



## The effect of aerobic exercise swimming in combination with hydrogen rich water on clinical symptoms, histological changes and oxidative stress markers in experimental colitis model

Zohreh Kolahi<sup>1</sup>, Ali Yaghoobi<sup>2\*</sup>, Najmeh Rezaeian<sup>2</sup>, Majid Khazaei<sup>3</sup>

1. Ph.D Student in Exercise Physiology, Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.
2. Assistant Professor at Department of Physical Education and Sport Sciences, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran.
3. Professor of Medical Physiology, Metabolic Syndrome Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

### Abstract

**Background and Aim:** Inflammatory bowel disease (IBD) is a group of chronic gastrointestinal diseases that pose a challenge to its treatment. This study aimed to investigate the effect of aerobic swimming exercise and in combination with hydrogen-rich water (HRW) on clinical symptoms, histological changes and oxidative stress markers in an animal model of colitis. **Materials and Methods:** Thirty male C57BL6 mice were divided into control, swimming exercise, colitis, colitis+swimming exercise and colitis+swimming exercise+ colitis groups. At the end of study, colon weight and length, spleen weight, disease activity index, histological changes and oxidative stress markers in colon tissue were evaluated. Data were analyzed using one-way or two-way ANOVA and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. **Results:** Results showed that there were no significant differences between control and swimming exercised groups. But, in colitis animals, the disease activity index (such as weight loss, bleeding, and rectal protrusion) in exercised group decreased significantly compared to the colitis group; which showed a further decrease in the combined group ( $p < 0.001$ ). Moreover, colon length was also increased in exercised groups compared to the colitis group ( $p < 0.05$ ). Histological indices (such as leukocyte infiltration) and fibrosis were significantly decreased in exercised groups compared to the colitis group ( $p < 0.01$ ). Colitis animals had higher malondialdehyde and lower antioxidative markers (superoxide dismutase, catalase, total thiol) compared to the control group; while exercise and exercise plus HRW significantly improved antioxidative factors. **Conclusion:** The results showed that swimming exercise especially in combination with HRW could improve clinical symptoms and histological changes of colon tissue in colitis animals and it can be considered as treatment strategy in patients with colitis.

**Keywords:** Swimming aerobic exercise, Inflammatory bowel disease, Hydrogen rich water, colitis.

### Cite this article:

Kolahi, Z., Yaghoobi, A., Rezaeian, N., & Khazaei, M. (2024). The effect of aerobic exercise swimming in combination with hydrogen rich water on clinical symptoms, histological changes and oxidative stress markers in experimental colitis model. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*, 12(29), 54-67.

\* Corresponding Author, Address: Department of Sport Sciences, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran;

E-mail: yaghoobiali65@gmail.com

 <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2023.6185.1772>





## اثر استفاده از آب حاوی هیدروژن و تمرینات هوازی شنا بر شدت فعالیت بیماری، تغییرات بافت شناسی و شاخص های استرس اکسیداتیو در موش های مبتلا به کولیت تجربی

زهره کلاهی<sup>۱</sup>، علی یعقوبی<sup>۲\*</sup>، نجمه رضائیان<sup>۲</sup>، مجید خزاعی<sup>۳</sup>

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزش، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

۲. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران.

۳. استاد گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری های التهابی روده دسته ای از بیماری های مزمن دستگاه گوارش می باشند که با اسهال، درد شکم و خونریزی در مدفوع مشخص می شوند و درمان آن ها هنوز با چالش هایی مواجه است. هدف مطالعه حاضر بررسی اثر تمرینات هوازی شنا به تنهایی و همراه با آب حاوی هیدروژن بر علائم، تغییرات بافت شناسی و شاخص های استرس اکسیداتیو در بیماری التهابی روده در مدل تجربی می باشد. **روش تحقیق:** تعداد ۳۰ سر موش نر نژاد C57BL/6 به طور تصادفی به گروه های کنترل، تمرین شنا، کولیت، کولیت+تمرین شنا، و کولیت+تمرین شنا+آب حاوی هیدروژن (ترکیبی) تقسیم شدند. در پایان آزمایش، وزن بدن، طول کولون، تغییرات بافت شناسی و شاخص های استرس اکسیداتیو اندازه گیری شدند. تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون آماری تحلیل واریانس یک راهه و دو راهه در سطح معنی داری  $p < 0.05$  صورت گرفت. **یافته ها:** در حیوانات مبتلا به کولیت، شاخص های شدت فعالیت بیماری (کاهش وزن، خونریزی و بیرون زدگی رکتوم و قوام مدفوع) در گروه تمرین شنا در مقایسه با گروه کولیت، به طور معنی دار کاهش یافت ( $p < 0.05$ )؛ به گونه ای که این شاخص در گروه درمان ترکیبی در مقایسه با گروه تمرین تنها، کاهش بیشتری داشت ( $p < 0.001$ ). طول کولون در گروه های تمرین شنا و گروه ترکیبی در مقایسه با گروه کولیت، به طور معنی دار افزایش یافت ( $p < 0.05$ ). به علاوه، تغییرات بافت شناسی در گروه های ترکیبی در مقایسه با گروه کولیت، به طور معنی داری بهبود یافت ( $p < 0.01$ ). حیوانات مبتلا به کولیت دارای سطح بافتی بالای شاخص مالون دی آلدئید و کاهش شاخص های آنتی اکسیدانی (گروه های تام تیول، سوپراکسید دسموتاز و کاتالاز) نسبت به گروه کنترل بودند ( $p < 0.001$ ) و تمرینات شنا بخصوص در ترکیب با آب حاوی هیدروژن، به طور معنی داری سبب افزایش عوامل آنتی اکسیدان و کاهش مالون دی آلدئید گردید ( $p < 0.05$ ). **نتیجه گیری:** تمرینات هوازی شنا بخصوص در ترکیب با آب حاوی هیدروژن، سبب بهبود علائم و تغییرات هیستولوژیک در کولیت می شود و از این رو، می تواند در کنار سایر داروهای معمول، به درمان کولیت کمک نماید.

**واژه های کلیدی:** تمرینات هوازی شنا، بیماری های التهابی روده، آب حاوی هیدروژن، کولیت.

## مقدمه

بیماری های التهابی روده<sup>۱</sup> (IBD) جزو بیماری های التهابی، مزمن و عود کننده دستگاه گوارش هستند که کولون و سایر قسمت های دستگاه گوارش را درگیر می کنند. این بیماری ها با کاهش وزن، اسهال و خونریزی در مدفوع مشخص می شوند و اگر چه، اتیلوژی دقیق آن ها مشخص نشده است؛ اما عوامل مختلف محیطی، ژنتیک، و سیستم ایمنی ممکن است سبب تشدید پاسخ های ایمنی و ایجاد التهاب مزمن شوند (کیزر<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۱۰). تشخیص و درمان سریع این بیماری ها از آن جهت قابل ارزش است که در صورت عدم درمان، خطر ابتلا به سرطان به شدت افزایش می یابد (کوبایاشی<sup>۳</sup> و دیگران، ۲۰۲۰). متأسفانه داروهای که امروزه برای درمان کولیت به کار می روند، دارای اثربخشی مناسب نیستند و یا دارای عوارض جانبی می باشند (کوبایاشی و دیگران، ۲۰۲۰).

