

Research Paper: Effect of Resistance Exercise and Liposomal Vitamin C on Some Factors of Mitochondrial Dynamics and Biogenesis



Mostafa Khodabandeh¹ , *Maghsoud Peeri¹ , Mohammad Ali Azarbayjani¹ , Hasan Matinhomaei¹

1. Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.



Citation: Khodabandeh M, Peeri M, Azarbayjani MA, Matinhomaei H. [Effect of Resistance Exercise and Liposomal Vitamin C on Some Factors of Mitochondrial Dynamics and Biogenesis (Persian)]. *Complementary Medicine Journal*. 2021; 11(1):82-97. <https://doi.org/10.32598/cmja.11.1.1057.1>

<https://doi.org/10.32598/cmja.11.1.1057.1>



Article Info:

Received: 09 Jan 2021

Accepted: 28 Feb 2021

Available Online: 01 Apr 2021

Keywords:

Reactive oxygen specific, PGC-1 α , Mitofusin 1, Resistance exercise, Aging, Vitamin C

ABSTRACT

Objective Aging is associated with some changes in the liver function including increased collagen deposition and decreased mitochondrial function. This study aims to evaluate the effect of resistance exercise and vitamin C intake on the expression of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Coactivator-1 α (PGC-1 α) and Mitofusin 1 (MFN1) genes and collagen deposition in older rats.

Methods This is an experimental study conducted on 25 male Wistar rats aged 24 weeks and weighted 280-320 g. They were randomly divided into five groups of young control, older exercise, older vitamin C, older exercise + vitamin C, and older control. In the supplementation groups, rats were given liposomal vitamin C (100 mg/kg per body weight) by gavage daily. One-way ANOVA was used to examine the difference between the groups and Tukey's post hoc test was used to determine the location of group differences. For all analyses, the significance level was set at 0.05.

Results Aging significantly reduced the expression of PGC-1 α and MFN1 and increased collagen deposition in the liver tissue of rats ($P=0.001$). In the older exercise + vitamin C group, a significant increase in PGC-1 α expression was observed compared to the older control group ($P=0.001$), but there was no significant changes in MFN1 expression. A significant decrease in collagen deposition was reported in the older exercise, older vitamin C, and older exercise + vitamin C groups compared to the older control group ($P=0.001$).

Conclusion Resistance exercise combined with vitamin C intake reduces collagen deposition in liver tissue and increases PGC-1 α expression in older rats.

Extended Abstract

1. Introduction

A

ging is associated with increased collagen deposition and decreased hepatic mitochondrial biogenesis [1, 2]. Increase in important regulators of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Coactivator-1 α (PGC-1 α) plays an im-

portant role in inhibiting ROS and mitochondrial biogenesis [3]. Aging can also affect the dynamics of mitochondria [4]. Mitochondrial dynamics involves the fission and fusion process. The most important fusion protein is MFN1 [5]. Some studies have shown that a decrease in MFN1 leads to an increase in collagen deposition [6]. Studies have shown that exercise can increase mitochondrial biogenesis [7]. Some studies have shown that resistance exercise causes collagen deposition in the heart [8]. On the other hand, studies have shown that vitamin C is effective in increasing collagen pro-

* Corresponding Author:

Maghsoud Peeri, PhD.

Address: Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Tel: +98 (21) 22481649

E-mail: mpeeri@iauctb.ac.ir

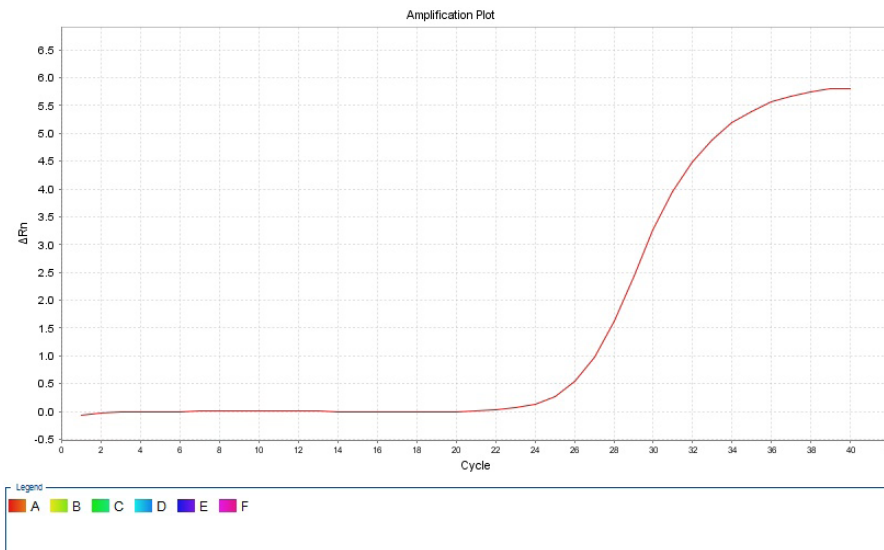


Figure 1. Amplification curve of PGC-1α

duction [9]. Decreased mitochondrial biogenesis is one of the main factors in increasing the aging process and its related damage to body tissues, especially liver tissue. It can be controlled by various methods such as exercise and consumption of antioxidants. The aim of this study was to evaluate the effect of exercise and vitamin C intake on PGC-1α, MFn1 and collagen deposition in older rats.

2. Materials and Methods

This is an experimental study conducted on 25 male Wistar rats with 24 weeks of age and 280-320 g of weight, randomly divided into 5 groups of 5 including young control,

older exercise, older vitamin C, older exercise + vitamin C, and older control. In the exercise groups, 20 minutes of resistance exercise with ladders and weights were performed for 8 weeks, three days a week, each day for 20 min. In the groups receiving supplementation, daily liposomal vitamin C was administered by gavage per kg/ body weight.

Shapiro-Wilk test was used to evaluate the normality of data distribution. One-way ANOVA was used to examine the differences between groups, and Tukey's post hoc test was used to determine the location of group differences. All analyses were performed in SPSS v. 22 software considering a significance the level of $P < 0.05$.

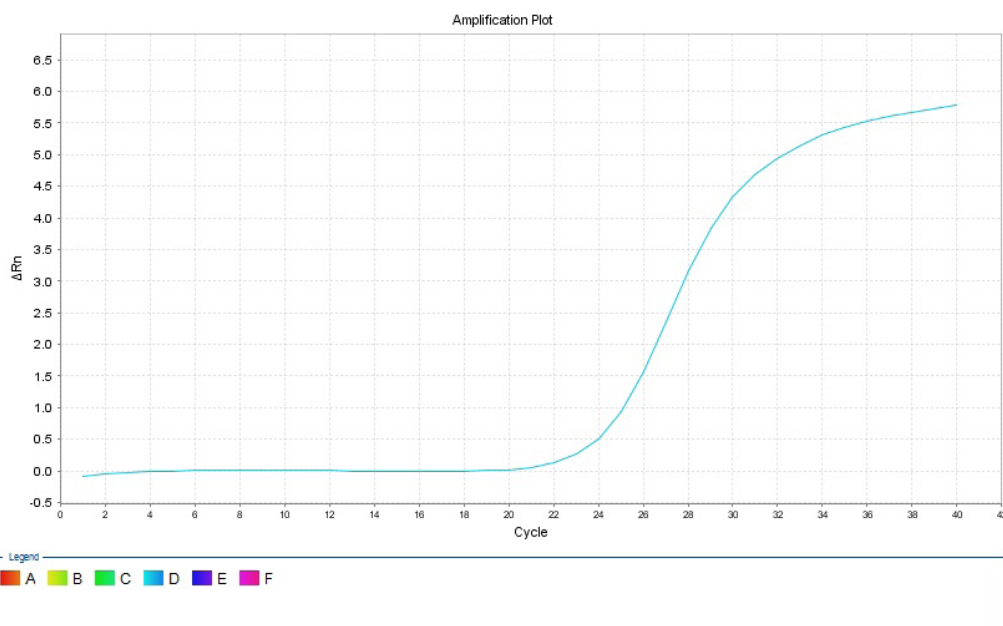


Figure 2. Amplification curve of MFn1

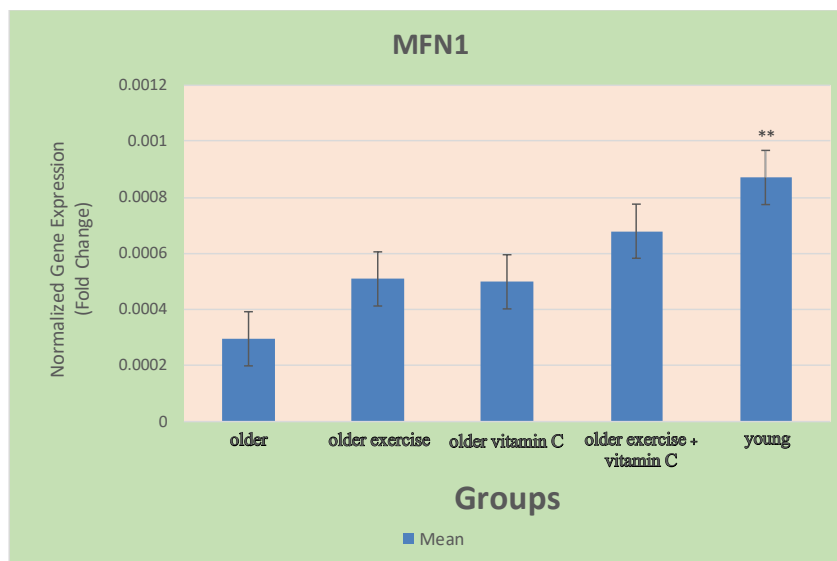


Figure 3. Expression of PGC-1 α in different study groups
**Significant compared to the older control group (P<0.05).

