مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۸، شماره ۸، آبان ۱۴۰۰ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

پاسخ فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا به هشت هفته تمرین ترکیبی با ترتیب متفاوت در عضلات تند و کند تنش رت‌های ویستار

مهسا نعمت الهی: کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری، ساری، ایران

امین فرزانه حصاری: استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری، ساری، ایران (* نویسنده مسئول) af.hessari@gmail.com

پروین فرزانگی: دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری، ساری، ایران

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات زیادی نقش سایتوکاین TGF-β1 در تنظیم رشد و ماتریکس خارج سلولی و تمایز سلولی را نشان داده‌اند. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه اثر ۸ هفته تمرین ترکیبی با دو ترتیب مختلف بر میزان TGF-β1 عضله اسکلتی تند و کند تنش موش‌های نر ویستار می‌باشد.

روش کار: برای انجام این مطالعه، ۴۰ سر موش نر ویستار به روش تصادفی به ۵ گروه: تمرینی مقاومتی، استقامتی، مقاومتی- استقامتی، استقامتی- مقاومتی و کنترل تقسیم شدند. گروه تمرین مقاومتی به مدت ۸ هفته (۵ جلسه در هفته) که شامل بالا رفتن از نردبان مخصوص به ارتفاع ۱ متر و متشکل از ۲۶ پله بود که بر اساس درصدی از آزمون اضافه بار (۷۵ درصد وزن) در هفته اول شروع و هر هفته ۳۰ گرم با آن اضافه شد. تمرین استقامتی بر روی تردمیل و با شدت ۱۲ متر در دقیقه و زمان ۱۵ دقیقه در هفته اول شروع و با افزایش سرعت و زمان دویدن به ۳۰ متر در دقیقه و زمان ۶۰ دقیقه در هفته هشتم رسید. از روش آماری تحلیل واریانس یکطرفه و سطح معناداری $\alpha \leq$ ۰/۰۵ استفاده شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که تمرین مقاومتی منجر به کاهش معنیدار میزان TGF-β1 عضله تند انقباض نسبت به گروه کنترل شد (P=۰/۰۰۸). اگرچه هر دو تمرین ترکیبی منجر به کاهش غیرمعنیدار TGF-β1 شدند ولی تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های تمرین ترکیبی با ترتیب متفاوت مشاهده نشد (P≥۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که ترتیب اجرای تمرین ترکیبی منجر به پاسخ متفاوتی در بیان TGF-β1 عضلات تند و کند انقباض موش‌های ویستار نمی‌شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

کلیدواژه‌ها

تمرین ترکیبی،

فاکتور رشد تغییر شکل دهنده،

عضله تند تنش،

عضله کند تنش

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۱۱

تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۰۸/۱۱

شیوه استناد به این مقاله:

Nemat alahi M, Farzaneh Hesari A, Farzanegi P. TGF-β1 response to eight weeks combined training with different orders in slow and fast twitch muscles in Wistar rats. Razi J Med Sci. 2021;28(8):11-20.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

Razi Journal of Medical Sciences. 2021;28(8):11-20. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

TGF-β1 response to eight weeks combined training with different orders in slow and fast twitch muscles in Wistar rats

Mahsa Nemat alahi: MSc in Exercise Physiology, Islamic Azad University, Sari Branch, Sari, Iran
Amin Farzaneh Hesari: Assistant Professor, Islamic Azad University, Sari Branch, Sari, Iran (* Corresponding author)
af.hessari@gmail.com
Parvin Farzanegi: Associate Professor, Islamic Azad University, Sari Branch, Sari, Iran

Abstract

Background & Aims: Skeletal muscle is a highly malleable tissue capable of significant metabolic and morphological adaptations in response to disruptions in cellular homeostasis induced by exercise. Resistance and endurance training represent divergent exercise modes, with each inducing distinct responses within the muscle milieu that act to minimize cellular stress. The well-known adaptive features of chronic muscle contraction include muscle hypertrophy and increased strength. These features are induced by high-intensity muscle contraction, such as that involved in resistance exercises. Other typical adaptations are increases in oxidative capacity and glucose uptake, which are induced by low-intensity, high volume muscle contraction, such as that observed during EE. combined training, a combination of endurance exercises (EE) and resistance exercise (RE) in succession, is used widely in exercise prescription to simultaneously improve muscular strength and cardiovascular function. Interestingly, accumulating evidence indicates that this combination of the two exercise modes may hamper strength and muscle hypertrophic adaptations to RE. However, studies on the effects of physiological adaptations of EE on RE-induced muscle hypertrophy have shown mixed results. Intriguingly, a recent study in humans reported that EE performed prior to RE increased muscle mass to a greater extent than long-term RE alone, suggesting that EE may not always attenuate RE-induced muscle hypertrophy.
Transforming growth factor beta 1 (TGF-β1) is a polypeptide member of the transforming growth factor beta superfamily of cytokines. TGF-β1 plays essential roles in various biological processes, including cell growth, differentiation, apoptosis, tissue development, and inflammation. While transient TGF-β expression may contribute to muscle regeneration after injury, the chronic elevated expression of TGF-β in skeletal muscle may be detrimental. Although the role of TGF-β in muscle mass regulation and skeletal muscle fibrosis has been studied extensively, the effects on hypertrophy signaling pathways muscle cells and underlying mechanisms are not well understood. Furthermore, taking into account the functional and mechanistic similarities between TGF-β and myostatin, as well as the fact that both ligands have been implied as possible therapeutic targets for muscle wasting disorders, the purpose of the present study was to determine the effect of eight weeks of combined training with different order on TGF-β1 in fast and slow twitch muscles in male wistar rats.
Methods: In this study, 40 adult male Wistar rats (age: 10 weeks, weight: 180-200 gr) were maintained on a 12:12-h dark-light cycle in a temperature-controlled environment (22 oC) with free access to standard laboratory chow and tap water. Before the allocation to their respective groups, all animals underwent three familiarization sessions, separated by 48-h intervals, to get acquainted with the exercise protocols (i.e., endurance and strength exercises). Rats were randomly allocated into resistance training

