Archive of SID

Original Article

Effects of Aerobic Exercise and Rosemary Extracts on Inflammatory Factors in Cerebellar of Male Old Rats

***Rahman Soori*[1], *Hassan Vahdat*[1], *Fatemeh Shabkhize*[1], *Mohsen Eslami Farsani*[2, 3], *Shima Ababzadeh*[3, 4*]**

[1] *Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Physical Education, University of Tehran, Tehran, Iran.*
[2] *Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.*
[3] *Cellular & Molecular Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.*
[4] *Department of Tissue Engineering, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.*

***Corresponding Author:**
Shima Ababzadeh;
Department of Tissue Engineering, Faculty of Medicine, Cellular and Molecular Research Center, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

Email:
shimaababzadeh@gmail.com,
shababzadeh@muq.ac.ir

Received: 15 Jun, 2019
Accepted: 14 Jun, 2020

Abstract

Background and Objectives: Changes in the expression of pre-inflammatory cytokines play a peculiar role in the acceleration of brain aging. The consumption of some traditional herbs with antioxidant and anti-inflammatory properties(such as rosemary) and regular aerobic exercise are effective factors in the control of premature aging. The present study aimed to assess the effects of aerobic exercise and consumption of rosemary extract on Tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) and Interleukin 6 (IL-6) levels in the cerebellum tissue of old male rats.

Methods: A total of 40 male Wistar rats (18 months) weighing about 350–450 g were selected. They were randomly assigned to five groups: control, sham (treadmill off and distilled water gavage), practice (12 weeks, 5 days a week), supplement or extract (12 weeks of daily 100 mg/ kg gavage rosemary extract), and practice-supplement(extract). To evaluate the level of cytokines, the cerebellum tissue was quickly removed 24 h after the last practice session according to ethical principles. After homogenization, the levels of TNF-α and IL-6 were evaluated using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA technique). Data statistical analysis was carried out using one-way ANOVA and Tukey post-hoc tests.

Results: As evidenced by the obtained results, a significant increase was observed in IL-6 level in the exercise and extract groups, compared to the sham and control groups ($P< 0.05$), as well as in the extract-practice group, compared to controls ($P<0.01$), and sham ($P<0.001$). On the other hand, TNF-α level was decreased in the treated groups, in comparison to the sham and control groups; however, this decrease was not significant.

Conclusion: Based on the results, aerobic exercise training along with rosemary extract consumption can be effective in the production and balance of pro-inflammatory cytokines in the cerebellum tissue of aging rats.

Keywords: Aerobic exercises; Aging; Cerebellum; IL-6; Rosemary extract; TNF-α.

DOI: 10.29252/qums.14.4.11

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره چهاردهم، شماره چهارم، تیر ۹۹
صفحه ۱۱ الی ۲۱

مقاله پژوهشی
(Original Article)

تأثیر تمرین هوازی و عصاره رزماری بر فاکتورهای التهابی در مخچه رت‌های نر مسن

رحمان سوری[۱]، حسن وحدت[۱]، فاطمه شب‌خیز[۱]، محسن اسلامی فارسانی[۲،۳]، شیما آب‌آب‌زاده[۳،۴*]

چکیده

زمینه و هدف: تغییر در بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نقش مهمی در تسریع رونـد پیـری مغـز دارد. مصرف برخی گیاهان سنتی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی (همانند رزمـاری) و انجـام تمرین‌های هوازی به‌صورت منظم ممکن است ازجمله عوامل مؤثر در کنترل پیری زودرس باشند. ایـن مطالعه با هدف بررسی تأثیر تمرین هوازی و مصرف عصاره رزماری بر میزان TNF-α و IL-6 در بافـت مخچه موش‌های صحرایی نر پیر طراحی شده است.

روش بررسی: تعداد ۴۰ سر رت نر نـژاد ویسـتار ۱۸ ماهـه بـا میـانگین وزنـی ۳۵۰ تـا ۴۵۰ گـرم انتخاب و به‌طور تصادفی به پنج گروه کنترل، شم (تردمیل خاموش و گـاواژ آب مقطـر)، تمـرین (۱۲ هفته، ۵ روز هفته)، مکمل یا عصاره (۱۲ هفتـه روزانـه ۱۰۰ میلـی‌گـرم بـه‌ازای هـر کیلـوگرم عصاره رزماری گاواژ شد) و تمرین-مکمل (عصاره) تقسیم شدند. یک روز بعد از آخرین جلسه تمـرین، بافـت مخچـه بـا رعایـت تمـام اصـول اخلاقـی بـه‌سـرعت از جمجمـه خـارج و پـس از هموژنیزاسیون، میزان TNF-α و IL-6 با تکنیک الایزا ارزیابی شـد. داده‌هـا بـا اسـتفاده از آزمـون واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی تجزیه‌وتحلیل شدند.

یافته‌ها: طبق نتایج حاصل از این مطالعه، افزایش معنـی‌داری در میـزان IL-6 در گـروه تمـرین و گروه مکمل نسبت بـه گـروه کنتـرل و شـم (P<۰/۰۵) و همچنـین افـزایش معنـی‌داری در گـروه تمرین-مکمل هم‌زمان نسبت به کنترل (P<۰/۰۱) و شم مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). از طرفی میـزان پروتئین TNF-α در گروه‌های تیماری نسبت به شم و کنترل کاهش نشان داد که معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این پژوهش به نظر می‌رسـد تمـرین هـوازی بـه همـراه مصـرف مکمل عصاره رزماری بر میزان تولید و تعادل بین سایتوکاین‌هـای پـیش‌التهـابی در ناحیـه مخچـه رت‌های پیر می‌تواند مؤثر باشد.

کلیدواژه‌ها: پیری؛ تمرینات هوازی؛ عصاره رزماری؛ مخچه؛ IL-6؛ TNF-α.

