






Regulation of apoptosis after Spinal Cord Injury: Synergistic Effects of Aerobic Exercise and Resveratrol on BCL2/BAX Balance

Hasan Bagheri ¹, Ali Yaghoubi ^{2*}, Sadegh Cheragh-Birjandi ³

1. PhD Student, Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. hasan.bagheri1414@iau.ac.ir
2. Corresponding author, Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. al.yaghoubi@iau.ir
3. Assistant Professor, Department of Sport Sciences, Boj.C., Islamic Azad University, Bojnourd, Iran. birjandi@bojnourdiau.ac.ir

Article Information

Abstract

Article type: Research Article

Vol: 17

No: 34

P: 1-13

Received: 2025-08-07

Revised: 2025-10-19

Accepted: 2025-10-25

Cite this Article:

Bagheri Hasan, Yaghoubi Ali, Cheragh-Birjandi Sadegh. Regulation of apoptosis after Spinal Cord Injury: Synergistic Effects of Aerobic Exercise and Resveratrol on BCL2/BAX Balance. *Journal of Sport and Biomotor Sciences*. 2025-2026; 17(33): 1-13. doi: 10.22034/sbs.2025.537467.1147

Publisher: Hakim Sabzevari University

The Authors retain the copyright and full publishing rights.



Introduction and Purpose: Spinal Cord Injury (SCI) induces muscle atrophy by altering apoptosis-autophagy pathways. Pharmacological and exercise interventions can mitigate SCI complications. Therefore, this study aimed to investigate the effects of aerobic exercise, resveratrol supplementation, and their combination on the levels of BAX, BCL2, and BCL2/BAX apoptosis pathway proteins in gastrocnemius muscle.

Materials and Methods: Male Wistar rats, aged forty weeks, were categorized into five groups: healthy control, SCI control, SCI supplementation, SCI training, and resveratrol + training SCI. A spinal cord injury was inflicted by releasing a 10-gram weight from a height of 25 mm onto the spinal cord at the T10 segment. The resveratrol supplement was administered intraperitoneally on a daily basis at a dosage of 10 mg/kg. Aerobic exercise was conducted using a weight-support system for 4 weeks, lasting 58 minutes per session, at an intensity of 20 meters per minute. The levels of BAX and BCL2 in the gastrocnemius muscle were quantified using ELISA. The outcomes were examined utilizing an independent- t-test and one-way ANOVA with Tukey's post hoc analysis.

Results: The findings indicated that SCI resulted in a dramatic reduction in BCL2 protein levels and a diminished BCL2/BAX ratio in the gastrocnemius muscle of rats post-SCI, while BAX levels in the gastrocnemius muscle were significantly elevated. Eight weeks of training, combined with resveratrol administration and aerobic exercise, led to a notable elevation in BCL2 protein levels and the BCL2/BAX ratio in the gastrocnemius muscle relative to the SCI control group. Resveratrol administration, both with and without exercise, elevated BCL2 levels and the BCL2/BAX ratio in the gastrocnemius muscle relative to exercise alone. BAX protein levels diminished following all treatments. The findings indicated that the conjunction of exercise and resveratrol administration markedly elevated BCL2 levels and the BCL2/BAX ratio in the gastrocnemius muscle, in contrast to exercise or supplementation alone. In comparison to exercise alone, both supplementation with and without exercise markedly reduced BAX levels.

Discussion and Conclusion: Aerobic exercise, in conjunction with resveratrol administration, appears to suppress apoptosis via influencing the levels of BCL2, BAX, and the muscle BCL2/BAX ratio in rats with spinal cord injury.

Key Words: Aerobic Training, Resveratrol, Apoptosis, Spinal Cord Injury, Autophagy

Extended Abstract

1. Introduction and Purpose

Spinal Cord Injury (SCI) is a progressive neurological condition characterized by immediate mechanical damage (primary injury), followed by a cascade of secondary pathological events including inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and programmed cell death (apoptosis). These secondary processes exacerbate tissue damage, leading to persistent motor and sensory deficits. Resveratrol (RSV), a natural polyphenol abundant in grapes, berries, and peanuts, has emerged as a potent neuroprotective agent with multifaceted biological activities. Experimental evidence suggests that RSV administration following SCI reduces oxidative stress and mitigates inflammation. Furthermore, post-SCI use of RSV decreases apoptosis by downregulating the expression of BAX and Caspase-3 while simultaneously upregulating BCL2 expression. On the other hand, aerobic exercise provides neuroprotection by improving blood flow, enhancing the expression of neurotrophic factors, and modulating immune responses. In animal models of SCI, aerobic training (such as treadmill running at 20 m/min) reduces pro-inflammatory cytokines and increases anti-inflammatory mediators in the spinal cord tissue. However, the specific impact of exercise on apoptotic regulators like BAX and BCL2 following SCI remains largely unknown. Given the complex pathophysiology of SCI the initial injury followed by secondary damage expansion a definitive treatment for spinal cord repair has yet to be identified. Since the secondary phase of SCI is associated with significant functional decline, apoptosis, and muscle/tissue atrophy, one of the most critical therapeutic goals for SCI is to slow disease progression, inhibit secondary injury, and improve patient function. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of aerobic training combined with Resveratrol supplementation on the levels of BAX, BCL2, and the BCL2/BAX ratio in the gastrocnemius muscle of rats following SCI.

2. Materials and Methods

Forty male Wistar rats, 8 weeks old, were divided into 5 groups: Sham Control, SCI Control, SCI Supplementation (RSV), SCI Exercise, and SCI Resveratrol + Exercise. SCI was induced by dropping a 10 g weight from a height of 25 mm onto the spinal cord at the T10 segment. Resveratrol supplementation was administered daily via intraperitoneal (IP) injection at a dose of 10 mg/kg of body weight. Aerobic training, utilizing a weight-support system, was conducted for 4 weeks, with each session lasting

58 minutes at a speed of 20 m/min. Forty-eight hours after the final training session, rats were anesthetized using a combined IP injection. The right gastrocnemius muscle was then harvested from all rats. After excision and cleaning of blood, the muscle tissue was transferred to micro-tubes, snap-frozen using liquid nitrogen, and subsequently stored at 70 C. The protein levels of BAX and BCL2 in the gastrocnemius muscle were measured using the ELISA method. Data were analyzed using the Independent t-test and One-way Analysis of Variance (ANOVA) followed by the Tukey's post-hoc test.

3. Results

The results indicated that SCI was associated with a significant decrease in the protein level of BCL2 and the BCL2/BAX ratio in the rats' gastrocnemius muscle post-SCI, while the BAX level in the gastrocnemius muscle showed a significant increase. Four weeks of exercise training and the combined intervention of Resveratrol supplementation with aerobic exercise resulted in a significant increase in gastrocnemius muscle BCL2 protein level and the BCL2/BAX ratio compared to the SCI Control group. Furthermore, Resveratrol supplementation, both with and without exercise, led to increased BCL2 levels and the BCL2/BAX ratio when compared to the Exercise-only group. BAX protein level decreased in response to all interventions. The results also demonstrated that the combination of exercise and Resveratrol supplementation significantly enhanced BCL2 and the BCL2/BAX ratio in the gastrocnemius muscle compared to exercise or supplementation alone. Moreover, compared to exercise alone, supplementation (with and without exercise) resulted in a significant decrease in BAX.

4. Conclusion

Previous research has shown that BAX and BCL2, which act as pro-apoptotic and anti-apoptotic factors, respectively, cooperatively form a heterodimer during acute SCI that determines the pathway of apoptosis progression. High levels of SCI-induced apoptosis can exacerbate neural damage. This study suggests that Resveratrol and aerobic exercise interactively modulate the BCL2/BAX axis to inhibit apoptosis in SCI rats. The superiority of Resveratrol over exercise in reducing BAX and increasing the BCL2/BAX ratio highlights its strong anti-apoptotic pharmacology, while their combination benefits from complementary mechanisms for enhanced efficacy. These findings support integrated pharmacological and rehabilitation approaches to mitigate secondary neuronal degeneration following spinal cord injury. Future

studies should investigate translational protocols and long-term functional outcomes to leverage this synergy for the benefit of patients.

5. Acknowledgment & Funding

The authors would like to express their gratitude to all individuals who assisted in conducting this research and achieving its useful and practical results.

