



Accepted Manuscript

Accepted Manuscript (Uncorrected Proof)

**Title: The effect of aerobic training with royal jelly consumption on antioxidant indices in aortic artery tissue of ovariectomized diabetic rats**

**Authors:** B. zangiBand<sup>1</sup>, KH. mohammadZadeSalamat<sup>2</sup>, K. AzizBeigi<sup>3</sup>, Z. Etemad<sup>4</sup>

- 1 .Doctoral student of exercise physiology, Islamic Azad University, Sanandaj branch, Iran.
- 2 .PhD in Sports Physiology, Islamic Azad University, Sanandaj Branch, Iran.
- 3 .PhD in Sports Physiology, Islamic Azad University, Sanandaj branch, Iran.
- 4 .PhD in Sports Physiology, Islamic Azad University, Sanandaj Branch, Iran.

**\*Corresponding:** Khalid mohammadZadeSalamat · PhD in Sports Physiology, Islamic Azad University, Sanandaj Branch, Iran

Kh.mohamadzadeh@gmail.com

**To appear in: Sport physiology**

**Receive Date: 28 August 2022**

**Revise Date: 24 May 2023**

**Accept Date: 23 June 2023**

**First Publish Date: 23 June 2023**

This is a “Just Accepted” manuscript, which has been examined by the peer-review process and has been accepted for publication. A “Just Accepted” manuscript is published online shortly after its acceptance, which is prior to technical editing and formatting and author proofing. Journal of Sport physiology provides “Just Accepted” as an optional service which allows authors to make their results available to the research community as soon as possible after acceptance. After a manuscript has been technically edited and formatted, it will be removed from the “Just Accepted” Website and published as a published article. Please note that technical editing may introduce minor changes to the manuscript text and/or graphics which may affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

**Please cite this article as:**

Zangiband, B., Mohamadzadeh salamat, K., Azizbeigi, K., etemad, Z. The effect of aerobic training with royal jelly consumption on antioxidant indices in aortic artery tissue of ovariectomized diabetic rats.. Sport Physiology, 2023; (): -. doi: 10.22089/spj.2023.13445.2212

نسخه پذیرفته شده پیش از انتشار

عنوان: اثر تمرین هوازی همراه با مصرف ژل رویال بر شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت سرخرگ آئورت موش‌های صحرائی اورکتومی شده مبتلا به دیابت

نویسندگان: بهار زنگی بند<sup>۱</sup>، خالد محمدزاده سلامت<sup>۲</sup>، کمال عزیزبیگی<sup>۳</sup>، ظاهر اعتماد<sup>۴</sup>

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، ایران.

۲. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، ایران.

۳. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، ایران.

۴. دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، ایران.

\*نویسنده مسئول: خالد محمدزاده سلامت، دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج، ایران.

ایمیل: [Kh.mohamadzadeh@gmail.com](mailto:Kh.mohamadzadeh@gmail.com)

نشریه: فیزیولوژی ورزشی

تاریخ دریافت: ۰۶ شهریور ۱۴۰۱

تاریخ بازنگری: ۰۳ خرداد ۱۴۰۲

تاریخ پذیرش: ۰۲ تیر ۱۴۰۲

تاریخ اولین انتشار: ۰۲ تیر ۱۴۰۲

این نسخه «پذیرفته شده پیش از انتشار» مقاله است که پس از طی فرآیند داوری، برای چاپ، قابل پذیرش تشخیص داده شده است. این نسخه در مدت کوتاهی پس از اعلام پذیرش به صورت آنلاین و قبل از فرآیند ویراستاری منتشر می‌شود. نشریه فیزیولوژی ورزشی گزینه «پذیرفته شده پیش از انتشار» را به عنوان خدمتی به نویسندگان ارائه می‌دهد تا نتایج آنها در سریع‌ترین زمان ممکن پس از پذیرش برای جامعه علمی در دسترس باشد. پس از آنکه مقاله‌ای فرآیند آماده‌سازی و انتشار نهایی را طی می‌کند، از نسخه «پذیرفته شده پیش از انتشار» خارج و در یک شماره مشخص در وبسایت نشریه منتشر می‌شود. شایان ذکر است صفحه آرایی و ویراستاری فنی باعث ایجاد تغییرات صوری در متن مقاله می‌شود که ممکن است بر محتوای آن تاثیر بگذارد و این امر از حیطة مسؤلیت دفتر نشریه خارج است.

لطفا این گونه استناد شود:

Zangiband, B., Mohamadzadeh salamat, K., Azizbeigi, K., etemad, Z. The effect of aerobic training with royal jelly consumption on antioxidant indices in aortic artery tissue of ovariectomized diabetic rats.. *Sport Physiology*, 2023; (): -. doi: 10.22089/spj.2023.13445.2212

## چکیده

بیماری‌های قلبی-عروقی یکی از علل اصلی مرگ زنان یائسه دیابتی است، اما با وجود اثرات مفید تمرین ورزشی، تأثیر هم‌زمان ژل رویال و تمرین ورزشی به‌خوبی شناخته نشده است. در این مطالعه، اثرات آنتی‌اکسیدانی تمرین هوازی و مصرف ژل رویال بر آئورت موش‌های دیابتی‌شده با STZ بررسی شده است. تعداد ۳۰ سر موش صحرایی اورکتومی (وزن ۲۲۰-۲۵۰ گرم) دیابتی‌شده با STZ با محدوده سنی ۲۲-۲۶ هفته، به پنج گروه کنترل دیابتی اورکتومی (OVXD)، شم یا دریافت‌کننده حلال ژل رویال (Sh)، مصرف ژل رویال (RJ)، تمرین هوازی (AT) و تمرین هوازی+ژل رویال (AT+RJ) تقسیم شدند. برای بررسی اثر برداشتن تخمدان و القای دیابت، شش موش صحرایی سالم در گروه کنترل سالم (HC) قرار گرفتند. گروه‌های چهارم و پنجم به‌مدت هشت هفته، پنج جلسه در هفته (۵۵ تا ۷۵ درصد حداکثر سرعت دویدن) تمرین کردند؛ درحالی‌که گروه‌های سوم و پنجم ۱۰۰ mg/kg/day ژل رویال را با تزریق صفاقی دریافت کردند. از آزمون آنوای یک‌راهه برای تحلیل سطوح سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) و مالون‌دی‌آلدئید (MDA) بافت آئورت استفاده شد. سطوح SOD و GPx در گروه‌های RJ، AT و AT+RJ به‌طور معناداری بیشتر از گروه OVXD بود. همچنین سطح MDA در گروه AT+RJ ( $P=0.001$ ) و RJ ( $P=0.019$ ) به‌طور معناداری کمتر از گروه OVXD بود. به نظر می‌رسد، تمرین هوازی و مصرف ژل رویال هم به‌تنهایی و هم به‌طور تعاملی موجب افزایش فعالیت آنتیاکسیدانی سرخرگ آئورت در شرایط یائسگی و اختلالات متابولیک می‌شوند.

