مقاله پژوهشی
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۲۵، مرداد ۱۴۰۵، ۵۷۲-۵۴۹

بررسی وابستگی زمانی پاسخ‌های میتوکندری و آنتی‌اکسیدانی به تمرین ورزشی در مدل‌های حیوانی: یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل

بلیل عبدالحمزه عزیز ال‌عقیلی[۱]، فرناز سیفی-اسک‌شهر[۲]، رضا فرضی‌زاده[۳]

دریافت مقاله: ۱۴۰۵/۰۱/۱۹ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۱۴۰۵/۰۳/۱۷ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۱۴۰۵/۰۵/۱۲ پذیرش مقاله: ۱۴۰۵/۰۵/۱۴

چکیده

زمینه و هدف: تمرین ورزشی موجب بیوژنز میتوکندری و سازگاری‌های ردوکس سلولی می‌شود. هدف از مطالعه مروری حاضر، تعیین سازگاری‌های میتوکندریایی و ردوکس سلولی وابسته به زمان در پاسخ به تمرین ورزشی در مدل‌های پیش‌بالینی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مرور نظام‌مند و فراتحلیل، جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های PubMed، Scopus و Web of Science برای مطالعات منتشر شده از ژانویه ۲۰۰۰ تا دسامبر ۲۰۲۵ انجام شد. مطالعات پیش‌بالینی که به ارزیابی پیامدهای میتوکندریایی (شامل گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسیزوم گاما ۱ آلفا (PGC-1α) و میتوفوسین-۱ (Mfn-1)) و پیامدهای ردوکس سلولی (شامل فاکتور هسته‌ای اریتروئید ۲ مرتبط با فاکتور ۲ (Nrf2)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPx)، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و مالون‌دی‌آلدئید (MDA)) پرداخته بودند، وارد مطالعه شدند. فراتحلیل با مدل اثرات تصادفی انجام گرفت و ناهمگنی با تحلیل زیرگروه بر اساس مدت مداخله ارزیابی شد.

یافته‌ها: از ۴۹۷ رکورد شناسایی‌شده، ۴۱ مطالعه برای مرور نظام‌مند و ۲۷ مطالعه برای فراتحلیل انتخاب شدند. تمرین ورزشی باعث افزایش معنادار PGC-1α (P=۰/۰۰۱)، Nrf2 (P<۰/۰۰۱) و GPx (P=۰/۰۰۳) شد. در مقابل، SOD و نیز ROS، Mfn-1 و MDA از نظر آماری معنادار نبودند (P>۰/۰۵). تحلیل زیرگروه نشان داد که مداخلات کوتاه‌مدت (کمتر از ۵ هفته)، با فعال‌سازی قوی‌تر SOD، GPx، PGC-1α و Nrf2 همراه بودند، در حالی‌که پروتکل‌های بلند مدت (بیش از ۵ هفته) پاسخ‌های ضعیف‌تری نشان دادند. در تمامی پیامدها ناهمگنی بالای ۷۲٪ مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد تمرین ورزشی به‌عنوان یک محرک Hormesis در مدل‌های پیش‌بالینی، عمدتاً تنظیم‌کننده‌های بالادستی را فعال می‌کند. این پاسخ‌های زمان‌وابسته، احتمالاً از سیگنال‌دهی اولیه تا پایداری هموستاتیک را شامل می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: تمرین ورزشی، بیوژنز میتوکندریایی، استرس اکسیداتیو، PGC-1α، Nrf2، فراتحلیل

ارجاع: عبدالحمزه عزیز ال‌عقیلی ب، سیفی-اسک‌شهر ف، فرضی‌زاده ر، بررسی وابستگی زمانی پاسخ‌های میتوکندری و آنتی‌اکسیدانی به تمرین ورزشی در مدل‌های حیوانی: یک مرور نظام‌مند و فراتحلیل. سال ۱۴۰۵، دوره ۲۵، شماره ۵، صفحات: ۵۷۲-۵۴۹.

۱ - دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
۲ - دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
۳ - (نویسنده مسئول) دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
تلفن ۰۹۹۰۷۹۸۹۳۱۱، پست الکترونیکی r_farzizadeh@uma.ac.ir

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

مقدمه

فعالیت بدنی منظم یکی از مؤثرترین مداخلات غیردارویی برای بهبود سلامت متابولیک، ارتقای عملکرد ارگان‌ها و افزایش سازگاری‌های فیزیولوژیک محسوب می‌شود (۱). در سطح سلولی، تمرین موجب ایجاد مجموعه‌ای از پاسخ‌های سازگاری هماهنگ شامل تقویت بیوژنز میتوکندری، افزایش کارایی فسفریلاسیون اکسیداتیو، حفظ هموستازی ردوکس و ارتقای ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌گردد (۲). میتوکندری‌ها علاوه بر نقش اصلی خود در تولید آدنوزین تری فسفات (Adenosine Triphosphate; ATP)، تنظیم‌کننده‌های کلیدی مسیرهای سیگنال‌دهی وابسته به گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species; ROS) نیز هستند و در مرکز پاسخ‌های مولکولی ناشی از تمرین قرار دارند (۳).

افزایش حاد تولید ROS در اثر فعالیت ورزشی، اگرچه در نگاه نخست به‌عنوان استرس اکسیداتیو تلقی می‌شود، در واقع محرکی ضروری برای فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی انطباقی به‌شمار می‌آید. این تغییر گذرا در تعادل اکسایش-کاهش می‌تواند مسیرهایی نظیر هم‌فعال‌کننده گامای گیرنده فعال‌شونده با تکثیر پروکسی‌زوم ۱ آلفا (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator; PGC-1α)، پروتئین کیناز فعال‌شده با AMP (AMP-Activated Protein Kinase; AMPK)، کیناز پروتئینی فعال‌شده با میتوژن p38 (p38 Mitogen-Activated Protein Kinase; p38 MAPK) و فاکتور هسته‌ای اریتروئید ۲ مرتبط با فاکتور ۲ (Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2; Nrf2) را فعال کرده و موجب افزایش ظرفیت میتوکندریایی و بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی شود (۵، ۴). در نتیجه، فعالیت بدنی نه صرفاً یک عامل استرس‌زا، بلکه یک محرک Hormesis است که در صورت شدت و زمان‌بندی مناسب می‌تواند پاسخ‌های سلولی مفید و پایدار ایجاد کند. مطالعات متعددی نشان داده‌اند تمرینات با شدت کم تا متوسط و تکرار شونده ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و عملکرد میتوکندری را بهبود می‌بخشند (۶)، در حالی‌که تمرینات شدید یا طولانی‌مدت ممکن است بدون ایجاد سازگاری پایدار، بار اکسیداتیو گذرا ایجاد کنند (۷).

با وجود مطالعات گسترده انسانی، یافته‌های مربوط به تغییرات آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر سوپراکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase; SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (Glutathione Peroxidase; GPx)، تنظیم‌کننده‌های رونویسی نظیر PGC-1α و شاخص‌های آسیب اکسیداتیو مانند مالون‌دی‌آلدئید (Malondialdehyde; MDA) و شاخص‌های مرتبط با ROS در پاسخ به تمرین، ناهمگون و گاه متناقض گزارش شده‌اند (۱۰–۸). تفاوت در شدت و مدت تمرین، نوع آزمودنی‌ها، وضعیت تمرینی، روش نمونه‌گیری و بافت مورد بررسی از عوامل اصلی بروز این ناهمگنی هستند و تعیین الگوی زمانی واقعی سازگاری‌ها را دشوار می‌سازند (۱۰).

مطالعات پیش‌بالینی، به‌ویژه در مدل‌های حیوانی، با فراهم‌کردن امکان کنترل دقیق پارامترهای تمرین و شرایط فیزیولوژیک آزمون، ابزار مؤثری برای روشن‌سازی ساز و کارهای مولکولی سازگاری‌های ناشی از فعالیت ورزشی محسوب می‌شوند (۱۱). یافته‌های این مطالعات نشان داده‌اند که تمرین استقامتی ظرفیت تنفسی میتوکندری را بهبود می‌دهد، بیان تنظیم‌کننده‌های بیوژنز مانند PGC-1α و Nrf2 را افزایش می‌دهد و آسیب اکسیداتیو را در بافت‌های مختلف نظیر عضله اسکلتی، قلب و مغز کاهش می‌دهد (۱۲).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

این مسئله از آن جهت اهمیت دارد که ممکن است پاسخ‌های تمرینی از یک الگوی دوفازی یا Hormesis پیروی کنند، نه یک رابطه خطی ساده دوز–پاسخ. دوره‌های اولیه تمرین ممکن است استرس اکسیداتیو حاد و فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی را ایجاد کنند، در حالی که مداخلات طولانی‌مدت ممکن است به تثبیت یا تضعیف برخی نشان‌گرها منجر شوند، زیرا هموستاز مجدداً برقرار می‌شود (۱۳). علاوه بر این، وضعیت بیماری، سن، جنسیت و طراحی آزمایش می‌توانند شدت پاسخ‌های میتوکندریایی و اکسایش-کاهش را به‌صورت قابل توجهی تغییر دهند (۱۴). بنابراین، یک ارزیابی نظام‌مند از اثرات وابسته به زمان در مطالعات پیش‌بالینی ضروری است تا روشن شود فعالیت بدنی چگونه این مسیرها را در طول زمان شکل می‌دهد (۹).

ابهامات مهمی درباره الگوی زمانی این سازگاری‌ها، میزان سازگاری اثرات میان نشان‌گرهای مختلف، و این‌که شواهد پیش‌بالینی تا چه حد از یک پاسخ Hormesis یا وابسته به زمان حمایت می‌کنند، هم‌چنان وجود دارد (۱۴). این مرور نظام‌مند و فراتحلیل با هدف تعیین اثرات تمرین ورزشی بر شاخص‌های کلیدی میتوکندریایی و ردوکس سلولی در مطالعات پیش‌بالینی انجام شده است و شواهد موجود را درباره بزرگی، سازگاری و ماهیت زمان‌وابسته این تغییرات ترکیب می‌کند.

مواد و روش‌ها

این مرور نظام‌مند و فراتحلیل مطابق با دستورالعمل‌های استاندارد گزارش موارد ترجیحی برای مرورهای نظاممند و فراتحلیل‌ها (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses; PRISMA) در دانشگاه محقق اردبیلی در سال ۱۴۰۵ انجام گرفت (۱۵). پرسش‌های پژوهش با استفاده از چارچوب کلی جمعیت (Population)، مداخله (Intervention)، مقایسه‌گر (Comparator)، پیامدها (Outcomes) و طراحی مطالعه (Study design) تدوین شدند (۱۶).

مطالعات پژوهشی کمی و اصیل که از ژانویه ۲۰۰۰ تا دسامبر ۲۰۲۵ به زبان انگلیسی منتشر شده و در مجلات داوری‌شده چاپ شده بودند، واجد شرایط ورود تشخیص داده شدند. معیارهای ورود شامل: مطالعات تجربی پیش‌بالینی با مدل‌های حیوانی (گونه‌های مختلف)، مداخلات ساختاریافته تمرین ورزشی، ارزیابی پیامدهای میتوکندریایی (مانند PGC-1α و Mfn-1 و موارد مشابه) و یا نشان‌گرهای ردوکس (مانند Nrf2، SOD، GPx، ROS، MDA)، وجود گروه کنترل، و در دسترس بودن داده‌های کمی قابل استخراج برای فراتحلیل بود. مطالعات انسانی، سلولی، مداخلات غیرتمرینی، نبود پیامدهای مورد نظر، طراحی‌های غیرمقایسه‌ای، تکرار داده‌ها، مقالات مروری و پژوهش‌های فاقد داده کمی کافی از مطالعه خارج شدند.

