مقایسه تاثیر تمرین هوازی همراه با مصرف استرادیول و ویتامین C بر شاخص آسیب های کبد در رت های اورکتومی و نرمال

مریم عباسی*[۱]، عفت بمبئی چی[۲]

۱) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ایلام، ایلام، ایران

۲) گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱/۱۵ **تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۷/۲۳**

چکیده

مقدمه: کمبود استروژن در دوران یائسگی و به هم خوردن تعادل بین سیستم دفاع آنتی اکسیدان و تولید رادیکال های آزاد یکی از دلایل ایجاد استرس اکسیداتیو می باشد که نقش مهمی در اختلالات متابولیکی و تاثیر آن ها بر کبد دارد. بنا بر این مهم است تا به طور صحیحی مزایای درمان با آنتی اکسیدان ها و تمرینات ورزشی بر شرایط استرس اکسیداتیو در کبد مورد ارزیابی قرار گیرد. هدف اصلی از این مطالعه بررسی تاثیر تمرین هوازی همراه با مصرف ویتامین C و استرادیول بر شرایط استرس اکسیداتیو کبد در رت های اورکتومی و مقایسه آن با رت های سالم بود.

مواد و روش ها: نمونه های حیوانی متشکل از ۶۴ سر رت ماده بالغ شامل ۲ گروه اورکتومی(۳۲ سر رت) و نرمال(۳۲ سر رت) بودند که هر یک به صورت تصادفی به ۴ زیر گروه ۸ تایی شامل تمرین، تمرین+ویتامین C، تمرین+استرادیول و شم تقسیم شدند. پروتکل تمرینی شامل دویدن بر روی تردمیل بود که برای ۶ هفته، هر هفته ۵ جلسه و هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه با شدت متوسط(Vo_{2max} ۵۵ درصد) اجرا شد. ویتامین C به میزان ۲۵۰ میلی گرم و استرادیول به میزان ۰/۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن هر رت به گروه های مربوطه تزریق شد. آسیب اکسیداتیو کبد به وسیله ارزیابی سطح سرمی آلانین آمینو ترانسفراز(ALT) و آسپارتات آمینوترانسفراز(AST) تعیین شد.

یافته های پژوهش: نتایج نشان داد که اورکتومی منجر به آتروفی رحم شد. هم چنین اورکتومی موجب افزایش معنادار سطوح آنزیم های ALT و AST شد و مصرف استرادیول منجر به کاهش سطوح این آنزیم ها گردید($P<0.05$). تمرین هوازی و ویتامین C نتوانستند از افزایش سطوح این آنزیم ها در رت های اورکتومی شده جلوگیری کنند.

بحث و نتیجه گیری: به طور کلی و با توجه به نتایج به دست آمده می توان گفت تمرین هوازی با شدت متوسط از افزایش استرس اکسیداتیو کبد در رت های اورکتومی شده جلوگیری نمی کند؛ اما در ترکیب با مصرف استرادیول و ویتامین C بهبود شرایط استرس اکسیداتیو را در رت های اورکتومی شده به دنبال دارد.

واژه های کلیدی: استرس اکسیداتیو، یائسگی، تمرینات هوازی، ویتامین C، استرادیول، اورکتومی

* نویسنده مسئول: گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ایلام، ایلام، ایران

Email: Abbasimaryam60@yahoo.com

Copyright © 2019 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.2.198]

مقدمه

تولید قابل توجه گونه های فعال اکسیژن و نیتروژن(RONS) که به سرعت ماکرومولکول های مختلفی مثل لیپید، پروتئین، کربوهیدرات و اسیدهای نوکلئیک را اکسید می کنند مشخصه پیری، ورزش، بیماری ها و شرایط بالینی دیگر می باشند. در بدن انسان، تعادل بین تولید و خنثی کردن RONS توسط سیستم دفاع آنتی اکسیدان حفظ می شود. اگر تولید RONS فراتر از توانایی سیستم دفاع آنتی اکسیدان برای حذف آن ها باشد استرس اکسیداتیو ایجاد می شود و منجر به آسیب بافت ها و سلول های سالم می شود(۱). مدارکی وجود دارد که استرس اکسیداتیو و سیستم دفاع آنتی اکسیدان با جنسیت در ارتباط است. در واقع هورمون های جنسی زنانه به عنوان آنتی اکسیدان عمل می کنند(۲).

یائسگی یک مرحله طبیعی از زندگی زنان می باشد که در طی این دوران هیچ فولیکولی از تخمدان ها رها نمی شود و قاعدگی به علت کاهش میزان استروژن متوقف می شود. استروژن دارای خصوصیت آنتی اکسیدانی می باشد که این خصوصیت آن مربوط به گروه هیدروکسیل حلقه فنولیک آن می باشد که به عنوان یک دهنده الکترون عمل می‌کند، رادیکال های آزاد را از بین می برد و عمل پراکسیداسیون لیپید را خنثی می کند. استروژن، هم چنین منجر به بیش تنظیمی بیان ژن آنزیم های آنتی اکسیدانی مثل سوپر اکسید دسموتاز(SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز(GPX) می شود(۲). کمبود این هورمون در دروان یائسگی منجر به افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن(ROS) و سپس استرس اکسیداتیو در بافت های مختلف می شود. این مسئله در نهایت منجر به توسعه علائم و پاتولوژی های مختلف مرتبط با یائسگی مثل استئوپروز، بیماری قلبی-عروقی، پر فشار خونی، دیابت و آلزایمر می شود(۳).

به منظور بر طرف کردن این حالت نامطلوب ردوکس ناشی از کمبود استروژن، تدابیر خاصی مورد بررسی قرار گرفته است که موثرترین آن ها هورمون درمانی می باشد؛ اما در عین حال ریسک بیماری های کرونر قلبی، آمبولیسم ریوی و سرطان سینه، رحم و تخمدان را در افراد مصرف کننده افزایش می دهد(۲). به همین دلیل محققین به دنبال روش هایی هستند تا با کمترین عوارض به تقویت سیستم دفاع آنتی اکسیدانی در دوران یائسگی بپردازند که از آن جمله می توان به تغییر در رژیم غذایی و سبک زندگی در این دوران اشاره نمود(۳). مصرف ویتامین ها از جمله مواردی است که در رژیم غذایی زنان یائسه مورد بررسی و تاکید قرار گرفته است. در این میان ویتامین C یک آنتی اکسیدان محلول در آب با ساختاری غیر آنزیمی است که به حفظ سطوح ویتامین E کمک می کند و به صورت غیر مستقیم از غشا لیپیدی باند شده با ویتامین E حفاظت می کند. در حقیقت ویتامین C اثر نگهداری بر ویتامین E دارد و در محیط بیولوژیک پتانسیل ویتامین E را افزایش می دهد به نحوی که پس از خنثی نمودن رادیکال ها توسط ویتامین E دوباره به وسیله ویتامین C احیا می شود. بنا بر این به نوعی ویتامین C اولین سیستم دفاعی علیه استرس اکسیداتیو می باشد(۴).

