Original Article

The effect of combined therapy with resveratrol, and continuous and interval exercises on levels of apoptotic biomarkers in heart tissue of male rats with non-alcoholic fatty liver

Mahdian H[1], Farzanegi P[2*], Farzaneh-Hesari A[3]

Department of Exercise Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, I. R. Iran.

Received: 2018/05/3 | Accepted: 2018/09/23

Abstract:

Background: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common chronic liver diseases. This study aimed at evaluating the effects of therapy with resveratrol supplementation alone or in combination with exercise trainings on cardiomyocytes apoptosis in a heart tissue of rats with NAFLD.

Materials and Methods: In this experimental study, a total of 56 male Wistar rats were divided into control and seven experimental NAFLD groups including, patient, saline, resveratrol (RSV), continuous exercise, interval exercise, continuous exercise+RSV, and interval exercise+RSV. Apoptosis biomarkers, including Bax and Bcl2 levels, were measured in the heart of all groups using specific ELISA kits.

Results: The Bax levels in the heart tissue of the patient and saline groups were 29.95±5.83 and 28.37±5.83 ng/mg/protein, respectively, which were significantly higher than those in other groups (P<0.0001), while the Bcl2 concentration was significantly decreased (P<0.0001). The mean ratios of Bax/Bcl2 in the patient (23.02±7.65) and saline (20.43±5.29) groups were significantly higher than those in the other groups (P<0.001). Resveratrol supplementation alone or in combination with exercise trainings significantly decreased the cardiac Bax content, but significantly increased the cardiac Bcl2 level (P<0.001).

Conclusion: Non-alcoholic fatty liver disease is associated with increased apoptotic biomarkers in heart cells. Although resveratrol alone has an anti-apoptotic properties, combined therapy with interval and continuous trainings can be more effective.

Keywords: Apoptosis, Non-alcoholic fatty liver, Interval and continuous training, Resveratrol

* **Corresponding Author.**
Email: parvin.farzanegi@gmail.com
Tel: 0098 911 223 0233
Fax: 0098 113 303 3721

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, December, 2018; Vol. 22, No 5, Pages 469-477

Please cite this article as: Mahdian H, Farzanegi P, Farzaneh-Hesari A. The effect of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on levels of apoptotic biomarkers in heart tissue of male rats with non-alcoholic fatty liver. ***Feyz*** 2018; 22(5): 469-77.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

اثر درمان ترکیبی رزوراترول و ورزش‌های تناوبی و تداومی بر سطح بیومارکرهای آپوپتوتیک بافت قلبی در موش‌های نر مبتلا به کبد چرب غیرالکلی

حسین مهدیان [۱]، پروین فرزانگی [۲*]، امین فرزانه حصاری [۳]

خلاصه:

سابقه و هدف: کبد چرب غیرالکلی (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) یکی از شایع‌ترین اختلالات مزمن کبدی می‌باشد. در این مطالعه تاثیر درمان با رزوراترول به‌تنهایی و یا همراه با تمرین‌های ورزشی روی آپوپتوز سلول‌های بافت قلبی در موش‌های مبتلا به کبد چرب غیرالکلی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی تعداد ۵۶ سر موش نر نژاد ویستار به گروه کنترل و ۷ زیرگروه تجربی NAFLD شامل بیمار، سالین، گروه‌های دریافت‌کننده رزوراترول، ورزش تناوبی، ورزش تداومی، رزوراترول+ورزش تناوبی، و رزوراترول+ورزش تداومی تقسیم شدند. پروتئین‌های Bax و Bcl2 در بافت قلبی به‌روش ELISA اندازه گیری گردید.

نتایج: غلظت Bax در بافت قلبی گروه‌های بیمار و سالین (به‌ترتیب ۵/۸۳±۲۹/۹۵ و ۵/۸۳±۲۸/۳۷ نانوگرم در میلی‌گرم پروتئین) به‌طور معنی‌داری بیشتری از سایر گروه‌ها بود ($P<۰/۰۰۰۱$) و غلظت Bcl2 در این گروه‌ها به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود ($P<۰/۰۰۰۱$). همچنین، میانگین نسبت Bax/Bcl2 در گروه‌های بیمار (۷/۶۵±۲۳/۰۲) و سالین (۵/۲۹±۲۰/۴۳) در مقایسه با سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P<۰/۰۰۱$). تجویز رزوراترول به‌تنهایی و یا در ترکیب با تمرین‌های ورزشی سبب کاهش معنی‌دار غلظت Bax و افزایش معنی‌دار سطح Bcl2 در بافت قلبی شد ($P<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: بیماری NAFLD با افزایش سطح بیومارکرهای آپوپتوتیک در سلول‌های قلبی همراه می‌باشد. اگرچه تجویز رزوراترول به‌تنهایی دارای خواص ضد آپوپتوزی می‌باشد، اما درمان ترکیبی آن با تمرین ورزشی موثرتر می‌باشد.

واژگان کلیدی: آپوپتوز، کبد چرب غیرالکلی، تمرین ورزشی تناوبی و تداومی، رزوراترول

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره بیست و دوم، شماره ۵، آذر و دی ۹۷، صفحات ۴۷۷-۴۶۹

مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی (Non-alcoholic fatty liver disease; NAFLD) یکی از شایع‌ترین اختلالات مزمن کبدی است که با رسوب چربی در سلول‌های کبدی همراه بوده و از حالت استئاتوز تا فیبروز یا سیروز کبدی متغیر می‌باشد [۲،۱]. آپوپتوز به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های بسیارمهم اثر کبد چرب محسوب می‌گردد که با افزایش مرگ سلولی در بافت کبدی و احتمالا در سایر بافت‌های مرتبط همراه است [۳]. مشخصات اصلی آپوپتوز چروکیده شدن سلول، آسیب به غشاء سلولی، متراکم شدن کروماتین و در نهایت قطعه‌قطعه شدن DNA می‌باشد [۳].

