

## Research Paper

## Protective effect of regular physical activities and medicinal plants on hippocampal tissue by inhibition of apoptosis

Soraya Pourasghari Siah Astalkhi<sup>1</sup>, Seyed Morteza Tayebi<sup>2\*</sup>, Lida Moradi<sup>1</sup>, Rasoul Eslami<sup>2</sup>

1. Department of Sports Science, North Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2. Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Allameh Tabataba'i University, Tehran, Iran

PP:39-47

Use your device to scan and read  
the article online



### Keywords:

Physical activities, medicinal plants, hippocampal tissue, inhibition of apoptosis

### Abstract

**Background:** Apoptosis is a highly organized and programmed process that plays a vital role in monitoring a variety of non-pathological cellular events, however, the effect of exercise activities with different intensities on apoptosis is still not fully understood. In recent decades, significant progress has been made in understanding the process of apoptosis at the molecular level. Also, according to the knowledge of effective mechanisms in the process of apoptosis, several researches have been conducted regarding the possible effects of neuroprotective compounds in reducing or inhibiting the apoptosis of nerve cells. Medicinal plants have been studied since ancient times as the main source of anti-apoptotic compounds. Medicinal plants can play an important role in apoptosis. Today, many effective drugs in the treatment of diseases related to apoptosis are obtained from natural products extracted from plants. It has recently been shown that the hippocampus responds to physical activities at anatomical, cellular and molecular levels. Therefore, the aim of the present study was to investigate the protective effect of regular physical activities and medicinal plants on the hippocampal tissue by inhibiting apoptosis.

**Materials and methods:** For this purpose, in all databases, especially Science of Web, Pubmed, Google Octapamine, Aerobic Exercise, Metabolic disorders, keywords were searched with Mageiran, SID.IR, scholar risk factors, etc., without year restrictions. Then the articles were categorized based on exercise and medicinal plants on apoptotic markers on hippocampal tissue.

**Result:** The results show that the use of herbal medicines and physical activities can have an effect on the reduction of hippocampal tissue apoptosis. It has been widely used to treat various diseases, including neurological and autoimmune diseases.

**Conclusion:** In summary, the present study showed that exercise can regulate the process of cell apoptosis in the hippocampus for the purpose of neuroprotection in the brain. Also, this study supports the evidence that exercise reduces the expression of apoptosis-related genes in an animal model. Medicinal plants increase the proliferation and decrease the rate of apoptosis of neural stem cells and decrease the rate of apoptosis in them.

**Citation:** Pourasghari Siah Astalkhi Soraya, Tayebi Seyed Morteza, Moradi Lida, Eslami Rasoul. Protective effect of regular physical activities and medicinal plants on hippocampal tissue by inhibition of apoptosis. Res Sport Sci Med Plants. 2023; 4 (3):39-47

**Corresponding author:** Seyed Morteza Tayebi

**Address:** Department of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences

**Tell:** 9848394131

**Email:** Tayebism@gmail.com , tayebism@atu.ac.ir

## مقاله پژوهشی

# اثر محافظتی فعالیت های بدنی منظم و گیاهان دارویی بر بافت هیپوکامپ به واسطه مهار آپوپتوز

ثریا پوراصغری سیاه اسطلخی<sup>۱</sup>، سید مرتضی طیبی<sup>۲\*</sup>، لیدا مرادی<sup>۳</sup>، رسول اسلامی<sup>۴</sup>

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه علامه طباطبائی، تهران، ایران

۳- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران

۴- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه علامه طباطبائی، تهران، ایران

شماره صفحات: ۳۹-۴۷

## چکیده

**هدف:** آپوپتوز فرایندی بسیار سازمان یافته و برنامه ریزی شده است که نقش حیاتی در نظارت بر انواع رویدادهای سلولی غیر پاتولوژیک دارد، با وجود این تأثیر فعالیت های ورزشی با شدت های مختلف بر آپوپتوز هنوز به طور کامل شناخته شده نیست. در دهه های اخیر پیشرفت های قابل توجهی در زمینه شناخت فرایند آپوپتوز در سطح مولکولی به دست آمده است. همچنین با توجه به شناخت مکانیسم های موثر در فرایند آپوپتوز، تحقیقات متعددی نیز در خصوص بررسی اثرات احتمالی ترکیبات نوروپروتکتیو در کاهش یا مهار آپوپتوز سلول های عصبی صورت گرفته است. گیاهان دارویی از زمان قدیم به عنوان منبع اصلی ترکیبات ضد آپوپتوزی مورد مطالعه قرار می گرفت. گیاهان دارویی می توانند نقش مهمی در آپوپتوز داشته باشند. امروزه بسیاری از داروهای مؤثر در درمان بیماری های مرتبط با آپوپتوز از فرآورده های طبیعی استخراج شده از گیاهان بدست می آید. به تازگی نشان داده شده است که هیپوکامپ به فعالیت های فیزیکی در سطوح آناتومیکی، سلولی و ملکولی پاسخ می دهد. بنابراین هدف مطالعه حاضر بررسی اثر محافظتی فعالیت های بدنی منظم و گیاهان دارویی بر بافت هیپوکامپ به واسطه مهار آپوپتوز بود.

**مواد و روش ها:** به این منظور در تمامی بانک های اطلاعاتی بخصوص Pubmed, Science of Web, Aerobic Exercise, Octapamine Google, Metabolic disorders, های واژه کلید با scholar factors risk, SID, IR, Mageiran و غیره، بدون محدودیت سال جستجو انجام گرفت. سپس مقالات بر اساس تمرین و گیاهان دارویی بر نشانگرهای آپوپتوزی بر بافت هیپوکامپ دسته بندی شدند.

**نتایج:** نتایج نشان می دهد استفاده از داروهای گیاهی و فعالیت های بدنی می تواند بر میزان کاهش آپوپتوز بافت هیپوکامپ اثر داشته باشد. برای درمان بیماری های مختلف از جمله بیماری های عصبی و خودایمنی گسترش بسیاری یافته است.

**نتیجه گیری:** به طور خلاصه، پژوهش حاضر نشان داد که تمرین می تواند فرایند آپوپتوز سلولی را در هیپوکامپ به منظور حفاظت عصبی در مغز تنظیم نماید. همچنین، این مطالعه از شواهدی حمایت می کند که تمرین، کاهش بیان ژن های مربوط به آپوپتوز را در مدل حیوانی به دنبال داشته باشد. گیاهان دارویی سبب افزایش تکثیر و کاهش میزان آپوپتوز سلول های بنیادی عصبی را افزایش داده و میزان آپوپتوز را در آنها کاهش می دهد.

