

Comparison of the response of inflammatory markers netrin-1, tumor necrosis factor-alpha and interleukin-17 to acute continuous and intensity interval exercises after short-term quercetin supplementation in active girls

Elham Ghasemi¹, Javad Nakhzari Khodakheir¹

1. Assistant Professore in Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Literature and Humanities, University of Zabol, Zabol, IRAN.

Abstract

Background and Aim: Taking some anti-inflammatory supplements can be effective in reducing inflammation caused by intensity activities. The aim of the present study was to compare the response of netrin-1, TNF- α and IL-17 to acute continuous and intensity interval exercises after short-term quercetin supplementation in active girls. **Materials and Methods:** Forty active girl students (average age: 21.3 \pm 61.03; body mass index: 21.3 \pm 79.12 kg/m²) were selected purposefully and randomly divided into four groups: continuous + supplement, interval + supplement, continuous + placebo and interval + placebo. Participants took quercetin supplement (1000 mg daily) or placebo for two weeks, and at the beginning and end of the two weeks, there was an acute continuous exercise and intensity interval exercise were implemented. Blood sampling in four stages; In the beginning and after two weeks of supplementation (before and after exercise) were done. The results were extracted using analysis of variance with repeated measures, one-way analysis of variance and post hoc LSD at a significant level ($P \leq 0.05$). **Results:** Continuous and interval exercises caused a significant decrease in the netrin-1 ($p=0.01$ and $p=0.001$, respectively) and increase in the TNF- α ($p=0.01$ and $p=0.01$, respectively). While, two weeks of quercetin supplementation was associated with a non-significant decrease in the netrin-1 ($p=0.19$ and $p=0.32$, respectively) and increase in the TNF - α ($p=0.54$ and $p=0.16$ respectively) in response to continuous and interval exercises. Also, there was no significant difference in netrin-1 ($p=0.18$) and TNF- α ($p=0.42$) values between continuous and interval groups. Finally, IL-17 response to interval and continuous acute exercises, before and after supplementation, did not show any significant difference ($p=0.14$). **Conclusion:** Short-term use of quercetin supplement by improving the inflammatory condition prevents inflammation caused by interval and continuous acute exercises in active girls.

Keywords: Inflammation, Quercetin, Interval and Continuous exercises.

Corresponding Author, Address: Faculty of Literature and Humanities, University of Zabol, Zabol, IRAN. Email: elhamghasemi@uoz.ac.ir



مقایسه پاسخ نشانگرهای التهابی نترین-1، عامل نکروز تومور آلفا و اینترلوکین-17 به یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی شدید پس از مکمل دهی کوتاه مدت کوئرتستین در دختران فعال

الهام قاسمی*¹، جواد نخزری خداخیر¹

¹ استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه زابل، زابل، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: مصرف برخی مکمل‌های ضدالتهابی می‌تواند در کاهش التهاب ناشی از فعالیت‌های شدید، موثر باشد. هدف از مطالعه حاضر، مقایسه پاسخ نترین-1، عامل نکروز تومور آلفا (TNF- α) و اینترلوکین-17 (IL-17) به یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی شدید پس از مکمل‌دهی کوتاه مدت کوئرتستین، در دختران فعال بود. روش تحقیق: تعداد 40 دانشجوی دختر فعال (میانگین سنی 21/61±3/03 سال؛ شاخص توده بدنی 21/3±79/12 کیلوگرم/متر مربع) به صورت هدفمند انتخاب و به طور تصادفی به چهار گروه فعالیت تداومی + مکمل، تناوبی + مکمل، تداومی + دارونما و فعالیت تناوبی + دارونما تقسیم شدند. آزمودنی‌ها به مدت دو هفته مکمل کوئرتستین (روزانه 1000 میلی گرم) یا دارونما مصرف کردند و در ابتدا و انتهای دوره نیز یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی را اجرا کردند. خون‌گیری در چهار مرحله؛ در ابتدا و پس از دو هفته مکمل دهی (قبل و پس از فعالیت) انجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تحلیل واریانس دوراهه با اندازه‌گیری مکرر، تحلیل واریانس یک‌راهه و تعقیبی LSD؛ در سطح معنی‌داری $p \leq 0/05$ تحلیل گردید. یافته‌ها: فعالیت تداومی و تناوبی سبب کاهش معنی‌دار نترین-1 (به ترتیب $p=0/01$ و $p=0/001$) و افزایش TNF- α (به ترتیب $p=0/01$ و $p=0/01$) گردید، درحالی‌که دو هفته مکمل‌گیری کوئرتستین با کاهش غیر معنی‌دار نترین-1 (به ترتیب با $p=0/19$ و $p=0/32$) و افزایش غیرمعنی‌دار TNF- α (به ترتیب با $p=0/54$ و $p=0/16$)؛ در پاسخ به فعالیت تداومی و تناوبی همراه بود. همچنین تفاوت معنی‌داری در مقادیر نترین-1 ($p=0/18$) و TNF- α ($p=0/42$) بین گروه‌های تداومی و تناوبی مشاهده نشد. نهایتاً این که پاسخ IL-17 نیز به فعالیت تناوبی و تداومی، قبل و پس از مکمل‌دهی، تفاوت معنی‌داری نشان نداشت ($p=0/14$).

نتیجه‌گیری: مصرف کوتاه مدت مکمل کوئرتستین با بهبود وضعیت التهابی سبب پیش‌گیری از التهاب ناشی از فعالیت حاد تناوبی و تداومی در دختران فعال می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: التهاب، کوئرتستین، فعالیت تناوبی، فعالیت تداومی.

نویسنده مسئول، آدرس: زابل، دانشکده ادبیات و علوم انسانی؛

ایمیل: elhamghasemi@uoz.ac.ir

مقدمه

فعالیت بدنی شامل فعالیت‌های عادی روزانه تا فعالیت بسیار شدید ورزشی بخش جدایی ناپذیر زندگی انسان می‌باشد. فعالیت‌های ورزشی شدید، در بیشتر مواقع با سندرم بیش‌فعالیتی و علائمی مانند خستگی، اختلال در عملکرد سیستم ایمنی بدن و التهاب همراه است (ال عسر^۱ و دیگران، ۲۰۲۲). در شرایط التهابی و با افزایش فشار اکسایشی به‌ویژه زمان فعالیت‌های شدید به‌دلیل افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و تولید پروتئین‌های فاز حاد و فراخوانی نوتروفیلی میانجی‌های مختلفی از جمله سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین-۱۷ (IL-17) (ماچادو^۲ و دیگران، ۲۰۲۱) و فاکتور نکروزدهنده تومور-آلفا^۴ (TNF- α) (هاینش^۵ و دیگران، ۲۰۲۱) افزایش و سطح واسطه‌های ضدالتهابی مانند IL-10 و نترین-۱ کاهش می‌یابد (یوکسل^۷ و دیگران، ۲۰۲۰) که سبب تشدید پاسخ‌های ایمنی و التهابی و افزایش ریسک‌پذیری بیماری‌های عفونی به‌دلیل اختلال موقتی در جنبه‌های مختلف عملکرد سیستم ایمنی مانند کاهش ترشح ایمونوگلوبین‌ها و افت عملکرد پس از ورزش‌های سنگین می‌گردد.

