Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Protective effect of four weeks of high-intensity interval training on apoptosis signaling pathway in heart tissue of mice with breast cancer

Esmaeil Sharafi Mooliz[1], Saeed Shakerian[2]*, Seyedeh Fatemeh Hosseini Nezhad[1], Erfan Bastan[1], Abbas Khalili[1],

1. PhD student in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
2. Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

*** Corresponding Author Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran;**
Email: s.shakeryan@scu.ac.ir

Issue in Progress

Extended abstract

Background and Aim: Breast cancer is the most common cancer in women and the second most common cause of death in the world. The increase in cancer prevalence in recent years and its impact on various physical, mental, and social aspects of human life have made it one of the fundamental problems of the century (1). Breast cancer, which accounts for 43% of all cancers in women, is the most deadly cancer in Iran and the world (2). Doxorubicin is an anticancer drug that is prescribed for treatment, but this drug has side effects on the heart. Exercise training can reduce these side effects. Among exercise training, it has been stated that the protective effect of HIIT on the heart is more effective (18). Therefore, the present study seeks to determine whether HIIT can affect the intrinsic apoptosis signaling pathway (Bax/Bcl-2/Caspase3) in the heart tissue of mice with breast cancer treated with doxorubicin by changing the cellular and molecular levels.

Materials and Methods: Thirty female BALBC mice with breast cancer, with an average age of eight weeks and an average weight of 18±2 g, were purchased from the Pasteur Institute of Tehran. The mice were housed in polycarbonate rodent cages at a temperature of 23±2°C, 50±5% humidity, and a 12:12 light-dark cycle. The mice were first acclimated to the environmental conditions for one week and then randomly divided into three groups (10 mice in each group); cancer control (tumor), cancer treated with doxorubicin (tumor+doxorubicin), and cancer treated with doxorubicin (tumor+doxorubicin+exercise). Initially, the cancer was transferred subcutaneously via MC4-L2 cells (24) and then weekly intraperitoneal injections of doxorubicin hydrochloride at a dose of 2 mg/kg body weight were administered (25). Along with doxorubicin injection, the training groups performed a HIIT program for four weeks (28). The maximal speed of the mice was measured every week and the training program for the following week was designed based on that to also observe the overload principle. 48 hours after the last training session, all mice were anesthetized by intraperitoneal injection of a combination of ketamine (80 mg/kg body weight) and xylazine (10 mg/kg body weight). Then, the heart tissue was removed from the mice, washed with normal saline, and immediately frozen at -70°C for protein measurement. To ensure the normal distribution of the data, the Shapiro-Wilk test was used. Homogeneity of variances was confirmed using the Levine test. One-way ANOVA test and then Tukey's post hoc test were used to examine the differences between groups. The significance level was considered to be $p < 0.05$. SPSS version 27 and Excel version 2016 were used for statistical data analysis.

Findings:

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Table 1. Description (Mean±SD) and Comparison of dependent variables.

Variables	Groups	Standard deviation ± mean	F	p
Bax	Tumor	0.996 ± 0.066	F(2,6)=31.47	p=0.0007*
	Tumor+Doxorubicin	4.890 ± 0.856		
	Tumor+Doxorubicin+Exercise	2.709 ± 0.592		
Bcl-2	Tumor	0.978 ± 0.076	F(2,6)=47.36	p=0.0002*
	Tumor+Doxorubicin	0.348 ± 0.100		
	Tumor+Doxorubicin+Exercise	0.734 ± 0.056		
Caspase3	Tumor	1.023 ± 0.115	F(2,6)=28.56	p=0.0009*
	Tumor+Doxorubicin	4.934 ± 1.020		
	Tumor+Doxorubicin+Exercise	2.538 ± 0.406		

***significant difference between groups at p<0.05.**

BAX gene expression in the tumor group treated with doxorubicin significantly increased compared to the tumor group (p=0.0005). BAX gene expression in the tumor group treated with doxorubicin combined with interval training significantly increased compared to the tumor group (p=0.03). Also, BAX gene expression in the tumor group treated with doxorubicin combined with interval training significantly decreased compared to the tumor group treated with doxorubicin (p=0.01) (Tabl 1)..

Bcl-2 gene expression in the tumor group treated with doxorubicin significantly decreased compared to the tumor group (p=0.0002). Bcl-2 gene expression in the tumor group treated with doxorubicin combined with interval training significantly decreased compared to the tumor group (p=0.02). Also, Bcl-2 gene expression in the tumor group treated with doxorubicin combined with interval training significantly increased compared to the tumor group treated with doxorubicin (p=0.002) (Tabl 1).

Caspase3 gene expression in the tumor group treated with doxorubicin significantly increased compared to the tumor group (p=0.0007). However, Caspase3 gene expression in the tumor group treated with doxorubicin combined with interval training did not show a significant difference compared to the tumor group (p=0.06). While, Caspase3 gene expression in the tumor group treated with doxorubicin combined with interval training significantly decreased compared to the tumor group treated with doxorubicin (p=0.008) (Tabl 1)..

Issue in Progr

Conclusion: Overall, the results of the present study showed that four weeks of interval training in this study was able to reduce the expression of Caspase3 and BAX genes in the hearts of mice with experimental breast cancer treated with doxorubicin, while it led to an increase in the expression of Bcl-2. Considering these results, it is believed that performing HIIT can provide a protective effect by reducing the expression of Caspase3 and BAX genes and increasing the expression of Bcl-2 through the improvement of the intrinsic apoptosis signaling pathway, and thus bring about the side effects of doxorubicin in the heart tissue of mice with experimental breast cancer treated with doxorubicin. Considering the reduction of the side effects of doxorubicin by the exercises performed, it seems that HIIT has a protective and beneficial effect as a non-drug strategy for the hearts of cancer patients.

Keywords: High-intensity interval training, apoptosis, doxorubicin, breast cancer.

Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport

Ethical Considerations

Compliance with ethical guideline: Throughout the research, ethical principles were observed in accordance with the principles of working with laboratory animals, approved by Shahid Chamran University of Ahvaz with number SCU.EC.SS.403.1104.

Funding: This article is not sponsored.

Authors contributions: This article is based on an internal research project at Shahid Chamran University of Ahvaz. Esmaeil Sharafi Mooliz, Seyedeh Fatemeh Hosseininejad, Erfan Bastan, and Abbas Khalili conducted the research, collected and analyzed the data, and Saeed Shakerian supervised, guided, and consulted on the article.

