

Combined effects of swimming training and genistein treatment on IL-1 β expression levels in the lungs of ovariectomized non-insulin-dependent diabetic rats

Majidi Zolbin, M.¹, Daghigh, F.^{2,*}

1- Assistant Professor, Pediatric Urology and Regenerative Medicine Research Center, Gene, Cell and Tissue Research Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medical Sciences, Tabriz Medical Sciences, Islamic Azad University, Tabriz, Iran.

Corresponding author's email: f_daghigh@yahoo.com

(Received: 2024/1/17 Accepted: 2024/6/22)

Abstract

Menopause and diabetes are associated with significant increase in the expression of inflammatory markers in the respiratory system. In the present study, we investigated the simultaneous effect of swimming exercise and treatment with genistein on the lungs of ovariectomized diabetic rats. In this experiment, sixty female Wistar rats were randomly divided into six groups; control (rats that underwent laparotomy without ovariectomy), ovariectomized female rats (rats that underwent bilateral ovariectomy), ovariectomized diabetic group (ovariectomized rats that were fed with high-fat diet), ovariectomized diabetic group treated with swimming (8 weeks of swimming training), ovariectomized diabetic group treated with genistein (8 weeks of genistein administration, 1 mg/kg/day, s.c.) and ovariectomized diabetic group treated with genistein and swimming exercise. To induce diabetes, rats received high-fat diet for four weeks. Then, rats were injected with a single dose of STZ (30 mg/kg) intraperitoneally (IP), for induction of type II diabetes. At the end of the experiment, the lung tissue was removed under general anesthesia with 50 mg/kg ketamine hydrochloride and 5 mg/kg xylazine hydrochloride and the amount of IL1 β factor in the lung tissue was analyzed by western blot technique. The amount of IL1 β factor in ovariectomized and ovariectomized diabetic rats was significantly increased compared to the controls. Genistein treatment and swimming exercise in ovariectomized diabetic rats decreased the amount of IL1 β factor in the studied groups compared to ovariectomized diabetic group. Combination treatment with swimming training and genistein can be recommended to decrease lung inflammation in menopausal diabetic women.

Conflict of interest: None declared.

Key words: Diabetes, IL1 β , Lung, Ovariectomy, Rat.

"مقاله پژوهشی"

DOI: 10.71499/jvcp.2024.3101438

بررسی تاثیر توام ورزش شنا و جنیستین بر میزان اینترلوکین ۱ بتا در ریه موش‌های صحرائی اواریکتومی شده همراه با القاء دیابت غیروابسته به انسولین

معصومه مجیدی ذوالبین^۱، فائزه دقیق^{۲*}

۱- استادیار گروه پژوهشکده ژن، سلول، بافت، مرکز تحقیقات ارولوژی اطفال و پزشکی بازساختی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- استادیار گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، علوم پزشکی تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات: f_daghigh@yahoo.com

(دریافت مقاله ۱۴۰۲/۸/۲۱ پذیرش نهایی ۱۴۰۳/۲/۳۰)

چکیده

ابتلا به بیماری دیابت در یائسگی علائم التهابی سیستم تنفسی را تشدید می‌کند. اثر ضدالتهابی جنیستین و کاهش مارکرهای التهابی به دنبال ورزش و فعالیت بدنی گزارش شده است. در مطالعه حاضر، تاثیر همزمان ورزش شنا و تیمار با جنیستین بر ریه موش‌های اواریکتومی شده دیابتی غیروابسته به انسولین مورد بررسی قرار گرفته است. بدین منظور، تعداد ۶۰ سر موش صحرائی ماده نژاد ویستار با وزن (۳۰۰-۲۰۰ گرم) به طور تصادفی به ۶ گروه کنترل، موش‌های صحرائی اواریکتومی شده، موش‌های صحرائی اواریکتومی شده دیابتی، موش‌های صحرائی اواریکتومی شده دیابتی تحت تیمار با شنا، موش‌های صحرائی اواریکتومی شده دیابتی تیمار با جنیستین و موش‌های صحرائی اواریکتومی شده دیابتی تیمار با شنا، ورزش شنا، تقسیم شدند. موش‌های گروه کنترل تحت جراحی لاپاراتومی دوطرفه بدون اواریکتومی قرار گرفتند. تخمدان حیوانات اواریکتومی، تحت بیهوشی به صورت دو طرفه برداشته شد. برای القاء دیابت، حیوانات، رژیم غذایی پر چرب بمدت ۴ هفته دریافت کردند. سپس داروی استرپتوزوسین (۳۰ mg/kg)، یک بار و به صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق شد. حیوانات گروه‌های تیمار، بمدت ۸ هفته همزمان تحت تیمار با ورزش شنا و جنیستین قرار گرفتند. در پایان آزمایش، ریه موش‌ها تحت بیهوشی با مقادیر ۵۰ mg/kg کتامین کلرید و ۵ mg/kg زایلازین کلراید برداشته شده و میزان اینترلوکین ۱ بتا ($IL1\beta$) در ریه با تکنیک وسترن بلات مورد بررسی قرار گرفت. میزان $IL1\beta$ در ریه موش‌های اواریکتومی شده دیابتی، به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت. تیمار با جنیستین و ورزش شنا به صورت توام، سبب کاهش بیان $IL1\beta$ در ریه موش‌های اواریکتومی شده دیابتی گردید. طبق نتایج مطالعه، احتمالاً تیمار با جنیستین و انجام ورزش شنا روشی موثر برای کاهش التهاب ریه در زنان یائسه دیابتی است.