3. Results

ANOVA results showed a significant difference between the groups in terms of PGC-1 α expression (P=0.001). The results of post hoc test showed that the difference was between the older and young control groups where the level of PGC-1 α was higher in the young control group (P=0.001), and also between the older control and older exercise + vitamin C groups where the older exercise + vitamin C group had a higher level of PGC-1 α compared to the older control group (P=0.001). There was no significant difference between other groups.

ANOVA results also showed a significant difference between the groups in terms of MFn1 (P=0.001). The results of post hoc test showed that the difference was between the older and young control groups where the level of MFn1 was higher in the young control group (P=0.001). There was no significant difference between other groups.

ANOVA results also showed a significant difference between the groups in terms of collagen deposition (P=0.001). The results of post hoc test showed that that the young control, older exercise, older vitamin C, and older exercise + vitamin C had significantly different collagen deposition compared to the older control group (P=0.001). The difference was also significant between the older exercise + vitamin C and the older vitamin c groups, between the young control and the older vitamin c groups, and between the older exercise + vitamin C and the young control groups (P=0.001) (Figures 1, 2, 3, 4, 5 & 6).

4. Conclusion

The purpose of this study was to evaluate the effect of exercise and vitamin C intake on collagen deposition and expression of PGC-1 α and MFn1 in liver tissue of older rats. Our results showed that aging significantly reduced PGC-1 α and MFn1 levels. Resistance exercise combined with vitamin C consumption significantly increased PGC-1 α level, but MFn1 was not increased significantly. Resistance training and vitamin C consumption alone had no significant effect on PGC-1 α and MFn1 in the older rats. Resistance exercise and vitamin C intake alone were effective in reducing collagen deposition, but their combination led to better results. Wenz et al. reported that an increase in PGC-1 α leads to a decrease in muscle collagen deposition and a decrease in fibrosis [10]. Since resistance exercise combined with vitamin C increased PGC-1 α , this possibility reduced calcium deposition.

There are few studies on the effects of exercise on mitochondrial dynamics, and the exact mechanism of controlling mitochondrial regeneration is unclear. Studies have shown that PGC-1 α is involved in adaptation and response to exercise. Regulation of mitochondrial dynamics is influenced by intracellular metabolic regulators. PGC-1 α is one of the most important regulators of energy metabolism and mitochondrial biogenesis, which is involved in mitochondrial regeneration by affecting fusion and fission. In this regard, some studies have shown that acute exercise increases the expression of mRNA and MFn1 protein levels in skel-

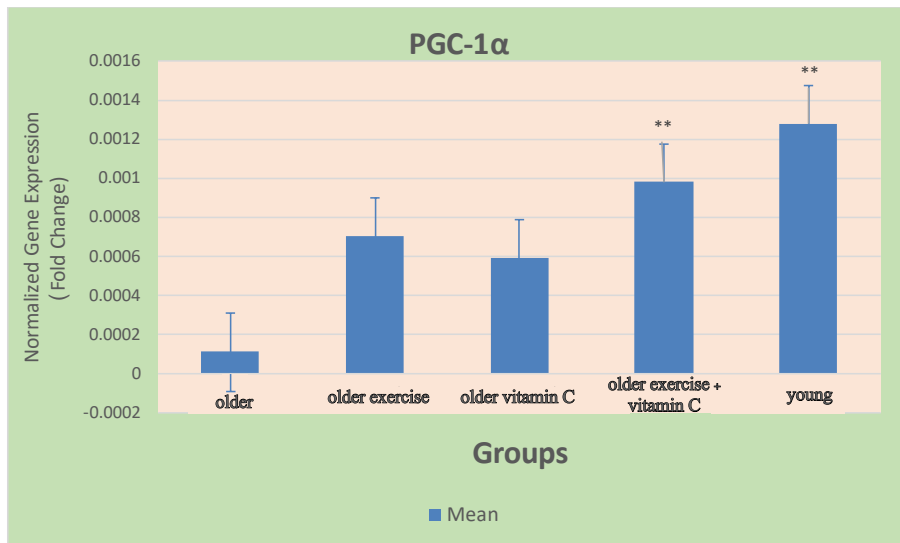


Figure 4. Expression of MFN1 in different study groups.

**Significant compared to the older control group (P<0.05)

etal muscle, which is in line with the increase in PGC-1 α [11]. Laboratory studies have shown that MFN1 expression is significantly reduced in muscle cells lacking PGC-1 α [12], while increased expression of PGC-1 α stimulates the expression of mRNA and MFN1 protein in cultured muscle cells [13]. Moreover, overexpression of PGC-1 α and exercise-induced mitochondrial biogenesis are sensitive to cellular redox. Inhibition of Reactive Oxygen Species reduces the expression of PGC-1 α and the expression of mitochondrial biogenesis genes controlled by PGC-1 α [14].

Resistance training along with vitamin C consumption in older rats reduces collagen deposition in liver tissue and increases PGC-1 α expression.

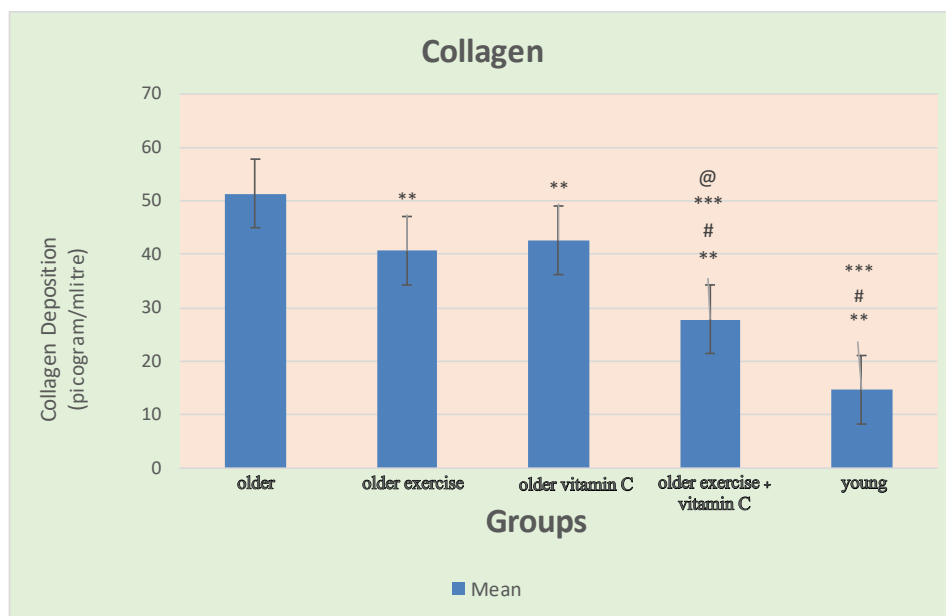


Figure 5. Collagen deposition in different study groups

Significant compared to the older control group (P<0.05); #Significant compared to the older + exercise group (P<0.05); *Significant compared to the older + vitamin C group (P<0.05); @Significant compared to the older+ exercise + vitamin C group (P<0.05).

