

Hümik suyun hiperglisemik koşullar altında endotel hücreleri üzerindeki etkileri: inflamasyonla ilişkili parametreler

Katarzyna Szot · Krzysztof Gońralczyk · Malgorzata Michalska ·
Natalia Veryho · Jacek Chojnowski · Irena Ponikowska · Danuta Rosć

Geliş Tarihi: 2 Ağustos 2018 / Kabul Tarihi: 20 Aralık 2018 / Online Yayın Tarihi: 4 Ocak 2019
Yazar(lar) 2019

Özet Hümik sular (HW), hümik asitler içeren, dünya çapında benzersiz, derin yer altı, koyu kahverengi sulardır ve antiinflamatuvar dahil olmak üzere çok sayıda terapötik aktivite sunarlar. Bu çalışmada, Polonya'daki kaynaktan HW kullanıyoruz. Diyabet bir salgın haline gelmiş tir ve kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Diyabette hiperglisemi, endotele zarar vermekten sorumludur ve vasküler astarın yüzeyindeki enflamasyonu artırır. Diyabetteki inflamatuvar süreç, örneğin tümör nekroz faktörü alfa (TNF α) ve interlökin 6 (IL-6) gibi endotel hücreleri tarafından inflamatuvar sitokinlerin salgılanması ve hücre proliferasyonunun azalması ile ilişkilidir. Çalışmada, kontrolsüz diyabet koşullarını taklit eden kültür ortamında 30 mM/L glikoz ilavesiyle endotel hücre kültürleri (HUVEC hattı — insan göbek damarı endotel hücreleri) kullandık. Kültür ortamına uygun hacimde HW eklenmesi, TNF α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerde önemli azalma sağlayarak inflamasyonun azalmasına neden olur ve ayrıca hücre proliferasyonunun artmasına neden olur. Görülüyor ki, olumsuz etkileri

Vasküler endotel hücrelerdeki hiperglisemi hümik su eklenerek düzeltilebilir. İn vitro testlerin yukarıdaki umut verici sonuçları, diyabette endotel disfonksiyon bozukluklarının destekleyici tedavisinde hümik suyun olası kullanımına bir fırsat sunmaktadır. Bununla birlikte, bu konu daha fazla klinik araştırma gerektirir.

Anahtar kelimeler Hümik su Endotel hücreleri
HUVEC Hiperglisemi İltihabı

Giriş

Hümik sular (HW), Avrupa'da sadece birkaç ülkede bulunan, hümik asitler içeren, yerin derinliklerinde, koyu kahverengi sularla dünya çapında benzersizdir. Polonya'da, Miyosen'in su taşıyan katmanlarından (en eski Neogen Dönemi) gelen HW, Poznan' yakınlarındaki Wielkopole kaymakamlığında meydana gelir ve burada Brańczewo'daki bir kaynak da dahil olmak üzere 16 kaynak tanımlanmış ve incelenmiş tir. Hümik sular doğal bir özütten onlara belirli bir renk veren hümik maddeler (esas olarak hümik ve hımatomelanik asitler). Bu asitler, amino asitler, şekerler, peptitler ve diğer alifatik bileşenlerden oluşan aromatik bir çekirdekten oluşan polimerlerdir. Nemlendirme adı verilen bir işlem sırasında oluşan, bitki kökenli organik maddenin ayrışma ürünleridir (Latour ve ark. 2015). Hümik asitlerin çok sayıda biyolojik ve terapötik etkisi vardır (Va

K. Szot (&) · K. Gońralczyk · M. Michalska · N. Veryho · J. Chojnowski · D. Rosć · Nicolaus Copernicus University Collegium Medicum, Bydgoszcz, Polonya e-posta: katarzyna.szot@cm.umk.pl

I. Ponikowska
Kujawska Yüksek Okulu, Włocławek, Polonya

Rensburg'da 2015; Rupiasih ve Pandit 2008; Kloeking ve Helbig 2005). HW'nin biyokimyasal ve bakteriyolojik analizleri, bu suların orijinal olarak kimyasal ve bakteriyolojik olarak saf, fiziksel ve kimyasal olarak kararlı olduğunu ve iç me suyu olarak kullanılabileceğini göstermiş tir (Latour ve ark. 2015).