یک جستجوی جامع در پایگاه‌های داده PubMed، Scopus و Web of Science با استفاده از کلیدواژه‌های مرتبط با چارچوب PICO(S) به شکل زیر انجام شد.

تمرین ورزشی، شامل: exercise، training، endurance، aerobic، treadmill، swimming، running، voluntary، wheel، resistance، interval، high-intensity interval training.

سازگاری‌های میتوکندریایی، شامل: Mitochondrial biogenesis، mitochondrial function، oxidative phosphorylation، respiration، respiratory chain، PGC-1α، Mfn-1.

نشان‌گرهای مرتبط با ردوکس و گلوتاتیون شامل: oxidative stress، redox balance، ROS، reactive oxygen species، Nrf2،

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

SOD، GPx، catalase، MDA، lipid peroxidation، protein carbonyls.

این اصطلاحات با استفاده از عملگرهای بولی مانند AND و OR با یکدیگر ترکیب شدند و در صورت لزوم از برش واژگانی (Truncation) برای افزایش حساسیت جستجو و در عین حفظ اختصاصیت نسبت به پیامدهای میتوکندریایی و ردوکس ناشی از تمرین استفاده شد. این جستجو به مقالات اصیل داوری‌شده به زبان انگلیسی در بازه زمانی ذکر شده محدود گردید. فهرست منابع مقالات وارد شده نیز به‌صورت دستی برای شناسایی مطالعات بیشتر بررسی شد.

تمام رکوردهای شناسایی‌شده از طریق جستجوی پایگاه‌های داده به نرم‌افزار مدیریت منابع وارد شدند و پیش از شروع غربالگری، موارد تکراری حذف گردیدند. انتخاب مطالعات در دو مرحله متوالی انجام شد. در مرحله نخست، عناوین و چکیده‌ها به‌طور مستقل توسط دو پژوهش‌گر. بر اساس معیارهای از پیش تعیین‌شده بررسی شدند. در این مرحله، مطالعاتی که به‌طور واضح نامرتبط بودند حذف شدند؛ از جمله مطالعات بدون مداخله تمرین ورزشی، مطالعاتی که پیامدهای میتوکندریایی یا اکسایش-کاهش را ارزیابی نکرده بودند، مطالعات انسانی، پژوهش‌های سلولی، مقالات مروری و مطالعاتی که خارج از حوزه سازگاری‌های میتوکندریایی و اکسایش-کاهش ناشی از تمرین قرار داشتند. در مرحله دوم، متن کامل مقالاتی که بالقوه واجد شرایط بودند بازیابی و به‌طور دقیق برای ورود نهایی ارزیابی شد. مطالعات تنها در صورتی وارد تحلیل شدند که تمامی معیارهای واجد شرایط بودن مربوط به جمعیت، مداخله، گروه مقایسه، پیامدها و طراحی مطالعه را برآورده می‌کردند. هرگونه اختلاف نظر میان داوران در هر یک از مراحل از طریق بحث و دستیابی به توافق برطرف شد.

پس از تعیین تعداد نهایی مطالعات واجد شرایط از طریق فرآیند غربالگری دو مرحله‌ای، استخراج داده‌ها به‌طور مستقل توسط دو پژوهش‌گر با استفاده از یک فرم استاندارد استخراج داده که پیش‌تر آزمایش شده بود انجام شد. این فرم از پیش طراحی شده و شامل تمامی متغیرهای لازم برای توصیف مطالعات وارد شده و پشتیبانی از ترکیب و تحلیل یافته‌ها بود. اختلافات میان پژوهش‌گران از طریق بحث و توافق برطرف گردید.

برای هر مطالعه، اطلاعات زیر استخراج شد: نام نویسنده و سال انتشار؛ کشور؛ طراحی مطالعه؛ حجم نمونه؛ ویژگی‌های شرکت‌کنندگان؛ جمعیت مورد مطالعه؛ توصیف گروه کنترل؛ نوع مداخله؛ مدت و فراوانی تمرین؛ شدت تمرین؛ و نوع فعالیت ورزشی. علاوه بر این، داده‌های پیامد مربوط به شاخص‌های عملکرد میتوکندری اندازه‌گیری شده (مانند PGC-1α، Mfn-1، تنفس میتوکندری یا نشان‌گرهای بیوژنز)، و همچنین نشان‌گرهای اکسایش-کاهش شامل Nrf2، SOD، GPx، ROS یا MDA استخراج شدند. هم‌چنین، تأثیر گزارش‌شده بر عملکرد میتوکندری پارامترهای ترکیب بدن اندازه‌گیری شده، اثر گزارش شده بر ترکیب بدن، نتایج و جمع‌بندی اصلی مطالعه، و محدودیت‌های کلیدی مطرح‌شده توسط نویسندگان نیز ثبت گردید.

ارزیابی کیفیت مطالعات وارد شده با استفاده از ابزار SYRCLE (Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation) در ۱۰ حوزه مختلف انجام شد که به‌طور ویژه برای ارزیابی ریسک سوءگیری در مطالعات حیوانی طراحی شده است. این ابزار حوزه‌هایی همچون سوءگیری انتخاب (تولید توالی تصادفی، پنهان‌سازی تخصیص)، سوءگیری عملکرد (کورسازی، جایگزینی تصادفی)، سوءگیری تشخیص (کورسازی ارزیاب)،

CCBY-NC.4.0 DEED
[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]
[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

سوءگیری ریزش نمونه و سوءگیری گزارش‌دهی را مورد بررسی قرار می‌دهد (۱۷).

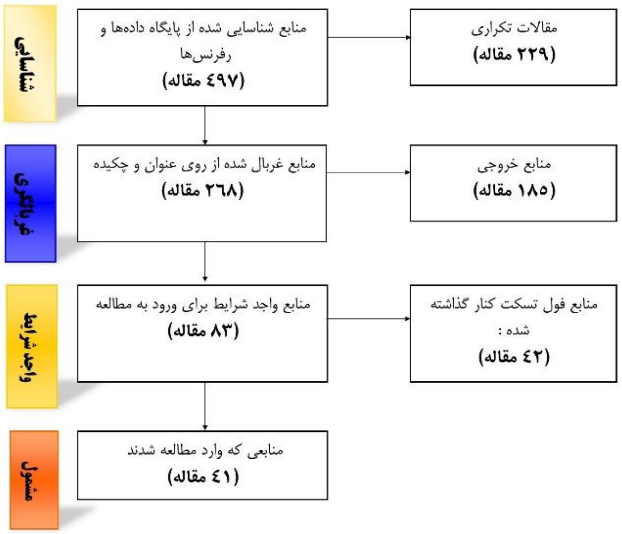
فراتحلیل با استفاده از نرم‌افزار (Comprehensive Meta-Analysis; CMA) نسخه ۴ و مدل اثرات تصادفی انجام شد. اندازه اثر به صورت تفاوت میانگین استانداردشده (Standardized Mean Difference; SMD) همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد گزارش گردید. در مواردی که داده‌ها تنها به صورت نمودار ارائه شده بودند، مقادیر عددی با استفاده از نرم‌افزار (GetData Graph Digitizer نسخه ۲/۲۶) استخراج شدند. مطالعاتی که فاقد گروه کنترل بودند یا داده‌های کمی کافی برای محاسبه اندازه اثر نداشتند، از تحلیل کمی حذف شدند. ناهمگنی بین مطالعات با استفاده از آزمون Q کوکران، شاخص Tau^2 و I^2 ارزیابی شد. مقادیر I^2 کمتر از ۲۵ درصد به عنوان ناهمگنی کم، ۲۵ تا ۵۰ درصد متوسط و بیش از ۵۰ درصد به عنوان ناهمگنی بالا در نظر گرفته شد (۱۸). برای نمایش دامنه مورد انتظار اثرات واقعی در مطالعات آینده، فواصل پیش‌بینی نیز محاسبه و گزارش گردید (۲۳-۱۹).

برای تبدیل واحدها به منظور یکسان‌سازی داده‌ها، تمامی مقادیر به درصد گروه کنترل تبدیل شدند و در صورت عدم امکان تبدیل، آن مطالعه از تحلیل کمی حذف گردید. در مورد برخورد با مطالعات چندبازویی، اگر گروه‌های مداخله با گروه کنترل مشترک مقایسه شده بودند، از روش تقسیم گروه کنترل برای جلوگیری از اشتباه تحلیلی استفاده شد؛ در مواردی که گروه‌های مداخله با گروه‌های کنترل جداگانه مقایسه شده بودند، هر مقایسه به‌عنوان یک ورودی مستقل در نظر گرفته شد. هم‌چنین، مطالعات چندبازویی که فاقد گروه کنترل مناسب بودند یا مقایسه‌های درون‌گروهی انجام داده بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. برای مطالعاتی که انحراف معیار را به‌صورت مستقیم گزارش نکرده بودند، در صورت عدم امکان محاسبه از سایر آماره‌های گزارش‌شده، آن مطالعه از فراتحلیل حذف گردید.

تحلیل‌های زیرگروهی بر اساس مدت زمان مداخله تمرینی (≤۵ هفته در مقابل >۵ هفته) و تنها در صورتی انجام شد که حداقل سه مطالعه در هر زیرگروه وجود داشته باشد. در این تحلیل‌ها نیز از مدل اثرات تصادفی استفاده گردید و تفاوت بین زیرگروه‌ها با آزمون Q ارزیابی شد.

نتایج

همان‌طور که در شکل ۱ ارایه شده است، در مجموع ۴۹۷ رکورد از طریق جستجو در پایگاه‌های داده و سایر منابع شناسایی شد. پس از حذف ۲۲۹ رکورد تکراری، تعداد ۲۶۸ عنوان و چکیده مورد غربالگری قرار گرفت. از میان آن‌ها، ۸۳ مقاله متن کامل برای ارزیابی معیارهای ورود بررسی شدند. در نهایت، ۴۱ مطالعه حیوانی معیارهای ورود به مرور نظام‌مند را برآورده کردند و در این مرور وارد شدند که از میان آن‌ها ۲۷ مطالعه برای انجام فراتحلیل روی انواع متغیرهای مورد بررسی در نظر گرفته شدند.



شکل ۱- خلاصه‌ای از فرآیند انتخاب و غربالگری مقالات بر اساس پروتکل PRISMA

CCBY-NC.4.0 DEED

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]
[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

مطالعات بررسی شده عمدتاً پیش‌بالینی و بیشتر بر روی جوندگان (موش و رت) با حجم نمونه‌های کوچک (معمولاً ۶ تا ۱۲) انجام شده بودند و اغلب از نمونه‌های نر استفاده کرده بودند. با این حال، برخی مطالعات شامل گونه‌های دیگر مانند سگ، اسب، ماهی و نماتود نیز بودند. طیف گسترده‌ای از شرایط زیستی بررسی شد، از حیوانات سالم و جوان تا مدل‌های پیری و بیماری، شامل اختلالات متابولیک (چاقی و دیابت)، قلبی-عروقی، نورودژنراتیو و مدل‌های ژنتیکی، که نشان دهنده تنوع بالای مدل‌های تجربی است (۴۳-۲۴).

تمرینات مورد استفاده عمدتاً از نوع هوازی استقامتی بودند که رایج‌ترین آن‌ها دویدن روی تردمیل با شدت‌ها و مدت‌های مختلف (از یک جلسه تا چندین هفته یا حتی مادام‌العمر) بود (۵۳-۲۵، ۲).

