مجله فعالیت بدنی و تندرستی
سال اول / شماره ٤/ زمستان ١٤٠١

اثر تمرین استقامتی و مصرف عصاره گیاه گزنه بر شاخص های ایمنی و التهابی موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

پویا میرزایی
کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.
* **خالید محمدزاده سلامت**
استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی،واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران.

چکیده

هدف: هدف مطالعه حاضر بررسی اثر تمرین استقامتی و مصرف عصاره گزنه بر شاخص های ایمنی و التهابی موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود. **روش:** ۷۰سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ–داولی (میانگین وزن، ۲٦۰–۲٤۰و سن ۱۲۰–۱۰۰ روز) به طور تصادفی به ۷ گروه ۱۰ سری شامل، ۱– کنترل سالم ۲– کنترل دیابتی ۳– گزنه ٤– متفورمین ٥– تمرین ٦– گزنه+ تمرین ۷– متفورمین+تمرین تقسیم شدند. گروه های ۳و ٦ عصاره گزنه و ٤ و ۷ متفورمین را به مدت چهار هفته دریافت نمودند؛ گروه های ٥تا۷ در همین مدت تمرین استقامتی انجام دادند. درپایان دوره تیمار، نمونه خونی موش ها جهت اندازه گیری سلول های ایمنی، پروتئین واکنشی–C (CRP)، اینترلوکین-۶(IL-6)، IL-2، IL-8 و فاکتور نکروز توموری TNF-αجمع آوری گردید. **یافته ها:** نتایج نشان داد که گروه های گزنه، تمرین و گزنه+تمرین کمترین تعداد نوتروفیل را نسبت به گروه کنترل دیابتی داشتند. تعداد بازوفیل ها در گروه متفورمین و تعداد لنفوسیت ها در گروه های گزنه و گزنه+ تمرین به طور معناداری کمتر از گروه کنترل دیابتی بود(P=0.001). غلظت CRP و IL-6 نیز تنها در گروه گزنه+ تمرین نسبت به گروه کنترل دیابتی به طور معناداری کمتر بود (P=0.001) . همچنین IL-2 و TNF-αتمام گروه های درمان نسبت به گروه کنترل دیابتی مقادیر کمتر و معناداری نشان دادند. (P<0.05) **نتیجه گیری:** با توجه به این نتایج می توان استنباط کرد استفاده از گیاه گزنه هنگام تمرین هوازی از راه کاهش التهاب سیستمی و نیز تقویت عملکرد ایمنی موجب بهبود وضعیت بیماران دیابتی می گردد.

واژگان کلیدی: **دیابت نوع ۲، گیاه گزنه، تمرین ورزشی، التهاب سیستمی، سیستم ایمنی**

* نویسنده مسئول:**Email: kh.mohamadzadeh@gmail.com**

دریافت : ۱٤۰۱/۱۱/۱۸ **پذیرش:۱٤۰۱/۱۲/۲۳**

مقاله پژوهشی

Quarterly Journal of Physical Activity and Health
Vol.1,No.4,Winter2023

The effect of endurance training and consumption of nettle plant extract on immune and inflammatory indicators of diabetic rats treated with streptozotocin

Pooya Mirzaei
Master's degree, exercise physiology, Department of Physical Education, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

Khalid Mohammadzadeh Salamat
Assistant Professor of Exercise Physiology, Department of Physical Education, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran.

Abstract

Aim: The aim of the present study was to investigate the effect of endurance exercise and consumption of nettle extract on immune and inflammatory indicators of diabetic rats treated with streptozotocin. **Methods:** 70 male Sprague-Dawley rats were randomly divided into 7 groups of 10 series, 1- healthy control, 2- diabetic control, 3- nettle, 4- metformin, 5- exercise, 6- nettle + exercise, 7- metformin + exercise. Groups 3 and 6 received nettle extract and 4 and 7 metformin for four weeks; Groups 5-7 did endurance training during this time. At the end of the treatment period, blood samples of mice were taken to measure immune cells, C-reactive protein (CRP), interleukin (IL)-6, IL-2, IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor (TNF-α) was collected. **Results:** The results showed that the nettle, exercise and nettle+exercise groups had the lowest number of neutrophils compared to the diabetic control group. The number of basophils in the metformin group and the number of lymphocytes in the nettle and nettle + exercise groups were significantly lower than the diabetic control group(P=0.001). The concentration of CRP and IL-6 was significantly lower only in nettle + exercise group compared to the diabetic control group (P=0.001). Also, IL-2 and TNF-α in all treatment groups showed lower and significant values compared to the diabetic control group (P<0.05). **Conclusion:** According to these results, it can be concluded that the use of nettle during aerobic exercise improves the condition of diabetic patients by reducing systemic inflammation and strengthening immune function.

Key words : type 2 diabetes, nettle plant, exercise, systemic inflammation, immune system .

