاومتی رونویسی $TGF-\beta 1$ را در عضله اسکلتی بیماران با دیابت نوع ۲ افزایش می‌دهد (۲۹). همچنین، طبق مطالعات انجام شده، ترکیب برنامه ورزشی هوازی و قدرتی غلظت $TGF-\beta 1$ را افزایش داد که نشان از اثر شدید ضد التهابی این تمرین دارد (۳۰).

همان‌طور که ملاحظه شد، مطالعات اخیر نشان می‌دهند که $TGF-\beta 1$ بر اثر تمرین مقاومتی افزایش می‌یابد. اما در تحقیق حاضر سطوح سرمی $TGF-\beta 1$ بر اثر هشت هفته تمرین مقاومتی کاهش یافت، هر چند این کاهش به شکل معنی‌داری نبود، اما شاید دلیل کاهش آن، نوع تمرین باشد، چون تمرین مطالعه حاضر از نوع محرک هایپرتروفی بود، اما $TGF-\beta 1$ مخالف آن عمل می‌کند و آتروفی را تحریک می‌کند (۲۸)، در نتیجه سطح سرمی آن کاهش یافت، اما برای اثبات این موضوع باید تحقیقات بیشتری برای بررسی اثر این تمرین بر روی این فاکتور صورت گیرد. یکی دیگر از آبشارهای انتقال پیام در سلول‌های مختلف FGF ها هستند. $bFGF$ یا $FGF-2$ (فاکتور رشد فیروبلاستی) یک پروتئین ۱۸ کیلودالتون با طول ۱۵۵ آمینواسیدی و نقطه ایزو الکتریک ۹/۶ است. $FGF-2$ تعدیل‌کننده پیشرفت یا بازداشت تمایز سلولی است. در حقیقت هورمون‌های رشد محوری (GH) و مؤلفه رشد شبه‌انسولینی-۱ ($IGF-1$) و مؤلفه رشد فیروبلاستی-۲ ($FGF-2$) تنظیم‌کننده‌های فیزیولوژیکی مهم رشد و نمو جنینی و پس از تولد است (لروئیس ۱۹۹۱) (۳۱). شواهد رشدی پیشنهاد می‌کند که $FGF-2$ مانند $IGF-1$ نقش مهمی را در آنژیوژنز و هایپرتروفی عضلانی به دست آمده از ورزش بازی می‌کند. امیر روسی (۲۰۰۷) در تحقیق خود پیشنهاد می‌کند که $FGF-2$ موضعی و $IGF-1$ در گردش، در تنظیم سازگاری آنابولیکی عضلات به ورزش همکاری داشته باشند. در مطالعه آن‌ها ثابت شد که در طی افزایش سن (کم‌ماهیچگی یا سارکوپنیا)، سطح آمادگی می‌تواند سطوح رایج $IGF-1$ و $FGF-2$ را تغییر دهد (۹)، در حالی که در تحقیق صارمی هشت هفته تمرین مقاومتی تغییری در $IGF-1$ سرم خونی ایجاد نکرد، اما در تحقیق حاضر افزایش معنی‌داری پس از هشت هفته تمرین مقاومتی در $FGF-2$ سرم خونی یافت شد؛ همچنین، در تحقیقی که کلارک (۱۹۹۶) انجام داد ثابت شد که تحریک به‌طور مکانیکی، سپس جراحی سارکولمی و میانجی‌شدن ترشح $FGF-2$ یک ساز و کار آتوکراین مهم برای هدایت تحریکات بار مکانیکی به سوی پاسخ رشد عضله اسکلتی است (۷). ممکن است دلیل افزایش $FGF-2$ در این پژوهش و ثبات در $IGF-1$ سرمی در تحقیق صارمی، ارتباط میان ترشح $FGF-2$ با جراحی ایجاد شده در شبکه سارکوپلاسمی

