



تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر ActRIIB عضله اسکلتی تند و کند انقباض و سطوح پلاسمایی GDF8، GDF11 و GASP-1 در رت‌های نر پیر

بهنام مسعودیان: دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، ایران
اکبر اعظمیان جزی: دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران (* نویسنده مسئول) azamianakbar@yahoo.com
محمد فرامرزی: دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
اردشیر طالبی: دانشیار، گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

تمرینات قدرتی،
ActRIIβ،
GDF11،
GDF8،
GASP-1
پیر

تاریخ دریافت: ۹۷/۹/۲

تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۰/۲۵

زمینه و هدف: تغییر غلظت فاکتورهای رشدی و گیرنده‌های آن می‌تواند سارکوپنیا (آتروفی عضلانی وابسته به سن) را تحت تأثیر قرار دهد. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر ActRIIB در عضله اسکلتی تند و کند انقباض و سطوح پلاسمایی GDF8، GDF11 و GASP-1 در رت‌های نر پیر بود.

روش کار: مطالعه حاضر در قالب طرح تجربی دوگروهی با تعداد ۱۴ سر موش صحرایی نر پیر با محدوده‌ی سنی ۲۴ تا ۲۷ ماه و وزن 440 ± 24 گرم انجام شد. پس از تمرینات آشناسازی، رت‌ها به صورت تصادفی به ۲ گروه ۷ تایی کنترل و تمرین تقسیم شدند. پروتکل تمرینی شامل ۸ هفته صعود از نردبان ۱ متری بود. ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه‌ی تمرین مقدار ۵CC خون از بطن چپ به منظور اندازه‌گیری GDF8، GDF11 و GASP-1 به روش الایزا گرفته شد و بافت‌های عضله تاکننده بلند انگشت شست پا (FHL) و عضله نعلی (SOL) نیز جهت اندازه‌گیری ActRIIB به روش IHC جدا شد. داده‌ها با استفاده از آزمون t مستقل، در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: مقایسه بین گروهی نشان داد که هشت هفته تمرین مقاومتی تأثیر معنی‌داری بر GDF11 ($p=0/001$)، GDF11/GDF8 ($p=0/001$)، GDF8 ($p=0/027$) و ActRIIβ عضله کند انقباض Sol ($p=0/013$) دارد؛ اما اختلاف معنی‌داری در GASP-1 ($p=0/704$) و ActRIIβ عضله تند انقباض FHL ($p=0/325$) مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرینات مقاومتی می‌تواند با اثرات مطلوب بر فاکتورهای رشدی و گیرنده‌های آن، سارکوپنیا را کاهش دهد. با این حال، باید مطالعات بیشتری در این زمینه انجام شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: بخشی از هزینه‌ها توسط دانشگاه شهرکرد تامین شده است.

شیوه استناد به این مقاله:

Masoudian B, Azamian Jazi A, Faramarzi M, Talebi A. The effect of an 8-week resistance training on ActRIIβ in fast- and slow-twitch skeletal muscles and plasma levels of GDF8, GDF11 and GASP-1 in old male rats. Razi J Med Sci. 2019;25(12):104-115.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 1.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Original Article

The effect of an 8-week resistance training on ActRII β in fast- and slow-twitch skeletal muscles and plasma levels of GDF8, GDF11 and GASP-1 in old male rats

Behnam Masoudian, PhD Student of Exercise Physiology, Faculty of Letters and Humanities, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

✉ **Akbar Azamian Jazi**, Associate Professor of Exercise Physiology, Faculty of Letters and Humanities, Shahrekord University, Shahrekord, Iran (*Corresponding author) azamianakbar@yahoo.com

Mohammad Faramarzi, Associate Professor of Exercise Physiology, Faculty of Letters and Humanities, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

Ardehsir Talebi, Associate Professor of Clinical Pathology, Isfahan Medical School, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Abstract

Background: Changing the concentration of growth factors and their receptors can affect sarcopenia (age-related muscular atrophy). The aim of this study was to determine the effects of an 8-week resistance training on ActRII β in fast- and slow-twitch (FT & ST) skeletal muscles and plasma levels of GDF8, GDF11 and GASP1 in old male rats.

Methods: This study was conducted as a two-group experimental design with 14 old male rats with age range 24 to 27 months and weighing 440 \pm 24g. After the familiarization training, the rats were randomly divided into 2 groups of 7 control and training. The training protocol was included 8 weeks climbing from a 1 meter ladder. 5cc blood was taken from the left ventricle, 48 hours after the last session, for measurement of GDF8, GDF11 and GASP-1 by ELISA method. The soleus (SOL) muscle (ST) and flexor hallucis longus (FHL) muscle (FT) of rats were taken for measurement of ActRII β by IHC method. Independent t-test was applied for statistical analysis of the data ($p < 0.05$).

Results: Comparisons between groups showed that 8-week resistance training have a significant effects on GDF11 ($p=0.001$), GDF8/GDF11 ($p=0.001$), GDF8 ($p=0.027$) and ActRII β in SOL muscle ($p=0.013$), but no between-groups differences were observed in GASP-1 ($p=0.704$) and ActRII β in FHL muscle ($p=0.325$).

Conclusion: It seems that resistance training can reduce sarcopenia by favorable effects on growth factors and their receptors. However, more studies are needed in this regard.

Conflicts of interest: None

Funding: Shahrekord University

Keywords

Resistance Training,
ActRII β ,
GDF11,
GDF8,
GASP-1,
Old

Received: 23/10/2018

Accepted: 15/01/2019

Cite this article as:

Masoudian B, Azamian Jazi A, Faramarzi M, Talebi A. The effect of an 8-week resistance training on ActRII β in fast- and slow-twitch skeletal muscles and plasma levels of GDF8, GDF11 and GASP-1 in old male rats. Razi J Med Sci. 2019;25(12):104-115.

This work is published under [CC BY-NC-SA 1.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).



میزان GDF11 آن‌ها به اندازه رت‌های جوان، آتروفی وابسته به سن را معکوس کرده و یک فرصت برای درمان پیری قلبی ایجاد می‌کند (۳). همچنین تحقیقات سینها و همکاران (۲۰۱۴) نشان می‌دهد که GDF11 یک عامل جوان کننده عضلات اسکلتی است که اختلالات عملکردی و ژنومی را در سلول‌های بنیادی عضلانی (سلول‌های ماهواره‌ای) دوباره بازسازی می‌کند. افزایش سطح GDF11 در رت‌های مسن باعث بهبود ویژگی‌های ساختاری، عملکردی عضلانی، افزایش قدرت و استقامت ورزشی می‌شود. GDF11 تنظیم کننده پیری عضلانی است و ممکن است از لحاظ درمانی برای معکوس سازی روند آتروفی عضلانی با پیری و اختلال در عملکرد سلول‌های بنیادی مفید باشد (۱۱).