مقدمه

دیابت نوع ۲ یک بیماری مزمن رایج است که در حال حاضر تخمین زده می شود که ۳۷۳ میلیون نفر را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار داده است (چاتر و همکاران[۱]،۲۰۱۷). این بیماری از شایع ترین اختلالات متابولیکی است که با آسیب و نارسائی طولانی مدت اندام‌های گوناگون به ویژه چشم ها، کلیه‌ها، اعصاب، قلب و عروق همراه است(ستامپر و همکاران[۲]،۱۹۹۳). یکی از اختلالاتی که در افراد دیابتی توسعه می یابد، التهاب سیستمی خفیف است. اخیرا بیان شده است که التهاب سیستمی پیش بینی کننده چندین بیماری مزمن مانند بیماری کرونری قلب(ریدر[۳]،۲۰۰۰) ، سکته مغزی و قلبی(جفری وود[۴]،۲۰۰۹؛ راست[۵]،۲۰۰۱؛الکین[۶]،۲۰۰۲)، سرطان کولورکتال، بیماری مزمن انسدادی ریوی، آلزایمر و دیابت(برانسگارد[۷]،۲۰۰۵؛ پرادهان[۸]،۲۰۰۵) است. علاوه براین، به احتمال زیاد التهاب مزمن مسئول سازوکارهای اترواسکلروزی و مقاومت به انسولین نیز است(رابی[۹]،۲۰۰۱). تحقیقات نشان داده اندTNF-α ، IL-6وCRP ، که جزء نشانه های اصلی التهاب مزمن هستند، در توسعه آترواسکلروز و مقاومت به انسولین نقش دارند (فستا،۲۰۰۰؛ رابی،۲۰۰۱). اگرچه دیابت نوع ۲ یک بیماری چند عاملی است که با ترکیبی از عوامل مرتبط با ژنتیک و سبک زندگی در ارتباط است، که با افزایش سطح گردش در سیتوکین های ضد التهابی از جمله فاکتور نکروز تومور(TNF-α) ، اینترلوکین -٦ (IL-6) و پروتئین واکنش پذیر C-با حساسیت بالا (hs-CRP) و سطوح پایین تر نشانگرهای ضد التهابی مانند اینترلوکین ۱۰ (IL-10) و آدیپونکتین همراه است(میلر[۱۰] و همکاران،۲۰۱۷). به نظر می رسد تغییرات اولیه در سطوحIL8 ، IL-12وSFRP4 در افراد دیابتی می تواند به عنوان مارکرهای زیستی اولیه پیشرفت این بیماری تلقی گردد، همچنین نشان داده شده است که التهاب بافتی ناشی از تحریک مولکول های مختلف سیگنالینگ ایمنی مانند سیتوکین ها نقش مهمی در مکانیسم های پاتوژنیک دیابت ایفا می کند. همچنین بیماری دیابت با افزایش مقادیر پروتئین های ضد التهابی همراه است که ممکن است بخشی از مکانیسم های جبران کننده و یا مکانیسم های درگیر در تنظیم برخی از زیرمجموعه های سلول های ایمنی خاص باشد(لوپز[۱۱] و همکاران،۲۰۱۷). از سوی دیگر، سیستم ایمنی بدن انسان را از طریق مکانیسمهای سلولی و مولکولی مختلف، محافظت می کند. ساختار این سیستم به گونه ای طراحی شده است که توانایی تشخیص سلول ها و سوبستراهای خودی را دارد، به علاوه توانایی تشخیص و تخریب ارگانیسم های

[1] . Chatterjee et al
[2] . Stamper, et al
[3] . Ridker
[4] . Jeffrey A.Woods
[5] . Rost
[6] . Elkind
[7] . Bruunsgaard
[8] . Pradhan
[9]. Robbie
[10]. Miller
[11] . Lopez

