

The effect of a 10-week high-intensity interval training with and without a high-fat diet on the MCP-1/NF-KB inflammatory axis in skeletal muscle tissue of obese male mice

Akram Rabbanifar¹, Fahimeh Esfarjani²*, Seyed Mohammad Marandi³

1. MSc in Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

2. Associate Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

3. Professor at Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran.

Extended Abstract

Background and Aim: Obesity is commonly associated with chronic low-grade inflammation, metabolic dysfunction, and impaired glucose regulation, particularly in skeletal muscle, which is one of the main tissues responsible for glucose uptake. The inflammatory axis of nuclear factor kappa B (NF-KB) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) plays a key role in obesity-related inflammation, immune cell recruitment, and insulin resistance. High-intensity interval training (HIIT) has been introduced as an effective non-pharmacological strategy for improving metabolic health and reducing inflammatory responses. However, evidence regarding the simultaneous regulation of nuclear factor kappa B and monocyte chemoattractant protein-1 protein expression in skeletal muscle during continued high-fat diet exposure remains limited. Therefore, the present study examined the effects of 10-week of HIIT, with and without a high-fat diet, on body weight, fasting blood glucose (FBG), and gastrocnemius NF-KB and MCP-1 protein expression in male C57BL/6 mice.

Materials and Methods: A total of 40 male C57BL/6 mice (aged 4 weeks, and weighing 12–17 g) were obtained and kept under standard laboratory conditions with controlled temperature, humidity, and a 12-hour light/dark cycle as they had free access to food and water throughout the study. After a brief adaptation period, animals were divided into 2 dietary groups: one received a HFD (35% fat, 45% carbohydrate, 20% protein) for 12 weeks to induce obesity, while the other received a standard normal diet. Successful obesity induction was confirmed by significant rises in body weight (14.3%) and fasting blood glucose (38.8%) relative to normal-diet controls ($p=0.001$). Mice were then randomly assigned to 4 experimental groups ($n=10$ per group): sedentary/normal diet (Sed/ND), exercise/normal diet (Ex/ND), sedentary/HFD (Sed/HFD), and exercise/HFD (Ex/HFD). The exercise groups completed a 10-week HIIT protocol on a motorized treadmill, five sessions per week. Training intensity progressed from 15 to 23 m/min, and interval number increased from 8 to 10 intervals per session (4 minutes of running alternated with 2 minutes of active recovery), with total session duration ranging from 48 to 60 minutes. Body weight and FBG (following a 6-hour fast, sampled via tail vein) were recorded at the end of the obesity-induction phase and again following the 10-week intervention. 12-hour after the final training session, animals were anesthetized with a Ketamine/Xylazine combination, and gastrocnemius muscle tissue was rapidly excised for protein analysis. NF-KB and MCP-1 protein levels were quantified by Western blotting and normalized to β -actin expression. Statistical analyses were performed in SPSS version 26 using two-way analysis of variance (ANOVA) with Tukey post-hoc tests, with significance level at $p<0.05$.

Findings: After 12-week of HFD exposure, mice showed significant increases in body weight and FBG compared with normal-diet controls. Body weight increased by approximately 14.3%, and FBG increased by approximately 38.8–38.9% in

* **Corresponding Author Address:** Department of Exercise Physiology, Faculty of Sport Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran. **Email:** f.esfarjani@spr.ui.ac.ir

the HFD group compared with the normal-diet group ($p=0.001$), confirming successful induction of diet-induced obesity and metabolic disturbance. At the end of the 10-week intervention period, body weight and FBG remained significantly higher in the Sed/HFD group than in the Sed/ND group ($p=0.003$ for both variables). The HIIT significantly reduced body weight in the Ex/ND group compared with the Sed/ND group ($p=0.01$). However, the numerical reductions in body weight and FBG observed in the Ex/HFD group compared with the Sed/HFD group did not reach statistical significance ($p=0.59$ and $p=0.54$, respectively). No significant difference in FBG was observed between the Ex/ND and Sed/ND groups ($p=0.79$), suggesting that under normal dietary conditions, the glycemic effect of HIIT was less pronounced than its effect on body weight.

At the protein level, NF-KB expression in the gastrocnemius muscle was significantly higher in the Sed/HFD group than in the Sed/ND group ($p=0.006$), indicating HFD-induced activation of inflammatory signaling in skeletal muscle. Importantly, HIIT significantly attenuated this elevation, as NF-KB expression was significantly lower in the Ex/HFD group than in the Sed/HFD group ($p=0.04$). No significant difference in NF-KB expression was observed between the Ex/ND and Sed/ND groups ($p=0.99$), suggesting that the effect of HIIT on NF-KB was more evident under HFD-induced inflammatory conditions (Figure 1A). In the other hand, MCP-1 protein expression showed a similar pattern. MCP-1 levels were significantly higher in the Sed/HFD group than in the Sed/ND group ($p=0.004$). In contrast, HIIT significantly reduced MCP-1 protein expression in the Ex/HFD group compared with the Sed/HFD group ($p=0.008$). No significant difference was observed between the Ex/ND and Sed/ND groups ($p=0.82$) (Figure 1 B).

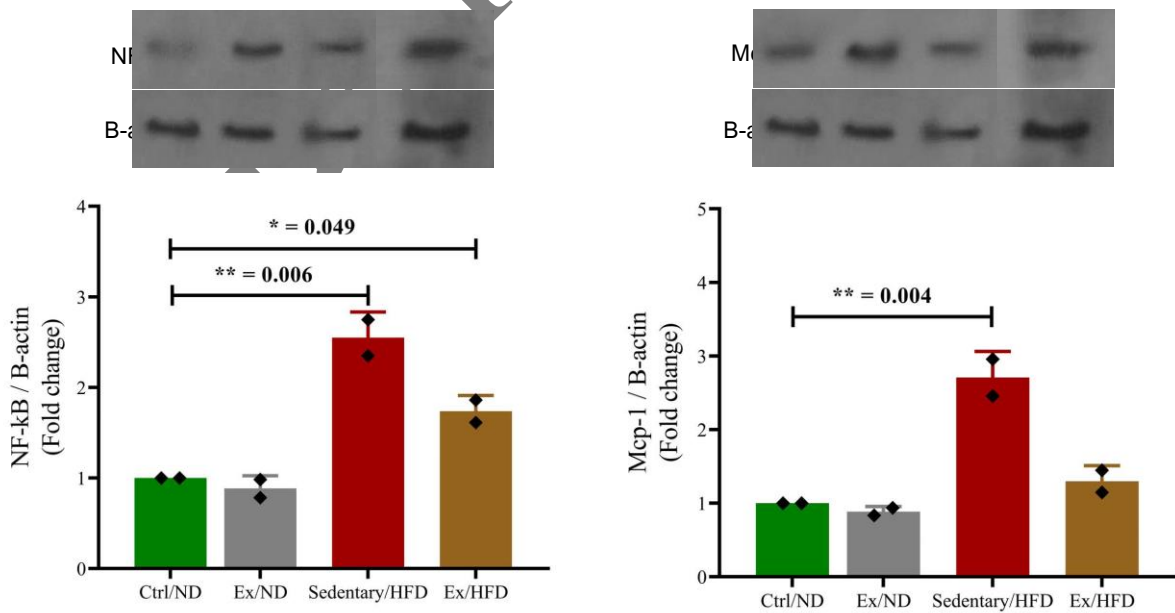


Figure 1: Graph of changes in MCP-1 and NF-kB protein expression, Ctrl/ND: Control and Normal Food Group , Ex/ND: Exercise and Normal Food Group, Sedentary/HFD: Sedentary and High-fat Food Group, Ex/HFD: Exercise and High-fat Food Group, *indicator of significant difference at $p \leq 0.05$.

Conclusion: The present findings indicate that ten weeks of HIIT attenuated HFD-induced inflammatory signaling in skeletal muscle by reducing protein expression of NF-kB and MCP-1. Although body weight and FBG were not fully normalized under continued HFD consumption, the significant reductions in these inflammatory proteins suggest that exercise-induced anti-inflammatory adaptations may occur before marked metabolic recovery. This response may be explained by improved oxidative balance, reduced inflammatory pathway activation, and lower chemokine-mediated immune cell recruitment in skeletal muscle. Therefore, HIIT can be considered a time-efficient non-pharmacological strategy for controlling obesity-related skeletal muscle inflammation. However, because metabolic indices remained partly affected by the HFD, combining regular exercise with dietary modification appears necessary to achieve stronger improvements in glucose regulation, body weight control, and overall obesity-related metabolic health.

Keywords: High-intensity interval training; High fat diet; nuclear factor kappa B; monocyte chemoattractant protein-1, Inflammation

Ethical Considerations: All procedures involving animal handling and experimentation were reviewed and approved in advance by the Ethics Committee of the University of Isfahan (approval code: IR.UI.REC.1404.212).

Compliance with Ethical Guidelines: All experimental procedures complied fully with institutional and national guidelines governing the care and use of laboratory animals.

Funding: Not stated in the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.



