



اثر درمانی ترکیبی با رزوراترول، ورزشهای تناوبی و تداومی بر وضعیت استرس اکسیداتیو و التهاب در بافت قلبی موش های نر مبتلا به کبدچرب غیرالکلی

حسین مهدیان^۱، پروین فرزانه^{۲*}، امین فرزانه حصاری^۳

۱- دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

۲- دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

۳- استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران

چکیده	مقاله پژوهشی اصیل
مقدمه کبد چرب غیرالکلی (NAFLD) مهمترین اختلال مزمن کبدی می باشد. در این مطالعه تاثیر درمان ترکیبی با مکمل رزوراترول و تمرین ورزشی بر روی استرس اکسیداتیو و التهاب در بافت قلبی موشهای نر NAFLD بررسی شد. مواد و روشها در این مطالعه تجربی، تعداد ۵۶ موش نر به دو گروه NAFLD (n=۴۹) و کنترل (n=۷) تقسیم شدند. NAFLD با رژیم غذایی پرچرب در موشها القاء و سپس به ۷ زیر گروه تجربی بیمار، سالین، رزوراترول (RSV)، ورزش تناوبی، ورزش تداومی، رزوراترول + ورزش تناوبی، و رزوراترول + ورزش تداومی تقسیم شدند. بیومارکهای استرس اکسیداتیو و التهاب شامل آنزیمهای سوپراکسیددیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، مالون دی آلدئید (MDA)، IL-10 و TNF-α در بافت قلبی موشها به روش ELISA اندازه گیری شد. جهت تجزیه و تحلیل دادهها از روش آماری ANOVA و نرم افزار SPSS استفاده شد. یافتهها تجویز رزوراترول به تنهایی و یا همراه با تمرین ورزشی سبب افزایش معنی داری در میانگین آنزیم های CAT و SOD در بافت قلبی موشها در مقایسه با گروههای بیمار و سالین گردید (p<0.0001)، در حالی که سطح MDA کاهش معنی داری داشت (p<0.05). همچنین رزوراترول به تنهایی و یا در ترکیب با تمرین های ورزشی سبب کاهش معنی داری در سطح TNF-α و افزایش معنی داری در غلظت IL-10 شده بود (p<0.001). نتیجه گیری کبد چرب غیرالکلی سبب افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب سلولهای قلبی می گردد. اگرچه رزوراترول به تنهایی سبب بهبود استرس اکسیداتیو و التهاب در بافت قلبی گردید، درمان ترکیبی آن با تمرین ورزشی موثرتر می باشد. کلیدواژهها استرس اکسیداتیو، بیماری کبد چرب غیرالکلی، تمرین ورزشی تناوبی و تداومی، رزوراترول، قلب، موش صحرائی	تاریخ دریافت: ۹۷/۴/۱۷ تاریخ پذیرش: ۹۷/۷/۲۳ *نویسنده مسئول: پروین فرزانه، دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ساری، ساری، ایران تلفن: پست الکترونیک: Parvin.farzanegi@gmail.com



مقدمه

بیماری کبد چرب غیرالکلی^۱ جزو شایع‌ترین بیماری‌های مزمن کبدی محسوب می‌گردد که با افزایش سن شیوع آن نیز بیشتر می‌شود. این بیماری با تجمع چربی در هپاتوسیت‌ها همراه بوده و از حالت استئاتوز تا فیروز یا سیروز کبدی را شامل می‌شود (۱). با توجه به نقش محوری بافت کبد در کنترل سوخت و ساز بدن و اینکه کبد چرب به عنوان یک سندرم متابولیک محسوب می‌گردد و با افزایش سطح پروفایل لیپیدی نظیر لیپوپروتئین با چگالی پائین^۲، لیپوپروتئین با چگالی خیلی پائین^۳، کلسترول^۴ و تری گلیسرید^۵ همراه می‌باشد (۱)، این بیماری ممکن است که با آسیب شدید عملکرد سایر بافت‌ها از جمله بافت قلبی نیز همراه باشد (۲). لذا پیشگیری و پیدا کردن یک استراتژی مناسب درمانی برای افراد مبتلا به NAFLD بسیار حائز اهمیت است.

مطالعات اخیر نشان دادند که NAFLD همچنین در ارتباط با انواعی از بیماری‌های ثانویه از جمله بیماری‌های قلبی و عروقی نیز می‌باشد (۳). از آنجا که بیماری‌های قلبی و عروقی نیز در کنار سندرم متابولیکی کبد چرب به عنوان یکی از دلایل اصلی ناتوانی و مرگ و میر در سراسر جهان محسوب می‌گردند و با توجه به ارتباط تنگاتنگ بین این دو بیماری، بررسی و پیشگیری ریسک فاکتورهای مرتبط با NAFLD و بیماری‌های قلبی و عروقی و همچنین درمان آنها بسیار حائز اهمیت است. (۴). اگر چه مطالعات متعددی ارتباط بین NAFLD و بیماری قلبی و عروقی را نشان دادند، مکانیسمی که طی آن بیماری کبد چرب سبب آسیب سلول‌های قلبی و مشکلات قلبی می‌گردد هنوز به خوبی روشن نشده است.

با این وجود مطالعات اخیر اظهار کردند که افزایش سطح استرس اکسیداتیو ناشی از تولید گونه‌های فعال اکسیژن^۶ و التهاب می‌تواند به عنوان یکی از مهمترین مکانیسم‌های اثر NAFLD بر روی بافت قلبی و اختلالات ناشی از آن در نظر گرفته شود (۵). بنابراین، به نظر می‌رسد استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش سطح ROS و کاهش سطح آنتی اکسیدان‌ها یکی از مکانیسم‌های احتمالی در آسیب عملکرد بافت قلبی در بیماران مبتلا به NAFLD باشد. بنابراین، پیدا کردن یک استراتژی درمانی مناسب و کم هزینه در جهت کاهش سطح استرس اکسیداتیو و التهاب سلولی احتمالاً کمک زیادی در پیشگیری و درمان بیماری خواهد داشت.

استفاده از آنتی اکسیدان‌ها و همچنین فعالیت منظم تمرین-های ورزشی یکی از مهمترین فاکتورهای هستند که امروزه نظر محققین زیادی را در جهت کنترل و درمان NAFLD و سایر بیماری‌های مرتبط با آن به خود جلب نموده‌اند (۶). انجام برخی فعالیت‌های فیزیکی و ورزش یکی از مؤثرترین روش‌های درمانی برای برخی اختلالات و بیماری‌ها محسوب می‌شوند. برای مثال، کمردرد، آرتروز مفاصل، چاقی، بیماری‌های قلبی و عروقی، افزایش فشارخون، پوکی استخوان، اختلالات تنفسی و بیماری‌های کبدی به ویژه NAFLD، جزو بیماری‌هایی هستند که فعالیت‌های فیزیکی منظم نقش مهمی در درمان و پیشگیری از آنها دارد (۷).

