



## اثر تمرینات تناوبی و تداومی همراه با مصرف رزوراترول بر برخی شاخص‌های آپوپتوزی بافت قلب رت‌های مبتلا به دیابت توسط استرپتوزوتوسین

آناهیتا صالحی، پروین فرزانیکی\*، هاجر عباس زاده

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری، ساری، ایران

چکیده	مقاله پژوهشی اصیل
<p><b>مقدمه</b></p> <p>دیابت امروزه به عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در نظر گرفته می‌شود. لذا هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر تمرینات تناوبی و تداومی همراه با رزوراترول بر برخی شاخص‌های آپوپتوزی بافت قلب رت‌های دیابتی بود.</p> <p><b>مواد و روش‌ها</b></p> <p>پژوهش حاضر از نوع تجربی بود. جامعه آماری پژوهش رت‌های نر حدود دو سال بودند که به ۸ گروه (کنترل-سالم، کنترل-دیابت، دیابت-سالین، دیابت-مکمل، دیابت-تداومی، دیابت-تناوبی، دیابت-تداومی-مکمل، دیابت-تناوبی-مکمل) تقسیم شدند. القای دیابت با تزریق ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم استرپتوزوتوسین صورت گرفت. رزوراترول نیز با دوز ۲۰ میلی-گرم/کیلوگرم تزریق شد. برنامه تمرینی تداومی به مدت ۸ هفته، هفته‌ای پنج جلسه، با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه و زمان ۵ دقیقه آغاز و به ۲۰ متر بر دقیقه و زمان ۶۰ دقیقه رسید. تمرین تناوبی هم ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۱۰ ست فعالیت ۱ دقیقه‌ای بود که با ۱۴ متر در دقیقه شروع و در هفته هشتم به ۲۸ متر در دقیقه رسید. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین و مصرف مکمل رت‌ها قربانی، بافت قلب برداشته و برای اندازه‌گیری شاخص‌های مورد نظر استفاده شد.</p> <p><b>یافته‌ها</b></p> <p>سطوح قلبی BAX و Bcl2 اختلاف معنی‌داری را بین گروه‌ها نشان داد (<math>P=0/046</math>). به طوری که بین گروه کنترل-دیابت با گروه‌های دیابت-مکمل، دیابت-تداومی، دیابت-تناوبی، دیابت-تداومی-مکمل و دیابت-تناوبی-مکمل، گروه دیابت-سالین با گروه‌های دیابت-تداومی، دیابت-تناوبی، دیابت-تداومی-مکمل و دیابت-تناوبی-مکمل اختلاف معنی‌داری وجود دارد (<math>P&lt;0/001</math>).</p> <p><b>نتیجه‌گیری</b></p> <p>نتایج نشان داد که تمرینات ورزشی باعث افزایش Bcl-2 و کاهش Bax می‌شود. این بهبود هنگامی که با مصرف رزوراترول همراه شد، بیشتر بود.</p> <p><b>کلیدواژه‌ها</b></p> <p>تمرین تناوبی، تمرین تداومی، رزوراترول، آپوپتوز، دیابت</p>	<p>تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۷/۱۷</p> <p>تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۱۰/۱۳</p> <p>*نویسنده مسئول: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری، ساری، ایران</p> <p>تلفن: ۰۹۱۱۲۲۳۰۲۳۳</p> <p>پست الکترونیک: parvin.farzanegi@gmail.com</p>

## مقدمه

عمل ضد آپاپتوزیس دارند. در حالیکه دیگر پروتئین‌های Bim, Bad, Bax و Bak در ایجاد آپاپتوزیس نقش موثری را بازی می‌کنند (۷). مشخص شده است که Bcl-2 خود فعالیت آنتی‌اکسیدانی انجام نمی‌دهد، اما ممکن است اثر غیر مستقیمی در افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی داخل سلول داشته باشد. بنابراین افزایش پروتئین Bcl-2 به سلول‌ها اجازه مقابله بهتر با رادیکال‌های آزاد را می‌دهد و این امر در نتیجه افزایش فعالیت آنزیم‌های سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی به دست می‌آید (۸). با توجه به نقش رادیکال‌های آزاد در القای آپوپتوزیس و ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو، ترکیباتی که بتوانند موجب مهار رادیکال‌های آزاد در سلول‌ها شوند، از اهمیت بالایی برخوردار هستند. آنتی‌اکسیدان‌ها ترکیباتی هستند که موجب غیرفعال شدن رادیکال‌های آزاد می‌شوند. همچنین می‌توانند غشاهای سلولی و اندامک‌های درون‌غشایی را در مقابل اکسیدان‌ها محافظت نمایند (۹). مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی امروزه به عنوان یک راهکار اساسی با این معضل مورد استفاده قرار می‌گیرند. امروزه با توجه به اینکه نشان داده شده است که مکمل‌های شیمیایی دارای عوارض متعددی هستند رویکرد استفاده از مکمل‌های طبیعی به نسبت مکمل‌های شیمیایی رو به گسترش است (۹). رزوراترول<sup>۵</sup> که فرمول شیمیایی آن بصورت ترانس ۳، ۴ و ۵- تری هیدروکسی استیلبن می‌باشد، یک پلی فنل طبیعی و فیتوآلکسین است که در طبیعت از گیاهان در مقابل قارچ‌ها محافظت می‌کند. این ماده به مقدار فراوان در بسیاری از گونه‌های گیاهی از جمله در پوست انگور توت، بادام زمینی‌ها<sup>۶</sup>، ریشه ریواس و سایر گیاهان در مقادیر اندک