اثر ۱۰ هفته تمرین تناوبی شدید با و بدون رژیم غذایی پرچرب بر محور التهابی پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت-۱/ عامل هسته‌ای کاپا بی در بافت عضله اسکلتی موش‌های چاق نر

اکرم ربانی فر^۱، فهیمه اسفرجانی^۱، سید محمد مرندي^۲

^۱دانش آموخته کارشناسی ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲دانشیار گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳استاد گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده علوم ورزشی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: چاقی و مصرف رژیم غذایی پرچرب با ایجاد اختلالات متابولیکی، التهاب مزمن درجه پایین و افزایش خطر بیماری‌های متابولیک همراه است. در این میان، مسیر التهابی NF-KB/MCP-1 نقش مهمی در آغاز و تداوم التهاب ناشی از چاقی ایفا می‌کند. هدف پژوهش حاضر تعیین اثر ۱۰ هفته تمرین تناوبی شدید (HIIT) با و بدون رژیم غذایی پرچرب بر وزن بدن، قند خون ناشتا و بیان پروتئینی MCP-1 و NF-KB در بافت عضله اسکلتی موش‌های نر چاق نژاد C57BL/6 بود. **روش تحقیق:** در این مطالعه تجربی، تعداد ۴۰ سر موش نر نژاد C57BL/6، با سن ۴ هفته و میانگین وزن ۱۲ تا ۱۷ گرم خریداری و به دو گروه تقسیم شدند. یک گروه به مدت ۱۲ هفته با رژیم پرچرب تحت القای چاقی قرار گرفت و گروه دیگر از رژیم نرمال استفاده کرد. در مرحله دوم پژوهش، موش‌ها به چهار گروه بی‌تحرك + رژیم نرمال، تمرین + رژیم نرمال، بی‌تحرك + رژیم پرچرب و تمرین + رژیم پرچرب تقسیم شدند. پروتکل تمرینی به مدت ۱۰ هفته و ۵ جلسه در هفته به صورت تمرین تناوبی شدید روی نوار گردان در گروه‌های تمرین اجرا شد. در پایان دوره، وزن بدن و قند خون ناشتا اندازه‌گیری شد و بیان پروتئینی MCP-1 و NF-KB با روش وسترن بلات در بافت عضله دوقلو ارزیابی گردید. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که مصرف رژیم غذایی پرچرب به مدت ۱۲ هفته موجب افزایش معنی‌دار وزن بدن ($p=0/001$) و قند خون ناشتا نسبت به رژیم نرمال شد ($p=0/001$). در پایان دوره مداخله ده هفته‌ای نیز وزن بدن و قند خون ناشتا در گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم نرمال به‌طور معنی‌داری بالاتر بود. اگرچه وزن بدن و قند خون ناشتا در گروه ورزش + رژیم پرچرب، نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب کاهش عددی نشان داد، این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبود. از سوی دیگر، بیان پروتئینی NF-KB و MCP-1 در گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم نرمال به‌طور معنی‌داری افزایش یافت (به ترتیب $p=0/006$ و $p=0/004$). همچنین، تمرین تناوبی شدید موجب کاهش معنی‌دار بیان پروتئینی NF-KB و MCP-1 در گروه ورزش + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب شد؛ (به ترتیب $p=0/049$ و $p=0/008$). **نتیجه‌گیری:** به‌طور کلی، یافته‌های پژوهش نشان می‌دهد که تمرین تناوبی شدید از طریق مهار محور التهابی پروتئینی

*آدرس نویسنده مسئول: اصفهان،

دانشگاه اصفهان، دانشکده علوم ورزشی،

گروه فیزیولوژی ورزشی، پست

الکترونیک: f.esfarjani@spr.ui.ac.ir



جاذب شیمیایی مونوسیت-۱/عامل هسته‌ای کاپا بی (MCP-1/NF-KB) و بهبود وضعیت متابولیکی، می‌تواند بخشی از اثرات منفی رژیم غذایی پرچرب را تعدیل کند و به‌عنوان راهکاری مؤثر در کنترل التهاب و اختلالات متابولیکی ناشی از چاقی مطرح شود.

کلمات کلیدی: تمرین تناوبی شدید، رژیم غذایی پرچرب، التهاب متابولیکی.

مقدمه

چاقی و مصرف رژیم‌های غذایی پرچرب یکی از مهم‌ترین چالش‌های بهداشت عمومی در قرن حاضر هستند که با بروز اختلالات متابولیکی، التهاب مزمن درجه پایین و افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی و دیابت نوع ۲ همراه می‌باشند (۱-۳). در این میان، التهاب مزمن ناشی از چاقی، که «متافلامیشن^۱» نامیده می‌شود، نقش مهمی در شکل‌گیری و پیشرفت این اختلالات دارد. این نوع التهاب، برخلاف التهاب حاد، شدت پایین اما پایدار دارد و به‌طور مداوم از طریق تعامل بین سلول‌های ایمنی و سلول‌های متابولیکی، به‌ویژه در بافت چربی، حفظ می‌شود. یکی از ویژگی‌های بارز این وضعیت، فعال‌سازی مسیرهای مولکولی التهابی در بافت‌های متابولیکی است که منجر به افزایش ترشح سیتوکین‌ها و کموکاین‌های التهابی و ایجاد یک محیط پیش‌التهابی سیستمیک می‌گردد (۴،۵).

در سطح سلولی، هیپرتروفی آدیپوسیت‌ها در پاسخ به مازاد انرژی ناشی از رژیم پرچرب، منجر به ایجاد هیپوکسی موضعی در بافت چربی می‌شود که با فعال‌سازی عامل القاشونده توسط هیپوکسی-۱ آلفا^۲ (HIF-1 α)، بیان ژن‌های التهابی را افزایش می‌دهد. به‌علاوه، افزایش اندازه آدیپوسیت‌ها با نکرز سلولی و آزاد شدن سیگنال‌های مولکولی خطر^۳ (DAMPs) همراه است که موجب جذب سلول‌های ایمنی به بافت چربی می‌شود. این فرایندها زمینه را برای فعال‌سازی گسترده مسیرهای التهابی فراهم می‌کنند (۶).

عامل هسته‌ای کاپا بی^۴ (NF-KB) یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های التهاب در سطح مولکولی است. پروتئین مهارکننده کاپا بی^۵ (IKB) این عامل را، در داخل سیتوپلاسم سلول غیرفعال نگه می‌دارد. بروز محرک‌هایی همچون افزایش چربی‌های خون، فعال‌شدن گیرنده شبه تول‌گذرگاهی^۶ (TLR4) و یا استرس اکسیداتیو از طریق فعال‌کردن کیناز مهارکننده کاپا بی^۷ (IKK) موجب تجزیه IKB می‌شوند. در نتیجه، NF-KB آزاد شده و با انتقال به هسته سلول به بخش آغازگر ژن‌ها متصل شده و ساخت پروتئین‌های التهابی را شروع می‌کند (۷-۸).

یکی از مهم‌ترین محرک‌های این مسیر در رژیم پرچرب، اسیدهای چرب اشباع، مانند پالمیتات، هستند که از طریق اتصال به TLR4، مسیر وابسته پروتئین میلوئیدی^۸ (MyD88) را فعال می‌کنند. این مسیر با فعال‌سازی کینازهایی نظیر کیناز وابسته به گیرنده اینترلوکین ۱ و عامل نکرز توموری، در نهایت منجر به فعال‌سازی NF-KB می‌شود. به‌طور همزمان، افزایش تولید گونه‌های فعال

¹ Metaflammation

² Hypoxia-Inducible Factor 1-Alpha

³ Damage-Associated Molecular Patterns

⁴ Nuclear Factor Kappa B

⁵ Inhibitor of kappa B

⁶ Toll-Like Receptor 4

⁷ IKK Kinase

⁸ Myeloid Differentiation Primary Response 88



اکسیژن^۱ (ROS) در میتوکندری و شبکه آندوپلاسمی نیز به‌عنوان یک سیگنال تقویتی، این مسیر را تشدید می‌کند؛ بنابراین، NF-KB به‌عنوان یک نقطه تلاقی سیگنال‌های متابولیکی و التهابی عمل می‌کند (۹). یکی از مهم‌ترین مولکول‌های پایین‌دستی NF-KB، کموکاین پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت-۱^۲ (MCP-1) یا لیگاند کموکاین C-C-۲^۳ (CCL2) است که نقش کلیدی در جذب مونوسیت‌ها از جریان خون به بافت چربی ایفا می‌کند. افزایش بیان MCP-1 موجب اتصال این مولکول به گیرنده کموکاینی C-C-۲^۴ (CCR2) روی مونوسیت‌ها می‌شود و فرایند کموتاکسی را فعال می‌کند. در نتیجه، مونوسیت‌ها به بافت چربی مهاجرت می‌کنند و به ماکروفاژهای التهابی نوع M1 تمایز می‌یابند. این ماکروفاژها با ترشح سیتوکین‌هایی نظیر عامل نکروز توموری آلفا^۵ (TNF-α) و اینترلوکین-۶^۶ (IL-6)، یک حلقه فیدبک مثبت ایجاد می‌کنند که به فعال‌سازی بیشتر NF-KB و افزایش MCP-1 منجر می‌شود (۱۰). این چرخه معیوب التهابی نه تنها التهاب موضعی بافت چربی را تشدید می‌کند، بلکه به انتشار عامل‌های التهابی در سطح سیستمیک نیز منجر می‌شود. در این شرایط، تعامل بین آدیپوسیت‌ها، ماکروفاژها و سایر سلول‌های ایمنی باعث ایجاد یک شبکه پیچیده از سیگنال‌های التهابی می‌شود که به‌طور مزمن فعال باقی می‌ماند. به همین دلیل، محور MCP-1/NF-KB به‌عنوان یکی از مسیرهای کلیدی در شروع و تداوم متافلامیشن شناخته می‌شود. از نظر متابولیکی، فعال‌سازی مزمن این مسیر ارتباط نزدیکی با اختلال در سیگنالینگ انسولین دارد. در نتیجه، مقاومت به انسولین ایجاد می‌شود و جذب گلوکز توسط بافت‌های محیطی کاهش می‌یابد که نهایتاً منجر به افزایش قند خون ناشتا می‌شود. همچنین افزایش وزن بدن و تجمع چربی احشایی این اختلالات را تشدید می‌کند (۱۱-۱۲).

