مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۵، شماره ۹، آذر ۱۳۹۷ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

تاثیر هم‌زمان شش هفته تمرین هوازی در آب و مکمل کروسین بر بیان ژن کاسپاز ۳ کاردیومایوسیتی موش‌های نر مسموم شده با پراکسید هیدروژن

مینا اکبری: دانشجو دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران، ایران (*نویسنده مسئول) akbariteach@cmail.com

فرشته شهیدی: استادیار و متخصص فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران، ایران

حمید رجبی: دانشیار و متخصص فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

مجید کاشف: استاد و متخصص فیزیولوژی ورزشی دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی، تهران، ایران

زهره مظاهری: مرکز تحقیقات علوم پایه، شرکت هیستوژنوتیک، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: مدارک واضحی جهت حمایت از اهمیت فعالیت بدنی منظم و همچنین مصرف مواد آنتی اکسیدانی در پیشگیری و یا کنترل بیماری‌های قلبی و عروقی به ویژه آن دسته از بیماری‌هایی که موجب آپوپتوز قلبی می‌شود، وجود دارد. هدف از این پژوهش تعیین اثر همزمان شش هفته تمرین هوازی در آب و مکمل کروسین بر بیان ژن کاسپاز ۳ کاردیومایوسیتی در موش موش‌های نر مسموم شده با پراکسید هیدروژن (H_2O_2) بود.

روش کار: پژوهش حاضر از نوع نیمه تجربی بوده که ۳۶ موش نرصحرایی نژاد ویستار جوان به طور تصادفی به شش گروه شش تایی شامل شم تزریق (سالین)، پراکسید هیدروژن، پراکسید هیدروژن و کروسین، پراکسید هیدروژن و فعالیت در آب، پراکسید هیدروژن و فعالیت در آب وکروسین و گروه کنترل تقسیم شدند. پروتکل فعالیت در آب در دو مرحله به صورت آموزش و تمرین برگزار شد. برای القاء H_2O_2 به صورت زیر صفاقی و ۳۰ دقیقه قبل از تمرین تزریق صورت گرفت. کروسین نیز در ناحیه صفاق تزریق شد. بیان ژن کاسپاز ۳ از به روش Real Time PCR انجام شد. جهت تایید بروز آپوپتوز، نمونه‌های بافتی با روش تانل مورد سنجش قرار گرفتند. تحلیل آماری، با استفاده از آزمون کولموگروف–اسمیرنوف از نظر توزیع طبیعی بررسی شدند و سپس از تجانس واریانس (آزمون لوین) و داده های پرت بررسی شدند. در نهایت از آزمون تحلیل واریانس یک راهه برای بررسی فرضیه های آماری استفاده گردید و آزمون تعقیبی شفه استفاده شد.

یافته‌ها: القای آب اکسیژنه با افزایش معنی‌داری در بیان ژن کاسپاز ۳ همراه بود و شش هفته فعالیت در آب منجر به کاهش معنی‌داری در بیان ژن کاسپاز ۳ در بافت میوکاردی موش ها شد. همچنین تعامل شش هفته فعالیت در آب و القای کروسین اثر هم‌افزایی در کاهش کاسپاز ۳ داشت که در نتایج تانل، کاملاً قابل مشاهده است.

نتیجه‌گیری: فعالیت منظم در آب و همچنین مصرف کروسین نیز جداگانه منجر به کاهش معنی‌داری در بیان ژن. کاسپاز۳ در بافت میوکارد موش ها شد. از سوی دیگر تلفیق تمرین و کروسین تاثیر سینرژیک در مهار بیان ژن کاسپاز۳ در موش‌های مسموم شده با آب اکسیژنه داشت.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: گزارش نشده است.

کلیدواژه‌ها

تمرین هوازی در آب،

مکمل کروسین،

کاسپاز ۳،

پراکسید هیدروژن،

کاردیومایوسیت

تاریخ دریافت: ۹۷/۳/۲۲

تاریخ پذیرش: ۹۷/۶/۲۰

شیوه استناد به این مقاله:

Akbari M, Shahidi F, Rajabi H, Kashef M, Mazaheri Z. The simultaneous effect of six weeks forced swimming and crocin supplementation on the expression of 3-cardiomyocyte gene caspase 3 in male rats infected with hydrogen peroxide. Razi J Med Sci.2018;25(9):26-37.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 1.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8]

Razi Journal of Medical Sciences.2018;25(9):26-37. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

The simultaneous effect of six weeks forced swimming and crocin supplementation on the expression of 3-cardiomyocyte gene caspase 3 in male rats infected with hydrogen peroxide

Mina Akbari, PhD Student of Exercise Physiology, Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran, Iran (*Coresponding author) akbariteach@cmail.com
Fereshteh Shahidi, PhD, Assistant Professor of Exercise Physiology, Faculty of Exercise Physiology, Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran, Iran
Hamid Rajabi, PhD, Associate Professor of Exercise Physiology, Department of Animal Physiology, Faculty of Biology, Kharazmi University, Tehran, Iran
Majid Kashef, PhD, Professor of Exercise Physiology, Shahid Rajaee Teacher Training University, Tehran, Iran
Zohreh Mazaheri, Basic Medical Science Research Center, Histogenotech Company, Tehran, Iran

Abstract

Background: There is a clear evidence to support the importance of regular physical activity and the use of antioxidants in the prevention or control of cardiovascular diseases, especially those that cause cardiac apoptosis. Our aim in this study was to determine the simultaneous effect of six weeks forced swimming and Crocin supplementation on the expression of 3 cardiomyocyte gene caspase in male rats infected with hydrogen peroxide.
Methods: 36 male Wistar rats were randomly divided into six groups of sham injections (saline), hydrogen peroxide, hydrogen peroxide and Crocin, hydrogen peroxide and forced swimming, hydrogen peroxide and forced swimming and Crocin, control group. The forced swimming protocol was held in two stages in training and exercises. For induction, H_2O_2 was given as sub peritoneal injection for 3 weeks once every other day and 30 minutes before the exercise. Crocin was injected in the peritoneum. Real Time PCR was used to express the Caspase 3 gene. To confirm the incidence of apoptosis, tissue samples were assessed by Tannel method. Statistical analysis was performed using Kolmogorov-Smirnov test for natural distribution. Then, the variance (Levin test) and Perth data were analyzed. Finally, one-way ANOVA was used to test the statistical hypotheses and the Scheffe post hoc test was used.
Results: Hydrogen peroxide induction was associated with a significant increase in expression of Caspase 3 gene expression and six weeks of forced swimming resulted in a significant decrease in Caspase 3 gene expression in rats' myocardial tissue, as well as interaction of six weeks of forced swimming and induction of Crocin, Caspase 3, which is completely visible in the results of the Tannal.
Conclusion: Regular forced swimming as well as Crocin consumption separately led to a significant reduction in gene expression. Caspase 3 was found in the rat's myocardium tissue. On the other hand, the combination of training and Crocin had a synergistic effect on inhibiting Caspase 3 gene expression in hydrogen peroxide poisoned rats.

Conflicts of interest: None
Funding: None.

