

## Original Article

# The effect of eight weeks of moderate intensity aerobic exercise with Resveratrol supplementation on vascular adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in the heart tissue of male rats with type 2 diabetes

Mahzoon Z<sup>1</sup>, Mirzayan-Shanjani S<sup>2\*</sup>, Kazemzadeh Y<sup>2</sup>

1- Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, I.R. Iran.

2- Department of Exercise Physiology, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, I.R. Iran.

Received: 2022/04/27 | Accepted: 2022/07/11

### Abstract:

**Background:** this study aimed to evaluate the effect of eight weeks of moderate intensity aerobic exercise with Resveratrol supplementation on vascular adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in the heart tissue of male rats with type 2 diabetes.

**Materials and Methods:** The present study was experimental. Statistical samples included 2-month-old male rats weighing 270-230 g. Rats were divided into 5 groups of 6 after familiarity with training protocols; Healthy control, diabetic control (Streptozocin), diabetes supplement, diabetic exercise and exercise + diabetic supplement. 9 mg / kg Resveratrol was given daily to each rat. The study lasted eight weeks.

**Results:** The amount of TNF- $\alpha$  in the exercise + diabetic supplement group was significantly reduced compared to the diabetic control group ( $P=0.001$ ), and in the exercise + diabetic supplement group was significantly reduced compared to the diabetic exercise group ( $P=0.001$ ). The levels of ICAM-1 and VCAM-1 in the exercise + diabetic supplement group were significantly reduced compared to the diabetic control group ( $P=0.001$ ). The level of ICAM-1 in the diabetic exercise + diabetic supplement group was significantly reduced compared to the diabetic supplement group and the diabetic exercise group, and the level of VCAM-1 in the exercise + diabetic supplement group was significantly reduced compared to the diabetic supplement group ( $P=0.001$ ).

**Conclusion:** The results showed that diabetes increases TNF- $\alpha$ , ICAM-1 and VCAM-1, but exercise and Resveratrol reduce it. Also, a combination of exercise and Resveratrol can lead to better effects.

**Keywords:** Resveratrol, Exercise, TNF- $\alpha$ , ICAM-1 and VCAM-1

\*Corresponding Author

Email: san\_mir2000@yahoo.com

Tel: 0098 215 615 2560

Fax: 0098 215 612 3601

Conflict of Interests: No

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, August, 2022; Vol. 26, No 3, Pages 256-263*

**Please cite this article as:** Mahzoon Z, Mirzayan-Shanjani S, Kazemzadeh Y. The effect of eight weeks of moderate-intensity aerobic exercise with resveratrol supplementation on vascular adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in the heart tissue of male rats with type 2 diabetes. *Feyz* 2022; 26(3): 256-63.

# تأثیر هشت هفته تمرین هوایی شدت متوسط به همراه مکمل باری رزوراترول بر مولکولهای چسبان عروقی (ICAM-1 و VCAM-1) و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF-α) در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مبتلا نوع ۲

زهرا محظوظ<sup>۱</sup> ، سانا زمیرزایان شانجانی<sup>۲</sup> ، یاسر کاظم‌زاده<sup>\*</sup>

خلاصه:

سابقه و هدف: هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوایی شدت متوسط به همراه مکمل باری رزوراترول بر مولکولهای چسبان عروقی (ICAM-1 و VCAM-1) و فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF-α) در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

مواد و روش‌ها: تحقیق حاضر از نوع تجربی بود. نمونه‌های آماری شامل موش‌های نر صحرایی ۲ ماهه با وزن ۲۷۰-۲۳۰ گرم بود. موش‌ها پس از آشنازی با پرتوتلکل‌های تمرین به ۵ گروه ۶ تابعی تقسیم شدند: کنترل سالم، کنترل دیابتی (استریتوزوسین)، مکمل دیابتی، تمرین دیابتی و تمرین + مکمل دیابتی. روزانه ۹ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم رزوراترول به هر موش صحرایی داده شد. این تحقیق هشت هفته به طول انجامید.

نتایج: میزان TNF-α در گروه تمرین + مکمل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی ( $P=0.001$ ) و در گروه تمرین + مکمل دیابتی در مقایسه با گروه تمرین دیابتی کاهش معناداری داشت ( $P=0.001$ ). میزان ICAM-1 در گروه تمرین + مکمل دیابتی در مقایسه با گروه کنترل دیابتی کاهش معناداری داشت ( $P=0.001$ ). میزان VCAM-1 در گروه تمرین دیابتی تمرین + مکمل دیابتی در مقایسه با گروه مکمل دیابتی و گروه تمرین دیابتی، و میزان VCAM-1 در گروه تمرین دیابتی در مقایسه با گروه مکمل دیابتی کاهش معناداری داشت ( $P=0.001$ ).

نتیجه‌گیری: نتایج نشان داد که دیابت، باعث افزایش TNF-α، ICAM-1 و VCAM-1 می‌شود؛ اما ورزش و رزوراترول آن را کاهش می‌دهد. همچنین ترکیبی از ورزش و مصرف رزوراترول به اثرات بهتری منجر می‌شود.