آنتی اکسیدان ها موادی هستند که قادرند با اثرات مضر فرآیند فیزیولوژیک اکسیداسیون در بافت ها، مقابله کنند. مولکول های هیدروژن دارای خواص آنتی اکسیدانی می باشند و مطالعات مختلف، اثرات مفید آب حاوی هیدروژن به عنوان آنتی اکسیدان در پیشگیری از سرطان، کاهش کلسترول و قند خون، افزایش مقاومت بدن، کاهش چین و چروک و لکه های پوستی و ... را نشان داده است (اصغرزاده و دیگران، ۲۰۲۲؛ لیدا<sup>۴</sup> و دیگران، ۲۰۱۶؛ کاجیسا<sup>۵</sup> و دیگران، ۲۰۱۷؛ جیائو<sup>۶</sup> و دیگران، ۲۰۱۸). هیدروژن نه تنها اثرات ضد استرس اکسیداتیو نشان داده است، بلکه دارای تاثیرات متعدد ضد التهابی نیز هست (لیدا و دیگران، ۲۰۲۰؛ کاجیا<sup>۷</sup> و دیگران، ۲۰۰۹؛ لیانگ<sup>۸</sup> و دیگران، ۲۰۲۱؛ یینگ نینگ<sup>۹</sup> و دیگران، ۲۰۲۱). مطالعات اخیر نشان داده است که آب غنی از هیدروژن می تواند به عنوان یک درمان بالقوه برای کاهش آسیب های روده ناشی از رادیوتراپی برای سرطان شکم بوده و موجب بهبود فیروز و التهاب بافت روده و علائم آن در حیوانات مبتلا به بیماری التهابی روده ای شود (جیائو<sup>۱۰</sup> و دیگران، ۲۰۱۸؛ تایلر<sup>۱۱</sup> و دیگران، ۲۰۲۱). لذا

انتظار می رود مصرف آب حاوی هیدروژن با کاهش التهاب در بافت روده بزرگ در موش های دچار کولیت، بتواند در همراهی با اثرات ضد التهابی ورزش، اثرات مفیدی بر این بیماری داشته باشد.

اثرات مفید ورزش بخصوص شنا، بر التهاب و استرس اکسیداتیو در مطالعات مختلف نشان داده شده است. تمرینات هوازی شنا با یا بدون کاهش وزن می تواند چربیهای احشایی را کاهش دهد و در نتیجه، تولید و آزادسازی عوامل التهابی را تعدیل نماید (ادلمن<sup>۱۲</sup> و دیگران، ۲۰۱۱). از سوی دیگر، تمرینات هوازی شنا می تواند سبب آزاد سازی برخی میوکاین ها<sup>۱۳</sup> از عضله شود که این افزایش در برخی عوامل مثل اینترلوکین-۶، می تواند سبب سرکوب تولید سایتوکاین های التهابی مثل اینترلوکین-۱<sup>۱۴</sup> یا عامل نکروز دهنده تومور آلفا<sup>۱۵</sup> (TNF آلفا) شده و آزاد سازی بسیاری از عوامل ضد التهابی مثل اینترلوکین-۱۰ را افزایش دهد. ضمن اینکه نشان داده شده است که تمرین هوازی شنا مستقیماً می تواند تولید اینترلوکین-۱ و TNF آلفا را در عضلات اسکلتی کاهش دهد (ژنگ<sup>۱۶</sup> و دیگران، ۲۰۱۹). همچنین تمرینات هوازی شنا منظم می تواند سبب کاهش سطح سرمی آنزیم میلوپراکسیداز<sup>۱۷</sup> - که یک شاخص التهابی و استرس اکسیداتیو می باشد- شده و پراکسیداسیون لیپیدی را نیز کاهش دهد (کین<sup>۱۸</sup> و دیگران، ۲۰۱۷؛ سلام<sup>۱۹</sup> و دیگران، ۲۰۱۶؛ سان<sup>۲۰</sup> و دیگران، ۲۰۱۶). از سوی دیگر، با توجه به پاتوژنز بیماری و مطالعات قبلی انجام شده، نشان داده شده است که در بیماری های التهابی روده از جمله کولیت؛ التهاب و سایتوکین های التهابی در بافت کولون افزایش می یابد؛ روندی که خود با تغییرات شاخص های استرس اکسیداتیو در سرم یا بافت روده همراه است و میزان این تغییرات می تواند در شدت بروز علائم این بیماری و یا پاسخ به درمان آنها موثر باشد (کوبایاشی و دیگران، ۲۰۲۰). از این رو، استفاده از درمان هایی که بتوانند اثرات ضد التهابی یا آنتی اکسیداتیو داشته باشند؛ می تواند در

1. Inflammatory bowel diseases  
2. Kaser  
3. Kobayashi  
4. lida  
5. Kajisa  
6. Xiao  
7. Kajiya

8. Liang  
9. Yingning  
10. Xiao  
11. Tyler  
12. Edelmann  
13. Myokines  
14. Interleukin-1

15. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$   
16. Zheng  
17. Myeloperoxidase  
18. Qin  
19. Sallam  
20. Sun

بهبود علائم این بیماری موثر واقع شود.

با توجه به اینکه هنوز درمان مناسبی برای بیماران مبتلا به کولیت شناخته نشده است و با توجه به اثرات مفید تمرینات ورزشی شنا و آب حاوی هیدروژن، به عنوان یک عامل ضد التهاب و ضد استرس اکسایشی، به نظر می‌رسد همراه شدن تمرینات هوازی با آب حاوی هیدروژن بتواند در بهبود علائم کولیت و تغییرات بافت شناسی بخصوص در کاهش التهاب و علائم آن، موثر باشد. لذا هدف این مطالعه بررسی اثر استفاده همزمان از آب حاوی هیدروژن و تمرینات ورزشی شنا بر شدت فعالیت بیماری، تغییرات بافت شناسی و شاخص های استرس اکسیداتیو در مدل تجربی کولیت می باشد.

### روش تحقیق

**حیوانات و گروه های مورد مطالعه:** در این مطالعه، از مدل کولیت ایجاد شده با استفاده از تجویز ماده شیمیایی دکستران سولفات سدیم<sup>۱</sup> (DSS) در آب آشامیدنی استفاده شد. حیوانات مورد استفاده، ۳۰ سر موش نر نژاد C57BL/6 (۸-۶ هفته)، با محدوده وزنی ۲۵-۲۰ گرم بودند. این حیوانات از انستیتو پاستور تهران خریداری شده و در لانه حیوانات دانشکده پزشکی مشهد، تحت شرایط استاندارد زندگی و چرخه روشنایی و تاریکی طبیعی (دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند. پس از یک هفته تطابق با شرایط لانه حیوانات، موش ها به صورت تصادفی به گروه های زیر تقسیم گردیدند: گروه کنترل سالم (بدون ورزش و بدون درمان)، گروه تمرینات هوازی شنا: دریافت کننده آب آشامیدنی و انجام ۴۰ روز تمرینات هوازی شنا، گروه کولیت: دریافت کننده DSS در آب آشامیدنی، گروه کولیت+تمرینات هوازی شنا: دریافت کننده DSS در آب آشامیدنی و انجام ۴۰ روز تمرینات هوازی شنا و انجام تمرینات هوازی شنا در طول مدت القای کولیت، و گروه کولیت+تمرینات هوازی شنا+آب حاوی هیدروژن (گروه ترکیبی): که در این گروه حیوانات علاوه بر موارد ذکر شده در گروه چهارم، دریافت کننده آب حاوی هیدروژن از روز سوم تا دهم کولیت بودند. تصویری

از طرح تحقیق در شکل شماره یک ارائه شده است. **نحوه ایجاد و القاء کولیت:** در این مطالعه به منظور ایجاد مدل کولیت از ماده DSS استفاده شد که حل شده با دوز ۱/۵ درصد در آب آشامیدنی بود. این محلول هر روز برای حیوانات تهیه شد و حیوانات آزادانه به آن دسترسی داشتند. طول دوره کولیت ۱۰ روز بود که از روز اول تا روز هفتم، حیوانات DSS دریافت کردند و از روز سوم تا روز دهم درمان با آب حاوی هیدروژن انجام گردید (بیناباج<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۱۹).

