

Regulation of the Inflammatory Markers TGF- β and IL-10 Following High-Intensity Interval Training and Electrical Stimulation in Obese Rats Under Calorie Restriction

Mehdi Esfandiari , Mehdi Moradi , Mohammad Malekipooya , Sara Hamed 

Department of Exercise Physiology, Ar.C., Islamic Azad University, Arak, Iran.

Abstract

Background and Purpose: Obesity is a multifactorial disease whose incidence and burden are increasing in societies around the world. Obesity induces inflammation in various body tissues, a process associated with several factors including increased immune system activity and the release of inflammatory cytokines. This chronic inflammation can lead to biochemical and metabolic changes that ultimately affect an individual's health. Therefore, the aim of the present study was to investigate the regulation of the inflammatory markers TGF- β and IL-10 following high-intensity interval training and electrical stimulation in obese rats under calorie restriction.

Materials and Methods: In this experimental study, 35 male Wistar rats (eight weeks old, weighing 200 ± 19 g) were randomly divided after obesity induction into five groups of seven: obese without calorie restriction (control), obese with calorie restriction, calorie restriction–high-intensity interval training, calorie restriction–electrical stimulation, and calorie restriction–high-intensity interval training–electrical stimulation. The groups underwent a calorie-restriction protocol (16 hours food intake, 8 hours fasting), four weeks of interval training (speed 10 to 20 m/min for 20 to 40 minutes), and electrical stimulation (0.5 mA for 20 minutes). Two days after the interventions, adipose tissue sampling was performed, and gene expression was measured using Real-Time PCR. Data were analyzed using one-way ANOVA at a significance level of $p < 0.05$ with GraphPad software.

Results: The results of this study showed that HIIT significantly reduced TGF- β gene expression ($F=0.9$, $P=0.966$) and IL-10 gene expression ($F=10$, $p<0.0001$) compared to the control group. Additionally, the combination of HIIT with electrical stimulation led to a significant increase in TGF- β ($F=26$, $p<0.0001$) and IL-10 ($F=16$, $p<0.0001$) compared to the control group. **Conclusion:** It appears that exercise training and electrical stimulation during calorie restriction, by reducing inflammatory gene expression in obese samples, positively influence their physical health and contribute to improving obesity-related complications.

Keywords: High-intensity interval training, electrical stimulation, obesity, calorie restriction, inflammation

How to cite this article: Esfandiari, M., Moradi, M., Malekipooya, M., Hamed, S. Regulation of Inflammatory Markers TGF- β and IL10 Following High-Intensity Interval Training and Electrical Stimulation in Obese Rats under Caloric Restriction. J Sport Exerc Physiol. 2026;19(3):?-?.

*Corresponding Author's E-mail: drmoradi59@iau.ac.ir, mo.malekipooya@iau.ac.ir
https://joeppa.sbu.ac.ir/article_106975.html

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/>).

نسخه پیش انتشار

تنظیم نشانگرهای التهابی $TGF-\beta$ و $IL10$ به دنبال تمرین اینتروال پر شدت و

تحریک الکتریکی در موشهای صحرایی چاق تحت محدودیت کالری

مهدی اسفندیاری^{ID}، مهدی مرادی^{ID}، محمد ملکی پویا^{ID}، سارا حامدی^{ID}

گروه فیزیولوژی ورزشی، واحد اراک، دانشگاه آزاد اسلامی، اراک، ایران

چکیده

زمینه و هدف: چاقی یک بیماری چند عاملی است که بروز و بار آن بر جوامع در سراسر جهان رو به افزایش است. چاقی باعث القای التهاب در بافت‌های مختلف بدن می‌شود که این فرآیند به دلایل متعددی از جمله افزایش فعالیت سیستم ایمنی و آزادسازی سایتوکین‌های التهابی مرتبط است. این التهاب مزمن می‌تواند به تغییرات بیوشیمیایی و متابولیکی منجر شود که در نهایت سلامتی فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. لذا هدف پژوهش حاضر بررسی تنظیم نشانگرهای التهابی $TGF-\beta$ و $IL10$ به دنبال تمرین اینتروال پر شدت و تحریک الکتریکی در موشهای صحرایی چاق تحت محدودیت کالری است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۳۵ سر موش صحرایی نر ویستار (هشت هفته‌ای با وزن 200 ± 19 گرم) پس از القای چاقی به‌طور تصادفی به پنج گروه هفت تایی تقسیم شدند: چاق بدون محدودیت کالری (کنترل)، چاق تحت محدودیت کالری، محدودیت کالری - تمرین تناوبی شدید، محدودیت کالری-تحریک الکتریکی، و محدودیت کالری-تمرین تناوبی شدید-تحریک الکتریکی. گروه‌ها، تحت برنامه محدودیت کالری (۱۶ ساعت مصرف غذا، هشت ساعت عدم مصرف)، تمرین تناوبی چهار هفته (سرعت ۱۰ تا ۲۰ متر بر دقیقه به مدت ۲۰ تا ۴۰ دقیقه)، و تحریک الکتریکی (۰/۵ میلی‌آمپر برای ۲۰ دقیقه) قرار گرفتند. پس از گذشت دو روز از مداخله‌ها، نمونه‌برداری بافت‌پرسی انجام و بیان ژن‌ها با روش Real Time-PCR اندازه‌گیری شد. برای تحلیل داده‌ها، آزمون تحلیل واریانس یک طرفه در سطح معنی‌داری $p < 0.05$ و نرم‌افزار گراف پد استفاده شد.

نتایج: نتایج این مطالعه نشان داد، تمرینات HIIT موجب کاهش معنادار بیان ژن $TGF-\beta$ ($F=0.9$ و $P=0.966$)، و بیان ژن $IL10$ ($F=1.0$ و $p < 0.001$) نسبت به گروه کنترل شد. همچنین ترکیب HIIT با تحریک الکتریکی نیز منجر به افزایش معنادار $TGF-\beta$ ($F=2.6$ و $p < 0.001$) و $IL10$ ($F=1.6$ و $p < 0.001$) نسبت به گروه کنترل شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تمرین ورزشی و تحریک الکتریکی در حین محدودیت کالری با کاهش بیان ژن‌های التهابی در نمونه‌های چاق در سلامت جسمی آن‌ها موثر بوده و منجر به بهبود سلامت آنها شده و در بهبود عوارض چاقی موثر است.

واژگان کلیدی: تمرینات تناوبی با شدت بالا، تحریک الکتریکی، چاقی، محدودیت کالری، التهاب

نحوه استناد به این مقاله: اسفندیاری، م.، مرادی، م.، ملکی پویا، م.، حامدی، س. تنظیم نشانگرهای التهابی $TGF-\beta$ و $IL10$ به دنبال تمرین اینتروال پر شدت و تحریک الکتریکی در موش‌های صحرایی چاق تحت محدودیت کالری. نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی. ۱۴۰۵؛ ۱۹(۳): ۹-۲.