واژگان کلیدی: رزوراترول، ورزش، شماره ۳، مرداد - شهریور ۱۴۰۱، صفحات ۲۶۳-۲۵۶

دو ماهنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره بیست و ششم، شماره ۳، مرداد - شهریور ۱۴۰۱، صفحات ۲۶۳-۲۵۶

## مقدمه

TNF-α می‌تواند حساسیت انسولین را از طریق راه‌های مختلف تغییر دهد: ۱- کاهش مسیرهای پیام‌رسانی گیرنده انسولین، ۲- کاهش GluT4 در سلول‌های چربی، ۳- مهار کننده آدیپونکتین [۲]. علاوه‌بر این، TNF-α با افزایش تری‌گلیسرید پلاسمایی و سکته قلبی ارتباط مستقیم دارد [۳]. نتایج برخی مطالعات نشان داده است که فرآیندهای سلولی و مولکولی قلب به واسطه فاکتورهای رونویسی مانند فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-κB) کنترل می‌شوند. در همین راستا Lorenzo و همکاران [۲۰۱۱] نقش مهم NF-κB در کار دیومیوپاتی دیابتی برسی و گزارش کردند که فعال‌سازی NF-KB در نارسایی احتقانی قلب دلالت دارد و موجب فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ پاتوژنی قلبی می‌شود [۴]. مسیرهای پاتوژنی قلبی هر یک به طور جداگانه می‌توانند به فعال شدن فاکتور NF-KB منجر شوند که در نهایت بیان ژن‌هایی از قبیل VCAM-1 و ICAM-1 را افزایش می‌دهند [۴]. پروتئین چسبندگی سلول عروقی (Vascular cell adhesion molecule 1:VCAM-1) پروتئینی است که در انسان توسط ژن VCAM-1 رمزگذاری می‌شود. VCAM-1 به عنوان یک مولکول چسبندگی سلول عمل می‌کند. همچنین این پروتئین در انتقال سیگنال سلول‌های لکوسیت-

تغییرات مارکرهای التهابی در افزایش خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در اثر دیابت، بسیار حائز اهمیت است. تحقیقات در مرور ارتباط بین دیابت نوع دو و التهاب نشان داده است که بیومارکرهای التهابی در اثر دیابت افزایش پیدا می‌کنند که از بین این بیومارکرها می‌توان به فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) اشاره کرد. TNF-α (necrosis factor alpha: TNF-α) یکی از مهم‌ترین واسطه‌ها در ایجاد التهاب و یکی از سایتوکین‌های درگیر در ایجاد واکنش فاز حاد در بدن انسان است [۱]. TNF-α التهاب و قابلیت نفوذ پذیری عروق را افزایش می‌دهد.

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد تغذیه ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

\*دانشجوی نویسنده مسئول:

دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، دانشکده تربیت بدنی

تلفن: ۰۲۱ ۵۶۱۵۲۵۶ - ۰۱۳۶۱۲۳۶۰۱

پست الکترونیک: san\_mir2000@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۱۴۰۱/۴/۲۰ تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۴/۲۷

پژوهش حاضر از نوع تجربی می‌باشد. نمونه‌های آماری پژوهش، موش‌های نر صحرایی حدود ۲۲ ماهه با میانگین وزن ۲۳۰-۲۷۰ گرم بودند که در مرکز پژوهش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تهران نگهداری و به ۵ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. گروه‌ها شامل کنترل سالم، کنترل دیابتی، مکمل + دیابتی، تمرين + دیابتی و مکمل + تمرين + دیابتی بودند. این پژوهش در ۸ هفته و یک روز در میان انجام شد. گفتنی است حیوانات در آزمایشگاه در قفسه‌هایی از جنس پلی‌کربنات، دمای  $22 \pm 2$  سانتی‌گراد و چرخه روشنایی به تاریکی ۱۲:۱۲ با تهويه مناسب قرار گرفتند. در تمام مراحل پژوهش، آب موردنیاز حیوان به صورت آزاد در بطری ۵۰۰ میلی‌لیتری ویژه حیوانات آزمایشگاهی در دسترس بود. تمام مراحل مطالعه براساس دستورالعمل کار با حیوانات آزمایشگاهی اجرا شد.

نحوه دیابتی کردن موش‌های صحرایی

برای دیابتی کردن موش‌ها از استرپتوزوسین به صورت تکدوز استفاده شد. القای دیابت با تزریق  $50 \text{ mg/kg}$  استرپتوزوسین به صورت داخل صفاقی صورت گرفت و قید خون بالای  $250 \text{ mg/kg}$  یک‌هفته پس از تزریق، به عنوان دیابت القا شده در نظر گرفته شد [۱۲].

پروتکل مصرف مکمل

قرص رزوراترول ۵۰۰ mg Swanson Resveratrol ۵۰۰ mg شرکت Swanson Ultra از داروخانه تهیه شد. هر قرص ۵۰۰ گرم بود که با محاسبه مقدار وزن موش، مقدار رزوراترولی که باید به موش داده می‌شد، محاسبه گردید که عدد ۹ میلی‌گرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن به دست آمد [۷]. برای گاواز مکمل، قرص خُرد شد و مقدار موردنیاز هر موش با آب آشامیدنی مخلوط و سپس گاواز شد. زمان گاواز کردن ۳ روز در هفته و ساعت ۹ انجام شد که در آن روز گروه ورزش، تست ورزش هم داشت.

