Journal of
Guilan University of Medical Sciences

Winter 2023. Vol 31. Num 4

Research Paper

The Effect of Swimming and Resveratrol on Antioxidant Markers and Lipid Peroxidation Index in Liver Tissue

Maryam Mehboodi[1], *Habib Asgharpour[1], Seyed Ali Hosseini[2], Reza RezaeeShirazi[1]

1. Department of physical education and sports sciences, Aliabad katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad katoul, Iran.
2. Department of physical education and sports sciences, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Mehboodi M, Asgharpour H, Hosseini SA, RezaeeShirazi R. [Combined Effect of Swimming and Resveratrol on Antioxidant Markers and Lipid Peroxidation Index in Liver Tissue (Persian)]. Journal of Guilan University of Medical Sciences. 2023; 31(4):286-299. https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.3.1887.1

https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.3.1887.1

CC BY NC

Received: 04 Dec 2021
Accepted: 21 Sep 2022
Available Online: 01 Jan 2023

Keywords:
Exercise, Resveratrol, Antioxidant, Oxidative Stress, Liver, Aging

ABSTRACT

Background Aging is associated with metabolic disorders. Although the beneficial effects of exercise and resveratrol consumption in the health of the elderly has been reported, the combined effect of intermittent swimming and resveratrol consumption on the antioxidant system in liver tissue is not clear yet.

Objective This study aims to investigate the combined effect of intermittent swimming and resveratrol consumption on the expression of superoxide dismutases (SOD), glutathione peroxidase (GPx), and Malondialdehyde (MDA) in the liver tissue of older rats.

Methods In this experimental study, 32 elder rats were divided into four groups: control, swimming, resveratrol and swimming+resveratrol. The resveratrol (100 mg) dissolved in 1% methylcellulose was administrated daily by gavage. The swimming was performed at three sessions per week. The GPx and SOD expression levels were measured by real-time polymerase chain reaction method, and the MDA level was measured by ELISA method.

Results The GPx level in the swimming+resveratrol group were significantly higher than in the control (P=0.001), resveratrol (P=0.04) and swimming (P=0.002) groups. MDA levels in the resveratrol (P=0.001), swimming (P=0.001) and swimming+resveratrol (P=0.001) groups were significantly lower than in the control group; in the swimming+resveratrol group, it was significantly lower than the resveratrol (P=0.001) and swimming (P=0.009) groups.

Conclusion It seems that intermittent swimming and resveratrol consumption have favorable effects on improving the antioxidant defense system and lipid peroxidation in liver tissue. Therefore, it is recommended to use intermittent swimming and resveratrol to prevent liver damage in the elderly.

Corresponding Author:
Habib Asgharpour
Address: Department of physical education and sports sciences, Aliabad katoul Branch, Islamic Azad University, Aliabad katoul, Iran.
Tel: +98 (917) 9120956
E-Mail: mehboodimaryam@yahoo.com

Extended Abstract

Introduction

The elderly population is increasing with an increasing mortality rate due to liver diseases [1]. Aging causes impairments in mitochondrial respiration and lipid profile. These conditions can ultimately increase the risks of metabolic syndromes [2], oxidative/antioxidant imbalances in the body, and liver disorders [3]. By enhancing hematological factors and cellular redox, physical exercises can increase mitochondrial biogenesis and transcription factors of genes in liver tissues [5, 6-8].

It has been recommended to use antioxidants such as resveratrol for the treatment of many diseases due to its antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic properties, which can enhance the metabolism of fats and glucose [11]. Since there is scant research on the combined effects of training and resveratrol use on expression of antioxidant genes, the present study aims to examine the combined effects of high-intensity intermittent swimming and resveratrol use on antioxidant markers and lipid peroxidation index in the liver tissue of older rats.

Methods

In this experimental study, 32 elder male rats (Age: 18–20 months, weight: 350-70 grams) were randomly divided into four groups of control (methylcellulose use only), resveratrol, swimming, and swimming+resveratrol. During 6 weeks of intervention, the control group received only the inert solvent of resveratrol (based on previous studies). The swimming was performed at three sessions lasted 14-20 seconds with a 10-second interval between sets. The weight attached to the rats in the first week was equal to 9% of their weights, and 1% was added to their weights every week to apply the overload principle. The added weight in the last week reached 15% of their body weights [15]. Resveratrol was administrated by gavage daily as 100 mg/kg dissolved in 1% methylcellulose [16]. The rats were anesthetized 48 hours after the last training session and resveratrol consumption, and their liver tissues were carefully extracted.

To measure the gene expression levels of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx), real-time polymerase chain reaction method was used. The Malondialdehyde (MDA) level was measured by the sandwich ELISA method using a special MDA kit (ZellBio Co.). One-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test was used to compare the means between different groups. Data analysis was carried out in SPSS version 22 software (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

The GPx, MDA and SOD levels are compared in Figure 1. The results of one-way ANOVA showed no significant differences in SOD level among the study groups (P=0.92), but there were significant differences in GPx (P=0.001) and MDA (P=0.001) levels. The results of Tukey's post-hoc test showed that GPx level in the swimming+resveratrol group were significantly higher than in the control (P=0.001), resveratrol (P=0.04), and swimming (P=0.002) groups. Moreover, the MDA level in the resveratrol (P=0.001), swimming (P=0.001), and swimming+resveratrol (P=0.001) groups were significantly lower than in the control group. Furthermore, MDA level in the swimming+resveratrol group were significantly lower than in the resveratrol (P=0.001) and swimming (P=0.009) groups (Figure 1).

Discussion

This study results indicated that high-intensity intermittent swimming and resveratrol supplementation simultaneously increased expression level of GPx and reduced expression level of MDA gene in the liver tissues of older rats. The swimming alone also increased GPx and reduced MDA levels. Hence, high-intensity training can increase catecholamines (epinephrine and norepinephrine), activate adenylate cyclase, improve cyclic adenosine monophosphate (AMP), and cause phosphorylation of protein kinase A and AMP-activated protein kinase, leading to the activation of the nuclear factor erythroid 2-related factor 1 and 2 and an increase in the intracellular expression of antioxidant enzymes in the liver tissues by the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha [7].

Studies have shown that endurance training (continuous and intermittent) depending on the type, intensity, and number of sessions per week at different ages can have various effects on oxidative stress. However, performing these exercises, especially high-intensity training, can boost the antioxidant capacity and strengthen the enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense systems. In the present study, resveratrol supplementation alone increased GPx and reduced MDA expression levels in the liver tissues of older rats. Its consumption can improve the liver function and reduce oxidative stress through different mechanisms. In addition to the enzymatic antioxidant defense system, resveratrol can improve the enzymatic antioxidant system due to its flavonoids and ingredients.