* رایانامه نویسندگان مسئول: drmoradi59@iau.ac.ir و mo.malekipooya@iau.ac.ir

بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی^۱ (WHO) چاقی یک بیماری مزمن پیچیده است، که با رسوبات بیش از حد چربی تعریف می‌شود و می‌تواند سلامت را مختل کند و خطر ابتلا به دیابت نوع II، بیماری‌های قلبی عروقی، بیماری‌های استخوانی، تولید مثل و ابتلا به برخی سرطان‌ها را افزایش دهد. (۱). براساس گزارشات این سازمان، در سال ۲۰۲۲، از هر هشت نفر در جهان، یک نفر با چاقی زندگی می‌کرده است. چاقی بزرگسالان در سراسر جهان از سال ۱۹۹۰ تا سال ۲۰۲۲، بیش از دو برابر شده است و بیش از ۳۹۰ میلیون کودک و نوجوان پنج تا ۱۹ ساله در سال ۲۰۲۲ دارای اضافه وزن بودند، که ۱۶۰ میلیون نفر از آن‌ها با چاقی زندگی می‌کرده‌اند (۲). در ایران نیز گزارش شده است، چاقی و اضافه وزن تا سال ۲۰۱۵ به ترتیب نزدیک به ۱۱ و ۱۸ میلیون نفر را تحت تأثیر قرار داده است. این رقم تا سال ۲۰۲۱ تقریباً ۲۱ درصد افزایش یافته است (۳) به عبارت دیگر، چاقی به عنوان یک وضعیت التهابی مزمن شناخته می‌شود که با تجمع چربی خصوصاً در ناحیه شکم همراه است. التهاب یک واکنش پیچیده و طبیعی از سیستم ایمنی بدن به آسیب، عفونت یا آسیب‌دیدگی بافت‌ها است. این فرآیند به منظور پاک‌سازی عامل مضر (مانند میکروارگانیسم‌ها، سلول‌های آسیب‌دیده یا مواد شیمیایی خارجی) و تسهیل فرایند ترمیم بافت‌ها فعال می‌شود (۴). التهاب به عنوان یک مکانیزم دفاعی ضروری در بدن عمل می‌کند، اما زمانی که التهاب طولانی مدت و بدون حل می‌شود، می‌تواند به بروز بیماری‌های متابولیک مانند دیابت نوع ۲، برخی سرطان‌ها منجر شود (۵). این تجمع چربی باعث ترشح سیتوکین‌های التهابی و سایر مولکول‌های بدن می‌شود که منجر به التهاب سیستمیک و محلی می‌گردد. در واقع، این التهاب به دلیل مقاومت به انسولین و اختلال در متابولیسم گلوکز، به شدت با چاقی ارتباط دارد. بنابراین، مدیریت و کاهش التهاب در افراد چاق می‌تواند بهبود وضعیت متابولیک و سلامتی آن‌ها را به دنبال داشته باشد (۶). از جمله سیتوکین‌های التهابی مرتبط با چاقی می‌توان به $\text{TNF-}\beta$ و IL-10 اشاره کرد که هر کدام نقش مهمی در فرآیندهای التهابی و متابولیک ایفا می‌کنند. اینترلوکین-۱۰ (IL-10) یک سیتوکین ضدالتهابی است که نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و التهابی در بدن دارد. IL-10 عمدتاً توسط سلول‌های ایمنی، مانند لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها، و سلول‌های دندریتیک تولید می‌شود (۷). $\text{TGF-}\beta^3$ (فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا) یک سیتوکین چندکاره و یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های هموستاز بافتی و ایمنی در بدن است که به عنوان یک سیتوکین کلیدی در بسیاری از بیماری‌های التهابی، فیبروتیک و سرطان‌ها شناخته می‌شود. این مولکول فرآیندهایی مانند تکثیر، تمایز، آپوپتوز، تنظیم پاسخ ایمنی و بازسازی بافت را کنترل می‌کند. افزایش یا اختلال در بیان $\text{TGF-}\beta$ می‌تواند منجر به فیبروز پیش‌رونده، سرکوب ایمنی تومور و تغییرات پاتولوژیک گسترده شود؛ به همین دلیل، اندازه‌گیری سطح آن در مایعات زیستی یا بافت‌ها، شاخص ارزشمندی برای تشخیص، پیش‌آگهی و پایش درمان در طیف وسیعی از بیماری‌ها محسوب می‌شود (۸). برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند در افراد چاق، تولید IL-10 به طور مؤثری کاهش می‌یابد که می‌تواند به افزایش التهاب مزمن و بروز مشکلات متابولیک منجر شود. از سوی دیگر، در افراد چاق، سطح $\text{TGF-}\beta$ به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد و این افزایش با التهاب مزمن بافت چربی، اختلال در هموستاز انرژی و پیشرفت مقاومت به انسولین مرتبط است (۹). لذا، بررسی دقیق بر روی مکانیسم‌های تنظیم این دو سیتوکین در بافت‌های چربی و سایر بافت‌های هدف و همچنین ارزیابی اثربخشی مداخلاتی نظیر ورزش و رژیم غذایی بر اصلاح این پروفاایل سیتوکینی، از اهمیت بالایی برخوردار است تا بتوان راه کارهای پیشگیرانه و درمانی مؤثری برای مدیریت عوارض متابولیک چاقی ارائه داد. یک مرور سیستماتیک در

^۱ World Health Organization

^۲ Interleukin-10

^۳ Transforming Growth Factor-Beta

سال ۲۰۲۴ نشان داده است، که فعالیت بدنی با کاهش ۲۱ درصدی خطر مرگ و میر کلی و ۲۴ درصدی خطر مرگ و میر ناشی از بیماری های مرتبط با چاقی همراه است (۱۰). به تازگی، تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT) به عنوان یک روش مؤثر جهت درمان چاقی، و افزایش حداکثر اکسیژن مصرفی (V_{O2max})، افزایش عملکرد ورزشی، کاهش استفاده از کربوهیدرات و افزایش چربی سوزی نیز شناخته میشود (۱۱). علاوه بر این شواهد پژوهشی نشان می دهد HIIT موجب کاهش $TGF-\beta$ و افزایش IL-10 می شود (۱۱ و ۱۲)، این اثرات نه تنها در افراد سالم بلکه در بیماران مبتلا به اختلالات متابولیک، چاقی و حتی بیماران سرطانی نیز مشاهده شده است اما برخی پژوهش ها نشان می دهند تمرینات شدید و تکراری، به ویژه زمانی که با ریکاوری ناکافی همراه باشند، می توانند بدن را وارد وضعیت بیش تمرینی کنند، حالتی که با برهم خوردن تعادل سیتوکین ها و افزایش التهاب مزمن سطح پایین مشخص می شود. بر اساس مدل های ایمنی بیش تمرینی، پاسخ های ضدالتهابی مانند IL-10 کاهش می یابند و در مقابل، سیتوکین های تنظیمی و فیبروتیک مانند $TGF-\beta$ افزایش پیدا می کنند (۱۳). علاوه بر فعالیت بدنی محدودیت کالری به عنوان یکی از مداخلات مؤثر در بهبود وضعیت التهابی و کاهش عوارض چاقی شناخته می شود. شواهد نشان می دهد که کاهش دریافت انرژی روزانه، علاوه بر کاهش وزن و توده چربی، موجب تغییرات مطلوب در سایتوکین های التهابی می شود. محدودیت کالری با افزایش سیتوکین های ضدالتهابی مانند IL-10 و کاهش سیتوکین های فیبروتیک و تنظیمی مانند $TGF-\beta$ همراه است، تغییری که به کاهش التهاب سیستمیک سطح پایین، بهبود عملکرد متابولیک و کاهش خطر بیماری های مزمن مرتبط با چاقی منجر می شود (۱۴). مطالعات نشان داده اند که کاهش دریافت انرژی روزانه به میزان حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد از نیازهای پایه، موجب کاهش وزن، کاهش توده چربی و بهبود حساسیت انسولینی می شود. این یافته ها نشان می دهد که محدودیت کالری می تواند نقش مهمی در تعدیل پاسخ های التهابی و ارتقای سلامت عمومی ایفا کند (۱۵). با این حال، پاسخ ایمنی به محدودیت کالری همیشه یکنواخت نیست و بسته به شدت و مدت محدودیت، ممکن است هم مسیرهای ضدالتهابی و هم مسیرهای تنظیمی التهاب فعال شوند. بنابراین، مشاهده تغییرات هم زمان در سیتوکین هایی مانند IL-10 و $TGF-\beta$ می تواند بازتابی از سازگاری چندگانه بدن با شرایط کاهش انرژی دریافتی باشد (۱۶). تحریک الکتریکی عضلانی (EMS/NMES) در سال های اخیر به عنوان رویکردی مکمل برای بهبود ترکیب بدنی و کاهش عوارض چاقی مورد توجه قرار گرفته است. شواهد نشان می دهد که تحریک الکتریکی با افزایش فعالیت عضلانی، بهبود مصرف انرژی و کاهش توده چربی می تواند موجب تعدیل برخی سایتوکین های التهابی شود (۱۷). برخی مطالعات گزارش کرده اند، که EMS با افزایش سیتوکین های ضدالتهابی مانند IL-10 و کاهش سیتوکین های تنظیمی و فیبروتیک از جمله $TGF-\beta$ همراه است و به کاهش التهاب سیستمیک کمک می کند (۱۸). با این حال، یافته های مخالف نیز وجود دارد؛ به طوری که در شدت های بالاتر یا دوره های طولانی تر تحریک، افزایش $TGF-\beta$ یا کاهش IL-10 به عنوان پاسخ سازگاری یا استرس بافتی گزارش شده است (۱۹). این ناهمگونی نتایج نشان می دهد که پاسخ التهابی به تحریک الکتریکی نه تنها به شدت و مدت تحریک وابسته است، بلکه می تواند تحت تأثیر شرایط فیزیولوژیک فرد و همچنین مداخلات همراه مانند محدودیت کالری و فعالیت بدنی نیز تغییر کند؛ عواملی که هر کدام به تنهایی یا در ترکیب با یکدیگر قادرند مسیرهای سیتوکینی از جمله IL-10 و $TGF-\beta$ را به صورت متفاوتی فعال یا مهار کنند. لذا پژوهش حاضر به بررسی تنظیم نشانگرهای التهابی $TGF-\beta$ و IL-10 به دنبال تمرین اینتروال پر شدت و تحریک الکتریکی در موشهای صحرایی چاق تحت محدودیت کالری می پردازد. این مطالعه با کد اخلاق IR.IAU.ARAK.REC.1403.101 توسط کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک به تصویب رسیده است.