Keywords
Combined training,
TGF-β,
Slow twitch muscle,
Fast twitch muscle

Received: 02/08/2021
Published: 02/11/2021

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

(n=8), endurance training (n=8), resistance- endurance training (n=8), endurance-resistance training (n=8) and control (n=8) groups in equal laboratorial condition. Resistance training was conducted for 8 weeks (5 sessions/week) on a special 1-meter high ladder (divided by 26 stairs) with the loading of percent of overloading test (%75 of weight body) in the first week and increased to 30gr per week. Training included 10 sets of with 2 min rest between sets. Endurance training consisted of treadmills run, that speed and duration of running gradually increased during training period, from 9 m/min and 10 minutes in the first week to 30 m/min and 60 minutes in the last week. Animals in the endurance- resistance group performed the EE protocol first. 5 min after the completion of the EE bout, they were placed in the strength-training apparatus to perform the RE protocol. In the resistance- endurance group performed RE 5 minutes before EE. Animals were killed by decapitation 24 h after the exercise protocols and the flexor hallucis longus (FHL) and soleus muscles were removed from both legs, weighed on an analytical balance, frozen in liquid nitrogen, and stored at -80oC for further analysis. The proteins levels of TGF-β1 were measured by ELISA method. After normality (Shapiro Wilk test) and variance assurance (Levene test), the groups were compared by one-way analysis of variance and the Tukey post hoc test was applied for multiple comparison purposes. The level of significance was set at $P \leq 0.05$.

Results: The results showed that weight of FHL and soleus muscles significantly increased in all experimental groups compared to control group. The TGF-β1 in fast twitch muscle decreased significantly in strength group (p=0.008). Although both resistance- endurance training and endurance- resistance training resulted in no significantly decrease in TGF-β1 for FHL and soleus, but there were no significant differences between combined training with differing order ($P \geq 0.05$).

Conclusion: It seems that exercise order in combined training result in no different effect on TGF-β1 in fast and slow twitch muscles in wistar rats. The majority of current molecular data suggests that endurance exercise does not compromise early anabolic responses to resistance exercise. Thus, sports scientists but mostly the coaches should be very careful about the training strategies which they are willing to follow, when a combination of endurance and resistance training is needed, by taking into consideration how different training modalities interact between them. In an effort to maximize the training adaptations from a combined and thus limit the effects, sports scientists and coaches should consider the level of fatigue from both modules and the need of inter-session time intervals to minimize the training induced overall fatigue. However, further elucidation of the molecular factors mediating the specificity of training adaptation in human skeletal muscle is warranted, which in turn may provide additional mechanistic insight into the combined interference phenomenon. Ultimately, improved understanding of the roles of individual combined training variables, including within-session exercise order in modulating the interference effect is required to guide exercise prescription for simultaneously maximizing divergent training adaptations. Future work should aim to further clarify the roles of these training variables in acute and particularly chronic interference in trained individuals to inform practical recommendations for minimizing interference between combined resistance and endurance exercise.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Nemat alahi M, Farzaneh Hesari A, Farzanegi P. TGF-β1 response to eight weeks combined training with different orders in slow and fast twitch muscles in Wistar rats. Razi J Med Sci. 2021;28(8):11-20.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

مقدمه

تغییر در توده عضله به دنبال فعالیت‌های ورزشی منعکس‌کننده عدم تعادل بین سنتز و تجزیه پروتئین بوده و این تغییرات به نوع فعالیت ورزشی بستگی دارد (۱). هیپرتروفی عضله اسکلتی حداقل توسط سه فرآیند مولکولی مهم کنترل می‌شود که شامل نسخه‌برداری ژنی، ترجمه پروتئین و فعالیت سلول‌های ماهواره‌ای می‌باشد که هسته عضلاتی اضافی را برای بزرگ شدن میوفیبرها فراهم می‌نماید. سطوح افزایش یافته mRNA در عضله در حال هیپرتروفی بیانگر تغییر در کارایی نسخه‌برداری، ظرفیت نسخه‌برداری و یا ثبات mRNA می‌باشد (۲). در همین راستا فاکتورهای تنظیمی میوژنیک به عنوان فعال کننده‌های نسخه‌برداری عمل می‌کنند. مکانیزم دیگر هیپرتروفی افزایش ظرفیت نسخه‌برداری از طریق اضافه شدن هسته عضلانی توسط تکثیر و تمایز سلولهای ماهواره‌ای است (۲)؛ بنابراین به نظر می‌رسد سلول‌های ماهواره‌ای ازکنترل‌کننده‌های اصلی هیپرتروفی هستند و لذا شناسایی این فاکتورها یا همان سیگنال ها و شناخت چگونگی عملکرد آن‌ها راه‌های جدیدی را به منظور توسعه برنامه‌های درمانی و ورزشی باز خواهد کرد.

شواهد نشان می‌دهد که سلول‌های ماهواره‌ای شدیداً به وسیله عوامل خارجی تنظیم می‌شوند. از جمله سیگنال های تأثیرگذار احتمالی فاکتور رشد تغییر شکل دهنده بتا (TGF-β) می‌باشد. خانواده بزرگ TGF-β نقش‌های متنوعی در فرآیندهای سلولی دارند که شامل تکثیر و تمایز سلولی، تنظیم رشد سلول، تشکیل ماتریس خارج سلولی و تنظیم پاسخهای ایمنی پیشرفته می‌باشد (۳). برخی اعضای خانواده یعنی ۵ و ۳ و ۲ و TGF-۱ در تنظیم تشکیل ماده زمینه خارج سلولی بین سلولها و تنظیم تقسیم سلولی (هم مثبت و هم منفی) حائز اهمیت می باشند. TGF-β1 سایتوکینی است که به وسیله سلول‌های التهابی منتشر می‌شود و نقش آن روی برخی مکانیسم های سیگنالی مورد توجه واقع شده است (۴). خانواده TGF-β1 اثرات مهاری و تحریکی بر هایپرتروفی عضلانی اعمال می‌کنند، به عنوان مثال خود TGF-β1 نقش مهاری بر روی رشد سلولی دارد و تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای را تعدیل می‌کند یا میوستاتین که در سلول‌های عضله اسکلتی تولید می‌شود مانع از رشد و تمایز سلول‌های عضلانی می‌شود (۵).

