Complementary Medicine Journal
Volume 13, Issue 1, Spring 2023

Research Article

The Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise and Coriander Seed Extract on Oxidative Stress and Cellular Energy Indices of Heart Tissue in Male Rats Poisoned with Hydrogen Peroxide

Mehdi Jafari [1], Hasan Matinhomaee [1,*], Saleh Rahmati Ahmadabad [2]

[1] Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch , Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Department of Physical Education, Pardis Branch, Islamic Azad University, Pardis, Iran

*** Corresponding author:** Hasan Matinhomaee, Department of Exercise Physiology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. E-mail: hasanmatinhomaee@gmail.com

DOI: 10.61186/cmja.13.1.43

How to Cite this Article:
Jafari M, Matinhomaee H, Rahmati S. The Effect of Eight Weeks of Aerobic Exercise and Coriander Seed Extract on Oxidative Stress and Cellular Energy Indices of Heart Tissue in Male Rats Poisoned with Hydrogen Peroxide. *Complement Med J.* 2023;**13**(1):43-51. DOI: 10.61186/cmja.13.1.43

Received: 06 May 2023
Accepted: 07 Jun 2023
Keywords:
Aerobic Exercise
Coriander Seed
Oxidative Stress
Cellular Energy
Hydrogen Peroxide
© 2023 Arak University of Medical Sciences

Abstract

Introduction: Small changes in oxidative indices and cellular energy of the heart are probably related to premature aging of the tissue, inability to maintain sports training and occurrence of cardiovascular disease. Based on this, the aim of this research was to investigate the effect of eight weeks of aerobic training and coriander seed extract with two doses of 5 and 10 mg on oxidative stress markers and cardiac muscle ATP levels of rats poisoned with hydrogen peroxide.

Methods: 42 healthy adult male rats were randomly divided into 7 groups 1) control, 2) poisoning, 3) H_2O_2+ training, 4) H_2O_2+ 5 mg/kg coriander seed extract (supplement 1), 5) H_2O_2+ 10 mg/kg coriander seed extract (supplement 2), 6) H_2O_2+ training+ supplement 1 and 7) H_2O_2+ exercise+ supplement 2. During one week, the groups were poisoned intraperitoneally by receiving 100 mg/kg of hydrogen peroxide. In the following, the target groups were subjected to intervention on the treadmill for eight weeks (5 sessions of 60 minutes per week) with doses of 5 and 10 mg per kilogram of coriander seed extract. At the end, the concentration of ATP, MDA and PAB indicators was measured using ELISA method and the data was analyzed by two-way analysis of variance and Benferroni's post hoc test at a significance level of 0.05.

Results: Poisoning with H_2O_2 caused a significant decrease in Adenosine triphosphate (ATP) and a significant increase in Malondialdehyde (MDA) and Prooxidant- Antioxidant Balance (PAB) values of heart tissue ($P = 0.001$). The results of analysis of variance test showed the decreasing effect of aerobic exercise on MDA ($P = 0.009$) and PAB ($P=0.008$) values, while it had no significant effect on ATP concentration ($P = 0.224$). On the other hand, consumption of two doses of coriander seed extract had no significant effect on the prooxidant-antioxidant balance ($P = 0.257$), while their consumption caused a significant increase in ATP concentration ($P = 0.006$). The results of the Benferroni test showed that only consumption 10 mg dose of coriander seed extract caused a significant decrease in MDA concentration ($P < 0.05$). In examining the interaction effects, the most significant reduction of MDA was observed when combining 10 mg of extract dose with aerobic exercise ($P = 0.001$), while this effect was not seen in other variables.

Conclusions: Despite the fact that eight weeks of aerobic exercise is considered a suitable solution for modulating the changes in oxidative indices caused by hydrogen peroxide poisoning, this intervention does not have a significant effect on the amount of myocardial cellular energy. On the other hand, the effects of coriander seed extract are probably dose-dependent in some cases. Also, the combination of aerobic exercise with doses of coriander seed extract does not have the same beneficial effects on all heart tissue indicators.

Copyright © *2023 The Author(s); Published by Complementary Medicine Journal. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

مجله طب مکمل
دوره ۱۳، شماره ۱، بهار ۱۴۰۲

مقاله پژوهشی

اثر هشت هفته تمرین هوازی و عصاره بذر گشنیز بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو و انرژی سلولی بافت قلب رت‌های نر مسموم شده با آب اکسیژنه

مهدی جعفری [۱]، حسن متین همایی [۱،*]، صالح رحمتی احمدآباد [۲]

[۱] گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] گروه تربیت بدنی، واحد پردیس دانشگاه آزاد اسلامی، پردیس، ایران
[*] **نویسنده مسئول:** حسن متین همایی، گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران. ایمیل: hasanmatinhomaee@gmail.com

DOI: 10.61186/cmja.13.1.43

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۱۶
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۳/۱۷
واژگان کلیدی:
تمرین هوازی
بذر گشنیز
استرس اکسیداتیو
انرژی سلولی
آب اکسیژنه

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی اراک محفوظ است.

چکیده

مقدمه: تغییرات کوچک در شاخص‌های اکسیداتیو و انرژی سلولی قلب احتمالاً با پیری زودرس بافت، عدم توانایی حفظ تمرینات ورزشی و بروز بیماری قلبی- عروقی در ارتباط است. بر این اساس هدف تحقیق حاضر بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی و عصاره بذر گشنیز با دو دوز ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر نشانگران استرس اکسیداتیو و مقادیر ATP عضله قلبی رت های مسموم شده با آب اکسیژنه بود.

روش کار: ۴۲ سر موش نر سالم بالغ بطور تصادفی در هفت گروه ۱) کنترل ۲) مسمومیت، ۳) H_2O_2+ تمرین، ۴) H_2O_2 mg/kg+ ۵ عصاره بذر گشنیز (مکمل یک)، ۵) H_2O_2 mg/kg+ ۱۰ عصاره بذر گشنیز (مکمل دو)، ۶) H_2O_2+ تمرین+ مکمل یک و ۷) H_2O_2+ تمرین+ مکمل دو جایگزین شدند. در طی یک هفته گروه‌ها با دریافت ۱۰۰ mg/kg آب اکسیژنه بصورت صفاقی مسموم شدند. در ادامه گروه‌های هدف به مدت هشت هفته (۵ جلسه ۶۰ دقیقه‌ای در هفته) روی نوارگردان و با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم عصاره بذر گشنیز تحت مداخله قرار گرفتند. در پایان میزان غلظت شاخص‌های ATP، MDA و PAB با استفاده از روش الایزا سنجش و دادهها توسط آزمون تحلیل واریانس دوطرفه و آزمون تعقیبی بن فرونی در سطح معناداری ۰/۰۵ تحلیل شد.

یافته‌ها: مسمومیت با H_2O_2 موجب کاهش معنادار آدنوزین تری فسفات (ATP) و افزایش معنادار مقادیر مالون دی آلدئید (MDA) و توازن پرواکسیدان– آنتی اکسیدان (PAB) بافت قلبی شد (P=۰/۰۰۱). نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان‌دهنده اثر کاهشی تمرین هوازی بر مقادیر MDA (P=۰/۰۰۹) و PAB (P=۰/۰۰۸) بود، در حالیکه اثر معناداری بر غلظت ATP نداشت (P=۰/۲۲۴). از طرفی مصرف دو دوز عصاره بذر گشنیز اثر معناداری بر توازن پرواکسیدان- آنتی اکسیدان نداشت (P=۰/۲۵۷)، در حالیکه مصرف آن‌ها باعث افزایش معنی‌دار غلظت ATP شد (P=۰/۰۰۶). نتایج آزمون بن فرونی نشان داد تنها مصرف ۱۰ میلی‌گرم دوز عصاره بذر گشنیز موجب کاهش معنادار غلظت MDA شد (P<۰/۰۵). در بررسی اثرات تعاملی بیشترین کاهش معنادار MDA هنگام ترکیب ۱۰ میلی‌گرم دوز عصاره با تمرین هوازی قابل مشاهده بود (P=۰/۰۰۱)، در حالیکه این اثر در مورد سایر متغیرها دیده نشد.

