اثر تمرینات مقاومتی بر برخی از نشانگرهای آپوپتوز ناشی از کاردیومیوپاتی دیابتی و سندرم ترک مورفین در موش‌های نر دیابتی

دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۲۳ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۲۸

مریم صادق‌زولا[۱]، عباس صارمی[۲*]، مجتبی خانسوز[۳]

۱. دانشجوی دکتری گروه تربیت بدنی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران ۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران ۳. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد اراک، دانشگاه آزاد اسلامی، اراک، ایران

چکیده

مقدمه و هدف: سندرم ترک مورفین از عوامل تشدیدکننده آپوپتوز در کاردیومیوپاتی دیابتی است. هدف پژوهش حاضر، بررسی اثر تمرینات مقاومتی بر برخی از نشانگرهای آپوپتوز ناشی از کاردیومیوپاتی دیابتی و سندرم ترک مورفین در موش های نر دیابتی بود.

روش کار: در این مطالعه تجربی ۳۲ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌صورت تصادفی به ۴ گروه با ۸ سر موش، شامل گروه‌های: دیابت، دیابت مورفین، دیابت+ تمرین مقاومتی، دیابت مورفین+ تمرین مقاومتی تقسیم شدند. پس از اجرای پروتکل القاء دیابت، گروه‌های معتاد ۲۱ روز مورفین را به صورت خوراکی دریافت کردند و پس از ترک مورفین گروه‌های تمرین به مدت ۸ هفته در پروتکل تمرین مقاومتی شرکت کردند. بعد همه موش‌ها کشته و تشریح شده و بافت قلب آنها خارج گردید. برای ارزیابی فاکتورهای آپوپتوزی از کیت‌های الایزا استفاده شد.

یافته‌ها: در موش‌های دیابتی با سندرم ترک مقادیر BAX و نسبت BAX/BCL2 نسبت به گروه دیابت به صورت معنی‌داری افزایش و مقدار BCL2 کاهش یافت. تمرین مقاومتی در موش‌های دیابتی با سندرم ترک موجب افزایش معنی‌دار BCL2 و کاهش مقدار BAX و نسبت BAX/BCL2 نسبت به گروه دیابتی با سندرم ترک شد. همچنین تمرین مقاومتی در گروه دیابت نیز موجب افزایش BCL2 و کاهش BAX و نسبت BAX/BCL2 نسبت به گروه کنترل دیابتی شد. در هیچ‌یک از موارد اختلاف معنی‌داری بین گروه دیابت–سندرم ترک–تمرین مقاومتی با گروه کنترل دیابتی مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرین مقاومتی موجب کاهش فاکتورهای آپوپتوتیک بافت قلبی ناشی از سندرم ترک مورفین در موش‌های دیابتی می‌شود.

کلیدواژه‌ها: دیابت شیرین، مورفین، تمرین مقاومتی، آپوپتوز

* **نویسنده مسئول:** استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

ایمیل: a-saremi@araku.ac.ir **تلفن:**۰۹۱۶۳۶۲۲۶۶۸ **نمابر:** ۰۸۶۳۴۱۷۳۴۹۲

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2025-07-03]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.1.5.8]

مقدمه

کاردیومیوپاتی دیابتی یک عارضه قلبی عروقی مزمن دیابت است که مستقل از بیماری عروق کرونر، فشار خون بالا و بیماری شدید دریچه‌ای با نارسایی قلبی به‌عنوان تظاهرات اولیه رخ می‌دهد. مکانیسم‌های اصلی عبارتند از مقاومت بافت قلب در برابر متابولیسم انسولین، هیپرانسولینمی جبرانی، و هیپرگلیسمی که منجر به ناهنجاری‌های متابولیکی و در نتیجه تغییر در متابولیسم پایه قلب و سمیت چربی، رسوب محصولات نهایی گلیکوزیشن پیشرفته، اختلال عملکرد اندوتلیال و میکروواسکولار، واکنش‌های عصبی هورمونی نامناسب، التهاب، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و ناهنجاری‌های اجزای درون سلولی می‌شود (۱). دیابت باعث ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری و استرس شبکه آندوپلاسمی در بافت‌های قلبی می‌شود که منجر به فعال شدن مسیرهای پیش آپوپتوز می‌شود (۱، ۲). علاوه بر این، دیابت استرس اکسیداتیو را آغاز می‌کند که منجر به القای محصولات نهایی گلیکوزیشن پیشرفته و پیشرفت التهابی می‌شود که فیبروز قلبی و آپوپتوز را تقویت می‌کند (۲). آپوپتوز نوعی مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است که از طریق دو مسیر درونی و بیرونی القا می‌شود و خانواده پروتئینی Bcl-2 از مؤلفه‌های اصلی مسیر درونی این فرآیند به شمار می‌روند (۳). شواهد رو به رشدی پیشنهاد کننده این موضوع هستند که فرایندهای آپوپتوتیک چندین پروتئین محوری شامل Bax و Bcl-2 را تنظیم می‌کنند که هر دو دارای نقش اساسی در فعال شدن مسیرهای پیام‌رسانی داخلی آپوپتوز هستند (۳، ۴).

