



Research Article

The Effect of Resistance Training with *Tribulus terrestris* Extract on Apoptosis of Heart Tissue in Rats

Ayat Arjmand¹ , Bahram Abedi^{2,*} , Sajad Ramezani³ , Ali Seyed Hosseini⁴

¹ PhD Student, Department of Physical Education, Mahallat Branch, Islamic Azad University, Mahallat, Iran

² Associate Professor, Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Islamic Azad University, Mahallat Branch, Mahallat, Iran

³ Instructor of Physical Education and Sports Science Department, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran.

⁴ Associate Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Marvdasht Branch, Marvdasht, Iran

* **Corresponding author:** Abedi Bahram, Associate Professor, Department of Physical Education, Faculty of Humanities, Islamic Azad University, Mahallat Branch, Mahallat, Iran. E-mail: abedi_bahram2000@yahoo.com

DOI: [10.52547/nkums.13.2.70](https://doi.org/10.52547/nkums.13.2.70)

How to Cite this Article:

Arjmand A, Abedi B, Ramezani S, Seyed Hosseini A. The Effect of Resistance Training with Tribulus Terrestris Extract on Apoptosis of Heart Tissue in Rats. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2021;**13**(2):70-76. DOI: 10.29252/nkjms-13029

Received: 04 Oct 2020

Accepted: 15 Dec 2020

Keywords:

Resistance Training, Tribulus Terrestris Extract, Apoptosis, Heart

Abstract

Introduction: Apoptosis is a regulated process that ensures cell tissue homeostasis. The aim of this study was to investigate the effect of a period of resistance training and consumption of *Tribulus terrestris* extract on cardiac tissue apoptosis in rats.

Methods: In this experimental study, 24 Sprague-Dowley rats with a weight range of 150 to 200 g and a mean age of 8 weeks were randomly divided into four groups (control, *Tribulus terrestris* extract, resistance training and resistance training + *Tribulus terrestris*). Resistance training program was performed for eight weeks and three sessions per week. *Tribulus terrestris* extract (100 mg / kg body weight) was injected intraperitoneally daily. Expression of caspase-3 BAX and BCL2 of heart tissue was measured by Real time PCR. Kolmogorov-Smirnov test was used to investigate the normality of the findings and one-way analysis of variance with Tukey post hoc test in SPSS software was used to analyze the findings ($P \geq 0.05$).

Results: There was a significant difference between the mean of caspase-3 BAX and BCL2 of cardiac tissue ($P \leq 0.001$). Also, BAX gene expression was significantly reduced in the resistance training group + thistle compared to the control, *tribulus terrestris* and resistance training groups ($P = 0.002$). However, the levels of BCL2 as an anti-apoptotic agent in the resistance training group + *tribulus terrestris* were significantly increased compared to the control groups, *tribulus terrestris* and resistance training ($P \leq 0.001$).

Conclusions: According to the findings of the present study, it seems that resistance training and *tribulus terrestris* supplementation can have a preventive effect on cardiac apoptosis by reducing the expression of caspase 3 and BAX gene and increasing BCL2.



تأثیر تمرینات مقاومتی همراه با مصرف عصاره خارخاسک بر آپوپتوز بافت قلب موش های

صحرائی

آیت ارجمند^۱ ID، بهرام عابدی^{۲*} ID، سید علی حسینی^۳، سجادرمضانی^۴ ID

^۱ دانشجوی دکتری تخصصی، گروه تربیت بدنی، واحد محلات، دانشگاه آزاد اسلامی، محلات، ایران

^۲ استاد، گروه تربیت بدنی، دانشکده ی علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات، محلات، ایران

^۳ دانشیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت، مرودشت، ایران

^۴ مربی گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

* نویسنده مسئول: بهرام عابدی، استاد، گروه تربیت بدنی، دانشکده ی علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات، محلات،

ایران. ایمیل: abedi@iaumahallat.ac.ir

DOI: 10.52547/nkums.13.2.70

چکیده مقدمه: آپوپتوز یک فرآیند تنظیم شده است که هموستاز بافت سلول را تضمین می کند. هدف از پژوهش حاضر بررسی تأثیر یک دوره تمرینات مقاومتی و مصرف عصاره خارخاسک بر آپوپتوز بافت قلب در موش های صحرائی بود.	تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۷/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۹/۲۵
روش کار: در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش صحرائی از نژاد اسپراگ-دوالی با محدوده وزن ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم و میانگین سنی ۸ هفته به طور تصادفی به چهار گروه (کنترل، عصاره خارخاسک، تمرین مقاومتی و تمرین مقاومتی + خارخاسک) تقسیم شدند. برنامه تمرین مقاومتی به مدت هشت هفته و سه جلسه در هفته اجرا شد. عصاره خارخاسک (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) روزانه به صورت صفاقی تزریق گردید. میزان بیان کاسپاز ۳، BAX و BCL2 بافت قلب به روش Real time PCR اندازه گیری شد. جهت بررسی طبیعی بودن توزیع یافته ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف و جهت تجزیه و تحلیل یافته ها از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه همراه با آزمون تعقیبی توکی در نرم افزار SPSS استفاده شد ($P \leq 0.05$). یافته ها: بین میانگین کاسپاز ۳ BAX و BCL2 بافت قلب تفاوت معنی داری وجود داشت ($P = 0.001$). یافته ها نشان داد تمرین مقاومتی + خارخاسک باعث کاهش معنی داری سطوح کاسپاز ۳ نسبت به گروه های کنترل، خارخاسک و تمرین مقاومتی شد ($P = 0.001$). همچنین بیان BAX در گروه تمرین مقاومتی + خارخاسک نسبت به گروه های کنترل، خارخاسک و تمرین مقاومتی کاهش معنی داری داشت ($P = 0.002$). باین وجود مقادیر BCL2 به عنوان عامل ضد آپوپتوز در گروه تمرین مقاومتی + خارخاسک به طور معنی داری نسبت به گروه های کنترل، خارخاسک و تمرین مقاومتی افزایش معناداری داشت ($P = 0.001$). نتیجه گیری: با توجه به یافته های پژوهش حاضر به نظر می رسد که تمرین مقاومتی و مکمل خارخاسک می تواند به واسطه کاهش بیان BAX و کاسپاز ۳ و افزایش BCL2 اثر پیش گیرانه در آپوپتوز بافت قلب داشته باشد.	واژگان کلیدی: تمرین مقاومتی، عصاره خارخاسک، آپوپتوز، قلب