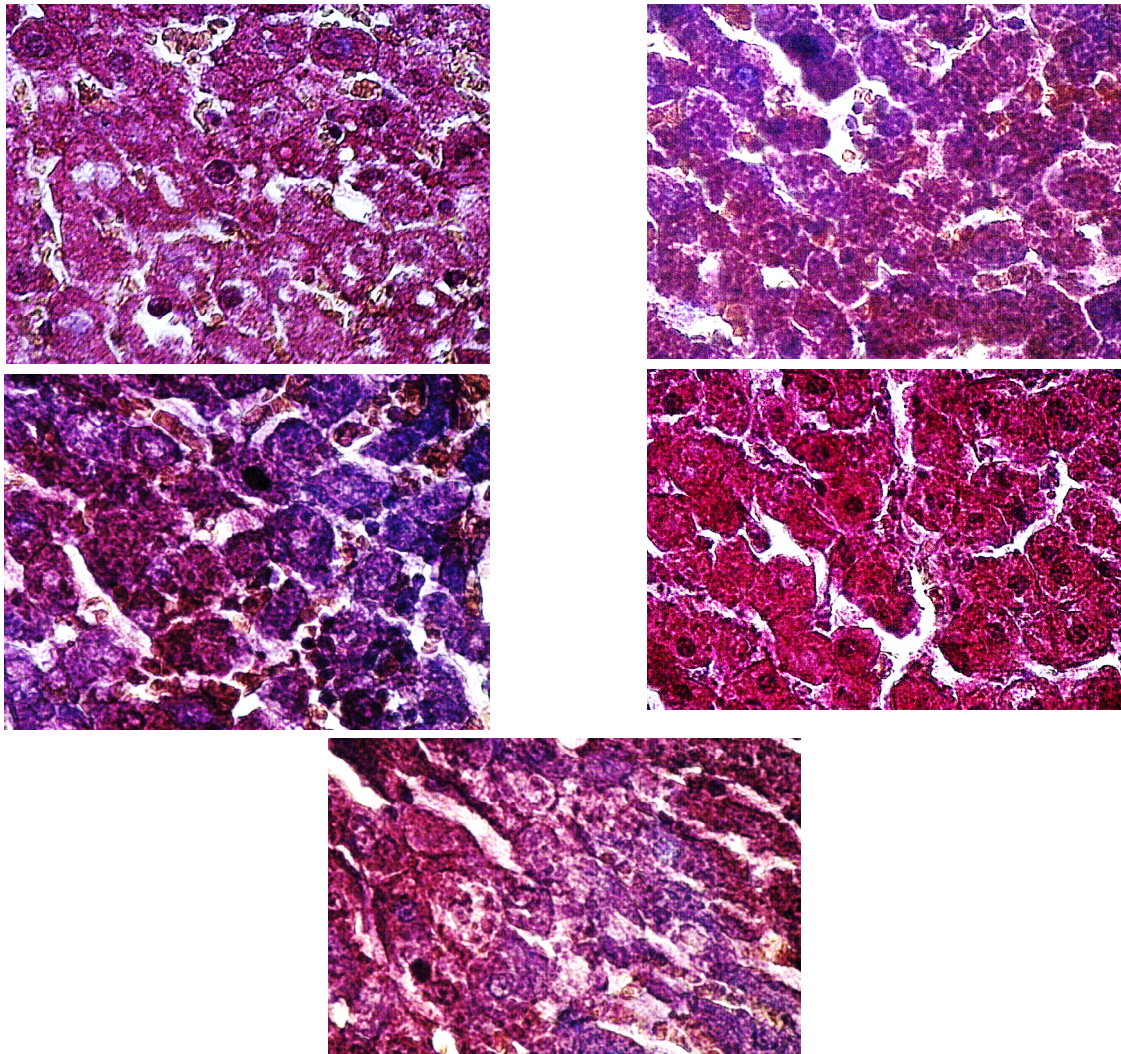


Figure 6. Collagen deposition in different study groups

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of Sport Sciences Research Institute of Iran (Code: IR.SSRI.REC.1399.775). All ethical principles are considered in this article. The participants were informed about the purpose of the research and its implementation stages. They were also assured about the confidentiality of their information and were free to leave the study whenever they wished, and if desired, the research results would be available to them.

Funding

The paper was extracted from PhD. Dissertation of the Mostafa Khodabandeh, Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Islamic Azad University, Central Tehran Branch.

Authors' contributions

Conceptualization, methodology, writing – review & editing: All authors; Investigation, writing – original draft, funding acquisition: Mostafa Khodabandeh, Maghsoud Peeri; Resources: Maghsoud Peeri, Hasan Matinhomae.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest

مقاله پژوهشی:

تأثیر تمرین مقاومتی به همراه ویتامین C لیپوزومال بر بیان PGC-1 α و MFN1 و رسوب کلانژن سلول‌های کبدی موش‌های صحرایی سالمند

مصطفی خداپنده^۱، مقصود پیری^{۱*}، محمدعلی آذربایجانی^۱، حسن متین‌همایی^۱

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

چکیده

هدف: افزایش سن با برخی تغییرات در ساختار و عملکرد کبد همراه است. افزایش رسوب کلانژن و نیز کاهش عملکرد میتوکندریایی از جمله این تغییرات محسوب می‌شود؛ بنابراین هدف از تحقیق حاضر، تأثیر تمرین ورزشی و مصرف ویتامین C بر MFN1، PGC-1 α و رسوب کلانژن موش‌های صحرایی سالمند بود.

روش‌ها: تحقیق حاضر از نوع تجربی با گروه کنترل بود. ۲۵ موش صحرایی نر (نژاد ویستار) با گروه سنی ۲۴ هفته‌ای (۲۸۰-۳۲۰ گرم) به صورت تصادفی در پنج گروه تقسیم شدند. گروه کنترل جوان، گروه سالمند+تمرین مقاومتی، گروه سالمند+ویتامین C لیپوزومال، گروه سالمند+تمرین مقاومتی+ویتامین C لیپوزومال و گروه کنترل دوران سالمندی. گروه‌های دریافت‌کننده ویتامین C لیپوزومال؛ هر گروه روزانه ویتامین C لیپوزومال به صورت گاوآز بر اساس کیلوگرم وزن بدن (صد میلی گرم / کیلوگرم / روز) تجویز شد. از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای بررسی تفاوت بین گروهی و از آزمون توکی برای مشخص کردن محل اختلاف گروه‌ها استفاده شد. تمامی بررسی‌ها در سطح ۰/۰۵ α انجام شد.

یافته‌ها: یافته‌های این تحقیق نشان داد که سالمندی باعث کاهش معنادار بیان PGC-1 α و MFN1 و افزایش رسوب کلانژن در بافت کبد موش‌های صحرایی سالمند شده است ($P=0/001$). در گروه تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C افزایش معنادار بیان PGC-1 α در مقایسه گروه کنترل مشاهده شد ($P=0/001$)، اما بر بیان MFN1 تغییر معناداری نداشت. همچنین در گروه تمرین مقاومتی در مقایسه گروه کنترل سالمند، گروه ویتامین C در مقایسه گروه کنترل سالمند و گروه تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C در مقایسه گروه کنترل سالمند کاهش رسوب کلانژن گزارش شد ($P=0/001$).

نتیجه‌گیری: تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C در موش‌های صحرایی سالمند باعث کاهش رسوب کلانژن در بافت کبد و نیز افزایش بیان PGC-1 α می‌شود.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۰ دی ۱۳۹۹
تاریخ پذیرش: ۱۰ اسفند ۱۳۹۹
تاریخ انتشار: ۱۲ فروردین ۱۴۰۰

کلیدواژه‌ها:

PGC-1 α ، MFN1،
تمرین مقاومتی،
C سالمندی، ویتامین

مقدمه

یکی از فرضیات اصلی که با تسریع در روند سالمندی همراه است، نقص در عملکرد میتوکندری است. طی این فرضیه با از بین رفتن میتوکندری، مقادیر و عملکرد آنزیم‌های زنجیره تنفسی میتوکندری کاهش و به دنبال آن مقادیر فشار اکسایشی^۱ در سلول افزایش می‌یابد.

این فرایند سبب تخریب سلولی و کاهش طول عمر به دنبال کاهش بیوزن میتوکندری می‌شود [۱]. با وجود این، افزایش

تنظیم‌کننده‌های مهم (PGC-1 α)^۲ میتوکندری از مسیرهای مختلف نقش مهمی در مهار ROS و بیوزن میتوکندری دارد [۲].

بیوزن میتوکندری فرایندی است که طی آن میتوکندری جدید در سلول تشکیل می‌شود. پیدایش حیات میتوکندری توسط تعداد زیادی سیگنال‌های مختلف در زمان تحریک سلولی یا در پاسخ به محرک‌های محیطی فعال می‌شود؛ بنابراین میتوکندری یک تنظیم‌کننده کلیدی از فعالیت متابولیک سلول و اندامکی مهم در تولید و تخریب رادیکال‌های آزاد است که بیوزن آن با محافظت از سلول و افزایش طول عمر همراه است.

2. Peroxisome proliferator

1. Species Oxygen Reactive (ROS)

* نویسنده مسئول:

دکتر مقصود پیری

نشانی: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، دانشکده تربیت بدنی، گروه فیزیولوژی ورزشی.

تلفن: ۲۲۴۸۱۶۴۹ (۲۱) ۰۹۸+

پست الکترونیکی: mpeeri@iauctb.ac.ir

در کبد چرب غیرالکلی در اثر هوازی اشاره کرده‌اند [۱۵].

از سوی دیگر، گزارش شده که مصرف ویتامین C، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد و در بسیاری از موارد، عملکرد فیزیولوژیکی را در انسان بالغ بهبود می‌بخشد. از دیگر فواید یادشده برای مصرف ویتامین C شامل افزایش حساسیت بارورفلکس [۱۶]، بهبود عملکرد قلبی عروقی [۱۷، ۱۸]، کاهش التهاب سیستمیک و کاهش نیاز به مایعات در شرایط صدمات حرارتی [۱۹]، مقاومت در برابر خستگی در سنین بالا [۲۰] و همچنین خاصیت ضدسرطانی [۲۱] است. مطالعات دیگری نیز نشان داده که ویتامین C در افزایش تولید کلانژن در افزایش تولید کلانژن مؤثر است [۲۲].

در هر حال، کاهش بیوزن میتوکندری یکی از عوامل اصلی در افزایش روند پیری و آسیب‌های ناشی از آن بر بافت‌های بدنی، به‌ویژه بافت کبدی است، که از طریق مختلفی مانند سازگاری با تمرینات ورزشی و مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توان با آنان مقابله کرد.

مطالعات محدودی به بررسی نقش ویتامین C، به‌ویژه فرم لیپوزومال آن با تمرینات ورزشی پرداخته‌اند. از آنجا که تمرین ورزشی باعث بهبود بیوزن میتوکندریایی و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی می‌شود و همچنین تأثیرات ویتامین C، به‌ویژه فرم لیپوزومال آن بر بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی مورد تأیید قرار گرفته است؛ بنابراین هدف از پژوهش حاضر، بررسی تأثیر تمرین ورزشی و مصرف ویتامین C بر PGC-1 α ، MFN1 و رسوب کلانژن موش‌های صحرایی سالمند است.

مواد و روش‌ها

پس از انتقال موش‌ها به محیط آزمایشگاه و سازگاری با محیط جدید به مدت یک هفته، به صورت گروه‌های سه تایی در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف در محیطی با دمای 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۵ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲:۱۲ ساعته نگهداری شدند.