برنامه تمرين هوایی

موش‌ها ۳ جلسه در هفته و هر جلسه ۶۰ دقیقه با سرعت ۱۰ تا ۱۷ متر بر دقیقه روی نوار گردان دویدند. تمرينات با سرعت ۱۰ متر در دقیقه با شبیب صفر درصد و مدت زمان ۱۶ دقیقه در هفته شروع شد و به سرعت ۱۷ متر بر دقیقه، شبیب صفر درصد و زمان ۶۰ دقیقه در هفته هشتم رسید [۱۳]. دستگاه تردمیل جوندگان، دستگاهی جهت تست ورزش است که در آزمایشگاه‌ها استفاده می‌شود. دستگاهی که در این تحقیق از آن استفاده شد، مربوط به شرکت تجهیز گستر امید ایرانیان بود. این تردمیل دارای ۳ لاین بود که به کمک نوار نقاله گردان لاستیکی قابلیت حرکت منظم در مسیر صاف را برای حیوان ایجاد می‌کرد. ۲۴ ساعت بعد از آخرین دریافت مکمل و تمرين، خونگیری انجام شد. در شروع خونگیری موش‌های

اندوتلیال نقش دارد و ممکن است در پیشرفت تصلب شرایین و آرتریت روماتوئید مؤثر باشد [۵]. علاوه‌براین، مولکول چسبندگی Intercellular Adhesion Molecule ۱ (ICAM-1) پروتئینی است که در سلول‌های لایه درون‌رگی و همچنین سلول‌های دستگاه ایمنی بیان می‌شود. ICAM-1 می‌تواند TNF- $\alpha$  و IL-۱ توسط ایترولوکین ۱-۱ (TNF- $\alpha$  و IL-۱) القا شود و بوسیله اندوتلیوم عروقی، ماکروفازها و لنفوцит‌ها بیان گردد [۶]. تحقیقات نشان داده است که TNF- $\alpha$  در افزایش مولکول‌های چسبان عروقی ICAM-1 و VCAM-1 در سلول‌های قلبی می‌تواند مؤثر باشد [۷]. مکمل رزوراترول یک ترکیب شیمیایی با شناسه پاب‌کم ۴۴۵۱۵۴ است. رزوراترول از کنترل ترکیبات حاوی آنتی‌اکسیدان‌ها است که می‌تواند در کنترل التهاب و فشار اکسایشی مؤثر باشد [۸]. رزوراترول با توجه به دارابودن ترکیبات فلاونوئیدی قادر است آزمیم‌های سیکلواکسیژناز را مهار کند و از این طریق، پاسخ‌های التهابی در بدن را کاهش دهد [۸]. در واقع مصرف رزوراترول از تولید مولکول‌های پیش‌الهایی ماکروفازها جلوگیری می‌کند. همچنین ترکیبات پلی‌فنولی و آنتی‌اکسیدانی می‌توانند بیان سایتوکین‌های پیش‌الهای را مهار کنند [۹]. Zhang و همکاران (۲۰۲۰) گزارش کردند که رزوراترول از طریق کاهش فعال‌سازی NF-kB از تنظیم مجدد ICAM-1 و TNF- $\alpha$  ناشی از Pedersen (۲۰۰۷) می‌کند. Pedersen و همکاران نیز در مورد اثرباری جلوگیری از ورزش گزارش کردند که ورزش می‌تواند در کنترل التهاب و بیماری‌های قلبی - عروقی در افراد دیابتی نقش مؤثری داشته باشد [۱۰]. رجبی و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که تمرين هوایی به همراه مصرف زعفران باعث کاهش TNF- $\alpha$  در زنان چاق مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود [۱۱]. محمدی و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرين مقاومتی به کاهش VCAM-1 و ICAM-1 در قلب رت‌های دیابتی شده منجر می‌شود [۱۲]. با این حال در مورد اثر ترکیبی تمرين هوایی و مصرف رزوراترول بر مولکول‌های چسبان عروقی (VCAM-1 و ICAM-1) در نمونه‌های دیابتی نتایج روشی گزارش نشده است. بنابراین هدف از تحقیق حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرين هوایی شدت‌متوسط به همراه مکمل یاری رزوراترول بر مولکول‌های چسبان عروقی (TNF- $\alpha$  و VCAM-1) و فاکتور نکروز توموری آلفا (1) در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

این تحقیق با کد IR.IAU.PIAU.RES.1400.017 در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد پرند تأیید شده است.

### روش آماری

در این تحقیق از آزمون شاپیرو ویلک برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها و سپس از آزمون آنوا برای بررسی بین گروهی استفاده شد. تمام بررسی‌ها در سطح  $\alpha = 0.05$  و استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام گرفت.

### نتایج

در جدول شماره ۱ مقادیر وزن بدن، گلوکز و انسولین در همه گروه‌ها مشخص شده است. بین گروه کنترل سالم با گروه کنترل دیابت ( $P=0.28$ ) و گروه دیابت + مکمل ( $P=0.37$ ) از نظر مقدار وزن تفاوت معناداری وجود داشت. در بین سایر گروه‌ها تفاوت معناداری وجود نداشت. از نظر مقدار گلوکز و انسولین بین گروه کنترل سالم در مقایسه با گروه کنترل دیابت ( $P=0.31$ ) و گروه دیابت + مکمل ( $P=0.4$ ) تفاوت معناداری وجود داشت. در بین سایر گروه‌ها تفاوت معناداری وجود نداشت.