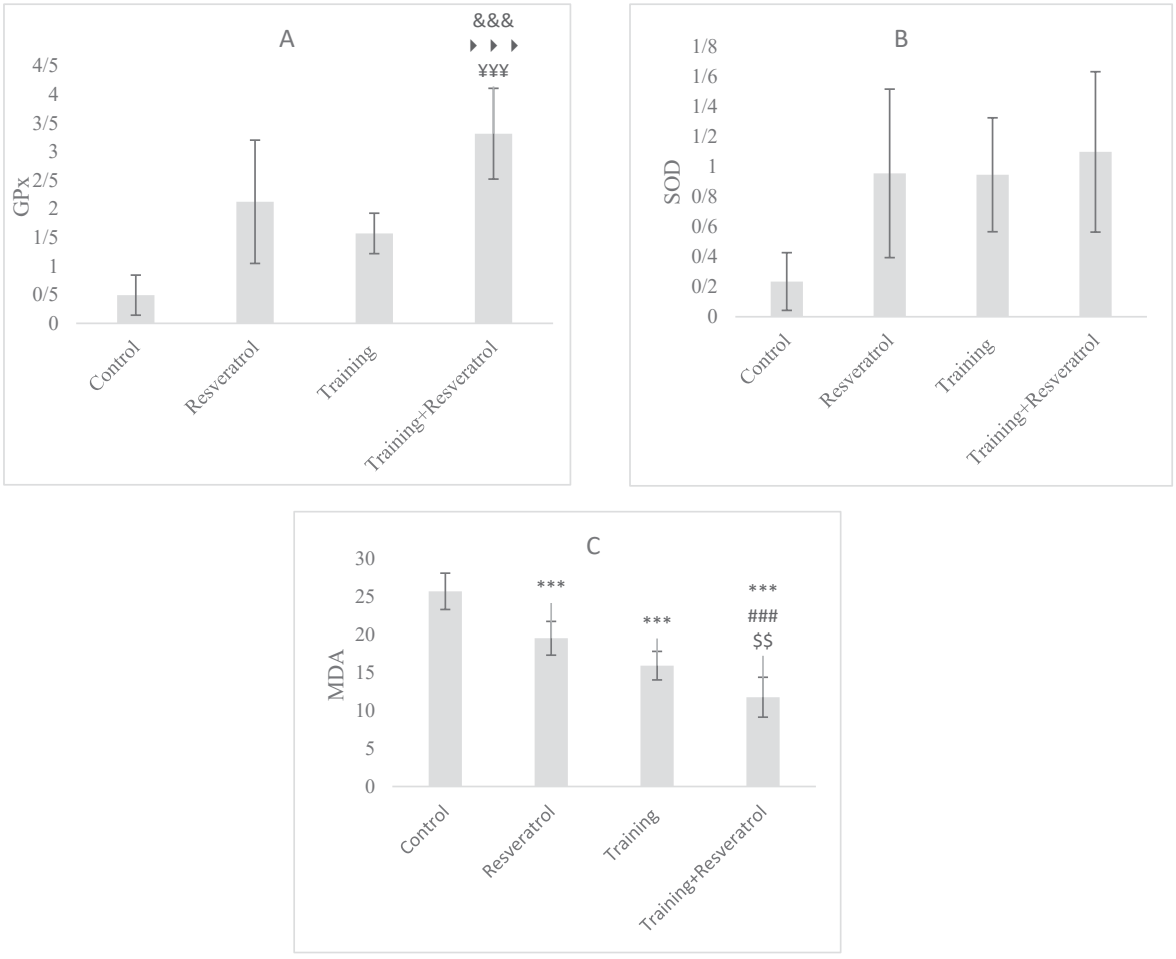


Figure 1. The levels of GPx (A), SOD (B) and MDA (C) in the study groups. Data are presented as mean (95% CI)

Journal of
Guilan University of Medical Sciences

*** Significant decrease compared to control group (P<0.001); ### significant decrease compared to the resveratrol group (P<0.01); $$ significant decrease compared to the swimming group (P<0.01); &&& significant increase compared to the control group (P<0.001); ▶▶▶ significant increase compared to the resveratrol group (P<0.001); ¥¥¥ significant increase compared to the swimming group (P<0.001)

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of Marvdasht Branch, Islamic Azad University (Code: IR.IAU.M.REC.1399.036).

Funding

This research is taken from the PhD thesis of Maryam Mahboudi, Department of Physical Education, Sports Physiology, Faculty of Physical Education, Islamic Azad University, Aliabad Katul Branch. This research received no specific funding from any funding organization in the public, commercial or non-profit sectors.

Authors' contributions

All authors contributed equally to preparing this article.

Conflicts of interest

The authors declared no conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the spiritual support of the Deputy for Research and Technology of Aliabad Katoul Branch, Islamic Azad University.

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

مقاله پژوهشی

اثر شنا و رزوراترول بر بیان نشانگرهای آنتی‌اکسیدانی و شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در بافت کبد

مریم مهبودی[۱]، *حبیب اصغرپور[۱]، سید علی حسینی[۲]، رضا رضایی شیرازی[۱]

۱. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علی آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، علی آباد کتول، ایران.
۲. گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران.

Use your device to scan and read the article online

Citation Mehboodi M, Asgharpour H, Hosseini S A, RezaeeShirazi R. [Combined Effect of Intermittent Swimming and Resveratrol Consumption on Antioxidant Markers and Lipid Peroxidation Index in Liver Tissue of Older Rats (Persian)]. Journal of Guilan University of Medical Sciences. 2023; 31(4):286-299. https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.3.1887.1

https://doi.org/10.32598/JGUMS.31.3.1887.1

تاریخ دریافت: ۱۳ آذر ۱۴۰۰
تاریخ پذیرش: ۳۰ شهریور ۱۴۰۱
تاریخ انتشار: ۱۱ دی ۱۴۰۱

چکیده

زمینه سالمندی با پدیده اختلالات متابولیک همراه است. اگرچه نقش مفید ورزش و رزوراترول بر سلامت سالمندان گزارش شده، اما اثر تعاملی آزمایش تناوبی شنا و رزوراترول بر سیستم آنتی‌اکسیدانی در بافت کبد متعاقب سالمندی هنوز شناخته نشده است.

هدف هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر تعاملی آزمایش تناوبی شنا و رزوراترول بر بیان سوپر اکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و مالون‌دی‌آلدئید در بافت کبد موش‌های صحرایی سالمند بود.

روش‌ها در این مطالعه تجربی ۳۲ سر موش صحرایی نر سالمند ۱۸ تا ۲۰ ماهه با وزن تقریبی ۳۵۰ تا ۳۷۰ گرم در ۴ گروه ۸ سری شامل کنترل، آزمایش تناوبی شنا، رزوراترول و آزمایش تناوبی شنا+رزوراترول قرار گرفتند. در مدت ۶ هفته گروه‌های ۳ و ۴ روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم مکمل رزوراترول محلول در ۱ درصد متیل سلولز به‌صورت گاواژ دریافت کرده و گروه‌های ۲ و ۴ به میزان ۳ جلسه در هفته تمرینات شنا را انجام دادند. در انتها مقادیر بیان ژنی گلوتاتیون پراکسیداز و سوپر اکسید دیسموتاز با روش Real Time PCR و مقادیر مالون‌دی‌آلدئید با استفاده از کیت الایزا اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها مقادیر گلوتاتیون پراکسیداز در گروه آزمایش تناوبی شنا+رزوراترول به‌طور معناداری بالاتر از گروه‌های کنترل (P=۰/۰۰۱)، رزوراترول (P=۰/۰۴) و آزمایش تناوبی شنا (P=۰/۰۰۲) بود. مقادیر مالون‌دی‌آلدئید در گروه‌های رزوراترول (P=۰/۰۰۱)، آزمایش تناوبی شنا (P=۰/۰۰۱) و آزمایش تناوبی شنا+رزوراترول (P =۰/۰۰۱) به‌طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود و در گروه آزمایش تناوبی شنا+رزوراترول به‌طور معناداری کمتر از گروه‌های رزوراترول (P=۰/۰۰۱) و آزمایش تناوبی شنا (P=۰/۰۰۹) بود.

