

“Research article”

DOI: 10.30495/JVCP.2022.1960383.1371

Effect of ginseng hydro-alcoholic extract along with aerobic exercise on antioxidant levels and inflammatory factors of cardiac tissue in male rat model of endocarditis caused by *Listeria Monocytogenes* (ATCC: 19114)

Athari S.Z.¹, Anzabi Y.^{2*}, Karamouz Z.³, Nourazar M.A.⁴

- 1- Ph.D. Student of Medical Physiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Science, Tabriz, Iran.
- 2- Assistant Professor, Department of Pathobiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.
- 3- Graduate of Veterinary Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.
- 4- Assistant Professor, Department of Basic Science, Faculty of Veterinary Medicine, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

*Corresponding author's email: anzabi@iaut.ac.ir

(Received: 2022/8/27 Accepted: 2022/12/10)

Abstract

Endocarditis is a rare but serious infection following listeriosis. Ginseng extract has immunomodulatory effects. Regular exercise reduces the risk of chronic metabolic and cardiopulmonary diseases through its anti-inflammatory effects. This study aimed to evaluate the effect of ginseng extract against experimental endocarditis with *Listeria monocytogenes* in rats and the effect of aerobic exercise on improving its antimicrobial properties. For this purpose, 36 rats weighing 250±20 gr were randomly divided into six groups of 6, including sham, patient (receiving bacterial suspension), ampicillin treatment (15 mg/kg, s.c. for one month), ginseng treatment (0.025 mg/kg, i.p. for one month), aerobic exercise (60% of maximal oxygen consumption for one month) and ginseng+exercise (treated similarly to ginseng treatment and aerobic exercise groups). At the end of the study and after sacrifice, the levels of Total Antioxidant Capacity (TAC), Superoxide dismutase (SOD), Glutathione Peroxidase (GPx), and Paraoxonase-1 (PON-1), as well as the concentration of cardiac tissue cytokines including Interleukine-1 (IL-1), IL-6, IL-8, and TNF- α , were measured. Data were analyzed by ANOVA and Tukey post hoc test, and the significance level was considered as $p<0.05$. Tissue levels of antioxidants were significantly reduced in the patient group, while their levels were significantly increased in the ginseng+exercise group ($p<0.05$). On the other hand, tissue levels of IL-1, IL-6, IL-8, and TNF- α increased in the patient group, while their levels decreased significantly in the ginseng+exercise group ($p<0.05$). This study showed that hydro-alcoholic extract of ginseng along with aerobic exercise has a better effect than either of them alone against experimental endocarditis caused by *listeria monocytogenesis*.

Conflict of interest: None declared.

Keywords: Aerobic Exercise, Endocarditis, Ginseng, *Listeria monocytogenesis*, Rat.

DOI: 10.30495/JVCP.2022.1960383.1371

"مقاله پژوهشی"

بررسی تأثیر عصاره هیدروالکلی جینسینگ همراه با ورزش هوازی بر سطوح آنتی‌اکسیدانی و فاکتورهای التهابی در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مدل آندوکاردیت ناشی از مواجهه با باکتری لیستریا مونوسیتوژنز (ATCC: 19114)

سیدزانیار اطهری^۱، یونس انزابی^{۲*}، زهرا کارآموز^۳، میرعلیرضا نورآذر^۴

- ۱- دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.
- ۲- استادیار گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.
- ۳- دانش‌آموخته دکتری حرفه‌ای، دانشکده دامپزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.
- ۴- استادیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات: anzabi@iaut.ac.ir

(دریافت مقاله: ۱۴۰۱/۶/۵ پذیرش نهایی: ۱۴۰۱/۹/۱۹)

چکیده

آندوکاردیت یک عفونت نادر اما جدی است که گاهی به دنبال لیستریوزیس ایجاد می‌شود. عصاره جینسینگ دارای اثرات تعدیل‌کننده ایمنی می‌باشد. ورزش منظم خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیک و قلبی - تنفسی مزمن را از طریق اثرات ضدالتهابی کاهش می‌دهد. هدف از انجام مطالعه حاضر، ارزیابی تأثیر استفاده همزمان از عصاره جینسینگ و ورزش هوازی، بر بهبود عوارض آندوکاردیت تجربی ناشی از لیستریا مونوسیتوژنز در موش صحرایی بود. بدین منظور تعداد ۳۶ سر موش صحرایی با وزن 250 ± 20 گرم، به‌طور تصادفی به ۶ گروه ۶ تایی شامل شام، بیمار (دریافت‌کننده سوسپانسیون باکتری)، تیمار آمپی‌سیلین (15 mg/kg-sc) به‌مدت یک‌ماه، تیمار جینسینگ (0.25 mg/kg-ip) به‌مدت یک‌ماه، ورزش هوازی (با حداکثر اکسیژن مصرفی، ۶۰ درصد، یک‌ماه) و تیمار هم‌زمان با جینسینگ + ورزش هوازی (به‌طور مشابه با گروه‌های ۴ و ۵)، تقسیم شدند. در پایان دوره، پس از آسان‌کشی، مقادیر ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی، آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتیون پراکسیداز و پاراکسوناز-۱ و همچنین غلظت اینترلوکین‌های ۱، ۶ و ۸ و نیز فاکتور نکروز توموری آلفا، اندازه‌گیری شد. داده‌ها توسط آزمون‌های ANOVA و Tukey بررسی و سطح معنی‌داری $p < 0.05$ در نظر گرفته شد. سطوح بافتی آنتی‌اکسیدان‌ها به‌طور معنی‌داری در گروه بیمار کاهش ولی در گروه تیمار با ترکیب عصاره با ورزش، افزایش معنی‌داری نشان داد ($p < 0.05$). همچنین مقدار اینترلوکین‌های ۱، ۶، ۸ و فاکتور نکروز توموری آلفا، در گروه بیمار افزایش پیدا کرده بود درحالی‌که سطح آن‌ها در گروه ترکیب عصاره با ورزش، به‌طور معنی‌داری کاهش داشت ($p < 0.05$). یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که عصاره هیدروالکلی جینسینگ به همراه ورزش هوازی، تأثیر بهتری نسبت به عملکرد هرکدام به‌تنهایی، در برابر آندوکاردیت تجربی ناشی از لیستریا مونوسیتوژنز دارد.

کلید واژه‌ها: لیستریا مونوسیتوژنز، جینسینگ، ورزش هوازی، آندوکاردیت، موش صحرایی.

مقدمه

رویکردهای دارویی جدید بیشتر تأکید می‌شود. شواهد زیادی وجود دارد که نشان می‌دهد آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی و داروهای گیاهی خواص آنتی‌اکسیدانی خود را با از بین بردن رادیکال‌های آزاد اکسیژن اعمال می‌کند (Dadkhah and Fatemi, 2011). مکانیسم‌های دفاعی طبیعی متعددی در سیستم بدنی پستانداران وجود دارند که اثرات مضر بالقوه ROS را خنثی می‌کنند. روندهای آنزیمی مقابله‌کننده با ROS (reactive oxygen species) عبارتند از SOD (superoxide dismutase)، CAT (catalase) و GPx (glutathione peroxidase) (Halliwell, 1991; Brigelius-Flohé, 1999). بنابراین، مکمل‌های غذایی غنی از آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توانند در برابر اثرات پراکسیداسیون لیپیدی رادیکال‌های آزاد و ROS دفاع کنند (Lai et al., 2001).