[۱] گروه تربیت‌بدنی و علوم تمرینی، دانشکده تربیت‌بدنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

[۲] گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

[۳] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

[۴] گروه مهندسی بافت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
شیما آب‌آب‌زاده؛ گروه مهندسی بافت، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
shimaababzadeh@gmail.com
shababzadeh@muq.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۳/۲۵
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۳/۲۵

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Soori R, Vahdat H, Shabkhize F, Eslami Farsani M, Ababzadeh Sh. Effects of Aerobic Exercise and Rosemary Extracts on Inflammatory Factors in Cerebellar of Male Old Rats. Qom Univ Med Sci J 2020;14(4):11-21. [Full Text in Persian]

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

مقدمه

کاهش میزان تولد و رشد جمعیت نسبت به جوامع سنتی گذشته در ایران سبب انتقال ساختار سنی جمعیت از جوانی به سال‌خوردگی شده است (۱). طبق پژوهش‌ها، التهاب و استرس اکسیداتیو دو عامل اصلی در روند پیری محسوب می‌شوند (۲). تغییر در بیان سایتوکاین‌ها بیشترین تأثیر را بر پیری مغز دارد. پروتئین‌های سیگنال سلولی شامل سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-α، IL-6 و IL1ß و سایتوکاین‌های ضدالتهابی مثل IL10 است. در مغز پیر، سایتوکاین‌های پیش‌التهابی به میزان زیادی افزایش می‌یابند، به‌طوری‌که بیشترین میزان IL-6 در کورتکس، هیپوکامپ و مخچه در زمان پیری است (۳).

امروزه به‌منظور بهبود سن بیولوژیک و کنترل پیری، اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی بعضی از گیاهان دارویی و سنتی در مطالعات مختلف بسیار موردتوجه قرار گرفته است (۷-۴). رزماری یا اکلیل کوهی از قدیم کاربرد فراوانی در طب سنتی در درمان سردرد، تحریک فاکتور رشد عصبی، فعالیت ضدمیکروبی و ضدویروسی، آنتی‌تومور، افزایش گردش خون سر و بهبود تمرکز و حافظه داشته است (۸،۹). اثر آنتی‌اکسیدانی رزماری عمدتاً مربوط به ترکیبات فنلی‌دی‌ترپنی نظیر کارنوزول، رزمانول، کارنوسیک اسید، متیل کارنوزات و اسیدهای فنولیک نظیر رزمارینیک اسید و کافئیک اسید است (۱۰).

گزارش Moore و همکاران اثرات ضدسرطانی ترکیبات پلی فنول اسید کارنوتیک و اسید رزماریک موجود در عصاره رزماری بر مولکول‌های سیگنالینگ کلیدی را به‌خوبی نشان داد (۱۱). همچنین مطالعه‌ای دیگر روی هیپوکامپ موش‌های میان‌سال نشان داد عصاره رزماری بر بهبود حافظه، یادگیری و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی تأثیر بسزایی دارد (۸). ازآنجاکه سلول عصبی گلوکز زیادی مصرف می‌کند، Vlavcheski و همکاران نیز نشان دادند عصاره رزماری می‌تواند جذب گلوکز را در یک رده سلولی عصبی تحریک کند و به‌عنوان عاملی برای تنظیم هموستاز گلوکز سلول عصبی مؤثر باشد (۱۲).

از طرفی برخی تحقیقات نشان می‌دهند ورزش علاوه بر ایجاد تعادل بین عوامل پیش‌التهابی و تولید ROS (Reactive Oxygen Species) و RNS (Reactive Nitrogen Species)، سبب افزایش تولید و تقویت آنتی‌اکسیدان‌ها و عوامل ضدالتهابی درون‌سلولی می‌شود که درکل اثرات بسیار مطلوبی در بقای سلول دارد (۱۳). شرایط تمرین و فعالیت بدنی موجب می‌شود بدن با التهاب و پاسخ‌های مربوط به آن روبه‌رو شود (۱۴). چگونگی تنظیم پاسخ‌های التهابی در پروتکل‌های متفاوت تمرینی مشخص نیست؛ اما طبق پژوهش‌ها این روند به عوامل شدت، نوع فعالیت، ظرفیت استقامتی فرد و همچنین به سن و جنسیت بستگی دارد (۱۵).

آسیب ناشی از فعالیت تمرینی، با افزایش تولید گونه‌های اکسیژن تولید سایتوکاین‌ها را تحریک می‌کند (۱۶). به نظر می‌رسد طی انجام تمرینات ورزشی به‌واسطه افزایش تحرک و نیاز به مصرف انرژی، متابولیسم درون‌سلولی در ابتدا افزایش می‌یابد و به‌واسطه تولید گونه‌های اکسیژن و نیتروژن آزاد (ROS, RNS) عوامل پیش‌التهابی و به دنبال آن پاسخ‌های التهابی در بدن تحریک می‌شود. این پاسخ با آزادسازی TNF-α و IL1ß شروع می‌شود و آزادسازی IL-6 را تحریک می‌کند (۱۷).

مطالعات اخیر اثرات محافظتی و درمانی ورزش را به افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نسبت می‌دهند. ازجمله مطالعه Radak و همکاران نشان داد ورزش منظم در حیوانات قدرت دفاع آنتی‌اکسیدانی را نسبت به گروه کنترل کم‌تحرک افزایش، میزان افزایش غلظت درون‌سلولی ROS را کاهش و قابلیت اتصال NF-Kβ به DNA و نسخه‌برداری از ژن‌های التهابی را کاهش می‌دهد (۱۸). Cotman و همکاران نشان دادند فعالیت‌های فیزیکی بقای نورونی را افزایش می‌دهد، آنژیوژنز مغزی را بهبود می‌بخشد، نوروژنز را تحریک می‌کند و آسیب‌هایی را کاهش می‌دهد که به همراه مشکلات مغزی است (۱۹).

مطالعه‌ی دیگری اثرات مثبت و معنی‌دار مصرف خوراکی عصاره رزماری، ورزش و همچنین استفاده این دو عامل به‌طور هم‌زمان بر ساختار سلولی و بافتی قلب رت‌های مسن را به‌خوبی گزارش داده است که به بهبود فعالیت سلول‌های قلبی و درنتیجه عملکرد بهتر این اندام منجر می‌شود (۹).

به دلیل روند روبه‌رشد پیری جمعیت در ایران، یافتن راه‌هایی برای

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

جلوگیری از پیری زودرس و بهبود شرایط بیولوژیک افراد مسن بسیار حائز اهمیت است. به خاطر خواص متعدد گیاه رزماری و بررسی اثر ورزش منظم و اهمیت دستگاه عصبی مرکزی در پیری این مطالعه طراحی شد که هدف آن بررسی اثرات تمرین هوازی و مصرف خوراکی عصاره رزماری بر فاکتورهای التهابی در مخچه رت‌های مسن است.

