

**Synergistic effects of resveratrol and aerobic training restore pi3k/akt signaling in skeletal muscle following spinal cord injury in rats**

Hasan Bagheri<sup>1</sup>, Ali Yaghoubi<sup>2\*</sup>, Sadegh Cheragh-Birjandi<sup>3</sup>

1. PhD Student in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.  
0009-0003-9923-9061

2. Associate Professor at Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

0000-0001-9933-0170

3. Assistant Professor at Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.

0000-0001-6898-6804

\* Corresponding Author Address: Department of Sport Sciences, Islamic Azad University, Bojnourd Branch, Bojnourd, Iran. Email: [al.yaghoubi@iau.ir](mailto:al.yaghoubi@iau.ir).

#### Extended Abstract

**Background and Aim:** Spinal cord injury (SCI) is a severe debilitating condition associated with high mortality and substantial psycho-economic burdens. The SCI comprises an irreversible primary phase and a secondary phase characterized by molecular events, including neuronal apoptosis. Apoptosis of motor neurons represents a major obstacle to the recovery of motor function following SCI. The Phosphatidylinositol-3-kinase/ Protein kinase B (PI3K/AKT) signaling pathway plays a key role in cell survival and apoptosis inhibition; and phosphorylation of AKT inactivates pro-apoptotic factor. Studies have demonstrated that inhibition of this pathway can enhance autophagy while reducing apoptosis. On the other hand, resveratrol (a plant polyphenol) and aerobic exercise training, each independently, can activate the PI3K/AKT pathway and inhibit apoptosis. Nowadays, the combination of drug therapy with exercise training has been proposed to be more effective in the treatment of diseases. In this context, Liu et al. (2017) showed that in aged rats, significant changes in muscle morphology occurred due to exercise training, resveratrol, and their combination, which is probably associated with anti-apoptotic effects through the activation of the AMPK/SIRT1 pathway. However, no integrated study has investigated the combined effect of aerobic exercise and resveratrol supplementation on this pathway in SCI. Therefore, the aim of this study was to examine the individual and combined effects of aerobic exercise and resveratrol supplementation on PI3K and AKT protein levels in the gastrocnemius muscle of rats with SCI, as well as to assess motor function using the Basso-Beattie-Bresnahan (BBB) scale. The research hypothesis was based on a synergistic effect of these two interventions on activating the PI3K/AKT pathway.

**Materials and Methods:** This experimental study employed a post-test design. Forty adult male Wistar rats (8 weeks old, weight 185–200 g) were obtained from the animal laboratory of Bojnourd university of medical sciences. After one week of acclimatization to the environment and treadmill, the animals were randomly divided into five groups of five rats each including healthy control (no SCI), SCI control, SCI + resveratrol, SCI+aerobic exercise, and SCI+aerobic exercise+resveratrol. The SCI was induced using a weight-drop method (10 g from a height of 25 mm) onto the spinal cord at the T10 spine. Neurological function was assessed using the BBB scale at baseline and after 4 weeks of intervention by a blinded specialist.

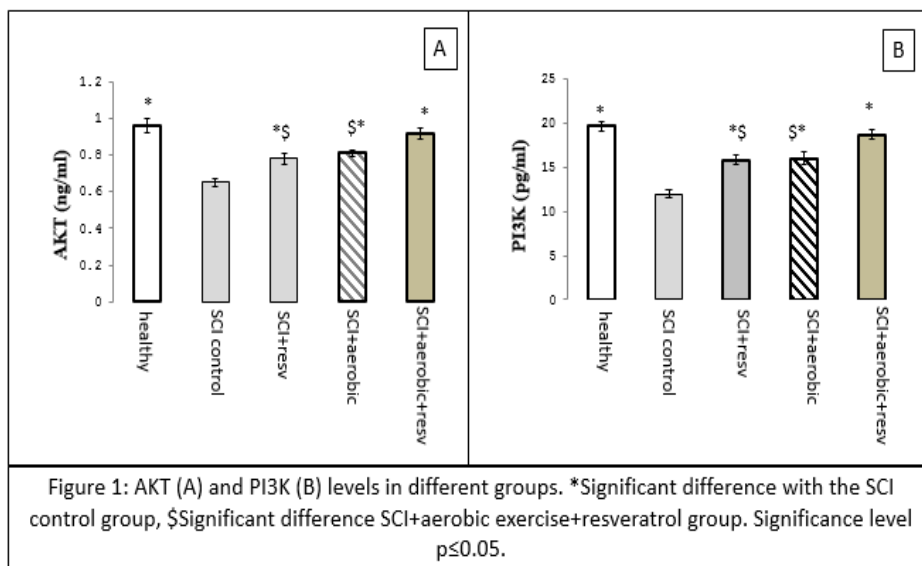
Resveratrol supplement (Supplied by Sigma-Aldrich) was dissolved in 50% ethanol and then diluted in 0.9% saline containing 20% hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin. Intraperitoneal injection was performed at a dose of 10 mg/kg body weight daily for 4 weeks. Control groups received an equal volume of saline.

The aerobic exercise protocol began 14 days after SCI (to avoid the secondary injury cascade). Exercise was performed on a treadmill with a weighted supportive jacket. The first week was acclimatization, followed by 4 weeks of main training (5 sessions/week): starting at a speed of 10 m/min for 20 minutes, gradually increasing to 20 m/min for 58 minutes.

Forty-eight hours after the last training session, rats were anesthetized with Ketamine and Xylazine, and the right gastrocnemius muscle was removed. The AKT protein levels (sensitivity 0.094 ng/mL, detection range 0.156–10 ng/mL), and PI3K protein levels (CSB-E08418r, sensitivity 3.9 pg/mL, detection range 15.6–1000 pg/mL) were measured using ELISA kits. Data were analyzed using Shapiro–Wilk tests, one-way ANOVA, and Tukey's post-hoc tests in SPSS version 25 and significance level was set at  $p < 0.05$ .

**Findings:** One-way ANOVA revealed a significant difference among groups ( $p = 0.001$ ). AKT levels of Gastrocnemius muscle in the SCI control group were significantly lower than those in the healthy control group ( $p=0.001$ ). Resveratrol ( $p=0.01$ ), exercise ( $p=0.002$ ), and their combination ( $p=0.001$ ) each significantly increased AKT levels compared to the SCI control group. The increase in the combined group was significantly greater than that in the resveratrol-alone group ( $p=0.006$ ) and the exercise-alone group ( $p=0.03$ ). No significant difference was observed between the exercise and resveratrol groups ( $p=0.718$ ). (figure 1a)

One-way ANOVA also showed a significant difference among groups ( $p=0.001$ ). The PI3K levels in the SCI control group were significantly decreased compared to the healthy control group ( $p=0.001$ ). All three interventions (resveratrol, exercise, and their combination) significantly increased PI3K levels compared to the SCI control group ( $p=0.001$ ). Similar to AKT, the increase in the combined group was significantly greater than that in the resveratrol-alone group ( $p=0.006$ ) and the exercise-alone group ( $p=0.01$ ). No significant difference was observed between the exercise and resveratrol groups ( $p=0.824$ ). (figure 1b)



**Conclusion:** The results of this study indicate that SCI suppresses the PI3K/AKT signaling pathway in the Gastrocnemius muscle, which is associated with atrophy and apoptosis. Four weeks of aerobic exercise or resveratrol supplementation alone can partially restore this pathway and improve motor function. However, the combination of these two interventions exhibits a marked synergistic effect, significantly increasing PI3K and AKT levels beyond either intervention alone. These findings suggest that the combined strategy (aerobic exercise+resveratrol) has the potential to inhibit apoptosis and facilitate neuroprotection through activation of the PI3K/AKT pathway. Therefore, this combined approach may be proposed as a novel rehabilitation strategy for patients with SCI. In summary, SCI led to a significant reduction in PI3K/AKT pathway proteins. Both aerobic exercise and resveratrol alone were able to compensate for this reduction,

but their combination produced a substantial synergistic effect, resulting in not only greater increases in PI3K and AKT but also improved motor function (BBB score).

