

مداخله دوازده هفته تمرین مقاومتی بر مقادیر سرمی برخی از نشانگرهای

آپوپتوزیس در مردان سالمند

بابک هوشمند مقدم^۱، عباسعلی گائینی^{۲*}، مژگان اسکندری^۳، سحر پارسه^۴، مهناز حجتی مروست^۲

۱. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران
۴. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

چکیده

زمینه و هدف: شواهد نشان می‌دهد آپوپتوز نقش مهمی در فرآیند پیری دارد. امروزه فعالیت بدنی منظم به عنوان راهکار دفاعی در به تعویق انداختن پیری و بیماری‌های مرتبط با آن شناخته شده است. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر ۱۲ هفته تمرین مقاومتی بر مقادیر سرمی p53، کاسپاز-۳ و کاسپاز-۹ در مردان سالمند کم تحرک بود.

روش‌ها: در این مطالعه نیمه تجربی، ۳۰ مرد سالمند (سن: 66.2 ± 3.2) داوطلبانه بصورت هدفمند به عنوان نمونه آماری انتخاب و تصادفی در دو گروه تجربی (۱۵ نفر) و کنترل (۱۵ نفر) تقسیم شدند. شرکت کنندگان گروه تجربی به مدت ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته به انجام تمرینات مقاومتی پرداختند. در ابتدا و انتهای پژوهش، نمونه خون وریدی برای اندازه‌گیری مقادیر بیوشیمیایی جمع‌آوری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ و با آزمون آماری تی زوج و مستقل در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

نتایج: بعد از انجام ۱۲ هفته تمرین مقاومتی کاهش معناداری در مقادیر سرمی p53 ($p=0.03$)، کاسپاز-۳ ($p=0.016$) و کاسپاز-۹ ($p=0.025$) مشاهده شد. علاوه بر این اختلاف معناداری بین دو گروه تجربی و کنترل در مقادیر سرمی p53 ($p=0.04$)، کاسپاز-۳ ($p=0.02$) و کاسپاز-۹ ($p=0.03$) مشاهده شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد انجام تمرین مقاومتی منظم می‌تواند در کاهش فرآیند آپوپتوز و کند شدن سرعت فرآیند پیری نقش بسزایی داشته باشد.

کلید واژه‌ها:

تمرین مقاومتی، p53، کاسپاز-۳، کاسپاز-۹، سالمند

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه محفوظ است.

مقدمه

می‌باشد که برای از بین بردن و حذف سلول‌های زائد بسیار حائز اهمیت است (۳).

شواهد موجود نشان می‌دهد ارتباط نزدیکی بین افزایش فرآیند آپوپتوز با افزایش سرعت پیری وجود دارد. نتیجه‌ی نهایی آپوپتوز با گسسته شدن پروتئین‌های حیاتی سلولی و قطعه‌قطعه شدن برگشت‌ناپذیر DNA (deoxyribonucleic acid) و تشکیل اجسام آپوپتوتیکی چسبیده به غشاء ایجاد می‌شود (۴). ایجاد اختلال در تنظیم آپوپتوز می‌تواند منجر به

فرآیند پیری با تغییرات فیزیولوژیکی و اختلالات عملکردی گوناگونی همراه است (۱). این فرآیند با کاهش پیشرونده عملکردهای بیولوژیک (Biological) و اختلال در هومئوستاز (Homeostasis) بدن موجب به وجود آمدن بیماری‌های مختلف از جمله سکته مغزی، زوال عقل و بیماری‌های قلبی عروقی می‌شود (۲). پیری با فرآیند آپوپتوز (Apoptosis) همراه است (۱). آپوپتوز یا مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده یک فرآیند ژنتیکی و بخشی از روند رشد، توسعه و هومئوستاز موجود زنده

است (۱۱-۱۳). اگرچه ساز و کارهای دقیق فعالیت ورزشی منظم بر تنظیم مسیر آپوپتوزی حاصل از پیری به درستی مشخص نیست، با این حال پیشینه پژوهشی نشان می‌دهد که فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق کاهش فعالیت مولکول P53 در نتیجه مهار آزادسازی سیتوکروم C مانع فعال شدن کاسپاز ۹ (کاسپاز آغازگر) و کاسپاز ۳ (اجرایی) و تداوم ایجاد فرآیند آپوپتوز گردد (۲۰۱۴). در این زمینه مردایان و همکاران بیان کردند هشت هفته تمرین ورزشی صرف‌نظر از نوع آن، باعث ایجاد تأثیرات مثبت در عوامل آپوپتوزی می‌گردد (۱۵). Mejías و همکاران نشان دادند که هشت هفته تمرینات مقاومتی در افراد سالمند موجب کاهش معنادار نسبت کاسپاز-۱ به کاسپاز-۳ می‌شود (۱۶). سان عسکری و همکاران نیز کاهش معنادار سطوح p53 در رت‌ها پس از هشت هفته تمرین مقاومتی را گزارش کردند (۱۷). همچنین قاصد و بشیری در پژوهشی نشان دادند که ۱۲ هفته تمرین موجب کاهش معنادار بیان ژن کاسپاز ۳ و ۹ در عضله نعلی گروه‌های می‌شود (۱۸). پی بردن به عملکردهای مداخلات ورزشی شناخت بهتری از واکنش‌های فرآیند پیری ایجاد می‌کند و یک فرصت بالینی نویدبخش را برای پیشگیری از پیری انسان و بیماری‌های مرتبط با آن را فراهم می‌کند. لذا، با توجه به نقش آپوپتوز در فرآیند پیری و مطرح شدن مؤلفه‌های گوناگون تمرینی در تغییرات نشانگرهای آپوپتوز و معدود پژوهش‌های انجام‌شده در زمینه مداخله تمرین مقاومتی در نمونه‌های انسانی سالمند، هدف از پژوهش حاضر بررسی مداخله دوازده هفته تمرین مقاومتی بر مقادیر سرمی P53، کاسپاز-۳ و کاسپاز-۹ در مردان سالمند کم‌تحرك بود.

