Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences

Asadi Golzar, et al. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2026;48(1):66-77.
doi: 10.34172/mj.026.35108
https://mj.tbzmed.ac.ir

TUOMS PRESS

Original Article

The effect of six weeks of resistance and continuous training on muscle agrin protein expression and serum C-terminal agrin fragment (CAF) levels in a female rats model of sarcopenia

Mohammad Asadi Golzar[1], Abdolhamid Habibi[2], Saeid Shakerian[2], Zohreh Ghotbeddin[3]

[1]PhD Student in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
[2]Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
[3]Department of physiology, Faculty of Veterinary medicine, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:
Received: 6 Oct 2025
Revised: 24 Dec 2025
Accepted: 27 Dec 2025
ePublished: 19 Apr 2026

Keywords:
- Agrin
- Continuous training
- C‑terminal agrin fragment (CAF)
- Female rats
- Resistance training
- Sarcopenia

Abstract

Background. Aging is accompanied by a gradual decline in neuromuscular function, often resulting in reduced motor performance and loss of independence. Sarcopenia, one of the biological consequences of aging, is characterized by a decrease in muscle mass and strength, and several factors-including decreased physical activity-contribute to its development. Given the importance of preserving muscle function in the elderly and the limitations of current therapeutic approaches, exercise training-particularly resistance and continuous training-has been considered as an effective non-pharmacological intervention. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of six weeks of resistance or continuous training on muscle agrin protein expression and serum C-terminal agrin fragment (CAF) levels in female rats with sarcopenia.

Methods. In this experimental study, female rats were randomly divided into four groups: control, sarcopenia, sarcopenia+resistance training, and sarcopenia+continuous training (n=3 per group). The training groups performed six weeks of resistance or continuous exercise. Forty-eight hours after the final training session, fast-twitch extensor digitorum longus (EDL) muscles were harvested to assess agrin protein expression, and blood samples were collected to obtain serum for the measurement of CAF levels.

Results. The findings demonstrated that both resistance and continuous training significantly increased agrin protein expression in the fast-twitch EDL muscle ($P<0.01$) and decreased serum CAF levels ($P<0.05$).

Conclusion. The results suggest that resistance and continuous training exert protective effects on the neuromuscular junction and may play a potential role in delaying the progression of sarcopenia.

Practical Implications. The findings of this study can represent an effective step in the field of exercise for elderly and provide valuable insights for preventing the progression of sarcopenia in this population.

How to cite this article: Asadi Golzar M, Habibi A, Shakerian S, Ghotbeddin Z. The effect of six weeks of resistance and continuous training on muscle agrin protein expression and serum C-terminal agrin fragment (CAF) levels in a female rats model of sarcopenia. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2026;48(1):66-77. doi: 10.34172/mj.026.35108. Persian.

Extended Abstract

Background

Aging is associated with a progressive decline in neuromuscular function, often leading to functional impairment and a subsequent loss of independence. Sarcopenia is widely used to describe the age-related morphological and functional changes in skeletal muscle, including neural alterations such as denervation within both the central and peripheral

*Corresponding author; Email: hamidhabibi330@gmail.com
© 2026 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

nervous systems. These combined factors ultimately result in pronounced musculoskeletal atrophy and weakness in the elderly, contributing to reduced functional mobility, loss of independence, and increased susceptibility to frailty. Considering the critical importance of maintaining muscle function in the elderly and the limitations of current therapeutic options, exercise interventions-particularly resistance and continuous training-have attracted considerable attention as effective non-pharmacological strategies. Therefore, the present study was conducted to investigate the effects of six weeks of resistance and continuous training on muscle Agrin protein expression and serum levels of the C-terminal agrin fragment (CAF) in female rats with sarcopenia.

Methods

In this experimental study, female rats were randomly allocated to four groups: control (C), sarcopenia (S), sarcopenia+resistance training (SRT), and sarcopenia+continuous training (SCT) (n=3 per group). The training groups performed resistance and continuous exercise protocols for six weeks. Environmental temperature was maintained at 24 °C, with relative humidity controlled between 55% and 60%. The rats were fed standard pellet chow and had ad libitum access to food and water throughout the study. After a one-week acclimatization period to the laboratory environment, sarcopenia was induced in three groups via intraperitoneal injection of dexamethasone (0.2%; Razak Pharmaceutical Company) at a dose of 0.012 mg per 100 g of body weight, administered between 7:00 and 8:00 a.m. This procedure was continued for 10 days. The sarcopenia model was established according to the protocol described by Kaasik P, Umnova M et al (2007). The resistance training protocol consisted of climbing a specially designed exercise ladder (110 cm in length, 80° incline, 26 rungs with 2 cm spacing). Training intensity was set at a moderate level. The main resistance training sessions were performed at 60% of the maximum voluntary carrying capacity (MVCC), three days per week. In each session, the rats completed 14-20 ladder climbs with one minute of rest between climbs. In the continuous training group, rats initially ran on a treadmill for 5 minutes at 40-50% of maximal speed as a warm-up. This was followed by continuous running at 60% of maximal speed during the first week, 65% during the second week, and 70% from the third week onward. At the end of each session, a 5-minute cool-down was performed at 40-50% of maximal speed. Forty-eight hours after the final training session, fast-twitch extensor digitorum longus (EDL) muscle samples were collected, and blood samples were obtained to isolate serum for CAF analysis. Statistical analyses of the data were performed using SPSS software (version 21), and graphs were generated using GraphPad Prism (version 9). Statistical significance was set at $P<0.05$.

Results

The findings demonstrated that both resistance and continuous training significantly increased agrin protein expression in the fast-twitch EDL muscle ($P<0.01$) and decreased serum CAF levels ($P<0.05$). The mean agrin values in the control, sarcopenia, sarcopenia+resistance training, and sarcopenia+continuous training groups were 1.002±0.32, 0.141±0.19, 0.517±0.40, and 0.494±0.42, respectively. ANOVA followed by Tukey's post-hoc test indicated that the mean agrin levels were significantly lower in the sarcopenia ($P<0.001$), sarcopenia+resistance training ($P<0.01$), and sarcopenia+continuous training ($P<0.01$) groups compared to the control group. In both training groups-sarcopenia+resistance training and sarcopenia+continuous training-muscle agrin levels were significantly increased compared to the sarcopenia group alone ($P<0.01$ for both). No significant differences were observed between the two training groups. The mean ± standard deviation of CAF levels in the control, sarcopenia, sarcopenia+resistance training, and sarcopenia+continuous training groups were 26.46±6.63, 77.85±11.34, 46.93±8.60, and 45.02±10.66, respectively. One-way ANOVA revealed a statistically significant difference across groups ($P<0.05$). Post-hoc analysis showed that

serum CAF levels were significantly higher in the sarcopenia group than in the control group (P<0.001). Furthermore, CAF levels were significantly reduced in both the sarcopenia+resistance training and sarcopenia+continuous training groups compared to the sarcopenia group (P<0.05).