دیابت ملیتوس بیماری متابولیکی شایعی است که با افزایش قند خون ناشی از کمبود ترشح انسولین، مقاومت انسولینی و یا ترکیب هر دو مورد رخ می‌دهد (۱). در سال‌های اخیر ارتباط عوارض دیابت با افزایش میزان واکنش‌های اکسیداتیو در بدن مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج حاصل از مطالعات نشان می‌دهد که افزایش تشکیل رادیکال‌های آزاد به علت هیپرگلیسمی در پاتوژنز و پیشرفت عوارض این بیماری نقش عمده‌ای دارد (۲). استرس اکسیداتیو می‌تواند از طریق پراکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها و نیز فعال کردن مسیرهایی که به آپوپتوزیس ختم می‌گردند، باعث آسیب بافتی شود (۳). آپوپتوزیس مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است و به طور کلی دو مسیر در تحریک آن نقش دارد. مسیر بیرونی که به واسطه تحریک گیرنده‌های غشایی مرگ فعال می‌شود و مسیر درونی یا مسیر میتوکندریایی که توسط اعضای خانواده Bcl-2 تنظیم می‌شود (۴). پروتئین‌های خانواده Bcl-2 به عنوان یک نقطه کنترل بین سطح سلول و سیگنال‌های درونی جهت شکل‌گیری آپوپتوز و فعال‌سازی آبشار کاسپاسی، نقشی حیاتی را بر عهده دارند. بیش از ۱۲ عضو از اعضای خانواده Bcl-2 کشف و شناسایی شده است که به دو زیر رده اصلی شامل اعضای ضدآپوپتوزی یا مهارکننده‌ها (از قبیل Bcl-2، Mcl-1، Bcl-XL، Bcl-W، Bag-1) و اعضای پیش آپوپتوزی یا پیش‌برنده‌ها<sup>۷</sup> (از قبیل Bax، Bak، Bim و Bad) تقسیم‌بندی می‌شوند (۵). پروتئین Bcl-2 می‌تواند هم در ایجاد و هم در ممانعت از آپوپتوز نقش بازی کند. همکاری Mcl-1، Bcl-2 و Bcl-X

<sup>۱</sup> This gene encodes an anti-apoptotic protein

<sup>۲</sup> Promoters

<sup>۳</sup> BAX is a member of the Bcl-2 gene family

<sup>۴</sup> Bcl-2 homologous antagonist killer

<sup>۵</sup> Resveratrol

<sup>۶</sup> Grape skin

<sup>۷</sup> Peanuts



یافت می‌شود (۱۰). با پیشرفت مطالعات تحقیقاتی حیوانی، اثرات رزوراترول بر روی بیماری‌های مختلفی کشف شد و نشان داده شد که از سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی، آسیب ایسکمیک و آلزایمر جلوگیری میکند (۱۰). همچنین نشان داده شده است که این ماده دارای خواص فارماکولوژیک و بیولوژیک بسیاری از جمله خاصیت ضد آترواسکلروز، ضد فشار خون، آنتی‌اکسیدانی و کاهش دهنده استرس اکسیداتیو، ضد آپوپتوز و ضد التهابی است و از طرفی عامل بهبود دهنده مارکرهای پلاسمایی مربوط به دیابت نوع ۲ نیز محسوب می‌شود (۱۱-۱۳).

مطالعات گیاه‌شناسی نشان می‌دهد رزوراترول با دارا بودن عناصر ضدالتهابی و ضداکسایشی مهمی هم چون فلاونوئیدها<sup>۱</sup> و ساپونین‌ها نقش مؤثری در مهار واکنش‌های التهابی بازی می‌کند و از این نظر ممکن است در مهار آپوپتوز یا تخریب سلولی مؤثر باشد (۱۴ و ۱۵).

