

اثر تمرین منظم شنا و عصاره سیر بر مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌های کبدی در موش‌های پیر تحت‌القای دوکسوروبیسین

نویسندگان: فاطمه شایسته‌راد^۱، پروین فرزانیگی^{۲*}، معصومه حبیبیان^۳، هادی
علی‌نژاد^۴

۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.
۲. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران.
۳. دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، واحد قائم شهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قائم شهر، ایران.
۴. دانشجوی دکترا فیزیولوژی ورزشی، واحد ایت اله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران.

* نویسنده مسئول: پروین فرزانیگی E-mail: parvin.farzanegi@gmail.com

چکیده

مقدمه و هدف: عامل اصلی بیماری‌های وابسته به سن را می‌توان افزایش آسیب اکسایشی DNA ذکر کرد. این آسیب می‌تواند منجر به ترجمان ژن‌های خاصی شود که تکثیر و مرگ سلولی را تنظیم می‌کنند. هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر یک دوره تمرین منظم شنا به همراه مصرف عصاره سیر بر میزان Bcl-2 و Bax بافت کبد موش‌های پیر تحت‌القای دوکسوروبیسین می‌باشد.

مواد و روش‌ها: چهل‌ودو سر موش صحرایی نر مسن ۴۰ تا ۵۰ هفته‌ای با میانگین وزن اولیه ۲۵۰ تا ۳۰۰ به‌روش تصادفی به شش گروه تقسیم شدند: ۱. کنترل؛ ۲. سالین؛ ۳. دوکسوروبیسین؛ ۴. دوکسوروبیسین و تمرین؛ ۵. دوکسوروبیسین و سیر؛ ۶. دوکسوروبیسین و سیر و تمرین. برای القای بیماری مزمن کلیوی از داروی دوکسوروبیسین، به میزان ۸/۵ میلی‌لیتر به‌ازای هر کیلوگرم وزن استفاده شد. برنامه تمرینی اصلی به‌صورت تمرین شنا به مدت هشت هفته و هر هفته سه روز و هر روز سی دقیقه بود. گروه‌های دریافت‌کننده مکمل و تمرین و مکمل، روزانه یک میلی‌لیتر عصاره سیر به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن، به مدت هشت هفته به‌صورت خوراکی (گاواژ) دریافت کردند. چهل‌و‌هشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی، موش‌ها بی‌هوش شده و بافت کبد بلافاصله جدا و در فریزر با دمای منفی هفتاد درجه سانتی‌گراد برای اندازه‌گیری سطوح Bcl-2 و Bax استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی جهت تعیین محل اختلاف بین گروه‌ها استفاده گردید.

نتایج: نشان داد هشت هفته تمرین شنا و مصرف عصاره سیر و ترکیب تمرین و سیر سبب افزایش معنی‌داری در سطوح Bcl-2 و همچنین کاهش معنی‌داری در سطوح Bax و نسبت Bax/Bcl-2 بافت کبد موش‌های مسن تحت‌القای دوکسوروبیسین شد ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: فعالیت ورزشی، استفاده از مکمل عصاره سیر و ترکیبی از این دو شیوه می‌توانند، به‌عنوان روش‌های درمانی غیردارویی مؤثر، جهت کاهش آسیب کبدی و حمایت بافت کبد در مقابل آسیب‌های ناشی از استرس اکسایشی و التهابی افزایش سن محسوب شوند

واژه‌گان کلیدی: تمرین هوایی، عصاره سیر، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، دوکسوروبیسین.

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌و‌چهارم-شماره ۱۲۹
تیر ۱۳۹۶

دریافت: ۱۳۹۶/۰۲/۱۷
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۶/۰۳/۳۱
پذیرش: ۱۳۹۶/۰۴/۱۱

مقدمه

تحقیقات نشان داده است بیماری‌های وابسته به سن و فرایند کهولت می‌تواند پیامد عدم ثبات ژنتیکی باشد؛ بدین ترتیب وضعیت مطلوب تمایزگذاری سلول‌ها تغییر می‌یابد. هم‌چنین شواهد قابل توجه، نشان می‌دهد تشکیل گونه‌های اکسیژن فعال (ROS¹) می‌تواند دلیل اصلی سالمندی باشد (۱). عامل اصلی بیماری‌های وابسته به سن را می‌توان افزایش آسیب اکسایشی DNA ذکر کرد. این آسیب می‌تواند منجر به ترجمان ژن‌های خاصی شود که تکثیر سلولی را تنظیم می‌کنند یا می‌توانند ترجمان ژن‌های دیگر را سد کنند. بنابراین افزایش آسیب به DNA می‌تواند باعث شتاب گرفتن سالمندی، کمتر شدن مقدار متابولیک ویژه، تغییر دریافت کالری روزانه، کاهش انرژی زیستی، کاهش طول عمر و در نهایت مرگ سلول شود (۱،۲).

مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول (آپوپتوز) یک فرایند فیزیولوژیکی حیاتی برای نمو فعال و طبیعی و هم‌چنین حفظ هموستازی می‌باشد. آپوپتوز در شرایط طبیعی باعث حذف سلول‌های پیر، آسیب‌دیده، اضافی و مضر می‌شود و در تکامل و هموستاز بافتی ضروری است. در ترمیم و نوسازی بافتی و حذف سلول‌های T نقش دارد (۳). هرگونه اختلال در روند آپوپتوز منجر به بیماری می‌شود که می‌تواند ناشی از کاهش مرگ سلولی باشد که منجر به ایجاد و رشد سلول‌های سرطانی و یا اختلالات خودایمنی می‌گردد. آپوپتوز موجب تخریب غشای هسته و سیتوپلاسم سلول و ارگانل‌ها و در نهایت منجر به قطعه‌قطعه شدن سلول می‌شود که سریعاً توسط فاگوسیت‌ها بلعیده و از محیط ربوده می‌شوند. در یک انسان به‌طور میانگین، هر روز شصت میلیون سلول با مرگ برنامه‌ریزی شده می‌میرند. ازدیاد عمل در این مرگ باعث تحلیل بافت‌ها می‌شود و فقدان عمل، موجب تولید سلول‌های سرطانی می‌گردد. عوامل بسیاری سبب تولید این خودکشی سلولی می‌شود که از آن جمله می‌توان به توکسین‌ها، هورمون‌ها، سیتوکین‌ها، اشعه‌ها، حرارت، عفونت

ویروسی، کمبود اکسیژن، محرومیت غذایی، ازدیاد غلظت کلسیم داخل سلول و نیتریک اکسیدها اشاره نمود (۴، ۵).

