

The effect of The effect of a combined exercise program with N-acetylcysteine supplementation on oxidative stress and enzymatic antioxidants in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Amirreza Ebrahimi¹, Shadmehr Mirdar²

Receive 2024 November 19; Accepted 2025 February 21

Abstract

Aim The aim of the present study was to evaluate the effect of twelve weeks of combined exercise (aerobic, resistance, and tai chi) along with N-acetylcysteine supplementation on oxidative stress and enzymatic antioxidants in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Methods:** In this quasi-experimental study, 80 men with a mean age of (46.87±1.50) suffering from chronic obstructive pulmonary disease were randomly assigned to 4 groups: combined exercise group, combined exercise group with supplement intake, supplement group, and placebo group equally (n=20). The exercise was performed for 12 weeks, 6 sessions per week for 60 minutes. 1800 mg of N-acetylcysteine supplement was prescribed daily along with three main meals. Malondialdehyde levels as an indicator of lipid peroxidation and catalase, glutathione peroxidase (GPX) and superoxide dismutase (SOD) enzymes were measured at pre-test and post-test. Data analysis was performed using analysis of covariance and paired t-test at a significance level of $P \geq 0.05$. **Results:** After 12 weeks of intervention, the mean values of catalase (25.45%, $p=0.102$), superoxide dismutase (22.43%, $p=0.01$), and glutathione peroxidase (18.94%, $p=0.01$) significantly increased in the supplement + exercise group. A significant decrease in MDA was observed in the supplement + exercise group (26.10%, $p=0.002$). The levels of CAT ($p=0.001$), SOD ($p=0.001$), and GPX ($p=0.001$) in the exercise + supplement group significantly increased compared to the placebo group, and the MDA value ($p=0.001$) in the exercise + supplement group was significantly lower than the placebo group. Also, the levels of catalase ($p=0.01$), SOD ($p=0.01$), and GPX ($p=0.02$) in the exercise group significantly increased compared to the placebo group, and the level of MDA ($p=0.01$) significantly decreased. **Conclusions:** ombined exercises, N-acetylcysteine, chronic obstructive pulmonary disease, glutathione peroxidase, malondialdehyde, superoxide dismutase .

Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. PhD Student, Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Iran
2. Full Professor, Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, University of Mazandaran, Iran
 *(corresponding author)
 (Email:mirdarshadmehr@gmail.com)

Keywords: Combined exercises, N-acetylcysteine, chronic obstructive pulmonary disease, glutathione peroxidase, malondialdehyde, superoxide dismutase

Cite as: Ebrahimi, Amirreza, Mirdar, Shadmehr,. The effect of The effect of a combined exercise program with N-acetylcysteine supplementation on oxidative stress and enzymatic antioxidants in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Applied Health Studies in Sport Physiology. ?????; ?(In press): ?-??.

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

:



Extended abstract

Background

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the fourth leading cause of death worldwide. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a lung disease characterized by chronic respiratory symptoms resulting from airway and alveolar damage. The progression of COPD involves the release of free radicals and redox-sensitive proteases, which lead to small airway inflammation, fibrosis, and alveolar wall destruction. Inflammatory cells, such as activated neutrophils and macrophages, can produce large amounts of reactive oxygen species (ROS). The release of ROS by neutrophils and macrophages not only damages surrounding tissues, but can also directly damage antioxidant enzymes.

A wide range of oxidants, free radicals, and other factors are implicated in the pathogenesis of COPD, so the administration of antioxidants seems logical to treat the disease, and in this regard, oral administration of N-acetylcysteine has been shown to be effective. In addition, N-acetylcysteine has antioxidant and anti-inflammatory properties. N-acetylcysteine is a thiol compound that has been proposed as a mucolytic agent because it breaks the disulfide cross-links of mucin to reduce mucus viscosity. . Recently, several trials have been conducted to confirm the suitability of high-dose N-acetylcysteine in COPD, with encouraging results. On the other hand, there is no information on the changes caused by combined exercise with tai chi exercise and N-acetylcysteine supplementation on inflammatory markers in patients with COPD, and no such study has been conducted so far. Our aim was to investigate the effects of combined exercise (aerobic, resistance, and respiratory) combined with N-acetylcysteine supplementation on the levels of malondialdehyde, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in patients with chronic obstructive pulmonary disease..

Materials and Methods

. The present study was a clinical and quasi-experimental trial, with a pre-test and post-test design. The study population was all COPD patients in Tehran province, and the sampling method was available among the patients referred to Masih Daneshvari Hospital, who were selected with the advice of a pulmonologist.

Experimental design

This study was approved by the Ethics Committee of the University of Mazandaran with code IR.UMZ.REC.1403.020 and registered with the Iranian Clinical Trial Center with clinical trial code IRCT20240227061121N1

Training protocol

The subjects performed the exercises for 12 weeks, 6 days a week. On even-numbered days, combined exercises were used, including resistance and aerobic exercises. On odd-numbered days, the patients also performed Tai Chi exercises. The intervention protocol was a combined exercise program with a frequency of three sessions per week, approximately 60 minutes per session, for a total of 36 sessions, which were performed under the supervision of a trainer. **Extract and placebo consumption**

How to take the supplement and placebo The exercise + supplement and supplement groups took 1800 mg of N-acetylcysteine supplement 3 times a day (one 600 mg tablet per serving) with meals for 12 weeks under the supervision of a specialist physician. The method used to prescribe the dosage was derived from the study by Hirai et al. (2017) [30]. The placebo group also received two placebo capsules (tablets containing wheat flour) similar to the extract, three times a day [31].

Assessment of studied factors:

Blood sampling was performed in two stages, one day before the first training session (pretest) and 48 hours after the end of the eighth week of training (posttest), after a 10-12 hour fast. Before each blood sampling, the subjects rested for a few minutes in a sitting position, and then 10 cc of blood was collected from the cubital vein of their left elbow, respectively, between 8 and 9 am, in the shortest possible time.

Statistical analysis .

For the normality of the data, the Shapiro-Wilk test and the homogeneity of variances were used using the LUNE test. According to the pre-test differences, ANCOVA analysis was used to investigate the differences between the groups. All statistical calculations were done using SPSS statistical software.

Results

In the supplement + exercise group, a significant decrease in malondialdehyde levels was observed. The levels of catalase ($p=0.001$), superoxide dismutase ($p=0.001$), and glutathione peroxidase ($p=0.001$) in the exercise + supplement group significantly increased compared to the placebo group, and the level of malondialdehyde ($p=0.001$) in the exercise +

supplement group was significantly higher than the placebo group. Also, the levels of catalase ($p=0.01$), superoxide dismutase ($p=0.01$), and glutathione peroxidase ($p=0.02$) in the exercise group significantly increased compared to the placebo group, and the level of malondialdehyde ($p=0.01$) significantly decreased.

Discussion

The main findings of the present study were that 12 weeks of combined training with N-acetylcysteine intake significantly increased catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and significantly decreased malondialdehyde. Also, the effect of training alone significantly increased serum levels of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and decreased malondialdehyde. In addition, the supplementation + training group showed greater changes than the training and supplementation groups in improving catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and malondialdehyde index. Studies that have examined the effects of exercise and nutritional strategies on antioxidant and oxidative enzyme levels are very limited and have been conducted in different populations, and the results of these studies are contradictory in some indicators.

Article message

The use of combined exercise protocols along with N-acetylcysteine supplementation in increasing catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase as antioxidant defense factors and reducing malondialdehyde in patients with chronic obstructive pulmonary disease creates a significant change that can be considered as part of treatment management.

Impress

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال؟، شماره؟

؟ و ؟؟؟؟؟ صفحات؟-؟

Open Access

مقاله پژوهشی

تأثیر یک دوره تمرین ترکیبی همراه با مصرف مکمل ان-استیل سیستئین بر استرس اکسایشی و آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی

امیررضا ابراهیمی^۱، شادمهر میردار^{۲*}

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۱۲/۰۳

چکیده

هدف: هدف مطالعه حاضر تأثیر تأثیر دوازده هفته تمرین ترکیبی (هوازی، مقاومتی و تای چی) همراه با مصرف مکمل ان-استیل سیستئین بر استرس اکسایشی و آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی است. **روش‌شناسی:** در این مطالعه نیمه تجربی، ۸۰ مرد با میانگین سنی ($46/87 \pm 1/50$) مبتلا به انسداد مزمن ریوی به‌طور تصادفی در ۴ گروه تمرینات ترکیبی، گروه تمرینات ترکیبی با مصرف مکمل، گروه مکمل، گروه دارونما به‌طور مساوی (۲۰ نفر) قرار گرفتند. تمرینات ۱۲ هفته و ۶ جلسه در هفته به مدت ۶۰ دقیقه انجام شد. روزانه ۱۸۰۰ میلی‌گرم مکمل ان-استیل سیستئین در کنار سه وعده غذایی اصلی تجویز شد. مقادیر مالون دی‌آلدئید (MDA) و آنزیم‌های کاتالاز (CAT)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) در زمان پیش‌آزمون و پس‌آزمون اندازه‌گیری شدند. تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های تحلیل کوواریانس و آزمون تی زوجی در سطح معنی‌داری $P \geq 0/05$ انجام شد. **یافته‌ها:** پس از ۱۲ هفته مداخله میانگین مقادیر کاتالاز ($25/45\%$ ، $p=0/102$)، سوپراکسید دیسموتاز ($22/43\%$ ، $p=0/01$) و گلوتاتیون پراکسیداز ($18/94\%$ ، $p=0/01$) در گروه مکمل+تمرین افزایش معنادار داشت. در گروه مکمل+تمرین در میزان MDA کاهش معنادار مشاهده شد ($26/10\%$ ، $p=0/002$). میزان CAT ($p=0/001$)، SOD ($p=0/001$)، GPX ($p=0/001$) در گروه تمرین+مکمل نسبت به گروه دارونما افزایش معنادار داشت و مقدار MDA ($p=0/001$) در گروه تمرین+مکمل به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه دارونما بود. همچنین مقادیر کاتالاز ($p=0/01$)، SOD ($p=0/01$) و GPX ($p=0/02$) در گروه تمرین نسبت به گروه دارونما افزایش معنادار و میزان MDA ($p=0/01$) کاهش معنادار داشت.