Conclusion

The results of the present study showed that the induction of sarcopenia with dexamethasone led to a significant decrease in agrin expression in the EDL muscle and a marked increase in serum CAF levels. Reduced agrin expression together with elevated CAF levels reflects structural disruption and degeneration of the neuromuscular junction (NMJ), indicating that sarcopenia is associated with NMJ instability and impaired neuromuscular integrity. Importantly, six weeks of resistance and continuous training effectively reversed these alterations, resulting in increased agrin expression and reduced serum CAF levels. These findings suggest that exercise training can partially restore NMJ integrity and attenuate neuromuscular degeneration associated with sarcopenia. Another notable finding of this study was the absence of a significant difference between resistance and continuous training. Since NMJ disruption is a key pathological feature of sarcopenia, both training modalities may promote NMJ remodeling and stabilization through similar physiological pathways, possibly by facilitating partial NMJ regeneration and reducing agrin degradation. Overall, these results highlight the protective role of regular physical exercise on the NMJ and emphasize the importance of exercise as an effective non-pharmacological strategy for delaying the progression of sarcopenia. The comparable effects of both training modalities further suggest the activation of shared mechanisms involved in NMJ stabilization and neuromuscular maintenance.

اسدی گلزار و همکاران. *مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز*. ۱۴۰۵؛۴۸(۱):۶۶-۷۷.
doi: 10.34172/mj.025.35108
https://mj.tbzmed.ac.ir

مقاله پژوهشی

تاثیر شش هفته تمرین تداومی و مقاومتی بر بیان عضلانی پروتئین آگرین و سطح سرمی قطعه C-ترمینال آگرین (CAF) در موش‌های صحرایی ماده مدل‌شده برای سارکوپنیا

محمد اسدی گلزار[۱]، عبدالحمید حبیبی[۲*]، سعید شاکریان[۲]، زهره قطب‌الدین[۳]

[۱]دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
[۲]گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران
[۳]گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۴/۷/۱۴
اصلاح نهایی: ۱۴۰۴/۱۰/۳
پذیرش: ۱۴۰۴/۱۰/۶
انتشار برخط: ۱۴۰۵/۱/۳۰

کلیدواژه‌ها:
- آگرین
- CAF
- سارکوپنیا
- تمرین تداومی
- تمرین مقاومتی
- موش صحرایی ماده

چکیده

زمینه. با توجه به اهمیت حفظ عملکرد عضلانی در سالمندان و محدودیت‌های درمانی موجود، تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرینات تداومی و مقاومتی به‌عنوان راهکاری غیردارویی برای سارکوپنیا مورد توجه قرار گرفته‌اند. لذا این مطالعه با هدف بررسی تأثیر شش هفته تمرینات تداومی و مقاومتی بر بیان عضلانی پروتئین آگرین و سطح سرمی قطعه C-ترمینال آگرین (CAF) در موش‌های ماده مدل‌شده برای سارکوپنیا انجام شده است.

روش‌کار. در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی ماده مدل‌شده برای سارکوپنیا در چهار گروه شامل سارکوکپنیا+تمرین تداومی (SCT)، سارکوپنیا+تمرین مقاومتی(SRT)، سارکوپنیا (S) و کنترل(C) مورد بررسی قرار گرفتند (n=۳). گروه‌های تمرینی به مدت شش هفته به تمرینات تداومی و مقاومتی پرداختند و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، نمونه‌برداری از عضله تند انقباض EDL و نمونه سرمی CAF صورت گرفت.

یافته‌ها. نتایج نشان داد که تمرینات تداومی و مقاومتی موجب افزایش بیان پروتئین آگرین در عضله تند انقباض EDL (P <۰/۰۱) و کاهش سطح سرمی CAF شدند (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری. یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که تمرینات مقاومتی و تداومی بر محل اتصال عصبی‌عضلانی (NMJ) و نقش احتمالی آنها در به‌تعویق‌انداختن روند سارکوپنیا اثرات محافظتی دارند.

پیامدهای عملی. نتایج این تحقیق می‌تواند گامی موثر در حوزه ورزش سالمندان و ارائه بینش مناسب برای جلوگیری از فرآیند سارکوپنیا در این افراد باشد.

مقدمه

افزایش سن با از دست دادن پیشرونده عملکرد عصبی عضلانی همراه است که اغلب منجر به ناتوانی پیشرونده و از دست دادن استقلال می‌شود. اصطلاح سارکوپنیا در حال حاضر معمولا برای توصیف از دست دادن قدرت و توده عضلانی که در اثر پیری بیولوژیکی رخ می‌دهد، استفاده می‌شود. عوامل متعددی منجر به ایجاد سارکوپنیا و تأثیر آن بر عملکرد می‌شود. از دست دادن تارهای عضلات اسکلتی به‌دلیل کاهش تعداد نورون‌های حرکتی، به‌نظر می‌رسد در این زمینه تأثیر عمده‌ای داشته باشند. کاهش فعالیت‌بدنی، تغییر وضعیت هورمونی، کاهش کل کالری و پروتئین دریافتی، واسطه‌های التهابی و عواملی که منجر به تغییر سنتز پروتئین می‌شوند، از جمله عوامل موثر دیگر در این زمینه هستند.[۱] شیوع سارکوپنیا که ممکن است تا ۳۰ درصد برای افراد بالای ۶۰ سال رخ دهد، با افزایش سن و در سالمندان پیر جامعه افزایش می‌یابد.[۱] فرآیند سالمندی انسان، با کاهش قابل‌توجهی در اجرا و عملکرد عصبی عضلانی همراه است.[۲] مشخصه این فرآیند کاهش اجتناب‌ناپذیر توده عضلات اسکلتی و کاهش قدرت مرتبط با آن است که حتی در افراد مسن سالم نیز رخ می دهد.