جینسینگ (Ginseng) یک گیاه علفی چندساله متعلق به جنس *Panax* از خانواده *Araliaceae* می‌باشد که در طب سنتی چینی به‌عنوان یک داروی تقویت‌کننده سیستم ایمنی استفاده می‌شود (Kachur and Suntres, 2016). از این گیاه ۱۱ گونه شناخته‌شده و دو گونه جهت استفاده دارویی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند: *Panax ginseng* (جینسینگ آسیایی یا کره‌ای) و *Panax quinquefolius* (جینسینگ آمریکای شمالی) (Li et al., 2017). گزارش شده که این گیاه حاوی ترکیبات شیمیایی فعال زیستی مختلفی از جمله پلی‌استیلن‌ها، آلکالوئیدها، ویتامین‌ها، فنول‌ها، فلاونوئیدها، تری‌ترین‌ها و مواد معدنی است (Kim et al., 2018). در مطالعه کیم و همکاران بیان شده که تیمار با جینسینگ منجر به بهبود سطوح آنتی‌اکسیدانی سرم شده‌است (Kim et al., 2011). از طرف دیگر به

لیستریا مونوسیتوژنز (*Listeria monocytogenes*) یک پاتوژن درون‌سلولی گرم مثبت است که می‌تواند بیماری مهم لیستریوزیس (Listeriosis) را ایجاد کند (Saha et al., 2015). بیماری لیستریوزیس از مجموع بیماری‌های مشترک بین انسان و دام است که در سال ۱۳۹۰، منجر به بستری ۹۴ درصد از موارد شناسایی شده و میزان مرگ‌ومیر در این موارد ۱۳ درصد گزارش گردیده‌است (Valckx et al., 2017). آندوکاردیت ناشی از لیستریا مونوسیتوژنز یک عارضه نادر اما بسیار کشنده می‌باشد که در حدود ۸ درصد از مبتلایان به بیماری لیستریوزیس مشاهده شده است (Özgenç and Meltem, 2016). به دنبال التهاب قلبی متعاقب عفونت باکتریایی، سطوح اینترلوکین‌های IL-۱، IL-۶ و IL-۸ و TNF- α (فاکتور نکروزدهنده توموری-آلفا) افزایش پیدا می‌کند (Liu et al., 2016; Rautiainen et al., 2019).

جهت درمان بیماری لیستریوزیس، غالباً از آنتی‌بیوتیک آمپی‌سیلین استفاده می‌شود (Temple and Nahata, 2000). اگرچه از داروهای شیمیایی به‌صورت رایج جهت درمان بیماری‌ها استفاده می‌شود، اما اکثر بیماران قادر به تحمل عوارض این داروها نیستند و از طرفی اغلب مواد بیولوژیکی با منشأ طبیعی عوارض بسیار کمی در بیماران دارند، از این‌رو استفاده از روش‌های درمانی جدید و مکمل برای درمان بیماری‌های عفونی و کنترل عوارض آن‌ها به‌ویژه در کشورهای پیشرفته مورد بحث قرار گرفته‌است. امروزه در درمان بیماری‌های عفونی بر نقش استرس اکسیداتیو و سیستم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی برای ایجاد

۲۰±۲۵۰ گرم، از انستیتو پاستور (تهران-ایران) خریداری شد. حیوانات به مدت یک هفته به منظور عادت کردن به شرایط جدید، در مرکز نگاه‌داری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی علوم پزشکی تبریز، نگاه‌داری شدند. شرایط تغذیه و نگاه‌داری برای تمام گروه‌ها یکسان و به صورت ۱۲ ساعت روشنایی / تاریکی و دمای ۲۱±۲ درجه سلسیوس بود. جیره غذایی یکسان و آب نیز به طور آزاد در دسترس حیوانات قرار گرفت. لازم به ذکر است که پس از طی زمان مذکور، آزمایش تجربی شروع شد.

- آماده‌سازی باکتری مورد آزمایش: قبل از شروع آزمایش، باکتری لیستریا مونوسیتوژنز (ATCC: 19114)، از مرکز مجموعه میکروارگانسیم‌های صنعتی ایران (تهران-ایران)، به شکل لیوفیلیزه تهیه شد. در ادامه باکتری مذکور بر روی محیط کشت BHI broth (Merck, Germany) تلقیح و به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سلسیوس گرمخانه‌گذاری شد. سپس از رسوب محتویات محیط فوق پس از انجام عمل ساتریفیوژ، به مقدار یک لوپ پر برداشت شده و در سطح محیط کشت BHI agar (Merck, Germany)، به صورت خطی منطقه‌ای کشت داده و در دمای ۳۷ درجه سلسیوس به مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت گرمخانه‌گذاری گردید. در نهایت تعداد ۵ کلنی خالص مورد نظر با مورفولوژی مشابه با دقت برداشت شده و در ۱۰ میلی‌لیتر محلول نرمال سالین استریل مخلوط گردید. در ادامه چگالی سوسپانسیون باکتریایی تهیه‌شده با استفاده از کدورت لوله استاندارد ۰/۵ مک‌فارلند تنظیم گردید که دارای جذب نوری ۰/۰۸-۰/۰۱ در طول موج ۶۲۵ نانومتر با اندازه‌گیری دستگاه طیف‌سنج مرئی UV

نظر می‌رسد عصاره جینسینگ که دارای اثرات باکتریواستاتیک و باکتری‌کشی است (Kachur and Suntres, 2016). همچنین طی مطالعه‌ای گزارش شده که جینسینگ منجر به تقویت وضعیت آنتی‌اکسیدانی در بدن می‌شود (Hsu et al., 2017).

ورزش منظم خطر ابتلا به بیماری‌های متابولیک و قلبی تنفسی مزمن را کاهش می‌دهد، زیرا ورزش دارای اثرات ضدالتهابی به دنبال فعال کردن مسیر NF-kB می‌باشد (Sallam and Laher, 2016; Tian and Meng, 2019). از طرفی طی مطالعه‌ای حجازی و همکاران بیان کرده‌اند که ورزش با شدت متوسط، سطح فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های بدن را افزایش می‌دهد (Hejazi et al., 2019). بانرجی و همکاران نیز گزارش نموده‌اند که ورزش هوایی با افزایش خون‌رسانی بافتی، موجب القاء اثرات ضداکسیداتیو می‌شود (Banerjee et al., 2003). با توجه به اینکه عصاره جینسینگ و ورزش هوایی دارای خاصیت تقویت‌کننده سیستم ایمنی و آنتی‌اکسیدانی بدن بوده و بر اساس این‌که تاکنون مطالعه‌ای در خصوص تأثیر عصاره هیدروالکلی جینسینگ همراه با ورزش هوایی بر سطوح آنتی‌اکسیدانی و فاکتورهای التهابی در بافت قلب موش‌های صحرایی نر مدل آندوکاردیت ناشی از مواجهه با باکتری لیستریا مونوسیتوژنز انجام نشده‌است، لذا مطالعه حاضر طراحی و اجرا گردید.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع تجربی مداخله‌گر آزمایشگاهی می‌باشد که برای انجام آن، تعداد ۳۶ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی

جنسینگ با دوز 20 mg/kg به مدت یک ماه به صورت زیرجلدی (LEE *et al.*, 2014)، 5- گروه تیمار ورزش (ET)، آلوده‌شده با لیستریا مونوسیتوژنز (مشابه گروه 2) + تیمار با ورزش هوازی که طی 4 هفته، موش‌های گروه، هر روز به مدت 30 دقیقه با میزان 60 درصد VO₂ max تمرین کردند (Belotto *et al.*, 2010) و 6- گروه تیمار همزمان با جنسینگ و ورزش (GET)، آلوده شده با لیستریا مونوسیتوژنز (مشابه گروه 2) + تیمار با جنسینگ و ورزش هوازی (مشابه گروه‌های 4 و 5).

- اندازه‌گیری حداکثر اکسیژن مصرفی (VO₂ max; maximal oxygen consumption): همانطور که در قسمت نحوه انجام مطالعه ذکر شد، تمامی حیوانات گروه‌های 5 و 6، تحت آزمایش VO₂ max قرار گرفتند. روش عمل این‌گونه بود که سرعت اولیه تردمیل (شرکت تجهیز آزما، تبریز، ایران) 0/3 کیلومتر بر ساعت بود. در فواصل 3 دقیقه‌ای، سرعت 0/3 کیلومتر بر ساعت افزایش می‌یافت. حداکثر سرعت هم زمانی به دست می‌آمد که حیوان می‌توانست حداقل 1/3 دقیقه با همان سرعت بدود، ولی نمی‌توانست با سرعت بالاتر ادامه دهد. مقادیر VO₂ max حاصله برای تعریف برنامه تمرینی متوسط استفاده شد.