**Keywords:** Spinal cord injury, Aerobic exercise, Resveratrol, PI3K/AKT pathway, Apoptosis

#### **Ethical Considerations**

**Compliance with ethical guidelines:** All procedures were conducted in accordance with the guidelines of the Research Ethics Working Group of the Research Institute of Physical Education and Sport Sciences and complied with international principles for the care and use of laboratory animals. Ethics code: IR.SSRC.REC.1402.268. Animals were housed under standard conditions, and deep anesthesia (ketamine/xylazine) and the minimum required number of samples were used to reduce pain.

**Funding:** This article received no external funding sources; all research expenses were covered by the investigators.

**Conflict of interest:** There is no conflict of interest.

Issue in Progress



## بررسی اثرات هم افزایی رزوراترول و تمرین هوازی بر بازیابی مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT در عضله اسکلتی پس از آسیب طناب نخاعی در موش‌های صحرایی

حسن باقری<sup>۱</sup>، علی یعقوبی<sup>۲\*</sup>، صادق چراغ بیرجندی<sup>۳</sup>

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. ۹۰۶۱-۹۹۲۳-۰۰۰۳-۰۰۰۹

۲. دانشیار گروه علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. ۰۱۷۰-۹۹۲۳-۰۰۰۱-۰۰۰۰

۳. استادیار گروه علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. ۶۸۰۴-۶۸۹۸-۰۰۰۱-۰۰۰۰

\* آدرس نویسنده مسئول: بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی واحد بجنورد، دانشکده علوم انسانی، گروه علوم ورزشی. پست الکترونیک

ایمیل [al.yaghoubi@iau.ir](mailto:al.yaghoubi@iau.ir)

### چکیده

**زمینه و هدف:** آسیب طناب نخاعی (SCI) منجر به آتروفی عضله اسکلتی و با اختلال در مسیر فسفاتیدیل اینوزیتول تری کیناز (PI3K) و پروتئین کیناز B (AKT) همراه است؛ در حالی که تمرین ورزشی و استفاده از مواد آنتی اکسیدانی، به عنوان راهکارهایی در کنترل پیشرفت آتروفی عضلانی پیشنهاد شده‌اند. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر چهار هفته مصرف مکمل رزوراترول، تمرین هوازی، و ترکیب آن‌ها بر سطوح پروتئین‌های PI3K و AKT عضله در رت‌های با آسیب SCI بود. **روش تحقیق:** تعداد ۴۰ سر رت به صورت تصادفی به پنج گروه (هر گروه هشت سر رت) شامل گروه‌های کنترل سالم، کنترل SCI، مصرف رزوراترول (RES)، تمرین ورزشی (EX)، و ترکیب RES+EX بود. مداخلات ۱۴ روز بعد از القاء آسیب آغاز شد. تمرین هوازی به مدت ۵۸ دقیقه با شدت ۲۰ متر بر دقیقه به مدت چهار هفته روی نوارگردان انجام شد. مصرف مکمل رزوراترول با دوز ۱۰ میلی گرم به صورت تزریق درون صفاقی بود. پس از چهار هفته، سطوح پروتئین‌های PI3K و AKT در عضله اسکلتی با استفاده از روش الایزا اندازه‌گیری شد. برای مقایسه بین‌گروهی از آزمون‌های تحلیل واریانس یک راهه و تعقیبی توکی در سطح  $p < 0.05$  استفاده شد. **یافته‌ها:** تمرین هوازی، مکمل رزوراترول، و ترکیب موجب افزایش معنی‌دار پروتئین PI3K در مقایسه با گروه کنترل در رت‌های با آسیب نخاعی شد ( $p=0.001$ )، به گونه‌ای که این افزایش در گروه ترکیب در مقایسه با گروه‌های مکمل رزوراترول و تمرین هوازی به طور معنی‌داری بیشتر بود (به ترتیب با  $p=0.006$  و  $p=0.001$ ). به علاوه، مکمل رزوراترول ( $p=0.001$ )، تمرین ( $p=0.002$ ) و ترکیب آن‌ها ( $p=0.001$ ) موجب افزایش معنی‌دار پروتئین AKT در مقایسه با گروه کنترل در رت‌های با آسیب نخاعی شد، به گونه‌ای که این افزایش در گروه ترکیب در مقایسه با گروه‌های مکمل رزوراترول و تمرین هوازی، به طور معنی‌داری بیشتر بود (به ترتیب با  $p=0.006$  و  $p=0.003$ ). **نتیجه‌گیری:** این نتایج نشان دهنده بازیابی مسیر AKT/PI3K ناشی از SCI بعد از مصرف مکمل رزوراترول و اجرای تمرین هوازی می‌باشد و کاربرد ترکیبی آن‌ها می‌تواند یک راهبرد درمانی برتر برای تقویت این مسیر در مقابله با اختلال متابولیک و آتروفی عضلانی ناشی از SCI باشد.

**واژه‌های کلیدی:** تمرین هوازی، مکمل رزوراترول، فسفاتیدیل اینوزیتول تری کیناز (PI3K)، پروتئین کیناز B (AKT)، آسیب نخاعی



## Synergistic effects of resveratrol and aerobic training restore pi3k/akt signaling in skeletal muscle following spinal cord injury in rats

Hasan Bagheri<sup>1</sup>, Ali Yaghoubi<sup>2\*</sup>, Sadegh Cheragh-Birjandi<sup>3</sup>

1. PhD Student in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.  
0009-0003-9923-9061
2. Associate Professor at Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.  
0000-0001-9933-0170
3. Assistant Professor at Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.  
0000-0001-6898-6804

\* Corresponding Author Address: Department of Sport Sciences, Islamic Azad University, Bojnourd Branch, Bojnourd, Iran. Email: al.yaghoubi@iau.ir.