سارکوپنیا در حال حاضر به‌طور کلی برای توصیف تغییرات مرتبط با افزایش سن که در عضله اسکلتی رخ می‌دهد، استفاده می‌شود؛ بنابراین، تغییرات عصبی (عصب‌زدایی) در سیستم عصبی مرکزی و محیطی، تغییر وضعیت هورمونی، اثرات التهابی و تغییر دریافت کالری و پروتئین را در بر می‌گیرد. تمامی این عوامل به سارکوپنیا و آتروفی و ضعف عضلانی اسکلتی مشخص، که از عوامل اصلی موثر در از دست دادن تحرک عملکردی، استقلال و ضعف موجود در بسیاری از افراد مسن در نظر گرفته می‌شوند،

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: hamidhabibi330@gmail.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز CC BY 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

کمک می‌کنند.[۳،۴] همانطورکه جمعیت رو به سالمندی می‌رود، ما به درک بیشتری از مکانیسم‌های اساسی منجر به سارکوپنیا نیاز پیدا می‌کنیم. تنها در این صورت است که می‌توانیم مداخلات هدفمند مؤثری را برای جلوگیری از ناتوانی و بهینه‌سازی استقلال در مردان و زنان سالمند شروع کنیم. طراحی استراتژی‌های پیشگیرانه موثری که افراد بتوانند در طول زندگی خود از آنها استفاده کنند، در این زمینه مفید به‌نظر می‌رسد. همچنین، با توجه به دانش فعلی و برای کمک به پیشگیری و درمان سارکوپنیا روش-های مختلفی ارائه شده است که شامل درمان‌های دارویی، برنامه-های تغذیه‌ای و تمرینات ورزشی به‌ویژه تمرینات مقاومتی هستند.[۵،۶] تغییرات مربوط به سن در عضله اسکلتی را می‌توان تا حد زیادی به تعاملات پیچیده بین عواملی از جمله تغییرات اتصال عصبی-عضلانی، سیستم غدد درون‌ریز، فاکتورهای رشد و گردش پروتئین عضلانی نسبت داد. بر این اساس، شناسایی یک نشانگر زیستی منفرد از سارکوپنیا به‌دلیل پاتوژنز «چند عاملی» آن با درگیری مسیرهای زیاد، قابل اعتماد نیست.[۷] سارکوپنیا نه تنها شامل از دست دادن بافت و اختلال عملکرد انقباضی، بلکه همچنین با ناهنجاری متابولیکی و غدد درون‌ریز و التهاب سیستمیک با درجه پایین مرتبط با سن (التهاب پیری) همراه است.[۷،۸] نشانگرهای زیستی سارکوپنیا با توجه به مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک مختلف شامل: ۱) اتصال عصبی عضلانی، ۲) سیستم غدد درون‌ریز، ۳) عوامل رشدی، ۴) گردش پروتئین عضلانی، ۵) مسیرهای مبتنی بر رفتار و ۶) مسیرهای التهابی و عوامل مرتبط با ردوکس میتوکندریایی است.[۹] در میان تغییراتی که در سطح ساختاری تار عضلانی به‌دلیل افزایش سن رخ می‌دهد، تغییرات خواص انقباضی آن و به‌ویژه ناهنجاری‌های پیوندگاه‌های عصبی-عضلانی (NMJs) مشهود است. به‌طور خاص، سارکوپنیا توزیع تارهای عضلانی را با غلبه تارهای نوع I و آتروفی تارهای نوع II[۱۰] و تجمع بافت چربی در اطراف و بین تارهای عضلانی نشان می‌دهد.[۱۱] در طول دوره سالمندی، NMJ تخریب شده و باعث بروز سارکوپنیا و تخریب و آتروفی عضلات می‌گردد. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که تخریب NMJ در اثر از بین رفتن موتونورون‌ها و گیرنده پروتئینی آگرین اتفاق می‌افتد.[۱۰،۱۲،۱۳] آگرین به شدت در سیستم عصبی مرکزی و محیطی در حال رشد و در طول دوره شکل‌گیری سیناپس‌ها بیان می‌شود. بدین‌ترتیب، جنین‌های دارای نقص آگرین نوعی عدم اتصالی بین ساختارهای پیش و پس‌سیناپسی را نشان داده و دارای انتقال سیناپسی معیوب هستند. بنابراین، در موش‌هایی که دارای نقص و کمبود پروتئین آگرین هستند، اتصال عصبی-عضلانی تشکیل نمی‌شود.[۱۰]

یکپارچگی NMJهای بالغ به شدت به شبکه پیچیده‌ای از آبشارهای سیگنالینگ وابسته است که انتقال مؤثر یک پتانسیل نورون حرکتی را از پایانه عصبی به صفحه حرکتی انتهایی تضمین می‌کند و به نوبه خود تحریک میوفیبریلار (تار عضلانی) را تسهیل می‌کند.

به‌طور خاص، مسیر سیگنالینگ Agrin-MuSK-Lrp4 یک واسطه مرکزی ارتباطات پیش و پس‌سیناپسی است. اختلال در هر یک از اجزای مسیر Agrin-MuSK-Lrp4 ممکن است عواقب قابل‌توجهی بر سیگنالینگ پایین دست و در نهایت عملکرد NMJ داشته باشد.[۱۴] جد پارت و همکارانش، بیان کردند که ژن‌های کدکننده آگرین و نوروتریپسین (PRSS12) با توده عضلانی، قدرت و غلظت قطعه C-ترمینال آگرین پلاسما مرتبط هستند. آنها نشان دادند که آگرین و نوروتریپسین با قدرت و توده عضلانی مرتبط هستند، در حالی که نوروتریپسین ارتباط بیشتری با قدرت عضلانی دارد. یافته‌های این تحقیق شواهد جدیدی از ارتباط آگرین و نوروتریپسین با فنوتیپ‌های سارکوپنی ارائه می‌کنند و از داده‌های فیزیولوژیکی موجود در زمینه اهمیت NMJ در حفظ سلامت عضلات در طول پیری حمایت می‌کند.[۱۵] ژانگ و همکارانش (۲۰۲۰)، به بررسی اثرات آگرین بر ترمیم عصبی و سیناپتوژنز پس از سکته مغزی و تأثیر ورزش بر این فرآیند در داخل بدن و در شرایط آزمایشگاهی پرداختند. نتایج مطالعه آنها نشان داد ورزشی که با شدت تدریجی افزایش یابد و در یک روز پس از انسداد شریان مغزی میانی(MCAO)شروع شود، به مدت ۱۴ روز باعث بهبودی در عملکرد رفتاری (آزمون خطای پا برای ارزیابی بهبود رفتاری استفاده شد) و نمرات نقص عصبی می‌شود. این نقش مفید با بیان تنظیم‌شده آگرین و افزایش تراکم سیناپسی مرتبط بود. آنها نشان دادند که بیان بیش از حد آگرین باعث افزایش سیناپتوژنز در نورون‌های مدل ایسکمیک می‌شود.[۱۶]همانطوری‌که بازسازی NMJ اتفاق می‌افتد، آگرین توسط یک پروتئاز عصبی به نام نوروتریپسین، جدا می‌شود و در نتیجه یک قطعه محلول به نام قطعه C -ترمینال آگرین با وزن مولکولی ۲۲ کیلو دالتون (CAF) را به‌وجود می‌آورد.[۱۷] در نتیجه، CAF به‌دلیل رابطه معکوس قوی با ثبات NMJ به‌عنوان نشانگر اولیه آتروفی عضله اسکلتی پیشنهاد شده است.[۱۸] مطالعات متعددی سطوح بالای CAF سرم را در بیماران سارکوپنیک مستقل از سن، جنسیت و تعداد زیادی از متغیرهای بالینی و عملکردی مرتبط مشاهده کرده اند.[۱۹،۲۰] در تحقیقی که با عنوان کاهش سطح سرمی قطعه C-ترمینال آگرین در زنان یائسه به دنبال تمرین مقاومتی انجام شد، ویلو بای و همکارنش نشان دادند که ۱۰ هفته تمرین مقاومتی باعث کاهش سطوح سرمی CAF در زنان یائسه (دوره پس از قاعدگی) می‌شود.