روش‌ها

پژوهش حاضر در قالب یک طرح نیمه تجربی و با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون انجام شد. تعداد ۳۰ مرد سالمند پس از اعلام فراخوان و بر اساس معیارهای ورود به مطالعه، به شکل هدفمند انتخاب شدند. معیارهای ورود به پژوهش شامل: دامنه سنی ۶۰ تا ۸۰ سال، عدم ابتلا به بیماری دیابت، عدم سابقه

بیماری‌های مختلف عضله‌ای اسکلتی مانند دیستروفی‌های (Dystrophy) عضلانی، تخریب عضله، سارکوپنیا (Sarcopenia) و سالخوردگی شود (۵). این فرآیند به‌طور کلی شامل دو مسیر داخلی (میتوکندریایی) و مسیر خارجی می‌باشد که عوامل مؤثری از جمله مولکول P53 (مسیر داخلی) و کاسپاز ها (گروه آنزیمی از خانواده پروتئازها) که شامل کاسپازهای آغازی (مهم‌ترین آن کاسپاز-۹) و کاسپازهای اجرایی (مهم‌ترین آن کاسپاز-۳) می‌باشند، در اجرای آن نقش دارند (۱،۶). کاسپازها خانواده‌ای از پروتئین‌های درون‌سلولی‌اند که از طریق مکانیسم مرگ درون‌سلولی و برون سلولی، آغازکننده و اجراکنندگان اصلی و ضروری فرآیند آپوپتوز هستند (۶).

آبشار کاسپازی به‌وسیله شکستن کاسپازهای به‌اصطلاح آغازگر (کاسپاز-۲، کاسپاز-۸، کاسپاز-۹ و کاسپاز-۱۰) و به‌واسطه اتوپروتئولیز (Autoproteolysis) آغاز می‌شود. کاسپازهای اجراکننده (کاسپازهای ۳، ۶، ۷) توسط کاسپازهای آغازگر شکسته و فعال می‌شوند که این روند به آپوپتوز منجر می‌شود (۷). پیشینه پژوهشی بیانگر ارتباط بین پروتئین p53 یا سرکوبگر تومور با فرآیند آپوپتوز است (۸). پروتئین p53 در تنظیم چرخه سلولی، پیری، آپوپتوز و ثبات ژنوم فعال بوده و نقش مؤثری دارد (۹). این پروتئین با فعال‌سازی فرآیند آپوپتوز از تکثیر و ترمیم سلول‌های عضلانی جلوگیری کرده و باعث تسریع مرگ سلولی می‌شود (۸).

فهم ساز و کارهایی که بر ماهیت پیری اثر می‌گذارد، ممکن است منجر به کشف استراتژی‌های بالینی جدیدی برای کنترل طول عمر در انسان‌ها شود. پژوهشگران، برای درک فرآیندهای پیری، افزایش طول عمر و بهبود کیفیت زندگی، آزمایش‌های گوناگون به‌ویژه بر روی مدل‌های حیوانی انجام داده‌اند. در زمینه عوامل تأثیرگذار بر تغییرات نشانگرهای آپوپتوز می‌توان به فعالیت‌های ورزشی اشاره کرد (۱۰). با توجه به آثار مثبت تمرین مقاومتی منظم در تغییرات واسطه‌گرهای بیوشیمیایی در سنین بالا، این نوع فعالیت‌ها به‌عنوان یک استراتژی مناسب برای تعدیل روند پیری و تغییرات آپوپتوز در نظر گرفته‌شده

برنامه تمرینی به مدت ۱۲ هفته و سه جلسه در هفته (روزهای غیر متوالی) اجرا شد. هر جلسه به سه بخش گرم کردن (۱۰ دقیقه)، مرحله اصلی (۴۰ دقیقه) و سرد کردن (۱۰ دقیقه) تقسیم شد. گرم کردن و سرد کردن با حرکات کششی و نرمشی در شروع و پایان جلسه تمرینی انجام شد.