تغییر در سبک زندگی و داشتن فعالیت ورزشی نیز می تواند در پیشگیری از سندرم یائسگی موثر باشد(۲). در رابطه با نقش ورزش در سیستم دفاع آنتی اکسیدانی باید گفت که با توجه به این که فعالیت ورزشی منجر به افزایش حجم اکسیژن مصرفی، تغییرات در هموستاز کلسیم داخل سلولی، تغییرات وازوموتور و ایسکمی-ریپرفوژن می شود، منجر به افزایش گذرا ROS می شود. این افزایش گذرا در تولید ROS، در طولانی مدت، منجر به ایجاد سازگاری و بهبود ظرفیت سیستم آنتی اکسیدانی افراد سالم می شود. هم چنین تولید ROS طی تمرینات ورزشی منجر به فعال شدن مسیرهای سیگنال دهی داخل سلولی که به استرس اکسیداتیو حساس هستند، مثل مسیرهای پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن(MAPK) و فاکتور هسته‌ای کاپای بتا(NF-Kβ)، می شود. این مسیرها قادرند بیان ژن آنزیم های آنتی اکسیدان مثل GPX و SOD را افزایش دهند و بنا بر این نقش مهمی در تعادل ردوکس درون سلولی ایفا می کنند(۵). لازم به ذکر است که در رابطه با تاثیر فعالیت ورزشی بر سیستم دفاع آنتی اکسیدانی در دوران یائسگی تحقیقات محدود

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.2.198]

و ضد و نقیضی وجود دارد(۶،۷). در یک مطالعه مشخص شده است که تمرینات شنا در طولانی مدت باعث بهبود سازگاری های آنتی اکسیدانی در رت های سالم می گردد؛ اما بر سازگاری های آنتی اکسیدانی رت های اورکتومی شده تاثیری ندارد(۶). در مطالعه دیگر نیز رودریگس و همکاران(۲۰۱۳)، نشان دادند که تمرینات مقاومتی میزان استرس اکسیداتیو کبد را در رت های اورکتومی شده افزایش می دهد. این محققین شدت بیش از حد تمرین و پدیده بیش تمرینی را به عنوان علت احتمالی افزایش استرس اکسیداتیو ذکر کرده اند. بنا بر این فعالیت ورزشی و فشارهای تمرینی ناشی از آن از طرفی می تواند موجب سازگاری و بهبود ظرفیت آنتی اکسیدانی گردد و از طرفی هم ممکن است منجر به بروز پدیده بیش تمرینی و کاهش ظرفیت آنتی اکسیدانی گردد(۷). اما به طور کلی، ثابت شده است که تمرین یک گزینه با ارزش و مقرون به صرفه در کاهش علائم یائسگی است و منجر به بهبود تعادل ردوکس در زنان یائسه سالم می شود(۳).

نگرانی هایی در مورد آسیب کبدی در دوران یائسگی و فرآیندهای فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی متعددی که طی این دوران می تواند بر عملکرد کبد تاثیر بگذارد و بیماری های کبدی را سبب شود، وجود دارد. در حقیقت، انباشت دفاع آنتی اکسیدانی در سلول های کبدی است که قادرند اثرات سمی رادیکال های آزاد و آسیب ناشی از متابولیت های با واکنش پذیری بالا را بهبود بخشند. تغییرات ایجاد شده در کبد ممکن است نشان دهنده شرایط اکسیدانت/ آنتی اکسیدان کل بدن باشد(۸). در شرایط طبیعی، سوخت و ساز هوازی کبد با تولید ثابت اکسیدان هایی مانند ROS و مصرف آن ها با سرعت مشابه توسط آنتی اکسیدان ها تعادل برقرار می کند. عدم تعادل در معادله اکسیدان/آنتی اکسیدان برای جانشینی اکسیدان ها فرضیه استرس اکسیداتیو را در کبد مطرح می نماید که به دنبال آن گونه های فعال اکسیژن با اثرات سمی خود منجر به پراکسیداسیون لیپید غشاء سلول، آسیب به پروتئین و DNA و فعال سازی سلول های ماهواره ای می شود. این فرآیند منجر به فیبروز، التهابات مزمن و آپوپتوز در کبد می شود(۹). تاثیر اختلالات متابولیکی ناشی از اورکتومی بر کبد از لحاظ بالینی مورد علاقه است چرا که این اختلالات از طریق تولید ROS ممکن است منجر به تشدید بیماری های کبدی مثل بیماری کبد چرب غیر الکلی و سمیت کبدی غیر الکلی شود. نشت ALT و AST از غشاء هپاتوسیت ها یک رویداد ثانویه بعد از پراکسیداسیون لیپید ناشی از اورکتومی است و هر دو از شاخص های عملکرد کبدی ناشی از اورکتومی و آسیب کبدی می باشند(۸).

مطالعات نشان داده اند که تمرینات ورزشی منظم منجر به کاهش تولید ROS در کبد و بهبود سلامت کبد می شود. هم چنین مشخص شده است که تمرینات ورزشی منظم منجر به بیش تنظیمی سیستم دفاع آنتی اکسیدان و کاهش تنظیمی تولید ROS در کبد می شود(۱۰). بنا بر این هدف از مطالعه حاضر مقایسه تاثیر تمرین هوازی همراه با مصرف استرادیول و ویتامین C بر بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در کبد رت های اورکتومی و نرمال بود.

