



اثر تمرین مقاومتی فزاینده و مکمل ویتامین سی نانولیپوزوم بر بیان ژن‌های درگیر در اتوفاژی بافت هیپوکمپ رت‌های اورکتومی

اباذر تیموری^۱، مهدیه جمشیدپور^۲، آزاده عبدالله زاده^۲، مهنوش شهبانی نظری^۲

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۶/۱۸ تاریخ چاپ: ۱۴۰۳/۱۰/۲۵

چکیده

مقدمه: یانسگی یک روند فیزیولوژیک طبیعی بدن است اما تغییرات ناشی از کاهش استروژن در این دوران ممکن است باعث بروز نشانه‌هایی در برخی زنان شود و کیفیت زندگی آنان را تحت تاثیر قرار دهد. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین مقاومتی فزاینده و مکمل ویتامین سی نانولیپوزوم بر بیان ژن‌های درگیر در اتوفاژی بافت هیپوکمپ رت‌های اورکتومی بود. **روش:** ۳۲ سر موش صحرایی نر ۲۴ ماهه در ۴ گروه کنترل، مکمل (BCAA نانولیپوزوم)، توام (تمرین مقاومتی+ مکمل و تمرین تقسیم شدند. تمرین مقاومتی شامل هشت هفته تمرین نردبان با شدت متوسط (۷۰ درصد از MVCC) و پنج روز در هفته بود. در گروه‌های مکمل و توام ۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته، مکمل ویتامین C نانولیپوزوم و به میزان ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوژ دریافت شد. PRDX6 و GCN5L1 با استفاده از روش Real-time PCR به دست آمد. تجزیه و تحلیل آماری با تحلیل واریانس دوطرفه، و آزمون تعقیبی توکی انجام شد. **یافته‌ها:** نتایج بیانگر افزایش معنی‌دار بیان ژن PRDX6 و GNC5L1 هیپوکمپ در گروه توام نسبت به گروه‌های مکمل و کنترل بود ($p=0/001$). تفاوت معنی داری بین دو گروه کنترل و مکمل مشاهده نشد ($p=0/109$). **نتیجه‌گیری:** افزایش بیان تنظیم‌کننده کلیدی میتوفاژی که نقش موثری در حفظ هموستاز ROS داشته و با مرگ سلولی نورونی وابسته به استرس مقابله می‌کند، شاید بتوانند با مهار فسفوریلاسیون گیرنده‌های استروژن نقش مهمی در فرآیندهای منجر به یانسگی ایفاء نمایند.

واژگان کلیدی: تمرین مقاومتی، ویتامین C، اتوفاژی، هیپوکمپ و اورکتومی.

۱. استادیار، گروه تربیت بدنی دانشگاه فرهنگیان، کرج، ایران. ۲. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. *نویسنده مسئول: drteimooriphd@gmail.com

مقدمه

حافظه و یادگیری نقش مثبتی ایفا می‌کند (۴). در دوران یائسگی و با حذف استروژن هورمون درمانی اثرات مفیدی در به تاخیر انداختن انواع بیماری‌ها دارد، اما تجویز طولانی مدت استروژن با کاهش آپوپتوز، عوارض جانبی بسیاری را به همراه دارد (۵). یکی از فرضیات اصلی که با تسریع در روند یائسگی 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 در سلول افزایش می‌یابد. این فرایند سبب تخریب سلولی و کاهش طول عمر به دنبال کاهش بیوژنز میتوکندری می‌شود. با وجود این، افزایش تنظیم‌کننده‌های مهم میتوفاژی میتوکندری از مسیرهای مختلف نقش مهمی در مهار ROS و بیوژنز میتوکندری دارد (۶). استروژن از طریق دو مسیر ژنومیک^۴ و غیر ژنومیک و از طریق گیرنده‌های الفا و بتا اثرات خود را اعمال می‌کند و مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT یکی از مسیرهای مهم درگیر در اعمال فوق است (۷). لو^۵ و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که حذف هورمون استروژن به شیوه اورکتومی یا در اثر یائسگی با افزایش شاخص‌های استرس

یائسگی یک روند بیولوژیک و فیزیولوژیک طبیعی بدن محسوب می‌گردد اما تغییرات ناشی از کاهش سطح هورمون‌های تخمدان در این دوران ممکن است باعث بروز نشانه‌هایی در برخی زنان شود و کیفیت زندگی آنان را تحت تاثیر قرار دهد (۱). این پدیده معمولاً در اواخر دهه‌ی چهارم و اوایل دهه پنجم زندگی رخ می‌دهد (۲). کاهش استروژن پس از یائسگی می‌تواند منجر اختلالات خواب، کاهش میل جنسی، تپش قلب، پوکی استخوان و همچنین نشانه‌های افسردگی، اضطراب، اختلالات حافظه و کاهش سرعت پردازش اطلاعات مغزی شود (۳). گیرنده استروژن در سه ناحیه مغزی کورتکس، مخ، هیپوکمپ و پایه پیش مغز که همگی در فرایندهای یادگیری حافظه فعال هستند، یافت می‌شود. گزارش شده است دو خاصیت نورپروتکتیو^۱ و نروتروفیک^۲ استروژن به نگهداری حافظه و یادگیری کمک می‌کند (۱). استروژن از طریق مکانیسم‌های مختلف از قبیل ویژگی‌های آنتی اکسیدانی، کاهش ورود کلسیم القا شده با گلوتامات و بیان ژن-هایی که در تولید فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز^۳، دخیل هستند، تحلیل نورونی را مهار کرده و با ممانعت از آپوپتوز هیپوکامپ، در

