

The effect of 8 weeks of endurance training on the antioxidant system of glutathione and malondialdehyde in rats with rheumatoid arthritis

Abbas Saremi¹, Reyhane Norouzi^{1*}, Mohammad Parastesh¹, Zahra Yousefvand¹, Saeed Tahmasebi²

1. Department of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Arak University, Arak, Iran
2. Department of Physiology, Faculty of Basic Sciences, Arak Azad University, Arak, Iran

* Corresponding author e-mail: reyhannorouzi65@gmail.com

Citation: Saremi A, Norouzi R, Parastesh M, Yousefvand Z, Tahmasebi S. The effect of 8 weeks of endurance training on the antioxidant system of glutathione and malondialdehyde in rats with rheumatoid arthritis. Daneshvar Medicine 2022; 30(2):83-93. doi: 10.22070/DANESHMED.2022.15623.1163

Abstract

Background and Objective: Elevated free radical generation in inflamed joints and impaired antioxidant system has been implicated in rheumatoid arthritis (RA). Evidence suggests that exercise improves the symptoms of rheumatoid arthritis, although the mechanism is not well understood. The aim of this study was to investigate the effect of endurance training on the glutathione antioxidant system and oxidative changes induced by rheumatoid arthritis in rats.

Materials and Methods: In this study, 30 Wistar laboratory rats with an average weight of 200-250 grams were randomly assigned into three groups: healthy control group (C), arthritis control (RA+C) and arthritis and endurance training group (RA+EX) (n=10). The training groups had trained the exercise program for 8 weeks by treadmill. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey post-hoc test at a significance level of 0.05.

Results: The results showed, levels of malondialdehyde increased by rheumatoid arthritis significantly, and endurance training prevented this response ($P < 0.05$). Also, glutathione peroxidase and glutathione reductase were significantly decreased in the RA+C group compared to the RA+EX and C groups ($P < 0.05$). In addition, the severity of rheumatoid arthritis clinical signs in RA+EX group was significantly lower than RA+C group ($P < 0.05$).

Conclusion: Our findings suggest that endurance training may be useful in preventing the negative changes in glutathione antioxidant system and oxidative stress parameters related to rheumatoid arthritis.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Endurance training, Malondialdehyde, Glutathione

Received: 14 Mar 2022

Last revised: 11 Jun 2022

Accepted: 28 Jun 2022

مقاله
پژوهشیتأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی بر سیستم
آنتی‌اکسیدانی گلوکاتایون و مالون دی آلدئید در
موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به آرتریت
روماتوئیدنویسندگان: عباس صارمی^۱، ریحانه نوروزی^{۱*}، محمد پرستش^۱، زهرا
یوسف‌وند^۱، سعید طهماسبی^۲

۱. گروه فیزیولوژی و آسیب شناسی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اراک، اراک، ایران

۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اراک، اراک، ایران

Email: reyhanorouzi65@gmail.com

*نویسنده مسئول: ریحانه نوروزی

چکیده

مقدمه و هدف: افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در مفاصل ملتهب و اختلال در سیستم آنتی‌اکسیدانی در آرتریت روماتوئید (RA) نقش دارد. شواهد نشان می‌دهد تمرین ورزشی موجب بهبود علائم آرتریت روماتوئید می‌شود، هر چند مکانیزم آن به خوبی روشن نیست. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر تمرین استقامتی بر روی سیستم آنتی‌اکسیدانی گلوکاتایون و تغییرات اکسیداتیو ناشی از آرتریت روماتوئید در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی ۳۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی از نژاد ویستار با میانگین ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم به طور تصادفی در ۳ گروه کنترل سالم (C)، گروه کنترل آرتریت روماتوئیدی (RA+C) و گروه آرتریت روماتوئیدی همراه با تمرین استقامتی (RA+EX) قرار گرفتند (n=۱۰). گروه‌های تمرینی برنامه تمرین را به مدت ۸ هفته اجرا کردند. داده‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی، در سطح معناداری ۰/۰۵ بررسی شدند.

نتایج: نتایج نشان داد، آرتریت روماتوئید به طور معنی‌دار سطح مالون دی آلدئید را افزایش داد و تمرینات استقامتی از این پاسخ جلوگیری کرد (P<۰/۰۵). همچنین، گلوکاتایون پراکسیداز و گلوکاتایون ردوکتاز در گروه RA+C به طور معنی‌دار در مقایسه با گروه RA+EX و C کاهش یافت (P<۰/۰۵). علاوه بر این، شدت علائم بالینی آرتریت روماتوئید در گروه RA+EX به طور معنی‌دار کمتر از گروه RA+C بود (P<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان می‌دهد که تمرین استقامتی ممکن است در جلوگیری از تغییرات منفی در سیستم آنتی‌اکسیدانی گلوکاتایون و شاخص‌های استرس اکسیداتیو مربوط به آرتریت روماتوئید مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: آرتریت روماتوئید، تمرین استقامتی، مالون دآلدئید، گلوکاتایون

دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۲۳

آخرین اصلاح‌ها: ۱۴۰۱/۰۳/۲۱

پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۰۷

مقدمه

سه‌کربنه می‌باشد که شکل تغییر یافته پراکسید هیدروژن (H_2O_2) است و در گروه ترکیبات ثانویه پراکسیداسیون لیپیدها قرار می‌گیرد (۱۱). محصولات پراکسیداسیون لیپید در پلاسما آزاد می‌شوند که نتیجه‌ای از تخریب غشا است. همچنین مالون دآلدئید می‌تواند به عنوان شناساگر تخریب غشای سلول و رایج‌ترین روش برای مشخص کردن آسیب اکسیداتیو بیان شود (۱۲، ۱۳). از آنجایی که گونه‌های فعال اکسیژن یا استرس اکسیداتیو می‌تواند تهدید کننده زندگی باشد، بدن مکانیسم‌های دفاعی برای مقابله با این عوامل را بکار گرفته است. گونه‌های فعال اکسیژن، توسط سیستمی در داخل بدن که تحت عنوان سیستم ضد اکسایشی شناخته می‌شود، خنثی می‌شوند. این سیستم شامل آنزیم‌های ضد اکسایشی همچون کاتالاز (CAT)^۷ سوپراکسید دیسموتاز (SOD)^۸ و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX)^۹ می‌باشد (۱۴). شواهد نشان می‌دهد در بیماران RA وضعیت دفاع آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون ضعیف‌تر از افراد طبیعی است و از طرفی بهبود این سیستم آنتی‌اکسیدانی با کاهش علائم بیماری RA همراه است (۱۵). بنابراین تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی از جمله وضعیت سیستم گلوتاتیون، به عنوان یک رویه درمانی در مواجهه با بیماران RA مطرح می‌باشد. یکی از روش‌های درمانی که برای کنترل RA پیشنهاد می‌شود انجام تمرینات ورزشی می‌باشد. مزایای فعالیت بدنی متوسط در بیماران RA ممکن است نقش محافظتی بر روی مفاصل به‌عنوان یک درمان غیر جراحی و غیر دارویی داشته باشد. اخیراً نشان داده است که انجام تمرین ورزشی از دو نوع مقاومتی و استقامتی باعث بهبود عوامل خطر CVD و عملکرد اندوتلیال در بیماران RA می‌شود (۱۶). شواهدی در افراد سالم وجود دارد که طی یک دوره تمرین ورزشی، محرک‌های تکراری ناشی از ورزش موجب افزایش بیوژنز میتوکندری و بیان پروتئین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان می‌شود که نهایتاً با کاهش سطح استرس اکسیداتیو همراه است (۱۷). مطالعات نشان می‌دهند تمرین استقامتی با افزایش فعالیت آنزیم‌های ضد اکسایشی همچون کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز و گلوتاتیون ردوکتاز،

آرتریت روماتوئید (RA)^۱ یک اختلال خودایمنی برگشت‌پذیر با سبب شناسی^۲ نامشخص می‌باشد که اغلب بر سیستم‌های چندگانه تأثیر می‌گذارد (۱). سیمای آسیب شناسی بیماری RA با نفوذ سلول‌های التهابی به سینوویوم^۳، هایپرپلازی سینوویال^۴ و بروز علائم التهابی مانند هایپرآرتری مشخص می‌شود (۲). از نظر پاتولوژیکی، RA منجر به فرسایش تخریبی غضروف مفصلی و قشر استخوان مجاور می‌شود که با احساس خشکی، درد، سفتی و تورم در مفاصل دست، آرنج، پا، مچ پا و زانوها همراه می‌باشد (۳-۵). بروز RA در جمعیت ۰/۵ تا ۱ درصد است. بیماری RA دردناکترین و ناتوان کننده‌ترین نوع آرتریت‌ها بوده و به سرعت در سرتاسر بدن منتشر می‌شود (۶). همچنین عامل بروز بیماری RA هنوز ناشناخته است، ولی احتمالاً میکروب‌ها یا برخی از آنتی‌ژن‌های خودی، پاسخ خود ایمنی لنفوسیت‌ها را شروع می‌کنند (۷). RA گاهی خود بخود به خاموشی می‌رود ولی در بیشتر مواقع در صورت عدم درمان مناسب و به موقع این بیماری با عوارض شدید و ناتوان کننده همراه است (۸).

RA ناشی از تزریق آنتی‌ژن فروند کامل (CFA)^۵ در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی، یک مدل مناسب تجربی برای مطالعه آرتریت خود ایمنی است که نشان داده شده دارای ویژگی‌های بافت شناسی، ایمنی‌شناسی و بالینی با آرتریت روماتوئید انسان است و بنابراین در بسیاری از بررسی‌های اولیه جهت یافتن عوامل مؤثر در تخفیف و کنترل بیماری استفاده می‌شود (۹). مطالعات نشان می‌دهد، رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو نقش برجسته‌ای در پاتوژنز RA دارند. در شرایط طبیعی بین تولید و حذف رادیکال‌های آزاد تعادل وجود دارد. در اثر عدم تعادل بین تولید شکل‌های اکسیژن واکنش‌پذیر (گونه‌های فعال اکسیژن) و عوامل آنتی‌اکسیدان که سبب حذف آن‌ها می‌شود استرس اکسیداتیو به وجود می‌آید (۱۰). مالون دآلدئید (MDA)^۶ یک رادیکال آزاد

¹ Rheumatoid arthritis

² Etiology

³ Synowy

⁴ Hyperplasia

⁵ collagen-induced Arthrits

⁶ Malone Dealdehid

⁷ Catahase

⁸ Super Oxid Desmutase

⁹ Glutathione peroxidase

روماتوئید انجام شد و به طور تصادفی در سه گروه تمرین استقامتی آرتریت روماتوئیدی (RA+EX) (۱۰ سر)، کنترل آرتریت روماتوئیدی (RA+C) (۱۰ سر) و کنترل سالم (C) (۱۰ سر) دسته بندی شدند. موش‌های گروه تمرین، یک برنامه ۸ هفته‌ای (۵ روز هفته) تمرین هوازی را اجرا کردند، در حالی که دیگر موش‌ها در هیچ برنامه تمرینی شرکت داده نشدند.