از دستگاه خود برای اسکن و خواندن مقاله به صورت آنلاین استفاده کنید



## واژه های کلیدی:

فعالیت های بدنی، گیاهان دارویی، بافت هیپوکامپ، مهار آپوپتوز

**استناد:** ثریا پوراصغری سیاه اسطلخی، سید مرتضی طیبی، لیدا مرادی، رسول اسلامی (۱۴۰۲). اثر محافظتی فعالیت های بدنی منظم و گیاهان دارویی بر بافت هیپوکامپ به واسطه مهار آپوپتوز. تحقیقات در علوم ورزشی و گیاهان دارویی ۴ (۳): ۳۹-۴۷

\* نویسنده مسوول: سید مرتضی طیبی

**نشانی:** گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه علامه طباطبائی، تهران، ایران

**تلفن:** ۹۸۴۸۳۹۴۱۳۱

**پست الکترونیکی:** Tayebism@gmail.com , tayebism@atu.ac.ir

## مقدمه

هیپوکامپ بخشی از سیستم لیمبیک است که نقش فیزیولوژیک آن در بروز رفتارهای هیجانی و دخالت آن در پردازش اطلاعات فضایی و برخی از انواع حافظه و یادگیری مشخص شده است. یادگیری فضایی نوعی یادگیری لحظه ای است که در این نوع یادگیری، هیپوکامپ و لوب گیجگاهی میانی و نواحی از قشر جلوی پیشانی دخالت دارد (۱). بنابراین، با توجه به اهمیت نقش هیپوکامپ در شکل گیری یادگیری و حافظه فضایی (۲)، آسیب به هیپوکامپ می تواند باعث ایجاد فراموشی بعدی، ضعف حافظه کوتاه مدت و حافظه فضایی و اشکالات یادگیری شود (۳). در بسیاری از بیماری ها، تنظیم نادرست آپوپتوز اختلال اصلی به شمار می رود. آپوپتوز نقش مهمی در تکامل طبیعی سیستم عصبی مرکزی<sup>۱</sup> ایفا می کند (۴). در بسیاری از بیماری های نورولوژیکی معیارهای آپوپتوزی در نظر گرفته می شود که در آن مرگ نورونی یک ویژگی اصلی می باشد. در مقابل جایگزینی سلول ها در بافت های تکثیر شونده، نورون ها عموماً در طول زندگی یک ارگانسیم، بدون تکثیر باقی می مانند. این طبیعت سرسختانه نورون ها برای حفظ عملکرد این سلول ها در مدارهای نورونی ضروری است (۵). آپوپتوز یکی از اشکال مرگ برنامه ریزی شده سلول می باشد که جنبه های مورفولوژیکی و بیوشیمیایی آن به خوبی مورد بررسی قرار گرفته است (۶). حفظ هوموستازی و همین طور عملکرد تکوینی در بافت های طبیعی ناشی از تعادل بین مرگ سلولی از طریق آپوپتوز و تکثیر می باشد. آپوپتوز بدون این که منجر به ایجاد واکنش های خود ایمنی و یا پاسخ های التهابی گردد، موجب هدف گیری سلول به سمت مرگ می گردد. ایجاد اختلال در مسیر وقوع آپوپتوز منجر به بروز مشکلاتی همچون ایجاد تومور، نامیرایی سلول و متاستاز می گردد (۷). آپوپتوز یا مرگ برنامه ریزی شده سلولی نخستین بار در یک نماتود هرمافرودیت به نام *C. elegans* مشاهده شد. آپوپتوز از طریق مسیرهای مشخص سیگنالینگ انجام می شود که با تراکم هسته، پروتئولیز و در نهایت تکه تکه شدن DNA سلول نمایان می شود (۸). مشابه تمام مسیرهای سلولی این فرایند توسط تحریک های خاص القا می گردد. بسته به این که پیام مرگ از چه طریقی به سلول ابلاغ شود، مسیر فعال سازی آپوپتوز متفاوت بوده و ممکن است از مسیر گیرنده لیگاند و یا از مسیر میتوکندریایی پیام مرگ آغاز شود. آپوپتوز در اثر فعال شدن آنزیمهایی به نام کاسپازها رخ می دهد. فعال شدن کاسپازها به تعادل میان تولید پروتئین های پیش برنده و ضدآپوپتوز بستگی دارد. دو مسیر مجزا منجر به فعال شدن کاسپازها می شود. مسیر