نتیجه‌گیری به‌نظر می‌رسد آزمایش تناوبی شنا و رزوراترول هرکدام به‌تنهایی اثرات مطلوبی بر بهبود سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و پراکسیداسیون لیپیدی در بافت کبد دارند. ازاین‌رو، پیشنهاد می‌شود جهت پیشگیری از آسیب‌های کبد سالمندی از آزمایش تناوبی شنا و رزوراترول استفاده شود.

کلیدواژه‌ها:
ورزش، رزوراترول، آنتی‌اکسیدان، استرس اکسیداتیو، کبد، سالمندی

* **نویسنده مسئول:**
حبیب اصغرپور
نشانی: استان گلستان، علی‌آباد کتول، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علی‌آباد کتول،گروه تربیت‌بدنی و علوم ورزشی.
تلفن: ۹۱۲۰۹۵۶ (۹۱۷) ۹۸+
رایانامه: mehboodimaryam@yahoo.com

مقدمه

در حال حاضر، جمعیت سالمندی رو به افزایش است [۱]؛ صنعتی شدن جوامع بشری، کاهش میزان فعالیت بدنی و تغییر سبک زندگی موجب بروز بیماری‌هایی در اقشار مختلف جامعه به‌ویژه در سالمندان شده است. گزارش‌ها نشان می‌دهند سیروز کبدی رتبه پانزدهم بیماری‌های جهان و یازدهمین علت مرگ‌ومیر در جهان را به خود اختصاص داده است. با اینکه روند مرگ‌ومیر بر اثر بیماری‌های کبدی در سالمندان رو به کاهش است، اما هنوز سالمندان زیادی بر اثر ابتلا به این بیماری‌ها جان خود را از دست می‌دهند [۲].

افزایش سن موجب اختلال در تنفس میتوکندریایی، کاهش ذخایر سلول‌های بنیادی و کاهش سیستم ترمیم ژنی می‌شود که این اتفاقات موجب اختلال در نیمرخ چربی، متابولیسم قندها و پروتئین‌ها و درنهایت، موجب کاهش توان حرکتی، آمادگی جسمانی و کارایی عضلات شده و درپی آن موجب افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های سندروم متابولیک، مانند بیماری‌های کبدی می‌شود [۳، ۴].

درواقع برهم خوردن تعادل اکسیدان/آنتی‌اکسیدانی در بدن متعاقب سالمندی و افزایش سطوح گونه‌های فعال اکسیژن/نیتروژن[1] به‌دنبال کاهش کارایی سیستم آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیرآنزیمی به‌وجود می‌آید. سالمندی با کاهش توان ترمیم ژنی موجب کاهش توان سلول سالمند در رونویسی از ژن‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شود و اختلال در آنزیم‌های متابولیکی زنجیره انتقال الکترون، اختلال در آنزیم‌های گیرنده لیپوپروتئینی به بیشتر شدن نسبت استرس اکسیداتیو نسبت به آنتی‌اکسیدان‌ها شده که این عوامل موجب شروع التهاب، آپوپتوز و درنهایت، ابتلا به بیماری‌های کبدی می‌شود [۵].

از سویی، سازمان‌های بهداشتی و پژوهشگران درپی ارائه بهترین راهکار برای پیشگیری یا درمان اختلالات ناشی از سالمندی هستند. ازاین‌رو، تمرینات ورزشی منظم و طولانی مدت به‌عنوان روش مؤثری برای بهبود سلامت سالمندان معرفی شده‌است [۶]. به‌عبارتی، تمرینات ورزشی با بهبود سوخت‌وساز بدن، بهبود متابولیسم چربی و کربوهیدرات که به‌دنبال نیاز بافت عضلانی به انرژی اتفاق می‌افتد، به سلامت افراد منجر می‌شود [۷].

همچنین فعالیت‌های ورزشی با بهبود عوامل هماتولوژی، ردوکس سلولی به افزایش بیوژنز میتوکندریایی و عوامل رونویسی از ژن‌ها در بافت کبد می‌شود [۸]. درنتیجه، افزایش کارایی میتوکندریایی موجب افزایش رونویسی از ژن‌های آنتی‌اکسیدانی در سلول و میتوکندری می‌شوند [۹]. بااین‌حال، پژوهشگران نتایج ضد و نقیضی در ارتباط با اثر تمرینات ورزشی با شدت‌های مختلف بر سازگاری آنتی‌اکسیدانی اشاره کرده‌اند. برای مثال، در مطالعه‌ای گزارش شد اگرچه ۸ هفته تمرینات هوازی با شدت ۶۰ درصد سرعت دویدن در موش‌های آزمایشگاهی دچار نقص ژنتیکی لپتین موجب بهبود نشانگرهای بیوژنز میتوکندریایی شد، اما اثر معناداری بر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپر اکسید دیسموتاز[2]، کاتالاز[3] و گلوتاتیون پراکسیداز[4] در بافت کبد مشاهده نشد [۹].

همچنین ۶ هفته تمرین هوازی با شدت ۶۵ درصد حداکثر سرعت دویدن در موش‌های صحرایی موجب بهبود آنزیم‌های کبدی آسپارتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز شد [۶]. در مطالعه دیگری ۸ هفته آزمایش تناوبی شدید موجب افزایش سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در بافت کبد موش‌های صحرایی در معرض دوکسوروبیسین شد، اما اثر معناداری بر سطوح مالون‌دی‌آلدئید[5] به‌عنوان یک شاخص پراکسیداسیون لیپیدی نداشت [۱۰]. در مطالعه قبلی ما [۱۱] نیز نتایج نشان داد ۶ هفته آزمایش تناوبی شنا اثر معناداری بر نشانگرهای آپوپتوزی در بافت کبد موش‌های صحرایی سالمند نداشت.

باتوجه‌به نتایج ضد و نقیض در مطالعات به‌نظر می‌رسد هنوز به‌طور کامل سازوکار سازگاری تمرینات تناوبی شدید که به طول دوره تمرین و شدت تمرین وابسته است، به خوبی شناخته نشده است.

آزمایشات تناوبی شدید احتمالاً بیش از تمرینات تداومی با شدت‌های پایین تا متوسط می‌توانند استرس اکسیداتیو را تحریک کنند. به‌تازگی برای پیشگیری از بر هم خوردن تعادل استرس اکسیداتیو آنتی‌اکسیدان‌ها استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی و مواد تشکیل‌دهنده گیاهان دارویی پیشنهاد شده است [۱۲، ۱۳]. از بین این مواد آنتی‌اکسیدانی، فیتواستروژن رزوراترول به‌دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدآپوپتوزی برای بهبود متابولیسم چربی‌ها و قندها در درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده می‌شود [۱۴]. رزوراترول با افزایش متابولیسم چربی‌ها، کاهنده لیپوپروتئین‌های کم چگال، کلسترول و افزایش فعال‌سازی مسیرهای بیولوژیکی ازطریق فسفریلاسیون پروتئین کینازها، به افزایش رونویسی از پروتئین‌ها، کاهش پروتئین واکنشگر[6] و بهبود آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در کبد بیماران مبتلابه کبد چرب غیرالکلی می‌شود [۱۵].