روش بررسی

حیوانات

مطالعه حاضر از نوع تجربی و با نگرشی بنیادی-کاربردی است. در این تحقیق ۴۰ سر رت صحرایی نر ویستار پیر ۱۸ ماهه با دامنه وزنی ۳۵۰ تا ۴۵۰ گرم در پنج گروه بررسی شدند. حیوانات در شرایط استاندارد آب و غذا نگهداری شدند. در تمام مدت آزمایش، حیوانات در دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد در شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی در حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی ایران با رطوبت ۲۲ درصد نگهداری شدند. حین اجرای مطالعه تعدادی از رت‌ها به دلیل سن زیاد و استرس تمرین از ادامه فعالیت بازماندند. درنهایت تعداد نمونه‌ها در هر گروه ۷ تا ۸ عدد بود.

برای آشنایی، حیوانات به مدت یک هفته قبل از شروع تمرینات اصلی در تردمیل قرار گرفتند. ابتدا با زمان ۵ دقیقه، سرعت ۵ متر بر دقیقه و شیب صفر درجه تمرین کردند که به‌تدریج سرعت و زمان افزایش یافت تا در پایان دوره آشنایی با تردمیل به‌سرعت ۱۰ متر بر دقیقه و مدت‌زمان ۱۰ دقیقه رسیدند. پس از دوره آشنایی، رت‌ها به‌طور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند.

گروه‌بندی

۱. گروه کنترل (C): بدون هیچ مداخله‌ای به مدت سه ماه در شرایط مشابه نگهداری شدند.

۲. گروه شم (SH): به مدت سه ماه فقط آب مقطر گاواژ شدند و در تردمیل خاموش قرار گرفتند.

۳. گروه تمرین (E): به مدت ۱۲ هفته (هر هفته ۵ جلسه) فعالیت منظم هوازی فزاینده روی تردمیل را تجربه کردند. در هفته اول حیوانات ۵ روز متوالی در هفته به مدت ۱۰ دقیقه در ابتدای هفته با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه دویدند که این مدت به ۱۶ دقیقه در پایان هفته اول رسید. در هفته دوم (۵ روز متوالی در هفته) به مدت ۱۸ دقیقه دویدند. پس از دو هفته به‌تدریج هر هفته شدت و مدت دویدن افزایش یافت تا در ۳ هفته آخر به ۸۰ دقیقه در روز و سرعت ۲۳ متر بر دقیقه (معادل شدت ۷۵ درصد Vo_{2max}) رسید. در کل برنامه تمرینی شیب تردمیل ثابت بود (صفر درجه). برنامه تمرینی رت‌ها در جدول ۱ نمایش داده شده است.

۴. گروه مکمل (EX): به دلیل اینکه ماده مؤثر آنتی‌اکسیدانی رزماری کارنوسیک اسید است، عصاره رزماری با فرمولاسیون

جدول شماره ۱: پروتکل تمرین هوازی رت‌ها

هفته	مدت (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)	استراحت (دقیقه)
اول	۲ (۵-۸)	۱۲	۴-۲/۵
دوم	۲ (۸-۹)	۱۲	۴
سوم	۲ (۱۰-۱۲)	۱۳	۵-۴/۵
چهارم	۲ (۱۲-۱۴)	۱۴	۶-۵
پنجم	۳ (۱۰-۱۲)	۱۵	۵-۴/۵
ششم	۳ (۱۲-۱۴)	۱۶	۶-۵
هفتم	۳ (۱۵-۱۷)	۱۷	۸-۶/۵
هشتم	۳ (۱۷-۱۹)	۱۸	۸/۵-۸
نهم	۴ (۱۵-۱۷)	۱۹	۸-۶/۵
دهم	۴ (۱۷-۱۹)	۲۰	۹-۸
یازدهم	۴ (۲۰)	۲۱-۲۲	۹
دوازدهم	۴ (۲۰)	۲۲-۲۳	۹

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

مشخص و دارای ۴۰ درصد کارنوسیک اسید (شرکت ژنهام کشور چین) تهیه شد و گروه‌هایی که باید عصاره دریافت می‌کردند به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم عصاره رزماری را روزانه از طریق گاواژ به مدت ۳ ماه (۱۲ هفته) دریافت کردند.

۵. گروه تمرین-مکمل هم‌زمان (EE): این گروه هم‌زمان با تمرین، به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم عصاره رزماری را روزانه از طریق گاواژ به مدت ۳ ماه (۱۲ هفته) دریافت کردند.

این مطالعه با رعایت اصول اخلاقی مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه تهران، با کد اختصاصی IR.ut.Rec.1395020 انجام شد. در تمام مراحل، اصول اخلاقی کار با حیوانات رعایت و سعی شد تا حد امکان در موارد تمایل‌نداشتن حیوان به دویدن کمتر از تحریک الکتریکی استفاده شود؛ چون موجب برانگیخته‌شدن و پرخاش بیشتر حیوان و گاهی همکاری‌نکردن می‌شود.

بررسی سایتوکین‌ها

به‌منظور بررسی سطح سایتوکاین‌ها، ۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین رت‌ها به روش بدون درد کشته و مغز آن‌ها به‌سرعت از جمجمه خارج و بافت مخچه جدا شد. پس از قراردادن در میکروتیوپ وارد تانک ازت حاوی نیتروژن مایع شد تا به‌سرعت فریز شود. پس از ۱۰ دقیقه میکروتیوب‌های حاوی بافت به فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد منتقل و تا زمان انجام آزمایش در آنجا نگه‌داری شدند. در روز آزمایش نمونه‌ها از فریزر خارج و مقدار ۵ میلی‌گرم از بافت مخچه وزن شد. این مقدار داخل میکروتیوپ مخصوص دستگاه هموژنایزر گذاشته و ۶۰۰ میکرولیتر بافر لیزکننده بافت محتوی ۵۰ میلی‌مول تریس (Tris) با Ph ۷/۵ و NaCl ۱۵۰ میلی‌مول و تریتون (Triton) ۱ درصد X-100 و مهارکننده‌های پروتئیناز (proteinase inhibitors) به آن اضافه شد. بعد از هموژن‌شدن بافت‌ها، میکروتیوب‌ها به مدت ۲ ساعت روی شیکر در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. سانتریفوژ میکروتیوب‌ها با سرعت ۱۳هزار دور در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه انجام شد (۲۰). محلول رویی حاوی پروتئین به میکروتیوب جدید انتقال داده و در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

