

Comparison of the effect of resistance and continuous training on the content of PAX7, NF-KB, FOXO3 and nAChR proteins in female sarcopenia model rats

Marziyeh Papisad¹, Abdolhamid Habibi^{2*}, Saeed Shakeriyan³, Mohammad Rami⁴

1. PhD Student in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
2. Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
3. Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
4. Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

Abstract

Background and Objective: Disruption in muscle tissue regeneration, which is usually associated with aging, is observed in sarcopenia, and the implementation of resistance and continuous training is proposed as a fundamental strategy in the prevention of sarcopenia. Therefore, this study aimed to compare the effects of six weeks of resistance training with endurance training on the protein content of PAX7, NF-KB, FOXO3, and nAChR in the gastrocnemius muscle of rats in a sarcopenia model. **Methods:** In this experimental study, 20 adult female rats were divided into four groups: healthy control, sarcopenia control, sarcopenia with resistance training, and sarcopenia with endurance training (five rats in each group). To model aging and sarcopenia, the rats received dexamethasone injections for 10 days. Six weeks of moderate-intensity resistance training and moderate-intensity endurance training were conducted for the intervention groups. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post hoc test at a significance level of $p \leq 0.05$. **Findings:** The results indicated a significant increase in the protein content of PAX7 and nAChR ($p = 0.001$) and a significant decrease in the protein content of NF-KB and FOXO3 ($p = 0.001$) in the resistance and endurance training groups compared to the sarcopenia control group. Additionally, a more significant increase and decrease were observed in the amounts of PAX7 ($p = 0.001$) and NF-KB ($p = 0.001$) proteins, respectively, in the endurance training group compared to the resistance training group; whereas, the FOXO3 protein showed a greater reduction in the resistance training group compared to the endurance training group ($p = 0.001$). **Conclusion:** Considering that the levels of PAX7, NF-KB, FOXO3, and nAChR proteins improved following both types of exercise protocols, their incorporation as part of the medical management program for sarcopenia patients may serve as a promising non-pharmacological solution.

Keywords: Resistance training, aerobic endurance training, skeletal muscle, sarcopenia.

* Corresponding author, Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz; Email: a.habibi@scu.ac.ir.



مقایسه اثر تمرینات مقاومتی و تداومی بر محتوای پروتئین‌های FOXO3، NF-KB، PAX7 و nAChR رت‌های ماده مدل سارکوپنی

مرضیه پایی صاد؛ عبدالحمید حبیبی*، سعید شاکریان؛ محمد رمی^۴

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
۳. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
۴. استادیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: اختلال در بازسازی بافت عضلانی، که معمولاً با افزایش سن همراه است، در سارکوپنیا مشاهده شده است و اجرای تمرینات مقاومتی و تداومی به عنوان یک راهکار اساسی در پیشگیری از سارکوپنی مطرح است. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر شش هفته‌ای تمرین مقاومتی با تمرین تداومی بر محتوای پروتئین‌های FOXO3، NF-KB، PAX7 و nAChR عضله دوقلو، در رت‌های مدل سارکوپنیا انجام شد. **روش تحقیق:** در این مطالعه تجربی، ۲۰ سر رت ماده بالغ به چهار گروه سالم کنترل، سارکوپنیا کنترل، سارکوپنیا با تمرین مقاومتی، و سارکوپنیا با تمرین تداومی (هر کدام ۵ رت) تقسیم شدند. برای مدل‌سازی پیری و سارکوپنیا، رت‌ها به مدت ۱۰ روز تحت تزریق دگزامتازون قرار گرفتند. شش هفته تمرین مقاومتی با شدت متوسط و تداومی با شدت متوسط برای گروه‌های مداخله انجام شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش تحلیل واریانس یک راه به همراه آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی داری $p < 0.05$ استفاده شد. **یافته‌ها:** نتایج حاکی از افزایش معنی دار محتوای پروتئین‌های FOXO3 و PAX7 و کاهش معنی دار محتوای پروتئین‌های NF-KB ($p = 0.001$) و nAChR ($p = 0.001$) در گروه‌های تمرین مقاومتی و تداومی در مقایسه با گروه کنترل سارکوپنیا بود. علاوه بر این، افزایش و کاهش معنی داری بیشتری به ترتیب در مقدار پروتئین‌های FOXO3 ($p = 0.001$) و PAX7 ($p = 0.001$) در گروه تمرین تداومی در مقایسه با گروه تمرین مقاومتی دیده شد؛ در حالی که پروتئین FOXO3 در گروه تمرین مقاومتی در مقایسه با گروه تمرین تداومی ($p = 0.001$) کاهش بیشتری داشت. **نتیجه‌گیری:** با توجه به این که مقادیر پروتئین‌های FOXO3، NF-KB، PAX7 و nAChR پس از اجرای هر دو نوع پروتکل ورزشی بهبود یافت؛ احتمالاً استفاده از آن‌ها به عنوان بخشی از برنامه کنترل پزشکی بیماران سارکوپنیا می‌تواند به عنوان یک راه حل غیر دارویی امیدوارکننده باشد.

* نویسنده مسئول، آدرس: اهواز، دانشگاه شهید چمران، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش

پست الکترونیکی: a.habibi@scu.ac.ir Email:



واژه‌های کلیدی: تمرین مقاومتی، تمرین تداومی هوازی، عضله اسکلتی، سارکوپنیا.

مقدمه

سارکوپنیا بیماری مرتبط با پیری، با تحلیل توده، قدرت و عملکرد عضلات؛ کاهش تحرک، و افزایش بافت چربی همراه است؛ مواردی که خطر سقوط افراد سالخورده و خطر شکنندگی استخوان‌ها را افزایش می‌دهند (فراناندز - لازارو و دیگران، ۲۰۲۲). به دلیل عوارض شدید همراه، هزینه‌های بالای مرگ و میر، مراقبت‌های بهداشتی سخت، و کیفیت پایین زندگی؛ سارکوپنیا توجه متخصصان پزشکی را به خود جلب کرده است (لیو و دیگران، ۲۰۲۳). سه مؤلفه توده عضلانی کم، قدرت عضلانی کم، و عملکرد جسمانی ضعیف؛ معیارهای تشخیصی این بیماری را تشکیل می‌دهند (کروز و دیگران، ۲۰۱۰). سرعت بازسازی بافت عضلانی با افزایش سن کاهش می‌یابد که با اختلال در متابولیسم انرژی همراه است و از نظر فیزیولوژیکی، به اختلال در سلول‌های ماهواره‌ای^۱ (Sc) و اختلال میتوکندریایی مربوط می‌شود (لارسون و دیگران، ۲۰۱۵). از طرف دیگر، سلول‌های بنیادی میوژنیک با استرس یا آسیب تحریک می‌شوند و ممکن است عضله را بازسازی کنند (فراناندز و دیگران، ۲۰۲۲).

یکی از نشانگرهای شناخته شده و تاثیرگذار در فعال سازی و عملکرد بافت عضلانی عامل رونویسی پروتئین جعبه جفت (PAX7) است (ال تارونی و دیگران، ۲۰۲۰). عملکرد PAX7 در دوران پیری کاهش می‌یابد و نگهداری و رسوب بافت عضلانی اسکلتی در سارکوپنیا مختل شده و منجر به کاهش کلی ظرفیت بازسازی عضلات قدیمی می‌شود (سامباسیوان و دیگران، ۲۰۱۱). علاوه بر این، در سارکوپنیا کاهش در مقطع عرضی فیبرهای عضلانی و به دنبال آن ضعف عضلانی و کاهش ظرفیت تمرینی، ظاهر می‌شود. فعال سازی عامل هسته‌ای کاپا بی (NF-KB) یک عامل تعیین کننده در آتروفی عضلانی و سایتوکاین‌های التهابی مانند تومور نکروز آلفا (TNF- α) کلید اصلی در سارکوپنیا هستند (توما و دیگران، ۲۰۱۸). NF-KB در عضلات پیر، فعال شده است (واسیلیکی و دیگران، ۲۰۰۶). در واقع، فرآیندهای بیولوژیکی مرتبط با پیری، مانند التهاب، تنش اکسایشی^۲ و اختلال هورمونی؛ می‌توانند مسیر سیگنال دهی NF-KB را فعال کنند (بارکر و دیگران، ۲۰۱۱). پروتئین دیگری که در سارکوپنیا درگیر است، پروتئین جعبه چنگالی^۳ (FOXO3) است که به پروتئین‌های زیر گروه FOXO تعلق دارد. اگرچه پروتئین‌های FOXO به عنوان تنظیم کننده‌های ژن‌های مرتبط با چرخش تنظیم کننده‌های ژن‌های مرتبط با انسولین شناسایی شده‌اند، اما اکنون از آن‌ها به عنوان تنظیم کننده‌های ژن‌های مرتبط با چرخش