بیشتر اعضاء خانواده $TGF-\beta$ از جمله GDF8 و GDF11 پیام خود را توسط کمپلکس‌های هترومیک گیرنده‌های کینازی سرین / ترائونین نوع IIB (Activin Receptor type IIB or ActRIIB) انتقال می‌دهند (۱۲). ActRIIB در بافت‌های مختلف بیان و در سطح بافتی قابل اندازه‌گیری است. اتصال ناحیه خارج سلولی گیرنده نوع II با GDF11 و GDF8 باعث فعال سازی گیرنده نوع I و در نهایت فعال سازی پروتئین‌های Smad (پروتئین‌های واسط سیگنالینگ درون سلولی) می‌شود. سپس این کمپلکس وارد هسته سلول شده به توالی‌های خاصی از DNA متصل می‌شوند و نسخه برداری از ژن‌های هدف را به ترتیب افزایش و کاهش می‌دهند. از این رو ActRIIB به عنوان واسطه مسیر سیگنالینگ، نقش تنظیم کننده‌گی مهمی در هایپرتروفی و یا آتروفی عضلانی دارد (۶-۸). تحقیقات نشان داده داده‌اند که میزان بیان ژن GDF8 و گیرنده‌های اکتیوینی آن در بافت چربی ۵۰ تا ۱۰۰ برابر کمتر از عضله اسکلتی است (۱۳-۱۵). GDF11 عملکرد GDF8 را از طریق رقابت برای پیوند به ActRIIB تعدیل می‌کند از این رو باعث کاهش آتروفی عضلانی و حتی هایپرتروفی و هایپرپلازی می‌شود (۷، ۱۶-۱۸). GASP-1 (Growth and differentiation factor associated serum protein-1) نیز از طریق

پیری، پدیده فراگیری است که پیامدهای عمده‌ای بر تمام جنبه‌های زندگی بشر به‌جا می‌گذارد. نتایج تحقیقات حاکی از آن است که عملکرد سیستم‌های فیزیولوژیک بدن با افزایش سن کاهش و انسان را در معرض خطر ابتلا به انواع اختلالات، بیماری‌ها و در نهایت مرگ قرار می‌دهد (۱، ۲). بیش از ۳۰۰ تئوری برای درک فرایند پیری مطرح و بررسی شده است و تقریباً هر کشف تازه‌ای در بیولوژی سلولی و مولکولی موجب مطرح شدن خانواده جدیدی از تئوری‌های پیری می‌شود که شناخت ما را از فرایند پیری افزایش می‌دهد. یکی از تازه‌ترین تئوری‌های بیوشیمیایی مورد بحث بسیاری از دانشمندان تئوری "GDF11، اکسیر جوانی" (Growth Differentiation Factor 11- The elixir of youth) است (۳، ۴). GDF11 عضوی از خانواده بزرگ $TGF\beta$ (Transforming growth factor β) است که از یک پروپیتید با انتهای آمینی و قطعات دی‌سولفید متصل به دایمر کربوکسی تشکیل شده است و در سرم انسانی قابل تشخیص است (۵-۸). بیان ژن GDF11 در قلب، لوزالمعده، روده، کلیه، عضله اسکلتی و سیستم عصبی دارای یک الگوی گسترده‌تری نسبت به GDF8 (Myostatin, also called growth differentiation factor 8) است (۹، ۱۰). در بافت‌های مختلف از جمله بافت میوکاردا و عضلات اسکلتی عملکردهای مختلفی دارد. مطالعات بر روی رت‌ها نشان می‌دهد که این پروتئین در تشکیل مزودرم و نوروزن در طول رشد و نمو جنین و همچنین جلوگیری از آتروفی عضلانی، افزایش توده عضلانی و توسعه سلول β پانکراس نقش عمده‌ای دارد (۱۰). لوفردو و همکاران (۲۰۱۳) در تحقیق گسترده‌ای از طریق اتصال عروقی رت‌های جوان به رت‌های پیر نشان دادند که ۴ هفته قرار گرفتن در معرض گردش خون رت‌های جوان، هایپرتروفی قلبی و بازسازی مولکولی را در رت‌های مسن به طور چشمگیری افزایش می‌دهد. GDF11 یک عامل در گردش در رت‌های جوان است که با افزایش سن کاهش می‌یابد. درمان رت‌های مسن با بازگرداندن

یازده سالمند غیر ورزشکار (مبتدی) را بررسی کردند. بر خلاف دیگر محققان آن‌ها گزارش کردند که تمرین هیچ تأثیری بر میزان GDF11 و GDF8 گروه‌ها ندارد و نیز تفاوت معناداری در میزان GDF8 گروه‌ها وجود ندارد. در مجموع، آن‌ها بیان کردند که میزان بالاتر GDF11 در گروه دارای سی سال سابقه ورزشی و همبستگی بین حداکثر قدرت بیشینه با GDF11 بیانگر این نکته است که GDF11 ممکن است یک پپتید با اثرات متقابل GDF8 باشد، البته لازم است تحقیقات بیشتری در این مورد انجام شود (۲۵).

در مجموع با توجه به تحقیقات اندک و متناقض انجام شده در مورد تأثیر فعالیت ورزشی بر سطوح سرمی عوامل رشدی و گیرنده‌های سلولی در بافت‌های عضلات اسکلتی تند و کند انقباض و همچنین تغییرات ساختاری و عملکرد فعالیت ورزشی بر این بافت‌ها و نقش بسیار مهم و حیاتی آن‌ها از لحاظ ورزشی و بیولوژیکی در تمام دوران‌های سنی؛ هدف این پژوهش، بررسی تأثیر تمرین مقاومتی بر ActRIIB عضله اسکلتی تند و کند انقباض و سطوح پلاسمایی GDF8, GDF11 و GASP-1 در رت‌های نر پیر می‌باشد.

روش کار

مطالعه حاضر در قالب طرح تجربی دوگروهی انجام شد. تعداد ۱۴ سر موش صحرایی نر پیر نژاد ویستار (رت) با محدوده‌ی سنی ۲۴ تا ۲۷ ماه و وزن 440 ± 24 گرم، از حیوان خانه پژوهشگاه رویان تهران خریداری و به حیوان خانه دانشگاه آزاد اسلامی فلاورجان منتقل شد. رت‌ها در قفس‌های پلاستیکی به ابعاد طول: ۴۵cm، عرض: ۳۰cm، و ارتفاع: ۱۵cm در شرایط محیطی یکسان (دمای ۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۴۵ تا ۵۵ درصد) با چرخه‌ی ۱۲ ساعت تاریکی/روشنایی و دسترسی آزادانه به آب و غذای مخصوص رت نگهداری شدند (۲۰، ۲۶). لازم به ذکر است که حیوانات آزمایشگاهی مطابق با راهنمای انستیتوی ملی سلامت نگهداری شدند. همچنین تمامی کارهای صورت گرفته بر روی رت‌ها، مطابق با دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی مستخرج از دستورالعمل هلسینکی بود (۲۰). پژوهش حاضر توسط کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی با کد

مهار پروتئازهایی چون فورین، فرآیند پردازش و رهایش GDF8 از سلول عضلانی را متوقف می‌کند. GASP-1 تنها پروتئین اتصال است که به واسطه داشتن نواحی فولیستاتین به طور مستقل به هر دوی بخش بالغ و پروپیتید GDF8 باند و از اتصال GDF8 به گیرنده ActRIIB جلوگیری می‌کند (۱۹).

امروزه تحقیقات فراوانی در مورد اثرات احتمالی ضد پیری تمرینات ورزشی و هایپرتروفی صورت گرفته است، اما به دلیل پیچیدگی و اطلاعات ناکافی موجود در مورد سیگنالینگ و عوامل بیولوژیک مربوطه، نتایج این تحقیقات در برخی موارد ضد و نقیض هستند. برخی شواهد حاکی از آن است که تمرینات ورزشی ممکن است تعدادی از مسیرهای مربوط به هایپرتروفی عضله اسکلتی را تحت تأثیر قرار دهد (۲۰). تمرینات مقاومتی از طریق مکانیزم‌های مختلف سلولی - ملکولی همانند مراحل ترجمه mRNA یعنی آغاز، امتداد و خاتمه بر هایپرتروفی و حتی کاهش آتروفی تأثیر گذارند (۲۱). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که فعالیت مقاومتی باعث کاهش قابل توجهی در بیان mRNA GDF8 و افزایش عوامل مهاری کننده آن در عضلات اسکلتی می‌شود، از این رو استفاده از تمرینات مقاومتی شبیه به روش درمانی ضد GDF8 است (۲۱، ۲۲).