IL-17 توسط سلول‌های T کمک‌کننده ۱۷ (Th-17)^۸ ترشح می‌شود و از طریق القای فاکتورهای مختلف سبب ایجاد و تقویت التهاب می‌گردد (مک‌گیچی^۹ و دیگران، ۲۰۱۹). علاوه بر این، TNF- α نیز، به‌عنوان یک سایتوکاین التهابی کلیدی عمل می‌کند که در شرایط التهاب توسط سلول‌های ایمنی، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های چربی، تولید شده و با تحریک فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی، رها کردن پروتئین‌های فاز حاد نقش مهمی در فرایند التهاب ایفا می‌کند (ون لو و برتراند، ۲۰۲۳). براساس مطالعات جدید، نترین-۱ که در انسان توسط ژن «NTN1»^{۱۰} کُدگذاری می‌شود، به‌عنوان یک عامل موثر در هدایت رشد آکسونی و تنظیم مهاجرت سلول‌های التهابی شناخته شده است (یوکسل و دیگران، ۲۰۲۰؛ یانگ^{۱۱} و دیگران، ۲۰۲۳). در واقع نترین-۱ با مهار مهاجرت مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها، باعث کاهش التهاب و برخی شاخص‌های پیش‌التهابی از جمله IL-17 و TNF- α می‌گردد. در همین راستا، کاهش سطح در گردش TNF- α در حیوانات درمان شده با نترین-۱ گزارش شده است (دالیانگ^{۱۲} و دیگران، ۲۰۱۹).

براساس نتایج مطالعات پیشین، فعالیت‌های ورزشی به‌صورت حاد و تمرینات منظم، به‌ترتیب سبب ایجاد پاسخ‌ها و سازگاری‌هایی در پاسخ‌های التهابی و ضدالتهابی می‌گردند (ماچادو و دیگران، ۲۰۲۱؛ آرویو^{۱۳} و دیگران، ۲۰۱۷)، اما آنچه نیازمند بررسی است تاثیر شدت و مدت فعالیت ورزشی بر میزان فعال‌سازی یا تحریک این پاسخ‌های التهابی به‌ویژه در فعالیت‌های حاد و شدید می‌باشد. در ارتباط با پاسخ سایتوکاین‌ها به انواع فعالیت‌های ورزشی (تداومی و تناوبی) یافته‌های متضاد و متناقضی وجود دارد؛ برخی پژوهشگران معتقدند در فعالیت تناوبی شدید، شدت فعالیت با تشدید محدودیت خورسانی موجب آسیب اکسایشی و التهاب بیشتر می‌شود، در حالی که برخی مطالعات نشان داده‌اند در شرایط دمایی طبیعی، حجم و مدت زمان ورزش عامل اصلی و مهم ایجاد

¹ El Assar

² Interleukin 17

³ Machado

⁴ Tumor necrosis factor alpha

⁵ Hienisch

⁶ Netrin-1

⁷ Yuksel

⁸ T helper-17

⁹ McGeachy

¹ van Loo & Bertrand

0

¹ Yang

1

¹ Daliang

2

¹ Arroyo

3



فشار اکسایشی و التهاب می‌باشد (آقا علی نژاد و دیگران، ۲۰۱۴؛ فیکو و دیگران، ۲۰۱۸). در همین راستا، احمدی و دیگران (۲۰۲۰) در مطالعه‌ای با عنوان مقایسه اثر تمرینات حاد استقامتی و مقاومتی با دو شدت متوسط و شدید بر سطح سرمی تروپونین قلبی T و TNF- α در مردان دوندۀ و بدنساز، گزارش کردند هر دو شاخص پس از فعالیت‌های حاد استقامتی و مقاومتی با شدت بالا و متوسط افزایش می‌یابد، اما اثر تمرینات حاد با شدت بالا بر افزایش سطوح این متغیرها بیشتر بود. در مطالعه‌ای دیگر، یوکسل و دیگران (۲۰۲۰) در بررسی اثرات ورزش بر سطوح TNF- α و netrin-1 در شرایط غیرالتهابی، عدم تغییر معنی‌دار بیان نترین-۱ و TNF- α را در بافت‌های مغز، کلیه و عضله موش‌های سالم پس از فعالیت تداومی نشان دادند. همچنین، آلپی^۲ (۲۰۱۶) نیز در مطالعه اثرات ورزش حاد بر سیتوکین سرم در بوکسورهای نخبه، عدم تغییر IL-17 را پس از یک جلسه فعالیت شدید گزارش کرد. بنابراین و با توجه به نتایج اندک و متناقض مطالعات در بررسی پاسخ شاخص‌های نترین-۱، TNF- α و IL-17 به فعالیت‌های حاد و عدم اطلاعات کافی در خصوص مقایسه پاسخ این شاخص‌ها به فعالیت‌های حاد تداومی و تناوبی، ضرورت مطالعه بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

از آنجا که انجام فعالیت ورزشی شدید و حاد، احتمالاً با توسعه استرس اکسایشی و التهاب، موجب بروز آسیب بافتی، به خصوص در عضلات اسکلتی و کاهش عملکرد جسمانی در افراد فعال می‌شود، مصرف برخی مکمل‌های ضدالتهابی و ضد اکسایشی مانند فلاونوئیدها می‌تواند رهایش این عوامل را محدود کرده و عملکرد ورزشی را ارتقا دهد (تسائو و دیگران، ۲۰۲۲؛ فی^۱ و دیگران، ۲۰۲۱). فلاونوئیدها شامل آنتوسیانین‌ها، فلاونول‌ها، فلاوانول‌ها، فلاون‌ها و ایزوفلاون‌ها می‌باشند که کوئرستین با ساختار سه و پنج هفت و سه-چهار-پنتاهیدروکسی فلاونون یکی از مهم‌ترین آن‌ها در گروه فلاونوئیدهاست (تسائو و دیگران، ۲۰۲۲؛ کنارد^۳ و دیگران، ۲۰۱۱). کوئرستین یکی از فلاونوئیدهای مهم موجود در بیشتر سبزیجات و میوه‌های خوراکی است که دارای خواص ضد اکسایشی، ضدالتهابی و ضدآلرژی می‌باشد. همچنین اثر تنظیم‌کنندگی آن بر IL-6 و TNF- α کاملاً تأیید شده است (کریپاگوندر^۴ و دیگران، ۲۰۱۶). با این حال، در مطالعه‌ای دیگر، گزارش شد مصرف حاد مکمل‌های مبتنی بر کوئرستین از افزایش TNF- α پس از ورزش جلوگیری نمی‌کند (کنارد و دیگران، ۲۰۱۱). لذا لزوم اجرای پژوهش‌های بیشتر در خصوص بررسی مدت و دوز مصرف اثرگذار این مکمل بر شاخص‌های التهابی ضرورت می‌یابد.

به‌طور کلی، با توجه به علاقمندی ورزشکاران به استفاده از مکمل‌های طبیعی برای افزایش عملکرد ورزشی پس از فعالیت‌های حاد و شدید در دهه‌های اخیر، درک چگونگی تاثیر مکمل‌ها به‌ویژه مکمل کوئرستین بر پاسخ‌های التهابی ناشی از فعالیت‌های حاد و شدید می‌تواند به‌عنوان یک راهکار توسعه‌توان و عملکرد ورزشی برای ورزشکاران مد نظر قرار بگیرد. از سوی دیگر، هنوز به‌درستی مشخص نگردیده است که در صورت برابر بودن حجم فعالیت تداومی و تناوبی، آیا شدت بالاتر در وهله‌های ورزشی تناوبی پرشدت موجب تشدید التهاب می‌شود یا خیر؟ لذا این مطالعه با هدف مقایسه پاسخ نترین-۱، TNF- α و IL-17 به یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی شدید پس از مکمل‌دهی کوتاه‌مدت کوئرستین در دختران فعال دنبال گردید.