مورفین به‌عنوان یک ماده مخدر یک داروی مهم در درمان دردهای متوسط تا شدید است. چندین عامل استرس از طریق تولید اکسید نیتریک (NO) و استرس اکسیداتیو (OS) مسئول اثرات نامطلوب بی‌دردی، اعتیاد و تحمل ضددردی ناشی از مورفین از جمله تغییر غلظت +Ca2، التهاب، OS و آزادسازی عوامل آپوپتوز هستند (۵). یکی از علل گرایش و انگیزه‌های موجود در جامعه ما اعتقاد به اثر مورفین بر کاهش قند خون و کاهش بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت است (۶). مطالعات نشان داده‌اند که درمان طولانی‌مدت با مورفین در موش‌ها منجر به تغییر در عوامل آپوپتوز می‌شود. این تغییرات شامل افزایش سطح گیرنده (FAS عامل پرو آپوپتوز) و کاهش سطح Bcl-2 عامل ضد آپوپتوز) به‌ویژه در مغز است (۷). استفاده طولانی‌مدت از مورفین می‌تواند با افزایش بیان Fas و Caspase-3 به‌عنوان پروتئین‌های طرفدار آپوپتوز و کاهش بیان Bcl-2 به‌عنوان یک پروتئین ضد آپوپتوز، آپوپتوز عصبی در مغز را القا کند. به طوری‌که تعداد زیادی نورون آپوپتوتیک در هیپوکامپ موش‌های صحرایی مشاهده شد (۸). با این وجود گزارش شده است که مصرف مورفین منجر به کاهش مرگ سلولی آپوپتوز و کاهش تراکم فیبروبلاست پس از القای ایسکمیک از طریق بستن شریان کرونری نزولی قدامی در کاردیومیوسیت‌های موش‌های اسپراگوداولی می‌شود (۹).

تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که تمرینات ورزش می‌تواند فرآیند آپوپتوز میوسیت‌های قلبی را تعدیل کند (۱۰). تمرین مقاومتی، که در اکثر ورزش‌ها به عنوان جزء مهم برنامه تمرینی گنجانده شده است، در توان‌بخشی و پیشگیری از آسیب نقش دارد. تمرین مقاومتی از طریق افزایش قدرت عضلانی، قدرت، سرعت، هیپرتروفی، استقامت عضلانی، عملکرد حرکتی، تعادل و هماهنگی نقش مهمی در بهبود عملکرد ورزشی دارد. تمرینات مقاومتی به دلیل چندین مرحله فعالیت و بازیابی ممکن است استرس اکسیداتیو را کاهش دهند و اثرات متفاوتی بر سیستم‌های مختلف بدن و همچنین فرآیندهای آپوپتوز داشته باشند. به عنوان‌مثال تمرینات مقاومتی در کاهش Apaf-1 و Bax، افزایش Bcl-2، بهبود عملکرد سیستولیک، افزایش سرعت اولیه پر شدن دیاستولی نقش دارند (۱۱). صالحی و همکاران اثر تمرینات ورزشی مختلف را در موش‌های معتاد به مورفین بررسی کردند و نتایج آنها نشان داد که ورزش سبب بهبود وضعیت آنتی اکسیدانی شد (۱۲). بر همین اساس احتمالاً تمرینات ورزشی بتواند بر علایم سندرم ترک مورفین نقش تعدیل‌کننده داشته باشد (۱۳).

شواهد فراوانی وجود دارد که نشان می‌دهد ورزش در دیابت و بیماری ایسکمیک قلبی مفید است، اما نیاز به توضیح اثرات خاص قلبی عروقی اشکال نوظهور و غیرمتعارف ورزش در افراد مبتلا به دیابت وجود دارد (۱۴). با توجه به مطالب گفته شده کاردیومیوپاتی دیابتی با آپوپتوز در ارتباط می‌باشد (۲) و تحقیقات انجام‌شده حاکی از تفاوت در نتایج به دست آمده در خصوص اثر مصرف مورفین بر عوامل آپوپتوزی می‌باشد (۷، ۹). در تحقیقات آزمایشگاهی و حیوانی اثرات مثبت فعالیت جسمانی

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2025-07-03]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.1.5.8]

منظم به عنوان یک روش مداخله محافظت‌کننده در قلب و عروق (۱۴) معرفی‌شده است که احتمالاً به خاطر اثرات ضدآپوپتیک تمرینات ورزشی بر قلب باشد (۱۵). با این وجود اثر تمرینات مقاومتی بر نشانگرهای آپوپتوز ناشی از کاردیومیوپاتی دیابتی با سندرم ترک مورفین مشخص نیست که نشان دهنده ضرورت تحقیق حاضر می‌باشد.

هدف تحقیق حاضر بررسی اثر تمرینات مقاومتی بر برخی از نشانگرهای آپوپتوز ناشی از کاردیومیوپاتی دیابتی و سندرم ترک مورفین در موش‌های دیابتی می باشد.