با وجود مصارف سنتی رزوراترول، هنوز تحقیقات بالینی و ورزشی کاملی روی این ماده ارزشمند صورت نگرفته، لذا لازم است با توجه به اثرات گوناگون بیولوژیک و درمانی گزارش شده از رزوراترول به عنوان یک مکمل مناسب در برابر واکنش‌های التهابی و آپوپتوزی ناشی از دیابت بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. هم چنین، پژوهش‌های متفاوتی در زمینه تأثیر فعالیت‌های هوازی و مقاومتی و استفاده از مکمل‌های گیاهی انجام شده، ولیکن، تاکنون پژوهشی به بررسی اثرات دو شیوه تمرینی تداومی و تناوبی به همراه مکمل رزوراترول بر شاخص‌های آپوپتوزی در بافت قلب رت-های نر دیابتی انجام نشده است، لذا تحقیق حاضر در نظر دارد به بررسی پاسخ پرسش‌های زیر بپردازد:

۱- آیا فعالیت بدنی با دو شیوه تمرینی متفاوت به همراه مصرف رزوراترول تأثیر معنی‌داری بر غلظت شاخص‌های آپوپتوزی در بافت قلب دارد یا خیر؟

۲- کدام یک از دو شیوهی درمانی استفاده از رزوراترول و فعالیت بدنی تداومی یا تناوبی تأثیر بیشتری بر غلظت شاخص‌های آنتی‌اکسیدانی منتخب در بافت قلب دارد؟ با توجه به موارد یاد شده هدف از این پژوهش، بررسی تأثیر دو شیوه تمرینی متفاوت (تداومی و تناوبی) به همراه مصرف مکمل رزوراترول بر شاخص‌های آپوپتوزی در بافت قلب رت-های نر دیابتی شده می‌باشد.

### مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع آزمایشگاهی و تجربی بود. همه آزمایشات انجام شده در این پژوهش بر روی حیوانات مطابق با سیاست عرف ایرانیان برای حفاظت از جانوران مهره‌دار و برای اهداف علمی تجربی انجام شد؛ و توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد ساری (۶۱۴/۹۷/ف) مورد تایید قرار گرفت. تعداد ۵۶ سر رت نر سفید نژاد ویستار ۲ ساله از انستیتو پاستور تهران خریداری شده بود. رت‌ها در آزمایشگاه حیوانات دانشکده تربیت بدنی دانشگاه آزاد ساری در اطاقی به ابعاد ۶ در ۵ متر در شرایط کنترل شده نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۶ صبح و شروع تاریکی ۶ عصر)، دما (۳±۲۲ سانتیگراد) و رطوبت حدود ۴۵ درصد نگهداری شدند. تعداد سه تا پنج عدد رت در قفس-هایی از جنس پلی‌کربنات با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۴۳ سانتی‌متر به گونه‌ای نگهداری شدند که آزادانه به آب و غذای استاندارد دسترسی داشتند. این حیوانات پس از انتخاب در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری و آشنایی با پروتکل تمرین به ۸ گروه ۷ تایی شامل: کنترل-سالم، کنترل دیابت، دیابت-سالین، دیابت-مکمل، دیابت-تداومی، دیابت-تناوبی،

<sup>۱</sup> Flavonoids

<sup>۲</sup> Saponins

بین ست‌ها بود که در هفته اول با ۱۴ متر در دقیقه شروع شده و هر هفته ۲ متر در دقیقه به سرعت افزوده شد تا در هفته هشتم به شدت ۲۸ متر در دقیقه رسید (۱۶). پس از اجرای تحقیق تمام حیوانات با شرایط کاملاً مشابه و به دنبال ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و مصرف مکمل، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۶۰ میلی‌گرم بازای هر کیلوگرم) و زایلوزین (۵ میلی‌گرم بازای هر کیلوگرم وزن) با نسبت ۵ به ۲ بیهوش و شکم‌رت‌ها شکافته و بافت قلب آنها جدا شد. بافت‌ها در محیط  $80^{\circ}\text{C}$  - نگهداری و سپس به آزمایشگاه تخصصی دانشگاه برای انجام پژوهش ارسال شد. سطوح قلبی Bcl2, Bax به روش الیزا و با استفاده از کیت‌های شرکت زل بایو طبق دستورالعمل کیت به ترتیب با حساسیت کمتر از  $0.078$  نانوگرم بر میلی‌لیتر و  $15/6$  پیکوگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شد.

جهت بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون کلموگروف اسمیرنوف و هم‌چنین از آزمون لون برای همگنی واریانس‌ها استفاده شد. در ادامه برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی‌داری آزمون‌ها  $\alpha=0.05$  در نظر گرفته شد. از نرم افزار SPSS v.20 برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