**واژگان کلیدی:** تمرین، ژل رویال، استرس اکسیداتیو، آنتی‌اکسیدان، سرخرگ آئورت، یائسگی، دیابت.

## مقدمه

اختلالات متابولیک یکی از چالش‌های بزرگ جوامع بشری وابسته به سن شناخته می‌شود که در سنین بیشتر از ۵۰ سال خطر مرگومیر را ۴۰ تا ۵۰ درصد افزایش می‌دهد (۱). افزایش توده چربی احشایی، اختلال در عملکرد انسولین، افزایش عوامل التهابی، مؤلفه‌های ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی و رسوب لیپوپروتئین‌های کم چگال در عروق به‌ویژه در زنان یائسه هستند (۱). در پاتوفیزیولوژی ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی در شرایط یائسگی و ابتلا به دیابت، افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) نقش دارد؛ به عبارتی، اختلال در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها، افزایش ROS ها، اختلال در عملکرد میتوکندری، سیستم رنین-آنژیوتنسین II و افزایش عوامل التهابی در اندوتلیوم و ماهیچه صاف عروقی به آسیب عروق و پرفشار خونی منجر می‌شود (۲). علاوه بر این، افزایش بیان عامل رونویسی هسته‌ای کاپا-B (NF-kB)، افزایش اکسیداسیون لیپوپروتئین کم‌چگال (LDL) در عروق مرکزی و محیطی به اختلال در عملکرد عروق و در نهایت فیبروز منجر می‌شوند (۲)؛ از این رو خط مقدم آسیب فیزیولوژیک به سلول‌ها افزایش استرس اکسیداتیو است و این اختلالات با کاهش مقادیر سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوکاتایون پراکسیداز (GPX)، افزایش مالون‌دی‌آلدئید (MDA) و کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) موجب آسیب به رگ‌ها و اختلالات قلبی-عروقی می‌شود (۳).

از سویی با توجه به افزایش میزان مرگومیر بر اثر بیماری‌های قلبی-عروقی در سالمندان، ارائه روش‌های اثربخش با عوارض جانبی کم هنوز چالش پژوهشی به شمار می‌رود؛ بنابراین انجام فعالیت‌های ورزشی منظم و طولانی‌مدت در شرایط اختلالات متابولیک یکی از روش‌های غیرتهاجمی و اثربخش در درمان بیماری‌ها معرفی شده است (۴، ۵). محققان نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی به بهبود نیم‌رخ چربی (۴) در مدل حیوانی مبتلا به دیابت، بهبود عملکرد روان‌شناختی و بدنی در موش‌های صحرایی سالمند، بهبود ردوکس سلولی، بهبود بیوژنز میتوکندریایی در موش‌های صحرایی میانسال مبتلا به دیابت نوع دو منجر می‌شود (۶). تمرینات ورزشی با فعال کردن مسیرهای لیپولیزی، افزایش انتقال چربی‌ها و قندها به درون سلول و افزایش بیوژنز میتوکندریایی، به کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌ها در سلول منجر می‌شود (۶، ۵). در این زمینه، مطالعات نشان دادند که تمرینات هوازی با شدت متوسط و تمرینات مقاومتی موجب کاهش فشارخون، بهبود تون عصبی اتونومیک، بهبود حساسیت بارورفلکس<sup>۱</sup>، کاهش استرس اکسیداتیو، افزایش نیتریک اکساید (NO) و بهبود نیم‌رخ چربی در زنان یائسه مبتلا به پرفشار خونی منجر می‌شود (۷). همچنین تمرینات ورزشی در موش‌های صحرایی اورکتومی شده موجب افزایش مقادیر SOD در بافت میوکارد و بهبود فشارخون موش‌های صحرایی می‌شود، اما افزایش معناداری در مقادیر کاتالاز و GPX قلبی مشاهده نشد (۸). در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که تمرینات ورزشی موجب افزایش SOD-2 و کاتالاز قلبی در موش‌های صحرایی مبتلا به سکتة قلبی می‌شود، ولی کاهش معناداری در نشانگر استرس اکسیداتیو مشاهده نشد (۹)؛ از این رو به نظر می‌رسد، اصلی‌ترین اثر محافظتی ورزش منظم و بلندمدت وابسته به مدت‌زمان تمرین، شدت و نوع تمرینات ورزشی می‌تواند از طریق افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌ها باشد (۹).