روش تحقیق

¹ Fico

² Alpay

³ Tsao

⁴ Phie

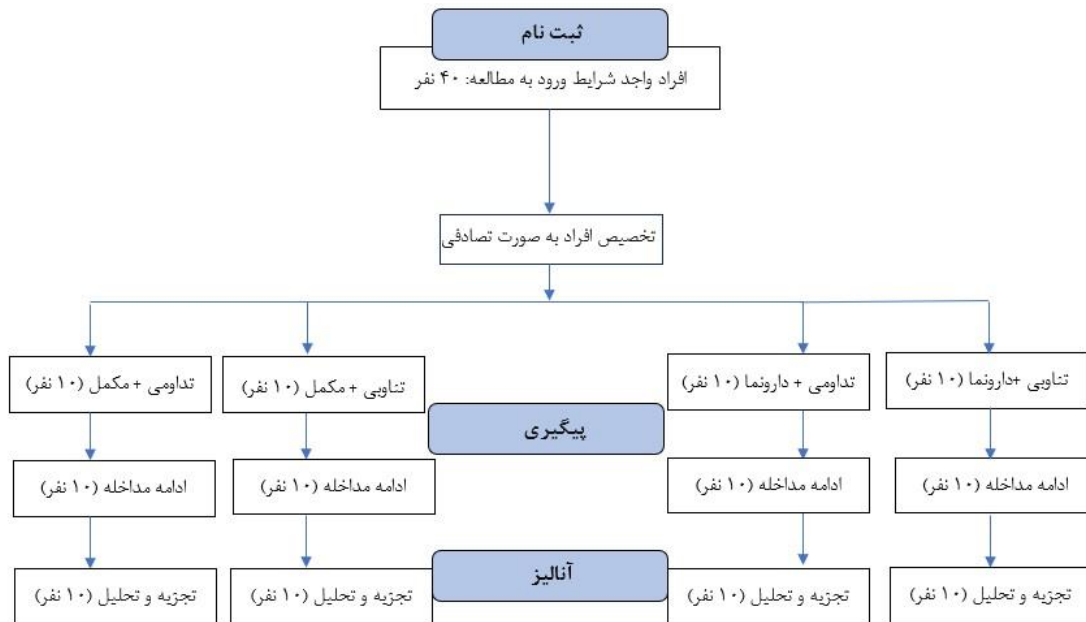
⁵ Konrad

⁶ Quercetin

³ Konrad

⁷ Karuppagounder

طرح پژوهش و آزمودنی ها: مطالعه حاضر پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق در پژوهش پژوهشگاه تربیت بدنی و علوم ورزشی (IR.SSRC.REC.1402.068) در قالب یک طرح کاربردی و نیمه تجربی دوسوکور، با طرح پیش آزمون و پس آزمون انجام گرفت. دانشجویان دختر فعال دانشگاه زابل، جامعه آماری این پژوهش را تشکیل می دادند که پس از اعلام فراخوان اولیه، ۵۰ دانشجوی دختر فعال داوطلب مراجعه و از این تعداد، ۴۰ نفر براساس معیارهای ورود و تایید پزشک به صورت هدفمند و در دسترس انتخاب گردیدند. سپس به طور تصادفی در چهار گروه مساوی مکمل + فعالیت تداومی، مکمل + تناوبی، دارونما + تداومی و دارونما + تناوبی تقسیم شدند (شکل یک). سن بین ۲۰-۳۰ سال، دارا بودن سابقه ورزشی بیش از یک سال و برنامه تمرینی منظم در طول هفته (حداقل ۳ جلسه ورزش)، شاخص توده بدن (BMI) بین ۲۰ تا ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع و ساکن خوابگاه بودن (به جهت مشابهت تقریبی تغذیه آزمودنی ها) به عنوان معیارهای ورود به مطالعه در نظر گرفته شد. ملاک های خروج از مطالعه نیز شامل قاعدگی نامنظم، ابتلا به بیماری مزمن یا مصرف هر نوع دارو یا مکمل تاثیرگذار بر نتایج پژوهش بود. حجم نمونه برای هر گروه با استفاده از نرم افزار G*Power با توان آماری ۰/۸۰ و سطح خطای ۰/۰۵، ۱۰ نفر (مجموعاً ۴۰ نفر) تعیین گردید. در جلسات توجیهی اولیه پس از اخذ رضایت نامه آگاهانه و کتبی، در مورد هدف تحقیق، نوع مداخله، زمان و نحوه اجرای پژوهش توضیحات لازم به افراد داده شد.



شکل ۱. طرح شماتیک تحقیق

نحوه مکمل دهی کوئرستین: آزمودنی های دریافت کننده مکمل کوئرستین، روزانه دو کپسول ۵۰۰ میلی گرمی کوئرستین (۱۰۰۰ میلی گرم مکمل کوئرستین در روز) به مدت دو هفته دریافت کردند (تسائو و دیگران، ۲۰۲۲؛ بازوچی و دیگران، ۲۰۲۰)؛ در حالی که گروه های مصرف کننده دارونما، روزانه دو کپسول دکستروز مصرف نمودند. کپسول های کوئرستین از شرکت پارس حیان ساخت کشور ایران و دارونما از مرکز تحقیقات گیاهان دارویی تهیه گردید. با هدف عدم اطلاع پژوهشگر و آزمودنی ها از نوع کپسول های دریافتی، پیش از آغاز پژوهش، بسته های حاوی مکمل و دارونما، توسط فردی غیر از پژوهشگر علامت گذاری گردید و مصرف مکمل و دارونما زیر نظر همان فرد انجام شد و از آزمودنی ها درخواست شد فعالیت های روزانه و رژیم غذایی معمول خود را دنبال نمایند.

¹ Body mass index

² Bazzucchi



پروتکل فعالیت حاد تداومی و تناوبی: در ابتدا و انتهای دو هفته مصرف مکمل یا دارونما، دو برنامه فعالیت حاد شامل یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی شدید اجرا گردید. فعالیت تناوبی شدید شامل پنج دقیقه دویدن روی نوارگردان با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی بیشینه (VO_2max) و سپس اجرای چهار تناوب با شدت ۹۰ درصد VO_2max (با زمان چهار دقیقه) و استراحت فعال بین هر تناوب با شدت ۶۰ درصد VO_2max (به مدت سه دقیقه) اجرا گردید. فعالیت تداومی نیز شامل ۴۰ دقیقه دویدن روی نوارگردان با شدت ۶۰ درصد VO_2max بود. در ابتدا و انتها هر جلسه ۱۰ دقیقه برنامه گرم و سرد کردن دنبال گردید (یوکسین^۲ و دیگران، ۲۰۲۱). شدت فعالیت بر اساس فرمول (سن - ۲۲۰ = ضربان قلب بیشینه) و با کمک ضربان سنج پولار ساخت فنلاند کنترل گردید.