#### یافته‌ها

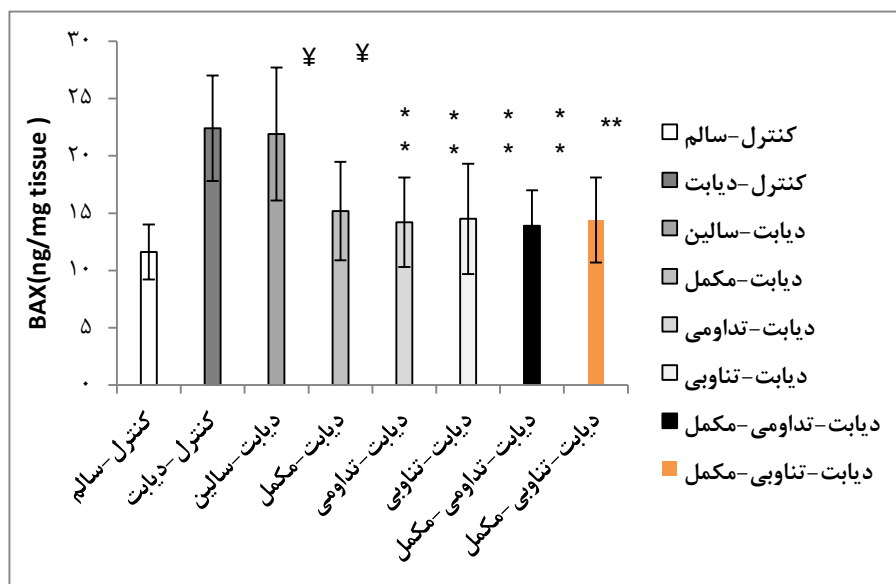
آزمون کلموگروف اسمیرنوف و آزمون لون نشان دادند که داده نرمال و از همگنی واریانس برخوردار هستند ( $0.05$ ). تحلیل واریانس یک‌طرفه داده‌های مربوط به متغیر BAX با توجه به میزان  $F=5/983$  و  $P=0.001$  اختلاف معنی‌داری را بین گروه‌ها مشاهده گردید. آزمون تعقیبی توکی نشان داد که BAX بین گروه کنترل-سالم با

دیابت-تداومی-مکمل، دیابت-تناوبی-مکمل تقسیم شدند. القای دیابت با تزریق تک دوز ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم استرپتوزوتوسین بصورت داخل صفاقی صورت گرفت، که جهت تأیید آن، از ورید دم یک قطره خون گرفته و با قرائت دستگاه گلوکومتر، قند خون بالای ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم چهل و هشت ساعت پس از تزریق، به‌عنوان دیابت القاء شده در نظر گرفته شد (۱۲).

مکمل رزوراترول بر اساس مطالعات پیشین تهیه شد، برای هر بار تجویز رزوراترول، ۱۰۰ میکرولیتر اتانول ۷ درصد یا DMSO ۱۰ درصد با آب به ازای هر رت تهیه و رزوراترول را در آن معلق نموده و تجویز شده و برای کاهش درصد خطا برای کلیه آزمودنی‌ها محلول به صورت یکجا تهیه شد و در گروه‌های مکمل رزوراترول و مکمل رزوراترول+تمرین با دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی به آنان تزریق شد و این روند به مدت ۸ هفته انجام گرفت (۱۸). قبل از شروع پروتکل اصلی، آزمودنی‌های قرار گرفته در گروه تمرین تداومی و گروه مکمل رزوراترول+تداومی به منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط تردمیل، در یک هفته طی ۵ جلسه، به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت کردند. برنامه تمرینی اصلی به مدت ۸ هفته، هفته‌ای ۵ جلسه بود که پروتکل تمرین تداومی بدین صورت انجام شد که در هفته آغازین با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه، زمان ۵ دقیقه شروع و هر هفته به سرعت، ۱-۲ متر بر دقیقه و به زمان نیز ۱-۲ دقیقه افزوده شد به طوری که در هفته چهارم سرعت به ۲۰ متر بر دقیقه و زمان ۶۰ دقیقه رسید و تا پایان هفته هشتم با همین شدت و مدت ادامه یافت. برنامه تمرینی تناوبی شامل ۸ هفته، ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۱۰ است فعالیت ۱ دقیقه‌ای با شدت ۵۰ درصد و ۲ دقیقه استراحت

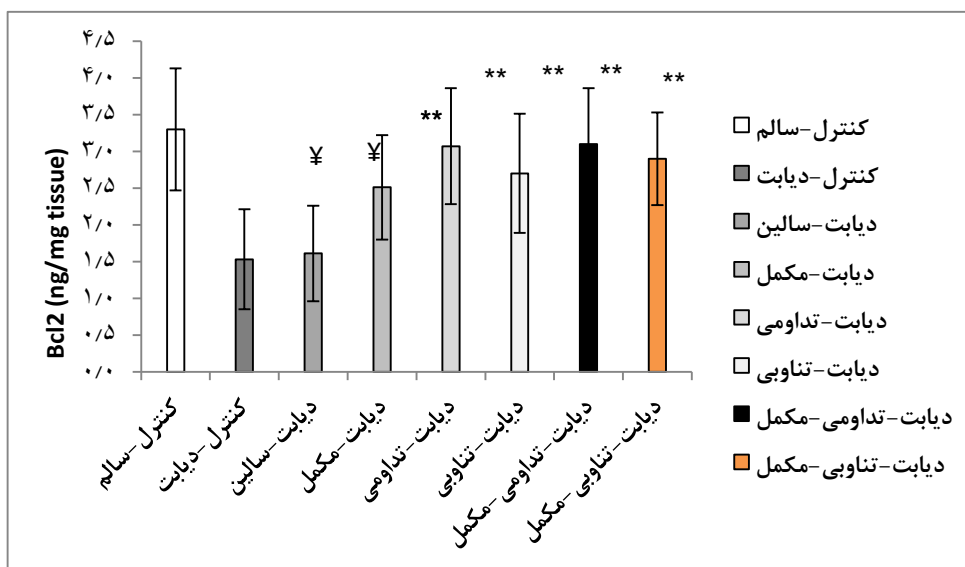
معنی‌داری را بین گروه‌ها مشاهده گردید. آزمون تعقیبی توکی نشان داد که Bcl2 بین گروه کنترل-سالم با گروه-های کنترل-دیابت ( $P=0/001$ ) و دیابت-سالمین ( $P=0/002$ )، گروه کنترل دیابت با گروه‌های دیابت-تداومی ( $P=0/007$ )، دیابت-تداومی-مکمل ( $P=0/003$ ) و دیابت-تناوبی-مکمل ( $P=0/013$ )، اختلاف معنی‌داری وجود دارد (نمودار ۲).