آنها در مجموع ۳۵ زن در دو گروه زنان قبل از یائسگی (PERI-M) و یائسه (POST-M) را مورد بررسی قرار دادند. نتایج مطالعه آنها نشان داد که کاهش در مقادیر CAF سرمی ممکن است در کاهش تغییرات دژنراتیو NMJ نقش داشته باشد.[۲۱] بانداک و همکارانش، در یک تحقیق طولی (۱۲ ماه) به بررسی تعیین اثر فعالیت‌بدنی بر تغییرات غلظت CAF و ارزیابی ارتباط پایه و طولی بین غلظت CAF و شاخص‌های عملکرد فیزیکی پرداختند. این مداخله به مدت ۱۲ ماه در دو گروه فعالیت بدنی ساختاریافته و آموزش‌های بهداشتی که سالمندی موفق را ترویج می‌کنند، انجام شد. متغیرهای مورد اندازه‌گیری شامل غلظت سرمی CAF و اهداف عملکرد فیزیکی‌یعنی سرعت راه رفتن و باتری عملکرد فیزیکی کوتاه (SPPB) می‌شد. شرکت‌کنندگان این مطالعه، شامل ۳۳۳ سالمند ۷۰ تا ۸۹ ساله با اختلالات خفیف تا متوسط در عملکرد فیزیکی بودند. یافته‌های این تحقیق نشان داد که مداخله فعالیت-بدنی باعث کاهش معنی‌دار سطح CAF سرم در مقایسه با (Successful Aging, SA) نمی‌شود. سرعت راه رفتن پایه به‌طور معنی‌داری با سطح CAF پایه مرتبط بود، اما ارتباط بین CAF و SPPB معنی‌دار نشان داده نشد. در نهایت، آنها بیان کردندکه یک برنامه فعالیت‌بدنی ساختاریافته یک ساله سطوح سرمی CAF را در میان سالمندان با تحرک محدود کاهش نداده و مطالعات بیشتری برای تعیین قطعی کاربرد CAF به عنوان نشانگر زیستی عملکرد فیزیکی مورد نیاز است.[۲۲] الکساندر و جورجی در تشریح بیوماکرهای اثرگذار بر سارکوپنیا، حفظ توده عضلانی طبیعی را یک فرایند پویا بین تنظیم کننده های مثبت و منفی رشد عضله می دانند. آنها بیان کردند که افزایش قطعه C-ترمینال آگرین (CAF) یک عامل منفی در فرآیند تخریبNMJها وابسته به افزایش سن است.[۲۳] با توجه به مقدمه ارائه شده، NMJ به‌عنوان محل تلاقی سیستم عصبی و عضلانی-اسکلتی جایگاه بسیار مهمی در پاسخ-های عصبی عضلانی در دوره سالمندی و بروز سارکوپنیا ناشی از افزایش سن می‌باشد. تحقیقات زیادی نقش موثر ورزش و تمرینات ورزشی بر بیان پروتئین آگرین را نشان داده‌اند، با این حال، تحقیقاتی که این تأثیر را در یک مدل شبیه‌سازی شده برای سارکوپنیا را نشان دهند، کمتر موجود است. بنابراین، هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرینات ورزشی از نوع مقاومتی و تداومی در شرایط سارکوپنیا بر بیان عضلانی پروتین آگرین (در عضله تند انقباض EDL) و سطوح سرمی CAF است. همچنین، این مطالعه به‌دنبال پاسخ به این سوال است که کدام‌یک از تمرینات تأثیر متفاوت‌تری بر بیان عضلانی این پروتئین و سطوح سرمی CAF در موش‌های صحرایی ماده مدل شده برای سارکوپنیا دارد. ضرورت انجام این تحقیق گامی جهت پیشبرد مبانی عملی و نظری در حوزه ورزش و سلامت سالمندان و و شناخت بیشتر سارکوپنیا در افراد سالمند می‌باشد.

روش کار

در این پژوهش تجربی، تغییرات حاصل از اجرای شش هفته تمرین تداومی و مقاومتی بر سطوح عضلانی پروتئین آگرین در عضله تند انقباض EDL و سطوح سرمی CAF موش‌های صحرایی ماده مدل سارکوپنی بررسی شد. این موش‌ها در ٤ گروه قرار داشتند: ۱) گروه کنترل (C) (n=۳)، ۲) گروه سارکوپنیا (S) (n=۳)، ۳) گروه سارکوپنیا+تمرین مقاومتی(SRT) (n=۳) و ٤) گروه سارکوپنی+تمرین تداومی(SCT) (n=۳). پژوهش حاضر با پیروی از ضوابط اخلاقی نگهداری و استفاده از حیوانات انجام شد و توسط کمیته اخلاق دانشگاه شهید چمران اهواز (کد اخلاق IR.SCU.REC.142.038) به تصویب رسید. خانه حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز با شرایط مطلوب برای حیوانات آماده شد. دمای محیط ۲٤ درجه سانتی‌گراد و میزان رطوبت ۵۵ تا ٦۰ درصد بود. از سیستم تهویه مطبوع و تهویه هوا در این محیط استفاده گردید. خوراک مصرفی موش‌های صحرایی (پلت) از طریق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز تهیه شد. موش‌های صحرایی به‌طور معمول به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن، ۱۰ گرم پلت نیاز دارند. با این حال، در این پژوهش آزمودنی‌ها آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. بعد از یک هفته آشناسازی با محیط آزمایشگاه، سه گروه با تزریق دگزامتازون حیوانی (دگزاوتازون ۰/۲ درصد) شرکت رازک و با تزریق ۰/۰۱۲ میلی‌گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن (به‌صورت تزریق درون صفاقی) در ساعات بین ۷ تا ۸ صبح، به‌عنوان مدلی از ایجاد سارکوپنی، وارد فاز اصلی تحقیق شدند. این روند برای مدت ۱۰ روز انجام گردید. نحوه ایجاد مدل سارکوپنی بر اساس مقاله پریت کاسیک و همکاران انجام شد.[۲۴] پروتکل تمرین مقاومتی شامل بالا رفتن از یک نردبان تمرینی مخصوص (طول ۱۱۰ سانتی‌متر، شیب ۸۰ درجه، ۲۶ پله و ۲ سانتی‌متر فضای بین هر پله)، انجام شد. شدت پروتکل تمرین مقاومتی در این تحقیق متوسط در نظر گرفته شده بود. پروتکل اصلی تمرین مقاومتی با ۶۰ درصد حداکثر بار (MVCC) و ۳ روز در هفته انجام شد و موش‌ها ۲۰-۱۴ بار از نردبان صعود کرده و بین هر صعود، یک دقیقه استراحت داشتند.[۲۵] در گروه تمرین تداومی، موش‌ها ابتدا به مدت ۵ دقیقه با شدت ٤۰ تا ۵۰ درصد سرعت بیشینه برر روی نوارگردان برای گرم کردن می دویدند. سپس با شدت ٦۰ درصد سرعت بیشینه در

