Journal of Gorgan University of Medical Sciences

e-ISSN: 2008-4080 p-ISSN: 1562-4765

2023 / Vol 25 / No 3

OPEN ACCESS

Original Paper

Effect of Aerobic Exercise Training with Piperine Supplement on Liver Levels of Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-10 in Rats Induced with Paraquat

Samaneh Baradaran Salmani [1], Keyvan Hejazi (Ph.D)*[2], Vahid Reza Askari (Ph.D)*[3], Roya Askari (Ph.D)[4], Seyed Millad Asadi Ferizi [5]

1 M.Sc Student of Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran. 2 Assistant Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Sports Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran. 3 Assistant Professor, International UNESCO Center for Health-Related Basic Sciences and Human Nutrition, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran. 4 Associate Professor, Department of Sport Physiology, Faculty of Sports Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran. 5 Ph.D Candidate in Sport Physiology, Faculty of Sport Sciences, Hakim Sabzevari University, Sabzevar, Iran.

Abstract

Background and Objective: Paraquat toxicity can damage organisms through mechanisms that are not yet fully understood. Evidence shows that regular exercise and appropriate antioxidant supplements can help reduce the complications caused by paraquat toxicity. This study aimed to evaluate the effect of aerobic exercise training, along with piperine supplement, on the liver levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-a) and interleukin-10 (IL-10) in Wistar rats induced with paraquat.

Methods: In this experimental study, 40 adult Wistar rats were randomly placed into 5 groups of 8, including 1) sham, 2) negative control-paraquat, 3) paraquat + training, 4) paraquat + training + piperine, and 5) paraquat + piperine. Aerobic training included 7 weeks of walking on a treadmill (5 sessions per week for 30-40 min per session, at a speed of 10-18 m/min). Paraquat was administered to the rats by intraperitoneal injection at a dose of 5 mg/kg of body weight. The piperine supplement was daily gavaged at a dose of 10 mg/kg of body weight. The concentration of TNF-a and IL-10 was measured in the liver tissue.

Results: A significant increase in IL-10 and a decrease in TNF-a concentrations were observed between the paraquat-negative control groups compared to the sham, paraquat + exercise, paraquat + piperine, and paraquat + exercise + piperine groups ($P<0.05$). There was a significant difference between the mean concentrations of TNF-a in the liver tissue between the two negative control groups - paraquat with paraquat + piperine supplement ($P<0.05$), paraquat + exercise + piperine ($P<0.05$), paraquat + exercise ($P<0.05$), and sham ($P<0.05$). There was a significant difference in concentrations of IL-10 in the liver tissue between the two negative control groups - paraquat with paraquat + piperine supplement, paraquat + exercise + piperine, paraquat + exercise), and sham ($P<0.05$).

Conclusion: The concentration of TNF-a and IL-10 in male rats induced with paraquat were significantly decreased and increased, respectively, compared to paraquat + piperine supplement, paraquat + exercise + piperine, paraquat + exercise, and sham groups. Therefore, it seems that performing aerobic exercise, along with piperine supplementation, can be a proper way to reduce the inflammation caused by paraquat.

Keywords: Paraquat, Exercise, Piperine, Tumor Necrosis Factor-a, Interleukin-10

***Corresponding Authors:** Keyvan Hejazi (Ph.D), E-mail: k.hejazi@hsu.ac.ir & Vahid Reza Askari (Ph.D), E-mail: askariv@mums.ac.ir

Received 31 Dec 2022
Final Revised 8 Apr 2023
Accepted 15 Apr 2023
Published Online 7 Nov 2023

Cite this article as: Baradaran Salmani S, Hejazi K, Askari VR, Askari R, Asadi Ferizi SM. [Effect of Aerobic Exercise Training with Piperine Supplement on Liver Levels of Tumor Necrosis Factor Alpha and Interleukin-10 in Rats Induced with Paraquat]. J Gorgan Univ Med Sci. 2023; 25(3): 10-17. [Article in Persian]

© The author(s)
Owned: Golestan University of Medical Sciences **Publisher:** Deputy of Research and Technology

مجله دانشگاه علوم پزشکی گرگان

پاییز ۱۴۰۲ / دوره ۲۵ / شماره ۳ (پی در پی ۸۷)

دارای رتبه علمی -پژوهشی از کمیسیون نشریات علوم پزشکی کشور

e-ISSN: ۲۰۰۸-۴۰۸۰ p-ISSN: ۱۵۶۲-۴۷۶۵

با دسترسی آزاد

تحقیقی

اثر تمرین هوازی به همراه مکمل پیپرین بر سطح کبدی فاکتور نکروزدهنده تومورآلفا و اینترلوکین-۱۰ موش‌های صحرایی القاء شده با پاراکوات

سمانه برادران سلمانی [۱]، دکتر کیوان حجازی *[۲]، دکتر وحیدرضا عسکری *[۳]

دکتر رویا عسکری [۴]، سیدمیلاد اسدی فریزی [۵]

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران. [۲] استادیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران. [۳] استادیار، مرکز بین المللی یونسکو علوم پایه پزشکی و تغذیه انسانی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. [۴] دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران. [۵] دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه حکیم سبزواری، سبزوار، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: *سمیت پاراکوات با مکانیسم‌هایی که هنوز به‌طور کامل شناخته شده نیست؛ می‌تواند به ارگانیسم‌ها آسیب برساند. شواهد حاکی از آن است که به‌واسطه انجام تمرینات ورزشی منظم و استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی مناسب می‌توان به کاهش عوارض ناشی از سمیت پاراکوات کمک کرد. این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرین هوازی به همراه مکمل پیپرین بر سطح کبدی فاکتور نکروزدهنده تومورآلفا (TNF-a) و اینترلوکین-۱۰ (IL-10) موش‌های صحرایی القاء شده با پاراکوات انجام شد.*

روش بررسی: *در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به صورت تصادفی در ۵ گروه ۸ تایی قرار گرفتند. گروه‌ها شامل: ۱) شم، ۲) کنترل منفی – پاراکوات، ۳) پاراکوات + تمرین، ٤) پاراکوات + تمرین + مکمل پیپرین و ۵) پاراکوات + مکمل پیپرین بودند. تمرین هوازی به‌مدت ۷ هفته، هر هفته ۵ جلسه و هر جلسه به مدت ۳۰ الی ٤۰ دقیقه در روز با سرعت ۱۰ تا ۱۸ متر در دقیقه بود. سم پاراکوات به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت تزریق داخل صفاقی به موش‌های صحرایی القاء شد. مکمل پیپرین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن روزانه گاواژ شد. غلظت TNF-a و IL-10 از بافت کبدی اندازه‌گیری شد.*

