

Original Research

The Effect of Aerobic Exercise and Resveratrol on SIRT1 and TNF- α Gene Expression in the Ovaries of Mice with Polycystic Ovary Syndrome

Soufia Aali¹ , Masoumeh Habibian^{1*} 

¹ Department of Physical Education and Sport Sciences, Qaemshahr Branch, Islamic Azad University, Qaemshahr, Iran.

Abstract

Background and Objective: Obesity and physical inactivity lead to chronic low-grade inflammation, which is associated with ovarian dysfunction. Chronic inflammation plays a significant role in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS). The aim of the present study was to investigate the effects of aerobic exercise and resveratrol on the gene expression of Sirtuin 1 (SIRT1) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) in the ovaries of mice with PCOS.

Materials and Methods: In this study, thirty 8-week-old female C57BL/6 mice were randomly divided into five groups: healthy control, patient control, exercise patient, resveratrol patient, and exercise-resveratrol patient. Polycystic ovary syndrome (PCOS) was induced by administering 60 mg/kg of dihydroepiandrosterone via gavage for 20 days. Resveratrol was injected intraperitoneally at a dose of 3.75 mg/kg body weight daily for 8 weeks. The exercise program involved running on a treadmill, starting at a speed of 9 m/min for 25 minutes with a 1° incline during the first week. This was gradually increased to a speed of 22 m/min for 55 minutes with an 8° incline by the eighth week. Data analysis was conducted using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's post hoc test, with significance set at $P < 0.05$.

Results: Following PCOS induction, TNF- α gene expression was significantly increased, while SIRT1 gene expression was significantly decreased in ovarian tissue ($P < 0.001$). Both aerobic exercise and resveratrol interventions led to downregulation of TNF- α gene expression and upregulation of SIRT1 gene expression. Notably, the combined intervention produced a greater effect on these gene expression changes compared to either intervention alone ($P < 0.001$).

Conclusion: Both aerobic exercise and resveratrol supplementation appear to protect ovarian tissue from PCOS-induced damage by downregulating TNF- α gene expression and upregulating SIRT1 gene expression.

Keywords: Sirtuin 1, Tumor Necrosis Factor- α , Inflammation, Polycystic Ovary Syndrome

* Corresponding Author: Masoumeh Habibian E-mail: habibian_m@yahoo.com



Received	04 May 2025
Final Revision	24 May 2025
Accepted	13 Oct. 2025
Published Online	21 Dec. 2025

Cite this article as: Aali S, Habibian, M. The Effect of Aerobic Exercise and Resveratrol on SIRT1 and TNF- α Gene Expression in the Ovaries of Mice with Polycystic Ovary Syndrome. Daneshvar Medicine 2025; 33(2): 23-32. [Article in Persian]

 10.22070/daneshmed.2025.20455.1606



تأثیر تمرین هوازی و رزوراترول بر بیان ژنی SIRT1 و TNF- α در تخمدان موش های مبتلا به پلی کیستیک تخمدان

سوفیا عالی^۱، معصومه حبیبیان^{۱*}

^۱ گروه تربیت بدنی، واحد قانمشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، قانمشهر، ایران.

چکیده

مقدمه و هدف: چاقی و کم تحرکی منجر به التهاب مزمن با درجه پایین می شود که با اختلال عملکرد تخمدان همراه است. التهاب مزمن نقش مهمی در پاتوژنز سندرم تخمدان پلیکیستیک (PCOS) دارد. هدف از مطالعه حاضر بررسی تاثیر تمرین هوازی و رزوراترول بر بیان ژنی سیرتوئین ۱ (SIRT1) و فاکتور نکروز دهنده تومور-آلفا (TNF- α) در تخمدان موش های مبتلا به PCOS می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه ۳۰ سر موش ماده گونه C57bl/6، ۸ هفته ای بصورت تصادفی به گروه های کنترل-سالم، کنترل-بیمار، تمرین، بیمار-رزوراترول و بیمار-تمرین-رزوراترول تقسیم بندی شدند. PCOS با گاوآژ ۶۰ میلی گرم/کیلوگرم دی هیدرو اپی آندروستندیون به مدت ۲۰ روز القا شد. رزوراترول روزانه با دوز ۳/۷۵ میلی گرم/کیلوگرم به مدت ۸ هفته تزریق درون صفاقی شد. برنامه تمرینی شامل دویدن روی نوارگردان با سرعت ۹ متر بر دقیقه به مدت ۲۵ دقیقه در هفته اول با شیب ۱ درجه بود که با افزایش تدریجی به سرعت ۲۲ متر/دقیقه به مدت ۵۵ دقیقه با شیب ۸ درجه در هفته هشتم رسید. آنالیز داده ها از طریق آزمون های آماری تحلیل واریانس یک طرفه و تعقیبی توکی انجام شد ($P < ۰/۰۵$).

نتایج: با القای PCOS، بیان ژنی TNF- α افزایش معنادار و بیان ژنی SIRT1 کاهش معناداری در بافت تخمدان یافت ($P < ۰/۰۰۰$). هر دو مداخله تمرین هوازی و رزوراترول منجر به تنظیم منفی بیان ژنی TNF- α و افزایش بیان ژنی SIRT1 شد اما تاثیر مداخله ترکیبی بر این تغییرات در مقایسه با دو مداخله دیگر بیشتر بود ($P < ۰/۰۰۰$).

نتیجه گیری: به نظر می رسد که هر دو مداخله تمرین هوازی و مکمل رزوراترول می تواند از بافت تخمدان در برابر آسیب ناشی از PCOS، بواسطه تنظیم منفی بیان ژنی TNF- α و افزایش SIRT1 حفاظت کند.

واژه های کلیدی: سیرتوئین ۱، فاکتور نکروز دهنده تومور- α ، التهاب، سندرم تخمدان پلی کیستیک



* نویسنده مسؤول: معصومه حبیبیان پست الکترونیکی: habibian_m@yahoo.com

استناد به این مقاله: عالی س، حبیبیان م. تأثیر تمرین هوازی و رزوراترول بر بیان ژنی SIRT1 و TNF- α در تخمدان موش های مبتلا به پلی کیستیک تخمدان. دانشور پزشکی: نشریه پژوهشی پایه و بالینی ۱۴۰۴؛ ۳۳ (۲): ۲۳-۳۲. [مقاله فارسی]