1. Sarcopenia
2. Fernández-Lázaro
3. Liu
4. Cruz
5. Satellite cells
6. Larsson
7. Paired Box 7
8. Al Tanoury
9. Sambasivan
1. Nuclear factor kappa B 0
1. Tumor necrosis factor alpha¹
1. Thoma 2
1. Vasilaki 3
1. Oxidative stress 4
1. Barker 5
1. Forkhead box O 6



پروتئین، متابولیسم، و عامل مرگ و میر سلولی؛ یاد می‌نمایند. در پیری، میزان FOXO3 عضله ممکن است مشابه یا کمتر از مدل‌های آتروفی ایجاد شده در حیوانات باشد (کوک^۱ و دیگران، ۲۰۱۴). این نتایج دال بر آن است که نقش FOXO3 در سارکوپنیا و فرآیند پیری عضلانی ممکن است به تعادل بین فرآیندهای ضد پیری محافظتی، مانند نگهداری از ذخیره سلول‌های بنیادی عضلانی اسکلتی و تنظیم چرخش پروتئین وابسته باشد (گاپیناس^۲ و دیگران، ۲۰۱۴). تغییرات دیگری همچون از دست دادن نورون‌های حرکتی، تغییر در محل اتصال عصب به عضله، التهاب مزمن، کاهش مقدار و سرعت تحریک عصبی، کاهش اتصال تحریک-انقباض، کاهش تولید میوزین، کاهش حساسیت به کلسیم و از بین رفتن کارایی بازجذب کلسیم توسط شبکه سارکوپلاسمی و تغییر در محل اتصال عصب - عضله یا گیرنده‌های استیل‌کولین نیکوتینی (nAChRs)؛ سبب تشدید سارکوپنیا می‌شوند (بونو^۳ و دیگران، ۲۰۲۳).

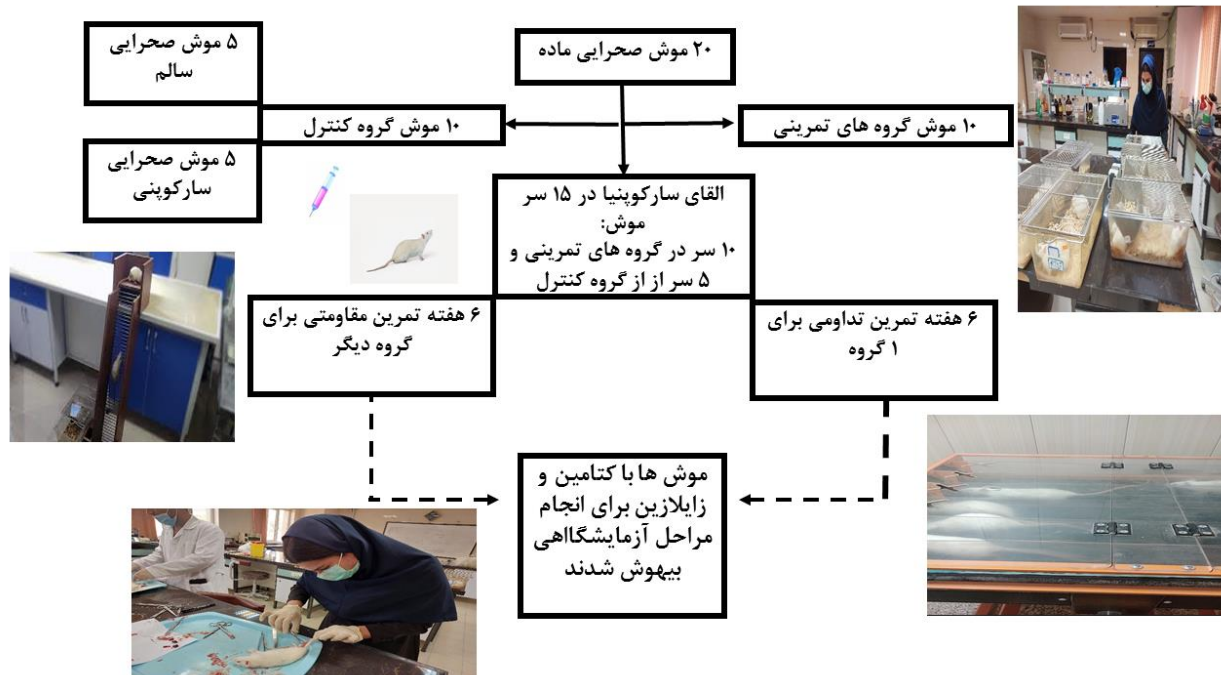
بهترین روش مبتنی بر شواهد برای درمان سارکوپنیا اجرای تمرینات ورزشی است. مطالعات متعددی انجام شده است تا نشان دهد که چگونه تمرین ورزشی می‌تواند هر یک از سه جنبه سارکوپنیا، یعنی عملکرد جسمانی، کیفیت یا مقدار عضله، و قدرت عضلانی را بهبود بخشد (لندی^۴ و دیگران، ۲۰۱۶). پایگاه‌های تحقیقاتی که به سرعت در حال گسترش هستند نیز استفاده از تمرینات ورزشی برای درمان سارکوپنیا را به عنوان یک سندرم تأیید می‌کنند. نتایج تحقیقات نشان از آن دارند که تمرین ورزشی منظم مزایای قابل توجهی برای پیشگیری و درمان سارکوپنیا دارد (لیائو^۵ و دیگران، ۲۰۲۳). بیشتر تغییرات مشاهده شده با تغییرات عضلانی در عضلات سالخورده و سارکوپنیا همراه است (گونزاله فریر^۶ و دیگران، ۲۰۱۴). تمرین ورزشی، به ویژه تمرین مقاومتی، تأثیرات مثبتی در جلوگیری از کاهش قدرت عضلانی طی دوران پیری دارد. تمرین مقاومتی با شدت متوسط به بالا منجر به افزایش پروتئین‌های عضلانی و در نتیجه، هایپرتروفی می‌شود و به دنبال آن، افزایش قدرت عضلانی ایجاد می‌شود (فرونترالا^۷ و اوچالا^۸، ۲۰۱۵). از سوی دیگر، در زمینه بهبود وضعیت بالینی افراد سالخورده با علائم سارکوپنیا، تمرین استقامتی نیز مورد توجه قرار می‌گیرد. طبق یافته‌های شفیلد مور^۸ و دیگران (۲۰۰۸)، افراد سالخورده مبتلا به سارکوپنیا با اجرای تمرین تداومی با شدت پایین (۴۰ تا ۶۰ درصد حداکثر ضربان قلب) بهبودهایی در متابولیسم پروتئینی خود تجربه کردند. بنابراین، علاوه بر تمرین مقاومتی، تمرین تداومی با شدت پایین تا متوسط به منظور بهبود سلامت قلبی-عروقی و کاهش تجمع چربی اضافی می‌تواند به ارتقاء سلامت و بهبود کیفیت زندگی کمک کند (علی خواجه و دیگران، ۲۰۲۳). اگرچه اکثر متخصصان فعالیت ورزشی را به عنوان یک درمان توصیه می‌کنند (محمدی و همکاران، ۱۴۰۰)، اما توافق زیادی درباره‌ی مؤثرترین استراتژی وجود ندارد. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثر شش هفته تمرین مقاومتی با تمرین تداومی بر محتوای پروتئین FOXO3، NF-KB، PAX7 و nAChR عضله دو قلو در رت‌های ماده مدل سارکوپنیا بود.