در این راستا، گزارش شده است که رزوراترول موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام[7]، افزایش آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی مانند سوپر اکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و

1. Reactive Oxygen/Nitrogen Species (RO/NS)

2. Superoxide Dismutase (SOD)
3. Catalase (Cat)
4. Glutathione Peroxidase (GPx)
5. Malondialdehyde (MDA)
6. C-Reactive Protein (CRP)
7. Total Antioxidant Capacity (TAC)

غیرآنزیمی مانند گلوتاتیون احیاء[8] و همچنین بهبود عملکرد ویتامین‌های C و D می‌شود [۱۴]، گزارش شده است که مصرف ۱۰ هفته رزوراترول موجب کاهش عوامل التهابی، کاهش برخی نشانگرهای آپوپتوزی و بهبود آنتی‌اکسیدان‌ها در بافت قلب موش‌های صحرایی سالمند می‌شود [۱۶].

بررسی‌های انجام‌شده درباره اثر تعاملی تمرینات ورزشی و مکمل‌دهی رزوراترول به‌عنوان ایده‌ای تازه و جالب مطرح شده است. در این زمینه، پژوهشگران به مطالعه‌ای پرداختند که در آن استفاده از ۴ روز، روزانه ۴۸۰ میلی‌گرم رزوراترول و پس از آن یک جلسه تمرین شدید ورزشی با ۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی را بررسی کردند. نتایج این پژوهشگران نشان داد در گروه رزوراترول سطوح اینترلوکین-۶[9] سرمی کاهش یافت، اما تغییر معناداری در آنتی‌اکسیدان‌های سرمی در گروه مکمل و دارونما در مردان بالغ مشاهده نشد [۱۶].

همچنین در مطالعه قبلی ما [۱۱] اثر ضدآپوپتوزی تمرین هم‌زمان با مصرف رزوراترول مطلوب‌تر از اثر ورزش به‌تنهایی بود. بررسی‌ها نشان می‌دهد درباره اثر تعاملی تمرین شدید و رزوراترول بر بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانی به‌ویژه در کبد اطلاعات محدودی وجود دارد. همچنین توجه به استفاده از مزیت آنتی‌اکسیدانی رزوراترول برای خنثی‌سازی استرس اکسیداتیو ناشی از فعالیت‌های ورزشی می‌تواند به ارائه راهکار مناسبی در اختلالات متابولیکی به‌ویژه اختلالات کبدی ختم شود و به بهبود سلامت این افراد کمک کند. ازاین‌رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر تعاملی آزمایش تناوبی شنا و رزوراترول بر بیان نشانگرهای آنتی‌اکسیدانی و شاخص پراکسیداسیون لیپیدی در بافت کبد موش‌های صحرایی سالمند انجام شد.

روش‌ها

نگهداری از حیوانات و گروه‌بندی

در این پژوهش تجربی ۳۲ سر موش صحرایی نر سالمند (۱۸ تا ۲۰ ماهه) با وزن تقریبی ۳۵۰ تا ۳۷۰ گرم از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم‌پزشکی کرمان خریداری و به محل آزمایشگاه انتقال داده شد. یک‌هفته موش‌های صحرایی جهت سازگاری با محیط جدید در آزمایشگاه نگهداری شدند. طی دوره تحقیق، موش‌های صحرایی در شرایط استاندارد شامل دمای ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵۵ درصد، چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته، دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. در روز هشتم، موش‌های صحرایی سالمند به‌طور تصادفی در گروه‌های کنترل (فقط دریافت متیل سلولز)، رزوراترول، آزمایش تناوبی شنا و آزمایش تناوبی شنا+رزوراترول تقسیم شدند. گروه شم در طول دوره تحقیق تنها حلال بی‌اثر رزوراترول (براساس مطالعات پیشین) دریافت کردند.

تمرین تناوبی شنا

انجام تمرین در این تحقیق براساس پروتکل تمرین Terada انجام شد. بدین صورت که موش‌های صحرایی ۶ هفته، ۳ جلسه و در هر جلسه ۱۴ سِت ۲۰ ثانیه‌ای شنا کردند و بین سِت‌های فعالیت، ۱۰ ثانیه استراحت درنظر گرفته شد. جهت رعایت اصل اضافه‌بار در هفته اول وزنه‌ای به موش‌های صحرایی بسته شد که معادل ۹ درصد از وزن آن‌ها بود و هر هفته ۱ درصد به وزن آن اضافه شد. همچنین در هفته آخر میزان وزنه اضافه‌شده به ۱۵ درصد وزن بدن موش‌های صحرایی رسید [۱۵].

مکمل‌دهی رزوراترول

در مدت دوره تحقیق گروه‌های دریافت رزوراترول روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم به‌ازای یک کیلوگرم وزن از مکمل رزوراترول محلول در ۱ درصد متیل سلولز را از طریق گاواژ دریافت کردند [۱۷].

نمونه‌برداری

در پایان ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و مصرف رزوراترول موش‌های صحرایی در حالت ۱۶ ساعت ناشتایی به وسیله ترکیب کتامین و زایلوزین (نسبت ۳ به ۱) بیهوش شدند. جهت اطمینان از بیهوشی کامل ابتدا با استفاده از آزمون فشار به دُم و پای موش استفاده شد و پس از اطمینان از بیهوشی کامل و شکافتن حفره شکمی، بافت کبد موش‌های صحرایی به دقت استخراج شد و بلافاصله در تانک ازت غوطه‌ور شد. همچنین پس از آن تا زمان انتقال به آزمایشگاه سلولی‌مولکولی در دمای ۷۰- نگهداری شد.

روش اندازه‌گیری متغیرها

برای اندازه‌گیری سطوح بیان ژنی سوپر اکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز و شاخص پراکسیداسیون لیپیدی مالون‌دی‌آلدئید ابتدا بافت کبد با استفاده از هاون و سانترفیوژ هموژن شد. در ادامه براساس دستورالعمل کیت ستونی استخراج RNA[10]، ساخت کشور هنگ‌کنگ RNA استخراج شد. همچنین برای اطمینان از کیفیت RNA با استفاده از ژل آگارز الکتروفورز و با استفاده از خاصیت جذب نوری در طول موج ۲۶۰ نانومتر با دستگاه پیکودراپ شرکت سیگما (ساخت ایالات متحده آمریکا) استفاده شد.