گروه‌های کنترل-دیابت ( $P<0/001$ ) و دیابت-سالمین ( $P=0/001$ )، گروه کنترل دیابت با گروه‌های دیابت-مکمل ( $P=0/046$ )، دیابت-تداومی ( $P=0/014$ )، دیابت-تناوبی ( $P=0/022$ )، دیابت-تداومی-مکمل ( $P=0/010$ ) و دیابت-تناوبی-مکمل ( $P=0/019$ )، اختلاف معنی‌داری وجود دارد (نمودار ۱). تحلیل واریانس یک‌طرفه داده‌های مربوط به متغیر Bcl2 با توجه به میزان  $F=6/069$  و  $P=0/001$  اختلاف



نمودار ۱- تغییرات BAX قلبی در گروه‌های مختلف

† نشانه اختلاف معنی‌دار گروه کنترل-سالم با گروه‌های کنترل-دیابت، دیابت-سالمین، \* نشانه اختلاف معنی‌دار گروه کنترل دیابت با گروه-های دیابت-مکمل، دیابت-تداومی، دیابت-تناوبی، دیابت-تداومی-مکمل و دیابت-تناوبی-مکمل ( $P<0/05$ ).



نمودار ۲- تغییرات Bcl2 سرمی پلاسمایی در گروه‌های مختلف

† نشانه اختلاف معنی‌دار گروه کنترل-سالم با گروه‌های کنترل-دیابت، دیابت-سالیین ، \*\* نشانه اختلاف معنی‌دار گروه کنترل دیابت با گروه‌های دیابت-تداومی، دیابت-تداومی-مکمل و دیابت-تناوبی-مکمل ( $P < 0.05$ ).

### بحث

صحرائی نر ویستار مبتلا به انفارکتوس قلبی در ۳ گروه تمرینی تناوبی با شدت بالا، با شدت پایین و کنترل قرار گرفتند. در گروه تمرین تناوبی با شدت بالا افزایش سطوح Bcl-2 سلول‌های قلبی رخ داد اما معنی‌دار نبود و در گروه تناوبی با شدت پایین این افزایش معنی‌دار بود. هم چنین مقادیر Bax در گروه تناوبی با شدت بالا نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری یافت، اما در گروه تناوبی با شدت پایین افزایش غیر معنی‌داری را نشان داد (۲۰). در ارتباط با تمرین تداومی هوازی، ۶ هفته تمرین بر روی تردمیل توسط رت‌های با پرفشار خونی، سبب کاهش تجزیه شدن DNA، سیتوکروم C و Bax عضلات نعلی این رت‌ها شد (۲۱). در پژوهشی نشان داده شد اجرای ۴ هفته تمرین تداومی، موجب کاهش میزان مرگ نکرولی و آپوپتوزی ناشی از

یافته‌های پژوهش حاضر افزایش سطوح قلبی BCL-2 و کاهش معنی‌دار Bax متعاقب هشت هفته تمرین تناوبی و تداومی و مصرف رزوراترول در رت‌های دیابتی را نشان داد. این نتایج با یافته‌های پیشین که اثر معنی‌دار تمرین هوازی را بر شاخص‌های آپوپتوزی نشان داد همسو می‌باشند (۱۷-۲۱). در این ارتباط سایو و همکاران به بررسی تأثیر هشت هفته تمرین منظم با شدت پایین در عضله قلبی و اسکلتی رت‌ها پرداختند. نتایج افزایش معنی‌دار سطح Bax و عدم تغییر معنی‌دار کاسپاز ۳ را نشان دادند (۲۲). در یک مطالعه رت‌های صحرائی ماده پیر ویستار به مدت ۸ هفته تمرین تناوبی با شدت بالا را روی نوارگردان انجام می‌دادند. نتایج افزایش معنی‌دار سطوح مغزی Bcl-2 و کاهش معنی‌دار سطوح Bax را نشان داد (۱۹). در بررسی دیگری رت‌های