Keywords
Forced swimming,
Crocin supplement,
Caspase 3,
Hydrogen peroxide,
Cardiomyocyte

Received: 12/06/2018
Accepted: 11/09/2018

Cite this article as:
Akbari M, Shahidi F, Rajabi H, Kashef M, Mazaheri Z. The simultaneous effect of six weeks forced swimming and crocin supplementation on the expression of 3-cardiomyocyte gene caspase 3 in male rats infected with hydrogen peroxide. Razi J Med Sci.2018;25(9):26-37.

This work is published under CC BY-NC-SA 1.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8]

مقدمه

بیماری‌های قلبی، علل اصلی مرگ و میر در بیشتر کشورهای صنعتی و در حال توسعه بوده که منجر به ناتوانی قابل توجهی در نیروی انسانی شده است. افزایش نگرانی در مورد اثرات نامطلوب آلودگی های مختلف بر سلامت انسان وجود دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که ارتباط بین بیماری‌های قلبی و عروقی، کاهش عملکرد ریه، افزایش پذیرش بیمارستان، مرگ و میر و غلظت هوای آلاینده های فتوشیمیایی و ذرات معلق وجود دارد (۳-۱). در عصر حاضر با وجود پیشرفت‌های صورت گرفته در شیوه های مراقبت‌های بهداشتی، هنوز هم بیماری قلبی و عروقی عامل اصلی مرگ و میر در اکثر کشورهای دنیا است. مطالعات نشان می‌دهند بیماری‌های قلبی و عروقی (Cardiovascular Diseases-CVD) علت ۳۲/۸٪ مرگ و میرها (یک نفر از هر ۳ نفر) در ایالات متحده بوده است. همچنین گزارش‌ها نشان می‌دهند، در هر روز حدود ۲۲۰۰ آمریکایی (به طور متوسط در هر ۳۹ ثانیه یک نفر) به دلیل CVD جان خود را از دست می‌دهند (۱). در ایران نیز بیماری‌های قلبی و عروقی عامل اصلی مرگ میر است و عمدتاً به دلیل آترواسکلروز عروق کرونری می‌باشد (۱). بنابراین آسیب‌های قلبی شیوع گسترده‌ای دارند و توسعه راهکارهای محافظتی در برابر این بیماری‌ها حائز اهمیت است. در همین راستا، از دیرباز فعالیت‌های بدنی به اهداف مختلف (از افزایش توان رقابتی گرفته تا پیشگیری از بیماری‌ها و بهبود کیفیت زندگی) استفاده شده است (۳). مطالعات در هر دو کودکان و بزرگسالان نشان داده است که عواقب در معرض آلودگی هوا و همچنین دیگر آلودگی‌ها در دراز مدت عموماً موجب تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد. استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد در مسیرهای سیگنالی متداول و مشترکی سهیم هستند و نقش محوری در مکانیسم های فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی عملکرد قلب و اختلالات آن بازی می کند (۳). ارتباط بیماری‌های قلبی با استرس اکسیداتیو مشخص شده است (۴)؛ بدین صورت که استرس اکسیداتیو با از بین رفتن تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و سمیت زدایی آن ها توسط عوامل آنتی اکسیدان بروز می کند (۴). عضله قلب به عنوان یک بافت اکسیداتیو و با فعالیت مداوم یکی از جمله بافت های مستعد جهت بروز آسیب های اکسیداتیو ناشی از گونه‌های اکسیژن واکنش پذیر می‌باشد (۴).

رودی‌گر و همکاران نشان دادند گونه‌های آزاد اکسیژن واکنشی (Reactive Oxygen Species-ROS) نقش اصلی در پاتوفیزیولوژیکی بیماران قلبی دارد و همچنین آن‌ها پیشنهاد می‌کنند که ROS های مختلف باعث تحریک مسیرهای سیگنالینگ آپوپتوزی درون سلول‌های میوکاردی می‌شود. رادیکال‌های آزاد که هم منشاء اندوژن و هم اگزوژن دارند، دارای کارکردهای دوگانه بوده که می‌تواند نقش فیزیولوژیک و پاتولوژیک را در سیستم‌های بیولوژیک بازی کنند. شواهدی وجود دارد که فشار اکسیداتیو اثر تخریبی خود بر سلول‌ها را از طریق ایجاد اختلال در مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی آپوپتوز ایجاد می‌نماید (۳). اگرچه گزانتین اکسیداز، کاتکول‌آمین‌ها و پراکسیزوم‌ها از مهم ترین منابع سیتوزولی در تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر هستند، اما میتوکندری به دلیل اندازه بزرگ تر، تعداد زیاد و نیز میزان مصرف بالای اکسیژن، به عنوان مهم ترین منبع تولید گونه‌های اکسیژن واکنش پذیر مطرح است (۵). با توجه به اینکه ۵-۲ درصد از اکسیژن مصرف شده، صرف تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر می‌شود، افزایش فعالیت متابولیکی قلب طی فعالیت ورزشی، شرایط را جهت افزایش تولید گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر در میتوکندری‌ها فراهم می‌کند و می‌تواند به از بین رفتن تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و سمیت‌زدایی آن ها توسط عوامل آنتی اکسیدان و بروز استرس اکسیداتیو منجر گردد (۶،۷). به علاوه فعالیت‌های بدنی از طرق مختلف مانند ایجاد التهاب، اتواکسیداسیون کاتکولامین‌ها، افزایش تنفس میتوکندریایی موجب توسعه رادیکال‌های آزاد در حد

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-27]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8]

فیزیولوژیک شده و به موازات آن سیتم دفاع آنتی اکسیدانی آنزیمی را ارتقا می‌دهد. پس می‌توان برای آن نقش دوگانه‌ای را در نظر گرفت که این نقش تابع ویژگی‌های تمرین اجرا شده مانند شدت، مدت و نوع می‌باشد. بیشتر مطالعات قبلی پراکسیداسیون لیپید را به عنوان نشانگر آسیب اکسیداتیو به‌دنبال تجویز پراکسید هیدروژن (H_2O_2) اندازه‌گیری کردند. با این حال گزارش شده است که H_2O_2 به تنهایی پرواکسیداسیون لیپید را ایجاد نمی‌کند (۳۷)، اما می‌تواند آسیب اکسیداتیو پروتئین را القا کند (۷). استرس اکسیداتیو می‌تواند از طریق پراکسیداسیون لیپیدها، پروتئین‌ها و نیز فعال کردن مسیرهایی که به آپوپتوزیس ختم می‌گردند، باعث آسیب بافتی شود (۴).