القاء آرتریت روماتوئید

در آغاز، موش‌ها با تزریق ترکیبی کتامین-زایلازین به شکل درون صفاقی (۷۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن کتامین و ۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن زایلازین) بی‌هوش گردیدند. سپس، آرتریت روماتوئید با تلقیح ادجوانت فروند انجام شد. به این شکل که با تزریق داخل پوستی یک دهم میلی لیتر از سوسپانسیون مایکوباکتریوم توبرکلوزیس کشته شده با حرارت در ادجوانت ناقص فروند (غلظت ۲۰ میلی گرم/میلی لیتر) در کف پای راست موش‌های بزرگ آزمایشگاهی ایجاد گردید. توسعه بیماری در طول دو هفته بعد از تزریق، توسط ارزیابی‌های ماکروسکوپی برای مثال قابلیت راه رفتن، قرمزی پوست و تورم در ناحیه مچ پا و مفاصل مچ دست و مفاصل کوچک انگشتان مورد سنجش قرار گرفت (شکل ۱) (۲۴).



شکل ۱. بروز علائم در کف پای راست موش‌های بزرگ آزمایشگاهی پس از تلقیح ادجوانت فروند

فشار اکسایشی در عضلات اسکلتی و سایر بافت‌های بدن را کاهش می‌دهد (۱۸،۱۹). از طرفی ۱۲ دقیقه ورزش دویدن در ورزشکاران سالم منجر به کاهش معنادار مالون دآلدئید گردید (۲۰).

به هر حال در مطالعات خیلی محدودی تأثیر ورزش بر استرس اکسیداتیو در RA مورد ارزیابی قرار گرفته است. در این رابطه، گالوس^۱ و همکاران (۲۰۰۴) به بررسی نقش شدت‌های مختلف تمرین روی علائم استئوآرتریت زانو موش‌های بزرگ آزمایشگاهی پرداخته است. این پژوهشگران نتیجه گرفتند که تمرین روی نوارگردان با شدت کم تا متوسط تأثیر مثبتی روی شدت زخم‌های غضروفی داشته است (۲۱). همچنین در تحقیق، سیفوننتیس^۲ و همکاران (۲۰۱۰) نقش تمرین روی نوارگردان با شدت متوسط بر استئوآرتریت زانوی موش بزرگ آزمایشگاهی، مثبت ارزیابی شد (۲۲). در تحقیقی دیگر وادلی^۳ و همکاران گزارش کردند تمرین هوازی نشانگرهای استرس اکسیداتیو (۳-نیتروتیروزین) را در بیماران RA افزایش نمی‌دهد و فعالیت بیماری پس از برنامه ورزشی کاهش می‌یابد (۲۳). در مجموع، هدف از این مطالعه ارزیابی مارک‌های استرس اکسیداتیو و دفاع آنتی‌اکسیدانی گلوکوتایون در پاسخ به یک دوره برنامه تمرین استقامتی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به RA بود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر از نوع تجربی بود که به شیوه‌ی آزمایشگاهی انجام شد. در این تحقیق از ۳۰ سر موش بزرگ آزمایشگاهی با دامنه وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم و سن ۸ هفته استفاده شد که از انیستیز پاستور تهیه گردید. موش‌ها در دمایی بین 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ درصد و تحت چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در قفس‌های پلی‌کربنات (۵ موش در هر قفس) بدون محدودیت در آب و غذا نگهداری شدند. تعداد آزمودنی‌های هر گروه برابر ۱۰ سر تعیین شد. پس از انتقال موش‌ها به آزمایشگاه و سازگاری با محیط، القای آرتریت

¹ Galois

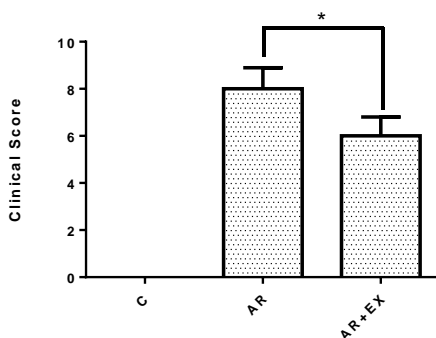
² Cifuentes

³ Wadley

انجام شد و سطح معنی‌داری آزمون‌ها $p \geq 0.05$ در نظر گرفته شد.

نتایج

در ابتدای تحقیق وزن بدن موش‌ها در گروه‌های مورد مطالعه یکسان بود (حدود ۲۶۰ گرم). در پایان مطالعه وزن موش‌های گروه RA+EX (243 ± 10 گرم) نسبت به گروه‌های RA+C (271 ± 12 گرم) و C به‌طور معنی‌دار کمتر بود ($P=0.02$). از جنبه ظاهری بعد از القای آرتریت روماتوئید، اختلالات آرتریتی و التهابی در مچ پا از تقریباً روز ۱۲ تا ۱۴ بروز کرد. در موش‌های آرتریت روماتوئیدی شده حرکات از جمله راه رفتن کند تر و ضعیف‌تر بود. در انتهای پروتکل تحقیقی درجه شدت آرتریت در موش‌های گروه RA+EX ($5/8 \pm 1/3$) نسبت به گروه RA+C ($7/6 \pm 1/6$) به‌طور معنی‌دار کمتر بود ($P=0.04$) (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه علایم بالینی در گروه‌های مورد مطالعه
* بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های C و RA+EX با گروه RA+C ($P < 0.05$).

همچنین، مشاهده می‌شود سطح سرمی مالون دآلدئید در گروه RA+C به‌طور معنی‌دار نسبت به گروه‌های RA+EX ($P=0.04$) و C ($P=0.02$) بالاتر است (نمودار ۲). علاوه بر این مشخص شد، فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز در گروه RA+C به‌طور معنی‌دار نسبت به گروه‌های RA+EX ($P=0.03$) و C ($P=0.01$) کمتر است (نمودار ۳). همچنین نتایج پژوهش حاضر نشان داد، فعالیت گلوتاتیون ردوکتاز در گروه RA+C به‌طور معنی‌دار نسبت به گروه‌های RA+EX ($P=0.04$) و C ($P=0.03$) کمتر است (نمودار ۴).