میتوکندری از طریق پیام های داخلی فعال می شود، اما اگر پیام از طریق رستورهای سطحی سلولی آغاز شود، پیام از طریق مولکول های سازگارکننده به آشکار کاسپازی خواهد رسید (۹). پروتئین های Bcl-2 تنظیم کننده مسیر داخلی آپوپتوز هستند. به عنوان مثال Bax یک پروتئین پروآپوپتوتیک است که در سیتوپلاسم حضور داشته و در زمان القا آپوپتوز با اتصال به BID دچار یک تغییر کانفورماسیونی (شکل ظاهری) شده و به میتوکندری منتقل می شود و سپس با ایجاد یک منفذ در غشای خارجی میتوکندری موجب آزاد سازی سیتوکروم C از میتوکندری می گردد. سیتوکروم C نیز با اتصال به کاسپاز-۹ آن را فعال کرده و آشکار کاسپازی را به راه می اندازد. در مقابل پروتئین Bcl-2 یک پروتئین آنتی آپوپتوتیک است که آزادسازی سیتوکروم C از میتوکندری را مهار می کند (۱۰). در دهه ی اخیر، تأثیر فعالیت ها و تمرینات ورزشی بر آپوپتوز مورد علاقه ی محققان حوزه ی ورزش قرار گرفته است. در این زمینه، تعدادی از محققان عنوان کردند که یک جلسه فعالیت ورزشی شدید تا ۴۸ ساعت می تواند موجب تسریع در فرایند آپوپتوز شود (۱۱). این در حالی است که بر خلاف فعالیت ورزشی، انجام تمرینات ورزشی با شدت متوسط و مداوم احتمالاً موجب کاهش آپوپتوز در بافت های مختلف می شود. در این راستا وینشتین و همکاران اشاره داشتند که ۱۰ هفته تمرین روی چرخ گردان موجب کاهش بیان پروتئین AIF و نسبت Bax/Bcl-2 در بافت هیپوکامپ موش های صحرایی نر تمرین کرده در مقایسه با موش های صحرایی تمرین نکرده شد (۱۲). از طرف دیگر، جعفری و همکاران نشان دادند تمرین ورزشی سبب کاهش پروتئین پیش آپوپتوزی در عضله قلبی در موش های سالم می شود. تغییر در نسبت Bax/Bcl-2 برای القای آپوپتوز ضروری است و این نسبت معین می کند که سلول در معرض آپوپتوز قرار گیرد یا نه تغییر در نسبت Bax/Bcl-2 باعث رهاش سیتوکروم C از میتوکندری به درون سیتوزول می شود. سپس سیتوکروم C سیتوزولی به Apaf-1 متصل شده و منجر به فعال سازی کاسپاز ۳ و PARP می شود که حاکی از نقش مهم کاسپازها در آپوپتوز است (۱۳). گزارش شده است که ورزش موجب فعال شدن نورون ها در مناطق گوناگون مغز، به ویژه هیپوکامپ می شود. این فعال سازی هیپوکامپ ناشی از ورزش با مزایای ناشی از ورزش در عملکردهای حافظه وابسته به هیپوکامپ مرتبط است (۱۴). شواهد زیادی نشان می دهد فعالیت های بدنی دارای اثر حمایتی بر سیستم عصبی از طریق نوروزنر، بیورژنر میتوکندریایی و دفاع آنتی اکسیدانی در نواحی مختلف سیستم عصبی به ویژه در هیپوکامپ می شود (۱۵). چندین مطالعه

گزارش کردند که تمرینات ورزشی منظم می تواند در برابر آپوپتوز مقابله نماید (۱۶). مهارتقسیم Bcl-2 ممکن است به بیشتر فعال شدن کاسپازها پایین دست و در افزایش آبشار کاسپاز همکاری کند. افزایش جهش مقاوم در برابر تقسیم Bcl-2 برای حفاظت از بازگیری اینترلوکین-۳ و آپوپتوز مکرر ناشی از ویروس می باشد. بنابر این تقسیم Bcl-2 توسط کاسپازها از مرگ سلولی اجتناب ناپذیر ممکن است، مراقبت کند Bcl-2. یک تنظیم کننده برنامه فعال سازی کاسپاز مستقل از سیتوکروم C، Apaf-1، کاسپاز-۸، آپوپتوزوم می باشد که به نظر می رسد برای تقویت سریع تر نسبت به آغاز آبشار کاسپاز است (۱۷). محققان همواره در پی یافتن راهی برای کاهش فاکتورهای مرتبط با مرگ سلولی و فعال سازی مسیرهای مهارکننده مرگ سلولی هستند. از طرفی در چند سال گذشته، علاقه به بررسی نقش ترکیبات غذایی برای کنترل و مدیریت بیماری های مختلف زیاد شده است (۱۸). طب سنتی سال ها است که به عنوان منبع ارزشمندی در صنعت داروسازی می باشد و ایران سابقه طولانی در استفاده از ترکیبات طبیعی بویژه گیاهان دارد. ۷۵-۸۰ درصد جمعیت جهان و به ویژه کشورهای در حال توسعه از داروهای گیاهی برای درمان بیماری ها استفاده می کنند، به این علت که معتقدند داروهای گیاهی در کنار ارزان بودن و قابل دسترس بودن فاقد عوارض جانبی می باشند. یک داروی ضدسرطانی مناسب باید بتواند سلول های سرطانی را بدون اثرات جانبی بر سلول های نرمال از بین ببرد. این شرایط ایده آل با القاء آپوپتوز بر سلول های سرطانی به دست می آید. بسیاری از داروهای متداول از منابع گیاهی منشأ گرفته اند. در گذشته پایه بسیاری از داروها از جمله آسپیرین، دیگوسین و مورفین گیاهی بود (۱۹). به طوریکه همراستا با تمرینات ورزشی، استفاده از گیاهان دارویی با خواص بیولوژیکی مختلف به دلیل عوارض جانبی کمتر و تقلیل هزینه های درمان توصیه می شود. مطالعه در خصوص شیوه های غیردارویی اثرگذار در پیشگیری و یا درک مکانیسم های مداخله گر از جمله مسیر آپوپتوتیک برای اهداف درمانی ضروری به نظر می رسد. باتوجه به موارد یاد شده، تحقیق حاضر قصد دارد به اثر محافظتی فعالیت های بدنی منظم و گیاهان دارویی بر بافت هیپوکامپ به واسطه مهار آپوپتوز بپردازد.

### اثر محافظتی فعالیت های بدنی منظم بر بافت هیپوکامپ

#### به واسطه مهار آپوپتوز

مطالعات نشان داده اند که تمرین ورزشی، آپوپتوزیس را همراه با بهبود ظرفیت خدادکسایشی، کاهش می دهد. تمرینات منظم هوازی عملکرد میتوکندریایی را با کاهش، سطح گونه های اکسیژن و بهبود بیوژنز میتوکندریایی<sup>۲</sup>، تقویت می کند و باعث