<sup>1</sup> Siu



دیابت در ناحیه هیوکامپ رت‌ها شد (۱۶). همچنین چن و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند ۱۱ هفته دویدن روی تردمیل در رت‌های صحرایی مبتلا به بیماری مزمن کلیوی تحت القای دوکسوروبیسین سبب افزایش Bcl-2 و سیتوکروم c میتوکندریایی شد در حالی که سطوح Bax، SOD و MDA کاهش نشان دادند (۲۳). ناهمسو با یافته‌های ما نشان داده شد که اعمال تمرین هوازی تداومی و امانده‌ساز بر روی رت‌های صحرایی ماده سبب افزایش معنی‌دار سطوح Bax عضلات دوقلو، نسبت Bax/Bcl2، میزان MDA و کاهش معنی‌دار سطوح SOD شد (۲۴). هم‌چنین در پژوهش دیگری با اعمال ۴ هفته تمرین هوازی بر رت‌های دیابتی شده تغییر معنی‌داری در سطوح Bcl 2 مشاهده نشد (۲۵). به نظر می‌رسد اندازه‌گیری سایر متغیرهای مرتبط با آپوپتوز (مانند شاخص‌های التهابی و اکسایشی) شاید می‌توانست در توجیه این تغییرات کمک‌کننده باشد، که متأسفانه یکی از محدودیت‌های تحقیق، عدم اندازه‌گیری، این متغیرها بود. از این رو ممکن است تفاوت در نوع، شدت و مدت تمرینات هوازی، بر میزان شاخص‌های آپوپتوزی اثرگذار باشد. در فرآیند آپوپتوز با ورود Bax به داخل میتوکندری منافذی در غشای میتوکندری ایجاد شده و سبب آزاد شدن سیتوکروم c به داخل سیتوزول و در نتیجه پیام‌رسانی آپوپتیک ناشی از کاسپازها شروع می‌شود (۲۶). چندین سازوکار برای آثار محافظتی تمرینات ورزشی روی آپوپتوز عضله مطرح شده است که شامل تغییر مستقیم در بیان پروتئین‌های مربوط به آپوپتوز، کاهش آزادسازی عوامل آپوپتوزنیک میتوکندری و تغییرات تولید ROS و وضعیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشد (۲۷). به‌طور کلی ۲ مسیر میتوکندریایی و تغییرات ROS اثر اصلی تمرین هوازی می‌باشد. با توجه به نقش مهم Bcl-2 در جلوگیری از ورود Bax به داخل میتوکندری نشان داده شده

است که از طریق کاهش فعالیت پروتئین‌های پروآپوپتوز مانند Bax و BNPI3 که سبب افزایش نفوذپذیری میتوکندریایی می‌شوند و افزایش فعالیت پروتئین‌های آنتی-آپوپتوز مانند Bcl-2 و Bcl-XL که رهایی سیتوکروم c را مهار می‌کنند، اثر تمرین هوازی اعمال می‌شود (۲۸). علاوه بر این سازوکار، فشار اکسایشی هومئوستاز غشای میتوکندری را برهم می‌زند و از آنجایی که هایپرگلیسمی سبب افزایش رادیکال‌های آزاد می‌شود مکانیسم احتمالی دیگر کاهش تشکیل رادیکال‌های آزاد توسط تمرین ورزشی است. تمرین هوازی با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و تعدیل فشار اکسایشی باعث کاهش ژن‌های پیش آپوپتوزی از جمله Bax می‌شوند (۲۹ و ۳۰).

یافته نهایی پژوهش حاضر نشان داد که تجویز رزوراترول به تنهایی و به ویژه در ترکیب با تمرین ورزشی سبب کاهش معنی‌دار میزان پروتئین Bax بافت قلب در رت‌های مبتلا به دیابت شد، در حالی که تجویز ترکیبی رزوراترول و تمرین ورزشی سبب افزایش معنی‌داری در سطح Bcl2 شده بود. اگرچه تجویز رزوراترول و یا هر یک تمرینات ورزشی به تنهایی سبب کاهش نسبت Bax به Bcl2 گردیده بود، اما تجویز ترکیبی رزوراترول همراه با ورزش تناوبی یا تداومی تاثیر قوی تری نشان داده بود. در راستای نتایج تحقیق حاضر، سی یا<sup>۱</sup> و همکاران تاثیر مثبت تجویز رزوراترول را در کاهش آپوپتوز سلول‌های کاردیومیوسیت نشان دادند. به نظر می‌رسد تجویز هم‌زمان رزوراترول همراه با تمرین ورزشی با افزایش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها سبب کاهش میزان آپوپتوز سلولی می‌گردد (۳۱).