پروتکل تمرین استقامتی

برنامه تمرین استقامتی روی تردمیل ۵ کاناله به دلیل کنترل آسان‌تر سرعت و مدت زمان دویدن اجرا شد. موش‌ها در گروه تمرین به مدت ۸ هفته، هر هفته ۵ روز تمرین کردند. کل دوره تمرین به ۳ مرحله آشنایی، اضافه بار، حفظ و تثبیت شدت کار تقسیم شد. در مرحله آشنایی (هفته اول) موش‌ها هر روز به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۸ متر بر دقیقه بر روی نوارگردان راه رفتند. در مرحله اضافه بار (هفته دوم تا چهارم) موش‌ها ابتدا به مدت ۲۰ دقیقه و با سرعت ۲۷ متر در دقیقه روی نوارگردان دویدند و به تدریج در طول مدت ۳ هفته، مدت فعالیت افزایش (هر جلسه ۲ دقیقه) می‌یافت تا به میزان نهایی، ۶۰ دقیقه رسید، و در نهایت در مرحله حفظ و تثبیت شدت کار به مدت ۳ هفته تمرین استقامتی (۶۰ دقیقه و با سرعت ۲۷ متر در دقیقه) را اجرا کردند (۲۵).

اندازه‌گیری‌ها

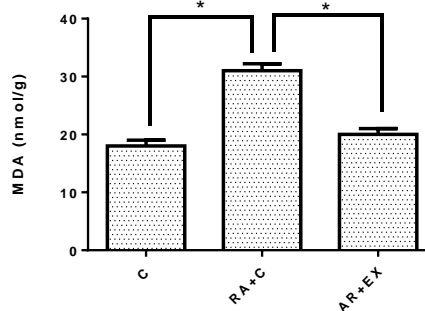
روند بیماری از روز ۱۴ تا ۴۲ روز پس از تزریق، طبق استاندارد بین انگلستان پاهای مورد ارزیابی قرار گرفت. ضایعات در پاهای هر موش به‌طور مستقل از صفر تا چهار، طبق اندازه ادم و اریتما در مفاصل سطح بندی شدند، از این رو در هر موش درجه آرتریت بیشینه ۱۶ خواهد بود (۲۶). تمامی موش‌ها، ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، با کلروفورم بیهوش، تشریح و نمونه‌گیری شدند. نمونه‌های خونی بعد از خونگیری (۵ سی سی) در سانتریفیوژ قرار گرفتند و با دور ۳۵۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سرم آنها استخراج و جهت اندازه‌گیری در دمای -70°C درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. اندازه‌گیری سطح سرمی مالون‌دی‌آلدئید (MDA)، آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز (GR) با استفاده از کیت‌های شرکت ZellBio آلمان طبق پروتکل بروشور کیت‌ها انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری

پس از تأیید توزیع طبیعی داده‌ها با استفاده از آزمون شاپیرو ویلک، برای تجزیه و تحلیل آماری از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. تمام داده‌ها به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شد. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۰

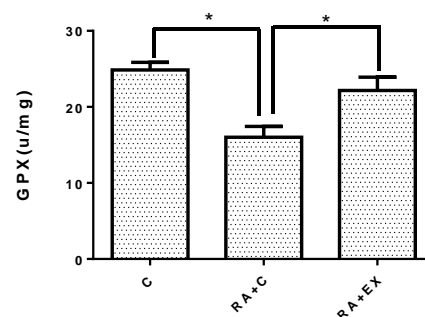
کامل فرزند بررسی گردید. آرتریت روماتوئید یکی از بیماری‌های سیستمیک خودایمنی است که در آن سیستم دفاعی بدن علیه بافت‌های نرمال بدن وارد عمل می‌شود و با تولید آنتی‌بادی‌هایی موجب التهاب و تغییر شکل مفاصل شد (۲۷). تولید گونه‌های اکسیژن فعال، سبب بروز استرس اکسایشی شده و با ایجاد اختلال در موازنه اکسیدان‌ها و آنتی‌اکسیدان‌ها، اثرات مخربی را در سلول‌ها به وجود می‌آورد و این در حالی است که آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپر اکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز به عنوان عوامل مداخله‌گر، برای جلوگیری از بروز واکنش‌های زنجیره‌ای رادیکال‌های آزاد، وارد عمل شده و در تعدیل فشار اکسایشی نقش مؤثری ایفا می‌کنند (۲). به طور معمول، افزایش بیش از حد گونه‌های فعال و یا نقص در سیستم آنتی‌اکسیدانی آنزیمی یا غیر آنزیمی منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود. این گونه‌های اکسیژن واکنشی اگر بطور صحیح تکه تکه (تمیز) نشوند ممکن است باعث آسیب ماکرومولکولی بیولوژیکی شوند. همچنین مطالعات بیانگر این است که استرس اکسیداتیو با التهاب و تخریب مفاصل انسان‌ها و حیوانات منجر به RA می‌شود (۲۸). در تحقیق حاضر نشانه‌های RA، با علائمی نظیر راه رفتن، قرمزی پوست و تورم در محل مچ پا و مفاصل مچ دست و مفاصل کوچک انگشتان از روز پانزدهم بعد از القاء به اوج خود رسید که با یافته‌های پژوهش‌های انجام شده مطابقت دارد (۲۹).

پراکسیداسیون لیپیدی به‌عنوان مکانیزم کلیدی تخریب و آسیب دیدگی در طی RA پیشنهاد شده است. در این ارتباط، موسویان و همکاران نشان داد که در بیماران مبتلا به RA همزمان با افزایش قابل توجهی در محتوای MDA پلاسما، سطح دفاع آنتی‌اکسیدای ضعیف است (۳۰). در مطالعات مشابه دیگری نیز سطوح بالای استرس اکسیداتیو در مبتلایان به RA گزارش شده است (۳۱). همسو با این شواهد در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد سطح MDA سرم خون به عنوان یکی از شاخص‌های پراکسیداسیون لیپیدی غشا سلولی، در موش‌های مبتلا به RA به‌طور معنی‌دار بالاتر از موش‌های سالم بود. در این میان پیشنهاد شده است نقص در سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون، نقش کلیدی در استرس اکسیداتیو و پاتوژنز RA دارد (۱۵، ۲۶).