که انتخاب شدند. یک به یک داخل محفظه بسته‌ای قرار گرفتند. یک پنبه آغشته به اتر داخل آن محفظه گذاشته و در آن بسته شد. بعد از ۱-۲ دقیقه موش بیهوش شده، بیرون آورده شد و با سرنگ ۵۵ CC بافت قلب آن خون‌گیری صورت گرفت. نمونه خون داخل لوله‌های ضدانعقاد خون ریخته شد. سپس از طریق قرارگیری نمونه‌های خون در دستگاه سانتریفیوژ، پلاسمای از سلول‌های خونی جدا گردید و از طریق کیت‌های مربوطه و دستگاه الایزا متغیرها بررسی شد.

تجهیزات مورد نیاز در آزمایشگاه از کیت‌های با کاتالوگ زیر برای این تحقیق استفاده شد.

۱. ICAM1:ZB-10418c
۲. VCAM:ZB-10421C
۳. TNFa:ZB-10764c

برای بررسی میزان ICAM-1، TNF- $\alpha$  و VCAM-1 از کیت ZellBio GmbH ساخت آلمان استفاده شد.

جدول شماره ۱- مقادیر وزن، گلوکز و انسولین در گروه‌های مختلف

$\bar{X} \pm SER$	گروه (n=۶)	شاخص
۲۴۵/۷۲±۰/۲۱	کنترل سالم	
۲۷۰/۴۸±۰/۱۱	کنترل دیابت	وزن
۲۶۰/۳۲±۰/۴	ورزش + دیابت	(گرم)
۲۶۵/۲±۰/۳	مکمل + دیابت	
۲۵۵/۴۳±۰/۲۴	ورزش + مکمل + دیابت	
۱۰/۷±۰/۲۲	کنترل سالم	
۱۷/۰۳±۰/۳۲	کنترل دیابت	گلوکز
۱۳/۳۶±۰/۴۳	ورزش + دیابت	(میلی مول بر لیتر)
۱۴/۰۳±۰/۲۱	مکمل + دیابت	
۱۳/۰۳±۰/۳۲	ورزش + مکمل + دیابت	
۴/۸۶±۰/۱۵	کنترل سالم	
۷/۰۱±۰/۲۳	کنترل دیابت	انسولین
۶/۱۸±۰/۳	ورزش + دیابت	(میلی واحد / میلی لیتر)
۶/۸۵±۰/۳	مکمل + دیابت	
۵/۹۶±۰/۱۱	ورزش + مکمل + دیابت	

نداشت. همچنین بین گروه کنترل سالم و گروه کنترل دیابت تفاوت معناداری مشاهده شد و مقدار TNF- $\alpha$  افزایش یافت ( $P=0.001$ ). بین گروه کنترل دیابت با گروه دیابتی + ورزش ( $P=0.001$ ) و گروه دیابتی + مکمل ( $P=0.01$ ) و همچنین بین گروه کنترل سالم با گروه دیابتی + ورزش ( $P=0.01$ ) و گروه دیابتی + مکمل ( $P=0.01$ ) تفاوت معنادار وجود داشت. اما بین گروه دیابتی + ورزش با گروه دیابتی + مکمل تفاوت معناداری مشاهده نشد (جدول شماره ۲ و

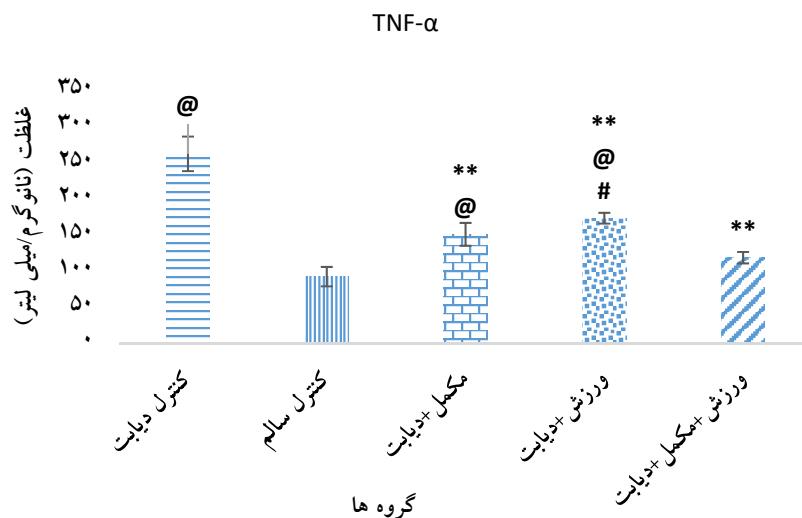
همچنین نتایج آنالیز واریانس نشان داد که در بین گروه‌ها از نظر مقدار TNF- $\alpha$  تفاوت معناداری وجود دارد ( $P=0.001$ ). آزمون تعییبی توکی مشخص کرد که بین گروه دیابتی همراه با تمرین و مکمل با گروه کنترل دیابت تفاوت معناداری وجود دارد ( $P=0.001$ ). به عبارت دیگر مقدار TNF- $\alpha$  کاهش معناداری داشت. اما بین گروه دیابتی توأم با تمرین و مکمل با گروه کنترل سالم، گروه مکمل و با گروه دیابتی + ورزش تفاوت معناداری وجود