سنجش میزان TNF-α و IL-6

برای سنجش میزان TNF و IL-6، از تکنیک الایزا ساندویچی با کیت الایزای TNF-α رت با حساسیت کمتر از ۱۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و کیت الایزای IL-6 رت با حساسیت کمتر از ۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر شرکت ای بیوساینس، ساندیگو، آمریکا (eBioscience, San Diego, CA, USA) استفاده شد. اساس کار اندازه‌گیری استفاده از یک میکروپلیت ۹۶ چاهکی بود که درون این چاهک‌ها آنتی‌بادی مونوکلونال، ضدآنتی‌ژن رسوب داده شده است و با آنتی‌ژن موجود در بافت مخچه رت‌ها واکنش می‌دهد. در این مطالعه تمام نمونه‌ها به‌شکل دوتایی طبق دستورالعمل کیت‌های الایزا آزمایش شدند.

در این تحقیق با استفاده از نرم‌افزار SPSS از روش‌های آمار توصیفی و آمار استنباطی برای تجزیه‌وتحلیل اطلاعات و برای توصیف داده‌های تحقیق از شاخص‌های آماری میانگین و انحراف استاندارد استفاده شد. برای آزمون فرضیه‌های تحقیق، ابتدا پس از بررسی نرمال بودن داده‌ها با کمک آزمون کولموگروف-اسمیرونف، به منظور تعیین تفاوت‌های میان گروه‌ها از روش آماری تحلیل واریانس یک‌طرفه و در صورت معنی‌داری از آزمون تعقیبی توکی برای تعیین اختلاف بین گروه‌ها استفاده شد. فرضیه‌های تحقیق در سطح P<۰/۰۵ آزموده شد.

یافته‌ها

نتایج بررسی میزان پروتئین TNF-α

در زمینه غلظت پروتئین TNF-α در گروه‌های مختلف اگرچه ازنظر آماری تفاوت معنی‌داری وجود نداشت، مقایسه میانگین‌ها در گروه‌های مختلف مطابق جدول شماره ۲، کاهش حدود ۲۳ درصد در گروه تمرین (۹۷ ± ۷۱۸/۲۵) نسبت به گروه شم (۱۱۹±۹۲۱/۵۲) و نیز کاهش حدود ۲۰ درصد نسبت به گروه کنترل (۳۸± ۸۹۳/۳۳) را نشان داد. گروه مکمل و تمرین-مکمل هم‌زمان نیز به ترتیب ۱۵

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

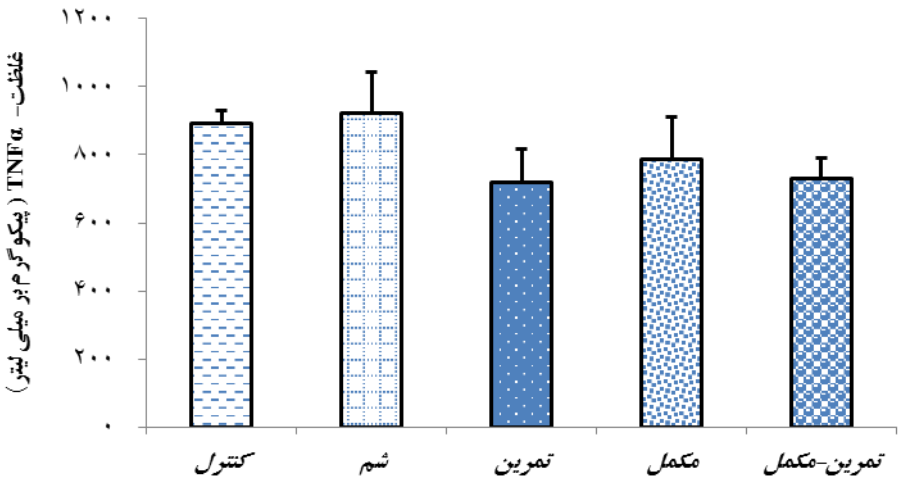
و ۲۱ درصد کاهش را نسبت به گروه شم داشتند که در این مورد کاهش گروه تمرین در میزان پروتئین TNF-α نسبت به گروه شم بیشتر از بقیه گروه‌ها بود (جدول ۲ و نمودار ۱).

نتایج بررسی میزان پروتئین IL-6

در زمینه میزان پروتئین IL-6 یافته‌های این پژوهش افزایش معنی‌داری را در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل (P=۰/۰۱) و شم (P=۰/۰۰۱) نشان داد که به‌ترتیب حدود ۵۰ و ۴۰ درصد است (جدول شماره ۳). در زمینه گروه مکمل نیز افزایش معنی‌داری (۳۲ درصد) نسبت به گروه کنترل (P= ۰/۰۴) و افزایش ۶۴ درصد نسبت به گروه شم مشاهده شد (P=۰/۰۰۲). همچنین نتایج گروه تمرین-مکمل هم‌زمان افزایش (۴۹ درصد) نسبت به گروه کنترل (P=۰/۰۰۴) و افزایش (۸۰ درصد) نسبت به گروه شم را نشان داد (P=۰/۰۰۱) (جدول ۳ و نمودار ۲).