نتیجه گیری: علی‌رغم اینکه هشت هفته تمرین هوازی راهکار مناسبی برای تعدیل تغییرات شاخص‌های اکسیداتیو ناشی از مسمومیت با آب اکسیژنه محسوب می‌شود، این مداخله اثر معناداری بر میزان انرژی سلولی میوکارد ندارد. از طرفی اثرات عصاره بذر گشنیز احتمالاً در مواردی وابسته به دوز مصرفی است. همچنین ترکیب تمرین هوازی با دوزهای عصاره بذر گشنیز دارای اثرات مفید یکسانی بر همه شاخص‌های بافت قلب نیست.

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی (CVDs) یکی از علل اصلی مرگ‌ومیر و کاهش کیفیت زندگی در سراسر جهان محسوب می‌شود. افزایش فیبروز و تضعیف عملکرد قلبی از عدم تعادل وضعیت ردوکس بدن، افزایش رادیکال‌های آزاد و ایجاد آسیب بافتی ناشی می‌شود (۱). این روند تحت عنوان استرس اکسیداتیو یا آبشار نامطلوب اکسیداسیون احیا موجب تغییر ساختار مولکول‌های مهم زیستی بافت خواهد شد. از بین مهم‌ترین اکسیدان‌ها، گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) عامل اصلی آسیب اکسیداتیو هستند که در مختل کردن سیستم حفاظتی بدن از طریق سایر گونه‌های فعال مانند RNS نقش مهمی دارند (۲). در این زمینه یکی از مهم‌ترین موادی که نقش مهمی در افزایش استرس اکسیداتیو سیستم ایمنی، دستگاه تولیدمثل، پارامترهای مختلف بیوشیمیایی و خونی، کبد و کلیه و سلول‌های پیش ساز الیگودندروسیت دارد، هیدروژن پراکسید یا آب‌اکسیژنه (H_2O_2) است (۳). نتایج

Copyright © *2023 The Author(s); Published by Complementary Medicine Journal. This is an open access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses /by-nc/4.0/) which permits others to copy and redistribute material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.*

نشان‌دهنده اثرات زیان‌بار این ماده از طریق ایجاد اختلال کارکردی در توازن پراکسیداسیون- آنتی اکسیدانی بدن است (۴).

از جمله شاخص‌های مهم برای سنجش میزان استرس اکسیداتیو یا فشار اکسایشی بدن می‌توان به مالون دی آلدئید (MDA) به عنوان عامل پراکسیداسیون لیپیدی اشاره کرد. افزایش این شاخص یکی از محصولات عمده تخریب اسیدهای چرب غیراشباع توسط رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل می‌باشد (۵). در این زمینه مسمومیت‌ها با برهم زدن تقابل سیتوکروم های c درگیر در تولید ATP میتوکندریایی، میزان انرژی سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۶). از طرفی ارزیابی شاخصی تحت عنوان تعادل ظریف تولید و حذف گونه‌های اکسیژن واکنشگر یا توازن پرواکسیدان– آنتی اکسیدان (PAB) اطلاعات دقیقی در مورد میزان استرس اکسیداتیو سلولی به ما می‌دهد (۷). معمولاً در این شرایط ارگانیسم جهت کاهش صدمات اکسایشی از چندین آنتی اکسیدان آنزیمی و غیرآنزیمی شامل کاتالاز (CAT)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و ویتامین‌های A، E و C استفاده خواهد کرد (۶). با اینحال، یافتن راه‌های بازیابی کامل تعادل آنتی اکسیدانی به منظور پیشگیری و درمان بیماری‌های ناشی از استرس اکسیداتیو ضروری به نظر می‌رسد.

به‌درستی ثابت شده است اتخاذ شیوه‌های مناسب زندگی از جمله انجام فعالیت ورزشی منظم سبب حفظ سلامتی در برابر بیماری‌های مزمن می‌شود. در واقع فعالیت‌های هوازی ظرفیت سازگاری بیوشیمیایی و متابولیکی بافت‌های بدن را در مقابل شرایط فشارزا افزایش می‌دهند. از نظر پژوهشگران، ۳۰ دقیقه فعالیت هوازی با شدت متوسط در ۵ روز هفته با افزایش سطح چگالی مویرگی سبب بهبود اکسیژناسیون و کاهش ضربان قلب می‌شود (۸). جمع‌بندی نتایج بیانگر اثرات مطلوب فعالیت‌های هوازی در ایجاد تعدیلات جبرانی برخی شاخص‌های اکسیداتیو از جمله سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز متعاقب مسمومیت است. این آنزیم‌ها با تبدیل H_2O_2 به H_2O و O2 به ایفای نقش کلیدی در دفاع سلولی می‌پردازند (۹). در طرف مقابل اجرای یک جلسه فعالیت بدنی وامانده ساز مقاومتی از طریق تولید پراکسید هیدروژن میتوکندری باعث افزایش سطح استرس اکسیداتیو بافت قلب می‌شود به نظر می‌رسد این فعالیت‌ها با ایجاد التهاب بیش از حد موجب توسعه رادیکال‌های آزاد و به موازات آن تضعیف سیستم دفاع آنتی اکسیدانی می‌شوند. از این‌رو نقش دوگانه تمرینات ورزشی تابع ویژگی‌های تمرین از جمله شدت، مدت و نوع آن است (۱۰). با اینحال، مرور مطالعات نشان‌دهنده کمبود مطالعات در رابطه با اثر تمرینات هوازی بر تغییرات شاخص‌های ATP و PAB مدل‌های حیوانی مسموم شده با آب اکسیژنه براساس نوع بافت است. با اینکه از فعالیت‌های هوازی به عنوان عامل کاهش سطوح پراکسیداسیون لیپیدی جوانان و افراد مسن یاد شده است، در این رابطه هنوز نتایج متناقضی وجود دارد. بعضی از محققان عدم تغییر یا افزایش میزان فعالیت MDA متعاقب تمرینات هوازی را به مدت زمان این تمرینات مربوط می‌دانند (۱۱).

از آنجایکه میزان خنثی‌سازی آسیب‌های اکسایشی ناشی از مسمومیت توسط فعالیت ورزشی بصورت ناقص انجام می‌شود (۸, ۹)، نقش عناصر آنتی اکسیدانی رژیم غذایی اهمیت روزافزونی می‌یابد. در این راستا جدیداً علاقه زیادی به مطالعه مکمل‌های گیاهی در کلاس‌های مختلف فتوشیمیایی جهت ریکاوری یا تقویت سریع سیستم‌های فیزیولوژیکی و ارتقای عملکرد ورزشی ایجاد شده است (۱۲). در این راستا عصاره گشنیز با اثرگذاری بر مسیر کاسپاز- ۳ درون سلولی و سایر مسیرهای آپوپتوز میتوکندری قادر به مهار سلول‌های سرطانی است. در واقع آنتی اکسیدان های موجود در ریشه این گیاه با کاهش میزان تکثیر H_2O_2 از مهاجرت سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کنند (۱۳). از طرفی مصرف گشنیز به مدت ۶ هفته در بیماران دیابت نوع دوم به طور قابل‌توجهی موجب کاهش گلوکز پلاسما، کلسترول تام‌تری گلیسیرید و افزایش شاخص‌های محافظتی قلبی عروقی شده است (۱۴). به نظر می‌رسد بذر گشنیز با حذف رادیکال‌های آزاد یک اثر حفاظتی بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو داشته باشد. از این منظر شواهد تحقیقاتی محدودی در مورد اثرات سودمند گیاه گشنیز بر شاخص MDA موش‌های صحرایی مبتلا به آترواسکلروز وجود دارد (۱۵). با اینحال، هنوز مطالعات انسانی و حیوانی کافی در خصوص اثر مصرف عصاره بذر گشنیز بر شاخص‌های اکسیداتیو و انرژی سلولی بافت قلب تحت شرایط مسمومیت با H_2O_2 وجود ندارد.

