Journal of Sport and Exercise Physiology
2026, 19(3): 131-146

Orginal Article

Effect of eight weeks of combined training on the expression of NLRP3 and IL-1β genes in the liver tissue of streptozotocin induced diabetic Wistar rats

Mohammad Babaei[1], Ameneh Pourrahim [1*], Reza Farzizadeh[1], Abolfazl Bayrami[2]

[1] Department of Exercise Physiology, Faculty of Educational Sciences and Psychology, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
[2] Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

Abstract

Background and Purpose: Diabetes is associated with low-grade inflammation and plays numerous roles in its pathogenesis. Controlling inflammatory factors as a therapeutic strategy has attracted considerable attention. This study aimed to determine the effect of eight weeks of combined training on the expression of NLRP3 and IL-1β genes in the liver tissue of male diabetic Wistar rats.

Materials and Methods: This experimental study included 30 male Wistar rats, eight weeks old and weighing 200-250 grams, which were randomly assigned to three groups: healthy control, diabetic control, and diabetic training. To induce diabetes, streptozotocin was intraperitoneally injected at a dose of 55 m/kg. The diabetic training group performed a combined training program for eight weeks, five days per week. The resistance training program consisted of 8-15 repetitions of stair climbing with a load equivalent of 3% of the rats' body weight, while the endurance training program consisted of treadmill running at speeds ranging from 15 m/min for 15 minutes to 20 m/min for 40 minutes. Date were analyzed using SPSS version 24 software,one-way analysis of variance,and Tukey's post hoc test with a significance level of $P<0.05$.

Results: NLRP3 gene expression was significantly higher in the diabetic control group compared to both the healthy control and diabetic exercise groups ($P < 0.001$). NLRP3 gene expression was significantly lower in the diabetic exercise group relative to the diabetic control group ($P < 0.001$). However, it was significantly higher in the healthy control group in comparison with both the healthy control and diabetic exercise groups ($P < 0.001$). IL-1β expression in the diabetic control group was significantly higher compared to the healthy control and diabetic exercise groups ($P < 0.001$). In the diabetic exercise group, IL-1β expression was significantly lower than in the diabetic control group ($P < 0.001$), but, significantly higher relative to the healthy control group ($P < 0.001$).

Conclusion: The findings of the present study showed that eight weeks of combined training significantly decreased the expression of NLRP3 and IL-1β genes in the liver tissue of diabetic rats.

Keywords: Diabetes, Combined training, NLRP3, IL-1β.

[*] Corresponding Author's E-mail: a.pourrahim@uma.ac.ir
https://doi.org/10.48308/joeppa.2026.243195.1429
Received: 01/02/2026 Revised: 11/04/2026 Accepted: 19/04/2026

Copyright: © 2026 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite this article: Babaei, M., Pourrahim, A. Farzizadeh, R., Bayrami, A. Effect of eight weeks of combined training on the expression of NLRP3 and IL-1β genes in the liver tissue of streptozotocin induced diabetic Wistar rats. J Sport Exerc Physiol. 2026;19(3):131-146.

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
۱۴۰۵، دوره ۱۹، شماره ۳، صفحه‌های ۱۳۱-۱۴۶

مقاله پژوهشی

تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی بر بیان ژن‌های NLRP3 و IL-1β در بافت کبد موش‌های صحرایی نر ویستار دیابتی‌شده با استرپتوزوتوسین

محمد بابائی[۱]، آمنه پوررحیم[۱*]، رضا فرضی‌زاده[۱]، ابوالفضل بایرامی[۲]

[۱] گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکدهٔ علوم تربیتی و روانشناسی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
[۲] گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

چکیده

زمینه و هدف: بیماری دیابت با التهاب خفیف همراه است که نقش‌های بی‌شماری در پاتوژنز آن ایفا می‌کند. کنترل عوامل التهابی به عنوان یک راهبرد درمانی، توجه زیادی را به خود جلب کرده است. این پژوهش با هدف تعیین تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی بر بیان ژن‌های NLRP3 و IL-1β در بافت کبد موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار که به دیابت مبتلا شده بودند، انجام شد.

مواد و روش‌ها: این پژوهش در قالب طرحی تجربی بر روی ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار، با سن هشت هفته و وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم انجام شد، موش‌ها به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: کنترل سالم، کنترل دیابتی و تمرین دیابتی. برای القای دیابت، ۵۵ میلی‌گرم استرپتوزوتوسین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش‌ها به صورت داخل صفاقی تزریق شد. گروه تمرین دیابتی، برنامهٔ تمرین ترکیبی را به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته انجام دادند. برنامهٔ تمرین مقاومتی شامل ۸ تا ۱۵ بار بالا رفتن از پله‌های نردبان با حمل وزنه‌ای برابر ۳ درصد وزن بدن موش‌ها بود. برنامهٔ تمرین استقامتی نیز دویدن روی نوارگردان با سرعت متغیر از ۱۵ متر در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه تا ۲۰ متر در دقیقه به مدت ۴۰ دقیقه را شامل می‌شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS و یراست ۲۴، آزمون‌های تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری P<۰/۰۵ استفاده گردید.

نتایج: میزان بیان ژن NLRP3 در گروه کنترل دیابتی، به طور معناداری (P=۰/۰۰۱) بیشتر از گروه‌های کنترل سالم و تمرین دیابتی بود. میزان بیان این ژن در گروه تمرین دیابتی نیز در مقایسه با گروه کنترل دیابتی به طور معناداری (P=۰/۰۰۱) کاهش یافت؛ ولی در مقایسه با گروه کنترل سالم، افزایش معناداری داشت (P=۰/۰۰۱). مقادیر بیان ژن IL-1β نیز در گروه کنترل دیابتی، به طور معناداری (P=۰/۰۰۱) بیشتر از گروه‌های کنترل سالم و تمرین دیابتی بود. میزان بیان این ژن در گروه تمرین دیابتی، در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، کاهش معناداری (P=۰/۰۰۱) را نشان داد؛ ولی در مقایسه با گروه کنترل سالم، به طور معناداری (P=۰/۰۰۱) بیشتر بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های تحقیق حاضر نشان داد که انجام هشت هفته تمرین ترکیبی، منجر به کاهش معنادار بیان ژن‌های NLRP3 و IL-1β در بافت کبد موش‌های دیابتی شد.

واژه‌های کلیدی: دیابت، تمرین ترکیبی، NLRP3، IL-1β.