به منظور ایجاد سازگاریهای بهینه ناشی از فعالیت ورزشی، اخیرا تمرین ترکیبی (تمرین همزمان مقاومتی و استقامتی) مورد توجه بسیاری از متخصصان ورزشی قرار گرفته است. معمولا یکی از موضوعات مهم در خصوص اجرای تمرین ترکیبی و به منظور کسب نتایج بهینه هم در زمینه هایپرتروفی عضلانی و هم آمادگی قلبی-عروقی، ترتیب اجرای آن است. از آنجا که مکانیسم‌های سازگاری مولکولی و ژنتیکی القا شده توسط تمرین مقاومتی و استقامتی متفاوت هستند و با هر نوع از فعالیت ورزشی مجموعه‌ای از مسیرهای سیگنالینگ سلولی و ژن‌های ویژه ای فعال می‌شوند (۶). از اینرو، در سال‌های اخیر تلاش زیادی برای روشن شدن مکانیزم‌های سلولی و مولکولی تمرین ترکیبی صورت گرفته است. در این رابطه، مطالعات بسیاری گزارش کردند که اجرای تمرین استقامتی قبل از تمرین مقاومتی، سازگاری‌های قدرت و هایپرتروفی عضلانی کمتری ایجاد می‌کند (۷-۹). در مقابل، مطالعات دیگر نشان دادند که ترتیب اجرای فعالیت در تمرین ترکیبی بر سازگاری‌های قدرت عضلانی و یا استقامت تاثیری ندارد (۱۰، ۱۱). در بعضی موارد افزایش قدرت و توان عضلانی در نتیجه تمرین ترکیبی با ترتیب استقامتی-مقاومتی گزارش شد (۱۲).

با توجه به مطالعات انجام شده و به منظور تعیین تأثیر ترتیب تمرین ترکیبی، نیاز است تا مسیرهای مولکولی بررسی شود. فرض محققین در این تحقیق این است که با توجه به اضافه شدن تمرین استقامتی به تمرین مقاومتی، ممکن است تمرین ترکیبی منجر به پاسخ متفاوتی نسبت به تمرین مقاومتی تنها در مسیرهای سیگنالینگ هایپرتروفی عضلانی شود. از آنجا که شواهدی مبنی بر بررسی پاسخ TGF- β1 به تمرینات ترکیبی با ترتیب مختلف در دسترس نیست و همچنین با توجه به اینکه نتایج متناقضی در رابطه با اثر درازمدت تمرینات ترکیبی بر پاسخهای سیگنالینگ عضله اسکلتی گزارش شده است، بنابراین پژوهشگران در مطالعه حاضر به دنبال بررسی این موضوع هستند که آیا هشت هفته تمرین ترکیبی با ترتیب مختلف بر میزان TGF-β1 عضله اسکلتی تندتنش و کند تنش

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

موشهای نر ویستار دارای اثرات متفاوتی است؟

روش کار

این مطالعه تجربی بر روی ۴۰ سر موش نر نژاد ویستار (با سن ۱۰ هفته و وزن ۲۰۰-۱۸۰ گرم) در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی‌دانشگاه آزاد اسلامی ساری انجام شد. موشهای مورد مطالعه به تعداد ۵ عدد در هر قفس از جنس پلی کربنات (۳۰ × ۱۵ × ۱۵ سانتیمتر) در یک شرایط آب و هوایی کنترل شده (دمای ۲±۲۲ سانتیگراد، رطوبت ۵±۵۰ درصد، یک سیکل شب و روز ۱۲:۱۲) و با رژیم غذایی استاندارد و آب مورد نیاز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند (۱۳). این مطالعه توسط کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشکده علوم پزشکی دانشگاه آزاد ساری تایید و کد اخلاق (IR.IAU.SARI.REC.1399.008) صادر گردید. موشها پس از آشنایی با پروتکل تمرینی به ۵ گروه تمرینی مقاومتی، استقامتی، مقاومتی-استقامتی، استقامتی- مقاومتی و کنترل تقسیم شدند. در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژه‌ی حیوانات آزمایشگاهی در دسترس آنها بود.