مواد و روش ها

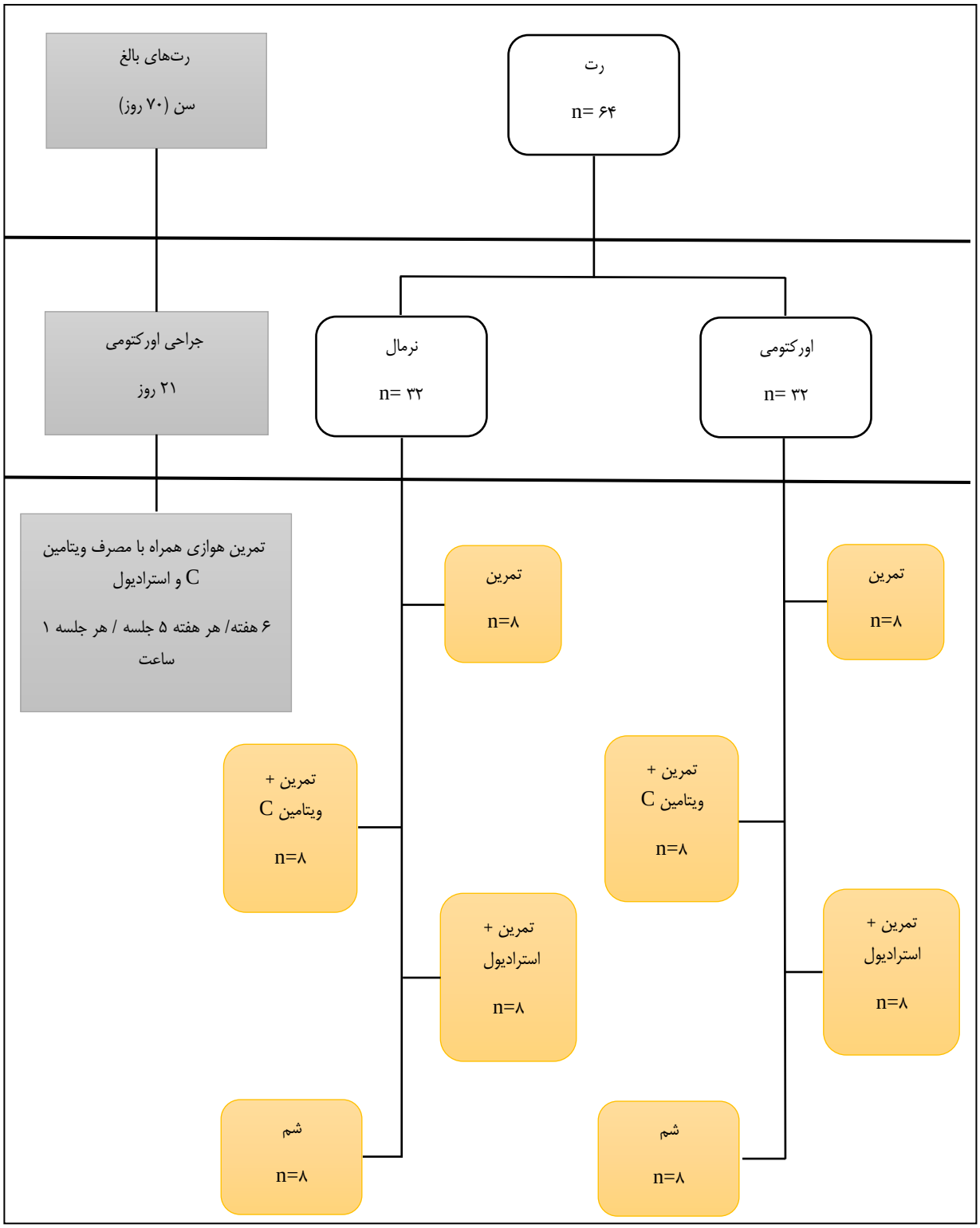
تعداد ۶۴ سر رت صحرایی ماده سفید از نژاد ویستار (۲۱۹/۸۷±۳/۷۹) از لانه حیوانات گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان(دانشکده پزشکی) تهیه شد. در طول مطالعه، رت ها تحت شرایط استاندارد و کنترل شده ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی، دمای ۱±۲۳ درجه سانتی گراد و رطوبت ۳±۵۱ درصد در قفس های مخصوص از جنس فایبرگلاس نگهداری شدند. لازم به ذکر است که هر ۴ رت در یک قفس نگهداری شد. در طول کل دوره مطالعه روزانه آب و غذای آن ها بررسی شد و آب و غذای استاندارد ویژه رت در اختیار آن ها قرار گرفت.

نمونه های حیوانی به صورت تصادفی به دو گروه اورکتومی(۳۲ سر رت) و نرمال(۳۲ سر رت) تقسیم شدند که به صورت تصادفی هر یک به ۴ زیر گروه ۸ تایی شامل تمرین، تمرین+ویتامین C، تمرین+ استرادیول و شم گروه بندی شدند. در طول مطالعه ۲ سر رت از گروه های تمرین و تمرین+ویتامین C مربوط به گروه های نرمال از بین رفتند(شکل شماره ۱). به همین دلیل در پایان مطالعه اطلاعات مربوط به

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.2.198]

۶۲ سر رت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت که پس از تجزیه و تحلیل، داده های مربوط به ۵ سر از رت ها به علت پرت بودن حذف شد. لازم به ذکر اســـت که رت های گروه اورکـــتومی پس از عـــمل جراحی اورکتومی ۲۱ روز تحـــت مراقبت هـــای پس از جراحی قرار گرفتند.



شکل شماره ۱. طرح شماتیک تحقیق

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.2.198]

مکمل ویتامین C، طی یک دوره ۶ هفته ای به صورت یک روز در میان، با دوز مصرفی ۲۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن هر رت، از طریق ناحیه صفاقی به رت های گروه تمرین+ویتامین C تزریق شد. لازم به ذکر است که به منظور کنترل اثر استرس ناشی از تزریق، به سایر گروه ها نیز ماده بی اثر سالین به صورت صفاقی تزریق شد(۱۱).

مکمل استرادیول، فقط در ۲ هفته اول، هفته ای یک بار با دوز مصرفی ۰/۲۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن هر رت به صورت تزریق عضلانی به ناحیه عضلات چهار سر ران در قسمت بیرون انجام شد. ابتدا استرادیول در روغن کنجد حل و سپس بر اساس وزن هر رت به گروه تمرین+استرادیول تزریق شد. این تزریق فقط در دو هفته اول پروتکل(هفته ای یک بار) و پس از اتمام تمرین دویدن بر روی تردمیل انجام شد. لازم به ذکر است که برای کنترل اثر استرس ناشی از این تزریق به گروه های دیگر فقط روغن کنجد تزریق شد. پروتکل تمرین هوازی شامل دویدن بر روی تردمیل ویژه جوندگان بود که به مدت ۶ هفته، هر هفته ۵ جلسه و هر جلسه به مدت ۶۰ دقیقه اجرا شد (جدول شماره ۱). لازم به ذکر است که پروتکل طراحی شده با شدت کم-متوسط(۵۰ درصد تا ۷۰ درصد سرعت دویدن) اجرا شد. هم چنین این شدت تمرین، معادل $VO2max$ ۵۵ درصد بود(۱۲).

جدول شماره ۱. پروتکل تمرین هوازی دویدن بر روی تردمیل

متغیرهای تمرین	هفته های اول و دوم	هفته های سوم و چهارم	هفته های پنجم و ششم
مدت تمرین	۶۰ دقیقه	۶۰ دقیقه	۶۰ دقیقه
سرعت تمرین	۱۰ متر بر دقیقه	۱۵ متر بر دقیقه	۲۰ متر بر دقیقه
مسافت پیموده شده	۰/۶ کیلومتر	۰/۹ کیلومتر	۱/۲ کیلومتر

مرحله نمونه برداری بافتی و خون، پس از اتمام مداخله های تمرین هوازی دویدن بر روی تردمیل همراه با مصرف ویتامین C و استرادیول انجام شد. ابتدا هر یک از رت ها وزن کشی شدند و به منظور کاهش استرس و آشنایی با محیط مورد نظر یک ساعت قبل از آغاز کار به محیط آزمایشگاه منتقل شدند. سپس با استفاده از تزریق کلرال هیدرات(۴۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن هر رت) بی هوش شدند. پس از تایید بی هوشی با استفاده از سرنگ از قلب هر یک از رت ها نمونه گیری خون به عمل آمد.