مقدمه

است (۲). فعال سازی کاسپاز ۳ طی آپوپتوز با بیان فسفاتیدیل سربین در آپوپتوز مرتبط است (۴). همچنین ملکول های BCL-۲ به عنوان تنظیم کننده آپوپتوز پروتئوکوزن در لنفومای فولیکولار سلولی شناسایی شده است که محل قرار گیری آن در غشای خارجی میتوکندری است. اعضای این خانواده به دو دسته ۱- اعضای ضد آپوپتوز شامل BCL-۲ و BCL-XL و ۲- اعضای پروآپوپتوز شامل BAX و غیره تقسیم می شوند که در آپوپتوز سلول یا مرگ سلولی برنامه ریزی شده نقش دارند (۲). فعالیت ورزشی یکی از روش های مهم برای پیشگیری و درمان بیماری های قلبی است (۵). ورزش و تمرین با توجه به نوع و شدت آن می تواند موجب تأثیر مثبت بر فیزیولوژی و مورفولوژی بافت قلب از جمله قدرت انقباض میوکارد، افزایش اندازه حفره بطن چپ، ضخامت دیواره و افزایش توده قلب شود

آپوپتوز نوعی مرگ سلولی است که موجب از بین رفتن سلول های غیرعملکردی، غیرطبیعی و یا آسیب دیده و همچنین سلول های مضر می شود. با این حال، هنگامی که آپوپتوز بیش از حد باشد، می تواند منجر به تغییرات غیر طبیعی در ساختار و عملکرد قلب شود (۱). این فرآیند توسط بسیاری از عوامل درون سلولی و برون سلولی صورت گرفته که می توانند در چهار گروه: صدمات ناشی از سموم مختلف و تشعشعات گوناگون، فقدان یا کمبود عوامل رشد و هورمون ها، فعال سازی مسیر اتصال لیگاند به ریسپتور و فعال سازی از طریق سلول سیستم ایمنی نظیر لنفوسیت T طبقه بندی شوند (۲). هر عاملی بتواند از تکامل طبیعی سلول جلوگیری کند، زمینه را برای بروز آپوپتوز ایجاد میکند (۳). از طرف دیگر، نقش موثر کاسپاز ۳ به عنوان عامل پیش آپوپتوتیک در کاهش ناپایدار عملکرد قلب و آسیب تارهای عضله قلبی نشان داده شده

سانتی گراد با رطوبت ۶۵ تا ۷۵ درصد بود. موش ها طبق چرخه ۱۲ ساعت خواب و بیداری و دردسترس بودن آب و غذا نگهداری شدند.

پروتکل تمرین مقاومتی

موش های صحرایی گروه تمرینی بعد از یک هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه و نحوه اجرای تمرین، به مدت هشت هفته تمرینات مقاومتی را انجام دادند. تمرین روی یک نردبان عمودی با ارتفاع یک متر، فاصله بین پله ها ۴ سانتی متر و شیب ۸۵ درجه نسبت به سطح زمین انجام شد، به طوری که با استفاده از حمل وزنه ای با وزن ۳۰ درصد از وزن بدن در هفته اول شروع و به ۱۰۰ درصد وزن بدن موش های صحرایی در هفته هشتم خاتمه یافت. وزنه ها بر اساس وزن بدن به قانده دم حیوان بسته شدند و برای بالا رفتن حیوان از نردبان فقط از تحریک نوک دم استفاده شد و از هیچ گونه تحریک الکتریکی استفاده نشد. موش های صحرایی تمرینات مقاومتی را یک جلسه در روز، پنج روز در هفته و به مدت هشت هفته انجام دادند. همچنین تمرینات در هر جلسه شامل چهار ست (ست اول ۵۰ درصد، ست دوم ۷۵ درصد، ست سوم ۹۰ درصد و ست چهارم ۱۰۰ درصد وزنه تعیین شده برای آن هفته) و دو تکرار (دو بار بالا رفتن از پله ها) را انجام می دادند. فاصله بین هر ست ۲ تا ۳ دقیقه و فاصله بین هر تکرار ۴۰ تا ۶۰ ثانیه در نظر گرفته می شد (۱۸).