نحوه استناد به این مقاله: بابائی م، پوررحیم آ، فرضی‌زاده ر، بایرامی ا. تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی بر بیان ژن‌های NLRP3 و IL-1β در بافت کبد موش‌های صحرایی نر ویستار دیابتی‌شده با استرپتوزوتوسین. نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۵؛۱۹(۳):۱۳۱-۱۴۶.

* رایانامه نویسنده مسئول: a.pourrahim@uma.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۱۲ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۵/۰۱/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۱/۳۰

مقدمه

دیابت بیماری مزمنی است که کمابیش همهٔ جوامع جهان را تحت تأثیر قرار داده است. این بیماری به دلیل افزایش شدید سطح قند خون در نتیجهٔ کمبود انسولین یا مقاومت به آن ایجاد می‌شود. دیابت در سه حالت اصلی رخ می‌دهد: زمانی که بدن انسولین کافی تولید نمی‌کند، زمانی که انسولین تولیدشده مؤثر نیست یا زمانی که بدن اصلاً نمی‌تواند انسولین تولید کند. دیابت نوع دو، شایع‌ترین نوع این بیماری است و نزدیک به ۹۰ تا ۹۵ درصد از موارد دیابت را شامل می‌شود. یافته‌های پژوهشی اخیر نشان داده‌اند که دیابت نوع دو، تنها یک اختلال سوخت‌وسازی نیست؛ بلکه یک حالت التهابی مزمن نیز به شمار می‌رود. التهاب عمومی و سراسری، یکی از ویژگی‌های اصلی دیابت نوع دو است که با افزایش سطح نشانگرهای التهابی مانند CRP، IL-6 و TNF-α همراه است. این عوامل التهابی نه تنها در پاتوژنز دیابت نقش دارند؛ بلکه در ایجاد عوارض بلندمدت آن، مانند بیماری‌های قلبی - عروقی، نفروپاتی و نوروپاتی نیز مؤثر هستند (۱). بین هایپرگلایسمی[۱]، تنش اکسایشی (OS)[۲] ناشی از آن، التهاب[۳]، ایجاد و پیشرفت دیابت نوع دو و عوارض وابسته به آن، همبستگی قوی وجود دارد. فرایند تنش اکسایشی (OS)، تولید میانجی‌های التهابی را افزایش می‌دهد که این امر به نوبهٔ خود به افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌انجامد (۲ و ۳). حسگرهای مهم اختلال عملکرد سوخت‌وسازی در دیابت نوع دو و اختلال در تنظیم سلول‌های بتا، به عنوان اینفلامازوم[۴] شناخته می‌شوند. اینفلامازوم‌ها مجموعه‌های ماکرومولکولی سیتوزولی هستند که عناصر حسی دارند و می‌توانند پاسخ التهابی را به مجموعه‌ای از پیام‌ها تبدیل کنند. رایج‌ترین کمپلکس اینفلامازوم بررسی‌شده، اینفلامازوم NLRP3[۵] است (۴). اینفلامازوم NLRP3، کمپلکسی پروتئینی است که نقشی کلیدی در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و التهاب ایفا می‌کند. فعال‌سازی نامنظم NLRP3 در پاتوژنز دیابت و عوارض وابسته به آن درگیر است. این کمپلکس پروتئینی با تحریک تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی، مانند IL-1β و IL-6، محیطی التهابی ایجاد می‌کند و باعث اختلال در پیام‌رسانی و مقاومت به انسولین شود (۵). اینترلوکین یک بتا (IL-1β)، به عنوان سایتوکاینی پیش‌التهابی، محرکی قوی برای آسیب به سلول‌های بتای پانکراس شناخته شده است (۶). IL-1β، کیناز N- ترمینال C-Jun (JNK) را فعال می‌کند و باعث فسفوریلاسیون سرین سوبسترای گیرندهٔ انسولین ۱ (IRS-1) می‌شود. این فرایند بیان پروتئین کیناز Akt را مهار می‌کند و باعث تضعیف مسیر پیامرسانی انسولین، PI3K/Akt در بافت‌های حساس به انسولین می‌شود و به مقاومت به انسولین می‌انجامد (۷، ۸). بسیاری از پژوهش‌ها بر اهمیت فعالیت بدنی[۶] (PA) در ارتقای سلامت تأکید کرده‌اند. یافته‌های پژوهشی اخیر نیز حاکی از اثرات مثبت فعالیت بدنی در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو هستند (۹)، برای نمونه، ژانگ و همکاران (۲۰۲۳) گزارش کردند که انجام شش ماه تمرینات «ییجین جینگ» (ورزش چینی) و تمرینات مقاومتی با کش‌های بدنسازی (پنج جلسه در هفته)، باعث کاهش معنادار بیان اینفلامازوم NLRP3، IL-1β، caspase-1 و TNFα در زنان و مردان مبتلا به پیش‌دیابت شده است (۱۰). آرمان‌نیا و همکاران (۲۰۲۲) نیز نشان دادند که هشت هفته تمرین تناوبی و تداومی (سه جلسه در هفته)، بیان NLRP3 را در زنان و مردان چاق به طور معناداری کاهش می‌دهد (۱۱). همچنین، بابائی و همکاران (۲۰۲۲) گزارش دادند که دوازده هفته

تمرین هوازی (سه جلسه در هفته) باعث کاهش معنادار مقدار سرمی IL-1β در زنان دیابتی می‌شود (۱۲). با وجود گزارش‌های مربوط به اثرات ضد التهابی فعالیت بدنی، برخی از پژوهش‌ها، نبود تأثیر فعالیت بدنی بر عوامل التهابی را گزارش داده‌اند، برای نمونه، خاکرو و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که تمرین هوازی حاد با شدت بالا و ۱۲ هفته تمرین با شدت بالا، بیان ژن‌های NLRP3 و TLR4 را در مردان جوان افزایش می‌دهد (۱۳). صیاد و همکاران (۲۰۲۲) نیز گزارش دادند که هشت هفته تمرین تناوبی با شدت بالا، تغییر معناداری در سطح عوامل التهابی در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم پرچرب ایجاد نکرده است (۱۴). با توجه به این نتایج متناقض، پژوهش حاضر با هدف تعیین تأثیر هشت هفته تمرین ترکیبی بر بیان ژن‌های NLRP3 و IL-1β در بافت کبد موش‌های نر دیابتی نژاد ویستار انجام شد.