علاوه‌براین، برای بررسی کیفیت RNA از فرمول C(µg/µl)=A260×ε×d/1000 استفاده شد. پس از آن سنتز cDNA

8. GSH
9. Interleukin 6 (IL-6)
10. (FavorPrep™ Tissue Total RNA Mini Kit)

جدول ۱. توالی پرایمر متغیرهای تحقیق

ژن	توالی پرایمر	اندازه (جفت باز)
گلوتاتیون پراکسیداز	Forward: 5’- CATTGAGAATGTCGCGTCCC-3’ Reverse: 5’- TTGCCATTCTCCTGATGTCCG-3’	۱۴۱
سوپر اکسید دیسموتاز	Forward: 5’- CAAGGAACCACAGGCCTTAT -3’ Reverse: 5’- GGCTAACATTCTCCCAGTTGA -3’	۱۳۳
بتا-۲ میکروگلوبولین	Forward: 5’- CGTGCTTGCCATTCAGAAA -3’ Reverse: 5’-ATATACATCGGTCTCGGTGG -3’	۲۴۴

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان

براساس دستورالعمل کیت فرمنتاز (K1621) استفاده شد. cDNA سنتزشده جهت انجام واکنش رونویسی معکوس از آنزیم RevertAid™M-MuLV Reverse transcriptase استفاده شد. برای انجام واکنش رونویسی معکوس و رونویسی از ژن‌های سوپر اکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز پرایمرها با نرم‌افزار Allele IDv نسخه ۷/۸ طراحی و برای بررسی اختصاصی بودن و کارایی پرایمرها از نرم‌افزار موجود در سایت مرکز ملی اطلاعات زیست‌فناوری[11] اطمینان حاصل شد (جدول شماره ۱).

سپس برای بررسی بیان ژنی متغیرها نمونه‌ها در دستگاه Real Time PCR با نام Step One ساخت کشور ایتالیا قرار داده شدند. پس از اتمام فعالیت دستگاه و مشاهده نمودارهای آستانه بیان، مبنی‌بر افزایش تعداد قطعه موردنظر و میزان نشر فلورسانس با محاسبه ΔΔCt میزان تغییر در بیان ژن موردنظر نسبت به ژن کنترل داخلی و گروه کنترل با فرمول شماره ۱ محاسبه شد.

1. $\Delta\Delta Ct-2$

جهت کمّی‌سازی متغیرها از فرمول شماره ۱ استفاده شد. همچنین برای اندازه‌گیری سطوح مالون‌دی‌آلدئید از روش ساندویچ الایزا و با استفاده از کیت ویژه اندازه‌گیری مالون‌دی‌آلدئید ساخت شرکت تجاری ZellBio با کد اقتصادی CAT No. ZB-MDA-96A با حساسیت ۰/۱ µM استفاده شد.

روش تجزیه‌وتحلیل داده‌ها

در مطالعه حاضر، مقادیر متغیرهای کمّی به‌صورت میانگین±انحراف‌معیار نشان داده شد. جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک[12] استفاده شد. به‌منظور مقایسه میانگین متغیرهای بررسی‌شده بین گروه‌های تحقیق از تحلیل واریانس یک‌طرفه[13] (و آزمون تعقیبی توکی[14]) استفاده شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۲ تجزیه و تحلیل شد و سطح معناداری ۰/۰۵ درنظر گرفته شد.

یافته‌ها

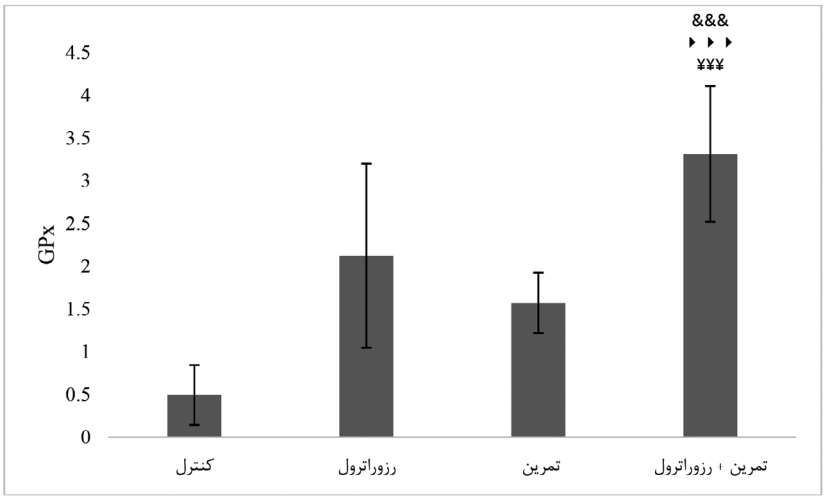
Wتفاوت معناداری در مقادیر سوپر اکسید دیسموتاز در گروه‌های تحقیق وجود نداشت (P=۰/۹۲) (تصویر شماره ۲). مقادیر مالون‌دی‌آلدئید در گروه‌های رزوراترول (P=۰/۰۰۱)، آزمایش تناوبی شنا (P=۰/۰۰۱) و آزمایش تناوبی شنا+رزوراترول (P=۰/۰۰۱) به طور معناداری کمتر از گروه کنترل بود. همچنین در گروه آزمایش تناوبی شنا+رزوراترول به‌طور معناداری کمتر از گروه‌های رزوراترول (P=۰/۰۰۱) و آزمایش تناوبی شنا (P=۰/۰۰۹) بود (تصویر شماره ۳).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد آزمایش تناوبی شنا موجب افزایش مقادیر بیان ژنی گلوتاتیون پراکسیداز و کاهش مقادیر مالون‌دی‌آلدئید در بافت کبد موش‌های صحرایی سالمند شد. بااین‌حال، اثرِ معناداری بر مقادیر بیان ژنی سوپر اکسید دیسموتاز نداشت. بررسی‌ها نشان می‌دهد تمرینات ورزشی می‌تواند با افزایش کاتکولامین‌ها (اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین)، موجب فعال شدن آدنیلات سیکلاز، افزایش آدنوزین مونوفسفات حلقوی[15]، فسفریلاسیون پروتئین کیناز A و کیناز فعال‌شونده توسط آدنوزین مونوفسفات[16] شود که موجب فعال شدن پروتئین تنفسی ۱ و ۲ (NRF1/2) [17] می‌شود. NRFها در هسته سلول موجب شروع رونویسی از بیان ژن‌های هسته‌ای می‌کنند و با

11. National Center for Biotechnology Information (NCBI)
12. Shapiro-Wilk Test

13. one-way ANOVA
14. Tukey
15. Cyclic Adenosine Monophosphate (AMP)
16. (AMP- activated protein kinase) AMPK
17. Nuclear Factor Erythroid-1/2Related Factor (NRF1/2)



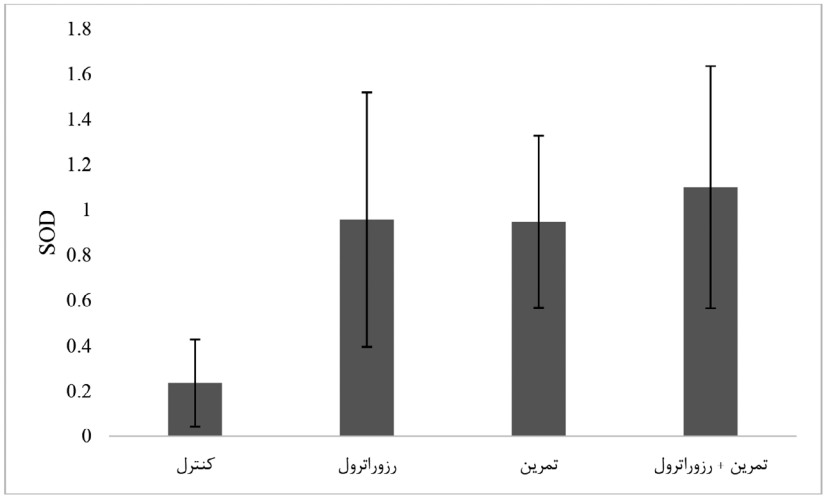
تصویر ۱. مقادیر گلوتاتیون پراکسیداز در گروه‌های مختلف مطالعه‌شده
مقادیر به صورت میانگین همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد نشان داده شده است.
&&& (P<۰/۰۰۱) افزایش نسبت به گروه کنترل
▸▸▸ (P<۰/۰۰۱) افزایش نسبت به گروه رزوراترول
¥¥¥ (P<۰/۰۰۱) افزایش نسبت به گروه تمرین

کمک عامل گیرنده پروکسی زوم گامای فعال‌شده با کواکتیویتور آلفا-۱[۱۸] (PGC1α) موجب افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در میتوکندری و دی‌ان‌ای سلول در بافت کبد می‌شوند [۱۸].