تهیه خارخاسک

جهت تهیه عصاره خارخاسک ابتدا میوه این گیاه آسیاب شد در ادامه ۱۰۰ گرم از پودر در ۸۰ میلی لیتر الکل ۷۰ درصد قرار گرفت در ادامه این محلول به مدت ۳ روز در آزمایشگاه نگهداری شد پس از گذشت سه روز محلول ابتدا از صافی کاغذی عبور داده شد و بخش مایع با استفاده از دستگاه خلا خالص سازی و عصاره خشک این گیاه بدست آمد. در ادامه پس از تغلیظ عصاره به وسیله نرمال سالین موش های صحرایی دوز ۱۰۰ mg/kg (۱۹) را در روز به صورت صفاقی دریافت نمودند (۲۰).

مراحل نمونه گیری بافت و اندازه گیری تغییرات آپوپتوزی

در بافت قلب:

موش ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و تزریق خارخاسک موش های صحرایی به وسیله کتامین با دوز ۹۵ میلی گرم / کیلوگرم و زایلازین با دوز ۵ میلی گرم به ازای کیلوگرم به صورتی داخل صفاقی وبا سرنگ انسولین تزریق و بیهوش شدند و بافت قلب موش های صحرایی توسط متخصصین آزمایشگاه جداسازی و در ادامه بلافاصله در ازت مایع فریز شده و در دمای ۷۰- نگهداری شد. جهت بررسی های مولکولی در سطح بیان ژن، ابتدا استخراج RNA از بافت قلب طبق پروتکل شرکت سازنده (سیناژن، ایران)، انجام گرفت، سپس با استفاده از خاصیت جذب نور در طول موج ۲۶۰ نانومتر و با کمک رابطه زیر غلظت و درجه خلوص نمونه RNA به صورت کمی بدست آمد.

$$C (\mu\text{g}/\mu\text{l}) = A_{260} \times \epsilon \times d/1000$$

پس از استخراج RNA با خلوص و غلظت بسیار بالا از تمامی نمونه های مورد مطالعه مراحل سنتز cdNA طبق پروتکل شرکت سازنده انجام گرفت و سپس cdNA سنتز شده جهت انجام واکنش رونویسی معکوس مورد استفاده قرار گرفت. ابتدا پرایمرهای طراحی شده، مربوط به ژن ها مورد بررسی قرار گرفت، و سپس بررسی بیان ژن ها با استفاده از روش کمی q-RT PCR انجام پذیرفت. توالی پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه در (جدول ۱) ارائه شده است. اندازه گیری بیان ژن

که به عنوان (قلب ورزشکار) شناخته می شود (۶). مطالعات نشان می دهد فعالیت ورزشی با تعدیل مرگ سلولی برنامه ریزی شده (آپوپتوز) میوسیت های قلب مرتبط است (۷). در همین راستا بورونا و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کرده اند که تمرین مقاومتی به مدت ۴ هفته موجب هیپرتروفی قلب بدون تغییر در عملکرد قلب می شود (۸). دستار و همکاران (۲۰۱۳) نیز مشاهده کرده اند که تمرینات مقاومتی روی موش های صحرایی (۵ روز در هفته) به مدت ۴ هفته آسیب زیادی به قلب نمی رساند، زیرا سطح آپوپتوز در تحقیق آنها تغییر نمی کند (۹). همچنین در تحقیق حبیبی و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند ۸ هفته تمرین شنا موجب کاهش آپوپتوز در بافت موش های صحرایی شد (۱۰). در مطالعه کین و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که ۷ هفته تمرینات شنا میزان کاسپاز-۳ و بیان فاکتور مشتق از آپوپتوزیس، BAX را به طور معنا داری کاهش میدهد، اما موجب افزایش ۲ BCL- موش های مبتلا به التهاب روده می شود (۱۱). همچنین سان و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند که یک جلسه فعالیت ورزشی شنا تا و اماندگی موجب کاهش معنادار بیان ژن BCL-2 در ۶ ساعت پس از ورزش می شود اما تاثیری بر BAX و نسبت BAX به BCL-2 ندارد (۱۲). از طرف دیگر، سازگاری عضله قلبی به قرار گرفتن در معرض استفاده از مکمل های گیاهی و ارتباط آن با فعالیت های بدنی به طور ضعیفی درک شده است (۱۳). امروزه استفاده از عوامل گیاهی و طبیعی اثرگذار بر عملکرد ورزشی در مقایسه با مکمل های صناعی در کانون توجه قرار گرفته است. یکی از گیاهان سودمند در این رابطه گیاه خارخاسک با نام علمی تریبولوس ترستریس (Tribulus terrestris) می باشد که استفاده های سنتی آن مورد تأیید قرار گرفته است (۱۴). این گیاه در طب سنتی چین، هند، عراق، بلغارستان، جنوب آفریقا و همچنین ایران کاربرد بسیار داشته است. مطالعات نشان می دهد که گیاه خارخاسک محتوی استروئیدها، ساپونین ها، فلاوونیدها، آلکالوئیدها، اسیدهای چرب غیراشباع، ویتامین ها، تانن ها، رزین ها، پتاسیم نیترات، آسپارتیک اسید و گلوتامیک اسید است (۱۵). این گیاه دارای فواید مختلفی از جمله خاصیت ضد میکروبی، آنتی اکسیدانی و فعالیت ضد سمی است و همچنین در درمان بیماری های قلبی- عروقی، دیابت، تومورها، درد مفصلی و بیماری های تنفسی کاربرد دارد (۱۶). علاوه براین، خاصیت ضد آپوپتوزی ساپونین های مشتق از خارخاسک در نرون های قشر مغز موش های صحرایی اثبات شده است (۱۷). با در نظر گرفتن مطالب فوق و با اینکه تاکنون تحقیقی در مورد تاثیر عصاره گیاه خارخاسک و تمرینات مقاومتی همراه با عصاره گیاه خارخاسک بر شاخص های آپوپتوز در بافت قلب انجام نشده است، هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر ۸ هفته تمرینات مقاومتی همراه با عصاره خارخاسک بر آپوپتوز قلب در موش های صحرایی می باشد.