گزارشات اخیر هامرز و همکاران (۲۰۱۷) در ارتباط با پیری نشان داد که بیان بیش از حد GDF11 در رت باعث آتروفی قابل توجهی در قلب و عضلات اسکلتی می‌شود (۲۳). از سوی دیگر دومنیکو و همکاران (۲۰۱۷) با بررسی تأثیر تمرین بر بیان GDF11 در عضله اسکلتی و هیپوکامپ رت‌های پیر و جوان نشان دادند که تمرین بیان mRNA GDF11 در عضله رت‌های پیر را به صورت معناداری افزایش و در هیپوکامپ به صورت معناداری کاهش می‌دهد. به طور کلی، نتایج نشان می‌دهد که GDF11 می‌تواند یک شاخص برای پیری عضلات اسکلتی باشد. علاوه بر این، تمرینات ورزشی در طولانی مدت ممکن است تأثیر مثبتی بر رت‌های پیر داشته باشد، در حالی که اثرات متفاوتی بر بیان GDF11 در بافت‌های مختلف دارد (۲۴). اما برادلی و همکاران (۲۰۱۷) تأثیر ۶ هفته تمرینات اینتروال شدید (HIIT) بر GDF11 سیزده سالمند ورزشکار با بیش از سی سال سابقه ورزشی و

۱۱۴-۱-۲-۱۳۹۷ به تصویب رسیده است. پس از یک هفته عادت به شرایط محیطی جدید، تمامی رت‌ها زیر نظر محقق در یک برنامه‌ی دو هفته‌ای آشناسازی با صعود از نردبان یک متری ۲۶ پله‌ای با شیب ۹۰ درجه، بدون وزنه شرکت کردند. پس از انجام دو هفته تمرینات آشناسازی، رت‌ها به مدت ۲ روز استراحت کرده و سپس به صورت تصادفی به دو گروه ۷ تایی کنترل و تمرین تقسیم شدند (۲۷).

پروتکل تمرین مقاومتی شامل ۸ هفته و هفته‌ای ۵ جلسه صعود از یک نردبان ۱ متری با ۲۶ پله بود. در طی تمرین، وزنه‌ها به دم رت‌ها بسته می‌شد و آن‌ها از نردبان عمودی (۹۰ درجه) بالا می‌رفتند. وزنه‌ها به وسیله چسب و گیره به انتهای پروگزیمال دم رت‌ها متصل می‌شد. برای تشویق رت‌ها به بالا رفتن از نردبان از هیچ گونه شوکی استفاده نشد و تنها در صورت لزوم جهت تحریک آنها برای انجام تمرین‌ها از روش لمس کردن و مالیدن دم استفاده گردید. به منظور انجام مراحل گرم کردن و سرد کردن، دو مرتبه بار بالا رفتن از نردبان بدون وزنه، قبل و بعد از هر جلسه تمرین در نظر گرفته شد. بعد از دو هفته آشناسازی با صعود از نردبان، در هفته‌ی اول میزان وزنه‌های بسته شده به رت‌ها ۳۰ درصد وزن بدن آن‌ها بود که به تدریج افزایش و به حدود ۲۰۰ درصد وزن بدن آن‌ها در هفته‌ی پایانی رسید (جدول ۱). یک تکرار زمانی موفق تلقی می‌شد که آزمودنی بتواند تمامی پله‌ها را بصورت کامل و در زمان حدود ۸ ثانیه بالا رود. تمرینات در ۳ نوبت ۴ تکراری صورت گرفت و ۳ دقیقه استراحت بین نوبت‌ها و حدود ۱۰ ثانیه بین تکرارها در نظر گرفته می‌شد. در صورتی که رتی نمی‌توانست تکرارها را به صورت کامل انجام دهد از مقاومت جلسه پیشین استفاده می‌شد (۲۷).

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، رت‌ها توسط کارشناس آزمایشگاه و زیر نظر محقق با استفاده از ترکیبی از کتامین (۳۰ تا ۵۰ میلی‌گرم / کیلوگرم وزن بدن) و گزایلین (۳ تا ۵ میلی‌گرم / کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. پس از بیهوشی کامل، ۵ سی‌سی خون به وسیله سرنگ آزمایشگاهی از بطن چپ قلب رت‌ها گرفته شد و سپس بافت‌های عضله تاکننده بلند انگشت شست پا (Flexor Hallucis Longus - FHL) به عنوان عضله تند انقباض و عضله نعلی (Soleus - SOL) به

عنوان کند انقباض جدا شد (۲۷، ۲۸). بافت‌ها پس از شستشو، به مدت ۲۴ ساعت در محلول فرمالین ۱۰ درصد با $\text{PH}=7/2$ فیکس و به منظور آبگیری و تهیه بلوک‌های پارافینه در داخل دستگاه پردازش بافت (Tissue Processor) قرار داده شدند. پس از آن بلوک‌ها توسط متخصص پاتولوژی با استفاده از دستگاه میکروتوم به صورت پی در پی به صورت طولی به ضخامت ۴ میکرومتر برش داده شدند (۲۷، ۲۸).

اندازه‌گیری نمونه‌های خونی به روش الایزا و تکنیک Quantitative Sandwich enzyme immunoassay با استفاده از کیت‌های (Eastbiopharm, USA-Rat-Myostatin) و (Eastbiopharm, USA-Rat-GDF11) و (Eastbiopharm, USA-Rat-GASP-1) انجام شد.

رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی به وسیله‌ی کارشناس آزمایشگاه و زیر نظر متخصص پاتولوژی در آزمایشگاه پاتوبیولوژی بیمارستان سیدالشهدا اصفهان (امید) انجام شد. به طور خلاصه، مقاطع پارافینی که ضخامت هر یک از آن‌ها ۴ میکرومتر بود بعد از برش، روی لام‌های شارژی منتقل و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و پس از آن به مدت ۱ ساعت در فور با دمای ۶۰ درجه انکوبه شدند. در مرحله‌ی بعد پس از پارافین‌زدایی و آب‌دهی، لام‌ها در محلول بافر (TBF) شسته شده و جهت بازیابی آنتی‌ژن‌ها در اتوکلاو (دمای ۱۲۰ درجه سانتیگراد) بافر سیترات $\text{PH}6$ به مدت ۲۰ دقیقه قرار داده شدند. سپس برش‌ها با آنتی‌بادی اولیه (abcam-USA-Anti-Activin Receptor Type IIB) antibody به مدت یک شب (Overnight) در دمای ۴ درجه انکوبه شدند. پس از این مرحله آنتی‌بادی ثانویه $\text{SDF-1}\alpha$ با رقت ۱ به ۱۰۰ و CXCR4 با رقت ۱ به ۲۰۰ روی برش‌ها اضافه شد. سپس لام‌ها در بافر PBS شستشو داده شدند و به وسیله‌ی آنتی‌بادی ثانویه HRP (Horse Radish Peroxidase) با رقت ۱/۱۰۰۰ به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شدند و بعد در بافر PBS شستشو داده شدند و پس از آن با محلول DAB (3,3'-diaminobenzidin, سیگما، USA) ۱ درصد در تاریکی به مدت ۱۰ دقیقه انکوبه شدند. سپس، دوباره در بافر PBS شسته شده و سپس جهت رنگ‌آمیزی زمینه بافت‌ها (Counter Stain) در محلول هماتوکسیلین قرار داده شدند. در نهایت، لام‌ها در سری

گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافت ($P=0/001$). همچنین میزان GDF8 در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری کاهش یافت ($P=0/027$). تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که میزان ActRIIB در عضله نعلی در گروه تمرین در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافت ($P=0/013$). تغییرات ActRIIB عضله FHL، GASPI معنی دار نبود ($P>0/05$)، (جدول ۲، جدول ۳ و نمودار ۱).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین مقاومتی باعث افزایش معنادار GDF11 و GDF8/GDF11 و کاهش معنادار GDF8 در سطوح پلاسمایی گروه تمرینی در مقایسه با گروه کنترل گردیده است. از سوی دیگر در تحقیق حاضر هشت هفته تمرین مقاومتی هیچگونه تأثیر معناداری بر GASP-1 نداشت. در ارتباط با تغییرات ActRIIB در عضلات اسکلتی تند انقباض و کند انقباض، با وجود افزایش ActRIIB در عضلات اسکلتی تند انقباض و کند انقباض گروه تمرین مقاومتی، این اختلاف تنها در ActRIIB عضلات اسکلتی کند انقباض معنادار بود. با توجه به تازگی شناسایی GDF11 تحقیقات کمی

الکل سعودی (۷۰،۹۰، الکل مطلق) آب‌گیری و در زایلن شفاف شدند و به وسیله‌ی چسب اینتلان (Entalen) لامل بر روی لام‌ها ثابت شد. در این مرحله نمونه‌ها آماده بررسی و مشاهده به وسیله‌ی میکروسکوپ نوری شدند. به طور معمول، بخش‌هایی از بافت که وجود پروتئین نشانگرهای مربوطه در آن مثبت باشد به رنگ قهوه‌ای قابل مشاهده است. جهت بررسی میزان تظاهر پروتئین فاکتور مورد بررسی، هر لام به دقت در زیر ۴ نوع لنز مورد بررسی قرار گرفت و متناسب با شدت رنگ امتیاز دهی شد و با لنز 10X و بزرگنمایی 100X فتومیکروگرافی گردید.

در تحقیق حاضر از آمار توصیفی برای دسته بندی و توصیف داده‌ها، از آزمون شاپیرو-ویلک به منظور بررسی چگونگی توزیع داده‌ها و از آزمون تی مستقل برای تعیین تفاوت‌های بین گروهی استفاده شد. داده‌های حاصله در سطح معنی داری کمتر از ۵ صدم و با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۲۰) تجزیه و تحلیل شدند (۲۰). نمودارها با نرم افزار Excel (نسخه ۲۰۱۰) ترسیم شد.

یافته‌ها

یافته‌ها حاصل از تحقیق حاضر نشان می‌دهد که در سطوح پلاسمایی میزان GDF11 و GDF11/GDF8 در

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

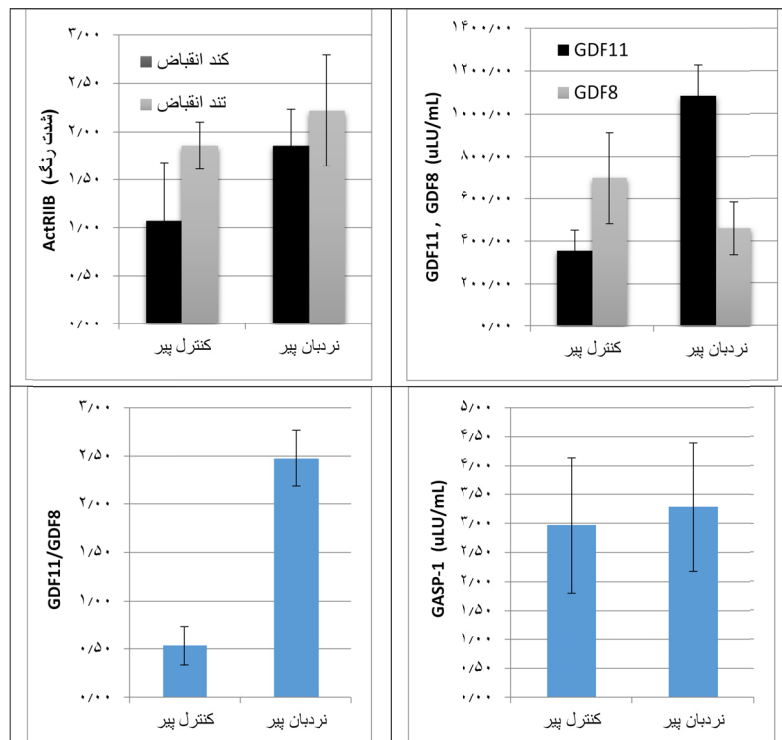
هفته‌ها	اول	دوم	سوم	چهارم	پنجم	ششم	هفتم	هشتم
بار (درصد وزن بدن)	۳۰	۸۰-۷۰	۱۰۰	۱۳۰-۱۲۰	۱۵۰-۱۴۰	۱۷۵-۱۷۰	۱۹۰-۱۸۰	۲۰۰

جدول ۲- مقایسه میانگین تغییرات GDF11، GDF8، GASP-1 و ActRIIB در گروه‌های تمرین و کنترل

متغیر	کنترل	تمرین	t	P
GDF11 (uLU/mL)	۳۵۶/۸۲۸±۵۹/۳۲۰	۱۰۸۵/۲۴۱±۱۴۲/۳۸۱	۱۱/۲۴۷	۰/۰۰۱
GDF8 (uLU/mL)	۶۹۷/۴۱۴±۲۱۵/۳۹۵	۴۶۰/۹۰۰±۱۲۳/۴۲۶	-۲/۵۲۰	۰/۰۲۷
GDF11/GDF8	۰/۵۴۶±۰/۲۰۲	۲/۴۷۵±۰/۲۹۱	۱۴/۴۶۹	۰/۰۰۱
GASP1 (uLU/mL)	۲/۹۷۱±۰/۶۶۷	۳/۲۸۵±۰/۴۵۶	۰/۳۸۹	۰/۷۰۴
ActRIIB عضله نعلی (شدت رنگ)	۱/۰۷۱±۰/۶۰۷	۱/۸۵۷±۰/۳۷۷	۲/۹۰۵	۰/۰۱۳
ActRIIB عضله FHL (شدت رنگ)	۱/۸۵۷±۰/۲۴۳	۲/۲۱۸±۰/۵۷۵	۱/۰۵۸	۰/۳۲۵

جدول ۳- مقایسه میانگین تغییرات وزن رت‌ها در گروه‌های تمرین و کنترل

گروه‌ها	وزن اولیه بدن (g)	وزن نهایی بدن (g)
کنترل	۴۴۲/۵۷۱ ± ۱۷/۷۰۶	۴۷۳/۲۸۵ ± ۲۴/۶۲۸
تمرین	۴۴۰/۵۰۰ ± ۲۴/۹۳۸	۵۱۲/۱۷۴ ± ۲۹/۴۰۹