تنظیم آپوپتوز بسیار پیچیده و حائز اهمیت می‌باشد، چرا که پروتئین‌های مختلفی در آن مسئول هستند. خانواده پروتئینی Bcl2 که شامل پروتئین‌های مهار کننده و القاء کننده آپوپتوز هستند، از تنظیم کننده‌های کلیدی این فرآیند به‌شمار می‌روند. پروتئین Bcl2 به‌عنوان سرکوب‌گر فرآیند آپوپتوز محسوب می‌گردد، درحالی‌که پروتئین Bax القاگر فرآیند آپوپتوز می‌باشد [۴]. پروتئین Bcl2 از طریق اتصال به کانال‌های موجود روی غشاء خارجی میتوکندری موجب حفظ یکپارچگی غشاء می‌گردد، درحالی‌که در صورت افزایش بیان Bax تغییر در نفوذپذیری غشاء میتوکندری، آزاد شدن سیتوکروم C، آزاد شدن فاکتورهای القاء کننده آپوپتوز از میتوکندری و در نهایت قطعه‌قطعه شدن DNA اتفاق می‌افتد [۵]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که افزایش سطح استرس اکسیداتیو ناشی از تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) احتمالا یکی از مکانیسم‌هایی است که طی آن NAFLD منجر به افزایش آپوپتوز یا مرگ سلولی می‌گردد [۷،۶]. بنابراین کنترل استرس اکسیداتیو می‌تواند احتمالا با کاهش آپوپتوز و بهبود بیماری به‌عنوان یکی از روش‌های درمانی در نظر گرفته شود. استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها و همچنین انجام منظم فعالیت‌های فیزیکی یکی از مهمترین فاکتورهایی هستند که امروزه نظر محققین

[۱] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

[۲] دانشیار، دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

[۳] استادیار، دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

* **نشانی نویسنده مسئول:**
ساری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری ، گروه فیزیولوژی ورزش

تلفن: ۰۹۱۱۲۲۳۰۲۳۳ **دورنویس:** ۰۱۱ ۳۳۰۳۳۷۲۱

پست الکترونیک: Parvin.farzanegi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۲/۱۳ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۳۹۷/۷/۱

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

زیادی را در جهت کنترل و درمان بیماری کبد چرب غیرالکلی به‌خود جلب نموده‌اند [۸]. انجام برخی فعالیت‌های فیزیکی و ورزش یکی از مؤثرترین روش‌های درمانی برای برخی اختلالات و بیماری‌ها محسوب می‌شوند [۹]. همچنین، مطالعات نشان داده است که فعالیت ورزشی تأثیرات مثبتی بر عوارض ناشی از کبد چرب دارد و موجب ارتقاء سلامت و بهبود مشکلات جسمی و روحی در بین افراد بیمار می‌شود [۱۰]. رزوراترول (۳ و ۵ و ۴-تری هیدروکسی استیلبین) یک ترکیب گیاهی متعلق به گروه پلی‌فنل‌ها می‌باشد که به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی فواید و خواص زیادی دارد [۱۱]. این مکمل نه تنها روند پیری را کاهش می‌دهد، بلکه با تنظیم مسیرهای متابولیکی سطح انسولین را برای سلامتی نرمال کنترل نموده و موجب طول عمر سلول‌ها می‌شود [۱۲]. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که رزوراترول فشار خون را کنترل کرده و مانع از افزایش چربی خون می‌شود [۱۴،۱۳]. اخیرا Zheng و همکاران نشان داده‌اند که رزوراتول سبب افزایش بیان سیتوکاین‌های ضد التهابی نظیر IL-10 می‌گردد، درحالی‌که رو-نویسی از سیتوکاین‌های پیش‌التهابی نظیر IL-6 را به شدت کاهش می‌دهد [۱۵]. تاثیر رزوراترول روی افزایش بیان سایر سایتوکاین‌های ضد التهابی نظیر IL-4 نیز قبلا گزارش گردیده است [۱۶]. همچنین، رزوراتول از طریق خواص آنتی‌اکسیدانی بالای خود از سلول‌های کبدی محافظت می‌کند [۱۸،۱۷]. ازآنجایی‌که آپوپتوز سلولی به‌عنوان یکی از فاکتورهای مهم در پیشرفت بیماری کبد چرب غیرالکلی محسوب می‌شود، به‌نظر می‌رسد مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها توام با فعالیت ورزشی منظم با بهبود این فاکتور کمک زیادی در کاهش میزان آپوپتوز سلولی داشته باشد [۱۹]. بنابراین، به‌نظر می‌رسد انجام پژوهشی با هدف تعیین اثر یک دوره فعالیت ورزشی منظم به همراه مصرف مکمل رزوراترول بر سطوح بیو-مارکرهای استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدانی، التهاب و آپوپتوز در بافت قلبی موش‌های مسن مبتلا به کبد چرب غیرالکلی لازم و ضروری باشد. به همین منظور در این تحقیق ابتدا تاثیر NAFLD روی سطوح بیومارکرهای آپوپتوز Bax و Bcl2 در بافت قلبی موش‌های مسن مبتلا به کبد چرب غیرالکلی مورد بررسی قرار گرفته و سپس تاثیر فعالیت‌های بدنی و مصرف مکمل رزوراترول به‌تنهایی و همچنین به‌صورت ترکیبی با تمرین ورزشی روی بهبود این شرایط مورد مطالعه قرار خواهد گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی تعداد ۵۶ سر موش نر نژاد ویستار با سن ۴۰ تا ۵۰ هفته و میانگین وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم در مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری انتخاب شده و وارد تحقیق شدند. موش‌های مورد مطالعه به تعداد ۴ سر در هر قفس از جنس پلی‌کربنات به ابعاد ۱۵×۱۵×۳۰ سانتی‌متر در شرایط آب و هوایی کنترل شده (دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵±۵۰ درصد، و سیکل شب و روز ۱۲:۱۲) و با رژیم غذایی استاندارد و آب مورد نیاز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری تایید گردید.