هفته اول، ٦٥ درصد سرعت بیشینه در هفته دوم و ۷۰ درصد سرعت بیشینه از هفته سوم به بعد تمرین تداومی را انجام دادند. در پایان، موش‌ها پنج دقیقه سرد کردن را در شدت ٤٠ تا ٥٠ درصد سرعت بیشینه انجام می‌دادند.[۲۶] برای محاسبه و تجزیه و تحلیل آماری اطلاعات خام از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۱ و برای ترسیم شکل‌ها از GraphPad Prism ورژن ۹ استفاده گردید. سطح معنی‌داری برای تمام روش‌های آماری در سطح احتمال کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. ٤٨ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، نمونه‌برداری از بافت عضله اسکلتی (عضله تند انقباض EDL) و نمونه خونی از بطن چپ موش‌ها گرفته شد. ابتدا به موش‌ها به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدنشان ۰/۱ میلی‌گرم از مخلوط تهیه شده (۱۰ میلی‌گرم کتامین و ۱/۵ میلی‌گرم زایلوزین) تزریق شد تا بی‌هوش شوند. بلافاصله پس از اطمینان از بی‌هوش شدن موش صحرایی خون‌گیری را آغاز کرده و از بطن چپ قلب خون‌گرفته شد. پس از سانتریفیوژ خون‌ها، جدا کردن سرم از خون و نیز بافت‌برداری از عضلات، همه بافت‌ها در میکروتیوب‌های مخصوص و در فریزر ۸۰- درجه آزمایشگاه دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز نگهداری شده و سپس به آزمایشگاه بیوشیمی همان دانشگاه منتقل شدند. به‌دلیل اینکه سارکوپنیا تارهای تند انقباض نوع II را بیشتر تحت تأثیر قرار می‌دهد و باعث کاهش تارهای نوع II و تغییر فنوتیپ نوع II به نوع I می‌شود، نمونه‌برداری‌ها از عضله تند انقباض EDL انجام شد. اندازه‌گیری عضلانی آگرین در عضله تند انقباض EDL با استفاده از روش وسترن بلات و اندازه‌گیری سطوح پپتید CAF به روش الایزا با کیت NTCAF ساخت شرکت Schieren کشور سوئیس در سطح سرمی انجام شد. به‌منظور انجام وسترن بلات ابتدا نمونه‌ها با استفاده از بافر لیزکننده RIPA و با استفاده از هموژنایزر، هموژنیزه شدند. سپس نمونه‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ٤٠ درجه سانتی‌گراد و با دور دوازده هزار در دقیقه سانتریفیوژ و مایع رویی جهت آنالیزهای بعدی استفاده شدند. مقدار پروتئین نمونه‌ها با استفاده از روش برادفورد سنجیده شدند. SDS-PAGE به روش متعارف با استفاده از ژل ۱۰% و سیستم بافری پیوسته انجام شد. پس از انجام SDS-PAGE نمونه‌ها با استفاده از روش متعارف و در دستگاه بلاتینگ به کاغذهای نیترو سلولز منتقل شدند. آماده‌سازی کاغذها در بافر انتقال، ۲ ساعت قبل از آزمون انجام شد. پس از انتقال نمونه‌ها به کاغذهای نیتروسلولز انجام مراحل شستشو و مسدودسازی با Skimed milk ۵% انجام شد. به‌منظور ردیابی پروتئین‌های مورد نظر از آنتی‌بادی اولیه پلی‌کلونال ضدپروتئین‌های مورد مطالعه با رقت ۱/۲۰۰ و آنتی‌بادی ثانویه پلی‌کلونال ضد IgG خرگوش کانژوگه با HRP استفاده شد. آشکارسازی با استفاده از کروموژن DAB انجام شد. از پروتئین GAPDH به‌عنوان کالیبراتور استفاده شد. ارزیابی نسبت دانسیته باندهای پروتئین‌های هدف نسبت به GAPDH با استفاده از نرم‌افزار MEGA5 انجام شد و نتایج با واحد قراردادی و نسبت به بیان پروتئین کالیبراتور گزارش شد.

یافته‌ها

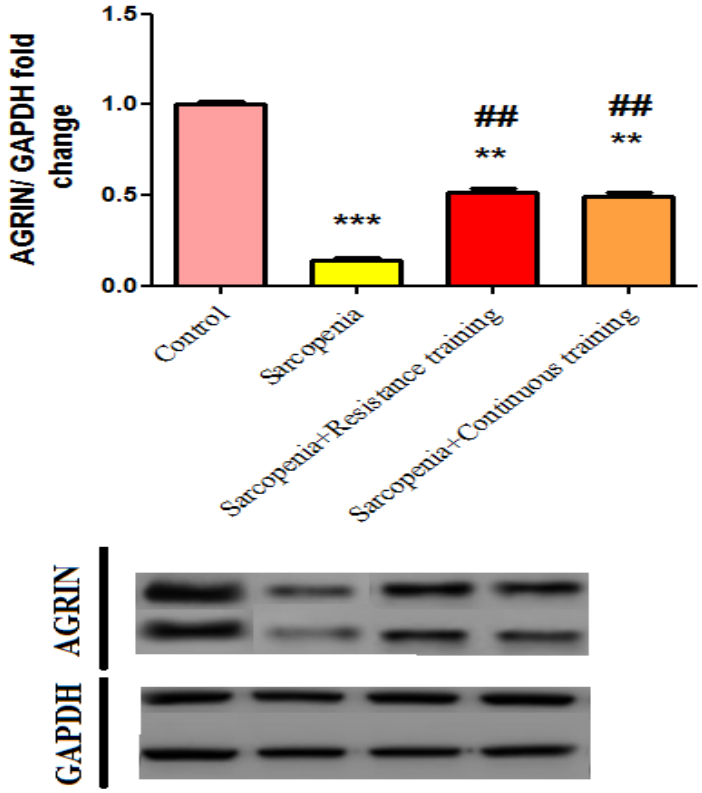
برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌های پژوهش از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. نتایج نشان داد که آزمون شاپیروویلک برای تمامی متغیرهای پژوهش معنادار نمی‌باشد ($P>0/05$)، بدین‌ترتیب، تمامی متغیرهای پژوهش از توزیع نرمال برخوردار بودند. میانگین و انحراف معیار وزن آزمودنی‌ها قبل از القاء سارکوپنی و بعد از پایان پروتکل تمرین در جدول ۱ ارائه شده است. فراوانی، میانگین و انحراف معیار آگرین آزمودنی‌ها در جدول ۲ و شکل ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار وزن آزمودنی‌ها قبل از القاء سارکوپنی و بعد از پایان پروتکل تمرین