کلیدواژه‌ها: موش صحرائی، اواریکتومی، ریه، دیابت، اینترلوکین ۱ بتا.

مقدمه

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که جنسیت بر بروز و شدت اختلالات ریوی تأثیر می‌گذارد به طوری که سهم استروژن به عنوان یک هورمون جنسی در عملکرد فیزیولوژیکی سیستم ریوی اثبات شده است. همچنین اعلام شده که کاهش قابل توجه استروژن در یائسگی با کاهش عملکرد ریه همراه است (Massaro et al., 2004). اثرات ضدالتهابی استروژن نیز در چند سال گذشته نشان داده شده است (Glassberg et al., 2014). از طرف دیگر مطالعات اخیر به اثر محافظتی هورمون استروژن در موش‌های اواریکتومی شده اشاره کرده‌اند، به طوری که تیمار با استروژن در موش‌های اواریکتومی شده با بهبود اندازه آلئولی و تعداد آلئول‌ها همراه بوده است (Massaro et al., 2004). دیابت یکی از شایع‌ترین اختلالات غدد درون‌ریز شناخته شده در سال‌های اخیر است (Tabish, 2007). اختلال عملکرد ریه در بیماران دیابتی گزارش شده است (Chen et al., 2020). همچنین به نقش مهم مارکرهای التهابی در ایجاد التهاب اشاره شده است (Golshid et al., 2021). بر طبق مطالعات اخیر، مارکر التهابی $IL_{1\beta}$ نقش موثری در ایجاد التهاب و فیروز ریوی ایفا می‌کند (Fan et al., 2023). در یافته‌های اخیر، افزایش میزان التهاب و افزایش مارکرهای التهابی دیگر، نظیر $TNF-\alpha$ (Tumor necrosis factor- alpha) در افراد دیابتی را گزارش کرده‌اند (Dennis et al., 2010). یافته‌های هیستوپاتولوژیک در بیماران دیابتی حاکی از التهاب موثر بافتی و در نهایت محدود شدن عملکرد ریوی در مدل‌های دیابتی است (Yeh et al., 2008).

استفاده از درمان جایگزینی هورمونی (Hormone replacement therapy) با افزایش حساسیت نسبت به انسولین در زنان یائسه دیابتی همراه است (Bitoska et al., 2016). دریافت هورمون در دوران یائسگی با افزایش معنی‌دار بروز سرطان در زنان یائسه همراه بوده است (Mosca et al., 2001). لذا مطالعات اخیر بر درمان‌های غیردارویی که اثرات استروژنی در زنان یائسه دارند، متمرکز شده‌اند. اثر ضدالتهابی جنیستین در سال‌های اخیر گزارش شده است (Stephenson, Setchell et al., 2005). جنیستین (Genistein)، یک فیتواستروژن ایزوفلاوونیک طبیعی است که قابلیت اتصال به گیرنده‌های استروژن را دارد و در گیاهان و دانه‌های گیاهی نظیر سویا به وفور یافت می‌شود (Abd Elfattah., 2012) و در سال‌های اخیر به عنوان یک جایگزین طبیعی برای استروژن پیشنهاد شده است. همچنین اثر ضدالتهابی جنیستین در موش‌های دیابتی نشان داده شده است (Stephenson et al., 2005). گزارش شده که جنیستین از طریق مهار مارکر $TGF\beta_1$ (Transforming growth factor beta 1)، التهاب ریوی در ریه موش‌های اواریکتومی شده دیابتی را کاهش می‌دهد (Alipour et al., 2018). از سویی دیگر، در سال‌های اخیر به انجام ورزش و فعالیت بدنی به عنوان یک درمان موثر برای مدیریت دیابت تأکید شده است (Belotto et al., 2010). ورزش و انجام فعالیت بدنی اثرات درمانی متعددی در بیماری‌های مختلف دارد. در مطالعات اخیر، به اثر ضدالتهابی ورزش در ریه موش‌های اواریکتومی شده، اشاره شده است (Daghigh et al., 2018).

۳) گروه اواریکتومی شده، دیابتی (OVX. Día): شامل موش‌هایی بود که تحت عمل جراحی اواریکتومی قرار گرفتند و با رژیم غذایی پرچرب و تک‌دوز استرپتوزوتوسین (STZ) دیابتی شدند.

۴) گروه اواریکتومی شده، دیابتی، ورزش (OVX.Dia.Exe): شامل موش‌های دیابتی و اواریکتومی شده بود که به مدت ۸ هفته ورزش شنا انجام دادند.

۵) گروه اواریکتومی شده، دیابتی، جنیستین (OVX.Dia.Gen): شامل موش‌های دیابتی و اواریکتومی شده که به مدت ۸ هفته جنیستین (۱ mg/kg/day, s.c.) دریافت کردند.

۶) گروه اواریکتومی شده، دیابتی، جنیستین، ورزش (OVX.Dia.Gen.Exe): شامل موش‌های دیابتی و اواریکتومی شده بود که به مدت ۸ هفته جنیستین دریافت کرده و هم‌زمان ورزش شنا انجام دادند.