چندین ژن در تولید آپوپتوز نقش مهمی را ایفا می‌کنند، از جمله: Bcl-XL، P53، Bcl-2²، Bim، Bad، Bak، Bax³ و Mcl-1. ژن Bcl-2 روی کروموزوم ۱۸ q21 قرار دارد که وزن مولکولی پروتئین آن ۲۵ کیلودالتون و طولش ۲۳۹ اسیدآمینو است. این پروتئین فعالیت آنزیم‌های کاسپاز را تنظیم می‌کند. پروتئین Bcl-2 باعث رهایی سیتوکروم C از میتوکندری‌ها شده که منجر به فعال شدن کاسپاز ۹ و سپس کاسپاز ۳ می‌شود و در نهایت به خودکشی سلول ختم می‌گردد. پروتئین Bcl-2 می‌تواند هم در ایجاد و هم ممانعت از آپوپتوز نقش بازی کند. همکاری پروتئین‌های Mcl-1 و Bcl-2 و Bcl-XL عمل ضدآپوپتوزیس و پروتئین‌های Bax، Bad و Bak عمل آپوپتوزیس دارند (۶، ۷).

فعالیت بدنی دارای پتانسیلی است که تکثیر و مرگ سلولی را از طریق سایتوکین‌ها، هورمون‌ها، فاکتورهای رشد و مسیرهای متابولیک تعدیل می‌کند (۸). اخیراً، شواهدی برای آپوپتوزیس ناشی از ورزش موجود می‌باشد که در لئوسیت و عضله اسکلتی حادث می‌شود. برای مثال، گلوکوکورتیکوئیدها، جزء واکنشی اکسیژن، افزایش در سطوح Ca²⁺ درون سلولی و عامل نکروزدهنده تومور برخی از سیگنال‌هایی‌اند که می‌توانند سبب آپوپتوزیس گردند. ROS از طریق اکسیداسیون بازهای پورین و پیریمیدین و مخصوصاً گوانین به DNA صدمه زده و باعث مرگ سلول می‌گردد. آپوپتوزیس باعث از بین رفتن سلول‌های تارهای عضلانی آتروفی شده می‌گردد (۹). فرناندز⁴ و همکاران (۲۰۱۲) مشاهده کردند که ده هفته تمرین منظم شنا، در موش‌های نر باعث افزایش پروتئین‌های ضدآپوپتوز (Bcl-x، Bcl-2) و کاهش پروتئین‌های طرفدار آپوپتوز (BAD) می‌گردد و در ادامه، با

². B-cell lymphoma 2

³. Bcl-2-like protein 4

⁴. Fernandes

¹. Reactive oxygen species

بودند، از این رو پژوهش حاضر از نوع تجربی می‌باشد.

جامعه آماری و روش نمونه‌گیری

جامعه آماری این پژوهش، موش‌های صحرایی نر مسن ۴۰ تا ۵۰ هفته‌ای نژاد ویستار با میانگین وزن اولیه ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم مرکز پژوهش و تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد واحد ساری هستند که از بین آنان ۴۲ سر موش انتخاب و پس از ورود به محیط پژوهش و آشنایی یک‌هفته‌ای با محیط جدید و نحوه فعالیت در استخر شنا، به روش تصادفی، به شش گروه تقسیم شدند: ۱. کنترل؛ ۲. سالین؛ ۳. دوکسوروبیسین؛ ۴. دوکسوروبیسین و تمرین؛ ۵. دوکسوروبیسین و سیر؛ ۶. دوکسوروبیسین و سیر و تمرین.

محیط پژوهش و تغذیه آزمودنی‌ها

حیوانات مورد آزمایش در این پژوهش، در طی مراحل پژوهش در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف به ابعاد طول ۱۵ در ۱۵ در ۳۰ سانتی‌متر، ساخت شرکت رازی راد، چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت، با دمای محیطی 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت هوای 50 ± 5 درصد؛ همچنین با تهویه مناسب نگهداری شدند. غذای آزمودنی‌های این پژوهش، تولید شرکت خوراک دام بهیرور کرج بوده که بر اساس وزن‌کشی، سه روز یک بار با ترازوی استاندارد ویژه و با توجه به جیره طبیعی ده گرم به‌ازای هر صد گرم وزن بدن، در روز، در هر قفس قرار می‌گیرد. در تمام مراحل پژوهش، آب موردنیاز حیوان به‌صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در اختیار آن‌ها قرار می‌گیرد.

پروتکل تمرینی

آزمودنی‌های گروه‌های تمرینی، قبل از شروع پروتکل اصلی، به‌مدت یک هفته (پنج روز) هر بار به‌مدت پنج دقیقه، به‌منظور آشنایی با شنا، تمرین داده شدند. برنامه تمرینی اصلی، به‌صورت تمرینات شنا در هشت هفته و هر هفته به‌مدت سه روز و هرروز، سی دقیقه بود (۱۴). دمای آب 2 ± 32 درجه سانتی‌گراد در نظر گرفته شد. همچنین پنج دقیقه زمان، قبل و بعد از

فسفریلاسیون BAD و کاهش نسبت BAD به Bcl-2 همراه است (۱۰). در همین راستا، چن^۱ و همکاران (۲۰۱۳) در مطالعه خود نشان دادند یازده هفته دویدن روی تردمیل در موش‌های صحرایی مبتلا به بیماری مزمن کلیوی (CKD^۲) تحت‌القای دوکسوروبیسین، باعث افزایش Bcl-2 و سیتوکروم C میتوکندریایی شد؛ در حالی که سطوح Bax، سوپراکساید دیسموتاز (SOD^۳)، مالوندی آلدئید (MDA^۴) و کاسپاز ۹، ۳، ۱۲ و ۸ کاهش نشان داد (۱۱).