^۴Cholesterol: CHO^۵Triglyceride: TG^۶Reactive Oxygen Species: ROS^۱Non-alcoholic fatty liver disease: NAFLD^۲Low-Density Lipoprotein: LDL^۳Very Low-Density Lipoprotein: VLDL



در مطالعه‌ای شجاعی^۱ و همکاران گزارش کردند که فعالیت ورزشی منظم تأثیرات مثبتی بر عوارض ناشی از کبد چرب دارد و موجب ارتقاء سلامت و بهبود مشکلات جسمی و روحی در بین افراد بیمار می‌شود (۸). برای مثال، اخیراً در مطالعه‌ای حاجی قاسم و همکاران نشان دادند که تمرین ورزشی تناوبی و تداومی با افزایش معنی‌داری در فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز^۲ و کاتالاز^۳ و همچنین سطح مدیاتور ضدالتهابی اینترلوکین-۱۰ (IL-10) در بافت کبدی همراه بوده است، در حالیکه سطح مدیاتور التهابی فاکتور نکروز دهنده آلفا^۴ میزان پراکسیداسیون لیپیدی و همچنین تعداد سلول‌های آپوپتوز کبدی بطور معنی‌داری کاهش یافته بود (۹).

رزوراترول (۳ و ۵ و ۴- تری هیدروکسی استیلبن) یک ترکیب گیاهی متعلق به گروه پلی فنل‌ها می‌باشد که به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی فواید و خواص زیادی دارد (۱۰). این مکمل نه تنها روند پیری را کند بلکه با تنظیم مسیرهای متابولیمی، غلظت انسولین را در سطح نرمال حفظ نموده و موجب افزایش طول عمر سلول‌ها می‌شود (۱۱).

از آنجا که افزایش سطح استرس اکسیداتیو و التهاب هم‌اکنون به عنوان فاکتورهای مهم در پیشرفت بیماری کبد چرب غیرالکلی و همچنین سایر بیماری‌های مرتبط با آن محسوب می‌شوند، به نظر می‌رسد که مصرف آنتی اکسیدان‌ها توأم با فعالیت ورزشی منظم با بهبود این وضعیت کمک زیادی در درمان و کاهش شدت اثرات آن داشته باشد (۱۲). با توجه به

نقش آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی بالای رزوراترول، مصرف این ترکیب توأم با فعالیت‌های ورزشی در جهت بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو و التهاب در بافت قلبی بیماران مبتلا به NAFLD انجام نشده است. به همین منظور، هدف از این پژوهش، بررسی اثر یک دوره فعالیت ورزشی منظم به همراه مصرف مکمل رزوراترول بر روی مارکرهای استرس اکسیداتیو شامل آنزیم‌های SOD و CAT و مالون دی آلدئید^۵ و همچنین التهاب شامل IL-10 و TNF- α در بافت قلبی موش-های نر مبتلا به کبد چرب غیر الکلی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، تعداد ۵۶ سر موش نر نژاد ویستار (با سن ۴۰-۵۰ هفته) با میانگین وزنی ۲۵۰-۳۰۰ گرم انتخاب و وارد پژوهش شدند. حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی انتخاب گردید. موش‌های مورد مطالعه به تعداد ۴ عدد در هر قفس از جنس پلی کربنات (۱۵ × ۱۵ × ۳۰ cm)، در یک شرایط آب و هوایی کنترل شده (دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد، رطوبت 50 ± 5 درصد، و یک سیکل شب و روز ۱۲:۱۲) و با رژیم غذایی استاندارد و آب مورد نیاز در شرایط آزمایشگاهی نگهداری شدند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق کار با حیوانات دانشگاه تایید گردید (کد اخلاق IR.IAU.SARI.REC.1395.54).

در مرحله اول موش‌ها به دو گروه کنترل و بیمار (دریافت کننده رژیم پرچرب) تقسیم شدند. گروه کنترل به مدت ۶ هفته تحت رژیم غذایی استاندارد (شامل ۱۲ درصد چربی، ۵۷

^۴Tumor Necrosis Factor alpha: TNF- α

^۵Malondialdehyde

^۱Shojaee

^۲Superoxide Dismutase: SOD

^۳Catalase: CAT



درصد کربوهیدرات، ۲۸ درصد پروتئین، و ۳ درصد سایر موارد قرار گرفت، در حالیکه در گروه بیمار، حیوانات به مدت ۶ هفته تحت رژیم غذایی پرچرب (شامل ۲۲ درصد چربی، ۵۰ درصد کربوهیدرات، ۲۴ درصد پروتئین و ۴ درصد سایر موارد) قرار گرفتند (۱۳). پس از آن، موش‌های گروه بیمار با تغذیه پرچرب به ۷ زیرگروه ۷ تایی شامل (۱) گروه بیمار، (۲) گروه دریافت کننده سالین، (۳) گروه دریافت کننده مکمل رزوراترول (RSV)، (۴) گروه تمرین تداومی (MIT)، (۵) گروه تمرین تناوبی (HIT)، (۶) گروه تمرین تداومی-رزوراترول و (۷) گروه تمرین تناوبی-رزوراترول تقسیم شدند.

روش تمرین ورزشی تناوبی و تداومی

قبل از شروع تمرین اصلی ورزشی، موش‌ها در گروه تمرین و گروه مکمل + تمرین به منظور آشنایی با چگونگی فعالیت روی تردمیل، در یک هفته طی ۵ جلسه، به مدت ۵ دقیقه با سرعت ۸-۱۰ متر بر دقیقه با شیب صفر فعالیت داشتند. برنامه تمرینی اصلی به مدت ۸ هفته بود که پروتکل تمرین تداومی بدین صورت انجام شد که در هفته آغازین با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه، زمان ۵ دقیقه شروع و هر هفته به سرعت، ۱-۲ متر بر دقیقه و به زمان نیز ۱-۲ دقیقه افزوده شد به طوریکه در هفته چهارم سرعت به ۲۰ متر بر دقیقه و زمان ۱۰ دقیقه شد. تعداد جلسات ۵ جلسه در هفته بود. برنامه تمرینی تناوبی شامل ۸ هفته ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۱۰ ست فعالیت ۱ دقیقه‌ای با شدت ۵۰ درصد و ۲ دقیقه استراحت بین ست‌ها است که در هفته اول با ۱۴ متر در دقیقه شروع شده و هر هفته ۲ متر در دقیقه به سرعت افزوده شد تا در هفته هشتم به شدت ۲۸ متر در دقیقه رسید (۱۴و۱۵). موش‌هایی که در هر مرحله به دلایل مختلفی

نسبت به دارو یا رژیم غذایی پرچرب و تمرین ورزشی واکنش نشان داده یا دچار مرگ شدند از مطالعه حذف شدند. برنامه تمرینی تناوبی شامل ۸ هفته ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۱۰ ست فعالیت ۱ دقیقه‌ای با شدت ۵۰ درصد و ۲ دقیقه استراحت بین ست‌ها است که در اول با ۱۴ مترهفته در دقیقه شروع شده و هر هفته ۲ متر در دقیقه به سرعت افزوده شد تا در هفته هشتم به شدت ۲۸ متر در دقیقه رسید.

مصرف مکمل رزوراترول

مکمل رزوراترول بر اساس مطالعه قبلی تهیه شد (۹). برای هر بار تجویز رزوراترول، ۱۰۰ میکرولیتر اتانول ۷ درصد یا دی متیل سولفوکساید^۱ ۱۰ درصد با آب به ازاء هر موش تهیه و رزوراترول را در آن معلق نموده و تجویز شد. برای کاهش درصد خطا برای کلیه آزمودنی‌ها محلول به صورت یکجا تهیه شد و در گروه‌های مکمل و مکمل + تمرین با دوز ۲۰ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی به آنان تزریق شد. این روند به مدت ۸ هفته انجام شد.

