JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/
http://dx.doi.org/10.22049/jassp.2019.26218.1175

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش
سال پنجم، شماره دوم؛
پاییز و زمستان ۱۳۹۷
صفحات ۱۹-۱۳

Original Article

Open Access

تاثیر تمرینات تداومی همراه با تزریق آب اکسیژنه بر نسبت پروتئین‌های BAX، BCL-2 و Bax/BCL-2 قلبی رت‌های نر

صمد صفرزاده گرگری*[۱]، حسن متین همایی[۲]، محمد علی آذربایجانی[۳]

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۶/۲۶ تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۲/۱۱

چکیده

گونه‌های اکسیژن فعال باعث تحریک آپوپتوز سلول‌های قلبی شده و عملکرد میوکاردی را مختل می‌کند، ولی مکانیسم آن به درستی معلوم نیست. شواهد نشان داده تمرینات ورزشی ممکن است فرآیندهای پیام رسانی آپوپتوز را تغییر دهد. هدف از این پژوهش بررسی تاثیر تمرین تداومی بر پروتئین‌های BAX و BCL-2 همراه با تزریق آب اکسیژنه با دو دوز مختلف در رت‌های نر سالم می‌باشد. پنجاه راس موش نر سالم به پنج گروه ۱۰ راسی شامل: گروه اول (کنترل)، گروه دوم و سوم به ترتیب تزریق یک و دو میلی مول آب اکسیژنه، گروه چهارم و پنجم به ترتیب تزریق یک و دو میلی مول آب اکسیژنه همراه با انجام تمرینات تداومی، تقسیم شدند. گروه‌های تمرینی به مدت هشت هفته و چهار روز در هفته روی تریدمیل با شدت متوسط دویدند. ۲۴ ساعت بعد از آخرین تمرین و در حالت بی‌هوشی رت‌ها برای اندازه‌گیری پروتئین‌های Bax وBcl2 تشریح شدند برای سنجش توتال پروتئین از روش brad ford استفاده گردید. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آماری آنووای یک راهه در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ استفاده شد. میزان سطوح BAX و BCL2 و نسبت BAX/BCL2 در گروه‌های تمرین و آب اکسیژنه پس از دو ماه تمرین هوازی در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار نبود (P>0/05). هشت هفته تمرین تداومی همراه با تزریق آب اکسیژنه با دوزهای یک و دو میلی لیتر نمی‌تواند باعث افزایش پروتئین پیش آپوپتوزی سلول‌های قلبی در رت‌ها گردد احتمالاً می‌تواند به تعادل ایجاد شده در پروتئین پیش آپوپتوزی (Bax) و ضد آپوپتوزی (Bcl2) مربوط باشد.

واژه‌های کلیدی: آپوپتوز سلول‌های قلبی، تمرینات تداومی، پروتئین Bax، پروتئین Bcl2، آب اکسیژنه

با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www .jahssp.azaruniv.ac.ir/. مشاهده کنید.

1. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاداسلامی واحد تهران مرکزی . (نویسند مسئول)
safarzadeh.gargari@yahoo.com
1. استادگروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی
1. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی

نحوه ارجاع: صفرزاده گرگری صمد، متین همایی حسن، آذربایجانی محمد علی. تاثیر تمرینات تداومی همراه با تزریق آب اکسیژنه بر نسبت پروتئین‌های BAX و BCL-2 قلبی در رت‌های نر. مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش ۱۳۹۷؛ ۵(۲): ۱۹-۱۳.

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

JAHSSP

http://jahssp.azaruniv.ac.ir/
http://dx.doi.org/10.22049/jassp.2019.26218.1175

Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology
Volume 5, Number 2
Autumn /Winter 2018
13-19

Original Article

Open Access

Effects of Continuous Exercise Training in Accompany with H_2O_2 Injection on male rat Cardiac Bax, Bcl-2 and Bax/BCL-2 Ratio

Samad Safarzadeh Gargari *[1], Hassan matin homai[2], Mohammad Ali Azarbayjani[3]

Received 17 September 2018; accepted 1 May 2019

Abstract

Reactive oxygen species can induce cardiomyocytes apoptosis. But this mechanism has been unclear. The aim of this study was to investigate the effects of continuous exercise training on some of proteins involved in cardiac apoptosis (BAX, BCL-2) after the injection of H_2O_2 in different doses in male wistar rats. 50 males rats were randomly assigned into 5 groups with 10 rats in which group, including on Control (C),: injection of 1 (H1) and 2ml H_2O_2 (H2), exercise and injection of 1 (HE1) and 2 ml H_2O_2 (HE2) groups respectively. Exercising groups were running on a treadmill for eight weeks, four days per week. 24 hr after the last exercise session, all rats have sacrificed. Elisa technique was performed to determine cardiac tissue bax and bcl2 proteins level. The data were analyzed by ANOVA at level of $p \leq 0/05$. There were non-significant differences in cardiac BAX, BCL-2 and BAX/BCL2 ratio between groups. We concluded that participation in endurance training following to H_2O_2 injections at both dose may not lead to apoptosis induction in rats cardiomyocytes.