از طرفی دیگر، در حال حاضر مصرف بعضی از گیاهان دارویی برای درمان و پیش‌گیری برخی بیماری‌ها افزایش یافته است. بنابراین، با توجه به این‌که مصرف مکمل‌های گیاهی در مقایسه با داروهای شیمیایی اثرات جانبی کمتری دارد، احتمالاً استفاده از این مکمل‌های گیاهی در برخی موارد می‌تواند جایگزین مناسبی برای دارودرمانی باشد (۱۲). استفاده‌های سنتی سیر موردتأیید و تصدیق قرار گرفته است. نشان داده شده است که اجزاء سیر که غلظت چربی پلاسما، استرس اکسیداتیو و سایتوکین‌های التهابی را بهبود می‌بخشد (۱۳).

تاکنون پژوهش قابل توجهی در رابطه با اثر هم‌زمان فعالیت ورزشی و گیاهان دارویی در بیماران مبتلا به CKD یافت نشد؛ لذا، با توجه به اطلاعات اندک در این زمینه و اثرات مشابه فعالیت بدنی و عصاره سیر، این پژوهش به بررسی اثر هشت هفته تمرینات منظم شنا به‌همراه مصرف عصاره سیر، بر برخی از شاخص‌های آپوپتوزی و ضدآپوپتوزی بافت کبد موش‌های پیر تحت‌القای دوکسوروبیسین می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

نمونه‌های پژوهش حاضر را موش‌های آزمایشگاهی تشکیل دادند. با توجه به این‌که آزمودنی‌ها در آزمایشگاه به‌لحاظ بسیاری از متغیرها تحت کنترل

1. Chou Chen

2. Chronic kidney disease

3. Superoxide dismutase

4. Malondialdehyde

تمرین برای گرم‌وسردکردن حیوانات قرار داده شد.

نحوه تهیه و مصرف عصاره الکلی سیر

در ابتدا، سیر کهنه از بازار تهیه سپس تمیز و خرد (له) شد. بعد در دما و رطوبت معمولی، به مدت سه ماه مانده و به روش ماسراسیون عصاره‌گیری شد. جهت عصاره‌گیری، ابتدا در یک بالن یک لیتری میزان ۵۰ گرم از سیر خردشده را ریخته و به نسبت ۱ به ۳ متانول به آن اضافه و به مدت ۲۴ ساعت روی دستگاه تکان‌دهنده قرار داده شد. سپس، عصاره حاصل توسط کاغذ صافی و قیف بوختر صاف و بر روی تفالته باقی‌مانده، متانول ریخته شد. بعد از ۲۴ ساعت، دوباره صاف و به عصاره اول اضافه شد. بعد از آن عصاره در دستگاه تقطیر در خلاء در دمای پنجاه درجه و دور چرخش هفتاد، تقطیر شد، تا زمانی که حجم باقی‌مانده به یک‌پنجم حجم اولیه رسید. در این حالت، مخزن عصاره، از دستگاه جدا و عصاره باقی‌مانده بعد از سردشدن، سه‌مرته و هر بار، با حجم ۵۰ میلی لیتر کلروفورم دکانته شد. باقی‌مانده در ظرف پتری با وزن معلوم ریخته و در دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد در دستگاه آون خشک گردید. بعد از خشک‌شدن، عصاره توزین شد. سپس هر ۱/۴ گرم پودر سیر با ۵۶ میلی‌لیتر آب مقطر مخلوط شد. گروه‌های دریافت‌کننده مکمل و تمرین مکمل، روزانه یک میلی‌لیتر عصاره الکلی سیر به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت هشت هفته به‌صورت خوراکی (گاواژ) دریافت کردند. گروه‌های دریافت‌کننده سالیین هم، به همان میزان مکمل، به‌صورت گاواژ دریافت کرد (۱۴).

نحوه تهیه و تزریق داروی دوکسوروبیسین و سالیین

داروی دوکسوروبیسین از شرکت TEDEC MEIJI کشور اسپانیا خریداری شده و سپس برای تهیه دوز موردنظر (۸/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) با آب مقطر رقیق شد. با توجه به نتایج پژوهش‌چن و همکاران^۹ (۲۰۱۳)، دوکسوروبیسین به میزان موردنظر به‌وسیله سرنگ انسولینی به‌صورت زیرصفافی یک بار در ابتدای هفته اول تزریق شد (۱۱). همچنین با توجه

به اثرات احتمالی ناشی از تزریق در گروه‌های دریافت‌کننده دوکسوروبیسین، به‌منظور یکسان‌سازی شرایط برای همه آزمودنی‌ها، سایر گروه‌ها نیز به همان میزان، سالیین (سدیم کلراید ۰/۹ درصد) دریافت کرد. برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه‌روزی، تمام تزریقات همگن و حدود ساعت ۱۰ صبح صورت گرفت.

بافت‌برداری و آنالیز بیوشیمیایی متغیرها

چهل‌وهشت ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و پس از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی، بافت‌برداری انجام شد. موش‌ها با تزریق داخل صفاقی ترکیبی از کتامین (۳۰-۵۰ mg/kg) و زایلازین (۳-۵ mg/kg) بی‌هوش‌شده، بافت کبد بلافاصله از ناف جداشده و بلافاصله در فریزر با دمای منفی هفتاد درجه سانتی‌گراد برای اندازه‌گیری سطوح Bcl-2 و Bax بافت کبد نگهداری شد. برای جلوگیری از تأثیر آهنگ شبانه، نمونه‌گیری از ساعت ۸ آغاز و ۱۱:۳۰ به اتمام رسید.

روش‌های آماری

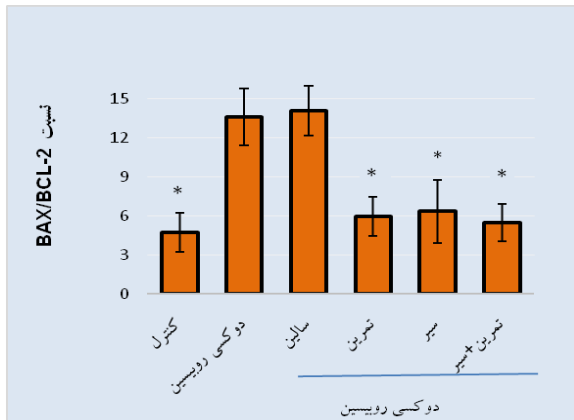
برای دسته‌بندی و تعیین شاخص‌های پراکندگی از آمار توصیفی استفاده شد. جهت بررسی تجانس واریانس متغیرها، آزمون لون و برای بررسی تغییرات بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و جهت تعیین تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. در این بررسی‌ها مقدار معنی‌داری در سطح $P \leq 0/05$ به‌معنای رد فرض صفر در نظر گرفته‌شد. کلیه محاسبات آماری از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ و همچنین برای رسم نمودارها از نرم‌افزار Excel استفاده شد.

