

*Research Article*

## **The Effect of High Intensity Interval Training and *Boswellia* Supplementation on the Level of Inflammatory Cytokines and Brain-Derived Neurotrophic Factor in the Hippocampal Tissue of Old Rats**

**Jafar Ghorbani, SeyedReza Attarzadeh Hosseini, Amir Rashidlamir\*, Mohammad Mosaferi Ziaodini**

Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad.

\*Corresponding author: Rashidlamir@um.ac.ir

Received: 22 July 2024

Accepted: 30 September 2024

DOI: 10.60833/ascij.2024.1184730

### **Abstract**

Today, sports activity and the consumption of plants with antioxidant properties are considered as modulators of aging inflammation for the prevention and treatment of inflammation-related diseases. The purpose of this research was to investigate the effect of high intensity interval training and frankincense (*Boswellia*) supplementation on the level of inflammatory cytokines and brain-derived neurotrophic factor in the hippocampal tissue of aged rats. The statistical sample of the study included 28 aged male Wistar rats who were divided into four groups: interval training + placebo, interval training + *Boswellia* supplement, *Boswellia* supplement and sham. High intensity interval training on a treadmill was performed five days a week for six weeks. Supplemental groups received 50 mg frankincense solution (per kilogram of body weight) by gavage during the intervention period. After anesthesia, a necropsy was performed and the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, and BDNF in the hippocampal tissue were measured. The results showed that according to the Kruskal-Wallis analysis, the difference between the ranks of the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and BDNF in the hippocampus tissue of aged male rats was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). As a result, it seems that high intensity interval training and *Boswellia* supplement cannot cause a significant difference on the levels of inflammatory cytokines and Brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus tissue.

**Keywords:** Aging, Interval training, Frankincense (*Boswellia*), Neuronal inflammation, Neurotrophic factor.

## اثر تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل کندر بر سطح سایتوکاین‌های التهابی و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در بافت هیپوکامپ موش‌های پیر

جعفر قربانی، سیدرضا عطارزاده حسینی، امیر رشیدلمیر\*، محمد مسافری ضیاءالدینی

گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد، ایران

\*مسئول مکاتبات: Rashidlamir@um.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۰۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۰۱

DOI: 10.60833/ascij.2024.1184730

### چکیده

امروزه از فعالیت ورزشی و مصرف گیاهان دارای خاصیت ضداکسایشی به عنوان تعدیل‌کننده التهاب پیری برای پیشگیری و درمان بیماری‌های وابسته به التهاب نام می‌برند. هدف تحقیق حاضر، بررسی اثر تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل کندر بر سطح سایتوکاین‌های التهابی و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در بافت هیپوکامپ موش‌های پیر بود. نمونه آماری تحقیق شامل ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در چهار گروه تمرین تناوبی + دارونما، تمرین تناوبی + مکمل کندر، مکمل کندر و شم قرار گرفتند. تمرین تناوبی شدید روی تردمیل، پنج روز در هفته به مدت شش هفته اجرا شد. گروه‌های مکمل، طی دوره مداخله ۵۰ میلی‌گرم (به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) محلول کندر به صورت گاوآز دریافت کردند. پس از بی‌هوشی، کالبد شکافی انجام و سطوح  $IL-6$ ،  $TNF-\alpha$  و  $BDNF$  بافت هیپوکامپ اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که براساس آزمون تحلیل کروسکال والیس تفاوت رتبه‌های بین گروهی سطوح  $IL-6$ ،  $TNF-\alpha$  و  $BDNF$  بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی پیر نر به لحاظ آماری معنی دار نبود ( $p > 0/05$ ). در نتیجه به نظر می‌رسد تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل کندر نمی‌تواند تاثیر معناداری بر سطوح سایتوکاین‌های التهابی و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز بافت هیپوکامپ ایجاد نماید.

کلمات کلیدی: پیری، تمرین تناوبی شدید، کندر، التهاب نورونی، فاکتور نوروتروفیک.

### مقدمه

نهایت مرگ و میر ارتباط دارد (۱۸). التهاب و به ویژه التهاب عصبی به عنوان عامل خطر ساز در رخداد بیماری‌های عصبی، اهمیت برجسته‌ای دارد. در واقع التهاب کنترل نشده مزمن به نوروپاتی عصبی، آسیب و سبب بروز اختلالات شناختی - حرکتی، اختلالات یادگیری حرکتی - رفتاری می‌شود. قابل ذکر است که التهاب محیطی یا سیستمیک و آسیب‌های سلول مغز به عنوان دو سازوکار عمده در ایجاد التهاب مغزی می‌تواند فرایندهای التهابی را درگیر نماید (۵). التهاب

پیری فرایندی اجتناب‌ناپذیر، چندعاملی و بسیار پیچیده است که با کاهش تدریجی عملکرد دستگاه‌های حیاتی همراه است و تا حد زیادی توسط ژنتیک تعیین می‌شود. در این دوران افزایش التهاب بافتی یکی از رخداد‌های اجتناب‌ناپذیر است که در بیشتر بیماری‌های وابسته به سن مشاهده می‌شود. این وضعیت در افراد مسن به عنوان التهاب پیری توصیف می‌شود که نوعی التهاب سیستمیک، مزمن با درجه پایین است که به طور قابل توجهی با بیماری و در

کندر (*Boswellia*) قادر است تولید ایترلوکین‌ها مانند IL-6 و TNF- $\alpha$  را کاهش دهد (۴). همسو با افزایش سن و وقوع رخداد پیری و در پی آن افزایش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و به ویژه توسعه و گسترش التهاب عصبی؛ احتمال خطر بروز بیماری‌های عصبی افزایش می‌یابد. بنابراین توسعه راهبردهای پیشگیری، ایمن و نوآورانه از اهمیت بالایی برخوردار است. این در حالی است که تأثیر تمرینات ورزشی و مصرف مکمل گیاهی کندر بر بافت‌های مختلف به ویژه بافت هیپوکامپ کمتر مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. با وجودی که کندر به عنوان یک گیاه کمک‌کننده به کاهش التهاب معرفی شده است؛ اما در خصوص اثر آن بر التهاب بافت هیپوکامپ اطلاعات بسیار محدودی وجود دارد. از این رو انجام مطالعه تجربی حاضر، می‌تواند ابهامات موجود در این خصوص را مشخص نماید. با این حال، با توجه به موارد فوق، این پرسش مطرح است که آیا تمرین تناوبی شدید (HIIT) می‌تواند با تعدیل سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، کاهش التهاب و بیان BDNF را در بافتی خاص مانند هیپوکامپ مدل حیوانی پیر افزایش دهد؟ آیا در کنار این مداخله تمرینی، مصرف مکمل کندر می‌تواند نقش ضد التهابی در بافت مورد آزمایش داشته باشد و همچنین افزایش عوامل نوروتروفیکی را در موش‌های صحرايي پیر تسهیل نماید؟