لازم به توضیح است که دو مسیر آپوپتوز، مسیر داخلی و دیگری مسیر خارجی نام دارد که درنهایت کاسپازها را فعال می‌کنند (۸و۹). کاسپازها جزء خانواده سیستئین پروتئاز هستند که نقش محوری در شروع و فاز اجرایی آپوپتوز ایفا می نمایند، که به دنبال فعال شدن این آنزیم‌ها روی سوبستراهای خاصی عمل می‌کنند و تغییرات بیوشیمیایی و مورفولوژیک در سلول آپوپتوزی را ایجاد می‌نمایند، ازجمله چروک شدن سلول، متراکم شدن کروماتین، قطعه قطعه شدن DNA و..... . بنابراین فعالیت کاسپازها به عنوان یک کارگر بیوشیمیایی آپوپتوز مطرح هستند. مشاهده شواهدی مبنی بر فعال شدن پی‌درپی کاسپازها در روند آپوپتوز، منجر به ارائه مسیر واکنش آبشاری برای کاسپازها می گردد. این واکنش آبشاری با فعال شدن کاسپازهای آغازگر شروع شده و پیام را از طریق فعال کردن کاسپازهای اجرایی منتقل می‌نماید. در این راستا پروکاسپازهای آغازگر (۲،۸،۹،۱۰) و همچنین کاسپازهای التهابی (۱،۴،۵،۱۱) عموماً در آپوپتوز دخالت ندارد، ولی کاسپازهای اجرایی (۳،۶،۷) برنامه آپوپتوزی را برای تجزیه چندین پروتئین حیاتی اجراء می‌کند (۱۰).

H_2O_2 یکی از قوی‌ترین ROSها است که اکثر محققان در مطالعات خود از آن به عنوان یک روش شبیه‌سازی فشار اکسیداتیو استفاده می‌کنند. جانرو و همکاران نشان دادند H_2O_2 باعث آسیب جدی به سارکولمای سلول‌های قلبی می‌گردد. این اختلالات شامل: پراکسیداسیون فسفو لیپید، اکسایش تیول، کاهش آلفا توکوفرول (پروتئین ضد پراکسیداسیون و کاهش ATP) می‌باشد. بنابراین به نظر می‌رسد H_2O_2 باعث تغییر معنی‌داری در ترکیبات غشای سلولی می‌شود. در همین راستا قرار گرفتن مختصر سلول‌های قلبی در معرض H_2O_2 می‌تواند مکانیسم‌های پاتولوژیکی را که منجر به آسیب سلولی می‌شود، تحریک کند (۹).

به‌نظر می‌رسد فعالیت ورزشی تا حدودی از طریق کاهش ROS و پیش‌گیری از رها سازی سیتوکروم C درون‌میتوکندریایی در کاهش آپوپتوز سلول قلبی مفید باشد. به علاوه فعالیت‌های بدنی از طرق مختلف مانند ایجاد التهاب، اتواکسیداسیون کاتکولامین‌ها، افزایش تنفس میتوکندریایی موجب توسعه رادیکال‌های آزاد در حد فیزیولوژیک شده و به موازات آن سیتم دفاع آنتی اکسیدانی آنزیمی را ارتقا می‌دهد. پس می‌توان برای آن نقش دوگانه‌ای را در نظر گرفت که این نقش تابع ویژگی‌های تمرین اجرا شده مانند شدت، مدت و نوع می‌باشد. بیشتر مطالعات قبلی پراکسیداسیون لیپید را به عنوان نشانگر آسیب اکسیداتیو به‌دنبال تجویز H_2O_2 اندازه‌گیری کردند. با این حال گزارش شده است که H_2O_2 به تنهایی پرواکسیداسیون لیپید را ایجاد نمی‌کند (۱۱)، اما می‌تواند آسیب اکسیداتیو پروتئین را القا کند (۱۲). اخیراً نشان داده شده است که پروکسیداسیون لیپید و آسیب اکسیداتیو پروتئین به طور جداگانه‌ای توسط مکانیسم‌های مختلفی می‌توانند رخ دهند (۱۳).

زعفران یک گیاه ایرانی شناخته شده در جهان است و می‌توان به کروسین به عنوان ماده موثر موجود در زعفران با خاصیت آنتی اکسیدانی بسیار قوی، اشاره کرد (۱۴). کریاکدیس و همکاران اظهار داشتند کروسین، کروستین و سافرانال مواد موثره اصلی زعفران هستند که از این میان کروسین یک عامل آنتی اکسیدانُ قوی و همچنین یکی از بهترین مکمل ها برای سلامت قلب می‌باشد که بنابر پژوهش‌ها، ترکیبات موجود در زعفران می‌توانند اثر رادیکال‌های آزاد را مهار کنند (۱۵).

در پژوهش ورما و همکاران خوردن روزانه ۱۰۰ میلی گرم زعفران برای مدت ۶ هفته منجر به بهبود وضعیت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8]

آنتی اکسیدان خون بیماران مبتلا به بیماری کرونر قلبی شده است. کاتالاز آنتی اکسیدانی است که مستقیماً در روند خنثی سازی پراکسید هیدروژن شرکت دارد. این آنزیم می‌تواند تعداد زیادی از این رادیکال‌های آزاد را خنثی کرده و به اکسیژن و آب که مواد حیاتی برای بدن ما هستند، تبدیل کند. بنابراین مجموعه آنزیمی سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز اولین خط دفاعی سلول‌ها در برابر سمیت ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌باشد که در اکثر پژوهش‌ها کروسین عامل افزایش دهنده آنزیم کاتالاز بوده است (۳۹). همچنین مطالعات متعددی، هم در حیوانات و هم در انسان‌ها نشان داده‌اند که فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند کاتالاز درخون و در بافت‌ها پس از فعالیت ورزشی هوازی نیز افزایش یافته است (۳۹).

به علاوه مطالعات به تاثیر آنتی آپوپتوتیک کروسین در سیستم قلبی عروقی اشاره می‌کند. بر همین اساس رضوی و همکاران نشان دادند مصرف کروسین روزانه ۵۰-۲۵)میلی‌گرم بر کیلوگرم از راه داخل صفاقی سبب محافظت قلب موش در برابر آپوپتوز ایجاد شده با دیازینون شده است. کاهش لیپید پراکسیداسیون غشای بافت قلب، افزایش میزان گلوتاتیون، افزایش نسب Bcl2/Bax، کاهش آزادسازی سیتوکروم C به داخل سیتوزول و مهار فعال سازی کاسپاز ۳ در قلب موش از جمله مکانیسم‌های دخیل در اثرات آنتی آپوپتوتیک کروسین در آپوپتوز در قلب موش شناخته شده‌اند. همچنین در همین راستا آذربایجانی و همکاران در تحقیقی دیگر در یک کارآزمایی نیمه تجربی بعد از ۱۴ روز مکمل‌گیری، آزمودنی‌ها با شدت ۷۰٪ حداکثر اکسیژن مصرفی روی تردمیل با شیب منفی ۱۰٪ به مدت ۴۵ دقیقه دویدند. ۵ میلی لیتر خون قبل از مکمل، ۱۴روز پس از مکمل، بلافاصله بعد از فعالیت و۶۰ دقیقه پس از فعالیت جهت ارزیابی مقادیر آنزیم‌های ALT، AST و ALP جمع آوری شد. نتایج نشان داد فعالیت بدنی و مکمل کروسین بر مقادیر آنزیم‌های ALT، AST تغییر معنی‌داری را نشان نداد اما ALP در گروه کروسین و ویتامین C افزایش داشته است.