روش پژوهش

این پژوهش از نوع تجربی با طرح پس‌آزمون و مشتمل بر دو گروه کنترل و یک گروه آزمایش بود که به شیوهٔ آزمایشگاهی با شناسهٔ اخلاق IR.UMA.REC.1404.025 از دانشگاه محقق اردبیلی انجام شد.

نمونه‌های پژوهش: در این پژوهش، ۳۰ سر موش نر صحرایی نژاد ویستار با سن هشت هفته در دامنهٔ وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم از شرکت «دنیای جوندگان تبریز» تهیه شد که ۴ سر از آنها در قفس‌های پلی‌کربنات، با دسترسی آزاد به آب و غذا، در چرخهٔ ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و در دمای ۲±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد و رطوبت ۵±۴۵ درصد نگهداری شدند. پس از سپری شدن یک هفته دورهٔ سازگاری با محیط، بر پایهٔ مطالعهٔ اکبری و همکاران (۲۰۲۳)، موش‌ها به طور تصادفی به ۳ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند: گروه کنترل سالم، گروه کنترل دیابتی و گروه تمرین دیابتی (۱۵). جهت القای دیابت، موش‌های گروه‌های کنترل دیابتی و تمرین دیابتی، پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، مقدار ۵۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، از محلول استرپتوزتوسین (STZ) سیگما نمونه S0130 (ساخت کشور آمریکا) حل‌شده در بافر سیترات ۰/۱ مولار با ph ۴.۵ را به صورت تزریق درون صفاقی دریافت کردند. به موش‌های گروه کنترل سالم نیز همان حجم از بافر سیترات تزریق شد. معیار تأیید دیابتی بودن موش‌ها، ثبت قند خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی لیتر بود (۱۶).

روش اجرای پژوهش: برنامهٔ تمرین ترکیبی به مدت هشت هفته و پنج روز در هفته توسط نمونه‌ها اجرا شد. برنامهٔ تمرین مقاومتی، بالارفتن از پله‌های نردبان با شیب ۸۵ درجه را شامل می‌شد که شدت این نوع تمرین در هفته‌های اول، دوم و سوم به ترتیب ۸، ۱۰ و ۱۲ بار صعود در هر جلسه، بدون استفاده از وزنه بود. از هفتهٔ چهارم تا پایان هفتهٔ هشتم، ۱۵ بار صعود از پله‌های نردبان با حمل وزنه‌هایی به اندازهٔ ۳ درصد از کل وزن بدن موش‌ها اجرا شد. وزنه‌ها به دم آنها وصل شدند. بین هر بار صعود، ۵ دقیقه استراحت در نظر گرفته شد. پس از آن، روش تمرین استقامتی اجرا گردید که برنامهٔ آن بدین صورت بود که در هفته‌های اول، دوم و سوم، تمرین با سرعت ۱۵ متر بر دقیقه شروع می‌شد و به مدت ۱۵ دقیقه بر روی نوارگردان مخصوص جوندگان با شیب صفر درصد ادامه می‌یافت. در پایان هفتهٔ سوم، سرعت نوارگردان به ۱۷ متر بر دقیقه و مدت انجام آن به ۴۰ دقیقه رسید. سرعت و مدت تمرین در پایان هفتهٔ چهارم تا هفتهٔ هشتم، ثابت و به ترتیب برابر با ۲۰ متر بر دقیقه و ۴۰ دقیقه بود. شیب نوارگردان در همهٔ جلسات تمرین برابر با صفر درجه بود (۱۶) (جدول ۱ و شکل ۱ و ۲).

جدول ۱. روش تمرین ترکیبی

هفته‌های تمرین		شمار بالا رفتن	بار (٪ وزن بدن)		مدت (دقیقه)	سرعت (متر بر دقیقه)
۱	تمرین مقاومتی	۸	-	تمرین استقامتی	۱۵	۱۵
۲		۱۰	-		۱۵	۱۵
۳		۱۲	-		۱۵	۱۵
۴		۱۵	۳		۴۰	۱۷
۵		۱۵	۳		۴۰	۲۰
۶		۱۵	۳		۴۰	۲۰
۷		۱۵	۳		۴۰	۲۰
۸		۱۵	۳		۴۰	۲۰



شکل ۱. تمرین مقاومتی



شکل ۲. تمرین استقامتی

روش‌های آزمایشگاهی: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرین و پس از گذراندن ۱۲ ساعت ناشتایی، موش‌ها با تزریق داروی بی‌هوشی (کتامین ۱۰ درصد روتکس مدیکا ؛ آلمان و زایلازین آلفاسان ۲ درصد؛ هلند) بی‌هوش شدند؛ سپس با استفاده از تیغ جراحی، قفسهٔ سینهٔ آنها شکافته شد و با سرنگ از بطن چپ قلب آنها نمونهٔ خونی تهیه گردید. نمونه‌های خون بلافاصله به مدت ۱۵ دقیقه، با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه با دستگاه سانترفیوژ شدند. سرم‌ها بلافاصله به یخچال با دمای منفی ۸۰ درجهٔ

سانتی‌گراد منتقل گردیدند. پس از تهیهٔ نمونهٔ خونی، بافت کبد نیز برداشته شد. در زمان بافت‌برداری، برای جلوگیری از تداخل اثرات زمانی، نمونه‌برداری از گروه‌های سه‌گانه به صورت تناوبی انجام گرفت. بافت‌های مورد نظر نیز در دمای منفی ۸۰ درجهٔ سانتی‌گراد تا زمان تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی نگهداری شدند. در پایان مراحل پژوهش، تمامی بافت‌های جمع‌آوری‌شده برای انجام تجزیه و تحلیل به آزمایشگاه دانشگاه علوم پزشکی اردبیل ارسال گردیدند.