6. Ethical Consideration

All animal procedures in this study were conducted in accordance with the guidelines of the institutional and

international standards for the care and use of laboratory animals. All efforts were made to minimize the number of animals used and to reduce suffering, including the use of appropriate anesthesia and humane endpoints.

7. Contribution of authors

All authors have contributed to the article. all authors read and approved the final manuscript.

8. Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.



ورزش و علوم زیست حرکتی



تنظیم آپوپتوز پس از آسیب نخاعی: اثرات سینرژیک تمرین هوازی و رزوراترول بر تعادل BCL2/BAX

حسن باقری^۱ ID، علی یعقوبی^{۲*} ID، صادق چراغ‌بیرجندی^۳ ID

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. hasan.bagheri1414@iau.ac.ir
۲. نویسنده مسئول، استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. al.yaghoubi@iau.ac.ir
۳. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران. birjandi@bojnourdiau.ac.ir

چکیده

اطلاعات مقاله

مقدمه و هدف: آسیب طناب نخاعی (SCI) با تغییر در مسیر آپوپتوز-اتوپتوزی موجب آتروفی عضلانی می‌شود. از طرف دیگر مداخلات دارویی و ورزشی می‌تواند عوارض ناشی از SCI را کاهش دهد؛ لذا هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر تمرین هوازی، مکمل رزوراترول و ترکیب آن‌ها بر سطوح پروتئین‌های مسیر آپوپتوز BCL2/BAX، BCL2 و BCL2/BAX عضله دوقلو بود.

مواد و روش‌ها: تعداد ۴۰ سر رت نر نژاد ویستار با سن هشت هفته در ۵ گروه شامل کنترل سالم، کنترل SCI، مکمل SCI، تمرین SCI و رزوراترول + تمرین SCI قرار داده شدند. آسیب نخاعی با انداختن وزنه ده گرمی از ارتفاع ۲۵ میلی‌متری بر روی نخاع در قطعه T10 ایجاد گردید. مکمل رزوراترول با دوز ۱۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم به صورت درون صفاقی و روزانه تزریق شد. تمرین هوازی به کمک سیستم حمایت وزن، به مدت ۴ هفته، هر جلسه ۵۸ دقیقه و با شدت ۲۰ متر در دقیقه انجام شد. سطح BCL2 و BAX عضله دوقلو به روش الایزا اندازه‌گیری شد. نتایج با استفاده از تی تست مستقل و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه با آزمون تعقیبی توکی تحلیل شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که آسیب SCI با کاهش معنی‌دار سطح پروتئین BCL2 و کاهش نسبت BCL2/BAX در عضله دوقلو رت‌ها پس از SCI همراه بود. در حالی که سطح BAX عضله دوقلو افزایش معنی‌داری یافت. اجرای چهار هفته تمرین و ترکیب مصرف مکمل رزوراترول همراه با تمرین هوازی موجب افزایش معنی‌دار در سطح پروتئین BCL2 و نسبت BCL2/BAX عضله دوقلو نسبت به گروه کنترل شد. همچنین مکمل رزوراترول با و بدون تمرین موجب افزایش سطوح BCL2 و نسبت BCL2/BAX عضله دوقلو در مقایسه با تمرین شد. سطح پروتئین BAX در پاسخ به همه مداخلات کاهش پیدا کرد. نتایج همچنین نشان داد که ترکیب تمرین و مکمل رزوراترول در مقایسه با تمرین و مکمل به تنهایی موجب افزایش معنی‌دار BCL2 و نسبت BCL2/BAX عضله دوقلو شد. همچنین در مقایسه با تمرین به تنهایی، مصرف مکمل با و بدون تمرین موجب کاهش معنی‌دار BAX شد.

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی در صورت همراه شدن با مکمل‌گیری رزوراترول می‌تواند با تأثیر بر سطح BCL2، BAX و نسبت BCL2/BAX عضلانی موجب مهار آپوپتوز از طریق بهبود در سطح پروتئین‌های درگیر در این مسیر در رت‌های با ضایعه نخاعی شود.

واژه‌های کلیدی: تمرین هوازی، رزوراترول، آپوپتوز، آسیب نخاعی، اتوپتوزی.

نوع مقاله: پژوهشی

دوره:

۱۷

شماره:

۳۴

صفحه:

۱-۱۳

تاریخ دریافت:

۱۴۰۴/۰۵/۱۶

تاریخ ویرایش:

۱۴۰۴/۰۷/۲۷

تاریخ پذیرش:

۱۴۰۴/۰۸/۰۳

نحوه ارجاع به این مقاله:

باقری حسن، یعقوبی علی، چراغ‌بیرجندی صادق. تنظیم آپوپتوز پس از آسیب نخاعی: اثرات سینرژیک تمرین هوازی و رزوراترول بر تعادل BCL2/BAX. نشریه ورزش و علوم زیست حرکتی. ۱۴۰۵؛ ۱۷(۳۴): ۱-۱۳.

Doi: 10.22034/sbs.2025.537467.1147

ناشر: دانشگاه حکیم سبزواری



نویسندگان حق نشر و حقوق انتشار کامل را حفظ می‌کنند.

doi 10.22034/sbs.2025.537467.1147

مقدمه

آسیب طناب نخاعی^۱ (SCI) یک وضعیت نورولوژیک پیشرونده است که با آسیب مکانیکی فوری (آسیب اولیه) و به دنبال آن آبشار رویدادهای پاتولوژیک ثانویه که شامل التهاب، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است، مشخص می‌شود. این فرآیندهای ثانویه، آسیب بافتی را تشدید نموده، منجر به نقایص پایدار حرکتی و حسی می‌گردند (۱، ۲). آپوپتوز، به عنوان شکلی تنظیم شده از مرگ سلولی، نقشی محوری در این آبشار تخریبی ایفا می‌کند و به طور ویژه نورون‌ها و الیگودندروسیت‌های موجود در پارانشیم طناب نخاعی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اعضای خانواده سلول‌های بتای لمفوای^۲ (BCL2) تنظیم‌کننده‌های اصلی مسیر آپوپتوز میتوکندریایی هستند. هر دوی پروتئین x همراه با BCL2 (BAX) و BCL2 ژن‌های ضروری در خانواده Bcl2 هستند که در آن BAX ژن آپوپتوزی و BCL2 ژن ضد آپوپتوزی است و نسبت Bcl2/Bax یک فاکتور نشانگر و نقش مهمی در تعیین آپوپتوز سلولی است (۱، ۲). افزایش نسبت BCL2/BAX، نفوذپذیری غشای خارجی میتوکندری، رها شدن سیتوکروم c و فعال‌سازی کاسپازها را تسهیل نموده، سرانجام به مرگ سلولی آپوپتوزی منجر می‌شود (۳، ۴). در نتیجه، راهبردهای درمانی متمرکز بر تنظیم مسیر آپوپتوز، به ویژه تعادل BCL2/BAX، نویدبخش قابل توجهی برای حفاظت نورورنی و بازبازی عملکرد پس از SCI هستند.

رزوراترول (۴، ۵، ۳-تری‌هیدروکسی-ترانس-استیلین)، یک پلی‌فنول طبیعی فراوان در انگور، توت‌ها و بادام زمینی، به عنوان یک عامل محافظتی نورونی قوی با فعالیت‌های بیولوژیک چندوجهی ظهور یافته است. شواهد تجربی نشان می‌دهد که استفاده از رزوراترول متعاقب ایجاد SCI موجب کاهش استرس اکسیداتیو، از طریق تقویت آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا (سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوکاتایون) و کاهش نشانگرهای پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود (۵). همچنین موجب کاهش التهاب از طریق مهار سیتوکین‌های پیش‌التهابی و تعدیل مسیرهای سیگنالینگ مانند فاکتور هسته‌ای کاپا (NF-κB)^۳ می‌شود (۶، ۷). علاوه بر این، مصرف رزوراترول پس از SCI آپوپتوز را با کاهش بیان BAX و کاسپاز-۳ و همزمان افزایش بیان BCL2 کاهش داده، بدین ترتیب یکپارچگی میتوکندریایی را بازمی‌گرداند (۳، ۷). این اثرات از طریق فعال‌سازی مسیره‌های

سیگنالینگ کلیدی واسطه‌گری می‌شوند که در مجموع مقاومت سلولی به استرس را افزایش داده و بازسازی آکسونی را تقویت می‌کنند (۸، ۹). به‌عنوان مثال، درمان با رزوراترول (۳۰-۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مدل‌های حیوانی SCI، بهبود قابل توجهی در بازیابی حرکتی، کاهش حجم ضایعه و افزایش بقای نورونی را از طریق تعدیل بیان پروتئین‌های آپوپتوزی نشان داده است (۴، ۹).