- برنامه ورزش متوسط هوازی: به‌طور خلاصه، این برنامه شامل دویدن روی تردمیل به مدت 30 دقیقه در روز با شدت تقریباً 60 درصد VO₂ max (ورزش هوازی با شدت متوسط)، 5 روز در هفته به مدت 4 هفته بود. در پایان هر هفته، حیوانات تحت آزمایش برای تعیین VO₂ max و ورزش هوازی با شدت متوسط برای برنامه تمرینی هفته بعد قرار می‌گرفتند. در طول جلسات تمرین، دمای اتاق بین 22-20 درجه

(800-250 نانومتر، Germany, Perkn Elmer) بود. سپس سوسپانسیون میکروبی حاوی 10⁸×1/5 واحد تشکیل‌دهنده کلنی در 1 میلی‌لیتر آماده شد (Forbes *et al.*, 2007).

- تهیه عصاره هیدروالکلی جنسینگ: جنسینگ به‌صورت پودر خشک تهیه‌شده و در دمای 4 درجه سلسیوس نگه‌داری گردید. کنترل‌های معمول کیفیت جنسینگ از لحاظ عدم آلودگی با اندوتوکسین باکتری‌های گرم منفی یا سایر محصولات میکروبی کنترل شد. در ادامه جنسینگ در PBS (سالین بافر با فسفات) (سیگما آلد ریچ، آلمان) با pH=7/4، حل شد که بلافاصله قبل از تزریق به موش‌ها، با استفاده‌های غشاهای 0/25 میکرومتری (Millipore, Bedford, MA) فیلتر می‌گردید (Ahn *et al.*, 2006).

- گروه بندی حیوانات و نحوه انجام آزمایش تجربی: ابتدا موش‌ها به‌طور تصادفی به 6 گروه مساوی تقسیم شدند که شامل: 1- گروه شم تزریق (Sh) که به میزان ml/kg 1 روزانه نرمال سالین را به‌صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند، 2- گروه القاء بیماری (LD)، آلوده‌شده توسط سوسپانسیون باکتری لیستریا مونوسیتوژنز (ATCC: 19114) با استفاده از 1 میلی‌لیتر از سوسپانسیون میکروبی حاوی 10⁸×1/5 واحد تشکیل‌دهنده کلنی، به‌صورت داخل صفاقی (Vijayarathna *et al.*, 2012)، 3- گروه کنترل مثبت (AT)، آلوده‌شده با لیستریا مونوسیتوژنز (مشابه گروه 2) + درمان با آمپی‌سیلین با دوز 25 mg/kg 0/ به مدت یک ماه به صورت داخل صفاقی، (Vijayarathna *et al.*, 2012)، 4- گروه تیمار جنسینگ (GT)، آلوده‌شده با لیستریا مونوسیتوژنز (مشابه گروه 2) + تیمار با

بررسی قرارگرفت. اختلافات در سطح $p < 0.05$ معنی‌دار تلقی شدند.

یافته‌ها

انجام ورزش هوازی و استفاده از عصاره هیدروالکلی جنسینگ، منجر به بهبود وضعیت آنتی‌اکسیدانی در قلب موش‌های مواجه‌یافته با باکتری لیستریا مونوسیتوژنز شد. مطابق نتایج ارائه‌شده در نمودار ۱-a، میانگین سطح بافتی TAC در گروه آلوده‌شده توسط لیستریا مونوسیتوژنز (LD) به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه شم تزریق (Sh) بود ($p < 0.001$). همچنین تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های LD و تیمار با آمپیسیلین (AT) از نظر این شاخص وجود نداشت. میانگین سطح TAC بافتی در گروه‌های تیمار با جنسینگ (GT)، انجام ورزش (ET) و تیمار با جنسینگ به همراه انجام ورزش (GET) به‌طور معنی‌داری از گروه LD بیشتر بود ($p < 0.001$). این شاخص در گروه ET به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های GT ($p < 0.001$) و GET ($p < 0.001$) بود. میانگین سطح بافتی TAC در گروه GET به‌طور معنی‌داری از گروه‌های LD و ET بیشتر بود. همچنین از لحاظ میانگین سطح این آنزیم، تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های Sh، GT و GET وجود نداشت.

از طرف دیگر براساس نتایج ارائه‌شده در نمودار ۱-b، میانگین فعالیت آنزیم SOD در گروه LD به‌طور معنی‌داری کمتر از سایر گروه‌های مورد مطالعه بود ($p < 0.001$). همچنین تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های LD و AT از نظر این شاخص وجود نداشت. همچنین میانگین فعالیت این آنزیم در گروه ET به‌طور

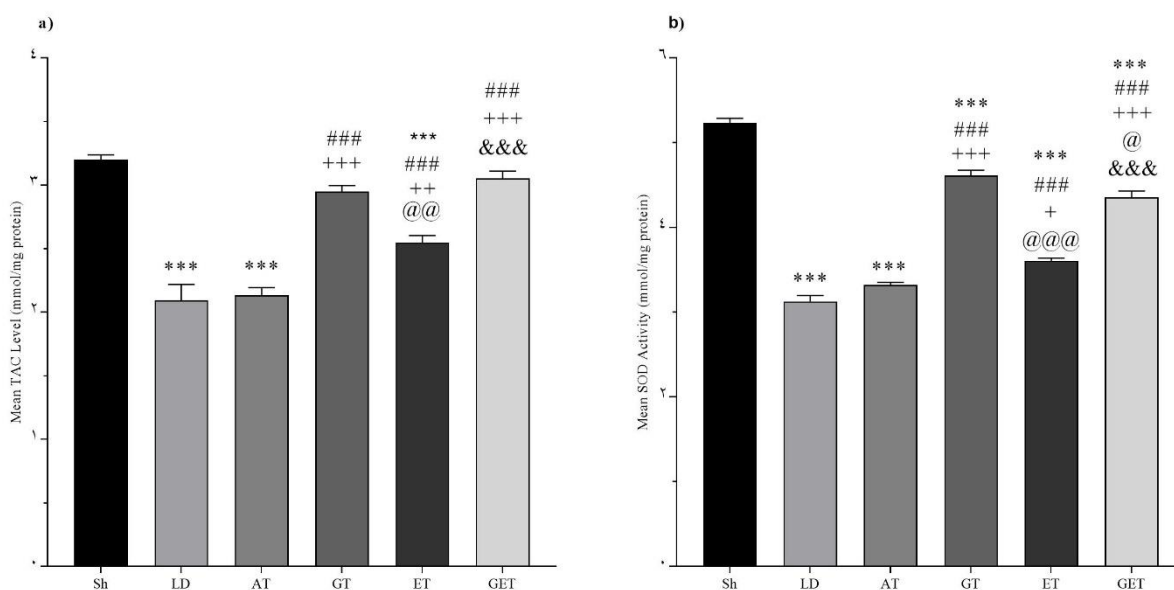
سلسیوس حفظ می‌شد. لازم به ذکر است که حیوانات کم‌تحرک در طول دوره آزمایش، در قفس خود باقی ماندند (Salim et al., 2010).