#### مواد و روش‌ها

**جامعه آماری:** پژوهش حاضر، یک مطالعه تجربی-آزمایشگاهی است که در آن امکان کنترل عوامل تاثیرگذار بر نتایج تحقیق بوده است. همه مراحل پژوهش بر طبق دستورالعمل کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیست پزشکی دانشگاه فردوسی مشهد با کد IR.UM.REC.1401.021 صورت گرفت. نمونه

عصبی تحت تاثیر فعاليت میکروگلیاها، آستروسیت‌ها و ماکروگلیاها در سیستم عصبی مرکزی از طریق مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی با تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی سبب بروز التهاب می‌شود. مهمترین مسیر سیگنالینگ موثر در تولید سایتوکاین‌های التهابی، افزایش فاکتور هسته‌ای کاپای بتا (NF- $\kappa$ B) در سلول‌های میکروگلیاست که به بیان و رهائش سایتوکاین‌های التهابی منتهی می‌شود (۳۳). بنابراین؛ NF- $\kappa$ B تعدادی از ژن‌ها را از جمله فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) و ایترلوکین شش (IL-6) را تنظیم می‌کند که در التهاب نقش دارند. در مقابل این رخدادهای متوالی؛ بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) افزایش یافته و از وقوع و پیشرفت التهاب عصبی پیشگیری می‌نماید که افزایش رهائش BDNF نقش مهمی در پلاستیسیته سیناپس و حساسیت مرکزی دارد (۲۶، ۳۷، ۳۹). امروزه از فعالیت ورزشی به عنوان تعدیل‌کننده وضعیت التهابی نام برده می‌شود که به عنوان رویکردی برای پیشگیری و درمان بیماری وابسته به التهاب مطرح است (۱۲، ۱۳، ۳۱). با این حال کاهش التهاب و هم‌چنین کاهش سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF- $\alpha$  و IL-6 به دنبال تمرین تناوبی شدید گزارش شده است (۳، ۲۲، ۲۳، ۲۸). همچنین اثر فعالیت‌های ورزشی تمرین هوازی و تناوبی در مطالعات مختلف که با کاهش التهاب عصبی و بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله TNF- $\alpha$  و IL-6 در سلول‌های عصبی (۱۰، ۱۷، ۱۹، ۴۰، ۴۲)، افزایش عوامل رشدی مانند BDNF (۹) و کاهش TNF- $\alpha$  در بیماری‌ها گزارش شده است (۲). از طرفی استفاده از گیاهان دارویی به دلیل خاصیت ضداکسایشی، ضد میکروبی و ضد التهابی استفاده گسترده‌ای یافته است که از میان آنها کندر به عنوان یک ضد التهاب، ضد آرتريت و مسکن شناخته می‌شود (۲۱، ۴۱). گزارش‌ها حکایت از آن دارد که

گروه اول (تمرین تناوبی + گاواژ دارونما)، ۲- گروه دوم (تمرین تناوبی + گاواژ مکمل کندر) ۳- گروه سوم (گاواژ مکمل کندر)، ۴- گروه چهارم (شم با گاواژ دارونما)

**آزمون ورزشی فزاینده تا مرز خستگی و مداخله تجربی:** ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه آشناسازی، از تمامی موش‌ها در گروه‌های تمرین تناوبی، آزمون ورزشی فزاینده تا مرز خستگی گرفته شد تا حداکثر سرعت دویدن آنها روی نوارگردان مشخص شود. آزمون فزاینده با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه شروع و هر سه دقیقه یکبار سرعتی معادل با سه متر بر دقیقه به آن افزوده شد. زمان رسیدن به خستگی یا ناتوانی و عدم توانایی در موش‌ها با وجود ایجاد شوک الکتریکی و برخورد متوالی آنها به عقب دستگاه نوارگردان مشخص شد (۳۶). مداخلات تجربی پنج روز در هفته در ساعت معینی از روز بین ساعت ۱۲ ظهر تا ۴ عصر انجام شد. مطابق با جدول ۱ بر اساس حداکثر سرعت به دست آمده از طریق آزمون ورزشی فزاینده تا مرز خستگی؛ تمرین تناوبی با شدت (۱۰۰- ۸۰ درصد حداکثر سرعت) به مدت شش هفته و هر هفته پنج جلسه اجرا شد (۲۰، ۱۶). بر طبق مطالعات استاندارد پیشین دوز محلول عصاره کندر (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موش) برای مدت شش هفته انتخاب شد (۶). به هردو گروه شم و گروه تمرین تناوبی + گاواژ دارونما، به همان میزان (حدود ۰/۴ میلی‌لیتر محلول آبی کندر در گروه‌های کندر) از آب مقطر استفاده شد. مکمل از طریق گاواژ دو ساعت قبل از مداخله تمرین ورزشی به موش‌های صحرائی خورانده شد (۳۲).

**تهیه مکمل کندر:** کندر از یک فروشگاه دارویی گیاهی معتبر (داروخانه بیمارستان امام رضا) خریداری شد و قطعات کندر تا حد ممکن توسط هاون چینی، پودر شد که ۲۰۰ گرم از پودر حاصل در ۲۰۰۰

آماری پژوهش را ۲۸ سر موش صحرائی پیر نر نژاد ویستار تشکیل دادند. همه موش‌ها از پژوهشگاه ابن سینا، دانشکده علوم پزشکی تربت حیدریه و موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی کرج خریداری شدند. وزن موش‌های صحرائی پیش از مداخله تجربی بین ۳۶۵ تا ۴۰۹ گرم و سن آنها بین ۲۰ تا ۲۴ ماه بود.