پس از اتمام مرحله خون گیری، بافت رحم برداشته و وزن شد. سپس لوله های محتوی نمونه های خون به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۶ هزار دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند؛ پس از جدا شدن سرم به داخل میکروتیوپ های $۰/۵_{cc}$ که از قبل برای هر رت تهیه و شماره گذاری شده بودند منتقل شد. در نهایت جهت فراهم کردن مقدمات ارزیابی ALT و AST در فریزر ۸۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. برای تعیین سطح سرمی AST و ALT در این پژوهش از کیت تشخیص AST و ALT در سرم(پارس آزمون، تهران، ایران) با روش فوتومتریک استفاده شد.

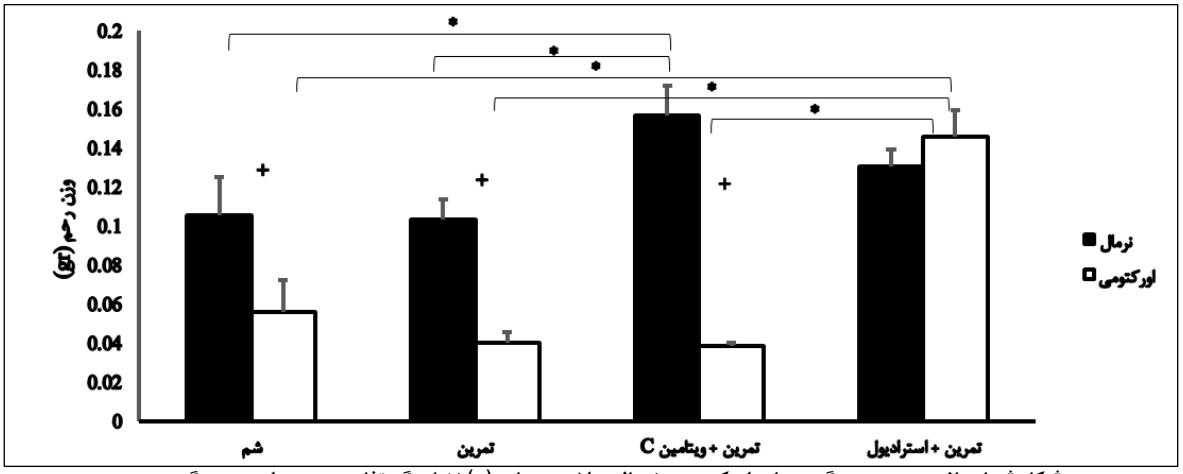
برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار آماری SPSS استفاده شد. برای بیان داده ها به صورت میانگین و انحراف معیار از آمار توصیفی و برای مقایسه سطوح متغیرها در گروه های مختلف از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه(ANOVA) استفاده شد. لازم به ذکر است که در صورت وجود تفاوت بین گروهی از آزمون تعقیبی کمترین تفاوت معنی دار(LSD) استفاده شد. سطح معناداری $P\leq0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش

در رابطه با وزن رحم نتایج تحقیق نشان داد که بین گروه های مختلف تحقیق اختلاف معناداری در وزن رحم وجود دارد(شکل شماره ۲)(P=0.000, F=15.16). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که وزن رحم در گروه شم اورکتومی نسبت به گروه شم نرمال(P=0.007)، گروه تمرین اورکتومی نسبت به گروه تمرین نرمال(P=0.001) و گروه تمرین+ویتامین C اورکتومی نسبت به گروه تمرین+ویتامین C نرمال(P=0.000) به طور معناداری کمتر بوده است. اما بین دو گروه تمرین+استرادیول اورکتومی و گروه تمرین+استرادیول نرمال تفاوت معناداری مشاهده نشد(P=0.366).

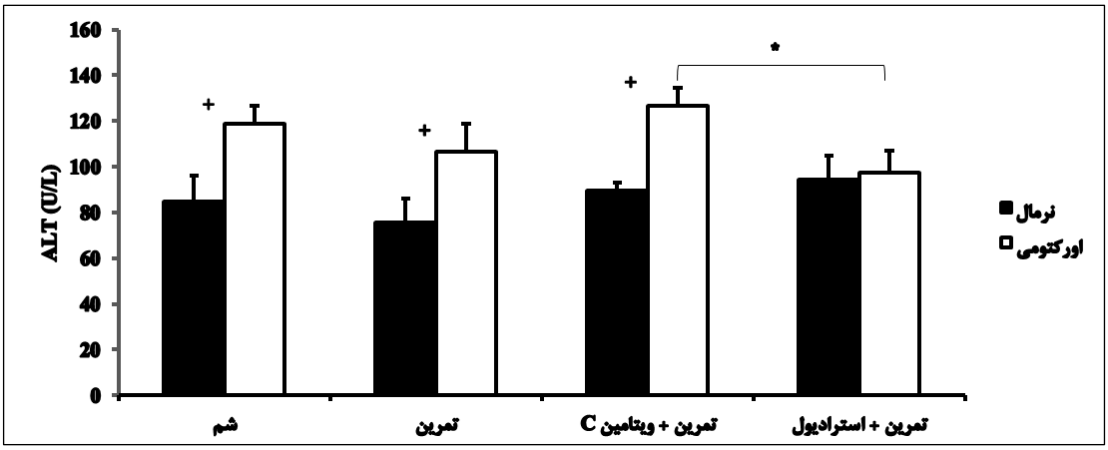
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.2.198]



شکل شماره ۲. وزن رحم در گروه های اورکتومی و نرمال. علامت ستاره (*) نشان گر تفاوت معنی دار بین دو گروه و علامت مثبت(+) نشان گر تفاوت معنی دار با گروه نرمال است($P<0.05$).

در رابطه با سطح ALT کبد نتایج تحقیق حاضر نشان داد بین گروه های مختلف تحقیق اختلاف معنی داری وجود دارد($F=3.34, P=0.005$). نتایج آزمون تعقیبی حاکی از آن بود که سطح ALT در گروه شم اورکتومی نسبت به گروه شم نرمال($P=0.017$)، گروه تمرین اورکتومی نسبت به گروه تمرین نرمال($P=0.028$) و گروه تمرین+ویتامین C اورکتومی نسبت به گروه تمرین+ویتامین C نرمال($P=0.010$) به طور معناداری بیشتر بود. اما بین دو گروه تمرین+ استرادیول اورکتومی و نرمال تفاوت معناداری مشاهده نشد($P=0.809$)(شکل شماره ۳).