- نمونه‌برداری: در پایان مطالعه، موش‌ها با دوزهای ۸۰ mg/kg کتامین (آلفاسان، هلند) و ۱۰ mg/kg زایلازین (آلفاسان، هلند) بی‌هوش شده و سپس توسط گیوتن آسان‌کشی شدند. در ادامه بافت قلب پس از نمونه‌گیری، در ۱۰ حجم بافر فسفات سدیم ۵۰ میلی‌مولار (pH=۷/۴) در دمای ۴ درجه سلسیوس همگن شده و با شتاب ۴۵۰۰g به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس مایع رویی حاصله از هر نمونه قلب، برای سنجش فعالیت آنزیم‌های ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (total antioxidant capacity; TAC)، سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلووتاتیون پراکسیداز (GPx) و پاراکسوناز-۱ (Paraoxonase-1; PON-1) و همچنین تعیین سطوح شاخص‌های التهابی IL-۱، IL-۶، IL-۸ و TNF- α ، جداگانه جمع‌آوری شد. لازم به ذکر است که جهت سنجش فاکتورهای ذکرشده، از کیت‌های الایزای مربوطه (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai Kora in Biotech Co. China)، طبق پروتکل شرکت سازنده استفاده شد (Minato et al., 2003).

- تحلیل آماری داده‌ها: برای تحلیل داده‌های جمع‌آوری‌شده، از نرم‌افزار گراف‌پد پریسم ۹ (Graphpad prism 9) استفاده شد. داده‌های کمی به‌دست‌آمده، به‌صورت میانگین \pm خطای استاندارد (mean \pm SEM) ارائه و اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها توسط آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی توکی (Tukey) مورد

معنی‌داری کمتر از گروه‌های LD و ET بود ($p < 0/001$)، درحالی‌که به‌طور معنی‌داری از مقدار آن در نمونه‌های حیوانات گروه Sh کمتر بود ($p < 0/001$).

معنی‌داری کمتر از گروه‌های Sh، GT و GET بود ($p < 0/001$)، درحالی‌که میزان آن به‌طور معنی‌داری از گروه AT بیشتر بود ($p < 0/05$). همچنین میانگین فعالیت آنزیم SOD بافت قلب در گروه GET به‌طور



نمودار ۱- تأثیر ورزش هوازی و عصاره هیدروالکلی جینسینگ بر: (a) میانگین سطح TAC (mmol/mg protein)، (b) میانگین فعالیت SOD (mmol/mg protein) بین گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها به‌صورت میانگین \pm خطای استاندارد گزارش شده‌اند ($n = 6$).
 *** $p < 0/001$ در مقایسه با گروه Sh، ### $p < 0/001$ در مقایسه با گروه LD، + $p < 0/05$ در مقایسه با گروه AT، ** $p < 0/01$ در مقایسه با گروه AT،
 +++ $p < 0/001$ در مقایسه با گروه AT، @ $p < 0/05$ در مقایسه با گروه GT، @ @ $p < 0/01$ در مقایسه با گروه GT، @ @ @ $p < 0/001$ در مقایسه با گروه GT، &&&
 در مقایسه با گروه ET. (Sh: شم، LD: لیستریا، AT: تیمار با آمپی‌سیلین، GT: تیمار با عصاره جینسینگ، ET: تیمار با ورزش، GET: تیمار با جینسینگ و ورزش).

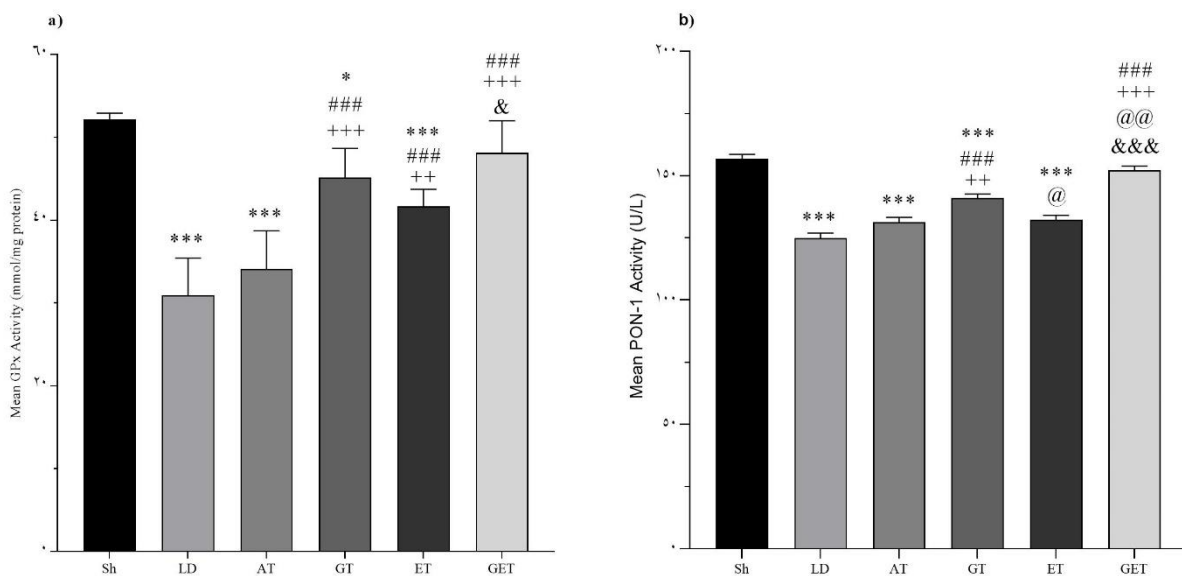
($p < 0/01$). از طرف دیگر میانگین سطح بافتی GPx در گروه GET به‌طور معنی‌داری از گروه‌های LD ($p < 0/001$) و ET ($p < 0/05$) بیشتر بود، درحالی‌که بین گروه فوق و گروه‌های Sh و GT از این نظر تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

از طرف دیگر براساس نتایج ارائه‌شده در نمودار ۲-b، از لحاظ میانگین فعالیت آنزیم PON-1، تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های LD، AT و ET وجود نداشت. همچنین میانگین فعالیت آنزیم مذکور در گروه

همچنین طبق نتایج ارائه‌شده در نمودار ۲-a، میانگین سطح بافتی GPx در گروه LD به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه Sh بود ($p < 0/001$). از طرفی بین گروه‌های LD و AT و همچنین بین گروه‌های ET و GT، از نظر میزان بافتی GPx تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت. در گروه‌های GT، ET و GET میانگین شاخص بافتی مذکور، به‌طور معنی‌داری از گروه LD بیشتر بودند ($p < 0/001$). همچنین مقدار این شاخص، در گروه ET به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه AT بود

به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه GET ($p < 0/01$) بود. میزان آنزیم PON-1 در گروه GET تفاوت آماری معنی‌داری با گروه Sh نداشت.

LD به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های GT و GET بود ($p < 0/001$). اما میانگین فعالیت این آنزیم در گروه GT به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه ET ($p < 0/05$) و