با توجه به نیاز زنان یائسه مبتلا به دیابت به پیشگیری یا درمان احتمالی بیماری‌های قلبی-عروقی در سریع‌ترین زمان، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی در کنار فعالیت‌های ورزشی مدنظر محققان حوزه تغذیه ورزشی قرار گرفته است (۵). ژل رویال (RJ) که از غدد زیر فکی زنبور کارگر عسل ترشح می‌شود، به دلیل داشتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتریایی و

<sup>1</sup> Baroreflex Sensitivity

ضدتوموری از دیرباز در درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های قلبی مدنظر قرار گرفته است (۱۰). RJ با بهبود شاخص‌های گلاسیمیک، بهبود نیم‌رخ چربی و افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند بر بهبود تعادل اکسیدان-آنتی‌اکسیدان‌ها مؤثر باشد (۱۱). در این زمینه، مصرف RJ موجب کاهش نشانگرهای آپوپتوزی، کاهش MDA، افزایش گلوتاتیون (GSH) و افزایش کاتالاز در بافت عضله موش‌های صحرایی مسموم‌شده با فلوراید می‌شود (۱۰). همچنین RJ موجب کاهش گلوکز ناشتا، هموگلوبین گلیکولیزه، بهبود مقادیر انسولین در گردش، افزایش فعالیت SOD، GPx، اریترئوئیدی و کاهش MDA در زنان مبتلا به دیابت نوع دو می‌شود (۱۱). علاوه بر این، ۱۵ روز مصرف ژل رویال موجب افزایش SOD، GPx، کاهش MDA در بافت کبد و کلیه در موش‌های صحرایی در معرض سیس-پلاتین می‌شود (۱۲). در زمینه اثر هم‌زمان تمرینات ورزشی و مصرف ژل رویال، محققان نشان دادند که دو هفته تمرین هوازی و مصرف RJ موجب بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC) و SOD سرمی موش‌های صحرایی چاق می‌شود (۱۳).

همچنین تمرینات استقامتی همراه با RJ موجب کاهش بیان پروتئین واکنشگر-C در بافت عضله اسکلتی موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری آلزایمر می‌شود (۱۴). با وجود بررسی‌های فراوان، مطالعه‌ای یافت نشد که به بررسی اثر هم‌زمان تمرین هوازی و مصرف RJ بر عملکرد عروقی پرداخته باشد. با توجه به اهمیت سلامت قلبی-عروقی و کمبود اطلاعات درباره اثر تعاملی این دو مداخله بر عملکرد عروق متعاقب ابتلا به دیابت در شرایط یائسگی، به نظر می‌رسد انجام این مطالعه اطلاعات بیشتری را در زمینه اثرات تعاملی این دو مداخله به محققان ارائه کند؛ از این‌رو هدف مطالعه حاضر، بررسی اثر هشت هفته تمرین هوازی همراه با مصرف ژل رویال بر شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت سرخرگ آئورت موش‌های صحرایی اورکتومی‌شده مبتلا به دیابت بود.

## روش پژوهش

در این کارآزمایی تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی ماده نژاد اسپراگو-داولی با محدوده سنی ۱۲-۱۶ هفته و محدوده وزنی ۲۲۰-۲۵۰ گرم از مرکز پرورش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تهیه شدند. آن‌ها پس از انتقال به آزمایشگاه تخصصی فیزیولوژی ورزشی این واحد دانشگاهی، به مدت یک هفته برای سازگاری در این محیط نگهداری شدند. نکته درخورتوجه اینکه در تمام دوره این تحقیق، حیوانات در شرایط استاندارد شامل چرخه روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته، دمای محیط ۲۰-۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵ درصد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. همچنین تمام اصول اخلاقی کار با حیوانات در این تحقیق براساس معاهده هلسینکی و زیرنظر کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج (IR.IAU.SDJ.REC.1400.042) انجام شد.

روش اورکتومی و القا دیابت: در ادامه، در روز هشتم موش‌های صحرایی تحت اورکتومی (عمل برداشت تخمدان) قرار گرفتند. برای برداشت تخمدان از راه شکم، ابتدا موش‌های صحرایی با محلول کتامین ۵۰ mg/ml و زیلازین ۲۰ mg/ml، بی‌هوش شدند. سپس محل عمل با بتادین اسکراب ضدعفونی شد و پس از آن، شکافی در ناحیه شکم به اندازه سه سانتی‌متر روی خط سفید وسط شکم از کلیه به پایین ایجاد شد. بعد از ایجاد برش در لایه‌های عضلانی و پرده صفق، تخمدان‌ها و رحم مشاهده شده و با فیچی جراحی جدا شدند. آن‌گاه شکاف مربوط با الگوی بخیه ساده تکی با نخ ویکریل سه صفر و پوست حیوان با نخ جراحی نابلن دو صفر، دوخته شد. برای جلوگیری از عفونت از محلول OTC در محل جراحی استفاده شد. پس از اورکتومی، حیوانات به مدت ۱۲ هفته با هدف ایجاد یائسگی کامل در وضعیت کنترل‌شده نگهداری شدند. پس از آن موش‌های صحرایی



در حالت ۱۲ ساعت ناشتا تحت تزریق صفاقی تک‌دوز ۴۰ mg/kg استروپتوزتوسین<sup>۲</sup> (STZ) حل‌شده در بافر سیترات قرار گرفتند و چهار روز پس از تزریق STZ، گلوکوز خون موش‌های صحرایی با استفاده از گلوکومتر اندازه‌گیری شد. در این تحقیق، موش‌های صحرایی با گلوکز خون بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، به‌عنوان موش‌های دیابتی شناخته شدند (۱۵). شایان ذکر است که چهار سر موش صحرایی پس از القای دیابت به‌دلیل واکنش فردی به STZ تلف شدند و در انتها ۳۶ سر موش صحرایی وارد گروه‌های تحقیق شدند. در ادامه، ۳۰ سر موش‌های صحرایی اورکتومی‌شده مبتلا به دیابت به‌طور تصادفی به گروه‌هایی تقسیم شدند: ۱- کنترل اورکتومی‌شده مبتلا به دیابت (OVXD)، ۲- شم (Sh)، ۳- ژل رویال (RJ)، ۴- تمرین هوازی (AT) و ۵- AT+ RJ. برای بررسی اثر اورکتومی و القای دیابت، شش سر موش صحرایی سالم در گروه کنترل سالم (HC) قرار گرفتند. در جدول شماره یک، گروه‌های تمرینی و نوع مداخله تجربی مرتبط با هر گروه آورده شده است.