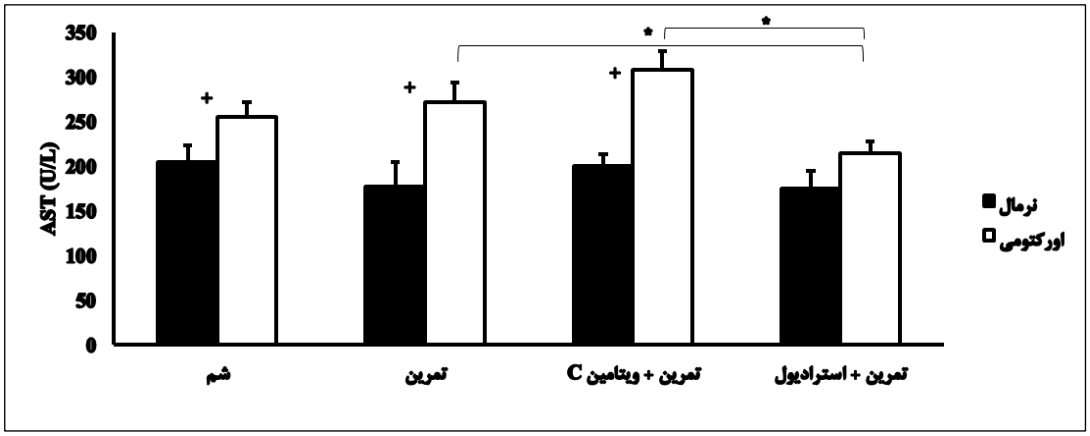


شکل شماره ۳. سطح ALT کبد در گروه های اورکتومی و نرمال. علامت ستاره(*) نشان گر تفاوت معنی دار بین دو گروه و علامت مثبت(+) نشان گر تفاوت معنی دار با گروه نرمال است($P<0.05$).

هم چنین نتایج نشان داد که بین گروه های مختلف تحقیق اختلاف معناداری در سطح AST بافت کبد وجود دارد($F=6.28, P=0.000$). نتایج آزمون تعقیبی نشان داد که سطح AST در گروه های اورکتومی بیشتر از گروه های نرمال بوده است. در این رابطه سطح AST در گروه شم اورکتومی نسبت به گروه شم نرمال($P=0.048$)، گروه تمرین اورکتومی نسبت به گروه تمرین نرمال($P=0.001$) و گروه تمرین +ویتامین C اورکتومی نسبت به گروه تمرین+ویتامین C نرمال($P=0.000$) به طور معناداری بالاتر بود. اما بین دو گروه تمرین+استرادیول اورکتومی و نرمال تفاوت معناداری مشاهده نشد($P=0.154$)(شکل شماره ۴).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.2.198]



شکل شماره ٤. مقایسه سطح AST کبد در گروه های اورکتومی و نرمال. علامت ستاره(*) نشان گر تفاوت معنی دار بین دو گروه و علامت مثبت(+) نشان گر تفاوت معنی دار با گروه نرمال است($P<0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که در گروه های اورکتومی نسبت به گروه های نرمال وزن رحم به طور معناداری کاهش یافته است. اما بین دو گروه نرمال و اورکتومی که علاوه بر تمرین، استرادیول نیز دریافت کرده بودند، تفاوت معناداری مشاهده نشد. در واقع نتایج تحقیق حاضر بیان گر آن است که مصرف استرادیول از کاهش وزن رحم جلوگیری می کند که با نتایج مطالعه گاس و کیـــوای(۲۰۰۷) و ابوطاها و همکاران(۲۰۰۹) هم خـــوانی دارد(۱۳،۱۴). مطالعات کاهش وزن رحم در رت های اورکتومی شده را به عنوان مدرک و دلیلی بر موفقیت کامل اورکتومی ذکر کرده اند(۱۵-۱۳). نتایج مطالعه گاس و کیوای(۲۰۰۷)، عدم تعادل بین تولید رادیکال های آزاد و سطح دفاع آنتی اکسیدانی و آتروفی رحم را در رت های اورکتومی شده نشان داده اند(۱۳). هم چنین چیپا و همکاران (۲۰۰۳)، پایین بودن وزن رحم در موش های اورکتومی شده را نسبت به گروه شم گزارش کرده اند و این مسئله را مدرکی دال بر کمبود استروژن در آن ها دانسته اند(۱۵). محققین دیگر، نیز با اشاره به این که موفقیت اورکتومی توسط کاهش توده رحـــم تعیین می شود در مطالعه خود نشان دادند که اورکتومی منجر به کاهش قابل توجه(۷۵ درصد) وزن رحم در رت های اورکتومی‌شده نسبت به گروه شم شد. هم چنین درمان طولانی مدت رت های اورکتومی شده با استرادیول منجر به کاهش بسیار کمتر وزن رحم(۳۰-۲۵ درصد) شد(۱۴). در حقیقت به دنبال استروژن درمانی نوعی ادم بینابینی در رحم ایجاد می شود که ناشی از افزایش جذب مایعات در رحم می باشد. این مسئله شاید با افزایش نفوذپذیری مویرگ ها بعد از استروژن درمانی ارتباط داشته باشد؛ که حداقل بخشی از آن توسط عوامل رشد مثل فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، فاکتور رشد شبه انسولین و فاکتور رشد اپی‌درمال واسطه گری می شود(۱۶). به هر حال نتایج تحقیق حاضر نیز نشان داد که اورکتومی منجر به کاهش و آتروفی وزن رحم می شود و مصرف استرادیول از آن پیشگیری می‌کنند.

در رابطه با نقش ویتامین C در پیشگیری از کاهش وزن رحم نتایج تحقیق حاضر نشان داد که بر خلاف گروه های اورکتومی، رت های سالمی که علاوه بر تمرین ویتامین C نیز دریافت کرده بودند، نسبت به گروه شم و گروه تمرین به طور معناداری از وزن رحم بالاتری برخوردار بودند که با توجه به عدم تفاوت بین دو گروه تمرین و شم نرمال می توان گفت که افزایش وزن رحم در گروه تمرین+ویتامین C ناشی از مصرف ویتامین C بوده است. نتایج یک مطالعه نشان داد که مصرف دو ماه مکمل ویتامین C منجر به افزایش معناداری در ضخامت اندومتریال رحم در زنان گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل شد. سه دلیل برای افزایش ضخامت رحم به دنبال مصرف ویتامین C ذکر شده است. اول این که ویتامین C ممکن است اثر غیر مستقیمی بر ضخامت اندومتریال رحم از طریق افزایش هورمون های تخمدانی پروژسترون و استروژن داشته باشد. به عبارتی افزایش هورمون های استروژن و پروژسترون به دنبال مصرف ویتامین C به افزایش

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.2.198]

ضخامت اندومتریال رحم کمک می کند. دوم این که بر اساس مطالعات صورت گرفته نقش آنتی اکسیدانی ویتامین C به حفظ بافت اندومتریال از استرس اکسیداتیو کمک می کند. هم چنین در این رابطه اثر مکمل ویتامین C بر ضخامت اندومتریال رحم ممکن است به خصوصیت آنتی اکسیدانی استروژن مربوط باشد که در ارگان های تولید مثل زنان تولید می شود. سوم این که افزایش ضخامت اندومتریال ممکن است به نقش ویتامین C به عنوان یک کوفاکتور در سنتز کلاژن در ماتریکس خارج سلولی در مرحله لوتئال مربوط باشد(۱۷). بنا بر این بر اساس نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر مبنی بر کاهش وزن رحم در رت‌های اورکتومی شده و افزایش وزن رحم در رت های نرمالی که ویتامین C دریافت کرده بودند، می‌توان گفت که مصرف ویتامین C در دوران یائسگی کمکی به افزایش وزن رحم نمی کند؛ اما پیش از این دوران اثرات مثبتی را می تواند بر جای بگذارد. پیشنهاد می شود که در مطالعات بعد تاثیر مصرف مکمل ویتامین C بر وزن رحم و هورمون استروژن در نمونه های انسانی که پیش از دوران یائسگی از مکمل ویتامین C مصرف کرده اند با زنانی که پیش از ورود به دوران یائسگی مکمل ویتامین C دریافت نکرده اند را پس از دوران یائسگی مورد مقایسه و مطالعه قرار گیرد.

