

## اثر تمرین هوازی همراه با مصرف بربرین کلراید هیدرات بر بافت قلب موش‌های صحرائی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

هادی افشار بکشلو<sup>۱</sup>، احمدعبدی\*<sup>۲</sup>، محمدعلی آذربایجانی<sup>۲</sup>، علیرضا براری<sup>۱</sup>

### چکیده

**مقدمه:** بیماری دیابت یک اختلال متابولیکی مزمن و پیشرونده است که منجر به عوارض شدیدتر قلبی می‌شود. هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی اثرات بربرین کلراید با دوز ۵۰ mg/kg بر بافت قلب موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین به همراه تمرین هوازی است.

**روش‌ها:** ۵۶ موش صحرائی نر ویستار به‌طور تصادفی به هفت گروه (n=۸): کنترل (C)، شم (S)، کنترل تمرین (TC)، دیابت (DM)، دیابت-بربرین (BDM)، دیابت-تمرین هوازی (TDM)، و هوازی-بربرین (TBDM) تقسیم شدند. دیابت با تزریق استرپتوزوتوسین در موش‌های نر القا شد. گروه‌های تمرین به‌مدت شش هفته برنامه‌ی تمرین هوازی (۱۸-۱۰ متر در دقیقه، ۴۰-۱۰ دقیقه پنج روز در هفته) را روی تردمیل انجام دادند. برای ارزیابی بافت شناسی با استفاده از هماتوکسیلین و اتوزین (H&E)، تریکروم ماسون و رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمیایی برای سنجش میزان تغییر قطر، پارگی الیاف کاردیومیوسیت، تغییر در هسته‌ها و میزان رسوب کلاژن در تارهای عضلانی قلب با استفاده از واریانس یک‌طرفه و آزمون آماری ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey با نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ استفاده شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که در گروه DM بیماری موجب پارگی الیاف کاردیومیوسیت و میزان رسوب کلاژن و کاهش قطر تارها نسبت به گروه C، S و TC گردیده و آسیب آن در بافت قلب در گروه TBDM نسبت به گروه‌های BDM و TDM کمتر بوده است. **نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد مکمل بربرین ضمن کاهش این اثرات و هم افزایی با تمرین هوازی این سنتز را کاهش داده و ضمن افزایش قطر رشته‌های عضلانی کاردیومیوسیت قلبی، موجب کاهش میزان رسوب کلاژن‌ها و نظم بهتر هسته‌ها گردیده است.

**واژگان کلیدی:** تمرین هوازی، دیابت، قلب، کاردیومیوسیت‌های قلبی

۱- گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد آیت الله آملی، دانشگاه آزاد اسلامی، آمل، ایران

۲- گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

\* **نشانی:** مازندران، آمل، کیلومتر ۵ جاده قدیم آمل به بابل، فرعی دانشگاه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی، دانشکده‌ی تربیت بدنی،

تلفن: ۰۱۱۴۳۲۱۷۰۰۰۰-۰۴، نامبر: ۰۱۱۴۳۲۱۷۰۴۳، صندوق پستی: ۶۷۸، پست الکترونیک: a.abdi58@gmail.com

## مقدمه

دیابت قندی (DM) یک مشکل جدی بهداشت عمومی در سراسر جهان را نشان می‌دهد. تخمین زده می‌شود که تعداد بیماران دیابتی تا سال ۲۰۲۵ به ۳۰۰ میلیون نفر برسد [۱]. Somaratne و همکاران [۲] گزارش داد که ۵۶ درصد از بیماران مبتلا به DM مبتلا به بیماری قلبی هستند که با فیروز قلبی مشخص گردیده [۳] و منجر به سفتی میوکارد و اختلال عملکرد قلبی می‌شود [۴، ۵]. بیماری دیابت یک اختلال متابولیکی مزمن و پیشرونده است [۶] که از نقصان در ترشح هورمونی یا عملکرد انسولین و یا هر دو ناشی می‌شود و منجر به عوارض شدیدتر قلبی و متابولیکی مرتبط [۷] از قبیل هایپر و هایپوگلیسمی، کتواسیدوز، نوروپاتی، نفرپاتی، کاردیوپاتی و رتینوپاتی می‌شود [۸] و یک عامل خطرزای مناسب جهت تشخیص، در گسترش نارسایی قلبی است و تغییر در میزان جذب گلوکز در کاردیو مایوسیت‌ها از طریق انتقال دهنده‌ی گلوکز (Glut4) که در پاسخ به انسولین غشا سلولی به کارگرفته می‌شوند تغییر یافته و به‌طور ویژه دیابت مزمن منجر به عملکرد غیرطبیعی انقباض قلبی [۱۰] و احتمال بروز نارسایی احتقانی قلب، با افزایش احتمال نارسایی قلبی و بیماری عروق کرونر و ارتباط آن با فشار خون پس از مطالعات اپیدمیولوژیک، کالبد شکافی، کالبدی و حیوانات، وجود بیماری دیابتی قلبی [۱۰-۱۳] و تغییرات در عملکرد دیاستولیک یک یافته‌ی گسترده در حیوانات دیابتی را نشان داده است [۱۵-۱۴]. اکنون مشخص شده است که دیابت ممکن است با ایجاد یک تأثیر مستقیم مضر بر میوکارد باعث نارسایی قلبی شود و منجر به ایجاد هیپرتروفی قلبی، تغییرات در دیاستول و عملکرد سیستمولیک گردد. وضعیت بالینی مرتبط با طیف ناهنجاری‌های قلبی ناشی از دیابت، کاردیومیوپاتی دیابتی نامیده می‌شود [۱۶]. نارسایی قلبی نتیجه‌ی نهایی هیپرتروفی قلبی طولانی مدت [۱۷] و با هیپرتروفی پاتولوژیک همراه بوده و منجر به تغییرات ساختاری و فیروز و نارسایی احتقانی قلب، آریتمی و مرگ ناگهانی می‌گردد [۱۸]. هیپرتروفی میوسیت از ویژگی‌های بارز کاردیومیوپاتی دیابتی است و این ویژگی‌های آسیب شناختی

منجر به کاهش انطباق دیاستولیک و هیپرتروفی بطنی می‌شود [۱۹] و قلب بیماران مبتلا به T2DM دارای محیط اکسیداتیو و یک زوال پیشرونده‌ی میتوکندریایی به همراه آتروفی عضلانی بوده که این از دست دادن عضلات منجر به کاهش قدرت، ظرفیت عملکردی و در نهایت مرگ و میر در بیماران مبتلا به T2DM را افزایش می‌دهد [۲۱، ۲۰]. گزارش‌های متعددی نشان داد که استرس اکسیداتیو مسیر میتوکندری آپوپتوز را که می‌تواند باعث تغییرات غیرطبیعی قلب در دیابت شود، القاء می‌کند، که به نوبه خود می‌تواند منجر به ناهنجاری‌های ساختاری و عملکردی در قلب دیابتی شود [۲۲]. تولید ROS ناشی از هایپرگلیسمی می‌تواند باعث القاء آپوپتوز میوکارد و فیروز شود [۲۴، ۲۳]. التهاب میوکارد مرگ کاردیومیوسیت‌ها را افزایش می‌دهد و بنابراین در تغییر ساختار قلبی نقش دارد [۲۵]. در تحقیقی، موش‌های دیابتی افزایش بیان آپوپتوز در میوکارد را نشان دادند. آپوپتوز در قلب دیابتی به‌عنوان یک نتیجه مستقیم از تولید پایدار و التهاب ROS رخ می‌دهد (۲۶). استرس و التهاب اکسیداتیو باعث افزایش هیپرتروفی کاردیومیوسیت در شرایط قند خون بالا بر روی موش‌های صحرایی دیابتی، هیپرتروفی قلب را نشان دادند [۲۵]. یافته‌های مشابه در مطالعات نشان می‌دهد [۲۳] افزایش میزان اکسیداسیون اسیدهای چرب (FA) در میوکارد دیابتی منجر به تجمع لیپیدها و متعاقباً آن هیپرتروفی قلب می‌شود [۲۷]. در تحقیقی دیگر هیپرتروفی میوکارد پس از ۸ هفته دیابت گزارش گردیده است [۲۸].