روش تحقیق

1. Cook
2. Gopinath
3. Bono
4. Landi
5. Liao
6. Gonzalez-Freire
7. Frontera & Ochala
8. Sheffield-Moore



این تحقیق از نوع تجربی و بنیادی بود که به صورت آزمایشگاهی انجام شد. تعداد ۳۲ رت صحرایی ماده ویستار (سن: ۱۲±۱ هفته) از مرکز نگهداری حیوانات دانشگاه شهید چمران اهواز خریداری شدند. در ابتدا برای هر گروه هشت رت در نظر گرفته شد. این تعداد به روش تخصیص تصادفی ساده و با استفاده از یک جدول اعداد تصادفی به چهار گروه سالم کنترل، سارکوپنیا کنترل، سارکوپنیا با تمرین مقاومتی و سارکوپنیا با تمرین تداومی تقسیم شدند. مضافاً این که به دلیل عدم اجرای تمرین توسط برخی از رت‌ها، سه رت از گروه سارکوپنیا با تمرین مقاومتی و دو رت از گروه سارکوپنیا با تمرین تداومی از روند کار خارج گردیدند. در نهایت، به منظور یکسان سازی گروه‌ها، یک رت از گروه سارکوپنیا با تمرین مقاومتی و سه رت از گروه‌های سالم کنترل و سارکوپنیا کنترل اوت شدند. برای القای سارکوپنیا، بر اساس یک روش قبلاً تعیین شده (کیم^۱ و دیگران، ۲۰۱۵) رت‌ها به مدت ۱۰ روز هر روز از طریق تزریق درون صفاقی دگزامتازون (۱ mg/kg) دریافت کردند. به حیوانات گروه کنترل به مدت ۱۰ روز و به صورت روزانه سالیین تزریق شد. پس از انتقال رت‌ها به محیط آزمایشگاه، به مدت یک هفته و به منظور سازگاری آن‌ها با محیط جدید، در گروه‌های سه تا چهار عددی تقسیم و بر روی قفسه‌های شفاف پلی کربنات به طول ۳۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر در محیطی با دمای $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی-روشنی ۱۲:۱۲ ساعت نگهداری شدند. در طی تحقیق، پلت استاندارد و آب به صورت آزادانه برای رت‌ها در دسترس بود. پس از یک هفته آشنایی با محیط، تمرینات مقاومتی و تداومی به مدت شش هفته انجام شدند. پروتکل این مطالعه توسط کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه شهید چمران اهواز با شماره IR.SCU.REC.1402.038 تأیید شده است. نمای کلی پژوهش در شکل یک نشان داده شده است.



شکل ۱. نمای کلی پژوهش



آزمون برای تعیین حداکثر ظرفیت حمل ارادی: جهت تعیین حداکثر ظرفیت حمل ارادی، وزنه ۷۵ درصد وزن بدن حیوان به دم آن‌ها متصل و حیوان شروع به بالا رفتن از نردبان با حمل این وزنه کرد، سپس به ازای هر تکرار موفق ۳۰ گرم به بار تمرینی تکرار شده قبلی اضافه شد. در بالای نردبان دو دقیقه استراحت بین هر صعود وجود داشت. این روش تا زمانی که رت موفق به صعود کل طول نردبان در سه تلاش متوالی نشده است، تکرار شد. اندازه‌گیری حداکثر ظرفیت حمل ارادی در شروع هفته اول و چهارم و در پایان هفته ششم انجام شد (دی کاسیا و دیگران، ۲۰۱۷).

پروتکل تمرین مقاومتی: پروتکل سارکوپنیا با تمرین مقاومتی شامل بالارفتن از یک نردبان تمرینی خاص (به طول ۱۱۰ سانتی‌متر، زاویه ۸۰ درجه، ۲۶ پله و فاصله دو سانتی‌متر بین هر پله) بود. شدت تمرین مقاومتی در این پروتکل متوسط در نظر گرفته شد. در تمرین مقاومتی با شدت متوسط، پروتکل اصلی تمرین به مدت سه روز در هفته با بار حداکثر ۶۰ درصد حداکثر ظرفیت حمل ارادی (MVCC) انجام شد. هر جلسه تمرینی شامل ۱۴ تا ۲۰ بار بالارفتن از نردبان با یک دقیقه استراحت بین هر صعود بود (ماسیدو و دیگران، ۲۰۱۴).

آزمون برای تعیین حداکثر سرعت هوازی: تعیین حداکثر سرعت رت‌ها بر گرفته از مطالعات پیشین در این زمینه بود. به این ترتیب، پروتکل تعیین حداکثر سرعت هوازی شامل یک جلسه که در آن سرعت شروع ۱۰ متر در دقیقه بود و به تدریج هر ۶۰ ثانیه به میزان ۳،۳۳ متر در دقیقه افزایش می‌یافت تا اینکه به ۲۶،۷ متر در دقیقه رسید و سپس ۱،۷ متر در دقیقه تا زمانی که رت‌ها دیگر قادر به دویدن نبودند افزایش می‌یافت. در پایان هر دو هفته، حداکثر سرعت هوازی هر رت تعیین شد (دوپاس و دیگران، ۲۰۱۸).

پروتکل تمرین تداومی: در گروه تمرین تداومی، رت‌ها ابتدا برای گرم کردن به مدت پنج دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد از حداکثر سرعت بر روی تردمیل دویدند. سپس، با شدت ۶۰ درصد از حداکثر سرعت در هفته اول؛ ۶۵ درصد از حداکثر سرعت در هفته دوم و ۷۰ درصد از حداکثر سرعت از هفته سوم به بعد، تمرین تداومی انجام دادند. در پایان، رت‌ها برای خنک کردن بدن به مدت پنج دقیقه با شدت ۴۰ تا ۵۰ درصد از حداکثر سرعت انجام دادند (رضایی و دیگران، ۱۳۹۴).

روش نمونه‌گیری: اندازه‌گیری وزن رت‌ها بلافاصله پس از آخرین روز پروتکل‌های تمرینی انجام شد. بافت برداری نیز ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی بود. برای این کار، ابتدا به رت‌ها ۰/۱ میلی‌گرم از مخلوط (۱۰ میلی‌گرم کتامین و ۱/۵ میلی‌گرم زایلازین) به ازای هر ۱۰۰ گرم از وزن بدنشان تزریق شد و سپس رت‌ها بیهوش و نمونه‌برداری از بافت انجام شد.

روش و سترن بلات: بر روی محتوای پروتئین عضله دوقلو شامل FOXO3، NF-KB، PAX7 و nAChR با استفاده از روش و سترن بلات انجام شد. در ابتدا، برای هر ۲۰۰ میلی‌گرم نمونه بافت، ۱۰۰ میکرولیتر بافر سرد لیز (بافر لیز حاوی: Tris-HCl (۳/۳) گرم، ۵۰ میلی‌مول در لیتر)، تربتون X-100 (۰/۰۲ گرم، ۰/۱ درصد)، کلسیم دی‌اکسید سدیم (۰/۰۵ گرم، ۰/۲۵ درصد)، سدیم کلرید (۰/۴۳ گرم، ۱۵۰ میلی‌مول در لیتر)، SDS (۰/۰۲ گرم، ۰/۱ درصد)، اتیلن‌دی‌آمین تترا‌استیک اسید (EDTA، ۵/۸۴ گرم) حل شده در ۲۰ میلی‌لیتر آب مقطر با pH= ۷/۴ به نمونه‌ها اضافه شد و با دستگاه هموژنیزه‌کننده با سرعت ۲۵۰۰۰ دور بر دقیقه (سرعت آسیاب پلاس، آنالیتیک ژنا آلمان) همگن شد. در مرحله بعد، پس از سانتریفیوژ کردن نمونه‌ها در ۱۴۰۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه و انتقال مایع رویی به میکروتیوب‌های جدید، یک قرص مهارکننده پروتئاز برای هر ۱۰ میلی‌لیتر (X1۰) استفاده شد. در مرحله

1. de Cássia

2. Macedo

3. Dupas



بعد، غلظت نیترات به دست آمده با استفاده از کیت برادفورد مورد آنالیز قرار گرفت. سپس، نمونه‌ها با بافر نمونه X2 (بافر بارگذاری) به نسبت یک به یک (بر اساس تخمین غلظت با روش برادفورد) مخلوط شده و به مدت پنج دقیقه جوشانده شدند تا زمانیکه ساختارهای مولکولی پروتئین‌ها تغییر یافته و خطی شدند. بخارهای شکل گرفته در این حالت با ۵ ثانیه ورتکس (چرخش) سریع و قرار دادن نمونه در یخ از بین رفتند. در این مرحله، نمونه‌ها در چاه‌های الکتروفورز حاوی ژل SDS-PAGE ریخته شدند و فرآیند الکتروفورز با ولتاژ ۶۰ ولت بمدت ۱۵ دقیقه و سپس با ولتاژ ۱۰۰ ولت به مدت ۶۰ دقیقه انجام شد. سپس در فرآیند انتقال، پروتئین‌ها بر روی کاغذ نیتروسولولز به مدت ۱۰۵ دقیقه با ولتاژ ۶۰ ولت و در داخل بافر انتقال، انتقال یافتند. بعد از سه مرحله ۵ دقیقه‌ای شستشوی کاغذ نیتروسولولز در محلول PBS، فرآیند مسدود کردن با بافر مسدود کننده طی شبانه‌روز در ۴ درجه سانتی‌گراد انجام شد. بعد از شستشوی مجدد با PBS، کاغذ نیتروسولولز با آنتی‌بادی‌های اولیه nAChR، FOXO3، NF-KB، PAX7 و GAPDH (آنتی‌بادی ضد GAPDH sc-365062 (G-9)، سانتا کروز) به مدت یک ساعت در دمای اتاق روی شیکر با ۶۵ دور در دقیقه انکوبه شدند (رقیق‌سازی ۱/۲۰۰۰ تا ۱/۵۰۰۰ در بافر PBS). آنتی‌بادی‌های ثانویه (m-IgGKBP-HRP: sc-516102) نیز با رقیق‌سازی ۱/۲۰۰۰ در بافر PBS به مدت ۱ ساعت برای اتصال به آنتی‌بادی اولیه استفاده شدند. در این مرحله، کاغذها در اتاق تاریک تحت نور قرمز با دو محلول کیت ECL (۱۳۳۴۰۸، Abcam، آمریکا) به مدت یک ساعت رنگ‌آمیزی شده و پس از خشک شدن در محیط، در یک کاست محافظ پلاستیکی حاوی فیلم حساس قرار گرفتند و در دستگاه قرار داده شدند. پردازشگر X-RAY (LD-14 چین) برای فرآیند ظهور باندها استفاده شد. در نهایت، کاغذهای حساس به نور با استفاده از اسکنر JS 2000 (Bonin Tech چین) اسکن شدند و چگالی باندها توسط نرم‌افزار JS 2000 محاسبه شد.