گروه	کنترل	سارکوپنیا	سارکوپنیا+تمرین مقاومتی	سارکوپنیا+تمرین تداومی
قبل از القاء سارکوپنیا	۲۱۶/۲۰ ± ۷/۷۰	۲۱۹/۸۰ ± ۷/۵۹	۲۲۳/۰۰ ± ۶/۷۷	۲۲۳/۴۰ ± ۵/۷۹
بعد از پروتکل تمرین	۲۳۵/۷۰ ± ۶/۵۰	۱۶۵/۶۰ ± ۶/۲۱	۱۸۱/۲۰ ± ۲/۴۰	۱۸۵/۲۰ ± ۹/۰۸

جدول ۲. فراوانی، میانگین و انحراف معیار پروتئین آگرین آزمودنی‌ها

متغیر	گروه	تعداد	میانگین	انحراف استاندارد
Agrin	کنترل	۳	۱/۰۰۲	۰/۳۲
	سارکوپنیا	۳	۰/۱۴۱	۰/۱۹
	سارکوپنیا + تمرین مقاومتی	۳	۰/۵۱۷	۰/٤۰
	سارکوپنیا + تمرین تداومی	۳	۰/٤۹٤	۰/٤۲



شکل ۱. میانگین آگرین در گروه‌های مورد مطالعه.

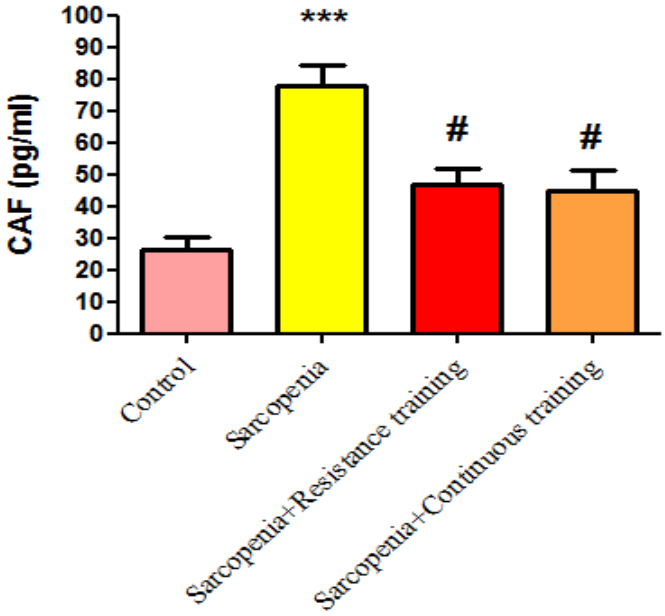
** (۰/۰۱) و *** (۰/۰۰۱) اختلاف گروه سارکوپنیا (S) را نسبت به گروه کنترل (C) نشان می‌دهند.
(p<۰/۰۱) بیانگر اختلاف گروه‌های سارکوپنیا+تمرین مقاومتی (SRT) و گروه سارکوپنیا+تمرین تداومی (SCT) نسبت به گروه سارکوپنیا (S) است. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند. باندهای کامل اندازه‌گیری‌شده به روش وسترن‌بلات مربوط به متغیر Agrin هر یک از گروه‌ها در مقابل گروه کنترل (C) نیز نشان داده شده است.

جدول۳. فراوانی، میانگین و انحراف معیار CAF آزمودنی‌ها

متغیر	گروه	تعداد	میانگین	انحراف معیار
CAF (pg/ml)	کنترل	۳	۲۶/۴۶	٦/٦۳
	سارکوپنیا	۳	۷۷/۸۵	۱۱/۳٤
	سارکوپنیا + تمرین مقاومتی	۳	۴۶/۹۳	۸/٦۰
	سارکوپنیا + تمرین تداومی	۳	٤٥/۰۲	۱۰/۶۶

همانطور که در جدول ۲ و شکل ۱ مشاهده می‌شود، میانگین آگرین در گروه‌های کنترل، سارکوپنیا، سارکوپنیا + تمرین مقاومتی و سارکوپنیا+ تمرین تداومی به‌ترتیب ۰/۳۲±۱/۰۰۲، ۰/۱۹±۰/۱۴۱، ۰/۴۰±۰/۵۱۷ و ۰/۴۲±۰/۴۹۴ می‌باشد.

نتایج آزمون ANOVA و پس‌آزمون توکی نشان داد که میانگین آگرین در هر ۳ گروه سارکوپنیا (P<۰/۰۰۱)، سارکوپنیا+تمرین مقاومتی (P<۰/۰۱) و سارکوپنیا+تمرین تداومی (P<۰/۰۱) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت. در گروه‌های سارکوپنیا+تمرین مقاومتی (P<۰/۰۱) و سارکوپنیا+تمرین تداومی (P<۰/۰۱) افزایش معنی‌داری در مقدار عضلانی آگرین نسبت به گروه سارکوپنیا به تنهایی مشاهده شد. بین دو گروه تمرینی اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. براساس آنالیز واریانس یک‌طرفه، اندازه اثر تفاوت بین گروه‌ها برای آگرین برابر η^2 =۰/۴۹ است که نشان‌دهنده اثر بزرگ تمرین بر بیان آگرین می‌باشد. فراوانی، میانگین و انحراف معیار CAF آزمودنی‌ها در جدول ۳ و شکل ۲ نشان داده شده است.



شکل ۲. میانگینCAF در گروه‌های مورد مطالعه.

*** (۰/۰۰۱) اختلاف گروه سارکوپنیا را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد.
# (p<۰/۰۵) اختلاف گروه‌های سارکوپنیا+ تمرین مقاومتی و سارکوپنیا+تمرین تداومی را نسبت به گروه سارکوپنیا نشان می‌دهد.
داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده‌اند.

همانطور که در جدول ۳ و شکل ۲ مشاهده می‌شود، میانگین±انحراف معیار CAF، در گروه‌های کنترل، سارکوپنیا، سارکوپنیا + تمرین مقاومتی و سارکوپنیا+ تمرین تداومی به‌ترتیب ۲۶/۴۶±۶/۶۳، ۷۷/۸۵±۱۱/۳۴، ۴۶/۹۳±۸/۶۰ و ۴۵/۰۲±۱۰/۶۶ بود. نتایج آزمون ANOVA یک‌طرفه نشان داد که اختلاف مشاهده شده بین گروه‌ها از نظر آماری معنادار بود (P<۰/۰۵). آزمون Post hoc نیز نشان داد که سطح سرمی CAF در گروه سارکوپنیا به‌طور معنی‌داری بالاتر از گروه کنترل بود (P<۰/۰۰۱). همچنین، در هر دو گروه سارکوپنیا+تمرین مقاومتی و سارکوپنیا+تمرین تداومی، سطح CAF به‌طور معناداری نسبت به گروه سارکوپنیا کاهش یافت (P<۰/۰۵). آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای CAF تفاوت معناداری بین گروه‌ها نشان داد (P<۰/۰۵) و اندازه اثر تفاوت بین گروه‌ها بسیار بزرگ بود η^2=۰/۸۵.