4 - Genomics

5 - Loo

1 - Neuroprotective

2 - Neurotrophic

3 - Brain-derived neurotrophic factor

توسط میتوفاژی شناخته شده است (۱۳). نشان داده شده است که GCN5L1^۳ با استیلاسیون پروتئین های هیستونی که یکی از مهم ترین فرآیندهای اپی ژنتیکی است که به منظور تنظیم بیان ژن ها رخ می دهد، مصرف اکسیژن میتوکندری را تغییر می دهد (۱۴). بیش تر شواهد قانع کننده ای برای نقش PRDX6 در استرس اکسیداتیو در نوروها به وسیله تانگ^۴ و همکاران (۲۰۲۳) گزارش شده است (۱۵). در مطالعه شانگ^۵ همکاران (۲۰۲۳) آن ها تأیید کردند که عدم وجود GNC5L1 منجر به اختلال انتقالات مواد در دو سوی غشاء هیپوکمپ می شود (۱۶). محققان نشان داده اند که GNC5L1 سبب تنظیم این نقل و انتقال می شود. بنابراین نقش این دو پروتئین در میتوکندری بسیار مهم می باشد و نقش مهمی در فرآیندهای منجر به یائسگی ایفاء می کنند (۱۷). شواهد نشان می دهند که فعالیت ورزشی جنبه های گوناگونی از فعالیت سلول های عصبی را تحت تاثیر قرار می دهد و ممکن است از مرگ سلول های عصبی جلوگیری نماید. مطالعات نشان داده است تمرینات مقاومتی با افزایش مقادیر آنزیم های آنتی اکسیدانی ممکن است بیان پروتئین

اکسیداتیو و مرگ سلولی در بافت هیپوکمپ از طریق اختلال در عملکرد اتوفاژی همراه است (۸). تجمع ROS به تولید ATP میتوکندری آسیب می زند که می تواند یک عامل تهدیدکننده برای نوروها باشد و عملکرد شبکه های نورونی و متعاقباً عملکرد مغزی را تحت تاثیر قرار دهد (۹). بنابراین سیستم آنتی اکسیدان قوی ممکن است برای نوروها ضروری باشد تا یکپارچگی عملکردی خودشان را تحت شرایط فشار اکسیداتیو حفظ کنند (۱۰). پروکسی ردوکسین^۱ (PRX) یک گروه از آنزیم های آنتی اکسیدان ویژه تیول است که از باقی مانده سیستمین ردوکس واکنشی برای از بین بردن پراکسیدازها استفاده می کند (۱۱). Prx ها با مرگ سلولی نورونی وابسته به استرس مرتبط هستند و تخلیه PRDX6^۲ منجر به افزایش تجمع PINK1 و تحریک اتوفاژی از طریق هموستاز ROS می شود. به طور کلی، PRDX6 تنظیم کننده کلیدی میتوفاژی است و نقش حیاتی در حفظ هموستاز ROS میتوکندری ایفاء می کند (۱۲). GCN5L1 (KAT2B) نیز یک پروتئین میتوکندریایی است که به عنوان ارگان کنترل کننده پاک سازی میتوکندری

4 - Tang

5 - Shang

1 - Peroxiredoxin

2 - Peroxiredoxin 6

3 - General control of amino acid synthesis 5-like 1

افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی منجر به کاهش ROS خواهد شد (۱۹). (۲). 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 (۲۰). از دیگر فواید یادشده برای مصرف ویتامین C شامل افزایش حساسیت بارورفلکس^۱، بهبود عملکرد قلبی عروقی، کاهش التهاب سیستمیک^۲ و کاهش نیاز به مایعات در شرایط صدمات حرارتی، مقاومت در برابر خستگی و همچنین خاصیت ضدسرطانی است (۲۰). مطالعات محدودی به بررسی نقش ویتامین C به‌ویژه فرم لیپوزومال آن با تمرینات ورزشی پرداخته‌اند. در این بین تکنولوژی نانولیپوزوم روش جدیدی برای تسهیل ارائه مناسب‌تر دارو به بافت‌های مورد نیاز بدن است. لیپوزوم یک ریز کیسه کروی با یک لایه لیپیدی است و مدت طولانی‌تری در خون باقی می‌ماند (۹). از آنجا که تمرین مقاومتی باعث بهبود عملکرد شناختی، حافظه و یادگیری و همچنین کاهش اختلالات شناختی می‌شود و همچنین تأثیرات ویتامین C بر بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بافت مغز مورد تأیید قرار گرفته است؛ بنابراین هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرین مقاومتی و مکمل ویتامین سی نانولیپوزوم بر بیان ژن‌های درگیر در اتوفازای بافت هیپوکمپ رت‌های اورکتومی بود.

میتوفازی بافت هیپوکمپ را تسهیل کند که حاکی از نقش مفید تمرینات مقاومتی بر عملکرد بافت مغز می‌باشد (۱۷). تمرینات مقاومتی موجب حفاظت سلول‌های عصبی از استرس اکسیداتیو می‌شوند به طوری که از طریق افزایش عوامل نوروتروفیکی بر نورون‌های هیپوکمپ موجب بهبود حافظه و یادگیری فضایی می‌شود (۱۸). نشان داده شده است که فعالیت مقاومتی موجب بهبود عملکرد شناختی، حافظه و یادگیری و همچنین کاهش اختلالات شناختی ناشی از آسیب‌های مغزی می‌گردد (۱۹). اعتقاد بر این است که فعالیت ورزشی منظم باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، افزایش مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو و در نتیجه کاهش آسیب‌های استرس اکسیداتیو و کاهش آپوپتوز می‌گردد. فعالیت ورزشی همچنین باعث تنظیم افزایشی تولید نوروپپتیدها و نوتروفین‌ها مانند نوروتنسنین و عامل نوتروفینی مشتق از مغز در هیپوکمپ موش‌های صحرایی می‌شود. این انتقال دهنده‌های عصبی در بقای سلول‌های عصبی، تمایز، اتصال و شکل‌پذیری سیناپسی درگیر هستند (۲۰). با وجود این، در تحقیقات مختلف بیان شده است که تمرینات مختلف، تأثیرات متفاوتی بر جای می‌گذارند و ورزش حاد و شدید منجر به افزایش ROS می‌شود، اما سازگاری با آن (اثر مزمن ورزش) از طریق