روش کار

حیوانات و طرح آزمایشی

در پژوهش تجربی حاضر، ۳۲ سر موش نر نژاد ویستار (سن ۸ تا ۱۰ هفته‌ای با دامنه‌ی وزنی۳۰±۲۳۰ گرم) از دانشگاه علوم پزشکی بقیۀالله خریداری شدند. موش‌ها پس از خریداری، به محیط آزمایشگاهی منتقل شدند و در طول دوره پژوهش در قفس‌های پلی کربنات (ساخت شرکت رازی) و در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای۲ ±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۰ تا ۵۰٪ و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲) نگهداری شدند. در این دوره رت‌ها از پلت استاندارد مخصوص موش آزمایشگاهی (تهیه شده از شرکت دام پارس) تغذیه شدند و از آب و غذا به صورت آزاد استفاده کردند. موش‌ها به طور تصادفی به ۴ گروه ۸ تایی شامل ۱- گروه دیابت، ۲- گروه دیابت- سندروم ترک مورفین، ۳- گروه دیابت- تمرین مقاومتی، ۴- گروه دیابت- سندروم ترک مورفین- تمرین مقاومتی تقسیم شدند.

القای دیابت

در تحقیق حاضر برای القای مدل تجربی دیابت تجویز استرپتوزوتوسین (STZ) و نیکوتین آمید (NA) برای القای دیابت تجربی در موش استفاده شد. به خوبی شناخته شده است که STZ باعث آسیب سلول‌های بتای پانکراس می‌شود، در حالی که NA به موش‌ها برای محافظت نسبی از سلول‌های ترشح کننده انسولین در برابر STZ تجویز می‌شود (۱۶). به همین منظور، جهت دیابتی کردن موش‌ها بعد از ۱۲ ساعت ناشتا با تزریق درون صفاقی محلول استرپتوزوتوسین (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) محلول در بافر سیترات ۰/۱ مولار با دوز ۶۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و بعد از ۱۵ دقیقه نیز محلول نیکوتین آمید (ساخت شرکت سیگما، آمریکا) محلول شده در نرمال سالین با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شد. ۷۲ ساعت پس از تزریق، برای اطمینان از دیابتی شدن، موش‌های صحرایی که میزان قند خون آنها بیشتر از ۲۵۰ میلی‌گرم/دسی لیتر بود، به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند (۱۶). سطوح قند خون با خون‌گیری بعد از ۱۲ ساعت ناشتا، از انتهای دم موش‌ها توسط گلوکومتر (بیورر مدل GL42، ساخت کشور آلمان) اندازه‌گیری شد.

سندرم ترک مورفین

در گروه‌های سندرم ترک مورفین از محلول مورفین (شرکت تماد) و ساکاروز ۳٪ جهت کاهش تلخی ناشی از مورفین استفاده شد. درصد حل شده مورفین، به ترتیب با دوزهای ۰/۱، ۰/۲، ۰/۳ و ۰/۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر هر کدام برای ۴۸ ساعت و دوز ۰/۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر برای بقیه روزها تا روز ۲۱ به آب آشامیدنی اضافه شد. در پایان روز ۲۱، نالوکسان (شرکت سیگما آمریکا) به میزان ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی به نمونه‌ها تزریق شد و علائم ترک اعتیاد از جمله پریدن، بالا رفتن، خاراندن، دندان قروچه، قرمزی دور چشم، اسهال، لرزش، افتادگی پلک، نعوظ و روی دو پا ایستادن برای مدت ۳۰ دقیقه بررسی شد. برای ارزیابی علائم کیفی مانند قرمزی دور چشم و اسهال تعداد موش‌های علامت‌دار و نه خود علامت، مد نظر قرار گرفت. برای مثال خیس شدن دور چشم و دهان به ترشح اشک و بزاق نسبت داده می‌شود. در مورد علائم کمی (پریدن، بالارفتن و روی دوپا ایستادن) نیز تعداد دفعه‌هایی که حیوان آن رفتار را از خود نشان داد، ارزیابی گردید (۱۷).

پروتکل تمرینات ورزشی

بعد از یک هفته آشنایی موش‌ها به بالا رفتن از نردبان، به مدت ۸ هفته تمرینات ورزشی اجرا گردید؛ که شامل بالا رفتن از نردبانی به طول ۱ متر، دارای ۲۶ پله با فاصله ۴ سانتی‌متر و شیب ۸۵ درجه بود. تمرین بدین صورت انجام شد که وزنه‌ای معادل ۵۰٪ وزن موش به دم آن متصل بود و این میزان بر اساس اصل اضافه بار به تدریج به ۲۰۰٪ وزن بدن حیوانات در هفته آخر رسید (جدول ۱) و در این حالت حیوان از نردبان بالا می‌رفت. این برنامه هفته‌ای سه جلسه انجام گرفت. تمرینات روزانه در سه نوبت و هر نوبت شامل ۴ بار صعود از نردبان بود.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2025-07-03]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.1.5.8]

بین نوبت‌ها سه دقیقه استراحت و بین تکرارها یک دقیقه استراحت وجود داشت (۱۸). در صورت خودداری از صعود، شوک الکتریکی ۰/۲ تا ۰/۳ mA استفاده شد (۱۸).

