

Original Article

## The Effect of Resistance-Endurance Training on the Expression of IGF-1, Akt, and p70s6k Pathway Genes in the Gastrocnemius Muscle of Aged Rats

Maryam Pahlevanzadeh<sup>1</sup>, PhD Candidate; Ramin Shabani<sup>2\*</sup>, PhD; Alireza Elmiyeh<sup>3</sup>, PhD

<sup>1</sup>PhD Candidate in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

<sup>2</sup>Professor in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

<sup>3</sup>Associate Professor in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sports Sciences, Rasht Branch, Islamic Azad University, Rasht, Iran

### Article Information

#### Article History:

Received: Jan. 20, 2024

Accepted: June 12, 2024

#### \*Corresponding Author:

Ramin Shabani, PhD;  
Professor in Exercise Physiology,  
Department of Physical Education and  
Sports Sciences, Rasht Branch, Islamic  
Azad University, Rasht, Iran  
**Email:** [ramin.shabani@iau.ac.ir](mailto:ramin.shabani@iau.ac.ir)

### Abstract

**Introduction:** Aging is a natural phenomenon accompanied by reduced physical activity and the onset of sarcopenia. Accordingly, this study aimed to investigate the effect of resistance-endurance training on the expression of IGF-1, Akt, and p70s6k pathway genes in the gastrocnemius muscle of aged rats.

**Methods:** In this experimental study, 14 male Wistar rats aged 22 to 24 months were randomly divided into control and resistance-endurance training groups. The training program was conducted for 10 weeks, with three sessions per week. Gene expression levels of IGF-1, Akt, and p70s6k pathway in skeletal muscle were measured using quantitative real-time PCR, and the data were analyzed using an independent t-test.

**Results:** The results showed that, compared to the control group, the resistance-endurance training group exhibited a significant increase in the expression of the IGF-1 gene ( $P=0.003$ ), Akt ( $P=0.019$ ), and p70s6k ( $P=0.004$ ) genes after 10 weeks of training.

**Conclusion:** The findings suggested that resistance-endurance training probably increased the expression of IGF-1, Akt, and p70s6k pathway genes in aged rats. The activation of the Akt /p70s6k signaling pathway was partially induced by autocrine/paracrine response mediated by IGF-1, ultimately leading to muscle hypertrophy. These effects might also apply to humans. Therefore, further research on human samples is recommended.

**Keywords:** Exercise; Resistance Training; Endurance Training; Muscle, Skeletal; Rats

#### Please cite this article as:

Pahlevanzadeh M, Shabani R, Elmiyeh AR. The Effect of Resistance-Endurance Training on the Expression of IGF-1, Akt, and p70s6k Pathway Genes in the Gastrocnemius Muscle of Aged Rats. *Sadra Med. Sci. J.* 2025; 13(1): 66-78. doi: 10.30476/smsj.2025.101114.1475.



مقاله پژوهشی

## اثر تمرین مقاومتی-استقامتی بر بیان ژن‌های مسیر IGF-1, Akt, p70s6k عضلات دوقلوی رت‌های سالمند

مریم پهلوان زاده<sup>۱</sup>، رامین شعبانی<sup>۲\*</sup>، علیرضا علمیه<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی دکترای تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران  
<sup>۲</sup> استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران  
<sup>۳</sup> دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

### چکیده

### اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۲۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۲۰

\*نویسنده مسئول:

رامین شعبانی،

استاد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی،

واحد رشت، دانشگاه آزاد اسلامی، رشت، ایران

پست الکترونیکی: [ramin.shabani@iaua.ac.ir](mailto:ramin.shabani@iaua.ac.ir)

**مقدمه:** دوره سالمندی یک پدیده طبیعی است که با کاهش فعالیت بدنی و بروز پدیده‌ای بنام سارکوپنی همراه است، بر این اساس هدف از پژوهش حاضر سنجش اثر تمرین مقاومتی-استقامتی بر بیان ژن‌های مسیر (IGF-1, Akt, p70s6k) عضله دوقلوی رت‌های سالمند بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی ۱۴ رت نر سالمند از نژاد ویستار ۲۲ الی ۲۴ ماهه، به صورت تصادفی به دو گروه کنترل و تمرین مقاومتی-استقامتی تقسیم شدند. تمرین ورزشی به مدت ۱۰ هفته، سه جلسه در هفته انجام شد. جهت تعیین میزان بیان ژن‌های مسیر IGF-1, Akt, p70s6k از روش کمی real-time PCR و جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تی مستقل استفاده شد.

**یافته‌ها:** گروه تمرین مقاومتی-استقامتی در مقایسه با گروه کنترل، پس از ۱۰ هفته تمرین مقاومتی-استقامتی افزایش معنی‌دار در بیان ژن Akt ( $P=0.019$ )، IGF-1 ( $P=0.003$ ) و p70s6k ( $P=0.004$ ) مشاهده شد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این تحقیق نشان داد که تمرینات مقاومتی-استقامتی احتمالاً بیان ژن‌های مسیر IGF-1, Akt, p70s6k را در موش‌های مسن افزایش می‌دهد. فعال شدن مسیر انتقال سیگنال Akt/p70s6k تا حدی توسط پاسخ اتوکرین/پاراکرین با واسطه IGF-1 القاشده که در نهایت منجر به هایپرتروفی عضلانی می‌شود و می‌تواند اثرات مشابهی بر روی انسان داشته باشد، بنابراین، پیشنهاد می‌شود تحقیقات بیشتری بر روی نمونه‌های انسانی انجام شود.

**کلمات کلیدی:** ورزش؛ تمرینات مقاومتی؛ تمرینات استقامتی؛ عضلانی-اسکلتی؛ رت‌ها

لطفاً این مقاله را به این صورت استناد کنید:

پهلوان زاده م، شعبانی ر، علمیه ع. اثر تمرین مقاومتی-استقامتی بر بیان ژن‌های مسیر IGF-1, Akt, p70s6k عضلات دوقلوی رت‌های سالمند. مجله علوم پزشکی صدرا. دوره ۱۳، شماره ۱، زمستان ۱۴۰۳، صفحات ۶۶-۷۸.

قدرت که با افزایش سن رخ می‌دهد، مرتبط است (۹). شواهدی وجود دارد که کاهش مرتبط با سن در GH<sup>۹</sup> همراه با کاهش IGF-1 به توسعه سارکوپنیا<sup>۱۰</sup> کمک می‌کند (۱۰). در سالمندی شواهدی از کاهش فعالیت محور IGF-1 وجود دارد که به طور عمده به تغییرات مرتبط با سن در کنترل هیپوتالاموس<sup>۱۱</sup> و عملکرد سوماتوتروپین<sup>۱۲</sup> وابسته است؛ همچنین، کاهش تولید GH و کم شدن پاسخ IGF-1 به تمرین ورزشی شدت بالا در سالمندی نشان داده شده است (۱۱). از سوی دیگر، نقش گردش پروتئین به‌عنوان یک عامل تعیین‌کننده اصلی آتروفی عضلانی شناخته شده است. IGF-1 تنظیم‌کننده مثبت رشد عضله اسکلتی است. IGF-1 به گیرنده تیروزین کیناز<sup>۱۳</sup> خود در سطح سلول‌های عضلانی پیوند می‌خورد و از طریق فسفاتیدیل اینوزیتول سه-کیناز<sup>۱۴</sup> را فعال می‌کند (۱۲). فسفاتیدیل اینوزیتول سه-کیناز فعال شده باعث فعال شدن پروتئین Akt<sup>۱۵</sup> می‌شود. کیناز در این مسیر موقعیتی مرکزی دارد، زیرا Akt سنتز پروتئین را با فعال کردن کیناز mTOR<sup>۱۶</sup> و تخریب پروتئین با سرکوب فاکتور رونویسی FoxO<sup>۱۷</sup> کنترل می‌کند (۱۳، ۱۴). متعاقب آن، Akt مسیر mTOR را فعال می‌کند که باعث تنظیم عوامل پایین دست (p70s6k)<sup>۱۸</sup> می‌شود که پیش ماده هدف آن پروتئین ریبوزومی S6<sup>۱۹</sup> است (۱۵) و فسفوریلاسیون S6<sup>۲۰</sup> باعث سنتز پروتئین در ریبوزوم می‌شود (۱۶). بررسی مطالعاتی بر مسیر IGF-1، Akt و p70s6k نشان داد که موجب کند شدن روند سالمندی و افزایش طول عمر در افراد می‌گردد.