- اندازه‌گیری انسولین سرمی

برای اندازه‌گیری انسولین سرم، از بستهٔ آزمایشگاهی Abclonal (Cat No.: RK09278) ساخت کشور آمریکا به روش الایزا استفاده گردید. همهٔ اجزای کیت و نمونه‌ها حدود ۳۰ دقیقه پیش از آزمایش به دمای اتاق (۲۵-۱۸ درجه سانتی‌گراد) رسانده شدند. ۵۰ میکرولیتر از محلول استاندارد و نمونه‌های آزمایش به هر یک از چاهک‌ها اضافه شد. پس از افزودن ۵۰ میکرولیتر از آنتی‌ژن بیوتین کونژوگه فعال، به مدت ۱ ساعت در دمای ۳۷ درجهٔ سانتیگراد انکوبه گردیدند و سپس، ۳ بار شستشو داده شدند. در مرحلهٔ بعد، ۱۰۰ میکرولیتر محلول استرپتاویدین - پراکسیداز (HRP) فعال اضافه گردید و پس از انکوبه‌شدن به ۴۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجهٔ سانتیگراد، ۳ بار شستشو داده شدند؛ سپس ۹۰ میکرولیتر محلول سوبسترای TMB به همهٔ چاهک‌ها اضافه شد و به مدت ۱۵ تا ۲۰ دقیقه در دمای ۳۷ درجهٔ سانتیگراد و در اتاقی تاریک انکوبه گردید. در این مرحله، چاهک‌های حاوی انسولین به رنگ آبی درآمدند. ۵۰ میکرولیتر محلول توقف (Stop Solution) به همهٔ چاهک‌ها اضافه گردید. چگالی نوری در مدت ۵ دقیقه زیر ۴۵۰ نانومتر تشخیص داده شد. طول موج اصلاحی نیز روی ۵۷۰ یا ۶۳۰ نانومتر تنظیم گردید. میانگین جذب نوری چاهک‌های بلانک از جذب نوری همهٔ استانداردها و نمونه‌ها کم شد (OD Corrected= OD Sample - OD Blank). منحنی استاندارد با رسم OD Corrected استانداردها بر حسب غلظت آنها (در log scale)، با استفاده از منحنی ۴ یا ۵ پارامتره (PL-۴ یا PL-۵) ترسیم گردید. غلظت انسولین در نمونه‌های سرمی با استفاده از معادلهٔ منحنی استاندارد محاسبه شد. در نهایت، مقاومت به انسولین با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید (۱۷):

HOMA-IR: انسولین (میکرو واحد/ میلی‌لیتر) × گلوکز (میلی‌گرم/ دسی‌لیتر) ÷ ۴۰۵

مراحل بررسی بیان ژن

برای اندازه‌گیری بیان ژن‌ها، از بستهٔ آزمایشگاهی شرکت یکتا تجهیز ساخت ایران استفاده شد (Cat No: جدول ۲).

- مرحلهٔ اول: استخراج RNA با کیفیت بالا

نمونه‌ها در بافر لیز حاوی گوانیدین تیوسیانات- که Rnase را غیرفعال می‌کند - به‌خوبی هموژن شدند. در ادامه، جهت جداسازی فازها، کلروفرم اضافه و سانتریفیوژ انجام گردید. این کار مخلوط را به سه فاز تقسیم می‌کند: فاز آبی بالایی حاوی RNA، فاز میانی حاوی DNA و فاز آلی پایینی دارای پروتئین و سایر آلاینده‌ها. به منظور رسوب‌دهی RNA، فاز آبی بالایی به لولهٔ جدید منتقل و با افزودن اتانول، RNA رسوب داده شد؛ سپس پلت RNA با اتانول ۷۰ درصد شستشو گردید تا نمک‌ها و آلاینده‌ها حذف شوند. در نهایت، پلت خشک‌شده در آب فاقد Rnase (DEPC-treated Water) حل گردید. کیفیت و کمیت RNA استخراج‌شده با دستگاه اسپکتروفتومتر (نسبت A260/A280 ~2.0) بررسی شد.

- مرحلهٔ دوم: ساخت cDNA (رونویسی معکوس)

کیت ساخت cDNA شرکت یکتا تجهیز، شامل آنزیم

ریورس ترانس کریپتاز (Reverse Transcriptase)، بافر، دئوکسی نوکلئوتیدها (dNTPs) و آغازگر الیگو dT وRandom Hexamer است. مراحل کار به شرح زیر بود:

۱- حذف DNA ژنومی: از آنجا که آغازگرهای qPCR ممکن است به DNA ژنومی نیز متصل شوند، پیش از ساخت cDNA، نمونهٔ RNA با Dnase I درمان شد، ۲- آماده کردن مخلوط واکنش: مقادیر مشخصی از RNA الگو (۱ میکروگرم)، آغازگرها، dNTPs، بافر و آب فاقد Rnase در لولهٔ میکروالستیفوژ مخلوط شد، ۳- انکوباسیون: لوله‌ها به مدت ۳۰ تا ۶۰ دقیقه در دمای ۴۲ تا ۵۰ درجهٔ سانتی‌گراد قرار داده شدند تا آنزیم، RNA را به cDNA تک‌رشته‌ای تبدیل کند و ۴- غیرفعال کردن آنزیم: واکنش به مدت ۵ تا ۱۵ دقیقه در دمای ۷۰ درجهٔ سانتی‌گراد حرارت داده شد تا آنزیم غیرفعال شود. cDNA آماده گردید و در دمای ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد (جدول ۲).

- مرحلهٔ سوم: سنجش بیان ژن با Real-Time PCR (qPCR)

برای این بخش، از دستگاه Real-Time PCR اپلاید بیو سیستمز ساخت آمریکا استفاده شد. واکنش qPCR در لوله‌های مخصوص دستگاه از ترکیب مواد زیر آماده گردید:

۱- مستر میکس (مخلوط اصلی) حاوی آنزیم Taq DNA پلیمراز، dNTPs، بافر و رنگ SYBR Green، ۲- آغازگرهای Forward و Reverse برای ژن هدف. ۳: آغازگرهای Forward و Reverse برای ژن خانه‌دار (GAPDH)، ۴- cDNA ساخته‌شده (الگو) و ۵- آب فاقد Dnase/Rnase.

پس از انتقال لوله‌ها به دستگاه Real-Time PCR، برنامهٔ سیکل‌های حرارتی اجرا شد که شامل مراحل زیر بود:

- مرحلهٔ اول: فعال‌سازی اولیهٔ آنزیم (دناتوراسیون اولیه): ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۵ تا ۱۰ دقیقه.
- مرحلهٔ دوم: چرخه‌های تکثیر (۴۰ تا ۴۵چرخه): دناتوراسیون: ۹۵ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۵ تا ۳۰ ثانیه؛ آنیل کردن: ۵۵ تا ۶۰ درجهٔ سانتی‌گراد (بسته به Tm آغازگرها) به مدت ۳۰ تا ۶۰ ثانیه؛ اکستنسیون: ۷۲ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۳۰ تا ۶۰ ثانیه (در این مرحله فلورسانس سنجیده شد).
- مرحلهٔ سوم: رسم منحنی ذوب (Melting Curve): برای اطمینان از اختصاصی بودن محصول PCR و عدم وجود آغازگر- دایمر، دما از ۶۰ درجه به ۹۵ درجه افزایش یافت و فلورسانس اندازه‌گیری شد.