**نگهداری و سازگاری با محیط:** همه موش‌های صحرائی جهت سازگاری با شرایط آزمایشگاه به مدت دو هفته در شرایط یکسان نگهداری شدند. آنها با توجه به سن و اندازه در گروه‌های دو تا سه تایی در قفس‌هایی از جنس پلی‌کربنات با درب توری که کف آنها با تراشه‌های تمیز چوب پوشانده شده بود، در آزمایشگاه حیوانات دانشکده علوم ورزشی دانشگاه فردوسی مشهد در شرایط کنترل شده، نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، شروع روشنایی ۱۱ شب و شروع خاموشی ۱۱ صبح)، دما ( $23 \pm 2$ ) سانتی‌گراد) و رطوبت (حدود ۴۵ درصد) نگهداری شدند. در طی مدت پژوهش همه موش‌های صحرائی به طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. غذای مورد استفاده موش‌های صحرائی، غذای فشرده و آماده مناسب موش، ساخت کارخانه بهپور تهران و آب مصرفی، آب تصفیه شده شهری بود. پاک‌سازی قفس‌ها دو بار در هفته و وزن‌کشی هفته‌ای یکبار در روز جمعه صورت گرفت. همه آزمایشات براساس خط مشی‌های قرارداد هلسینکی اجرا شد. همه موش‌های صحرائی به منظور کاهش استرس و هم‌چنین آشنایی با تمرین، به مدت دو هفته و هر هفته پنج جلسه و هر جلسه ۱۵ دقیقه با سرعت ۱۰ تا ۱۵ متر بر دقیقه روی نوارگردان دویدند. با شروع بخش اصلی طرح پژوهشی؛ ۲۷ سر موش صحرائی به طور تصادفی ساده در چهار گروه زیر قرار گرفتند: ۱-

**اندازه‌گیری متغیرها:** مقادیر IL-6، TNF- $\alpha$  و BDNF توسط کیت‌های تحقیقاتی ۴۸ تایی نمونه حیوانی موش صحرایی پیر نر نژاد ویستار شرکت Zellbio ساخت آلمان به ترتیب با شماره کاتالوگ ZB-10135S-R9648؛ ZB-10764-R9648 و ZB-0476-R9648 اندازه‌گیری شد: سطوح IL-6 بافت هیپوکامپ با حساسیت ۰/۰۵ نانوگرم بر لیتر؛ سطوح TNF- $\alpha$  بافت هیپوکامپ با حساسیت ۲/۵ نانوگرم بر لیتر و سطوح BDNF بافت هیپوکامپ با حساسیت ۰/۰۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر و ضریب تغییرات درون سنجشی کمتر از ۱۰ درصد و ضریب تغییرات بین سنجشی کمتر از ۱۲ درصد اندازه‌گیری شد. کیت استخراج پروتئین تام توسط بافر RIPA از شرکت آرسام فرازیست خریداری شد. بافت‌ها به آزمایشگاه دانشکده علوم انتقال داده شد. ابتدا بافت هیپوکامپ در هاون قرار گرفت و بلافاصله نیتروژن مایع بر روی بافت قرار داده شد و آسیاب آن تا پودر شدن بافت ادامه یافت. سپس بافت پودر شده به میکروتیوب انتقال و حجم مشخصی از بافر (طبق دستورالعمل شرکت) به میکروتیوب اضافه شد که ۱۵ دقیقه از دستگاه ورتکس برای تکان دادن محتویات میکروتیوب استفاده گردید. سپس میکروتیوب در دستگاه سانتریفیوژ ۱۳ جی دور قرار گرفت که در نهایت بعد از ۱۵ دقیقه ماده داخل میکروتیوب به دو بخش سطحی و زیرین تقسیم شد. بخش سطحی به میکروتیوب جدیدی منتقل شد و درون محفظه یخ قرار گرفت و بلافاصله بعد از اتمام؛ نمونه‌های جمع‌آوری شده برای انجام مراحل الایزا به آزمایشگاه تشخیص طبی انتقال داده شد.

میلی‌لیتر آب مقطر حل و به مدت ۲۴ ساعت در یخچال نگهداری تا این که به طور کامل خیسانده شد. سپس به محلول در بن ماری ۵۰ درجه سانتی‌گراد به مدت یک ساعت حرارت داده شد تا به طور کامل مواد جامد آن در آب حل شوند. سپس محلول حاصل از کاغذ صافی (گازاستریل) عبور داده شد و به عنوان محلول ذخیره تا زمان مصرف در یخچال نگهداری شد و سپس مقدار میلی‌لیتر مصرفی عصاره آبی‌کندر (از طریق فرمول محاسبه شده مطالعات پیشین) تعیین شد (۶، ۷). یک نمونه از محلول جهت تعیین میزان ماکرو مولکول‌ها، در آزمایشگاه تحقیقاتی پژوهشکده علوم و فناوری مواد غذایی مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن در جدول ۲ ذکر شده است. همان طور که مشاهده می‌شود بیشترین سهم متعلق به رطوبت و کمترین سهم متعلق به پروتئین می‌باشد. هم چنین نمونه ای از محلول تهیه شده بعد از مراحل اسانس‌گیری، تحویل آزمایشگاه پژوهشگاه علوم زیستی بررسی که نتایج آنالیز ترکیبات آن با روش GC-MS اسپکتروسکوپی در شکل ۱ و جدول ۳ نشان داده شده است.

**تشریح و نمونه برداری بافت هیپوکامپ:** بعد از اتمام شش هفته مداخله تمرین ورزشی به همراه مصرف مکمل کندر، همه گروه‌ها توسط تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین (Ketamine) (۳۰-۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن موش صحرایی) و زایلازین (Xylazine) (۳-۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن موش صحرایی) بی‌هوش شدند. پس از بی‌هوشی عمیق سر حیوان قطع و مغز از مجموعه خارج شد. جداسازی هیپوکامپ به طور مجزا و روی پلیت سرد صورت گرفت و تا اتمام آزمایش در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد در ازت مایع منجمد نگهداری شد (۲۵).