یافته‌ها

القای دوکسوروبیسین، منجر به کاهش معنی‌دار سطوح کبدی Bcl-2 (۰/۷۴/۵۴، $P < 0/05$) در موش‌های پیر شد. اما هشت هفته تمرین هوازی (۰/۸۴/۷۶، $P < 0/05$)، مصرف مکمل سیر (۰/۸۰/۹۵، $P < 0/05$) و ترکیبی از هر دو مداخله (۰/۸۸/۵۷، $P < 0/05$) با افزایش سطوح Bcl-2 در بافت کبد موش‌های پیر همراه بود ($P < 0/05$). هرچند سطوح Bcl-2 در گروه‌های

^۹. Chen et al.

Bax/Bcl-2 بافت کبد موش‌های مسن، پس از القای دوکسی‌روبیسیسین افزایش معنی‌داری یافت (۱۸۶/۷۳٪، $P < 0/05$) که پس از هشت هفته تمرین هوازی (۵۶/۳۱٪، $P < 0/05$)، مصرف مکمل سیر (۵۳/۴۵٪، $P < 0/05$) و ترکیبی از هر دو مداخله (۵۹/۸۳٪، $P < 0/05$) کاهش معنی‌داری یافت. اما با وجود این کاهش، تفاوت معنی‌داری بین تأثیر سه مداخله فوق در کاهش Bax/Bcl-2 کبدی مشاهده نشد (شکل ۳).



شکل ۳. مقایسه میانگین نسبت Bax/Bcl-2 کبدی در گروه‌های مختلف

*: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه‌های دوکسورویسیسین و دوکسورویسیسین و سالیین

بحث و نتیجه‌گیری

با در نظر گرفتن روند روبه‌رشد جمعیت، سالمندی و کاهش توانایی‌های جسمی و روانی و فراوانی بیشتر بیماری‌های مزمن در سالمندان توجه به توانمندسازی آنها یک ضرورت محسوب می‌شود؛ زیرا فراوانی بیماری‌های مزمن در سالمندان باعث شده است که بیشتر بودجه بهداشتی و درمانی، صرف درمان و مراقبت آنها شود (۲). امروزه، بیماری مزمن کلیوی به‌عنوان یکی از علل مرگ‌ومیر در کشورهای در حال توسعه به‌شمار می‌رود. متأسفانه، هزینه‌های درمان عمدتاً به دلیل افزایش سن و افزایش سایر بیماری‌های همراه با سالمندی، همانند کاهش ایمنی مقابل بیماری‌های مهلک، عدم انجام فعالیت بدنی و پرخورداری از یک تغذیه نامناسب، می‌توانند

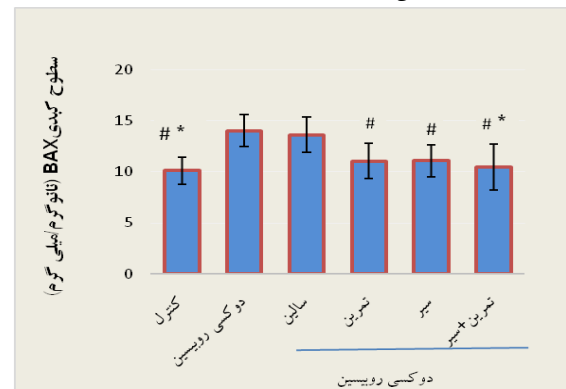
تحقیق، در مقایسه با گروه کنترل پایین‌تر بود؛ ولی این تفاوت، معنی‌دار نبود ($P > 0/05$). علاوه بر این، تفاوت معنی‌داری بین تأثیر سه مداخله فوق در افزایش سطوح کبدی Bcl-2 مشاهده نشد (شکل ۱).



شکل ۱. مقایسه میانگین سطوح کبدی Bcl-2 در گروه‌های مختلف

*: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه‌های دوکسورویسیسین و دوکسورویسیسین و سالیین

سطوح Bax بافت کبد موش‌های پیر پس از القای دوکسی‌روبیسیسین، افزایش معنی‌داری یافت (۳۸/۴۶٪، $P < 0/05$). به‌علاوه هشت هفته تمرین هوازی (۲۱/۲۲٪، $P < 0/05$)، مصرف مکمل سیر (۲۱/۰۱٪، $P < 0/05$) و ترکیبی از هر دو مداخله (۲۵/۶۴٪، $P < 0/05$) منجر به کاهش معنی‌دار سطوح کبدی Bax در موش‌های پیر شد. هرچند اختلاف معنی‌داری بین تأثیر سه مداخله فوق در کاستن سطوح کبدی Bax مشاهده نشد ($P > 0/05$) (شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه میانگین سطوح کبدی Bax در گروه‌های مختلف

*: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه دوکسورویسیسین
#: معنی‌داری تفاوت نسبت به گروه دوکسورویسیسین و سالیین

دوکسوروبیسین، باعث افزایش بیان ژن پروآپتوتیک Bax و کاهش بیان ژن آنتی‌آپتوتیک Bcl-2 در قلب موش صحرایی شد (۲۱). مطالعات دیگر نیز در همین راستا، بر روی کشت کاردیومیوسیت^۳ نشان دادند که دوکسوروبیسین، موجب بیان ژن‌های Bax و از طرفی موجب کاهش بیان ژن‌های Bcl-2 و در نهایت موجب القا آپتوز در کاردیومیوسیت‌ها شده است (۲۲، ۲۳). پروتئین‌های خانواده Bcl-2 یکپارچگی غشا خارجی میتوکندری را حفظ می‌کند و از اعضا آنتی‌آپتوتیک و پروآپتوتیک تشکیل شده‌اند. این خانواده، آزاد شدن سیتوکروم C به درون سیتوزول و در نتیجه، فعال شدن کاسپاز ۳ را تنظیم می‌کنند (۲۴). در مطالعه حاضر نیز افزایش میزان Bax از طریق کاهش Bcl-2 بعد از تزریق دوکسوروبیسین، پایداری غشاء میتوکندری افزایش یافت و در نتیجه نفوذپذیری نسبت به سیتوکروم C افزایش پیدا کرد. لذا می‌توان نتیجه گرفت که تزریق دوکسوروبیسین باعث آسیب غشاء میتوکندری و در نتیجه ایجاد آپتوز از طریق مسیر داخلی در کبد موش شده است.