علاوه بر بافت چربی، بافت عضله اسکلتی نیز یکی از بافت‌های اصلی درگیر در اختلالات متابولیکی ناشی از رژیم پرچرب محسوب می‌شود. مصرف طولانی‌مدت رژیم‌های پرچرب موجب تجمع لیپیدهای درون عضلانی، افزایش اسیدهای چرب آزاد و تولید متابولیت‌های نظیر دی‌آسیل‌گلیسرول و سرامید در عضله می‌شود که این تغییرات با فعال‌سازی مسیرهای التهابی همراه هستند. در عضله اسکلتی، افزایش استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی گیرنده‌های شبه تول گذرگاهی^۴ می‌تواند موجب تحریک مسیر NF-KB و افزایش بیان عامل‌های التهابی از جمله MCP-1 گردد. افزایش MCP-1 در بافت عضله موجب جذب سلول‌های التهابی و ورود ماکروفاژها به بافت عضله می‌شود که در نهایت التهاب عضله را افزایش می‌دهد. التهاب مزمن عضله اسکلتی علاوه بر آسیب به ساختار سلولی و عملکرد میتوکندری، موجب اختلال در مسیر سیگنالینگ انسولین و کاهش انتقال GLUT4 به غشای سلولی می‌شود و در نهایت مقاومت به انسولین عضلانی را افزایش می‌دهد. از آنجا که عضله اسکلتی یکی از مهم‌ترین بافت‌های مصرف‌کننده گلوکز در بدن است، اختلال عملکرد التهابی در این بافت نقش مهمی در افزایش قند خون ناشتا و پیشرفت اختلالات متابولیکی دارد؛ بنابراین، بررسی تغییرات محور التهابی MCP-1/NF-KB در عضله اسکلتی می‌تواند درک دقیق‌تری از مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مرتبط با چاقی و رژیم پرچرب فراهم سازد (۱۳-۱۵).

در مقابل، فعالیت بدنی، به‌ویژه تمرین تناوبی شدید^۷ (HIIT) به‌عنوان یک مداخله مؤثر، قادر است این مسیرهای پاتولوژیک را در

¹ Reactive Oxygen Species

² monocyte Chemoattractant Protein-1

³ C-C Motif Chemokine Ligand 2

⁴ C-C Chemokine Receptor Type 2

⁵ Tumor Necrosis Factor Alpha

⁶ Interleukin-6

⁷ High-Intensity Interval Training



سطوح مختلف تنظیم کند. HIIT با فعال سازی پروتئین کیناز فعال شونده با AMP (AMPK) به عنوان یک سنسور انرژی سلولی، موجب مهار غیرمستقیم NF-KB می شود. AMPK از طریق مهار کمپلکس IKK و کاهش فسفریلاسیون IKB، مانع از انتقال NF-KB به هسته می شود. علاوه بر این، HIIT با افزایش بیوژنز میتوکندری و بهبود عملکرد زنجیره انتقال الکترون، تولید ROS را کاهش می دهد و استرس اکسیداتیو را مهار می کند. از سوی دیگر، تمرین باعث بهبود جریان خون و کاهش هیپوکسی بافت چربی می شود و در نتیجه، سیگنال های محرک MCP-1 کاهش می یابد. همچنین کاهش توده چربی و تغییر فنوتیپ ماکروفازها از M1 به M2، موجب کاهش ترشح عامل های التهابی می شود. این تغییرات در مجموع باعث کاهش جذب مونوسیت ها و مهار چرخه التهابی وابسته به MCP-1 می گردد (۱۶-۱۷).

از طرف دیگر، HIIT با افزایش برداشت گلوکز مستقل از انسولین (از طریق GLUT4) و بهبود حساسیت به انسولین، نقش مهمی در کاهش قند خون ناشتا ایفا می کند. کاهش وزن بدن و بهبود ترکیب بدنی نیز از دیگر پیامدهای این نوع تمرین است که به طور غیرمستقیم در کاهش التهاب مؤثر هستند. باین حال، باید توجه داشت که رژیم پرچرب می تواند از طریق تداوم سیگنال های التهابی، بخشی از این اثرات مفید را محدود کند (۱۸). با وجود مطالعات متعدد در این زمینه، بررسی همزمان تغییرات در محور MCP-1/NF-KB در کنار شاخص های متابولیکی، به ویژه در سطح پروتئین، همچنان محدود است. از آنجا که سطح پروتئین ها بازتاب مستقیم تری از وضعیت عملکردی مسیرهای سلولی نسبت به بیان ژن دارند، بررسی این شاخص ها اهمیت ویژه ای دارد. بنابراین، هدف از پژوهش حاضر تعیین اثر ۱۰ هفته تمرین تناوبی شدید با و بدون رژیم غذایی پرچرب بر بیان پروتئینی MCP-1 و NF-KB در بافت عضله اسکلتی، به همراه تغییرات قند خون ناشتا و وزن بدن در موش های نر نژاد C57BL/6 بود. انتظار می رود که HIIT بتواند از طریق مهار عملکردی این مسیر التهابی، نقش مؤثری در کاهش التهاب و بهبود وضعیت متابولیکی ایفا کند.

روش تحقیق

حیوانات و طراحی آزمایش: در این پژوهش ۴۰ سر موش نر نژاد C57BL/6، با سن ۴ هفته ای با میانگین وزن ۱۲ تا ۱۷ گرم از پژوهشگاه رویان خریداری شدند. از این نژاد به دلیل حساسیت بالا به رژیم غذایی پرچرب، استعداد مناسب برای بروز چاقی، مقاومت به انسولین و التهاب متابولیکی، به طور گسترده در مطالعات مرتبط با چاقی و اختلالات متابولیکی استفاده می شود (۲۰-۱۹). حیوانات در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای 22 ± 2 درجه سانتی گراد، رطوبت نسبی ۵۰ تا ۶۰ درصد و چرخه نوری ۱۲ ساعت) نگهداری شدند. تمام فرایندهای پژوهش زیر نظر کمیته اخلاق دانشگاه اصفهان IR.U.I.REC.1404.212 انجام شد. نیمی از حیوانات به مدت ۱۲ هفته با رژیم غذایی پرچرب (۳۵٪ چربی، ۴۵٪ کربوهیدرات و ۲۰٪ پروتئین) (۲۱) و نیمی دیگر با رژیم غذایی نرمال تغذیه شدند. برای تأیید القای چاقی در گروه های دریافت کننده رژیم پرچرب، ارزیابی های متابولیکی شامل اندازه گیری وزن بدن و قند خون ناشتا (FBS) انجام شد. معیار تأیید القای چاقی در پژوهش حاضر افزایش معنادار وزن بدن (۱۴/۳ درصد) و افزایش معنی دار قند خون ناشتا به میزان (۳۸/۸ درصد) به عنوان شاخصی از اختلال در هموستاز گلوکز در گروه رژیم پرچرب نسبت به گروه رژیم نرمال بود ($p=0/001$) (۲۱).



سپس، موش‌های گروه دریافت‌کننده رژیم نرمال به ۲ گروه بی‌تحرک + رژیم نرمال^۱ (Sed/ND) و گروه تمرین + رژیم نرمال^۲ (ExND) و موش‌های گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب نیز به دو گروه بی‌تحرک + رژیم پرچرب^۳ (Sed/HFD) و رژیم پرچرب + تمرین^۴ (Ex/HFD) تقسیم شدند. در این پژوهش، حیوانات به مدت ۱۰ هفته و هر هفته ۵ جلسه در شرایط طبیعی و تحت مداخلات پژوهش قرار گرفتند.

پروتکل تمرین تناوبی شدید: از آنجا که در پژوهش حاضر آزمون وامانده‌ساز یا اندازه‌گیری مستقیم حداکثر اکسیژن مصرفی برای تعیین شدت نسبی تمرین انجام نشد، شدت تمرین بر اساس سرعت نوارگردان و با استناد به محدوده سرعت‌های گزارش شده در مطالعات پیشین تنظیم گردید (۲۲-۲۳). در مطالعات حیوانی، سرعت دویدن روی نوارگردان به‌عنوان یکی از شاخص‌های کاربردی برای تنظیم شدت تمرین استفاده می‌شود؛ با این حال، تعیین دقیق شدت نسبی تمرین بر حسب درصد حداکثر اکسیژن مصرفی نیازمند اندازه‌گیری مستقیم اکسیژن مصرفی است. بنابراین، در پژوهش حاضر، شدت تمرین به‌صورت غیرمستقیم و بر اساس افزایش تدریجی سرعت نوارگردان از ۱۵ تا ۲۳ متر بر دقیقه طراحی شد. این محدوده سرعت با توجه به پروتکل‌های گزارش شده در مطالعات پیشین انتخاب شد (۲۴). جزئیات سرعت‌های متناظر استفاده‌شده در پژوهش حاضر در جدول ۱ ارائه شده است.