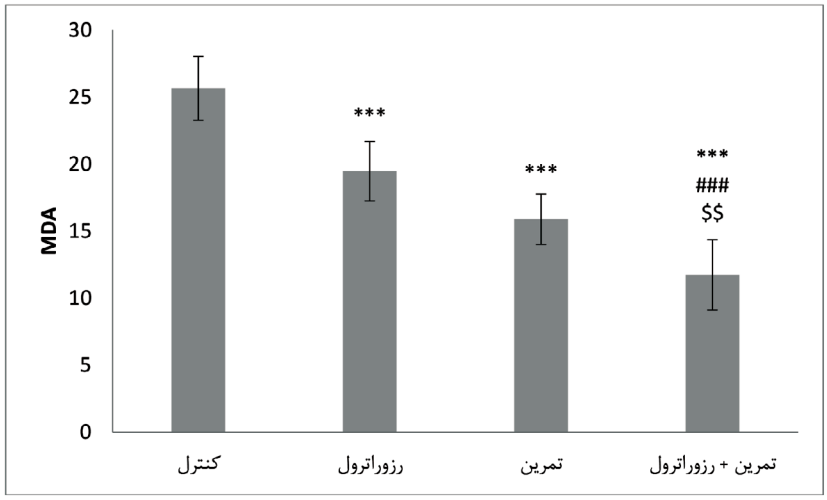
بااین‌حال، این تغییرات به میزان بیان پروتئین‌های وابسته به ردوکس سلولی مانند سیرتوئین ۱، ۳، P53 و عامل هسته‌ای کاپا-بی[۱۹] وابستگی دارد؛ به‌گونه‌ای که اثر آزمایش تناوبی با شدت بالا متعاقب ۸ هفته آزمایش تناوبی مطلوب‌تر از تمرین تداومی بود [۱۸]. ازاین‌رو، به نظر می‌رسد تمرین‌های با شدت بالاتر اگرچه در نوع حاد و با شدت‌های بالا موجب افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود، اما پس از سازگاری می‌توانند اثر مطلوب‌تری در فعال‌سازی مسیرهای PGC1-α و همچنین سیرتوئین‌ها در افزایش رونویسی از پروتئین‌ها و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی داشته باشند [۱۹].

همچنین پژوهشگران نشان داده‌اند به‌دنبال انجام تمرینات ورزشی، مسیرهای متفاوتی موجب سازگاری‌های آنتی‌اکسیدانی می‌شوند.تمرینات ورزشی هم موجب افزایش حجم عضله، افزایش ظرفیت میتوکندریایی، افزایش فعالیت آنزیم‌های زنجیره انتقال الکترون، افزایش لیپولیز شده و موجب افزایش توان سلول در تأمین انرژی می‌شود [۱۹].

18. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 19.Alpha (PGC1-α)
19. Nuclear Factor Kappa B (NFκB)



تصویر ۲. مقادیر سوپر اکسید دیسموتاز در گروه‌های مختلف مطالعه‌شده
مقادیر به‌صورت میانگین همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد نشان داده شده است.



تصویر ۳. مقادیر مالون‌دی‌آلدئید در گروه‌های مختلف مطالعه‌شده.
مقادیر به‌صورت میانگین همراه با فاصله اطمینان ۹۵ درصد نشان داده شده است.
*** (P<۰/۰۰۱) کاهش معنادار نسبت به گروه کنترل
(P<۰/۰۰۱) کاهش معنادار نسبت به گروه رزوراترول
$$ (P<۰/۰۱) کاهش معنادار نسبت به گروه تمرین

همسو با مطالعه حاضر گزارش شد ۶ هفته تمرینات تناوبی با شدت بالا[20] و مقاومتی بر افزایش سوپر اکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز اثر معناداری نداشت، اما تمرینات تناوبی با شدت بالا موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام و مالون‌دی‌آلدئید در مقایسه با گروه تمرین مقاومتی و کنترل شد [۲۰]. به‌نظر می‌رسد تفاوت در شدت تمرین با میزان افزایش گونه‌های فعال اکسیژن ارتباط دارد. همین امر در شرایط مطلوب با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی می‌تواند در فعال‌سازی و برقراری ردوکس مؤثر باشد. تمرینات الاستیک مقاومتی موجب افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، سوپر اکسید دیسموتاز و کاهش مالون‌دی‌آلدئید شد. بااین‌حال، تفاوت معناداری در مقادیر گلوتاتیون پراکسیداز مشاهده نشد [۲۱].

در مطالعه‌ای دیگر گزارش شد ۶ هفته تمرینات تناوبی با شدت بالا موجب افزایش مالون‌دی‌آلدئید، سوپر اکسید دیسموتاز و گلوتاتیون شد [۲۲]. بنابراین به نظر می‌رسد تمرینات شدید موجب افزایش رادیکال‌های آزاد و درنتیجه افزایش پراکسیداسیون لیپیدی می‌شوند، اما هم‌زمان با مسیرهای رونویسی هسته‌ای بیان آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی را بهبود می‌بخشند. بررسی مطالعات نشان می‌دهند تمرینات استقامتی (تداومی و تناوبی) وابسته به نوع، شدت و تعداد تمرین در هفته در سنین مختلف می‌تواند اثرات گوناگونی بر استرس اکسیداتیو داشته باشد. بااین‌حال، انجام انواع این تمرینات به‌ویژه در تمرینات با شدت بالا مشاهده شده است که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی و غیرآنزیمی نیز بهبود می‌یابد.

نتایج نشان داد مکمل‌دهی رزوراترول موجب افزایش مقادیر بیان ژنی گلوتاتیون پراکسیداز و کاهش مقادیر مالون‌دی‌آلدئید در بافت کبد موش‌های صحرایی سالمند شد. بااین‌حال، اثر معناداری بر مقادیر بیان ژنی سوپر اکسید دیسموتاز نداشت. رزوراترول، آنتی‌اکسیدان طبیعی است که به‌دلیل ماهیت عملکرد سلولی مولکولی خود موجب فعال‌سازی مسیر AMPK می‌شود و با فعال کردن SIRT1 در رونویسی از ژن‌های آنتی‌اکسیدانی اثرگذار است. علاوه‌براین، مسیر نیتریک اکسید نیز متعاقب مصرف رزوراترول می‌تواند به افزایش فعال‌سازی آنژیوژنز، افزایش متابولیسم چربی‌ها، بهبود نیمرخ چربی، کاهش نشانگرهای آترواسکلروزیس، بهبود آنزیم‌های کبدی، کاهش عوامل التهابی و درنهایت، افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌ها و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی شود [۲۳].