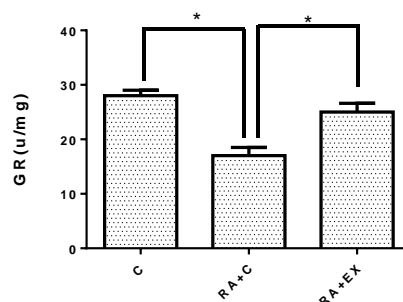
نمودار ۲. مقایسه محتوای مالون دآلدئید در گروه‌های مورد مطالعه

*: بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های C و RA+EX و RA+C با گروه RA+C (P<۰/۰۵).



نمودار ۳. مقایسه محتوای گلوتاتیون پراکسیداز در گروه‌های مورد مطالعه

*: بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های C و RA+EX و RA+C با گروه RA+C (P<۰/۰۵).



نمودار ۴. مقایسه محتوای گلوتاتیون ردوکتاز در گروه‌های مورد مطالعه

*: بیانگر اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های C و RA+EX و RA+C با گروه RA+C (P<۰/۰۵).

بحث

در مطالعه حاضر اثر ۸ هفته تمرین استقامتی، بر سطح سیستم آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون و مالون دآلدئید موش‌های بزرگ آزمایشگاهی آرتریتی القاء شده با محلول اجوانت

اکسیدانی پس از هر سه نوع تمرین به صورت معنی داری افزایش پیدا کرده است. از سویی مالون دآلدئید پس از انجام هر سه نوع تمرین کاهش پیدا کرده است که با یافته‌های پژوهش حاضر همسو می‌باشد.

نتایج پژوهش حاضر نشان داد میزان MDA در گروه‌های تمرین آرتریتی نسبت به گروه کنترل آرتریتی کاهش معنادار پیدا کرده است، به نظر می‌رسد که این کاهش ناشی از دفاع ضد اکسایشی در اثر اجرای فعالیت‌های ورزشی باشد. کاهش شاخص MDA در مطالعه حاضر با مطالعه امیر ساسان و همکاران (۱۳۹۳) که به این نتیجه رسیدند، هر دو پروتکل تمرین مقاومتی و استقامتی باعث کاهش معنی‌دار MDA سرم و افزایش معنی‌دار ظرفیت آنتی اکسیدانی تام می‌شود؛ همسو بود (۳۶). علاوه بر این، محمدی و همکاران (۱۳۸۷) در تحقیق خود نشان دادند، ورزش شنا با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و کاهش سطح MDA هیپوکمپ دارای اثرات مفید برای جلوگیری از عوارض عصبی در دیابت ملیتوس و آسیب‌های بافتی ایجاد شده در اثر استرس اکسیداتیو به دنبال این بیماری می‌باشد (۳۷). در مقابل نیلسل^۲ و همکاران (۲۰۱۶) در پژوهشی نشان دادند که تفاوت معناداری در سطح MDA بین گروه‌های مختلف وجود ندارد (۳۸)، که این یافته‌ها با نتایج تحقیق حاضر ناهمسو بود. بلومر^۳ و همکاران (۲۰۰۶) با مطالعه مردان ورزشکار اعلام کردند که هیچ تغییری در غلظت مالون دآلدئید متعاقب ۳۰ دقیقه فعالیت دوچرخه سواری با شدت ۷۰ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه مشاهده نشد (۳۹). در مغایرت با پژوهش حاضر، در تحقیقی سیف و همکارانش (۲۰۰۸) با مطالعه افراد غیر ورزشکار نشان دادند، ۳۰ دقیقه فعالیت ورزشی با ۷۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه روی نوار گردان، به افزایش مالون دآلدئید و کراتین کیناز سرمی می‌انجامد (۴۰). علت این مغایرت در یافته‌ها را می‌توان ناشی از عوامل تأثیرگذار و مداخله‌ای مانند تفاوت در شدت، مدت، پروتکل ورزشی مورد استفاده، سن، جنس و سطح آمادگی آزمودنی‌ها و تفاوت در زمان نمونه‌گیری، وضعیت بدنی، شدت و نوع فعالیت نسبت داد (۴۱). در

موافق این شواهد در تحقیق حاضر نیز مشاهده شد در موش‌های RA سطح فعالیت گلوکاتیون پراکسیداز و گلوکاتیون ردوکتاز در مقایسه با موش‌های سالم کمتر است که به طور مشابه، در مطالعات قبلی گزارش شده است (۳۲). گلوکاتیون نقش مهمی در محافظت از سلول‌ها و ساختارهای بافتی دارد. نقش آن شامل سم زدایی از زئوبیوتیک‌ها، رادیکال‌های آزاد، پراکسیدها و تنظیم عملکرد سیستم ایمنی بدن است. آنزیم گلوکاتیون پراکسیداز نقش کلیدی در متابولیسم گلوکاتیون دارد و سهم زیادی از افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران RA به اختلال در کارکرد این آنزیم نسبت داده شده است (۲۰). گلوکاتیون پراکسیداز، هیدروپراکسید چربی بسیار واکنشی را در فاز آبی غشای سلول از بین می‌برد. کاهش فعالیت این آنتی اکسیدان‌های آنزیمی ممکن است به دلیل تجمع H₂O₂ باشد که به نوبه خود باعث مهار این آنزیم‌ها می‌شود (۳۳). در روش‌های درمانی متداول بیماران RA بیشتر بر استفاده از داروهای تسکین دهنده اختلالات التهابی و ایمنی تاکید می‌شود. محدودیت‌های این روش‌های درمانی سمیت شناخته شده و تنوع در اثر بالینی است. بنابراین، در سال‌های اخیر بر تأثیر انواع محصولات طبیعی (ترکیبات آنتی اکسیدانی) و راهکارهای غیردارویی مثل تمرین ورزشی در برابر التهاب و آرتروز تاکید زیادی شده است (۳۴). در همین راستا، بسیاری از شواهد نشان می‌دهند، انجام منظم تمرینات ورزشی با کاهش تولید ROS و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی همراه است (۳۵). در مطالعه حاضر مشخص شد یک دوره تمرین استقامتی قادر به بهبود دفاع آنتی اکسیدانی است، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات استقامتی با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و همچنین افزایش فعالیت گلوکاتیون پراکسیداز و گلوکاتیون ردوکتاز همراه است. در این راستا عزیزبگی و همکاران (۲۰۱۴) در پژوهش خود، پاسخ آنتی اکسیدانی به شیوه‌های مختلف تمرین را بررسی کردند. این پژوهشگران میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی (SOD، CAT و GPX) و مالون دآلدئید را در قبل و بعد از تمرین استقامتی، قدرتی و موازی بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی

² Nisel

³ Bloomer

¹ Xenobiotics

همچنین یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد، تمرین استقامتی می‌تواند سطح آنزیم گلوکاتیون پراکسیداز را به‌طور معناداری افزایش دهد. که با نتایج مطالعات نتایج تحقیقات وندتی، لی و یانگ^۵ همسو (۴۸) در حالیکه با نتایج تحقیقات اوگونوفسکی^۶ و همکاران و آکسوی و همکاران همخوانی ندارد (۴۹). علاوه بر این، نتایج پژوهش حاضر با یافته‌های گونداز^۷ و همکاران در تناقض است. بطوری که آنها نشان دادند فعالیت گلوکاتیون پراکسیداز در گروهی که هم تمرین وامانده ساز و هم تمرین استقامتی انجام داده بودند کاهش یافت (۵۰). این چنین به نظر می‌رسد که تمرین استقامتی می‌تواند از بروز نشانه‌های استرس اکسایشی جلوگیری بعمل آورد (۴۹). یافته‌های پژوهش حاضر با سایر مطالعات که متعاقب تمرین هوازی کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی را گزارش کرده‌اند، مطابقت دارد. علاوه بر این، فرآیندهای پیش التهابی که پس از ورزش رخ می‌دهند، مانند افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی، ممکن است برای پاسخ‌های تطبیقی طولانی مدت به تمرین ورزشی حیاتی باشند (۵۱).

نتیجه گیری

در مجموع با توجه به افزایش معنادار سطح آنزیم گلوکاتیون ردوکتاز و گلوکاتیون پراکسیداز متعاقب ۸ هفته تمرین استقامتی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی آرتریتی، در مطالعه حاضر، شاید بتوان گفت تمرینات استقامتی سبب تأثیر بهینه‌ای بر روندهای متابولسمی شده و با تأثیری که بر عملکرد سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی داشته است، باعث بهبود آنزیم گلوکاتیون ردوکتاز و گلوکاتیون پراکسیداز شده است.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

همین راستا، برخی معتقدند که افراد ورزشکار به دلیل داشتن تمرینات منظم و بالا رفتن توان دفاع اکسایشی لیپیدی بافت‌های بدن با غلظت متفاوتی از مالون د آلدئید پس از تمرینات مواجه شدند (۴۲). افزایش فشار اکسایشی ناشی از فعالیت بدنی، باعث بالا رفتن نیاز به آنزیم گلوکاتیون ردوکتاز شده و نهایتاً موجب ایجاد سازگاری بدن نسبت به این نیاز می‌شود. تحقیقات انجام شده در این زمینه با نتایج متناقضی همراه بوده است. همسو با یافته‌های پژوهش حاضر، مادهور^۱ و همکاران (۱۹۹۹) در مطالعه‌ای که روی ۹ ورزشکار از دوچرخه‌سواران حرفه‌ای در مقایسه با دوچرخه‌سواران آماتور، در شرایط مسابقه انجام شد، نشان داد که فعالیت کاتالاز و گلوکاتیون ردوکتاز افزایش می‌یابد (۴۳). همچنین موتونی^۲ و همکاران (۲۰۱۱) و هرین (۲۰۱۰) در پژوهشی نشان دادند که افزایش گلوکاتیون ردوکتاز در قلب بعد از انجام فعالیت ورزشی (بیشتر از ۵ روز تمرین) مشاهده شد. این افزایش فعالیت گلوکاتیون ردوکتاز توانایی قلب برای بازسازی دوباره گلوکاتیون را بهبود می‌بخشد و به حفظ مطلوب GSH/GSSG در مواجهه با استرس اکسیداتیو کمک می‌کند (۴۴). علاوه بر این در مطالعه‌ای که اورتن بلاد^۳ و همکارانش با استفاده از یک برنامه تمرینی کوتاه مدت با حداکثر شدت در دو گروه آزمودنی‌های تمرین‌کرده (تعدادی از بازیکنان نخبه والیبال) و تمرین‌نکرده انجام شد، نشان دادند سطوح استراحتی و فعالیت آنزیم گلوکاتیون ردوکتاز عضلانی افراد تمرین‌کرده بصورت معنی‌داری بالاتر بود (۴۵) و با نتایج پژوهش حاضر که افزایش سطح گلوکاتیون ردوکتاز را گزارش داده‌ایم همسو است. از طرفی تاولر^۴ و همکاران کاهش سطح سرمی گلوکاتیون ردوکتاز پس از تمرین نیمه بیشینه طولانی مدت با ۸۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی گزارش کرد که با نتایج پژوهش حاضر در تناقض است (۴۶). لازم به ذکر است، فعالیت بدنی متوسط در بیماران RA می‌تواند عملکرد فیزیولوژیکی سینوویوسیت‌ها را مجدداً برقرار کند و از شروع RA جلوگیری کند (۴۷).

