



## مقایسه تاثیر تمرین هوازی و مقاومتی بر شاخص‌های آپوپتوزی BAX و کاسپاز ۳ در بافت قلبی رت‌های دیابتی نر

مرتضی چناری: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

علیرضا رحیمی: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران (\* نویسنده مسئول) a\_r\_rahimi@hotmail.com

امیر سرشین: مرکز تحقیقات مراقبت‌های بالینی و ارتقای سلامت، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

فواد فیض الهی: گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

### چکیده

#### کلیدواژه‌ها

دیابت،

Bax،

کاسپاز ۳،

تمرین هوازی،

تمرین مقاومتی

**زمینه و هدف:** آسیب بافت قلب در دیابت باعث التهاب و تخریب سلول‌های قلب و در نتیجه آپوپتوز یا مرگ سلول می‌شود. هدف مطالعه حاضر مقایسه تاثیر تمرین هوازی و مقاومتی بر شاخص‌های آپوپتوزی Bax و کاسپاز-۳ در بافت قلب رت‌های دیابتی نر نژاد ویستار بود.

**روش کار:** در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر رت نر نژاد ویستار (میانگین وزن ۲۰۰ - ۲۵۰ گرم) ۱۰ تا ۱۲ هفته‌ای به شش گروه، تمرین هوازی، تمرین مقاومتی، شم هوازی، شم مقاومتی، کنترل و سالم تقسیم شدند. القای دیابت با تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین به روش درون صفاقی انجام شد. برنامه تمرین هوازی و مقاومتی به مدت شش هفته انجام شد. برای اندازه‌گیری میزان BAX و کاسپاز ۳ از روش وسترن بلات استفاده شد. داده‌ها به روش آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری  $P < 0.05$  تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد اختلاف میانگین کاسپاز-۳ بین گروه تمرین هوازی با گروه سالم و شم ( $P = 0/000$ )، گروه تمرین مقاومتی با گروه شم ( $P = 0/000$ ) و گروه تمرین هوازی با گروه تمرین مقاومتی ( $P = 0/000$ ) معنادار بود و میزان کاسپاز ۳ در گروه تمرین مقاومتی نسبت به تمرین هوازی کمتر بود. اختلاف میانگین BAX بین گروه تمرین هوازی با گروه سالم و شم ( $P = 0/000$ )، گروه تمرین مقاومتی با گروه شم ( $P = 0/000$ ) و گروه تمرین هوازی با گروه تمرین مقاومتی ( $P = 0/014$ ) معنادار بود و میزان BAX در گروه تمرین مقاومتی نسبت به تمرین هوازی کمتر بود.

**نتیجه‌گیری:** تمرینات هوازی و مقاومتی می‌تواند موجب کاهش میزان شاخص‌های پیش آپوپتوزی Bax و کاسپاز ۳ در بافت قلب رت‌های دیابتی گردد و تمرینات هوازی مزایای بیشتری به همراه داشت.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۰۴

تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۰۶/۰۵

شیوه استناد به این مقاله:

Chenari M, Rahimi A, Sarshin A, Feizolahi F. Compare the Effect of Aerobic and Resistance Training on Bax and Caspase 3 Apoptotic Indices of the Heart Tissue in Male Diabetic Rats. Razi J Med Sci. 2022;29(6):144-154.

\*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با **CC BY-NC-SA 3.0** صورت گرفته است.

## Original Article

## Compare the Effect of Aerobic and Resistance Training on Bax and Caspase 3 Apoptotic Indices of the Heart Tissue in Male Diabetic Rats

**Morteza Chenari:** Department of Physical Education and Sport Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

**Alireza Rahimi:** Department of Physical Education and Sport Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran (\*Corresponding author) a-r.rahimi@hotmail.com

**Amir Sarshin:** Clinical Care and Health promotion Research Center, Karaj branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

**Foad Feizolahi:** Department of Physical Education and Sport Science, Karaj Branch, Islamic Azad University, Karaj, Iran

### Abstract

**Background & Aims:** Diabetes is the most common metabolic disease in humans. It causes a group of metabolic disorders that are caused by decreased insulin secretion or resistance to its function. In general, diabetes mellitus refers to a heterogeneous group of metabolic disorders that is characterized by decreased insulin secretion, decreased insulin function, or both, and is divided into two main categories: type 1 diabetes and type 2 diabetes (1). Excessive blood sugar leads to irreversible damage to various parts of the body, especially the heart tissue. Damage to heart tissue in diabetics causes inflammation and destruction of heart cells, which in turn leads to apoptosis or cell death (2). Apoptosis or programmed cell death plays a key role in regulating the balance between reproduction and cell death in various tissues, especially somatic tissues such as the myocardium. It ends with the crumpling of the nucleus and cell membranes and the production of vacuoles containing apoptotic (3). Research has shown that BAX protein, by reducing the stability of the outer mitochondrial membrane, can lead to the release of apoptotic agents such as cytochrome C from the interstitial space. In the meantime, the common denominator of all apoptotic pathways is the activation of caspase-3 and the breakdown of vital cell proteins (4). Physical activity is one of the most effective ways to prevent diabetes and control it if you have the disease (8). Exercise is also known as one of the best non-pharmacological interventions in controlling apoptosis (9). Montazery taleghani et al. (2019) showed that eight weeks of resistance training led to a significant reduction in Bax gene expression and the ratio of bax to Bcl-2 in the heart tissue of diabetic rats (10). Arjmand et al. (2021) showed that endurance training significantly reduced the expression of caspase-3 and Bax genes in comparison with the diabetic control group (11). However, Kwak et al. (2006) reported that 12 weeks of exercise significantly increased left ventricular apoptosis (13). So far, no comprehensive study has been conducted, especially in the country, comparing the effect of aerobic and resistance training on cardiac muscle apoptosis during diabetes and possible molecular changes and proteins involved in apoptosis. It is expected that by conducting the present study, while answering some of the existing ambiguities and determining the effect of exercise on apoptosis, appropriate practical suggestions can be made on how to perform the exercise and also predict the possible consequences of aerobic and resistance training. Therefore, the aim of this study was to investigate compare the effect of aerobic and resistance training on Bax and Caspase 3 apoptotic indices of the heart tissue in male diabetic rats.

**Methods:** In this experimental study, 24 male Wistar rats were divided into six groups: aerobic training, resistance training, aerobic sham, resistance sham, control and healthy. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of a single dose of streptozotocin. The aerobic and resistance training program was performed for six weeks. Western blotting was used to measure BAX and caspase-3. Data were analyzed by one-way analysis of variance and Tukey post hoc test at the  $P < 0.05$ .