نتایج تحقیق حاضر بیان‌گر آن بود که سطح آنزیم های ALT و AST در رت های اورکتومی شده نسبت به رت های نرمال به طور معناداری بیشتر بود که با نتایج دیگر مطالعات هم خوانی دارد(۱۸،۱۹). سلیم(۲۰۱۳)، نشان داد که سطوح سرمی آنزیم های ALT و AST کبد به طور معناداری در رت های اورکتومی در مقایسه با گروه شم افزایش یافته است(۱۹). لیائو و همکاران(۲۰۱۵)، نیز با بررسی میزان سطح ALT و AST پلاسما و ظاهر بافت کبد رت های اورکتومی شده در مقایسه با گروه شم نشان دادند که تغییرات قابل توجهی در سطح آنزیم ها و ظاهر بافت کبد را نشان داد که با هپاتیت ناشی از اورکتومی سازگار بود. در این مطالعه مشخص شد که رت های اورکتومی تغییرات گسترده در رسوب چربی در بخش های کبد در مقایسه با گروه شم داشتند. اورکتومی هم چنین باعث رسوب کلاژن بینابینی معناداری در گروه اورکتومی شد که در گروه شم مشاهده نشد. در این مطالعه هم چنین مشخص شد که در گروه اورکتومی سطح ALT پلاسما ۱/۶۵ برابر و سطح AST پلاسما ۲ برابر گروه شم بود. بر این اساس، توسعه بیماری کبدی در رت های اورکتومی تایید شد. تحقیقات دیگر نیز نشان داده اند که نشت ALT و AST از غشا هپاتوسیت ها یک رویداد ثانویه بعد از پراکسیداسیون لیپید ناشی از اورکتومی است و هر دو آنزیم از شاخص های عملکرد کبدی ناشی از اورکتومی می باشد(۱۸).

در رابطه با نقش حیاتی استرس اکسیداتیو در زنجیره بیماری های کبدی درمان با آنتی اکسیدان های متنوع برای پیشگیری و معالجه بیماری های کبدی پیشنهاد شده است(۲۰). در این رابطه، اثرات بالینی آنتی اکسیدان ها به عنوان کمک کننده شامل ویتامین C، E و تعدادی دیگر از آنتی اکسیدان ها مورد بررسی قرار گرفته است(۲۱،۲۲). با این حال، علی رغم برخی نتایج مثبت نمی توان به این نتیجه رسید که آنتی اکسیدان ها عوامل درمانی مفیدی برای بیماری های کبدی هستند و تا حدودی به حجم نمونه و طول مدت درمان بستگی دارد. از طرفی، تعدادی از مطالعات نیز نشان داده اند که مصرف تعدادی آنتی اکسیدان ها برای بهبود بیماران شکست خورده است(۲۳). نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد که مصرف ویتامین C از افزایش سطح آنزیم های ALT و AST در رت های اورکتومی شده جلوگیری نمی کند. کاتلر و همکاران(۲۰۰۳)، مدل جبران استرس اکسیداتیو را شرح دادند که توضیح می دهد علت این‌که چرا مصرف آنتی اکسیدان ها حداقل اثر بر طول عمر را دارد. آن‌ها توضیح دادند که بیشتر انسان ها قادر هستند که نقطه استرس اکسیداتیو مجموعه خودشان را حفظ کنند و بنا بر این مهم نیست که آن ها چه مقدار مکمل های آنتی اکسیدان در رژیم غذایی خودشان مصرف می کنند و منجر به کاهش بیشتری در استرس اکسیداتیو نمی شود. بنا بر این به نظر نمی رسد مکمل های آنتی اکسیدان استرس اکسیداتیو را به طور عمده ای کاهش دهند و یا امید به زندگی را در

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.2.198]

انسان ها افزایش دهند(۲۴). بنا بر این به نظر می رسد که مصرف ویتامین C تاثیری بر کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از دوران یائسگی ندارد. بر این اساس پیشنهاد می شود که تحقیقات بیشتری در این زمینه صورت گیرد و نقش دیگر آنتی اکسیدان ها از قبیل ویتامین E نیز مورد مطالعه قرار گیرد.

