

اثر تمرین هوازی منظم شنا و عصاره سیر بر شاخص‌های اکسایشی و التهابی بافت قلب موش صحرایی پیر تحت القاء دوکسیروبیسین

زینب رضوی مجد^۱، مهران قهرمانی^{۲*}

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد گیلان غرب، دانشگاه آزاد اسلامی، گیلان غرب، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۷/۰۸/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۲/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: بیماری‌های قلبی یک عامل اصلی مرگ و میر در افراد پیر است و استرس اکسیداتیو و التهاب منجر به تغییر یافتن میوکارد و در نتیجه آپوپتوز و هیپرتروفی قلبی می‌شود، لذا هدف از تحقیق حاضر تعیین و اثر ۸ هفته برنامه تمرین هوازی منظم شنا به همراه مصرف عصاره سیر بر سطوح SOD، MDA، CAT، IL-10 و TNF- α بافت قلب موش‌های صحرایی پیر تحت القاء دوکسیروبیسین بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۴۲ سر موش صحرایی نر ویستار پیر (۴۸ تا ۵۰ هفته) انتخاب و به طور تصادفی به گروه‌های کنترل، دوکسیروبیسین، دوکسیروبیسین - سالیسین، دوکسیروبیسین - تمرین، دوکسیروبیسین - سیر، دوکسیروبیسین - سیر - تمرین (ترکیبی) تقسیم شدند. بیماری مزمن کلیوی با یک بار تزریق زیر جلدی دوکسیروبیسین (۸/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن) القا شد. برنامه تمرینی شنا شامل ۳۰ دقیقه در روز، سه روز در هفته و ۸ هفته بود. گروه‌های دوکسیروبیسین - سیر و ترکیبی با عصاره سیر (۲/۵ گرم بر کیلوگرم وزن بدن) گاوژ شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری لوین، آنالیز واریانس یک‌طرفه تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد هشت هفته تمرین شنا و مصرف عصاره سیر و ترکیب تمرین و سیر سبب افزایش معنی‌داری در سطوح SOD، CAT و IL-10 و همچنین کاهش معنی‌داری در سطوح MDA و TNF- α بافت قلب موش‌های پیر تحت بیماری مزمن کلیوی شد، ولی بیشترین اثر را ترکیب تمرین و سیر باهم داشتند ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد هشت هفته تمرین شنا و مصرف عصاره سیر و ترکیب تمرین و سیر سبب افزایش معنی‌داری در سطوح SOD، CAT و IL-10 و همچنین کاهش معنی‌داری در سطوح MDA و TNF- α بافت قلب موش‌های پیر تحت بیماری مزمن کلیوی شد، ولی بیشترین اثر را ترکیب تمرین و سیر باهم داشتند ($p \leq 0/05$).

واژه‌های کلیدی: تمرین، عصاره سیر، استرس اکسایشی، التهاب، دوکسیروبیسین

* نویسنده مسئول: مهران قهرمانی، گیلان غرب، دانشگاه آزاد اسلامی، گیلان غرب، گروه فیزیولوژی ورزشی

Email: Mehran.physiology@gmail.com

مقدمه

می‌کنند، به ویژه قلب مستعد آسیب‌های ناشی از رادیکال‌های آزاد است، چون سطح آنزیم‌های دفاع آن مانند سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) کمتر از بافت‌های دیگر است. آسناو گزارش کرد ممکن است ضعف قلب در برابر آسیب‌های اکسایشی تا حدودی با این حقیقت توجیه شود که قلب، سیکل آهسته‌ای را نشان می‌دهد و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی قلب در مقایسه با بسیاری از بافت‌های دیگر در سطح پایین‌تری قرار دارد (۶ و ۵).

دستگاه ایمنی تحت تأثیر عوامل مختلفی چون فعالیت بدنی قرار می‌گیرد و سلامت فرد از طریق کارکرد مناسب این دستگاه در کنار دیگر دستگاه‌ها حاصل می‌شود، تمام پاسخ‌های دفاعی بدن علیه مولکول‌های بیگانه و نوظهور در دستگاه‌های بدن به وقوع می‌پیوندد که در حفظ هموستاز بدن نقش مهمی دارد. یکی از این واسطه‌های محلول که نقش مهمی در عملکرد دستگاه ایمنی بدن دارند سایتوکاین‌ها می‌باشند (۷).

سایتوکاین‌ها در شروع پاسخ‌های التهابی نقش کلیدی دارند. اینترلوکین -۱۰ سایتوکاینی ضدالتهابی و تنظیم‌کننده کلیدی سیستم ایمنی است که پاسخ‌های التهابی ناشی از آسیب بافتی را محدود می‌کند (۸). محققان افزایش معنی‌داری در غلظت این سایتوکاین پس از تمرین هوازی با شدت متوسط در بیماران دیابتی و قلبی را گزارش کرده‌اند (۹ و ۱۰). با توجه به نقش التهاب در پاتوژنز بیماری‌های قلبی - عروقی، ممکن است که یکی از ساز و کارهای کاهش

با بهبود روش‌های کنترل جمعیت، رضایت از زندگی و تکنیک‌های درمان، جمعیت جهان رو به مسن‌تر شدن نهاده است. امروزه بیش از نصف جمعیت مسن جهان در کشورهای در حال توسعه زندگی می‌کنند (۱). با افزایش سن مسایل و مشکلات سلامتی و خطر ابتلا به بیماری‌های مزمن بیشتر می‌شود از جمله این بیماری‌ها، بیماری مزمن کلیوی است. همه بیماران با نارسایی مزمن کلیه بدون در نظر گرفتن سایر عوامل در بالاترین گروه بیماران با مشکلات قلبی - عروقی قرار می‌گیرند (۲).