**Results:** The results showed that the mean difference of caspase-3 between aerobic training group with healthy and sham group ( $P=0.000$ ), resistance training group with sham group ( $P=0.000$ ) and aerobic training group with resistance training group ( $P=0.000$ ), was significant and the amount of caspase-3 in the resistance training group was lower than aerobic training. There was a significant difference between the mean BAX between the aerobic training group with the healthy and sham groups ( $P=0.000$ ), the resistance training group with the sham group ( $P=0.000$ ) and the aerobic

### Keywords

Diabetes,  
Bax,  
Caspase 3,  
Aerobic training,  
Resistance training

Received: 25/06/2022

Published: 27/08/2022

training group with the resistance training group ( $P=0.014$ ). And BAX level in resistance training group was less than aerobic training.

**Conclusion:** The results of the present study showed that aerobic and resistance training led to a significant reduction in BAX levels in the heart tissue of diabetic rats and resistance training had a greater effect than aerobic exercise. The findings of this study were consistent with the results of Previous research (10,11,17). According to existing research, BAX protein plays an effective role in modulating cell death processes. Any factor that alters BAX levels leads the environment to apoptosis and inhibition of apoptosis (18,19). Normally, there is a balance between inhibitory factors and apoptotic stimuli, but in physiological and pathological situations, this balance is always disturbed, and one of these situations is physical activity. It is possible that exercise activities can prevent cell death by affecting the most important factors affecting the apoptotic process (20). Regular exercise increases myocardial BCL2 protein and changes the ratio of BAX to BCL2 to an anti-apoptotic medium (21). Activation of the BAX protein increases the permeability of the mitochondrial membrane. One of the important biological aspects of mitochondria is the role that this organ plays in apoptosis. Mitochondria are an integral part of the internal pathway of apoptosis and the locus of many proteins involved in the early stages of this process, including members of the BCL2 family (22). BAX entry into mitochondria and release of cytochrome C triggers apoptotic signaling of downstream caspase cascades (21). Evidence suggests that regular exercise (resistance and endurance) can counteract the (onset of cardiovascular disease) apoptosis of diabetic rat heart cells and its adverse consequences. Also, the results of our study showed that aerobic exercise has a significant effect on reducing the amount of caspase-3 in the heart tissue of diabetic rats. On the other hand, resistance training has a significant effect on reducing the amount of caspase-3 in the heart tissue of diabetic rats. This finding is consistent with the findings of some previous studies that have reported a decrease in caspase-3 after exercise (24-27). Caspase-3 is activated by activating caspase-12 through the calcium release pathway or by activating caspase-9 internally or by increasing serum TNF- $\alpha$  externally (21). The exact mechanisms of exercise-induced apoptosis are unclear. Mitochondria and endoplasmic reticulum in the internal pathway are the focus of the process, in which the focus of mitochondria has been the most important in causing apoptosis (1). Under stress, factors such as glucocorticoids, ROS, nitrogen monoxide, chemotherapy drugs, radiation, reduced growth stimulants, and cytokines cause changes in mitochondrial stress, causing changes in its permeability, and cytochrome c in the inner membrane and cytokine. It is located between the membranes, is released into the cytosol, binds to apoptosis-activating factor 1 protease 1, and forms a compound called dATP. This compound then induces apoptosis by activating procaspase 9, caspase 9, and caspase 3 (32). Inhibitors of cell death pathway proteins such as Bcl-2 and Bcl-XL inhibit the release of cytochrome c and thus play a role (33). According to the results of studies, it can be said that regular resistance and endurance activity of each separately in the present study, is an effective factor in reducing the expression of caspase-3 in preventing cardiac cell apoptosis in male Wistar diabetic rats. One of the limitations of the present study is the lack of measurement of other apoptotic markers in cardiac tissue. It is also suggested that BCL-2 anti-apoptotic factor and inflammatory markers for their relationship with apoptotic markers in cardiac tissue of diabetic specimens for better explanation and interpretation. Measure the results. According to the findings of the present study, exercise can reduce the effects of diabetes on cardiac cell apoptosis in male Wistar rats. It is on the control of apoptotic signaling pathway in diabetic rats. Therefore, the use of both resistance and aerobic exercise is recommended as effective treatments to reduce the apoptosis of heart cells in male Wistar diabetic rats. Meanwhile, the effect of resistance training on reducing the complications of diabetes on cardiac tissue apoptotic factors was greater than aerobic exercise and closer to the levels of pre-apoptotic factors in the healthy group.

**Conflicts of interest:** None

**Funding:** None

#### Cite this article as:

Chenari M, Rahimi A, Sarshin A, Feizolahi F. Compare the Effect of Aerobic and Resistance Training on Bax and Caspase 3 Apoptotic Indices of the Heart Tissue in Male Diabetic Rats. *Razi J Med Sci.* 2022;29(6):144-154.

**\*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.**

## مقدمه

بیماری دیابت شایع‌ترین بیماری متابولیک انسان است. این بیماری سبب گروهی از اختلال‌های متابولیک می‌شود که در ایجاد آن کاهش ترشح انسولین و یا مقاومت به عملکرد آن نقش دارد. به طور کلی دیابت ملیتوس به گروه هتروژنی از اختلالات متابولیک اطلاق می‌شود که با کاهش ترشح انسولین، کاهش عملکرد انسولین و یا هر دو مشخص می‌شود و به دو دسته اصلی دیابت نوع ۱ و دیابت نوع ۲ تقسیم می‌گردد (۱). قند خون بیش از حد طبیعی، منجر به صدمات جبران ناپذیر در قسمت‌های مختلف بدن بویژه در بافت قلب می‌شود. آسیب بافت قلب در دیابتی‌ها باعث التهاب و تخریب سلول‌های قلب می‌شود که در نتیجه منجر به آپوپتوز یا مرگ سلول می‌شود (۲).

آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول در تنظیم تعادل بین زایش و مرگ سلولی در بافت‌های مختلف به ویژه بافت‌های سوماتیک مانند میوکارد نقش اساسی دارد، با فشرده‌سازی و تکه تکه کردن کروماتین‌ها و چگال نمودن سیتوپلاسم سلولی کار خود را آغاز می‌نماید و با مجاله شدن هسته و غشاهای سلولی و تولید واکوئل‌های محتوی آپوپتوتیک خاتمه می‌یابد (۳). رخدادهای مولکولی آپوپتوز، به طور اساسی به واسطه تعادل بین پروتئین‌های ویژه‌ی تنظیمی پیش و ضد آپوپتوزی مشخص می‌شود. در این بین، پروتئین‌های BAX و BCL<sub>2</sub> به عنوان پروتئین‌های اصلی در شکل‌گیری آپوپتوز و پیام‌های آپوپتوز میتوکندریایی درگیر می‌شوند. تحقیقات نشان داده است که پروتئین BAX با کاهش پایداری غشای بیرونی میتوکندری می‌تواند منتج به رهائش عوامل آپوپتوزی مانند سیتوکروم C از فضای بین غشایی شود. این در حالی است که پروتئین BCL<sub>2</sub> با فعالیت پیش آپوپتوزی پروتئین BAX مخالفت می‌کند و موجب حفظ یکپارچگی غشای میتوکندری می‌شود. در این بین، فصل مشترک همه‌ی مسیرهای آپوپتوزی در نهایت فعال‌سازی کاسپاز ۳ و تجزیه‌ی پروتئین‌های حیاتی سلول است (۴). کاسپازها اجراکنندگان اصلی آپوپتوز هستند. کاسپازها، پروتئازهایی هستند که به عنوان آغازکننده‌ها و اجراکننده‌های ضروری فرایند آپوپتیک ایفای نقش می‌کنند (۵). به صورت کلاسیک، آبشار کاسپازی به وسیله

شکستن کاسپازهای به اصطلاح آغازگر (کاسپاز دو، هشت، نه و ده) به احتمال زیاد به واسطه اتوپروتئولیز آغاز می‌شود. کاسپازهای آغازگر به نوبه خود، کاسپازهای اجراکننده (کاسپازهای سه، شش و هفت) را شکسته و فعال می‌کنند که به فرایند آپوپتوز منجر می‌شود (۶). کاسپاز سه یکی از مهمترین پروتئازهای اجراکننده در مسیر شناخته شده آپوپتوز است. کاسپاز سه تا زمانی که کاسپازهای آغازگر به وسیله پروتئولیز مستقیم فعال می‌کنند، به صورت خاموش باقی می‌ماند. کاسپاز سه فعال شده، مهارکننده DNase فعال کننده کاسپاز را می‌شکند و به مرگ سلولی منجر می‌شود. (۷).

فعالیت بدنی، یکی از راه‌های موثر پیشگیری از دیابت و در صورت ابتلا به بیماری، کنترل آن می‌باشد (۸). همچنین تمرینات ورزشی ————— یکی از بهترین مداخله‌های غیردارویی در کنترل آپوپتوز شناخته شده است (۹). منتظری طالقانی و همکاران (۱۳۹۸) نشان دادند که هشت هفته تمرین مقاومتی منجر به کاهش معنی‌داری در بیان ژن Bax و نسبت Bcl-2 به Bax در بافت قلب موش‌های دیابتی شد (۱۰). عظیم‌نژاد و همکاران (۱۳۹۸) نشان دادند تمرین استقامتی موجب کاهش معنی‌دار بیان ژن کاسپاز-۳ و Bax در مقایسه با گروه کنترل دیابتی شد (۱۱). با این حال، نتایج سیاه‌کوهیان و همکاران حاکی از آن است که پس از ۱۲ هفته تمرینات استقامتی میزان پروتئین Bcl-2 کاهش یافت اما بین گروه تمرینی و گروه کنترل در کاسپاز-۳ عضله اسکلتی موش‌های ویستار تفاوت معناداری مشاهده نشد (۱۲). کواک و همکاران (۲۰۰۶) نیز گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرین به طور معنی‌داری آپوپتوز در بطن چپ را افزایش می‌دهد (۱۳).

تاکنون مطالعه جامعی به ویژه در داخل کشور در زمینه مقایسه تأثیر تمرینات هوازی و مقاومتی بر آپوپتوز عضله قلبی طی دیابت و تغییرات احتمالی مولکولی و پروتئین‌های درگیر در آپوپتوز انجام نشده و اغلب مطالعات برخی جنبه‌های مورفولوژیکی آپوپتوز در طی فعالیت ورزشی را مورد آزمایش قرار داده‌اند، انتظار می‌رود با انجام تحقیق حاضر بتوان ضمن پاسخ به برخی ابهامات موجود و تعیین تأثیر تمرینات ورزشی بر آپوپتوز، پیشنهادهای کاربردی متناسبی در راستای

جمله در دسترس بودن آب و غذا، شرایط نگهداری مناسب و عدم اجبار در تمرینات مد نظر قرار گرفت. در هفته اول رت‌ها را به اتاق تمرین آورده تا با محیط آشنا شوند. در همان دو روز اول دو رت از گروه کنترل به دلیل افزایش قند خون از بین رفتند. بعد از یک هفته رت‌های گروه دیابتی همراه با تمرین هوازی را در داخل تردمیل قرار دادیم بدون اینکه تردمیل را روشن کنیم. هم چنین رت‌های گروه دیابتی همراه با تمرین مقاومتی را در نردبان قرار دادیم تا با وسایل تمرینی آشنا شوند. گروه ششم هم فقط به اتاق تمرین آورده می‌شد و در محیط قرار می‌گرفتند که در هفته دوم سازگاری یک رت از گروه ششم هوازی و یک رت از گروه ششم مقاومتی کردند. در گروه کنترل و سالم هیچ مداخله‌ای صورت نگرفت. پس از سازگاری با محیط دو روز مانده به شروع تمرین با سرعت ۵ متر بر دقیقه تردمیل را روشن کرده و رت‌های گروه هوازی را در تردمیل قرار دادیم تا با تمرین آشنا شوند، همچنین گروه مقاومتی را بدون بستن وزنه هدایت کردیم تا از نردبان بالا روند. سپس تست ۱ RM از گروه مقاومتی و تست  $V_{vo2max}$  از گروه تمرین هوازی گرفته شد. برای انجام تست  $V_{vo2max}$  ابتدا رت‌ها به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۶ متر بر دقیقه گرم کردند. سپس به مدت ۳ دقیقه با سرعت ۱۱ متر بر دقیقه به فعالیت ادامه دادند. اگر این توانایی را داشتند که همچنان بعد از ۳ دقیقه به فعالیت ادامه دهند ۵ متر بر دقیقه به سرعت اضافه می‌شد. این کار آنقدر ادامه پیدا کرد که رت‌ها به خستگی رسیدند و سرعت نهایی شان ثبت شد. همچنین جهت انجام تست ۱ RM، ۳۰ درصد وزن بدن رت را در نظر گرفتیم و وزنه به آن بستیم، اگر رت می‌توانست به راحتی از نردبان بالا برود به وزن وزنه اضافه می‌کردیم که طبق مقالات ۳۰ گرم باید به وزنه اضافه می‌شد. یک ساعت بعد از گرفتن تست ۱RM از گروه مقاومتی یکی از رت‌ها خونریزی کرده و مرد و گروه تمرین مقاومتی به ۵ رت کاهش یافت. با توجه به پروتکل تمرینی پس از گرفتن تست‌ها، تمرین شروع شد. در هفته اول تمرین هم دو رت از گروه کنترل مردند و به طور کلی گروه کنترل حذف شد. جهت تمرین رت‌ها، تمرین هوازی به

نحوه انجام تمرینات و نیز پیش‌بینی پیامدهای احتمالی ناشی از تمرین‌های هوازی و مقاومتی ارائه داد؛ بنابراین هدف این پژوهش بررسی تاثیر تمرین هوازی و تمرین مقاومتی بر میزان شاخص‌های آپوپتوزی Bax و کاسپاز ۳ در بافت قلبی رت‌های دیابتی نر نژاد ویستار می‌باشد.

## روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی و از نوع کاربردی می‌باشد، طرح تحقیق از نوع برون‌گروهی و در ۶ گروه اجرا شده است. در این تحقیق ۲۴ سر رت نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم که سن آنها بین ۱۰ تا ۱۲ هفته بود از دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران انتخاب شدند. آزمودنی‌ها با توجه به ماهیت و اهداف مطالعه به شش گروه زیر که شامل گروه تمرین هوازی (۶ رت مبتلا به دیابت نوع ۲)، گروه تمرین مقاومتی (۶ رت مبتلا به دیابت نوع ۲)، گروه ششم هوازی (۳ رت مبتلا به دیابت نوع ۲)، گروه ششم مقاومتی (۳ رت مبتلا به دیابت نوع ۲)، گروه کنترل دیابتی (۳ رت مبتلا به دیابت نوع ۲)، گروه سالم (۳ رت که دیابتی نبودند) تقسیم شدند. پس از ۴ هفته القای دیابت با تزریق تک دوز استرپتوزوتوسین حل شده در بافر سدیم سیترات با  $PH=4.5$  به مقدار ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به روش درون صفاقی انجام شد (۱۴). برای تأیید دیابت، چهار روز پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک در دم رت یک قطره خون بر روی نوار دستگاه گلوکومتر (Accu chek active) قرار دادیم و توسط دستگاه گلوکومتر، نوار خوانده شد و سطوح گلوکز خون بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر به عنوان شاخص دیابتی شدن در نظر گرفته شد. نمونه‌های مورد آزمایش در طی دوره یک هفته‌ای آشنایی با محیط آزمایشگاه دانشکده تربیت بدنی دانشگاه تربیت شهید رجایی و آشنایی با نوارگردان و نردبان و همچنین مراحل اجرای پروتکل در قفس‌های پلی‌کربنات در محیطی با دمای ۶۵ تا ۷۵ درجه فارنهایت (۱۸ تا ۲۳ درجه سانتی‌گراد)، رطوبت نسبی ۵۰ درصد و با یک دوره ۱۲ ساعت روز و ۱۲ ساعت شب نگهداری شدند، در این تحقیق اصول اخلاقی در مورد نحوه کار با حیوانات آزمایشگاهی از

تمرین میزان وزنه ها بر اساس در صد وزن بدن افزایش یافت. بعد از دو هفته تمرین مجدداً وزن رت ها اندازه گیری شد و تست RM ۱ از رت ها گرفته شد؛ و تمرین ها بر اساس تغییرات جدید انجام شد. بعد از شش هفته تمرین پس از آخرین جلسه تمرینی مجدداً تست ها و اندازه گیری ها تکرار شدند (۱۶).

**مرا حل نمونه گیری و اندازه گیری متغییرهای تحقیق:** بعد از ۶ هفته تمرین و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین هوازی و تمرین مقاومتی و پس از ۱۰-۱۲ ساعت ناشتایی، ابتدا از آزمودنی ها خونگیری از قلب انجام شد. پس از خونگیری، نمونه خونی را داخل کیت ریخته و کیت ها را در دستگاه قرار دادیم تا میزان قند خون مورد بررسی قرار گیرد. سپس توسط کتامین و زایلازین رت ها را بیهوش کرده و با جابجائی گردن آن ها را راحت کردیم. سپس با شکافتن حفره شکم، بافت قلب را جدا کرده و پس از وزن کردن قلب، آنها را در کیت های مخصوص و سپس در فریزر با دمای ۸۰- درجه سانتی گراد جهت اندازه گیری سطوح BAX و کاسپاز ۳، قرار دادیم. برای اندازه گیری میزان BAX و کاسپاز ۳ از روش وسترن بلات استفاده شد.

**روش تجزیه و تحلیل داده ها:** برای اطمینان از طبیعی بودن توزیع متغییر ها از آزمون شاپیروویلک استفاده شد. جهت بررسی تغییرات بین گروه ها از آزمون آنالیز واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. مقدار معناداری در سطح  $p \leq 0/05$  در نظر گرفته شد. کلیه محاسبات آماری از طریق نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد.

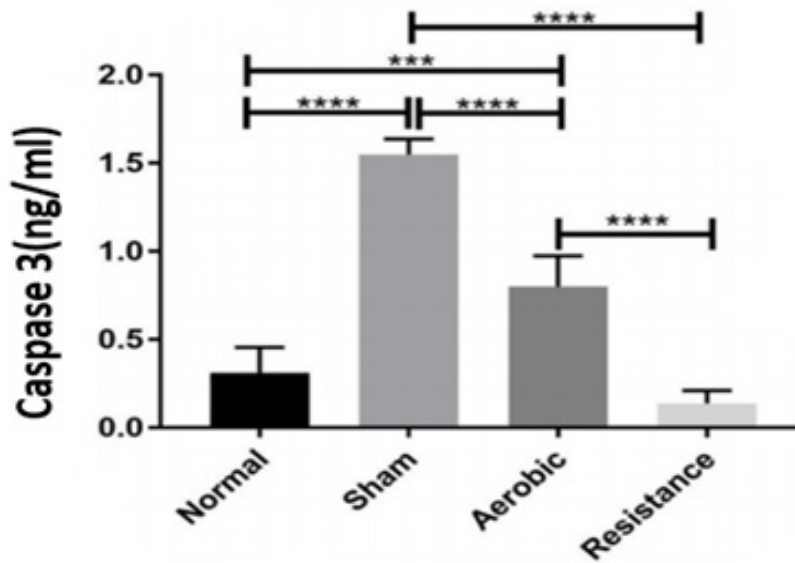
### یافته‌ها

نتایج نشان می دهد اختلاف میانگین کاسپاز ۳ بین گروه تمرین هوازی با گروه سالم ( $P = 0/001$ )، گروه تمرین هوازی با گروه ششم ( $P = 0/000$ )، گروه تمرین مقاومتی با گروه ششم ( $P = 0/000$ )، گروه ششم با گروه سالم ( $P = 0/000$ ) و گروه تمرین هوازی با گروه تمرین مقاومتی ( $P = 0/000$ ) معنادار بود و میزان کاسپاز ۳ در گروه تمرین هوازی نسبت به تمرین مقاومتی بیشتر بود، اما اختلاف میانگین کاسپاز ۳ بین گروه تمرین مقاومتی