نحوه اندازه گیری متغیرهای وابسته تحقیق: در ابتدا و انتهای پژوهش اطلاعات تن سنجی شامل قد، وزن و VO_2max اندازه گیری گردید. VO_2max از طریق آزمون بیشینه بروس روی نوارگردان و با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد (ویلپور^۳ و دیگران، ۲۰۰۴):

$$3/9 - (\text{زمان کل به دقیقه و کسری از ثانیه} \times 4/38) = \text{حداکثر اکسیژن مصرفی زنان}$$

خون گی - ری از آزمودنی ها - ۱ در دوره لوتال به صورت ناشتا و در چهار مرحله انجام شد. خون گیری اولیه (پنج میلی لیتر خون از ورید بازویی) قبل از انجام پروتکل حاد و خون گیری دوم بلافاصله بعد از فعالیت حاد انجام شد. پس از دو هفته مکمل دهی، خون گیری سوم قبل از اجرای فعالیت حاد و سپس بلافاصله بعد از فعالیت حاد، نمونه چهارم از آزمودنی ها اخذ گردید. سپس با روش سانتریفیوژ (۱۲ دقیقه با ۳۰۰۰ دور در هر دقیقه) سرم از لخته خون جدا و نمونه ها در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی گراد جهت سنجش شاخص های تحقیق فریز گردیدند. سطح نترین-۱ با استفاده از کیت تجاری ایست بیوفارم^۴ ساخت کشور چین (حساسیت ۲/۵۳ پیکوگرم بر میلی لیتر و ضریب تغییرات ۲/۵ درصد)، غلظت TNF- α با استفاده از کیت بوستر^۵ ساخت کشور آمریکا (حساسیت ۱ پیکوگرم بر میلی لیتر و ضریب تغییرات ۳/۶ درصد) و غلظت IL-17 با کیت دیاکلون^۶ ساخت کشور فرانسه (حساسیت ۱/۶ پیکوگرم بر میلی لیتر و ضریب تغییرات ۲/۳ درصد) به روش الایزا سنجش گردید.

روش های آماری: برای بررسی توزیع طبیعی داده ها از آزمون شاپیرو-ویلک^۷ استفاده شد. به منظور ارزیابی تغییرات شاخص های تحقیق در چهار مرحله اندازه گیری و مقایسه های درون گروهی و بین گروهی از آزمون تحلیل واریانس دو راهه با اندازه گیری مکرر، آزمون تحلیل واریانس یک راهه و آزمون تعقیبی LSD با کمک نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ در سطح معنی داری $p \leq 0/05$ انجام گردید.

یافته ها

براساس نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه، بین شاخص های سن، وزن، قد و شاخص توده بدنی آزمودنی های تحقیق در ابتدای پژوهش اختلاف معنی دار آماری وجود نداشت. این اطلاعات در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱. ویژگی های فردی و آنتروپومتریک گروه های تحقیق در مرحله پیش آزمون

متغیرها	مکمل + فعالیت تناوبی (n=۱۰)	مکمل + فعالیت تداومی (n=۱۰)	دارونما + فعالیت تناوبی (n=۱۰)	دارونما + فعالیت تداومی (n=۱۰)	P
---------	-----------------------------	-----------------------------	--------------------------------	--------------------------------	---

¹ Maximal oxygen consumption

² Yuxin

³ Wilmore

⁴ Eastbiopharm

⁵ Boster

⁶ Diaclone

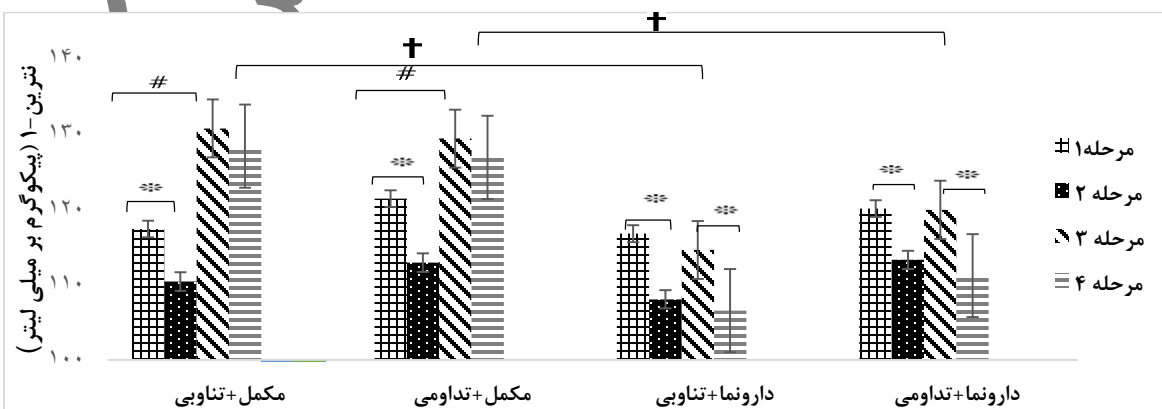
⁷ Shapiro-Wilk



	میانگین±انحراف معیار	میانگین±انحراف معیار	میانگین±انحراف معیار	میانگین±انحراف معیار	
سن (سال)	۲۱/۴۷±۲/۵۶	۲۲/۷۳±۳/۱۸	۲۱/۳۷±۳/۲۷	۲۰/۵۱±۳/۱۲	
قد (سانتی متر)	۱۶۸/۰۷±۱۱/۲۳	۱۶۶/۳۵±۱۰/۸۲	۱۶۷/۶۷±۹/۲۴	۱۶۶/۲۵±۱۰/۰۴	
وزن (کیلوگرم)	۶۲/۰۰±۸/۳۵	۶۰/۰۳±۹/۳۶	۶۰/۲۲±۷/۹۷	۵۹/۲۳±۶/۳۷	
BMI (کیلوگرم/متر مربع)	۲۱/۹۸±۳/۲۴	۲۱/۸۸±۳/۵۴	۲۱/۶۰±۳/۶۷	۲۱/۷۱±۲/۹۱	

تغییرات شاخص ضدالتهابی نترین-۱: نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر نشان داد که اثر زمان و اثر گروه، در مورد شاخص نترین-۱ (به ترتیب با $p=۰/۰۰۱$ ، $F=۵/۸۰$ و $p=۰/۰۰۱$ ، $F=۴/۲۳$) از نظر آماری معنی‌دار هستند. به همین دلیل از آزمون تعقیبی LSD استفاده شد و مشخص گردید که سطح نترین-۱ پس از فعالیت حاد تناوبی و تداومی (مرحله دوم) نسبت به قبل فعالیت (مرحله اول) در گروه‌های مکمل+فعالیت تناوبی ($p=۰/۰۰۱$)، مکمل+تداومی ($p=۰/۰۰۱$)، دارونما+ تناوبی ($p=۰/۰۰۱$) و دارونما+تداومی ($p=۰/۰۰۱$) کاهش معنی‌داری دارد؛ همچنین سطح این شاخص پس از دو هفته مکمل‌گیری کوئرستین (مرحله سوم) نسبت مقادیر پایه و قبل از فعالیت حاد (مرحله اول) در گروه‌های مکمل+فعالیت تناوبی ($p=۰/۰۰۱$) و مکمل+تداومی ($p=۰/۰۰۱$)، افزایش معنی‌دار یافت. علاوه بر این، پاسخ نترین-۱ به یک جلسه فعالیت حاد تناوبی و تداومی و تناوبی پس از مکمل‌گیری کوئرستین (مرحله چهارم) نسبت به مرحله سوم کاهش یافت؛ اما این کاهش در گروه‌های مکمل+فعالیت تناوبی ($p=۰/۳۲$) و مکمل+تداومی ($p=۰/۱۹$)، معنی‌دار نبود (شکل ۲).

با توجه به اعمال دو فعالیت حاد تداومی و تناوبی و به منظور بررسی تفاوت اثر احتمالی این دو نوع فعالیت، آزمون تحلیل واریانس یک راه برای مقایسه چهار گروه شرکت کننده در هر یک از نقاط زمانی اندازه‌گیری، اجرا گردید. بر اساس نتایج، میانگین تغییرات این شاخص در مرحله سوم بین گروه‌ها تفاوت معنی‌دار داشت ($p=۰/۰۰۱$ ، $F=۶/۷۱$). به منظور مقایسه زوجی گروه‌ها، آزمون تعقیبی LSD به اجرا در آمد، نتایج نشان داد بین گروه مکمل+فعالیت تداومی با گروه دارونما+تداومی ($p=۰/۰۰۱$) و بین گروه مکمل+تناوبی با گروه دارونما+تناوبی اختلاف معنی‌دار وجود دارد ($p=۰/۰۰۱$). به عبارت دیگر، پس از دو هفته مکمل‌دهی در گروه‌های مصرف کننده مکمل سطح پایه این شاخص نسبت به گروه‌های دارونما افزایش یافته است.