¹ High-Intensity Interval Training

² Overtraining

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: در این پژوهش از ۳۵ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار هشت هفته‌ای با میانگین وزنی 200 ± 19 گرم که از دانشگاه بقیه‌اله ایران خریداری شده بود استفاده گردید. این حیوانات در قفس‌های پلی‌کربنات شفاف و در شرایط کنترل شده با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد، رطوبت 50 ± 5 درصد و چرخه روشنایی-تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت با دسترسی کنترل شده با آب و غذای ویژه موش‌های صحرایی نگهداری شدند. پس از انتقال حیوانات به محیط پژوهش به مدت یک هفته جهت سازگاری با محیط آزمایشگاه بدون مداخله‌ای در شرایط جدید نگهداری شدند. در ادامه پرتکل القا چاقی شروع شد و سپس موش‌های صحرایی چاق شده به‌طور تصادفی بر حسب وزن، به پنج گروه هفت‌تایی، ۱- محدودیت کالری چاق (CR)^۱، ۲- محدودیت کالری چاق-تمرین تناوبی با شدت بالا (HIIT.CR)، ۳- محدودیت کالری چاق-تحریک الکتریکی (ES.CR)، ۴- محدودیت کالری چاق-تمرین تناوبی با شدت بالا-تحریک الکتریکی (ES.HIIT.CR) و ۵-چاق (OB) بدون محدودیت کالری-کنترل^۲ (CO) تقسیم شدند. در جدول شماره یک، اطلاعات عمومی آزمودنی‌ها در گروه‌های مورد مطالعه در تحقیق ارائه شده است.

جدول ۱. اطلاعات عمومی آزمودنی‌ها در گروه‌های تحقیق

گروه‌ها و نماد	وزن اولیه (گرم)	وزن بعد چاقی (گرم)	وزن نهایی (گرم)	قد (سانتی‌متر)	شاخص لی (گرم/سانتی‌متر)
چاق بدون محدودیت کالری (CO)	210 ± 5	256 ± 5	265 ± 5	۲۳	۳۰۹
محدودیت کالری چاق (CR)	215 ± 5	210 ± 5	211 ± 4	۲۱/۵	۳۱۴
تحریک الکتریکی - محدودیت کالری چاق (ES.CR)	217 ± 5	239 ± 5	241 ± 4	۲۲	۳۰۹
تمرین تناوبی با شدت بالا- محدودیت کالری چاق (HIIT.CR)	218 ± 5	240 ± 5	238 ± 4	۲۲/۵	۳۱۲
تمرین تناوبی با شدت بالا -تحریک الکتریکی محدودیت کالری چاق (HIIT.ES.CR)	220 ± 5	220 ± 5	223 ± 4	۲۲	۳۱۰

روش اجرای پژوهش:

برنامه القا چاقی: برای افزایش وزن موش‌های صحرایی، به مدت ۱۲ هفته از رژیم غذایی استاندارد پرچرب استفاده شد که شامل ترکیبی از بادام زمینی، شکلات شیری و بیسکویت‌های شیرین به نسبت وزنی سه به یک به یک بود. این ترکیب به منظور تأمین کالری بالا و افزایش سریع وزن حیوانات طراحی شده است. این رژیم حاوی ۲۰ گرم (۲۰ درصد) پروتئین، ۳۵ گرم (۶۰ درصد) چربی، ۲۰ گرم (۲۰ درصد) از کربوهیدرات، در هر ۱۰۰ گرم از وزن مواد در رژیم غذایی بوده است (۲۰). این رژیم غذایی به محض دریافت در کیسه‌های زیپ‌لاک تقسیم‌بندی و در بسته‌بندی‌های مهر و موم شده و مات که توسط تولیدکننده (خلاقان

¹ caloric restriction

² Control

طب پویا) ارائه شده بود، ذخیره شد (۲۱). سپس در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد منجمد شد. برای جلوگیری از چرخه‌های متعدد انجماد و ذوب، بخش‌های کوچکی از رژیم غذایی به اندازه نیاز از فریزر خارج شده و به مدت یک ساعت در دمای اتاق ذوب شدند تا به دمای اتاق برسند. این روش‌ها به منظور حفظ کیفیت رژیم غذایی و جلوگیری از اکسیداسیون و کاهش آب آن انجام شده‌اند.

برنامه غذایی با محدودیت کالری: پس از القای چاقی، کلیه گروه‌های پژوهشی (به جز گروه کنترل) تحت برنامه محدودیت غذایی ۱۶/۸ (۱۶ ساعت تغذیه آزاد و هشت ساعت محدودیت کالری) با رژیم استاندارد حاوی ۲۳ گرم پروتئین، ۴۹ گرم کربوهیدرات، چهار گرم چربی و پنج گرم فیبر در هر ۱۰۰ گرم قرار گرفتند. ترکیب این رژیم مطابق با دستورالعمل‌های AIN-93 (استاندارد انجمن تغذیه آمریکا برای جوندگان) و استانداردهای موسسه رازی طراحی شده است که به طور گسترده در مطالعات متابولیک و چاقی به کار می‌رود. این نسبت درشت مغذی‌ها، تعادل لازم برای القای چاقی و همزمانی با محدودیت کالری را فراهم می‌کند (۲۲). همچنین آب مورد نیاز هر حیوان به صورت آزاد و در بطری‌های ۵۰۰ میلی‌لیتری، ویژه حیوانات آزمایشگاهی در ساعات غیر محدودیت کالری با رعایت دیگر پروتکل‌ها در اختیار حیوانات قرار گرفت. الگوی زمان‌بندی تغذیه نیز در این مطالعه با الهام از الگوی محدودیت کالری طراحی شده است که در آن حیوانات به مدت هشت ساعت محدودیت کالری بدون دسترسی به آب و غذا و ۱۶ ساعت دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. این مدل با استناد به مطالعات متعدد انتخاب شد که نشان می‌دهند محدودیت زمانی تغذیه^۱ (TRF) حتی بدون کاهش کالری کلی، می‌تواند موجب بهبود شاخص‌های متابولیک شود (۲۳). محدودیت کالری هم برای یک ماه در برنامه غذای حیوانات در نظر گرفته شد (۲۴).

آشنایی با تردمیل: مرحله آشناسازی موش‌های صحرایی با تردمیل در هفته دوم، به مدت یک هفته، هفته‌ای پنج روز، هر روز به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۱۰ متر/دقیقه انجام شد (۲۵). بررسی‌ها نشان داده است که این میزان تمرین در حدی نیست که منجر به تغییرات بارزی در ظرفیت هوازی نمونه‌های تحقیقی شود. برای دوییدن موش‌های صحرایی از طریق صدا و تحریک شرطی‌سازی استفاده شد تا از نزدیک شدن، استراحت و برخورد با بخش شوک الکتریکی در بخش انتهای دستگاه خودداری کنند.

برنامه تمرینی: پس از سازگاری، القا چاقی و آشناسازی با تردمیل، ابتدا به مدت پنج دقیقه، با سرعت ۱۰ متر/دقیقه و شدت ۲۰ تا ۳۰ درصد (V_{O2max}) و با شیب صفر درجه عمل گرم کردن انجام شد. تمرین تناوبی با شدت بالا روی نوارگردان برای چهار هفته، هر هفته چهار جلسه، هر جلسه به مدت ۲۰ تا ۴۰ دقیقه، با سرعت بالا ۲۵ تا ۳۰ متر/دقیقه و شدت بین ۷۰ تا ۹۵ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی و سرعت پایین ۲۱ تا ۲۳ متر/دقیقه و شدت بین ۵۰ تا ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی به صورت تناوبی انجام شد (جدول شماره دو). سرد کردن نیز همانند گرم کردن بعد از پایان تمرین با سرعت ۱۰ تا ۱۲ متر/دقیقه و شدت بین ۳۰ تا ۵۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی انجام شد (۲۶).

جدول ۳- برنامه تمرین تناوبی با شدت بالا

¹ Time-Restricted Feeding

هفته	سرعت (متر/دقیقه)	شدت VO2Max (درصد)	مدت (دقیقه)	روز	شیب
هفته اول (آشناسازی)	(۱۰ متر/دقیقه)	(۲۰٪-۴۰٪)	۱۰ دقیقه	۵ روز	۰
هفته دوم	(۲۵ تا ۳۰ متر/دقیقه) و (۲۱ تا ۲۳ متر/دقیقه)	(۷۰٪-۹۵٪) و (۶۰٪-۵۰٪)	(۴ ست ۵ دقیقه) + (۳ ست ۴ دقیقه)	۴ روز	۰
هفته سوم	(۲۵ تا ۳۰ متر/دقیقه) و (۲۱ تا ۲۳ متر/دقیقه)	(۷۰٪-۹۵٪) و (۶۰٪-۵۰٪)	(۴ ست ۵ دقیقه) + (۳ ست ۴ دقیقه)	۴ روز	۰
هفته چهارم	(۲۵ تا ۳۰ متر/دقیقه) و (۲۱ تا ۲۳ متر/دقیقه)	(۷۰٪-۹۵٪) و (۶۰٪-۵۰٪)	(۴ ست ۵ دقیقه) + (۳ ست ۴ دقیقه)	۴ روز	۰
هفته پنجم	(۲۵ تا ۳۰ متر/دقیقه) و (۲۱ تا ۲۳ متر/دقیقه)	(۷۰٪-۹۵٪) و (۶۰٪-۵۰٪)	(۴ ست ۵ دقیقه) + (۳ ست ۴ دقیقه)	۴ روز	۰
گرم کردن و سرد کردن (هفته دوم تا پنجم)	۱۰ تا ۱۲+۶ متر/دقیقه	(۲۰٪-۵۰٪)	۵ دقیقه	۴ روز	۰