جدول شماره ۲: میزان پروتئین TNF-α در گروه‌های مختلف

ردیف	گروه	غلظت (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) میانگین± خطای استاندارد میانگین
۱	کنترل (C)	۸۹۳/۳۳±۳۸/۲
۲	شم (SH)	۹۲۱/۵۲±۱۱۹/۹۰
۳	تمرین (E)	۷۱۸/۲۵۶±۹۷/۶۴
۴	مکمل (EX)	۷۸۴/۸۸۱±۱۲۶/۶۱
۵	تمرین-مکمل(EE)	۷۳۰/۲۶۱±۶۱/۱۹



نمودار شماره ۱: مقایسه میانگین TNF-α در گروه‌های مختلف

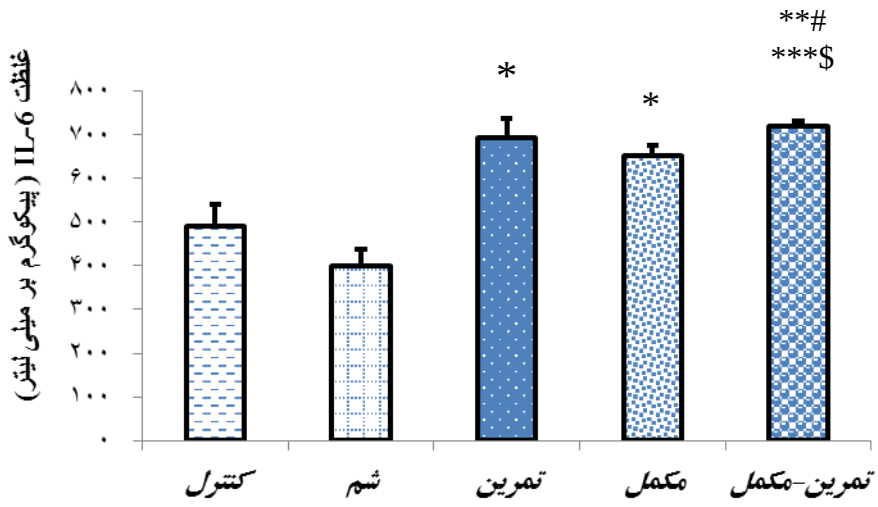
کاهش در گروه‌های تمرین، مکمل و تمرین-مکمل هم‌زمان را نسبت به گروه شم و کنترل نشان می‌دهد، ولی ازنظر آماری معنی‌دار نیست.

جدول شماره۳: میزان پروتئین IL-6 در گروه‌های مختلف

ردیف	گروه	غلظت (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) میانگین± خطای استاندارد میانگین
۱	کنترل (C)	۴۹۱/۶±۵۰/۶
۲	شم(SH)	۳۹۸/۸±۴۰/۴
۳	تمرین (E)	۶۹۲/۴±۴۳/۵
۴	مکمل (EX)	۶۵۳/۲۹±۲۱/۷
۵	تمرین-مکمل (EE)	۷۱۹/۲±۱۳/۴۳

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID



نمودار شماره ۲: مقایسه میانگین پروتئین IL-6 در گروه‌های مختلف
افزایش معنی‌دار در گروه تمرین و مکمل نسبت به گروه کنترل (P<۰/۰۵) *و شم (P<۰/۰۵) *را نشان می‌دهد و نیز افزایش معنی‌دار در گروه تمرین-مکمل هم‌زمان نسبت به گروه کنترل (P<۰/۰۱,#) و نسبت به گروه شم (P<۰/۰۰۱,$) مشاهده می‌شود.

بحث

مطالعه حاضر تأثیر هم‌زمان تمرین هوازی و مصرف عصاره رزماری را بر فاکتورهای TNF-α و IL-6 در بافت مخچه رت‌های نر مسن را بررسی کرد. ازآنجاکه مشخص شده است عصاره رزماری نقش محافظتی در بهبود حافظه دارد (۸) و تمرینات ورزشی منظم تأثیرات ضدپیری دارد (۲۱). در این مطالعه این سؤال مطرح بود که آیا با ترکیب تمرین هوازی با پروتکل خاص و مصرف عصاره رزماری می‌توان به سازگاری بهتری در بهبود وضعیت عوامل پیش‌التهابی دست یافت که با دو فاکتور مهم بیانگر این وضعیت‌ها اندازه‌گیری می‌شود.

نتایج حاصل از این تحقیق مشخص کرد میزان IL-6 بعد از ۱۲ هفته تمرین در تمامی گروه‌های تیماری (تمرین، مکمل، تمرین-مکمل هم‌زمان) افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل و شم داشت. درحالی‌که میزان کاهش TNF-α نسبت به گروه کنترل و شم معنی‌دار نبود. اگرچه تحقیقات بیشتری لازم است تا مکانیسم اثر عصاره رزماری بر التهاب در پیری مشخص شود، یکی از نظریات مهمی که در زمینه روند پیری مطرح است، نظریه رادیکال‌های آزاد است (۲۲). تحقیقات متعددی نشان می‌دهند گیاه رزماری نقش آنتی‌اکسیدانی زیادی دارد. همچنین آنتی‌اکسیدان‌ها خاصیت ضدالتهابی قوی دارند (۲۳). به همین دلیل مصرف رزماری می‌تواند با حذف رادیکال‌های آزاد (ایجادشده با افزایش سن) در بافت‌ها و بخصوص مخچه بر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی تأثیر بگذارد و از روند پیشرفت سریع پیری جلوگیری کند.

کارنوسیک اسید یکی از قوی‌ترین مواد آنتی‌اکسیدان موجود در رزماری است و حدود ۵ تا ۱۰ درصد از وزن برگ‌های خشک رزماری را تشکیل می‌دهد (۲۴). در پژوهش حاضر در گروهی که فقط عصاره رزماری مصرف کردند در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری در میزان TNF-α مشاهده نشد.

Arranz و همکاران (۲۰۱۵) به‌منظور بررسی فعالیت ضدالتهابی عصاره رزماری مشاهده کردند که مصرف عصاره باعث کاهش در سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شود (۲۵). Namita و همکاران (۲۰۱۲) مشاهده کردند مصرف مکمل آنتی‌اکسیدان می‌تواند با افزایش اثرات ضدالتهابی بر سیستم التهابی خفیف باعث کاهش فاکتورهای پیش‌التهابی مانند TNF-α، IL-6 و CRP شود (۲۶). این درحالی است که در پژوهش حاضر میزان IL-6 در گروه عصاره افزایش معنی‌داری داشته است؛ زیرا احتمالاً در رت‌های سالمند IL-6 به‌عنوان عامل نروپروتکتیو و ضدالتهابی در بافت مخچه فعالیت می‌کند. همچنین کارنوسیک اسید نقش

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

ضدالتهابی دارد؛ بنابراین، می‌تواند مانع القای واکنش‌های التهابی شود (۲۷). از طرفی دیگر، کارنوسیک اسید موجود در عصاره رزماری سطح گلوتاتیون مغز را افزایش می‌دهد و به‌عنوان کاندید نروپروتکتیو در درمان بیماری‌های نرودژنراتیو به‌ویژه در سالمندی است (۲۸).