یافته‌های ما نشان داد انجام فعالیت بدنی میزان شاخص آپتوز (Bax/Bcl-2) را معکوس می‌نماید. همچنین، با کاهش بیان Bax و افزایش بیان Bcl-2 سبب بقای سلول می‌شود. در همین راستا چن و همکاران گزارش کردند که CKD ناشی از دوکسوروبیسین (DRCKD^۴) موجب افزایش Bax/Bcl-2 و سیتوکروم C درون میتوکندریایی گردید که ورزش این نسبت را معکوس و همچنین گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر را کاهش داد (۱۱). تمرینات ورزشی از طریق مسیر میتوکندریایی CKD را بهبود می‌بخشد. مسیر میتوکندریایی آپتوز تا حد زیادی از طریق پروتئین‌های خانواده Bcl-2 میانجی‌گری می‌شود که هم شامل اعضای پروآپتوز مانند Bax، Bak و BNIP3 که نفوذپذیری میتوکندریایی را ترویج می‌دهند و هم اعضای ضدآپتوز مانند خانواده Bcl-2 و Bcl-XL که

تهدیدکننده زندگی باشند (۱۵). یکی از درمان‌های رایج برای سرطان، شیمی‌درمانی می‌باشد؛ ولیکن اثرات جانبی شدید این روش، نتایج موردانتظار را محدود نموده است. دوکسوروبیسین یک آنتی‌بیوتیک با طیف وسیعی از عملکرد ضدتوموری و ضدسرطانی (آنتی-نئوپلاستیک) است که از اواخر دهه ۶۰ میلادی به‌طور گسترده‌ای در درمان آسیب بافت‌های غیرهدف مورد استفاده قرار گرفته، ولیکن به‌واسطه محدودیت دوزهای درمانی دوکسوروبیسین و تقابل کیفیت زندگی بیماران در طی درمان و پس از آن، اغلب درمان سرطان را پیچیده می‌کند. مکانیزم‌های متعددی برای عوارض جانبی سمیت قلبی و کبدی دوکسوروبیسین از جمله رادیکال‌های آزاد، میتوکندریایی و سمیت سلولی گزارش شده است (۱۶). این فرضیه وجود دارد که تولید گونه‌های اکسیژن فعال و آپتوزیس، نقش محوری در فرایند سمیت بافت‌های مختلف مانند قلب و کلیه و کبد ایفا می‌کنند. سازوکارهای متعددی برای سمیت قلبی و کبدی مرتبط با دوکسوروبیسین از جمله آسیب میوکارد ناشی از رادیکال‌های آزاد، آسیب میتوکندری، انتشار آمین‌های تنگ‌کننده عروق از قبیل کاتکولامین‌ها و سمیت سلولی، پیشنهاد شده است (۱۷)، (۱۸). ظاهراً، رادیکال‌های آزاد در تمام مکانیزم‌های پیشنهادی دخیل بوده و افزایش استرس اکسیداتیو و آزادسازی رادیکال‌های آزاد در مقابل دفاع آنتی‌اکسیداتی، نقش عمده‌ای را در خسارت ناشی از دوکسوروبیسین بازی می‌کند (۱۹). از سویی، آسیب‌پذیری بافت قلب در مقابل استرس اکسایشی ممکن است توسط این واقعیت قابل توجه باشد که قلب دارای سطوح نسبتاً پایین‌تر از فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتی از قبیل SOD، گلوکاتایون پراکسیداز (GPx^۱) و کاتالاز (CAT^۲) در مقابل استرس اکسایشی ناشی از آن در مقایسه با سایر بافت‌ها از جمله کبد و کلیه می‌باشد (۲۰).

کریم‌پور و همکاران گزارش کردند که تزریق

^۳. Cardiomyocyte

^۴. Doxorobisin-induce CKD

^۱. Glutathione peroxidase

^۲. Catalase

رخ دهد (۳۰). این یافته‌ها پیشنهاد می‌کنند تغییرات وابسته به سن، در بیان پروتئین‌های خانواده‌ی Bcl-2 (Bcl-2 و Bax) هنوز قابل بحث است. آپوپتوز پیش‌رونده با سن، در بافت‌های پس از میتوز از قبیل: قلب، عضله اسکلتی و مغز وخیم است؛ زیرا میوسیت از دست‌رفته جایگزین نمی‌شود.

تحقیقات نشان داد Bax/Bcl-2 به‌طور قابل‌توجهی با سن افزایش یافت و از طریق تمرینات ورزشی به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای در بطن چپ کاهش یافت (۲۹). این داده‌ها نشان می‌دهد که قلب پیر نسبت به قلب جوان، به آپوپتوز بسیار حساس‌تر است و اینکه تمرین ورزشی شدید، عمل ضدآپوپتوزی را بر قلب‌های پیر اعمال می‌کند (۳۱). این داده‌ها مطابق است با گزارش‌های قبلی که نشان می‌دهند پیری با افزایش پروتئین Bax و نیز کاهش Bcl-2 مرتبط است (۴، ۳۲). نشان‌دهنده این مطلب که سیگنال‌دهی میتوکندریایی خانواده Bcl-2 یک سایت مهم در تنظیم آپوپتوز از طریق افزایش سن و تمرینات ورزشی است.

از طرفی، سیر به‌طور معمول در جهان به‌عنوان غذا و برای خصوصیات دارویی‌اش استفاده شده است و قرن‌هاست که به رسمیت شناخته شده است (۳۳). سیر و ترکیبات آن گزارش شده است که دارای فعالیت‌های بیولوژیکی از جمله ضدسرطانی، ضدآترواسکلروز، ضددیابت، محافظت کلیوی، تقویت سیستم ایمنی و آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتریایی، ضدفشارخون و فعالیت‌های دیگر بیولوژیکی می‌باشد (۳۳-۳۵).

