Archive of SID

مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۰، شماره ۱، فروردین ۱۴۰۲ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرینات شنا به همراه مصرف ویتامین E بر مسیر Wnt/β-catenin موش‌های اندومتریوز شده

شهربانو جعفری: دانشجوی دکتری، گروه تربیت بدنی و علوم وزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

هاجر عباس زاده: دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم وزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران (* نویسنده مسئول) h.abaszade61@gmail.com

پروین فرزانگی: دانشیار، گروه تربیت بدنی و علوم وزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

لیلا ضامنی: استادیار، گروه تربیت بدنی و علوم وزشی، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

چکیده

زمینه و هدف: اندومتریوز از نظر بافت شناسی به صورت بیش از حد ظاهر شدن بافت فیبروزی اطراف استروما و غدد اندومتریال می‌با شد. فیبروز در اندومتریوز تو سط م سیر سیگنال دهی Wnt تنظیم می شود که در بیماری‌های مختلف نقش‌های حیاتی ایفا می‌کند. هدف مطالعه حاضر بررسی تأثیر تمرینات شنا به همراه مصرف ویتامین E بر مسیر Wnt/β-catenin موش‌های اندومتریوز شده بود.

روش کار: این مطالعه از نوع تجربی بود که تعداد ۳۰ سر موش صحرایی ماده ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی ۱۵/۶۲±۲۰۲/۸۵ گرم پس از القا مدل به روش پیوند زدن بافت اطراف ناحیه اندومتر به‌صورت تصادفی به ۶ گروه کنترل سالم، شم، اندومتریوز، اندومتریوز+ویتامین E، اندومتریوز+شنا، و اندومتریوز+شنا+ویتامین E تقسیم شدند. میزان مصرف ویتامین، ۲۰۰ کیلوگرم بر میلی گرم به ازای وزن بدن هر موش بوده و نیز برنامه تمرین شنا به مدت ۸ هفته و هر هفته پنج روز و هر روز به مدت ۳۰ دقیقه بود. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده گردید.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که میزان بیان ژن‌های Wnt و β-catenin در گروه اندومتریوز نسبت به گروه کنترل–سالم به طور معناداری بیشتر بود (p=۰/۰۳۵ ،۰/۰۱۴). شنا، ویتامینE و ترکیبی از شنا+ویتامینE با کاهش در بیان ژن Wnt و β-catenin همراه بود که گروه اندومتریوز+شنا+ویتامینE نسبت به اندومتریوز و اندومتریوز+ویتامینE کاهش معناداری در میزان بیان ژن β-catenin (p=۰/۰۵ ،۰/۰۴۸) و کاهش غیرمعناداری در میزان بیان ژن Wnt (p=۰/۷۳۰ ،۰/۴۶۴) داشته است.

نتیجه‌گیری: به‌طور کلی نتایج تحقیق حاضر بیانگر آن است که تنظیم بیان ژن Wnt و β-catenin در وضعیت طبیعی در فرایند آندومتریوز می‌تواند باعث بهبود سطح این بیماری گردد و انجام تمرینات شنا و نیز مصرف همزمان ویتامین E در وضعیت طبیعی مسیر Wnt/β-catenin موثر خواهد بود.

کلیدواژه‌ها

شنا،
ویتامین E،
Wnt،
β-catenin،
آندومتریوز

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۶

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: حامی مالی ندارد.

شیوه استناد به این مقاله:

Jaafari S, Abbaszadeh H, Farzanegi P, Zameni L. The Effect of Swimming Exercises with Vitamin E Intake on the Wnt/β-catenin Pathway of Endometriosis Rats. Razi J Med Sci. 2023;30(1): 61-71.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

www.SID.ir

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

Archive of SID

Razi Journal of Medical Sciences. 2023;30(1):61-71. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

The Effect of Swimming Exercises with Vitamin E Intake on the Wnt/β-catenin Pathway of Endometriosis Rats

Shahrbano Jaafari: PhD Candidate, Department of Physical Education and Sports Science, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
Hajar Abbaszadeh: Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Science, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran (*Corresponding author) h.abaszade61@gmail.com
Parvin Farzanegi: Associate Professor, Department of Physical Education and Sports Science, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
Leila Zameni: Assistant Professor , Department of Physical Education and Sports Science, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran

Abstract

Background & Aims: Endometriosis is a common female disorder that affects 6 to 10% of women. Histologically, endometriosis is the excessive appearance of fibrotic tissue around the stroma and endometrial glands. Fibrosis in endometriosis is regulated by the Wnt signaling pathway, which plays critical roles in various diseases (1). B-catenin plays the main role of wnt intracellular transformation pathway in vertebrates. B-catenin is a multifunctional protein that functions both as a transcriptional and as a membrane and cytoskeleton interface protein (2). Several studies have shown that aberrant activation of wnt/b-catenin signaling may play a role in the pathology of endometriosis (3, 4). On the other hand, it has been shown that the lack of movement and vitamins lead to the creation of various factors in the development of diseases, and various factors such as immune system defects, genetics, hormones and environmental conditions have an effect on the improvement of the disease. In order to reduce the symptoms of the disease, increase the healing process and improve the quality of life of the patients, researchers emphasize the implementation of appropriate interventions (5). It has been shown that aerobic exercises are one of the training methods to improve the performance of infertility and women's diseases. Studies show that low-intensity aerobic training, by creating a protective mechanism, reduces the expression of inflammatory cytokines, oxidative stress in uterine tissue, systemic inflammation, and as a result improves immune responses (14). It has also been shown that vitamin E reduces the pain caused by endometriosis by inhibiting the release of arachidonic acid and also inhibiting the conversion of arachidonic acid to prostaglandin through the action on phospholipase A2 and cyclooxygenar enzymes (18, 19). The results of the investigation by Giampolino et al. (2019) indicate that there is a direct relationship between the group of vitamins and the recovery of endometriosis (20). In general, endometriosis is a multifactorial disease with a complex pathophysiology, and most of the details of this disease are still unknown; Therefore, the need for extensive research to obtain information for the pathophysiology of this disease is essential. Therefore, according to the studies conducted, no research was found on the role of physical activity and vitamin consumption, especially vitamin E, on the Wnt/β-catenin pathway of endometriosis rats, so in the present study, the researcher seeks to answer this question. Does a period of regular swimming exercises and vitamin E consumption have an effect on the changes of Wnt/β-catenin pathway genes in ovarian tissue of endometriosis model mice?
Methods: Methods: This study was of an experimental type, and 30 8-week-old female Wistar rats with an average weight of 202/85±15/62 grams were purchased from Pasteur Institute. In order to create an endometriosis model, first, adult rats were anesthetized using ketamine and xylazine. Then, using a scalpel, an incision was made in the skin of the flank area in the pelvic area. After opening the abdominal muscle and the peritoneal area, first, the ovarian tissue was removed along with a part of the fallopian tube tissue. Then it was placed in a sterile container with one cc of PBS (phosphate buffer solution). Then each tissue was cut into one piece by one millimeter. The tissue pieces, which were 4 pieces for each mouse, were transplanted to the right pelvic muscle wall area, to the abdominal peritoneum area, to the anterior abdominal wall muscle area, and to the fat around the ovary. Then, the surgical area was sutured and the mice were transferred to the corresponding