برنامه تحریک الکتریکی: در این پژوهش، به منظور اعمال تحریک الکتریکی، از دستگاه استیمولیتور مدل R12^۱ ساخت شرکت پرتو دانش استفاده شد. شدت جریان الکتریکی ۰/۵ میلی آمپر، به مدت ۲۰ دقیقه و سه روز در هفته بر روی موش‌های صحرایی چاق با محدودیت کالری اعمال گردید. جریان الکتریکی از دستگاه استیمولیتور تولید و به فوت شوک بعد از تمرین ورزشی وارد شد. موش‌های صحرایی که در داخل فوت شوک قرار گرفته بودند با روشن کردن دستگاه از ناحیه پا تحت تاثیر تحریک با پرتکل فوق قرار می گرفتند. تمامی پارامترهای تحریک الکتریکی بر اساس دفترچه راهنمای دستگاه و مطالعات پیشین تنظیم شد تا ایمنی و اثربخشی مداخله تضمین گردد (۲۷ و ۲۸).



شکل ۱- تحریک الکتریکی موش‌های صحرایی

روش‌های آزمایشگاهی:

^۱ Electromodule

استخراج بافت: موش‌ها دو روز پس از پایان پروتکل تمرین و تحریک با ترکیبی از کتامین (۷۵ میلی گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰ میلی گرم/کیلوگرم) به روش درون صفاقی بی‌هوش و قربانی شدند. در کلیه مراحل مختلف پژوهش ضمن رعایت مسائل اخلاقی سعی شد از هر گونه آزار جسمی و روش‌های غیر ضروری اجتناب شود. نمونه تحقیقی از بافت چربی موش‌های صحرایی برداشته و با استفاده از محلول بافر فسفات سالین^۱ (PBS) شستشو شد. سپس بلافاصله در ازلت مایع منجمد گردید و تا زمان استخراج RNA به فریزر با دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد انتقال داده شد.

استخراج RNA: برای شروع ارزیابی مولکولی ابتدا بافت‌ها از فریزر خارج و کوبیده شد. به پودر ناشی از بافت هموژن ۷۰۰ میکرولیتر بافر محلول^۲ (LR) و ۳/۵ میکرولیتر محلول بتامرکاپتواتانول^۳ (β -ME مرک آلمان) اضافه و نمونه‌ها برای یک دقیقه^۴ ورتکس شدند. در ادامه به نمونه‌ها ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم^۵ (TCM مرک آلمان) اضافه گردید و ۳۰ ثانیه ورتکس مجدد انجام شد. سپس میکروتیوب‌های حاوی ترکیبات فوق برای سه دقیقه در دمای اتاق^۶ انکوبه و در سانتریفوژ (سیگما آمریکا) برای ۱۰ دقیقه با ۱۱ هزار دور/دقیقه قرارداده شد. در ادامه ۴۰۰ میکرولیتر از فاز رویی محلول به یک میکروتیوب جدید انتقال داده و با ۴۰۰ میکرولیتر اتانول مطلق^۷ (EA مرک آلمان) میکس گردید و مجدد سانتریفوژ انجام شد. پس از خروج محلول داخلی کلکتور، عمل^۸ واشینگ برای دو بار تکرار گردید و سانتریفوژ شد. ستون استخراج شده به یک میکروتیوب جدید انتقال و با محلول ۵۰ میکرولیتر ایلوشن بافر^۹ (BS سیگماالدریچ آلمان) ترکیب گردید. محلول حاصل سانتریفوژ شده و سپس RNA استخراج و در یخچال برای مراحل دیگر نگهداری شد.

استخراج cDNA: مطابق پروتکل شرکت سازنده (Fermentas, K1622, USA) به‌ازای استخراج هر RNA یک میکروتیوب جدید در نظر گرفته شد. بر حسب میکروتیوب‌های حاوی RNA معادل یک نانوگرم ترکیب بافر ۱۰ میکرولیتر و دو میکرولیتر آنزیم رتروترانسکریپتاز (جهت تبدیل RNA به cDNA) اضافه گردید تا حجم نهایی با افزودن آب دیپس^{۱۰} (DW) به ۲۰ میکرولیتر افزایش یابد. سپس میکروتیوب‌های حاوی ترکیبات فوق به مدت زمان ۱۰ دقیقه در ۲۵ درجه سانتی‌گراد، ۶۰ دقیقه در ۴۷ درجه سانتی‌گراد و در نهایت پنج دقیقه در ۸۵ درجه سانتی‌گراد انکوبه شد. در انتها نمونه‌ها با استفاده از دستگاه نانودراپ^{۱۱} (سونی ۲۰۴۸) از نظر کمی و کیفی بررسی و همچنین کیفیت DNA نمونه‌ها نیز بر روی ژل الکتروفورز لود و مورد بررسی قرار گرفت.

Real Time-PCR: بیان کمی نتایج ژن‌های سایتوکین‌های IL-10 و $TGF-\beta$ با روش $\Delta\Delta Ct$ ^{۱۲} انجام شد. واکنش زنجیره پلی‌مراز PCR با استفاده از دستگاه لایو تکنولوژی آمریکا و مواد اولیه شرکت آگیاژن^{۱۳} در آزمایشگاه آزاد اراک انجام گردید. در همین راستا مقدار ۶/۵ میکرولیتر آب دیپس، ۱۰ میکرولیتر^{۱۴} ماسترمیکس، ۰/۵ میکرولیتر^{۱۵} ژوکس، دو میکرولیتر پرایمر پیش‌رو و معکوس با یک میکرولیتر cDNA ترکیب گردید تا یک محلول ۲۰ میکرولیتری تشکیل گردد. این ترکیب در

^۱ Phosphate Buffered Saline

^۲ Buffer Solution Laboratory Reagent

^۳ Beta Mercaptoethanol

^۴ Vortex

^۵ Chloroform or Trichloromethane

^۶ Incubation

^۷ Ethanol Absolute

^۸ Washing

^۹ Buffer Solution

^۱ DEPC Water

0

^۱ Nanodrop

1

^۱ Kiagene

2

^۱ Mastermix

3

^۱ Rox

4

دستگاه ریل تایم با دما و سیکل‌های متفاوت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای نرمال‌سازی داده‌ها، ژن‌های خانگی (HKG: Housekeeping Genes)، به عنوان کنترل داخلی انتخاب شدند، زیرا بیان پایدار آن‌ها در شرایط مختلف آزمایشگاهی امکان مقایسه دقیق بیان ژن هدف را فراهم می‌کند. توالی پرایمرها نیز از پایگاه داده‌های مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی (NCBI) تهیه و سپس طراحی پرایمرهای هر دو ژن با استفاده از برنامه پرایمر مورد بررسی قرار گرفت که، در جدول سه آمده است.

جدول ۴. پرایمرهای به کار رفته در PCR

TGF- β	پیش‌رو	GGGTTGTGTTGGTTGTAG
	معکوس	AGCTGTACATTGACTTTAGGA
IL-10	پیش‌رو	TTCACAAACTCCAGGTAGAAA
	معکوس	CAAAGAAATGATGGATGCTTC
HKG ^۲	باز ۱۶	CCCAAGCCGCATTTTT
	باز ۱۸	TCCGCTTTTCTTGTTCAT

روش‌های تجزیه و تحلیل آماری: بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها با توجه به اندازه نمونه توسط آزمون شاپیرو-ویلک^۳ تحت بررسی قرار گرفت. برای مقایسه میانگین بین گروه‌ها، از تحلیل واریانس (آنووا) یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی^۴ استفاده شد. تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری GraphPad (نسخه هشت) در سطح معنی‌داری ($p < 0.05$) و سطح اطمینان ۹۵٪ انجام شد.

تحلیل آماری

TGF- β (فاکتور رشد تبدیل‌کننده بتا)

بر اساس نتایج تحلیل واریانس دوراهه تفاوت معنی‌داری بین سطوح ژن سایتوکین TGF- β در گروه‌های شرکت‌کننده در تحقیق مشاهده شد. گروه محدودیت کالری بالاترین میزان بیان ژن TGF- β را نسبت به سایر گروه‌ها دارد که از نظر آماری معنادار است ($F=3.1$ و $p < 0.001$). گروه محدودیت کالری به همراه تحریک الکتریکی نیز افزایش معناداری در بیان ژن TGF- β نسبت به گروه کنترل داشته است ($F=2.3$ و $p < 0.001$). همچنین گروه تحریک الکتریکی به همراه تمرین تناوبی با شدت بالا افزایش معنادار در بیان ژن TGF- β نسبت به گروه کنترل داشته است ($F=1.6$ و $p < 0.001$). اما گروه تمرین تناوبی کاهش معناداری در بیان ژن TGF- β نسبت به گروه کنترل نشان داده است ($F=2.3$ و $p < 0.001$). همچنین تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به گروه کنترل تغییر معناداری نداشته است ($F=0.9$ و $p=0.996$). مقایسه‌ی گروه تحریک الکتریکی نسبت به تحریک الکتریکی به همراه تمرین تناوبی با شدت بالا کاهش غیر معناداری نشان می‌دهد ($P=0.191$ و $F=3.2$).