نمودار ۱- تغییرات ActRIIB, GDF11, GDF8, GDF11/GDF8 و GASP-1 در گروه‌های تمرین و کنترل

در مجموع میزان بالاتر GDF11 در گروه LEX و همبستگی بین حداکثر قدرت بیشینه با GDF11 بیانگر این نکته است که GDF11 ممکن است یک پپتید با اثرات متقابل GDF8 باشد و نیاز به تحقیقات بیشتری برای درک اثرات آن هستیم (۲۵). علت اختلاف نتایج تحقیق حاضر با نتایج برادلی و همکارانش را می‌توان به نوع پروتکل تمرینی نسبت داد. پروتکل تمرینی برادلی و همکارانش شامل ۶ هفته تمرین آن هم به صورت یک جلسه در هفته و هر جلسه شامل ۹،۶ و ۳۰ ثانیه کار با ارگونومتر با ۴۰٪ حداکثر قدرت بیشینه و ۳ دقیقه استراحت فعال بین هر مرحله انجام گردیده است. این در صورتی است که پروتکل تحقیق حاضر به مدت شامل ۸ هفته و هفته‌ای ۵ جلسه و در هر جلسه ۳ نوبت ۴ تکراری انجام شد. به راحتی می‌توان دریافت که فشار و مدت تمرین در تحقیق حاضر بالاتر است. جامایار و همکاران علت اختلاف نظرات پیرامون مقادیر GDF11 در تحقیقات مختلف را به روش اندازه‌گیری میزان سرمی یا پلاسمای GDF11 نسبت داده است (۲۹). روش‌های پردازش نمونه‌های خونی ممکن است منجر به کاهش پلاکت‌ها شود که می‌تواند موجب

در این زمینه صورت گرفته به نحوی که تنها دو تحقیق بدست دمنیکو و برادلی به صورت تخصصی در زمینه ورزشی در مورد تاثیر تمرین بر GDF11 صورت گرفته است که نتایج تحقیق حاضر تنها با نتایج تحقیق دمنیکو همسو است (۲۴، ۲۵). دمنیکو و همکاران (۲۰۱۷) بیان کردند که تمرین بیان mRNA GDF11 در عضله رت‌های پیر به صورت معناداری افزایش داده است. به طور کلی، داده‌ها نشان می‌دهد که GDF11 می‌تواند به عنوان یک نشانگر پیری برای عضلات اسکلتی باشد. علاوه بر این، تمرینات ورزشی در طولانی مدت تاثیر مثبتی در رت‌های پیر دارد، در حالی که اثرات متفاوتی بر روی بیان GDF11 در بافت‌های مختلف رت‌های پیر دارد (۲۴). اما برادلی و همکارانش با بررسی تاثیر ۶ هفته تمرینات اینتروال شدید (HIIT) بر روی ۱۳ سالمند ورزشکار با بیش از سی سال سابقه ورزشی (LEX) و ۱۱ سالمند غیر ورزشکار (SED) بیان کردند که، تمرین هیچ تاثیری بر میزان GDF11 و GDF8 گروه‌ها ندارد و همچنین اختلافی بین مقدار GDF8 گروه‌ها مشاهده نشد. مستقل از گروه بندی، میزان حداکثر قدرت بیشینه با GDF11 در رابطه بود.

ترجمه‌ای را طی می‌کند، میزان mRNA GDF8 به طور دقیق نمی‌تواند نمایانگر سطوح در گردش خون و شکل فعال GDF8 باشد (۳۴). GDF8 در داخل سلول عضلانی، عملکردی دوگانه دارد. از سویی با افزایش میزان fox1 به عنوان یکی از مسیرهای مهم سلولی، باعث افزایش تجزیه پروتئین و در نهایت آپوپتوز می‌شود، و از سویی دیگر، موجب کاهش میزان mTOR به عنوان مهمترین تنظیم کننده درون سلولی سنتز پروتئین می‌شود. افزایش هریک از این عوامل در حلقه بازخورد مثبت یا منفی، از طریق برخی عوامل مربوط مانند PI3K و آتروژین، بر میزان بیان و ترشح GDF8 از سلول‌های عضلانی تأثیر گذار است (۳۴). تحقیقات نشان می‌دهد که عدم تحرک و افزایش سن، این فعالیت دوگانه GDF8 را تشدید و در نهایت منجر به افزایش میزان GDF8 و در پی آن آتروفی و نکروز سلول‌های عضلانی می‌شود.

به نظر می‌رسد نسبت GDF11/GDF8 به نوعی بیان کننده نسبت آنابولیسم به کاتابولیسم باشد. از آنجایی که GDF11 و GDF8 عملکرد یکدیگر را از طریق رقابت برای پیوند به گیرنده‌های سلولی تعدیل می‌کند، به نظر می‌رسد تغییر در هر یک از این دو باعث تغییر در عملکرد دیگری شده و در نهایت باعث ایجاد آتروفی عضلانی، هایپرتروفی عضلانی و یا حتی هایپرپلازی می‌شود (۷). نتایج تحقیقات گذشته در خصوص تغییرات نسبت GDF11/GDF8 متناقض است. علت اصلی این تناقض شاید ناشی از روش و مقادیر اندازه‌گیری شده GDF11 و GDF8 در تحقیقات مختلف باشد (۳). اگرما و همکاران دلیل گزارشات متناقض GDF11 در تحقیقات مختلف را به واکنش پذیری متقابل آنتی بادی ضد GDF11 با ایمونوگلوبولین نسبت دادند (۸، ۳۵). دوئل و همکاران در تحقیقی تغییرات GDF11 در قلب، عضلات و مغز را در دو گروه از رت‌های ۲۴ و ۷ ماهه بررسی نمودند. آنها دریافتند که میزان GDF8 و GDF11 موجود در خون با افزایش سن کاهش می‌یابد اما کاهش GDF11 تقریباً ۵۰۰ برابر مایواستاتین است از این رو نسبت GDF11/GDF8 کاهش می‌یابد (۳۶). با کمی تأمل بر روی تحقیق برادلی و همکاران می‌توان دریافت که برنامه تمرینی آنان تأثیری بر نسبت GDF11/GDF8 نداشته است. به نظر می‌رسد یکی از

افزایش سطح GDF11 در هر دو پلاسما یا سرم شود. از طرف دیگر، توجه به این نکته نیز مهم است که اکثر آنتی بادی‌های GDF11 با GDF8 یکسان است (۲۹). GDF11 دارای فنوتیپ و الگوهای بیان متفاوت است. با این وجود GDF11 به طور گسترده‌ای عمل تنظیم بسیاری از اندام‌ها و توسعه بافت‌ها را بر عهده دارد. مطالعات آینده زیست شناسی و بیوشیمی در مورد GDF11، شباهت‌ها و اختلافات عملکرد این پروتئین را روشن و درک ما از پیری و بیماری‌های ارگان‌سیسم افزایش می‌دهد (۳۰).