با این حال، مصرف بیش از حد سیر خام اثرات سمی گوناگون مانند: کم‌خونی، کاهش وزن و عقب‌ماندگی رشد را به دنبال دارد. عصاره سیر پیر، یک جایگزین مناسب برای سیر خام است که عوامل تحریک‌کننده و تغییرات سمی مشاهده‌شده در سیر خام را کمتر القا می‌کند (۳۶).

ژانگ^۴ و همکاران به‌منظور بررسی اثر آلیسین به‌عنوان یکی از ترکیبات اصلی سیر در جلوگیری از ایجاد آپوپتوز در قسمت‌های حیاتی بدن، در موش‌هایی

اثرات آن‌ها آزادسازی سیتوکروم C میتوکندریایی را مهار می‌کنند (۲۵). DXCKD به‌طور هم‌زمان، Bax را افزایش و خانواده Bcl-2 را کاهش داد و منجر به سرکوب محتوای درون‌میتوکندریایی سیتوکروم C و افزایش کاسپاز ۳ و ۹ جداشده گردید. دو نقطه برش^۱ در تبدیل پروکاسپاز ۳ به کاسپاز ۳ جداشده فعال وجود داشت. مشخص شد که کاسپاز ۳ جداشده، ۱۹ کیلودالتونی در مقایسه با شکل‌گیری آنالوگ کوچک‌تر ۱۷ کیلودالتونی نسبت به اثرات ورزش حساس‌تر است که این با یافته‌های فاسینگر^۲ و همکاران مطابقت دارد (۲۶).

افزایش Bax/Bcl-2، گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر و افزایش یون‌های کلسیم، باعث آزادسازی سیتوکروم C میتوکندریایی از میتوکندری به سیتوزول می‌شوند. بنابراین، به نظر می‌رسد، ورزش تا یک بخشی از طریق کاهش ROS و پیش‌گیری از ازدست‌دادن متعاقب سیتوکروم C درون‌میتوکندریایی در کاهش آپوپتوز سلول کلیوی مفید باشد (۱۰).

پیری استعداد ابتلاء به آپوپتوز را در چندین نوع مختلف از بافت افزایش می‌دهد. نشان داده شده است که پیری با افزایش پروتئین Bax و نیز قطعه‌قطعه‌شدن DNA در مغز مرتبط است (۴). آپوپتوز ناشی از پیری، ممکن است به ازدست‌دادن ۳۰ درصد از میوسیت‌های قلبی در بیماری‌های قلبی کمک کند (۲۷). در شرایط فیزیولوژیکی، بیان پروتئین Bcl-2 و Bax، هر دو در قلب موش‌های مسن Fischer-344 افزایش یافت. علاوه‌براین، تحقیقات نشان داد که پیری، مواردی چون: پروتئین پروآپوپتوز Bax، کاسپاز ۳ جداشده و قطعه‌قطعه‌شدن DNA در عضله اسکلتی موش (۲۸) و همچنین، در قلب (۲۹) افزایش می‌دهد. در مقابل، نیتاهارا^۳ و همکاران (۱۹۹۸) نشان دادند که همراه با پیری، در موش‌های Fischer-344 یک افزایش در آپوپتوز کاردیومیوسیت وجود دارد، بدون این‌که تغییر قابل‌توجهی در سطوح پروتئین Bcl-2 و Bax با پیری

¹ Cutting points

² Fussenegger et al.

³ Nitahara et al.

⁴ Zhang

منتشر شده از میتوکنندری را کاهش می‌دهد. به‌طور کلی، آلیسین فعالیت کاسپاز ۳ را کاهش می‌دهد (۴۴). در مطالعه حاضر هم، سیر با افزایش سطوح Bcl-2 و کاهش Bax باعث مهار آپوپتوز در بافت کبد موش‌های صحرایی مسن گردید و بقای سلول را افزایش داد که ممکن است تا حدودی به اثرات ضدآپوپتوزی آلیسین از ترکیبات اصلی سیر مربوط باشد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که القای دوکسوروبیسین تغییرات معنی‌داری را بر شاخص‌های آپوپتوزی بافت کبد موش‌های پیر ایجاد نمود، به‌طوری‌که سطوح Bax و Bcl-2 به‌ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری داشتند. علاوه بر این، اجرای هر کدام از روش‌های درمانی تمرینات منظم شنا، مکمل‌سازی با عصاره سیر و ترکیبی از دو روش درمانی فوق، به مدت هشت هفته، منجر به حمایت کبدی در برابر استرس اکسایشی و التهاب ناشی از تیمار با دوکسوروبیسین شدند. لذا فعالیت ورزشی، استفاده از مکمل گیاهی آنتی‌اکسیدانتی و ترکیبی از این دو شیوه می‌توانند به‌عنوان روش‌های درمانی غیردارویی مؤثر، جهت کاهش آسیب کبدی و حمایت بافت کبد در مقابل آسیب‌های ناشی از استرس اکسایشی و التهابی افزایش سن محسوب شوند.

که شوک تراما و هموراژیک^۱ (T/HS) داشتند، آزمایشی طراحی کردند و مشاهده نمودند که درصد آپوپتوز سلول‌ها و فعال‌سازی کاسپاز ۳ و ۹ در شش‌ها، کلیه‌ها و روده‌ها بعد از احیا، به‌طور معنی‌داری افزایش یافت و این روند با درمان آلیسین معکوس شد (۳۷). آپوپتوز و نکروز دو مدل متمایز از مرگ سلولی هستند که در تخریب سلول‌های اپی‌تلیال روده کوچک، شش‌ها و سلول‌های توبولار کلیوی، در طول I/R درگیر هستند (۳۸، ۳۹). با وجود این، لازم به ذکر است که مدل اولیه از مرگ سلولی که به‌طور قابل‌توجهی در ایجاد اختلال در ارگان‌ها دخالت دارد، آپوپتوز است. آلیسین به‌عنوان مسئول فعالیت بیولوژیکی سیر شناخته می‌شود. مطالعات قبلی نشان داد که آلیسین موجب تحریک آپوپتوز در چند رده از سلول‌های توموری شده است (۴، ۴۱). علاوه بر این، فعالیت آلیسین در جلوگیری از آپوپتوز ماکروفاژ نیز اخیراً گزارش شده است (۴۲). بر اساس اطلاعات ما، این دو اثر متفاوت از آلیسین روی رشد سلول، ممکن است به‌خاطر یک واکنش دوفازی که ناشی از غلظت‌های مختلف آن است، باشد. مطالعات اخیر در آپوپتوز ناشی از آلیسین نشان داد که غلظت بالای آلیسین موجب تحریک آپوپتوز در سلول‌های توموری مختلف می‌شود (۴۱). برخلاف آن غلظت‌های کم آلیسین با اثرات ضدآپوپتوزی و حفاظتی ارگان‌ها مرتبط است (۴۳).