**نحوه تهیه آب حاوی هیدروژن و مصرف آن:** در گروه پنج مطالعه که گروه کولیت+تمرینات هوازی شنا+آب حاوی هیدروژن بودند، حیوانات علاوه بر تمرین شنا، دریافت کننده آب محتوی هیدروژن با ۰/۷۸ میلی مول گاواژ با حجم ۱۰۰ میکرولیتر بودند و در طول مدت مطالعه در طول روز، آزادانه به آب حاوی هیدروژن دسترسی داشتند (اصغرزاده و دیگران، ۲۰۲۲).

**پروتکل تمرینی شنا:** برای انجام تمرین هوازی شنا، استوانه ای از جنس شیشه به ارتفاع ۲۵ و قطر ۱۱ سانتی‌متر حاوی آب با دمای  $23 \pm 1$  درجه سانتی‌گراد، مورد استفاده قرار گرفت. کل آزمون حدود ۱۰ دقیقه بود. تمرین شنا تا زمانی ادامه پیدا می کرد که حیوان آزمایشگاهی بی حرکت یا غوطه ور در آب می شد. تمرین هوازی شنا، ۴۰ روز قبل از کولیت به صورت روزانه شروع شد و در طول دوره کولیت نیز به مدت ۱۰ روز ادامه یافت (کین<sup>۳</sup> و دیگران، ۲۰۱۷).

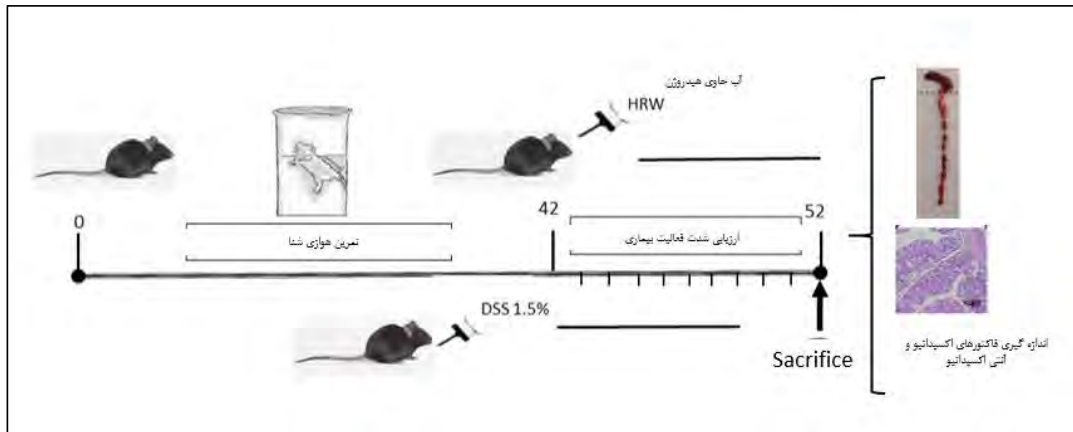
**ارزیابی شدت بیماری در طول مطالعه:** در طول ایجاد مدل کولیت، حیوانات به صورت روزانه از نظر شدت بیماری کولیت مورد ارزیابی قرار گرفتند. شدت بیماری کولیت در موش‌ها شبیه به ارزیابی کلینیکی بیماری التهابی روده در انسان است. شاخص فعالیت بیماری<sup>۴</sup> (DAI) شامل درصد کاهش وزن، بررسی رکتوم از نظر خونریزی و بیرون زدگی و همچنین، شکل مدفوع؛ روزانه از روز شروع DSS تا پایان آزمایش بررسی شدند و درجه بندی آن در جدول شماره یک ارائه شده است (بیناباج و دیگران، ۲۰۱۹).

1. Dextran sulfate sodium

2. Beinabaj

3. Qin

4. Disease activity Index



شکل ۱. طراحی مطالعه. DSS: دکستران سولفات سدیم

جدول ۱. درجه بندی شدت کولیت با استفاده از شاخص فعالیت بیماری (DAI)

شاخص فعالیت بیماری				
نمره	درصد کاهش وزن	بیرون زدگی رکتوم	قوام مدفوع	خونریزی رکتوم
۰	کمتر از یک درصد	ندارد	معمولی	ندارد
۱	یک تا پنج درصد	نشانه‌ای از پرولاپس	نرم	رکتوم قرمز
۲	پنج تا ۱۰ درصد	پرولاپس واضح	خیلی نرم	خون تیره
۳	۱۰-۱۵ درصد	پرولاپس شدید	اسهال	خونریزی واضح
۴	بیشتر از ۲۰ درصد	-	-	-

روده، از بین رفتن کریپت‌ها (که در نهایت منجر به تغییر شکل کلی بافت کولون می‌شود) می‌باشد (کیم<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۱۲). بعد از تهیه لام و رنگ‌آمیزی با H&E، در نهایت شاخص‌های التهاب، آسیب به مخاط، از بین رفتن کریپت‌ها و تغییر شکل کلی بافت کولون؛ بر اساس جدول شماره دو نمره دهی شد.

**تهیه هموزن بافتی و اندازه‌گیری شاخص‌های استرس اکسیداتیو:** به‌منظور تهیه نمونه هموزن از بافت مورد نظر، ابتدا ۱/۱ گرم از بافت وزن گردید و با تیغ بیستوری، به قطعات کوچک تقسیم شد و سپس با یک میلی‌لیتر بافر فسفات (pH=7) با غلظت ۵۰ میلی‌مولار مخلوط و با استفاده از دستگاه هموژنایزر، به‌طور کامل هموزن گردید. هموزن به‌دست‌آمده با سرعت ۱۵۰۰ دور/دقیقه و مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید. پس از سانتریفیوژ، محلول رویی یا همان سوپرناتانت به میکروتیوب انتقال داده شد و جهت بررسی‌های بعدی در فریزر -۲۰ سانتی‌گراد قرار گرفت. سنجش مالون دی‌آلدهید<sup>۳</sup> (MDA) با استفاده از تری بنزوئیک اسید<sup>۴</sup> (TBA) به روش

**نمونه برداری و روش تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی:** در پایان دوره، حیوانات با کتامین (۱۰۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند. کولون موش‌ها از ابتدای سکوم تا انتهای رکتوم جدا شد و طول کولون‌ها با خط کش اندازه‌گیری گردید. سپس سکوم جدا شده و مدفوع داخل رکتوم، توسط نرمال سالین سرد شسته و خشک شد. بخش دیستال کولون به دو قسمت تقسیم شد. یک بخش آن به منظور بررسی‌های بافت‌شناسی با رنگ هماتوکسیلین-ئوزین<sup>۱</sup> (H&E) در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد و بخش دیگر آن، برای اندازه‌گیری شاخص‌های استرس اکسایشی در فریزر -۷۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

**ارزیابی تغییرات بافت‌شناسی:** تجویز DSS باعث ایجاد تغییراتی در بافت کولون می‌شود، تغییراتی که مشابه تغییرات بافت‌شناسی در بیماری التهابی روده در انسان است. این تغییرات مشتمل بر انفیلتراسیون لکوسیت‌ها (که به صورت التهاب بروز می‌کند)، آسیب به مخاط

1. Hematoxylin and Eosin  
2. Kim

3. Malondialdehyde  
4. Trinitrobenzoic acid



جدول ۲. امتیازدهی و نمره دهی بافت‌شناسی

نمره	التهاب	آسیب مخاط	از بین رفتن کریبت	درصد تغییرات بافت‌شناسی
۰	ندارد	ندارد	ندارد	ندارد
۱	خفیف	لایه مخاطی	۱/۳	۱-۲۵
۲	متوسط	لایه زیر مخاطی	۲/۳	۲۶-۵۰
۳	شدید	عضله و سروژ	همه‌ی کریبت‌ها	۵۱-۷۵
۴			تخریب کریبت‌ها همراه با اپیتلیوم	۷۶-۱۰۰