² - Systemic inflammation

¹ - Baroreflex sensitivity

روش کار

سازگاری، از حیوانات آزمون حداکثر ظرفیت حمل ارادی ۱ (MVCC) گرفته شد که به عنوان بیشترین بار حمل شده موفقیت آمیز تعریف شد. سپس هر دو گروه تمرین مقاومتی به مدت پنج جلسه در هفته و به مدت هشت هفته تمرین مقاومتی را انجام دادند. پروتکل تمرین مقاومتی شامل بالارفتن از یک نردبان تمرینی مخصوص (طول ۱۱۰ سانتیمتر، شیب ۸۰ درجه، ۲۶ پله و دو سانتیمتر فضای بین هر پله) بود. گروه‌های تمرینی هشت هفته تمرین مقاومتی نردبان را در ۸۰ درصد از MVCC، نه تا ده بار بالارفتن در هر جلسه و پنج روز در هفته انجام دادند. برای تعیین حداکثر ظرفیت حمل ارادی، وزنه ای به اندازه ۷۵ درصد وزن بدن، به دم حیوان متصل و حیوان شروع به بالارفتن از نردبان با حمل این بار کرد. سپس، به ازای هر تکرار موفق ۳۰ گرم به بار تمرینی تکرار شده قبلی اضافه شد. در بالای نردبان دو دقیقه استراحت بین هر صعود وجود داشت. این روش تا زمانی تکرار شد که رت به صعود کل طول نردبان در سه تلاش متوالی موفق می‌شد (۲۱). رت‌های گروه مکمل و توام در زمان‌های مشابه با

در پژوهش حاضر ۳۲ سر رت ماده نژاد ویستار با میانگین وزنی ۳۲۵ گرم در سن ۲۴ ماهگی (۴۰ سالگی انسان) از انستیتو پاستور ایران تهیه و در شرایط دمایی 3 ± 22 درجه سانتیگراد در شرایط ۱۲:۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی و رطوبت نسبی ۳۰ تا ۵۰ درصد نگهداری و با غذای مخصوص موش صحرایی تغذیه شدند. همه قوانین و نحوه رفتار با حیوانات (آشناسازی، تمرین، بی‌هوشی و کشتن حیوان) براساس انجمن ارزیابی و اعتباربخشی بین‌المللی مراقبت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. بعد از گذشت ۲ هفته آشناسازی و سازگاری حیوانات با محیط آزمایشگاه، جراحی اورکتومی انجام و پس از القای مدل، رت‌ها، به صورت تصادفی در ۴ گروه کنترل، مکمل (ویتامین C نانولیپوزوم)، توام (تمرین مقاومتی + مکمل ویتامین C نانولیپوزوم) و تمرین (تمرین مقاومتی) قرار گرفتند. رت‌ها در هر دو گروه تمرین مقاومتی به منظور آشناسازی با نحوه اجرای پروتکل تمرینی، پنج روز بدون وزنه تمرین، بالا رفتن از نردبان را انجام دادند. پس از آخرین جلسه

¹ - Maximum Voluntary Carrying Capacity

۳۰) و زایلازین ($3-5 \text{ mg/kg w}$) بی‌هوش و تحت شرایط استریل، ابتدا بافت مغز از جمجمه برداشته و سپس هیپوکامپ جدا گردید. بافت مورد نظر بلافاصله در نیتروژن مایع منجمد شد و نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایشات مولکولی در فریز -80°C درجه سانتی‌گراد منجمد و نگهداری گردید. بافت مغز نمونه‌برداری شده پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در میکروتیوب‌های $1/8$ حاوی مایع RNAlater™ با نسبت ۲۰ درصد غوطه‌ور گردیده و جهت انجام آزمایش‌های ژنتیک به آزمایشگاه انتقال داده شد. به منظور بررسی بیان ژن‌های PRDX6 و GNC5L1 در بافت مغز، از روش qPCR استفاده شد. در این بررسی، از ژن رفرنس Gapdh به عنوان ژن کنترل استفاده و بیان سایر ژن‌ها با آن مقایسه شد. به منظور انجام این تکنیک ابتدا طراحی پرایمر انجام و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج و به cDNA تبدیل شد. سپس cDNA به روش PCR تکثیر و از نظر بیان ژن‌های یادشده بررسی شد. استخراج RNA به روش دستی با استفاده از ماده تریزول تهیه‌شده از شرکت کیازیست و طبق پروتکل استاندارد موجود برای روش تریزول انجام شد. مقدار

تمرین (۵ روز در هفته و به مدت ۸ هفته)، مکمل ویتامین C نانولیپوزوم (Dr. Mercola) (صد میلی‌گرم / کیلوگرم / روز) به صورت گاوآژ دریافت نمودند (۱۳).

القای مدل

رت‌ها با تزریق داخل صفاقی محلول کتامین سولفات 50 mg/kg و زایلازین 4 mg/kg ، بی‌هوش و سپس ناحیه شکمی تراشیده شد، پس از شستشو با محلول بتادین، طرفین بخش شکمی بین دو سینه ۲ و ۳ کنار عضله ران شکافته و تخمدان توسط دستگاه کوتر خارج و $22000 \mu\text{i/kg}$ پنی سیلین عضلانی به هر حیوان تزریق گردید. شش روز پس از اورکتومی، اسمیر واژن تهیه و در صورتی اورکتومی موفقیت آمیز در نظر گرفته شد که طرح سرخسی در گسترش اسمیر و همچنین سلول‌های شاخی مشاهده نشود (۲۳).

جراحی حیوانات آزمایشگاهی و استخراج نمونه

برای استخراج بافت، در پایان هشت هفته برنامه تمرینی، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، رت‌ها توسط تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین ($50- \text{mg/kg w}$)

توکی استفاده شد. در تمام آزمون‌ها سطح اطمینان آماری ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در شروع تحقیق تفاوت معنی‌داری بین میانگین وزنی گروه‌های مورد مطالعه وجود نداشت اما وزن بدن رت‌ها در هر دو گروه تمرین مقاومتی بر خلاف دو گروه مکمل ($P \leq 0.125$) و کنترل ($P \leq 0.251$) در طول پژوهش با کاهش همراه بود ($P \leq 0.001$).

تحلیل واریانس دوره‌ها برای مقایسه بیان ژن‌های PRDX6 و GNC5L1 میتوکندری رت‌ها در ۴ گروه پژوهش تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($p = 0/001$). نتایج آزمون تعقیبی بیانگر افزایش معنی‌دار بیان ژن PRDX6 و GNC5L1 بافت هیپوکمپ مغز رت‌های صحرایی در گروه توام و تمرین به نسبت گروه‌های مکمل ($P \leq 0.001$) و کنترل ($P \leq 0.001$) بود. با این وجود گروه توام برتری داشت. همچنین تفاوت معنی‌داری بین دو گروه کنترل و مکمل مشاهده نشد ($p = 0/208$).