نمونه‌برداری و اندازه‌گیری نشانگرهای آپوپتوز

۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، پس از یک ناشتای شبانه، موش‌ها توسط تزریق درون صفاقی کتامین (۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم) بیهوش شدند سپس قفسه سینه حیوانات شکافته شد. تحت شرایط استریل بافت قلبی، بلافاصله جدا و در نیتروژن مایع قرار داده شد تا منجمد شود و برای تجزیه و تحلیل بعدی نگهداری شد. بافت‌ها در محیط ۸۰- درجه سلسیوس نگهداری شدند و سپس به آزمایشگاه تخصص دانشگاه برای انجام پژوهش ارسال شد. برای اندازه‌گیری شاخص‌های مورد نظر ابتدا بافت قلب با استفاده از مایع نیتروژن پودر شد و سپس ۰/۱ گرم (۱۰۰ میلی‌گرم) از پودر ساخته شده با ۱ میلی‌لیتر بافر (PBS) هموژنیزه شد و آنگاه محلول استخراج شده از آن به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ و از سوپرناتانت (محلول رویی) آن برای سنجش شاخص‌های مورد نظر استفاده شد.

با استفاده از کیت‌های شرکت CUSIBIO کشور آمریکا طبق دستورالعمل کیت‌ها به روش الایزا به ترتیب برای اندازه-گیری سطوح بافت BAX (شماره کیت: CSB-EL002573RA و با حساسیت کمتر از ۱۵/۶ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و BCI2 (شماره کیت: EL002573RA CSB-E08854r و با حساسیت کمتر از ۰/۰۷۸ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) استفاده شد.

تجزیه و تحلیل آماری

برای آنالیز آماری پس از اطمینان از نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون برآورد نرمالی شاپیرو- ویلیک و برای بررسی فرض برابری واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد. پس از مشخص شدن طبیعی بودن توزیع داده‌ها و برقراری فرض برابری واریانس‌ها، به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و مقایسه بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری ($p<۰/۰۵$) استفاده شد. تمام محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ صورت گرفت.

جدول۱. جزئیات پروتکل تمرینی

جلسات تمرین	شدت تمرین							
	هفته اول	هفته دوم	هفته سوم	هفته چهارم	هفته پنجم	هفته ششم	هفته هفتم	هفته هشتم
اول (سه نوبت/ ۴ بار بالا رفتن از نردبان به ارتفاع ۱ متر با ۲۶ پله)	۵۰٪ وزن بدن	۷۰٪ وزن بدن	۹۰٪ وزن بدن	۱۱۰٪ وزن بدن	۱۳۰٪ وزن بدن	۱۵۰٪ وزن بدن	۱۷۰٪ وزن بدن	۲۰۰٪ وزن
دوم (سه نوبت/ ۴ بار بالا رفتن از نردبان به ارتفاع ۱ متر با ۲۶ پله)	۵۰٪ وزن بدن	۷۰٪ وزن بدن	۹۰٪ وزن بدن	۱۱۰٪ وزن بدن	۱۳۰٪ وزن بدن	۱۵۰٪ وزن بدن	۱۷۰٪ وزن بدن	۲۰۰٪ وزن
سوم (سه نوبت/ ۴ بار بالا رفتن از نردبان به ارتفاع ۱ متر با ۲۶ پله)	۵۰٪ وزن بدن	۷۰٪ وزن بدن	۹۰٪ وزن بدن	۱۱۰٪ وزن بدن	۱۳۰٪ وزن بدن	۱۵۰٪ وزن بدن	۱۷۰٪ وزن بدن	۲۰۰٪ وزن

نتایج

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف از نظر متغیر BAX وجود دارد ($p<۰/۰۵$، $F=۱۴۹/۵$ با درجه آزادی ۳ و ۲۸) (نمودار ۱). نتایج آزمون توکی نشان داد که در متغیر BAX کاهش معنی‌داری بین دیابت+ تمرین مقاومتی و دیابت سندرم ترک مورفین با گروه کنترل دیابتی (به ترتیب $p<۰/۰۵$، $p<۰/۰۰۱$)، بین گروه دیابت سندرم ترک مورفین و دیابت سندرم ترک مورفین+ مقاومتی با گروه دیابت+ تمرین مقاومتی (به ترتیب $p<۰/۰۰۱$، $p<۰/۰۵$) و بین گروه دیابت سندرم ترک مورفین+ تمرین مقاومتی با گروه دیابت سندرم ترک مورفین ($p<۰/۰۰۱$) وجود دارد. در صورتی که در گروه دیابت سندرم ترک مورفین+ تمرین مقاومتی با گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری در BAX مشاهده نشد ($p>۰/۰۵$).

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2025-07-03]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.1.5.8]

نمودار ۱. غلظت BAX در بافت قلبی در گروه‌های آزمایشی
* تفاوت معنادار با گروه کنترل در پژوهش (p<۰/۰۵).
# تفاوت معنی دار نسبت به سایر گروه های پژوهش