افزایش ذخیره گلیکوژن و ساخت زنجیره انتقال الکترون می شوند (۲۰). در این راستا هوانگ و همکاران (۲۰۱۱) عنوان کرده اند که ۱۲ هفته تمرین هوازی، موجب کاهش معنی دار بیان کاسپاز-۹ در موش های تمرین کرده می شود (۲۱). در همین راستا، حبیبی و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کرده اند که هشت هفته فعالیت ورزشی شتا، موجب کاهش آپوپتوزیس در بافت هیپوکامپ موش های صحرایی می شود (۲۲). ثابت شده است که ورزش یکی از موثرترین روش های غیر دارویی برای کاهش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز است. نشان داده شده است که تمرینات استقامتی با افزایش بیوژنز میتوکندریایی و فعال کردن PGC-1 $\alpha$  استرس اکسیداتیو را کاهش می دهد (۲۳). نشان داده شده است که تمرین ورزشی قبل از ایسکمی موجب کاهش نسبت پروتئین های پیش آپوپتوزی و پروتئین های ضدآپوپتوزی (Bax/Bcl-2) و کاهش فعال سازی کاسپاز-۳ (کاسپاز نهایی مسیر آپوپتوز) در نوروں های ناحیه هیپوکامپ می شود (۲۴). همچنین نشان داده شده است که تمرین هوازی قبل از ایسکمی موجب کاهش نسبت بین پروتئین های پیش آپوپتوزی و پروتئین های ضدآپوپتوزی (Bcl-2/Bax) و کاهش فعال سازی کاسپاز ۳ (کاسپاز نهایی مسیر آپوپتوز) در نوروں های ناحیه هیپوکامپ می شود. این مساله می تواند با کاهش مرگ نورن ها همراه باشد (۲۵). تمرین هوازی در تأثیر بر طول عمر لنفوسیت ها، هم در گردش خون و هم در محفظه ارگانه ای مختلف به خوبی شناخته شده است. بسته به مدت و شدت ورزش، آپوپتوز لنفوسیت در اوایل دوره پس از ورزش افزایش یافته است. شواهدی وجود دارد که افزایش در غلظت رادیکال های آزاد و یا میانجی های محلول، به عنوان مثال، لیگان Fas ناشی از ورزش می تواند در مسیرهای محرک آپوپتوز داخلی و خارجی وساطت کند (۲۶). در این زمینه، تعدادی از محققین عنوان کردند که یک جلسه تمرین هوازی شدید تا ۴۸ ساعت می تواند موجب تسریع در فرایند آپوپتوز شود (۲۷). این در حالی است که برخلاف فعالیت ورزشی، انجام تمرینات ورزشی با شدت متوسط و مداوم احتمالاً موجب کاهش آپوپتوز در بافت های مختلف می شود (۲۸). در این راستا سوگ و همکاران اشاره داشتند که تمرین هوازی میزان پروتئین ضدآپوپتوزی Bcl-2 را افزایش داده در حالی که به طور مشخصی قطعه قطعه شدن DNA، فعالیت کاسپاز-۳، پروتئین Bcl-2/Bax را در هیپوکامپ کاهش می دهد (۲۹). همچنین مک میلان و همکاران گزارش کردند که شش هفته تمرین هوازی موجب کاهش قطعه قطعه شدن DNA، رهایش سیتوکروم C و پروتئین Bax می شود (۲۷). با این حال بر خلاف نتایج مطالعات مذکور، لی و همکاران نشان دادند که ۹ هفته تمرین هوازی موجب

افزایش معنی دار پروتئین Bax و نسبت Bcl2/Bax د هیپوکامپ موش های صحرایی می شود (۳۰). تمرینات استقامتی به مدت ۱۰ هفته و بیشتر، موجب بهبود سطوح Bcl-2 و کاهش Bax و کاسپاز ۳ شد (۳۱). به نظر می رسد تمرینات منظم از طریق کاهش گونه های فعال اکسیژن، اتواکسیداسیون کاتکولامین ها و پیشگیری از رهاسازی سیتوکروم C سبب کاهش آپوپتوز سلولی، افزایش تراکم مویرگی و ایجاد سازگاری های حفاظتی در مقابل مسمومیت ها می شوند (۳۲).

### اثر محافظتی گیاهان دارویی بر بافت هیپوکامپ به واسطه مهار آپوپتوز

امروزه استفاده از گیاهان دارویی در درمان بیماریه ا رو به گسترش است و استخراج و بررسی خواص ترکیبات گیاهی و ارائه مکانیسم های عملکرد این ترکیبات در درمان بیماری های مختلف، مورد توجه قرار گرفته است. هدف طب سنتی و کاربرد گیاهان دارویی، توجه بیشتر به نمونه های گیاهی بومی ایران، کاربردهای نوین به عنوان داروهای کمکی و درمانی گیاهان و بالاخره کشف مواد جدیدی نظیر ویتامین ها، شبه هورمون ها، ضد توموری در میان مواد ضد میکروبی، ضد ویروسی و گیاهان است. کشت گیاهان دارویی در حال حاضر به عنوان شاخه مهمی از علم کشاورزی مطرح است که موجب استخراج ترکیبات مفید از گیاهان و استفاده در درمان بیماری های مختلف است (۳۳). از طرفی در سال های اخیر، علاقه زیادی به مطالعه آنتی اکسیدان های گیاهی با کلاس های مختلف فتوشیمیایی ایجاد شده است. براین اساس استفاده از مکمل های گیاهی جهت تقویت مؤثر فاکتورهای ایمنی توصیه شده است (۳۴).

### خارخاسک

گیاه دارویی خارخاسک با نام علمی Tribulus Terrestris (TT) ، گیاهی است غنی از آنتی اکسیدان ها، ساپونین ها، فالفونوئیدها و ترکیبات آلکالوئیدی که سبب بهبود استرس اکسیداتیو، افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی، کاهش آپوپتوز و التهاب می گردد (۳۵). خواص خارخاسک بر سیستم عصبی و به ویژه هیپوکامپ، هنوز کاملاً بررسی نشده است اما از آنجایی که هارمین باعث مهار منوآمین اکسیداز می شود و مهار این ماده باعث افزایش سطح دوپامین مغز می شود، با توجه به اینکه این گیاه دارای آلکالوئید  $\beta$ -کاربولین ( $C_{13}H_{12}N_2O$ ) می باشد که نوعی هارمین است، میتواند باعث افزایش دوپامین شود. بنابراین می توان اثر این گیاه را بر بیماری هایی مثل پارکینسون که در آن دوپامین مغز کاهش می یابد بررسی و مبنای تحقیقات بعدی در این گیاه قرار گیرد (۳۶). ساپونین موجود در این گیاه خواص ضدآپوپتوزی در نورون های قشری هیپوکامپ ایفا می کند که احتمالاً با تاثیر ساپونین ها بر میزان کلسیم داخل سلولی متعاقب هیپوکسی، از انباشته

شدن آن جلوگیری کرده و مانع آپوپتوز سلولی می شوند (۳۸-۳۷). به علاوه، خاصیت ضد آپوپتوزی ساپونین های مشتق از خارخاسکدر نورون های قشر مغز موش های صحرایی به اثبات رسیده است (۳۹). همچنین، پژوهشگران نشان داده اند که تجویز خوراکی خارخاسک در خرگوش های دچار هیپرلیپیدمی می تواند از تغییر ناپسند از قشر مغز جلوگیری کند (۴۰). علاوه بر این، مطالعات زیادی نشان داده اند که خارخاسک می تواند سازگار عملکرد آنتی اکسیدان ها، متابولیسم چربی ها، التهاب و CRP را بهبود بخشیده و از سویی، مسیرهای مرگ سلولی و آسیب عصبی را در بیماری های قلبی - عروقی متوقف کند (۴۱-۴۲). موفقیت ترکیبات موثر بر سلول های سرطانی تا حد زیادی به توانایی این ترکیبات در فعال سازی مسیرهایی بستگی دارد که مرگ سلولی را با واسطه توقف سیکل سلولی و القای آپوپتوز سبب می شوند (۴۳).