بیان PRDX6 و GNC5L1 در زمان تحلیل با استفاده از معرف Applied Biosystems, Foster City, CA USA و پرایمر TaqMan miRNA qRT-PCR تعیین و برای اندزه‌گیری بیان ژن‌ها به وسیله تکنیک Real-time PCR با استفاده از master mix PCR (Applied Biosystems) و SYBR Green در دستگاه (Applied Biosystems, Sequence ABI Step One Detection Systems. Foster City, CA) طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت. به طور ویژه، میزان بیان mRNA نسبی از حاصل تفریق ct مربوط به mRNA U6 snRNA از Ct مربوط به mRNA مدنظر به دست آمد که باز از مقدار به دست آمده در نمونه مرجع کسر شد و با cDNA پرایمرهای مخصوص تکثیر شد. fold change با استفاده از معادله $2^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه شد (۱۲).

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، ابتدا از طبیعی بودن توزیع داده‌ها به کمک آزمون شاپیرو-ویلک اطمینان حاصل شد. در ادامه برای مقایسه بین گروهی داده‌ها پس از پایان مداخله، از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه و برای مقایسه بین گروهی از آزمون تعقیبی

آسیب DNA هسته‌ای و میتوکندریایی، پروتئین‌ها و لیپیدها می‌شود (۱۸). اختلال DNA هسته‌ای و میتوکندریایی موجب کاهش سنتز میتوکندری جدید و شبکه میتوکندریایی می‌شود و از آنجاییکه این کاهش موجب کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی خواهد شد، نتیجه‌ی آن ایجاد فشار اکسایشی در سلول است (۲۳).

ها و اندامک‌های مختلف آسیب برساند و منجر به پاسخ التهابی در میزبان شود (۳). اگرچه بسیاری از عوامل در ایجاد بیماری‌ها نقش دارند، اما استرس اکسیداتیو کنترل نشده یک علت بالقوه شایع بیماری‌های قلبی عروقی مختلف است (۲۰).

در طی آسیب ایسکمی که در وضعیت متعاقب کاهش استروژن در یائسگی روی می‌دهد، تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد و افزایش پروتئین‌های شوک گرمایی گردش خون و التهاب، به باز شدن منافذ نفوذپذیر میتوکندری منجر می‌شوند که این امر می‌تواند به کاهش ATP، اکسیداسیون برگشت‌ناپذیر پروتئین، چربی و DNA منجر شود و فرایند آپوپتوز را شروع کند (۲۶).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر بیانگر افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های PRDX6 و GNC5L هیپوکمپ‌رت‌های ماده اورکتومی در گروه توام و تمرین به نسبت گروه‌های مکمل و کنترل بود ($p=0/001$). در تأیید نتایج پژوهش حاضر، مرنت ۱ و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی با شدت متوسط موجب افزایش معنی‌دار بیان PRDX6 در بافت مغز رت‌های صحرایی سالخورده می‌شود (۲۸). این پژوهشگران عنوان داشتند که افزایش قابل توجه بیان PRDX6 متعاقب تمرین مقاومتی با کاهش عوامل پیش‌آپوپتوزی مانند بیان پروتئین Bax و نسبت بیان پروتئین Bax به Bcl-2 و نیز افزایش معنی‌دار پروتئین ضدآپوپتوزی Bcl-2 همراه بود. این کاهش پتانسیل آپوپتوز میتوکندریایی متعاقب تمرین در رت‌های سالخورده احتمالاً با کاهش ره‌ایش عوامل آپوپتوتیک مانند پروتئین c و Apaf-1 همراه شده و موجب افزایش معنی‌دار بیان PRDX6 شده است (۲۸). در یائسگی تقاضا و سطح مصرف ATP پایین می‌آید و با بالا بودن شیب پروتون در غشای داخلی میتوکندریایی، اکسیژن می‌تواند به صورت گونه‌های اکسیژن واکنشی تولید شود. تولید ROS موجب

² Apoptotic protease activating factor-1

¹ Song

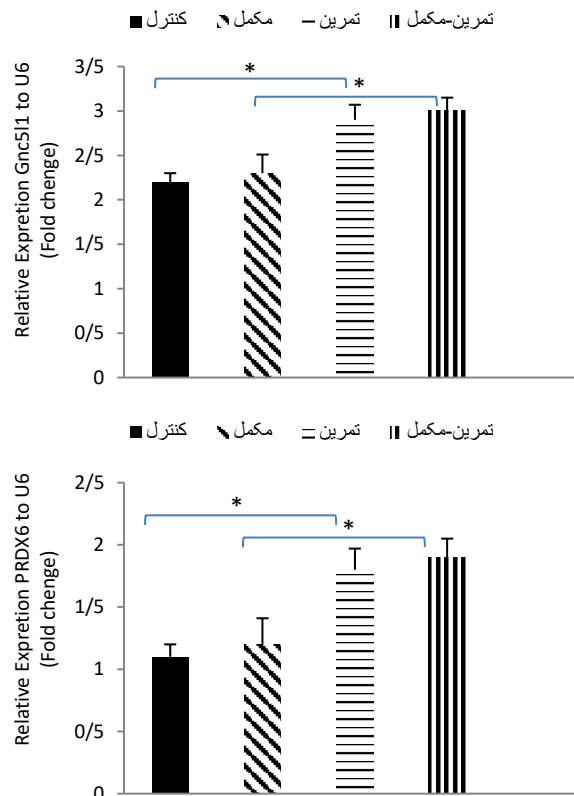
جدول ۱. ویژگی‌های موش‌های نر صحرایی در گروه‌های پژوهش