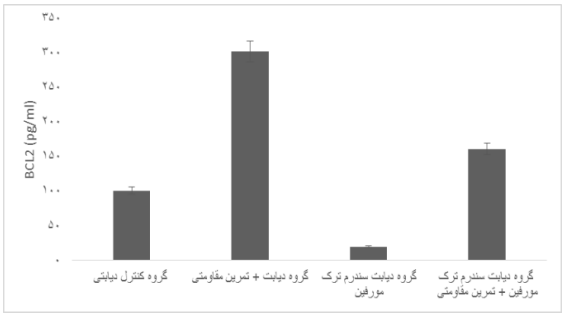
همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف در مورد متغیر BCL2 وجود دارد (p<۰/۰۱، F=۲۷۸/۲ با درجه آزادی ۳ و ۲۸) (نمودار ۲). نتایج آزمون توکی نشان داد که در BCL2 افزایش معنی‌داری بین دیابت+ تمرین مقاومتی و دیابت سندرم ترک مورفین با گروه کنترل دیابتی (به ترتیب p<۰/۰۵، p<۰/۰۰۱)، بین گروه دیابت سندرم ترک مورفین و دیابت سندرم ترک مورفین+ مقاومتی با گروه دیابت+ تمرین مقاومتی (به ترتیب p<۰/۰۰۱، p<۰/۰۱) و بین گروه دیابت سندرم ترک مورفین+ تمرین مقاومتی با گروه دیابت سندرم ترک مورفین (p<۰/۰۵) وجود دارد. در صورتی که در گروه دیابت سندرم ترک مورفین+ تمرین مقاومتی با گروه کنترل دیابتی افزایش معنی‌داری در BCL2 مشاهده نشد (p>۰/۰۵).

جدول ۲. تحلیل واریانس یک‌طرفه تغییرات BAX گروه‌های مورد مطالعه

شاخص	واریانس‌ها	جمع مجذورات	درجه‌ی آزادی	میانگین مجذورات	F	P
	بین گروهی	۵۳۸۱/۷	۳	۱۷۹۳/۹		
BAX	درون‌گروهی	۳۳۵/۸	۲۸	۱۱/۹	۱۴۹/۵	۰/۰۱
	کل	۵۷۱۷/۵۷	۳۱			

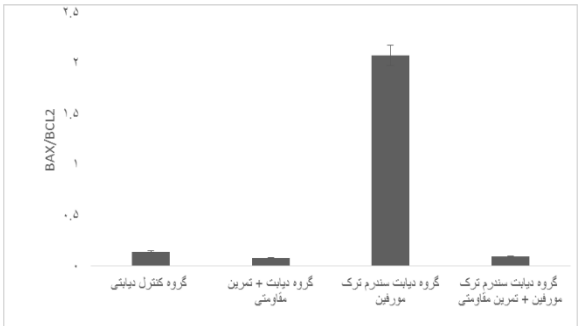
جدول ۳. تحلیل واریانس یک‌طرفه تغییرات BCL2 گروه‌های مورد مطالعه

شاخص	واریانس‌ها	جمع مجذورات	درجه‌ی آزادی	میانگین مجذورات	F	P
	بین گروهی	۳۴۰۹۲۸/۳	۳	۱۱۳۶۴۲/۷		
BCL2	درون‌گروهی	۱۱۴۳۵/۷	۲۸	۴۰۸/۴	۲۷۸/۲	۰/۰۰۶
	کل	۳۵۲۳۶۴/۱	۳۱			



نمودار۲. غلظت BCL2 در بافت قلبی در گروه‌های آزمایشی
* تفاوت معنی‌دار (p<۰/۰۵) با گروه کنترل در پژوهش
# تفاوت معنی‌دار (p<۰/۰۵) نسبت به سایر گروه‌های پژوهش

همچنین نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف از نظر نسبت BAX/BCL2 وجود دارد (p<۰/۰۰۱، F=۵۷۵/۴۹) (نمودار ۳).



نمودار۳. نسبت BAX/BCL در گروه‌های آزمایشی
* تفاوت معنی‌دار (p<۰/۰۵) با گروه کنترل در پژوهش
# تفاوت معنی دار (p<۰/۰۵)نسبت به سایر گروه های پژوهش

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2025-07-03]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.1.5.8]

نتایج آزمون توکی نشان داد که در نسبت BAX/BCL2 کاهش معنی‌دار بین دیابت+ تمرین مقاومتی و دیابت سندرم ترک مورفین با گروه کنترل دیابتی (به ترتیب p<۰/۰۲، p<۰/۰۰۱)، بین گروه دیابت سندرم ترک مورفین و دیابت سندرم ترک مورفین+ مقاومتی با گروه دیابت+ تمرین مقاومتی (به ترتیب p<۰/۰۰۱، p<۰/۰۵) و بین گروه دیابت سندرم ترک مورفین+ تمرین مقاومتی با گروه دیابت سندرم ترک مورفین (p<۰/۰۰۱) وجود دارد. در صورتی که در گروه دیابت سندرم ترک مورفین+ تمرین مقاومتی با گروه کنترل دیابتی کاهش معنی‌داری در BAX/BCL2 مشاهده نشد (p>۰/۰۵).