در طی پژوهش، غذای استاندارد پلت و آب به صورت آزاد در اختیار قرار گرفت. در این پژوهش، ۲۵ موش صحرایی نر (نژاد ویستار) با گروه سنی ۲۴ هفته‌ای (۲۸۰-۳۲۰ گرم) به صورت تصادفی (داشتن شانس برابر برای قرار گرفتن هر موش در هر گروه) در پنج گروه پنج تایی در هر رده سنی به ترتیب زیر تقسیم شده و مورد مطالعه قرار گرفتند:

(۱) گروه «کنترل جوان» شامل پنج موش صحرایی جوان ۶-۸ هفته‌ای ۲۲۰ تا ۲۵۰ گرمی

(۲) گروه «سالمند+تمرین مقاومتی» شامل پنج موش صحرایی سالمند و تمرین بدنی

PGC-1 α یکی از مهم‌ترین کواکتیوهورهای رونویسی است که به طور مثبتی بیان ژن‌های مرتبط با سازگاری‌های متابولیکی و میتوکندریایی را تنظیم می‌کند و در نتیجه بر عملکرد میتوکندری، ظرفیت تولید ATP و نیز تولید ROS تأثیر می‌گذارد [۳]. سالمندی می‌تواند بر پویایی (دینامیک) میتوکندری تأثیر داشته باشد [۴].

پویایی میتوکندریایی شامل فرایند شکاف و هم‌جوشی است که مهم‌ترین پروتئین‌های هم‌جوشی MFN1 هستند [۵]. کاهش پروتئین‌های هم‌جوشی در افراد سالمند موجب اختلال در عملکرد میتوکندری، از دست دادن پتانسیل غشا، کاهش اکسیژن و افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن می‌شود [۶].

عدم تعادل در پروتئین‌های هم‌جوشی MFN1 شکافت، باعث به هم‌ریختگی ساختاری میتوکندری، اختلالات متابولیسمی تجزیه میتوکندری‌ها، آپوپتوز و حتی مرگ سلولی می‌شود [۵]. اختلال در عملکرد میتوکندری ممکن است نه تنها باعث تجمع چربی شود، بلکه ROS و سایتوکاین‌های افزایش دهد [۴].

علاوه بر این، افزایش سن با افزایش رسوب کلانژن نیز همراه است [۷، ۸]. رسوب کلانژن می‌تواند اولین تظاهر روندی باشد که سرانجام به سیرز منجر شود. برخی مطالعات نشان داده که کاهش MFN1 به افزایش رسوب کلانژن منجر می‌شود [۹].

مطالعات نشان داده که بهبود سبک زندگی، افزایش تحرک بدنی و همچنین استفاده از مکمل‌های غذایی می‌تواند سلامت میتوکندری را تضمین کند. انجام تمرینات ورزشی قادر به افزایش بیوزن میتوکندری است و تمرینات مختلف به صورت متفاوتی بر میتوکندری تأثیرگذار باشند [۱۰].

انجام تمرینات ورزشی با افزایش مقادیر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی نظیر کاتالاز در بهبود عملکرد میتوکندریایی مؤثر است [۱۱]. با وجود این، در تحقیقات مختلف بیان شده است که تمرینات مختلف، تأثیرات متفاوتی بر جای می‌گذارند. در طی ورزش شدید، مصرف اکسیژن در بدن حدود ۱۳-۱ برابر افزایش می‌یابد، به همین دلیل با افزایش تولید رادیکال آزاد به علت افزایش مصرف اکسیژن، ممکن است ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانتی^۳ بدن تضعیف شود [۱۲].

بنابراین ورزش حاد و شدید منجر به افزایش ROS می‌شود، اما سازگاری با آن (اثر مزمن ورزش) از طریق افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانتی منجر به کاهش ROS خواهد شد [۱۲].

یکی از پاسخ‌هایی که بدن به کاهش ROS می‌دهد، افزایش بیوزن میتوکندری است [۱۳]. همچنین برخی مطالعات نشان داده که ورزش تمرین مقاومتی باعث رسوب کلانژن در قلب می‌شود [۱۴]. تحقیقات دیگری به کاهش رسوب کلانژن کبدی

3. Capacity Defense Antioxidant

جدول ۱. توالی پرایمرها

توالی پرایمر	متغیرها
pGC1 R	TCT CTG TGG GTT TGG TGT GA
pGC1 F	TCA GCG GTC TTA GCA CCT A
Mfn1 R	ATC GGA TCT TTT TTG TTT CAG C
Mfn1 F	CTC CTG TAA TCT TGC CTG



پس از بیهوشی، خون‌گیری و سپس کشته شدند سپس سرم خون جداسازی و در نهایت بافت مغزی برای انجام تست‌های پاتولوژیکی و بررسی بیان آنزیم و ژن استفاده شد.

جهت بررسی میزان فیبروز بافت کبد، ابتدا نمونه بافت کبد در محلول ثابت‌کننده تثبیت شد. در این مرحله بعد از مرگ موجود زنده، فعالیت آنزیم‌های درون سلولی باعث فاسد شدن و تخریب ساختمان سلولی و بافتی می‌شود؛ بنابراین برای جلوگیری از تغییرات پس از مرگ، نمونه بافتی جداشده از بدن بایستی بلافاصله داخل محلول‌های ثابت‌کننده قرار گیرد. محلول‌های ثابت‌کننده ضمن پیوند با پروتئین‌ها، باعث غیرفعال شدن آنزیم‌ها شده و از انهدام ساختمان سلول‌ها و بافت‌ها جلوگیری می‌کند.

سپس به ترتیب مراحل آگیری با الکل، شفاف‌سازی با گزلیل، آغستگی با پارافین، قالب‌گیری و سپس برش‌گیری انجام می‌شود. به منظور آگیری بافت، نمونه را به ترتیب در الکل ۵۰ درصد، ۷۰ درصد، ۹۰ درصد و مطلق قرار داده شد. سپس نمونه، داخل محلولی به نام گزلیل قرار داده شد که آن نیز جایگزین الکل می‌شود.

۳) گروه «سالمند+ویتامین C لیپوزومال» شامل پنج موش صحرایی سالمند و ویتامین C لیپوزومال

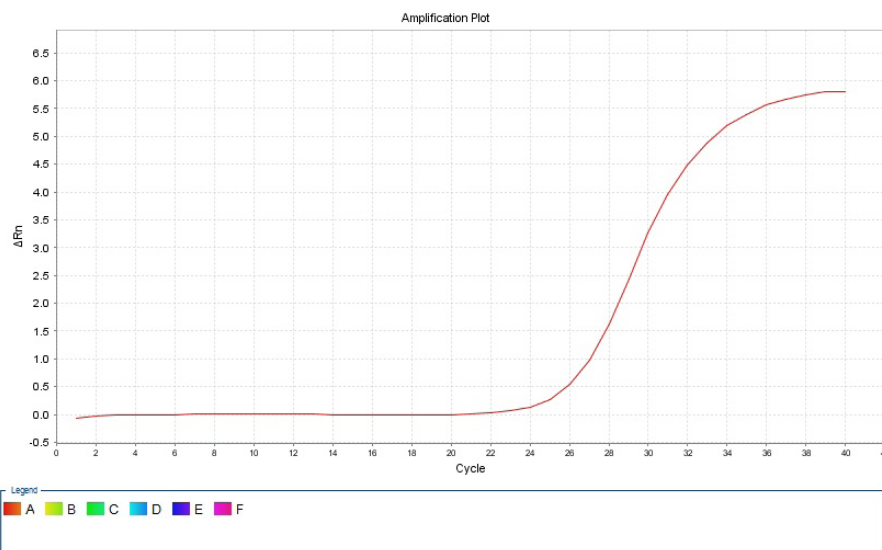
۴) گروه «سالمند+تمرین مقاومتی+ویتامین C لیپوزومال» شامل پنج موش صحرایی سالمند+تمرین مقاومتی+ویتامین C لیپوزومال

۵) گروه «کنترل دوران سالمندی» شامل پنج موش صحرایی سالم سن ۲۴ هفته‌ای

در گروه تمرین مقاومتی به مدت سه روز در هفته، هر روز بیست دقیقه تمرین مقاومتی با نردبان و وزنه، به مدت هشت هفته تمرین داده شد [۲۳]. پس از پایان مدت زمان تمرین جهت بررسی‌های بعدی در هر گروه بررسی شد.

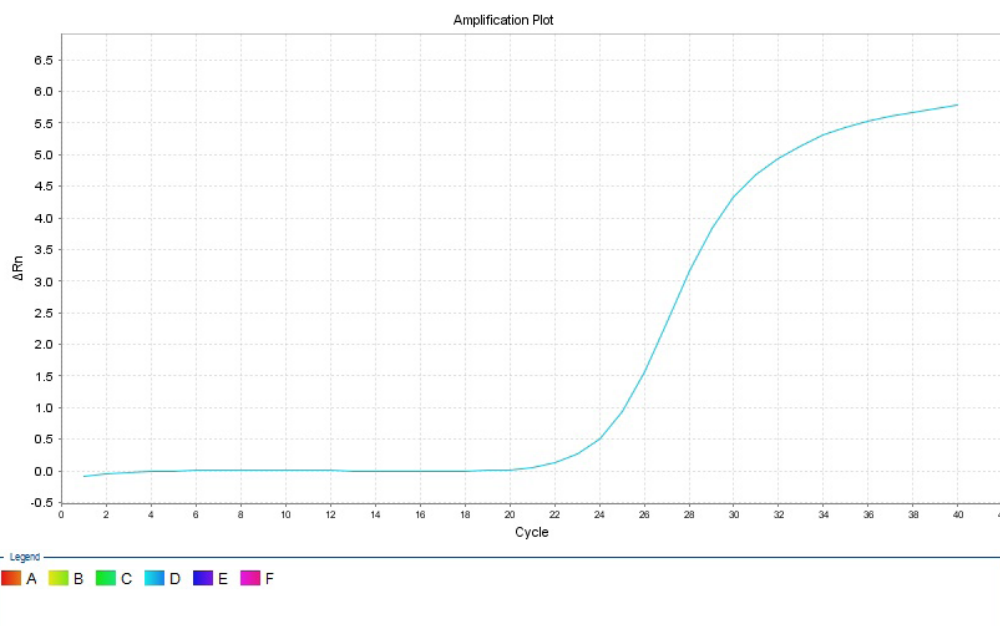
در گروه‌های دریافت‌کننده ویتامین C لیپوزومال، در هر گروه روزانه ویتامین C لیپوزومال (Dr. Mercola) به صورت گاوژ بر اساس کیلوگرم وزن بدن (صد میلی‌گرم / کیلوگرم / روز) تجویز شد [۲۴].