در اغلب مطالعات، تمرینات مزمن باعث بهبود شاخص‌های بیوژنز و عملکرد میتوکندری، از جمله افزایش بیان PGC-1α و Nrf2، افزایش فعالیت زنجیره انتقال الکترون و بهبود تنفس میتوکندریایی شدند. این اثرات در بافت‌های مختلف مانند عضله، قلب و مغز مشاهده شد. با این حال، پاسخ‌ها به شرایط وابسته بودند؛ در برخی مدل‌های بیماری شدید یا نقص‌های ژنتیکی، تمرین اثرات محدود یا حتی منفی داشت. همچنین تمرینات شدید کوتاه‌مدت می‌توانستند اختلالات موقتی ایجاد کنند که با مفهوم بیش‌تمرینی هم‌خوانی دارد (۶۵-۴۳).

نتایج نشان داد که تمرین حاد باعث افزایش موقتی نشان‌گرهای استرس اکسیداتیو می‌شود، اما این پاسخ به‌عنوان محرکی برای فعال‌سازی سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی عمل می‌کند. در مقابل، تمرینات مزمن موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی (مانند SOD، کاتالاز و GPx) و کاهش آسیب اکسیداتیو در حالت پایدار می‌شوند (۶۷، ۶۱، ۵۰، ۴۹، ۴۷).

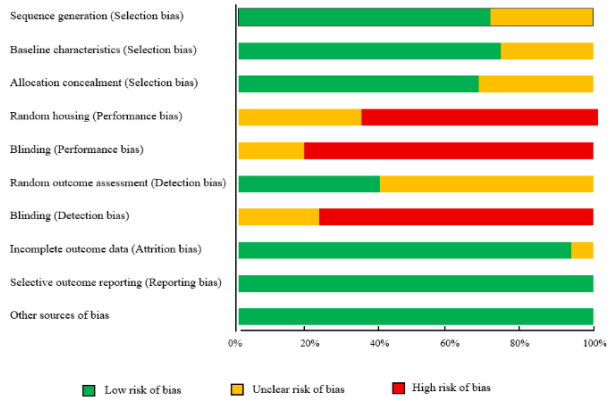
یافته‌ها نشان دادند که مسیرهای سیگنال‌دهی ردوکس (مانند Nrf2 و NOX) برای سازگاری طبیعی به تمرین ضروری هستند و اختلال در آن‌ها منجر به کاهش ظرفیت ورزشی، افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری می‌شود (۶۸، ۶۷، ۶۵، ۵۹، ۵۷، ۵۵، ۲۴).

ارزیابی ریسک سوءگیری با استفاده از ابزار SYRCLE در ۱۰ حوزه برای تمامی مطالعات وارد شده انجام شد (شکل ۲). کیفیت کلی مطالعات در سطح متوسط ارزیابی گردید: به‌طوری‌که ۵۷٪ از حوزه‌ها دارای ریسک نامشخص بودند (عمدتاً مربوط به سوءگیری انتخاب شامل تولید توالی تصادفی ۶۸ درصد و پنهان‌سازی تخصیص ۶۲ درصد)، ۳۲ درصد از حوزه‌ها ریسک بالا داشتند (شامل سوءگیری عملکرد با ۷۵ درصد ناشی از عدم کورسازی و جایگزینی تصادفی، و سوءگیری تشخیص با ۶۲ درصد ناشی از عدم کورسازی ارزیاب)، و تنها ۱۱ درصد از حوزه‌ها ریسک پایین داشتند (عمدتاً مربوط به سوءگیری گزارش‌دهی انتخابی با ۸ درصد. چالش‌های اصلی در مطالعات پیش‌بالینی شامل کورسازی نادر (تنها ۴ درصد) و گزارش‌دهی متناقض در روش تصادفی‌سازی بود که منجر به ریسک بالای سوءگیری عملکرد گردیده و به‌طور بالقوه می‌تواند اثرات مرتبط با استرس اکسیداتیو و میتوکندری را اغراق‌آمیز نشان دهد. با این حال، نرخ فرسایش نمونه‌ها پایین بود (۳ درصد) و سوءگیری گزارش‌دهی نیز به دلیل کامل بودن داده‌های ارائه‌شده در مطالعات، در سطح قابل‌قبولی ارزیابی گردید.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

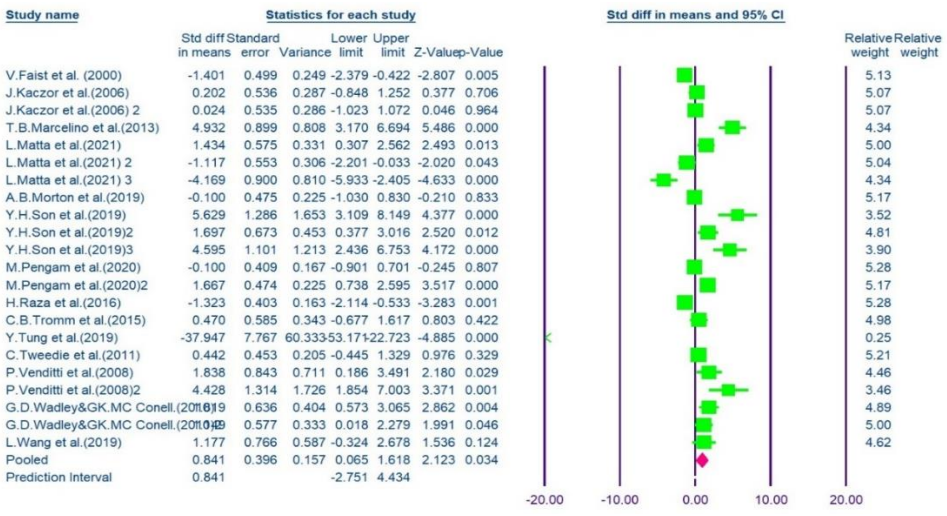


شکل ۲- ارزیابی ریسک سوءگیری مقالات حیوانی وارد مطالعه شده

برای بررسی ناهمگنی بالا (۷۹–۹۲ درصد)، تحلیل زیرگروهی بر اساس مدت مداخله (≥۵ در برابر <۵ هفته) انجام شد که به‌عنوان تعدیل‌کننده‌ای معنی‌دار در متارگرسیون شناخته شد(P<۰/۰۵). نتایج نشان داد تمرین کوتاه‌مدت به‌طور معنی‌داری باعث افزایش (P=۰/۰۰۲ و SMD=۱/۵۱) SOD و (P=۰/۰۰۲ و SMD=۲/۰۴) GPx می‌شود، در حالی‌که در مداخلات طولانی‌تر این اثرات معنی‌دار نبودند. برای Nrf2، هر دو بازه زمانی افزایش معنی‌دار داشتند، اما اثر در کوتاه‌مدت قوی‌تر بود. هم‌چنین، PGC-1α فقط در مداخلات کوتاه‌مدت افزایش معنی‌دار نشان داد (SMD=۲/۷۹)، اما در بلندمدت حفظ نشد. در مورد ROS، هیچ اثر معنی‌دار مشخصی مشاهده نشد و نتایج ناهمگون باقی ماند.

به‌طور کلی، یافته‌ها از الگوی سازگاری وابسته به زمان حمایت می‌کنند؛ به‌طوری‌که تمرین کوتاه‌مدت باعث تحریک قوی‌تر مسیرهای بالادستی (PGC-1α) و (Nrf2) و پاسخ‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شود، در حالی که در بلندمدت این پاسخ‌ها کاهش یا تثبیت می‌شوند. مدت مداخله توانست حدود ۲۰–۴۰ درصد ناهمگنی را توضیح دهد، اما ناهمگنی باقی‌مانده همچنان بالا بود. شواهد تعامل زیرگروهی عمدتاً برای PGC-1α و Nrf2 معنی‌دار بود (P<۰/۰۵) و تحلیل حساسیت نیز پایداری نتایج را تأیید کرد.

تحلیل ۲۲ مطالعه نشان داد که مداخله تمرینی باعث تغییر معنی‌دار در سطح GPx نسبت به گروه کنترل می‌شود (P<۰/۰۵). این تحلیل ناهمگنی قابل توجهی بین مطالعات نشان داد (۸۸٪). هم‌چنین، مقدار τ^2=۲/۸۰ و بازه پیش‌بینی برابر با ۲/۷۵- تا ۴/۴۳+ گزارش شد (شکل ۳). تحلیل زیرگروهی نشان داد که مدت زمان مداخله یکی از منابع اصلی ایجاد این ناهمگنی بین مطالعات بوده است



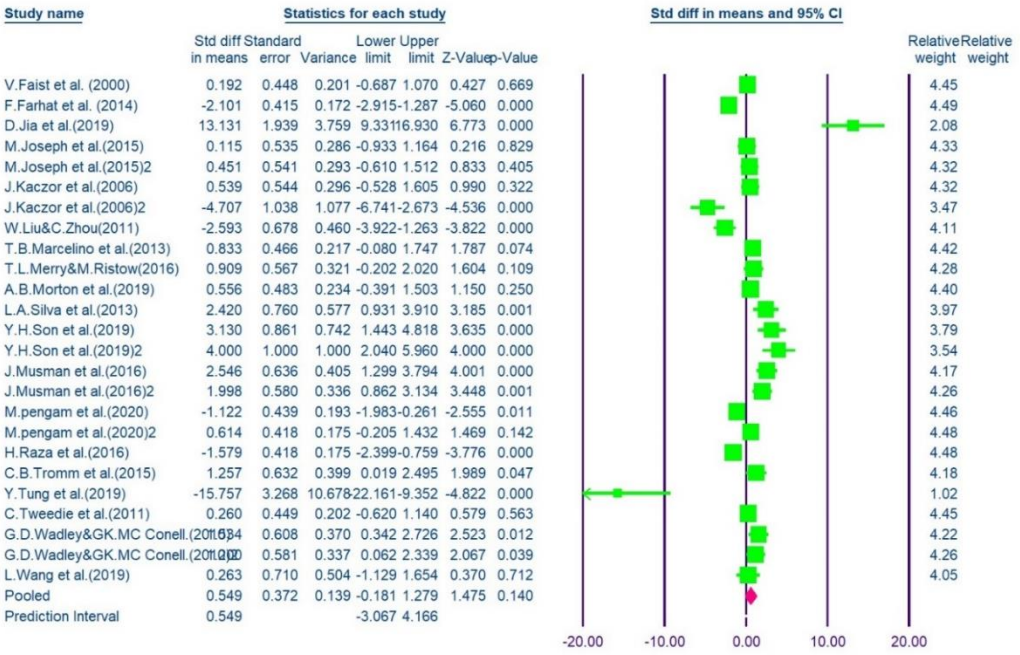
شکل ۳- نمودار جنگلی مربوط به اثر تجمعی مداخله بر سطوح گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) در مطالعات وارد شده. مربع‌ها نشان‌دهنده برآورد اثر هر مطالعه همراه با فواصل اطمینان ۹۵٪ هستند و الماس در پایین نمودار، اثر کلی تجمیع‌شده را نشان می‌دهد.

CCBY-NC.4.0 DEED

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]
[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

تحلیل مطالعات نشان داد که فعالیت بدنی اثر کلی معنی‌داری بر سطح SOD ندارد (P=۰/۱۴ و SMD=۰/۵۵)، در حالی که ناهمگنی بین مطالعات بسیار بالا بود و بازه پیش‌بینی گسترده (۳/۰۶- تا ۴/۱۶+) نیز بیانگر تغییرپذیری زیاد اثرات در مطالعات آینده است (شکل ۴). با این حال، تحلیل زیرگروهی نشان داد که مدت مداخله یکی از عوامل اصلی این ناهمگنی است، به‌طوری‌که اثر فعالیت بدنی در مداخلات کوتاه‌مدت (≤۵ هفته) قوی‌تر و معنی‌دارتر بوده و با الگوی سازگاری کوتاه‌مدت همخوانی دارد.