از نظر مقدار VCAM تفاوت معناداری وجود دارد ( $P=0.001$ ). آزمون تعقیبی توکی نیز نشان داد که بین گروه دیابت همراه با تمرین و مکمل با گروه کنترل دیابت تفاوت معناداری از نظر VCAM در اثر وجود داشت ( $P=0.001$ ). به عبارت دیگر مقدار VCAM در اثر تمرین و مصرف مکمل کاهش معناداری در نمونهای دیابتی داشت. همچنین بین گروه دیابت همراه با ورزش و مکمل با گروه دیابت + مکمل تفاوت معناداری وجود داشت ( $P=0.001$ ). اما بین گروه دیابت همراه با ورزش و مکمل با گروه کنترل سالم ( $P=0.99$ ) و گروه ورزش ( $P=0.99$ ), تفاوت معناداری وجود نداشت. به عبارت دیگر مقدار VCAM به دنبال تأثیر ترکیبی ورزش و مکمل به نمونهای سالم نزدیک بود. مقدار VCAM در گروه کنترل دیابت در مقایسه با گروه کنترل سالم به طور معناداری بیشتر بود ( $P=0.001$ ). همچنین گروههای ورزش و مکمل در مقایسه با گروه کنترل سالم مقدار VCAM بیشتری داشتند ( $P=0.001$ ). اما مقدار VCAM در گروههای ورزش و مکمل در مقایسه با گروه کنترل دیابت کمتر بود ( $P=0.001$ ) (جدول شماره ۲ و شکل شماره ۳).

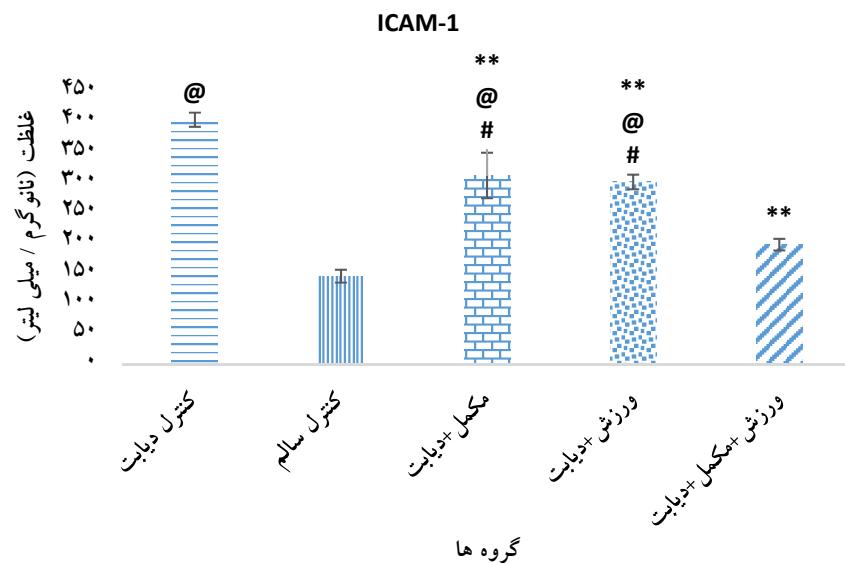
شکل شماره ۱). از سوی دیگر در بین گروهها از نظر مقدار ICAM نیز تفاوت معناداری وجود داشت ( $P=0.001$ ). آزمون تعقیبی توکی مشخص کرد که بین گروه دیابتی همراه با تمرین و مکمل با گروه کنترل دیابت تفاوت معناداری وجود دارد ( $P=0.001$ ). به عبارت دیگر مقدار ICAM کاهش معناداری داشت. همچنین بین گروه دیابتی توازن و مکمل با گروه مکمل و گروه دیابتی + ورزش تفاوت معناداری وجود داشت ( $P=0.001$ ). اما بین گروه دیابتی توازن با ورزش و مکمل با گروه کنترل سالم تفاوت معناداری وجود نداشت. بین گروه کنترل سالم و گروه کنترل دیابتی تفاوت معناداری مشاهده شد و مقدار ICAM افزایش یافت ( $P=0.001$ ). بین گروه کنترل دیابت با گروه دیابتی + ورزش ( $P=0.001$ ) و گروه دیابتی + مکمل ( $P=0.001$ ) و همچنین بین گروه کنترل سالم با گروه دیابتی + ورزش ( $P=0.001$ ) و گروه دیابتی + مکمل ( $P=0.001$ ) تفاوت معنادار وجود داشت. اما بین گروه دیابتی + ورزش با گروه دیابتی + مکمل تفاوت معناداری مشاهده نشد (جدول شماره ۲ و شکل شماره ۲). همچنین نتایج آزمون آنکوا نشان داد که در بین گروهها

جدول شماره ۲- نتایج آزمون آنکوا

متغیر	کنترل سالم	کنترل دیابت	مکمل + دیابت	ورزش + دیابت	ورزش + مکمل + دیابت	مقدار $P$
TNF- $\alpha$	۹۲/۷۲±۰/۲۲	۲۶۲/۴۸±۰/۴۴	۱۵۲/۲۰±۰/۳	۱۷۳/۵۱±۰/۲۳	۱۱۸/۸۹±۰/۲۶	۰/۰۰۱
ICAM-1	۱۴۵/۰۳±۰/۲۶	۴۰۳/۰۳±۰/۰۲	۳۱۱/۰۳±۰/۴۲	۳۰۰/۰۶±۰/۴۱	۱۹۷/۰۳±۰/۳۱	۰/۰۰۱
VCAM-1	۶۵/۸۶±۰/۱۳	۲۷۴/۰۱±۰/۳۲	۱۹۵/۸۵±۰/۲۵	۱۵۹/۱۸±۰/۲۲	۱۰۶/۹۶±۰/۱۷	۰/۰۰۱