در مطالعه حاضر مشخص شد که سطح ALT و AST کبد در رت های اورکتومی شده که در کنار تمرین استرادیول نیز دریافت کرده بودند، نسبت به دیگر گروه های اورکتومی به طور معناداری پایین تر بود و از این نظر بر خلاف دیگر گروه ها با رت های نرمال تفاوت نداشتند. ایکس یو و همکاران(۲۰۰۴)، در مطالعه خود نشان داد که سطح ALT و AST کبد در رت های اورکتومی شده به دنبال مصرف استرادیول کاهش یافته است. بر اساس مطالعات صورت گرفته کبد هم در رت های نر و هم ماده دارای ظرفیت پایین گیرنده های استروژنی است؛ اما همین گیرنده های محدود میل ترکیبی بالایی نسبت به استروژن دارند و استروژن از طریق این گیرنده ها منجر به تنظیم عملکرد کبد می شود. مطالعات گذشته نشان داده اند که درمان با ۱۷-بتا استرادیول می تواند سطوح گیرنده های استروژن را در کبد رت های نرمال تنظیم کند. در واقع درمان طولانی‌مدت با ۱۷-بتا استرادیول سطح گیرنده های استروژن در سلول های اندوتلیال سینوسی کبدی و سلول های کوپفر در رت های اورکتومی شده را افزایش می دهد. این مشاهدات تاکید دارد که mRNA گیرنده استروژن بعد از استروژن درمانی در رت های ماده اورکتومی شده افزایش می یابد که احتمال دارد اثر استروژن درمانی بر سطوح گیرنده های استروژن در رت های اورکتومی به صورت غیر مستقیم از طریق غده هیپوفیز یا توسط افزایش گیرنده های هورمون رشد کبدی تاثیر بگذارد(۲۵).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که سطح آنزیم های AST و ALT کبد در رت های اورکتومی شده که مداخله تمرین هوازی را دریافت کرده اند نسبت به گروه های نرمال متناظر خود افزایش معناداری یافته است. کبد یکی از اندام های حیاتی درگیر در فعالیت‌های ورزشی گوناگون و یک ارگان مهم در حمله به ROS می باشد(۲۶). در دهه های اخیر، برخی مطالعات بر نقش استرس اکسیداتیو بر آسیب بافتی ناشی از ورزش و نقش عوامل آنتی اکسیدانی در آغاز فرآیندهای سازگاری متمرکز شده اند. شواهد موجود حاکی از آن است تمرین منظم ظرفیت برخی از بافت ها برای رهایش ROS را کاهش داده و منجر به سازگاری در مکانیسم های آنتی اکسیدان شده و در نهایت آسیب اکسیداتیو ناشی از ورزش را کاهش می دهد(۲۷،۲۸). فعالیت های بلند مدت و استقامتی که تولید انرژی آن ها بیشتر هوازی است، بر میزان فعالیت آنزیم های AST و ALT تاثیرگذار است. زیرا برای ادامه این نوع فعالیت ها، نیاز بیشتری به تولید انرژی از طریق دستگاه هوازی وجود دارد. آنزیم های AST و ALT از آنزیم های درگیر در سوخت و ساز کبدی هستند. با توجه به این که کبد در فعالیت های استقامتی بیشتر از دیگر فعالیت ها نقش دارد؛ در نتیجه احتمال آسیب غشای سلول های کبدی در فعالیت های ورزشی دراز مدت و استقامتی زیاد است(۲۹). از طرفی برخی از مطالعات نشان داده اند که فعالیت آنزیم های پلاسمایی ALT و AST بعد از انجام فعالیت های بدنی افزایش یافته است که چندین فرضیه از جمله هیپوکسی، استرس گرمایی و همولیز، ضایعات سلولی ایجاد شده طی فعالیت بدنی ناشی از فرآیندهای مکانیکی و یا تغییر در نفوذپذیری غشاء بعد از انجام فعالیت را برای توجیه افزایش فعالیت این آنزیم ها عنوان کرده اند(۳۰). بنا بر این با توجه به نتایج مطالعات انجام شده و نتایج تحقیق حاضر مبنی بر افزایش سطح آنزیم های کبدی در رت های اورکتومی شده نسبت به رت های نرمال که تمرینات هوازی را طی شش هفته دنبال کرده بودند می توان گفت که انجام تمرینات هوازی از استرس اکسیداتیو ناشی از دوران یائسگی جلوگیری نمی کند؛ البته این مسئله از اهمیت و ضرورت انجام فعالیت های ورزشی منظم و اثرات مثبت ورزش که بر بسیاری از بافت های بدن دارد در دوران یائسگی و به دنبال آن در دوره های سالمندی نمی کاهد. ممکن است طول مدت برنامه انجام شده در تحقیق حاضر به اندازه ای نبوده که

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.2.198]

سازگاری های کنترل استرس اکسیداتیو را ایجاد کند. بنا بر این پیشنهاد می شود که در مطالعات بعدی به مقایسه تاثیر تمرینات هوازی و غیر هوازی و یا تمرینات تداومی و تناوبی بر سطوح آنزیم های کبدی در رت های اورکتومی و نرمال پرداخته شود.

به طور کلی نتایج تحقیق حاضر نشان داد که به دنبال اورکتومی کاهش وزن و آتروفی رحـــم ایجاد می شود و مصرف استرادیول از کاهش آن جلوگیری می کند. هم چنین اورکتومی موجب افزایش سطوح آنزیم‌های ALT و AST می شود و تمرین هوازی همراه با مصرف استرادیول کاهش سطوح این آنزیم ها را به دنبال دارند. اما تمرین هوازی همراه با مصرف ویتامین C از افزایش سطوح این دو آنزیم در رت های اورکتومی شده جلوگیری نمی‌کنند.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر برگرفته از رساله دکتری بیوشیمی و متابولیسم ورزشی است که با حمایت دانشگاه اصفهان و مرکز آب و الکترولیت دانـــشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است. در تحقـــیق حاضر تمامی اقدامات انجام شده مطابـــق با آیین نامه کمیته اخلاق پژوهش بر حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته است.

References

1.Michailidis Y, Karagounis LG, Terzis G, Jamurtas AZ, Spengos K, Tsoukas D, et al. Thiol-based antioxidant supplementation alters human skeletal muscle signaling and attenuates its inflammatory response and recovery after intense eccentric exercise. Am J Clin Nut 2013;98:233-45.doi: 10.3945/ajcn.112.049163.

2. Maroti T, Sobocanec S, Safranko Z, Saric A, Kusic B, Balog T. Sensitivity to oxidative stress sex matters. Med Sci 2010;35:59-68.

3. Doshi SB, Agarwal A. The role of oxidative stress in menopause. J Mid Health2013;4:140. doi: 10.4103/0976-7800.118990.

4. Fukui A, Kawabe N, Hashimoto S, Murao M, Nakano T, Shimazaki H, et al. Vitamin E reduces liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease. World J Hepatol2015;7:2749.
doi: 10.4254/wjh.v7.i27.2749.

5. Ji L, Cabrera M, Steinhafel N, Vina J. Acute exercise activates nuclear factor NF-κB signaling pathway in rat skeletal muscle. FASEB J 2004;18:1499-506. doi:10.1096/fj.04-1846com.

6. Macedo UBdO, Martins RR, Neto FP, Oliveira YMdC, Medeiros AdC, Brandao J, et al. Oophorectomy hinders antioxidant adaptation promoted by swimming in wistar Rats. Appl Physiol Nut Metab 2013;38:148-53. doi: 10.1139/apnm-2012-0121.

7. Rodrigues MFC, Stotzer US, Domingos MM, Deminice R, Shiguemoto GE, Tomaz LM, et al. Effects of ovariectomy and resistance training on oxidative stress markers in the rat liver. Clinics. 2013; 68(9):1247-54.
doi: 10.6061/clinics/2013(09)12.

8. Kankofer M, Radzki R, Bienko M, Albera E. Anti oxidative status of Rat liver after ovariectomy. Trans Emerg Dis 2007;54:225-9. doi:1439-0442.2007.00916.x.

9. Videlal LA, Rodrigo R, Orellana M, Fernandez V, Tapia G, Quinones L, et al. Oxidative stress related parameters in the liver of non alcoholic fatty liver disease patients. Clin Sci2004; 106:261-8. doi:10.1042/CS20030285.

10. Shephard RJ, Johnson N. Effects of physical activity upon the liver. European J Appl physiol2015;115:1-46. doi:10.1007/s00421-014-3031-6.

11. Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Eshraghijazi F, Ashrafi F, Nasri H, Talebi A, et al. Vitamin E and vitamin C or losartan is not nephroprotectant against cisplatin induced nephrotoxicity in presence of estrogen in ovariectomized rat model. Int J Nephrol2012;2:121-8.doi: 10.1155/2012/284896.