مطالعات نشان داده است که چرخه ضعف در عوامل (Akt، IGF-1 و p70s6k)، با کاهش فعالیت بدنی شروع می‌شود. در نتیجه، کاهش بیشتر فعالیت ورزشی و به دنبال آن افزایش سن، ممکن است سارکوپنی رخ دهد (۱۷). این تغییرات ممکن است منجر به کاهش متابولیسم استراحت و کاهش کل انرژی مصرفی شود (۱۸). در طول فعالیت‌های ورزشی، مایوکاین‌های<sup>۲۱</sup> مختلف توسط عضلات اسکلتی در طول تمرینات هوازی و بی‌هوازی ترشح می‌شود.

9. Growth Hormone

10. Sarcopenia

11. Hypothalamu

12. Somatotropin

13. Tyrosine kinase

14. Phosphatidylinositol tri-kinase

15. Akt strain Transforming

16. mechanistic Target Of Rapamycin

17. Forkhead Box Transcription Factors

18. p70 ribosomal S6 kinase

19. p70 ribosomal S6 kinase

20. S6 phosphorylation

21. Myokines

سالمندی به سرعت در حال افزایش است و طبق تخمین سازمان بهداشت جهانی، جمعیت سالمندان تا سال ۲۰۵۵ از ۳۹/۲ درصد فراتر می‌رود. از آنجایی که جمعیت سالمندی در یک دوره کوتاه بی‌سابقه پیشرفت کرده است، مسائلی که مستقیماً با کیفیت زندگی سالمندان مرتبط است ظاهر شده است. روند سالمندی اغلب با بسیاری از تغییرات دژنراتیو فیزیولوژیکی<sup>۱</sup> مانند کاهش عملکرد قلبی عروقی، آتروفی<sup>۲</sup> عضلات اسکلتی و ذخیره چربی بدن همراه است (۱). از قدرت عضلانی انسان پس از ۵۰ سالگی به میزان ۱۲ تا ۱۴ درصد در هر دهه کاسته می‌شود (۲) و تا سن ۸۰ سالگی حدود ۴۰ درصد از توده عضلانی اسکلتی کاهش می‌یابد (۳). مسئله آتروفی عضله اسکلتی با بروز بیماری‌های متابولیک مزمن در افراد سالمند روبه‌رو است و باعث تغییرات متابولیکی در وضعیت تغذیه، هورمون‌ها و سیستم اسکلتی عضلانی می‌شود که در نهایت با اختلال عضلانی اسکلتی همراه با کاهش توده عضلانی و قدرت همراه است، این پدیده سارکوپنی<sup>۳</sup> نام دارد (۴). آقالی<sup>۴</sup> و همکاران (۵) طی یک بررسی سیستماتیک دریافتند که از دست دادن توده عضلانی در سالمندان موجب بروز سرطان، دیابت، فشار خون بالا، بیماری مزمن انسدادی ریه و بیماری آلزایمر و اختلال شناختی می‌شود.

به‌طور کلی افراد سالم نیز تغییرات فردی زیادی را در دوره سالمندی از خود نشان می‌دهند. این تحلیل عضلانی، موجب از دست دادن فیبرهای عضلانی بسیار قدرتمند همچون عضله گاستروکنمیوس<sup>۵</sup> یا عضله دوقلو می‌شود (۶). این تغییرات عضلانی در عضله دوقلو باعث ضعف عمومی عضلانی، خستگی، اختلال در راه رفتن، افزایش افتادن و شکستگی لگن می‌شود (۷). پیشگیری بالقوه بالینی یا جلوگیری از تحلیل این عضله توسط فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1<sup>۶</sup>) با اشاره خاصی به ایزوفرم عضلانی<sup>۷</sup> موضعی IGF-1 که باعث هایپرتروفی<sup>۸</sup> عضلانی می‌شود، مورد بررسی قرار می‌گیرد (۸). سطوح در گردش پروتئین IGF-1 با افزایش سن کاهش می‌یابد و تصور می‌شود که IGF-1 به طور علی با از دست دادن توده عضلانی و

1. Physiological degenerative

2. Atrophy

3. Sarcopenia

4. Aghali

5. Gastrocnemius muscle

6. Insulin-like Growth factor-1

7. Muscle isoform

8. Hypertrophy

متعاقب در فعالیت مقاومتی و استقامتی بود. ها و سون<sup>۲۹</sup> (۳۰) به بررسی ورزش ترکیبی جهت بهبود مقاومت به انسولین و بیومارکرهای هورمونی<sup>۳۰</sup> مرتبط با پیری در زنان مسن کره‌ای پرداختند و نشان دادند پس از ۱۲ هفته مداخله تمرین مقاومتی-استقامتی، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها در سطح IGF-1 مشاهده نشد. سو<sup>۳۱</sup> (۳۱) با بررسی بر زنان سالمند با چاقی سارکوپنی نشان داد ورزش ترکیبی موجب افزایش معنی‌دار سنتز پروتئین عضلانی (IGF-1) شد. فرامرزی و همکاران (۳۲) در بررسی تأثیر ترتیب متفاوت تمرین مقاومتی-استقامتی مقاومتی و استقامتی بر سطوح استراحتی IL-15<sup>۳۲</sup> و IGF-1 زنان سالمند نشان دادند ۸ هفته تمرین مقاومتی-استقامتی مقاومتی و استقامتی بدون توجه به ترتیب تمرین منجر به افزایش عوامل سرمی ای می‌شود که منجر به رشد عضلات اسکلتی در زنان سالمند می‌گردند. باقری و همکاران (۳۳) دریافتند هشت هفته تمرین مقاومتی-استقامتی نسبت IGF-1 را اندکی افزایش داد، هرچند این افزایش معنی‌دار نبود و آن‌ها در گزارش خود بیان کردند که ممکن است در انجام طولانی‌تر این تمرین تغییرات معنی‌داری مشاهده شود. لای<sup>۳۳</sup> و همکاران (۳۴) نشان دادند تمرین مقاومتی-استقامتی در رت‌های مسن موجب فعال‌سازی مسیر Akt می‌شود. کلارکسون<sup>۳۴</sup> و همکاران (۳۵) با بررسی بر روی رت‌های مسن سگته مغزی شده، نشان دادند تمرین مقاومتی-استقامتی موجب افزایش قابل توجهی در Akt پس از درمان ترکیبی دارویی می‌شود. قلمبر و همکاران (۳۶) در بررسی اثر تمرین مقاومتی-استقامتی بر رت‌های سالمند نشان دادند پروتکل تمرین مقاومتی-استقامتی موجب فعال شدن مولکول‌های آغازگر رشد مانند: IGF-1 و p70s6k می‌شود. ژیا<sup>۳۵</sup> و همکاران (۳۷) نشان دادند تمرین مقاومتی-استقامتی هوازی و تمرین مقاومتی و مکمل لو سین<sup>۳۶</sup> ۵ درصد باعث ایجاد پاسخ آنابولیک بارزتر مانند سرعت سنتز پروتئین بالاتر و افزایش ذخیره گلیکوژن ماهیچه‌ها در عضله دوقلو و حداکثر قدرت گرفتن می‌شود. با توجه به نتایج تحقیقات گزارش شده اختلاف زیادی در مقادیر بیان ژن‌های مسیر (IGF-1, Akt,