جدول ۱- برنامه تمرین تناوبی با شدت بالا

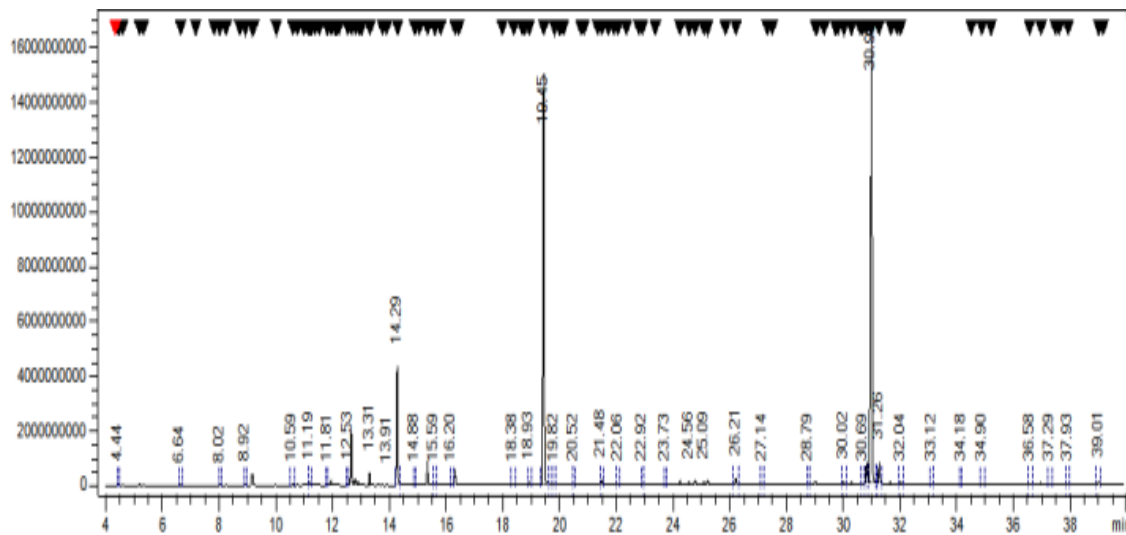
Table 1. High intensity interval training program

Week	Stage	Activity intensity (% of maximum speed)	Recovery intensity (% of maximum speed)	Activity and rest time (minutes)	duration (minutes)
1	5	80	60	2-2	20
2	6	80	60	2-2	24
3	6	90	50	2-2	24
4	7	90	50	2-2	28
5	7	100	50	2-2	28
6	8	100	50	2-2	32

جدول ۲- نتایج آزمایش ترکیبات محلول کندر

Table 2. The results of the test of frankincense soluble compounds

Name of the test	Percentage (wet weight)
Protein	0.007
Ash	0.065
Fat	0.21
Humidity	98.89
Carbohydrate	0.79
Total sugar	0.3



شکل ۱- نتایج آنالیز محلول کندر با روش GC-MS

Fig 1. The results of frankincense solution analysis by GC-MS method

جدول ۳- نتایج آنالیز ترکیبات شاخص محلول کندر با روش GC-MS اسپکتروسکوپی

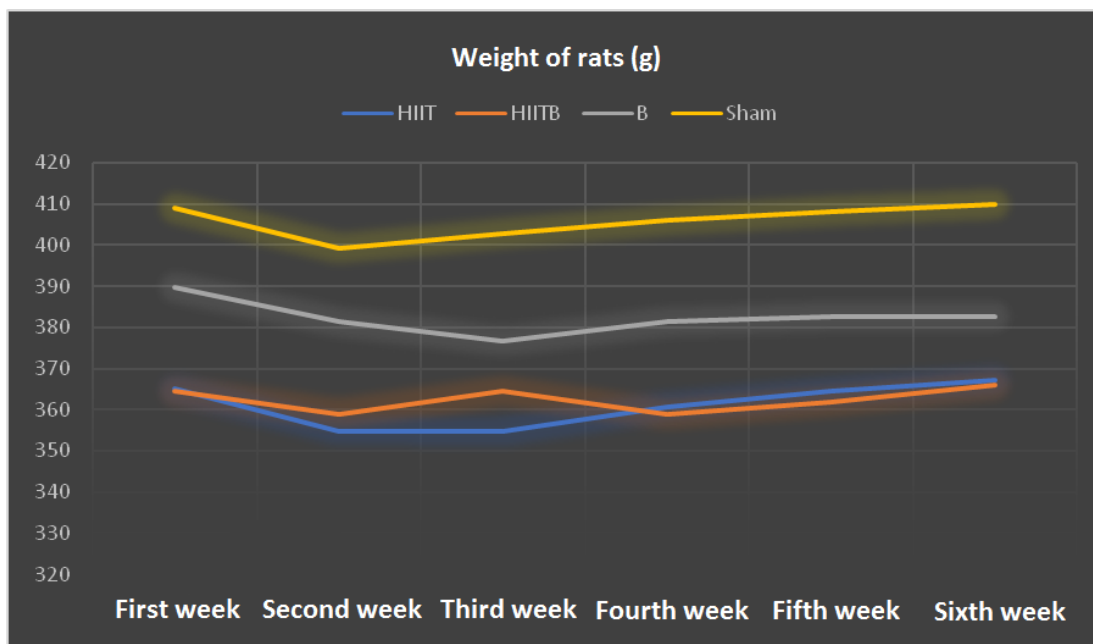
Table 3. Results of the analysis of frankincense solution index compounds by GC-MS spectroscopy method

Number	Storage time (minutes)	Name of the compound	Peak level (percentage)
1	12.67	D- Limonen	8.8
2	14.29	1octanol cyclopropane, pentyl	19.1
3	19.44	Acetic acid	90.2
4	30.99	Nerolidol	100

## نتایج

TNF- $\alpha$  در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی پیر نر تفاوت وجود ندارد" پذیرفته می‌شود ( $p > 0/05$ ). نتایج حاصله از مقایسه رتبه بین گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون تحلیل کروسکال والیس در جدول ۴ نشان می‌دهد که رتبه بین گروهی سطح IL-6 به لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $p = 0/56$ )؛ از این رو فرضیه صفر مبنی بر این که "بین تاثیر شش هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل کندر بر سطح IL-6 در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی پیر نر تفاوت وجود ندارد" پذیرفته می‌شود ( $p > 0/05$ ). نتایج حاصله از مقایسه رتبه بین گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون تحلیل کروسکال والیس در جدول ۴ نشان می‌دهد که رتبه بین گروهی سطح BDNF به لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $p = 0/90$ )؛ از این رو فرضیه صفر مبنی بر این که "بین تاثیر شش هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل کندر بر سطح BDNF در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی پیر نر تفاوت وجود ندارد" پذیرفته می‌شود ( $p > 0/05$ ).