تغذیه موش‌ها

در مرحله اول موش‌ها به دو گروه کنترل و بیمار یا کبد چرب غیرالکلی (با تغذیه پرچرب) تقسیم شدند. موش‌ها در گروه کنترل به‌مدت ۶ هفته تحت رژیم غذایی استاندارد شامل ۱۲ درصد چربی، ۵۷ درصد کربوهیدرات، ۲۸ درصد پروتئین و ۳ درصد افزودنی قرار گرفتند، درحالی‌که موش‌های گروه بیمار به‌مدت ۶ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب شامل ۲۲ درصد چربی، ۵۰ درصد کربوهیدرات، ۲۴ درصد پروتئین و ۴ درصد افزودنی قرار گرفتند. القاء کبد چرب غیرالکلی در موش‌ها بر اساس روش Efati و همکاران انجام گردید [۲۰]. همچنین، القاء کبد چرب با استفاده از بررسی‌های هیستولوژی مورد تایید قرار گرفت که نتایج آن در مطالعه اخیر گزارش گردیده است [۲۱]. پس از آن، موش‌های گروه بیمار به ۷ زیرگروه ۷ تایی شامل گروه بیمار، گروه دریافت‌کننده سالین، گروه دریافت کننده مکمل رزوراترول، گروه تمرین تداومی، گروه تمرین تناوبی، گروه تمرین تداومی+رزوراترول و گروه تمرین تناوبی+رزوراترول تقسیم شدند.

روش تمرین ورزشی

قبل از شروع تمرین اصلی و به‌منظور آشنایی با چگونگی فعالیت توسط تردمیل، موش‌های گروه‌های تمرین و گروه مکمل+تمرین در یک هفته طی ۵ جلسه، به‌مدت ۵ دقیقه با سرعت ۱۰-۸ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. برنامه تمرینی اصلی در هر دو گروه ورزشی به‌مدت ۸ هفته بود. در گروه تداومی، موش‌ها به‌مدت ۸ هفته و هر هفته ۵ جلسه به‌مدت ۶۰ دقیقه دویدند. تمرین تداومی در هفته آغازین با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه، زمان ۵ دقیقه شروع و هر هفته به سرعت، ۲-۱ متر بر دقیقه و به زمان نیز ۲-۱ دقیقه به ازاء هر جلسه افزوده شد؛ به‌طوری‌که در هفته چهارم سرعت به ۲۰ متر بر دقیقه رسید و زمان ۶۰ دقیقه شد. برنامه تمرینی تناوبی شامل ۸ هفته ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۱۰ ست فعالیت ۱ دقیقه‌ای با شدت ۵۰ درصد و ۲ دقیقه استراحت

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

بین ست‌ها بود که در هفته اول با ۱۴ متر در دقیقه شروع و هر هفته ۲ متر در دقیقه به سرعت افزوده شد تا این که در هفته هشتم به ۲۸ متر در دقیقه رسید [۲۳،۲۲].

دریافت مکمل رزوراترول

میزان ۱ گرم پودر رزوراترول (شرکت نوترابیو آمریکا، با درجه فارماکولوژی و خلوص ۹۹/۸۷ درصد) با غلظت mg/ml ۱۰ به‌عنوان استوک ساخته شد. برای هربار تجویز، ۱۰۰ میکرولیتر اتانول ۷ درصد یا DMSO ۱۰ درصد در آب به ازاء هر موش تهیه شده و رزوراترول را در آن معلق نموده و سپس تجویز شد [۲۱]. به‌منظور کاهش خطا برای کلیه آزمودنی‌ها محلول به‌صورت یکجا تهیه شد. در گروه‌های مکمل و مکمل+تمرین رزوراترول با دوز ۲۰ میلی‌گرم به ازا هر کیلوگرم وزن بدن روزانه راس ساعت ۹ صبح به‌صورت درون صفاقی به‌مدت ۸ هفته تزریق شد.

نمونه‌گیری از بافت قلب

پس از اتمام دوره تحقیق، تمام حیوانات با شرایط کاملا مشابه و به‌دنبال ۱۲ تا ۱۴ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و تزریقات، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۶۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم) و زایلوزین (۵ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن) با نسبت ۵ به ۲ بی‌هوش شدند [۲۱]. نمونه‌های قلبی جدا شده و در دمای ۸۰- سانتی‌گراد ذخیره شده تا برای اندازه‌گیری بیومارکرهای آپوپتوز استفاده شوند.

اندازه گیری پروتئین‌های BAX و Bcl2

ابتدا بافت قلب به‌طور کامل جدا و سپس هموژنیز شد. برای بررسی میزان آپوپتوز، سطح پروتئین‌های Bax و Bcl2 در بافت هموژنیزه شده قلب تمام نمونه‌ها توسط کیت تجاری(ZellBio, Germany) و به روش ELISA و بر اساس دستورات شرکت سازنده آن اندازه‌گیری شد (Rat Bax-ZB-0034-R9648 و Rat Bcl2-ZB-0037-R9648). و نتایج حاصل به‌صورت نانوگرم به ازاء هر میلی‌گرم بافت ارائه گردید.

آنالیزهای آماری

نتایج به‌صورت میانگین±انحراف استاندارد ارائه شدند. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌راهه و در صورت لزوم از آزمون تعقیبی توکی آنالیز شدند. سطح معنی‌داری برای تمام محاسبات $P<۰/۰۵$ درنظر گرفته شد. و کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام گردید.