- نحوه انجام عمل اواریکتومی: بدین منظور ابتدا موش‌ها تحت بیهوشی با استفاده از مقادیر ۵۰ mg/kg کتامین کلرید (روتکس مدیا، آلمان) و ۵ mg/kg زایلازین کلراید (کلا، بلژیک) (نسبت حجم ۵ به ۱) قرار گرفتند (Alipour et al., 2018). در ادامه و بعد از مقید شدن حیوان در میز جراحی، محل عمل جراحی تراشیده شده و با محلول ضد عفونی کننده بتادین ۱۰ درصد، ضد عفونی گردید. سپس برش‌هایی در پوست و دیواره عضلانی (۱/۵ سانتی متری) در دو طرف ستون فقرات ایجاد شد.

در نهایت برش جراحی اواریکتومی از ناحیه چپ و راست محل تهیگاه انجام گرفت (Mohajeri et al., 2007). تخمدان‌ها بعد از لیگاتور با نخ کرومیک دو

با توجه به اطلاعات در دسترس و بدلیل تاثیر ضد التهابی ورزش و جنیستین، در مطالعه حاضر، اثر توام ورزش شنا و جنیستین را بر میزان بیان مارکر IL β در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده دیابتی، مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر، از نوع تجربی مداخله‌گر آزمایشگاهی بود که با رعایت قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی و با تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز (IR.TBZMED.REC.1396.45۰)، به مدت ۶ ماه از تاریخ اول مهر ماه ۱۳۹۷ تا آخر اسفند ماه ۱۳۹۷ در دانشگاه علوم پزشکی تبریز انجام گرفته و حیوانات مورد استفاده در آن شامل تعداد ۶۰ سر موش صحرایی ماده بالغ از نژاد ویستار با وزن ۲۰۰-۳۰۰ گرم بودند که از مرکز مطالعات دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه گردیدند. در طول مدت آزمایش، حیوانات در حیوان‌خانه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند.

جهت انجام تحقیق، ابتدا موش‌ها به ۶ گروه آزمایشی (به تعداد ۱۰ سر در هر گروه) به شرح زیر تقسیم شدند:

۱) گروه کنترل سالم (Sham): شامل موش‌هایی بود که تحت عمل جراحی لاپاراتومی دوطرفه بدون تخمدان‌برداری (اواریکتومی) قرار گرفتند.

۲) گروه اواریکتومی (OVX): شامل موش‌هایی بود که تحت عمل جراحی اواریکتومی دوطرفه قرار گرفتند.

- پروتکل تیمار با جنیستین: در گروه تیمار با جنیستین، به موش‌های اواریکتومی شده دیابتی به مدت ۸ هفته (Alipour et al., 2018) تزریق شد (۱ mg/kg/day).

- پروتکل ورزش شنا: حیوانات مربوط به گروه‌های تیمار با ورزش شنا، ۲ هفته پس از انجام عمل اواریکتومی، تمرین شنا را در ۶ روز متوالی و به مدت ۶۰ دقیقه در هر روز به مدت ۸ هفته انجام دادند (Habibi et al., 2016). البته قبل از شروع دوره اصلی ورزش شنا، حیوانات مورد نظر، ۵ تا ۲۰ دقیقه در روز و به مدت ۵ روز متوالی با ورزش شنا سازگار شدند.

- پروتکل تیمار با جنیستین و ورزش شنا: در گروه تیمار با جنیستین و ورزش شنا، در موش‌های اواریکتومی شده دیابتی هم‌زمان با انجام ورزش شنا به مدت ۸ هفته مطابق پروتکل اعلام شده در مورد حیوانات گروه تیمار با ورزش، جنیستین هم به صورت داخل صفاقی به حیوانات (۱ mg/kg/day) تزریق گردید.

- پروتکل نمونه برداری از بافت ریه: حداقل ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، حیوانات مذکور تحت بیهوشی با استفاده از مقادیر ۵۰ mg/kg کتامین کلرید (روتکس مدیا، آلمان) و ۵ mg/kg زایلازین کلراید (کلا، بلژیک) قرار گرفته و بافت ریه آن‌ها برداشته شد. بافت‌های حیوانی تا زمان استفاده برای ارزیابی مولکولی در فریزر آزمایشگاهی (NST LAB) در دمای ۸۰- نگه‌داری شد (Habibi et al., 2016). در نهایت هم آسان‌کشی موش‌ها در فضای بسته حاوی هالوتان و با رعایت حقوق حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفت (Sadeghian et al., 2021).

صفر برداشته شدند. بعد از برداشتن تخمدان‌ها، مجاری تخمدانی با حداقل آسیب در محل اولیه قرار داده شدند. در پایان عمل، عضلات شکم با نخ کرومیک دو صفر و پوست ناحیه جراحی با نخ سیلک یک صفر بخیه زده شد (Alipour et al., 2018).