جدول ۱- پروتکل‌های مداخله تجربی هر گروه

Table 1- Experimental Intervention Protocols of Each Group

گروه Groups	تعداد N	زمان اندازه‌گیری عوامل آنتی‌اکسیدانی Antioxidant testing	اورکتومی‌شده Ovariectomization	دیابتی‌شده Diabetes induction	نوع مداخله تجربی Treatment
OVXD	6	در پایان ۸ هفته پروتکل	√	√	بدون مداخله
SH	6	در پایان ۸ هفته پروتکل	√	√	تزریق درون‌صفاقی نرمال سالین
RJ	6	در پایان ۸ هفته پروتکل	√	√	تزریق ۱۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن در روز طی ۸ هفته
AT	6	در پایان ۸ هفته پروتکل	√	√	تمرین هوازی به‌مدت ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته با ۷۵-۵۵ درصد حداکثر سرعت دویدن
AT + RJ	6	در پایان ۸ هفته پروتکل	√	√	تمرین هوازی به‌مدت ۸ هفته، ۵ جلسه در هفته با ۷۵-۵۵ درصد حداکثر سرعت دویدن و تزریق ۱۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن در روز طی این ۸ هفته
کنترل سالم (Hc)	6	در پایان ۸ هفته پروتکل	×	×	بدون مداخله

<sup>2</sup> Stroptozetocin



پروتکل تمرین هوازی: گروه‌های تمرین پس از یک هفته آشناسدن با نوار گردان، با سرعت هشت متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه، برای اندازه‌گیری حداکثر سرعت دویدن به منظور طراحی تمرین، یک آزمون وامانده‌ساز انجام دادند. برای به دست آوردن حداکثر سرعت دویدن موش‌های صحرایی، ابتدا پنج دقیقه با سرعت پنج متر بر دقیقه گرم کردند و در ادامه به‌زای هر سه دقیقه یک متر بر دقیقه به سرعت آن‌ها افزوده شد تا به واماندگی برسند. واماندگی به حالتی گفته می‌شود که موش صحرایی دیگر قادر به دویدن بر نوار گردان نباشد یا در یک دقیقه سه بار متوالی به انتهای نوارگردان برخورد کند. در ادامه برای انجام تمرین هوازی، موش‌های صحرایی برای هفته اول با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه، معادل ۵۵ درصد حداکثر سرعت دویدن روی نوار گردان دویدند. سپس هر هفته ۱۰ دقیقه به مدت زمان تمرین افزوده شد تا موش‌های صحرایی در هفته چهارم به حداکثر سرعت دویدن (اندازه‌گیری شده در ابتدای تحقیق) رسیده و مدت زمان تمرین به یک ساعت برسد. در ادامه تا هفته هشتم، موش‌های صحرایی تمرینات را با همان شدت تمرین کردند. شایان ذکر است، شدت تمرین در هفته هشتم معادل ۵۵ تا ۷۵ درصد حداکثر سرعت دویدن بود. تمرینات هوازی برای هشت هفته، پنج جلسه در هفته انجام شد و پنج دقیقه در ابتدای تمرین برای گرم کردن و پنج دقیقه در انتهای تمرین برای سرد کردن در نظر گرفته شد. شدت تمرین برای گرم کردن و سرد کردن معادل ۵۰ درصد حداکثر سرعت دویدن در نظر گرفته شد (۱۶).

مصرف ژل رویال: برای مکمل‌دهی RJ، روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم RJ تازه‌تهیه‌شده از جهاد کشاورزی شهرستان مرودشت که در دمای ۱۴ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شد، بلافاصله با ۳/۶ میلی‌لیتر سدیم کلراید ۹ درصد قابل‌تزریق توسط شیکر حل می‌شد. سپس در سریع‌ترین زمان ممکن به هر موش ۰/۳ میلی‌لیتر از محلول به‌صورت صفاقی تزریق می‌شد. گفتنی است، گروه‌های مصرف RJ، روزانه ۱۰۰ mg/kg بره موم را به‌صورت صفاقی دریافت کردند (۱۷).

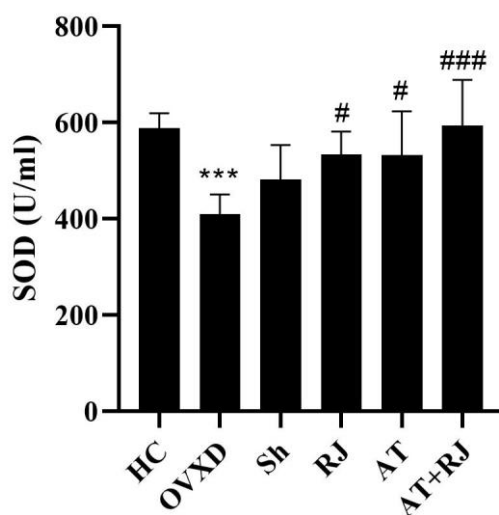
تشریح و نمونه‌برداری: برای انجام تشریح و نمونه‌برداری، ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و در حالت ۱۲ ساعت ناشتایی، موش‌های صحرایی به‌وسیله محلول کتامین ۵۰ mg/ml و زیلازین ۲۰ mg/ml، بی‌هوش شدند. برای تشخیص بی‌هوشی، متخصصان آزمایشگاه از روش‌های آزمون درد استفاده کردند. پس از اطمینان از بی‌هوشی کامل، حفره سینه‌ای موش‌های صحرایی شکافته شد. پس از کنارزدن سایر بافت‌ها و قطع شریان‌های ورودی و خروجی به قلب، بافت سرخرگ آئورت موش‌های صحرایی با دقت استخراج شد و بلافاصله در تانک ازت غوطه‌ور شد. در ادامه، بافت سرخرگ تا زمان اندازه‌گیری متغیرها در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

برای اندازه‌گیری متغیرهای تحقیق، ابتدا بافت سرخرگ آئورت در بافر فسفات‌سالین هموژنیزه شد. سپس نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای چهار درجه سانتی‌گراد با سرعت ۱۴۰۰۰ دور در دقیقه سانترفیوژ شدند. از محلول فوقانی برای سنجش متغیرهای تحقیق استفاده شد. سطوح MDA براساس دستورالعمل شرکت سازنده کیت اندازه‌گیری MDA ساخت شرکت ZellBio کشور چین با Catalog Number ZB-MDA-48A/ ZB-MDA-96A به روش الیزا و تکنیک ایمونواسی در طول موج ۵۳۰ تا ۵۴۰ نانومتر و با مقیاس  $\mu\text{M}$  اندازه‌گیری شد. همچنین سطوح SOD با استفاده از روش الیزا با استفاده از کیت اندازه‌گیری SOD ساخت شرکت ZellBio با کد اقتصادی ZB-SOD-48A/ ZB-SOD-96A موج ۳۷۵ نانومتر و با حساسیت U/ml or mg protein اندازه‌گیری شد. سطوح GPx با استفاده از کیت ZellBio ساخت کشور چین با کد اقتصادی ZB-GPX-48A/ ZB-GPX-96A در طول موج نانومتر ۳۴۰ با مقیاس mU/ml اندازه‌گیری شد.