نتیجه‌گیری: استفاده از پروتکل‌های تمرینی ترکیبی همراه با مصرف مکمل ان-استیل سیستئین در افزایش کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز به عنوان عوامل دفاع آنتی‌اکسیدانی و کاهش مالون دی‌آلدئید در بیماران مبتلا به بیماری انسداد مزمن ریوی تغییر معناداری ایجاد می‌کند که می‌تواند به عنوان بخشی از مدیریت درمان در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: تمرینات ترکیبی، ان-استیل سیستئین، انسداد مزمن ریوی، گلوتاتیون پراکسیداز، مالون دی‌آلدئید، سوپراکسید دیسموتاز

نحوه ارجاع: ابراهیمی، امیررضا تکتیم، میردار، شادمهر. "تأثیر یک دوره تمرین ترکیبی همراه با مصرف مکمل ان-استیل سیستئین بر استرس اکسایشی و آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی". مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ؟؟؟؟؟؟ (؟)؟-؟؟.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28273.1543

با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir مشاهده کنید

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی ورزشی، تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، ایران
۲. استاد، فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت‌بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، ایران
(نویسنده مسئول)
(mirdarshadmehr@gmail.com)



مقدمه

بیماری انسداد مزمن ریه (COPD)^۱ چهارمین علت مرگ و میر در جهان است و به دلیل ناتوانی و مراقبت‌های بهداشتی، یک مشکل عمده بهداشت عمومی است. این بیماری با علائم مزمن تنفسی ناشی از تخریب راه هوایی و آلوئول مشخص می‌شود که منجر به عدم تحمل ورزش و تنگی نفس می‌شود (۱، ۲). علائم بیماری به مرور زمان بدتر و باعث افت تدریجی عملکرد کلی، از دست دادن استقلال در فعالیت‌های زندگی روزمره و کاهش کیفیت زندگی فرد مبتلا می‌شود (۳، ۴). فرآیند التهابی می‌تواند برونش‌ها، برونشیول‌ها و پارانشیم ریوی را تغییر داده و منجر به محدودیت پیش‌رونده جریان هوا و در نتیجه آمفیزم و برونشیت مزمن شود (۵). استرس اکسیداتیو محرک اصلی در پاتوژنز COPD است. افزایش استرس اکسیداتیو در ریه‌های بیماران COPD به دلیل اکسیدانهای آگزوزن موجود در دود سیگار و آلودگی هوا و به دلیل تولید درون‌زا گونه‌های اکسیژن فعال (ROS^۲) توسط سلول‌های التهابی و ساختاری در ریه است (۶). ریه تنها اندامی در کل معماری انسان است که بیشترین تماس را با اکسیژن جو و سایر مواد سمی محیطی دارد (۵). از این رو، ریه به دلیل تعداد بی‌شماری از اشکال واکنش گونه‌های اکسیژن، مستعد آسیب اکسیداتیو است. عدم تعادل بین اکسیدانها و مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی، فرآیندهای التهابی را تقویت می‌کند، سلامت قلب و عروق را بدتر می‌کند و به اختلالات قلبی عروقی مرتبط با COPD و مرگ و میر کمک می‌کند (۶). اختلال عملکرد عضلات تنفسی ویژگی اصلی نارسایی حاد و مزمن تنفسی در COPD است. پیشرفت COPD شامل آزاد شدن رادیکال‌های آزاد و پروتئازهای حساس به ردوکس است که منجر به التهاب کوچک راه هوایی، فیبروز و تخریب دیواره آلوئول می‌شود. آلوئول‌های التهابی، مانند نوتروفیل‌های فعال و ماکروفاژها، می‌توانند مقادیر زیادی از گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) را تولید کنند انتشار ROS توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها نه تنها به بافت‌های اطراف آسیب می‌رساند، بلکه می‌تواند مستقیماً به آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی آسیب وارد کند (۷). تغییرات ساختاری ناشی از استرس اکسیداتیو می‌تواند قدرت دیافراگم را تضعیف کرده و آسیب عضلانی را افزایش دهد و افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در دیافراگم با نارسایی تنفسی ناشی از تنفس مقاومتی مرتبط است (۸). ارزیابی استرس اکسیداتیو با اندازه‌گیری محصولات پراکسیداسیون لیپیدی، آنزیم‌های مسیرهای اکسیدان و آنتی‌اکسیدانی امکان‌پذیرتر است (۶). در این میان، اندازه‌گیری سطح مالون دی‌آلدئید (MDA^۳) به عنوان یک محصول پراکسیداسیون لیپیدی، رایج‌ترین

رویکرد برای ارزیابی آسیب اکسیداتیو است. افزایش MDA در COPD ثابت‌ترین یافته در میان مطالعاتی است که استرس اکسیداتیو را به COPD مرتبط می‌کند (۹، ۱۰). نتایج یک مطالعه نشان می‌دهد غلظت MDA در خلط در بیماران COPD پایدار در مقایسه با افراد سالم افزایش می‌یابد (۱۱). کاتالاز (CAT^۴)، گلوکاتایون پراکسیداز (GPx^۵) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD)^۶ آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی هستند که رادیکال‌های آزاد را به عنوان بخشی از مکانیسم‌های دفاعی خود در برابر استرس اکسیداتیو سم‌زدایی می‌کنند (۸، ۱۲). سوپراکسید دیسموتازها آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی قدرتمندی هستند که رادیکال سوپراکسید را به یک مولکول پراکسید هیدروژن با واکنش کمتر کاهش می‌دهند (۱۳). سایر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی ریه مانند کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیدازها بیشتر به حذف پراکسید هیدروژن به آب کمک می‌کنند (۱۴). ارزیابی فعالیت گلوکاتایون پراکسیدازها در بیماران COPD ممکن است برای تشخیص سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی مختل در این گروه مفید باشد (۱۵). کاتالاز به عنوان آنزیم آنتی‌اکسیدانی اصلی ریه‌ها انسان نقش دارند. یافته‌های پژوهشی بر پایین‌تر بودن میزان این آنزیم ضد اکسایشی در بیماران ریوی دلالت دارد. (۱۶)

علاوه بر این، مقادیر SOD و CAT با یکدیگر و همچنین با مالون دی‌آلدئید خلط، یک نشانگر ایجاد شده برای استرس اکسیداتیو همبستگی دارند. فعالیت آنتی‌اکسیدانی خلط در طول تشدید COPD افزایش می‌یابد و نشان می‌دهد که فعال شدن SOD و CAT بخشی جدایی‌ناپذیر از مکانیسم دفاعی انسان در برابر افزایش تولید اکسیدان مرتبط با COPD است (۱۷).

این نشانگرها حتی در COPD خفیف نیز افزایش می‌یابند (۱۸). در فرآیند مدیریت بیماری COPD راهکارهای مناسب شامل استراتژی تغذیه‌ای و فعالیت بدنی می‌باشد. افراد مبتلا به COPD در زندگی روزمره غیرفعال هستند. طبق دستورالعمل‌های بین‌المللی، تمرین ورزشی به‌عنوان سنگ بنای توان‌بخشی ریوی در نظر گرفته می‌شود. سطح فعالیت بدنی نقش کلیدی در شروع اختلال عملکرد عضلانی دارد و با کیفیت زندگی، بستری شدن در بیمارستان، بیماری‌های همراه، کاهش عملکرد ریه و مرگ‌ومیر مرتبط است (۱۹). به طور خلاصه، تمرین ورزشی به‌عنوان بخشی از یک برنامه جامع توان‌بخشی ریوی، می‌تواند تأثیر عمیقی در زندگی بیماران مبتلا به COPD ایجاد کند. در واقع، تمرین ورزشی علائم روزانه تنگی نفس و خستگی را کاهش می‌دهد، آمادگی جسمانی را بهبود می‌بخشد و کیفیت زندگی را در بیماران مبتلا به COPD بهبود می‌بخشد (۱۹). با وجود مطالعات متعدد در حوزه ورزش و تاثیر انواع مختلف آن بر روی بیماران COPD، تحقیقات اندکی به بررسی مداخلات تمرینی بر

catalase⁴glutathione peroxidase⁵
superoxide dismutase⁶Chronic obstructive pulmonary disease¹
Reactive Oxygen Species²
Malondialdehyde³

دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است. این-استیل سیستین یک ترکیب تیول است که به عنوان یک عامل موکولیتیک ساخته شده است زیرا پیوندهای متقابل دی سولفید موسین را برای کاهش ویسکوزیته موکوس می‌شکند. همچنین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی از طریق افزایش غلظت گلوتاتیون است که در COPD کاهش می‌یابد (۲۸). اخیراً، کارآزمایی‌های متعددی برای تأیید مناسب بودن استفاده از این استیل سیستین با دوز بالا در COPD انجام شده است، که نتایج دلگرم‌کننده بوده‌اند (۲۹). در یک مطالعه بزرگ که بیماران چینی مبتلا به COPD با درجه متوسط تا شدید انجام شد گزارش شد که درمان طولانی‌مدت آن استیل سیستین با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز می‌تواند خطر تشدید را تا ۲۰ درصد کاهش دهد (۳۰). در مطالعه‌ای دیگر مصرف مدت ۱۰- استیل سیستین با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم یک‌بار در روز هیچ کاهش در پیشرفت بیماری COPD نشان نداد (۲۸). این استیل سیستین اثر آنتی‌اکسیدانی خود را با عمل مستقیم به‌عنوان یک جاذب گونه‌های اکسیژن فعال و پیش ساز گلوتاتیون کاهش‌یافته اعمال می‌کند (۳۰). با توجه به نتایج متناقض و همچنین اندک در مورد تأثیر گذاری فعالیت بدنی و همچنین مکمل این استیل سیستین بر روی شاخص‌های التهابی در بیماران مبتلا به بیماری مزمن ریه این پرسش مطرح می‌شود که آیا هم‌افزایی مداخلات نامبرده شده (تمرینات ترکیبی و مکمل این استیل سیستین) می‌تواند باعث بهبود متغیرهای نامبرده شود؟ از طرفی اطلاعاتی در مورد تغییرات ناشی از تمرینات ترکیبی همراه با ورزش تای چی و مصرف مکمل این استیل سیستین بر شاخص‌های التهابی در بیماران انسداد ریوی وجود ندارد و تاکنون مطالعه‌ای به این شکل انجام نشده است. ارزش ترکیب این روش‌ها و پتانسیل آن برای رسیدگی به اجزای متعدد بیماری در مطالعات بالینی بزرگ لازم است. هدف ما بررسی اثرات تمرین ترکیبی (هوای، مقاومتی و تنفسی) همراه با مصرف مکمل این-استیل سیستین بر سطوح مالون‌دی‌آلدهید، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز در بیماران مبتلا به انسداد مزمن ریوی بود.

روش پژوهش

این مطالعه نیمه تجربی و بالینی با طرح پیش‌آزمون و پس‌آزمون در کمیته اخلاق دانشگاه مازندران با کد IR.UMZ.REC.1403.020 مورد تأیید قرار گرفت و در مرکز کارآزمایی ایران با کد کارآزمایی بالینی IRCT20240227061121N1 به ثبت رسیده است. جامعه مورد مطالعه بیماران COPD استان تهران بود و نمونه‌گیری به روش در دسترس از بین مراجعان به بیمارستان مسیح دانشوری بود که با نظر متخصص ریه انتخاب شدند. ۸۰ بیمار مرد با میانگین سنی (۴۶/۸۷ ± ۱/۵۰) به‌صورت

فاکتورهای التهابی بیماران انسداد مزمن ریوی پرداخته‌اند. شواهد موجود در مورد اثرات فعالیت بدنی بر استرس اکسیداتیو افراد مبتلا به COPD متناقض است، به طوری که مطالعات کاهش، افزایش و یا ثبات نشانگرهای استرس اکسیداتیو را نشان می‌دهند (۲۰). در یک مطالعه مروری گزارش شد ترکیبی از تمرینات تناوبی شدید و تمرینات قدرتی باعث بهبود استرس اکسیداتیو سیستمیک و در افراد مسن مبتلا به COPD شده است (۲۰، ۲۱). همچنین تای چی یک ورزش بر اساس استفاده از ذهن یا تمرکز برای کنترل تنفس و حرکات دایره‌ای بدن است تا جریان انرژی درون بدن را برای حفظ تعادل درون بدن و بهبود امید به زندگی تسهیل کند (۲۲). مطالعات بالینی نشان داده است که تای چی به دلیل اثربخشی آن در تقویت و کشش بدن، بهبود جریان خون و سایر مایعات در سراسر بدن و بهبود تعادل برای COPD مفید است. به‌عنوان مثال، پژوهشگران دریافته‌اند که تای چی به طور قابل‌توجهی حجم بازدم پر فشار در یک ثانیه در هر پیش بینی شده (FEV1%) افزایش داد (۲۲)، اما انگای^۷ و همکاران نتایج منفی گزارش کردند (۲۱). آن‌ها گزارش کردند اثرات یک برنامه تای چی بر کاهش تنگی نفس و کیفیت زندگی قطعی نیست (۲۱).

TBRS^۸ یک روش تمرینی نشسته است و به طور قابل‌توجهی ظرفیت ورزش را افزایش داده، تنگی نفس را کاهش می‌دهد و تعداد تشدیدهای حاد را در بیماران COPD کم می‌کند. تأثیر تمرین TBRS به‌نهایی بر توانبخشی ریوی در بیماران COPD تا حد زیادی ناشناخته باقی‌مانده است (۲۳، ۲۴). همچنین گزارش شده است که این نوع تمرینات پس از مداخله، تست ۶ دقیقه پیاده‌روی را به طور قابل‌توجهی بهبود می‌بخشد (۲۵). احتمالاً فعالیت‌های ورزشی مختلف از جمله تمرینات ترکیبی (هوای، مقاومتی و تنفسی) با توجه با اثرات فیزیولوژیکی خود می‌توانند در بیماران مبتلا به COPD اثرات مثبتی داشته باشد (۲۶، ۲۷). از طرفی کاهش استرس اکسیداتیو توسط آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است یک رویکرد درمانی مفید باشد. با این حال، کشف آنتی‌اکسیدان‌های ایمن و مؤثر برای COPD دشوار است، زیرا سطح استرس اکسیداتیو در ریه‌ها بسیار بالا است. هدف از درمان بازگرداندن تعادل ردوکس طبیعی در ریه‌ها بدون کاهش مزایای سیگنال دهی اکسیدان است. فقدان بیومارکرهای مفید برای شناسایی بیمارانی که از درمان آنتی‌اکسیدانی بیشتر سود می‌برند یا برای نشان دادن دوزهای مورد نیاز برای بازگرداندن تعادل ردوکس در بیماران COPD وجود دارد. طیف گسترده‌ای از اکسیدان‌ها، رادیکال‌های آزاد و عوامل دیگر در پاتوژنز COPD نقش دارند (۲۲، ۲۷)، بنابراین تجویز آنتی‌اکسیدان‌ها برای درمان بیماری منطقی به نظر می‌رسد و از این نظر تجویز خوراکی این استیل سیستین مؤثر بوده است. علاوه بر این، این-استیل سیستین

دارو، پیشگیری از تشدید، وضعیت روانی، مدیریت تغذیه، اکسیژن‌ترمانی خانگی و همچنین تنفس و سرفه دریافت کردند.

پروتکل تمرینی

آزمودنی‌ها به مدت ۱۲ هفته و هر هفته به مدت ۶ روز، تمرینات را انجام دادند. در روزهای زوج از تمرینات ترکیبی که شامل تمرینات مقاومتی و هوازی می‌شوند استفاده شد. همچنین در روزهای فرد بیماران به انجام تمرینات تای چی پرداختند. پروتکل مداخله برنامه تمرینات ترکیبی با فرکانس شش جلسه در هفته تقریباً هر جلسه ۶۰ دقیقه، که در مجموع ۳۶ جلسه بود که زیر نظر مربی انجام شد. جلسات با ۵ دقیقه کشش پویا عمومی شروع شد. تمرین هوازی روی تردمیل به مدت ۳۰ دقیقه با شدت ۸۰ درصد میانگین سرعت به‌دست‌آمده در آزمون پیاده‌روی شش دقیقه‌ای (MWT۶) شروع شد و پیشرفت بر اساس حس ذهنی بود. هنگامی که فرد احساس تنگی نفس را با مقادیر بین ۴ تا ۶ در مقیاس بورگ گزارش می‌کند، شدت آن حفظ می‌شود، اما زمانی که شدت کمتر از ۴ بود، ۵ درصد شدت تمرین افزایش داشت. برای تمرین مقاومتی پیش از شروع برنامه تمرینی در جلسات آشنایی، مقادیر یک تکرار بیشینه به روش تکرارهای زیر بیشینه تا سر حد خستگی در گروه‌های عضلانی زیر انجام شد: فلکسورهای آرنج، و بازکننده‌ها و فلکسورهای زانو. تمرین مقاومتی با استفاده از دستگاه‌های بدنسازی جلوی پا و پشت پا برای اندام تحتانی (بازکننده و خم کننده زانو) و تجهیزات کش برای اندام فوقانی (فلکسور آرنج) با شدت ۶۰ تا ۸۰ درصد IRM انجام شد. هر حرکت ۳ ست ۱۰ تکراری با فواصل دو دقیقه‌ای استراحت بین ست‌ها انجام شد. افزایش شدت تمرین هر چهار جلسه با افزایش ۵ درصدی در شدت آزمون تا رسیدن به ۸۰ درصد IRM انجام شد. در روزهای فرد بعد از ۵ دقیقه گرم کردن بیماران سه بار در هفته به مدت ۱۲ هفته یک تمرین ۱۵ دقیقه‌ای را بر روی TBRs (NuStep-T4، آمریکا) زیر نظر فیزیوتراپ و یک تمرین ۱۵ دقیقه‌ای تای چی (سبک ۲۴، فرمی یانگ) زیر نظر مربی تای چی انجام دادند (۳۱). TBRs می‌تواند به طور هم‌زمان ضربان قلب و گرما را نمایش دهد و مقاومت را می‌توان از درجه ۱ تا ۱۰ با توجه به وضعیت بیمار تنظیم کرد. تکنیک‌های تمرین و اقدامات احتیاطی ایمنی هر حرکت در کل جلسه تمرین توضیح و نشان داده شد. قبل از شروع ورزش بیماران تمرینات TBRs را توسط یک فیزیوتراپ و تمرینات تای چی را توسط مربی تای چی آموزش دیدند. به شرکت‌کنندگان توصیه شد که در طول تمرینات تای چی بر روی کنترل تنفس و حرکات بدن تمرکز کنند. به شرکت‌کنندگان در گروه تمرینات ترکیبی در رابطه با تمرینات TBRs توصیه شد که برای دستیابی به شدت تمرین بالاتر تحت راهنمایی یک درمانگر توانبخشی، شدت را افزایش دهند. در پایان تمرینات ۵ دقیقه سرد کردن زیر نظر مربی انجام شد. کلیه جلسات