12. Almeida SA, Claudio ER, Mengal V, Oliveira SG, Merlo E, Podratz PL, et al. Exercise training reduces cardiac dysfunction and remodeling in ovariectomized rats submitted to myocardial infarction. PLos One 2014; 9: 115970. doi: 10.1371/journal. pone.0115 970.

13. Goss PE, Qi S, Hu H, Cheung AM. The effects of atamestane and toremifene alone and in combination compared with letrozole

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.2.198]

on bone, serum lipids and the uterus in an ovariectomized Rat model. Breast Cancer Res Treat2007;103:293-302. doi:10.1007/ s10549-006-9381-y.
14. Abutaha M, Rius C, Hermenegildo C, Noguera I, Nicolas JM, Issekutz AC, et al. Menopause and ovariectomy cause a low grade of systemic inflammation that may be prevented by chronic treatment with low doses of estrogen or losartan. J Immunol 2009;183:1393-402. doi: 10.4049/jimmunol.0803157.
15. Chiba H, Uehara M, Wu J, Wang X, Masuyama R, Suzuki K, et al. Hesperidin, a citrus flavonoid, inhibits bone loss and decreases serum and hepatic lipids in ovariectomized mice. J Nut 2003;133:1892-7. doi:10.1093/jn/133.6.1892.
16. Lindberg MK, Weihua Z, Andersson N, Moverare S, Gao H, Vidal O, et al. Estrogen receptor specificity for the effects of estrogen in ovariectomized Mice. J Endocrinol2002;174:167-78. doi: 0022–0795/02/0174–167.
17. Sami R. Alkatib, Meissam MH. Alkaabi, Karim A. Aljashamy. Effects of vitamin C on the endometrial thickness and ovarian hormones of progesterone and estrogen in married and unmarried women. Am J Res Commun 2013; 1: 24-31.
18. Liao CC, Chiu YS, Chiu WC, Tung YT, Chuang HL, Wu JH, et al. Proteomics analysis to identify and characterize the molecular signatures of hepatic steatosis in ovariectomized Rats as a model of postm-enopausal status. Nutrients2015;7:8752-66. doi: 10.3390/n u7105434.
19. Salim S. Al-Rejaie. Thymoquinone Treatment Alleviate Ovariectomy-Induced Hepatic Oxidative Damage in Rats. J App Pharm Sci2013; 3: 126-31. doi: 10.7324/JAPS.2013.3621.
20. Li AN, Li S, Zhang YJ, Xu XR, Chen YM, Li HB. Resources and biological activities of natural polyphenols. Nutrients2014;6:6020-47. doi: 10.3390/nu6126020.
21.Esrefoglu M. Oxidative stress and benefits of antioxidant agents in acute and chronic hepatitis. Hepat Month 2012;12:160-7. doi: 10.5812/hepatmon.837.
22. Emerit I, Huang CY, Serejo F, Filipe P, Fernandes A, Costa A, et al. Oxidative stress in chronic hepatitis C a preliminary study on the protective effects of antioxidant flavonoids. Hepat Gastroenterol 2005; 52:530-6. doi: 0000-0001-6917-527X.
23. Zhao J, Fan YC, Zhang F, Yang Y, Zhao ZH, Sun FK, et al. Oxidative stress in chronic hepatitis C patients. Chinese J Exp clin Virol 2013; 27:47-9.
24. Cutler RG. Genetic stability and dysdifferentiationand longevity determinant genes.3th ed. Sunders Publication. 2003;P. 1146-235.
25. Xu JW, Gong J, Chang XM, Luo JY, Dong L, Jia A, et al. Effects of estradiol on liver estrogen receptor alpha and its mRNA expression in hepatic fibrosis in Rats. World J Gastroenterol 2004;10:250-4. doi: 10.3748/wjg.v10.i2.250.
26.Sanchezvalle V, Chaveztapia NC, Uribe M, Mendezsanchez N. Role of oxidative stress and molecular changes in liver fibrosis: a review. Curr Med Chem2012; 19:4850-60. doi: 10.2174/0929867128033 41520.
27. Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. Hypertension 2004;44:381-6. doi:10.1161/01.HYP.0000142232.29764.a7
28. Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Oxidative stress and antioxidants in exercise. Curr Med Chem 2001;8:829-38. doi: 10.2174/0929867013372896.
29. Bashiri J, Gaeini A, Nikbakht H, Hadi H, Bashiri M. [Effect of concurrent creatine monohydrate ingestion and resistance training on hepatic enzymes activity levels in non athlete Males]. IJEM2010;12:42-7. (Persian)
30.Podhorskaokolow M, Dziegiel P, Cialowicz E, Saczko J, Kulbacka J, Gomulkiewicz A, et al. Effects of adaptive exercise on apoptosis in cells of Rat renal tubuli. European J Appl Physiol 2007; 99:217-26. doi: 10.1007/s00421-006-0335-1.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.2.198]

Comparison of the Effects of Aerobic Training with Vitamin C and Estradiol on Markers of the Liver among Ovariectomized and Normal Rats

Abbasi M[1], Bambaeichi E[2]*

(Received: April 4, 2018 Accepted: October 15, 2018)

Abstract

Introduction: Postmenopausal estrogen deficiency, disturbance of the antioxidant defense system, and free radical production lead to oxidative stress. This results in metabolic disturbances affecting the liver. Therefore, it is important to properly evaluate the benefits of antioxidant administration and exercise on oxidative stress in the liver. The main purpose of this study was to compare the effects of aerobic training with vitamin C and estradiol on oxidative stress in the liver among ovariectomized and normal rats.

Materials & Methods: In total, sixty-four female rats were divided into two groups of normal (n=32) and ovariectomized (n=32). Each group was subdivided randomly into four subgroups consisting of sham, training, training+vitamin C, and training+estradiol. The experimental protocol was five 60-min running sessions for six weeks on a treadmill with average intensity and 55% Vo2max. Moreover, the rats were subjected to the injection of 250 mg and 0.25 mg/kg vitamin C and estradiol, respectively. Liver oxidative damage was determined by the serum levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST).

Findings: According to the results, ovariectomy resulted in vaginal atrophy. Moreover, it led to a significant increase in AST and ALT levels. In addition, the administration of estradiol decreased the serum level of these enzymes ($P<0.05$). However, aerobic training and vitamin C had no effect on the prevention of the increased levels of these enzymes in ovariectomized rats ($P<0.05$).

Discussion & Conclusions: In conclusion, the obtained results revealed that average intensity training had no effect on the prevention of increased levels of oxidative stress in ovariectomized rats. However, exercise training in combination with estradiol and vitamin C improved oxidative stress conditions in ovariectomized rats.

Keywords: Aerobic training, Estradiol, Menopause, Ovariectomy, Oxidative stress, Vitamin C

1. Dept of Exercise Physiology, Islamic Azad University, Ilam Branch, Ilam, Iran
2. Dept of Exercise Physiology, Faculty of Sports Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
** Corresponding author Email: Abbasimaryam60@yahoo.com*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2025-01-14]

[DOI: 10.29252/sjimu.27.2.198]