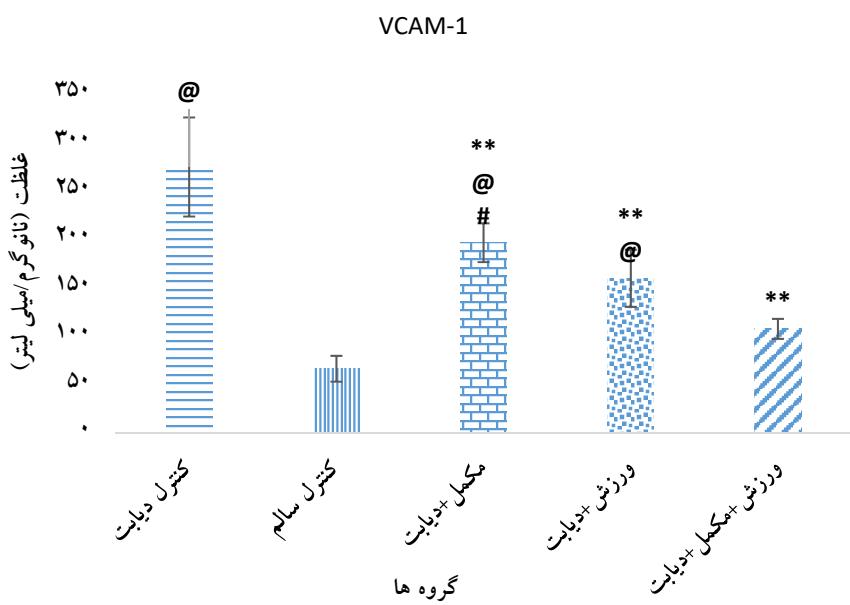
شکل شماره ۱- مقایسه بین گروهی TNF- $\alpha$ 

@: معنادار در مقایسه با گروه کنترل سالم، \*\*: معنادار در مقایسه با گروه دیابت، #: معنادار در مقایسه با گروه ورزش + مکمل + دیابت



شکل شماره ۲- مقایسه بین گروهی ICAM-1

@: معنادار در مقایسه با گروه کنترل سالم، \*\*: معنادار در مقایسه با گروه کنترل دیابت، #: معنادار در مقایسه با گروه ورزش + مکمل + دیابت



شکل شماره ۳- مقایسه بین گروهی VCAM-1

@: معنادار در مقایسه با گروه کنترل سالم، \*\*: معنادار در مقایسه با گروه کنترل دیابت، #: معنادار در مقایسه با گروه ورزش + مکمل + دیابت

کنترل دیابت کاهش یافت. در گروه دیابتی + ورزش و گروه دیابتی + مکمل در مقایسه با گروه کنترل دیابت و همچنین در گروه دیابتی + ورزش و گروه دیابتی + مکمل در مقایسه با گروه کنترل سالم میزان TNF- $\alpha$  کاهش یافت. در همین راستا ریاحی و همکاران (۲۰۱۹) اثر ترکیبی مکمل رزوراترول و تمرین استقامتی را بر مقادیر IL-10 و TNF- $\alpha$  در موش‌های دیابتی نوع دو بررسی کردند. براساس نتایج آن‌ها مقادیر TNF- $\alpha$ ، گلوکز ناشتا، انسولین و شاخص مقاومت به انسولین در گروه‌های تجربی کاهش معنی‌داری

## بحث

این تحقیق با هدف بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوایی شدت متوسط به همراه مکمل یاری رزوراترول بر مولکول‌های چسبان عروقی (ICAM-1 و VCAM-1) و TNF- $\alpha$  در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شد. در این تحقیق از نظر میزان TNF- $\alpha$  بین گروه کنترل سالم و گروه کنترل دیابتی تفاوت معناداری مشاهده شد و مقدار TNF- $\alpha$  افزایش یافت. اما TNF- $\alpha$  در گروه دیابتی همراه با تمرین و مکمل در مقایسه با گروه