Keywords: Cardiac cell apoptosis, BAX protein, BCL-2 protein, H_2O_2, Continues exercise

Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Dept. of exercise physiology, faculty of physical education and sport science, Islamic azad university central Tehran branch, Tehran, Iran

1. Dept. of exercise physiology, faculty of physical education and sport science Islamic azad university central Tehran branch, Tehran, Iran

1. Dept. of exercise physiology, faculty of physical education and sport science Islamic azad university central Tehran branch, Tehran, Iran

Cite as: Safarzadeh Gargari Samad, Matin Homai Hassan, Azarbayjani Mohammad Ali. Effects of Continuity exercise with H2O2 injection on BAX and BCL-2 ratio heart proteins following by in rat male. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2018; 5(2): 13-19.

Copyright ©The authors

Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

مقدمه

آپوپتوز، مرگ فیزیولوژیک سلولی است که در شرایط طبیعی سبب حذف سلول‌های پیر، آسیب دیده، اضافی و مضر می‌شود و برای تکامل و هموستاز بافتی ضروری است. آپوپتوز در ترمیم و نوسازی بافتی و نیز حذف سلول‌های خود واکنش‌گر نقش دارد (۲) جلوگیری از آسیب سلول‌های میوکاردی قلبی ناشی از آپوپتوز بسیار با اهمیت است و در چند سال اخیر تاثیر تمرینات مختلف بر روی آپوپتوز مورد توجه بسیاری از پژوهشگران علوم ورزشی بوده و نشان دادند که آپوپتوز و مرگ سلولی می‌تواند با تمرینات ورزشی رخ دهد. در طول چند دهه گذشته محققین گزارش کرده‌اند که تمرینات منظم و با شدت متوسط می‌تواند آپوپتوز را در کروموزم‌های افراد بزرگسال کاهش دهد (۲-۴). با این حال نتایج این مطالعات ضدو نقیض است، در این باره 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 (۵). این یافته‌ها با نتایج کواندری و همکاران حمایت می‌شود آنها نشان دادند تمرین در تریدمیل باعث افزایش متغیرهای آنتی آپوپتوزیسی بافت قلبی بعد از آسیب ایسکمی-رپرفیوژن(IR) موشها شده بود(۶). در مقابل نتایج تحقیقات اسینبرگر و همکاران نشان داده است که تمرینات استقامتی طولانی مدت می‌تواند بیان ژن پروتئین‌های *BAX* و *BCL-2* قلبی را تغییر دهد و آپوپتوز قلبی را بوسیله استرس اکسیداتیو تحریک کند(۷). سمیت فلزات سنگین و تجمع آنها در زنجیره‌های غذایی و نقش آنها در آلودگی هوا یکی از اصلی‌ترین معضلات زیست محیطی و بهداشتی جوامع مدرن است، این آلاینده‌ها از طریق ریه‌ها وارد جریان خون شده و باعث تولید رادیکالهای آزاد متنوعی می‌شوند که می‌توانند به بافت‌های بدن آسیب جدی برسانند. چندین مطالعه نشان داده اند ایسکمی و رپرفیوژن باعث تولید رادیکالهای آزاد (۸) شده و به تدریج باعث ترومبوز، مرگ سلولی و آسیب به عروق کرونری قلب در موشهای نر شده است (۹، ۱۰) رودی گر و همکاران نشان داده‌اند که ROSها نقش اصلی در پاتوفیزیولوژیکی بیماران قلبی دارند همچنین آنها پیشنهاد می‌کنند که ROSهای مختلف باعث تحریک مسیرهای سیگنالی آپوپتوزی درون سلول‌های میوکاردی می‌شود، (۱۱) در این میان آب اکسیژنه (H_2O_2) یکی از قویترین ROSها است که اکثر مطالعات علمی در تحقیقات آزمایشگاهی خود از آن استفاده می‌کنند. مطالعات بیشتری نشان دادند که سطوح بالای H_2O_2 (معمولاً بیشتر از ۵۰ میکرومول) باعث شروع سایتوتوکسیک در سلول‌های حیوانات، گیاهان و باکتری‌های کشت داده شده در محیط آزمایشگاه شده بود. میزان اکسیژن مصرفی توسط بدن (vo2) در طی تمرینات ۲۰-۱۵ برابر افزایش می‌یابد که به همان نسبت مصرف اکسیژن در میتوکندری عضلات فعال تا ۱۰۰ برابر افزایش یافته و تولید رادیکال آزاد به صورت قابل توجهی افزایش می‌یابد (۱۲) جانرو و همکاران نشان دادند. H_2O_2 باعث آسیب جدی به سارکولمای سلول‌های قلبی می‌گردد ولی بخاطر اینکه کاردیومیوستها توسط کاتالاز محافظت می‌شدند هیچ‌گونه آسیبی ندیدند (۱۳). قرار گرفتن مختصر سلول‌های قلبی در معرض H_2O_2 می‌تواند مکانیسم‌های پاتولوژیکی را که منجر به آسیب سلولی شود، تحریک کند همچنین باعث انتشار سیتوکروم c به درون سیتوزل سلول‌های قلبی نیز می‌گردد، که از این طریق می‌تواند آپوپتوز سلولی را تحریک کند (۱۴). مطالعات نشان داده است که تزریق H_2O_2 به اندازه یک میلی مول باعث غیر فعال شدن آنزیم گلیسرول آلدهید ۳- فسفات دهیدروژناز شده و متعاقب آن آپوپتوز سلولی اتفاق افتاده بود (۱۵). همچنین نتایج دیتینگ کواین و همکاران نشان داده است که تزریق آب اکسیژنه با دوزهای متفاوت (کمتر از یک میلی مول) باعث ایجاد آپوپتوز بلاستوسیت‌ها و تخریب DNA شده بود (۱۶). با توجه به نتایج مطالعات صورت گرفته H_2O_2 تولید شده در داخل سلول به تنهایی باعث بروز آپوپتوز و آسیب سلولی می‌گردد، بنابراین با تزریق اضافی H_2O_2 بدن استرس متابولیکی بیشتری را متحمل شده لذا انتظار می‌رود پروتئین‌های پیش آپوپتوزی قلبی افزایش یابد و اینکه اکثر تحقیقات صورت گرفته اثرات H_2O_2 تولیدی در داخل بدن را بر بافت‌ها بررسی کرده‌اند و هیچ تحقیقی در مورد تاثیر تزریق H_2O_2 با دوزهای یک و دو میلی لیترکه همراه با انجام تمرین تداومی است بر روی آپوپتوز عضله قلبی صورت نگرفته است لذا این مطالعه بر آن شد تا تاثیر انجام تمرینات تداومی همراه با تزریق دوزهای مختلف H_2O_2 برخی از متغیرهای آپوپتوز قلبی (Bax,Bcl2) رت‌های نر نژاد ویستار را مورد بررسی قرار دهد.