یافته‌ها: *بین گروه کنترل منفی - پاراکوات در مقایسه با گروه‌های شم، پاراکوات + تمرین، پاراکوات + پیپرین و پاراکوات + تمرین + پیپرین به‌ترتیب افزایش و کاهش معنی‌داری در غلظت IL-10 و TNF-a دیده شد (P<۰/۰۵). میانگین غلظت TNF-a بافت کبد در بین دو گروه کنترل منفی – پاراکوات با پاراکوات + مکمل پیپرین (P<۰/۰۵) و بین پاراکوات + تمرین + پیپرین (P<۰/۰۵)، پاراکوات + تمرین (P<۰/۰۵) و شم (P<۰/۰۵) تفاوت آماری معنی‌دار وجود داشت. بین میانگین‌های غلظت IL-10 بافت کبد در بین دو گروه کنترل منفی – پاراکوات با پاراکوات + مکمل پیپرین، پاراکوات + تمرین + پیپرین، پاراکوات + تمرین و شم تفاوت آماری معنی‌داری وجود داشت (P<۰/۰۵).*

نتیجه‌گیری: *اجرای تمرین هوازی توام با مصرف مکمل پیپرین می‌تواند سبب کاهش التهاب ناشی از پاراکوات گردد.*

واژه‌های کلیدی: *پاراکوات ، تمرین ، پیپرین ، فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا ، اینترلوکین - ۱۰*

* نویسندگان مسؤول: دکتر کیوان حجازی، پست الکترونیکی k.hejazi@hsu.ac.ir و دکتر وحیدرضا عسکری، پست الکترونیکی askariv@mums.ac.ir

نشانی دکتر کیوان حجازی: سبزوار، توحید شهر، پردیس دانشگاه، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، تلفن ۰۵۱-۴۴۰۱۲۹۸۳

نشانی دکتر وحیدرضا عسکری: مشهد، میدان آزادی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، تلفن ۰۵۱-۳۸۵۵۲۱۸۸

وصول ۱۴۰۱/۱۰/۱۰ اصلاح نهایی ۱۴۰۲/۱/۱۹ پذیرش ۱۴۰۲/۱/۲۶ انتشار ۱۴۰۲/۸/۱۶

مقدمه

پاراکوات (Paraquat: PQ) علف‌کشی است که به‌طور گسترده در کشاورزی کاربرد دارد[۱] و به‌خاطر سمیت بالای آن، تهدیدی جدی برای سلامت عمومی به خصوص در کشورهای آسیایی است. چنانچه به دلیل دسترسی آسان، این آفت کش معمولاً در موارد اقدام به خودکشی در مردم استفاده می‌شود.[۲] پاراکوات برای انسان و حیوانات بسیار سمی است و مسیر مسمومیت آن از جمله تنفس، تماس با پوست، مری و تزریق داخل وریدی بسیار گسترده است. طبق آمار، تعداد بیماران مسمومیت با پاراکوات در سال ۲۰۱۶ بیش از ۶۵۰ هزار نفر در سراسر جهان بوده است. سال به سال در مقایسه با آمار سال‌های گذشته افزایش می‌یابد. پیش‌بینی می‌شود تعداد موارد مسمومیت با پاراکوات تا سال ۲۰۲۵ از یک میلیون نفر فراتر رود.[۳] التهاب سیستمیک ناشی از استرس اکسیداتیو بوده و مکانیسم مسمومیت با پاراکوات ناشی از تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)

از قبیل پراکسید هیدروژن و آنیون سوپر اکسید توسط پاراکوات در بدن است که باعث آسیب به اندام‌ها از طریق ماکروفاژها می‌شود.[۳] بافت کبد یکی از اندام‌هایی است که تحت تاثیر پاراکوات قرار می‌گیرد. پاراکوات می‌تواند باعث نکروز سلول‌های کبدی، تغییرات دژنراتیو، تکثیر و فعال شدن سلول‌های کوپفر (به صورت پراکنده) شود.[۴] با این وجود، کبد منبع اصلی آنتی اکسیدان‌های ذاتی است که نقش مهمی در متابولیسم آنزیمی و سم‌زدایی دارد. لذا کبد در برابر آسیب ناشی از ROS آسیب‌پذیرتر است. مسمومیت با پاراکوات منجر به آسیب حاد کبدی می‌شود که با افزایش مداوم آمینوترانسفرازهای کبدی و تغییرات هیستوپاتولوژیک مشخص می‌شود. تقریباً نیمی از بیماران مسموم با پاراکوات از عوارض کبدی رنج می‌برند. با این حال، مکانیسم بالقوه اساسی در پاتوژنز آسیب کبدی ناشی از پاراکوات هنوز به خوبی شناخته شده نیست.[۵] گونه‌های فعال اکسیژن‌دار اتم‌ها یا ملکول‌هایی هستند که باعث آسیب اکسیداتیو به ماکرومولکول‌های بدن جانداران همانند پروتئین‌ها، لیپیدها، کربوهیدرات‌ها و DNA می‌شوند.[۶] تولید ROS با القای پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب پروتئینی و شکستن DNA، عملکرد بافت و سلول را مختل می‌کند. علاوه بر آسیب‌شناسی مستقیم ناشی از ROS، پاسخ التهابی که به صورت ثانویه همراه با مسمومیت پاراکوات است؛ در پاتوژنز بیماری دخیل است.[۷] یکی دیگر از مکانیسم‌های مربوط به سمیت ناشی از پاراکوات مربوط به واسطه‌های التهابی همچون فاکتور نکروز دهنده تومورآلفا (TNF-a)، اینترلوکین‌ها و سیکلواکسیژناز است.[۸] TNF-a باعث نفوذ و فعال شدن نوتروفیل‌ها شده؛ بیان مولکول‌های چسبان سلولی را افزایش داده؛ سلول‌های اندوتلیال را مختل نموده و آبشار سایر واسطه‌های التهابی را تشدید می‌کند.[۹و۱۰] در صورتی که اینترلوکین-۱۰ (IL-10) ممکن است برای کاهش آسیب جانبی ناشی از پاسخ‌های التهابی لازم باشد.[۱۱و۱۲]