دوکسی‌تیراسین (DOX) یک داروی قوی و خیلی مؤثر است و دامنه وسیعی از عملکرد ضدتوموری را در بسیاری از انواع سرطان‌ها را نشان داده است (۳). با این حال استفاده بالینی از DOX اغلب به دلیل عوارض جانبی نامطلوب و شدید کاردیوتوکسیک آن در بافت‌های قلبی محدود شده است. دلیل عوارض جانبی مسمومیت قلبی ناشی از DOX چند مکانیسم مطرح شده است از جمله؛ آسیب‌های میوکاردی ناشی از رادیکال‌های آزاد، پراکسیداسیون لیپیدها، آسیب میتوکندری‌ها، ترشح آمینی عروق فعال و مسمومیت سلولی هستند. ظاهراً رادیکال‌های آزاد در تمام مکانیسم‌های مطرح شده سهیم هستند نیز مطرح شده است که فشارهای اکسایشی افزایش یافته و آزاد شدن رادیکال‌های آزاد و هم‌چنین کمبود ژنتیکی آنتی‌اکسیدان‌ها نقش مهمی در مسمومیت قلبی ناشی از DOX و آسیب قلبی ایفا

اکسیدانتهی و افزایش رادیکال‌های آزاد و التهاب، از این رو بروز مشکلاتی در آن می‌شود (۱۷)، لذا مقایسه پاسخ شاخص‌های اکسیدانتهی و آنتی‌اکسیدانتهی و التهابی و ضد التهابی در قلب افراد مسن متعاقب اجرای تمرینات و مصرف عصاره سیر موضوع دیگری که تاکنون مورد توجه محققان قرار نگرفته و اکثر بیمارانی که بیماری مزمن کلیوی دارند با درصد بالا دارای مشکلات قلبی هستند، لذا هدف از تحقیق حاضر تعیین و تأثیر القای DOX بر مالوندی آلدئید (MDA)، به عنوان یک شاخص مهم استرس اکسایشی و سوپراکساید دیسموتاز (SOD) و کاتالاز (CAT) به عنوان شاخص‌های آنتی‌اکسیدانتهی و TNF- α به عنوان شاخص التهابی و سایتوکاین ضد التهابی IL-10 را در موش‌های صحرایی نر پیر در بافت قلب بود.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، ۴۲ سر موش صحرایی نر پیر نژاد ویستار با میانگین وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم از مرکز پژوهش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری خریداری و پس از ورود به محیط پژوهش و آشنایی یک‌هفته‌ای با محیط جدید و نحوه فعالیت در استخر شنا، به روش تصادفی به ۶ گروه کنترل، دوکسیروبیسین، دوکسیروبیسین - سالین، دوکسیروبیسین - تمرین، دوکسیروبیسین - سیر، دوکسیروبیسین - سیر - تمرین (ترکیبی) تقسیم شدند. در مطالعه حاضر اصول

بیماری‌های قلبی - عروقی، کاهش شاخص‌های التهابی با انجام فعالیت استقامتی باشد. اخیراً پژوهش‌ها نشان می‌دهند که مداخله تمرین استقامتی به کاهش شاخص‌های التهابی منجر می‌شوند (۱۲ و ۱۱).

بعضی از سایتوکاین‌ها به ویژه سایتوکاین‌های پیش التهابی از جمله TNF- α در هنگام فعالیت بدنی آزاد می‌شوند. این سایتوکاین‌ها نقش مهمی در التهاب بازی می‌کنند و فعالیت بدنی ممکن است باعث ایجاد آسیب و التهاب در عضلات اسکلتی شود.

در راستای تمرین‌های بدنی، استفاده از گیاهان دارویی در درمان بسیاری از بیماری‌ها مورد توجه می‌باشد. فواید درمانی سبزیجات و گیاهان دارویی قرن‌ها شناخته شده است و بسیاری از آن‌ها شامل ترکیبات قوی و فعالی می‌باشند و همچنین دارای انواع؛ ویتامین، آمینواسید، فیبر، آنتی‌اکسیدان و مواد معدنی هستند و چنانچه به درستی مورد استفاده قرار گیرد به بهبود ارگاناسم و سلامت عمومی بدن کمک می‌کند (۱۳). سیر همچنین ممکن است یک محیط ضد التهابی را به واسطه سیتوکین‌ها در درون انسان گسترش دهد (۱۴ و ۱۵). همچنین اجزاء منحصر به فردش نشان داده شده است که غلظت چربی پلاسما، استرس اکسیداتیو و سایتوکاین‌های التهابی را بهبود می‌بخشد (۱۶).

به علاوه، با توجه به این که برخی محققان گزارش کردند که ظرفیت آنتی‌اکسیدانتهی پایین قلب نسبت به سایر بافت‌ها موجب گسترش روندهای

از آن عصاره در دستگاه تقطیر در خلأ در دمای ۵۰ درجه و دور چرخش ۷۰ تقطیر شد، تا زمانی که حجم باقی مانده به یک پنجم حجم اولیه رسید. در این حالت مخزن عصاره، از دستگاه جدا و عصاره باقی مانده بعد از سرد شدن، سه مرتبه و هر بار با حجم ۵۰ میلی لیتر کلروفورم دکانته شد. باقی مانده در ظرف پتری با وزن معلوم ریخته و در دمای ۵۰ درجه سانتی گراد در دستگاه آون خشک گردید. بعد از خشک شدن عصاره، توزین شد. سپس هر ۱/۴ گرم پودر سیر با ۵۶ میلی لیتر آب مقطر مخلوط شد. گروه های دریافت کننده مکمل و تمرین مکمل، روزانه یک میلی لیتر عصاره محلول سیر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت ۸ هفته به صورت خوراکی (گاواژ) دریافت کردند (۱۸). گروه های دریافت کننده سالین هم، به همان میزان مکمل، به صورت گاواژ دریافت کرد.

داروی دوکسیروبیسین از شرکت اسپانیایی خریداری شده و سپس برای تهیه دوز مورد نظر (۸/۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) با آب مقطر رقیق شد. دوکسیروبیسین به میزان مورد نظر به وسیله سرنگ انسولینی به صورت زیر صفاقی یکبار در ابتدای هفته اول تزریق شد (۱۶). همچنین با توجه به اثرات احتمالی ناشی از تزریق در گروه های دریافت کننده دوکسیروبیسین، به منظور یکسان سازی شرایط برای همه آزمودنی ها، سایر گروه ها نیز به همان میزان سالین (سدیم کلراید ۰/۹ درصد) دریافت کرد. برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه روزی تمام تزریقات همگن و حدود ساعت ۱۰ صبح صورت گرفت.

اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی از جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگهداری مناسب و چگونگی کار با موش ها رعایت شد.

حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش در طی مراحل پژوهش در قفس های پلی کربنات شفاف به ابعاد طول ۱۵×۱۵×۳۰ سانتی متر ساخت شرکت رازی راد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، با دمای محیطی ۲۲±۲ درجه سانتی گراد و رطوبت هوای ۵۰±۵ درصد همچنین با تهویه مناسب نگهداری شدند. غذای آزمودنی های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام به پرور کرج بوده که بر اساس وزن کشی سه روز یکبار با ترازوی استاندارد ویژه و با توجه به جیره طبیعی ۱۰ گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن در روز در هر قفس قرار می گیرد. در تمام مراحل پژوهش، آب مورد نیاز حیوان به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آنها قرار می گیرد.

در ابتدا سیر کهنه از بازار تهیه، سپس تمیز و خرد (له) شد. بعد در دما و رطوبت معمولی به مدت سه ماه مانده و به روش ماسراسیون عصاره گیری شد. جهت عصاره گیری، ابتدا در یک بالن یک لیتری میزان ۵۰ گرم از سیر خرد شده را ریخته و به نسبت ۱ به ۳ متانول به آن اضافه و روی دستگاه تکان دهنده به مدت ۲۴ ساعت قرار داده شد. سپس عصاره حاصل به وسیله کاغذ صافی و قیف بوختر صاف و بر روی تفاله باقی مانده، متانول ریخته شد. بعد از ۲۴ ساعت دوباره صاف و به عصاره اول اضافه شد. بعد

مداخله در مقایسه با گروه‌های دوکسیروبیسین(به ترتیب ۲۱/۵۵ درصد، $p=0/006$ ؛ ۱۷/۶۴ درصد، $p=0/036$ ؛ ۲۴/۲۴ درصد، $p=0/002$) و دوکسیروبیسین+سالین(به ترتیب ۲۱/۱۸ درصد، $p=0/005$ ؛ ۱۷/۹۹ درصد، $p=0/001$ ؛ ۲۴/۵۶ درصد، $p=0/001$) کاهش معنی‌داری یافت. علاوه بر این تفاوت معنی‌داری بین تأثیر سه مداخله فوق در کاهش سطوح قلبی MDA مشاهده نشد ($p>0/05$)(نمودار ۱).

سطوح SOD در بافت قلب موش‌های پیر پس از القای دوکسیروبیسین کاهش معنی‌داری یافت (۳۰/۴۰ درصد، $p=0/0001$). در حالی که پس از ۸ هفته مداخله‌های تمرین هوازی، مصرف مکمل سیر و مداخله ترکیبی سطوح آن در مقایسه با گروه‌های دوکسیروبیسین(به ترتیب ۳۲/۵۲ درصد، $p=0/001$ ؛ ۲۶/۴۰ درصد، $p=0/014$ ؛ ۳۶/۱۲ درصد، $p=0/0001$) و دوکسیروبیسین+ سالین(به ترتیب ۳۵/۴۵ درصد، $p=0/001$ ؛ ۲۹/۱۰ درصد، $p=0/007$ ؛ ۳۹/۰۳ درصد، $p=0/0001$) افزایش معنی‌داری یافت. همچنین تفاوت معنی‌داری بین سطوح قلبی SOD موش‌های پیر گروه‌های تمرین، مکمل سیر و ترکیبی با یکدیگر و در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد ($p>0/05$)(نمودار ۲).

القای دوکسیروبیسین با کاهش معنی‌دار سطوح قلبی CAT (۱۶/۴۹ درصد، $p=0/0001$) در موش‌های پیر همراه بود، اما پس از ۸ هفته تمرین هوازی، مصرف مکمل سیر و ترکیبی از هر دو مداخله، سطوح قلبی CAT در موش‌های پیر تحت

۷۲ ساعت پس از آخرین مداخله‌ها و متعاقب ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی، رت‌های پیر با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۹۰ میلی‌گرم بازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلوزین (۱۰ میلی‌گرم بازای هر کیلوگرم وزن) بی‌هوش شده و بافت قلب بلافاصله جدا شد. سطوح SOD و MDA و CAT و IL-10 و TNF- α قلبی با استفاده از کیت‌های تجاری ویژه ساخت شرکت کازابایو (Cusabio) کشور چین به ترتیب با حساسیت کمتر از ۰/۰۷۸ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ۱۵/۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر، به جهت بررسی میزان MDA از روش تیوباربتویک اسید (TBARS) (۱۹) و همچنین برای تعیین فعالیت آنزیم SOD از روش اسپکتروفتومتری (۱۹) و CAT به روش آنزیماتیک با ضریب تغییر (۵/۵ درصد: CV) (یا روش رنگ‌سنجی آنزیمی) و IL-10 و TNF- α از روش ELISA بر اساس دستور کارخانه سازنده کیت استفاده گردید.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری لوین، آنالیز واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها

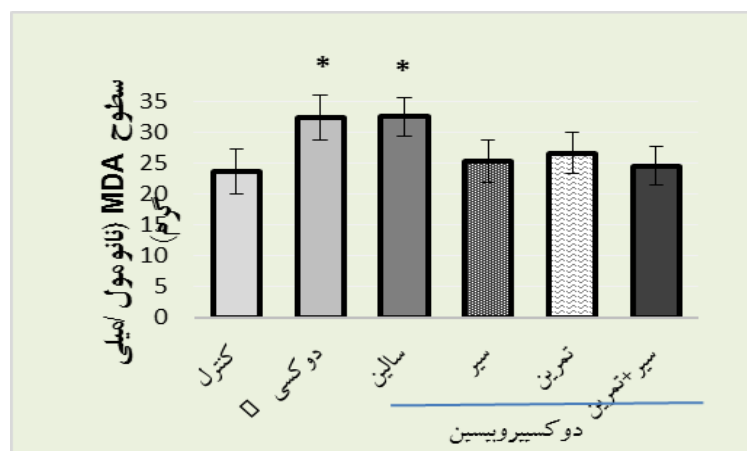
القای دوکسیروبیسین منجر به افزایش معنی‌دار سطوح قلبی MDA (۳۶/۷۸ درصد، $p=0/0001$) در موش‌های پیر شد، اما سطوح قلبی MDA در موش‌های پیر تحت بیماری مزمن کلیوی پس از ۸ هفته تمرین هوازی، مصرف مکمل سیر و ترکیبی از هر دو

بیماری مزمن کلیوی در مقایسه با گروه‌های دوکسیروبیسین (به ترتیب ۱۶/۴۸ درصد، $p=0/003$ ؛ ۱۳/۱۰ درصد، $p=0/045$ ؛ ۲۰/۲۶ درصد، $p=0/0001$) و دوکسیروبیسین+سالین (به ترتیب ۱۵/۷۶ درصد، $p=0/005$ ؛ ۱۱/۷۰ درصد، $p=0/064$ ؛ ۱۹/۵۳ درصد، $p=0/0001$) افزایش یافت. علاوه بر این تفاوت معنی‌داری بین تأثیر سه مداخله فوق در کاهش سطوح قلبی CAT و هم‌چنین در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد ($p>0/05$) (نمودار ۳).