خارجی و محصولات آنها را نیز دارد .اطلاعات جدید نشان می دهد التهاب مزمن بافت چربی و استرس سلول های بتا سبب فعال شدن سیستم ایمنی تعدیلی می شود که می تواند در پیشرفت پاسخ التهابی شرکت کند(ایتاریو[1]،۲۰۱٤) . با این حال، کمبود داده ها در مورد مشخصات کلی ایمنی و پاسخ آن در انواع بیماری، به ویژه در افراد مبتلا به دیابت وجود دارد(گراسمن[2]،۲۰۱۵). با وجود این، به نظر می رسد تغییرات سبک زندگی مانند کاهش وزن و افزایش فعالیت جسمانی در راستای درمان این بیماری های مزمن باشد و اطلاعات موجود حاکی از آن است که بخشی از اثرات این مداخله ها به دلیل اثرات ضدالتهابی آنها است(یو[3]،۲۰۰٤). مطالعات متعددی نشان داده اند که کاهش وزن همراه با محدود کردن انرژی (هیلبرون[4]،۲۰۰۱؛کریستین[5]،۲۰۰۵) جراحی (کپ[6]،۲۰۰۵)یا فعالیت ورزشی(پیشان[7]،۲۰۰۳؛زیکاردی[8]،۲۰۰۵) می تواند ترکیب بدن و نشانه های التهاب سیستمی را بهبود بخشد. همچنین سازوکارهایی بهبود یا آسیب عملکرد دستگاه ایمنی هنگام فعالیت ورزشی همواره مورد توجه محققان بوده است (گلیسون[9]،۲۰۰۲). فعالیت جسمانی اثرات دوگانه بر سیستم ایمنی دارد. به این صورت که تمرین ورزشی ملایم سطح ایمنی فوقانی سیستم تنفسی را در مقابل عفونتهای این ناحیه افزایش میدهد ولی تمرینات شدید اثر معکوسی دارد. در بسیاری از موارد، فعالیت ورزشی با شدت زیاد ممکن است با ایجاد تغییرات معنی دار در عملکرد و توزیع لکوسیت ها، سبب بروز اختلال های موقتی در عملکرد دستگاه ایمنی در دورهٔ بازیافت شود (بران و همکاران، ۲۰۰٤). فعالیت جسمانی می تواند تأثیرات گوناگونی بر سیستم ایمنی داشته باشد (جریسن و همکاران[10]،۲۰۰۳). تمرین ورزشی ملایم و مداوم سطح ایمنی فوقانی سیستم تنفسی را در مقابل عفونتهای این ناحیه افزایش می دهد ولی تمرینات شدید اثر معکوسی دارد (ماکینون،۱۹۹۲). نتایج تحقیقات نشان می دهد که تمرینات ورزشی می توانند تغییرات ایمونولوژی چشمگیر و قابل ملاحظه ای را ایجاد کنند، این مسئله شامل تغییر در تعداد (نوتروفیلها، لنفوسیتها، ماکروفاژها و...) می باشد (گانی وهمکاران،۲۰۰۳) . از سوی دیگر، در طب سنتی ایران و جهان از گیاهان متنوعی جهت درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها، همچون بیماری‌های قلبی-عروقی، پوستی، التهابی، خونی، تنفسی و غیره استفاده می‌شود. دیابت یکی از بیماری‌هایی است که سعی شده است با استفاده از طب سنتی و گیاهان دارویی درمان می‌شود. یکی از گیاهانی که به طور سنتی جهت درمان بیماری دیابت و حتی دیگر بیماری‌ها، مورد استفاده فراوان قرار می‌گیرد، گیاه گزنه می‌باشد (زرگری و همکاران، ۱۹۹٦). ترکیبات شیمیایی این گیاه عبارتند از تانن، سکرتین، لیستین ، اسیدفورمیک ، نیترات پتاسیم و کلسیم ، منیزیم، ترکیبات آهن دار، اورتیسین، منگنز ، سدیم ، سرب ، اسیدفنولیک ، نیتروژن جیوه ، کبالت ، مس ، ویتامین Cو نوعی گلوکوزید و اورتیسین می باشد (ارچیچ و همکاران، ۲۰۱٤؛ نیکنژاد و همکاران، ۲۰۱۵). مطالعات انجام

[1] . Itariu
[2] . Grossmann
[3] . You
[4] . Heilbronn
[5] . Christiansen
[6] . Kopp
[7] . Pischon
[8] . Ziccardi
[9] . Gleeson
[10]. Jeurissen

گرفته در مورد گیاه گزنه، اثرات ضد لیپیدی آن را در نمونه‌های انسانی و حیوانی اثبات کرده اند. هر چند در این زمینه تحقیقات نتایج ضد و نقیضی نشان داده اند، اما باور بر این است عصاره آبی گزنه موجب کاهش گلوکز خون و چربی‌های سرمی موش‌های دیابتی می شود (مانیشا و همکاران، ۲۰۱۱ ؛ فرزامی و همکاران، ۲۰۱۱) و در بازسازی سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس موثر است (کاوالالی وهمکاران، ۲۰۰۳؛ فتحی و همکاران، ۲۰۰۵؛ گل علیپور و همکاران، ۲۰۰۶)، با این وجود این یافته ها در دیگر تحقیقات به اثبات نرسیده است(گلعلی‌پور و همکاران، ۲۰۰۷) . همچنین نشان داده شده است مصرف عصاره گیاه گزنه به همراه تمرین ورزشی می تواند باعث افزایش نسفاتین-۱ پلاسمایی شده و از این رو می تواند در کنترل دیابت و جلوگیری از کاهش وزن ناشی از این بیماری مؤثر باشد(داوودی و همکاران، ۲۰۱۸) .

تا جایی که اطلاع داریم، تابحال مطالعه ای در زمینه اثر تمرین ورزشی همراه با مصرف عصاره آبی گیاه گزنه بر شاخص های التهابی و سیستمی ایمنی موش های دیابتی انجام نشده است. بنابراین، هدف از تحقیق حاضر تعیین اثر تمرین استقامتی و مصرف عصاره گیاه گزنه بر برخی از شاخص های سیستم ایمنی هومورال و التهاب سیستمی موشهای دیابتی شده با STZ بود.

مواد و روش:

آزمودنی ها

نمونه تحقیق شامل ۷۰ سر موش نر صحرایی نژاد ویستار در محدوده وزنی تقریبی ۲۶۰-۲۴۰ گرم با سن تقریبی ۱۲۰-۱۰۰ روز بودند که در پاییز ۱۳۹۶ در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی بوشهر متولد و پرورش یافته بودند. موش ها به‌صورت کاملاً تصادفی به هفت گروه ۱۰ سری شامل گروه ۱-کنترل بکر، ۲-کنترل دیابت، ۳-عصاره گزنه، ٤-ورزش، ٥-متفورمین، ٦- متفورمین و ورزش و ۷- عصاره گزنه و ورزش تقسیم شدند.