شواهد حاکی از این است که به‌واسطه انجام دادن تمرینات ورزشی منظم و استفاده از رژیم غذایی مناسب می‌توان به کاهش میزان شاخص‌های التهابی و ضدالتهابی کمک کرد.[۱۳و۱۴] در خصوص اثر فعالیت بدنی بر این دو سایتوکاین مطالعات گسترده‌ای صورت گرفته و این دو سایتوکاین تحت تاثیر فعالیت ورزشی گوناگون، پاسخ‌های متفاوتی نشان داده‌اند. در مطالعات به تایید اثر ضدالتهابی فعالیت ورزشی[۱۳و۱۴] و به تاثیر آن بر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی اشاره شده است.[۱۵و۱۶] در مطالعه داداش‌زاده و پوزش جدیدی، اثر هشت هفته تمرین هوازی با تکرار پنج روز در هفته، با سرعت ۱۰ تا ۲۵ متر در دقیقه، شیب ۵ درصد و روزانه به مدت ۱۰ تا ۳۰ دقیقه بر روی تردمیل ویژه جوندگان بر سطح TNF-a سرم موش‌های نر تحت مواجهه با آرسنیک ارزیابی شد. نتایج نشان داد مداخله تمرین هوازی در مقایسه با گروه کنترل، آرسنیک و آرسنیک+تمرین، افزایش سطح TNF-a سرمی ناشی از آرسنیک را کاهش داده است.[۱۷] در مقابل در مطالعه عیسی نژاد و همکاران اثر تمرین استقامتی بر سطح TNF-a سرمی موش‌های صحرایی تمرین کرده و تمرین نکرده ارزیابی شد. برنامه هوازی شامل ۸ هفته (۵ جلسه در هفته) با شدت ۵۵ تا ۷۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بود. نتایج تفاوت معنی‌داری بین گروه تمرین و کنترل در سطح TNF-a سرمی نشان نداد.[۱۸]

با توجه به عوارض سوء رادیکال‌های آزاد حضور ترکیبات آنتی‌اکسیدانی ضروری به‌نظر می‌رسد. آنتی‌اکسیدان‌ها موادی هستند که با کاهش سرعت اکسیداسیون، دوره اکسیداسیون کند را افزایش می‌دهند. این مواد ممکن است به طور طبیعی وجود داشته باشند؛ مانند پیپرین در میوه فلفل سیاه که یک نوع آلکالوئید نیتروژنی است.[۱۹] بیشتر آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی با منشا گیاهی به ترکیبات فنلی و پلی‌فنولیک و همچنین کاروتنوئیدها و ویتامین‌ها تعلق دارند.[۲۰] قدرت آنتی‌اکسیدانی ممکن است مربوط به وجود ترکیبات دیگری مانند آلکالوئیدها باشد. برخلاف ترکیبات فنلی، آلکالوئیدها ترکیباتی ازت‌دار با وزن مولکولی کم هستند که عمدتاً توسط گیاهان برای دفاع تولید می‌شوند.[۲۱و۲۲] پیپرین یک آلکالوئید نیتروژنی، با فرمول شیمیایی C17H19NO3 است و دارای سه نوع ایزوفورم است[۲۳] که در میوه فلفل سیاه و سایر گونه‌های فلفل یافت می‌شود.[۲۴و۲۵] انسان‌ها از دیرباز به خواص درمانی گیاهان پی برده و بیماری خود را با آن درمان و سلامت خود را با آن تامین می‌نمودند و پیپرین یکی از این گیاهان است. پیپرین و مواد موثره آن دارای فعالیت‌های شیمیایی و پیشگیری کننده و آنتی‌اکسیدانی است. این ماده همچنین دارای فعالیت‌های تعدیل کننده سیستم ایمنی، ضدسرطان، تحریک کننده، محافظت کننده هپاتیت، ضد میکروبی و فعالیت‌های ضدالتهابی است.[۲۴] مصرف پیپرین با کاهش فشار بیش از حد عوامل پیش‌التهابی همچون TNF-a و IL-6 و افزایش بیان یک عامل ضدالتهابی همانند IL-10 اثرات ضدالتهابی را می‌تواند کاهش دهد.[۱۲] این مطالعه به منظور تعیین اثر تمرین هوازی به همراه مکمل پیپرین بر سطح کبدی TNF-a و IL-10 موش‌های صحرایی القاء شده با پاراکوات انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار ۸ هفته‌ای با میانگین وزنی ۲۰۰-۲۵۰ گرم تهیه شده از دانشگاه علوم پزشکی مشهد در سال ۱۴۰۰ انجام شد.

مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه حکیم سبزواری (IR.HSU.REC.1400.014) قرار گرفت. پروتکل کار بر روی حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد.

حیوانات به مدت یک هفته در قفس‌های پلکسی گلاس و در شرایط کنترل شده در محیطی با میانگین دما ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۴۷ تا ۵۳ درصد، چرخه روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته با دسترسی آزاد به آب و غذای مخصوص جوندگان آزمایشگاهی نگهداری شدند.

موش‌های صحرایی پس از یک هفته آشنایی با محیط آزمایشگاه به طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی به شرح زیر تقسیم شدند.[۲۶-۲۸]

گروه اول (شم): این گروه در طول تمرین هیچگونه فعالیت خاصی نداشت و تنها به منظور یکسان نمودن شوک حاصل از گاواژ، معادل حجم عصاره تزریقی پیپرین، سرم فیزیولوژی را به‌صورت گاواژ دریافت نمود.

گروه دوم (کنترل منفی – پاراکوات): این گروه برای ایجاد یک نتیجه منفی تعیین شد. این گروه به طور خاص در آزمایشات عادلانه علمی رایج بوده و برای شناسایی نحوه متغیر مستقل استفاده می‌شود.

گروه سوم: گروه پاراکوات + تمرین هوازی.

گروه چهارم: گروه پاراکوات + تمرین+ مکمل پیپرین.

گروه پنجم: گروه پاراکوات + مکمل پیپرین.