هدفمند و با توجه به معیارهای ورود به مطالعه به صورت تصادفی به چهار گروه ۲۰ نفره، شامل گروه تمرینات ترکیبی، گروه تمرینات ترکیبی با مصرف مکمل، گروه مکمل، گروه دارونما تقسیم شدند. پنهان‌سازی تصادفی توسط فرد سومی با استفاده از جدول اعداد تصادفی انجام گرفت. به آزمودنی‌ها توصیه شد که برنامه دارویی و غذایی خود را ادامه دهند. از آزمودنی‌ها درخواست شد تا ما را از تغییرات برنامه‌های درمانی آن‌ها مطلع سازند. داوطلبان شرکت‌کننده در این طرح با نوع مطالعه، اهداف و روش اجرا، فواید و خطرات احتمالی آشنا و با کسب رضایت‌نامه آگاهانه وارد مطالعه شدند. معیار تشخیص COPD در بیماران بر مبنای آزمون اسپیرومتری، به این شکل بود که کسانی که نسبت حجم بازدمی پرفشار در ثانیه اول به ظرفیت حیاتی پرفشار در آن‌ها کمتر از ۷۰ درصد باشد، مبتلا به COPD هستند. هیچ‌کدام از بیماران مشکلات قلبی عروقی، کبدی، گوارشی و ادم محیطی نداشتند. همه بیماران شرکت‌کننده در مرحله متوسط بیماری قرار داشتند. قبل از شروع تمرینات رضایت‌نامه آگاهانه و داوطلبانه از همه آزمودنی‌ها گرفته شد. از وسایل آزمایشگاهی اسپیرومتر و پرسش‌نامه اطلاعات فردی استفاده شد. همه آزمودنی‌ها را پزشک متخصص ریه از نظر مصرف دارو یکسان‌سازی کرد. برنامه آموزشی تنفس دیافراگمی در یک جلسه تمرینی آموزش داده شد. از همه آزمودنی‌ها، آزمون عملکردی ریه توسط دستگاه اسپیرومتر، میزان FEV1، FEV1/FVC، گرفته شد. سپس توسط دستگاه بادی باکس میزان MIP⁹ در بیمارستان در حضور پزشک متخصص و کارشناس آزمایشگاه اندازه‌گیری شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل شرکت‌کنندگان مرد ۴۰ تا ۵۰ ساله، داشتن حجم بازدمی پرفشار در ثانیه اول بین ۵۰ تا ۸۰ درصد، نبود مشکلات قلبی و تنفسی حاد و همچنین نداشتن مشکلات مفصلی، توانایی انجام حرکات ورزشی، شرکت نکردن در برنامه ورزشی منظم حداقل ۶ ماه پیش از شروع اجرای مطالعه بود. معیارهای خروج از پژوهش نیز شامل عدم تمایل و شرکت آزمودنی‌ها در پژوهش، مصرف مکمل‌های غذایی، عدم مصرف منظم مکمل و دارونما، حضور نامنظم در جلسات تمرینی، تغییر در درمان روتین بیمار طبق نظر پزشک (تغییر در دوز و نوع داروهای مصرفی)، بیماری‌های قلبی عروقی علامت‌دار، مشارکت در یک برنامه روابط عمومی در ۱۲ ماه گذشته، اختلال روانی یا رفتارهای غیرطبیعی و آسیب‌دیدگی می‌باشد. به دلیل اینکه شرکت‌کنندگان در این پژوهش مشکلات تنفسی داشتند و مستعد بیماری‌های قلبی عروقی هستند، مجوز پزشک متخصص قلب و عروق جهت شرکت در تمرینات، برای این گروه از افراد صادر گردید. پس از اخذ مجوز پزشکی، یک قرار ملاقات برای ارزیابی پایه داده شد. همه شرکت‌کنندگان در طول کل مطالعه به مراقبت‌های پزشکی معمول خود ادامه دادند و جلسات آموزشی هفتگی یکسانی را در خصوص استفاده از

⁹ Maximal Pressure Inspiratory

و بر اساس دستورالعمل کارخانه سازنده کیت (BIOSPES)، چین) با حساسیت ۱۳ U/L اندازه‌گیری شد. مقادیر پلاسمايي MAD با استفاده از معرف رنگی به نام تیوباریتوریک اسید و با روش اسپکتروفتومتری در طیف ۴۹۲ نانومتر سنجش شد.

روش آماری

در این پژوهش تمامی داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شده است. برای بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک و برای همگنی واریانس‌ها از آزمون لون استفاده شد و با توجه به تأیید آن؛ برای بررسی میزان اختلاف میانگین‌ها در پیش‌آزمون گروه‌ها از آنالیز واریانس یک‌طرفه و اختلاف میانگین‌ها نسبت به پیش‌آزمون از آزمون آماری t زوجی استفاده شد. با توجه به تفاوت‌های پیش‌آزمون، از آنکوا برای بررسی تفاوت بین گروه‌ها و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. درصد تغییرات از طریق محاسبه (اختلاف پیش‌آزمون از پس‌آزمون؛ تقسیم بر پس‌آزمون، ضربدر ۱۰۰) به دست آمد. اندازه اثر هر آنالیز به صورت مجذور eta گزارش شد. کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۳ در سطح معنی‌داری $P < 0.05$ انجام شد.

یافته‌ها

در مجموع ۸۰ شرکت‌کننده به ترتیب در تحلیل نهایی وارد شدند. جدول ۱ ویژگی‌های فردی و فیزیولوژیکی آزمودنی‌ها قبل از مداخلات را نشان می‌دهد. میانگین سنی کل آزمودنی‌ها مطالعه ۴۶/۸۷ سال بود. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه در تمام اندازه‌گیری‌های پایه شامل سن، وزن، قد، شاخص توده بدن، حجم بازدم پرفشار در یک ثانیه، حداکثر فشار دمی و تعداد تنفس وجود نداشت ($P > 0.05$) (جدول ۱). پس از ۱۲ هفته مداخله میانگین مقادیر کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز به ترتیب ۲۵/۴۵، ۲۲/۴۳ و ۱۸/۹۴ درصد در گروه مکمل+تمرین افزایش معنادار داشت. در گروه مکمل+تمرین در میزان مالون‌دی‌آلدهید کاهش معنادار مشاهده شد ($p = 0.002$) (جدول ۲). میزان کاتالاز ($p = 0.001$)، سوپراکسید دیسموتاز ($p = 0.001$)، گلوکاتایون پراکسیداز ($p = 0.001$) در گروه تمرین+مکمل نسبت به گروه دارونما افزایش معنادار و مقدار مالون‌دی‌آلدهید ($p = 0.001$) در گروه تمرین+مکمل به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دارونما بود. همچنین مقادیر کاتالاز ($p = 0.001$)، سوپراکسید دیسموتاز ($p = 0.001$) و گلوکاتایون پراکسیداز ($p = 0.002$) در گروه تمرین نسبت به گروه دارونما افزایش معنادار و میزان مالون‌دی‌آلدهید ($p = 0.001$) کاهش معنادار داشت (جدول ۲). با توجه به مقادیر اندازه اثر تغییرات در گروه مکمل+تمرین در شاخص‌های کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و مالون‌دی‌آلدهید نسبت به گروه‌های تمرین و مکمل بزرگ‌تر است (جدول ۲).

تمرینی در روزهای فرد و زوج تحت نظارت مربیان متخصص، فیزیوتراپ و محققین انجام گرفت. یک دفترچه گزارش نیز برای اهداف نظارت ارائه شد. از شرکت‌کنندگان خواسته شد تا سطح دشواری تمرین و همچنین هرگونه عوارض یا عوارض جانبی که ممکن است اتفاق بیفتد را ثبت کنند. دفترچه گزارش هر دو هفته مورد ارزیابی قرار گرفت (۳۲).

نحوه مصرف مکمل و دارونما

گروه‌های تمرین+مکمل و گروه مکمل ۱۸۰۰ میلی‌گرم مکمل ان استیل سیستینین ۳ بار در روز (هر وعده یک قرص ۶۰۰ میلی‌گرم) همراه با وعده‌های غذایی برای مدت ۱۲ هفته تحت نظارت پزشک متخصص مصرف کردند. روش استفاده‌شده برای تجویز میزان دوز مورد استفاده برگرفته از پژوهش هیرای و همکاران (۲۰۱۷) بود (۳۳). گروه دارونما نیز روزانه سه بار در روز دو کپسول دارونما (قرص حاوی آرد گندم) مشابه عصاره، دریافت کردند (۳۴). به‌منظور نظارت بر مصرف کپسول‌ها به طور روزانه با آزمودنی‌ها با آزمودنی‌ها تماس گرفته و مقادیر مصرفی موردنظر پیگیری می‌شد. همه کپسول‌ها غیر شفاف بودند. همچنین مشاوره یکسان در مورد رژیم غذایی به همه بیماران ارائه شد.