جدول ۵. توصیف و مقایسه متغیر TGF- β در گروه‌های مختلف شرکت‌کننده در تحقیق

مقدار P	مقدار F	مقدار DF	مقدار SE	میانگین	گروه‌ها
۰/۰۰۰۱**	۲۹	۱۳	۰/۱۲۸	۲/۲۶۶۶	HIIT با HIIT.ES

¹ National Center for Biotechnology Information

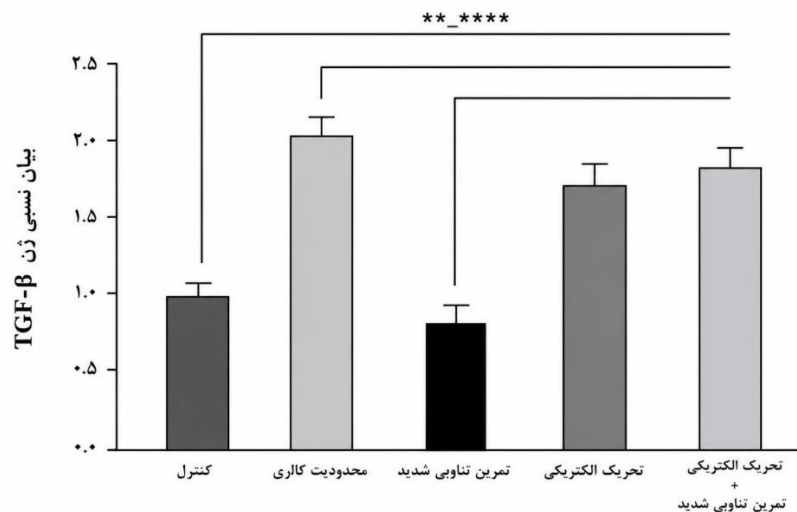
² Housekeeping Gene

³ Shapiro-Wilk

⁴ Tukey post hoc test

ES با HIIT	۲/۱۲۲۱	۰/۱۲۸	۱۳	۲۶	****۰/۰۰۰۱
CR با HIIT	۲/۴۹۹۵	۰/۱۲۸	۱۳	۳۵	****۰/۰۰۰۱
CO با HIIT	۰/۹۵۴۵	۰/۱۲۸	۱۳	۰/۹	۰/۹۶۶
ES با HIIT.ES	۳/۴۷۹۶	۰/۱۲۸	۱۳	۳/۲	۰/۱۹۱
CR با HIIT.ES	۳/۸۵۷۱	۰/۱۲۸	۱۳	۵/۱	****۰/۰۰۹
CO با HIIT.ES	۲/۳۱۱۲	۰/۱۲۸	۱۳	۲۶	****۰/۰۰۰۱
CR با ES	۳/۷۱۲۵	۰/۱۲۸	۱۳	۸/۳	****۰/۰۰۰۱
CO با ES	۲/۱۶۷۵	۰/۱۲۸	۱۳	۲۳	****۰/۰۰۰۱
CO با CR	۲/۵۴۵۰	۰/۱۲۸	۱۳	۳۱	****۰/۰۰۰۱

**** نشانه تفاوت معنی دار بین گروه ها؛ CR: چاق با محدودیت کالری؛ HIIT-CR: فعالیت تناوبی با شدت بالا-محدودیت کالری؛ HIIT-ES-CR: فعالیت تناوبی با شدت بالا - تحریر الکتریکی -محدودیت کالری؛ ES-CR: تحریر الکتریکی - محدودیت کالری؛ CO: کنترل بدون محدودیت کالری؛ سطح معنی داری $p < 0/0001$



شکل ۲. **** نشانه تفاوت معنی دار بین گروه ها؛ CR: چاق با محدودیت کالری؛ HIIT-CR: فعالیت تناوبی با شدت بالا-محدودیت کالری؛ HIIT-ES-CR: فعالیت تناوبی با شدت بالا - تحریر الکتریکی -محدودیت کالری؛ ES-CR: تحریر الکتریکی - محدودیت کالری؛ CO: کنترل بدون محدودیت کالری؛ سطح معنی داری $p < 0/0001$

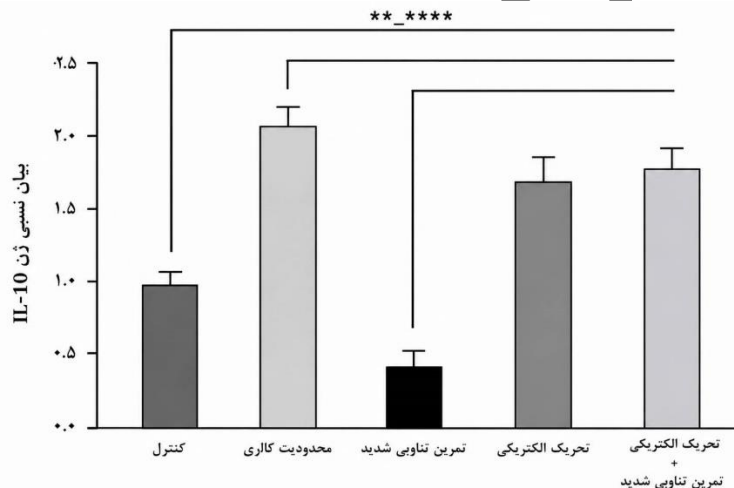
اینترلوکین-۱۰ (IL10)

بر اساس نتایج تحلیل واریانس دوره‌ای تفاوت معنی داری بین سطوح ژن سایتوکین IL10 در گروه های شرکت کننده در گروه محدودیت کالری بالاترین میزان بیان ژن IL10 را نسبت به سایر گروه ها دارد که از نظر آماری معنادار است ($p < 0/0001$, $F=22$). گروه محدودیت کالری به همراه تحریر الکتریکی نیز افزایش معناداری در بیان ژن IL10 نسبت به گروه کنترل داشته است ($p < 0/0001$, $F=13$). همچنین گروه تحریر الکتریکی به همراه تمرین تناوبی با شدت بالا افزایش معنادار در بیان ژن IL10 نسبت به گروه کنترل داشته است ($p < 0/0001$, $F=16$). اما گروه تمرین تناوبی کاهش معناداری در بیان ژن IL10 نسبت به گروه کنترل نشان داده است ($p < 0/0001$, $F=10$). همچنین تمرین تناوبی با شدت بالا نسبت به گروه محدودیت کالری کاهش معناداری داشته است ($p < 0/0001$, $F=32$). مقایسه ی گروه تحریر الکتریکی نسبت به تحریر الکتریکی به همراه تمرین تناوبی با شدت بالا تغییر معناداری نشان نمی‌دهد ($P=0/076$ و $F=3/8$).

جدول ۶. توصیف و مقایسه متغیر IL10 در گروه‌های مختلف شرکت کننده در تحقیق

گروه‌ها	میانگین	مقدار SE	مقدار DF	مقدار F	P مقدار
HIIT.ES با HIIT	۱/۱۶۲۶	۰/۱۲۹	۱۳	۲۷	۰/۰۰۰۱ ****
HIIT با ES	۱/۰۶۴۱	۰/۱۲۹	۱۳	۲۳	۰/۰۰۰۱ ****
HIIT با CR	۱/۲۹۴۷	۰/۱۲۹	۱۳	۳۲	۰/۰۰۰۱ ****
HIIT با CO	۰/۷۲۵۸	۰/۱۲۹	۱۳	۱۰	۰/۰۰۰۱ ****
HIIT.ES با ES	۱/۷۷۵۱	۰/۱۲۹	۱۳	۳/۸	۰/۰۷۶
HIIT.ES با CR	۲/۰۰۵۶	۰/۱۲۹	۱۳	۵/۱	۰/۰۰۸ **
HIIT.ES با CO	۱/۴۳۶۷	۰/۱۲۹	۱۳	۱۶	۰/۰۰۰۱ ****
ES با CR	۱/۹۰۷۲	۰/۱۲۹	۱۳	۸/۹	۰/۰۰۰۱ ****
ES با CO	۱/۳۳۸۳	۰/۱۲۹	۱۳	۱۳	۰/۰۰۰۱ ****
CR با CO	۱/۵۶۸۹	۰/۱۲۹	۱۳	۲۲	۰/۰۰۰۱ ****

* نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها؛ CR: چاق با محدودیت کالری؛ HIIT-CR: فعالیت تناوبی با شدت بالا-محدودیت کالری؛ HIIT-ES-CR: فعالیت تناوبی با شدت بالا - تحریر الکتریکی -محدودیت کالری؛ ES-CR: تحریر الکتریکی - محدودیت کالری؛ CO: کنترل بدون محدودیت کالری؛ سطح معنی‌داری $p < 0/0001$



شکل ۳. * نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها؛ CR: چاق با محدودیت کالری؛ HIIT-CR: فعالیت تناوبی با شدت بالا-محدودیت کالری؛ HIIT-ES-CR: فعالیت تناوبی با شدت بالا - تحریر الکتریکی -محدودیت کالری؛ ES-CR: تحریر الکتریکی - محدودیت کالری؛ CO: کنترل بدون محدودیت کالری؛ سطح معنی‌داری $p < 0/0001$

بحث و نتیجه‌گیری

هدف از پژوهش حاضر بررسی تنظیم نشانگرهای التهابی $TGF-\beta$ و IL10 به دنبال تمرین اینتروال پر شدت و تحریر الکتریکی در موش‌های صحرایی چاق تحت محدودیت کالری است. از یافته‌های مهم این پژوهش می‌توان به افزایش معنادار هر دو سایتوکین التهابی $TGF-\beta$ و IL10 در گروه‌های HIIT به همراه تحریر الکتریکی در بافت چربی موش‌های صحرایی چاق، تحت رژیم محدودیت کالری نسبت به گروه چاق اشاره کرد. زاتراله و همکارانش (۲۰۲۰) نشان داده‌اند که افزایش توده‌ی چربی، به‌ویژه چربی احشایی، موجب فعال‌سازی ماکروفاژهای M1 و M2 (ماکروفاژهای التهابی و ضدالتهابی) و ترشح بیشتر $TGF-\beta$ می‌شود، عاملی که در چاقی مزمن با فیبروز بافت چربی، اختلال عملکرد آدیپوسیت‌ها و تشدید التهاب سیستمیک مرتبط است (۲۹). از سوی دیگر، مراز و همکارانش (۲۰۱۴) در مطالعه‌ی خود، گزارش کرده‌اند که IL-10 در افراد چاق کاهش می‌یابد، (۳۰) اما یافته پژوهش حاضر افزایش IL-10 را نشان می‌دهد، که نتیجه پژوهش زاتراله و همکارانش (۲۰۲۰) این اختلاف را ناشی از پاسخ جبرانی بدن برای مهار التهاب بیش‌فعال، تفاوت در شدت چاقی، نوع بافت نمونه‌گیری، یا تفاوت‌های

نژادی و متابولیکی می‌داند و نیز اشاره می‌کند که در مراحل اولیه التهاب ناشی از چاقی، IL-10 ممکن است به‌عنوان یک مکانیسم محافظتی افزایش یابد تا از آسیب بیشتر جلوگیری کند. بنابراین، نتایج حاضر از یک‌سو با شواهدی که چاقی را یک وضعیت التهاب مزمن درجه پایین معرفی می‌کنند هم‌راستا است (۲۹)، و از سوی دیگر با برخی مطالعات که کاهش IL-10 را گزارش کرده‌اند تفاوت دارد (۳۰)؛ تفاوتی که احتمالاً به مرحله‌ی التهاب، نوع مدل حیوانی یا انسانی، و تفاوت‌های متابولیکی مربوط است. این مجموعه شواهد نشان می‌دهد که اثر چاقی بر سایتوکین‌های التهابی پیچیده و چندبعدی است و ممکن است بسته به شرایط فیزیولوژیک و شدت التهاب، الگوهای متفاوتی ایجاد کند. از سوی دیگر نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تمرینات تناوبی با شدت بالا موجب کاهش IL-10 و کاهش TGF- β شدند؛ الگویی که با برخی مطالعات هم‌سو است. یافته‌های پژوهش حاضر نشان داد که HIIT در افراد مبتلا به چاقی شدید موجب کاهش معنی‌دار IL-10 و TGF- β شد که همسو با نتیجه پژوهش مورگان و همکارانش (۲۰۱۱) است و بیانگر غلبه‌ی یک پاسخ التهابی حاد اولیه و هم‌زمان مهار مسیرهای فیبروتیک مرتبط با چاقی است. HIIT به‌عنوان یک محرک شدید متابولیک، از طریق افزایش ROS و فعال‌سازی کمپلکس IKK، موجب آزادسازی NF- κ B از I κ B و تحریک مسیرهای پیش‌التهابی می‌شود (۳۱). همچنین نتیجه پژوهش کولانو و همکارانش (۲۰۲۰) نشان می‌دهد، فعال شدن NF- κ B در ساعات اولیه تمرین، تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را افزایش داده و به‌طور هم‌زمان بیان سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند IL-10 را مهار می‌کند (۳۲). از سوی دیگر لین و همکارانش (۲۰۱۵) در مطالعه‌ی خود نشان داده‌اند که HIIT با فعال‌سازی AMPK و کاهش استرس شبکه آندوپلاسمی، می‌تواند فسفریلاسیون Smad2/3 را مهار کرده و مسیر TGF- β /Smad را سرکوب نماید (۳۳)، که آیزینگر و همکارانش (۲۰۲۴) در پژوهش خود بیان کردند این مهار موجب کاهش بیان ژن‌های فیبروتیک و کاهش ترشح TGF- β می‌شود؛ یافته‌ای که با نقش شناخته‌شده TGF- β در فیبروز بافت چربی و التهاب مزمن مرتبط با چاقی سازگار است (۳۴) علاوه بر این مالپرو و همکارانش (۲۰۲۴) در مطالعه‌ی خود بیان می‌کنند که HIIT در مراحل اولیه موجب تغییر فنوتیپ ماکروفاژها از M2 (ضدالتهابی و تولیدکننده) به M1 (پیش‌التهابی) می‌شود که این تغییر نیز کاهش هر دو سایتوکین IL-10 و TGF- β را توجیه می‌کند (۳۵). با این حال، برخی مطالعات نتایج متفاوتی گزارش کرده‌اند و افزایش IL-10 را پس از HIIT نشان داده‌اند. کرمی و همکارانش (۲۰۲۴) در پژوهش خود دلیل این اختلافات را عمدتاً به فعال‌سازی مسیرهای ضدالتهابی دیر هنگام مربوط دانسته‌اند که در دوره‌های طولانی‌تر یا در افراد با چاقی خفیف‌تر، افزایش IL-6 دیر هنگام موجب تحریک مسیر سلولی JAK/STAT3 می‌شود؛ مسیری که یکی از مهم‌ترین فاکتورهای رونویسی برای افزایش IL-10 است (۳۶). افزون بر این، ویلبرز و همکارانش (۲۰۱۷) در پژوهش خود نشان داده‌اند که در برخی شرایط، افزایش IL-10 به‌عنوان یک پاسخ جبرانی برای مهار التهاب بیش‌فعال از طریق فعال‌سازی IL-10R و تحریک JAK1/TYK2 گزارش شده است (۳۷). به‌نظر می‌رسد در پژوهش حاضر، به دلیل شدت بالای HIIT، التهاب پایه‌ای شدید، و زمان نمونه‌گیری زود هنگام، این مسیرهای ضدالتهابی دیر هنگام هنوز فعال نشده‌اند. در مورد TGF- β نیز پژوهش گرگور و همکارانش (۲۰۱۱) افزایش آن را گزارش کرده‌اند که معمولاً ناشی از فعال‌سازی مسیرهای MAPK-p38 یا ERK1/2 است؛ مسیرهایی که می‌توانند فیبروبلاست‌ها را تحریک کرده و تولید TGF- β را افزایش دهند با این حال، در چاقی شدید، به دلیل اختلالات متابولیک و استرس مزمن، این مسیرها اغلب در کاهش و تنظیم پایینی هستند و بنابراین در پژوهش حاضر فعال نشده‌اند (۳۸). در مجموع، نتایج نشان می‌دهد که HIIT در شرایط چاقی شدید، عمدتاً مسیرهای التهابی اولیه مانند NF- κ B را فعال کرده و هم‌زمان مسیرهای فیبروتیک وابسته به TGF- β /Smad را مهار می‌کند؛ در حالی که مسیرهای ضدالتهابی دیر هنگام مانند STAT3 و PPAR γ که در برخی مطالعات موجب افزایش IL-10 شده‌اند. این تفاوت‌ها نشان می‌دهد که پاسخ‌های التهابی به HIIT به‌شدت وابسته به شدت چاقی، مدت مداخله، زمان نمونه‌گیری و وضعیت پایه‌ای سیستم ایمنی هستند. علاوه بر این، محدودیت کالری در کنار فعالیت بدنی با بهبود متابولیسم بدن و کاهش التهاب، خطر بیماری‌های متابولیک را کاهش می‌دهد (۳۹ و ۴۰). در پژوهش حاضر، گروهی که تحت محدودیت کالری قرار داشتند، افزایش قابل‌توجهی در سطوح IL-10 و TGF- β نشان دادند. این یافته با مطالعه میدانی و همکارانش (۲۰۱۶) هم‌خوانی دارد که گزارش کرده‌اند محدودیت کالری می‌تواند مسیرهای ضدالتهابی را فعال کرده و تولید سایتوکاین‌های تنظیمی را افزایش دهد. بر اساس شواهد موجود، محدودیت کالری با ایجاد یک وضعیت استرس متابولیک خفیف، موجب فعال‌سازی مسیرهای MAPK از جمله p38 و ERK1/2 می‌شود؛ مسیرهایی که قادرند فیبروبلاست‌ها را تحریک کرده و تولید TGF- β را افزایش دهند. از