بحث

هدف از این پژوهش، بررسی اثر شش هفته تمرینات تداومی و مقاومتی بر بیان عضلانی پروتئین آگرین و سطح سرمی CAF در موش‌های ماده مدل‌سازی شده برای سارکوپنیا بود. نتایج نشان داد که القای سارکوپنیا با دگزامتازون موجب کاهش بیان آگرین در عضله EDL و افزایش سطح CAF سرمی شد که این یافته به‌خوبی با پاتوفیزیولوژی شناخته‌شده سارکوپنیا هم‌خوان است. کاهش آگرین و افزایش CAF بیانگر تخریب‌ساختاری NMJ می‌باشد، زیرا آگرین برای تثبیت کمپلکس LRP4–MuSK و خوشه‌بندی گیرنده‌های AChR ضروری است و تجزیه آن توسط نوروتریپسین، باعث ناپایداری سیناپسی و در نهایت ضعف عضله می‌گردد. [۱۰،۱۴،۱۷]

نتایج این تحقیق همچنین نشان داد که هر دو نوع تمرین تداومی و مقاومتی توانستند مقدار آگرین عضلانی را افزایش و سطح CAF را کاهش دهند. از نظر بیولوژیکی، این اثر احتمالا نتیجه ترکیبی از مکانیسم‌های زیر است:

- افزایش بیان PGC-1α در پاسخ به تمرینات تداومی و مقاومتی که به‌عنوان تنظیم‌کننده مرکزی بیوژنز میتوکندریایی و پایداری NMJشناخته شده است. مطالعات نشان داده‌اند که فعال شدن PGC-1α می‌تواند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش پایداری سیناپسی پیشرفت سارکوپنیا را کند نماید. [۷،۸]
- کاهش فعالیت نوروتریپسین در شرایط تمرین منظم. نوروتریپسین مسئول کاتابولیسم آگرین است و کاهش

فعالیت آن در شرایط تمرینی به کاهش CAF و حفظ آگرین منجر می‌شود.[۱۷،۱۸،۲۳]

- تنظیم مجدد مسیر Agrin–LRP4–MuSK پس از فعالیت‌بدنی. تقویت انتقال عصبی در سطح NMJ موجب تسهیل تحریک‌پذیری عضلانی و جلوگیری از آتروفی می‌گردد.[۱۴،۱۵]

Zhang و همکاران نشان دادند که تمرین با شدت افزایشی موجب افزایش سیناپتوژنز و بیان آگرین در مدل سکته مغزی می‌شود.[۱۶] همچنین Willoughby و همکاران، کاهش CAF پس از تمرین مقاومتی در زنان یائسه را گزارش کردند،[۲۱] که مشابه کاهش CAFدر گروه‌های تمرینی در مطالعه حاضر است. علاوه بر این، اینخانلار و همکاران گزارش کردند که تمرین مقاومتی با شدت افزایشی می‌تواند سطح آگرین عضلانی را در موش‌های سالمند افزایش دهد و از تخریب NMJ جلوگیری کند. یکی از یافته‌های قابل توجه در تحقیق حاضر عدم تفاوت معنی‌دار بین تمرین تداومی و مقاومتی بود. این شباهت اثر را می‌توان چنین تفسیر کرد که در شرایط سارکوپنیا، نقطه آسیب اصلی NMJ است و هر دو نوع تمرین از طریق مسیرهای مشترک شامل افزایش PGC-1α، بهبود جریان خون و اکسیژن‌رسانی عضله، کاهش التهاب سیستمیک مرتبط با سالمندی (Inflammaging)، تقویت بازآرایی سیناپسی، می‌توانند موجب بازسازی نسبی NMJ و جلوگیری از تجزیه آگرین شوند. بنابراین، گرچه در شرایط سالم، تمرین مقاومتی معمولا قدرت عضلانی بیشتری ایجاد می‌کند، اما در شرایط سارکوپنیا اثر هر دو تمرین بیشتر نورومسکولار و حفاظتی است تا هیپرتروفیک و همین امر منجر به شباهت تأثیر آنها می‌شود. پژوهش حاضر دارای محدودیت‌هایی است. مهم‌ترین محدودیت، حجم نمونه پایین (n=3) می‌باشد که احتمالاً توان آماری برای تشخیص تفاوت‌های ظریف بین نوع تمرین‌ها را کاهش داده است. همچنین، متغیرهای عملکردی مانند قدرت یا استقامت عضلانی اندازه‌گیری نشدند. پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده با حجم نمونه بزرگ‌تر و همراه با آنالیزهای عملکردی و هیستولوژیک NMJ انجام شود تا تصویر دقیق‌تری از سازوکار اثر ورزش ارائه گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که سارکوپنیا با کاهش بیان آگرین و افزایش سطح CAF سرمی همراه است که بیانگر تخریب اتصال عصبی–عضلانی می‌باشد. شش هفته تمرین تداومی و مقاومتی توانست این روند را معکوس نماید و موجب افزایش آگرین و کاهش CAF شود. این یافته‌ها حاکی از نقش محافظتی ورزش بر NMJ و بیانگر اهمیت استفاده از فعالیت‌بدنی منظم به‌عنوان یک مداخله غیر دارویی برای به‌تعویق انداختن روند سارکوپنیا می‌باشد. هر دو نوع تمرین اثر مشابهی نشان دادند که بیانگر فعال شدن مکانیسم‌های تثبیت‌کننده مشترک NMJ است.

قدردانی

بدین‌وسیله از اساتید محترم دانشکده‌های علوم ورزشی و دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز که ما را در طول این تحقیق یاری نمودند، کمال تشکر و قدردانی را دارم.

مشارکت پدیدآوران

محمد اسدی گلزار: دانشجوی دکتری دانشگاه شهید چمران اهواز، ایده پردازی و جمع آوری داده ها، عبدالحمید حبیبی: استاد راهنما و نویسنده مسئول مقاله، سعید شاکریان: استاد مشاور و تصحیح کننده علمی مقاله و زهره قطب الدین: استاد مشاور، تحلیل گر آماری و تصحیح کننده علمی مقاله را بر عهده داشتند.