نحوه القای پاراکوات: پاراکوات به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت روز درمیان (سه روز در هفته) داخل صفاقی به موش‌های صحرایی تزریق شد.[۲۶و۲۷]

نحوه مصرف مکمل پیپرین: مکمل پیپرین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روغن ذرت حل شد و روزانه به‌صورت خوراکی به موش‌های صحرایی یک ساعت قبل از تمرین گاواژ شد.[۲۸]

مرحله آشنایی و تمرین با نوارگردان: ابتدا حیوانات در مرحله آشنایی به مدت ۵ روز در هفته، ۵ دقیقه در روز با سرعت ۱۰ متر در دقیقه به دویدن روی تردمیل پرداختند. زمان شروع تمرین بین ساعات ۸ تا ۱۲ صبح در هر روز اجرا شد. برای مدت هفت هفته، هر هفته پنج جلسه با افزایش فزاینده در مدت زمان و مسافت طی شده به تمرین هوازی با شیب دستگاه صفر درجه پرداخته شد.

تمرین هوازی: تمرین هوازی شامل هفت هفته هر هفته پنج جلسه، هر جلسه ۳۰ الی ۴۰ دقیقه با سرعت ۱۰ تا ۱۸ متر بر دقیقه انجام شد. حیوانات گروه تمرین هوازی در طول مدت جلسات تمرینی پایش شدند و با استفاده از یک روش الکتریکی ضعیف (شدت ۰/۵ میلی‌آمپر) که در حیوان ایجاد استرس زیادی نمی‌کرد و یا دستکاری با یک اسفنج، به ادامه دویدن تشویق شدند. برای رسیدن به سازگاری‌های به‌دست آمده به حالت یکنواخت، تمامی متغیرهای تمرینی در هفته پایانی (هفته هفتم) ثابت نگه داشته شدند. پس از اتمام برنامه تمرینی، به منظور اجرای سردکردن، سرعت دستگاه به‌طور معکوس کاهش یافت تا سرعت دستگاه به صفر برسد. لازم به ذکر است که تمام شرایط زیستی برای گروه کنترل به جز پروتکل‌های اصلی تمرین در روز آزمایش، شبیه گروه‌های تمرین بود.[۲۹]

جمع‌آوری نمونه‌ها: بعد از هفت هفته و برای بررسی پاسخ سازگاری ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین و ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتا، ابتدا موش‌های صحرایی در فضای ویژه نمونه‌برداری با ترکیبی از کلرال هیدرات (۱۴ گرم به ازای هرکیلوگرم از وزن بدن) در ۱۱ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی حل شد تا بیهوشی حاصل گردد. برای سنجش میزان شاخص‌های التهابی و ضدالتهابی شامل سطح TNF-a ، IL-10 از کیت‌های الایزا شرکت IBL MyBioSource (San Diego, CA, USA) توسط دستگاه الایزا ریدر مدل BIOTEK ELX800TS به ترتیب برای TNF-a با حساسیت ۸/۸۴< پیکوگرم بر میلی‌گرم و برای IL-10، ۰/۱ پیکوگرم بر میلی‌گرم بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده استفاده شد. در انتهای مطالعه، نمونه حاصل از هموژن بافت کبد در میکروتیوب جمع‌آوری و پس از سانتریفیوژ، سرم حاصل از آن در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره گردید.

روش تجزیه و تحلیل آماری: داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-20 تجزیه و تحلیل شدند. پس از تائید نرمال بودن توزیع نظری داده‌ها با استفاده از آزمون آماری شاپیروویلک و همگنی واریانس‌ها توسط آزمون لون، از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) برای مقایسه تغییرات واریانس بین گروهی و همچنین آزمون تعقیبی بونفرونی برای متغیر TNF-a و دانت T3 برای متغیر IL-10 برای تفاوت میانگین‌های بین گروهی استفاده شد. سطح معنی‌داری همه آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مطابق با جدول یک نتایج حاصل از مقایسه میانگین‌ها بین گروه‌های مختلف (پاراکوات + مکمل پیپرین، پاراکوات + تمرین+ پیپرین، پاراکوات + تمرین، کنترل منفی–پاراکوات و شم)، نشان داد که تغییرات بین گروهی TNF-a (P<۰/۰۰۱ و F=۱۶۰/۰۰) و IL-10 (P<۰/۰۰۱ و F=۵۰/۰۹) بافت کبد به لحاظ آماری معنی‌دار است.

براساس نتایج آزمون تعقیبی، بین میانگین‌های غلظت TNF-a بافت کبد در بین دو گروه کنترل منفی–پاراکوات با پاراکوات + مکمل پیپرین (P<۰/۰۰۱)، پاراکوات + تمرین+ پیپرین (P<۰/۰۰۱)، پاراکوات + تمرین (P<۰/۰۰۱) و شم (P<۰/۰۰۱) تفاوت آماری معنی‌داری وجود دارد. همچنین تفاوت بین گروهی میانگین‌های غلظت IL-10 بافت کبد در بین دو گروه کنترل منفی–پاراکوات با پاراکوات + مکمل پیپرین (P<۰/۰۰۱)، پاراکوات + تمرین+ پیپرین (P<۰/۰۰۱)، پاراکوات + تمرین (P<۰/۰۰۱) و شم (P<۰/۰۰۱) از نظر آماری معنی‌دار بود (جدول ۲).

جدول ۱ : مقایسه میانگین و انحراف معیار تغییرات فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا و اینترلوکین -۱۰ بافت کبد در موش‌های صحرایی مورد مطالعه

متغیرها	گروه‌ها	میانگین و انحراف معیار	مقدار F	P-value
فاکتورنکروزدهنده توموری آلفا (پیکوگرم بر میلی گرم)	پاراکوات + مکمل پیپرین	۶۰۷/۳۸±۸۰/۴۹	۱۶۰/۰۰	۰/۰۰۱ *
	پاراکوات + تمرین هوازی + مکمل پیپرین	۶۰۴/۴۵±۱۵۳/۰۹		
	پاراکوات + تمرین هوازی	۱۰۵۳/۳۵±۱۲۱/۰۶		
	کنترل منفی – پاراکوات	۱۸۰۹/۲۷±۹۵/۴۷		
	شم	۵۱۶/۷۴±۳۲/۸۹		
اینترلوکین ۱۰ (پیکوگرم بر میلی گرم)	پاراکوات + مکمل پیپرین	۳۹۶/۳۷±۶۲/۶۴	۵۰/۰۹	۰/۰۰۱ *
	پاراکوات + تمرین هوازی + مکمل پیپرین	۴۸۸/۵۹±۷۲/۱۰		
	پاراکوات + تمرین هوازی	۳۳۴/۹۴±۶۰/۷۰		
	کنترل منفی - پاراکوات	۶۴/۲۲±۳۲/۰۳		
	شم	۳۸۲/۵۴±۳۸/۴۹		