نمونه‌گیری بافت قلبی

پس از اتمام دوره تحقیق، تمام حیوانات با شرایط کاملاً مشابه و به دنبال ۱۲-۱۴ ساعت ناشتایی و ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی و تزریقات، با تزریق داخل صفاقی کتامین (۶۰ میلیگرم بازای هر کیلوگرم) و زایلوزین (۵ میلیگرم بازای هر کیلوگرم وزن) کشته شدند. نمونه‌های قلبی جدا و در داخل فسفات بافر سالین (pH=۷) در دمای ۴ درجه سانتیگراد هموژنیزه شده و سپس به مدت ۱۵ دقیقه در دور rpm ۱۲۰۰۰ با دمای ۴ درجه سانتیگراد سانتریفوژ شدند (۲). نهایتاً نمونه‌های حاصل سریعاً در دمای ۸۰- سانتیگراد ذخیره

^۱Dimethyl Sulfoxide: DMSO



شده تا برای بررسی‌های بعدی جهت اندازه‌گیری بیومارکرهاى استرس اکسیداتیو و التهاب مورد مطالعه قرار گیرند.

اندازه‌گیری پارامترهای استرس اکسیداتیو و التهاب

میزان فعالیت آنزیم‌های SOD و CAT توسط کیت‌های اختصاصی (شرکت ZellBio آلمان، SOD ELISA Kit; ZB-0168-R9648 و CAT ELISA Kit; ZB-0869-R9648) و بر اساس پروتکل ارائه شده توسط شرکت خریداری شده اندازه‌گیری گردید. غلظت MDA نیز توسط کیت اختصاصی (شرکت ZellBio آلمان، MDA ELISA Kit; ZB-0156-R9648, Germany) و بر اساس پروتکل مربوطه اندازه‌گیری گردید. سطح فاکتورهای التهابی $\text{TNF-}\alpha$ (ZB-0764-R9648) و همچنین فاکتور التهابی IL-10 (ZB-0522-R9648) نیز توسط کیت‌های اختصاصی (شرکت ZellBio آلمان) و بر اساس پروتکل و دستورات شرکت سازنده اندازه‌گیری گردید.

آنالیزهای آماری

توصیف کمی داده‌ها به صورت میانگین و انحراف استاندارد انجام شد. برای بررسی تغییرات معنی‌داری هر یک از

متغیرهای تحقیق، بین گروه‌های مختلف، از روش آنالیز واریانس یک راه و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار آماری از آزمون تعقیبی توکی در برنامه ANOVA جهت تعیین محل اختلاف بین گروهی استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمام محاسبات $P < 0.05$ در نظر گرفته شد. کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS v.20 انجام شد.

یافته‌ها

میانگین و انحراف معیار مربوط به سطح بیومارکرهاى استرس اکسیداتیو و التهاب در جدول ۱ نشان داده شده است. میانگین سطح آنزیم‌های CAT و SOD در بافت قلبی گروه‌های بیمار (به ترتیب برابر با $12/04 \pm 116/52$ واحد در هر میلی گرم پروتئین و $5/39 \pm 18/35$ واحد در هر میلی گرم پروتئین) و سالین (به ترتیب برابر با $14/29 \pm 115/11$ واحد در هر میلی گرم پروتئین و $4/93 \pm 17/35$ واحد در هر میلی گرم پروتئین) در مقایسه با سایر گروه‌ها به طور معنی‌داری کمتر بوده است ($P < 0.0001$).

جدول ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار پارامترهای اکسایشی و التهابی در گروه‌های مختلف

گروه	CAT	SOD	MDA	IL-10	TNF- α
کنترل	$157/61 \pm 10/85$	$36/47 \pm 6/94$	$30/01 \pm 4/28$	$15/51 \pm 4/03$	$14/64 \pm 3/57$
بیمار	$116/52 \pm 12/04$	$18/35 \pm 5/39$	$56/92 \pm 6/06$	$5/93 \pm 1/12$	$29/8 \pm 4/8$
سالین	$115/11 \pm 14/29$	$17/35 \pm 4/93$	$58/17 \pm 5/23$	$6/23 \pm 1/16$	$28/34 \pm 5/36$
رزوراترول	$143/2 \pm 11/66$	$28/77 \pm 5/51$	$43/52 \pm 6/21$	$11/14 \pm 2/64$	$21/5 \pm 4/78$
ورزش تداومی	$146/58 \pm 8/37$	$30/01 \pm 4/99$	$38/35 \pm 4/89$	$12/04 \pm 2/47$	$18/6 \pm 2/36$
ورزش تناوبی	$142/95 \pm 11/66$	$29/25 \pm 3/86$	$38/6 \pm 6/88$	$11/48 \pm 1/59$	$19/44 \pm 3/38$
رزوراترول + ورزش تداومی	$150/97 \pm 10/13$	$33/05 \pm 5/25$	$34/88 \pm 5/54$	$13/45 \pm 3/09$	$16/42 \pm 4/54$
رزوراترول + ورزش تناوبی	$148/61 \pm 9/55$	$31/74 \pm 6/17$	$36/37 \pm 6/14$	$12/82 \pm 3/61$	$17/45 \pm 3/84$
P-value	0/0001	0/0001	0/0001	0/0001	0/0001

* $P < 0.05$ از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد

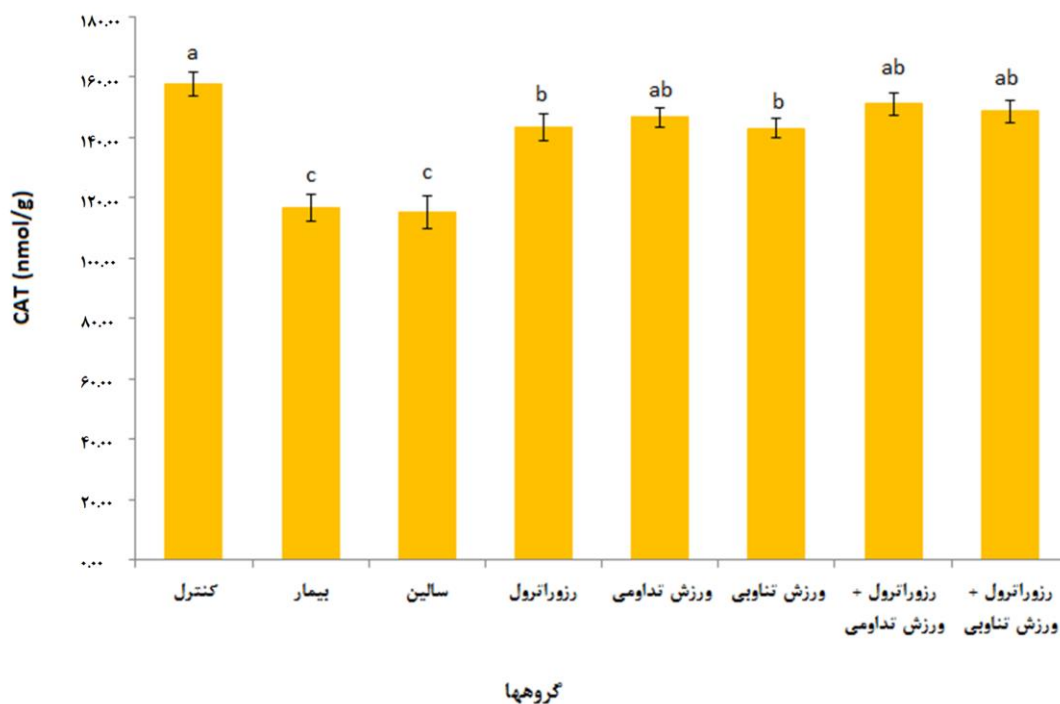


($4/8 \pm 29/8$ پیکوگرم در هر میلی لیتر) و سالین ($5/36 \pm 28/34$ پیکوگرم در هر میلی لیتر) به طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌ها بوده است ($P=0/004$).