فعالیت بدنی به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عوامل در درمان T2DM بیان شده است [۲۹]. در تحقیقی اثر یک دوره‌ی تمرینی هوازی بر روی افراد دیابتی منجر به بهبود عملکرد قلبی، افزایش وزن قلب و بطن چپ و از ابتلای افراد به بیماری‌های قلبی در دیابت جلوگیری گردیده است [۳۰]. در تحقیقات نشان داده شد که تمرین باعث کاهش التهاب، آپوپتوز و فیروز قلبی [۳۱-۳۷] و در بیماران دیابتی نوع دو باعث بیوژنز میتوکندریایی و توسعه‌ی ساختار اندوتلیال عروقی می‌گردد [۳۸-۴۰]. در پژوهشی ۳۲ سر موش نر ۲ ماهه با تمرین تناوبی با شدت ۸۵ تا ۱۰۰ درصد  $Vo_{2max}$  به‌مدت ۶ هفته انجام و

باعث بهبود در<sup>۱</sup> FPG و<sup>۲</sup> HbA1C و<sup>۳</sup> PPG<sup>۳</sup> گردیده است [۵۶-۵۰]. از این رو مطالعه‌ی فوق به دنبال این پاسخ است که آیا مداخله‌ی داروی گیاهی بربرین کلراید با دوز ۵۰ و فعالیت بدنی هوازی با شدت متوسط و دوره‌های زمانی متفاوت، چه تأثیری بر بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین خواهد داشت.

## روش‌ها

این پژوهش از نوع تجربی بوده و همه آزمایش‌های مربوط به حیوانات با توجه به سیاست‌های مربوط به حمایت از حیوانات (براساس خط مشی‌های قرارداد هلسینگی) انجام و قوانین راهنمای انستیتوی ملی سلامت در نگهداری حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است. تعداد ۵۶ سر موش صحرایی نر ۱۰ هفته‌ای با نژاد ویستار و میانگین وزن  $299.74 \pm 19.32$  گرم از انستیتو پاستور یزد تهیه شد و به آزمایشگاه جانورشناسی پردیس بین‌الملل دانشگاه علوم پزشکی یزد منتقل شدند. حیوانات مورد آزمایش در گروه‌های ۴ تایی در قفس‌های پلی‌کربنات نگهداری شدند. دمای محیط  $22 \pm 1/4$  درجه‌ی سانتی‌گراد و چرخه‌ی روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و رطوبت  $55/6 \pm 4$  درصد بود. تمامی حیوانات به آب و غذای ویژه‌ی موش دسترسی آزاد داشتند. آزمودنی‌ها پس از ۴ روز آشنایی با محیط آزمایشگاه به روش تصادفی به ۷ گروه که کنترل (C) (۸سر)، شم (S) (۸سر)، کنترل تمرین (TC) (۸سر)، دیابت (DM) (۸سر)، دیابت-بربرین (BDM) (۸سر)، دیابت-تمرین هوازی (TDM) (۸سر) و دیابت-تمرین هوازی-بربرین (TBDM) (۸سر) تقسیم شدند.

## روش القای دیابت

در این مطالعه موش‌های صحرایی با استفاده از داروی استرپتوزوتوسین<sup>۴</sup> (ساخت شرکت سیگما با کد: S0130) دیابتی

سپس گروه‌ها در دسته بی تمرین ۴۸ ساعته، ۷ و ۱۴ روزه تقسیم شدند و عضله‌ی نعلی از اندام تحتانی جدا و از روش H&E برای ارزیابی بافت شناسی استفاده شد. میانگین وزن عضله‌ی نعلی بعد از تمرین افزایش نشان داد و بعد از دوره‌ی بی‌تمرینی کاهش معناداری داشت. هایپرتروفی در تارها بعد از تمرین با شدت مضاعف و آتروفی بعد از بی‌تمرینی در تارهای نوع دو مشاهده شده است [۴۱].

با توجه به نگرانی‌های مردم در ارتباط با عوارض داروهای شیمیایی از جمله مقاومت دارویی [۴۲]، امروزه در علم پزشکی، درمان سنتی دیابت با برخی از گیاهان یا عصاره‌های گیاهی در سراسر جهان شناخته شده است [۴۳]. از زمان‌های قدیم برای درمان دیابت خصوصاً نوع دو از داروهای گیاهی [۴۴] و از میان اجزای فعال در داروهای گیاهی ضددیابتی، بربرین (BBR) یک آلکالوئید ایزوکوئینولین است که به صورت بالقوه دارای اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی بسیار قوی است و اثرات هایپوگلیسمی نیز دارد [۴۵]. Lee و همکاران گزارش کرده‌اند که تزریق بربرین به موش‌های مقاوم به انسولین db/db به کاهش چربی بدن و بهبود قابل توجهی در تحمل گلوکز کمک می‌گردد و نشان داده شده است که بربرین متابولیسم پروتئین عضله را بهبود می‌بخشد. با این حال، بربرین عملاً آتروفی عضلانی را در هر دو نوع موش وحشی و db/db ارتقاء داد [۴۶]. در مطالعه‌ی گزارش شده است که بربرین برای افزایش آتروفی ماهیچه‌ها در موش‌های نوع وحشی و db/db از طریق تغییر در عملکرد میتوکندری باعث تخریب پروتئین و سنتز پروتئین می‌شود [۴۷] در حالی که در تحقیقی دیگر، بربرین باعث بهبود آتروفی ماهیچه‌ها، افزایش ذخیره‌ی گلیکوژن و کاهش محتوای تری‌گلیسیرید در ماهیچه‌های اسکلتی موش‌های دیابتی نوع دو شد. با این حال، در یک مطالعه‌ی دیگر، بربرین باعث بهبود آتروفی ماهیچه‌ها، افزایش ذخیره‌ی گلیکوژن و کاهش محتوای تری‌گلیسیرید در ماهیچه‌های اسکلتی موش‌های دیابتی نوع ۲ [۴۸] و تجویز خوراکی بربرین منجر به بهبود آتروفی عضلات شد [۴۹]. ضمن اینکه در تحقیقات زیادی بر بروی بربرین در مقایسه با دارونما و داروهای کاهش قند خون انجام شد نشان داده شد که بربرین

<sup>1</sup> fasting plasma glucose

<sup>2</sup> glycosylated haemoglobin

<sup>3</sup> postprandial plasma glucose

<sup>4</sup> Streptozotocin

بود. این پودر در هر جلسه به اندازه‌ی مورد نیاز در محلول سالین حل می‌شد. سپس محلول آماده شده با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و در تمام روزهای هفته و به مدت شش هفته به صورت خوراکی (گاواژ) قبل از تمرین به گروه‌های مورد نظر خوراند می‌شد.