روش کار

در این مطالعه تجربی ۲۴ سر موش نر صحرایی از نژاد اسپراگ-دوالی با محدوده وزن ۱۵۰ تا ۲۰۰ گرم و میانگین سنی ۸ هفته خریداری و به آزمایشگاه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت انتقال داده شد. پس از طی دوره یک هفته ای سازگاری با محیط آزمایشگاه موش های صحرایی به صورت تصادفی در ۴ گروه ۶ سری (کنترل، تمرین مقاومتی، عصاره خارخاسک، تمرین مقاومتی و عصاره خارخاسک) تقسیم شدند. دمای اتاق نگهداری حیوانات ۲۲±۱/۴ درجه

داخلی استفاده گردید. مقادیر بیان ژن با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta Ct}$ تجزیه و تحلیل شد.

های فاکتورهای موردنظر از بافت قلب به وسیله تکنیک Real time-PCR سنجش و تمام پرایمرها توسط نرم افزار Allele IDv7.8 طراحی شد و از ژن $\beta 2m$ (بتا ۲ میکروگلوبولین) به عنوان کنترل

جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد مطالعه

طول	ژن / توالی پرایمر
۱۷۴	BAX
	'Forward: 5'- CTGCAGAGGATGATTGCTGA -3
	'Reverse: 5'- GATCAGCTCGGGCACTTTAG -3
۱۳۴	BCL ۲
	'Forward: 5'- ATCGCTCTGTGGATGACTGAGTAC-3
	'Forward: 5'- AGAGACAGCCAGGAGAAATCAAAC -3
۹۸	کاسپاز ۳
	'Forward: 5'- AGCTTGGAACGCGAAGAA -3
	Reverse: 5'- GCTTCATGGATAGTCTTTGTTTC-3

همچنین این شاخص در گروه های تمرین مقاومتی ($P=0/002$) و خارخاسک ($P=0/01$) نسبت به گروه کنترل پایین تر بود. سطوح BAX در گروه خارخاسک ($P=0/001$)، تمرین مقاومتی + خارخاسک ($P=0/002$) به طور معنی داری پایین تر از گروه کنترل بود. سطح BAX در گروه تمرین مقاومتی + خارخاسک به طور معنی داری پایین تر از گروه خارخاسک ($P=0/002$) و تمرین ($P=0/001$) بود. سطوح BCL ۲ در گروه های خارخاسک ($P=0/001$) و تمرین مقاومتی + خارخاسک ($P=0/001$) به طور معناداری بالا تر از گروه کنترل بود. همچنین سطح BCL ۲ در گروه تمرین مقاومتی + خارخاسک به طور معنی داری بالا تر از گروه تمرین ($P=0/002$) و خارخاسک ($P=0/000$) بود (جدول ۲).

تجزیه و تحلیل آماری

جهت بررسی طبیعی بودن توزیع یافته ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف و جهت تجزیه و تحلیل یافته ها از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه همراه با آزمون تعقیبی توکی در نرم افزار SPSS استفاده شد ($P \leq 0/05$).

یافته ها

نتایج نشان داد سطوح کاسپاز ۳ در گروه تمرین مقاومتی + خارخاسک نسبت به گروه های تمرین مقاومتی ($P=0/001$)، خارخاسک ($P=0/001$) و کنترل ($P=0/00$) به طور معناداری پایین تر بود.

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در گروه های مختلف جهت بررسی تمرین مقاومتی به همراه عصاره خارخاسک بر آپوپتوز بافت قلب در موش های صحرایی

متغیر گروه ها	Caspase-۳ (ng-ml)	BCL- ۲ (ng-ml)	BAX(ng-ml)
کنترل	$1/10 \pm 0/22^{\dagger}$	$0/53 \pm 0/94^{\dagger}$	$1/52 \pm 0/36^{\dagger}$
تمرین مقاومتی	$0/59 \pm 0/35^{**\dagger}$	$0/82 \pm 0/63^{**\dagger}$	$0/68 \pm 0/89^{**\dagger}$
خارخاسک	$0/89 \pm 0/16^{**\dagger}$	$0/68 \pm 0/28^{**\dagger}$	$0/87 \pm 0/47^{**\dagger}$
تمرین مقاومتی + خارخاسک	$0/52 \pm 0/50^{**}$	$2/80 \pm 0/44^{**}$	$0/59 \pm 0/38^{**}$