بر مبنای موارد مطرح‌شده چگونگی واکنش سیستم ایمنی بدن هنگام مواجه با عوامل مختل‌کننده و ارتقادهنده فعالیت‌های آنزیمی بدن نکته‌ای قابل بحث است. مکانیسم افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از سمیت آب اکسیژنه با تمرکز بر اختلال در کارکردها منجر اتخاذ چنین رویکرد مطالعاتی شده است. این احتمال وجود دارد که به واسطه مکمل سازی عصاره بذر گشنیز و تمرین هوازی از عوارض مسمومیت با آب اکسیژنه جلوگیری کرد. در این زمینه مطالعات محدودی بصورت مجزا انجام شده و اطلاعات یکپارچه‌ای در رابطه با استفاده همزمان از این مداخلات در بافت قلب در دسترس نیست. لذا هدف این مطالعه بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین هوازی و عصاره بذر گشنیز با دو دوز مصرفی بر غلظت بافتی ATP، MDA و PAB بافت قلب رت‌های نر مسموم شده با آب اکسیژنه می‌باشد.

روش کار

با توجه به کنترل عوامل محیطی و متغیرهای مداخله‌گر، این پژوهش آزمایشی با طرح تجربی (پس‌آزمون با گروه کنترل) و روش بالینی طبق دستورالعمل شورای اخلاق دانشکده تربیت‌بدنی با کد IR.IAU.PS.REC.1398.322 انجام شد. بدین منظور ۴۲ موش صحرایی نر ۱۰ تا ۱۲ هفته‌ای (۲۲۰-۲۰۰ گرم) از دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران انتخاب و بطور تصادفی در ۷ گروه کنترل، مسموم شده، مسمومیت+ گشنیز ۱ (۵ میلی‌گرم)، مسمومیت+ گشنیز ۲ (۱۰ میلی‌گرم)، مسمومیت+ تمرین، مسمومیت+ تمرین+ گشنیز ۱، مسمومیت+ تمرین+ گشنیز ۲ تقسیم و به مدت یک هفته در قفسه‌های مخصوص جوندگان از جنس پلی کربنات شفاف با کف دارای تراشه‌های تمیز چوبی در دمای محیطی ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۰ تا ۵۵ درصد و چرخه تاریکی به روشنایی ۱۲: ۱۲ ساعت نگهداری شدند. در طول این دوره حیوانات از غذای آماده مخصوص موش‌ها و آب مورد نیاز با بطری‌های ویژه برخوردار بودند. در ادامه، گروه‌ها توسط ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن H_2O_2 (شرکت شیمی عناصر پاک) در طول یک هفته (یک روز در میان) بصورت تزریق زیر صفاقی پای راست مسموم شدند (۱۶). بعد از پایان مدت سازگاری،

آزمودنی‌های هدف ۵ جلسه در هفته با سرعت ۱۵ متر در دقیقه در شیب صفر درجه به مدت ۲۰ تا ۴۰ دقیقه روی نوار گردان مخصوص حیوانات به منظور آشناسازی دویدند. برنامه تمرین هوازی این گروه‌ها شامل هشت هفته (۵ روز در هفته) دویدن روی نوارگردان با سرعت ۲۰ متر در دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه در جلسه بین ساعات ۸ تا ۱۰ صبح بود. عمل سرد کردن نیز در انتهای هر تمرین با کاهش پلکانی سرعت در انتهای هر جلسه تمرین انجام شد. سایر گروه‌ها در طول مداخله هیچ‌گونه فعالیت ورزشی نداشته و درون قفس نگهداری شدند. در مرحله مداخله گیاهی ۱۰۰ گرم پودر بذر گشنیز به مدت ۲۴ ساعت در ۱۵۰ میلی‌لیتر متانول خیس شد. محلول به دست آمده از طریق کاغذ شماره ۴۴۱ فیلتر واتمن دو بار فیلتر شد. سپس مایع استخراج شده در حمام آب ۵۰ درجه سانتی‌گراد جهت تبخیر الکل قرار گرفت. در نهایت عصاره بذر گشنیز با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم با کمک دستگاه دسیکاتور حاصل و طی دو هفته به حیوانات هدف بصورت گاواژ تجویز شد (۱۷).

چهل و هشت ساعت پس از پایان مداخلات، آزمودنی‌های هر گروه (۵ آزمودنی از روند پژوهش حذف شدند) در شرایط کاملاً مشابه با mg/kg ۵۰-۳۰ کتامین بیهوش و از قلب آن‌ها توسط سرنگ ۵ میلی‌لیتری خون‌گیری به عمل آمد. خون گرفته شده پس از ورود به تیوپ‌های مخصوص دارای نیتروژن مایع در فریزر منهای ۳۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. بعد از تهیه سرم به میزان کافی، غلظت بافتی شاخص‌های MDA، PAB و ATP طبق دستورالعمل‌های شرکت تولیدکننده کیت انجام شد. در این راستا جهت سنجش میزان مالون دی آلدئید ۱۵۰ میکرولیتر اتیلن دی آمین ترا استیک اسید (EDTA) به نمونه‌های خونی اضافه و سپس با سرعت ۲۷۰۰ دور در دقیقه به مدت ۷ دقیقه سانتریفیوژ شد. پلاسما و لایه‌های سطحی جدا شده از اریتروسیت ها به روش الایزا با کیت‌های مخصوص شرکت مینیپولیس آمریکا مورد ارزیابی قرار گرفتند (۱۸).

برای سنجش توازن پرواکسیدان- آنتی اکسیدان از کاتیون TMB به دلیل ویژگی‌های الکتروشیمیایی و نوری آن و به عنوان شاخص اکسایش- کاهش استفاده گردید. در این روش، TMB رنگ‌زا توسط پرواکسیدان ها به کاتیون رنگی اکسید و سپس در یک واکنش شیمیایی توسط آنتی اکسیدان ها به ترکیب بی‌رنگ تبدیل شد. در ادامه، یک منحنی استاندارد با استفاده از نسبت‌های ۰ تا ۱۰۰ درصد پراکسید هیدروژن، ۲۵۰ میکرومولار همراه با اسید اوریک ۳ میلی مولار رسم شد. در نهایت مقادیر نسبت پرواکسیدان- آنتی اکسیدان در واحدهای HK بر مبنای درصد جذب پراکسید هیدروژن بیان شد (۱۹). در نهایت جهت سنجش میزان ATP درون سلولی از کیت ارزیابی مدل KA1661 استفاده گردید. در این روش میزان فعالیت آنزیم لوسیفراز محلول‌ها با افزودن سوسبترای کیت به نمونه‌ها در دستگاه لومینومتر مدل Biolum lll شرکت TIANLONG تعیین شد. در این واکنش شدت نور ایجاد شده با میزان ATP نسبت مستقیم داشته و بصورت واحد µM/L بیان می‌شود (۲۰).

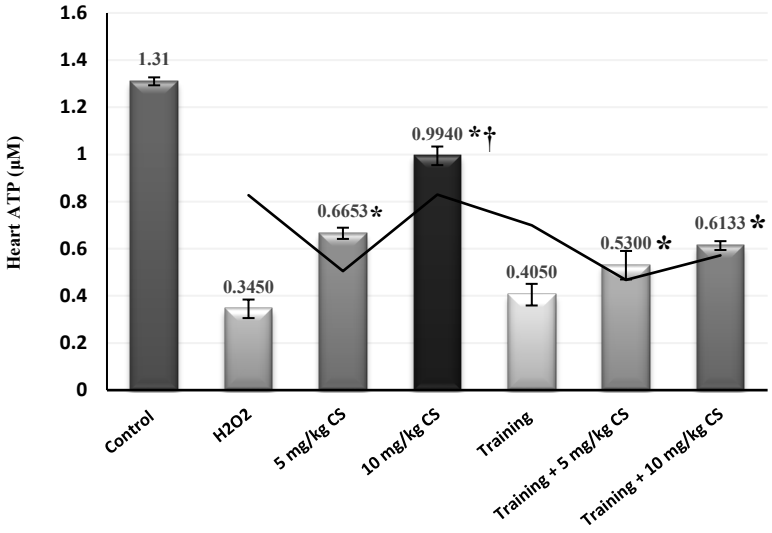
در بخش تجزیه‌وتحلیل از شاخص‌های میانگین و انحراف استاندارد جهت توصیف داده‌ها و از آزمون شاپیرو- ویلک جهت تعیین توزیع نرمال بودن داده‌ها استفاده گردید. به منظور تعیین اثر مسمومیت با آب اکسیژنه آزمون تی مستقل و جهت آزمون فرضیه‌ها تحلیل واریانس دوراهه مورد استفاده قرار گرفت. در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار، جهت تعیین محل تفاوت از آزمون تعقیبی بن فرونی استفاده شد. کلیه عملیات‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ در سطح معناداری ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