Keywords
Swimming,
Vitamin E,
Wnt,
β-catenin,
Endometriosis

Received: 05/02/2023
Published: 08/04/2023

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

www.SID.ir

Archive of SID

cage (22). After the induction of the model, the mice were randomly divided into 6 healthy control groups, sham, endometriosis, endometriosis + vitamin E, endometriosis + swimming, endometriosis + swimming + vitamin E. The endometriosis group remained two weeks after the creation of the model until the end of the study, and the healthy control group was maintained for 8 weeks, and the endometriosis + vitamin E group started receiving the supplement on a daily basis and in the form of gavage two weeks after the creation of the model. The amount of 200 kg/mg body weight of rats was maintained for 8 weeks until the end of the study. The rats of the endometriosis + swimming groups swam 5 days a week until the end of the research period in a water tank with dimensions of 50 x 50 x 100 cm with a temperature of 30-32 degrees Celsius during 8 weeks. . The duration of training in water was 30 minutes daily until the end of the training period (23). In order to eliminate the acute effect of swimming training and vitamin E consumption, animal sampling was done 48 hours after the last swimming training program and vitamin E consumption. For this purpose, first the animals were anesthetized and then sacrificed, and after sacrifice, the transplanted tissues related to the endometrial area were evaluated for histology and genetic studies. Real time PCR technique was used to examine the expression of wnt and β-catenin genes in each group. After the laboratory analysis of the tissue samples, considering the normality of the distribution of the data from the parametric test including the one-way analysis of variance test and Tukey's post hoc test at the significance level of P≤0.05 to investigate the changes in wnt gene expression and β-catenin was used. All statistical operations were performed using SPSS23 software.

Results: The mean and standard deviation of the research variables are presented in Table 2. Data analysis showed that there is a statistically significant difference between different research groups in the expression levels of Wnt and β-catenin genes (p=0.044, 0.048). The results of the follow-up test also showed that the expression levels of Wnt and β-catenin genes in the endometriosis group were significantly higher than in the healthy control group (p=0.035, 0.014). Swimming, vitamin E, and a combination of swimming + vitamin E were associated with a decrease in Wnt and β-catenin gene expression, and the endometriosis + swimming + vitamin E group had a significant decrease in β-catenin gene expression compared to endometriosis and endometriosis + vitamin E (p =0.048, p =0.05) and a non-significant decrease in Wnt gene expression (p=0.464, p=0.730).

Conclusion: The Wnt/β-catenin signaling pathway is an evolutionarily conserved cellular signaling cascade that plays a prominent role in various biological processes and the pathogenesis of many diseases, such as early embryonic development as well as organogenesis and adult tissue homeostasis. . Although the Wnt/β-catenin pathway exhibits many benefits, its dysregulation causes a wide range of diseases such as cancer, cardiovascular disease, and kidney disease (24, 25). Aberrant activation of Wnt/β-catenin has also been reported in patients with endometriosis or endometrial cancer. Abnormal Wnt/β-catenin signaling in the endometrium can lead to both embryo implantation failure and severe endometrial pathogenic changes such as endometrial cancer and endometriosis (26). Also, evidence shows that patients with endometriosis have higher levels of oxidative stress and inflammatory and pro-inflammatory cytokines (27). In order to reduce these symptoms, increase the healing process and the quality of life of patients, researchers have emphasized the implementation of appropriate interventions (28). Studies have shown that the consumption of food supplements and vitamins such as vitamin E, as well as exercising, controls the amount of estrogen in the body and helps to reduce the symptoms of endometriosis (29). In the current research, the effect of a swimming training program along with vitamin E consumption on the changes of Wnt/β-catenin pathway genes in endometriosis model mice was investigated. One of the important results of the current research is the abnormal increase in the levels of Wnt and β-catenin in the endometriosis model rats compared to the healthy group, which decreased with the intervention of exercise and vitamin E compared to the endometriosis group. In general, the results of the current research indicate that the regulation of Wnt and β-catenin gene expression in the normal state in the process of endometriosis can improve the level of this disease, and swimming exercises and the simultaneous consumption of vitamin E in the normal state of the Wnt /β-catenin pathway will be effective.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Jaafari S, Abbaszadeh H, Farzanegi P, Zameni L. The Effect of Swimming Exercises with Vitamin E Intake on the Wnt/β-catenin Pathway of Endometriosis Rats. Razi J Med Sci. 2023;30(1): 61-71.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

www.SID.ir

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

Archive of SID

مقدمه

اندومتریوز یک اختلال شایع زنانه است که ۶ تا ۱۰ درصد زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهد و با گسترش استروما و غدد اندومتریال در محل‌های خارج رحمی مشخص می شود. اندومتریوز از نظر بافت شناسی به صورت بیش از حد ظاهر شدن بافت فیبروزی اطراف استروما و غدد اندومتریال می‌باشد. فیبروز در اندومتریوز توسط مسیر سیگنال دهی Wnt تنظیم می شود که در بیماری‌های مختلف نقش‌های حیاتی ایفا می‌کند. مسیر سیگنال دهی Wnt به طور غیر طبیعی در بافت اندومتریوتیک بیماران فعال می‌شود و ضایعه آندومتریوتیک، تکثیر و مهاجرت سلولی و همچنین تهاجم سلول های اپیتلیال و استرومایی به بافت‌های آندومتر را افزایش داده و آندومتر را مسدود می‌کند (۱). نقش اصلی مسیر تبدیل درون سلولی wnt در مهره داران را B-catenin به عهده دارد. پروتئین B-catenin چند عملکردی است که به عنوان رونویسی و هم به عنوان پروتئین رابط غشاء و اسکلت سلولی عمل می‌کند (۲). چندین مطالعه نشان داده اند که فعال شدن نابجای سیگنالینگ wnt/b-catenin ممکن است در پاتولوژی اندومتریوز نقش داشته باشند (۳و ۴).