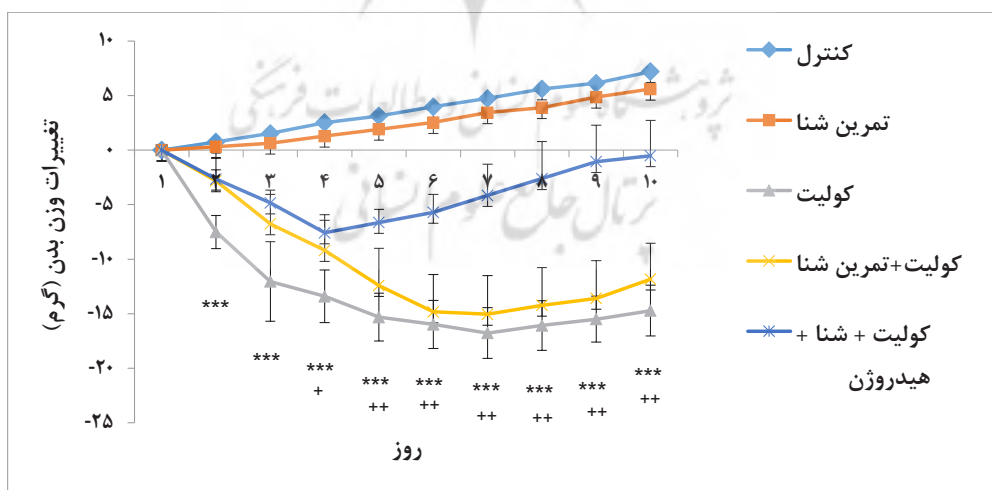
استفاده از نرم افزار آماري SPSS20 صورت گرفت.

### یافته ها

**وزن حیوانات:** گروه کنترل سالم و گروه تمرینات هوازی شنا در طول مطالعه افزایش طبیعی وزن داشتند، در حالی که تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $p=0/88$ ). اما حیوانات مبتلا به کولیت (در مقایسه با گروه کنترل سالم) به‌طور مداوم وزن بدن خود را تا پایان آزمایش به‌طور معنی داری از دست دادند ( $p=0/001$ ). تمرینات هوازی شنا در حیوانات سالم و در حیوانات مبتلا به کولیت، اثر معنی داری بر وزن حیوانات نداشت؛ اما تجویز آب حاوی هیدروژن به همراه تمرینات هوازی شنا در حیوانات دچار کولیت، سبب بهبود وزن حیوانات و افزایش معنی دار آن نسبت به گروه کولیت گردید ( $p=0/009$ ) (شکل دو).

اسپکتروفتومتری، سنجش گروه‌های تام تیول<sup>۱</sup> به روش کالری متری با استفاده از دی تیو نیترو بنزوئیک اسید<sup>۲</sup> (DTNB)، و اندازه‌گیری فعالیت آنزیم سوپراکسید دسموتاز<sup>۳</sup> (SOD) و کاتالاز<sup>۴</sup> به ترتیب با روش رنگ سنجی و بر اساس توانایی آن در تجزیه پراکسید هیدروژن به روش Aebi<sup>۵</sup> سنجیده شد (آبی<sup>۵</sup> و دیگران، ۱۹۸۴؛ اصغرزاده و دیگران، ۲۰۲۲؛ مادش<sup>۶</sup> و دیگران، ۱۹۹۸).

**روش های آماری:** جهت بررسی طبیعی بودن داده ها از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف<sup>۷</sup> استفاده شد. به منظور تجزیه و تحلیل آماری داده ها و مقایسه بین گروه ها، از آزمون تحلیل واریانس یک راهه<sup>۸</sup> یا دو راهه و آزمون تعقیبی حداقل اختلاف معنی دار<sup>۹</sup> (LSD)؛ استفاده شد. تفاوت‌ها در سطح کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شدند و تمام محاسبات آماری با



شکل ۲. مقایسه تغییرات وزن حیوانات در گروه های مختلف. \*\*\* نشانه تفاوت معنی دار با گروه کنترل سالم و تمرین شنا در سطح  $p<0/001$ .

\*\* نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p<0/01$  و + نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p<0/01$  با گروه تمرین شنا همراه با آب حاوی هیدروژن.

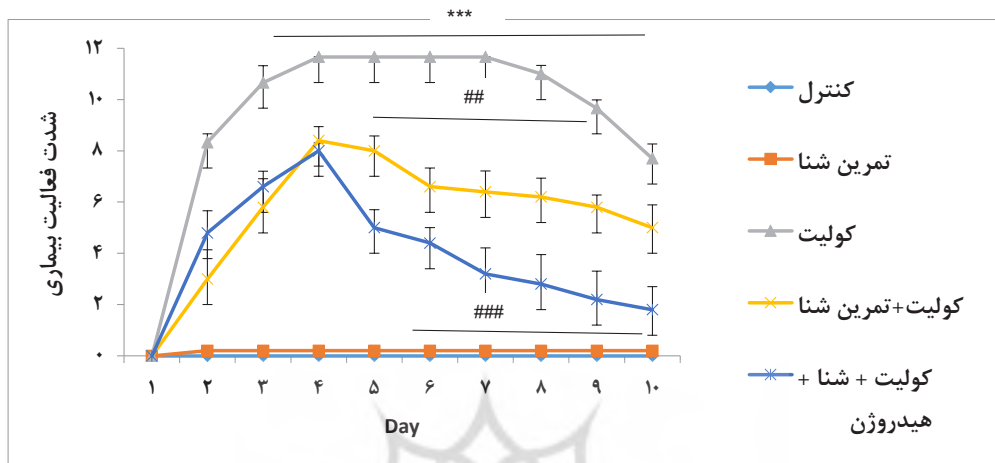
- Total thiol groups
- Dithio-nitrobenzoic acid
- Superoxide dismutase
- Catalase

- Aebi
- Madash
- Kolmogorov-Smirnov
- One-way ANOVA

- Least significant difference

شدت فعالیت بیماری: بررسی شاخص شدت فعالیت بیماری یا DAI، نشان داد که مصرف DSS به طور معنی داری باعث افزایش DAI نسبت به گروه سالم گردیده است ( $p=0/001$ ). تمرینات هوازی شنا در حیوانات مبتلا به کولیت به طور معنی داری سبب کاهش شاخص شدت فعالیت بیماری گردید ( $p=0/04$ ) و تجویز آب حاوی هیدروژن همراه با تمرینات هوازی شنا، این اثر را بهبودی بیشتری بخشید، به طوریکه تفاوت معنی داری بین گروه کولیت دریافت کننده تمرینات هوازی شنا همراه با آب حاوی هیدروژن و گروه تمرینات هوازی شنا به تنهایی، وجود داشت ( $p=0/04$ ) (شکل سه).