روش‌های آماری: از آزمون شاپیرو - ویلک برای طبیعی بودن داده‌ها؛ و از آزمون لون برای همگنی واریانس‌ها استفاده شد. از روش آماری تحلیل واریانس یک راهه (ANOVA) برای بررسی تغییرات بین گروه‌های مختلف پس از شش هفته مداخله استفاده شد و آزمون تعقیبی توکی^۳ هم به منظور مقایسه زوجی گروه‌ها به کار گرفته شد. تمامی تحلیل‌های آماری در سطح معنی داری $p \leq 0.05$ و با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۶) انجام شدند.

یافته‌ها

بر اساس نتایج تحلیل واریانس یک راهه، مشخص شد که در پایان دوره تمرین، میانگین وزن حیوانات به‌طور معنی داری تغییر کرده است ($F=69/96$ ، $p=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که میانگین وزن در گروه‌های سارکوپنیا کنترل، سارکوپنیا با تمرین مقاومتی و سارکوپنیا با تمرین تناوبی به‌طور معنی داری در مقایسه با گروه سالم کنترل؛ کاهش یافته است ($p=0/001$) اما بین گروه‌های سارکوپنیا کنترل، سارکوپنیا با تمرین مقاومتی و سارکوپنیا با تمرین تناوبی تفاوت معنی داری وجود نداشت ($p=0/10$) (شکل دو).

1. Shapiro-Wilk

2. Levene

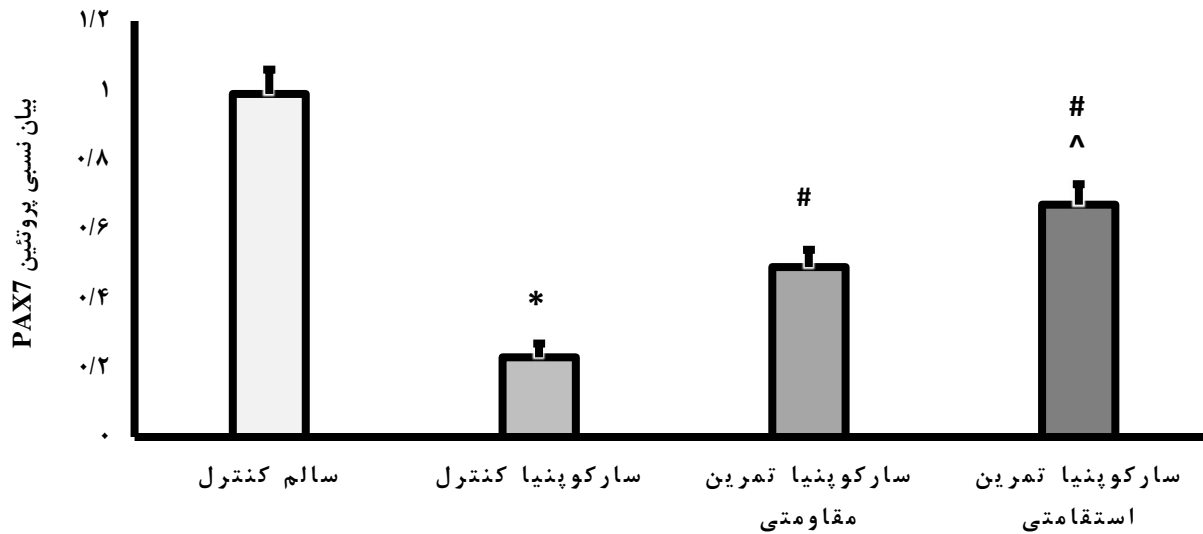
3. Tukey



شکل ۲. مقایسه وزن رت‌های گروه‌های مختلف رت‌ها. * نشانه کاهش معنی دار در گروه‌های سارکوپنیا کنترل، سارکوپنیا با تمرین مقاومتی و تداومی در مقایسه با گروه سالم کنترل در سطح $p < 0.05$.

نتیجه تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که تفاوت معنی داری در پروتئین PAX7 بین گروه‌های تحقیق وجود دارد ($F=549/17$). در ادامه نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که محتوای پروتئین PAX7 در گروه سارکوپنیا کنترل پس از القای سارکوپنی، به‌طور معنی داری نسبت به گروه (سالم کنترل) کاهش یافته است ($p=0/001$). از طرف دیگر، نتایج نشان داد که هر دو پروتکل سارکوپنیا با تمرین مقاومتی و سارکوپنیا با تمرین تداومی، به‌طور معنی داری سطح PAX7 را افزایش دادند ($p=0/001$), به‌گونه‌ای که این افزایش، در گروه سارکوپنیا با تمرین تداومی بیشتر از گروه سارکوپنیا با تمرین مقاومتی بود ($p=0/001$) (شکل سه).

پژوهش‌های زیستی



شکل ۳. مقایسه محتوای پروتئین PAX7 رت‌های گروه‌های مختلف. * نشانه کاهش معنی دار در گروه سارکوپینیا کنترل نسبت به گروه سالم کنترل؛ # نشانه افزایش معنی دار در گروه‌های سارکوپینیا با تمرین مقاومتی و تداومی نسبت به گروه سارکوپینیا کنترل؛ ^ نشانه افزایش معنی دار در گروه سارکوپینیا با تمرین تداومی نسبت به گروه سارکوپینیا با تمرین مقاومتی؛ سطح معنی داری $p < 0.05$.

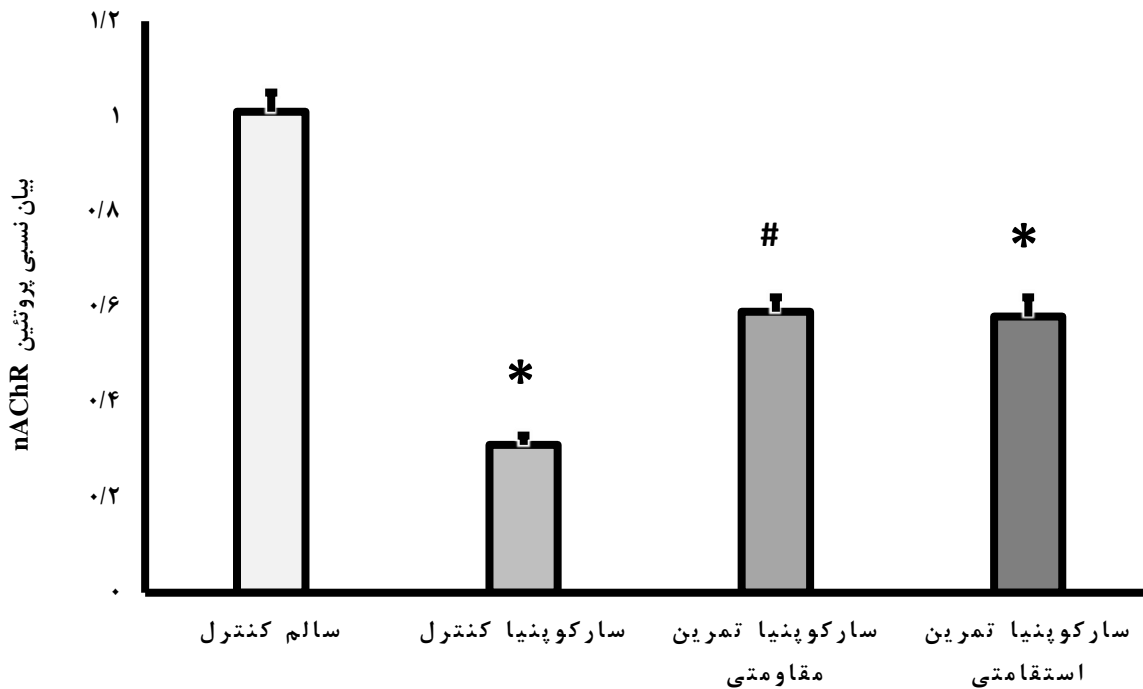
نتیجه تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معنی داری در پروتئین NF-KB بین گروه‌های تحقیق وجود دارد ($F=266$, $p=0.01$). در ادامه نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که محتوای پروتئین NF-KB در گروه سارکوپینیا کنترل پس از القای سارکوپینی، به‌طور معنی داری نسبت به گروه (سالم کنترل) افزایش یافته است ($p=0.001$). همچنین، نتایج نشان داد که هر دو نوع تمرین سارکوپینیا با تمرین مقاومتی و سارکوپینیا با تمرین تداومی به‌طور معنی داری سطح NF-KB را کاهش دادند ($p=0.001$) و این کاهش در گروه سارکوپینیا با تمرین تداومی بیشتر از گروه سارکوپینیا با تمرین مقاومتی بود ($p=0.001$) (شکل ۴).