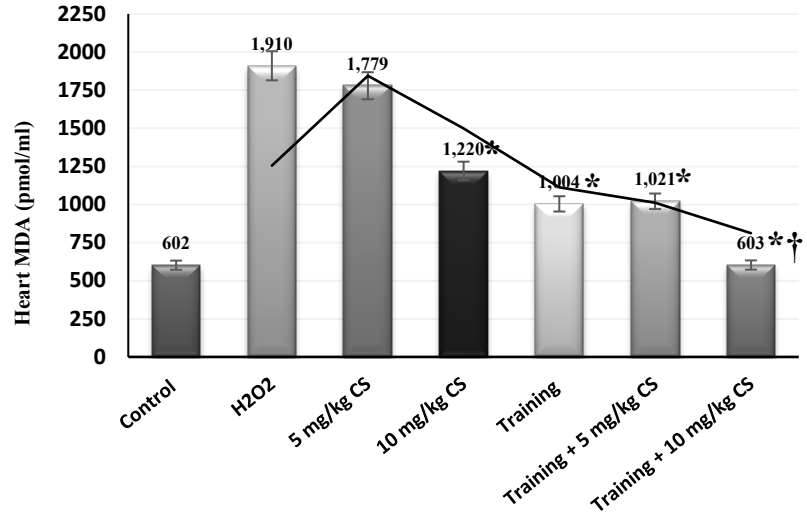
مسمومیت با آب اکسیژنه منجر به کاهش معنادار غلظت ATP و افزایش معنادار غلظت MDA و PAB بافت قلب شد (جدول ۱). در بررسی اثر مداخلات، هشت هفته تمرین هوازی (F=۰,۱۹۶P= ,۰,۲۲۴, η=۰,۰۱۵) اثر معناداری بر غلظت ATP این بافت نداشت؛ در حالیکه مصرف عصاره بذر گشنیز (F=۵,۵۷۴, P=۰,۰۰۶, η=۰,۶۱۵) و ترکیب تمرین و عصاره بذر گشنیز (F=۳,۴۹۰P= ,۰,۰۱۸, η=۰,۴۰۳) باعث افزایش معنی‌دار غلظت ATP شد. براساس تحلیل تعقیبی بن فرونی بین میزان اثرات افزایشی دوزهای عصار بذر گشنیز بر غلظت این شاخص تفاوت معناداری وجود داشت (P<۰/۰۵)، اما بین اثرات ترکیبی دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم عصاره با تمرین هوازی تفاوتی ملاحظه نشد (P>۰/۰۵) (شکل ۱). در رابطه با غلظت MDA قلبی، تمرین هوازی (F=۴,۶۸۲, P=۰,۰۰۹, η=۰,۵۰۱) و دریافت عصاره بذر گشنیز (F=۴,۰۵۵, P=۰,۰۲۲, η=۰,۴۷۷) باعث کاهش معنادار غلظت شد. تعامل تمرین و عصاره بذر گشنیز نیز اثر کاهشی بر مقادیر این شاخص داشت (F=۸,۵۰۲, P=۰,۰۰۸, η=۰,۶۶۲). براساس نتایج آزمون تعقیبی تنها مصرف ۱۰ میلی‌گرم دوز عصاره بذر گشنیز موجب این اثر کاهشی شده است (P<۰/۰۵). از طرفی بیشترین کاهش معنادار هنگام ترکیب ۱۰ میلی‌گرم دوز عصاره با تمرین هوازی قابل مشاهده بود (P<۰/۰۵) (شکل ۲). در نهایت مصرف دو دوز عصاره بذر گشنیز در هشت هفته اثر معناداری بر توازن پرواکسیدان- آنتی اکسیدان نداشت (F=۰,۷۳۳, P=۰,۲۵۷, η=۰,۰۸۱). با اینحال تمرین هوازی (F=۴,۷۲۳, P=۰,۰۰۸, η=۰,۵۳۸) و تعامل تمرین و عصاره بذر گشنیز (F=۶,۰۰۵, P=۰,۰۰۵, η=۰,۶۳۶) سبب کاهش معنادار این شاخص شد. از طرفی نتایج آزمون تعقیبی حاکی از عدم تفاوت معنادار بین میزان غلظت PAB گروه‌های تعاملی با یکدیگر بود (P>۰/۰۵) (شکل ۳).

جدول ۱. تغییرات شاخص‌های اکسیداتیو بافت قلب پس از القای مسمومیت با H_2O_2

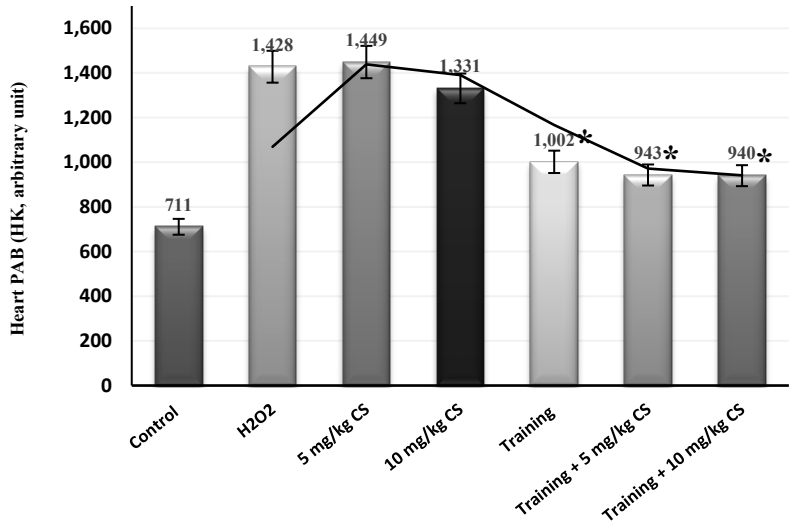
متغیر	گروه کنترل	گروه مسموم شده	t	P-Value
ATP(µM)	۱/۳۱±۰/۱۰	۰/۳۴±۰/۰۳	۲۴/۷۱۲	۰/۰۰۱
MDA (pmol/ml)	۰/۶۰۲±۰/۵	۱/۹۱۰±۰/۱۵	۲۱/۲۰۶	۰/۰۰۱
PAB (HK)	۰/۷۴±۰/۴۳	۱/۵۴±۰/۳۹	۲۴/۲۸۶	۰/۰۰۱



شکل ۱. غلظت ATP بافت قلب گروه‌های مورد مطالعه. * افزایش معنادار نسبت به گروه مسمومیت، *† افزایش معنادار نسبت به سایر گروه‌های مداخله



شکل ۲. غلظت MDA بافت قلب گروه‌های مورد مطالعه. * کاهش معنادار نسبت به گروه مسمومیت، *† کاهش معنادار نسبت به سایر گروه‌های مداخله



شکل ۳. غلظت PAB بافت قلب گروه‌های مورد مطالعه. * کاهش معنی‌دار نسبت به گروه مسمومیت