وصول	۱۴۰۴/۰۲/۱۴
اصلاح نهایی	۱۴۰۴/۰۳/۰۳
پذیرش	۱۴۰۴/۰۷/۲۱
انتشار	۱۴۰۴/۰۹/۳۰

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱ یک اختلال سیستمیک و غدد درون ریز است که ۵ تا ۲۰ درصد از زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار می دهد. این سندرم عمدتاً با عدم تعادل هورمون های جنسی مشخص می شود که باعث تشکیل کیست های احتباس شده آب در فولیکول ها می شود (۱). ناهنجاری محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان یا آدرنال در پاتوفیزیولوژی بیماری PCOS دخالت دارد. اختلال در الگوی ترشح هورمون آزاد کننده گنادوتروپین منجر به افزایش نسبی ترشح هورمون لو تینه کننده (LH)^۲ در مقایسه با هورمون محرک فولیکول (FSH)^۳ می شود. معمولاً در زنان سالم، نسبت LH به FSH معمولاً بین ۱ و ۲ است اما در زنان مبتلا به PCOS، این نسبت معکوس می شود و ممکن است به ۲ یا ۳ برسد (۲). بعلاوه زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با همتایان وزنی خود، ۵۰ درصد بیشتر در معرض خطر حوادث بیماری قلبی عروقی هستند (۳). PCOS با التهاب مزمن درجه پایین و افزایش سطح آندروژن همراه است و این تغییرات به راحتی می تواند منجر به هیپرتروفی بافت چربی شود (۴). از طرفی چاقی نیز یکی از مشکلات عمده سلامت جامعه در دهه های اخیر است و چندین ناهنجاری فیزیولوژیک مانند التهاب مزمن با درجه پایین و مقاومت به انسولین در بین زنان چاق شایع است (۵). این روند به نوبه خود با راه های آدیپوسایتوکاین های مختلفی همراه است که در تنظیم متابولیسم لیپید، التهاب و فرآیندهای تولید مثلی نقش دارند (۵، ۶) و در نتیجه باعث افزایش نشانگرهای التهابی سرمی مانند فاکتور نکروز دهنده تومور-آلفا (TNF- α)^۴ می شود (۷). مشخص شده است که سایتوکاین های پیش التهابی بر عملکرد تخمدان ها، تخمک گذاری، لقاح و فرآیندهای کاشت تخمک در بیماران PCOS تأثیر می گذارد (۸) و تسریع التهاب مزمن با درجه پایین منجر به یک سری اختلالات هورمون جنسی می شوند (۹). به نظر می رسد TNF- α ممکن است در هیپرآندروژنیسم، ضخیم شدن قشر، علاوه بر افزایش اندازه تخمدان نقش داشته باشد (۱۰). سطوح بالاتر TNF- α گردش در زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با گروه های همسان شده با سن و/یا شاخص توده بدنی مشاهده شده است (۱۱). هم چنین بیان بیشتر TNF- α در لایه گرانولوزا و مایع فولیکولی فولیکول ها و کیست های تخمدان در موش های مبتلا به PCOS مشاهده شده است (۱۲).

SIRT1، عضوی از خانواده سیرتوئین ها است که در سلول های مختلف بیان می شود و نقش مهمی در فرآیندهای پاتوفیزیولوژیکی مانند تکثیر سلولی و آپوپتوز، اتوفازی، متابولیسم، التهاب، استرس آنتی

اکسیدانی، مقاومت به انسولین و اختلال تخمک گذاری در بروز PCOS دخالت دارند، ایفا می کند (۱۳). هم چنین مشخص شده است که افزایش بیان SIRT1 در بافت تخمدان می تواند منجر به افزایش ذخیره فولیکولی شود و روند پیری تخمدان را به تأخیر بیندازد (۱۴). در یک مدل موش مبتلا به PCOS، نشان داده شد که فعال سازی SIRT1 نه تنها می تواند با سرکوبی بیان گیرنده آندروژن، سطح آندروژن را کاهش دهد، بلکه با تنظیم منفی بیان شاخص القا نکروز و آپوپتوز می تواند به کاهش فیروز ساختاری تخمدان کمک نماید (۱۵). علی رغم پتانسیل زیاد SIRT1 در بهبود اختلالات تخمک گذاری در PCOS، تحقیقات عمیق تری در مورد مکانیسم های اثرگذاری آن مورد نیاز است (۱۳).

مطالعات اخیر نشان داده اند که رزوراترول آگونیست سیرتوئین ۱ (SIRT1)^۵ است و طیف گسترده ای از اثرات مفید را به روشی وابسته به SIRT1 برای جلوگیری از توسعه بسیاری از بیماری ها از طریق، مسیرهای ضد دیابت، آنتی اکسیدان و ضد التهاب اعمال می کند (۱۶). علاوه بر این، رزوراترول تأثیر مهمی بر رشد تخمدان و آپوپتوز تخمک دارد (۱۷). رزوراترول، پلی فنول طبیعی موجود در انگور، انواع توت ها و گیاهان دارویی، دارای فعالیت های آنتی اکسیدانی و ضدالتهابی است. علاوه بر این، مشاهده شد که رزوراترول ذخیره فولیکولی تخمدان و طول عمر تخمدان را در موش ها افزایش داده است و به عنوان یک عامل درمانی بالقوه برای درمان شرایط مرتبط با آندروژن اضافی، مانند PCOS عمل می کند (۱۸). با این حال، مکانیسم هایی که توسط آن رزوراترول SIRT1 را برای کاهش استرس اکسایشی و در نتیجه التهاب تخمدان تنظیم می کند، به طور کامل مشخص نشده است (۱۳).

علاوه بر این، عوامل سبک زندگی که بر روند و پیش بینی PCOS تأثیر می گذارند از جمله رژیم غذایی و فعالیت جسمانی، در کاهش استرس اکسایشی، التهاب و هم چنین بهبود پارامترهای متابولیک و هورمونی نقش اساسی دارند (۱۹). تمرین ورزشی به عنوان یک سبک زندگی سالم شامل در درمان PCOS موثر شناخته شده است. مشاهده شده است که ورزش هوازی با شدت متوسط به مدت سه ماه و یا بیشتر، عوامل خطرری متعددی قلبی-متابولیکی مانند TNF- α را در زنان مبتلا به PCOS کاهش می دهد (۲۰). هم چنین مشخص شده است که تمرین ورزشی بر عملکرد تخمدان افراد مبتلا به PCOS تأثیر مثبتی دارد (۲۱). این بهبودها با کاهش عدم تعادل هورمونی و بهبود توده عضلانی بدون چربی و/یا چربی بدن که منجر به افزایش نرخ تخمک گذاری و چرخه های قاعدگی منظم می شود، مرتبط است (۲۲). به خوبی مشخص شده است که PCOS یک حالت پیش التهابی است و شواهد نشان می دهند که التهاب مزمن با درجه پایین زمینه ساز ایجاد انحراف متابولیکی و اختلال عملکرد تخمدان در PCOS

1. Polycystic ovary syndrome
2. Luteinizing Hormone
3. Follicle Stimulating Hormone
4. Tumor Necrosis Factor Alpha - an overview

رژیم پر چرب شامل ۴۵ درصد چربی، ۳۵ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین قرار گرفتند و با کاهش فضای قفس ها میزان کم تحرکی حیوانات نیز افزایش یافته بود (۵، ۲۵). هم چنین ارزیابی هیپراندرونیسم از طریق اندازه گیری فاصله آنورنیتال انجام شد. ابتدا موش ها بر روی یک سطح افقی قرار گرفتند و با بلند کردن دم آنها به آرامی، فاصله از بالای مقعد تا پایین واژن را با استفاده از یک خط کش مناسب (میلی متر) اندازه گیری شد. بیشتر شدن فاصله و ایجاد مایع سفید رنگ نشان دهنده القای مدل بوده است.