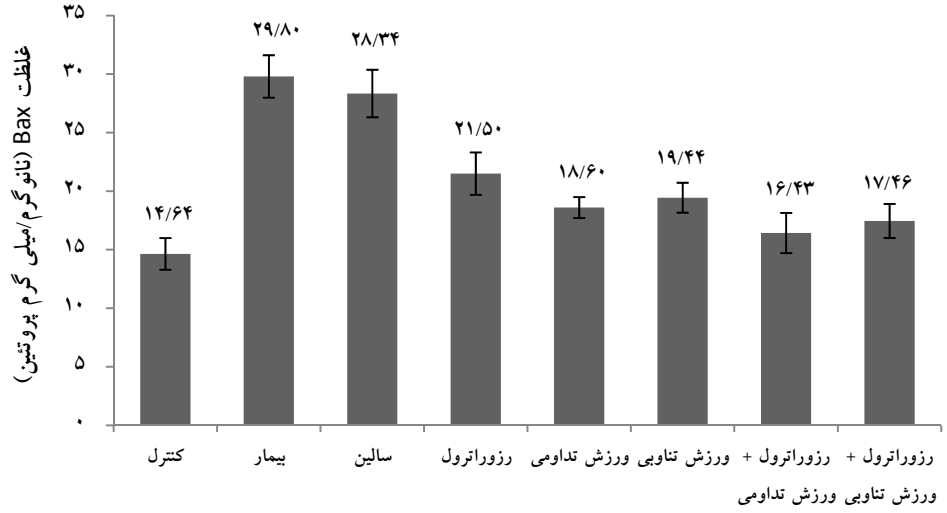
نتایج

میانگین و انحراف معیار مربوط به غلظت بیومارکرهای آپوپتوز در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. گروه بیمار (۲۹/۹۵±۵/۸۳ نانوگرم در هر میلی‌گرم پروتئین) و سالین (۲۸/۳۷±۵/۸۳ نانوگرم در هر میلی‌گرم پروتئین) به‌طور معنی‌داری دارای بیشترین میانگین غلظت Bax در مقایسه با سایر گروه‌ها بودند ($P<۰/۰۰۰۱$)، درحالی‌که غلظت Bcl2 در بافت قلب موش‌های گروه بیمار (۱/۴±۰/۴ نانوگرم در هر میلی‌گرم پروتئین) و سالین (۱/۴۶±۰/۴۵ نانوگرم در هر میلی‌گرم پروتئین) در مقایسه با سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری کمتر بود ($P<۰/۰۰۱$). میانگین نسبت Bax/Bcl2 نیز در گروه‌های بیمار (۲۳/۰۲±۷/۶۵) و سالین (۲۰/۴۳±۵/۲۹) در مقایسه با سایر گروه‌ها به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($P<۰/۰۰۱$). تجویز رزوراتول به‌تنهایی و یا در ترکیب با ورزش تناوبی یا تداومی سبب کاهش معنی‌دار میانگین غلظت Bax در بافت قلبی موش‌ها در مقایسه با گروه‌های بیمار و سالین گردید ($P<۰/۰۰۰۱$) (شکل شماره ۱)، درحالی‌که تجویز مکمل رزوراترول، به‌ویژه همراه با ورزش تناوبی یا تداومی سبب افزایش معنی‌دار میانگین غلظت Bcl2 در بافت قلبی موش‌ها در مقایسه با گروه‌های بیمار و سالین گردید ($P<۰/۰۰۰۱$) (شکل شماره ۲). تجویز رزوراترول به‌تنهایی و یا در ترکیب با ورزش تناوبی یا تداومی سبب کاهش معنی‌دار میانگین نسبت Bax/Bcl2 در بافت قلبی موش‌ها در مقایسه با گروه‌های بیمار و سالین گردید ($P<۰/۰۰۰۱$) (شکل شماره ۳). اختلاف معنی‌داری در میانگین غلظت Bax و Bcl2 و همچنین نسبت Bax/Bcl2 بین گروهای دریافت کننده مکمل رزوراترول، تمرین و مکمل رزوراترول+ تمرین مشاهده نگردید؛ هرچند دریافت هم‌زمان مکمل رزوراترول و تمرین ورزشی با بهبود بیشتری همراه بود. با توجه به نتایج حاصله می‌توان گفت یک دوره فعالیت منظم ورزشی تناوبی یا تداومی همراه با مصرف رزوراترول سبب بیشترین کاهش سطح Bax و بیشترین افزایش سطح Bcl2 در بافت قلبی موش های مسن کبد چرب غیرالکلی گردیده است.

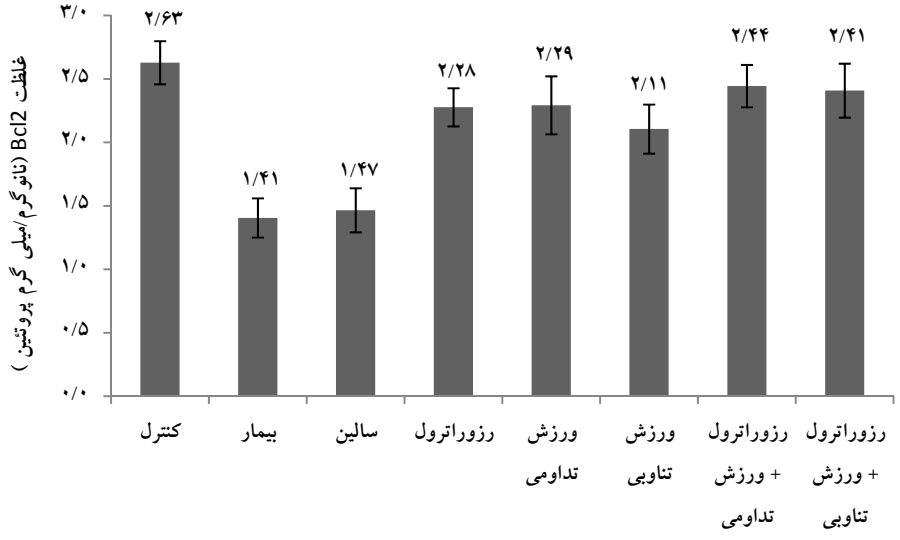
[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

جدول شماره ۱- مقایسه میانگین±انحراف معیار غلظت Bax و Bcl2 در گروه‌های مختلف مطالعه

گروه	Bax	Bcl2	Bax/Bcl2
کنترل	۱۳/۴±۳/۲۷	۲/۶۲±۰/۴۴	۵/۴۲±۲/۴۰
بیمار	۲۹/۹۵±۵/۸۳	۱/۴±۰/۴۰	۲۳/۰۲±۷/۶۵
سالین	۲۸/۳۷±۵/۸۳	۱/۴۶±۰/۴۵	۲۰/۴۳±۵/۲۹
رزوراترول	۲۰/۱۴±۳/۱۱	۲/۲۷±۰/۳۹	۹/۱۱±۲/۱۱
ورزش تداومی	۱۸/۲±۲/۷۴	۲/۲۹±۰/۶۰	۸/۵±۲/۸۰
ورزش تناوبی	۱۸/۸±۳/۰۶	۲/۱±۰/۵۱	۹/۵۶±۳/۶۰
رزوراترول+ورزش تداومی	۱۶/۲۲±۳/۵۱	۲/۴۴±۰/۴۴	۶/۷۸±۱/۷۹
رزوراترول+ورزش تناوبی	۱۶/۸۵±۳/۵۱	۲/۴±۰/۵۶	۷/۴±۲/۴۶
مقدار P	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱

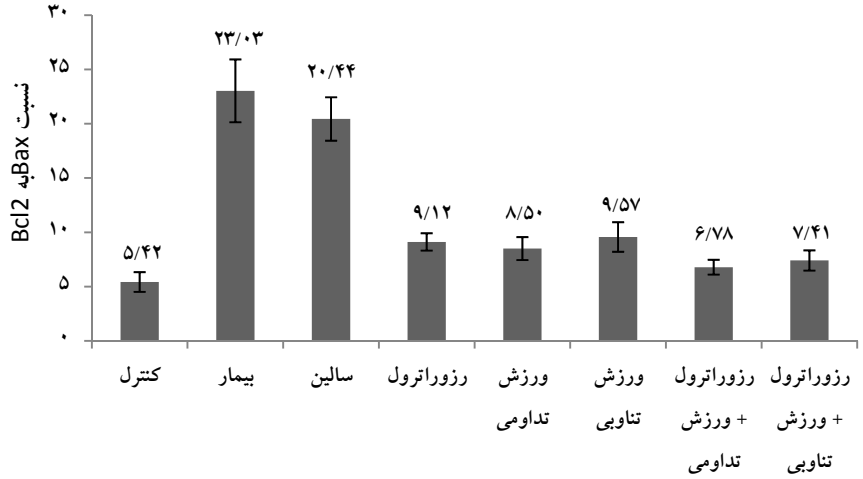


نمودار شماره ۱- مقایسه میانگین غلظت Bax بین گروه‌های مختلف مطالعه



نمودار شماره ۲- مقایسه میانگین غلظت Bcl2 بین گروه‌های مختلف مطالعه

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]



نمودار شماره ۳- مقایسه نسبت Bax/Bcl2 بین گروه‌های مختلف مطالعه

بحث

در این تحقیق تاثیر تجویز رزوراترول به‌تنهایی و یا همراه با تمرین ورزشی تناوبی و تداومی روی تغییرات بیومارکرهای آپوپتوز بافت قلبی در موش‌های تحت رژیم غذایی پرچرب مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج تحقیق ما نشان داد که غلظت Bax در بافت قلبی موش‌های مبتلا به NAFLD به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته، درحالی‌که میانگین غلظت Bcl2 به‌طور چشمگیری کاهش یافته بود. از طرف دیگر، نسبت Bax به Bcl2 نیز در بافت قلبی موش‌های بیمار به‌طور چشمگیری بیشتر از میانگین نسبت آن در گروه کنترل (سالم) بوده است. افزایش نسبت Bax به Bcl2 دال بر افزایش آپوپتوز و یا مرگ سلولی می‌باشد [۲۴]، درحالی‌که که کاهش نسبت Bax به Bcl2 با مهار سیتوکروم C سبب کاهش آپوپتوز و مرگ سلولی می‌گردد [۲۵]. بنابراین، افزایش سطح Bax و کاهش Bcl2 در بافت قلبی موش‌های مبتلا به NAFLD که در مطالعه ما مشاهده گردید، می‌تواند بیانگر افزایش میزان آپوپتوز یا مرگ سلول‌های قلبی در آنها باشد. مطالعات متعددی ارتباط بین کبد چرب غیرالکلی و افزایش خطر ابتلاء به بیمارهای قلبی-عروقی را نشان داده‌اند. برای مثال، Wang و همکاران نشان داده‌اند که افزایش سطح آلانین ترانسفراز (ALT) در بیماران مبتلا به کبد چرب با بیماری قلبی-عروقی در ارتباط می‌باشد [۲۶]. در مطالعه دیگری Shaikh و همکاران نشان داده‌اند که ضخامت انتیمامدیای شریان کاروتید قلبی و BMI در گروه بیماران مبتلا به کبد چرب غیرالکلی در مقایسه با افراد نرمال به‌طور معنی‌داری بیشتر می‌باشد [۲۷]. این نتایج دال بر افزایش خطر رسوب چربی در دیواره رگ‌های این بیماران می‌باشد که با احتمال حملات قلبی و یا مشکلات قلبی-عروقی نظیر آترواسکلروز همراه است. نشان داده شده است که کبد چرب غیرالکلی با ایجاد اختلال در سلول‌های اندوتلیوم باعث افزایش سختی شریانی و افزایش ضخامت انتیمامدیا در شریان کاروتید می‌شود [۲۸]. در مطالعه Caserta و همکاران نیز افراد مبتلا به کبد چرب غیرالکلی دارای تغییرات آترواسکلروز بیشتر و افزایش ضخامت انتیمامدیا در شریان‌های کاروتید در مقایسه با افراد فاقد کبد چرب بودند [۲۹]. تاکنون مطالعات متعددی ارتباط بین افزایش میزان آپوپتوز سلولی و شدت بیماری کبد چرب غیرالکلی را نشان دادند [۳۳-۲۱]. برای مثال، اخیرا بیان شده است که موش‌های مبتلا به NAFLD به‌طور معنی‌داری دچار آپوپتوز سلول‌های کبدی می‌گردند [۲۱]. نتیجه مطالعه ما هم‌سو با یافته‌های این تحقیق می‌باشد؛ هرچند در تحقیق ما میزان آپوپتوز در سلول‌های قلبی مورد بررسی قرار گرفته بود. Fealy و همکاران نیز نشان داده‌اند که بیماری کبد چرب با افزایش سطح سرمی Fas و FasL همراه می‌باشد که منجر به القاء و افزایش آپوپتوز می‌شوند [۳۲]. با وجود مطالعات گسترده در زمینه ارتباط بین بیماری کبد چرب غیرالکلی و آپوپتوز، مکانیسم واقعی این ارتباط هنوز به‌خوبی شناخته نشده است [۵]. به‌نظر می‌رسد افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد و التهاب یکی از مکانیسم‌های اصلی دخیل در پاتوژنز بیماری NAFLD و حتی مشکلات قلبی می‌باشد. افزایش سطح رادیکال‌های آزاد منجر به آسیب اندامک‌های داخل سلولی از جمله غشاء میتوکندری می‌گردد. ازآنجایی‌که میتوکندری به‌عنوان ژنراتور تولید انرژی و همچنین مقادیر کنترل شده رادیکال‌های آزاد داخل سلولی محسوب می‌گردد، آسیب غشاء میتوکندری منجر به آزاد سازی سیگنال‌های آپوپتوز از جمله سیتوکروم C و همچنین تولید کنترل نشده ROS در طول زنجیره انتقال الکترون‌ها می‌گردد