عدم معنی‌داری کلی در پاسخ SOD را می‌توان به سه عامل اصلی نسبت داد: نخست، ناهمگنی بسیار بالای بین مطالعات که نشان‌دهنده‌ی پراکندگی قابل‌توجه نتایج است و برآورد تجمیعی را از ثبات کافی برخوردار نمی‌سازد؛ دوم، تنوع در روش‌های اندازه‌گیری که مقایسه و ترکیب داده‌ها را با چالش مواجه می‌سازد؛ و سوم، ماهیت پاسخ دو فازی تمرین که در مراحل اولیه ممکن است افزایش گذرای SOD رخ دهد اما در زمان‌های نمونه‌گیری متفاوت، قابل شناسایی نباشد.



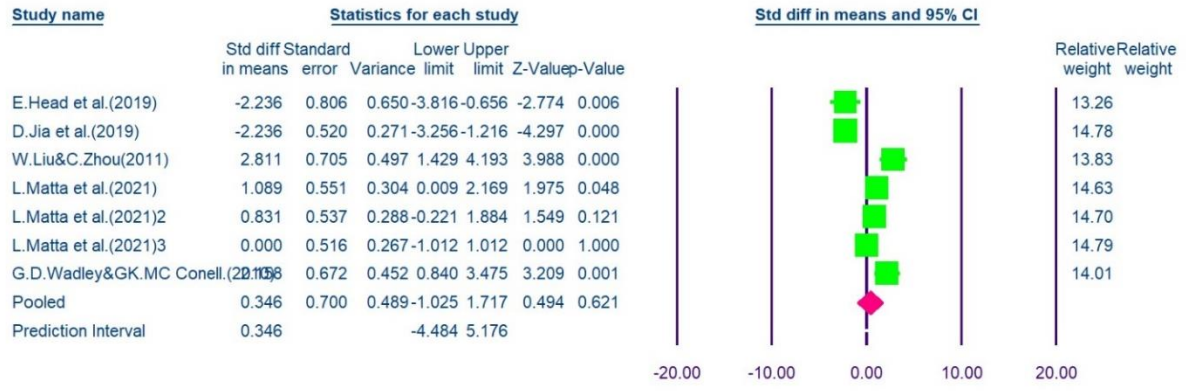
شکل ۴- نمودار جنگلی نشان‌دهنده اثر تجمعی مداخله بر سطوح سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در مطالعات وارد شده. مربع‌ها نشان‌دهنده برآورد اثر هر مطالعه همراه با فواصل اطمینان ۹۵ درصد هستند و الماس نشان دهنده اثر کلی تجمیع‌شده می‌باشد.

تحلیل ۷ مطالعه نشان داد (شکل ۵) که فعالیت بدنی تأثیر معنی‌داری بر سطح ROS ندارد (P=۰/۶۲ و SMD=۰/۳۴)، در حالی که ناهمگنی بین مطالعات بسیار بالا بود و بازه پیش‌بینی گسترده (۴/۴۸- تا ۵/۱۷+) نیز نشان دهنده تغییرپذیری زیاد اثرات در مطالعات مختلف است. تحلیل زیرگروهی نشان داد که مدت مداخله یکی از عوامل اصلی این ناهمگنی است، به‌طوری‌که تفاوت در طول دوره تمرین می‌تواند جهت و شدت تغییرات ROS را تحت تأثیر قرار دهد.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

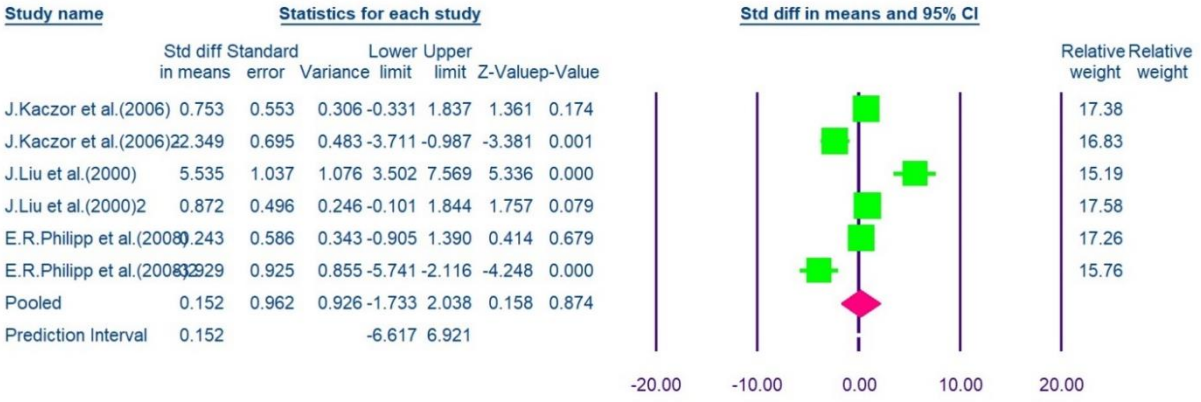
[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED



شکل ۵- نمودار جنگلی نشان‌دهنده اثر تجمعی مداخله بر سطوح گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در مطالعات وارد شده. مربع‌ها بیان‌گر برآورد اثر هر مطالعه همراه با فواصل اطمینان ۹۵ درصد هستند و الماس نشان‌دهنده اثر کلی تجمیع شده است.

تحلیل ۶ مطالعه نشان داد (شکل ۶) که فعالیت بدنی اثر معنی‌داری بر سطح MDA ندارد (P=۰/۸۷ و SMD=۰/۱۵)، در حالی که ناهمگنی بسیار بالا بود و پیش‌بینی گسترده (۶/۶۱- تا ۶/۹۲+) نشان دهنده تغییرپذیری زیاد و حتی جهت متضاد اثرات در مطالعات مختلف است. تحلیل زیرگروهی نیز نشان داد که مدت مداخله یکی از عوامل مهم ایجاد این ناهمگنی بوده و می‌تواند شدت و جهت تغییرات MDA را تحت تأثیر قرار دهد.



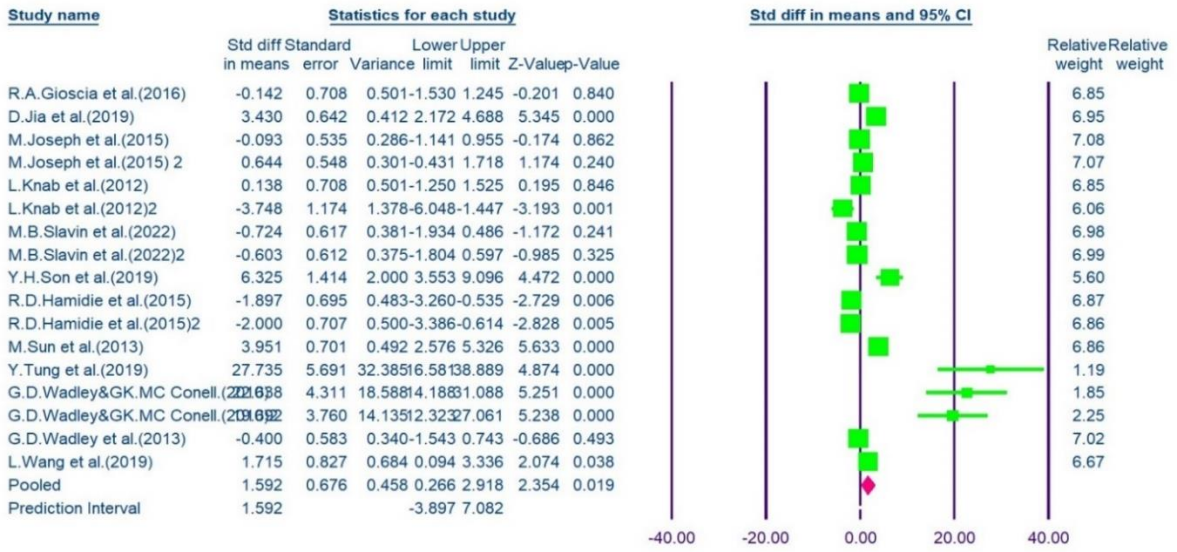
شکل ۶- نمودار جنگلی نشان‌دهنده اثر تجمعی مداخله بر سطوح مالون‌دی‌آلدئید (MDA) در مطالعات وارد شده. مربع‌ها بیان‌گر برآورد اثر هر مطالعه همراه با فواصل اطمینان ۹۵ درصد هستند و الماس نشان‌دهنده اثر کلی تجمیع‌شده می‌باشد.

تحلیل ۱۷ مطالعه نشان داد (شکل ۷) که فعالیت بدنی باعث افزایش معنی‌دار PGC-1α می‌شود (P=۰/۰۱ و SMD=۱/۵۹)، با وجود ناهمگنی بسیار بالا بین مطالعات و بازه پیش‌بینی گسترده (۳/۸۹- تا ۷/۰۶+) نشان‌دهنده تنوع زیاد اثرات در شرایط مختلف آزمایشی است. تحلیل زیرگروهی نشان داد که مدت مداخله یکی از عوامل اصلی این ناهمگنی است و اثر تمرین در مطالعات کوتاه‌مدت (≤۵ هفته) قوی‌تر از مداخلات طولانی‌تر بوده است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

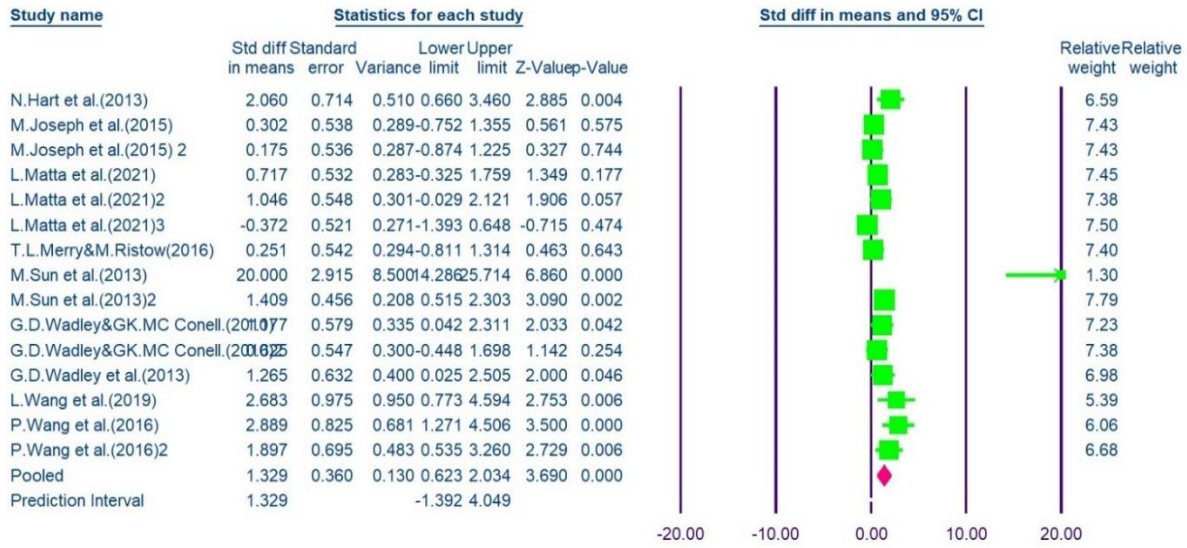
[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED



شکل ۷- نمودار جنگلی نشان دهنده اثر تجمعی مداخله بر سطوح هم‌فعال‌کننده گامای گیرنده فعال‌شونده با تکثیر پراکسی‌زوم ۱ آلفا (PGC - 1α) در مطالعات وارد شده.