شکل ۴. مقایسه محتوای پروتئین NF-KB در گروه‌های مختلف. * نشانه افزایش معنی دار در گروه سارکوپنیا کنترل نسبت به گروه سالم کنترل، # نشانه کاهش معنی دار در گروه‌های سارکوپنیا با تمرین مقاومتی و تداومی نسبت به گروه سارکوپنیا کنترل است و ^ نشانه کاهش معنی دار در گروه سارکوپنیا با تمرین تداومی نسبت به گروه سارکوپنیا با تمرین مقاومتی؛ سطح معنی داری $p < 0.05$.

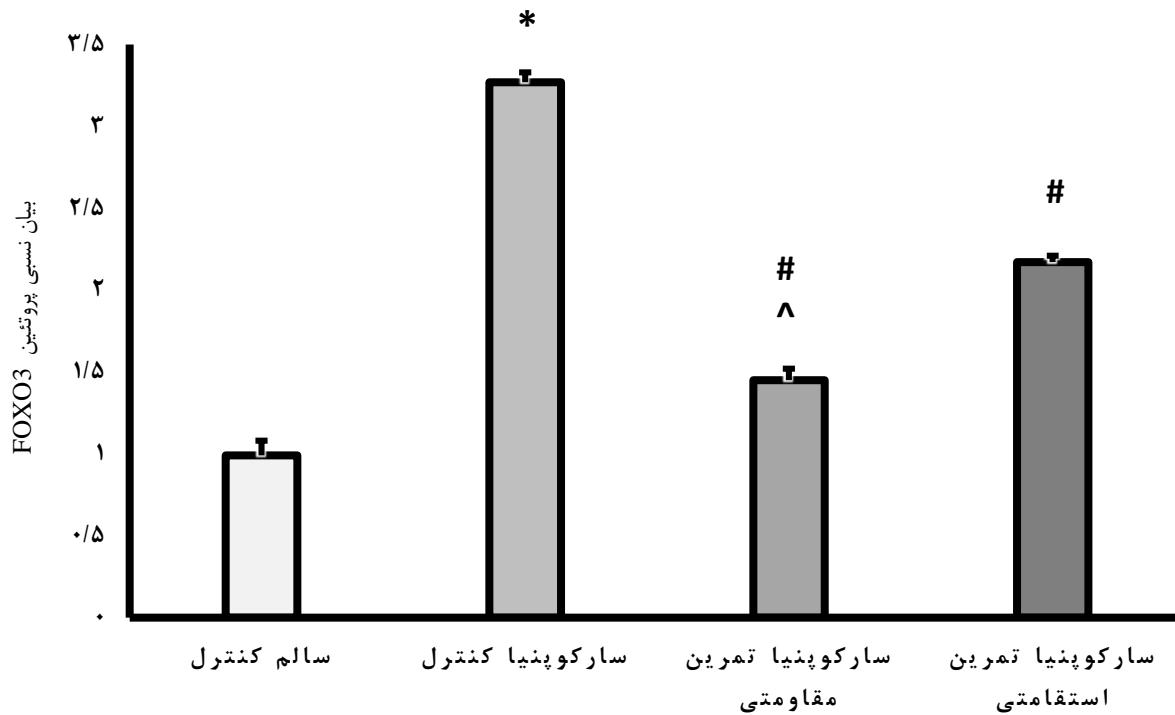
نتیجه تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که تفاوت معنی داری در پروتئین nAChR بین گروه‌های تحقیق وجود دارد ($F=519/58$). در ادامه نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد که محتوای پروتئین nAChR در گروه سارکوپنیا کنترل پس از القای سارکوپنی، به طور معنی داری نسبت به گروه (سالم کنترل) کاهش یافته است ($p=0/001$). همچنین، نتایج نشان داد که هر دو نوع تمرین سارکوپنیا با تمرین مقاومتی و سارکوپنیا با تمرین تداومی به طور معنی داری سطح nAChR را افزایش دادند ($p=0/001$) و بین گروه‌های سارکوپنیا با تمرین تداومی و سارکوپنیا با تمرین مقاومتی تفاوت معنی داری وجود نداشت ($p=0/80$) (شکل ۵).

پایان یافته‌ها



شکل ۵. مقایسه محتوای پروتئین nAChR رت‌های گروه‌های مختلف. * نشانه کاهش معنی دار در گروه سارکوپنیا کنترل نسبت به گروه سالم کنترل و # نشانه افزایش معنی دار در گروه‌های سارکوپنیا با تمرین مقاومتی و تداومی نسبت به گروه سارکوپنیا کنترل؛ سطح معنی داری $p < 0.05$.

نتیجه تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که تفاوت معنی داری در پروتئین FOXO3 بین گروه‌های تحقیق وجود دارد ($p = 0.004$). در ادامه نتایج آزمون تعقیبی توکی این‌گونه نشان داد که محتوای پروتئین FOXO3 در گروه سارکوپنیا کنترل پس از القای سارکوپنی، به‌طور معنی داری نسبت به گروه (سالم کنترل) افزایش یافته است ($p = 0.001$). همچنین، نتایج نشان داد که هر دو نوع تمرین سارکوپنیا با تمرین مقاومتی و سارکوپنیا با تمرین تداومی به‌طور معنی داری سطح FOXO3 را کاهش دادند ($p = 0.001$) و این کاهش در گروه سارکوپنیا با تمرین مقاومتی بیشتر از گروه سارکوپنیا با تمرین تداومی بود ($p = 0.001$) (شکل ۶).



شکل ۶. مقایسه محتوای پروتئین FOXO3 رت‌های گروه‌های مختلف. * نشانه افزایش معنی دار در گروه سارکوپنیا کنترل نسبت به گروه سالم کنترل، # نشانه کاهش معنی دار در گروه‌های سارکوپنیا با تمرین مقاومتی و تداومی نسبت به گروه سارکوپنیا کنترل، ^ نشانه کاهش معنی دار در گروه سارکوپنیا با تمرین مقاومتی نسبت به گروه سارکوپنیا با تمرین تداومی؛ سطح معنی داری $p < 0.05$.