کنترل	مکمل	تمرین	توام	
۳۲۱/۲۵±۲۰/۳	۳۲۴/۷۸±۲۲/۳	۳۲۶/۶۵±۲۳/۶	۳۲۷/۶۵±۲۳/۶	وزن ابتدایی پژوهش
۳۸۲/۱۳±۲۳/۵	۳۶۹/۲۵±۱۸/۷	۳۰۲/۶۸±۱۷/۵*	۳۰۵/۶۸±۱۷/۵*	وزن انتهایی پژوهش
۰/۷۸±۰/۰۶	۰/۷۵±۰/۰۵	۰/۷۶±۰/۰۸	۰/۷۷±۰/۰۸	وزن مغز (گرم)
۲۵/۵	۲۵/۵	۲۵/۵	۲۵/۵	دریافت غذا (گرم/روز)

جدول ۲. نتایج آزمون تحلیل واریانس دو طرفه

ANOVA	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	Sig	مجذورات آتا
PRDX6	تمرین	۳	۲۸/۳۰۵	۸۵۱/۲	* ۰/۰۰۱	۰/۹۷۶
	مصرف مکمل	۳	۹۷/۸۱۱	۲۹۴۲/۶	۰/۳۲۱	۰/۲۰۸
	تمرین × مکمل	۳	۳/۱۶۰	۹۵/۱	* ۰/۰۰۱	۰/۸۱۹
	خطا	۳۱	۰/۰۳۳			
	کل	۳۲	۲۳۳/۴۷۱			
GNC5L1	تمرین	۳	۲۶/۷۰۸	۴۰۳۲/۱	* ۰/۰۰۱	۰/۹۹۵
	مصرف مکمل	۳	۵۵/۱۶۳	۸۳۲۸/۲	۰/۲۱۵	۰/۳۲۵
	تمرین × مکمل	۳	۱/۴۲۲	۲۱۴/۳	* ۰/۰۰۱	۰/۹۱۱
	خطا	۳۱	۰/۱۳۹			
	کل	۳۲	۱۴۴/۰۶۹			

* تفاوت معنی‌دار



شکل ۱. میانگین بیان ژن‌های PRDX6 و GNC5L1 در هر چهار گروه پژوهش.

سمپاتیک با برادی کاردی ناشی از تمرین در حالت استراحت همراه است و تصور می‌شود افزایش بیان GNC5L1 متعاقب تمرین قدرتی حاصل کاهش برونده سمپاتیک باشد (۲۴). همچنین، افزایش بیان ژن PRDX6 ناشی از تمرین مقاومتی و مصرف مکمل ویتامین C مسیره‌های آپوپتوز وابسته به کاسپاز را از طریق اتصال فاکتور فعال کننده پروتئاز آپوپتوز تعدیل می‌کند و از تشکیل آپوپتوزوم عملکردی، مجموعه فعال سازی Apaf/1 سیتوکروم 9/caspase/1 جلوگیری می‌کند (۳۰). علاوه بر این در شرایط استرس عواملی مثل گلوکوکورتیکوئیدها و سایتوکین‌ها با ایجاد استرس در میتوکندری، موجب تغییراتی در نفوذپذیری آن می‌شوند و سیتوکروم C که در غشای داخلی میتوکندری قرار دارد، به داخل سیتوزول آزاد و به فاکتور ۱ پروتئاز فعال کننده آپوپتوزیس (Apaf-1) متصل و موجب آپوپتوز می‌شود (۱۸). به نظر می‌رسد گونه‌های اکسیژن فعال نقش تنظیم‌کنندگی مهمی در این فرایند داشته باشند ROS میتوکندریایی ناشی از فعالیت ورزشی همراه با ویتامین C می‌تواند به تغییر سریع در بیان پروتئین‌های هم‌جوشی و شکافت میتوکندریایی منجر شود.

یکی از مکانیسم‌هایی که ممکن است تا حدی تأثیر پیشگیرانه تمرین قدرتی در محافظت از میتوکندری بافت مغز را توضیح دهد، افزایش بیوژنز میتوکندریایی است. نشان داده شده است که فعالیت بدنی بیوژنز میتوکندریایی را از طریق افزایش بیان PGC-1 α به واسطه مسیر گیرنده بتا آدرنرژیک/cAMP افزایش داده و باعث بازیابی عملکرد میتوکندری از طریق مهار تغییر شکل پاتولوژیک^۱ داینامیک میتوکندری می‌شود که می‌تواند با افزایش GNC5L1 مرتبط باشد (۱۱). همسو با این نتایج، مجیاس^۲ و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند هشت هفته تمرینات مقاومتی در رت-های سالمند موجب افزایش معنی‌دار GNC5L1 می‌شود (۲۳). همچنین پنا^۳ و همکاران (۲۰۲۳) بیان کردند هشت هفته تمرینات مقاومتی در رت‌های اورکتومی منجر به افزایش BDNF می‌شود. این پژوهشگران نشان دادند که تمرینات مقاومتی به طور کلی موجب فعالیت مناسب بافت مغز در رت‌های بدون تخمدان می‌شود (۲۵). در این راستا، سیگنالینگ گیرنده β -آدرنرژیک، یک تنظیم کننده مهم القای GNC5L1 پس از یک دوره تمرین مقاومتی است که با کاهش پروتئین کیناز PKA، افزایش ناشی از ورزش را از طریق فعال سازی HSF1 تنظیم می‌کند (۲۹). پس از تمرین مقاومتی، کاهش برون‌ده

³ - Pena

¹ - Pathological deformity

² - Mejías

اثرات محافظتی در جلوگیری از آسیب بافت مغز دارد. بر اساس نتایج آن‌ها ویتامین C باعث کاهش آسیب‌های ناشی از فشار اکسایشی و التهاب در بافت مغز می‌شود (۲۲). از سوی دیگر، ورزش باعث افزایش محتوای آنتی‌اکسیدان و کاهش فشار اکسایشی نیز می‌شود. نتایج پژوهش بقایی و همکاران (۱۴۰۲) نشان داد ورزش به کاهش فشار اکسایشی در رت‌های میانسال منجر شده و عوامل مؤثر در پیری سلول را تعدیل می‌کند (۲۳). به نظر می‌رسد اثر تعاملی ورزش و ویتامین C در کاهش حداکثری فشار اکسایشی بر طول هیپوکمپ مؤثر است (۲۳).