جدول ۱: پروتکل تمرین تناوبی شدید

هفته	سرعت (متر بر دقیقه)	زمان فعالیت (دقیقه)	زمان ریکاوری (دقیقه)	تعداد تناوب	مدت زمان کل تمرین	تعداد جلسه در هفته
هفته اول و دوم	۱۵	۴	۲	۸	۴۸ دقیقه	۵
هفته سوم و چهارم	۱۷	۴	۲	۸	۴۸ دقیقه	۵
هفته پنجم و ششم	۱۹	۴	۲	۸	۴۸ دقیقه	۵
هفته هفتم و هشتم	۲۱	۴	۲	۱۰	۶۰ دقیقه	۵
هفته نهم و دهم	۲۳	۴	۲	۱۰	۶۰ دقیقه	۵

اندازه‌گیری وزن بدن و قند خون ناشتا: به‌منظور ارزیابی وضعیت متابولیسمی و تأیید القای چاقی، قند خون ناشتا و وزن بدن حیوانات در دو مرحله، شامل پایان فاز القای چاقی و پایان دوره مداخله، اندازه‌گیری شد. برای سنجش قند خون ناشتا، حیوانات به مدت ۶ ساعت در شرایط ناشتایی قرار گرفتند (۲۵) بطوری که دسترسی آن‌ها به غذا محدود شد، اما آب به‌صورت آزاد در اختیارشان قرار گرفت. سپس نمونه خون از انتهای دم موش‌ها پس از ضدعفونی با الکل ۷۰ درصد و ایجاد برش سطحی کوچک تهیه گردید و

¹ Sedentary + normal diet

² Exercise + normal diet

³ Sedentary + high-fat diet

⁴ Exercise + high-fat diet



میزان قند خون با استفاده از دستگاه گلوکومتر^۱ اندازه‌گیری شد. به‌منظور کاهش خطای اندازه‌گیری، تمام نمونه‌گیری‌ها در ساعات مشخصی از روز و تحت شرایط محیطی یکسان انجام شد. همچنین، وزن بدن موش‌ها در ابتدا و انتهای پژوهش با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۱ گرم اندازه‌گیری و ثبت شد. حیوانات پیش از توزین در شرایط آرام قرار گرفتند تا استرس و فعالیت حرکتی بر نتایج اندازه‌گیری تأثیر نگذارد. تغییرات وزن بدن و قند خون ناشتا به‌عنوان شاخص‌های اصلی وضعیت متابولیکی و اثبات القای چاقی در نظر گرفته شد.

سنجش بیان پروتئینی NF-KB و MCP-1 به روش وسترن بلات^۲: ۱۲ ساعت پس از پایان دوره مداخله، موش‌ها پس از بیهوشی عمیق با ترکیب کتامین و زایلازین، مطابق پروتکل تأیید شده، قطع سر شدند و سپس نمونه‌برداری انجام شد. بافت عضله دوقلو بلافاصله پس از جداسازی با سرم فیزیولوژی سرد شست‌و شو داده شد، در نیتروژن مایع منجمد گردید و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. برای ارزیابی بیان پروتئینی MCP-1 و NF-KB، از روش وسترن بلات استفاده شد. ابتدا مقدار مشخصی از عضله دوقلو وزن شد و در بافر لیزکننده حاوی مهارکننده‌های پروتئاز و فسفاتاز هموزن شد تا پروتئین‌های سلولی استخراج شوند. سپس نمونه‌ها در شرایط سرد سانتریفیوژ شدند و محلول رویی که حاوی پروتئین‌های استخراج‌شده بود، جمع‌آوری گردید. غلظت کل پروتئین هر نمونه با استفاده از روش برادفورد^۳ اندازه‌گیری شد تا مقدار یکسانی از پروتئین برای بارگذاری در ژل استفاده شود.

در مرحله بعد، مقادیر مساوی از پروتئین از هر نمونه با بافر نمونه‌گذاری مخلوط و در دمای مناسب دناتوره شدند سپس پروتئین‌ها با استفاده از الکتروفورز ژل پلی‌آکریل‌آمید در حضور سدیم دودسیل سولفات^۴ (SDS-PAGE) و بر اساس وزن مولکولی از یکدیگر جدا شدند. پس از جداسازی، پروتئین‌ها از ژل به غشای پلی‌وینیلیدن فلوراید^۵ (PVDF) منتقل گردیدند. برای جلوگیری از اتصال غیراختصاصی آنتی‌بادی‌ها، غشا با محلول بلاک‌کننده شیرخشک بدون چربی انکوبه شد. پس از مرحله بلاکینگ، غشا با آنتی‌بادی اولیه اختصاصی علیه پروتئین جاذب شیمیایی مونوسیت-۱ (MCP-1) و عامل هسته‌ای کاپا بی (NF-KB)، به‌ویژه زیرواحد p65 برای NF-KB، در دمای مناسب و معمولاً طی شب انکوبه شد. سپس غشا چندین بار با بافر تریس-نمکی حاوی توئین^۶ (TBST) شسته شد و در ادامه با آنتی‌بادی ثانویه متصل به پراکسیداز ترب کوهی^۷ (HRP) انکوبه گردید.

پس از شست‌وشوی مجدد، باندهای پروتئینی با استفاده از محلول آشکارساز شیمی‌لومینسانس شناسایی شدند. در این روش، آنزیم HRP متصل به آنتی‌بادی ثانویه با سوبسترای شیمی‌لومینسانس واکنش می‌دهد و موجب تولید نور می‌شود. شدت نور تولیدشده متناسب با میزان پروتئین هدف است و توسط سیستم تصویربرداری ثبت و تحلیل می‌گردد. این روش به دلیل حساسیت بالا، یکی از رایج‌ترین تکنیک‌ها برای آشکارسازی باندهای پروتئینی در وسترن بلات محسوب می‌شود. شدت باندهای حاصل با استفاده از نرم‌افزار تحلیل تصویر اندازه‌گیری شد. برای نرمال‌سازی داده‌ها، از بتا-اکتین^۸ (β -actin) به‌عنوان پروتئین کنترل داخلی استفاده

¹ Accu-Chek (Roche, Germany)

² Western blot

³ Bradford

⁴ Sodium Dodecyl Sulfate-
Polyacrylamide Gel Electrophoresis

⁵ Polyvinylidene Fluoride

⁶ Tris-Buffered Saline with Tween

⁷ Horseradish Peroxidase

⁸ Beta-actin



گردید. در نهایت، میزان بیان پروتئینی MCP-1 و NF-KB به صورت نسبت شدت باند هر پروتئین هدف به شدت باند β -actin محاسبه و به صورت تغییر نسبی بیان پروتئین گزارش شد (۲۵).

روش های تجزیه و تحلیل آماری: تمام داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ تحلیل شدند. به منظور مقایسه بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس دوطرفه^۱ استفاده شد و در صورت وجود تفاوت‌های معنی‌دار، از آزمون تعقیبی Tukey برای مقایسه بین گروه‌ها استفاده گردید. سطح معنی‌داری در تمام آزمون‌ها $p < 0.05$ در نظر گرفته شد. داده‌ها همگی به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شدند.

یافته‌ها

نتایج شاخص های متابولیکی: پس از ۱۲ هفته مصرف رژیم غذایی پرچرب، وزن بدن در گروه پرچرب به میزان ۱۴/۳ درصد نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌دار نشان داد ($p = 0/001$) (شکل ۱ الف). همچنین، قند خون ناشتا در پایان فاز القای چاقی در گروه پرچرب حدود ۳۸/۹ درصد نسبت به گروه کنترل بالاتر بود و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($p = 0/001$) (شکل ۱ ج). این یافته‌ها نشان می‌دهد که رژیم غذایی پرچرب توانسته است موجب افزایش وزن بدن و افزایش قند خون ناشتا شود که بیانگر ایجاد اختلال در کنترل گلوکز و وضعیت متابولیکی موش‌ها است.

نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که پس از پایان دوره مداخله، تفاوت معنی‌داری در وزن بدن و قند خون ناشتا بین گروه‌ها وجود دارد (جدول ۳). وزن بدن در گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم نرمال به‌طور معنی‌داری بالاتر بود ($p = 0/003$) (شکل ۱ ب). همچنین، وزن بدن در گروه ورزش + رژیم نرمال نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم نرمال کاهش معنی‌داری نشان داد ($p = 0/011$). اگرچه وزن بدن در گروه ورزش + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب کاهش یافت، اما این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p = 0/597$).

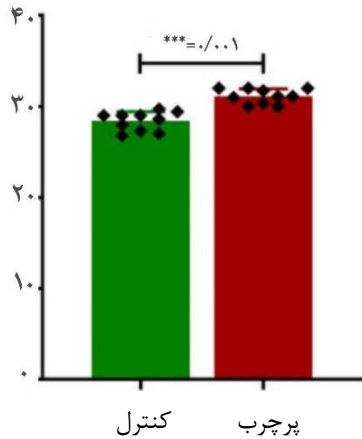
از طرفی در پایان دوره مداخله نتایج نشان داد که قند خون ناشتا در گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم نرمال به‌طور معنی‌داری بالاتر بود ($p = 0/003$) (شکل ۱ د). اگرچه قند خون ناشتا در گروه ورزش + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب کاهش نشان داد، اما این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p = 0/548$)؛ بنابراین، بر اساس نتایج آماری، HIIT در شرایط رژیم پرچرب موجب کاهش عددی وزن بدن و قند خون ناشتا شد، اما این تغییرات در مقایسه با گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب معنی‌دار نبود.