بحث

اهم نتایج این مطالعه نشان داد القای مسمومیت با H_2O_2 سبب کاهش میزان ATP، افزایش MDA و PAB در حیوانات می‌شود. از لحاظ علمی سطوح بالای H_2O_2 سبب تولید رادیکال‌های هیدروکسیل، آپوپتوز و نکروز در سلول‌های بافت بسته به وضـــعیت فیزیولوژیکی، مدت زمان قرارگیری و غلظت ماده می‌شود (۲۱). این یافته با مطالعات جانرو و همکاران (۱۹۹۱)، اکبری و همکاران (۲۰۱۸) و سیفی و همکاران (۲۰۱۹) همخوانی دارد (۲۲-۲۴). بر این اساس H2O2 از طریق آسیب جدی به سارکولمای سلول یا تأثیرگذاری بر کارایی فاکتورهای رونویسی مسیر انتقال سیگنال، باعث ایجاد اختلالاتی در سطح مالون دی آلدئید، پراکسیداسیون فسفولیپید، ATP و نسبت PAB می‌شود. این تغییرات در فرآیندهای سلولی رشد، تکثیر، تمایز و پیری با بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو از جمله دیابت، ایسکمی، کاهش شنوایی، اختلالات قلبی و عصبی، شروع و پیشرفت تومور همراه است (۲۵). از طرفی بر مبنای ادبیات نظری، آب اکسیژنه مایع خارج سلولی می‌تواند منشأ میتوکندریایی داشته باشد. در این موارد پراکسید هیدروژن به راحتی از غشای دو لایه میتوکندری و پلاسمای سلولی عبور و وارد فضای خارج سلولی می‌شود (۲۶). در این زمینه بیشترین مقدار افزایش سطوح آب اکسیژنه خارج سلولی در طی دو آزمون توان هوازی (آزمون بروس) و بی‌هوازی (آزمون وینگیت) دیده شده است، در حالیکه ۸ هفته تمرین ورزشی هوازی تأثیری بر افزایش سطوح این ماده پلاسمایی نداشته است (۲۷).

در خصوص شاخص انرژی سلولی نتایج نشان‌دهنده عدم افزایش معنادار این شاخص متعاقب استفاده از ۸ هفته تمرین هوازی بود. ظاهراً مهم‌ترین مکانیسم فیزیولوژیکی مقابله با استرس اکسیداتیو ناشی از مسمومیت، فعال کردن مسیرهای سیگنالی ROS، PI3K/Akt، پروتئین کینازهای PKCs)c)، پمپ‌های سدیم- پتاسیم و کانال‌های پتاسیمی حساس به تغییرات ATP میتوکندریایی هستند (۲۸). با اینکه در این مطالعه میزان تغییرات فعالیت مسیرهای سیگنالی PKC بررسی نشده است، اما ظاهراً استفاده از هشت هفته فعالیت هوازی قادر به تعدیل مثبت این فرآیندها نیست. از طرفی، احتمالاً عوامل متعددی از جمله نوع بافت بررسی شده، آمادگی قلبی- عروقی و سازگاری‌های ویژه فعالیت بدنی بر غلظت ATP سلولی و عضلانی اثرگذار است. آنچه که مسلم است فعالیت‌های ورزشی از جمله عوامل قابل بررسی در زمینه تغییرات غلظت ATP است؛ زیرا تاکنون نتایج متفاوتی در این رابطه گزارش شده است. قنبری و همکاران (۲۰۱۱) در بررسی اثر ۶۰ دقیقه تمرین استقامتی با شدت ۲۵ متر بر دقیقه در سه گروه تمرین کوتاه‌مدت (۳ هفته)، متوسط (۹ هفته) و بلندمدت (۱۲ هفته) نشان دادند که تمرین استقامتی کوتاه‌مدت و بلندمدت موجب افزایش معنادار غلظت ATP کبدی می‌شود، در حالیکه ۹ هفته تمرین تغییری در غلظت شاخص ایجاد نمی‌کند (۲۹). شکوهی راد و همکاران (۲۰۲۰) در بررسی ۸ هفته تمـرین هوازی بروی تردمیل بـر نشـانگان فشـار اکسیداتیو عضلات کند انقباض موش‌های صحرایی نر مسموم شـده بـا پراکسید هیدروژن نشان داد که غلظت ATP عضله نعلی بطور معنی داری افزایش داشت (۱۸). همچنین جعفری و همکاران (۲۰۲۲) در مطالعه اثر مداخلات مشابه نشان دادند که هشـــت هفته تمرین هوازی غلظت ATP ریوی را بصـــورت معناداری افزایش می‌دهد. از دلایل تفاوت در نتایج می‌توان به تغییر متابولیت ها در اثر نوع تمرین اشاره کرد (۳۰). از نظر پژوهشگران مهم‌ترین علت کاهش ATP تلاش بافت‌ها برای کاهش لاکتات تولیدی در طی تمرین است (۳۱). بنابراین، عواملی مانند شدت، مدت و طول دوره تمرین به همراه فاصله آخرین جلسه تمرین تا بیهوشی می‌توانند در غلظت ATP قلبی نقش مهمی داشته باشند.

در پژوهش ما مصرف هشت هفته عصاره بذر گشنیز با دو دوز ۵ و ۱۰ میلی‌گرم باعث تعدیل اثر مسمومیت بصورت افزایش معنی‌دار غلظت ATP شد. در این رابطه مطالعه‌ای تحت عنوان بررسی اثر عصاره بذر گشنیز بر میزان ATP قلبی یافت نشد؛ با اینحال جعفری و همکاران (۲۰۲۲) این اثر را در بافت ریه هنگام مصرف ۱۰ میلی‌گرم عصاره بذر گشنیز مشاهده کردند (۳۰). اگرچه به نظر می‌رسد بیشترین میزان اثرگذاری بر شارژ سلولی- بافتی در دوزهای بالاتر بذر گشنیز قابل مشاهده است، ظاهراً اثرگذاری دوزهای پایین عصاره به نوع بافت مورد مطالعه بستگی دارد. در این رابطه نتایج آزمون بن فرونی نشان داد بیشترین غلظت پایانی ATP قلبی در گروه دریافت‌کننده ۱۰ میلی‌گرم عصاره بذر گشنیز نسبت به دوز ۵ میلی‌گرم و سایر گروه‌ها قابل مشاهده است. این نتایج با توجه به اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدانی مواد معدنی عصاره در درمان بیماری‌های عروق کرونر، انفارکتوس میوکارد و آترواسکروز تا حدودی قابل توجیه است (۳۲). در واقع فلاونییدهای گیاه بذر گشنیز از طریق کاهش اندازه ناحیه ایسکمیک موجب کاهش فشارخون وابسته به دوز و محافظت از قلب می‌شود. در این مکانیسم حداقل ۲ گرم از عصاره این گیاه می‌تواند موجب آزاد شدن نیتریک اکسید و هیپرپلاریزه شدن غشای عضلات صاف دیواره عروق و در نتیجه انبساط عروقی شود (۳۳). از این‌رو، هر کدام از دوزهای ۵ و ۱۰ میلی گرم عصاره بذر گشنیز به تنهایی قادر به کنترل افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از مسمومیت با آب اکسیژنه در بافت قلب هستند.

از نظر بیوشیمیایی افزایش سطح مالون دی آلدئید بافتی یکی از اثرات افزایش رادیکال‌های آزاد پس از مسمومیت با آب اکسیژنه است. نتایج ما نشان داد اثرات مفید عصاره بذر گشنیز می‌تواند وابسته به دوز مصرفی باشد؛ زیرا مصرف ۵ میلی‌گرم این عصاره باعث کاهش معنادار سطح MDA نشده است. با اینکه در رابطه با اثرات گیاه بذر گشنیز بر شاخص پراکسیداسیون لیپیدی مطالعات محدودی وجود دارد، در پژوهش‌های موردی مصرف بیش از حد آن موجب سمیت بافت کلیه، کبد و سیستم عصبی شده است (۳۴). همچنین جعفری و همکاران (۲۰۲۲) خاطر نشان کردند مصرف دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم عصاره بذر گشنیز در هشت هفته موجب تعدیل MDA ریوی موش‌های مسموم شده نمی‌شود (۳۰). از طرفی هشت هفته تمرین هوازی اثر معنی‌داری در کاهش این شاخص قلبی موش‌های مسموم شده داشته است. در این راستا دبیدی روشن و اشرفی (۲۰۱۶) نشان دادند ۸ هفته تمرین منظم هوازی جهت تنظیم کاهشی مالون دی آلدئید ضروری است (۳۵). براساس یافته‌های اعظمیان و همکاران (۲۰۱۷) و زنگ و همکاران (۲۰۱۷) نیز سطح پلاسمایی شاخص مالون دی آلدئید پس از ۸ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط به طور معناداری در افراد سالم