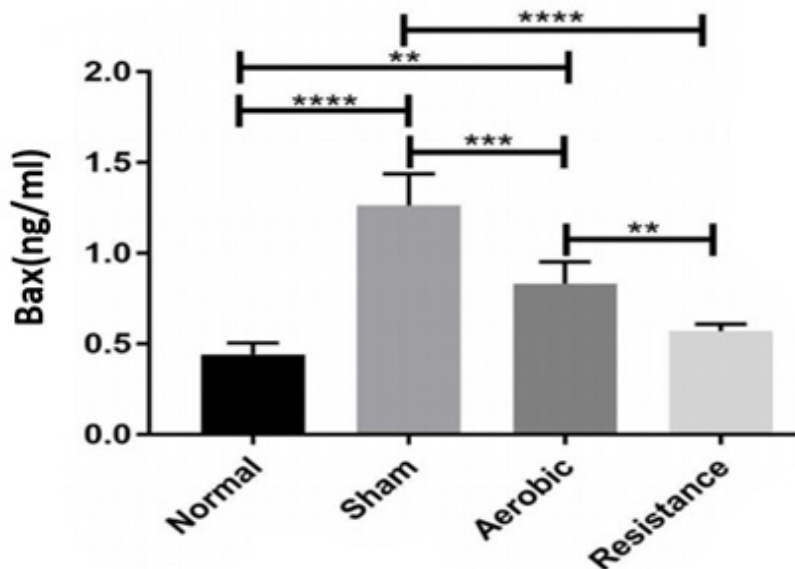
مدت شش هفته و پنج روز در هفته و تمرین مقاومتی به مدت شش هفته و شش روز در هفته انجام شد.

**پروتکل تمرین هوازی:** تمرین هوازی به مدت ۶ هفته و پنج روز در هفته و هر جلسه تمرین بر روی تردمیل به مدت ۲۰-۴۰ دقیقه انجام می شد. از مجموع ۴۰ دقیقه مذکور، در شروع هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه (سرعت ۱۰ متر در دقیقه و شیب صفر) جهت گرم کردن در نظر گرفته شد. در پایان هر جلسه به منظور سرد کردن، در مدت ۵ دقیقه، سرعت نوارگردان به طور معکوس کاهش می یافت تا به سرعت اولیه برسد. بعد از دو هفته تمرین مجدداً وزن رت ها اندازه گیری شد و تست Vvo2max از رت ها گرفته شد. تمرین ها بر اساس تغییرات جدید انجام شد. شدت تمرین بر اساس سرعت و شیب تردمیل و مدت تمرین کنترل می شد. بعد از شش هفته تمرین پس از آخرین جلسه تمرینی مجدداً تست ها و اندازه گیری ها تکرار شدند (۱۵).

**پروتکل تمرین مقاومتی:** پروتکل تمرین مقاومتی هم به مدت شش هفته و ۶ روز در هفته اجرا شد. در این پروتکل ابتدا رت ها جهت گرم کردن دو بار از نردبان بالا می رفتند و سپس برنامه تمرینی شروع می شد. در این برنامه در هر جلسه می بایست ۳ ست ۶ تایی از نردبان بالا می رفتند که استراحت بین هر دور یک دقیقه و استراحت بین هر ست ۳ دقیقه بود. در روز اول، موش ها با وزنه معادل ۳۰ درصد وزن بدن (BM) به عنوان بار اضافه شده به دم (۶ تکرار / ۲ ست) تمرین کردند. در روز دوم، بار تمرینی به ۵۰ درصد BM (۶ تکرار / ۲ ست) افزایش یافت و در روز سوم، یک ست تکرار دیگر با ۵۰ درصد BM (۶ تکرار در ۳ ست) انجام شد. بار تمرینی به تدریج افزایش یافت تا روز هفتم که بار تمرینی به ۱۰۰٪ BM (روز آشنایی و ۶ روز تمرین مقاومتی پیشرونده) رسید. در مرحله تمرین مقاومتی با بار مسطح، موش ها با ۱۰۰٪ BM، ۶ تکرار در هر ست، ۳ ست در روز و ۳ روز در هفته تا پایان هفته چهارم به تمرین ادامه دادند. در نهایت بعد از انجام تمرین دو بار بدون وزنه جهت سرد کردن از نردبان بالا می رفتند. در هر جلسه میزان وزنه ای که به دم رت ها بسته شد بر اساس درصدی از وزن بدن آنها بود که با پیشرفت



شکل ۱- میانگین کاسپاز ۳ گروه‌های مختلف تحقیق \*نشان دهنده تفاوت معنادار ( $P < 0.05$ ).



شکل ۲- میانگین BAX گروه‌های مختلف تحقیق \*نشان دهنده تفاوت معنادار ( $P < 0.05$ ).

با گروه سالم و شام و تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان می‌دهد میزان کاسپاز ۳ به دنبال ۶ هفته تمرین هوازی و مقاومتی کاهش معنی داری داشته است و این کاهش در گروه تمرین مقاومتی بیشتر بوده است. میزان کاسپاز ۳ در گروه‌های مختلف در نمودار (۱) نشان داده شده

با گروه سالم ( $P = 0.377$ ) معنادار نبود. در نتیجه بین تأثیر شش هفته تمرین هوازی و تمرین مقاومتی بر کاهش کاسپاز ۳ در بافت قلب رت‌های دیابتی نر نژاد و بستار تفاوت معناداری وجود دارد. نتایج مقایسه کاسپاز ۳ در گروه تمرین هوازی (۶۴/۱۴) و مقاومتی (۲۵۶/۷۱)

است.