* سطح معنی‌داری پذیرفته شده P<۰/۰۵

جدول ۲ : مقایسه میانگین و انحراف معیار تغییرات فاکتور نکروز دهنده الفا و اینترلوکین -۱۰ بین جفت گروه‌ها در موش‌های صحرایی مورد مطالعه

متغیرها	گروه‌ها	شم	کنترل منفی - پاراکوات	پاراکوات + تمرین هوازی	پاراکوات + تمرین هوازی+ مکمل پیپرین	پاراکوات + مکمل پیپرین
فاکتورنکروزدهنده توموری آلفا (پیکوگرم بر میلی گرم)	شم	–	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *	۱/۰۰	۱/۰۰
	کنترل منفی - پاراکوات	۰/۰۰۱ *	–	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *
	پاراکوات + تمرین هوازی	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *	–	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *
	پاراکوات + تمرین هوازی + مکمل پیپرین	۱/۰۰	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *	–	۱/۰۰
	پاراکوات + مکمل پیپرین	۱/۰۰	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *	۱/۰۰	–
اینترلوکین ۱۰ (پیکوگرم بر میلی گرم)	شم	–	۰/۰۰۱ *	۰/۶۷۵	۰/۱۱۰	۱/۰۰
	کنترل منفی - پاراکوات	۰/۰۰۱ *	–	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *	۰/۰۰۱ *
	پاراکوات + تمرین هوازی	۰/۶۷۵	۰/۰۰۱ *	–	۰/۰۲۵	۰/۶۱۰
	پاراکوات + تمرین هوازی + مکمل پیپرین	۰/۱۱۰	۰/۰۰۱ *	۰/۰۲۵	–	۰/۲۹۶
	پاراکوات + مکمل پیپرین	۱/۰۰	۰/۰۰۱ *	۰/۶۱۰	۰/۲۹۶	–

P<۰/۰۵ *

بحث

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، افزایش معنی‌داری در سطح TNF-a بین گروه کنترل منفی–پاراکوات با پاراکوات + مکمل پیپرین، پاراکوات + تمرین هوازی، پاراکوات + تمرین+ پیپرین، پاراکوات + شم یافت شد. در صورتی که کاهش معنی‌داری در سطح IL-10 بین گروه کنترل منفی–پاراکوات با پاراکوات + مکمل پیپرین، پاراکوات + تمرین هوازی، پاراکوات + تمرین+ پیپرین، پاراکوات + شم دیده شد. این یافته‌ها با نتایج برخی مطالعات[۳۰-۳۲] همخوانی دارد. در مطالعه رنجبر و همکاران اثرات حفاظتی بابونه با میزان ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به‌صورت روزانه در سمیت اکسیدانی ناشی از پاراکوات با میزان ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن به‌صورت روزانه در ۲۰ سرموش صحرایی نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۵۰ گرم ارزیابی شد. نتایج نشان داد پاراکوات پراکسیداسیون لیپیدی میزان و فعالیت آنزیم‌های گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز را در نمونه خون نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش داده است؛ اما پاراکوات سبب کاهش آماری معنی‌دار ظرفیت آنتی‌اکسیدان‌های تام نیز در مقایسه با گروه کنترل گردید.[۳۰] در مطالعه فرخی و همکاران اثر آنتی‌اکسیدانی زعفران به میزان ۸۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن بر آسیب کلیه ۳۰ سر موش سوری نر که به میزان ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن پاراکوات دریافت کردند؛ ارزیابی شد. ایجاد کانون التهاب، آتروفی گلومرولی، افزایش معنی‌دار اوره و کراتینین و پراکسیداسیون لیپیدی همچون کاتالاز و مالون دی‌آلدئید در کلیه موش‌های تیمار شده با پاراکوات دیده شد. در حالیکه در کلیه موش‌های تیمار شده با زعفران این شاخص‌ها بهبود یافتند.[۳۱] در مطالعه شریفی ریگی و حیدریان اثرات محافظتی بالقوه سیلیمارین بر سمیت کلیوی ناشی از پاراکوات در ۲۴ سر موش صحرایی نر در سه گروه کنترل، گروه مصرف فقط پاراکوات (۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز) و گروه پاراکوات (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز) به همراه سیلیمارین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز) ارزیابی شد. در گروهی که فقط پاراکوات دریافت کردند؛ افزایش قابل توجهی در کراتینین سرم، اوره، مالون دی آلدئید، پروتئین کربونیل و TNF-α مشاهده شد. همچنین میزان سوپراکسید دیسموتاز کلیه، کاتالاز و ویتامین C در گروه دوم کاهش معنی‌داری یافت.[۳۲]

مکانیسم‌های مولکولی زمینه‌ساز سمیت کبدی ناشی از پاراکوات به‌طور کامل شناخته نشده است. به عنوان یک گیرنده الکترون، پاراکوات یک الکترون را به اکسیژن و آنیون سوپراکسید (O_2^-) اهدا می‌کند و سپس مشتقات آن (H_2O_2 و OH) تولید می‌شوند. به‌عنوان یک عامل شروع کننده، استرس اکسیداتیو نقش کلیدی در