الف ۱

وزن بدن

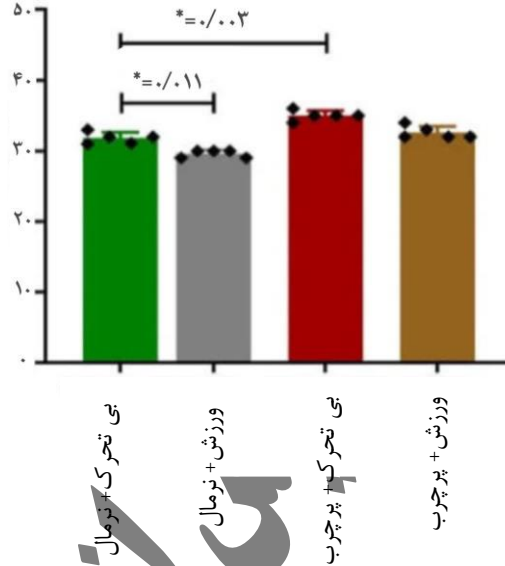
(پایان فاز ۱ - گرم)



ب ۱

وزن بدن

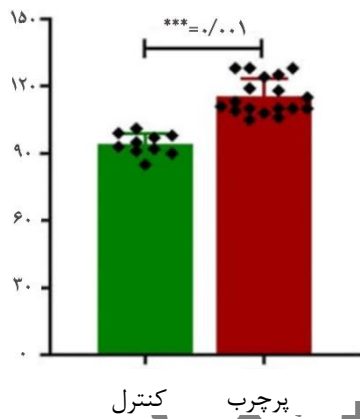
(پایان فاز ۲ - گرم)



ب ۲

قند خون ناشتا

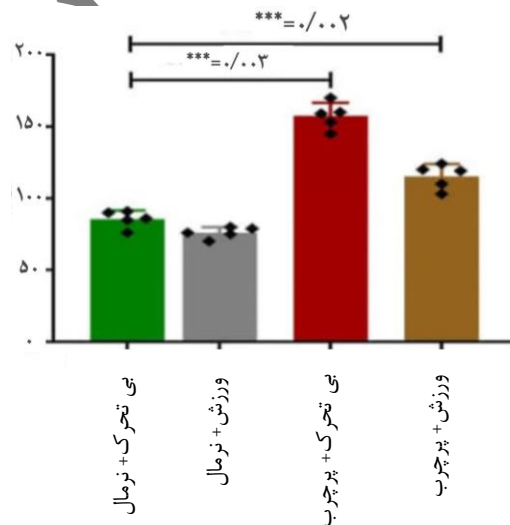
(پایان فاز ۱ - میلی گرم در دسی لیتر)



ب ۳

قند خون ناشتا

(پایان فاز ۲ - میلی گرم در دسی لیتر)

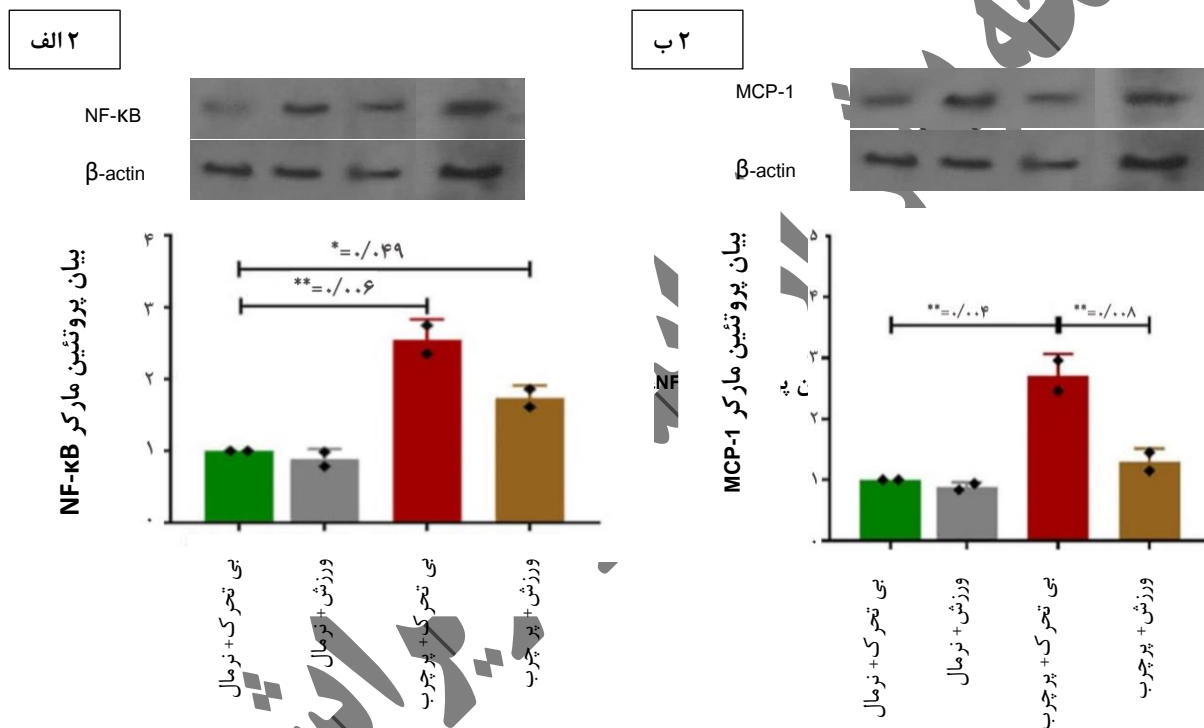


شکل ۱: مقایسه وزن و قند خون ناشتا موش ها در پایان ۱۲ هفته القای چاقی و پایان دوره مداخله ؛ * تفاوت معنی دار بین دو گروه در سطح معنی داری $p < 0.05$

نتایج بیان پروتئین: نتایج آزمون تحلیل واریانس نشان داد که پس از پایان دوره مداخله، تفاوت معنی داری در بیان پروتئین NF-KB و MCP-1 بین گروه ها وجود دارد (جدول ۳). به طوری که مصرف رژیم غذایی پرچرب موجب افزایش معنی دار بیان پروتئینی NF-KB در گروه بی تحرک + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی تحرک + رژیم نرمال شد ($p = 0.006$) (شکل ۲ الف). در مقابل، بیان پروتئینی NF-KB در گروه ورزش + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی تحرک + رژیم پرچرب کاهش معنی دار نشان داد ($p = 0.04$).

هم چنین مقایسه گروه ورزش + رژیم پرچرب با گروه بی تحرک + رژیم نرمال نشان می دهد که علی رغم انجام فعالیت بدنی در رژیم پر چرب تفاوت معنی داری با گروه رژیم نرمال مشاهده می شود ($p=0/049$).

نتایج مربوط به بیان پروتئینی MCP-1 نیز نشان داد که مقدار این شاخص در گروه بی تحرک + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی تحرک + رژیم نرمال به طور معنی داری افزایش یافت ($p=0/004$) (شکل ۲ب). همچنین، بیان پروتئینی MCP-1 در گروه ورزش + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی تحرک + رژیم پرچرب به طور معنی داری کاهش نشان داد ($p=0/008$). بین گروه ورزش + رژیم نرمال و بی تحرک + رژیم نرمال تفاوت معنی داری مشاهده نشد ($p=0/827$).



شکل ۲: مقایسه تغییرات بیان پروتئین NF-KB و MCP-1. * تفاوت معنی دار بین دو گروه در سطح $p < 0.05$

جدول ۲: شاخص های توصیفی متغیرهای پژوهش در گروه های مختلف

گروه ها			
ورزش + رژیم پرچرب	بی تحرک + رژیم پرچرب	ورزش + رژیم نرمال	بی تحرک + رژیم نرمال
میانگین ± انحراف معیار			



۳۴/۰۱ ± ۳/۱۲	۳۶/۲۹ ± ۲/۸۹	۲۹/۰۴ ± ۱/۷۹	۳۲/۴۷ ± ۲/۲۹	وزن بدن پایان فاز دوم (گرم)
۱۲۰/۳۴ ± ۸/۴۵	۱۶۰/۵۹ ± ۸/۷۶	۷۱/۳۸ ± ۹/۳۳	۸۴ ± ۶/۹۴	قند خون ناشتای پایان فاز دوم (میلی گرم در دسی لیتر)
۱/۷۳ ± ۰/۱۷	۲/۵۵ ± ۰/۲۸	۰/۸۸ ± ۰/۱۴	۱ ± ۰/۰	بیان نسبی NF-κB نسبت به β-actin
۱/۲۹ ± ۰/۲۱	۲/۷ ± ۰/۳۵	۰/۸۸ ± ۰/۰۷	۱ ± ۰/۰	بیان نسبی MCP-1 نسبت به β-actin

جدول ۳. نتایج تحلیل واریانس دوطرفه برای اثر رژیم غذایی، تمرین و اثر متقابل آن‌ها بر متغیرهای پژوهش

سطح معناداری	مقدار F	منبع تغییرات	متغیر
۰/۰۰۳	۸/۱۲	اثر رژیم غذایی	وزن بدن پایان فاز دوم
۰/۰۱۱	۴/۰۵	اثر ورزش	
۰/۵۹۷	۰/۹۲	اثر متقابل رژیم و ورزش	
۰/۰۰۳	۸/۷۶	اثر رژیم غذایی	قند خون ناشتا پایان فاز دوم
۰/۰۰۲	۰/۸۸	اثر ورزش	
۰/۵۴۸	۱/۰۵	اثر متقابل رژیم و ورزش	
۰/۰۰۶	۱۰/۲۱	اثر رژیم غذایی	بیان نسبی NF-κB نسبت به β-actin
۰/۸۴۹	۳/۶۰	اثر ورزش	
۰/۰۴۹	۴/۰۲	اثر متقابل رژیم و ورزش	
۰/۰۰۴	۱۱/۰۵	اثر رژیم غذایی	بیان نسبی MCP-1 نسبت به β-actin
۰/۸۴۷	۰/۸۰	اثر ورزش	
۰/۰۰۸	۳/۸۵	اثر متقابل رژیم و ورزش	