نداشت [۱۹]. Zhang و همکاران (۲۰۲۰) نیز اثرات رزوراترول را بر بیان مولکول‌های چسبندگی در سلول‌های پیش‌ساز اندوتیالیا (EPCs) به دنبال تحریک TNF- $\alpha$  بررسی کردند. نتایج پژوهش آنها نشان داد که چسبندگی سلول تک‌هسته‌ای به سلول‌های پیش‌ساز اندوتیالیا تحت درمان با TNF- $\alpha$  و سطح VCAM-1/ICAM-1/E-selectin در سلول‌های پیش‌ساز اندوتیالیا به دنبال تحریک TNF- $\alpha$  افزایش و پس از درمان رزوراترول کاهش یافت. دیابت باعث افزایش ICAM-1 و VCAM-1 می‌شود [۷]. سلول‌های التهابی در نتیجه تعادل بین عوامل پیش‌التهابی و ضدالتهابی به دیواره عروق اندوتیلیوم مناسب عمل نمی‌کنند. در مقابل، در شرایط قند خون بالا، مولکول‌های اضافی گلوکز به صورت غیرآنزیمی با زنجیره‌های جانبی لیزین در پروتئین‌ها که مکانیسم تولید محصولات نهایی گلیکوزیلاسیون است؛ در نتیجه استرس اکسیداتیو، باعث تولید مولکول‌های چسبندگی در سطوح بالاتری روی سلول‌های اندوتیالیا فعال شده می‌شوند [۲۰]. لکوسیت‌ها از طریق مولکول‌های چسبان و گیرنده‌های آنها (آنتریزن ۱ مرتبط با عملکرد لنفوسیت‌ها و آنتریزن ۴ دیرهنگام) به اندوتیلیوم فعال، متصل می‌شوند و به بافت‌ها انتقال می‌یابند و سپس روند التهابی را آغاز می‌کنند [۲۰]. با القای بیشتر این مسیرها، اندوتیلیوم عروقی دچار اختلال می‌شود و نفوذپذیری مویرگی افزایش می‌یابد که به آسیب قابل توجه ریز عروقی و در نهایت عوارض مشاهده شده در بیماران دیابت نوع ۲ منجر می‌گردد [۲۰]. بنابراین کاهش فشار اکسایشی در اثر ورزش و مصرف رزوراترول را می‌توان یکی از دلایل احتمالی VCAM-1 و ICAM-1 دانست. از سوی دیگر مطالعات نشان داده است که TNF- $\alpha$  برای تعدیل بیان و القای خوش-ICAM-1، چسبندگی و حرکت سلول را به صورت ثابت یا TNF- $\alpha$  منفی از طریق سیگنالینگ داخل تنظیم می‌کند [۲۱]. اتصال TNF- $\alpha$  به گیرنده‌های آن، NF- $\kappa$ B و AP-1 و در نتیجه بیان ژن‌های دخیل در التهاب، مانند ICAM-1 را فعال می‌کند [۲۲].

#### نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که دیابت نوع دوم باعث افزایش TNF- $\alpha$ ، ICAM-1 و VCAM-1 می‌شود؛ اما ورزش و رزوراترول باعث کاهش آن می‌شوند. همچنین ورزش و مصرف رزوراترول در ترکیب با یکدیگر باعث کاهش بیشتر TNF- $\alpha$  و ICAM-1 و VCAM-1 می‌شود.

#### تشکر و قدردانی

از پرسنل مرکز پژوهش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تهران تشکر می‌شود.

پیدا کرد [۱۴]. Wang و همکاران (۲۰۲۰) نیز گزارش کردند که COX-2، NF- $\kappa$ B-P65، IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$  و Caspase3 و Bax را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهد [۱۵]. رزوراترول عملکرد نسخه‌برداری فاکتورهای پیش‌التهابی و NF- $\kappa$ B را تضعیف می‌کند. فاکتور رونویسی سبب فعال‌سازی رونویسی ژن‌های متعدد دخیل در التهاب از جمله TNF-a می‌شود. بنابراین رزوراترول تولید TNF-a را مهار می‌کند [۱۴]. در همین راستا Guo و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که رزوراترول با مهار مسیر NF- $\kappa$ B باعث بهبود التهاب عروقی دیابتی و نفوذ ماقروفاز در موش‌های db/db می‌شود. همچنین ورزش با کاهش چربی احشایی و افزایش سایتوکاین‌های ضدالالتهابی باعث کاهش التهاب می‌شود [۱۶]. افزایش بافت چربی باعث افزایش ترشح TNF-a می‌شود. بنابراین افزایش لیپولیز در اثر ورزش می‌تواند باعث کاهش TNF-a شود [۱۴]. از سوی دیگر نتایج این تحقیق نشان داد که بین گروه دیابتی همراه با تمرين و مکمل با گروه کنترل دیابت تفاوت معناداری از نظر ICAM-1 و VCAM-1 وجود دارد. همچنین بین گروه دیابتی توأم با تمرين و مکمل با گروه مکمل + دیابت و گروه دیابتی + ورزش از نظر ICAM-1 و بین گروه دیابتی توأم با تمرين و مکمل با گروه مکمل + دیابت از نظر VCAM-1 تفاوت معناداری وجود داشت. اما بین گروه دیابتی توأم با ورزش و مکمل با گروه کنترل سالم تفاوت معناداری وجود نداشت. بین گروه کنترل سالم و گروه کنترل دیابتی تفاوت معناداری مشاهده شد و مقدار ICAM-1 افزایش یافت. بین گروه کنترل دیابت با گروه دیابتی + ورزش و گروه دیابتی + بین گروه کنترل سالم با گروه دیابتی + ورزش و گروه دیابتی + مکمل تفاوت معنادار وجود داشت. اما بین گروه دیابتی + ورزش با گروه دیابتی + مکمل تفاوت معناداری مشاهده نشد. در همین راستا Asad و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند که هشت هفته تمرين تناوبی شدید موجب کاهش معنادار ژن ICAM-1 و افزایش معنادار ژن VCAM-1 در بافت قلب موش‌های صحرابی نر نژاد ویستار می‌شود [۱۷]. محمدی و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که ۱۲ هفته تمرين مقاومتی تأثیر معنی‌داری بر ژن ICAM-1 و VCAM-1 در قلب رت‌های دیابتی شده با STZ نداشت [۱۲]. شیرازی و همکاران (۲۰۲۱) در پژوهش خود نشان دادند که ۱۰ هفته تمرين هوایی با شدت بالا و متوسط موجب کاهش شاخص توده بدنی و وزن شد، اما بر مقدار ICAM-1 و VCAM-1 تأثیر معناداری نداشت [۱۸]. بزرگری (۲۰۲۰) گزارش کرد که ۶ هفته تمرين مقاومتی بر بیان ژن ICAM-1 و VCAM-1 در بافت قلب موش‌های صحرابی چاق مبتلا به دیابت نوع دو تأثیر معناداری