موش های گروه های تمرین و تمرین-رزورترولر یک هفته پس از تایید القای مدل PCOS وارد مداخله تمرینی شدند. پروتکل تمرینی بر اساس چند نوع برنامه تمرینی از مقالات گوناگون طراحی شده است. برای آشنایی حیوانات با اجرای تمرینات موش ها با شدت ۷ متر در دقیقه و به مدت ۱۱ دقیقه در روز، ۵ روز در هفته تمرین بر روی نوار گردان مخصوص جوندگان تمرین را آغاز کردند. برنامه تمرینی استقامتی با شدت متوسط (معادل ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی) شامل دویدن روی نوار گردان جوندگان با سرعت ۹ متر بر دقیقه به مدت ۲۵ دقیقه در هفته اول با شیب ۱ درجه بود که با افزایش تدریجی به سرعت ۲۲ متر بر دقیقه به مدت ۵۵ دقیقه با شیب ۸ درجه در هفته هشتم رسید. لازم به ذکر است که این تمرین، یک تمرین با شدت متوسط برآورد می شود (۲۷، ۲۸).

پودر رزورترولر در حلال دی متیل سولفو کساید حل شد و سپس این مکمل روزانه با دوز ۳/۷۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت درون صفاقی به مدت ۸ هفته تزریق شد (۵).

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی (۱۱ تا ۱۲ ساعت ناشتا)، رت های مورد مطالعه در هر گروه بواسطه تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین ۱۱ درصد و با دوز ۵۱ میلی گرم بر کیلوگرم و زایلوزین ۲ درصد و با دوز ۱۱ میلی گرم بر کیلوگرم بیهوش شدند. سپس قفسه سینه حیوان شکافته شده و نمونه خون بطور مستقیم از قلب حیوان گرفته شد. در ادامه بافت تخمدان جدا شد و پس از شستشو در سرم فیزیولوژیک در نیتروژن مایع فریزر شد. از تکنیک آزمایشگاهی Real-Time PCR برای تعیین بیان ژن SIRT1 و TNF- α استفاده شد. در ابتدا استخراج RNA از نمونه ها شد و برای حذف هر گونه آلودگی به DNA و آنزیم های تخریب کننده RNA، ۱ میکروگرم از محلول استخراج شده RNA با آنزیم DNase I، بافر DNase I و بازدارنده ریبونوکلاز (۴۰u) به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد تیمار شد. ساخت cDNA از روی RNA الگو و با آنزیم رونویسی معکوس انجام می شود. این آنزیم همانند دیگر آنزیم های سازنده DNA نیاز به پرایمر دارد. از این رو، برای ساخت از cDNA از دو نوع پرایمر هگزامرهای تصادفی و الیگو dT و کیت Revert Aid First strand cDNA synthesis محصول شرکت تجاری Takara آلمان

است. مهم تر از همه، ارتباط قوی بین هیپراندرونیسم و التهاب در سندرم تخمدان پلی کیستیک وجود دارد (۲۳). نشان داده شده است که در شرایط PCOS التهاب موضعی در تخمدان روی می دهد و برخی از سلول های و سایتو کاین های التهابی حیاتی ممکن است ابتدا از تخمدان آزاد شده و سپس وارد گردش خون شوند (۲۴). با این وجود با این وجود تاثیر فعالیت ورزشی و مکمل رزورترولر بر عوامل موثر در التهاب بافت تخمدان به خوبی مشخص نیست. لذا با توجه به تاثیر این مداخله های غیر دارویی بر بهبود سلامت بافت تخمدان (۱۸، ۲۰، ۲۱) در شرایط PCOS انجام تحقیقات بیشتری برای روشن کردن مکانیسم های مولکولی نهفته در بهبود التهاب بافت تخمدان ضروری به نظر می رسد. مطالعه حاضر نیز به منظور بررسی تاثیر تمرین هوازی و رزورترولر بر بیان ژن SIRT1 و TNF- α در بافت تخمدان موش های مبتلا به پلی کیستیک تخمدان انجام شد.

مواد و روش ها

مطالعه تجربی حاضر یک طرح پس آزمون همراه با گروه کنترل انجام شد. در این مطالعه ۳۰ سر موش ماده سویه C57bl/6 هشت هفته ای، با میانگین وزن 24 ± 2 گرم ماهه انتخاب و پس از ۷ روز سازگاری با محیط بصورت تصادفی به ۵ گروه کنترل سالم، کنترل بیمار، بیمار تمرین، بیمار رزورترولر و بیمار تمرین-رزورترولر تقسیم بندی شدند. موش های گروه کنترل سالم تحت مداخله ای نبودند. گروه کنترل بیمار پس از القا PCOS، فقط رژیم پر چرب داشتند. گروه بیمار تمرین پس از القا PCOS به مدت ۸ هفته تمرین ورزشی هوازی بر روی نوار گردان با شدت ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی مصرفی انجام دادند و رژیم پر چرب داشتند. گروه بیمار رزورترولر پس از القا PCOS، با مکمل رزورترولر به مدت ۸ هفته به صورت درون صفاقی تیمار شدند و رژیم پر چرب داشتند. گروه بیمار رزورترولر-تمرین پس از القا PCOS، تحت مداخله های تمرین و مکمل رزورترولر مشابه با گروه های دیگر قرار داشتند. حیوانات در دمای کنترل شده 23 ± 2 درجه سانتی گراد، رطوبت $55 \pm 5\%$ و میزان ساعات روشنایی به تاریکی ۱۲ به ۱۲ در قفس هایی از جنس پلکسی گلاس با درب توری و به ابعاد ۲۵ در ۲۷ در ۱۴ سانتی متر به گونه ای نگهداری شدند (سه سر موش در هر قفس) که آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. مراقبت از حیوانات نیز مطابق با دستورالعمل های و پروتکل های اخلاقی بود. این پژوهش دارای کد اخلاق IR.IAU.1403.328 SARI.REC توسط کمیته تخصصی اخلاق در پژوهش های زیستی دانشگاه آزاد واحد ساری تصویب شد.

القای مدل تجربی سندرم پلی کیستیک بواسطه گاوژ روزانه دی هیدرو اپی آندروستندیون (۶۰ میلی گرم / کیلوگرم) به مدت ۲۰ روز انجام شد. هم چنین جهت القای سبک زندگی ناسالم حیوانات تحت

PCR، پرایمرهای مورد نظر توسط نرم افزار BeaconDesigner و Oligo7 طراحی شدند (جدول ۱).