این نتایج پیشنهاد می‌کند که مصرف کروسین به حد کافی می‌تواند به حفظ ساختار و عملکرد قلبی کمک کند و در نتیجه باعث کاهش عوامل خطرزای قلبی می‌گردد. در همین راستا، از دیرباز فعالیت‌های بدنی به اهداف مختلف (از افزایش توان رقابتی گرفته تا پیشگیری از بیماری‌ها و بهبود کیفیت زندگی) استفاده شده است (۳۵). نتایج مطالعات نشان دادند فعالیت بدنی منظم در پیشگیری و یا کنترل برخی از بیماری‌های قلبی و عروقی اهمیت قابل توجهی دارد (۳۵). یکی از فرضیه‌های مطرح در مورد آسیب وارده به میوکارد در هنگام بروز ایسکمی حاد مسئله رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌باشد که با آسیب به لیپیدهای غشایی و پروتئین‌های سلولی موجب مرگ یاخته‌های عضله قلب می‌شوند (۴۰). از این رو یکی از زمینه‌های تحقیقاتی که در جهت دستیابی به روش‌های جدید درمانی برای کاهش اندازه منطقه انفارکته در جریان است، استفاده از مواد آنتی اکسیدان می‌باشد (۴۱). نتایج حاصله از بررسی‌های مختلف در استفاده از آنتی اکسیدان‌ها برای کاهش ناحیه انفارکته بیانگر وجود اختلاف دراین زمینه است. بعضی از این مطالعات بر اثربخشی این روش درمانی تأکید دارند (۴۱)، ولی در مقابل دیگران چندان با این نظر موافق نیستند (۴۲). لذا، با توجه به مطالب فوق الذکر، به خوبی می‌توان اهمیت چنین پژوهش‌هایی را که به دنبال بررسی مداخلاتی جهت افزایش مقاومت در برابر فشار اکسیداتیو در بافت قلبی هستند را دریافت. بر همین اساس هدف از پژوهش حاضر بررسی تعیین اثر همزمان شش هفته تمرین هوازی در آب و مکمل کروسین بر بیان ژن‌کاسپاز ۳ کاردیومایوسیتی در موش‌های نر مسموم شده با پراکسید هیدروژن می‌باشد.

روش‌کار

۳۶ موش نرصحرایی نژاد ویستار جوان در محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم از مرکز دانش بنیان شهید میرغنی و وارنا خریداری شدند و در حیوان خانه دانشگاه تربیت دبیر شهید رجایی تحت شرایط استاندارد نور، دما و رطوبت قرار گرفتند. بدین صورت که موش‌ها در یک اتاق به دور از هر گونه آلودگی در دمای ۲۲ الی ۲۴ درجه سانتی‌گراد و با رطوبت ۴۰ الی ۶۰ درصد به مدت ۲۱ روز در معرض نور به مدت ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی به منظور سازگاری با محیط و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8]

همچنین رسیدن به میانگین وزنی، نگه‌داری شدند. موش‌ها دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند، غذای فشرده و آماده مخصوص موش و آب مصرفی، آب تصفیه شده شهری بود که در ظرف آبخوری از جنس PVC در دسترس گروه حیوانات قرار گرفت و بعد از سه هفته به منظور سازگاری با محیط جدید و به وزن رسیدن موش‌ها، به طور تصادفی به شش گروه شش‌تایی تقسیم شدند، شامل گروه اول: شم تزریق (سالین)، گروه دوم: پراکسید هیدروژن، گروه سوم: پراکسید هیدروژن و کروسین، گروه چهارم: پراکسید هیدروژن و فعالیت در آب، گروه پنجم: پراکسید هیدروژن و فعالیت در آب وکروسین بودند و گروه ششم به عنوان کنترل در نظر گرفته شد.

پروتکل فعالیت: پروتکل فعالیت در آب در دو مرحله به صورت آموزش و تمرین برگزار شد. مرحله آموزش شامل هفته اول بود که در روز اول، موش‌ها در یک مخزن استاندارد (۱۴۰* ۶۰*۴۵ سانتی متر) ساخت شرکت Electro به مدل KAHR0BA20A و شماره ۷۷۶۹۲۹۹۰۶ در آزمایشگاه دانشکده تربیت دبیر شهید رجایی به مدت ۱۰ دقیقه و در درجه حرارت آب از ۳۳ الی ۳۶درجه سانتی‌گراد در آب متلاطم فعالیت داشتند. دوره فعالیت در آب متلاطم در هر روز ۱۰ دقیقه تمدید شد تا موش‌ها قادر به فعالیت کردن در آب برای ۶۰ دقیقه شدند. سپس مرحله تمرین ۶۰ دقیقه در روز فعالیت در آب و ۵ روز در هفته و به طور کلی به مدت ۶ هفته اجرا شد. فعالیت در آب به دلیل اینکه یک فعالیت ذاتی در موش‌ها می‌باشد. همچنین آسیبی به پاها نمی‌رساند و به صورت فیزیکی صدمه کمتری برای موش‌ها دارد، انتخاب شد (۱۶).

القاء H_2O_2: برای گروه‌های القاء H_2O_2 به میزان ۱ میلی‌مول بر کیلوگرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن برای ۳ هفته و یک روز درمیان به صورت زیر صفاقی در پای راست موش‌ها و مدت زمان ۳۰ دقیقه قبل از تمرین صورت گرفت (۱۷)، که H_2O_2 تزریق شده ۳۰ درصد بوده و از شرکت مرک توسط شرکت شیمی عناصر پاک سفارش داده شد. برای حذف اثر حاد آخرین جلسه فعالیت ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی موش‌ها کشته و قلب آن ها جدا شد. سپس در نیتروژن مایع منجمد و در ۸۰- درجه سانتی‌گراد برای تجزیه و تحلیل بعدی نگه‌داری شد. و در نهایت نمونه‌ها برای سنجش‌های مختلف بیوشیمیایی هموژنیزه شدند.

القاء کروسین: کروسین با خلوص ۹۸ درصد از شرکت سیگما ساخت کشور آلمان و توسط شرکت کیمیا گستر تهیه شد که برای گروه‌های کروسین، دوز ۱۲/۵میلی‌گرم بر کیلوگرم بصورت روزانه با ۵ سی‌سی آب مقطر رقیق شد و توسط سرنگ انسولین به صورت تازه در ناحیه صفاق تزریق شد که این تزریق در گروه ترکیب القاء کروسین و پراکسید هیدروژن، بلافاصله بعد از تزریق پراکسید هیدروژن و در پای چپ موش‌ها و مدت زمان ۳ هفته صورت گرفت (لاری و همکاران۲۰۱۴). با توجه به اینکه در مطالعات پراکسید هیدروژن، تاثیر دو گانه‌ای نشان داده است، مداخله‌ای با تزریق کروسین نخواهد داشت (۱۸).