میانگین وزن بدن موش‌های صحرایی پیر نر نژاد ویستار در شش مرحله پیش از مداخله تا پایان پژوهش در گروه‌های: تمرین تناوبی + دارونما؛ تمرین تناوبی + مکمل کندر؛ مکمل کندر و شم در شکل ۲ ارائه شده است. پیش از تحلیل داده‌ها و انتخاب و استفاده از روش‌های آماری مناسب برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون شاپیرو-ویلک برای حصول اطمینان از طبیعی بودن توزیع داده‌ها استفاده شد. نتایج نشان داد که توزیع داده‌های گردآوری شده نرمال نیستند؛ از این رو برای مقایسه بین گروه‌ها از روش آماری ناپارامتریک کروسکال والیس استفاده شد. نتایج حاصله از مقایسه رتبه بین گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون تحلیل کروسکال والیس در جدول ۴ نشان می‌دهد که رتبه بین گروهی سطح TNF- $\alpha$  در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی پیر نر به لحاظ آماری معنی‌دار نیست ( $p = 0/91$ )؛ از این رو فرضیه صفر مبنی بر این که "بین تاثیر شش هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل کندر بر سطح



شکل ۲- تغییرات میانگین وزن (گرم) موش‌های صحرایی گروه‌های تمرین تناوبی + دارونما (HIIT)، تمرین تناوبی + مکمل کندر (HIITB)، مکمل کندر (B) و شم (Sham) از هفته اول تا ششم پژوهش

Fig 2. Changes in the average weight (g) of rats in the groups HIIT, HIITB, B and Sham from the first to the sixth week of research

جدول ۴- تفاوت رتبه‌های بین گروهی سطوح  $TNF-\alpha$ ، IL-6 و BDNF بافت هیپوکامپ موش‌های صحرایی تحت تمرین تناوبی شدید و مکمل کندر

Table 4. The difference in ranks between groups of levels  $TNF-\alpha$ , IL-6 and BDNF hippocampal tissue of rats under High intensity interval training (HIIT) and frankincense

Indicator	Groups (n = 7)	Mean $\pm$ SD	Average rank	Comparison between groups	
				K <sup>2</sup>	p
TNFa (ng/l)	HIIT + Placebo	106.2 $\pm$ 101	14.14	0.525	0.91
	HIIT + <i>Boswellia</i>	127.3 $\pm$ 97.2	14.29		
	<i>Boswellia</i>	111.6 $\pm$ 98.2	12.08		
	Sham	101.9 $\pm$ 85.4	12.67		
IL6 (ng/l)	HIIT + Placebo	5.3 $\pm$ 3.7	16.21	2.06	0.56
	HIIT + <i>Boswellia</i>	3.8 $\pm$ 2.8	10.5		
	<i>Boswellia</i>	4.3 $\pm$ 3.6	13		
	Sham	5.2 $\pm$ 4	14.33		
BDNF (ng/ml)	HIIT + Placebo	111.6 $\pm$ 69.7	12.50	0.57	0.90
	HIIT + <i>Boswellia</i>	103.2 $\pm$ 58.8	13.36		
	<i>Boswellia</i>	104.8 $\pm$ 67.9	12.83		
	Sham	125.3 $\pm$ 85.2	15.50		

#### بحث

هیپوکامپ موش‌های صحرایی پیر انجام شده است. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد تمرینات تناوبی شدید می‌تواند التهاب را کاهش و عوامل

بر اساس جستجوهای به عمل آمده به نظر می‌رسد این اولین مطالعه‌ای است که تاکنون در خصوص تاثیر تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل کندر بر بافت



ویستار نر بالغ با عمر سه ماه و وزن ۲۸۲ گرمی در سه گروه کنترل بی تحرک، تمرین ورزشی تناوبی با شدت بالا ۱۰۰-۹۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و تمرین ورزشی تداومی به این یافته رسید که تمرین تناوبی با شدت بالا باعث افزایش سطوح TNF- $\alpha$  در بافت مغزی می‌شود (۱). نتیجه دیگر پژوهش حاضر نشان داد شش هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل کندر، باعث تفاوت معناداری بر سطح IL-6 بافت هیپوکامپ موش‌های صحرايي پير نر نشد. شانکی و همکاران (۲۰۲۰) تعداد ۴۵ سر رت ویستار نر ۲۰۰ گرمی را در دو گروه تغذیه نرمال و تغذیه با رژیم پر چربی در مدت ۱۶ هفته قرار دادند سپس گروه مداخله را در معرض تمرین تناوبی با شدت بالا در سه دقیقه دويدن با شدت ۸۵ تا ۹۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و یک دقیقه استراحت با چهار تکرار به مدت ۱۰ هفته پنج جلسه ای قرار داده و به بررسی وضعیت التهاب در آنها پرداختند که مشخص شد، مداخله تمرین ورزشی باعث کاهش TNF- $\alpha$  و IL-6 سرمی شده است (۳۴). که شاید آنالیز سرمی در مقابل آنالیز بافت هیپوکامپ در پژوهش حاضر دلیل اختلاف نتیجه باشد. هم چنین برونوی و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهش مدل حیوانی، ۶۰ سر موش صحرايي نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم را با تزریق LPS به میزان یک میلی‌گرم/کیلوگرم در طی پنج روز وارد فاز التهابی کردند. از عصاره آبی کندر با دوز ۰.۵ و یک میلی‌گرم/کیلوگرم استفاده شد. تزریق LPS باعث افزایش مدت و مسافت در تست ماز آبی موريس، هم چنین افزایش سطح IL-6 و مالون‌دی‌آلدهید در هیپوکامپ نسبت به گروه کنترل شد. در حالی که در گروه کندر سطح مالون‌دی‌آلدهید و IL-6 کاهش یافت. نتایج نشان داد این ترکیب طبیعی در هر دو دوز مورد استفاده می‌تواند به عنوان یک داروی مفید برای کاهش اختلال در حافظه در اثر التهاب باشد (۸). در