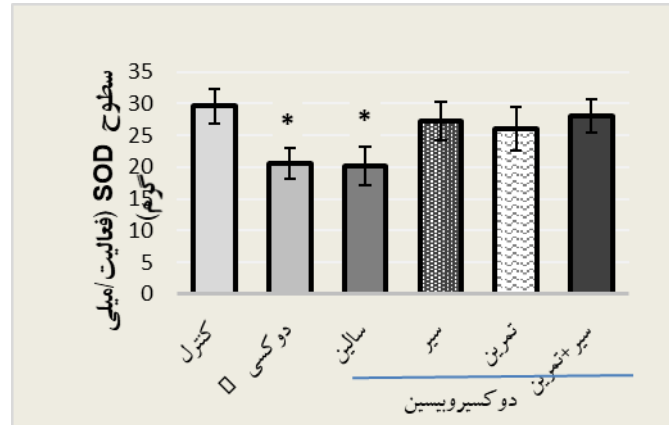
القای دوکسیروبیسین با کاهش معنی‌دار سطوح قلبی IL10 (۴۶/۱۵ درصد، $p=0/0001$) در موش‌های پیر همراه بود، اما پس از ۸ هفته تمرین هوازی، مصرف مکمل سیر و ترکیبی از هر دو مداخله، منجر به کاهش سطوح قلبی TNF- α در موش‌های پیر تحت بیماری مزمن کلیوی در مقایسه با گروه‌های دوکسیروبیسین (به ترتیب ۲۳/۳۰ درصد، $p=0/005$ ؛ ۲۷/۳۵ درصد، $p=0/001$) و دوکسیروبیسین+سالین (به ترتیب ۳۸/۵۲ درصد، $p=0/001$) و دوکسیروبیسین+سالین (به ترتیب ۲۳/۱۲ درصد، $p=0/004$ ؛ ۲۸/۲۲ درصد، $p=0/018$ ؛ ۳۹/۲۶ درصد، $p=0/0001$) شد (شکل ۴). علاوه بر این تفاوت معنی‌داری بین تأثیر سه مداخله فوق در کاهش سطوح قلبی TNF- α و هم‌چنین در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد ($p>0/05$) (نمودار ۵).

سقطوح قلبی MDA (نانومول لیتری) در گروه‌های مختلف به شرح زیر است:

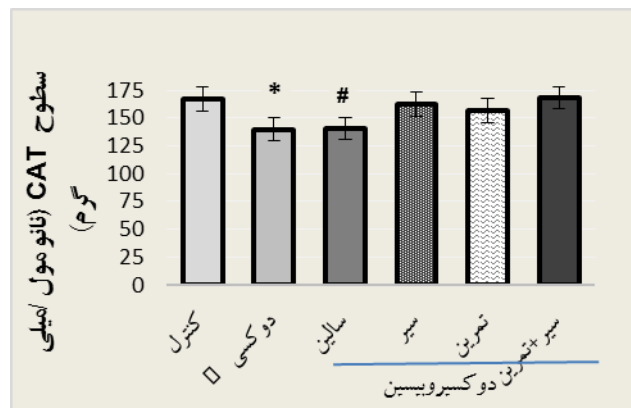
گروه	سطوح قلبی MDA (نانومول لیتری)
کنترل	~23
دوکسی	~32*
سالین	~32*
سیر	~25
تمرین	~27
سیر+تمرین	~24



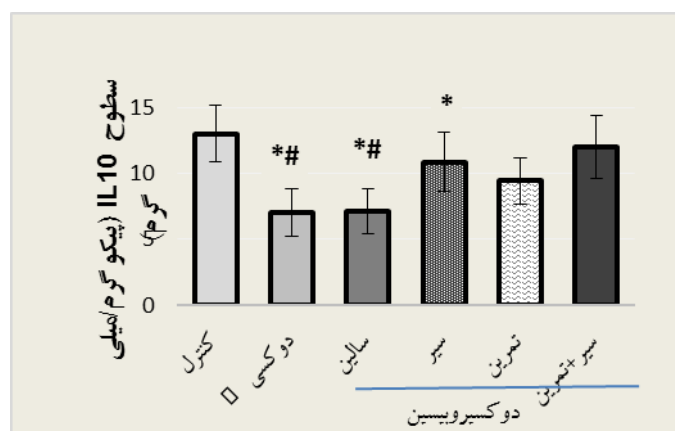
نمودار ۱: سطوح قلبی MDA (مالون دی آلدئید) بر اساس میانگین و انحراف استاندارد



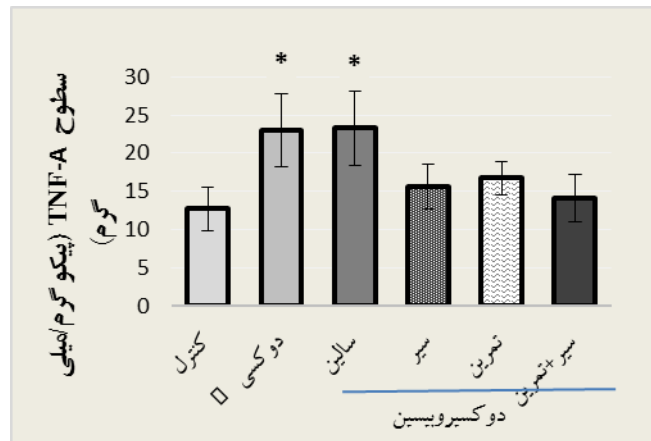
نمودار ۲: سطوح قلبی SOD (سوپر اکسید دیسموتاز) بر اساس میانگین و انحراف استاندارد



نمودار ۳: سطوح قلبی CAT (کاتالاز) بر اساس میانگین و انحراف استاندارد



نمودار ۴: سطوح قلبی IL-10 (اینترلوکین ۱۰) بر اساس میانگین و انحراف استاندارد



نمودار ۵: سطوح قلبی TNF-α (فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا). بر اساس میانگین و انحراف استاندارد

بحث

عملکرد آندوتلیال و کاهش توده چربی می‌تواند سازوکاری برای کاهش التهاب باشد (۲۲ و ۲۱).