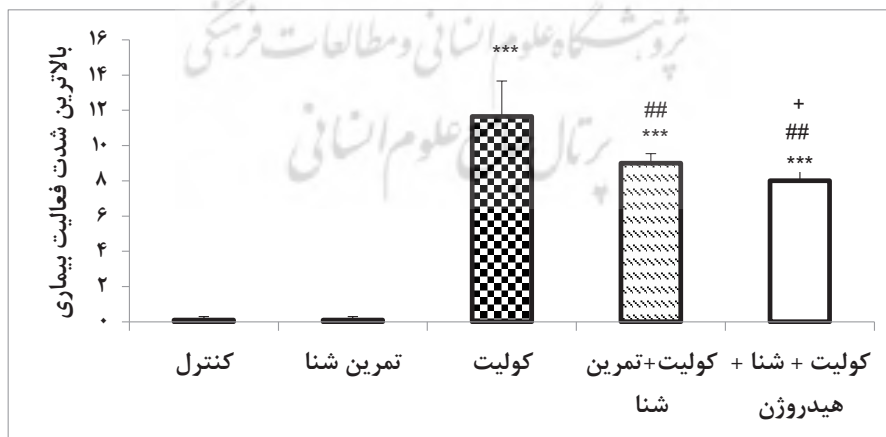
نتایج نشان داد حیوانات گروه کولیت بیشترین درجه شدت فعالیت بیماری را دارند و در گروه تمرینات هوازی شنا و دریافت کننده تمرینات هوازی شنا و آب حاوی هیدروژن، این شدت فعالیت بیماری به طور معنی داری کمتر بود



شکل ۳. تغییرات شدت فعالیت بیماری یا DAI در طول دوره تحقیق، \*\*\*نشانه تفاوت معنی دار با گروه کنترل سالم و تمرین شنا در سطح  $p<0/001$ ، ### نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p<0/001$  و ## نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p<0/01$  با گروه کولیت.

داد ( $p=0/02$ ) (شکل چهار). ضمن اینکه گروه کولیت دریافت کننده آب حاوی هیدروژن همراه با تمرینات هوازی شنا، نسبت به گروه تمرینات هوازی شنا، نیز کاهش معنی داری را نشان داد

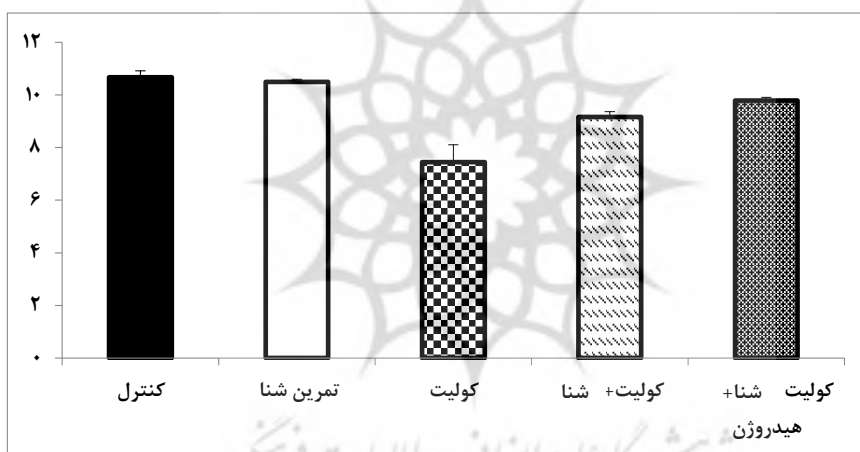
مقایسه بالاترین درجه شدت فعالیت بیماری یا DAI در طول آزمایش در گروه های مختلف. \*\*\* نشانه تفاوت معنی دار با گروه کنترل سالم و گروه تمرین شنا در سطح  $p<0/001$  و ## نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p<0/001$  و + نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p<0/05$  با گروه کولیت همراه با تمرین شنا.



شکل ۴. مقایسه بالاترین درجه شدت فعالیت بیماری یا DAI در طول آزمایش در گروه های مختلف. \*\*\* نشانه تفاوت معنی دار با گروه کنترل سالم و گروه تمرین شنا در سطح  $p<0/001$ ؛ ### نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p<0/001$  و ## نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p<0/05$  با گروه کولیت همراه با تمرین شنا.

طول کولون و ویژگی‌های ماکروسکوپی آن: همان طور که در شکل پنج مشاهده می‌شود، طول کولون در گروه سالم و گروه تمرینات هوازی شنا، تفاوت معنی‌داری ندارد ( $p=0/06$ ). اما در گروه کولیت نسبت به گروه کنترل، طول کولون به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است ( $p=0/008$ ).

طول کولون و ویژگی‌های ماکروسکوپی آن: همان طور که در شکل پنج مشاهده می‌شود، طول کولون در گروه سالم و گروه تمرینات هوازی شنا، تفاوت معنی‌داری ندارد ( $p=0/06$ ). اما در گروه کولیت نسبت به گروه کنترل، طول کولون به‌طور معنی‌داری کاهش یافته است ( $p=0/008$ ).

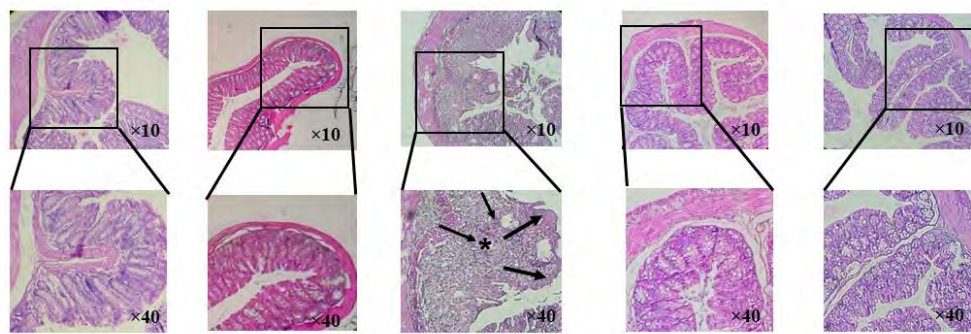


شکل ۵. نمای ماکروسکوپی کولون‌ها (بالا) و تغییرات طول کولون (پایین) در گروه‌های مختلف. \*\*\* نشانه تفاوت معنی‌دار در سطح  $p<0/001$  با گروه کنترل سالم و ورزش، \* نشانه تفاوت معنی‌دار در سطح  $p<0/05$  با گروه کنترل سالم و گروه تمرین شنا. ## نشانه تفاوت معنی‌دار در سطح  $p<0/01$  با گروه کولیت.

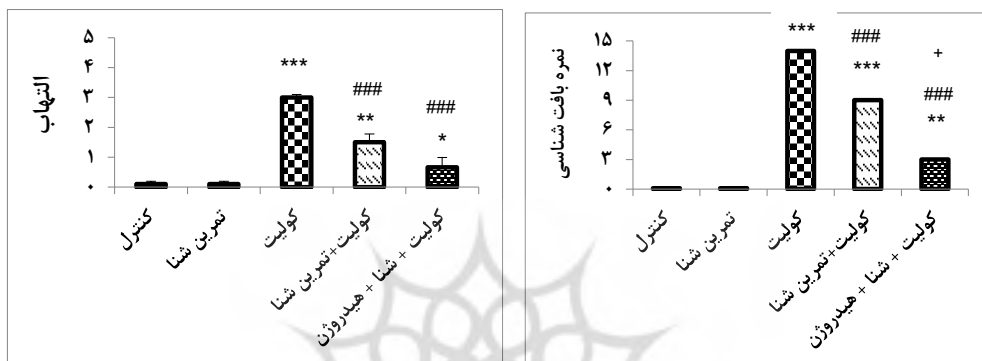
تغییرات بافت شناسی کولون: با توجه به شکل شش، در موش‌های دریافت‌کننده DSS، نفوذ سلول‌های التهابی، آسیب مخاط و از دست رفتن کریپت‌ها در مقایسه با کنترل، قابل مشاهده است. این تغییرات در حیوانات مبتلا به کولیت که تحت تمرینات هوازی شنا یا دریافت‌کننده آب حاوی هیدروژن همراه با تمرینات هوازی شنا بودند، بهبود قابل توجهی یافت ( $p=0/001$ ) و بهبود تغییرات امتیاز دهی بافت شناسی در گروه تمرینات هوازی شنا همراه با آب حاوی هیدروژن در مقایسه با گروه تمرینات هوازی شنا، معنی‌داری وجود داشت ( $p=0/02$ ). بررسی سطح بافتی عوامل آنتی‌اکسیدانی گروه‌های تام تیول، سوپراکسید