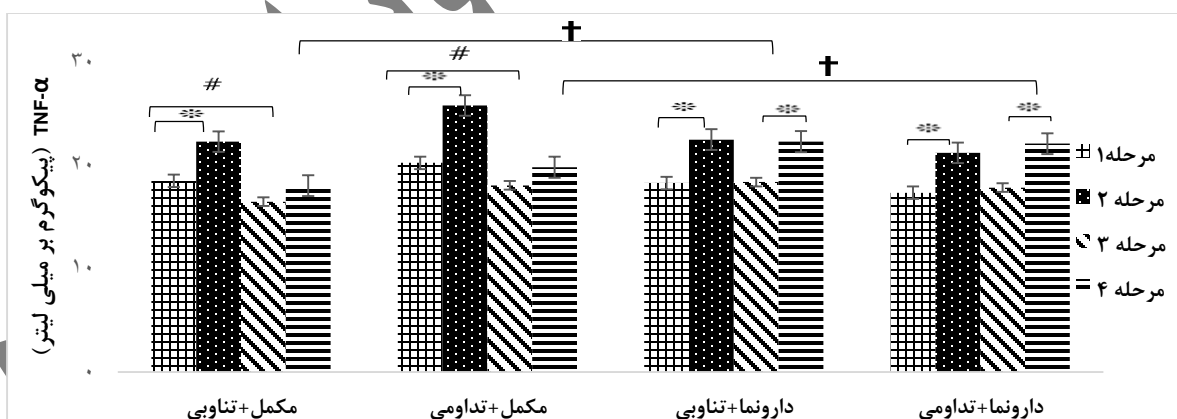




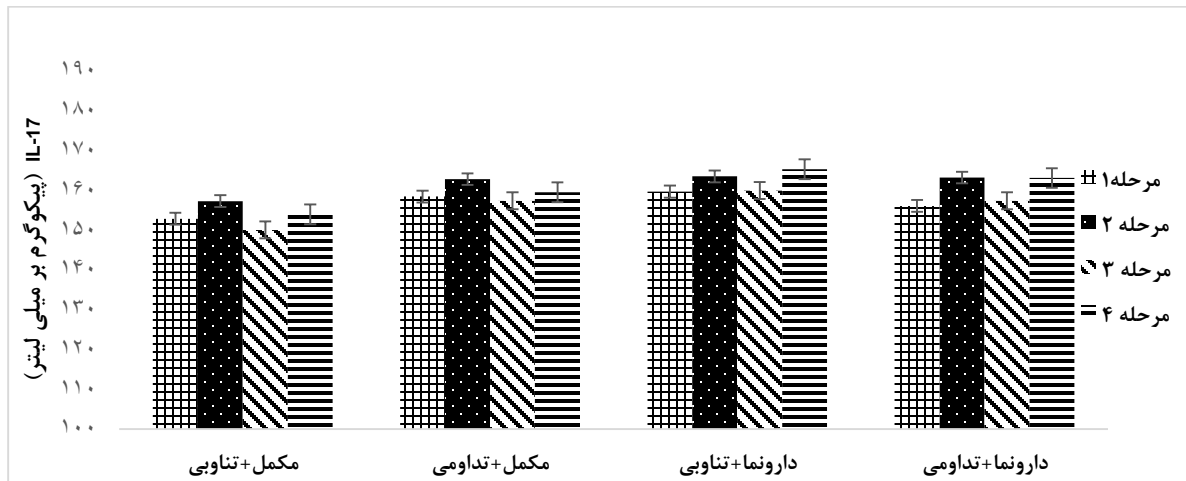
شکل ۲. مقایسه میانگین نترین-۱ بین چهار گروه مورد مطالعه در مراحل مختلف تحقیق. *نشانه تفاوت معنی دار با مرحله قبل از فعالیت وامانده ساز در سطح $p=0/01$ ؛ #نشانه تفاوت معنی دار مرحله سوم با مرحله اول در سطح $p=0/001$. †نشانه تفاوت معنی دار بین گروه های مصرف کننده مکمل با دارونما پس از دو هفته مکمل دهی در سطح $p=0/001$. مرحله اول: قبل فعالیت حاد؛ مرحله دوم: بلافاصله پس از فعالیت حاد؛ مرحله سوم: پس از دو هفته مکمل گیری کوئرتستین و قبل فعالیت حاد دوم؛ مرحله چهارم: پس از دو هفته مصرف کوئرتستین و بلافاصله پس از فعالیت حاد دوم. سطح معنی دار $p<0/05$.

تغییرات شاخص های پیش التهابی IL-17 و TNF- α : براساس نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری های مکرر، اثر زمان و اثر گروه، در مورد شاخص TNF- α (به ترتیب با $p=0/02$ ، $F=3/84$ و $p=0/01$ ، $F=5/99$) از نظر آماری معنی دار بود. نتایج آزمون تعقیبی LSD نشان داد سطح TNF- α پس از فعالیت حاد تناوبی و تداومی (مرحله دوم) نسبت به قبل فعالیت (مرحله اول) در گروه های مکمل+فعالیت تناوبی ($p=0/01$)، مکمل+تداومی ($p=0/01$)، دارونما+تناوبی ($p=0/01$) و دارونما+تداومی ($p=0/01$) افزایش معنی داری داشت؛ علاوه بر این، سطح این شاخص پس از دو هفته مکمل گیری کوئرتستین (مرحله سوم) نسبت به مقادیر پایه و قبل از فعالیت حاد (مرحله اول) در گروه های مکمل+فعالیت تناوبی ($p=0/001$) و مکمل+تداومی ($p=0/002$)، کاهش یافت. پاسخ TNF- α به یک جلسه فعالیت حاد تداومی و تناوبی پس از دو هفته (مرحله چهارم) نسبت به مرحله سوم در گروه های دارونما+تناوبی ($p=0/01$) و دارونما+تداومی ($p=0/01$) افزایش معنی دار یافت اما در گروه های مکمل+فعالیت تناوبی ($p=0/16$) و مکمل+تداومی ($p=0/54$) این تغییرات معنی دار نبود.

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک طرفه برای مقایسه چهار گروه شرکت کننده در هر یک از نقاط زمانی اندازه گیری، از تفاوت معنی دار میانگین تغییرات این شاخص بین گروه ها در مرحله سوم حکایت داشت ($F=4/38$ ، $p=0/003$). براساس نتایج آزمون تعقیبی LSD، بین گروه مکمل+تداومی با گروه دارونما+تداومی ($p=0/001$)؛ و بین گروه مکمل+تناوبی با گروه فعالیت دارونما+تناوبی ($p=0/001$) تفاوت معنی دار وجود داشت. در واقع، پس از دو هفته مکمل دهی در گروه های مصرف کننده مکمل سطح پایه این شاخص نسبت به گروه های دارونما کاهش یافته است (شکل سه). نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه گیری های مکرر در خصوص شاخص IL-17، از عدم تفاوت معنی دار اثر زمان ($F=1/91$ ، $p=0/14$) و اثر گروه ($F=3/22$ ، $p=0/06$) حکایت داشت (شکل چهار).