- مرحلهٔ چهارم: بررسی داده‌ها

دستگاه Real-Time PCR خروجی را به صورت مقادیر Ct (Cycle Threshold) ارائه می‌دهد؛ Ct تعداد سیکل‌هایی است که فلورسانس در آن‌ها از آستانهٔ مشخصی عبور می‌کند. برای محاسبه از روش ΔΔCt استفاده شد:

۱- هنجارسازی با ژن خانه‌دار: برای هر نمونه، Ct ژن هدف از Ct ژن خانه‌دار کسر می‌شود تا ΔCt به دست آید.

$$\Delta Ct = Ct\,(Target\ Gene) - Ct\,(Reference\ Gene)$$

۲- هنجارسازی با نمونهٔ کنترل (Calibrator): ΔCt نمونهٔ مورد نظر (نمونهٔ تیمارشده) از ΔCt نمونهٔ کنترل (نمونهٔ تیمار نشده) کم شد تا ΔΔCt محاسبه شود.

محاسبهٔ تغییرات نسبی بیان (Fold Change): تغییرات نسبی بیان ژن با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

$$Fold\ Change = 2^{(-\Delta\Delta Ct)}$$

جدول ۲. فهرست آغازگرهای استفاده‌شده در پژوهش

نام ژن	توالی آغازگر	
NLRP3	Forward	5′GTGGAGATCCTAGGTTTCTCTG 3′
	Reverse	5′ CAGGATCTCATTCTCTTGGATC 3′
IL-1β	Forward	5' CGTACGATCGTACGATCGTA 3' '
	Reverse	5' TCGATCGTAGCTAGCTAGCA 3
GAPDH	Forward	5'GCTGGTCATCAACGGGAAA3'
	Reverse	5'CGCCAGTAGACTCCACGACAT3'
Cat No	مشخصات کیت‌ها	
YT4518	YTA-One step RT-PCR master mix	
YT4500	YTA-cDNA Synthesis Kit	
YT4503	YTA-M-MLV Thermostable (H-)Reverse Transcriptase	
YT4551	YTA-Oligo(dT) 18 primer	
YT9064	YTzol pure RNA	

تحلیل آماری: برای بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها، از آزمون شاپیرو ویلک و برای بررسی همگنی واریانس‌ها، از آزمون لون استفاده گردید. مقایسهٔ گروه‌های پژوهش نیز با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه و آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری P<۰/۰۵ انجام شد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۲۴ صورت گرفت.

نتایج

آزمون شاپیرو ویلک نشان داد که همهٔ داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار هستند (P > ۰/۰۵). میانگین و خطای استاندارد میانگین متغیرهای پژوهش در جدول ۳ نشان داده شده است.

جدول ۳. میانگین و خطای استاندارد میانگین (Mean±SEM) متغیرهای پژوهش

متغیرها	مرحله	گروه‌ها		
		کنترل سالم (n=۱۰)	کنترل دیابتی (n=۱۰)	تمرین دیابتی (n=۱۰)
وزن (گرم)	پیش‌آزمون	۲۵۴/۰۰±۹/۹۷	۲۲۵/۴۰±۱۵/۱۱	۲۰۱/۵۰±۶/۴۷
	پس‌آزمون	۳۴۵/۰۰±۱۲/۸۸	۱۸۶/۷۰±۹/۷۴	۲۲۰/۵۰±۱۳/۷۹
غذای مصرفی (گرم/ موش/ هفته)	پیش‌آزمون	۲۳۴/۴۳±۶/۴۲	۳۸۱/۱۴±۵/۵۲	۳۳۹/۷۱±۷/۷۰
	پس‌آزمون	۲۴۲/۵۷±۵/۰۳	۲۹۶/۲۸±۴/۰۲	۳۳۳/۷۱±۲/۴۵
انسولین سرم (میکرواحد/ میلی‌لیتر)	پس‌آزمون	۲/۵۸±۰/۰۸	۱/۵۴±۰/۰۶	۲/۰۵±۰/۰۲
گلوکز خون ناشتا (میلی‌گرم/ دسی‌لیتر)	پس‌آزمون	۸۷/۳۰±۲/۷۴	۳۸۶/۵۰±۱۵/۱۹	۲۷۶/۱۰±۲/۷۹
HOMA-IR	پس‌آزمون	۰/۸۱±۰/۰۹	۴/۹۸±۰/۲۳	۲/۷۴±۰/۰۵
NLRP3	پس‌آزمون	۱/۶۸±۰/۱۰	۴/۳۴±۰/۱۷	۳/۴۶±۰/۰۷
IL-1β	پس‌آزمون	۱/۴۹±۰/۰۶	۴/۸۶±۰/۲۵	۳/۳۱±۰/۱۴

نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه نشان‌دهندهٔ تفاوت معنادار بین گروهی در متغیرهای مورد بررسی بود. این تفاوت برای بیان ژن NLRP3 (P=۰/۰۰۱) با اندازهٔ اثر ۰/۸۹۱ و بیان ژن IL-1β (P=۰/۰۰۱) با اندازهٔ اثر ۰/۸۷۶ مشاهده شد (جدول ۴).

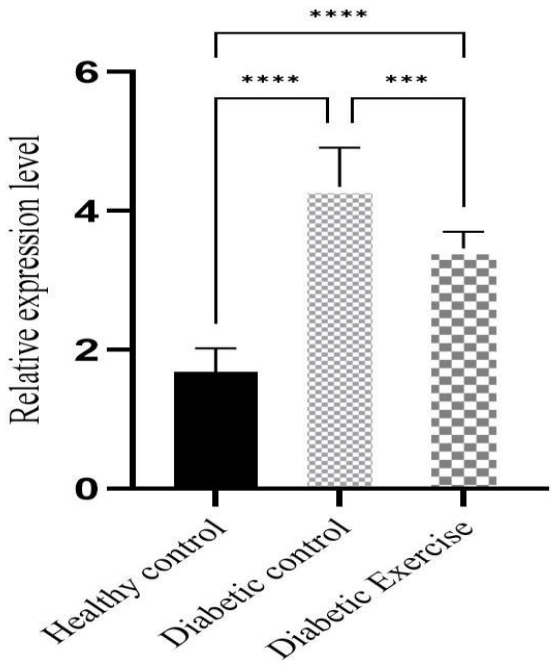
نتایج آزمون توکی برای متغیر NLRP3 نشان داد که میزان بیان این ژن در گروه کنترل دیابتی، به طور معناداری بیشتر از گروه‌های کنترل سالم و تمرین دیابتی است (P=۰/۰۰۱). میزان بیان ژن NLRP3 در گروه تمرین دیابتی نیز در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، به طور معناداری کمتر است (P=۰/۰۰۱)؛ ولی در مقایسه با گروه کنترل سالم، به طور معناداری بیشتر مشاهده شد (P=۰/۰۰۱) (شکل ۳).