سوی دیگر، افزایش IL-10 نیز به عنوان یک پاسخ جبرانی شناخته شده در شرایط محدودیت انرژی مطرح است و نقش مهمی در مهار التهاب بیش فعال ایفا می کند (۴۱). با وجود شواهد متعدد مبنی بر اینکه محدودیت کالری می تواند مسیرهای ضدالتهابی را فعال کرده و موجب افزایش سایتوکاین های تنظیمی مانند IL-10 و TGF- β شود برخی مطالعات نتایج متفاوتی گزارش کرده اند چنانچه مطالعه ای اسپالدینگ و همکارانش (۱۹۹۷) نشان دادند که محدودیت کالری در مدل حیوانی نه تنها موجب افزایش سایتوکاین های ضدالتهابی نشد، بلکه در برخی موارد باعث کاهش IL-10 و عدم تغییر معنی دار در سطح TGF- β می شود (۴۲) نویسندگان این پژوهش پیشنهاد کردند که پاسخ ایمنی به محدودیت کالری ممکن است به شدت محدودیت، مدت زمان، سن حیوانات و وضعیت متابولیک اولیه وابسته باشد و در شرایط خاص، محدودیت کالری می تواند به جای فعال سازی مسیرهای MAPK با الگوی ضدالتهابی، موجب فعال سازی مسیرهای استرس سلولی شود که اثرات متفاوتی بر تولید سایتوکاین ها دارد. این یافته ها نشان می دهد که اثرات محدودیت کالری بر IL-10 و TGF- β یکسان و خطی نیست و می تواند بسته به شرایط تجربی، نتایج متفاوتی ایجاد کند. اخیراً ES، تحریک الکتریکی عضلات و اعصاب، علاوه بر بهبود ترکیب بدن و کاهش چربی های اضافی، می تواند نقش مهمی در بهبود التهاب در بدن ایفا کند (۴۳). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که تحریک الکتریکی، به تنهایی توانست موجب افزایش معنی دار سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 و همچنین افزایش TGF- β نسبت به گروه کنترل شود. این یافته ها با نتیجه پژوهش تساو (۲۰۲۰) همسو است که نشان می دهد ES قادر است با فعال سازی مسیرهای تنظیمی و بهبود جریان خون موضعی، محیط التهابی را به سمت یک الگوی ضدالتهابی سوق دهد. افزایش IL-10 در پاسخ به ES می تواند ناشی از تحریک فیبرهای عضلانی و آزادسازی میانجی هایی باشد که فعالیت سلول های ایمنی تنظیمی را تقویت می کنند (۴۴). از سوی دیگر، ژوانگ و همکارانش (۲۰۰۰) در مطالعه ای خود عنوان کردند که افزایش TGF- β نیز بیانگر فعال شدن مسیرهای ترمیم بافتی و مهار التهاب مزمن است؛ مسیری که معمولاً در پاسخ به تحریکات الکتریکی با شدت متوسط مشاهده می شود (۴۵). در گروه ترکیبی HIIT+ES نیز افزایش قابل توجهی در IL-10 و TGF- β مشاهده شد، اما الگوی پاسخ با ES تنها تفاوت هایی داشت. که بر اساس پژوهش گیبالا و همکارانش (۲۰۱۲)، به نظر می رسد که ترکیب HIIT با ES یک اثر هم افزایی ایجاد کرده و موجب تقویت بیشتر مسیرهای ضدالتهابی شده است و HIIT، به عنوان یک محرک متابولیک قوی، می تواند از طریق افزایش میتوکندری زایی، کاهش استرس اکسیداتیو و بهبود حساسیت انسولینی، زمینه ای مناسب برای پاسخ ضدالتهابی فراهم کند (۴۶). افزودن ES به این شرایط، احتمالاً با تحریک فیبرهای عضلانی عمیق تر و افزایش آزادسازی میانجی های تنظیمی، اثرات HIIT را تکمیل کرده و موجب افزایش بیشتر IL-10 و TGF- β شده است. نکته قابل توجه این است که در گروه HIIT به تنهایی، سطح IL-10 کاهش یافته و TGF- β نیز نسبت به گروه های ES و HIIT+ES در سطح پایین تری قرار داشت. این یافته می تواند نشان دهنده آن باشد که شدت بالای HIIT در کوتاه مدت ممکن است به جای ایجاد پاسخ ضدالتهابی، موجب فعال شدن مسیرهای استرس سلولی شود. در چنین شرایطی، بدن به طور موقت به سمت افزایش سایتوکاین های پیش التهابی و کاهش سایتوکاین های تنظیمی حرکت می کند. این موضوع با مطالعاتی همسو است که نشان داده اند تمرینات شدید در فازهای اولیه می توانند پاسخ های التهابی گذرا ایجاد کنند، در حالی که افزودن یک محرک تنظیمی مانند ES می تواند این پاسخ را تعدیل کند. به طور کلی، یافته های این مطالعه نشان می دهد که ES به عنوان یک مداخله غیرتهاجمی و کم خطر، توانایی قابل توجهی در بهبود وضعیت التهابی دارد و ترکیب آن با HIIT می تواند اثرات ضدالتهابی را تقویت کند اما نتایج پژوهش حاضر، با یافته های Yang و همکاران (۲۰۲۲) همخوانی ندارد. در آن مطالعه، ES با مهار آزادسازی میانجی های التهابی عصبی، اثری ضدالتهابی و کاهنده ی درد نشان داد. این تفاوت احتمالاً به دلیل تفاوت نوع بافت هدف (عصبی در برابر عضلانی)، شدت تحریک، مدل آسیب و مسیرهای مولکولی متفاوت است و نشان می دهد که اثرات ES می تواند بافت وابسته و شرایط محور باشد (۴۷) این یافته اهمیت بررسی اثرات ترکیبی تحریک الکتریکی در شرایط فیزیولوژیک و متابولیک مختلف را برجسته می کند و نقش آن را در درمان بیماری های مرتبط با التهاب در بدن را بهتر نشان می دهد. همچنین، محدودیت های پژوهش مانند کاهش مدت محدودیت کالری از ۱۳ ساعت به هشت ساعت برای جلوگیری از آسیب به موش ها، ممکن است بر نتایج تأثیرگذار باشد و نیاز به بررسی های بیشتر دارد.

تشکر و قدردانی

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

حمایت مالی

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

مشارکت نویسندگان

نویسندگان به‌طور یکسان در این پژوهش مشارکت داشتند.

تعارض منافع

نویسندگان پژوهش هیچ‌گونه تعارض منافع ندارند.

منابع

1. Organization WH. Key facts about obesity. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. 2024.
2. Organization. WH. World Obesity Day 2022–Accelerating action to stop obesity. World Health Organization Geneva, Switzerland; 2022.
3. Abiri B, Ahmadi AR, Amini S, Akbari M, Hosseinpanah F, Madinehzad SA, et al. Prevalence of overweight and obesity among Iranian population: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Health, Population and Nutrition*. 2023;42(1):70.
4. Garcia-Morales A, Lomas-Soria C, Granados-Higa G, Garcia-Quiroz J, Avila E, Olmos-Ortiz A, et al. Inflammation in pregnancy: key drivers, signaling pathways and associated complications. *Archives of Medical Research*. 2026;57(2):103301.
5. Karakasis P, Stachteas P, Iliakis P, Sidiropoulos G, Grigoriou K, Patoulas D, et al. Inflammation and Resolution in Obesity-Related Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2026;27(1):535.
6. Yacine A, Ali MZ, Alharbi AB, Alanaz HQ, Alrahili AS, Alkhdairi AA. Chronic inflammation: a multidisciplinary analysis of shared pathways in autoimmune, infectious, and degenerative diseases. *Cureus*. 2025;17(4).
7. Luiz RdSS, Campelo TA, Silva CS, Nogueira LdL, Sancho SdO, da Silva AKA, et al. Single nucleotide polymorphisms in IFN-gamma, TNF-alpha, IL-6, IL-10, and TGF-beta in pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in the State of Ceará, northeastern Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2025;120:e240147.
8. Derynck R, Budi EH. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. *Science signaling*. 2019;12(570):eaav5183.
9. John S, Bhowmick K, Park A, Huang H, Yang X, Mishra L. Recent advances in targeting obesity, with a focus on TGF- β signaling and vagus nerve innervation. *Bioelectronic medicine*. 2025;11(1):10.
10. Martínez-Vizcaíno V, Fernández-Rodríguez R, Reina-Gutiérrez S, Rodríguez-Gutiérrez E, Garrido-Miguel M, Núñez de Arenas-Arroyo S, et al. Physical activity is associated with lower mortality in adults with obesity: a systematic review with meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1867.
11. Rhibi F, Zouhal H, Lira FS, Ouerghi N, Prioux J, Besbes S, et al. Inflammatory cytokines and metabolic responses to high-intensity intermittent training: effect of the exercise intensity. *Biology of sport*. 2022;39(2):263-72.
12. Baranchi M, Agha-Alinejad H. The effects of high-intensity interval training on TGF- β and HSP72 gene expression in kidney tissue and selective renal serum biomarkers of type-II diabetic rats. *Daneshvar Medicine*. 2021;29(4):42-54.
13. Kreher JB, Schwartz JB. Overtraining syndrome: a practical guide. *Sports health*. 2012;4(2):128-38.