باشد. زیرا با تمرین مقاومتی این جراحی سارکوپلاسمی را ایجاد می‌کند به تبع آن افزایش ترشح FGF-2 را نیز به همراه دارد، اما با توجه به اینکه نقش IGF-1 و FGF-2 هر دو در هایپرتروفی عضلانی تایید شده است (۹) و تمرین مقاومتی یک فعالیت هایپرتروفی کننده است، باید تحقیقات بیش‌تری برای بررسی اثر این تمرین بر روی این دو فاکتور صورت‌گیرد. در مجموع این سه مؤلفه (TGF- β 1، مایوستاتین و FGF-2) از عوامل فعال‌سازی یا غیرفعال‌سازی سلول‌های ماهواره‌ای (سلول‌های بنیادی سلول عضلانی و کنترل‌کننده هایپرتروفی) است. درحالی‌که عوامل عصبی-عضلانی در هشت‌هفته اول تمرین مقاومتی بیش‌ترین مشارکت را در افزایش قدرت دارد، اما در این پژوهش می‌بینیم سیگنال‌های تأثیرگذار بر سلول‌های ماهواره‌ای در هشت-هفته اول تمرین مقاومتی تغییر معنی‌داری می‌کنند که ممکن است عامل هایپرتروفی در عضله بعد از ۱۰ هفته تمرین مقاومتی باشد (۳۲).

نتیجه‌گیری

در مجموع و با در نظر گرفتن یافته‌های تحقیق حاضر، چنین نتیجه‌گیری می‌شود که هشت‌هفته تمرین مقاومتی موجب کاهش سطوح سرمی مایوستاتین، به‌عنوان مهارکننده رشد عضلانی و عدم تغییر معنی‌دار (کاهش جزئی) سطح سرمی TGF- β 1، به‌عنوان تحریک‌کننده آتروفی و فیبروز و افزایش سطوح سرمی FGF-2، به‌عنوان تحریک‌کننده آنژیوژنز و هایپرتروفی عضلانی شود. با این حال، از آنجایی‌که کاهش میزان مایوستاتین و افزایش سطح سرمی FGF-2 بر اثر تمرینات مقاومتی معنی‌دار بود، انجام پژوهش‌های دیگر با شدت و مدت متفاوت و متغیرهای وسیع‌تر جهت نتیجه‌گیری قاطع در زمینه ساز و کار کاهش سطوح سرمی مایوستاتین و TGF- β 1 و افزایش سطح سرمی FGF-2 در اثر تمرینات مقاومتی ضروری است.

منابع

1. Saremi, A. (2007). The effect of resistance training and creatine supplementation on serum levels of myostatin and GASP-1. PhD Thesis. Tarbiat Modares University, Tehran, Iran. (Persian)
2. Mougios, V. (2009). Sports Biochemistry. Translated by Rahnama, N., Noori, R., Rouhani, H., Shadmehri, S., Aghaei, N., Saberi, Y. 1. Samt. 545. (Persian)
3. Gardiner, F.F. (2008). Neuro-Muscular Aspects of Physical Activity. Reza Gharakhanlou., Ahmad Azad. 1. Noor Giti. 386. (Persian)
4. Gorzi, A. (2010). Effect of 8 weeks endurance and resistance training on alpha-1 protein level, pre-synaptic calcium channel of p/q type and acetylcholinesterase activity of type a12 in fasting and slow muscle of rats. M.A Thesis. Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Tarbiat Moalem University, Tehran, Iran. (Persian)
5. Bentzinger, C.F., von Maltzahn, J., Rudnicki, M.A. (2010). Extrinsic regulation of satellite cell specification. Stem Cell Research & Therapy. 1(3): 27.
6. Camerson-Smith, D. (2002). Exercise and skeletal muscle gene expression. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 29(3): 209-13.
7. Clarke, M.S., Feedback, D.L. (1996). Mechanical load induces sarcoplasmic wounding and FGF releas in differentiated human skeletal muscle cultures. FASEB Journal. 10(4): 502-9.
8. Olwin, B.B., Hannon, K., Kudla, A.J. (1994). Are fibroblast growth factors regulators of myogenesis in vivo?. Progress in Growth Factor Research. 5: 145-58.
9. Amir, R., Ben-Sira, D., Sagiv, M. (2007). IGF-I and FGF-2 responses to Wingate anaerobic test in older men. Journal of Sports Science and Medicine. 6(2): 227-32.
10. Korpala, M., Kang, Y. (2010). Targeting the transforming growth factor-beta signalling pathway in metastatic cancer. European Journal Cancer. 46(7): 1232-40.
11. Gilbert, S.F. (1949). Developmental biology. Department of Translation of the Royan Institute. 1. Radish Andisheh. 391. (Persian)
12. Booth, F.W., Tseng, B.S., Fluck, M., Carson, J.A. (1998). Molecular and cellular adaptation of muscle in response to physical training. Acta Physiologica Scandinavica. 162(3): 343-50.