مطالعات کاربردی علوم زیستی در ورزش



جدول ۴: نتایج آزمون تعقیبی توکی برای مقایسه بین گروهی متغیرهای پژوهش

گروه ها			متغیرها	
(ورزش + رژیم نرمال) - (بی تحرک + رژیم نرمال)	(بی تحرک + رژیم پرچرب) - (ورزش + رژیم پرچرب)	(بی تحرک + رژیم پرچرب) - (بی تحرک + رژیم نرمال)		
۰/۰۱۱	۰/۵۹۷	۰/۰۰۳	سطح معناداری	وزن بدن
۳/۰۱	۲/۱۱	۴/۳۲	اختلاف میانگین	
۰/۷۹۸	۰/۵۴۸	۰/۰۰۳	سطح معناداری	قند خون ناشتا
۱۷/۳	۴۷/۲۳	۶۴/۸	اختلاف میانگین	
۰/۹۹۱	۰/۰۴۹	۰/۰۰۶	سطح معناداری	NF-κB
۰/۱۲	۰/۸۲	۱/۵۵	اختلاف میانگین	
۰/۸۲۷	۰/۰۰۸	۰/۰۰۴	سطح معناداری	MCP-1
۰/۱۲	۱/۴۱	۱/۷۰	اختلاف میانگین	

بحث

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که ۱۲ هفته مصرف رژیم غذایی پرچرب توانست به صورت موفقیت‌آمیزی وضعیت چربی و اختلال متابولیکی را در موش‌های نر نژاد C57BL/6 القا کند؛ به طوری که وزن بدن در گروه دریافت‌کننده رژیم پرچرب در پایان دوره القا، در مقایسه با گروه رژیم نرمال، حدود ۱۴/۳ درصد و قند خون ناشتا نیز حدود ۳۸/۸ درصد افزایش یافت. این یافته‌ها نشان می‌دهد که رژیم پرچرب نه تنها موجب افزایش ذخیره چربی و وزن بدن شده، بلکه با ایجاد اختلال در هموستاز گلوکز، زمینه بروز مقاومت به انسولین را نیز فراهم کرده است. این نتیجه با مطالعات پیشین همسو است؛ برای مثال، در مطالعه انجام‌شده روی موش‌های C57BL/6J



گزارش شده است که رژیم پرچرب طی ۱۲ هفته باعث افزایش وزن، اختلال تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین می‌شود (۲۶). همچنین مطالعه لنگ^۱ و دیگران (۲۰۱۹) و مطالعه انگوین- فونگ^۲ و دیگران (۲۰۲۳) نشان دادند که رژیم پرچرب توانست مراحل پیش‌رونده سندرم متابولیک و پیش‌دیابت را در موش‌های C57BL/6J کاهش دهد (۲۷-۲۹). رژیم‌های پرچرب از طریق افزایش دریافت کالری، کاهش اکسیداسیون چربی و اختلال در عملکرد میتوکندری، ظرفیت ذخیره‌سازی چربی را افزایش می‌دهند. تجمع هیپرتروفیک آدیپوسیت‌ها علاوه بر افزایش وزن بدن، شرایط هیپوکسی موضعی را در بافت چربی ایجاد می‌کند که خود محرک قوی برای فعال‌سازی مسیرهای التهابی و استرس اکسیداتیو محسوب می‌شود. این یافته نشان‌دهنده ایجاد مقاومت به انسولین و اختلال در هموستاز گلوکز در پاسخ به دریافت مزمن چربی است. افزایش اسیدهای چرب آزاد در گردش خون موجب تجمع متابولیت‌های لیپیدی نظیر دی‌آسیل‌گلیسرول (DAG) و سرامیدها در بافت‌های حساس به انسولین می‌شود. این متابولیت‌ها با فعال‌سازی پروتئین کیناز C (PKC) فسفریلاسیون غیرطبیعی سوبسترای گیرنده انسولین-۱ را افزایش می‌دهد و انتقال سیگنال انسولین را مختل می‌کند. علاوه بر این، التهاب مزمن ناشی از رژیم پرچرب نیز در ایجاد مقاومت به انسولین و کاهش انتقال GLUT4 به غشای سلولی می‌شود که در نهایت برداشت گلوکز توسط عضلات را کاهش می‌دهد.

نتایج این پژوهش نشان داد که HIIT توانست افزایش وزن ناشی از رژیم پرچرب را تعدیل کند؛ به طوری که وزن بدن در گروه ورزش + رژیم پرچرب در مقایسه با گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب حدود ۸/۳ درصد کاهش یافت. این نتیجه با مطالعه مارتیز^۳ و دیگران (۲۰۱۹) همسو است که نشان داده‌اند تمرین تناوبی شدید و نمرین استقامتی با شدت متوسط می‌توانند در مدل چاقی ناشی از رژیم پرچرب، برخی اختلالات متابولیکی بافت‌های حساس به انسولین را بهبود بخشند (۳۰). همچنین در پژوهش لو^۴ و دیگران (۲۰۲۵) روی موش‌های چاق ناشی از رژیم پرچرب، تمرین تناوبی شدید و نمرین تناوبی شدت متوسط باعث کاهش وزن، بهبود حساسیت به انسولین، کاهش استئاتوز کبدی و بهبود شاخص‌های متابولیکی نسبت به گروه کنترل شدند (۳۰-۳۱). HIIT از طریق افزایش مصرف انرژی، تحریک لیپولیز، افزایش فعالیت آنزیم‌های اکسیداتیو و بهبود عملکرد میتوکندریایی، بخشی از اثرات چاقی ناشی از رژیم پرچرب را مهار می‌کند. HIIT با افزایش بیان PGC-1 α ، تحریک بیوژنز میتوکندری و افزایش ظرفیت عضلات برای اکسیداسیون اسیدهای چرب، موجب کاهش تجمع چربی و بهبود وضعیت متابولیکی می‌شوند (۳۲-۳۵).

کاهش قند خون ناشتا در گروه ورزش + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب نشان می‌دهد که HIIT از طریق افزایش حساسیت به انسولین، افزایش برداشت گلوکز توسط عضلات و فعال‌سازی AMPK توانسته است وضعیت متابولیکی حیوانات را بهبود بخشد. AMPK با تحریک انتقال GLUT4 و افزایش اکسیداسیون اسیدهای چرب، یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های متابولیسم انرژی در پاسخ به تمرین محسوب می‌شود (۳۳-۳۴).

در سطح مولکولی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که بیان پروتئینی NF-KB در گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم نرمال به طور معنی‌داری افزایش یافت. این یافته نشان می‌دهد که رژیم غذایی پرچرب توانسته است مسیرهای التهابی را در بافت عضله اسکلتی فعال کند. یافته حاضر با نتایج مطالعات پیشین همسو است؛ به طوری که گزارش شده است رژیم پرچرب از طریق

¹ Lang P² Nguyen-Phuong³ Martinez⁴ Lu



افزایش اسیدهای چرب آزاد، استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی گیرنده شبه تول ۴، موجب تحریک مسیر NF-KB و افزایش بیان واسطه‌های التهابی می‌شود. همچنین، در مدل‌های چاقی و دیابت، افزایش فعالیت NF-KB با التهاب مزمن، اختلال عملکرد میتوکندری و مقاومت به انسولین همراه بوده است (۳۶-۳۵). با توجه به مطالعات بررسی‌شده، یافته ناهمسوی مشخصی در ارتباط با افزایش NF-KB در پاسخ به رژیم پرچرب مشاهده نشد و اغلب شواهد موجود، نقش رژیم پرچرب را در فعال‌سازی این مسیر تأیید می‌کنند.

از نظر مکانیسمی، NF-KB یکی از عامل‌های رونویسی اصلی در تنظیم پاسخ‌های التهابی است که در شرایط طبیعی به وسیله مهارکننده خود، یعنی IKB، در سیتوپلاسم غیرفعال نگه داشته می‌شود. در پاسخ به محرک‌هایی مانند اسیدهای چرب اشباع، استرس اکسیداتیو و افزایش گونه‌های فعال اکسیژن، مسیر TLR4/IKK فعال می‌شود و با تجزیه IKB، زمینه انتقال NF-KB به هسته و افزایش بیان ژن‌های التهابی فراهم می‌گردد (۸-۷)؛ بنابراین، افزایش بیان پروتئینی NF-KB در گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب می‌تواند نشان‌دهنده فعال‌سازی مسیرهای التهابی ناشی از رژیم پرچرب باشد. این فعال‌سازی با افزایش تولید سیتوکین‌ها و کموکاین‌های التهابی مانند TNF- α ، IL-6 و MCP-1، در تداوم التهاب مزمن درجه پایین و اختلالات متابولیکی نقش دارد (۳۷).