از طرفی نشان داده شده که کمبود تحرک و ویتامین‌ها منجر به ایجاد زمینه‌های مختلفی در توسعه بیماری‌ها می شوند و برای بهبود بیماری عوامل مختلفی مانند نقص سیستم ایمنی، ژنتیک، هورمون‌ها و شرایط محیطی تاثیر دارند. محققان جهت کاهش علائم بیماری، افزایش روند بهبودی و بهتر شدن کیفیت زندگی بیماران، انجام مداخلات مناسب را مورد تأکید قرار می‌دهند (۵). عادت‌های بی‌تحرک می‌توانند امید به زندگی را کاهش دهند، در مقابل، فعالیت ورزشی منظم، به‌عنوان بخشی از کارهای روزمره فرد ممکن است به مدیریت شرایط پاتولوژیک کمک کند (۶). برخی از شواهد و مدارک حاکی از آن است فعالیت‌های ورزشی و فشارهای مکانیکی وارده به عضله احتمالاً با افزایش فعالیت مسیر Wnt همراه باشد (۴ و ۷). اغلب این مطالعات روی تأثیر تمرینات مقاومتی و قدرتی بر مسیر پیام‌رسانی Wnt و فعال شدن ژن های درگیر در هایپرتروفی عضله متمرکز شده‌اند به‌طوری که لیال و همکاران گزارش دادند که ۸ هفته تمرینات توانی موجب افزایش فعالیت مسیر Wnt و بیان پروتئین بتا-کاتنین در عضله آزمودنی‌های انسانی شد (۴). همچنین در یک مطالعه اخیر، اسپیلان و همکاران، تأثیر یک جلسه تمرین مقاومتی بالاتنه و تمرین بالاتنه-پایین تنه را بر محتوی پروتئین بتا-کاتنین عضله پهن جانبی آزمودنی‌های انسانی بررسی کردند. نتایج نشان داد که میزان پروتئین بتا-کاتنین در سه و ۲۴ ساعت پس از تمرین مقاومتی بالاتنه- پایین‌تنه به‌طور معنی‌داری بیشتر از تمرین مقاومتی بالاتنه بود (۷). با این حال، مطالعات بسیار اندکی در مورد تأثیر تمرینات هوازی و استقامتی بر مسیر پیام‌رسانی Wnt و پروتئین‌های آن مانند بتا-کاتنین وجود دارد که اغلب نتایج متناقضی را گزارش کرده‌اند. در این راستا، فوجی ماکی و همکاران، اشاره داشتند که ۴ هفته دویدن اختیاری و با شدت آرام روی چرخ گردان موجب بیش تنظیمی مسیر Wnt و افزایش بتا-کاتنین در گروه تمرین شد؛ به‌طوری که این موضوع سبب فعال شدن سلول‌های ماهواره‌ای و افزایش نسخه‌برداری ژن‌های میوژنیک در گروه تمرین شد (۸). با این حال، آمین و همکاران اشاره داشتند که تغییری در میزان بیان پروتئین بتا- کاتنین متعاقب فعالیت ورزشی در موش‌های صحرایی مشاهده نشد (۹).

به طورکلی، پژوهشگران بر این باورند که فعالیت ورزشی ممکن است از طریق سازوکارهایی بتواند این بیماری را کنترل کند (۱۰). برخی از این سازوکارها به وزن بدن، شاخص توده بدن، عوامل رشد شبه انسولینی و پروتئین‌های متصل به آن، انسولین، هورمون جنسی، استرادیول، استروژن و بهبود سطح رادیکال‌های آزاد و تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی به‌ویژه بهبود سطوح عوامل اکسایشی مربوط است (۱۱). گونکالواس و همکاران در مطالعه خود به بررسی تأثیر تمرین یوگا بر افراد مبتلا به اندومتریوز پرداختند. میزان درد روزانه در بین زنانی که یوگا را در مقایسه با گروه غیر یوگا تمرین می‌کردند، به‌طور قابل توجهی پایین بود. در هر دو گروه بهبود سطح کیفیت کیفیت در ابتدا و پایان مطالعه ارزیابی شده است که در افراد گروه ورزش بهبود معناداری داشت (۱۲). سیامورا و همکاران در مطالعه خود به بررسی تأثیر فعالیت بدنی بر درک درد در مدل حیوانی آندومتریوز پرداختند. نتایج نشان داد که سطح استرس و اضطراب و احساس درد در موش‌های گروه شنا کاهش

www.SID.ir

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

Archive of SID

یافت و سطح اندازه تومور نیز در موش های تمرینی کاهش معنادار داشت (۱۳).