در هر گروه، وزن در ابتدا و انتهای مطالعه بررسی شد. موش‌ها



تصویر ۱. منحنی تصاعدی PGC-1α





تصویر ۲. منحنی تصاعدی MNF

شماره ۱ و ۲).

پروتکل تمرین مقاومتی

تمرین قدرت مستلزم این بود که موش‌ها از نردبان یک متری با شبکه دو سانتی‌متر تمایل به ۸۵، با برخی تغییرات طبق شفر و همکاران صعود کردند [۲۶، ۲۵]. موش‌ها به مدت یک هفته با تمرین داده شده آشنا شدند. سپس، تمرین مقاومت شروع شد. برای این پروتکل، سیلندرهاى حاوی وزنه با نوار فوم به پایه دم موش وصل شده بودند.

سیلندرها با پیچیدن قسمت بالایی دم (۲-۳ سانتی‌متر از انتهای خارجی) با Velcro در بالای نوار فوم به دم بسته شدند. سپس، وزنه‌های اولیه (۲۵ درصد از وزن بدن) وارد سیلندرها شدند. موش‌ها سپس در پایه دستگاه کوهنوردی قرار گرفته و به صورت دستی برای بالا رفتن از نردبان تحریک شدند. وزن متصل به دم به تدریج طی هشت هفته تمرین (هفته‌های یک و دو، ۵۰ درصد، هفته‌های سه و چهار، ۵۰ درصد، هفته‌های پنج و شش، ۷۵ درصد، هفته هفت و هشت به ۱۰۰ درصد از وزن کل افزایش یافته است).

تمرینات سه تا پنج ست بین ۸-۱۲ تکرار، با استراحت یک دقیقه بین تکرارها و استراحت دو دقیقه‌ای بین ست‌ها، به مدت سه یا چهار روز در هفته انجام شد. هر جلسه ۴۰-۵۰ دقیقه، با فاصله ۴۸ ساعت بین جلسات انجام شد. پس از رسیدن به بالای نردبان، به موش‌ها اجازه داده شد تا در منطقه استراحت ریکواری کنند. این روش تا زمانی که موش‌ها سه مجموعه تمرین را تمام کردند یا آنها نتوانستند طول کل نردبان را صعود کنند، تکرار

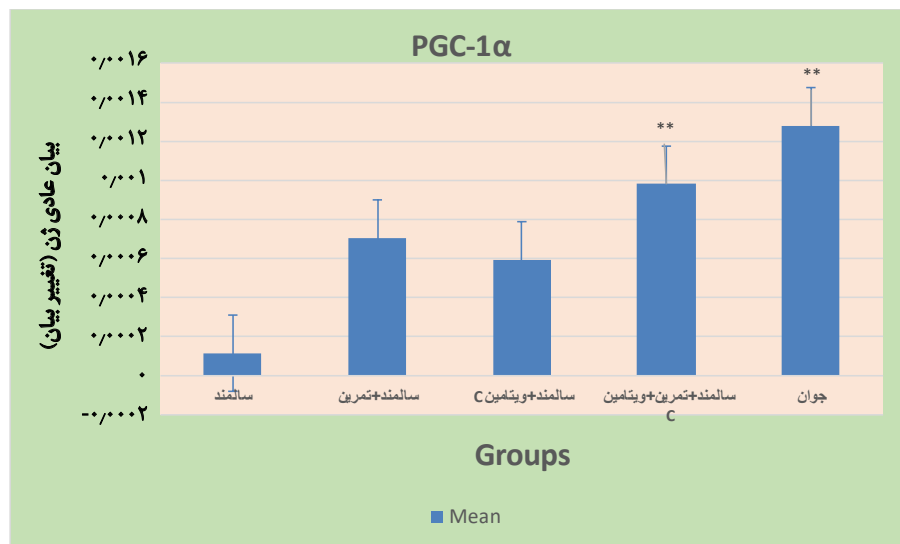
در مرحله آغستگی، نمونه را در داخل پارافین مذاب قرار داده تا داخل بافت نفوذ کند. نمونه آغشته‌شده با پارافین در این مرحله، داخل قالب پر از پارافین مذاب قرار می‌گیرد. ضمن انجماد پارافین، نمونه نیز داخل آن باقی‌مانده و آماده مقطع‌گیری می‌شود. نمونه همراه با قالب پارافین توسط دستگاهی به نام میکروتوم به ضخامت پنج تا ده میکرون برش داده می‌شود.

همچنین به منظور بررسی سطح فیبروز بافتی از رنگ‌آمیزی تری کروم ماسون استفاده می‌شود. درصد فیبروز بافتی در هر گروه به لحاظ آماری مقایسه می‌شود.

به منظور بررسی بیان ژن‌های PGC-1 α و MFN1 در بافت عضله، از روش qPCR استفاده شد. در این بررسی، از ژن رفرنس Gapdh به عنوان ژن کنترل استفاده شد و بیان سایر ژن‌ها با آن مقایسه شد. به منظور انجام این تکنیک ابتدا طراحی پرایمر انجام شد و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج شده و به cDNA تبدیل شد. سپس cDNA به روش PCR تکثیر شده و از نظر بیان ژن‌های یادشده بررسی شد.

استخراج RNA به روش دستی با استفاده از ماده ترايزول تهیه‌شده از شرکت کيازيست و طبق پروتکل استاندارد موجود برای روش ترايزول انجام شد. سنتز cDNAها با استفاده از کيت سنتز cDNA پارس توس مشهد انجام شد.

شماره کاتالوگ یا Cat no.: A101161. همچنین طراحی پرایمرها با برنامه Generunner نسخه ۶/۵ انجام شد. علاوه بر این روش، PCR با استفاده از کیت BioFACT کره انجام شد: X2, *neerG RBYS gnidulcni* *xiM retsaM RCP emiT-laeR*, *(XOR hgiH)*. *h04-583QD*. *on tac*. (جدول شماره ۱، تصاویر



تصویر ۳. بیان PGC-1α در گروه‌های مختلف



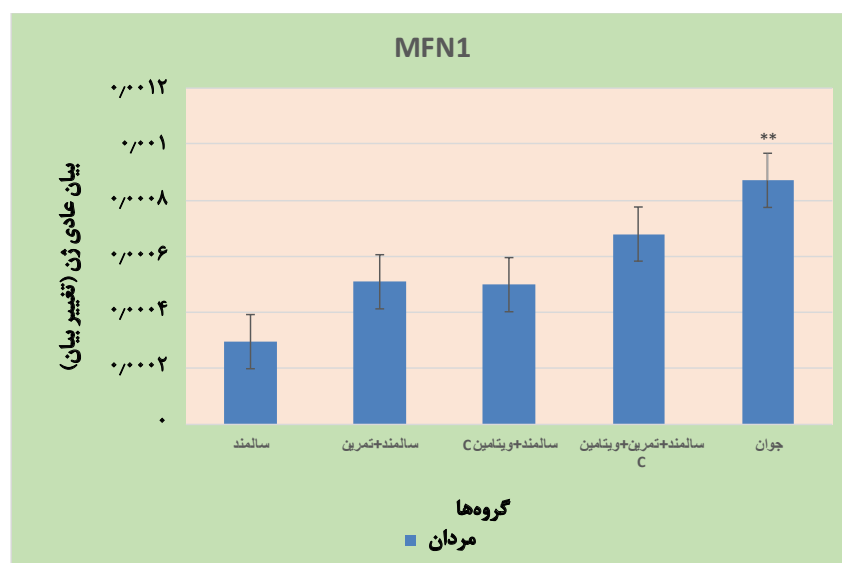
$P \leq 0.05$ *** مقایسه با گروه سالمند. بین گروه موش‌های صحرایی سالمند و گروه جوان تفاوت معناداری وجود داشت ($P=0.001$). بین گروه سالمند با گروه سالمند تمرین همراه با مصرف ویتامین C تفاوت معناداری مشاهده شد ($P=0.001$).

شود [۲۵].
پودر آلن دوپتاسی را در آن ریخته و مجدداً روی اجاق گذاشته، به هم زدیم تا کاملاً حل شود.