اندازه‌گیری شاخص‌ها

در تحقیق حاضر قد ایستاده آزمودنی‌ها بدون کفش و توسط قد سنج محاسبه شد. وزن آن‌ها توسط ترازوی سکا و با حداقل لباس ممکن اندازه‌گیری گردید. جهت محاسبه شاخص توده بدن بیماران، وزن آن‌ها بر حسب کیلوگرم بر توان دوم قد آن‌ها به متر تقسیم گردید. خون‌گیری در دو مرحله، یک روز قبل از اولین جلسه تمرین (پیش‌آزمون) و ۴۸ ساعت پس از پایان هفته دوازدهم تمرین (پس‌آزمون)، بعد از ۱۰ تا ۱۲ ساعت ناشتایی، انجام شد. قبل از هر نوبت خون‌گیری، آزمودنی‌ها چند دقیقه در حالت نشسته به استراحت پرداخته و سپس به ترتیب در کمترین زمان از ورید کوبیتال آرنج دست چپ آن‌ها ۱۰ سی‌سی خون، مابین ساعت ۸ الی ۹ صبح، گرفته شد. پس از اتمام خون‌گیری، نمونه‌های خون برای ۲۰ دقیقه در دمای اتاق جهت لخته شدن قرار داده شدند و سپس لوله‌های حاوی نمونه برای مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۳۵۰۰-۳۰۰۰ سانتریفوژ گردیده و سرم جداسازی شده در چهار میکروتوب مجزا در دمای ۲۰- نگهداری شدند. فعالیت CAT در نمونه‌های خونی نیز با بهره‌گیری از شیوه‌آب، براساس سرعت تجزیه H₂O₂ در طول موج ۲۴۰ نانومتر به وسیله اسپکتروفتومتری موردسنجش قرار گرفت. مقادیر پلاسمايي آنزیم SOD با روش رنگ‌سنجی و در طول موج ۴۲۰ نانومتر با استفاده از کیت تجاری SOD (Zelbio، آلمان) با حساسیت ۰/۰۴ U/L به روش اسپکتروفتومتری با استفاده از دستگاه اتوآنالیزور انجام گرفت. مقدار GPX سرم با استفاده از کیت آزمایشگاهی و به روش آنزیم لینک ایمنواسی (ELISA)

جدول ۱. تفاوت داده‌های پایه بین گروه‌های مطالعه

متغیر	دارونما	مکمل	تمرین	تمرین + مکمل	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۴۷/۰۰ ± ۱/۳۰	۴۷/۲۵ ± ۱/۶۶	۴۶/۵۰ ± ۱/۴۱	۴۶/۷۵ ± ۱/۶۶	۰/۴۳
قد (سانتی‌متر)	۱۷۱/۸۷ ± ۳/۵۲	۱۷۲/۰۰ ± ۴/۶۹	۱۷۱/۸۷ ± ۳/۳۱	۱۷۲/۱۲ ± ۲/۴۷	۰/۹۵
وزن (کیلوگرم)	۷۰/۰۰ ± ۲/۵۶	۷۰/۸۷ ± ۳/۱۳	۷۱/۶۲ ± ۲/۸۷	۶۹/۳۷ ± ۳/۲۰	۰/۲۱
شاخص توده بدن (کیلوگرم/مترمربع)	۲۲/۵۲ ± ۰/۸۸	۲۳/۰۱ ± ۰/۷۴	۲۳/۱۰ ± ۰/۸۹	۲۲/۸۶ ± ۰/۸۰	۰/۵۵
حجم بازدم فشار در ثانیه اول (درصد)	۶۸/۵۰ ± ۱/۱۴	۶۸/۱۰ ± ۲/۰۲	۶۸/۱۲ ± ۱/۸۵	۶۸/۱۷ ± ۱/۷۴	۰/۸۱
حداکثر فشار دمی (سانتی‌متر آب)	۷۴/۲۰ ± ۳/۴۶	۷۳/۱۶ ± ۴/۳۸	۷۴/۱۵ ± ۳/۳۲	۷۱/۹۸ ± ۳/۵۴	۰/۹۸
تعداد تنفس (دقیقه)	۲۲/۲۰ ± ۵/۰۹	۲۳/۹۶ ± ۴/۸۲	۲۳/۰۵ ± ۴/۳۱	۲۴/۷۹ ± ۴/۹۳	۰/۹۰

جدول ۲. نتایج آزمون آنکوا و t زوجی

شاخص	گروه‌ها	انحراف معیار ± میانگین		تغییر درون گروهی		بین گروهی	
		پیش‌آزمون	پس‌آزمون	P	T	f	p
کاتالاز (ng/ml)	دارونما	۴۲/۰۷ ± ۲/۱۱	۴۲/۷۴ ± ۲/۷۹	۰/۴۷	۰/۶۸	۳/۸۳	۰/۰۳
	مکمل	۴۲/۴ ± ۱/۲۷	۴۸/۸ ± ۱/۲۷	۰/۱۱	۱/۲۴	۷/۷۱	
	تمرین	۴۱/۰۰ ± ۱/۹۲	۴۷/۵۱ ± ۱/۹۰	*۰/۰۴	۳/۵۳	۱۴/۷۱	
	تمرین + مکمل	۴۱/۵ ± ۱/۵	۵۳/۶ ± ۱/۴۶	*۰/۰۱	۵/۹۴	۲۵/۴۵	
سوپراکسید دیسموتاز (u/mg)	دارونما	۳/۶۵ ± ۰/۴۶	۳/۵۲ ± ۰/۱۴	۰/۹۰	۱/۳۱	۴/۵۳	۰/۰۱
	مکمل	۳/۷۰ ± ۰/۵۹	۳/۹۳ ± ۰/۳۷	۰/۶۹	۲/۳۰	۶/۰۳	
	تمرین	۳/۷۴ ± ۰/۷۰	۴/۲۰ ± ۰/۱۸	۰/۱۰	۳/۶۴	۱۱/۲۹	
	تمرین + مکمل	۳/۷۲ ± ۰/۵۶	۴/۶۶ ± ۰/۲۳	*۰/۰۱	۷/۶۲	۲۲/۴۳	
گلوکاتینون پراکسیداز (u/l)	دارونما	۱۳۱/۲۸ ± ۱/۸۶	۱۳۰/۴۷ ± ۲/۲۱	۰/۶۵	۰/۹۰	۴/۵۳	۰/۰۱
	مکمل	۱۲۹/۳۶ ± ۲/۱۰	۱۳۶/۰۱ ± ۴/۶۱	۰/۱۰	۱/۷۰	۵/۰۹	
	تمرین	۱۲۸/۷۰ ± ۱/۸۵	۱۳۹/۳۰ ± ۷/۲۱	*۰/۰۴	۴/۲۰	۷/۹۱	
	تمرین + مکمل	۱۳۰/۹۰ ± ۱/۵۹	۱۵۸/۲۹ ± ۹/۳۵	*۰/۰۱	۹/۲	۱۸/۹۴	
مالون دی‌آلدید (nm/L)	دارونما	۵/۰۷ ± ۰/۹۱	۵/۲۴ ± ۰/۷۹	۰/۸۹	۰/۹۸	۵/۸۳	۰/۰۱
	مکمل	۵/۳۳ ± ۰/۹۲	۵/۰۶ ± ۱/۹۰	۰/۳۰	۱/۹۲	-۵/۲۰	
	تمرین	۵/۴۴ ± ۱/۰۱	۴/۸۵ ± ۱/۲۷	*۰/۰۱	۳/۹۸	-۱۱/۴۷	
	تمرین + مکمل	۵/۵۰ ± ۱/۵	۴/۲۳ ± ۰/۵۰	*۰/۰۰۲	۸/۵۲	-۲۶/۱۰	

*مقدار P را بین پیش‌آزمون و پس‌آزمون نشان می‌دهد.(آزمون تی زوجی $p < 0.05$ اختلاف معنادار)
†مقدار P را بین گروه‌ها نشان می‌دهد. (آزمون تحلیل کوواریانس $p < 0.05$ اختلاف معنادار)

جدول ۳. مقایسه زوجی گروه‌های مطالعه

گروه‌ها	کاتالاز	سوپراکسید دیسموتاز	گلوکاتایون پراکسیداز	مالون دی‌الدهید
دارونما	۰/۶۰	۰/۷۲	۰/۲۹	۰/۳۵
دارونما	۰/۰۱*	۰/۰۱*	۰/۰۲*	۰/۰۱*
دارونما	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*
مکمل	۰/۰۷	۰/۰۶	۰/۰۹	۰/۰۴*
مکمل	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۱*	۰/۰۰۲*	۰/۰۰۱*
تمرین + مکمل	۰/۰۴*	۰/۱۰	۰/۰۳*	۰/۰۱*

* آزمون تعقیبی توکی تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها. $p < 0.05$