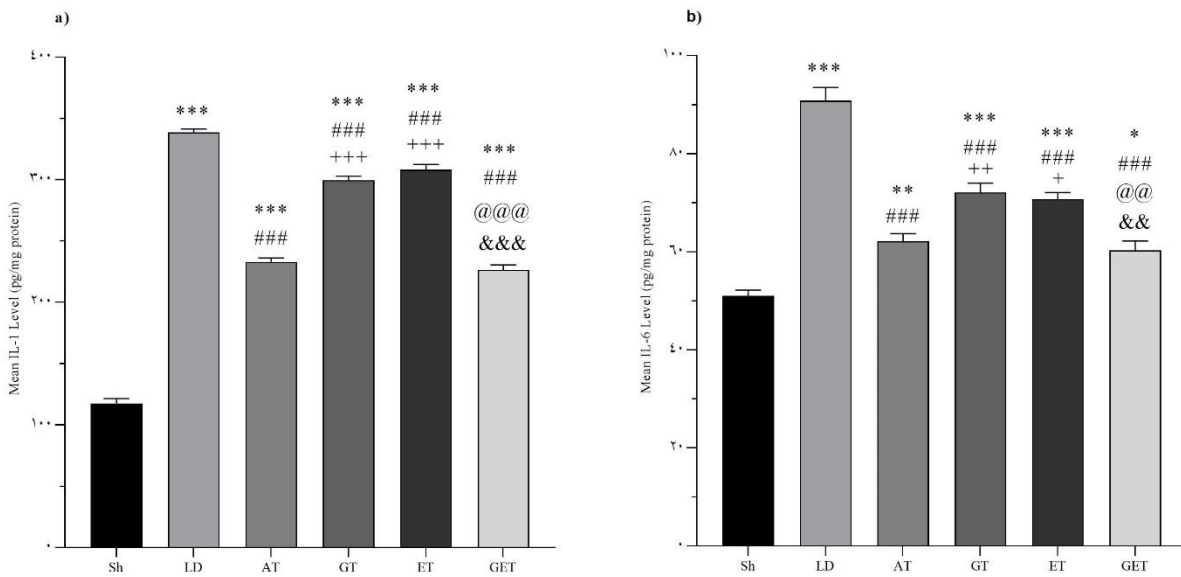
نمودار ۲- تأثیر ورزش هوازی و عصاره هیدروآلکلی جینسینگ بر: (a) میانگین فعالیت GPx (mmol/mg protein)، (b) میانگین فعالیت PON-1 (U/L) بین گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای استاندارد گزارش شده‌اند (n= 6).
 * $p < 0/05$ در مقایسه با گروه Sh، *** $p < 0/001$ در مقایسه با گروه Sh، ### $p < 0/001$ در مقایسه با گروه LD، ** $p < 0/01$ در مقایسه با گروه AT،
 + $p < 0/05$ در مقایسه با گروه AT، @ $p < 0/05$ در مقایسه با گروه GT، @ $p < 0/01$ در مقایسه با گروه GT، & $p < 0/05$ در مقایسه با گروه ET،
 && $p < 0/001$ در مقایسه با گروه ET. Sh: شم، LD: لیستریا، AT: تیمار با آمپی‌سیلین، GT: تیمار با عصاره جینسینگ، ET: تیمار با ورزش، GET: تیمار با جینسینگ و ورزش).

(برای تمامی گروه‌ها $p < 0/001$). میانگین سطح IL-1 در گروه GET هم به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه GT و ET بود ($p < 0/001$). اما تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های ET و GT از لحاظ سطح IL-1 مشاهده نشد. از طرف دیگر نتایج ارائه شده در نمودار ۳-b نشان می‌دهد که میانگین سطح IL-6 در گروه LD به‌طور معنی‌داری از گروه Sh بیشتر بوده ($p < 0/001$)، اما مقدار این شاخص در گروه‌های AT، GT، ET و GET به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه LD بود (برای تمامی گروه‌ها

انجام ورزش هوازی و استفاده از عصاره هیدروآلکلی جینسینگ، منجر به بهبود وضعیت التهابی در قلب موش‌های مواجه‌یافته با باکتری لیستریا مونوسیژنوز شد. مطابق نتایج نمودار ۳-a، ملاحظه می‌گردد که میانگین سطح IL-1 در گروه LD به‌طور معنی‌داری از گروه Sh بیشتر است ($p < 0/001$). همچنین میانگین سطح سایتوکاین مذکور در گروه‌های AT، GT، ET و GET به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه LD بوده اما به‌طور معنی‌داری از گروه Sh بیشتر بود

از طرف دیگر مقدار میانگین مذکور در گروه CT به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه PD بوده، درحالی‌که میزان آن به‌طور معنی‌داری کمتر از سایر گروه‌های مورد مطالعه ثبت شده است ($p < 0/05$).

همچنین تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های AT، GET، GT و ET از لحاظ میانگین سایتوکاین مذکور مشاهده نشد. میانگین سطح بافتی IL-6 در گروه GET به‌طور معنی‌داری از گروه GT کمتر بود ($p < 0/01$)، اما مقدار آن به‌طور معنی‌داری از گروه Sh بیشتر بود ($p < 0/05$).



نمودار ۳- تأثیر ورزش هوازی و عصاره هیدروالکلی جینسینگ بر: (a) میانگین سطح IL-1 (pg/mg protein) (b) میانگین سطح IL-6 (pg/mg protein) در گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها به‌صورت میانگین \pm خطای استاندارد گزارش شده‌اند ($n = 6$).
 $p < 0/05$ * در مقایسه با گروه Sh، $p < 0/01$ ** در مقایسه با گروه Sh، $p < 0/001$ *** در مقایسه با گروه LD،
 $p < 0/01$ ++ در مقایسه با گروه AT، $p < 0/001$ +++ در مقایسه با گروه AT، $p < 0/01$ @@ در مقایسه با گروه GT، $p < 0/001$ @@@ در مقایسه با گروه GT،
 $p < 0/01$ && در مقایسه با گروه ET، $p < 0/001$ &&& در مقایسه با گروه ET، تیمار با آمپی‌سیلین، تیمار با عصاره جینسینگ، تیمار با ورزش، تیمار با جینسینگ و ورزش).

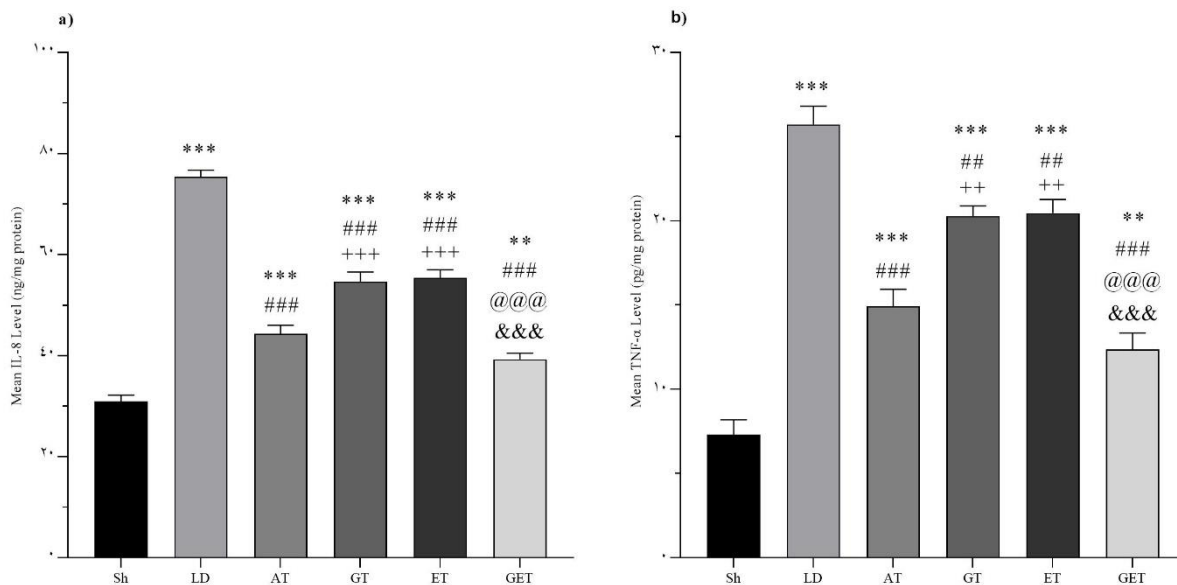
نداشت. همچنین میانگین سطح بافتی IL-8 در گروه GET به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های LD، GT و ET بود ($p < 0/001$)، درحالی‌که مقدار آن به‌طور معنی‌داری از گروه Sh بیشتر بود ($p < 0/01$).