مرحله اصلی تمرین شامل ۶ حرکت ورزشی (پرس پا، زیر بغل قایقی، پرس سینه، زیر بغل لت، جلو پا، پشت بازو) بود که در ۴ دور انجام شد. هر حرکت با ۱۵ تکرار با سرعت کنترل شده در یک دوره ۶۰ ثانیه ای انجام شد. بعد از انجام هر حرکت ۳۰ ثانیه استراحت تا شروع حرکت بعدی در نظر گرفته شد. تمرینات با شدت ۶۰٪ 1RM (One-repetition maximum) شروع شد، اما برای رعایت اصل اضافه بار، زمانی که حرکت به راحتی در ۶۰ ثانیه انجام می شد، برای انجام جلسه تمرینی بعدی ۵٪ به شدت اضافه می شد (۲۱). تعیین یک تکرار بیشینه (1RM) در حرکات موردنظر با توجه معادله برزیسکی برای هر حرکت برآورد شد (۲۲). لازم به ذکر است که انجام تمرینات در باشگاه بدن سازی اجرا و توسط مربیان و پژوهشگران تحت نظارت قرار می گرفت و در هر جلسه تمرین، به منظور اطمینان از عدم بروز مشکلات احتمالی مربوط به آثار احتمالی تمرین، پرستار و متخصصین فیزیولوژی ورزشی، در سالن ورزشی حضور داشت. برای کنترل کامل جلسات تمرینی، تمامی تلاش ها برای حضور مشارکت کنندگان در جلسه تمرینی انجام شد. به این ترتیب؛ زمانی که یک شرکت کننده قادر به حضور در یک جلسه تمرینی نبود، جلسه تمرینی بلافاصله روز بعد انجام می شد. به منظور کنترل تأثیر رژیم غذایی دریافتی، به مشارکت کنندگان توصیه شد تا حد امکان در رژیم غذایی مصرفی خود تغییری ایجاد نکنند، همچنین میزان دریافت غذایی مشارکت کنندگان با استفاده از پرسش نامه ثبت غذایی سه روزه (دو روز معمول و یک روز تعطیل هفته) در ابتدا و پایان مطالعه تکمیل شد.

در طول مطالعه ریزش نمونه وجود نداشت و تجزیه و تحلیل داده ها بر روی ۱۰۰٪ مشارکت کنندگان (۳۰ نفر و هر گروه ۱۵ نفر) انجام شد. برای اندازه گیری متغیرهای آنترپومتریکی

سکته یا بیماری قلبی عروقی شدید، عدم ابتلا به بیماری های کلیوی، عدم استعمال دخانیات و الکل، عدم مصرف مکمل های ورزشی و عدم مشارکت در فعالیت های ورزشی منظم در یک سال منتهی به زمان انجام مطالعه بود.

ملاک خروج مشارکت کنندگان در طول پژوهش عبارت بودند از: قرار گرفتن در وضعیت بیماری، مصرف هر نوع دارو و غیبت بیش از دو جلسه در مداخلات تمرینی. از افرادی که تمایل به شرکت در مطالعه را داشتند، پس از تشریح اهداف مطالعه و چگونگی مراحل آن رضایت نامه آگاهانه کتبی گرفته شد. سپس پرسش نامه مربوط به اطلاعات شخصی، آمادگی برای انجام فعالیت بدنی و سوابق پزشکی توسط همه افراد تکمیل گردید و وضعیت سلامتی شرکت کنندگان از راه معاینات پزشکی در کلینیک تخصصی توسط پزشک کنترل شد. تمام موارد اخلاقی در پژوهش حاضر رعایت گردید و به آزمودنی ها اطمینان داده شد که تمام اطلاعات آن ها محرمانه خواهد ماند.

تعیین حجم نمونه بر اساس گزارش مطالعات مشابه و توسط نرم افزار G*Power (version 3.0.1) انجام شد. شرکت کنندگان به شکل تصادفی ساده (قرعه کشی) در دو گروه تجربی (۱۵ نفر) و کنترل (۱۵ نفر) قرار گرفتند. ۴۸ ساعت قبل از شروع پژوهش، متغیرهای آنترپومتریکی تمامی شرکت کنندگان سنجش و از آن ها نمونه خون جمع آوری شد. سپس افراد گروه تجربی، برنامه تمرینی مقاومتی منتخب را به مدت ۱۲ هفته با رعایت اصول اساسی حاکم بر تمرین انجام دادند. شرکت کنندگان گروه کنترل در طی این مدت تنها پیگیری شده و در هیچ فعالیتی شرکت نکردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی در هفته دوازدهم از تمامی شرکت کنندگان مجدداً متغیرهای آنترپومتریکی (Anthropometric) سنجش و نمونه خون جمع آوری شد. تمامی سنجش ها در دو مرحله به لحاظ زمانی و مکانی کاملاً مشابه و با وسایل و تجهیزات یکسانی انجام شد. در مطالعه حاضر به منظور اجرای برنامه تمرینی ملاحظات لازم برای حفظ سلامت آزمودنی های سالمند، طبق دستورالعمل های ورزشی برای سالمندان تنظیم شد (۲۰، ۱۹).

CSB-E08862h، حساسیت کمتر از ۰/۱۹۵ ng/ml، ضریب تغییرات درون‌سنجشی کمتر از ۸٪ و بین‌سنجشی کمتر از ۱۰٪) و سطوح سرمی p53 به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های تحقیقاتی مخصوص نمونه‌های انسانی (کیت آزمایشگاهی سنجش p53 سرم شرکت CUSABIO، ساخت چین تحت لیسانس آمریکا، شماره کاتالوگ CSB-E08334h، حساسیت کمتر از ۲/۳۴ pg/ml، ضریب تغییرات درون‌سنجشی کمتر از ۸٪ و بین‌سنجشی کمتر از ۱۰٪) اندازه‌گیری شد. جهت آنالیز آماری، طبیعی بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیروویک و همگنی واریانس‌ها از طریق آزمون لون انجام شد. جهت سنجش تغییرات درون‌گروهی از آزمون تی وابسته (paired t-test) و برای مقایسه تغییرات بین گروهی از آزمون تی مستقل (Independent sample t-test) استفاده شد. ورود اطلاعات و تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از برنامه SPSS نسخه ۲۴ در سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵ انجام شد.

نتایج

اطلاعات دموگرافیک آزمودنی‌ها در جدول ۱ نشان داده شده است. این نتایج نشان می‌دهد بین دو گروه در شروع پژوهش اختلاف معناداری در شاخص‌های سن، قد، وزن و شاخص توده بدنی وجود نداشته و دو گروه با یکدیگر همگن بودند.

جدول ۱. مشخصات آزمودنی‌های دو گروه تجربی و کنترل در ابتدای پژوهش (میانگین ± انحراف معیار)

متغیر	گروه تجربی (۱۵ نفر)	گروه کنترل (۱۵ نفر)	P-value بین گروهی
سن (سال)	۶۶/۳±۳/۳۵	۶۶/۱±۳/۱	۰/۸۶۵
قد (سانتی‌متر)	۱۶۷/۹±۳/۵۹	۱۶۸/۱±۳/۳۳	۰/۹۵۸
وزن (کیلوگرم)	۶۴/۸±۳/۷۴	۶۲/۵±۳/۵۹	۰/۴۲۶
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۳/۵±۱/۸۲	۲۲/۸±۱/۶۱	۰/۴۸۹

پس‌آزمون نسبت به پیش‌آزمون هیچ‌کدام از متغیرها نشان نداد. همچنین نتایج مربوط به آزمون t مستقل نشان داد که بین مقادیر p53 (P=۰/۰۴)، کاسپاز-۳ (P=۰/۰۲) و کاسپاز-۹ (P=۰/۰۳) دو گروه تجربی و کنترل اختلاف معناداری وجود دارد (P≤0.05).

قد افراد نیز با کمک قد سنج SECA (ساخت کشور آلمان)، سنجش وزن با استفاده از ترازوی پزشکی SECA و سنجش درصد چربی و شاخص توده بدنی با استفاده از دستگاه تجزیه و تحلیل ترکیب بدن (مدل Jawon X Contact 356، شرکت Jawon Medical، ساخت کشور کره جنوبی) انجام شد. برای سنجش متغیرهای بیوشیمیایی، نمونه‌گیری خون در دو مرحله و متعاقب ۱۲ ساعت ناشتایی انجام شد. در هر مرحله نمونه‌گیری، پنج سی‌سی خون از ورید بازویی هر آزمودنی گرفته شد. سپس نمونه‌های خونی برای جداسازی پلاسما سانتریفیوژ (۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه) شد و سرم حاصل جهت سنجش متغیرهای مورد مطالعه استفاده شد. سطوح سرمی caspase-3 به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های تحقیقاتی مخصوص نمونه‌های انسانی (کیت آزمایشگاهی سنجش caspase-3 سرم شرکت CUSABIO، ساخت چین تحت لیسانس آمریکا، شماره کاتالوگ CSB-E08856h، حساسیت ۰/۰۷۸ ng/ml، ضریب تغییرات درون‌سنجشی کمتر از ۸٪ و بین‌سنجشی کمتر از ۱۰٪؛ سطوح سرمی caspase-9 به روش الایزا و با استفاده از کیت‌های تحقیقاتی مخصوص نمونه‌های انسانی (کیت آزمایشگاهی سنجش caspase-9 سرم شرکت CUSABIO، ساخت چین تحت لیسانس آمریکا، شماره کاتالوگ

بر اساس اطلاعات جدول ۲، نتایج مربوط به آزمون t وابسته نشان داد که در گروه تجربی، مقادیر سرمی p53 (P=۰/۰۳)، کاسپاز-۳ (P=۰/۰۱۶) و کاسپاز-۹ (P=۰/۰۲۵) نسبت به پیش‌آزمون کاهش معناداری داشته است (P≤0.05). درحالی‌که آنالیز آماری داده‌های گروه کنترل تفاوت معناداری را در

جدول ۲. داده‌های آماری مربوط به متغیرهای تحقیق

متغیر	گروه‌ها	پیش‌آزمون میانگین $\pm$ انحراف استاندارد	پس‌آزمون میانگین $\pm$ انحراف استاندارد	P-value درون‌گروهی	P-value بین‌گروهی
p53 (pg/ml)	تجربی	۵۶/۳۲ $\pm$ ۶/۱۱	۵۳/۲۹ $\pm$ ۷/۲۲	*.۰/۰۳	*.۰/۰۴
	کنترل	۵۸/۱۴ $\pm$ ۷/۰۸	۵۶/۹۴ $\pm$ ۷/۱۸	.۰/۲۸	
کاسپاز-۳ (ng/ml)	تجربی	۱/۲۱ $\pm$ ۰/۰۴	۱/۱۳ $\pm$ ۰/۰۴۸	*.۰/۰۱۶	*.۰/۰۲
	کنترل	۱/۱۸ $\pm$ ۰/۰۴۳	۱/۱۷ $\pm$ ۰/۰۳۹	.۰/۰۵۷۲	
کاسپاز-۹ (ng/ml)	تجربی	۸/۷۵ $\pm$ ۱/۹۶	۸/۵۴ $\pm$ ۱/۷۶	*.۰/۰۲۵	*.۰/۰۳
	کنترل	۸/۶۸ $\pm$ ۱/۸۵	۸/۶۴ $\pm$ ۱/۸۲	.۰/۶۱۲	