از سوی دیگر، نشان داده شده که تمرینات هوازی یکی از روش‌های تمرینی برای بهبود عملکرد نا باروری و بیماری‌های زنان می‌باشد. مطالعات نشان می دهد که تمرین هوازی با شدت پایین با ایجاد مکانیسم حفاظتی موجب کاهش بیان سایتوکاین های التهابی، استرس اکسیداتیو در بافت رحم، التهاب سیستمیک و در نتیجه بهبود پاسخ‌های ایمنی گردد (۱۴). از طرفی، این احتمال وجود دارد که تمرینات هوازی شدید، مانع تجمع هسته‌ای بتا-کاتنین شود (۱۵). تمرین هوازی شنا با شدت پایین از جمله تمریناتی است که در شرایط مختلف فیزیولوژیک، ایمن می باشد و به دلیل عدم تحمل وزن در آب نسبت به ورزش های غیر آبی در اکثر مطالعات فیزیولوژیک و بیو شیمیایی و واکنش های مولکولی به کار می‌رود (۱۶). ورزش آرام تا متوسط به علت افزایش جریان خون به تدریج سبب بهبود فعالیت متابولیکی می شود، برعکس ورزش شدید به دلیل تغییر جهت جریان خون به سمت عضلات فعال موجب کاهش آن می‌شود (۱۷). چون پیامد های ناشی از آندومتریوز موجب کاهش کیفیت زندگی و ارتباطات اجتماعی و اختلال عملکرد جنسی می شود، با توجه به نقش ورزش و ارتباط آن با سلامت جسمی، انجام پژوهش در این زمینه ضروری می باشد. از سوی دیگر، تحقیقات مختلف نشان دادند که مصرف مکمل های تغذیه ای و ویتامین ها به کاهش علائم اندومتریوز کمک می‌کند (۱۸). همچنین نشان داده شده که ویتامین E با مهار آزاد شدن اسید آراشیدونیک و همچنین مهار تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین از طریق عمل بر آنزیم فسفولیپاز A2 و سیکلواکسیژناز، موجب کاهش درد های ناشی از اندومتریوز می شود (۱۸و ۱۹). نتایج بررسی گیامپولینو و همکاران بیانگر آن است که بین گروه ویتامین‌ها و بهبودی بیماری اندومتریوز رابطه مستقیمی برقرار است (۲۰). جانسون و همکاران، تأثیر ۱۰۰ روز دریافت مکمل ویتامین E و سلنیوم را بر پارامترهای مایع منی و میزان باروری در مردان عقیم بررسی کردند. ۶۹۰ مرد عقیم با محدوده سنی ۴۵-۲۰ سال به‌مدت ۱۰۰ روز مکمل ویتامین E و سلنیوم را مصرف کردند. در پایان مشخص شد که تحرک‌پذیری و مورفولوژی اسپرم ۳۶۲ نفر به‌طور معنی‌داری افزایش یافته و ۷۵ نفر به‌طور کامل بهبود یافتند، در حالی‌که ۲۵۳ نفر پاسخی به دریافت مکمل نشان ندادند (۲۱).

به طور کلی، اندومتریوز یک بیماری چند عاملی است که پاتوفیزیولوژی پیچیده‌ای دارد و بیشتر جزییات این بیماری هنوز ناشناخته است؛ بنابراین نیاز به تحقیقات وسیع برای به دست آوردن اطلاعات برای پاتوفیزیولوژی این بیماری ضروری است. لذا، با توجه به بررسی‌های انجام شده، تحقیقی در زمینه نقش فعالیت بدنی و مصرف ویتامین ها به ویژه ویتامین E بر مسیر Wnt/β-catenin موش‌های اندومتریوز شده یافت نشده، ازاین‌رو در پژوهش حاضر محقق به دنبال پاسخ به این سوال است آیا یک دوره تمرینات منظم ورزشی شنا و مصرف ویتامین E بر تغییرات ژن‌های مسیر Wnt/β-catenin بافت تخمدان موش‌های مدل اندومتریوز تاثیر دارد؟

روش کار

این مطالعه از نوع تجربی بود که تعداد ۳۰ سر موش صحرایی ماده ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی ۱۵/۶۲±۲۰۲/۸۵ گرم از انستیتو پاستور خریداری شدند. حیوانات در محیطی با میانگین دمای ۱/۴± ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ در صد و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های مخصوص از جنس پلی‌کربنات نگه‌داری شدند. به منظور ایجاد مدل اندومتریوزیز، ابتدا موش های بالغ با استفاده از کتامین و زایلازین بیهوش شدند. پس از آن، ناحیه شکمی در طرف راست با بتادین تمیز شد. سپس با استفاده از تیغ بیستوری شکافی در پوست ناحیه پهلو در بخش لگنی داده شد. پس از باز کردن عضله شکمی و ناحیه صفاق، ابتدا، بافت تخمدانی به همراه بخشی از بافت لوله رحمی برداشته شد. سپس در داخل ظرف استریل با یک میلی لیتر PBS (phosphate buffer solution) قرار داده شد. سپس هر بافت به یک قطعه یک در یک در یک میلی‌متر بریده شد. قطعات بافتی که برای هر موش ۴

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱- توالی پرایمرهای استفاده شده متغیرهای پژوهش

نام ژن	پرایمرها	توالی
Wnt	Forward	50 - TGCCCGGACTCTCATGAAC-30
	Reverse	50 - GTGTGGTCCAGCACGTCTTG-30
B-catenin	Forward	50 - TGGCTTGGAATGAGACTGCTG-30
	Reverse	50 - GCCACCCATCTCATGTTCCAT-30
GAPDH	Forward	50 -GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-30
	Reverse	50 -GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-30

قطعه بود به ناحیه دیواره عضلانی لگنی سمت راست، به ناحیه صفاق شکمی، به ناحیه عضله قدامی دیواره شکمی و چربی اطراف تخمدان پیوند زده شدند. سپس ناحیه جراحی شده بخیه شدند و موش‌ها به قفس مربوطه انتقال داده شدند (۲۲).