### Abstract

**Background and aim:** Spinal cord injury (SCI) induces skeletal muscle atrophy, which is associated with impaired PI3K and AKT pathways, whereas exercise training and antioxidant nutrients may inhibit muscle atrophy. The aim of the present study was to investigate the effect of four weeks of resveratrol supplementation, aerobic training, or their combination on muscle PI3K and AKT protein levels in rats with SCI injury. **Materials and Methods:** Forty rats were randomly divided into five groups (n=8) including healthy control group, control group (SCI), resveratrol group (RES), exercise training group (EX), and resveratrol and exercise combination group. The interventions commenced 14 days after injury induction and continued for four weeks. The aerobic training lasted 58 minutes at an intensity of 20 m/min for 4 weeks. Resveratrol supplementation was administered at a dose of 10 mg via intraperitoneal injection. After 4 weeks, the protein levels of PI3K and AKT in skeletal muscle were measured using the ELISA method. For intergroup comparison, one-way ANOVA test and Tukey's post hoc test were used at the  $p < 0.05$  level. **Findings:** Exercise training, supplementation, and the combination of supplementation and exercise training significantly increased PI3K protein compared to the control group in rats with spinal cord injury ( $p < 0.001$ ). Also, this increase was significantly greater in the exercise + supplementation group compared to the supplementation and exercise training alone groups ( $p = 0.006$ ,  $p = 0.01$ , respectively). Resveratrol supplementation ( $p = 0.01$ ), exercise training ( $p = 0.002$ ), and their combination ( $p = 0.001$ ) significantly increased AKT protein compared to the control group in rats with spinal cord injury. This increase was significantly greater in the combination group compared to the supplementation and exercise training alone groups ( $p = 0.006$  &  $p = 0.035$ , respectively). **Conclusion:** These results indicate that resveratrol and aerobic training restore the AKT/PI3K pathway induced by SCI. Their combined application is a superior therapeutic strategy to enhance this pathway in combating metabolic dysfunction and muscle atrophy induced by SCI.

**Keywords:** Aerobic training, Resveratrol, PI3K, AKT, Spinal cord injury.

زیست‌شناسی ورزشی



آسیب نخاعی یک بیماری آسیبی شدید است که موجب نقص حسی حرکتی بدن پایین تر از قسمت نخاع آسیب دیده می شود و با سطح بالایی از مرگ و میر همراه می باشد که هزینه های روانی و اقتصادی زیادی بر جامعه وارد می کند (۱). آسیب نخاعی شامل دو مرحله اولیه و ثانویه می باشد که آسیب اولیه غیر قابل برگشت است و با از دست دادن نورون ها و اکسون ها همراه می باشد (۲). بعد از آسیب اولیه، آسیب ثانویه شامل رخدادهای مولکولی رخ می دهد که در پیشرفت و بازسازی آسیب نخاعی نقش مهمی دارد که تأخیر در درمان با تشدید آسیب و ناتوانی طولانی مدت همراه می باشد. یکی از فرایندهای تخریب کننده آسیب ثانویه نخاعی آپوپتوز نورونی می باشد. آپوپتوز نورون های حرکتی از مهم ترین دلیل اختلال عملکردی بعد از آسیب نخاعی می باشد و یکی از موانع اصلی در ریکاوری عملکرد حرکتی است (۳).

مسیر سیگنالی فسفاتیدیل اینوزیتول تری کیناز<sup>۱</sup> (PI3K) در آپوپتوز و زنده ماندن سلولی نقش دارد (۴). پروتئین کیناز B<sup>۲</sup> (AKT) به عنوان عامل اثر گذار اصلی در مسیر سیگنالی PI3K و افزایش در فعالیت آن موجب مهار مسیرهای آپوپتوزی میتوکندری می شود (۵). همچنین نشان داده شده است که فسفوریلاسیون AKT موجب غیرفعال شدن عوامل پیش آپوپتوزی و در نتیجه مهار آپوپتوز می شود (۶). نشان داده شده است که AKT در نورون های نخاعی بلافاصله بعد از آسیب مکانیکی افزایش می یابد که با افزایش سریع سطح فسفوریلاسیون هدف پستانداران راپامایسین<sup>۳</sup> (mTOR) همراه است بنابراین مهار مسیر انتقال سیگنالی PI3K/AKT/mTOR می تواند موجب افزایش اتوفاجی و کاهش آپوپتوز شود (۷). این نشان می دهد که مسیر سیگنالی PI3K/AKT/mTOR می تواند آپوپتوز میتوکندری بعد از آسیب نخاعی را از طریق تنظیم اتوفاجی تنظیم کند و موجب افزایش ریکاوری عصبی شود (۸).

هدف های درمانی بالقوه برای آسیب ثانویه نخاعی شامل مکانیسم های اتوفاجی و آپوپتوزی می باشند. مطالعات گزارش نمودند که در مراحل اولیه بعد از آسیب نخاعی، PI3K می تواند سیگنال های مولکولی پایین دست را فعال کند که موجب تحریک اتوفاجی یا آپوپتوز اولیه می شود. پیشنهاد شده است که مهار سیگنال های اولیه بعد از آسیب نخاعی می تواند موجب افزایش اتوفاجی و کاهش آپوپتوز نورونی شود که می تواند یک استراتژی درمانی آسیب نخاعی باشد (۸). در حال حاضر درمانی برای آسیب نخاعی به دلیل غیرقابل برگشت بودن نورون ها و پیچیدگی عصبی وجود ندارد. با این وجود در سال های اخیر، دارو درمانی از قبیل پلی فنول ها با هدف قرار دادن چندین متابولیت آسیب ثانویه از قبیل استرس اکسایشی، التهاب، آپوپتوز و اتوفاجی بعد از آسیب نخاعی مورد توجه زیادی قرار گرفته است (۹).

رزوراترول یک پلی فنول تولید شده توسط گیاهان در پاسخ به استرس محیطی می باشد (۱۰). نشان داده شده است که رزوراترول از تجزیه پروتئین جلوگیری می کند و آتروفی عضلانی را کاهش می دهد (۱۱). فان<sup>۴</sup> و دیگران (۲۰۲۰) نشان داده اند که بازیابی عملکرد نورونی بعد از آسیب نخاعی به واسطه افزایش القاء اتوفاجی و مهار آپوپتوز از طریق فعال کردن مسیر سیگنالی PI3K در اثر مصرف مکمل رزوراترول رخ می دهد (۱۲). در بیشتر موارد رزوراترول مسیرهای مولکولی مشابه با اثرات تمرین ورزشی را فعال می کند. از طرف دیگر، شواهد نشان می دهد که تمرین ورزشی هوای موجب افزایش بهبود ظرفیت هوای در موش های با آسیب نخاعی می شود که می تواند موجب تداوم حسی حرکتی شود (۱۳). در این رابطه، جانگ<sup>۵</sup> و دیگران (۲۰۱۳) نشان دادند که شش هفته تمرین هوای در رت های با آسیب نخاعی موجب مهار آپوپتوز از طریق مسیر سیگنالی PI3K/AKT می شود. در واقع تمرین با افزایش PI3K و AKT فسفوریله شده همراه بود (۱۴).