استفاده شد. نسبت بیان هر ژن با استفاده از روش چرخه آستانه ($2^{-CT\Delta\Delta}$) CT با فرمول محاسبه شد. جهت بررسی بیان ژن ها با استفاده از Real-time

جدول ۱: توالی پرایمر متغیرهای تحقیق			
Genes	Forward (5'-3')	Reverse (5'-3')	Temperature
SIRT1	CTCCAAAGGCACTTGACTGCTG	GGCTGACACTTTTGAGCAGTC	۶۰
TNF- α	ACCTCTCCAGACGGTAGAAGAC	GCTGGAAGAAGTCCATCAAGGC	۶۰
Gapdh	ATGCCAGTGAGCTTCCCGTTTCAG	CATCACTGCCACCCAGAAGACTG	۶۰

مشاهده معناداری اختلاف بین گروه ها، برای تعیین محل اختلاف از آزمون تعقیبی توکی در سطوح معناداری $P < 0.05$ استفاده گردید. تمامی تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۳ انجام شد.

یافته ها

میانگین و انحراف معیار تغییرات وزنی موش های گروه های تحقیق در جدول ۲ ارائه شده است.

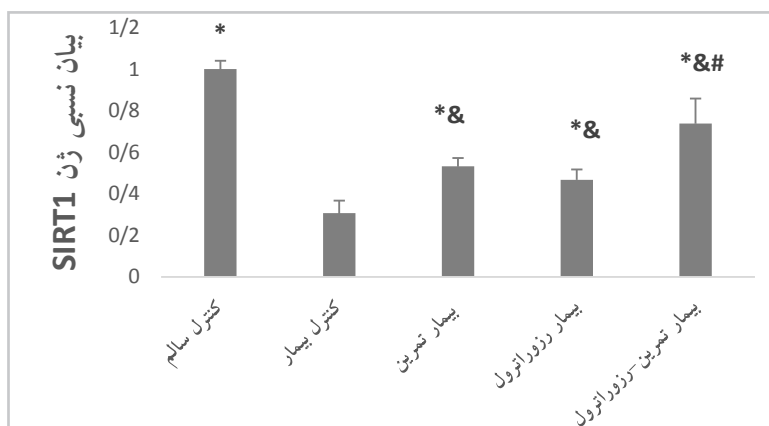
سطح سرمی LH و FSH با استفاده از کیت ویژه به ترتیب Thermo Fisher و MBS2514287, MyBioSource, Inc., USA (Scientific, EEL097, USA) به ترتیب با میزان حساسیت ۰/۲۸ و ۰/۱۲ نانوگرم بر میلی لیتر با استفاده از تکنیک الایزا اندازه گیری شد. برای توصیف داده ها از شاخص های مرکزی و پراکندگی استفاده شد. هم چنین از آزمون شاپیرو ویلک برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده ها و آزمون لوین جهت تجاس واریانس ها استفاده گردید. بعلاوه تغییرات بین گروهی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک راهه بررسی شد و در صورت

جدول ۲: میزان تغییرات وزن بدن موش های گروه های تحقیق					
متغیرها	کنترل سالم	کنترل بیمار	بیمار تمرین	بیمار رزوراترول	بیمار تمرین + رزوراترول
وزن بدن (گرم)	۱/۱±۰/۲۸	۲/۲۶±۰/۴۱/۵	۲/۴۶±۰/۳۶/۳	۲/۱±۰/۳۹/۶	۰/۶±۰/۳۱/۲

معناداری مشاهده شد (به ترتیب $F=29/833$ ، $P<0/000$ ، $F=148/680$ ؛ $P<0/000$) بر پایه یافته های حاصل از آزمون تعقیبی توکی القای PCOS با افزایش در سطوح LH و کاهش در سطح سرمی FSH مقایسه با گروه سالم شد ($P<0/000$). بعلاوه سطوح LH به دنبال هر سه مداخله تمرین هوازی (تمرین $P<0/000$)، تیمار با رزوراترول ($P<0/000$) و مداخله ترکیبی ($P<0/000$) کاهش معناداری یافت، اما تاثیر تیمار با رزوراترول در کاهش سطوح LH در مقایسه با تمرین هوازی به طور معناداری بیشتر بود ($P<0/006$). هم چنین تاثیر مداخله ترکیبی در کاهش سطوح سرمی LH در مقایسه با دو مداخله دیگر به طور معناداری متفاوت بود ($P<0/000$)، $F=145/686$ ؛ $P<0/000$) القای PCOS منجر به کاهش بیان ژنی SIRT1 ($P<0/000$) و افزایش بیان ژنی TNF- α ($P<0/000$) (شکل ۱) و افزایش بیان ژنی TNF- α ($P<0/000$) (شکل ۲) بافت تخمدان در مقایسه با گروه سالم شد. هم چنین ۸ هفته تمرین هوازی، تیمار با رزوراترول و مداخله ترکیبی با افزایش بیان ژنی SIRT1 (به ترتیب $P<0/000$ ، $P<0/004$ و $P<0/000$) و تنظیم منفی بیان ژنی TNF- α (به ترتیب $P<0/000$ ، $P<0/000$ و $P<0/000$) بافت تخمدان نسبت به گروه کنترل بیمار شد. با این وجود بین بیان ژنی SIRT1 و TNF- α بافت تخمدان گروه های رزوراترول و تمرین تفاوت معناداری وجود نداشت (به ترتیب $P=0/531$ ؛ $P=0/052$) و تاثیر مداخله ترکیبی در تغییرات بیان ژنی SIRT1 و TNF- α بافت تخمدان در مقایسه با دو مداخله دیگر به طور معناداری بیشتر بود ($P<0/000$).

نتایج آزمون شاپیرو ویلک حاکی از توزیع طبیعی داده ها و آزمون لوین بیانگر تجاس واریانس ها بنده است. هم چنین نتایج حاصل از آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که تفاوت معناداری بین بیان ژنی SIRT1 و TNF- α گروه های مختلف وجود دارد (به ترتیب $F=87/730$ ، $P<0/000$ ؛ $F=145/686$ ؛ $P<0/000$) القای PCOS منجر به کاهش بیان ژنی SIRT1 ($P<0/000$) و افزایش بیان ژنی TNF- α ($P<0/000$) (شکل ۱) و افزایش بیان ژنی TNF- α ($P<0/000$) (شکل ۲) بافت تخمدان در مقایسه با گروه سالم شد. هم چنین ۸ هفته تمرین هوازی، تیمار با رزوراترول و مداخله ترکیبی با افزایش بیان ژنی SIRT1 (به ترتیب $P<0/000$ ، $P<0/004$ و $P<0/000$) و تنظیم منفی بیان ژنی TNF- α (به ترتیب $P<0/000$ ، $P<0/000$ و $P<0/000$) بافت تخمدان نسبت به گروه کنترل بیمار شد. با این وجود بین بیان ژنی SIRT1 و TNF- α بافت تخمدان گروه های رزوراترول و تمرین تفاوت معناداری وجود نداشت (به ترتیب $P=0/531$ ؛ $P=0/052$) و تاثیر مداخله ترکیبی در تغییرات بیان ژنی SIRT1 و TNF- α بافت تخمدان در مقایسه با دو مداخله دیگر به طور معناداری بیشتر بود ($P<0/000$).