- نحوه القاء دیابت نوع دو (غیروابسته به انسولین): به این منظور، ۱۰ روز پس از انجام عمل اواریکتومی، حیوانات مورد نظر در تحقیق، رژیم غذایی پرچرب، شامل ۵۸ گرم چربی روغن حیوانی، ۱۷ گرم کربوهیدرات و ۲۵ گرم پروتئین در هر ۱۰۰ گرم (۵۸ درصد چربی، ۱۷ درصد کربوهیدرات و ۲۵ درصد پروتئین) را به مدت ۴ هفته دریافت نمودند. در پایان این دوره، یک دوز استرپتوزوسین (سیگما، آمریکا) (۳۰ mg/kg) به صورت داخل صفاقی (IP) (intraperitoneal injection)، محلول در بافر سترات ۰/۱ مولار به منظور تکمیل روند القای دیابت نوع دو، به موش‌ها تزریق شد. لازم به ذکر است که پس از ۴ هفته دریافت رژیم پرچرب، مجدداً حیوانات گروه‌های دیابتی شده، به طور آزاد به رژیم غذایی استاندارد به مدت ۴ هفته دسترسی داشتند. در پایان پروتکل یعنی ۷۲ ساعت پس از تزریق استرپتوزوسین (Srinivasan et al., 2005)، نمونه خون از ورید دمی حیوانات مذکور برای اندازه‌گیری سطح گلوکز اخذ شد (Su et al., 2011) و با مشاهده سطح گلوکز خون بیش از ۲۰۰ mg/dl، حیوان مربوطه به عنوان دیابتی شده در نظر گرفته شد (Alipour et al., 2018). لازم به است که بدین منظور و در طی تحقیق حاضر، میزان گلوکز خون در نمونه خون وریدی ۱۰ سر موش صحرایی موجود در هر گروه، مورد بررسی قرار گرفت.

بستر بلات با کیت تشخیص ECL (Enhanced Chemiluminescence) (راک فورد، آمریکا) شناسایی گردید (Sadeghian et al., 2021).

دانشیه پروتئین مورد نظر نسبت به پروتئین بتا‌اکتین تعیین و نرمالیزه شد. به عبارتی دانشیه کمی‌سازی باندهای حاصله روی ایمونوبلات‌ها با استفاده از نرم‌افزار چگالی‌سنجی Image J انجام شد (Alipour et al., 2018). لازم به ذکر است که در این بخش از تحقیق هم نمونه ریه مربوط به تعداد ۱۰ سر موش صحرائی از هر گروه جهت تعیین مارکر IL β مورد بررسی قرار گرفته‌است.

-**تحلیل آماری داده‌ها:** داده‌های حاصله از تحقیق حاضر، به صورت $\text{mean} \pm \text{SEM}$ ارائه شد. نرمال بودن توزیع داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی و تایید شد. همچنین تفاوت آماری بین گروه‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و سپس آزمون مقایسه چندگانه (توکی) تعیین شد و مقدار ($p < 0/05$) از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

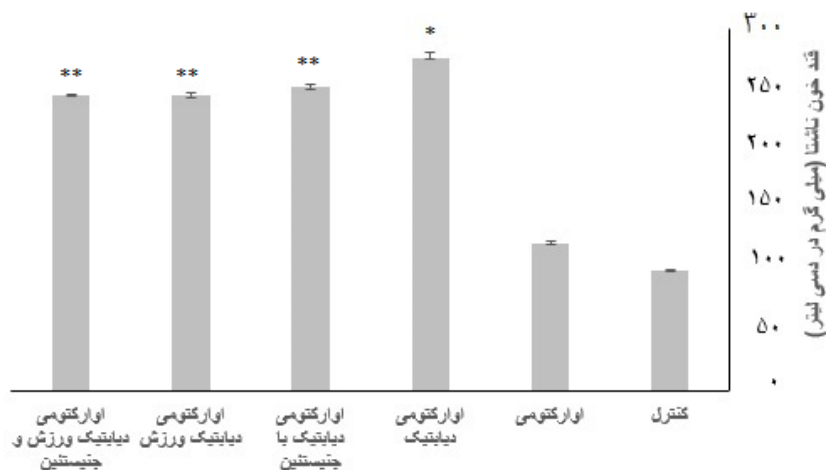
یافته‌ها

مطابق داده‌های ارائه‌شده در نمودار ۱، مشخص گردید که سطح گلوکز خون ناشتا در خون حیوانات گروه اواریکتومی‌شده دیابتی به طور معنی‌داری نسبت به مقدار آن در خون موش‌های گروه کنترل سالم افزایش داشت ($p < 0/05$). انجام ورزش شنا و تیمار با جنیستین به‌تنهایی و بصورت توأم، باعث کاهش معنی‌دار از نظر آماری در سطح گلوکز خون در مقایسه با موش‌های صحرائی اواریکتومی‌شده دیابتی گردید ($p < 0/05$). البته تفاوت آماری معنی‌داری در خصوص میزان گلوکز خون

- **ارزیابی بیو مارکر IL β در حیوانات مورد مطالعه با استفاده از تکنیک وسترن بلات:** برای ارزیابی میزان بیومارکر مولکولی IL β (Interleukin-1 beta) در ریه گروه‌های مورد مطالعه، از روش وسترن بلات استفاده شد. برای تهیه نمونه سلولی مناسب، پس از شست و شوی نمونه با مکمل بافر RIPA (Radioimmunoprecipitation Assay Buffer) و طی زمان ۲۰ دقیقه استراحت در دمای ۴ درجه سلسیوس، نمونه بافتی به مدت ۵ دقیقه و با دور ۵۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و مایع رویی جمع‌آوری گردیده و نمونه حاصل در دمای ۸۰- درجه سلسیوس نگهداری شد. سپس محلول مورد نظر با دور ۱۲۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ گردیده و مایع رویی نمونه به لوله منتقل گردید. در ادامه برای جداسازی پروتئین‌ها، نمونه‌ها به چاهک‌های حاوی ژل تزریق شدند. پروتئین‌های نمونه بر اساس وزن یا بار مولکولی بر روی ژل سدیم دودسیل سولفات تهیه شده SDS-PAGE (Sodium Dodecyl-Sulfate Polyacrylamide Gel Electrophoresis) حرکت کردند و در نهایت پروتئین‌های ژل به کاغذ (Polyvinylidene fluoride) PVDF منتقل گردیدند.