### کروسین

*Crocus sativus* (زعفران) از خانواده گیاهان Iridaceae است و ترکیب اصلی مونومر آن، کروسین، برای چندین دهه در درمان بیماریه ای مختلف سیستم عصبی از جمله افسردگی، نقص حافظه، پارکینسون، اضطراب و سایر بیماری های عصبی استفاده می شده است (۴۴). زعفران، گیاهی چندساله در ایران، هند و یونان است که خواص زیادی از قبیل خواص دارویی، رنگی و غذایی دارد. زعفران یک افزاینده غذاست که به عنوان دارو در طب سنتی استفاده می شود و خاصیت ضدانعقادی، ضدافسردگی، ضدالتهابی، ضدتومور، بهبود حافظه و یادگیری، ضد فشار خون و غیره دارد (۴۵). از کروسین ها به عنوان نوعی کاروتنوئید محلول در آب مجموعه ای از ترکیبات استری هستند که از کروسین و گلوکز تشکیل می شود و عمدتاً در زعفران یافت می شوند. گزارش شده است که کروسین دارای طیف گسترده ای از فعالیت های بیولوژیکی مانند محافظت از قلب و عروق است (۴۶-۴۷). کروسین ها که ترکیبات مشتق شده از زعفران هستند اثرات حفاظتی در برابر ایسکمی مغزی و سکنه مغزی ایسکمیک دارند؛ فعالیت های زیستی مختلف از جمله محافظت عصبی، ضد التهاب عصبی، آنتی اکسیدان و محافظت از قلب و عروق و ضد آپوپتوز با مهار نشانگرهای بیوشیمیایی التهابی و استرس های اکسیداتیو را اعمال می کنند (۴۸). در واقع یک رابطه واضح بین استرس اکسیداتیو و اختلال در سد خونی- مغزی در طول ایسکمی وجود دارد و کروسین ها از مغز در برابر استرس اکسیداتیو بیش از حد محافظت می کنند و از این رو یک کاندیدای بالقوه در درمان ایسکمی مغزی اند (۴۹). بررسی های رفتاری و الکتروفیزیولوژیک نشان داده اند که عصاره زعفران اختلالات حافظه ناشی از تجویز اتانول را بهبود می بخشد. همچنین اثرات منفی اتانول را در

### کور کومین

زردچوبه با نام علمی *Curcuma Longa* از خانواده Zingiberaceae است. کور کومین ماده مؤثره ریزوم گیاه زردچوبه و یک پلی فنول است (۶۰). این گیاه یکی از قوی ترین آنتی اکسیدان هاست و باعث کاهش التهاب در بدن، ترمیم پوست و بهبود حواس شناختی (حافظه) می شود. زردچوبه به دلیل غنی بودن از ترکیب شیمیایی به نام کور کومین باعث بهبود مقاومت به انسولین در بیماران دیابتی، خنثی شدن انسولین اضافی خون و در نتیجه، جلوگیری از خستگی ناشی از کاهش گلوکز خون و کاهش اشتها و وزن می شود و آثار فارماکولوژیکی متعددی مثل اثر آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، حفاظت عصبی و افزایش حافظه دارد (۶۱).

کور کومین با خاصیت قدرتمند حفاظت عصبی در درمان اختلالات شناختی، حافظه و یادگیری در حیوانات مؤثر است (۶۲). این ترکیب خواص ضد التهابی، ضد ویروسی، ضد قارچی، ضد سرطان و اثرات محافظت نورونی دارد (۶۳). کور کومین موجب بهبود بیماری های آلزایمر و پارکینسون، صرع، ایسکمی مغزی و افسردگی شده و همچنین آسیب های مغزی ناشی از سکته مغزی را کاهش می دهد. کور کومین با سد کردن راه JNK ها (Janus kinase) از طریق جلوگیری از سوء کارکرد میتوکندری ها مانع از بین رفتن نورون های دوپامینرژیک در مدل موش های مبتلا به پارکینسون می شود (۶۴). مشخص شده است عصاره زردچوبه به علت اثرات آنتی اکسیدانی، دانسیته سلول های نوروگلیال را پس از کمپرسیون عصب سیاتیک افزایش می دهد. گزارش شده است خواص آنتی اکسیدانی عصاره زردچوبه مسیرهای آپوپتوزی فعال شده در اثر ضایعه محیطی عصب را غیرفعال می سازد (۶۵). با توجه به تحقیقات بررسی شده کور کومین اثر آپوپتوز ناشی از عوامل مختلف را از طریق چندین مسیر سیگنالینگ کاهش می دهد. یکی از مسیرهای ایجاد آپوپتوز مسیر FasL/Fas می باشد، که براساس تحقیقات سطوح پروتئینی FasL/Fas بعد از مداخله کور کومین بطور معنیدار کاهش می یابد (۶۶). با توجه به تحقیقات انجام شده کور کومین اثر آپوپتوز ناشی از عوامل مختلف همچون رادیکال آزاد را به واسطه تاثیر بر میانجی های درگیر در دو مسیر داخلی و خارجی کاهش می دهد (۶۷).