14. Aversa Z, White TA, Heeren AA, Hulshizer CA, Saul D, Zhang X, et al. Calorie restriction reduces biomarkers of cellular senescence in humans. *Aging Cell*. 2024;23(2):e14038.
15. Edinburgh RM, Koumanov F, Gonzalez JT. Impact of pre-exercise feeding status on metabolic adaptations to endurance-type exercise training. *The Journal of Physiology*. 2022;600(6):1327-38.
16. Dorling JL, Van Vliet S, Huffman KM, Kraus WE, Bhapkar M, Pieper CF, et al. Effects of caloric restriction on human physiological, psychological, and behavioral outcomes: highlights from CALERIE phase 2. *Nutrition reviews*. 2021;79(1):98-113.
17. Mancinelli R, Toniolo L, Di Filippo ES, Doria C, Marrone M, Maroni CR, et al. Neuromuscular electrical stimulation induces skeletal muscle fiber remodeling and specific gene expression profile in healthy elderly. *Frontiers in Physiology*. 2019;10:1459.
18. Gorgey AS, Lai RE, Khalil RE, Rivers J, Cardozo C, Chen Q, et al. Neuromuscular electrical stimulation resistance training enhances oxygen uptake and ventilatory efficiency independent of mitochondrial complexes after spinal cord injury: a randomized clinical trial. *Journal of Applied Physiology*. 2021;131(1):265-76.
19. Truong AD, Kho ME, Brower RG, Feldman DR, Colantuoni E, Needham DM. Effects of neuromuscular electrical stimulation on cytokines in peripheral blood for healthy participants: a prospective, single-blinded Study. *Clinical Physiology and Functional Imaging*. 2017;37(3):255-62.
20. Anuradha R, Srinivas M, Satyavani M, Suresh K, Muralidhar M, Rajender Rao K. Preconceptional paternal caloric restriction of high-fat diet-induced obesity in Wistar rats dysregulates the metabolism of their offspring via AMPK/SIRT1 pathway. *Lipids in Health and Disease*. 2024;23(1):174.
21. Co KTP. Laboratory Rat Feed. <https://www.khalaghantebpooyacom/product/lab-rat-feed/>. 2025.
22. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey Jr GC. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *The Journal of nutrition*. 1993;123(11):1939-51.
23. Shariatpanahi MV, Shariatpanahi ZV. Effect of Ramadan fasting on some components of metabolic syndrome. 2008.
24. Estadella D, Oyama LM, Dâmaso AR, Ribeiro EB, Do Nascimento CMO. Effect of palatable hyperlipidic diet on lipid metabolism of sedentary and exercised rats. *Nutrition*. 2004;20(2):218-24.
25. Amirsardari B, Saremi A, Malekipouya M. The Effect of an Incremental Training Rehabilitation Period on the Serum Levels of Pentraxin-3 and Osteoprotegerin in Rats With Myocardial Infarction. *Internal Medicine Today*. 2022;28(3):366-81.
26. Sherafati Moghadam M, Salesi M, Daryanoosh F, Hemati Nafar M, Fallahi A. The effect of 4 weeks of high intensity interval training on the content of AKT1, mTOR, P70S6K1 and 4E-BP1 in soleus skeletal muscle of rats with type 2 diabetes: An experimental study. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*. 2018;17(9):843-54.
27. Co PD. R12 Stimulator [Apparatus manual]. <https://www.partodanesh.com>. 2023.
28. Malekipouya M. Response of acute incremental aerobic activity along with electrical stimulation on some markers of angiogenesis in Isoproterenol induced rats. *EBNESINA*. 2024;26(1):28-37.
29. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic adipose tissue inflammation linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Frontiers in physiology*. 2020;10:1607.
30. Mraz M, Haluzik M. The role of adipose tissue immune cells in obesity and low-grade inflammation. *Journal of Endocrinology*. 2014;222(3):R113-R27.

31. Morgan MJ, Liu Z-g. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell research*. 2011;21(1):103-15.
32. Collao N, Rada I, Francaux M, Deldicque L, Zbinden-Foncea H. Anti-Inflammatory Effect of Exercise Mediated by Toll-Like Receptor Regulation in Innate Immune Cells—A Review: Anti-inflammatory effect of exercise mediated by Toll-like receptor regulation in innate immune cells. *International reviews of immunology*. 2020;39(2):39-52.
33. Lin H, Li N, He H, Ying Y, Sunkara S, Luo L, et al. AMPK inhibits the stimulatory effects of TGF- β on Smad2/3 activity, cell migration, and epithelial-to-mesenchymal transition. *Molecular pharmacology*. 2015;88(6):1062-71.
34. Eisinger K, Girke P, Buechler C, Krautbauer S. Adipose tissue depot specific expression and regulation of fibrosis-related genes and proteins in experimental obesity. *Mammalian Genome*. 2024;35(1):13-30.
35. Malheiro LFL, Oliveira CA, Portela FS, Mercês ÉAB, de Benedictis LM, de Benedictis JM, et al. High-intensity interval training alleviates liver inflammation by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway and M1/M2 macrophage balance in female rats with cisplatin hepatotoxicity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2024;733:150712.
36. Karami E, Rostamkhani F. The effects of high-intensity interval training on the expression of interleukin-10 and STAT3 genes in the intestinal tissue of rats affected by hepatic steatosis. *Journal of Exercise & Organ Cross Talk*. 2022;2(4):150-4.
37. Wilbers RH, Van Raaij DR, Westerhof LB, Bakker J, Smart G, Schots A. Re-evaluation of IL-10 signaling reveals novel insights on the contribution of the intracellular domain of the IL-10R2 chain. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186317.
38. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annual review of immunology*. 2011;29(1):415-45.
39. Evans S, Messina M, Knight W, Parsons A, Overton JM. Long-Evans and Sprague-Dawley rats exhibit divergent responses to refeeding after caloric restriction. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2005;288(6):R1468-R76.
40. Taffet GE, Pham TT, Hartley CJ. The age-associated alterations in late diastolic function in mice are improved by caloric restriction. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1997;52(6):B285-B90.
41. Meydani SN, Das SK, Pieper CF, Lewis MR, Klein S, Dixit VD, et al. Long-term moderate caloric restriction inhibits inflammation without impairing cell-mediated immunity: a randomized controlled trial in non-obese humans. *Aging (Albany NY)*. 2016;8(7):1416.
42. Spaulding CC, Walford RL, Effros RB. Calorie restriction inhibits the age-related dysregulation of the cytokines TNF- α and IL-6 in C3B10RF1 mice. *Mechanisms of ageing and development*. 1997;93(1-3):87-94.
43. Karavidas A, Parissis J, Arapi S, Farmakis D, Korres D, Nikolaou M, et al. Effects of functional electrical stimulation on quality of life and emotional stress in patients with chronic heart failure secondary to ischaemic or idiopathic dilated cardiomyopathy: A randomised, placebo-controlled trial. *European journal of heart failure*. 2008;10(7):709-13.
44. Tsaava T, Datta-Chaudhuri T, Addorisio ME, Masi EB, Silverman HA, Newman JE, et al. Specific vagus nerve stimulation parameters alter serum cytokine levels in the absence of inflammation. *Bioelectronic medicine*. 2020;6(1):8.
45. Zhuang H, Wang W, Seldes RM, Tahernia AD, Fan H, Brighton CT. Electrical stimulation induces the level of TGF- β 1 mRNA in osteoblastic cells by a mechanism involving calcium/calmodulin pathway. *Biochemical and biophysical research communications*. 1997;237(2):225-9.
46. Gibala MJ, Little JP, MacDonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of physiology*. 2012;590(5):1077-84.

47. Yang H, Datta-Chaudhuri T, George SJ, Haider B, Wong J, Hepler TD, et al. High-frequency electrical stimulation attenuates neuronal release of inflammatory mediators and ameliorates neuropathic pain. Bioelectronic Medicine. 2022;8(1):16.

نسخه پیش انتشار