بعد از مرحله بلاکینگ، غشاء PVDF در بافر سالین به مدت ۲ ساعت، غشاء در آنتی‌بادی اولیه مربوط به IL β (سانتا کروز، آمریکا) در ۴ درجه سلسیوس قرار داده شد و در ادامه، در روز دوم پروتکل، نمونه مورد نظر ۳ بار با محلول (Tris-buffered saline with 0.1% Tween® 20 detergent) TBST در دمای آزمایشگاه شستشو داده شد و در نهایت هم به مدت ۱/۵ ساعت همراه با آنتی‌بادی ثانویه مربوط به IL β (goat anti-rabbit) (سانتا کروز، آمریکا) گرمخانه‌گذاری شد. سپس

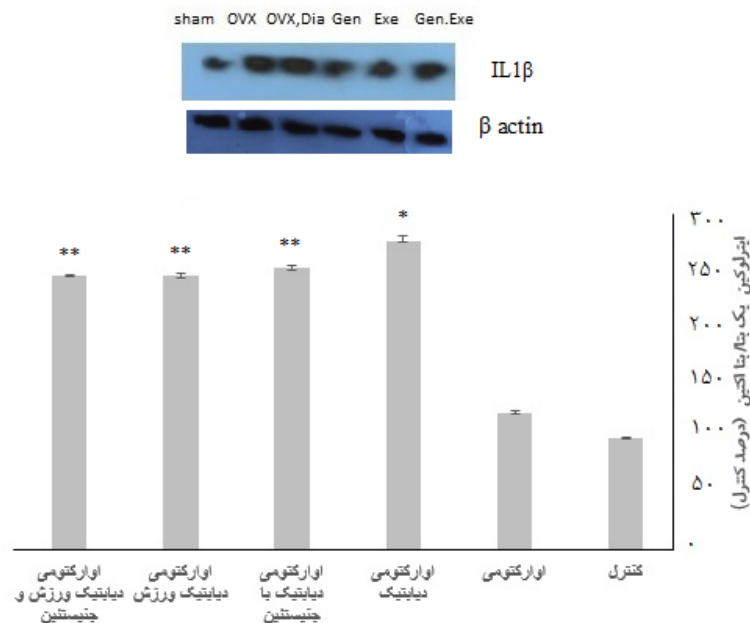
موش‌ها در بین گروه‌های تیمار با جنیستین و ورزش شنا و نیز گروه تیمار توام با جنیستین و ورزش شنا وجود نداشت (نمودار ۱).



نمودار ۱- میزان گلوکز خون موش‌های گروه‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهد که در آن داده‌ها به صورت میانگین داده‌ها به علاوه خطای استاندارد میانگین بیان شده است. همچنین علامت * بیانگر وجود تفاوت آماری معنی‌دار نسبت به گروه اواریکتومی و علامت ** نشان‌دهنده وجود تفاوت آماری معنی‌دار نسبت به گروه اواریکتومی دیابتی می‌باشد.

معنی‌داری در بیان مارکر IL1β در ریه آن‌ها همراه بود. تیمار با جنیستین بصورت هم‌زمان با انجام ورزش شنا نیز سبب کاهش معنی‌دار در بیان مارکر IL1β در ریه موش‌های گروه اواریکتومی شده دیابتی جنیستین و ورزش نسبت به میزان آن در ریه حیوانات گروه اواریکتومی شده دیابتی گردید ($p < 0.05$) (نمودار ۲).

میزان بیان مارکر IL1β در بافت ریه موش‌های گروه اواریکتومی و اواریکتومی شده دیابتی به‌طور معنی‌داری نسبت به سطح آن در بافت ریه حیوانات گروه کنترل سالم افزایش داشت. همچنین انجام ورزش شنا توسط موش‌های گروه اواریکتومی شده دیابتی تیمار با ورزش و تیمار با جنیستین در موش‌های گروه اواریکتومی شده دیابتی تیمار شده با جنیستین با کاهش



نمودار ۲- میزان مارکر IL1 β در ریه موش‌های گروه‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهد که در آن داده‌ها بصورت میانگین داده‌ها به علاوه خطای استاندارد میانگین بیان شده و نیز بیان پروتئین مورد نظر فوق نسبت به پروتئین β -actin نرمالیزه شده‌است. همچنین علامت * بیانگر وجود تفاوت آماری معنی‌دار نسبت به گروه اوارکتومی و علامت ** نشان‌دهنده وجود تفاوت آماری معنی‌دار نسبت به گروه اوارکتومی دیابتی می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، قند خون ناشتا در نمونه‌های خونی موش‌های اوارکتومی شده دیابتی نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری داشت. دریافت رژیم غذایی پر چرب بمدت ۴ هفته و تزریق یک‌بار داروی استروپتوزوسین سبب القا دیابت غیر وابسته به انسولین در موش‌های گروه اوارکتومی شده دیابتی گردید. علی‌پور و همکاران در سال ۲۰۱۸ در یک مطالعه نشان دادند که میزان گلوکز خون ناشتا در موش‌های دیابتی اوارکتومی شده بطور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش می‌یابد.