و بیمار کاهشی می‌شود (۳۶، ۳۷). با اینحال طبق گزارش دیابا و همکاران (۲۰۱۸) سطوح مالون دی آلدئید و آنتی‌اکسیدان‌های سوپراکسید دیسموتاز و اسید اوریک ورزشکاران متناسب با شدت فعالیت، افزایش می‌یابد (۳۸). شکوهی راد و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند پس از ۸ هفته تمرین هوازی روزانه، غلظت MDA عضلات نعلی بصورت معناداری افزایشی و در عضلات کف‌پایی بدون تفاوت معنی‌دار است (۱۸). همچنین از نظر برخی محققان استفاده از تمرینات مجزای هوازی و در ترکیب با سایر مکمل‌ها باعث ایجاد تغییرات معنادار در میزان مالون دی آلدئید ریوی نمی‌شود (۳۰). اینکه کدام عامل می‌تواند توجیه‌کننده عدم‌تغییر یا افزایش سطح مالون دی آلدئید پس از تمرینات هوازی باشد، نکته قابل بحثی است. ظاهراً جنسیت عامل تعیین‌کننده تغییرات MDA بافت‌ها و عضلات اسکلتی پس از فعالیت‌های شدید یا استقامتی است (۳۹). بر مبنای نتایج ما این احتمال نیز وجود دارد که شدت و مدت تمرین به کار رفته تنها سبب ایجاد سازگاری‌های ویژه در سیستم اکسایشی بافت قلب شده باشد. این یافته‌ها سؤالات جدیدی را مطرح می‌کند، از این‌رو در پژوهش‌های بعدی با ارزیابی میزان فعالیت این آنزیم در بافت‌های مختلف دو جنس نر و ماده می‌توان به تفسیرهای دقیق‌تری رسید.

در نهایت نتایج این مطالعه نشان داد هشت هفته تمرین هوازی باعث کاهش معنادار توازن پروآکسیدان- آنتی اکسیدان بافت قلب در مقایسه با مصرف ۵ و ۱۰ میلی‌گرم مکمل بذر گشنیز می‌شود. در واقع مکمل عصاره بذر گشنیز به تنهایی قادر به تغییر معنادار PAB قلبی نیست. نکته قابل‌توجه این بود که علی‌رغم انتظار پژوهشگران با افزایش دوز مصرفی کاهش معناداری در مقادیر این شاخص مشاهده نشد. معمولاً PAB به عنوان شاخصی از میزان فعالیت استرس اکسیداتیو در مقایسه با سیستم آنتی اکسیدانی در نظر گرفته می‌شود. براساس تحقیقات اولیه سازگاری‌های ناشی از پنج روز فعالیت بدنی منظم با تأثیر بر نسبت سوپراکسید به پراکسید از بیماری‌های قلبی- عروقی جلوگیری می‌کند (۴۰). پیلچ و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند تمرین با دوچرخه ارگومتر موجب افزایش آنتی اکسیدان ها مردان ورزشکار و غیر ورزشکار می شود اما گرما موجب تمایل PAB به سوی وضعیت اکسیدانی به‌ویژه در غیر ورزشکاران خواهد شد (۴۱). رح و همکاران (۲۰۱۶) با اشاره به سطوح بالاتر ROS و سطوح پایین‌تر SOD آزمودنی‌ها چاق نشان داد تمرین هوازی با معکوس سازی مقادیر شاخص‌ها سبب بهبود تعادل اکسیدانی- آنتی اکسیدانی خواهد شد (۴۲). هم‌راستا با نتایج ما شکوهی راد و همکاران (۲۰۲۰) و جعفری و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند میزان PAB پس از ۸ هفته تمرین استقامتی در عضله نعلی و بافت ریه موش‌های صحرایی نر کاهش یافت (۱۸، ۳۰). از نظر شمس و همکاران (۲۰۲۰) تمرین هوازی با افزایش معنی‌دار غلظت گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) موجب کاهش معنی‌دار تعادل PAB می‌شود (۴۳). از میان آنزیم‌های ضداکسایشی، GPx دارای پایدارترین تغییرات بوده که در غلظت‌های کم سوبسترای خود یعنی H2O2 پایین نیز وارد عمل می‌شود. در این صورت بدیهی است بیشترین تغییرات سازشی در ارتباط با این آنزیم مشاهده شود. از طرفی GPx با آنزیم دیگری به نام گلوتاتیون ردوکتاز و نیز یک پپتید (تیول) با وزن مولکولی پایین به نام گلوتاتیون به عنوان اولین خط دفاعی در برابر اکسایش هیدروژن پراکسیداز عمل می‌کند. در این فرآیند GPx برای کاهش هیدروژن داخل زنجیره انتقال الکترون و تبدیل آن به آب و نیز کاهش پراکسیدهای ارگانیکی و تبدیل آن به الکل از گلوتاتیون GSH استفاده می‌کند (۴۴). پس کاهش معنی‌دار شیفت پرواکسیدان-آنتی اکسیدان قلبی پس از هشت هفته تمرین هوازی را می‌توان به افزایش معنی‌دار GPx و نقش آن در تبدیل H2O2 به آب در بافت نسبت داد. با اینحال در پژوهش ما تغییرات غلظت GPx متعاقب تمرینات هوازی مورد ارزیابی قرار نگرفته است تا بتوان درباره این موضوع اظهارنظر قطعی انجام داد.

در رابطه با نتایج این پژوهش در مورد عدم اثر کاهنده دوزهای مصرفی عصاره بذر گشنیز بر شاخص PAB قلبی سؤالات زیادی وجود دارد؛ زیرا محققان کماکان توصیه به استفاده همزمان از مکمل‌های گیاهی بدلیل خواص آن‌ها در مقابله با استرس اکسیداتیو ناشی از فعالیت بدنی دارند (۱۰). در پژوهش وانگ و همکاران (۲۰۲۱) فلاونییدهای مشتق از گیاه بذر گشنیز از طریق فعال نمودن مسیر سیگنالینگ PKC باعث کاهش آسیب سلولی و در نتیجه کاهش شدت آپوپتوز سلولی شده است (۴۵). همچنین در یافته‌های جعفری و همکاران (۲۰۲۲) مکمل بذر گشنیز با افزایش سطح آنتی اکسیدان های غیرآنزیمی بدن و تشدید فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی باعث شیفت آنتی اکسیدانی شده است (۳۰).

ظاهراً تلفیق هشت هفته تمرین هوازی با دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم عصاره بذر گشنیز اثر متفاوتی بر غلظت شاخص‌های مورد بررسی بافت قلب دارد. در این زمینه همزمانی دو مداخله دارای اثر فرایند بیشتری بر غلظت ATP نسبت به اثر تکی دوزهای عصاره نیست. از این‌رو تصور ما بر این است که ترکیب هشت تمرین هوازی با این مکمل میزان افزایش مقادیر شاخص را مهار می‌کند. به نظر می‌رسد این موضوع در رابطه با شاخص PAB کاملاً معکوس باشد، بطوریکه مشاهده اثرات معنادار گروه‌های تلفیقی مربوط به اثر هشت هفته تمرین هوازی است. از طرفی ترکیب هشت هفته تمرین هوازی با ۱۰ میلی‌گرم بذر گشنیز قادر به کاهش معنی‌دار غلظت مالون دی آلدئید قلبی تا سطح پایه (گروه کنترل) است. شایان ذکر است تاکنون پژوهشی مبنی بر بررسی اثرات ترکیبی فعالیت‌های هوازی و مصرف گیاه بذر گشنیز بر شاخص‌های اکسیدانی و آنتی اکسیدانی انجام نشده است تا بتوان این نتایج را در بافت‌های مختلف مقایسه کرد. از این‌رو، سازوکار اثر تعاملی این مداخلات بر تغییرات شاخص‌های مدنظر واضح نیست. اینکه پس از استفاده ترکیبی از این مداخلات میزان فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی مانند سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز، پراکسیداز، GPx، گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز و آسکوربات اکسیداز دچار چه تغییراتی می‌شود؛ نیاز به بررسی دارد. با توجه به اینکه شاخص‌های مختلف مسیرهای آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی احتمالاً تغییرات متفاوتی پس از مسمومیت با H2O2 بروز می‌دهند، پیشنهاد می‌شود مطالعاتی در زمینه اثرات تمرینات هوازی همراه با مصرف بذر گشنیز بر این شاخص‌ها در رت های مسموم شده انجام گیرد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد تمرین هوازی و عصاره بذر گشنیز هر کدام راهکار ویژه‌ای جهت تعدیل شاخص‌های خاص اکسیداتیو ناشی از مسمومیت با آب اکسیژنه در بافت قلب هستند. همچنین اثرات عصاره بذر گشنیز