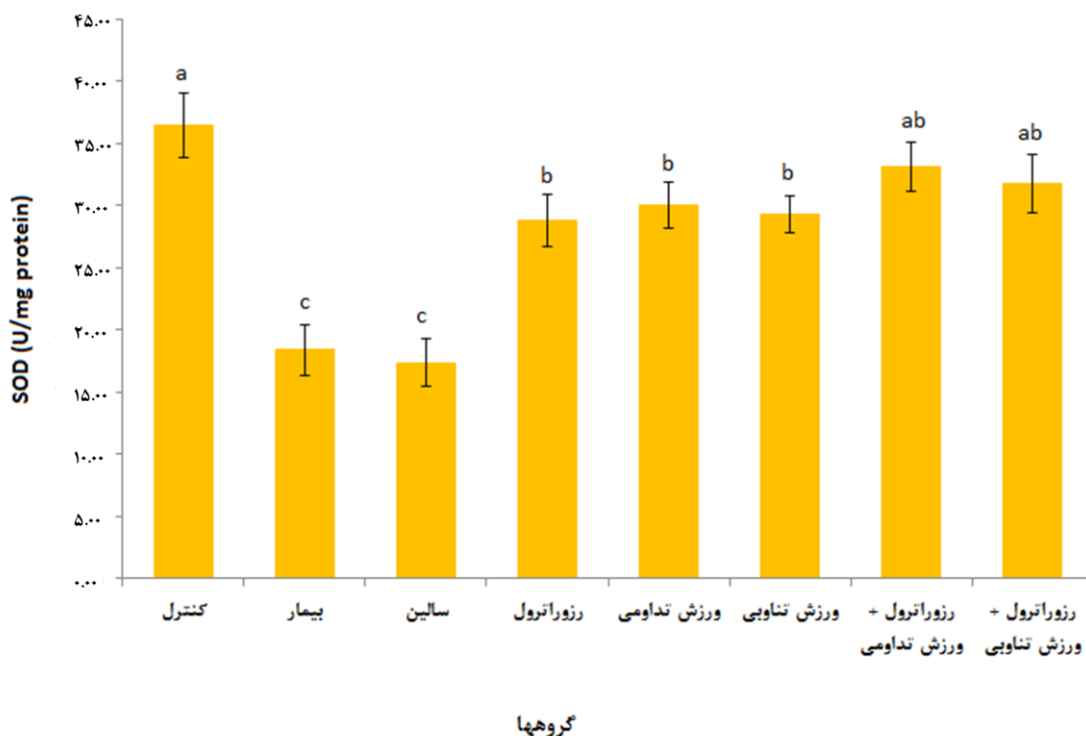
تجویز روزراترول به تنهایی یا به ویژه همراه با ورزش تناوبی یا تداومی سبب افزایش معنی‌داری در میانگین فعالیت آنزیم‌های کاتالاز (نمودار ۱) و سوپراکسید دیسموتاز (نمودار ۲) در بافت قلبی موش‌ها در مقایسه با گروه‌های بیمار و سالین گردید ($P=0/001$). اختلاف معنی‌داری در میانگین فعالیت آنزیم‌های CAT و SOD بین گروه‌های دریافت کننده مکمل روزراترول، تمرین ورزشی و مکمل روزراترول + تمرین مشاهده نگردید، هر چند مصرف همزمان مکمل روزراترول و تمرین ورزشی تا حدودی سبب افزایش بیشتری در فعالیت این آنزیم‌ها شده است.

مقایسه غلظت MDA بافت قلبی در بین گروه‌های مختلف نیز اختلاف معنی‌داری را نشان داده است ($P=0/001$). سطح MDA در بافت قلبی موش‌های دچار NAFLD در گروه بیمار ($6/06 \pm 56/92$ نانومول در هر گرم) و سالین ($5/23 \pm 58/17$ نانومول در هر گرم) به طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌ها بوده است ($P=0/001$).

اختلاف معنی‌داری در میانگین غلظت فاکتورهای التهابی و ضدالتهابی بین گروه‌ها مشاهده گردید ($P=0/001$). میانگین غلظت فاکتور ضدالتهابی IL-10 در بافت قلبی گروه‌های بیمار ($5/1 \pm 93/12$ پیکوگرم در هر میلی لیتر) و سالین ($6/1 \pm 23/16$ پیکوگرم در هر میلی لیتر) به طور معنی‌داری کمتر از سایر گروه‌ها بوده است ($P<0/0001$)، در حالیکه غلظت فاکتور التهابی TNF- α در بافت قلبی گروه‌های بیمار



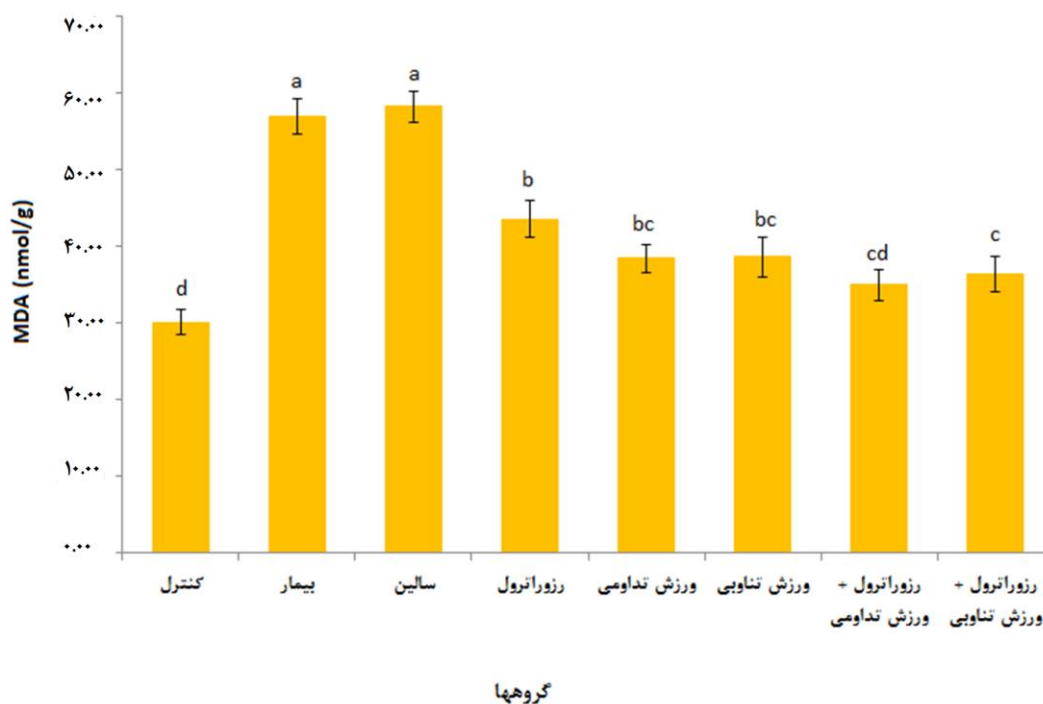
نمودار ۱- مقایسه میانگین فعالیت CAT بین گروه‌های مختلف. حروف a تا c نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد. گروه a بزرگترین میانگین عددی، گروه c کوچکترین میانگین عدد و گروه ab حد واسطه بین گروه b و a می‌باشند.