در مطالعه حاضر، دریافت جنیستین و انجام ورزش شنا به‌تنهایی و بصورت توأم سبب کاهش میزان

گلوکز خون در گروه‌های اوارکتومی شده دیابتی تیمار با جنیستین و تیمار با ورزش شنا و همچنین گروه‌های تیمار هم‌زمان با ورزش شنا و جنیستین گردید. ژان و همکاران در سال ۲۰۲۱ در یک مطالعه گزارش کردند که جنیستین میزان گلوکز خون ناشتا را بطور معنی‌داری کاهش می‌دهد (Zhang *et al.*, 2022).

همچنین نقش محافظتی انجام فعالیت بدنی در بیماری دیابت گزارش شده است. در مطالعه نخعی و همکاران ۲۰۱۹ انجام فعالیت بدنی شنا با کاهش میزان گلوکز خون در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم متابولیک همراه بود (Nakhaei *et al.*, 2019). همچنین حبیبی و همکاران در سال ۲۰۲۴ در یک مطالعه نشان دادند که میزان گلوکز خون با تیمار با جنیستین و انجام

افزایش میزان بیان مارکرهای التهابی در چندین بافت همراه است (Dogru et al., 2012).

سایتوکاین‌های التهابی نقش مهمی در پیدایش و پیشرفت دیابت دارند (Dennis et al., 2010). مطالعات علمی گزارش کرده‌اند که هیپرگلیسمی تغییرات چشمگیری در عملکرد و ساختار ریه ایجاد می‌کند که با ادم، خونریزی، تجزیه آلوئول‌ها و فیروز همراه است (Yeh et al., 2008). اخیراً، محققان سطح بالاتری از سیتوکین التهابی $IL_{1\beta}$ را در سرم موش‌های دیابتی شناسایی کرده‌اند (Kim et al., 2014). بیان بیش از حد سطوح $IL_{1\beta}$ در آسیب التهابی ریه در موش‌های دیابتی دارای کمبود استروژن گزارش شده‌است (Daghigh et al., 2017).

جنیستین، میزان بیان نشان‌گرهای التهابی از جمله NF κ B (Nuclear Factor kappa B) مرتبط با آسیب کلیوی ناشی از دیابت را کاهش می‌دهد (Kim et al., 2013). درمان جایگزینی استروژن در مدل حیوانی یائسگی با معکوس شدن تغییرات ریه و بهبود التهاب و فیروز ریوی همراه است (Glassberg et al., 2014). کیم و همکاران اثربخشی در سال ۲۰۱۳ درمان جنیستین در فیروز کلیه ناشی از هیپرگلیسمی را با کاهش $TGF\beta_1$ (Transforming growth factor- β) گزارش کرده‌اند (Kim et al., 2013). مارکر فوق نظیر مارکر $IL_{1\beta}$ نقش مهمی در ایجاد التهاب در سیستم تنفسی در موش‌های اواریکتومی شده دیابتی ایفا می‌کند (Alipour et al., 2018).

تحقیقات جدید نشان می‌دهد که تمرینات بدنی ممکن است راهی موثر در ارتقای سلامت و پیشگیری از

هم‌زمان ورزش شنا بطور معنی‌داری در موش‌های اواریکتومی شده دیابتی کاهش پیدا می‌کند. در مطالعه حاضر هم‌سو با نتایج در دسترس، میزان گلوکز خون در گروه‌های تیمار با جنیستین و تیمار با ورزش شنا و همچنین گروه‌های تیمار هم‌زمان با جنیستین و ورزش شنا با کاهش معنی‌داری نسبت به گروه اواریکتومی شده دیابتی همراه بود (نمودار ۱).

مطالعه حاضر همچنین نشان داد که تیمار با جنیستین و انجام ورزش شنا بصورت مجزا میزان بیان مارکر التهاب $IL_{1\beta}$ در بافت ریه موش‌های تیمار شده با جنیستین و ورزش شنا را نسبت به گروه اواریکتومی شده دیابتی کاهش می‌دهد و استفاده از جنیستین و انجام ورزش شنا در زنان یائسه مبتلا به بیماری دیابت غیر وابسته به انسولین می‌تواند شدت التهاب سیستم تنفسی را از طریق کاهش مارکر التهابی $IL_{1\beta}$ کاهش دهد (شکل ۲). همچنین میزان بیان مارکر $IL_{1\beta}$ در ریه موش‌های اواریکتومی شده دیابتی بطور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل سالم افزایش یافت (شکل ۲). در مطالعه حاضر، تیمار هم‌زمان موش‌های صحرایی با جنیستین و انجام ورزش شنا به مدت ۸ هفته سبب کاهش معنی‌دار بیان مارکر $IL_{1\beta}$ در ریه موش‌های صحرایی اواریکتومی شده دیابتی گردید (نمودار ۲). گفتنی است تفاوت معنی‌داری در بیان مارکر التهابی $IL_{1\beta}$ بین هر یک از گروه‌های تیمار با جنیستین، تیمار با ورزش شنا و گروه تیمار هم‌زمان جنیستین و ورزش شنا وجود نداشت (نمودار ۲).

فقدان اثرات ضد التهابی استروژن در یائسگی طبیعی یا جراحی اواریکتومی به همراه بیماری دیابت با

شنا به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه اواریکتومی کاهش یافت (Oh *et al.*, 2007).