موش‌ها ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه فعالیت در آب و پس از ۱۲-۱۰ ساعت ناشتایی توسط گاز CO_2 قربانی شده و پس از شکافتن حفره شکمی، بافت قلب به دقت جدا و پس از شستشو با آب مقطر و توزین وزن، بلافاصله در فریزر با دمای ۸۰- برای اندازه‌گیری سطوح BCL-2 و Bax مورد استفاده قرار گرفتند. جهت تایید بروز آپوپتوز، نمونه‌های بافتی با روش تانل مورد سنجش قرار گرفتند. نمونه‌ها بعد از جراحی بلافاصله به نیتروژن مایع انتقال داده شدند، استخراج RNA به روش دستی توسط محلول ترایزول شرکت سیگما انجام گرفت. سپس برای سنتز cDNA از RNA استخراج شده توسط کیت سنتز cDNA با کیت فرمنتاز استفاده شد. در نهایت برای بیان ژن از دستگاه Real Time PCR شرکت ABI Step One استفاده شد.

تحلیل آماری: داده های مربوط به گروه‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف از نظر توزیع طبیعی بررسی شدند. با استفاده از آزمون‌های آماری تجانس واریانس (آزمون لوین) و داده‌های پرت بررسی شدند و بنابراین مفروضه‌های آماری جهت استفاده از آزمون تحلیل واریانس را دارا بودند. در نهایت از آزمون تحلیل واریانس یک راهه برای بررسی فرضیه های آماری استفاده گردید و آزمون تعقیبی شفه برای تعیین محل تفاوت استفاده شد، البته به دلیل اینکه تعداد نمونه‌ها در گروه‌ها برابر نبودند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8]

یافته‌ها

نتایج میانگین و انحراف استاندارد جهت تعیین اثر تمرین و کروسین بر بیان ژن کاسپاز ۳ در موش‌های قرار گرفته در معرض آب اکسیژنه در جدول ۱ نشان داده شده است. نتایج تایید آپوپتوز به روش تانل بررسی گردید که در جدول ۲ و شکل ۲ نشان داده شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

در تحقیق حاضر اثر شش هفته فعالیت در آب به همراه القای کروسین در موش‌های مسموم شده توسط القای آب اکسیژنه که خود نوعی القای استرس اکسیداتیو برونزاد بود بر بیان کاسپاز ۳ در بافت قلب موش‌های نر نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت که خود کاسپازهای ۳ برنامه آپوپتوزی را برای تجزیه چندین پروتئین حیاتی اجراء می‌کند. بر اساس یافته‌های پژوهش، القای آب اکسیژنه با افزایش معنی‌داری در بیان ژن کاسپاز ۳ همراه بود و شش هفته فعالیت در آب منجر به کاهش معنی‌داری در بیان ژن کاسپاز ۳ در بافت میوکاردی موش‌ها شد، به علاوه القای کروسین به عنوان آنتی اکسیدان برونزاد منجر به کاهش معنی‌داری در بیان ژن کاسپاز ۳ در بافت میوکاردی موش‌ها شد.

همچنین تعامل بین فعالیت در آب و القای کروسین و القای آب اکسیژنه دارای تاثیر سینرژیک اثر کاهنده بر بیان ژن کاسپاز ۳ داشت که بیانگر تاثیر حفاظتی فعالیت منظم در کاهش آپوپتوز کاردیومایوسیتی است که در نتایج تانل کاملا قابل مشاهده است. درصد آپوپتوز ایجاد شده توسط القا پراکسید هیدروژن برابر ۶۸ درصد بود که این میزان در تعامل فعالیت ورزشی و مصرف کروسین به ۲۸ درصد رسید، احتمالاً می‌تواند موجب پیشگیری عوارض ناشی از القای پراکسید هیدروژن شود.

تاکنون پژوهشی مبنی بر بررسی اثر فعالیت منظم در آب، مصرف کروسین و این روش القای استرس اکسیداتیو در بیان ژن کاسپاز ۳ در تعیین اثر آپوپتوز کاردیومایوسیتی یافت نشده است، از این رو پژوهش حاضر اولین مطالعه صورت گرفته در این زمینه به‌شمار می‌رود، هر چند مطالعات مختلفی به بررسی کاسپاز۳ پرداخته‌اند.

با توجه به اینکه این پژوهش بر روی موش‌های آزمایشگاهی انجام شد، محدودیت های پژوهش تقریباً به طور کامل موجه بود: عدم امکان کنترل دقیق اشتهای موش‌ها از محدودیت‌های تحقیق می‌باشد. همچنین با توجه به متفاوت بودن پاسخ‌های بیوشیمیایی موش‌ها برای کاهش اثرات آن از موش های با نژاد ویستار که سن آن ها برابر است، استفاده می شود. تزریق آب

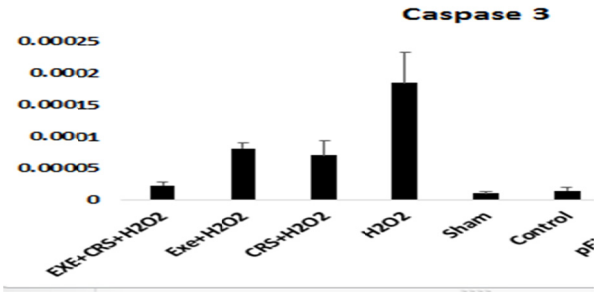
جدول ۱- میانگین و انحراف استاندارد کاسپاز ۳ موش‌ها

گروه	M ± SD
گروه تمرین+کروسین+آب اکسیژنه	۰/۰۰۰۰۲ ± ۰/۰۰۰۰۰۴
گروه تمرین +آب اکسیژنه	۰/۰۰۰۶ ± ۰/۰۰۰۰۰۳
گروه کروسین+آب اکسیژنه	۰/۰۰۰۶ ± ۰/۰۰۰۰۰۲
گروه آب اکسیژنه	۰/۰۰۰۱ ± ۰/۰۰۰۰۵
گروه شم دارو (شاهد)	۰/۰۰۰۰۰۹ ± ۰/۰۰۰۰۰۲
گروه کنترل منفی	۰/۰۰۰۰۱ ± ۰/۰۰۰۰۰۷

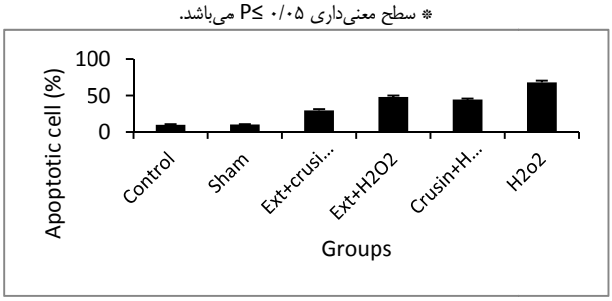
جدول ۲- درصد آپوپتوز سلولی در گروه‌ها

گروه	M ± SD
گروه تمرین+کروسین+آب اکسیژنه	۲۹/۶۶± ۱/۶۹
گروه تمرین +آب اکسیژنه	۴۸ ± ۲/۱۶
گروه کروسین+آب اکسیژنه	۴۴/۶۶ ± ۱/۲۴
گروه آب اکسیژنه	۶۸ ± ۲/۴۴
گروه شم دارو (شاهد)	۱۰/۳۳ ± ۰/۴۷
گروه کنترل منفی	۱۰ ± ۰/۸۱