جهت دیابتی کردن موشها از داروی استرپتوزوتوسین[1] (شرکت ENZO، آمریکا) استفاده شد. به این صورت که موشهایی که باید دیابتی می‌شدند را به وسیله کتامین به صورت تزریق عضلانی از ناحیه عضله پا (کشاله ران) بیهوش نموده و سپس با استفاده از سرنگ انسولین ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موشها از محلول STZ به صورت داخل صفاقی تزریق گردید(بارتمو[2]،۲۰۱۹) . گروه های ۳و ٦ عصاره گزنه و ٤ و ۷ متفورمین را به مدت چهار هفته دریافت نمودند؛ گروه های ٥تا۷ در همین مدت تمرین استقامتی انجام دادند. در ابتدای تحقیق ۷۰ سر موش صحرایی انتخاب شدند که ١٤ سر آنها در مراحل مختلف تحقیق تلف شدند و تحلیل آماری با ٥٦ سر باقیمانده انجام گرفت.

[1] STZ
[2] . Barthem

تهیه عصاره آبی گیاه گزنه

ابتدا ۲۰ گرم گیاه گزنه که از قبل به وسیله ترازوی الکتریکی با دقت ۰/۰۰۰۱ (ترازوی AND مدل FX3000i ساخت کشور ژاپن) اندازه گیری و آسیاب شده بود را با ۲ لیتر آب مقطر مخلوط شد. این محلول داخل بشر ۲.۵ لیتری ریخته و آن را به مدت ۳ روز در داخل دستگاه شیکر واتربس قرار داده شد. بعد از ۳ روز محلول بدست آمده یکبار از صافی رد شد تا محلول صاف گردد. سپس برای بار دوم آن را از گاز استریل رد گردید و در آخر مایع داخل فالکون ریخته شده و در داخل دستگاه سانتریفیوژ (مدل 5810R، شرکت Eppendorf آلمان) به مدت ۱۰ دقیقه با ٤۰۰۰ دور در دقیقه قرار داده شد. پس از این مرحله محلول بدست آمده با دقت داخل بالن ریخته شد و رسوبات ته آن جدا گردید. سپس مایع تمیز به دست آمده در داخل دستگاه روتاری (مدل Labratory 4003 شرکت Heidolph آلمان) قرار گرفت تا با دمای ٤٥ درجه و خلاء 65mbar و تعدا دور 20rpm قرار داده شد تا حلال (آب) جدا شده و عصاره ی خالص سیاه رنگ بماند. سپس عصاره را به داخل یک ظرف سرامیکی ریخته و آن را جهت خشک شدن به داخل دستگاه فور منتقل کرده تا در دمای ٤۰ درجه کاملاً خشک شود. سپس آن را پودر کرده و برای گاواژکردن، به وسیله دستگاه ورتکس در داخل آب حل گردید.

روش تمرین

گروه های تمرین استقامتی به مدت ٤ هفته، و ۵ روز در هر هفته تمرین شنا انجام دادند. استخر موش ها با عمق یک متر و ابعاد یک در یک متر در نظر گرفته شد. تمرین موش ها در هفته اول از ۱۵تا۲۰دقیقه شروع، و تا هفته چهارم به ٤٥ تا ۵۰ دقیقه در روز رسید، که در داخل استخر مخصوص به عمق ۵۵سانتی متر انجام مشد. هفته اول و دوم تنها فعالیت استقامتی بدون استفاده از وزنه بود، اما از هفته سوم به منظور ایجاد اضافه بار یک وزنه به دمُ موش ها وصل شد(جدول ۱)(رنجبری و همکاران ۲۰۱۹).

جدول ۱. مدت زمان تمرین از هفته اول تا چهارم

هفته	اول	دوم	سوم	چهارم
مدت زمان	۱۵ دقیقه	۲۵ دقیقه	۳۵ دقیقه	٤٥ دقیقه

اندازه گیری های بیوشیمایی

در پایان دوره تیمار، موش ها به کمک کتامین ۵۰ mg/kg و زالوزین (شرکت پارس آزمون) به نسبت ۳:۱ و به روش تزریق داخل صفاقی بی هوش شده و نمونه خونی تهیه شد. بعد از بیهوش شدن، حیوان را به پشت روی دستگاه محدود کننده قرار داده و دست ها و پاهای حیوان توسط محدود کننده در طرفین ثابت گردید و بعد از باز کردن حفره قفسه سینه، خون گیری به طور مستقیم از قلب انجام شد. از هر حیوان حدود ۵ میلی لیتر خون گرفته شد. نمونه های خونی به آرامی در لوله های آزمایش جمع آوری و به مدت یک ساعت در دمای اتاق قرار داده شد تا لخته شود و سپس با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ و سرم به دست آمد. سرم حاصل شده با استفاده از سمپلر در میکروتیوب های ۱/۵ میلی لیتر جهت آزمایش های بیوشیمیایی در ویال های

مجزا نگهداری شد. سپس سرم خون در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری و در همان روز با حفظ زنجیره سرما به آزمایشگاه منتقل شد (اولفسکی و همکاران، ۱۹۹۵).

اندازه گیری سلول های ایمنی به روش الکتروکمیلومینسنس اندازه گیری شد. شاخص های التهابی نیز توسط کیت های الایزا طبق دستورالعمل شرکت سازنده کیت اندازه گیری شد.

روش ها آماری

تجزیه و تحلیل آماری داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۵ انجام شد. بررسی نرمال بودن توزیع داده ها توسط آزمون شاپیرو-ویک بررسی گردید. به دلیل عدم احراض شرط نرمال بودن توریع ،برای مقایسه میانگین متغیرهای نوتروفیل،ائزینوفیل، منوسیت، لنفوسیت، CRP، IL-2، IL-6 و TNF-α بین گروه ها از آزمون کروسکال-والیس و آزمون من ویتنی برای مقایسات دو به دو و در مورد بازوفیل از ANOVA یک راهه و ازمون تعقیبی بنفرونی برای مقایسه های دوتایی استفاده گردید. برای بررسی ارتباط بین متغیرهای کمی از تست همبستگی پیرسون استفاده شد. در کلیه آزمون‌های آماری (p<۰/۰۵) معنادار تلقی شد.