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌های تحقیق، ابتدا برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. در ادامه با توجه به طبیعی بودن توزیع داده‌ها، برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌راهه استفاده شد و برای تعیین محل تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار GraphPad Prism 8.3.3 انجام شد ( $P \leq 0.05$ ).

### نتایج

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان داد، تفاوت معناداری در مقادیر SOD ( $P=0.001$ )، GPx ( $P=0.001$ ) و MDA ( $P=0.001$ ) سرخرگی در گروه‌های تحقیق وجود داشت. نتایج آزمون تعقیبی توکی نشان داد، سطوح SOD در گروه OVXD به طور معناداری پایین‌تر از گروه HC بود ( $P=0.001$ ). همچنین تفاوت معناداری در گروه‌های OVXD و Sh مشاهده نشد ( $P=0.44$ )، اما در گروه‌های RJ ( $P=0.03$ )، AT ( $P=0.03$ ) و AT+RJ ( $P=0.001$ ) به طور معناداری بیشتر از گروه OVXD بود (شکل شماره یک). مقادیر GPx در گروه OVXD به طور معناداری کمتر از گروه HC بود ( $P=0.001$ ). همچنین تفاوت معناداری در گروه‌های OVXD و Sh مشاهده نشد ( $P=0.96$ )، اما در گروه‌های RJ ( $P=0.001$ )، AT ( $P=0.001$ ) و AT+RJ ( $P=0.001$ ) به طور معناداری بیشتر از گروه OVXD بود (شکل شماره دو). مقادیر MDA در گروه OVXD به طور معناداری بیشتر از گروه HC بود ( $P=0.001$ ). همچنین تفاوت معناداری در گروه Sh ( $P=0.81$ ) و AT ( $P=0.17$ ) در مقایسه با گروه OVXD مشاهده نشد، اما در گروه AT+RJ ( $P=0.001$ ) و RJ ( $P=0.019$ ) به طور معناداری کمتر از گروه OVXD بود (شکل شماره سه).



بافت سرخرگ موش‌های

شکل ۱- مقادیر SOD در

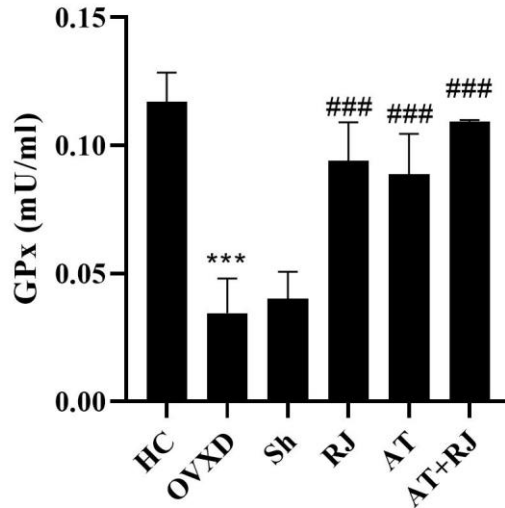
### صحرائی در گروه‌های تحقیق

\*\*\* ( $P \leq 0.001$ ): کاهش معنادار در مقایسه با گروه HC

# ( $P \leq 0.05$ ) و ### ( $P \leq 0.001$ ): افزایش معنادار در مقایسه با گروه OVXD

**Figure 1- SOD levels in the arterial tissue of rats in the research groups**

\*\*\*( $P \leq 0.001$ ): Significant decrease compared to the HC group  
# ( $P \leq 0.05$ ) and ### ( $P \leq 0.001$ ): Significant increase compared to the OVXD group



شکل ۲- مقادیر GPx در بافت سرخرگ موش‌های صحرایی در گروه‌های تحقیق

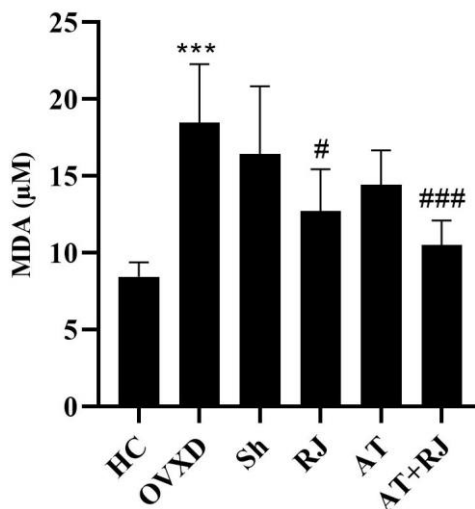
\*\*\*( $P \leq 0.001$ ): کاهش معنادار در مقایسه با گروه HC