سایتوکاین‌های ضدالتهابی به میزان قابل‌توجهی در مغز سالمندان کاهش می‌یابد. این کاهش ضدالتهابی‌ها با افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و آسیب عصبی مرتبط است. در پژوهشی مشخص شد IL-6 در حالت نرمال در CNS کم است، ولی با صدمات مغزی، هیپوکسی، پیری و دیگر بیماری‌ها افزایش می‌یابد (۲۹). همان‌طور که اشاره شد، IL-6 باعث نوروژنزیز در افراد مسن می‌شود (۳۰،۳۱). این فرایند به‌طور چشمگیری تحت تأثیر فاکتورهای بی‌شماری ازجمله تمرین، استرس و سن قرار می‌گیرد. این تأثیرات دوگانه IL-6 در CNS به ما کمک می‌کند تا حدس بزنیم IL-6 در پیری در بافت مخچه می‌تواند به‌صورت فاکتوری ضدالتهابی اثر کند و افزایش آن در مخچه را به‌عنوان تأثیر مثبت حاصل از انجام تمرین هوازی و مصرف هم‌زمان عصاره رزماری بدانیم (۲۹،۳۲).

از طرفی دیگر، برخی عوامل ممکن است به تأثیرات ضدالتهابی تمرین در مغز پیر کمک کنند. این عوامل ممکن است شامل تعداد زیادی از پروتئین‌های سیگنالینگ سلول ناشی از تمرین باشد که به بقا و تکثیر نورون‌ها و پلاستیسیتی سیناپسی کمک می‌کنند. Moss و همکاران (۲۰۱۵) همسو با نتایج مطالعه حاضر، به این نتیجه رسیدند که در اثر سه نوع تمرین متوسط، سنگین و بسیار سنگین، تغییرات IL-6 بلافاصله بعد از تمرین، ۱ ساعت بعد از تمرین و ۲۴ ساعت بعد از تمرین، بیش از اینکه به شدت وابسته باشد به مدت تمرین حساس است؛ زیرا افزایش سطوح IL-6 به‌صورت توانی است و هر چه مدت تمرین بیشتر باشد، سبب افزایش بیشتر در سطوح IL-6 خواهد شد (۳۳). روند تغییرات IL-6 پلاسما در پاسخ به دویدن بلندمدت دومرحله‌ای است؛ پس از پایان تمرین به دنبال کاهش سریع غلظت IL-6 در گردش، دویدن بلندمدت موجب افزایش پایدار غلظت IL-6 می‌شود که تا چند روز پس از فعالیت قابل مشاهده است.

از طرفی دیگر، Petersen و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند تمرین منظم موجب کاهش در سطوح TNF-α، CRP و IL-6 می‌شود و فعالیت منظم ممکن است التهاب با درجه کم را سرکوب کند (۳۴). همچنین Da Silva و همکاران (۲۰۱۳) با بررسی سطوح IL1ß، TNF-α، IL-6 و IL10 در بافت هیپوکامپ رت‌های نر سالمند ۱۸ ماهه بعد از ۱۰ روز تمرین هوازی به این نتیجه رسیدند که سطوح IL1ß، TNF-α و IL-6 پس از دوره تمرینات کاهش داشت، اما سطوح IL10 به‌صورت معنی‌داری افزایش نشان داد (۳۵) که احتمالاً ما به دلیل داشتن تمرین ورزشی با روند افزایشی در زمان و تمرین در طول ۱۲ هفته، شاهد کاهش میزان IL-6 نبودیم. Chennaoui و همکاران (۲۰۰۸) نیز تأثیر هشت هفته تمرین هوازی را در بافت‌های نواحی مختلف مغز ازجمله مخچه، هیپوکامپ، هیپوتالاموس، هیپوفیز و کورتکس قدامی رت‌ها بررسی کردند. نتایج تحقیق بیانگر این مطلب بود که سطوح IL-6 در مخچه رت‌های تمرین‌کرده نسبت به رت‌های تمرین‌نکرده کاهش معنی‌داری داشت که این کاهش در بافت کورتکس قدامی نیز بدین شکل بود، درحالی‌که IL-6 در بافت‌های هیپوکامپ، هیپوتالاموس و هیپوفیز در رت‌های تمرین‌کرده نسبت به رت‌های تمرین‌نکرده افزایش داشت که این افزایش در هیچ‌کدام از گروه‌ها معنی‌دار نبود (۳۶). به نظر می‌رسد یکسان‌نبودن نتایج به این دلیل باشد که در پژوهش Chennaoui، از رت‌های جوان استفاده شد. پیشینه تحقیق بیان می‌کند که در سالمندی سطوح IL-6 بخصوص در مخچه افزایش می‌یابد. عامل دیگر این است که مدت‌زمان تحقیقات در پژوهش Chennaoui نسبت به پژوهش حاضر پنج هفته کمتر بوده است. این میزان تفاوت می‌تواند در افزایش سطوح IL-6 کاملاً مؤثر باشد. همچنین این سایتوکاین به دلیل ماهیت گیرنده‌های خود اثرات متفاوتی در انواع سلول‌ها دارد. در بیشتر سلول‌ها IL-6 اثر پیش‌التهابی از خود بروز می‌دهد و این ویژگی را به‌طور عمده در سلول‌های چربی و کبد ظاهر می‌کند و به‌این‌ترتیب موجب ایجاد مقاومت به انسولین در این بافت‌ها می‌شود. برخلاف اثرات دیده‌شده در کبد و سلول‌های چربی، در بعضی بافت‌ها با ایجاد اختلال در عملکرد TNF-α اثرات ضدالتهابی از خود نشان می‌دهد (۳۷).