پس از القا مدل موش‌ها به صورت تصادفی به ۶ گروه کنترل سالم، شم، اندومتریوز، اندومتریوز+ویتامین E، اندومتریوز+شنا، و اندومتریوز+شنا+ویتامین E تقسیم شدند. گروه اندومتریوز، دو هفته بعد از ایجاد مدل تا پایان مطالعه باقی ماندند و گروه کنترل سالم به مدت ۸ هفته نگه‌داری شدند و گروه اندومتریوز+ویتامین E دو هفته بعد از ایجاد مدل شروع به دریافت مکمل به صورت روزانه و به شکل گاواژ به میزان ۲۰۰ کیلوگرم برمیلی گرم وزن بدن موش تا پایان مطالعه به مدت ۸ هفته نگه‌داری شدند. موش‌های صحرایی گروه‌های اندومتریوز+شنا، قبل از شروع پروتکل اصلی، به مدت یک هفته (۵ روز) هر بار به مدت مدت ۲۰ دقیقه به منظورآشنایی‌ها با آب و کاهش استرس شنا و سازگاری با شرایط تمرینی، در داخل استخر آب قرار می‌گرفتند. سپس ۵ روز در هفته تا پایان دوره تحقیق در یک مخزن آب به ابعاد ۵۰×۵۰×۱۰۰ سانتی‌متری با درجه حرارت ۳۲-۳۰ درجه سانتی‌گراد در طی ۸ هفته به شنا پرداختند. مدت زمان تمرین در آب، روزانه ۳۰ دقیقه تا پایان مدت تمرین بود (۲۳). جهت حذف اثر حاد تمرین شنا و مصرف ویتامین E، نمونه‌برداری از حیوانات ۴۸ ساعت بعد از آخرین برنامه تمرینی شنا و مصرف ویتامین E انجام گرفت. بدین منظور ابتدا حیوانات بی‌هوش و سپس فدا شدند و پس از فدا شدن، بافت‌های پیوند شده مربوط به ناحیه اندومتر جهت بررسی بافت‌شناسی و مطالعات ژنی مورد ارزیابی قرار گرفتند. برای این منظور نمونه‌های بافتی به فرمالین ۱۰ درصد و نمونه‌های مربوط به بررسی بیان ژن به تانک ازت منتقل شدند. برای بررسی بیان ژن‌های wnt و β-catenin در هر گروه بررسی بافت‌ها با تکنیک PCR Real Time استفاده شد. ابتدا طراحی پرایمر انجام شد (جدول ۱) و سپس RNA کل از بافت‌ها استخراج گردید و به cDNA تبدیل گردید. سپس cDNA به روشPCR تکثیر شده و از تکنیک RT-qPCR جهت تایید بیان ژن‌های مورد مطالعه به صورت کمی استفاده شد.

بعد از تحلیل آزمایشگاهی نمونه‌های بافتی، برای توصیف کمی داده‌ها از شاخص های آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف استاندارد و آمار استنباطی استفاده شد. ابتدا جهت تعیین طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیروویلک و برای تعیین تجانس واریانس از آزمون لون استفاده شد. سپس با توجه به طبیعی بودن نحوه توزیع داده‌ها از آزمون پارامتریک شامل آزمون تحلیل واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $P\leq ۰/۰۵$ برای بررسی تغییرات بیان ژن wnt و β-catenin استفاده شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS23 انجام شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش در جدول ۲ ارائه شده است. تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که بین گروه‌های مختلف پژوهش در سطوح بیان ژن های Wnt و β-catenin تفاوت معناداری به لحاظ آماری وجود دارد (p=۰/۰۴۴ ،۰/۰۴۸). نتایج آزمون تعقیبی نیز نشان داد که میزان بیان ژن‌های Wnt و β-catenin در

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۲- میانگین و انحراف معیار برای بیان ژن‌های Wnt و β-catenin در گروه‌های مختلف پژوهش

متغیر/ گروه	کنترل-سالم	اندومتریوز	شم	اندومتریوز+ویتامین E	اندومتریوز+شنا	اندومتریوز+ شنا+ ویتامین E
(relative Wnt expression)	۰/۰۲۹۴±۰/۰۱۷	۰/۰۷۳۴±۰/۰۳	۰/۰۷۴۱±۰/۰۱۲	۰/۰۵۱±۰/۰۰۸	۰/۰۵۹±۰/۰۳	۰/۰۳۸±۰/۰۱۸
β-catenin (relative expression)	۰/۲±۰/۰۳۴	۰/۶۴±۰/۰۵۵	۰/۶۳۵±۰/۰۲	۰/۵۳۶±۰/۰۹۴	۰/۵۱۸±۰/۰۴۳	۰/۴۲±۰/۰۶

داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار آورده شده است.

جدول ۳- نتایج آزمون تعقیبی برای بیان ژن‌های Wnt و β-catenin در بین گروه‌های مختلف پژوهش

	کنترل-سالم	اندومتریوز	شم	اندومتریوز+ویتامین E	اندومتریوز+شنا	اندومتریوز+ شنا+ویتامین E
کنترل-سالم:	–	–	–	–	–	–
اندومتریوز:		–	–	–	–	–
Wnt	۰/۰۱۴					
β-catenin	۰/۰۳۵					
شم:			–	–	–	–
Wnt	۰/۰۱۶	۰/۹۶۹				
β-catenin	۰/۰۰۹	۰/۵۶۳				
اندومتریوز+ویتامین E:				–	–	–
Wnt	۰/۰۳۶	۰/۶۹۶	۰/۷۲۵			
β-catenin	۰/۰۳۷	۰/۹۸۷	۰/۵۵۱			
اندومتریوز+شنا:					–	–
Wnt	۰/۰۲۷	۰/۷۸۶	۰/۸۱۶	۰/۹۰۵		
β-catenin	۰/۱۷۰	۰/۴۳۳	۰/۱۷۸	۰/۴۴۳		
اندومتریوز+ شنا+ ویتامین E:						–
Wnt	۰/۰۷۵	۰/۴۶۴	۰/۴۸۷	۰/۷۳۰	۰/۶۴۳	
β-catenin	۰/۸۹۱	۰/۰۴۸	۰/۰۱۳	۰/۰۵۰	۰/۲۱۵	

اختلاف معنی دار در سطح p-value ≤۰،۰۵.

گروه اندومتریوز نسبت به گروه کنترل-سالم به طور معناداری بیشتر بود (p=۰/۰۳۵ ،۰/۰۱۴). شنا، ویتامین E و ترکیبی از شنا+ویتامین E با کاهش در بیان ژن Wnt و β-catenin همراه بود که گروه اندومتریوز+شنا+ویتامین E نسبت به اندومتریوز و اندومتریوز+ویتامین E کاهش معناداری در میزان بیان ژن β-catenin (p=۰/۰۵ ،۰/۰۴۸) کاهش غیرمعناداری در میزان بیان ژن Wnt (p=۰/۷۳۰ ،۰/۴۶۴) داشته است (جدول ۳).