Conflicts of interest: There is no conflict of interest.

Acknowledgements: We would like to thank the Avin Biotechnology Laboratory and all the people who helped in this research.

Issue in Progress

مطالعات کاربردی
علوم زیستی در ورزش

اثر محافظتی چهار هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر مسیر پیام‌دهی آپوپتوز در بافت قلب موش‌های مبتلا به سرطان پستان

اسماعیل شرفی مولیز[1]، سعید شاکریان[2]*، سیده فاطمه حسینی‌نژاد[1]، عرفان باستان[1]، عباس خلیلی[1]،

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

۲. استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

- آدرس نویسنده مسئول: **اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی؛**
پست الکترونیک: **s.shakeryan@scu.ac.ir**

چکیده

زمینه و هدف: سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان است که دومین عامل شایع مرگ‌ومیر در جهان است. هدف این پژوهش بررسی اثر محافظتی چهار هفته تمرین تناوبی با شدت بالا بر بیان Bax/Bcl-2/Caspase3 در بافت قلب موش‌های مبتلا به سرطان پستان است. **روش تحقیق:** در این پژوهش ۳۰ سر موش بالب‌سی ماده با میانگین سنی هشت‌هفته‌ای و میانگین وزنی ۲±۱۸ گرم به صورت تصادفی در سه گروه شامل: گروه توموری، گروه تومور+دوکسوروبیسین و گروه تومور+دوکسوروبیسین+تمرین تقسیم شدند. برنامه تمرین ورزشی شامل هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا با توالی پنج جلسه در هفته بود. با روش ریل‌تایم میزان سطوح بیان Bax/Bcl-2/Caspase3 در بافت قلب مورد ارزیابی قرار گرفت. از روش آماری آنوای یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها در هر متغیر استفاده شد. سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد. **یافته‌ها:** داروی دوکسوروبیسین سبب افزایش معنی‌دار بیان پروتئین‌های آپوپتوزی Bax و Caspase3 شد (به ترتیب p=۰/۰۰۰۵ و p=۰/۰۰۰۷) اما بیان پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl-2 در بافت قلب موش‌های سرطانی را به‌صورت معنی‌دار کاهش داد (p=۰/۰۰۰۲). بااین‌حال تمرین تناوبی با شدت بالا سبب کاهش معنی‌دار بیان پروتئین‌های آپوپتوزی Bax و Caspase3 شد (به ترتیب p=۰/۰۱۰ و p=۰/۰۰۸) اما بیان پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl-2 در بافت قلب موش‌های سرطانی را به‌صورت معنی‌دار افزایش داد (p=۰/۰۰۲). **نتیجه‌گیری:** تمرین تناوبی با شدت بالا در نمونه‌های مبتلا به سرطان پستان تحت درمان با داروی دوکسوروبیسین، نقش بسیار مفید و پیشگیرانه در کنترل مسیر پیام‌دهی داخلی آپوپتوز دارد؛ بنابراین انجام HIIT منظم در کنار درمان دارویی می‌تواند مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی: تمرین تناوبی با شدت بالا، آپوپتوز، دوکسوروبیسین، سرطان پستان.

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

مطالعات کاربردی
علوم زیستی در ورزش

Protective effect of four weeks of high-intensity interval training on apoptosis signaling pathway in heart tissue of mice with breast cancer

Esmaeil Sharafi Mooliz[1], Saeed Shakerian[2]*, Seyedeh Fatemeh Hosseini Nezhad[1], Erfan Bastan[1], Abbas Khalili[1],

1. PhD student in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
2. Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

*** Corresponding Author Address: Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran;**
Email: s.shakeryan@scu.ac.ir

Abstract

Background and Aim: Breast cancer is the most common cancer in women and the second leading cause of death in the world. The aim of this study was to investigate the protective effect of four weeks of high-intensity interval training on Bax/Bcl-2/Caspase3 expression in the heart tissue of mice with breast cancer. **Materials and Methods:** In this study, 30 female BalbC mice with an average age of 8 weeks and an average weight of 18±2 grams were randomly divided into three groups: tumor group, tumor+doxorubicin group, and tumor+doxorubicin+exercise group. The exercise training program consisted of eight weeks of high-intensity interval training with a sequence of five sessions per week. The expression levels of Bax/Bcl-2/Caspase3 in heart tissue were evaluated using the real-time method. One-way ANOVA and Tukey's post hoc test were used to examine the differences between groups in each variable. The significance level was considered to be $p<0.05$. **Results:** Doxorubicin significantly increased the expression of apoptotic proteins Bax and Caspase3 ($p=0.0005$ and $p=0.0007$, respectively) but significantly decreased the expression of anti-apoptotic protein Bcl-2 in the heart tissue of cancer mice ($p=0.0002$). However, high-intensity interval training significantly decreased the expression of apoptotic proteins Bax and Caspase3 ($p=0.010$ and $p=0.008$, respectively) but significantly increased the expression of anti-apoptotic protein Bcl-2 in the heart tissue of cancer mice ($p=0.002$). **Conclusion:** According to the findings of the present study, it can be said that high-intensity interval training in breast cancer patients treated with doxorubicin has a very beneficial and preventive role in controlling the intrinsic apoptosis signaling pathway; therefore, performing this type of exercise regularly along with drug treatment is likely to be very effective in this regard.

Keywords: High-intensity interval training, Apoptosis, Doxorubicin, Breast cancer.

نسخه پذیرفته شده در انتظار ویرایش

مقدمه

افزایش شیوع سرطان در سال‌های اخیر و تأثیر آن بر ابعاد مختلف جسمی، روحی و اجتماعی زندگی انسان، آن را به یکی از مشکلات اساسی قرن تبدیل کرده است (۱). در بین انواع مختلف سرطان، سرطان پستان که ۴۳ درصد از کل سرطان‌های زنان را به خود اختصاص داده است، شایع‌ترین و کشنده‌ترین سرطان در زنان و یکی از نگران‌کننده‌ترین عوامل سلامت زنان در ایران و جهان است (۲).