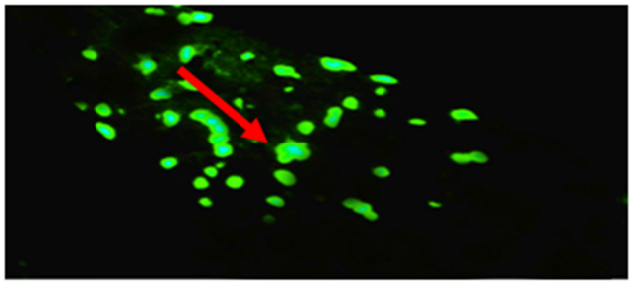
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-27]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8]



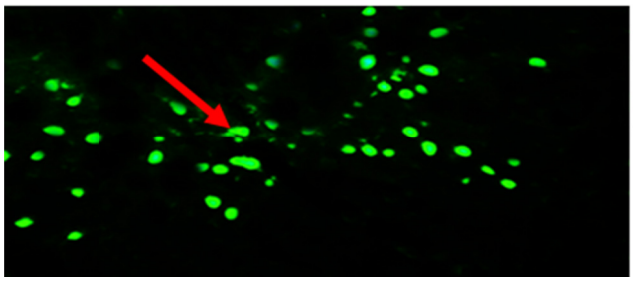
شکل ۱– نشان‌دهنده معناداری گروه آب اکسیژنه با تمامی گروه‌ها در آزمون آنووا یک‌راهه و آزمون تعقیبی شفه است
* سطح معنی‌داری ۰/۰۵ ≥P می‌باشد.



شکل ۲– نشان‌دهنده میزان آپوپتوز ایجاد شده در گروه‌های مختلف



شکل ۳– نشان‌دهنده آپوپتوز ایجاد شده در گروه H_2O_2 می‌باشد

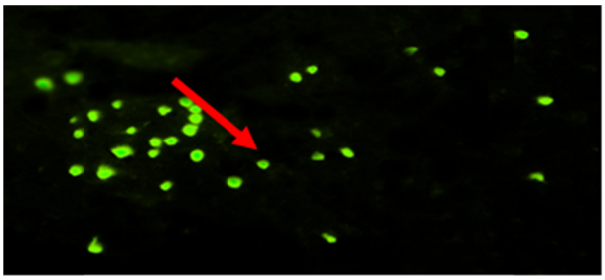


شکل ۴– نشان‌دهنده آپوپتوز ایجاد شده در گروه H_2O_2+Exercise می‌باشد

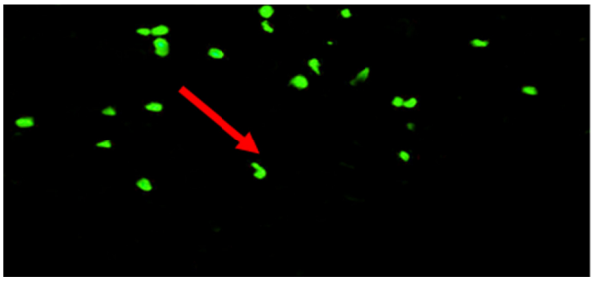
اکسیژنه باعث ایجاد استرس به موش ها شده، بنابراین عملکرد ورزشی در این گروه کاهش می‌یافت. لذا، سعی خواهد شد موش‌ها را بعد از عادت به آن وارد مراحل آزمون کرد.

به طور کلی، ناتوانی قلب برای حفظ عملکرد فیزیولوژیک در طی ایسکمی طولانی مدت، در بخشی مربوط با سازگاری محدود این بافت است. فعالیت بدنی منظم، سطح چگالی مویرگی میوکارد را افزایش می‌دهد و نه تنها اکسیژناسیون عضله قلب را بهبود می‌دهد و ضربان قلب را کاهش می‌دهد، بلکه منجر به کاهش استرس اکسیداتیو نیز می شود (۱۹،۲۰). فعالیت ورزشی شدید می‌تواند تولید ROS را افزایش دهد و این می تواند تحریک کننده آنزیم های آنتی اکسیدان در عضله قلبی باشد (۳۳،۲۲،۲۱). در واقع افزایش معناداری در آنزیم‌های آنتی اکسیدانی بعد از تمرینات ورزشی در عضله قلب گزارش شده است (۲۳،۲۲).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-27]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8]



شکل ۵- نشان‌دهنده آپوپتوز ایجاد شده در گروه H_2O_2+Crocin می‌باشد



شکل ۶- نشان‌دهنده آپوپتوز ایجاد شده در گروه H_2O_2 +Crocin+Exercise می‌باشد

علاوه بر این، نشان داده شده است عضله قلبی که تمرین شنا هیپرتروفیک کرده است به آسیب ایسکمی ناشی از استرس اکسیداتیو در مقایسه با قلب طبیعی مقاوم‌تر است (۲۴). از این رو به نظر می رسد قلبی که به طور منظم فعالیت کرده است نسبت به آسیب ROS مقاوم تر است. همچنین نشان داده شده است که توزیع سطوح پایین H_2O_2 منجر به افزایش مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو می شود (۲۵).

در همین راستا دوستار و همکاران به بررسی فعالیت استقامتی بر وقوع آپوپتوز مایوپاتی در موش‌های دیابتی پرداختند. بدین منظور ۵۶ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۱۲ هفته و وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم انتخاب و به‌طور تصادفی در دو گروه ۲۸ تایی توزیع گردیدند. دیابت با استفاده از استرپتوزوتوسین (۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) به روش تزریق داخل صفاقی به‌طور تجربی در هر دو گروه القا گردید. گروه تیمار به مدت ۱۲ هفته و هفته‌ای ۵ روز و هر روز یک ساعت، فعالیت هوازی تمرین در آب انجام دادند. مطالعه آسیب شناسی بافتی در گروه شاهد نشانگر آپوپتوز و نکروز در سلول های عضلانی بود. این تغییرات در گروه تیمار بسیار کم و اختلاف بین دو گروه همواره معنی‌دار بود.

همچنین در تحقیقی دیگر آذربایجانی و همکاران اثر مکمل کروسین بر فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی طی یک جلسه فعالیت برونگرا در مردان فعال را بررسی کردند که بر اساس یافته‌های این مطالعه پیشنهاد می‌شود مکمل‌گیری با کروسین قبل از انجام فعالیت‌های برونگرا یک اقدام پیشگیرانه برای کاهش بروز فشار اکسیداتیو ناشی از فعالیت می‌باشد. به علاوه تحقیقات نشان دادند ترکیب کروسین و فعالیت بدنی می‌تواند اثر آنتی اکسیدانی قوی‌تری بر مایوسیت‌های قلبی اعمال کند.