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

که در نهایت با آسیب شدیدتر سلولی و همچنین آپوپتوز همراه می‌باشد [۳۳]. مطالعات گسترده‌ای افزایش سطح استرس اکسیداتیو ناشی از رادیکال‌های آزاد و کاهش سطح آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیرآنزیمی را در بیماران مبتلا به NAFLD نشان داده‌اند [۳۶-۳۴]. اخیراً Hajighasem و همکاران نشان داده‌اند که کبد چرب غیرالکلی با افزایش سطح بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و التهاب و همچنین کاهش سطح برخی از آنتی‌اکسیدان‌ها همراه می‌باشد [۲۱]. با توجه به وجود ارتباط تنگاتنگ بین کبد چرب غیرالکلی و استرس اکسیداتیو و آپوپتوز سلولی، به‌نظر می‌رسد مصرف آنتی-اکسیدان‌ها با کاهش سطح استرس اکسیداتیو منجر به کاهش آپوپتوز سلولی و همچنین بهبود بیماری گردد. نتایج تحقیق ما نشان داد که میزان پروتئین Bax بافت قلب به‌طور معنی‌داری کاهش یافته، درحالی‌که که تجویز ترکیبی رزوراترول و تمرین ورزشی سبب افزایش معنی‌داری در سطح Bcl2 شده بود. اگرچه تجویز رزوراترول و یا هر یک از تمرین‌های ورزشی به‌تنهایی سبب کاهش نسبت Bax به Bcl2 گردیده بود، اما تجویز ترکیبی رزوراترول همراه با ورزش تناوبی یا تداومی تاثیر قوی‌تری نشان داده بود. نتایج تحقیق ما هم‌سو با یافته‌های حاصل از برخی مطالعات قبلی می‌باشد [۳۸،۳۷،۱۳]. تاثیر مثبت تجویز رزوراترول بر کاهش آپوپتوز سلول‌های بافت قلبی توسط Saya و همکاران نشان داده شده است [۳۸]. آنها نشان دادند که مصرف رزوراترول با کاهش بیومارکر آپوپتوتیک Bax و افزایش پروتئین ضد آپوپتوتیک Bcl2 در سلول‌های بافت قلبی همراه می‌باشد. به نظر می‌رسد تجویز هم‌زمان رزوراترول همراه با تمرین ورزشی با افزایش سطح آنتی-اکسیدان‌ها سبب کاهش میزان آپوپتوز سلولی می‌گردد. مطالعات متعددی تاثیر درمانی رزوراترول را در بهبود بیماری‌های مختلف بررسی کرده‌اند. برای مثال، Tofighi و همکاران نشان داده‌اند که مصرف توام رزوراترول و تمرین ورزشی از طریق کاهش تولید سوپراکسید، پراکسیدهای چربی و فعال سازی دفاع آنتی‌اکسیدانی از قلب در برابر تولید استرس اکسیداتیو پس از ایسکمی محافظت می-کند [۳۹]. Hajighasem و همکاران نیز نشان داده‌اند که تجویز رزوراتول، به‌ویژه در ترکیب با تمرین ورزشی، با افزایش معنی‌دار فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز، افزایش پروتئین Bcl2 و همچنین سطح مدیاتور ضد التهابی اینترلوکین-۱۰ (IL-10) همراه است، درحالی‌که سطح مدیاتور التهابی فاکتور نکروز دهنده آلفا (TNF-a)، پروتئین Bax، میزان پراکسیداسیون لیپیدی و تعداد سلول‌های آپوپتوز کبدی به‌طور معنی‌داری کاهش می‌یابد [۲۱]. رزوراتول با کاهش تولید ROS و بیان سیتوکاین‌های التهابی، و همچنین افزایش مدیاتورهای ضد التهابی و سطح آنتی‌اکسیدان‌ها سبب کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو می‌گردد [۴۰]. چندین مطالعه تاثیر درمانی استفاده هم‌زمان رزوراترول و انواعی از ورزش-ها را روی بهبود بیماری NAFLD مورد بررسی قرار داده‌اند [۴۱،۲۱]. در یک کارآزمایی بالینی Faghihzadeh و همکاران نشان داده‌اند که تجویز رزوراترول (۵۰۰ میلی‌گرم در روز برای ۱۲ هفته) همراه با فعالیت فیزیکی باعث کاهش چشمگیر سطح آنزیم کبدی آلانین ترانسفراز، سایتوکاین‌های التهابی، فعالیت فاکتور هسته‌ای kappaB، سطح سرمی سایتوکاین-۱۸، و همچنین کاهش سیروز کبدی می‌گردد [۴۲]. Tung و همکاران نیز بیان کرده‌اند که ترکیب رزوراترول و تمرین ورزشی سبب افزایش فعالیت SOD، CAT، گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون ردوکتاز، گلوتاتیون-s-ترانسفراز، تیوردوکسین ردوکتاز، NADH سیتوکروم B5-ردوکتاز و پذیرنده NAD(P)H-کوئینون اکسیدوردوکتاز می گردد [۴۳]. همچنین، بیان شده است که انجام فعالیت فیزیکی کوتاه‌مدت منجر به کاهش آپوپتوز سلول‌های کبدی در موش‌های مبتلا به NAFLD می‌گردد [۴۴]. درمان ترکیبی با رزوراترول و تمرین‌های ورزشی خواص ضد پیری داشته و سبب حفظ فعالیت بالای گلوتاتیون (GSH)، آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون-s-ترانسفراز در حیوانات مسن می‌گردد [۴۵]. با توجه به نتایج حاصل از تحقیقات قبلی و مطالعه کنونی، به‌نظر می‌رسد NAFLD ارتباط تنگاتنگی با مشکلات قلبی داشته و احتمالا به‌عنوان یکی از دلایل اصلی مرگ‌ومیر در این افراد در نظر گرفته می‌شود. اگرچه بیماری NAFLD با افزایش رسوب چربی ممکن است منجر به بروز ناهنجاری‌های تاثیرگذار در عروق خونی از قبیل آترواسکلروز گردد، اما استرس اکسیداتیو حاصل از رادیکال‌های آزاد و آپوپتوز سلولی به‌عنوان یکی از دلایل احتمالی پاتوژنز بیماری NAFLD روی مشکلات قلبی درنظر گرفته می‌شود. از نقاط ضعف این تحقیق عدم بررسی وضعیت استرس اکسیداتیو در بافت قلبی قبل و پس از مصرف مکمل و تمرین ورزشی می‌باشد که می‌تواند موضوعی برای پژوهش‌های بعدی باشد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های تحقیق ما نشان می‌دهد که بیماری NAFLD با افزایش سطح بیومارکرهای آپوپتوتیک در سلول‌های قلبی همراه می‌باشد. اگرچه تجویز رزوراترول می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی بالا سبب کاهش سطح بیو-مارکرهای آپوپتوز و افزایش پروتئین‌های ضدآپوپتوز در سلول‌های قلبی بیماران NAFLD گردد، اما درمان ترکیبی رزوراترول و تمرین ورزشی تناوبی یا تداومی تاثیر بیشتری دارد.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