Diyabet bir salgın haline geldi ve DSÖ tarafından 2030 yılına kadar dünya çapında yedinci önde gelen ölüm nedeni olarak tahmin ediliyor. Tedavideki önemli ilerlemelere rağmen, iyi metabolik kontrol durumu tam olarak sağlanamadığından, bu hastalığın komplikasyonları hala önemli bir klinik sorun olmaya devam ediyor. diyabetik hastalarda vasküler endoteldeki patolojik değişimlere bağlı komplikasyonların gelişmesine karşı korur. Diyabetin komplikasyonları arasında en önemli büyük damarların (makroanjyopati) ve küçük damarların (mikroanjyopati) hasar görmesidir, çünkü bu değişimler endotel fonksiyon ve yapı bozuklukları başlatır. İnsan vücudundaki en büyük endokrin bezi olarak giderek daha sık görülen damar endoteli, hücresel bozuklukları ve klinik etkileri birleşen önemli bir unsurdur. Hipergliseminin kendisi endotel hücrelerinin aktivasyonunu ve uyarılmasını etkileyerek bu hücrelerin sağladığı multifaktöriyel dengenin bozulmasına yol açar (Schalkwijk ve Stehouwer 2005). Hiperglisemik koşullar altında, reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi, endotelde patolojik değişikliklerin gelişmesinde anahtar faktörlerden biridir; endotel, proliferasyondaki değişikliklerle karakterize edilir ve apoptoz süreci yoğunlaştırır.

Endotel patolojisi, tümör nekroz faktörü —TNFα— veya interlökin 6 (IL-6) gibi inflamatuvar süreçle ilgili endotel disfonksiyon belirteçleri olarak adlandırılan faktörlerin aşırı üretimi eşlik eder.

(Pedersen 2007).

Çalışmada, kültür ortamına 30 mM/L glikoz ilavesiyle endotel hücrelerinin kültürlerini kullandık. Benzer kültür yöntemleri,

daha önce hiperglisemik durumları deneysel olarak araştırmak için kullanılıyordu (Go'ralczyk ve ark. 2016).

Malzemeler ve yöntemler

Bydgoszcz'daki Nicolaus Copernicus Üniversitesi, Collegium Medicum Biyoetik Komisyonu'nun onayı alındı. Referans numarası: KB/ 135/2009.

İnsan göbek damarı endotel hücreleri (HUVEC) izolasyonu ve kültürü

Endotel hücreleri (HUVEC çizgisi), kollajenaz kullanılarak enzim yöntemiyle insan göbek damarlarından elde edildi (Jaffe ve ark. 1973). Hücreler, %20 fetal sıgır serumu (FBS), 100 U/mL penisilin (Gibco ürünleri) ve büyüme faktörleri 50 ug/mL endotel hücre büyüme takviyesi (ECGS-Corning Inc. ABD) ve heparin ile takviye edilmiş M199 ortamında kültürlendi.

Hücreler 37 C de nemlendirilmiş ortamda inkübe edildi.

%5 CO₂ içeren atmosfer. İki ila dört pasajdan ve hücrelerin 6 oyuklu kültür plakalarında tohumlanmasından sonra uygun deney gerçekleştirildi. Deney, üç bağımsız hücre izolasyonu ile üç kez tekrarlandı.

Hiperglisemik durumu taklit etmek için kültür ortamına 30 mM/L glukoz eklendi. Glikoz eklemenin amacı, diyabetik hastaların kan damarlarında karşılaşılabilenlere benzer koşullar yaratmaktır.

hastalar. Çalışma grubu 2 ve 4'te %1'ini elde etmek için uygun hacimde hümitik su ilave edildi.

Kültür ortamında çözelti.