رشدی را افزایش دهد (۹، ۲۲). همچنین کندر قادر است تولید سایتوکاین‌های التهابی را کاهش دهد (۴، ۱۷). پژوهش حاضر نشان داد شش هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل کندر باعث تفاوت معناداری بر سطح TNF- $\alpha$  در بافت هیپوکامپ موش‌های صحرايي پير نر نشد. دلپیشه و صفر زاده (۲۰۲۲) گزارش کردند هشت هفته مداخله تمرین تناوبی با شدت بالا تأثیری بر سطح TNF- $\alpha$  سرم و بافت چربی اینگوینال نداشته است (۱۴). همچنین کاستا و همکاران (۲۰۲۱) نشان دادند که هشت هفته تمرین تناوبی با شدت ۸۵ تا ۹۵ درصد حداکثر ظرفیت ورزشی نتوانست سطح TNF- $\alpha$  را تغییر دهد (۱۱). این نتایج با نتایج مطالعه حاضر همسو هستند. التهاب در پیری ممکن است عملکرد مغز وابسته به سن را به خطر بیندازد، زیرا مستقیماً بر سلول‌های ایمنی مغز مانند میکروگلیا تأثیر می‌گذارد. از طرفی همه اجزای اصلی سلولی در بافت عصبی از جمله نورون‌ها، آستروسیت‌ها و میکروگلیا، گیرنده‌هایی را برای چندین نوع سایتوکاین پیش‌التهابی از جمله: IL-1 $\beta$ ، TNF- $\alpha$  و IL-6 بیان نموده، که نقش مهمی در طی توسعه عصب ایفا می‌کند (۳۵). با این حال، در طول پیری، افزایش موضعی این سایتوکاین‌ها، با کاهش سطح آستانه فعال‌سازی میکروگلیا، مجبور به پاسخ بیشتری می‌شود (۲۵). فرهمند و همکاران (۲۰۲۰) در پژوهش بنیادین خود ۲۰ سر موش ماده C57BL/6 با عمر شش هفته را به طور تصادفی در دو گروه ۱۰ تایی کنترل و مداخله قرار داد. مداخله آنها تمرین تناوبی با شدت ۱۱۰-۸۰ درصد در هشت هفته با پنج جلسه در هفته بود. پروتئین‌های میلیون‌ساز و سایتوکاین التهابی TNF- $\alpha$  در بافت مخچه مورد آنالیز قرار گرفت. نتایج این مداخله باعث کاهش سطح TNF- $\alpha$  شد (۱۷). از طرفی، افضل‌پور و همکاران (۲۰۱۵) در پژوهش خود، روی ۲۴ سر موش آلبینو

حسینی و همکاران (۲۰۱۸) تاثیر تمرین ورزشی تناوبی با شدت بالا با ۱۰ تکرار یک دقیقه‌ای و نسبت کار به استراحت (۲:۱) در طی شش هفته پنج جلسه- ای را بر ۲۵ سر رت های ماده نژاد لوئیس با عمر شش هفته ای را در پنج گروه تصادفی بررسی نمودند. در پایان مداخله ورزشی با القا آنسفالومیلیت خود ایمن تجربی، مارکرهای  $TNF-\alpha$ ،  $IL-10$  و  $BDNF$  بافت مغز آنالیز شد. در گروه تمرین کاهش معنادار  $TNF-\alpha$  اتفاق افتاده اما با عدم تغییر معناداری در  $IL-10$  و  $BDNF$ ، علایم بیماری با تاخیر ظاهر گردید (۲۴). در مقابل، محمد و همکاران (۲۰۲۲) در پژوهش خود روی ۴۰ سر رت Sprague Dawley ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرمی با تزریق ماده‌ای شیمیایی به آنها بیماری آلزایمر را القا نموده و سپس با محلول آبی اسیدهای بوسولیک ۱۲۵ و ۲۵۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم در طی شش هفته در چهار گروه ۱۰ تاایی به بررسی مارکرهای هیپوکامپ پرداختند. القا بیماری باعث افزایش سطح  $TNF-\alpha$ ،  $IL-6$  و  $BDNF$  نسبت به گروه کنترل شد. سطح  $TNF-\alpha$  و  $IL-6$  در گروه‌های تحت مداخله با اسیدهای بوسولیک کمتر از گروه بیمار بدون درمان بود. سطح  $BDNF$  در گروه بیمار کمتر از گروه کنترل، و در گروه‌های تحت مداخله با اسید بوسولیک بیشتر از گروه بیمار بدون درمان بود (۲۷) که ممکن است استفاده از اسیدهای بوسولیک تخلیص شده در آن در مقابل محلول آبی کندر در پژوهش حاضر و نوع نژاد آزمودنی‌ها با وزن آنها دلیل این اختلاف باشد. با توجه به این که جامعه آماری پژوهش حاضر، موش‌های صحرائی پیر با محدوده سنی ۲۰ تا ۲۴ ماهه و محلول آبی مکمل کندر بود، لذا از محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان به عدم وجود گروه‌های جوان، نوع و دوز مکمل کندر استفاده شده اشاره نمود. بنابراین جهت نتایج و مقایسه دقیق‌تر پیشنهاد می‌گردد در مطالعات آتی، از گروه‌های جوان هم چنین انواع

توجیه نتیجه پژوهش حاضر بر  $IL-6$  بافت هیپوکامپ، شاید سن پیری آزمودنی‌ها (۲۰ تا ۲۴ ماهه) با التهاب بالا در سیستم‌های عصبی مرکزی در مقایسه با سایر پژوهش‌ها یا عدم القا التهاب توسط عامل خارجی مانند لیپوپولی‌ساکارید یا ممکن است بررسی مارکرهای ژنی در مقابل پروتئین یا حتی نوع مکمل، دلیل عدم تاثیر معنادار مداخلات تمرین ورزشی تناوبی با شدت بالا و مکمل کندر باشد. نتیجه دیگر پژوهش حاضر نشان داد که پس از شش هفته تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل کندر باعث تفاوت معناداری در سطح  $BDNF$  بافت هیپوکامپ موش‌های صحرائی پیر نر نشد. فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز دارای طیف گسترده ای از عملکردها در مغز است که ممکن است انجام آنها در چندین بخش مغز از سایر نقاط بیشتر باشد. این فاکتور در انعطاف‌پذیری، بقای نورون‌ها، تشکیل سیناپس‌های جدید، انشعاب دندریتی، متعادل‌سازی نوروترنسمیترهای تحریکی و مهارت نقش‌آفرینی می‌کند (۱۵، ۳۰). پس از ارسال سیگنال‌های التهابی (به‌عنوان مثال، استرس، سیگنال‌ها پیش‌التهابی)، در داخل سلول چندین سیگنالینگ آبشاری تغییر می‌کند. این سیگنال‌دهی یک توالی از رویدادها را ایجاد نموده که ممکن است در نهایت منجر به اختلال در عملکرد عصبی و آپوپتوز شود. میکروگلیا هم چنین با آزاد کردن سایتوکاین‌های پیش‌التهابی با مشارکت در سمیت عصب، به‌طور فعال در استمرار فرآیند التهاب عصبی پاتولوژیک شرکت می‌کند. این چرخه تا زمانی که عامل استرس‌زا وجود داشته باشد ادامه می‌یابد که در نهایت به عواقب جدی (مانند: اختلالات شناختی، رفتاری، عصبی و روانی) منجر می‌شود. یکی از عوامل اصلی فعال‌شدن التهاب، رونویسی فاکتور هسته‌ای کاپا B ( $NF-\kappa B$ ) است، عاملی که بیان ژن‌های ضد آپوپتوز، از جمله  $Bdnf$  را القا می‌کند (۳۸). همسو با نتیجه پژوهش حاضر،