تغییرات بافت شناسی کولون: با توجه به شکل شش، در موش‌های دریافت‌کننده DSS، نفوذ سلول‌های التهابی، آسیب مخاط و از دست رفتن کریپت‌ها در مقایسه با کنترل، قابل مشاهده است. این تغییرات در حیوانات مبتلا به کولیت که تحت تمرینات هوازی شنا یا دریافت‌کننده آب حاوی هیدروژن همراه با تمرینات هوازی شنا بودند، بهبود قابل توجهی یافت ( $p=0/001$ ) و بهبود تغییرات امتیاز دهی بافت شناسی در گروه تمرینات هوازی شنا همراه با آب حاوی هیدروژن در مقایسه با گروه تمرینات هوازی شنا، معنی‌دار بود ( $p=0/006$ ).





کنترل      تمرین شنا      کولیت      کولیت + تمرین شنا      کولیت + تمرین شنا + هیدروژن



شکل ۶. نمای میکروسکوپی بافت کولون رنگ آمیزی شده با H&E (شکل بالا) و نمره تغییرات بافت شناسی (شکل پایین). \*\*\* نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p < 0.001$  با گروه کنترل سالم و گروه تمرین شنا و \*\* در سطح  $p < 0.01$  با گروه کنترل سالم و گروه تمرین شنا. ### نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p < 0.001$  با گروه کولیت. + نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p < 0.05$  با گروه کولیت همراه با تمرین شنا.

شد. انجام تمرینات هوازی شنا به تنهایی و بخصوص در همراهی با آب حاوی هیدروژن به عنوان درمان، باعث کاهش اسهال و کاهش وزن بدن در مقایسه با گروه کنترل می‌شود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که کاهش وزن از علائم بیماری کولیت می‌باشد و می‌تواند به علت اسهال و از دست دادن آب و همچنین عدم جذب غذای کافی باشد و به دنبال آن؛ حیوانات مبتلا به کولیت دچار کاهش وزن می‌شوند. بر اساس سایر شواهد، موش‌های مبتلا به کولیت دچار کاهش وزن می‌شوند، اما گروه‌های تحت درمان با دارو، در مقایسه با گروه کولیت، کاهش وزن کمتری داشته‌اند (صابر<sup>۱</sup> و دیگران، ۲۰۱۹).

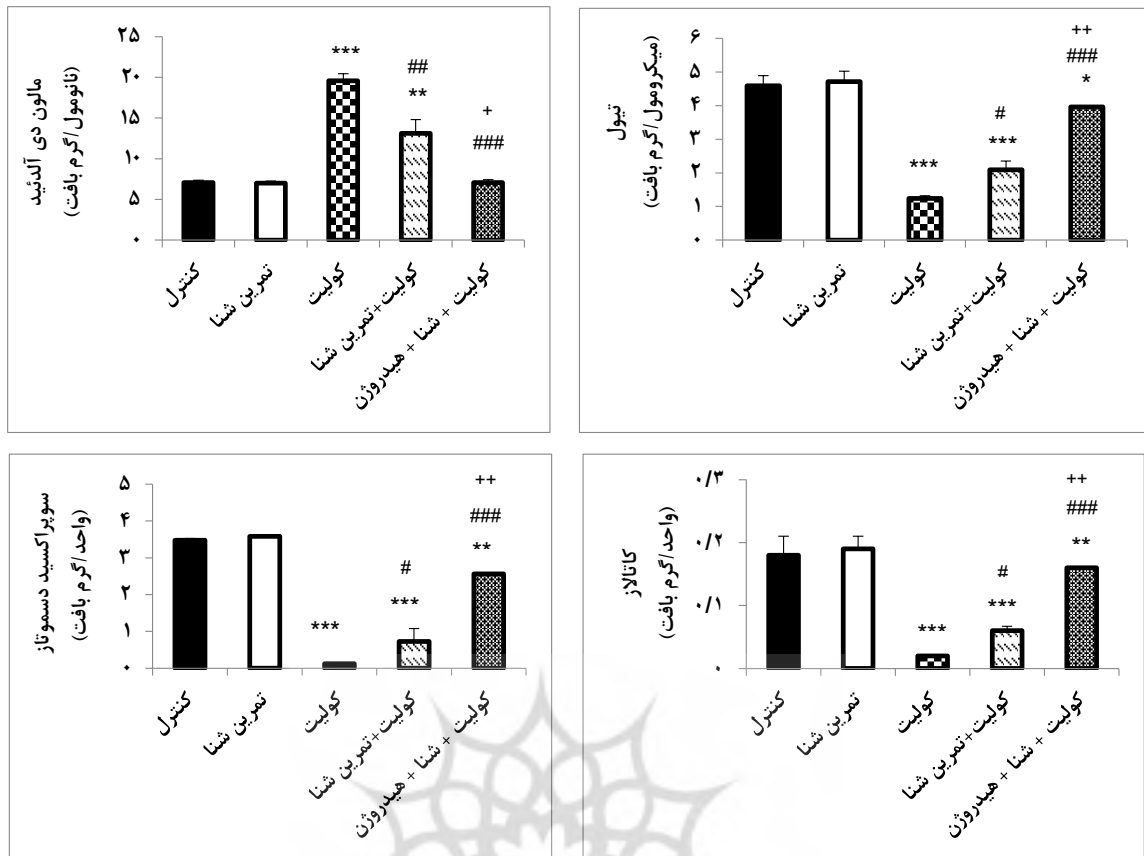
با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه، شاخص فعالیت بیماری در گروه کولیت و گروه‌های درمان نسبت به گروه کنترل، افزایش معنی‌داری داشتند و گروه‌های درمان نیز نسبت به گروه کولیت، کاهش معنی‌داری در این شاخص تجربه کردند. شاخص فعالیت بیماری، جمع‌بندی علائم بالینی است که شدت بیماری کولیت

دسموتاز و کاتالاز نشان دهنده کاهش معنی‌دار در گروه کولیت در مقایسه با گروه کنترل بود ( $p = 0.001$ ). تمرینات هوازی شنا و تمرینات هوازی شنا به همراه آب حاوی هیدروژن در حیوانات کولیت، سبب افزایش معنی‌دار تمام این شاخص‌ها در مقایسه با گروه کولیت شدند ( $p = 0.05$ ) و این افزایش در گروه تمرینات هوازی شنا به همراه آب حاوی هیدروژن، در مقایسه با گروه کولیت + تمرینات هوازی شنا، معنی‌دار بود ( $p = 0.007$ ) (شکل هفت).

#### بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تمرینات هوازی شنا بخصوص در ترکیب با مصرف آب حاوی هیدروژن در حیوانات مبتلا به کولیت، با کاهش معنی‌دار در وزن و شاخص فعالیت بیماری از طریق کاهش التهاب بافتی، افزایش طول کولون و بهبودی معنی‌داری شاخص‌های استرس اکسیداتیو در بافت کولون همراه است.