بحث

مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin یک آبشار سیگنالینگ سلولی است که به طور تکاملی حفظ شده است و نقش برجسته‌ای در فرآیندهای بیولوژیکی مختلف و پاتوژنز بیماری‌های متعدد مانند رشد اولیه جنین و همچنین ارگانوژنز و هموستاز بافت بالغ ایفا می‌کند. اگرچه مسیر Wnt/β-کاتنین فواید زیادی را نشان می‌دهد، اما اختلال در تنظیم آن باعث بیماری‌های گسترده‌ای مانند سرطان، بیماری‌های قلبی-عروقی و بیماری‌های کلیوی می‌شود (۲۴ و ۲۵). فعال سازی نابجای Wnt/β-catenin نیز در بیماران مبتلا به اندومتریوز یا سرطان آندومتر گزارش شده است. سیگنال دهی غیر طبیعی Wnt/β-کاتنین در آندومتر می تواند منجر به هر دو شکست لانه گزینی جنین و تغییرات شدید بیماری زای آندومتر مانند سرطان آندومتر و اندومتریوز شود(۲۶). همچنین، شواهد نشان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

www.SID.ir

Archive of SID

می‌دهد که بیماران مبتلا به اندومتریوز دارای سطوح بالاتر استرس اکسایشی و سایتوکین‌های التهابی و پیش‌التهابی می‌باشند(۲۷). محققان جهت کاهش این علائم، افزایش روند بهبودی و کیفیت زندگی بیماران، انجام مداخلات مناسب را مورد تأکید قرار داده اند(۲۸). مطالعات نشان دادند مصرف مکمل های غذایی و ویتامین‌ها نظیر ویتامین E و نیز، انجام فعالیت ورزشی مقدار استروژن را در بدن کنترل می‌کند و به کاهش علائم اندومتریوز کمک می‌کند (۲۹). در تحقیق حاضر تأثیر یک دوره برنامه تمرین شنا به همراه مصرف ویتامین E بر تغییرات ژن‌های مسیرWnt/β-catenin در موش‌های مدل اندومتریوز مورد بررسی قرار گرفت. از نتایج مهم تحقیق حاضر افزایش غیرطبیعی سطوح Wnt و β-catenin در موش‌های مدل اندومتریوز نسبت به گروه سالم می‌باشد که با مداخله ورزش و ویتامین E سطح آن نسبت به گروه اندومتریوز کاهش داشته است. گیامپولینو و همکاران در یک مطالعه مروری به بررسی ارتباط بین ویتامین‌ها و بیماری اندومتریوز پرداختند و نشان دادند که بین گروه ویتامین‌ها و بهبودی بیماری اندومتریوز رابطه مستقیمی برقرار است و ویتامین خانواده گروه E منجر به تسکین درد و بهبود ضایعه آندومتریوتیک در مدل‌های آزمایشگاهی و کاهش علائم این بیماری می‌شود (۲۰). تحقیقات نشان دادند که رژیم غذایی سرشار از میوه‌ها، سبزیجات و دانه غلات در پیشگیری از رشد و متاستاز اندومتریوز نقش دارند (۳۰). ویتامین گروه E نقش مهمی در پیشگیری و درمان آن از طریق تعدیل مسیرهای سیگنالی سلولی دارد (۳۱). ویتامین E عامل ضد التهابی قوی و ضد جهش و تقویت‌کننده عصب شناخته شده است (۲۰) که از طریق فعال‌سازی ژن سرکوب‌کننده تومور، غیرفعال سازی رگ‌زایی و فعال سازی ژن ضد التهابی و القاء آپوپتوز موجب مهار پیشرفت تومورهای این بیماری و مانع بسیاری از تغییرات پاتولوژیکی می‌شود که در پاسخ به نفوذ سلول‌های التهابی ایجاد می‌شود(۳۰). ویتامین E چون خاصیت آنتی‌اکسیدانی دارد بعد از تمرینات ورزشی باعث بازسازی سریع سلول‌های تخریب شده از ورزش می شود و باعث می شود که بدن انسان بتواند مواد مغذی حل شده در چربی را جذب کند و باعث گشادی رگ ها شده و منجر به روان کردن جریان خون گردد (۳۲).

آدریانا وهمکاران در مطالعه خود به بررسی روش‌های درمانی اندومتریوز پرداختند. این محققان از جمله روش‌های درمانی در زنان مبتلا به آندومتریوز را درمان دارویی و جراحی و فعالیت ورزشی و مصرف انتی اکسیدان ها نامیدند. داروهایی که بیشتر در آندومتریوز استفاده می شود عبارتند از: داروهای ضد بارداری هورمونی، پروژستین‌ها و ضد پروژستین‌ها و از میان فعالیت های ورزشی نیز بیشتر هوازی مناسب می باشد (۳۳). همسو با نتایج تحقیق حاضر، مونتنکرو و همکاران در مطالعه خود به بررسی تأثیر فعالیت بدنی بر اندومتریوز در موش صحرایی پرداختند. هفتاد موش ماده نژاد ویستار به ۷ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. حیوانات قبل از القاء آندومتریوز، ورزش سبک (شنا یک بار در هفته)، ورزش متوسط (شنا ۳ بار در هفته) و ورزش شدید (شنا ۵ بار در هفته) انجام دادند. در پایان پروتکل تجربی، کاهش در اندازه ضایعات آندومتریوتیک پس از انجام تمرینات بدنی بدون در نظر گرفتن فراوانی آن، و کاهش بیشتر آن در گروه‌هایی که فعالیت متوسط و شدید داشتند، مشاهده شد (۲۳). نتایج پژوهش حبیبی و همکاران نیز، همسو با نتایج تحقیق حاضر، نشان دادند میزان بیان ژن بتا-کاتنین در گروه تمرین هوازی به‌طور غیرمعنی‌داری و حدود ۳۰٪ کمتر از گروه کنترل بود (۳۴). در مقابل نتایج تحقیق حاضر، آمین و همکاران اشاره داشتند که تغییر معنی‌داری در میزان بیان پروتئین بتا-کاتنین متعاقب فعالیت ورزشی در موش های صحرایی مشاهده نشد (۹). ویسینگ و همکاران نیز عنوان داشتند که ۱۰ هفته تمرین استقامتی تغییر معنی‌داری در سطوح پایه پروتئین های پیامرسان مانند بتا-کاتنین ایجاد نکرد (۳۵). دلیل تناقض این پژوهش‌ها می‌تواند تفاوت در نوع آزمودنی‌ها و بافت مورد آزمایش باشد چراکه این پژوهش ها سیگنالینگ Wnt عضله در آزمودنی‌های سالم را مورد بررسی قرار دادند، در حالی که پژوهش حاضر سیگنالینگ Wnt بافت اندومتر در مدل تجربی

www.SID.ir

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

Archive of SID

اندومتریوز مورد ارزیابی قرار گرفت.