¹ Madhok R

² Möttönen T

³ Behzadian M

⁴ Tauler

⁵ Aksoy Y

⁶ Urso ML

⁷ Gunduz F

1. Wiegertjes R, Loo F A van de, Davidson. Blaney Davidson E N B. A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology* 2020; 59(10):2681-2694.
2. Mateen S, Moin Sh, Qayyum Khan A, Zafar A, Fatima N. Increased reactive oxygen species formation and oxidative stress in rheumatoid arthritis. *PloS One* 2016; 11(4):e0152925.
3. Brzustewicz E, Henc I, Daca A, Szarecka M, Sochocka-Bykowska M, Witkowski J, et al. Autoantibodies, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and serum cytokine profiling in monitoring of early treatment. *Central-European Journal of Immunology* 2017; 42(3):259.
4. Vincent Wai-Sun W, Grace Lai-Hung W, Steven Woon-Choy T, Tina F, Winnie Chiu-Wing Ch, Jean W, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011; 60(6):829-836.
5. Wong VWS, WongGLH, Tsang SWC, Fan TChu WCW, Woo J, et al. High prevalence of colorectal neoplasm in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2011; 60(6): 829-836.
6. Thomaz LDGR, Lucena RDL, Geist JGB, Schwartzmann CR, Freitas GLSD, Spinelli LDF, et al. Answer to the Letter to the Editor Regarding the Article "Radiological Evaluation of Postoperative Alignment in Total Knee Arthroplasty". *Revista Brasileira de Ortopedia* 2021; 56(6):821.
7. Jahan Tigh M, Abtahi Froshani SM, Afzal Ahangaran N. Effect of mesenchymal stem cells treated with 17 β -estradiol on the pattern of intrinsic immunity responses in collagen-induced rheumatoid arthritis in wistar Rats. *Armaghane Danesh* 2018; 23(1):42-56.
8. Hejazi J, Mohtadinia J, Kolahi S, Bakhtiyari M, Delpisheh A. Nutritional status of Iranian women with rheumatoid arthritis: an assessment of dietary intake and disease activity. *Women's Health* 2011; 7(5):599-605.
9. Choudhary N, Bhatt LK, Prabhavalkar KS. Experimental animal models for rheumatoid arthritis. *Immunopharmacology and immunotoxicology* 2018; 40(3):193-200.
10. Stirban AO, Tschoepe D. Cardiovascular complications in diabetes: targets and interventions. *Diabetes Care* 2008; 31(Supplement_2): S215-S221.
11. Fisher G, Schwartz DD, Quindry J, Barberio MD, Foster EB, Jones KW, et al. Lymphocyte enzymatic antioxidant responses to oxidative stress following high-intensity interval exercise. *Journal of Applied Physiology* 2011; 110(3):730-737.
12. Singh Z, Karthigesu IP, Singh P, Rupinder KAUR. Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. *Iranian Journal of Public Health* 2014; 43(Supple 3):7-16.
13. Garaj-Vrhovac V, Gajski G, Pažanin S, Šarolić A, Domijan AM, Flajs D, et al. Assessment of cytogenetic damage and oxidative stress in personnel occupationally exposed to the pulsed microwave radiation of marine radar equipment. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2011; 214(1): 59-65.
14. Link MS, Luttmann-Gibson H, Schwartz J, Mittleman MA, Wessler B, Gold DR, et al. Acute exposure to air pollution triggers atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62(9):816-825.
15. Kadry MO. Liposomal glutathione as a promising candidate for immunological rheumatoid arthritis therapy. *Heliyon* 2019; 5(7): e02162.
16. Kucharski D, Lange E, Ross AB, Svedlund S, Feldthusen C, Önnheim, et al. Effects of aerobic and resistance exercise in older adults with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care & Research* 2019; 71(1): 61-70.
17. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp M P, Hyatt H, et al. Exercise-induced oxidative stress: friend or foe? *Journal of sport and health science* 2020; 9(5): 415-425.
18. Ahmadiasl N, Najafipour H, Soufi FG, Jafari A. Effect of short-and long-term strength exercise on cardiac oxidative stress and