ممکن است در مواردی وابسته به دوز باشد. با این وجود ترکیب تمرین هوازی و مصرف عصاره بذر گشنیز دارای اثرات یکسانی در همه موارد نیست. از آنجایکه تغییرات مشاهده شده در شاخص‌ها با سطوح پایه آزمودنی‌ها فاصله آشکاری داشت، احتمالاً باید از دوره‌های تمرینی طولانی‌تر و دوزهای دارویی بیشتری استفاده نمود. همچنین عواملی مانند عدم امکان کنترل اشتهای موش‌ها، استفاده از موش‌های با نژاد خاص، تغییرات فیزیولوژیکی احتمالی ناشی از محیط آزمایشگاه و عدم استفاده از دارونما و شبه دارو ممکن است روی نتایج پژوهش اثرگذار بوده باشد.

تشکر و قدردانی

یافته‌های این مقاله منتج از رساله دوره دکتری بروی یک مگاپروژه بوده و بدین‌وسیله از همه دوستان، همکاران و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز که امکانات لازم را جهت اجرا و پیشبرد اهداف در اختیار ما قرار دادند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol*. 2020;**76**(25):2980-2981. **doi:** 10.1016/j.jacc.2020.11.021 **pmid:** 33309174
2. Sies H, Jones DP. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;**21**(7):363-383. **doi:** 10.1038/s41580-020-0230-3 **pmid:** 32231263
3. Andrisic L, Dudzik D, Barbas C, Milkovic L, Grune T, Zarkovic N. Short overview on metabolomics approach to study pathophysiology of oxidative stress in cancer. *Redox Biol*. 2018;**14**:47-58. **doi:** 10.1016/j.redox.2017.08.009 **pmid:** 28866248
4. Rampon C, Volovitch M, Joliot A, Vriz S. Hydrogen Peroxide and Redox Regulation of Developments. *Antioxidants (Basel)*. 2018;**7**(11). **doi:** 10.3390/antiox7110159 **pmid:** 30404180
5. Algul S, Uğraş S. Comparative Evaluation of MDA Levels During Aerobic Exercise in Young Trained and Sedentary Male Subjects. *Eastern J Med*. 2018;**23**:98-101. **doi:** 10.5505/ejm.2018.40469
6. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria J Med*. 2018;**54**(4):287-293. **doi:** 10.1016/j.ajme.2017.09.001
7. Ghazizadeh H, Saberi-Karimian M, Aghasizadeh M, Sahebi R, Ghazavi H, Khedmatgozar H. Pro-oxidant antioxidant balance (PAB) as a prognostic index in assessing the cardiovascular risk factors: A narrative review. *Obesit Med*. 2020;**19**:100272. **doi:** 10.1016/j.obmed.2020.100272
8. Tian D, Meng J. Exercise for Prevention and Relief of Cardiovascular Disease: Prognoses, Mechanisms, and Approaches. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;**2019**:3756750. **doi:** 10.1155/2019/3756750 **pmid:** 31093312
9. Thirupathi A, Pinho RA, Ugbolue UC, He Y, Meng Y, Gu Y. Effect of Running Exercise on Oxidative Stress Biomarkers: A Systematic Review. *Front Physiol*. 2020;**11**:610112. **doi:** 10.3389/fphys.2020.610112 **pmid:** 33551836
10. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, et al. Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*. 2018;**9**(24):17181-17198. **doi:** 10.18632/oncotarget.24729 **pmid:** 29682215
11. Lu Y, Wiltshire HD, Baker JS, Wang Q. Effects of High Intensity Exercise on Oxidative Stress and Antioxidant Status in Untrained Humans: A Systematic Review. *Biology (Basel)*. 2021;**10**(12). **doi:** 10.3390/biology10121272 **pmid:** 34943187
12. Bobadilla M, Garcia-Sanmartin J, Martinez A. Natural Food Supplements Reduce Oxidative Stress in Primary Neurons and in the Mouse Brain, Suggesting Applications in the Prevention of Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2021;**10**(1). **doi:** 10.3390/antiox10010046 **pmid:** 33401699
13. Tang EL, Rajarajeswaran J, Fung S, Kanthimathi MS. Petroselinum crispum has antioxidant properties, protects against DNA damage and inhibits proliferation and migration of cancer cells. *J Sci Food Agric*. 2015;**95**(13):2763-2771. **doi:** 10.1002/jsfa.7078 **pmid:** 25582089
14. Kajal A, Singh R. Coriandrum sativum seeds extract mitigate progression of diabetic nephropathy in experimental rats via AGEs inhibition. *PLoS One*. 2019;**14**(3):e0213147. **doi:** 10.1371/journal.pone.0213147 **pmid:** 30845182
15. Hosseinzadeh H, Alaw Qotbi AA, Seidavi A, Norris D, Brown D. Effects of different levels of coriander (Coriandrum sativum) seed powder and extract on serum biochemical parameters, microbiota, and immunity in broiler chicks. *ScientificWorldJournal*. 2014;**2014**:628979. **doi:** 10.1155/2014/628979 **pmid:** 25614892
16. Kumar S, Srivastava N, Gomes J. The effect of lovastatin on oxidative stress and antioxidant enzymes in hydrogen peroxide intoxicated rat. *Food Chem Toxicol*. 2011;**49**(4):898-902. **doi:** 10.1016/j.fct.2010.12.014 **pmid:** 21184795
17. Zargar-Nattaj SS, Tayyebi P, Zangoori V, Moghadamnia Y, Roodgari H, Jorsaraei SG, et al. The effect of Coriandrum sativum seed extract on the learning of newborn mice by electric shock: interaction with caffeine and diazepam. *Psychol Res Behav Manag*. 2011;**4**:13-19. **doi:** 10.2147/PRBM.S15905 **pmid:** 22114531
18. Shokohi Rad N, Bagherpour T, Nemati N, Hojati V. The effect of pumpkin seed and endurance training on oxidative stress factors and DNA damage. *Daneshvar Med*. 2020;**28**(3):28-41. **doi:** magiran.com/p2164926
19. Tavana S, Amini S, Hakhamaneshi MS, Andalibi P, Hajir MS, Ardalan A, et al. Prooxidant-antioxidant balance in patients with phenylketonuria and its correlation to biochemical and hematological parameters. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;**29**(6):675-680. **doi:** 10.1515/jpem-2015-0398 **pmid:** 27008692
20. Belleannee C, Da Silva N, Shum WW, Brown D, Breton S. Role of purinergic signaling pathways in V-ATPase recruitment to apical membrane of acidifying epididymal clear cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;**298**(4):C817-830. **doi:** 10.1152/ajpcell.00460.2009 **pmid:** 20071692
21. Juan CA, Perez de la Lastra JM, Plou FJ, Perez-Lebena E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species (ROS) Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *Int J Mol Sci*. 2021;**22**(9). **doi:** 10.3390/ijms22094642 **pmid:** 33924958
22. Akbari M, Shahidi F, Rajabi H, Kashef M, Maaheri Z. The simultaneous effect of six-week forced swimming and crocin supplementation on the expression of 3-cardiomyocyte gene caspase 3 in male rats infected with hydrogen peroxide. *RAZI J MED SCI (J IRAN UNIV MED SCI)*. 2018;**25**(9):l00496. **doi:** 20.1001.1.22287043.1397.25.9.9.8
23. Janero DR, Hreniuk D, Sharif HM. Hydrogen peroxide-induced oxidative stress to the mammalian heart-muscle cell (cardiomyocyte): lethal peroxidative membrane injury. *J Cell Physiol*. 1991;**149**(3):347-364. **doi:** 10.1002/jcp.1041490302 **pmid:** 1744169
24. Seyfi A, Shahidi F, Salehpor M. Seyfi A, Shahidi F, Salehpor M. The Interactive Effect of Crocin Supplementation on the Alteration of Malondialdehyde and Cardiomyocyte Catalase in Male Rats Poisoned with Hydrogen Peroxide. *Qom Univ Med Sci J*. 2019;**13**(8):5-13. **doi:** 10.29252/qums.13.8.5
25. Petersen AB, Gniadecki R, Vicanova J, Thorn T, Wulf HC. Hydrogen peroxide is responsible for UVA-induced DNA damage measured by alkaline comet assay in HaCaT keratinocytes. *J Photochem Photobiol B*. 2000;**59**(1-3):123-131. **doi:** 10.1016/s1011-1344(00)00149-4 **pmid:** 11332879