گروه‌های تجربی پروتکل تمرینی را به مدت ۸ هفته و ۵ جلسه در هفته انجام دادند. تمرین مقاومتی شامل ۱۰ تکرار بالا رفتن از نردبان یک متری با ۲۶ پله با شیب ۸۵ درجه و ۹۰ ثانیه استراحت بین هر تکرار بود (۲). بار تمرینی بر اساس درصدی از آزمون اضافه بار موش‌ها بود که به دم موش‌ها بسته شد. آزمون اضافه بار بیشینه، قبل از برنامه تمرینی و در پایان هر هفته به منظور تعیین اضافه بار هفته بعد انجام می‌شد. در اولین آزمون اضافه بار بیشینه قبل از شروع برنامه تمرینی، موش‌ها باید با ۷۵ درصد وزن بدنشان از نردبان بالا می‌رفتند. زمانی که موش بتواند به طور کامل نردبان را در مدت کمتر از ۴۰ ثانیه بالا برود به عنوان یک صعود موفق در نظر گرفته می‌شد. بعد از هر اجرای کامل، ۳۰ گرم به بار قبلی اضافه شده تا زمانی که حیوان قادر به اجرای حرکت نباشد. این واحدهای ۳۰ گرمی به عنوان واحدهای اضافه بار در نظر گرفته شد. زمانی که موش نتواند بعد از سه تلاش متوالی از نردبان بالا برود به عنوان واماندگی در نظر گرفته شده و آزمون خاتمه یافت. استراحت بین هر تکرار، ۲ دقیقه بود. مقدار بار آخرین تکرار بالا رفتن موفق به عنوان اضافه بار بیشینه ثبت شد. ارزیابی‌های بعدی آزمون اضافه بار بیشینه در پایان هر هفته، با ۱۰۰-۸۰ درصد مقدار بار بیشینه اندازه‌گیری شده در قبل از شروع برنامه تمرینی انجام و بعد از هر تکرار موفق، ۳۰ گرم به بار قبلی اضافه شد (۲). بار تمرینی هر جلسه برای تکرار اول ۳۰ درصد اضافه بار بیشینه، تکرار دوم ۵۰ درصد اضافه بار بیشینه و تکرارهای سوم تا دهم ۸۰ درصد اضافه بار بیشینه بود. برای گرم کردن نیز پیش از شروع برنامه اصلی، یک بار بالا رفتن از نردبان بدون وزنه را اجرا کرد. به منظور تحریک جهت بالا رفتن از نردبان تنها از لمس کردن و مالیدن دم استفاده شد.

تمرین استقامتی شامل دویدن روی تردمیل با افزایش تدریجی شدت و مدت دویدن در دوره تمرینی بود. به طوریکه، زمان و سرعت دویدن بر روی تردمیل به تدریج از ۱۵ دقیقه و سرعت ۱۲ متر در دقیقه در هفته اول به ۶۰ دقیقه و سرعت ۳۰ متر در دقیقه در هفته پایانی می‌رسد (۱۴). آزمودنی‌های گروه تمرینی مقاومتی- استقامتی، در هر جلسه تمرین ابتدا تمرین مقاومتی و سپس تمرین استقامتی و آزمودنی‌های گروه تمرین استقامتی – مقاومتی عکس آن را با ۵ دقیقه استراحت بین هر پروتکل اجرا کردند. پیش از شروع تمرینات، بالا رفتن از نردبان و همچنین، دویدن بر روی نوار گردان به حیوانات آموزش داده شد. گروه کنترل نیز بدون اجرای هیچگونه فعالیتی در محل تمرینات نگهداری شد (۱۵).

برای آماده‌سازی بافت، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی حیوانات از طریق تزریق ترکیب کتامین و گزالایسین بیهوش و سپس کشته شدند. عضله تا کننده انگشت شست پا (FHL) به عنوان عضله تند انقباض و عضله نعلی به عنوان عضله کند انقباض تحت شرایط استریل از طریق شکاف روی ناحیهٔ پشتی جانبی دو اندام پشتی تحتانی جدا شد.

بافت‌های موردنظر بلافاصله در نیتروژن مایع (دمای ۸۰- درجه) نگهداری شدند. حدود ۱۰۰ میلیگرم از هر دو بافت عضله به روش هاون‌کوبی در نیتروژن مایع پودر وبه نسبت ۱ به ۵ در بافرلیز کننده RIPA هموژن شد. هموژن حاصله در دمای صفر درجه به مدت ۱۵

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

دقیقه رها گردید. سپس محلول هموژن به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ، سوپرناتانت برداشته و به عنوان نمونه جهت تعیین TGF-β1 استفاده شد. بیان TGF-β1 در عضله نعلی و FHL به روش الایزا و با استفاده از کیت TGF-β1 Rat ELISA Kit (ab119558, abcam, USA) و حساسیت ۸ pg/ml و طبق دستورالعمل کارخانه سازنده کیت انجام گردید. جهت فعال سازی TGF-β1 نمونه‌ها در ابتدای کار در محلول اسید کلریدریک به مدت ۱ ساعت انکوبه شدند. جهت یکسان سازی میزان پروتئین لود شده در هر چاهک، غلظت TGF-B1 بدست آمده از هر نمونه بر غلظت پروتئین کل که از برادفورد نمونه‌ها بدست آمده بود تقسیم و مقادیر بصورت pg/ml گزارش گردید (۱۶).

جهت بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک وهمگنی واریانس گروه‌ها از آزمون لون استفاده شد. به منظور بررسی تفاوت‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تمامی عملیات آماری با نرم افزار SPSS نسخه ۲۱ انجام گرفت.

یافته‌ها

وزن عضلانی و میزان TGF-β1 عضلات نعلی و FHL در جدول ۱ مشاهده می‌شود. نتایج نشان داد که وزن عضلات نعلی و FHL در تمام گروه های تمرینی نسبت به گروه کنترل به طور معنادار افزایش یافت. نتایج نشان داد که غلظت TGF-β1 در عضله FHL بعد از هشت هفته تمرین مقاومتی نسبت به گروه کنترل به طور معنادار کاهش یافت (p=۰/۰۰۸) ولی بین گروه‌های تمرینی دیگر با گروه کنترل تفاوت معنی‌دار مشاهده نشد. غلظت TGF-β1 در گروه مقاومتی ۱۹/۲ درصد کاهش، مقاومتی – استقامتی ۵/۶ درصد کاهش، در گروه استقامتی-مقاومتی ۷/۹ درصد کاهش و در گروه استقامتی ۱/۲ درصد افزایش نسبت به گروه کنترل کاهش داشت. غلظت TGF-β1 عضله نعلی در هیچ یک از گروه‌های تمرینی تفاوت معنیداری با گروه کنترل نداشت؛ یعنی غلظت TGF-β1 در گروه مقاومتی ۵/۸ درصد، در گروه مقاومتی – استقامتی ۱/۲ درصد، در گروه استقامتی-مقاومتی ۴/۱ درصد کاهش و در گروه استقامتی ۳/۸ درصد افزایش نسبت به گروه کنترل داشت.