در یک مطالعه، تجویز رزوراترول، به ویژه به صورت ترکیبی با تمرین ورزشی، با افزایش معنی‌داری در فعالیت آنزیم‌های SOD و CAT و هم‌چنین سطح مدياتور ضدالتهابی IL-10

<sup>۱</sup>Chen<sup>۲</sup>Seya

همراه بود، در حالیکه سطح مدياتور التهابی TNF-a، میزان پراکسیداسیون لیپیدی و تعداد سلول‌های آپوپتوز کبدی به طور معنی‌داری کاهش یافت (۳۲). هم‌چنین وانگ و همکاران نشان دادند که رزوراترول با کاهش تولید ROS و کاهش بیان سیتوکاین‌های التهابی و هم‌چنین افزایش سطح واسطه‌های ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدان‌ها منجر به کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو می‌گردد (۳۳).

### نتیجه‌گیری

بنابراین با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق و پژوهش‌های قبلی، ما اظهار می‌شود درمان ترکیبی با رزوراترول و تمرین ورزشی، به‌ویژه تمرین ورزشی تداومی، احتمالاً با کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب و خواص ضدآپوپتوزی می‌تواند سبب محافظت سلول‌های قلبی و عملکرد آن‌ها در بیماران مبتلا به دیابت گردد.

### تشکر و قدردانی

در پایان از تمامی کسانی که در انجام این پژوهش همکاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

<sup>۱</sup>Wang



## References

1. Desbois A-C, Cacoub P. Diabetes mellitus, insulin resistance and hepatitis C virus infection: A contemporary review. *World J Gastroenterol* 2017;23(9):1697-711.
2. Torres M, Canal J, Perez C. Oxidative stress in normal and diabetic rats. *Physiological research* 1999;48(3):203-8.
3. Ascensão A, Ferreira R, Magalhães J. Exercise-induced cardioprotection-biochemical, morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. *Int J Cardiol* 2007;117(1):16-30.
4. Wang K. Molecular mechanisms of liver injury: apoptosis or necrosis. *Exp Toxicol Pathol* 2014;66(8):351-6.
5. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2008;9(1):47-59.
6. Murphy K, Ranganathan V, Farnsworth M, Kavallaris M, Lock R. Bcl-2 inhibits Bax translocation from cytosol to mitochondria during drug-induced apoptosis of human tumor cells. *Cell Death Differ* 2000;7(1):102-11.
7. Zhou GP, Doctor K. Subcellular location prediction of apoptosis proteins. *Proteins* 2003;50(1):44-8.
8. Hildeman DA, Mitchell T, Aronow B, Wojciechowski S, Kappler J, Marrack P. Control of Bcl-2 expression by reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(25):15035-40.
9. Björklund G, Chirumbolo S. Role of oxidative stress and antioxidants in daily nutrition and human health. *Nutrition* 2017;33:311-21.
10. Das S, Alagappan VK, Bagchi D, Sharma HS, Maulik N, Das DK. Coordinated induction of iNOS-VEGF-KDR-eNOS after resveratrol consumption: A potential mechanism for resveratrol preconditioning of the heart. *Vascul pharmacol* 2005;42(5-6):281-9.
11. Griendling KK, Ushio-Fukai M. Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling. *Regul Pept* 2000;91(1-3):21-7.
12. Larkin JE, Frank BC, Gaspard RM, Duka I, Gavras H, Quackenbush J. Cardiac transcriptional response to acute and chronic angiotensin II treatments. *Physiol Genomics* 2004;18(2):152-66.
13. Omura T, Yoshiyama M, Ishikura F, Kobayashi H, Takeuchi K, Beppu S, *et al.* Myocardial ischemia activates the JAK-STAT pathway through angiotensin II signaling in in vivo myocardium of rats. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33(2):307-16.
14. Dolinsky VW, Rogan KJ, Sung MM, Zordoky BN, Haykowsky MJ, Young ME, *et al.* Both aerobic exercise and resveratrol supplementation attenuate doxorubicin-induced cardiac injury in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305(2):E243-E53.
15. Lançon A, Frazzi R, Latruffe N. Anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-angiogenic properties of resveratrol in ocular diseases. *Molecules* 2016;21(3):304.
16. Shamsaei N, Abdi H, Shamsi M. The Effect of a continuous training on necrosis and apoptosis changes in the hippocampus of diabetic rats. *Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences* 2017;25(1):1-11.
17. Cai L, Kang YJ. Cell death and diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol* 2003;3(3):219-28.
18. Fiordaliso F, Bianchi R, Staszewsky L, Cuccovillo I, Doni M, Laragione T, *et al.* Antioxidant treatment attenuates hyperglycemia-induced cardiomyocyte death in rats. *J Mol Cell Cardiol* 2004;37(5):959-68.
19. Hasani S, Habibian M. The effect of regular high-intensity interval exercise on some apoptotic factors in the brain tissue of old female rats. *Feyz* 2018;22(2):128-33.
20. Ghahremani M, Azarbaijani M, Piri M, Raoufi A. Effect of frequency aerobic exercise on expression of Bcl-2 and Bax gene in mice with myocardial infarction. *Armaghane danesh* 2018;22(6):781-91.
21. McMillan EM, Graham DA, Rush JW, Quadriatero J. Decreased DNA fragmentation and apoptotic signaling in soleus muscle of hypertensive rats following 6 weeks of treadmill training. *J Appl Physiol* 2012;113(7):1048-57.
22. Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, Alway SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *FASEB J* 2004;18(10):1150-2.
23. Chen K-C, Peng C-C, Hsieh C-L, Peng RY. Exercise ameliorates renal cell apoptosis in chronic kidney disease by intervening in the intrinsic and the extrinsic apoptotic pathways in a rat model. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2013:1-13.
24. Liu W, He W, Li H. Exhaustive training increases uncoupling protein 2 expression and decreases Bcl-2/Bax ratio in rat skeletal muscle. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013:780719.
25. Tanoorsaz S, Behpour N, Tadibi V. Investigating the Effect of mid-term of aerobic exercise on apoptosis biomarkers in the cardiomyocytes of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Fasa Univ Med Sci* 2018;7(4):488-97.
26. Koçtürk S, Kayatekin B, Resmi H, Açıkgöz O, Kaynak C, Özer E. The apoptotic response to strenuous exercise of the gastrocnemius and soleus muscle fibers in rats. *Eur J Appl Physiol* 2008;102(5):515-24.