تحلیل ۱۵ مطالعه نشان داد (شکل ۸) که فعالیت بدنی موجب افزایش معنی‌دار Nrf2 می‌شود (P=۰/۰۰۱ و SMD=۱/۳۲)، در حالی‌که ناهمگنی قابل توجهی بین مطالعات وجود داشت و بازه پیش‌بینی (۱/۳۹- تا ۴/۰۴+) نیز نشان‌دهنده تغییرپذیری اثر در شرایط مختلف است. تحلیل زیرگروهی نشان داد که مدت مداخله یکی از منابع اصلی ناهمگنی بوده و اثر تمرین در مطالعات کوتاه‌مدت (≤۵ هفته) قوی‌تر از مداخلات طولانی‌تر گزارش شده است.



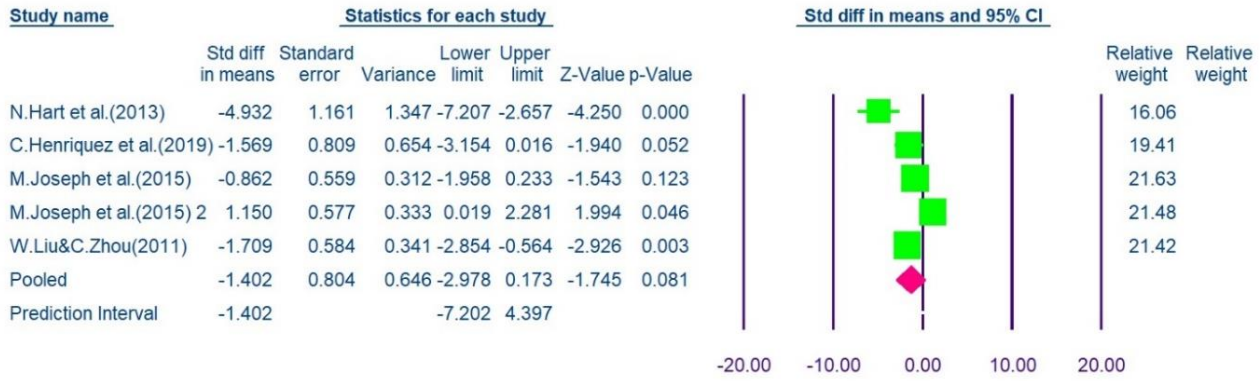
شکل ۸- نمودار جنگلی نشان‌دهنده اثر تجمعی مداخله بر سطوح هم‌فعال‌کننده گامای گیرنده فعال‌شونده با Nrf2 در مطالعات وارد شده. مربع‌ها نشان‌دهنده برآورد اثر هر مطالعه همراه با فواصل اطمینان ۹۵ درصد هستند و الماس بیان‌گر اثر کلی تجمیع شده است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

تحلیل ۵ مطالعه نشان داد (شکل ۹) که فعالیت بدنی اثر معنی‌داری بر سطح Mfn-1 ندارد (P=۰/۰۸ و SMD= -۱/۴۰)، در حالی‌که ناهمگنی بین مطالعات بالا بود و بازه پیش‌بینی گسترده (-۷/۲۰ تا +۴/۳۹) نشان دهنده تغییرپذیری زیاد و احتمال نتایج متضاد در مطالعات آینده است. تحلیل زیرگروهی نشان داد که مدت مداخله یکی از عوامل مؤثر در ایجاد این ناهمگنی بوده است.



شکل ۹- نمودار جنگلی نشان‌دهنده اثر تجمعی مداخله بر سطوح میتوفوسین ۱ (Mitofusin-1) در مطالعات وارد شده. مربع‌ها بیان‌گر برآورد اثر هر مطالعه همراه با فواصل اطمینان ۹۵ درصد هستند و الماس نشان‌دهنده اثر کلی تجمیع‌شده است.

برای بررسی پایداری نتایج، تحلیل حساسیت با حذف تک‌به‌تک مطالعات انجام شد. برای GPx، اثر کلی مثبت باقی ماند (P=۰/۰۳۴ و SMD= ۰/۸۴)، اما پایداری آماری شکننده بود؛ به‌طوری‌که حذف چند مطالعه کلیدی باعث غیرمعنی‌دار شدن نتیجه شد، که نشان‌دهنده پایداری نسبی نتیجه منفی است. در ROS (۷ مطالعه) و MDA (۶ مطالعه)، نتایج در تمام تکرارها کاملاً پایدار و غیرمعنی‌دار باقی ماندند (همه P بالا)، که بیانگر استحکام نتیجه منفی است. برای PGC-1α (۱۷ مطالعه)، اثر کلی مثبت بود، اما با حذف چند مطالعه کلیدی معنی‌داری از بین رفت، هرچند جهت اثر ثابت ماند. در مقابل، Nrf2 (۱۵ مطالعه) بیشترین پایداری را نشان داد و در تمام تحلیل‌ها اثر مثبت و معنی‌دار حفظ شد برای Mfn-1 (۵ مطالعه)، نتیجه بسیار شکننده بود و حذف تنها یک مطالعه باعث تغییر معنی‌داری کامل نتیجه شد.

در مجموع، Nrf2 پایدارترین یافته مثبت، ROS و MDA پایدارترین یافته‌های منفی، GPx و PGC-1α نسبتاً حساس به مطالعات کلیدی، و SOD و به‌ویژه Mfn-1 کم‌پایدارترین نتایج بودند.

بحث

این مرور سیستماتیک و فراتحلیل شامل ۴۱ مطالعه پیش‌بالینی نشان می‌دهد که تمرین هوازی موجب سازگاری‌های هماهنگ در مسیرهای بیوژنز میتوکندری و تنظیم ردوکس می‌شود. به‌طور کلی، فعالیت بدنی اثرات متفاوتی بر آنزیم‌ها و مسیرهای آنتی‌اکسیدانی پایین‌دستی و تنظیم‌کننده‌های بالادستی دارد؛ به‌طوری‌که تغییرات آنزیمی در برخی موارد محدود یا غیرمعنی‌دار بود، اما فعال‌سازی مسیرهای رونویسی به‌وضوح مشاهده شد.

در میان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، SOD تغییر معنی‌داری نشان نداد در حالی که GPX افزایش معنی‌دار و متوسطی داشت. در مقابل، نشان‌گرهای کلیدی تنظیمی بیوژنز میتوکندری شامل PGC-1α وNrf2 به‌طور معنی‌داری افزایش یافتند. این یافته‌ها

CCBY-NC.4.0 DEED

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]
[DOI: doi: 10.66224/jrums.25.5.549]

نشان می‌دهد که تمرین هوازی بیشتر از آن‌که موجب تغییرات پایدار در آنزیم‌های پایین‌دستی شود، مسیرهای تنظیمی بالادستی را فعال می‌کند. در مقابل، نشان‌گرهای استرس اکسیداتیو شامل ROS و MDA تغییرات معنی‌داری نشان ندادند و ناهمگنی بالایی داشتند.

هم‌چنین، نشان‌گر همجوشی میتوکندری Mfn-1 روندی غیرمعنی‌دار و کاهشی نشان داد. در مجموع، این نتایج بیانگر آن است که پاسخ‌های تمرینی به شدت وابسته به زمینه، مدت تمرین و شرایط مدل آزمایشی هستند.

یافته‌های مربوط به SOD و GPX تا حدی با متا-آنالیز Wang و همکاران در افراد سالم همخوانی دارد که تغییر معنی‌داری در فعالیت SOD و GPX پس از تمرین گزارش نکردند، هرچند ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل افزایش یافت و MDA کاهش نشان داد. این تفاوت‌ها احتمالاً ناشی از تفاوت در نوع جمعیت، مدت تمرین و وضعیت ردوکس پایه است (۶۹). این یافته با الگوی مشاهده‌شده در مطالعه حاضر که اثرات کوتاه‌مدت قوی‌تر هستند، همخوانی دارد. در مطالعات انسانی، Goto و Radák نشان دادند که تمرین هوازی مزمن موجب افزایش PGC-1α و ظرفیت میتوکندری می‌شود، بدون تغییر پایدار در SOD (۷۱). همچنین Safdar و همکاران، افزایش PGC-1α، NRF1 و mtDNA را پس از تمرین گزارش کردند که مستقل از تغییرات آنزیمی آنتی‌اکسیدانی بود (۷۲).

در سالمندان نیز نشان داده شده است که تمرین می‌تواند Nrf2 و PGC-1α را بازیابی کند، بدون آن‌که تغییر قابل‌توجهی در GPX سرمی ایجاد شود، که با نتایج این مطالعه در خصوص فعال‌سازی مسیرهای بالادستی همسو است (۷۳).

اختلاف در نتایج می‌تواند ناشی از تفاوت در روش‌های اندازه‌گیری ROS/MDA، زمان نمونه‌گیری، نوع بافت و وضعیت تمرینی باشد. از نظر فیزیولوژیک، افزایش گذرای ROS پس از تمرین به‌عنوان سیگنال سازگاری برای فعال‌سازی Nrf2 و PGC-1α عمل می‌کند، در حالی که سازگاری مزمن موجب تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو در بلندمدت می‌شود (۷۴، ۷۵).

فواصل پیش‌بینی گسترده برای ROS نشان می‌دهد که نتایج آینده می‌توانند در هر دو جهت تغییر کنند، بنابراین عدم معنی‌داری آماری لزوماً به معنای نبود اثر زیستی نیست. مرورهای اخیر نیز نشان داده‌اند که تمرینات شدید معمولاً افزایش حاد MDA را ایجاد می‌کنند، در حالی که تمرینات متوسط و بلندمدت موجب کاهش آن می‌شوند؛ بنابراین نتیجه خنثی این مطالعه احتمالاً ناشی از میانگین‌گیری پاسخ‌های متضاد است (۷۶).

افزایش معنی‌دار PGC-1α و Nrf2 نشان‌دهنده فعال‌سازی شبکه‌های تنظیمی بالادستی در پاسخ به تمرین است. PGC-1α به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی بیوژنز میتوکندری، موجب افزایش ظرفیت اکسیداتیو و محتوای میتوکندری می‌شود و از طریق مسیرهای AMPK و p38 MAPK فعال می‌گردد (۷۷، ۷۸). Nrf2 نیز بیش از ۲۰۰ ژن آنتی‌اکسیدانی را تنظیم می‌کند و از طریق مسیر Keap1/ARE فعال می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که تمرین موجب افزایش انتقال هسته‌ای Nrf2 و القاء ژن‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شود، اگرچه این پاسخ در سنین بالا کاهش می‌یابد (۷۹). در مجموع، یکی از نکات کلیدی در تفسیر یافته‌های این فراتحلیل، تمایز قائل شدن بین فعال‌سازی مسیرهای سیگنال‌دهی (افزایش سیگنالینگ) و بهبود عملکرد نهایی سیستم آنتی‌اکسیدانی است. نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تمرین

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

ورزشی تأثیر معنادار و پایدارتری بر تنظیم‌کننده‌های بالادستی مانند PGC-1α و Nrf2 دارد تا بر آنزیم‌های اجرایی پایین‌دستی مانند SOD به عبارت دیگر، افزایش بیان یا فعالیت تنظیم‌کننده‌های رونویسی، نشان‌دهنده افزایش ظرفیت بالقوه برای سازگاری است، اما این افزایش لزوماً به بهبود پایدار در عملکرد آنتی‌اکسیدانی نهایی (که با کاهش ROS و MDA سنجیده می‌شود) منجر نمی‌شود. این ناهماهنگی را می‌توان به عواملی مانند تنظیمات پس از رونویسی، تفاوت در زمان نیمه‌عمر پروتئین‌ها و نیز ماهیت Hormesis و وابسته به زمان پاسخ‌های تمرینی نسبت داد که در آن افزایش اولیه سیگنال‌دهی، در نهایت به برقراری یک هموستاز جدید و نه لزوماً افزایش پایدار در تمام سطوح عملکردی، منجر می‌شود (۸۰).