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

Leite و همکارانش (۲۰۱۵) در تحقیقی به‌منظور بررسی تأثیر تمرین شنا بر سایتوکاین‌ها در رت‌های ویستار سنین نشان دادند در رت‌های پیر نسبت به میان‌سال، تمرین شنا سبب افزایش سطوح سرمی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و کاهش سطوح IL10 می‌شود (۳۸). در زمینه تأثیر تمرین بر سطح سرمی TNF-α نشان داده شده است انجام تمرینات ورزشی موجب کاهش سطح این سایتوکاین‌ها در گردش خون بیماران دیابتی، افراد سالم و بیماران قلبی عروقی می‌شود.

تحقیقات مختلفی کاهش TNF-α پس از تمرین ورزشی را گزارش کردند (۳۹). Adamopoulos و همکاران (۲۰۰۱) در مدت ۱۶ هفته تمرین ترکیبی در افراد میان‌سال نشان دادند تفاوتی در TNF-a و IL-6 در گروه تمرین ترکیبی با گروه قدرتی بعد از تمرین وجود ندارد. آن‌ها نشان دادند تمرین نمی‌تواند مارکرهای التهابی را کاهش دهد (۴۰)؛ بنابراین، در یافته‌های پژوهش حاضر همسو با بیشتر پژوهش‌ها تغییر معنی‌داری در سطوح TNF-α مشاهده نشد. هرچند کاهش اندکی در این گروه‌ها نسبت به گروه کنترل بود، این میزان کاهش معنی‌دار نبود.

از سوی دیگر، Heled و همکارانش (۲۰۰۵) در پژوهش خود با پروتکل تمرینی برای گروه‌های تمرین که به مدت چهار هفته روی تردمیل با سرعت ۲/۲۵ کیلومتر بر ساعت و شیب ۶ درصد به مدت ۹۰ دقیقه، شامل دو مرحله تمرینی ۴۵ دقیقه‌ای بود و این پروتکل ۵ روز در هفته انجام می‌شد. نتایج این پژوهش نشان داد سطوح TNF-α در گروه‌های تمرین نسبت به گروه‌های کنترل افزایش معنی‌داری داشت (۴۱). بنابر پیشینه تحقیقات به نظر می‌رسد علت این اختلاف‌نظر Heled با نتایج تحقیق حاضر احتمالاً به این دلیل باشد که بار تمرین در پروتکل استفاده‌شده در پژوهش Heled بسیار بیشتر از تحقیق حاضر است. پس می‌توان گفت که به دلیل افزایش شدت، مدت و داشتن شیب تردمیل که همه‌ی این عوامل می‌تواند باعث تخریب عضلانی بیشتر در حین فعالیت تمرینی شوند و ازآنجایی‌که افزایش تخریب عضلانی باعث افزایش سطوح التهاب در بافت و سرم می‌شود، بنابراین باعث ایجاد این تفاوت در نتایج شده است.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق مشخص شد در مغز سالمندان سطوح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی افزایش می‌یابد. سایتوکاین‌های التهابی می‌تواند تأثیرات منفی یا مثبت بر عملکرد مغز داشته باشند. این اثرات به عوامل متعددی ازجمله نوع سایتوکاین تولیدشده، نحوه عملکرد، نوع بافت و سلول‌های تحریک‌شده، غلظت و مدت‌زمان قرارگرفتن در معرض سایتوکاین وابسته است. درنتیجه این یافته‌ها و شاخص‌ها بیانگر تأثیر مطلوب تمرین هوازی به همراه مصرف مکمل عصاره رزماری بر میزان تولید و تعادل بین سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در ناحیه مخچه رت‌های پیر است.

تشکر و قدردانی

این مقاله از رساله کارشناسی ارشد تربیت‌بدنی از دانشگاه تهران با کد اختصاصی کمیته اخلاق IR.ut.Rec.1395020 گرفته شده است. در این مطالعه از هیچ‌گونه حمایت مالی استفاده نشده است.

References:

1. Mirzaie M, Darabi S. Population aging in Iran and rising health care costs. Iran J Ageing 2017;12(2):156-69. Link
2. Joseph JA. The putative role of free radicals in the loss of neuronal functioning in senescence. Integr Physiol Behav Sci 1992;27(3):216-27. PMID: 1419868
3. da Silva SG, Simões PSR, Mortara RA, Scorza FA, Cavalheiro EA, da Graça Naffah-Mazzacoratti M, et al. Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats. 2013;10(1):827. link
4. Franzke B, Schober-Halper B, Hofmann M, Oesen S, Tosevska A, Strasser EM, et al. Fat soluble vitamins in institutionalized elderly and the effect of exercise, nutrition and cognitive training on their status-the vienna active aging study (VAAS): a randomized controlled trial. Nutrients 2019;11(6):1333. Link
5. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, et al. Oxidative stress: role of physical exercise

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging. Oncotarget 2018;9(24):17181-98. PMID: 29682215