27. Francés DE, Ronco MT, Monti JA, Ingaramo PI, Pisani GB, Parody JP, *et al.* Hyperglycemia induces apoptosis in rat liver through the increase of hydroxyl radical: new insights into the insulin effect. *J Endocrinol* 2010;205(2):187-200.
28. Cory S, Huang DC, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene* 2003;22(53):8590.
29. Phaneuf S, Leeuwenburgh C. Apoptosis and exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(3):393-6.
30. Chae C-H, Jung S-L, An S-H, Jung C-K, Nam S-N, Kim H-T. Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats. *J Physiol Biochem* 2011;67(2):235-41.
31. Seya K, Kanemaru K, Sugimoto C, Suzuki M, Takeo T, Motomura S, *et al.* Opposite effects of two resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) tetramers, vitisin A and hopeaphenol, on apoptosis of myocytes isolated from adult rat heart. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;328(1):90-8.
32. Hajjghasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Physiol Biochem* 2018; 20:1-8. Epub ahead of print: <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1441872>.
33. Wang H, Jiang T, Li W, Gao N, Zhang T. Resveratrol attenuates oxidative damage through activating mitophagy in an in vitro model of Alzheimer's disease. *Toxicol letters*. 2018;282:100-8



## The effect of interval and continuous training with resveratrol on some of the oxidative stress markers of heart tissue in streptozotocin-induced diabetic rats

Anahita Salehi, Parvin Farzanegi\*, Hajar Abbaszadeh

Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

### Original Article

**Received:** Oct 9, 2018

**Accepted:** Jan 3, 2019

**\*Corresponding Author:**

Parvin Farzanegi, Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

**TEL:** +989112230233

**Email:**

parvin.farzanegi@gmail.com

### ABSTRACT

#### **Introduction**

Diabetes is the leading cause of mortality. Therefore, the purpose of this study was to investigate the effect of interval and continuous training with resveratrol on the apoptosis markers (Bax and Bcl2) of heart tissue in streptozotocin-induced diabetic rats.

#### **Materials and Methods**

In this experimental study, wistar male rats were divided into 8 groups (control-healthy (n=7), control diabetes (n=7), diabetes-saline, diabetes-supplement, diabetes-continuous training, diabetes-interval training, diabetes-continuous training- supplement, and diabetes- interval training -supplement). The main continuous training program included 8 weeks, five sessions per week, 15-20 m / min and 60 minutes and interval training included 8 weeks, 3 sessions per week. Resveratrol at a dose of 20 mg per kg body weight was injected to the supplement groups. The rats have been sacrificed 48 hours after the last training and supplements session. Then, the heart tissue is removed and used to measure the desired variables.

#### **Results**

The heart levels of BAX and Bcl2 showed a significant difference between the groups (P = 0.046). The data showed a significant difference between the control diabetes with the diabetes-supplement, diabetes-continuous training, diabetes-interval training, diabetes- continuous training- supplement, diabetes-interval training -supplement (P <0.001).

#### **Conclusion**

The results of this study showed that exercise trainings increase the Bcl2 and decrease Bax levels. This improvement was higher when resveratrol was used.

#### **Keywords**

Continuous Exercise, Interval Exercise, Diabetes, apoptosis, resveratrol

► **Please cite this article as:** Salehi A, Farzanegi P, Abbaszadeh H. The effect of interval and continuous training with resveratrol on some of the oxidative stress markers of heart tissue in streptozotocin-induced diabetic rats. Neyshabur Univ Med Sci 2019;7(1):112-21.