(*) اختلاف معناداری در سطح $P < ۰/۰۵$

بحث

یافته‌های حاصل از پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی موجب کاهش مقادیر سرمی p53 (۵/۳٪)، کاسپاز-۳ (۶/۶٪) و کاسپاز-۹ (۲/۴٪) شد. مطالعات انسانی محدودی در ارتباط با مداخله تمرین مقاومتی در این حوزه انجام شده است. در این راستا همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، شرفی و همکاران کاهش مقادیر پروتئین p53 در مردان تمرین کرده را گزارش کردند (۲۳). عسکری و همکاران کاهش معنادار سطوح p53 در رت‌ها پس از هشت هفته تمرین مقاومتی (بالا رفتن از نرده با حمل بار بسته شده به دم رت‌ها) را گزارش کردند (۱۷). Zhengtang و همکاران نیز در پژوهشی گزارش کردند که چهار هفته فعالیت ورزشی تغییرات وابسته به سن فعالیت p53 را کاهش می‌دهد و در نتیجه اثرات محافظتی و ضد پیری در عضلات قلبی موش‌ها دارد (۲۴). Zhengtang و همکاران در پژوهشی دیگر نیز نشان دادند که هشت هفته تمرینات ورزشی سطوح پروتئین p53 در ماهیچه‌های اسکلتی را کاهش داده است (۲۵). ناهم‌سو با پژوهش حاضر، سید قمی و همکاران در پژوهشی عدم وجود تغییرات معناداری در بیان ژن P53 عضله نعلی موش‌های صحرایی نر به دنبال سه ماه تمرین را گزارش کردند (۸). همچنین زرباف و همکاران در پژوهشی عدم وجود تغییرات معنادار در بیان ژن P53 به دنبال سه هفته تمرین با شدت متوسط در رت‌ها را گزارش کردند (۲۶). دلیل این

اختلافات به روشنی مشخص نیست، اما تفاوت در عواملی مثل نوع شرکت کنندگان، سن، سطح آمادگی، و همچنین وضعیت سلامتی، تغذیه، پروتکل ورزشی و نحوه سنجش متغیر ممکن است در این تفاوت نقش داشته باشد. با توجه به پژوهش‌های انجام‌شده، از دلایل اصلی افزایش مقادیر p53 فرآیندهای ایجاد شده ناشی از فشارهای اکسایشی است (۱۷). نشان داده شده است که تمرینات منظم باعث کاهش استرس اکسیداتیو (Stress Oxidative) و بالا رفتن دفاع آنتی‌اکسیدانی (Antioxidants) بدن می‌شوند (۲۷). در همین زمینه گزارش شده هست که فعالیت ورزشی منظم و با شدت مناسب موجب کاهش استرس اکسایشی از طریق افزایش ظرفیت دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن می‌شود (۲۸). فعالیت ورزشی موجب افزایش بیان ژن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و افزایش قدرت آنتی‌اکسیدانی سلول و کاهش میزان استرس اکسایشی بر اثر افزایش خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد (free radicals) می‌شود (۲۹). بنابراین چون یکی از دلایل افزایش مقادیر p53، افزایش استرس اکسیداتیو است، می‌توان انتظار داشت مقادیر p53 به دلیل مهار استرس اکسیداتیو و بهبود سطوح عوامل ضد اکسایشی بدن، کاهش پیدا کند (۲۷). نتایج پژوهش حاضر بیانگر کاهش مقادیر کاسپاز-۳ و کاسپاز-۹ پس از انجام تمرینات بود. همسو با این نتایج، Mejías و همکاران نشان دادند هشت هفته تمرینات مقاومتی در افراد سالمند موجب کاهش معنادار نسبت کاسپاز-۱ به کاسپاز-۳

سیتوکروم C مانع فعال شدن کاسپاز-۹ شود. کاسپاز-۹ نیز با فعال سازی کاسپاز-۳ می تواند منجر به تنظیم مثبت روند آپوپتوز شود (۳۵). همان طور که در پژوهش فوق مشاهده شد، فعالیت ورزشی با کاهش فعالیت کاسپاز آغازگر ۹ و کاسپاز اجرایی ۳ می تواند از دو مسیر داخلی و خارجی مانع آپوپتوز و قطعه قطعه شدن DNA شود (۳۶). با این حال ساز و کارهای فعالیت های ورزشی در مقابله با آپوپتوز به طور کامل روشن نشده است، با این وجود، پژوهش های اخیر نشان می دهد که حداقل در بخشی ممکن است بهبود عملکرد آنزیم های آنتی اکسیدان از جمله فعالیت MnSOD (manganese superoxide dismutase) در تعدیل آپوپتوز نقش داشته باشد. این یک دیدگاه مهم است که اهمیت ورزش درمانی را برای بهبود سیگنال دهی آنتی اکسیدان به عنوان عاملی برای جلوگیری از آپوپتوز برجسته می کند (۳۷). همچنین روابط متقابل بین اتوفاجی، التهاب و آپوپتوز می تواند یک مکانیسم اساسی مهم درگیر در اثرات مفید ورزش در سالمندان باشد و این ایده را تقویت کند که ورزش بدنی منظم یکی از قوی ترین درمان های ضد پیری است.