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، هشت هفته تمرین مقاومتی منجر به کاهش TGF-β1 در عضله تند انقباض شد ولی تمرین استقامتی، ترکیبی استقامتی- مقاومتی و ترکیبی مقاومتی- ترکیبی منجر به کاهش غیرمعنی‌دار میزان TGF-β1 در عضله تند و کندانقباض شد. اطلاعات بسیار محدودی در مورد اثر تمرین ترکیبی بر بیان TGF-β1 در عضله اسکلتی و نقشهای فیزیولوژیک آن وجود دارد و اکثر مطالعات تمرینات مقاومتی یا هوازی را به تنهایی بررسی کرده‌اند. نتایج مطالعه جعفری و همکاران (۲۰۱۶) نیز نشان داد که میزان TGF-β1 عضله تندانقباض موشهای نر بعد از ۸ هفته تمرین مقاومتی کاهش معنی‌داری یافت (۱۶). هم‌چنین در مطالعه رجبی و همکاران (۲۰۱۸) اثر تمرین مقاومتی بر سطوح پلاسمایی TGF-β1 در زنان سالمند بررسی و نشان داد که هشت هفته تمرین مقاومتی

جدول ۱- میانگین وزن عضله و سطوح TGF-β1 در عضله نعلی و FHL در گروه‌های مختلف

متغیر	کنترل	مقاومتی	مقاومتی استقامتی	استقامتی مقاومتی	استقامتی	F بین گروهی	P بین گروهی
وزن عضله نعلی (میلی‌گرم)	۱۴۲/۴±۷/۲	۱۵۴/۶±۱/۲	۱۵۹/۸۲±۳/۲	۱۵۶/۸±۱/۲	۱۴۹/۴±۲/۳	۳/۶۵۱	۰/۰۲۱
وزن عضله FHL (میلی‌گرم)	۵۷۶/۱±۸/۱۹	۶۵۷/۷±۳/۹	۶۴۲/۷±۳/۱۰	۶۳۸/۶±۱/۱۴	۶۱۴/۵±۴/۸	۴/۱۲۷	۰/۰۰۸
میزان TGF-β1 عضله نعلی (pmol/mg	۱۹۵/۶۶±۱۲/۳۵	۱۸۴/۵۸±۸۷/۶۴	۱۹۳/۹۲±۱۵/۵۰	۱۸۸/۱۵±۹۵/۸۹	۲۱۱/۶۵±۱۲/۸۲	۱/۴۱۲	۰/۲۶۷
میزان TGF-β1 عضله FHL (pmol/mg)	۱۷۶/۵۱±۳۵/۱۸	۱۴۱/۳۴۷±۱۲/۳۵	۱۶۷/۶۸±۹۷/۲۵	۱۶۲/۸۶±۱۲/۶۹	۱۷۸/۱۷±۸۷/۱۹	۳/۰۱۷	۰/۰۴۸

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

منجر به کاهش TGF-β1 می‌شود (۱۷). در مقابل، در مطالعه دلشاد و همکاران (۲۰۱۹) افزایش TGF-β1 سرمی مردان سالمند بعد از ۸ هفته تمرین ترکیبی هوازی- مقاومتی و هوازی گزارش شد (۱۸) و نکویی و همکاران (۲۰۱۶) نیز نشان دادند که میزان TGF-β1 در عضله دوقلو در دوره ریکاوری بعد از فعالیت تناوبی شدید افزایش یافت (۱۹). زارکوسکا و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که بیان TGF-β1 در عضله نعلی بلافاصله و ۲ ساعت بعد از انجام تمرین استقامتی تغییری نداشته در حالیکه بیان ژن آن در عضله افزایش معنی‌دار داشته است (۲۰). رحیمی و همکاران (۲۰۱۷) افزایش TGF-β1 سرمی را بلافاصله بعد از فعالیت مقاومتی حاد گزارش کردند (۲۱)؛ اما خدیوی و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که ۸ هفته تمرین مقاومتی تغییر چندانی در میزان TGF-β1 سرمی ندارد (۲۲). از دلایل احتمالی تفاوت در نتایج مطالعات میتوان به نوع تمرین (مقاومتی یا استقامتی)، مدت برنامه تمرینی (حاد یا یک دوره تمرینی)، آزمودنی‌ها (افرادسالم، ورزشکار، دیابتی و موش) و نحوه اندازه‌گیری TGF-β1 (در عضله یا در گردش) باشد.