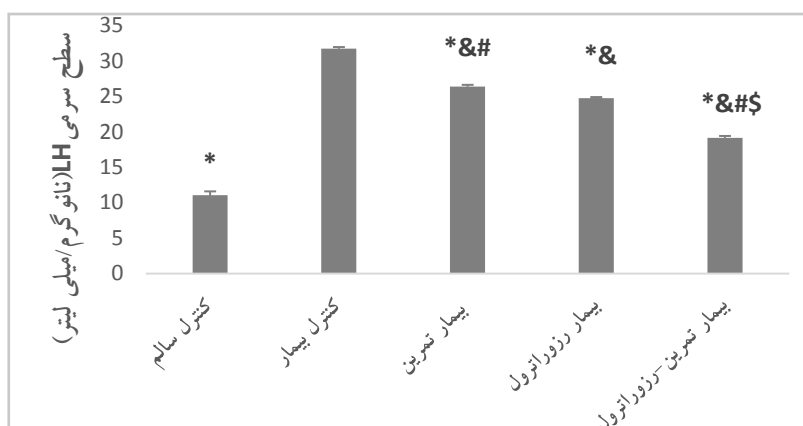
هم چنین بین سطوح سرمی FSH و LH گروه های تحقیق اختلاف



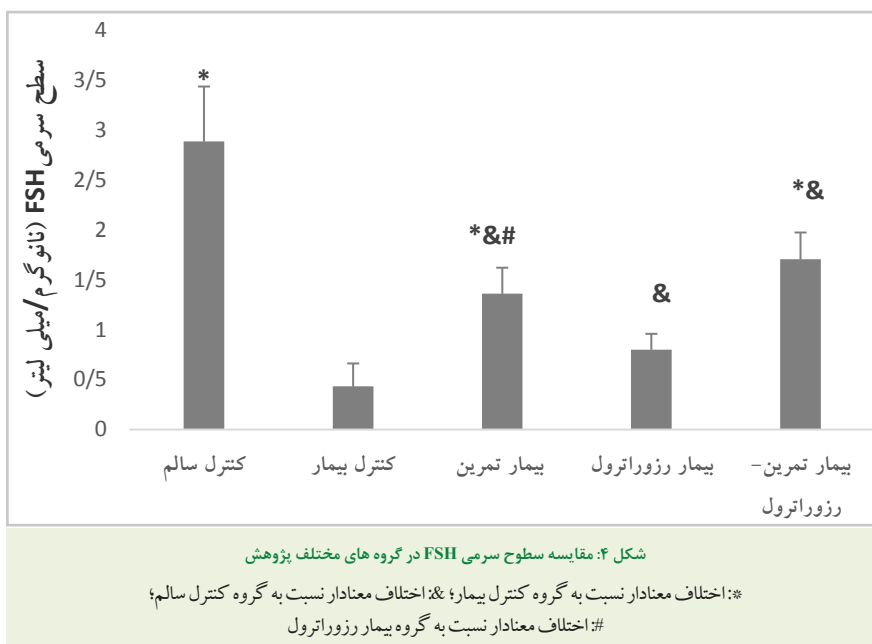
شکل ۱: مقایسه بیان ژنی SIRT1 بافت تخمدان در گروه های مختلف پژوهش
*: اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل بیمار؛ &: اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ #: اختلاف معنادار نسبت به گروه های بیمار رزوراترول و بیمار تمرین



شکل ۲: مقایسه بیان ژنی TNF-α بافت تخمدان در گروه های مختلف پژوهش
*: اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل بیمار؛ &: اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ #: اختلاف معنادار نسبت به گروه های بیمار رزوراترول و بیمار تمرین



شکل ۳: مقایسه سطوح سرمی LH در گروه های مختلف پژوهش
*: اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل بیمار؛ &: اختلاف معنادار نسبت به گروه کنترل سالم؛ #: اختلاف معنادار نسبت به گروه بیمار رزوراترول؛ \$: اختلاف معنادار نسبت به گروه بیمار تمرین



بحث

در این مطالعه به بررسی اثر تمرین هوازی و رزوراترول بر بیان ژنی SIRT1 و TNF- α بافت تخمدان موش های PCOS پرداخته شده است. بر اساس یافته‌های تحقیق حاضر القای PCOS در مدل حیوانی فوق با افزایش قابل توجه بیان ژنی TNF- α ، کاهش بیان ژنی SIRT1 در بافت تخمدان، کاهش سطح FSH و افزایش سطح LH سرمی در مقایسه با گروه سالم شد. بعلاوه تیمار با رزوراترول با تنظیم منفی بیان ژنی TNF- α ، افزایش بیان ژنی SIRT1 در بافت تخمدان و تعدیل هورمون های FSH و LH سرمی همراه بوده است. پیش از این مشاهده شده است که تولید بیش از حد LH باعث تحریک بیش فعالی سلول‌های تکا تخمدان و در نتیجه افزایش استروئیدوژن تخمدان می‌شود. عدم تحریک FSH، در رشد سلول‌های گرانولوزا و تولید آروماتاز که مسئول یک مرحله کلیدی در بیوسنتز استروژن است، دخالت دارد که منتج به اختلال در بلوغ فولیکول و تخمک گذاری می‌شود (۲۹). موافق با یافته‌های تحقیق حاضر فورات رنسبر و همکاران (۱۷) در بررسی تأثیر رزوراترول بر موش‌های PCOS ناشی از دهیدروابی آندروسترون نشان دادند که ۲۸ روز تیمار با رزوراترول با دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم منجر به کاهش در سطح سرمی LH و نسبت FSH/ LH، تنظیم منفی سطوح TNF- α در سرم و بافت تخمدان و افزایش SIRT1 در بافت تخمدان موش‌های مبتلا به PCOS شد. هیو و همکاران (۳۰) هم نشان دادند که القای PCOS در رت‌های اسپراگ داولی با کاهش قابل توجه بیان SIRT1 در بافت تخمدان حیوانات همراه بوده است و تیمار با رزوراترول در دوز ۲۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز به مدت ۲۱ روز منجر به افزایش بیان SIRT1 بافت تخمدان موش‌های مبتلا

به PCOS شد. همچنین وانگ و همکاران (۱۵) نشان دادند که تیمار ۳۵ روزه با رزوراترول (۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز منجر به کاهش استرس اکسایشی و افزایش SIRT1 تخمدان و سرکوب فاکتورهای فیبروتیک در سلول‌های گرانولوزا موش‌های مبتلا به PCOS شد. بعلاوه کاهش در سطوح پلاسمایی و مایع صفاقی TNF- α به دنبال ۱۴ روز تیمار با رزوراترول در یک مدل تجربی آندومتروز توسط بایوت تکنیک و همکاران (۳۱) تایید شد. گونه‌های اکسیژن واکنشی (ROS) اضافی یکی از دلایل اصلی PCOS است که به طور قابل توجهی بر طول عمر بافت‌های تخمدان در زنان تأثیر می‌گذارد (۳۲). SIRT1 یک اثر تنظیمی مثبت بر متابولیسم ROS دارد که پیامدهای قابل توجهی برای حفظ طول عمر و عملکرد تخمدان و تنظیم فرآیندهای رشد فولیکولی دارد (۳۳). رزوراترول می‌تواند با حذف ROS، مسیرهای استرس ضد التهابی و آنتی اکسیدانی را از طریق SIRT1 فعال کند (۳۴). در یک مطالعه که توسط سیروتکین و همکاران (۳۵) بر روی سلول‌های تخمدان خوک انجام شده بود، گزارش شد که رزوراترول تولید SIRT1 را تحریک می‌کند. فعال سازی SIRT1 توسط رزوراترول باعث داستیلاسیون و در نتیجه کاهش فعالیت p53 می‌شود. بنابراین بقای سلول را حتی در شرایط استرس سلولی ممکن می‌سازد (۳۶). علاوه بر این ثابت شد که رزوراترول مسیر گیرنده TNF- α /NF-kB/TLR4 (Toll-4) را در موش‌ها سرکوب می‌کند (۳۷). این نتایج دخالت مستقیم رزوراترول بر عملکرد سلولی تخمدان را تقویت می‌کند.

از جمله یافته‌های مهم دیگر در تحقیق حاضر تأثیر تمرین هوازی مشابه با رزوراترول بر تنظیم منفی بیان ژنی TNF- α ، افزایش بیان ژنی SIRT1 در بافت تخمدان موش‌های مبتلا به PCOS است. اما مداخله ترکیبی تمرین

کافی نبودن دوره تمرینی مرتبط باشد (۴۵). همچنین مشخص شده است که تمرین ورزشی بر عملکرد تخمدان افراد مبتلا به PCOS تأثیر مثبتی دارد (۳۹). این بهبودها با کاهش عدم تعادل هورمونی و بهبود توده عضلانی بدون چربی و/یا چربی بدن که منجر به افزایش نرخ تخمک گذاری و چرخه های قاعدگی منظم می شود، مرتبط است (۴۶). افزایش حساسیت به انسولین، از جمله مکانیسم هایی تأثیر تمرین ورزشی بر عملکرد سیستم تولید مثل است. کاهش هیپرانسولینمی باعث کاهش استروئیدوژن تخمدان و افزایش SHBG می شود و بازگشت حاصل از آن به یک محیط طبیعی آندروژنی ممکن است حساسیت فعال کننده پالس هورمون محرکه گنادوتروپین را به مهار استروئیدی LH بازگرداند. متعاقباً، کاهش سطوح LH و آندروژنها ممکن است جذب بیش از حد فولیکول های آنترال را متوقف کند و به فولیکول غالب اجازه می دهد تا بالغ شود و در نهایت منجر به تخمک گذاری شود (۲۰). سانتوس و همکاران نشان دادند که ۲۱ روز تمرین متوالی شنا ۱ ساعت در روز با ۵ درصد بار) منجر به فعالیت سوپراکسید دیسموتاز بافت چربی اطراف تخمدان و کاهش معنادار شاخص پراکسیداسیون لیپیدی شد (۴۷). SIRT1 همچنین قادر به افزایش بیان سوپراکسید دیسموتاز است و خواص ضد التهابی قابل توجهی از خود نشان می دهد. بنابراین می تواند با مهار مسیرهای کلیدی التهابی مانند NF- κ B، آسیب التهابی را کاهش دهد. بنابراین تمرین ورزشی ممکن است از طریق افزایش بیان ژنی SIRT1 منجر به کاهش التهاب تخمدان بواسطه کاهش TNF- α و در نتیجه بهبود عملکرد آن شود (۴۸) و این اثرات با همزمانی تیمار با رزوراترول در بافت تخمدان موش های مبتلا به PCOS تقویت می شود.

نتیجه گیری

نتایج حاصل از تحقیق حاضر نشان می دهد که القای PCOS منجر به آسیب بافت تخمدان واسطه افزایش التهاب و تغییرات هورمون های LH و FH می شود. هر دو مداخله تمرین هوازی و رزوراترول می تواند منجر به تنظیم منفی بیان ژنی TNF- α ، افزایش بیان ژنی SIRT1 در بافت تخمدان موش های مبتلا به PCOS شود. اما مداخله ترکیبی تمرین هوازی و رزوراترول با تقویت کاهش التهاب تخمدان بواسطه کاستن قابل توجه بیان ژنی TNF- α و افزایش بیان ژنی SIRT1، در مقایسه با دو مداخله دیگر همراه بوده است

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزشی استخراج گردیده است. هم چنین پژوهش حاضر حامی مالی نداشته است. بدینوسیله از کلیه افرادی که در این تحقیق ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می شود

تعارض منافع

تعارض منافع وجود ندارد.