نتیجه‌گیری

عوامل تعیین‌کننده افزایش بیان ژن‌های PRDX6 و GNC5L1 هیپوکمپ موش‌های ماده صحرایی اورکتومی در پاسخ به تمرین مقاومتی و مصرف ویتامین C به درستی شناخته نشده‌اند، با این حال، نتایج این تحقیق نشان داد هشت هفته تمرین مقاومتی به همراه مکمل‌یاری ویتامین C در رت‌های اورکتومی منجر به افزایش معنی‌دار بیان ژن‌های PRDX6 و GNC5L1 هیپوکمپ شد. افزایش بیان تنظیم‌کننده کلیدی میتوفاژی که نقش موثری در حفظ هموستاز ROS داشته و با مرگ سلولی نورونی وابسته به استرس مقابله می‌کند شاید بتوانند با مهار فسفوریلاسیون

سطح ROS میتوکندریایی در هنگام حذف ویتامین C بالا می‌رود (۱۳).

انواع Prx نقش مهمی در حفظ انواع سلول‌ها مانند نورون‌ها ایفاء می‌کنند. Prdx6 تنها پروکسی ردوکس می‌باشد که سبب کاهش هیدروپراکسیدهای فسغولیپید می‌شود، به علاوه کاهش هیدروپراکسیدهای زنجیره کوتاه را می‌تواند کاهش دهد. Prdx6 دارای چندین کاربرد آنزیمی می‌باشد که در پیام‌رسانی سلولی به وسیله چندین مسیر پیام‌رسانی مانند پراکسیدها، aiPLA2 و LPCAT شرکت می‌کند (۱۸). در شرایط هایپراکسیداسیون Prdx6 برگشت ناپذیر می‌باشد و سبب غیر فعال شدن عملکرد GPx می‌شود. نقش دوگانه Prdx6 به نظر می‌رسد با بیان متفاوت پراکسیدازهای Prdx6 در شرایط استرس اکسیداتیو ساختار میتوکندری را حفظ می‌کند (۱۴).

این نتایج با یافته‌های جان و همکاران (۲۰۲۴) که اثر تمرین تناوبی را در بافت قلب بررسی کرده بودند، در مورد PRDX6 هم‌سو بوده، اما در مورد GNC5L1 هم‌خوانی ندارد. از دلایل متفاوت بودن نتایج می‌توان به نوع تمرین و نیز نوع بافت و مکمل مصرفی اشاره کرد چنانچه مصرف ویتامین C استرس اکسیداتیو را کاهش و عملکرد فیزیولوژیکی را در انسان را بهبود می‌بخشد. همچنین داماس و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که مصرف ویتامین C

گیرنده‌های استروژن نقش مهمی در فرآیندهای منجر به یائسگی ایفاء نمایند.

تشکر

بدینوسیله از اساتید و مدیریت دانشگاه علوم پزشکی خاتم الانبیا که در انجام این مطالعه کمال همکاری را داشته‌اند سپاسگزاری می‌گردد.

حامی مالی: ندارد.

تعارض منافع: ندارد.

منابع

1. Anaya-Morua W, Villafan-Bernal JR, Ramírez-Moreno E, *et al.* Total Antioxidant Capacity in Obese and Non-Obese Subjects and Its Association with Anthro-Metabolic Markers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Antioxidants*. 2023; 12:1512.
2. Rasaei N, Asbaghi O, Samadi M, *et al.* Effect of green tea supplementation on antioxidant status in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Antioxidants*. 2021; 10:1731.
3. Guimarães P, Fernandes L, Duarte I, Ferreira A. Effects of Phytotherapeutic Administration of Green Tea (*Camellia sinensis*) as a Treatment for Obesity: A Systematic Review of Clinical and Experimental Studies. *J Nutri Med Diet Care*. 2022; 8:057.
4. Ismaeel A, Holmes M, Papoutsi E, Panton L, Koutakis P. Resistance training, antioxidant status, and antioxidant supplementation. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2019; 29:539-47.
5. García-López D, Häkkinen K, Cuevas M, *et al.* Effects of strength and endurance training on antioxidant enzyme gene expression and activity in middle-aged men. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2007; 17:595-604.
6. Oliveira VNd, Bessa A, Jorge MLMP, *et al.* The effect of different training programs on antioxidant status, oxidative stress, and metabolic control in type 2 diabetes. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2012; 37:334-44.
7. Bloomer RJ, Schilling BK, Karlage RE, Ledoux MS, Pfeiffer RF, Callegari J. Effect of resistance training on blood oxidative stress in

- Parkinson disease. *Medicine and science in sports and exercise*. 2008; 40:1385-89.
8. Izadmehr M, Mogharnasi M, Saghebjo M, Zarban A. The effect of resistance training combined with spirulina consumption on malondialdehyde and total antioxidant capacity in overweight and obese men. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2023; 10:39-49.
 9. Azizbeigi K, Azarbayjani MA, Peeri M, Agha-Alinejad H, Stannard S. The effect of progressive resistance training on oxidative stress and antioxidant enzyme activity in erythrocytes in untrained men. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2013; 23:230-38.
 10. Vincent HK, Bourguignon C, Vincent KR. Resistance training lowers exercise-induced oxidative stress and homocysteine levels in overweight and obese older adults. *Obesity*. 2006; 14:1921-30.
 11. Beck DT, Martin JS, Casey DP, Braith RW. Exercise training improves endothelial function in resistance arteries of young prehypertensives. *Journal of human hypertension*. 2014; 28:303-09.
 12. Aghajani V, Nazari M, Shabani R. Impact of aerobic and resistance training supplemented with the consumption of saffron on glutathione peroxidase and malondialdehyde in men with type 2 diabetes. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2019; 21:24-33.
 13. Khosravi S, Tadibi V, Sheikholeslami-Vatani D. The acute effect of green tea supplementation on oxidative and antioxidant indices after resistance exercise at moderate and high intensities in trained wrestler men. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2019; 7:141-52.
 14. Tofas T, Draganidis D, Deli CK, Georgakouli K, Fatouros IG, Jamurtas AZ. Exercise-induced regulation of redox status in cardiovascular diseases: the role of exercise training and detraining. *Antioxidants*. 2019; 9:13.
 15. Tayebi SM, Khalili F, Saeidi A. Effects of eight weeks resistance training with two different intensities on oxidative stress markers of young men. *Sport Physiology*. 2017; 9:185-200.
 16. Çakir-Atabek H, Demir S, PinarbaSili RD, Gündüz N. Effects of different resistance training intensity on indices of oxidative stress. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2010; 24:2491-97.
 17. Hassanpour, N., Ghanbarpour, A., Pourvaghar, M. J., Khalafi, M. (The effect of different doses of acute beet juice consumption on anaerobic performance in trained subjects. *Journal Of Metabolism and*

Exercise, 2022;12(1):89-107. doi: 10.22124/JME.2023.24026.274. (in persian)

18. Musial C, Kuban-Jankowska A, Gorska-Ponikowska M. Beneficial properties of green tea catechins. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21:1744.