### نتیجه گیری

به طور خلاصه، پژوهش حاضر نشان داد که تمرین می تواند فرایند آپوپتوز سلولی را در هیپوکامپ به منظور حفاظت عصبی در مغز تنظیم نماید. همینطور، این مطالعه از شواهدی حمایت می کند که تمرین، کاهش بیان ژن های مربوط به آپوپتوز را در مدل حیوانی به دنبال داشته باشد. گیاهان دارویی سبب افزایش تکثیر و کاهش

هیپوکامپ آنتاگون یزه می نماید (۵۰). همچنین زعفران با دارا بودن ترانس کروسین-۴، دی جنتی بیوزیل استر کروسستین (کروسین) و دی متیل کروسستین از تشکیل فیبریل های آمیلوئید بتا (Amyloid  $\beta$  1-40) جلوگیری کرده و فعالیت آنزیم استیل کولین استراز را مهار می کند. به همین علت پیشنهاد شده که استفاده از زعفران و مواد مؤثر آن ممکن است برای پیشگیری و یا درمان بیماری آلزایمر مفید باشد (۵۱). در خصوص اثر زعفران و یا ترکیبات مؤثره آن بر آپوپتوزیس مطالعات بسیار محدودی انجام شده است. صادقی و همکاران (۲۰۱۷) در تحقیق با بررسی اثرات ضد آپوپتوزی کروسین عنوان کردند استفاده از یک وهله کروسین با غلظت های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر به صورت وابسته به دوز سطوح Bcl-2 و آنزیم های آنتی کسیدانی را افزایش و سطح بافتی Bax و مالوندی آلدئید را در بافت کبد جنین جوجه کاهش می دهد (۵۲).

### عناب

گیاه عناب با نام علمی (*Ziziphus jujube*) گیاهی درختی با خواص دارویی است که ارتفاع آن به ۱۰ متر نیز می رسد و متعلق به تیره عنابیان (Rhamnaceae) است. میوه زیتونی شکل عناب در ابتدا سبز بوده و پس از رسیدن به رنگ قرمز درآمده و چروک می خورد. عناب را خرماي قرمز و خرماي چینی نیز می نامند (۵۳). عناب از گیاهان بومی فلات ایران است و در استان های خراسان جنوبی، اصفهان، گلستان، مازندران، فارس، یزد، همدان و قزوین و برخی مناطق دیگر کشت می شود (۵۴). مطالعات نشان داد میوه عناب دارای ویتامین های A، C، E، کاروتنوئیدها و مواد معدنی خاص مانند روی و سلنیوم است که دارای خاصیت آنتی اکسیدانی بوده و در خنثی کردن رادیکال های آزاد موثر می باشد (۵۵). مطالعات فیتوشیمی وجود ترکیبات آلکالوئیدهای سیکلوپپتیدی، ساپونین های تربینوئید، استرول ها و ترکیبات آنتی اکسیدانی مانند پلی فنل ها از قبیل تانن ها و فلاونوئید را نشان داد. همچنین نقش کلیدی ترکیبات فنولیک در پاکسازی رادیکال های آزاد به اثبات رسیده است (۵۶). دانه و برگ بسیاری از گونه های گیاه عناب اثرات ضد اضطراب، خواب آور و آرامبخش دارد و فعالیت سیستم اعصاب مرکزی را کاهش می دهد. همچنین بر اساس مطالعات انجام شده، مشخص گردید دانه عناب اثر مهاری بر فعالیت هیپوکامپ رت داشته است. همچنین عناب یکی از گیاهان سرشار از اسیدگالیک (۳ و ۴ و ۵- تری هیدروکسی بنزوئیک اسید) بوده که محصول طبیعی هیدرولیزتانن ها است (۵۷). خواص درمانی متعددی برای عناب به اثبات رسیده است که از جمله آنها می توان به خواص ضد التهابی و ضد آپوپتوزیس آن اشاره کرد (۵۸-۵۹).

میزان آپوپتوز سلول های بنیادی عصبی را افزایش داده و میزان آپوپتوز را در آنها کاهش می دهد.