Çalışmamızda Bra'zewo'daki bir kaynaktan gelen hümitik suyu kullandık ve orijinal olarak bakteriyolojik olarak saf, fiziksel ve kimyasal olarak kararlı, 192,2 mg/dm³ hümitik asit içeren bikarbonat-klorür-sodyum suyudur (Latour ve ark. 2015). su içeriği

Tablo 1 Hümitik sudaki katyonların, anyonların ve spesifik terapötik bileşimlerin içeriği

Parametre	Konsantrasyon (mg/dm ³)
Çöktür?	406.5
Ca ²⁺	27.1
Mg ²⁺	9.11
Cl ⁻	407.7
HCO ₃ ⁻	520.8
SO ₄ ⁻	11.0
K ⁺	6.14
Fe ^{2+/3+}	2.15
F ⁻	1.41
J ⁻	0.09
H ₂ SiO ₃	14.2
hümitik asitler	192.2
mineralizasyon	1395.2

katyonlar, anyonlar ve spesifik terapötik bileşimler Tablo 1'de sunulmaktadır.

Çalışma dört grupta gerçekleştirildi (Tablo 2): grup 1 — kültür ortamında glikoz yok, hümkik su yok (kontrol grubu); grup 2—glikoz yok, hümkik su eklendi; grup 3 — kültür ortamına glikoz eklendi, hümkik su yok; ve grup 4 - kültür ortamına glikoz, hümkik su eklendi.

Tripan mavisi boyası kullanılarak hücre sayımı

Endotel hücre sayısının değerlendirilmesi için her kuyucuğun dibindeki hücreler tripsin kullanılarak toplandı ve hemasitometre ile sayıldı. Bu yöntem, Basso ve diğerleri tarafından açıklanan yöntemle göre tripan mavisi boyası kullanılır. (2013). Tripsinize edilmiş hücre süspansiyonu, eşit hacimde %0.4 tripan mavisi ile karıştırıldı. Solüsyonun on mikrolitresi hemasitometreye alındı ve ters ışık mikroskobu (Nikon Eclipse TE2000-S) ile incelendi. Hücre canlılığı, tripan mavisi dış lama testi ile belirlendi ve tüm deney gruplarında [%95] idi.

TNF α ve IL-6'nın ölçümü ve analizi

Deneyin sonunda, kültür plakalarının her bir kuyusundan şarhlandırılmış ortam toplandı ve -86°C'de donduruldu. Çözüldükten sonra, süpernatandaki TNF α ve IL-6 konsantrasyonu, üreticinin talimatlarına göre ELISA testi (Diaclon) ile ölçüldü. Parametrelerin sonuçları

kültür plakalarının her bir oyuğundan süpernatandaki konsantrasyon, her uygun oyuktaki hücre sayısına göre analiz edildi.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz, Statistica 13.1 (Dell Inc.) kullanılarak yapıldı. Parametrik analiz (hücre sayısı) için t-Student testi, TNF α ve IL-6 karşılaştırmaları için Mann-Whitney nonparametrik testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $P < 0.05$ olarak tanımlandı. Sonuçlar ortalama (M) \pm standart sapma (SD) veya medyan (Me) ve çeyrekler arası aralık (IQR) olarak sunulur.

Sonuçlar

Çalışmada elde edilen sonuçlar Tablo 2'de sunulmuştur. HUVEC sayısı grup 2'de (humuslu su) daha yüksek, kontrol grubunda biraz daha düşüktü. En düşük sayı hiperglisemik koşullarda kültüre edilen grup 3'te gözlenirken, glikoz ve hümkik su ile grup 4'te hücre sayısı kontrol grubu ile benzer düzeye ulaştı. 30 mM/L glukoz koşullarında endotel hücrelerinden oluşan grup 3'e kıyasla grup 4'te önemli ölçüde daha yüksek endotel hücre miktarı kaydedildi ve grup 3'e göre fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P = 0.004$).