میتوکنندری از طریق آزادسازی سیتوکروم C، فاکتور القاکننده آپوپتوز و اندونوکلاز^۲-G نقش کلیدی در حادث شدن آپوپتوز در سلول بازی می‌کند، اتفاقی که از طریق کاهش پتانسیل غشای میتوکندریایی روی می‌دهد. در طول فرآیند آپوپتوز، پتانسیل غشاء میتوکندریایی توسط اعضای مختلف خانواده ضدآپوپتوز Bcl-2 (Bcl-2، Bcl-xL) و خانواده پروآپوپتوز Bcl-2 (Bax، Bak، Bad) تنظیم می‌شود. همچنین ثابت شده است که آلیسین مانع از بیان ژن پروآپوپتوز، یعنی BAX، می‌شود و سطح سیتوکروم C

¹. Trauma/hemorrhagic
². Endonuclease-G

منابع

- Haines DD, Juhasz B, Tosaki A. Management of multi cellular senescence and oxidative stress. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2013; 17(8): 936–957.
- Allender J, Rector C, Warner K. *Community health nursing: promoting and protecting the public's health*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2013; 1227.
- Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology* 2007; 35(4):495-516.
- Higami Y, Shimokawa I. Apoptosis in the aging process. *Cell and Tissue Research* 2000;301:125-132.
- Liu M, Zhang P, Chen M, Zhang W, Yu L, Yang XC, et al. Aging might increase myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis in humans and rats. *Age (Dordr)* 2012;34:621-632.
- Biral D, J-Puka A, Betto R. Expression of Bcl-2 family proteins in recovering and regenerating muscles. *Basic and Applied Myology* 2002; 12 (1): 43-46.
- Cheng EH, Wei MC, Weiler S. BCL-2, BCL-X(L) sequester BH3 domain-only molecules preventing BAX- and BAK-mediated mitochondrial apoptosis. *Molecular Cell* 2001; 8(3):705–711.
- Carraro U, Franceschi C. Apoptosis of skeletal and cardiac muscles and physical exercise. *Aging Clinical and Experimental Research* 1997; 9:19 –34.
- Mooren F, Völker Klaus C. *Molecular and cellular exercise Physiology*. Translated by: Tartibian Bakhtiar and colleagues. University of Urmia unit, 2012.
- Fernandes T, Magalhaes FC, Everton CC. aerobic exercise training inhibits skeletal muscular apoptotic signaling mediated by VEGF-VEGR2 in spontaneously hypertensive rats. *Exercise and Sports Sciences* 2012; 18(6): 412-418.
- Chen KC , peng CC, Hsieh CI , Robert Y , Peng C . Exercise Ameliorates Renal Cell Apoptosis in Chronic Kidney Disease by Intervening in the Intrinsic and the Extrinsic Apoptotic Pathways in a Rat Model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013:368450.
- Zare A, Farzaneh P, Pourpak Z, Zahedi F, Moin M, Shahabi S, et al. Purified aged garlic extract modulates allergic airway inflammation in BALB/c mice. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 2008;7:133-141.
- Yeh YY, Yeh SM. Garlic reduces plasma lipids by inhibiting hepatic cholesterol and triacylglycerol synthesis. *Lipids* 1994;29: 189-193.
- Seo DY, Kwak HB, Lee SR, Cho YS, Song IS, Kim N, et al. Effects of aged garlic extract and endurance exercise on skeletal muscle FNDC-5 and circulating irisin in high-fat-diet rat models . *Nutrition Research and Practice* 2014;8(2):177-182.
- Al-Harbi NO, Imam F, Al-Harbi MM, Iqbal M, Nadeem A, Sayed-Ahmed MM, et al. Olmesartan Attenuates Tacrolimus-Induced Biochemical and Ultrastructural Changes in Rat Kidney Tissue. *Bio Med Research International* 2014;2014:607246.
- Erasima k, Koukouvou G, Kouidi E. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitaon programs. *Journal Rehabil Medicine* 2001; 34: 40- 45.
- Foldes G, Horkay F, Szokodi I, Vuolteenaho O, Ilves M, Lindstedt KA. Circulating and Cardiac Levels of Apelin, the Novel Ligand of the Orphan Receptor APJ, in Patients with Heart Failure. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003;308(3):480-485.
- Segura E. Exercise in hemodialysis patients: a literature systematic review. *Nefrologia* 2010;30(2):236-246.
- Gavras H and Gavras I. Angiotensin Converting Enzyme inhibitors properties and side effects. *Hypertension Supplements* 1988; 11: 37-41.
- Zhang J , Cai Xia Ren , Yong Fen Qi , Li Xia Lou , Li Chen , Li Ke Zhang et al. Exercise Training Promotes Expression of Apelin and APJ of Cardiovascular Tissues in Spontaneously Hypertensive Rats. *Life Sciences* 2006;79:1153-1159.
- Mohammadi Gorji S, Karimpour AA. The effects of doxorubicin on the apoptotic Bcl2 and Bax gene expression in rat heart. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 1392; 15:Issue 1(successive 45).[Persian].
- Chen X, Chen Y, Bi Y, Fu N, Shan C, Wang S. Preventive cardioprotection of erythropoietin against doxorubicin induced cardiomyopathy. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2007;21(5):367-374.
- Green PS, Leeuwenburgh C. Mitochondrial dysfunction is an early indicator of doxorubicin-induced apoptosis. *Biochimicaet Biophysica Acta* 2002;1588(1):94-101.
- Nicholson DW, Thornberry NA. Apoptosis. Life and death decisions *Science* 2003;299(5604):214-215.
- Cory S, Huang CS, Adams JM. The Bcl-2 family: roles in cell survival and oncogenesis. *Oncogene* 2003; 22(53): 8590–8607.