اطلاعات بسیار محدودی در مورد اثر تمرین بر بیان TGF-β1 در عضله اسکلتی و نقش‌های فیزیولوژیک آن وجود دارد. بیان TGF-β1 در عضله تحت تاثیر فاکتورهای مختلفی است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند وضعیت آنتی اکسیدانی عضله بر بیان TGF-β1 اثرگذار است. به عنوان مثال سزارکو و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که افزایش استرس اکسیداتیو از طریق افزایش بیان NADPH اکسیداز و کاهش فعالیت آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز، بیان TGF-β1 را افزایش می‌دهد. در واقع TGF-β1 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 می‌دهد وقوع این سازگاری تمرینی می‌تواند منجر به کاهش بیان این فاکتور پس از یک دوره تمرین گردد (۲۰). علاوه براین، هان و همکاران (۲۰۱۳) گزارش کردند که تغییر در محتوای TGF-β1 عضلانی ممکن است به دلیل هایپوکسی ناشی از فعالیت مقاومتی باشد (۲۳). با این حال، نتایج مطالعه نکویی و همکاران (۲۰۱۶) حاکی از این است که افزایش TGF-β1 در دوره زمانی بیشتر از ۳ ساعت بعد از فعالیت حاد اتفاق افتاد. در طول این دوره زمانی، هیپوکسی در عضله اسکلتی احتمالا وجود ندارد (۱۹). با در نظر گرفتن نقش TGF-β1 در میوژنز و فیبروز عضلانی، کاهش مشاهده شده در عضله به دنبال اعمال تمرین مقاومتی دور از تصور نیست. براگا و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند که TGF-β1 می‌تواند بواسطه کاهش بیان میوژنین در سلولهای اقماری فرایند میوژنز را کاهش دهد (۲۴). به علاوه، گلاس و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که TGF-β1 می‌تواند بیان فاکتور افزایش دهنده میوژنز در عضله اسکلتی را مهار و مانع از رشد عضلانی شود و افزایش بیش از حد آن منجر به فیبروز عضلانی می‌شود که عملکرد عضلانی را دچار اختلال می‌کند (۲۵). انجام تمرین 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-β1 در عضله فاکتوری منفی به شمار می‌رود. با توجه به روش تحقیق و هدف تحقیق حاضر، نمی‌توان راجع به عوامل ذکر شده اظهار نظر قطعی کرد و انجام تحقیقات دیگر با کنترل همزمان این چند فاکتور به محققان بعدی پیشنهاد می‌شود.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ترتیب متفاوت اجرای فعالیت مقاومتی و استقامتی در تمرینات ترکیبی اثری بر TGF-β1 عضلات کند و تند تنش موشهای ویستار نداشت. هر چند که هر دو تمرین ترکیبی مقاومتی – استقامتی و استقامتی – مقاومتی میزان TGF-β1 را در عضله تند انقباض کاهش داد ولی این کاهش معنیدار نبود. با توجه به دانش ما، تحقیق حاضر اولین مطالعه‌ای است که به بررسی اثر درازمدت تمرین ترکیبی با ترتیب متفاوت بر میزان TGF-β1 عضله تند و کند انقباض پرداخته است؛ بنابراین، مطالعاتی که اثر تمرین ترکیبی با ترتیب متفاوت بر مسیرهای سیگنالینگ دیگر را مطالعه کرده‌اند مورد بررسی قرار گرفت. در رابطه با اثر تمرینات ترکیبی بر مسیرهای سیگنالینگ عضله اسکلتی، نتایج متناقضی وجود دارد. نتایج مطالعات آپرو و همکاران (۲۰۱۵) (۲۶) و اوگاساوارا و همکاران (۲۰۱۴) (۲۷) افزایش mTOR mammalian (mechanistic) target of rapamycin)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

complex) و p70S6K (70 kDa ribosomal protein S6 kinase) در گروه تمرین مقاومتی و تمرین ترکیبی را گزارش کردند. در مقابل کازیور و همکاران (۲۰۱۶) (۲۸)، رابک و همکاران (۲۰۱۴) (۲۹) و دی سوزا و همکاران (۲۰۱۳) (۳۰) عدم تغییر یا کاهش mTOR و p70S6K را نشان دادند. در مطالعه آپرو و همکاران (۲۰۱۵) که اثر تمرین ترکیبی استقامتی – مقاومتی بررسی شد، تمرین استقامتی بصورت ۵ ست ۴ دقیقه‌ای و با شدت ۸۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی آزمودنیها اجرا شد. اوگاساوارا و همکاران (۲۰۱۴) در مطالعه خود اثر ترتیب مقاومتی- استقامتی و استقامتی- مقاومتی در موشها را بررسی کردند. در مطالعه آنها، تمرین استقامتی به مدت ۶۰ دقیقه و با شدت آستانه بیهوازی و تمرین مقاومتی در سه ست ۱۰ ثانیه‌ای انقباض ایزومتریک بیشینه انجام شد و مدت زمان استراحت بین دو نوع تمرین یک ساعت بود. در مطالعه کازیو و همکاران (۲۰۱۶) تمرین ترکیبی به مدت ۷ هفته با ترتیب استقامتی- مقاومتی انجام شد که ۲۰ دقیقه استراحت بین دو تمرین وجود داشت. در این مطالعه، تمرین استقامتی بصورت دوچرخه‌سواری و با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی اجرا شد. در مطالعه دی سوزا و همکاران (۲۰۱۳)، موشها تمرین استقامتی که شامل دویدن با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود را بلافاصله بعد از تمرین مقاومتی اجرا کردند. علت تفاوت در نتایج مطالعاتی که اثر تمرین ترکیبی بر پاسخهای سیگنالینگ مولکولی را بررسی کرده‌اند، احتمالاً به دلایل تفاوت در پروتکل تمرین، ترتیب تمرین، شیوه تمرین و دوره ریکاوری بین تمرینات مقاومتی و استقامتی می‌باشد (۳۰، ۲۷).