نمودار ۲- مقایسه میانگین فعالیت SOD بین گروه‌های مختلف. حروف a تا c نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد. گروه a بزرگترین میانگین عددی، گروه c کوچکترین میانگین عدد و گروه ab حدواسط بین گروه b و a می‌باشند.

ورزشی و مکمل رزوراترول + تمرین مشاهده نگردید، اما مصرف همزمان مکمل رزوراترول و تمرین ورزشی تا حدودی سبب کاهش بیشتری در غلظت MDA گردیده است (نمودار ۳).

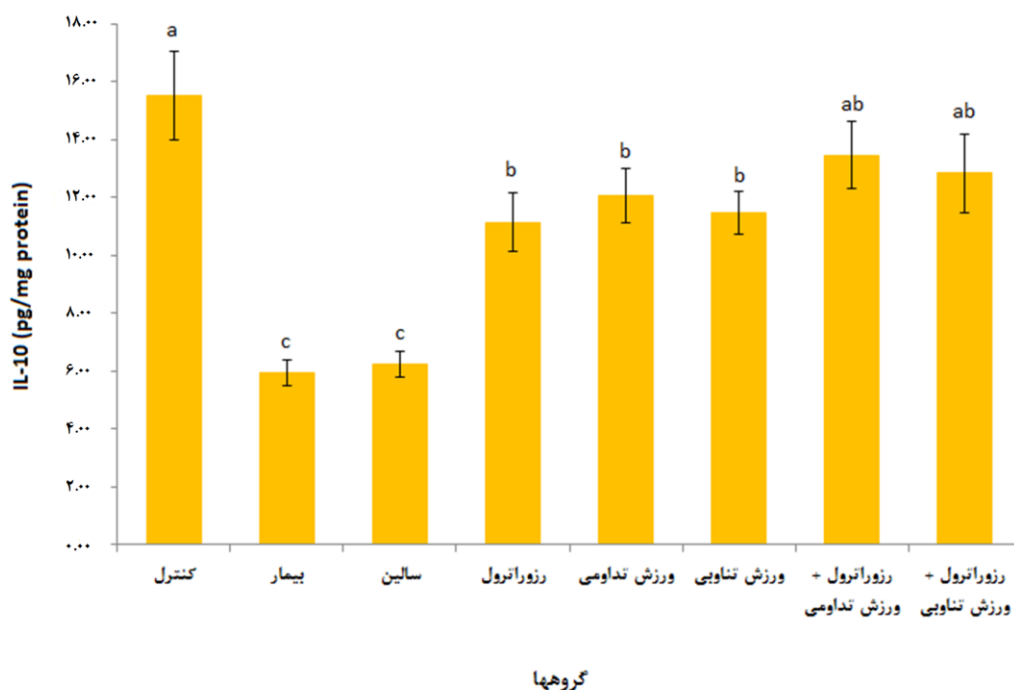
تجویز مکمل رزوراترول، به ویژه همراه با تمرین ورزشی سبب کاهش معنی‌داری در میانگین غلظت MDA در بافت قلبی موش‌ها در مقایسه با گروه‌های بیمار و سالین گردید ($P=0/0001$). اگرچه اختلاف معنی‌داری در میانگین غلظت MDA بین گروه‌های دریافت کننده مکمل رزوراترول، تمرین



نمودار ۳- مقایسه میانگین فعالیت MDA بین گروه‌های مختلف. حروف a تا d نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد. گروه a بزرگترین میانگین عددی، گروه d کوچکترین میانگین عددی، گروه bc حدواسط بین گروه b و c، گروه cd حدواسط بین گروه c و d می‌باشند.

رزوراتول، تمرین ورزشی و مکمل رزوراترول + تمرین مشاهده نگردید، هر چند مصرف همزمان مکمل رزوراترول و تمرین ورزشی تا حدودی سبب افزایش بیشتری در غلظت این فاکتور ضدالتهابی شده بود (نمودار ۴).

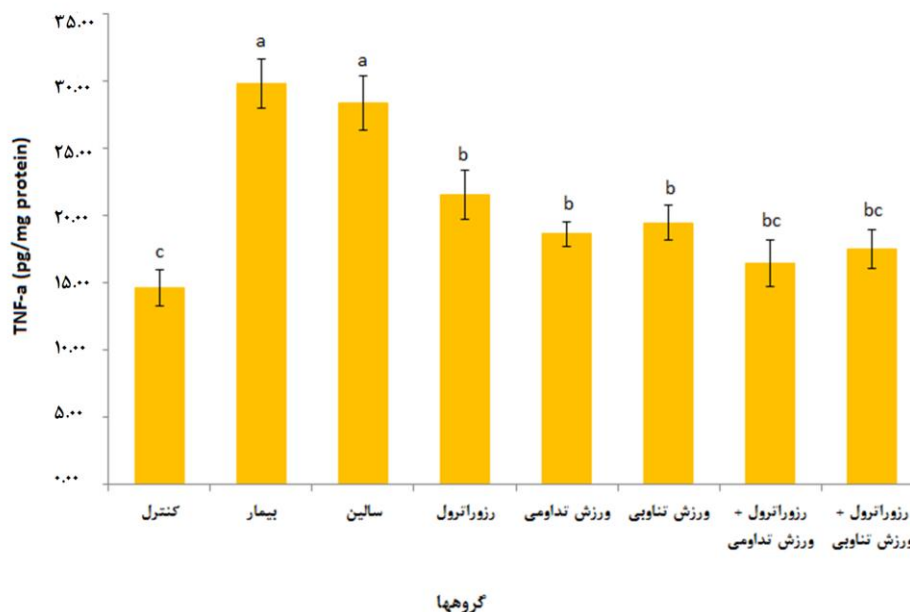
تجویز رزوراتول به تنهایی و به ویژه همراه با ورزش تناوبی یا تداومی سبب افزایش معنی‌داری در میانگین غلظت فاکتور ضدالتهابی IL-10 در بافت قلبی موش‌ها در مقایسه با گروه‌های بیمار و سالین گردید ($P=0/001$). اختلاف معنی‌داری در میانگین غلظت IL-10 بین گروه‌های دریافت کننده مکمل



نمودار ۴- مقایسه میانگین فعالیت IL-10 بین گروه‌های مختلف. حروف a تا c نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد. گروه a بزرگترین میانگین عددی، گروه C کوچکترین میانگین عددی و گروه ab حدواسط بین گروه b و a می‌باشند.