بحث

مطالعه حاضر اولین آزمایش تصادفی و کنترل‌شده برای بررسی اثربخشی مکمل این-استیل سیستین به همراه تمرینات ترکیبی بر روی شاخص‌های اکسایشی و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی است. در این مطالعه ۱۲ هفته تمرینات ترکیبی به همراه مصرف این-استیل سیستین باعث افزایش معنی‌دار مقادیر کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و کاهش معنادار مالون‌دی‌الدهید شده است. همچنین اثر تمرین به تنهایی به‌طور معناداری سطوح سرمی کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز را افزایش و مقدار مالون‌دی‌الدهید را کاهش داد. گروه مکمل+تمرین تغییرات بزرگ‌تری نسبت به گروه‌های تمرین و مکمل در بهبود آنزیم‌های کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و شاخص مالون‌دی‌الدهید نشان داد. مطالعاتی که تأثیر استراتژی‌های ورزشی و تغذیه‌ای را بر سطوح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و اکسایشی را بررسی کرده‌اند بسیار محدود می‌باشد و در جمعیت‌های متفاوت بوده و نتایج این مطالعات در برخی از شاخص‌ها متناقض است. کاکمارگ^۱ و همکاران (۲۰۲۳) در مطالعه‌ای همسو گزارش کردند تمرینات با شدت متوسط سطوح گلوکاتایون پراکسیداز در بیماری انسدادی مزمن ریه را افزایش می‌دهد (۳۵). در تحقیق دیگر بوستانی^۲ و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که تمرین تناوبی باعث افزایش CAT، SOD و GPX در مردان سالمند شده است و می‌تواند

مداخله مناسبی جهت مقابله با عوارض فشار اکسایشی ناشی از پیری باشد (36). نقی زاده و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند اثر تعاملی تمرین و مصرف کورکومین سبب افزایش معناداری سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز شد (۳۷). ژانگ^۳ و همکاران (۲۰۲۱) در یک مطالعه مروری تأثیر مثبت تمرینات ورزشی بر بهبود استرس اکسیداتیو ناشی از COPD را گزارش کردند (۳۸). آلکازر^۴ و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند ترکیبی از تمرینات تناوبی شدید و تمرینات قدرتی باعث بهبود استرس اکسیداتیو سیستمیک و اختلال عملکرد عضلات اندام در افراد مسن مبتلا به COPD شده است (۲۰). رودریگوتز^۵ و همکاران (۲۰۱۲) گزارش کردند تمرینات ورزشی با شدت بالا و طولانی‌مدت، ظرفیت ورزشی را در افراد COPD بهبود می‌بخشد و درعین‌حال از افزایش استرس اکسیداتیو سیستمیک جلوگیری می‌کند (۳۹). در مطالعه‌ای دیگر گزارش شد، انجام تست بروس تعدیل شده منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود و مصرف آنتی‌اکسیدان ممکن است پراکسیداسیون لیپیدی را به دنبال ورزش کاهش دهد (۴۰). از طرفی در مطالعه‌ای ناهمسو ناکاتانی^۱ و همکاران (۲۰۰۵) دریافتند که ورزش معمولی فعالیت SOD را در دیافراگم موش افزایش می‌دهد، اما هیچ گزارشی نشان نمی‌دهد که فعالیت CAT یا GPX افزایش پیدا کرده باشد (۴۱). رویکردهای تحلیلی، نوع آزمودنی‌ها، سن، جنسیت، رژیم غذایی یا سبک زندگی،

4 Alcazar

Cakmak²
bostani³
Zhang⁴

5 Rodriguez
Nakatani¹



دهد (۴۵). همچنین مطالعات گزارش کرده‌اند که تمرینات TBRS به طور قابل توجهی استقامت ورزشی را در بیماران COPD بهبود می‌بخشد (۲۳، ۲۴). همچنین گزارش شده است که این نوع تمرینات پس از مداخله، تست ۶ دقیقه پیاده‌روی را به طور قابل توجهی بهبود می‌بخشد (۲۵). فعال‌سازی پاسخ سازگاری استرس اکسیداتیو یکی از مکانیسم‌های ممکن برای افزایش ظرفیت ورزش است. اگرچه تمرینات ورزشی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بیماران COPD را افزایش می‌دهد، اما ورزش شدید و بارگذاری ورزشی حاد اثر معکوس دارند و استرس اکسیداتیو را افزایش می‌دهند. با این حال، تمرین ورزشی طولانی‌مدت و کارآمد به طور مؤثر ظرفیت آنتی‌اکسیدانی را بدون افزایش استرس اکسیداتیو افزایش می‌دهد. احتمالاً در این مطالعه با توجه به مصرف ان-استیل سیستین در کنار تمرینات ترکیبی ظرفیت آنتی‌اکسیدانی افزایش پیدا کرده و استرس اکسیداتیو کاهش پیدا کرده است. تمرینات قدرتی همچنین باعث ایجاد تنگی نفس کمتری در حین ورزش می‌شود که به احتمال زیاد تحمل آن را نسبت به تمرینات هوازی آسان‌تر می‌کند (۴۶). بنابراین، ترکیبی از تمرینات مقاومتی با تمرینات هوازی می‌تواند یک استراتژی تمرینی جایگزین مفید در بیمارانی باشد که به دلیل محدودیت مشخص تهویه، توانایی آن‌ها در انجام تمرینات استقامتی به شدت محدود شده است. گزارش شده است تمرینات TBRS به طور قابل توجهی تنگی نفس را در بیماران COPD بهبود می‌بخشد (۲۵). مطالعات دیگری در زمینه تأثیر فعالیت بدنی بر شاخص‌های COPD انجام شده است. بابایی و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند تمرینات ورزشی ترکیبی مقاومتی و هوازی در آب تأثیر مثبتی بر شاخص‌های تنفسی از جمله FEV1، FVC و FEV1/FVC دارند (۴۷). امینی و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند تمرینات پيلاتس و دیافراگمی نقش مهمی در بهبود الگوی تنفسی، ظرفیت تمرینی و کیفیت زندگی بیماران دارد و باید در برنامه بازترانی ربوی این بیماران گنجانده شود (۴۴). شو و همکاران (۲۰۲۱) با بررسی تأثیر تمرینات تای چی بر بیماران مبتلا به بیماری انسداد مزمن ریه نشان دادند که عوامل التهابی در گروه تمرین نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری داشته است (۴۵). مشخص نیست که آیا این یافته‌ها به تفاوت در مدت مداخله، پروتکل تمرین، مدت، زمان، شدت، کاهش وزن یا جنسیت شرکت‌کنندگان و همچنین عواملی مانند سلامت آزمودنی مربوط می‌شود یا خیر. به نظر می‌رسد ورزش همراه با تغییرات اپی ژنتیک نشانگرهای التهابی سیستمیک را تعدیل می‌کند (۴۴). در این پژوهش مصرف مکمل به تنهایی در شاخص‌های کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز و کاهش مالون دی‌الدهید معنادار نبود اما احتمالاً اثر

روش تمرینی ممکن است به خودی خود بر غلظت مولکول‌های آنتی‌اکسیدان در مطالعات گزارش شده تأثیرگذار باشند. استرس اکسیداتیو عمدتاً بر ساختار و عملکرد دیافراگم در COPD از طریق اکسیداسیون پروتئین، فعال شدن پروتاز و کاهش حساسیت کلسیم تأثیر می‌گذارد. اثرات ورزش بر سطح استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد دیافراگم ممکن است بسته به شدت، مدت و سبک ورزش متفاوت باشد (۲۰). مکانیسم ورزش بر استرس اکسیداتیو در دیافراگم COPD ممکن است شامل بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، کاهش فعالیت اکسیداز و بهبود عملکرد میتوکندریایی باشد (۳۵، ۳۷، ۴۲). تمرینات ترکیبی احتمالاً می‌تواند پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد را تسریع کند، اصلاح اکسیداتیو و آسیب را کاهش دهد، سطح استرس اکسیداتیو را تنظیم کند و عملکرد دیافراگم را از طریق فعال شدن آنتی‌اکسیدان‌ها در دیافراگم بهبود بخشد. مطالعات نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند بیان هم‌اکسیژناز-۱ را با تنظیم مثبت مسیر آنتی‌اکسیدانی NRF2/HO-1 افزایش دهد (۳۷) که می‌تواند تعادل اکسیداسیون و آنتی‌اکسیدان‌ها را تنظیم کند، تمرین هوازی می‌تواند فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را بهبود بخشد در نتیجه، تمرین ورزشی ممکن است آسیب اکسیداتیو را با بهبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانی دیافراگم و بهبود آتروفی و اختلال عملکرد دیافراگم در COPD کاهش دهد (۳۷). مکانیسم احتمالی دیگر در بهبود سطوح سرمی کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و مالون دی‌الدهید ناشی از تمرینات ترکیبی در مطالعه حاضر می‌تواند گفت تمرینات هوازی با افزایش نیتریک اکساید، بهبود سایتوکاین‌های پیش التهابی و افزایش بیان سیکلو‌اکسیژناز کاهش تعداد مونوسیت‌های CD14⁺ و CD16⁺ تنظیم اکسیژن مصرفی و فعالیت‌های مقاومتی از طریق انقباض عضلانی، افزایش قدرت، هایپر تروفی عضلات، افزایش سطح مقطع فیبرهای عضلانی نوع اول و اکسیژن‌رسانی بهتر از طریق تراکم مویرگی، تنظیم منفی تولید سایتوکین‌ها از سلول‌های ایمنی، کاهش لپتین، سلول‌ها و تجمع ماکروفاژها در بافت چربی به بیماران COPD کمک می‌کند که بهبود این عوامل تأثیر مستقیم در کاهش آنزیم‌های کبدی دارد (۴۳). از آنجایی که تمرینات قدرتی نسبت به تمرینات هوازی پتانسیل بیشتری برای بهبود توده عضلانی و قدرت دارند، ترکیبی از این دو روش ورزشی به شدت توصیه می‌شود (۴۴). با توجه به مکانیسم‌های مولکولی اثر تای چی بر نشانگرهای التهابی، یک بررسی سیستماتیک قبلی نشان داد که مداخلات ذهن-بدن (از جمله تای چی) با کاهش مسیر کاپا B فاکتور هسته‌ای مرتبط است و پیشنهاد می‌کند که مداخلات ذهن بدن ممکن است خطر ابتلا به بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو را کاهش