یکی از راه‌های پیشگیری از بروز سرطان پستان، تمرین ورزشی منظم است. تمرین ورزشی موجب افزایش توده‌ی بدون چربی، قدرت و عملکرد عضلانی، آمادگی قلبی تنفسی و کاهش خستگی می‌شود و در نهایت به افزایش کیفیت زندگی بیماران سرطانی منجر می‌شود (۳).شواهد زیادی نشان می‌دهند خطر ابتلای به سرطان پستان و مرگ ناشی از سرطان در زنانی که قبل و یا بعد از پایگی تمرین ورزشی منظم دارند، نسبت به زنان غیرفعال کمتر است که ممکن است با اثرات فعالیت فیزیکی بر توده بدنی، هورمون‌ها و تعادل انرژی، مرتبط باشد. ورزش منظم در دوره نوجوانی و بزرگسالی، می‌تواند به کاهش خطر سرطان پستان کمک کند و در بین نجات‌یافتگان از سرطان پستان، ورزش منظم می‌تواند عوارض جانبی درمان (پرتودرمانی و شیمی درمانی) را کاهش و احتمال زنده‌ماندن را افزایش دهد (۴). تمرین تناوبی با شدت بالا [1](HIIT) از جمله فعالیت‌های ورزشی است که در سال‌های اخیر مورد توجه ورزشکاران، مربیان و پژوهشگران علوم ورزشی قرارگرفته است. پروتکل های HIIT به جلسات تکراری نسبتاً کوتاه و متناوب تمرینی برمی‌گردد که اغلب با حداکثر کوشش و توان انجام می‌گیرد (۵). آپوپتوز[2] مرگ فیزیولوژیک سلولی است که در شرایط طبیعی سبب حذف سلول‌های پیر، آسیب دیده، اضافی و مضر می‌شود و برای تکامل و هومئوستاز بافتی ضروری است. آپوپتوز در ترمیم و نوسازی بافتی و نیز حذف سلول‌های T خود واکنشگر نقش دارد (۶). 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 خود ایمنی می‌گردد (۷). به‌طور کلی آپوپتوز از دو مسیر داخلی و خارجی رخ می‌دهد؛ مسیر درونی یا میتوکندریایی که به وسیله اعضای خانواده [3](Bcl-2) کنترل می‌شود و با فعال‌سازی [4](BAX/BAK) منجر به نفوذپذیری غشای میتوکندریایی می‌گردند و مسیر بیرونی یا مسیر گیرنده‌های مرگ، که این مسیر به‌دنبال لیگاند پوشی گیرنده‌های خانواده عامل نکروز دهنده تومور [5](TNF) آغاز شده و منجر به فعال‌سازی کاسپاز[6]-۸ و متعاقباً کاسپاز-۳ می‌گردد (۸). روند آپوپتوز توسط گروهی از پروتئین‌های متعلق به Bcl-2 کنترل می‌شود. گروه پروتئین Bcl-2 از پروتئین‌های ضدآپوپتوزی مانند Bcl-2، Bcl-XL و پروتئین پیش‌آپوپتوزی مثل BAX تشکیل شده است (۹). BAX، پروتئین آغازگر آپوپتوز از طریق شکل‌گیری نفوذپذیری غشای میتوکندری است (۱۰). در مقابل Bcl-2 عملکرد متضاد BAX، مهار آپوپتوز و حفظ سلول‌ها را دارد (۱۱). نسبت این دو پروتئین تنظیم‌کننده آپوپتوز است که افزایش نسبت Bax/Bcl-2 به‌عنوان یک شاخص قابل اعتماد سلول برای انجام آپوپتوز محسوب می‌شود (۱۲). کاسپاز-۳، مؤثرترین کاسپاز شناخته شده در آپوپتوز است که به‌عنوان apopain، SCA-1، Yama و CPP32 نیز شناخته می‌شود. همچنین ژن کاسپاز-۳ در انسان یک پروتئین سیتوپلاسمی است که بسیار زیاد در ریه، طحال، قلب، کبد، کلیه‌ها و سلول‌های سیستم ایمنی بدن بیان می‌شود (۱۳). کاهش آپوپتوز یا مقاومت آن نقش مهمی در سرطان‌زایی دارد. روش‌های بسیاری وجود دارد که یک سلول بدخیم می‌تواند به کاهش آپوپتوز یا مقاومت به آپوپتوز دست یابد. به‌طور کلی مکانیسم‌هایی که در فرار از آپوپتوز رخ می‌دهد، می‌تواند به‌طور گسترده شامل اختلال در تعادل پروتئین‌های پیش‌آپوپتوز و ضدآپوپتوز، کاهش عملکرد کاسپاز، اختلال در پیام‌دهی گیرنده مرگ باشد (۹).

درمان‌های مربوط به سرطان مانند شیمی‌درمانی و پرتودرمانی می‌توانند باعث آسیب به قلب شوند و خطر بیماری‌های قلبی را افزایش دهند، دوکسوروبیسین [7](Dox) یک آنتراسایکلین مشتق‌شده از باکتری‌های متعلق به جنس استرپتومایسس،

1. High-Intensity interval training
2. Apoptosis
3. B-cell lymphoma 2
4. BCL2 associated x protein
5. Tumor necrosis factor
6. Caspase
7. Doxorubicin