مواد و روش‌ها

در یک کارآزمایی تجربی با طرح پس آزمون ۵۰ سر رت نر بالغ از نژاد ویستار با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم و ۱۰-۸ هفته‌ای از مرکز حیوانات دانشگاه شیراز به عنوان آزمودنی تهیه و انتخاب شده و به دانشگاه علوم پزشکی کرمان انتقال یافتند. رت‌ها در قفس‌های پلی پروپیلن، $42\times30\times16\ cm^3$ تحت شرایط استاندارد و کنترل دمایی ($22 \pm 2\ °C$) 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 قوانین هلسینکی و مجوز معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شد. رت‌ها به طور تصادفی به پنج گروه n=۱۰ مطابق با مداخلات استرس و فعالیت تمرینی منظم به شرح زیر تقسیم شدند: گروه اول (گروه کنترل)، گروه دوم دریافت دوز یک میلی مول آب اکسیژنه (H)، گروه سوم دریافت دوز دو میلی مول آب اکسیژنه (2H)؛ گروه چهارم یک میلی مول آب اکسیژنه و فعالیت تمرینی منظم (HE)؛ گروه پنجم دریافت دو میلی مول آب اکسیژنه و فعالیت تمرینی منظم (2HE) مورد آزمون قرار گرفتند. جهت القا استرس اکسیداتیو، گروه‌های H،HE، توسط تزریق درون صفاقی H_2O_2 با دوز۱mmol/kgو گروه‌های 2H، 2HE، و تزریق درون صفاقی H_2O_2 با دوز ۲mmol/kg به صورت سه بار در هفته یک روز در میان انجام شد. گروه‌های تمرینی به طور روزانه فعالیت تمرینی منظم بر روی تردمیل را به مدت هشت هفته انجام دادند، رت‌ها در هفته اول با سرعت ۸ m/min و شیب ۱۰ درجه به مدت ۳۰ دقیقه بر روی تردمیل تمرین کردند، در هفته دوم با سرعت ۱۲m/min با شیب و زمان مشابه، در هفته سوم با سرعت ۱۶m/min با شیب مشابه به مدت ۴۵ دقیقه و در چهارمین هفته با سرعت ۲۰m/min با شیب مشابه به مدت ۴۵ دقیقه تمرین داده شدند. طی هفته‌های پنجم تا هشتم رت‌ها در سرعت ۲۰m/min با زاویه ده درجه به مدت ۶۰ دقیقه هر روز تحت تمرین قرار گرفتند (۱۷) شاخص‌های آنتروپومتری رت‌ها پس از بیهوشی با کلروفرم شامل اندازه‌گیری دور شکم، بعد از قسمت قدامی پاها؛ دور قفسه سینه، بعد از قسمت عقبی دستها؛ طول بدن، فاصله بین نوک بینی تا مقعد بود (cm)؛ در همه رت‌ها سه مرتبه پیش آزمون/آزمون میانی/ پس آزمون اندازه گیری شد. اندازه گیری وزن و طول بدن برای تعیین پارامترهای آنتروپومتری زیر، مورد استفاده قرار گرفت: شاخص توده بدنی (BMI) و شاخص Lee رتها بعد از بی‌هوشی و در شرایط آزمایشگاهی مورد سنجش قرار گرفتند. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ناشتایی شبانه، نمونه‌برداری‌ها انجام شد، کلیه نمونه‌های بافت قلبی استخراج شده از رت‌ها خیلی سریع با سرم فیزیولوژیکی سرد شستشو داده و بلافاصله در داخل تانک ازت یا یخچال ۸۰- درجه سانتی گراد برای استفاده‌های طولانی مدت نگهداری شدند برای سنجش توتال پروتئین *BAX* و*BCL-2* از روش استاندارد brad ford (روش رنگ سنجی) استفاده گردید.

تجزیه و تحلیل آماری

از روش آمار توصیفی و استنباطی در این تحقیق استفاده شد. در بخش آمار توصیفی با استفاده از میانگین و انحراف معیار داده‌های پژوهش توصیف شدند. در بخش آمار استنباطی نیز بوسیله روش آماری تحلیل واریانس یک راهه در سطح معنی داری $P\leq0/05$ مورد بررسی قرار گرفت در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار،

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

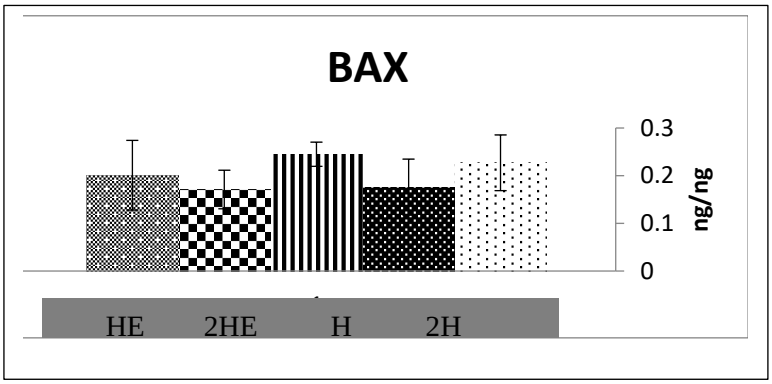
جهت تعیین محل تفاوت از آزمون تعقیبی شفه برای مقایسه تک تک گروه‌ها استفاد گردید. کلیه محاسبات توسط نرم افزار SPSS نسخه۱۶ انجام شد.