ایجاد آسیب کبدی ناشی از پاراکوات ایفا می‌کند. واکنش ردوکس پاراکوات باعث کاهش NADPH، اختلال عملکرد میتوکندری و متعاقب آن پراکسیداسیون لیپیدی غشاهای سلولی می‌شود.[۵] سمیت پاراکوات عمدتاً با دخالت فعالیت ردوکس آن تشخیص داده می‌شود.[۸] بنابراین، استرس اکسیداتیو سلولی ناشی از پاراکوات پیش‌شرط اثرات سمی آن است.[۳۳و۳۴] سمیت ناشی از پاراکوات با تشکیل ROS و افزایش پراکسیداسیون لیپید، التهاب و آپوپتوز همراه است.[۳۵] ROS می‌تواند اتم‌های هیدروژن را از اسیدهای چرب اشباع نشده استخراج کند. بنابراین باعث پراکسیداسیون چربی می‌شود. این فرآیند منجر به تغییرات ساختاری و اختلال در غشای سلولی، منجر به آسیب سلولی یا آپوپتوز می‌شود.[۳۳و۳۶] علاوه بر آسیب مستقیم به پنوموسیت‌ها توسط پراکسیداسیون چربی، ROS می‌تواند باعث آسیب غیرمستقیم با فعال شدن چندین عامل رونویسی و شروع فرایندهای بیولوژیکی پایین دست شود. فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-κB) تنظیم کننده اصلی التهاب محسوب می‌شود.[۳۷] التهاب مکانیسم مهمی برای سمیت پاراکوات است.[۳۶و۳۸و۳۹] NF-κB یک فاکتور رونویسی مهم در کنترل پاسخ التهابی است.[۴۰و۴۱] همچنین NF-κB می‌تواند دومین پیام‌رسان رادیکال‌های اکسیژن باشد و می‌تواند به‌طور غیرمستقیم باعث افزایش پاسخ التهابی شود. مطالعات نشان داده‌اند که سطح NF-κB افزایش یافته و NF-κB همچنان بعد از مسمومیت با پاراکوات بیان می‌شود که پس از آن باعث تولید TNF-α، IL-1β و سایر سایتوکاین‌ها برای افزایش التهاب می‌شود. مکانیسم پشت این اثر ممکن است با فعال شدن تعداد زیادی از رادیکال‌های آزاد اکسیژن که باعث ایجاد پروتئین‌هایی مانند NF-κB، TNF-α و IL-1β می‌شوند؛ کنترل شود. مهار موثر فعالیت NF-κB می‌تواند از توسعه ALI جلوگیری کند.[۴۱-۴۳] همچنین IL-10 یک سایتوکین ضدالتهابی است که تعادل واکنش ایمنی را حفظ کرده و اجازه می‌دهد تا عفونت با حداقل آسیب میزبان برطرف شود.[۴۴] IL-10 به عنوان سایتوکاینی ضدالتهابی توسط انواع سلول‌های ایمنی نظیر سلول‌های Th2، ماکروفاژها و سلول‌های +CD8 تولید شده و توانایی مهار التهاب را دارد. IL-10 قادر به مهار فعالیت مخرب آنزیم‌های ماتریکس متاپروتئازها و فعال‌سازی ماکروفاژها می‌شود. همچنین مانع از بیان مدیاتورهای التهابی نظیر سیکلواکسیژناز-۲، سایتوکین‌های پیش‌التهابی همچون فاکتور نکروز دهنده و IL-6 می‌شود. از سوی دیگر با افزایش آزادسازی گیرنده‌های محلول TNF و آنتوگونیست گیرنده IL-1 سبب تشدید فرآیندهای ضدالتهابی می‌گردد.[۴۵]

براساس شواهد موجود، پیپرین دارای نقش ضدالتهابی است. پیپرین می‌تواند به‌طور قابل توجهی آسیب التهابی را از طریق مکانیسم‌های مختلف کاهش دهد. این مکانیسم‌ها شامل کاهش موثر IL-1β و IL-6 و بیان بیش از حد TNF-α، افزایش بیان IL-10، کاهش بیان TLR-2 و TLR-4 و مهار NF-κB و MAPKs است.[۴۶] NF-κB یک فاکتور رونویسی است که توسط حالت ردوکس سلول اصلاح شده و در پاسخ‌های سلولی به وضعیت OS و عوامل تولید کننده ROS شرکت می‌کند. مهار NF-κB می‌تواند از عوامل تولید کننده ROS جلوگیری کند.[۴۷] در این راستا، انجام دادن تمرین هوازی با شدت متوسط می‌تواند اثرات محافظتی در برابر آسیب‌های التهابی داشته باشد. TNF-α از ماکروفاژها تولید می‌شود. بنابراین فعالیت ورزشی ممکن است از طریق تولید آنتی‌اکسیدان‌ها منجر به کاهش در نفوذ ماکروفاژها و مهار استرس اکسیداتیو و در نتیجه سرکوب تولید TNF-α شود. از سوی دیگر فعالیت ورزشی، ممکن است با فعال‌سازی تغییر فنوتیپی ماکروفاژها M1 (تولید سایتوکاین‌های التهابی) به ماکروفاژها M2 (تولید سایتوکین‌های ضدالتهابی) منجر به کاهش TNF-α و کمک به بهبود التهاب شود.[۴۸]

عدم مطالعه هیستوپاتولوژیک از محدودیت‌های این پژوهش به‌شمار می‌رود. در صورت اندازه‌گیری میزان شاخص‌های التهابی و ضدالتهابی قبل از شروع برنامه تمرینی و نیز بررسی کامل مسیر سیگنالینگ اثرگذار بر اثر تمرین همراه با پاراکوات و مکمل پیپرین با قطعیت بیشتری می‌توان اثر ورزش را بر شاخص‌های التهابی و ضدالتهابی ارزیابی کرد. پیشنهاد می‌شود در خصوص اثرات تعاملی تمرین هوازی با مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی مختلف بر اینگونه شاخص‌ها مطالعات بیشتری انجام گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که در موش‌های صحرایی القاء شده با پاراکوات غلظت TNF-a کاهش معنی‌داری و غلظت IL-10 افزایش معنی‌داری یافت. پاراکوات به عنوان یک سم، سبب آسیب و تخریب بافت کبدی موش‌های صحرایی القاء شده با پاراکوات گردید و استفاده از تمرین هوازی به همراه مکمل پیپرین نسبت به گروه تمرین به تنهایی و گروه مکمل پیپرین به تنهایی اثرگذارتر بود. به طوری که مصرف مکمل پیپرین و تمرین هوازی به دلیل دارا بودن خاصیت ضدالتهابی سبب بهبود آسیب‌های ناشی از سم پاراکوات گردید.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم سمانه برادران سلمانی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی ورزشی از دانشکده علوم ورزشی دانشگاه حکیم سبزواری بود و با حمایت مالی شورای تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مؤسسه ملی تحقیقات و توسعه پزشکی ایران انجام شد. بدین‌وسیله از آن معاونت به‌خاطر حمایت مالی، تشکر و قدردانی به‌عمل می‌آید. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچگونه تضاد منافعی در مطالعه وجود ندارد.