Tablo 2 Hücre kültürü araştırma gruplarında test edilen parametrelerin sonuçları

	1 Grup 2 Grup 3 Grup Kontrol grubu ?%1 HW ?30 mM/L glikoz	4 Grup ? 30 mM/L glikoz ? %1 HW			
Hücre sayısı (N 9 105 hücre)					
M	4.2	4.4	3.4	4.2	0,0040*
SD	0.6	0.8	0.9	0.9	
TNF α (pg/105 hücre)					
Ben mi	1.6	1.9	2.5	1.7	0,0489*
IQR	1.3–2.0	1.4–2.8	1,5–3,6	0,9–2,3	
IL-6 (pg/105 hücre)					
Ben mi	41.7	43.8	56.2	39.9	0,0229*
IQR	35,0–47,8	37,5–60,5	39,8–75,8	28,4–54,5	

HW hümkik su, M ortalama, SD standart sapma, Me medyan, IQR çeyrekler arası aralık

*P değeri—grup 3'e karşı 1,4, grup 1'e karşı 1,2—istatistiksel olarak anlamlı değil

Grup 3'te kültür ortamına glukoz ilave edildikten sonra TNFa ve IL-6 konsantrasyonu arttı. Glukozlu kültür ortamına hümkik su eklenmesi grup 4'te TNFa ve IL-6 seviyesinin kontrole benzer seviyeye düşmesine neden oldu. hümkik su ile grup ve grup. TNFa (P = 0.0489) ve IL-6 (P = 0.0229) için grup 3 ve 4 arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tartış ma

Organik mineral peloidlerin içerdikleri hümkik asitler, enflamatuar etiyojoloji ile ilgili birçok hastalığın tedavisinde uzun süredir baş ariyla kullanılmasına rağmen, hümsel düzeyde biyolojik etkileri hakkındaki bilgiler oldukça sınırlıdır.

Çalış maların çoğu hümkik asit içeren ürünlerin yerel uygulamalarıyla ilgilidir (Vysokogorskii ve ark. 2009). Hümkik maddelerin anti-enflamatuar özelliklerinin karşı laş tırılmasındaki ek bir sınırlama, farklı enlemlerde doğal olarak bulunan birçok kaynaktan ve ayrıca kimyasal bir sentezden gelen çe ş itli formlardaki hümkik asitlerin çe ş itli ekstraktlarının kullanılmasıdır (Wolina 2009; Snyman) . ve diğerleri 2002). Bu çalış manın amacı, Braçzewo'daki bir kaynaktan gelen hümkik suyun, suyun istenmeyen etkilerini karşı koymak için kullanılabilir etkili bir ajan olarak etkilerini belirlemektir.

baş latılan inflammatuar süreçte hiperglisemi. HW uygulamasının tartış masız avantajı, atmosferik ve antropolojik faktörlerin herhangi bir etkisi olmadan, su kaynaklarının yer altında bulunmasından kaynaklanan orijinal bakteriyolojik saflığı ve kimyasal ve fiziksel kararlılığıdır (Latour ve ark. 2015).

Kardiyovasküler risk yükü ortadan kaldırılmadığından yoğun glisemik kontrol ile, hümsel mekanizmaya dayalı terapötik stratejiler oldukça arzu edilir. Endotel hücrelerinin in vitro kültürleri, mikroçevre ve diğer hücrelerle etkileş im olmaması, fiziksel kuvvetlerin olmaması (kayma gerilimi) gibi sınırlamalarına rağmen, çalış malar için güvenilir modeller gibi görünmektedir (Kvietes ve Granger 1997).

Bu çalış mada kültürde elde edilen endotel hücre sayısı glukoz ilave edilen grupta yani diyabette endotel ortamını taklit eden koş ullarda daha düş üktü. Hümkik su ilavesi, sayısında artış a neden olmuş tur.

hücrelerde elde edilenle karşı laş tırılabilir bir sayıya

kontrol grubu, damarlarda normal olarak çalış an endotele benzer (Tablo 2). Bu nedenle, hipergliseminin endotel hücreleri üzerindeki olumsuz etkilerinin hümkik su ilavesiyle düzeltilebileceğine dair kanıtlar elde ettik. Hümkik maddeler, zarlarla iliş kili iyon kanallarının aktivitesini modüle eder ve hipergliseminin olumsuz etkilerine rağmen, endotel hücrelerinin normal proliferasyonunun geri kazanılmasına katkıda bulunabilir. Aynı kültür modelinde LLLT'nin endotel hücreleri üzerindeki etkilerine ilişkin çalış mada elde edilen sonuç lar, HW kullanımıyla elde edilen sonuç larla karşı laş tırıldığında, hümkik suyun avantajlarını ve çalış ılan parametrelerin normalizasyonu üzerinde olumlu bir etki göstermiş tir.