#### بررسی بافتی با استفاده از میکروسکوپ نوری (H&E)

پس از جدا کردن قلب رت‌ها بلافاصله به مدت ۷۲-۲۴ ساعت در محلول فرمال سالین ۱۰٪ (فرمالین ۱۰۰ سی سی، کلرید سدیم ۸/۵ گرم، آب مقطر ۹۰۰ سی سی) قرار گرفت. آب‌گیری با الکل اتیلیک صورت و بعد در محلول زایلول جهت شفاف سازی استفاده و از پارافین در ۲ مقطع اساعته استفاده و در قالب پر از پارافین مذاب قرار گرفت و سپس سرد شد تا ضمن انجماد پارافین، از نمونه‌ها توسط دستگاه میکروتوم به ضخامت ۵ میکرومتر برش تهیه شد و لام‌های آغشته شده به چسب آلومین درون oven در دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۳۰ و نمونه‌ها در داخل زایلول در دو زمان ۱۵ دقیقه‌ای قرار و آب بافت برگرداند شد. برای تهیه رنگ هماتوکسیلین در الکل مطلق حل شد. جهت تهیه رنگ اتوزین بافت‌ها به ترتیب الکل ۸۵٪، رنگ اتوزین، اسید استیک گلاسیال اضافه و شستشو در آب مقطر دقیقه، کربنات لیتیوم یک ضربه و برای آب‌گیری، الکل ۹۰٪ و ۱۰۰٪ یک ضربه جهت شفاف سازی در محلول زایلول به مدت ۳۰ دقیقه قرار گرفت. یک قطره چسب انتالان<sup>۱</sup> روی نمونه قرار داده و لام روی چسبانده شد. به کمک رنگ آمیزی هماتوکسیلین- اتوزین هسته‌ها رنگ آبی و سیتوپلاسم رنگ صورتی به خود گرفتند.

#### رنگ آمیزی تری کروم ماسون

پس از مقطع‌گیری بافت مورد نظر با میکروتوم و قرارگیری آن بر روی لام، آن را با استفاده از درجات مختلف الکل و آب، به آب رسانده شد. سپس لام را در محلول بوآن و به مدت یک ساعت در اتوکلاو ۶۵ درجه قرار داده و لام را با آب جاری

شدند. القای دیابت با تزریق تک دوز ۵۰ mg/kg استرپتوزوتوسین حل شده در بافر سیترات القا به صورت داخل صفاقی صورت گرفت. برای تشخیص دیابتی بودن موش‌های صحرائی، ۷۲ روز پس از تزریق با ایجاد جراحت کوچک توسط لانس در دم حیوان یک قطره خون بر روی نوار گلوکومتری قرار داده شد و مقدار قند خون اندازه‌گیری شد که قند خون ۳۰۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر، حاکی از دیابتی شدن آنها بوده است.

#### پروتکل تمرینی

قبل از اجرای پروتکل تمرینی، تمامی حیوانات به مدت یک هفته با نحوه‌ی انجام فعالیت روی نوارگردان آشنا شدند، برنامه‌ی آشنایی شامل ۵ جلسه راه رفتن و دویدن با سرعت ۵ تا ۸ متر در دقیقه و شیب صفر درصد و به مدت ۸ تا ۱۰ دقیقه بود. برنامه‌ی فعالیت‌بدنی استقامتی با افزایش تدریجی سرعت و زمان آغاز شد، به طوری که در هفته اول با سرعت ۱۰ m/min به مدت ۱۰ دقیقه، در هفته دوم با سرعت ۱۰ m/min و به مدت ۲۰ دقیقه، در هفته سوم با سرعت ۱۵-۱۴ m/min به مدت ۲۰ دقیقه، در هفته چهارم با سرعت ۱۵-۱۴ m/min به مدت ۳۰ دقیقه، در هفته پنجم با سرعت ۱۸-۱۷ m/min به مدت ۳۰ دقیقه و در هفته ششم با سرعت ۱۸-۱۷ m/min و به مدت ۴۰ دقیقه بود. فعالیت‌بدنی به مدت ۵ روز در هفته و در ابتدا و انتهای هر جلسه تمرین، ۳ دقیقه گرم کردن و سرد کردن با سرعت ۵-۴ m/min انجام گرفت [۵۷]. به منظور تحریک موش‌ها برای دویدن، از محرک صوتی (ضربه به دیواره نوارگردان) استفاده شد؛ بدین صورت که در جلسات اول، از محرک الکتریکی با ولتاژ کم، همراه با محرک صوتی استفاده شد و پس از شرطی نمودن موش‌ها به همراه بودن دو محرک، در سایر جلسات به منظور رعایت نکات اخلاقی کار با حیوان آزمایشگاهی، فقط از محرک صوتی استفاده شد.

#### نحوه‌ی تهیه و مصرف بربرین کلراید

مکمل مورد استفاده، پودر بربرین کلراید هیدرات (شرکت سیگما با کد: 14050) از گیاه زرشک با درجه‌ی خلوص ۹۰٪

<sup>۱</sup> Entellane (Merck, Germany)

ANOVA و برای بررسی رابطه‌ی معنی‌داری بین گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی (Tukey) و نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ استفاده شده است.

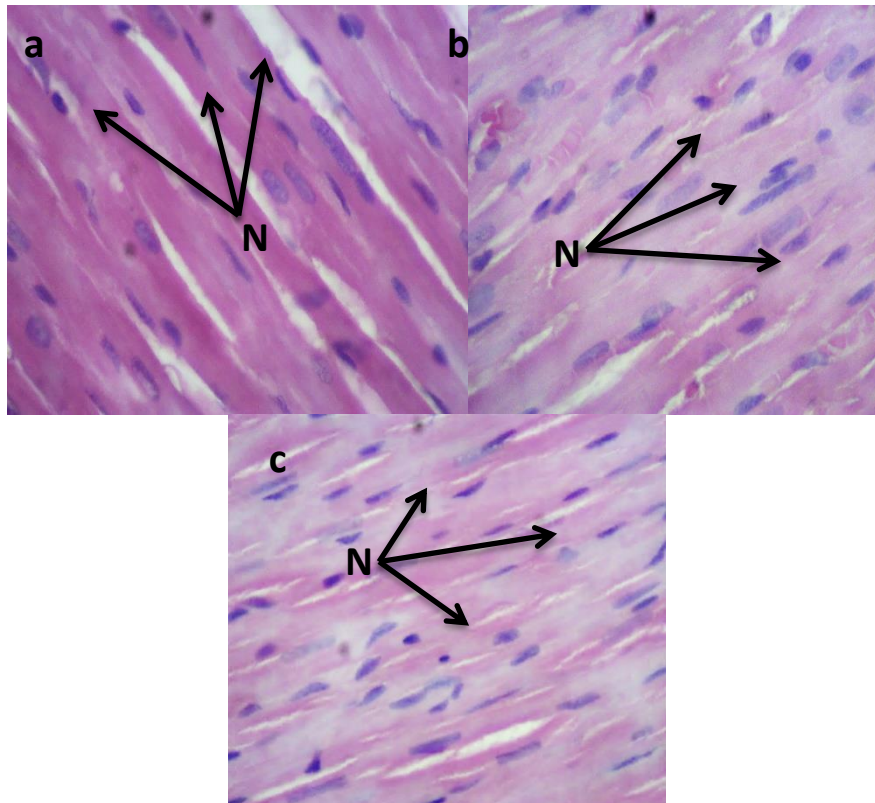
### یافته‌ها

براساس نتایج به‌دست آمده از تصاویر مشاهده شد (شکل ۱) که در گروه‌های C، TC و S، الیاف کاردیومیوسیت به‌صورت نرمال مشاهده شد و این سه گروه باهم رابطه‌ی معناداری نشان ندادند. سلول‌های خونی و لنفوسیتی به میزان بسیار کمی در بین الیاف عضلانی مشاهده شدند. رشته‌های عضلانی به‌صورت انشعاب منظم و با ساختار مشخصی از طریق اینترکالیند دیسک‌ها به هم متصل شده بودند. قطر فیبرهای عضلانی در این گروه‌ها به‌صورت محسوسی نسبت به گروه‌های دیگر بیشتر بود. نتایج به‌دست آمده دیگر نشان داد هسته‌ها (N) دارای نظم بوده و به‌صورت منظم در راستای رشته‌ها قرار دارند.

شستشو داده تا زردی بوان گرفته و بعد با آب مقطر شستشو داده شد. به‌مدت ۵۶ دقیقه محلول همتوکسیلین و ایگرت را روی بافت ریخته و مجدد با آب جاری و بعد از آن با آب مقطر شستشو و لام را به‌مدت ۲ دقیقه هم در ببریچ اسکارلت قرار داده و پس از شستشو با آب مقطر، حدود ۵۱ الی ۵۶ دقیقه محلول اسیدفسفوتنگستیک و اسیدفسفومولیدیک را روی لام ریخته تا بعد از آن با آب شستشو داده و سپس محلول آنیلینبلو (یا در مواردی محلول لایت گرین) را به‌مدت ۲۱ تا ۲۶ دقیقه روی بافت قرار گرفت. لام را پس از شستشو با آب، برای ۳ تا ۶ دقیقه با اسید استیک ۱٪ شسته و در انتها بافت را با الکل آبگیری کرده و پس از گزینول مونته شد کیت در دمای ۱۰ الی ۲۱ درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفت.

### روش آماری

برای بررسی میزان کلاژن در روش تری کروم ماسون از آزمون واریانس یک طرفه و برای میزان معنی‌داری گروه‌ها از آزمون

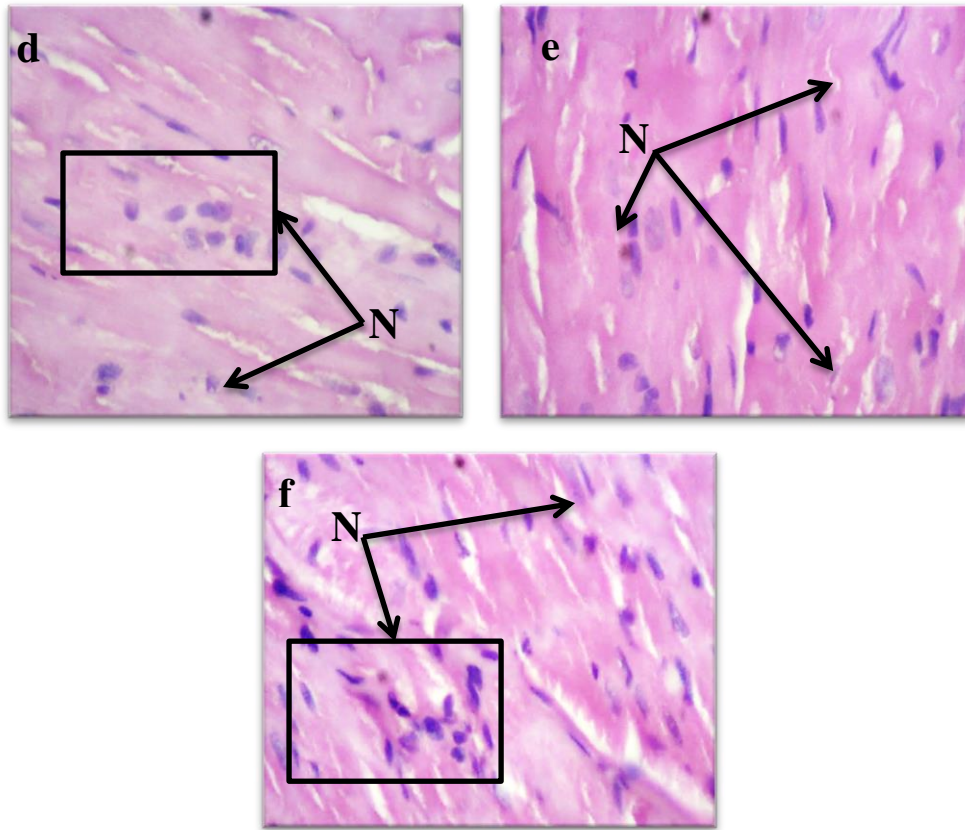


شکل ۱- نتایج عکس‌برداری H&E

بین گروه‌های C (a)، TC (b) و S (c) رابطه‌ی معنی‌داری وجود ندارد. هسته‌ها (N) نیز در تمامی بافت به‌صورت منظم در راستای رشته‌ها قرار دارند.

شده بودند و در این سه گروه رابطی معناداری مشاهده نشد. قطر فیبرهای عضلانی در این گروه نسبت به گروه کنترل سالم کمتر بود. بررسی‌های دیگر نشان داد بی‌نظمی و تجمع در هسته‌ها مشهود و رنگ آمیزی از کاهش میزان رنگ هسته‌ها که نشان از شروع آپوپتوز است.

براساس نتایج به دست آمده از تصاویر مشاهده شد (شکل ۲) که در گروه‌های BDM، TDM و TBDM تعداد کمی از الیاف کاردیومیوسیت، دچار پارگی شده و در برخی از الیاف حضور سلول‌های لنفوسیتی مشاهده شد که نسبت به گروه‌های کنترل کمتر بود. رشته‌های عضلانی به صورت انشعاب منظم و با ساختار مشخصی از طریق اینترکالیند دیسک‌ها به هم متصل

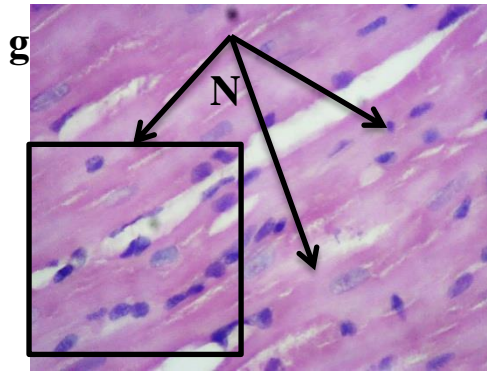


شکل ۲- نتایج عکس‌برداری H&E

بین گروه‌های، (d) TDM، (e) BDM، به همراه گروه TBDM (f) رابطی معنی‌داری وجود ندارد (۲,۰۰۰) اما قطر فیبرهای عضلانی در این گروه نسبت به گروه های C، S و TC کمتر و تجمع، کاهش رنگ و بی‌نظمی هسته‌ها (N) وجود دارد.

انشعاب نامنظم و در برخی از رشته‌ها با ساختار مشخصی از طریق اینترکالیند دیسک‌ها به هم متصل شده بودند. قطر فیبرهای عضلانی در این گروه به صورت محسوسی نسبت به گروه‌های دیگر کمتر بود.

براساس نتایج به دست آمده از تصاویر مشاهده شد (شکل ۳) که در گروه DM میزان پارگی الیاف کاردیومیوسیت نسبت به گروه‌های دیگر بیشتر بوده و در برخی از الیاف حضور سلول‌های لنفوسیتی مشاهده شد. رشته‌های عضلانی به صورت

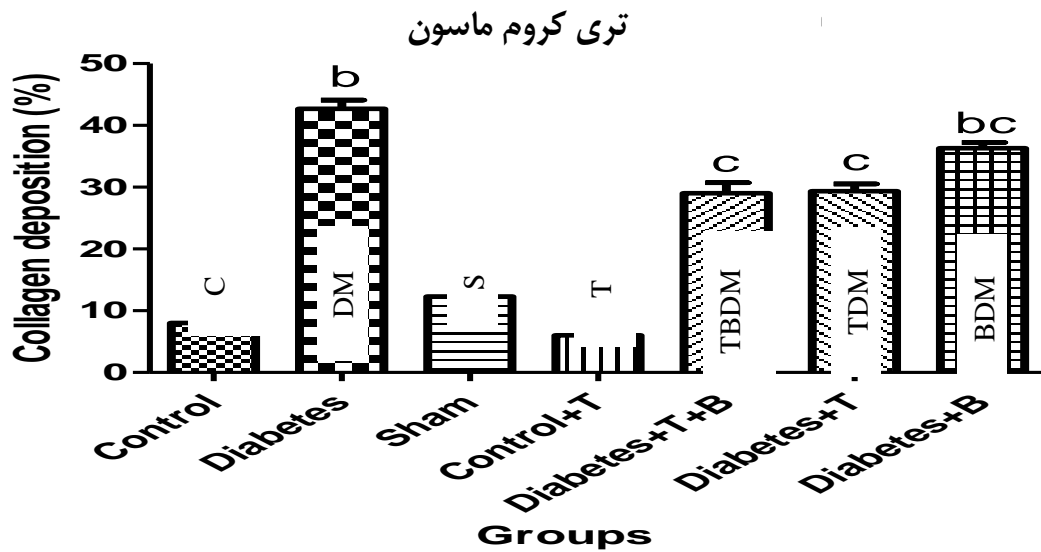


شکل ۳- نتایج عکس برداری H&E

در گروه DM (g) قطر فیبرهای عضلانی در این گروه به صورت محسوسی نسبت به گروه‌های دیگر کمتر و تجمع و کاهش رنگ در برخی قسمت‌ها و بی‌نظمی هسته‌ها (N) نیز مشاهده گردید.

TBDM و TDM رابطه‌ی معنی دار وجود دارد. بررسی‌ها نشان داد بین گروه S با گروه‌های TBDM، TDM، BDM و از طرف دیگر بین گروه‌های TC با گروه TBDM، TDM، BDM رابطه‌ی معنی دار و بین گروه‌های TBDM با BDM و بین گروه‌های TBDM، TDM، BDM رابطه‌ی معنی دار وجود دارد.

نتایج حاصل از بررسی‌ها در رنگ آمیزی تری کروم ماسون در نمودار ۱ نشان داد میزان کلاژن در بافت قلب رت‌ها، بین گروه‌های C با TC و S رابطه‌ی معنی داری وجود ندارد. اما بین گروه‌های C با گروه‌های DM، TBDM، BDM، TDM رابطه‌ی معنی دار و از دیگر نتایج به دست آمده، بین گروه DM با TC،



نمودار ۱- میزان میانگین کلاژن در بافت قلب

در گروه‌های TBDM و BDM، TDM نسبت به گروه DM پایین‌تر بوده اما نسبت به گروه‌های C، TC و S میزان بالاتری را نشان می‌دهد. a: گروه‌های TC، S و با هم رابطه‌ی معنی دار ندارند. b و bc: بین گروه‌های DM، BDM، ارتباط معنی داری وجود ندارد. C و bc: بین گروه‌های TBDM، TDM، BDM و TDM رابطه‌ی معنی داری وجود ندارد. bc و bc: بین گروه‌های غیر هم نام رابطه‌ی معنی داری وجود دارد.

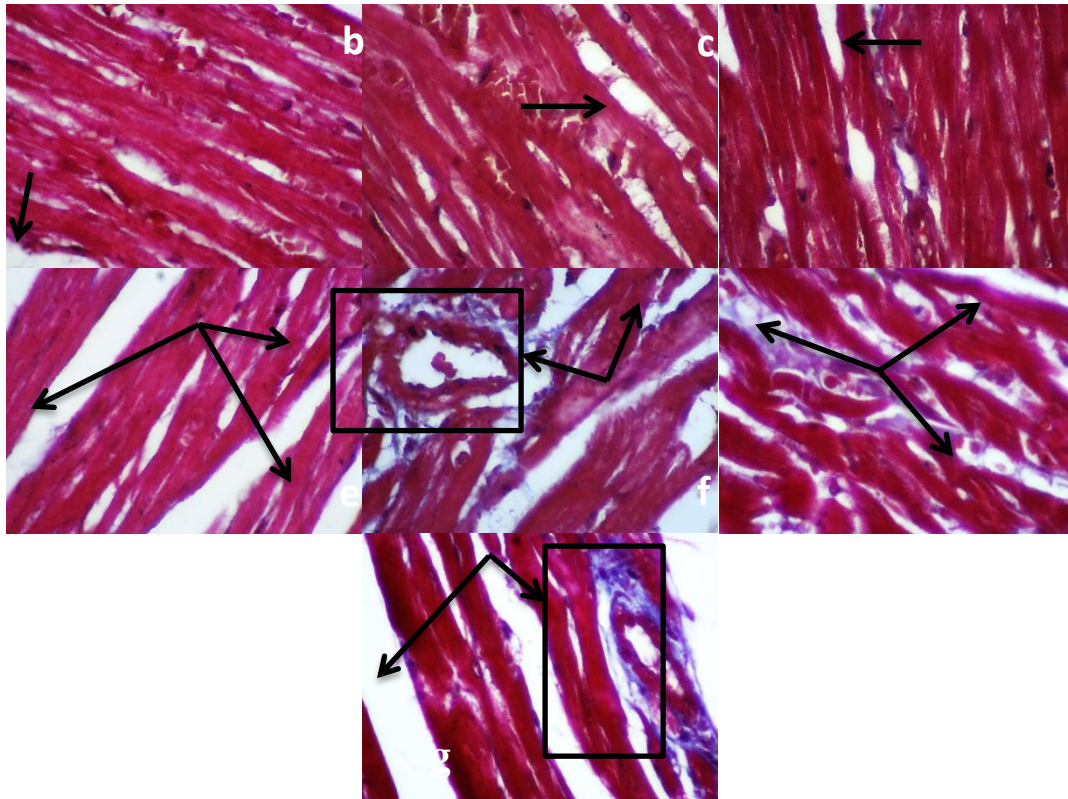
## بحث و نتیجه گیری

نتایج حاصل از تحقیق و عکس برداری تری کروم ماسون نشان داد میزان کلاژن موجود در بافت قلب در گروه کنترل سالم، کنترل تمرین و شم، به نسبت دیگر گروه‌های دیابتی کمتر است. بافت‌شناسی بافت قلبی H&E در گروه کنترل، کنترل تمرین و شم، نشان داد در موش‌ها، هسته‌های کاردیومیوسیت‌های منفرد، بیضی، برجسته و متمرکز در بافت قلبی بودند که تحت میکروسکوپ نوری مشاهده گردید، در مقایسه با گروه‌های دیابتی که هسته‌ها در آن اندازه گیری می‌شوند، از نظر اندازه و شکل و میوفیبریل تغییر شکل مشاهده گردید که این میزان در گروه دیابتی به نسبت سه گروه دیابتی دیگر که همراه با تمرین، بربرین و یا تمرین به همراه بربرین این تغییر شکل محسوس بود و با نتایج به دست آمده با تحقیق Thent و همکاران [۵۸] هم راستا بود. مشخص شد الیاف کاردیومیوسیت به صورت نرمال بوده و این سه گروه باهم اختلاف معناداری نشان داده نشد اما سلول‌های خونی و لنفوسیتی به میزان بسیار کمی در بین الیاف عضلانی مشاهده قابل مشاهده بود. رشته‌های عضلانی به صورت انشعاب منظم و با ساختار مشخصی از طریق اینترکالیدت دیسک‌ها به هم متصل شده بودند. قطر فیبرهای عضلانی در این گروه به صورت محسوسی نسبت به گروه‌های دیگر بیشتر بود.

بافت‌شناسی بافت قلبی H&E گروه‌های دیابت و بربرین، دیابتی و تمرین و گروه دیابتی، تمرین به همراه مکمل بربرین تعداد کمی از الیاف کاردیومیوسیت، دچار پارگی شده و در برخی از الیاف حضور سلول‌های لنفوسیتی مشاهده شد که نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. رشته‌های عضلانی به صورت انشعاب منظم و با ساختار مشخصی از طریق اینترکالیدت

دیسک‌ها به هم متصل شده بودند و در این سه گروه اختلاف معناداری مشاهده نشد. قطر فیبرهای عضلانی در این گروه نسبت به گروه کنترل سالم کمتر بود که با نتایج تحقیق Cosyns و همکاران [۵۹] هم راستا بود که نشان از اثر دیابت بر گروه‌ها است. اما نتایج حاصل از نمودار ۱ نشان داد اثر تمرین به همراه بربرین در گروه دیابتی به نسبت دو گروه بربرین، دیابت و تمرین، میزان کلاژن کمتری را در بافت قلب موش‌ها ایجاد کرده است اما میزان کلاژن گروه تمرین، دیابت با گروه تمرین، دیابت و بربرین تقریباً یکسان به نظر می‌رسد. نتایج حاصل با نتایج تحقیق بررسی‌های دیگر نشان داد بی‌نظمی و تجمع در هسته‌ها مشهود و رنگ آمیزی از کاهش میزان رنگ هسته‌ها که نمایانگر شروع آپوپتوز است را نشان می‌دهد. آپوپتوز نوعی خاص از مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده است که نقش مهمی در توسعه، رشد و بیماری‌های باز می‌کند [۶۰] و نشان داده شده است که هایپرتروفی قلبی ناشی از ورزش، منجر به شروع آپوپتوز قلبی نگردیده [۶۱، ۶۲] که با نتایج این تحقیق هم راستا بوده و باعث فعال شدن مجدد ژن‌های عضلات قلب می‌شود [۶۳، ۶۴].

در گروه دیابتی در تصویربرداری تری کروم ماسون بافت قلب دچار اختلال، تکه تکه شدن، دژنراسیون شده در مقایسه با دیگر گروه‌ها مشاهده شد (شکل ۴). میزان کلاژن به نسبت دیگر گروه‌ها در حد بسیار بالاتر و میانگین عرض عضلات قلب، به عنوان نشانگر آتروفی عضلانی در گروه دیابتی به طور معنی داری در مقایسه با دیگر گروه‌ها نمایان بود. در این گروه در بافت‌شناسی H&E میزان پارگی الیاف کاردیومیوسیت نسبت به گروه‌های دیگر بیشتر بوده و در برخی از الیاف حضور سلول‌های لنفوسیتی مشاهده گردید.



شکل ۴- تصویربرداری تری کروم ماسون

نشان داد گروه‌های C (a)، TC (b) و S (c) میزان کلاژن (رنگ آبی) به میزان کمی مشاهده شد. بین گروه‌های TDM (d)، BDM (e) به همراه گروه TBDM (f) به نسبت گروه‌های کنترل میزان کلاژن بیشتری مشاهده گردید. در گروه DM (g) میزان کلاژن به نسبت بقیه گروه‌ها بیشتر است.

های لیزین بر روی کلاژن باشد. هایپرگلیسمی همچنین منجر به تولید اکسیژن واکنش‌پذیر و گونه‌های نیتروژن می‌شود که استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهد و باعث بیان ژن غیرطبیعی می‌شود، انتقال سیگنال را تغییر می‌دهد و مسیرهای منتهی به مرگ سلولی میوکارد برنامه‌ریزی شده یا آپوپتوز را فعال می‌کند [۶۵]. بنابراین دیابت نوع دو بافت عضلات قلب موش‌ها را دچار آتروفی نموده و مصرف مکمل بربرین، باعث کاهش آتروفی عضلانی و نظم بهتر هسته‌ها و موجب کاهش میزان کلاژن و احتمال فیروز و در نهایت نکروز و کاردیومیوپاتی دیابتی خواهد شد که با تحقیقات Wang و همکاران [۴۷] و Shiwen و همکاران [۴۸] هم راستا بود. گروه دیابتی، تمرین و بربرین، و گروه دیابت و تمرین، به نسبت گروه قلبی، نظم بهتری در بافت قلب و تجمع کمتر و نظم بهتر در هسته‌ها گردیده و از طرفی میزان کلاژن موجود در بافت قلب را کاهش داده است که اثر تمرین را به همراه این مکمل نشان دادند که با

رشته‌های عضلانی به صورت انشعاب نامنظم و در برخی از رشته‌ها با ساختار مشخصی از طریق اینترکالیتد دیسک‌ها به هم متصل شده بودند. یافته‌های بافت شناسی بافت قلبی در مطالعه حاضر نشان داد که سازمان ساختاری بافت‌های قلبی در موش‌های صحرایی دیابتی ناشی از STZ مختل شده است. تغییرات بافت شناسی التهابی در بافت‌های قلبی، آسیب دیدگی میوکارد را نشان داد. تغییر شکل هسته‌های کاردیومیوسیت‌ها و جدا شدن یا ایجاد میوفیبریل‌های قلبی مختل شده در رنگ آمیزی H&E مشاهده شد که با یافته‌های تحقیق Thent و همکاران [۵۸] و Cosyns و همکاران [۵۹] هم راستا بود. قطر فیبرهای عضلانی در این گروه به صورت محسوسی نسبت به گروه‌های دیگر کمتر بود که با نتایج تحقیق Cosyns و همکاران [۵۹] هم راستا بود.

تجمع کلاژن در میوکارد دیابتی ممکن است تا حدی به دلیل اختلال در تخریب کلاژن ناشی از گلیکوزیلاسیون باقی مانده

طولانی‌تر و بزرگتری برای تأیید سودمندی بربرین در درمان انسان است.

### سپاسگزاری

این تحقیق در قالب رساله‌ی دکتری در دانشگاه آزاد اسلامی واحد آیت الله آملی انجام شد. بدین وسیله، نویسندگان تشکر و قدردانی خود را از این واحد دانشگاهی اعلام می‌دارند.

نتایج تحقیقات Chen و همکاران [۳۸]، Wang و همکاران [۳۹] و Le Douairon و همکاران [۴۰] یکسان بود.

در میان ۴ گروه مداخله‌ی تمرینی و دارویی گروه دیابت، تمرین به همراه مکمل بربرین، میزان کلاژن و آتروفی عضلانی کمتری به نسبت دیگر گروه‌های دیگر دیابتی نشان داد که این یافته اثر هم‌افزایی بربرین به همراه تمرین هوازی برای جلوگیری از پیشرفت کاردیومیوپاتی دیابتی را نمایان می‌سازد. به‌نظر می‌رسد بربرین در دوزهای استاندارد برای مصارف انسانی و تعامل فارماکوکیتیک نیازمند مطالعات بالینی بیشتر،

### مآخذ

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047–1053.
2. Somaratne JB, Whalley GA, Poppe KK, ter Bals MM, Wadams G, Pearl A, et al. Screening for left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus in the community. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 14:10.
3. Li B, Zheng Z, Wei Y, Wang M, Peng J, Kang T, et al. Therapeutic effects of neuregulin-1 in diabetic cardiomyopathy rats. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10:69.
4. Dobrin JS, Lebeche D. Diabetic cardiomyopathy: signaling defects and therapeutic approaches. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8:373–391.
5. Rodrigues B, McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 1992; 26:913–922.
6. Dailey G., Overall mortality in diabetes mellitus: where do we stand today? *Diabetes technology & therapeutics*, 2011. 13(S1): S-65-S-74.
7. Ndisang, J.F., Role of heme oxygenase in inflammation, insulin-signalling, diabetes and obesity. *Mediators of inflammation*, 2010; 2010.
8. Gu, Y., Zhang, X. Shi, X. Li, J. Hong, J. Chen, et al., Effect of traditional Chinese medicine berberine on type 2 diabetes based on comprehensive metabolomics. *Talanta* 2010. 81(3):766-772.
9. Jaidane, H., F. Sane, J. Gharbi, M. Aouni, M. Romond, and D. Hober, Cocksackievirus B4 and type 1 diabetes pathogenesis: contribution of animal models. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2009; 25(7):591-603.
10. Hamby RI, Zonerach S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974; 229:1749–1754
11. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, Haider B. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60:884–899
12. Mizushige K, Yao L, Noma T, Kiyomoto H, Yu Y, Hosomi N, Ohmori K, Matsuo H. Alteration in left ventricular diastolic filling and accumulation of myocardial collagen at insulin-resistant prediabetic stage of a type II diabetic rat model. *Circulation* 2000; 101: 899–907
13. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30:595–602
14. Semeniuk LM, Kryski AJ, Severson DL. Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic db/db and transgenic db/db-hGLUT4 mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H976–H982
15. Ganguly PK, Thliveris JA, Mehta A. Evidence against the involvement of nonenzymatic glycosylation in diabetic cardiomyopathy. *Metabolism* 1990; 39: 769–773
16. Boudina, S., & Abel, E. D. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115(25): 3213-3223.
17. Hill, J. A., & Olson, E. N. Cardiac plasticity. *New England Journal of Medicine* 2008; 358(13): 1370-1380.
18. Souders CA, Bowers SL, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. *Circ Res* 2009; 105: 1164–1176.
19. Wang J, Song Y, Wang Q, Kralik PM, Epstein PN. Causes and characteristics of diabetic cardiomyopathy. *Rev Diabet Stud* 2006; 3:108–17.
20. Lee, D. and A. Goldberg, Atrogin1/MAFbx: what atrophy, hypertrophy, and cardiac failure have in common. *Am Heart Assoc* 2011.
21. Bdolah Y, Segal A, Tanksale P, Karumanchi SA, and Lecker SH. Atrophy-related ubiquitin ligases atrogin-1 and MuRF-1 are associated with uterine smooth muscle involution in the postpartum period.

- American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2007; 292(2): R971-R976.
22. Ilkun O, & Boudina S. Cardiac dysfunction and oxidative stress in the metabolic syndrome: an update on antioxidant therapies. *Current pharmaceutical design* 2013; 19(27): 4806-4817.
  23. Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Hasan IH, Al-Amin MA, Al-Ajmi HN, & Mahmoud AM. Sitagliptin attenuates cardiomyopathy by modulating the JAK/STAT signaling pathway in experimental diabetic rats. *Drug design, development and therapy* 2016; 10, 2095.
  24. Seddon M, Looi YH, & Shah AM. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart* 2007; 93(8): 903-907.
  25. Frati G, Schirone L, Chimenti I, Yee D, Biondi-Zoccai G, Volpe M, & Sciarretta S. An overview of the inflammatory signalling mechanisms in the myocardium underlying the development of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular Research* 2017; 113(4): 378-388.
  26. Al-Rasheed NM, Al-Rasheed NM, Hasan IH, Al-Amin MA, Al-Ajmi HN, Mohamad RA, & Mahmoud AM. Simvastatin ameliorates diabetic cardiomyopathy by attenuating oxidative stress and inflammation in rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017.
  27. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi SI, Matsumura T, Kaneda Y & Giardino I. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000; 404(6779), 787-790.
  28. Wang GG, Li W, Lu XH, Zhao X, & Xu L. Taurine attenuates oxidative stress and alleviates cardiac failure in type I diabetic rats. *Croatian medical journal*, 2013; 54(2):171-179.
  29. Motahari-Tabari N, Shirvani MA, Shirzad-e-Ahoodashty M, Yousefi-Abdolmaleki E, & Teimourzadeh M. The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Global journal of health science*, 2015; 7(1), 115.
  30. Mirsepasi M, Banaeifar A, Azarbayjani MA, & Arshadi S. The Effect of 12 Weeks Aerobic Training on Expression of AKT1 and mTORc1 genes in the Left Ventricle of Type 2 Diabetic Rats. *Iranian Journal of Diabetes and Obesity*, 2018; 10(3), 137-143.
  31. Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74:349-353.
  32. Seropian IM, Toldo S, Van Tassell BW, Abbate A. Anti-inflammatory strategies for ventricular remodeling following st-segment elevation acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1593-1603.
  33. Kim C, Choi HE, Lim MH. Effect of high interval training in acute myocardial infarction patients with drug-eluting stent. *Am J Phys Med Rehabil* 2015.
  34. Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I, Beniamini Y, Rosenschein U, Sagiv M. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol* 2005; 100:93-99.
  35. McElroy CL, Gissen SA, Fishbein MC. Exercise-induced reduction in myocardial infarct size after coronary artery occlusion in the rat. *Circulation* 1978; 57:958-962.
  36. Kjolhede T, Dalgas U, Gade AB, Bjerre M, Stenager E, Petersen T, Vissing K. Acute and chronic responses to resistance exercise and training in people with multiple sclerosis. *Scand J Med Sci Sports* 2015.
  37. Rodrigues B, Lira FS, Consolim-Colombo FM, Rocha JA, Caperuto EC, De Angelis K, Irigoyen MC. Role of exercise training on autonomic changes and inflammatory profile induced by myocardial infarction. *Mediators Inflamm* 2014; 2014:702473.
  38. Chen L, Pei JH, Kuang J, Chen HM, Chen Z, Li ZW, Yang HZ. Effect of lifestyle intervention in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Metabolism* 2015; 64:338-347.
  39. Wang H, Bei Y, Lu Y, Sun W, Liu Q, Wang Y, Cao Y, Chen P, Xiao J, Kong X. Exercise prevents cardiac injury and improves mitochondrial biogenesis in advanced diabetic cardiomyopathy with pgc-1alpha and akt activation. *Cell Physiol Biochem* 2015; 35:2159-2168.
  40. Le Douairon Lahaye S, Bekono FR, Broderick T. Physical activity and diabetic cardiomyopathy: Myocardial adaptation depending on exercise load. *Curr Diabetes Rev* 2014; 10:371-390.
  41. Egan B, & Zierath JR. Exercise metabolism and the molecular regulation of skeletal muscle adaptation. *Cell metabolism* 2013; 17(2), 162-184.
  42. Loesche WJ. Role of anaerobic bacteria in periodontal disease. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 1991; 100(9\_suppl), 43-45.
  43. Gray AM, & Flatt PR. Actions of the traditional anti-diabetic plant, Agrimony eupatoria (agrimony): effects on hyperglycaemia, cellular glucose metabolism and insulin secretion. *British Journal of Nutrition* 1998; 80(1), 109-114.
  44. Campbell I, Cutri A, Wilson A, and Harrison L. Evidence for IL-6 production by and effects on the pancreatic beta-cell. *The Journal of Immunology* 1989; 143(4): 1188-1191.
  45. Anderson JT, Cornelius JG, Jarpe AJ, Winter WE, and Peck AB. Insulin-Dependent Diabetes in the NOD Mouse Model II.  $\beta$  Cell Destruction in Autoimmune Diabetes is a TH2 and not a TH1 Mediated Event. *Autoimmunity* 1993; 15(2): 113-122.
  46. Lee YS, Kim WS, Kim KH, Yoon MJ, Cho HJ, Shen Y, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial

- metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes* 2006; 55(8): 2256-2264.
47. Wang H, Liu D, Cao P, Lecker S, & Hu, Z. Atrogin-1 affects muscle protein synthesis and degradation when energy metabolism is impaired by the anti diabetes drug berberine. *Diabetes* 2010; 59(8): 1879-1889.
  48. Shiwen ZJZ. Effect of berberine on CDK9 and cyclin T1 expression in skeletal muscle of diabetic rats induced by streptozotocin and a high-carbohydrate/high-fat diet. *Chinese Journal of Clinical Pharmacy* 2008; (4), 3.
  49. Yin J, Ye J, & Jia W. Effects and mechanisms of berberine in diabetes treatment. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2012; 2(4): 327-334.
  50. An H, He L (2016) Current understanding of metformineffect on the control of hyperglycemia in diabetes. *J Endocrinol* 228: R97-R106.
  51. Li Z (2014) Clinical efficacy and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Chinese- Foreign Women's Health* 8: 226-226 (In Chinese).
  52. Xiang W, Huang X, Huang G Research on the therapeutic effect of two kinds of anti-inflammatory drugs in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Journal of Practical Diabetology* 2011; 7: 51-52 (In Chinese).
  53. Changrong G, Yingbiao Z, Yiping Y, Riqiu C. Study on the evaluation of curative effect of berberine in the treatment of type 2 diabetes and its safety. *China Modern Doctor* 2017; 33: 82-3384 (In Chinese).
  54. Jia D. Evaluation on efficacy and safety of berberine on type 2 diabetes mellitus. *Clinical Journal of Chinese Medicine* 2016; 8: 120-121 (In Chinese).
  55. Zhu J, Wang X, Lv W, Ji X. Gliclazide combined with berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine* 2015; 25: 915-917 (In Chinese).
  56. Dai P, Wang J, Lin L, Zhang Y, Wang Z Reno protective effects of berberine as adjuvant therapy for hyper tensive patients with type 2 diabetes mellitus: evaluation via biochemical markers and color Doppler ultrasonography. *Exp Ther Med* 2015; 10: 869-876.
  57. Chae CH, Jung SL, An SH, Jung CK, Nam SN, & Kim HT. Treadmill exercise suppresses muscle cell apoptosis by increasing nerve growth factor levels and stimulating p-phosphatidylinositol 3-kinase activation in the soleus of diabetic rats. *Journal of physiology and biochemistry* 2011; 67(2): 235-241.
  58. Thent ZC, Lin TS, Das S, & Zakaria Z. Histological changes in the heart and the proximal aorta in streptozotocin-induced diabetic rats following piper sarmentsoum administration. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* 2012; 9(3), 396-404.
  59. Cosyns B, Droogmans S, Weytjens C, Lahoutte T, Van Camp G, Schoors D, & Franken PR. Effect of streptozotocin-induced diabetes on left ventricular function in adult rats: an in vivo Pinhole Gated SPECT study. *Cardiovascular diabetology* 2007; 6(1), 30.
  60. Goussetis E, Spiropoulos A, Tsironi M, Skenderi K, Margeli A, Graphakos S, Baltopoulos P, Papassotiriou I. Spartathlon, a 246 kilometer foot race: Effects of acute inflammation induced by prolonged exercise on circulating progenitor reparative cells. *Blood Cells Mol Dis* 2009; 42:294-299.
  61. Jin H, Yang R, Li W, Lu H, Ryan AM, Ogasawara AK, Van Peborgh J, Paoni NF. Effects of exercise training on cardiac function, gene expression, and apoptosis in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279:H2994-H3002.
  62. Kang PM, Yue P, Liu Z, Tarnavski O, Bodyak N, Izumo S. Alterations in apoptosis regulatory factors during hypertrophy and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287:H72-H80.
  63. Xu T, Tang H, Zhang B, Cai C, Liu X, Han Q, Zou L. Exercise preconditioning attenuates pressure overload-induced pathological cardiac hypertrophy. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8:530-540.
  64. Tanno AP, das Neves VJ, Rosa KT, Cunha TS, Giordano FC, Calil CM, Guzzoni V, Fernandes T, de Oliveira EM, Novaes PD, Irigoyen MC, Moura MJ, Marcondes FK. Nandrolone and resistance training induce heart remodeling: Role of fetal genes and implications for cardiac pathophysiology. *Life Sci* 2011; 89:631-637.
  65. Fan ZY, Prins, JB, & Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocrine reviews* 2004; 25(4), 543-567.

## **EFFECT OF AEROBIC EXERCISE COMBINED WITH BERBERINE CHLORIDE HYDRATE ON CARDIAC TISSUE OF STREPTOZOTOCIN-DIABETIC RATS**

Hadi Afshar<sup>1</sup>, Ahmad Abdi<sup>\*1</sup>, Mohammad Ali Azarbayjani<sup>2</sup>, Alireza Barari<sup>1</sup>

1. *Department of Sports Physiology, Ayatollah Amoli Branch, Islamic Azad University, Amol, Iran*

2. *Department of Sports Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

### **ABSTRACT**

**Background:** Diabetes is a chronic and progressive metabolic disorder that leads to more severe cardiac complications. The aim of the present study was to investigate the effects of Berberine chloride at a dose of 50 mg / kg on the heart tissue of streptozotocin-induced diabetic rats with aerobic training.

**Methods:** 56 male Wistar rats were randomly divided into seven groups (n = 8): control (C), sham (S), Aerobic training control (TC), diabetes mellitus (DM), diabetes-berberine (BDM), diabetes mellitus. Aerobic training (TDM), and aerobic training-berberine (TBDM) were divided. Diabetes was induced by injection of streptozotocin in male rats. The training groups performed aerobic exercise program (10-18 m / min, 10-40 min five days a week) for six weeks on the treadmill for histological evaluation using hematoxylin and eosin (H&E), Masson trichrome and staining Immunohistochemicals were used to measure diameter change, cardiomyocyte rupture, change in nuclei, and collagen deposition in cardiac muscle fibers using one-way ANOVA and Tukey post hoc tests with SPSS 21 software.

**Results:** The results showed that DM group did not induce cardiomyocyte fibers rupture and collagen deposition and reduction of filament diameter in group C, S and TC and its damage in heart tissue was less in TBDM group than in BDM and TDM groups.

**Conclusion:** The results showed that berberine supplementation reduced these effects and synergized with aerobic training and reduced the cardiac cardiomyocyte muscle fibers diameter and decreased collagen deposition and better order of nuclei.

**Keywords:** Aerobic Exercise, Diabetes, Heart, Cardiac Myocytes

---

\* 5 km of the old road from Amol to Babol, Mazandaran. Amol, University Sub-Branch, Islamic Azad University, Ayatollah Amoli Branch - Faculty of Physical Education, Phone Number: +981143217008, Fax: +981143217043, Post Office Box: 678, Email: a.abdi58@gmail.com