شکل ۳. مقایسه میانگین TNF- α بین چهار گروه مورد مطالعه در مراحل مختلف تحقیق. *نشانه تفاوت معنی دار با مرحله قبل از فعالیت وامانده ساز در سطح $p=0/01$ ؛ #نشانه تفاوت معنی دار مرحله سوم با مرحله اول در سطح $p=0/001$. †نشانه تفاوت معنی دار بین گروه های مصرف کننده مکمل با دارونما پس از دو هفته مکمل دهی در سطح $p=0/001$. مرحله اول: قبل فعالیت حاد؛ مرحله دوم: بلافاصله پس از فعالیت حاد؛ مرحله سوم: پس از دو هفته مکمل گیری کوئرتستین و قبل فعالیت حاد دوم؛ مرحله چهارم: پس از دو هفته مصرف کوئرتستین و بلافاصله پس از فعالیت حاد دوم. سطح معنی دار $p<0/05$.



شکل ۴. مقایسه میانگین IL-17 بین چهار گروه مورد مطالعه در مراحل مختلف تحقیق. مرحله اول: قبل فعالیت حاد؛ مرحله دوم: بلافاصله پس از فعالیت حاد؛ مرحله سوم: پس از دو هفته مکمل گیری کوئرتستین و قبل فعالیت حاد دوم؛ مرحله چهارم: پس از دو هفته مصرف کوئرتستین و بلافاصله پس از فعالیت حاد دوم.

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه، هر دو نوع فعالیت تداومی و تناوبی با افزایش TNF- α و کاهش نترین-1 در دختران فعال همراه بود. در حالی که، پس از دو هفته مکمل گیری کوئرتستین، در پاسخ به یک جلسه فعالیت تداومی و تناوبی شدید، شاخص نترین-1 کاهش غیرمعنی دار و TNF- α افزایش غیرمعنی دار نشان داد. اما در پاسخ IL-17 به فعالیت حاد تناوبی و تداومی قبل و پس از مکمل دهی، تفاوت معنی داری مشاهده نگردید.

بر اساس مطالعات پیشین، نترین-1 دارای نقش ضدالتهابی و محافظت کنندگی عصبی می باشد و تحریک یا تجویز برون زاد آن در شرایط التهابی باعث محافظت بافت ها از آسیب ناشی از التهاب و فشار اکسایشی گردیده است (یانگ و دیگران، ۲۰۲۳؛ زیگون و شیگل، ۲۰۲۱). در همین راستا، دالیانگ و دیگران (۲۰۱۹) افزایش سطح سرمی نترین-1 را به عنوان یک شاخص ضدالتهابی، پس از یک دوره فعالیت هوازی در رت های مبتلا به انفارکتوس قلبی گزارش کردند. با این حال، یوکسل و دیگران (۲۰۲۰) نشان دادند در شرایط غیرالتهابی، سطح نترین-1 به دنبال اجرای فعالیت ورزشی تغییر معنی داری نمی کند. مکانیسم اثر و فعال سازی این گلیکوپروتئین پس از فعالیت ورزشی هنوز به طور کامل مشخص و روشن نیست. در پژوهش حاضر، اجرای یک جلسه فعالیت حاد تداومی و تناوبی باعث کاهش معنی دار نترین-1 گردید که احتمالاً به دلیل فشار اکسایشی و التهابی ناشی از فعالیت حاد و افزایش سطح سایتوکاین های التهابی مانند TNF- α می باشد (دالیانگ و دیگران، ۲۰۱۹؛ یوکسل و دیگران، ۲۰۲۰). در همین راستا، مطالعات پیشین گزارش کرده اند سطوح نترین-1 و TNF- α با یکدیگر رابطه معکوس دارند و با افزایش TNF- α ، سطح نترین-1 کاهش می یابد و بالعکس (دالیانگ و دیگران، ۲۰۱۹؛ جو و دیگران، ۲۰۲۲). لین و دیگران (۲۰۱۸) نیز نشان دادند نترین-1 به صورت انتخابی ضمن مهار گیرنده شبه تول-4 (TLR4)، از طریق سرکوب فعال شدن مهارکننده فاکتور هسته ای کاپا کیناز بتا (IKK- β) تحریک شده با TNF- α در سیتوپلاسم قادر است مسیر NF- κ B را مهار کند. در مطالعه حاضر، سطح TNF- α در پاسخ به دو شیوه فعالیت

¹ Ziegon & Schlegel

² Ju

³ Lin

⁴ Toll-like receptor 4

⁵ Inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase



حاد تداومی و تناوبی افزایش معنی‌دار یافت، درحالی‌که در پاسخ IL-17 به دو فعالیت حاد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. مطالعات درخصوص بررسی پاسخ این سایتوکاین‌های التهابی به فعالیت‌های ورزشی حاد اندک است. هم‌راستا با پژوهش حاضر، مرادپوریان و خسروی (۲۰۱۷) افزایش سطح TNF- α را پس از یک جلسه فعالیت حاد تداومی در مردان جوان گزارش کردند. آقا علی نژاد و دیگران (۲۰۱۴) نیز بیان کردند نوع فعالیت حاد در پاسخ IL-17 عامل تاثیرگذاری است و پس از فعالیت‌های حاد مقاومتی و موازی سطح این شاخص بلافاصله پس از ورزش افزایش می‌یابد در حالی‌که پس از فعالیت استقامتی و تداومی تفاوت معنی‌داری نشان نمی‌دهد.

احتمالا وجود یافته‌های متناقض در ارتباط با پاسخ سایتوکاین‌ها به انواع فعالیت‌های ورزشی (تداومی و تناوبی) برهم‌بستگی بیان سایتوکاین‌ها پس از فعالیت حاد، با شدت، مدت و حجم ورزش دلالت دارد (فیکو و دیگران، ۲۰۱۸). برخی پژوهشگران معتقدند در فعالیت تناوبی و با شدت بالا، شدت فعالیت با تشدید محدودیت خون‌رسانی سبب افزایش آسیب اکسایشی و توسعه التهاب می‌شود، این درحالی‌است که برخی پژوهش‌ها مدت زمان و حجم ورزش را عامل اصلی و مهم ایجاد فشاراکسایشی و التهاب گزارش کرده‌اند (فیکو و دیگران، ۲۰۱۸؛ نیون و دیگران، ۲۰۲۱). احتمالا آسیب عضلانی مکانیکی پس از فعالیت‌های حاد بیانگر واکنش‌های التهابی باشد و با بروز فرآیندهای التهابی التهاب سیستمیک موضعی افزایش می‌یابد. همچنین، به‌نظر می‌رسد پروتئین‌هایی که از عضلات آسیب دیده آزاد می‌شوند؛ با گلبول‌های سفید و برخی سلول‌ها مانند فیبروبلاست‌ها برخورد کرده و سبب رهایش برخی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF- α و IL-17 می‌شوند (آقا علی نژاد و دیگران، ۲۰۱۴).