ترشح مایوکاین‌های ناشی از فعالیت ورزشی، موجب حفظ هموستاز متابولیک<sup>۲۲</sup> در عضله اسکلتی می‌شود. اگرچه مکانیسم‌های دقیق مشخص نیست، به نظر می‌رسد هر دو انقباض ماهیچه‌های اسکلتی و حفظ توده به طور فعال در حفظ سلامت و جلوگیری از پیشرفت زوال سریع فیزیولوژی عضله با افزایش سن در سالمندان نقش دارند (۱۹). کارایی و فایده بهبود توده عضلانی اسکلتی از طریق فعالیت ورزشی در اوایل سالمندی بیشتر از رفع آتروفی عضلات اسکلتی در اواخر سالمندی است (۲۰-۲۲). بنابراین افراد سالمند برای حفظ سلامت جسمی و کیفیت زندگی در اوایل سالمندی به ورزش کافی نیاز دارند. تمرینات ورزشی برای ترویج هایپرتروفی عضلانی و افزایش تعداد و حجم میتوکندری<sup>۲۳</sup> توده عضلانی اسکلتی، بهبود متابولیسم انرژی، ترویج رگ‌زایی، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و مهار آپوپتوز<sup>۲۴</sup> بیش‌ازحد سلولی مؤثر هستند (۲۳، ۲۴).

از طرف دیگر تمرین همزمان چند دستگاه تولید انرژی و اجرای همزمان چند نوع تمرین مانند تمرین‌های مقاومتی و استقامتی تمرین مقاومتی-استقامتی نامیده می‌شود؛ تمرین مقاومتی-استقامتی در مقایسه با تمرین‌های استقامتی و مقاومتی به‌صورت جداگانه، موجب بهبود بیشتر ترکیب بدنی و عوامل سلامت قلبی عروقی می‌گردد (۲۵). سو<sup>۲۵</sup> و همکاران (۲۶) نشان دادند تمرینات ترکیبی و هوازی باعث افزایش هورمون‌های آنابولیک<sup>۲۶</sup> نظیر IGF-1 در زنان سالمند می‌شود و تمرینات ترکیبی نسبت به تمرینات هوازی افزایش بیشتری در میزان ترشح هورمون‌های آنابولیک داشت. برعکس، در تحقیقی کافی<sup>۲۷</sup> و همکاران (۲۷) گزارش کردند IGF-1 پس از یک تمرین مقاومتی شدت بالا افزایش می‌یابد، اما هنگامی که این تمرین با یک تمرین استقامتی همراه شد کاهش یافت. از طرف دیگر توفیقی و همکاران (۲۸) بیشترین تغییر در میزان IGF-1 را پس از ۸ هفته تمرین مقاومتی نسبت به تمرین استقامتی و ترکیبی مشاهده کردند. کولپلند<sup>۲۸</sup> و همکاران (۲۹) به بررسی پاسخ هورمونی به فعالیت ورزشی مقاومتی و استقامتی در زنان ۱۹ تا ۶۹ ساله پرداختند. نتیجه مطالعه آن‌ها حاکی از افزایش معنی‌داری IGF-1

29. Ha and Son

30. Hormonal biomarkers

31. Su

32. Interleukin-15

33. Lai

34. Clarkson

35. Xia

36. Leucine supplement

22. Metabolic homeostasis

23. Mitochondria

24. Apoptosis

25. Seo

26. Anabolic hormones

27. Coffey

28. Copeland

### تمرین استقامتی

از تردمیل موتوری برای بخش استقامتی تمرین استفاده شد. تمرین، طبق پروتکل منتشر شده توسط رنجبر و همکاران، (۲۰۱۶) که از مقاله ریچ<sup>۳۹</sup> و همکاران (۴۰) با اندکی تغییرات اجرا شده بود، استفاده شد. در ابتدا ۳ دقیقه گرم کردن و در پایان ۳ دقیقه سرد کردن با سرعت ۵ متر بر دقیقه و شیب صفر در تمامی جلسات انجام شد. زمان و سرعت به تدریج در مدت ۱۰ هفته به ۳۰ متر در دقیقه و به مدت ۳۰ دقیقه افزایش یافت.

از آزمون فزاینده لئاندر<sup>۴۰</sup> و همکاران (۴۱)، برای محاسبه سرعت بیشینه در زمان رسیدن به حداکثر اکسیژن مصرفی حیوانات، استفاده شد. این تمرین ابتدا از ۳ دقیقه گرم کردن با سرعت ۵ متر بر دقیقه و شیب صفر درصد شروع شد و سپس جهت افزایش شدت تمرین، سرعت نوار گردان هر ۲ دقیقه یک بار به میزان ۴ متر بر دقیقه افزایش یافت. حداکثر سرعت بیشینه زمانی بود که رت‌ها حداقل یک دقیقه نتوانستند با سرعت ثابت بدونند و بلافاصله پس از آن با افزایش سرعت قادر به دویدن نبودند. بر این اساس عنوان شده ارتباط بالایی بین سرعت نوارگردان و  $VO_2^{max}$  رت‌ها وجود دارد ( $P=0/98$  و  $P=0/0005$ )، به طوری که می‌توان با استفاده از آن حداکثر اکسیژن مصرفی را پیش‌بینی کرد (۴۲)، بنابراین شدت توان هوازی مورد نظر با توجه به سرعت به دست آمده، تنظیم شد. طبق اجرای برنامه تمرین روز ششم، در هر هفته  $VO_2max$  گروه تمرین اندازه‌گیری شد.

### تمرین مقاومتی - استقامتی

رت‌ها نیمی از جلسات را که در بالا توضیح داده شد، در هر روز تمرین انجام دادند. این حیوانات در ۲ ست، ۳ تکرار عبور از نردبان را با فواصل ۱۵ ثانیه بین تکرارها و ۳ دقیقه بین ست‌ها، اجرا کردند و به دنبال آن (در نهایت هفته آخر) ۳۰ دقیقه تمرین روی تردمیل با سرعت ۳۰ متر در دقیقه، انجام دادند. (شکل ۱)

### جداسازی عضله دوقلو

پس از ۱۰ هفته رت‌ها به وسیله پنتوباریتال سدیم<sup>۴۳</sup> بی‌هوش و در شرایط اخلاقی بافت‌برداری شدند. پس از بی‌هوشی عضله دوقلو از اندام تحتانی

(p70s6k) مشاهده می‌شود که می‌تواند ناشی از عوامل بیوگرافی<sup>۳۷</sup> و آنتروپومتریکی<sup>۳۸</sup> (سن، جنس و ترکیب بدنی) و نیز طراحی تمرینات ورزشی باشد، لذا هدف پژوهش حاضر سنجش اثر تمرین مقاومتی - استقامتی (مقاومتی و هوازی) بر بیان ژن‌های (IGF-1، Akt، p70s6k) عضلات دوقلو رت‌های سالمند است.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی به صورت پس‌آزمون انجام شد.