19. Salmasi, M., Tofighi, A., Asri Rezaei, S., Tolouei Azar, J. (Response of Liver Oxidative Indices in Bisphenol A-Infected Rats to Eight Weeks of Aerobic Training with and without Zinc Oxide Supplementation). *Journal Of Metabolism and Exercise*, 2022; 12(2): -. doi: 10.22124/jme.2023.24007.270. (in persian)

20. Zamani M, Kelishadi MR, Ashtary-Larky D, *et al*. The effects of green tea supplementation on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*. 2023; 9:1084455.

21. Hosseinzadeh Barkoursaraei, Z., Akef, Atefeh, Arazi, H., Mehrabani, J., Rahmaninia, F. The Effect of Eight Weeks of Superand Compound Resistance Training on Salivary Cortisol and Testosterone Hormones, Muscle Function and Fat Percentage in Active Young Women. *Journal Of Metabolism and Exercise*, 2023; 13(2): 1-10. doi: 10.22124/JME.2023.25028.311. (in persian)

22. Alkhafaji N, Latif A. Effects of green tea extract on prevention and treatment of Dyslipidemia in cholesterol-fed male rabbits. *Kufa Med J*. 2012; 15:175-82.

23. Kim A, Chiu A, Barone MK, *et al*. Green tea catechins decrease total and low-density lipoprotein cholesterol: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dietetic Association*. 2011; 111:1720-29.

24. Liu K, Zhou R, Wang B, *et al*. Effect of green tea on glucose control and insulin sensitivity: a meta-analysis of 17 randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*. 2013; 98:340-48.

25. Frank J, George TW, Lodge JK, *et al*. Daily consumption of an aqueous green tea extract supplement does not impair liver function or alter cardiovascular disease risk biomarkers in healthy men. *The Journal of nutrition*. 2009; 139:58-62.

26. Mousavi A, Vafa M, Neyestani T, Khamseh M, Hoseini F. The effects of green tea consumption on metabolic and anthropometric indices in patients with Type 2 diabetes. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*. 2013; 18:1080.

27. Azizbeigi K, Stannard SR, Atashak S. Green tea supplementation during resistance training minimally affects systemic

- inflammation and oxidative stress indices in obese men. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*. 2019; 14.
28. Morillas-Ruiz J, García JV, López F, Vidal-Guevara M, Zafrilla P. Effects of polyphenolic antioxidants on exercise-induced oxidative stress. *Clinical Nutrition*. 2006; 25:4.۵۳-۴۴
29. Motameni S, TaheriChadorneshin H, Golestani A. Comparing the effects of resistance exercise type on serum levels of oxidative stress and muscle damage markers in resistance-trained women. *Sport Sciences for Health*. 2020; 16:443-50.
30. Hoffman JR, Im J, Kang J, *et al*. Comparison of low-and high-intensity resistance exercise on lipid peroxidation: role of muscle oxygenation. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2007; 21:118-22.
31. Rahmani A, Gorzi A, Ghanbari M. The effects of high intensity interval training and strenuous resistance training on hippocampal antioxidant capacity and serum levels of malondialdehyde and total antioxidant capacity in male rats. 2019.
32. Mohabbat M, Arazi H. Effect of resistance training plus enriched probiotic supplement on sestrin2, oxidative stress, and mitophagy markers in elderly male Wistar rats. *Scientific Reports*. 2024; 14:7744.
33. Hadi A, Pourmasoumi M, Kafeshani M, Karimian J, Maracy MR, Entezari MH. The effect of green tea and sour tea (*Hibiscus sabdariffa* L.) supplementation on oxidative stress and muscle damage in athletes. *Journal of dietary supplements*. 2017; 14:346-57.
34. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, *et al*. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011; 43:1334-59.
35. Loenneke JP, Barnes JT, Wilson JM, Lowery RP, Isaacs MN, Pujol TJ. Reliability of field methods for estimating body fat. *Clinical physiology and functional imaging*. 2013; 33:405-08.
36. Ramel A, Wagner K-H, Elmadfa I. Plasma antioxidants and lipid oxidation after submaximal resistance exercise in men. *European journal of nutrition*. 2004; 43:2-6.
37. Bouzid MA, Filaire E, McCall A, Fabre C. Radical oxygen species, exercise and aging: an update. *Sports Medicine*. 2015; 45:1245-61.
38. de Sousa CV, Sales MM, Rosa TS, Lewis JE, de Andrade RV, Simões HG. The antioxidant effect of exercise: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine*. 2017; 47:277-93.