هوازی و رزوراترول با تقویت کاهش التهاب تخمدان بواسطه کاستن قابل توجه بیان ژنی TNF- α و افزایش بیان ژنی SIRT1 همراه بود. با این وجود تأثیر تمرین هوازی در افزایش سطوح سرمی FSH در مقایسه با رزوراترول بیشتر بوده است. در حالی که رزوراترول منجر به کاهش بیشتر سطح LH سرمی نسبت به تمرین هوازی شده بود. هم چنین تأثیر مداخله ترکیبی در تغییرات هورمونی فوق در مقایسه با هریک از مداخله های صرف بیشتر بوده است. میری و همکاران (۳۸) نشان دادند که تمرینات هوازی با شدت کم (دویدن با سرعت ۲۵ متر در دقیقه روی نوارگردان جوندگان) با افزایش سرمی هورمون FSH در موش صحرایی ماده مبتلا به PCOS همراه بوده است. هم چنین در بین زنان مبتلا به PCOS، ثابت شده است که فعالیت ورزشی، با افزایش غلظت گلوبولین اتصال به هورمون جنسی (SHBG)^۱، سطح آندروژن آزاد را بهبود می بخشد، که به تستوسترون در گردش متصل می شود و فراهمی زیستی آن را تنظیم می کند (۳۹). علاوه بر این، تمرین ورزشی می تواند بواسطه کاهش هیپرانسولینمی، که معمولاً در زنان مبتلا به PCOS شایع است بر سطح آندروژن نیز تأثیر بگذارد. با این وجود در مورد تأثیر تمرینات ورزشی بر بیازنی متغیرهای مورد مطالعه در بافت تخمدان مدل های تجربی مطالعاتی یافت نشد که می تواند از محدودیت های اصلی تحقیق حاضر نیز باشد. اما لی و همکاران (۴۰) در بررسی تأثیر یک برنامه تمرینی شنا (۱۲۰ دقیقه در هر جلسه، ۶ روز در هفته، به مدت ۱۵ روز) با یک مدل القای PCOS نشان دادند القای PCOS هیپراندرورژنیک با افزایش سطوح سرمی TNF- α همراه بوده است اما تمرین شنا منجر به کاهش معناداری در سطوح آن نشده بود. بایوند و همکاران (۴۱) نشان دادند که ۳۶ هفته تمرین ورزش متوسط طولانی مدت با افزایش افزایش محتوای پروتئین SIRT1 در بافت عضلانی، کبد و قلب در رت های پیر همراه بوده است. بعلاوه محققین دیگر نیز در بررسی تأثیر ۵ هفته تمرین ورزشی (دویدن اختیاری روی چرخ) و رزوراترول (۴۰۰ میلی گرم/کیلوگرم/روز) در موش های مبتلا به PCOS گزارش کردند که هر دو درمان با رزوراترول و تمرین ورزشی منجر به کوچک تر شدن سلول های چربی، افزایش بیان ژن گیرنده مرتبط با استروژن α در چربی زیر جلدی و بهبود چرخه تولید مثل در موش های صحرایی مبتلا به PCOS شدند (۴۲). در مطالعات انسانی نیز کاهش سطوح TNF- α سرمی در زنان دارای اضافه وزن/چاق مبتلا به PCOS پس از ۱۶ هفته تمرین ورزشی هوازی (۴۳) و یا کاهش سطح سرمی TNF- α در زنان ۳۵-۲۵ ساله مبتلا به PCOS متعاقب ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت متوسط ۶۰ تا ۷۰ ضربان قلب حداکثر، به همراه دریافت متفورمین (۴۴) گزارش شده است. اما محققین دیگر کاهش معناداری در سطوح TNF- α زنان دارای اضافه وزن /چاق مبتلا به PCOS، پس از ۱۲ هفته تمرین ایروبیکی با شدت متوسط ۶۰ تا ۷۰ ضربان قلب حداکثر مشاهده نکردند که احتمال دادند به

1. sex-hormone binding globulin

References

- [1] Laven JSE. Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Front. Endocrinol* 2019; 10: 23.
- [2] Saadia Z. Follicle Stimulating Hormone (LH: FSH) Ratio in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) - Obese vs. Non-Obese Women. *Medical Archives* 2020;74(4):289-93.
- [3] Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? Best practice & research. *Clinical obstetrics & gynaecology* 2016;37:5-11.
- [4] Fuertes-Martin R, Moncayo S, Insenser M, Martínez-García MÁ, Luque-Ramírez M, Grau NA, et al. Glycoprotein A and B Height-to-Width Ratios as Obesity-Independent Novel Biomarkers of Low-Grade Chronic Inflammation in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Journal of proteome research* 2019;18(11):4038-45.
- [5] Cabello E, Garrido P, Morán J, del Rey CG, Llana P, Llana-Suárez D, et al. Effects of resveratrol on ovarian response to controlled ovarian hyperstimulation in ob/ob mice. *Fertility and sterility* 2015;103(2):570-9.
- [6] Lian Y, Zhao F, Wang W. Central leptin resistance and hypothalamic inflammation are involved in letrozole-induced polycystic ovary syndrome rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2016; 476(4): 306–12.
- [7] Condorelli RA, Calogero AE, Di Mauro M, Mongioi' LM, Cannarella R, Rosta G, et al. Androgen excess and metabolic disorders in women with PCOS: beyond the body mass index. *Journal of Endocrinological Investigation* 2018;41(4):383-8.
- [8] Zafari Zangeneh F, Naghizadeh MM, Masoumi M. Polycystic ovary syndrome and circulating inflammatory markers. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2017;15:375-82.
- [9] Li N, Yang C, Xie H, Liu Y, Liao Y. Effects of Aerobic Exercise on Rats with Hyperandrogenic Polycystic Ovarian Syndrome. *International journal of endocrinology* 2021;2021:1–12.
- [10] Hong L, Zhang, Y, Wang, Q, Han Y, Teng X. Effects of interleukin 6 and tumor necrosis factor- α on the proliferation of porcine theca interna cells: possible role of these cytokines in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Taiwan. Journal of obstetrics and gynecology* 2016; 55:183–7.
- [11] Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(11):5592-6.
- [12] Mohammadi Sh, Kayedpoor P, Karimzadeh-Bardei L, Nabiuni M. The Effect of Curcumin on TNF- α , IL-6 and CRP Expression in a Model of Polycystic Ovary Syndrome as an Inflammation State. *Journal of Reproduction & Infertility* 2017;18(4):352-60.
- [13] Wu M, Zhang J, Gu R, Dai F, Yang D, Zheng Y, et al. The role of Sirtuin 1 in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *European journal of medical research* 2022 Aug 27;27(1):158.
- [14] Qin X, Du D, Chen Q, Wu M, Wu T, Wen J, et al. Metformin prevents murine ovarian aging. *Aging (Albany NY)* 2019;11(11):3785-94.
- [15] Wang D, Wang T, Wang R, Zhang X, Wang L, Xiang Z, et al. Suppression of p66Shc prevents hyperandrogenism-induced ovarian oxidative stress and fibrosis. *Journal of translational medicine.* 2020;18(1):84.
- [16] Guo S, Yao Q, Ke Z, et al. Resveratrol attenuates high glucose-induced oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis through AMPK. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2015;412:85-94.
- [17] Furat Rencher S, Kurnaz Ozbek S, Eraldemir C, Sezer Z, Kum T, Ceylan S, et al. Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ultrastructure in PCOS: an experimental study. *Journal of ovarian research* 2018;11(1):55.
- [18] Ortega I, Duleba AJ. Ovarian actions of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2015;1348(1):86-96.
- [19] Scarfò G, Daniele S, Fusi J, Gesi M, Martini C, Franzoni F, et al. Metabolic and Molecular Mechanisms of Diet and Physical Exercise in the Management of Polycystic Ovarian Syndrome. *Biomedicines* 2022; 10(6):1305.
- [20] Woodward A, Klonizakis M, Broom D. Exercise and Polycystic Ovary Syndrome. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2020;1228:123-36.
- [21] Benham JL, Yamamoto JM, Friedenreich CM, Rabi DM, Sigal RJ. Role of exercise training in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clinical obesity* 2018;8(4):275-84.
- [22] Nybacka Å, Carlström K, Fabri F, Hellström PM, Hirschberg AL. Serum antimüllerian hormone in response to dietary management and/or physical exercise in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Fertility and sterility* 2013;100(4):1096-102.
- [23] González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids* 2012;77(4):300-5
- [24] Zhai Y, Pang Y. Systemic and ovarian inflammation