## References

1. Van Wyk B.E. and Wink M. Medicinal plants of the world (No. Ed. 2). 2017, 520 CABI.
2. Neychev VK, Nikolova E, Zhelev N and Mitev VI. Saponins from *T. terrestris* L. are less toxic for normal human fibroblasts than for many cancer lines: Influence on apoptosis and proliferation. *Experimental Biology and Medicine* 2007 Jan; 232 (1) : 126 -33.
3. Deole YS, Chavan SS, Ashok BK, Ravishankar B, Thakar AB and Chandola HM. Evaluation of anti - depressant and anxiolytic activity of Rasayana Ghana Tablet (A compound Ayurvedic formulation) in albino mice. *Ayu*. 2011; 32: 375.
4. Liu XM, Huang QF, Zhang YL, Lou JL and Zheng H. Effects of *T. terrestris* L. saponin on apoptosis and changes in cytosolic calcium induced by hypoxia/reoxygenation in rat cortical neurons [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology (CJPP)*. 2007; 5: 25.
5. Hosseinzadeh, H., Modaghegh, M. H., & Saffari, Z. (2009). *Crocus sativus* L.(Saffron) extract and its active constituents (crocin and safranal) on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 6, 343-350.
6. Yingran Liang a, Bin Zheng a, Jinghan Li b, Jing Shi c, Li Chu a, d, Xue Han a, Xi Chu c, \*\*, Xuan Zhang b, \*\*\*, Jianping Zhang” Crocin ameliorates arsenic trioxide-induced cardiotoxicity via Keap1-Nrf2/ HO-1 pathway: Reducing oxidative stress, inflammation, and apoptosis “*Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131(2020)110713.
7. Sepideh Bastani a,1, Vahid Vahedian b,1, Mohsen Rashidi c, d, Amirabbas Mir e, Sepideh Mirzaei f, Iraj Alipourfard g, Farhad Pouremamali h, Hamidreza Nejabat i, Jamileh kakhoda j, Nazila Fathi Maroufi i,\*, Maryam Akbarzadeh k,” An evaluation on potential anti-oxidant and anti-inflammatory effects of Crocin” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153(2022)113297.
8. Ahmed E. Khodirb, Eman Saida, □, Hoda Atifc, Hassan A. ElKashefa, b, Hatem A. Salem.” Targeting Nrf2/HO-1 signaling by crocin: Role in attenuation of AA-induced ulcerative colitis in rats. “*Biomedicine & Pharmacotherapy*, 110(2019)389-399.
9. Shufen Han a, b, Ruijuan Song b, Yifei Cao a, Xiao Yan a, Hui Gao b, Fuzhi Lian.” Crocin mitigates atherosclerotic progression in LDLR knockout mice by hepatic oxidative stress and inflammatory reaction reduction, and intestinal barrier improvement and gut microbiota modulation” *Journal of Functional Foods* 96 (2022) 105221.
10. Rahbardar MG, Hosseinzadeh H. Therapeutic effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and its active constituents on nervous system disorders. *Iran J Basic Med Sci*. 2020;23(9): 1100-1112
11. Ghadami M R, Pourmotabbed A. The effect of Crocin on scopolamine induced spatial learning and memory deficits in rats. *Physiol Pharmacol*. 2009; 12(4): 287-95.
12. Kianbakht S. [A systematic review on pharmacology of saffron and its active constituents (Persian)]. *Journal of Medicinal Plants*. 2008; 7(28):1-27.
13. Nistico R, Mori F, Feligioni M, Nicoletti F, Centonze D. Synaptic plasticity in multiple sclerosis and in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Phil Trans R Soc B* 2014; 369(1633): 20130162.
14. Sekeres MJ, Winocur G, Moscovitch M. The hippocampus and related neocortical structures in memory transformation. *Neuroscience Letters* 2018; 680: 39-53.
15. Li, J. W., Fan, L. P., Ding, S. D, and Ding, X. L., 2007. Nutritional composition of five cultivars of Chinese jujuba. *Food Chem*, 103, PP: 454-460.
16. Itoh, J., Nabeshima, T., and Kameyama, T., 1990. Utility of an elevated plus-maze for the evaluation of memory in mice: effects of nootropics, scopolamine and electroconvulsive shock. *Psychopharmacology*, 101, PP: 27–33.
17. Mousavi, S. S., Miri, S. M., and Moradi, P., 2017. Optimization of micropropagation of jujube (*Ziziphus jujuba* cv. Tian-yuzao). *Journal of Agronomy and Plant Breeding*, 4(13), PP: 1-11.
18. Pahuja, M., Mehla, J., Reeta, K. H., Joshi, S., and Gupta, Y. K., 2011. Hydroalcoholic extract of *Zizyphus jujuba* ameliorates seizures, oxidative stress, and cognitive impairment in experimental models of epilepsy in rats. *Epilepsy Behav*, 21(4), PP: 356-63.
19. Rafiei S, Bazayr Y, Edalatmanesh M A. Effect of Gallic Acid and Endurance Exercise Training on BDNF in a Model of Hippocampal Degeneration. *Shefaye Khatam*. 2016; 4 (1) :1-6.
20. Abedini MR, Erfanian N, Nazem H, Jamali S, Hoshyar R. Anti-proliferative and apoptotic effects of *Ziziphus Jujube* on cervical and breast cancer cells. *Avicenna J Phytomed* 2016; 6(2): 142 -8.
21. Plastina P, Bonofiglio D, Vizza D, Fazio A, Rovito D, Giordano C, et al. Identification of bioactive constituents of *Ziziphus jujube* fruit extracts exerting antiproliferative and apoptotic effects in human breast cancer cells. *J Ethnopharmacol* 2012; 140(2): 325-32.
22. Delfani N, Peeri M, Matin Homaei H. Effect of Aerobic Exercise and Hydroalcoholic Extract of *Tribulus Terrestris* on Mitochondrial Oxidative Stress Markers in Heart Tissue of Rats Poisoned With Hydrogen Peroxide. *Complementary Medicine Journal* 2021; 11(1):30-43.

23. Kim J-Y, Shim SH. Medicinal herbs effective against atherosclerosis: classification according to mechanism of action. *Biomolecules & therapeutics* 2019; 27(3):254.
24. Mason SA, Trewin AJ, Parker L, Wadley GD. Antioxidant supplements and endurance exercise: Current evidence and mechanistic insights. *Redox Biology*. 2020; 35:101471.
25. Fesik SW. Promoting apoptosis as a strategy for cancer drug discovery. *Nature Reviews Cancer* 2005; 5: 876-885.
26. Blank M, Shiloh Y. Programs for cell death: apoptosis is only one way to go. *Cell Cycle J* 2007; 6(6): 686-695.
27. Liu XM, Huang QF, Zhang YL, Lou JL, Liu HS, Zheng H. Effects of Tribulus Terrestris L. Saponin on Apoptosis of Cortical Neurons Induced by Hypoxia/Reoxygenation in Rats. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao* 2008;6(1):45-50.
28. Sadoughi SD. Effect of Crocin on Bax/Bcl-2 Ratio, Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes Activity in Liver Tissue of Chick Embryo Treated with Silver Nanoparticles. *Quarterly of Horizon of Medical Sciences*. 2017;23(4):293-9.
29. Yewle NR, Swain KC, Mann S, Singh Dhakre D. Evaluating of hermetic bags for long-term storage of turmeric (*Curcuma longa* L.) rhizomes. *J Stored Prod Res*. 2021; 92:101806.
30. Tanhuad N, Thongsa-Ad U, Sutjarit N, Yoosabai P, Panvongsa W, Wongniam S, et al. Ex vivo expansion and functional activity preservation of adult hematopoietic stem cells by a diarylheptanoid from *Curcuma comosa*. *Biomed Pharmacother*. 2021; 143:112102.
31. Marchant MJ, Molina P, Montecinos M, Guzmán L, Balada C, Fassio C, et al. In vitro propagation of Easter Island *Curcuma longa* from rhizome explants using temporary immersion system. *Agronomy*. 2021; 11(11):2121.
32. Khatun M, Nur MA, Biswas S, Khan M, Amin MZ. Assessment of the anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-bacterial activities of different types of turmeric (*Curcuma longa*) powder in Bangladesh. *J Agric Food Res*. 2021; 6:100201.
33. Ege D. Action mechanisms of curcumin in alzheimer's disease and its brain targeted delivery. *Materials*. 2021; 14(12):3332.
34. Tehranipour M, Khayyatzade J, Javaheri fard R. The protective effects of curcuma longa total extract on spinal cord neuroglia cell degeneration after the sciatic nerve compression in rats. *AMUJ*. 2010; 13(1): 83-9.
35. Yu, Linsheng, et al "Curcumin inhibits apoptosis and brain edema induced by hypoxia-hypercapnia brain damage in rat models." *The American journal of the medical sciences*, 349(6), (2015): 521-525.
36. Rajaei F, Rad JS, et al. "Effect of vitrification on apoptosis in mouse blastocysts". *J Reprod Infertil*; 7: 14-22. (2004).
37. Feizolahi F, Azarbayjani MA, et al. "Comparison the Effect of Short-term Swimming Training and Curcumin Supplementation on Damaged Spatial Memory after Binge Ethanol Drinking in Male Rats: Preliminary Report". *Journal of Medicinal Plants*, 16(10), 174-184, (2016).
38. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicol Pathol*. 2007; 35(4): 495-516.
39. Dolgari Sharaf R, Amirsasan R, Vakili J. Effects of 12 weeks Pilates training with and without turmeric supplementation on serum Klotho level and health related quality of life in overweight middleaged women: A Randomized clinical trial. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2018;5(2):64-70.
40. Samadi M, Kordi N, Salehpour S, Iravani OM, Asjodi F. Effect of one and five-day curcumin consumption on muscle damage indices after an eccentric exercise session in untrained young men. *Journal of Military Medicine*. 2019;21(2):123-30.
41. Mattson MP. Apoptosis in neurodegenerative disorders. *Nature*. 2000; 1: 120-9.
42. Sato H, Tomimoto H, Ohtani R, Kitano T, Kondo T, Watanabe M, et al. Astroglial expression of ceramide in Alzheimer's disease brains: A role during neuronal apoptosis. *Neuroscience*. 2005; 130: 657-66.
43. Pal, SK., Shukla, Y. (2003). Herbal medicine: current status and the future. *APJCP*, 4(4); 281-8.
44. Mirakhori, Z., Kordi, M., Alizadeh, SH., Gaieni, AA. The investigation of the preventive and therapeutic therapy assistance on the growth rate of the tumor, E2 and expression of 206-miR and ERα tumor tissue of breast cancer. *Journal of Applied exercise Physiology*, 11; 87-98.
45. Foo, JB., Yazan, LS., Tor, YS., Wibowo, A., Ismail, N., How, CW. (2015). Induction of cell cycle arrest and apoptosis by betulinic acid-rich fraction from *Dillenia suffruticosa* root in MCF-7 cells involved p53/p21 and mitochondrial signalling pathway. *J Ethnopharmacol*, 166; 270-8.
46. Vainshtein, A., Kazak, L., Hood, DA. (2011). Effects of endurance training on apoptotic susceptibility in striated muscle. *J Appl Physiol*, 110(6); 1638-1645.
47. Würstle, ML., Laussmann, MA., Rehm, M. (2012). The central role of initiator caspase-9 in apoptosis signal transduction and the regulation of its activation and activity on the apoptosome. *Exp Cell Res*, 318(11); 1213-1220.
48. Clark PJ, Bhattacharya TK, Miller DS, Rhodes JS. Induction of c-Fos, Zif268 and Arc from acute bouts of voluntary wheel running in new and pre-existing adult mouse hippocampal granule neurons. *Neuroscience* 2011;184: 16-27.
49. Rafiei S, Bazayr Y, Edalatmanesh M A. Effect of Gallic Acid and Endurance Exercise Training on BDNF in a Model of Hippocampal Degeneration. *Shefaye Khatam*. 2016; 4 (1) :1-6.