26. Fussenegger M, Bailey JE, Varner J.A mathematical model of caspase function in apoptosis. *Nature Biotechnology* 2000 (18): 768–774.
27. Liu M, Zhang P, Chen M, Zhang W, Yu L, Yang XC, et al. Aging might increase myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis in humans and rats. *Age (Dordr)* 2012;34:621-632.
28. Song W, Kwak HB, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced changes in apoptotic signaling in rat skeletal muscle. *Antioxidants & Redox Signaling* 2006;8:517-528.
29. 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 Journal* 2006;20:791-793.
30. Nitahara JA, Cheng W, Liu Y, Li B, Leri A, Li P, et al. Intracellular calcium, DNase activity and myocyte apoptosis in aging Fischer 344 rats. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1998;30: 519-535.
31. Soufi FG, Farajnia S, Aslanabadi N, Ahmadiasl N, Alipour M, Alipour M, et al. Long-term exercise training affects age-induced changes in HSP70 and apoptosis in rat heart. *General Physiology and Biophysics* 2008;27:263-270.
32. Liu X, Kim CN, Yang J, Jemmerson R, Wang X. Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for ATP and cytochrome C. *Cell* 1996; 86(1):147–157.
33. Bongiorno PB, Fratellone PM, LoGiudice P: Potential health benefits of garlic (*allium sativum*): a narrative review. *Journal of Complementary and Integrative Medicine* 2008;5(1):1–26.
34. Capasso A: Antioxidant action and therapeutic efficacy of *allium sativum*L. *Molecules* 2013; 18(1):690–700.
35. Razo-Rodríguez AC, Chirino YI, Sánchez-González DJ, Martínez-Martínez CM, Cruz C, Pedraza-Chaverri J: Garlic powder ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity and oxidative stress. *Journal of Medicinal Food* 2008; 11(3):583–586.
36. Ray B, Chauhan NB, Lahiri DK. The “aged garlic extract:” (AGE) and one of its active ingredients S-allyl-L-cysteine (SAC) as potential preventive and therapeutic agents for Alzheimer's disease (AD). *Current Medicinal Chemistry* 2011;18:3306–3313.
37. Zhang Y, Yao HP, Huang FF, Wu W, Gao Y, Chen ZB, et al. Allicin, a major component of garlic, inhibits apoptosis in vital organs in rats with trauma/hemorrhagic shock. *Critical Care Medicine* 2008;36(12):3226-3232.
38. Genesca` M, Sola A, Miquel R. Role of changes in tissular nucleotides on the development of apoptosis during ischemia/reperfusion in rat small bowel. *American Journal of Pathology* 2002; 161:1839 –1847.
39. Ikeda H, Suzuki Y, Suzuki M. Apoptosis a major mode of cell death caused by ischaemia and ischaemia/reperfusion injury to the rat intestinal epithelium. *Gut* 1998;42:530 –537.
40. Oommen S, Anto RJ, Srinivas G. Allicin (from garlic) induces caspase-mediated apoptosis in cancer cells. *European Journal of Pharmacology* 2004;485:97–103.
41. Park SY, Cho SJ, Kwon HC. Caspase-independent cell death by allicin in human epithelial carcinoma cells: involvement of PKA. *Cancer letters* 2005; 224:123–132.
42. Cho SJ, Rhee DK, Pyo S: Allicin, a major component of garlic, inhibits apoptosis of macrophage in a depleted nutritional state. *Nutrition* 2006; 22:1177–1184.
43. Batirel HF, Naka Y, Kayano K. Intravenous allicin improves pulmonary blood flow after ischemia-reperfusion injury in rats. *The Journal of cardiovascular surgery (Torino)* 2002; 43:175–179.
44. Kaye AD, De Witt BJ, Anwar M. Analysis of responses of garlic derivatives in the pulmonary vascular bed of the rat. *Journal of Applied Physiology* 2000; 89:353–358.

The effect of regular swimming training and garlic extract on apoptosis of liver cells in doxorubicin-induced aging rat

Fatemeh Shayesteh Rad¹, Parvin Farzanegi^{2*}, Masoumeh Habibian³, Hadi AliNejad⁴

1. M.A in Exercise Physiology ,Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
2. Associate Professor, Department of Sport Physiology ,Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran.
3. Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Sciences, Qaemshahar Branch, Islamic Azad University, Qaemshahar, Iran.
4. Student of PHD sport physiology cardiovascular and respiratory, department of Sport physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran.

* Corresponding Author: Email: parvin.farzanegi@gmail.com

Abstract

Background and Objective: Increased oxidative damage to DNA can be mentioned as the main cause of age-related diseases. This damage can result in translation of specific genes which regulate cell proliferation and apoptosis. The aim of this study was to investigate the effect of a regular swimming training with garlic extract on the levels of Bax and Bcl-2 in the liver tissue doxorubicin - induced aging rat

Materials and Methods: In this study, 42 aged male rats, 40-50 weeks, with an average initial weight of 250-300 g were randomly divided into 6 groups: 1. control, 2. saline, 3. doxorubicin, 4. doxorubicin+exercise, 5. doxorubicin+garlic, and 6. doxorubicin+garlic+exercise. Chronic kidney disease (CKD) was induced by injection of 8.5 ml/kg of doxorubicin. The animals in the exercise groups were forced to swim 30 min once a day, 3 days per week, for 8 weeks. Groups receiving supplement and exercise + supplement, daily treated with 1 ml of garlic extract per kilogram of body weight for 8 weeks orally (gavage). In addition, 48 hours after the last training session and after 12-10 hours of fasting, rats were anesthetized and liver tissue separated immediately and stored at -70°C to measure the levels of Bax and Bcl-2. For comparisons among the groups, one-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's test were performed with $P < 0.05$ as an indication of statistical significance.

Results: The findings showed that eight weeks of swimming training and garlic extract and the combination of exercise training and garlic extract resulted in a significant increase in the levels of Bcl-2 and also a significant decrease in the levels of Bax and Bax/Bcl-2 in the kidney tissue of aged rats induced by doxorubicin ($P < 0.05$).

Conclusion: Exercise training, herbal supplement of garlic, and a combination of these two methods can be as an effective non-pharmacological therapy to reduce liver damage and protect liver tissue against oxidative stress and inflammatory injuries associated with aging.

Keywords: Aerobic training, Garlic extract, Apoptosis, Doxorubicin