در مجموع، با توجه به پژوهش های ذکر شده نتایج متناقضی در مطالعات وجود دارد؛ از آنجایی که تغییرات آپوپتوز به زمان، نوع بافت، نوع آزمودنی و نحوه سنجش بستگی دارد، وجود پژوهش های گوناگون با در نظر گرفتن موارد فوق ضروری به نظر می رسد. در این پژوهش به دلیل ملاحظات اخلاقی در نمونه های انسانی (افراد سالمند)، سنجش متغیرها از طریق نمونه خون انجام شد و امکان سنجش متغیرها از طریق بایوپسی فراهم نبود. از این رو پیشنهاد می شود دیگر عوامل مرتبط با فرایند آپوپتوز مانند پروتئین های Bax و Bcl-2 جهت درک بهتر تأثیر تمرینات ورزشی بر آپوپتوز، در آزمودنی های انسانی مورد بررسی قرار گیرد. از محدودیت های این پژوهش می توان به عدم سنجش و بررسی متغیرهای ذکر شده، نمونه آماری کم و جامعه آماری فقط مردان اشاره کرد.

می شود (۱۶). همچنین Pena و همکارانش بیان کردند هشت هفته تمرینات مقاومتی در افراد سالمند موجب کاهش معنادار نسبت کاسپاز-۱ به پروکاسپاز و همچنین کاهش میزان Bcl-2 و کاسپاز-۳ می شود. این پژوهشگران نشان دادند که تمرینات مقاومتی به طور کلی موجب کاهش فرایند آپوپتوز در افراد سالمند می شود (۱۶). Ko و همکاران گزارش کردند شش هفته فعالیت هوازی با شدت پایین موجب کاهش سلول های آپوپتوز در بافت قلب رت های مسن می شود (۳۰). Huang و همکاران در پژوهشی بر روی رت ها، کاهش معنادار سطوح کاسپاز ۳ و ۹ به دنبال ۱۰ هفته فعالیت هوازی با شدت متوسط را گزارش کردند (۱۴). در پژوهشی غیرهمسو، آبادی و بشیری افزایش مقادیر کاسپاز-۹ عضله ی نعلی موش های صحرایی نر به دنبال سه ماه برنامه ورزشی را گزارش کردند (۵). کاظمی و میرزا زاد با هدف بررسی تأثیر یک دوره تمرین استقامتی بر میزان پروتئین کاسپاز ۳ و ۹ بافت تومور موش های مبتلابه سرطان پستان، افزایش بیان کاسپاز ۳ و ۹ را گزارش کردند (۳۱). با توجه به نتایج متناقض می توان بیان کرد که شاید تفاوت در پارامترهای تمرینی مثل شدت، مدت، نوع تمرین و همچنین بافت مورد بررسی باعث مغایرت در نتایج شده است. در زمینه افزایش مقادیر شاخص های آپوپتوز به دنبال فعالیت ورزشی، اگرچه ساز و کارهای متعددی مانند تغییر مستقیم در بیان ژن های مربوط به آپوپتوز، آزادسازی عوامل آپوپتوتیک میتوکندری، تغییرات تولید ROS (Reactive oxygen species) و وضعیت ضد اکسایشی مطرح شده است، ولی هنوز ابهامات بسیاری در این زمینه وجود دارد (۳۲).

با توجه به پیشینه پژوهشی انجام تمرینات ورزشی با شدت متوسط و مداوم برخلاف فعالیت ورزشی حاد احتمالاً موجب کاهش آپوپتوز در بافت های مختلف می شود (۳۲، ۳۳، ۳۴). ورزشی با افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی و تعدیل استرس اکسایشی باعث کاهش ژن های پیش آپوپتوزی می شوند (۳۴). فعالیت ورزشی از طریق کاهش پروتئین پرو آپوپتیک Bax و افزایش پروتئین ضد آپوپتیک Bcl-2 و در نتیجه مهار آزادسازی

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج پژوهش حاضر، ۱۲ هفته تمرین مقاومتی می‌تواند باعث کاهش مقادیر سرمی p53، کاسپاز-۳ و ۹ در مردان سالمند شود. از این رو به نظر می‌رسد که انجام تمرینات مقاومتی منظم می‌تواند در بهبود عوامل مرتبط با آپوپتوز مؤثر واقع شود. با این حال، مشخص شدن تأثیر مداخلات تمرینی و سازوکارهای احتمالی درگیر در این زمینه می‌تواند حاوی مفاهیم علمی و کاربردی مهمی در ارتباط با مداخلات ورزشی در کاهش فرآیند آپوپتوز و به دنبال آن کند شدن سرعت فرآیند پیری باشد. لذا اظهار نظر قطعی در مورد نحوه تأثیرپذیری نشانگرهای آپوپتوز از تمرینات مقاومتی، منوط به انجام مطالعات بیشتر در این زمینه است.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله، نویسندگان تشکر و قدردانی خود از تمام شرکت‌کنندگان در این پژوهش اعلام می‌دارند. مقاله فوق حاصل نتایج بخشی از مداخلات پژوهشی بزرگتر است که در کمیته

اخلاق پژوهشگاه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی ایران با کد IR.SSRC.REC.1398.062 ثبت و مورد تأیید قرار گرفته است.