Yüksek glikoz seviyeleri, endotel hücrelerinin normal oksidasyon-redüksiyon reaksiyonunu bozarak oksidatif strese neden olur (Baynes 1991). Hümkik su oksitleyici-indirgeyici özelliklere sahiptir ve oksitleyiciler veya indirgeyiciler olarak hareket edebilir, yani reaktif oksijen türlerini bağamanın yanı sıra üretme yeteneğine de sahiptirler. Hümkik maddelerin oksidasyonu ve indirgenmesi geri dönüş ümlü, tekrarlanabilir bir süreçtir. Bu özellikler, çalış mada yapay olarak oluş turulmuş hiperglisemik duruma rağmen endotel hücrelerinin normal çoğalmasını açıklayabilir.

Hipergliseminin, bu hücrelerden salınan enflamatuar sürecin belirteçlerinin artan seviyeleri ile ifade edilen endotel disfonksiyonundan sorumlu birincil faktör olduğu düşünölmektedir. İnter lökin 6 (IL-6) ve TNFa (tümör nekroz faktörü), enflamasyonda yer alan endotel hücreleri tarafından salgılanan çok iş levli sitokinlerin tipik örnekleridir.

Hiperglisemik koş ullarda TNFa ve IL-6 salgılanmasının arttığı birçok çalış mada gözlemlenmiştir tir (Liu ve ark. 2013; Wang ve ark. 2012). Hiperglisemi, MAPK (mitojenle aktive olan protein kinazlar), NF- κ B (nükleer faktör κ B) ve STAT3 (ROS ve oksidatif bağ lı olarak transkripsiyonun sinyal transdüserleri ve aktivatörleri) ile iliş kili anahtar sinyal yollarını aktive ederek proinflammatuar sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimini indükler. stres) (Sweet ve ark. 2009). Bunun nedeni, TNFa'nın mitokondriyal redoks reaksiyonunun modifikasyonu üzerindeki etkisidir.

solunum zinciri (Mariappan ve ark. 2007; Suematsu ve ark. 2003).

Bireysel çalış ma gruplarında endotel hücreler tarafından salgılanan inflammatuar süreç belirteçlerinin seviyelerinin analizi, hümkik suyun hipergliseminin neden olduğu enflamasyonun azaltılmasında yararlı bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Hümkik su ilavesi

kültür ortamı, sadece glukoz maruz bırakılan hücrelerle karşılaştırıldığında azalmış TNFα ve IL-6 salgılanmasıyla sonuçlandı (Tablo 2). Van Rensburg ve Naude (2009) hümkik madde içeren preparatların in vitro koşullar altında inflamasyonla ilişkili sitokinlerin salınımını engellediğini de göstermişlerdir. Benzer

sonuçlar Junec ve ark. (2009), in vitro koşullar altında nötrofil testlerinde [200 µg/mL konsantrasyonlarda hümkik asit içeren müstahzarlar kullanılmıştır. Öte yandan, Chen ve ark. (2002), hümkik maddelerin in vitro TNFα gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığını, ancak yalnızca eksojen lipopolisakkaritlerin varlığında uyardığını belirtti. Bu, bu hümkik maddelerin altında iltihaba neden olmadığı anlamına gelir.

normal koşullarda (kontrol grubunda HW ilavesiyle TNFα ve IL-6 sekresyonunda hafif bir artış) ve en büyük faydalar, HW'nin oksijen metabolizmasında eksiklik olan patolojik durumlarda kullanılmasından elde edilir.

Spilioti ve ark. (2017), çeşitli kaplıca merkezlerinde kullanılan hümkik asit içeren çamur sargılarının tedavi edici özelliklerini inceledi. Hücresel düzeyde enflamatuvar faktörlerin salgılanmasında önemli azalma gözlemlenmiştir. Hümkik suyun bir "tamponlama etkisi" vardır, bu da onların ROS üretip bağayabildikleri anlamına gelir. Bu, hümkik maddelerin doğal antioksidan olarak büyük bir potansiyele sahip olduğu görüşüyle uyumludur. Bu düzenleyici sistemin, hümkik suyun insan vücudu üzerindeki yararlı etkisi için önemli olduğunu inanılmaktadır.

diyabetik hastalarda endotel. Kültürlenmiş endotel hücreleri, HW'nin faydalı etkisini tanımlamak için in vivo çalışmalarına faydalı bir ektir. Hümkik suyun olası terapötik kullanımı, daha ileri temel çalışmalar, ardından hayvan modellerini ve nihayetinde klinik deneyleri gerektirir.