جدول ٤. تحلیل واریانس یک‌طرفه تغییرات BAX/BCL2 گروه‌های مورد مطالعه

شاخص	واریانس‌ها	جمع مجذورات	درجه‌ی آزادی	میانگین مجذورات	F	P
	بین گروهی	۲۴/۰۲	۳	۸		
BAX/BCL2	درون‌گروهی	۰/۳	۲۸	۰/۰۱۴	۵۷۵/۴۹	۰/۰۰۱
	کل	۲۴/۳۲	۳۱			

بحث

در بررسی اثر تمرینات مقاومتی بر برخی از نشانگرهای آپوپتوز ناشی ازکاردیومیوپاتی دیابتی و سندرم ترک مورفین در موش‌های نر دیابتی، نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرینات مقاومتی منجر به کاهش آپوپتوز به صورت کاهش BAX و افزایش BCL2 و هچنین کاهش نسبت BAX/BCL2 نسبت به گروه‌های کنترل بدون تمرین شد. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سندرم ترک مورفین موجب افزایش معنی‌دار BAX و کاهش معنی‌دار BCL2 در موش‌های دیابتی شد. همچنین نسبت BAX/BCL2 در گروه دیابت به همراه سندرم ترک مورفین نسبت به گروه دیابت به صورت معنی‌داری بیشتر بود. با توجه به اثرات پیش آپوپتوزی BAX و همچنین اثرات ضد آپوپتوزی BCL2 می‌توان گفت که سندرم ترک مورفین موجب افزایش راه‌اندازی آپوپتوز در بافت قلب موش‌های دیابتی می شود. آسانی و همکاران نشان دادند که سندرم ترک مورفین از طریق مکانیسم‌هایی که هنوز تحت بررسی هستند از جمله P75NTR، موجب افزایش آپوپتوز عصبی می‌شود (۱۹). عنوان شده است که p75NTR، آپوپتوز ناشی از نوروتروفین سلول‌های عضلات صاف عروق را میانجی‌گری می‌کند (۲۰). Yu و همکاران نیز در تحقیقشان گزارش کردند که، آسیب میوکاردیال ممکن است توسط pro-BDNF، حداقل تا حدی از طریق تنظیم سیگنال‌دهی p75NTR-sortilin و فعال‌سازی JNK و کاسپاز ۳، واسطه شود (۲۱). اگرچه در تحقیق ما سطوح P75NTR، JNK و کاسپاز ۳ اندازه‌گیری نشدند و از محدودیت‌های تحقیق حاضر بودند ولی با توجه به تغییرات نسبت BAX/BCL2 می‌توان احتمال افزایش آپوپتوز در سندرم ترک مورفین نسبت به گروه دیابتی را توجیه کرد. در تحقیقاتی که پس از القای ایسکمیک از مورفین استفاده کرده‌اند نیز گزارش کرده‌اند که استفاده از مورفین موجب کاهش آپوپتوز در کاردیوسیت‌ها و در نتیجه حفاظت قلبی در برابر آسیب قلبی می شود (۹، ۲۲).

در بررسی اثر تمرینات ورزشی بر آپوپتوز ناشی از کاردیومیوپاتی نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرینات ورزشی موجب کاهش معنی دار BAX و نسبت BAX/BCL2 و همچنین افزایش معنی دار BCL2 نسبت به گروه دیابتی بدون تمرین شد. نتایج تحقیق منتظری و همکاران نیز نشان داد که تمرینات مقاومتی موجب کاهش آپوپتوز هم در مسیر داخلی و هم در مسیر خارجی شد و توانست باعث کاهش فیبروز بافتی ناشی از رسوب کلاژن شود (۲۳). به نظر می‌رسد تمرین مقاومتی درکاهش میزان شاخص مقاومت به انسولین موثر بوده و با کاهش عوامل آپوپتوز از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده در کاردیومیوسیت‌ها جلوگیری کند (۲۴، ۲۵). دیابت با افزایش استرس اکسیداتیو و فاکتورهای پیش التهابی و التهابی موجب افزایش آپوپتوز و اختلال در عملکرد میتوکندری در قلب می‌شود (۲۶، ۲۷). گزارش شده است که تمرینات مقاومتی با اثرات مثبتی که بر کنترل قند خون (۲۸، ۲۹) و همچنین اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی دارد (۳۰)؛ می‌تواند از آپوپتوز ناشی از کاردیومیوپاتی دیابتی جلوگیری کند (۲۳، ۲۵). همچنین اعتیاد به مورفین بخصوص استفاده بیش از حد به علت مقاومت به دارو موجب افزایش استرس اکسیداتیو و در نتیجه آزادسازی

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2025-07-03]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.1.5.8]