همان‌طور که در شکل ۴ دیده می‌شود، مقادیر بیان ژن IL-1β در گروه کنترل دیابتی، به طور معناداری بیشتر از گروه‌های کنترل سالم و تمرین دیابتی است (P=۰/۰۰۱). میزان بیان این ژن در گروه تمرین دیابتی نیز در مقایسه با گروه کنترل دیابتی، به طور معناداری کمتر است (P=۰/۰۰۱).؛ولی در مقایسه با گروه کنترل سالم، به طور معناداری بیشتر گزارش شد (P=۰/۰۰۱).

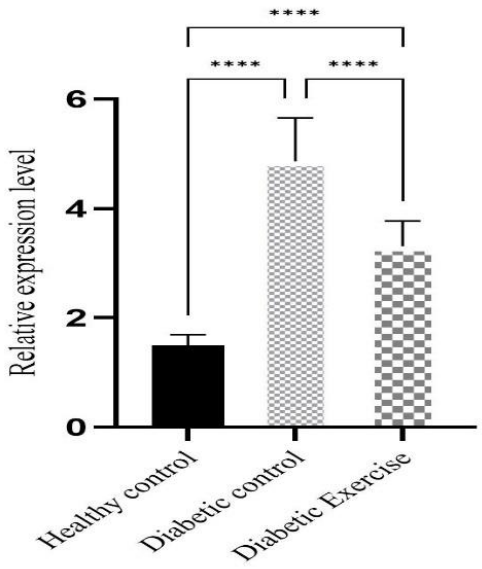
جدول ۴. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه برای متغیرهای پژوهش

نام متغیر	منبع تغییر	مجموع مجذورات	درجهٔ آزادی	میانگین مجذورات	F	سطح معناداری	اندازهٔ اثر
NLRP3	بین گروه‌ها	۳۶/۸۷	۲	۱۸/۴۴	۱۱/۲	۰/۰۰۱	۰/۸۹۱
IL-1β		۵۶/۹۴	۲	۲۸/۴۷	۹۶/۷۰	۰/۰۰۱	۰/۸۷۶

سطح معناداری P<۰/۰۵



شکل ۳. مقایسهٔ بیان ژن NLRP3 در بافت کبد گروه‌های مورد مطالعه پس از مداخله
*****: تفاوت معنادار بین گروه‌ها**



شکل ۴. مقایسهٔ بیان ژن IL-1β در بافت کبد گروه‌های مورد مطالعه پس از مداخله

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که هشت هفته تمرین ترکیبی، باعث کاهش معنادار بیان ژن‌های NLRP3 و IL-1β در بافت کبد موش‌های گروه تمرین دیابتی می‌شود. یافته‌ها این پژوهش در مورد کاهش معنادار بیان ژن NLRP3 در بافت کبد موش‌های گروه تمرین دیابتی، با نتایج پژوهش‌های هو و همکاران (۲۰۲۲) (۱۸)، مجیدی و همکاران (۲۰۲۲) (۱۹) و ماردار و همکاران (۲۰۱۶) (۲۰) همسو است. علت این همسویی، شاید آن باشد که انجام فعالیت بدنی از طریق کاهش تنش شبکهٔ آندوپلاسمی، فعال‌سازی NLRP3 را کاهش می‌دهد (۲۱). فعالیت بدنی همچنین می‌تواند سطح و فعال‌سازی سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زا را افزایش دهد. این امکان وجود دارد که فعالیت ورزشی از طریق کاهش تنش اکسایشی، فعال‌سازی اینفلامازوم NLRP3 را سرکوب کند (۲۲-۲۴). مایوکاین شبه متئورین[۷] پس از تحریک توسط فعالیت ورزشی تولید می‌شود و قهوه‌ای شدن بافت چربی را از طریق القای ماکروفاژهای جایگزین در ذخایر چربی افزایش می‌دهد (۲۵). این مایوکاین، فعال‌سازی اینفلامازوم NLRP3 و ترشح IL-1β را از طریق مسیر MAPK سرکوب می‌کند (۲۶). آدروپین[۸] نیز پپتیدی ترشحی است که توسط ژن وابسته به هومئوستاز انرژی[۹] (ENHO) کدگذاری می‌شود و بیان آن در بافت‌های مختلفی از جمله سرم، پلاسما، کبد، کلیه، قلب، پانکراس، رودهٔ کوچک، سلول‌های اندوتلیال و مغز شناسایی شده است. آدروپین در کاهش تولید ROS در میتوکندری‌های کبد نقش دارد و نشان داده شده است که تولید بیش از اندازهٔ ROS باعث التهاب و فعال شدن اینفلامازوم NLRP3 می‌شود. (۲۷). سطح سرمی آدروپین به طور به چشمگیری با انجام فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد. گمان می‌رود فعال شدن اینفلامازوم NLRP3 ناشی از فعالیت ورزشی توسط آدروپین میانجی می‌شود (۲۸). از طرف دیگر، خاکرو و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که انجام تمرین هوازی شدید و ۱۲ هفته تمرین هوازی با شدت بالا، مقادیر NLRP3 را در مردان جوان افزایش می‌دهد (۱۳). علت ناهمخوانی یافته‌های پژوهش حاضر با پژوهش خاکرو و همکاران، احتمالاً تفاوت در مدت مداخلهٔ تمرینی (حاد در مقابل هشت هفته) و شدت روش تمرینی باشد. تمرین با شدت بالا به علت مصرف

بیش از اندازهٔ اکسیژن و سوخت‌وساز بی‌هوازی زیاد، باعث فعال شدن آنزیم NADPH اکسیداز می‌شود که تولید بنیان‌های آزاد و گونه‌های اکسیژن واکنشی را افزایش می‌دهد (۲۹). اینفلامازوم NLRP3 می‌تواند توسط تنش اکسیداتیو فعال شود (۳۰). به نظر می‌رسد انجام تمرین با شدت بالا، از طریق بالا نگه‌داشتن سطح NFκB، باعث افزایش بیان ژن NLRP3 می‌شود.