بحث

در تحقیق حاضر مشاهده شد که رت‌های مبتلا به سارکوپنیا سطوح بالاتری از پروتئین NF-KB و FOXO3 و سطوح پائین‌تری از پروتئین‌های PAX7 و nAChR را نسبت به رت‌های سالم دارند و هر دو پروتکل تمرینی از محتوای پروتئین FOXO3، NF-KB، PAX7 و nAChR در عضله دوقلو را تحت تاثیر قرار دادند. علاوه بر این، تحلیل مولکولی در عضله اسکلتی افزایش PAX7 و nAChR و کاهش محتوای پروتئین FOXO3 و NF-KB را در هر دو گروه تمرین نشان داد. با این حال، افزایش و کاهش معنی داری بیشتری به ترتیب در مقدار پروتئین‌های PAX7 و NF-KB در گروه تمرین تداومی در مقایسه با گروه تمرین مقاومتی دیده شد، در حالی که پروتئین FOXO3 در گروه تمرین مقاومتی در مقایسه با گروه تمرین تداومی، کاهش بیشتری داشت. این نتایج نشان می‌دهد که حجم تمرینات، نه شدت تمرینات، ممکن است در این پاسخ حیاتی با شد. نتایج این مطالعه با نتایج دیگر مطالعات هم‌سواست (وزولی و دیگران، ۲۰۱۹؛ چن و دیگران، ۲۰۱۸). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی (مانند تمرینات تعادلی و هوازی ترکیبی با سارکوپنیا با تمرین مقاومتی) اثر مثبتی بر افزایش عملکرد جسمانی، توده عضلانی و قدرت عضلانی در افراد

¹ Vezzoli

² Chen



سالمنند سارکوپینی دارد. همان‌طور که در این مطالعه مشاهده شد، اثر محافظتی تمرین مقاومتی و تمرین تداومی بر روی برخی عوامل مرتبط با توده عضلانی دیده شده است. همچنین، در مقایسه با افراد جوان، افراد سالمند ممکن است واکنش عضلانی کمتری به برخی تمرینات ورزشی نشان دهند که نشان‌دهنده‌ی ذخایر فیزیولوژیکی متفاوت در دوره‌های مختلف زندگی است. با این حال، در این نتایج مشاهده شده است که محتوای پروتئین عوامل ذکر شده در مطالعه ما تغییر نموده است.

داده‌های تحقیق حاضر تفاوت اساسی در محتوای پروتئین PAX7 و NF-KB بین دو گروه تمرینی را نشان می‌دهند. لازم به ذکر است که تفاوت در متابولیسم انرژی ممکن است علت تفاوت این تغییرات بین جلسات تمرینی مقاومتی و تمرین تداومی باشد (نامبی^۱ و دیگران، ۲۰۲۲). همان‌طور که دیده شد تغییرات محتوای پروتئین PAX7 و NF-KB در گروه سارکوپنیا با تمرین تداومی بیشتر از گروه سارکوپنیا با تمرین مقاومتی بود. در این زمینه، نشان داده شده است که پروتکل تمرینی تداومی تمام بدن را فعال می‌کند و ویژگی‌های عضلانی اسکلتی را بهبود می‌بخشد، پایه‌ای برای سالمندی سالم است، کل هزینه انرژی را افزایش می‌دهد و تناسب اندام را بهبود می‌بخشد. به‌ویژه تمرین تداومی با شدت پایین، در میان سایر تمرینات هوازی ظرفیت استقامت کلی را با افزایش جریان خون به سلول و قابلیت اکسیداتیو عضله اسکلتی افزایش می‌دهد. این موضوع به این دلیل است که فعالیت‌های تمرین تداومی بیشترین فشار را بر روی سلول وارد می‌کنند که در طول این فعالیت‌ها FAX7 افزایش پیدا می‌کند. برای خودنوسازی سلول‌های ماهواره‌ای ضروری است (اولگوین^۲ و دیگران، ۲۰۰۴). سلول‌های ماهواره‌ای به طور خاص برای بهبود آسیب‌های جزئی در محل و خودنوسازی به منظور حفظ هموستازی بافت در حین حفظ هموستازی طبیعی بافت به خدمت گرفته می‌شوند. وقتی عضلات آسیب می‌بینند، سلول‌های ماهواره‌ای خفته که دارای بیان PAX7 بالا و عامل میوژنیک ۵ (MYF5) هستند، فعال می‌شوند و با تحریک بیان تمایز میوژنیک ۱ تکثیر می‌شوند (کولتی^۳ و دیگران، ۲۰۱۶). در بیماران مبتلا به سارکوپنیا و مدل‌های حیوانی، زنجیره NF-KB نیز با اختلال در تنظیم PAX7، احیای ضعیف عضله و افزایش آتروفی عضله به تمایز ضعیف سلول‌های ماهواره‌ای کمک می‌کند (هه^۴ و دیگران، ۲۰۱۳). عوامل شیمی‌درمانی باعث فعال شدن زنجیره NF-KB می‌شوند که عامل تحلیل رفتن عضله در رت‌ها است (دامرو^۵ و دیگران، ۲۰۱۸؛ و لا^۶ و دیگران، ۲۰۱۲). با این حال، در تحقیقی نشان داده شده که میزان NF-KB با فعالیت ورزشی تغییر نمی‌کند (فاشی^۶ و دیگران، ۲۰۱۵) که احتمالاً به نوع ورزش، آماده‌سازی و وضعیت اولیه NF-KB، نوع پروتکل ورزشی و روش اندازه‌گیری شاخص مذکور مرتبط است. بنابراین، یافته‌های مطالعه حاضر در مورد آثار مثبت تمرینات مقاومتی و تداومی بر رت‌های سارکوپنیا با افزایش سطح پروتئین FAX7 و کاهش سطح پروتئین NF-KB تایید می‌شوند.

نتایج تحقیقات نشان می‌دهد که درمان‌های ورزشی، به‌ویژه تمرین سارکوپنیا با تمرین مقاومتی ممکن است بیان پروتئین‌های مرتبط با خودخواری (autophagy) مانند LC3 و Beclin1 را از طریق تغییر مسیرهای سیگنال‌دهی Akt/mTOR و Akt/FOXO3 در عضله اسکلتی پیر افزایش دهد (فیگوریدو^۷ و دیگران، ۲۰۱۹). هرچند، محتوای پروتئین Akt و سایر عوامل مرتبط با خودخواری در مطالعه ما اندازه‌گیری نشد، اما کاهش محتوای پروتئین FOXO3 مشاهده شد. زمانی که Akt وارد هسته می‌شود و به‌طور مستقیم FOXO3 را در ناحیه N-ترمینوس فسفریله می‌کند، سبب انتقال FOXO3 از هسته به سیتوپلاسم می‌شود و بدین ترتیب از

¹ Nambi

² Olguin

³ Coletti

⁴ He

⁵ Damrauer

⁶ Fashi

⁷ Figueiredo



خودخواری جلوگیری می‌کند. با این حال، در برخی مطالعات افزایش در مسیر سیگنال‌دهی Akt/FOXO3 پس از تمرین مقاومتی، به‌ویژه در تمرین مقاومتی شدید مشاهده شده است. در این راستا، مطالعه انجام شده توسط زنگ و دیگران (۲۰۲۰) نشان می‌دهد که درمان‌های ورزشی، به‌ویژه تمرینات سارکوپنیا با تمرین مقاومتی، ممکن است بیان پروتئین‌های مرتبط با خودخواری مانند LC3 و Beclin1 را از طریق تغییر مسیرهای سیگنال‌دهی Akt/mTOR و Akt/FOXO3 در عضله اسکلتی پیری افزایش دهد (زنگ و دیگران، ۲۰۲۰). در مطالعه ایشان این‌گونه فرض شده است که تمرینات ورزشی می‌توانند سارکوپنیا را از طریق تغییر مسیرهای سیگنال‌دهی Akt/mTOR و Akt/FOXO3 که به نوبه خود خودخواری را تحریک می‌کند و با کنترل کیفیت میتوکندری شده توسط AMPK همکاری می‌کند، مهار کنند (زنگ و دیگران، ۲۰۲۰). نتایج تحقیق کاوازیس^۲ و دیگران (۲۰۱۴) (کاوازیس و دیگران، ۲۰۱۴) و همچنین نتایج تحقیق مارف^۳ و دیگران (۲۰۱۲) (مارف و دیگران، ۲۰۱۲) و مطالعه حاضر نشان داد که ورزش می‌تواند عامل کلیدی در تنظیم پروتئین FOXO3 باشد. بنابراین، تنظیم خودخواری با ورزش می‌تواند یک فرآیند کلیدی در مکانیسم‌های سلولی و مولکولی باشد.