4. Ammon HP. 2006. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta medica*, 72(12):1100-1116.

5. Bargi R., Salmani H., Asgharzadeh Yazdi F., Hosseini M. 2017. Inflammation and the brain disorders: a review. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*, 5(3):68-82.

6. Beheshti S., Aghaie R. 2016. Therapeutic effect of frankincense in a rat model of Alzheimer's disease. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 6(4):468-481.

7. Beheshti S., Tohidloo S., Esmacili A. 2020. Frankincense improves memory retrieval and down-regulates the hippocampal synaptophysin mRNA during the development of the rat brain. *Physiology and Pharmacology*, 24(1):46-53.

8. Borooni S., Nourbakhsh F., Tajbakhsh E., Behshood P. 2020. The effects of aqueous extract of boswellia serrata on memory impairment induced by lipopolysaccharide. *International Journal of Medical Laboratory*, 7(4):300-311.

9. Cabral-Santos C., Castrillón C.I., Miranda R.A., Monteiro P.A., Inoue D.S., Campos E.Z., Hofmann P., Lira FS. 2016. Inflammatory cytokines and BDNF response to high-intensity intermittent exercise: effect the exercise volume. *Frontiers in Physiology*, 7:509-518.

10. Chennaoui M., Gomez-Merino D., Drogou C., Geoffroy H., Dispersyn G., Langrume C., Ciret S., Gallopin T., Sauvet F. 2015. Effects of exercise on brain and peripheral inflammatory biomarkers induced by total sleep deprivation in rats. *Journal of Inflammation*, 12:1-10.

11. Costa L.R., Castro C.A., Marine D.A., Fabrizio F., Furino V.D., Malavazi I., Anibal F.D., Duarte A.C. 2021. High-Intensity interval training does not change vaspin and omentin and does not reduce visceral adipose tissue in obese rats. *Frontiers in Physiology*, 12:564862.

دیگری از مکمل‌های کندر و از همه مهمتر یک گروه کنترل بدون هیچ مداخله‌ای نیز برای درک بهتر نتایج استفاده شود.

### نتیجه‌گیری

در یک جمع‌بندی کلی نتایج تحقیق ما بیانگر این مطلب است که مداخله تمرین تناوبی شدید و مصرف مکمل محلول آبی کندر در مدت شش هفته بر مقادیر مارکرهای  $TNF-\alpha$ ،  $IL-6$  و BDNF بافت هیپوکامپ موش صحرائی پیر نر نژاد ویستار در محدوده سنی ۲۰ تا ۲۴ ماهه تأثیر معناداری نداشت.

### تشکر و قدردانی

از همه اساتید، دانشجویان کارشناسی ارشد و دکتری، عوامل و دست اندرکارانی که در این پژوهش از جمله آموزش گاوژ نمودن آزمودنی، تهیه محلول کندر و اسانس‌گیری، تشریح آزمودنی‌ها و تهیه بافت مورد نظر ما را یاری نمودند صمیمانه قدردانی می‌کنیم.

### منابع

1. Afzalpour M.E., Chadorneshin H.T., Foadoddini M., Eivari H.A. 2015. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. *Physiology & Behavior*, 147:78-83.

2. Akkaya E.C., Koc B., Dalkiran B., Calis G., Dayi A., Kayatekin B.M. 2024. High-intensity interval training ameliorates spatial and recognition memory impairments, reduces hippocampal TNF-alpha levels, and amyloid-beta peptide load in male hypothyroid rats. *Behavioural Brain Research*, 458:114752.

3. Allen N.G., Higham S.M., Mendham A.E., Kastelein T.E., Larsen P.S., Duffield R. 2017. The effect of high-intensity aerobic interval training on markers of systemic inflammation in sedentary populations. *European Journal of Applied Physiology*, 117:1249-1256.