از سوی دیگر، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که HIIT موجب کاهش معنی‌دار بیان پروتئینی NF-KB در گروه ورزش + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب شد. این یافته با مطالعاتی همسو است که نشان داده‌اند فعالیت ورزشی می‌تواند از طریق کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو، مسیرهای التهابی وابسته به NF-KB را مهار کند. برای مثال، گزارش شده است که تمرین ورزشی با کاهش استرس اکسیداتیو، بهبود عملکرد میتوکندری، فعال‌سازی مسیرهای آنتی‌اکسیدانی و مهار مسیر IKB/NF-KB، موجب کاهش التهاب می‌شود (۳۷). همچنین، مطالعه یوان و دیگران نشان داد که تمرین ورزشی در مدل التهاب عضله اسکلتی، موجب کاهش مسیر IKB α /NF-KB و کاهش بیان ژن‌های التهابی نسبت به گروه بدون تمرین شد (۳۸). این نتایج با یافته پژوهش حاضر همخوانی دارد و نشان می‌دهد که HIIT می‌تواند بخشی از فعال‌سازی التهابی ناشی از رژیم پرچرب را تعدیل کند.

از نظر مکانیسمی، اثر کاهنده HIIT بر NF-KB احتمالاً با کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول‌ها مرتبط است. افزایش فعالیت آنزیم‌هایی مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز می‌تواند موجب کاهش تجمع گونه‌های فعال اکسیژن شود. کاهش این محرک‌های اکسیداتیو نیز احتمالاً تحریک مسیرهای حساس به استرس، از جمله NF-KB، را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش نشت الکترونی در زنجیره انتقال الکترون از دیگر مکانیسم‌هایی است که می‌تواند در کاهش التهاب ناشی از تمرین نقش داشته باشد (۴۰-۳۹).

نتایج مربوط به MCP-1 نیز نشان داد که رژیم غذایی پرچرب موجب افزایش معنی‌دار بیان پروتئینی این کموکاین در گروه بی‌تحرك + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی‌تحرك + رژیم نرمال شد. این یافته نشان می‌دهد که رژیم پرچرب علاوه بر فعال‌سازی NF-KB، می‌تواند شاخص‌های مرتبط با جذب سلول‌های ایمنی و التهاب متابولیکی را نیز افزایش دهد. یافته حاضر با نتایج مطالعات پیشین همسو است؛ به طوری که گزارش شده است رژیم پرچرب موجب افزایش MCP-1، HIF-1 α ، NOX2 و شاخص‌های استرس اکسیداتیو می‌شود (۴۱). همچنین، مطالعات مرتبط با چاقی نشان داده‌اند که افزایش MCP-1 یکی از رویدادهای مهم در جذب مونوسیت‌ها و تشدید التهاب مزمن درجه پایین است (۴۲). بر این اساس، افزایش MCP-1 در پژوهش حاضر با نقش شناخته‌شده این کموکاین در چاقی و التهاب متابولیکی همخوانی دارد. در مطالعات بررسی‌شده، یافته ناهمسوی مشخصی در زمینه افزایش MCP-1 در پاسخ به رژیم پرچرب مشاهده نشد.



از نظر مکانیسمی، MCP-1 یا CCL2 یکی از مهم‌ترین کموکاین‌های دخیل در جذب مونوسیت‌ها به بافت‌های ملتهب است. در شرایط چاقی، هیپرتروفی آدیپوسیت‌ها، هیپوکسی بافتی و افزایش استرس اکسیداتیو می‌توانند تولید MCP-1 را افزایش دهند. این کموکاین از طریق اتصال به گیرنده CCR2 روی مونوسیت‌ها، مهاجرت آن‌ها را به بافت‌های ملتهب تسهیل می‌کند و در ادامه با افزایش تجمع ماکروفاژهای التهابی، موجب تشدید التهاب موضعی و سیستمیک می‌شود (۴۲). از سوی دیگر، MCP-1 یکی از مولکول‌های پایین‌دستی مسیر NF-KB محسوب می‌شود؛ بنابراین، افزایش همزمان NF-KB و MCP-1 در مطالعه حاضر می‌تواند نشان‌دهنده فعال شدن یک محور التهابی منسجم در پاسخ به رژیم غذایی پرچرب باشد (۴۳).

در بخش دیگر نتایج، HIIT موجب کاهش معنی‌دار بیان پروتئینی MCP-1 در گروه ورزش + رژیم پرچرب نسبت به گروه بی‌تحرک + رژیم پرچرب شد. این یافته با شواهدی همسو است که نشان داده‌اند فعالیت ورزشی می‌تواند بیان کموکاین‌های التهابی و جذب سلول‌های ایمنی را در شرایط چاقی کاهش دهد. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که تمرین ورزشی از طریق کاهش التهاب بافتی، بهبود وضعیت اکسیداتیو و کاهش نفوذ ماکروفاژهای التهابی، می‌تواند بیان MCP-1 را کاهش دهد (۴۴-۴۵). بر این اساس، کاهش MCP-1 در پژوهش حاضر نشان می‌دهد که HIIT نه تنها مسیر NF-KB را تعدیل کرده، بلکه احتمالاً در کاهش پیام‌های کموتاکتیک مرتبط با جذب سلول‌های التهابی نیز مؤثر بوده است.

از نظر مکانیسمی، کاهش MCP-1 پس از HIIT می‌تواند ناشی از کاهش فعال‌سازی NF-KB، کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود وضعیت متابولیکی بافت‌ها باشد. همچنین، تمرین ورزشی با بهبود خون‌رسانی و اکسیژن‌رسانی بافتی، می‌تواند هیپوکسی بافتی را کاهش دهد و از این طریق محرک‌های تولید MCP-1 را محدود کند. علاوه بر این، بهبود عملکرد میتوکندری و کاهش التهاب سیستمیک در پاسخ به تمرین ممکن است موجب کاهش ترشح کموکاین‌ها و سیتوکین‌های التهابی شود؛ بنابراین، کاهش همزمان NF-KB و MCP-1 در گروه ورزش + رژیم پرچرب می‌تواند نشان‌دهنده اثر تعدیل‌کننده HIIT بر محور التهابی NF-KB/MCP-1 در شرایط رژیم غذایی پرچرب باشد.

نکته مهم دیگر در این پژوهش، همراهی کاهش شاخص‌های التهابی با بهبود نسبی وضعیت متابولیکی است. اگرچه کاهش وزن بدن و قند خون ناشتا در گروه ورزش + رژیم پرچرب نسبت به بی‌تحرک + رژیم پرچرب از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما کاهش معنی‌دار NF-KB و MCP-1 نشان می‌دهد که HIIT می‌تواند حتی در شرایط تداوم رژیم پرچرب، بخشی از پاسخ‌های التهابی عضله اسکلتی را تعدیل کند؛ بنابراین، اثرات مثبت HIIT احتمالاً حاصل تعامل همزمان تغییرات متابولیکی، اکسیداتیو و التهابی است (۴۶-۴۷).

نتیجه‌گیری: در مجموع، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که HIIT به‌عنوان یک مداخله غیردارویی مؤثر، از طریق تنظیم محور MCP-1/NF-KB نقش مهمی در کنترل التهاب و بهبود وضعیت متابولیکی ایفا می‌کند. با این حال، ترکیب تمرین با اصلاح رژیم غذایی می‌تواند اثرات مطلوب‌تری در کاهش التهاب و پیشگیری از اختلالات متابولیکی داشته باشد. این یافته‌ها می‌توانند مبنایی برای طراحی مداخلات هدفمند در پیشگیری و درمان بیماری‌های مرتبط با چاقی و التهاب مزمن باشند.

تعارض منافع

نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

قدردانی و تشکر



از همه افراد برای کمک به نشر علم، نهایت تشکر و قدردانی را داریم.

منابع

1. Ahmed SK, Mohammed RA. Obesity:Prevalence, causes, consequences, management, preventive strategies and future research directions. *Metabolism Open*. 2025;27:100375. doi:10.1016/j.metop.2025.100375.
2. Aremu SO, Akute B, Aremu DO, Zando C, Aremu ED, Nwachukwu OJ, et al. Dietary strategies for preventing and managing obesity through evidence-based nutritional interventions. *Discover Public Health*. 2025;22(1):424. doi:10.1186/s12982-025-00818-w.
3. McPake B. Overweight, obesity and diabetes:global trends and a better future? *Health Systems & Reform*. 2025;11(1):2518797. doi:10.1080/23288604.2025.2518797.
4. Lee YS. Immunometabolism in obesity:Understanding the beneficial and detrimental roles of inflammation. *PLoS biology*. 2026;24(1):e3003620. doi:10.1371/journal.pbio.3003620.
5. Uti DE, Atangwho IJ, Omang WA, Alum EU, Obeten UN, Udeozor PA, et al. Cytokines as key players in obesity low grade inflammation and related complications. *Obesity Medicine*. 2025;54:100585. doi:10.1016/j.obmed.2025.100585.
6. Liu F, He J, Wang H, Zhu D, Bi Y. Adipose morphology:a critical factor in regulation of human metabolic diseases and adipose tissue dysfunction. *Obesity surgery*. 2020;30(12):5086-100. doi:10.1007/s11695-020-04983-6.
7. Mao H, Zhao X, Sun S-c. NF-KB in inflammation and cancer. *Cellular & molecular immunology*. 2025;22(8):811-39. doi:10.1038/s41423-025-01310-w.
8. Hoffmann A, Cheng G, Baltimore D. NF-KB:master regulator of cellular responses in health and disease. *Immunity & Inflammation*. 2025;1(1):2. doi:10.1007/s44466-025-00014-0.
9. Jamar G, Pisani LP. Inflammatory crosstalk between saturated fatty acids and gut microbiota–white adipose tissue axis. *European Journal of Nutrition*. 2023;62(3):1077-91. doi:10.1007/s00394-022-03062-z.
10. Guo S, Zhang Q, Guo Y, Yin X, Zhang P, Mao T, et al. The role and therapeutic targeting of the CCL2/CCR2 signaling axis in inflammatory and fibrotic diseases. *Frontiers in Immunology*. 2025;15:1497026. doi:10.3389/fimmu.2024.1497026.
11. He S, Yao L, Li J. Role of MCP-1/CCR2 axis in renal fibrosis:Mechanisms and therapeutic targeting. *Medicine*. 2023;102(42):e35613. doi:10.1097/MD.00000000000035613.
12. Zhao Y, Pu G, Li Y, Jiang H, Zhang Q, Chen P, et al. Serum levels of CXCR4, SDF-1, MCP-1, NF-KB and ERK1/2 in patients with skeletal fluorosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(24):16555. doi:10.3390/ijerph192416555.
13. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-7. doi:10.1038/nature05485.
14. Reyna SM, Ghosh S, Tantiwong P, Meka CR, Eagan P, Jenkinson CP, et al. Elevated toll-like receptor 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects. *Diabetes*. 2008;57(10):2595-602. doi:10.2337/db08-0038.
15. Varma V, Yao-Borengasser A, Rasouli N, Nolen GT, Phanavanh B, Starks T, et al. Muscle inflammatory response and insulin resistance:synergistic interaction between macrophages and fatty acids leads to impaired insulin action. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2009;296(6):E1300-E10. doi:10.1152/ajpendo.90885.2008.
16. Danković G, Lazić A, Andrieieva O, Korobeinikov G, Stanković D, Trajković N. Effects of high-intensity interval training on physical fitness and body composition in recreationally active females:a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2025;15(1):33982. doi:10.1038/s41598-025-11809-x.