در همین راستا آذربایجانی و همکاران در پژوهشی دیگر در یک کارآزمایی نیمه تجربی بعد از ۱۴ روز مکمل‌گیری، آزمودنی‌ها با شدت ۷۰٪حداکثر اکسیژن مصرفی روی تردمیل با شیب منفی ۱۰٪ به مدت ۴۵ دقیقه دویدند. ۵ میلی لیتر خون قبل از مکمل ، ۱۴روز پس از مکمل، بلافاصله بعد از فعالیت و۶۰ دقیقه پس از فعالیت جهت ارزیابی مقادیر آنزیم‌های ALT، AST و ALPجمع آوری شد. نتایج نشان داد فعالیت بدنی و مکمل کروسین بر مقادیر آنزیم‌های ALT، AST تغییر معنی‌داری را نشان نداد اما ALP در گروه کروسین و ویتامین C افزایش داشته است.

بر این اساس تمرینات منظم استقامتی باعث بهبود عملکرد قلبی می‌شود و از بروز برخی از بیماری‌های قلبی نیز محافظت می‌نماید، ولی تمرینات شدید

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8]

استقامتی باعث افزایش برخی از شاخصه‌های آپوپتوزی از جمله سیتوکروم c و کاسپاز۳ می‌شود (۲۶،۳۱)، بر همین اساس تمرینات استقامتی باعث بهبود پرشدگی دیاستولی بطن چپ در زمان استراحت و حین تمرین می‌شود (۳۲،۲۷) و همچنین تمرین شنا به مدت ۶۵ دقیقه و ۲ بار در روز منجر به افزایش حجمی در طول ایسکمی می‌شود (۲۸).

در همین راستا، چنگ مین شیو و همکاران به مطالعه اثرات تمرینات ورزشی روی شاخص‌های Akt ,PI3K ,IGF1-K قلب و پروتئین خانواده Bcl2 وابسته به مسیر بقا در موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرتیوزوتوسین پرداختند. ۴۸ سر موش صحرایی نژاد ویستار به‌طور تصادفی به سه گروه کنترل، دیابتی شده و فعالیت ورزشی-دیابتی شده تقسیم شدند. گروه تمرین تمرینات هوازی متوسط بر روی تردمیل را به مدت ۱۰ هفته، ۵ روز در هفته و هر روز به مدت ۶۰ دقیقه اجرا نمودند. شاخص های IGF-1 و IGF-1R و PI3K و Akt قلب و پروتئین خانواده Bcl2 موافق بقا (Bcl–XL, Bcl2 وp.BAD) هم به‌طور معناداری در گروه دیابتی شده در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشتند، درحالی‌که گروه فعالیت هوازی افزایش داشتند. اجزای کلیدی آپوپتوز (کاسپاز۳) به‌طور معناداری در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل افزایش داشت، درحالی که در گروه فعالیت هوازی و دیابتی کاهش نشان داده شد.

همچنین، کان چوچنو همکاران در مطالعه خود نشان دادند ۱۱ هفته تمرینات دوی تردمیل با سرعت ۳۰ متر در دقیقه به مدت ۳۰ یا ۶۰ دقیقه در روز و سه روز در هفته در موش های صحرایی مبتلاءبه CKD تحت القای DOX باعث افزایش BCL2 و سیتوکروم C میتوکندریایی شد درحالی‌که سطوح BOX، SOD، MDA، و کاسپاز شکاف دار ۹ و ۳ و ۱۲ و ۸ در گروه DR-CKD با فعالیت ورزشی کاهش نشان داد (۲۹).

به علاوه، لی و همکاران در مطالعه خود تأثیرات تمرینات ورزشی روی آپوپتوز قلبی در موش‌های چاق را مورد بررسی قرار دادند . بدین منظور ۱۶ موش چاق، ۱۶ موش لاغر ۵ تا ۶ ماهه و همچنین ۱۶ موش چاق دیگر نژاد ژوکر ورزش دویدن روی تردمیل را یک ساعت در روز و به مدت سه ماه انجام دادند. نتایج نشان داد سطوح پروتئین TNF-α گیرنده‌های FAS، BAD، BAX، کاسپاز ۸ فعال، کاسپاز ۹ فعال و کاسپاز ۳ فعال در موش‌های چاق نسبت به لاغر بالاتر بود و نسبت BAX به BCL2 در موش‌های چاق نسبت به لاغر پایین‌تر بود (۳۰).

نتایج این مطالعه نشان داد استرس اکسیداتیو موجب افزایش آپوپتوز کاردیومایوسیتی می‌شود که در مجموع پژوهش حاضر نشان داد که فعالیت بدنی با تغییرات در میان ژن‌های ضد آپوپتوز و طرفدار آپوپتوز و مداخله هر دو مسیر داخلی و خارجی یعنی مسیر وابسته به میتوکندری و مسیر وابسته به گیرنده مرگ منجر به تغییرات در آپوپتوز سلول می‌شود و در نهایت این مسیر با کاهش معنی در ژن کاسپاز ۳ توانست موجب کاهش میزان آپوپتوز کاردیومایوسیتی شود. به علاوه مطالعه صورت گرفته حاکی از اثرات مفید کروسین که ازجمله خواص آنتی‌اکسیدانتی، مهار رادیکال‌های آزاد و... می‌باشد. علاوه‌بر این، نتایج پژوهش حاضر حاکی از آن است که تاثیر همزمان دو مداخله‌گر فعالیت هوازی منظم در آب و همچنین مصرف مواد آنتی اکسیدان کروسین می‌تواند اثر افزایشی حفاظتی از میوکارد را در مقابل آپوپتوز کاردیومایوسیتی از طریق تغییر در مسیر آبشار سیگنالینگ از طریق تنظیم منفی بیان ژن کاسپاز ۳ در بافت قلب میانجی‌گری نماید. لازم به توضیح است که بیان ژن تنها اولین مرحله از جلوگیری از آپوپتوز و پیشگیری از تاثیرات منفی آب اکسیژنه است چرا که در مسیر آبشاری عوامل زیادی دخیل هستند که تنها بیان ژن مرحله اول این آبشار است. بنابراین احتمالاً می‌توان اظهار داشت اثر همزمان شش هفته تمرین هوازی در آب همراه با مصرف مکمل کروسین بر تنظیم منفی بیان ژن کاسپاز ۳ کاردیو میوسیتی در موش‌های مسموم شده با پراکسید هیدروژن و به دنبال آن کاهش معنی‌دار آپوپتوز کاردیومایوسیتی در موش‌های مسموم شده با پراکسید هیدروژن و در نهایت کاهش بیماری‌های قلبی ومرگ و میر موثر خواهد بود .