<sup>1</sup> Phosphatidylinositol-3-kinase

<sup>2</sup> Protein kinase B

<sup>3</sup> Mammalian target of rapamycin

<sup>4</sup> Fan

<sup>5</sup> Jung



امروزه ترکیب دارو درمانی همراه با تمرینات ورزشی برای اثرگذاری بیشتر در درمان بیماری‌ها پیشنهاد شده است. در این زمینه، لیو و دیگران (۲۰۱۷) نشان دادند که در رت‌های سالمند تغییرات معنی‌داری در مورفولوژی عضلات در اثر تمرین ورزشی، رزوراترول و ترکیب آن‌ها رخ می‌دهد که احتمالاً با اثرات ضد آپوپتوزی از طریق فعال کردن مسیر AMPK/SIRT1 همراه می‌باشد (۱۵). همچنین، لین<sup>۱</sup> و دیگران (۲۰۱۳) نشان دادند که تمرین ورزشی و مصرف رزوراترول سطح پروتئین مسیر PI3K/AKT را اندکی افزایش یافت و پیشنهاد نمودند که مصرف مکمل رزوراترول می‌تواند اثرات تمرین ورزشی را در قلب رت‌های سالمند بهبود بخشد (۱۶). با این وجود هیچ مطالعه یکپارچه‌ای تأثیر ترکیبی ورزش هوازی و مکمل‌دهی رزوراترول را بر تنظیم آپوپتوزی واسطه‌شده توسط مسیر PI3K/AKT در SCI به‌طور جامع ارزیابی نکرده است که این امر خلاء حیاتی در درک هم‌افزایی‌های بالقوه برای بهینه‌سازی راهبردهای محافظت عصبی به‌جای گذاشته است. بنابراین، این پژوهش به بررسی اثرات فردی و ترکیبی تمرین ورزش هوازی و مکمل‌رسانی رزوراترول بر پروتئین‌های مسیر PI3K/AKT و در رت‌های با SCI می‌پردازد. فرضیه ما این است که ترکیب این دو مداخله، با افزایش سینرژیک فعال‌سازی PI3K/AKT و نرمال‌سازی دینامیک آپوپتوز میتوکندریایی، اثرات ضدآپوپتوزی برتری را برانگیخته و بدین ترتیب راهکار ترجمه‌ای (انتقالی) نوینی را برای بهبودی SCI ارائه خواهد داد.

## روش تحقیق

تحقیق حاضر از نوع تجربی است که با طرح پس‌آزمون با دو گروه کنترل و سه گروه تجربی انجام شد. در این تحقیق اطلاعات موردنظر بر اساس اندازه‌گیری متغیرهای وابسته تحقیق، از طریق پس‌آزمون جمع‌آوری شد. براین اساس تعداد ۴۰ سر رت نر بالغ نژاد ویستار با سن هشت هفته و با دامنه‌ی وزنی ۱۸۵ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد که از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بجنورد خریداری شدند. حیوانات پس از انتقال به محیط تحقیق و آشنایی یک هفته‌ای با محیط جدید و آشنایی با فعالیت روی نوارگردان، ابتدا بر اساس وزن گروه بندی شده و قفسه‌ها به صورت تصادفی نامگذاری گردیدند. یک گروه به عنوان گروه کنترل سالم (n=۵) در نظر گرفته شد و پس از ایجاد جراحی و ایجاد آسیب نخاعی در چهار گروه (n=۵) شامل گروه‌های کنترل SCI، مصرف مکمل رزوراترول SCI، تمرین هوازی SCI و مکمل رزوراترول+تمرین هوازی SCI قرار گرفتند. تحقیق حاضر توسط کارگروه اخلاق در پژوهش پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی با کد شناسه IR.SSRC.REC.1402.268 مورد تأیید قرار گرفت.

پس از رسیدن وزن رت‌ها به ۲۲۵ گرم، حیوانات با استفاده از مخلوط کتامین/زایلازین بیهوش شدند، سپس موهای پشت آن به آرامی تراشیده شد و محل مورد نظر ضدعفونی گردید. یک برش در خط وسط و روی برجستگی‌های مهره‌ها ایجاد شد، سپس عضلات و لامینای مهره T9 بدون آسیب رساندن به سخت شامه برداشته شد، در ادامه، SCI با انداختن وزنه ده گرمی از ارتفاع ۲۵ میلی متری بر روی نخاع در قطعه T10 ایجاد گردید (۱۷). گروه‌های کنترل سالم و گروه کنترل با SCI طی شش هفته فقط در داخل قفس تحرک داشتند.

مقیاس باسو-بتی-برسنان<sup>۲</sup> (BBB) برای ارزیابی عملکرد عصبی مورد استفاده قرار گرفت. مقیاس BBB یک مقیاس ۲۱ امتیازی است که در آن امتیاز ۱ نشان دهنده عدم حرکت اندام عقبی تا امتیاز ۲۱ که نشان دهنده عملکرد طبیعی اندام عقبی است، امتیاز بندی می‌شود. امتیاز دهی این مقیاس بر جنبه‌های عملکردی لدام عقبی مانند حمایت از وزن، تونلایی قدم زدن، هماهنگی و فاصله انگشتان پا نظارت دارد (۱۷، ۱۸). امتیاز دهی به رت‌های SCI توسط متخصص بی طرف انجام شد.

<sup>1</sup> Lin

<sup>2</sup> Basso-Beattie-Bresnahan



**نحوه مکمل‌دهی رزوراترول:** مکمل رزوراترول (تهیه شده از شرکت سیگما) در اتانول ۵۰ درصد حل شد. سپس مقدار کمی به صورت روزانه در محلولی متشکل از ۰/۹ درصد نمک حاوی ۲۰ درصد هیدروکسی پروپیل h-cyclodextrin شرکت سیگما حل شد. این محلول با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی و روزانه تزریق شد. به رت‌های سایر گروه‌ها به مقدار مشابه سالین تزریق شد (۱۹).

**جزئیات پروتکل تمرین هوازی اجراشده:** گروه‌های تمرینی پروتکل تمرینی را از طریق تردمیل با کمک سیستم حمایت وزن انجام دادند (باتوجه به اختلال در راه رفتن). قبل از SCI همه رت‌ها دو جلسه نیم‌ساعته بر روی تردمیل جهت آشنایی قرار گرفتند. برای پیشگیری از آسب‌های ثانویه، برنامه تمرینی در ۱۴ روز پس از آسیب آغاز شد. گروه‌های تمرینی ابتدا با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و به مدت ۲۰ دقیقه روی تردمیل با جلیقه حمایتی تحت تمرین قرار گرفتند. در طول هفت روز تمرین، زمان جلسه به تدریج از ۲۰ دقیقه به هدف ۵۸ دقیقه و شدت تمرین به ۲۰ متر در دقیقه افزایش یافت. تمرینات به مدت چهار هفته (پنج جلسه در هفته) بود. در گروه‌های مبتلا به SCI ریزش اتفاق افتاد به صورتی که در گروه کنترل پنج سر، در گروه مکمل هفت سر، در گروه تمرین هفت سر و در گروه تمرین+مکمل نیز شش سر باقی ماند.

**نحوه بافت‌برداری و اندازه‌گیری شاخص‌ها:** در زمان ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی با استفاده از تزریق درون صفاقی ترکیبی از داروی کتامین (۶۰-۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (هشت میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) رت‌ها بیهوش شدند. سپس عضله دوقلو پای راست تمامی رت‌ها برداشته شد و پس از برداشتن و پاکسازی از خون به درون میکروتیوب منتقل و سپس با استفاده از ازلت مایع منجمد شده و در ادامه در یخچال ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای اندازه‌گیری سطح AKT از کیت الایزا (شماره کاتالوگ: RTFI01064، با حساسیت ۰/۰۹ نانوگرم در میلی‌لیتر، با دامنه تشخیص ۰/۱۵ تا ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر، شرکت اسی جین<sup>۱</sup>، ساخت ایرلند) و برای اندازه‌گیری سطح پروتئین PI3K از کیت الایزا (شماره کاتالوگ: CSB-E08418r، با حساسیت ۳/۹۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر، با دامنه تشخیص ۱۵/۶۰ تا ۱۰۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر، شرکت کازابو<sup>۲</sup>، ساخت چین) بر اساس دستورالعمل کیت‌ها استفاده شد.