###( $P \leq 0.001$ ): افزایش معنادار در مقایسه با گروه OVXD

**Figure 2- GPx levels in the arterial tissue of rats in the research groups**

\*\*\*( $P \leq 0.001$ ): Significant decrease compared to the HC group

###( $P \leq 0.001$ ): Significant increase compared to the OVXD group



شکل ۳- مقادیر MDA در بافت سرخرگ موش‌های صحرائی در گروه‌های تحقیق

\*\*\* $(P \leq 0.001)$ : افزایش معنادار در مقایسه با گروه HC

# $(P \leq 0.05)$  و #### $(P \leq 0.001)$ : کاهش معنادار در مقایسه با گروه OVXD

**Figure 3- MDA levels in the arterial tissue of rats in the research groups**

\*\*\* $(P \leq 0.001)$ : Significant increase compared to the HC group

# $(P \leq 0.05)$  and #### $(P \leq 0.001)$ : Significant decrease compared to the OVXD group

### بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، تمرین هوازی موجب افزایش مقادیر SOD و GPX در بافت سرخرگ آئورت موش‌های صحرائی اورکتومی شده مبتلا به دیابت شد. همسو با مطالعه حاضر، محققان اشاره کردند که تمرینات ورزشی موجب افزایش جریان خون، افزایش عامل رشد اندوتلیال عروق (VEGF) و گیرنده آن، عامل القا هایپوکسی-1-آلفا (HIF-1 $\alpha$ )، گیرنده پروکسی زوم گاما فعال شده با کواکتیویتور آلفا (PGC-1 $\alpha$ ) و همچنین افزایش نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی (eNOS) می‌شود، اما تمرین با محدودیت جریان خون بر بیان برخی از پروتئین‌ها مانند HIF-1 $\alpha$  و eNOS اثرگذارتر است (۱۸). همچنین شش هفته، سه جلسه در هفته و هر جلسه ۴۵ دقیقه تمرین استقامتی موجب بهبود فشارخون سیستولیک و دیاستولیک، افزایش SOD، GPX و NO و میکرو RNA ۱۲۶ (miR-126) در مبتلایان به پرفشار خونی می‌شود (۱۹). محققان نشان دادند، تمرینات ورزشی موجب افزایش لیپوپروتئین پرچگال (HDL) و درصد سلول‌های اندوتلیال در گردش<sup>۳</sup> در افراد سالمند می‌شود (۲۰). مطالعه‌ای دیگر نشان داد که تمرینات ورزشی موجب افزایش TAC، SOD و بهبود میتوفاژی از مسیر افزایش irisin/FNDC5-PINK1/Parkin در موش‌های صحرائی مبتلا به سکتة قلبی شده و تا حدودی مقادیر MDA تعدیل می‌شود (۲۱). براساس نتایج، به نظر می‌رسد تمرینات ورزشی با مکانیسم افزایش کاتکولامین‌ها موجب افزایش پروتئین کینازها شده و در ادامه به افزایش بیوزنز میتوکندری، افزایش کاتابولیسم چربی‌ها، افزایش بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانی از مسیر پروتئین هسته‌ای رونویسی وابسته به اریترئوئید-۲ (NRF2) منجر می‌شود (۲۲)؛ باین حال، برخی از مکانیسم‌های آنژیوژنزی اندوتلیال به فعالیت‌های ورزشی وابسته به پاسخ استرس اکسیداتیو وابسته است؛ به گونه‌ای که eNOS متعاقب افزایش گونه‌های فعال اکسیژن و القای هایپوکسی فعال می‌شود و در مکانیسم آنژیوژنزی عروق نقش دارد، اما در طولانی مدت فعالیت ورزشی و سازگاری‌های ناشی از ورزش در افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تعدیل MDA مشاهده می‌شود (۲۳). به‌طور کلی، به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی هم از مسیرهای بیان ژنی به افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌ها منجر می‌شود و هم با افزایش مقاومت به استرس اکسیداتیو موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌شود (۲۲).

<sup>3</sup> Circulating Endothelial Cell

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، مصرف ژل رویال موجب افزایش SOD، GPx و کاهش MDA در بافت سرخرگ آئورت موش‌های صحرائی اورکتومی‌شده مبتلا به دیابت شد. در این راستا، مطالعه‌ای نشان داد که مصرف ژل رویال با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg موجب افزایش GSH، NRF2، تعدیل عامل هسته‌ای رونویسی کاپا-B (NFkB)، کاهش MDA، کاهش مقادیر کاسپازهای ۳، ۶، ۹ و بهبود نشانگرهای آپوپتوزی در بافت قلب موش‌های صحرائی مسموم‌شده با فلوراید شد؛ با این حال، اثر دوز بیشتر، مطلوب‌تر بود (۱۰). محققان عنوان کردند که مصرف ۳۰۰ mg/kg به مدت ۱۵ روز موجب کاهش MDA، GPx، SOD و بافت کلیه و کبد موش‌های صحرائی مسموم‌شده با سیس-پلاتین شد (۱۲). در مطالعه‌ای دیگر، محققان نشان دادند که مصرف ژل رویال موجب بهبود نشانگرهای هماتولوژی، بهبود مقادیر نیتریک اکسید، بهبود نیمرخ چربی در رت‌های آلبینوی در معرض تابش اشعه گاما شد (۲۴). مصرف ژل رویال موجب افزایش VEGF، افزایش eNOS و کاهش MDA در بیماران مبتلا به اختلال کلیوی شد (۲۵). بررسی‌ها نشان می‌دهد، ژل رویال ماده‌ای زردرنگ و حاوی مقادیر زیادی ۱۰ هیدروکسی-۲-دکانوئیک اسید<sup>۴</sup> (10-HDA)، آب، کربوهیدرات، پروتئین، ویتامین و مواد معدنی است و به عنوان آنتی‌اکسیدان بالقوه‌ای در درمان بیماری‌ها استفاده قرار می‌گیرد. همچنین ژل رویال با اسیدهای چرب و داشتن آلفا توکوفرول‌ها مقادیر زیادی HDL در سلول ایجاد می‌کند که این امر موجب کاهش مقادیر کلسترول و LDL می‌شود. علاوه بر این، اثرات آنتی‌اکسیدانی ژل رویال به داشتن مقادیر زیاد پروتئین‌ها و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، افزایش SOD، GPx و کاهش مقادیر پراکسیداسیون لیپیدی و شاخص مهم آن MDA منجر می‌شود که این امکان را به مسیر آنزیمی و غیر آنزیمی نسبت داده‌اند. همچنین در مطالعات بیان شده است که افزایش پروتئین کینازها متعاقب مصرف ژل رویال به فعال‌سازی مسیر Akt/PI3K منجر می‌شود و در بیان VEGF و آنژیوژنز مؤثر است (۲۶).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، تمرین هوازی همراه با مصرف ژل رویال موجب افزایش SOD، GPx و کاهش MDA در بافت سرخرگ آئورت موش‌های صحرائی اورکتومی‌شده مبتلا به دیابت شد. در زمینه اثر هم‌زمان تمرینات ورزشی و مصرف ژل رویال، محققان نشان دادند که تمرینات تناوبی شدید به مدت هشت هفته با شدت ۸۰-۹۰ درصد VO2 max همراه با مصرف ۱۰۰ mg/kg ژل رویال موجب افزایش بیان آنزیم گلوکز-۶ فسفات کبدی در موش‌های صحرائی مبتلا به دیابت نوع دو شد، اما تمرین تناوبی شدید به تنهایی فقط موجب کاهش مقادیر گلوکز خون شد (۲۷). هشت هفته تمرین تناوبی شدید همراه با ۳ g/kg/day عسل موجب افزایش بیان ژن‌های تأثیرگذار بر تمایز سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های صحرائی مبتلا به دیابت نوع دو شد (۲۸). هشت هفته، سه جلسه در هفته تمرین هوازی همراه با ۱۰۰ mg/kg نشان موجب افزایش بیان HO-1 و NRF2 در بافت کاردیومیوسیت موش‌های صحرائی چاق شد. همچنین کاهش MDA، افزایش SOD و GPx در هر سه مداخله (تمرین، ژل رویال و تعامل تمرین و ژل رویال) مشاهده شد (۲۹). بررسی مطالعات نشان می‌دهد که مصرف ژل رویال از مسیر افزایش مقادیر پروتئین کیناز فعال‌شده توسط AMP (AMPK)، افزایش استیل کوآنزیم A کربوکسیلاز و تعدیل مسیر کلسیم-کالمودولین در تعامل با تمرینات ورزشی موجب بهبود عملکرد میتوکندریایی و چرخه اسید سیتریک می‌شود (۳۰). علاوه بر این، مصرف ژل رویال با مکانیسم افزایش HDL، Akt/PI3K/NRF2، VEGF و کاهش NFkB موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و افزایش مقادیر GPx، SOD، کاهش MDA می‌شود و از این مسیر در بهبود عملکرد اندوتلیال عروق نقش دارد (۲۶، ۱۲، ۱۰). همچنین تمرینات هوازی از مسیر افزایش HDL، Akt/PI3K/NRF2، VEGF، افزایش جریان خون، HIF-1 $\alpha$ ، PGC-1 $\alpha$  و eNOS موجب افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی مانند SOD و GPx در سلول‌های عروقی می‌شود (۲۱، ۱۹)؛ با این حال، برخی مسیرهای آنژیوژنزی