13. Dhawan, J., Rando, T.A. (2005). Stem cell in postnatal myogenesis: molecular mechanisms of satellite cell quiescence, activation and replenish. *Trends in Cell Biology*. 15(12): 666-73.
14. Kim, J.S., Cross, J.M., Bamman, M.M. (2005). Impact of resistance loading on myostatin expression and cell cycle regulation in young and older men and women. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 288(6): 1110-9.
15. Willoughby, D.S. (2004). Effects of an alleged myostatin-binding supplement and heavy resistance training on serum myostatin, muscle strength and mass, and body composition. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 14(4): 461-72.
16. Hulmi, J. (2009). Molecular and hormonal responses and adaptation to resistance exercise and protein nutrition in young and older men. *Studies in Sport, Physical Education and Health*. 133.
17. Roth, S.M., Martel, G.F., Ferrell, R.E., Metter, E.J., Hurley, B.F., Rogers, M.A. (2003). Myostatin gene expression is reduced in humans with heavy-resistance strength training: A brief communication. *Experimental Biology and Medicine*. 228(6): 706-9.
18. Walker, K.S., Kambadur, R., Sharma, M., Smith, H.K. (2004). Resistance training alter plasma myostatin but not IGF-I in healthy men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 36(5): 787-93.
19. Lee, S., Farrar, R.P. (2003). Resistance training induces muscle-specific changes in muscle mass and function in Rat. *Journal of Exercise Physiology online (JEP online)*. 6(2):80-7
20. Allison, A.G. (2012). The effects of a 12-week resistance training program combined with casein or whey protein supplementation on body composition, muscle strength, and markers of satellite cell activation in older males. Rafer Lutz, Ph.D, Baylor University, Science in Education.
21. Willoughby, D.S. (2004). Effects of heavy resistance training on myostatin mRNA and protein expression. *Medicine and science in sports and exercise*. 36(4): 574-82.
22. Rennie, M.J., Wackerhage, H., Spangenburg, E.E., Booth, F.W. (2004). Control of the size of the human muscle mass. *Annual Review of Physiology*. 66: 799-828.
23. Stewart, C.E.H., Rittweger, J. (2006). Adaptive processes in skeletal muscle: molecular regulators and genetics influences. *Journal Musculoskelet Neural Interact*. 6(1): 73-86.
24. Matsakas, A., Diel, P. (2005). The growth factor myostatin, a key regulator in skeletal muscle growth and homeostasis. *International journal of sports medicine*. 26(2): 83-9.
25. Willoughby, D.S., Taylor, L. (2004). Effects of concentric and eccentric muscle action on serum myostatin and follistatin-like related gene levels. *Journal of Sports Science and Medicine*. 3(4): 226-33.
26. Willoughby, D.S., Wilborn, C.D. (2006). Estradiol in females may negate skeletal muscle myostatin Mrna expression and serum myostatin propeptide levels after eccentric muscle contraction. *Journal of Sports Science and Medicine*. 5(4): 672-81
27. Joulia-Ekaza, D., Cabello, G. (2006). Myostatin regulation of muscle development: molecular basis, natural mutations, physiopathological aspects. *Experimental Cell Research*. 312(13): 2401-14.
28. Feinberg, M.W., Jain, M.K., Werner, F., Sibinga, N.E., Wiesel, P., Wang, H., Topper, J.N., Perrella, M.A., Lee, M.E. (2000). Transforming growth factor-beta 1 inhibits cytokine-mediated induction of human metalloelastase in macrophages. *Journal of Biological Chemistry*. 275: 25766-73.
29. Hering, S., Jost, C., Schulz, H., Hellmich, B., Schatz, H., Pfeiffer, A. (2002). Circulating transforming growth factor- β 1(TGF - β 1) is elevated in extensive exercise. *European Journal of Applied Physiology*. 86(5): 406-10.
30. Grainger, D. (2004). Transforming growth factor beta and atherosclerosis: so far, so good for the protective cytokine hypothesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 24(3): 399-404.
31. LeRoith, D. (1991). Insulin-Like Growth Factors. In: *Molecular and Cellular Aspects*. Boca Raton, F.L.: CRC. 1-54
32. Wilmur, J., Castiel, D.(1994). *Physiology of Exercise and Physical Activity*. Ziauddin Moeni., Farhad, Rahmaninia., Hamid Rajabi., Hamid, Aghalinejad., Pejman, Motamedi.15. Tehran. Mobtakeran. 268-276. (Persian)