ورزش هوازی، به‌عنوان یک مداخله غیردارویی دیگر، از طریق بهبود جریان خون، افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفی و تعدیل پاسخ‌های ایمنی، محافظت نورونی ایجاد می‌کند. در مدل‌های حیوانی SCI، تمرینات هوازی (مانند دویدن روی نوار گردان با سرعت ۲۰ متر بر دقیقه)، سیتوکین‌های پیش‌التهابی را در بافت طناب نخاعی کاهش و میانجی‌های ضدالتهابی را افزایش می‌دهد (۱۰). با این حال، تأثیر اختصاصی ورزش بر تنظیم‌کننده‌های آپوپتوزی مانند BAX و BCL2 متعاقب SCI تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است.

ترکیب مکمل‌دهی با رزوراترول و تمرینات هوازی ممکن است اثرات هم‌افزایی (سینرژیک) به همراه داشته باشد. رزوراترول، بیوزنز میتوکندریایی را تقویت کرده و SIRT1، یک داستیلاز وابسته به NAD⁺ که متابولیسم سلولی و پاسخ‌های به استرس را تنظیم می‌کند را فعال می‌سازد (۴، ۹). تمرین و فعالیت ورزشی نیز به طور همزمان سیگنالینگ سیرتوئین-۱ (SIRT1)^۵ و فعال‌سازی پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK)^۶ را تقویت می‌کند که ممکن است اثرات ضد آپوپتوزی و ضد التهابی رزوراترول را تقویت نماید (۱۰، ۱۱). در موش‌های صحرایی دیابتی، ترکیب رزوراترول و ورزش نسبت به هر مداخله به تنهایی، بهبود معنی‌داری در نشانگرهای آپوپتوز کبدی (کاهش BCL2/BAX) ایجاد کرد (۱۰). علی‌رغم این یافته‌های امیدوارکننده، اثرات ترکیبی رزوراترول و ورزش هوازی بر تنظیم مسیر آپوپتوز در SCI هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است.

به دلیل آسیب‌شناسی فیزیکی پیچیده SCI یعنی آسیب اولیه و به دنبال آن گسترش آسیب به شکل ثانویه، در حال حاضر درمان قطعی برای ترمیم آسیب نخاعی شناسایی نشده است و از آن جا که مرحله ثانویه SCI با کاهش عملکرد، آپوپتوز و آتروفی عضلانی و بافتی چشمگیری همراه است (۱۲)، یکی از مهم‌ترین اهداف درمانی SCI، کند کردن پیشرفت بیماری و سپس مهار آسیب ثانویه و بهبود عملکرد بیماران است؛ بنابراین

¹ Spinal Cord Injury

² B-cell lymphoma 2

³ Bcl-2-associated X protein

⁴ nuclear factor-kappaB

⁵ Sirtuin-1

⁶ AMP-activated protein kinase

حل شد. این محلول با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی و روزانه تزریق شد. به رت‌های سایر گروه‌ها به مقدار مشابه سالیین تزریق شد (۱۵).

پروتکل تمرین: گروه‌های تمرینی پروتکل تمرینی را از طریق تردمیل با کمک سیستم حمایت وزن انجام دادند (با توجه به اختلال در راه رفتن). قبل از SCI همه رت‌ها دو جلسه نیم ساعته بر روی تردمیل جهت آشنایی قرار گرفتند. برای پیش‌گیری از آبشارهای آسیب ثانویه، برنامه تمرینی در ۱۴ روز پس از آسیب آغاز شد. گروه‌های تمرینی ابتدا با سرعت ۱۰ متر در دقیقه و به مدت ۲۰ دقیقه روی تردمیل با جلیقه حمایتی تحت تمرین قرار گرفتند. در طول ۷ روز تمرین، زمان جلسه به تدریج از ۲۰ دقیقه به هدف ۵۸ دقیقه و شدت تمرین به ۲۰ متر در دقیقه افزایش یافت. (۱۶). تمرینات به مدت ۴ هفته (۵ جلسه در هفته) بود. در گروه‌های مبتلا به SCI ریزش اتفاق افتاد به صورتی که در گروه کنترل ۵ سر، در گروه مکمل ۷ سر، در گروه تمرین ۷ سر و در گروه تمرین+مکمل نیز ۶ سر باقی ماند.

بافت‌برداری و اندازه‌گیری شاخص‌ها: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی با استفاده از تزریق درون صفاقی ترکیبی از داروی کتامین (۶۰-۸۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (هشت میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) رت‌ها بیهوش شدند. سپس عضله دوقلو پای راست تمامی رت‌ها برداشته شد و پس از برداشتن و پاکسازی از خون به درون میکروتیوب منتقل و سپس با استفاده از ازت مایع منجمد شده و در ادامه در یخچال ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای اندازه‌گیری BCL2 از کیت الایزا (شماره کاتالوگ: CSB-E08854r، شرکت کازابو، ساخت چین) و BAX از کیت الایزای (شماره کاتالوگ: CSB-EL002573RA، شرکت کازابو، ساخت چین) بر اساس دستورالعمل کیت‌ها استفاده شد.

روش‌های آماری

برای توصیف داده‌ها از روش‌های آماری توصیفی (میانگین، خطای معیار میانگین، رسم جداول و نمودارها) استفاده شد. برای بررسی طبیعی بودن از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. برای مقایسه بین گروهی در گروه‌های SCI از آزمون آنوا (برای بررسی اثر تمرین و مکمل و اثر تعاملی) با آزمون تعقیبی توکی استفاده شد و از آزمون تی مستقل برای مقایسه بین دو گروه سالم و SCI کنترل استفاده شد. برای تجزیه و تحلیل اطلاعات از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ و برای رسم نمودارها از نرم‌افزار EXCEL نسخه ۲۰۱۶ استفاده شد. در این بررسی‌ها، مقدار $P < 0.05$ به معنای رد فرض صفر بود.

هدف از این تحقیق بررسی اثر تمرین هوازی همراه با مکمل‌گیری رزوراترول بر سطح BCL2، BAX و نسبت BCL2/BAX در عضله دوقلو موش‌های صحرایی متعاقب آسیب نخاعی است.

روش‌شناسی

تحقیق حاضر از نوع تجربی است که با طرح پس‌آزمون با دو گروه کنترل و سه گروه تجربی انجام شد. در این تحقیق اطلاعات موردنظر بر اساس اندازه‌گیری متغیرهای وابسته تحقیق، از طریق پس‌آزمون جمع‌آوری شد. بر این اساس تعداد ۴۰ سر رت نر بالغ نژاد ویستار با سن هشت هفته و با دامنه‌ی وزنی ۱۸۵ تا ۲۰۰ گرم استفاده شد که از آزمایشگاه حیوانات دانشگاه علوم پزشکی بجنورد خریداری شدند. حیوانات پس از انتقال به محیط تحقیق و آشنایی یک هفته‌ای با محیط جدید و آشنایی با فعالیت روی نوارگردان، ابتدا بر اساس وزن گروه‌بندی شده و قفسه‌ها به صورت تصادفی نام‌گذاری گردیدند. یک گروه به عنوان گروه (۱) کنترل سالم در نظر گرفته شد و پس از ایجاد جراحی و ایجاد آسیب نخاعی در ۴ گروه شامل (۲) کنترل SCI، (۳) مکمل SCI، (۴) تمرین SCI و (۵) رزوراترول + تمرین SCI قرار داده شدند.