یک عامل موثر است که معمولاً برای درمان بسیاری از انواع سرطان از جمله سرطان سینه استفاده می‌شود (۱۴). اگرچه Dox در از بین بردن سلول‌های سرطانی موثر است، اما اثرات سیتوتوکسیک را بر سلول‌های طبیعی در اندام‌های مختلف از جمله قلب، مغز و کلیه اعمال می‌کند (۱۵). سمیت قلبی ناشی از Dox یک اثر جانبی مهم و جدی در بیماران سرطانی تحت درمان با این دارو نشان داده شده است (۱۶). برخی مطالعات نشان داده‌اند که سمیت قلبی ناشی از Dox شامل تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS)[1]، اختلال عملکرد میتوکندری و آپوپتوز می‌شود (۱۷). به نظر می‌رسد فعالیت‌های ورزشی، می‌تواند در کاهش اثرات جانبی Dox موثر باشد. طبق گزارش محققان سازگاری‌های عضلانی و قلبی- عروقی با فعالیت ورزشی در افراد سالم و بیمار وابسته به‌شدت تمرین هست و اثر محافظتی HIIT در مقایسه با تمرین استقامتی تداومی برای قلب موثرتر است (۱۸). همچنین در مطالعه‌ای بیان شد که HIIT در بافت قلب موش‌های نر، با کاهش میانگین بیان ژن Bax و افزایش میانگین بیان ژن Bcl-2 منجر به مهار آپوپتوز می‌شود (۱۹). از طرفی دیگر بیان شده است که اگر شدت تمرین بالا باشد، احتمال افزایش مرگ سلولی وجود دارد (۲۰). طبق مطالعات، فعالیت ورزشی با شدت بالا ممکن است با دستگاه دفاع ضد اکسایشی ناکارآمد بدن همراه شود و به استرس اکسیداتیو و آسیب‌های سلولی منجر شود (۲۰). نتایج مطالعات اخیر در این زمینه نشان داده‌اند که در HIIT، به دلیل افزایش اکسیژن مصرفی و سطوح بالای از سوخت‌وساز بی‌هوازی، منجر به تولید گونه‌های واکنش‌پذیر نیتروژن (RNS)[2] و NADPH اکسیداز می‌شود (۲۰). همچنین میزان شدت انجام فعالیت ورزشی، مهار و فعال‌شدن فرایند آپوپتوز را تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد (۲۱). در مطالعه نووا[3] و دیگران (۲۰۱۷) بیان کردند که HIIT بدلیل افزایش استرس اکسیداتیو منجر به فعال‌شدن آپوپتوز در قلب می‌شود (۲۲). در مطالعه‌ای دیگر بیان شد که HIIT می‌تواند اثرات متفاوتی بر مسیر آپوپتوز داشته باشد، همچنین بیان شد هشت هفته HIIT بیان ژن‌های Bax و Caspase3 را افزایش داد و در ژن Bcl-2 منجر به کاهش شد در حالی که HIIT همراه با کورکومین باعث مهار آپوپتوز شد (۲۳). تحقیق حاضر به دنبال این است در کنار شیمی درمانی برای بیماران مبتلا به سرطان پستان با استفاده از HIIT (به‌عنوان یک راهبرد غیردارویی)، عوارض شیمی درمانی بر قلب را کاهش دهد. با توجه‌به ابهامات و نتایج متناقضی که از HIIT بیان شد، ابتدا باید در پژوهش‌های حیوانی جنبه‌های کار روشن شود تا در نهایت بتوان وارد مرحله بالینی شد. پژوهش حاضر به دنبال این است که؛ آیا HIIT می‌تواند با تغییر در سطوح سلولی و مولکولی بر مسیر پیام‌دهی داخلی آپوپتوز (Bax/Bcl-2/Caspase3) در بافت قلب موش‌های مبتلا به سرطان پستان درمان‌شده با دوکسوروبیسین اثر بگذارد.

روش تحقیق

روش نمونه‌گیری: تعداد ۳۰ سر موش ماده مبتلا به سرطان پستان نژاد بالب‌سی[4] با میانگین سنی هشت هفته و میانگین وزنی ۲±۱۸ گرم از موسسه پاستور تهران خریداری شدند. موش‌ها در سه گروه شامل کنترل‌سرطان (تومور)، سرطان تحت درمان با داروی دوکسوروبیسین (تومور+دوکسوروبیسین) و سرطان‌تمرین تحت درمان با دوکسوروبیسین (تومور+دوکسوروبیسین+تمرین) به صورت تصادفی تقسیم‌بندی شدند. در هر گروه ۱۰ سر موش قرار داده شد. موش‌ها در خانه حیوانات دانشکده دام‌پزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز در اتاق سه در چهار متری (مخصوص موش‌های آزمایشگاهی) با دمای ۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵±۵۰ درصد با چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ در قفس‌های مخصوص جوندگان از جنس پلی‌کربنات نگهداری شدند. موش‌ها دسترسی آزادانه به آب و غذای عادی مخصوص حیوانات آزمایشگاهی داشتند. در طول پژوهش، مطابق اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی با شناسه اخلاق SCU.EC.SS.403.1104 مصوب دانشگاه شهید چمران اهواز به ثبت رسید.

نحوه القای سرطان پستان: برای القای تومور پستان در موش‌ها از سلول‌های MC4-L2 استفاده شد به این شکل که ابتدا سلول‌های MC4-L2 در محیط کشت DMEM/F12 حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS)[5] و ۱ درصد پنی‌سیلین/استرپتومایسین در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و محیطی با ۵ درصد CO_2 کشت داده شدند. پس از رسیدن به

1. Reactive oxygen species
2. Residue number system
3. Novoa
4. Balb-C
5. Fetal bovine serum

تراکم ۸۰ تا ۹۰ درصد، سلول‌ها با استفاده از تریپسین -EDTA با غلظت ۰/۲۵ درصد جدا شده و در بافر فسفات سالین (PBS)[1] استریل معلق شدند. سوسپانسیون سلولی حاوی ۱×۱۰^{۶} سلول در حجم ۵۰ تا ۱۰۰ میکرولیتر PBS به روش زیرپوستی در ناحیه چربی پستان چهارم موش‌ها تحت شرایط استریل تزریق شد. با استفاده از کالیپر طول و عرض تومور اندازه‌گیری شد، سپس با استفاده از فرمول (۲/طول×عرض^{۲}) رشد و القای سرطان تایید شد (۲۴).

نحوه درمان: در این پژوهش، از داروی دوکسوروبیسین با نام تجاری Acre® (ساخت شرکت Acre Pharmaceuticals، کشور انگلستان) استفاده شد. تزریق هفتگی دوکسوروبیسین هیدروکلراید با دوز ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی بود که به مدت شش هفته متوالی اجرا شد. تزریق‌ها در روزهای مشخص هفته (بین ساعات ۹ تا ۱۱ صبح) انجام شد. از سرنگ انسولین با حجم یک میلی‌لیتر و سوزن ۲۹ گیج استفاده گردید. محلول دارویی در سرم فیزیولوژی (سدیم کلرید ۰/۹ درصد) با غلظت نهایی ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تهیه شد. حجم تزریق بر اساس وزن دقیق هر موش در روز تزریق محاسبه گردید (۲۵).