- in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of reproductive immunology* 2022;151:103628.
- [25] Lai H, Jia X, Yu Q, Zhang C, Qiao J, Guan Y, et al. High-Fat Diet Induces Significant Metabolic Disorders in a Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Biology of Reproduction* 2014;91(5):127.
- [26] Mahmoud AA, Elfiky AM, Abo-Zeid FS. The anti-androgenic effect of quercetin on hyperandrogenism and ovarian dysfunction induced in a dehydroepiandrosterone rat model of polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2022;177:108936.
- [27] Rahimi G, Heydari S, Rahimi B, Abedpoor N, Niktab I, Safaiejad Z, et al. A combination of herbal compound (SPTC) along with exercise or metformin more efficiently alleviated diabetic complications through down-regulation of stress oxidative pathway upon activating Nrf2-Keap1 axis in AGE rich diet-induced type 2 diabetic mice. *Nutrition & metabolism* 2021;18:1-14.
- [28] Haghparsad Azad M, Niktab I, Dastjerdi S, Abedpoor N, Rahimi G, Safaiejad Z, et al. The combination of endurance exercise and SGTC (Salvia-Ginseng-Trigonella-Cinnamon) ameliorate mitochondrial markers' overexpression with sufficient ATP production in the skeletal muscle of mice fed AGEs-rich high-fat diet. *Nutrition & metabolism*. 2022;19(1):17.
- [29] Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Hall JE. Polycystic Ovarian Morphology with Regular Ovulatory Cycles: Insights into the Pathophysiology of Polycystic Ovarian Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004;89(9):4343-50.
- [30] Huo P, Li M, Le J, Zhu C, Yao J, Zhang S. Resveratrol improves follicular development of PCOS rats via regulating glycolysis pathway and targeting SIRT1. *Systems Biology in Reproductive Medicine* 2023;69(2):153-65.
- [31] Bayoglu Tekin Y, Guven S, Kirbas A, Kalkan Y, Tumkaya L, Guvendag Guven ES. Is resveratrol a potential substitute for leuprolide acetate in experimental endometriosis? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2015;184:1-6.
- [32] Lai, Q, Xiang, W, Li, Q, Zhang, H, Li, Y, Zhu, G. Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with pol-ycystic ovary syndrome. *Frontiers of medicine* 2018;12(5): 518-24.
- [33] Li X, He Y, Wu S, Zhang P, Gan M, Chen L, et al. Regulation of SIRT1 in Ovarian Function: PCOS Treatment. *Current Issues in Molecular Biology* 2023;45: 2073-89.
- [34] Roggerio A, Strunz CMC, Pacanaro AP, Leal DP, Takada JY, Avakian SD, et al. Gene Expression of Sirtuin-1 and Endogenous Secretory Receptor for Advanced Glycation End Products in Healthy and Slightly Overweight Subjects after Caloric Restriction and Resveratrol Administration. *Nutrients* 2018;10(7):937.
- [35] Sirotkin AV, Dekanová P, Harrath AH, Alwasel SH, Vašiček D. Interrelationships between sirtuin 1 and transcription factors p53 and NF-κB (p50/p65) in the control of ovarian cell apoptosis and proliferation. *Cell and Tissue Research* 2014;358(2):627-32.
- [36] Suvorova II, Knyazeva AR, Pospelov VA. Resveratrol-induced p53 activation is associated with autophagy in mouse embryonic stem cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2018;503:2180- 85.
- [37] Okan A, Doğanyigit Z, Yilmaz S, Uçar S, Arikian-Söylemez ES, Attar R. Evaluation of the protective role of resveratrol against sepsis caused by LPS via TLR4/NF-κB/TNF-α signaling pathways: Experimental study. *Cell Biochemistry & Function* 2023;41:423-3.
- [38] Miri MS, Asghar N, Karimi H, Hossein K. sobhaniyan S. Effect of exercise on sex-hormone in rats with polycystic ovary syndrome. *Pars Journal of Medical Sciences* 2020; 11(3): 39-47.
- [39] Patten RK, McIlvenna LC, Levinger I, Garnham AP, Shorakae S, Parker AG, et al. High-intensity training elicits greater improvements in cardio-metabolic and reproductive outcomes than moderate-intensity training in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Human reproduction open* 2022;37(5):1018-29.
- [40] Li N, Yang C, Xie, H, Liu, Y, Liao Y. Effects of Aerobic Exercise on Rats with Hyperandrogenic Polycystic Ovarian Syndrome. *International journal of endocrinology* 2021;2021:1-12.
- [41] Bayod S, DelValle J, Lanza JF, Sanchez-Roige S, de Luxan-Delgado B, Coto-Montes, et al. Long-term physical exercise induces changes in sirtuin 1 pathway and oxidative parameters in adult rat tissues. *Experimental gerontology* 2012;47(12): 925-35.
- [42] Benrick A, Maliqueo M, Miao S, Villanueva JA, Feng Y, Ohlsson C, et al. Resveratrol is not as effective as physical exercise for improving reproductive and metabolic functions in rats with dihydrotestosterone-induced polycystic ovary syndrome. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2013;2013:964070.
- [43] Costa EC, DE Sá JCF, Stepto NK, Costa IBB, Farias-Junior LF, Moreira SDNT, Soares EMM, Lemos TMAM, Browne RAV, Azevedo GD. Aerobic Training Improves Quality of Life in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2018;50(7):1357-66.
- [44] Elbandrawy AM, Yousef AM, Morgan EN, Ewais NF, Eid MM, Elkholy SM, et al. Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a

- randomized controlled trial. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2022;26(10):3506-13.
- [45] Jafari S, Taghian F. The Effect of Aerobic Exercise Training on Biochemical and Inflammatory Markers among Young Females Suffering from Polycystic Ovary Syndrome. Journal of Midwifery and Reproductive Health 2020; 8(2):2194-2202.
- [46] Nybacka Å, Carlström K, Fabri F, Hellström PM, Hirschberg AL. Serum antimüllerian hormone in response to dietary management and/or physical exercise in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: secondary analysis of a randomized controlled trial. Fertility and sterility 2013;100(4):1096-102.
- [47] Santos WLL, da Silva Pinheiro C, de Oliveira Santos R, da Silva ACA, Severo JS, Mendes PHM, et al. Physical exercise alleviates oxidative stress in brown adipose tissue and causes changes in body composition and nutritional behavior in rats with polycystic ovary syndrome. Life sciences 2023;325:121754.
- [48] Sun H, Li D, Wei C, Liu L, Xin Z, Gao H, et al. The relationship between SIRT1 and inflammation: a systematic review and meta-analysis. Front Immunol 2024;15:1465849.
- ***