نتایج

نتایج آزمون ازمون کروسکال والیس نشان داد که تفاوت معناداری در مورد نوتروفیل(P=۰/۰۰۱)، منوسیت (P=۰/۰۰۱)، لنفوسیت(P=۰/۰۰۳)، CRP(P=۰/۰۰۱)،IL-2 (P=۰/۰۰۱)، IL-6(P=۰/۰۲۰)، IL-8 (P=۰/۰۰۱)، TNF-α(P=۰/۰۰۱) وجود دارد. در این مورد، بیشترین میانگین نوتروفیل در گروه دریافت کننده متفورمین و ورزش، منوسیت در گروه دریافت کننده گزنه و ورزش، لنوفسیت در گروه کنترل دیابت، CRP در گروه ورزش، IL-6 در گروه دریافت کننده متفورمین، IL-2 در گروه دریافت کننده گزنه، TNF-α در گروه کنترل دیابت و در همه موارد فوق کمترین میانگین در گروه کنترل بکر مشاهده گردید. علاوه بر این، در مورد IL-8 بیشترین میانگین در گروه دریافت کننده گزنه و کمترین میانگین در گروه دریافت کننده گزنه و ورزش، و در زمینه ائوزینوفیل بیشترین میانگین در گروه دریافت کننده گزنه و کمترین میانگین در گروه دریافت کننده متفورمین همراه با ورزش مشاهده گردید(جدول ۱). نتایج ازمون من ویتنی برای مقایسات دو به دو نشان داد که نوتروفیل،ائزینوفیل، منوسیت، لنفوسیت، CRP، IL-2، IL-6 و TNF-α تمام گروه ها با یکدیگر متفاوت می‌باشند(p<۰/۰۰۱).

همچنین نتایج آزمون آنالیز واریانس یک راهه نشان داد تفاوت معناداری بین گروه های مختلف کنترل و مداخله از نظر میانگین بازوفیل‌وجود دارد(P= 0.011). نتایج حاصل از آزمون تعقیبی بنفرونی نشان داد که تفاوت معناداری بین گروه ورزش با گروه کنترل دیابت و کنترل بکر و همچنین گروه گزنه+ورزش با گروه های کنترل بکر و گروه متفورمین وجود دارد.

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد بررسی به تفکیک گروه

متغیر	گروه اول (کنترل بکر)	گروه دوم (کنترل دیابتی)	گروه سوم (گزنه)	گروه چهارم (ورزش)	گروه پنجم (متفورمین)	گروه ششم (متفورمین+ورزش)	گروه هفتم (گزنه+ ورزش)
نوتروفیل(Numb/ml)	٤٣٤٠ ± ٩٨٧/٥٠	١٤٤١٢ ± ٦٢١/٠٠	٨٢١٥ ± ١٩٦/٣٢	٧٩١٢ ± ٦٧٠/١١	٨٥١٦ ± ٣٢٠/٥٩	٩١٢٥ ± ٨٢٠/٨٦	٧١٤٦ ± ٢٩٥/٠٦
ائوزیتوفیل(Numb/ml)	١٤٥ ± ٢٧/٣٨	١٥٩ ± ٦٣/١٨	١٦٢ ± ٣٨/١٠	١٥٥ ± ٤١/٣٥	١٦٠ ± ٨٢/١٤	١٤٤ ± ٢٤/٧٧	١٦٣ ± ١٥/٠٦
بازوفیل(Numb/ml)	١٤ ± ٥/٠٢	١٨ ± ٤/٩٩	١٦ ± ٦/٥٥	١٧ ± ١١/٦١	١٤ ± ٤/١٣	١٨ ± ٦/٩٠	٢٠ ± ٥/١٣
منوسیت(Numb/ml)	٣٥١ ± ١١٢/٤٣	١٢١٢ ± ٣٧٢/٣٣	١٤٥٢ ± ١٥٧/٩٠	١١٢٦ ± ١٩٧/٦٧	١٥١٢ ± ١٧٥/٨٩	١٤٩٨ ± ١٦١/٤٤	١٥٦٣ ± ٢٢٠/٤٥
لنفوسیت(Numb/ml)	١٧٥٠ ± ١٧٩/١٤	٥٢١٣ ± ٨٠٣/٦٠	٣٠٢٥ ± ٢٧٢/٠٩	٣٥٦٢ ± ٧١١/٤٩	٣٢٦٣ ± ٤١٥/٠٧	٣٥٩٧ ± ٦٦٥/١١	٢٣٦٨ ± ١٩٢/٨٨
CRP (mg/ml)	٧ ± ٣/٠٦	٢١٣٤ ± ٤٢٨/٠٧	٢٠١٠ ± ٢٦٧/١٩	٢١٣١ ± ١٩٢/٦٢	١٩٨٥ ± ١٨٦/٢٥	١٩٤٥ ± ١٣٥/٧١	٥٦ ± ٣٥/٥٦
IL-2 (pg/mL)	١٥/٩ ± ٣/٨٠	١٢١ ± ٤/٩٨	٣٣ ± ٨/٢١	٢١ ± ١١/٤٥	٢٢ ± ٧/٣٧	٢٨ ± ٥/١١	١٨ ± ٦/٠٧
IL-6 (pg/mL)	٤/٢ ± ١/٨٩	٦٥ ± ١٧/١١	٦٠ ± ٣١/٣٥	٥٦ ± ١٣/٨٧	٦٣ ± ٢١/٠٤	٦١ ± ١٣/٢٣	١٠ ± ٣/٢٥
IL-8 (pg/mL)	٣٥ ± ١١/٦٧	٥٢١ ± ١٢٧/٣٤	٤٢٣ ± ٩٢/١٢	٣٧٨ ± ٧١/٣٧	٥٤٢ ± ٣٨/٨٤	٤٩٢ ± ٦٧/٧٦	٨٩ ± ١٣/٢١
TNF-α (pg/mL)	١٢ ± ٥/٥٠	١٢٦ ± ٤٥/٧٧	٥٦ ± ١٨/٨٦	٧٥ ± ٢٣/٤٨	٦٨ ± ١٥/١٢	٢٣ ± ٦/٧٠	٢٧ ± ١٤/١٥