نحوه اجرای برنامه HIIT: برای آشناسازی موش‌های گروه تمرین با نوارگردان پنج کاناله (مدل DSI، ساخت شرکت دانش‌سالار ایرانیان)، سه روز متوالی موش‌ها روی نوارگردان به مدت ۱۵ دقیقه دویدن با سرعت (۱۰-۱۵ متر در دقیقه) تمرین کردند و از شرطی‌سازی برای تحریک به دویدن استفاده شد (۲۶). برای محاسبه حداکثر سرعت دویدن، ابتدا با سرعت هشت متر در دقیقه روی نوارگردان شروع به دویدن کردند و هر دو دقیقه تا زمان خستگی سرعت یک متر در دقیقه افزایش یافت. خستگی به گونه‌ای بود که در آن موش‌ها به جای دویدن روی نوارگردان، بیش از ۱۰ ثانیه بمانند. در این لحظه خستگی، زمان و سرعت ثبت شد (۲۷). در نهایت برنامه اصلی HIIT به مدت چهار هفته (هر هفته شامل پنج جلسه تمرین) بر اساس درصدی از حداکثر سرعت بیشینه مطابق جدول یک اجرا شد (۲۸). حداکثر سرعت موش‌ها هر هفته محاسبه شد تا بر اساس آن برنامه تمرینی برای هفته بعد طراحی شود، به این شکل اصل اضافه‌بار رعایت شد.

جدول ۱. برنامه تمرین تناوبی با شدت بالا (شیب در تمام طول تمرین صفر بود).

هفته	تعداد تناوب‌ها	گرم‌کردن	مدت‌زمان فعالیت اصلی (دقیقه)	مدت‌زمان فعالیت با شدت کم (دقیقه)	سردکردن	سرعت شدت بالا (%V_{max})	سرعت شدت پایین (%V_{max})	کل زمان تمرین در یک جلسه (دقیقه)
۱	۶	۵	۳	۱	۵	۸۰	۳۰-۳۵	۳۴
۲	۶	۵	۳	۱	۵	۹۰	۳۰-۳۵	۳۴
۳	۶	۵	۳	۱	۵	۹۰	۳۰-۳۵	۳۴
۴	۶	۵	۳	۱	۵	۹۵	۳۰-۳۵	۳۴

نحوه استخراج بافت قلب: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی، تمام موش‌ها با تزریق درون صفاقی ترکیبی از کتامین (۸۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بی‌هوش شدند. سپس بافت قلب از بدن موش خارج و با نرمال سالین شست‌وشو داده شد و برای سنجش ژن‌ها بلافاصله در دمای ۷۰- فریز شد.

روش آزمایشگاهی: بیان ژن‌های Bax/Bcl-2/Caspase3 با روش (Real-Time PCR) Applied Biosystems, Sequence Detection Systems موردبررسی قرار گرفت. استخراج RNA به‌صورت RNX-Pluse و به‌منظور بررسی کیفیت و کمیت آن از روش اسپکتروفوتومتری و الکتروفورز بروی ژل آگارز استفاده شد. ابتدا توالی mRNAی مربوط به ژن‌های Bax/Bcl-2/Caspase3 با استفاده از سایت NCBI استخراج شد. پرایمرها توسط نرم‌افزار کامپیوتری AlleleID ساخته شد و سپس هر پرایمر توسط نرم‌افزار BLAST جهت اطمینان از یکتا بودن محل جفت‌شدن پرایمرها مورد ارزیابی قرار گرفت. در این تحقیق از ژن GAPDH به‌عنوان کنترل داخلی استفاده شد.

6. Phosphate-buffered saline

روش‌های تحلیل آماری: برای بررسی طبیعی بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک[1] و برای همگن بودن واریانس‌ها از آزمون لون[2] استفاده شد. برای بررسی تغییرات در بین گروه‌ها از آزمون آنوای یک‌راهه[3] و سپس آزمون تعقیبی توکی[4] استفاده شد. سطح معنی‌داری p≤۰/۰۵ بود. برای عملیات آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ و نرم‌افزار اکسل نسخه ۲۰۱۶ استفاده شد.

یافته‌ها

یافته‌های توصیفی ژن‌های موردمطالعه در پس‌آزمون نمونه‌های پژوهش حاضر در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. توصیف بیان نسبی ژن‌های مورد مطالعه در سه گروه

متغیرها / گروه‌ها	Bax	Bcl-2	Caspase3
	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین
تومور	۰/۹۹۶ ± ۰/۰۶۶	۰/۹۷۸ ±۰/۰۷۶	۱/۰۲۳ ± ۰/۱۱۵
تومور+دوکسوروبیسین	۴/۸۹۰ ± ۰/۸۵۶	۰/۳۴۸ ± ۰/۱۰۰	۴/۹۳۴ ± ۱/۰۲۰
تومور+دوکسوروبیسین+تمرین	۲/۷۰۹ ± ۰/۵۹۲	۰/۷۳۴ ± ۰/۰۵۶	۲/۵۳۸ ± ۰/۴۰۶

جدول ۳. نتایج آزمون تحلیل واریانس یکراهه متغیرها

متغیرها	منبع تغییرات	مجموع مجذورات	درجه آزادی	میانگین مجذورات	مقدار F	مقدار p
Bax	بین‌گروهی	۲۲/۸۵	۲	۱۱/۴۲	F(۲,۶)=۳۱/۴۷	۰/۰۰۰۷*
	درون‌گروهی	۲/۱۷۸	۶	۰/۳۶۳		
	کل	۲۵/۰۳	۸			
Bcl-2	بین‌گروهی	۰/۶۰۴	۲	۰/۳۰۲	F(۲,۶)=۴۷/۳۶	۰/۰۰۰۲*
	درون‌گروهی	۰/۰۳۸	۶	۰/۰۰۶		
	کل	۰/۶۴۳	۸			
Caspase3	بین‌گروهی	۲۳/۲۳	۲	۱۱/۶۲	F(۲,۶)=۲۸/۵۶	۰/۰۰۰۹*
	درون‌گروهی	۲/۴۴۰	۶	۰/۴۰۶		
	کل	۲۵/۶۷	۸			

* سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

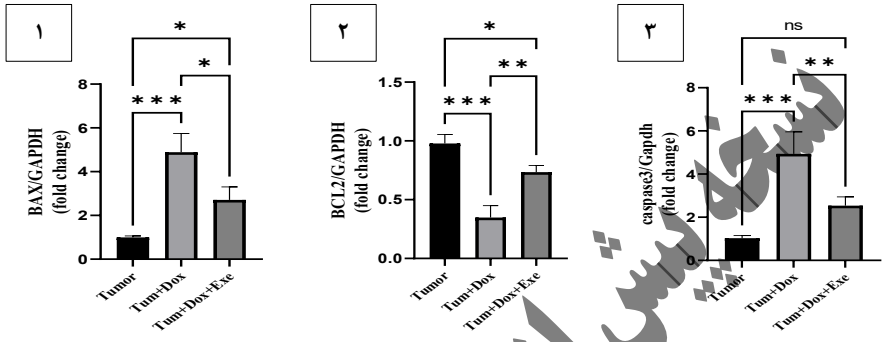
در شکل یک بیان ژن BAX در گروه توموری تیمارشده با دوکسوروبیسین نسبت به گروه توموری به‌طور معنی‌داری افزایش داشته است (p=۰/۰۰۰۵). بیان ژن BAX در گروه توموری تیمارشده با دوکسوروبیسین همراه با تمرین تناوبی نسبت به گروه توموری به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است (p=۰/۰۳۰). همچنین بیان ژن BAX در گروه توموری تیمارشده با دوکسوروبیسین همراه با تمرین تناوبی نسبت به گروه توموری تیمارشده با دوکسوروبیسین به‌صورت معنی‌داری کاهش یافته است (p=۰/۰۱۰).

در شکل دو بیان ژن Bcl-2 در گروه توموری تیمارشده با دوکسوروبیسین نسبت به گروه توموری به‌طور معنی‌داری کاهش داشته است (p=۰/۰۰۰۲). بیان ژن Bcl-2 در گروه توموری تیمارشده با دوکسوروبیسین همراه با تمرین تناوبی نسبت به گروه توموری به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است (p=۰/۰۲۲). همچنین بیان ژن Bcl-2 در گروه توموری تیمارشده با دوکسوروبیسین همراه با تمرین تناوبی نسبت به گروه توموری تیمارشده با دوکسوروبیسین به‌صورت معنی‌داری افزایش یافته

1. Shapiro-Wilk
2. Levene
3. One-way analysis of variance
4. Tukey

است (p=۰/۰۰۲).

در شکل سه بیان ژن Caspase3 در گروه توموری تیمارشده با دوکسوروبیسین نسبت به گروه توموری به‌طور معنی‌داری افزایش داشته است (p=۰/۰۰۰۷). اما بیان ژن Caspase3 در گروه توموری تیمارشده با دوکسوروبیسین همراه با تمرین تناوبی نسبت به گروه توموری اختلاف معنی‌داری نشان نداده است (p=۰/۰۶۲). همچنین بیان ژن Caspase3 در گروه توموری تیمارشده با دوکسوروبیسین همراه با تمرین تناوبی نسبت به گروه توموری تیمارشده با دوکسوروبیسین به‌صورت معنی‌داری کاهش یافته است (p=۰/۰۰۸).



شکل ۱. اثر HIIT بر بیان BAX, Bcl-2, Caspase3 در بافت قلب موش‌های مبتلا به سرطان پستان درمان‌شده با دوکسوروبیسین (اختلاف آماری بین گروه‌های مختلف با علامت *، **، * به ترتیب با سطح معنی‌داری p< ۰/۰۵، p< ۰/۰۱، p<۰/۰۰۱ نشان داده شد).**

بحث

در پژوهش حاضر، اجرای چهار هفته HIIT منجر به کاهش معنی‌دار بیان ژن Bax و Caspase3 و افزایش معنی دار بیان ژن Bcl-2 شد. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن BAX در گروه تومور+دوکسوروبیسین نسبت به گروه توموری به‌طور معنی‌داری افزایش داشته است. اما در گروه تومور+دوکسوروبیسین+تمرین نسبت به گروه تومور+دوکسوروبیسین بیان ژن BAX به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است. همسو با نتایج پژوهش حاضر سوری و دیگران (۲۰۱۹) تأثیر HIIT بر بیان ژن شاخص‌های آپوپتوز قلب (Bax و Bcl-2) در بافت قلب موش‌های نر مسن بیان شد که میانگین میزان بیان نسبی ژن Bax در گروه آزمایش به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود ولی میانگین میزان بیان ژن Bcl-2 در گروه آزمایش به نسبت گروه کنترل، به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (۱۹). صدیقی و دیگران (۲۰۱۹) با بررسی اثر تمرین هوازی بر Bax، Bcl-2 و در بافت قلب موش‌های صحرایی نر بیان شد که تمرینات هوازی میزان ترشح پروتئین Bax را در بافت قلب کاهش می‌دهد اما در مقادیر Bcl-2 منجر به افزایش شد (۲۹). در مطالعه‌ای دیگر تأثیر تمرین تناوبی و تداومی بر برخی از نشانگرهای آپوپتوز در بافت قلب موش‌های صحرایی بیان شد که سطوح بیان ژن Bax در گروه‌های تمرین تداومی و تمرین تناوبی به‌طور معناداری پایین‌تر از گروه کنترل بود و همچنین سطوح بیان ژنی Bcl-2 در گروه تمرین تناوبی به‌طور معناداری بالاتر از گروه کنترل بود (۳۰). همچنین نو[1] و دیگران (۲۰۲۰) تأثیر افزایش سن و تمرینات ورزشی روی نوارگردان بر عملکرد میتوکندری و آپوپتوز قلب موش‌های صحرایی را بررسی کردند. نتایج آن‌ها نشان داد تمرین ورزشی به کاهش Bax منجر شد (۳۱). ورزش با کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش آنتی‌اکسیدان‌ها (مانند SOD)، از فعال شدن BAX جلوگیری می‌کند. همچنین با تحریک مسیر PI3K/Akt، پروتئین‌های ضدآپوپتوز (مثل Bcl-2) را افزایش داده و BAX را مهار می‌کند. این مکانیسم‌ها از مرگ سلولی جلوگیری کرده و سلامت میتوکندری را بهبود می‌بخشند (۳۲).