### حجم نمونه

۱۴ رت نر سالمند نژاد ویستار با دامنه سنی ۲۲ تا ۲۴ ماه، وزن ۳۸۰ تا ۴۰۰ گرم انتخاب شدند.

### روند اجرای پژوهش

رت‌ها در دو گروه (۷ تایی) تمرین مقاومتی - استقامتی و شاهد تقسیم شدند و در یک اتاق تهویه مطبوع (۲۱-۲۳ درجه سانتی‌گراد) با چرخه نور-تاریکی ۱۲ ساعته و رطوبت  $55 \pm 3$  درصد نگهداری شدند. آب و غذا آزادانه در دسترس آن‌ها قرار گرفت. همه آزمایش‌ها بر اساس مؤسسه ملی بهداشت و راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (انتشارات آکادمی ملی ایالات متحده، ۲۰۱۱) انجام شد. برنامه تمرینی در دو مرحله سازگاری و تمرین انجام شد. دویدن روی تردمیل برای بخش تمرین استقامتی و بالا رفتن از نردبان برای بخش تمرین مقاومتی (انطباق) به مدت یک هفته، ۳ جلسه، و هر جلسه ۱۰ دقیقه انجام شد.

### تمرین مقاومتی

رت‌ها تحت ۱۰ هفته (۵ روز در هفته) تمرین مقاومتی پیش‌رونده، بالا رفتن از نردبان ۱ متری با شیب ۸۵ درجه قرار گرفتند. کیسه پارچه‌ای حاوی وزنه با چسب به پایه دم چسبانده شد. وزنه‌ها در ابتدا ۵۰ درصد وزن بدن حیوان را تشکیل می‌دادند و به تدریج طی ۱۰ هفته به ۱۱۰ تا ۱۳۰ درصد افزایش یافتند (هفته اول و دوم: ۵۰-۶۰٪؛ هفته سوم تا پنجم: ۷۰-۹۰ درصد؛ هفته ششم تا هشتم: ۱۰۰-۱۱۰ درصد؛ هفته نهم و دهم: ۱۱۰-۱۳۰ درصد). رت‌ها ۲ ست ۳ تکراری بالا رفتن از نردبان را با فواصل استراحت، ۱۵ ثانیه بین تکرارها و ۳ دقیقه بین ست‌ها انجام دادند (۳۸، ۳۹).

39. Rich

40. Leandro

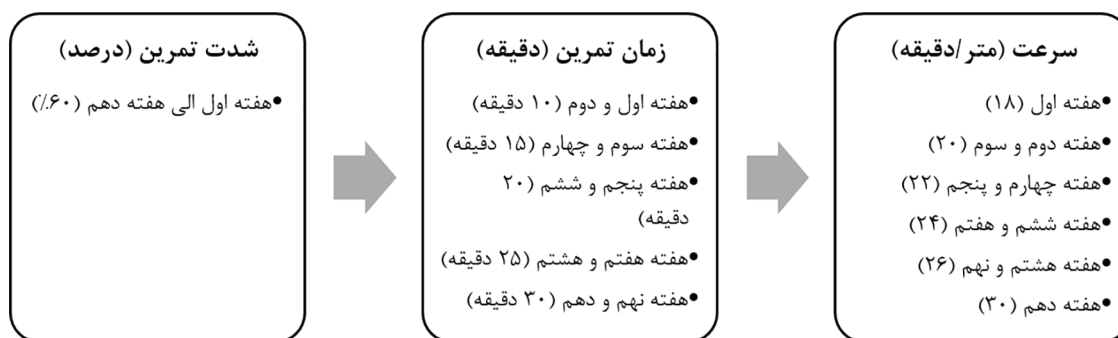
41. Validation of Carbon dioxide production

42. Maximum Volume (V) of Oxygen (O2)

43. Sodium pentobarbital

37. Biography

38. Anthropometrics



شکل ۱. تمرین مقاومتی-استقامتی (مقاومتی-هوازی)

جدول ۱. RNA الگو (Total RNA یا poly (A) mRNA) و سایر کیت‌های مخلوط شده جزء در لوله آزاد RNase

X $\mu$ l	الگوی RNA 1ng- 5 $\mu$ g
۱۰	بافر - مخلوط (2x)
۲	مخلوط آنزیمی
تا ۲۰ $\mu$ l	آب تصفیه شده با DEPC

RNA 1ng- 5 $\mu$ g : این مقادیر به غلظت RNA اشاره می‌کنند. ng مخفف نانوگرم است و  $\mu$ g مخفف میکروگرم.

شد. مخلوط با دور ۱۲۰۰۰ در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. مایع رویی را دور ریخته و ۱ میلی‌لیتر اتانول ۷۵ درصد به آن اضافه شد، کمی ورتکس<sup>۵۰</sup> صورت گرفت تا گلوله از جای خود خارج شده و سپس در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۸ دقیقه در ۷۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. مایع رویی مجدداً دور ریخته شد و گلوله برای چند دقیقه در دمای اتاق خشک شد. گلوله در ۵۰ میکرولیتر آب با DEPC<sup>۵۱</sup> تصفیه شد. برای کمک به حل شدن، لوله را به مدت ۱۰ دقیقه در حمام آب ۵۵-۶۰ درجه سانتی‌گراد قرار داده و سپس آن‌ها را در ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگه داشتیم. قبل از شروع سنتز cDNA<sup>۵۲</sup>، غلظت را اندازه‌گیری و مقدار آلاینده‌های احتمالی بررسی شد. بررسی غلظت RNA استخراج شده با استفاده از دستگاه نانو قطره (Thermo Fisher Scientific, USA) انجام شد. ترکیبات سنتز cDNA که عبارت بود از: (پرایمر کنترل cDNA، بافر - مخلوط (2x)، مخلوط آنزیمی، آب تصفیه شده با DEPC).

2x: بافر: یک محلول شیمیایی است که به حفظ pH و شرایط مناسب برای واکنش‌های بیوشیمیایی کمک می‌کند. بافرها معمولاً شامل اسید و باز متعادل هستند؛ مخلوط (2x) نشان‌دهنده این است

حیوان بافت‌برداری و در سرم فیزیولوژیک شستشو داده شدند، و با ترازوی دیجیتالی با دقت ۰/۰۱ گرم وزن کشی گردیدند. سپس بلافاصله در ازلت مایع منجمد و برای سنجش‌های بعدی به فریزر با دمای ۸۰- عضلات منتقل گردید.