با این حال، در پژوهش حاضر پاسخ شاخص‌های نترین-1، TNF α و IL-17 به دو فعالیت ورزشی تداومی و تناوبی تفاوت معنی‌داری نداشت. به‌نظر می‌رسد در پژوهش حاضر، علی‌رغم حجم برابر دو فعالیت حاد، شدت بالاتر فعالیت تناوبی نتوانسته است تغییر معنی‌داری در پاسخ این شاخص‌ها نسبت به فعالیت تداومی ایجاد کند. احتمالا دوره‌های بازیافت و استراحت بین هر نوبت فعالیت تناوبی شدید با خون‌رسانی مجدد سبب کاهش آسیب عضلانی و التهاب گردیده است و یا شاید حجم تمرین در فعالیت‌های حاد نسبت به شدت، عامل اثرگذارتری در توسعه فاکتورهای التهابی می‌باشد. با این حال، به‌دلیل عدم اندازه‌گیری شاخص‌های اکسایشی و آسیب عضلانی و همچنین کم بودن تعداد آزمودنی‌های گروه‌ها در پژوهش حاضر، درمورد اینکه در صورت حجم برابر دو فعالیت حاد تداومی و تناوبی، شدت بالای فعالیت تناوبی نمی‌تواند منجر به التهاب بیشتری گردد، با قطعیت نمی‌توان نظر داد. علاوه براین، ممکن است در دوره ریکاوری (به عنوان مثال یک ساعت بعد از فعالیت) و هم‌زمان با کاهش سطح کورتیزول و لاکتات، سطح این شاخص‌ها بویژه IL-17 تغییرات معنی‌دار نشان دهد که لزوم مطالعات آتی و سنجش در بازه‌های زمانی متفاوت پس از فعالیت حاد برای روشن شدن این مهم ضروری به‌نظر می‌رسد.

دیگر یافته جالب مطالعه حاضر، افزایش سطح پایه نترین-1 و کاهش سطح TNF- α پس از دو هفته مکمل‌گیری کوئرستین، و کاهش و افزایش غیرمعنی‌دار به ترتیب نترین-1 و TNF- α پس از فعالیت حاد تداومی و تناوبی بود که احتمالا به‌دلیل خاصیت ضدالتهابی این مکمل و تحریک برون‌زاد نترین-1 بوده است. هم‌راستا با مطالعه حاضر، در مطالعه اکبرآبادی و عابدی (۲۰۱۹) نتایج نشان داد یک جلسه فعالیت وامانده ساز می‌تواند عوامل التهابی (IL-6 و TNF- α) را افزایش دهد، در حالی‌که مصرف یک هفته مکمل ضدالتهابی باعث تعدیل افزایش عوامل التهابی در مردان جوان ورزشکار می‌شود. مطالعات اندکی تاثیر مصرف مکمل کوئرستین را بر پاسخ‌های التهابی متعاقب فعالیت ورزشی حاد بررسی کرده‌اند. در یک مطالعه، جباری و کارگرفرد (۲۰۲۱) گزارش کردند مصرف ۵۰۰ میلی‌گرم کوئرستین، یک ساعت قبل از فعالیت حاد شدید موجب کاهش عوامل التهابی از جمله IL-8 در دختران فعال گردید.

با این حال متضاد با یافته‌های فوق، در پژوهش کنارد و دیگران (۲۰۱۱) که به صورت متقاطع با ۲۰ دونه انجام شد، مصرف مکمل کوئرستین (۱۰۰۰ میلی‌گرم) ۱۵ دقیقه قبل از فعالیت وامانده‌ساز (دویدن با ۷۰ درصد VO_{2max} روی تردمیل) بر شاخص‌های

التهابی IL-6 و CRP تاثیر معنی‌داری نداشت. طول دوره مصرف کوئرستین (یکبار و ۱۵ دقیقه قبل از فعالیت و بدون دوره بارگیری در مطالعه فوق در مقابل مصرف مکمل کوئرستین به مدت دو هفته در مطالعه حاضر) می‌تواند عامل احتمالی تناقض یافته‌ها باشد. تاکنون مطالعه‌ای به بررسی تاثیر مکمل کوئرستین بر سطح و بیان نترین-۱ نپرداخته است، اما در همین راستا گزارش شده است تحریک برون‌زاد این شاخص، سبب فعال‌سازی گیرنده فعال کننده تکثیر پروکسی زوم گاما (PPAR γ) و متعاقباً مهار فاکتور هسته‌ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت‌های بی فعال شده (NF- κ B) و کاهش سطح آسیب و التهاب در مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها می‌گردد (یانگ و دیگران، ۲۰۲۳؛ جو و دیگران، ۲۰۲۲). از سوی دیگر، در نقش ضدالتهابی کوئرستین می‌توان عنوان کرد احتمالاً با توجه به ترکیبات فلاونوئیدی موجود، این مکمل از دو طریق عمده منجر به تعدیل شاخص‌های التهابی می‌گردد. اولین مسیر، تاثیر مستقیم بر پیش سازهای تحریک کننده واکنش‌های التهابی می‌باشد. براساس مطالعات پیشین، کوئرستین می‌تواند از طریق مهار NF- κ B، بیان ژن سایتوکاین‌های التهابی IL-6 و TNF α و رونویسی IL-1b را تضعیف کند (تسائو و دیگران، ۲۰۲۲؛ فی و دیگران، ۲۰۲۱). علاوه بر این، به نظر می‌رسد کوئرستین با بلوکه کردن نیتريت اکساید و آنزیم‌های پیش‌التهابی سیکلواکسیژنازها (COXs) نیز میزان انتشار سیتوکاین‌های پیش‌التهابی را کاهش می‌دهد. همچنین این مکمل به‌طور غیرمستقیم و از طریق کاهش فشار اکسایشی و رادیکال‌های آزاد، از آسیب ماکرومولکول‌ها از جمله پروتئین‌ها، غشای لیپیدها و DNA عضلانی جلوگیری می‌کند (ساتو و موکای، ۲۰۲۰) و بنابراین می‌تواند تاثیر مطلوبی در کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی و افزایش شاخص‌های ضدالتهابی مانند نترین-۱ داشته باشد. با این حال، به دلیل اینکه تاکنون مطالعه‌ای به بررسی تاثیر کوئرستین بر شاخص نترین-۱ نپرداخته است، نمی‌توان در این زمینه نتیجه‌گیری قطعی کرد و لزوم تحقیقات بیشتر ضروری به نظر می‌رسد. از محدودیت‌های مطالعه حاضر عدم پیگیری شاخص‌های تحقیق در دوره ریکاوری (یک ساعت، ۲۴ ساعت و ۷۲ ساعت پس از فعالیت)، عدم سنجش شاخص‌های آسیب عضلانی و اکسایشی و نیز کوچک بودن حجم نمونه بود که ضرورت احتیاط در تعمیم نتایج را بیشتر می‌کند.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که فعالیت حاد تداومی و تناوبی شدید منجر به افزایش التهاب در دختران فعال می‌شود، با این حال، پس از دو هفته مصرف مکمل کوئرستین (۱۰۰۰ میلی گرم در روز)، علی‌رغم بهبود معنی دار سطوح پایه نترین-۱ و TNF- α ، اما پاسخ این دو شاخص به فعالیت‌های حاد تداومی و تناوبی با تغییرات معنی دار همراه نبود.

تعارض منافع

فرم مربوط به این قسمت تکمیل و در اختیار مجله قرار گرفته است. این مقاله پیش از این در جای دیگری برای چاپ ثبت نشده است و نویسندگان تعارض منافی ندارند.