17. Franklin BA, Zhu W. High-Intensity Interval Training: Benefits, Risks, and Clinical Implications. *Journal of Science in Sport and Exercise*. 2026;1-8. doi:10.1007/s42978-025-00352-w.
18. Poon ETC, Li HY, Gibala MJ, Wong SHS, Ho RST. High-intensity interval training and cardiorespiratory fitness in adults: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2024;34(5):e14652. doi:10.1111/sms.14652.
19. Buettner R, Schölmerich J, Bollheimer LC. High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity*. 2007;15(4):798-808. doi:10.1038/oby.2007.608.
20. Hariri N, Thibault L. High-fat diet-induced obesity in animal models. *Nutrition research reviews*. 2010;23(2):270-99. doi:10.1017/S0954422410000168.
21. Winzell MS, Ahrén B. The high-fat diet-fed mouse: a model for studying mechanisms and treatment of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(suppl_3):S215-S9. doi:10.2337/diabetes.53.suppl_3.S215.
22. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Oppliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *Journal of Applied Physiology*. 1979;47(6):1278-83. doi:10.1152/jappl.1979.47.6.1278.
23. Høydal MA, Wisløff U, Kemi OJ, Ellingsen Ø. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: practical implications for exercise training. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2007;14(6):753-60. doi:10.1097/HJR.0b013e3281eacef1.
24. Axsom J, TeSlaa T, Lee WD, Chu Q, Cowan A, Bornstein MR, et al. Quantification of nutrient fluxes during acute exercise in mice. *Cell metabolism*. 2024;36(12):2560-79. e5. doi:10.1016/j.cmet.2024.09.010.
25. Abdollahi M, Marandi SM, Safaiejad Z, Nasr Esfahani M. The Effect of Endurance Training and Chlorogenic Acid Supplementation on Hepatic Gluconeogenesis Pathway in Obese Pre-Diabetic Mice. *Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology*. 2026. doi:10.1017/S0954422410000168.
26. Shirkhani S, Marandi SM, Abdollahi M, Janghorban F, Ghavi Z, Safaiejad Z, Nasr-Esfahani MH. The effect of endurance training on lipid metabolism in liver of prediabetic mice. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2022;18(35):45-61. doi:10.1017/S0954422410000168.
27. Lang P, Hasselwander S, Li H, Xia N. Effects of different diets used in diet-induced obesity models on insulin resistance and vascular dysfunction in C57BL/6 mice. *Scientific reports*. 2019;9(1):19556. doi:10.1038/s41598-019-55987-x.
28. Nguyen-Phuong T, Seo S, Cho B-K, Lee J-H, Jang J, Park C-G. Determination of progressive stages of type 2 diabetes in a 45% high-fat diet-fed C57BL/6J mouse model is achieved by utilizing both fasting blood glucose levels and a 2-hour oral glucose tolerance test. *PLoS One*. 2023;18(11):e0293888. doi:10.1371/journal.pone.0293888.
29. Abdollahi M, Mohammad Marandi S, Heydari M, Sabet P. Impact of Endurance Training and Green Coffee Supplementation on Insulin Signaling and Liver Glycogen Synthesis in Pre-Diabetic Obese Mice. *Sport Physiology*. 2026:e4988. doi:10.1017/S0954422410000168.
30. Martinez-Huénchullan SF, Ban LA, Olaya-Agudo LF, Maharjan BR, Williams PF, Tam CS, et al. Constant-moderate and high-intensity interval training have differential benefits on insulin sensitive tissues in high-fat fed mice. *Frontiers in physiology*. 2019;10:459. doi:10.3389/fphys.2019.00459.
31. Lu X, Chen Y, Xie Q, Tong N. Comparative effect of high intensity interval training and moderate intensity continuous training on metabolic improvements and regulation of Cidea and Cidec in obese C57BL/6 mice. *Plos one*. 2025;20(4):e0322634. doi:10.1371/journal.pone.0322634.
32. Szabó É. Dietary fatty acids and metabolic health. *MDPI*;2025. p. 2512. doi:10.3390/nu17152512.
33. Elkanawati RY, Sumiwi SA, Levita J. Impact of lipids on insulin resistance: insights from human and animal studies. *Drug design, development and therapy*. 2024:3337-60. doi:10.2147/DDDT.S468147.
34. Yu L, Qian J, Li X, Tian M, Bai X, Yang J, et al. Insulin resistance: mechanisms and therapeutic interventions. *Molecular Biomedicine*. 2026;7(1):12. doi:10.1186/s43556-026-00408-5.



35. Li N, Shi H, Guo Q, Gan Y, Zhang Y, Jia J, et al. Aerobic exercise prevents chronic inflammation and insulin resistance in skeletal muscle of high-fat diet mice. *Nutrients*. 2022;14(18):3730. doi:10.3390/nu14183730.
36. Liu H-W, Chang S-J. Moderate exercise suppresses NF-KB signaling and activates the SIRT1-AMPK-PGC1 α Axis to attenuate muscle loss in diabetic db/db mice. *Frontiers in physiology*. 2018;9:636. doi:10.3389/fphys.2018.00636.
37. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high-fat-diet-induced obese mice. *Exercise immunology review*. 2010;16. doi:10.1017/S0954422410000168.
38. Yuan S, Liu J, Wu J, He J, Qiu L. Exercise attenuates high-fat diet-induced liver injury in mice via PPAR α pathway and reduction of oxidative stress and inflammation. *Journal of Physiology and Biochemistry*. 2026;82(1):22. doi:10.1007/s13105-026-01167-1.
39. Wei Z, Ahmad M, Chen R, Fatima S, Shah S. High-intensity interval training improves mitochondrial function and attenuates cardiomyocytes damage in ischemia-reperfusion. *IJC Heart & Vasculature*. 2025;60:101756. doi:10.1016/j.ijcha.2025.101756.
40. Xu Y, Bai L, Yang X, Huang J, Wang J, Wu X, Shi J. Recent advances in anti-inflammation via AMPK activation. *Heliyon*. 2024;10(13). doi:10.1016/j.heliyon.2024.e33670.
41. Ko J, Kim K. Effects of exercise and diet composition on expression of MCP-1 and oxidative stress-related mRNA of adipose tissue in diet-induced obese mice. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*. 2013;17(4):181. doi:10.5717/jenb.2013.17.4.181.
42. Yao J, Wu D, Qiu Y. Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:977485. doi:10.3389/fimmu.2022.977485.
43. Mirabelli M, Misiti R, Sicilia L, Brunetti FS, Chiefari E, Brunetti A, Foti DP. Hypoxia in human obesity: New insights from inflammation towards insulin resistance—A narrative review. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(18):9802. doi:10.3390/ijms25189802.
44. Li X, Ren Y, Chang K, Wu W, Griffiths HR, Lu S, Gao D. Adipose tissue macrophages as potential targets for obesity and metabolic diseases. *Frontiers in immunology*. 2023;14:1153915. doi:10.3389/fimmu.2023.1153915.
45. Wang R, Sun Q, Wu X, Zhang Y, Xing X, Lin K, et al. Hypoxia as a double-edged sword to combat obesity and comorbidities. *Cells*. 2022;11(23):3735. doi:10.3390/cells11233735.
46. Clemente-Suárez VJ, Redondo-Florez L, Beltrán-Velasco AI, Martín-Rodríguez A, Martínez-Guardado I, Navarro-Jiménez E, et al. The role of adipokines in health and disease. *Biomedicines*. 2023;11(5):1290. doi:10.3390/biomedicines11051290.
47. Berbudi A, Khairani S, Tjahjadi AI. Interplay between insulin resistance and immune dysregulation in type 2 diabetes mellitus: implications for therapeutic interventions. *ImmunoTargets and therapy*. 2025:359-82. doi:10.2147/ITT.S499605.