- performance in rat. *Journal of Physiology and Biochemistry* 2012; 68(1):121-128.
19. Pepe H. The effects of gender and exercise on malondialdehyde, nitric oxide and total glutathione levels in rat liver. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2011; 5(4):515-521.
 20. Saritaş N, Uyanik F, Hamurcu Z, Çoksevim B. Effects of acute twelve minute run test on oxidative stress and antioxidant enzyme activities. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology* 2011; 5(9).
 21. Galois L, Etienne S, Grossin L, Watrin-Pinzano. A Dose-response relationship for exercise on severity of experimental osteoarthritis in rats: a pilot study. *Osteoarthritis and Cartilage* 2004; 12(10): 779-786.
 22. Cifuentes DJ, Rocha LG, Silva LA, Brito AC, Rueff-Barroso CR, Porto L C, et al. Decrease in oxidative stress and histological changes induced by physical exercise calibrated in rats with osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate. *Osteoarthritis and Cartilage* 2010; 18(8):1088-1095.
 23. Cifuentes DJ, Rocha LG, Silva LA, Brito AC, Rueff-Barroso CR, Porto LC, et al. Three months of moderate-intensity exercise reduced plasma 3-nitrotyrosine in rheumatoid arthritis patients. *European Journal of Applied Physiology* 2014; 114(7):1483-1492.
 24. Bendele A. Animal models of rheumatoid arthritis. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions* 2001; 1(4): 377-85.
 25. Afzalpour M E, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiology & Behavior* 2015; 147:78-83.
 26. Fischer BD, Adeyemo A, O'Leary ME, Bottaro A. Animal models of rheumatoid pain: experimental systems and insights. *Arthritis Research & Therapy* 2017; 19(1):1-9.
 27. White J, Wright V, Hudson A. Relationships between habitual physical activity and osteoarthritis in ageing women. *Public Health* 1993; 107(6): 459-470.
 28. Leonavičienė L, Bradūnaitė R, Vaitkienė D, Vasiliauskas A, Keturkienė A. Collagen-induced arthritis and pro-/antioxidant status in Wistar and Lewis rats. *Biologija* 2008(4).
 29. Nonato LF, Rocha-Vieira E, Tossige-Gomes R, Soares AA, Soares BA, Freitas DA, et al. Swimming training attenuates oxidative damage and increases enzymatic but not non-enzymatic antioxidant defenses in the rat brain. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 2016. 49, e5310 DOI: 10.1590/1414-431x20165310.
 30. Tuna Z, Duger T, Atalay-Guzel N, Aral A, Basturk B, Haznedaroglu S, et al. Aerobic exercise improves oxidant-antioxidant balance in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of physical therapy science* 2015; 27(4): 1239-1242.
 31. Dos Santos SA, Dos Santos Vieira MA, Simões MCB, Serra AJ, Leal-Junior EC, de Carvalho PTC, et al. Photobiomodulation therapy associated with treadmill training in the oxidative stress in a collagen-induced arthritis model. *Lasers in Medical Science* 2017; 32(5):1071-1079.
 32. Dos Santos SA, Dos Santos Vieira M A, Simões MCB, Serra AJ. Fangchinoline supplementation attenuates inflammatory markers in experimental rheumatoid arthritis-induced rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2019; 111:142-150.
 33. Sindhu G, Ratheesh M, Shyni GL, Nambisan B, Helen A. Anti-inflammatory and antioxidative effects of mucilage of *Trigonella foenum graecum* (Fenugreek) on adjuvant induced arthritic rats. *International Immunopharmacology* 2012; 12(1):205-211.
 34. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2017; 389(10086):2338-2348.
 35. Powers SK, Radak Z, Ji LL. Exercise-induced oxidative stress: past, present and future. *The Journal of Physiology* 2016; 594(18):5081-5092.
 36. Azizbeigi KR, Amirsasan R, Atashak S. The Effect of Two Resistance Training Protocols on Lipid Peroxidation and Plasma Total Antioxidant Capacity Changes in Healthy Men. *Journal of Sport Biosciences* 2014; 6(3): 245-257.
 37. Sadegh Ghomi M, Kashef M, Shahidi F, Salehpour M, Javadieh M, Noroozi Nia M J. Comparison of the effect of eight-week training in water, resistance ladder and endurance running on catalase, malondialdehyde, vaspin and insulin resistance in male rats. *Daneshvar Medicine* 2022; 29(6): 58-69.

38. Okudan N, Belviranlı M. Effects of exercise training on hepatic oxidative stress and antioxidant status in aged rats. *Archives of Physiology and Biochemistry* 2016;122(4):180-185.
39. Bloomer RJ, Goldfarb AH, McKenzie MJ. Oxidative stress response to aerobic exercise: comparison of antioxidant supplements. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2006; 38(6):1098-1105.
40. Seifi-Skishahr F, Siahkohian M, Nakhostin-Roohi B. Influence of aerobic exercise at high and moderate intensities on lipid peroxidation in untrained men. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 2008; 48(4):515.
41. Close GL, Ashton T, Cable T, Doran, D, MacLaren DP. Eccentric exercise, isokinetic muscle torque and delayed onset muscle soreness: the role of reactive oxygen species. *European Journal of Applied Physiology* 2004; 91(5): 615-621.
42. Goldfarb AH, McKenzie MJ, Bloomer RJ. Gender comparisons of exercise-induced oxidative stress: influence of antioxidant supplementation. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 2007;32(6): 1124-1131.
43. Madhok R, Capell HA. Outstanding issues in use of disease-modifying agents in rheumatoid arthritis. *Lancet (London, England)* 1999; 353(9149): 257-258.
44. Möttönen T, Hannonen P, Korpela M, Nissilä M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination-disease-modifying antirheumatic drug therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(4):894-8.
45. Behzadian M, Otahsara SK, Yazdani M, Ignatius J. A state-of the-art survey of TOPSIS applications. *Expert Systems with Applications* 2012; 39(17):13051-13069.
46. Frasier CR, Sloan RC, Bostian PA, Gonzon MD, Kurowicki J, LoPresto SJ, et al. Short-term exercise preserves myocardial glutathione and decreases arrhythmias after thiol oxidation and ischemia in isolated rat hearts. *Journal of Applied Physiology* 2011; 111(6): 1751-1759.
47. Silveira LS, Antunes BDMM, Minari ALA, Dos Santos RVT, Neto JCR, Lira FS. Macrophage polarization: implications on metabolic diseases and the role of exercise. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression* 2016; 26(2).
48. Aksoy Y, Yapanoğlu T, Aksoy H, Demircan B, Öztaşan N, Canakci E, et al. Effects of endurance training on antioxidant defense mechanisms and lipid peroxidation in testis of rats. *Archives of Andrology* 2006; 52(4): 319-323.
49. Urso ML, Clarkson PM. Oxidative stress, exercise, and antioxidant supplementation. *Toxicology* 2003; 189(1-2):41-54.
50. Gunduz F, Senturk U K., Kuru O, Aktekin B, Aktekin MR. The effect of one year swimming exercise on oxidant stress and antioxidant capacity in aged rats. *Physiological Research* 2004; 53(2):171-176.
51. Oishi Y, Manabe I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration. *International Immunology* 2018;30(11):511-528.