به‌عنوان مکمل درمانی برای کاهش میزان تشدید و امتیاز علائم، نشان‌دهنده سرفه و خلط، در بیماران COPD استفاده شود. با توجه به بهبود شاخص‌های کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و مالون دی‌الدهید در این مطالعه مصرف این-استیل سیستین در کنار تمرینات ترکیبی این پتانسیل را دارد که به نتایج بالینی مثبت بلندمدت در این بیماران منجر شود. گزارش شده است مقدار نسبتاً کمی از فعالیت بدنی در کنار مصرف این-استیل سیستین تأثیر مهمی بر روند COPD دارد، زیرا کاهش ۳۰ تا ۴۰ درصدی بستری شدن در بیمارستان نشان‌دهنده تعداد کمتر تشدید و بهبود کیفیت زندگی به‌طور غیرمستقیم است (۵۴). سازگاری‌های افزایشی قابل توجه در تمرینات ترکیبی نشان می‌دهد که این نوع ورزش ممکن است برای بیماران COPD ارجح باشد و این نوع تمرین ورزشی در کنار مصرف این-استیل سیستین ممکن است مورد تأکید قرار گیرد. با توجه به شرایط خاص بیماران، انجام تای چی و TBRs در کنار تمرینات مقاومتی و هوازی برای کسانی که توانایی ورزش را دارند با راهنمایی و کمک متخصصان امکان‌پذیر است. تحقیقات آینده باید توجه بیشتری به رابطه بین میزان ارتباط تمرینات مختلف و نتایج داشته باشد. از طرفی این مطالعه احتمالاً نشان می‌دهد که کاهش کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتایون پراکسیداز به‌عنوان عوامل دفاع آنتی‌اکسیدانی و افزایش مالون دی‌الدهید به‌عنوان یک محصول جانبی ایجاد شده از پراکسیداسیون لیپیدی در گروه دارونما، منعکس‌کننده استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به COPD است (۱۱). بنابراین بررسی استراتژی‌های ورزشی و تغذیه‌ای در کنار هم در ارزیابی دقیق‌تر سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی ممکن است بینش‌های مفیدی در مورد نقش آن در توسعه و پیشرفت COPD ارائه دهد (۳۲، ۵۵). از آنجایی که بازیابی تعادل اکسیداتیو یک رویکرد پیشگیرانه/درمانی است احتمالاً تمرینات ترکیبی در کنار مصرف مکمل این-استیل سیستین می‌تواند به‌طور مطلوب بر فرآیندهای زمینه‌ای که باعث ایجاد COPD می‌شود تأثیر مثبت بگذراند. برای حفظ اثربخشی بیشتر پیشنهاد می‌شود تحقیقات آینده با افزودن آموزش خود مدیریتی، آموزش‌های ورزشی بدون نظارت مبتنی بر خانه و جامعه و اجرای مجدد برنامه‌های نگهداری انجام شوند. در دسترس نبودن مطالعات قبلی در مورد اثر تمرینات ترکیبی و مصرف مکمل این-استیل سیستین در ادبیات یک عامل محدودکننده برای محاسبه حجم نمونه بود.

هم‌افزایی در کنار تمرینات ترکیبی دارد. در رابطه با مصرف این-استیل سیستین بر شاخص‌های اکسایشی و آنتی‌اکسیدانی در بیماری COPD مطالعه‌ای انجام‌نشده و مطالعات سایر عوامل را بررسی کرده‌اند. در پژوهشی سالوی^۱ و همکاران (۲۰۱۶) گزارش کردند مصرف روزانه ۶۰۰ گرم این-استیل سیستین در کنار ۲۰ دقیقه پیاده‌روی روزانه در طی ده هفته کیفیت زندگی را در بیماران COPD پایدار بهبود می‌بخشد (۴۸). اخیراً، کارآزمایی‌های متعددی برای تأیید مناسب بودن استفاده از این استیل سیستین با دوز بالا در COPD انجام شده است، که نتایج دلگرم‌کننده بوده‌اند (۲۹). در مطالعه‌ای ژنگ^۲ و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند که بیماران چینی مبتلا به COPD متوسط تا شدید که درمان طولانی‌مدت این-استیل سیستین ۶۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز دریافت می‌کنند، می‌توانند خطر تشدید را کاهش دهند (۳۰). در مطالعات اخیر نشان داده شده است که این-استیل سیستین خوراکی از طریق افزایش گلوکاتایون پلازما در بیماران COPD بر تعادل ردوکس بدن تأثیر می‌گذارد. جمالی و همکاران (۲۰۲۱) در مطالعه‌ای به بررسی تأثیر مکمل این استیل سیستین بر روی شاخص‌های التهابی بیماران آرتریت روماتوئید پرداختند، آن‌ها تفاوت آماری معناداری در کاهش سیتوکین‌های مشاهده نکردند (۴۹). در مطالعه‌ی لارکی و همکاران (۲۰۱۹) مصرف مکمل این استیل سیستین تأثیری معناداری بر مقادیر اینترلوکین-۶ و CRP بیماران همدیالیزی نداشت (۵۰). اگرچه در برخی از مطالعات اولیه مشخص شد که این-استیل سیستین تأثیر معناداری در بهبود بیماری انسداد ریه نمی‌تواند داشته باشد، اما در مطالعات جدیدتر کاهش تشدید بیماری در بیماران انسداد مزمن ریه بر اثر مصرف این-استیل سیستین با افزایش دوز نشان داده شده است (۵۱-۵۳). با این وجود، اثربخشی بالینی این-استیل سیستین در درمان COPD هنوز مورد بحث است. این-استیل سیستین اثر آنتی‌اکسیدانی خود را با عمل مستقیم به‌عنوان یک جاذب گونه‌های اکسیژن فعال و پیش ساز گلوکاتایون کاهش‌یافته اعمال می‌کند (۳۰). این استیل سیستین خوراکی پس از تجویز خوراکی به‌سرعت جذب می‌شود و به‌سرعت متابولیزه می‌شود. در یک مطالعه گزارش شد دوز ۶۰۰ میلی‌گرم این-استیل سیستین تأثیر مثبتی بر استرس اکسیداتیو و سایر علائم بالینی مانند شدت و دفعات سرفه در افراد دچار بیماری‌های تنفسی دارد [۱۸]. استاوا^۲ و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که درمان این-استیل سیستین در ۲۴ بیمار با دوز ۶۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت شش هفته اثر مفیدی بر عملکرد فیزیکی بیماران داشت (۵۴). علاوه بر این، این نتایج می‌تواند نقشی گسترده‌تر از آنچه قبلاً شناخته شده بود، به این-استیل سیستین اختصاص دهد، یعنی دارویی که می‌تواند

² Zheng Stav⁸

¹ Salve

نتیجه گیری

تحقیق حاضر نشان داد تمرینات ترکیبی همراه با مصرف مکمل ان-استیل در افزایش کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز به عنوان عوامل دفاع آنتی اکسیدانی و کاهش مالون دی الدهید به عنوان عامل استرس اکسایشی در بیماران مبتلا به بیماری انسداد مزمن ریوی مؤثر است که می تواند به عنوان بخشی از مدیریت درمان در نظر گرفته شود. به نظر می رسد جهت اثربخشی بیشتر، نیاز به دوره مداخله طولانی تر در مطالعات آتی بعدی می تواند مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه مازندران و تمامی شرکت کنندگان که در پژوهش ما را یاری دادند، کمال امتنان و تشکر را داریم.

تضاد منافع

نویسندگان تصریح می کنند که هیچ گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

7. Barnes PJ. Oxidative stress-based therapeutics in COPD. *Redox Biol.* 2020;33:101544.

8. Klimathianaki M, Vaporidi K, Georgopoulos D. Respiratory muscle dysfunction in COPD: from muscle to cell. *Current drug targets.* 2011;12(4):478-88.

9. Corradi M, Rubinstein I, Andreoli R, Manini P, Caglieri A, Poli D, et al. Aldehydes in exhaled breath condensate of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2003;167(10):1380-6.

10. Corradi M, Pignatti P, Manini P, Andreoli R, Goldoni M, Poppa M, et al. Comparison between exhaled and sputum oxidative stress biomarkers in chronic airway inflammation. *European Respiratory Journal.* 2004;24(6):1011-7.

11. Antus B, Harnasi G, Drozdovszky O, Barta I. Monitoring oxidative stress during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations using malondialdehyde. *Respirology.* 2014;19(1):74-9.

12. Caron M-A, Debigaré R, Dekhuijzen PR, Maltais F. Comparative assessment of the quadriceps and the diaphragm in patients with COPD. *Journal of applied physiology.* 2009;107(3):952-61.