- Lacerda A.C., Massensini A.R., Poortamns J.R., Meeusen R., Leite H.R. 2018. High intensity interval training modulates hippocampal oxidative stress, BDNF and inflammatory mediators in rats. *Physiology & behavior*, 184:6-11.
20. Gomes da Silva S., Simões P.S., Mortara R.A., Scorza F.A., Cavalheiro E.A., da Graça Naffah-Mazzacoratti M., Arida R.M. 2013. Exercise-induced hippocampal anti-inflammatory response in aged rats. *Journal of neuroinflammation*, 10:1-6.
21. Gupta I., Gupta V., Parihar A., Gupta S., Lüdtke R., Safayhi H., Ammon H.P. 1998. Effects of Boswellia serrata gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *European journal of medical research*, 3(11):511-4.
22. Hadiono M., Kushartanti B.W. 2019. High intensity interval training (HIIT) and moderate intensity training (MIT) against TNF- $\alpha$  and IL-6 levels in rats. *In 2nd International Conference on Sports Sciences and Health 2018 (2nd ICSSH 2018) (pp. 87-90)*. Atlantis Press.
23. Henke E., Oliveira V.S., Silva I.M., Schipper L., Dorneles G., Elsner VR, de Oliveira M.R., Romão P.R., Peres A. 2018. Acute and chronic effects of High Intensity Interval Training on inflammatory and oxidative stress markers of postmenopausal obese women. *Translational sports medicine*, 1(6):257-264.
24. Hosseini S.M., Fallahmohammadi Z., Talebi V. 2018. The effect of regular interval training on histochemical symptoms and cytokine and neurotrophic levels of brain tissue of the Lewis rats in experimental model of multiple sclerosis. *Feyz Medical Sciences Journal*, 22(5):450-457.
25. Jebelli A., Khalajkondori M., Talebinejadchavoshi E., Mirbeygi Y. Evaluation of the effect of aqueous extract of Olibanum on the expression of FMR1 and MAP1B genes in the rat hippocampus.
12. de Lemos Muller C.H., Rech A., Botton C.E., Schroeder H.T., Bock P.M., Farinha J.B., Lopez P., Schöler C.M., Grigolo G.B., Coelho J., Kowalewski L.S. 2018. Heat-induced extracellular HSP72 release is blunted in elderly diabetic people compared with healthy middle-aged and older adults, but it is partially restored by resistance training. *Experimental Gerontology*, 111:180-187.
13. de Lemos Muller C.H., de Matos J.R., Grigolo G.B., Schroeder H.T., Rodrigues-Krause J., Krause M. 2019. Exercise training for the elderly: inflammaging and the central role for HSP70. *Journal of Science in Sport and Exercise*, 1:97-115.
14. Delpisheh A., Safarzade A. 2022. The Effect of high-intensity interval training on the adiponectin and TNF- $\alpha$  levels of serum and adipose tissues in rats fed with a high-fat diet Plus Sucrose Solution. *Shiraz E-Medical Journal*, 23(9):e119373.
15. Edelmann E., Leßmann V., Brigadski T. 2014. Pre- and postsynaptic twists in BDNF secretion and action in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 76:610-627.
16. Eskandari A., Fashi M., Dakhili A.B. 2019. Effect of high intensity interval and continuous endurance training on TRF2 and TERT gene expression in heart tissue of aging male rats. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*, 21(2):43-49.
17. Farahmand F., Nourshahi M., Soleimani M., Rajabi H., Power K. 2020. The effect of 8 weeks of high-intensity interval training on Klotho, PLP and TNF- $\alpha$  cerebellum tissue mice. *Journal of Sport Biosciences*, 12(1):67-78.
18. Franceschi C., Campisi J. 2014. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, 69(1):4-9.
19. Freitas D.A., Soares B.A., Nonato L.F., Fonseca S.R., Martins J.B., Mendonça V.A.,

34. Shanaki M., Khosravi M., Khoshdooni-Farahani A., Dadashi A., Heydari M.F., Delfan M., Jafary H., Gorgani-Firuzjaee S. 2020. High-intensity interval training reversed high-fat diet-induced M1-macrophage polarization in rat adipose tissue via inhibition of NOTCH signaling. *Journal of Inflammation Research*, 2020:165-174.
35. Smith C.J., Wheeler M.A., Marjoram L., Bagnat M., Deppmann C.D., Kucenas S. 2017. TNFa/TNFR2 signaling is required for glial ensheathment at the dorsal root entry zone. *PLoS genetics*, 13(4): 1006712.
36. Soori R., Amini A.A., Choobineh S, Eskandari A., Behjat A., Ghram A., Voltarelli F.A. 2022. Exercise attenuates myocardial fibrosis and increases angiogenesis-related molecules in the myocardium of aged rats. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 128(1):1-6.
37. Thibault K., Lin W.K., Rancillac A., Fan M., Snollaerts T., Sordoillet V., Hamon M., Smith G.M., Lenkei Z., Pezet S. 2014. BDNF-dependent plasticity induced by peripheral inflammation in the primary sensory and the cingulate cortex triggers cold allodynia and reveals a major role for endogenous BDNF as a tuner of the affective aspect of pain. *Journal of Neuroscience*, 34(44):14739-14751.
38. Tilstra J.S., Clauson C.L., Niedernhofer L.J., Robbins P.D. 2011. NF- $\kappa$ B in aging and disease. *Aging and disease*, 2(6):449-463.
39. White A.O., Kramár E.A., López A.J., Kwapis J.L., Doan J., Saldana D., Davatolhagh MF, Alaghband Y., Blurton-Jones M., Matheos D.P., Wood M.A. 2016. BDNF rescues BAF53b-dependent synaptic plasticity and cocaine-associated memory in the nucleus accumbens. *Nature communications*, 7(1):11725.
40. Zaychik Y., Fainstein N., Touloumi O., Goldberg Y., Hamdi L., Segal S., Nabat H., Zoidou S., Grigoriadis N., Katz A., Ben-Hur T. 2021. High-intensity exercise training protects the brain against *Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences*, 27(2):64-73.
26. Lin Y.T., Ro L.S., Wang H.L., Chen J.C. 2011. Up-regulation of dorsal root ganglia BDNF and trkB receptor in inflammatory pain: an in vivo and in vitro study. *Journal of neuroinflammation*, 8:1-22.
27. Mohamed E.A., Ahmed H.I., Zaky H.S., Badr A.M. 2022. Boswellic acids ameliorate neurodegeneration induced by AIC13: the implication of Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(50):76135-76143.
28. Munk P.S, Breland U.M, Aukrust P, Ueland T, Kvaløy J.T, Larsen AI. 2011. High intensity interval training reduces systemic inflammation in post-PCI patients. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 18(6):850-857.
29. Niraula A, Sheridan JF, Godbout JP. 2017. Microglia priming with aging and stress. *Neuropsychopharmacology*, 42(1):318-33.
30. Panja D, Bramham CR. 2014. BDNF mechanisms in late LTP formation: a synthesis and breakdown. *Neuropharmacology*, 76:664-676.
31. Pedersen B.K, Saltin B. 2015. Exercise as medicine—evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 25:1-72.
32. Sadri S, Sharifi G, Dehkordi KJ. 2020. Effects of high intensity interval training (up & downward running) with BCAA/nano chitosan on Foxo3 and SMAD soleus muscles of aging rat. *Life sciences*, 252:117641.
33. Shabab T., Khanabdali R., Moghadamtousi S.Z., Kadir H.A., Mohan G. 2017. Neuroinflammation pathways: a general review. *International Journal of Neuroscience*, 127(7):624-33.

exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11:98-111.

autoimmune neuroinflammation: regulation of microglial redox and pro-inflammatory functions. *Frontiers in cellular neuroscience*, 15:640724.

41. Zhao W., Entschladen F., Liu H., Niggemann B., Fang Q., Zaenker K.S., Han R. 2003. Boswellic acid acetate induces differentiation and apoptosis in highly metastatic melanoma and fibrosarcoma cells. *Cancer Detection and Prevention*, 27(1):67-75.

42. Zheng G., Qiu P., Xia R., Lin H., Ye B., Tao J., Chen L. 2019. Effect of aerobic