عامل دیگری که در مطالعه حاضر اندازه‌گیری شد، محتوای پروتئین nAChR بود که در هر دو گروه تمرینی به‌طور معنی‌داری افزایش یافت. به‌نظر می‌رسد که تمرین تداومی تحریکات لازم برای تولید گیرنده‌های نئوسنتز شده جدید را با تأثیرگذاری بر NMJ ایجاد می‌کند. علاوه بر این، بر اساس یافته‌های جدید، می‌توان گفت که تمرینات مقاومتی باعث گسترش NMJ می‌شود. همچنین رشد زیاد تارهای عضلانی که ناشی از بارگذاری است، منجر به افزایش اندازه NMJ نیز می‌شود (وانگ و دیگران، ۲۰۲۴). به خاطر اینکه nAChR یکی از عواملی است که در صفحات غشایی وجود دارد و بر اساس نتایج تحقیق، تمرینات ورزشی بر NMJ تأثیر می‌گذارد، افزایش nAChR را می‌توان به افزایش احتمالی ناحیه صفحات انتهایی و بزرگ شدن بیش از حد NMJ ناشی از تمرین نسبت داد. علاوه بر این، تحقیقات نشان می‌دهد که تمرینات مقاومتی و تداومی و تمرینات ترکیبی، پپتید مربوط به ژن کلسی‌تونین (CGRP) را در عضلات تند انقباض و کند انقباض افزایش می‌دهند. با توجه به شرایط تمرینی آن تحقیق که مشابه تحقیق حاضر بود، می‌توان گفت که قوی‌ترین احتمال افزایش nAChR، افزایش سطح پپتید مربوط به ژن CGRP به دلیل تمرین است. از سوی دیگر، cAMP لینک واسط بین nAChR و CGRP است. در این راستا، افزایش CGRP، cAMP را افزایش می‌دهد و افزایش cAMP منجر به افزایش nAChR می‌شود. بنابراین، آگرین یک فعال‌کننده در خوشه‌ای کردن nAChR از طریق گیرنده‌های پروتئین تیروزین خاص عضله/LDL گیرنده‌های مرتبط با سیگنال‌دهی پروتئین ۴ (MuSK/LRP4) و ATP بر سطح nAChR طبق تحقیقات قبلی تأثیرگذار هستند (سانس و دیگران، ۱۹۹۸). در واقع، زمانی که CGRP به گیرنده‌اش در صفحه موتور نهایی متصل می‌شود، آدنیلات سیکلاز (AC) را فعال می‌کند که باعث افزایش cAMP درون سلولی می‌شود و بدین ترتیب با سنتز گیرنده‌های استیل‌کولین، نقش مهمی در شکل‌گیری صفحه موتور نهایی پس از ورزش ایفا می‌کند. با توجه به افزایش nAChR در مطالعه کنونی، می‌توان گفت که تمرینات ورزشی ممکن است منجر به افزایش گیرنده‌های استیل‌کولین از طریق تغییرات در آگرین و ATP شود که نیازمند مطالعات بیشتر است. nAChR همچنین با برخی بیماری‌ها مانند ضعف عضلانی، بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون مرتبط است، به‌گونه‌ای که مقدار این گیرنده در افرادی که به این بیماری‌ها مبتلا هستند کاهش می‌یابد (بونو و دیگران، ۲۰۲۳). از آنجایی که

¹ Zeng

² Kavazis

³ Marfe

⁴ Neuromuscular Junction

⁵ Wang

⁶ Sanes



تحقیق حاضر نشان داده است که تمرینات ورزشی می‌تواند مقدار nAChR را افزایش دهد و با توجه به اینکه بیماری ضعف و تحلیل عضلانی به‌طور مستقیم با نوع عضله این گیرنده ارتباط دارد، احتمالاً انجام برنامه تمرینی مشابه پروتکل تمرینی این تحقیق به بهبود بیماران مبتلا به سارکوپنیا با افزایش مقدار nAChR منجر خواهد شد. به‌طور کلی، تمرینات ورزشی می‌تواند به‌عنوان یک روش غیر دارویی در درمان یا پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با کاهش nAChR مؤثر باشد که البته نیازمند تحقیقات بیشتری است. محدودیت‌های مطالعه حاضر شامل بررسی عوامل دیگر در سارکوپنیا، از جمله عوامل التهابی و اکسیداتیو است.

نتیجه‌گیری: اگرچه سارکوپنیا باعث تغییرات نامطلوب پروتئینی در پروتئین‌های PAX7, NF-KB, FOXO3 و nAChR می‌شود، اما می‌توان گفت که استفاده از هر دو نوع پروتکل تمرینی (مقاومتی و تداومی) به‌عنوان بخشی از برنامه کنترل پزشکی بیماران سارکوپنیا احتمالاً می‌تواند به‌عنوان یک راه حل غیر دارویی امیدوارکننده باشد. هرچند با توجه به محدودیت‌های مطالعه حاضر همچون عدم اندازه‌گیری سایر عوامل و پروتئین‌های درگیر در تحلیل عضلانی و عدم یکسان‌سازی حجم تمرینات، تأیید این موضوع بی‌شک تحقیقات جامع‌تری در این زمینه مورد نیاز دارد.

تعارض منافع: نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند هیچ‌گونه تعارض منافی در مقاله حاضر وجود ندارد.

قدردانی و تشکر: بدین‌وسیله مراتب قدردانی و سپاس خود را از کسانی که ما را در اجرای بهتر پروتکل تحقیق یاری نمودند، اعلام می‌داریم. مقاله حاضر برگرفته از رساله دکتری نویسنده اول مقاله می‌باشد.

منابع

Al Tanoury, Z., J. Rao, O. Tassy, B. Gobert, S. Gapon, J.-M. Garnier, E. Wagner, A. Hick, A. Hall & E. Gussoni (2020). Differentiation of the human PAX7-positive myogenic precursors/satellite cell lineage in vitro. *Development*, **147**, dev187344. <https://doi.org/10.1242/dev.187344>

Alikhajeh Y, Afroundeh R, Mohammad Rahimi GR, Mohammad Rahimi N, Niyazi A, Ghollasimood M. The effects of a 12-week aquatic training intervention on the quality of life of healthy elderly men: a randomized controlled trial. *Sport Sciences for Health*. 2023 Jun; **19**(2):665-70. <https://doi.org/10.1007/s11332-022-00938-9>

Barker, B. R., D. J. Taxman & J. P. Ting (2011). Cross-regulation between the IL-1 β /IL-18 processing inflammasome and other inflammatory cytokines. *Current opinion in immunology*, **23**, 591-597. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.07.005>

Bono, F., C. Fiorentini, V. Mutti, Z. Tomasoni, G. Sbrini, H. Trebesova, M. Marchi, M. Grilli & C. Missale (2023). Central nervous system interaction and crosstalk between nAChRs and other ionotropic and metabotropic neurotransmitter receptors. *Pharmacological Research*, **190**, 106711. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106711>

Chen, H.-T., H.-J. Wu, Y.-J. Chen, S.-Y. Ho & Y.-C. Chung (2018). Effects of 8-week kettlebell training on body composition, muscle strength, pulmonary function, and chronic low-grade inflammation in elderly women with sarcopenia. *Experimental gerontology*, **112**, 112-118. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.09.015>



Coletti, D., P. Aulino, E. Pigna, F. Barteri, V. Moresi, D. Annibaldi, S. Adamo & E. Berardi (2016). Spontaneous physical activity downregulates Pax7 in cancer cachexia. *Stem cells international*, 2016.16, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2016/6729268>

Cook, J. A., J. Hislop, T. E. Adewuyi, K. Harrild, D. G. Altman, C. R. Ramsay, C. Fraser, B. Buckley, P. Fayers & I. Harvey (2014). Assessing methods to specify the target difference for a randomised controlled trial: DELTA (Difference ELicitation in TriAls) review. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 18, 28. 112-124. <https://doi.org/10.3310/hta18280>

Cruz-Jentoft, A. J., J. P. Baeyens, J. M. Bauer, Y. Boirie, T. Cederholm, F. Landi, F. C. Martin, J.-P. Michel, Y. Rolland & S. M. Schneider (2010). Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*, 39, 412-423. <https://doi.org/10.1093/ageing/afq034>

Damrauer, J. S., M. E. Stadler, S. Acharyya, A. S. Baldwin, M. E. Couch & D. C. Guttridge (2018). Chemotherapy-induced muscle wasting: association with NF-K B and cancer cachexia. *European journal of translational myology*, 28. 139-148. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2018.7590>

De Cássia Marqueti, R., J. A. Almeida, W. R. Nakagaki, V. Guzzoni, F. Boghi, A. Renner, P. E. Silva, J. L. Q. Durigan & H. S. Selistre-de-Araújo (2017). Resistance training minimizes the biomechanical effects of aging in three different rat tendons. *Journal of biomechanics*, 53, 29-35. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2016.12.029>

Dupas J, Feray A, Guernec A, Pengam M, Inizan M, Guerrero F, et al (2018). Effect of personalized moderate exercise training on Wistar rats fed with a fructose enriched water. *Nutrition & metabolism*, 15(1),1-12. <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0307-6>

Fashi, M., H. Agha-Alinejad, H. A. Mahabadi, B. Rezaei, B. B. Pakrad & S. Rezaei (2015). The effects of aerobic exercise on NF-K B and TNF- α in lung tissue of male rat. *Novelty in Biomedicine*, 3, 131-134. <https://doi.org/10.22037/nbm.v3i3.8001>