نتایج

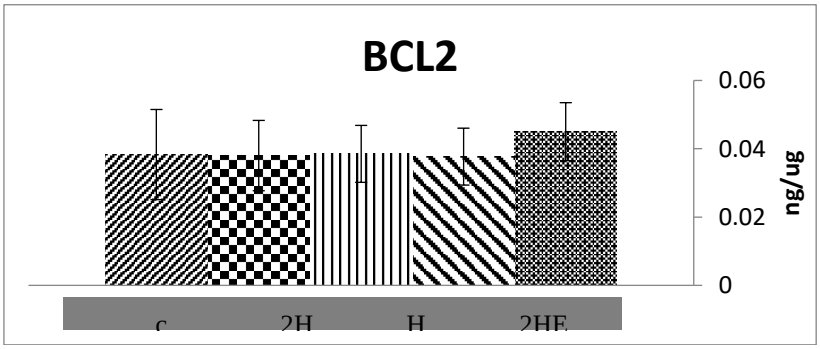
میزان غلظت *BAX* در گروه‌های با دوز بیشتر (2Hو2HE) در مقایسه با گروه‌های دریافت کننده کمتر آب اکسیژنه (H وHE) پایین بود ولی در مقایسه بین گروهی از لحاظ آماری معنی‌دارنبود (P=۰/۱۱۶) (نمودار ۱) و جدول (۱). همچنین در میزان پروتئین BCL-2 در مقایسه بین گروهی هیچ تفاوت معنی-داری مشاهده نشد (P=۰/۴۶۶)(نمودار ۲) و جدول (۱). در نسبت *BAX/BCL2* نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۸۳۷) (نمودار ۳) و جدول (۱).

جدول (۱): نتایج آزمون آنووای یک راهه برای متغیرها

متغیر		مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	F	معنی داری	ضریب تاثیر(اتا)
Bax	بین گروهی	۰/۰۶۲	۹	۰/۰۰۷	۱/۶۵۱	۰/۱۱۶	۰/۴۰۴
	درون گروهی	۰/۳۱۹	۷۶	۰/۰۰۴			
	مجموع	۰/۳۸۱	۸۵				
Bcl2	بین گروهی	۰/۰۰۱	۹	۰	۰/۹۷۷	۰/۴۶۶	۰/۳۲۲
	درون گروهی	۰/۰۱۱	۷۶	۰			
	مجموع	۰/۰۱۲	۸۵				
Bax/Bcl2	بین گروهی	۲۱/۱۰۴	۹	۰/۶۰۱	۰/۵۴۵	۰/۸۳۷	۰/۳۸۶
	درون گروهی	۱۲۰/۲۷۹	۷۶	۱/۱۰۲			
	مجموع	۱۴۱/۳۸۴	۸۵				