ورزشی و مکمل رزوراترول + تمرین مشاهده نگردید، اما مصرف همزمان مکمل رزوراترول و تمرین ورزشی تا حدودی سبب کاهش بیشتری در غلظت $TNF-\alpha$ گردیده است (نمودار ۵).

تجویز مکمل رزوراترول، به ویژه همراه با تمرین ورزشی سبب کاهش معنی‌داری در میانگین غلظت $TNF-\alpha$ در بافت قلبی موش‌ها در مقایسه با گروه‌های بیمار و سالین گردید ($P=0/0001$). اگرچه اختلاف معنی‌داری در میانگین غلظت $TNF-\alpha$ بین گروه‌های دریافت کننده مکمل رزوراترول، تمرین



نمودار ۵- مقایسه میانگین فعالیت TNF- α بین گروه‌های مختلف. حروف a تا c نشان دهنده تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد. گروه a بزرگترین میانگین عددی، گروه C کوچکترین میانگین عدد و گروه bc حدواسط بین گروه b و c می‌باشند.

بحث

نتایج حاصل از تحقیق حاضر دال بر این می‌باشد که افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب و همچنین کاهش سطح آنتی اکسیدان‌ها احتمالاً یکی از مکانیسم‌های اثر کبد چرب بر روی بافت قلبی می‌باشد که می‌تواند احتمالاً با آپوپتوز یا مرگ سلول‌های قلبی همراه باشد. اگرچه مکانیسم دقیق این فرآیند به خوبی شناخته نشده است، اما احتمالاً افزایش سطح رادیکال‌های آزاد که در شرایط NAFLD اتفاق می‌افتد، منجر به آسیب اندامک‌های داخل سلولی از جمله غشاء میتوکندری می‌گردد که منجر به فعالسازی مسیر آپوپتوز می‌گردد (۱۶). از آنجا که میتوکندری به عنوان کارخانه تولید انرژی و همچنین مقادیر کنترل شده رادیکال‌های آزاد داخل سلولی محسوب می‌گردد، آسیب غشاء میتوکندری منجر به آزاد سازی سیگنال‌های آپوپتوز از جمله سیتوکروم C و همچنین

در این تحقیق، تأثیر تجویز روزراترول به تنهایی و یا همراه با تمرین ورزشی تناوبی و تداومی بر روی تغییرات بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و التهاب بافت قلبی در موش‌های دچار NAFLD مورد بررسی قرار گرفته است. نتایج پژوهش ما نشان داد که غلظت آنتی اکسیدان‌های آنزیمی SOD و CAT در بافت قلبی موش‌های مبتلا به NAFLD به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است، در حالیکه میانگین غلظت MDA به طور چشمگیری افزایش یافته بود. از طرفی سطح میانجیگر ضدالتهابی IL-10 در بافت قلبی موش‌های گروه بیمار و سالم به طور چشمگیری در مقایسه با سایر گروه‌ها کاهش یافته بود، در حالیکه محتوای TNF- α بافت قلبی افزایش قابل ملاحظه‌ای داشته است.



تولید کنترل نشده ROS در طول زنجیره انتقال الکترون‌ها می‌گردد که نهایتاً با آسیب شدیدتر سلولی و همچنین آپوپتوز یا مرگ سلولی همراه است (۱۷).

مطالعات متعددی ارتباط بین کبد چرب غیرالکلی و استرس اکسیداتیو را در برخی از بافت‌ها گزارش کردند. برای مثال، اخیراً در مطالعه حاجی قاسم و همکاران افزایش سطح التهاب و استرس اکسیداتیو را بافت کبد موش‌های NAFLD گزارش کردند (۹). علاوه بر این، ایشان کاهش معنی‌داری را در میانگین فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی نظیر کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز در کبد موش‌های مبتلا به NAFLD مشاهده کردند (۹).

در مطالعه‌ای ادلین^۱ و همکاران با بررسی موش‌های دچار NAFLD نشان دادند که فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و غیر آنتی اکسیدانی نظیر سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز، گلوکاتایون ردوکتاز و همچنین گلوکاتایون احیاء شده در کبد موش‌های مبتلا به NAFLD به طور چشمگیری کاهش داشته است که با مصرف مکمل‌های عصاره سیر و پیاز به طور معنی‌داری بهبود پیدا کرده بود (۱۸).

در مطالعه دیگری، همین محققین افزایش معنی‌داری را در غلظت MDA و همچنین سطح ROS در بافت کبد موش‌های مبتلا به NAFLD مشاهده کردند، در حالیکه فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز به شدت کاهش یافته بود (۱۹). حاجی قاسم و همکاران در بررسی سطح بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و التهاب در بافت کبد موش‌های دچار NAFLD افزایش معنی‌داری در سطح TNF- α و کاهش چشمگیری در غلظت IL-10 بافت کبدی مشاهده کردند (۹).

از آنجا که IL-10 دارای نقش ضد التهابی و TNF- α دارای نقش القاء التهاب می‌باشند، بنابراین کاهش سطح IL-10 و از طرفی افزایش سطح TNF- α در کبد موش‌های مبتلا به NAFLD احتمالاً یکی از دلایل افزایش التهاب در آنهاست. به طور مشابهی، ادین و همکاران افزایش سطح میانجیگرهای التهابی نظیر TNF- α و TNF-b را در کبد موش‌های مبتلا به NAFLD مشاهده کردند که با افزایش فیلتراسیون سلول‌های التهابی و همچنین افزایش معنی‌داری در سطح سرمی آنزیم‌های کبدی (شامل AST، ALT، ALP)، لپتین، کلسترول، تری گلیسرید و MDA همراه بود (۱۸). نتایج حاصل از این تحقیقات تا حدود زیادی مشابه یافته‌های پژوهش حاضر می‌باشد، با این تفاوت که در این تحقیق بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و التهاب در بافت قلبی مورد بررسی قرار گرفته است. بنابراین، نتایج حاصل از پژوهش کنونی دال بر این می‌باشد که استرس اکسیداتیو القاء شده با ROS و التهاب در بافت قلب به عنوان یکی از مکانیسم‌های اثر بیماری NAFLD محسوب می‌گردد که می‌تواند نهایتاً منجر به آپوپتوز و مرگ سلول‌های کبدی شود.

بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق، به نظر می‌رسد که استفاده از آنتی اکسیدانها یا داروهایی که سبب محافظت سلولها در برابر استرس اکسیداتیو می‌شوند، کمک زیادی به بهبود وضعیت اکسیداتیوی و التهاب در بافت قلبی بیماران مبتلا به NAFLD داشته باشند. به همین منظور در این تحقیق، اثرات درمانی رزوراتول به تنهایی و یا همراه با ورزش های تناوبی و تداومی در کاهش وضعیت استرس اکسیداتیو و التهاب بافت قلبی در NAFLD مورد بررسی قرار گرفته است.