26. Park WH. Hydrogen peroxide inhibits the growth of lung cancer cells via the induction of cell death and G1-phase arrest. *Oncol Rep*. 2018;**40**(3):1787-1794. **doi:** 10.3892/or.2018.6535
27. Barghi N, Bambaeichi E, Rezaei-Tavirani M, Khaledi N. Aerobic Exercises Induce Antioxidant Pathways Activation in Rats. *Int J Prev Med*. 2020;**11**:144. **doi:** 10.4103/ijpvm.IJPVM_246_19 **pmid:** 33088472
28. Rocco-Machado N, Cosentino-Gomes D, Meyer-Fernandes JR. Modulation of Na+/K+ ATPase Activity by Hydrogen Peroxide Generated through Heme in L. amazonensis. *PLoS One*. 2015;**10**(6):e0129604. **doi:** 10.1371/journal.pone.0129604 **pmid:** 26070143
29. Ghanbari-Niaki A, Kraemer RR, Abednazari H. Time-course alterations of plasma and soleus agouti-related peptide and relationship to ATP, glycogen, cortisol, and insulin concentrations following treadmill training programs in male rats. *Horm Metab Res*. 2011;**43**(2):112-116. **doi:** 10.1055/s-0030-1267998 **pmid:** 21104582
30. M J, H MH, S RA. The effect of eight weeks of aerobic training and coriander seed extract on oxidative stress and ATP indices of lung tissue in rats poisoned with hydrogen peroxide. *J Torbat Heydariyeh Univ Med Sci*. 2022;**9**(4):48-60. **doi:** jms.thums.ac.ir/article-1-1046-en.html
31. Broxterman RM, Layec G, Hureau TJ, Morgan DE, Bledsoe AD, Jessop JE, et al. Bioenergetics and ATP Synthesis during Exercise: Role of Group III/IV Muscle Afferents. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;**49**(12):2404-2413. **doi:** 10.1249/MSS.0000000000001391 **pmid:** 28767527
32. Mahleyuddin NN, Moshawih S, Ming LC, Zulkifly HH, Kifli N, Loy MJ, et al. Coriandrum sativum L.: A Review on Ethnopharmacology, Phytochemistry, and Cardiovascular Benefits. *Molecules*. 2021;**27**(1). **doi:** 10.3390/molecules27010209 **pmid:** 35011441
33. Sahib NG, Anwar F, Gilani AH, Hamid AA, Saari N, Alkharfy KM. Coriander (Coriandrum sativum L.): a potential source of high-value components for functional foods and nutraceuticals--a review. *Phytother Res*. 2013;**27**(10):1439-1456. **doi:** 10.1002/ptr.4897 **pmid:** 23281145
34. Elmasry S, Ali H, El-Sheikh N, Awad S. Dose-Dependent Effect of Coriander (Coriandrum Sativum L.) and Fennel (Foeniculum Vulgare M.) on Lead Nephrotoxicity in Rats. *Int J Res Stud Biosci*. 2016;**4**:36-45. **doi:** 10.20431/2349-0365.0406006
35. Yeylaghi Ashrafi M, Dabidi Roshan V. Aerobic and Anaerobic Exercise of the Acute and Chronic and the Selected Markers of Oxidative Stress: A Systematic Review in Human and Animal Studies. *J Sabzevar Univ Med Sci*. 2016;**22**(Special Issue):1126-1138. **doi:** jsums.medsab.ac.ir/article_834.html?lang
36. Pourfazeli B, Azamian Jazi A, Faramarzi M, Mortazavi MJ. Effect of regular aerobic exercise on oxidative damage markers of lipids and proteins in rats exposed to radiation emitted by wi-fi router. *J Torbat Heydariyeh Univ Med Sci (J Health Chimes)*. 2017;**5**(2R0037):11-19. **doi:** jms.thums.ac.ir/article-1-428-en.html
37. Li K, Zhu X, Wang Y, Zheng S, Dong G. Effect of aerobic exercise intervention on DDT degradation and oxidative stress in rats. *Saudi J Biol Sci*. 2017;**24**(3):664-671. **doi:** 10.1016/j.sjbs.2017.01.040 **pmid:** 28386194
38. Diaba-Nuhoho P, Ofori EK, Asare-Anane H, Oppong SY, Boamah I, Blackhurst D. Impact of exercise intensity on oxidative stress and selected metabolic markers in young adults in Ghana. *BMC Res Notes*. 2018;**11**(1):634. **doi:** 10.1186/s13104-018-3758-y **pmid:** 30176917
39. Farhat F, Amerand A, Simon B, Guegueniat N, Moisan C. Gender-dependent differences of mitochondrial function and oxidative stress in rat skeletal muscle at rest and after exercise training. *Redox Rep*. 2017;**22**(6):508-514. **doi:** 10.1080/13510002.2017.1296637 **pmid:** 28249551
40. Tofas T, Draganidis D, Deli CK, Georgakouli K, Fatouros IG, Jamurtas AZ. Exercise-Induced Regulation of Redox Status in Cardiovascular Diseases: The Role of Exercise Training and Detraining. *Antioxidants (Basel)*. 2019;**9**(1). **doi:** 10.3390/antiox9010013 **pmid:** 31877965
41. Pilch W, Szygula Z, Tyka AK, Palka T, Tyka A, Cison T, et al. Disturbances in pro-oxidant-antioxidant balance after passive body overheating and after exercise in elevated ambient temperatures in athletes and untrained men. *PLoS One*. 2014;**9**(1):e85320. **doi:** 10.1371/journal.pone.0085320 **pmid:** 24465535
42. Roh HT, So WY. The effects of aerobic exercise training on oxidant-antioxidant balance, neurotrophic factor levels, and blood-brain barrier function in obese and non-obese men. *J Sport Health Sci*. 2017;**6**(4):447-453. **doi:** 10.1016/j.jshs.2016.07.006 **pmid:** 30356625
43. Shams Z, Azarbayjani MA, Peeri M, Matin Homaee H. The effect of aerobic training and Vitamin Don GPx concentration and PABin lung tissue of rats exposed to Hydrogen Peroxide. *Razi J Med Sci*. 2020;**26**(12):156-166. **doi:** rjms.iums.ac.ir/article-1-5876-en.html
44. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. *Cell Physiol Biochem*. 2017;**44**(2):532-553. **doi:** 10.1159/000485089 **pmid:** 29145191
45. Wang R, Wang M, Zhou J, Wu D, Ye J, Sun G, et al. Saponins in Chinese Herbal Medicine Exerts Protection in Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Possible Mechanism and Target Analysis. *Front Pharmacol*. 2020;**11**:570867. **doi:** 10.3389/fphar.2020.570867 **pmid:** 33597866