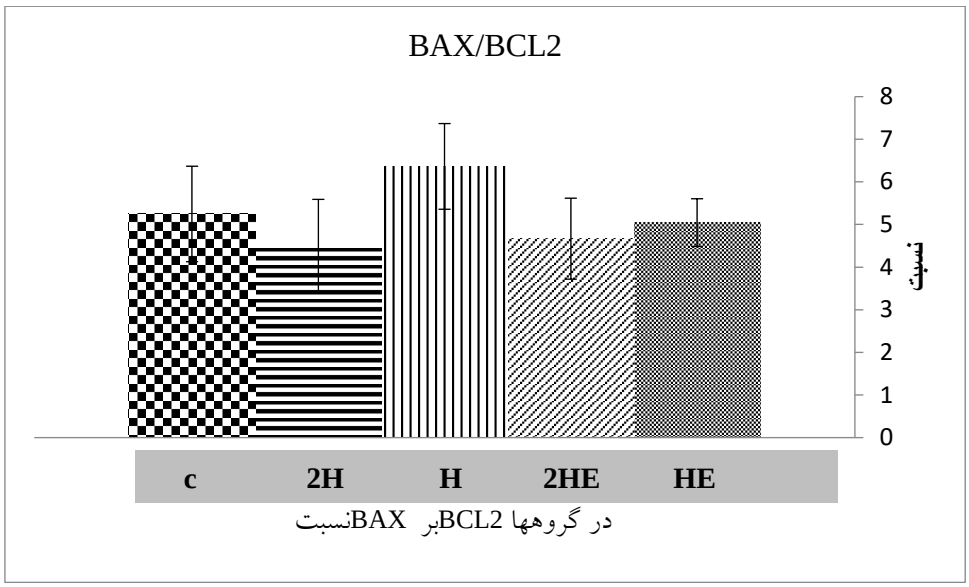


نمودار (۱): تغییرات پروتئین *BAX* در مقایسه بین گروهی



نمودار (۲): تغییرات پروتئین *BCL2* در مقایسه بین گروهی

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University



نمودار (۳): تغییرات در نسبت پروتئین‌های BAX/BCL2 در مقایسه بین گروهی

بحث و نتیجه‌گیری

تمرینات منظم جسمانی یکی از عوامل مهم در کاهش بیماری‌های قلبی عروقی به شمار می‌رود و باعث سازگاری عضلات قلبی نسبت به تمرین می‌گردد. بعلاوه گزارش شده افزایش هایپرتروفی در اثر سازگاری با تمرینات استقامتی طولانی مدت رخ می‌دهد. محققان یکی از دلایل آن را افزایش مقاومت سلول‌های میوکاردی در برابر آسیب سلولی ناشی از ایسکمی–ریپرفیوژن و تولید گونه‌های اکسیژن فعال ذکر کرده اند. در تحقیق حاضر تمرینات تداومی همراه با تزریق دو میلی لیتر آب اکسیژنه در مقایسه با تزریق یک میلی لیتر باعث کاهش بیشتری در میزان پروتئین‌های آپوپتوزی شده بود ولی از لحاظ آماری معنی‌دار نبودند. و همچنین غلظت پروتئین *BCL-2* و نسبت BAX/BCL2 نیز در همه گروه‌ها تقریبا مشابه بود. علت را می‌توان به اثر تمرینات استقامتی بر بیان ژن‌های ایجاد کننده هایپرتروفی قلبی جستجو کرد. تمرینات استقامتی باعث تغییر بیان ژن‌هایی از جمله سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، ATP حساس به کانال‌های پتاسیم، مونو آمینواکسیداز، *SIRT3* میتوکندریایی می‌شود که متعاقب آن باعث کاهش تحریک آپوپتوز و بسیاری از صدمات میتوکندری می‌گردد، شواهد تجربی نشان می‌دهد افزایش بیان ژن *SOD2* میتوکندری نقش مهمی در جلوگیری از آسیب–های قلبی در ورزش دارد (۱۸). درهر نمایشنامه مرگ، سلول با توجه به ماهیت تحریکات و خصوصیات و محتویات سلولی و محیط پیرامون خود تصمیم می‌گیرد که کدام مسیر را بکار گیرد ولی بسیاری از این مسیرها در تعامل با هم بوده و از تنظیم کننده‌های مولکولی و مکانیسم‌های بیوشیمیایی مشترکی استفاده می‌کنند (۱۹). بعنوان مثال انجام تمرینات استقامتی به تنهایی باعث افزایش رادیکال‌های آزاد شده و احتمالا در کوتاه مدت باعث افزایش آپوپتوز گردد ولی اگر به صورت منظم