مصرف رزوراترول موجب مهار بیان عوامل اصلی التهابی، PC، TNF-α، INF-γ و مالون‌دی‌آلدئید می‌شود. همچنین رزوراترول می‌تواند موجب بهبود نیتریک اکسید و هم اکسیژناز-۱ در بافت قلب موش‌های صحرایی سالمند شود [۱۶] همچنین مصرف رزوراترول موجب افزایش پاراکسوناز، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام، HDL، APOA و کاهش HbA1c و گلوتاتیون ردوکتاز بیماران دیابتی نوع ۲ شد [۲۴]. در مطالعه‌ای دیگر، مصرف رزوراترول موجب کاهش ALT و نشانگر التهابی hs-CRP و کاهش درصد استئاتوز در بیماران مبتلابه کبد چرب شد [۲۵].

باتوجه‌به مطالعات انجام‌شده مصرف رزوراترول با سازوکارهای متفاوتی به بهبود عملکرد کبد و کاهش استرس

20. High Intensity Interval Training (HIIT)

اکسیداتیو تأثیر دارد. علاوه‌براین، بررسی‌ها نشان می‌دهند رزوراترول علاوه‌بر سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی آنزیمی، سیستم آنتی‌اکسیدانی غیرآنزیمی را هم به خاطر فلاونوئیدها و مواد تشکیل‌دهنده خود بهبود می‌بخشد.

همچنین نتایج نشان داد آزمایش تناوبی شنا و مکمل‌دهی رزوراترول به‌طور هم‌زمان موجب افزایش بیان ژنی گلوتاتیون پراکسیداز و کاهش مالون‌دی‌آلدئید در بافت کبد موش‌های صحرایی سالمند شد. باتوجه‌به بررسی‌های انجام‌شده به نظر می‌رسد تمرینات تناوبی با شدت بالا در این مطالعه با سازوکار فعال‌سازی آدنیلات سیکلاز، افزایش آدنوزین مونوفسفات حلقوی، AMPK NRF1/2 و PGC1α موجب افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در میتوکندری و DNA سلول در بافت کبد می‌شوند [۱۸، ۲۶].

همچنین رزوراترول با سازوکار SIRT1 ، AMPK موجب افزایش فعال‌سازی آنژیوژنز، بهبود نشانگرهای متابولیکی و بهبود آنزیم‌های کبدی موجب افزایش بیان آنتی‌اکسیدان‌ها در کبد می‌شود [۲۳] که می‌تواند با افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی از عوارض کبدی بکاهد. اگرچه افزایش استرس اکسیداتیو متعاقب فعالیت ورزشی شدید در سالمندی امری اجتناب‌ناپذیر است، اما سالمندان جهت استفاده از مزایای تمرین ناگزیر به انجام آن هستند، درحالی‌که مصرف رزوراترول می‌تواند موجب مهار رادیکال‌های آزاد ناشی از تمرینات تناوبی با شدت بالا شود.

در این زمینه، مطالعه مهری و همکاران نشان داد تمرین هوازی و مکمل رزوراترول هرکدام به تنهایی توانستند از افزایش شاخص‌های آپوپتوزی در بافت قلب موش‌های صحرایی دیابتی‌شده با استروپتوزتوسین جلوگیری کنند، اما اثر تعاملی این ۲ آزمایش بر برخی از این پروتئین‌ها معنادار نبود [۲۷].

همچنین مصرف هم‌زمان رزوراترول و تمرینات تناوبی با شدت بالا موجب بهبود مولکول‌های چسبان بین سلولی-1 و پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت[۲۱] در موش‌های صحرایی شد و اثر تعاملی تمرین و مکمل به مراتب مطلوب‌تر از هرکدام به تنهایی بود. به‌نظر می‌رسد باید مسیرهای متنوعی درباره اثر تعاملی ارزیابی شود. باتوجه‌به نقش پروتئین‌های مسئول رونویسی وابسته به پیامبرهای سلولی به‌نظر می‌رسد عدم اندازه‌گیری کلسیم کالمودولین، cAMP و دیگر سازوکارها مانند SIRT1 و PGC1- α از محدودیت‌های این مطالعه باشد.

ازاین‌رو، ارزیابی این متغیرها در مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود. همچنین باتوجه‌به گستردگی سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، عدم اندازه‌گیری نشانگرهای آنتی‌اکسیدانی غیرآنزیمی نیز در این مطالعه از محدودیت‌های دیگر است. ازاین‌رو پیشنهاد می‌شود در مطالعات آتی ارزیابی گسترده‌تری از سیستم آنتیاکسیدانی به‌عمل آید.

به‌نظر می‌رسد تمرینات شنای تناوبی و رزوراترول هرکدام به‌تنهایی اثرات مطلوبی بر بهبود سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در بافت کبد متعاقب سالمندی دارد. بااین‌حال، تعامل این ۲ آزمایش در سالمندی وابسته به سازوکارهای متفاوتی مانند فعال‌سازی رونویسی سلولی و فعالیت آنتی‌اکسیدانی غیرآنزیمی است. باتوجه‌به نتایج تحقیق حاضر، پیشنهاد تجویز هم‌زمان تمرین و مکمل‌دهی رزوراترول نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله با شناسه IR.IAU.M.REC.1399.036 در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت تأیید شده است

حامی مالی

این پژوهش برگرفته از پایان‌نامه دکتری مریم مهبودی رشته تربیت بدنی گرایش فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علی‌آباد کتول است. این تحقیق هیچ کمک مالی خاصی از هیچ سازمان تأمین مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی دریافت نکرد.

مشارکت نویسندگان

تمام نویسندگان در طراحی، اجرا و نگارش همه بخش‌های پژوهش حاضر مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علی‌آباد کتول تقدیر و تشکر می‌کنند.

21. Monocyte chemotactic protein-1(MCP1)

References

[1] Dana A, Fallah Z, Moradi J, Ghalavand A. [The effect of cognitive and aerobic training on cognitive and motor function, and brain-derived neurotrophic factors in elderly men (Persian)]. Journal of Development and Motor Learning. 2019; 10(4):537-52. [DOI:10.22059/jmlm.2018.252689.1352]

[2] Orman ES, Roberts A, Ghabril M, Nephew L, Desai AP, Patidar K, et al. Trends in characteristics, mortality, and other outcomes of patients with newly diagnosed cirrhosis. JAMA Network Open. 2019; 2(6):e196412. [DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.6412] [PMID] [PMCID]

[3] Liu CC, Huang SP, Hsieh TJ, Lee CH, Cheng KH, Huang TY, et al. Fatty liver index is associated with the risk of testosterone deficiency in aging men without metabolic syndrome. Andrology. 2021; 9(3):863-72. [DOI:10.1111/andr.12979] [PMID]

[4] Mohammadi F, Ghalavand A, Delaramnasab M. Effect of circuit resistance training and L-carnitine supplementation on body composition and liver function in men with non-alcoholic fatty liver disease. Jundishapur Journal of Chronic Disease Care. 2019; 8(4):e90213. [DOI:10.5812/jjcdc.90213]