#### اندازه‌گیری بیان ژن‌های IGF-1, Akt, p70s6k در عضله دوقلو به روش Real Time PCR<sup>۴۴</sup>

استخراج RNA<sup>۴۵</sup> با RNase<sup>۴۶</sup>-پلاس (سیناکلون، ایران) محلول برای جداسازی کل RNA، پروتکل برای جداسازی RNA بدین‌صورت بود که یک میلی‌لیتر محلول یخ سرد RNXTM-PLUS را به لوله ۲ میلی‌لیتری حاوی ۵۰ میلی‌گرم بافت اضافه کرده، گرداب ۵-۱۰ ثانیه و در دمای اتاق به مدت ۵ دقیقه انکوبه<sup>۴۷</sup> شد. ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم اضافه شد. به مدت ۱۵ ثانیه خوب مخلوط شدند. به مدت ۵ دقیقه روی یخ با ۴ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. سانتریفیوژ<sup>۴۸</sup> در ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه در ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه، فاز آبی را به لوله جدید ۱/۵ میلی‌لیتری بدون RNase<sup>۴۹</sup> منتقل شد. به آرامی مخلوط شده و به مدت ۱۵ دقیقه روی یخ قرار داده

44. Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

45. Ribonucleic Acid

46. Restricted Numeric Exchange

47. Incubation

48. Centrifuge

49. Ribonucleases

50. Vortex

51. Diethyl pyrocarbonate

52. copy DeoxyriboNucleic Acid

جدول ۲. اجزاء اضافه شده در واکنش آزمایشی

مؤلفه	شماره/ واکنش	غلظت نهایی
HS-PCR Mix, 2x (NO ROX) سینا گرین	۱۲.۵ µl	1x
F پرایمر (۱۰ µM)	۰.۵ µl (۰.۲۵ - ۲µl)	۰.۲ µM (۰/۱ - ۰/۸ µM)
R پرایمر (۱۰ µM)	۰.۵ µl (۰.۲۵ - ۲µl)	۰.۲ µM (۰/۱ - ۰/۸ µM)
PCR درجه H <sub>2</sub> O	X µl	-
DNA الگو	X µl	genomic DNA: ۲۰ ng (۱ - ۱۰۰ ng) plasmid DNA: ۰/۵ ng (۰/۱ - ۱ ng) bacterial DNA: ۵ ng (۱ - ۱۰ ng)
حجم کل	۲۵ µl	-

2x: به معنای غلظت دوبرابر است. این بدان معناست که مخلوط در غلظت ۲ برابر غلظت نرمال خود تنظیم شده است. معمولاً در پروتکل های PCR، غلظت های بالاتر این امکان را فراهم می کند که با رقیق سازی خود مخلوط، بتوان به راحتی از آن در واکنش استفاده کرد.

ROX: (NO ROX) یا قلمرو اکسیژن (ایکسیژن): یک رنگدانه فلورسانت است که برای نرمال سازی سیگنال ها در واکنش های Real-Time PCR (PCR زمان واقعی) استفاده می شود. عبارت «NO ROX» نشان دهنده این است که این مخلوط فاقد ROX است و بنابراین مناسب برای استفاده در دستگاه هایی است که نیازی به نرمال سازی با ROX ندارند. پخت ابزار qPCR طوری تنظیم شد که فلورسانس را در طول مرحله بازیخت / گسترش هر چرخه شناسایی و گزارش گردد (جدول ۳). افزون، دمای بازیخت مناسب را برای مجموعه پرایمر مورد استفاده انتخاب شد و محصولات با الکتروفورز ژل آگارز ۳ درصد آنالیز شدند. با توجه به مراحل فوق، توالی پرایمر ژن های IGF-1, Akt, p70s6k به شرح زیر (جدول ۴) به دست آمد.

### ملاحظات اخلاقی

کلیه اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با بیانیه هلسینکی رعایت گردید. این مطالعه از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد رشت، کد اخلاق با شناسه IR.IAU.RASHT.REC.1402.049 دریافت کرده است.

### تجزیه و تحلیل آماری

تجزیه و تحلیل داده ها و ترسیم نمودارها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام گرفت. برای

که این بافر در غلظت دو برابری (۲ برابر) غلظت نرمال یا پایدار است. به عنوان مثال، اگر یک بافر 1x همان ترکیب نرمال برای یک واکنش خاص باشد، بافر 2x دو برابر غلظت مواد تشکیل دهنده اش دارد. این کاربرد معمولاً در پروتکل های علمی برای رقیق سازی برای دستیابی به غلظت دلخواه است.

DEPC (دی اتیلپی کاربکسیلات): یک ترکیب شیمیایی است که به عنوان یک عامل غیرمستقیم برای حذف رونوشت های RNA است. DEPC می تواند به RNA متصل شود و از تجزیه آن جلوگیری کند. این عبارت به مقدار مشخصی از مایع اشاره دارد که به میکرو لیتر (µl) اندازه گیری شده است. حرف X می تواند نماینده هر عددی باشد، به عنوان مثال، ۵ µl، ۱۰ µl و غیره. در اکثر پروتکل ها، این نشان دهنده حجم مورد نیاز از یک محلول خاص برای انجام یک واکنش یا آزمایش است.

Real Time PCR از (Light Cycler ۹۶، آلمان) بود. قبل از آزمایش، بهینه سازی دقیق شرایط آزمایشی و گنجاندن کنترل ها در هر مرحله بسیار مهم بود. محلول های حاوی رنگ DNA سبز فلورسنت تا حد امکان از نور محافظت شدند. واکنش آزمایشی با اضافه کردن اجزاء به ترتیب نشان داده شده در (جدول ۲) آماده شد.

سینا گرین: به یک برند خاص به ویژه در زمینه محصولات بیوتکنولوژی و تشخیص مولکولی اشاره دارد. این برند معمولاً محصولات مختلفی را برای تحقیقات بیولوژیکی و علوم زیستی تولید می کند. HS-PCR: در اینجا HS به «High Specificity» یا «High Sensitivity» اشاره دارد، به این معنا که این مخلوط طراحی شده است تا دقت و حساسیت بالایی در تشخیص و تقویت نمونه های DNA داشته باشد.

جدول ۳. برنامه سه مرحله‌ای PCR

گام	چرخه‌ها	مدت چرخه	درجه حرارت
قبل از دناتوراسیون	۱	۱۵ دقیقه	۹۵ °C
دناتوره سازی	۴۰	۱۵-۳۰ ثانیه	۹۵ °C
آنیل کردن		۳۰ ثانیه	۶۵-۵۵ °C
افزونه		۳۰ ثانیه	۷۲ °C

جدول ۴. نام و توالی پرایمرهای طراحی شده

شماره	نام	توالی (۵'-۳')
۱	Akt	Akt -F TCA CCT CTG AGA CCG ACA CC Akt -R CCG TTC ACT GTC CAC ACA CTC
۲	IGF-1	IGF-1-F TGC TTG CTC ACC TTT ACC AGC IGF-1 - R TAA AAG CCC CTT GGT CCA CAC
۳	P70s6k	P70s6k -F GTG CTG TGG ATT GGT GGA GT P70s6k -R TTC TTG TGT GAG GTA GGG AGG

\*موارد ذکر شده در جدول بیانگر توالی ژن‌های آزمایشگاهی است.

IGF1: Insulin-like Growth factor-1; Akt: Ak strain Transforming; P70s6k: p70 ribosomal S6 kinase

جدول ۵. نتایج آمار توصیفی و مقادیر آزمون برابری واریانس‌ها در متغیرهای بیان ژن مسیر IGF1, Akt, P70s6k (تعداد نمونه‌ها ۷ سر رت در هر یک از گروه‌های شاهد و تجربی)

ژن	گروه	انحراف معیار ± میانگین (CTΔ استاندارد شده نسبت به GAPTH)	خطای استاندارد	آزمون لون	معنی‌داری
IGF1	شاهد	۹/۰±۳۷۸/۷۵۳	۰/۲۸۴	۱/۸۵۰	۰/۱۹
	تجربی	۱۱/۱±۸۶۴/۶۴۴	۰/۶۲۹		
Akt	شاهد	۱۲/۱±۱۲۴/۲۴۴	۰/۴۷۰	۰/۴۸۰	۰/۵۰
	تجربی	۱۴/۱±۲۵۵/۶۷۷	۰/۶۳۴		
P70s6k	شاهد	۸/۲±۱۳۱/۱۰۹	۰/۷۹۷	۰/۳۸۲	۰/۵۴
	تجربی	۱۱/۱±۸۹۴/۹۱۷	۰/۷۲۴		

ΔCT: به عنوان تفاوت بین مقادیر CT مربوط به دو ژن مختلف یا دو نمونه مختلف است.