از طرف دیگر نتایج میانگین سطح بافتی TNF- α در نمودار 4-b بیان شده که نشان می‌دهد در گروه LD مقدار میانگین مذکور به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه

مطابق نتایج ارائه‌شده در نمودار 4-a، میانگین سطح بافتی IL-8 در گروه LD به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه Sh بود ($p < 0/001$). از طرفی هم مقدار این شاخص در گروه‌های AT، GET، GT و ET به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه LD ثبت شد ($p < 0/001$). اما تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های AT، GET، GT و ET از لحاظ میانگین سایتوکاین مذکور وجود

معنی‌داری بیشتر از گروه‌های AT ($p < 0/01$) و Sh بوده است ($p < 0/001$). میانگین سطح بافتی TNF- α در گروه GET هم به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های LD و GT بود ($p < 0/001$)، درحالی‌که میزان آن به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه Sh ثبت شده است ($p < 0/01$).

Sh بوده است ($p < 0/001$)، اما میانگین سطح این سایتوکاین بین گروه‌های AT، GET، GT و ET تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. همچنین میانگین سطح بافتی TNF- α در گروه GT به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه LD بوده ($p < 0/001$)، درحالی‌که مقدار آن به‌طور



نمودار ۴- تأثیر ورزش هوازی و عصاره هیدروآلکلی جینسینگ بر: (a) میانگین سطح IL-8 (ng/mg protein)، (b) میانگین سطح TNF- α (pg/mg protein) بین گروه‌های مورد مطالعه. داده‌ها به‌صورت میانگین \pm خطای استاندارد گزارش شده‌اند ($n = 6$).
 ** $p < 0/01$ در مقایسه با گروه Sh، *** $p < 0/001$ در مقایسه با گروه Sh، # $p < 0/01$ در مقایسه با گروه LD، ### $p < 0/001$ در مقایسه با گروه LD،
 ++ $p < 0/01$ در مقایسه با گروه AT، +++ $p < 0/001$ در مقایسه با گروه AT، @@@ $p < 0/001$ در مقایسه با گروه AT، &&& $p < 0/001$ در مقایسه با گروه ET،
 (Sh: شم، LD: لیستریا، AT: تیمار با آمپی‌سیلین، GT: تیمار با عصاره جینسینگ، ET: تیمار با ورزش، GET: تیمار با جینسینگ و ورزش).

همچنین ورزش هوازی می‌تواند منجر به بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو و شاخص‌های التهابی در این موش‌ها شود (نمودارهای ۱ و ۲). ترکیب تیمار با عصاره هیدروآلکلی جینسینگ به همراه ورزش هوازی توانست هم اثرات بهبود دهندگی بسیار مناسب‌تری نسبت به هر کدام به‌تنهایی نشان دهد (نمودارهای ۱ تا ۴). همچنین مطالعه حاضر نشان داد که سطح سرمی

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر القاء لیستریوزیس منجر به کاهش سطح فعالیت فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی در بافت قلب موش‌های گروه LD شد (نمودارهای ۱ و ۲) و همچنین میزان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نیز در این گروه افزایش یافت (نمودارهای ۳ و ۴). از طرف دیگر، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تیمار با جینسینگ و

سلول‌های تک‌هسته‌ای خون انسان در شرایط آزمایشگاهی، تحریک می‌کنند (Dorresteijn *et al.*, 2010). در مطالعه دیگری گزارش شده که ترکیب LPS و $\text{INF-}\gamma$ باعث افزایش فعالیت آنزیم NADPH اکسیداز در سلول‌های اندوتلیال میکروواسکولار کشت سلول شده‌است (Wu, Tysl and Wu *et al.*, 2007; Wilson, 2008). با در نظر گرفتن این موارد، می‌توان فرض کرد که افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی در گردش به دنبال عفونت، می‌تواند مکانیسمی باشد که منجر به افزایش فعالیت NADPH اکسیداز در میوکارد و متعاقب آن افزایش تولید هیدروژن پراکسیداز (H_2O_2) شود که این مکانیسم می‌تواند دلیلی باشد بر مشاهده الف- بیماران مبتلا به آندوکاردیت عفونی غلظت پلاسمایی IL-1 و IL-6 افزایش یافته‌ای داشته‌اند (Alter *et al.*, 2002; Janský, Reymanová and Kopecký, 2003; Watkin *et al.*, 2007). ب- سیتوکین‌های پیش التهابی IL-6 ، IL-8 ، و پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیتی (monocyte chemotactic protein; MCP) در سلول‌های بینابینی دریچه قلبی انسان از نمونه‌های کالبدشکافی افراد تلف شده به دلیل آندوکاردیت عفونی شناسایی شده، درحالی که در سلول‌های نمونه‌های کنترل طبیعی، وجود نداشتند (Shun *et al.*, 2009). سلول‌های حاوی IL-8 و $\text{TNF-}\alpha$ در استرومای دریچه قلب در بیماران مبتلا به آندوکاردیت عفونی، یافت شده‌اند (Ekdahl *et al.*, 2002) و در کاردیومیوسیت‌هایی که در معرض $\text{TNF-}\alpha$ قرار می‌گیرند، ROS بیشتری تولید می‌کنند (Awad *et al.*, 2010).

تیمار با جینسینگ تا حدی منجر به بهبود سطوح لنفوکاین‌های IL-1 و IL-6 گردید که با نتایج یافته‌های کیم و همکاران همخوانی دارد که بیان کرده‌اند

لنفوکاین‌های IL-1 ، IL-6 و IL-8 و $\text{TNF-}\alpha$ در گروه آندوکاردیت عفونی ناشی از لیستریا مونوسیتوژنز (LD) نسبت به گروه Sh به طور معنی‌داری افزایش یافته است (نمودارهای ۳ و ۴) که نشان‌دهنده التهاب در موش‌های گروه LD می‌باشد. مطابق با این نتایج، آراجو و همکاران در سال ۲۰۱۵ بیان کردند که در آندوکاردیت عفونی ناشی از استافیلوکوکوس اورئوس، سطح سرمی لنفوکین‌های IL-1 و IL-12 و $\text{TNF-}\alpha$ در بیماران، بیشتر از گروه‌های غیربیمار بوده‌است (Araújo *et al.*, 2015). در مطالعه‌ای دیگر هم بیان شده که سطوح سرمی IL-1 ، IL-6 و CRP (پروتئین واکنشی C) در بیماران مبتلا به آندوکاردیت عفونی نسبت به افراد نرمال، افزایش معنی‌داری داشته است (Watkin *et al.*, 2007) که همسو با یافته مطالعه حاضر بود (نمودار ۳). نتایج مطالعات قبلی حاکی از آن است که آندوکاردیت عفونی با پاسخ التهابی سیستمیک و قوی همراه با افزایش غلظت سیتوکین‌های IL-6 ، IL-2 و $\text{IL-}\beta$ همراه است (Alter *et al.*, 2002; Ekdahl *et al.*, 2002; Watkin *et al.*, 2007). اوستروسکی و همکاران هم بیان کرده‌اند که به دنبال آندوکاردیت عفونی این سیتوکین‌ها همراه با انواع محصولات مشتق شده از باکتری مانند پپتیدهای کموتاکتیک و ترکیبات لیپوپلی ساکاریدی می‌توانند تولید رادیکال آزاد اکسیژن (ROS) را از طریق فعال‌سازی آنزیم NADPH اکسیداز همراه با گردش لکوسیت‌ها و مونوسیت‌های پلی مورفونوکلئار، افزایش دهند (Ostrowski *et al.*, 2013). باکتری‌ها و سموم آن‌ها، سنتز سیتوکاین‌های پیش التهابی IL-1 ، IL-6 ، $\text{TNF-}\alpha$ و اینترفرون-گاما (γ INF-) را در کل سیستم گردش خون و در کشت

از طرف دیگر گزارش شده که ورزش هوازی می‌تواند با کاهش سطوح فاکتورهای پیش‌التهابی همچون TNF- α و افزایش فاکتورهای ضدالتهابی مانند IL-10، منجر به بهبود سطوح التهابی بدن شود (Junior et al., 2009). همسو با مطالعه حاضر، در مطالعه‌ای اعلام شده که ورزش باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی از جمله SOD، CAT و GPx در عضلات اسکلتی، قلب و کبد می‌شود (Chakraborti et al., 1998). البته عقیده بر این است که میزان فعال‌سازی در بین آنزیم‌ها و بافت‌های مختلف می‌تواند متفاوت باشد. مکانیسم‌هایی که توسط آن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در حین ورزش فعال می‌شوند تا حد زیادی ناشناخته هستند. از جمله این مکانیسم‌ها می‌توان به افزایش خون‌رسانی به بافت و بهبود میزان سنتز آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در سلول اشاره کرد (Banerjee et al., 2003). همچنین همسو با مطالعه حاضر، یافته‌های مطالعه‌ای نشان داده که تمرینات هوازی پروتئومیکس بطن چپ، سطح SOD بهبود می‌بخشد (نمودار ۱). همچنین ورزش هوازی می‌تواند ROS را به گونه‌های اکسیژن کمتر واکنش‌دهنده تبدیل کند (Barghi et al., 2020).