References

1. Fathi N, Kazemeini SA, Alinia M, Mastinu A. The effect of seed priming with melatonin on improving the tolerance of Zea mays L. var saccharata to paraquat-induced oxidative stress through photosynthetic systems and enzymatic antioxidant activities. Physiological and Molecular Plant Pathology. 2023 Mar; 124: 101967. doi: 10.1016/j.pmpp.2023.101967.
2. Huang W, Zhang Z, Lu YQ. Serum creatinine in predicting mortality after paraquat poisoning: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2023 Feb; 18(2): e0281897. doi: 10.1371/journal.pone.0281897.
3. Huang J, Ning N, Zhang W. Effects of paraquat on IL-6 and TNF-α in macrophages. Exp Ther Med. 2019 Mar; 17(3): 1783-89. doi: 10.3892/etm.2018.7099.
4. Atashpour S, Kargar Jahromi H, Kargar Jahromi Z, Zarei S. Antioxidant effects of aqueous extract of Salep on Paraquat-induced rat liver injury. World J Hepatol. 2017 Feb; 9(4): 209-16. doi: 10.4254/wjh.v9.i4.209.
5. Mahmoud AM, Wilkinson FL, Sandhu MA, Lightfoot AP. The Interplay of Oxidative Stress and Inflammation: Mechanistic Insights and Therapeutic Potential of Antioxidants. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2021; Special Issue: 9851914. doi:10.1155/2021/9851914.
6. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature. 2000 Nov; 408(6809): 239-47. doi: 10.1038/35041687.
7. Wang X, Luo F, Zhao H. Paraquat-induced reactive oxygen species inhibit neutrophil apoptosis via a p38 MAPK/NF-κB-IL-6/TNF-α positive-feedback circuit. PLoS One. 2014 Apr; 9(4): e93837. doi: 10.1371/journal.pone.0093837.
8. Liu X, Yang H, Liu Z. Signaling pathways involved in paraquat-induced pulmonary toxicity: Molecular mechanisms and potential therapeutic drugs. Int Immunopharmacol. 2022 Dec; 113(Pt A): 109301. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109301.
9. Wang G, Sun B, Gao Y, Meng QH, Jiang HC. The effect of emodin-assisted early enteral nutrition on severe acute pancreatitis and secondary hepatic injury. Mediators Inflamm. 2007; 2007: 29638. doi: 10.1155/2007/29638.
10. Wang G, Sun B, Gao Y, Meng QH, Jiang HC. An experimental study of emodin assisted early enteral nutrition for the treatment of severe acute pancreatitis. Hepatogastroenterology. 2008 Jan-Feb; 55(81): 33-40.
11. Gaddi PJ, Crane MJ, Kamanaka M, Flavell RA, Yap GS, Salazar-Mather TP. IL-10 mediated regulation of liver inflammation during acute murine cytomegalovirus infection. PLoS One. 2012; 7(8): e42850. doi: 10.1371/journal.pone.0042850.
12. Zhai WJ, Zhang ZB, Xu NN, Guo YF, Qiu C, Li CY, et al. Piperine Plays an Anti-Inflammatory Role in Staphylococcus aureus Endometritis by Inhibiting Activation of NF-κB and MAPK Pathways in Mice. Evid Based Complement Alternat Med. 2016; 2016: 8597208. doi: 10.1155/2016/8597208.
13. Markovitch D, Tyrrell RM, Thompson D. Acute moderate-intensity exercise in middle-aged men has neither an anti- nor proinflammatory effect. J Appl Physiol (1985). 2008 Jul; 105(1): 260-65. doi: 10.1152/japplphysiol.00096.2008.
14. Meilhac O, Ramachandran S, Chiang K, Santanam N, Parthasarathy S. Role of arterial wall antioxidant defense in beneficial effects of exercise on atherosclerosis in mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Oct; 21(10): 1681-88. doi: 10.1161/hq1001.097106.
15. Haider DG, Pleiner J, Francesconi M, Wiesinger GF, Müller M, Wolzt M. Exercise training lowers plasma visfatin concentrations in patients with type 1 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Nov; 91(11): 4702-4. doi: 10.1210/jc.2006-1013.
16. Frydelund-Larsen L, Akerstrom T, Nielsen S, Keller P, Keller C, Pedersen BK. Visfatin mRNA expression in human subcutaneous adipose tissue is regulated by exercise. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007 Jan; 292(1): E24-31. doi: 10.1152/ajpendo.00113.2006.
17. Dadashzadeh A, Poozesh Jadidi R. [Effect of aerobic training on the amount of paw edema and IL-6, TNF-α and CC16 levels in rats exposed to arsenic]. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2022; 9(1): 136-50. [Article in Persian]
18. Isanejad A, HasanSarraf Z, Mahdavi M, Gharakhanlou R. [The Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of TNF-α, IL - 1β, IL-6 and Hsp70 in Rats]. Journal of Sport Biosciences. 2013; 4(15): 91-106. doi: 10.22059/jsb.2013.29780. [Article in Persian]
19. Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. Biochem Soc Trans. 2007 Nov; 35(Pt 5): 1147-50. doi: 10.1042/BST0351147.
20. Calucci L, Pinzino C, Zandomeneghi M, Capocchi A, Ghiringhelli S, Saviozzi F, et al. Effects of gamma-irradiation on the free radical and antioxidant contents in nine aromatic herbs and spices. J Agric Food Chem. 2003 Feb; 51(4): 927-34. doi: 10.1021/jf020739n.
21. Carp OE, Moraru A, Pinteala M, Arvinte A. Electrochemical behaviour of piperine. Comparison with control antioxidants. Food Chem. 2021 Mar; 339: 128110. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.128110.
22. Singh SP, Kaur S, Singh D. Chapter 9 - Toxicological profile of Indian foods—ensuring food safety in India. Food Safety in the 21st Century. Public Health Perspective. 2017; pp: 111-127. doi: 10.1016/B978-0-12-801773-9.00009-1.
23. Aguiar CPO, Lopes DCF, Borges RS. Influence of piperidine ring on stability and reactivity of piperine. Chemical Data Collections. 2018 Dec; 17-18: 138-42. doi: 10.1016/j.cdc.2018.08.010.
24. Gorgani L, Mohammadi M, Najafpour GD, Nikzad M. Piperine-The Bioactive Compound of Black Pepper: From Isolation to Medicinal Formulations. Compr Rev Food Sci Food Saf. 2017 Jan; 16(1): 124-40. doi: 10.1111/1541-4337.12246.
25. Quijia CR, Chorilli M. Characteristics, Biological Properties and Analytical Methods of Piperine: A Review. Crit Rev Anal Chem. 2020; 50(1): 62-77. doi: 10.1080/10408347.2019.1573656.
26. Ranjbar A, Soleimani Asl S, Firozian F, Heidary Dartoti H, Seyedabadi S, et al. Role of Cerium Oxide Nanoparticles in a Paraquat-Induced Model of Oxidative Stress: Emergence of Neuroprotective Results in the Brain. J Mol Neurosci. 2018 Nov; 66(3): 420-27. doi: 10.1007/s12031-018-1191-2.
27. Zhang XF, Thompson M, Xu YH. Multifactorial theory applied to the neurotoxicity of paraquat and paraquat-induced mechanisms of developing Parkinson's disease. Lab Invest. 2016 May; 96(5): 496-507. doi: 10.1038/labinvest.2015.161.
28. Roshanbakhsh H, Elahdadi Salmani M, Dehghan S, Nazari A, Javan M, Pourabdolhossein F. Piperine ameliorated memory impairment and myelin damage in lysolecethin induced hippocampal demyelination. Life Sci. 2020 Jul; 253: 117671. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117671.
29. Afzalpour ME, Chadorneshin HT, Foadoddini M, Eivari HA. Comparing interval and continuous exercise training regimens on neurotrophic factors in rat brain. Physiol Behav. 2015 Aug; 147: 78-83. doi: 10.1016/j.physbeh.2015.04.012.
30. Ranjbar A, Khajavi F, Hossini Zijoud S, Ghasemi H, Mohsenzadeh F, Chehregani A. [Effects of Hydroalcoholic