روش هیستوشیمیایی برای بررسی کلاژن

پودر هماتوکسیلین را در پنجاه سانتی‌متر مکعب الکل اتیلیک ۹۶ درجه حل کرده و دمای محلول آلن دوپتاس و آب را به حدود ۸۵ درجه می‌رسانیم، سپس محلول هماتوکسیلین را روی آن می‌ریزیم و به هم زده و بعد از اضافه کردن پودر اکسید مرکوریک ظرف را زیر شیر آب سرد قرار داده و ضمن به هم زدن به وسیله میله شیشه‌ای سریع سرد می‌کنیم، سپس ده سانتی‌متر مکعب اسید استیک گلاسیال اضافه کرده، ۲۴ ساعت می‌گذاریم و بعد

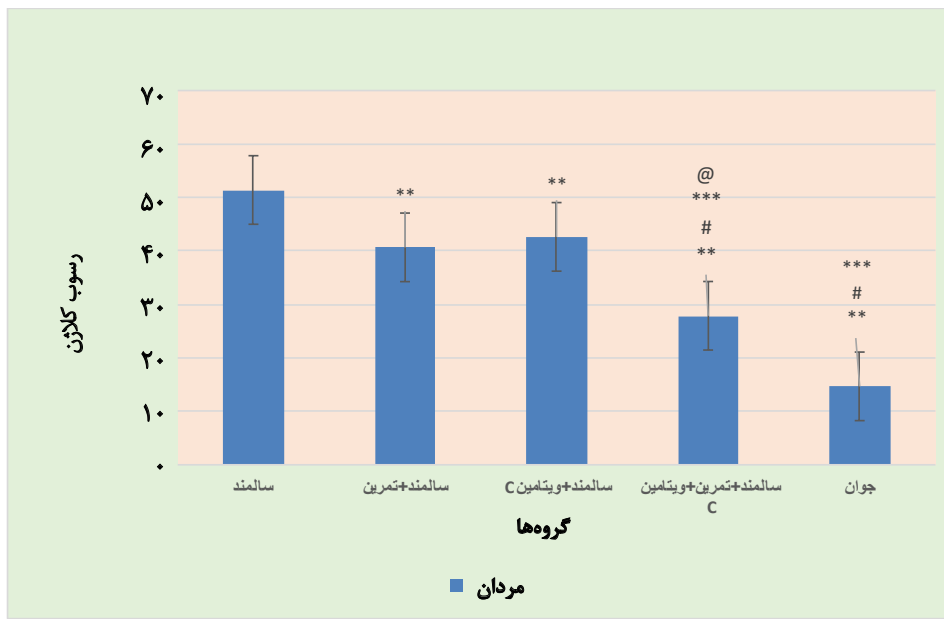
در این روش از رنگ هماتوکسیلین که از مغز چوب درخت بقم (لاگ وود) به دست می‌آید و با روش مخصوص که در ذیل آمد به صورت محلول ساخته می‌شود و هسته را رنگ می‌کند و آئوزین که قسمت‌های دیگر بافت کبد را رنگ می‌کند، استفاده می‌شود. هزار سانتی‌متر مکعب آب مقطر را در ارلن ریخته، روی اجاق گذاشتیم تا به جوش آید، سپس از روی اجاق برداشته به آرامی



تصویر ۴. بیان MFN1 در گروه‌های مختلف



$P \leq 0.05$ *** مقایسه با گروه سالمند. بین گروه موش‌های صحرایی جوان با گروه سالمند تفاوت معناداری وجود داشت ($P=0.001$).



تصویر ۵. رسوب کلاژن در گروه‌های مختلف

($P=0/001$)=*** مقایسه با گروه سالمند، ($P=0/001$)=# مقایسه با گروه سالمند+ورزش، ($P=0/001$)=*** مقایسه با گروه سالمند+ویتامین، ($P=0/001$)=@ مقایسه با گروه سالمند+ویتامین+ورزش

MFN1 در مقایسه با گروه سالمند برخوردار بود ($P=0/001$).

از آن قابل مصرف است. ضمناً نگهداری آن در شیشه‌های تیره مناسب است.

بین گروه سالمند با گروه سالمند همراه با تمرین مقاومتی ($P=0/71$)، بین گروه سالمند با گروه سالمند همراه با ویتامین C لیپوزومال ($P=0/82$)، بین گروه سالمند با گروه سالمند همراه با تمرین مقاومتی و ویتامین C لیپوزومال ($P=0/13$) تفاوت معناداری از نظر MFN1 مشاهده نشد.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق، برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. بعد از طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه برای بررسی تفاوت بین گروهی و از آزمون تعقیبی توکی برای مشخص کردن محل اختلاف گروه‌ها استفاده شد. تمامی بررسی‌ها با استفاده نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ و در سطح $\alpha \leq 0/05$ انجام شد.

در مورد رسوب کلاژن نیز نتایج آزمون آنوا نشان داد که بین گروه‌ها تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/001$). از طریق آزمون تعقیبی مشخص شد که بین گروه‌های سالمند همراه با تمرین، سالمند همراه با ویتامین، سالمند همراه با ویتامین و تمرین و جوان با گروه سالمند تفاوت معناداری وجود داشت ($P=0/001$) (تصویر شماره ۳).

یافته‌ها

یافته‌های این تحقیق از طریق آزمون آنوا نشان داد که در بین گروه‌ها از نظر بیان PGC-1 α تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/001$). نتایج آزمون تعقیبی نیز نشان داد که بین گروه موش‌های صحرائی سالمند و گروه جوان تفاوت معناداری وجود دارد و مقدار PGC-1 α در گروه جوان بیشتر است ($P=0/001$).

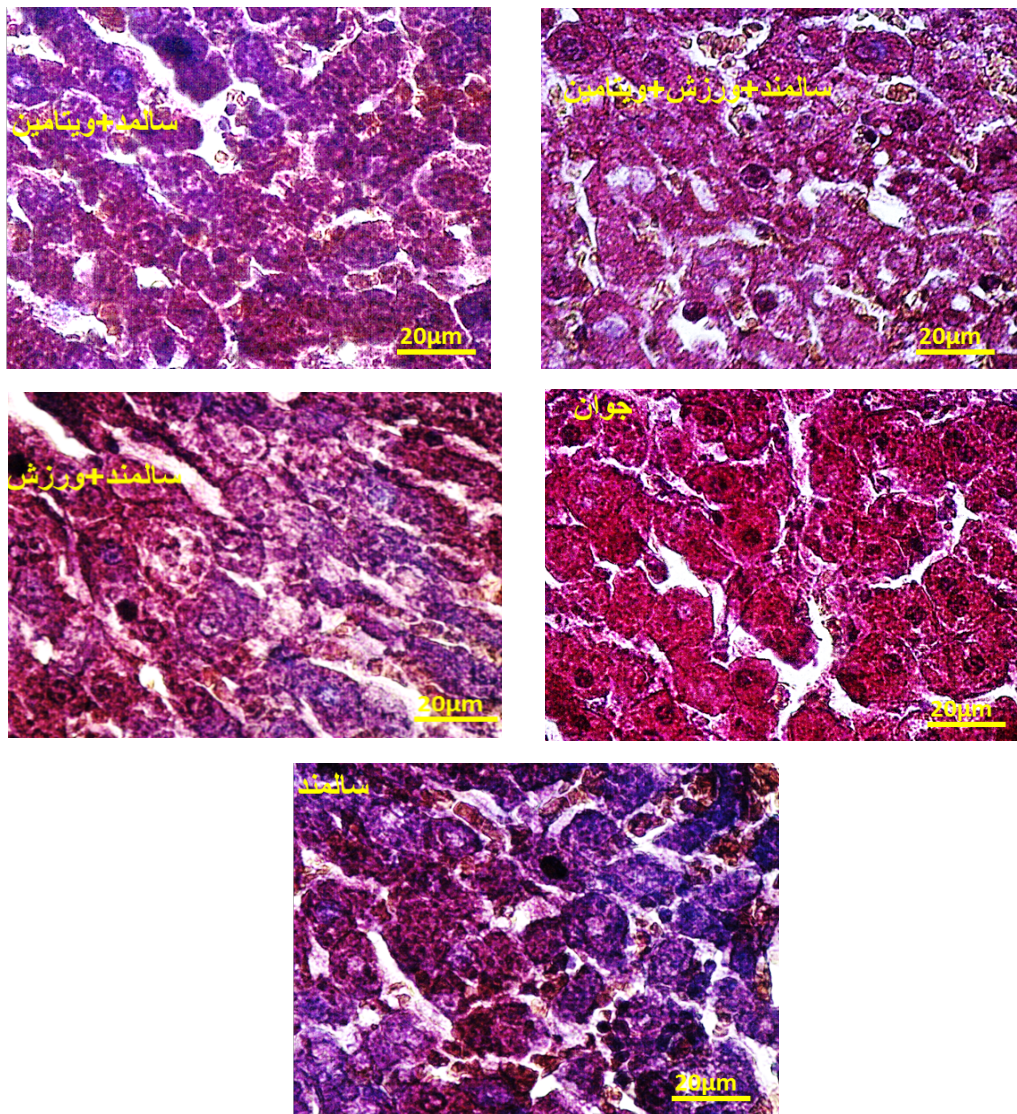
تفاوت بین گروه سالمند همراه با ویتامین و تمرین و گروه جوان با گروه سالمند همراه با تمرین معنادار بود ($P=0/001$). تفاوت بین سالمند همراه با ویتامین و تمرین و گروه جوان با گروه سالمند همراه با ویتامین نیز معنادار بود ($P=0/001$). تفاوت بین گروه سالمند همراه با ویتامین و تمرین و جوان هم معنادار بود ($P=0/001$) (تصاویر شماره ۴، ۵ و ۶).

بحث

همچنین بین گروه سالمند با گروه سالمند تمرین همراه با مصرف ویتامین C نیز تفاوت معناداری مشاهده شد و این گروه در مقایسه با گروه سالمند از مقدار بیشتر PGC-1 α برخوردار بود ($P=0/001$). بین سایر گروه‌ها تفاوت معناداری مشاهده نشد.