تمام پیامدهای بررسی‌شده ناهمگنی بالایی نشان دادند که با مقادیر قابل توجه τ^2 و فواصل پیش‌بینی گسترده همراه بود. این موضوع بیانگر تنوع زیاد بین مطالعات از نظر طراحی، ویژگی‌های جمعیت، نوع و شدت تمرین، زمان نمونه‌گیری و روش‌های آزمایشگاهی است. بنابراین، برآوردهای تجمعی باید وابسته به زمینه تفسیر شوند و لزوماً نشان‌دهنده یک اثر واحد و ثابت نیستند.

تحلیل‌های زیرگروهی نشان داد که مدت مداخله یکی از مهم‌ترین عوامل تعدیل‌کننده ناهمگنی است. پروتکل‌های کوتاه‌مدت (≤۵ هفته) اثرات قوی‌تری بر تنظیم‌کننده‌های میتوکندریایی (PGC-1α و Nrf2) داشتند که با پاسخ‌های تطابقی اولیه ناشی از سیگنال‌دهی گذرای ROS و فعال‌سازی مسیرهای AMPK، p38 MAPK و CaMKII سازگار است. در مقابل، مداخلات طولانی‌تر (>۵ هفته) پاسخ‌های تضعیف‌شده یا به حالت پلاتو رسیده نشان دادند که احتمالاً بیان‌گر رسیدن سیستم به یک وضعیت همئوستاتیک جدید در تعادل ردوکس و عملکرد میتوکندری است.

سازگاری‌های میتوکندریایی و ردوکس ناشی از تمرین عمدتاً از یک آبشار Hormesis وابسته به سیگنال‌دهی ROS ناشی از انقباض عضلانی شکل می‌گیرد. در تمرین حاد، تولید گذرای H_2O_2 از میتوکندری و سوپراکسید از NOX2 و NOX4 باعث فعال شدن کینازهای کلیدی شامل AMPK، p38 MAPK و CaMKII می‌شود (۸۳-۸۱). این کینازها PGC-1α را فعال می‌کنند که به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی بیوژنز میتوکندری عمل کرده و با فعال‌سازی NRF1 و TFAM موجب افزایش mtDNA و تقویت کمپلکس‌های زنجیره تنفسی (OXPHOS I–IV) می‌شود و در نهایت ظرفیت تولید انرژی سلولی را افزایش می‌دهد (۸۴).

به‌طور هم‌زمان، مسیر Nrf2 نقش مرکزی در پاسخ آنتی‌اکسیدانی دارد. با آزاد شدن Nrf2 از Keap1 و انتقال به هسته، رونویسی حدود ۲۰۰ ژن محافظتی از جمله SOD2، GPx1، HO-1 و GCLC فعال می‌شود و ظرفیت دفاع ردوکس و سم‌زدایی سلولی افزایش می‌یابد (۸۵). این مسیر در هماهنگی با PGC-1α به تنظیم سازگاری‌های متابولیکی و استرس اکسیداتیو کمک می‌کند.

با توجه به پراکندگی بالای داده‌ها و تعداد ناکافی مطالعات در هر یک از این زیرگروه‌ها، امکان انجام تحلیل آماری زیرگروهی برای این متغیرها میسر نشد، اما شواهد کیفی موجود نشان می‌دهد که این عوامل می‌توانند منابع مهمی برای ناهمگنی مشاهده‌شده باشند. بررسی مطالعات وارد شده نشان می‌دهد که عوامل متعددی می‌توانند پاسخ‌های میتوکندریایی و آنتی‌اکسیدانی به تمرین را تحت تأثیر قرار دهند. به‌عنوان مثال، پژوهش Hanada و همکاران نشان داد که در مدل موشی با حذف

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

گسترده mtDNA، تمرین استقامتی نه‌تنها سودمند نیست، بلکه باعث تشدید آتروفی عضلانی و کاهش فعالیت کمپلکس‌های تنفسی می‌شود که نشان دهنده وابستگی پاسخ به تمرین به وضعیت سلامتی است (۸۶). هم‌چنین، شدت تمرین نیز یکی دیگر از عوامل تعیین‌کننده است؛ پژوهش Ruan و همکاران نشان داد که شدت‌های مختلف تمرین، اثرات متفاوتی بر شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی و عملکرد عروقی دارند (۸۷). علاوه بر این، نوع بافت تفاوت‌های اساسی در پاسخ به تمرین نشان می‌دهد؛ پروژه Amar و همکاران، با نقشه‌برداری از ۱۹ بافت مختلف نشان داد که پاسخ میتوکندری به تمرین عمدتاً اختصاصی به بافت است و در برخی بافت‌ها مانند چربی قهوه‌ای مسیرهای میتوکندریایی کاهش می‌یابد، در حالی‌که در عضلات مخطط افزایش می‌یابد (۸۸). هم‌چنین، پژوهش Li و همکاران، در مدل بیماری پارکینسون نشان داد که تمرین با تعدیل مسیر Irisin/AMPK/SIRT1 باعث بهبود عملکرد تنفسی میتوکندری می‌شود (۸۹). با توجه به پراکندگی بالای داده‌ها و تعداد ناکافی مطالعات در هر یک از این زیرگروه‌ها، امکان انجام تحلیل آماری زیرگروهی برای این متغیرها میسر نشد، اما شواهد کیفی موجود نشان می‌دهد که این عوامل می‌توانند منابع مهمی برای ناهمگنی مشاهده شده باشند.

علی‌رغم نو آوری و حجم بالای کار و روش کار دقیق، این پژوهش با چندین محدودیت اساسی مواجه است که باید در تفسیر یافته‌ها مدنظر قرار گیرد. نخست، غلبه مدل‌های حیوانی (بیش از ۸٪ جوندگان) تعمیم‌پذیری نتایج به انسان را با محدودیت همراه می‌سازد. دوم، ناهمگنی بسیار بالای مشاهده‌شده در اکثر پیامدها (I^2 بین ۷۹ تا ۹۲ درصد) که عمدتاً ناشی از تنوع ذاتی در گونه‌های حیوانی، پروتکل‌های تمرینی، بافت‌های مورد بررسی و روش‌های آزمایشگاهی است، تفسیر نتایج تجمیعی را با چالش جدی مواجه می‌کند. سوم، محدودیت‌های اندازه‌گیری از جمله ماهیت غشایی پروتئین Mfn-1، ماهیت گذرای نشان‌گرهای ROS و MDA، و عدم استانداردسازی زمان نمونه‌گیری در مطالعات مختلف، از دیگر عواملی هستند که بر دقت نتایج تأثیر گذاشته‌اند.

از سوی دیگر، غلبه پروتکل‌های تمرین اجباری (بیش از ۸۰ درصد مطالعات) و تعداد ناکافی مطالعات با تمرین داوطلبانه، امکان بررسی تأثیر استرس ناشی از نوع تمرین بر پاسخ‌های اکسیداتیو را فراهم نساخت. علاوه بر این، به دلیل پراکندگی بالای داده‌ها و تعداد ناکافی مطالعات در زیرگروه‌های مختلف (نوع بافت، وضعیت سلامتی، شدت تمرین و سطوح مختلف اندازه‌گیری شامل mRNA، پروتئین و فعالیت آنزیمی)، امکان انجام تحلیل زیرگروهی جامع برای شناسایی دقیق‌تر منابع ناهمگنی میسر نشد و تحلیل زیرگروهی صرفاً بر اساس مدت مداخله (به‌عنوان هدف اصلی مطالعه) انجام گردید. در مجموع، با توجه به محدودیت‌های فوق، تأکید می‌شود که یافته‌های حاضر باید با احتیاط کامل تفسیر شده و پیشنهاد می‌گردد مطالعات آینده با استانداردسازی متغیرهای مداخله‌گر، گزارش‌دهی شفاف‌تر و انجام تحلیل‌های مقایسه‌ای، زمینه‌ساز فراتحلیل‌های دقیق‌تر و جامع‌تر در این حوزه گردند.

نتیجه‌گیری

این مرور سیستماتیک و فراتحلیل نشان می‌دهد که تمرین ورزشی موجب سازگاری‌های وابسته به زمان در عملکرد میتوکندری و سیگنال‌دهی ردوکس می‌شود. این سازگاری‌ها عمدتاً در سطح تنظیم‌کننده‌های رونویسی بالادستی مشاهده شدند، به‌ویژه افزایش معنی‌دار در PGC-1α و Nrf2، در مقابل، پاسخ آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کلاسیک کمتر قوی بود؛ به‌طوری‌که SOD تغییر معنی‌داری نشان نداد و GPx افزایش

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

متوسط اما معنی‌دار داشت. با وجود نتایج معنی دار، به‌دلیل ناهمگنی بالای مشاهده شده توصیه می‌شود تفسیر داده ها و تعمیم پذیری آن‌ها به انسان با احتیاط همراه باشد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش بخشی از پایان‌نامه دانشجوی دکتری بوده است. لذا، از حمایت های معنوی و همکاری مستمر تیم معاونت محترم پژوهشی دانشگاه محقق اردبیلی صمیمانه سپاسگزاریم.

تعارض در منافع: نویسندگان مقاله تصریح می‌نمایند که در این پژوهش، هیچ‌گونه تعارض منافعی وجود ندارد.

حامی مالی: این پژوهش از هیچ‌گونه حمایت مالی برخوردار نبوده است.

ملاحظات اخلاقی (کد اخلاق): از آن‌جا که این مطالعه بر اساس داده‌های منتشرشده پیشین انجام شده است، دریافت تأییدیه اخلاقی و رضایت‌نامه آگاهانه ضروری نبوده است.

مشارکت نویسندگان:

- **طراحی ایده:** رضا فرضی‌زاده
- **روش کار:** فرناز سیفی اسگ شهر، رضا فرضی‌زاده
- **جمع آوری داده‌ها:** بلال عبدالحمزه عزیز العاقله
- **جستجوی منابع:** بلال عبدالحمزه عزیز العاقله
- **تجزیه و تحلیل داده‌ها:** رضا فرضی‌زاده
- **مدیریت پروژه:** رضا فرضی‌زاده
- **نگارش پیش نویس:** فرناز سیفی اسگ شهر، رضا فرضی‌زاده
- **نگارش، بررسی و ویرایش:** فرناز سیفی اسگ شهر، رضا فرضی‌زاده

References

1. Parker C. Exploring the potential of non-pharmacological therapeutic interventions to promote resilience of the human immune system. Part I: Biological foundations and structured exercise. *Open Access Library Journal* 2022; 9: 1-26.

2. Gomez-Cabrera MC, Salvador-Pascual A, Cabo H, Ferrando B, Viña J. Redox modulation of mitochondriogenesis in exercise. Does antioxidant supplementation blunt the benefits of exercise training? Free radical biology and medicine 2015; 86: 37-46.

3. Sokolova I. Mitochondrial adaptations to variable environments and their role in animals' stress tolerance. Integrative and Comparative Biology 2018; 58: 519-31.