به نظر می‌رسد فعالیت منظم می‌تواند بر تعادل بین سایتوکاین‌های ترشح شده TH1 و TH2 تأثیر بگذارد، که با یک تنظیم افزایشی در تولید سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های TH2 (IL-10, IL-8) و یک تنظیم کاهشی نسبی در سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های TH1 (TNF-α) همراه می‌باشد. البته باید در نظر داشت مقدار و چگونگی این تغییرات به نوع، شدت و مدت فعالیت ورزش وابسته می‌باشد (۲۳). برخی نیز معتقدند تمرین با شدت سبک و متوسط با افزایش بیان ژنی سایتوکاین‌های ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدان‌ها موجب بهبود دستگاه ایمنی بدن انسان می‌شوند (۲۴).

بررسی‌های پیشین نشان دادند بین توده چربی و غلظت سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی رابطه وجود دارد (۲۵ و ۲۱) به طوری که لیرا و همکاران گزارش کردند حین فعالیت بدنی توده عضلانی بیشتری

با توجه به این که برخی محققان گزارش کردند که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پایین قلب نسبت به سایر بافت‌ها موجب گسترش روندهای اکسیدانسی و افزایش رادیکال‌های آزاد و التهاب، از این رو بروز مشکلاتی در آن می‌شود (۱۷)، لذا هدف از این مطالعه تعیین و اثر تمرین هوازی منظم شنا و عصاره سیر بر شاخص‌های آکسایشی و التهابی بافت قلب موش صحرایی پیر تحت القاء دوکسی‌تتراسایکلین بود.

بیماری‌های قلبی - عروقی به عنوان یکی از اصلی‌ترین علت‌های مرگ و میر در دنیا شناخته شده‌اند (۲۰). بر اساس اعلام انجمن قلب آمریکا، گسترش بیماری‌های قلبی عروقی زمینه‌التهابی دارد و التهاب عمومی، نقش محوری در توسعه و پیشرفت آترواسکلروز ایفا می‌کند (۶ و ۳). نتایج پژوهشی نشان می‌دهد انجام فعالیت بدنی به طور مستقیم با کاهش تولید سایتوکاین‌ها در بافت چربی و به طور غیرمستقیم با افزایش حساسیت انسولینی، بهبود

عملکرد اندوتلیال را بهبود بخشد. بنابراین با بهبود عملکرد اندوتلیال التهاب کاهش می‌یابد (۳۱ و ۲۷،۳۰). سیر به عنوان یک گیاه غنی از آنتی‌اکسیدان نقش مهمی در پیش‌گیری از چاقی و بیماران مربوط به آن مثل بیماری‌های کلیوی و قلبی - عروقی دارد. همچنین نقش مهمی در کاهش التهاب قلب، کاهش فشار خون بالا و کاهش خطر سرطان دارد. الکرزی و همکاران نشان دادند که درمان با عصاره سیر کهنه به مدت ۲۷ روز تأثیر به کار بردن دوکسیروبیسین را روی بافت قلب بهبود بخشید. یافته‌های آنها همچنین بیان می‌کند که عصاره سیر کهنه به طور بالقوه‌ای با مسمومیت قلبی حاصل از دوکسیروبیسین مقابله می‌کند (۳۲). به علاوه جوهری و همکاران تأثیر عصاره سیر در از بین بردن مسمومیت کلیوی حاصل از سرب را در موش‌های تازه متولد شده بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که تأثیر حفاظتی سیر در کلیه با توجه به ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی آن است، چون انواع مختلف واکنش‌های اکسیدی نقش منفی در مقدار گلومرولی دارند. ویژگی آنتی‌اکسیدانی سیر با مسمومیت کلیوی مقابله می‌کند (۳). در کل سازوکار اثرگذاری سیر و فرآورده‌های آن در کاهش پراکسیداسیون لیپیدی (مالون دی آلدئید) ممکن است ناشی از حذف رادیکال‌های آزاد پراکسیدی به وسیله ترکیبات سولفور و تیولدار سیر مانند؛ آلیسین، اس-آلیک سیستئین و روغن‌های سولفور باشد (۲۹ و ۳). هم‌چنین، سیر و ترکیبات سولفوردار با غیرفعال کردن عامل نکروزی آلفا و عامل هسته‌ای از پراکسیداسیون

درگیر می‌شود، بنابراین میزان اکسیداسیون TNF- α و IL-6 باید افزایش یابد تا اکسیداسیون اسید چرب در سلول‌ها افزایش یابد که این امر ممکن است موجب کاهش چربی‌های پلاسما شود (۲۷ و ۲۶). بررسی‌ها نشان دادند ترشح سایتوکین‌ها با رهایش هورمون‌های استرس مرتبط می‌باشد. به طوری که افزایش حرارت بدن هنگام فعالیت رهایش هورمون‌های استرس را بالا می‌برد (۲۸).