Sonuçlar

1. Kültür canlılığını azaltan hipergliseminin endotel hücreleri üzerindeki etkileri hümkik su ilavesiyle düzeltilebilir. HW'nin yararlı etkileri, doğru sayıda endotel hücrelerini eski haline getirerek ve neden olduğu enflamatuvar süreç yoğunluğunu (IL-6 ve TNFα seviyelerine dayalı olarak) azaltarak ifade edilir.

kültür ortamında yüksek glikoz konsantrasyonları.

2. Hümkik su damar endotezini etkilemez laboratuvar koşullarında doğrulanmıştır.

Açık Erişim Bu makale Creative Commons Atıf 4.0 Uluslararası Lisansının (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) koşulları altında dağıtılmaktadır; orijinal yazar(lar) ve kaynağı uygun krediyi verin, Creative Commons lisansına bir bağlantı sağlayın ve değişiklik yapıp yapılmadığını belirtin.

Referanslar

- Basso, FG, Oliveira, CF, Kurachi, C., ve ark. (2013). Düşük seviyeli lazer tedavisinin in vitro keratinositler üzerindeki bios uyarıcı etkisi. *Tıp Biliminde Lazerler*, 28, 367–374.
- Baynes, JW (1991). Diyabette komplikasyonların gelişiminde oksidatif stresin rolü. *Diyabet Dergisi*, 40(4), 405–412.
- Chen, D.-H., Liu, J.-J., Lu, F.-J., Yang, M.-L., Yasnang, L., & Huang, T.-S. (2002). Hümkik asidin nötrofillerin yapışkanlığı üzerindeki etkisi. *Tromboz Araştırması*, 108(1), 67–76.
- Gońcalczyk, K., Szymańska, J., Szot, K., Fisz, J., & Rosć, D. (2016). Hiperglisemi koşulları altında endotel hücreleri üzerinde düşük seviyeli lazer ışınlama etkisi. *Tıp Biliminde Lazerler*, 31(5), 825–831.
- Jaffe, EA, Nachman, RL, Becker, CG ve Minick, CR (1973). Göbek damarlarından elde edilen insan endotel hücrelerinin kültürü. Morfolojik ve immünolojik kriterlere göre tanımlama. *Journal of Clinical Investigation*, 52, 2745–2756.
- Junec, R., Morrow, R., Schoenherr, JI, Schubert, R., Kallmeyer, R., Phull, S., ve diğ. (2009). Hümkik asitlerin, farklılaşmış U937 hücrelerinden LPS ile indüklenen TNF-α salınımı üzerindeki bimodal etkisi. *Bitki ilacı*, 16(5), 470–476.
- Kloeking, R. ve Helbig, B. (2005). Hümkik maddelerin tıbbi yönleri ve uygulamaları. A. Steinbuechel & R. H. Marchessault (Eds.), *Medikal ve farmasötik uygulamalar için biyopolimerler* (s. 3–16). Weinheim: WILEY-VCH, GmbH and Co., KGaA.
- Kvietes, PR ve Granger, DN (1997). Mikrovasküler patofizyolojisini incelemek için bir araç olarak endotel hücre tek tabakaları. *American Journal of Physiology*, 273, G1189–G1199.
- Latour, T., Drobniak, M. ve Shiva, D. (2015). Wielkopolska bölgesinde (Polonya) humuslu maddeler içeren yer altı sularının pratik amaçlar için uygun olup olmadığının belirlenmesine yönelik çalışmalar. *Ulusal Hijyen Enstitüsü Yıllıkları*, 66(1), s. 39–44.
- Liu, T., Gong, J., Chen, Y. ve Jiang, S. (2013). Proinflamatuvar indüklemeye periyodik ve sabit yüksek glukoz