4. Shojah-Anzabi B, Farzizadeh R, Seifi-askishahr F, Nejati-Afkham A. Impact of resistance, endurance, and combined exercise training on lipid profile, apolipoprotein A-1, and nitric oxide synthase expression in women with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Hum Nutr Metab* 2026; 29: 200360.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

5. Bresciani G, González-Gallego J, da Cruz IB, de Paz JA, Cuevas MJ. The Ala16Val MnSOD gene polymorphism modulates oxidative response to exercise. *Clinical Biochemistry* 2013; 46: 335-40.

6. Wang P, Li CG, Qi Z, Cui D, Ding S. Acute exercise stress promotes Ref1/Nrf2 signalling and increases mitochondrial antioxidant activity in skeletal muscle. *Exp Physiol* 2016; 101: 410-20.

7. Nosrati Hashi A, Bolboli L, Anoushiravani S, Farzizadeh R. The effect of a period of resistance training with blood flow restriction on the level of IL-6, IGA and TNF-α in judokas. *Studies in Medical Sciences* 2022; 33(9): 661-75.

8. Pedlar CR, Newell J, Lewis NA. Blood biomarker profiling and monitoring for high-performance physiology and nutrition: current perspectives, limitations and recommendations. *Sports Medicine* 2019; 49: 185-98.

9. Meyer A, Zoll J, Charles AL, Charloux A, de Blay F, Diemunsch P, et al. Skeletal muscle mitochondrial dysfunction during chronic obstructive pulmonary disease: central actor and therapeutic target. *Experimental Physiology* 2013; 98: 1063-78.

10. Tartibian B, Maleki BH. Correlation between seminal oxidative stress biomarkers and antioxidants with sperm DNA damage in elite athletes and recreationally active men. *Clinical Journal of Sport Medicine* 2012; 22: 132-9.

11. Galganski L, Wojcicki K, Jarmuszkiewicz W, Zoladz JA. Impact of endurance training on mitochondrial H2O2 production and NRF2 levels in different rat organs. *Frontiers in Molecular Biosciences* 2025; 12: 1653162.

12. Souto ACN. Effects of Voluntary Physical Activity and Endurance Training in Cardiac Mitochondrial Function of High-Fat Diet-Fed Rats. Universidade do Porto (Portugal), 2016; 1-103.

13. Bouviere J, Fortunato RS, Dupuy C, Werneck-de-Castro JP, Carvalho DP, Louzada RA. Exercise-stimulated ROS sensitive signaling pathways in skeletal muscle. *Antioxidants* 2021; 10: 537.

14. Bessa AL, Oliveira VN, Agostini GG, Oliveira RJ, Oliveira AC, White GE, et al. Exercise intensity and recovery: biomarkers of injury, inflammation, and oxidative stress. *The Journal of Strength & Conditioning Research* 2016; 30: 311-9.

15. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: 71.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

16. Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *Bmc Med Inform Decis Mak* 2007; 7: 16.

17. Hooijmans CR, Rovers MM, De Vries RB, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Medical Research Methodology* 2014; 14: 43.

18. Hartung J and Knapp G. On tests of the overall treatment effect in meta-analysis with normally distributed responses. *Statistics in medicine* 2001; 20: 1771-82.

19. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954; 10: 101-29.

20. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-60.

21. Sadiq Aribi J, Seifi-Asgshahr F, Farzizadeh R. Enhancing Cardiorespiratory Function in Cancer Patients Through Exercise: A Systematic Review and Meta-Analysis. *New Approaches in Exercise Physiology* 2027; 9(17): e21552.

22. Al-Aayedi NH, Farzizadeh R, Seifi-Asgshahr F, Malekzadeh R. Exercise-induced changes in serum and plasma BDNF levels in neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of key moderating factors. *Sport Sciences for Health* 2026; 22(3): 308.

23. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. Stat Med 2002; 21: 1539-58.

24. Head E, Nukala VN, Fenoglio KA, Muggenburg BA, Cotman CW, Sullivan PG. Effects of age, dietary, and behavioral enrichment on brain mitochondria in a canine model of human aging. *Experimental Neurology* 2009; 220: 171-6.

25. Owen RN, Semanchik PL, Latham CM, Brennan KM, White-Springer SH. Elevated dietary selenium rescues mitochondrial capacity impairment induced by decreased vitamin E intake in young exercising horses. *Journal of Animal Science* 2022; 100: 72.

26. Pengam M, Moisan C, Simon B, Guernec A, Inizan M, Amérand A. Training protocols differently affect AMPK–PGC-1α signaling pathway and redox state in trout muscle. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & *Integrative Physiology* 2020; 243: 110673.

27. Philipp EE, Schmidt M, Gsottbauer C, Sänger AM, Abele D. Size-and age-dependent changes in adductor muscle swimming physiology of the scallop Aequipecten opercularis. *Journal of Experimental Biology* 2008; 211: 2492-501.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

28. Laranjeiro R, Harinath G, Burke D, Braeckman BP, Driscoll M. Single swim sessions in C. elegans induce key features of mammalian exercise. *BMC biology* 2017; 15: 30.

29. Marcelino TB, Longoni A, Kudo KY, Stone V, Rech A, De Assis AM, et al. Evidences that maternal swimming exercise improves antioxidant defenses and induces mitochondrial biogenesis in the brain of young Wistar rats. *Neuroscience* 2013; 246: 28-39.

30. Tromm CB, Pozzi BG, Paganini CS, Marques SO, Pedroso GS, Souza PS, et al. The role of continuous versus fractionated physical training on muscle oxidative stress parameters and calcium-handling proteins in aged rats. *Aging Clinical and Experimental Research* 2016; 28: 833-41.

31. Niel R, Ayachi M, Mille-Hamard L, Le Moyec L, Savarin P, Clement MJ, et al. A new model of short acceleration-based training improves exercise performance in old mice. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 2017; 27: 1576-87.

32. Kaczor JJ, Hall JE, Payne E, Tarnopolsky MA. Low intensity training decreases markers of oxidative stress in skeletal muscle of mdx mice. *Free Radical Biology and Medicine* 2007; 43: 145-54.

33. Nilsson MI, MacNeil LG, Kitaoka Y, Suri R, Young SP, Kaczor JJ, et al. Combined aerobic exercise and enzyme replacement therapy rejuvenates the mitochondrial–lysosomal axis and alleviates autophagic blockage in Pompe disease. *Free Radical Biology and Medicine* 2015; 87: 98-112.

34. Knaub LA, McCune S, Chicco AJ, Miller M, Moore RL, Birdsey N, et al. Impaired response to exercise intervention in the vasculature in metabolic syndrome. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2013; 10: 222-38.

35. Konopka AR, Asante A, Lanza IR, Robinson MM, Johnson ML, Dalla Man C, et al. Defects in mitochondrial efficiency and H2O2 emissions in obese women are restored to a lean phenotype with aerobic exercise training. *Diabetes* 2015; 64: 2104-15.

36. Baasch-Skytte T, Gunnarsson TP, Fiorenza M, Bangsbo J. Skeletal muscle proteins important for work capacity are altered with type 2 diabetes-Effect of 10-20-30 training. *Physiological Reports* 2020; 9: 98-105.

37. Hancock M, Hafstad AD, Nabeebaccus AA, Catibog N, Logan A, Smyrnias I, et al. Myocardial NADPH oxidase-4 regulates the physiological response to acute exercise. *Elife* 2018; 7: 41-4.

38. McCommis KS, McGee AM, Laughlin MH, Bowles DK, Baines CP. Hypercholesterolemia increases

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

mitochondrial oxidative stress and enhances the MPT response in the porcine myocardium: beneficial effects of chronic exercise. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2011; 301: 1250-8.

39. Musman J, Pons S, Barau C, Caccia C, Leoni V, Berdeaux A, et al. Regular treadmill exercise inhibits mitochondrial accumulation of cholesterol and oxysterols during myocardial ischemia-reperfusion in wild-type and ob/ob mice. *Free Radical Biology and Medicine* 2016; 101: 317-24.

40. Tung YT, Liao YC, Yeh TH, Tsao SP, Chang CC, Shih WT, et al. 10 weeks low intensity treadmill exercise intervention ameliorates motor deficits and sustains muscle mass via decreasing oxidative damage and increasing mitochondria function in a rat model of Parkinson's disease. *Life Sciences* 2024; 350: 122733.

41. Venditti P, Bari A, Di Stefano L, Di Meo S. Effect of T3 on metabolic response and oxidative stress in skeletal muscle from sedentary and trained rats. *Free Radical Biology and Medicine* 2009; 46: 360-6.

42. Rector RS, Uptergrove GM, Morris EM, Borengasser SJ, Laughlin MH, Booth FW, et al. Daily exercise vs. caloric restriction for prevention of nonalcoholic fatty liver disease in the OLETE rat model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 300: G874-G83.

43. Slavin MB, Kumari R, Hood DA. ATF5 is a regulator of exercise-induced mitochondrial quality control in skeletal muscle. *Molecular Metabolism* 2022; 66: 101623.

44. Hassanzadeh N, Farzizadeh R, Moharramzadeh M, Shoja Anzabi B. Designing a Dual-Purpose Device for Strengthening Pectoralis Major and Triceps Muscles. *J Adv Sport Technol* 2022; 6(1): 96-102.

45. Kuwahara H, Horie T, Ishikawa S, Tsuda C, Kawakami S, Noda Y, et al. Oxidative stress in skeletal muscle causes severe disturbance of exercise activity without muscle atrophy. *Free Radical Biology and Medicine* 2010; 48: 1252-62.

46. Son YH, Lee SM, Lee SH, Yoon JH, Kang JS, Yang YR, et al. Comparative molecular analysis of endurance exercise in vivo with electrically stimulated in vitro myotube contraction. *Journal of Applied Physiology* 2019; 127: 1742-53.

47. Wadley GD, McConell GK. High-dose antioxidant vitamin C supplementation does not prevent acute exercise-induced increases in markers of skeletal muscle mitochondrial biogenesis in rats. *Journal of Applied Physiology* 2010; 108: 1719-26.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

48. Sun Y, Qi Z, He Q, Cui D, Qian S, Ji L, et al. The effect of treadmill training and N-acetyl-l-cysteine intervention on biogenesis of cytochrome c oxidase (COX). *Free Radical Biology and Medicine* 2015; 87: 326-35.

49. Hart N, Sarga L, Csende Z, Koltai E, Koch LG, Britton SL, et al. Resveratrol enhances exercise training responses in rats selectively bred for high running performance. *Food and Chemical Toxicology* 2013; 61: 53-9.

50. Hamidie RD, Yamada T, Ishizawa R, Saito Y, Masuda K. Curcumin treatment enhances the effect of exercise on mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by increasing cAMP levels. *Metabolism* 2015; 64: 1334-47.

51. Ruegsegger GN, Vanderboom PM, Dasari S, Klaus KA, Kabiraj P, McCarthy CB, et al. Exercise and metformin counteract altered mitochondrial function in the insulin-resistant brain. *JCI insight* 2019; 4: 130681.

52. Wadley GD, Nicolas MA, Hiam DS, McConell GK. Xanthine oxidase inhibition attenuates skeletal muscle signaling following acute exercise but does not impair mitochondrial adaptations to endurance training. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2013; 304: 853-62.

53. Saborido A, Naudí A, Portero-Otín M, Pamplona R, Megías A. Stanozolol treatment decreases the mitochondrial ROS generation and oxidative stress induced by acute exercise in rat skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 2011; 110: 661-9.

54. F Faist V, König J, Höger H, Elmadfa I. Decreased mitochondrial oxygen consumption and antioxidant enzyme activities in skeletal muscle of dystrophic mice after low-intensity exercise. *Annals of nutrition and metabolism* 2001; 45: 58-66.