طبق نتایج مطالعه حاضر، کاهش قابل‌توجهی در وزن بدن حیوانات در گروه کولیت در مقایسه با کنترل ایجاد



شکل ۷: مقایسه سطح مالون دی آلدئید (A)، گروه‌های تام تیول (B)، فعالیت آنزیم‌های سوپراکسیددسموتاز (C) و کاتالاز (D) در گروه‌های مختلف. \*\* نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p < 0.01$  با گروه کنترل سالم و گروه تمرین شنا و \*\*\* در سطح  $p < 0.001$  با گروه کنترل سالم و گروه تمرین شنا. ### نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p < 0.001$  با گروه کولیت و # در سطح  $p < 0.05$  با گروه کولیت. ++ نشانه تفاوت معنی دار در سطح  $p < 0.01$  با گروه کولیت همراه با تمرین شنا و + در سطح  $p < 0.05$  با گروه کولیت همراه با تمرین شنا.

شنا همراه با حاوی هیدروژن، موجب کاهش آسیب به مخاط، کاهش دیسپلازی کریپتها و کاهش میزان التهاب می‌شود و این اثرات در درمان ترکیبی بیشتر مشهود بود. تغییرات مورفولوژیکی رخ داده در این مطالعه مشابه مطالعات قبلی بود که در آنها درجات قابل توجهی از آسیب بافتی همراه با احتقان، خونریزی، ورم، نفوذ لکوسیتیک، نفوذ زخم عمیق به دیواره روده بزرگ، التهاب شدید و تغییرات تخریب مانند نکروز گزارش شده است (چوی<sup>۱</sup> و دیگران، ۲۰۱۷؛ کیمو دیگران، ۲۰۱۲). مطالعه اسزالاتی<sup>۲</sup> و دیگران (۲۰۱۴) نشان داد در رت‌های مبتلا به کولیت که تحت مداخله هشت هفته تمرینات هوازی شنای استقامتی قرار گرفته بودند. بیان ژن‌های TNF آلفا، اینترلوکین-۱ و آنزیم نیتریک اکساید سنتاز<sup>۵</sup> کاهش پیدا می‌کند و اینکه، تمرینات هوازی شنای استقامتی می‌توانند با کاهش بیان

را مشخص می‌کند و ارتباط بین مصرف DSS، افزایش شدت فعالیت بیماری و کاهش طول کولون در مطالعات قبلی نشان داده شده است؛ و این کاهش طول کولون در بیماری کولیت می‌تواند به دلیل التهاب و وجود بافت فیبروز باشد (ابرمایر<sup>۱</sup> و دیگران، ۱۹۹۹). مطالعات قبلی نیز نشان داده اند که طول کولون در حیواناتی که با DSS مبتلا به کولیت شده‌اند، کاهش می‌یابد (پارک<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۱۵). در مطالعه حاضر، نیز نشان داده شد که DSS موجب کاهش طول کولون می‌شود و در گروه‌هایی که با تمرینات هوازی شنا و آب حاوی هیدروژن درمان شدند، طول کولون به‌طور معنی‌داری در مقایسه با گروه کولیت، افزایش یافت. نتایج حاصل از بررسی‌های بافت‌شناسی در این مطالعه نشان داد تمرینات هوازی شنا و بخصوص تمرینات هوازی

1. Obermeier  
2. Park

3. Choi  
4. Szalai

5. Nitric oxide synthase

۱۲ که به ترتیب مربوط به مراحل نهایی آپوپتوزیس<sup>۶</sup> و شکل گیری روند التهاب هستند را متوقف کند (کوبایاشی و دیگران، ۲۰۲۰). همچنین در مطالعه ای که بر روی موش های مبتلا به بیماری التهاب پوستی صورت گرفت، استفاده از آب غنی از هیدروژن باعث کاهش شدت بیماری و بهبود سیستم ایمنی از طریق کاهش عوامل التهابی مثل اینترلوکین-۱ و جلوگیری از نفوذ ماست سل<sup>۷</sup> به محل ضایعه شد (کاجیسا و دیگران، ۲۰۱۷).

**نتیجه گیری:** تمرینات هوازی شنا در حیوانات مبتلا به کولیت، منجر به کاهش التهاب بافتی، بهبود شاخص های استرس اکسیداتیو، تغییرات ماکروسکوپی و میکروسکوپی در کولیت می شود. این اثرات مفید، بخصوص در گروه های دریافت کننده تمرینات هوازی شنا به همراه آب حاوی هیدروژن، قابل توجه است. اگر چه در این مطالعه تغییرات شاخص های التهابی در بافت روده و سرم اندازه گیری نگردید، ولی نتایج این مطالعه نشان می دهد که استفاده از آب حاوی هیدروژن به همراه تمرینات هوازی شنا، اثرات بسیار مفیدی در بهبود علائم و تغییرات بافت شناسی کولون در حیوانات مبتلا به کولیت دارد و لذا پیشنهاد می گردد از تمرینات هوازی شنا و آب حاوی هیدروژن به عنوان یک روش درمان در کنار سایر داروهای استاندارد، استفاده شود.

#### تعارض منافع

نویسندگان تایید می کنند که هیچ تعارض منافی وجود ندارد.

#### قدردانی و تشکر

بدین وسیله از همکاری آقای دکتر حسینی و همکاران شاغل در مرکز نگهداری حیوانات دانشکده پزشکی مشهد که در انجام این پایان نامه همکاری نمودند، قدردانی می شود.

ژن های عوامل پیش التهابی، به بهبود بیماری کولیت کمک نمایند.

مطالعه ما همچنین نشان داد تمرینات هوازی شنا و به همراه آب حاوی هیدروژن، سطح فعالیت شاخص های آنتی اکسیدانی تام تیول، سوپراکسید دسموتاز و کاتالاز را نسبت به گروه کولیت، به طور معنی داری افزایش و سطح شاخص اکسیدانی MDA را به طور معنی داری کاهش می دهد. این اثرات گروه ترکیبی از اثرات تمرینات هوازی شنا به تنهایی بسیار بیشتر بود که احتمالاً می تواند به اثرات هیدروژن در تعدیل سیستم ایمنی و خاصیت آنتی اکسیدانی یا ضدالتهاب آن نسبت داده شود (ناکائو<sup>۱</sup> و دیگران، ۲۰۱۰؛ نوگوئیرا<sup>۲</sup> و دیگران، ۲۰۱۸). علیرغم نتایج این مطالعه، مطالعات محدودی نیز وجود دارد که نشان می دهد هشت هفته تمرین تمرینات هوازی شنا مثل راه رفتن، اثر معنی داری بر سطح اکسیداسیون LDL ندارد (مانسون<sup>۳</sup> و دیگران، ۲۰۰۲). از طرف دیگر، نشان داده شده است که در هنگام تمرینات هوازی شنا به دلیل نیاز متابولیک بالا، جریان خون عضلات و میزان اکسیژن دریافتی آنها افزایش می یابد که این امر موجب تولید بیشتر گونه های فعال اکسیژن، در عضلات اسکلتی می شود. این افزایش موقت در گونه های فعال اکسیژن، سبب فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ مثل عامل هسته ای کاپا - تقویت کننده سلول های B فعال<sup>۴</sup> (NF-kB) و افزایش بیان آنزیم های آنتی اکسیداتیو مثل سوپراکسید دسموتاز و کاتالاز می شود (سلام و دیگران، ۲۰۱۶).