^۲ Glutathione: GSH

^۱ El-Din



نتایج تحقیق ما نشان داد که آسیب قلبی در موش‌های دریافت کننده رزوراترول به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه بیمار کاهش یافته بود. این اثرات با کاهش معنی‌داری در سطح بیومارکر پراکسیداتیوی MDA و مدیاتور التهابی -TNF α و همچنین افزایش چشمگیری در سطح آنزیم‌های SOD و CAT و همچنین میانجیگر ضدالتهابی IL-10 همراه بوده است. اگرچه تجویز رزوراترول و یا هر یک تمرین‌های ورزشی به تنهایی سبب بهبود در وضعیت اکسیداتیوی و التهابی سلول‌های بافت قلبی گردید، اما تجویز ترکیبی رزوراترول همراه با ورزش تناوبی یا تداومی تاثیر درمانی قویتری نشان داده بود.

تاکنون مطالعات متعددی تاثیر درمانی رزوراترول را بررسی کردند. برای مثال مطالعه‌ای، تاثیر تجویز رزوراترول به تنهایی و یا همراه با تمرین‌های ورزشی را بر تعداد سلول‌های کبدی آپوپتوز شده و همچنین مارکرهای استرس اکسیداتیو و التهابی مورد بررسی قرار داد (۹). نتایج پژوهش قلبی ما نشان داد که تجویز رزوراترول، به ویژه به صورت ترکیبی با ورزش-های تناوبی و تداومی، با افزایش معنی‌داری در فعالیت آنزیم-های SOD و CAT و همچنین سطح IL-10 در بافت کبدی همراه بوده است، در حالیکه سطح TNF- α ، میزان پراکسیداسیون لیپیدی و تعداد سلولهای آپوپتوز کبدی به طور معنی‌داری کاهش یافته بود (۹).

اخیرا در یک تحقیقی وانگ^۱ و همکاران نشان دادند که رزوراترول با کاهش تولید ROS و کاهش بیان سیتوکاین‌های التهابی، و همچنین افزایش سطح مدیاتورهای ضدالتهابی و

آنتی اکسیدان‌ها منجر به کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو می‌گردد (۲۰). در پژوهش دیگری پالاکز-وروبل^۲ و همکاران نشان دادند که رزوراترول سبب افزایش بیان ژن مربوط به IL-10 می‌گردد، در حالیکه منجر به کاهش بیان ژن TNF-a می‌شود (۲۱). اخیرا ژنگ^۳ و همکاران نشان دادند که رزوراترول سبب افزایش بیان سیتوکاین‌های ضد التهابی نظیر IL-10 می‌گردد، در حالیکه رونویسی از سیتوکین‌های پیش التهابی را به شدت کاهش می‌دهد (۲۲). افزایش بیان سیتوکاین‌های ضدالتهابی نظیر IL-4 نیز توسط چندین مطالعه قلبی گزارش گردید (۲۳).

اثر محافظتی رزوراترول علیه سایر مدیاتورهای التهاب نظیر IL-6، IL-1، IL- β ، IL- γ ، IL-5، IL-33 (۲۴)، نیتریک اکسید، نیتریک اکسید سنتاز القاء پذیر^۵، سیکلواکسیژناز-۲^۶ و ماتریکس متالوپروتئینازها^۷ (۲۵) نیز در مطالعات قبلی گزارش گردید. مطالعات زیادی همچنین گزارش کردند که رزوراترول از طریق خواص آنتی اکسیدانتهی بالای خود سبب محافظت سلول‌ها می‌گردد (۲۶). در مطالعه‌ای اخیرا البی^۸ و همکاران نشان دادند که رزوراترول از طریق کاهش سطح MDA و فعالیت آنزیم iNOS و از طرفی با افزایش محتوای SOD، CAT و GSH در بافت کبد، سبب کاهش هپاتوتوکسیسیته ناشی از استامینوفن می‌گردد (۲۷).

چندین مطالعه تاکنون تاثیر درمانی ترکیب رزوراترول و انواعی از ورزش‌ها را نیز بر روی بهبود عملکرد بافت‌های مختلف در بیماران NAFLD مورد بررسی قرار دادند. برای مثال، در یک مطالعه کارآزمایی بالینی، فقیه زاده و همکاران نشان دادند که

^۵Inflammatory Nitric Oxide Synthase: iNOS

^۶Cyclooxygenase-2: COX-2

^۷Matrix Metalloproteinase: MMPs

^۸Elbe

^۱Wang

^۲Palacz-Wrobel

^۳Zheng

^۴Nitric Oxide: NO



تجویز رزوراتول (۵۰۰ میلی گرم در هر روز برای ۱۲ هفته) همراه با فعالیت بدنی با کاهش معنی‌داری در سطح آنزیم کبدی آلانین ترانسفراز^۱، سایتوکاین‌های التهابی، فعالیت فاکتور هسته‌ای κB ، سطح سرمی سایتوکاین-۱۸، و همچنین کاهش سیروز کبدی می‌گردد (۲۸). در مطالعه دیگری جنونگ^۲ و همکاران نشان دادند که تمرین ورزشی متوسط و ملایم سبب مهار تراوش ماکروفاژها می‌گردد، در حالیکه تجویز رزوراتول به تنهایی در جهت کاهش تراوش فعالسازی ماکروفاژها کافی نمی‌باشد (۲۹). مطالعه دیگری نشان داد که درمان ترکیبی با رزوراتول و تمرین‌های ورزشی خواص ضدپیری داشته و سبب حفظ فعالیت بالای GSH، آنزیم گلووتاتیون پراکسیداز و گلووتاتیون-S-ترانسفراز در حیوانات مسن می‌گردد (۳۰).

در مطالعه حاضر، تمرین ورزشی تناوبی و تداومی به تنهایی و یا در ترکیب با مکمل رزوراتول سبب بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو و التهاب در بافت قلبی موش‌های دچار NAFLD شدند که دال بر نقش مثبت این تمرینات ورزشی در بهبود عملکرد قلبی می‌باشد. هر چند تفاوتی بین دو گروه ورزشی تناوبی و تداومی مشاهده نگردید. حاجی قاسم و همکاران اثر تمرین‌های ورزشی تناوبی و تداومی را بر روی وضعیت استرس اکسیداتیو و التهاب در بافت کبدی موش‌های با NAFLD بررسی کردند و نتایج پژوهش ایشان نشان داد که تمرینات ورزشی تناوبی و تداومی به طور یکسانی منجر به بهبود سطح آنتی اکسیدان‌های آنزیمی از جمله SOD و CAT، کاهش سطح MDA گردیده بود (۹). همچنین نشان دادند که این

تمرینات ورزشی با افزایش سطح IL-10 و کاهش سطح TNF- α سبب کاهش میزان التهاب در این موش‌ها شده بود (۹). اگرچه مکانیسم واقعی تاثیر مثبت ورزش بر روی کاهش سطح استرس اکسیداتیو و التهاب هنوز به خوبی روشن نشده است، اما به نظر می‌رسد یکی از مکانیسم‌های اثر ورزش‌های تناوبی و تداومی بر روی بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو و التهاب از طریق تغییر در بیان یخی از ژن‌ها از جمله افزایش ژن‌های آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی باشد (۹).

از نقاط ضعف این پژوهش عدم اندازه‌گیری ROS در بافت قلبی قبل و پس از مصرف مکمل و تمرین ورزشی است که می‌تواند موضوعی برای پژوهش‌های بعدی باشد.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که NAFLD با افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب و کاهش سطح آنتی اکسیدان‌ها در بافت قلبی همراه می‌باشد. اگرچه تجویز رزوراتول می‌تواند به عنوان یک ترکیب با خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی بالا در جهت کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در بافت قلبی بیماران مبتلا به NAFLD مورد استفاده قرار گیرد، اما درمان ترکیبی رزوراتول و تمرین ورزشی تناوبی یا تداومی، می‌تواند سبب تعادل بیشتر در وضعیت اکسیداتیوی و التهاب بافت قلبی این بیماران گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از تمام اعضاء مراکز همکاری کننده تقدیر و تشکر می‌نمایند.