در مطالعه‌ای دیگر مصرف هم‌زمان جنیستین و انجام فعالیت بدنی سبب کاهش التهاب ریه و کاهش استرس اکسیداتیو در موش‌های اواریکتومی شده گردید. در مطالعه فوق، میزان مارکر IL₁₆، استرس اکسیداتیو نظیر گلوکوتاتیون کبدی (GSH) (Glutathione) در گروه تیمار با جنیستین و ورزش شنا به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه اواریکتومی کاهش یافت (Witayavanitkul *et al.*, 2020).

نتیجه نهائی این‌که، به‌نظر می‌رسد استفاده هم‌زمان از فعالیت بدنی و مکمل‌هائی با ساختار استروژنی، می‌تواند روشی موثر برای کاهش التهاب ناشی از یائسگی و بیماری دیابت در زنان یائسه مبتلا به بیماری دیابت باشد. هر چند انجام مطالعات بیشتر جهت بررسی سایر مارکرهای التهابی در این مورد، ضروری به‌نظر می‌رسد.

سپاسگزاری

این مطالعه از پایان نامه مقطع تحصیلی دکتری فائزه دقیق با عنوان تاثیر ترکیبی ورزش شنا و جنیستین بر مسیر سیگنالینگ ERK منجر به آپوپتوز و تغییرات هیستولوژیک در ریه رت‌های اوارکتومی شده دیابتی استخراج شده و مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز (شماره کد: IR.TBZMED.REC.1396.450) قرار گرفته‌است. بدین‌وسیله از حمایت‌های کمیته اخلاق و مرکز تحقیقات دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تشکر و قدردانی می‌نمایم.

عوارض در افراد دیابتی (Quinteiro, Buzin *et al.*, 2015) و غیردیابتی باشد (Silva *et al.*, 2024).

کوئیتیرو و همکاران در سال ۲۰۱۵ در یک مطالعه نشان دادند که تمرین هوازی می‌تواند با کاهش فشار شریانی اثر محافظتی در برابر اختلال عملکرد قلبی در موش‌های یائسه مبتلا به دیابت ایفا کند (Quinteiro *et al.*, 2015). همچنین بلوتو و همکاران در سال ۲۰۱۰ در یک مطالعه گزارش کردند که که تمرینات بدنی منظم اثر ضدالتهابی موثری در بیماری دیابت ایفا می‌کند (Belotto *et al.*, 2010) و انجام فعالیت بدنی به‌عنوان روشی موثر در برابر مقاومت به انسولین مطرح است. کیم و همکاران در سال ۲۰۱۳ در یک مطالعه نشان دادند که سطوح پلاسمایی IL_{1β} با ورزش کم‌شدت در موش‌های دیابتی کاهش می‌یابد (Kim *et al.*, 2013).

اخیراً صادقان و همکاران در سال ۲۰۲۴ اثر محافظتی هم‌زمان جنیستین و ورزش شنا بر التهاب شبکه در موش‌های اواریکتومی شده دیابتی را گزارش کرده‌اند. در مطالعه فوق، میزان بیان مارکر التهابی IL_{1β} در بافت شبکه موش‌های اواریکتومی شده دیابتی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه اواریکتومی شده دیابتی کاهش یافت (Sadeghian *et al.*, 2021). در مطالعه سانتوس و همکاران در سال ۲۰۲۰، تاثیر هم‌زمان مصرف جنیستین و فعالیت بدنی التهاب ناشی از رژیم پر چرب را کاهش داد (Ortega-Santos *et al.*, 2020). همچنین تاثیر استفاده از ترکیب جنیستین و فعالیت بدنی بر کاهش عوارض ناشی از یائسگی گزارش شده است. در مطالعه اوه و همکاران در سال ۲۰۰۷، میزان کلسترول، تری‌گلیسرید و لیپوپروتئین LDL (Low-density lipoprotein) در گروه تیمار با جنیستین و انجام ورزش

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تضاد منافع در این پژوهش ندارند.