Fernández-Lázaro, D., E. Garrosa, J. Seco-Galvo & M. Garrosa (2022). Potential satellite cell-linked biomarkers in aging skeletal muscle tissue: proteomics and proteogenomics to monitor sarcopenia. *Proteomes*, 10, 29. <https://doi.org/10.3390/proteomes10030029>

Figueiredo, V. C., C. M. Dungan, C. A. Peterson & J. J. McCarthy (2019). On the appropriateness of antibody selection to estimate mTORC1 activity. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 228, e13354-e13354. <https://doi.org/10.1111/apha.13354>

Frontera, W. R. & J. Ochala (2015). Skeletal muscle: a brief review of structure and function. *Calcified tissue international*, 96, 183-195. <https://doi.org/10.1007/s00223-014-9915-y>

Gonzalez-Freire, M., R. de Cabo, S. A. Studenski & L. Ferrucci (2014). The Neuromuscular Junction: Aging at the Crossroad between Nerves and Muscle. *Front Aging Neurosci*, 6, 208-2015. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00208>

Gopinath, S. D., A. E. Webb, A. Brunet & T. A. Rando (2014). FOXO3 promotes quiescence in adult muscle stem cells during the process of self-renewal. *Stem cell reports*, 2, 414-426. <http://dx.doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.02.002>

He, W. A., E. Berardi, V. M. Cardillo, S. Acharyya, P. Aulino, J. Thomas-Ahner, J. Wang, M. Bloomston, P. Muscarella & P. Nau (2013). NF- κ B-mediated Pax7 dysregulation in the muscle microenvironment promotes cancer cachexia. *The Journal of clinical investigation*, **123**, 4821-4835. <https://doi.org/10.1172/JCI68523>.

Kavazis, A. N., A. J. Smuder & S. K. Powers (2014). Effects of short-term endurance exercise training on acute doxorubicin-induced FoxO transcription in cardiac and skeletal muscle. *Journal of applied physiology*, **117**, 223-230. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00210.2014>

Kim, J. W., S.-K. Ku, M. H. Han, K. Y. Kim, S. G. Kim, G.-Y. Kim, H. J. Hwang, B. W. Kim, C. M. Kim & Y. H. Choi (2015). The administration of Fructus Schisandrae attenuates dexamethasone-induced muscle atrophy in mice. *International journal of molecular medicine*, **36**, 29-42. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2200>

Landi, F., A. J. Cruz-Jentoft, R. Liperoti, A. Russo, S. Giovannini, M. Tosato, E. Capoluongo, R. Bernabei & G. Onder (2013). Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from iSIRENTE study. *Age and ageing*, **42**, 203-209. <https://doi.org/10.1093/ageing/afs194>

Larsson, L., H. Degens, M. Li, L. Salviati, Y. I. Lee, W. Thompson, J. L. Kirkland & M. Sandri (2019). Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function. *Physiological reviews*, **99**, 427-511. <https://doi.org/10.3390/nu15071552>

Liao, C.-D., S.-W. Huang, H.-C. Chen, Y.-Y. Huang, T.-H. Liou & C.-L. Lin (2023). Effects of Protein Supplementation Combined with Resistance Exercise Training on Walking Speed Recovery in Older Adults with Knee Osteoarthritis and Sarcopenia. *Nutrients*, **15**, 1552. <https://doi.org/10.3390/nu15071552>

Liu, Q.-Q., W.-Q. Xie, Y.-X. Luo, Y.-D. Li, W.-H. Huang, Y.-X. Wu & Y.-S. Li (2023). High intensity interval training: a potential method for treating sarcopenia. *Clinical Interventions in Aging*, **857-872**. <https://doi.org/10.2147/CIA.S366245>

Macedo, A. G., A. L. Krug, N. A. Herrera, A. S. Zago, J. W. Rush & S. L. Amaral (2014). Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, **143**, 357-364. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.05.010>

Marfe, G., V. Manzi, M. Tafani, B. Pucci, A. Gambacurta, M. Russo & P. Sinibaldi Salinei (2012). The modulation of sirtuins and apoptotic proteins in rats after exhaustive exercise. *Open Journal of Molecular and Integrative Physiology*, **2**, 65-74. <https://dx.doi.org/10.4236/ojmip.2012.23010>

Mohammadi R, Pourrahim-e- Ghouroghchi A, Khajehlandi M. The Effect of 8 Weeks of Resistance Training with and Without Blood Flow Restriction on Serum Levels of Insulin-like Growth Factor-1 and Myostatin of Athletic Girls: A Semi-Experimental Study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, **2021**; **20** (1) :53-68. <https://doi.org/10.52547/jrums.20.1.53>

Nambi, G., W. K. Abdelbasset, S. M. Alrawaili, S. H. Elsayed, A. Verma, A. Vellaiyan, M. M. Eid, O. R. Aldhafian, N. B. Nwihadh & A. K. Saleh (2022). Comparative effectiveness study of low versus high-intensity aerobic training with resistance training in community-dwelling older men with post-COVID 19 sarcopenia: A randomized controlled trial. *Clinical rehabilitation*, **36**, 59-68. <https://doi.org/10.1177/02692155211036956>



Olguin, H. C. & B. B. Olwin (2004). Pax-7 up-regulation inhibits myogenesis and cell cycle progression in satellite cells: a potential mechanism for self-renewal. *Developmental biology*, 275, 375-388. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.08.015>

Rezaei, R., Nourshahi, M., Bigdeli, M.R., Khodaghali, F. and Haghparast, A. (2015.) Effect of eight weeks continues and HIIT exercises on VEGF-A and VEGFR-2 levels in stratum, hippocampus and cortex of wistar rat brain. *Journal of sport and exercise physiology*, 16, 1213-1221. [In Persian]

Sambasivan, R., R. Yao, A. Kissenpfennig, L. Van Wittenberghe, A. Paldi, B. Gayraud-Morel, H. Guenou, B. Malissen, S. Tajbakhsh & A. Galy (2011). Pax7-expressing satellite cells are indispensable for adult skeletal muscle regeneration. *Development*, 138, 3647-3656. <https://doi.org/10.1242/dev.067587>

Sanes, J. R., E. D. Apel, R. W. Burgess, R. B. Emerson, G. Feng, M. Gautam, D. Glass, R. M. Grady, E. Krejci & J. W. Lichtman (1998). Development of the neuromuscular junction: genetic analysis in mice. *Journal of Physiology-Paris*, 92, 167-172. [https://doi.org/10.1016/S0928-4257\(98\)80004-1](https://doi.org/10.1016/S0928-4257(98)80004-1)

Sheffield-Moore, M., C. Yeckel, E. Volpi, S. Wolf, B. Morio, D. Chinkes, D. Paddon-Jones & R. Wolfe (2004) Postexercise protein metabolism in older and younger men following moderate-intensity aerobic exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 287, E513-E522. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00334.2003>

Thoma, A. & A. P. Lightfoot (2018). NF-K B and inflammatory cytokine signalling: role in skeletal muscle atrophy. *Muscle Atrophy*, 267-279. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1435-3_12

Wang Q, Cui C, Zhang N, Lin W, Chai S, Chow SK, Wong RM, Hu Y, Law SW, Cheung WH (2024). Effects of physical exercise on neuromuscular junction degeneration during ageing: A systematic review. *Journal of Orthopaedic Translation*, 1;46,91-102. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2024.03.007>

Vasilaki, A., F. McArdle, L. Iwanejko & A. McArdle (2006). Adaptive responses of mouse skeletal muscle to contractile activity: the effect of age. *Mechanisms of ageing and development*, 127, 830-839. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2006.08.004>

Vella, L., M. K. Caldow, A. E. Larsen, D. Tassoni, P. A. Della Gatta, P. Gran, A. P. Russell & D. Cameron-Smith (2012). Resistance exercise increases NF-K B activity in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 302, R667-R673. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00336.2011>

Vezzoli, A., S. Mrakic-Sposta, M. Montorsi, S. Porcelli, P. Vago, F. Cereda, S. Longo, M. Maggio & M. Narici (2019). Moderate intensity resistive training reduces oxidative stress and improves muscle mass and function in older individuals. *Antioxidants*, 8, 431. <https://doi.org/10.3390/antiox8100431>

Zeng, Z., J. Liang, L. Wu, H. Zhang, J. Lv & N. Chen (2020). Exercise-induced autophagy suppresses sarcopenia through Akt/mTOR and Akt/FoxO3a signal pathways and AMPK-mediated mitochondrial quality control. *Frontiers in Physiology*, 11, 583478. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.583478>