فعالیت بدنی می‌تواند سطوح استراحتی کورتیزول، کاتکولامین‌ها و نخایر کربوهیدرات را تحت تأثیر قرار دهد که این تغییرات به نوبه خود منجر به تغییر در IL-10 و TNF- α می‌گردد (۲۸). پژوهش‌ها نشان دادند فعالیت بدنی منظم سبب تحریک فعالیت Th2 و در نتیجه تولید بیشتر سایتوکاین‌های Th2 می‌شود. که با افزایش تولید سایتوکاین‌های ضدالتهابی میزان التهاب در ورزشکاران کاهش می‌یابد (۲۹). در حال حاضر چند ساز و کار بالقوه وجود دارند که به وسیله آنها، تمرین طولانی مدت ممکن است تنظیم التهاب را تغییر دهد. اولین ساز و کار این است که تمرین استقامتی شاید بیان ژنی و سطوح سرمی مولکول‌های چسبان لوکوسیت را کاهش دهد، بنابراین واکنش مونوسیت سلول اندوتلیال را مهار کند (این واکنش ممکن است موجب سنتز عامل تحریک کننده کئنی ماکروفاژ-گرانولیسیت و در نهایت تولید سایتوکاین‌ها شود (۶). ساز و کار دیگر این است که تمرین استقامتی ممکن است با کاهش عوامل اختلال در عملکرد اندوتلیال منجر شود، هم‌چنین با افزایش ترشح نیتریک اکساید،

لیپیدی جلوگیری به عمل می‌آورند. گروه پژوهشی اوکادا با بررسی دقیق سازوکار ضداکسایشی آلیسین به عنوان یکی از ترکیبات اصلی تیوسولفیناتی سیر اظهار داشتند خاصیت ضداکسایشی آلیسین به احتمال زیاد ناشی از مهار زنجیره حمل رادیکال‌های پراکسیلی و انتقال پراکسیدهای آلیک از مواد و ترکیبات اولیه است. در کل آن‌ها احتمال می‌دهند فعالیت ضداکسایشی آلیسین به طور عمده ناشی از دخالت هیدروژن آلیک آلیسین است (۱۲).

از سوی دیگر دوکسیروبیسین یک داروی قوی و خیلی مؤثر است و دامنه وسیعی از عملکرد ضد توموری در بسیاری از انواع سرطان‌ها را نشان داده است. با این حال استفاده بالینی از دوکسیروبیسین اغلب به دلیل عوارض جانبی نامطلوب و شدید کاردیوتوکسیک آن در بافت قلبی محدود شده است. در این زمینه مکانیسم‌هایی مطرح شده از جمله فشار اکسیداتیو افزایش یافته و موجب آزاد شدن رادیکال‌های آزاد و هم‌چنین کمبود ژنتیکی آنتی‌اکسیدان‌های قلب نقش مهمی را در مسمومیت قلبی ایفا می‌کند. آسنائو گزارش کرد که ممکن است ضعف قلب در برابر آسیب‌های اکسایشی تا حدودی با این حقیقت توجیه شود که قلب دارای دوره سیکل آهسته‌ای است و فعالیت آنزیم آنتی‌اکسیدانی قلب در مقایسه با بسیاری از بافت‌های دیگر در سطح پایین‌تری قرار دارد. به علاوه دوکسیروبیسین نزدیکی زیادی با کاردیولیتین دارد که یک ترکیب فسفولیپیدی غشای میتوکندریایی در سلول‌های قلب است که

موجب تجمع یا انباشت انتخابی دوکسیروبیسین در درون سلول‌های قلب می‌شود. که این موجب افزایش معنی‌دار MDA و کاهش معنی‌دار SOD و CAT می‌شود. از سوی دیگر دوکسیروبیسین می‌تواند خیلی سریع رادیکال‌های اکسیژن را به چند روش تولید کند. ظاهراً مکانیسم عمل آن این است که احتمالاً از طریق اتصال با آهن موجب ساخته شدن رادیکال‌های آزاد از طریق دوکسیروبیسین می‌شود. آرای و همکاران نشان دادند چگونه تشکیل پراکسیدهای پروژن و کاهش تنظیم پمپ کلسیم شبکه سارکوپلاسمی با هم مرتبط هستند و مسیری که در آن این دو با هم در ارتباط هستند را شرح می‌دهد و بیان داشت که فشار اکسیداتیو افزایش یافته به وسیله دوکسیروبیسین را می‌توان با بهبود آنتی‌اکسیدان‌ها و علایم اختلال از طریق تمرینات منظم هوازی از پیش درمان کرد. تمرین‌های جسمانی با اشکال مختلف می‌توانند مداخله کننده مؤثری در برابر شرایط آسیب‌رسان به عضله قلب باشند. برای شرح تأثیرات حمایتی تمرین‌های استقامتی در برابر مسمومیت قلبی ناشی از دوکسیروبیسین وجود دارد. در حال حاضر اعتقاد بر این است که مکانیسم اصلی مسمومیت قلبی ناشی از دوکسیروبیسین، افزایش تولید اکسیدان به وسیله میتوکندری است. میتوکندری‌ها هم‌چنین محل اصلی تولید گونه‌های آزاد اکسیژن هستند. همان‌طور که قبلاً بیان شد به نظر می‌رسد تمرین میزان اکسیژن مصرفی را ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می‌دهد و ممکن است عوامل فوق را آزاد نماید و بنابراین فعالیت SOD و CAT قلب

دوکسیروبیسن سهیم باشد و این نشان می‌دهد که سازگاری‌های حاصل از تمرین‌های منظم هوازی می‌تواند در افزایش فعالیت این آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در حضور دوکسیروبیسن مهم تلقی شوند.

در کل، تمرین استقامتی به پیشگیری از آسیب اندوتلیال و التهاب کمک بیشتری می‌کند (۳۲). تأثیرات آنتی‌اکسیدانی فعالیت استقامتی، ساز و کار دیگری است که التهاب را کاهش می‌دهد و نشان داده شده که تمرین استقامتی با افزایش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن، استرس اکسایشی را کاهش می‌دهد (۲۴). ساز و کار دیگر این که تمرین ممکن است با افزایش سنتز پروتئین و تولید و رهایش میوکین، بیان ژنی سایتوکین‌ها در بافت عضلانی (۹) یا با کاهش وهله‌های روزانه هایپوکسی (تحریک کننده بیان ژنی سایتوکین‌های پیش التهابی به واسطه تولید رادیکال‌های آزاد) از راه تقویت سیستم قلبی - عروقی، تولید سایتوکین‌های پیش التهابی از سلول‌های تک هسته‌ای را کاهش دهد (۱۱). بنابراین هرگونه مداخله‌ای از جمله فعالیتی که موجب کاهش شاخص‌های التهابی و اکسایشی شود، کاهش حوادث قلبی - عروقی را به دنبال دارد.