<sup>4</sup> 10-Hydroxy-2-Decenoic Acid



متعاقب تمرینات ورزشی به افزایش استرس اکسیداتیو در بافت‌ها وابسته است (۲۳، ۲۱)؛ از این رو به نظر می‌رسد، اثر تعاملی این دو مداخله تکمیل‌کننده یکدیگر است. با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در برخی مسیرهای متابولیک، به نظر می‌رسد ارزیابی‌نشدن مسیرهای زبردست آنژیوژنری و رگ‌زایی از محدودیت‌های مطالعه حاضر باشد؛ بنابراین ارزیابی آنژیوژنری در مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود. همچنین ارزیابی‌نشدن فیبروز، نکروز و آپوپتوز به روش‌های پاتولوژیک از محدودیت‌های مطالعه حاضر در راستای نتیجه‌گیری کاربردی است؛ از این رو پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده روش‌های مختلف ارزیابی مدنظر قرار گیرد تا بتوان با اطمینان بیشتری نتایج را تفسیر کرد.

در نتیجه‌گیری تحقیق می‌توان گفت، به نظر می‌رسد تمرین هوازی و مصرف ژل رویال هم به‌تنهایی و هم به‌طور تعاملی دارای اثرات مطلوبی بر افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها در سرخرگ آئورت در شرایط یائسگی و اختلالات متابولیک هستند؛ از این رو استفاده هم‌زمان از این دو مداخله به‌منظور کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها در شرایط یائسگی و دیابت توصیه می‌شود.

## پیام مقاله

با توجه به نتایج تحقیق حاضر، استفاده از مواد غذایی دارای عوامل آنتی‌اکسیدانی زیاد مانند ژل رویال و همچنین تمرینات منظم ورزشی موجب بهبود عملکرد آنتی‌اکسیدانی سرخرگ آئورت و در نتیجه کاهش اختلالات احتمالی قلبی منتج از آن می‌شود.

## تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر بخشی از رساله دکتری تأییدشده از سوی دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج است؛ بنابراین نگارندگان از حمایت‌های معنوی و فنی کارکنان این دانشگاه تشکر و قدردانی می‌کنند.

## منابع

1. Sinatora RV, Chagas EF, Mattera FO, Mellem LJ, Santos AR, Pereira LP, et al. Relationship of inflammatory markers and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Metabolites*. 2022;12(1):73.
2. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(2):786.
3. Jakubiak GK, Osadnik K, Lejawa M, Osadnik T, Goławski M, Lewandowski P, et al. "Obesity and insulin resistance" is the component of the metabolic syndrome most strongly associated with oxidative stress. *Antioxidants*. 2021;11(1):79.
4. Hosseini SA, Salehi O, Keikhosravi F, Hassanpour G, Ardakani HD, Farkhaie F, et al. Mental health benefits of exercise and genistein in elderly rats. *Experimental Aging Research*. 2022;48(1):42-57.
5. Dadrass A, Mohamadzadeh Salamat K, Hamidi K, Azizbeigi K. Anti-inflammatory effects of vitamin D and resistance training in men with type 2 diabetes mellitus and vitamin D deficiency: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2019;18(2):323-31.