منابع

- Alipour, M.R., Ahmadiasl, N., Karimi, P., Alihemmati, A., Zolbin, M.M. and Daghigh, F. (2018). Effects of genistein treatment on molecular markers related to fibrosis: addition to histological changes in the lung of ovariectomized diabetic rats. *Journal of Contemporary Medical Sciences*, 4(3): 158-162.
- Belotto, M.F.J., Magdalon, H.G., Rodrigues, M.A., Vinolo, R., Curi, T., Pithon-Curi, C., et al. (2010). Moderate exercise improves leucocyte function and decreases inflammation in diabetes. *Clinical Experimental Immunology*, 162(2): 237-243.
- Bitoska, I., Krstevska, T., Milenkovic, S., Subeska-Stratrova, G., Petrovski, S.J., Mishevskva, I., et al. (2016). Effects of Hormone Replacement Therapy on Insulin Resistance in Postmenopausal Diabetic Women. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 4(1): 83-88.
- Daghigh, F., Alihemmati, A., Karimi, P., Habibi, P. and Ahmadiasl, N. (2017). Genistein preserves the lungs of ovariectomized diabetic rats: addition to apoptotic and inflammatory markers in the lung. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 20(12): 1312-1317.
- Daghigh, F., Alihemmati, A., Karimi, P., Habibi, P. and Ahmadiasl, N. (2018). Fibrotic and apoptotic markers alteration in ovariectomised rats: addition of swimming training preserves lung architecture. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 124(4): 286-291.
- Dennis, J., Maldonado, D., Rojas, X., Aschner, P., Rondón, M., Charry, L., et al. (2010). Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: a cross-sectional study. *BMC Pulmonary Medicine*, 10: 38.
- Dogru, Z., Nacar, T., Unal, D., Aksak, S., Albayrak, A., Odabasoglu, F., et al. (2012). Effects of diabetes mellitus and postmenopausal period on the lungs of rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(27): 1989-2010.
- Fan, H., Wang, Y., Zhao, K., Su, L., Deng, C., Huang, J., et al. (2023). Incomplete Knockdown of MyD88 Inhibits LPS-Induced Lung Injury and Lung Fibrosis in a Mouse Model. *Inflammation*, 46(6): 2276-2288.
- Glassberg, K., Choi, R., Manzoli, V., Shahzeidi, S., Rauschkolb, P., Voswinckel, R., et al. (2014). 17 β -estradiol replacement reverses age-related lung disease in estrogen-deficient C57BL/6J mice. *Endocrinology*, 155(2): 441-448.
- Habibi, P., Alihemmati, A., NourAzar, A., Yousefi, H., Mortazavi, S. and Ahmadiasl, N. (2016). Expression of the Mir ۱۳۳-and Bcl-2 could be affected by swimming training in the heart of ovariectomized rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(4): 381-387.
- Kim, S., Lee, H., Kim, C., Ko, H., Yoon, S. and Yi, K. (2014). Effect of exercise training of different intensities on anti-inflammatory reaction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biology Sport*, 31(1): 73-79.
- Kim, J. and Lim, Y. (2013). Protective effect of short-term genistein supplementation on the early stage in diabetes-induced renal damage. *Mediators of Inflammation*, 2013: 510212.
- Massaro, D. and Massaro, G. (2004). Estrogen regulates pulmonary alveolar formation, loss, and regeneration in mice. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 287(6): L1154-1159.
- Mohajeri, D., Mesgari, M., Rezaie, A. and Balila, A. (2007). Histopathological study of osteoporotic changes after experimental creation of osteoporosis by ovariectomy in the rat. *Veterinary Clinical Pathology The Quarterly Scientific Journal*, 1(2): 97-108.

- Mosca, L., Collins, M., Herrington, E., Mendelsohn, C., Pasternak, M., Robertson, K., et al. (2001). Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 104(4): 499-503.
- Nakhaei, H., Mogharnasi, M. and Fanaei, H. (2019). Effect of swimming training on levels of asprosin, lipid profile, glucose and insulin resistance in rats with metabolic syndrome. *Obesity Medicine*, 15: 100111.
- Oh, Y., Lim, S., Lee, M., Kim, Y., Ann, S. and Yoon, S. (2007). A combination of soy isoflavone supplementation and exercise improves lipid profiles and protects antioxidant defense-systems against exercise-induced oxidative stress in ovariectomized rats. *Biofactors*, 29(4): 175-185.
- Ortega-Santos, P., Al-Nakkash, L. and Whisner, M. (2020). Exercise and/or Genistein Treatment Impact Gut Microbiota and Inflammation after 12 Weeks on a High-Fat, High-Sugar Diet in C57BL/6 Mice. *Nutrients*, 12(11).
- Quinteiro, H., Buzin, M., Conti, F., Dias Dda, S., Figueroa, D., Llesuy, S., et al. (2015). Aerobic exercise training promotes additional cardiac benefits better than resistance exercise training in postmenopausal rats with diabetes. *Menopause*, 22(5): 534-541.
- Sadeghian, R., Shahidi, S., Komaki, A., Habibi, P., Ahmadiasl, N., Yousefi, H., et al. (2021). Synergism effect of swimming exercise and genistein on the inflammation, oxidative stress, and VEGF expression in the retina of diabetic-ovariectomized rats. *Life Sciences*, 284: 119931.
- Silva, M., Duarte-Mendes, P., Teixeira, M., Soares, M. and Ferreira, P. (2024). The effects of combined exercise training on glucose metabolism and inflammatory markers in sedentary adults: a systematic review and meta-analysis. *Science Report*, 14(1): 1936.
- Stephenson, J., Setchell, D., Kendall, W., Jenkins, J., Anderson, W. and Fanti, P. (2005). Effect of soy protein-rich diet on renal function in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical Nephrology*, 64(1):1-11.
- Su, X., Meng, X., Sun, c., Liu, l. and Su, B. (2011). Intramuscular injection of soluble receptor for advanced glycation endproducts expression vector prevents the development of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats on high fat diet. *Journal of Diabetes*, 3(4): 309-316.
- Witayavanitkul, N., Werawatganon, D., Chayanupatkul, M., Klaikeaw, N., Sanguanrungrsirikul, S. and Siriviriyakul, P. (2020). Genistein and exercise modulated lipid peroxidation and improved steatohepatitis in ovariectomized rats. *BMC Complementary Medical Therapy*, 20(1): 162.
- Yeh, C., Punjabi, M., Wang, Y., Pankow, S., Duncan, B., Cox, E., et al. (2008). Cross-sectional and prospective study of lung function in adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care*, 31(4): 741-746.
- Zhang, N., Zhang, W., Guo, X., Liu, J., Li, S., Zhang, H., et al. (2022). Genistein protects against hyperglycemia and fatty liver disease in diet-induced prediabetes mice via activating hepatic insulin signaling pathway. *Frontier in Nutrition*, 9: 1072044.