قدردانی و تشکر

از تمامی افرادی که در انجام تحقیق ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع

Ahmadi, A., Niknejad, A. A., & Habibian, M. (2020). Comparison of effect of acute endurance and resistance training at different intensity on the levels of cardiac troponin T and tumor necrosis factor alpha levels in trained men. *Journal of Gorgan University of Medical Sciences*, 22(4), 70-77. [In Persian].
URL: <http://goums.ac.ir/journal/article-1-3734-en.html>

¹ Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

² Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

³ Cyclooxygenase



- Akbarabadi, G. A., & Abedi, B. (2019). Effect of jadvar supplementation on some inflammatory factors following a single bout of exhaustive activity in men handball player. *Sport Physiology & Management Investigations*, 10(4), 65-75. [In Persian]. https://www.sportrc.ir/article_82665.html?lang=fa
- Agha-Alinejad, H., Gharakhanlou, R., & Baranchi, M. (2014). Comparison of the effects of endurance, resistance, and concurrent exercises on serum interleukin-17 concentrations in active men. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*, 21(5), 786-796. [In Persian]. https://jsums.medsab.ac.ir/article_487.html?lang=en
- Alpay, N. (2016). Effects of acute exercise on serum cytokine composition in elite boxers: Th1/Th2/Th17 balance. *Studies on Ethno-Medicine*, 10(1), 1-5. <https://doi.org/10.1080/09735070.2016.11905464>
- Arroyo, E., Wells, A. J., Gordon III, J. A., Varanoske, A. N., Gepner, Y., Coker, N. A., Church, D. D., Fukuda, D. H., Stout, J. R., & Hoffman, J. R. (2017). Tumor necrosis factor-alpha and soluble TNF-alpha receptor responses in young vs. middle-aged males following eccentric exercise. *Experimental Gerontology*, 100, 28-35. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.10.012>
- Bazzucchi, I., Patrizio, F., Ceci, R., Duranti, G., Sabatini, S., Sgrò, P., Di Luigi, L., & Sacchetti, M. (2020). Quercetin supplementation improves neuromuscular function recovery from muscle damage. *Nutrients*, 12(9), 2850. <https://doi.org/10.3390/n12092850>
- Daliang, Z., Lifang, Y., Hong, F., Lingling, Z., Lin, W., Dapeng, L., Tianshu, Z., & Weimin, L. (2019). Netrin-1 plays a role in the effect of moderate exercise on myocardial fibrosis in rats. *PLoS One*, 14(2), e0199802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199802>
- El Assar, M., Álvarez-Bustos, A., Sosa, P., Angulo, J., & Rodríguez-Mañas, L. (2022). Effect of physical activity/exercise on oxidative stress and inflammation in muscle and vascular aging. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8713. <https://doi.org/10.3390/n12092850>
- Fico, B. G., Whitehurst, M., Slusher, A. L., Mock, J. T., Maharaj, A., Dodge, K. M., & Huang, C.-J. (2018). The comparison of acute high-intensity interval exercise vs. continuous moderate-intensity exercise on plasma calprotectin and associated inflammatory mediators. *Physiology & Behavior*, 183, 27-32. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.10.015>
- Hiensch, A. E., Mijwel, S., Bargiela, D., Wengström, Y., May, A. M., & Rundqvist, H. (2021). Inflammation mediates exercise effects on fatigue in patients with breast cancer. *Medicine and science in sports and exercise*, 53(3), 496. <https://doi.org/10.1249/nms.0000000000002490>
- Jabbari, S., & Kargarfard, M. (2021). Short-term effect of Quercetin supplementation on inflammatory and oxidative stress indices of active individuals after intense exercise. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 8(1), 36-43. [In Persian]. doi: 10.22049/jahssp.2021.27237.1351
- Ju, T., Sun, L., Fan, Y., Wang, T., Liu, Y., Liu, D., Liu, T., Zhao, C., Wang, W., & Chi, L. (2022). Decreased Netrin-1 in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, 762649. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.762649>
- Karuppagounder, V., Arumugam, S., Thandavarayan, R. A., Sreedhar, R., Giridharan, V. V., & Watanabe, K. (2016). Molecular targets of quercetin with anti-inflammatory properties in atopic dermatitis. *Drug discovery today*, 21(4), 632-639. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.02.011>
- Konrad, M., Nieman, D., Henson, D., Kennerly, K., Jin, F., & Shanely, R. A. (2011). The acute effect of ingesting a quercetin-based supplement on exercise-induced inflammation in runners. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(5), 49. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.21.4.338>
- Lin, Z., Jin, J., Bai, W., Li, J., & Shan, X. (2018). Netrin-1 prevents the attachment of monocytes to endothelial cells via an anti-inflammatory effect. *Molecular immunology*, 103, 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.08.021>
- Machado, O. A., Diniz, V. L., Passos, M. E., de Oliveira, H. H., Santos-Oliveira, L. C., Alecrim, A. L., Bertola Lobato, T., Manoel, R., Correa, I., & Silva, E. B. (2021). Physical exercise increases global and gene-specific

- (interleukin-17 and interferon- γ) DNA methylation in lymphocytes from aged women. *Experimental Physiology*, 106(9), 1878-1885. <https://doi.org/10.1113/ep089673>
- McGeachy, M. J., Cua, D. J., & Gaffen, S. L. (2019). The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity*, 50(4), 892-906. <https://doi.org/10.1016%2Fj.immuni.2019.03.021>
- Moradpourian, M., & Khosravi, A. (2017). Effect of acute term Rosa canina L supplementation on in serum tumor necrosis factor-alpha and C-reactive protein in non-athlete young men after an acute aerobic exercise until exhaustion. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*, 4(2), 64-73 .[In Persian]. <https://doi.org/10.22049/jassp.2019.26532.1206>
- Niven, A., Laird, Y., Saunders, D. H & ,Phillips, S. M. (2021). A systematic review and meta-analysis of affective responses to acute high intensity interval exercise compared with continuous moderate and high-intensity exercise. *Health psychology review*, 15(4), 540-573. <https://doi.org/10.1080/17437199.2020.1728564>
- Phie, J., Krishna, S ,Kinobe, R., Moxon, J., Andrade-Lima, A., Morton, S., Lazzaroni, S., Huynh, P., & Golledge, J. (2021). Effects of quercetin on exercise performance, physical activity and blood supply in a novel model of sustained hind-limb ischaemia. *BJS open*, 5(1), zraa059. <https://doi.org/10.1093%2Fbjsopen%2Fzraa059>
- Sato, S., & Mukai, Y. (2020). Modulation of chronic inflammation by quercetin: The beneficial effects on obesity. *Journal of inflammation research*, 13, 421-431. <https://doi.org/10.2147/jir.s228361>
- Tsao, J.-P., Bernard, J. R., Hsu, H.-C., Hsu, C.-L., Liao, S.-F., & Cheng, I. (2022). Short-term oral quercetin supplementation improves post-exercise insulin sensitivity, antioxidant capacity and enhances subsequent cycling time to exhaustion in healthy adults: a pilot study. *Frontiers in nutrition*, 9, 875319. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.875319>
- van Loo, G., & Bertrand, M. J .(2023) .Death by TNF: a road to inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 23(5), 289-303. <https://doi.org/10.1038%2Fs41577-022-00792-3>
- Wilmore, J. H., Costill, D. L., & Kenney, W. L. (2004). *Physiology of sport and exercise* (Vol. 20). Human kinetics Champaign, IL.
- Yang, X., Li, Y., & Zhang, W. (2023). Netrin-1 controls inflammation in response to ischemic stroke through altering microglia phenotype. *Frontiers in Immunology*, 14, 1178638. <https://doi.org/10.3389%2Ffimmu.2023.1178638>
- Yuksel, O., Kizildag, S., Hosgorler, F., Koc, B., Kandis, S., Guvendi, G., & Uysal, N. (2020). Effects of exercise on netrin-1 and TNF- α levels in non-inflammatory conditions. *Annals of Medical Research*, 27(3), 0760–0764. <https://annalsmedres.org/index.php/aomr/article/view/680>
- Yuxin, Z., Fenghua, S., Chiu, M. M., & Siu, A. Y.-S. (2021). Effects of high-intensity interval exercise and moderate-intensity continuous exercise on executive function of healthy young males. *Physiology & Behavior*, 239, 113505. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113505>
- Ziegion, L., & Schlegel, M. (2021). Netrin-1: A modulator of macrophage driven acute and chronic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(1), 275. <https://doi.org/10.3390/ijms23010275>