برای همه متغیرهای اعداد به صورت میانگین ± انحراف معیار آورده شده است.

بحث و نتیجه گیری

هدف تحقیق حاضر بررسی اثر تمرین استقامتی و مصرف عصاره گیاه گزنه بر برخی از شاخص های ایمنی و التهابی موش های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود. به طور کلی نتایج تحقیق حاضر نشان داد که در مقایسه با گروه کنترل بکر، افزایش معناداری در نوتروفیل گروه متفورمین+ورزش، منوسیت در گروه گزنه+ورزش، لنوفسیت در گروه کنترل دیابت، CRP در گروه ورزش، IL-6 در گروه متفورمین، IL-2 در گروه گزنه، TNF-α در گروه کنترل دیابتی مشاهده گردید. علاوه بر این، در مورد IL-8 بیشترین میانگین در گروه گزنه و کمترین میانگین در گروه گزنه+ ورزش، و در زمینه ائوزینوفیل بیشترین میانگین در گروه گزنه و کمترین میانگین در گروه متفورمین+ورزش مشاهده گردید. همچنین تفاوت معناداری بین گروه های کنترل و مداخله از نظر میانگین بازوفیل‌وجود دارد. این تفاوت معنادار بین گروه گزنه و ورزش با گروه های کنترل بکر و گروه متفورمین بود.

مطالعه اثر مصرف عصاره گیاه گزنه بر شاخص های التهابی و به ویژه سیستم ایمنی کمتر مورد توجه بوده است. بیشتر تحقیقات اثرات آن را روی هموستاز گلوکز خون و سلول های بتای جزایر لانگرهانس بررسی کرده اند. در این زمینه نشان داده شده است عصاره آبی گزنه می تواند موجب کاهش گلوکز خون و چربی‌های سرمی موش‌های دیابتی شده با STZ شود (فرزامی و همکاران۱۳۸۰؛ مانیشا و همکاران، ۲۰۱۱). به هر حال، نتایج تحقیقات در زمینه اثر مصرف عصاره گیاه گزنه در نمونه های دیلبتی همسو نیستند. در این رابطه نشان داده شده است مصرف طولانی مدت عصاره گیاه گزنه در کاهش قند خون و بازسازی سلول‌های بتای جزایر لانگرهانس موش‌های دیابتی موثر نبوده است(سوانستون و همکاران، ؛ گلعلی‌پور و همکاران، ۲۰۰۷)، در حالی که اثر حفاظتی

عصاره آبی الکلی برگ گیاه گزنده بر میزان گلوکز و سلول‌های بتای پانکراس موش‌های صحرایی هیپرگلیسیمیک در یک تحقیق دیگر مشاهده شده است(کاوالالی و همکاران، ؛ گلعلی‌پور و همکاران، ۲۰۰۷).

پاسخ های التهابی، به طور عمده توسط ترشح سیتوکین ها بروز می نماید. همچنین سیتوکین ها دارای اهمیت زیادی در زمینه ایمنی هستند. داده های هر دو نوع مطالعات اپیدمیولوژیک و طولی نشان می دهد که افزایش فعالیت بدنی یک ابزار موثر کاهش التهاب سیستمیک در شرایطی مانند چاقی، سندرم متابولیک و دیابت و همچنین افراد سالم است. علاوه بر این شواهدی وجود دارد که نشان می دهد ورزش همچنین می تواند التهاب حاد را کاهش دهد. (محمدزاده و همکاران، ۲۰۱٦؛ وودز و همکاران۲۰۰۹). در تحقیق حاضر نشان داده شده است که دیابتی کردن موش های صحرایی موجب افزایش شاخص های التهای شده است. اما پس از مداخله کاهش چشمگیری در مقادیر نشانه های التهابی گروه های تجربی دیده شد. در این زمینه بیشترین کاهش شاخص های التهابی در گروه گزنه+ورزش دیده شده است. گروه متفورمین و ورزشی نیز کاهش معنی داری در TNF-α نشان داد. در ادبیات تحقیقی بیان شده است که IL-8 در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ افزایش یافته است و این سیتوکین به طور منظم در بزرگسالان و کودکان دارای دیابت نوع ۱ افزایش یافته است. همانطور که قبلا گزارش شد، تولید IL-8 می تواند توسط TNF-α و IL-6 افزایش یابد. بنابراین افزایش IL-6 در دیابت نوع ۲ می تواند حداقل مسئوول بخشی از افزایش میزان IL-8 گردش خون باشد(لوپز و همکاران، ۲۰۱۷).