لیال و همکاران گزارش دادند که هشت هفته تمرینات قدرتی-توانی موجب فعالیت مسیر wnt و بیان پروتئین بتا-کاتنین در عضله اسکلتی شد (۴). همچنین، برخلاف نتیجه تحقیق حاضر، فوجی‌ماکی و همکاران اشاره داشتند که چهار هفته دویدن اختیاری و با شدت آرام روی چرخ گردان موجب بیش‌تنظیمی مسیر Wnt و افزایش بتا-کاتنین در گروه تمرین شد (۸). به نظر می‌رسد دلیل اصلی تناقض مطالعه حاضر با پژوهش های دیگر، نوع، شدت و مدت پروتکل تمرینی مورد استفاده در مطالعه حاضر باشد (۷). زیرا این احتمال وجود دارد که تمرینات هوازی شدید و طولانی مدت، با توجه به استرس بالای مکانیکی-متابولیکی میزان بیان و فعالیت گلیکوژن سنتازکیناز ۳-بتا عضله اسکلتی را افزایش دهد و از این طریق مانع تجمع هسته‌ای بتا-کاتنین شود (۱۵). از طرفی، تمرینات منظم بدنی توانایی سیستم‌های ضداکسایشی بدن را افزایش داده و بدن را در مقابل خاصیت تخریب‌کنندگی رادیکال‌های آزاد که در اثر ورزش افزایش می‌یابند، محافظت می‌کند. بنابراین احتمالاً همراه با افزایش تولید ریشه‌های آزاد، سازگاری‌هایی در میزان تولید و فعالیت سیستم آنتی‌اکسیدانی آنزیمی سلول‌ها رخ می‌دهد که تاثیرات نامطلوب آن را بی اثر می‌کند. از طرفی سازگاری‌های شناخته شده نسبت به تمرینات هوازی افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسایشی است که موجب استفادهٔ بیشتر گلوتاتیون در سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی بدن می‌شود (۳۶).

اگرچه در تحقیق حاضر بسیاری از متغیرها از قبیل گونه، نژاد، جنس، وزن، عوامل محیطی، عوامل تمرینی و برنامه غذایی تحت کنترل بودند؛ با این وجود پژوهش حاضر با محدودیت‌های مانند عدم کنترل فعالیت شبانه آزمودنی‌های پژوهش به ویژه گروه‌های بدون تمرین و تداخل احتمالی آن بر نتایج تحقیق و عدم اندازه‌گیری میزان آب آشامیدنی مصرف شده هر یک از موش‌های گروه های تحقیق موا جه بود. همچنین، ا ندازه گیری بیان پروتئین در کنار بیان ژن می تواند نتایج بهتری در پی داشته باشد.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی نتایج تحقیق حاضر بیانگر آن است که تنظیم بیان ژن Wnt و β-catenin در وضعیت طبیعی در فرایند آندومتریوز می‌تواند باعث بهبود سطح این بیماری گردد و انجام تمرینات شنا و نیز مصرف هم‌زمان ویتامین E در وضعیت طبیعی مسیر Wnt/β-catenin موثر خواهد بود.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از رساله دوره دکتری فیزیولوژی ورزشی می‌باشد. بدین‌وسیله نویسندگان تشکر خود را از تمامی کسانی‌که در پیشبرد اهداف رساله یاری نموده اند، اعلام می‌دارند.

تأییدیه اخلاقی: شناسه اخلاق پژوهش حاضر که از دانشگاه آزاد اسلامی واحد ساری دریافت شد IR.IAU.SARI.REC.1401.221 می باشد.

References

1. Shao X, Wei X. FOXP1 enhances fibrosis via activating Wnt/β-catenin signaling pathway in endometriosis. Am J Transl Res. 2018;10(11):3610.
2. Katoh M. wnt signaling pathway and stem cell signaling network. Clin Cancer Res. 20007 Jul 15;13(14):4042-5.
3. Valenta T, Hausmann G, Basler K, the many faces and functions of beta –catenin. EMBOJ. 2012;31;2714-2736
4. Leal MI, Lamas I, Aoki MS, Ugrinowitsch C, Rames MSC, TriGOli V, et al. E ffect of different resistance –training reyimens on the wnt-signaling pathway. Eurs APPL Physiol. 2011;111:2535-45.
5. Shimizu R, Yamamoto M. "GATA-related hematologic disorders". Experimental Hematology. 2016;44(8):696–705.
6. Ravalli S, Castrogiovanni P, Musumeci G. Exercise as medicine to be prescribed in osteoarthritis. World J Orthoped. 2019 Jul 7;10(7):262.
7. Spillanea M, Schwarz N, Willoughby DS. Upper-body resistance exercise augments vastus lateralis androgen receptor–DNA binding and canonical Wnt/β-catenin signaling compared to lower-body resistance exercise in resistance-trained men without an acute increase in serum testosterone. Steroids. 2015;98:63-71.
8. Fuji mak Sh, Hidaka R, Asahima M, Takemasa T,