**References:**

- [1] Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- $\alpha$  and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cytokine* 2016; 86: 100-9.
- [2] Jang DI, Lee AH, Shin HY, Song HR, Park JH, Kang T-B, et al. The role of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in autoimmune disease and current TNF- $\alpha$  inhibitors in therapeutics. *Int J Mol Sci* 2021; 22(5): 2719.
- [3] Higuchi Y, Niidome T, Miyamoto Y, Komohara Y, Tokunou T, Kubota T, et al. Accumulation of gold nano-rods in the failing heart of transgenic mice with the cardiac-specific expression of TNF- $\alpha$ . *Heart Vessels* 2019; 34(3): 538-44.
- [4] Lorenzo O, Picatoste B, Ares-Carrasco S, Ramírez E, Egido J, Tuñón J. Potential role of nuclear factor  $\kappa$ B in diabetic cardiomyopathy. *Mediators Inflamm* 2011; 2011.
- [5] Ailuno G, Zuccari G, Baldassari S, Lai F, Caviglioli G. Anti-Vascular Cell Adhesion Molecule-1 nanosystems: A promising strategy against inflammatory based diseases. *J Nanosci Nanotechnol* 2021; 21(5): 2793-807.
- [6] Ramos TN, Bullard DC, Barnum SR. ICAM-1: isoforms and phenotypes. *J Immunol* 2014; 192(10): 4469-74.
- [7] Zhang Y, Liu H, Tang W, Qiu Q, Peng J. Resveratrol prevents TNF- $\alpha$ -induced VCAM-1 and ICAM-1 upregulation in endothelial progenitor cells via reduction of NF- $\kappa$ B activation. *J Int Med Res* 2020; 48(9): 0300060520945131.
- [8] Szkudelski T, Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1852(6): 1145-54.
- [9] Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol. *Molecules* 2021; 26(1): 229.
- [10] Pedersen BK. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest* 2017; 47(8): 600-11.
- [11] Rajabi A, Siahkouhian M, Akbarnejad A. Comparison of the effect of a therapeutic exercise program and oral administration of saffron on the levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and glycemic control in type 2 diabetic women. *Razi J Med Sci* 2018; 25(1): 20-33. [in Persian]
- [12] Mohammadi R, Matin Homaei H, Azerbaijani, Mohammad Ali, Baesi K. Effect of 12 Week Resistance training on gene expressions rage, icam, vcam in the heart of diabetic rats with stz. *IJDM* 2017; 16(1): 1-8. [in Persian]
- [14] Hashemi HS, Hosseini SA. The effect of moderate intensity endurance training and lipid lowering genistein in Streptozotocin induced diabetic rats. *JSUMD* 2017; 19(1): 10-23. [in Persian]
- [15] Riyahi Malayeri S, Azadniya A, Rasaee MJ. Effect of eight-week high intensity interval training and Resveratrol intake on serum Adiponectin AND Re in type 2 diabetic rats. *IJDM* 2019; 18(1): 8-1. [in Persian]
- [15] Wang M, Weng X, Chen H, Chen Z, Liu X. Resveratrol inhibits TNF- $\alpha$ -induced inflammation to protect against renal ischemia/reperfusion injury in diabetic rats 1. *Acta Cir Bras* 2020; 35.
- [16] Guo R, Liu B, Wang K, Zhou S, Li W, Xu Y. Resveratrol ameliorates diabetic vascular inflammation and macrophage infiltration in db/db mice by inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway. *Diab Vasc Dis Res* 2014; 11(2): 92-102.
- [17] Asad M, Sistani M, Barzegari A. The effect of eight weeks of continuous endurance training on ICAM-1 and VCAM-1 expression in the heart tissue of rats. *JBUMS* 2019; 21(1): 230-6. [in Persian]
- [18] Mohammad Shirazi R, Ghazaliyan F, Soori R, Abednazari H, Gholami M. Comparing the Effect of a 10-Week High-and Moderate-Intensity Aerobic Exercise on Plasma ICAM-I and VCAM-I Levels in Obese boys. *SJRM* 2021; 10(2): 274-83. [in Persian]
- [19] Barzegari A, Asad MR, Ranjbar H. Effect of one bout continuous versus intermittent aerobic exercise on plasma levels of intercellular adhesion molecules 1 and vascular cell adhesion molecules 1 in patients with coronary heart disease. *JSSUMS* 2020; 27(11): 2052-62. [in Persian]
- [20] Hocaoglu-Emre FS, Saribal D, Yenmis G, Guvenen G. Vascular cell adhesion molecule 1, intercellular adhesion molecule 1, and cluster of differentiation 146 levels in patients with Type 2 diabetes with complications. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2017; 32(1): 99-105.
- [21] Etienne-Manneville S, Manneville J-B, Adamson P, Wilbourn B, Greenwood J, Couraud P-O. ICAM-1-coupled cytoskeletal rearrangements and transendothelial lymphocyte migration involve intracellular calcium signaling in brain endothelial cell lines. *J Immunol* 2000; 165(6): 3375-83.
- [22] Mruk DD, Xiao X, Lydka M, Li MW, Bilinska B, Cheng CY. Intercellular adhesion molecule 1: recent findings and new concepts involved in mammalian spermatogenesis. *Sem Cell Dev Bio* 2014; 29: 43-54.