تضاد منافع

در این پژوهش هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان گزارش نشده است.

مشارکت نویسندگان:

- (۱) مفهوم پردازی و طراحی مطالعه یا جمع آوری داده ها، یا تجزیه و تحلیل و تفسیر داده ها: بابک هوشمند مقدم، مژگان اسکندری، سحر پارسه، مهنازحجتی مروست
- (۲) تهیه پیش نویس مقاله: بابک هوشمند مقدم، مژگان اسکندری، سحر پارسه، مهنازحجتی مروست
- (۳) تایید دست نوشته پیش از ارسال به مجله: عباسعلی گائینی

References

- Hasani S, Habibian MJ. The effect of regular high-intensity interval exercise on some apoptotic factors in the brain tissue of old female rats. 2018; 22(2):128-33.
- Norouzi Kamareh MH, Zolfaghari MR, Ghaderi Pakdel F, tolouei azar j. Effect of 12 weeks aerobic training and oral green tea extract on cardiac caspase-3 expression in aged male rats. Iran Journal of Sport Sciences biosciences. 2018; 10(2):221-35.
- Cerella C, Grandjenette C, Dicato M, Diederich MJCdt. Roles of apoptosis and cellular senescence in cancer and aging. 2016; 17(4):405-15.
- Favaloro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi VJA. Role of apoptosis in disease. 2012; 4(5):330.
- Abadi N, Bashiri JJJoFUoMS. The effect of three-month aerobic training on the expression of AIF and caspase-9 gene in male rat soleus muscle. 2017; 7(2):257-64.
- Zhong N, Chen H, Zhao Q, Wang H, Yu X, Eaves AM, et al. Effects of griseofulvin on apoptosis through caspase-3-and caspase-9-dependent pathways in K562 leukemia cells: An in vitro study. 2010; 71(6):384-97.
- Rodríguez-Berriguete G, Galvis L, Fraile B, de Bethencourt FR, Martínez-Onsurbe P, Olmedilla G, et al. Immunoreactivity to caspase-3, caspase-7, caspase-8, and caspase-9 forms is frequently lost in human prostate tumors. 2012; 43(2):229-37.
- Seyedgomi F, Bashiri J, Gholami FJAd. Effect of high intensity endurance training on p53 and cytochrome-c gene expression in male rat soleus muscle. 2017; 22(5):608-22.
- Borst JM, Frings-Dresen MH, Sluiter JKJJoam, health. Prevalence and incidence of mental health problems among Dutch medical students and the study-related and personal risk factors: a longitudinal study. 2016; 28(4):349-55.
- Asghari Rm, Barari A, Abdi A, Hasrak K. The Review Of Short-Term Concurrent Training On Expression Of P53 And P21 Tumor Suppressor Genes In Men With Prostate Cancer. 2018.
- Azizbeigi K, Azarbayjani MA, Peeri M, Agha-Alinejad H, Stannard SJJjosn, metabolism e. The effect of progressive resistance training on oxidative stress and antioxidant enzyme activity in erythrocytes in untrained men. 2013; 23(3):230-8.
- Shehab M. Aerobic versus resistance exercise training in modulation of insulin resistance, adipocytokines and inflammatory cytokine levels in obese type 2 diabetic patients. 2011; 2(2):179-83.
- Jorge MLMP, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz ALD, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. 2011; 60(9):1244-52.
- Huang C-Y, Lin Y-Y, Hsu C-C, Cheng S-M, Shyu W-C, Ting H, et al. Antiapoptotic effect of exercise training on ovariectomized rat hearts. 2016; 121(2):457-65.
- Moradian F, Nazarali P, Alizadeh R. The Effect of Eight Weeks of Endurance and Resistance Training on Apoptotic Indexes in Young Men. Journal of Isfahan Medical School. 2018; 36(486):845-52.
- Mejías-Peña Y, Estébanez B, Rodriguez-Miguel P, Fernandez-Gonzalo R, Almar M, de Paz JA, et al. Impact of resistance training on the autophagy-inflammation-apoptosis crosstalk in elderly subjects. 2017; 9(2):408.
- Askari B, Bijeh N, Rashid Lamir AJMLJ. Effects of 8 Weeks of Resistance Training and IGF-1 Injection on Biochemical Markers of Cancer and Colorectal Structures in Rats. 2017; 11(6):23-9.
- ghased f, bashiri Ja. The effect of twelve weeks aerobic training with supplementation of Rose flower extract on expression of Caspase 9 and Caspase 3 Soleus muscle in male rats. 2019; 17(1):42-51.
- Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Singh MAF, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al.

Exercise and physical activity for older adults. 2009; 41(7):1510-30.

20. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. 2007; 116(9):1094.

21. Timmons JF, Minnock D, Hone M, Cogan KE, Murphy JC, Egan B. Comparison of time matched aerobic, resistance, or concurrent exercise training in older adults. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2018; 28(11):2272-83.

22. Brzycki M. Strength testing—predicting a one-rep max from reps-to-fatigue. *Journal of physical education, recreation & dance*. 1993; 64(1):88-90.

23. Sharafi H, Rahimi RJTJoS, Research C. The effect of resistance exercise on p53, caspase-9, and caspase-3 in trained and untrained men. 2012; 26(4):1142-8.