تعارض منافع

^۲Jeong

^۱ Alanine Aminotransferase: ALT



هیچگونه اختلاف نظری بین نویسندگان وجود ندارد.

References

1. Hardy T, McPherson S. Editorial: NAFLD in Asia-clinical associations with advanced disease become clearer. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47(7):1035-6.
2. Fealy CE, Haus JM, Solomon TP, Pagadala M, Flask CA, McCullough AJ, *et al.* Short-term exercise reduces markers of hepatocyte apoptosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Appl Physiol* 2012;113(1):1-6.
3. Pollack M, Phaneuf S, Dirks A, Leeuwenburgh C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. *Ann N Y Acad Sci* 2002;959:93-107.
4. Seya K, Kanemaru K, Sugimoto C, Suzuki M, Takeo T, Motomura S, *et al.* Opposite effects of two resveratrol (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) tetramers, vitisin A and hopeaphenol, on apoptosis of myocytes isolated from adult rat heart. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;328(1):90-8.
5. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, *et al.* Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482(7384):179-85.
6. Inoue H, Kishimoto A, Ushikoshi-Nakayama R, Hasaka A, Takahashi A, Ryo K, *et al.* Resveratrol improves salivary dysfunction in a non-obese diabetic (NOD) mouse model of Sjogren's syndrome. *J Clin Biochem Nutr* 2016;59(2):107-12.
7. Park HG, Lee YR, Jun JK, Lee WL. Exercise training is more effective than resveratrol supplementation on alleviation of inflammation in peritoneal macrophages of high fat diet mice. *J Exerc Nutrition Biochem* 2014;18(1):79-87.
8. Shojaei-Moradie F, Cuthbertson DJ, Barrett M, Jackson NC, Herring R, Thomas EL, *et al.* Exercise Training Reduces Liver Fat and Increases Rates of VLDL Clearance But Not VLDL Production in NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4219-28.
9. Hajighasem A, Farzanegi P, Mazaheri Z. Effects of combined therapy with resveratrol, continuous and interval exercises on apoptosis, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in the liver of old rats with non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Physiol Biochem* 2018;1-8.
10. Lanzilli G, Cottarelli A, Nicotera G, Guida S, Ravagnan G, Fuggetta MP. Anti-inflammatory effect of resveratrol and polydatin by in vitro IL-17 modulation. *Inflammation* 2012;35(1):240-8.
11. Wenbin Z, Guojun G. Resveratrol Ameliorates Diabetes-induced Renal Damage through Regulating the Expression of TGF-beta1, Collagen IV and Th17/Treg-related Cytokines in Rats. *West Indian Med J* 2014;63(1):20-5.
12. Guo R, Liong E, So K, Fung M, Tipoe G. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2015;14(2):139-44.
13. Efati M, Khorrami M, Zarei Mahmmoudabadi A, Raouf Sarshoori J. Induction of an Animal Model of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Using a Formulated High-Fat Diet. *JBUMS* 2016;18(11):57-62.
14. Batacan RB, Jr., Duncan MJ, Dalbo VJ, Connolly KJ, Fenning AS. Light-intensity and high-intensity interval training improve cardiometabolic health in rats. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41:902-10.
15. Freitas DA, Rocha-Vieira E, Soares BA, Nonato LF, Fonseca SR, Martins JB, *et al.* High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiol Behav* 2017;184:6-11.
16. Gonzalez-Rodriguez A, Mayoral R, Agra N, Valdecantos MP, Pardo V, Miquilena-Colina ME, *et al.* Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD. *Cell Death Dis* 2014;5:e1179.
17. Thong-Ngam D, Samuhasaneeto S, Kulaputana O, Klaikeaw N. N-acetylcysteine attenuates oxidative stress and liver pathology in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13(38):5127-32.
18. El-Din SH, Sabra AN, Hammam OA, Ebeid FA, El-Lakkany NM. Pharmacological and antioxidant actions of garlic and/or onion in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in rats. *J Egypt Soc Parasitol* 2014;44(2):295-308.



19. Ding C, Zhao Y, Shi X, Zhang N, Zu G, Li Zh, *et al*. New insights into salvianolic acid A action: Regulation of the TXNIP/NLRP3 and TXNIP/ChREBP pathways ameliorates HFD-induced NAFLD in rats. *Sci Rep* 2016;6:28734.
20. Wang H, Jiang T, Li W, Gao N, Zhang T. Resveratrol attenuates oxidative damage through activating mitophagy in an in vitro model of Alzheimer's disease. *Toxicol Lett* 2018;282:100-8.
21. Palacz-Wrobel M, Borkowska P, Paul-Samojedny M, Kowalczyk M, Fila-Danilow A, Suchanek-Raif R, *et al*. Effect of apigenin, kaempferol and resveratrol on the gene expression and protein secretion of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin-10 (IL-10) in RAW-264.7 macrophages. *Biomed Pharmacother* 2017;93:1205-12.
22. Zheng Y, Zhao Z, Wu W, Song C, Meng S, Fan L, *et al*. Effects of dietary resveratrol supplementation on hepatic and serum pro-/anti-inflammatory activity in juvenile GIFT tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Dev Comp Immunol* 2017;73:220-8.
23. Wang D, Li SP, Fu JS, Bai L, Guo L. Resveratrol augments therapeutic efficiency of mouse bone marrow mesenchymal stem cell-based therapy in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int J Dev Neurosci* 2016;49:60-6.
24. Chen Q, Wang T, Li J, Wang S, Qiu F, Yu H, *et al*. Effects of Natural Products on Fructose-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients* 2017;9(2).
25. Wang ZM, Chen YC, Wang DP. Resveratrol, a natural antioxidant, protects monosodium iodoacetate-induced osteoarthritic pain in rats. *Biomed Pharmacother* 2016;83:763-70.
26. Sun S, Zhang M, Yang Q, Shen Z, Chen J, Yu B, *et al*. Resveratrol suppresses lipoprotein-associated phospholipase A2 expression by reducing oxidative stress in macrophages and animal models. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(10).
27. Elbe H, Gul M, Cetin A, Taslidere E, Ozyalin F, Turkoz Y, *et al*. Resveratrol reduces light and electron microscopic changes in acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats: Role of iNOS expression. *Ultrastruct Pathol* 2018;42(1):39-48.
28. Faghihzadeh F, Adibi P, Rafiei R, Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res* 2014;34(10):837-43.
29. Jeong JH, Lee YR, Park HG, Lee WL. The effects of either resveratrol or exercise on macrophage infiltration and switching from M1 to M2 in high fat diet mice. *J Exerc Nutrition Biochem* 2015;19(2):65-72.
30. Tung BT, Rodriguez-Bies E, Ballesteros-Simarro M, Motilva V, Navas P, Lopez-Lluch G. Modulation of endogenous antioxidant activity by resveratrol and exercise in mouse liver is age dependent. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69(4):398-409.