50. Alipour M, Salehi I, Soufi F G. Effect of exercise on diabetes-induced oxidative stress in the rat hippocampus. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2012; 14(4): 222.
51. Aboutaleb N , Shamsaei N , Khaksari M , Erfani S , Rajabi H , Nikbakht F. Pre ischemic exercise reduces apoptosis in hippocampal CA3 cells after cerebral ischemia by modulation of the Bax/Bcl - 2 proteins ratio and prevention of caspase -3 activation. *J Physiol Sci* 2015; 65:435 -43.
52. Bruce C, Kriketos A, Cooney G, Hawley J. Disassociation of muscle triglyceride content and insulin sensitivity after exercise training in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47:23-30.
53. Gar C, Rottenkolber M, Haenelt M, Potzel AL, Kern-Matschilles S, Then C, et al. Altered metabolic and hormonal responses to moderate exercise in overweight/obesity. *Metabolism*. 2020; 107:154219.
54. Koçtürk S, Kayatekin BM, Resmi H, Açıkgöz O, Kaynak C, Özer E. The apoptotic response to strenuous exercise of the gastrocnemius and soleus muscle fibers in rats. *European Journal of Applied Physiology* 2008; 102(5): 515-524.
55. McMillan EM, Graham DA, Rush JW, Quadrilatero J. Decreased DNA fragmentation and apoptotic signaling in soleus muscle of hypertensive rats following 6 weeks of treadmill training. *Journal of Applied Physiology* 2012; 113(7): 1048-1057.
56. Song W, Kwak HB, Lawler JM. Exercise training attenuates age-induced changes in apoptotic signaling in rat skeletal muscle. *Antioxidants & Redox Signaling* 2006; 8(3-4): 517-528.
57. Liu WY, He W, Li, H. Exhaustive training increases uncoupling protein 2 expression and decreases Bcl2/Bax ratio in rat skeletal muscle. *Oxidative Medicine And Cellular Longevity* 2013; 10: 7.
58. Li M, Peng J, Wang Md, Song YL, Mei Yw, Fang Y. Passive Movement Improves the Learning and Memory Function of Rats with Cerebral Infarction by Inhibiting Neuron Cell Apoptosis. *Mol Neurobiol* 2014; 49(1): 216-21.
59. 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. *J Appl Physiol*. 2016; 121(2): 457-65.
60. Ma, F. and D. Liu, 17 $\beta$ -trenbolone, an anabolic-androgenic steroid as well as an environmental hormone, contributes to neurodegeneration. *Toxicology and applied pharmacology*, 2015. 282(1): p. 68-76.
61. Mallikarjuna, K., Shanmugam, K.R., Nishanth, K., Wu, M.CH., Huo, CH.W., Kuo, CH.H., ... & Reddy, K.S. (2010). Alcohol-induced deterioration in primary antioxidant and glutathione family enzymes reversed by exercise training in the liver of old rats. *Alcohol*, 44(6), 523-9.
62. Huang, CH.Y., Yang, A.L., Lin, Y.M., Wu, F.N., Lin, J.A., Chan, Y.SH., ... & Lee, SH. D. (2011). Anti-apoptotic and pro-survival effects of exercise training on hypertensive hearts. *Journal of Applied Physiology*, 112(5), 883-891.
63. Habibi, P., Alihemmati, A., NourAzar, A., & Ahmadiasl, N. (2016). Expression of the Mir-133 and Bcl-2 could be affected by swimming training in the heart of ovariectomized rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(4), 381-393.