و تداومی انجام گیرد باعث افزایش فعالیت مسیر *AKT/MTOR* شده فرایند سنتز پروتئین را تحریک کند. تزریق H_2O_2 باعث تحریک آپوپتوز از طریق افزایش بیان ژن‌های *CASPASE* و*P53* می‌شود که فعالیت این مسیر می‌تواند به وسیله BCL-2 کاهش یابد. بخاطر اینکه سیستم انرژی بافت میوکاردیی به صورت کاملا هوازی تامین می‌شود بنابراین در زنجیره انتقال الکترونی الکترون‌های بیشتری تولید شده و با تزریق آب اکسیژنه اضافی رادیکال‌های آزاد افزایش یافته انتظار می‌رفت که بافت میوکاردی آسیب بیشتری را متحمل شود و متعاقب آن میزان مرگ سلولی افزایش یابد ولی با این حال نتایج در این تحقیق از عدم تغییر معنی‌دار متغیرهای آپوپتوزی حکایت دارد، از دلایل تغییرات غیر معنی‌دار در میزان پروتئین‌های *BAX* و *BCL-2* در گروه‌ها می‌تواند افزایش *miR-499* بافت قلبی باشد بطوریکه جی‌آجی وانگ تاثیر قرار گرفتن بافت قلبی در معرض H_2O_2 با دوز ۱۰۰ میکرو مول به مدت ۶ ساعت را بر بیان ژنهای ایجاد کننده آپوپتوزی مورد بررسی قرار دادند آنها نشان دادند که H_2O_2 باعث تحریک سریع آپوپتوز میتوکندریایی از طریق افزایش بیان چهار ژن *MAPKs* (mitogen activated protein kinas) *JNK*،*ERK* و*P38* می‌گردد بنابراین این عوامل باعث فسفوریلاسیون *c-Jun* شده و آن نیز باعث افزایش بیش تنظیمی ژن *miR-499* می‌شود، *miR-499* از افزایش ژن‌های آپوپتوزی *PCD4* و*Pacs2* که فعال کننده ژن *BAX* هستند جلوگیری می‌کند (۲۰). با توجه به این تحقیق و همچنین بخاطر اینکه غلظت‌های بیشتر H2O2 باعث افزایش بیشتر *miR-499*می‌گردد تا حدودی انتظار می‌رود کاهش بیشتر گروه‌های دریافت کننده دو میلی لیتر آب اکسیژنه آپوپتوز قلبی کمتری را تجربه کنند. نینگ لیوی و همکاران تاثیر 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-135*a 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 (۲۱). 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 توسط رودیگر انجام گردید که نشان داد H_2O_2 و رادیکال آزاد اکسیژن باعث ظهور سیتوکروم c در سیتوزول میتوکندری شده بود و آن نیز باعث افزایش فعالیت *CPP32* می‌گردد (۲۱).