6. Hou CW, Chen IC, Shu FR, Feng CH, Hung CT. Protective effect of supplementation with Lycium ruthenicum Murray extract from exhaustive exercise-induced cardiac injury in rats. Chin Med J 2019;132(8):1005-6. PMID: 30958451
7. Chapman NH, Fisk I, Craigon J, Towey C, Grant I, Brewer J. Exploring the effects of tomato extract supplementation on cognitive function during exercise and at rest. J Nutr Health Sci 2019;6(2):203. Link
8. Rasoolijazi H, Mehdizadeh M, Soleimani M, Nikbakhte F, Farsani ME, Ababzadeh S. The effect of rosemary extract on spatial memory, learning and antioxidant enzymes activities in the hippocampus of middle-aged rats. Med J Islam Repub Iran 2015;29:187. PMID: 26034740
9. Ababzadeh S, Iravani A, Fallahian F, Aghamiri SM. Histological and morphological studies of cardiac cells in response to aerobic exercise and rosemary extract in rat model of aging. J Morphol Sci 2018;35(04):266-71. Link
10. Romano CS, Abadi K, Repetto V, Vojnov AA, Moreno S. Synergistic antioxidant and antibacterial activity of rosemary plus butylated derivatives. Food Chem 2009;115(2):456-61. Link
11. Moore J, Yousef M, Tsiani E. Anticancer effects of rosemary (Rosmarinus officinalis L.) extract and rosemary extract polyphenols. Nutrients 2016;8(11):E731. PMID: 27869665
12. Vlavcheski F, Baron D, Vlachogiannis IA, MacPherson RE, Tsiani E. Carnosol increases skeletal muscle cell glucose uptake via AMPK-dependent GLUT4 glucose transporter translocation. Int J Mol Sci 2018;19(5):E1321. PMID: 29710819
13. Dimauro I, Paronetto MP, Caporossi D. Exercise, redox homeostasis and the epigenetic landscape. Redox Biol 2020;35:101477. PMID: 32127290
14. Camus G, Deby-Dupont G, Deby C, Juchmes-Ferir A, Pincemail J, Lamy M. Inflammatory response to strenuous muscular exercise in man. Mediators Inflamm 1993;2(5):335-42. PMID: 18475542
15. Finaud J, Scislowski V, Lac G, Durand D, Vidalin H, Robert A, et al. Antioxidant status and oxidative stress in professional rugby players: evolution throughout a season. Int J Sports Med 2006;27(2):87-93. PMID: 16475052
16. Sen C, Packer L, Hänninen O. Handbook of oxidants and antioxidants in exercise. New York: Elsevier; 2000. Link
17. Fatouros IG, Kouretas D. Exercise, oxidative stress, and inflammation. Exer Physiol 2010;75:245. Link
18. Radak Z, Chung HY, Goto S. Systemic adaptation to oxidative challenge induced by regular exercise. Free Radic Biol Med 2008;44(2):153-9. PMID: 18191751
19. Cotman CW, Berchtold NC. Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. Alzheimers Dement 2007;3(2 Suppl):S30-7. PMID: 19595972
20. Suvarna KS, Layton C, Bancroft JD. Bancroft's theory and practice of histological techniques E-Book. New York: Elsevier Health Sciences; 2018. Link
21. Garatachea N, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Santos-Lozano A, Fiuza-Luces C, Morán M, et al. Exercise attenuates the major hallmarks of aging. Rejuvenation Res 2015;18(1):57-89. PMID: 25431878
22. Muller FL, Lustgarten MS, Jang Y, Richardson A, Van Remmen H. Trends in oxidative aging theories. Free Radic Biol Med 2007;43(4):477-503. PMID: 17640558
23. Cheung S, Tai J. Anti-proliferative and antioxidant properties of rosemary Rosmarinus officinalis. Oncol Rep 2007;17(6):1525-31. PMID: 17487414
24. Munné-Bosch S, Alegre L. Subcellular compartmentation of the diterpene carnosic acid and its derivatives in the leaves of rosemary. Plant Physiol 2001;125(2):1094-102. PMID: 11161064
25. Arranz E, Jaime L, García-Risco MR, Fornari T, Reglero G, Santoyo S. Anti-inflammatory activity of rosemary extracts obtained by supercritical carbon dioxide enriched in carnosic acid and carnosol. Int J Food Sci Technol

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID
2015;50(3):674-81. Link

26. Namita P, Mukesh R, Vijay KJ. Camellia sinensis (green tea): a review. Global J Pharmacol 2012;6(2):52-9. Link

27. Poeckel D, Greiner C, Verhoff M, Rau O, Tausch L, Hörnig C, et al. Carnosic acid and carnosol potently inhibit human 5-lipoxygenase and suppress pro-inflammatory responses of stimulated human polymorphonuclear leukocytes. Biochem Pharmacol 2008;76(1):91-7. PMID: 18508031

28. Azad N, Rasoolijazi H, Joghataie MT, Soleimani S. Neuroprotective effects of carnosic acid in an experimental model of Alzheimer's disease in rats. Cell J 2011;13(1):39-44. PMID: 23671826

29. Nybo L, Nielsen B, Pedersen BK, Møller K, Secher NH. Interleukin-6 release from the human brain during prolonged exercise. J Physiol 2002;542(Pt 3):991-5. PMID: 12154196

30. Bauer S, Kerr BJ, Patterson PH. The neuropoietic cytokine family in development, plasticity, disease and injury. Nat Rev Neurosci 2007;8(3):221-32. PMID: 17311007

31. Deverman BE, Patterson PH. Cytokines and CNS development. Neuron 2009;64(1):61-78. PMID: 19840550

32. Van Wagoner NJ, Benveniste EN. Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes. J Neuroimmunol 1999;100(1-2):124-39. PMID: 10695723

33. Moss AD. The impact of endurance exercise intensity on local and systemic hormonal and cytokine responses in the recreationally active young and old. Manchester: Manchester Metropolitan University; 2015. Link

34. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. J Appl Physiol 2005;98(4):1154-62. PMID: 15772055

35. Chennaoui M, Drogou C, Gomez-Merino D. Effects of physical training on IL-1β, IL-6 and IL-1ra concentrations in various brain areas of the rat. European cytokine network. 2008;19(1):8-14. link

36. Chennaoui M, Drogou C, Gomez-Merino D. Effects of physical training on IL-1β, IL-6 and IL-1ra concentrations in various brain areas of the rat. Eur Cytokine Netw 2008;19(1):8-14. PMID: 18299269

37. Gustafson B, Smith U. Cytokines promote Wnt signaling and inflammation and impair the normal differentiation and lipid accumulation in 3T3-L1 preadipocytes. J Biol Chem 2006;281(14):9507-16. PMID: 16464856

38. Leite MR, Cechella JL, Mantovani AC, Duarte MM, Nogueira CW, Zeni G. Swimming exercise and diphenyl diselenide-supplemented diet affect the serum levels of pro-and anti-inflammatory cytokines differently depending on the age of rats. Cytokine 2015;71(1):119-23. PMID: 25307207

39. Jahangiri RJ, Farzanegi P, Habibian MH. The effect of aerobic training and arbotin on cardiac nitric oxide, tumor necrosis factor alpha, and vascular endothelial growth factor in male diabetic rats. Qom Univ Med Sci J 2017;11(5):53-62. Link

40. Adamopoulos S, Parissis J, Kroupis C, Georgiadis M, Karatzas D, Karavolias G, et al. Physical training reduces peripheral markers of inflammation in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2001;22(9):791-7. PMID: 11350112

41. Heled Y, Dror Y, Moran DS, Rosenzweig T, Sampson SR, Epstein Y, et al. Physical exercise increases the expression of TNFα and GLUT 1 in muscle tissue of diabetes prone Psammomys obesus. Life Sci 2005; 77(23):2977-85. PMID: 16043194

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0