عوامل آپوپتوزی می‌شود (۵) که می‌تواند کاردیومیوپاتی را تشدید کند. همچنین تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که مصرف مورفین موجب افزایش آپوپتوز از مکانیسم‌های مختلف می‌شود (۲۱) و ترک مورفین نیز موجب افزایش آپوپتوز می‌گردد (۱۹) که یافته‌های ما نیز این نتایج را در آپوپتوز افزاش یافته در گروه سندرم ترک مورفین نشان داد. در خصوص اثر تمرینات مقاومتی بر کاهش آپوپتوز در گروه دیابتی به همراه سندرم ترک مورفین نتایج ما حاکی از اثر تمرینات مقاومتی بر تعدیل نسبت BAX/BCL2 آپوپتوز ناشی از سندرم ترک مورفین بود. این تعدیل در حدی بود که تفاوت معنی داری در BAX، BCL2 و نسبت BAX/BCL2 در گروه دیابت کنترل و گروه دیابت به همراه سندرم ترک مورفین+تمرین مقاومتی مشاهده نشد. این نتایج حاکی از اثرات محافظت کننده تمرینات مقاومتی به عنوان یک مداخله ضدآپوپتوزی برای کاهش آپوپتوز کاردیومیوسیت‌ها در سندرم ترک مورفین می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در مجموع نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سندرم ترک مورفین موجب افزایش آپوپتوز در کاردیومیوپاتی دیابتی در موش‌های دیابتی شد. همچنین تمرینات مقاومتی توانست موجب کاهش آپوپتوز در گروه‌های تمرین شود و آپوپتوز ناشی از سندرم ترک مورفین را تعدیل کند. با توجه به نتایج تحقیق حاضر نیاز به تحقیقات بالینی به منظور بررسی اثرات تمرینات ورزشی بر کاردیومیوپاتی دیابتی در افراد دیابتی که در حال ترک اعتیاد به مورفین هستند، می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمامی کسانی که در این پژوهش همکاری داشته‌اند، تشکر می‌کنند. این مطالعه حاصل رساله دکتری است با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد بروجرد و با کد اخلاق IR.IAU.B.REC.1401.029 به ثبت رسیده است.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض منافعی بین نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Althunibat OY, Al Hroob AM, Abukhalil MH, Germoush MO, Bin-Jumah M, Mahmoud AM. Fisetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in diabetic cardiomyopathy. Life Sciences. 2019;221:83-92.
2. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. Diabetologia. 2014;57:660-71.
3. Pal P, Zhang P, Poddar SK, Zheng G. Patent landscape of inhibitors and PROTACs of the anti-apoptotic BCL-2 family proteins. Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2022;32(9):1003-26.
4. Nikoletopoulou V, Markaki M, Palikaras K, Tavernarakis N. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2013;1833(12):3448-59.
5. Osmanlıoglu HÖ, Yıldırım MK, Akyuva Y, Yıldızhan K, Nazıroğlu M. Morphine induces apoptosis, inflammation, and mitochondrial oxidative stress via activation of TRPM2 channel and nitric oxide signaling pathways in the hippocampus. Molecular Neurobiology. 2020;57:3376-89.
6. Ojo O, Wang XH, Ojo OO, Ibe J. The impact of opium abuse on lipid profile in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2019; 16(23): 4795-806.
7. Boronat MA, Garcia-Fuster MJ, Garcia-Sevilla JA. Chronic morphine induces up-regulation of the pro-apoptotic Fas receptor and down-regulation of the anti-apoptotic Bcl-2 oncoprotein in rat brain. British Journal of Pharmacology. 2001;134(6):1263-70.
8. Liu LW, Lu J, Wang XH, Fu SK, Li Q, Lin FQ. Neuronal apoptosis in morphine addiction and its molecular mechanism. International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2013;6(7):540-9.
9. Rajani SF, Faghihi M, Imani A. Post-infarct morphine treatment reduces apoptosis and myofibroblast density in a rat model of cardiac ischemia-reperfusion. European Journal of Pharmacology. 2020;887:173590-6.
10. No MH, Heo JW, Yoo SZ, Kim CJ, Park DH, Kang JH, et al. Effects of aging and exercise training on mitochondrial function and apoptosis in the rat heart. Pflugers Archiv-European Journal of Physiology. 2020;472:179-93.
11. Cassidy S, Thoma C, Hallsworth K, Parikh J, Hollingsworth KG, Taylor R, et al. High intensity intermittent exercise improves cardiac structure and

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2025-07-03]
[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.1.5.8]