24. Zhengtang Qi, He J, Su Y, He Q, Liu J, Yu L, et al. Physical exercise regulates p53 activity targeting SCO2 and increases mitochondrial COX biogenesis in cardiac muscle with age. 2011; 6(7):e21140.

25. Zhengtang Qi, He J, Zhang Y, Shao Y, Ding SJFRB, Medicine. Exercise training attenuates oxidative stress and decreases p53 protein content in skeletal muscle of type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. 2011; 50(7):794-800.

26. Zarbaf R, Koushki Jahromi M, Daryanoosh FJJoSUoMS. The effects of aerobic exercise in Sprague Dawley pregnant rats on BRCA1 and P53 gene expression of adult offspring breast tissue. 2018; 20(5):13-24.

27. Dashtiyani AA, Afzalpour ME, Tanideh N, Sepehrimanesh MJJoFUoMS. The comparison of the effect of vitamin E on the expression of p53/PTEN of prostate gland of male rats in two groups of intensive continuous and intermittent exercise training. 2017; 7(3):406-15.

28. Folli F, Corradi D, Fanti P, Davalli A, Paez A, Giaccari A, et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus micro-and macrovascular complications:

avenues for a mechanistic-based therapeutic approach. 2011; 7(5):313-24.

29. Gaeini A, Samadi A, Ravasi A, Hedayati M, Khorram HJJSUMS. Effect of 8 weeks of resistance training on oxidative stress in diabetic rats. 2013; 20:389-99.

30. Ko I-G, Kim S-E, Kim C-J, Jee Y-SJijog. Treadmill exercise alleviates aging-induced apoptosis in rat cardiac myocytes. 2013; 7(3):152-7.

31. Kazemi A, Mirzazadeh E. The Effect of Endurance Training on Tumor Tissue Levels of Caspase-3 and Caspase-9 in Mice with Breast Cancer. 2018.

32. McMillan EM, Graham DA, Rush JW, Quadrilatero JJJoAP. Decreased DNA fragmentation and apoptotic signaling in soleus muscle of hypertensive rats following 6 weeks of treadmill training. 2012.

33. Quadrilatero J, Bombardier E, Norris SM, Talanian JL, Palmer MS, Logan HM, et al. Prolonged moderate-intensity aerobic exercise does not alter apoptotic signaling and DNA fragmentation in human skeletal muscle. 2010; 298(3):E534-E47.

34. iuseppe M, Rosa I, Marta AS, Paola CJOJoA. Apoptosis and Skeletal Muscle in Aging. 2015; 4(02):41-6.

35. Huang P-H, Huang C-Y, Chen M-C, Lee Y-T, Yue C-H, Wang H-Y, et al. Emodin and aloemodin suppress breast cancer cell proliferation through ER α inhibition. 2013; 2013.

36. Jabbari SE, Gholami M, Nikbakht H, Shakeri N, Ghazalian FJIJoD, Obesity. Effect of Aerobic Training and L-Carnitine Supplementation on Hepatic Oxidative Stress Factors in Diabetic Rat. 2020; 12(1):22-9.

37. Jabbari SE, Gholami M, Nikbakht H, Shakeri N, Ghazalian F. Effect of aerobic training and L-carnitine supplementation on some apoptotic factors in diabetic rat liver. 2019.

38. Kalyani RR, Corriere M, Ferrucci LJTD, endocrinology. Age-related and disease-related muscle loss: the effect of diabetes, obesity, and other diseases. 2014; 2(10):819-29.

Twelve weeks of resistance training intervention on serum levels of some apoptosis markers in elderly men

Babak Hooshmand Moghadam¹, Abbas Ali Gaeini^{*2}, Mozghan Eskandari³, Sahar Parseh⁴,
Mahnaz Hojjati Marvast²

1. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Tehran, Tehran, Iran.
3. Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Birjand, Birjand, Iran
4. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Corresponding author: aagaieini@ut.ac.ir

Abstract

Background & Aim: Evidence suggests that apoptosis plays an important role in the aging process. Today, regular physical activity is recognized as a defense strategy in delaying aging and related diseases. This study aimed to evaluate the effect of 12 weeks of resistance training on serum levels of p53, caspase-3, and caspase-9 in sedentary elderly men.

Methods: In this quasi-experimental study, 30 elderly men (Age: 66/2±3/2) were selected voluntarily and purposefully as a statistical sample and randomly divided into experimental groups (n=15) and control (n=15). Participants in the experimental group performed resistance training for 12 weeks and three sessions per week. At the beginning and end of the study, venous blood samples were collected to measure biochemical values. Data analysis was performed using SPSS software version 24 and with dependent and independent t-test at a significance level of less than 0.05.

Results: After 12 weeks of resistance training, a significant decrease was observed in serum levels of p53 (p=0.03), caspase-3 (p=0.016) and caspase-9 (p=0.025). Also, a significant difference was observed between the experimental and control groups in serum levels of p53 (p=0.04), caspase-3 (p=0.02) and caspase-9 (p=0.03).

Conclusion: It seems that regular resistance training can play an important role in attenuation of the apoptosis and slowing down the aging process.

Keywords:

Resistance Training,
P53,
Caspase-3,
Caspase-9,
Elderly

How to Cite this Article: Hooshmand Moghadam B, Gaeini AA, Eskandari M, Parseh S, Hojjati Marvast M. Twelve weeks of resistance training intervention on serum levels of some apoptosis markers in elderly men. Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences. 2021;8(4):10-19.