مطالعات نشان داده‌اند که مداخله در الگوهای سیگنالینگ به منظور سازگاریهای مورد دلخواه، بستگی به ترتیب اجرای فعالیتها دارد. فیف و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که در تمرین ترکیبی هنگامی فعالیت مقاومتی و استقامتی با فاصله زمانی کوتاه انجام شوند، ترتیب اجرای فعالیتها بر پاسخهای سیگنالینگ آنابولیک اثرگذار است (۳۱). کافی و همکاران (۲۰۰۹) افزایش MuRF-1 mRNA و کاهش بیان PGC-1 peroxisome proliferator-activated receptor-c coactivator-1) را وقتی تمرین مقاومتی قبل از تمرین استقامتی انجام شود را گزارش کردند (۳۲). در مقابل، مطالعات دیگری عدم تغییر MuRF-1 mRNA و PGC-1 را نشان دادند (۳۳). یکی از دلایل احتمالی تفاوت در نتایج مطالعات مذکور، شدت فعالیت استقامتی است. در تمرین ترکیبی، شدت فعالیت استقامتی به اندازه کافی بالا باشد می‌تواند بر سیگنالینگ تمرین مقاومتی اثر بگذارد. لاندبرگ و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند که اگر فاصله زمانی بین اجرای دو فعالیت مقاومتی و استقامتی در تمرین ترکیبی کافی باشد (بیشتر از ۶ ساعت)، خستگی باقیمانده از تمرین استقامتی قبلی به تمرین مقاومتی منتقل نمی‌شود و تداخلی در مسیر سیگنالینگ آن ندارد (۳۴). این موضوع ممکن است توضیح دهنده این باشد که چرا مطالعات دیگر که از دوره‌های زمانی کوتاه بین دو نوع فعالیت استفاده کردند تضعیف سیگنالینگ آنابولیک را گزارش کردند (۳۵). در مطالعه حاضر، فعالیتهای مقاومتی و استقامتی بلافاصله به دنبال یکدیگر اجرا شدند و نشان داده شد که TGF-β1 در تمرین ترکیبی با ترتیب مقاومتی-استقامتی کاهش کمتری نسبت به ترتیب استقامتی – مقاومتی داشت. این موضوع ممکن است به این دلیل باشد که شدت تمرین استقامتی به اندازه کافی بالا بوده که منجر به تضعیف مسیر سیگنالینگ mTOR در تمرین مقاومتی متعاقب شد. از محدودیت‌های تحقیق حاضر، عدم اندازه‌گیری سطح AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kin)، mTOR و p70S6K است که اظهار نظر قطعی درباره اثر ترتیب تمرین ترکیبی بر مسیرهای سیگنالینگ هایپرتروفی عضلانی را ممکن نمی‌سازد؛ بنابراین، پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی، اثر درازمدت تمرینات ترکیبی با ترتیب متفاوت بر پاسخ همزمان این متغیرها مورد بررسی قرار گیرد.

با توجه یافته‌های تحقیق حاضر، چنین نتیجه‌گیری می‌شود که ترتیب اجرای فعالیتها در تمرین ترکیبی (مقاومتی- استقامتی یا استقامتی-مقاومتی) تاثیر چندانی بر بیان TGF-β1 عضلات اسکلتی، به عنوان عامل تحریک کننده‌ی آتروفی عضلانی، ندارد. این عامل می‌تواند به عنوان یک عامل احتمالی در هایپرتروفی ناشی از تمرین ترکیبی مطرح شود. از دیدگاه کاربردی،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

پیشنهاد می‌شود زمانی که هدف به حداکثر رساندن سازگاریهای تمرین ترکیبی در قدرت و هایپرتروفی عضلانی است، تمرین مقاومتی و استقامتی باید با فاصله چند ساعت از هم انجام شوند تا اثر تداخلی خستگی ناشی از تمرین استقامتی به حداقل برسد. هر چند که هایپرتروفی ماحصلی از تاثیر عوامل بسیار زیادی است که باید در کنار تفسیر این نتیجه مد نظر قرار بگیرند.

تقدیر و تشکر

این مقاله مستخرج از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم مهسا نعمت الهی (به شماره ۲۰۸۲۱۴۰۴۹۷۱۰۰۱) در رشته فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری و ثبت شده در کمیته اخلاق دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد ساری بود. نویسندگان از مسؤلان آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری جهت همکاری صمیمانه شان تشکر و قدردانی می نمایند.

References

1. Pugh JK, Faulkner SH, Jackson AP, King JA, Nimmo MA. Acute molecular responses to concurrent resistance and high-intensity interval exercise in untrained skeletal muscle. Physiol Rep. 2015;3(4):23-34.

2. Antonio-Santos J, Ferreira DJS, Costa GLG, Matos RJB, Toscano AE, Manhães-de-Castro R, et al. Resistance training alters the proportion of skeletal muscle fibers but not brain neurotrophic factors in young adult rats. J Strength Cond Res. 2016;30(12):3531.

3. Gumucio JP, Sugg KB, Mendias CL. TGF-β superfamily signaling in muscle and tendon adaptation to resistance exercise. Exerc Sport Sci REV. 2015;43(2):93.

4. Travis MA, Sheppard D. TGF-β activation and function in immunity. Annu Rev Immunol. 2014;32:51-82.

5. Zhu J, Li Y, Shen W, Qiao C, Ambrosio F, Lavasani M, et al. Relationships between transforming growth factor-β1, myostatin, and decorin implications for skeletal muscle fibrosis. J Biol Chem. 2007;282(35):25852-863.

6. Ogasawara R. 1, Kobayashi K, Tsutaki A, Lee K, Abe T, Fujita S, Nakazato K, Ishii N. mTOR signaling response to resistance exercise is altered by chronic resistance training and detraining in skeletal muscle. J Appl Physiol. 2013;114(7):934-940.

7. Murach KA, Bagley JR. Skeletal muscle hypertrophy with concurrent exercise training: contrary evidence for an interference effect. Sports Med. 2016;46(8):1029-1039.

8. Eklund D, Schumann M, Kraemer WJ, Izquierdo M, Taipale RS, Häkkinen K. Acute endocrine and force responses and long-term adaptations to same-session combined strength and endurance training in women. J Strength Cond Res. 2016;30(1):164-175.

9. Doma K, Deakin GB, Bentley DJ. Implications of impaired endurance performance following single bouts of resistance training: an alternate concurrent training perspective. Sports Med. 2017;47(11):2187-2200.

10. Eddens L, van Someren K, Howatson G. The role of intra-session exercise sequence in the interference effect: a systematic review with meta-analysis. Sports Med. 2018;48(1):177-188.

11. Wilhelm EN, Rech A, Minozzo F, Botton CE, Radaelli R, Teixeira BC, et al. Concurrent strength and endurance training exercise sequence does not affect neuromuscular adaptations in older men. Exp Gerontol. 2014;60:207-214.