Copyright ©The authors

در نتیجه باعث تحریک آپوپتوز قلبی خواهد شد. پروتئین‌های *BCL-2* که بعنوان پروتئن‌های 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. کای لو و همکاران ثابت کردند که انجام تمرینات استقامتی به مدت هشت هفته باعث کاهش آپوپتوز قلبی موش‌ها از طریق افزایش غلظت آنزیم‌های سوپراکسید دیس موتاز و گلوتاتیون پراکسیداز (*GPx*) و کاهش غلظت مالونیل دی آلدهید می‌گردد همچنین نشان دادند که انجام تمرینات استقامتی و HIIT باعث افزایش بیان ژنهای *PI3k,Akt,P38mapk, AMPK* که هر کدام در سنتز بافت قلبی و ایجاد کننده هایپرتروفی درگیر هستند، می‌گردد (۲۲)، بخاطر اینکه در این تحقیق انجام تمرینات به مدت طولانی انجام گردید یک سازگاری در قلب ایجاد شده بنابراین با توجه به مطالعات صورت گرفته تعادلی بین تجزیه و سنتز بافتی برقرار خواهد شد تا از بروز آسیب قلبی جلوگیری شود که این دلایل تا حدی می‌تواند عدم تغییر معنی‌دار در مقدار پروتئین‌های BAX,BCL2 را نسبت به گروه کنترل توجیه کند همچنین نشان داده شده تزریق رادیکال‌های آزاد به مدت طولانی باعث سازگاری در بافت گردد، به طوریکه زی سولک راداک و همکاران نشان دادند که تزریق H_2O_2 با دوز پایین به صورت مزمن باعث فعال شدن آنزیم‌های پپتیداز، کمپلکس پروتئوزوم و DT-diaphorase شده و متعاقب آن باعث تجمع پروتئین‌های کربونیل نسبت به حالت استدی استیت در میوکاردیوم قلبی گردد. در این باره جانرو و همکاران نشان دادند که H_2O_2 باعث آسیب جدی به سارکولمای سلول‌های قلبی می‌گردد ولی بخاطر اینکه کاردیومیوست‌ها توسط کاتالاز محافظت می‌شوند هیچ گونه آسیبی ندیده بودند و هیچ گونه تاثیر معنی‌داری بر محتوای پروتئین‌ها و فسفو لیپیدهای غشای کاردیومیوسیت‌ها نداشت اما باعث تغییر معنی‌داری در ترکیبات غشای سلولی شده بود در این تحقیق به گروه‌های (H,HE) آب اکسیژنه یک ساعت قبل از تمرین تزریق شده بود لذا بخاطر اینکه انجام تمرینات استقامتی خود باعث تشکیل رادیکال‌های آزاد از جمله H_2O_2 می‌گردد با تزریق H_2O_2 اضافی به موش‌ها قلب استرس متابولیکی بیشتری را متحمل می‌گردد در نتیجه بافت قلبی به شدت آسیب خواهد دید ولی در اثر انجام تمرینات به مدت طولانی سازگاری با این شرایط اتفاق می‌افتد تا هموستاز رادیکال‌های آزاد تولید شده در بافت میوکاردیوم را برقرار نماید و این کار را از طریق تعادل بین میزان بیان پروتئین‌های آپوپتوزی (*BAX*) و ضد آپوپوپتوزی (*BCL-2*) جبران می‌نماید.

با توجه به تحقیقات صورت گرفته اگر تمرینات استقامتی همراه با تزریق دوزهای یک و دو میلی‌لیتر آب اکسیژنه همراه باشد تاثیری بر میزان پروتئین‌های *BCL-2* و *BAX* ندارد و در اثر سازگاری با تمرین و تزریق H_2O_2 به مدت طولانی احتمالا بافت قلبی تحت تاثیر آپوپتوز قلبی قرار نگیرد.