GAPTH: Graph Theory; IGF1: Insulin-like Growth factor-1; Akt: Ak strain Transforming; P70s6k: p70 ribosomal S6 kinase

در (جدول ۵) نتایج آمار توصیفی و برابری واریانس‌ها در آزمون لون و همچنین نتایج آزمون آماری t مستقل در بیان ژن‌های مسیر IGF-1, Akt, P70s6k ارائه شده است. نتایج (جدول ۶) نشان داد که همگنی واریانس در تمامی ژن‌ها و گروه‌ها وجود داشت. جهت بررسی

توصیف داده‌ها از میانگین و انحراف معیار استفاده شد. همچنین از آزمون تی مستقل جهت مقایسه استفاده گردید و سطح معنی‌داری (P<۰/۰۵) در نظر گرفته شد.

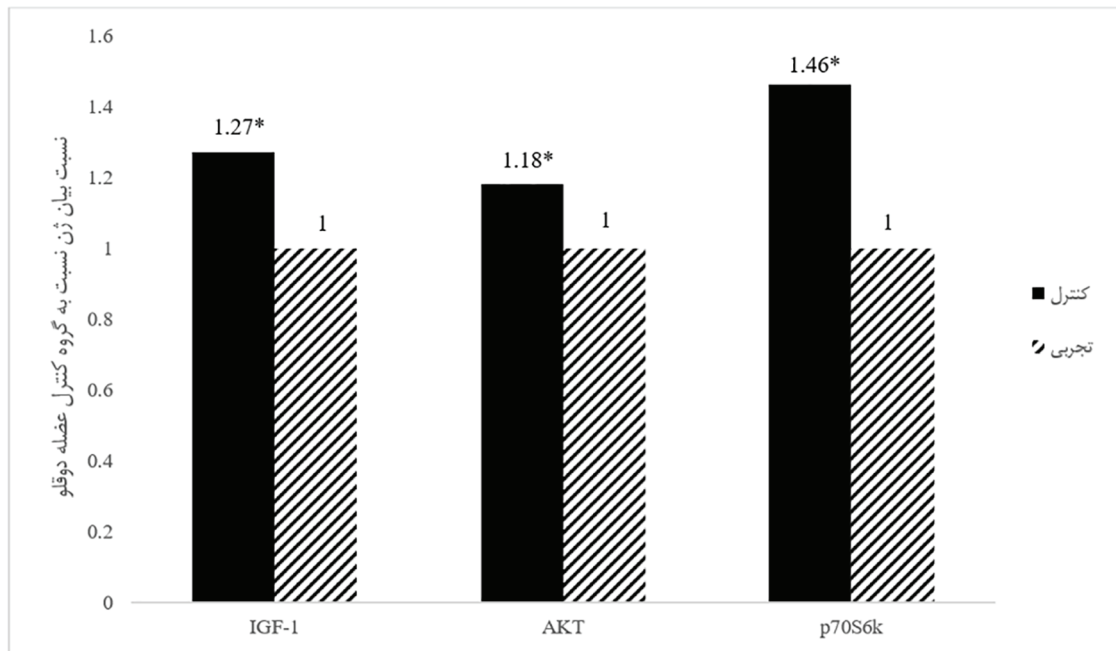
**یافته‌ها**



جدول ۶. نتایج آزمون t مستقل در بیان ژن در عضله دو قلو در دو گروه شاهد و تجربی (تعداد نمونه‌ها ۷ سر رت در هر یک از گروه‌های شاهد و تجربی)

ژن	آماره	درجه آزادی	معنی‌داری	فاصله اطمینان	
				حد پایین	حد بالا
IGF1	-۳/۶۳	۱۲	۰/۰۰۳*	-۳/۹۷۲	-۰/۹۹۳
Akt	-۲/۶۹	۱۲	۰/۰۱۹*	-۳/۸۵۱	-۰/۴۱۱
P70s6k	-۳/۴۹	۱۲	۰/۰۰۴*	-۶/۱۱	-۱/۴۱۵

IGF1: Insulin-like Growth factor-1; Akt: Ak strain Transforming; P70s6k: p70 ribosomal S6 kinase



شکل ۲. اثر تمرین مقاومتی-استقامتی بر بیان ژن‌های مسیر IGF-1, Akt, p70s6k  
\* معنی‌داری آماری  $P < 0.05$

بیان ژن مسیر IGF-1 در عضلات دو قلو رت‌های سالمند می‌گردد. یکی از مکانیسم‌های بالقوه برای کاهش توده عضلانی اسکلتی در طول سالمندی، شکست سلول‌های ماهواره‌ای در جایگزینی و ترمیم فیبرهای عضلانی آسیب دیده است؛ IGF-1 عملکرد سلول‌های ماهواره‌ای را با افزایش تکثیر و تمایز در طول بازسازی ماهیچه تنظیم کرده و پتانسیل تکثیر سلول‌های ماهواره‌ای را در عضله دوقلو بازیابی می‌کند. IGF-1 می‌تواند بیوژنز میتوکندری و تکثیر DNA میتوکندری را مستقل از سیگنال دهی Akt/mTOR ارتقا داده و علاوه بر این، آپوپتوز را مهار می‌کند. سطوح IGF-1 در پاسخ به ورزش بدنی به سرعت در انسان افزایش می‌یابد. IGF-1 به طور فعال از پلازما به سیستم عصبی مرکزی (CNS<sup>۵۳</sup>) منتقل می‌شود و همچنین به صورت موضعی در مغز توسط سلول‌های عصبی و گلیال تولید می‌شود. IGF-1 در عملکردهای مغزی نقش داشته همچنین در پاسخ

اختلاف در بیان متغیرهای تحقیق در عضله دوقلو میان گروه‌های شاهد و تجربی از آزمون t مستقل استفاده و نتایج در (جدول ۶) ارائه گردید. نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد بیان ژن مسیرهای IGF-1, Akt, P70s6k در گروه تمرین مقاومتی-استقامتی نسبت به گروه کنترل افزایش یافت و این افزایش از نظر آماری معنی‌دار بود. همچنین تغییرات IGF-1, Akt, P70s6k در گروه تمرین مقاومتی-استقامتی نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان دادند ( $P < 0.05$ ) (شکل ۲).

## بحث

پژوهش حاضر با هدف تعیین اثر تمرین مقاومتی-استقامتی بر بیان ژن‌های مسیر IGF-1, Akt, p70s6k عضلات دو قلو رت‌های سالمند انجام شد. نتایج نشان داد تمرین مقاومتی-استقامتی موجب افزایش معنی‌دار

53. Central Nervous System

توسط بیان ژن فراهم کند. فعال کردن Akt در ابتدا رشد عضله را تقویت می‌کند درحالی‌که عملکرد عضله را نیز حفظ می‌کند. همراستا با نتایج به دست آمده پژوهش لای و همکاران (۳۴) نشان دادند تمرین مقاومتی- استقامتی در رت‌های مسن موجب فعال‌سازی مسیر Akt می‌شود.