نتایج نشان می دهد اختلاف میانگین BAX بین گروه تمرین هوازی با گروه سالم ( $P = 0/002$ )، گروه تمرین هوازی با گروه ششم ( $P = 0/000$ )، گروه تمرین مقاومتی با گروه ششم ( $P = 0/000$ )، گروه ششم با گروه سالم ( $P = 0/000$ ) و گروه تمرین هوازی با گروه تمرین مقاومتی ( $P = 0/014$ ) معنادار بود و میزان BAX در گروه تمرین هوازی نسبت به تمرین مقاومتی بیشتر بود، اما اختلاف میانگین BAX بین گروه تمرین مقاومتی با گروه سالم ( $P = 0/507$ ) معنادار نبود. در نتیجه می توان فهمید که بین تاثیرشش هفته تمرین هوازی و تمرین مقاومتی بر کاهش BAX در بافت قلب رت های دیابتی نر نژاد ویسـتار تفاوت معنا داری وجود دارد. نتایج مقایسه میزان BAX در گروه تمرین هوازی ( $34/96$ ) و مقاومتی ( $65/55$ ) با گروه سالم و ششم و تجزیه و تحلیل داده ها نشان می دهد میزان BAX به دنبال ۶ هفته تمرین هوازی و مقاومتی کاهش معنی داری داشته است و این کاهش در گروه تمرین مقاومتی بیشتر بوده است. میزان BAX در گروه های مختلف، در شکل ۲ نشان داده شده است.

### بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تمرین هوازی و مقاومتی منجر به کاهش معنادار سطوح BAX در بافت قلب رت های دیابتی شد و تمرین مقاومتی تاثیر بیشتری نسبت به تمرین هوازی داشت. نتایج تحقیق حاضر با یافته های برخی مطالعات قبلی که کاهش مقادیر BAX در بافت قلب رت های دیابتی پس از تمرین را گزارش کرده اند، همراستا می باشد ( $10, 11, 17$ ). بر اساس پژوهش های موجود پروتئین BAX نقش موثری در تعدیل فرآیندهای مرگ سلولی، بازی می کند. هر عاملی که باعث تغییر میزان BAX گردد، محیط را به سمت آپوپتوز و مهار آپوپتوز هدایت می کند ( $18, 19$ ). در حالت طبیعی بین عوامل مهاری و محرک های آپوپتوز تعادل برقرار است، اما همواره در موقعیت های فیزیولوژیکی و پاتالوژیکی این تعادل بر هم می خورد که یکی از این موقعیت ها، فعالیت بدنی می باشد.

احتمال می رود فعالیت های ورزشی با تأثیر بر مهمترین عوامل مؤثر بر فرآیند آپوپتوز بتواند باعث جلوگیری از مرگ سلولی شود ( $20$ ). فعالیت ورزشی منظم، باعث افزایش پروتئین BCL2 عضله قلبی شده و نسبت BAX به BCL-2 را به سوی یک محیط ضد آپوپتوزی تغییر می دهد. ( $21$ ). فعال سازی پروتئین BAX سبب افزایش قابلیت نفوذ غشای میتوکندریایی می شود. یکی از جنبه های مهم زیستی میتوکندری، نقشی است که این ارگان در آپوپتوز ایفا می کند. میتوکندری جزء لاینفک مسیر داخلی آپوپتوز و محل استقرار بسیاری از پروتئین های درگیر در مراحل اولیه این فرآیند از جمله اعضای خانواده BCL2 می باشد ( $22$ ). عمده ترین نقش میتوکندری در مسیر آپوپتوز، مهار رها سازی سیتوکروم C به درون سیتوزول می باشد که منجر به افزایش پتانسیل غشای میتوکندری شده است. این پتانسیل برای تولید انرژی ATP و حفظ هومئوستاز سلولی ضروری است. نسبت پروتئین های پرو و ضد آپوپتوزی، کنترل یکپارچگی سلول های چند هسته ای و بقای سلول را با کنترل نفوذپذیری غشای میتوکندری و فعال سازی کاسپاز ها تنظیم می کند ( $23$ ). ورود BAX به میتوکندری و رهایش سیتوکروم C سبب شروع پیام رسانی آپوپتوتیک آبشارهای کاسپاز پایین دستی می شود ( $21$ ). شواهد موجود حاکی از آن است که با استفاده از اجرای منظم فعالیت های بدنی (مقاومتی و استقامتی) می توان موجبات مقابله با (بسیار بیماری های قلبی عروقی) آپوپتوز سلول های قلبی رت های دیابتی و عواقب نامطلوب آن را فراهم ساخت. همچنین نتایج مطالعه ما نشان داد که تمرینات هوازی بر کاهش میزان کاسپاز ۳ در بافت قلب رت های دیابتی تاثیر معنادار دارد از طرفی تمرین مقاومتی نیز بر کاهش میزان کاسپاز ۳ در بافت قلب رت های دیابتی تاثیر معنی دار دارد. این یافته تحقیق حاضر با یافته های برخی مطالعات قبلی که کاهش میزان کاسپاز ۳ پس از تمرین را گزارش کرده اند، همراستا می باشد ( $24-27$ ). از سوی دیگر برخی از پژوهش ها مغایر با نتایج این تحقیق بر عدم تغییر سطح کاسپاز ۳ در رابطه با انجام تمرینات ورزشی اشاره به

تارهای عضله نعلی، وابسته به مکانیسم داخلی و فعال سازی مکانیسم خارجی از طریق کاسپاز ۸ ایجاد می شود. کنترل کاسپاز ۳ فرآیند پیچیده ای است و چندین مسیر پیام رسانی آپوپتوز را شامل می شود. کاسپاز ۳ به وسیله‌ی فعال شدن کاسپاز ۱۲ از طریق مسیر آزادسازی کلاسیم یا به وسیله‌ی فعال شدن کاسپاز ۹ در مسیر داخلی و یا افزایش TNF- $\alpha$  سرم در مسیر خارجی فعال می شود (۲۱)، همچنین کاسپاز ۳ نقش مهمی در تغییر حالت عضله‌ی اسکلتی بازی می کند و برای تفکیک سلولی عضله‌ی 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 (۳۰) که هنوز مورد بررسی قرار نگرفته اند. عدم وجود کاهش در فعالیت و بیان کاسپاز ۳ در نتیجه تمرین ورزشی ممکن است نتیجه ی کاهش چشمگیر سطوح XIAP (مهارکننده قوی کاسپاز ۳) و افزایش سطوح Smac (مهارکننده XIAP) داشته باشد. همچنین این احتمال وجود دارد که افزایش TNF- $\alpha$  و IL-6 پلازما با فعال کردن مستقیم کاسپاز ۳ از طریق مسیرهای خارجی میانجی گری کرده، باعث حفظ و افزایش کاسپاز ۳ شود (۳۱). مکانیسم های دقیق آپوپتوزیس ناشی از فعالیت ورزشی به طور دقیقی مشخص نیست. میتوکندری و رتیکولوم اندوپلاسمیک در مسیر داخلی، محوریت فرایند را دارند که در این مسیر محوریت میتوکندری در ایجاد آپوپتوزیس بیشترین اهمیت را داشته است (۱). در شرایط استرسزا عواملی مثل گلوکوکورتیکوئیدها، ROS، مونوکسید نیتروژن، داروهای شیمی درمانی، پرتوافکنی، کاهش محرک های رشدی و سایتوکین ها با ایجاد استرس در میتوکندری، موجب تغییراتی در نفوذپذیری آن می شوند و سیتوکروم c که در غشای داخلی میتوکندری و فضای بین غشایی قرار دارد، به داخل سیتوزول آزاد می شود، به فاکتور ۱ پروتئاز فعال کننده آپوپتوزیس Apaf-۱ متصل شده و ترکیبی به نام dATP تشکیل می دهد. سپس این ترکیب، از طریق فعال سازی پروکاسپاز ۹، کاسپاز ۹ و کاسپاز ۳ موجب آپوپتوزیس می شود (۳۲)،