احتمال دارد که تمرین استقامتی به طور مستقیم با کاهش تولید سایتوکین‌ها از بافت چربی، عضله و سلول‌های تک هسته‌ای و به طور غیرمستقیم با افزایش حساسیت انسولین، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن، بهبود عملکرد اندوتلیال و کاهش وزن، شاخص‌های التهابی را کاهش دهد. بنابراین

را به دنبال داشته باشد. به علاوه محققان گزارش کرده‌اند زنجیره انتقال الکترون که به عنوان یکی از محل‌های اصلی ROS به آن اشاره می‌شود در میتوکندری قلب به اصلاح نشت الکترون انجام می‌گیرد در حالی که فعالیت اکسیداز سیتوکروم C پستانداران اشباع O₂ در غلظت خیلی پایین O₂ انجام می‌شود. میزان نشت الکترون به وسیله میتوکندری‌ها در شرایط خاصی که غلظت O₂ بالاست مثل شرایط تمرین افزایش می‌یابد و این افزایش به نفع تولید ROS افزایش یافته است. با این وصف هنگامی که تمرین متوسط و نظامند می‌تواند یک ابزار عالی برای پیشگیری و یا درمان چندین بیماری باشد که در همین راستا مقاومت بافت عضلات قلبی را افزایش دهد، به نظر می‌رسد تمرین استقامتی سیستم آنتی‌اکسیدان قلب و عملکرد میتوکندریایی را با هدف کاهش تشکیل محصولات جانبی پراکسیداسیون لیپید و افزایش حفاظت آنتی‌اکسیدان‌ها مثل SOD و CAT و پروتئین‌های شوک گرمایی بعد از محرک‌های خاص استرس اکسیداتیو خوب تنظیم می‌کند و در واقع پژوهش‌های زیادی مطرح کرده‌اند که عملکرد قلبی افزایش یافته حاصل از تمرینات منظم می‌تواند در افزایش دفاع سلولی در مقابل تولید اکسیدان در به وجود آمدن مجدد شرایط ردوکس سهیم باشد. در واقع افزایش معنی‌دار فعالیت SOD و CAT در قلب‌هایی که در معرض دوکسیروبیسن قرار گرفته‌اند در اثر تمرین‌های منظم هوازی ممکن است در فعال‌سازی فعالیت آنزیم از طریق پروتئین سنتاز حاصل از

همچنین کاهش معنی‌داری در سطوح MDA و TNF- α بافت قلب موش‌های پیر تحت بیماری مزمن کلیوی شد، ولی بیشترین اثر را ترکیب تمرین و سیر با هم داشتند ($p < 0.05$).

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل کار پژوهشی مستقل با کد ۴۰۸/۵ دانشگاه آزاد اسلامی واحد گیلان غرب می‌باشد، که با حمایت این دانشگاه انجام شد، بدین وسیله مراتب سپاس خویش را اعلام می‌دارد.

می‌توان گفت انجام تمرین‌های استقامتی با شدت و مدت مشخص در پژوهش حاضر، سبب کاهش شاخص‌های التهابی منتخب در افراد مسن شده است.

محدودیت‌های تمرین شامل؛ تمرین اجباری آزمودنی‌ها، خوراندن اجباری سیر به آزمودنی‌ها، عدم کنترل تأثیر داروهای بیهوشی بر روی آزمودنی‌ها بود. بر اساس نتایج این مطالعه پیشنهاد می‌گردد یک دستورالعمل اجرایی جهت توسعه انجام تمرینات هوازی با شدت متوسط برای افراد پیر به منظور جلوگیری از اثرات پاتولوژیکی بیماری مزمن کلیوی تدوین گردد.

برای روشن شدن ابهامات و مکانیزم‌های احتمالی اثرگذار بر تحقیق، پیشنهاد می‌شود که پژوهش‌های دیگری با توجه به موارد زیر انجام شود، با توجه به این‌که در پژوهش حاضر از عصاره سیر کهنه استفاده گردید، پیشنهاد می‌شود در پژوهش‌های آتی از سیر تازه استفاده گردد. در پژوهش‌های آتی از میزان دوز پایین‌تر عصاره سیر استفاده گردد. پیشنهاد می‌گردد که از تمرینات شنا با مدت کمتر و دوره‌های کوتاه‌تر (مثلاً ۶-۴ هفته) استفاده گردد. پیشنهاد می‌شود به‌جای سیر از سایر مکمل‌های گیاهی نیز استفاده شود.

نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد هشت هفته تمرین شنا و مصرف عصاره سیر و ترکیب تمرین و سیر سبب افزایش معنی‌داری در سطوح SOD، CAT و IL-10 و