تشکر و قدردانی

این تحقیق توسط دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری حمایت گردیده است. نویسندگان از تمام اعضاء مرکز فیزیولوژی ورزشی تقدیر و تشکر می‌کنند.

References:

[1] Hardy T, McPherson S. NAFLD in Asia-clinical associations with advanced disease become clearer. ***Aliment Pharmacol Ther*** 2018; 47(7): 1035-6.

[2] Mann JP, Raponi M, Nobili V. Clinical implications of understanding the association between oxidative stress and pediatric NAFLD. ***Expert Rev Gastroenterol Hepatol*** 2017; 11(4): 371-82.

[3] Adams J, Cory S. Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential. ***Curr Opin Immunol*** 2007; 19(5): 488-96.

[4] Er E, Oliver L, Cartron P, Juin P, Manon S, Vallette F. Mitochondria as the target of the pro-apoptotic protein Bax. ***Biochim Biophys Acta*** 2006; 1757(9-10): 1301-11.

[5] Taylor RC, Cullen SP, Martin SJ, Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. ***Nat Rev Mol Cell Biol*** 2008; 9(3): 231-41.

[6] Roberts EA. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in children. ***Front Biosci*** 2005; 10: 2306-18.

[7] Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. ***Nature*** 2012; 482(7384): 179-85.

[8] Inoue H, Kishimoto A, Ushikoshi-Nakayama R, Hasaka A, Takahashi A, Ryo K, et al. Resveratrol improves salivary dysfunction in a non-obese diabetic (NOD) mouse model of Sjogren's syndrome. ***J Clin Biochem Nutr*** 2016; 59(2): 107-12.

[9] Park HG, Lee YR, Jun JK, Lee WL. Exercise training is more effective than resveratrol supplementation on alleviation of inflammation in peritoneal macrophages of high fat diet mice. ***J Exerc Nutrition Biochem*** 2014; 18(1): 79-87.

[10] Shojaee-Moradie F, Cuthbertson DJ, Barrett M, Jackson N, Herring R, Thomas E, et al. Exercise Training Reduces Liver Fat and Increases Rates of VLDL Clearance But Not VLDL Production in NAFLD. ***J Clin Endocrinol Metab*** 2016; 101(11): 4219–28.

[11] Lanzilli G, Cottarelli A, Nicotera G, Guida S, Ravagnan G, Fuggetta MP. Anti-inflammatory effect of resveratrol and polydatin by in vitro IL-17 modulation. ***Inflammation*** 2012; 35(1): 240-8.

[12] Wenbin Z, Guojun G. Resveratrol Ameliorates Diabetes-induced Renal Damage through Regulating the Expression of TGF-beta1, Collagen IV and Th17/Treg-related Cytokines in Rats. ***West Indian Med J*** 2014; 63(1): 20-5.

[13] Voduc N, la Porte C, Tessier C, Mallick R, Cameron DW. Effect of resveratrol on exercise capacity: a randomized placebo-controlled crossover pilot study. ***Appl Physiol Nutr Metab*** 2014; 39(10): 1183-7.

[14] Wang D, Li SP, Fu JS, Bai L, Guo L. Resveratrol augments therapeutic efficiency of mouse bone marrow mesenchymal stem cell-based therapy in experimental autoimmune encephalomyelitis. ***Int J Dev Neurosci*** 2016; 49: 60-6.

[15] Zheng Y, Zhao Z, Wu W, Song C, Meng S, Fan L, et al. Effects of dietary resveratrol supplementation on hepatic and serum pro-/anti-inflammatory activity in juvenile GIFT tilapia, Oreochromis niloticus. ***Dev Comp Immunol*** 2017; 73: 220-8.

[16] Yang DH, Lou ZH, Cheng B, Zhang GJ, Wang YP, Xu H. Effects of lotus leaf on inflammatory factors and liver AdipoR2 expressions in rats with NAFLD induced by high fat diet and high glucose. ***Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*** 2016; 41(18): 3406-3411.

[17] Wu RE, Huang WC, Liao CC, Chang YK, Kan NW, Huang CC, Resveratrol protects against physical fatigue and improves exercise performance in mice. ***Molecules*** 2013; 18(4): 4689-702.

[18] Wang ZM, Chen YC, Wang DP. Resveratrol, a natural antioxidant, protects monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain in rats. ***Biomed Pharmacother*** 2016; 83: 763-70.

[19] Zhao Y, Song W, Wang Z, Wang Z, Jin X, Xu J, et al. Resveratrol attenuates testicular apoptosis in type 1 diabetic mice: Role of Akt-mediated Nrf2 activation and p62-dependent Keap1 degradation. ***Redox Biol*** 2018; 14: 609-17.