علاوه بر این، نتایج نشان داد که بیان p70s6k در گروه تجربی افزایش معنی‌داری داشت. مشخص شده است که mTOR در مسیر پیام‌رسانی خود باعث فسفوریلاسیون "p70s6k" می‌شود که برای سنتز پروتئین ضروری است (۱۴). نقش p70s6k در افزایش ترجمه mRNA، به‌عنوان عامل فسفریله شده (eEf-2K)، به بهترین وجه توصیف شده است. mRNA از طریق فسفوریلاسیون eEF2<sup>55</sup>، ترجمه mRNA را سرکوب و کاهش می‌دهد، با این حال، p70s6k مستقیماً فسفریله شده و توسط eEf-2K مهار می‌شود. به این ترتیب، mTOR و p70s6k فرآیند ترجمه و بیان پروتئین‌های عضله سازی مورد نیاز را افزایش می‌دهند. شواهد متعدد نشان داده‌اند که فسفوریلاسیون افزایش یافته p70s6k به دنبال مصرف پروتئین و یا تمرین مقاومتی با تحریک سنتز پروتئین ماهیچه همراه است (۱۳). از سوی دیگر تمرین مقاومتی- استقامتی موجب فعال شدن مسیر Akt- p70s6k شده که با فسفریله کردن  $\beta$ 3GSK<sup>57</sup> موجب کاهش فعالیت آن می‌گردد، این عمل منجر به فعال شدن آنزیم گلیکوکوزن سنتاز (GS<sup>58</sup>) گردیده و در نتیجه گلیکوکوزن عضله افزایش می‌یابد (۴۴). در بسیاری از موارد، فسفوریلاسیون p70s6k با تغییرات طولانی‌مدت در اندازه عضله ارتباط دارد. با این حال، گزارش‌هایی مبنی بر عدم ارتباط بین MPS<sup>59</sup> حاد یا p70s6k و پاسخ‌های هیپرتروفی در یک موضوع وجود دارد که نشان می‌دهد مکانیسم‌های دیگری ممکن است درگیر باشند. نتایج پژوهش حاضر با قلمبر و همکاران (۳۶) همسو است که نشان دادند تمرین مقاومتی- استقامتی موجب فعال شدن p70s6k می‌شود.

### پیشنهادات پژوهش

با توجه به نتایج این پژوهش، تمرین مقاومتی- استقامتی به‌عنوان یک راهبرد مهم برای کاهش سارکوپنی در سالمندان پیشنهاد شود.

به التهاب عصبی مؤثر است و نقش مهمی در تکثیر و تمایز سلولی دارد (۴۳). نقش اساسی سلول‌های ماهواره‌ای، مسیر IGF-1 برای سنتز پروتئین و اتوفازی در رشد عضلانی منجر به تلاش‌های جایگزین برای تمرین بدنی می‌شود که این عوامل را به‌عنوان مدیریت قوی برای کاهش توده عضلانی به دلیل افزایش سن تحریک می‌کند. تمرین مقاومتی- استقامتی مسیر سیگنالینگ IGF-1 را فعال می‌کند و بر اندازه و قدرت عضلات در افراد سالمند تأثیر می‌گذارد. نتایج به دست آمده از بیان ژن مسیر IGF-1 همسو با مطالعات سئو و همکاران (۳۲) که نشان دادند تمرینات ترکیبی و هوازی باعث افزایش IGF-1 در افراد مسن می‌شود، فرامرزی و همکاران در بررسی تأثیر ترتیب متفاوت تمرین مقاومتی- استقامتی مقاومتی و استقامتی بر سطوح استراحتی IL-15 و IGF-1 زنان سالمند نشان دادند ۸ هفته تمرین مقاومتی- استقامتی مقاومتی و استقامتی بدون توجه به ترتیب تمرین منجر به افزایش عوامل سرمی که منجر به رشد عضلات اسکلتی در زنان سالمند می‌شود، می‌گردد، بود و با این وجود ناهمسو با مطالعه کافی و همکاران (۲۷) که نشان داده شد صرفاً تمرینات مقاومتی با شدت بالا در این رده سنی موجب افزایش IGF-1 می‌گردد، که این اختلاف نظر را می‌توان ناشی از نوع تمرین ارائه شده و تفاوت در نمونه آماری دانست.

نتایج نشان داد تمرین مقاومتی- استقامتی موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن مسیر Akt در عضلات دو قلو رت‌های سالمند می‌گردد. مداخلات ورزشی، به‌ویژه ورزش‌های مقاومتی، ممکن است با تعدیل مسیرهای سیگنال Akt/mTOR و Akt/FoxO3a برای ترویج بیان پروتئین‌های مرتبط با اتوفازی، مانند Beclin1 و LC3<sup>60</sup>، باعث اتوفازی در عضله اسکلتی سالمندان شود. تمرین مقاومتی- استقامتی، می‌تواند باعث اتوفازی، حفظ کنترل کیفیت میتوکندری و سرکوب E3 یوبیکوئیتین لیگاز در عضله اسکلتی سالمندان شود (۲۴)، که ممکن است اثر مفید ناشی از تمرین ورزشی را در کاهش سارکوپنی ایجاد کند و از نظر مکانیکی، مدولاسیون مسیرهای سیگنال Akt را فعال نماید. همچنین از عواملی که باعث سنتز پروتئین در عضله دوقلو می‌شود، فعال شدن آبخار سیگنالینگ Akt/mTOR و تنظیم مثبت بعد از تمرین ورزشی است. به‌عبارت‌دیگر، تنظیم پس از رونویسی می‌تواند جایگزینی برای تنظیم هایپرتروفی فیزیولوژیکی

55. Eukaryotic elongation factor 2 kinase

56. elongation factor 2

57. Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$

58. Glycogen Synthase

59. Mucopolysaccharidosis

54. Microtubule-associated protein 1A/1B-light chain 3

از همه عزیزان و استادان گران‌قدری که در اجرای این طرح یاری‌رسان بودند، سپاسگزاری می‌شود.

### تعارض منافع

هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

نتایج نشان داد که تمرین مقاومتی-استقامتی از طریق کاهش سارکوپنی، باعث افزایش بیان ژن‌های مسیر IGF-1, Akt, p70s6k عضلات دو قلو رت‌های سالمند می‌شود، فعال شدن مسیر انتقال سیگنال Akt / p70s6k تا حدی توسط پاسخ اتوکراین/پاراکراین با واسطه IGF-1 القا شده که در نهایت منجر به هایپرتروفی عضلانی می‌شود.