تسریع فرایند آپوپتوز متعاقب تمرینات ورزشی دارند که از جمله آنها می توان به مطالعه سیاهکوهیان و همکاران (۲۰۱۸) اشاره کرد، آنها در تحقیق خود به این نتیجه رسیدند، دوازده هفته تمرین هوازی باعث کاهش غیرمعنی دار پروتئین کاسپاز ۳ در موش های صحرایی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل می شود (۱۲). با این حال و با توجه به عدم تفاوت معنی دار پروتئین کاسپاز ۳، اظهار نظر قطعی در مورد تأثیر تمرین ورزشی بر شاخص های مربوط به آپوپتوز، منوط به انجام مطالعات بیشتری است. تبریزی و همکاران (۲۰۱۷) نیز نشان دادند که ۱۲ هفته برنامه تمرین هوازی با شدت ۷۵ تا ۸۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه به طور معنی داری باعث افزایش بیان ژن کاسپاز ۹ در عضله قلبی موش های صحرایی نر در گروه تمرین می شود و این احتمال وجود دارد که این موضوع در نهایت، موجب تشدید بروز فرایند آپوپتوز از طریق مسیر داخلی شود (۲۸). یکی از علت های مغایرت یافته های تبریزی و همکاران با نتایج پژوهش حاضر سن موش ها است. در مطالعه تبریزی موش ها ۲۴ ماهه بودند، در حالی که در پژوهش حاضر موش ها ۱۰ تا ۱۲ ماهه بودند. به نظر می رسد که افزایش سن یکی از مهم ترین عوامل بروز و تشدید آپوپتوز و افزایش استعداد آسیب، التهاب و استرس اکسایشی باشد. استرس اکسایشی، سایتوکاین های التهابی و اختلال در محافظت از استرس سلول، سازوکارهای احتمالی هستند که در افزایش آپوپتوز بافت های پیر مشارکت می کنند (۲۹). کوکتورک و همکاران (۲۰۰۸) پاسخ آپوپتوزیسی را نسبت به فعالیت ورزشی شدید (دویدن روی تردمیل با سرعت ۲۵ متر بر دقیقه با شیب ۵ درجه تا سرحد خستگی) در عضلات دوقلو و نعلی موش ها مورد بررسی قرار دادند. نتایج در ارتباط با عضله نعلی حاکی از افزایش فعالیت کاسپاز سه بلافاصله پس از فعالیت بود. فعال سازی کاسپاز سه توسط اثرات کاسپاز نه و کاسپاز هشت تفاوت معناداری با گروه کنترل داشت؛ اما در فعالیت کاسپازها در دو عضله، تفاوت معناداری مشاهده نشد. این پژوهشگران نتیجه گیری کردند که فعال سازی کاسپاز ۹ نشان دهنده ای این است که آپوپتوزیس در

کلیه افرادی که در انجام تحقیق حاضر همکاری داشتند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

## References

- Peterson JM, Bryner RW, Sindler A, Frisbee JC, Alway SE. Mitochondrial apoptotic signaling is elevated in cardiac but not skeletal muscle in the obese Zucker rat and is reduced with aerobic exercise. *J Appl Physiol*. 2008;105(6):1934-43.
- Shizukuda Y, Reyland ME, Buttrick PM. Protein kinase C-delta modulates apoptosis induced by hyperglycemia in adult ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;282:1625-34.
- Favaloro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. Role of apoptosis in disease. *Aging (Albany NY)*. 2012;4(5):330-49.
- Takemura G, Fujiwara H. Doxorubicin-induced cardiomyopathy: from the cardiotoxic mechanisms to management. *Progress Cardiovasc Dis*. 2007;49(5):330-352.
- Zhong N, Chen H, Zhao Q, Wang H, Yu X, Eaves AM, et al. Effects of griseofulvin on apoptosis through caspase-3- and caspase-9-dependent pathways in K562 leukemia cells: An in vitro study. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2010;71(16):384-97.
- Rodríguez-Berriguete G, Galvis L, Fraile B, de Bethencourt FR, Martínez-Onsurbe P, Olmedilla G, et al. Immunoreactivity to caspase-3, caspase-7, caspase-8, and caspase-9 forms is frequently lost in human prostate tumors. *Hum Pathol*. 2012;43(2):229-37.
- Harada H, Hiraoka M, Kizaka-Kondoh S. Antitumor effect of TAToxxygen-dependent degradation caspase-3 fusion protein specifically stabilized and activated in hypoxic tumor cells. *Cancer Res*. 2002;62(7):2013-8.
- Lee JH, Park JC, Kim SB. Therapeutic Exercise Platform for Type-2 Diabetic Mellitus. *Electronics*. 2021;10(15):1820.
- Andreotti DZ, Silva JDN, Matumoto AM, Orellana AM, de Mello PS, Kawamoto EM. Effects of Physical Exercise on Autophagy and Apoptosis in Aged Brain: Human and Animal Studies. *Front Nutr*. 2020; 28; 7:94.
- Montazery taleghani H, Shakeri N, Ebrahim K, Soori R, Gholami M. The effect of 8 weeks resistance exercise on cardiac apoptosis biomarkers in diabetic rats. *Metab Exerc*. 2019;9(2):149-161.
- Azimnezhad M, Motamedi P, Rajabi H, Dehkhoda MR. Effect of endurance training on caspase-3, Bcl-2 and Bax gene expression of cardiac tissue in type 2 diabetic. *Res Sport Med Technol*. 2020:1-12.

مهم ترین مرحله کنترل این مسیر، آزا دس سازی سیتوکروم c است. پروتئین های مهارکننده مسیر مرگ سلولی مانند Bcl-2 و Bcl-XL مانع آزاد سازی سیتوکروم c شده و به این ترتیب نقش خود را ایفا می کنند (۳۳). با توجه به نتایج مطالعات می توان گفت که فعالیت منظم مقاومتی و استقامتی هر کدام به صورت جداگانه در پژوهش حاضر، یک عامل تأثیرگذار بر کاهش بیان کاسپاز ۳ در پیش گیری از بروز آپوپتوز سلول های قلبی رت های دیابتی نر نژاد ویستار می باشند. از محدودیت های تحقیق حاضر می توان به عدم اندازه گیری دیگر شاخص های آپوپتوز در بافت قلب اشاره کرد همچنین پیشنهاد می شود فاکتور ضد آپوپتوزی BCL-2 و شاخص های التهابی برای ارتباط آن ها با شاخص های آپوپتوز در بافت قلب نمونه های دیابتی به منظور تبیین و تفسیر بهتر نتایج اندازه گیری شود.

## نتیجه گیری

بر اساس یافته های پژوهش حاضر تمرینات ورزشی می تواند موجب کاهش عوارض بیماری دیابت بر آپوپتوز سلول های قلبی رت های نر نژاد ویستار شود، کاهش میزان شاخص های پیش آپوپتوزی Bax و کاسپاز ۳، در بافت قلب رت های دیابتی، نشان دهنده تاثیر قابل توجه ورزش بر روی کنترل مسیر سیگنالینگ آپوپتوزیک در رت های دیابتی می باشد؛ بنابراین استفاده از تمرینات مقاومتی و هوازی هر دو به عنوان درمان های موثر برای کاهش عوامل آپوپتوز سلول های قلبی رت های دیابتی نر نژاد ویستار توصیه می شود. در این میان تاثیر تمرینات مقاومتی بر کاهش عوارض دیابت بر عوامل آپوپتوزی بافت قلب نسبت به تمرینات هوازی بیشتر و به سطوح عوامل پیش آپوپتوزی در گروه سالم نزدیک تر بوده است.

## تقدیر و تشکر

این تحقیق با تایید کمیته اخلاق در دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرج با شماره IR.IAU.K.REC.1400.092 انجام شد. بدین وسیله از

12. Siahkohian M, Asgharpour-arshad M, Bolboli L, Jafari A, Sheikhzadeh hesari F. Effect of 12- Weeks Aerobic Training on Some Indices of Skeletal Muscle Apoptosis in Male Rats. *Med J Tabriz Uni Med Sci Health Serv.* 2018;39(6):35-43
13. Kwak HB, Song W, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced elevation in Bax/Bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart. *FASEB J.* 2006;20(6):791-3.
14. Mostafavinia A, Amini A, Ghorishi SK, Pouriran R, Bayat M. The effects of dosage and the routes of administrations of streptozotocin and alloxan on induction rate of type1 diabetes mellitus and mortality rate in rats. *Lab Anim Res.* 2016;32(3):160-165.
15. Kim DY, Jung SY, Kim CJ, Sung YH, Kim JD. Treadmill exercise ameliorates apoptotic cell death in the retinas of diabetic rats. *Mol Med Rep.* 2013;7(6):1745-50.
16. Karimian J, Khazaei M, Shekarchizadeh P. Effect of Resistance Training on Capillary Density Around Slow and Fast Twitch Muscle Fibers in Diabetic and Normal Rats. *Asian J Sports Med.* 2015.
17. Sadighi A, Abdi A, Azarbayjani M A, Barari A. Effect of aerobic exercise on some factors of cardiac apoptosis in male rats. *Feyz.* 2019;23(5):495-502
18. Marzetti E, Calvani R, Bernabei R, Leeuwenburgh C. Apoptosis in skeletal myocytes: a potential target for interventions against sarcopenia and physical frailty—a mini-review. *Gerontology.* 2012;58(2):99-106.
19. Kazior Z, Willis SJ, Moberg M, Apró W, Calbet JA, Holmberg HC, et al. Endurance exercise enhances the effect of strength training on muscle fiber size and protein expression of Akt and mTOR. *PLoS One.* 2016;11(2): e0149082.
20. Fagard R. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33(9):853-6.
21. Koçtürk S, Kayatekin BM, Resmi H, Açıkğöz O, Kaynak C, Ozer E. The apoptotic response to strenuous exercise of the gastrocnemius and solues muscle fibers in rats. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102(5):515-24.
22. Soberanes S, Panduri V, Mutlu GM, Ghio A, Bundinger GS, Kamp DW. p53 mediates particulate matter induced alveolar epithelial cell mitochondria-regulated apoptosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(11):1229-38.
23. Kwak HB. Effects of aging and exercise training on apoptosis in the heart. *J Exerc Rehabil.* 2013;9(2): 212.
24. Lee SD, Shyu WC, Cheng IS, Kuo CH, Chan YS, Lin YM, et al. Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(6):566-73.
25. Arjmand A, Abedi B, Hosseini SA. Anti-Apoptotic Effects of Resistance Training and Tribulus Terrestris Consumption in the Heart Tissue of Rats Exposed to Stanazolol. *Eurasian J Med.* 2021;53(2):79-84.
26. Huang Ch, Lin TJ, Chen ChCh, Lin WT. Endurance training accelerates exhaustive exercise-induced mitochondrial DNA deletion and apoptosis of left ventricle myocardium in rats. *Eur J Appl Physiol.* 2012;107(6):697-706.
27. Norouzi Kamareh M, Zolfaghari M, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J. 'Effect of 12 Weeks Moderate Intensity Resistance Training and Green Tea Extract on Cardiac Caspase-3 Expression and Telomerase Enzyme Content in Aged Male Rats'. *Sport Physiol.* 2018;10(39):107-126.
28. Javid Tabrizi N, Bashiri J, Narimani Rad M. Effect of 12 Weeks of Treadmill Aerobic Training on Cytochrome c and Caspase-9 gene Expression in Cardiac Muscle of Male Rats. *Qom Univ Med Sci J.* 2017;11(6) :1-9
29. Song W, Kwak HB, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced changes in apoptotic signaling in rat skeletal muscle. *Antioxid Redox Signal.* 2006;8(3-4):517-28.
30. McMillan EM, Graham DA, Rush JW, Quadriatero J. Decreased DNA fragmentation and apoptotic signaling in soleus muscle of hypertensive rats following 6 weeks of treadmill training. *J Appl Physiol.* 2012;113(7):1048-57.
31. Alway SE, Siu PM. Nuclear apoptosis contributes to sarcopenia. *Exerc Sport Sci Rev.* 2008;36(2): 51.
32. Wang ZB, Liu YQ, Cui YF. Pathways to caspase activation. *Cell Biol Int.* 2005;29(7):489-96.
33. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: Opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9(1):47-59.