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

www.SID.ir

Archive of SID

9. Kuwabara T. wnt protein mediated satellite cell conversion in adult and aged mice following voluntary wheet running. J Bio chem. 2014;289(11):7399-7412.
10. Amin H, Vachris J, Hamilton A, Steuerwald N, Howden R, Arthur ST. GSK3β inhibition and LEF1 upregulation in skeletal muscle following a bout of downhill running. J Physiol Sci. 2014;64(1):1-11.
11. Coskun O, Ocakci A, Bayraktaroglu T, Kanter M. Exercise training prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β-cell damage in rat pancreas. Tohoku J Exp Med. 2004;203(3):145-54.
12. Manna I, Jana K, Samanta PK. Effect of different intensities of swimming exercise on testicular oxidative stress and reproductive dysfunction in mature male albino Wistar rats. Indian J Exp Biol. 2004 Aug;42(8):816-22.
13. Gonçalves AV, Barros NF, Bahamondes L. The Practice of Hatha Yoga for the Treatment of Pain Associated with Endometriosis. J Altern Complement Med. 2017 Jan;23(1):45-52.
14. Siomara Hernandez, Myrella L. Cruz, Annelyn Torres-Reveron, Caroline B. Appleyard. Impact of physical activity on pain perception in an animal model of endometriosis. J Endometr Pelvic Pain Disord. 2015 Jul-Sep;7(3):89–114.
15. Hamedinia M, Haghighi A. Investigation of effect of one session moderate and heavy resistance exercise on acute and delayed responses of leptin, insulin, cortisol, testosterone and 24-hour energy expenditure in healthy men. Iran J Endocrinol Metab. 2011;13(1):67-73.
16. Zamani M, Peeri M. Comparing the effect of 8-weeks resistance training with different patterns of movement on the levels of adiponectin, leptin, testosterone and cortisol in sedentary men. Iran J Endocrinol Metab. 2016;17(6):448-456.
17. Patra SK, Nasrat H, Goswami B, Jain A. vitamin D as a predictor of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome Diabetes Metab syndr. 2012;6(3):146-9
18. Manna I, Jana K, Samanta PK. Effect of intensive exercise –induced testicular gameto genic and steroidogenic disorders in mature male wistar strein rats :a correra tive approach to oxidative stress. Acta physiol Scand. 2003 May;178(1):33-40.
19. Harel Z. Dys menorrhea in adoles centes and youn adults :from pathoghysioloy to pharmoological trootments and management strategies. Expert Opin Pharmacother. 2008;9(1):2661-72.
20. Daviy AJ, Scoot JR, Gibbs RS, Karlan BY Haney AF, Danforth S. Pediatric and adorescent gynecologyin: obstetrics and gyncolog Y gth ed.philadelphia: lippincoott Williams willkinsi 2003:520-40.
21. Giampaolino P, Della Corte L, Foreste V, Bifulco G. Is there a relationship between Vitamin D and Endometriosis? An overview of literature. Curr Pharm Des. 2019 Jul 21.
22. Johnson MK. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. Int J Gen Med. 2011 Jan 23;4:99-104.
23. Kiani K, Movohedine M, Malekzali H, Mir Fasihi F, Sadati SN, Moini A, et al. Effect of the estrus stoge on the establish mest of murine endo lesions. Int J Repord Biomed Yazd. 2018;16(5):305-140.
24. Montenegro ML, Bonocher CM, Meola J, Portella RL, Ribeiro-Silva A, Brunaldi MO, et al. Effect of Physical Exercise on Endometriosis Experimentally Induced in Rats. Reprod Sci. 2019 Jun;26(6):785-793.
25. Liu D, Chen L, Zhao H, Vaziri ND, Ma SC, Zhao YY. Small molecules from natural products targeting the Wnt/β-catenin pathway as a therapeutic strategy. Biomed Pharmacother. 2019 Sep 1;117:108990.
26. Sferrazza G, Corti M, Brusotti G, Pierimarchi P, Temporini C, Serafino A, et al. Nature-derived compounds modulating Wnt/β-catenin pathway: A preventive and therapeutic opportunity in neoplastic diseases. Acta Pharmaceutica Sinica B. 2020 Oct 1;10(10):1814-34.
27. Chen JJ, Xiao ZJ, Meng X, Wang Y, Yu MK, Huang WQ, Sun X, Chen H, Duan YG, Jiang X, Wong MP. MRP4 sustains Wnt/β-catenin signaling for pregnancy, endometriosis and endometrial cancer. Theranostics. 2019;9(17):5049.
28. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A, et al. "Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis". Hum Reprod Update. 2011;17(2):159–70.
29. Spinner MA, Sanchez LA, Hsu AP, Shaw PA, Zerbe CS, Calvo KR, et al. "GATA2 deficiency: a protean disorder of hematopoiesis, lymphatics, and immunity". Blood. 2014;123(6):809–21.
30. Bigley V, Cytlak U, Collin M. "Human dendritic cell immunodeficiencies". Seminars in Cell & Developmental Biology. 2018;86:50–61.
31. Mohammadi M, Ghaznavi R, Keyhanmanesh R, Sadeghipour HR, Naderi R, Mohammadi H. Caloric restriction prevents lead-induced oxidative stress and inflammation in rat liver. Sci World J. 2014;2014:821524.
32. Mukhopadhyay D, Chattopadhyay A. Induction of Oxidative Stress and Related Transcriptional Effects of Sodium Fluoride in Female Zebrafish Liver. Bull Environ Contam Toxicol. 2014 Apr 6. [Epub ahead of print].
33. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS, Group AS. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. N Engl J Med. 2006.
34. Krupa A, Padała O, Putowski M, Konopelko M, Piasek E. Available treatment methods for endometriosis. J Educ Health Sport. 2019;9.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

www.SID.ir

Archive of SID

35. Bashiri J, Nourazar A, Purrazi H. "Effect of three months aerobic training on Wnt-signaling pathway in skeletal muscle of male rats." Razi J Med Sci. 2017;24(160):7-16

36. Vissing K, McGee S, Farup J, Kjolhede T, Vendelbo M, Jessen N. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. Scand J Med Sci Sports. 2013;23(3):355-66.

37. Pingitore A, Lima GP, Mastorci F, Quinones A, Iervasi G, Vassalle C. Exercise and oxidative stress: potential effects of antioxidant dietary strategies in sports. Nutrition. 2015 Jul 1;31(7-8):916-22.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2023-11-27]

www.SID.ir