### منابع

1. Wilkinson DJ, Piasecki M, Atherton PJ. The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res Rev.* 2018;47:123-32.
2. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol.* 2012;3:260.
3. Yamada M, Moriguchi Y, Mitani T, Aoyama T, Arai H. Age-dependent changes in skeletal muscle mass and visceral fat area in Japanese adults from 40 to 79 years-of-age. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14 Suppl 1:8-14.
4. Papadopoulou SK. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients.* 2020;12(5).
5. Aghali A, Koloko Ngassie ML, Pabelick CM, Prakash YS. Cellular Senescence in Aging Lungs and Diseases. *Cells.* 2022;11(11).
6. Naruse M, Trappe S, Trappe TA. Human skeletal muscle-specific atrophy with aging: a comprehensive review. *J Appl Physiol (1985).* 2023;134(4):900-14.
7. Esquenazi A. Falls and fractures in older post-stroke patients with spasticity: consequences and drug treatment considerations. *Clin Geriatr.* 2004;12(8):27-35.
8. Philippou A, Maridakis M, Halapas A, Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor 1 (IGF-1) in skeletal muscle physiology. *in vivo.* 2007;21(1):45-54.
9. Yoshida T, Delafontaine P. Mechanisms of IGF-1-Mediated Regulation of Skeletal Muscle Hypertrophy and Atrophy. *Cells.* 2020;9(9).
10. Giovannini S, Marzetti E, Borst SE, Leeuwenburgh C. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mech Ageing Dev.* 2008;129(10):593-601.
11. Godfrey RJ, Madgwick Z, Whyte GP. The exercise-induced growth hormone response in athletes. *Sports Med.* 2003;33(8):599-613.
12. Barclay RD, Burd NA, Tyler C, Tillin NA, Mackenzie RW. The Role of the IGF-1 Signaling Cascade in Muscle Protein Synthesis and Anabolic Resistance in Aging Skeletal Muscle. *Front Nutr.* 2019;6:146.
13. Sandri M, Barberi L, Bijlsma AY, Blaauw B, Dyar KA, Milan G, et al. Signalling pathways regulating muscle mass in ageing skeletal muscle: the role of the IGF1-Akt-mTOR-FoxO pathway. *Biogerontology.* 2013;14(3):303-23.
14. Schiaffino S, Mammucari C. Regulation of skeletal muscle growth by the IGF1-Akt/PKB pathway: insights from genetic models. *Skelet Muscle.* 2011;1(1):4.
15. Magnuson B, Ekim B, Fingar DC. Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks. *Biochem J.* 2012;441(1):1-21.
16. Meyuhas O. Ribosomal Protein S6 Phosphorylation: Four Decades of Research. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2015;320:41-73.
17. Bortz WM, 2nd. A conceptual framework of frailty: a review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(5):M283-8.
18. Mokhbatly AAA, Farid AS.

- Hemato-biochemical alterations and antioxidant status during drug-induced thyroid dysfunction in Wister rats. *Benha Veterinary Medical Journal*. 2021;40(1):52-7.
19. Kwon JH, Moon KM, Min KW. Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview. *Healthcare (Basel)*. 2020;8(4).
  20. Anton SD, Hida A, Mankowski R, Layne A, Solberg LM, Mainous AG, et al. Nutrition and Exercise in Sarcopenia. *Curr Protein Pept Sci*. 2018;19(7):649-67.
  21. Mende E, Moeinnia N, Schaller N, Weiss M, Haller B, Halle M, et al. Progressive machine-based resistance training for prevention and treatment of sarcopenia in the oldest old: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2022;163:111767.
  22. Tucker WJ, Haykowsky MJ, Seo Y, Stehling E, Forman DE. Impaired Exercise Tolerance in Heart Failure: Role of Skeletal Muscle Morphology and Function. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(6):323-31.
  23. Egan B, Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell Metab*. 2013;17(2):162-84.
  24. Foure A, Gondin J. Skeletal Muscle Damage Produced by Electrically Evoked Muscle Contractions. *Exerc Sport Sci Rev*. 2021;49(1):59-65.
  25. LeMura LM, von Duvillard SP, Andreacci J, Klebez JM, Chelland SA, Russo J. Lipid and lipoprotein profiles, cardiovascular fitness, body composition, and diet during and after resistance, aerobic and combination training in young women. *Eur J Appl Physiol*. 2000;82(5-6):451-8.
  26. Seo DI, Jun TW, Park KS, Chang H, So WY, Song W. 12 weeks of combined exercise is better than aerobic exercise for increasing growth hormone in middle-aged women. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2010;20(1):21-6.
  27. 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):R1441-51.
  28. Tofighi A, Jalali Dehkordi A, Tartibian B, Fatholahi Shourabeh F, Sinaei M. Effects of aerobic, resistance, and concurrent training on secretion of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in elderly women. *Journal of Isfahan Medical School*. 2012;30(184).
  29. Copeland JL, Consitt LA, Tremblay MS. Hormonal responses to endurance and resistance exercise in females aged 19-69 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(4):B158-65.
  30. Ha MS, Son WM. Combined exercise is a modality for improving insulin resistance and aging-related hormone biomarkers in elderly Korean women. *Exp Gerontol*. 2018;114:13-8.
  31. Su J, Geng J, Bao J, Tang Y, Liu M, Yu H, et al. Two ghrelin receptor agonists for adults with malnutrition: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2016;15(1):97.
  32. Faramarzi M, Bagheri L, Bani Talebi E, Rigi A. Effect of different sequence of combined strength and endurance training on resting levels of IL-15 and IGF-1 in elderly women. *Applied Sports Physiology Research*. 2016;12(24):37-48. [Persian].
  33. Bagheri L, Faramarzi M, Bani Talebi E, Azamiyan Jazi A. The effect of eight weeks of resistance training on the ratio of growth hormone to insulin-like growth factor in the serum of elderly women. *Physiology of Exercise and Physical Activity Journal*. 2015;8(2):1249-56. [Persian].
  34. Lai PF, Baskaran R, Kuo CH, Day CH, Chen RJ, Ho TJ, et al. Bioactive dipeptide from potato protein hydrolysate combined with swimming exercise prevents high fat diet induced hepatocyte apoptosis by activating PI3K/Akt in SAMP8 mouse. *Mol Biol Rep*. 2021;48(3):2629-37.
  35. Clarkson AN, Parker K, Nilsson M, Walker FR, Gowing EK. Combined ampakine and BDNF treatments enhance poststroke functional recovery in aged mice via Akt-CREB signaling. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(8):1272-9.
  36. Gholambar F, Abed Natanzi H, Gholami M, Ghazaliyan F. Comparison of the effect of an aerobic and resistance training course on some metalloproteins affecting cardiac fibrosis in elderly rats. *Journal of Plasma and Biomarkers*. 2022;4(60):49-64. [Persian].
  37. Xia Z, Cholewa JM, Zhao Y, Yang Y, Shang H, Jiang H, et al. A potential strategy for counteracting age-related sarcopenia: preliminary evidence of combined exercise

- training and leucine supplementation. *Food Funct.* 2017;8(12):4528-38.
38. Ranjbar K, Zarrinkalam E, Soleimani Asl S, Salehi I, Taheri M, Komaki A. The effect of different exercise training modes on dentate gyrus neurodegeneration and synaptic plasticity in morphine-dependent rats. *Neurochem Int.* 2022;155:105304.
39. Zarrinkalam E, Heidarianpour A, Salehi I, Ranjbar K, Komaki A. Effects of endurance, resistance, and concurrent exercise on learning and memory after morphine withdrawal in rats. *Life Sci.* 2016;157:19-24.
40. Rech A, Radaelli R, De Assis AM, Fernandes JR, Longoni A, Vozari-Hampe MM, et al. The effects of strength, aerobic, and concurrent exercise on skeletal muscle damage in rats. *Muscle Nerve.* 2014;50(1):79-86.
41. Leandro CG, Levada AC, Hirabara SM, Manhaes-de-Castro R, De-Castro CB, Curi R, et al. A program of moderate physical training for Wistar rats based on maximal oxygen consumption. *J Strength Cond Res.* 2007;21(3):751-6.
42. Verboven M, Cuypers A, Deluyker D, Lambrechts I, Eijnde BO, Hansen D, et al. High intensity training improves cardiac function in healthy rats. *Sci Rep.* 2019;9(1):5612.
43. Scheffer DL, Silva LA, Tromm CB, da Rosa GL, Silveira PC, de Souza CT, et al. Impact of different resistance training protocols on muscular oxidative stress parameters. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012;37(6):1239-46.
44. Tejada-Munoz N, Robles-Flores M. Glycogen synthase kinase 3 in Wnt signaling pathway and cancer. *IUBMB Life.* 2015;67(12):914-22.