function and reduces liver fat in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. Diabetologia. 2016;59:56-66.
12. Salahshoor MR, Roshankhah S, Kakabaraei S, Jalili C. Protective effect of crocin on liver toxicity induced by morphine. Research in Pharmaceutical Sciences. 2016;11(2):120-8.
13. Moezie M, Peeri M, Matin Homaee H. The effect of endurance exercise and methadone on μ-opioid receptor gene expression in morphine-dependent rats following withdrawal syndrome. Sport Sciences for Health. 2020;16:183-8.
14. Crisafulli A, Pagliaro P, Roberto S, Cugusi L, Mercuro G, Lazou A, et al. Diabetic cardiomyopathy and ischemic heart disease: prevention and therapy by exercise and conditioning. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(8):2896-905.
15. Habibi P, Alihemmati A, Ahmadiasl N, Fateh A, Anvari E. Exercise training attenuates diabetes-induced cardiac injury through increasing miR-133a and improving pro-apoptosis/anti-apoptosis balance in ovariectomized rats. Iranian Journal of Basic Medical Sciences. 2020;23(1):79-85.
16. Szkudelski T. Streptozotocin–nicotinamide-induced diabetes in the rat. characteristics of the experimental model. Experimental Biology and Medicine. 2012;237(5):481-90.
17. Salmanzadeh F, Fathollahi Y, Semnanian S, Shafizadeh M, Kazemnejad A. Dependence on morphine leads to a prominent sharing among the different mechanisms of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampus. Brain Research. 2003;963(1-2):93-100.
18. Mardani Salmi M, Reisi J, Esfarjani F, Zamani S. Effect of 8 weeks resistance training and irisin injection on BDNF and spatial memory of male mice. Sport Physiology. 2020;12(46):157-74.(in Persian).
19. Asuni GP, Speidell A, Mocchetti I. Neuronal apoptosis induced by morphine withdrawal is mediated by the p75 neurotrophin receptor. Journal of Neurochemistry. 2021;158(2):169-81.
20. Wang S, Bray P, McCaffrey T, March K, Hempstead BL, Kraemer R. p75NTR mediates neurotrophin-induced apoptosis of vascular smooth muscle cells. The American Journal of Pathology. 2000;157(4):1247-58.
21. Yu F, Liu Y, Xu J. Pro-BDNF contributes to hypoxia/reoxygenation injury in myocardial microvascular endothelial cells: roles of receptors p75NTR and sortilin and activation of JNK and caspase 3. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2018;3091424-9.
22. Wu LN, Hu R, Yu JM. Morphine and myocardial ischaemia-reperfusion. European Journal of Pharmacology. 2021;891:173683-9.
23. Montazery Taleghani H, Shakeri N, Ebrahim K, Soori R, Gholami M. The effect of endurance and resistance training on apoptosis activity and collagen deposition in heart tissue of diabetic rats. Journal of Ardabil University of Medical Sciences. 2022;22(2):186-203.(in Persian).
24. Nourzad F, Shahidi F, Saleh Pour M. The effect of aerobic and resistance training on insulin resistance index (HOMA-IR) and BCL-2/BAX ratio in apoptotic pathway in the heart tissue of male wistar diabetic rats. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2022;15(1):69-82.
25. 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 Journal of Medical Sciences. 2022;29(6):144-54.(in Persian).
26. Volpe CMO, Villar-Delfino PH, Dos Anjos PMF, Nogueira-Machado JA. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. Cell Death and Disease. 2018;9(2):119-25.
27. Tang Z, Wang P, Dong C, Zhang J, Wang X, Pei H. Oxidative stress signaling mediated pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2022;5913374-80.
28. Jansson AK, Chan LX, Lubans DR, Duncan MJ, Plotnikoff RC. Effect of resistance training on HbA1c in adults with type 2 diabetes mellitus and the moderating effect of changes in muscular strength: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open Diabetes Research and Care. 2022;10(2):e002595-602.
29. Ghalavand A, Delaramnasab M, Sayari A, Heydari M, Rostami D. The effect of resistance training on cardiaometabolic factors in men with type 2 diabetes. Quarterly Journal of Caspian Health and Aging. 2016;1(1):15-21.
30. Amrolahi Z, Avandi SM, Khaledi N. The effect of six weeks' progressive resistance training on hippocampus BDNF gene expression and serum changes of TNF-α in diabetic wistar rats. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2022;15(1/1):10.

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2025-07-03]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.1.5.8]

The Effect of Resistance Training on Some Markers of Apoptosis Caused by Diabetic Cardiomyopathy and Morphine withdrawal Syndrome in Diabetic Male Rats

Received: 14 Mar 2023 Accepted: 18 Jun 2023

Maryam Sadegh Joola[1], Abbas Saremi[2*], Mojtaba Khansooz [3]
1. Ph.D. Student in the Field of Physical Education and Sports Sciences, Department of Physical Education, Borujard Branch, Islamic Azad University, Borujard, Iran 2. Professor, Department of Sports Physiology and Pathology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran 3. Assistant Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Arak Branch, Islamic Azad University, Arak, Iran

Abstract

Introduction: Morphine withdrawal syndrome is one of the aggravating factors of apoptosis in diabetic cardiomyopathy. The purpose of this research was to investigate the effect of resistance training on some markers of apoptosis caused by diabetic cardiomyopathy and morphine withdrawal syndrome in diabetic male rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 32 male wistar rats were randomly divided into 4 groups with 8 rats, including diabetes, morphine diabetes, diabetes + resistance training, diabetes morphine + resistance training. After implementing the diabetes induction protocol, the addicted groups received morphine orally for 21 days, and then the training groups participated in the resistance training protocol for 8 weeks. Then all the rats were killed and dissected and their heart tissue was removed. ELISA kits were used to evaluate apoptotic factors.

Results: In diabetic rats with withdrawal syndrome, BAX values and BAX/BCL2 ratio increased significantly and BCL2 value decreased compared to the diabetic group. Resistance training in diabetic rats with withdrawal syndrome caused a significant increase in BCL2 and a decrease in the amount of BAX and BAX/BCL2 ratio compared to the diabetic group with withdrawal syndrome. Also, resistance training in the diabetic group increased BCL2 and decreased BAX and the BAX/BCL2 ratio compared to the diabetic control group. In none of the cases, there was no significant difference between the diabetes-withdrawal syndrome-resistance training group and the diabetic control group.

Conclusion: The results of the present study showed that resistance training reduces the apoptotic factors of heart tissue caused by morphine withdrawal syndrome in diabetic rats.

Keywords: Diabetes Mellitus, Morphine, Resistance Training, Apoptosis

***Corresponding Author:** Professor, Department of Sports Physiology and Pathology, Faculty of Sports Sciences, Arak University, Arak, Iran
Email: a-saremi@araku.ac.ir **Tel:** +989163622668 **Fax:** +988634173492

[Downloaded from journal.jmu.ac.ir on 2025-07-03]

[DOR: 20.1001.1.25382810.1402.10.1.5.8]