بر اساس گزارش مطالعات مختلف، هیدروژن با قابلیت نفوذ خود به درون سلول و اندامک های درون سلول مثل میتوکندری، می تواند فعالیت آنزیم های کاسپاز<sup>۵</sup> و کاسپاز

#### منابع

- Aebi, H. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*, 105,121-6. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(84\)05016-3](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(84)05016-3)
- Asgharzadeh, F., Tarnava, A., Mostafapour, A., Khazaei, M., & LeBaron, T. W. (2022). Hydrogen-rich water exerts anti-tumor effects comparable to 5-fluorouracil in a colorectal cancer xenograft model. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 14(1), 242-252. <https://doi.org/10.4251/wjgv.v14.i1.242>

1. Nakao  
2. Nogueira  
3. Manson

4. Nuclear factor kappa -enhancer of activated B cells  
5. Caspase

6. Apoptosis  
7. Mast cells

- Binabaj, M.M., Asgharzadeh, F., Avan, A., Rahmani, F., Soleimani, A., Parizadeh, M. R., ... & Hassanian, S.M. (2019). EW-7197 prevents ulcerative colitis-associated fibrosis and inflammation. *Journal of Cellular Physiology*, 234(7), 11654-11661. <https://doi.org/10.1002/jcp.27823>
- Choi, J.H., Chung, K.S., Jin, B.R., Cheon, S.Y., Nugroho, A., Roh, S.S., & An, H.J. (2017). Anti-inflammatory effects of ethanol extract of *Aster glehni* via inhibition of NF- $\kappa$ B activation in mice with DSS-induced colitis. *Food & Function*, 8(7), 2611-2620. <https://doi.org/10.1039/c7fo00369b>
- Edelmann, F., Gelbrich, G., Dungen, H.D., Frohling, S., Wachter, R., Stahrenberg, R., ... & Pieske, B. (2011). Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (exercise training in dastolic hart filure) pilot study. *Journal of American College Cardiology*, 58(17), 1780-1791. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.054>
- Iida, A., Nosaka, N., Yumoto, T., Knaup, E., Naito, H., Nishiyama, C., . . . & Nakao, A. (2016). The Clinical application of hydrogen as a medical treatment. *Acta Medica Okayama*, 70(5), 331-337. <https://doi.org/10.18926/AMO/54590>
- Kajisa, T., Yamaguchi, T., Hu, A., Suetake, N., & Kobayashi, H. (2017). Hydrogen water ameliorates the severity of atopic dermatitis-like lesions and decreases interleukin-1 $\beta$ , interleukin-33, and mast cell infiltration in NC/Nga mice. *Saudi Medical Journal*, 38(9), 928. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.9.20807>
- Kajiya, M., Silva, M. J., Sato, K., Ouhara, K., & Kawai, T. (2009). Hydrogen mediates suppression of colon inflammation induced by dextran sodium sulfate. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 386(1), 11-15. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.05.117>
- Kajisa, T., Yamaguchi, T., Hu, A., Suetake, N., & Kobayashi, H. (2017). Hydrogen water ameliorates the severity of atopic dermatitis-like lesions and decreases interleukin-1 $\beta$ , interleukin-33, and mast cell infiltration in NC/Nga mice. *Saudi Medical Journal*, 38(9), 928. <https://doi.org/10.15537/smj.2017.9.20807>
- Kaser, A., Zeissig, S., & Blumberg, R.S. (2010). Inflammatory bowel disease. *Annual Review of Immunology*, 28, 573-621. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101225>
- Kim, J.J., Shajib, M.S., Manocha, M.M., & Khan, W.I. (2012). Investigating intestinal inflammation in DSS-induced model of IBD. *Journal of Visualized Experiments*, 1(60), 3678. <https://doi.org/10.3791/3678>
- Kobayashi, T., Siegmund, B., Le Berre, C., Wei, S. C., Ferrante, M., Shen, B., ... & Hibi, T. (2020). Ulcerative colitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 74. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0205-x>
- LeBaron, T.W., Asgharzadeh, F., Khazaei, M., Kura, B., Tarnava, A., & Slezak, J. (2021). Molecular hydrogen is comparable to sulfasalazine as a treatment for DSS- induced colitis in mice. *EXCLI Journal*, 20, 1106-1117. <https://doi.org/10.17179/excli2021-3762>
- Li, Y., Wang, Z., Lian, N., Wang, Y., Zheng, W., Xie, K. (2021). Molecular Hydrogen: A Promising Adjunctive Strategy for the Treatment of the COVID-19. *Frontiers in Medicine*, 8, 671215. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.671215>



- Liang, I.C., Ko, W.C., Hsu, Y.J., Lin, Y.R., Chang, Y.H., Zong, X.H., ... & Hung, C.F. (2021). The anti-inflammatory effect of hydrogen gas inhalation and its influence on laser-induced choroidal neovascularization in a mouse model of neovascular age-related macular degeneration. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21),12049. <https://doi.org/10.3390/ijms222112049>
- Madesh, M., & Balasubramanian, K. (1998). Microtiter plate assay for superoxide dismutase using MTT reduction by superoxide. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, 35(3), 184-188. PMID: 9803669
- Manson, J.E., Greenland, P., LaCroix, A.Z., Stefanick, M.L., Mouton, C.P., Oberman, A., . . . & Siscovick, D.S. (2002). Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *New England Journal of Medicine*, 347(10), 716-725. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021067>
- Nakao, A., Toyoda, Y., Sharma, P., Evans, M., & Guthrie, N. (2010). Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome—an open label pilot study. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 46(2), 140-149. <https://doi.org/10.3164/jcfn.09-100>
- Nogueira, J.E., Passaglia, P., Mota, C.M.D., Santos, B.M., Batalhao, M.E., Carnio, E.C., & Branco, L.G. S. (2018). Molecular hydrogen reduces acute exercise-induced inflammatory and oxidative stress status. *Free Radical Biology and Medicine*, 129, 186-193. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.028>
- Obermeier, F., Kojouharoff, G., Hans, W., Schölmerich, J., Gross, V., & Falk, W. (1999). Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ )-and tumour necrosis factor (TNF)-induced nitric oxide as toxic effector molecule in chronic dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Clinical & Experimental Immunology*, 11, 238, .2-6. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00878.x>
- Park, Y.H., Kim, N., Shim, Y.K., Choi, Y.J., Nam, R.H., Choi, Y.J., ... & Lee, C.M. (2015). Adequate dextran sodium sulfate-induced colitis model in mice and effective outcome measurement method. *Journal of Cancer Prevention*, 20(4), 260. <https://doi.org/10.15430/jcp.2015.20.4.260>
- Qin, L., Yao, Z.Q., Chang, Q., Zhao, Y.L., Liu, N.N., Zhu, X.S., . . . & Li, J.T. (2017). Swimming attenuates inflammation, oxidative stress, and apoptosis in a rat model of dextran sulfate sodium-induced chronic colitis. *Oncotarget*, 8(5), 7391-7404. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14080>
- Sallam, N., & Laher, I. (2016). Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 7239639. <https://doi.org/10.1155/2016/7239639>
- Sun, Y., Cui, D., Zhang, Z., Zhang, T., Shi, J., Jin, H., ... & Ding, S. (2016). Attenuated oxidative stress following acute exhaustive swimming exercise was accompanied with modified gene expression profiles of apoptosis in the skeletal muscle of mice. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 8381242. <https://doi.org/10.1155/2016/8381242>
- Szalai, Z., Szasz, A., Nagy, I., Puskas, L.G., Kupai, K., Kiraly, A., ... & Varga, C. (2014). Anti-inflammatory effect of recreational exercise in TNBS-induced colitis in rats: role of NOS/HO/MPO system. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 925981. <https://doi.org/10.1155/2014/925981>
- Xiao, H.w., Li, Y., Luo, D., Dong, J.I., Zhou, L.x., Zhao, S.y., ... & Fan, S.J. (2018). Hydrogen-water ameliorates radiation-induced gastrointestinal toxicity via MyD88's effects on the gut microbiota. *Experimental & Molecular Medicine*, 50(1), e433. <https://doi.org/10.1038/emm.2017.246>



Zheng, G., Qiu, P., Xia, R., Lin, H., Ye, B., Tao, J., & Chen, L. (2019). Effect of aerobic exercise on inflammatory markers in healthy middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 26(11), 98. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00098>