*اختلاف معنادار با گروه کنترل

†اختلاف معنادار با گروه تمرین مقاومتی + خارخاسک

جدول ۳. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه جهت بررسی تمرین مقاومتی به همراه عصاره خارخاسک در بافت قلب موش های صحرایی

منبع تغییرات	مجموع مربعات	درجه آزادی	میانگین مربعات	مقدار F	P
کاسپاز ۳					
بین گروهی	۴/۲۲	۵	۰/۶۴	۱۲/۱۲	۰/۰۰۱
درون گروهی	۱/۶۸	۲۰	۰/۵۳		
جمع	۵/۸۷	۲۵			
Bcl۲					
بین گروهی	۶/۳۵	۵	۱/۶۷	۷/۴۷	۰/۰۰۱
درون گروهی	۳/۱۲	۳۰	۰/۱۲۴		
جمع	۹/۴۷	۳۵			
Bax					
بین گروهی	۲/۲۹	۳	۰/۵۴	۴/۴۷	۰/۰۰۱
درون گروهی	۷/۵۷	۲۰	۰/۸۹		
جمع	۹/۸۶	۲۳			

بحث

نتایج پژوهش حاضر نشان داد تمرین مقاومتی موجب کاهش BAX، کاسپاز ۳ و همچنین افزایش پروتئین ضد آپوپتوزی BCL ۲ در بافت قلب موش های صحرایی شد این یافته با نتایج مطالعات گذشته همسو است. در همین راستا حبیبی و همکاران (۲۰۱۶) نشان دادند ۸ هفته تمرین شنا موجب کاهش آپوپتوز در بافت قلب موش های صحرایی می شود (۱۰). سنو و همکاران (۲۰۱۶) کاهش معنی دار کاسپاز ۳ را متعاقب ۴ هفته تمرین دویدن اختیاری در موش های صحرایی گزارش کردند (۲۱)، اکبری و همکاران (۲۰۱۸) در پژوهش خود به این نتیجه رسیدند که ۸ هفته تمرین هوازی موجب کاهش معنی دار بیان ژن کاسپاز ۳ بافت قلب در موش های صحرایی نر می شود (۲۲) با این وجود کاظمی و همکاران (۲۰۱۸) در پژوهشی نشان دادند که یک دوره تمرین استقامتی باعث افزایش معنی دار بیان کاسپاز ۳ در موش های مبتلا به سرطان سینه می شود (۲۳)، با این وجود سیو و همکارانش (۲۰۰۴) در مطالعه ای نشان دادند که سطح پروتئین کاسپاز ۳ عضله ی نعلی پس از هشت هفته تمرین در آزمودنی های گروه تمرین و کنترل تفاوت معناداری نداشت (۲۴). همچنین کیم و همکارانش (۲۰۱۰) گزارش کردند که بین گروه تمرین و کنترل در بیان کاسپاز ۳ پس از هشت هفته تمرین روی نوارگردان تفاوت معناداری وجود ندارد (۲۵)، که با نتایج بدست آمده در پژوهش حاضر همسو نمی باشد. به نظر می رسد این عدم همسو بودن ریشه در نوع آزمودنی ها یا پارامتر های تمرینی مانند نوع تمرین، شدت، مدت و همچنین بافت مورد استفاده دارد که مطالعات استفاده کرده اند. کنترل کاسپاز - ۳ فرآیند پیچیده ای است و چندین مسیر پیام رسانی آپوپتوز را درگیر می کند. نشان داده شده که کاسپاز ۳ به وسیله ی فعال شدن کاسپاز ۱۲ از طریق مسیر آزاد سازی کلسیم یا به وسیله ی فعال شدن کاسپاز ۹ در مسیر داخلی و یا افزایش TNF- α سرم در مسیر خارجی فعال می شود (۲۶). همچنین کاسپاز ۳ نقش مهمی در عضله ی اسکلتی بازی می کند و برای تفکیک سلولی عضله ی اسکلتی ضروری است. بنابراین حفظ شدن فعالیت کاسپاز ۳ پس از تمرینات ورزشی ممکن است برای سایر اعمال سلولی از قبیل تغییر حالت ناشی از فعالیت ورزشی و تفکیک سلول های ماهواره ای مورد نیاز باشد (۲۶) که هنوز مورد بررسی قرار نگرفته اند. از دیگر نتایج پژوهش حاضر کاهش پروتئین BAX و افزایش BCL ۲ بعد از هشت هفته تمرین مقاومتی بود که هم راستا با پژوهش حاضر، فرناندز و همکاران (۲۰۱۲) در مطالعه ای نشان دادند ۱۰ هفته تمرین هوازی شنا در موش های صحرایی نر باعث افزایش BCL ۲ و کاهش BAX شد (۲۷). همچنین قجری و همکاران (۲۰۱۹) نشان دادند که هشت هفته تمرین استقامتی باعث افزایش معنی دار BCL ۲ و کاهش بیان BAX قلبی در موش ها شده است (۲۸). سانتا و همکاران (۲۰۱۴) در پژوهشی نشان دادند تمرینات هوازی موجب افزایش معنی دار بیان ژن ضد آپوپتوز BCL ۲ و کاهش معنی دار بیان ژن عوامل آپوپتوزی BAX می گردد (۲۹). در ارتباط با تاثیر تمرین مقاومتی بر آپوپتوز، نتایج پژوهش حاضر با نتایج مطالعه دیمارو و همکاران (۲۰۱۶) که در مطالعه خود تاثیر ۱۲ هفته، دوروزدر هفته و هرروز یک جلسه تمرین