6. Davari F, Alimanesh Z, Alimanesh Z, Salehi O, Hosseini SA. Effect of training and crocin supplementation on mitochondrial biogenesis and redox-sensitive transcription factors in liver tissue of type 2 diabetic rats. Archives of physiology and biochemistry. 2020;128(5):1215-20.
7. Lin YY, Lee SD. Cardiovascular benefits of exercise training in postmenopausal hypertension. International Journal of Molecular Sciences. 2018;19(9):2523.
8. Irigoyen MC, Paulini J, Flores LJ, Flues K, Bertagnolli M, Dias Moreira E, et al. Exercise training improves baroreflex sensitivity associated with oxidative stress reduction in ovariectomized rats. Hypertension. 2005;46(4):998-1003.
9. Almeida SA, Claudio ER, Mengal VF, Oliveira SG, Merlo E, Podratz PL, et al. Exercise training reduces cardiac dysfunction and remodeling in ovariectomized rats submitted to myocardial infarction. PLoS One. 2014;9(12):e115970.
10. Aslan A, Can MI, Gok O, Beyaz S, Parlak G, Ozercan IH. The inducing of caspase and bcl-2 pathway with royal jelly decreases the muscle tissue damage exposed with fluoride in rats. Environmental Science and Pollution Research. 2022;29(7):10547-57.
11. Pourmoradian S, Mahdavi R, Mobasseri M, Faramarzi E, Mobasseri M. Effects of royal jelly supplementation on glycemic control and oxidative stress factors in type 2 diabetic female: a randomized clinical trial. Chinese Journal of Integrative Medicine. 2014;20(5):347-52.
12. Karadeniz A, Simsek N, Karakus E, Yildirim S, Kara A, Can I, et al. Royal jelly modulates oxidative stress and apoptosis in liver and kidneys of rats treated with cisplatin. Oxidative medicine and cellular longevity. 2011;2011:1-10.
13. Soleimani P, Shemshaki A, Hedayati M, Astinchap A. Effect of two-week exercise and supplementation of royal jelly on total antioxidant capacity of plasma and superoxide dismutase in obese male rats. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2018;5(1):77-82. (In Persian).
14. Noura M, Arshadi S, Zafari A, Banaeyfar A. Effect of endurance training with royal jelly on crp gene expression in muscle tissue of rats with alzheimer's disease. Middle East Journal of Rehabilitation and Health Studies. 2020;7(1):e99754.
15. Barthem CS, Rossetti CL, Carvalho DP, da-Silva WS. Metformin ameliorates body mass gain and early metabolic changes in ovariectomized rats. Endocrine Connections. 2019;8(12):1568-78.
16. Souza CS, de Sousa Oliveira BS, Viana GN, Correia TM, de Bragança AC, Canale D, et al. Preventive effect of exercise training on diabetic kidney disease in ovariectomized rats with type 1 diabetes. Experimental Biology and Medicine. 2019;244(9):758-69.



17. Ghanbari E, Nejati V, Khazaei M. Antioxidant and protective effects of Royal jelly on histopathological changes in testis of diabetic rats. International Journal of Reproductive BioMedicine. 2016;14(8):519.
18. Li S, Li S, Wang L, Quan H, Yu W, Li T, et al. The effect of blood flow restriction exercise on angiogenesis-related factors in skeletal muscle among healthy adults: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Physiology. 2022;13:814965.
19. Masoumi-Ardakani Y, Najafipour H, Nasri HR, Aminizadeh S, Jafari S, Moflehi D. Effect of combined endurance training and MitoQ on cardiac function and serum level of antioxidants, NO, miR-126, and miR-27a in hypertensive individuals. BioMed Research International. 2022;2022:1-13.
20. Kumbayono K, Chomsy IN, Firdaus DH, Setiawan M, Wihastuti TA. Protective cardiovascular benefits of exercise training as measured by circulating endothelial cells and high-density lipoprotein in adults. Journal of Taibah University Medical Sciences. 2022;17(4):701-6.
21. Li H, Qin S, Liang Q, Xi Y, Bo W, Cai M, Tian Z. Exercise training enhances myocardial mitophagy and improves cardiac function via Irisin/FNDC5-PINK1/parkin pathway in MI mice. Biomedicines. 2021;9(6):701.
22. Lin JY, Ho TJ, Tsai BC, Chiang CY, Kao HC, Kuo WW, et al. Exercise renovates H2S and Nrf2-related antioxidant pathways to suppress apoptosis in the natural ageing process of male rat cortex. Biogerontology. 2021;22(5):495-506.
23. Couto GK, Paula SM, Gomes-Santos IL, Negrão CE, Rossoni LV. Exercise training induces eNOS coupling and restores relaxation in coronary arteries of heart failure rats. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2018;314(4):H878-87.
24. Azab KS, Bashandy M, Salem M, Ahmed O, Tawfik Z, Helal H. Royal jelly modulates oxidative stress and tissue injury in gamma irradiated male Wister Albino rats. North American Journal of Medical Sciences. 2011;3(6):268.
25. Ohba K, Miyata Y, Shinzato T, Funakoshi S, Maeda K, Matsuo T, et al. Effect of oral intake of royal jelly on endothelium function in hemodialysis patients: study protocol for multicenter, double-blind, randomized control trial. Trials. 2021;22(1):1-8.
26. Collazo N, Carpena M, Nuñez-Estevez B, Otero P, Simal-Gandara J, Prieto MA. Health promoting properties of bee royal jelly: Food of the queens. Nutrients. 2021;13(2):543.
27. Yeylaghi Ashrafi MR, Abednatanzi H, Ghazalian F. The effect of eight weeks of high intensity interval training and n-chromosomal royal jelly on G6Pase gene expression

- in hepatocytes, glucose levels and insulin resistance in type 2 diabetic rats. Razi Journal of Medical Sciences. 2020;27(10):135-50. (In Persian).
28. Mazraekhatiri M, Arshadi S, Banaeifar A, Abednatanzi H. The effect of eight weeks of high-intensity interval training and thyme honey on changes in Pdx1 gene expression in pancreatic tissue and insulin resistance index male rats with type 2 diabetes. EBNESINA. 2022;24(1):4-15. (In Persian).
29. Hoseinzade I, Abdi A, Abbassi Dalooi A. Protective effect of aerobic training and royal jelly on oxidative stress in cardiomyocytes in obese rats. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2022;31(206):30-42. (In Persian).
30. Takahashi Y, Hijikata K, Seike K, Nakano S, Banjo M, Sato Y, et al. Effects of royal jelly administration on endurance training-induced mitochondrial adaptations in skeletal muscle. Nutrients. 2018;10(11):1735.