سپاسگزاری

این مطالعه بخشی از رساله دکتری در رشته فیزیولوژی ورزشی بوده که در گروه فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی مورد تصویب قرار گرفته است. نویسندگان از پرسنل محترم دانشگاه علوم پزشکی کرمان، خانم نعیمه محسنی‌زاده و آقای مهدی پیروز که با همکاری ایشان مطالعه حاضر به پایان رسید، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

منابع

1. Xie J, Zhou X, Hu X, Jiang H. H2O2 evokes injury of cardiomyocytes through upregulating HMGB1. Hellenic J Cardiol. 2014;55(2):101-6.
2. nabiyuni, parivar divsalar. effects of honey bee poison on leukemia lymphoblastic cancer cells. journal of faze medical science of kashan university. 2012;16(2)7-121. (full text in persian).
3. Du C, Fang M, Li Y, Li L, Wang X. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c–dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. Cell. 2000;102(1):33-42.
4. Ghavami S, Hashemi M, Kadkhoda K, Alavian SM, Bay GH, Los MJ. Apoptosis in liver diseases-detection and therapeutic applications. Medical science monitor. 2005;11(11):RA337-RA45.
5. 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. Journal of applied physiology. 2008;105(6):1934-43.
6. 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. Journal of Applied Physiology. 2012;113(3):498-506.
7. Eisenberg-Lerner A, Bialik S, Simon H-U, Kimchi A. Life and death partners: apoptosis, autophagy and the cross-talk between them. Cell Death & Differentiation. 2009;16(7):966-75.
8. Smith T, Rana RS, Missiaen P, Rose KD, Sahni A, Singh H, et al. High bat (*Chiroptera*) diversity in the Early Eocene of India. Naturwissenschaften. 2007;94:1003-9.
9. Kara M, Özçağlı E, Jannuzzi AT, Alpertunga B. Oxidative stress mediated cardiac apoptosis. Journal of Faculty Pharmacy of Istanbul University. 2015;45(2):217-32.
10. Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC. Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. Physiology. 2014;29(1):27-38.
11. Von Harsdorf R, Li P-F, Dietz R. Signaling pathways in reactive oxygen species–induced cardiomyocyte apoptosis. Circulation. 1999;99(22):2934-41.
12. Amri F, Ghouili I, Amri M, Carrier A, Masmoudi-Kouki O. Neuroglobin protects astroglial cells from hydrogen peroxide-induced oxidative stress and apoptotic cell death. Journal of neurochemistry. 2017.
13. Janero DR, Hreniuk D, Sharif HM. Hydrogen peroxide-induced oxidative stress to the mammalian heart-muscle cell (cardiomyocyte): Lethal peroxidative membrane injury. Journal of cellular physiology. 1991;149(3):347-64.
14. Kim R, Emi M, Tanabe K. Role of mitochondria as the gardens of cell death. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2006;57(5):545-53.
15. Colussi C, Albertini M, Coppola S, Rovidati S, Galli F, Ghibelli L. H2O2-induced block of glycolysis as an active ADP-ribosylation reaction protecting cells from apoptosis. The FASEB Journal. 2000;14(14):2266-76.

Copyright ©The authors

16. Qian D, Li Z, Zhang Y, Huang Y, Wu Q, Ru G, et al. Response of mouse zygotes treated with mild hydrogen peroxide as a model to reveal novel mechanisms of oxidative stress-induced injury in early embryos. Oxidative medicine and cellular longevity. 2016;2016.
17. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 2007;14(6):753-60.
18. Lee S-D, Shyu W-C, Cheng I-S, Kuo C-H, Chan Y-S, Lin Y-M, et al. Effects of exercise training on cardiac apoptosis in obese rats. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. 2013;23(6):566-73.
19. f.montazeri, s.rahgozar, k.gaemi. apoptosis and cytoplasmic organelles.. GENETICS IN THE 3RD MILLENNIUM. 2102; 9(1):2300-2312.(full text in persian).
20. Wang J, Jia Z, Zhang C, Sun M, Wang W, Chen P, et al. miR-499 protects cardiomyocytes from H2O2-induced apoptosis via its effects on Pdcd4 and Pacs2. RNA biology. 2014;11(4):339-50.
21. Liu N, Shi Y-F, Diao H-Y, Li Y-X, Cui Y, Song X-J, et al. MicroRNA-135a Regulates Apoptosis Induced by Hydrogen Peroxide in Rat Cardiomyoblast Cells. International journal of biological sciences. 2017;13(1):13.
22. 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. Molecular medicine reports. 2015;12(2):2374-82.

Copyright ©The authors
Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University