فازهای اولیه واکنش ارگانیزم به عفونت بستگی به پاسخ ایمنی ذاتی دارد. این واکنش شامل مکانیسم های مختلفی است که پاتوژن ها را شناسایی و پاسخ می دهد(وودز و همکاران، ۲۰۰۹). در مقایسه با تعداد زیاد مطالعات انجام شده بر روی پاسخ ایمنی به ورزش حاد، در مورد تاثیر تمرین بلند مدت بر عملکرد ایمنی اطلاعات زیادی وجود ندارد(پدرسون، ۲۰۰۰). در این زمینه نشان داده شده است فعالیت سلول کشنده طبیعی هیچ یک از پارامترهای ایمنی تحت تاثیر تمرین ورزشی قرار نمی گیرد(همان). به هرحال در زمینه اثرات همزمان مصرف عصاره گیاه گزنه و تمرین ورزشی مطالعه ای انجام نشده است. نتایج تحقیق حاضر نیز نشان داد که هرچند تفاوت معنی داری در سلول های ایمنی مشاهده گردید اما به طورکلی این تفاوت معنی دار بین گروه های کنترل بکر و دیابتی بود. نشان داده شده است که ارتباط نزدیکی بین نشانه های التهابی و پاسخ های ایمنی وجود دارد (ایتاریو و همکاران، ۲۰۱٤). در تحقیق حاضر نیز دیابتی کردن موش ها موجب افزایش نشانه های التهاب سیستمی مانند CRP، IL-2، IL-6، IL-8 و TNF-α و همزمان سلول های سیستم ایمنی ذاتی گردید. هر چند اثرات آنتی اکسیدانی مداخله تحقیق حاضر اندازه گیری نشده است، اما اثرات آنتی اکسیدانی گیاه گزنه به اثبات رسیده است و با توجه به ارتباط سیستم آنتی اکسیدانی بدن و التهاب سیستمی، کاهش نشانه های التهابی را تا حدودی می توان توجیه کرد.

به طورکلی، در تحقیق حاضر تمرین ورزشی و مصرف عصاره گیاه گزنه موجب بهبود نشانه های التهابی و سیستم ایمنی موش های دیابتی گردید. هنگام مقایسه با مداخله متفورمین به عنوان داروی رایج ضد دیابت، تمرین

ورزشی و مصرف عصاره گیاه گزنه در بسیاری از متغیرهای تحقیق اثرات بارزتری بویژه بر نشانه های التهابی موش های دیابتی داشت. با توجه به نتایج تحقیق حاضر می توان استنباط کرد استفاده از گیاه گزنه هنگام تمرین هوازی از راه کاهش التهاب سیستمی و نیز تقویت عملکرد ایمنی موجب بهبود وضعیت بیماران دیابتی می گردد. به هرحال تحقیقات انسانی بیشتری لازم است تا بتوان مصرف گیاه گزنه و همزمان تمرین ورزشی را به عنوان یک مداخله غیردارویی در بهبود وضعیت بیماران دیابتی پیشنهاد نمود.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد مورد تایید دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج است که نگارندگان از حمایت های معنوی و فنی کارکنان این دانشگاه تشکر و قدردانی می کنند.

منابع

Barthem, C.S., Rossetti, C.L., Carvalho, D.P., da-Silva, W.S. (2019). Metformin ameliorates body mass gain and early metabolic changes in ovariectomized rats. Endocrine Connections. 2019 Dec 1;8(12):1568-78.

Bloem, C.J., Chang, A.M. (2008). Short-term exercise improves beta-cell function and insulin resistancein older people with impaired glucose tolerance. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:387-92.

Bruunsgaard H. Physical activity and modulation of systemic low-level inflammation. J Leukoc Biol 2005;(Jul):20.

Castell, L.M., Poortmans, J.R. and Newsholme, E.A. (1997). Does glutamine have a role in reducing infections in athletes''? Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1997, 73, PP: 488-490.

Davoodi, S. H., Vahidian-Rezazadeh, M., & Fanaei, H. (2018). The effect of endurance and resistance exercises and consumption of hydro-alcoholic extract of nettle on the changes in weight and plasma levels of nesfatin-1 in type 1 diabetic rats. Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences, 22(4), 362-369.

De Ferranti, S., Rifai, N. (2002). C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. Clin Chim Acta 2002;317(1-2):1-15.

Dela, F., Mikines, K.J., Sonne, B., Galbo, H. (1994). Effect of training on interaction between insulin and exercise in human muscle. J Appl Physiol; 76: 2386-93, 1994.

Farzami, B., Ahmadvand, D., Verdasbi, M., & Khaghani. (2011). Induction of insulin secretion by the fraction extracted from the nettle plant extract in the prefusion of the islets of Langerhans of rats and investigating it's in vivo effect in healthy and diabetic rats. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism, 1(1), 23-30 (in persian)

Fathi, A., Garjani, A., Maleki, N., and Ranjdost, S. (2005). Study of the hypoglycemicactivity of the hydroalcoholic extract of UrticaDioica in normal and diabetic rat.Pharmaceutical Sciences. 2005; 2: 65-69.