نتایج تحقیقات گذشته در مورد تاثیر تمرین مقاومتی بر GDF8 متناقض است. دالبو و همکاران در بررسی تاثیر تمرین مقاومتی بر ژن‌های مرتبط با GDF8 در مردان جوان و سالمند به این نتیجه رسیدند که با وجود اینکه افراد جوان پتانسیل بیشتری برای هایپرتروفی ناشی از تمرین مقاومتی دارند، اما به نظر می‌رسد افراد مسن‌تر با توجه به ژن‌های مرتبط با مسیر GDF8، پاسخ مطلوب‌تری به تمرین مقاومتی می‌دهند (۳۱). نگارش و همکاران پس از هشت هفته تمرینات مقاومتی، نشان دادند که گروه سالمند نسبت به گروه جوان افزایش قدرت بیشتری دارند. غلظت GDF8 پس از هشت هفته تمرین کاهش معناداری در هر دو گروه داشت اما تفاوت معناداری بین گروه‌ها مشاهده نشد. در مجموع، تمرین مقاومتی با کاهش GDF8 و افزایش قدرت و حجم و سطح مقطع عضلانی همراه بود. این امر در نهایت ممکن است منجر به کاهش آتروفی عضلانی وابسته به سن شود که در سلامت سالمندان مؤثر باشد (۳۲). پایولی و همکارانش تاثیر هشت هفته تمرین مقاومتی بر GDF8 هشتاد جوان را بررسی کردند و دریافتند که میزان GDF8 پلاسما پس از تمرین افزایش می‌یابد (۳۳).

دلایل احتمالی اختلاف بین مطالعات مختلف ممکن است ناشی از نوع پروتکل، شدت و مدت تمرین، جنس، ویژگی آزمودنیها (جوان، مسن، غیرفعال، دارای اضافه وزن و غیره)، روش اندازه‌گیری و یا تفاوت در زمان نمونه‌گیری بین این مطالعات باشد. از طرفی، در اکثر مطالعات انجام شده، mRNA GDF8 در پاسخ به تمرین ورزشی در عضله اسکلتی اندازه‌گیری شده است. با توجه به این که پروتئین GDF8 پس از سنتز، تعدیلات پس

میوستاتین به افزایش بیان GASP-1 مربوط می‌شود، به این معنی که با افزایش بیان GASP-1، پردازش و ترشح میوستاتین کاهش می‌یابد که با توجه به عدم تغییر معنی‌دار به این ترتیب نمی‌توانیم چنین نتیجه‌گیری کنیم.

ActRII β به عنوان واسطه مسیر سیگنالی، نقش تنظیم‌کنندگی مهمی بر عملکرد GDF8 و GDF11 دارد. استتلی و همکاران با بلوک کردن ActRII β هایپرتروفی را از طریق کاهش عملکرد GDF8 مشاهده کردند (۴۱). بونو و همکاران نشان دادند یک دوره فعالیت بدنی باعث کاهش بیان GDF8 و افزایش ActRIIB می‌شود (۴۲). در تحقیقات مشابهی موروام و بوندولیچ با انسداد ActRIIB نقش سیگنالینگ آن را دوباره مورد بررسی قرار دادند. آنها دریافتند که از آنجایی که ActRIIB مسیر اصلی سیگنالینگ بیشتر اعضاء خانواده TGF- β است و با توجه به این که بیشتر اعضاء این خانواده باعث آتروفی عضلانی می‌شوند، به نظر می‌رسد انسداد ActRIIB به بهبود هایپرتروفی عضلانی کمک کند (۴۳، ۴۴). با نگاهی به تغییرات GDF11 و GDF8 و نقش ActRIIB به عنوان گیرنده سلولی و نقطه شروع مسیر سیگنالینگ درون سلولی به نظر می‌رسد تغییرات ActRIIB متناسب با تغییرات GDF11 باشد. این نتایج با نتایج تحقیق آتیل، اکپان همسو ولی با تحقیقات نلی بچر، موروام و بوندولیچ ناهمسو است (۴۳-۴۷). مطابق با تحقیقات چی سونگ و همکاران و با توجه به میزان بیشتر ActRIIB در عضلات تند انقباض تمامی گروه‌ها، به نظر می‌رسد ActRIIB در عضلات تند انقباض بیشتر از کند انقباض بیان می‌شود (۴۸). شاید علت اختلافات در میزان ActRIIB در بافت‌های مختلف را می‌توان به تاثیرات و تغییرات GDF11 و GDF8 در بافت‌های مختلف نسبت داد. در این راستا دومنیکو و همکاران نشان دادند که تمرینات ورزشی به طور معنی‌داری بیان GDF11 mRNA در عضلات در رت‌های پیر را افزایش و در هیپوکامپ آنها کاهش داده است. علاوه بر این، تمرینات ورزشی در طولانی مدت تاثیر مثبتی بر رت‌های جوان و پیر دارد، در حالی که اثرات متفاوتی بر بیان GDF11 در بافت‌های مختلف رت‌های پیر دارد (۲۴). از آنجایی که بیان GDF11 در بافت‌های مختلف متفاوت است به

علل عمده تفاوت در یافته‌های برادلی با تحقیق حاضر به نوع پروتکل تمرین و مدت زمان دوره تمرین باز می‌گردد (۲۵). در مجموع، با توجه به یافته‌های تحقیق حاضر چنین به نظر می‌رسد که افزایش GDF11/GDF8 آزمودنی‌های گروه تمرین به صورت افزایش سطح GDF11 و مهار GDF8 تاثیر به سزایی در افزایش GDF11/GDF8 داشته است. همچنین به نظر می‌رسد تمرین علاوه بر افزایش سطح GDF11 و مهار GDF8 از کاهش مرتبط با سن GDF11 جلوگیری می‌کند. از این رو می‌توان بیان کرد که تمرین مقاومتی استراتژی موثری جهت جلوگیری از آتروفی عضلانی و حتی افزایش هایپرتروفی در سالمندان است.

GASP-1 دارای چندین ناحیه موثر در کاهش اثرات GDF8 است. برای مثال GASP-1 از طریق ناحیه فولیستاتینی به GDF8 متصل و از اتصال آن به ActRIIB جلوگیری می‌کند، یا به واسطه نواحی آنتی پروتئازی، فعالسازی GDF8 خاموش توسط پروتئینازهای سیرینی و متالوپروتئازها را مهار می‌کند. همچنین GASP-1 در عضله اسکلتی از طریق مهار پروتئیناز فورینی پردازش و ترشح GDF8 به گردش خون را متوقف می‌سازد. لذا GASP-1 بصورت یک مهار کننده قوی در کاهش سیگنالینگ GDF8 (پردازش، فعالسازی و اتصال به گیرنده سلولی) درگیر می‌باشد. GASP-1 از طریق کنترل و مهار GDF8، تاثیر مثبتی بر سیگنالینگ GDF11 و همچنین اتصال بدون رقابت GDF11 به ActRIIB می‌کند (۳۷). در تحقیق حاضر با مشاهده تغییرات GASP-1 و GDF8 در گروه تمرینی به خوبی می‌توان مشاهده کرد که همزمان با افزایش GASP-1 میزان GDF8 کاهش یافته است که این به نوعی تداعی کننده نقش تنظیمی و کنترل‌کنندگی GASP-1 بر GDF8 است. همسو با نتایج تحقیق حاضر باقری و سوزا اختلاف معنی‌داری را بین گروه کنترل با سایر گروه‌ها در میزان GASP-1 مشاهده نکردند (۱۹، ۳۸). اما لورنتینو و صارمی پس از هشت هفته تمرین مقاومتی افزایش قابل توجهی را در بیان ژن GASP-1 مشاهده کردند (۳۹، ۴۰). اگر بپذیریم افزایش GASP-1 در مطالعه صارمی، حاصل افزایش بیان آن در عضله اسکلتی است، لذا این احتمال نیز وجود دارد که حداقل بخشی از کاهش ترشح و مقدار سرمی

GDF11 و کاهش GDF8 دارد، به نوعی القاء کننده سیستم آنابولیسمی و ضد سارکوپنیایی در سالمندان باشد. تمرینات قدرتی با تأثیر مثبت بر افزایش میزان ActRIIB، تأثیر بسزایی در بهبود عملکرد GDF11 دارد. از این رو سالمندان می‌توانند از مزایای تمرینات قدرتی به عنوان عاملی ضد سارکوپنیایی و ضد پیری بهره‌مند شوند.