**روش‌های آماری:** برای توصیف داده‌ها از روش‌های آماری توصیفی (میانگین، خطای معیار میانگین، رسم جداول و نمودارها) استفاده شد. برای بررسی طبیعی بودن از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. برای مقایسه بین گروهی در گروه‌های SCI از آزمون تحلیل واریانس یک راهه با آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ و برای رسم نمودارها از نرم‌افزار EXCEL نسخه ۲۰۱۶ استفاده شد. در این بررسی‌ها، مقدار  $p < 0/05$  به معنای رد فرض صفر بود.

## یافته‌ها

در این بخش اطلاعات توصیفی مربوط به مقیاس BBB رت‌ها در ابتدا و پس از چهار هفته تمرین هوازی و مصرف رزوراترول ارائه شده است. در جدول ۱ نتایج مربوط به آزمون BBB رت‌های مبتلا به آسیب نخاعی قبل و بعد از تمرین هوازی و مصرف مکمل رزوراترول را نشان می‌دهد.

جدول ۱. نتایج آزمون BBB در پیش آزمون و پس آزمون گروه‌های تحقیق

شاخص	مرحله	کنترل SCI	رزوراترول SCI	تمرین SCI	تمرین+رزوراترول SCI
------	-------	-----------	---------------	-----------	---------------------

<sup>1</sup> Assaygenie

<sup>2</sup> Cusabio



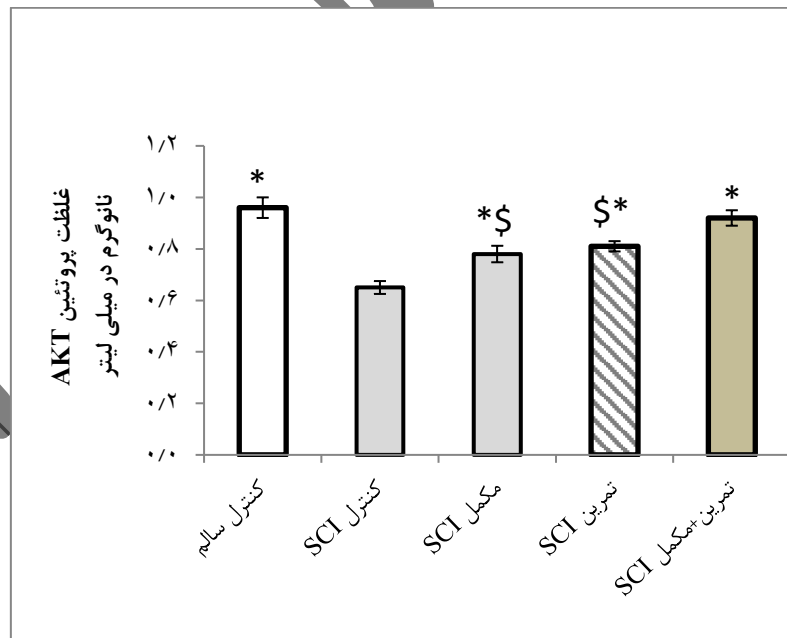
# مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش



۱۲/۱±۵/۹۱	۱۱/۲±۶۱/۴۱	۱۱/۲±۵۱/۳۸	۱۲/۱±۲۵/۷۱	پیش آزمون	BBB
۱۶/۲±۲۵/۷۵	۱۵/۱±۷۹/۸۳	۱۱/۱±۷۵/۹۸	۱۲/۱±۵۱/۲۹	پس آزمون	

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که بین مقیاس BBB قبل از شروع پروتکل تمرین هوازی و مصرف رزوراترول تفاوت معناداری وجود ندارد ( $p=0/81$ ). اما بین نتایج حاصل از آزمون BBB بعد از پروتکل تمرین هوازی و مصرف رزوراترول بین گروه ها تفاوت معناداری مشاهده شد ( $p=0/001$ ). سطح این شاخص در گروه تمرین هوازی و تمرین+رزوراترول نسبت به پیش آزمون و گروه های کنترل و رزوراترول به طور معناداری بالاتر بود ( $p<0/05$ ). به منظور مقایسه سطوح AKT و PI3K عضله دوقلو رت های مبتلا به SCI در گروه های تحقیق از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

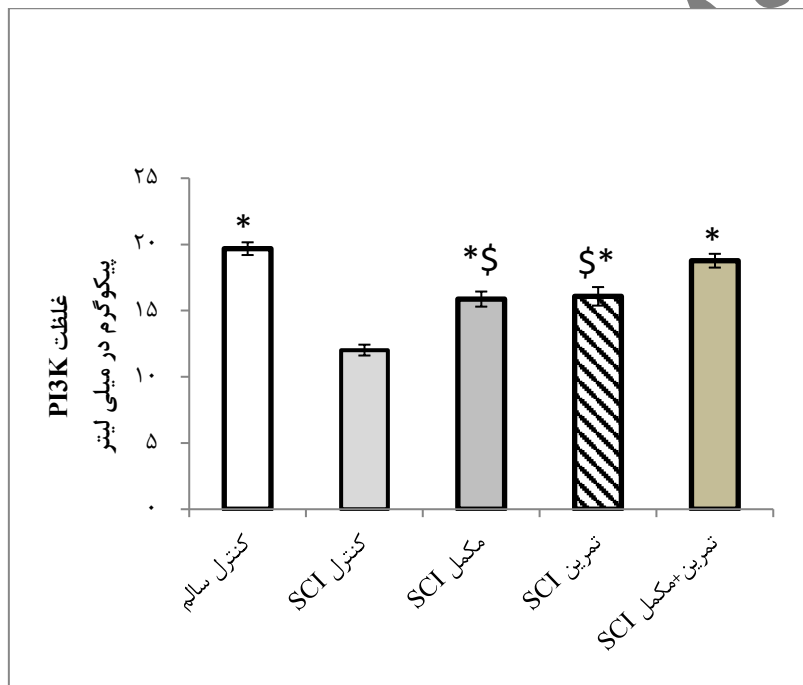
**مقایسه سطح AKT عضله دوقلو:** نتایج حاصل از تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که بین سطح AKT عضله دوقلو رت های مبتلا به SCI، پس از چهار هفته تمرین هوازی و مصرف رزوراترول، تفاوت معنی داری وجود دارد ( $F=14/55$  و  $p=0/001$ ). نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح AKT بافت عضله دوقلو در گروه کنترل SCI به طور معنی داری نسبت به گروه سالم کنترل پایین تر بود ( $p=0/001$ ). سطح این شاخص در بافت عضله دوقلو در گروه های مکمل رزوراترول ( $p=0/001$ ، تمرین  $p=0/002$ ) و ترکیب ( $p=0/001$ ) به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل SCI بالاتر بود. این افزایش در گروه ترکیبی در مقایسه با گروه های مکمل و تمرین به تنهایی به طور معنی داری بیشتر بود (به ترتیب:  $p=0/006$ ،  $p=0/003$ ). اما بین گروه های تمرین و مکمل تفاوت معنی داری مشاهده نشد ( $p=0/71$ ). در شکل ۱ سطوح AKT عضله دوقلو رت های مبتلا به SCI در گروه های تحقیق نمایش داده شده است.