مقاومتی با شدت پایین را بر آپوپتوز در سلول های تک هسته ای خون محیطی زنان و مردان مسن بررسی کردند به این نتیجه رسیدند که تمرین مقاومتی تاثیری بر کاسپاز ۳، BAX و BCL ۲ نداشت (۳۰). همچنین دوستار و همکاران (۲۰۱۲)، تاثیر چهار هفته تمرین مقاومتی را بر آپوپتوز قلب بررسی کردند و گزارش کردند که تمرین مقاومتی تاثیری بر BAX و BCL ۲ بافت قلبی ندارد (۳۱). از جمله دلایل ناهمسو بودن نتایج مطالعات ذکر شده میتوان به بافت مورد بررسی، نوع آزمودنی ها، تعداد جلسات تمرین و شدت تمرین دانست. براساس پژوهش های موجود، دو پروتئین Bax و BCL ۲ نقش موثری در تعدیل فرآیند مرگ سلولی، بازی می کنند. اعضای خانواده BCL ۲ مسیرهای درگیر در تحریک فرآیندهای آپوپتوز را کنترل می کنند. بنابراین، هر عاملی که سبب تغییر نسبت BAX به BCL ۲ و یا بالعکس، شود محیط را به سمت آپوپتوز و یا ضد آپوپتوز سوق می دهد (۲۳). درحالت طبیعی، بین عوامل مهاری و محرک های آپوپتوز تعادل برقرار است، اما همواره در موقعیت های فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی این تعادل برهم می خورد که یکی از این موقعیت ها فعالیت بدنی می باشد. احتمال می رود فعالیت های ورزشی با تاثیر بر مهم ترین عوامل موثر بر فرآیند آپوپتوز بتواند باعث جلوگیری از مرگ سلولی شود (۳۲). همچنین نتایج نشان داد مصرف عصاره گیاه خارخاسک موجب کاهش کاسپاز ۳، BAX و افزایش عامل ضد آپوپتوزی BCL ۲ در بافت قلب موش های صحرایی شد. پیشینه تحقیق نشان می دهد مصرف گیاه خارخاسک اثرات آندروژنیکی دارد، از این رو می تواند به عنوان یک آندروژنیک طبیعی جهت افزایش هورمون های جنسی آزاد در خون استفاده شود (۳۳). همچنین مصرف خارخاسک با فعال سازی پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوزن به افزایش بیان پروتئین های سوخت و ساز چربی منجر می شود، در ادامه با سطوح استرس اکسیداتیو و عوامل التهابی مانند عامل رونویسی هسته ای کاپا-B (NF-KB) را کاهش می دهد، همچنین افزایش سیتوکین ضد التهابی IL-۱۰ و مهار IL-1 β ، TNF- α ، IL-۶ و IL-۸ هم اثرات ضد التهابی و هم اثرات ضد آپوپتوزی خارخاسک در مطالعات گزارش شده است (۳۴) در همین راستا در مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۰۹) مشخص شده است که سایپونین های مشتق شده از گیاه خارخاسک از طریق فعال نمودن مسیر سیگنالینگ PKC موجب کاهش آسیب سلولی و در نتیجه تخفیف شدت آپوپتوز سلولی می شود (۱۷) که این روند بخشی از اثرات سودمند گیاه در بررسی حاضر توجیح می کند. نتایج مطالعه حاضر نشان داد تمرین و مصرف خارخاسک موجب کاهش کاسپاز ۳، پروتئین BAX و افزایش پروتئین BCL ۲ در بافت قلب موش های صحرایی شد. بررسی مطالعات نشان می دهند تعدیل کلسیم متعاقب انقباضات قلبی کاهش استرس اکسیداتیو، کاسپاز-۳، افزایش VEGF در بافت قلب موش های صحرایی توانست تا حدودی اثرات آپوپتوزی را مهار کند (۳۳). همچنین مصرف عصاره خارخاسک با مکانیسم فعال سازی پروتئین کیناز فعال شده توسط میتوزن به افزایش بیان پروتئین های سوخت و ساز چربی ها منجر شود، که اثرات کاهنده چربی در خون دارد، در ادامه با کاهش سطوح چربی، استرس اکسیداتیو و عوامل التهابی مانند عامل رونویسی هسته ای کاپا-B (NF-KB)، افزایش

مطالعات آتی این عوامل نیز در کنار عوامل آپوپتوز بافت قلب گزارش کردند.

نتیجه گیری

به نظری رسد تمرین مقاومتی و خارخاسک به طور مجزا اثرات ضد آپوپتوز دارند، با این وجود انجام تمرین مقاومتی و مصرف خارخاسک اثرات مطلوب تری نسبت به هر مداخله به تنهایی بر آپوپتوز بافت قلب دارد.

تشکر قدردانی

این پژوهش با تایید کمیته اخلاقی در پژوهش زیست پزشکی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد محلات با کد (IR.IAUM.REC.۱۳۹۹.۰۰۴) و در دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت انجام شد. بدین وسیله از کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشته اند، تشکر و قدردانی می شود.