تقدیر و تشکر

از دانشگاه شهرکرد و مدیریت و پرسنل محترم بیمارستان سیدالشهدا اصفهان (امید) که ما را در انجام این مطالعه یاری کرده‌اند، سپاسگزار می‌شود.

References

1. Wheeler HE, Kim SK. Genetics and genomics of human ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*; 2011. 366(1561):43-50.
2. kabir b, Taghian F, Ghatreh Samani K. [Dose 12 week resistance training Influence IL-18 and CRP levels in Elderly men?]. *Razi J Med Sci*; 2018. 24(12):85-92. (Persian).
3. Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, Gannon J, Pancoast JR, Yalamanchi P, et al. Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy. *Cell*; 2013. 153(4):828-39.
4. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Growth and differentiation factor 11 (GDF11): Functions in the regulation of erythropoiesis and cardiac regeneration. *Pharmacol Ther*; 2015. 156:26-33.
5. McPherron AC. Metabolic Functions of Myostatin and GDF11. *Immunol Endocr Metab Agents Med Chem*; 2010. 10(4):217-31.
6. Souza TA, Chen X, Guo Y, Sava P, Zhang J, Hill JJ, et al. Proteomic identification and functional validation of activins and bone morphogenetic protein 11 as candidate novel muscle mass regulators. *Mol Endocrinol*; 2008. 22(12):2689-702.
7. Lee SJ, McPherron AC. Regulation of myostatin activity and muscle growth. *Proc Natl Acad Sci USA*; 2001. 98(16):9306-11.
8. Egerman MA, Cadena SM, Gilbert JA, Meyer A, Nelson HN, Swalley SE, et al. GDF11 Increases with Age and Inhibits Skeletal Muscle Regeneration. *Cell Metab*; 2015. 22(1):164-74.
9. Esqueda AF, Lee SJ. Regulation of metanephric kidney development by growth/differentiation factor 11. *Dev Biol*; 2003. 257(2):356-70.
10. Wu HH, Ivkovic S, Murray RC, Jaramillo S,

نظر می‌رسد تغییرات ActRIIB هم به نوعی متناسب با تغییرات GDF11 در بافت‌های مختلف متفاوت است. با توجه با این نکته که در هر برنامه تمرینی بسته به مدت و شدت تمرین، سیستم انرژی خاصی به عنوان سیستم غالب در تولید انرژی شناخته می‌شود، ممکن است تغییرات ActRIIB در عضلات تند انقباض و کند انقباض به نوع برنامه تمرینی نیز وابسته باشد. کریما و همکاران نشان دادند که ActRIIB یک تنظیم کننده کلیدی در متابولیسم عضلات اسکلتی است که عضله اسکلتی با ظرفیت اکسیداتیو بالا و قابلیت خستگی کم به ارمان می‌آورد (۴۹). نلی بچر و همکاران دریافتند که اختلالات میتوکندری ناشی از بلوک ActRIIB پس از زایمان باعث تغییر عملکرد متابولیکی عضله گلیکولیتی رت‌ها در ورزش نمی‌شود. همچنین در مقایسه با گروه کنترل، انسداد ActRIIB با sActRIIB-FC موجب افزایش قابل توجه وزن بدن (۲۹ درصد) و حجم عضلانی (۵۸ درصد) می‌شود، اما توزیع ActRIIB در فیبرهای مختلف را از طریق ایزوفرم زنجیره سنگین میوزین قابل تشخیص نیست. انسداد ActRIIB با sActRIIB-FC در عضلات در حال استراحت موجب القاء اسیدوز و کاهش PCr می‌شود و در نتیجه، اکسیداسیون هوازی بافت را کاهش می‌دهد. در مجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهد که انسداد ActRIIB با sActRIIB-FC در محیط آزمایشگاهی ظرفیت تولید نیروی مطلق را افزایش و عملکرد میتوکندری را در عضله گاستروکنیموس گلیکولیتی کاهش می‌دهد، اما این کاهش نمی‌تواند وضعیت انرژی در طول فعالیت پایدار را به خطر بیندازد (۴۶، ۴۷). شاید افزایش بیشتر ActRIIB در بافت‌های مختلف گروه تمرین به دلیل افزایش چشمگیر میزان GDF11 باشد. در مجموع، به نظر می‌رسد تمرین تأثیر بیشتری بر تغییرات ActRIIB گروه تمرینی داشته است.

کمیبود منابع علمی در زمینه ورزش، محدودیت مالی و در نتیجه، عدم اندازه‌گیری کامل تر عوامل رشدی و از جمله عدم بررسی تغییرات بافتی GDF8، GDF11 و GASP-1 در بافت‌های عضلانی، مهمترین محدودیت‌های تحقیق حاضر می‌باشند.

در مجموع، با توجه به نتایج تحقیق حاضر به نظر می‌رسد تمرینات قدرتی با تأثیر مثبتی که بر افزایش