- insan koroner arter endotel hücrelerinde sitokin ekspresyonu. *İltihap Araştırma Dergisi*, 62, 697–701.
- Mariappan, N., Soorappan, RN, Haque, M., Sriramula, S., & Francis, J. (2007). TNF-alfa kaynaklı mitokondri oksidatif stres ve kalp fonksiyon bozukluğu: Süperoksit dismutaz mimetik Tempol ile restorasyon. *Amerikan Fizyoloji Dergisi-Kalp ve Dolaşım Fizyolojisi*, 293, H2726–H2737.
- Pedersen, BK (2007). Egzersiz ve hastalıkta IL-6 sinyali. *Biyokimyasal Dernek İşlemleri*, 35, 1295–1297.
- Rupiasih, NN ve Pandit, BV (2008). Hümk maddeler: Yapısı, işlevi, etkileri ve uygulamaları. *Asya Su, Çevre ve Kirlilik Dergisi*, 5(2), 39–47.
- Schalkwijk, CG ve Stehouwer, CD (2005). Diabetes mellitusta vasküler komplikasyonlar: Endotel disfonksiyonunun rolü. *Clinical Science*, 109, 143–159.
- Snyman, JR, Dekker, J., Malfeld, SCK ve van Rensburg, C. (2002). Atopik gözüllülerde topikal oksifülvik asidin güvenliğini ve terapötik etkinliğini değerlendirmek için pilot çalışma. *İlaç Geliştirme Araştırması*, 57, 40–43.
- Spilioti, E., Vargiami, M., Letsiou, S., Gardikis, K., Sygouni, V., Koutsoukos, P., ve diğ. (2017). Çeşitli SPA merkezlerinden elde edilen çamur ekstraktlarının biyolojik özellikleri. *Çevresel Jeokimya ve Sağlık*, 39, 821–833.
- Suematsu, N., Tsutsui, H., Wen, J., Kang, D., Ikeuchi, M., Ide, T., ve ark. (2003). Oksidatif stres, kalp miyositlerinde tümör nekroz faktörü-alfa kaynaklı mitokondriyal DNA hasarına ve işlev bozukluğuna aracılık eder. *Dolaşım*, 107, 1418–1423.
- Sweet, IR, Gilbert, M., Maloney, E., Hockenbery, DM, Schwartz, MW ve Kim, F. (2009). Aşırı glikozun neden olduğu endotelial enflamasyon, sitozolik glikoz 6-fosfat ile ilişkilidir, ancak artmış mitokondriyal solunum ile ilişkilidir. *Diabetologia*, 52, 921–931.
- Van Rensburg, CEJ (2015). Hümk maddelerin antiinflamatuvar özellikleri: Mini bir inceleme. *Fitoterapi Araştırması*, 29(6), 791–795.
- Van Rensburg, CEJ ve Naude, PJW (2009). Potasyum humat, inflamatuvar sitokinlerin üretimini ve in vitro kompleman aktivasyonunu inhibe eder. *Journal of Inflamasyon*, 32, 270–276.
- Vysokogorskii, VE, Nozdrunova, AA, Plaksin, GV, Kri vonos, OI, Mkrchtan, OZ ve Petrosyan, LY (2009). Isıl işlem görmüş sapsapellerin sıvı ürünlerinin antioksidan aktivitesi. *Farmasötik Kimya Dergisi*, 43(4), 191–194.
- Wang, J., Li, G., Wang, Z., Zhang, X., Yao, L., Wang, F., ve diğ. (2012). Kültürlenmiş astrositlerde enflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen türlerinin yüksek glikoz kaynaklı ifadesi. *Nörobilim Dergisi*, 202, 58–68.
- Wolina, U. (2009). Turba: Dermatokozmetikler ve dermatoterapötikler için doğal bir kaynak. *Kutanöz ve Estetik Cerrahi Dergisi*, 2(1), 17–20.
- Yayıncının Notu Springer Nature, yayınlanan haritalardaki ve kurumsal bağlantılardaki yetki iddiaları konusunda tarafsız kalır.