همچنین یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن Bcl-2 در گروه تومور+دوکسوروبیسین نسبت به گروه توموری به‌طور معنی‌داری کاهش داشته است. اما در گروه تومور+دوکسوروبیسین+تمرین نسبت به گروه تومور+دوکسوروبیسین بیان ژن

1. No

Bcl-2 به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است. این نتایج همسو با نتایج پژوهش‌های گذشته است (۱۹, ۲۹, ۳۰). ورزش از طریق مسیرهای فیزیولوژیکی بیان Bcl-2 را افزایش می‌دهد. محرک‌های مکانیکی و متابولیکی ناشی از فعالیت بدنی، پیام‌دهی فاکتور رشد (به ویژه IGF-1 و BDNF) را فعال می‌کنند که آبشار PI3K/Akt را فعال می‌کند و منجر به فسفوریلاسیون پایین‌دست CREB و سایر فاکتورهای رونویسی می‌شود که بیان ژن Bcl-2 را افزایش می‌دهند. همزمان، کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از ورزش، با محدود کردن تخریب ناشی از ROS، پایداری پروتئین Bcl-2 را حفظ می‌کند، در حالی که بهبود بیوژنز میتوکندری از طریق فعال‌سازی PGC-1α، محیطی سلولی را ایجاد می‌کند که مسیرهای ضد آپوپتوز را ترجیح می‌دهد. اثرات ضد التهابی ورزش منظم، با سرکوب TNF-α و سایر سیتوکین‌هایی که تولید آن را مهار می‌کنند، از حفظ Bcl-2 بیشتر پشتیبانی می‌کند. تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که این اثرات به‌ویژه در بافت‌های عصبی و عضلانی برجسته هستند (۳۳).

دیگر یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که بیان ژن Caspase3 در گروه تومور+دوکسوروبیسین نسبت به گروه توموری به‌طور معنی‌داری افزایش داشته است. اما در گروه تومور+دوکسوروبیسین+تمرین نسبت به گروه تومور+دوکسوروبیسین بیان ژن Caspase3 به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است. همسو با نتایج پژوهش حاضر نو و همکاران (۲۰۲۰) تأثیر افزایش سن و تمرینات ورزشی روی نوارکردان بر عملکرد میتوکندری و آپوپتوز قلب موش صحرایی را بررسی کردند. نتایج آن‌ها نشان داد که تمرین ورزشی با کاهش کاسپاز ۳ همراه شد (۳۱). در مطالعه‌ای دیگر بیان شد که ورزش با شدت متوسط فعالیت کاسپاز-۳، استرس اکسیداتیو و پیشرفت بیماری کلیوی دیابتی را در موش‌های db/db کاهش می‌دهد (۳۴). ناهمسو با پژوهش حاضر صدیقی و دیگران با بررسی اثر تمرین هوازی بر Bax و شکل در قلب موش‌های صحرایی بیان کردند که تمرینات هوازی موجب افزایش میزان ترشح پروتئین شکل در گروه تمرین کرده بود (۲۹). ناهمسویی نتایج این مقاله می‌تواند ناشی از تفاوت در شدت، مدت و نوع تمرین ورزشی باشد همچنین ممکن است تفاوت نژادی موش‌ها یا نوع روش‌های اندازه‌گیری اثرگذار باشد. هر چند باید توجه داشت که مسیرهای سلولی بسیار پیچیده‌اند و همیشه نتایج یکسانی در همه شرایط به دست نمی‌آید. محدودیت‌های پژوهش حاضر شامل تاثیر عوامل ژنتیکی موش‌ها، استرس احتمالی موش‌ها بر اثر جابجایی و عدم اندازه‌گیری متغیرها از همه‌ی موش‌ها بود.

نتیجه‌گیری: نتایج پژوهش حاضر نشان داد که چهار هفته تمرین تناوبی در این مطالعه توانست بیان ژن Caspase3 و BAX را در قلب موش‌های مبتلا به سرطان پستان تجربی درمان‌شده با دوکسوروبیسین را کاهش دهد درصورتی‌که در بیان Bcl-2 منجر به افزایش شد. باتوجه‌به این نتایج گمان می‌رود که انجام HIIT بتواند با کاهش بیان ژن‌های Caspase3 و BAX و افزایش بیان Bcl-2 تأثیر محافظتی از طریق بهبودی مسیر داخلی پیام‌دهی آپوپتوز اثرات جانبی داروی دوکسوروبیسین را در بافت قلب موش‌های مبتلا به سرطان پستان تجربی درمان‌شده با دوکسوروبیسین به ارمغان بیاورد.

تضاد منافع

طبق گزارش نویسندگان، هیچ تعارض منافعی در تحقیق حاضر وجود ندارد.

قدردانی و تشکر

از آزمایشگاه آوین بنیان ژن زیست سلامت و همچنین تمامی افرادی که در این پژوهش کمک داشتند، تشکر می‌شود.

منابع

Commented [D1]: نام مجله ها مخفف نباشد.... کامل آن نوشته شود

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63. https://doi.org/10.3322/caac.21834.

2. Nafissi N, Saghafinia M, Motamedi MH, Akbari ME. A survey of breast cancer knowledge and attitude in Iranian women. J Cancer Res Ther. 2012;8(1):46-9. https://doi.org/10.4103/0973-1482.95173.

3. Schneider CM, Hsieh CC, Sprod LK, Carter SD, Hayward R. Cancer treatment-induced alterations in muscular fitness and quality of life: the role of exercise training. Ann Oncol. 2007;18(12):1957-62. https://doi.org/10.1093/annonc/mdm364.

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده

4. Koohshoori YS, Marandi SM, Kargarfard M, Vaseghi G, Moshtaghian SJ. The Effect of 4 Weeks Aerobic Exercise Training with Detraining Courses in Various Prevention Phases on BCl-2 and BAX Genes Expression and Proteins. Int J Prev Med. 2023;14:79. https://doi.org/10.4103/ijpvm.ijpvm_15_21.

5. Fisher G, Schwartz DD, Quindry J, Barberio MD, Foster EB, Jones KW, et al. Lymphocyte enzymatic antioxidant responses to oxidative stress following high-intensity interval exercise. J Appl Physiol (1985). 2011;110(3):730-7. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00575.2010.

6. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicol Pathol. 2007;35(4):495-516. https://doi.org/10.1080/01926230701320337.

7. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science. 1995;267(5203):1456-62. https://doi.org/10.1126/science.7878464.

8. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, et al. Myocardial cell death in human diabetes. Circulation research. 2000;87(12):1123-32. https://doi.org/10.1161/01.res.87.12.1123.

9. Campbell KL, McTiernan A, Li SS, Sorensen BE, Yasui Y, Lampe JW, et al. Effect of a 12-month exercise intervention on the apoptotic regulating proteins Bax and Bcl-2 in colon crypts: a randomized controlled trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(9):1767-74. https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-07-0291.