یافته‌های این پژوهش در خصوص کاهش بیان ژن IL-1β در بافت کبد موش‌های گروه تمرین دیابتی، با نتایج پژوهش‌های وانگ و همکاران (۲۰۱۶) (۳۱)، فتح‌الهیان و همکاران (۲۰۲۰) (۳۲) و ژانگ و همکاران (۲۰۲۳) (۱۰) همسو است. مداخلهٔ ورزشی با مهار بیش‌فعالی NLRP3، منجر به کاهش سطح سایتوکاین التهابی IL-1β می‌شود و از این طریق، القای مقاومت به انسولین کبدی را مهار می‌کند (۱۰). فعالیت بدنی همچنین باعث تنظیم منفی فعالیت NFκB می‌شود و ضمن کاهش IL-1β، افزایش IL-10 را در پی دارد (۳۳). پژوهشگران علت کاهش بیان ژن‌های IL-1β و TNF-α را تنظیم مثبت خانواده DUSP (Dual –specificity phosphatase) ناشی از انجام فعالیت بدنی می‌دانند. DUSP از طریق دفسفریلاسیون باقی‌مانده‌های فسفوتیروزین و فسفوتیروئین، MAPK را غیر فعال می‌کند. MAPK نقش مهم و ارزنده‌ای در تحریک سایتوکاین‌های پیش‌التهابی IL-1β و TNF-α دارد (۳۴). نگارندگان پژوهش حاضر، پژوهشی مبنی بر تأثیر نداشتن انجام فعالیت بدنی بر بیان ژن IL-1β را نیافتند.

از جمله محدودیت‌های این پژوهش، می‌توان به بررسی نکردن تأثیر تمرین ترکیبی بر آنزیم P38 Mitogen Activated Protein Kinase، Sirt-1 و آنزیم‌های ضداکسایشی اشاره کرد که نقش اساسی و بنیادین در کاهش بیان ژن‌های التهابی مورد بررسی در این پژوهش دارند؛ بنابراین، بررسی این عوامل در پژوهش‌های آینده پیشنهاد می‌شود. از دیگر محدودیت‌های این پژوهش، کنترل نداشتن بر میزان غذای دریافتی حیوانات به صورت فردی نباشد؛ زیرا موش‌ها در گروه‌های ۴ تایی در قفس‌ها نگهداری می‌شدند.

تشکر و قدردانی

از همهٔ افرادی که در طراحی و انجام این پژوهش ما را یاری رساندند، تشکر می‌شود.

حمایت مالی

این پژوهش هیچ‌گونه حمایت مالی از سازمان خاصی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

نویسندگان در انجام این پژوهش به طور یکسان مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

نویسندگان پژوهش هیچ‌گونه تعارض منافعی ندارند.

پی‌نوشت‌ها

[1] Hyperglycemia
[2] Oxidative stress
[3] Inflammation
[4] Inflammasome
[5] Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor
[6] Physical activity
[7] Meteorin-like
[8] Adropin
[9] Homeostasis-associated gene

منابع

1. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. Eur Cardiol. 2019;14(1):50–9. DOI: 10.15420/ecr.2018.33.1.

2. Oguntibeju OO. Type 2 diabetes mellitus, oxidative stress and inflammation: examining the links. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2019;11(3):45–63. PMID: 31333808; PMID: 31333808; PMCID: PMC6628012.

3. Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications. J Diabetes Res. 2020;2020:7489795. https://doi.org/10.1155/2020/7489795.

4. Yang K, Xu S, Zhao H, Liu L, Lv X, Hu F, et al. Hypoxia and Porphyromonas gingivalis-lipopolysaccharide synergistically induce NLRP3 inflammasome activation in human gingival fibroblasts. Int Immunopharmacol. 2021;94:107456. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107456

5. Nițulescu IM, Ciulei G, Cozma A, Procopciuc LM, Orășan OH. From Innate Immunity to Metabolic Disorder: A Review of the NLRP3 Inflammasome in Diabetes Mellitus. J Clin Med. 2023;12(18). https://doi.org/10.3390/jcm12186022.

6. Margaryan S, Kriegova E, Fillerova R, Smotkova Kraiczova V, Manukyan G. Hypomethylation of IL1RN and NFKB1 genes is linked to the dysbalance in IL1β/IL-1Ra axis in female patients with type 2 diabetes mellitus. PLoS One. 2020;15(5):e0233737. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233737.

7. Chao M, Wang C, Dong X, Ding M. The Effects of Tai Chi on Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. J Diabetes Res. 2018;2018:7350567. https://doi.org/10.1155/2018/7350567

8. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. Nat Med. 2017;23(7):804–14. https://doi.org/10.1038/nm.4350

9. Balducci S, Sacchetti M, Haxhi J, Orlando G, D'Errico V, Fallucca S, et al. Physical exercise as therapy for type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30 Suppl 1:13–23. https://doi.org/10.1002/dmrr.2514.

10. Zhang T, Tian J, Fan J, Liu X, Wang R. Exercise training-attenuated insulin resistance and liver injury in elderly pre-diabetic patients correlates with NLRP3 inflammasome. Front Immunol. 2023;14:1082050. https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1082050

11. Armannia F, Ghazalian F, Shadnoush M, Keyvani H, Gholami M. Effects of High-Intensity Interval Vs. Moderate-Intensity Continuous Training on Body Composition and Gene Expression of ACE2, NLRP3, and FNDC5 in Obese Adults: A Randomized Controlled Trial. Med J Islam Repub Iran. 2022;36:161. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36820332/ [in Persian]

12. Babaei S, Fattahpou marandi M. The effect of 12 weeks of aerobic training and zinc supplementation on interleukin 1 beta and TNF alpha in women with type 2 diabetes. Research in Exercise Nutrition. 2022;1(3):33–41. https://doi.org/10.22034/ren.2023.140130.1

025[in Persian]

13. khakroo Abkenar I, Rahmani-nia F, Lombardi G. The effect of different intensities of acute and chronic aerobic activity on the signaling pathway of the inflammasome NLRP3 complex and TLR4 and some inflammatory cytokines in young men. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport. 2020;8(16):116–30. https://doi.org/10.22077/jpsbs.2019.1982.1454[in Persian].