شکل ۱. توصیف (میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد). و مقایسه تغییرات AKT بین گروه های مورد مطالعه. \* نشانه تفاوت معنی دار با گروه کنترل SCI، \$ نشانه تفاوت معنی دار با گروه ترکیب تمرین هوازی+مکمل رزوراترول. سطح معنی داری  $p \leq 0/05$ .



مقایسه PI3K عضله دوقلو: نتایج حاصل از تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که بین سطح PI3K عضله دوقلو موش های مبتلا به SCI، پس از چهار هفته تمرین هوازی و مصرف رزوراترول، تفاوت معنی داری وجود دارد ( $F=21/21$  و  $p=0/001$ ). نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی نشان داد که سطح PI3K بافت عضله دوقلو در گروه کنترل SCI به طور معنی داری نسبت به گروه سالم کنترل پایین تر بود ( $p=0/001$ ). سطح این شاخص در بافت عضله دوقلو در گروه های مکمل رزوراترول، تمرین و ترکیب به طور معنی داری در مقایسه با گروه کنترل SCI بالاتر بود ( $p=0/001$ ). این افزایش در گروه ترکیبی در مقایسه با گروه های مکمل و تمرین به تنهایی به طور معنی داری بیشتر بود (به ترتیب:  $p=0/006$ ،  $p=0/01$ ). اما بین گروه های تمرین و مکمل تفاوت معنی داری مشاهده نشد ( $p=0/82$ ). در شکل ۲ سطوح PI3K عضله دوقلو رت های مبتلا به SCI در گروه های تحقیق نمایش داده شده است.



شکل ۲. تغییرات PI3K بین گروه های مورد مطالعه (میانگین  $\pm$  خطای معیار میانگین). \* نشانه تفاوت معنی دار با گروه کنترل SCI، \$ نشانه تفاوت معنی دار با گروه ترکیب تمرین هوازی+مکمل رزوراترول. سطح معنی داری  $p \leq 0/05$

## بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که بعد از آسیب SCI، سطح پروتئین های PI3K و AKT کاهش پیدا کرد؛ اما تمرین ورزشی و مکمل رزوراترول توانست سطح پروتئین PI3K و AKT را به طور معنی داری در رت های با آسیب SCI افزایش دهند. یکی از نتایج قابل توجه مطالعه این بود که ترکیب مکمل رزوراترول و تمرین در مقایسه با هر یک از مداخلات به تنهایی تأثیر بیشتری داشت.

هم راستا با مطالعه حاضر، در یک مطالعه، بیان PI3K، نسبت Akt فسفریله شده به Akt و نسبت Bcl-2 به Bax کاهش یافته و بیان کاسپاز-۳ شکافته شده در اثر SCI افزایش پیدا کرد؛ اما ورزش روی نوارگردان باعث افزایش عملکرد حرکتی اندام عقبی و افزایش



بیان عامل رشد عصبی<sup>۱</sup> (NGF)، نوروتروفین<sup>۲</sup> (NT-3) و عامل رشد شبه انسولین<sup>۳</sup> (IGF-1) در رت‌های SCI شد و ورزش روی نوارگردان بیان PI3K/Akt، pAkt/Akt و بیان کاسپاز-۳ شکافته شده را در SCI سرکوب کرد (۲۰). این مطالعه نشان داد که این نوع فعالیت با سرکوب آپوپتوزیس در نخاع آسیب‌دیده، باعث بهبود عملکرد حرکتی می‌شود. اثر مفید ورزش ممکن است به افزایش بیان عوامل نوروتروفیک از طریق فعال شدن مسیر PI3K/Akt نسبت داده شود (۲۰). هم‌راستا با نتایج تحقیق حاضر، در یک مطالعه محققین با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمال مغز استخوان در ترکیب با ورزش نوارگردان، موفق به بازیابی عملکرد حرکتی بعد از آسیب نخاعی از طریق فعال‌سازی مسیر سیگنالی PI3K/AKT/MTOR شدند (۲۱). در آتروفی عدم استفاده، مسیر Akt/mTOR با کاهش فسفوریلاسیون Akt و متعاقباً مهار بیان ژن هدف پایین دست mTOR سرکوب می‌شود. هنگامی که مسیر سیگنالیینگ ضعیف می‌شود، تشکیل کمپلکس شروع ترجمه تا حد زیادی کاهش می‌یابد و در نتیجه سنتز پروتئین عضلانی کاهش می‌یابد. به طور خلاصه، اعتقاد بر این است که افزایش تخریب پروتئین و کاهش سنتز پروتئین می‌تواند باعث بروز آتروفی عدم استفاده شود (۲۲). افزایش اتوفازی بعد از SCI مشاهده شده است و شواهد نشان داده است که اتوفازی می‌تواند به عنوان یک مکانیسم حامی بقا با تعدیل مرگ سلول‌های عصبی برای محافظت عصبی پس از SCI عمل کند. یک مطالعه اخیر گزارش داده است که اتوفازی می‌تواند آسیب عصبی را از طریق مهار آپوپتوز پس از SCI کاهش دهد (۲۳). PI3K/Akt/mTOR به عنوان مسیر سیگنال دهی مرکزی درگیر در اتوفازی در نظر گرفته می‌شود. با این حال، مکانیسم اتوفازی که آپوپتوز را مهار می‌کند پیچیده است. با این وجود به نظر می‌رسد مسیر PI3K/AKT یک هدف درمانی بالقوه برای مهار SCI ثانویه است.

از نظر مکانیکی، مسیرهای سیگنالیینگ، مانند AKT و MAPK و همچنین برنامه‌ریزی مجدد متابولیک، در تکثیر و بازسازی سلول‌های بنیادی عضلانی نقش دارند. جالب توجه است که به نظر می‌رسد تنظیم‌کننده‌های مولکولی مانند مسیر سیگنالیینگ AKT نقش‌های متفاوتی را در موش‌های پیر و جوان بازی می‌کنند (۲۴). به عنوان مثال، ورزش طولانی مدت (چهار ماهه) با فعال کردن مسیر AKT و ترویج تکثیر سلول‌های بنیادی عضلانی در موش‌های مسن، ظرفیت بازسازی سلول‌های بنیادی عضلانی را بهبود بخشید (۲۵). یک مطالعه اخیر نشان می‌دهد که رشد سلول‌های پیش ساز عصبی تقویت‌شده با دویدن ترمیم می‌تواند توسط مشتقات خارج سلولی سرم<sup>۴</sup> (EDs) که مسیر PI3K-Akt را هدف قرار می‌دهند، واسطه شود (۲۶).