12. Tarasi Z, Beiki Y, Hossini F, Malaei M. The effect of the sequence of concurrent strength and endurance training on aerobic capacity, anaerobic capacity and maximum strength of male adolescents. Aust J Basic Appl Sci. 2011;5(10):1195-1201.

13. Mahdian H, Farzanegi P, Farzaneh-Hessari A. The effect of combined therapy with resveratrol, and continuous and interval exercises on levels of apoptotic biomarkers in heart tissue of male rats with non-alcoholic fatty liver. Feyz. 2018;22(5):469-477.

14. Calegari VC, Zoppi CC, Rezende LF, Silveira LR, Carneiro EM, Boschero AC. Endurance training activates AMP-activated protein kinase, increases expression of uncoupling protein 2 and reduces insulin secretion from rat pancreatic islets. Endocrinol. 2011;208(3):257.

15. Sangdevini M, Fallah Mohammadi Z, Oladnabi M. Effect of 8 weeks of resistance training and concurrent resistance-aerobic training on phospho-mTOR and phospho-p70S6K responses in skeletal muscle of rat. J Gorgan Univ Med Sci, 2020, 22(1): 43-49.

16. Makanae Y, Ogasawara R, Fujita S. Skeletal muscle signaling response to concurrent endurance and resistance exercise. Phys Fit Sports Med. 2015;4(2):217-221.

17. Rajabi P, Isanejad A, Samadi A, Amini H. The effect of resistance training with theraband on the transforming growth factor-β in the elderly women. Immunoregulation. 2018;1(2):81-86.

18. Delshad A, Talashan M. A Comparison of the Effects of Two Methods of Aerobic and Combined Exercises on the Changes of Angiogenesis Factor TGF-β1 and Cortisol Hormone in Healthy Elderly Men. Yafteh. 2020;21(4).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

19. Nikooie R, Sajadian S. TGF-β1 protein Expression in the Skeletal Muscle Following High Interval Training and its Relationship with Intramuscular Triglycerides Oxidation. J Sport biomotor Sci, 2015;6(12):45-54.

20. Czarkowska-Paczek B, Zendzian-Piotrowska M, Bartlomiejczyk I, Przybylski J, Gorski J. The effect of acute and prolonged endurance exercise on transforming growth factor-beta1 generation in rat skeletal and heart muscle. J physiol pharmacol. 2009;60(4):157-162.

21. Rahimi R, Shoker Nejad H. Effects of β-Hydroxy-β-Methylbutyrate Supplementation on IL-4, IL-10 and TGF-β1 during Resistance Exercise in Athletes. Sport Med, 2017, 14(2), 16-27.

22. Borujeny AK, Marandi M, Javanmard SH, Rajabi H, Burojeny ZK, Behzadi MK. Effect of Eight Weeks of Resistance Training on Some Signaling Factors Affecting on the Satellite Cells in Wistar Rats. JIMS. 2012;30(207).

23. Han W-Q, Zhu Q, Hu J, Li P-L, Zhang F, Li N. Hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase-2 mediates transforming growth factor beta 1-induced epithelial–mesenchymal transition in renal tubular cells. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res, 2013, 833(6): 1454-62.

24. Braga M, Bhasin S, Jasuja R, Pervin S, Singh R. Testosterone inhibits transforming growth factor-β signaling during myogenic differentiation and proliferation of mouse satellite cells: potential role of follistatin in mediating testosterone action. Mol Cell Endocrinol. 2012;350(1):39-52.

25. Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13(3):225-229.

26. Apró W, Moberg M, Hamilton DL, Ekblom B, van Hall G, Holmberg H-C, et al. Resistance exercise-induced S6K1 kinase activity is not inhibited in human skeletal muscle despite prior activation of AMPK by high-intensity interval cycling. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015;308(6):470-81.

27. Ogasawara R, Sato K, Matsutani K, Nakazato K, Fujita S. The order of concurrent endurance and resistance exercise modifies mTOR signaling and protein synthesis in rat skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2014;306(10):1155-62.

28. Kazior Z, Willis SJ, Moberg M, Apró W, Calbet JA, Holmberg H-C, et al. Endurance exercise enhances the effect of strength training on muscle fiber size and protein expression of Akt and mTOR. PLoS One, 2011, 201(2): 1482-90.

29. Rahbek SK, Farup J, Møller AB, Vendelbo MH, Holm L, Jessen N, et al. Effects of divergent resistance exercise contraction mode and dietary supplementation type on anabolic signalling, muscle protein synthesis and muscle hypertrophy. Amino acids. 2014;46(10):2377-2392.

30. De Souza E, Tricoli V, Bueno Junior C, Pereira M, Brum P, Oliveira E, et al. The acute effects of strength, endurance and concurrent exercises on the Akt/mTOR/p70S6K1 and AMPK signaling pathway responses in rat skeletal muscle. Braz J Med Biol Res. 2013;46(4):343-347.

31. Fyfe JJ, Bishop DJ, Stepto NK. Interference between concurrent resistance and endurance exercise: molecular bases and the role of individual training variables. Sports med. 2014;44(6):743-762.

32. Coffey VG, Pilegaard H, Garnham AP, O'Brien BJ, Hawley JA. Consecutive bouts of diverse contractile activity alter acute responses in human skeletal muscle. Appl Physiol. 2009;106(4):1187-1197.

33. Hawley JA. Molecular responses to strength and endurance training: are they incompatible? Appl Physiol Nutr Metab. 2009;34(3):355-361.

34. Lundberg TR, Fernandez-Gonzalo R, Gustafsson T, Tesch PA. Aerobic exercise alters skeletal muscle molecular responses to resistance exercise. Med Sci Sports Exerc. 2012;44(9):1680-1688.

35. Coffey VG, Jemiolo B, Edge J, Garnham AP, Trappe SW, Hawley JA. Effect of consecutive repeated sprint and resistance exercise bouts on acute adaptive responses in human skeletal muscle. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2009;297(5):1441-51.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]