ملاحظات اخلاقی

تمامی مراحل اجرا و پروتکل این تحقیق زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه شهید چمران اهواز به شماره (کد اخلاق IR.SCU.REC.142.038) انجام شد.

تعارض منافع

مولفان اظهار می‌نمایند که منافع متقابلی از تألیف و انتشار این مقاله وجود ندارد.

منابع مالی

بخشی از منابع مالی این تحقیق توسط دانشگاه شهید چمران اهواز و دانشکده علوم ورزشی و بخشی توسط محققین تأمین گردیده است.

References

1. Doherty TJ. Invited review: aging and sarcopenia. Journal of applied physiology. 2003;95(4):1717-27. doi: 10.1152/japplphysiol.00347.2003

2. Vandervoort AA. Aging of the human neuromuscular system. Muscle & Nerve: Official Journal of the

American Association of Electrodiagnostic Medicine. 2002;25(1):17-25. doi: 10.1002/mus.1215
3. Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. Canadian journal of applied physiology. 2001;26(1):78-89. doi: 10.1139/h01-006
4. Roubenoff R, Hughes VA. Sarcopenia: current concepts. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2000;55(12):M716-24. doi: 10.1093/gerona/55.12.M716
5. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy?: Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15-to 83-year-old men. Journal of the neurological sciences. 1988;84(2-3):275-94. doi: 10.1016/0022-510x(88)90132-3
6. Roos MR, Rice CL, Vandervoort AA. Age-related changes in motor unit function. Muscle Nerve. 1997;20(6):679-90. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(199706)20:6<679::aid-mus4>3.0.co;2-5.
7. Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2012;15(1):12-22. doi: 10.1097/mco.0b013e32834dd297
8. Ilich JZ, Kelly OJ, Inglis JE, Panton LB, Duque G, Ormsbee MJ. Interrelationship among muscle, fat, and bone: connecting the dots on cellular, hormonal, and whole body levels. Ageing Res Rev. 2014;15:51-60. doi: 10.1016/j.arr.2014.02.007
9. Curcio F, Ferro G, Basile C, Liguori I, Parrella P, Pirozzi F, et al. Biomarkers in sarcopenia: a multifactorial approach. Experimental gerontology. 2016;85:1-8. doi: 10.1016/j.exger.2016.09.007
10. Bütikofer L, Zurlinden A, Bolliger MF, Kunz B, Sonderegger P. Destabilization of the neuromuscular junction by proteolytic cleavage of agrin results in precocious sarcopenia. FASEB J. 2011;25(12):4378-93. doi: 10.1096/fj.11-191262
11. Goodpaster BH, Carlson CL, Visser M, Kelley DE, Scherzinger A, Harris TB, et al. Attenuation of skeletal muscle and strength in the elderly: The Health ABC Study. J Appl Physiol (1985). 2001;90(6):2157-65. doi: 10.1152/jappl.2001.90.6.2157
12. Bolliger MF, Zurlinden A, Lüscher D, Bütikofer L, Shakhova O, Francolini M, et al. Specific proteolytic cleavage of agrin regulates maturation of the neuromuscular junction. J Cell Sci. 2010;123(Pt 22):3944-55. doi: 10.1242/jcs.072090.
13. Drey M, Sieber CC, Bauer JM, Uter W, Dahinden P, Fariello RG, et al. C-terminal Agrin Fragment as a potential marker for sarcopenia caused by degeneration of the neuromuscular junction. Exp Gerontol. 2013;48(1):76-80. doi: 10.1016/j.exger.2012.05.021
14. Ohno K, Ohkawara B, Ito M. Agrin-LRP4-MuSK signaling as a therapeutic target for myasthenia gravis and other neuromuscular disorders. Expert Opin Ther Targets. 2017;21(10):949-58. doi: 10.1080/14728222.2017.1369960
15. Pratt J, Whitton L, Ryan A, Juliusdottir T, Dolan J, Conroy J, et al. Genes encoding agrin (AGRN) and neurotrypsin (PRSS12) are associated with muscle mass, strength and plasma C-terminal agrin fragment concentration. Geroscience. 2023;45(3):1289-302. doi: 10.1007/s11357-022-00721-1
16. Zhang P, Yang L, Li G, Jin Y, Wu D, Wang QM, et al. Agrin Involvement in Synaptogenesis Induced by Exercise in a Rat Model of Experimental Stroke. Neurorehabil Neural Repair. 2020;34(12):1124-37. doi: 10.1177/1545968320969939
17. Stephan A, Mateos JM, Kozlov SV, Cinelli P, Kistler AD, Hettwer S, et al. Neurotrypsin cleaves agrin locally at the synapse. FASEB J. 2008;22(6):1861-73. doi: 10.1096/fj.07-100008
18. Kemp GJ, Birrell F, Clegg PD, Cuthbertson DJ, De Vito G, van Dieën JH, et al. Developing a toolkit for the assessment and monitoring of musculoskeletal ageing. Age Ageing. 2018;47(suppl_4):iv1-iv19. doi: 10.1093/ageing/afy143
19. Landi F, Calvani R, Lorenzi M, Martone AM, Tosato M, Drey M, et al. Serum levels of C-terminal agrin fragment (CAF) are associated with sarcopenia in older multimorbid community-dwellers: Results from the ilSIRENTE study. Exp Gerontol. 2016;79:31-6. doi: 10.1016/j.exger.2016.03.012
20. Hettwer S, Dahinden P, Kucsera S, Farina C, Ahmed S, Fariello R, et al. Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. Exp Gerontol. 2013;48(1):69-75. doi: 10.1016/j.exger.2012.03.002
21. Willoughby DS, Beretich KN, Chen M, Funderburk LK. Decreased serum levels of C-terminal agrin in postmenopausal women following resistance training. J Aging Phys Act. 2020;28(1):73-80. doi: 10.1123/japa.2019-0066
22. Bondoc I, Cochrane SK, Church TS, Dahinden P, Hettwer S, Hsu FC, et al. Life Study Investigators. Effects of a One-Year Physical Activity Program on Serum C-Terminal Agrin Fragment (CAF) Concentrations among Mobility-Limited Older Adults. J Nutr Health Aging. 2015;19(9):922-7. doi: 10.1007/s12603-015-0474-3

23. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenia–The search for emerging biomarkers. Ageing research reviews. 2015;22:58-71. doi: 10.1016/j.arr.2015.05.001
24. Kaasik P, Umnova M, Pehme A, Alev K, Aru M, Selart A, et al. Ageing and dexamethasone associated sarcopenia: peculiarities of regeneration. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2007 Jun 1;105(1-5):85-90.
25. Macedo AG, Krug AL, Herrera NA, Zago AS, Rush JW, Amaral SL. Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;143:357-64. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.05.010
26. Rezaei R, Bigdeli M, Khodagholi F, Haghparast A. 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 Physiology of Exercise and Physical Activity. 2016(16);16:1213-21. (In Persian).