- Lyons KM, Johnson JE, et al. Autoregulation of neurogenesis by GDF11. *Neuron*; 2003. 37(2):197-207.
11. Sinha M, Jang YC, Oh J, Khong D, Wu EY, Manohar R, et al. Restoring systemic GDF11 levels reverses age-related dysfunction in mouse skeletal muscle. *Science*; 2014. 344(6184):649-52.
12. Oh SP, Yeo CY, Lee Y, Schrewe H, Whitman M, Li E. Activin type IIA and IIB receptors mediate Gdf11 signaling in axial vertebral patterning. *Genes Dev*. 2002;16(21):2749-54.
13. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*; 2011. 2(3):143-51.
14. McPherron AC, Lee SJ. Suppression of body fat accumulation in myostatin-deficient mice. *J Clin Invest*; 2002. 109(5):595-601.
15. Kim HS, Liang L, Dean RG, Hausman DB, Hartzell DL, Baile CA. Inhibition of preadipocyte differentiation by myostatin treatment in 3T3-L1 cultures. *Biochem Biophys Res Commun*; 2001. 281(4):902-6.
16. Wilkes JJ, Lloyd DJ, Gekakis N. Loss-of-function mutation in myostatin reduces tumor necrosis factor alpha production and protects liver against obesity-induced insulin resistance. *Diabetes*; 2009. 58(5):1133-43.
17. Keicho N, Matsushita I, Tanaka T, Shimbo T, Hang NT, Sakurada S, et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, fetuin-A and retinol-binding protein in patients with tuberculosis: markers of metabolism and inflammation. *PLoS One*; 2012. 7(6):e38703.
18. Lipina C, Kendall H, McPherron AC, Taylor PM, Hundal HS. Mechanisms involved in the enhancement of mammalian target of rapamycin signalling and hypertrophy in skeletal muscle of myostatin-deficient mice. *FEBS Lett*. 2010;584(11):2403-8.
19. Bagheri L, Faramarzi M, Bani talebi E, Azamian Jazi A. [The Effect of Sequence Order of Combined Training (Strength and Endurance) on Myostatin, Follistatin and Follistatin/Myostatin Ratio in Older Women]. *Sport Physiology*. 2015;7(26):143-64. (Persian).
20. Bashiri J, NourAzar A, Purrazi H. [Effect of three months aerobic training on Wnt-signaling pathway in skeletal muscle of male rats]. *RJMS*. 2017;24(7):7-16. (Persian).
21. Dichmann DS, Yassin H, Serup P. Analysis of pancreatic endocrine development in GDF11-deficient mice. *Dev Dyn*. 2006;235(11):3016-25.
22. Smart NG, Apelqvist AA, Gu X, Harmon EB, Topper JN, MacDonald RJ, et al. Conditional expression of Smad7 in pancreatic beta cells disrupts TGF-beta signaling and induces reversible diabetes mellitus. *PLoS Biol*. 2006;4(2):e39.
23. Hammers DW, Merscham-Banda M, Hsiao JY, Engst S, Hartman JJ, Sweeney HL. Supraphysiological levels of GDF11 induce striated muscle atrophy. *EMBO Mol Med*. 2017;9(4):531-44.
24. De Domenico E, D'Arcangelo G, Faraoni I, Palmieri M, Tancredi V, Graziani G, et al. Modulation of GDF11 expression and synaptic plasticity by age and training. *Oncotarget*. 2017;8(35):57991-8002.
25. Elliott BT, Herbert P, Sculthorpe N, Grace FM, Stratton D, Hayes LD. Lifelong exercise, but not short-term high-intensity interval training, increases GDF11, a marker of successful aging: a preliminary investigation. *Physiol Rep*. 2017;5(13).
26. Sheard PW, Anderson RD. Age-related loss of muscle fibres is highly variable amongst mouse skeletal muscles. *Biogerontology*. 2012;13(2):157-67.
27. Khadivi A, Marandi M, Haghjooy S, Hamid Rajabi, Khadivi Z, Behzadi M. [Effect of 8 weeks resistance training on some signal factors affecting satellite cellularity in male Wistar rats]. *Journal of Isfahan Medical School*. 2012;30(207):1500-11. (Persian).
28. Eskandari A, Sharifi G, Modaresi M. [Comparison of the eight weeks of supplementation Creatine and Glutamine consumption along with resistance exercise on the level of ALP in female mice]. *Armaghane danesh*. 2015;20(8):732-43. (Persian).
29. Jamaiyar A, Wan W, Janota DM, Enrick MK, Chilian WM, Yin L. The versatility and paradox of GDF 11. *Pharmacol Ther*. 2017;175:28-34.
30. Fan X, Gaur U, Sun L, Yang D, Yang M. The Growth Differentiation Factor 11 (GDF11) and Myostatin (MSTN) in tissue specific aging. *Mech Ageing Dev*. 2017;164:108-12.
31. Dalbo VJ, Roberts MD, Sunderland KL, Poole CN, Stout JR, Beck TW, et al. Acute loading and aging effects on myostatin pathway biomarkers in human skeletal muscle after three sequential bouts of resistance exercise. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(8):855-65.
32. Negaresh R, Ranjbar R, Habibi A, Mokhtarzade M, Fokin A, Gharibvand MM. [The effect of resistance training on quadriceps muscle volume and some growth factors in elderly and young men]. *Adv Gerontol*. 2017;30(6):880-7. (Persian).
33. Paoli A, Pacelli QF, Neri M, Toniolo L, Cancellara P, Canato M, et al. Protein supplementation increases postexercise plasma myostatin concentration after 8 weeks of resistance training in young physically active subjects. *J Med Food*. 2015;18(1):137-43.
34. Favier FB, Benoit H, Freyssenet D. Cellular and molecular events controlling skeletal muscle mass in response to altered use. *Pflugers Arch*. 2008;456(3):587-600.

35. Poggioli T, Vujic A, Yang P, Macias-Trevino C, Uygun A, Loffredo FS, et al. Circulating Growth Differentiation Factor 11/8 Levels Decline With Age. *Circ Res.* 2016;118(1):29-37.
36. Rodgers BD, Eldridge JA. Reduced Circulating GDF11 Is Unlikely Responsible for Age-Dependent Changes in Mouse Heart, Muscle, and Brain. *Endocrinology.* 2015;156(11):3885-8.
37. Hill JJ, Qiu Y, Hewick RM, Wolfman NM. Regulation of myostatin in vivo by growth and differentiation factor-associated serum protein-1: a novel protein with protease inhibitor and follistatin domains. *Mol Endocrinol.* 2003;17(6):1144-54.
38. de Souza EO, Tricoli V, Aoki MS, Roschel H, Brum PC, Bacurau AV, et al. Effects of concurrent strength and endurance training on genes related to myostatin signaling pathway and muscle fiber responses. *J Strength Cond Res.* 2014;28(11):3215-23.
39. Saremi A, Gharakhanloo R, Sharghi S, Gharaati MR, Larijani B, Omidfar K. Effects of oral creatine and resistance training on serum myostatin and GASP-1. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;317(1-2):25-30.
40. Laurentino GC, Ugrinowitsch C, Roschel H, Aoki MS, Soares AG, Neves M, Jr., et al. Strength training with blood flow restriction diminishes myostatin gene expression. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(3):406-12.
41. Lach-Trifilieff E, Minetti GC, Sheppard K, Ibebunjo C, Feige JN, Hartmann S, et al. An antibody blocking activin type II receptors induces strong skeletal muscle hypertrophy and protects from atrophy. *Mol Cell Biol.* 2014;34(4):606-18.
42. Bueno PG, Bassi D, Contrera DG, Carnielli HM, Silva RN, Nonaka KO, et al. Post-exercise changes in myostatin and actRIIB expression in obese insulin-resistant rats. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;339(1-2):159-64.
43. Morvan F, Rondeau JM, Zou C, Minetti G, Scheufler C, Scharenberg M, et al. Blockade of activin type II receptors with a dual anti-ActRIIA/IIB antibody is critical to promote maximal skeletal muscle hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(47):12448-53.
44. Bondulich MK, Jolinon N, Osborne GF, Smith EJ, Rattray I, Neueder A, et al. Myostatin inhibition prevents skeletal muscle pathophysiology in Huntington's disease mice. *Sci Rep.* 2017;7(1):14275.
45. Attie KM, Borgstein NG, Yang Y, Condon CH, Wilson DM, Pearsall AE, et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ACE-031 in healthy volunteers. *Muscle Nerve.* 2013;47(3):416-23.
46. Bechir N, Pecchi E, Relizani K, Vilmen C, Le Fur Y, Bernard M, et al. Mitochondrial impairment induced by postnatal ActRIIB blockade does not alter function and energy status in exercising mouse glycolytic muscle in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016;310(7):E539-49.
47. Bechir N, Pecchi E, Vilmen C, Le Fur Y, Amthor H, Bernard M, et al. ActRIIB blockade increases force-generating capacity and preserves energy supply in exercising mdx mouse muscle in vivo. *Faseb j.* 2016;30(10):3551-62.
48. Chiu CS, Peekhaus N, Weber H, Adamski S, Murray EM, Zhang HZ, et al. Increased muscle force production and bone mineral density in ActRIIB-Fc-treated mature rodents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(10):1181-92.
49. Relizani K, Mouisel E, Giannesini B, Hourde C, Patel K, Morales Gonzalez S, et al. Blockade of ActRIIB signaling triggers muscle fatigability and metabolic myopathy. *Mol Ther.* 2014;22(8):1423-33.