10. Foo JB, Saiful Yazan L, Tor YS, Wibowo A, Ismail N, How CW, et al. Induction of cell cycle arrest and apoptosis by betulinic acid-rich fraction from Dillenia suffruticosa root in MCF-7 cells involved p53/p21 and mitochondrial signalling pathway. J Ethnopharmacol. 2015;166:270-8. https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.039.

11. Aruoma OI, Bahorun T, Agnihotri AK. Cancer risks and perspectives: molecular mechanisms. Mutat Res. 2014;768:1-5. https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2014.09.001.

12. Kim R, Emi M, Tanabe K, Toge T. Therapeutic potential of antisense Bcl-2 as a chemosensitizer for cancer therapy. Cancer. 2004;101(11):2491-502. https://doi.org/10.1002/cncr.20696.

13. McIlwain DR, Berger T, Mak TW. Caspase functions in cell death and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2013;5(4):a008656. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008656.

14. Prathumsap N, Shinlapawittayatorn K, Chattipakorn SC, Chattipakorn N. Effects of doxorubicin on the heart: From molecular mechanisms to intervention strategies. European journal of pharmacology. 2020;866:172818. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172818.

15. Chen Z, Ai D. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. Molecular and clinical oncology. 2016;4(5):675-81. https://doi.org/10.3892/mco.2016.800.

16. Longhi A, Ferrari S, Bacci G, Specchia S. Long-term follow-up of patients with doxorubicin-induced cardiac toxicity after chemotherapy for osteosarcoma. Anti-cancer drugs. 2007;18(6):737-44. https://doi.org/10.1097/cad.0b013e32803d36fe.

17. Chang D, Li H, Qian C, Wang Y. DiOHF protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity through ERK1 signaling pathway. Frontiers in Pharmacology. 2019;10:1081. https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01081.

18. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. The Journal of physiology. 2012;590(5):1077-84. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.224725.

19. Soori R, Zare Shahneh M, Choubineh S, Ramezankhani A. Effect of high-intensity interval training on expression of pro and anti-apoptotic genes in myocard tissue of aged male C57BL/6 mice. Journal of Sport and Exercise Physiology. 2019;11(2):13-24. https://doi.org/10.48308/joeppa.2019.98930.

20. Lu Z, Xu Y, Song Y, Bíró I, Gu Y. A mixed comparisons of different intensities and types of physical exercise in patients with diseases related to oxidative stress: a systematic review and network meta-analysis. Frontiers in Physiology. 2021;12:700055. https://doi.org/10.3389/fphys.2021.700055.

21. 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. J Appl Physiol (1985). 2012;113(3):498-506. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00957.2011.

نسخه پیش از انتشار ورزش شهاب

22. Novoa U, Arauna D, Moran M, Nuñez M, Zagmutt S, Saldivia S, et al. High-Intensity Exercise Reduces Cardiac Fibrosis and Hypertrophy but Does Not Restore the Nitroso-Redox Imbalance in Diabetic Cardiomyopathy. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:7921363. https://doi.org/10.1155/2017/7921363.

23. shirpour S, Azarbayjani MA, Peeri M, Farzanegi P. Effect of High Intensity Interval Training with Curcumin on Gene Expression of Bax, Bcl- 2, and Caspase- 3 in Aged Female Rat Hepatocytes. Report of Health Care. 2017;3(3):8-14.

24. Pulaski BA, Ostrand-Rosenberg S. Mouse 4T1 breast tumor model. Curr Protoc Immunol. 2001;Chapter 20:Unit 20.2. https://doi.org/10.1002/0471142735.im2002s39.

25. Ottewell PD, Mönkkönen H, Jones M, Lefley DV, Coleman RE, Holen I. Antitumor effects of doxorubicin followed by zoledronic acid in a mouse model of breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2008;100(16):1167-78. https://doi.org/10.1093/jnci/djn240.

26. de Assis GG, de Souza EON, de Almeida-Neto PF, Ceylan H, Bragazzi NL. A Proposal for a Noxious Stimuli-Free, Moderate-Intensity Treadmill Running Protocol to Improve Aerobic Performance in Experimental Research on Rats. Metabolites. 2024;14(10). https://doi.org/10.3390/metabo14100534.

27. Ahmadabadi F, Saghebjoo M, Huang C-J, Saffari I, Zardast M. The effects of high-intensity interval training and saffron aqueous extract supplementation on alterations of body weight and apoptotic indices in skeletal muscle of 4T1 breast cancer-bearing mice with cachexia. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2020;45(5):555-63. https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0352.

28. Nezamdoost Z, Saghebjoo M, Hoshyar R, Hedayati M, Keska A. High-Intensity Training and Saffron: Effects on Breast Cancer-related Gene Expression. Medicine and science in sports and exercise. 2020;52(7):1470-6. https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002274.

29. Sadighi A, Abdi A, Azarbayjani MA, Barari A. Effect of aerobic exercise on some factors of cardiac apoptosis in male rats. Feyz Medical Sciences Journal. 2019;23(5):495-502.

30. Ghajari H, Hosseini SA, Farsi S, Azarbaijani M. The Effect of Interval and Continuous Training on Some Apoptotic Markers in the Heart Tissue of Rats. Sport Physiology & Management Investigations. 2019;11(4):165-74.

31. 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 Arch. 2020;472(2):179-93. https://doi.org/10.1007/s00424-020-02357-6.

32. Peng Y, Chi R, Liu G, Tian W, Zhang J, Zhang R. Aerobic Exercise Regulates Apoptosis through the PI3K/Akt/GSK-3β Signaling Pathway to Improve Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Mice. Neural Plast. 2022;2022:1500710. https://doi.org/10.1155/2022/1500710.

33. Palabiyik AA. The role of Bcl-2 in controlling the transition between autophagy and apoptosis (Review). Mol Med Rep. 2025;32(1). https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13537.

34. Ghosh S, Khazaei M, Moien-Afshari F, Ang LS, Granville DJ, Verchere CB, et al. Moderate exercise attenuates caspase-3 activity, oxidative stress, and inhibits progression of diabetic renal disease in db/db mice. Am J Physiol Renal Physiol. 2009;296(4):F700-8. https://doi.org/10.1152/ajprenal.90548.2008.

نسخه پیش از انتشار ویرایش نشده