تعارض منافع

تعارض منافع وجود ندارد.

References

- Manning AA, Zhao L, Zhu Z, Xiao H, Redington CG, Ding VA. IL-39 acts as a friend to pancreatic cancer. *Med Oncol*. 2019;36(1):12. doi: 10.1007/s12032-018-1236-y
- Blackburn NJR, Vulesevic B, McNeill B, Cimenci CE, Ahmadi A, Gonzalez-Gomez M, et al. Methylglyoxal-derived advanced glycation endproducts contribute to negative cardiac remodeling and dysfunction post-myocardial infarction. *Basic Res Cardiol*. 2017;112(5):S7. doi: 10.1007/s00395-017-0646-x
- Kazemi P, Dashtizad M, Shamsara M, Mahdavinzhad F, Hashemi E, Fayazi S, et al. Effect of blastocoel fluid reduction before vitrification on gene expression in mouse blastocysts. *Molecular Reproduct Develop*. 2016;83(8):735-742. doi: 10.1002/mrd.22681
- Pei Z, Hu J, Bai Q, Liu B, Cheng D, Liu H, et al. Thymoquinone protects against cardiac damage from doxorubicin-induced heart failure in Sprague-Dawley rats. *RSC Advanc*. 2018;8(26):14633-14639. doi: 10.1039/C8RA00975A
- Di Lorenzo A, Iannuzzo G, Parlato A, Cuomo G, Testa C, Coppola M, et al. Clinical Evidence for Q10 Coenzyme Supplementation in Heart Failure: From Energetics to Functional Improvement. *J Clinic Med*. 2020;9(5):1266. doi: 10.3390/jcm9051266
- Haykowsky MJ, Samuel TJ, Nelson MD, La Gerche A. Athlete's heart: is the morganroth hypothesis obsolete? *Heart Lung Circulat*. 2018;27(9):1037-1041. doi: 10.1016/j.hlc.2018.04.289
- Chang YM, Chang HH, Kuo WW, Lin HJ, Yeh YL, Padma Viswanadha V, et al. Anti-apoptotic and pro-survival effect of alpinate oxyphyllae fructus (AOF) in a D-galactose-induced aging heart. *Int J Molecular Sci*. 2016;17(4):466. doi: 10.3390/ijms17040466
- Melo SFS, da Silva Júnior ND, Barauna VG, Oliveira EM. Cardiovascular adaptations induced by resistance training in animal models. *Int J Med Sci*. 2018;15(4):403. doi: 10.1515/ijms.23150
- Junqueira A, Cicogna AC, Engel LE, Aldá MA, Tomasi LCd, Giuffrida R, et al. Effects of growth hormone on cardiac remodeling during resistance training in rats. *Arquivos Brasileiros De Cardiologia*. 2016;106(1):18-25. doi: 10.5935/abc.20160003
- Habibi P, Alihemmati A, NourAzar A, Yousefi H, Mortazavi S, Ahmadiasl N. Expression of the Mir-133 and Bcl-2 could be affected by swimming training in the heart of ovariectomized rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(4):381-393.
- Qin L, Yao ZQ, Chang Q, Zhao YL, Liu NN, Zhu XS, et al. Swimming attenuates inflammation, oxidative stress, and apoptosis in a rat model of dextran sulfate sodium-induced chronic colitis. *Oncotarget*. 2017;8(5):7391. doi: 10.18632/oncotarget.14080
- Sun Y, Cui D, Zhang Z, Zhang T, Shi J, Jin H, et al. Attenuated oxidative stress following acute exhaustive swimming exercise was accompanied with modified gene expression profiles of apoptosis in the skeletal muscle of mice. *Oxidative Med Cellular Longevit*. 2016;2016.
- Wang C, He W, Kang L, Yu S, Wu A, Wu W. Two-dimensional fruit quality factors and soil nutrients reveals more favorable topographic plantation of Xinjiang jujubes in China. *Plos One*. 2019;14(10):e0222567.
- Liu XM, Huang QF, Zhang YL, Lou JL, Liu HSH, Zheng H. Effects of Tribulus terrestris L. saponin on apoptosis of cortical neurons induced by hypoxia-reoxygenation in rats. *Zhong xi yi jie he xue bao = J Chinese Integrative Med*. 2008;6(1):45-50.
- Qi P, Zheng Y, Shen Y, Wang J, Bi Q, Feng R, et al. Characterization and discrimination of steroidal saponins in Tribulus terrestris L. and its three different aerial parts by chemical profiling with chemometrics analysis. *J Separat Sci*. 2018;41(22):4212-4221. doi: 10.1002/jssc.201800513
- Meena P, Anand A, Kumar V. A comprehensive overview of Gokshura (Tribulus terrestris Linn.). *J Ayurveda Integrated Med Sci (ISSN 2456-3110)*. 2020;4(6):205-211.
- Alzahrani S, Ezzat W, Elshaer RE, Abd El-Lateef AS, Mohammad HMF, Elkazaz AY, et al. Standardized Tribulus terrestris extract protects against rotenone-induced oxidative damage and nigral dopamine neuronal loss in mice. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69(6).
- Hassanpour G, Nikbakht H, Azarbayjani MA, Shakeri N, Natanzi HA. Effect of Interval and Continued Exercises with Crocin on Bax/Bcl-2 in Diabetic Obese Rats. *Iran J Diabet Obesity*. 2020(18):220-240.
- Najafi H, Firouzfard MR, Shafaat O, Ashtiyani SC, Hosseini N. Protective effects of Tribulus terrestris L extract against acute kidney injury induced by reperfusion injury in rats. *Iran J Kid Diseases*. 2014;8(4):292.
- Tolledo C, Stocco MR, Miksys S, Gonzalez FJ, Tyndale RF. Human CYP2D6 Is Functional in Brain In Vivo: Evidence from