REFERENCES

1. Cunha A. Basic research: Irisin-behind the benefits of exercise. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8:195.
2. Carvalho FS, Burgeiro A, Garcia R, Moreno AJ, Carvalho RA, Oliveira PJ. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. *Med Res Rev* 2014; 34(1): 106-35.
3. Dabidi Roshan V, Ranjbar S, Hosseinzadeh M, Myers J. Left ventricular oxidant and antioxidant markers induced by lifestyle modification in rats exposed to lead acetate. *Eur J Sport Sci* 2012; 12(6): 485-90.
4. Carvalho C, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS. et al. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Current Medicinal Chemistry* 2009; 16: 3267-85.
5. Ashrafi J, Dabidi Roshan V. Is short-term exercise a therapeutic tool for improvement of cardioprotection against dox-induced cardiotoxicity? An Experimental Controlled Protocol in Rats *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13: 4025-30.
6. Wonders KY, Hydock DS, Schneider CM, Hayward R. Acute exercise protects against doxorubicin cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 2008; 7(3): 147-54.
7. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96(9): 939-49.
8. Ebeling P, Bourey R, Koranyi L, Tuominen JA, Groop LC, Henriksson J, et al. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes: increased blood flow, muscle glucose transport protein (Glut4) concentration, and glycogen synthase activity. *J of Clin Invest* 1993; 92: 1623-31.
9. Flavell RA, Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF- β , IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Current Opinion in Pharmacol* 2009; 9: 447-53.
10. Heyward VH. Advanced fitness assessment and exercise prescription. Human Kinetics Publishers; Inc Champaign Illinois; 2002; 55-92.
11. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol* 2005; 100: 93-9.
12. Okita KH, Nishijima T, Murakami E. Can exercise training with weight loss lower serum C-reactive protein levels? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1868-73.
13. Khattak KF. Nutrient composition, phenolic content and free radical scavenging activity of some uncommon vegetables of Pakistan. *Pak J Pharm Sci* 2011; 24(3): 277-83.
14. Pedraza-Chaverri J, Yam-Canul P, Chirino YI. Protective effects of garlic powder against potassium dichromate-induced oxidative stress and nephrotoxicity. *Food Chem Toxicol* 2008; 46(2): 619-27.
15. Chung LY. The antioxidant properties of garlic compounds: allyl cysteine, alliin, allicin, and allyl disulfide. *J Med Food* 2006; 9(2): 205-13.
16. Zare A, Farzaneh P, Pourpak Z, Zahedi F, Moin M, Shahabi S, et al. Purified aged garlic extract modulates allergic airway inflammation in BALB/c mice. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2008; 7: 133-41.
17. Seo DY, Kwak HB, Lee SR, Cho YS, Song IS, Kim N, et al. Effects of aged garlic extract and endurance exercise on skeletal muscle FNDC-5 and circulating irisin in high-fat-diet rat models. *Nutr Res Pract* 2014; 8(2): 177-82.
18. Chou Chen K, Chi Peng C, Ian Hsieh C, Robert Y. Exercise ameliorates renal cell apoptosis in CKD by intervening in the intrinsic and the extrinsic apoptotic pathways in a Rat model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013; 368450: 13.
19. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96(9): 939-49.
20. Straczkowski M, Kowalska I, Dzienis-Straczkowska S. Changes in tumor necrosis factor- α system and insulin sensitivity during an exercise training program in obese women with normal and impaired glucose tolerance. *Eur J Endocrinol* 2001; 145(3): 273-80.
21. Helfand M, Buckley DI, Freeman M. Emerging risk factors for coronary heart disease: A summary of systematic reviews conducted for the US. Preventive services task force. *Ann Intern Med* 2009; 151(7): 496-507.
22. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999; 277(6): E971-5.

23. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342(12): 836-43.
24. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: Relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(3): 1151-8.
25. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352(16): 1685-95.
26. Sloan R, Shapiro A, Ronald E, Paula S. Exercise inflammation and heart disease risk. *J Appl Physiol* 2007; 103: 1007-11.
27. Wood RJ, Volek JS, Davis SR. Effects of a carbohydrate-restricted diet on emerging plasma markers for cardiovascular disease. *Nutr Metab (Lond)* 2006; 3: 19.
28. Shai I, Stampfer MJ, Ma J. Homocysteine as a risk factor for coronary heart diseases and its association with inflammatory biomarkers, lipids and dietary factors. *Atherosclerosis* 2004; 177(2): 375-81.
29. Sener G, Sakarcan A, Yegen BC. Role of garlic in the prevention of ischemia-reperfusion injury. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51(11): 1345-52.
30. Flavell RA, Sanjabi S, Zenewicz LA, Kamanaka M. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF- β , IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. *Current Opinion in Pharmacol* 2009; 9: 447-53.
31. Khattak KF. Nutrient composition, phenolic content and free radical scavenging activity of some uncommon vegetables of Pakistan. *Pak J Pharm Sci* 2011; 24(3): 277-83.
32. Ashrafi J, Dabidi Roshan V, Mahjoub S. Cardioprotective effects of aerobic regular exercise against doxorubicin-induced oxidative stress in rat. *African J Pharm Pharmacol* 2012; 6(31): 2380-8.

The Effect of Swimming Regular Aerobic Training and Garlic Extract on the Oxidative and Inflammatory Indices of the Heart Tissue of Doxorubicin- induced Elderly Rats

Razavi Majd Z¹, Ghahramani M^{2*}

¹Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

²Department of Exercise Physiology, Gilan-E-Gharb Branch, Islamic Azad University, Gilan-E-Gharb, Iran.

Received: 20 Nov 2018 Accepted: 20 May 2019

Abstract

Background & aim: Heart disease is a major cause of mortality in elderly people, and oxidative stress and inflammation lead to changes in myocardium, resulting in apoptosis and cardiac hypertrophy. Accordingly, this study aimed to investigate the effect of 8 weeks of regular aerobic training along with garlic extract consumption on SOD, MDA, CAT, IL-10, and TNF- α levels in the heart tissue of elderly rats with chronic kidney disease.

Methods: In the present experimental study, 42 elderly male Wistar rats (48 to 50 weeks old) were selected and randomly assigned to (1) control, (2) Doxorubicin, (3) Doxorubicin-Saline, (4) Doxorubicin-Training, (5) Doxorubicin-Garlic, and (6) Doxorubicin-Garlic-Training (Combination) groups. Chronic kidney disease was induced with a subcutaneous injection of doxorubicin (8.5 mg/kg). The training program included swimming for eight weeks, three days a week, and thirty minutes per day. Doxorubicin-garlic and combination groups were gavaged with garlic extract (2.5 g/kg body weight). One-way ANOVA was used to analyze the data ($p < 0.05$).

Results: The results showed that eight weeks of swimming exercise and garlic extract consumption and combination of exercise and garlic significantly increased SOD, CAT and IL-10 levels and also a significant decrease in MDA and TNF- α levels of cardiac tissue of elderly rats with chronic kidney disease, but The highest effect was associated with exercise and exercise ($p < 0.05$).

Conclusion: Results indicated that eight weeks of swimming exercise and garlic extract consumption and combination of exercise and garlic significantly increased SOD, CAT and IL-10 levels as well as significant decrease in MDA and TNF- α levels of cardiac tissue of elderly rats with chronic kidney disease. But the greatest effect was the combination of exercise and walking ($p < 0.05$).

Keywords: Regular Aerobic Training, Garlic Extract, Oxidative Stress, Inflammation, Doxorubicin.

Corresponding Author: Ghahramani M, Department of Exercise Physiology, Gilan-E-Gharb Branch, Islamic Azad University, Gilan-E-Gharb, Iran

Email: Mehran.physiology@gmail.com

Please cite this article as follows:

Razavi Majd Z, Ghahramani M. The Effect of Swimming Regular Aerobic Training and Garlic Extract on the Oxidative and Inflammatory Indices of the Heart Tissue of Doxorubicin- induced Elderly Rats. Armaghane-danesh 2019; 24(4): 597-611