تحقیق حاضر با هدف اثر بررسی تأثیر تمرین ورزشی و مصرف ویتامین C بر PGC-1 α و MFN1 موش‌های صحرائی سالمند انجام شد. نتایج نشان داد که سالمندی باعث کاهش معنادار

همچنین نتایج آنوا نشان داد که بین گروه‌ها از نظر MFN1 تفاوت معناداری وجود دارد ($P=0/001$). به نحوی که آزمون تعقیبی نشان داد که گروه موش‌های صحرائی جوان از مقدار بیشتر



تصویر ۶. رسوب کلانن



و همکاران گزارش کردند که تمرین هوازی به همراه مصرف روزراترول باعث افزایش MFn1 در میوسیت‌های قلب در مدل حیوانی کبد چرب غیرالکلی می‌شود [۲۷].

دیگر مطالعات نیز نشان داد که ورزش تمرین مقاومتی باعث رسوب کلانن در قلب می‌شود [۱۴]. کاهش رسوب کلانن کبدی در کبد چرب غیرالکلی در اثر هوازی نیز گزارش شده است [۱۵].

تمرین مقاومتی و مصرف ویتامین C از طریق مختلف، مانند کاهش فشار اکسایشی و کاهش عوامل التهابی همچون IL-6 و TNF- α می‌تواند بر کاهش رسوب کلانن مؤثر باشد [۱۴، ۱۵].

از سوی دیگر، نقش PGC-1 α نیز حائز اهمیت است. ونز و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که افزایش PGC-1 α به کاهش رسوب کلانن عضلانی و کاهش فیبروزیس منجر می‌شود [۲۸].

PGC-1 α و MFn1 می‌شود. تمرین مقاومتی به همراه و مصرف ویتامین C باعث افزایش معنادار PGC-1 α شد، اما MFn1 افزایش معناداری نیافت.

همچنین نتایج نشان داد که تمرین مقاومتی و مصرف ویتامین C به تنهایی تأثیر معناداری بر PGC-1 α و MFn1 در بافت کبد موش‌های صحرایی سالمند ندارد. همچنین نتایج این تحقیق نشان داد که انجام تمرین مقاومتی و مصرف ویتامین C به تنهایی می‌تواند بر کاهش رسوب کلانن در موش‌های صحرایی سالمند مؤثر باشد، اما اثر ترکیبی از تمرین مقاومتی و مصرف ویتامین C به نتایج بهتری منجر شد.

در همین راستا، دمیرچی و همکاران نشان دادند که تمرین تناوبی باعث افزایش معنادار PGC-1 α و MFn1 در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مبتلا به انفارکتوس میوکارد می‌شود. دلروز

مؤثر باشد که در این تحقیق بررسی نشده است. به عبارت دیگر، افزایش PGC-1 α لزوماً به معنای افزایش MFN1 نیست.

چنانچه فینگ و همکاران [۳۶] و واکلزما و همکاران [۳۷] بیان کردند که فعالیت ورزشی طولانی مدت باعث کاهش مقدار MFN2 می‌شود. احتمالاً تفاوت در نوع آزمودنی‌ها، شدت، مدت و نوع بافت تشریح‌شده از دلایل متفاوت نتایج باشد.

همچنین، بیش بیان PGC-1 α و مسیرهای بیوژنز میتوکندری ناشی از فعالیت ورزشی حساس به ردوکس سلولی هستند، به طوری که مهار ROS بیان PGC-1 α و بیان ژن‌های بیوژنز میتوکندری کنترل‌شده با PGC-1 α عضله اسکلتی را کاهش می‌دهد [۳۸].

نتیجه‌گیری

در نهایت می‌توان نتیجه گرفت که تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C در موش‌های صحرایی سالمند باعث کاهش رسوب کلژن در بافت کبد و نیز افزایش بیان PGC-1 α می‌شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

کمیته اخلاق پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی این مقاله را تأیید کرده است (کد اخلاق: IR.SSRI.REC.1399.775). اصول اخلاقی تماماً در این مقاله رعایت شده است. شرکت کنندگان اجازه داشتند هر زمان که مایل بودند از پژوهش خارج شوند. همچنین همه شرکت کنندگان در جریان روند پژوهش بودند. اطلاعات آن‌ها محرمانه نگه داشته شد.

حامی مالی

این مقاله مستخرج از رساله دکتری نویسنده اول در دانشکده تربیت بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز می‌باشد.

مشارکت‌نویسندگان

مفهوم‌پردازی، روش‌شناسی، نگارش بررسی و ویرایش: همه نویسندگان. تحقیق، نگارش-پیش‌نویس اصلی، حمایت مالی: مصطفی خدابنده، و مقصود پیری؛ منابع: مقصود پیری و حسن متین‌همایی.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافع ندارند.

از آنجا که تمرین مقاومتی به همراه مصرف ویتامین C باعث افزایش PGC-1 α شد، این امکان وجود دارد که از این طریق، باعث کاهش رسوب کلسیم شده باشد. از سوی دیگر PGC-1 α موجب بهبود عملکرد میتوکندری و بیوژنز می‌شود. تنظیم PGC-1 α در سطح پروتئین و mRNA در پاسخ به تمرین از طریق تنوع گسترده‌ای از سیگنال‌های محیطی و آبشارهای سیگنالی درون سلولی مانند AMPK، cAMP، sirt1 و انجام می‌گیرد [۲۹].

PGC-1 α به عنوان هماهنگ‌کننده فعالیت ژن‌های درگیر در بیوژنز میتوکندریایی عضله اسکلتی هنگام تمرین معرفی شده [۳۰] و نشان داده شده است که PGC-1 α سبب افزایش فعالیت ژن‌های کدکننده آنزیم‌های مسیر بتا اکسیداسیون اسید چرب از طریق فعال‌کننده کمکی فاکتور رونویسی PPAR α می‌شود. فعالیت پروتئین کیناز فعال‌شده توسط AMP (AMPK) بیان PGC-1 α را افزایش می‌دهد و افزایش فعالیت NRF-1 و بیوژنز میتوکندریایی را در پی دارد [۳۱].

مطالعات اندکی در زمینه آثار تمرینات ورزشی بر داینامیک میتوکندری وجود دارد و مکانیسم دقیق کنترل بازسازی میتوکندری به وضوح مشخص نیست. به نظر می‌رسد گونه‌های اکسیژن فعال نقش تنظیم‌کنندگی مهمی در این فرایند داشته باشند. ROS میتوکندریایی ناشی از فعالیت ورزشی می‌تواند به تغییر سریع در بیان پروتئین‌های هم‌جوشی و شکافت میتوکندریایی منجر شود [۳۲].

مطالعات انجام‌شده نشان داده که PGC-1 α در سازگاری و پاسخ به فعالیت ورزشی به عنوان یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌ها نقش دارد. تنظیم داینامیک میتوکندری تحت تأثیر تنظیم‌کننده‌های متابولیسمی درون سلولی است که PGC-1 α یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های متابولیسم انرژی و نیز بیوژنز میتوکندری است که در بازسازی میتوکندریایی از طریق تأثیر بر هم‌جوشی و شکافت نقش دارد.

در همین راستا برخی مطالعات نشان داده که فعالیت ورزشی حاد منجر به افزایش بیان mRNA و سطوح پروتئینی MFN1 در عضله اسکلتی می‌شود که هم‌راستا با افزایش PGC-1 α است [۳۳].

مطالعات آزمایشگاهی نشان داده که بیان MFN1 به طور قابل توجهی در سلول‌های عضلانی فاقد PGC-1 α کاهش می‌یابد [۳۴]، در حالی که افزایش بیان PGC-1 α منجر به تحریک بیان mRNA و پروتئین MFN1 در سلول‌های عضلانی کشت‌شده می‌شود [۳۵].

هرچند در تحقیق حاضر افزایش PGC-1 α در اثر ورزش و مصرف ویتامین C، تأثیر معناداری بر MFN1 نداشت، این احتمال وجود دارد که تغییرات MFN1 در بافت‌های مختلف متفاوت باشد و یا عوامل دیگری به غیر از PGC-1 α بر سطوح MFN1