13. Miklós Z, Horváth I. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in

Reference

1. Gale NS, Duckers JM, Enright S, Cockcroft JR, Shale DJ, Bolton CE. Does pulmonary rehabilitation address cardiovascular risk factors in patients with COPD? *BMC pulmonary medicine.* 2011;11(1):1-7.

2. Amu A, Golestani Eimani B, Talebi R. Investigation of serum level ficolin-2 protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *medical journal of mashhad university of medical sciences.* 2017;60(2):469-76. {in persian}.

3. N Hf, A H. Clarifying the concept of palliative care in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a concept analysis study. *Journal of Torbat Heydariyeh University of Medical Sciences.* 2023;10(4):77-90.

4. Spruit MA, Burtin C, De Boever P, Langer D, Vogiatzis I, Wouters EF, et al. COPD and exercise: does it make a difference? *Breathe (Sheffield, England).* 2016;12(2):e38-49.

5. Kilpatrick DC, Swierzko AS, Matsushita M, Domzalska-Popadiuk I, Borkowska-Klos M, Szczapa J, et al. The relationship between FCN2 genotypes and serum ficolin-2 (L-ficolin) protein concentrations from a large cohort of neonates. *Human immunology.* 2013;74(7):867-71.

6. Checa J, Aran JM. Reactive oxygen species: drivers of physiological and pathological processes. *Journal of inflammation research.* 2020:1057-73.

21. Ngai SP, Jones AY, San Tam WW. Tai Chi for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(6).
22. Wu L-L, Lin Z-K, Weng H-D, Qi Q-F, Lu J, Liu K-X. Effectiveness of meditative movement on COPD: a systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2018:1239-50.
23. Covey MK, Collins EG, Reynertson SI, Dilling DF. Resistance training as a preconditioning strategy for enhancing aerobic exercise training outcomes in COPD. *Respiratory medicine*. 2014;108(8):1141-52.
24. Kawagoshi A, Kiyokawa N, Sugawara K, Takahashi H, Sakata S, Satake M, et al. Effects of low-intensity exercise and home-based pulmonary rehabilitation with pedometer feedback on physical activity in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2015;109(3):364-71.
25. Duan W, Zeng D, Huang J, Gu J, Li S, Zhou W, et al. Effect of modified Total Body Recumbent Stepper training on exercise capacity and thioredoxin in COPD: a randomized clinical trial. *Scientific Reports*. 2022;12(1):11139.
26. Welte T. Optimising treatment for COPD--new strategies for combination therapy. *International journal of clinical practice*. 2009;63(8):1136-49.
27. Welte T. Optimising treatment for COPD--new strategies for combination therapy. *Int J Clin Pract*. 2009;63(8):1136-49.
28. Decramer M, Rutten-van Mólken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo- Cardiovascular Comorbidities in COPD. *Antioxidants*. 2023;12(6):1196.
14. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, Alwasel SH, Nepovimova E, Kuca K, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: Chronic diseases and aging. *Archives of toxicology*. 2023;97(10):2499-574.
15. Zinellu E, Zinellu A, Pau MC, Piras B, Fois AG, Mellino S, et al. Glutathione Peroxidase in Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2021;10(11).
16. Antus B, Drozdovszky O, Barta I. Monitoring catalase activity in COPD exacerbations. *European Respiratory Journal*. 48(suppl 60):PA1064.
17. Antus B, Paska C, Simon B, Barta I. Monitoring Antioxidant Enzyme Activity during Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Copd*. 2018;15(5):496-502.
18. Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, Lazzeri N, Corradi M, Kharitonov SA, et al. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):1175-7.
19. Petersen A, Mittendorfer B, Magkos F, Iversen M, Pedersen B. Physical activity counteracts increased whole-body protein breakdown in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2008;18(5):557-64.
20. Alcazar J, Losa-Reyna J, Rodriguez-Lopez C, Navarro-Cruz R, Alfaro-Acha A, Ara I, et al. Effects of concurrent exercise training on muscle dysfunction and systemic oxidative stress in older people with COPD. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2019;29(10):1591-603.

obstructive pulmonary disease. *Heart & Lung*. 2023;59:52-60.

36. bostani m, amiri r. The effect of eight weeks of interval training on plasma levels of antioxidant enzymes in inactive elderly men. *Journal title*. 2022;8(3):0-.{in persian}.

37. Naghizadeh H, Heydari F. The effect of 12 weeks of HIIT and curcumin consumption on oxidative indices in obese men with type-2 diabetes mellitus. *Journal of Sport and Exercise Physiology*. 2022;15(4):67-81. { in persian }

38. Zhang B, Li P, Li J, Liu X, Wu W. Effect of oxidative stress on diaphragm dysfunction and exercise intervention in chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in Physiology*. 2021;12:684453.

39. Rodriguez DA, Kalko S, Puig-Vilanova E, Perez-Olabarría M, Falciani F, Gea J, et al. Muscle and blood redox status after exercise training in severe COPD patients. *Free Radical Biology and Medicine*. 2012;52(1):88-94.

40. Agacdiken A, Basyigit I, Ozden M, Yildiz F, Ural D, Maral H, et al. The effects of antioxidants on exercise-induced lipid peroxidation in patients with COPD. *Respirology*. 2004;9(1):38-42.

41. Nakatani K, Komatsu M, Kato T, Yamanaka T, Takekura H, Wagatsuma A, et al. Habitual exercise induced resistance to oxidative stress. *Free radical research*. 2005;39(9):905-11.

42. Irani M, Afroundeh R, Birar A. Effect of 8 Weeks of Resistance Training Combined With Pomegranate Extract Supplementation on Resting Metabolic Rate, Hypertrophy, and Muscle Strength of Inactive Male College Students. *Complementary Medicine Journal*. 2022;12(1):56-69.

43. Kazeminasab F, Behzanejad N, Khalafi M. Impact of exercise training on inflammatory markers in adult and elderly patients with

controlled trial. *Lancet*. 2005;365(9470):1552-60.

29. Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2015;11:8.

30. Zheng J-P, Wen F-Q, Bai C-X, Wan H-Y, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(3):187-94.

31. Liu W, Liu X-M, Huang Y-L, Yu P-M, Zhang X-W, Zhao C, et al. Tai chi as a complementary exercise for pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine*. 2023;78:102977.

32. Francisco de Lima F, Marçal Camillo CA, Grigoletto I, Uzeloto J, Marques Vanderlei F, Ramos D, et al. Combining functional exercises with exercise training in COPD: a randomized controlled trial. *Physiotherapy theory and practice*. 2024;40(5):952-61.

33. Hirai DM, Jones JH, Zelt JT, da Silva ML, Bentley RF, Edgett BA, et al. Oral N-acetylcysteine and exercise tolerance in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2017;122(5):1351-61.

34. Aliniya N, Elmieh A, Fadaei Chafy MR. Interaction effect of combined exercise and supplementation with portulaca oleracea on liver enzymes in obese postmenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease. *Complementary Medicine Journal*. 2020;10(1):68-79.

35. Cakmak A, Nemutlu E, Yabanoglu-Ciftci S, Baysal I, Kocaaga E, Coplu L, et al. Metabolomic, oxidative, and inflammatory responses to acute exercise in chronic

50. Larki RA, Panahi A, Manzouri L, Sedaghattalab M. Effect of n-acetylcysteine on inflammatory and biochemical markers of hemodialysis patients: A randomized controlled trial. *Acta Medica Iranica*. 2019.{ in persian}.
51. Moitra S. N-acetylcysteine (NAC) in COPD: benefits often lost in trials. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2019;112(5):387-8.
52. Salve VT, Atram JS. N-acetylcysteine combined with home based physical activity: effect on health related quality of life in stable COPD patients-a randomised controlled trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2016;10(12):OC16.
53. Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when? *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2015;11(1):1-11.
54. Stav D, Raz M. Effect of N-acetylcysteine on air trapping in COPD: a randomized placebo-controlled study. *Chest*. 2009;136(2):381-6.
55. Zinellu E, Zinellu A, Pau MC, Piras B, Fois AG, Mellino S, et al. Glutathione peroxidase in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Antioxidants*. 2021;10(11):1745. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2011;5(4):522-6.
- chronic obstructive pulmonary disease: A Systematic review and meta-analysis. *Journal of Ilam University of Medical Sciences: Volume*. 2024;32(2){ in persian}.
44. Amini M, Gholami M, Aabed Natanzi H, Shakeri N, Haddad H. Effect of Diaphragmatic Respiratory Training on Some Pulmonary Indexes in Older People With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Salmand: Iranian Journal of Ageing*. 2019;14(3):332-41.{ in persian}.
45. Shu C, Feng S, Cui Q, Cheng S, Wang Y. Impact of Tai Chi on CRP, TNF-alpha and IL-6 in inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*. 2021;10(7):7468478-7478.
46. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of systematic reviews*. 2015(2).
47. Babai Kikanlu A. A. . YA. he effect of combined exercises on the level of interleukin-6 and some pulmonary parameters in chemical veterans exposed to mustard gas *Nafs Quarterly*. 2021;7(4):24.
48. Salve VT, Atram JS. N-Acetylcysteine Combined with Home Based Physical Activity: Effect on Health Related Quality of Life in Stable COPD Patients- A Randomised Controlled Trial. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*. 2016;10(12):Oc16-oc9.
49. Jamali F, Ahmadzadeh A, Sahraei Z, Salamzadeh J. Study of the effects of N-acetylcysteine on inflammatory biomarkers and disease activity score in patients with rheumatoid arthritis. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2021;20(5):574-83.{ in persian}.