پس از رسیدن وزن رت‌ها به ۲۲۵ گرم، حیوانات با استفاده از مخلوط کتامین/زایلازین بیهوش شدند، سپس موهای پشت آن به آرامی تراشیده شد و محل موردنظر ضدعفونی گردید. یک برش در خط وسط و روی برجستگی‌های مهره‌ها ایجاد شد، سپس عضلات و لامینای مهره T9 بدون آسیب رساندن به سخت شامه برداشته شد، در ادامه، SCI با انداختن وزنه ده گرمی از ارتفاع ۲۵ میلی‌متری بر روی نخاع در قطعه T10 ایجاد گردید (۱۳). گروه‌های کنترل سالم و گروه کنترل با SCI طی شش هفته فقط در داخل قفس تحرک داشتند.

مقیاس باسو-بتی-برسنان^۱ (BBB) برای ارزیابی عملکرد عصبی مورد استفاده قرار گرفت. مقیاس BBB یک مقیاس ۲۱ امتیازی است که در آن امتیاز ۱ نشان‌دهنده عدم حرکت اندام عقبی تا امتیاز ۲۱ که نشان‌دهنده عملکرد طبیعی اندام عقبی است، امتیازبندی می‌شود. امتیازدهی این مقیاس بر جنبه‌های عملکردی اندام عقبی مانند حمایت از وزن، توانایی قدم‌زدن، هماهنگی و فاصله انگشتان پا نظارت دارد (۱۳، ۱۴). امتیازدهی به موش‌های SCI توسط متخصص بی‌طرف انجام شد.

مکمل‌دهی رزوراترول: مکمل رزوراترول (تهیه شده از شرکت سیگما) در اتانول ۵۰ درصد حل شد. سپس مقدار کمی به صورت روزانه در محلولی متشکل از ۰/۹ درصد نمک حاوی ۲۰ درصد هیدروکسی پروپیل h-cyclodextrin شرکت سیگما

¹ Basso-Beattie-Bresnahan

یافته‌ها

شده است. در جدول ۱ نتایج مربوط به آزمون BBB رت‌های مبتلا به آسیب نخاعی قبل و بعد از تمرین هوازی و مصرف مکمل رزوراترول را نشان می‌دهد.

در این بخش اطلاعات توصیفی مربوط به مقیاس BBB رت‌ها در ابتدا و پس از ۴ هفته تمرین هوازی و مصرف رزوراترول ارائه

جدول ۱. نتایج آزمون BBB در پیش آزمون و پس آزمون گروه‌های تحقیق

شاخص	مرحله	کنترل SCI	رزوراترول SCI	تمرین SCI	تمرین + رزوراترول SCI
BBB	پیش آزمون	۱۲/۲۵±۱/۷۱	۱۱/۵۱±۲/۳۸	۱۱/۶۱±۲/۴۱	۱۲/۵±۱/۹۱
	پس آزمون	۱۲/۵۱±۱/۲۹	۱۱/۷۵±۱/۹۸	۱۵/۷۹±۱/۸۳	۱۶/۲۵±۲/۷۵

پیش آزمون و گروه‌های کنترل و رزوراترول به طور معناداری بالاتر بود ($P < 0.05$).

به منظور بررسی اثر SCI در مقایسه با گروه کنترل سالم بر متغیرهای BAX، BCL2 و نسبت BCL2/BAX از آزمون تی مستقل استفاده شد که نتایج آن در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین مقیاس BBB قبل از شروع پروتکل تمرین هوازی و مصرف رزوراترول تفاوت معناداری وجود ندارد ($P = 0.119$). اما بین نتایج حاصل از آزمون BBB بعد از پروتکل تمرین هوازی و مصرف رزوراترول بین گروه‌ها تفاوت معناداری مشاهده شد ($P = 0.001$). سطح این شاخص در گروه تمرین هوازی و تمرین + رزوراترول نسبت به

جدول ۲. مقایسه سطوح BAX، BCL2 و نسبت BCL2/BAX در گروه‌های کنترل سالم و کنترل SCI و یافته‌های آزمون تی مستقل

شاخص	کنترل سالم	کنترل SCI	T	P
BAX	۰/۱۳ ± ۰/۰۰۸	۰/۴ ± ۰/۰۱۱	-۱۸/۵۲	* ۰/۰۰۱
BCL2	۱/۰۶ ± ۰/۰۴	۰/۵۱ ± ۰/۰۲۴	۱۱/۹۰	* ۰/۰۰۱
BCL2/BAX	۷/۹۶ ± ۰/۰۶۷	۱/۲۶ ± ۰/۰۶۹	۹/۸۶	* ۰/۰۰۱

خصوص مقایسه اثر تمرین هوازی و مصرف رزوراترول بر سطوح BAX، BCL2 و نسبت BCL2/BAX عضله دوقلو رت‌های مبتلا به SCI در گروه‌های تحقیق ارائه شده است.

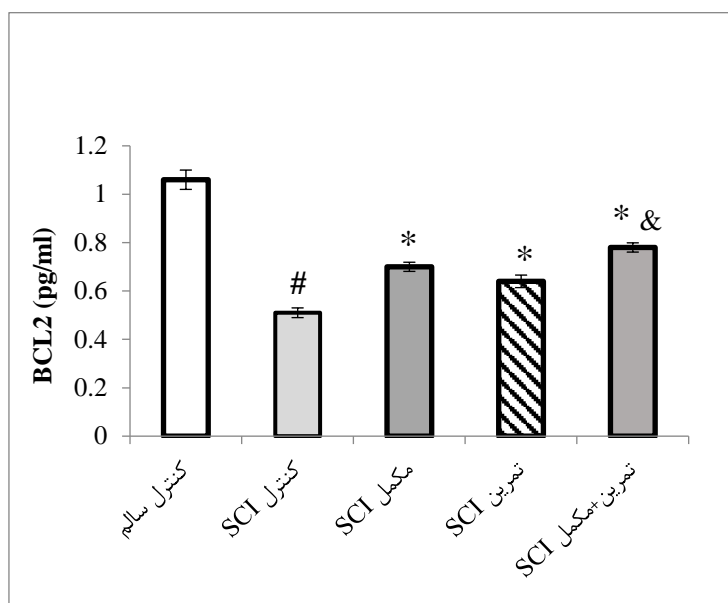
علاوه بر این، به منظور مقایسه سطوح BAX و BCL2 عضله دوقلو رت‌های مبتلا به SCI در گروه‌های تحقیق از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. در جدول ۳ یافته‌های آزمون آنالیز واریانس یک طرفه در

جدول ۳. مقایسه سطوح BAX، BCL2 و نسبت BCL2/BAX در گروه‌های SCI و یافته‌های آزمون آنالیز واریانس یک طرفه

شاخص	کنترل	رزوراترول	تمرین	تمرین + رزوراترول	F	P
BAX	۰/۴ ± ۰/۰۱۱	۰/۲۷ ± ۰/۰۰۵	۰/۳۲ ± ۰/۰۰۸	۰/۲۲ ± ۰/۰۰۹	۷۴/۹۳	* ۰/۰۰۱
BCL2	۰/۵۱ ± ۰/۰۲۴	۰/۷۰ ± ۰/۰۱۹	۰/۶۴ ± ۰/۰۲۶	۰/۷۸ ± ۰/۰۱۹	۲۵/۸۵	* ۰/۰۰۱
BCL2/BAX	۱/۲۶ ± ۰/۰۶۹	۲/۵۹ ± ۰/۰۷	۱/۹۹ ± ۰/۰۶۹	۳/۵۲ ± ۰/۱۸	۷۰/۸۷	* ۰/۰۰۱

استفاده از آنوا در آزمون تعقیبی مشخص شد که تمرین، مکمل و ترکیب مکمل و تمرین موجب افزایش معنی‌دار پروتئین BCL2 در مقایسه با گروه کنترل در رت‌های با آسیب نخاعی شد ($P = 0.001$). همچنین نتایج نشان داد که سطح پروتئین BCL2 در گروه ترکیب مکمل و تمرین در مقایسه با تمرین به تنهایی به طور معنی‌داری افزایش بیشتری داشت ($P = 0.001$). در نمودار ۱ سطوح BCL2 عضله دوقلو رت‌های مبتلا به SCI در گروه‌های تحقیق نمایش داده شده است.

سطح BCL2 عضله دوقلو گروه‌های تحقیق: در بررسی تفاوت بین گروهی با تحلیل آماری آنوا مشخص شد که صرف نظر از نوع فعالیت (تمرین یا بدون تحرک) مکمل اثر معنی‌داری بر سطح پروتئین BCL2 بافت عضله رت‌های با آسیب نخاعی دارد ($P = 0.001$). همچنین صرف نظر از مکمل، تمرین اثر معنی‌داری بر سطح پروتئین BCL2 بافت عضله داشت ($P = 0.001$)؛ اما اثر تعاملی معنی‌داری بین تمرین و مکمل مشاهده نشد ($P = 0.24$). در بررسی آماری بیشتر با



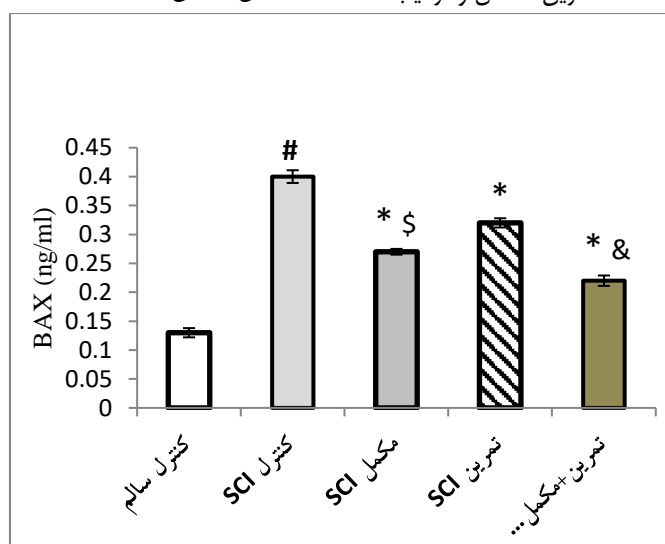
نمودار ۱. تغییرات BCL2 بین گروه‌های مورد مطالعه.

نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم، * نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل SCI، & نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین SCI

مکمل و تمرین موجب کاهش معنی‌دار پروتئین BAX در مقایسه با گروه کنترل در رت‌های با آسیب نخاعی شد ($P=0/001$). همچنین نتایج نشان داد که سطح پروتئین BAX در گروه ترکیب مکمل و تمرین در مقایسه با تمرین و مکمل به‌تنهایی به طور معنی‌داری کمتر بود (به ترتیب: $P=0/001$ ، $P=0/006$). علاوه بر این، سطح پروتئین BAX در گروه مکمل در مقایسه با گروه تمرین به طور معنی‌داری پایین‌تر بود ($P=0/002$). در نمودار ۲ سطوح BAX عضله دوقلو رت‌های مبتلا به SCI در گروه‌های تحقیق نمایش داده شده است.

سطح BAX عضله دو قلو گروه‌های تحقیق: در

بررسی تفاوت بین گروهی با تحلیل آماری آنوا مشخص شد که صرف‌نظر از نوع فعالیت (تمرین یا بدون تحرک) مکمل اثر معنی‌داری بر سطح پروتئین BAX بافت عضله رت‌های با آسیب نخاعی دارد ($P=0/001$). همچنین صرف‌نظر از مکمل، تمرین اثر معنی‌داری بر سطح پروتئین BAX بافت عضله داشت ($P=0/001$). علاوه بر این، اثر تعاملی معنی‌داری بین تمرین و مکمل مشاهده شد ($P=0/046$). در بررسی آماری بیشتر با استفاده از آنوا در آزمون تعقیبی مشخص شد که تمرین، مکمل و ترکیب



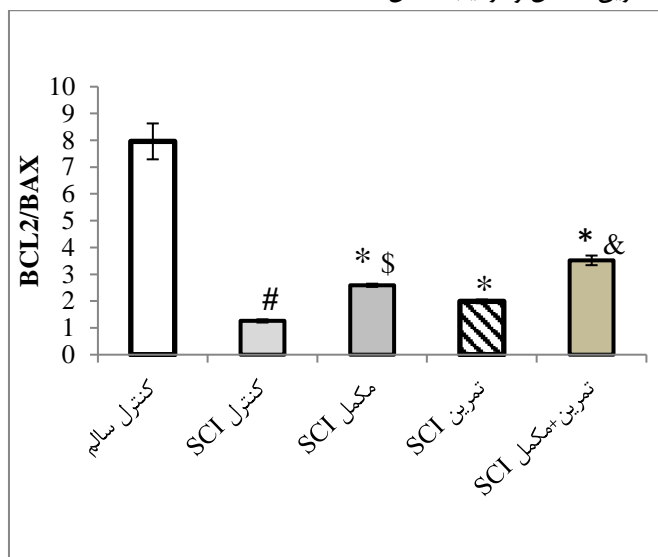
نمودار ۲. تغییرات BAX بین گروه‌های مورد مطالعه.

نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم، * نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل SCI، \$ نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین SCI، & نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه‌های تمرین SCI و مکمل SCI.

و تمرین موجب افزایش معنی‌دار نسبت BCL2/BAX در مقایسه با گروه کنترل در رت‌های با آسیب نخاعی شد ($P=0/001$). همچنین نتایج نشان داد که نسبت BCL2/BAX در گروه ترکیب مکمل و تمرین در مقایسه با تمرین و مکمل به تنهایی به طور معنی‌داری بیشتر بود (به ترتیب: $P=0/001$, $P=0/001$). علاوه بر این، نسبت BCL2/BAX در گروه مکمل در مقایسه با گروه تمرین به طور معنی‌داری بیشتر بود ($P=0/005$). در نمودار ۳ سطوح BCL2/BAX عضله دوقلو رت‌های مبتلا به SCI در گروه‌های تحقیق نمایش داده شده است.

نسبت BCL2/BAX عضله دوقلو گروه‌های تحقیق:

در بررسی تفاوت بین گروهی با تحلیل آماری آنوا مشخص شد که صرف‌نظر از نوع فعالیت (تمرین یا بدون تحرک) مکمل اثر معنی‌داری بر نسبت BCL2/BAX بافت عضله رت‌های با آسیب نخاعی دارد ($P=0/001$). همچنین صرف‌نظر از مکمل، تمرین اثر معنی‌داری بر نسبت BCL2/BAX بافت عضله داشت ($P=0/001$). با این وجود، اثر تعاملی معنی‌داری بین تمرین و مکمل مشاهده نشد ($P=0/402$). در بررسی‌های بیشتر با استفاده از آزمون تعقیبی مشخص شد که تمرین، مکمل و ترکیب مکمل



نمودار ۳. تغییرات BCL2/BAX بین گروه‌های مورد مطالعه.

نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل سالم. * نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه تمرین SCI، \$ نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل SCI، & نشانه تفاوت معنی‌دار با گروه‌های تمرین SCI و مکمل SCI

بحث

هم‌راستا با مطالعه‌ی حاضر در یک مطالعه بر روی ورزش تردمیل که با هدف مهار آپوپتوز در قسمت نخاع انجام شد نتایج نشان داد که ورزش تردمیل پس از SCI می‌تواند بیان عوامل نوروتروفیک را افزایش دهد که این از طریق تحریک فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ فسفاتیدیل اینوزیتول تری کیناز / پروتئین کیناز B (PI3K/Akt)^۱، افزایش بیان ضد آپوپتوتیک BCL2 و افزایش نسبت BCL2/BAX در نخاع آسیب‌دیده، افزایش بیان عوامل نوروتروفیک، مهار آپوپتوز طناب نخاعی و بهبود حرکتی پس از SCI رخ می‌دهد (۱۷). BAX و BCL2 که به ترتیب به عنوان عوامل پرو آپوپتوز و ضد آپوپتوز عمل می‌کنند، با همکاری با یکدیگر یک هتروداپمر را در طول SCI حاد تشکیل می‌دهند که مسیر پیشرفت آپوپتوز را مشخص می‌کنند (۱۸). مطالعات قبلی نشان داد که افزایش بیان پروتئین‌های پرو آپوپتوز (کاسپاز ۳، کاسپاز ۹ و BAX) پس از SCI منجر به اختلال عملکرد حرکتی

از مهم‌ترین یافته‌های تحقیق حاضر این بود که آسیب SCI با افزایش سطح پروتئین BAX، کاهش سطح پروتئین BCL2 و نسبت BCL2/BAX همراه بود؛ اما تمرین ورزشی هوازی در رت‌های با آسیب SCI موجب کاهش سطح پروتئین BAX، افزایش نسبت BCL2/BAX و افزایش نسبت BCL2/BAX شد. این مطالعه نشان داد که هر دو مداخله مصرف رزوراترول و تمرینات هوازی به طور مستقل، پیام‌رسانی ضد آپوپتوزی را در موش‌های مبتلا به SCI تقویت می‌کنند. نکته حائز اهمیت این است که درمان ترکیبی نتایج برتری را در مقایسه با هر یک از مداخلات به تنهایی نشان داد. قابل توجه است که رزوراترول به تنهایی در کاهش سطوح BAX و افزایش نسبت BCL2/BAX مؤثرتر از تمرین هوازی به تنهایی عمل کرد. این یافته‌ها بر پتانسیل درمانی ترکیب ترکیبات طبیعی با ورزش برای کاهش آپوپتوز در نوروتروما تأکید دارند.

¹ Phosphatidylinositol-3-kinase/Protein Kinase B

عصبی هستند (۲۴، ۲۵). علاوه بر این، ورزش سیگنالینگ فاکتورهای رشد BDNF و IGF-1 را تعدیل می‌کند که مسیرهای PI3K/Akt را فعال می‌نمایند. این مسیرها پروتئین‌های پیش‌برنده آپوپتوز مانند Bad را فسفوریله کرده و غیرفعال می‌کنند و بدین ترتیب فعالیت BCL2 را افزایش می‌دهند (۲۳، ۲۵).

یکی دیگر از یافته‌های مهم تحقیق حاضر این بود که مکمل رزوراترول با و بدون تمرین هوازی موجب افزایش معنی‌دار سطح پروتئین‌های BCL2 و نسبت BCL2/BAX شد؛ اما سطح پروتئین BAX را در بافت عضله کاهش داد. رزوراترول به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی با از بین بردن رادیکال‌های آزاد، محافظت از آسیب DNA ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن و کاهش تولید H₂O₂ در نظر گرفته می‌شود (۲۶). رزوراترول به طور بالقوه عوارض SCI را با سرکوب مسیر سیگنالینگ NF-κB بهبود می‌بخشد (۲۷). در یک مطالعه پس از SCI، رزوراترول (۱۰۰ mg/kg، داخل صفاقی) بیان p-AMPK، SIRT1، Beclin-1 را افزایش داد؛ اما بیان p62، کاسپاز-۳، کاسپاز-۹ و BAX را کاهش داد (۲۷). همچنین مشاهده شده است که رزوراترول با تنظیم آپوپتوز و اوتوفازی از طریق مسیر سیگنالینگ SIRT1/AMPK اثرات محافظت‌کننده عصبی خود را اعمال می‌کند (۸). لیو و همکاران همچنین اثرات بهبود دهنده ژن‌های مرتبط با آپوپتوز، از جمله کاسپاز-۳، BCL2 و BAX را در مدل رت‌های با SCI نشان داد (۴). در مطالعه دیگری توسط ژانگ و همکاران، رزوراترول با کاهش کاسپاز-۳، p53 و سیتوکروم C پس از SCI، اثرات ضد آپوپتوز نشان داد (۲۸). در مطالعه دیگری توسط سنتورک و همکاران، رزوراترول (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) اثرات ضدالتهابی و ضد آپوپتوز را به دنبال SCI نشان داد (۲۹). شواهد تجربی نشان می‌دهد که رزوراترول به طور مستقیم از انتقال پروآپوپتوزیک BAX به میتوکندری جلوگیری کرده و همزمان BCL2 ضدآپوپتوزی را از طریق مسیرهای یوبیکوئیتیناسیون^۱ تثبیت می‌کند (۳۰).

همچنین محققین نشان دادند که بر خلاف گروه سالم، نسبت BCL2/BAX و سطح C-caspase3 به طور قابل توجهی پس از SCI افزایش یافت. با این حال، آن‌ها به طور قابل توجهی در گروه رزوراترول در مقایسه با گروه SCI کاهش یافت. علاوه بر این، رزوراترول همچنین به طور قابل توجهی تنظیم دخیل ناشی از SCI تعداد نورون‌های C-caspase3 مثبت را کاهش داد. این شواهد نشان داد که آپوپتوز در SCI نقش دارد و رزوراترول آپوپتوز عصبی پس از SCI حاد در رت‌ها را کاهش داد (۳۱). یکی دیگر از مکانیسم‌های کاهش آپوپتوز بر اثر رزوراترول می‌تواند ناشی از

و مرگ سلولی شد (۸). این یافته‌ها نشان می‌دهد که سطوح بالای آپوپتوز ناشی از SCI می‌تواند آسیب عصبی را تشدید کند. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که در رت‌ها بعد از القاء SCI، سطح پروتئین BAX افزایش، اما سطح پروتئین BCL2 در مقایسه با رت‌های سالم کاهش پیدا کرد. هم‌راستا با این نتایج نشان داده شده است که یک روز پس از SCI، سطح BCL2 کاهش یافت که تا روز ۲۱ ادامه یافت. در مقابل، سطح BAX در همان نقاط زمانی به شدت افزایش یافت (۱۹). محققین همچنین دریافتند که BCL2 و BAX با تنظیم جریان یون Ca²⁺ نفوذپذیری سلول را تغییر می‌دهند (۲۰). BCL2 در مرکز غشای خارجی میتوکندری است و نقش مهمی در مهار پروتئین‌های پرو آپوپتوز و ارتقاء بقای سلول ایفا می‌کند (۲۱)؛ بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که BCL2 با محافظت از یکپارچگی غشای میتوکندری، جلوگیری از الیگومریزاسیون BAX/BAK و تنظیم فعال‌سازی کاسپازها، آپوپتوز را مهار می‌کند.

در این رابطه سونگ و همکاران نشان دادند که یک برنامه تمرینی ۱۲ هفته‌ای بر روی تردمیل باعث کاهش بیان BAX در عضله دوقلو موش‌های پیر شد. همچنین سطح BCL2 در جوندگان تمرین کرده افزایش یافت و در نتیجه نسبت BAX به BCL2 کاهش یافت. علاوه بر این، شکافتن کاسپاز-۳ در موش‌های پیر پس از تمرین ورزشی کاهش یافت. در نتیجه، میزان قطعه قطعه شدن DNA آپوپتوز به طور قابل توجهی با تمرین ورزشی کاهش یافت و منجر به سطح آپوپتوز مشابه در حیوانات جوان شد (۲۲). در مشاهدات در جوندگان سالم، ورزش منظم روی تردمیل در موش‌های مسن به طور قابل توجهی فراوانی پروتئین BCL2 را به میزان ۸۶٪ در عضله نعلی با انقباض آهسته و تا حدود ۱۶۶٪ در عضله دوقلو با انقباض سریع افزایش داد. علاوه بر این، این نویسندگان دریافتند که پروتئین BAX به طور قابل توجهی در حدود ۶۰٪ در کف پا و تقریباً ۹۲٪ در عضلات دوقلو پس از تمرین ورزشی کاهش می‌یابد (۲۲). تمرینات هوازی از طریق بازسازی فیزیولوژیک و تعدیل وضعیت ردوکس، محافظت در برابر آپوپتوز ایجاد می‌کند. در مدل‌های کاردیومیوپاتی دیابتی، ورزش بیان BAX را کاهش داده و سطوح BCL2 را با کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد افزایش می‌دهد (۲۳، ۲۴). این تعادل ردوکس از آزادسازی سیتوکروم c میتوکندریایی، یک محرک حیاتی برای فعال‌سازی کاسپاز، جلوگیری می‌کند. ورزش همچنین موجب برنامه‌ریزی مجدد متابولیک شده، حساسیت به انسولین را بهبود بخشیده و سمیت ناشی از گلوکز و چربی را کاهش می‌دهد که از محرک‌های اصلی آپوپتوز در بافت‌های

¹ Ubiquitination

میزان آپوپتوز سلول‌های بافت قلبی می‌گردد (۳۵). رزوراترول همچنین باعث سازگاری در زنجیره انتقال اکسیژن می‌شود که شبیه به تمرین ورزشی است. در بسیاری از موارد، رزوراترول مسیرهای مولکولی را فعال می‌کند که مشابه اثرات تمرین ورزشی است (۳۶). محققین دریافتند که ورزش و رزوراترول به طور قابل توجهی بیان AMPK و SIRT1 را افزایش می‌دهند، بیان p53 استیلته را کاهش می‌دهند و نسبت BCL2/BAX را افزایش می‌دهند که نشان می‌دهد مهار آپوپتوز توسط رزوراترول یا ورزش ممکن است با فعال‌سازی مسیر AMPK/SIRT1 مرتبط باشد (۳۷). SIRT1 می‌تواند فعالیت p53 را از طریق دی‌استیلته شدن و کاهش القای آپوپتوز از طریق کاهش اثر p53 بر فعال‌سازی ژن‌های هدف پایین‌دست مهار کند (۳۸).

این مطالعه دارای محدودیت‌هایی است که شامل اندازه‌گیری‌ها در هفته ۴ مانع از درک تغییرات آپوپتوزی اولیه می‌شود. مطالعات آینده باید BCL2/BAX را در نقاط زمانی متعدد ارزیابی کنند تا سیر تکامل آپوپتوز پس از آسیب نخاعی را ترسیم نمایند. همچنین نشانگرهای پایین‌دست آپوپتوز باید مورد بررسی قرار گیرد تا مکانیسم اثرات رزوراترول همراه با تمرین مشخص شود.

نتیجه‌گیری

این پژوهش نشان می‌دهد که رزوراترول و تمرینات هوازی به طور تعاملی محور BCL2/BAX را برای مهار آپوپتوز در موش‌های مبتلا به آسیب نخاعی تعدیل می‌کنند. برتری رزوراترول نسبت به ورزش در کاهش BAX و افزایش نسبت BCL2/BAX، فارماکولوژی ضد آپوپتوزی قوی آن را برجسته می‌سازد، در حالی که ترکیب آن‌ها از مکانیسم‌های مکمل برای کارایی تقویت شده بهره می‌برد. این یافته‌ها از رویکردهای تلفیقی فارماکولوژیک و توان‌بخشی برای کاهش تخریب نورونی ثانویه در آسیب نخاعی حمایت می‌کنند. مطالعات آینده باید پروتکل‌های قابل انتقال و پیامدهای عملکردی بلندمدت را برای بهره‌برداری از این هم‌افزایی به نفع بیماران بررسی نمایند.

تشکر و قدردانی

از تمامی کسانی که ما را در انجام این پژوهش یاری کردند، کمال تشکر و قدر دانی را داریم.

تعارض منافع

هیچ‌گونه تعارض در منافع از سوی نویسندگان گزارش نشده است.

تغییر در التهاب باشد. به عنوان یک سایتوکاین پیش التهابی، فاکتور نکروزدهنده توموری آلفا (TNF- α)^۱ یک القاء‌کننده قوی آتروفی عضله اسکلتی پس از SCI است. مشخص شده است که سطوح بیان گیرنده‌های TNF- α در عضله اسکلتی آتروفی شده در طول فاز مزمن بیماران آسیب نخاعی افزایش یافته است که نقش بسیار مهمی در میانجی آتروفی عضله اسکلتی در طول فاز مزمن SCI ایفا می‌کند (۳۲، ۳۳).

یکی دیگر از یافته‌های تحقیق حاضر این بود که مصرف مکمل رزوراترول به تنهایی در مقایسه با تمرین به تنهایی موجب کاهش معنی‌دار بیشتری در BAX و افزایش BCL2/BAX شد. برتری کارایی رزوراترول نسبت به تمرین هوازی در کاهش سطح BAX و افزایش نسبت BCL2/BAX ممکن است بازتابی از اقدامات فارماکولوژیک مستقیم در مقابل سازگاری‌های فیزیولوژیک غیرمستقیم باشد. رزوراترول مستقیماً مسیرهای آپوپتوزی را مورد هدف قرار می‌دهد، همان‌طور که توانایی آن در ترویج ثبات BCL2 حتی در سلول‌های ملانوما^۲ مقاوم به آپوپتوز نشان داده شده است (۳۰). در مقابل، ورزش برای القای تغییرات رونویسی و افزایش چگالی میتوکندری به مدت زمان طولانی‌تری نیاز دارد. فعالیت زیستی وابسته به دوز رزوراترول امکان تعدیل سریع آبخارهای پیام‌رسانی را فراهم می‌کند، در حالی که اثرات ورزش به دلیل محدودیت‌های فیزیولوژیک وابسته به شدت، محدود می‌شوند (۲۳، ۲۵). با این حال، ورزش منافع گسترده‌تری از جمله بهبود عروق‌رسانی و عملکرد عصبی-عضلانی ارائه می‌دهد که به‌ویژه برای بهبودی پس از SCI مرتبط هستند.

اثر تعاملی ترکیب رزوراترول با ورزش احتمالاً ناشی از مسیرهای مولکولی مکمل است. افزایش چگالی میتوکندری ناشی از ورزش همچنین ممکن است یک وضعیت سلولی بزرگ‌تری برای اعمال اثرات محافظتی رزوراترول ایجاد کند، همان‌طور که در بافت قلبی مشاهده شد که مداخلات ترکیبی آپوپتوز ناشی از دوکسوروبیسین را مؤثرتر از درمان‌های جداگانه کاهش دادند (۲۳). علاوه بر این، ورزش آبخارهای التهابی (TNF- α , IL-6) را که آپوپتوز پس از آسیب نخاعی را تشدید می‌کنند، کاهش داده و به‌طور بالقوه خواص ضدالتهابی رزوراترول را تقویت می‌کند (۱۱، ۳۴). در این رابطه مهدیان و همکاران (۲۰۲۰) تأثیر مکمل رزوراترول همراه با تمرین اینتروال بر میزان آپوپتوز سلول‌های بافت قلبی موش‌های صحرائی نر دچار کبد چرب غیرالکلی به روش تانل را بررسی نمودند. به طور کلی نتایج پیشنهاد نمود که بیماری کبد چرب غیرالکلی به طور چشمگیری با آپوپتوز سلول‌های قلبی همراه است و تجویز مکمل رزوراترول، به ویژه همراه با ورزش تناوبی، به طور چشمگیری سبب کاهش

¹ Tumor necrosis factor alpha

² Melanoma

منابع

1. Mohammadi E, Ghaedi K, Esmailie A, Rahgozar S. Gene expression profiling of liver X receptor α and Bcl-2-associated X protein in experimental transection spinal cord-injured rats. *The Journal of Spinal Cord Medicine*. 2013;36(1):66-71. [10.1179/2045772312Y.0000000032]
2. the regulation of oxidative stress, inflammation and the Bcl-2 and Bax pathway. *Molecular medicine reports*. 2015;12(5):7132-8. [10.3892/mmr.2015.4274]
3. Aslan E, Boyacı MG, Güzel H, Pektaş MB. Better neuroprotective profile of caffeic acid phenyl ester over resveratrol in non-traumatic ischemia-reperfusion injury of the spinal cord. *British Journal of Neurosurgery*. 2024;38(4):889-95. [10.1080/02688697.2021.1999391]
4. Liu C, Shi Z, Fan L, Zhang C, Wang K, Wang BJB. Resveratrol improves neuron protection and functional recovery in rat model of spinal cord injury. *Brain Research*. 2011;1374:100-9. [10.1016/j.brainres.2010.11.061]
5. Tang S, Botchway BO, Zhang Y, Wang X, Huang M, Liu X. Resveratrol can improve spinal cord injury by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2024;251:152180. [10.1016/j.aanat.2023.152180]
6. Zhao H, Mei X, Yang D, Tu G. Resveratrol inhibits inflammation after spinal cord injury via SIRT-1/NF- κ B signaling pathway. *Neuroscience Letters*. 2021;762:136151. [10.1016/j.neulet.2021.136151]
7. Kan S, Liu B, Zhao X, Feng S, Zhu H, Ma B, et al. Resveratrol improves the prognosis of rats after spinal cord injury by inhibiting mitogen-activated protein kinases signaling pathway. *Scientific reports*. 2023;13(1):19723. [10.1038/s41598-023-46541-x]
8. Zhao H, Chen S, Gao K, Zhou Z, Wang C, Shen Z, et al. Resveratrol protects against spinal cord injury by activating autophagy and inhibiting apoptosis mediated by the SIRT1/AMPK signaling pathway. *Neuroscience*. 2017;348:241-51. [10.1016/j.neuroscience.2017.02.027]
9. Xiang Z, Zhang S, Yao X, Xu L, Hu J, Yin C, et al. Resveratrol promotes axonal regeneration after spinal cord injury through activating Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(20):23603. [10.18632/aging.203628]
10. Ranaei M, Yaghoubi A. The Effect of Aerobic Training along with Resveratrol Supplementation on Some Inflammatory Index Levels in the Spinal Cord Tissue of Rats after Spinal Cord Injury. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences*. 2024. [10.18502/ssu.v32i11.17787]
11. Nouri A, Farzanegi P, Azarbayjani MA. Effects of Resveratrol Supplementation and Exercise on Apoptosis, Lipid Profile, and Expression of Farnesoid X Receptor, Liver X Receptor and Sirtuin 1 Genes in the Liver of Type 1 Diabetic Rats. *Medical Laboratory Journal*. 2022;16(4):39-46. [10.52547/mlj.16.4.39]
12. Samarghandian S, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafzadeh M, Khan H, Forouzanfar F, Aramjoo H, et al. A pivotal role of the nrf2 signaling pathway in spinal cord injury: A prospective therapeutics study. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)*. 2020;19(3):207-19. [10.2174/1871527319666200604175118]
13. Byrnes KR, Fricke ST, Faden AI. Neuropathological differences between rats and mice after spinal cord injury. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010;32(4):836-46. [10.1002/jmri.22323]
14. Basso D, Beattie M, Bresnahan J, Anderson D, Faden A, Gruner J, et al. MASCIS evaluation of open field locomotor scores: effects of experience and teamwork on reliability. *Journal of neurotrauma*. 1996;13(7):343-59. [10.1089/neu.1996.13.343]
15. Girbovan C, Kent P, Merali Z, Plamondon H. Dose-related effects of chronic resveratrol administration on neurogenesis, angiogenesis, and corticosterone secretion are associated with improved spatial memory retention following global cerebral ischemia. *Nutritional Neuroscience*. 2016;19(8):352-68. [10.1179/1476830515Y.0000000020]
16. Alvarez-Mejia L, Morales J, Cruz GJ, Olayo M-G, Olayo R, Díaz-Ruíz A, et al. Functional recovery in spinal cord injured rats using polypyrrole/iodine implants and treadmill training. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2015;26(7):209. [10.1007/s10856-015-5541-0]
17. Jung SY, Kim DY, Yune TY, Shin DH, Baek SB, Kim CJ. Treadmill exercise reduces spinal cord injury-induced apoptosis by activating the PI3K/Akt pathway in rats. *Experimental and therapeutic medicine*. 2014;7(3):587-93. [10.3892/etm.2013.1451]
18. Serasinghe MN, Missert DJ, Ascioia JJ, Podgrabinska S, Wieder S, Izadmehr S, et al. Anti-apoptotic BCL-2 proteins govern cellular outcome following B-RAFV600E inhibition and can be targeted to reduce resistance. *oncogene*. 2015;34(7):857-67. [10.1038/onc.2014.21]
19. Kotipatruni RR, Dasari VR, Veeravalli KK, Dinh DH, Fassett D, Rao JS. p53-and Bax-mediated apoptosis in injured rat spinal cord. *Neurochemical research*. 2011;36:2063-74. [10.1007/s11064-011-0530-2]
20. Sharpe JC, Arnoult D, Youle RJ. Control of mitochondrial permeability by Bcl-2 family members. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2004;1644(2-3):107-13. [10.1016/j.bbamcr.2003.10.016]
21. Hardwick JM, Soane L. Multiple functions of BCL-2 family proteins. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2013;5(2):a008722. [10.1101/cshperspect.a008722]
22. Song W, Kwak H-B, Lawler JMJA. Exercise training attenuates age-induced changes in apoptotic signaling in rat skeletal muscle. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2006;8(3-4):517-28. [10.1089/ars.2006.8.5]
23. Shekarriz H, Galedari M, Nikbakht M, Khorsandi L. Protective effect of continuous aerobic training and crocin on doxorubicin-induced apoptosis in the heart tissue of rats. *Jentashapir Journal of Cellular and Molecular Biology*. 2022;13(3). [10.5812/jjcm-b-130731]

24. Nourzad F, Shahidi F. The effect of aerobic and resistance training on insulin resistance index (HOMA-IR) and BCL-2/BAX ratio in apoptotic pathway in the heart tissue of male wistar diabetic rats. 2022. [10.52547/joeppa.15.1.69] **[In Persian]**
25. Sedaghat M. Cardiac remodeling, apoptosis-related process (Bax, Bcl-2), and their ratio (Bax/Bcl-2) in cardiomyocytes of diabetic rats after combined exercise training and taurine supplementation. *Comparative Clinical Pathology*. 2021;30(5):801-10. [10.1007/s00580-021-03275-4]
26. Leonard SS, Xia C, Jiang B-H, Stinefelt B, Klandorf H, Harris GK, et al. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2003;309(4):1017-26. [10.1016/j.bbrc.2003.08.105]
27. Xu L, Botchway BO, Zhang S, Zhou J, Liu XJFin. Inhibition of NF-κB signaling pathway by resveratrol improves spinal cord injury. *Frontiers in neuroscience*. 2018;12:690. [10.3389/fnins.2018.00690]
28. Zhang G, Liu Y, Xu L, Sha C, Zhang H, Xu WJBb. Resveratrol alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation in PC-12 cells and in rat model. *BMC biotechnology*. 2019;19:1-9. [10.1186/s12896-019-0502-1]
29. Senturk H, Yaman M, Aydin H, Güney G, Bozkurt I, Paksoy K, et al. Effects of Resveratrol on Inflammation and Apoptosis After Experimental Spinal Cord Injury. *Turkish neurosurgery*. 2018;28(6). [10.5137/1019-5149.JTN.21829-17.3]
30. Zhao H, Han L, Jian Y, Ma Y, Yan W, Chen X, et al. Resveratrol induces apoptosis in human melanoma cell through negatively regulating Erk/PKM2/Bcl-2 axis. *OncoTargets and therapy*. 2018;8995-9006. [10.2147/OTT.S186247]
31. Wang P, Jiang L, Zhou N, Zhou H, Liu H, Zhao W, et al. Resveratrol ameliorates autophagic flux to promote functional recovery in rats after spinal cord injury. *Oncotarget*. 2018;9(9):8427. [10.18632/oncotarget.23877]
32. Graham ZA, Collier L, Peng Y, Saéz JC, Bauman WA, Qin W, et al. A soluble activin receptor IIB fails to prevent muscle atrophy in a mouse model of spinal cord injury. *Journal of Neurotrauma*. 2016;33(12):1128-35.[10.1089/neu.2015.4058]
33. Howard E, Pasiakos S, Blesso C, Fussell M, Rodriguez N. Divergent roles of inflammation in skeletal muscle recovery from injury. *Frontier in Physiology*. 2020; 11: 87. [10.3389/fphys.2020.00087]
34. Sun ZK, Ma XR, Jia YJ, Liu YR, Zhang JW, Zhang BA. Effects of resveratrol on apoptosis in a rat model of vascular dementia. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2014;7(4):843-8. [10.3892/etm.2014.1542]
35. Mahdian H, Farzanegi P, Farzaneh Hesari A. Effect of resveratrol supplementation and interval exercise on heart cells apoptosis in male rats with non-alcoholic fatty liver. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*. 2020;21(4):39-46. **[In Persian]**
36. Schrauwen P, Timmers S. Can resveratrol help to maintain metabolic health? *Proceedings of the Nutrition Society*. 2014;73(2):271-7. [10.1017/S0029665113003856]
37. Liao Z-Y, Chen J-L, Xiao M-H, Sun Y, Zhao Y-X, Pu D, et al. The effect of exercise, resveratrol or their combination on Sarcopenia in aged rats via regulation of AMPK/Sirt1 pathway. *Experimental Gerontology*. 2017;98:177-83. [10.1016/j.exger.2017.08.032]
38. Zhang Z-N, Chung S-K, Xu Z, Xu Y. Oct4 maintains the pluripotency of human embryonic stem cells by inactivating p53 through Sirt1-mediated deacetylation. *Stem Cells*. 2014;32(1):157-65. [10.1002/stem.1532]