لی و دیگران (۲۰۲۰) نشان دادند که فعال شدن مسیر سیگنالیینگ PI3K/AKT آپوپتوز ناشی از لیپوپلی ساکارید را در سلول‌های اندوتلیال مهار می‌کند، در نتیجه از تخریب سد مغزی-طناب نخاعی بعد از SCI جلوگیری و سرعت پیشرفت آسیب ثانویه را کاهش می‌کند (۲۷). با این وجود، یونگ و دیگران دریافتند که ورزش روی ترمیم باعث افزایش بیان عوامل نوروتروفیک رت ها (IGF-1 و NT-3، NGF)، فعال شدن مسیر PI3K/AKT، مهار آپوپتوز طناب نخاعی و بهبود عملکرد حرکتی بعد از SCI می‌شود. در یک مدل رت با SCI، فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT سطوح مولکول فاس<sup>۵</sup>، لیگاند فاس<sup>۶</sup> و کاسپاز را کاهش داد (مهار آپوپتوز از طریق مسیر بیرونی) و تولید پروتئین‌های اسکلت سلولی را افزایش داد. علاوه بر این، α-توبولین، پروتئین ۲ مرتبط با میکروتوبول و پروتئین نوروفیلامنت-۲۰۰ به حفظ یکپارچگی ساختاری کمک می‌کنند و باعث بهبود عملکرد حرکتی می‌شوند (۱۴). علاوه بر این به نظر می‌رسد که مصرف مکمل زورراترول همراه تمرین ورزشی می‌تواند اثرات بهتری بر آپوپتوز و اتوفازی داشته باشد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که ترکیب مکمل و زورراترول به طور معنی داری در مقایسه با هر یک از مداخلات به تنهایی دارای اثرات معنی دار بیشتری بود. در این رابطه مهدیان و دیگران (۲۰۲۰) تأثیر مکمل زورراترول همراه با تمرین اینتروال بر میزان آپوپتوز سلول‌های بافت قلبی موش‌های صحرایی نر دچار کبد چرب غیرالکلی به روش تانل را بررسی نمودند.

<sup>1</sup>Nerve growth factor

<sup>2</sup> Neurotrophin-3

<sup>3</sup> Insulin-like Growth Factor-1

<sup>4</sup> Serum extracellular derivatives

<sup>5</sup> Fas

<sup>6</sup> FasL



به طور کلی نتایج پیشنهاد نمود که بیماری کبد چرب غیرالکلی به طور چشمگیری با آپوپتوز سلول‌های قلبی همراه است و تجویز مکمل رزوراترول، به ویژه همراه با ورزش تناوبی، به طور چشمگیری سبب کاهش میزان آپوپتوز سلول‌های بافت قلبی می‌گردد (۲۸). رزوراترول همچنین باعث سازگاری در زنجیره انتقال اکسیژن می‌شود که شبیه به تمرین ورزشی است. در بسیاری از موارد، رزوراترول مسیره‌های مولکولی را فعال می‌کند که مشابه اثرات تمرین ورزشی است (۲۹). با این حال، نشان داده شده است که رزوراترول اثرات تمرینات ورزشی را افزایش می‌دهد (۳۰) که نشان می‌دهد رزوراترول بر مسیره‌های مولکولی اضافی که تحت تأثیر تمرینات ورزشی قرار نمی‌گیرند تأثیر می‌گذارد. در یک مطالعه تجزیه و تحلیل نتایج نشان داد که فعال‌سازی SIRT1 و PI3K-Akt در طول تمرین ورزشی با درمان همزمان رزوراترول به فسفوریلاسیون و حفظ FOXO3 در سیتوپلاسم کمک می‌کند؛ بنابراین، رزوراترول تأثیر ورزش را برای محافظت از عملکرد قلب و جلوگیری از تأثیر اجتناب‌ناپذیر پیری بر قلب افزایش می‌دهد (۱۶). علاوه بر این، درمان با رزوراترول یا ترکیب آن با حفظ ورزش متوسط کاهش توده عضلانی دوقلو در موش‌های مسن احتمالاً به دلیل فعال شدن مسیر AMPK/SIRT1 است (۱۵). اخیراً، آسامی<sup>۱</sup> و دیگران (۲۰۱۸) تضعیف آتروفی عضلانی ناشی از قطع عصب را در موش‌های تحت درمان با رزوراترول نشان دادند. در این شرایط، به نظر می‌رسد رزوراترول با کاهش سیستم وابسته به آتروگین-۱ و بهبود نقص‌های اوتوفایزیک از طریق فعال‌سازی AMPK عمل می‌کند (۳۱). محققین دریافتند که ورزش و رزوراترول به طور قابل توجهی بیان AMPK و SIRT1 را افزایش می‌دهند، بیان p53 استیله را کاهش می‌دهند و نسبت بیان Bcl-2/Bax را افزایش می‌دهند که نشان می‌دهد مهار آپوپتوز توسط رزوراترول یا ورزش ممکن است با فعال‌سازی مسیر AMPK/SIRT1 مرتبط باشد (۱۵). همچنین در مطالعه ای دیگر نشان داده شد که ترکیب مکمل رزوراترول و تمرین هوازی موجب تحریک فرایندهای درگیر در هیپرتروفی عضلانی در رت‌های با آسیب نخاعی می‌شود (۱۹).

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی است. هر چند این مطالعه بر PI3K/Akt متمرکز بود، پژوهش‌های آتی باید اثرگذاران پایین‌دستی (مانند FOXO, GSK-3β) و پیامدهای عملکردی (توده/قدرت عضلانی) را بررسی کنند. همچنین اثرات وابسته به دوز رزوراترول و شدت تمرین ورزشی نیازمند بهینه‌سازی هستند که باید اثرات بلندمدت این مداخلات مورد بررسی قرار گیرد.

**نتیجه‌گیری:** سرکوب مسیر PI3K/Akt ناشی از SCI، آتروفی عضلانی و آپوپتوز را تشدید می‌کند. یک برنامه ۴ هفته‌ای ترکیبی شامل مصرف مکمل رزوراترول و اجرای تمرین هوازی، به صورت هم‌افزا، این پروتئین‌های حیاتی را بازسازی می‌کند. این یافته‌ها از رویکردهای ترکیبی به عنوان یک راهبرد امیدبخش برای کاهش عصب زدایی عضلانی مرتبط با SCI حمایت می‌کنند. بنابراین می‌توان نتیجه‌گیری نمود که تمرین هوازی و مصرف مکمل رزوراترول و ترکیب آنها موجب فعال شدن مسیر اوتوفایزیک در آسیب نخاعی می‌شود.

### تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض در منافع از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

### قدردانی و تشکر

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه مقطع دکتری تخصصی دانشگاه آزاد اسلامی بجنورد می‌باشد. بدین وسیله از کلیه عزیزانی که در انجام این تحقیق ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌گردد. همچنین از پرسنل آزمایشگاهی دکتر رزم‌آرا کمال تشکر و قدردانی را داریم.