[20] Efati M, Khorrami M, Zarei Mahmmodabadi A, Raouf Sarshoori J. Induction of an Animal Model of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using a Formulated High-Fat Diet. ***J Babol Univ Med Sci*** 2016; 18: 57-62.

[21] Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. ***Arch Physiol Biochem*** 2018; 20: 1-8.

[22] Batacan RB, Jr., Duncan MJ, Dalbo VJ, Connolly KJ, Fenning AS. Light-intensity and high-intensity interval training improve cardiometabolic health in rats. ***Appl Physiol Nutr Metab*** 2016; 41(9): 945-52.

[23] Freitas DA, Rocha-Vieira E, Soares BA, Nonato LF, Fonseca SR, Martins JB, et al. High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. ***Physiol Behav*** 2017; 184: 6-11.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]

[24] Alamdari N, Aversa Z, Castillero E, Gurav A, Petkova V, Tizio S, et al. Resveratrol prevents dexamethasone-induced expression of the muscle atrophy-related ubiquitin ligases atrogin-1 and MuRF1 in cultured myotubes through a SIRT1-dependent mechanism. ***Biochem Biophys Res Commun*** 2012; 417(1): 528-33.
[25] Pollack M, Phaneuf S, Dirks A, Leeuwenburgh C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. ***Ann N Y Acad Sci*** 2002; 959: 93-107.
[26] Wang CC, Lin SK, Tseng YF, Hsu CS, Tseng TC, Lin HH, et al. Elevation of serum aminotransferase activity increases risk of carotid atherosclerosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. ***J Gastroenterol Hepatol*** 2009; 24(8): 1411-6.
[27] Shaikh AH, Aatif S, Ahmed T. Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. ***J Basic Appl Sci*** 2013; 9: 333.
[28] Vlachopoulos C, Manesis E, Baou K, Papatheodoridis G, Koskinas J, Tiniakos D, et al. Increased arterial stiffness and impaired endothelial function in nonalcoholic Fatty liver disease: a pilot study. ***Am J Hypertens*** 2010; 23(11): 1183-9.
[29] Caserta CA, Pendino GM, Amante A, Vacalebre C, Fiorillo MT, Surace P, et al. Cardiovascular risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in an adolescent population in southern Italy. ***Am J Epidemiol*** 2010; 171(11): 1195-202.
[30] Paiva AA, Raposo HF, Wanschel AC, Nardelli TR, Oliveira HC. Apolipoprotein CIII Overexpression-Induced Hypertriglyceridemia Increases Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Association with Inflammation and Cell Death. ***Oxid Med Cell Longev*** 2017; 2017: 1838679.
[31] Huang CZ, Tung YT, Hsia SM, Wu CH, Yen GC. The hepatoprotective effect of Phyllanthus emblica L. fruit on high fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in SD rats. ***Food Funct*** 2017; 8(2): 842-50.
[32] Fealy C, Haus J, Solomon T, Pagadala M, Flask C, Mc-Cullough A. Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. ***J Appl Physiol Behav*** 1985; 113(1): 1-6.
[33] Thong-Ngam D, Samuhasaneeto S, Kulaputana O, Klaikeaw N. N-acetylcysteine attenuates oxidative stress and liver pathology in rats with non-alcoholic steatohepatitis. ***World J Gastroenterol*** 2007; 13(38): 5127-32.
[34] Kumar A, Sharma A, Duseja A, Das A, Dhiman RK, Chawla YK, et al. Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) have Higher Oxidative Stress in Comparison to Chronic Viral Hepatitis. ***J Clin Exp Hepatol*** 2013; 3(1): 12-8.
[35] Liao ZY, Chen JL, Xiao MH, Sun Y, Zhao YX, Pu D, et al. The effect of exercise, resveratrol or their combination on Sarcopenia in aged rats via regulation of AMPK/Sirt1 pathway. ***Exp Gerontol*** 2017; 98: 177-83.
[36] Liu H, Lu HY. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. ***World J Gastroenterol*** 2014; 20(26): 8407-15.
[37] Tian Y, Ma J, Wang W, Zhang L, Xu J, Wang K, et al. Resveratrol supplement inhibited the NF-kappaB inflammation pathway through activating AMPKalpha-SIRT1 pathway in mice with fatty liver. ***Mol Cell Biochem*** 2016; 422(1-2): 75-84.
[38] Sevov M, Elfineh L, Cavelier LB. Resveratrol regulates the expression of LXR-alpha in human macrophages. ***Biochem Biophys Res Commun*** 2006; 348(3): 1047-54.
[39] Tofighi A, Ebrahimi Kalan A, Jamali Qarakhanlou BJ. The effect of resveratrol supplementation and aerobic training on cardiac tissue alteration of rats with acute myocardial infarction. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 2017; 1: 211-21.
[40] Wang H, Jiang T, Li W, Gao N, Zhang T. Resveratrol attenuates oxidative damage through activating mitophagy in an in vitro model of Alzheimer's disease. ***Toxicol Lett*** 2018; 282: 100-8.
[41] Jeong JH, Lee YR, Park HG, Lee WL. The effects of either resveratrol or exercise on macrophage infiltration and switching from M1 to M2 in high fat diet mice. ***J Exerc Nutrition Biochem*** 2015; 19(2): 65-72.
[42] Faghihzadeh F, Adibi P, Rafiei R, Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. ***Nutr Res*** 2014; 34(10): 837-43.
[43] Tung BT, Rodriguez-Bies E, Ballesteros-Simarro M, Motilva V, Navas P, Lopez-Lluch G. Modulation of endogenous antioxidant activity by resveratrol and exercise in mouse liver is age dependent. ***J Gerontol A Biol Sci Med Sci*** 2014; 69(4): 398-409.
[44] Fealy CE, Haus JM, Solomon TP, Pagadala M, Flask CA, McCullough AJ, et al. Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. ***J Appl Physiol (1985)*** 2012; 113(1): 1-6.
[45] Tung BT, Rodriguez-Bies E, Thanh HN, Le-Thi-Thu H, Navas P, Sanchez VM, et al. Organ and tissue-dependent effect of resveratrol and exercise on antioxidant defenses of old mice. ***Aging Clin Exp Res*** 2015; 27(6): 775-83.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-10-11]