[5] Gavia-García G, Rosado-Pérez J, Arista-Ugalde TL, Aguiñiga-Sánchez I, Santiago-Osorio E, Mendoza-Núñez VM. Telomere length and oxidative stress and its relation with metabolic syndrome components in the aging. Biology. 2021; 10(4):253. [DOI:10.3390/biology10040253] [PMID] [PMCID]

[6] Hosseini SA, Nezafat Absardi M, Shadmehri S, Salehi OR, Hajisadeghi H. [The interactional effects of endurance training and aloe vera gel on alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase levels in diabetic rats (Persian)]. Yafte. 2018; 20(1):99-111. [Link]

[7] Ghalavand A, Delaramnasab M, Afshounpour M, Zare A. [Effects of continuous aerobic exercise and circuit resistance training on fasting blood glucose control and plasma lipid profile in male patients with type II diabetes mellitus (Persian)]. Journal of Diabetes Nursing. 2016; 4(1):8-19. [Link]

[8] Xiong Y, Peng Q, Cao C, Xu Z, Zhang B. Effect of different exercise methods on non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis and meta-regression. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021; 18(6):3242. [DOI:10.3390/ijerph18063242] [PMID] [PMCID]

[9] Fernandes MSS, Silva LLSE, Kubrusly MS, Lima TRLA, Muller CR, Américo ALV, et al. Aerobic exercise training exerts beneficial effects upon oxidative metabolism and non-enzymatic antioxidant defense in the liver of leptin deficiency mice. Frontiers in Endocrinology. 2020; 11:588502. [DOI:10.3389/fendo.2020.588502] [PMID] [PMCID]

[10] Moradi M, Shakerian S, Nikbakht M. [The effect of eight weeks high intensity interval training and crocin consumption on oxidative stress of liver tissue in male rats subjected to chronic doxorubicin injection (Persian)]. Feyz. 2019; 23(5):485-94. [Link]

[11] Mehboudi M, Asgharpour H, Hosseini SA, Rezaeeshirazi R. Effect of a six week-swimming interval training with resveratrol consumption on apoptotic markers in the liver tissue of aged rat. Elderly Health Journal. 2021; 7(1):39-44. [DOI:10.18502/ehj.v7i1.6550]

[12] Haratian Z, Seyedalipour B, Valizadegan F. [Effect of jujube extract on acetylcholinesterase activity and oxidative stress in morphine-treated male rats (Persian)]. Journal of Guilan University of Medical Sciences. 2021; 29(4):122-33. [DOI:10.32598/JGUMS.29.4.2]

[13] Hajizadeh Moghaddam A, Abbasalipour H, Ranjbar M, Khanjani Jelodar S. [Effect of sumac nano-phytosome on memory and oxidative stress in valproic acid-induced rat model of autism spectrum disorder (Persian)]. Journal of Guilan University of Medical Sciences. 2021; 29(4):102-13. [DOI:10.32598/JGUMS.29.4.950.1]

[14] Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol. Molecules. 2021; 26(1):229. [DOI:10.3390/molecules26010229] [PMID] [PMCID]

[15] Wei S, Yu X. Efficacy of resveratrol supplementation on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Complementary Therapies in Medicine. 2021; 57:102635. [DOI:10.1016/j.ctim.2020.102635] [PMID]

[16] Torregrosa-Muñumer R, Vara E, Fernández-Tresguerres JÁ, Gredilla R. Resveratrol supplementation at old age reverts changes associated with aging in inflammatory, oxidative and apoptotic markers in rat heart. European Journal of Nutrition. 2021; 60(5):2683-93. [DOI:10.1007/s00394-020-02457-0] [PMID]

[17] Shadfar S, Couch ME, McKinney KA, Weinstein LJ, Yin X, Rodríguez JE, et al. Oral resveratrol therapy inhibits cancer-induced skeletal muscle and cardiac atrophy in vivo. Nutrition and Cancer. 2011; 63(5):749-62. [PMID] [PMCID]

[18] Davari F, Alimanesh Z, Alimanesh Z, Salehi O, Hosseini SA. Effect of training and crocin supplementation on mitochondrial biogenesis and redox-sensitive transcription factors in liver tissue of type 2 diabetic rats. Archives of Physiology and Biochemistry. 2020; 128(5):1215-20. [PMID]

[19] Thirupathi A, Wang M, Lin JK, Fekete G, István B, Baker JS, et al. Effect of different exercise modalities on oxidative stress: A systematic review. BioMed Research International. 2021; 2021:1947928. [DOI:10.1155/2021/1947928] [PMID] [PMCID]

[20] Rahmani A, Gorzi A, Ghanbari M. [The effects of high intensity interval training and strenuous resistance training on hippocampal antioxidant capacity and serum levels of malondialdehyde and total antioxidant capacity in male rats (Persian)]. Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. 2019; 23(6):47-58. [Link]

[21] Kalvandi F, Azarbayjani MA, Azizbeigi R, Azizbeigi K. Elastic resistance training is more effective than vitamin D3 supplementation in reducing oxidative stress and strengthen antioxidant enzymes in healthy men. European Journal of Clinical Nutrition. 2022; 76(4):610-5. [DOI:10.1038/s41430-021-01000-6] [PMID] [PMCID]

[22] Fakhri S, shakeryan S, Alizadeh A, Shahryari A. Effect of 6 weeks of high intensity interval training with nano-curcumin supplement on antioxidant defense and lipid peroxidation in overweight girls-clinical trial. Iranian Journal of Diabetes and Obesity. 2019; 11(3):173-80. [DOI:10.18502/ijdo.v11i3.2606]

[23] Zhou DD, Luo M, Huang SY, Saimaiti A, Shang A, Gan RY, et al. Effects and mechanisms of resveratrol on aging and age-related diseases. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2021; 2021:9932218. [DOI:10.1155/2021/9932218] [PMID] [PMCID]

[24] Gharib M, Samani K, ZarrinÅbadi Z, Mokhtari M, Heydarian E. [Effect of resveratrol supplementation on antioxidant parameters, lipids profile and several biochemical indices in type 2 diabetic patients: A double-blind randomized-controlled clinical trial (Persian)]. Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology. 2018; 12(4):33-42. [Link]

[25] Faghihzadeh F, Adibi P, Hekmatdoost A. [Effects of dietary resveratrol supplementation on liver enzymes, hs-CRP, and hepatic steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease (Persian)]. Iranian Journal of Nutrition Sciences & Food Technology. 2014; 8(4):40-9. [Link]

[26] Hosseini S, Zar A, Darakhshandeh M, Salehi O, Amiri R. [The effect of volume and intensity changes of exercises on lipid profile of elderly men (Persian)]. Journal of Gerontology. 2017; 2(1):38-46. [DOI:10.18869/acadpub.joge.1.4.38]

[27] Mehri A, Hosseinpour Delaware S, Azizi M, Azarbaijani MA, Farzangi P. [The effect of aerobic training and resveratrol on some regulatory and executive factors of cardiomyocytes apoptosis in STZ-diabetic male rats (Persian)]. Medical Science Journal of Islamic Azad Univesity-Tehran Medical Branch. 2020; 30(1):59-66. [DOI:10.29252/iau.30.1.59]

This Page Intentionally Left Blank