Extract Matricaria chamomilla L. on Paraquat-induced Blood Oxidative Toxicity in Rat]. J Med Plants. 2014; 13(50): 73-82. [Article in Persian]

31. Farokhi F, Pedarpoor Vajargah S. [The Effect of Saffron on Renal Dysfunction in Male Mice Treated with Paraquat]. J Guilan Uni Med Sci. 2017; 25(100): 47-56. [Article in Persian]

32. Sharifi-Rigi A, Heidarian E. Protective and anti-inflammatory effects of silymarin on paraquat-induced nephrotoxicity in rats. J Herbmed Pharmacol. 2019; 8: 28-34. doi: 10.15171/jhp.2019.05.

33. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. Br J Clin Pharmacol. 2011 Nov; 72(5): 745-57. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04026.x.

34. Qian JY, Deng P, Liang YD, Pang L, Wu LC, Yang LL, et al. 8-Formylophiopogonanone B Antagonizes Paraquat-Induced Hepatotoxicity by Suppressing Oxidative Stress. Front Pharmacol. 2019 Oct; 10: 1283. doi: 10.3389/fphar.2019.01283.

35. Jia C, Zhang Z, Wang J, Nie Z. Silymarin protects the rats against paraquat-induced acute kidney injury via Nrf2. Hum Exp Toxicol. 2022 Jan-Dec; 41: 9603271221074334. doi: 10.1177/09603271221074334.

36. Hu X, Shen H, Wang Y, Zhao M. Liver X Receptor Agonist TO901317 Attenuates Paraquat-Induced Acute Lung Injury through Inhibition of NF-κB and JNK/p38 MAPK Signal Pathways. Biomed Res Int. 2017; 2017: 4652695. doi: 10.1155/2017/4652695.

37. Badibostan H, Eizadi-Mood N, Hayes AW, Karimi G. Protective effects of natural compounds against paraquat-induced pulmonary toxicity: the role of the Nrf2/ARE signaling pathway. Int J Environ Health Res. 2023 Jan: 1-14. doi: 10.1080/09603123.2022.2163985. Epub ahead of print.

38. Chang X, Lu W, Dou T, Wang X, Lou D, Sun X, et al. Paraquat inhibits cell viability via enhanced oxidative stress and apoptosis in human neural progenitor cells. Chem Biol Interact. 2013 Nov; 206(2): 248-55. doi: 10.1016/j.cbi.2013.09.010.

39. Huang CL, Chao CC, Lee YC, Lu MK, Cheng JJ, Yang YC, et al. Paraquat Induces Cell Death Through Impairing Mitochondrial Membrane Permeability. Mol Neurobiol. 2016 May; 53(4): 2169-88. doi: 10.1007/s12035-015-9198-y.

40. Novaes RD, Gonçalves RV, Marques DC, Cupertino Mdo C, Peluzio Mdo C, Leite JP, et al. Effect of bark extract of Bathysa cuspidata on hepatic oxidative damage and blood glucose kinetics in rats exposed to paraquat. Toxicol Pathol. 2012; 40(1): 62-70. doi: 10.1177/0192623311425059.

41. Zhu Y, Deng G, Ji A, Yao J, Meng X, Wang J, et al. Porous Se@SiO2 nanospheres treated paraquat-induced acute lung injury by resisting oxidative stress. Int J Nanomedicine. 2017 Sep; 12: 7143-52. doi: 10.2147/IJN.S143192.

42. Ali S, Mann DA. Signal transduction via the NF-kappaB pathway: a targeted treatment modality for infection, inflammation and repair. Cell Biochem Funct. 2004 Mar-Apr; 22(2): 67-79. doi: 10.1002/cbf.1082.

43. El Assar M, Angulo J, Rodríguez-Mañas L. Oxidative stress and vascular inflammation in aging. Free Radic Biol Med. 2013 Dec; 65: 380-401. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.003.

44. Saraiva M, O'Garra A. The regulation of IL-10 production by immune cells. Nat Rev Immunol. 2010 Mar; 10(3): 170-81. doi: 10.1038/nri2711.

45. Baranchi M, Kazemi A, Agha-Alinejad H, Esfahani M, Dabaghzadeh R. [Different Responses of Interleukin-10 and Cortisol to Three Types of Sport Activity]. J Ilam Uni Med Sci. 2015; 23(2): 1-11. [Article in Persian]

46. Haq IU, Imran M, Nadeem M, Tufail T, Gondal TA, Mubarak MS. Piperine: A review of its biological effects. Phytother Res. 2021 Feb; 35(2): 680-700. doi: 10.1002/ptr.6855.

47. Sharma K, Kumar S, Prakash R, Khanka S, Mishra T, Rathur R, et al. Chebulinic acid alleviates LPS-induced inflammatory bone loss by targeting the crosstalk between reactive oxygen species/NFκB signaling in osteoblast cells. Free Radic Biol Med. 2023 Jan; 194: 99-113. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.11.026.

48. Han Y, Liu Y, Zhao Z, Zhen S, Chen J, Ding N, et al. Does Physical Activity-Based Intervention Improve Systemic Proinflammatory Cytokine Levels in Overweight or Obese Children and Adolescents? Insights from a Meta-Analysis of Randomized Control Trials. Obes Facts. 2019; 12(6): 653-68. doi: 10.1159/000501970.