References

- [1] Sonjak V, Jacob KJ, Spendiff S, Vuda M, Perez A, Miguez K, et al. Reduced mitochondrial content, elevated reactive oxygen species, and modulation by denervation in skeletal muscle of prefrail or frail elderly women. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. 2019; 74(12):1887-95. [DOI:10.1093/gerona/glz066] [PMID]
- [2] Prastowo S, Amin A, Rings F, Held E, Wondim DS, Gad A, et al. Fateful triad of reactive oxygen species, mitochondrial dysfunction and lipid accumulation is associated with expression outline of the AMP-activated protein kinase pathway in bovine blastocysts. *Reproduction, Fertility and Development*. 2017; 29(5):890-905. [DOI:10.1071/RD15319] [PMID]
- [3] Finck BN, Kelly DP. Peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 (PGC-1) regulatory cascade in cardiac physiology and disease. *Circulation*. 2007; 115(19):2540-8. [DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.670588] [PMID]
- [4] Sebastián D, Palacín M, Zorzano A. Mitochondrial dynamics: Coupling mitochondrial fitness with healthy aging. *Trends in Molecular Medicine*. 2017; 23(3):201-15. [DOI:10.1016/j.molmed.2017.01.003] [PMID]
- [5] Zhang Z, Li TE, Chen M, Xu D, Zhu Y, Hu BY, et al. MFN1-dependent alteration of mitochondrial dynamics drives hepatocellular carcinoma metastasis by glucose metabolic reprogramming. *British Journal of Cancer*. 2020; 122(2):209-20. [DOI:10.1038/s41416-019-0658-4] [PMID] [PMCID]
- [6] Haas RH. Mitochondrial dysfunction in aging and diseases of aging. *Biology*. 2019; 8(2):48. [DOI:10.3390/biology8020048] [PMID] [PMCID]
- [7] Finkel T. Mitochondria, metabolism and aging. *The FASEB Journal*. 2019; 33(51):342. [DOI:10.3390/biology8020048]
- [8] Ohno T, Hirano S, Rousseau B. Age-associated changes in the expression and deposition of vocal fold collagen and hyaluronan. *The Annals of Otology, Rhinology, and Laryngology*. 2009; 118(10):735-41. [DOI:10.1177/000348940911801009] [PMID] [PMCID]
- [9] Chung KP, Hsu CL, Fan LC, Huang Z, Bhatia D, Chen YJ, et al. Mitofusins regulate lipid metabolism to mediate the development of lung fibrosis. *Nature Communications*. 2019; 10(1):3390. [DOI:10.1038/s41467-019-11327-1] [PMID] [PMCID]
- [10] Islam H, Hood DA, Gurd BJ. Looking beyond PGC-1 α : Emerging regulators of exercise-induced skeletal muscle mitochondrial biogenesis and their activation by dietary compounds. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2020; 45(1):11-23. [DOI:10.1139/apnm-2019-0069] [PMID]
- [11] Fiuza-Luces C, Valenzuela PL, Laine-Menéndez S, Fernández-de la Torre M, Bermejo-Gómez V, Rufián-Vázquez L, et al. Physical exercise and mitochondrial disease: Insights from a mouse model. *Frontiers in Neurology*. 2019; 10:790. [DOI:10.3389/fneur.2019.00790] [PMID] [PMCID]
- [12] Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, oxidative stress and physical exercise. *Journal of Sports Science & Medicine*. 2002; 1(1):1-14. [PMID] [PMCID]
- [13] Holloszy JO, Booth FW. Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. *Annual Review of Physiology*. 1976; 38:273-91. [DOI:10.1146/annurev.ph.38.030176.001421] [PMID]
- [14] Alves JP, Nunes RB, Stefani GP, Dal Lago P. Resistance training improves hemodynamic function, collagen deposition and inflammatory profiles: Experimental model of heart failure. *PLoS One*. 2014; 9(10):e110317. [DOI:10.1371/journal.pone.0110317] [PMID] [PMCID]
- [15] Linden MA, Sheldon RD, Meers GM, Ortinau LC, Morris EM, Booth FW, et al. Aerobic exercise training in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease related fibrosis. *The Journal of Physiology*. 2016; 594(18):5271-84. [DOI:10.1113/JP272235] [PMID] [PMCID]
- [16] Monahan KD, Eskurza I, Seals DR. Ascorbic acid increases cardiovascular baroreflex sensitivity in healthy older men. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2004; 286(6):H2113-7. [DOI:10.1152/ajpheart.01054.2003] [PMID]
- [17] Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation*. 1998; 97(22):2222-9. [DOI:10.1161/01.CIR.97.22.2222] [PMID]
- [18] Liu L, Zhao SP, Gao M, Zhou QC, Li YL, Xia B. Vitamin C preserves endothelial function in patients with coronary heart disease after a high-fat meal. *Clinical Cardiology*. 2002; 25(5):219-24. [DOI:10.1002/clc.4950250505] [PMID] [PMCID]
- [19] Sartor Z, Kesey J, Dissanaika S. The effects of intravenous vitamin C on point-of-care glucose monitoring. *Journal of Burn Care & Research*. 2015; 36(1):50-6. [DOI:10.1097/BCR.0000000000000142] [PMID]
- [20] Rossmann MJ, Garten RS, Groot HJ, Reese V, Zhao J, Amann M, et al. Ascorbate infusion increases skeletal muscle fatigue resistance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2013; 305(10):R1163-70. [DOI:10.1152/ajpregu.00360.2013] [PMID] [PMCID]
- [21] Lipka D, Gubernator J, Filipczak N, Barnert S, Süß R, Legut M, et al. Vitamin C-driven epirubicin loading into liposomes. *International Journal of Nanomedicine*. 2013; 8:3573-85. [DOI:10.2147/IJN.S47745] [PMID] [PMCID]
- [22] DePhillipo NN, Aman ZS, Kennedy MI, Begley JP, Moatshe G, LaPrade RF. Efficacy of vitamin C supplementation on collagen synthesis and oxidative stress after musculoskeletal injuries: A systematic review. *Orthopaedic Journal of Sports Medicine*. 2018; 6(10):2325967118804544. [DOI:10.1177/2325967118804544] [PMID] [PMCID]
- [23] Soltanian Z, Vanaky B, Ramezani fard N, Shakeri N, Shams Z, Fakhari Rad F. [Effect of eight weeks resistance training on gene expression of TNF-A and IL10 in the heart of type ii diabetic male rats (Persian)]. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2019; 27(6):1656-67. [DOI:10.18502/ssu.v27i6.1600]
- [24] Khalili A, Alipour S, Fathalipour M, Purkhosrow A, Mashghoolozekr E, Bayat G, et al. Liposomal and non-liposomal formulations of vitamin C: Comparison of the antihypertensive and vascular modifying activity in renovascular hypertensive rats. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2020; 45(1):41-9. [PMID] [PMCID] [DOI:10.18502/ssu.v27i6.1600]
- [25] Thirupathi A, da Silva Pieri BL, Queiroz JAMP, Rodrigues MS, de Bem Silveira G, de Souza DR, et al. Strength training and aerobic exercise alter mitochondrial parameters in brown adipose tissue and equally reduce body adiposity in aged rats. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2019; 75(1):101-8. [DOI:10.1007/s13105-019-00663-x] [PMID]
- [26] 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. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2012; 37(6):1239-46. [DOI:10.1139/h2012-115] [PMID]
- [27] Delroz H, Abdi A, Barari A, Farzanegi P. [The effect of eight weeks of aerobic training combined with resveratrol on MFN1 and MFN2

- expression in cardiac myocytes in a Non-alcoholic fatty liver animal model (Persian)]. *Complementary Medicine Journal*. 2020; 9(4):3878-89. [DOI:10.32598/cmja.9.3.627.3]
- [28] Wenz T, Rossi SG, Rotundo RL, Spiegelman BM, Moraes CT. Increased muscle PGC-1 α expression protects from sarcopenia and metabolic disease during aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009; 106(48):20405-10. [DOI:10.1073/pnas.0911570106] [PMID] [PMCID]
- [29] Puigserver P, Rhee J, Lin J, Wu Z, Yoon JC, Zhang CY, et al. Cytokine stimulation of energy expenditure through p38 MAP kinase activation of PPAR γ coactivator-1. *Molecular Cell*. 2001; 8(5):971-82. [DOI:10.1016/S1097-2765(01)00390-2]
- [30] Hood DA, Irrcher I, Ljubic V, Joseph AM. Coordination of metabolic plasticity in skeletal muscle. *The Journal of Experimental Biology*. 2006; 209(Pt 12):2265-75. [DOI:10.1242/jeb.02182] [PMID]
- [31] Rodgers JT, Lerin C, Haas W, Gygi SP, Spiegelman BM, Puigserver P. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1 α and SIRT1. *Nature*. 2005; 434(7029):113-8. [DOI:10.1038/nature03354] [PMID]
- [32] Yu T, Robotham JL, Yoon Y. Increased production of reactive oxygen species in hyperglycemic conditions requires dynamic change of mitochondrial morphology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103(8):2653-8. [DOI:10.1073/pnas.0511154103] [PMID] [PMCID]
- [33] Ding H, Jiang N, Liu H, Liu X, Liu D, Zhao F, et al. Response of mitochondrial fusion and fission protein gene expression to exercise in rat skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2010; 1800(3):250-6. [DOI:10.1016/j.bbagen.2009.08.007] [PMID]
- [34] St-Pierre J, Drori S, Uldry M, Silvaggi JM, Rhee J, Jäger S, et al. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell*. 2006; 127(2):397-408. [DOI:10.1016/j.cell.2006.09.024] [PMID]
- [35] Liesa M, Borda-d'Agua B, Medina-Gómez G, Lelliott CJ, Paz JC, Rojo M, et al. Mitochondrial fusion is increased by the nuclear coactivator PGC-1 β . *PloS One*. 2008; 3(10):e3613. [DOI:10.1371/journal.pone.0003613] [PMID] [PMCID]
- [36] Feng H, Kang C, Dickman JR, Koenig R, Awoyinka I, Zhang Y, et al. Training-induced mitochondrial adaptation: Role of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α , nuclear factor- κ B and β -blockade. *Experimental Physiology*. 2013; 98(3):784-95. [DOI:10.1113/expphysiol.2012.069286] [PMID]
- [37] Wyckelsma VL, Levinger I, McKenna MJ, Formosa LE, Ryan MT, Petersen AC, et al. Preservation of skeletal muscle mitochondrial content in older adults: Relationship between mitochondria, fibre type and high-intensity exercise training. *The Journal of Physiology*. 2017; 595(11):3345-59. [DOI:10.1113/JP273950] [PMID] [PMCID]
- [38] Huh JY, Mougios V, Kabasakalis A, Fatouros I, Siopi A, Douroudos II, et al. Exercise-induced irisin secretion is independent of age or fitness level and increased irisin may directly modulate muscle metabolism through AMPK activation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99(11):E2154-61. [DOI:10.1210/jc.2014-1437] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank