

اثر تمرین تداومی بر میزان پروتئین‌های Caspase3, BCL-2, BAX عروق در رت‌های با مسمومیت القایی ناشی از دوزهای مختلف پراکسید هیدروژن (مداخله‌ای تجربی و شبه تجربی)

جاوید مهتابی علمداری^۱، حسن متین همایی^۲، پروین فرزانی^۳

تاریخ دریافت ۱۳۹۸/۱۰/۰۳ تاریخ پذیرش ۱۳۹۹/۰۲/۰۱

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: آپوپتوزیس، مرگ سازمان‌یافته سلولی است که عوامل مختلف فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی باعث القای آن می‌گردد. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثر تمرین تداومی بر میزان پروتئین‌های BAX, Caspase 3, BCL-2 عروق در رت‌های با مسمومیت القایی ناشی از دوزهای مختلف پراکسید هیدروژنی باشد.

مواد و روش کار: در این مطالعه تجربی ۴۰ سر رت نر و بالغ به‌طور تصادفی به پنج گروه (n=۸) تقسیم شدند: (۱) تزریق یک میلی مول H₂O₂ به‌صورت درون صفاقی (H1)، (۲) تزریق دو میلی مول H₂O₂ به‌صورت درون صفاقی (H2)، (۳) تزریق یک میلی مول H₂O₂ به‌صورت درون صفاقی همراه با انجام تمرین ورزشی منظم (H1E)، (۴) تزریق دو میلی مول H₂O₂ به‌صورت درون صفاقی همراه با انجام تمرین ورزشی منظم (H2E)، (۵) کنترل (C). گروه‌های تمرینی به‌طور روزانه فعالیت تمرینی منظم بر روی تردمیل را به مدت ۸ هفته (هفته اول و دوم، ۳۰ دقیقه- هفته سوم و چهارم، ۴۵ دقیقه- هفته پنجم تا هشتم، ۶۰ دقیقه) انجام دادند. سپس همه رت‌ها بعد از بی‌هوشی قربانی شده و نمونه پروتئین‌های Caspase 3, BCL-2, BAX با روش الایزا اندازه‌گیری شد. برای تعیین اثر هر یک از متغیرهای مستقل بر شاخص‌های موردنظر، از آزمون ANOVA Two Way استفاده شد همچنین برای بررسی بین گروهی هر یک از متغیرها آزمون ANOVA One Way و آزمون تعقیبی بونفرونی بکار گرفته شد. و معنی‌داری به‌صورت $P \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: انجام تمرینات تداومی در رت‌ها نشان داد که میزان پروتئین BAX نسبت به گروه تیمار با ۱ و ۲ میلی مولار پراکسید هیدروژن کاهش معنی‌داری پیدا نکرده است. انجام فعالیت ورزشی به‌تنهایی و همراه با تزریق ۱ و ۲ میلی مولار پراکسید هیدروژن باعث افزایش مقدار پروتئین BCL-2 گردید که این افزایش نیز معنی‌دار نبود. کاهش میزان Caspase3, BAX و نسبت BAX/BCL-2 در هر دو گروهی که یک و دو میلی مولار پراکسید هیدروژن دریافت کرده بودند، شد که فقط تغییرات Caspase3 ($P=0.014$) و نسبت BAX/BCL2 ($p=0.0002$) در گروه‌هایی که ۲ میلی مولار پراکسید هیدروژن دریافت کرده بودند، معنی‌دار بود ($P \leq 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری: تمرینات تداومی احتمالاً از طریق کاهش Caspase3، نسبت BAX/BCL-2 و افزایش BCL-2، باعث کاهش آپوپتوز عروقی می‌گردد که احتمال می‌رود از آسیب وارده به بافت عروقی جلوگیری کند.

کلیدواژه‌ها: تمرین تداومی، کاسپاز ۳، BCL-2، BAX، اندوتلیال

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و یکم، شماره سوم، ص ۱۶۸-۱۵۸، خرداد ۱۳۹۹

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، تلفن:

Email: hasanmatinhomae@gmail.com

مقدمه

جلوگیری می‌شود. سیستم ایمنی با به‌کارگیری این فرایند بسیاری از اعمال ضد آنتی‌ژنی خود را انجام می‌دهد. مولکول‌های متعددی در فرایند آپوپتوز درگیر هستند. تحریک

آپوپتوز^۱ یک رخداد طبیعی سلولی است که به‌واسطه آن میزان رشد و تکثیر سلول‌های بدن تنظیم و از ایجاد سرطان

^۱ گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

^۲ گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

^۳ گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

^۱ Apoptosis

بسیار مهمی در اختلالات عروقی ایفا می‌کند. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که پراکسید هیدروژن باعث صدمه، القاء آپوپتوز، اختلال عملکردی اندوتلیال و در نتیجه آسیب سلولی می‌شود (۱۴). جانرو و همکاران دریافتند که آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها^۳ به میزان H₂O₂ تولید شده بستگی دارد که با افزایش میزان تولید آب اکسیژنه پروتئینهای HMBG1^۴ افزایش یافته و متعاقب آن آسیب سلولی و استرس اکسیداتیو و نهایتاً آپوپتوز سلول‌ها قلبی بیشتر می‌شود (۱۵). مطالعات نشان دادند که سطوح بالای H₂O₂ (معمولاً بیشتر از ۵۰ میکرومول) باعث شروع سایتوتوکسیک در سلول‌های حیوانات، گیاهان و باکتری‌های کشت داده شده در محیط آزمایشگاه شد. خطرات H₂O₂ به صورت گسترده موضعی بروز پیدا می‌کند که به صورت رادیکال هیدروکسیل فعال (OH⁻) شده باشد. در طول ورزش رادیکال‌های آزاد بیشتری تولید می‌گردند که منبع اصلی آنرا میتوکندری‌ها پیشنهاد می‌کنند. منبع اصلی انرژی عضلات میوکاردی از میتوکندری‌ها تأمین می‌شود در این صورت در طول تمرینات با شدت متوسط H₂O₂/O₂⁻ بیشتری تولید شده بنابراین سیتوکروم C داخل سیتوپلاسم افزایش می‌یابد، سیتوکروم C یک پروتئین حاوی هم و محلول در آب است که از طریق میان‌کنش با فسفولیپید کاردیولیپین^۵ به قسمت بیرونی غشای داخلی میتوکندری متصل می‌شود رها شدن سیتوکروم C از میتوکندری به سیتوزول با اکسید شدن کاردیولیپین در لایه بیرونی غشای میتوکندری توسط ROS تحقق می‌یابد. ROS می‌تواند منجر به القای آپوپتوز وابسته به JNK^۶ گردد که القای آپوپتوز به میزان و مدت زمان فعالیت آن در حضور ROS بستگی دارد (۱۶). در چند سال اخیر تأثیر تمرینات مختلف بر روی آپوپتوز مورد توجه بسیاری از پژوهشگران علوم ورزشی بوده و اعتقاد بر این است که فعالیت ورزشی منظم باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، افزایش مقاومت در برابر استرس اکسیداتیو و در نتیجه کاهش آسیب‌های اکسیداتیو می‌شود (۱۷). محققین نشان دادند که تمرین با شدت متوسط، باعث مهار بیان پروتئین BAX و افزایش بیان پروتئین Bcl2 در موش‌های مسن شده است (۱۸). انجام تمرین استقامتی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را توسعه می‌دهد و القای اتوفاژی و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی ناشی از تمرین استقامتی، آپوپتوز غیر ضروری را مهار کرده و محیط مناسبی را برای فعالیت سلول‌های کبدی فراهم (۱۹). همچنین نشان داده شده است که تمرین ورزشی قبل از ایسکمی موجب کاهش نسبت پروتئین‌های پیش آپوپتوزی و پروتئین‌های

مولکول‌های پرو آپوپتوزی^۲ و یا مهار فاکتورهای آنتی آپوپتوزی بستگی به نوع سلول و محرک دارد (۱). در حالی که پروتئین‌های آپوپتوتیک آپوپتوز را با جلوگیری از رهاسازی سیتوکروم C از میتو کندری تنظیم می‌کند، پروتئین‌های پیش آپوپتوتیک موجب تسریع رهاسازی آن می‌شوند (۲). یکی از فاکتورهای اصلی که مشخص می‌کند سلول زنده می‌ماند یا دچار آپوپتوز می‌گردد، نسبت تعادل پروتئین‌های پیش آپوپتوتیکو پروتئین‌های ضد آپوپتوتیک می‌باشد (۳، ۴). پروتئین‌های خانواده BCL-2 از جمله پروتئین‌های کلیدی هستند که نقش حیاتی در تنظیم آپوپتوز ایفا می‌کنند. خانواده BCL-2 به پروتئین‌های ضد آپوپتوز BCL-XL، BCL-2 و پروتئین‌های پرو آپوپتوتیک BAX طبقه‌بندی می‌شوند، این پروتئین‌ها نقش حیاتی در تنظیم مسیر آپوپتوزی ذاتی و اصلی میتوکندری ایفا می‌کنند (۵). پروتئین BCL-2 از طریق حفظ یکپارچگی سلولی غشاء میتوکندری با خارج ساختن یون‌های H⁺ به Apaf-1 متصل می‌شود و فعال‌سازی کاسپاز ۹ را مهار می‌کند (۵). باین وجود پروتئین BAX می‌تواند عمل BCL-2 را خنثی کند (۷). به این دلیل در بیشتر مطالعات، جهت سنجش آپوپتوز، هردوی این فاکتور را ارزیابی می‌کنند (۸). در طول چند دهه گذشته محققین گزارش کرده‌اند که تمرینات منظم و با شدت متوسط می‌تواند آپوپتوز را در کروموزم‌های افراد بزرگسال کاهش دهد (۹، ۱۰). باین حال نتایج مطالعات ضدونقیض است، در این باره پترسون و همکاران (۱۱) نشان دادند که ۹ هفته تمرین با شدت متوسط می‌تواند باعث کاهش سطوح پروتئین BAX، فعالیت کاسپاز و قطعه‌قطعه شدن DNA در بافت قلبی موش‌های چاق شود. سلول‌های اندوتلیال نقش اساسی در حفظ هموستاز عروقی دارند و در بسیاری از فرآیندهای عروقی از جمله انقباض عروق، رگ‌زایی، پاسخ‌های التهابی و اتساع عروقی درگیر می‌شوند. مطالعات نشان داده است که اختلال عملکرد اندوتلیال در پاتوژنز بیماری‌های مختلف قلبی عروقی نقش دارد. بسیاری از فاکتورها می‌توانند سبب اختلال در سلول‌های اندوتلیال شوند و در نتیجه آپوپتوز ایجاد نمایند. آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال به عنوان یک ویژگی مشترک اختلال عملکرد اندوتلیال در نظر گرفته شده است (۱۲). افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و استرس اکسیداتیو نتیجه‌ی عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن از یک سو و سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی از سوی دیگر بوده و عاملی در جهت پیشرفت بیماری‌های قلبی عروقی می‌باشد (۱۳). پراکسید هیدروژن (H₂O₂) به عنوان یک مولد ROS نقش

⁵- Cardiolipin

⁶-C-Jun N-terminal kinases

²Pro apoptosis

³-Cardiomyocytes

⁴ - High mobility group box 1

پلی پروپیلن، $۱۶ \times ۳۰ \times ۴۲ \text{ cm}^3$ تحت شرایط استاندارد و کنترل دمایی ($25 \pm 2^\circ\text{C}$) و چرخه متناوب روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته با دسترسی آزادانه به آب و غذا (شرکت غذای دام پارس، تهران، ایران) نگهداری شدند. همه آزمایش‌های مربوط به حیوانات با توجه به دستورالعمل اخلاقی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شد. سپس رت‌ها به‌طور تصادفی به پنج گروه ($n=8$) گروه (۱): تزریق یک میلی مول H_2O_2 به‌صورت درون صفاقی (H1، گروه (۲): تزریق دو میلی مول H_2O_2 به‌صورت درون صفاقی (H2، گروه (۳): تزریق یک میلی مول H_2O_2 به‌صورت درون صفاقی همراه با انجام تمرین ورزشی منظم (H1E)، گروه (۴): تزریق دو میلی مول H_2O_2 به‌صورت درون صفاقی همراه با انجام تمرین ورزشی منظم (H2E)، گروه (۵): کنترل (C). تجویزها به صورت ۳ بار در هفته در روزهای زوج هر هفته انجام شد.

رت‌های گروه H1E، H2E فعالیت تمرینی منظم بطور روزانه بر روی تردمیل به مدت ۸ هفته انجام دادند (جدول شماره ۱)، رت‌ها در هفته اول با سرعت 8 m/min و شیب 10° درجه به مدت 30 دقیقه بر روی تردمیل تمرین کردند، در هفته دوم با سرعت 12 m/min با شیب 12° و زمان مشابه، در هفته سوم با سرعت 16 m/min با شیب مشابه به مدت 45 دقیقه و در چهارمین هفته با سرعت 20 m/min با شیب مشابه به مدت 45 دقیقه تمرین کردند. طی هفته‌های پنجم تا هشتم رت‌ها در سرعت 20 m/min با زاویه ده درجه به مدت 60 دقیقه هر روز تمرین داده شد (30). 24 ساعت پس از آخرین جلسه پروتکل، جهت اجتناب از سهم زیاد تولید ROS درونزا (31) و بعد از 12 ساعت گرسنگی، رت‌ها با استنشاق کلروفورم بیهوش و سپس به وسیله خونگیری مستقیم از قلب، قربانی و بافت عروقی آئورت از بدن حیوان خارج شد و بعد جهت استفاده‌های بعدی در تانک ازت یا یخچال 80°C درجه نگهداری شد. سپس بافت از یخچال خارج و بلافاصله با یک بافر مناسب به نام بافر سالین فسفات (PBS) مخلوط شد. اینکار بوسیله دستگاه هموژنایزر مخلوط بافت بافر طی چندین سیکل هموژنیزه (خرد) و با دستگاه سانتریفوژ یخچال دار با دمای 4°C درجه سانتی‌گراد و دور 12 هزار به مدت 1 دقیقه سانتریفوژ شد. محلول رویی آن به نام سوپر ناتانت بوسیله لوله‌ای از مخلوط جدا و در یخچال با دمای 80°C درجه نگهداری شد. ابتدا پروتئین تام مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. به‌طوری که با روش استاندارد برد فورد و با استفاده از محلولی به نام بووین سرم آلبومین (Bovine Serum Albumin) میزان غلظت پروتئین‌های BAX, BCL-2 و Caspase-3 در مایع رویی حاصل از هموژنایز بافت آئورت، با استفاده از کیت‌های الایزی ساخت شرکت Bioassay Technology Laboratory و به ترتیب

ضد آپوپتوزی (BAX/BCL-2) و کاهش فعال‌سازی کاسپاز ۳ (کاسپاز مسیر نهایی آپوپتوز) در ناحیه هیپوکامپ می‌شود (20). هشت هفته تمرین استقامتی می‌تواند بیان ژن $bcl2$ را افزایش داده و از سوی دیگر باعث کاهش بیان ژن Bax در بافت قلبی موش‌های در معرض کادمیوم شود (21). تمرین ورزشی می‌تواند آپوپتوز را از طریق القاء سیگنالینگ مسیر ذاتی آنتی آپوپتوتیک BCL-2 تنظیم نماید (22). افزایش نیازهای مکانیکی و متابولیکی توسط فعالیت ورزشی در چندین اندام و بافت‌ها بویژه عضلات اسکلتی و قلبی ممکن است ظرفیت هموستازی آن‌ها را در هم شکنند و موجب افزایش بیان فاکتورهای آسیب/مرگ سلولی، التهابی و تغییرات ایمونولوژیک در خون می‌شود (23 ، 24). ولی با این حال در برخی از نتایج این مطالعات اختلاف نظر وجود دارد، پترسون و همکاران نشان دادند که ۹ هفته تمرین با شدت متوسط می‌تواند باعث کاهش سطوح پروتئین BAX، فعالیت کاسپاز و قطعه قطعه شدن DNA در بافت قلبی موش‌های چاق شود (1). در طول انجام تمرینات تداومی رادیکال‌های آزاد بیشتری تولید می‌شود و با تزریق H_2O_2 اضافی به داخل خون غلظت H_2O_2 پلاسمایی دو چندان شده لذا میزان H_2O_2 سیتوزولی افزایش یافته و با توجه به موارد ذکر شده پروتئین‌های پیش برنده آپوپتوز و ضد آپوپتوز فعال خواهند شد و از سوی دیگر ثابت شده است که انجام این گونه از تمرینات باعث افزایش سایتوکاین‌های ضد التهابی، حجم ضربه‌ای، هایپرتروفی بطن چپ و کارایی قلبی عروقی می‌گردد ($25-28$). کواندردی و همکاران نشان دادند که تمرین در تردمیل باعث افزایش متغیرهای آنتی آپوپتوزی بافت قلبی بعد از آسیب ایسکمیک ریویژن (IR) موش‌ها شده بود (29). لذا با توجه به موارد ذکر شده و اینکه تمرینات ورزشی متوسط از فعالیت برخی متغیرهای آپوپتوزیسی جلوگیری می‌کند همچنین وجود برخی اختلاف نظرها در این زمینه، تحقیقی لازم است تا اثر انجام تمرینات ورزشی تداومی را بر نشانگرهای آپوپتوزی ناشی از تزریق دوزهای مختلف پراکسید هیدروژن در بافت عروقی موش‌های مسموم شده با پراکسید هیدروژن مورد بررسی قرار دهد.

مواد و روش کار

در این مطالعه تجربی ۴۰ سر رت نر بالغ از نژاد ویستار از بین ۷۰ موش با وزن 20 ± 22 گرم از مرکز حیوانات دانشگاه شیراز تهیه شدند. حجم نمونه‌ها نیز بر اساس اندازه اثر و با استفاده از فرمول کوکران محاسبه شد. کلیه موش‌های نر سالم و بالغ نژاد ویستار موجود در دانشگاه علوم پزشکی شیراز که سنی ما بین ۸ الی ۱۲ هفته داشتند انتخاب شدند و بعد به دانشگاه علوم پزشکی کرمان برای انجام تحقیق انتقال داده شدند. رت‌ها در قفس‌های

استفاده شد و همچنین بررسی بین گروهی هر یک از متغیرها با استفاده از آزمون ANOVA One Way با آزمون تعقیبی Mean±Std BONFERRONI استفاده شد. نتایج به صورت گزارش شده‌اند و سطح معنی‌داری نیز به صورت ($p < 0/05$) در نظر گرفته شد.

با حساسیت ۱/۱۵، ۰/۱۵، ۰/۰۵۱ نانوگرم در میلی لیتر و مطابق با دستورالعمل کارخانه سازنده ارزیابی گردید. نتایج بدست آمده از آزمایشات الایزا وارد نرم افزار SPSS ورژن ۱۹ شدند. برای تعیین تأثیر هر یک از متغیرهای مستقل (تمرین، تزریق H_2O_2 و یا اثر توام آنها) بر شاخص‌های موردنظر، از آزمون ANOVA Two Way

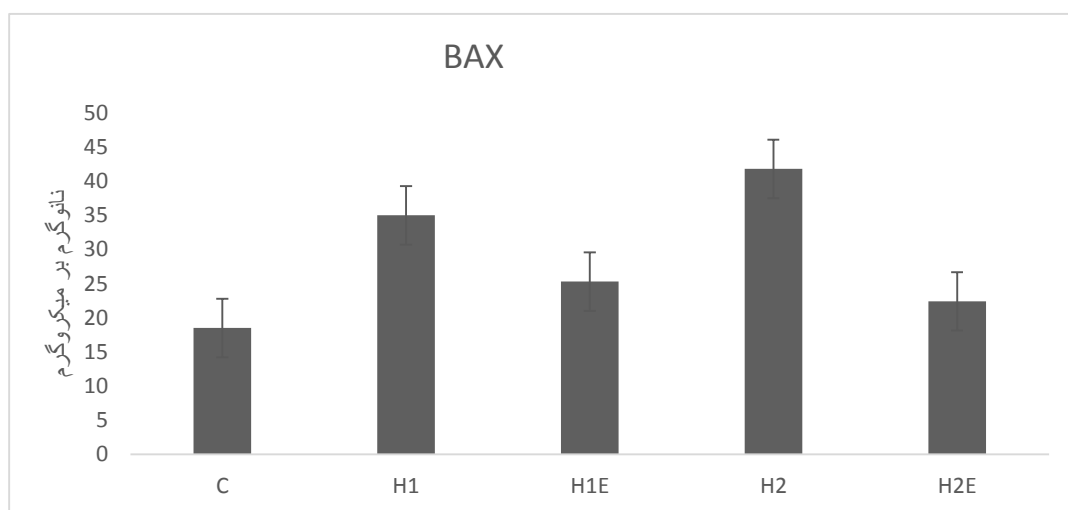
جدول (۱): پروتکل هشت هفته تمرین تداومی

هفته	سرعت (متر / دقیقه)	شیب (درجه)	زمان (دقیقه)
۱	۸	۱۰	۳۰
۲	۱۲	۱۰	۳۰
۳	۱۶	۱۰	۴۵
۴	۲۰	۱۰	۴۵
۵	۲۰	۱۰	۶۰
۶	۲۰	۱۰	۶۰
۷	۲۰	۱۰	۶۰
۸	۲۰	۱۰	۶۰

یافته‌ها

گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($p = 0/063$). همچنین در گروه H2 در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان داده نشد ($p = 0/154$).

نتایج حاصل از بررسی میزان پروتئین BAX در شکل شماره ۱ آورده شده است. مقدار پروتئین BAX در گروه H1 در مقایسه با



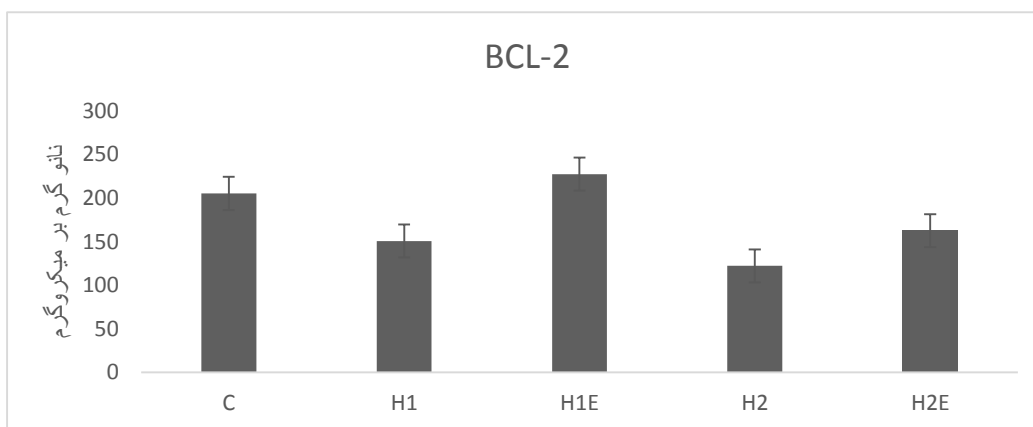
شکل (۱): مقدار پروتئین BAX گروه‌های مختلف

معنی‌داری در میزان پروتئین BAX در مقایسه با گروه H2 نشان داده نشد ($p = 0/212$) (شکل شماره ۱).

میزان پروتئین BAX در گروه H1E در مقایسه با گروه H1 تفاوت معنی‌داری نداشت ($p = 0/650$). در گروه H2E نیز تفاوت

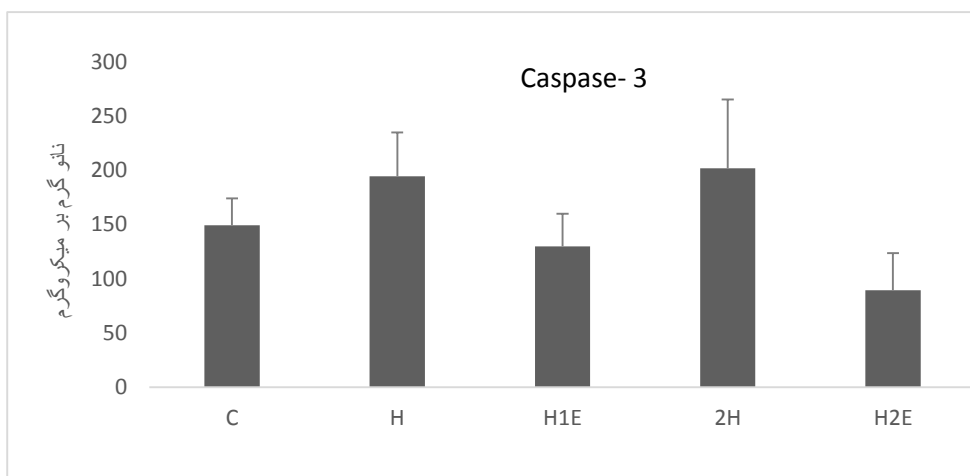
همچنین مقدار پروتئین BCL-2 در گروه H1 نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری ($p = 0/731$) نداشت.

نتایج حاصل از بررسی میزان پروتئین BCL-2 در شکل شماره ۲ نشان داده شده است. مقدار پروتئین BCL-2 در گروه H1E در مقایسه با گروه H1 تفاوت معنی‌داری نداشت ($p = 0/334$).



شکل (۲): مقدار پروتئین BCL-2 در گروه‌های مختلف

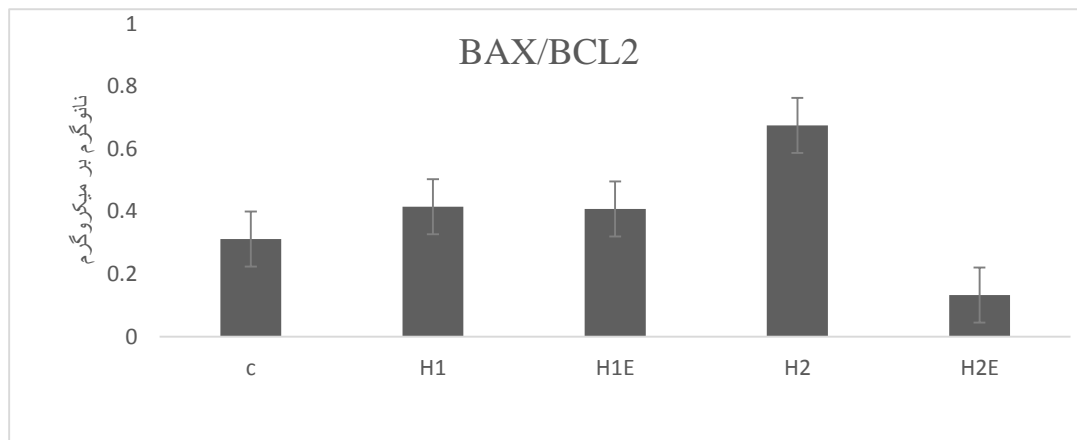
از طرفی مقدار پروتئین BCL-2 در گروه H2E در مقایسه با گروه H2 تفاوت معنی‌داری نداشت ($p = 0/291$). همچنین مقدار پروتئین BCL-2 در گروه H2E در مقایسه با گروه کنترل تفاوتی نشان نداد (شکل شماره ۲). نتایج حاصل از بررسی میزان پروتئین کاسپاز-۳ در شکل شماره ۳ آورده شده‌اند. گروه‌های H2 و H1 سبب افزایش کاسپاز-۳ نسبت به سایر گروه‌ها شدند.



شکل (۳): مقدار پروتئین Caspase-3 در گروه‌های مختلف

نتایج حاصل از بررسی نسبت پروتئین BAX/BCL-2 در شکل شماره ۴ آورده شده است. نسبت پروتئین BAX/BCL-2 در گروه H1E در مقایسه با گروه H1 کاهش معنی‌داری نشان نداد. همچنین در گروه H1 در مقایسه با گروه کنترل تفاوتی نداشت ($p = 0/097$).

میزان پروتئین کاسپاز-۳ در گروه H1E در مقایسه با گروه H1 تفاوت نداشت ($p = 0/630$). همچنین در گروه H1 مقدار پروتئین کاسپاز-۳ در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($p = 0/945$). از طرفی، مقدار پروتئین کاسپاز-۳ در گروه H2E در مقایسه با گروه H2 کمتر بود. همچنین در گروه H2E در مقایسه با گروه H2 تفاوتی نشان نداد (شکل شماره ۳).



شکل (۴): نسبت پروتئینهای BAX/BCL-2 در گروههای مختلف

۲ میلی مولار پراکسید هیدروژن سبب تغییرات به مراتب شدیدتری نسبت به غلظت ۱ میلی مولار، در مقدار پروتئین‌های پیش آپوپتوزی، ضد آپوپتوزی و همچنین نسبت پروتئین BAX/BCL-2 شده بود. مارتینز و همکاران گزارش کرده‌اند تمرینات تداومی باعث بهبود عملکرد اندوتلیال در آنورت رت‌ها شده است (۳۲). همچنین گوئیزونی و همکاران (۳۳) نشان دادند که تمرین ورزشی هوازی به‌عنوان یک درمان غیر دارویی می‌تواند در جلوگیری از اختلال عملکرد اندوتلیال و بهبود وضعیت آنورتی مطرح باشد. در اغلب این مطالعات ورزش منجر به کاهش رادیکال‌های آزاد و یا آپوپتوز شده است که در رابطه با کاهش فرایند آپوپتوز با یافته‌های ما هم خوانی دارند. نتایج حاصل از مطالعه‌ی ما نشان می‌دهند که تمرین ورزشی در بهبود وضعیت عملکرد عروق نقش دارد و سبب کاهش عوامل منجر به آپوپتوز نظیر BAX و کاسپاز-۳ و همچنین نسبت پروتئینی BAX/BCL-2 می‌شود (شکل‌های ۱، ۳ و ۴). همچنین هشت هفته تمرین ورزشی در مطالعه‌ی ما با وجود اینکه باعث افزایش عامل ضد آپوپتوزی BCL-2 و کاهش نسبت BAX/BCL-2 در مقایسه با گروه ۱ میلی مولار پراکسید هیدروژن شده بود ولی این تغییرات معنی دار نبود، بنابراین به نظر می‌رسد که ورزش بیشتر سبب کاهش عوامل منجر به شروع یا انجام آپوپتوز می‌شود تا اینکه روی عوامل ضد آپوپتوزی اثر چشمگیری داشته باشد و به نوعی اثر پیشگیرانه در مقابل آپوپتوز دارد، که این امر نشان از اهمیت و ضرورت فعالیت بدنی در پیشگیری از آپوپتوز و مرگ زودرس سلولی می‌باشد. همچنین نتایج مطالعه ما نشان داد دریافت ۱ و ۲ میلی مولار پراکسید هیدروژن همراه با انجام تمرینات تداومی سبب افزایش عامل ضد آپوپتوزی Bcl-2 و کاهش نسبت BAX/BCL-2 شده بود و این تغییرات در گروه ۲ میلی

از طرفی، نسبت پروتئینی BAX/BCL-2 در گروه H2E به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه H2 بود ($p = 0.02$). همچنین نسبت پروتئینی BAX/BCL-2 در گروه H2 ($p = 0.153$) در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (شکل شماره ۴).

بحث و نتیجه گیری

یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان داد که میزان پروتئین BAX نسبت به گروه تیمار با ۱ و ۲ میلی مولار پراکسید هیدروژن با انجام تمرینات تداومی در رت‌ها، کاهش معنی‌داری پیدا نکرده است. مقدار پروتئین BCL-2 در گروه‌هایی که به ترتیب ۱ و ۲ میلی مولار پراکسید هیدروژن دریافت کردند کاهش یافت. انجام فعالیت ورزشی به‌تنهایی و همراه با تزریق ۱ و ۲ میلی مولار پراکسید هیدروژن باعث افزایش مقدار پروتئین BCL-2 گردید که این افزایش نیز معنی‌دار نبود. مقدار پروتئین کاسپاز-۳ در گروهی که ۱ میلی مولار پراکسید هیدروژن دریافت کردند و در گروهی که فعالیت ورزشی انجام دادند تغییرات معنی‌داری نشان نداد، از طرفی در گروهی که ۲ میلی مولار پراکسید هیدروژن دریافت کردند، انجام فعالیت ورزشی سبب کاهش معنی‌دار پروتئین کاسپاز-۳ نسبت به گروه H2 شد. نسبت پروتئین BAX/BCL-2 در گروه H1E در مقایسه با گروه H1 کاهش معنی‌داری نشان نداد، اما این نسبت در گروه H2E در مقایسه با گروه H2 کاهش معنی‌داری را نشان داد.

نتایج بدست آمده از پژوهش حاضر نشان می‌دهند که مقدار ۱ میلی مولار پراکسید هیدروژن در القای آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال آنورت کارایی چندانی ندارد. اما از طرفی، تیمار حیوانات با غلظت

کاهش اختلال عملکرد و التهاب دیواره‌ی عروق باشد. این آثار مفید می‌تواند بوسیله‌ی چند مکانیسم متفاوت توضیح داده شود که شامل: ۱- افزایش فراهمی زیستی NO، ۲- افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی، ۳- کاهش تولید سایتوکین‌های پیش التهابی بوسیله‌ی بافت چربی، عضلات اسکلتی و سلول‌های اندوتلیال و ۴- افزایش ظرفیت تولید مجدد اندوتلیوم است (۴۱). این آثار مفید نیز بطور غیر مستقیم می‌توانند در کاهش فرایند آپوپتوز نقش داشته باشند. همچنین گزارش شده است که تمرینات تداومی از طریق مهار تجمع کلاژن، بافت آئورت را در برابر فیروز محافظت می‌کند (۴۲). که این نیز می‌تواند یکی از دلایل مکانیسم‌های ضد آپوپتوزی تمرینات ورزشی در حفظ عملکرد عروقی بیان شود. تحقیقات نشان می‌دهد که تولید ROS یک فرآیند فیزیولوژیکی نرمال است که حضور آن برای ایمنی و ایجاد هماهنگی در مسیرهای انتقال پیام ضروری است تزریق H₂O₂ باعث تحریک آپوپتوز از طریق افزایش بیان ژنهای Caspase3 و P53 می‌شود که فعالیت این مسیر می‌تواند به وسیله BCL-2 کاهش یابد (۴۳). در طول فعالیت‌های هوازی ۲-۵ درصد از اکسیژن دریافتی در مسیر سیتوکروم اکسیداز زنجیره انتقال الکترون به رادیکال سوپراکسید هیدروژن تبدیل می‌شود (۴۴). از جمله آنزیم‌هایی که از آسیب پراکسید هیدروژن تولیدی جلوگیری می‌کند می‌توان به گلوکاتایون پراکسیداز (GPX)، SOD، کاتالاز (CAT) اشاره کرد. فعالیت این آنزیم‌ها باعث مهار آسیب‌های پراکسید هیدروژن می‌شود (۴۵). که در اثر انجام تمرینات تداومی منظم میزان فعالیت این آنزیم‌ها بیشتر می‌گردد. محققین، تأثیر قرار گرفتن بافت قلبی خارج شده از موش در معرض قرار گرفتن در آب اکسیژنه را مورد بررسی قرار دادند، نتایج نشان داد که miR-135a باعث افزایش آپوپتوز سلول‌های قلبی شده و با سرکوب این ژن، بیان پروتئین BCL-2 افزایش یافته در نتیجه از بروز آپوپتوز میوکاردی جلوگیری می‌شود (۴۶). این نتایج با یافته‌های تحقیق حاضر در تضاد است دلیل احتمالی آن می‌تواند مربوط به قرارگیری مستقیم بافت قلبی در معرض آب اکسیژنه و غلظت آن باشد. تحقیق مشابه دیگری نشان داد H₂O₂ و رادیکال آزاد اکسیژن باعث ظهور سیتوکروم c در سیتوزول میتوکندری شده بود و آن نیز باعث افزایش فعالیت CPP32 می‌گردد در نتیجه باعث تحریک آپوپتوز قلبی خواهد شد. پروتئین‌های BCL-2 که بعنوان پروتئین‌های ضد آپوپتوزی عمل می‌کنند یکپارچگی غشای میتوکندری را حفظ می‌کنند و آزاد شدن سیتوکروم c به درون سیتوزول و در نتیجه فعال شدن CASPASE 3 را تنظیم می‌کنند (۱۱). نتیجه گیری کلی اینکه تمرین ورزشی به‌طور مؤثر

مولار معنی‌دار بود. تمرین با شدت بالا و نیز تمرین تداومی در رت‌هایی که سکتی قلبی کرده بودند منجر به کاهش بیان ژن BAX، کاسپاز-۳ و همچنین افزایش بیان BCL-2 شده بودند (۳۴). کواک و همکاران نشان دادند که تمرین منظم متغیرهای آپوپتوز نظیر کاسپاز-۳ و پروکاسپاز-۹ را کاهش می‌دهد و همچنین سبب کاهش نسبت BAX/BCL-2 می‌شود. یافته‌های آنها هماهنگ با این فرضیه است که تعدیل مسیر BCL-2 میتوکندریایی بوسیله‌ی تمرین می‌تواند آثار مفیدی بر بطن داشته باشد و سبب کاهش اختلالات عملکردی قلب شود (۳۵). لی و همکاران نشان دادند که تمرین ورزشی از بروز هیپرتروفی پاتولوژیکی بطن چپ جلوگیری می‌کند، و با پیام‌رسانی آپوپتوز که ناشی از هیپرتروفی پاتولوژیکی عضله‌ی قلب می‌باشد، تداخل پیدا می‌کند و در گروه تمرین باعث افزایش معنی‌دار BCL-2 و کاهش BAX و کاسپاز-۳ گردید (۳۶). در مطالعه‌ی حاضر نیز نتایج مشابهی با این تحقیقات در آئورت رت‌هایی که ۸ هفته ورزش انجام دادند بدست آمده است با این تفاوت که افزایش BCL-2 و کاهش BAX متعاقب ورزش در این مطالعه معنی‌دار نبود.

البته برای آثار مفید ورزش نیز محدودیت وجود دارد، رت‌هایی که تمرین تا سرحد واماندگی انجام دادند میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در آنها کاهش یافته بود، از آنجائیکه تجمع رادیکال‌های آزاد سبب افزایش بیان BAX و کاهش BCL-2 می‌شود بنابراین می‌تواند توجیه‌کننده‌ی افزایش آپوپتوز در رت‌های این گروه نسبت به گروه کنترل باشد (۳۷). فعالیت بدنی منظم، استرس اکسیداتیو را از طریق افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی کاهش داده و سبب افزایش فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز می‌شود که ممکن است با کاهش استرس اکسیداتیو در اندوتلیوم مرتبط باشد (۳۸). مطالعات نشان داده‌اند فعالیت بدنی از آپوپتوز سلول‌های عروقی که از طریق استرس القا می‌شود، جلوگیری می‌کند (۳۴). سوزا و همکاران (۳۹) گزارش کرده‌اند که تمرین مقاومتی سبب بهبود وضعیت دیواره‌ی آئورت با افزایش اندازه‌ی سلول‌های صاف و همچنین افزایش الاستین در دیواره آئورت گردید. همچنین نتایج مطالعه مارش و همکاران نشان داد که محافظت سلول‌های اندوتلیال با انجام فعالیت ورزشی توسط مکانیسمی به غیر از مسیر BCL-2 انجام می‌شود و تأثیری بر میزان پروتئین BCL-2 ندارد (۴۰) که این با نتایج تحقیق در میزان پروتئین BCL-2 همسو است. نقش مفید تمرین می‌تواند به پروتئین‌های پیش آپوپتوزی بافت عروقی (نظیر BAX) مرتبط باشد، بدین صورت که سبب کاهش سطوح پروتئین‌های BAX و کاسپاز-۳ و نسبت پروتئینی BAX/BCL-2 گردید. با توجه به مطالبی که تاکنون ذکر شده است، تمرینات با شدت متوسط می‌تواند عامل درمانی موثری برای

- با توجه به تزریق آب اکسیژنه استرس بیشتری متوجه رت‌ها می‌شد و برخی از موش‌ها از روند پژوهش خارج می‌شدند و بعضی نیز به دویدن روی تردمیل خیلی دیر عادت می‌کردند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بخشی از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی بوده که با رعایت کامل اصول اخلاقی هلسینگی با کد اخلاق IR.KMU.REC.1396.1562 در گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی مورد تصویب قرار گرفته است. نویسندگان از دست اندرکاران و پرسنل محترم دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دوستان و همکاران که با کمک ایشان مطالعه حاضر به پایان رسید، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References:

1. Hashemi M, Krocak TJ. Apoptosis and autoimmune disease. *Curr Med Chem Anti Inflamm Anti Allergy Agents* 2005;4(4):429-37.
2. Sadowski-Debbing K, Coy JF, Mier W, Hug H, Los MJ. Caspases-their role in apoptosis and other physiological processes as revealed by knock-out studies. *Arch Immunol Ther Exp* 2002;50(1):19-34.
3. Upadhyay D, Panduri V, Ghio A, Kamp DW. Particulate matter induces alveolar epithelial cell DNA damage and apoptosis: role of free radicals and the mitochondria. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29(2):180-7.
4. Skommer J, Wlodkowic D, Deptala A. Larger than life: mitochondria and the Bcl-2 family. *Leuk Res* 2007;31(3):277-86.
5. Mokhtari-Zaer A, Ghodrati-Jaldbakhan S, Vafaei AA, Miladi-Gorji H, Akhavan MM, Bandegi AR, et al. Effects of voluntary and treadmill exercise on spontaneous withdrawal signs, cognitive deficits and alterations in apoptosis-associated proteins in morphine-dependent rats. *Behav Brain Res* 2014;271:160-70.
6. 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.
7. Yang Y, Jemiolo B, Trappe S. Proteolytic mRNA expression in response to acute resistance exercise in human single skeletal muscle fibers. *Eur J Appl Physiol* 2006;101(5):1442-50.
8. Park K-S, Sedlock DA, Navalta JW. Exercise-induced muscle damage and apoptotic protein expression in immune cells. *FASEB J*; 2007.
9. Nabiyuni M, B p, Y d. effects of honey bee poison on leukemia lymphoblastic cancer cells. *journal of Faze Med Sci of Kashan university* 2012;16(2):7-121.
10. 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):RA337-RA45.
11. 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. *Eur J Appl Physiol* 2008;105(6):1934-43.
12. Favero G, Paganelli C, Buffoli B, Rodella LF, Rezzani R. Endothelium and its alterations in

بر علیه آپوپتوز عمل می‌کند که احتمالاً با افزایش مدت زمان تمرین، تأثیر فعالیت ورزشی بر ضد آپوپتوز بیشتر خواهد بود.

محدودیت‌های تحقیق:

- تعیین میزان دقیق غلظت آب اکسیژنه تولید شده در پلاسما یا میتوکندری رت‌ها و اثر آن به‌تنهایی بر میزان شاخص‌های آپوپتوزی
- میزان دقیق ویتامین D پلاسمایی بدون مصرف مکمل ویتامین D
- عوامل ژنتیکی و شرایط بالینی شامل بی‌نظمی‌های DNA و میتوکندریایی، بالا بودن فعالیت غده تیروئید،
- تعیین میزان پاسخ دهی رت‌ها به تمرین، تزریق آب اکسیژنه و مصرف مکمل ویتامین D

- cardiovascular diseases: life style intervention. *Biomed Res Int* 2014;2014.
13. Čolak E. New markers of oxidative damage to macromolecules. *J Med Biochem* 2008;27(1):1-16.
 14. Cai H. Hydrogen peroxide regulation of endothelial function: origins, mechanisms, and consequences. *Cardiol Res* 2005;68(1):26-36.
 15. Janero DR, Hreniuk D, Sharif HM. Hydroperoxide-induced oxidative stress impairs heart muscle cell carbohydrate metabolism. *Am J Physiol Cell Physiol* 1994;266(1):C179-C88.
 16. Khoshtabiat L, Mahdavi M. The role of oxidative stress in proliferation and cell death. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2015;25(127):130-45.
 17. Mazzola PN, Terra M, Rosa AP, Mescka CP, Moraes TB, Piccoli B, et al. Regular exercise prevents oxidative stress in the brain of hyperphenylalaninemic rats. *Metab Brain Dis* 2011;26(4):291.
 18. Yazdanparast Chaharmahali B, Azarbayjani MA, Peeri M, Farzanegi Arkhazloo P. Increased Expression of Bax and Bcl2 Apoptosis Biomarkers in the Heart of Old Female Rats After Interval Training and Curcumin Consumption. *Jorjani Biomed J* 2018;6(4):40-52.
 19. Kwon I, Song W, Jang Y, Choi MD, Vinci DM, Lee Y. Elevation of hepatic autophagy and antioxidative capacity by endurance exercise is associated with suppression of apoptosis in mice. *Annals of hepatology* 2020;19(1):69-78.
 20. Aboutaleb N, Shamsaei N, Khaksari M, Erfani S, Rajabi H, Nikbakht F. Pre-ischemic exercise reduces apoptosis in hippocampal CA3 cells after cerebral ischemia by modulation of the Bax/Bcl-2 proteins ratio and prevention of caspase-3 activation. *J Physiol Sci* 2015;65(5):435-43.
 21. Ghajari H, Hosseini SA, Farsi S. The effect of endurance training along with cadmium consumption on Bcl-2 and bax gene expressions in heart tissue of rats. *Ann Mil Health Sci Re* 2019;17(1).
 22. Sinha-Hikim I, Sinha-Hikim AP, Shen R, Kim H, French SW, Vaziri ND, et al. A novel cystine based antioxidant attenuates oxidative stress and hepatic steatosis in diet-induced obese mice. *Exp Mol Pathol* 2011;91(1):419-28.
 23. Quadriatero J, Alway SE, Dupont-Versteegden EE. Skeletal muscle apoptotic response to physical activity: potential mechanisms for protection. *Appl Physiol Nutr Metab* 2011;36(5):608-17.
 24. Neto JCR, Lira FS, Oyama LM, Zanchi NE, Yamashita AS, Batista ML, et al. Exhaustive exercise causes an anti-inflammatory effect in skeletal muscle and a pro-inflammatory effect in adipose tissue in rats. *Eur J Appl Physiol* 2009;106(5):697.
 25. Pagan LU, Damatto RL, Cezar MD, Lima AR, Bonomo C, Campos DH, et al. Long-term low intensity physical exercise attenuates heart failure development in aging spontaneously hypertensive rats. *Cell Physiol Biochem* 2015;36(1):61-74.
 26. Kenney WL, Wilmore JH, Costill DL. *Physiology of sport and exercise: Human kinetics*; 2015.
 27. Shi J, Bei Y, Kong X, Liu X, Lei Z, Xu T, et al. miR-17-3p contributes to exercise-induced cardiac growth and protects against myocardial ischemia-reperfusion injury. *Theranostics* 2017;7(3):664.
 28. Kanter M, Aksu F, Takir M, Kostek O, Kanter B, Oymagil A. Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in Streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2017;125(09):583-91.
 29. Quindry JC, Miller L, McGinnis G, Kliszczewicz B, Irwin JM, Landram M, et al. Ischemia reperfusion injury, KATP channels, and exercise-induced cardioprotection against apoptosis. *Eur J Appl Physiol* 2012;113(3):498-506.
 30. Husain K, Hazelrigg SR. Oxidative injury due to chronic nitric oxide synthase inhibition in rat: effect

- of regular exercise on the heart. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2002;1587(1):75-82.
31. Plant DR, Gregorevic P, Warmington SA, Williams DA, Lynch GS. Endurance training adaptations modulate the redox-force relationship of rat isolated slow-twitch skeletal muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2003;30(1-2):77-81.
 32. Martinez JE, Taipeiro EdF, Chies AB. Effects of continuous and accumulated exercise on endothelial function in rat aorta. *Arq Bras Cardiol* 2017;108(4):315-22.
 33. Guizoni DM, Dorighello GG, Oliveira HC, Delbin MA, Krieger MH, Davel AP. Aerobic exercise training protects against endothelial dysfunction by increasing nitric oxide and hydrogen peroxide production in LDL receptor-deficient mice. *J Transl Med* 2016;14(1):213.
 34. Lu K, Wang L, Wang C, Yang Y, Hu D, Ding R. 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):2374-82.
 35. Kwak H-B, Song W, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced elevation in Bax/Bcl-2 ratio, apoptosis, and remodeling in the rat heart. *FASEB Bioadv.* 2006;20(6):791-3.
 36. Lee YI, Cho JY, Kim MH, Kim KB, Lee DJ, Lee KS. Effects of exercise training on pathological cardiac hypertrophy related gene expression and apoptosis. *Eur J Appl Physiol* 2006;97(2):216-24.
 37. Liu W, He W, Li H. Exhaustive training increases uncoupling protein 2 expression and decreases Bcl-2/Bax ratio in rat skeletal muscle. *Oxid Med Cell Longev* 2013;2013.
 38. Ross MD, Malone E, Florida-James G. Vascular ageing and exercise: focus on cellular reparative processes. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016.
 39. Souza RR, de França E, Madureira D, Pontes CC, Santana JO, Caperuto EC. Resistance training improves aortic structure in Wistar rats. *Braz J Phys Ther* 2017;21(4):244-50.
 40. Marsh SA, Coombes JS. Exercise and the endothelial cell. *Int J Cardiol Heart Vessel* 2005;99(2):165-9.
 41. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *Int J Cardiol Heart Vessel* 2010;141(3):214-21.
 42. Kim SY, Lee J. Exercise Training suppresses vascular fibrosis in aging obesity induced rats. *J Exerc Nutrition Biochem* 2014;18(2):175.
 43. Anderson EJ, Lustig ME, Boyle KE, Woodlief TL, Kane DA, Lin C-T, et al. Mitochondrial H₂O₂ emission and cellular redox state link excess fat intake to insulin resistance in both rodents and humans. *Eur J Clin Invest* 2009;119(3):573-81.
 44. Konopka AR, Asante A, Lanza IR, Robinson MM, Johnson ML, Dalla Man C, et al. Defects in mitochondrial efficiency and H₂O₂ emissions in obese women are restored to a lean phenotype with aerobic exercise training. *Diabetes* 2015;64(6):2104-15.
 45. Fischer TW, Kleszczyński K, Hardkop LH, Kruse N, Zillikens D. Melatonin enhances antioxidative enzyme gene expression (CAT, GPx, SOD), prevents their UVR-induced depletion, and protects against the formation of DNA damage (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine) in ex vivo human skin. *J Pineal Res* 2013;54(3):303-12.
 46. Zhang L, Liu H, Sun L, Li N, Ding H, Zheng J. Glypican-3 as a potential differential diagnosis marker for hepatocellular carcinoma: a tissue microarray-based study. *Acta Histochem* 2012;114(6):547-52.

THE EFFECT OF CONTINUOUS TRAINING ON RATE OF CASPASE3, BAX AND BCL-2 PROTEINS IN VASCULAR OF INDUCED POISONING INDUCED BY DIFFERENT DOSES OF HYDROGEN PEROXIDE

J. Mahtabi Alamdari¹, H. Matin Homaei², P. Farzaneghi³

Received: 24 Dec, 2019; Accepted: 20 Apr, 2020

Abstract

Background & Aims: Apoptosis is organized cellular death, induced by various physiological and pathological factors. Therefore, the purpose of this study is to investigate the effect of continuous training on rate of Caspase3, BAX and BCL-2 proteins in rats vascular by induced poisoning due to various doses of hydrogen peroxide.

Materials & Methods: 40 mature male wistar rats were randomly assigned into 5 groups including 8 rats in each group. The groups were injected by: 1-Intraperitoneal injection of 1mM H₂O₂, group (H1), 2-Intraperitoneal injection of 2mM H₂O₂, group(H2), 3-Intraperitoneal injection of 1mM H₂O₂ with regular exercise, group (H1E), 4- Intraperitoneal injection of 2mM H₂O₂ with regular exercise, group (H2E), and 5-control group(C).The training groups performed regular training on the treadmill daily for 8 weeks, all of rats after the anaesthesia knocked out and the BAX, BCL-2 and Caspas3 proteins ratio were determined and measured by ELISA technic. The ANOVA Two Way test was used to determine the effect of each of the independent variables on the indicators. Also, the ANOVA One Way test of the Bonfroni follow-up test was used to examine the intergroup of each of the variables. And significance was considered as $P \leq 0.05$.

Results: Continuous training in the rats showed that the amount of BAX protein did not decrease significantly compared to the treatment group with 1 and 2 mM of hydrogen peroxide. Exercise alone or with injections of 1 and 2 mM of hydrogen peroxide, increased the amount of protein BCL-2, which was not significant and decreased Caspase3, BAX, and BAX / BCL-2 ratios in both groups receiving one and two milliliters of hydrogen peroxide, but only changes in Caspase-3 ($P = 0.014$) and ratio BAX / BCL-2 ($p = 0.0002$) was significant in groups receiving 2 mM of hydrogen peroxide ($P \leq 0.05$).

Conclusion:Continuous exercises are likely to reduce the apoptosis of endothelial cells by reducing Caspase3, BAX / BCL-2 ratio and increasing BCL-2 which is likely to prevent vascular tissue damage.

Keywords: Continuous Exercise, BCL-2, BAX, Caspase3, Endothelial

Address: Department of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Islamic Azad University, Central Tehran Branch, Tehran, Iran

Tel:

Email: hasanmatinhomaei@gmail.com

SOURCE: STUD MED SCI 2020: 31(3): 168 ISSN: 2717-008X

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

² Sports Physiology Department, Tehran Central Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (Corresponding Author)

³ Department of Sports Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran