



The effect of flaxseed alcoholic extract and aerobic exercise on oxidative status of heart tissue in ovariectomized rats

Seyed Zanyar Athari¹, Mir Alireza Nourazar², Mohammad Reza Nasirzadeh^{2*}

1. PhD Student in Medical Physiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.

2. Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

Abstract

Background and Aim: Ovariectomy can induce oxidative stress in the body. Flaxseed is known as a rich source of natural antioxidants along with regular physical activity can also inhibit the destructive effect of oxidative stress. The present study aimed to evaluate the combined effect of flaxseed extract and aerobic exercise on the oxidative status of cardiac tissue in ovariectomized rats. **Materials and Methods:** In this experimental study, 36 adult female Wistar rats weighing 250±25 gr were randomly divided into six equal groups (n=6) including healthy control, sham (surgical control), ovariectomy, ovariectomy-flaxseed extract, ovariectomy-exercise, and ovariectomy-exercise-flaxseed extract group. Aerobic exercises five days a week for eight weeks were performed on a treadmill. Moreover, the flaxseed treatment groups received 400 mg/kg body weight of flaxseed extract by gavage. At the end of the study, cardiac tissue samples from different animals were obtained and then total antioxidant capacity (TAC), malondialdehyde concentration (MDA), the activity of glutathione peroxidase (GPX), superoxide dismutase (SOD), and paraoxonase 1 (PON1) enzymes were measured. The data were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by post hoc Tukey test at the significant level of $p < 0.05$. **Results:** The results showed that the activity of SOD, GPX, PON1 enzymes and TAC in ovariectomy mice was significantly lower than control mice but the MDA index was significantly increased ($p < 0.05$). However the activity of SOD, GPX, PON1 enzymes and TAC levels were significantly higher and the MDA concentration was significantly lower ($p < 0.05$) in mice of ovariectomy-exercise-extract group than the mice of ovariectomy, ovariectomy-extract and ovariectomy-exercise groups. **Conclusion:** The results of this study showed that the combination of flaxseed extract and aerobic exercise more improved the activity of the antioxidant system, reduced the oxidation index of heart tissue in menopause and also the stress caused by aging.

Keywords: Oxidative stress, Aerobic exercise, Flaxseed extract, Rat.

Cite this article:

Athari, S.Z., Nourazar, M.A., & Nasirzadeh, M.R. (2022). The effect of flaxseed alcoholic extract and aerobic exercise on oxidative status of heart tissue in ovariectomized rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 10(22), 30-40.

*Corresponding Author, Address: Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran;

Email: mr.nasirzadeh@yahoo.com & mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir

 <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2021.3893.1604>



تأثیر عصاره الکلی بذر کتان و تمرین هوازی بر وضعیت اکسیداتیو بافت قلب موش صحرایی آواریکتومی شده

سید زانیار اطهری^۱، میر علیرضا نورآذر^۲، محمدرضا نصیرزاده^{۳*}

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
۲. استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده دامپزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: آواریکتومی (برداشت تخمدان) باعث القاء استرس اکسیداتیو در بدن می‌شود. دانه کتان به عنوان منبع غنی از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی همراه با فعالیت بدنی منظم، می‌تواند اثرات مخرب ناشی از استرس اکسیداتیو را مهار کند. هدف تحقیق حاضر بررسی اثر ترکیبی عصاره کتان و تمرین هوازی بر وضعیت اکسیداتیو بافت قلب در موش‌های صحرایی آواریکتومی شده بود. روش تحقیق: در این مطالعه تجربی، از ۳۶ سر موش صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار، با میانگین وزن 25 ± 25 گرم استفاده شد. موش‌ها به‌طور تصادفی به شش گروه مساوی ($n=6$) شامل گروه‌های کنترل، شام (شاهد جراحی)، آواریکتومی شده، آواریکتومی - عصاره بذر کتان، آواریکتومی - تمرین، و نهایتاً آواریکتومی - تمرین - عصاره بذر کتان؛ تقسیم شدند. تمرینات هوازی به مدت ۸ هفته، هر هفته ۵ روز بر روی نوارگردان به اجرا درآمد و گروه‌های تیمار با عصاره بذر کتان، روزانه به مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن عصاره بذر کتان به‌صورت گاوژ دریافت کردند. در پایان دوره مطالعه، نمونه بافت قلب از حیوانات مختلف اخذ گردید و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC)، غلظت مالون دی‌آلدهید (MDA)، به همراه فعالیت آنزیم‌های سوپر اکساید دیسمیوتاز (SOD)، گلوکاتاتیون پراکسیداز (GPX) و پاراکسوناز-۱ (PON1) اندازه‌گیری گردیدند. داده‌های جمع‌آوری شده با آزمون‌های آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی در سطح $p < 0.05$ مورد بررسی قرار گرفتند. یافته‌ها: فعالیت آنزیم‌های SOD، GPX، PON1 و میزان TAC در موش‌های گروه آواریکتومی به‌طور معنی‌داری کمتر از موش‌های گروه کنترل بود؛ در حالی که MDA به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد ($p < 0.05$). از طرف دیگر، فعالیت آنزیم‌های SOD، GPX، PON1 و میزان TAC در موش‌های صحرایی گروه آواریکتومی - تمرین - عصاره به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه‌های آواریکتومی، آواریکتومی - عصاره و آواریکتومی - تمرین افزایش پیدا کرد؛ در حالی که MDA به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ($p < 0.05$). نتیجه‌گیری: ترکیب عصاره بذر کتان و تمرین هوازی تأثیر بهتری در بهبود فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی و کاهش شاخص اکسیداسیون بافت قلب در موش صحرایی آواریکتومی شده دارد.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، تمرین هوازی، عصاره بذر کتان، موش صحرایی.

* نویسنده مسوول، آدرس: تبریز، دانشگاه علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، دانشکده دامپزشکی، بخش فیزیولوژی؛

مقدمه

استرس اکسیداتیو بیانگر عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد حاصل از فعالیت میکرو ارگانیسم‌های داخل بدن و ضد اکسیداتیوهای درون‌زا هست که منجر به تجمع رادیکال‌های آزاد در بدن می‌شود. تنظیم وضعیت نشانگرهای اکسیداتیو برای زنده ماندن سلول، فعال‌سازی، تکثیر و عملکرد اعضای بدن بسیار مهم است. ارگانیسم‌های هوازی دارای سیستم‌های ضد اکسیداتیو یکپارچه‌ای هستند که شامل ضد اکسیداتیوهای آنزیمی و غیر آنزیمی می‌باشد که معمولاً در تعدیل اثرات مضر گونه‌های فعال اکسیژن^۱ (ROS) مؤثر هستند. از عوارض شناخته‌شده استرس اکسیداتیو می‌توان به خطر ابتلا به سرطان، اختلالات عصبی، تصلب شرایین، فشارخون بالا، دیابت، سندرم اختلال حاد تنفسی، فیبروز ریوی ایدیوپاتیک^۲، بیماری انسدادی مزمن ریوی و آسم اشاره کرد (فیا سچی و چپاروقی^۳، ۲۰۱۲).

استروژن به‌خودی‌خود یک هورمون تنظیم‌کننده مهم برای استرس اکسیداتیو است، زیرا باعث تغییر غلظت لیپیدهای سرمی، سیستم‌های انعقادی و فیبرینولیتیک^۴ و سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شود (مندلسون^۵، ۲۰۰۲). با حذف استروژن در دوران یائسگی، عوارضی از قبیل افزایش وزن، اختلال در متابولیسم لیپیدها و استرس اکسیداتیو مشاهده می‌شود. از این رو، نیمرخ لیپیدی پلاسما در آغاز یائسگی به عنوان یک عامل خطر برای بیماری قلبی محسوب می‌شود (نصیرزاده و دیگران، ۲۰۱۱).

یائسگی یا آواریکتومی دو طرفه^۶ تجربی نقش پاتولوژیک در پیشرفت بیماری‌های قلبی ایفا می‌کند (بیتنر^۷، ۲۰۰۹؛ روزانو^۸ و دیگران، ۲۰۰۶). بسیاری از مطالعات ارتباط بین آواریکتومی و ایجاد استرس اکسیداتیو را نشان داده‌اند (آکسال^۹ و دیگران، ۲۰۱۱). روش مرسوم برای مبارزه با عوارض یائسگی، استروژن درمانی است (موثرمن^{۱۰} و دیگران، ۲۰۰۰). استروژن درمانی باعث کاهش کلسترول تام، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم^{۱۱} (LDL-C) و تری‌گلیسیرید و به‌طور متقابل، افزایش کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا^{۱۲} (HDL-C) می‌شود (هرینگتون^{۱۳} و دیگران، ۲۰۰۰). با این حال، درمان جایگزین با استروژن در زنان یائسه، مشکلات و عوارض جانبی متعددی دارد، از

جمله این که خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد (آزام^{۱۴} و دیگران، ۲۰۱۸) و همچنین باعث افزایش خطر وقوع سرطان اندومتر^{۱۵} می‌شود (لاسی^{۱۶} و دیگران، ۲۰۰۵). طی مطالعه‌ای، مانوز - کاستاندا^{۱۷} و دیگران (۲۰۰۶) بیان کرده‌اند که القاء یائسگی با روش آواریکتومی در موش‌های صحرایی منجر به افزایش شاخص‌های استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی بافت قلب و همچنین اختلالات قلبی - عروقی می‌شود. همچنین نشان داده شده است که آواریکتومی موجب افزایش التهاب و آسیب سلولی در قلب می‌شود. نتایج این پژوهش مشخص نمود که تجویز عصاره سویا با داشتن ترکیبات استروژنیک، التهاب و آسیب سلولی را به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (نصیرزاده و دیگران، ۲۰۱۲). مطالعات دیگری نشان داده‌اند که آواریکتومی باعث افزایش معنی‌دار شاخص مالون دی‌آلدهید^{۱۸} (MDA) و کاهش معنی‌دار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی همچون سوپر اکساید دیسموتاز^{۱۹} (SOD)، گلوکاتایون پراکسیداز^{۲۰} (GPx) و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی^{۲۱} (TAC) می‌شود (هرناندز^{۲۲} و دیگران، ۲۰۰۰؛ نصیرزاده و دیگران، ۲۰۱۴). پاراکسوناز^{۲۳} (PON)، یک آنزیم مهارکننده اکسیداسیون چربی می‌باشد که به عنوان یک شاخص آنتی‌اکسیدانی شناخته می‌شود. مطالعات قلبی نشان داده‌اند که این آنزیم دارای اثرات محافظتی در برابر آسیب اکسیداتیو در سلول‌های اندوتلیال شریانی می‌باشد (مکنس^{۲۴} و دیگران، ۱۹۹۸). همچنین محققین بیان کرده‌اند که PON باعث محافظت در برابر انواع مختلفی از استرس‌های حاد و مزمن مرتبط با بیماری‌هایی مانند تصلب شرایین می‌شود (موتا^{۲۵} و دیگران، ۲۰۰۹). در مطالعه‌ای نشان داده شد که ورزش یا ترکیب ورزش و رژیم غذایی حاوی ایزوفلاون، به‌طور قابل توجهی موجب افزایش سطح آنزیم PON در موش‌های صحرایی آواریکتومی شده می‌گردد (لی^{۲۶} و دیگران، ۲۰۱۲). گیاه کتان با نام علمی *Linum Usitatissimum*، گیاهی یک‌ساله است از تیره *Linaceae* که در شرایط آب و هوایی ایران به شکل بوته‌ای رشد می‌کند (گابیان^{۲۷} و دیگران، ۲۰۰۵). دانه کتان سرشار از ترکیبات فیتواستروژنی^{۲۸} است. ترکیبات فیتواستروژن دانه کتان با افزایش گلوبولین متصل شونده به هورمون‌های جنسی، در کاهش عوارض بعد از یائسگی زنان نقش دارند (برزینسکی^{۲۹} و دیگران، ۱۹۹۷).

1. Reactive oxygen species
2. Idiopathic
3. Fiaschi and Chiarugi
4. Fibrinolytic
5. Mendelsohn
6. Bilateral ovariectomy
7. Bittner
8. Rosano
9. Aksakal
10. Moerman

11. Low-density lipoprotein-cholesterol
12. High-density lipoprotein-cholesterol
13. Herrington
14. Azam
15. Endometrial cancer
16. Lacey
17. Muñoz-Castañeda
18. Malondialdehyde
19. Superoxide dismutase
20. Glutathione peroxidase

21. Total antioxidant capacity
22. Hernandez
23. Paraoxonase
24. Mackness
25. Motta
26. Lee
27. Gabiana
28. Phytoestrogen
29. Brzezinski

سانتی‌گراد، شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. همچنین جیره غذایی یکسان و آب آزادانه در اختیار حیوانات قرار گرفت و پس از گذشت یک هفته و سازگاری حیوانات به شرایط جدید، آزمایش شروع شد. موش‌ها به‌طور تصادفی به شش گروه مساوی شامل گروه کنترل، گروه شم^۱ (فقط باز کردن شکم و بستن مجدد آن)، گروه آواریکتومی (Ovx)، گروه آواریکتومی-عصاره بذرکتان (Ovx+Flaxseed)، گروه آواریکتومی-تمرین (Ovx+Exercise)، و نهایتاً گروه آواریکتومی-تمرین-عصاره بذرکتان (Ovx+Flaxseed+Exercise) تقسیم شدند. موش‌های مورد آزمایش به مدت شش ماه نگهداری شدند تا به عنوان مدل پیری شناخته شوند (جانستون و وارد^۱، ۲۰۱۵).

بر روی همه گروه‌ها غیر از گروه کنترل و گروه شم، جراحی آواریکتومی صورت گرفت (سای^{۱۰} و دیگران، ۲۰۰۴). برای انجام جراحی از داروی کتامین^{۱۱} به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلو گرم وزن بدن و زایلازین^{۱۲} به میزان ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی استفاده شد؛ سپس با ایجاد برش در هر دو تهیگاه، تخمدان‌های راست و چپ برداشته شدند. ۱۰ روز پس از جراحی و پس از بهبودی کامل، حیوانات آماده انجام آزمایش گردیدند.

در گروه‌های تمرین، به مدت هشت هفته، هر هفته به مدت پنج روز بر روی نوارگردان تمرین هوازی اجباری انجام شد. روند تمرین به صورت افزایشی بود و طبق الگوی ارائه شده در جدول ۱ به اجرا درآمد. جهت وادار کردن حیوانات به دویدن، از میله‌های شوک الکتریکی به میزان سه میلی‌آمپر استفاده شد. شیب دستگاه در طول تمرین صفر درجه بود. گروه‌هایی که تمرین نداشتند نیز همانند گروه‌های تمرین، در حال خاموشی دستگاه، به همان مدت روی نوارگردان قرار داده شدند (صالحی و دیگران، ۲۰۰۹). در پایان دوره مداخله، حیوانات بیهوش شدند و پس از باز نمودن قفسه سینه، قلب حیوان برداشته شد. یک گرم از بافت قلب در بافر یک میلی‌لیتر فسفات (۰/۱ مولار، $\text{pH}=7/4$) در یک مکان سرد هموژن شد. هموژنات‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در دمای چهار درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ شدند و مایع رویی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد تا این که فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و سطح MDA و TAC سنجیده شود.

گروه‌های تیمار با عصاره بذرکتان، روزانه به مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره بذرکتان به‌صورت

همچنین دانه کتان یک منبع غنی از انواع مختلف فنول‌ها مانند لیگنان^۱، اسیدهای فنولیک^۲، فلاونوئیدها^۳، فینیل پروپانوییدها^۴ و تانن‌ها^۵ می‌باشد که به‌عنوان منبع غنی از ضداکسیداتیوهای طبیعی شناخته می‌شوند (کاسوت^۶، ۲۰۱۳). در مطالعه ای تنیده و دیگران (۲۰۲۱) نشان داده‌اند که روغن بذرکتان می‌تواند جایگزین مناسبی برای استروژن بوده و یک درمان بالقوه برای درمان جایگزینی هورمون باشد.

رادیکال‌های آزاد حاصل از استرس اکسیداتیو در غلظت‌های کم برای بسیاری از عملکردهای مهم فیزیولوژیکی، مانند انقباض عضله و سم زدایی از دارو مورد نیاز هستند. با این حال، افزایش چشمگیر ROS در طی تمرینات بدنی شدید، می‌تواند به غشای سلول آسیب برساند و اثرات مخربی بر عملکرد عضلات اسکلتی، آسیب ماکرومولکول‌ها و اختلال در عملکرد سلول داشته باشد. در حالی که فعالیت بدنی منظم می‌تواند سیستم ضد اکسیداتیو را تقویت نموده و استرس اکسیداتیو را کاهش دهد (سیمونی^۷ و دیگران، ۲۰۱۸؛ رضانی و دیگران، ۲۰۲۰). طی مطالعه ای، حسینی و اکبری (۲۰۱۷) بیان کرده‌اند که انجام ورزش هوازی با شدت متوسط، باعث تعدیل اثرات مضر یائسگی در موش‌های صحرایی مدل یائسه می‌شود.

با توجه به این که بذرکتان دارای خاصیت ضداکسیداتیو و فیتواستروژنیک بوده و ورزش منظم نیز منجر به بهبود سطح ضداکسیداتیو در بدن می‌شود، فرض بر این است که ترکیب تمرین هوازی و عصاره بذرکتان بر میزان فعالیت آنزیم‌های ضداکسیداتیو بافت قلب در رت‌های آواریکتومی شده تأثیر مثبت مضاعف داشته باشد. بر این اساس و با توجه به این که تاکنون مطالعات اندکی در خصوص تأثیر عصاره بذرکتان و تمرین هوازی بر استرس اکسیداتیو بافت قلب صورت گرفته است؛ هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر عصاره الکلی بذرکتان و تمرین هوازی بر استرس اکسیداتیو بافت قلب در موش‌های صحرایی آواریکتومی شده می‌باشد.

روش تحقیق

مطالعه حاضر از نوع تجربی است. جهت انجام تحقیق، تعداد ۳۶ سر موش صحرایی ماده بالغ و بیستار با میانگین وزنی 25.0 ± 2.0 گرم از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تهیه شدند. موش‌ها در محیطی با دمای 21 ± 2 درجه

1. Lignan
2. Phenolic acid
3. Flavonoid
4. Phenylpropanoids

5. Tannin
6. Kasote
7. Simion
8. Sham

9. Johnston and Ward
10. Cai
11. Ketamine
12. Xylazine

جدول ۱. جزئیات برنامه تمرین هوازی به اجرا درآمده روی نوارگردان

سرعت (دقیقه/متر)			زمان (دقیقه)			هفته ها
سرد کردن	تمرین	گرم کردن	سرد کردن	تمرین	گرم کردن	
۵	۵	۵	۲	۱۰	۳	هفته اول
۵	۱۰	۵	۲	۱۵	۳	هفته دوم
۵	۱۵	۵	۲	۲۰	۳	هفته سوم
۵	۲۰	۵	۲	۲۵	۳	هفته چهارم
۵	۲۵	۵	۲	۳۵	۳	هفته پنجم
۵	۲۵	۵	۲	۴۵	۳	هفته ششم
۵	۲۵	۵	۲	۵۵	۳	هفته هفتم
۵	۲۵	۵	۲	۶۰	۳	هفته هشتم

می شود (جلالی و دیگران، ۲۰۰۶).

برای اندازه گیری GPx از روش نصیرزاده و دیگران (۲۰۱۴) استفاده شد. آنزیم GPx واکنش گلوکاتایون احیا^۱ (GSH) توسط کیومن هیدروپراکساید^۱ را کاتالیز می نماید. در حضور آنزیم گلوکاتایون ردوکتاز و NADPH، گلوکاتایون اکسید شده (GSSG) مجدداً به گلوکاتایون احیاء تبدیل می شود؛ واکنشی که با اکسیداسیون همزمان ADPH به NADP⁺ همراه است. در این واکنش، کاهش جذب نوری در طول موج ۳۴۰ نانومتر اندازه گیری می شود (نصیرزاده و دیگران، ۲۰۱۴).

برای اندازه گیری مالون دی آلدئید (MDA) از روش سومی^{۱۱} و دیگران (۲۰۰۹) استفاده شد. این روش بر پایه واکنش با اسید تیوباربیتوریک^{۱۲} (TBARS)، اندازه گیری جذب با روش اسپکتروفتومتری و مقایسه با منحنی استاندارد می باشد.

به منظور اندازه گیری TAC، TBARS با یک پراکسیداز و آب اکسیژنه مجاور شد تا رادیکال های ABTS+ تولید نماید. این ماده، رنگ آبی-سبز دارد که در طول موج ۶۰۰ نانومتر اندازه گیری می شود. آنتی اکسیدان های موجود در نمونه تولید این رنگ را تضعیف می کنند. کلیه شاخص هایی که روش اندازه گیری آن ها شرح داده شد (MDA، SOD، GPx و TAC) با استفاده از کیت ELISA از سایمن شیمی ساخت کشور آمریکا^{۱۳} سنجیده شدند (شهریور و دیگران، ۲۰۱۶).

فعالیت آنزیم PON1 سرم با استفاده از روش اصلاح شده اکرسون^{۱۴} (۱۹۸۳) به روش اسپکتروفتومتری توسط کیت Enz Chek ساخت کشور انگلیس انجام شد. فعالیت PON1 با استفاده از پاراکسون به عنوان یک بستر، با جذب ۴-

گاواژ دریافت کردند (آل آنی^۱ و دیگران، ۲۰۱۷). موش های گروه کنترل و گروه آواریکتومی شده هم حجم عصاره، نرمال سالین به صورت گاواژ دریافت کردند. بذر خالص کتان پس از تهیه و تأیید توسط گروه فارماکونوزی^۲ دانشگاه، مورد استفاده قرار گرفت. جهت تهیه عصاره بذر کتان، ابتدا دانه ها کاملاً آسیاب شد و ۱۲۰ گرم از پودر حاصله پس از اضافه کردن ۵۰۰ میلی لیتر پترولیوم اتر^۳ (۶:۲۵ وزن محلول:حجم کل محلول^۴) به مدت دو ساعت در دمای اتاق به وسیله همزن مغناطیسی، لیپید زدایی شد و سپس مخلوط با یک توری استیل با قطر منافذ ۰/۵ میلی متر صاف گردید. اتر باقی مانده در پودر لیپید زدایی شده به مدت یک ساعت در دمای اتاق بخار شد و حدود ۱۰۰ گرم از پودر لیپید زدایی شده در محلولی شامل ۶۰۰ میلی لیتر اتانول، آب مقطر و هیدروکسید سدیم^۵ (NaOH)، یک مولار به ترتیب نسبت حجمی ۱:۱:۴ به مدت دو ساعت در همزن مغناطیسی مخلوط گردید. سپس اسید سیتریک گلاسیال^۶ تا PH=۶ رسیده و سپس به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۶۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد تا پلی ساکاریدهای محلول در آب و پروتئین ها جداسازی شود (پرتی^۷ و دیگران، ۲۰۱۳).

برای اندازه گیری SOD از روش جلالی و دیگران (۲۰۰۶) استفاده شد. در این روش از گزانتین^۸ و گزانتین اکسیداز^۹ جهت تولید رادیکال های سوپر اکساید استفاده می شود. این رادیکال ها با I.N.T یا 3-(4-nitrophenol)-5-phenyltetrazolium chloride یا 2-(iodophenyl) واکنش می دهند و رنگ قرمز فورمازون تولید می کنند که در طول موج ۵۰۵ نانومتر اندازه گیری

1. Al-Ani
2. Pharmacognosy
3. Petroleum Ether
4. Weight of solution in the total volume of solution; w/v
5. Sodium hydroxide

6. Glacial citric acid
7. Xanthine
8. Xanthine oxidase
9. Glutathione
10. Cumene hydroperoxide
11. Somi

12. Thiobarbituric acid
13. Cayman CHEMICAL (USA)
14. Eckerson

بود ($p=0/0001$)، مقایسه میانگین های مربوط به فعالیت آنزیم های SOD, PON1, GPX و میزان TAC در گروه های مطالعه شده مشخص نمود که تجویز عصاره بذرکتان فعالیت این عوامل را در گروه آواریکتومی - عصاره نسبت به گروه آواریکتومی شده، به طور معنی داری ($p=0/0001$) افزایش داده است. علاوه بر این، مشخص گردید در گروه آواریکتومی - تمرین هوازی نیز سطح MDA نسبت به گروه آواریکتومی شده کاهش معنی داری داشته است ($p=0/0001$)، بررسی میانگین داده های مربوط به فعالیت آنزیم های SOD, PON1, GPX و میزان TAC در گروه های مطالعه شده مشخص نمود که تمرین هوازی فعالیت این عوامل را در گروه آواریکتومی - تمرین نسبت به گروه آواریکتومی شده، به طور معنی داری ($p=0/02$) افزایش داده است. علاوه بر این ها، یافته های حاصل از این پژوهش نشان داد که سطح MDA در گروه آواریکتومی - عصاره بذرکتان - تمرین هوازی در مقایسه با گروه های آواریکتومی - تمرین - عصاره بذرکتان ($p=0/0001$) و گروه آواریکتومی - تمرین هوازی ($p=0/0001$) کاهش بیشتری داشته است؛ در حالی که بین گروه آواریکتومی - عصاره بذرکتان - تمرین هوازی با گروه کنترل اختلاف معنی داری وجود نداشت ($p=0/10$)، همچنین بین گروه آواریکتومی - عصاره بذرکتان - تمرین هوازی با گروه کنترل از نظر میزان TAC تفاوت معنی داری ($p=0/10$) دیده نشد.

نیتروفنول در ۴۱۲ نانومتر مشخص گردید (آگاسایاک^۱ و دیگران، ۲۰۱۵). برای تحلیل داده های جمع آوری شده از نرم افزار SPSS-22 استفاده شد. داده های بدست آمده کمی، به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد گزارش شدند و اختلاف معنی دار بین گروه ها توسط آزمون آماری تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی^۲ مورد بررسی قرار گرفت. سطح معنی دار در این مطالعه $p < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

بررسی آماری داده ها با آزمون تحلیل واریانس یک طرفه نشان داد که بین کلیه متغیرهای وابسته تحقیق در گروه های مورد مطالعه، تفاوت معنی داری وجود دارد (جدول ۲). در ادامه، آزمون تعقیبی توکی نشان داد که از نظر عوامل مورد ارزیابی بین گروه کنترل با گروه شم اختلاف معنی داری وجود ندارد ($p=1/00$). به علاوه، نتایج نشان داد که سطح MDA در گروه آواریکتومی نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری افزایش یافته است ($p=0/0001$)، در حالی که فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان SOD, PON1, GPX و میزان TAC در گروه آواریکتومی شده در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی داری ($p=0/0001$) پایین تر بود. همچنین در گروه آواریکتومی - عصاره بذرکتان، سطح MDA نسبت به گروه آواریکتومی شده به طور معنی دار پایین تر

جدول ۲. توصیف و مقایسه فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدان بافت قلب موش های صحرایی ماده در گروه های مختلف

گروه متغیرها	کنترل	شم	آواریکتومی	آواریکتومی - عصاره	آواریکتومی - تمرین	آواریکتومی - تمرین - عصاره	مقدار p	مقدار F
TAC (میلی گرم بافت/واحد)	۳/۴۹±۰/۰۸	۳/۵۰±۰/۱۰	۲/۷۰±۰/۱۳ ^a	۳/۱۶±۰/۲۴ ^{ab}	۳/۰۲±۰/۱۹ ^{ab}	۳/۲۳±۰/۱۷ ^b	۰/۰۰۰۱	۱۹/۹۵
MDA (گرم بافت/نانومول)	۲/۲۴±۰/۱۲	۲/۲۴±۰/۱۵	۳/۴۰±۰/۱۹ ^a	۲/۹۴±۰/۱۶ ^{ab}	۳/۰۲±۰/۱۸ ^{ab}	۲/۲۵±۰/۳۶ ^{bcd}	۰/۰۰۰۱	۳۴/۰۳
GPX (میلی گرم بافت/واحد)	۴۴/۰۴±۴/۴۸	۴۳/۸۸±۲/۵۰	۲۷/۱۲±۲/۶۵ ^a	۳۱/۲۴±۴/۷۱ ^a	۳۵/۳۵±۲/۹۹ ^{ab}	۳۷/۲۳±۲/۵۳ ^{ab}	۰/۰۰۰۱	۲۳/۱۸
SOD (میلی گرم پروتئین/واحد)	۴/۷۵±۰/۱۰	۴/۷۶±۰/۱۵	۳/۴۸±۰/۲۳ ^a	۳/۸۴±۰/۱۷ ^{ab}	۳/۷۹±۰/۱۷ ^{ab}	۴/۴۳±۰/۱۷ ^{abcd}	۰/۰۰۰۱	۵۹/۶۸
PON1 (لیتر/واحد)	۱۴۷/۳۴±۳/۹۳	۱۴۷/۱۹±۳/۶۵	۱۲۱/۷۸±۳/۶۶ ^a	۱۳۰/۴۶±۳/۱۷ ^{ab}	۱۳۱/۰۹±۱/۹۳ ^{ab}	۱۴۰/۹۳±۲/۷۹ ^{abcd}	۰/۰۰۰۱	۱۵/۶۰

داده ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد گزارش شده اند. ^a $p < 0/05$ نسبت به گروه کنترل، ^b $p < 0/05$ نسبت به گروه آواریکتومی، ^c $p < 0/05$ نسبت به گروه آواریکتومی - عصاره، ^d $p < 0/05$ نسبت به گروه آواریکتومی - تمرین. (TAC: ظرفیت تام آنتی اکسیدانی، MDA: مالون دی آلدئید، GPX: گلوکوتائون پراکسیداز، SOD: سوپراکسید دیسموتاز، PON1: پاراکسوناز ۱).

بحث

نتایج این تحقیق مشخص نمود که آواریکتومی باعث افزایش میزان شاخص پراکسیداسیون بافت قلب و کاهش میزان فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی همچون SOD و GPX می شود. افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال در TAC در مطالعات بالینی و تجربی بدنبال آواریکتومی نشان داده شده است. میزان MDA در گروه آواریکتومی (تحقیق حاضر) نسبت به سایر گروه ها، افزایش معنی داری داشت که نشانگر القای استرس اکسیداتیو در حیوانات آواریکتومی شده می باشد؛ نتایجی که در مطالعه نصیرزاده و رسولی (۲۰۱۶) نیز بدست آمده است. رادیکال های آزاد با القاء آسیب به لیپیدهای غشایی، زمینه تولید MDA را فراهم می کنند. آلدئید حاصل از پراکسیداسیون لیپیدی می تواند با سایر اجزای سلولی مانند پروتئین وارد واکنش شده و آسیب های متنوعی ایجاد کند (عجم زبید و دیگران، ۲۰۱۶). در حالی که بین گروه های آواریکتومی - تمرین - عصاره بذر کتان با گروه کنترل اختلاف معنی داری دیده نشد. به عبارت دیگر، ترکیب تمرین و عصاره بذر کتان، سطح MDA را تا حد مقادیر کنترل کاهش و سطح SOD و TAC را افزایش داده است. این موضوع نشان می دهد که ترکیب تمرین و عصاره بذر کتان به خوبی توانسته است از افزایش پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از آواریکتومی جلوگیری نماید. از طرف دیگر، نتایج مشخص نمود که بین گروه های آواریکتومی - تمرین هوازی و گروه آواریکتومی - عصاره بذر کتان تفاوت معنی داری وجود ندارد. به عبارت دیگر، اثر ترکیبی تمرین و عصاره بذر کتان تأثیر بیشتری نسبت به هر یک از این دو مداخله به تنهایی داشته است. تولید گونه های واکنشی اکسیژن در طی ورزش به طور موقت افزایش می یابد؛ با این وجود، شیوع بیماری های مرتبط با استرس اکسیداتیو با ورزش منظم کاهش پیدا می کند (هنردوست و دیگران، ۲۰۱۳). ورزش منظم آسیب اکسیداتیو مغز، کبد، کلیه، عضله اسکلتی، و قلب را کاهش می دهد. با این حال، نشان داده شد است که ورزش با شدت بالا به مدت ۱۲ هفته، موجب افزایش شدت استرس اکسیداتیو در مردان جوان می شود (آدامز و بست^۱، ۲۰۰۲). همچنین نشان داده شده است که ورزش منظم، آسیب اکسیداتیو میتوکندریایی ناشی از پیری را کاهش می دهد و موجب تنظیم افزایشی فعالیت سیتوکروم c و سیتوکروم اکسیداز میتوکندریایی در قلب، کبد، کلیه، و مغز موش های صحرایی مسن (۵۲ هفته ای) می شود؛ اما بر موش های صحرایی پیرتر تأثیری ندارد (سلام و دیگران، ۲۰۱۶). فیتواستروژن ها نقش خود را از چند طریق اعمال می کنند،

از جمله این که قادرند با اتصال به گیرنده های استروژنی، نسبت به استرادیول طبیعی موجود در گردش خون، به عنوان آنتاگونیست عمل نمایند. در حالی که در غیاب استروژن قادرند با اتصال به گیرنده های استروژنی، اثرات استروژن را شبیه سازی نمایند (نصیرزاده و دیگران، ۲۰۱۱). در مطالعه صورت گرفته توسط صالحی و دیگران (۲۰۰۹) مشخص شده است که ورزش روی نوارگردان موجب کاهش MDA بافت قلب در رت های دیابتی ورزش کرده نسبت به رت های دیابتی ورزش نکرده می شود. همسو با این نتایج، پژوهش حاضر نیز اثرات مفید ورزش بر کاهش میزان MDA بافت قلب در موش های صحرایی آواریکتومی شده را تایید نمود. چنانچه در گروه آواریکتومی - تمرین، سطح MDA در مقایسه با گروه آواریکتومی به طور معنی داری پایین تر بود. شواهدی وجود دارد که نشانگر افزایش فعالیت سیستم آنتی اکسیدانی ناشی از ورزش در بافت های مختلف جوندگان است. همسو با مطالعه حاضر، نصیرزاده و دیگران (۲۰۱۶) طی پژوهشی نشان داده اند که آواریکتومی باعث کاهش معنی دار سطح فعالیت آنزیم های SOD و GPX می شود. موافق با این پژوهش، در مطالعه حاضر مشخص گردید که آواریکتومی موجب کاهش معنی دار SOD و GPX نسبت به گروه کنترل می شود. همچنین مشخص گردید که میزان فعالیت آنزیم GPX در گروه های آواریکتومی - تمرین و آواریکتومی - عصاره نسبت به گروه آواریکتومی؛ افزایش معنی داری داشته است. این امر حاکی از اثرات مفید ورزش و عصاره کتان بر استرس اکسیداتیو ناشی از آواریکتومی است. فعالیت بدنی منظم و پیشرونده به سلول ها اجازه می دهد تا ROS را بهتر سم زدایی کنند. این موضوع هم در افراد بزرگسال و هم در افراد مسنی نشان داده شده است که سطح فعالیت ضد اکسیداتیو، مشابه افراد کم تحرک جوان از خود نشان می دهند و می توانند از فعالیت بدنی منظم برای محافظت از خود در برابر آسیب اکسیداتیو و جلوگیری از اختلالات مربوط به سن استفاده کنند (سیمونی و دیگران، ۲۰۱۸).

همسو با یافته های مطالعه حاضر، آقاکیاک^۲ و دیگران (۲۰۱۵) طی مطالعه ای گزارش کرده اند که آواریکتومی موجب کاهش معنی دار فعالیت آنزیم PON1 نسبت به گروه کنترل می شود. طی مطالعه دیگری نشان داده شده است که کوئرستین^۳ به مدت چهار هفته موجب افزایش فعالیت سرمی و کبدی آنزیم PON1 می شود (لکی^۴ و دیگران، ۲۰۱۰). همچنین نشان داده شده که فلاونوئیدها نیز فعالیت سرمی آنزیم PON1 را افزایش می دهند (حمیدی و دیگران، ۲۰۱۴). آنزیم PON1 یک آنزیم سرم

1. Adams and Best

2. Agacayak

3. Quercetin

4. Leckey

کاهش می یابد؛ چنانچه در زنان در دوران قبل از یائسگی، در مقایسه با مردان و زنان یائسه، بیماری های قلبی-عروقی نادر است (نصیرزاده و دیگران، ۲۰۱۲).

نتیجه گیری: با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر، می توان چنین استنباط کرد که انجام تمرین هوازی و مصرف همزمان عصاره بذر کتان، موجب بهبود فعالیت سیستم آنتی اکسیدانی، کاهش شاخص های اکسیداتیو و افزایش فعالیت آنزیم PON1 در بافت قلب موش های صحرایی آواریکتومی شده می شود. هرچند برای رسیدن به مکانیسم های اثر عصاره کتان و تمرین هوازی و تعمیم نتایج به انسان، به مطالعات بیشتری نیاز است. با توجه به این که تغذیه و ورزش دو استراتژی موثر و قابل دسترسی برای حفظ سلامتی در جمعیت پیر هستند؛ سایر ترکیبات طبیعی و غیر سمی و نوآوری در طراحی تحقیق ممکن است این فرصت را برای درک بهتر نقش مکمل های آنتی اکسیداتیو و ارائه راهکار های جدید و امیدوار کننده برای بهبود مراقبت های بهداشتی انسان فراهم کند.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان اظهار نشده است.

قدردانی و تشکر

محققین از کارشناسان محترم آزمایشگاه فیزیولوژی به ویژه آقای مهندس رسولی کوچه به پاس همراهی در انجام این تحقیق، قدردانی می نمایند.

استراز وابسته به کلسیم از خانواده استرازهاست که به HDL متصل می گردد. شواهد زیادی وجود دارد که این آنزیم در فرآیند گرفتگی عروق^۱ اثر محافظتی دارد. چنین بنظر می رسد که PON1 عامل اصلی در عملکرد ضدالتهابی HDL و جلوگیری از اکسیداسیون LDL باشد. تغییر نیمرخ چربی پلازما در آغاز یائسگی به عنوان یک عامل خطر برای بیماری های قلبی محسوب می شود؛ زیرا یائسگی اغلب با افزایش وزن و اختلال در متابولیسم لیپید همراه است (کو و کیم^۲، ۲۰۲۰). استروژن از طریق القا تولید کبدی لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین^۳ (VLDL) و افزایش کاتابولیسم LDL، بر متابولیسم آن ها موثر است. از طرف دیگر، کتان منبع قابل توجهی از آنتی اکسیدان های فنولی از قبیل فلاونوئید ها، فنولیک اسید، فنیل پروپانوئید و تانن هاست. گزارش شده است که لیگنان های موجود در کتان دارای خواص آنتی اکسیدانی حتی قوی تر از ویتامین های با پتانسیل آنتی اکسیدانی همچون ویتامین C می باشد. چنانچه لیگنان های کتان می توانند گزینه مناسب آنتی اکسیدان های طبیعی برای پایداری لیپیدها باشند (کاسوت، ۲۰۱۳). این نتایج نشانگر تاثیر مثبت ترکیب تمرین و رژیم غذایی محتوی ایزوفلاون های کتان بر بهبود استرس اکسیداتیو است. مجموع نتایج مذکور با تحقیق حاضر که ترکیب عصاره کتان و تمرین هوازی را ارزیابی کرده است، همخوانی دارد و دال بر آن است که تاثیر مثبت عصاره کتان، احتمالاً بخاطر ایزوفلاون های موجود در آن می باشد. در کل، در دوران یائسگی با حذف استروژن، اثر محافظتی استروژن بر سیستم قلبی-عروقی

منابع

- Adams, A.K., & Best, T.M. (2002). The role of antioxidants in exercise and disease prevention. *The Physician and Sports Medicine*, 30(5), 37-44.
- Agacayak, E., Basaranoglu, S., Tunc, S., Kaplan, A., Evliyaoglu, O., Gul, T.,... & Mehmet Findik, F. (2015). Oxidant/antioxidant status, paraoxonase activity, and lipid profile in plasma of ovariectomized rats under the influence of estrogen, estrogen combined with progesterone, and genistein. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 2975.
- Ajam Zibad, M., TaheriChadorneshin, H., & Abtahi Eivary, S. (2016). The effect of acute resistance exercise on serum levels of some inflammatory and muscle damage markers in inactive women. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 4(7), 76-88. [In Persian]
- Aksakal, E., Akaras, N., Tanboga, I. H., Kurt, M., Halici, Z., Odabasoglu, F., & Unal, B. (2011). Relationship between oxidative stress and cardiomyopathic changes in ovariectomized rats. *Cardiology*, 119(4), 235-241.

- Al-Ani, I. M., Al-Ani, G. A., Azzubaidi, M. S., & Al-Ahmed, B. I. (2017). The effect of flaxseed ethanolic extract on the structure of the Kidney and the endocrine pancreas in streptozotocin induced diabetic rats. *Makara Journal of Health Research*, 21(3), 87–92.
- Azam, S., Lange, T., Huynh, S., Aro, A.R., von Euler-Chelpin, M., Vejborg, I., ... & Andersen, Z.J. (2018). Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk: a cohort study. *Cancer Causes & Control*, 29(6), 495–505.
- Bittner, V. (2009). Menopause, age, and cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology*, 54(25), 2374–2375.
- Brzezinski, A., Adlercreutz, H., Shaoul, R., Rosier, A., Shmueli, A., Tanos, V., & Schenker, J.G. (1997). Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause*, 4(2), 89-94.
- Cai, D.J., Zhao, Y., Glasier, J., Cullen, D., Barnes, S., Turner, C.H., ... & Weaver, C.M. (2004). Comparative effect of Soy protein, soy isoflavones, and 17 β -Estradiol on bone metabolism in adult ovariectomized rats. *Journal of Bone and Mineral Research*, 20(5), 828–839.
- Fiaschi, T., & Chiarugi, P. (2012). Oxidative stress, tumor microenvironment, and metabolic reprogramming: A diabolic liaison. *International Journal of Cell Biology*, 2012, 1–8.
- Gabiana, C., McKenzie, B.A.B., & Hill, G.D. (2005). The influence of plant population, nitrogen and irrigation on yield and yield components of linseed. *Agronomy New Zealand*, 35, 44–56.
- Garber, C.E., Blissmer, B., Deschenes, M.R., Franklin, B.A., Lamonte, M.J., & Lee, I. M. (2011). Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(7), 1334–1359.
- Hamidia, Z., Nayeri, H., Naderi, G., Boshtam, M., & Shokoohi Nahrkhalaji, A. (2014). The effect of some flavonoids on paraoxonase-1 activity. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*, 6, 71–76. [In Persian]
- Herrington, D.M., Reboussin, D.M., Brosnihan, K.B., Sharp, P.C., Shumaker, S.A., Snyder, T.E., ... & Waters, D. (2000). Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*, 343(8), 522–529.
- Honardoost, M., Soleimanjahi, H., & Rajaei, F. (2013). Apoptosis: programmed cell death. *Journal of Inflammatory Disease*, 17(3), 48-57. [In Persian]
- Hosseini, M., & Akbarigora, F. (2017). Effect of eight weeks intermittent medium intensity training with Curcumin intake on serum levels of ICAM-1 and VCAM-1 in menopause fat rats. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, 16(5), 409-420. [In Persian]
- Jalali, M., Shahram, F., Ariaeian, N., Zeraati, H., Sadeghi, M.R., Akhlagy, A., ... & Chamary, M. (2006). Blood antioxidant enzyme levels in patients with Rheumatoid Arthritis. *Tehran University Medical Journal TUMS Publications*, 64(8), 81-89. [In Persian]
- Johnston, B.D., & Ward, W.E. (2015). The ovariectomized rat as a model for studying alveolar bone loss in postmenopausal women. *BioMedResearch International*, 2015, 1–12.
- Kasote, D.M. (2013). Flaxseed phenolics as natural antioxidants. *International Food Research Journal*, 20(1), 27.
- Ko, S.H., & Kim, H.S. (2020). Menopause-associated lipid metabolic disorders and foods beneficial for postmenopausal women. *Nutrients*, 12(1), 202.

- Lacey, J.V., Brinton, L.A., Lubin, J.H., Sherman, M.E., Schatzkin, A., & Schairer, C. (2005). Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14(7), 1724–1731.
- Leckey, L.C., Garige, M., Varatharajalu, R., Gong, M., Nagata, T., Spurney, C.F., & Lakshman, R.M. (2010). Quercetin and ethanol attenuate the progression of atherosclerotic plaques with concomitant up regulation of paraoxonase1 (PON1) gene expression and PON1 activity in LDLR-/-mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 34(9), 1535–1542.
- Lee, J., Cho, H.S., Kim, D.Y., Cho, J.Y., Chung, J.S., Lee, H.K., Seong, N.H. & Kim, W.K. (2012). Combined effects of exercise and soy isoflavone diet on paraoxonase, nitric oxide and aortic apoptosis in ovariectomized rats. *Appetite*, 58(2), pp.462-469.
- Mackness, B., Durrington, P.N. & Mackness, M.I. (1998). Human serum paraoxonase. *General Pharmacology: The Vascular System*, 31(3), 329-336.
- Mendelsohn, M.E. (2002). Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *The American Journal of Cardiology*, 89(12), 12-17.
- Moerman, C.J., Van Hout, B. A., Bonneux, L., & Witteman, J. C. M. (2000). Postmenopausal hormone therapy: less favourable risk-benefit ratios in healthy Dutch women. *Journal of Internal Medicine*, 248(2), 143–150.
- Motta, S., Letellier, C., Ropert, M., Motta, C. & Thiébault, J.J. (2009). Protecting effect of vitamin E supplementation on submaximal exercise-induced oxidative stress in sedentary dogs as assessed by erythrocyte membrane fluidity and paraoxonase-1 activity. *The Veterinary Journal*, 181(3), pp.288-295.
- Muñoz-Castañeda, J.R., Muntané, J., Herencia, C., Muñoz, M.C., Bujalance, I., Montilla, P., & Túnez, I. (2006). Ovariectomy exacerbates oxidative stress and cardiopathy induced by adriamycin. *Gynecological Endocrinology*, 22(2), 74-79.
- Nasirzadeh, M., & Rasouli, A. (2016). Pretreatment effect of alcoholic olive leaf extract on oxidative and antioxidative enzymes status in ovariectomized rats. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*, 4(2), 77–80.
- Nasirzadeh, M.R., Khayat Nouri, M.H., Nourazar, A.R., & Roshangar, L. (2012) The effect of methanolic soy extract on heart tissue changes in ovariectomized rats. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences*, 12(1), 97-105. [In Persian]
- Nasirzadeh, M.R., Khayat Nouri, M.H., Nourazar, A.R., & Rahmani, J. (2011) Effect of methanolic soy extract on serum levels of lipid and lipoproteins in ovariectomized rats. *Feyz*, 15(2), 91-7. [In Persian]
- Nasirzadeh, M.R., Nourazar, A.R., & Roshangar, L. (2014). Effect of olive leaf alcoholic extract on renal ischemia/reperfusion injury in adult male rats. *Veterinary Clinical Pathology*, 8(29), 373-382. [In Persian]
- Perretti, G., Virgili, C., Troilo, A., Marconi, O., Regnicoli, G. F., & Fantozzi, P. (2013). Supercritical antisolvent fractionation of lignans from the ethanol extract of flaxseed. *The Journal of Supercritical Fluids*, 75, 94–100.
- Ramezani, S., Peeri, M., Azarbaijani, M., & Dehghan, F. (2020). Effects of aerobic exercise and vitamin D supplementation on the expression of apoptosis genes BCL2, BAX, Caspase3 and BCL2/BAX ratio on lung in male rats exposed to hydrogen peroxide. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 8(16), 86-100. [In Persian]
- Rosano, G.M., Vitale, C., & Tulli, A. (2006). Managing cardiovascular risk in menopausal women. *Climacteric*, 9(sup1), 19–27.
- Salehi, I., Mohammadi, M., & Asadi Fakhr, A. (2009). The effect of treadmill exercise on antioxidant status in the hearts of the diabetic rats. *Avicenna Journal of Clinical Medicine*, 16(2), 20-27. [In Persian]

- Sallam, N., & Laher, I. (2016). Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1–32.
- Shahrivar, F.F., Badavi, M., Dianat, M., Mard, A., Ahangarpour, A., Hedayati, M., ... & Samarbaf-zadeh, A. (2016). Comparison of therapeutic effects of L-Thyroxin, apelin and a combination of both on antioxidant enzymes in the heart of PTU-induced hypothyroid rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 59, 1–8.
- Simioni, C., Zauli, G., Martelli, A.M., Vitale, M., Sacchetti, G., Gonelli, A., & Neri, L. M. (2018). Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. *Oncotarget*, 9(24), 17181.
- Tanideh, R., Delavari, S., Farshad, O., Irajie, C., Javad Yavari Barhaghtalab, M., Koohepyma, F., ... & Irajie, A. (2021). Effect of flaxseed oil on biochemical parameters, hormonal indexes and stereological changes in ovariectomized rats. *Veterinary Medicine and Science*, 7(2), 521-533.