### منابع



1. Rogers WK, Todd M. Acute spinal cord injury. *Best Practice & Research Clinical anaesthesiology*. 2016;30(1):27-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2015.11.003>.
2. Terraf P, Kouhsari SM, Ai J, Babaloo H. Tissue-engineered regeneration of hemisectioned spinal cord using human endometrial stem cells, poly  $\epsilon$ -caprolactone scaffolds, and crocin as a neuroprotective agent. *Molecular Neurobiology*. 2017;54:5657-67. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0089-7>.
3. Lu J, Ashwell KW, Waite P. Advances in secondary spinal cord injury: role of apoptosis. *Spine*. 2000;25(14):1859-66.
4. Schorey JS, Cooper AM. Macrophage signalling upon mycobacterial infection: the MAP kinases lead the way. *Cellular Microbiology*. 2003;5(3):133-42.
5. Datta SR, Dudek H, Tao X, Masters S, Fu H, Gotoh Y, et al. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery. *Cell*. 1997;91(2):231-41.
6. Vara JÁF, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, González-Barón M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2004;30(2):193-204. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2003.07.007>.
7. Ma L, Zhang R, Li D, Qiao T, Guo X. Fluoride regulates chondrocyte proliferation and autophagy via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Chemico-biological interactions*. 2021;349:109659. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109659>.
8. Wang Z, Zhou L, Zheng X, Chen G, Pan R, Li J, et al. Autophagy protects against PI3K/Akt/mTOR-mediated apoptosis of spinal cord neurons after mechanical injury. *Neuroscience Letters*. 2017;656:158-64. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.07.036>.
9. Abbaszadeh F, Fakhri S, Khan H. Targeting apoptosis and autophagy following spinal cord injury: Therapeutic approaches to polyphenols and candidate phytochemicals. *Pharmacological research*. 2020;160:105069. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105069>.
10. Signorelli P, Ghidoni R. Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2005;16(8):449-66. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.01.017>.
11. Wang D-T, Yin Y, Yang Y-J, Lv P-J, Shi Y, Lu L, et al. Resveratrol prevents TNF- $\alpha$ -induced muscle atrophy via regulation of Akt/mTOR/FoxO1 signaling in C2C12 myotubes. *International Immunopharmacology*. 2014;19(2):206-13. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.02.002>.
12. Fan Y, Li Y, Huang S, Xu H, Li H, Liu B. Resveratrol-primed exosomes strongly promote the recovery of motor function in SCI rats by activating autophagy and inhibiting apoptosis via the PI3K signaling pathway. *Neuroscience Letters*. 2020;736:135262. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135262>.
13. Jesus I, Michel-Flutot P, Deramaudt TB, Paucard A, Vanhee V, Vinit S, et al. Effects of aerobic exercise training on muscle plasticity in a mouse model of cervical spinal cord injury. *Scientific Reports*. 2021;11(1):112. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80478-9>.
14. Jung SY, Kim DY, Yune TY, Shin DH, Baek SB, Kim CJ. Treadmill exercise reduces spinal cord injury-induced apoptosis by activating the PI3K/Akt pathway in rats. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014;7(3):587-93. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113881>.
15. Liao Z-Y, Chen J-L, Xiao M-H, Sun Y, Zhao Y-X, Pu D, et al. The effect of exercise, resveratrol or their combination on Sarcopenia in aged rats via regulation of AMPK/Sirt1 pathway. *Experimental Gerontology*. 2017;98:177-83. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.08.032>.
16. Lin C-H, Lin C-C, Ting W-J, Pai P-Y, Kuo C-H, Ho T-J, et al. Resveratrol enhanced FOXO3 phosphorylation via synergetic activation of SIRT1 and PI3K/Akt signaling to improve the effects of exercise in elderly rat hearts. *Age*. 2014;36:1-10.
17. Byrnes KR, Fricke ST, Faden AI. Neuropathological differences between rats and mice after spinal cord injury. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;32(4):836-46. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9705-5>.
18. Basso D, Beattie M, Bresnahan J, Anderson D, Faden A, Gruner J, et al. MASCIS evaluation of open field locomotor scores: effects of experience and teamwork on reliability. *Journal of Neurotrauma*. 1996;13(7):343-59.
19. Garnei E, Yaghoubi A, Rezaeian N. Investigating the Combined Effect of Aerobic Training with Resveratrol Resveratrol Consumption on SIRT1 and PGC-1 $\alpha$  Levels in Gastrocnemius Muscle of Rats after Spinal Cord Injury. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2024;34(233):39-50. ....؟؟..... <http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-20555-en.html>. [In persian].
20. Jung SY, Kim DY, Yune TY, Shin DH, Baek SB, Kim CJJE, et al. Treadmill exercise reduces spinal cord injury-induced apoptosis by activating the PI3K/Akt pathway in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2014;7(3):587-93. <https://doi.org/10.3892/etm.2013.1451>.
21. Sun X, Huang L-Y, Pan H-X, Li L-J, Wang L, Pei G-Q, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells and exercise restore motor function following spinal cord injury by activating PI3K/AKT/mTOR pathway. *Neural Regeneration Research*. 2023;18(5):1067-75. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.355762>.



22. Wiggs MP. Can endurance exercise preconditioning prevention disuse muscle atrophy? *Frontiers in physiology*. *Frontiers in Physiology*. 2015;6:63. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00063>.
23. Rong Y, Liu W, Lv C, Wang J, Luo Y, Jiang D, et al. Neural stem cell small extracellular vesicle-based delivery of 14-3-3t reduces apoptosis and neuroinflammation following traumatic spinal cord injury by enhancing autophagy by targeting Beclin-1. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(18):7723. <https://doi.org/10.18632/aging.102283>.
24. Liu C, Wu X, Vulugundam G, Gokulnath P, Li G, Xiao JJSM-O. Exercise Promotes Tissue Regeneration: Mechanisms Involved and Therapeutic Scope. *Sports Medicine - Open*. 2023;9(1):27. <https://doi.org/10.1186/s40798-023-00573-9>.
25. Inoue A, Cheng XW, Huang Z, Hu L, Kikuchi R, Jiang H, et al. Exercise restores muscle stem cell mobilization, regenerative capacity and muscle metabolic alterations via adiponectin/AdipoR1 activation in SAMP10 mice. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2017;8(3):370-85. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12166>.
26. Moon HY, Yoon KJ, Lee WS, Cho H-S, Kim D-Y, Kim J-SJSR. Neural maturation enhanced by exercise-induced extracellular derivatives. *Scientific Reports*. 2020;10(1):3893. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60930-6>.
27. Li H, Kong R, Wan B, Yang L, Zhang S, Cao X, et al. Initiation of PI3K/AKT pathway by IGF-1 decreases spinal cord injury-induced endothelial apoptosis and microvascular damage. *Life Sciences*. 2020;263:118572. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.11857>.
28. Mahdian H, Farzanegi P, Farzaneh Hesari A. Effect of resveratrol supplementation and interval exercise on heart cells apoptosis in male rats with non-alcoholic fatty liver. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2020;21(4):39-46. <http://goums.ac.ir/journal/article-1-3480-en.html>. [In persian].
29. Schrauwen P, Timmers S. Can resveratrol help to maintain metabolic health? *Proceedings of the Nutrition Society*. 2014;73(2):271-7. <https://doi.org/10.1017/S0029665113003856>
30. Hart N, Sarga L, Csense Z, Koltai E, Koch LG, Britton SL, et al. Resveratrol enhances exercise training responses in rats selectively bred for high running performance. *Food and chemical toxicology*. 2013;61:53-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.01.051>.
31. Asami Y, Aizawa M, Kinoshita M, Ishikawa J, Sakuma K. Resveratrol attenuates denervation-induced muscle atrophy due to the blockade of atrogen-1 and p62 accumulation. *International Journal of Medical Sciences*. 2018;15(6):628. <https://doi.org/10.7150/ijms.22723>.

مطالعات کاربردی در زیست‌شناسی ورزشی



مطالعات کاربردی

علوم زیستی در ورزش



نسخه پیش از انتشار ویدئو پیش نشده