55. Farhat F, Dupas J, Amérand A, Goanvec C, Feray A, Simon B, et al. Effect of exercise training on oxidative stress and mitochondrial function in rat heart and gastrocnemius muscle. *Redox Report* 2015; 20: 60-8.

56. Feng Z, Bai L, Yan J, Li Y, Shen W, Wang Y, et al. Mitochondrial dynamic remodeling in strenuous exercise-induced muscle and mitochondrial dysfunction: regulatory effects of hydroxytyrosol. *Free Radical Biology and Medicine* 2011; 50: 1437-46.

57. Henríquez-Olguín C, Renani LB, Arab-Ceschia L, Raun SH, Bhatia A, Li Z, et al. Adaptations to high-intensity interval training in skeletal muscle require NADPH oxidase 2. Redox Biology 2019; 24: 101188.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

58. Jiang N, Zhang G, Bo H, Qu J, Ma G, Cao D, et al. Upregulation of uncoupling protein-3 in skeletal muscle during exercise: a potential antioxidant function. *Free Radical Biology & Medicine* 2008; 46: 138-45.

59. Jia D, Hou L, Lv Y, Xi L, Tian Z. Postinfarction exercise training alleviates cardiac dysfunction and adverse remodeling via mitochondrial biogenesis and SIRT1/PGC-1α/PI3K/Akt signaling. *Journal of Cellular Physiology* 2019; 234: 23705-18.

60. Kang L, Lustig ME, Bonner JS, Lee-Young RS, Mayes WH, James FD, et al. Mitochondrial antioxidative capacity regulates muscle glucose uptake in the conscious mouse: effect of exercise and diet. *Journal of Applied Physiology* 2012; 113: 1173-83.

61. Liu J, Yeo HC, Overvik-Douki E, Hagen T, Doniger SJ, Chu DW, et al. Chronically and acutely exercised rats: biomarkers of oxidative stress and endogenous antioxidants. *Journal of Applied Physiology* 2000; 89: 21-8.

62. Navarro A, Gomez C, López-Cepero JM, Boveris A. Beneficial effects of moderate exercise on mice aging: survival, behavior, oxidative stress, and mitochondrial electron transfer. American journal of physiology-regulatory, integrative and comparative physiology 2004; 286: 505-11.

63. Silva LA, Bom KF, Tromm CB, Rosa GL, Mariano I, Pozzi BG, et al. Effect of eccentric training on mitochondrial function and oxidative stress in the skeletal muscle of rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2013; 46: 14-20.

64. Liu W, Zhou C. Corticosterone reduces brain mitochondrial function and expression of mitofusin, BDNF in depression-like rodents regardless of exercise preconditioning. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37: 1057-70.

65. Matta L, Fonseca TS, Faria CC, Lima-Junior NC, De Oliveira DF, Maciel L, et al. The effect of acute aerobic exercise on redox homeostasis and mitochondrial function of rat white adipose tissue. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2021; 20: 4593496.

66. Sun M, Huang C, Wang C, Zheng J, Zhang P, Xu Y, et al. Ginsenoside Rg3 improves cardiac mitochondrial population quality: mimetic exercise training. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2013; 441: 169-74.

67. Raza H, John A, Shafarin J, Howarth FC. Exercise-induced alterations in pancreatic oxidative stress and mitochondrial function in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Physiological Reports* 2016; 4: e12751.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

68. Morton AB, Smuder AJ, Wiggs MP, Hall SE, Ahn B, Hinkley JM, et al. Increased SOD2 in the diaphragm contributes to exercise-induced protection against ventilator-induced diaphragm dysfunction. *Redox Biology* 2019; 20: 402-13.

69. Wang Y, Luo D, Jiang H, Song Y, Wang Z, Shao L, et al. Effects of physical exercise on biomarkers of oxidative stress in healthy subjects: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Open Life Sci* 2023; 18: 202.

70. Xie Y, Gu Y, Li Z, Zhang L, Hei Y. Effects of exercise on different antioxidant enzymes and related indicators: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Scientific Reports* 2025; 15: 12518.

71. Goto S, Radák Z. Hormetic effects of reactive oxygen species by exercise: a view from animal studies for successful aging in human. *Dose Response* 2009; 8: 68-72.

72. Safdar A, Little JP, Stokl AJ, Hettinga BP, Akhtar M, Tarnopolsky MA. Exercise increases mitochondrial PGC-1alpha content and promotes nuclear-mitochondrial cross-talk to coordinate mitochondrial biogenesis. *J Biol Chem* 2011; 286: 10605-17.

73. Ostrom EL, Traustadóttir T. Aerobic exercise training partially reverses the impairment of Nrf2 activation in older humans. *Free Radic Biol Med* 2020; 160: 418-32.

74. ShojaAnzabi B, Piri E, Farzizadeh R. The effect of eight weeks of resistance training on the record of young sprint runners. *J Sport Biomech* 2023; 9(3): 204-18.

75. Gomez-Cabrera MC, Carretero A, Millan-Domingo F, Garcia-Dominguez E, Correas AG, Olaso-Gonzalez G, et al. Redox-related biomarkers in physical exercise. *Redox Biology* 2021; 42: 101956.

76. Thirupathi A, Wang M, Lin JK, Fekete G, István B, Baker JS, et al. Effect of different exercise modalities on oxidative stress: a systematic review. *BioMed Research International* 2021; 2021: 1947928.

77. Lira VA, Benton CR, Yan Z, Bonen A. PGC-1alpha regulation by exercise training and its influences on muscle function and insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299: E145-61.

78. Axelrod CL, Fealy CE, Mulya A, Kirwan JP. Exercise training remodels human skeletal muscle mitochondrial fission and fusion machinery towards a pro-elongation phenotype. *Acta Physiol* (Oxf) 2019; 225: e13216.

79. Done AJ, Traustadóttir T. Nrf2 mediates redox adaptations to exercise. *Redox Biol* 2016; 10: 191-9.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

80. Ambilwade P. The Role of Mammalian Mitofusin-2 (Mfn-2) in Lipid Metabolism. University of Saskatchewan Saskatoon, 2017.

81. Bouviere J, Fortunato RS, Dupuy C, Werneck-de-Castro JP, Carvalho DP, Louzada RA. Exercise-Stimulated ROS Sensitive Signaling Pathways in Skeletal Muscle. *Antioxidants (Basel)* 2021; 10.

82. Williamson J, Davison G. Targeted Antioxidants in Exercise-Induced Mitochondrial Oxidative Stress: Emphasis on DNA Damage. *Antioxidants* 2020; 9: 1142.

83. Jones AW, Yao Z, Vicencio JM, Karkucinska-Wieckowska A, Szabadkai G. PGC-1 family coactivators and cell fate: Roles in cancer, neurodegeneration, cardiovascular disease and retrograde mitochondria–nucleus signalling. *Mitochondrion* 2012; 12: 86-99.

84. Abu Shelbayeh O, Arroum T, Morris S, Busch KB. PGC-1α Is a Master Regulator of Mitochondrial Lifecycle and ROS Stress Response. *Antioxidants (Basel)* 2023; 12; 202.

85. Kansanen E, Kuosmanen SM, Leinonen H, Levonen AL. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biol* 2013; 1: 45-9.

86. Hanada S, Ishikawa K, Shirai T, Takemasa T, Nakada K. Endurance swimming exacerbates mitochondrial myopathy in mice with high mtDNA deletions. *Mitochondrion* 2025; 81: 102010.

87. Ruan L, Wang G, Qing Lv Z, Li S, Liu Q, Ren Y, et al. The effect of varied exercise intensity on antioxidant function, aortic endothelial function, and serum lipids in rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Investigación Clínica* 2022; 63(4): 327-43.

88. Amar D, Gay R, Jimenez-Morales D, Jean Beltran M, Ramaker E, et al. The mitochondrial multi-omic response to exercise training across rat tissues. *Cell Metab* 2024; 36(6): 1411-29.

89. Li N, Wang B, Wang Y, Tian X, Lin J, Sun X, et al. Exercise Ameliorates Dysregulated Mitochondrial Fission, Mitochondrial Respiration, and Neuronal Apoptosis in Parkinson's Disease Mice via the Irisin/AMPK/SIRT1 Pathway. *Molecular Neurobiol* 2025; 62(7); 8843-56.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]

CCBY-NC.4.0 DEED

Investigating the Time-Dependent Responses of Mitochondrial and Antioxidant Systems to Exercise Training in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis

Bilal Abdulhamza Azeez Al-Agele[1], Farnaz Seifi-asgshahr[2], Reza Farzizadeh[3]

Received: 08/04/26 Sent for Revision: 07/06/26 Received Revised Manuscript: 03/08/26 Accepted: 05/08/26

Background and Objectives: Exercise training induces mitochondrial biogenesis and cellular redox adaptations. This study aimed to investigate time-dependent mitochondrial and cellular redox adaptations in response to exercise training in preclinical models.

Materials and Methods: A systematic search was conducted across PubMed, Scopus, and Web of Science databases for studies published between January 2000 and December 2025. Preclinical studies evaluating mitochondrial outcomes (including peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha (PGC-1α) and mitofusin-1 (Mfn-1)) and cellular redox outcomes (including nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), reactive oxygen species (ROS), and malondialdehyde (MDA)) were included. A meta-analysis was performed using a random-effects model, and heterogeneity was assessed via subgroup analysis based on the duration of the intervention.

Results: Of the 497 identified records, 41 studies were selected for the systematic review, and 27 were included in the meta-analysis. Exercise training resulted in significant increases in PGC-1α ($P=0.001$), Nrf2 ($P<0.001$), and GPx ($P=0.003$). In contrast, changes in SOD, ROS, Mfn-1, and MDA were not statistically significant ($P>0.05$). Subgroup analysis revealed that short-term interventions (less than 5 weeks) were associated with stronger activation of SOD, GPx, PGC-1α, and Nrf2, whereas long-term protocols (more than 5 weeks) elicited weaker responses. Heterogeneity exceeding 72% was observed across all outcomes.

Conclusion: It appears that exercise, acting as a hormetic stimulus in preclinical models, primarily activates upstream regulators. These time-dependent responses likely span the continuum from initial signaling to the maintenance of homeostasis.

Keywords: Exercise training, Mitochondrial biogenesis, Oxidative stress, PGC-1α, Nrf2, Meta-analysis

Funding: This study did not receive any funds.

Conflict of interest: None declared.

Ethical Considerations (Code of Ethics): Not applicable.

Authors Contributions

- **Conceptualization:** Reza Farzizadeh
- **Methodology:** Farnaz Seifi Asgshahr, Reza Farzizadeh
- **Data collection:** Bilal Abdulhamza Aziz Al-Aqelah
- **Formal analysis:** Reza Farzizadeh
- **Project administration:** Reza Farzizadeh
- **Writing – original draft:** Farnaz Seifi Asgshahr, Reza Farzizadeh
- **Writing – review & editing:** Farnaz Seifi Asgshahr, Reza Farzizadeh

Citation: Bilal Abdulhamza Azeez Al-Agele, Farnaz Seifi-asgshahr, Reza Farzizadeh. Investigating the Time-Dependent Responses of Mitochondrial and Antioxidant Systems to Exercise Training in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2026; 25 (5): 549-72. doi: 1066224/jrums.25.5.549 [Farsi].

1- Ph.D Student, Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

2- Associate Prof., Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

3- Associate Prof., Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Education Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran, ORCID: 0000-0003-0213-1867

(Corresponding Author) Tel: (09907989311), E-mail r_farzizadeh@uma.ac.ir

CCBY-NC.4.0 DEED

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-09]

[DOI: doi: 1066224/jrums.25.5.549]