- Humanized CYP2D6 Transgenic Mice. *Molecular Neurobiol.* 2020;1-12.
21. Seo H, Park CH, Choi S, Kim W, Jeon BD, Ryu S. Effects of voluntary exercise on apoptosis and cortisol after chronic restraint stress in mice. *J Exercise Nutrition Biochem.* 2016;**20**(3):16-26. doi: 10.20463/jenb.2016.09.20.3.3
 22. Akbari M, Moradi L, Abbassi Dalooi A. The effect of endurance training and Ziziphus jujube extract consumption on apoptosis of cardiac tissue in male Wistar rats. *Feyz J Kashan Univ Med Sci.* 2018;**22**(6):547-554.
 23. Kazemi A, Mirzazadeh E. The Effect of Endurance Training on Tumor Tissue Levels of Caspase-3 and Caspase-9 in Mice with Breast Cancer. 2018;**11**:32.
 24. Siu PM, Bryner RW, Martyn JK, Alway SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. *The FASEB J.* 2004;**18**(10):1150-1152. doi: 10.1096/fj.03-1291fje
 25. Kim KB, Kim YA, Park JJ. Effects of 8-week Exercise on Bcl-2, Bax, Caspase-8, Caspase-3 and HSP70 in Mouse Gastrocnemius Muscle. *J Life Sci.* 2010;**20**(9):1409-1414. doi: 10.5352/JLS.2010.20.9.1409
 26. Sadighi A, Abdi A, Azarbayjani MA, Barari A. Effect of aerobic exercise on some factors of cardiac apoptosis in male rats. *KAUMS J (FEYZ).* 2019(10):495-502.
 27. Ghanbarzadeh M, Darash K, Masoud M. Effect of eight-week exercise and crocin on the apoptotic indices of male rats' testicles subjected to the apoptosis by doxorubicin. *Razi J Med Sci.* 2020;**26**(11):134-144.
 28. Azhdari A, Hosseini SA, Farsi S. Antioxidant effect of high intensity interval training on cadmium-induced cardiotoxicity in rats. *Gene Cell Tissue.* 2019;**6**(3).
 29. Santana ET, Serra AJ, Silva Junior JA, Bocalini DS, Barauna VG, Krieger JE, et al. Aerobic exercise training induces an anti-apoptotic milieu in myocardial tissue. *Motriz: Revista de Educação Física.* 2014;**20**(2):233-238. doi: 10.1590/S1980-65742014000200015
 30. Dimauro I, Scalabrin M, Fantini C, Grazioli E, Valls MRB, Mercatelli N, et al. Resistance training and redox homeostasis: correlation with age-associated genomic changes. *Redox Biol.* 2016;**10**:34-44. doi: 10.1016/j.redox.2016.09.008
 31. Doustar Y, Soufi FG, Jafary A, Mohaddeseh MS, Ghiassie R. Role of four-week resistance exercise in preserving the heart against ischaemia-reperfusion-induced injury. *cardiovascular J Africa.* sep 2012;**23**:451-455. doi: 10.5830/CVJA-2012-050
 32. Ramezani N, Vanaky B, Shakeri N, Soltanian Z, Fakhari Rad F, Shams Z. Evaluation of Bcl-2 and Bax Expression in the Heart of Diabetic Rats after Four Weeks of High Intensity Interval Training. *Med Laborator J.* 2019;**13**(1):15-20. doi: 10.29252/mlj.13.1.15
 33. Kovac JR, Pan M, Arent S, Lipshultz LI. Dietary adjuncts for improving testosterone levels in hypogonadal males. *American J Men's Health.* 2016;**10**(6):NP109-117.
 34. Reshma PL, Binu P, Anupama N, Vineetha RC, Abhilash S, Nair RH, et al. Pretreatment of Tribulus terrestris L. causes anti-ischemic cardioprotection through MAPK mediated anti-apoptotic pathway in rat. *Biomed Pharmacotherap.* 2019;**111**:1342-1352. doi: 10.1016/j.biopha.2019.01.033
 35. Ma Y, Guo Z, Wang X. Tribulus terrestris extracts alleviate muscle damage and promote anaerobic performance of trained male boxers and its mechanisms: Roles of androgen, IGF-1, and IGF binding protein-3. *J Sport Health Sci.* 2017;**6**(4):474-481. doi: 10.1016/j.jshs.2015.12.003
 36. Yin L, Wang Q, Wang X, Song LN. Effects of Tribulus terrestris saponins on exercise performance in overtraining rats and the underlying mechanisms. *Canadian J Physiol Pharmacol.* 2016;**94**(11):1193-1201. doi: 10.1139/cjpp-2016-0086