Geffken, D.F., Cushman, M., Burke, G.L., Polak, J.F., Sakkinen, P.A., Tracy, R.P. (2001). Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. Am J Epidemiol 2001;153(3):242-50.

Gleeson, M., Nicholas, C.W., Ali, A. (2002). Influence of carbohydrate supplementation on plasma cytokine and neutrophil degranulation responses to high intensity intermittent exercise. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2002; 12(2):145-56

Grossmann, V., Schmitt, V.H., Zeller, T., Panova-Noeva, M., Schulz, A., Laubert-Reh, D., Juenger, C., Schnabel, R.B., Abt, T.G., Laskowski, R., Wiltink, J. (2015). Profile of the immune and inflammatory response in individuals with prediabetes and type 2 diabetes. Diabetes Care. 2015 Apr 10: dc143008.

Gul Alipour, M. J., & Khoury, V. (2006). Protective effect of hydroalcoholic extract of nettle plant (Urtica dioica) on blood glucose concentration and beta cells of hyperglycemic rats. (in persian)

Itariu, B.K., Stulnig, T. M. (2014). Autoimmune, aspects of type 2 diabetes mellitus, a mini-review. Gerontology, 2014;60:189-96.

Kavalali, G., Tuncel, H., Goksel, S. and Hatemi H., H. (2003). Hypoglycemic activity of Urtica pilulifera instreptozotocin-diabetic rats. J. Ethnopharmacol; 84: 241-245,2003.

Lee, S.J., Tjønna, A.E., Rognmo, et al. (2008) Aerobicinterval training versus continuous moderateexercise as a treatment for the metabolicsyndrome. Circulation 2008; 118:346-54.

Lopez, Y.O., Garufi, G., Seyhan, A.A. (2017) Altered levels of circulating cytokines and microRNAs in lean and obese individuals with prediabetes and type 2 diabetes. Molecular biosystems. 2017;13(1):106-21.

Manisha Das, B.P., Sarma, B. Rokeya, R. Parial, N. Nahar, M. Mosihuzzaman, A. Khan, L. Ali. (2011). (Antihyperglycemic And antihyperlioidmic activity of Urtica dioica on type 2 diabetic model rats). journal diabetology, June 2011; 2:2

Miller E.G., Sethi P, Nowson CA, Dunstan DW, Daly RM. Effects of progressive resistance training and weight loss versus weight loss alone on inflammatory and endothelial biomarkers in older adults with type 2 diabetes. European journal of applied physiology. 2017 Aug 1;117(8):1669-78.

Niknejad, & Asgharian. (2015). Determining the antibacterial and antioxidant activities and determining the chemical composition of the essential oil of the leaves of the nettle plant Urtica dioica L. Pazhuhandeh, 20(4), 234-239.

Orčić, D., Francišković, M., Bekvalac, K., Svirčev, E., Beara, I., Lesjak, M., & Mimica-Dukić, N. (2014). Quantitative determination of plant phenolics in Urtica dioica extracts by high-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometric detection. Food chemistry, 143, 48-53.

Pedersen, B.K., Hoffman-Goetz L. (2000). Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. Physiological reviews. 2000 Jul 1;80(3):1055-81.

Ranjbari, A., Salamat, K.M., Akbarzadeh, S., Khamisipour, G. (2019). The effect of consumption of aqueous extract of nettle plant along with endurance exercise on CRP concentration, blood glucose, weight, and changes in pancreas, liver and heart tissues of STZ-treated diabetic rats. Journal of knowledge and health in basic medical sciences. 2019 Mar 17:17-26. (In Persian)

Salamat, K.M., Azarbayjani, M.A., Yusof, A., Dehghan, F. (2016). The response of pre-inflammatory cytokines factors to different exercises (endurance, resistance, concurrent) in overweight men. Alexandria Journal of Medicine. 2016;52(4):367-70.

Shahraki, Mir Shekhari, Shahraki, Ahmed Reza, Shahraki, Deoband, & Khodadad. (2008). Investigating the effect of nettle decoction on sugar, insulin and serum lipids in male rats fed with fructose. Scientific Research Journal of Internal Medicine, 14(3), 10-15. (in persian)

Stamper, J., Vacccaro, O., Neaton, J.D. (1993). The multiple risk factor intervention Trial Research Group.Diabetes ,oteher Risk factor and 12-Year Cardiovascular mortality for men screened in the Multiple risk Factor Intervention Trial.Diabetes Care,16:434-44, 1993 .

Swanston, Flatt, S.K., Day, C., Flatt, P.R., Gould, B.J., Bailey, C.Y. (1989). Glycaemiceffects of traditional European planttreatment for diabetes: studies innormal and streptozotocin diabetic mice. Diabetes Research and ClinicalPractice; 10: 69-75, 1989.

Thorell, A., Hirshman, M.F., Nygren, J., Jorfeldt, L., Wojtaszewski. J.F., Dufresne, S.D., et al. (1999). Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. Am J Physiol Endocrinol Metab; 277: E733-41, 1999.

Woods, J.A., Vieira, V.J., Keylock, K.T. (2009). Exercise, inflammation, and innate immunity. Immunology and allergy clinics of North America. 2009 May 1;29(2):381-93.