با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از مطالعه حاضر می‌توان نتیجه گرفت که انجام ورزش هوازی و مصرف هم‌زمان عصاره هیدروالکلی جینسینگ در موش‌های صحرایی مدل تجربی اندوکاردیت لیستریایی، منجر به بهبود سطوح التهابی و استرس اکسیداتیو بافت قلب می‌شود. برای بررسی تأثیر دوزهای مختلف عصاره، ترکیب آن با مدل‌ها و شدت‌های مختلف ورزشی، مطالعات آتی توصیه می‌شود. البته به‌نظر می‌رسد که

تیمار با جینسینگ منجر به بهبود ایتترلوکین‌های ۱ و ۶ در عفونت ناشی از پورفیروموناس ژینتیواتیس (*Porphyromonas gingivalis*) شده است (Kim and Yang, 2018). مطالعه آهن و همکاران در سال ۲۰۱۹ بر روی یک مدل تجربی پربتویت، نشان داده که عصاره جینسینگ دارای اثر ضدالتهابی است و فاکتورهای IL-1 و IL-6 را بهبود می‌بخشد (Ahn et al., 2019)، که از این نظر با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد (نمودار ۳). از طرف دیگر، همسو با مطالعه حاضر در طی تحقیقات مختلفی بیان کرده‌اند که جینسینگ توانسته است با کاهش سطوح MDA و افزایش میزان فعالیت GPx و SOD، سطوح آنتی‌اکسیدانی را بهبود بخشد (Karadeniz et al., 2009; Ramesh et al., 2012). مطالعه‌ای هم بیان شده که عصاره جینسینگ باعث بهبود تخریب میتوکندریایی به دنبال افزایش ROS می‌شود که این اثر را به دنبال تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی و افزایش فاکتورهای آنتی‌اکسیدانی از جمله GPx، CAT و SOD و کاهش MDA نشان می‌دهد (Yokozawa et al., 2004). از طرفی هم گزارش شده که عصاره جینسینگ با فعال کردن مسیر NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) موجب کاهش فاکتورهای التهابی می‌گردد. همچنین از طریق فعال‌شدن مسیر Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2، HO-1) و Oxygene-1 (Oxygenase-1، NQO-1) (NAD(P)H quinone oxidoreductase)، وضعیت استرس اکسیداتیو نیز توسط عصاره جینسینگ بهبود یافته‌است (Choi et al., 2019) که این یافته‌ها هم همسو با مطالعه حاضر می‌باشد.

آزمایشگاه‌های دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی علوم پزشکی تبریز، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

جهت شناخت بهتر مکانیسم‌های مربوطه، مطالعات بیشتری در سطح مولکولی نیز مورد نیاز است.

سپاسگزاری

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضاد

منافی ندارند.

اطلاعات مقاله حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی مصوب ۱۳۹۶/۹/۱ با کد ۱۳/۱۱/۵/۶۳۲۴۸ می‌باشد.

نویسندگان از معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز و نیز کارشناسان محترم

منابع

- Ahn, H., Han, B.C., Kim, J., Kang, S.G., Kim, P.H., Jang, K.H., *et al.* (2019). Nonsaponin fraction of Korean Red Ginseng attenuates cytokine production via inhibition of TLR4 expression. *Journal of Ginseng Research*, 43(2): 291-299.
- Ahn, J.Y., Song, J.Y., Yun, Y.S., Jeong, G. and Choi, I.S. (2006). Protection of *Staphylococcus aureus* - infected septic mice by suppression of early acute inflammation and enhanced antimicrobial activity by ginsan. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 46(2): 187-197.
- Alter, P., Hoeschen, J., Ritter, M. and Maisch, B. (2002). Usefulness of cytokines interleukin-6 and interleukin-2R concentrations in diagnosing active infective endocarditis involving native valves. *The American Journal of Cardiology*, 89(12): 1400-1404.
- Araújo, I.R., Ferrari, T.C.A., Teixeira-Carvalho, A., Campi-Azevedo, A.C., Rodrigues, L.V., Guimarães Júnior, M.H., *et al.* (2015). Cytokine signature in infective endocarditis. *PLOS ONE*. Edited by J. Spencer, 10(7): e0133631.
- Awad, A.E., Kandalam, V., Chakrabarti, S., Wang, X., Penninger, J.M., Davidge, S.T., *et al.* (2010). Tumor necrosis factor induces matrix metalloproteinases in cardiomyocytes and cardiofibroblasts differentially via superoxide production in a PI3K γ -dependent manner. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 298(3): C679-C692.
- Banerjee, A.K., Mandal, A., Chanda, D. and Chakraborti, S. (2003). Oxidant, antioxidant and physical exercise. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 253(1-2): 307-312.
- Batista Júnior, M.L., Lopes, R.D., Seelaender, M.C.L. and Lopes, A.C. (2009). Anti-inflammatory effect of physical training in heart failure: role of TNF- α and IL-10. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 93(6): 692-700.
- Barghi, N., Bambaiechi, E., Rezaei-Tavirani, M. and Khaledi, N. (2020). Aerobic exercises induce antioxidant pathways activation in rats. *International Journal of Prevention Medicine*, 144(11): 1-8.
- Belotto, M.F., Magdalon, J., Rodrigues, H.G., Vinolo, M.A.R., Curi, R., Pithon-Curi, T.C., *et al.* (2010). Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes. *Clinical and Experimental Immunology*, 162(2): 237-243.
- Brigelius-Flohé, R. (1999). Tissue-specific functions of individual glutathione peroxidases. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(9-10): 951-965.
- Chakraborti, S., Chakraborti, T., Michael, J.R., Batabyal, S.K. and Ghosh, S.K. (1998). Targets of oxidative stress in cardiovascular system. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 187(1-2): 1-10.
- Choi, J.H., Jang, M., Kim, E., Lee, M.J. and Park, K.S. (2019). Korean Red Ginseng alleviates

- dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovarian syndrome in rats via its anti-inflammatory and antioxidant activities. *Journal of Ginseng Research*, 44(6): 790-798.
- Choi, Y.H., Kim, S.E., Huh, J., Han, Y.H. and Lee, M.J. (2012). Antibacterial and antioxidative activity of roasted coffee and red ginseng mixture extracts. *Journal of the Korean Society of Food Science and Nutrition*, 41(3): 320-326.
 - Dadkhah, A. and Fatemi, F. (2011). Heart and kidney oxidative stress status in septic rats treated with caraway extracts. *Pharmaceutical Biology*, 49(7): 679-686.
 - Dorresteyn, M.J., Draisma, A., van der Hoeven, J.G. and Pickkers, P. (2010). Lipopolysaccharide-stimulated whole blood cytokine production does not predict the inflammatory response in human endotoxemia. *Innate Immunity*, 16(4): 248-253.
 - Ekdahl, C., Broqvist, M., Franzén, S., Ljunghusen, O., Maller, R. and Sander, B. (2002). IL-8 and tumor necrosis factor alpha in heart valves from patients with infective endocarditis. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 34(10): 759-762.
 - Forbes, B.A., Sahm, D.F. and Weissfeld, A.S. (2007) *Bailey & Scott's Diagnostic Microbiology*. 12th ed., United State: Elsevier Mosby, pp:11-22.
 - Halliwell, B. (1991). Drug antioxidant effects. *Drugs*, 42(4): 569-605.
 - Hejazi, K., Ghahremani Moghaddam, M. and Darzabi, T. (2019). Effects of an 8-week aerobic exercise program on some indicators of oxidative stress in elderly women. *Salmand*, 13(4): 506-517.
 - Hsu, M.F., Yu, S.H., Korivi, M., Jean, W.H., Lee, S.D., Huang, C.Y., *et al.* (2017). Hormetic property of ginseng steroids on anti-oxidant status against exercise challenge in rat skeletal muscle. *Antioxidants*, 6(2): 1-12
 - Kachur, K. and Suntres, Z.E. (2016). The antimicrobial properties of ginseng and ginseng extracts. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 14(1): 81-94.
 - Karadeniz, A., Yıldırım, A., Karakoç, A., Kalkan, and Celebi, F. (2009). Protective effect of Panax ginseng on carbon tetrachloride induced liver, heart and kidney injury in rats. *Revista de Medicina Veterinaria*, 160(5): 237-243.
 - Kim, H.G., Yoo, S.R., Park, H.J., Lee, N.H., Shin, J.W., Sathyanath, R., *et al.* (2011). Antioxidant effects of Panax ginseng C.A. Meyer in healthy subjects: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Food and Chemical Toxicology*, 49(9): 2229-2235.
 - Kim, S.H., Kim, S.Y. and Choi, H.K. (2018). Lipids in ginseng (*Panax ginseng*) and their analysis. *Natural Product Sciences, Korean Society of Pharmacognosy*, 24(1): 1-12.
 - Kim, Y.R.R. and Yang, C.S.S. (2018). Protective roles of ginseng against bacterial infection. *Microbial Cell*, 5(11): 472-481.
 - Lee, J.S., Ko, E.J., Hwang, H.S., Lee, Y.N., Kwon, Y.M., Kim, M.C., *et al.* (2014). Antiviral activity of ginseng extract against respiratory syncytial virus infection. *International Journal of Molecular Medicine*, 34(1): 183-190.
 - Lee, K.A., Kim, W.J., Kim, H.J., Kim, K.T. and Paik, H.D. (2013). Antibacterial activity of Ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer) stems-leaves extract produced by subcritical water extraction. *International Journal of Food Science & Technology*, 48(5): 947-953.
 - Li, M.R., Shi, F.X., Li, Y.L., Jiang, P., Jiao, L., Liu, B., *et al.* (2017). Genome-wide variation patterns uncover the origin and selection in cultivated ginseng (*Panax ginseng* Meyer). *Genome Biology and Evolution*, 9(9): 2159-2169.
 - Lim, D.S., Bae, K.G., Jung, I.S., Kim, C.H., Yun, Y.S. and Song, J.Y. (2002). Anti-septicaemic effect of polysaccharide from *Panax ginseng* by macrophage activation. *The Journal of Infection*, 45(1): 32-38.
 - Liu, K.T., Liu, Y.H., Lin, C.Y., Kuo, P.L. and Yen, M.C. (2016). Inflammatory molecules expression pattern for identifying pathogen species in febrile patient serum. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(1): 312-318.
 - Minato, K.I., Miyake, Y., Fukumoto, S., Yamamoto, K., Kato, Y., Shimomura, Y., *et al.* (2003). Lemon flavonoid, eriocitrin, suppresses exercise-induced oxidative damage in rat liver. *Life Sciences*, 72(14):

1609-1616.

- Nowak, D. and Janczak, M. (2006). Effect of chemotherapy on serum end-products of lipid peroxidation in patients with small cell lung cancer: Association with Treatment Results. *Respiratory Medicine*, 100(1): 157-166.
- Özgenç, O. and Meltem, A. (2016). The infectious disease of the immunocompromised host and the elderly listeriosis. *International Journal of Immunology and Immunotherapy*, 3(1): 1-3.
- Ostrowski, S., Kasielski, M., Kordiak, J., Zwolinska, A., Włodarczyk, A. and Nowak, D. (2013). Myocardial oxidative stress in patients with active infective endocarditis. *International Journal of Cardiology*, 167(1): 270-276.
- Ramesh, T., Kim, S.W., Sung, J.H., Hwang, S.Y., Sohn, S.H., Yoo, S.K., *et al.* (2012). Effect of fermented *Panax ginseng* extract (GINST) on oxidative stress and antioxidant activities in major organs of aged rats. *Experimental Gerontology*, 47(1): 77-84.
- Rautiainen, L., Pavare, J., Grope, I., Tretjakovs, P. and Gardovska, D. (2019). Inflammatory Cytokine and chemokine patterns in paediatric patients with suspected serious bacterial infection. *Medicina*, 55(1): 1-7.
- Saha, M., Debnath, C. and Pramanik, A.K. (2015). *Listeria monocytogenes*: An emerging food borne pathogen. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 10(2): 149-154.
- Salim, S., Sarraj, N., Taneja, M., Saha, K., Tejada-Simon, M.V. and Chugh, G. (2010). Moderate treadmill exercise prevents oxidative stress-induced anxiety-like behavior in rats. *Behavioural Brain Research*, 208(2): 545-552.
- Sallam, N. and Laher, I. (2016). Exercise Modulates Oxidative Stress and Inflammation in Aging and Cardiovascular Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 20 (16): 1-32.
- Shun, C.T., Yeh, C.Y., Chang, C.J., Wu, S.H., Lien, H.T., Chen, J.Y., *et al.* (2009). Activation of human valve interstitial cells by a viridians streptococci modulin induces chemotaxis of mononuclear cells. *The Journal of Infectious Diseases*, 199(10): 1488-1496.
- Sung, W.S. and Lee, D.G. (2008). The combination effect of Korean red ginseng saponins with kanamycin and cefotaxime against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 31(8): 1614-1617.
- Temple, M.E. and Nahata, M.C. (2000). Treatment of listeriosis. *Annals of Pharmacotherapy*, 34(5): 656-661.
- Tian, D. and Meng, J. (2019). Exercise for prevention and relief of cardiovascular disease: Prognoses, mechanisms, and approaches. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 20 (19): 1-11
- Valckx, W.J., Lutgens, S.P., Haerckens-Arends, H.E., Barneveld, P.C., Beutler, J.J. and Hoogeveen, E.K. (2017). *Listeria endocarditis*: A diagnostic challenge. *Journal of Investigative Medicine, High Impact Case Reports*, 5(2): 1-3.
- Vijayarathna, S., Zakaria, Z., Chen, Y., Latha, L.Y., Kanwar, J.R. and Sasidharan, S. (2012). The antimicrobial efficacy of *Elaeis guineensis*: Characterization, in vitro and in vivo studies. *Molecules*, 17(5): 4860-4877.
- Watkin, R.W., Harper, L.V., Vernallis, A.B., Lang, S., Lambert, P.A., Ranasinghe, A.M., *et al.* (2007). Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF- α , IL1 β , procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *Journal of Infection*, 55(3): 220-225.
- Wu, F., Schuster, D.P., Tysl, K. and Wilson, J.X. (2007). Ascorbate inhibits NADPH oxidase subunit p47phox expression in microvascular endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 42(1): 124-131.
- Wu, F., Tysl, K. and Wilson, J.X. (2008) iNOS expression requires NADPH oxidase-dependent redox signaling in microvascular endothelial cells. *Journal of Cellular Physiology*, 217(1): 207-214.
- Yokozawa, T., Satoh, A. and Cho, E.J. (2004). Ginsenoside-Rd attenuates oxidative damage related to aging in senescence-accelerated mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56(1): 107-113.