14. Sayyad M, Sheikhani H, Moqaddasi M, Jowhari A. The effect of 8 weeks of high-intensity interval water training on liver TLR-4 protein and serum TNF-α in male rats with non-alcoholic steatohepatitis by high-fat diet. Journal of Applied Health Studies in Sport Physiology. 2022;9(1):125–35. https://doi.org/10.22049/jahssp.2022.27761.1458[in Persian].

15. Akbari Vargesaran F, Pourrahim Ghouroghchi A. The effect of 8 weeks of endurance-resistance training with taurine supplementation on the serum level of osteopontin and osteocalcin in Wistar diabetic male rats treated with streptozocin. Daneshvar Medicine. 2023;31(1):34–45. https://doi.org/10.22070/daneshmed.2023.16988.1292[in Persian].

16. Sedaghat M, Choobineh S, Ravasi AA. Taurine with combined aerobic and resistance exercise training alleviates myocardium apoptosis in STZ-induced diabetes rats via Akt signaling pathway. Life Sci. 2020;258:118225. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118225.

17. Masoodian SM, Omidifar A, Moradkhani S, Asiabanha M, Khoshmirsafa M. HOMA-IR mean values in healthy individuals: a population-based study in iranian subjects. J Diabetes Metab Disord. 2023;22(1):219–24. https://doi.org/10.1007/s40200-022-01099-9. [in Persian]

18. Hu S, Hu Y, Long P, Li P, Chen P, Wang X. The effect of tai chi intervention on NLRP3 and its related antiviral inflammatory factors in the serum of patients with pre-diabetes. Front Immunol. 2022;13:1026509. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1026509.

19. Majidi S, Banaeifar A, Azarbayjani MA, Arshadi S. Comparison the Effect of Exercise Types of Endurance, Resistance and Combine Training on NLRP-3 and Insulin Resistance in Visceral Adipose Tissue of Type 2 Diabetic Rats. Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders. 2022;21(6):366–78. http://ijdld.tums.ac.ir/article-1-6090-en.html. [in Persian].

20. Mardare C, Krüger K, Liebisch G, Seimetz M, Couturier A, Ringseis R, et al. Endurance and Resistance Training Affect High Fat Diet-Induced Increase of Ceramides, Inflammasome Expression, and Systemic Inflammation in Mice. J Diabetes Res. 2016;2016:4536470. https://doi.org/10.1155/2016/4536470.

21. Goossens GH, Blaak EE, Theunissen R, Duijvestijn AM, Clément K, Tervaert JW, et al. Expression of NLRP3 inflammasome and T cell population markers in adipose tissue are associated with insulin resistance and impaired glucose metabolism in humans. Mol Immunol. 2012;50(3):142–9. https://doi.org/10.1016/j.molimm.2012.01.005.

22. Um HS, Kang EB, Leem YH, Cho IH, Yang CH, Chae KR, et al. Exercise training acts as a therapeutic strategy for reduction of the

pathogenic phenotypes for Alzheimer's disease in an NSE/APPsw-transgenic model. Int J Mol Med. 2008;22(4):529–39. PMID: 18813861

23. Aguiar AS, Jr., Tuon T, Pinho CA, Silva LA, Andreazza AC, Kapczinski F, et al. Intense exercise induces mitochondrial dysfunction in mice brain. Neurochem Res. 2008;33(1):51–8. https://doi.org/10.1007/s11064-007-9406-x.

24. Tuon T, Valvassori SS, Lopes-Borges J, Luciano T, Trom CB, Silva LA, et al. Physical training exerts neuroprotective effects in the regulation of neurochemical factors in an animal model of Parkinson's disease. Neuroscience. 2012;227:305–12. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.09.063.

25. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. Cell. 2014;157(6):1279–91. https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.03.065.

26. Javaid HMA, Sahar NE, ZhuGe DL, Huh JY. Exercise Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation in Obese Mice via the Anti-Inflammatory Effect of Meteorin-like. Cells. 2021;10(12). https://doi.org/10.3390/cells10123480.

27. Wang J, Ding N, Chen C, Gu S, Liu J, Wang Y, et al. Adropin: a key player in immune cell homeostasis and regulation of inflammation in several diseases. Frontiers in Immunology. 2025;Volume 16 - 2025. https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1482308.

28. Yang W, Liu L, Wei Y, Fang C, Liu S, Zhou F, et al. Exercise suppresses NLRP3 inflammasome activation in mice with diet-induced NASH: a plausible role of adropin. Lab Invest. 2021;101(3):369–80. https://doi.org/10.1038/s41374-020-00508-y

29. Liu H-W, Chang S-J. Moderate Exercise Suppresses NF-κB Signaling and Activates the SIRT1-AMPK-PGC1α Axis to Attenuate Muscle Loss in Diabetic db/db Mice. Frontiers in Physiology. 2018;Volume 9 - 2018. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00636

30 Abderrazak A, Syrovets T, Couchie D, El Hadri K, Friguet B, Simmet T, et al. NLRP3 inflammasome: from a danger signal sensor to a regulatory node of oxidative stress and inflammatory diseases. Redox Biol. 2015;4:296–307. https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.008.

31. Wang Y, Xu Y, Sheng H, Ni X, Lu J. Exercise amelioration of depression-like behavior in OVX mice is associated with suppression of NLRP3 inflammasome activation in hippocampus. Behav Brain Res. 2016;307:18–24. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.044.

32. Fatollahian Z, Monazzami A, Tadibi V, Mostafaei A. MODULATION OF INTERLEUKIN-1B (IL-1B), TUMOR NECROSIS FACTOR–A (TNF-A) AND INTERLEUKIN-10 (IL-10) GENES EXPRESSION FOLLOWING CONCURRENT TRAINING IN WOMEN WITH TYPE2 DIABETES. Iranian Journal of Diabetes and Lipid Disorders. 2020;19(3):160–9. http://ijdld.tums.ac.ir/article-1-5934-en.html. [in Persian].

33. Nicklas BJ, Hsu FC, Brinkley TJ, Church T, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Exercise training and plasma C-reactive protein and interleukin-6 in elderly people. J Am Geriatr Soc. 2008;56(11):2045–52. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01994.x

34. Connolly PH, Caiozzo VJ, Zaldivar F, Nemet D, Larson J, Hung SP, et al. Effects of exercise on gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. J Appl Physiol (1985). 2004;97(4):1461–9. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00316.2004.