References

1. Ferdinandy P, Schulz R. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite in myocardial

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8]

ischemia-reperfusion injury and preconditioning. Br J Pharmacol; 2003. 138(4):532-43.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med; 1992. 326(5):310-18.
3. Quandary J, French J, Hamilton K, Lee Y, Mehta JL, Powers S. Exercise training provides cardio protection against ischemia–reperfusion induced apoptosis in young and old animals. Exp Gerontol; 2005. 40(5):416-25.
4. Ascensao A, Ferreira R, Magalhaes J. Exercise-induced cardioprotection biochemical morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. J Physiol; 2007 Apr. 117(1):16-30.
5. Somani SM, Frank S, Rybak LP. Responses of antioxidant system to acute and trained exercise in rat heart subcellular fraction. Pharmacol Biochem Behav; 1995Aug. 51(4):627-34.
6. Lajoie C, Calderone A, Beliveau L. Exercise training enhanced the expression of myocardial proteins related to cell protection in spontaneously hypertensive rats. Pflugers Arch; 2004 Oct. 449(1):26-32.
7. Siu P, Bryner R, Martyn J, Alway SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. J Fed Am Soc Exper Biol; 2004 July. 18(1):1150-1152.
8. Morn FS, |Volker C. Cellular and Molecular of Spot Physiology. Translate by Tattiban B, et al. Uromia, Jahad Daneshgahi; 2012.
9. Ghavami S, Hashemi M, Kadkhoda K, Alavian SM, Bay GH Los M. Apoptosis in liver diseases – detection and therapeutic applications. Med Sci Monit; 2005. 11(11):337-45.
10. Hashemi M, Ghavami S, Karami Tehrani F. Apaptosis, Organization death of cells. Tabibe-Shargh; 2002. 5(1):71-77.
11. Rada´k Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Ohno H, Sasva´ ri M, et al. Free Radicals Biol Med; 1999. 27:69-74.
12. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med; 1992. 326(5):310-18.
13. Ji LL, Dillion D, Wu E. Handbook of Oxidants and Antioxidants in Exercise. Am J Physiol; 1990. 258:R918-R923.
14. Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR, Ziaee T, Danaee A. Protective effect of aqueous saffron extract (Crocus sativus L.) and crocin, its active constituent, on renal ischemia- reperfusion –induced oxidative damage in rats. J Pharm Pharmaceut Sci; 2005. 8:387-93.
15. Davies KJA, Lin SW, Pacifici RE. Protein damage and degradation by oxygen radicals. IV. Degradation of denatured protein. J Biol Chem; 1987. 262:9914–9920.
16. Oruca S, Gönülb Y, Tunayc K, Orucc OA, Bozkurtd MF, Karavelioğlue E, et al. The antioxidant and antiapoptotic effects of crocin pretreatment on global cerebral ischemia reperfusion injury induced by four vessels occlusion in rats. Life Sci; 2016. 154:79-86.
17. Arshadi S, Azarbayjani MA, Hajiaghaalipour F, Yusof A, Peeri M, Bakhtiyari S et al. Evaluation of Trigonella foenum-graecum extract in combination with swimming exercise compared to glibenclamide consumption on type 2 diabetic rodents. Food Nutr Res; 2015. 2:20-26.
18. Radak Z´K, Sasvari M, Nyakas C, Pucsok J, Nakamoto H, Goto S. Exercise preconditioning against hydrogen peroxide induced oxidative damage in proteins of rat myocardium. Arch Biochem Biophys; 2000. 376(2):248-51.
19. Verma SK, Bordia A. Antioxidant property of saffron in man. Ind J Med Sci; 1998. 52(5):204-s7.
20. Aversa P, Ricci R, Olivetti G. Effects of exercise on the capillary vasculature of the rat heartCirculation; 1987. 75:112–8.
21. Maybaum S, Ilian M, Mogilevsky J, Tzivoni DAm J Cardiol; 1996. 78:1087-91.
22. Ji LL, Dillion D, Wu E. Handbook of Oxidants and Antioxidants in ExerciseAm J Physiol; 1990. 258:R918-R923.
23. Powers SK, Criswell D, Lawler J, Martin D, Lieu F, Ji LL, et al. Effects of swimming training on three superoxide dismutase. Am J Physiol; 1993. 265:H2094-H2098.
24. Quintanilha AT. Vitamins, iron, and physical work. Biochem Soc Trans; 1984. 12:403-04.
25. Ji LL, Fu RG, Mitchell EW, Griffiths M, Waldrop TG, Swartz HM. Acta Physiol Scand; 1994. 151:279-90.
26. Crawford DR, Davies KJ. Surgery; 1997. 121:581-7.
27. Basso E, Fante L, Fowlkes J, Petronilli V, Forte MA, Bernardi P. Properties of the permeability of creatine-stimulated respiration in oxidative striated muscles from VDAC1-deficient mice. J Biol Chem; 2001. 276:1954-60.
28. Lajoie C, Calderone A, Beliveau L. Exercise training enhanced the expression of myocardial proteins related to cell protection in spontaneously hypertensive rats. Pflugers Arch; 2004 Oct. 449(1):26-32.
29. Kai Lu. Effects of high-intensity interval versus continuous moderate intensity aerobic exercise on apoptosis, oxidative stress and metabolism of the infarcted myocardium in a rat model. Mol Med Rep; 2015. 12(2).
30. Kuan – Chou Ch, Chiung – Chi P, Chi – lan H, Robert Y. Exercise ameliorates renal cell apoptosis in CKD by intervening in the intrinsic and the extrinsic apoptotic pathways in a rat model. Evid Based Complem Alter Med;2013.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-27]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8]

31. Lee SD, Shyu WC, Cheng IC, Kuoch Chan YM, Tasi CY, et al. Effect of exercise training on comdiac apoptosis in obese rats. Nutr Metab Cardiorasc Dis; 2013. 23(6):566-73.

32. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics--2012 update: A report from the American heart association. Circulation; 2012. 125:188-97.

33. Troutman A, Johnson B, Neves Amanda Fisher E, Graber J, Gladish B, Presson R, et al. High Intensity Interval Training Benefits Right Heart Function in a Rat Model of Pulmonary Arterial Hypertension. Ind Uni Indianapolis; 2016:4-8.

34. Siu P, Bryner R, Martyn J, Alway SE. Apoptotic adaptations from exercise training in skeletal and cardiac muscles. J Fed Am Soc Exper Biol; 2004 July. 18(1):1150-2.

35. Ascensao A, Ferreira R, Magalhaes J. Exercise-induced cardioprotection biochemical morphological and functional evidence in whole tissue and isolated mitochondria. J Physiol; 2007 Apr. 117(1):16-30.

36. Ji LL, Dillion D, Wu E. Am J Physiol; 1990. 258:R918-R923.

37. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. J Am Oil Chem Soc; 1998. 75(2):199-212.

38. Hatmi Z, Tahvildari S, Motlag AG, Kashani AS. Prevalence of coronary artery disease risk factors in Iran: A population based survey. BMC Cardiovasc Disord; 2007. 7:32.

39. Verma SK, Bordia A. Antioxidant property of saffron in man. Ind J Med Sci; 1998. 52(5):204-7.

40. Jeroudi MO, Hartley CJ, Bolli R. Myocardial reperfusion injury role of oxygen radicals and potential therapy with antioxidants. Am J Cardiol; 1994:28-78.

41. Da M, Li RK, Weisel RD, Birnbaum PL, Wu TW, Jackowski G, et al. Myocardial salvage with trolox q ascorbic acid for an acute evolving infarction. Ann Thorac Surg; 1989. 47(4):553-7.

42. Pearce KA, Boosalis MG, Yeager B. Update on supplements for the prevention of coronary disease and stroke. Am Fam Physician; 2000:1359-66.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-07-27]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8]