39. Thirupathi A, Wang M, Lin JK, *et al.* Effect of different exercise modalities on oxidative stress: a systematic review. *BioMed Research International*. 2021; 2021:1-10.
40. Shigeta M, Aoi W, Morita C, *et al.* Matcha green tea beverage moderates fatigue and supports resistance training-induced adaptation. *Nutrition journal*. 2023; 22:32.
41. Bogdanski P, Suliburska J, Szulinska M, Stepien M, Pupek-Musialik D, Jablecka A. Green tea extract reduces blood pressure, inflammatory biomarkers, and oxidative stress and improves parameters associated with insulin resistance in obese, hypertensive patients. *Nutrition research*. 2012.۲۷-۳۲:۴۲۱ ;
42. Yang CS, Lambert JD, Sang S. Antioxidative and anti-carcinogenic activities of tea polyphenols. *Archives of toxicology*. 2009; 83:11-21.
43. Ahn HY, Kim CH. Epigallocatechin-3-gallate regulates inducible nitric oxide synthase expression in human umbilical vein endothelial cells. *Laboratory Animal Research*. 2011; 27:85.
44. Ghasemi E, Afzalpour ME, Saghebjo M, Zarban A. Effects of short-term green tea supplementation on total antioxidant capacity and lipid peroxidation in young women after a resistance Training Session. *Journal of Isfahan medical school*. 2012; 30.
45. Powers SK, Goldstein E, Schrager M, Ji LL. Exercise Training and Skeletal Muscle Antioxidant Enzymes: An Update. *Antioxidants*. 2023; 12:39.
46. Noronha NY, Pinhel MA, Nicoletti CF, *et al.* Green tea supplementation improves oxidative stress biomarkers and modulates IL-6 circulating levels in obese women. *Nutrición hospitalaria: Organo oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral*. 2019; 36:583-88.
47. Chatree S, Sitticharoon C, Maikaew P, *et al.* Epigallocatechin gallate decreases plasma triglyceride, blood pressure, and serum kisspeptin in obese human subjects. *Experimental Biology and Medicine*. 2021; 246:163-76.
48. Rocha A, Bolin AP, Cardoso CAL, Otton R. Green tea extract activates AMPK and ameliorates white adipose tissue metabolic dysfunction induced by obesity. *European journal of nutrition*. 2016; 55:2231-44.
49. Mielgo-Ayuso J, Barrenechea L, Alcorta P, Larrarte E, Margareto J, Labayen I. Effects of dietary supplementation with epigallocatechin-3-gallate on weight loss, energy homeostasis, cardiometabolic risk factors and liver function in obese women:

- randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *British Journal of Nutrition*. 2014; 111:۷۱-۱۲۶۳:
50. Shen C-L, Han J, Wang S, Chung E, Chyu M-C, Cao JJ. Green tea supplementation benefits body composition and improves bone properties in obese female rats fed with high-fat diet and caloric restricted diet. *Nutrition research*. 2015; 35:1095-10.۵
51. Schmitz KH, Hannan PJ, Stovitz SD, Bryan CJ, Warren M, Jensen MD. Strength training and adiposity in premenopausal women: strong, healthy, and empowered study. *The American journal of clinical nutrition*. 2007; 86:566-72.
52. Sigal RJ, Kenny GP, Boulé NG, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2007; 147:357-69.
53. Davidson LE, Hudson R, Kilpatrick K, et al. Effects of exercise modality on insulin resistance and functional limitation in older adults: a randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*. 2009; 169:122-31.
54. Olson TP, Dengel D, Leon A, Schmitz K. Changes in inflammatory biomarkers following one-year of moderate resistance training in overweight women. *International journal of obesity*. 2007; 31:996-1003.
55. Lopez P, Taaffe DR, Galvão DA, et al. Resistance training effectiveness on body composition and body weight outcomes in individuals with overweight and obesity across the lifespan: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2022; 23:e13428.
56. Rostamian Mashhadi M, Hosseini SRA. The interaction effect of green tea consumption and exercise training on fat oxidation, body composition and blood lipids in humans: a review of the literature. *Sport Sciences for Health*. 2023; 19:461-77.
57. Willis LH, Slentz CA, Bateman LA, et al. Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *Journal of applied physiology*. 2012.
58. Maron DJ, Lu GP, Cai NS, et al. Cholesterol-Lowering Effect of a Theaflavin-Enriched Green Tea Extract: A Randomized Controlled Trial. *Archives of Internal Medicine*. 2003; 163:1448-53.
59. Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations. *Sports medicine*. 2014; 44:211-21.
60. Gharani H, Rahmati M, Mansouri R. The effect of 24 weeks of resistance training on lipid profile, HBA1c, and insulin resistance in

middle-aged women with type 1 diabetes. *Journal of Basic Research in Medical Sciences*. 2022; 9:45-56.

61. Mahdirejei HA, Abadei SFR, Seidi AA, *et al*. Effects of an eight-week resistance training on plasma vaspin concentrations, metabolic parameters levels and physical fitness in patients with type 2 diabetes. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2014; 16:367.



Metabolism and Exercise
A biannual journal

Vol 14, Number 2, 2024



University Of
Guilan

The effect of increasing resistance training and nanoliposome vitamin C supplementation on the expression of genes involved in hippocampal tissue autophagy in orectomized rats.

Abazar teimori*¹, Mahdih Jamshidpour², Azadeh Abdollahzadeh², Magnoosh shahbani Nazar²

Received: 15/07/2024

Accepted: 09/08/2024

Published: 14/03/2025

Abstract

Introduction: Menopause is a natural physiological process of the body, but the changes caused by the decrease of estrogen during this period may cause symptoms in some women and affect their quality of life. The purpose of this study was to investigate the effect of increasing resistance training and nanoliposome vitamin C supplementation on the expression of genes involved in autophagy of hippocampal tissue of orectomized rats. **Methods:** 32, 24-month-old male rats were divided into 4 groups: control, supplemented (BCAA nanoliposome), combined (resistance training + supplementation and training). Resistance training included eight weeks of ladder training with moderate intensity (70% of MVCC) and five 5 days per week and 100 mg of vitamin C per kg of body weight was received by gavage Real-time PCR was obtained. Statistical analysis was performed with two-way analysis of variance and Tukey's post hoc test **Finding:** The results showed a significant increase in PRDX6 and GNC5L1 gene expression in the hippocampus in the combination group compared to the control and supplement groups ($p=0.001$). No significant difference was observed between the control and supplement groups ($p=0.109$). **Conclusion:** Increased expression of the key regulator of mitophagy, which has an effective role in maintaining ROS homeostasis and counteracts stress-related neuronal cell death, may play an important role in the processes leading to menopause by inhibiting the phosphorylation of estrogen receptors.

Key words: resistance training, vitamin C, autophagy, hippocampus and orectomy

1. Assistant Professor, Department of Physical Education, Farhangian University, Karaj, Iran. 2. Master of Science in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.. *Corresponding author: drteimooriphd@gmail.com

